202210102

(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 202210102 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：110120461 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 06 月 04 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P37/06 (2006.01)*

(30)優先權：2020/06/04 歐洲專利局 20178287.7
2021/03/19 歐洲專利局 21163703.8

(71)申請人：瑞典商生物創新國際有限公司 (瑞典) BIOINVENT INTERNATIONAL AB (SE)
瑞典

(72)發明人：弗朗德斯 比約恩 (SE)；莫騰森 琳達 (SE)；泰格 英格麗 TEIGE, INGRID (SE)；卡爾森 英格麗 KARLSSON, INGRID (SE)

(74)代理人：袁鐵生；劉偉隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：22 共 232 頁

(54)名稱

用於預測與靜脈內投與治療抗體有關之耐受性問題的模型

(57)摘要

本發明大體上係關於用於治療系統及抗體給藥方案之組合，及其用途。

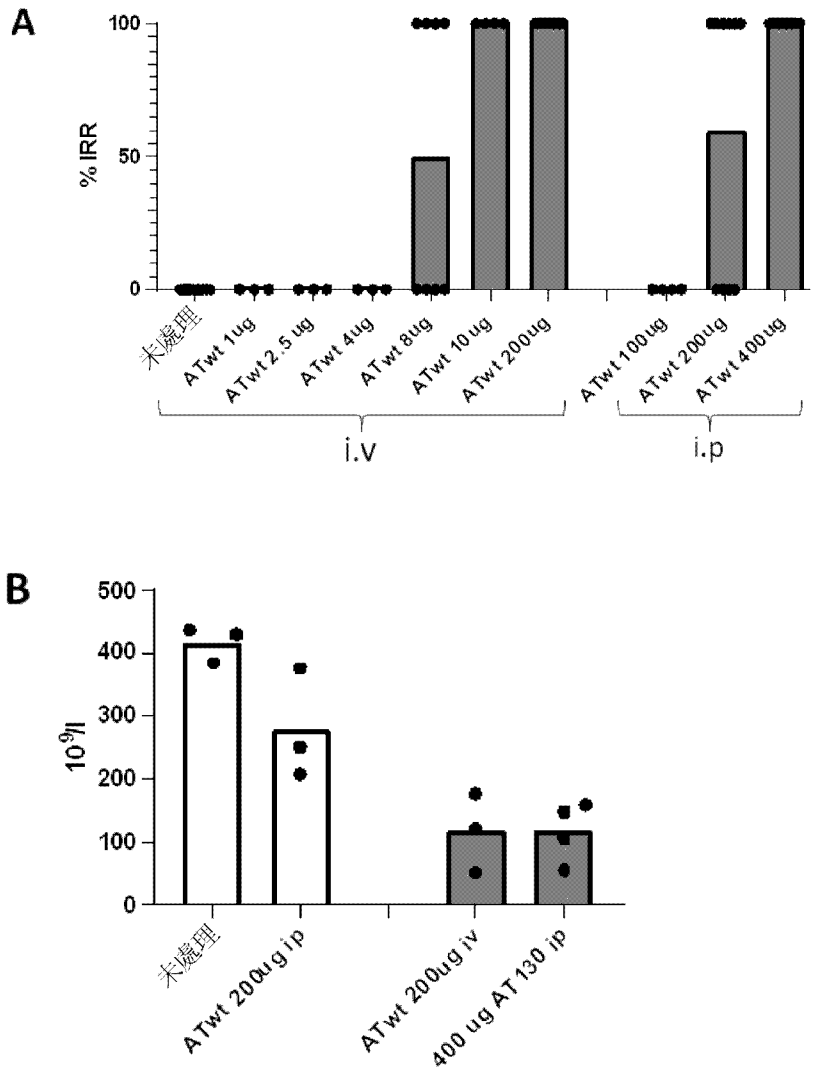
本文亦描述用於預測結合至人類靶標之治療抗體是否與向人類靜脈內投與治療抗體有關之耐受性問題相關及/或用於預測預治療、改變投與途徑或修飾抗體是否能夠預防與向人類靜脈內投與治療抗體相關之耐受性問題的模型。該模型包括向小鼠靜脈內或腹膜內投與該抗體且緊接在該投與之後觀測該小鼠之肉眼可見的症狀孤立及活動減少之任何瞬時顯示。該模型亦可包括向小鼠投與預治療與投與該抗體組合、藉由除靜脈內或腹膜內投與以外之投與途徑來投與該治療抗體或投與經修飾形式之抗體且緊接在此類投與之後觀測該小鼠之肉眼可見的症狀孤立及活動減少之任何瞬時顯示，且將其與不具有預治療之靜脈內或腹膜內投與未經修飾之抗體之後的肉眼可見的症狀孤立及活動減少之該瞬時顯示進行比較。

The present invention generally relates to combinations for use in therapeutic systems and antibody dosage regimens, and uses thereof.

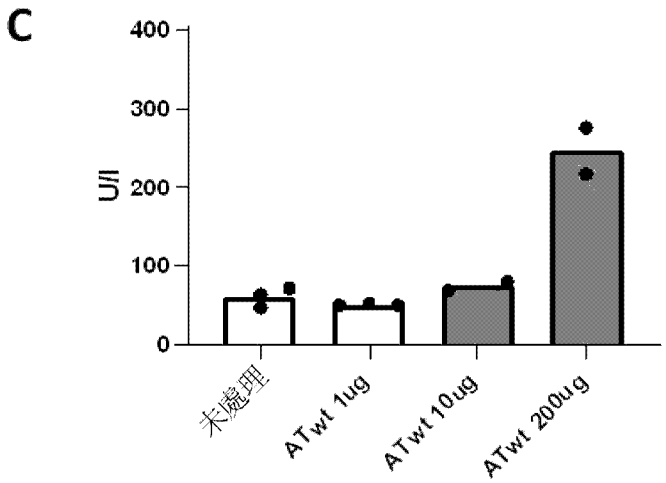
Also described herein is a model for predicting if a therapeutic antibody binding to a human target will be associated with a tolerability issue in connection with intravenous administration and/or for predicting if pre-treatment, altered administration route or modification of the antibody can prevent a tolerability issue associated with intravenous administration to a human of the therapeutic antibody. The model comprises administering the antibody intravenously or intraperitoneally to mice and observing the mice immediately after the administration for any transient display of the macroscopic symptoms isolation and decreased activity. The model may also comprise administration of a pre-treatment in combination with administration of the antibody, administration of the therapeutic antibody by a route of administration other than intravenous or intraperitoneal administration or administration of a modified format of the antibody to mice and observing the mice immediately after such administration for any transient display of the macroscopic symptoms isolation and decreased activity and comparing this with the transient display of the macroscopic symptoms

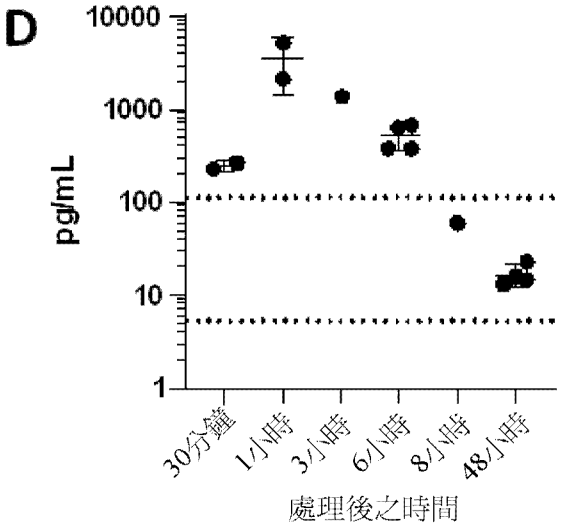
isolation and decreased activity after the intravenous or intraperitoneal administration of the unmodified antibody without pre-treatment.

指定代表圖：



【圖1】


C
400
300
200
100
0
U/l
未處理
ATwt 1ug
ATwt 10ug
ATwt 200ug


D
10000
1000
100
10
1
pg/mL
30分鐘
1小時
3小時
6小時
8小時
48小時
處理後之時間

【圖1】續

【發明摘要】

【中文發明名稱】　用於預測與靜脈內投與治療抗體有關之耐受性問題的模型

【英文發明名稱】 MODEL FOR PREDICTION OF TOLERABILITY ISSUES IN CONNECTION WITH INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF THERAPEUTIC ANTIBODIES

【中文】

本發明大體上係關於用於治療系統及抗體給藥方案之組合，及其用途。

本文亦描述用於預測結合至人類靶標之治療抗體是否與向人類靜脈內投與治療抗體有關之耐受性問題相關及/或用於預測預治療、改變投與途徑或修飾抗體是否能夠預防與向人類靜脈內投與治療抗體相關之耐受性問題的模型。該模型包括向小鼠靜脈內或腹膜內投與該抗體且緊接在該投與之後觀測該小鼠之肉眼可見的症狀孤立及活動減少之任何瞬時顯示。該模型亦可包括向小鼠投與預治療與投與該抗體組合、藉由除靜脈內或腹膜內投與以外之投與途徑來投與該治療抗體或投與經修飾形式之抗體且緊接在此類投與之後觀測該小鼠之肉眼可見的症狀孤立及活動減少之任何瞬時顯示，且將其與不具有預治療之靜脈內或腹膜內投與未經修飾之抗體之後的肉眼可見的症狀孤立及活動減少之該瞬時顯示進行比較。

【英文】

The present invention generally relates to combinations for use in therapeutic systems and antibody dosage regimens, and uses thereof.

Also described herein is a model for predicting if a therapeutic antibody binding to a human target will be associated with a tolerability issue in connection with intravenous administration and/or for predicting if pre-treatment, altered administration route or modification of the antibody can prevent a tolerability issue associated with intravenous administration to a human of the therapeutic antibody. The model comprises administering the antibody intravenously or intraperitoneally to mice and observing the mice immediately after the administration for any transient display of the macroscopic symptoms isolation and decreased activity. The model may also comprise administration of a pre-treatment in combination with administration of the antibody, administration of the therapeutic antibody by a route of administration other than intravenous or intraperitoneal administration or administration of a modified format of the antibody to mice and observing the mice immediately after such administration for any transient display of the macroscopic symptoms isolation and decreased activity and comparing this with the transient display of the macroscopic symptoms isolation and decreased activity after the intravenous or intraperitoneal administration of the unmodified antibody without pre-treatment.

【指定代表圖】　　圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　用於預測與靜脈內投與治療抗體有關之耐受性問題的模型

【英文發明名稱】 MODEL FOR PREDICTION OF TOLERABILITY ISSUES IN CONNECTION WITH INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF THERAPEUTIC ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於用於改良個體中特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之耐受性的治療系統、用於給藥方案之組合、用途、方法及套組。本發明亦關於一種方法或模型，其可用於預測特異性結合至人類靶標之治療抗體分子是否與向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，及/或預測預防或治療性治療、改變投與途徑及/或治療抗體分子之修飾是否可預防或減輕與向人類靜脈內投與特異性結合人類靶標之治療抗體分子相關之耐受性問題。

【先前技術】

【0002】 治療抗體構成公認類別之藥物，其已經批准用於不同疾病之療法，包含癌症、發炎疾病、自體免疫疾病及感染性疾病。

【0003】 單株抗體療法，尤其用於癌症療法之療法，可藉由靜脈內輸注投與，從而允許可經由重複給藥來維持較高的即時藥物暴露。然而，在許多情況下，患者或個體可經歷對輸注治療抗體之不良反應，此稱為輸注相關之反應（「IRR」）。

【0004】 IRR 可在輸注治療抗體期間（「單階段」反應）及/或在輸注數小

時內（「兩階段」或「延遲」反應）由個體經歷，且其包含過敏反應及細胞介素釋放症候群（「CRS」）。根據 2017 年 11 月 27 日由美國衛生及公共服務部（U.S. Department of Health and Human Services）所公開之不良事件之常見術語準則（CTCAE）版本 5.0，不良事件（諸如 IRR）之嚴重程度分類為不同等級，範圍為 1（最不嚴重）至 5（最嚴重）。

【0005】 常見 IRR 包含（但不限於）呼吸道病狀，諸如鼻塞、咳嗽、過敏性鼻炎、咽喉刺激及呼吸困難，以及非呼吸道病狀，諸如發冷及噁心。通常 IRR 在向個體投與第一劑量之情況下出現，但其亦可在第二次或後續投與之後出現。在許多情況下，IRR 為輕度的，但更嚴重的 IRR 有時可能發生，若不適當管控則其風險為致命的。IRR 可影響體內任何器官系統。

【0006】 嚴重 CRS 可表示需要迅速及侵襲性治療之危及生命的不良事件。降低腫瘤負荷、對所投與療法之劑量的限制及類固醇之術前用藥已降低嚴重 CRS 之發生率，如使用抗細胞介素治療。

【0007】 耐受性問題可在不同治療抗體之間及在具有不同頻率持續時間、嚴重程度及不同性質之個體之間變化。

【0008】 諸如 IRR 之過敏反應之習知管控包含臨時中斷輸注、降低輸注速率及/或用抗組織胺、退熱劑及/或皮質類固醇治療，或在嚴重情況下中斷/停止輸注。在此類嚴重情況下，可考慮以較慢速率下小心地再引入輸注，且再耐受情況下增加。用退熱劑及/或抗組織胺預治療可預防隨後輸注之反應。

【0009】 皮質類固醇通常用於預防或減弱輸注相關之反應（IRR）及在治療抗體下可見之相關毒性。皮質類固醇方案，亦即皮質類固醇之類型、劑量及時程視使用之治療抗體及適應症而定。美羅華（Rituxan）（利妥昔單抗（rituximab））為 CD20 陽性 B 細胞淋巴瘤（非霍奇金氏淋巴瘤（Non-Hodgkin's Lymphoma；NHL）及慢性淋巴球性白血病（Chronic Lymphocytic Leukemia；CLL））

以及諸如類風濕性關節炎（RA）之慢性發炎性病症兩者中通常所用之 CD20 定向細胞溶解抗體。在 NHL 及 CLL 之情況下，皮質類固醇通常用於降低 IRR 之風險，且隨後在第一利妥昔單抗週期之前 30 分鐘投與，且僅在第一週期期間經歷嚴重的不相關不良事件之後續週期投與。在 NHL 皮質類固醇（亦即普賴松（prednisone））之情況下亦用作組合療法中之一部分，亦即利妥昔單抗、環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及普賴松（R-CHOP）。在 RA 之情況下，在各輸注之前 30 分鐘建議皮質類固醇。當投與另一 CD20 定向抗體 Gazyva（阿托珠單抗（obinutuzumab））時，亦在第一治療週期之前及在以下週期之前僅在前述輸注情況下經歷 3 級 IRR 或在隨後治療之前淋巴球計數>25×109/L 之患者中建議皮質類固醇術前用藥。在 Gazyva 皮質類固醇術前用藥之情況下，應在抗體輸注之前至少 1 小時給與。再皮質類固醇用以降低 IRR 之風險的情況下，治療抗體之第三實例為 Darzalex（達雷木單抗（daratumumab）），即指示用於治療多發性骨髓瘤患者之 CD38 定向抗體。在此情況下，在每次輸注之前及之後，在輸注之前 1-3 小時建議皮質類固醇，且隨後在輸注之後 2 天之每次再次建議皮質類固醇。

【0010】 WO 2020/047389 描述治療蛋白（諸如抗體（例如，靶向 T 細胞之雙特異性抗體））之給藥策略及投與方案，其減輕經受免疫療法患者中細胞介素釋放症候群或輸注相關之反應的盛行率及嚴重程度。該免疫療法包括：（i）在給藥方案之第 1 週內投與治療蛋白之初始劑量（D1）部分，其中初始劑量包括不超過 10 mg 之治療蛋白，第一劑量部分（F1D1）包括 40%至 60%之總初始劑量且在第 1 週之第 1 天向個體投與，並且第二劑量部分（F2D1）包括剩餘的 40%至 60%之總初始劑量且在投與 F1D1 之後 12 小時至 96 小時向個體投與;（ii）在給藥方案之第 2 週內投與治療蛋白之第二劑量（D2）部分，其中第二劑量不超過治療蛋白之最大週劑量之二分之一，第一劑量部分（F1D2）包括 40%至 60%之總第二劑量，第二劑量部分（F2D2）包括剩餘的 40%至 60%之總第二劑量，

並且在給藥方案之第 2 週期間在投與 F1D2 之後 12 小時至 96 小時向個體投與 F2D2；以及（iii）在給藥方案之後續週內以單次劑量向個體投與治療蛋白之最大週劑量。分次給藥並不理想，此係因為以次最佳有效劑量給藥有限制治療效益之風險，在最壞情況下導致預期治療性治療無臨床效益或誘導疾病進展。

【0011】 WO 2020/037024 提及使用額外治療劑（諸如抗組織胺、乙醯胺苯酚或皮質類固醇）以在治療卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌中預防或降低不良事件（諸如輸注相關之反應）之嚴重程度，其中抗組織因子抗體或其抗原結合片段與單甲基奧瑞他汀或功能類似物或其衍生物或其功能衍生物結合。

【0012】 與免疫療法相關之毒性的管控為具有挑戰性的臨床問題。非常需要降低、遏制或克服與不同抗體之靜脈內投與相關之耐受性問題的方法。然而，與針對不同靶標之抗體相關之耐受性問題的性質及頻率上之非均質性，及潛在此等機制之分子及細胞理解不良意謂已研發出多種不同的方法，且各方法之有效性可視其所使用之治療抗體之類型而顯著不同。

【0013】 上文證實靜脈內投與針對不同靶標之抗體通常與耐受性問題相關。此類耐受性問題可在不同治療抗體之間及在具有不同頻率持續時間、嚴重程度及不同性質之個體之間變化。

【0014】 因此，降低、遏制或克服與靜脈內投與針對相同靶標（例如，抗 CD20 抗體利妥昔單抗與阿托珠單抗相比）或針對不同靶標（例如，抗 CD38 抗體與抗 CD20 抗體相比）之不同抗體相關之不同的耐受性問題之方法極大地不同，且包括緊接在靜脈內投與治療抗體之前、同時及/或之後投與不同的藥劑（例如皮質類固醇或抗組織胺）。

【0015】 存在使得能夠預測是否可能出現與靜脈內投與針對不同靶標之抗體相關之耐受性問題之方法的極大需要及價值，並且同等重要地，使得能夠發現有助於預防、遏制或克服與靜脈內投與針對給定靶標之抗體相關之耐受性

問題之方式的方法。允許此類預測及在治療抗體研發之早期階段以相比於人類臨床配置相對較低的成本及較高的輸送量篩選的臨床前方法具有突出的重要性。

【發明內容】

【0016】針對此背景，本發明人已研發出一種出乎意料有利的方法，其用於投與特異性結合至個體中之 FcyRIIb 之抗體分子。如隨附實例中所證實，本發明人之方法維持此類抗體之治療有效性，同時降低及/或預防與其投與相關之 IRR。本發明人之方法涉及投與若干各別劑量之抗體，包含抗體之初始次最大治療劑量，及在向個體給與皮質類固醇之後進行該抗體投與。本發明人之方法因此提供用於投與此類抗體之改良方案，其以此方式降低及/或預防個體中之耐受性問題。

【0017】另外，本發明人研發出一種方法或模型，其可用於預測特異性結合至人類靶標之治療抗體分子是否與向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，及/或預測預防或治療性治療、改變投與途徑及/或治療抗體分子之修飾是否可預防或減輕與向人類靜脈內投與特異性結合人類靶標之治療抗體分子相關之耐受性問題。

【圖式簡單說明】

【0018】現將參考以下圖式及實例描述體現本發明之某些態樣的較佳非限制性實例：

【0019】**圖 1：再現 BI-1206 耐受性概況之小鼠模型。**當將鼠類替代抗 CD32b 抗體(AT-130-2 IgG2a)靜脈內(i.v.)或腹膜內(i.p.)注射至野生型 C57/BL6

小鼠中時，小鼠顯示再現臨床中之 BI-1206 耐受性概況的反應。**A.**顯示肉眼可見的 IRR 之小鼠%，諸如注射之後之孤立、活動減少、平衡受損、豎毛、駝背，以及非自然體態。當滴定 i.v.劑量時，發現肉眼可見的症狀之相同時序及嚴重程度降至 10 mg（0.5 mg/kg）。然而，在 4 mg（0.2 mg/kg）下，未發現 IRR。當 i.p.投與 200 mg（10 mg/kg）時，相比於 i.v.注射發現 IRR 發作延遲，其中 IRR 在注射後 20-30 分鐘出現。當將 i.p.劑量增加至 400 mg（20 mg/kg）時，相比於 i.v.注射途徑 IRR 發作仍延遲，然而所有小鼠顯示與 200 mg i.v.相同程度及級別之 IRR。所有小鼠在注射後 1 小時完全恢復。**B.**使用 Vetscan 在新鮮血液中分析 PLT（血液中之血小板計數）展示顯示 IRR 之小鼠（灰色條）亦顯示血小板計數降低。**C.**亦分析血液樣品之 AST，展示 i.v.接受 200 μg 抗 CD32b 抗體之群組的增加。**D.**展示在注射後隨時間 i.p.注射 200 μg 抗 CD32b 抗體之小鼠之血液中的 IL6 含量。注射後 1 小時發現峰值且注射後 8 小時含量恢復正常（灰色區域）。發現 IL-5、IL-10、KC/GRO、TNF-α 之類似模式。

【0020】 圖 2：使用兩劑皮質類固醇之術前用藥劑量依賴性地阻斷或降低活體內 IRR。小鼠用以下預處理：在 i.v.注射 10 mg/kg AT-130-2 IgG2a 之前（術前用藥）24 小時及 1 小時 **A** 40 mg/kg 或 **B** 10 mg/kg 倍他米松。注射後 20 分鐘對小鼠進行抽血。分析血液之血小板計數。使用 10 mg/kg 倍他米松之術前用藥並未完全抑制 IRR 或血小板數 B（條紋柱）減少，指示降低術前用藥之劑量可降低其抑制 IRR 及血小板減少之潛能。

【0021】 圖 3：分次給藥-Ab 之較小預劑量降低 IRR 及血小板減少之嚴重程度。A.以 i.v. 8 微克/小鼠之小鼠抗 CD32B AT-130-2 IgG2a，接著 1 小時後 200 微克/小鼠之大劑量來起始分次給藥。平行小鼠僅注射大劑量。研究 IRR（且根據 **B** 中之定級系統在圖中可視化）及血小板計數，且量測體溫且比較。當給與大/主要劑量（200 μg）時，較小預劑量之 AT-130（8 μg）降低 IRR、血小板減

少及體溫降低之嚴重程度/防止 IRR、血小板減少及體溫降低。灰色區域指示 PLT（血液中之血小板計數）及體溫之正常範圍。預劑量需要為 8 μg（在 50%小鼠 **C** 中發現 IRR 之劑量），較低劑量不為保護性的。

【0022】 **圖 4：完全（抗體）耐受性及針對 IRR 之保護需要使用類固醇及抗體分次給藥之組合術前用藥。**起始分次給藥：**A** 次佳皮質類固醇治療後 24 小時（10 mg/kg）或 **B** 無皮質類固醇預處理，i.v. 8 微克/小鼠之小鼠抗 CD32B AT-130-2 IgG2a，接著 1 小時後 200 微克/小鼠之大劑量。同時，小鼠僅注射大劑量。研究 IRR 且進行血小板計數，且量測體溫且比較。若之前 24 小時給與「低」劑量之皮質類固醇（10 mg/kg），則較小預劑量之 AT-130（8 μg）具有良好耐受性。次佳術前用藥與較小預劑量之 AT-130（8 μg）一起完全防止與較大 Ab 劑量（200 μg）相關之 IRR 及血小板減少。次佳劑量皮質類固醇（10 mg/kg）本身不為保護性的。灰色區域指示 PLT 及體溫的正常範圍。

【0023】 **圖 5：使用若干不同臨床上相關物質之術前用藥並不抑制與 AT-130-2 IgG2a 投與相關之 IRR。**為了評估在此模型中用一般用於臨床以治療 IRR 之物質預處理是否可抑制 IRR，小鼠用抗 PAF、抗 IL6、抗組織胺或用白三烯-拮抗劑預處理。此等術前用藥係在以 200 μg/小鼠之大劑量 i.v 注射小鼠抗 CD32B AT-130-2 IgG2a 之前 1 小時 i.p 給與。觀測到小鼠之肉眼可見的 IRR，諸如孤立、活動能力及毛皮病狀。此等術前用藥中無一者可抑制 IRR。

【0024】 **圖 6：在以 70-100 mg 劑量投與 BI-1206 之後患有非霍奇金氏 B 細胞淋巴瘤之人類個體中所發現之耐受性概況。**（A）在用 BI-1206 處理之後的血小板減少。減少為瞬時的且大部分發作已在一週內消退且從不嚴重或與出血相關。各圓點指示量測值及線中位值。垂直條紋線指示投與 BI-1206。（B）血小板減少與 ALT 升高相關。儘管 ALT/AST 升高僅在 3/14 患者中顯著。（C）在用 BI-1206 處理之後偵測之細胞介素升高之頻率。在 8 名血清/血漿已可用於分

析之個體中之 7 名中已偵測到瞬時細胞介素釋放。緊接在輸注之後發現峰值細胞介素釋放且始終在 24 小時內消失。（D）血小板減少、ALT 及細胞介素升高之動力學係由個體 504-001 例示。細胞介素在此藉由 IL-6 例示。

【0025】 圖 7：FcgRIIb 受體佔有率轉化為 B 細胞耗乏。臨床資料與使用 hFcgRIIB 轉殖基因小鼠之活體內模型之臨床前資料一致，其中已證明，持續受體飽和度為達成持續 B 淋巴球耗乏所必需。在投與抗 FcgRIIb mAb 之前的兩劑皮質類固醇及較小劑量之 mAb（分次劑量）改良耐受性（IRR）。在用 100 mg BI1206 單一療法處理之患有非霍奇金氏 B 細胞淋巴瘤之人類個體中，外周 B 細胞之 FcgRIIb 受體佔有率(A)及外周 B 細胞含量(B)。i.v.投與增加劑量之 BI-1206 之後 hFcgRIIB 轉殖基因小鼠中之 FcgRIIb 受體佔有率（E）及外周 B 細胞耗乏（F）。（C）經 70-100 mg BI-1206 處理之患有非霍奇金氏 B 細胞淋巴瘤之人類個體中輸注相關之反應（IRR）的級別。具有黑色符號之暗灰色條指示在無使兩劑皮質類固醇之術前用藥之情況下投與；淺灰色條及空心白色符號指示具有使用兩劑皮質類固醇之術前用藥之情況下投與。在 X 軸上，指示個體身分及抗體劑量。（D）在臨床方案中在實施使用兩劑皮質類固醇之術前用藥之後發現 IRR 之顯著較低的頻率及嚴重程度；黑色符號為無兩劑皮質類固醇之情況下給藥，灰色符號為具有兩劑皮質類固醇之給藥；使用曼惠特尼 U-測試（Mann Whitney U-test）$P<0.0001$。(G)在野生型小鼠中 i.v.投與抗 FcgRIIb mAb(AT-130-2 mIgG2a)之後的輸注相關之反應。劑量滴定展示在 0.4 mg/kg Ab 下，IRR 見於約 50%動物中，且在上文 i.v.投與劑量下，IRR 見於 100%動物。使用兩個 40 mg/kg 劑量之 betapred 之術前用藥完全阻斷 IRR，而兩個 40 mg/kg 劑量之 betapred 部分阻斷 IRR。將分次劑量添加至次佳 10 mg/kg betapred 阻斷 IRR。分次劑量為較小預劑量之 0.4 mg/kg Ab，接著大劑量之 10 mg/kg Ab。（H）在臨床方案中在實施使用兩劑皮質類固醇之術前用藥之後，發現改良之耐受性及持續功效。CR：完全反

應；PR：部分反應；SD：穩定疾病；DLT：劑量限制性毒性。

【0026】 **圖 8. BI-1206 輸注後瞬時 FcγRIIB 受體佔有率及外周淋巴球耗乏。**圖 8 A）在接受 100 mg BI-1206 之個體中（n=8），隨時間推移，BI-1206 輸注之後外周 B 細胞上之 FcγRIIB 受體佔有率。垂直虛線指示 BI-1206 輸注。第二及第三 BI-1206 輸注處之受體佔有率資料僅可在輸注前獲得。線指示中位值。基於初步資料。圖 8 B)在接受 100 mg BI-1206 之個體中(n=9)，隨時間推移，BI-1206 輸注之後的外周淋巴球。垂直虛線指示 BI-1206 輸注。線指示中位值。基於初步資料。

【0027】 **圖 9. 在 BI-1206 輸注之後，血小板之瞬時減少與 ALT 增加相關。**圖 9 A）在接受 70-100 mg BI-1206 之個體中（n=16），隨時間推移，BI-1206 輸注之後的血小板計數。垂直虛線指示 BI-1206 輸注。線指示中位值。基於初步資料。圖 9 B）ALT 相對於血小板消耗百分比之倍數增加（n=16）。在 BI-1206 輸注前，相對於第 1 天計算變化。基於初步資料。

【0028】 **圖 10. BI-1206 輸注之後的細胞介素釋放。在 BI-1206 輸注結束時所偵測之具有不同細胞介素之血漿/血清增加的患者數目。**要被視為陽性，該值應比輸注前增加>10 倍，並且高於正常範圍上限（ULN）的>10 倍。用於分析之樣品可自接受≥70 mg BI-1206 之 5 名個體獲得。基於初步資料。

【0029】 **圖 11. 在接受 BI-1206 之兩名個體中，兩劑地塞米松緩解 IRR、血小板減少及轉胺酶增加。**個體 501-001（圖 11A）及 503-002（圖 11B）中之血小板計數及 ALT。垂直虛線指示抗體輸注。各個體中之第一輸注為單獨的利妥昔單抗且隨後為 BI-1206 及利妥昔單抗。指示各抗體輸注時之 IRR 級別。在誘導療法期間，501-001 及 503-002 在前一晚分別接受 12 mg 及 4 mg 地塞米松，且在第三次投與 BI-1206（70 mg）之前 30 分鐘再次接受 20 mg 地塞米松。在使用兩劑地塞米松之此術前用藥方案之後，個體均未遭受任何 IRR。在先前兩次輸注

BI-1206 期間，其中地塞米松（20 mg）僅在輸注之前 30 分鐘給與，已經歷 IRR（2-3 級）。另外，在個體 501-001 及 503-002 中，當使用兩劑地塞米松術前用藥時，在 BI-1206 投與之後，發現無/較低血小板減少，且無 ALT/AST 增加。

【0030】 **圖 12. 注射鼠類替代抗 CD32b（AT-130-2 IgG2a）之後的肉眼可見的症狀。**將鼠類替代抗 CD32b（AT-130-2 IgG2a）經由 3 種不同的注射途徑，即靜脈內 i.v.、腹膜內 i.p.或皮下 s.c.注射至野生型 C57/BL6 小鼠中。i.v.及 i.p.注射之後發現肉眼可見的症狀。此等肉眼可見的症狀包含孤立、活動減少、平衡受損、豎毛、駝背，以及非自然體態，且基於觀測結果將肉眼可見的症狀評分為 0-2。當滴定 i.v.劑量時，在注射後 5-7 分鐘發現 IRR 之快速發作。肉眼可見的症狀之相同時序及嚴重程度下降至 10 μg（0.5 mg/kg）。然而，在 1 μg（0.05 mg/kg）下，未發現肉眼可見的症狀。當 i.p.投與 200 μg（10 mg/kg）時，發現肉眼可見的症狀發作延遲，與 i.v.注射相比，肉眼可見的症狀在注射後 20-30 分鐘出現。相比於 i.v.注射途徑，此組中之所有小鼠均未顯示肉眼可見的症狀且在若干隻小鼠中肉眼可見的症狀不太嚴重。當將 i.p.劑量增加至 400 m μg（20 mg/kg）時，相比於 i.v.注射途徑肉眼可見的症狀發作仍延遲，然而所有小鼠顯示與 200 μg i.v.相同程度及級別之肉眼可見的症狀。所有小鼠在注射後 1 小時完全恢復。最後，當向小鼠 s.c.投與 200 μg 時，未發現肉眼可見的症狀（注射後直至 24 小時）。當將 s.c.劑量提高至 400 μg 時，小鼠保持不受影響。

【0031】 **圖 13. C57BL/6 小鼠中 AT-130-2 IgG2a 之藥物動力學概況。**在經由三種不同的投與途徑之經 AT-130 處理之小鼠中觀測 AT-130-2 血清濃度；經由 i.v.注射 200 μg AT-130-2，經由 i.p.注射 200 μg AT-130-2 且經由 s.c.注射 400 μg AT-130-2。所呈現之資料為 1-4 隻小鼠/劑量組之平均值。縮寫：h=小時；i.p.腹膜內、i.v.靜脈內、s.c.皮下。應注意，在 s.c.給藥 AT130 之後達成完全及持續 FcgRIIB 受體，但相比於 i.v.或 i.p.給藥，s.c.C_{max} 更低且獲得完全飽和度之動力

學更慢。

【0032】 **圖 14.** 肉眼可見的症狀（此圖中指示為 **IRR**）與 **AT-130-2** 之較高快速暴露而非 **FcγRIIB** 飽和之時間之間的相關性。針對不同的投與途徑（A：i.v.，B：i.p.及 C：s.c.），相對於肉眼可見的症狀之級別（具有方塊之線）繪製 AT-130-2 IgG2a 之血清濃度（具有圓點之線）。當將 AT-130-2 之血清濃度及假定受體佔有率（RO）（虛線，10 mg/ml 提供 100%受體飽和度）與 IRR 之發作、嚴重程度及持續時間進行比較時，顯而易見地，在 AT-130-2 之較高及快速暴露之間而非 FcγRIIB 飽和之時間之間存在相關性。耐受性展示 s.c.>i.p.>i.v.之明顯模式，其中在自肉眼可見的症狀恢復之後，RO 持續較長時段。

【0033】 **圖 15A.** 血小板（**PLT**）最低點之時序與投與途徑及達至 **FcγRIIB** 飽和之時間相關。在注射 AT-130-2 IgG2a 後之不同時間點對小鼠進行抽血，且以自動化 Vetcount 計數分析血液之血小板計數（PLT）。經由 i.v.及 i.p.投與途徑，在注射 AT-130-2 之後，在肉眼可見的症狀發作同時發現血小板計數最低點。對於未發現肉眼可見的症狀之 s.c.投與途徑，根據 PK，在注射後 10 小時發現適度下降，此與達至 FcγRIIB 飽和之時間相關。在所有情況下，PLT 降低為瞬時的且在注射後 8 小時內恢復至正常範圍內之值。呈現肉眼可見的症狀之小鼠以實心條展示。

【0034】 **圖 15B** 展示當使用 **s.c.**投與途徑時，在注射 **AT-130-2 IgG2a** 之後轉胺酶增加。在注射 AT-130-2 IgG2a 後對小鼠進行抽血，且分析血液之轉胺酶。對於 i.v.投藥途徑，在肉眼可見的症狀起始後 1 小時發現轉胺酶（AST）增加（先前確立為轉胺酶峰值之時間點）。對於未發現肉眼可見的症狀之 s.c.投與途徑，在注射後 11 小時（根據 PK（10 小時）FcγRIIB 飽和時間後 1 小時）未發現轉胺酶增加。

【0035】 **圖 16**：在投與 **AT-130-2 IgG2a** 之後的瞬時血小板減少、轉胺酶

升高及細胞介素釋放。在 i.p.注射 200 μg AT-130-2 之後不同時間點對小鼠進行抽血，且分析血液之血小板計數（圖 16A）、轉胺酶（圖 16B）及細胞介素（圖 16C）。在注射後 8 小時發現瞬時 PLT 減少，其中 PLT 計數完全恢復（圖 16A）。注射後 1 小時轉胺酶（AST 及 ALT）增加達至峰值為唯一受 AT-130-2 注射影響之臨床化學參數（圖 16B）。此等增加正如 PLT 減少一樣瞬時。當 i.v.注射 AT-130-2 時，發現相同的瞬時增加，且當 s.c.注射 AT-130-2 時，未偵測到轉胺酶增加（資料未示出）。在 i.p.注射 200 mg 後之不同時間點分析包含分析物 IFN-γ、IL-1β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12p70、KC/GRO、TNF-α 之一組細胞介素。在所分析之細胞介素 IL-5、IL-6、IL-10、KC/GRO、TNF-α 中，除 IL-5 在注射後 1-3 小時達至峰值以外，其中所有均展示瞬時增加（圖 16C）。IL-5 在注射後 3-8 小時展示延遲峰（圖 16C）。此等細胞介素為已指示在使用 BI-1206 之臨床研究中在一些患者中增加之相同的細胞介素。

【0036】 **圖 17. 使用 2 劑皮質類固醇之術前用藥抑制與 AT-130-2 IgG2a 投與相關之肉眼可見的症狀**。在 i.v.注射 10 mg/kg AT-130-2 IgG2a 之前 24 小時及 1 小時小鼠用 40 mg/kg 倍他米松預處理或保持未經處理。在注射後 20 分鐘觀測到小鼠之肉眼可見的症狀（圖 17A）及出血。分析血液之血液血小板計數（圖 17B），轉胺酶及細胞介素（圖 17C）。使用倍他米松之術前用藥完全抑制肉眼可見的症狀（圖 17A）、血小板計數減少（圖 17B）及轉胺酶增加減少（圖 17C）。i.v.注注射 AT-130-2 之後所見之瞬時細胞介素釋放亦受到術前用藥抑制（資料未示出）。當使用地塞米松時發現相同結果（資料未示出）。

【0037】 **圖 18. 術前用藥之劑量具有重要性**。在 i.v.注射 10 mg/kg AT-130-2 IgG2a 之前 24 小時及 1 小時（術前用藥）小鼠用 40 mg/kg 或 10 mg/kg 倍他米松預處理。在注射後 20 分鐘觀測到小鼠之肉眼可見的症狀（圖 18A）及出血。分析血液之血小板計數（圖 18B）。使用 10 mg/kg 倍他米松之術前用藥並未完全

抑制肉眼可見的症狀（圖 18A）或血小板計數減少（圖 18B），指示降低術前用藥之劑量可降低其抑制肉眼可見的症狀及血小板減少之潛能。

【0038】 **圖 19. 輸注前 1 小時之類固醇術前用藥不足以抑制 IRR**。在 i.v. 注射 10 mg/kg AT-130-2 IgG2a 之前 24 小時、1 小時或 24 小時+1 小時小鼠用 40 mg/kg 倍他米松預處理。在注射後 10-20 分鐘觀測到小鼠之肉眼可見的症狀（圖 19A）及出血。分析血液之血小板計數（圖 19B）。注射 AT-130-2 後 1 小時使用倍他米松之單一術前用藥並未抑制肉眼可見的症狀（圖 19A）或血小板減少（圖 19B），且注射 AT-130-2 後 24 小時使用倍他米松之單一術前用藥確實僅將肉眼可見的症狀降低至 1 級。此指示需要兩劑類固醇處理來完全抑制耐受性問題。

【0039】 **圖 20. 使用抗組織胺之術前用藥不足以抑制與 AT-130-2 IgG2a 投與相關之耐受性問題**。小鼠用抗組織胺單獨或在 i.v.注射 10 mg/kg AT-130-2 IgG2a 之前（24 小時及 1 小時）用 40 mg/kg 倍他米松+/-抗組織胺預處理。在注射後大致 20 分鐘觀測到小鼠之肉眼可見的症狀（圖 20A）及出血。分析血液之血小板計數（圖 20B）。單獨使用抗組織胺之術前用藥並不抑制肉眼可見的症狀（圖 20A）但似乎改良血小板計數減少（圖 20B）。在 i.v.注射 10 mg/kg AT-130-2 IgG2a 之前（24 小時及 1 小時）將抗組織胺添加至 40 mg/kg 倍他米松並不影響肉眼可見的症狀或血小板計數。當使用三種不同類型之抗組織胺（Zyrlex、Zantac Au，資料未展示）時發現相同的結果。

【0040】 **圖 21 展示數種而非全部鼠類替代抗體誘導 IRR**。將鼠類替代抗 CD32b 抗體（AT-130-2 mIgG2a）、抗 CSFR1（AFS98 rIgG2a）、抗 EGFR（7A7 mIgG2a）、抗 CD40（FGK4.5 rIgG2a）及抗 FcγRIII（AT154-2 mIgG2a）靜脈內 i.v.注射至野生型 C57/BL6 小鼠中。在注射抗 CD32b、抗 CD40 及抗 FcγRIII 之後發現 IRR。IRR 包含孤立、活動減少、平衡受損、豎毛、駝背，以及非自然體

態，且基於觀測結果將 IRR 評分為 0-2。抗 EGFR 或抗 CFSR1 未發現 IRR。當小鼠在注射抗 CD32b 或抗 CD40 之前 24 小時及 1 小時經 40 mg/kg 倍他米松預處理時，未發現 IRR（未藉由術前用藥評價抗 FcγRIII）。指示術前用藥可抑制與不同抗體及靶標相關之 IRR。

【0041】 **圖 22 展示誘導 IRR 之抗體亦誘導血小板減少。**將鼠類替代抗 CD32b 抗體(AT-130-2 mIgG2a)、抗 CD40(FGK4.5 rIgG2a)及抗 FcγRIII(AT154-2 mIgG2a) i.v.注射至野生型 C57/BL6 小鼠中。使用 Vetscan (Vetscan HM5 Abaxis，Triolab ）在注射後 20 分鐘分析新鮮血液中之血小板計數。在注射抗 CD32b、抗 CD40 及抗 FcγRIII 之後發現血小板計數減少。當小鼠在注射抗 CD32b 或抗 CD40 之前 24 小時及 1 小時經 40 mg/kg 倍他米松預處理時，未發現血小板減少（未藉由術前用藥評價抗 FcγRIII ）。指示術前用藥可抑制與不同抗體及靶標相關之血小板減少。

【實施方式】

【0042】 本發明之第一至第五態樣

【0043】 在第一態樣中，本發明提供一種用於改良個特異性結合至個體中之 FcyRIIb 之抗體分子之耐受性的治療系統，其中該治療系統包括：

（i）特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子，其中該抗體分子係以至少第一劑量及第二劑量向個體投與；以及

（ii）皮質類固醇，

其中該抗體分子之第一劑量低於該抗體分子之最大治療有效劑量；且其中該皮質類固醇在該第一劑量之抗體分子之前投與個體。

【0044】 在第二態樣中，本發明提供一種包括抗體分子及皮質類固醇之組

合，其用於改良特異性結合至個體中之 FcyRIIb 之抗體分子之耐受性的給藥方案中，其中該給藥方案包括以下步驟：

（i）在投與第一劑量之抗體分子之前投與皮質類固醇；

（ii）投與低於最大治療有效劑量之第一劑量之特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子；以及

（iii）投與第二劑量（並且較佳至少第二劑量）之特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子，其中在第二劑量之前投與第一劑量之抗體分子。

【0045】 在第三態樣中，本發明提供以下之使用：

（i）特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子；以及

（ii）皮質類固醇，

在製造用以改良特異性結合至個體中之 FcyRIIb 之抗體分子之耐受性的醫藥製劑中，其中該醫藥製劑包括至少第一劑量及第二劑量之抗體分子；且其中抗體分子之第一劑量低於抗體分子之最大治療有效劑量；且其中在第一劑量之抗體分子之前投與皮質類固醇。

【0046】 在第四態樣中，本發明提供一種用於改良特異性結合至個體中之 FcyRIIb 之抗體分子之耐受性的方法，其包括：

（i）在投與第一劑量之抗體分子之前投與皮質類固醇；

（ii）投與低於最大治療有效劑量之第一劑量之特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子；以及

（iii）投與第二劑量（並且較佳至少第二劑量）之特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子，其中在第二劑量之前投與第一劑量之抗體分子。

【0047】 本發明人已出人意料地發現，一定劑量之皮質類固醇、接著低於最大治療有效劑量之第一劑量之特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子，接著第二劑量之抗體分子之組合引起特異性結合 FcyRIIb 之抗體分子之耐受性的出人意料

的改良。

【0048】抗體分子為免疫學及分子生物學領域中熟習此項技術者所熟知的。通常，抗體包括兩個重（H）鏈及兩個輕（L）鏈。在本文中，吾人有時將此完整抗體分子稱為全尺寸或全長抗體。抗體之重鏈包括一個可變域（VH）及三個恆定域（CH1、CH2 及 CH3），且抗體之分子輕鏈包括一個可變域（VL）及一個恆定域（CL）。可變域（有時統稱為 F_V 區）結合至抗體之靶標或抗原。各可變域包括三個環，稱為互補決定區（CDR），其負責靶標結合。恆定域不直接參與抗體與抗原之結合，但展現各種效應功能。視抗體或免疫球蛋白重鏈之恆定區之胺基酸序列而定，可將抗體或免疫球蛋白分配至不同類別。存在五種主要類別之免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且在人類中，此等類別中之若干種進一步分成子類（同型），例如 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4；IgA1 及 IgA2。

【0049】抗體之另一部分為 Fc 區（另外稱為片段可結晶域），其包括抗體之重鏈中之每一者之恆定域中的兩者。如本文中所提及，Fc 區負責抗體與 Fc 受體之間的相互作用。

【0050】如本文所用，術語抗體分子涵蓋全長或全尺寸抗體以及全長抗體之功能片段及此類抗體分子之衍生物。

【0051】全尺寸抗體之功能片段具有與相應全尺寸抗體相同之抗原結合特徵，且包含與相應全尺寸抗體相同的可變域（亦即，VH 及 VL 序列）及/或相同的 CDR 序列。功能片段具有與相應全尺寸抗體相同的抗原結合特徵意謂其結合至靶標上與全尺寸抗體相同的抗原決定基。此類功能片段可對應於全尺寸抗體之 Fv 部分。替代地，此類片段可為 Fab，亦指示為 F(ab)，其為不含有 Fc 部分之單價抗原結合片段；或 $F(ab')_2$，其為含有兩個藉由二硫鍵連接在一起的抗原結合 Fab 部分的二價抗原結合片段；或 F(ab')，亦即 $F(ab')_2$ 之單價變體。此類片

段亦可為單鏈可變片段（scFv）。

【0052】功能片段並不始終含有相應全尺寸抗體之所有六個 CDR。應瞭解，含有三個或更少 CDR 區（在一些情況下，甚至僅單個 CDR 或其部分）之分子能夠保持衍生一或多個 CDR 之抗體之抗原結合活性。舉例而言，在 Gao 等人，1994，《生物化學雜誌（J. Biol. Chem.）》，269：32389-93 中，描述完整 VL 鏈（包含全部三個 CDR）對其受質具有高親和力。

【0053】含有兩個 CDR 區之分子例如由 Vaughan 及 Sollazzo 2001，《組合化學及高通量篩選（Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening）》，4：417-430 描述。在第 418 頁（右欄-3，吾人之設計策略）上，描述僅包含穿插於框架區內之 H1 及 H2 CDR 高變區之微型抗體。微型抗體描述為能夠結合至靶標。Vaughan 及 Sollazzo 參考了 Pessi 等人，1993,《自然（Nature）》，362：367-9 及 Bianchi 等人，1994,《分子生物學雜誌（J. Mol. Biol.）》，236：649-59 且更詳細地描述 H1 及 H2 微型抗體及其特性。在 Qiu 等人，2007，《自然生物技術（Nature Biotechnology）》，25：921-9 中，證實由兩個連接之 CDR 組成之分子能夠結合抗原。Quiocho 1993，《自然》，362：293-4 提供「微型抗體」技術之概述。Ladner 2007，《自然生物技術》，25：875-7 評述含有兩個 CDR 之分子能夠保持抗原結合活性。

【0054】含有單一 CDR 區之抗體分子描述於例如 Laune 等人，1997，JBC，272：30937-44 中，其中表明衍生自 CDR 之一系列已肽呈現抗原結合活性且應注意完整單一 CDR 之合成肽呈現強結合活性。在 Monnet 等人，1999，JBC，274：3789-96 中，展示一系列 12 聚體肽（12-mer peptide）及相關框架區具有抗原結合活性，且評述僅 CDR3 樣肽能夠結合抗原。在 Heap 等人，2005，《普通病毒學雜誌（J. Gen. Virol.）》，86：1791-1800 中，報導「微抗體」（含有單一 CDR 之分子）能夠結合抗原且展示來自抗 HIV 抗體之環狀肽具有抗原結合活性及功

能。在 Nicaise 等人，2004，《蛋白質科學（Protein Science）》，13：1882-91 中，展示單一 CDR 可賦予對其溶菌酶抗原之抗原結合活性及親和力。

【0055】因此，具有五個、四個、三個或更少 CDR 之抗體分子能夠保持衍生 CDR 之全長抗體的抗原結合特性。

【0056】抗體分子亦可為全長抗體之衍生物或此類抗體之片段。當使用衍生物時，其應具有與相應全長抗體相同的抗原結合特徵，意為其結合至靶標上與全長抗體相同的抗原決定基。

【0057】因此，如本文所用，術語「抗體分子」包含所有類型之抗體分子及其功能片段及其衍生物，包含：單株抗體、多株抗體、合成抗體、以重組方式產生之抗體、多特異性抗體、雙特異性抗體、人類抗體、人源性抗體、人類化抗體、嵌合抗體、單鏈抗體、單鏈 Fv（scFv）、Fab 片段、$F(ab')_2$ 片段、F(ab') 片段、二硫鍵連接之 Fv（sdFv）、抗體重鏈、抗體輕鏈、抗體重鏈之均二聚體、抗體輕鏈之均二聚體、抗體重鏈之雜二聚體、抗體輕鏈之雜二聚體、此類均二聚體及雜二聚體之抗原結合功能片段。

【0058】此外，除非另外說明，否則如本文所用，術語「抗體分子」包含所有類別之抗體分子及功能片段，包含：IgG、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgD 及 IgE。

【0059】如上文所概述，本發明涵蓋抗體分子之不同類型及形式，且將為免疫學領域中熟習此項技術者已知。眾所周知，用於治療目的之抗體通常用修改抗體分子之特性的額外組分修飾。

【0060】因此，包含本發明之抗體分子或根據本發明使用之抗體分子（例如單株抗體分子及/或多株抗體分子及/或雙特異性抗體分子）包括可偵測部分及/或細胞毒性部分。

【0061】「可偵測部分」包含來自包括以下之群組的一或多者：酶；放射

性原子；螢光部分；化學發光部分；生物發光部分。可偵測部分允許抗體分子得以在活體外及/或活體內及/或離體進行觀察。

【0062】「細胞毒性部分」包含放射性部分，及/或酶，其中酶為凋亡蛋白酶，及/或毒素，其中毒素為細菌毒素或毒液；其中細胞毒性部分能夠誘導細胞溶解。

【0063】進一步包含抗體分子可呈分離形式及/或純化形式，及/或可聚乙二醇化。聚乙二醇化係將聚乙二醇聚合物添加至分子（諸如抗體分子或衍生物）中以修改其行為（例如藉由增加其流體動力學大小來延長其半衰期，阻止腎清除）之方法。

【0064】如上文所論述，抗體之 CDR 結合至抗體靶標。將胺基酸分配至本文所秒述之各 CDR 係根據 Kabat EA 等人 1991,「《免疫學感興趣的蛋白質之序列（Sequences of Proteins of Immunological Interest）》」第五版, NIH 出版物第 91-3242 號, 第 xv-xvii 頁中之定義。

【0065】如熟習此項技術者將瞭解，亦存在將胺基酸分配至各 CDR 之其他方法。舉例而言，國際免疫遺傳學資訊系統（International ImMunoGeneTics information system）（IMGT(R)）（http://www.imgt.org/及 Academic Press 出版之 Lefranc 及 Lefranc「《免疫球蛋白資料手冊（The Immunoglobulin FactsBook）》」, 2001）。

【0066】在一些實施例中，抗體分子特異性結合至 FcyRllb。Fc 受體在本領域中熟知為在免疫效應細胞（諸如巨噬細胞）之細胞表面上發現的膜蛋白。名稱來源於其對於抗體之 Fc 區之結合特異性，該結合特異性為抗體結合至受體之常用方式。然而，在特異性結合至一或多種 Fc 受體之抗體的情況下，某些抗體亦可經由抗體之互補決定區（「CDR」）序列結合 Fc 受體。

【0067】Fc 受體之亞群為對 IgG 抗體具有特異性之 Fcγ 受體（Fc-γ 受體，

FcγR）。存在兩種類型之 Fcγ 受體：活化 Fcγ 受體（亦指示為活化 Fcγ 受體）及抑制性 Fcγ 受體。活化及抑制性受體分別經由基於免疫受體酪胺酸之活化模體（ITAM）或基於免疫受體酪胺酸之抑制性模體（ITIM）傳輸其信號。在人類中，FcγRIIb（CD32b）為抑制性 Fcγ 受體，而 FcγRI（CD64）、FcγRIIa（CD32a）、FcγRIIc（CD32c）FcγRIIIa（CD16a）及 FcγRIV 為活化 Fcγ 受體。FcγRIIIb 為表現於嗜中性粒細胞上之 GPI 連接受體，該受體缺乏 ITAM 模體但通過其與交聯脂筏及與其他受體接合之能力亦視為活化性的。在小鼠中，活化受體為 FcγRI、FcγRIII 及 FcγRIV。

【0068】 眾所周知，抗體經由與 Fcγ 受體之相互作用來調控免疫細胞活性。特定言之，抗體免疫複合體如何調控免疫細胞活化係藉由其活化 Fcγ 受體及抑制性 Fcγ 受體之相對接合來決定。不同抗體同型以不同的親和力結合至活化及抑制性 Fcγ 受體，產生不同的 A:I 比（活化:抑制比）（Nimmerjahn 等人；《*科學*（*Science*）》.2005 年 12 月 2 日;310(5753):1510-2）。

【0069】 抗體結合至抑制性 Fcγ 受體，可抑制、阻斷及/或下調效應細胞功能。

【0070】 抗體結合至活化 Fcγ 受體，可活化效應細胞功能且從而觸發諸如抗體依賴性細胞毒性（ADCC）、抗體依賴性細胞吞噬作用（ADCP）、細胞介素釋放及/或抗體依賴性內飲作用以及在嗜中性白血球之情況下之 NET 作用（NETosis）（亦即，嗜中性白血球細胞外陷阱（Neutrophil extracellular trap；NET）之活化及釋放）的機制。抗體結合至活化 Fcγ 受體亦可使某些活化標記（諸如 CD40、MHCII、CD38、CD80 及/或 CD86）增加。

【0071】 根據本發明之特異性結合 FcγRIIb 之抗體分子經由抗體之 Fab 區，亦即經由結合至抗原之抗體上之抗原結合區結合至此 Fcγ 受體或與其相互作用，該抗原結合區由重鏈及輕鏈中之每一者之一個恆定域及一個可變域構成。

特定言之，其結合至存在於免疫效應細胞上之 FcγRIIb，且特定言之，結合至存在於免疫效應細胞之表面上之 FcγRIIb。

【0072】 在一些較佳實施例中，根據本發明之特異性結合 FcγRIIb 之抗體分子亦可經由其 Fc 區結合至 Fcγ 受體。在一些實施例中，此等 Fcγ 受體為活化或抑制性 Fcγ 受體。在一些較佳實施例中，抗體分子可為 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 型抗體分子。

【0073】 在一些其他實施例中，特異性結合 FcγRIIb 之抗體分子可經工程改造以經由其 Fc 區，例如經由去岩藻糖基化來增強與 Fcγ 受體之結合。

【0074】 在一些其他實施例中，根據本發明之抗體分子經由其 Fc 區降低或減弱對 Fcγ 受體之結合。眾所周知，特異性位於 297 位置之抗體之去糖基化（諸如以下突變中之一者：N297A、N297Q 或 N297G）使得人類及小鼠 IgG 兩者與 FcγR 之結合減弱。若抗體分子缺乏 Fc 區，則其亦可具有降低或減弱之結合。此外，削弱或消除之 FcγR 結合意謂經修飾之形式完全不結合至 FcγR 或與其未經修飾之抗體相比更弱地結合至 FcγR。

【0075】「降低與 Fcγ 受體之結合」（亦稱為「以降低之親和力結合」）包含抗體分子具有降低之 Fc 介導的與 Fcγ 受體之結合，或換言之相比於正常人類 IgG1 之 Fc 區，特異性結合 FcγRIIb 之抗體分子之 Fc 區以更低親和力結合至活化 Fcγ 受體。可使用諸如表面電漿子共振之技術評估結合之降低。在此情形下，「正常 IgG1」意謂習知生產之具有尚未產生以改變其糖基化之非突變 Fc 區之 IgG1。作為此「正常 IgG1」之參考，有可能使用 CHO 細胞中所產生之利妥昔單抗而無任何修改（Tipton 等人, 《血液（Blood）》 2015 125:1901-1909；利妥昔單抗描述於例如 EP 0 605 442 中）。人類 IgG2 及人類 IgG4 為與人類 IgG1 相比以降低之親和力結合至 Fcγ 受體之抗體同型之實例。因此，在此術語之含義內，基於人類 IgG2 及 IgG4 之抗體具有「與 Fcγ 受體之降低之結合」。

【0076】在一些其他實施例中，根據本發明之抗體分子可不具有 Fc 區（且因此無法經由 Fc 區結合 Fcγ 受體）。此類片段在上文論述且包含 Fv、Fab（亦指示為 F(ab)）、$F(ab')_2$、F(ab')或 scFv。根據本發明之抗體分子亦可為雙特異性抗體片段，例如對 FcgRIIB 及另一 FcgR 具有特異性之 scFv、Fab 或 Fab'2。

【0077】治療抗體分子隨後可為 WO 2012/022985、WO 2015/173384 及/或 WO 2019/138005 中所描述之抗體分子。在一些實施例中，其為具有如 WO 2012/022985 中所描述之 CDR 序列 SEQ ID No: 83-88 之抗體。在一些實施例中，其為具有如 WO 2012/022985 中所描述之具有含 Seq ID No: 12 之 VH 及含 Seq ID No: 25 之 VL 的抗體。

【0078】在一些實施例中，其為 WO 2012/022985 中所描述之抗體，如具有含 Seq ID No: 12 之 VH、含 Seq ID No: 25 之 VL、含 Seq ID No: 1 之 CH 及含 Seq ID No: 2 之 CL（對應於具有含 SEQ. ID. No: 1 之輕鏈及含 SEQ. ID. No: 2 之重鏈）。在一些較佳實施例中，本發明之抗體分子具有含 SEQ ID NO: 1 之輕鏈。在一些其他實施例中，本發明之抗體分子具有含 SEQ ID NO: 2 之重鏈。

輕鏈：

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI
YADDHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCASWDDSQRAVIFG
GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD
SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE
KTVAPTECS（SEQ ID No:1）

重鏈：

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
MAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE
LYDAFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE

PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（SEQ ID No: 2）

【0079】在一些實施例中，本發明之抗體分子具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈（此抗體指示為 BI-1206）。

【0080】如上文所提及，在一些實施例中，本發明之抗體分子可具有經由其 Fc 區之對於 Fcγ 受體之降低或減弱的結合。在此情況下，治療抗體分子為 Fc 受體結合抗體且經修飾形式為具有相同 Fv 可變序列但與治療抗體分子相比具有減弱或消除之 FcγR 結合的抗體。

【0081】在一些實施例中，治療抗體為 Fc 受體結合抗 FcγRIIB 抗體，且在一些此類情況下，經修飾之形式為抗 FcγRIIB 抗體，該抗 FcγRIIB 抗體為具有含 SEQ ID NO: 1 之輕鏈及含 SEQ ID NO: 195 之重鏈的抗體。

【0082】BI-1206之經修飾形式為以下形式，其中N297處之糖基化位點(在上文以粗體標記於 SEQ ID NO: 2 中)突變成 Q(在下文以粗體標記)，亦即 N297Q 突變，從而產生以下重鏈：

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
MAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE
LYDAFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY**Q**STYRVVSVLTVL

HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（SEQ. ID. No: 195）

【0083】SEQ ID NO: 1 之輕鏈的 CDR 區及 SEQ ID NO: 2 或 195 之重鏈的 CDR 區如下所示：

重鏈 CDR：

CDRH1：SYGMH （SEQ ID No: 196）

CDRH2：VISYDGSNKYYADSVKG （SEQ ID No: 197）

CDRH3 ：ELYDAFDI （SEQ ID No: 198）

輕鏈 CDR：

CDRL1：TGSSSNIGAGYDVH （SEQ ID No: 199）

CDRL2：ADDHRPS （SEQ ID No: 200）

CDRL3：ASWDDSQRAVI （SEQ ID No: 201）

【0084】因此，在一些實施例中，本發明之抗體分子包括 SEQ ID NO: 196-201 之 CDR 序列中之一或多個。舉例而言，抗體分子包括 SEQ ID NO: 196-201 之 CDR 序列中之兩個或更多個、或三個或更多個、或四個或更多個、或五個或更多個或所有六個。舉例而言，抗體分子可包括：輕鏈 CDR 區（亦即 SEQ ID No: 199、200 及 201）中之一或多個、或兩個或更多個、或三個；及/或重鏈 CDR 區（亦即 SEQ ID No: 196、197 及 198）中之一或多個、或兩個或更多個、或三個。

【0085】較佳地，本發明之抗體分子包括以下恆定區（CH 及 CL）：

IgG1-CH [SEQ ID No:202]：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS

CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

λ-CL [SEQ ID No:203]：

QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE
CS

【0086】因此，在一較佳實施例中，本發明之抗體分子包括：

-具有 SEQ ID No: 1 之輕鏈及具有 SEQ ID No: 2 之重鏈，以及具有 SEQ ID No: 202 及 203 之恆定區；或

-具有 SEQ ID No: 1 之輕鏈及具有 SEQ ID No: 195 之重鏈，以及具有 SEQ ID No: 202 及 203 之恆定區。

【0087】在替代實施例中，特異性結合 FcγRIIb 之抗體分子為如所公開之 PCT 專利申請案 2012/022985、WO 2015/173384 及/或 WO 2019/138005 中所描述之抗體。

【0088】特異性結合 FcγRIIb 之抗體可以包括以下純系之一或多個序列：

抗體純系：1A01

1A01-VH [SEQ ID NO: 3]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMNWIRQTPGKGLEWV
SLIGWDGGSTYYADSVKGRFTISRDNSENTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAY
SGYELDYWGQGTLVTVSS

1A01-VL [SEQ ID NO: 27]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGTAPKLLIY DNNNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNASIFG GGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：DYYMN [SEQ ID NO: 51]

CDRH2：LIGWDGGSTYYADSVKG [SEQ ID NO: 52]

CDRH3：AYSGYELDY [SEQ ID NO: 53]

CDRL1：SGSSSNIGNNAVN [SEQ ID NO: 54]

CDRL2：DNNNRPS [SEQ ID NO: 55]

CDRL3：AAWDDSLNASI [SEQ ID NO: 56]

抗體純系：**1B07**

1B07-VH [SEQ ID NO: 4]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AFTRYDGSNKYYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREN IDAFDVWGQGTLVTVSS

1B07-VL [SEQ ID NO: 28]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGTAPKLLIY DNQQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCEAWDDRLFGPVFG GGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：SYGMH [SEQ ID NO: 57]

CDRH2：FTRYDGSNKYYADSVRG [SEQ ID NO: 58]

CDRH3：ENIDAFDV [SEQ ID NO: 59]

CDRL1：SGSSSNIGNNAVN [SEQ ID NO: 60]

CDRL2：DNQQRPS [SEQ ID NO: 61]

CDRL3：WDDRLFGPV [SEQ ID NO: 62]

抗體純系：**1C04**

1C04-VH [SEQ ID NO: 5]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SSISDSGAGRYYADSVEGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTHD SGELLDAFDIWGQGTLVTVSS

1C04-VL [SEQ ID NO: 29]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNHVLWYQQLPGTAPKLLIYG NSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGG GTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：SYAMS [SEQ ID NO: 63]

CDRH2：SISDSGAGRYYADSVEG [SEQ ID NO: 64]

CDRH3：THDSGELLDAFDI [SEQ ID NO: 65]

CDRL1：SGSSSNIGSNHVL [SEQ ID NO: 66]

CDRL2：GNSNRPS [SEQ ID NO: 67]

CDRL3：AAWDDSLNGWV [SEQ ID NO: 68]

抗體純系：**1E05**

1E05-VH [SEQ ID NO: 6]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQVPGKGLEWV AVISYDGSNKNYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNF DNSGYAIPDAFDIWGQGTLVTVSS

1E05-VL [SEQ ID NO: 30]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YDNNSRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLGGPVF GGGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：TYAMN [SEQ ID NO: 69]

CDRH2：VISYDGSNKNYVDSVKG [SEQ ID NO: 70]

CDRH3：NFDNSGYAIPDAFDI [SEQ ID NO: 71]

CDRL1：TGSSSNIGAGYDVH [SEQ ID NO: 72]

CDRL2：DNNSRPS [SEQ ID NO: 73]

CDRL3：AAWDDSLGGPV [SEQ ID NO: 74]

抗體純系：**2A09**

2A09-VH [SEQ ID NO: 7]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEW VAYISRDADITHYPASVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTTGF DYAGDDAFDIWGQGTLVTVSS

2A09-VL [SEQ ID NO: 31]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNAVNWYQQLPGTAPKLLIYG NSDRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGRWVFG GGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：NAWMS [SEQ ID NO: 75]

CDRH2：YISRDADITHYPASVKG [SEQ ID NO: 76]

CDRH3：GFDYAGDDAFDI [SEQ ID NO: 77]

CDRL1：SGSSSNIGSNAVN [SEQ ID NO: 78]

CDRL2：GNSDRPS [SEQ ID NO: 79]

CDRL3：AAWDDSLNGRWV [SEQ ID NO: 80]

抗體純系：**2B08**

2B08-VH [SEQ ID NO: 8]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWV ALIGHDGNNKYYLDSLEGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAT DSGYDLLYWGQGTLVTVSS

2B08-VL [SEQ ID NO: 32]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGTAPKLLIY YDDLLPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCTTWDDSLSGVVFG GGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：DYYMS [SEQ ID NO: 81]

CDRH2：LIGHDGNNKYYLDSLEG [SEQ ID NO: 82]

CDRH3：ATDSGYDLLY [SEQ ID NO: 83]

CDRL1：SGSSSNIGNNAVN [SEQ ID NO: 84]

CDRL2：YDDLLPS [SEQ ID NO: 85]

CDRL3：TTWDDSLSGVV [SEQ ID NO: 86]

抗體純系：**2E08**

2E08-VH [SEQ ID NO: 9]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWV SAIGFSDDNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGD GSGWSFWGQGTLVTVSS

2E08-VL [SEQ ID NO: 33]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGTAPKLLIY DNNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDDSLRGWVFG GGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：DYYMS [SEQ ID NO: 87]

CDRH2：AIGFSDDNTYYADSVKG [SEQ ID NO: 88]

CDRH3：GDGSGWSF [SEQ ID NO: 89]

CDRL1：SGSSSNIGNNAVN [SEQ ID NO: 90]

CDRL2：DNNKRPS [SEQ ID NO: 91]

CDRL3：ATWDDSLRGWV [SEQ ID NO: 92]

抗體純系：**5C04**

5C04-VH [SEQ ID NO: 10]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEW VAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE WRDAFDIWGQGTLVTVSS

5C04-VL [SEQ ID NO: 34]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YSDNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGSWV FGGGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：NYGMH [SEQ ID NO: 93]

CDRH2：VISYDGSNKYYADSVKG [SEQ ID NO: 94]

CDRH3：WRDAFDI [SEQ ID NO: 95]

CDRL1：TGSSSNIGAGYDVH [SEQ ID NO: 96]

CDRL2：SDNQRPS [SEQ ID NO: 97]

CDRL3：AAWDDSLSGSWV [SEQ ID NO: 98]

抗體純系：**5C05**

5C05-VH [SEQ ID NO: 11]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREN FDAFDVWGQGTLVTVSS

5C05-VL [SEQ ID NO: 35]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YSNSQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGQVV FGGGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：TYGMH [SEQ ID NO: 99]

CDRH2：VISYDGSNKYYADSVKG [SEQ ID NO: 100]

CDRH3：ENFDAFDV [SEQ ID NO: 101]

CDRL1：TGSSSNIGAGYDVH [SEQ ID NO: 102]

CDRL2：SNSQRPS [SEQ ID NO: 103]

CDRL3：AAWDDSLNGQVV [SEQ ID NO: 104]

抗體純系：**5D07**

5D07-VH [SEQ ID NO: 12]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWV AVIAYDGSKKDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREY RDAFDIWGQGTLVTVSS

5D07-VL [SEQ ID NO: 36]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTTASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSVSGWMF GGGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：TYGMH [SEQ ID NO: 105]

CDRH2：VIAYDGSKKDYADSVKG [SEQ ID NO: 106]

CDRH3：EYRDAFDI [SEQ ID NO: 107]

CDRL1：TGSSSNIGAGYDVH [SEQ ID NO: 108]

CDRL2：GNSNRPS [SEQ ID NO: 109]

CDRL3：AAWDDSVSGWM [SEQ ID NO: 110]

抗體純系：**5E12**

5E12-VH [SEQ ID NO: 13]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGINKDYADSMKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARER KDAFDIWGQGTLVTVSS

5E12-VL [SEQ ID NO: 37]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDDSLNGLVF GGGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：SYGMH [SEQ ID NO: 111]

CDRH2：VISYDGINKDYADSMKG [SEQ ID NO: 112]

CDRH3：ERKDAFDI [SEQ ID NO: 113]

CDRL1：TGSSSNIGAGYDVH [SEQ ID NO: 114]

CDRL2：SNNQRPS [SEQ ID NO: 115]

CDRL3：ATWDDSLNGLV [SEQ ID NO: 116]

抗體純系：**5G08**

5G08-VH [SEQ ID NO: 14]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNYGMHWVRQAPGKGLEW VAVISYDGSNRYYADSVKGRFTMSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DRWNGMDVWGQGTLVTVSS

5G08-VL [SEQ ID NO: 38]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YANNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGPWV FGGGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：NYGMH [SEQ ID NO: 117]

CDRH2：VISYDGSNRYYADSVKG [SEQ ID NO: 118]

CDRH3：DRWNGMDV [SEQ ID NO: 119]

CDRL1：SGSSSNIGAGYDVH [SEQ ID NO: 120]

CDRL2：ANNQRPS [SEQ ID NO: 121]

CDRL3：AAWDDSLNGPWV [SEQ ID NO: 122]

抗體純系：**5H06**

5H06-VH [SEQ ID NO: 15]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSDTAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDH SVIGAFDIWGQGTLVTVSS

5H06-VL [SEQ ID NO: 39]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIY DNNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCSSYAGSNNVVFGG GTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：SYGMH [SEQ ID NO: 123]

CDRH2：VISYDGSDTAYADSVKG [SEQ ID NO: 124]

CDRH3：DHSVIGAFDI [SEQ ID NO: 125]

CDRL1：SGSSSNIGSNTVN [SEQ ID NO: 126]

CDRL2：DNNKRPS [SEQ ID NO: 127]

CDRL3：SSYAGSNNVV [SEQ ID NO: 128]

抗體純系：**6A09**

6A09-VH [SEQ ID NO: 16]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVTSYDGNTKYYANSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARED CGGDCFDYWGQGTLVTVSS

6A09-VL [SEQ ID NO: 40]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNEGVF GGGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：SYGMH [SEQ ID NO: 129]

CDRH2：VTSYDGNTKYYANSVKG [SEQ ID NO: 130]

CDRH3：EDCGGDCFDY [SEQ ID NO: 131]

CDRL1：TGSSSNIGAGYDVH [SEQ ID NO: 132]

CDRL2：GNSNRPS [SEQ ID NO: 133]

CDRL3：AAWDDSLNEGV [SEQ ID NO: 134]

抗體純系：**6B01**

6B01-VH [SEQ ID NO: 17]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEW VAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD QLGEAFDIWGQGTLVTVSS

6B01-VL [SEQ ID NO: 41]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YDNNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDDSLSGPVF GGGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：NYGMH [SEQ ID NO: 135]

CDRH2：VISYDGSNKYYADSVKG [SEQ ID NO: 136]

CDRH3：DQLGEAFDI [SEQ ID NO: 137]

CDRL1：TGSSSNIGAGYDVH [SEQ ID NO: 138]

CDRL2：DNNKRPS [SEQ ID NO: 139]

CDRL3：ATWDDSLSGPV [SEQ ID NO: 140]

抗體純系：**6C11**

6C11-VH [SEQ ID NO: 18]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGG DIDYFDYWGQGTLVTVSS

6C11-VL [SEQ ID NO: 42]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNFGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YENNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGPVF GGGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：DYGMS [SEQ ID NO: 141]

CDRH2：AISGSGSSTYYADSVKG [SEQ ID NO: 142]

CDRH3：GDIDYFDY [SEQ ID NO: 143]

CDRL1：TGSSSNFGAGYDVH [SEQ ID NO: 144]

CDRL2：ENNKRPS [SEQ ID NO: 145]

CDRL3：AAWDDSLNGPV [SEQ ID NO: 146]

抗體純系：**6C12**

6C12-VH [SEQ ID NO: 19]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARER RDAFDIWGQGTLVTVSS

6C12-VL [SEQ ID NO: 43]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YSDNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDSDTPVFGG GTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：SYGMH [SEQ ID NO: 147]

CDRH2：VISYDGSNKYYADSVKG [SEQ ID NO: 148]

CDRH3：ERRDAFDI [SEQ ID NO: 149]

CDRL1：TGSSSNIGAGYDVH [SEQ ID NO: 150]

CDRL2：SDNQRPS [SEQ ID NO: 151]

CDRL3：ATWDSDTPV [SEQ ID NO: 152]

抗體純系：**6D01**

6D01-VH [SEQ ID NO: 20]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCARD HSAAGYFDYWGQGTLVTVSS

6D01-VL [SEQ ID NO: 44]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIY GNSIRPSGGPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCASWDDSLSSPVFGG GTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：SYGMH [SEQ ID NO: 153]

CDRH2：VISYDGSNKYYADSVKG [SEQ ID NO: 154]

CDRH3：DHSAAGYFDY [SEQ ID NO: 155]

CDRL1：SGSSSNIGSNTVN [SEQ ID NO: 156]

CDRL2：GNSIRPS [SEQ ID NO: 157]

CDRL3：ASWDDSLSSPV [SEQ ID NO: 158]

抗體純系：**6G03**

6G03-VH [SEQ ID NO: 21]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEW VSGISWDSAIIDYAGSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDE AAAGAFDIWGQGTLVTVSS

6G03-VL [SEQ ID NO: 45]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGNTDRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGPVV FGGGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：SYGMH [SEQ ID NO: 159]

CDRH2：GISWDSAIIDYAGSVKG [SEQ ID NO: 160]

CDRH3：DEAAAGAFDI [SEQ ID NO: 161]

CDRL1：TGSSSNIGAGYDVH [SEQ ID NO: 162]

CDRL2：GNTDRPS [SEQ ID NO: 163]

CDRL3：AAWDDSLSGPVV [SEQ ID NO: 164]

抗體純系：**6G08**

6G08-VH [SEQ ID NO: 22]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYGISWVRQAPGKGLEWVS GISGSGGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSVG AYANDAFDIWGQGTLVTVSS

6G08-VL [SEQ ID NO: 46]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YGDTNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLNGPVF GGGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：SYGIS [SEQ ID NO: 165]

CDRH2：GISGSGGNTYYADSVKG [SEQ ID NO: 166]

CDRH3：SVGAYANDAFDI [SEQ ID NO: 167]

CDRL1：TGSSSNIGAGYDVH [SEQ ID NO: 168]

CDRL2：GDTNRPS [SEQ ID NO: 169]

CDRL3：AAWDDSLNGPV [SEQ ID NO: 170]

抗體純系：**6G11**

6G11-VH [SEQ ID NO: 23]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW MAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE LYDAFDIWGQGTLVTVSS

6G11-VL [SEQ ID NO: 47]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI YADDHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCASWDDSQRAVIFG GGTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：SYGMH [SEQ ID NO: 171]

CDRH2：VISYDGSNKYYADSVKG [SEQ ID NO: 172]

CDRH3：ELYDAFDI [SEQ ID NO: 173]

CDRL1：TGSSSNIGAGYDVH [SEQ ID NO: 174]

CDRL2：ADDHRPS [SEQ ID NO: 175]

CDRL3：ASWDDSQRAVI [SEQ ID NO: 176]

抗體純系：**6H08**

6H08-VH [SEQ ID NO: 24]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNYGMHWVRQAPGKGLEW VAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE YKDAFDIWGQGTLVTVSS

6H08-VL [SEQ ID NO: 48]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIY DNNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQAWGTGIRVFGGG TKLTVLG

CDR 區

CDRH1：NYGMH [SEQ ID NO: 177]

CDRH2：VISYDGSNKYYAD SVKG [SEQ ID NO: 178]

CDRH3：EYKDAFDI [SEQ ID NO: 179]

CDRL1：TGSSSNIGSNTVN [SEQ ID NO: 180]

CDRL2：DNNKRPS [SEQ ID NO: 181]

CDRL3：QAWGTGIRV [SEQ ID NO: 182]

抗體純系：**7C07**

7C07-VH [SEQ ID NO: 25]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSQNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREF GYIILDYWGQGTLVTVSS

7C07-VL [SEQ ID NO: 49]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYR DYERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCMAWDDSLSGVVFGG GTKLTVLG

CDR 區

CDRH1：SYGMH [SEQ ID NO: 183]

CDRH2：VISYDGSNKYYADSVKG [SEQ ID NO: 184]

CDRH3：EFGYIILDY [SEQ ID NO: 185]

CDRL1：SGSSSNIGSNTVN [SEQ ID NO: 186]

CDRL2：RDYERPS [SEQ ID NO: 187]

CDRL3：MAWDDSLSGVV [SEQ ID NO: 188]

抗體純系：**4B02**

4B02-VH [SEQ ID NO: 26]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNHGMHWVRQAPGKGLEW VAVISYDGTNKYYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE TWDAFDVWGQGTLVTVSS

4B02-VL [SEQ ID NO: 50]

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNNANWYQQLPGTAPKLLIY DNNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQAWDSSTVVFGGG TKLTVLG

CDR 區

CDRH1：NHGMH [SEQ ID NO: 189]

CDRH2：VISYDGTNKYYADSVRG [SEQ ID NO: 190]

CDRH3：ETWDAFDV [SEQ ID NO: 191]

CDRL1：SGSSSNIGSNNAN [SEQ ID NO: 192]

CDRL2：DNNKRPS [SEQ ID NO: 193]

CDRL3：QAWDSSTVV [SEQ ID NO: 194]

【0089】在一些實施例中，特異性結合 FcγRIIb 之抗體分子為人類抗體。

【0090】在一些實施例中，特異性結合 FcγRIIb 之抗體分子為人源性抗體，亦即已如本文所描述經修飾之原始人類抗體。

【0091】在一些實施例中，特異性結合 FcγRIIb 之抗體分子為人類化抗體，亦即已經修飾以提高其與人類抗體之相似性的原始非人類抗體。人類化抗體可例如為鼠類抗體或羊駝抗體。

【0092】如上文所論述，第一抗體可為單株抗體或單株來源之抗體分子。

【0093】眾所周知，抗體特異性結合至所界定之靶分子或抗原或與其相互作用。亦即，抗體優先且選擇性地結合其靶標而非並非靶標分子。

【0094】評估蛋白質結合之方法為生物化學及免疫學領域熟習此項技術者已知的。熟習此項技術者應瞭解，彼等方法可用於評估抗體與靶標之結合及/或抗體之 Fc 區與 Fc 受體之結合；以及彼等相互作用之相對強度、或特異性、或抑制、或預防、或降低。可用於評估蛋白質結合之方法之實例為例如免疫分析、BIAcore、西方墨點、放射免疫分析（RIA）及酶聯免疫吸附分析（ELISA）（關於抗體特異性之論述，參見《基本免疫學（Fundamental Immunology）》第二版，紐約之雷文出版社（Raven Press, New York）之第 332-336 頁（1989））。

【0095】因此，「特異性結合之抗體分子」包含抗體分子特異性結合靶標但不結合至非靶標，或與非靶標之結合比靶標更弱（諸如以更低親和力）。

【0096】亦包含以下含義：相比於與非靶標特異性結合，抗體與靶標之特異性結合強至少兩倍、或強至少五倍、或強至少 10 倍、或強至少 20 倍、或強至少 50 倍、或強至少 100 倍、或強至少 200 倍、或強至少 500 倍、或強至少約 1000 倍。

【0097】另外，包含以下含義：若抗體以以下 K_d 結合至靶標，則該抗體特異性結合至靶標：至少約 10^{-1} K_d、或至少約 10^{-2} K_d、或至少約 10^{-3} K_d、或至少約 10^{-4} K_d、或至少約 10^{-5} K_d、或至少約 10^{-6} K_d、或至少約 10^{-7} K_d、或至少約 10^{-8} K_d、或至少約 10^{-9} K_d、或至少約 10^{-10} K_d、或至少約 10^{-11} K_d、或至少約 10^{-12} K_d、或至少約 10^{-13} K_d、或至少約 10^{-14} K_d、或至少約 10^{-15} K_d。

【0098】如上文所論述，本發明之系統、組合、方法或用途係用於改良特異性結合至個體中之 FcyRIIb 之抗體分子的耐受性。眾所周知，投與治療抗體可與耐受性問題相關。在一些實施例中，此等問題可與靜脈內投與該抗體相關。

【0099】如本文所用之術語「耐受性」係指個體可耐受治療劑之不良效果的程度。「不良效果」包含由治療劑直接地或間接地引起之任何效果，亦即並非所需治療效果，或任何其他直接或間接地歸因於治療劑之有益效果。

【0100】「改良耐受性」包含預防或減輕與投與抗體分子相關之耐受性問題。在另一定義中，吾人包含降低或預防與投與抗體分子相關之不良效果。

【0101】如本文所用之術語「耐受性問題」涵蓋可與向人類投與且特定言之靜脈內投與抗體分子有關發生之不同類型之不良效果。此等效果可為例如輸注相關之反應（IRR）、細胞介素釋放症候群、血小板減少症、肝毒性（諸如肝酶升高）、發熱、低血壓及/或皮膚毒性（包含皮疹，諸如蕁麻疹）。本文中此等不同耐受性問題以其定義於不良事件之常見術語準則(CTCAE)版本 5.0(2017 年 11 月 27 日由美國衛生及公共服務部公開)中之方式定義，如下文進一步描述。

【0102】耐受性問題可具有不同等級，亦即經歷其之個體之不同嚴重程度。在一些情況下，其引起個體不適，而在其他情況下，其可導致嚴重的問題，該等問題可能會阻止治療抗體分子繼續治療。在更糟狀況下，耐受性問題甚至可導致個體之死亡。

【0103】可如本文所描述預測、預防及/或減輕之耐受性問題為與向個體靜脈內投與治療抗體分子有關出現之不良事件，亦即緊接在投與治療抗體分子時，諸如在自向個體投與治療抗體分子數分鐘直至數小時內或 24 小時內出現之不良事件。在許多情況下，在小於 30 分鐘內觀測到第一耐受性問題。

【0104】在一些較佳實施例中，改良特異性結合至 FcyRIIb 之抗體特異性相對於 IRR 之耐受性為特別感興趣的。在一些實施例中，此等抗體可能更可能在人類個體中引起或導致不同嚴重程度之 IRR。因此有利地預防或減輕此類 IRR，因為其改善個體之經歷且亦允許治療抗體在由於耐受性問題需要停止治療（若此問題需要的話）之前較長時間且以更高劑量投與。

【0105】在一些情況下，尤其預防血小板減少症及/或肝毒性可為感興趣的。

【0106】可如本文所描述來預防或減輕及/或可藉由本文所描述之方法預測的 IRR 可為任何 IRR。CTCAE 版本 5.0 中指示為「輸注相關之反應」的不良事件用於特徵在於對輸注藥理學或生物學物質之不良反應的失調症；屬於「損傷、中毒及程序化併發症」組。CTCAE 中所鑑別之五個等級如下：

1）輕度瞬時反應；未指示輸注中斷；未指示干預

2）指示療法或輸注中斷，但對對症治療（例如，抗組織胺、NSAIDS、麻醉劑、IV 流體）有迅速反應；預防性醫藥製劑指示≤24 小時

3）延長（例如，對對症醫藥製劑無快速反應及/或輸注之短暫中斷）；初始改善後症狀復發；因臨床後遺症住院

4）危及生命之結果；指示緊急干預

5）死亡。

【0107】基於以上分類，本領域中熟習此項技術者將能夠例如藉由觀測個體之 IRR 症狀，在投與本文所定義之抗體分子之後鑑別個體中之輸注相關之反應。在一些實施例中，此等輸注相關之反應可包含搔癢病、蕁麻疹、發熱、僵直/發冷、發汗、支氣管痙攣、噁心、肌肉痛及心臟血管收縮

【0108】在一些較佳實施例中，與本文所描述之抗體分子相關之 IRR 係藉由本文所描述之給藥方案降低或完全預防。

【0109】CTCAE 版本 5.0 中指示為「細胞介素釋放症候群」之不良事件為用於特徵在於由細胞介素釋放所致之發熱、呼吸急促、頭痛、心搏過速、低血壓、皮疹及/或低氧之失調症，屬於「免疫系統失調症」組。CTCAE 中所鑑別之五個等級如下：

1）具有或不具有體質症狀之發熱

2）響應於流體之低血壓；響應於<40% O_2之低氧

3）用一種加壓器管控之低血壓；需要≥40% O_2之低氧

4）危及生命之結果；指示緊急干預

5）死亡

【0110】CTCAE 版本 5.0 中指示為「血小板計數減少」（亦即血小板減少症）之不良事件用於基於實驗室測試結果之發現，該等結果指明血液樣本中之血小板數目減少，屬於「研究」組。CTCAE 中所鑑別之五個等級如下：

1）<LLN-75,000/mm^3；<LLN-75.0×10e9/L

2）<75,000-50,000/mm^3；<75.0-50.0×10e9/L

3）<50,000-25,000/mm^3；<50.0-25.0×10e9/L

4）<25,000/mm^3；<25.0×10e9/L

5）-

【0111】相關毒性亦可為肝不良事件或肝毒性。此類毒性之實例為兩種酶，即天冬胺酸轉胺酶（AST）及丙胺酸轉胺酶（ALT）中之一者或兩者升高。如同血小板減少症，CTCAE 版本 5.0 中指示為「天冬胺酸轉胺酶增加」及「丙胺酸轉胺酶增加」之不良事件屬於「研究」組。增加之 AST 或 ALT 分別係基於實驗室測試結果之發現，該等結果指明血液樣本中 AST（或 SGOT）及 ALT（或 SGPT）之含量分別增加。CTCAE 中所鑑別之用於增加之 AST 及增加之 ALT 的五個等級如下：

1）若基線正常，則為>ULN-3.0×ULN；若基線異常，則為 1.5-3.0×基線

2）若基線正常，則為>3.0-5.0×ULN；若基線異常，則為>3.0-5.0×基線

3）若基線正常，則為>5.0-20.0×ULN；若基線異常，則為>5.0-20.0×基線

4）若基線正常，則為>20.0×ULN；若基線異常，則為>20.0×基線

5）-。

【0112】CTCAE 版本 5.0 中指示為「發熱」之不良事件用於特徵在於身體之溫度升高高於正常上限之失調症，屬於「一般失調症及投與部位病狀」組。CTCAE 中所鑑別之五個等級如下：

1）38.0℃-39.0℃

2）>39.0℃-40.0℃

3）>40.0℃持續≤24 小時

4）>40.0℃持續>24 小時

5）死亡。

【0113】CTCAE 版本 5.0 中指示為「低血壓」之不良事件用於特徵在於在給定環境中之個體血壓低於所預期之正常血壓之失調症，屬於「血管失調症」組。CTCAE 中所鑑別之五個等級如下：

1）無症狀，未指示干預

2）指示非緊急醫療干預

3）指示醫學干預；指示住院

4）危及生命之結果且指示緊急干預

5）死亡。

【0114】CTCAE 版本 5.0 中指示為「蕁麻疹」之不良事件用於特徵在於爆發皮膚癢（特徵在於內部蒼白及明確界定之紅色邊緣之風疹塊）之失調症，屬於「皮膚及皮下組織失調症」組。CTCAE 中所鑑別之五個等級如下：

1）蕁麻疹性病變覆蓋<10% BSA；指示局部干預

2）蕁麻疹性病變覆蓋 10%-30% BSA；指示口腔干預

3）蕁麻疹性病變覆蓋>30% BSA；指示靜脈內干預

4）-

5）-。

【0115】在一些其他實施例中，耐受性之改良與在投與抗體後觀測到之不良效果之降低或預防相關。在一些實施例中，此等效果可未直接或間接歸因於投與抗體之效果。

【0116】在一些實施例中，上文所提及之耐受性問題及/或不良效果引起若干個個體觀測結果變化超出正常水準範圍。在一些實施例中，此等觀測結果包含以下中之一或多者：體溫；血小板計數；肝酶（例如，丙胺酸轉胺酶（ALAT）及/或天冬胺酸轉胺酶（ASAT））之血液含量；細胞介素（例如，IL-6、TNF-α、IL-8、IFN-γ、MIP-1β、IL-10、IL-4、IL-1b、IL-2、IL-12）之血液含量。

【0117】上文量測值中之每一者之正常水準通常定義如下：

- 體溫：36.1℃至 37.9℃；
- 血小板計數：145×10^9至 400×10^9/公升；
- ALAT 之血液含量：0 至 1.09 μkat/L，16-63 U/L；
- ASAT 之血液含量：0 至 0.759 μkat/L，15-37 U/L；
- IL-6 之血液含量：0.16 pg/ml 至 27.2 pg/ml，其中中位值為 0.47 pg/ml。

【0118】在一些實施例中，本發明之系統、組合、方法或用途降低上文參數中之每一者之變化。「降低變化」意謂當使用本發明之治療系統或給藥方案時，相比於當投與等同於如本文所定義之本發明之第一及第二劑量（以 mg 為單位）之總和的抗體分子之單次劑量時，上文量測值中之每一者之變化程度較小。較佳地，此等變化降低至可接受水準內。

【0119】「可接受水準」意謂在用第二劑量之抗體分子治療之後，上文量測值保持在如上文所定義之正常範圍內。在一些實施例中，在投與第二劑量之抗體分子之後，上文量測值保持在上文所定義之正常範圍內。在一些其他實施例中，「可接受水準」包含 IRR（如本領域中所定義並且本文中使用 CTCAE 標度）之臨床定級降低至至少 2 級。在一些較佳實施例中，IRR 之定級降低至 1

級。如本文所論述，熟習此項技術者應瞭解如何根據 CTCAE 標度對 IRR 進行定級。

【0120】 在一些較佳實施例中，此等值保持在正常水準內，或在投與第二劑量之抗體分子之後至少 24 小時在可接受水準內變化。

【0121】 如上文所論述，本發明提供一種系統、組合、方法或用途，其中皮質類固醇在抗體分子之第一劑量之前投與個體。皮質類固醇為已用於廣泛多種臨床應用之熟知類別之類固醇激素。

【0122】 如實例 1 中所示，出人意料地發現皮質類固醇提供針對與投與本發明之治療抗體相關之輸注相關之反應的保護效應。亦如實例 2 中所示，先前已用於治療臨床中之 IRR 的其他化合物未提供保護效應（或簡言之提供累加效應）。通常用於治療 IRR 之此等其他化合物包含（但不限於）以下：抗組織胺（例如 H1 及 H2 阻斷劑）、抗 PAF、抗 IL-6R 及白三烯受體拮抗劑（例如孟魯司特（montelukast））。此使得單獨的皮質類固醇之保護效應在本發明之上下文中為出人意料的，因為此等其他常用療法中無一者提供類似保護效應。

【0123】 在本發明之系統、組合、方法或用途之較佳實施例中，皮質類固醇在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第一劑量之前 10 分鐘至 48 小時的時間點投與個體。更佳地，皮質類固醇在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第一劑量之前 10 分鐘至 24 小時的時間點投與個體。

【0124】 因此，在本發明之實施例中，皮質類固醇在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第一劑量之前約 10 分鐘、或約 20 分鐘、或約 30 分鐘、或約 40 分鐘、或約 50 分鐘、或約 1 小時、或約 2 小時、或約 3 小時、或約 4 小時、或約 5 小時、或約 6 小時、或約 7 小時、或約 8 小時、或約 9 小時、或約 10 小時、或約 11 小時、或約 12 小時、或約 13 小時、或約 14 小時、或約 15 小時、或約 16 小時、或約 17 小時、或約 18 小時、或約 19 小時、或約 20 小時、或約 21 小

時、或約 22 小時、或約 23 小時、或約 24 小時、或約 25 小時、或約 26 小時、或約 27 小時、或約 28 小時、或約 29 小時、或約 30 小時、或約 31 小時、或約 32 小時、或約 33 小時、或約 34 小時、或約 35 小時、或約 36 小時、或約 37 小時、或約 38 小時、或約 39 小時、或約 40 小時、或約 41 小時、或約 42 小時、或約 43 小時、或約 44 小時、或約 45 小時、或約 46 小時、或約 47 小時、或約 48 小時的時間點投與。

【0125】 在本發明之實施例中，皮質類固醇可在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第一劑量之前以超過一劑投與。舉例而言，皮質類固醇可在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第一劑量之前以兩劑、三劑、四劑、五劑、六劑、七劑、八劑、九劑、十劑、十一劑、十二劑或超過十二劑投與。

【0126】 在一些額外或替代實施例中，當投與超過一劑之皮質類固醇時，皮質類固醇可在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第一劑量之前及之後（但在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體之第二劑量之前）投與。將在抗體分子之第一劑量之前投與至少一劑皮質類固醇，但其他、後續皮質類固醇劑量將在抗體分子之第一劑量之後投與，且可以任何次序分佈於抗體劑量之間。

【0127】 在此等實施例中，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體之第二劑量之前的皮質類固醇投與可在特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子之第二劑量之前約 10 分鐘、或約 20 分鐘、或約 30 分鐘、或約 40 分鐘、或約 50 分鐘、或約 1 小時、或約 2 小時、或約 3 小時、或約 4 小時、或約 5 小時、或約 6 小時、或約 7 小時、或約 8 小時、或約 9 小時、或約 10 小時、或約 11 小時、或約 12 小時、或約 13 小時、或約 14 小時、或約 15 小時、或約 16 小時、或約 17 小時、或約 18 小時、或約 19 小時、或約 20 小時、或約 21 小時、或約 22 小時、或約 23 小時、或約 24 小時、或約 25 小時、或約 26 小時、或約 27 小時、或約 28 小時、或約 29 小時、或約 30 小時、或約 31 小時、或約 32 小時、或約 33 小時、或約 34 小時、

或約 35 小時、或約 36 小時、或約 37 小時、或約 38 小時、或約 39 小時、或約 40 小時、或約 41 小時、或約 42 小時、或約 43 小時、或約 44 小時、或約 45 小時、或約 46 小時、或約 47 小時、或約 48 小時的時間點。

【0128】較佳地，皮質類固醇在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體之第一劑量之前以第一劑量及第二劑量投與。較佳地，當皮質類固醇以第一劑量及第二劑量投與時，皮質類固醇之第一劑量係在特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子之第一劑量之前 16 小時至 48 小時的時間點投與，且皮質類固醇之第二劑量係在特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子之第一劑量之前 10 分鐘至 2 小時的時間點投與。

【0129】應瞭解，在本發明之此類實施例中，皮質類固醇之第一劑量可在抗體分子之第一劑量之前 16 小時至 48 小時之間的任何時間點投與-舉例來說，在特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子之第一劑量之前約 16 小時、或約 17 小時、或約 18 小時、或約 19 小時、或約 20 小時、或約 21 小時、或約 22 小時、或約 23 小時、或約 24 小時、或約 25 小時、或約 26 小時、或約 27 小時、或約 28 小時、或約 29 小時、或約 30 小時、或約 31 小時、或約 32 小時、或約 33 小時、或約 34 小時、或約 35 小時、或約 36 小時、或約 37 小時、或約 38 小時、或約 39 小時、或約 40 小時、或約 41 小時、或約 42 小時、或約 43 小時、或約 44 小時、或約 45 小時、或約 46 小時、或約 47 小時、或約 48 小時的時間點。亦應瞭解，在本發明之此類實施例中，皮質類固醇之第二劑量可在抗體分子之第一劑量之前 10 分鐘至 2 小時之間的時間點投與-舉例來說，在特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子之第一劑量之前約 10 分鐘、或約 20 分鐘、或約 30 分鐘、或約 40 分鐘、或約 50 分鐘、或約 1 小時、或約 2 小時的時間點。

【0130】在本發明之其他較佳實施例中，皮質類固醇之另一劑量係在特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子之第二劑量之前投與。因此，在此類實施例中，皮質類固醇之另一劑量在抗體分子之第一劑量之後但在抗體分子之第二劑量之前

投與。較佳地，投與皮質類固醇之一或多各其他劑量-諸如一個其他劑量；或兩個其他劑量；或三個其他劑量；或四個其他劑量；或五個其他劑量；或六個其他劑量；或七個其他劑量；或八個其他劑量；或九個其他劑量；或十個其他劑量；或十一個其他劑量；或十二個其他劑量或更多個。

【0131】較佳地，皮質類固醇之另一劑量係在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第二劑量之前 16 小時至 48 小時的時間點投與。因此，在本發明之此類實施例中，皮質類固醇之另一劑量可在抗體分子之第二劑量之前 16 小時至 48 小時之間的任何時間點投與-舉例來說，在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第二劑量之前約 16 小時、或約 17 小時、或約 18 小時、或約 19 小時、或約 20 小時、或約 21 小時、或約 22 小時、或約 23 小時、或約 24 小時、或約 25 小時、或約 26 小時、或約 27 小時、或約 28 小時、或約 29 小時、或約 30 小時、或約 31 小時、或約 32 小時、或約 33 小時、或約 34 小時、或約 35 小時、或約 36 小時、或約 37 小時、或約 38 小時、或約 39 小時、或約 40 小時、或約 41 小時、或約 42 小時、或約 43 小時、或約 44 小時、或約 45 小時、或約 46 小時、或約 47 小時、或約 48 小時的時間點。

【0132】在一些實施例中，本文所描述之給藥方案可視需要在特定患者中重複多次。舉例而言，在每次向患者投與特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子時，可採用此給藥方案。在一些實施例中，給藥方案之精確形式（根據劑量之時序及量）可在向患者重複投與之間變化。反覆使用本文所描述之給藥方案之優點為其確保在每次投與特異性結合 FcyRIIb 之抗體之情況下達成經改良之耐受性（例如降低輸注相關之反應）。

【0133】本發明之皮質類固醇可以 0.5 mg 至 20 mg 之劑量投與。在本發明之較佳實施例中，皮質類固醇以約 4 mg 至約 20 mg 之劑量投與，諸如以約 12 mg 至約 20 mg 之劑量、或以約 4 mg 至約 12 mg 之劑量。舉例來說，皮質類固醇以

約 4 mg 或更大，諸如以 5 mg 或更大、或約 6 mg 或更大、或約 7 mg 或更大、或約 8 mg 或更大、或約 9 mg 或更大、或約 10 mg 或更大、或約 11 mg 或更大、或約 12 mg 或更大、或約 13 mg 或更大、或約 14 mg 或更大、或約 15 mg 或更大、或約 16 mg 或更大、或約 17 mg 或更大、或約 18 mg 或更大、或約 19 mg 或更大、或約 20 mg 或更大之劑量投與。

【0134】在一些實施例中，皮質類固醇為地塞米松。在一些額外或替代實施例中，皮質類固醇為倍他米松。在一些實施例中，使用地塞米松與倍他米松之組合。熟習此項技術者應瞭解，本發明涵蓋其他皮質類固醇，例如以下中之一或多者：可體松（cortisone）、氫化可體松、普賴松；潑尼松龍；曲安西龍（triamcinolone）；以及甲基潑尼松龍；或其組合。

【0135】在一些實施例中，當皮質類固醇為地塞米松時，地塞米松之劑量為 0.5 mg 至 20 mg。在一些實施例中，當使用地塞米松時，地塞米松之劑量為約 4 mg 或更大，諸如在一較佳實施例中為約 4-20 mg。在一些實施例中，地塞米松之劑量為約 12 mg 或更大，諸如約 12-20 mg。在一些實施例中，地塞米松之劑量為約 4-12 mg。在尤其較佳實施例中，地塞米松之劑量為約約 12 mg 或為約約 20 mg。

【0136】在本發明之尤其較佳實施例中，投與皮質類固醇地塞米松之第一劑量及第二劑量。更佳地，在本發明之此等實施例中，當使用地塞米松時：第一劑量為約 4-20 mg 及/或第二劑量為約 4-25 mg；或第一劑量為約 4-20 mg 及第二劑量為約 4-25 mg；或第一劑量為約 10-12 mg 及/或第二劑量為約 20 mg；或第一劑量為約 10-12 mg 及第二劑量為約 20 mg。

【0137】在一些實施例中，當皮質類固醇為倍他米松時，倍他米松之劑量為 0.5 mg 至 20 mg。在一些實施例中，當使用倍他米松時，倍他米松之劑量為約 3.2 mg 或更大，諸如約 4 mg 或更大，諸如約 3.2-16 mg，或約 4-20 mg。在一

些實施例中，倍他米松之劑量為約 12 mg 或更大，諸如約 12-20 mg。在一些實施例中，倍他米松之劑量為約 4-12 mg。在尤其較佳實施例中，倍他米松之劑量為約約 12 mg 或為約約 20 mg。

【0138】 在本發明之尤其較佳實施例中，投與皮質類固醇倍他米松之第一劑量及第二劑量。更佳地，在本發明之此等實施例中，當使用倍他米松時：第一劑量為約 3.2-16 mg 及/或第二劑量為約 3.2-20 mg；或第一劑量為約 3.2-16 mg 及第二劑量為約 3.2-20 mg；或第一劑量為約 8-9.6 mg 及/或第二劑量為約 16 mg；或第一劑量為約 8-9.6 mg 及第二劑量為約 16 mg。

【0139】 熟習此項技術者應瞭解，除本文所描述之皮質類固醇外，其他皮質類固醇本領域中已知的；以類似方式充當皮質類固醇，應瞭解任何皮質類固醇可用於本發明中。

【0140】 如上文所論述，本發明提供一種系統、組合、方法或用途，其中特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子以至少第一劑量及第二劑量投與個體。

【0141】 在本發明之較佳實施例中，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第一劑量係在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第二劑量之前約一至約 24 小時的時間點投與。因此，在本發明之此類實施例中，抗體分子之第一劑量在抗體分子之第二劑量之前約一至約 24 小時之間的任何時間點投與-舉例來說，在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第二劑量之前約 1 小時、或約 2 小時、或約 3 小時、或約 4 小時、或約 5 小時、或約 6 小時、或約 7 小時、或約 8 小時、或約 9 小時、或約 10 小時、或約 11 小時、或約 12 小時、或約 13 小時、或約 14 小時、或約 15 小時、或約 16 小時、或約 17 小時、或約 18 小時、或約 19 小時、或約 20 小時、或約 21 小時、或約 22 小時、或約 23 小時、或約 24 小時的時間點。

【0142】 最佳地，在本發明之該實施例中，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第一劑量係在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第二劑量之前約一小

時投與，或在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第二劑量之前約 24 小時投與。

【0143】 在另一實施例中，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第一劑量係在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第二劑量之前約 24 小時至約 48 小時的時間點投與。因此，在本發明之此類實施例中，抗體分子之第一劑量在抗體分子之第二劑量之前約 24 小時至約 48 小時之間的任何時間點投與-舉例來說，在特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第二劑量之前約 24 小時、或約 25 小時、或約 26 小時、或約 27 小時、或約 28 小時、或約 29 小時、或約 30 小時、或約 31 小時、或約 32 小時、或約 33 小時、或約 34 小時、或約 35 小時、或約 36 小時、或約 37 小時、或約 38 小時、或約 39 小時、或約 40 小時、或約 41 小時、或約 42 小時、或約 43 小時、或約 44 小時、或約 45 小時、或約 46 小時、或約 47 小時、或約 48 小時的時間點。

【0144】 如上文所論述，本發明提供一種系統、組合、方法或用途，其中抗體分子之第一劑量低於抗體分子之最大治療有效劑量。

【0145】 熟習此項技術者應瞭解到，對於經批准之抗體療法，建議某些劑量（通常以 mg/kg 表示）用於某些患者組或用於患有特定類型之癌症的個體。通常，建議劑量描述於經批准之抗體治療劑之標籤或處方資訊中。可針對特定個體，亦即基於癌症類型、癌症階段、其體重、身體質量指數（BMI）及其他因素計算建議劑量。

【0146】 熟習此項技術者應瞭解，建議劑量將視抗體分子之屬性而不同。在抗體分子未描述於標籤或處方資訊中之情況下，如何使用本領域中熟知之技術確定建議劑量將為熟習此項技術者顯而易見的。

【0147】「建議劑量」通常稱為抗體分子之「經批准之劑量」、「最大耐受劑量（MTD）」或「治療有效劑量」。MTD 為藥物研發中之公認術語，且係指可與可接受之耐受性水準一起使用之藥物之最高劑量。

【0148】「治療有效劑量」意謂視為具有治療活性之任何劑量（亦即其在本文所定義之個體中產生所要治療效果）。

【0149】「最大治療有效劑量」意謂在不考慮耐受性之情況下，獲得最大治療活性之（最低）劑量（在缺乏適當投與措施以減輕不良效果之情況下，其可為次佳或不耐受的）。此為當向有需要之個體投與抗體分子時，本領域中熟習此項技術者將嘗試使用的理想劑量。

【0150】「治療活性」包含該劑量在個體中產生所要治療效果。「治療效果」包含可直接或間接歸因於使用所討論之療法的所有效果。此可為可量測的治療效果，諸如腫瘤體積減小或腫瘤大小減小（其可藉由例如 CT 掃描確定）或治療抗體或治療之有效性。在其他情況下，此可為更主觀的效果，諸如降低個體之所報導之症狀的嚴重程度。響應於治療抗體之投與之個體的治療效果之量測結果為本領域中眾所周知的。此外，個體或個體群組歷經所界定之時段的存活水準為治療效果之替代讀出。

【0151】本發明係基於本發明人之出人意料的發現，當個體投與皮質類固醇時，特異性結合至個體中之 FcyRIIb 之抗體分子的耐受性經改良，並且隨後以至少第一劑量及第二劑量投與抗體分子，其中第一劑量低於彼抗體之「最大治療有效劑量」。換言之，抗體分子之第一劑量為次最大治療劑量-亦即，其為比抗體之最大治療有效劑量低的劑量。

【0152】在本發明之較佳實施例中，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第一劑量低於最大耐受治療劑量。如上文所論述，最大耐受治療劑量為可使用之視為耐受的藥物之最高劑量（亦即並不在患者中產生不可接受之毒性或副作用水準，且此可低於最大治療有效劑量。此不同於最大治療有效劑量，因為該劑量必須在患者中為耐受的。特定患者可耐受之副作用/毒性水準視諸如疾病之階段或嚴重程度之因素而定。

【0153】改良藥物耐受性及治療窗不僅對於治療嚴重不良患者（例如患有癌症之患者）而言重要，亦可對於用於患有非危及生命疾病（例如自體免疫或感染性疾病）之患者而言為重要的，其中中度或甚至輕度副作用可為不可接受的。

【0154】在一些其他情況下，低於最大治療有效劑量或最大耐受治療劑量之劑量低於視為治療有效之最低劑量（亦即最小有效劑量）。換言之，抗體分子之第一劑量可為當以單次劑量單獨投與時治療學上不有效之劑量。

【0155】在一些其他情況下，抗體之第一劑量低於最大可行劑量。在一些情況下，可行性（諸如調配考慮因素）可限制可投與之最大劑量。考慮此類因素之最大此類劑量稱為最大可行劑量。

【0156】在一些其他情況下，低於耐受治療劑量之劑量低於建議耐受治療劑量。在一些實施例中，此可包含藥物標籤中所包含之適應症之建議劑量。

【0157】本領域中熟習此項技術者將顯而易見，特定耐受治療劑量如何針對任何特定抗體進行定義，一般在臨床試驗期間使用劑量遞增研究。尚未經批准之抗體的耐受治療劑量可基於經批准或已經歷廣泛臨床測試之類似抗體之耐受治療劑量。

【0158】在本發明之較佳實施例中，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第一劑量比最大治療有效劑量低至少 50%。舉例而言，抗體分子之第一劑量比最大治療有效劑量低至少 60%、或低至少 70%、或低至少 80%、或低至少 90%。

【0159】在本發明之一個實施例中，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子以導致 FcyRIIb 受體之高受體飽和度之第一劑量投與，諸如：如在輸注結束與直至緊接在第二抗體輸注之前之間的時間點所量測至少 50%受體飽和度；或至少 60%受體飽和度；或至少 70%受體飽和度；或至少 80%受體飽和度；或至少 90%受體飽和度；或至少 95%受體飽和度；或至少 96%受體飽和度；或至少 97%受體

飽和度；或至少 98%受體飽和度；或至少 99%受體飽和度；或接近 100%受體飽和度；或 100%受體飽和度。用於量測受體飽和度之方法為本領域中熟習此項技術者所熟知的。

【0160】 較佳地，高受體飽和至少為瞬時的，但可維持較長時段。瞬時受體飽和意謂指定飽和度維持至少 15 分鐘，且較佳 1 至 6 小時，且最佳持續直至第二抗體投與。如本文所論述，第一與第二抗體分子劑量之間的時段可在約 1 小時至約 48 小時之間變化。

【0161】 如本文所論述，抗體分子之劑量可基於其所投與之個體之體重-通常以 mg 抗體分子/kg 個體體重為單位表示。

【0162】 在本發明之較佳實施例中，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第一劑量以約 0.2 mg/kg 至約 0.6 mg/kg 之劑量投與；例如以約 0.3 mg/kg 至約 0.5 mg/kg 之劑量投與。因此應瞭解，抗體分子之第一劑量可以約 0.2 mg/kg、或以約 0.3 mg/kg、或以約 0.4 mg/kg、或以約 0.5 mg/kg、或以約 0.6 mg/kg 之劑量投與。

【0163】 應瞭解，視待投與抗體分子之個體之體重而定，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子之第一劑量可以約 10 mg 至約 20 mg 之劑量投與。在其他實施例中，抗體之第一劑量可以約 20 mg 至約 40 mg 或更大之劑量投與；例如以約 20 mg 至 30 mg、或約 30 mg 至 40 mg、或約 40 mg 至 50 mg、或約 50 mg 至 60 mg、或約 60 mg 至 70 mg 或更大之劑量投與。因此應瞭解，抗體分子之第一劑量可以以下劑量投與：約 10 mg、約 20 mg、或約 25 mg、或約 30 mg、或約 35 mg、或約 40 mg、或約 45 mg、或約 50 mg、或約 55 mg、或約 60 mg、或約 65 mg、或約 70 mg 或更大。

【0164】 在本發明之一個實施例中，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子以導致 FcyRIIb 受體之至少瞬時高受體飽和度的劑量投與，諸如：至少 50%受體飽

和度；或至少 60%受體飽和度；或至少 70%受體飽和度；或至少 80%受體飽和度；或至少 90%受體飽和度；或至少 95%受體飽和度；或至少 96%受體飽和度；或至少 97%受體飽和度；或至少 98%受體飽和度；或至少 99%受體飽和度；或接近 100%受體飽和度；或 100%受體飽和度。用於量測受體飽和度之方法為本領域中熟習此項技術者所熟知的。

【0165】 瞬時受體飽和意謂指定飽和度維持至少 15 分鐘，且較佳 1 至 6 小時，且最佳持續直至第二抗體投與。

【0166】 如上文所論述，本發明提供一種系統、組合、方法或用途，其中向個體投與特異性結合至 FcγRIIb 之抗體分子之第二劑量。

【0167】 較佳地，特異性結合至 FcγRIIb 之抗體分子之第二劑量為治療有效劑量。在一些實施例中，抗體分子之第二劑量可為如本文所定義之最大治療有效劑量。

【0168】 更佳地，特異性結合至 FcγRIIb 之抗體分子之第二劑量為最大耐受治療劑量或最大可行治療劑量。

【0169】 更佳地，特異性結合至 FcγRIIb 之抗體分子之第二劑量低於治療有效劑量。

【0170】 在一些實施例中，抗體分子之第二劑量高於抗體分子之第一劑量。在替代實施例中，抗體分子之第二劑量低於抗體分子之第一劑量。

【0171】 在一些實施例中，在第一劑量與第二劑量之間的所投與之特異性結合至 FcγRIIb 之抗體之總量為大約 30 mg 至大約 3000 mg。在一些實施例中，在第一劑量與第二劑量之間的所投與之特異性結合至 FcγRIIb 之抗體之總劑量為大約 0.3 mg/kg 至大約 20 mg/kg。在一些其他實施例中，第一與第二抗體劑量之間的總劑量為導致 FcγRIIb 受體之至少瞬時高受體飽和度，例如至少 90%受體飽和度之劑量。在一些較佳實施例中，此高受體飽和度持續存在約 1 小時至約 4

週範圍內之總持續時間。

【0172】熟習此項技術者應瞭解，特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子之第二劑量可基於所投與之抗體分子之第一劑量之量來調整。

【0173】在一些較佳實施例中，特異性結合至 FcyRIIb 受體之抗體分子之第二劑量以約 0.1 mg/kg 至約 19.8 mg/kg 之劑量投與。

【0174】應瞭解，視待投與抗體分子之個體之體重而定，特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子之第二劑量可以約 20 mg 至約 2900 mg 之劑量投與。

【0175】在本發明之較佳實施例中，在特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子之第二劑量之後，向個體投與特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子之其他額外劑量。

【0176】在較佳實施例中，亦根據本文所揭示之給藥方案投與特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子之其他額外劑量。舉例而言，在每次向患者投與特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子時，可採用此給藥方案。在一些實施例中，給藥方案之精確形式（根據劑量之時序及量）可在向患者重複投與之間變化。反覆使用本文所描述之給藥方案之優點為其確保在每次投與特異性結合 FcyRllb 之抗體之情況下達成經改良之耐受性（例如降低輸注相關之反應）。在一些其他實施例中，抗體分子之其他額外劑量以如本文所定義之最大治療有效劑量投與。典型地，重複劑量在量值上與先前投與之劑量類似-例如：

-若先前所投與之抗體劑量為 1.3 mg/kg(例如 0.3 mg/kg(第一劑量)+1 mg/kg（第二劑量）），則後續額外劑量亦將為 1.3 mg/kg；

-若先前所投與之抗體劑量為 2.5 mg/kg（例如，0.5 mg/kg（第一劑量）+2 mg/kg（第二劑量）），則後續額外劑量亦將為 2.5 mg/kg；

-若先前所投與之抗體劑量為 3.3 mg/kg（0.3 mg/kg（第一劑量）+3 mg/kg（第二劑量）），則後續額外劑量亦將為 3.3 mg/kg；

-若先前所投與之抗體劑量為 5.4 mg/kg(例如 0.4 mg/kg(第一劑量)+5 mg/kg（第二劑量）），則後續額外劑量亦將為 5.4 mg/kg；

-若先前所投與之抗體劑量為 10.5 mg/kg（例如，0.5 mg/kg（第一劑量）+10 mg/kg（第二劑量）），則後續額外劑量亦將為 10.5 mg/kg；

【0177】 然而，如本領域中熟習此項技術者應瞭解，重複給藥亦可利用如由患者耐受性指導之較高或較低總劑量。可使用類似的基於平緩給藥或受體佔有率指導之給藥方案。

【0178】 應瞭解，當與某些治療抗體，且尤其用於治療癌症或發炎疾病之治療抗體一起投與時，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子具有特定效用。

【0179】 眾所周知，許多治療抗體藉由募集天然效應系統，諸如細胞毒性細胞（例如巨噬細胞）及酶（例如補體），該等天然效應系統隨後靶向治療抗體所結合之細胞，以刺激移除癌症及其他非所要細胞來發揮其治療效果。舉例而言，I 型抗 CD20 單株抗體（諸如當前市場領導者利妥昔單抗）藉由與 B 細胞表面上之 CD20 分子結合及使此等靶標 B 細胞缺失來起作用。其經由募集及活化效應細胞來進行此操作，該等效應細胞與治療抗體之 Fc 域經由 Fcγ(亦即 Fc-γ) 受體在此等效應細胞之表面上相互作用。

【0180】 已知確定此類治療抗體(諸如針對諸如 CD20 之抗原的治療抗體) 之有效性的因子與抑制性 FcγRIIb（亦稱為且包含 CD32、CD32B、CD32B1、CD32B2、FcRII、FcγRII 或 FcRIIB）相互作用。FcgRIIB 可藉由若干機制降低治療有效性且促進對癌症之抗性，該機制亦即在由治療抗體靶向之細胞上以順式作用，或亦即在臨近效應細胞上以反式作用，該臨近效應細胞經由其 Fc γ 受體接合結合至塗佈於抗體靶向細胞之表面上之抗體之恆定域。舉例而言，此相互作用可引起藉由靶細胞之治療抗體之內化，從而移除其與效應細胞 Fc 受體相互作用之能力。已知結合至靶細胞（諸如特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子）上之

FcyRIIb 之藥劑阻斷此內化，且改良治療抗體之活性。

【0181】 因此，在尤其較佳實施例中，本發明提供一種系統、組合、用途或方法，該方法進一步包括投與一或多種用於治療個體之癌症或發炎疾病之治療抗體。

【0182】 較佳地，一或多種治療抗體係選自由以下組成之群組：

-一或多種抗 PD1 抗體（諸如帕博利珠單抗（pembrolizumab）、納武單抗（nivolumab）、西米普利單抗（cemiplimab）、卡瑞利珠單抗（camrelizumab）、多斯利單抗（dostarlimab）及/或其生物類似物）；

-一或多種抗 CD20 抗體（諸如利妥昔單抗、阿托珠單抗、奧法木單抗（ofatumumab）及/或其生物類似物；例如，如 Roghanian 等人,《癌細胞（Cancer Cell）》, 2015, 27: 473-488 中所論述）；

-一或多種抗 CD19 抗體（諸如朗妥昔單抗特司林（Loncastuximab tesirine））；

-一或多種抗 CD40 抗體（諸如 CP-870,893）；

-一或多種抗 CD38 抗體（例如如 Vaughan 等人,《血液》, 2014, 123: 669-677 中所描述或達雷木單抗或達雷木單抗生物類似物）；

-一或多種抗 Her2 抗體（諸如曲妥珠單抗（trastuzumab）或曲妥珠單抗生物類似物）；

-一或多種抗 EGFR 抗體（諸如西妥昔單抗（cetuximab）或西妥昔單抗生物類似物）。

【0183】 較佳地，治療抗體為選自包括以下之群組的一或多者：利妥昔單抗；帕博利珠單抗；納武單抗；西米普利單抗；卡瑞利珠單抗；多斯利單抗；阿托珠單抗；奧法木單抗；及其生物類似物或等效物。

【0184】 應瞭解，本文中所論述及涵蓋之治療抗體中之每一者的劑量及給藥方案將視此等治療抗體之批准劑量/方案而定，且亦將視適應症（例如癌症之

類型/階段）及個體（例如 BMI 或年齡）而變化。

【0185】舉例而言，在治療抗體為利妥昔單抗之一些實施例中，劑量及給藥方案可如 FDA 標籤中所定義（參見 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103705s5311lbl.pdf）。如其中所描述，劑量可為如下：

- 非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）：375 mg/m^2，每週一次，持續 4-8 劑；
- 慢性淋巴球性白血病（CLL）：在起始 FC 化學療法前一天為 375 mg/m^2，隨後在第 2-6 個週期（每 28 天）之第 1 天為 500 mg/m^2；
- 類風濕性關節炎（RA）：間隔兩週以兩次 1000 mg 輸注投與。

【0186】在另一實例中，其中治療抗體為帕博利珠單抗，劑量及給藥方案可如 FDA 標籤中所定義（參見 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf）。如其中所描述，劑量可為如下：

- 黑素瘤：每 3 週 200 mg；
- 非小細胞肺癌（NSCLC）：每 3 週 200 mg；
- 頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）：每 3 週 200 mg；
- 典型霍奇金氏淋巴瘤（cHL）或原發性縱隔大 B 細胞淋巴瘤（PMBCL）：成人每 3 週 200 mg；嬰兒每 3 週 2 mg/kg（直至 200 mg）；
- 尿道上皮癌（Urothelial Carcinoma）：每 3 週 200 mg；
- 高度微衛星不穩定性（MSI-H）癌：成人每 3 週 200 mg 及嬰兒每 3 週 2 mg/kg（直至 200 mg）；
- 胃癌：每 3 週 200 mg；
- 宮頸癌：每 3 週 200 mg；
- 肝細胞癌（HCC）：每 3 週 200 mg；

• 梅克爾細胞癌（Merkel cell carcinoma；MCC）：成人每 3 週 200 mg；嬰兒每 3 週 2 mg/kg（直至 200 mg）。

【0187】術語「個體」（其在本文中與「患者」可互換地使用）包含需要用特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子治療的任何動物，包含人類。個體或患者可為哺乳動物或非哺乳動物。較佳地，個體為哺乳動物，諸如馬、或牛、或綿羊、或豬、或駱駝、或狗、或貓。最佳地，哺乳動物患者為人類。

【0188】較佳地，個體為已診斷患有癌症或發炎疾病，或已鑑別為可能患有癌症或發炎疾病及/或展現癌症或發炎疾病之症狀的個體。

【0189】在其他較佳實施例中，個體為已診斷患有感染性疾病或已鑑別為可能患有感染性疾病及/或展現感染性疾病之症狀的個體。感染性疾病包含由細菌、真菌、寄生蟲或病毒引起之任何疾病，其可在人員之間傳播（直接或間接地）。

【0190】在一些其他實施例中，個體患有癌症及/或發炎疾病及/或感染性疾病且本文所描述之給藥方案與旨在增強體液或細胞反應之疫苗的投與結合使用，以便治療及/或預防該癌症或疾病。

【0191】「展現」包含個體呈現癌症症狀及/或癌症診斷標記，及/或可量測、及/或評估及/或定量癌症症狀及/或癌症診斷標記。對於熟習醫學者而言將容易地顯而易見，癌症症狀及癌症診斷標記將為哪些及如何量測及/或評估及/或定量癌症症狀之嚴重程度是否降低或上升，或癌症診斷標記是否減少或增加；以及癌症症狀及/或癌症診斷標記可如何用於形成癌症之預後。

【0192】在一些實施例中，癌症為 FcyRllb 陽性癌症。在其他實施例中，癌症為 FcγRIIb 陰性癌症。

【0193】「FcyRllb 陽性癌症」包含表現 FcyRIIb 之任何癌症，即使處於不同的水準。FcyRIIb 表現在慢性淋巴球性白血病及套細胞淋巴瘤中最明顯，在彌

漫性大 B 細胞淋巴瘤中為中等的且在濾泡性淋巴瘤中為最不明顯的。然而，在一些情況下，患有一般表現低水準 FcyRIIB 之癌症（例如濾泡性淋巴瘤）之個體可具有極高水準之 FcyRIIb 表現。

【0194】「FcγRIIb 陰性癌症」包含並不存在任何 FcγRIIb 受體至任何癌症。此可在多種方法中使用抗 FcγRIIB 特異性抗體進行測試，該等方法包含免疫組織化學及流式細胞測量術，諸如 Tutt 等人,《免疫學雜誌（J Immunol）》, 2015, 195 (11) 5503-5516 中所指示。

【0195】在一些實施例中，癌症係選自由癌瘤、肉瘤及淋巴瘤組成之群組。在一些實施例中，癌症為選自由以下組成之群組的癌瘤：腺癌、鱗狀細胞癌、腺鱗癌、多形性或非分化癌瘤、大細胞癌及小細胞癌。在一些實施例中，癌症為選自由以下組成之群組的肉瘤：骨肉瘤、軟骨肉瘤、脂肪肉瘤及平滑肌肉瘤。

【0196】在一些較佳實施例中，癌症係選自在待與抗 FcgRIIB 抗體共投與之經批准之治療抗體之標籤中所指示之癌症之群組。共投與意謂用作抗 FcgRIIB 抗體之一部分之包括療法的抗體，其中共投與抗體可在抗 FcgRIIB 抗體之前、同時或之後投與。

【0197】在一些較佳實施例中，疾病係選自在與抗 FcgRIIB 抗體共投與之經批准之治療抗體之標籤中所指示之疾病之群組。共投與意謂用作抗 FcgRIIB 抗體之一部分之包括療法的抗體，其中共投與抗體可在抗 FcgRIIB 抗體之前、同時或之後投與。

【0198】癌症可選自包括以下之群組：黑素瘤、乳癌、卵巢癌、宮頸癌、前列腺癌、轉移性激素難治性前列腺癌、大腸直腸癌、肺癌、小細胞肺癌瘤、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌、尿道上皮癌、膀胱癌、腎癌、間皮瘤、梅克爾細胞癌、頭頸癌及胰臟癌。

【0199】較佳地，癌症為B細胞癌，諸如選自包括以下之群組的癌症：慢性淋巴球性白血病、套細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤。

【0200】上述癌症中之每一者為熟知的，且症狀及癌症診斷標記經充分描述，用於治療彼等癌症之治療劑亦經充分描述。因此，症狀、癌症診斷標記及用於治療上文所提及之癌症類型之治療劑將為熟習醫學者已知的。

【0201】大量癌症之診斷、預後及進展的臨床定義依賴於稱為分期之某些分類方法。彼等分期系統用於整理多種不同的癌症診斷標記及癌症症狀以提供癌症之診斷及/或預後及/或進展之概述。熟習腫瘤學者應知曉如何使用分期系統評估癌症之診斷及/或預後及/或進展，且應使用哪些癌症診斷標記及癌症症狀進行評估。

【0202】「癌症分期」包含 Rai 分期，其包含階段 0、階段 I、階段 II、階段 III 及階段 IV，及/或 Binet 分期，其包含階段 A、階段 B 及階段 C，及/或 Ann Arbour 分期，其包含階段 I、階段 II、階段 III 及階段 IV。

【0203】已知癌症可導致細胞形態異常。此等異常通常可再現地出現於某些癌症中，此意謂檢查此等形態變化（另外稱為組織學檢查）可用於癌症之診斷或預後。用於觀察樣品以檢查細胞之形態及製備用於觀察之樣品的技術為本領域中熟知的；舉例而言，光學顯微鏡法或共焦顯微鏡法。

【0204】「組織學檢查」包含存在較小成熟淋巴球，及/或存在具有窄細胞質邊界之較小成熟淋巴球、存在具有缺乏可辨別核仁之緻密細胞核之較小成熟淋巴球，及/或存在具有窄細胞質邊界，且具有缺乏可辨別核仁之緻密細胞核之較小成熟淋巴球，及/或存在非典型細胞及/或裂解細胞及/或前淋巴球。

【0205】眾所周知，癌症為細胞 DNA 中之突變之結果，其可引起細胞避開細胞死亡或不受控制地增殖。因此，檢查此等突變（亦稱為細胞遺傳學檢查）可為用於評估癌症之診斷及/或預後之適用的工具。此之實例為染色體位置

13q14.1 之缺失，其為慢性淋巴球性白血病之特徵。檢查細胞中之突變之技術為本領域中所熟知的；例如螢光原位雜交（FISH）。

【0206】「細胞遺傳學檢查」包含檢查細胞（且特定言之染色體）中之 DNA。細胞遺傳學檢查可用於鑑別 DNA 之變化，該等變化可與難治性癌症及/或復發性癌症之存在相關。此類變化可包含：染色體 13 長臂中之缺失、及/或染色體位置 13q14.1 之缺失、及/或染色體 12 之三染色體、及/或染色體 12 長臂中之缺失、及/或染色體 11 長臂中之缺失、及/或 11q 之缺失、及/或染色體 6 長臂中之缺失、及/或 6q 之缺失、及/或染色體 17 之短臂中之缺失、及/或 17p 之缺失、及/或 t(11:14)易位、及/或(q13:q32)易位、及/或抗原基因受體重排、及/或 BCL2 重排、及/或 BCL6 重排、及/或 t(14:18)易位、及/或 t(11:14)易位、及/或(q13:q32)易位、及/或(3:v)易位、及/或(8:14)易位、及/或(8:v)易位、及/或 t(11:14)及(q13:q32)易位。

【0207】 眾所周知，患有癌症之患者展現某些身體症狀，其通常係由於癌症對身體造成之負擔。彼等症狀通常在相同癌症中反覆出現，且因此可為疾病診斷及/或預後及/或進展之特徵。熟習醫學者應瞭解，哪些身體症狀與哪些癌症相關及評估彼等身體系統可與疾病之診斷及/或預後及/或進展如何相關。「身體症狀」包含肝腫大及/或脾腫大。

【0208】 在一些實施例中，癌症為對用治療性抗癌抗體治療具有抗性之癌症。此類抗性癌症可為復發性及/或難治性癌症。

【0209】 復發性癌症為先前已治療之癌症，且由於該治療，個體完全或部分恢復（亦即個體稱為處於緩解中），但在治療停止之後，癌症復發或惡化。換言之，復發性癌症為在其有效且個體完全或部分恢復之時段之後，對治療變得具有抗性之癌症。

【0210】 難治性癌症為已經治療但未對彼治療有反應及/或已經治療但在

治療期間進展之癌症。換言之，難治性癌症為對治療具有抗性之癌症。應瞭解，由於固有抗性，癌症可為難治性癌症。「固有抗性」包含癌症及/或個及/或靶細胞自其第一次投與起或在完全投與之前對特定治療具有抗性之含義。

【0211】 復發性癌症及/或難治性癌症將容易地由醫藥領域中熟習此項技術者診斷。

【0212】 在本發明之實施例中，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子經調配及/或調適用於藉由選自包括以下之群組的途徑遞送：靜脈內；肌肉內；皮下。在一些實施例中，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子經調配及/或調適用於靜脈內（亦即 i.v.或 iv）遞送。在其他實施例中，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子經調配及/或調適用於皮下（亦即 s.c.或 sc）遞送。

【0213】 在本發明之實施例中，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子藉由選自包括以下之群組的途徑遞送：靜脈內；肌肉內；皮下。較佳地，特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子係靜脈內遞送。

【0214】 因此，在較佳實施例中，特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子之第一及/或第二及/或其他劑量經調配用於靜脈內遞送至個體及/或藉由靜脈內遞送來遞送至個體。

【0215】 用於抗體分子之靜脈內投與的方法及調配物在本領域中為熟知的。在本發明中，可使用任何類型之靜脈內投與，諸如注射或輸注。

【0216】 在本發明之實施例中，皮質類固醇經調配及/或調適用於藉由選自包括以下之群組的途徑遞送：靜脈內；經口。

【0217】 在本發明之實施例中，皮質類固醇藉由選自包括以下之群組的途徑遞送至個體：靜脈內；經口。

【0218】 因此，在較佳實施例中，皮質類固醇之第一及/或第二及/或其他劑量經調配用於靜脈內或經口遞送至個體及/或藉由靜脈內或經口遞送來遞送至

個體。

【0219】用於皮質類固醇之靜脈內或經口投與的方法及調配物在本領域中為熟知的。

【0220】特異性結合 FcyRIIb 之抗體分子及/或如本文所定義之皮質類固醇可與賦形劑及/或醫藥學上可接受之載劑及/或醫藥學上可接受之稀釋劑及/或佐劑組合。

【0221】舉例而言，特異性結合 FcyRIIb 之抗體及/或皮質類固醇可調配為水性及/或非水性無菌溶液，其可含有抗氧化劑及/或緩衝劑及/或抑菌劑及/或使調配物與預期接受者之血液等張之溶質；及/或水性及/或非水性無菌懸浮液，其可包含懸浮劑及/或增稠劑。此類調配物可存於單位劑量或多劑量容器中，例如密封安瓿及小瓶，且可儲存於冷凍乾燥（亦即凍乾）之條件下，僅需要在即將使用之前添加無菌液體載劑，例如水。

【0222】可由本領域中已知種類之無菌粉末、及/或顆粒及/或錠劑製備即用型注射溶液及懸浮液。

【0223】特異性結合 FcyRIIb 之抗體及/或皮質類固醇可與醫藥學上可接受之酸或鹼加成鹽一起調配。用於製備醫藥學上可接受之酸加成鹽之酸為形成無毒酸加成鹽，亦即含有藥理學上可接受之陰離子之鹽的酸，該等鹽尤其諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、酒石酸氫鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖二酸鹽、苯甲酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽[亦即 1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3 萘甲酸)]鹽。醫藥學上可接受之鹼加成鹽亦可用於產生醫藥學上可接受之鹽形式。可用作製備醫藥學上可接受之鹼鹽之試劑的化學鹼為形成無毒鹼鹽之鹼。此類無毒鹼鹽尤其包含（但不限於）衍生自此類藥理學上可接

受之陽離子（諸如鹼金屬陽離子（例如鉀及鈉）及鹼土金屬陽離子（例如鈣及鎂））之鹼鹽、銨或水溶性胺加成鹽（諸如 N-甲基還原葡糖胺-(葡甲胺)）及低碳烷醇銨，及醫藥學上可接受之有機胺之其他鹼鹽。

【0224】特異性結合 FcyRIIb 之抗體分子及/或皮質類固醇可經凍乾以儲存且在使用之前在適合的載劑中復原。可採用任何適合的凍乾方法（例如噴霧乾燥、餅塊乾燥）及/或復原技術。本領域中熟習此項技術者應瞭解，凍乾及復原可引起不同程度之抗體活性損失（例如對於習知免疫球蛋白，IgM 抗體傾向於具有比 IgG 抗體更大的活性損失）且可能必須上調使用量來補償。在一個實施例中，凍乾（冷凍乾燥）抗體分子在復水時損失不超過約 20%、或不超過約 25%、或不超過約 30%、或不超過約 35%、或不超過約 40%、或不超過約 45%、或不超過約 50%其活性（在凍乾之前）。

【0225】如上文所論述且如隨附實例中所證實，本發明之系統、組合、方法或用途改良特異性結合至個體中之 FcyRllb 之抗體分子的耐受性。換言之，本發明之系統、組合、方法或用途降低或預防與抗體分子之投與相關的不良效果（且特定言之，在靜脈內投與抗體分子之情況下）。

【0226】在本發明之系統、組合、方法或用途之一較佳實施例中，降低或消除與特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子之投與相關的輸注相關之反應。此類輸注相關之反應描述於本文中，且預期本發明之系統、組合、方法或用途降低或消除彼等輸注相關之反應中之任一或多者。

【0227】在一較佳實施例中，個體之體溫及/或血小板計數及/或肝酶（例如 ALAT 或 ASAT）之血液含量及/或細胞介素（例如 IL-6）之血液含量之變化減少。較佳地，在投與特異性結合至 FcyRllb 之抗體分子之第二劑量之後，IRR 降低至可接受水準，亦即低於如藉由如本文所定義之常用不良事件術語（CTCAE）所定義之 3 級，持續至少 24 小時。最佳地，IRR 在標準化個體之體

溫及/或血小板計數及/或肝酶（例如 ALAT 或 ASAT）之血液含量及/或細胞介素（例如 IL-6）之血液含量下得以完全預防。

【0228】 如上文所定義，此等參數中之一些之正常水準如下：

- 體溫：36.1℃至 37.9℃；
- 血小板計數：145×10^9至 400×10^9/公升；
- ALAT 之血液含量：0 至 1.09 μkat/L，16-63 U/L；
- ASAT 之血液含量：0 至 0.759 μkat/L，15-37 U/L；
- IL-6 之血液含量：0.16 pg/ml 至 27.2 pg/ml，其中中位值為 0.47 pg/ml。

【0229】「可接受水準」包含 IRR（如本領域中所定義並且本文中使用 CTCAE 標度）之臨床定級降低至至少 2 級。在一些較佳實施例中，IRR 之定級降低至 1 級。如本文所論述，熟習此項技術者應瞭解如何根據 CTCAE 標度對 IRR 進行定級。

【0230】 本發明之第五態樣提供一種套組，其包括：

（i）特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子，較佳如本文所定義之抗體分子；

（ii）皮質類固醇，較佳如本文所定義之皮質類固醇；及

（iii）視情況存在之使用說明書，

其中抗體分子以至少第一劑量及第二劑量提供，其中抗體分子之該第一劑量低於抗體分子之最大治療有效劑量，進一步視情況其中第一劑量如本文所定義，進一步視情況其中第二劑量如本文所定義。本發明之彼態樣之抗體分子及劑量如本文所定義。

【0231】 較佳地，本發明之套組用於改良個體中抗體分子之耐受性，如本文所描述。

【0232】 較佳地，在本發明之套組中，皮質類固醇以如本文所定義之劑量提供。

【0233】在一較佳實施例中，本發明之套組進一步包括一或多種如本文所定義之治療抗體。舉例來說，治療抗體為選自包括以下之群組的一或多者：利妥昔單抗；帕博利珠單抗；納武單抗；西米普利單抗；卡瑞利珠單抗；多斯利單抗；阿托珠單抗；奧法木單抗；及其生物類似物或等效物。

【0234】應瞭解，在一或多種治療抗體存在於套組中之情況下，本發明之套組用於治療個體之癌症，如本文所描述。

【0235】本發明之其他態樣

【0236】在第六態樣中，本文揭示一種用於預測特異性結合至人類靶標之治療抗體分子是否將與靜脈內投與人類有關之耐受性問題相關的方法（或模型），其包括以下步驟：

（i）若與鼠類靶標交叉反應，則向小鼠靜脈內或腹膜內投與治療抗體分子或替代抗體且緊接在該治療或替代抗體之投與之後的時段期間觀測該小鼠，其中在隨後小鼠之狀態恢復至正常狀態之時段期間肉眼可見的症狀孤立及活動減少之顯示為向人類靜脈內投與治療抗體分子與耐受性問題相關的指標，

及/或用於預測預防性或治療性治療、改變的投與途徑及/或治療抗體分子之修飾是否可預防或減輕與向人類靜脈內投與特異性結合至人類靶標之治療抗體分子相關之耐受性問題，

除了如上文所闡述之（i）以外，該方法包括一或多個以下步驟：

（ii）向小鼠投與預防劑或治療劑連同向小鼠靜脈內或腹膜內投與治療或替代抗體，並且緊接在該治療或替代抗體之投與之後的時段期間觀測小鼠，其中在該時段期間相比於藉由（i）中之小鼠所顯示之肉眼可見的症狀，該等肉眼可見的症狀之降低顯示或不顯示該等肉眼可見的症狀為用預防劑或治療劑預治療以及向人類投與治療抗體分子可預防或減輕以其他方式與向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題的指標；

（iii）藉由除靜脈內或腹膜內投與以外之投與途徑向小鼠投與治療或替代抗體，並且緊接在該治療或替代抗體之投與之後的時段期間觀測小鼠，其中在該時段期間相比於藉由（i）中之小鼠所顯示之肉眼可見的症狀，該等肉眼可見的症狀之降低顯示或不顯示該等肉眼可見的症狀為其他投與途徑可用於向人類投與治療抗體分子以預防或減輕與向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題的指標；及/或

（iv）藉由除靜脈內或腹膜內投與以外之投與途徑向小鼠靜脈內或腹膜內投與經修飾形式之治療或替代抗體，並且緊接在該經修飾之治療或替代抗體之投與之後的時段期間觀測小鼠，其中在該時段期間相比於藉由（i）中之小鼠所顯示之肉眼可見的症狀，該等肉眼可見的症狀之降低顯示或不顯示該等肉眼可見的症狀為向人類投與呈經修飾形式之治療抗體分子可用於預防或減輕與向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題的指標。

【0237】 在第七態樣中，本文亦揭示一種皮質類固醇，其用於給藥方案中以預防或減輕與向個體靜脈內投與治療抗體分子有關之耐受性問題，

其中治療抗體分子已經預測與使用上文所描述之方法靜脈內投與人類有關之耐受性問題相關，及/或其中對人類使用皮質類固醇與投與治療抗體分子組合進行預治療已經預測預防或減輕以其他方式與使用上文所描述之方法向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題，

並且其中在靜脈內投與治療抗體分子之前，給藥方案包括以至少兩劑向個體投與皮質類固醇，其中在開始投與治療抗體分子之前 10-48 小時投與一劑皮質類固醇（「第一劑量」）且在開始投與治療抗體分子之前 5 分鐘至 5 小時投與一劑皮質類固醇（「第二劑量」）。

【0238】 此態樣之變體係關於一種皮質類固醇，其用於給藥方案中以預防或減輕與向個體靜脈內投與治療抗體分子有關之耐受性問題，

其中該治療抗體分子為抗 FcγRIIB 抗體，

並且其中在靜脈內投與治療抗體分子之前，給藥方案包括以至少兩劑向個體投與皮質類固醇，其中在開始投與治療抗體分子之前 10-48 小時投與一劑皮質類固醇（「第一劑量」）且在開始投與治療抗體分子之前 5 分鐘至 5 小時投與一劑皮質類固醇（「第二劑量」）。

【0239】 在第八態樣中，本文亦揭示一種用於治療癌症之治療抗體分子，其中治療抗體分子已經預測與使用上文所描述之方法向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，及/或其中向人類皮下途徑投與治療抗體分子已經預測預防或減輕以其他方式與使用上文所描述之方法向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題，且其中抗體經調配用於皮下投與。

【0240】 在第九態樣中，本文亦揭示一種用於治療癌症之經修飾形式之治療抗體分子，其中治療抗體分子已經預測與使用上文所描述之方法向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，及/或其中向人類投與呈經修飾形式之治療抗體分子已經預測預防或減輕以其他方式與使用上文所描述之方法向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題，且其中治療抗體分子為 Fc 受體結合抗體且經修飾形式為相比於治療抗體分子具有相同的 Fv 可變序列但具有降低、減弱或消除之 FcγR 結合的抗體。

【0241】 在第十態樣中，本文亦揭示一種用於預防或減輕與個體靜脈內投與治療抗體分子有關之耐受性問題的方法，其包括皮質類固醇給藥方案，其中治療抗體分子已經預測與使用上文所描述之預測方法向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，及/或其中對人類用皮質類固醇與投與治療抗體分子組合進行預治療已經預測預防或減輕以其他方式與使用上文所描述之預測方法向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題，且其中在靜脈內投與治療抗體分子之前，給藥方案包括以至少兩劑向個體投與皮質類固醇，其中在開始投與治療

抗體分子之前 10-48 小時投與一劑皮質類固醇（「第一劑量」）且在開始投與治療抗體分子之前 5 分鐘至 5 小時投與一劑皮質類固醇（「第二劑量」）。

【0242】 在第十一態樣中，本文亦揭示一種用於治療癌症之方法，其包括皮下投與治療活性量之已經預測與使用上文所描述之預測方法向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關的治療抗體分子，及/或其中向人類皮下途徑投與治療抗體分子已經預測預防或減輕以其他方式與使用上文所描述之預測方法向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題。

【0243】 在第十二態樣中，本文亦揭示一種用於治療癌症之方法，其包括投與治療活性量之經修飾形式之治療抗體，其中治療抗體分子已經預測與使用上文所描述之預測方法向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，及/或其中向人類投與呈經修飾形式之治療抗體分子已經預測預防或減輕以其他方式與使用上文所描述之預測方法向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題，且其中治療抗體分子為 Fc 受體結合抗體且經修飾形式為相比於治療抗體分子具有相同的 Fv 可變序列但具有減弱或消除之 FcγR 結合的抗體

【0244】 本發明之其他態樣之詳細描述

【0245】 簡言之，在本發明之此等其他態樣中，吾人描述用於預測結合至人類靶標之治療抗體是否與靜脈內投與有關之耐受性問題相關及/或用於預測抗體之預治療、改變投與途徑或修飾是否可預防與向人類靜脈內投與治療抗體相關之耐受性問題的模型。模型包括向小鼠靜脈內或腹膜內投與抗體且緊接在投與之後觀測小鼠之肉眼可見的症狀孤立及活動減少之任何瞬時顯示。模型亦可包括向小鼠投與預治療與投與抗體組合、藉由除靜脈內或腹膜內投與以外之投與途徑來投與治療抗體或投與經修飾形式之抗體且緊接在此類投與之後觀測小鼠之肉眼可見的症狀孤立及活動減少之任何瞬時顯示，並且將其與不具有預治療之靜脈內或腹膜內投與未經修飾之抗體之後的肉眼可見的症狀孤立及活動減

少之瞬時顯示進行比較。相關微觀症狀之分析、生物化學變化或細胞參數可有助於收集 IRR 之性質之資訊，且指導候選預防性術前用藥或 IRR 干預以在模型中進行測試，如下文所描述。

【0246】本文在本發明之其他態樣中所描述之預測方法使得有可能預測針對給定靶標之治療抗體分子是否將與其靜脈內投與人類個體相關或可能與其相關之耐受性問題。另外或替代地，有可能預測預防性或治療性治療、改變投與途徑及/或治療抗體分子之修飾是否可用於預防或減輕與向人類靜脈內投與特異性結合至人類靶標之治療抗體分子相關之耐受性問題。

【0247】在本發明之此等其他態樣中，治療抗體分子特異性結合至人類靶標。抗體特異性結合至靶標意謂抗體特異性結合至所定義之靶分子或抗原或與其相互作用，且此意謂抗體優先且選擇性地結合其靶標而非並非靶標之分子。

【0248】治療抗體分子所結合之靶標可為任何人類細胞上所發現之受體或抗原。此類細胞之實例為白細胞、骨髓細胞及 B 細胞。

【0249】在一些實施例中，靶標為 FcγRII（CD32）。

【0250】在一些實施例中，靶標為 FcγRIIB（CD32b）。

【0251】在一些實施例中，靶標為 FcγRIIA（CD32a）。

【0252】在一些實施例中，靶標為 CD40。

【0253】在本發明之此等其他態樣中，治療抗體分子可為已獲得監管批准用於人類之任何治療抗體分子或臨床研發中之治療抗體分子，或可為預期或假設用於人類疾病之療法的與人類靶抗原結合之任何抗體。如本文所用，術語治療抗體分子亦涵蓋設想用於治療用途或正研發用於治療用途之抗體，包含臨床前研發中之抗體。治療抗體分子因此為對人類具有治療效果之抗體。在本文所描述之預測方法中，可向小鼠投與治療抗體分子（若交叉反應）或針對類似小鼠靶標之替代抗體。所用小鼠為免疫勝任型實驗室小鼠。可使用具有不同遺傳

背景、近親雜交或遠親雜交之小鼠。此外，可使用針對治療抗體分子之人類靶標之轉殖基因小鼠。

【0254】 此類治療抗體分子通常為單株抗體。在多數情況下，其為人類或人類化抗體。

【0255】 在本發明之此等其他態樣中，治療抗體分子可為任何類型之抗體，諸如免疫球蛋白 G（IgG）、免疫球蛋白 A（IgA）或免疫球蛋白 M（IgM）。在一些實施例中，其為 IgG。其亦可為任何子類別，諸如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。其亦可為經工程改造以增強、降低或減弱 FcγR 依賴性接合及功能之抗體分子。此外，治療抗體分子可對相同或不同的靶標具有單特異性、雙特異性或三特異性的，且包括或融合至抗體 Fc 域。此外，治療抗體分子可對相同或不同的靶標具有單特異性、雙特異性或三特異性且不包括抗體 Fc 域。此外，治療抗體分子可為抗體之功能片段，諸如 Fv，其由抗體之可變域 Fab，亦指示為 F(ab) 組成，該功能片段為不含有 Fc 部分或 $F(ab')_2$ 之單價抗原結合片段，該功能片段為含有藉由二硫鍵連接在一起之兩個抗原結合 Fab 部分之二價抗原結合片段，或 F(ab')，亦即 $F(ab')_2$ 之單價變體。此類片段亦可為單鏈可變片段（scFv）。

【0256】 在一些實施例中，治療抗體分子為用於癌症療法中或意欲用於癌症療法之抗體。單株抗體已經且正針對多種癌症進行研發，且有可能出現更多。一些實例為腦癌、乳癌、慢性淋巴球性白血病、大腸直腸癌、頭頸癌、霍奇金氏淋巴瘤、肺癌、黑素瘤、非霍奇金氏墨水淋巴瘤、前列腺癌及胃癌。一些抗體經批准用於不同的適應症。舉例而言，抗 CD20 抗體利妥昔單抗經批准用於癌症（NHL 及 CLL）及自體免疫疾病（類風濕性關節炎）。然而，本文所描述之方法不限於用於癌症療法或自體免疫/發炎疾病療法中之抗體。

【0257】 如上文所提及，在一些實施例中，靶標為 FcγRIIB。在一些較佳實施例中，治療抗體分子具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID NO: 2 之重鏈。

【0258】在本發明之此等其他態樣中，用於向人類投與治療抗體分子之靜脈內（iv）投與方法可為任何類型之靜脈內投與，諸如藉由注射或藉由輸注。

【0259】本文在本發明之此等其他態樣中所描述之預測方法利用小鼠作為預測在人類中將發生何種情形之模型。當待測試之治療抗體分子與人類靶標之已知鼠類同源物交叉反應時，治療抗體分子可用於預測方法中。當待測試之治療抗體分子不與人類靶標之已知鼠類同源物交叉反應時，有必要使用替代抗體。替代抗體為對治療抗體分子所結合之人類靶標之鼠類同源物具有特異性之抗體。舉例而言，在此情形下，人類靶標 FcγRIIB 之鼠類同源物為鼠類 FcγRII，人類靶標 FcγRIIA 之鼠類同源物為鼠類 FcγRIII，且人類靶標 CD40 之鼠類同源物為鼠類 CD40。替代抗體可為鼠類抗體或來自另一物種，諸如大鼠、兔、猴或雞之抗體。有時，可傾向於使用替代抗體，即使待測試之治療抗體分子與人類靶標之已知鼠類同源物交叉反應。相比於本身治療抗體分子，若替代抗體與小鼠靶抗原及調節抗體活性之小鼠免疫蛋白，例如 FcγR 之結合及相互作用更好地反映人類候選抗體與人類靶標及調節抗體活性之人類免疫蛋白，例如 FcγR 之相互作用的相互作用，則情況可如此。較佳地且當可用時，可同時使用交叉反應性治療抗體分子及鼠類替代抗體兩者以測試如本文所描述之耐受性問題。

【0260】在本發明之此等其他態樣中，治療抗體分子可為結合或不結合 Fc 受體之抗體。隨後可使用經修飾之形式，亦即歸因於同型轉換或 Fc 工程改造之具有較低 Fc-FcgR 合之抗體變體。若使用替代抗體預測或模型化治療抗體分子對相同或同源靶標之耐受性問題，則應選擇替代抗體之 Fc 以使治療抗體分子之 Fc 相對於 FcγR-結合之結合/非結合（或接合/非接合）及功能進行匹配。舉例而言，眾所周知，人類 IgG1、IgG3 及 IgG4 高效地結合及接合人類 FcγR，儘管以不同的絕對及相對親和力。類似地，在小鼠中，mIgG2a 強烈且廣泛地結合至不同小鼠 FcγR，而 mIgG1 僅結合至小鼠 FcγRII 及 FcγRIII。抗體之進一步熟知去

糖基化，特定言之在 297 位置（諸如以下突變中之一者：N297A、N297Q 或 N297G），使得人類及小鼠 IgG 對於與 FcγR 之結合減弱及/或降低或嚴重降低。在此情形下，Fc 結合意謂治療抗體分子之 Fc 部分結合至引起 Fc:FcγR 依賴性活性或功能之接合的 FcγR。此外，削弱或消除之 FcγR 結合意謂經修飾之形式完全不結合至 FcγR 或與其未經修飾之治療抗體相比更弱地結合至 FcγR。

【0261】 在本發明之此等其他態樣中，向小鼠靜脈內或腹膜內投與治療抗體分子或替代抗體。在一些情況下，向小鼠投與之治療抗體分子或替代抗體之劑量為導致高受體飽和度之劑量。在一些情況下，向小鼠投與之治療抗體分子或替代抗體之劑量為導致至少 90%受體飽和度之劑量。在一些情況下，向小鼠投與之治療抗體分子或替代抗體之劑量為導致接近 100%或 100%受體飽和度之劑量。

【0262】 在抗體已投與小鼠後，觀測動物之視覺物理反應，尤其觀測行為變化或肉眼可見的症狀。若治療抗體分子為與向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關之抗體，則小鼠將在 administration 治療或替代抗體之後極短時間，亦即數分鐘內，諸如 5-10 分鐘開始展示肉眼可見的症狀孤立及活動減少。在一些情況下，小鼠亦將顯示平衡受損、豎毛及/或駝背之病徵，以及非自然體態。此等三種額外肉眼可見的症狀將在與孤立及活動減少相同之時間範圍內觀測到，亦即在投與治療或替代抗體之後的數分鐘，諸如 5-10 分鐘內觀測到。相比於若小鼠僅展示孤立及活性減少之病徵，此等額外肉眼可見的症狀中之一者、兩者或三者之顯示為更強的預測標記，特異性結合至人類靶標之治療抗體分子有可能與向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關。

【0263】 若上述變化在小鼠之行為中出現，則有實驗室小鼠工作經歷之人員將立即注意到，因為病徵易於觀測且在投與治療或替代抗體之前小鼠行為明顯改變。症狀很明顯，且顯而易見的小鼠身體不適。在約一小時結束之時段之

後，諸如在注射抗體（治療或替代）之後 45 分鐘至 1.5 小時，小鼠不再展示任何肉眼可見的症狀。相反，其行為恢復至正常狀態，亦即恢復至投與抗體（治療或替代）之前的行為。

【0264】 除以上肉眼可見的症狀之外，小鼠可展現其他症狀。一種此類症狀為血壓降低。另一此類症狀為血小板計數減少。另一此類症狀為兩種肝酶天冬胺酸轉胺酶（AST）及丙胺酸轉胺酶（ALT）含量升高。與肉眼可見的症狀相反，此等症狀無法藉由簡單觀測小鼠來確定。相反，其可經由血液分析來確定。為檢查此等「非肉眼可見的」症狀，在注射抗體（治療或替代）之後大致五分鐘自小鼠抽取血液。隨後分析血液之血小板計數及/或 AST 及/或 ALT 之含量。血壓降低亦可以此方式確定；若血壓降低，則在顯示肉眼可見的症狀期間之時段期間自小鼠抽取血液將不可能。為了確定血小板計數是否減少及/或 AST 及/或 ALT 含量是否升高，有可能與在投與治療抗體分子或替代抗體之前所抽取之血液樣品或與自對照小鼠所抽取之樣品進行比較。血壓降低將在與肉眼可見的症狀相同的時段內恢復。血小板計數、AST 含量及 ALT 含量將花費更長的時間恢復；其在 6-10 小時內，諸如 8 小時內標準化。

【0265】 本文在本發明之其他態樣中所描述之預測方法可用於預測特異性結合至人類靶標之治療抗體分子是否與向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關。

【0266】 此外，本文在本發明之此等其他態樣中所描述之預測方法可用於測試用於克服此類耐受性問題之策略。更精確而言，其可用於預測特定策略是否可預防或減輕與向人類靜脈內投與特異性結合至人類靶標之治療抗體分子相關之耐受性問題。此適用於例如臨床上開發或已用於臨床中之已觀測到耐受性問題的治療抗體分子。

【0267】 此外，本文在本發明之此等其他態樣中所描述之預測方法可用於

預測特異性結合至人類靶標之治療抗體分子是否與向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關及預測特定策略是否可預防或減輕耐受性問題兩者。舉例而言，此可能在研發藥物時受到關注，因為其使得能夠鑑別潛在問題且發現該問題之解決方案的方法。

【0268】若本文在本發明之此等其他態樣中所描述之預測方法僅用於預測特異性結合至人類靶標之治療抗體分子是否與向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，則如上文所描述執行該方法，且在投與治療或替代抗體之後觀測小鼠。通常，不僅使用一隻小鼠，且亦使用若干隻小鼠（諸如 5-10 隻）之測試組且重複實驗以確定所觀測到之任何變化為代表性、可再現及統計學上顯著的。

【0269】若本文在本發明之此等其他態樣中所描述之預測方法僅用於預測或另外預測特定策略是否可預防或減輕與向人類靜脈內投與特異性結合至人類靶標之治療抗體分子相關之耐受性問題，則對對照小鼠或較佳對對照組小鼠，諸如 5-10 隻小鼠執行上文所描述之方法。另外，根據待測試之特定策略處理第二隻小鼠，或較佳第二組小鼠，諸如 5-10 隻小鼠。將第二隻小鼠或第二組小鼠之結果與對照小鼠或對照組小鼠之結果進行比較。

【0270】克服與向人類靜脈內投與治療抗體分子有關產生之耐受性問題的策略之實例為不同的預防性治療、不同的治療性治療、改變投與途徑及/或治療抗體分子之修飾。藉由測試如本文所描述之此類策略，將獲得可用於預測特定策略是否可用於預防或減輕與向人類靜脈內投與特定治療抗體分子相關之耐受性問題的資料。因此，有可能獲得可靠資料而不必測試首先必須經歷一或多個耐受性問題之不同策略對人類之效果。

【0271】當克服耐受性問題之策略為預防性治療時，在向小鼠或小鼠組靜脈內或腹膜內投與治療或替代抗體之前，向第二隻小鼠或第二組小鼠投與預防劑。因此，此策略為使用預防劑之預治療。在緊接在投與治療或替代抗體之後

的時段期間觀測第二隻小鼠或第二組小鼠。將第二隻小鼠或第二組小鼠之結果與尚未接受預防劑之對照小鼠或對照組小鼠之結果進行比較。在該時段期間，相比於對照小鼠或對照組小鼠，第二隻小鼠或第二組小鼠之肉眼可見的症狀之顯示減少，或不顯示第二隻小鼠或第二組小鼠之肉眼可見的症狀為投與預防劑可用於預防或減輕與向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題的指標。

【0272】 以此方式測試之預防劑可為已知預防或減輕耐受性問題，或假設或篩選其有助於減輕耐受性問題之能力的任何藥劑。

【0273】 在本發明之此等其他態樣之一些實施例中，預防性治療為使用皮質類固醇之預治療。在一些此類實施例中，預治療包括兩次投與皮質類固醇。皮質類固醇較佳為強效皮質類固醇，且更佳為具有儘可能高效能或儘可能可用的皮質類固醇。此類皮質類固醇之實例為地塞米松及倍他米松。

【0274】 當使用皮質類固醇，諸如地塞米松或倍他米松預治療時，其可包括在投與治療或替代抗體之前兩次投與皮質類固醇。在一些此類實施例中，在投與治療或替代抗體之前 10-48 小時投與一劑皮質類固醇，且在投與治療或替代抗體之前 5 分鐘至 5 小時投與另一劑皮質類固醇。在一些此類實施例中，在投與治療或替代抗體之前 6-36 小時投與一劑皮質類固醇，且在投與治療或替代抗體之前 15-120 分鐘投與另一劑皮質類固醇。在一些此類實施例中，在投與治療或替代抗體之前 16-24 小時投與第一劑量之皮質類固醇。在一些此類實施例中，皮質類固醇之第二劑量係在投與治療或替代抗體之前 30-60 分鐘投與。

【0275】 當克服耐受性問題之策略為治療性治療時，此可藉由向第二隻小鼠或第二組小鼠投與治療劑，連同向小鼠或一組小鼠靜脈內或腹膜內投與治療或替代抗體來進行。在此情形下，連同意謂基本上同時或不久。在緊接在投與治療或替代抗體之後的時段期間觀測第二隻小鼠或第二組小鼠。將第二隻小鼠

或第二組小鼠之結果與尚未接受治療劑之對照小鼠或對照組小鼠之結果進行比較。在該時段期間，相比於對照小鼠或對照組小鼠，第二隻小鼠或第二組小鼠之肉眼可見的症狀之顯示減少，或不顯示第二隻小鼠或第二組小鼠之肉眼可見的症狀為投與治療劑可用於預防或減輕與向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題的指標。

【0276】以此方式測試之治療劑可為已知逆轉或管控不良事件之任何藥劑或藥物。已知用於針對細胞介素釋放症候群之免疫調節劑，諸如抗體，例如抗 IL-6 抗體（Frey NV, Porter DL.細胞介素釋放症候群與急性淋巴母細胞性白血病之新穎治療劑（Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia.）《血液學 Am Soc Hematol Educ 計劃（Hematology Am Soc Hematol Educ Program）》.2016;2016:567-572），或免疫遏制劑及/或消炎劑，諸如皮質類固醇或抗組織胺。

【0277】當克服耐受性問題之策略為不同的投與途徑時，藉由除靜脈內或腹膜內投與以外之投與途徑向第二隻小鼠或第二組小鼠投與治療或替代抗體。在緊接在投與治療或替代抗體之後的時段期間觀測第二隻小鼠或第二組小鼠。將第二隻小鼠或第二組小鼠之結果與藉由靜脈內或腹膜內投與接受治療或替代抗體之對照小鼠或對照組小鼠之結果進行比較。在該時段期間，相比於對照小鼠或對照組小鼠，第二隻小鼠或第二組小鼠之肉眼可見的症狀之顯示減少，或不顯示第二隻小鼠或第二組小鼠之肉眼可見的症狀為藉由除靜脈內或腹膜內以外之投與途徑向人類投與治療抗體分子可用於預防或減輕與向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題的指標。

【0278】以此方式測試之投與途徑可為熟習此項技術者已知且適用於向人類投與治療抗體分子且亦適用於向小鼠投與治療或替代抗體之任何途徑。

【0279】在本發明之此等其他態樣之一些實施例中，不同的投與途徑，亦

即除靜脈內或腹膜內投與以外之投與途徑為皮下投與。隨後應製備或調配治療或替代抗體以用於向第二隻小鼠或第二組小鼠皮下投與。

【0280】當克服耐受性問題之策略為使用經修飾形式之治療或替代抗體時，向第二隻小鼠靜脈內或腹膜內投與此經修飾形式之治療或替代抗體。在緊接在投與經修飾之治療或替代抗體之後的時段期間觀測第二隻小鼠或第二組小鼠。將第二隻小鼠或第二組小鼠之結果與藉由靜脈內或腹膜內投與接受為經修飾之治療或替代抗體之對照小鼠或對照組小鼠之結果進行比較。在該時段期間，相比於對照小鼠或對照組小鼠，第二隻小鼠或第二組小鼠之肉眼可見的症狀之顯示減少，或不顯示第二隻小鼠或第二組小鼠之肉眼可見的症狀為向人類投與經修飾之治療抗體分子可用於預防或減輕與向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題的指標。

【0281】以此方式測試之治療抗體分子之修飾可為已知或未知的任何修飾，在人類中產生較低或較不嚴重的毒性事件。舉例而言，若發現與向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關之治療抗體分子為接合 Fc 受體之抗體，則此類修飾可改變抗體以使得其不接合 Fc 受體或使得其相比於未經修飾之治療抗體具有減弱或消除之 FcγR 結合，而經修飾之抗體之 Fv 可變序列保持與治療抗體分子相同。如上文所提及，應選擇替代抗體之 Fc 以使治療抗體分子之 Fc 相對於 FcγR-結合之結合/非結合（或接合/非接合）及功能進行匹配。

【0282】在本發明之此等其他態樣之一些實施例中，修飾為引起 Fc 受體之接合增加的修飾。

【0283】有可能同時藉由包含另一小鼠或小鼠組來測試上述策略中超過一者，或上述策略中之一者或超過一者之若干種變體，該一隻小鼠或小鼠組用於各策略或策略之各變體。

【0284】本文在本發明之此等其他態樣中亦描述一種皮質類固醇，其用於

給藥方案中以預防或減輕與向個體靜脈內投與治療抗體分子有關之耐受性問題，以及一種方法，其用於預防或減輕與向個體靜脈內投與治療抗體分子有關之耐受性問題，該方法包括用於向個體投與皮質類固醇之給藥方案。

【0285】本發明之此等其他態樣中之治療抗體分子可為已經預測與使用上文所描述之預測方法向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關的治療抗體分子。另外或替代地，上文所描述之預測方法可用於預測用皮質類固醇與向人類投與治療抗體分子組合進行之預治療有可能預防或減輕以其他方式與向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題。

【0286】給藥方案包括在靜脈內投與治療抗體分子之前以至少兩劑個體投與皮質類固醇。在開始投與治療抗體分子之前 10-48 小時投與一個劑量（「第一劑量」）之皮質類固醇且在開始投與治療抗體分子之前 5 分鐘至 5 小時投與一個劑量（「第二劑量」）之皮質類固醇。除此等兩個劑量之外，可使用其他劑量，諸如在「第一劑量」之前之一個劑量及/或在「第一劑量」與「第二劑量」之間的一個劑量。通常，在整個療法期間給與患者若干次投與治療抗體分子。兩劑皮質類固醇隨後可與治療抗體分子之一次或若干次投與結合向患者投與。較佳地，兩個劑量與治療抗體分子之各投與結合給與患者。

【0287】在一些情況下，在開始投與治療抗體分子之前 6-36 小時給與第一劑量之皮質類固醇且緊接在開始投與治療抗體分子之前給與第二劑量之皮質類固醇。在此上下文中，緊接著之前意謂在開始投與治療抗體分子之前大致 15-120 分鐘。

【0288】在一些情況下，在開始投與治療抗體分子之前 8-30 小時給與第一劑量之皮質類固醇。

【0289】在一些情況下，在開始投與治療抗體分子之前 16-24 小時給與第一劑量之皮質類固醇。

【0290】在一些情況下，在開始投與治療抗體分子之前 30-60 分鐘給與第二劑量之皮質類固醇。

【0291】在一些情況下，在開始投與治療抗體分子之前 16-24 小時給與第一劑量之皮質類固醇且在開始投與治療抗體分子之前 30-60 分鐘給與第二劑量之皮質類固醇。

【0292】在一些情況下，給藥方案包括在抗體療法過程期間在各抗體輸注之前投與至少兩劑皮質類固醇。

【0293】所用皮質類固醇較佳為強效皮質類固醇，且更佳為具有儘可能高效能或儘可能可用的皮質類固醇。此類皮質類固醇之實例為地塞米松及倍他米松。可使用地塞米松或倍他米松，或地塞米松與倍他米松之組合。

【0294】在一些情況下，當使用地塞米松時，第一劑量為 4-20 mg。在一些情況下，當使用地塞米松時，第二劑量為 4-25 mg。在一些情況下，當使用地塞米松時，第一劑量為 4-20 mg 且第二劑量為 4-25 mg。在一些情況下，當使用地塞米松時，第一劑量為 10-12 mg。

【0295】在一些情況下，當使用地塞米松時，第二劑量為 20 mg。在一些情況下，當使用地塞米松時，第一劑量為 10-12 mg 且第二劑量為 20 mg。在一些情況下，當使用倍他米松時，第一劑量為 3.2-16 mg。在一些情況下，當使用倍他米松時，第二劑量為 3.2-20 mg。

【0296】在一些情況下，當使用倍他米松時，第一劑量為 3.2-16 mg 且第二劑量為 3.2-20 mg。在一些情況下，當使用倍他米松時，第一劑量為 8-9.6 mg。在一些情況下，當使用倍他米松時，第二劑量為 16 mg。在一些情況下，當使用倍他米松時，第一劑量為 8-9.6 mg 且第二劑量為 16 mg。

【0297】在一些情況下，除至少兩次投與皮質類固醇之外，給藥方案包括投與抗組織胺。在一些情況下，抗組織胺係在開始投與治療抗體分子之前 10 分

鐘至 24 小時投與。在一些情況下，抗組織胺係在治療抗體分子開始投與之前30-60 分鐘投與。

【0298】 在一些情況下，與皮質類固醇一起用於預防或減輕與靜脈內投與有關之耐受性問題的治療抗體分子為 Fc 受體結合抗體。在一些情況下，其為抗 FcγRIIB 抗體。在一些情況下，抗 FcγRIIB 抗體為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗體。

【0299】 在本發明之第十三態樣中，本文亦描述用於治療癌症之治療抗體分子，其中治療抗體分子經調配用於皮下投與以便預防或減輕與向個體靜脈內投與治療抗體分子有關而出現之耐受性問題，以及用於治療癌症之方法，該方法包括皮下投與治療抗體而非靜脈內投與以便預防或減輕耐受性問題。

【0300】 在一些情況下，經調配用於皮下投與之治療抗體分子為抗 FcγRIIB 抗體。在一些此類情況下，治療抗體分子為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗體。

【0301】 在本發明之第十四態樣中，本文亦描述用於治療癌症之經修飾形式之治療抗體分子，其中進行治療抗體分子之修飾以便預防或減輕與向個體靜脈內投與治療抗體分子有關而出現之耐受性問題，以及用於治療癌症之方法，其包括投與此類經修飾形式之治療抗體。

【0302】 治療抗體分子之修飾可為已知的任何修飾，在人類中產生較低或較不嚴重的毒性事件。

【0303】 如上文所提及，治療抗體之修飾亦可為先前未知的修飾以在已用本文所描述之預測模型測試且發現適用於預防或減輕與向個體靜脈內投與治療抗體分子有關而出現之耐受性問題的人類中產生較低或較不嚴重的毒性事件。

【0304】 如上文所提及，一個實例為若發現與向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關之治療抗體分子為接合 Fc 受體之抗體，則用於本上下文中之修飾

可改變抗體以使得其不接合 Fc 受體或使得其相比於未經修飾之治療抗體具有減弱或消除之 FcγR 結合，而經修飾之抗體之 Fv 可變序列保持與治療抗體分子相同。

【0305】 因此，在一些此類情況下，治療抗體分子為 Fc 受體結合抗體且經修飾形式為具有相同 Fv 可變序列但與治療抗體分子相比具有減弱或消除之 FcγR 結合的抗體。在一些情況下，治療抗體為 Fc 受體結合抗 FcγRIIB 抗體，且在一些此類情況下，經修飾之形式為抗 FcγRIIB 抗體，該抗 FcγRIIB 抗體為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 195 之重鏈的抗體。

【0306】 在一些情況下，抗 FcgRIIB 抗體用作單一藥劑。在其他情況下，其用於增強活性或克服針對其活性藉由 FcgR（例如抗 CD20 或抗 PD-1）調控之其他治療抗體的抗性。

【0307】 參考組合治療抗 CD20 抗體，抗 FcgRIIB 可用於治療其中抗 CD20 抗體已經批准用於療法之癌症及發炎/自體免疫疾病。本文所用之術語個體係指已診斷患有特定疾病之人類。本文中，術語個體及患者可互換地使用。

【0308】 在一些情況下，個體已診斷患有癌症。在一些此類情況下，癌症為 B 細胞惡性病。在一些此類情況下，癌症係選自由非霍奇金氏淋巴瘤，諸如濾泡性淋巴瘤、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤；或慢性淋巴球性白血病組成之群組。

【0309】 在一些情況下，所預防或減輕之耐受性問題為血小板減少症（血小板減少）。在一些此類情況下，其為瞬時血小板減少症。

【0310】 在一些情況下，所預防或減輕之耐受性問題為細胞介素釋放症候群。在一些此類情況下，其為瞬時細胞介素釋放。

【0311】 在一些情況下，所預防或減輕之耐受性問題為肝酶升高。在一些此類情況下，其為天冬胺酸轉胺酶（AST）之含量升高及/或丙胺酸轉胺酶（ALT）

之含量升高。

【0312】在本發明之第十五態樣中，提供一種用於治療癌症、自體免疫疾病、發炎疾病、免疫學疾病及/或感染性疾病之治療抗體分子，其中治療抗體分子為抗 FcγRIIB 抗體，且其中治療抗體分子經調配用於皮下投與。

【0313】在本發明之第十六態樣中，提供一種治療抗體分子，其用於製造用於治療癌症、自體免疫疾病、發炎疾病、免疫學疾病及/或感染性疾病之醫藥製劑，其中治療抗體分子為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗 FcγRIIB 抗體，且其中該醫藥製劑經調配用於皮下投與。

【0314】在本發明之第十七態樣中，提供一種醫藥調配物，其包括治療抗體分子，其中治療抗體分子為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗 FcγRIIB 抗體，且其中該醫藥調配物包括醫藥學上可接受之稀釋劑或賦形劑，且經調配用於皮下投與。

【0315】較佳地，本發明之此等態樣中之治療抗體為 Fc 受體結合抗體。更佳地，治療抗體為抗 FcγRIIB 抗體。

【0316】在本發明之此等態樣之替代實施例中，治療抗體分子為如本文中本發明之任一先前態樣中所描述的。

【0317】然而，在一較佳實施例中，醫藥組合物包括具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的治療抗體分子（該抗體指示為 BI-1206，如本文所描述）。較佳地，治療抗體分子包括具有 SEQ ID No: 1 之輕鏈及具有 SEQ ID No: 2 之重鏈以及具有 SEQ ID No: 202 及 203 之恆定區。

【0318】因此，本發明亦提供以下：

-用於治療癌症之治療抗體分子，其中該治療抗體分子為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗 FcγRIIB 抗體，且其中該治療抗體分子經調配用於皮下投與；

-治療抗體分子之用途，其用於製造用以治療癌症之醫藥製劑，其中該治療抗體分子為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗 FcγRIIB 抗體，且其中該治療抗體分子及/或醫藥製劑經調配用於皮下投與；

-包括治療抗體分子之醫藥調配物，其中該治療抗體分子為如本文所定義之抗 FcγRIIB 抗體（且較佳為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗 FcγRIIB 抗體），且其中該醫藥調配物包括醫藥學上可接受之稀釋劑或賦形劑，且經調配用於皮下投與。

【0319】 較佳地，本發明之上述態樣（包含本發明之第十五、第十六及第十七態樣）之供使用之治療抗體分子、治療抗體分子之用途或醫藥調配物用於治療癌症。

【0320】 應瞭解，本發明之此等態樣之醫藥調配物包括治療有效量之治療抗體。較佳地，治療抗體以約 90 mg/mL 與約 220 mg/mL 之間的濃度存在。舉例而言，治療抗體可以約 90 mg/mL、或約 100 mg/mL、或約 110 mg/mL、或約 120 mg/mL、或約 130 mg/mL、或約 140 mg/mL、約 150 mg/mL、或約 160 mg/mL、或約 170 mg/mL、約 180 mg/mL、或約 190 mg/mL、或約 200 mg/mL、約 210 mg/mL、或約 220 mg/mL 之濃度存在。尤其較佳的為約 150 mg/mL 之濃度。

【0321】 較佳地，本發明之此等態樣之醫藥調配物為無菌的。

【0322】 在一較佳實施例中，本發明之此等態樣之醫藥調配物進一步包括約 5 mM 與約 20 mM 之間的乙酸鹽，例如約 10 mM 之乙酸鹽或約 15 mM 之乙酸鹽。尤其較佳為約 5 mM 之乙酸鹽。

【0323】 在一較佳實施例中，本發明之此等態樣之醫藥調配物進一步包括約 50 mM 與約 250 mM 之間的 NaCl，例如約 60 mM NaCl、或約 70 mM NaCl、或約 80 mM NaCl、或約 90 mM NaCl、或約 100 mM NaCl、或約 110 mM NaCl、或約 120 mM NaCl、或約 130 mM NaCl、或約 140 mM NaCl、或約 150 mM NaCl、

或約 160 mM NaCl、或約 170 mM NaCl、或約 180 mM NaCl、或約 190 mM NaCl、或約 200 mM NaCl、或約 210 mM NaCl、或約 220 mM NaCl。尤其較佳為約 110 mM NaCl。

【0324】在一較佳實施例中，本發明之此等態樣之醫藥調配物進一步包括約 0.05%（w/v）聚山梨醇酯 20，諸如來自默克公司（Merck）/西格瑪奧德里奇（Sigma Aldrich）之目錄編號為 8.17072.1000 之 Tween 20（聚山梨醇酯）EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur,JPE,NF。

【0325】在一較佳實施例中，本發明之此等態樣之醫藥調配物之 pH 在約 pH 5.0 與約 pH 5.8 之間，例如約 pH 5.1、或約 pH 5.2、或約 pH 5.3、或約 pH 5.4、或約 pH 5.5、或約 pH 5.6、或約 pH 5.7。尤其較佳之 pH 為約 pH 5.8。

【0326】在一尤其較佳實施例中，本發明之此等態樣之醫藥調配物包括以下或由以下組成：

- 濃度為 150 mg/mL 之治療抗體；
- 5 mM 乙酸鹽；
- 110 mM NaCl；
- 0.05%（w/v）聚山梨醇酯 20；及
- pH 5.8。

【0327】在本發明之第十八態樣中，提供一種治療個體之癌症、自體免疫疾病、發炎疾病、免疫學疾病及/或感染性疾病之方法，該方法包括向個體投與治療抗體分子之步驟，其中治療抗體分子為 Fc 受體結合抗體，且其中治療抗體分子經調配用於皮下投與。

【0328】較佳地，在本發明之第十八態樣中，Fc 受體結合抗體為抗 FcγRIIB 抗體。更佳地，Fc 受體結合抗體為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗 FcγRIIB 抗體。

【0329】因此，在一較佳實施例中，本發明提供：

-用於治療個體之癌症、自體免疫疾病、發炎疾病、免疫學疾病及/或感染性疾病之方法，該方法包括向個體投與治療抗體分子之步驟，其中治療抗體分子為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗 FcγRIIB 抗體，且其中治療抗體分子經調配用於皮下投與。應瞭解，在本發明之第十八態樣中，治療抗體較佳藉由皮下投與途徑向個體投與。

【0330】在本發明之第十九態樣中，提供一種治療個體之癌症、自體免疫疾病、發炎疾病、免疫疾病及/或感染性疾病之方法，該方法包括向個體投與本發明之第十七態樣之醫藥調配物之步驟。應瞭解，在本發明之第十九態樣中，醫藥調配物較佳藉由皮下投與途徑向個體投與。該方法較佳用於治療癌症。

【0331】現將描述體現本發明之某些態樣的特定非限制性實例。此等實例應與上文所提供之附圖簡要說明一起閱讀。

實例

實例 1

概述

【0332】在活體內模型中評價分次給藥方案與皮質類固醇預處理之組合，其再現了使用 BI-1206 鼠類替代 AT-130-2 IgG2a 對 BI-1206 所見之耐受性概況。分次給藥方案與皮質類固醇預處理之組合改良抗 FCγRIIb 處理之耐受性概況。肉眼可見的 IRR 及血小板計數隨著分次給藥而得以改善。第一劑量與第二劑量之間的時間跨度似乎並不重要，而用皮質類固醇預處理之正確時序似乎對於第一劑量之完全耐受為重要的。

材料及方法

測試物質

【0333】抗小鼠 CD32B IgG2a 純系 AT130-2 瞬時表現於 HEK293 細胞中。

在基於發光之 ELISA 或 FACS 分析中證實純化研究批料之特異性。發現抗體之內毒素含量＜0.1 IU/mL，如藉由 LAL-變形細胞測試所測定。

抗體純系	描述	參考文獻
AT-130-2 IgG2a	BI-1206 之小鼠替代物	mIgG2aK-AT130 ref: uct, 2019-06-07, 1443:65

小鼠

【0334】六至八個週齡（17-20 g）雌性 C57/BL6 及 Balb C 小鼠係自塔科尼克生物（Taconic）或詹維爾（Janvier）獲得。以 200 微克/小鼠之大劑量或以 8微克/小鼠接著200微克/小鼠之分次劑量向小鼠i.v注射小鼠抗CD32B AT-130-2 IgG2a。

術前用藥

【0335】對於皮質類固醇處理，以作為此等小鼠模型中之次佳劑量之 10 mg/kg 使用 Betapred(倍他米松，VNR：008938，阿爾法西格瑪(Alfasigma)S.P.A.)。

分次給藥

【0336】在皮質類固醇處理之後 24 小時 i.v.使用 8 微克/小鼠之小鼠抗 CD32B AT-130-2 IgG2a 來起始分次給藥，以及 20-40 分鐘後之 200 微克/小鼠之大劑量。平行小鼠僅注射大劑量。

動物監測

【0337】關於行為及肉眼可見的症狀（諸如孤立、活動能力及毛皮病狀）變化，在注射後監測小鼠。基於觀測結果設置 0-2 之肉眼可見的 IRR 評分系統。

評分	肉眼可見的症狀
0	無可見症狀
1	孤立，活動減少
2	孤立、活動減少、平衡受損、豎毛、駝背，以及非自然體態

體溫

【0338】在大劑量注射之後 20 分鐘用小鼠溫度計量測體溫。

血液取樣

【0339】在注射大劑量之抗 CD32B 之後 20 分鐘自隱靜脈採集血液樣品以用於即時血球計數分析。對於肝酶及細胞介素分析，小鼠在異氟醚麻醉下在處死之前自主動脈抽血。在大劑量之後 1 小時及 3 小時分別收集肝酶及細胞介素之樣品。

血小板計數

【0340】使用 Vetscan（Vetscan HM5 Abaxis, Triolab）分析新鮮血液中之血小板計數。

轉胺酶

【0341】分析轉胺酶以將冷凍血清樣品運輸至（IDEXX BioResearch Vet Med Labor GmbH）。

結果及論述

【0342】分次給藥方案與皮質類固醇預處理之組合改良抗 CD32b 處理之耐受性概況。單獨的抗 CD32b 處理之耐受性概況可見於圖 1 中。肉眼可見的 IRR 及血小板計數在分次給藥以及初始劑量之皮質類固醇之情況下得以改善（圖 2、3 及 4）。此係在活體內模型中評價，其再現了使用 BI-1206 鼠類替代 AT-130-2 IgG2a 對 BI-1206 所見之耐受性概況。第一劑量與第二劑量之間的時間跨度似乎並不重要，而用皮質類固醇預處理之正確時序似乎對於第一劑量之完全耐受為重要的。

實例 2

概述

【0343】為評估在臨床中通常所用之其他物質（除皮質類固醇以外）預處理是否可抑制在此模型中之 IRR，本發明人用若干其他臨床上相關物質預處理小

鼠。所測試之術前用藥中無一者可在此模型中抑制 IRR，表明其不適用於預防與 BI-1206 投與相關之不良效果。

材料及方法

測試物質

【0344】抗小鼠 CD32B IgG2a 純系 AT130-2 瞬時表現於 HEK293 細胞中。在基於發光之 ELISA 或 FACS 分析中證實純化研究批料之特異性。發現抗體之內毒素含量＜0.1 IU/mL，如藉由 LAL-變形細胞測試所測定。

抗體純系	描述	參考文獻
AT-130-2 IgG2a	BI-1206 之小鼠替代物	mIgG2aK-AT130 ref: uct, 2019-06-07, 1443:65

小鼠

【0345】六至八個週齡（17-20 g）雌性 C57/BL6 及 Balb C 小鼠係自塔科尼克生物或詹維爾獲得。以 200 微克/小鼠之大劑量或以 8 微克/小鼠接著 200 微克/小鼠之分次劑量向小鼠 i.v 注射小鼠抗 CD32B AT-130-2 IgG2a。

術前用藥

【0346】對於皮質類固醇處理，以作為此等小鼠模型中之次佳劑量之 10 mg/kg 使用 Betapred（倍他米松，VNR：008938，阿爾法西格瑪 S.P.A.）。

【0347】所評價之其他術前用藥為抗 PAF（CV3988，sc-201015，聖塔克魯斯（Santa Cruz）20 mg/kg）、抗 IL6（純系 15A7，BE0047，Bioxcell，10 mg/kg）、抗組織胺（Zantac，VNR：077875，葛蘭素史克（GlaxoSmithKline）AB，5 mg/kg）或白三烯-拮抗劑（131064，Apoex，4 mg/kg）。此等術前用藥係在以 200 μg/小鼠之大劑量 i.v 注射小鼠抗 CD32B AT-130-2 IgG2a 之前 1 小時 i.p 給與。

分次給藥

【0348】在皮質類固醇處理之後 24 小時 i.v.使用 8 微克/小鼠之小鼠抗 CD32B AT-130-2 IgG2a 來起始分次給藥，以及 20-40 分鐘後之 200 微克/小鼠之

大劑量。平行小鼠僅注射大劑量。

動物監測

【0349】關於行為及肉眼可見的症狀（諸如孤立、活動能力及毛皮病狀）變化，在注射後監測小鼠。基於觀測結果設置 0-2 之肉眼可見的 IRR 評分系統。

評分	肉眼可見的症狀
0	無可見症狀
1	孤立，活動減少
2	孤立、活動減少、平衡受損、豎毛、駝背，以及非自然體態

體溫

【0350】在大劑量注射之後 20 分鐘用小鼠溫度計量測體溫。

血液取樣

【0351】在注射大劑量之抗 CD32B 之後 20 分鐘自隱靜脈採集血液樣品以用於即時血球計數分析。對於肝酶及細胞介素分析，小鼠在異氟醚麻醉下在處死之前自主動脈抽血。在大劑量之後 1 小時及 3 小時分別收集肝酶及細胞介素之樣品。

血小板計數

【0352】使用 Vetscan（Vetscan HM5 Abaxis, Triolab）分析新鮮血液中之血小板計數。

轉胺酶

【0353】分析轉胺酶以將冷凍血清樣品運輸至（IDEXX BioResearch Vet Med Labor GmbH）。

結果及論述

【0354】如圖 5 中所示，測試物質（抗 PAF、抗 IL-6、抗組織胺及白三烯-拮抗劑）中無一者可預防此小鼠模型中與 AT-130-2 投與相關之 IRR。此表明僅皮質類固醇作為預處理能夠提供實例 1 中所描述之保護效應。考慮到所有此等

物質通常用於臨床中以治療與其他治療抗體相關之 IRR，此發現為出人意料的。

實例 3

概述

【0355】顯而易見地，iv 投與 BI-1206 頻繁地與 IRR、血小板減少、細胞介素中之瞬時劇增及較不頻繁但在最嚴重情況下，肝酶增加相關（圖 6）。因此，若可使用可預防或減輕此等不良效果之給藥方案，則其為有利的。亦顯而易見地，在非霍奇金氏淋巴瘤患者中，FcγRIIb 受體佔有率轉化為 B 細胞耗乏（其與來自小鼠模型之活體內資料相關），且持續受體飽和因此對於持續 B 淋巴球耗乏為重要的，然而藉由 i.v.注射實現治療效益所需之此類持續較高受體佔有率與較高水準之 IRR 相關（圖 7）。

材料及方法

血小板計數、ALT 濃度及 IRR 定級

【0356】自臨床部位獲得血小板計數、ALT 濃度及 IRR 定級，其中根據當地標準程序分析且報導。來自臨床研究之所有所描述資料為初步的，僅部分品質受控的且應視為說明與 BI-1206 相關之藥效動力學效果及耐受性。

FcgRIIb 受體佔有率

【0357】使用流式細胞測量術分析人類及 hFcgRIIb 轉殖基因小鼠中之 FcgRIIb 受體佔有率。將全血與 005-C05 抗體（靶向 hFcgRIIb）或抗 hCD32-AF647 抗體一起培育。005-C05 與 BI-1206 結合相同的抗原決定基，但親和力低得多。在分析中，在 CD19+細胞群體上分別獲得 mAb（005-C05 及抗人類 CD32）之幾何平均值。受體佔有率（RO）使用以下等式計算：RO（%）=((總受體數-標準化游離受體數)×100/總受體數。隨後將 CD19+細胞之 005-C05 幾何平均值之所有重複乘以正規化因子。

細胞介素分析

【0358】對於細胞介素濃度，將冷凍血漿樣品解凍且稀釋 2 倍及 8 倍。分析兩個平行細胞介素組，IL-6、IL-8、TNF-α、IFN-γ、IL-10、IL-2 及 IL-4（MesoScale Discovery（MSD）#K15049）之促炎性分析，及 MIP-1β、IL-1β、IL-23、IL-12p70、TARC 及 VEGF（MSD #K15067）之趨化介素分析。遵循製造商之方案的分析如簡要概述：將 50 μL 樣品及校準標準物添加至適當的 MSD 培養板中且培育。洗滌之後，將 25 μL 之 SULFO-TAG 偵測抗體混合物添加至對應培養板之各孔中。在 QuickPlex SQ120 讀取器儀器（MSD）上分析培養板且使用 MSD 軟體（Discovery Workbench，2013；版本 LSR-4-0-12）計算細胞介素濃度。

hFcgRIIb 轉殖基因小鼠中之 B 細胞耗乏

【0359】使用流式細胞測量術，使用市售抗體分析 hFcgRIIb 轉殖基因小鼠中之 B 細胞耗乏。

結果及論述

【0360】如圖 6 中所示，顯而易見地，iv 投與 BI-1206 頻繁地與 IRR、血小板減少、細胞介素中之瞬時劇增及較不頻繁但在最嚴重情況下，肝酶增加相關。如圖 7 中所示，治療效益所需之實現此類持續高受體佔有率與較高水準之 IRR 相關。

實例 4

【0361】在實例 4A 及實例 4B 中，使用指示為 BI-1206 之抗體。此抗體具有以下輕鏈及重鏈：

輕鏈：

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLI
YADDHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCASWDDSQRAVIFG
GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD
SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE

KTVAPTECS（SEQ. ID. No: 1）

重鏈：

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
MAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE
LYDAFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（SEQ. ID. No: 2）

【0362】BI-1206之經修飾形式為以下形式，其中N297處之糖基化位點(在上文以粗體標記）突變成Q（在下文以粗體標記），亦即N297Q突變，從而產生以下重鏈：

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
MAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE
LYDAFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY**Q**STYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（SEQ. ID. No: 195）

【0363】作為替代抗體及對照抗體，抗小鼠 CD32B 抗體 AT130-2 作為

IgG2a 同型且對照抗體 AT130-2 N297A 作為 IgG1 同型用於下文。作為 IgG2a 同型之 AT130-2 為可商購的，例如來自賽默飛世爾科技（ThermoFisher Scientific），如目錄號 12-0321-82，然而#12-0321-82 為 PE 偶聯物，因此抗體隨後應經修飾，使得其不為偶聯物。作為 IgG1 同型之 AT130-2 N297A 可藉由任何已知方法生產，包含用 A 取代位置 297 中之 N（如上文所鑑別）。

實例 4A-靶標：FcγRIIB

背景

【0364】 國際生物發明（BioInvent International）AB 已研發出具有抗腫瘤活性之治療單株抗體 BI-1206，其可用作單一療法或與抗 CD20 靶向治療劑或其他臨床上驗證之檢查點抑制劑組合。BI-1206 以高特異性結合至 CD32B（FcγRIIb）且目前在兩個臨床期 I/IIa 研究（CRUKD/16/001 及 17-BI-1206-02）中評估，治療患有慢性淋巴球性白血病（CLL）及 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤（B 細胞 NHL）之患者。來自臨床研究之所有下文所描述資料為初步的，僅部分品質受控的且應視為說明與 BI-1206 相關之藥效動力學效果及耐受性。部分資料係基於與個別研究者之個人交流。

【0365】 迄今為止，已向 24 名人類個體投與至多 100 mg 之 BI-1206 作為單一療法或與利妥昔單抗組合。100 mg BI-1206 展示在外周 B 細胞上之瞬時受體飽和度為 100%或接近 100%，受體佔有長達 48 小時（圖 8）。相對應地發現外周 B 淋巴球之瞬時耗乏，在大致 7 天內恢復（圖 8）。此符合使用 hFcγRIIB 小鼠之臨床前活體內模型，其中已證實持續受體飽和為達成持續 B 淋巴球耗乏所必需的。

【0366】 在人類個體中在 BI-1206 輸注期間已發現頻繁的輸注相關之反應（IRR）（圖 7A）。投與≥50 mg BI-1206 亦與血小板之瞬時減少相關（圖 9）。血小板減少症上不嚴重，亦不與出血相關且大部分事件在一週內消退。血小板

減少與轉胺酶（亦即丙胺酸轉胺酶（ALT）及天冬胺酸轉胺酶（AST））升高之間似乎存在聯繫，其中在 16 名接受≥70 mg BI-1206 之個體中有 3 名個體之 ALT 及 AST 增加為顯著的（圖 9）。

【0367】 此外，瞬時細胞介素釋放已在接受≥70 mg BI-1206 之 5 名個體中之全部 5 名個體中觀測到，其中血漿或血清可用於分析。細胞介素釋放包含巨噬細胞發炎蛋白（MIP）-1β、腫瘤壞死因子（TNF）-α、介白素（IL）-10、IL-8、IL-6 及 IL-4，且緊接在輸注之後發現峰值且在 24 小時內始終使細胞介素標準化（圖 10）。細胞介素釋放不與臨床症狀相關。

【0368】 在臨床研究 17-BI-1206-02，16 名個體已接受 70-100 mg BI-1206，總共有 58 次 BI-1206 以此等劑量投與。在實施動物模型中所鑑別之基於活體內保護皮質類固醇之術前用藥方案之後給與 46 次此等投與（圖 7C 及 7H）。將活體內動物模型所鑑別之術前用藥方案實施至臨床中引起人類癌症患者之 IRR 嚴重程度及頻率統計學上顯著的降低（圖 7D 及 7H）。

【0369】 在誘導療法期間，個體 501-001 及 503-002 在前一晚分別接受 12 mg 及 4 mg 地塞米松，且在第三次投與 BI-1206（70 mg）之前 30 分鐘再次接受 20 mg 地塞米松。在使用兩劑地塞米松之此術前用藥方案之後，兩名個體均不經歷 IRR。在先前兩次輸注 BI-1206 期間，其中地塞米松（20 mg）僅在輸注之前 30 分鐘給與，已經歷 IRR（2-3 級）。另外，在個體 501-001 及 503-002 中，當使用兩劑地塞米松之術前用藥時，在 BI-1206 投與之後，發現無/較低血小板減少，且無 ALT/AST 增加（圖 11）。第三個體（201-003）接受 9 次 30 mg 之 BI-1206 投與（在誘導階段期間 4 劑及在維持階段期間 5 劑）且反覆經歷 IRR。在第 10 次 BI-1206 投與時，使用兩劑地塞米松之術前用藥，且 IRR 改善至 1 級。在接受較低劑量之 BI-1206（30 mg）之個體 201-003 中，從未發現血小板減少或 ALT/AST 增加。重要的是，且與 FcgRIIB 受體飽和度決定治療功效一致，在臨床中實施

術前用藥方案後維持治療功效。在將術前用藥併入臨床方案中之後，在患者中觀測到完全及部分反應（圖 7H）。

材料及方法

測試和對照物質

【0370】抗小鼠 CD32B IgG2a 純系 AT130-2 及對照抗體（AT130-2 N297A）瞬時表現於 HEK293 細胞中。在基於發光之酶聯結免疫吸附分析（ELISA）中或在流式細胞測量術分析中證實純化研究批料之特異性。發現抗體之內毒素含量＜0.1 IU/mL，如藉由 LAL-變形細胞測試所測定。

抗體純系	描述
AT-130-2 IgG2a	如上文所描述之 BI-1206 之小鼠替代物
AT-130-2 IgG1 N297A	如上文所描述之 BI-1206 之小鼠替代物之 Fc 剔除版本

小鼠

【0371】六至八週齡（17-20 g）雌性 C57/BL6 小鼠係自塔科尼克生物獲得。向小鼠以 1 μg-400 μg/小鼠範圍內之劑量靜脈內（i.v.）、腹膜內（i.p.）或皮下（s.c.）注射小鼠抗 CD32B AT-130-2 IgG2a。

術前用藥

【0372】對於皮質類固醇處理而言，使用 Betapred（倍他米松，VNR：008938，阿爾法西格瑪 S.P .A.）或地塞米松（目錄號：S1322，批料編號：02，Selleckchem）。關於抗組織胺處理，使用 Zyrlex（10 mg/ml，VNR：523084，MACURE PHARMA ApS）、Zantac（25 mg/ml，VNR：077875，葛蘭素史克 AB）或 Aeurius（0.5 mg/ml，VNR：097288，默克夏普（Merck Sharp）及 Dohme BV）。

動物監測

【0373】關於行為及肉眼可見的症狀（諸如孤立、活動能力及毛皮病狀）變化，在注射後監測小鼠。基於觀測結果設置 0-2 之肉眼可見的 IRR 評分系統：

評分	肉眼可見的症狀
0	無可見症狀
1	孤立，活動減少
2	孤立、活動減少、平衡受損、豎毛、駝背，以及非自然體態

血液取樣

【0374】自隱靜脈採集血液樣品用於即時血球計數分析。對於 AT130-2、肝酶及細胞介素分析之血清濃度，小鼠在異氟醚麻醉下在處死之前自主動脈抽血。

AT130-2 之血清濃度

【0375】已使用夾心 ELISA 定量 AT130-2 mAb 之血清濃度。簡言之，重組 CD32B 蛋白（Sino Biological #50030-M08H）用作塗層。將稀釋樣品添加至 ELISA 培養板中，且在培育及洗滌步驟之後，經由 HRP 偶聯之多株驢抗表抗小鼠 IgG Ab（傑克遜（Jackson）#715-035-151）進行偵測。隨後，使用微微化學發光基質（賽默飛世爾#37069）且使用 Tecan Ultra 微量培養板讀取器進行培養板讀數。

血小板計數

【0376】使用 Vetscan（Vetscan HM5 Abaxis, Triolab）分析新鮮血液中之血小板計數。

轉胺酶

【0377】分析轉胺酶以將冷凍血清樣品運輸至（IDEXX BioResearch Vet Med Labor GmbH）。

細胞介素

【0378】為研究小鼠中輸注相關之反應（IRR）之潛在促成因素，已在所選時間點評價與 i.p.注射 AT-130-2 mAb 相關之細胞介素釋放。冷凍一次之血清樣品解凍且稀釋 2 倍或 4 倍。使用 V-plex 促炎性組 1 小鼠套組（MesoScale

Discovery #K15048D）分析細胞介素，包含分析物干擾素（IFN）-γ、介白素（IL）-1β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12p70、KC/GRO、腫瘤壞死因子（TNF）-α。遵循製造商之方案的分析如簡要概述：將 50 μL 樣品及校準標準物添加至 MSD 培養板中且培育。洗滌之後，將 25 μL 之 SULFO-TAG 偵測抗體混合物添加至對應培養板之各孔中。在 QuickPlex SQ120 讀取器儀器（MSD）上分析培養板且使用 MSD 軟體（Discovery Workbench，2013；版本 LSR-4-0-12）計算細胞介素濃度。

結果

鼠類替代抗 CD32b IgG2a（AT-130-2）之後之肉眼可見的症狀

【0379】將鼠類替代抗 CD32b（AT-130-2 IgG2a）經由 3 種不同的注射途徑，即靜脈內（i.v.）、腹膜內（i.p.）或皮下（s.c.）注射至野生型 C57/BL6 小鼠中。在 200 μg（對應於 10 mg/kg）下，在 i.v.注射之後 5-7 分鐘發現輸注相關之反應（IRR）之快速發作。此等 IRR 包含孤立、活動減少、平衡受損、豎毛、駝背，以及非自然體態。此等小鼠之血液取樣指示血壓降低。IRR 發作後 10-15 分鐘，此等小鼠開始恢復且注射後 1 小時未發現肉眼可見的症狀。

【0380】當滴定 i.v.劑量時，發現肉眼可見的症狀之相同時序及嚴重程度降至 10 μg（0.5 mg/kg）。然而，在 1 μg（0.05 mg/kg）下未見 IRR（圖 12）。

【0381】當 i.p.投與 200 μg（10 mg/kg）之相同劑量時，發現 IRR 發作延遲，其中在注射後 20-30 分鐘出現 IRR。相比於 i.v.注射途徑，此組中之所有小鼠均未顯示 IRR 且在若干隻小鼠中 IRR 不太嚴重（圖 12）。

【0382】當將 i.p.劑量增加至 400 μg（20 mg/kg）時，相比於 i.v.注射途徑 IRR 發作仍延遲，然而所有小鼠顯示與 200 mg i.v.相同程度及級別之 IRR（圖 12）。所有小鼠在注射後 1 小時完全恢復。

【0383】最後，當向小鼠 s.c.投與 200 μg 時，未發現 IRR（射後至多 24

小時）。當將 s.c.劑量提高至 400 μg 時，小鼠保持不受影響（圖 12）。

【0384】 當投與 AT-130-2 之 Fc 剔除版本時，AT-130-2 IgG1 N297A i.v.未發現 IRR，表明 Fc 結合對於引發與 AT-130-2 相關之症狀為必需的。

【0385】 針對 i.v.、i.p.及 s.c.注射評估 AT-130-2 之藥物動力學概況(圖 13)。

【0386】 當將 PK 及假定受體佔有率（RO，基於此處未展示之單獨實驗，其中展示 10 μg/ml 產生 100%受體飽和度）與 IRR 之發作、嚴重程度及持續時間進行比較時，顯而易見地，在 AT-130-2 之較高及快速暴露之間而非 FcγRIIB 飽和之時間之間存在相關性。耐受性展示 s.c.>i.p.>i.v.之明顯模式，其中在 IRR 恢復之後，RO 持續較長時段（圖 14）。

血小板、轉胺酶及細胞介素

【0387】 為了研究此等小鼠中所見之 IRR 是否與在 BI-1206 小鼠之臨床研究中所見之其他參數相關，在 IRR 發作時對小鼠進行抽血且分析血液之血球計數、臨床化學參數及細胞介素。在無 IRR 出現之 s.c.注射之情況下，在注射後不同時間點對小鼠進行抽血。經由 i.v.及 i.p.投與途徑，在注射 AT-130-2 之後在 IRR 發作同時發現血小板計數（PLT）減少（圖 15A）。對於 s.c.投與途徑，注射後 10 小時僅發現中度下降（圖 15A）。在所有情況下，PLT 降低為瞬時的且恢復至注射後 8 小時內正常範圍內之值（i.p.注射 200 μg AT-130-2 之資料展示於圖 16A 中）。當 s.c.投與 AT-130-2 IgG2a 時，規避 i.v.注射之後所見之轉胺酶增加。對於 i.v.投藥途徑，在肉眼可見的症狀起始後 1 小時發現轉胺酶（AST）增加（先前確立為轉胺酶峰值之時間點）。然而，對於 s.c.投與途徑，未發現肉眼可見的症狀。更特定言之，在注射後 11 小時（根據 PK（10 小時）FcγRIIB 飽和時間後 1 小時）未發現轉胺酶增加，如圖 15B 中所示。

【0388】 關於臨床化學參數，注射後 1 小時轉胺酶（AST 及 ALT）增加達至峰值為唯一受 AT-130-2 注射影響之參數。此等增加正如 PLT 減少一樣瞬時(圖

16B）。當 i.v.注射 AT-130-2 時，發現相同的瞬時增加，且當 s.c.注射 AT-130-2 時，未偵測到轉胺酶增加。

【0389】 在 i.p.注射 200 μg 後之不同時間點分析包含分析物 IFN-γ、IL-1β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12p70、KC/GRO、TNF-α 之一組細胞介素。在所分析之細胞介素 IL-5、IL-6、IL-10、KC/GRO、TNF-α 中，除 IL-5 在注射後 1-3 小時達至峰值以外，其中所有均展示瞬時增加（圖 16C）。IL-5 在注射後 3-8 小時展示延遲峰（圖 16C）。此等細胞介素為已指示在使用 BI-1206 之臨床研究中在一些患者中增加之相同的細胞介素。

術前用藥

【0390】 為了研究使用皮質類固醇之術前用藥是否可抑制 IRR 及 AT-130-2 之相關毒性，小鼠在注射 AT-130-2 之前 16-24 小時及 1 小時使用 40 mg/kg 倍他米松術前用藥。用術前用藥完全抑制 AT-130-2 之 IRR 及血小板減少（圖 17A-B）。此外，肝臟轉胺酶及細胞介素釋放之增加不太明顯（圖 17C 且資料未示出）。當評估另一皮質類固醇，即地塞米松時發現相同的效果（資料未示出）。

【0391】 為評估皮質類固醇治療劑量之重要性，在以下實驗中，倍他米松之劑量自 40 mg/kg 降至 10 mg/kg（圖 18）。在 10 mg/kg 下，在一半小鼠中發現 IRR 及血小板計數減少，指示需要高劑量之皮質類固醇來完全阻斷 IRR 及相關毒性（圖 18）。

【0392】 此外，藉由比較使用兩劑皮質類固醇處理之僅早期（注射前 1 小時）或僅晚期（注射前 24 小時）術前用藥之保護效應來研究兩劑皮質類固醇處理之重要性。注射前 1 小時僅術前用藥可能不抑制 IRR，亦不減少血小板計數（圖 19）。注射前 24 小時之術前用藥減弱 IRR 及血小板減少，但不可完全阻斷此等症狀（圖 19），指示需要兩劑皮質類固醇來完全阻斷 IRR。

【0393】最後，評價抗組織胺之影響，該抗組織胺為臨床試驗中之標準術前用藥。使用單獨抗組織胺之術前用藥並不抑制 IRR 或血小板減少。當組合兩劑皮質類固醇處理與抗組織胺預處理時，保持保護效應（圖 20）。針對三種不同類型之抗組織胺（Zyrlex、Zantac 及 Aeurius）證實此等結果。

結論

【0394】吾等資料證實在野生型小鼠中使用靜脈內（i.v.）或腹膜內（i.p.）投與抗 FcγRIIB mIgG2a 替代物（AT-130-2）之活體內模型再現對 BI-1206 之耐受性概況，包含 IRR、血小板計數減少、轉胺酶（亦即 ALT 及 AST）升高及瞬時細胞介素釋放。在 AT-130-2 注射之後 5-20 分鐘出現 IRR，其中肉眼可見的症狀包含孤立、活動減少、平衡受損、豎毛、駝背，以及非自然體態，以及血壓降低。視覺物理反應為瞬時的，且在抗體投與之後 1 小時，動物完全恢復。肉眼可見的症狀伴隨著血小板計數減少及轉胺酶升高，其在 8 小時內標準化。細胞介素釋放為急性及瞬時的且包含 IL-6、IL-5、IL-10、TNFα 及 KC/GRO（人類 IL-8 之嚙齒動物同源物）。細胞介素概況及動力學等同於在人類個體中 BI-1206 之後所見之特徵及動力學。在小鼠模型中，IRR 與較高及快速暴露之間而非 FcγRIIB 飽和時間之間存在明顯的相關性，其中皮下（s.c.）投與 AT-130-2 比 i.p. 及 i.v.投與更耐受。症狀發作之時序與達成受體飽和度之血清濃度相關。然而，亦當投與實現受體飽和持續 6 天或更長時間之抗體劑量時，動物在 24 小時內自所有症狀恢復。持續的 FcγRIIB 阻斷本身似乎並非 IRR 之原因。

【0395】在此模型中，使用兩劑皮質類固醇（地塞米松或倍他米松）之術前用藥抑制肉眼可見的 IRR 以及血小板減少及轉胺酶升高。兩種劑量為在抗體投與之前 16-24 小時 s.c.給與及在抗體投與之前 30-60 分鐘 i.v.給與。藉由皮質類固醇預防小鼠中之肉眼可見的症狀為劑量依賴性的且重要的是術前用藥之時序為關鍵的。在抗體投與之前 16-24 小時之劑量為必不可少的，以便獲得保護效

應。若皮質類固醇僅在抗體投與之前 30-60 分鐘給與，則未發現相對於肉眼可見的症狀之保護效應，然而在抗體投與之前 16-24 小時之劑量僅部分地改良耐受性。當給與兩種劑量時，實現肉眼可見的症狀之抑制、血小板減少、轉胺酶升高及細胞介素釋放。

【0396】根據在小鼠模型中所鑑別之基於皮質類固醇之方案給藥人類患者，該等小鼠受保護免於 IRR，且允許投與所研究之抗 FcgRIIB 抗體更高劑量，其有可能與更強的抗腫瘤活性相關。

實例 4B-其他靶標

材料及方法

測試及對照物質

【0397】抗小鼠 CD32b 純系瞬時表現於 HEK293 細胞中。在基於發光之酶聯結免疫吸附分析（ELISA）中或在流式細胞測量術分析中證實批料之特異性。發現抗體之內毒素含量＜0.1 IU/mL，如藉由 LAL-變形細胞測試所測定。抗小鼠 CD40、EGFR 及肽 R1 抗體係購自 BioXcell 或 Absolute Antibody（參見下表）且抗小鼠 FcγRIII 抗體 AT154-2 係來自南安普敦大學（University of Southampton）之禮品。替代地，作為大鼠 IgG2b 同型之 AT154-2 可購自例如伯樂（BioRad）、阿爾吉奧生物實驗室（Argio Biolaboratories）（ARG23942）或 LSBio（LS-C745656），其隨後使用任何熟知方法轉化成 IgG2a 形式。

抗體純系	描述	參考文獻
AT-130-2 小鼠 IgG2a	抗小鼠 CD32b	*（參見上文實例 1 之註釋）*
FGK4.5/FGK45 大鼠 IgG2a	抗小鼠 CD40	BP0016-2，BioXcell,
7A7 小鼠 IgG2a	抗小鼠 EGFR	Ab00134-2.0，Absolute Antibody
AFS98 大鼠 IgG2a	抗小鼠 CSFR1	BE0213，BioXcell
AT154-2 小鼠 IgG2a	抗小鼠 FcγRIII	*（參見上表之註釋）*

小鼠

【0398】六至八週齡（17-20 g）雌性 C57/BL6 小鼠係自塔科尼克生物獲得。以 200 微克/小鼠向小鼠靜脈內注射（i.v.）不同的抗體。

術前用藥

【0399】對於皮質類固醇處理而言，使用 Betapred（倍他米松，VNR：008938，阿爾法西格瑪 S.P .A.）或地塞米松（目錄號：S1322，批料編號：02，Selleckchem）。

動物監測

【0400】關於行為及肉眼可見的症狀（諸如孤立、活動能力及毛皮病狀）變化，在注射後監測小鼠。基於觀測結果設置 0-2 之肉眼可見的 IRR 評分系統：

評分	肉眼可見的症狀
0	無可見症狀
1	孤立，活動減少
2	孤立、活動減少、平衡受損、豎毛、駝背，以及非自然體態

血液取樣

【0401】自隱靜脈採集血液樣品用於即時血球計數分析。

血小板計數

【0402】使用 Vetscan（Vetscan HM5 Abaxis, Triolab）分析新鮮血液中之血小板計數。

結論

【0403】此實例展示本文所描述之模型可區分誘發耐受性問題之抗體分子及不誘發耐受性問題之抗體分子。其進一步展示術前用藥可抑制與不同抗體及靶標相關之 IRR。

【0404】此實例亦展示誘發 IRR 之抗體亦誘發血小板減少症。此外，其證實術前用藥可抑制與不同抗體及靶標相關之血小板減少症。

本發明之實施例

【0405】將參考以下編號段落描述本發明之某些實施例：

1. 一種治療系統，其用於改良特異性結合至個體中之 FcyRIIb 之抗體分子的耐受性，其中該治療系統包括：

（i）特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子，其中該抗體分子係以至少第一劑量及第二劑量投與該個體；以及

（ii）皮質類固醇，

其中該抗體分子之該第一劑量低於該抗體分子之最大治療有效劑量；且

其中該皮質類固醇在該抗體分子之該第一劑量之前投與該個體。

2. 一種組合，其包括抗體分子及皮質類固醇，其用於改良特異性結合至該個體中之 FcyRIIb 之抗體分子之耐受性的給藥方案中，其中該給藥方案包括以下步驟：

（i）在投與第一劑量之抗體分子之前投與皮質類固醇；

（ii）投與低於最大治療有效劑量之第一劑量之特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子；以及

（iii）投與第二劑量之特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子，其中該第一劑量之該抗體分子係在該第二劑量之前投與。

3. 一種以下之用途：

（i）特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子；以及

（ii）皮質類固醇，

其用於製造用以改良特異性結合至個體中之 FcyRIIb 之抗體分子之耐受性的醫藥製劑，其中該醫藥製劑包括至少第一劑量及第二劑量之抗體分子；及

其中該抗體分子之該第一劑量低於該抗體分子之最大治療有效劑量；且

其中該皮質類固醇在該抗體分子之該第一劑量之前投與。

4. 一種方法，其用於改良特異性結合至個體中之 FcyRIIb 之抗體分子的耐受

性，該方法包括：

（i）在投與第一劑量之抗體分子之前投與皮質類固醇；

（ii）投與低於最大治療有效劑量之該第一劑量之特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子；以及

（iii）投與第二劑量之特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子，其中該第一劑量之該抗體分子係在該第二劑量之前投與。

5. 如段落 1 至 4 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中該系統、供使用之組合、用途或方法進一步包括投與一或多種用於治療個體之癌症的治療抗體。

6. 如段落 5 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中該治療抗體係選自：利妥昔單抗；帕博利珠單抗；納武單抗；西米普利單抗；卡瑞利珠單抗；多斯利單抗；阿托珠單抗；奧法木單抗及其生物類似物或等效物。

7. 如段落 1 至 6 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中該皮質類固醇在特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第一劑量之前 10 分鐘至 48 小時之時間點投與該個體。

8. 如段落 7 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中該皮質類固醇在特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第一劑量之前 10 分鐘至 24 小時之時間點投與該個體。

9. 如段落 1 至 6 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中該皮質類固醇以第一劑量及第二劑量投與，且其中該皮質類固醇之該第一劑量係在特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第一劑量之前 16 小時至 48 小時的時間點投與，且其中該皮質類固醇之該第二劑量係在特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第一劑量之前 10 分鐘至 2 小時的時間點投與。

10. 如段落 9 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中皮質類固醇之另一

劑量係在特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第二劑量之前 16 小時至 48 小時之時間點投與。

11. 如段落 1 至 10 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第一劑量係在特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第二劑量之前一至 24 小時的時間點投與。

12. 如段落 1 至 10 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第一劑量係在特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第二劑量之前約一小時投與。

13. 如段落 1 至 10 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第一劑量係在特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第二劑量之前約 24 小時投與。

14. 如段落 1 至 10 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第一劑量係在特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第二劑量之前 24 小時至 48 小時投與。

15. 如段落 1 至 14 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中該皮質類固醇以 4 mg 或更大之劑量投與。

16. 如段落 1 至 15 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中該皮質類固醇以 12 mg 或更大之劑量投與。

17. 如段落 1 至 14 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中該皮質類固醇以 4 mg 至 20 mg 之劑量投與。

18. 如段落 17 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中該皮質類固醇以 12 mg 至 20 mg 之劑量投與。

19. 如段落 17 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中該皮質類固醇以 4 mg 至 12 mg 之劑量投與。

20. 如段落 1 至 19 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中該皮質類固醇為地塞米松或倍他米松或地塞米松與倍他米松之組合。

21. 如段落 1 至 20 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第一劑量低於最大耐受治療劑量。

22. 如段落 1 至 21 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第一劑量比該最大治療有效劑量低至少 50%。

23. 如段落 1 至 22 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第一劑量係以 0.2 mg/kg 至 0.6 mg/kg 之劑量投與。

24. 如段落 23 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第一劑量係以 0.3 mg/kg 至 0.5 mg/kg 之劑量投與。

25. 如段落 1 至 24 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第一劑量係以 20 mg 至 40 mg 之劑量投與。

26. 如段落 25 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第一劑量係以約 30 mg 之劑量投與。

27. 如段落 1 至 26 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第二劑量為治療有效劑量。

28. 如段落 1 至 27 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第二劑量為最大耐受治療劑量或最大可行治療劑量。

29. 如段落 1 至 27 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第二劑量低於治療有效劑量。

30. 如段落 1 至 29 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中在特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第二劑量之後，向該個體投與特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之其他額外劑量。

31. 如段落 1 至 30 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中與投與特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子相關之輸注相關之反應減少或消除。

32. 如段落 1 至 31 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中在投與特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第二劑量之後，該個體之體溫及/或血小板計數及/或肝酶之血液含量的變化降低（且較佳降低至可接受含量），持續至少 24 小時。

33. 如段落 1 至 32 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子能夠經由其 Fc 區結合一或多個 Fcy 受體。

34. 如段落 1 至 33 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子具有 SEQ ID No: 1 之輕鏈序列及 SEQ ID No: 2 之重鏈。

35. 如段落 1 至 34 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中特異性結合至 FcyRIIb 之該抗體分子之該第一劑量及該第二劑量經調配用於靜脈內遞送至該個體。

36. 如段落 1 至 35 之系統、供使用之組合、用途或方法，其中該皮質類固醇經調配用於靜脈內或經口遞送至該個體。

37. 一種套組，其包括：

（i）特異性結合至 FcyRIIb 之抗體分子，視情況如段落 33 及/或 34 中所定義；

（ii）皮質類固醇，其視情況如段落 15 至 20 中任一項所定義；及

（iii）視情況存在之使用說明書，

其中該抗體分子以第一劑量及第二劑量提供，其中該抗體分子之該第一劑量低於該抗體分子之最大治療有效劑量，進一步視情況其中該第一劑量如段落 11 至 14 及 21 至 26 中所定義，進一步視情況其中該第二劑量如段落 27 至 29 中所定義。

38. 如段落 37 之套組，其中該套組用於改良該抗體分子在個體中之耐受性。

39. 如段落 37 或 38 之套組，其中該皮質類固醇以如段落 12 至 17 中任一項中所定義之劑量提供。

40. 如段落 37 至 39 之套組，其中該套組進一步包括一或多種治療抗體。

41. 如段落 40 之套組，其中該治療抗體係選自：利妥昔單抗；帕博利珠單抗；納武單抗；西米普利單抗；卡瑞利珠單抗；多斯利單抗；阿托珠單抗；奧法木單抗及其生物類似物或等效物。

42. 如段落 40 或 41 之套組，其中該套組用於治療個體之癌症。

43. 一種基本上如本文參見本說明書及圖式所描述之系統、供使用之組合、用途、方法或套組。

44. 一種方法，其用於預測特異性結合至人類靶標之治療抗體分子是否與向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，該方法包括以下步驟：

（i）若與鼠類靶標交叉反應，則向小鼠靜脈內或腹膜內投與治療抗體分子或替代抗體且緊接在該治療或替代抗體之投與之後的時段期間觀測該小鼠，其中在隨後小鼠之狀態恢復至正常狀態之時段期間肉眼可見的症狀孤立及活動減少之顯示為向人類靜脈內投與治療抗體分子與耐受性問題相關的指標，

及/或用於預測預防性或治療性治療、改變的投與途徑及/或治療抗體分子之修飾是否可預防或減輕與向人類靜脈內投與特異性結合至人類靶標之治療抗體分子相關之耐受性問題，

除了如上文所闡述之（i）以外，該方法包括一或多個以下步驟：

（ii）向小鼠投與預防劑或治療劑連同向小鼠靜脈內或腹膜內投與治療或替代抗體，並且緊接在該治療或替代抗體之投與之後的時段期間觀測小鼠，其中在該時段期間相比於藉由（i）中之小鼠所顯示之肉眼可見的症狀，該等肉眼可見的症狀之降低顯示或不顯示該等肉眼可見的症狀為用預防劑或治療劑預治療以及向人類投與治療抗體分子可預防或減輕以其他方式與向人類靜脈內投與治

療抗體分子相關之耐受性問題的指標；

（iii）藉由除靜脈內或腹膜內投與以外之投與途徑向小鼠投與治療或替代抗體，並且緊接在該治療或替代抗體之投與之後的時段期間觀測小鼠，其中在該時段期間相比於藉由（i）中之小鼠所顯示之肉眼可見的症狀，該等肉眼可見的症狀之降低顯示或不顯示該等肉眼可見的症狀為其他投與途徑可用於向人類投與治療抗體分子以預防或減輕與向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題的指標；及/或

（iv）藉由除靜脈內或腹膜內投與以外之投與途徑向小鼠靜脈內或腹膜內投與經修飾形式之治療或替代抗體，並且緊接在該經修飾之治療或替代抗體之投與之後的時段期間觀測小鼠，其中在該時段期間相比於藉由（i）中之小鼠所顯示之肉眼可見的症狀，該等肉眼可見的症狀之降低顯示或不顯示該等肉眼可見的症狀為向人類投與呈經修飾形式之治療抗體分子可用於預防或減輕與向人類靜脈內投與治療抗體分子相關之耐受性問題的指標。

45. 如段落 44 之方法，其中在該小鼠之狀態恢復至正常狀態之後之（i）中之該時段期間，選自平衡減弱、豎毛及駝背，以及非自然體態之（i）中顯示之 1-3 種肉眼可見的症狀進一步加強向該人類靜脈內投與該治療抗體分子與耐受性問題相關之指標。

46. 如段落 44 或 45 之方法，其中在（i）中顯示該等肉眼可見的症狀期間之該時段在投與該治療或替代抗體之後 5-10 分鐘開始且在投與該治療或替代抗體之後 45-90 分鐘結束，並且其中（ii）、（iii）及/或（iv）中之該觀測週期具有相同的長度。

47. 如段落 44 至 46 中任一項之方法，其中在（i）中之該時段期間所觀測之以下額外參數中之至少一者進一步加強向人類靜脈內投與該治療抗體分子與耐受性問題相關之指標：

• 血壓降低

• 血小板計數減少，及或

• 肝酶（AST/ALT）增加。

48. 一種方法，其用於根據包括至少步驟（i）及（ii）之技術方案 1 至 4 中之任一項，預測預防性或治療性治療是否能夠預防或減輕與向人類靜脈內投與特異性結合至人類靶標之治療抗體分子相關之耐受性問題，其中預治療用於（ii）中並且其中此預治療為在注射治療或替代抗體之前向小鼠投與皮質類固醇。

49. 如段落 48 之方法，其中該預治療包括兩次投與皮質類固醇，其中在投與該治療或替代抗體之前 10-48 小時給與一次且在投與該治療或替代抗體之前 5 分鐘至 5 小時給與另一次。

50. 如段落 49 之方法，其中該皮質類固醇為地塞米松或倍他米松。

51. 一種方法，其用於根據包括至少步驟（i）及（iii）之段落 44 至 50 中之任一項，預測改變的投與途徑是否能夠預防或減輕與向人類靜脈內投與特異性結合至人類靶標至治療抗體分子相關之耐受性問題，其中用於（iii）中之該投與途徑為皮下投與。

52. 一種方法，其用於根據包括至少步驟（i）及（iv）之段落 44 至 51 中之任一項，預測該治療抗體分子之修飾是否能夠預防或減輕與向人類靜脈內投與特異性結合至人類靶標之治療抗體分子相關之耐受性問題，其中用於（iv）中之經修飾形式之該治療或替代抗體為引起 Fc 受體之接合降低或消除之修飾。

53. 如段落 44 至 52 中任一項之方法，其中該人類靶標係選自由 FcγRIIB、FcγRIIA 及 CD40 組成之群組。

54. 如段落 53 之方法，其中該治療抗體分子為能夠經由其 Fc 域結合人類 FcγR 之人類抗 FcγRIIB 抗體，且其中小鼠替代抗體為能夠經由其 Fc 域結合小鼠 FcγR 之抗 FcγRIIb 抗體。

55. 如段落 54 之方法，其中該治療抗體分子為人類抗 FcyRIIb IgG1 抗體且其中該小鼠替代抗體為抗 FcγRIIb mIgG2a。

56. 一種皮質類固醇，其用於給藥方案中以預防或減輕與向個體靜脈內投與治療抗體分子有關之耐受性問題，

其中該治療抗體分子已經預測與使用如段落 44 至 56 中任一項之方法向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，及/或其中當參考段落 48 至 50 中任一項時，向人類用該皮質類固醇預治療與投與該治療抗體分子組合已經預測預防或減輕以其他方式與使用如段落 48 至 50 中任一項或段落 53 至 55 中任一項之方法向人類靜脈內投與該治療抗體分子相關之該耐受性問題相關，

並且其中在靜脈內投與治療抗體分子之前，給藥方案包括以至少兩劑向個體投與皮質類固醇，其中在開始投與治療抗體分子之前 10-48 小時投與一劑皮質類固醇（「第一劑量」）且在開始投與治療抗體分子之前 5 分鐘至 5 小時投與一劑皮質類固醇（「第二劑量」）。

57. 一種皮質類固醇，其用於給藥方案中以預防或減輕與向個體靜脈內投與治療抗體分子有關之耐受性問題，

其中該治療抗體分子為抗 FcγRIIB 抗體，

並且其中在靜脈內投與治療抗體分子之前，給藥方案包括以至少兩劑向個體投與皮質類固醇，其中在開始投與治療抗體分子之前 10-48 小時投與一劑皮質類固醇（「第一劑量」）且在開始投與治療抗體分子之前 5 分鐘至 5 小時投與一劑皮質類固醇（「第二劑量」）。

58. 如段落 56 或 57 之供使用之皮質類固醇，其中在開始投與該治療抗體分子之前 6-36 小時給與該第一劑量且在開始投與該治療抗體分子之前 15-120 分鐘給與該第二劑量。

59. 如段落 56 至 58 之供使用之皮質類固醇，其中該第一劑量係在開始投與

該治療抗體分子之前 16-24 小時給與。

60. 如段落 56 至 59 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中該第二劑量係在開始投與該治療抗體分子之前 30-60 分鐘給與。

61. 如段落 56 至 60 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中該給藥方案包括在抗體療法過程期間該抗體之各輸注之前投與至少兩劑之該皮質類固醇。

62. 如段落 56 至 61 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中該皮質類固醇為地塞米松或倍他米松或地塞米松與倍他米松之組合。

63. 如段落 56 至 62 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中該皮質類固醇為地塞米松，並且其中該第一劑量為 4-20 mg 且該第二劑量為 4-25 mg。

64. 如段落 63 之供使用之皮質類固醇，其中該第一劑量為 10-12 mg 且該第二劑量為 20 mg。

65. 如段落 56 至 62 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中該皮質類固醇為倍他米松，並且其中該第一劑量為 3.2-16 mg 且該第二劑量為 3.2-20 mg。

66. 如段落 65 之供使用之皮質類固醇，其中該第一劑量為 8-9.6 mg 且該第二劑量為 16 mg。

67. 如段落 56 至 66 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中該給藥方案進一步包括在開始投與該治療抗體分子之前 10 分鐘至 24 小時投與抗組織胺。

68. 如段落 56 至 67 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中該治療抗體為 Fc 受體結合抗體。

69. 如段落 56 至 68 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中該治療抗體為抗 FcγRIIB 抗體。

70. 如段落 69 之供使用之皮質類固醇，其中該抗 FcγRIIB 抗體為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗體。

71. 一種用於治療癌症之治療抗體分子，其中該治療抗體分子已經預測與使

用如段落 44 至 55 中任一項之方法向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，及/或其中當參考段落 51 時，向人類皮下途徑投與治療抗體分子已經預測預防或減輕以其他方式與使用如段落 51 或如段落 53 至 55 中任一項之方法向人類靜脈內投與該治療抗體分子相關之該耐受性問題，

且其中該治療抗體經調配用於皮下投與。

72. 如段落 71 之供使用之治療抗體分子，其中該治療抗體為抗 FcγRIIB 抗體。

73. 如段落 72 之供使用之治療抗體分子，其中該抗 FcγRIIB 抗體為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗體。

74. 一種用於治療癌症之經修飾形式之治療抗體分子，其中該治療抗體分子已經預測與使用如段落 44 至 55 中任一項之方法向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，及/或其中當參考段落 52 時，向人類投與呈該經修飾形式之該治療抗體分子已經預測預防或減輕以其他方式與使用如段落 52 或如段落 53 至 55 中任一項之方法向人類靜脈內投與該治療抗體分子相關之該耐受性問題，

且其中治療抗體分子為 Fc 受體結合抗體且該經修飾形式為具有相同 Fv 可變序列但與該治療抗體分子相比具有減弱或消除之 FcγR 結合的抗體。

75. 如段落 74 之供使用之經修飾形式之治療抗體分子，其中該治療抗體為抗 FcγRIIB 抗體。

76. 如段落 75 之供使用之經修飾形式之治療抗體分子，其中該經修飾形式之該抗 FcγRIIB 抗體為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 295 之重鏈的抗體。

77. 一種方法，其用於預防或減輕與向個體靜脈內投與治療抗體分子有關之耐受性問題，該方法包括皮質類固醇給藥方案，

其中該治療抗體分子已經預測與使用如段落 44 至 56 中任一項之方法向人

類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，及/或其中當參考段落 48 至 50 中任一項時，向人類用該皮質類固醇預治療與投與該治療抗體分子組合已經預測預防或減輕以其他方式與使用如段落 48 至 50 中任一項或段落 53 至 56 中任一項之方法向人類靜脈內投與該治療抗體分子相關之該耐受性問題相關，

並且其中在靜脈內投與治療抗體分子之前，給藥方案包括以至少兩劑向個體投與皮質類固醇，其中在開始投與治療抗體分子之前 10-48 小時投與一劑皮質類固醇（「第一劑量」）且在開始投與治療抗體分子之前 5 分鐘至 5 小時投與一劑皮質類固醇（「第二劑量」）。

78. 如段落 77 之方法，其中在開始投與該治療抗體分子之前 6-36 小時給與該第一劑量且在開始投與該治療抗體分子之前 15-120 分鐘給與該第二劑量。

79. 如段落 77 或 78 之方法，其中該第一劑量係在開始投與該治療抗體分子之前 16-24 小時給與。

80. 如段落 77 至 79 中任一項之方法，其中該第二劑量係在開始投與該治療抗體分子之前 30-60 分鐘給與。

81. 如段落 77 至 80 中任一項之方法，其中該給藥方案包括在抗體療法過程期間抗體之各輸注之前投與至少兩劑之該皮質類固醇。

82. 如段落 77 至 81 中任一項之方法，其中該皮質類固醇為地塞米松或倍他米松或地塞米松與倍他米松之組合。

83. 如段落 77 至 82 中任一項之方法，其中該皮質類固醇為地塞米松，並且其中該第一劑量為 4-20 mg 且該第二劑量為 4-25 mg。

84. 如段落 83 之方法，其中該第一劑量為 10-12 mg 且該第二劑量為 20 mg。

85. 如段落 77 至 82 中任一項之方法，其中該皮質類固醇為倍他米松，並且其中該第一劑量為 3.2-16 mg 且該第二劑量為 3.2-20 mg。

86. 如段落 85 之方法，其中該第一劑量為 8-9.6 mg 且該第二劑量為 16 mg。

87. 如段落 77 至 86 中任一項之方法，其中該給藥方案進一步包括在開始投與該治療抗體分子之前 10 分鐘至 24 小時投與抗組織胺。

88. 如段落 76 至 86 中任一項之方法，其中該抗體為 Fc 受體結合抗體。

89. 如段落 77 至 88 中任一項之方法，其中該抗體為抗 FcγRIIB 抗體。

90. 如段落 89 之方法，其中該抗 FcγRIIB 抗體為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗體。

91. 一種用於治療癌症之方法，其包括皮下投與治療活性量之治療抗體分子，該治療抗體分子已經預測與使用如段落 44 至 56 中任一項之方法向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，及/或其中當參考段落 51，向人類皮下途徑投與該治療抗體分子已經預測預防或減輕以其他方式與使用如段落 51 或如段落 53 至 56 中任一項之方法向人類靜脈內投與該治療抗體分子相關之耐受性問題。

92. 如段落 91 之方法，其中該抗體為抗 FcγRIIB 抗體。

93. 如段落 92 之方法，其中該抗 FcγRIIB 抗體為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗體。

94. 一種用於治療癌症之方法，其包括投與治療活性量至經修飾形式至治療抗體，其中該治療抗體分子已經預測與使用如段落 44 至 56 中任一項之方法向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，及/或其中當參考段落 52 時，向人類投與呈經修飾形式之該治療抗體分子已經預測預防或減輕以其他方式與使用如段落 52 或如段落 53 至 56 中任一項之方法向人類靜脈內投與該治療抗體分子相關之耐受性問題，

且其中治療抗體分子為 Fc 受體結合抗體且該經修飾形式為具有相同 Fv 可變序列但與該治療抗體分子相比具有減弱或消除之 FcγR 結合的抗體。

95. 如段落 94 之方法，其中該抗體為抗 FcγRIIB 抗體。

96. 如段落 95 之方法，其中該抗 FcγRIIB 抗體為具有含 SEQ ID No: 1 之輕

鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗體，在重鏈中具有 N297Q 突變。

97. 一種治療抗體分子，其用於治療癌症、自體免疫疾病、發炎疾病、免疫學疾病及/或感染性疾病，其中該治療抗體分子為抗 FcγRIIB 抗體，且其中該治療抗體分子經調配用於皮下投與。

98. 一種治療抗體分子之用途，其用於製造用於治療癌症、自體免疫疾病、發炎疾病、免疫學疾病及/或感染性疾病之醫藥製劑，其中該治療抗體分子為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗 FcγRIIB 抗體，且其中該醫藥製劑經調配用於皮下投與。

99. 一種醫藥調配物，其包括治療抗體分子，其中該治療抗體分子為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗 FcγRIIB 抗體，且其中該醫藥調配物包括醫藥學上可接受之稀釋劑或賦形劑，且經調配用於皮下投與。

100. 如段落 97 之供使用之治療抗體分子、如段落 98 之治療抗體分子之用途或如段落 99 之醫藥調配物，其中該治療抗體為 Fc 受體結合抗體。

101. 如段落 97 或 100 之供使用之治療抗體分子、如段落 98 或 100 之治療抗體分子之用途或如段落 99 或 100 之醫藥調配物，其中該治療抗體為抗 FcγRIIB 抗體。

102. 如段落 101 之供使用之治療抗體分子、如段落 101 之治療抗體分子之用途或如段落 101 之醫藥調配物，其中該治療抗體具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈。

103. 如段落 101 或 102 之供使用之治療抗體分子、如段落 101 或 102 之治療抗體分子之用途或如段落 101 或 102 之醫藥調配物，其用於治療癌症。

104. 如段落 99 至 103 中任一項之醫藥調配物，其中該治療抗體以約 90 mg/mL 與約 220 mg/mL 之間的濃度存在。

105. 如段落 99 至 104 中任一項之醫藥調配物，其進一步包括約 5 mM 與約

20 mM 之間的乙酸鹽及/或約 50 mM 與約 250 mM 之間的 NaCl 及/或約 0.05%之聚山梨醇酯 20，及/或其中該醫藥調配物之 pH 在約 pH 5.0 與約 pH 5.8 之間。

106. 如段落 99 至 105 中任一項之醫藥調配物，其中該調配物包括：

- 濃度為 150 mg/mL 之治療抗體；

- 5 mM 乙酸鹽；

- 110 mM NaCl；

- 0.05%（w/v）聚山梨醇酯 20；及

- 其中該調配物處於 pH 5.8 下。

107. 一種方法，其用於治療個體之癌症、自體免疫疾病、發炎疾病、免疫學疾病及/或感染性疾病，該方法包括向個體投與治療抗體分子之步驟，其中該治療抗體分子為 Fc 受體結合抗體，且其中該治療抗體分子經調配用於皮下投與。

108. 如段落 107 之方法，其中該 Fc 受體結合抗體為抗 FcγRIIB 抗體。

109. 如段落 107 或 108 之方法，其中該 Fc 受體結合抗體為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗 FcγRIIB 抗體。

110. 一種方法，其用於治療個體之癌症、自體免疫疾病、發炎疾病、免疫學疾病及/或感染性疾病，該方法包括向個體皮下投與如段落 99 至 106 中任一項中所定義之醫藥調配物的步驟。

111. 如段落 109 或 110 之方法，其用於治療癌症。

【符號說明】

無

序列表

<110> 生物創新國際有限公司（BioInvent International AB）

<120> 用於預測靜脈內投予治療抗體有關之耐受性問題的模型

<130> BIOBX/P76385PC

<160> 203

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈

<400> 1

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile Tyr Ala Asp Asp His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser
                85                  90                  95
Gln Arg Ala Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
        115                 120                 125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145                 150                 155                 160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
                165                 170                 175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
            180                 185                 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
        195                 200                 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
```

210 215

<210> 2
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈

<400> 2

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Glu Leu Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300
```

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 3
<211> 118
<212> PRT
<213> ﾍﾞﾄ序列

<220>
<223> 1A01-VH

<400> 3
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Asn Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Leu Ile Gly Trp Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu 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 Ala Tyr Ser Gly Tyr Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 4
<211> 117
<212> PRT
<213> ﾍﾞﾄ序列

<220>
<223> 1B07-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 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Thr Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg 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 Glu Asn Ile Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 1C04-VH

<400> 5
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Asp Ser Gly Ala Gly Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Glu 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 Thr His Asp Ser Gly Glu Leu Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 1E05-VH

<400> 6
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Asn Tyr Val 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 Asn Phe Asp Asn Ser Gly Tyr Ala Ile Pro Asp Ala Phe Asp
100 105 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 7
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2A09-VH

<400> 7
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Arg Asp Ala Asp Ile Thr His Tyr Pro Ala 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
Thr Thr Gly Phe Asp Tyr Ala Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2B08-VH

<400> 8
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Leu Ile Gly His Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Leu Asp Ser Leu
50 55 60
Glu 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 Ala Thr Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Leu Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 9
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2E08-VH

<400> 9
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Phe Ser Asp Asp 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 Gly Gly Asp Gly Ser Gly Trp Ser Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 10
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 5C04-VH

<400> 10
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Glu Trp Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 11
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 5C05-VH

<400> 11
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Glu Asn Phe Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 12
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 5D07-VH

<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 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ala Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp 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 Glu Tyr Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 13
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 5E12-VH

<400> 13
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ile Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Met
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 Glu Arg Lys Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 14
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 5G08-VH

<400> 14
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Met 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 Arg Trp Asn Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 15
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 5H06-VH

<400> 15
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Thr Ala 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 His Ser Val Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 16
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6A09-VH

<400> 16
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Thr Ser Tyr Asp Gly Asn Thr Lys Tyr Tyr Ala Asn 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 Glu Asp Cys Gly Gly Asp Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 118
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 6B01-VH

<400> 17
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Gln Leu Gly Glu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 18
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6C11-VH

<400> 18
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ser 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 Gly Gly Asp Ile Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6C12-VH

<400> 19
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Glu Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 20
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6D01-VH

<400> 20
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Ser Ala Ala Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6G03-VH

<400> 21
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asp Ser Ala Ile Ile Asp Tyr Ala Gly 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 Lys Asp Glu Ala Ala Ala Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6G08-VH

<400> 22
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Ser Ser Val Gly Ala Tyr Ala Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 23
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6G11-VH

<400> 23
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Glu Leu Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6H08-VH

<400> 24
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys 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 Glu Tyr Lys Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 7C07-VH

<400> 25
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Glu Phe Gly Tyr Ile Ile Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4B02-VH

<400> 26

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn His
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg 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 Glu Thr Trp Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 1A01-VL

<400> 27
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Asn Ala Ser Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 28
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 1B07-VL

<400> 28
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Gln Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Ala Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95
Phe Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 29
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 1C04-VL

<400> 29
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
His Val Leu Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 30
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 1E05-VL

<400> 30
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Ser Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95
Leu Gly Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 31
<211> 112
<212> PRT
<213> ㄟㄧ ㄢˇㄌㄧㄝˋ

<220>
<223> 2A09-VL

<400> 31
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asn Ser Asp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 32
<211> 111
<212> PRT
<213> ㄟㄧ ㄢˇㄌㄧㄝˋ

<220>
<223> 2B08-VL

<400> 32
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 33
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2E08-VL

<400> 33
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Arg Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 34
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 5C04-VL

<400> 34
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Ser Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95
Leu Ser Gly Ser Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110
Gly

<210> 35
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 5C05-VL

<400> 35
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95
Leu Asn Gly Gln Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110
Gly

<210> 36
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 5D07-VL

<400> 36
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95
Val Ser Gly Trp Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 37
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 5E12-VL

<400> 37
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser
85 90 95
Leu Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 38
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 5G08-VL

<400> 38
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Ala Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95
Leu Asn Gly Pro Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110
Gly

<210> 39
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 5H06-VL

<400> 39
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn
85 90 95
Asn Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 40
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6A09-VL

<400> 40
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95
Leu Asn Glu Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 41
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6B01-VL

<400> 41
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser
85 90 95
Leu Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 42
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6C11-VL

<400> 42
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Phe Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Glu Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95
Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 43
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6C12-VL

<400> 43
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

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

<210> 44
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6D01-VL

<400> 44
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asn Ser Ile Arg Pro Ser Gly Gly Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Ser Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 45
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6G03-VL

<400> 45
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

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

<210> 46
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6G08-VL

<400> 46
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asp Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95
Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 47
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6G11-VL

<400> 47
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Ala Asp Asp His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser
85 90 95
Gln Arg Ala Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 48
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6H08-VL

<400> 48
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Gly Thr Gly Ile
85 90 95
Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 49
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 7C07-VL

<400> 49
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asp Tyr Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 50
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4B02-VL

<400> 50
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Asn Ala Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr
85 90 95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 51
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH1

<400> 51
Asp Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 52
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 52
Leu Ile Gly Trp Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 53
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 53
Ala Tyr Ser Gly Tyr Glu Leu Asp Tyr
1 5

<210> 54
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 54
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Asn
1 5 10

<210> 55
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 55
Asp Asn Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 56
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 56
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Ala Ser Ile
1 5 10

<210> 57
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 57
Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 58
Phe Thr Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg
1 5 10 15
Gly

<210> 59
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 59
Glu Asn Ile Asp Ala Phe Asp Val
1 5

<210> 60
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 60
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Asn
1 5 10

<210> 61
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 61
Asp Asn Gln Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 62

Trp Asp Asp Arg Leu Phe Gly Pro Val
1 5

<210> 63
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 63
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 64
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 64
Ser Ile Ser Asp Ser Gly Ala Gly Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu
1 5 10 15
Gly

<210> 65
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 65
Thr His Asp Ser Gly Glu Leu Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 66
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 66
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn His Val Leu
1 5 10

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 67
Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 68
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 68
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val
1 5 10

<210> 69
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 69
Thr Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 70
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 70
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Asn Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 71
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 71
Asn Phe Asp Asn Ser Gly Tyr Ala Ile Pro Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 72
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 72
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 73
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 73
Asp Asn Asn Ser Arg Pro Ser
1 5

<210> 74
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 74
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Gly Gly Pro Val
1 5 10

<210> 75
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 75
Asn Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 76
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 76
Tyr Ile Ser Arg Asp Ala Asp Ile Thr His Tyr Pro Ala Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 77
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 77
Gly Phe Asp Tyr Ala Gly Asp Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 78
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 78
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ala Val Asn
1 5 10

<210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 79
Gly Asn Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 80
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 80
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Arg Trp Val
1 5 10

<210> 81
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH1

<400> 81
Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 82
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 82
Leu Ile Gly His Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Leu Asp Ser Leu Glu
1 5 10 15
Gly

<210> 83
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 83
Ala Thr Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Leu Tyr
1 5 10

<210> 84
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 84
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Asn
1 5 10

<210> 85
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 85
Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser
1 5

<210> 86
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 86
Thr Thr Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val
1 5 10

<210> 87
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 87
Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 88
Ala Ile Gly Phe Ser Asp Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 89
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 89
Gly Asp Gly Ser Gly Trp Ser Phe
1 5

<210> 90
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 90
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Asn
1 5 10

<210> 91
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 91
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 92
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 92

Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Arg Gly Trp Val
1 5 10

<210> 93
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 93
Asn Tyr Gly Met His
1 5

<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 94
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 95
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 95
Trp Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 96
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 96
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 97
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 97
Ser Asp Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 98
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 98
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Ser Trp Val
1 5 10

<210> 99
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 99
Thr Tyr Gly Met His
1 5

<210> 100
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 100
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 101
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 101
Glu Asn Phe Asp Ala Phe Asp Val
1 5

<210> 102
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 102
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 103
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 103
Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 104
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 104
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Gln Val Val
1 5 10

<210> 105
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 105
Thr Tyr Gly Met His
1 5

<210> 106
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 106
Val Ile Ala Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 107
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 107
Glu Tyr Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 108
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 108
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 109
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 109
Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 110
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 110
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Val Ser Gly Trp Met
1 5 10

<210> 111
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH1

<400> 111
Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 112
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 112
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ile Asn Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Met Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 113
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 113
Glu Arg Lys Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 114
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 114
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 115
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 115
Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 116
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 116
Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Leu Val
1 5 10

<210> 117
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 117
Asn Tyr Gly Met His
1 5

<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 118
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 119
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 119
Asp Arg Trp Asn Gly Met Asp Val
1 5

<210> 120
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 120
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 121
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 121
Ala Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 122
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 122

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Trp Val
1 5 10

<210> 123
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 123
Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 124
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 124
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 125
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 125
Asp His Ser Val Ile Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 126
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 126
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
1 5 10

<210> 127
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 127
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 128
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 128
Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Val Val
1 5 10

<210> 129
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 129
Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 130
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 130
Val Thr Ser Tyr Asp Gly Asn Thr Lys Tyr Tyr Ala Asn Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 131
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 131
Glu Asp Cys Gly Gly Asp Cys Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 132
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 132
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 133
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 133
Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 134
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 134
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Glu Gly Val
1 5 10

<210> 135
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 135
Asn Tyr Gly Met His
1 5

<210> 136
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 136
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 137
Asp Gln Leu Gly Glu Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 138
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 138
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 139
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 140
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 140
Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Pro Val
1 5 10

<210> 141
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH1

<400> 141
Asp Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 142
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 142
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 143
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 143
Gly Asp Ile Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 144
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 144
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Phe Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 145
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 145
Glu Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 146
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 146
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val
1 5 10

<210> 147
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 147
Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 148
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 148
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 149
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 149
Glu Arg Arg Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 150
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 150
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 151
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 151
Ser Asp Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 152

Ala Thr Trp Asp Ser Asp Thr Pro Val
1 5

<210> 153
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 153
Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 154
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 154
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 155
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 155
Asp His Ser Ala Ala Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 156
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 156
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
1 5 10

<210> 157
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 157
Gly Asn Ser Ile Arg Pro Ser
1 5

<210> 158
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 158
Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ser Pro Val
1 5 10

<210> 159
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 159
Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 160
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 160
Gly Ile Ser Trp Asp Ser Ala Ile Ile Asp Tyr Ala Gly Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 161
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 161
Asp Glu Ala Ala Ala Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 162
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 162
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 163
Gly Asn Thr Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 164
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 164
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Pro Val Val
1 5 10

<210> 165
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 165
Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 166
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 166
Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 167
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 167
Ser Val Gly Ala Tyr Ala Asn Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 168
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 168
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 169
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 169
Gly Asp Thr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 170
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 170
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val
1 5 10

<210> 171
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH1

<400> 171
Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 172
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 173
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 173
Glu Leu Tyr Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 174
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 174
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 175
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 175
Ala Asp Asp His Arg Pro Ser
1 5

<210> 176
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 176
Ala Ser Trp Asp Asp Ser Gln Arg Ala Val Ile
1 5 10

<210> 177
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 177
Asn Tyr Gly Met His
1 5

<210> 178
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 178
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 179
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 179
Glu Tyr Lys Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 180
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 180
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
1 5 10

<210> 181
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 181
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 182
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 182

Gln Ala Trp Gly Thr Gly Ile Arg Val
1 5

<210> 183
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 183
Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 184
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 184
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 185
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 185
Glu Phe Gly Tyr Ile Ile Leu Asp Tyr
1 5

<210> 186
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 186
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
1 5 10

<210> 187
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 187
Arg Asp Tyr Glu Arg Pro Ser
1 5

<210> 188
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 188
Met Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val
1 5 10

<210> 189
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 189
Asn His Gly Met His
1 5

<210> 190
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2

<400> 190
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg
1 5 10 15
Gly

<210> 191
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 191
Glu Thr Trp Asp Ala Phe Asp Val
1 5

<210> 192
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 192
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Asn Ala Asn
1 5 10

<210> 193
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 193
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 194
Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
1 5

<210> 195
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BI-1206 N297Q

<400> 195
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Glu Leu Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 196
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1

<400> 196
Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 197
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH2

<400> 197
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 198
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3

<400> 198
Glu Leu Tyr Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 199
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1

<400> 199
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 200
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2

<400> 200
Ala Asp Asp His Arg Pro Ser
1 5

<210> 201
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3

<400> 201
Ala Ser Trp Asp Asp Ser Gln Arg Ala Val Ile
1 5 10

<210> 202
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> IgG1-CH

<400> 202
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 203
<211> 105
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> λ-CL

<400> 203
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
35 40 45
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
50 55 60
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種方法，其用於預測特異性結合至人類靶標之治療抗體分子是否與向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，該方法包括以下步驟：

（i）若與鼠類靶標交叉反應，則向小鼠靜脈內或腹膜內投與該治療抗體分子或替代抗體且緊接在該治療或替代抗體之該投與之後的時段期間觀測該小鼠，其中在隨後該小鼠之狀態恢復至正常狀態之時段期間肉眼可見的症狀孤立及活動減少之顯示為向人類靜脈內投與該治療抗體分子與耐受性問題相關的指標，

及/或用於預測預防性或治療性治療、改變的投與途徑及/或該治療抗體分子之修飾是否能夠預防或減輕與向人類靜脈內投與特異性結合至人類靶標之治療抗體分子相關之耐受性問題，

除了如上文所闡述之（i）以外，該方法包括一或多個以下步驟：

（ii）向小鼠投與預防劑或治療劑以及向小鼠靜脈內或腹膜內投與治療或替代抗體，並且緊接在該治療或替代抗體之該投與之後的時段期間觀測該小鼠，其中在該時段期間相比於藉由（i）中之該小鼠所顯示之該等肉眼可見的症狀，該等肉眼可見的症狀之降低顯示或不顯示該等肉眼可見的症狀為用該預防劑或治療劑預治療以及向人類投與該治療抗體分子能夠預防或減輕以其他方式與向人類靜脈內投與該治療抗體分子相關之該耐受性問題的指標；

（iii）藉由除靜脈內或腹膜內投與以外之投與途徑向小鼠投與該治療或替代抗體，並且緊接在該治療或替代抗體之該投與之後的時段期間觀測該小鼠，其中在該時段期間相比於藉由（i）中之該小鼠所顯示之該等肉眼可見的症狀，該等肉眼可見的症狀之降低顯示或不顯示該等肉眼可見的症狀為其他投與途徑能夠用於向人類投與該治療抗體分子以預防或減輕與向人類靜脈內投與該治療抗

體分子相關之該耐受性問題的指標；及/或

（iv）藉由除靜脈內或腹膜內投與以外之投與途徑向小鼠靜脈內或腹膜內投與經修飾形式之治療或替代抗體，並且緊接在該經修飾之治療或替代抗體之該投與之後的時段期間觀測該小鼠，其中在該時段期間相比於藉由（i）中之該小鼠所顯示之該等肉眼可見的症狀，該等肉眼可見的症狀之降低顯示或不顯示該等肉眼可見的症狀為向人類投與呈該經修飾形式之治療抗體分子能夠用於預防或減輕與向人類靜脈內投與該治療抗體分子相關之該耐受性問題的指標。

【請求項2】 如請求項 1 之方法，其中在該小鼠之該狀態恢復至該正常狀態之後之（i）中之該時段期間，選自平衡減弱、豎毛及駝背，以及非自然體態之（i）中顯示之 1-3 種肉眼可見的症狀進一步加強向該人類靜脈內投與該治療抗體分子與耐受性問題相關之該指標。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 之方法，其中在（i）中顯示該等肉眼可見的症狀期間之該時段在投與該治療或替代抗體之後 5-10 分鐘開始且在投與該治療或替代抗體之後 45-90 分鐘結束，並且其中（ii）、（iii）及/或（iv）中之該觀測週期具有相同的長度。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項之方法，其中在（i）中之該時段期間所觀測之以下額外參數中之至少一者進一步加強向人類靜脈內投與該治療抗體分子與耐受性問題相關之該指標：

•血壓降低

•血小板計數減少，及或

•肝酶（AST/ALT）增加。

【請求項5】 一種方法，其用於根據包括至少步驟（i）及（ii）之請求項 1 至 4 中之任一項，預測預防性或治療性治療是否能夠預防或減輕與向人類靜脈內投與特異性結合至人類靶標之治療抗體分子相關之耐受性問題，其中預治療

用於（ii）中並且其中此預治療為在注射治療或替代抗體之前向小鼠投與皮質類固醇。

【請求項6】 如請求項 5 之方法，其中該預治療包括兩次投與皮質類固醇，其中在投與該治療或替代抗體之前 10-48 小時給與一次且在投與該治療或替代抗體之前 5 分鐘至 5 小時給與另一次。

【請求項7】 如請求項 6 之方法，其中該皮質類固醇為地塞米松（dexamethasone）或倍他米松（betamethasone）。

【請求項8】 一種方法，其用於根據包括至少步驟（i）及（iii）之請求項 1 至 7 中之任一項，預測改變的投與途徑是否能夠預防或減輕與向人類靜脈內投與特異性結合至人類靶標至治療抗體分子相關之耐受性問題，其中用於（iii）中之該投與途徑為皮下投與。

【請求項9】 一種方法，其用於根據包括至少步驟（i）及（iv）之請求項 1 至 8 中之任一項，預測該治療抗體分子之修飾是否能夠預防或減輕與向人類靜脈內投與特異性結合至人類靶標之治療抗體分子相關之耐受性問題，其中用於（iv）中之經修飾形式之該治療或替代抗體為引起 Fc 受體之接合降低或消除之修飾。

【請求項10】 如請求項 1 至 9 中任一項之方法，其中該人類靶標係選自由 FcγRIIB、FcγRIIA 及 CD40 組成之群組。

【請求項11】 如請求項 10 之方法，其中該治療抗體分子為能夠經由其 Fc 域結合人類 FcγR 之人類抗 FcγRIIB 抗體，且其中小鼠替代抗體為能夠經由其 Fc 域結合小鼠 FcγR 之抗 FcγRIIb 抗體。

【請求項12】 如請求項 11 之方法，其中該治療抗體分子為人類抗 FcyRIIB IgG1 抗體且其中該小鼠替代抗體為抗 FcγRIIb mIgG2a。

【請求項13】 一種皮質類固醇，其用於給藥方案中以預防或減輕與向個體

靜脈內投與治療抗體分子有關之耐受性問題，

其中該治療抗體分子已經預測與使用如請求項 1 至 12 中任一項之方法向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，及/或其中當參考請求項 5 至 7 中任一項時，向人類用該皮質類固醇預治療與投與該治療抗體分子組合已經預測預防或減輕以其他方式與使用如請求項 5 至 7 中任一項或如請求項 10 至 12 中任一項之方法向人類靜脈內投與該治療抗體分子相關之該耐受性問題，

並且其中在靜脈內投與該治療抗體分子之前，該給藥方案包括以至少兩劑向該個體投與該皮質類固醇，其中在開始投與治療抗體分子之前 10-48 小時投與一劑該皮質類固醇（「第一劑量」）且在開始投與該治療抗體分子之前 5 分鐘至 5 小時投與一劑該皮質類固醇（「第二劑量」）。

【請求項14】 如請求項 13 之供使用之皮質類固醇，其中該治療抗體為 Fc 受體結合抗體。

【請求項15】 如請求項 13 或 14 之供使用之皮質類固醇，其中該治療抗體為抗 FcγRIIB 抗體。

【請求項16】 一種皮質類固醇，其用於給藥方案中以預防或減輕與向個體靜脈內投與治療抗體分子有關之耐受性問題，

其中該治療抗體分子為抗 FcγRIIB 抗體，

並且其中在靜脈內投與該治療抗體分子之前，該給藥方案包括以至少兩劑向該個體投與該皮質類固醇，其中在開始投與治療抗體分子之前 10-48 小時投與一劑該皮質類固醇（「第一劑量」）且在開始投與該治療抗體分子之前 5 分鐘至 5 小時投與一劑該皮質類固醇（「第二劑量」）。

【請求項17】 如請求項 13 至 16 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中在開始投與該治療抗體分子之前 6-36 小時給與該第一劑量且在開始投與該治療抗體分子之前 15-120 分鐘給與該第二劑量。

【請求項18】 如請求項 13 至 17 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中在開始投與該治療抗體分子之前 16-24 小時給與該第一劑量。

【請求項19】 如請求項 13 至 18 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中在開始投與該治療抗體分子之前 30-60 分鐘給與該第二劑量。

【請求項20】 如請求項 13 至 18 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中該給藥方案包括在抗體療法過程期間該抗體之各輸注之前投與至少兩劑之該皮質類固醇。

【請求項21】 如請求項 13 至 20 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中該皮質類固醇為地塞米松或倍他米松或地塞米松與倍他米松之組合。

【請求項22】 如請求項 13 至 21 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中該皮質類固醇為地塞米松，並且其中該第一劑量為 4-20 mg 且該第二劑量為 4-25 mg。

【請求項23】 如請求項 22 之供使用之皮質類固醇，其中該第一劑量為 10-12 mg 且該第二劑量為 20 mg。

【請求項24】 如請求項 13 至 21 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中該皮質類固醇為倍他米松，且其中該第一劑量為 3.2-16 mg 且該第二劑量為 3.2-20 mg。

【請求項25】 如請求項 24 之供使用之皮質類固醇，其中該第一劑量為 8-9.6 mg 且該第二劑量為 16 mg。

【請求項26】 如請求項 13 至 25 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中該給藥方案進一步包括在開始投與該治療抗體分子之前 10 分鐘至 24 小時投與抗組織胺。

【請求項27】 如請求項 14 至 26 中任一項之供使用之皮質類固醇，其中該抗 FcγRIIB 抗體為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗體。

【請求項28】 一種用於治療癌症之治療抗體分子，其中該治療抗體分子已經預測與使用如請求項 1 至 12 中任一項之方法向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，及/或其中當參考請求項 8 時，向人類皮下途徑投與治療抗體分子已經預測預防或減輕以其他方式與使用如請求項 8 或如請求項 10 至 12 中任一項之方法向人類靜脈內投與該治療抗體分子相關之該耐受性問題，

且其中該治療抗體經調配用於皮下投與。

【請求項29】 如請求項 28 之供使用之治療抗體分子，其中該治療抗體為抗 FcγRIIB 抗體。

【請求項30】 如請求項 29 之供使用之治療抗體分子，其中該抗 FcγRIIB 抗體為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 2 之重鏈的抗體。

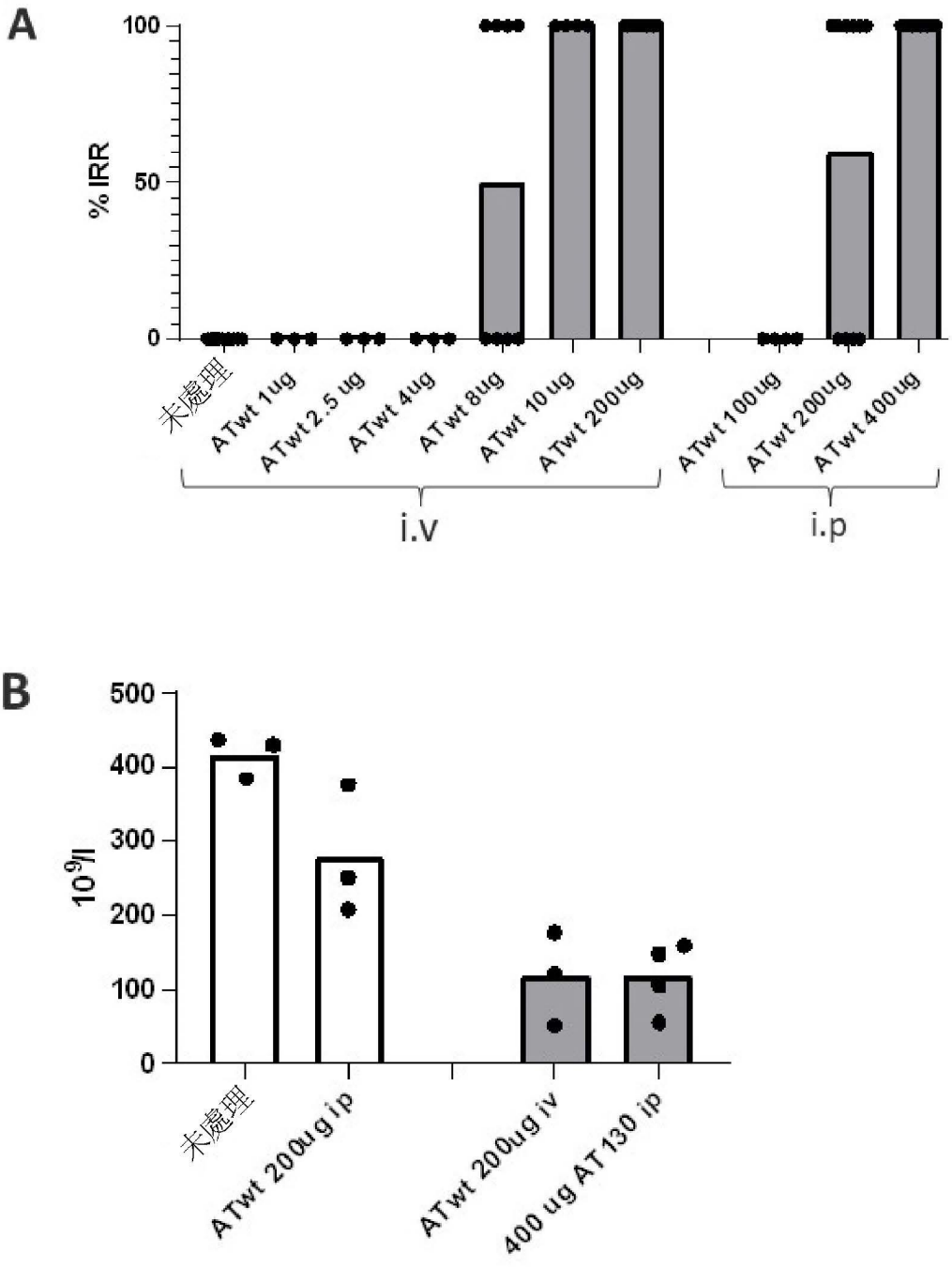
【請求項31】 一種用於治療癌症之經修飾形式之治療抗體分子，其中該治療抗體分子已經預測與使用如請求項 1 至 12 中任一項之方法向人類靜脈內投與有關之耐受性問題相關，及/或其中當參考請求項 9 時，向人類投與呈該經修飾形式之該治療抗體分子已經預測預防或減輕以其他方式與使用如請求項 9 或如請求項 10 至 12 中任一項之方法向人類靜脈內投與該治療抗體分子相關之該耐受性問題，

且其中治療抗體分子為 Fc 受體結合抗體且該經修飾形式為具有相同 Fv 可變序列但與該治療抗體分子相比具有減弱或消除之 FcγR 結合的抗體。

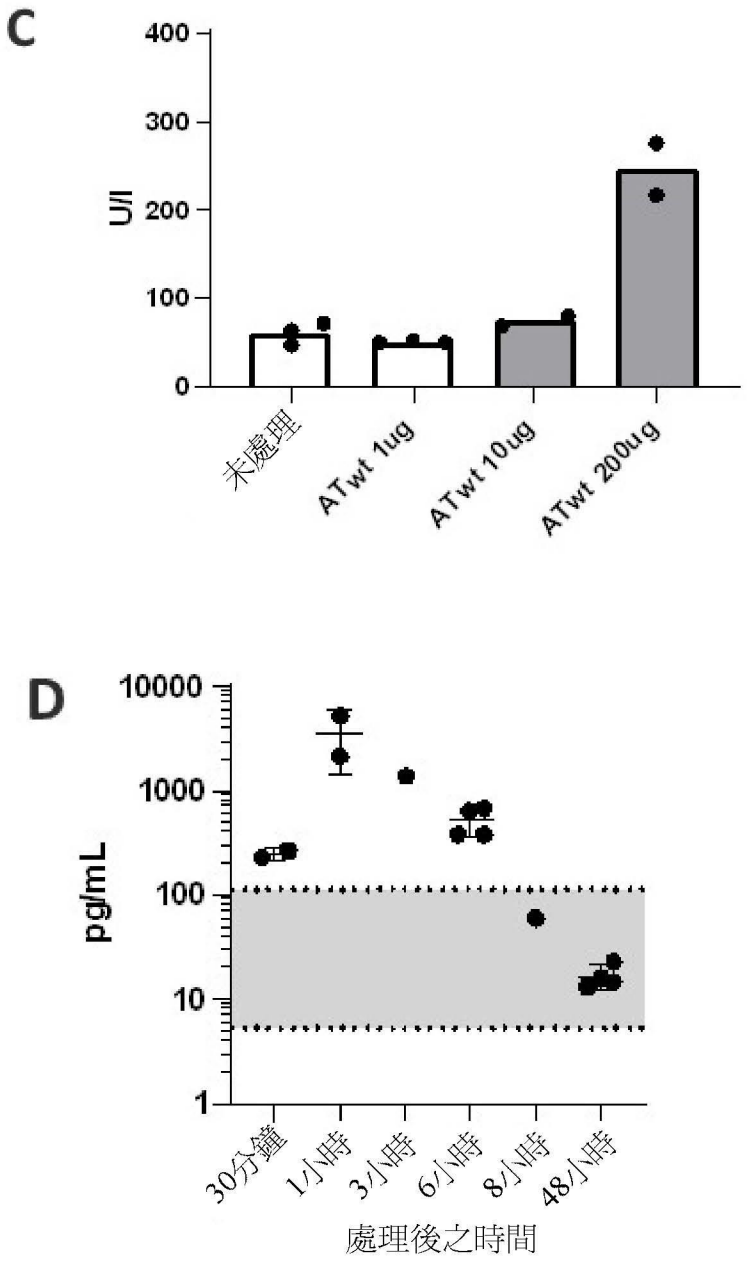
【請求項32】 如請求項 31 之供使用之經修飾形式之治療抗體分子，其中該治療抗體為抗 FcγRIIB 抗體。

【請求項33】 如請求項 32 之供使用之經修飾形式之治療抗體分子，其中該經修飾形式之該抗 FcγRIIB 抗體為具有含 SEQ ID No: 1 之輕鏈及含 SEQ ID No: 295 之重鏈的抗體。

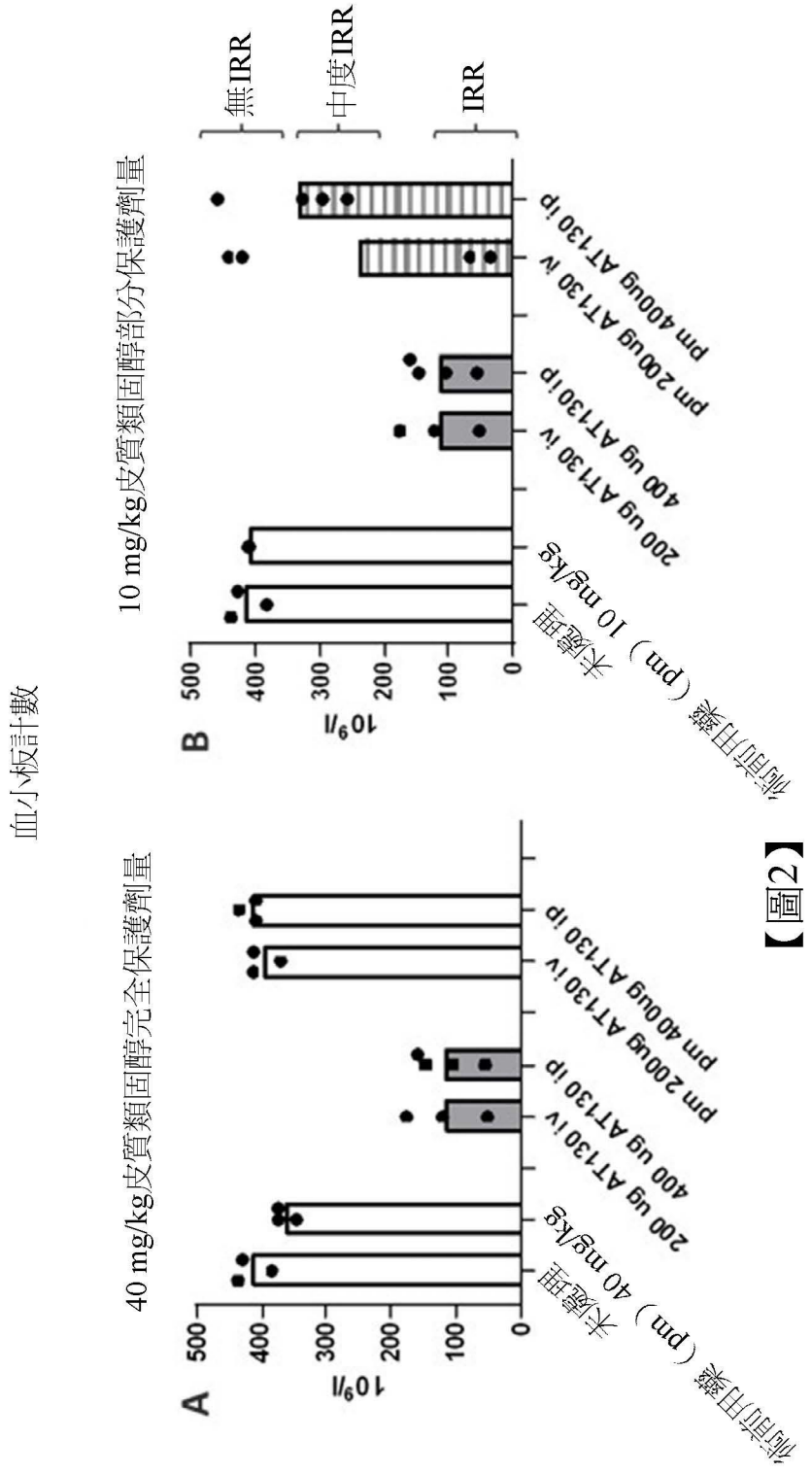
【發明圖式】


A
100
50
0
% IRR
未處理
ATwt 1ug
ATwt 2.5 ug
ATwt 4ug
ATwt 8ug
ATwt 10 ug
ATwt 200ug
ATwt 100ug
ATwt 200ug
ATwt 400ug
i.v
i.p
B
500
400
300
200
100
0
10^9/l
未處理
ATwt 200ug ip
ATwt 200ug iv
400 ug AT130 ip

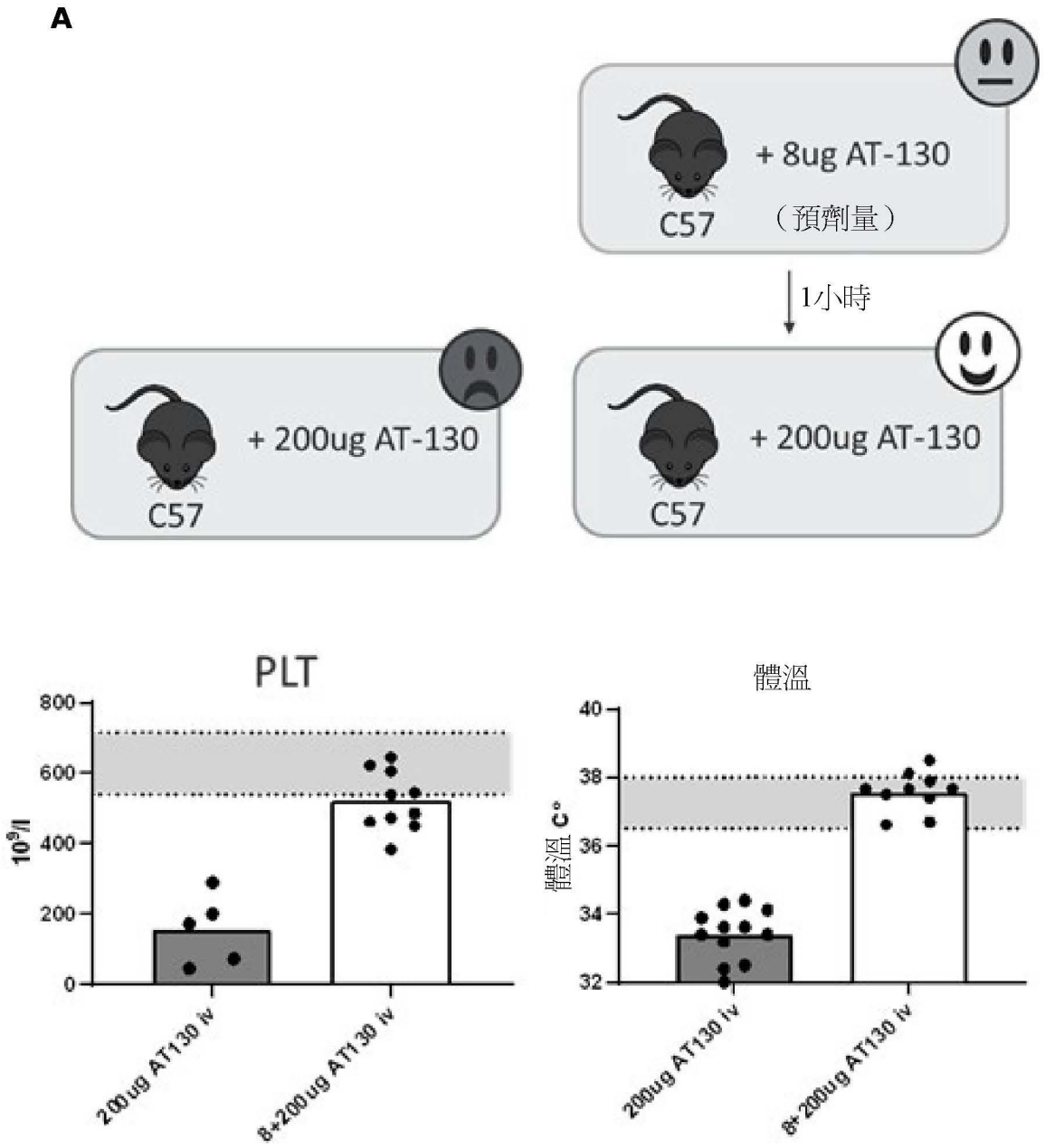
【圖1】


C
400
300
200
100
0
U/l
未處理
ATwt 1ug
ATwt 10ug
ATwt 200ug
D
10000
1000
100
10
1
pg/mL
30分鐘
1小時
3小時
6小時
8小時
48小時
處理後之時間

【圖1】續


血小板計數
40 mg/kg皮質類固醇完全保護劑量
10 mg/kg皮質類固醇部分保護劑量
A
B
10^9/l
無IRR
中度IRR
IRR
疫苗用藥
卡波理
10 mg/kg
200 ug AT130 iv
400 ug AT130 ip
pm 200ug AT130 iv
pm 400ug AT130 ip
40 mg/kg
200 ug AT130 iv
400 ug AT130 ip
pm 200ug AT130 iv
pm 40 0ug AT130 ip

【圖2】

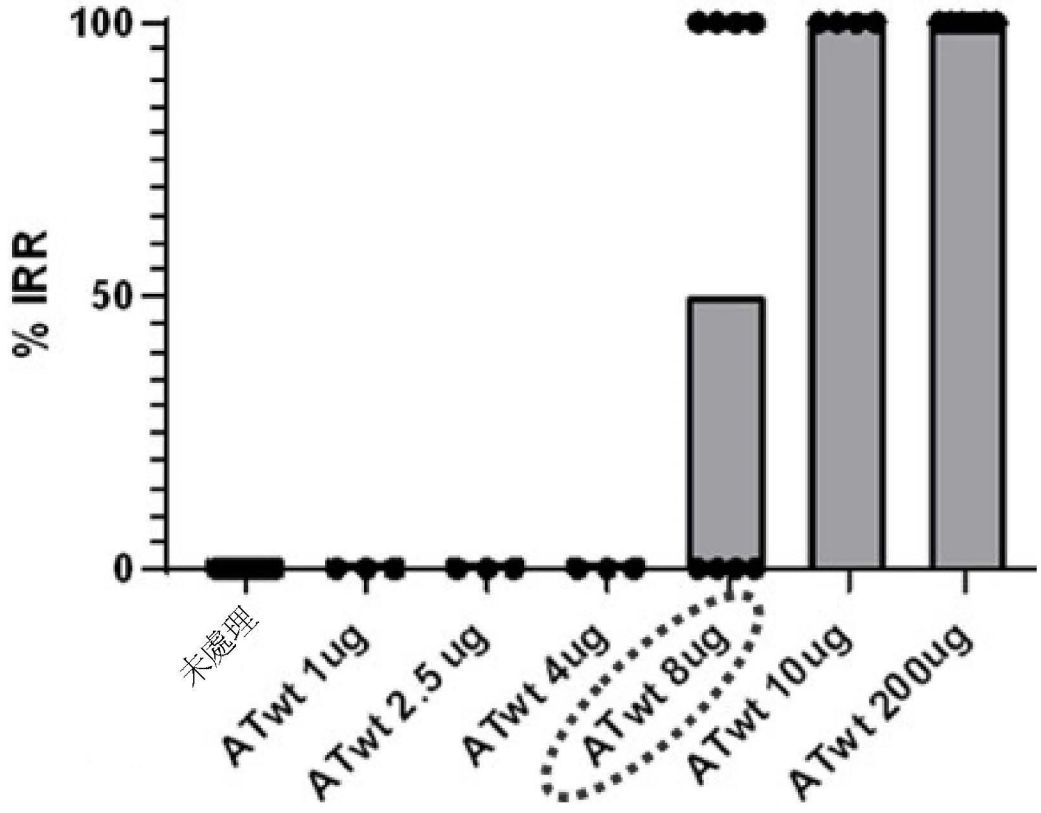

A
+ 8ug AT-130
（預劑量）
C57
1小時
+ 200ug AT-130
C57
+ 200ug AT-130
C57
PLT
800
600
400
200
0
10⁹/l
200ug AT130 iv
8+200ug AT130 iv
體溫
40
38
36
34
32
體溫 C°
200ug AT130 iv
8+200ug AT130 iv

【圖3】

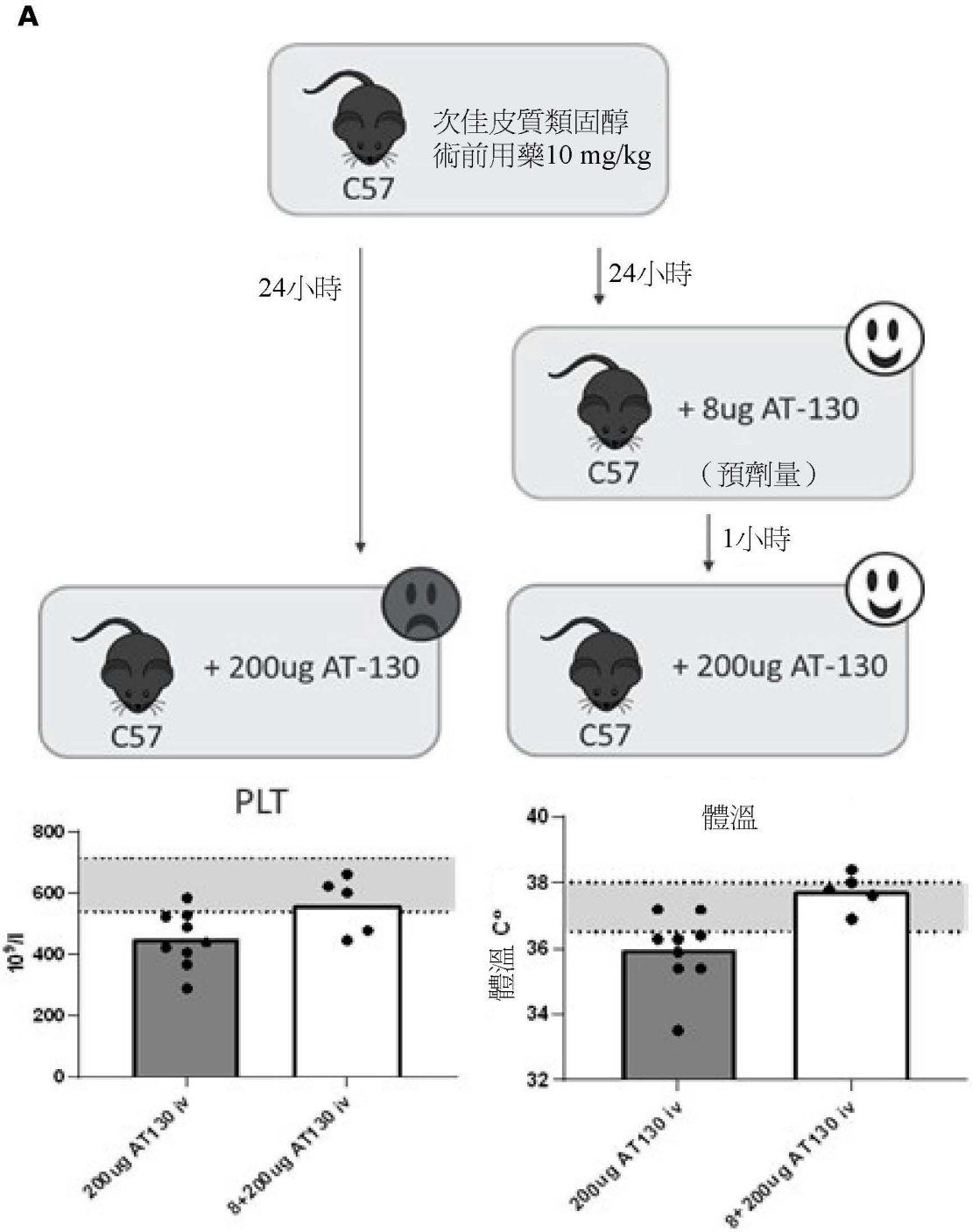
B

評分	肉眼可見的症狀
0 	無可見症狀
1 	孤立、活動減少
2 	孤立、活動減少、平衡受損、豎毛、駝背、非自然體態

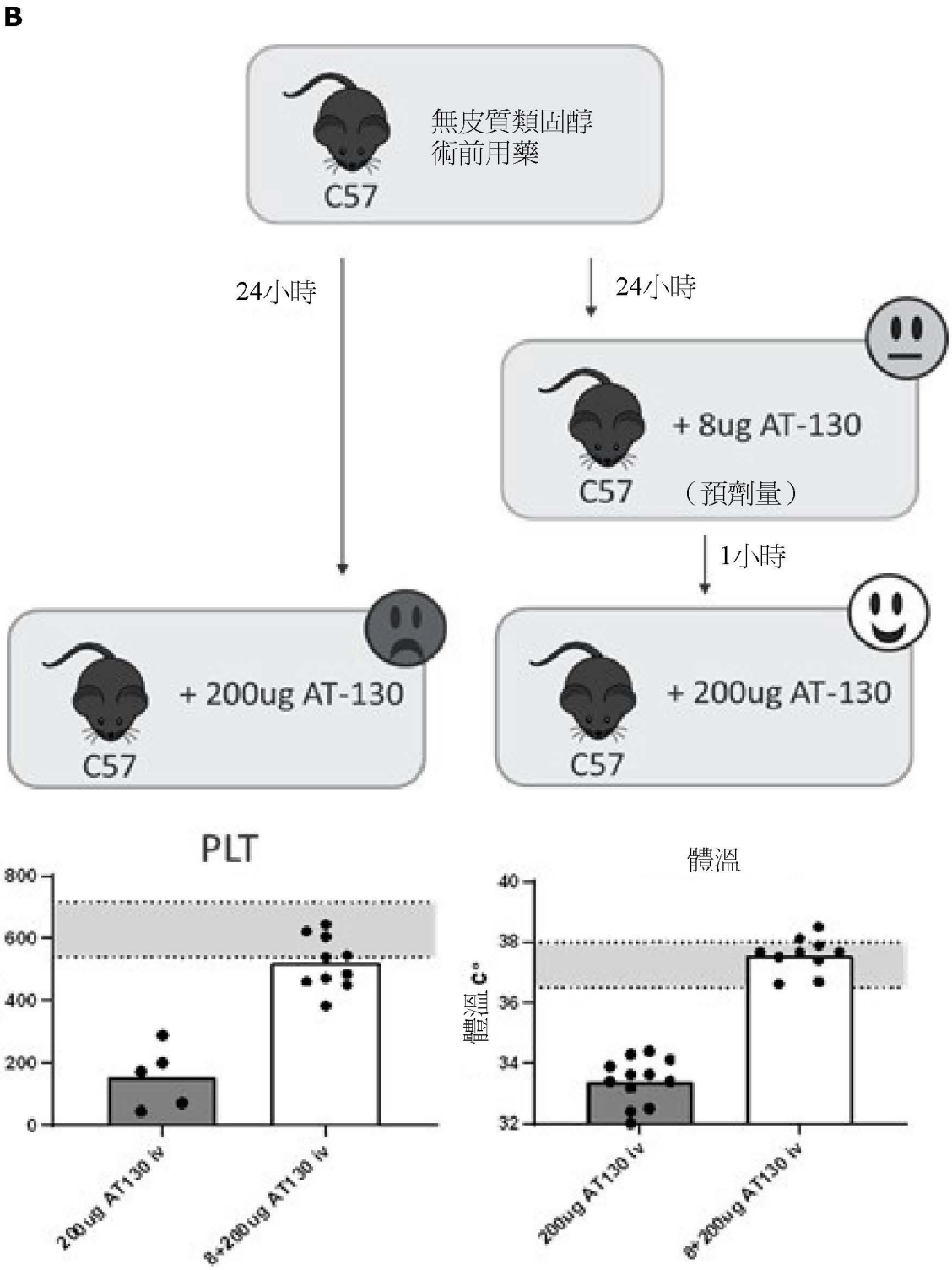
C



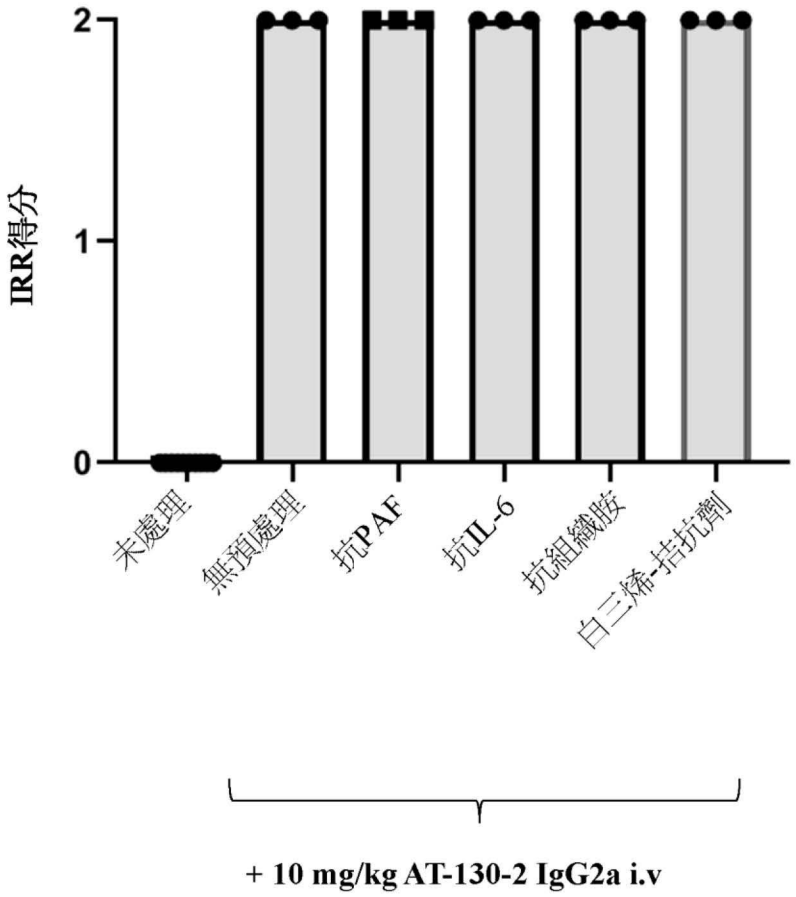
【圖3】續


A
次佳皮質類固醇
術前用藥10 mg/kg
C57
24小時
24小時
+ 8ug AT-130
（預劑量）
C57
1小時
+ 200ug AT-130
C57
+ 200ug AT-130
C57
PLT
800
600
400
200
0
200ug AT130 iv
8+200ug AT130 iv
體溫
40
38
36
34
32
體溫 C°
200ug AT130 iv
8+200ug AT130 iv

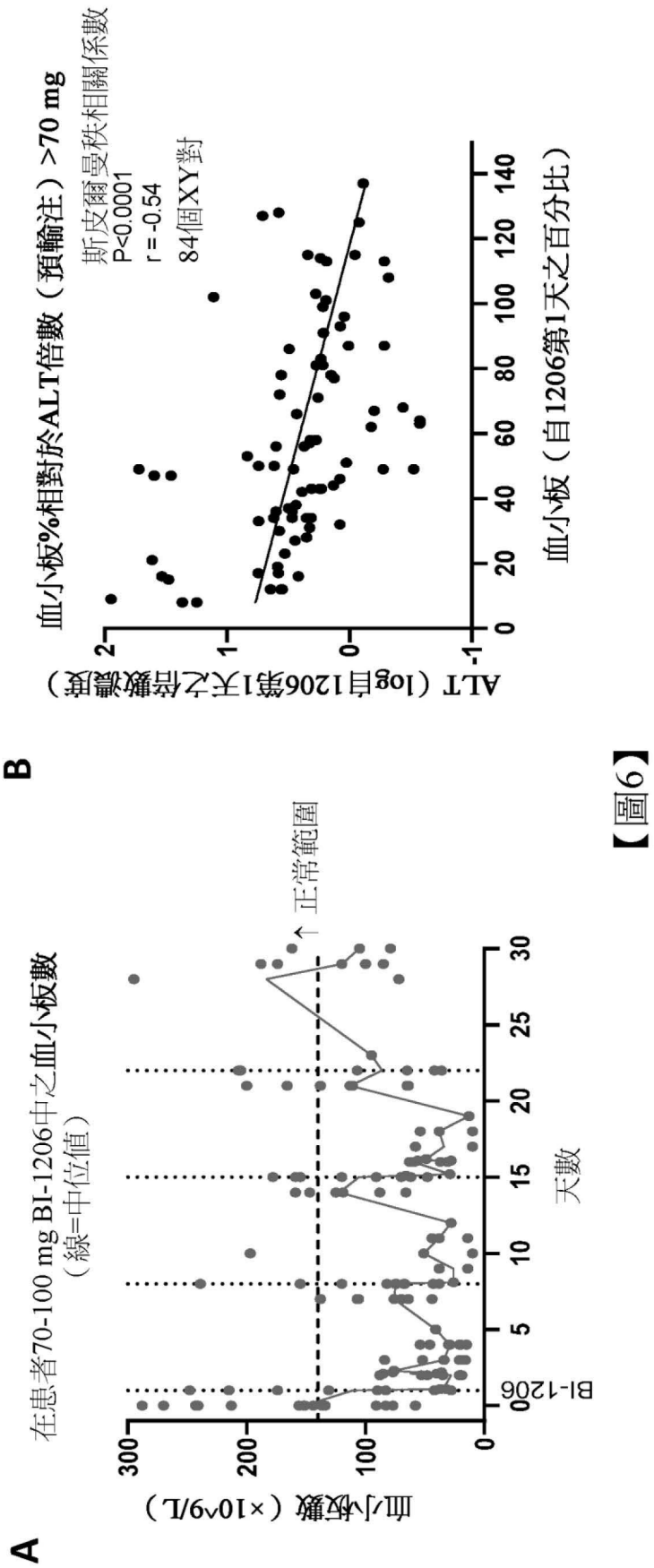
【圖4】


B
無皮質類固醇
術前用藥
C57
24小時
24小時
+ 8ug AT-130
C57
（預劑量）
1小時
+ 200ug AT-130
C57
+ 200ug AT-130
C57
PLT
800
600
400
200
0
200ug AT130 iv
8+200ug AT130 iv
體溫
40
38
36
34
32
200ug AT130 iv
8+200ug AT130 iv

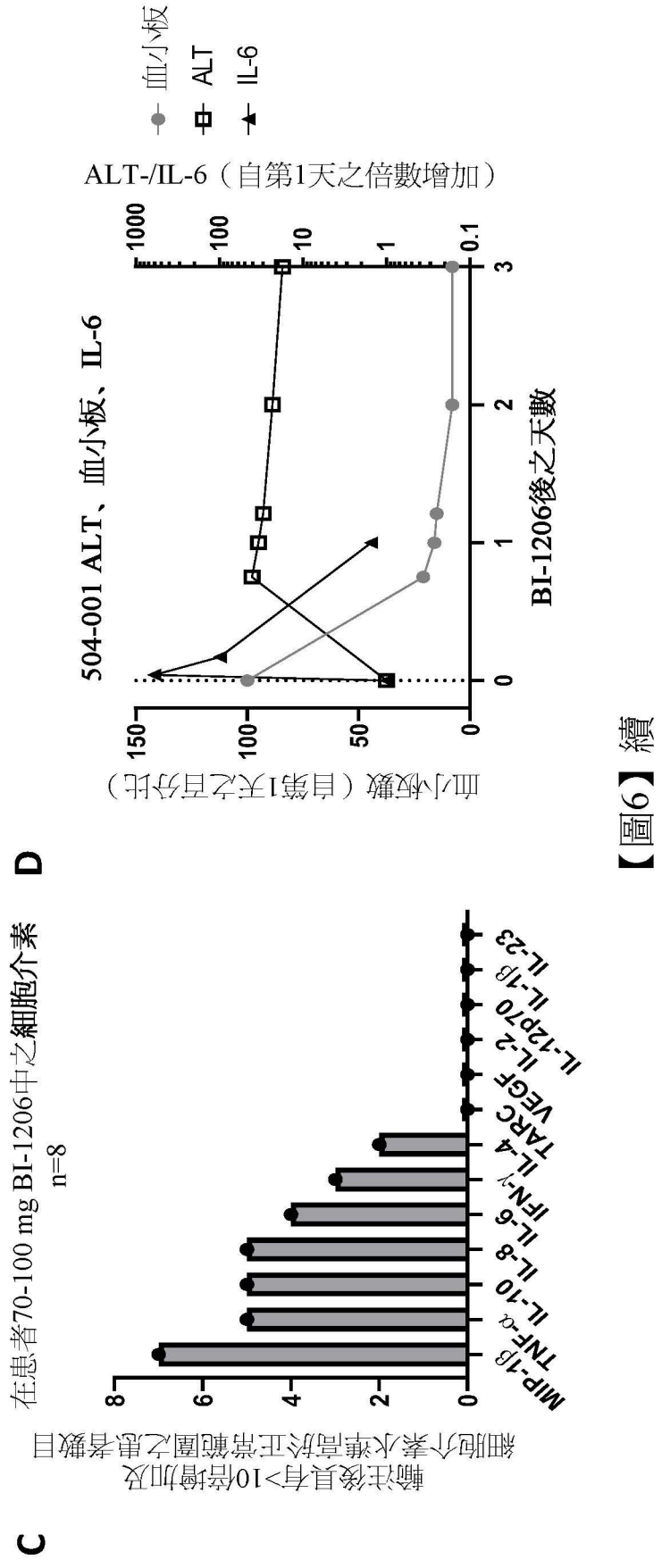
【圖4】續


IRR得分
2
1
0
未處理
無預處理
抗PAF
抗IL-6
抗組織胺
白三烯-拮抗劑
+ 10 mg/kg AT-130-2 IgG2a i.v

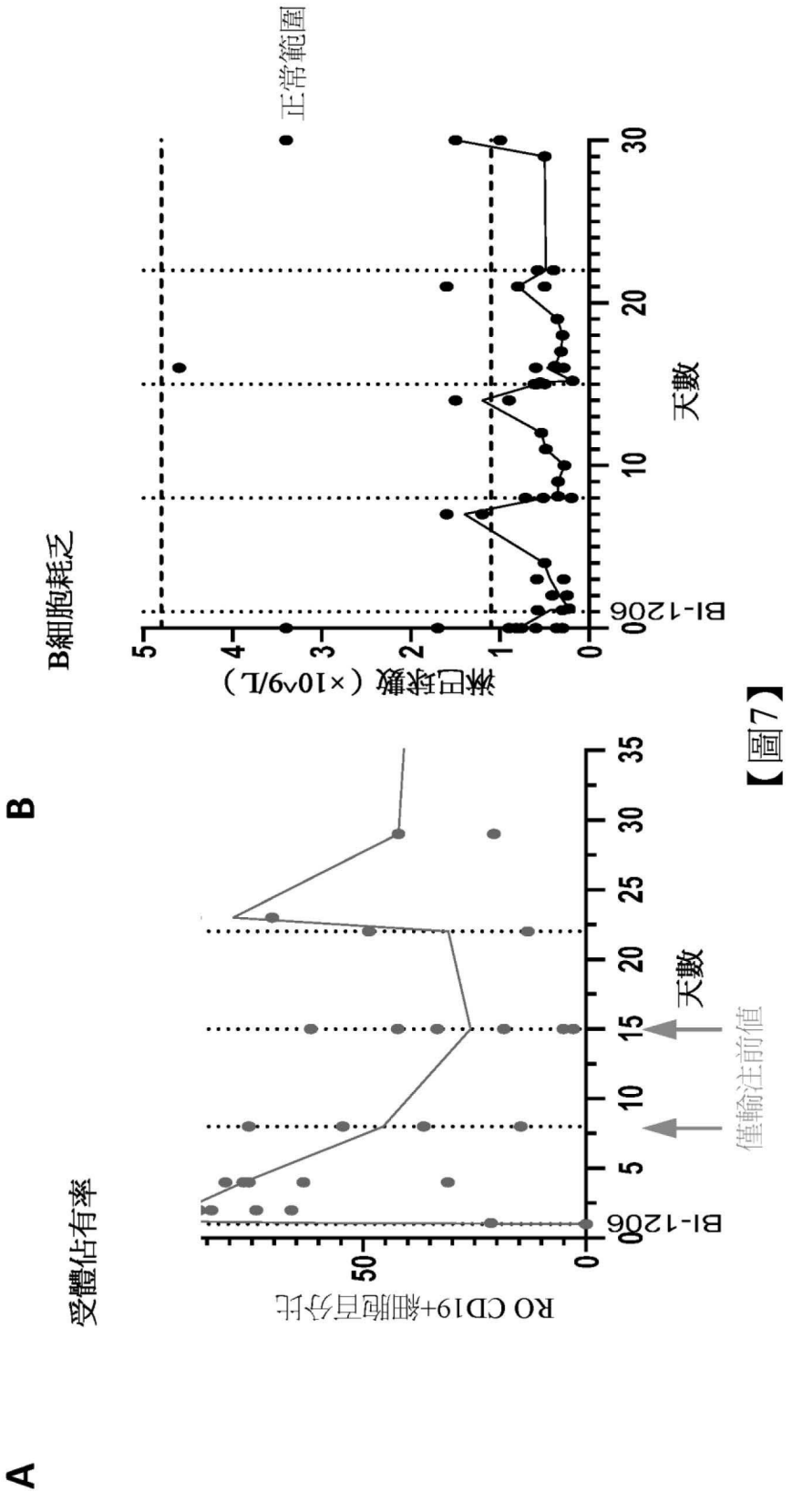
【圖5】


A
在患者70-100 mg BI-1206中之血小板數
（線=中位值）
血小板數（×10^9/L）
300
200
100
0
BI-1206
0
5
10
15
20
25
30
天數
正常範圍
B
血小板%相對於ALT倍數（預輸注）>70 mg
斯皮爾曼秩相關係數
P<0.0001
r = -0.54
84個XY對
ALT（log自1206第1天之倍數濃度）
2
1
0
-1
0
20
40
60
80
100
120
140
血小板（自1206第1天之百分比）

【圖6】

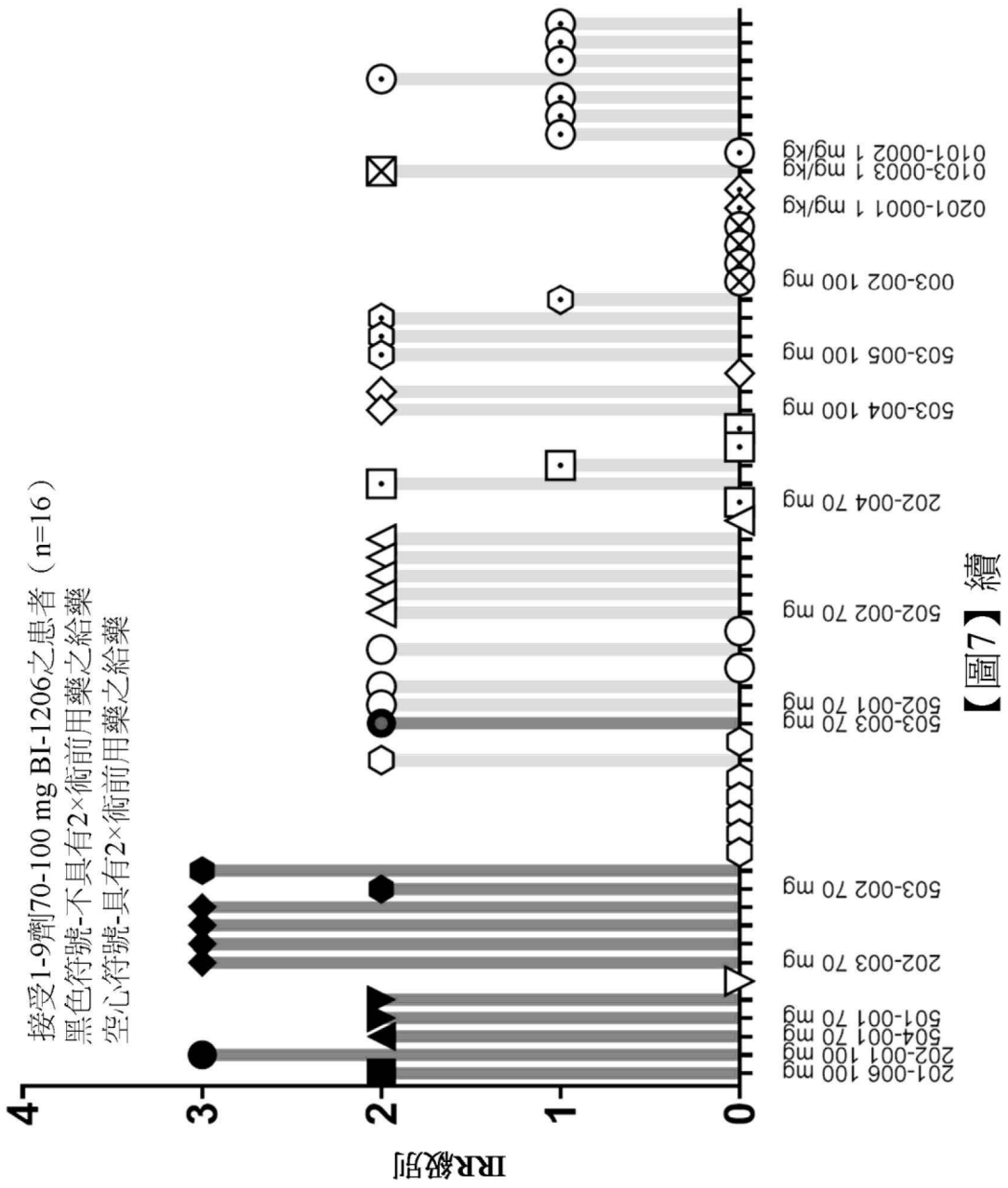

C
輸注後具有>10倍增加及
細胞介素水準高於正常範圍之患者數目
在患者70-100 mg BI-1206中之細胞介素
n=8
MIP-1β
TNF-α
IL-10
IL-8
IL-6
IFN-γ
IL-4
TARC
VEGF
IL-2
IL-12P70
IL-1β
IL-23
D
血小板數（自第1天之百分比）
504-001 ALT、血小板、IL-6
BI-1206後之天數
ALT-/IL-6（自第1天之倍數增加）
血小板
ALT
IL-6

【圖6】續


A
受體佔有率
RO CD19+細胞百分比
BI-1206
天數
慧輸注前值
B
B細胞耗乏
淋巴球數（×10^9/L）
正常範圍
BI-1206
天數

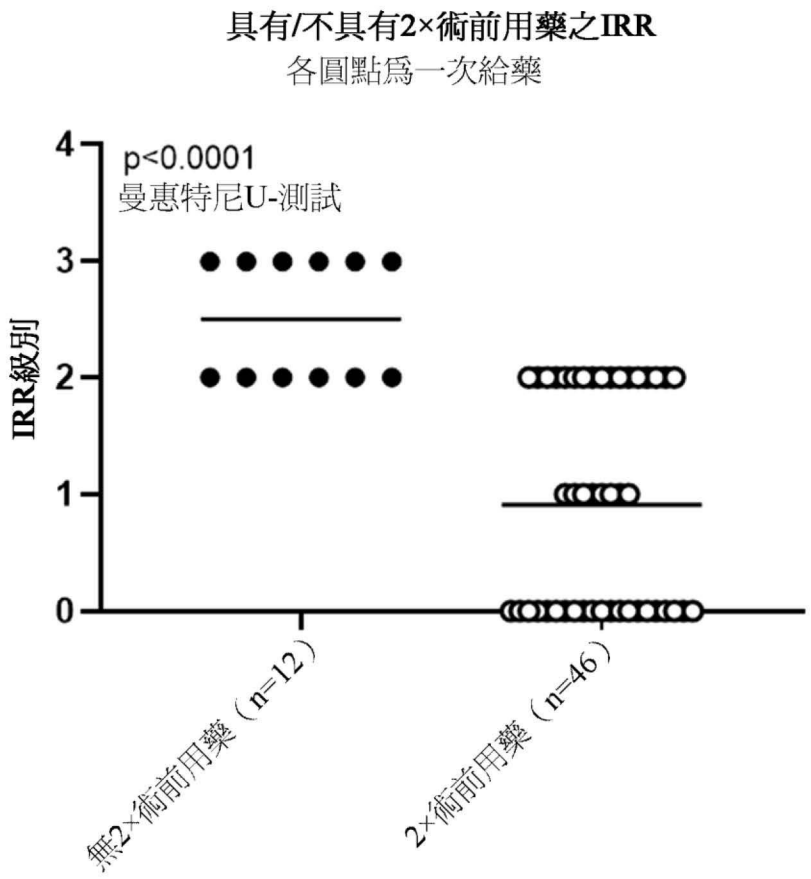
【圖7】

C


接受1-9劑70-100 mg BI-1206之患者（n=16）
黑色符號-不具有2×術前用藥之給藥
空心符號-具有2×術前用藥之給藥
IRR級別
0
1
2
3
4
201-006 100 mg
202-001 100 mg
504-001 70 mg
501-001 70 mg
202-003 70 mg
503-002 70 mg
503-003 70 mg
502-001 70 mg
502-002 70 mg
202-004 70 mg
503-004 100 mg
503-005 100 mg
003-002 100 mg
0201-0001 1 mg/kg
0103-0003 1 mg/kg
0101-0002 1 mg/kg

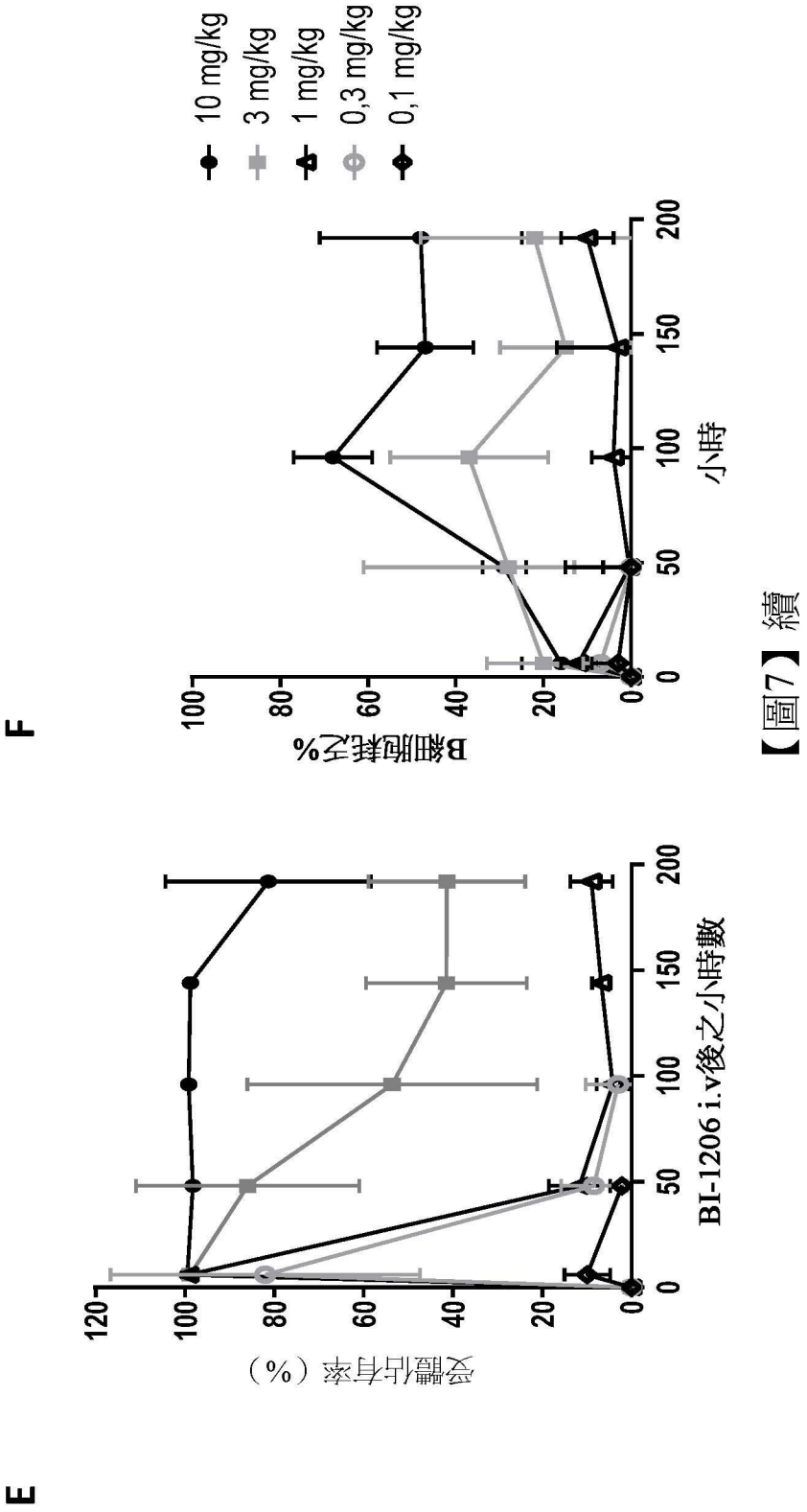
【圖7】續

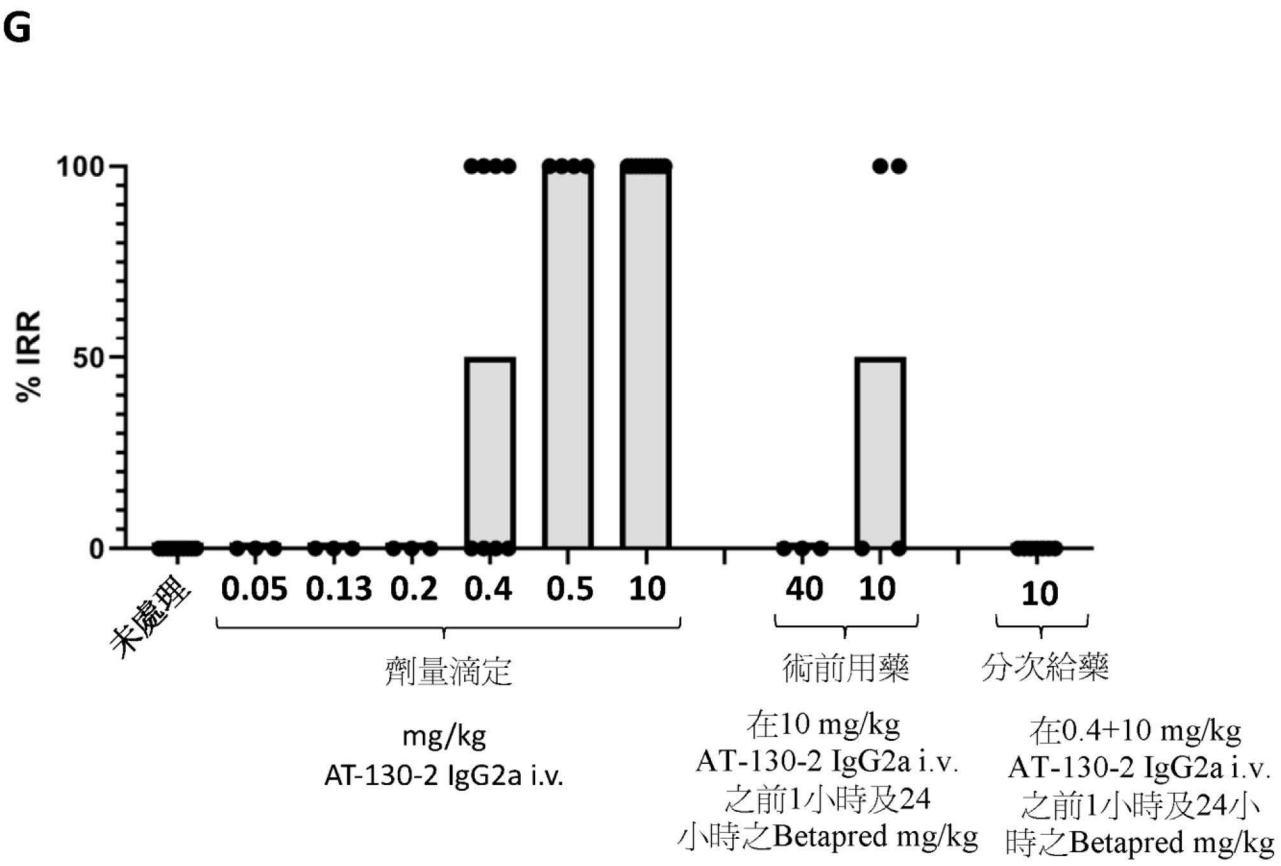
D


具有/不具有2×術前用藥之IRR
各圓點爲一次給藥
p<0.0001
曼惠特尼U-測試
IRR級別
4
3
2
1
0
無2×術前用藥（n=12）
2×術前用藥（n=46）

【圖7】續

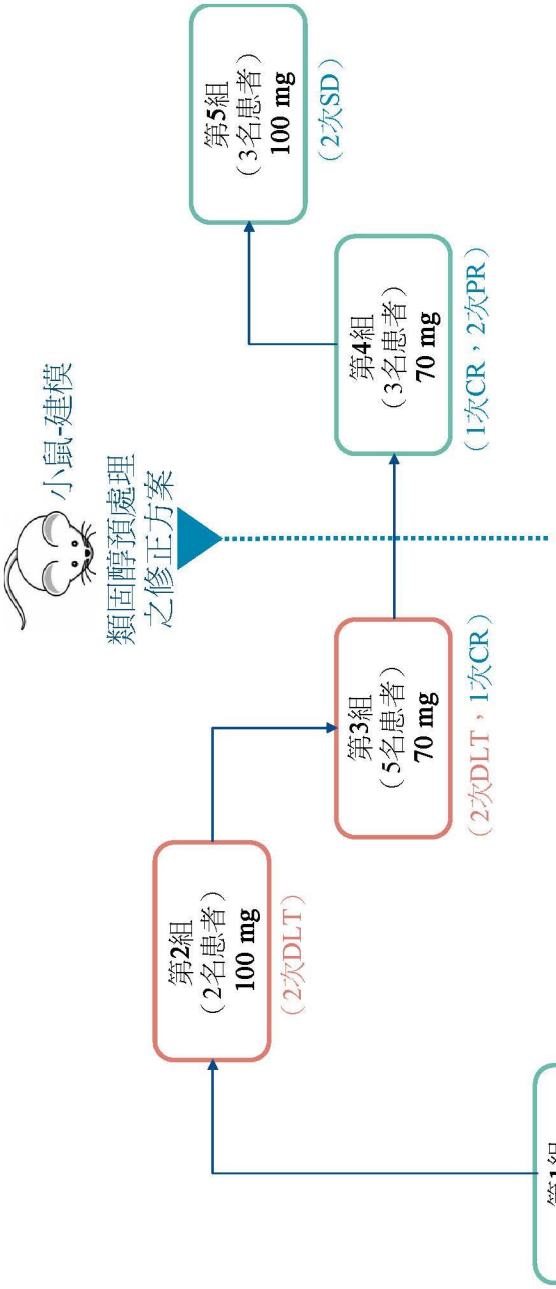
【圖7】續


F
10 mg/kg
3 mg/kg
1 mg/kg
0,3 mg/kg
0,1 mg/kg
B細胞耗乏%
0
20
40
60
80
100
0
50
100
150
200
小時
E
受體佔有率（%）
0
20
40
60
80
100
120
0
50
100
150
200
BI-1206 i.v後之小時數


G
100
50
0
% IRR
未處理
0.05
0.13
0.2
0.4
0.5
10
40
10
10
劑量滴定
術前用藥
分次給藥
mg/kg
AT-130-2 IgG2a i.v.
在10 mg/kg
AT-130-2 IgG2a i.v.
之前1小時及24
小時之Betapred mg/kg
在0.4+10 mg/kg
AT-130-2 IgG2a i.v.
之前1小時及24小
時之Betapred mg/kg

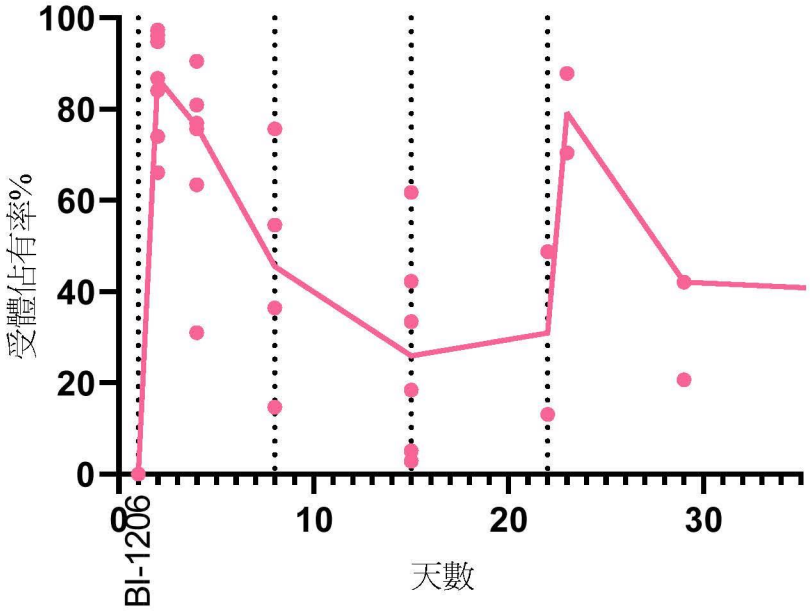
【圖7】續

H

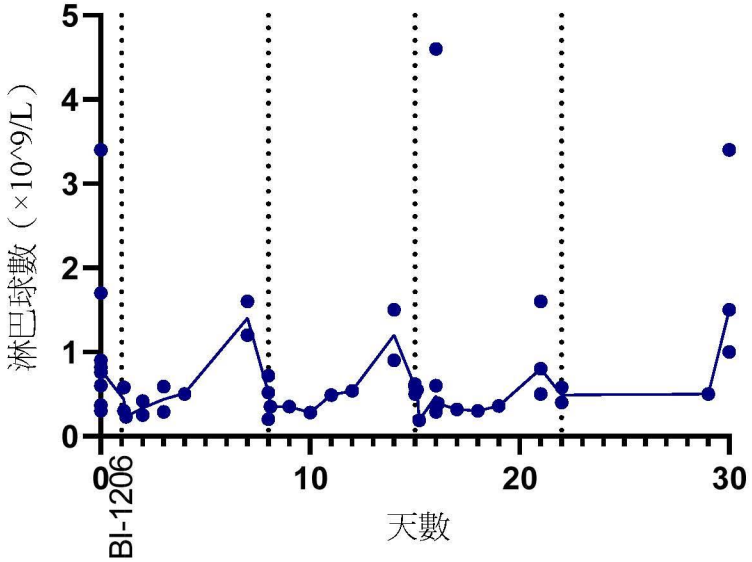

小鼠-建模
類固醇預處理
之修正方案
第1組
（3名患者）
30 mg
（1次CR，1次PR）
第2組
（2名患者）
100 mg
（2次DLT）
第3組
（5名患者）
70 mg
（2次DLT，1次CR）
第4組
（3名患者）
70 mg
（1次CR，2次PR）
第5組
（3名患者）
100 mg
（2次SD）

【圖7】續

A

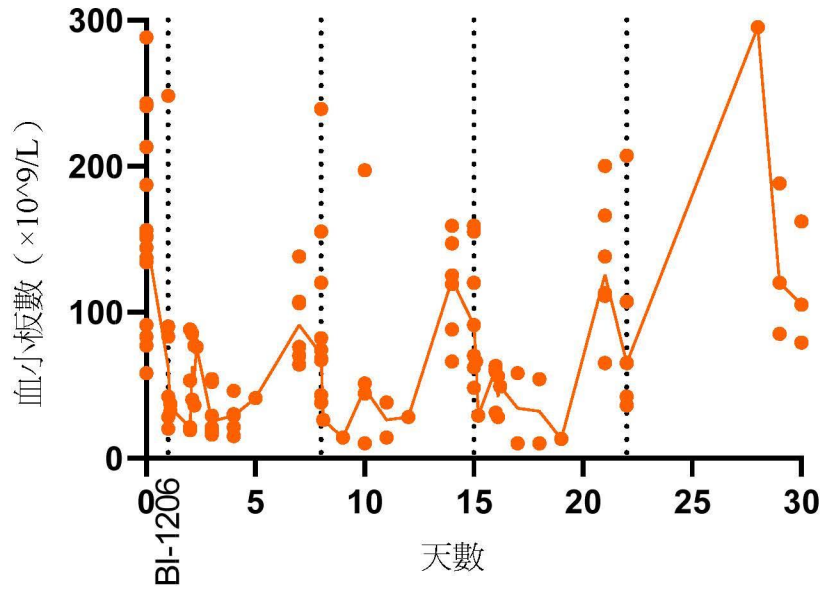

100
80
60
40
20
0
受體佔有率%
0
BI-1206
10
20
30
天數

B

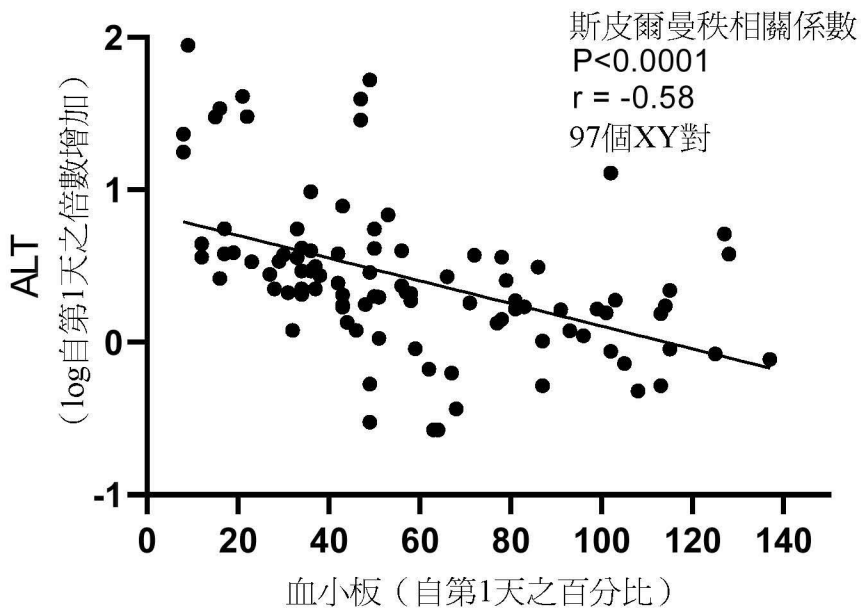

5
4
3
2
1
0
淋巴球數（×10^9/L）
0
BI-1206
10
20
30
天數

【圖8】

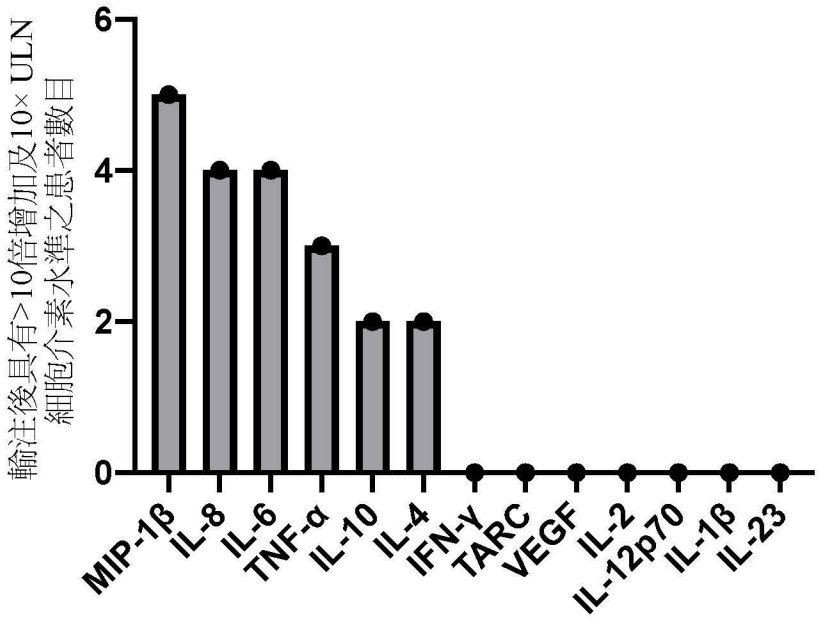
A


300
200
100
0
血小板數（×10^9/L）
0
BI-1206
5
10
15
20
25
30
天數

B

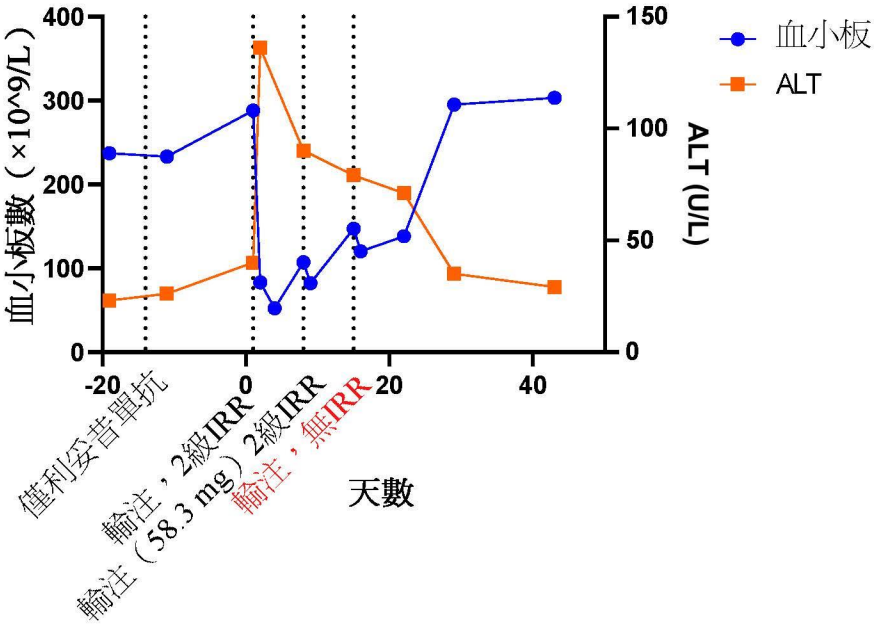

斯皮爾曼秩相關係數
P<0.0001
r = -0.58
97個XY對
2
1
0
-1
ALT
（log自第1天之倍數增加）
0
20
40
60
80
100
120
140
血小板（自第1天之百分比）

【圖9】

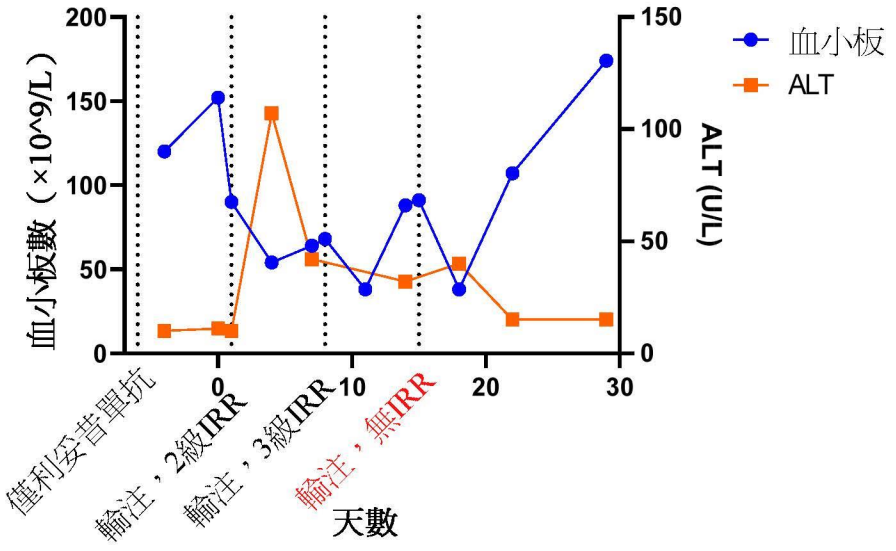

輸注後具有>10倍增加及10× ULN
細胞介素水準之患者數目
6
4
2
0
MIP-1β
IL-8
IL-6
TNF-α
IL-10
IL-4
IFN-γ
TARC
VEGF
IL-2
IL-12p70
IL-1β
IL-23

【圖10】

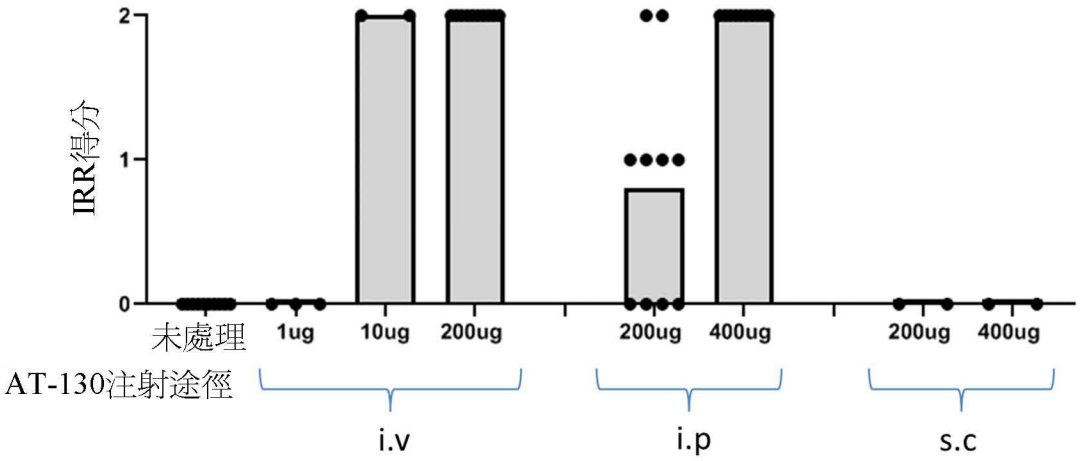
A


400
300
200
100
0
血小板數（×10^9/L）
150
100
50
0
ALT (U/L)
血小板
ALT
-20
0
20
40
天數
優利妥昔單抗
輸注，2級IRR
輸注（58.3 mg）2級IRR
輸注，無IRR

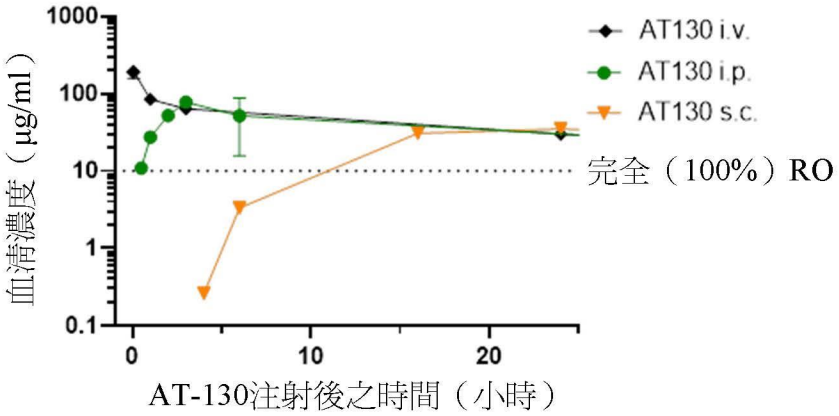
B


200
150
100
50
0
血小板數（×10^9/L）
150
100
50
0
ALT (U/L)
血小板
ALT
0
10
20
30
天數
優利妥昔單抗
輸注，2級IRR
輸注，3級IRR
輸注，無IRR

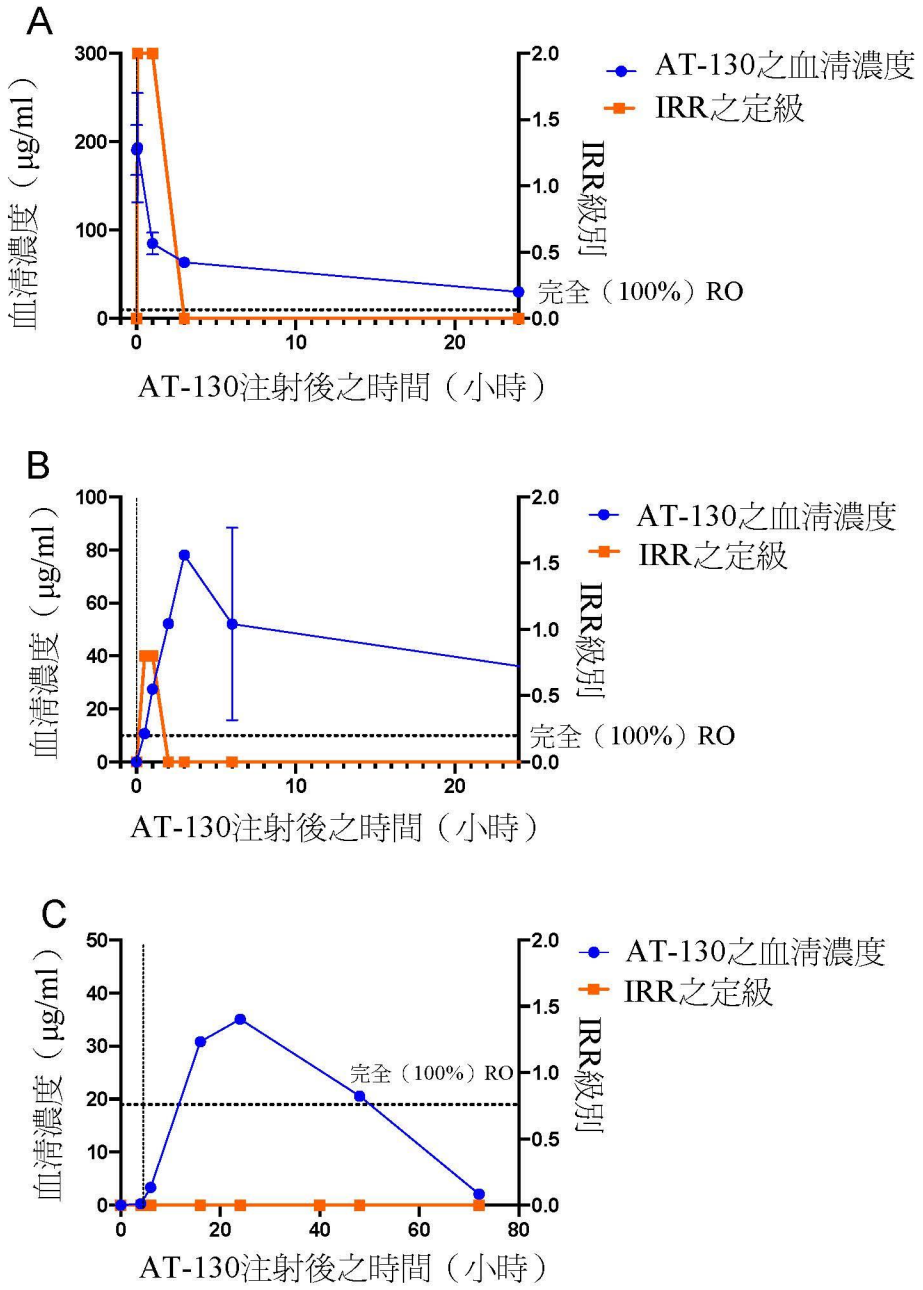
【圖11】


IRR得分
2
1
0
未處理
1ug
10ug
200ug
200ug
400ug
200ug
400ug
AT-130注射途徑
i.v
i.p
s.c

【圖12】

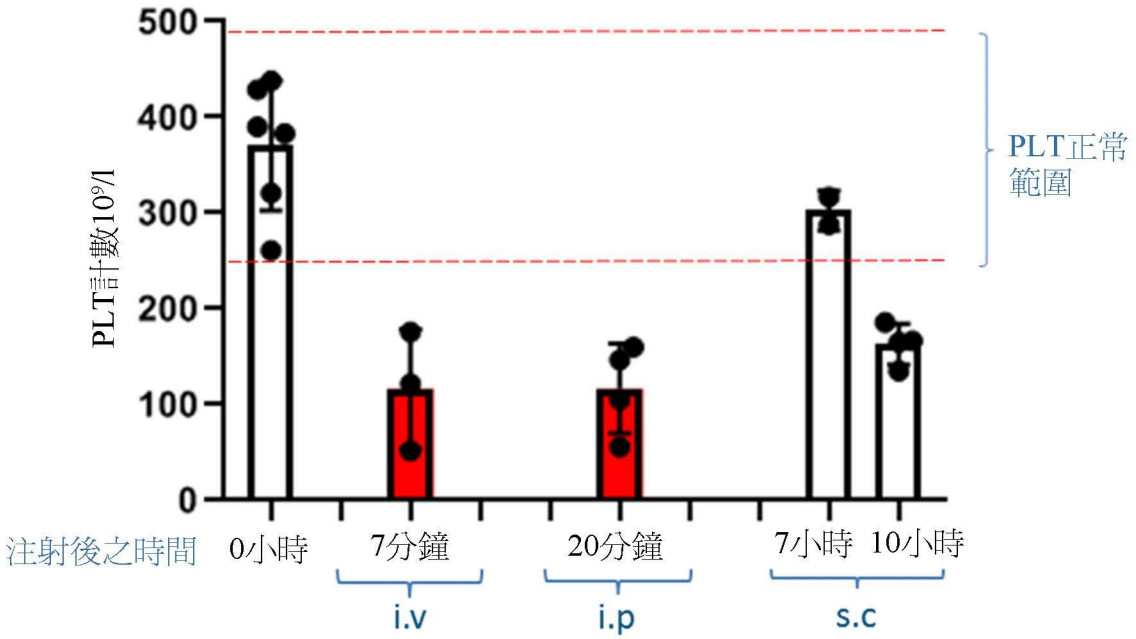

血清濃度（μg/ml）
1000
100
10
1
0.1
0
10
20
AT-130注射後之時間（小時）
AT130 i.v.
AT130 i.p.
AT130 s.c.
完全（100%）RO

【圖13】

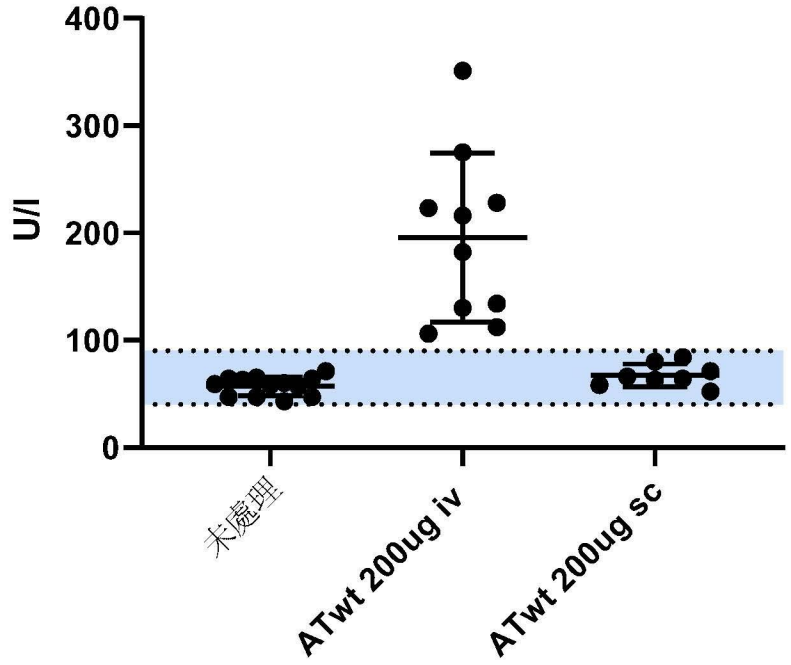

A
血清濃度（μg/ml）
IRR級別
AT-130之血清濃度
IRR之定級
完全（100%）RO
AT-130注射後之時間（小時）
B
血清濃度（μg/ml）
IRR級別
AT-130之血清濃度
IRR之定級
完全（100%）RO
AT-130注射後之時間（小時）
C
血清濃度（μg/ml）
IRR級別
AT-130之血清濃度
IRR之定級
完全（100%）RO
AT-130注射後之時間（小時）

【圖14】

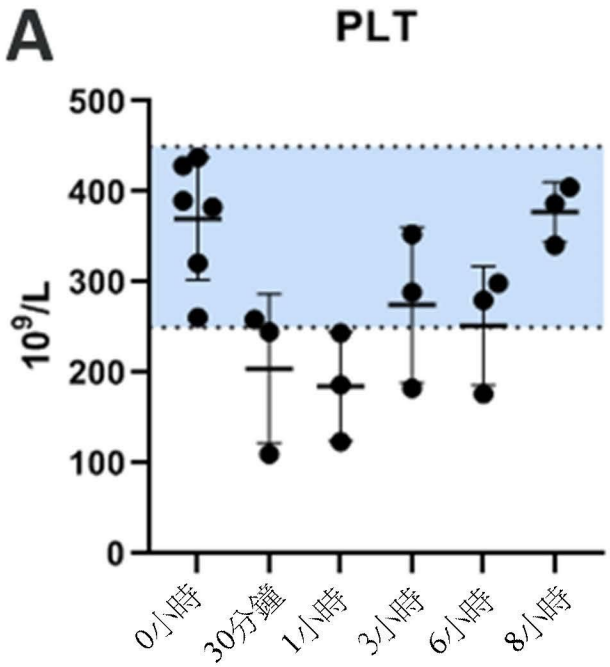
A


500
400
300
200
100
0
PLT計數10⁹/l
PLT正常
範圍
注射後之時間
0小時
7分鐘
20分鐘
7小時
10小時
i.v
i.p
s.c

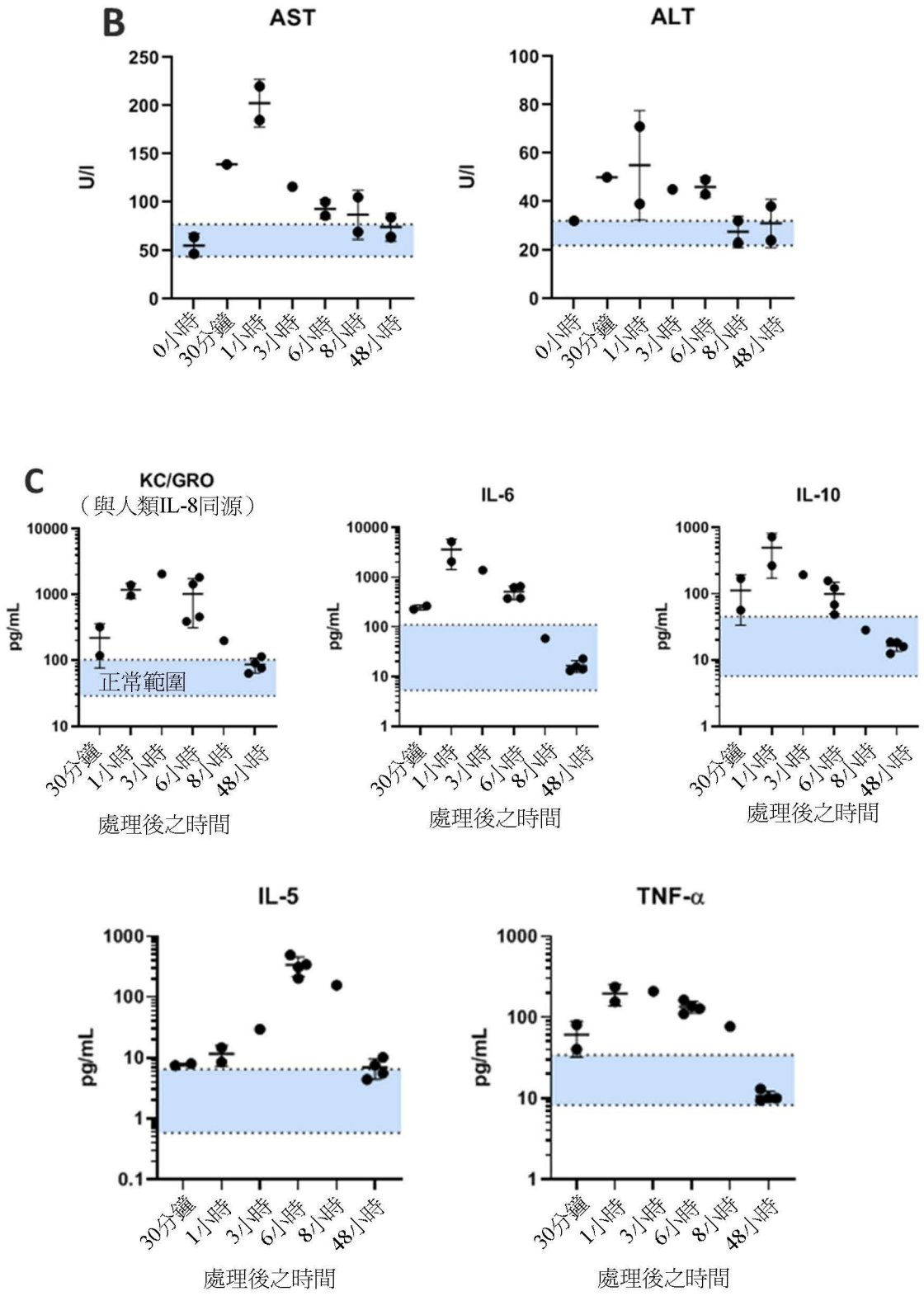
B


400
300
200
100
0
U/l
未處理
ATwt 200ug iv
ATwt 200ug sc

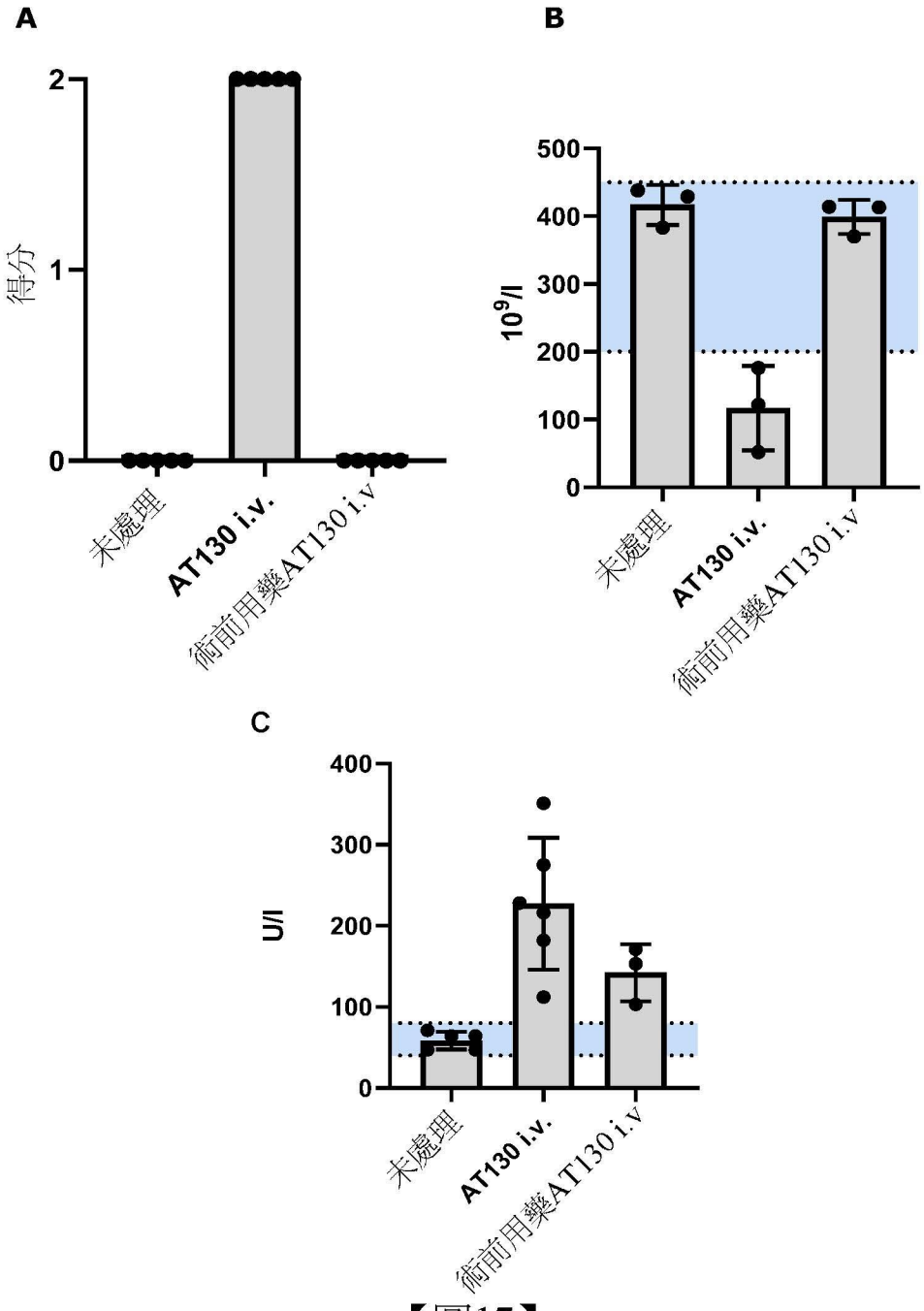
【圖15】



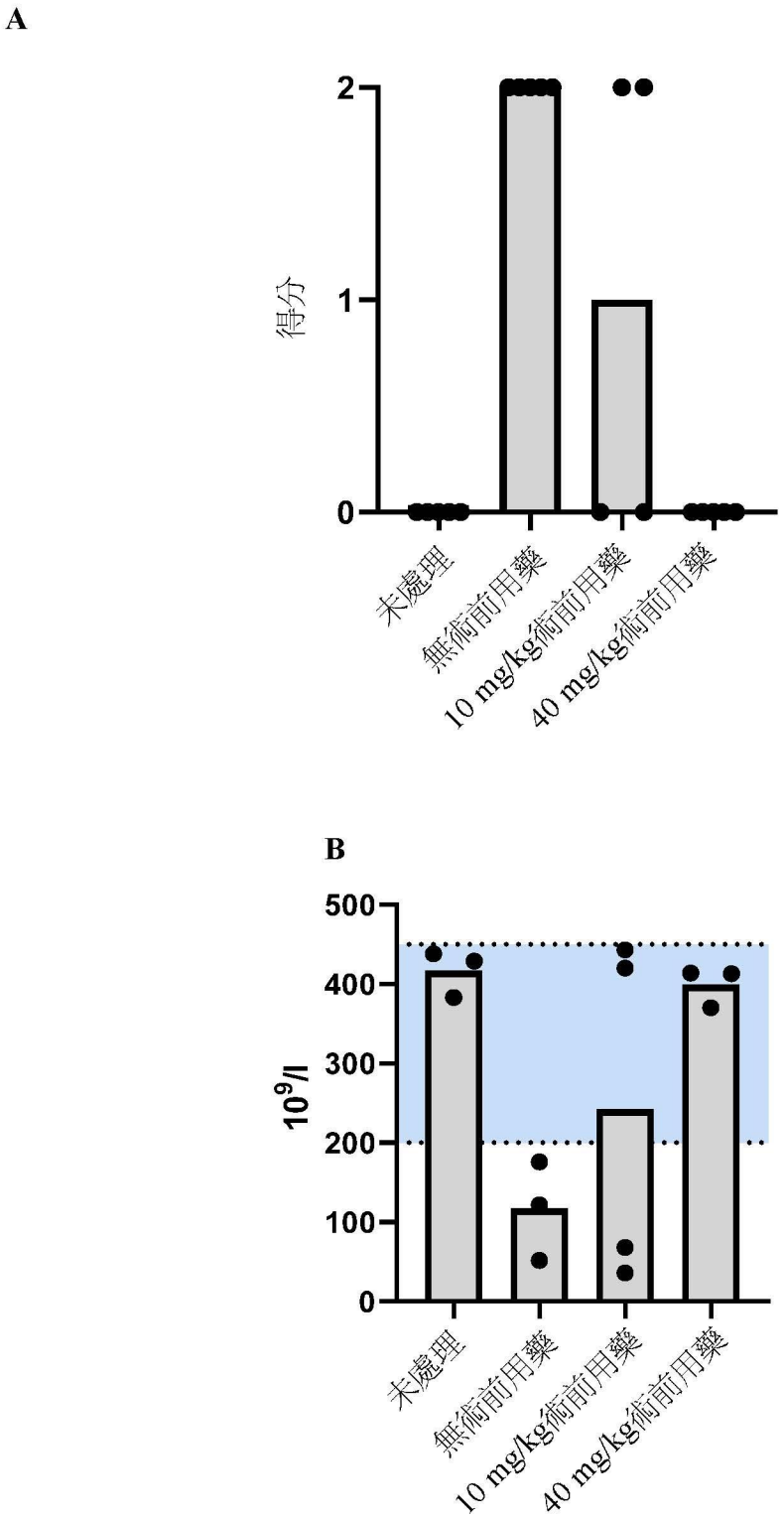
【圖16】


B
AST
U/l
250
200
150
100
50
0
0小時
30分鐘
1小時
3小時
6小時
8小時
48小時
ALT
U/l
100
80
60
40
20
0
C
KC/GRO
（與人類IL-8同源）
pg/mL
10000
1000
100
10
正常範圍
處理後之時間
IL-6
1000
1
IL-10
IL-5
0.1
TNF-α

【圖16】續

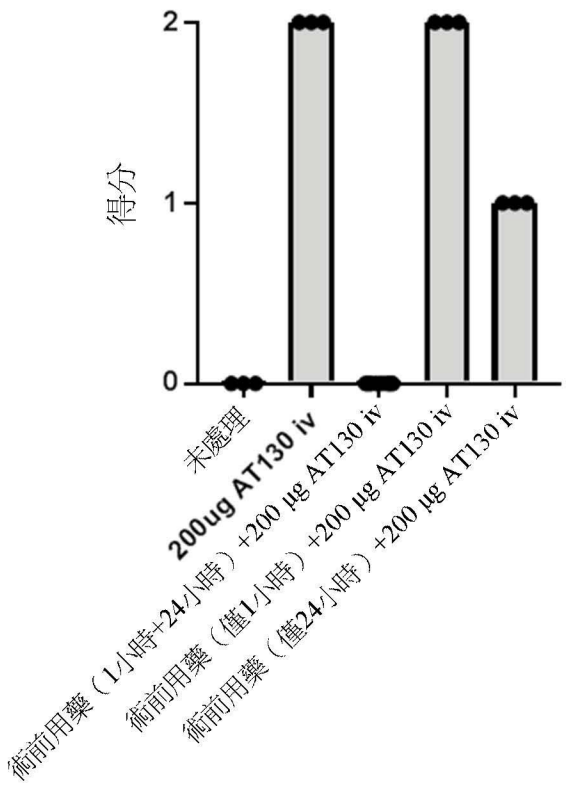

A
得分
2
1
0
未處理
AT130 i.v.
術前用藥AT130 i.v
B
10^9/l
500
400
300
200
100
0
未處理
AT130 i.v.
術前用藥AT130 i.v
C
U/l
400
300
200
100
0
未處理
AT130 i.v.
術前用藥AT130 i.v

【圖17】

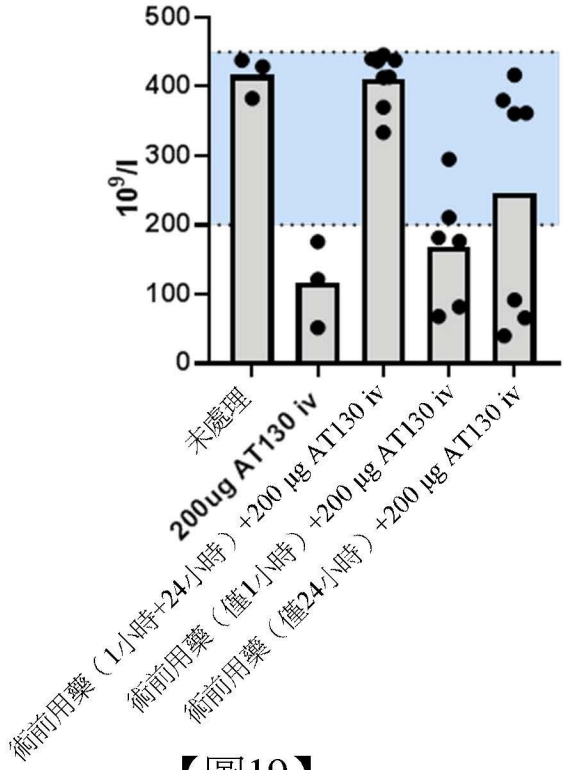

A
2
1
0
得分
未處理
無術前用藥
10 mg/kg術前用藥
40 mg/kg術前用藥
B
500
400
300
200
100
0
10^9/l
未處理
無術前用藥
10 mg/kg術前用藥
40 mg/kg術前用藥

【圖18】

A

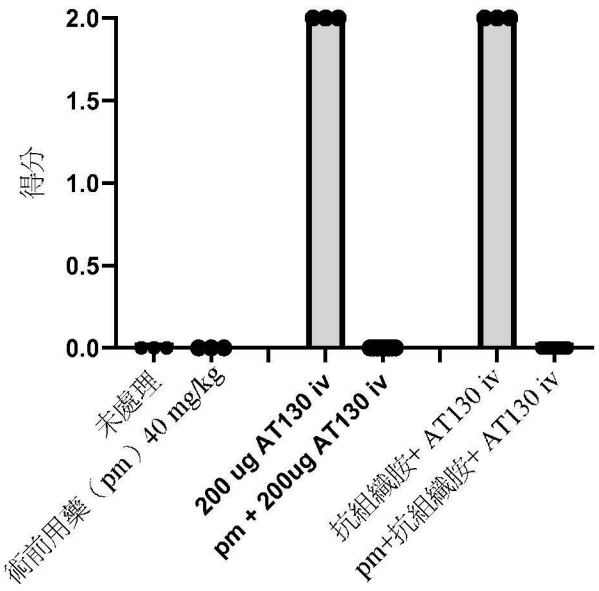

得分
2
1
0
未處理
200ug AT130 iv
術前用藥（1小時+24小時）+200 μg AT130 iv
術前用藥（僅1小時）+200 μg AT130 iv
術前用藥（僅24小時）+200 μg AT130 iv

B

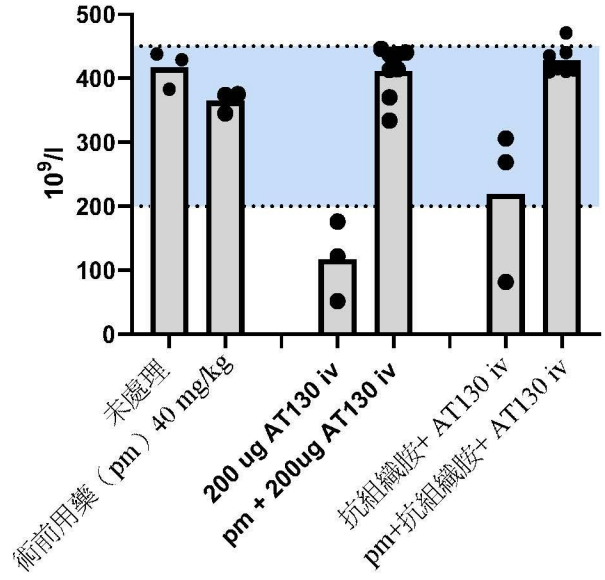

10^9/l
500
400
300
200
100
0
未處理
200ug AT130 iv
術前用藥（1小時+24小時）+200 μg AT130 iv
術前用藥（僅1小時）+200 μg AT130 iv
術前用藥（僅24小時）+200 μg AT130 iv

【圖19】

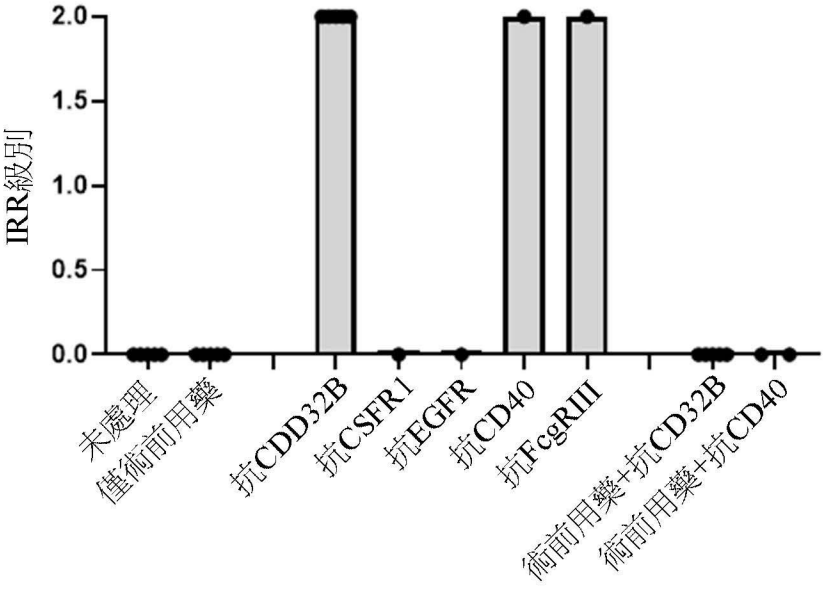
A


2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
得分
未處理
衛前用藥（pm）40 mg/kg
200 ug AT130 iv
pm + 200ug AT130 iv
抗組織胺+ AT130 iv
pm+抗組織胺+ AT130 iv

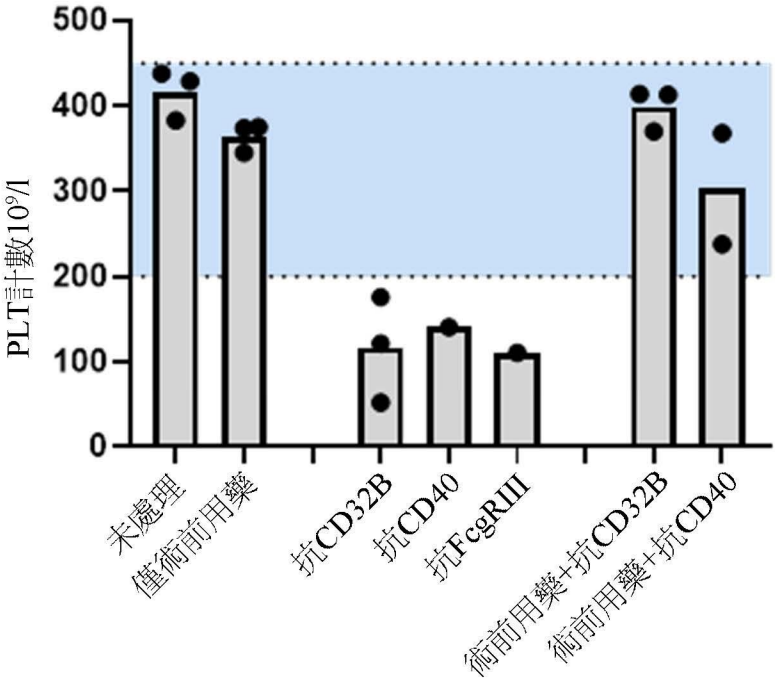
B


500
400
300
200
100
0
10^9/l
未處理
衛前用藥（pm）40 mg/kg
200 ug AT130 iv
pm + 200ug AT130 iv
抗組織胺+ AT130 iv
pm+抗組織胺+ AT130 iv

【圖20】

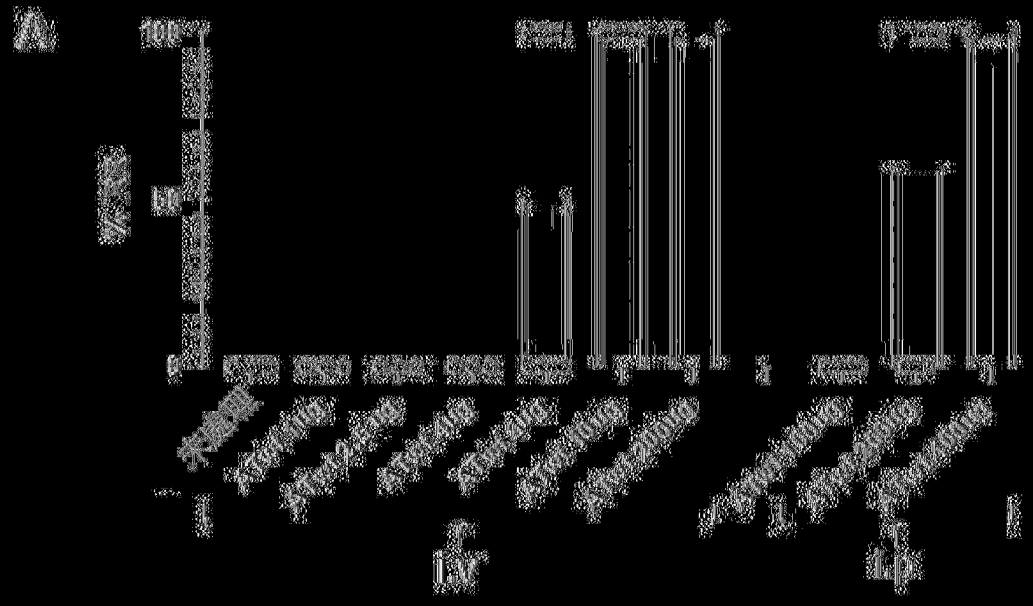

IRR級別
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
未處理
僅術前用藥
抗CDD32B
抗CSFR1
抗EGFR
抗CD40
抗FcgRIII
術前用藥+抗CD32B
術前用藥+抗CD40

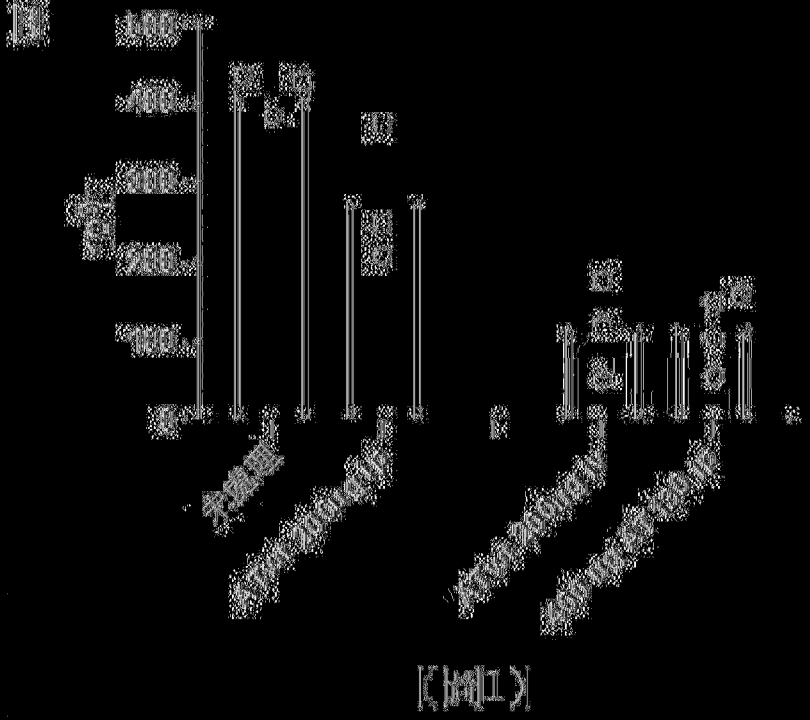
【圖21】


PLT計數10⁹/l
500
400
300
200
100
0
未處理
僅術前用藥
抗CD32B
抗CD40
抗FcgRIII
術前用藥+抗CD32B
術前用藥+抗CD40

【圖22】

（發明時式）





（圖1）

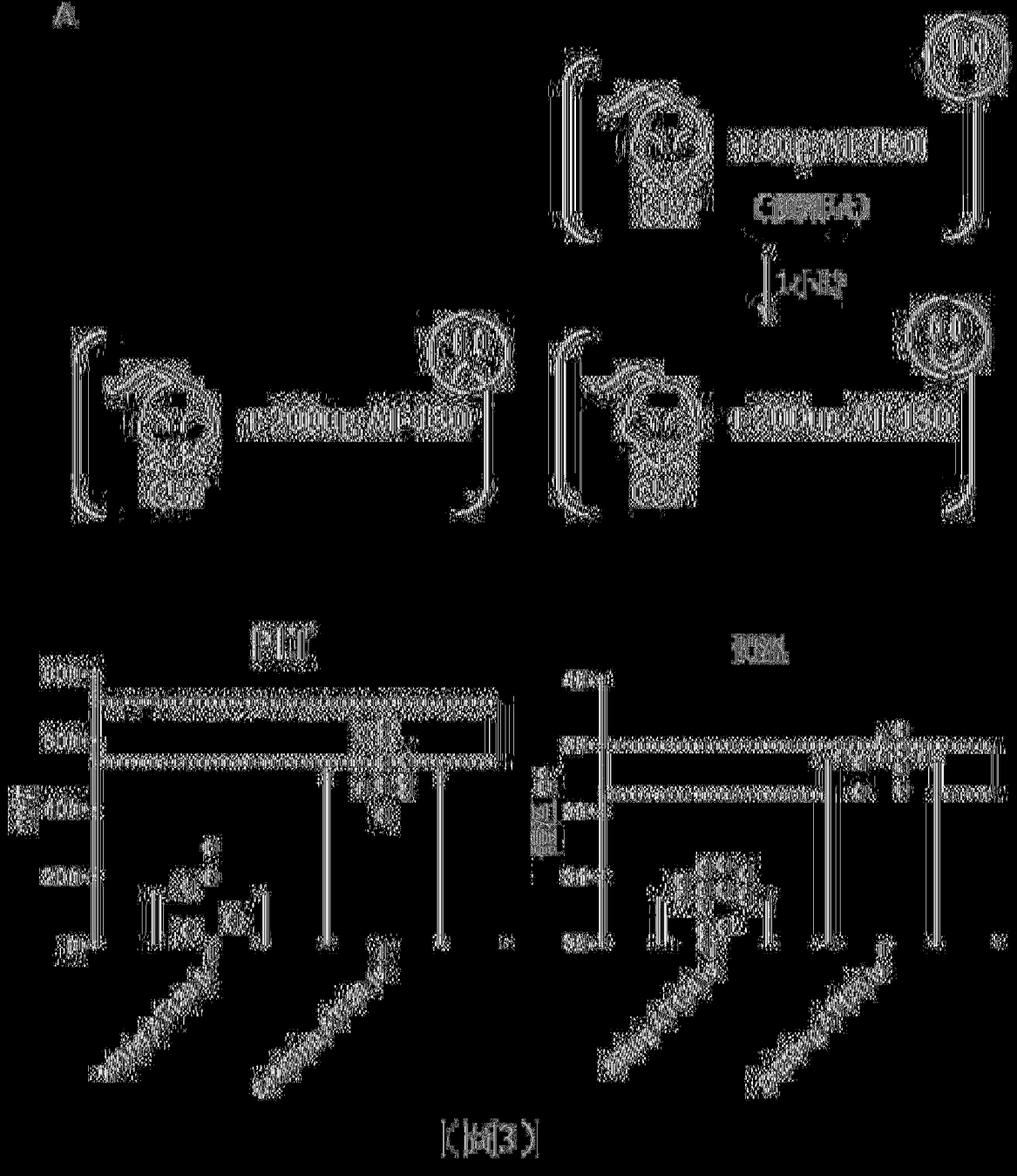
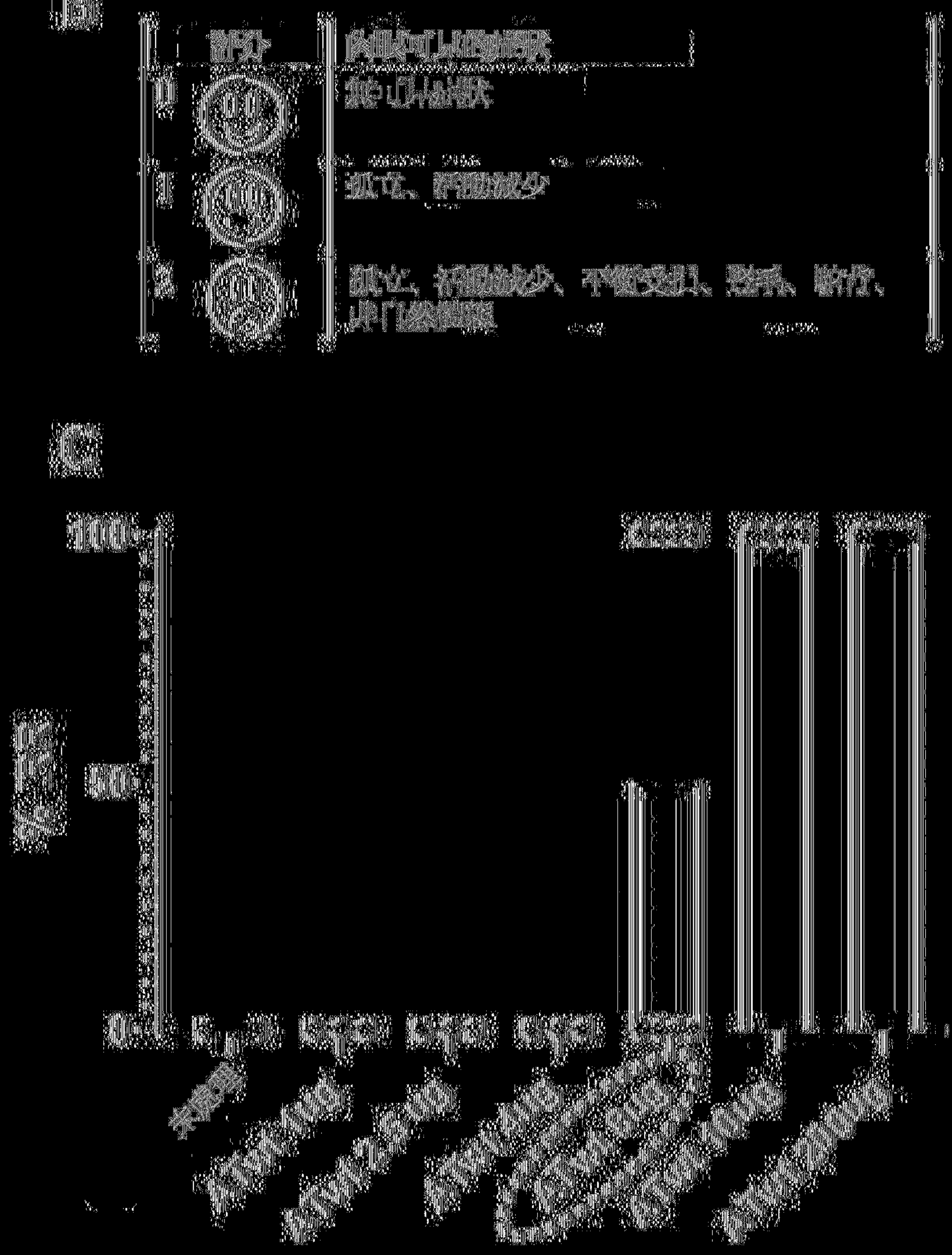


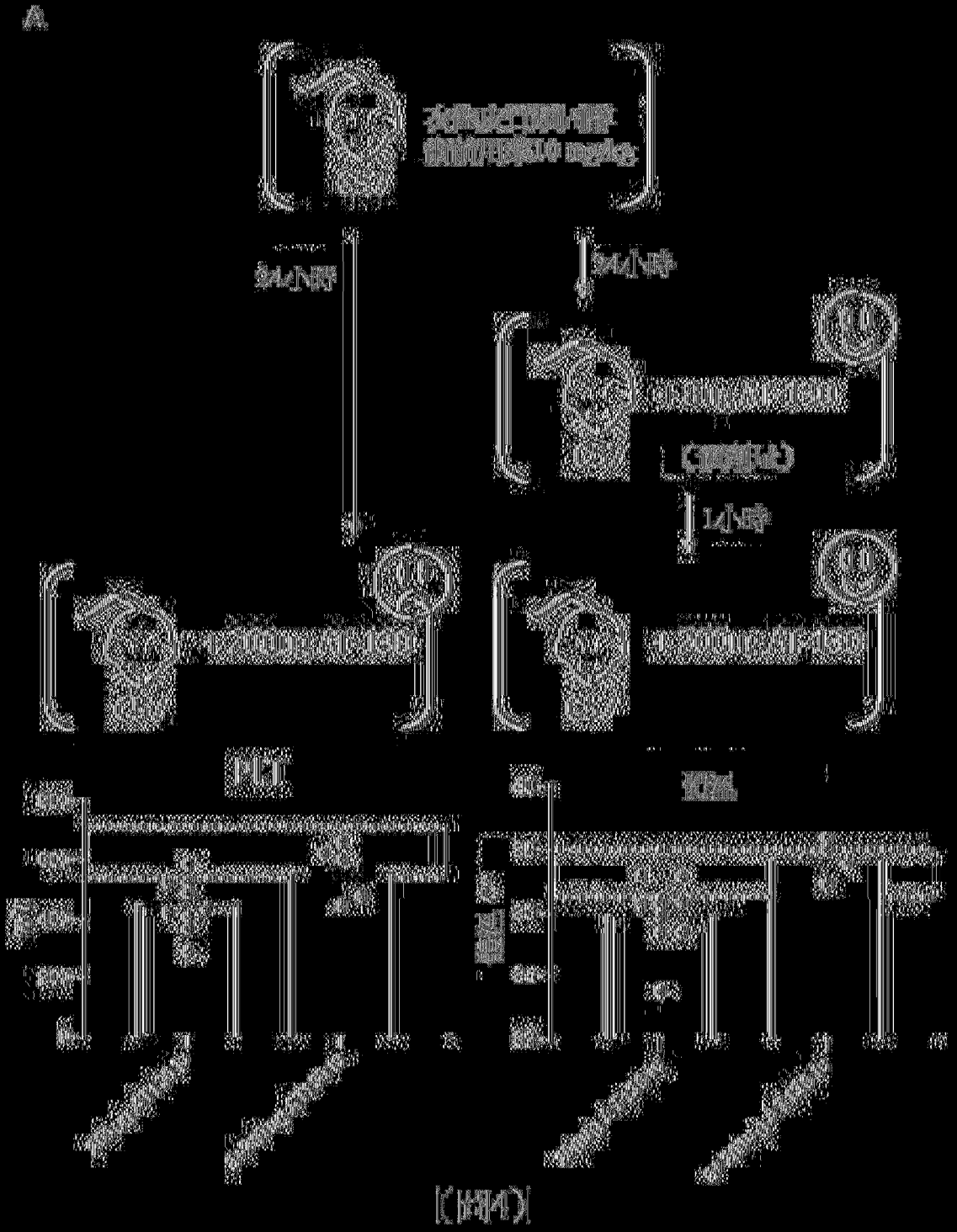
圖3

B

C



【圖3】續



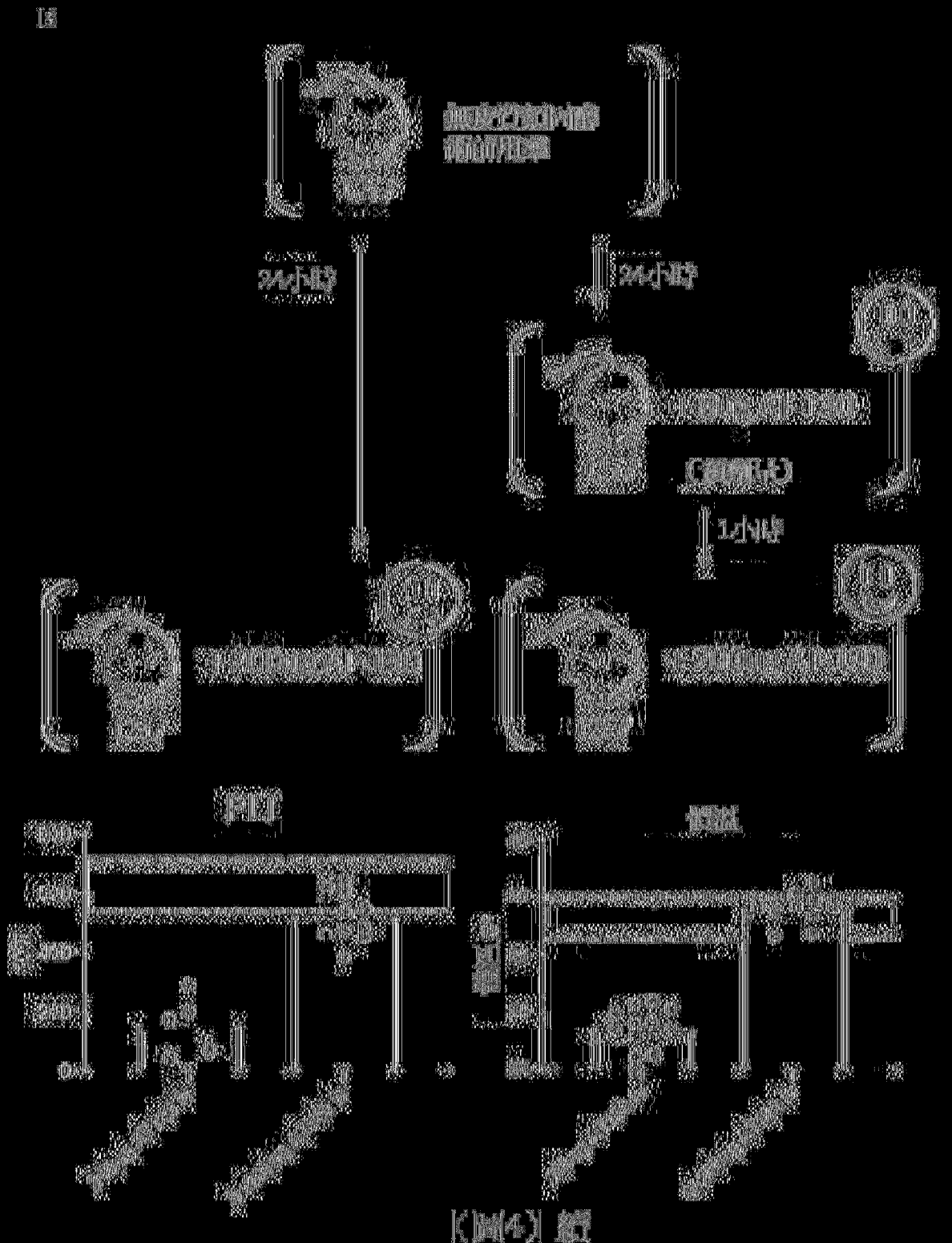
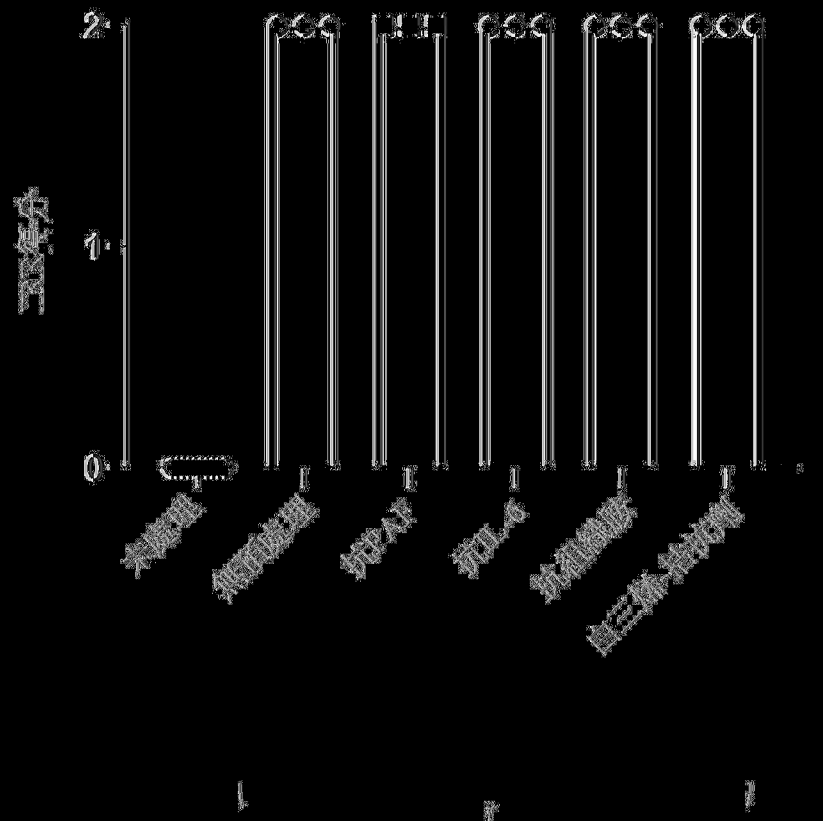
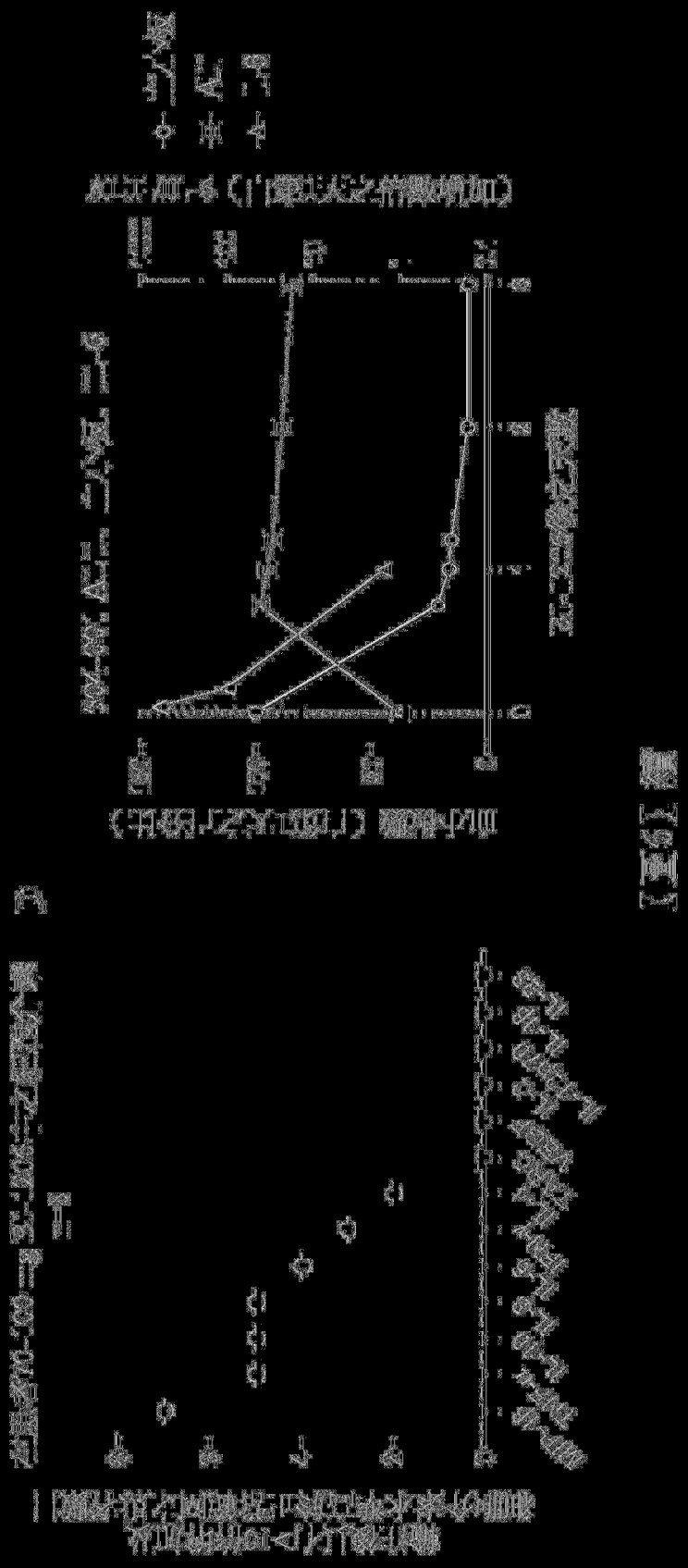


圖4



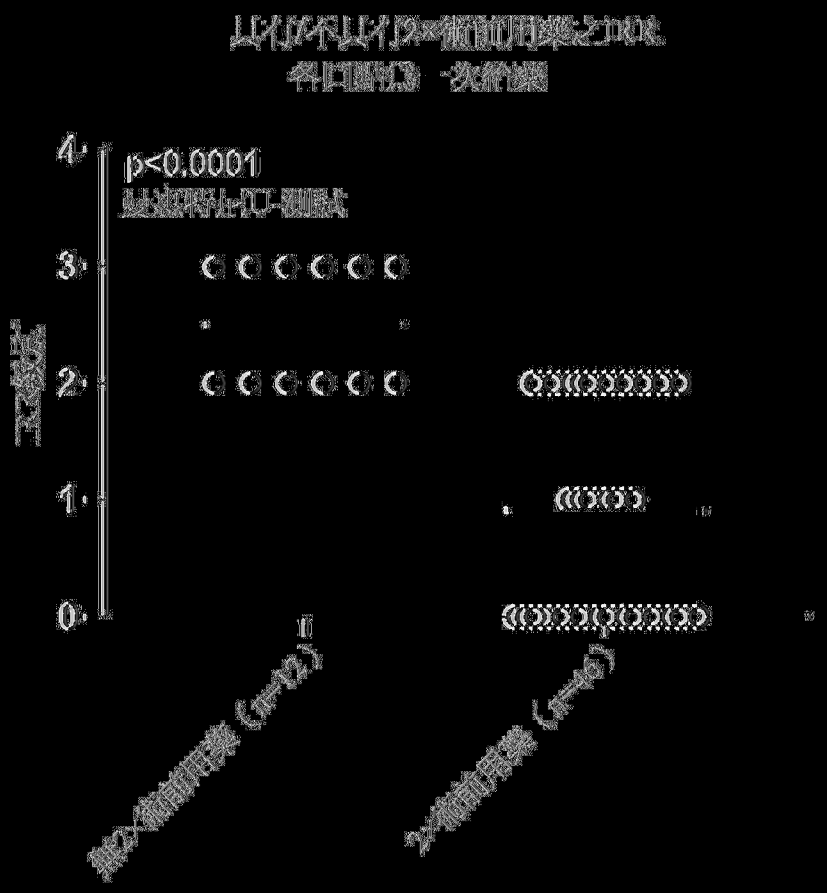
10 mg/kg ADI-1300 2 IgG2a i.v

[圖3]

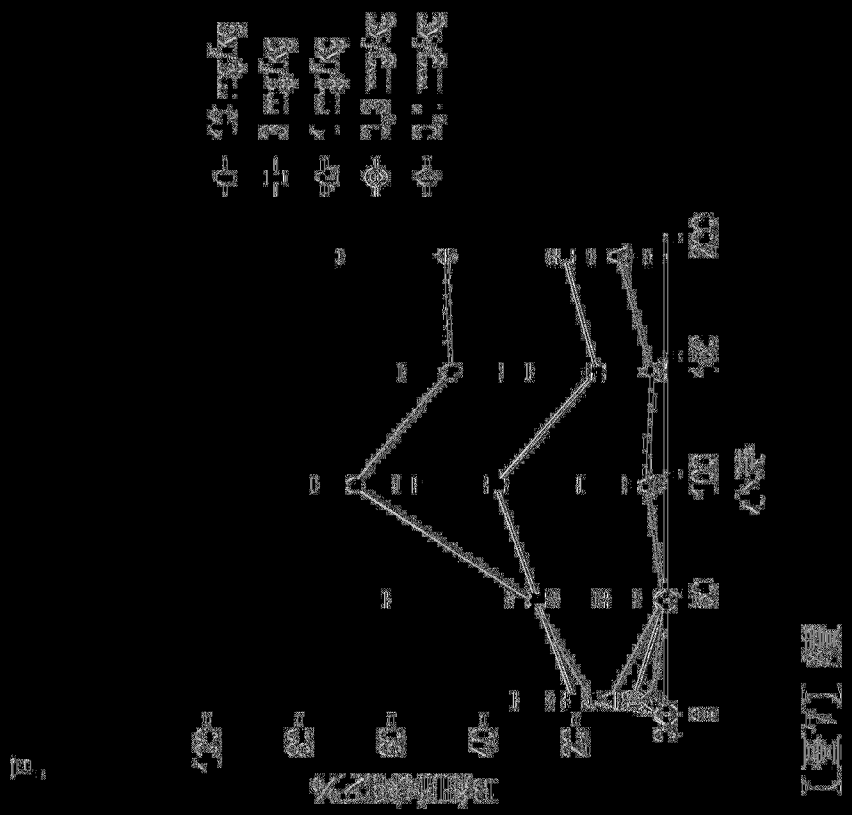


202.001 100 mg
504.001 70 mg
501.001 70 mg
202.003 70 mg
503.002 70 mg
502.001 70 mg
502.003 70 mg
502.002 70 mg
202.004 70 mg
503.004 100 mg
503.006 100 mg
003.002 100 mg
0201.0021 1 mg/kg
0193.0003 1 mg/kg
0181.0002 1 mg/kg

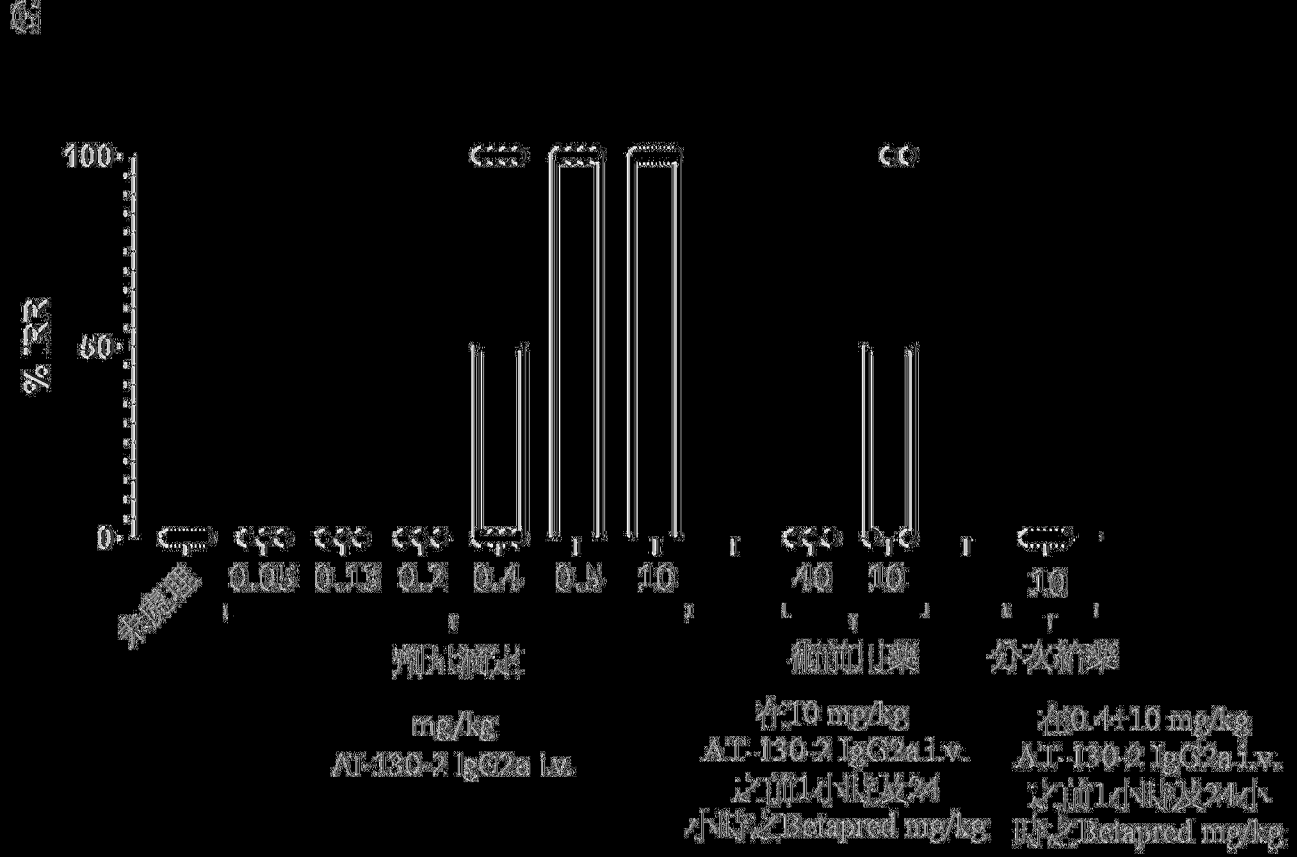
圖


具有不良作用之藥物組合數
各口服藥物之一次給藥
p<0.0001
最終模型中口服藥數
4
3
2
1
0
無合併使用藥物 (n=42)
合併使用藥物 (n=46)

【圖7】



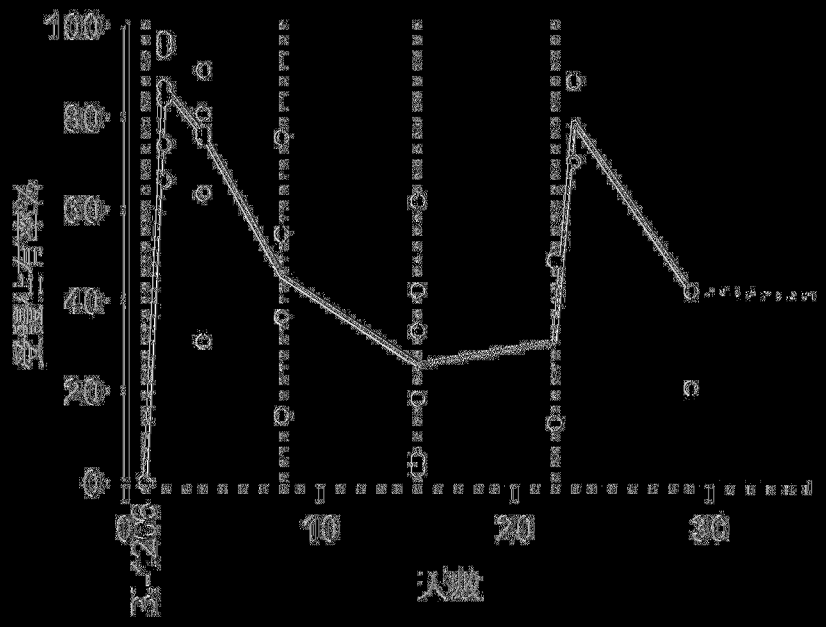
圖四


100
50
0
% 存活
0.01
0.13
0.2
0.4
0.8
1.0
4.0
10
10
10
劑量(mg/kg)
預防組別
mg/kg
AT-130-2 IgG2a i.v.
前置組別
0小時之10 mg/kg
AT-130-2 IgG2a i.v.
之前1小時皮內
0小時之Betapred mg/kg
分次給藥
0小時之0.4+10 mg/kg
AT-130-2 IgG2a i.v.
之前1小時皮內及4小
時之Betapred mg/kg

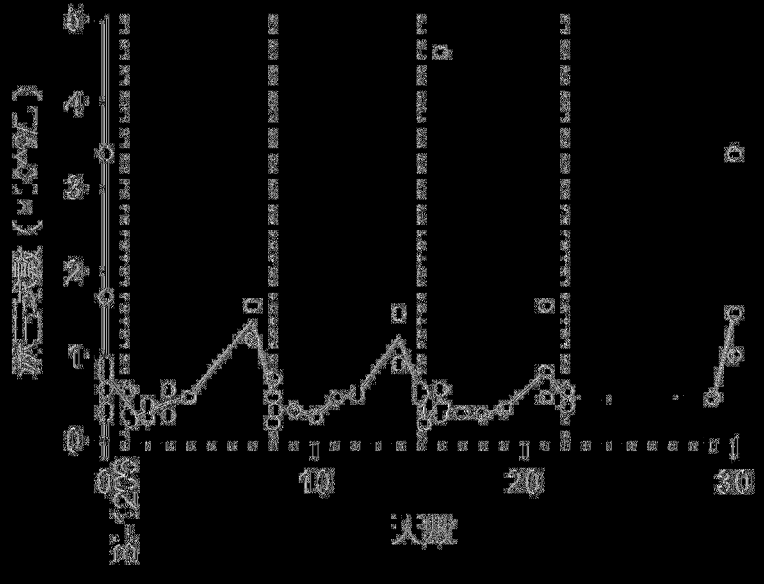
圖(七)續

圖

A

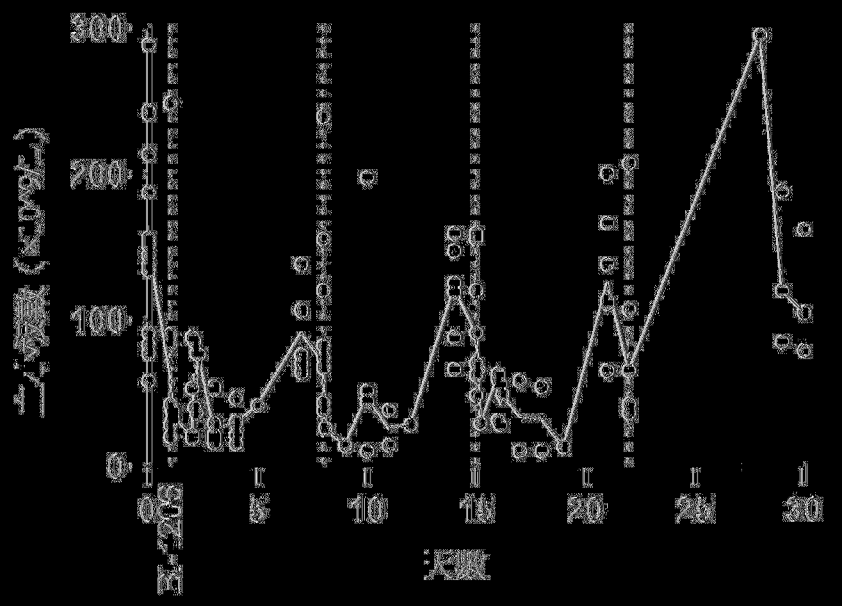


B

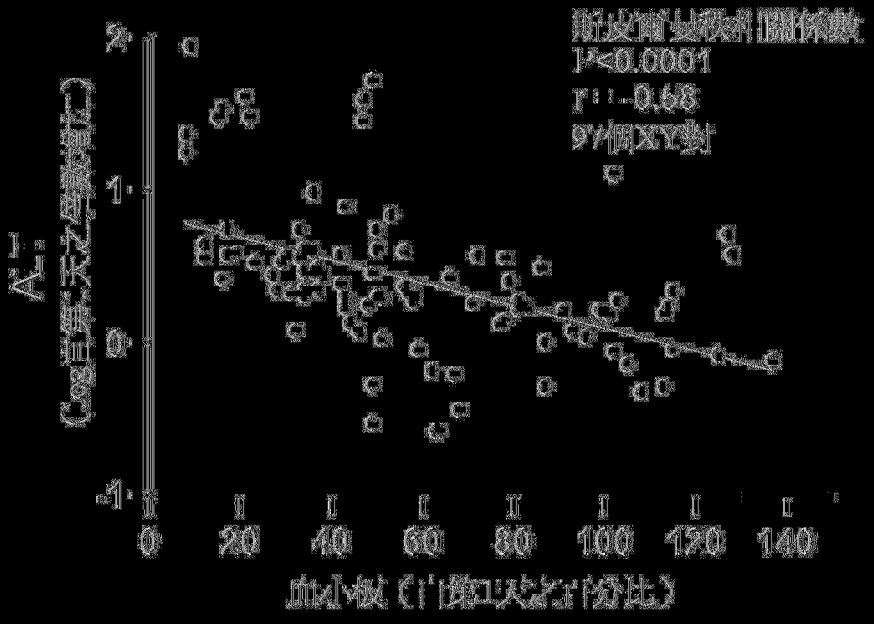


[圖8]

A


300
200
100
0
0
5
10
15
20
25
30
天數

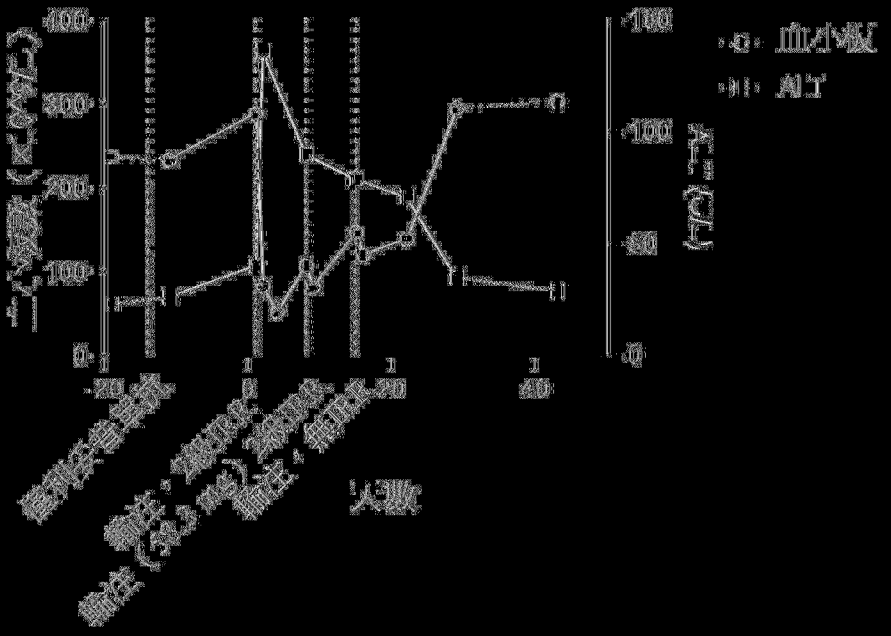
B


斯皮爾曼秩相關係數
P<0.0001
r=-0.68
97個XY對
2
1
0
-1
0
20
40
60
80
100
120
140
血小板（千個以各別比）

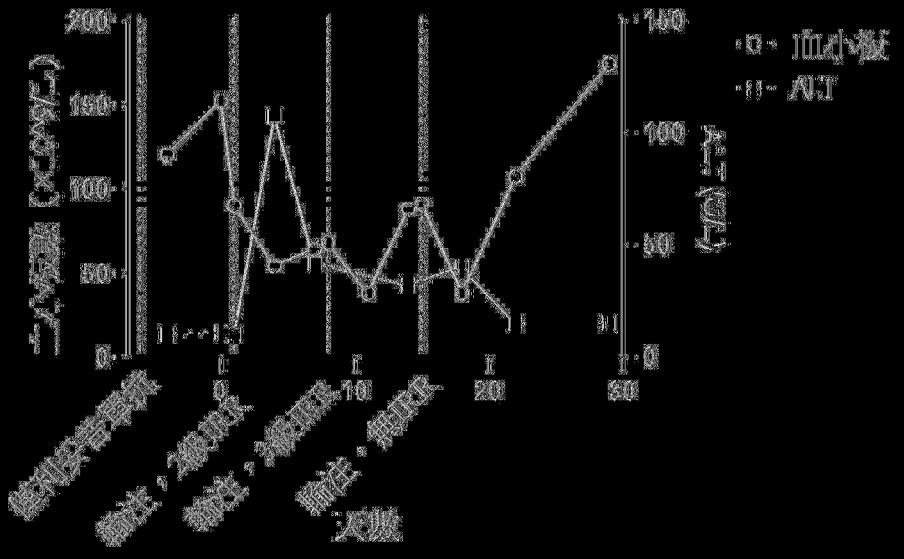
[圖9]

【圖10】

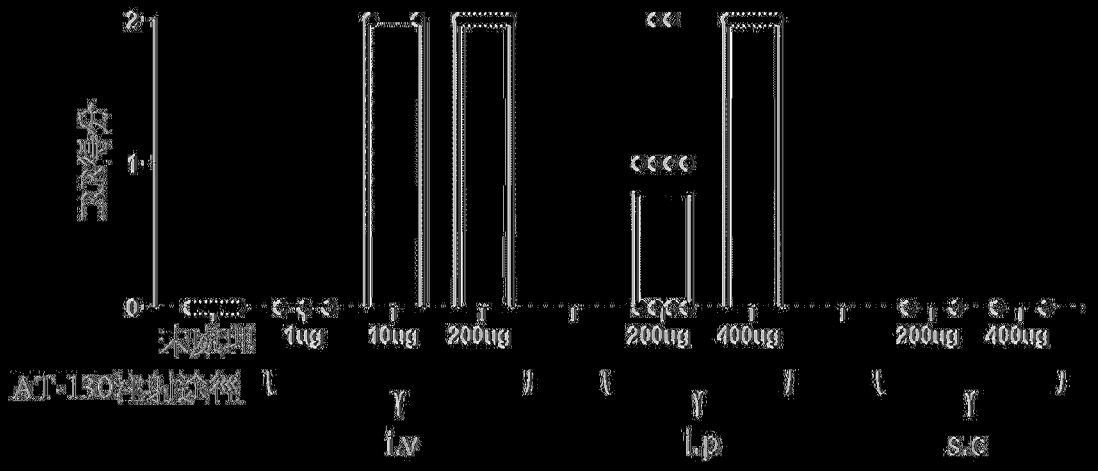
A



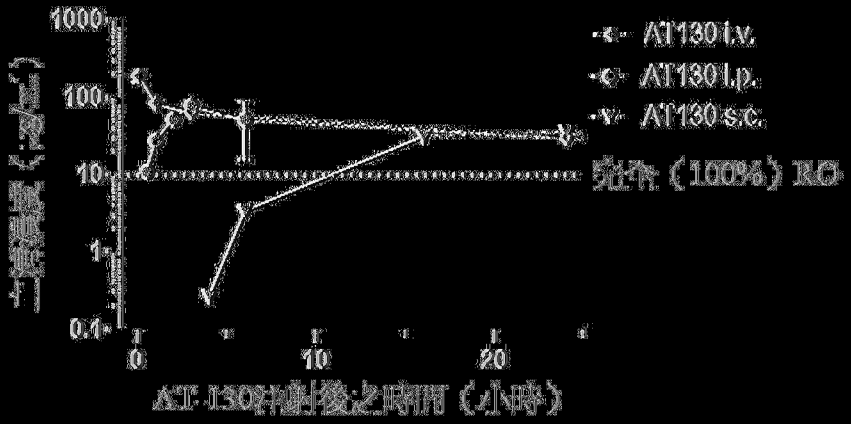
B



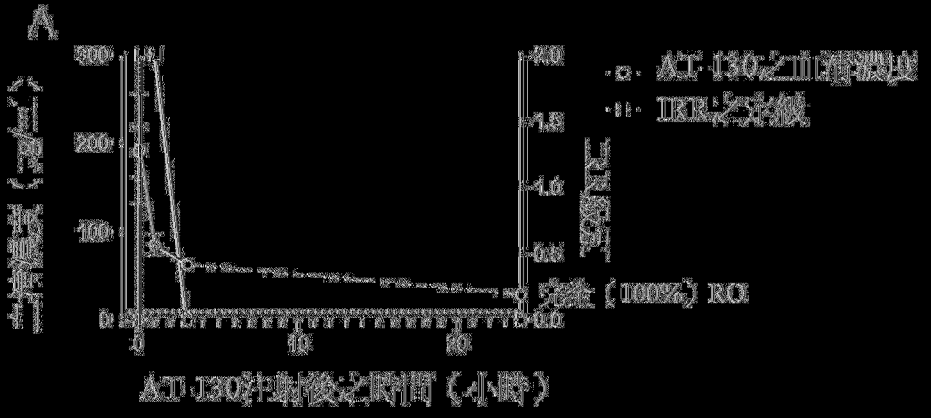
[圖11]

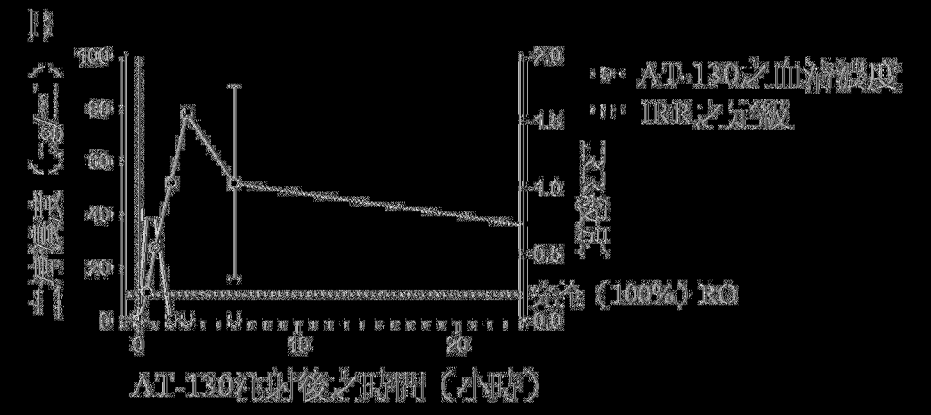

2
1
0
安慰劑
1ug
10ug
200ug
200ug
400ug
200ug
400ug
AT-130注射溶劑
i.v.
i.p.
s.c.

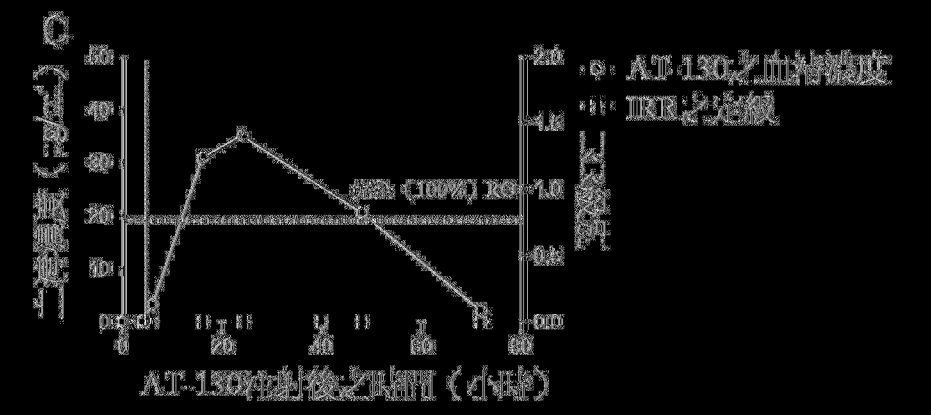
[圖12]


1000
100
10
1
0.1
0
10
20
AT130 i.v.
AT130 i.p.
AT130 s.c.
對照（100%）RC
AT-130注射後之時間（小時）

[圖13]

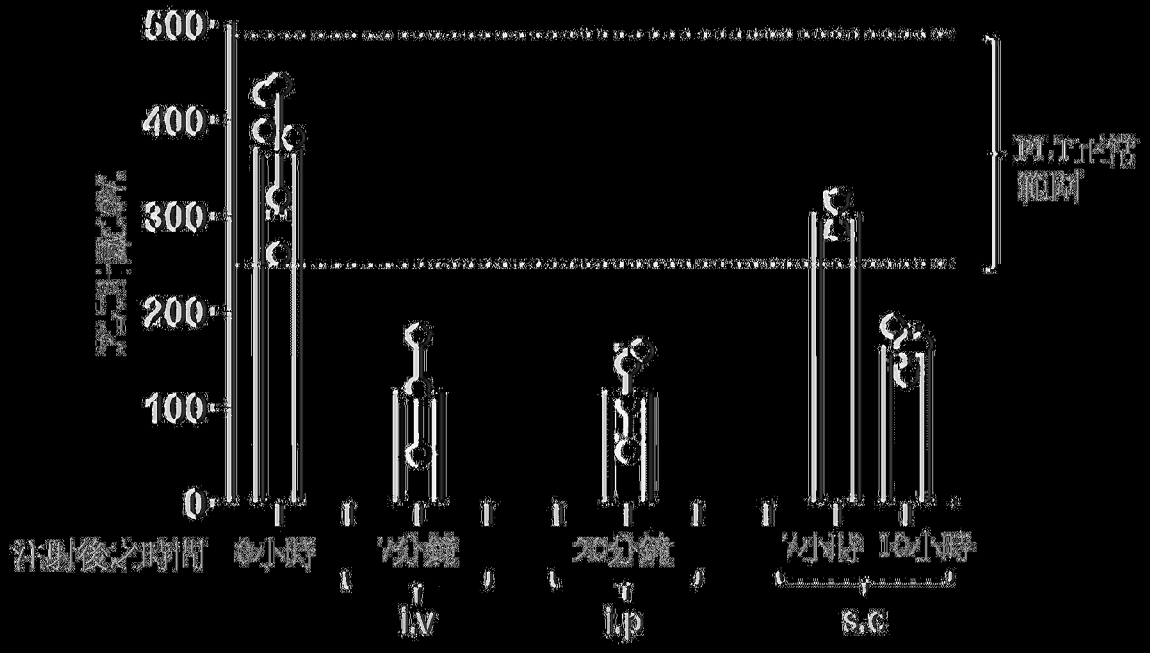

A
AT-130之血清濃度（μg/mL）
IRR之活性（100%）
AT-130之血清濃度
IRR之活性
AT-130注射後之時間（小時）


B
AT-130之血清濃度（μg/mL）
IRR之活性（100%）
AT-130之血清濃度
IRR之活性
AT-130注射後之時間（小時）

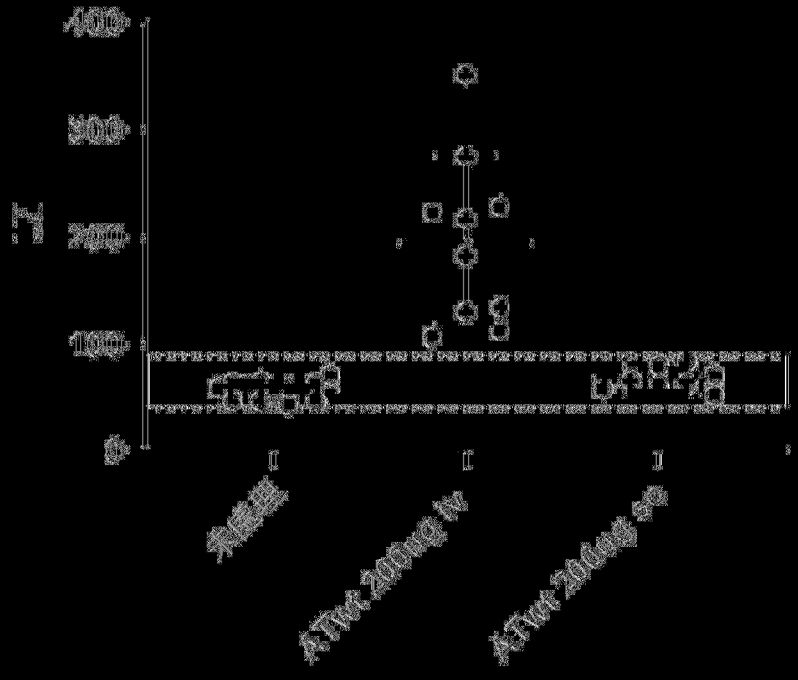

C
AT-130之血清濃度（μg/mL）
IRR之活性（100%）
AT-130之血清濃度
IRR之活性
AT-130注射後之時間（小時）

[圖14]

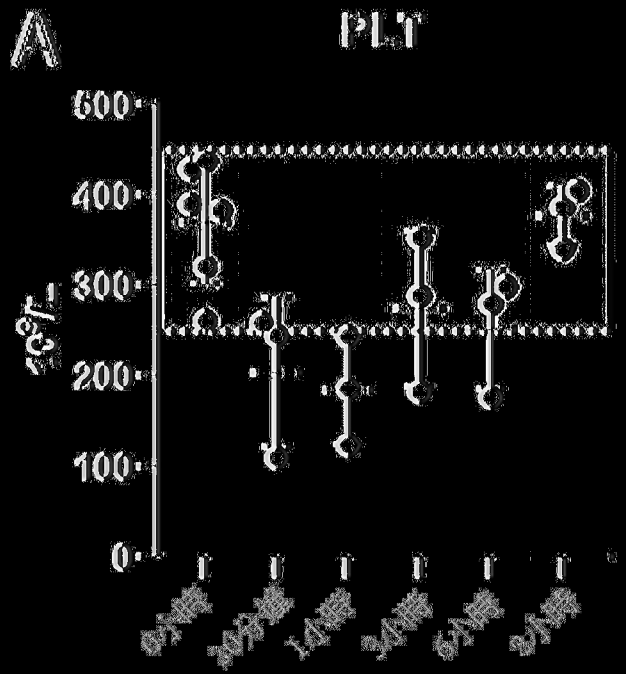
A.


600
400
300
200
100
0
PK/PD有效範圍
給藥後之時間
0小時
1/2小時
2小時
4小時
10小時
I.V
I.P
S.C

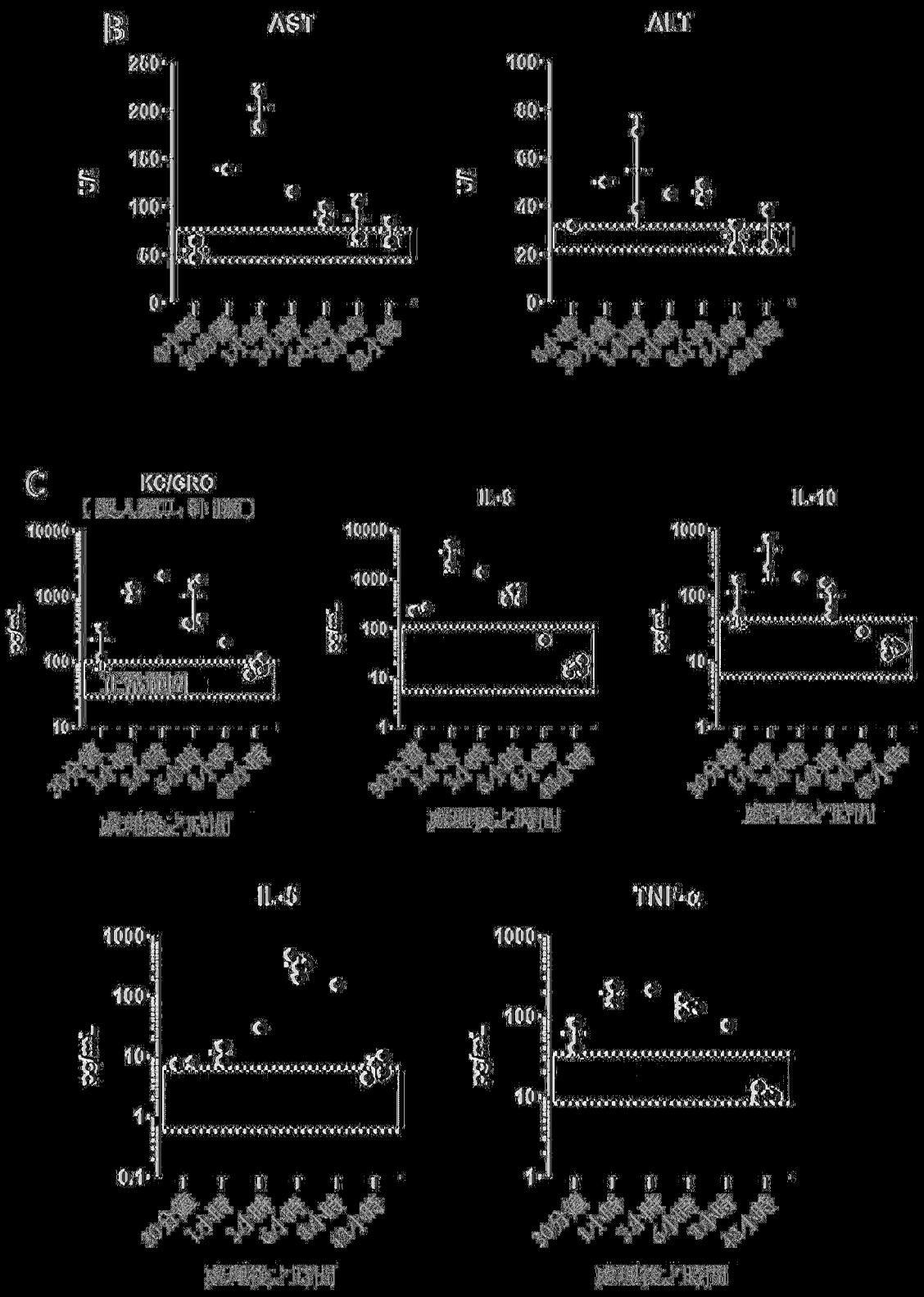
B.


400
300
200
100
0
Stage 2
Stage 3
對照組
ATRA 20mg/kg IV
ATRA 20mg/kg SC

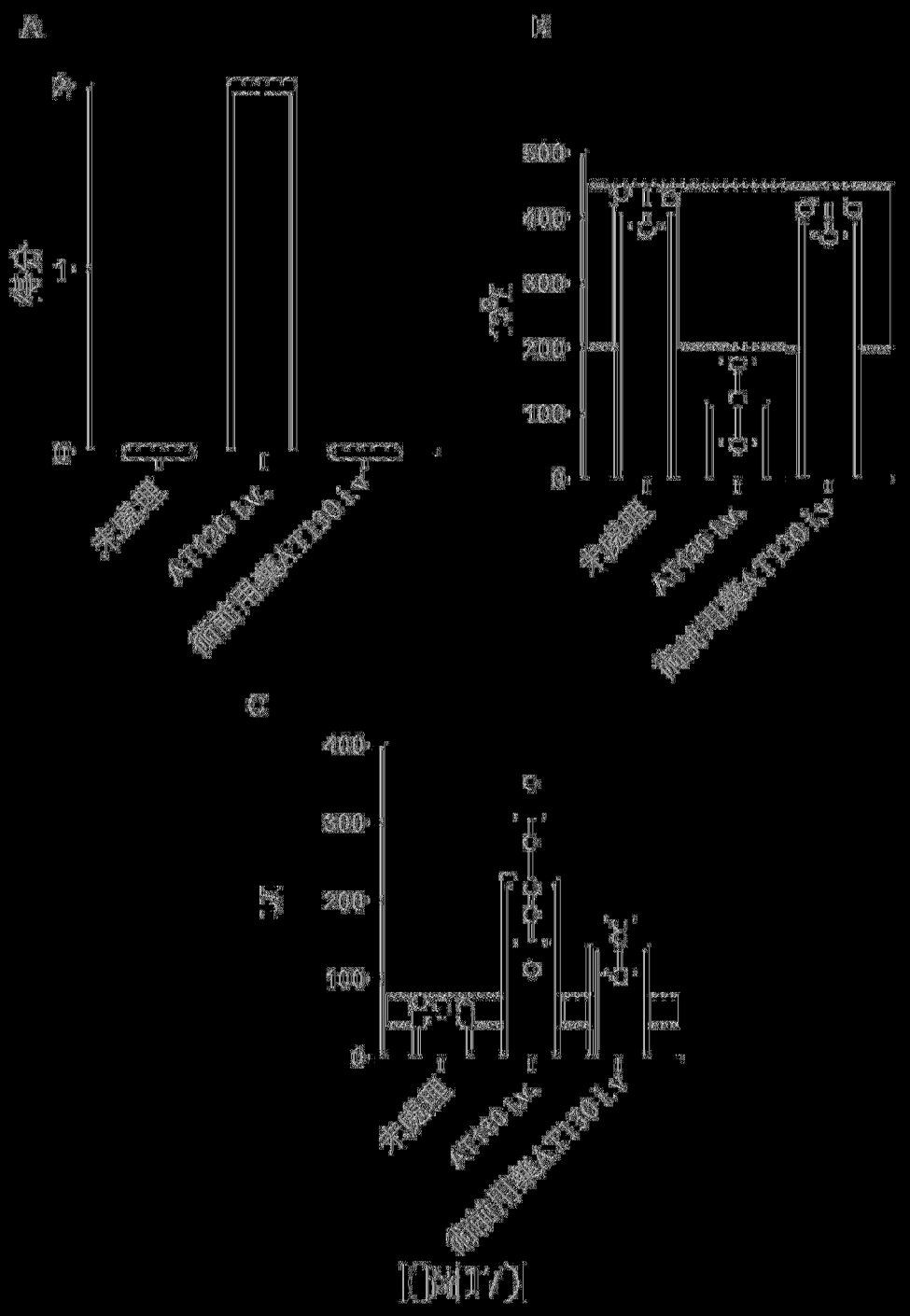
[圖15]



[圖16]

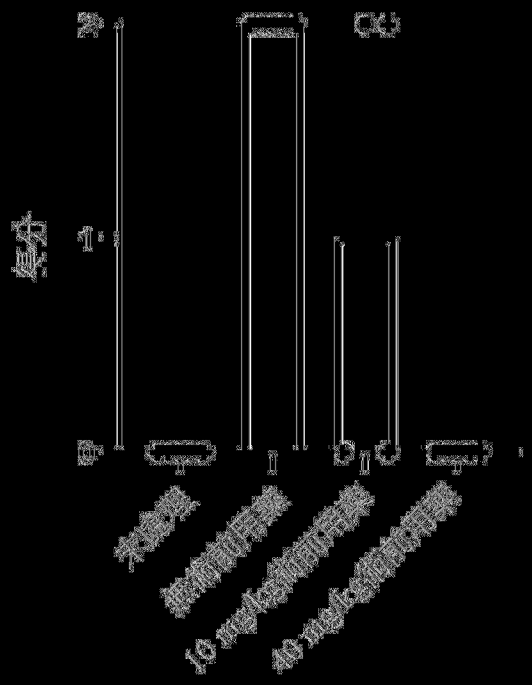


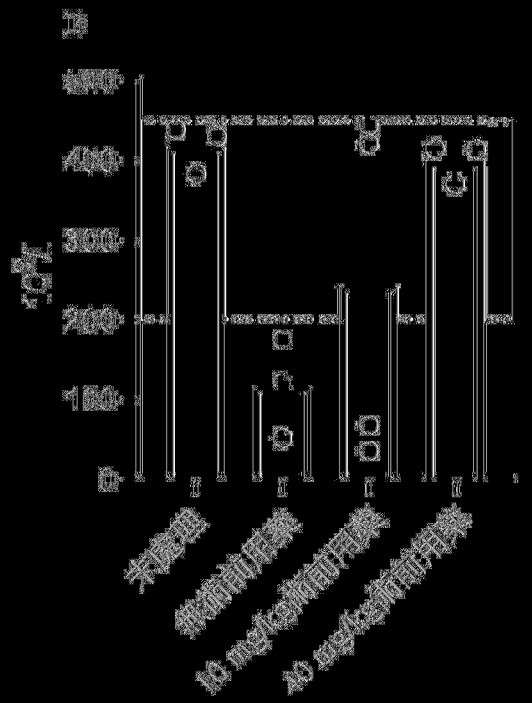
【圖16】



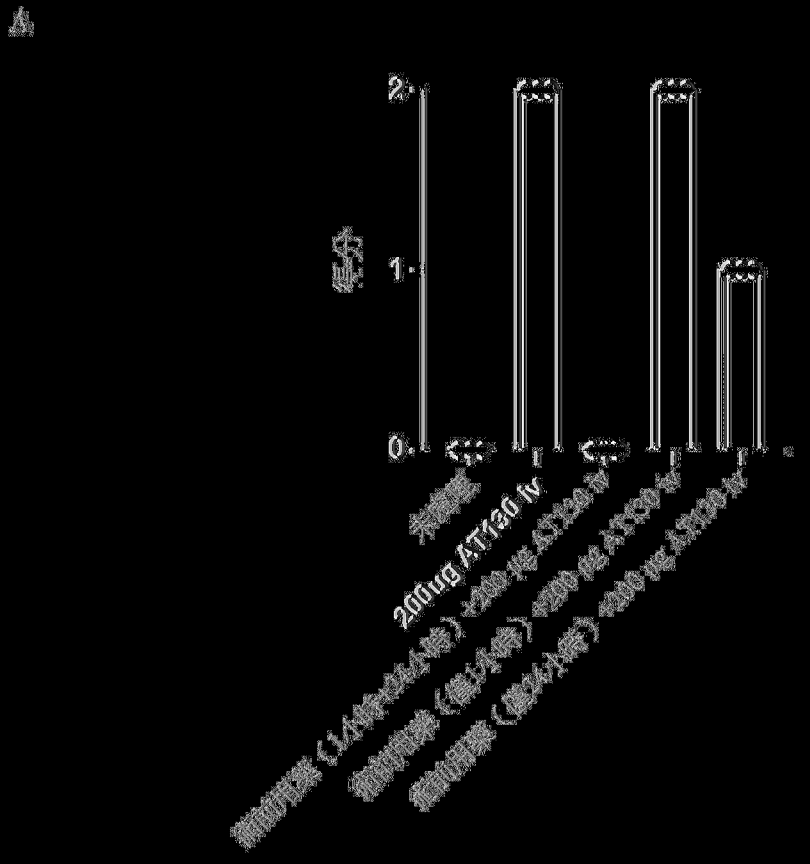
【圖1】

A


未處理
無機前驅物
10 mg/cm²無機前驅物
20 mg/cm²無機前驅物

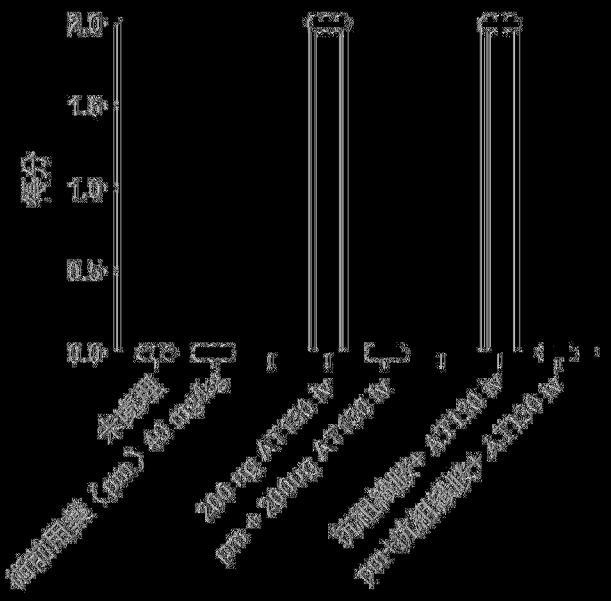

未處理
無機前驅物
10 mg/cm²無機前驅物
20 mg/cm²無機前驅物

【圖18】

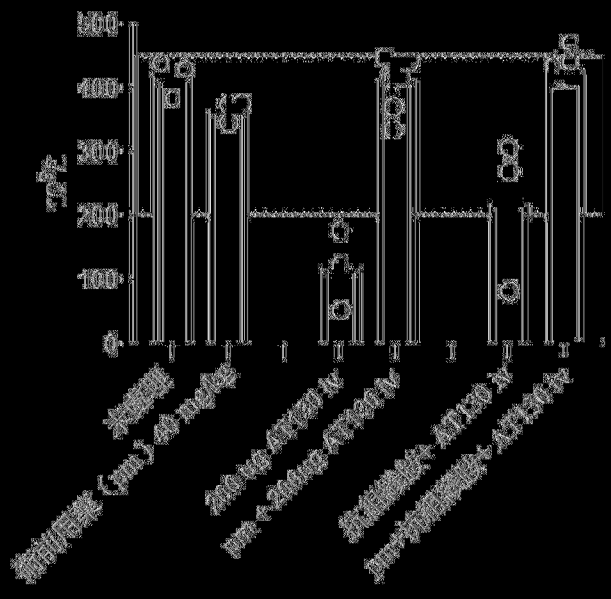

A
2
1
0
未處理
200ug ATI30 lv
400 ug ATI30 lv
600 ug ATI30 lv
800 ug ATI30 lv
B
600
400
300
200
100
0
未處理
200ug ATI30 lv
400 ug ATI30 lv
600 ug ATI30 lv
800 ug ATI30 lv

【圖19】

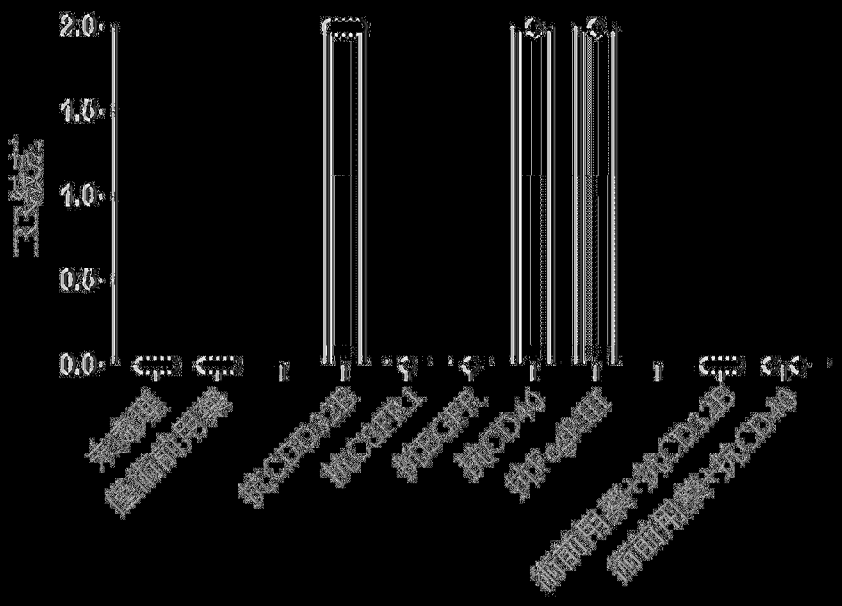
A


2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
未處理
經過濾器 (5μm) 處理過
200 mg/L AX120 水
pH = 2 200 mg/L AX120 水
新鮮的海水 AX120 水
pH = 2 新鮮的海水 AX120 水

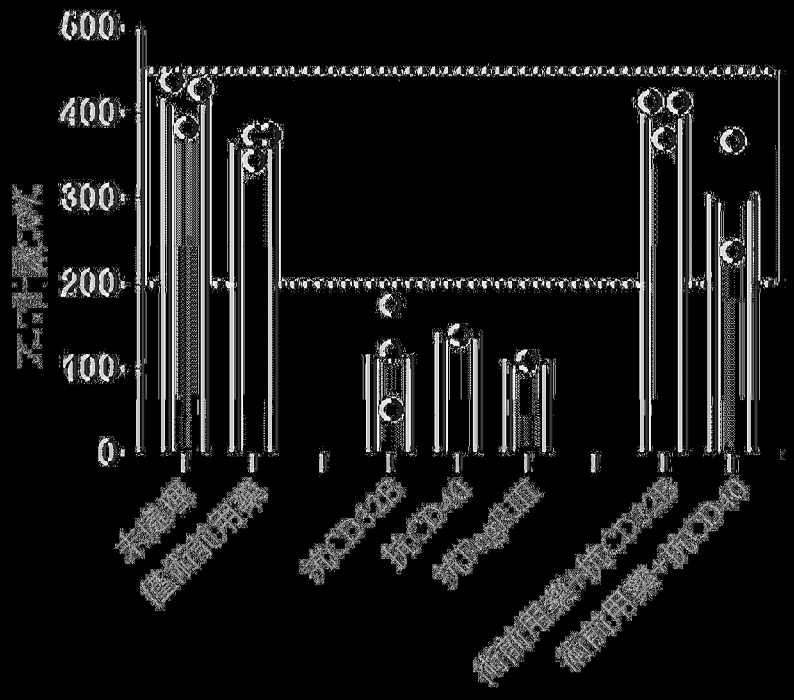
B


500
400
300
200
100
0
未處理
經過濾器 (5μm) 處理過
200 mg/L AX120 水
pH = 2 200 mg/L AX120 水
新鮮的海水 AX120 水
pH = 2 新鮮的海水 AX120 水

【圖20】


2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
相對細胞存活率
未處理
僅照射紫外光
僅加入CDK4抑制劑
僅加入CDK6抑制劑
同時加入CDK4抑制劑與CDK6抑制劑
照射紫外光後加入CDK4抑制劑與CDK6抑制劑

【圖21】


600
400
300
200
100
0
細胞內環狀單體DNA含量
未處理
僅照射紫外光
僅加入CDK4抑制劑
僅加入CDK6抑制劑
同時加入CDK4抑制劑與CDK6抑制劑
照射紫外光後加入CDK4抑制劑與CDK6抑制劑

【圖22】