



(10) 授权公告号 CN 113993543 B

(45) 授权公告日 2024.07.12

(21) 申请号 202080042678.X

(22) 申请日 2020.06.09

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 113993543 A

(43) 申请公布日 2022.01.28

(30) 优先权数据  
62/859,631 2019.06.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2021.12.10

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/IB2020/000443 2020.06.09

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02020/250033 EN 2020.12.17

(73) 专利权人 武田药品工业株式会社  
地址 日本大阪

(72) 发明人 A·帕卢姆伯 K·奥利克美特斯  
D·博尔格 E·费迪克

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038

专利代理师 张小勇

(51) Int.Cl.  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 35/02 (2006.01)  
A61K 31/454 (2006.01)  
A61K 31/573 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 38/05 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)  
A61K 31/167 (2006.01)  
A61K 31/135 (2006.01)  
A61K 31/47 (2006.01)

(56) 对比文件  
US 2019127479 A1, 2019.05.02  
WO 2018013917 A1, 2018.01.18

审查员 柳一夫

权利要求书3页 说明书72页  
序列表9页

(54) 发明名称  
使用抗CD38抗体的组合疗法

(57) 摘要  
本发明涉及施用分离的抗CD38抗体与来那度胺或泊马度胺和地塞米松以及任选地硼替佐米的组合以治疗多发性骨髓瘤的方法。

1. 抗CD38抗体或其抗原结合片段、来那度胺和地塞米松在制造药物中的用途,所述药物用于治疗患有多发性骨髓瘤的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的a) 抗CD38抗体或其抗原结合片段、b) 来那度胺和c) 地塞米松持续足以治疗所述多发性骨髓瘤的时间,其中所述抗CD38抗体包含可变重(VH)链区,其包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:3的CDR1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4的CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的CDR3;以及可变轻(VL)链区,其包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:6的CDR1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:7的CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:8的CDR3。

2. 抗CD38抗体或其抗原结合片段、泊马度胺和地塞米松在制造药物中的用途,所述药物用于治疗患有多发性骨髓瘤的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的a) 抗CD38抗体或其抗原结合片段、b) 泊马度胺和c) 地塞米松持续足以治疗所述多发性骨髓瘤的时间,其中所述抗CD38抗体包含可变重(VH)链区,其包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:3的CDR1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4的CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的CDR3;以及可变轻(VL)链区,其包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:6的CDR1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:7的CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:8的CDR3。

3. 如权利要求1或2所述的用途,其中所述VH链区具有氨基酸序列SEQ ID NO:9并且所述VL链区具有氨基酸序列SEQ ID NO:10。

4. 如权利要求1或2所述的用途,其中所述抗CD38抗体或其抗原结合片段包含重链氨基酸序列SEQ ID NO:11和轻链氨基酸序列SEQ ID NO:12。

5. 如权利要求1或2所述的用途,其中所述抗CD38抗体为IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型。

6. 如权利要求5所述的用途,其中所述抗CD38抗体为IgG1同种型。

7. 如权利要求1或2所述的用途,其中所述抗CD38抗体或其抗原结合片段为完全人类的。

8. 如权利要求1或2所述的用途,其中所述多发性骨髓瘤为未治疗的多发性骨髓瘤。

9. 如权利要求1或2所述的用途,其中所述多发性骨髓瘤为新诊断的多发性骨髓瘤(NDMM)。

10. 如权利要求9所述的用途,其中所述受试者为未计划将干细胞移植作为初始疗法的患者。

11. 如权利要求1或2所述的用途,其中所述多发性骨髓瘤先前尚未用血液癌症药物治疗。

12. 如权利要求1或2所述的用途,其中所述多发性骨髓瘤先前尚未用多发性骨髓瘤药物治疗。

13. 如权利要求8或9所述的用途,其中所述受试者患有难治性或复发性多发性骨髓瘤(RRMM)。

14. 如权利要求1或2所述的用途,其中所述抗CD38抗体或其抗原结合片段以每周一次300mg的剂量施用持续两个治疗周期、以每两周一次300mg的剂量施用持续后四个治疗周期并以每四周一次300mg的剂量施用持续之后的任何治疗周期,其中一个治疗周期为28天。

15. 如权利要求1或2所述的用途,其中所述抗CD38抗体或其抗原结合片段是皮下施用。

16. 如权利要求1或2所述的用途,其中所述抗CD38抗体或其抗原结合片段在缺乏透明

质酸酶的情况下施用。

17. 如权利要求1所述的用途,其中所述来那度胺以每日2.5mg至25mg的剂量每个治疗周期持续21天施用,持续至多8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。

18. 如权利要求1或17所述的用途,其中所述来那度胺是经口施用。

19. 如权利要求2所述的用途,其中所述泊马度胺以治疗有效量每个治疗周期持续21天每日施用,持续至多8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。

20. 如权利要求2或19所述的用途,其中所述泊马度胺是经口施用。

21. 如权利要求1或2所述的用途,其中地塞米松以每周20至40mg的剂量施用持续1至8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。

22. 如权利要求1或2所述的用途,其中地塞米松以每周40mg的剂量施用持续1至8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。

23. 如权利要求1或2所述的用途,其中所述地塞米松是经口或静脉内施用。

24. 如权利要求1所述的用途,其中所述方法还包括施用治疗有效量的硼替佐米。

25. 如权利要求24所述的用途,其中硼替佐米以每周0.7至1.3mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1至8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。

26. 如权利要求24或25所述的用途,其中所述硼替佐米是皮下施用。

27. 如权利要求1所述的用途,其中所述方法包括至少8个治疗周期,其中a) 所述抗CD38抗体或其抗原结合片段在治疗周期1和2的第1天、第8天、第15天和第22天、在治疗周期3至6的第1天和第15天和在治疗周期7和8及任何额外治疗周期的第1天施用;b) 来那度胺在每个治疗周期的第1天至第21天施用;并且c) 所述地塞米松在治疗周期1至8的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。

28. 如权利要求2所述的用途,其中所述方法包括至少8个治疗周期,其中a) 所述抗CD38抗体或其抗原结合片段在治疗周期1和2的第1天、第8天、第15天和第22天、在治疗周期3至6的第1天和第15天和在治疗周期7和8及任何额外治疗周期的第1天施用;b) 泊马度胺在每个治疗周期的第1天至第21天施用;并且c) 所述地塞米松在治疗周期1至8的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。

29. 如权利要求27所述的用途,其中所述方法还包括施用治疗有效量的硼替佐米。

30. 如权利要求29所述的用途,其中硼替佐米以每周0.7至1.3mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1至8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。

31. 如权利要求30所述的用途,其中硼替佐米在每个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用。

32. 如权利要求23所述的用途,其中地塞米松在每个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。

33. 如权利要求1或2所述的用途,其中所述受试者在每一给药日的AB79施用开始前1至3小时接受前置用药,并且其中所述前置用药包含退热剂和抗组胺剂。

34. 如权利要求33所述的用途,其中所述退热剂为对乙酰氨基酚,并且以650mg至1000mg的剂量经口施用。

35. 如权利要求33所述的用途,其中所述抗组胺剂为苯海拉明或等效物,并且以25mg至50mg的剂量经口或静脉内施用。

36. 如权利要求33所述的用途,其中所述前置用药还包括孟鲁司特或等效白三烯抑制剂。

37. 如权利要求36所述的用途,其中所述孟鲁司特或等效白三烯抑制剂以10mg的剂量施用。

## 使用抗CD38抗体的组合疗法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2019年6月10日提交的美国临时申请号62/859,631的优先权,其以引用的方式整体并入本文中。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有序列表,所述序列表以电子方式以ASCII格式提交并以引用的方式整体并入本文。所述ASCII拷贝创建于202年6月8日,名称为101588-5012-WO\_ST25.txt并且大小为18千字节。

### 技术领域

[0005] 本发明描述了用包括施用抗CD38抗体或其抗原结合片段的组合疗法来治疗多发性骨髓瘤的方法。

### 背景技术

[0006] 多发性骨髓瘤(MM)为一种罕见的大部分无法治愈的骨髓中浆细胞的恶性疾病,并且由于高度复杂和不同的细胞遗传学和分子异常而具有很高发病率和死亡率。其占有癌症的约1%和所有血液癌症的约13%。骨髓瘤最常诊断于65岁至74岁的人中,中值年龄为69岁。患有MM的患者的5年存活率为约50%。MM的临床特征由以下造成:骨髓被恶性浆细胞克隆浸润、较高水平的循环免疫球蛋白和/或游离轻链(FLC)、免疫下降和末梢器官损伤。MM的特征为高钙血症(因骨骼再吸收引起)、肾损伤(通常归因于高钙血症、肿瘤浸润或高尿酸血症)、贫血(归因于肿瘤浸润至骨髓中并由细胞因子抑制血细胞生成)和溶骨性病变(归因于由恶性浆细胞产生的破骨细胞活化因子)。症状不同,但包括骨痛、骨折、无力、不适、出血、贫血和由免疫缺乏引起的感染。

[0007] MM的预后取决于患者因素和诊断时的肿瘤变量。患者相关因素包括年龄、体力状态和肾功能。肿瘤变量包括疾病期、细胞遗传学异常和髓外疾病以及轻链和IgA疾病。正常老化过程与器官功能的年龄相关性变化和代谢变化相关,所述变化可导致癌症治疗的不良耐受性,其可在老年人中产生较不良结果。另外,实足年龄与生物年龄可能不相符,因此,虚弱、合并症、社会心理功能和其他障碍的存在可能使得MM管理和治疗持久性复杂化。由于年龄和合并症,患有MM的老年患者通常不适合自体移植,因此对于此患者群体的治疗计划仅由标准化疗剂组成。尽管干细胞移植(SCT)为用于65岁以下的患者治疗的重要部分,但其仅为许多可用治疗选项中的一者。一些患者更愿意延缓SCT合并症,因此必须针对患者情况调整此种治疗的需求以及其时序。

[0008] MM的治疗致力于阻止骨髓瘤细胞增殖和缓解疾病症状。尽管在过去十年中,经由对生物学的优选地理解、改进治疗策略和引入剂,诸如蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米(bortezomib)、艾沙佐米(ixazomib)和卡非佐米(carfilzomib));免疫调节药物(例如,来那度胺(lenalidomide)和泊马度胺(pomalidomide));和单克隆抗体(例如,达雷木单抗(daratumumab)和埃罗妥珠单抗(elotuzumab)),MM患者的结果有所改善,但在患者当中所

述疾病的病程为高度不可预测的并表征为缓解期无症状持续时间变化和症状频繁复发。最终,无疾病症状期缩短,并且疾病变得难以用可用疗法治疗。

[0009] 随着MM进展,诸如对感染、贫血和严重骨骼破坏的抗性降低等混合因素均增加了致命预后。另外,尽管总体存活期(OS)得以改善,但与65岁以下患者相比,65至74岁患者益处较少而75岁和以上患者则没有益处。因此,MM仍为大多不可治愈的疾病,此强调了为这些患者研发新的治疗选项的必要性和紧急性。

[0010] 在新诊断患有多发性骨髓瘤(NMMD)的患者(未计划将SCT作为初始疗法)中,标准治疗选项包括含有2至3种以下剂的方案(处方频率因国家而不同):硼替佐米、来那度胺、沙利度胺、环磷酰胺和皮质类固醇(参见例如美国专利号10,232,041;9,944,711;9,289,490;9,040,050和8,877,899;和美国专利公布20180117150;20190127479;20180235986;20180022823;20170224817;20170121417;20170107295;20170008966;20160130362;20160067205;20150231235;20140161819;20130302318;20130209355;20100092489和20100028346;20090148449)。在美国,这些方案已用于治疗MM并抵抗骨髓瘤活性具有良好耐受性。基于IMiD的来那度胺-地塞米松(dexamethasone)(Len-Dex)方案由美国食品与药物管理局(FDA)审批通过。基于无进展存活期(PFS)的改进,在美国使用硼替佐米(Velcade)、来那度胺和地塞米松的三重组合。NMMD患者的特定疗法的选择,包括是否给予双重或三重方案,通常由前述患者和肿瘤因子指示,所述肿瘤因子包括但不限于年龄、合并症、虚弱、药物可用性和基于疾病侵袭性的评定的预后。对疗法的反应为暂时的,促使继续搜索针对患者的额外治疗选项,尤其对于老年或新诊断的患者和具有合并症的患者。

[0011] CD38在MM细胞上高度表达并且在诸如淋巴和骨髓细胞的其他造血细胞中以较低水平表达。骨髓瘤细胞表面上的此较高表达水平支持CD38作为适当的治疗目标,如通过由2015年美国FDA批准的首个抗CD38药物达雷木单抗作为患有晚期复发性/或难治性多发性骨髓瘤(RRMM)的患者的单一疗法所证实。后续销售授权,加上达雷木单抗批准,以及标准抗骨髓瘤方案,用于患有不太晚期RRMM的患者以及无法接受干细胞移植的NMMD患者。最近,向硼替佐米、来那度胺和地塞米松(VRd)方案中添加完整剂量静脉内(IV)达雷木单抗的安全性分析表明,所述组合在移植合格患者中为可耐受的。呈单一疗法形式或组合的达雷木单抗的完整剂量已表明为安全的,其中在未经先前CD38引导疗法治疗的患者中证明其活性。呈单一疗法形式或与标准抗骨髓瘤方案组合的达雷木单抗的最常见不良反应( $\geq 20\%$ )为输注相关反应(IRR)、嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症、疲乏、恶心、腹泻、便秘、呕吐、肌肉痉挛、关节痛、背痛、发热、发冷、眩晕、失眠、咳嗽、呼吸困难、外周水肿、外周感觉神经病和上呼吸道感染。达雷木单抗可导致重度和严重的IRR,包括在全部患者的约一半患者中报导过的过敏反应。另外,达雷木单抗在红血球(RBC)上结合至CD38,这是在最后达雷木单抗输注后产生持久阳性间接库姆斯测试(Coombs test)结果持续长达6个月的作用机制。此结合可掩蔽血清抗原,由此干扰交叉匹配和红血球抗体筛选。

[0012] 单克隆抗体AB79以较高亲和力结合至CD38,展现出与达雷木单抗不同的结合概况和独特药效学特征。初步证据表明,AB79可为更具选择性的并因此比达雷木单抗更强效。在健康受试者的1期研究(研究AB79-101)中,AB79使接受单一0.06mg/kg IV剂量的AB79的所有受试者的外周血液和自然杀伤(NK)细胞的量相对于基线减少 $>90\%$ ,观察到的浓度最大值( $C_{max}$ )为0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。(美国专利号8,362,211;美国国际专利申请号PCT/US2019/013547和

PCT/US2019/024431)。相比之下,向RRMM患者静脉内施用高达24mg/kg剂量的达雷木单抗未达成相当的NK细胞耗乏(平均 $C_{max} > 500\mu\text{g/mL}$ )。在健康受试者中,AB79以剂量依赖性方式递送SC也减少了外周血液中循环浆母细胞的水平。对于所有剂量组,嗜中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、RBC和血小板计数保持在正常范围内。在RRMM试验(研究AB79-1501)中,在患者组中观察到浆母细胞的有效减少。结果表明,使用45mg至600mg剂量下的AB79 SC使外周血液浆母细胞相对于基线降低60%至95%(约等效于0.6mg至8mg/kg)。因此,AB79可更高效地消除表达较高水平CD38的细胞,其可表现为对肿瘤细胞的较高活性(例如,患有骨髓瘤的患者群体的改善和较高反应率)。

[0013] 较高效能的AB79 SC的额外益处将为施用便利性,因为可用较少药物得到所需临床反应。迄今为止,其他抗CD38抗体(例如,达雷木单抗和伊萨妥昔单抗(isatuximab))必须以IV注射形式施用。达雷木单抗的批准的施用途径为经数小时的IV输注,其对于患者而言不方便。达雷木单抗的初始IV输注可能需要7至9小时(包括前置用药时间),并且后续剂量需要每剂量4至6小时,如果出现输注反应,则需要更长时间。为解决此问题,临床试验正在研究待皮下(SC)施用的达雷木单抗与人类透明质酸酶的制剂。当前临床发展中达雷木单抗的SC制剂由含1800mg达雷木单抗的15mL重组人类透明质酸酶组成,其为产生用以容纳此相对较大体积的皮下腔所需;在临床中需要约3至5分钟经由注射器来施用此制剂。通过达雷木单抗SC的IRR的总体发生率低于通过IV施用(据报导,所有级别的发生率为16%,3级或更高级的发生率为8%,与所有级别的发生率高达50%相比,3级或更高级则高达9%)。16.7%患者也报导有由硬结、红斑、变色和血肿组成的注射部位反应。3级和4级治疗引发的不良事件(TEAE)包括淋巴细胞减少症(20%)和血小板减少症、嗜中性粒细胞减少症和高血压(各自为8%)。值得注意的是,并非所有患者均对基于达雷木单抗的治疗起反应,并且许多患者最终发展出进行性疾病,其特征为侵袭性和高度症状性的临床特征。

[0014] 相比之下,在剂量高达600mg的AB79 SC中未观察到IRR。AB79可以约2mL的一次SC注射形式施用,不需要透明质酸酶,总共低于或等于300mg的剂量,持续时间小于一分钟。因此,与使用达雷木单抗IV或SC报导的的功效和耐受性相比,AB79的选择性增加可改进功效和耐受性,并为患者提供更多便利性。

[0015] AB79在治疗骨髓瘤方面的早期研究看似有前景,但鉴于其他疗法的缺点和MM的致命性预后,仍需要新的剂或其组合,包括新一代CD-38靶向疗法,其具有更多选择性、更高效能、更低毒性和更高患者便利性,以继续改进所有患者的临床结果。

## 发明内容

[0016] 多种药物组合在MM的一线治疗中为重要的,表现出较高反应率以及PFS和OS延长。使用提供协同非重叠作用机制(MOA)的新药物增强可用方案可通过提高反应速率来改进临床益处,其随后可延长PFS和OS。需要新一代CD38引导剂来延缓疾病进展、减轻症状和提高患有此破坏性、残酷疾病的患者的生活质量(QOL)。

[0017] 本文提供治疗患有CD38阳性血液癌症的受试者的方法,其中所述方法包括施用抗CD38抗体或其抗原结合片段以及组合疗法。

[0018] 在一个方面,本发明提供一种治疗患有CD38阳性血液癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的a)抗CD38抗体,b)来那度胺和c)皮质类固醇,持

续足以治疗所述CD38阳性血液癌症的时间,其中所述抗CD38抗体包含可变重(VH)链区和可变轻(VL)链区,所述可变重(VH)链区包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:3的CDR1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4的CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的CDR3;并且所述可变轻(VL)链区包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:6的CDR1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:7的CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:8的CDR3。

[0019] 在另一方面,本发明提供一种治疗患有CD38阳性血液癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的a)抗CD38抗体,b)泊马度胺和c)皮质类固醇,持续足以治疗所述CD38阳性血液癌症的时间,其中所述抗CD38抗体包含可变重(VH)链区和可变轻(VL)链区,所述可变重(VH)链区包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:3的CDR1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4的CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的CDR3;并且所述可变轻(VL)链区包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:6的CDR1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:7的CDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:8的CDR3。

[0020] 在另一方面,本文所述的VH链区具有氨基酸序列SEQ ID NO:9,并且本文所述的VL链区具有氨基酸序列SEQ ID NO:10。

[0021] 在另一方面,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段包含重链氨基酸序列SEQ ID NO:11和轻链氨基酸序列SEQ ID NO:12。

[0022] 在另一方面,本文所述的抗CD38抗体为IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型。

[0023] 在另一方面,本文所述的抗CD38抗体为IgG1同种型。

[0024] 在另一方面,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段为完全人类的。

[0025] 在另一方面,抗CD38抗体为AB79。

[0026] 在另一方面,本文所述的CD38阳性血液癌症为多发性骨髓瘤。

[0027] 在另一方面,本文所述的CD38阳性血液癌症为新诊断的多发性骨髓瘤(NMMD)或未治疗的多发性骨髓瘤。

[0028] 在另一方面,本文所述的CD38阳性血液癌症先前尚未用血液癌症药物治疗。

[0029] 在另一方面,本文所述的CD38阳性血液癌症先前尚未用多发性骨髓瘤药物治疗。

[0030] 在另一方面,本文所述的受试者患有难治性或复发性多发性骨髓瘤(RRMM)。

[0031] 在另一方面,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段以每周一次约300mg的剂量施用持续两个治疗周期、以每两周一次约300mg的剂量施用持续后四个治疗周期并以每四周一次约300mg的剂量施用持续之后的任何治疗周期,其中治疗周期为28天。

[0032] 在另一方面,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段为皮下施用。

[0033] 在另一方面,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段在缺乏透明质酸酶的情况下施用。

[0034] 在另一方面,本文所述的来那度胺以每日约2.5至约25mg的剂量每个治疗周期持续21天施用,持续至多8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。

[0035] 在另一方面,本文所述的来那度胺为经口施用。

[0036] 在另一方面,本文所述的泊马度胺以治疗有效量每个治疗周期持续21天每日施用,持续至多8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。

[0037] 在另一方面,本文所述的泊马度胺为经口施用。

[0038] 在另一方面,本文所述的皮质类固醇为地塞米松。

[0039] 在另一方面,本文所述的地塞米松以每周约20至40mg的剂量施用持续1至8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。

[0040] 在另一方面,本文所述的地塞米松以每周约40mg的剂量施用持续1至8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。

[0041] 在另一方面,本文所述的地塞米松为经口或静脉内施用。在一个实施方案中,地塞米松在每个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。

[0042] 在另一方面,治疗本文所述的患有CD38阳性血液癌症的受试者的方法还包括施用治疗有效量的硼替佐米。

[0043] 在另一方面,本文所述的硼替佐米以每周约0.7至1.3mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1至8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。

[0044] 在另一方面,本文所述的硼替佐米为皮下施用。

[0045] 在另一方面,本发明提供治疗本文所述的患有CD38阳性血液癌症的受试者的方法,其中a)所述抗CD38抗体或其抗原结合片段在前两个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天,在后四个治疗周期的第1天和第15天和在任何额外治疗周期的第1天施用;b)来那度胺在每个治疗周期的第1天至第21天施用;和c)所述皮质类固醇在1至8个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。

[0046] 在另一方面,本发明提供治疗本文所述的患有CD38阳性血液癌症的受试者的方法,其中a)所述抗CD38抗体或其抗原结合片段在所述前两个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天,在所述后四个治疗周期的第1天和第15天和在任何额外治疗周期的第1天施用;b)泊马度胺在每个治疗周期的第1天至第21天施用;和c)所述皮质类固醇在1至8个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。

[0047] 在另一方面,本发明提供治疗本文所述的患有CD38阳性血液癌症的受试者的方法,其中a)所述抗CD38抗体或其抗原结合片段在前两个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天,在后四个治疗周期的第1天和第15天和在任何额外治疗周期的第1天施用;b)来那度胺在每个治疗周期的第1天至第21天施用;和c)所述皮质类固醇在1至8个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天;并且其中所述方法还包括施用治疗有效量的硼替佐米。

[0048] 在另一方面,本文所述的硼替佐米以每周约0.7至1.3mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1至8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。

[0049] 在另一方面,本文所述的硼替佐米在每个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用。

[0050] 在另一方面,本文所述的CD38阳性血液癌症为新诊断的多发性骨髓瘤(NM),并且其中所述受试者为未计划将干细胞移植作为初始疗法的患者。

[0051] 在另一方面,本文所述的受试者在每一给药日的AB79施用开始前1至3小时接受前置用药,并且其中所述前置用药包含退热剂和抗组胺剂。在一些实施方案中,退热剂选自由以下组成的组:对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬和萘普生。

[0052] 在另一方面,本文所述的退热剂为对乙酰氨基酚,并且以约650至1000mg的剂量经口施用。在一些实施方案中,对乙酰氨基酚以约650mg的剂量施用。在一些实施方案中,对乙酰氨基酚以约700mg的剂量施用。在一些实施方案中,对乙酰氨基酚以约750mg的剂量施用。在一些实施方案中,对乙酰氨基酚以约800mg的剂量施用。在一些实施方案中,对乙酰氨基

酚以约850mg的剂量施用。在一些实施方案中,对乙酰氨基酚以约900mg的剂量施用。在一些实施方案中,对乙酰氨基酚以约950mg的剂量施用。在一些实施方案中,对乙酰氨基酚以约1000mg的剂量施用。

[0053] 在另一方面,本文所述的抗组胺药为苯海拉明或等效物,并且以约25mg至50mg的剂量经口或静脉内施用。在一些实施方案中,抗组胺药选自由以下组成的组:溴苯那敏、氯芬尼拉明(氯屈米通(Chlor-Trimeton))和苯海拉明。在一些实施方案中,抗组胺药以约25mg的剂量施用。在一些实施方案中,抗组胺药以约30mg的剂量施用。在一些实施方案中,抗组胺药以约35mg的剂量施用。在一些实施方案中,抗组胺药以约40mg的剂量施用。在一些实施方案中,抗组胺药以约45mg的剂量施用。在一些实施方案中,抗组胺药以约50mg的剂量施用。

[0054] 在另一方面,本文所述的前置用药还包含孟鲁司特或等效白三烯抑制剂。

[0055] 在另一方面,本文所述的孟鲁司特或等效白三烯抑制剂以约5mg至15mg的剂量施用。在一些实施方案中,孟鲁司特或等效白三烯抑制剂以5mg的剂量施用。在一些实施方案中,孟鲁司特或等效白三烯抑制剂以10mg的剂量施用。在一些实施方案中,孟鲁司特或等效白三烯抑制剂以15mg的剂量施用。

[0056] 在一个方面,本发明提供一种用于治疗MM的方法,所述方法包括以下步骤:向患有MM的受试者施用治疗有效量的AB79与(a)来那度胺和地塞米松或(b)来那度胺、地塞米松和硼替佐米的组合。

[0057] 在一个方面,本发明提供一种用于治疗MM的方法,所述方法包括以下步骤:向患有MM的受试者施用治疗有效量的AB79与泊马度胺和地塞米松的组合。

[0058] 在一个方面,本发明提供一种用于治疗MM的方法,所述方法包括以下步骤:向患有MM的受试者皮下施用治疗有效量的AB79与(a)来那度胺和地塞米松或(b)来那度胺、地塞米松和硼替佐米的组合。

[0059] 在一个方面,本发明提供一种用于治疗MM的方法,所述方法包括以下步骤:向患有MM的受试者皮下施用治疗有效量的AB79与泊马度胺和地塞米松的组合。

[0060] 在一个方面,抗CD38抗体在缺乏透明质酸酶的情况下施用。

[0061] 在一个实施方案中,CD38阳性血液癌症为多发性骨髓瘤(MM)。在一个实施方案中,所述CD38阳性血液癌症为新诊断的多发性骨髓瘤(NDM)或未治疗的多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,CD38阳性血液癌症为NDMM并且未计划将干细胞移植作为患有CD38阳性血液癌症的患者的初始疗法。在一个实施方案中,CD38阳性血液癌症为难治性或复发性多发性骨髓瘤(RRMM)。在一个实施方案中,CD38阳性血液癌症先前尚未用血液癌症药物治疗。在一个实施方案中,CD38阳性血液癌症先前尚未用多发性骨髓瘤药物治疗。

[0062] 在一个实施方案中,抗CD38抗体以每周一次约300mg的剂量施用持续两个治疗周期、以每两周一次约300mg的剂量施用持续后四个治疗周期并以每四周一次约300mg的剂量施用持续之后的任何治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,抗CD38抗体为皮下施用。在一个实施方案中,抗CD38抗体为AB79。

[0063] 在一个实施方案中,来那度胺以每日约2.5至25mg的剂量每个治疗周期持续21天施用,持续至多8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,来那度胺以每日约25mg的剂量每个治疗周期持续21天施用,持续至多8个治疗周期,其中所述治疗周期为

28天。在一个实施方案中,来那度胺为经口施用。

[0064] 在一个实施方案中,地塞米松以每周约20至40mg的剂量施用持续1至8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约20至40mg的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约20至40mg的剂量施用持续1个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约20至40mg的剂量施用持续2个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约20至40mg的剂量施用持续3个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约20至40mg的剂量施用持续4个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约20至40mg的剂量施用持续5个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约20至40mg的剂量施用持续6个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约20至40mg的剂量施用持续7个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约20至40mg的剂量施用持续8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,所述地塞米松为经口或静脉内施用。在一个实施方案中,地塞米松以每周约20mg的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约25mg的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约30mg的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约35mg的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约40mg的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约20mg的剂量施用持续8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约25mg的剂量施用持续8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约30mg的剂量施用持续8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约35mg的剂量施用持续8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松以每周约40mg的剂量施用持续8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,所述地塞米松为经口或静脉内施用。

[0065] 在一个实施方案中,本发明的方法还包括施用治疗有效量的硼替佐米。在一个实施方案中,硼替佐米为 **Velcade®** (Takeda)。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.7至1.3mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1至8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.7至1.3mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1至8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.7mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.8mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.9mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约1.0mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约1.1mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约1.2mg/m<sup>2</sup>的

剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约1.3mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,所述硼替佐米为皮下施用。

[0066] 在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.7-0.9mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.7-1.0mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.7-1.1mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.7-1.2mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.7-1.3mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.8-1.0mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.8-1.1mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.8-1.2mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.8-1.3mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.9-1.1mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.9-1.2mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约0.9-1.3mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约1.0-1.2mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约1.0-1.3mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米以每周约1.1-1.3mg/m<sup>2</sup>的剂量施用持续1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的3周,其中所述治疗周期为28天。在一些实施方案中,所述硼替佐米为皮下施用。

[0067] 在一个实施方案中,a)所述抗CD38抗体在前两个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天、在后四个治疗周期的第1天和第15天和在任何额外治疗周期的第1天施用;b)来那度胺在每个治疗周期的第1天至第21天施用;和c)地塞米松在每一1至8个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在1个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在2个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在3个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在4个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在5个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在6个治疗周期的第1天、第8天、第15

天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在7个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在8个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。

[0068] 在一个实施方案中,a)所述抗CD38抗体在所述前两个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天、在所述后四个治疗周期的第1天和第15天和在任何额外治疗周期的第1天施用;b)来那度胺在每个治疗周期的第1天至第21天施用;c)地塞米松在每个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d)硼替佐米在每一1至8个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在1个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在2个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在3个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在4个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在5个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在6个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在7个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在8个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在1个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在2个治疗周期中的每一者的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在3个治疗周期中的每一者的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在4个治疗周期中的每一者的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在5个治疗周期中的每一者的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在6个治疗周期中的每一者的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在7个治疗周期中的每一者的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在8个治疗周期中的每一者的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c)地塞米松在1个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d)硼替佐米在1个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c)地塞米松在2个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d)硼替佐米在2个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c)地塞米松在3个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d)硼替佐米在3个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c)地塞米松在4个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d)硼替佐米在4个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c)地塞米

松在5个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d) 硼替佐米在5个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c) 地塞米松在6个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d) 硼替佐米在6个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c) 地塞米松在7个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d) 硼替佐米在7个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c) 地塞米松在8个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d) 硼替佐米在8个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。

[0069] 在一个实施方案中,泊马度胺以治疗有效量每个治疗周期持续21天每日施用,持续至多8个治疗周期,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,泊马度胺为经口施用。

[0070] 在一个实施方案中,a) 所述抗CD38抗体在前两个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天、在后四个治疗周期的第1天和第15天和在任何额外治疗周期的第1天施用;b) 泊马度胺在每个治疗周期的第1天至第21天施用;和c) 所述皮质类固醇在1至8个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,皮质类固醇在1个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,皮质类固醇在2个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,皮质类固醇在3个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,皮质类固醇在4个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,皮质类固醇在5个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,皮质类固醇在6个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,皮质类固醇在7个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,皮质类固醇在8个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。

[0071] 在一个方面,施用抗CD38抗体治疗使得一种或多种选自由以下组成的组的3级或4级治疗相关不良事件 (TRAE) 或治疗引发不良事件 (TEAE) 的发生率小于60%、小于50%、小于40%、小于30%、小于25%、小于20%、小于15%、小于10%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%或小于1%:贫血、溶血性贫血、嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症、疲乏、输注相关反应 (IRR)、白细胞减少症和淋巴细胞减少症。TEAE为与病因无关、在最后一次剂量的药物之后长达约30天观察到或诊断出的不良事件。TEAE可具有与疾病或与抗CD38抗体不相关的治疗或所述抗体相关的任何潜在病因并且可尤其与抗CD38抗体相关。适当地,施用抗CD38抗体可使得一个或多个选自由以下组成的组的3级或4级治疗引发不良事件 (TEAE) 的发生率小于30%:贫血、溶血性贫血、血小板减少症、疲乏、输注相关反应 (IRR)、白细胞减少症和淋巴细胞减少症。

[0072] 在一个方面,施用抗CD38抗体治疗使得RBC耗乏小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%。

[0073] 在一个方面,施用抗CD38抗体治疗使得血小板耗乏小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%。

[0074] 在一个方面,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区包含与SEQ ID NO:9具有至少80%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区包含与SEQ ID NO:10具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区可包含与SEQ ID NO:9具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区包含与SEQ ID NO:10具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区可包含与SEQ ID NO:9具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区包含与SEQ ID NO:10具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区可包含与SEQ ID NO:9具有至少95%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区包含与SEQ ID NO:10具有至少95%序列同一性的氨基酸序列。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区可包含与SEQ ID NO:9具有至少97%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区包含与SEQ ID NO:10具有至少97%序列同一性的氨基酸序列。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区可包含与SEQ ID NO:9具有至少99%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区包含与SEQ ID NO:10具有至少99%序列同一性的氨基酸序列。

[0075] 适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且所述序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少80%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少80%序列同一性。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且所述序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少85%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少85%序列同一性。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且所述序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少90%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少90%序列同一性。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且所述序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少95%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少95%序列同一性。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且所述序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少97%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少97%序列同一性。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且所述序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少99%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义

的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少99%序列同一性。

[0076] 在一个方面,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区具有氨基酸序列SEQ ID NO:9或其具有至多三个氨基酸取代的变体并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区具有氨基酸序列SEQ ID NO:10或其具有至多三个氨基酸取代的变体。

[0077] 在一个方面,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区具有氨基酸序列SEQ ID NO:9,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区具有氨基酸序列SEQ ID NO:10。

[0078] 在一个方面,抗CD38抗体或其抗原结合片段的重链包含与SEQ ID NO:11具有至少80%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:12具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:11具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:12具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:11具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:12具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:11具有至少95%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:12具有至少95%序列同一性的氨基酸序列。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:11具有至少97%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:12具有至少97%序列同一性的氨基酸序列。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:11具有至少99%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:12具有至少99%序列同一性的氨基酸序列。

[0079] 适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:11具有至少80%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:12具有至少80%序列同一性。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:11具有至少85%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:12具有至少85%序列同一性。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:11具有至少90%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:12具有至少90%序列同一性。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:11具有至少95%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:12具有至少95%序列同一性。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且轻链序列

的其余部分可与SEQ ID NO:11具有至少97%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:12具有至少97%序列同一性。适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的重链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且重链序列的其余部分可与SEQ ID NO:11具有至少99%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:12具有至少99%序列同一性。

[0080] 在一个方面,抗CD38抗体或其抗原结合片段包含重链氨基酸序列SEQ ID NO:11或其具有至多三个氨基酸取代的变体和轻链氨基酸序列SEQ ID NO:12或其具有至多三个氨基酸取代的变体。

[0081] 在一个方面,抗CD38抗体或其抗原结合片段包含重链氨基酸序列SEQ ID NO:11和轻链氨基酸序列SEQ ID NO:12。

[0082] 在一个方面,抗CD38抗体或其抗原结合片段为完全人类的。在另一方面,抗CD38抗体或其抗原结合片段为人源化的。在另一方面,抗CD38抗体或其抗原结合片段为亲和力成熟的。

[0083] 在一个方面,抗CD38抗体或其抗原结合片段不引起溶血性贫血或血小板减少症。

[0084] 在一个实施方案中,所述血液癌症为多发性骨髓瘤(MM)。在一个实施方案中,所述血液癌症为新诊断的多发性骨髓瘤(NDMM)或未治疗的多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,所述血液癌症为复发性或难治性多发性骨髓瘤(RRMM)。在一个实施方案中,本发明的方法有效地治疗所述患者所患的MM、NDMM或RRMM或其他CD38相关病症的一种或多种潜在症状。在一个实施方案中,所述血液癌症为NDMM并且未计划将干细胞移植作为患有NDMM的患者的初始疗法。

[0085] 在一个方面,抗CD38抗体或其抗原结合片段的治疗有效量为约300毫克(mg)的剂量。适当地,本发明提供300mg的单位剂型。

[0086] 在一个方面,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区包含与SEQ ID NO:9具有至少80%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区包含与SEQ ID NO:10具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区可包含与SEQ ID NO:9具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区包含与SEQ ID NO:10具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区可包含与SEQ ID NO:9具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区包含与SEQ ID NO:10具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区可包含与SEQ ID NO:9具有至少95%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区包含与SEQ ID NO:10具有至少95%序列同一性的氨基酸序列。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区可包含与SEQ ID NO:9具有至少97%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区包含与SEQ ID NO:10具有至少97%序列同一性的氨基酸序列。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区可包含与SEQ ID NO:9具有至少99%序列同一性的

氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区包含与SEQ ID NO:10具有至少99%序列同一性的氨基酸序列。

[0087] 适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且所述序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少80%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少80%序列同一性。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且所述序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少85%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少85%序列同一性。适当地,提供一种单位剂型,其中适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且所述序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少90%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少90%序列同一性。适当地,提供一种单位剂型,其中适当地,抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且所述序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少95%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少95%序列同一性。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且所述序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少97%序列同一性,并且抗CD38抗体的VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少97%序列同一性。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且所述序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少99%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少99%序列同一性。

[0088] 在一个方面,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区具有氨基酸序列SEQ ID NO:9或其具有至多三个氨基酸取代的变体,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区具有氨基酸序列SEQ ID NO:10或其具有至多三个氨基酸取代的变体。

[0089] 在一个方面,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的VH链区具有氨基酸序列SEQ ID NO:9,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的VL链区具有氨基酸序列SEQ ID NO:10。

[0090] 在一个方面,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:11具有至少80%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体的重链包含与SEQ ID NO:12具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:11具有至少85%序列同一性的氨基

酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:12具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:11具有至少90%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:12具有至少90%序列同一性的氨基酸序列。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:11具有至少95%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:12具有至少95%序列同一性的氨基酸序列。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:11具有至少97%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:12具有至少97%序列同一性的氨基酸序列。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:11具有至少99%序列同一性的氨基酸序列,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链包含与SEQ ID NO:12具有至少99%序列同一性的氨基酸序列。

[0091] 适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且重链序列的其余部分可与SEQ ID NO:11具有至少80%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:12具有至少80%序列同一性。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且重链序列的其余部分可与SEQ ID NO:11具有至少85%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:12具有至少85%序列同一性。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且重链序列的其余部分可与SEQ ID NO:11具有至少90%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:12具有至少90%序列同一性。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且重链序列的其余部分可与SEQ ID NO:11具有至少95%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:12具有至少95%序列同一性。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且重链序列的其余部分可与SEQ ID NO:11具有至少97%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:12具有至少97%序列同一性。适当地,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且重链序列的其余部分可与SEQ ID NO:11具有至少99%序列同一性,并且抗CD38抗体或其抗原结合片段的轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链序列的其余部分可与SEQ ID NO:12具有至少99%序列同一性。

[0092] 在一个方面,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段包含重链氨基酸序列SEQ ID NO:11或其具有至多三个氨基酸取代的变体和轻链氨基酸序列SEQ ID NO:12或其具有至多三个氨基酸取代的变体。

[0093] 在一个方面,提供一种单位剂型,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段包含重链氨基酸序列SEQ ID NO:11和轻链氨基酸序列SEQ ID NO:12。

[0094] 在一个方面,提供一种单位剂型,其中人类抗CD38抗体或其抗原结合片段以药学上可接受的组合物形式施用。适当地,药学上可接受的组合物适合于皮下施用。

[0095] 在一个方面,在治疗选自以下组成的组的血液癌症中单位剂型被配制用于皮下施用抗体或其抗原结合片段:多发性骨髓瘤、慢性淋巴母细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病、浆细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、B细胞淋巴瘤或伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)。

[0096] 在一个方面,血液癌症为多发性骨髓瘤(MM)。在一个实施方案中,所述血液癌症为新诊断的多发性骨髓瘤(NDMM)或未治疗的多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,所述血液癌症为复发性或难治性多发性骨髓瘤(RRMM)。

[0097] 在一个方面,提供一种用于疗法中的人类抗CD38抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段在施用之后不引起显著水平的红血球耗乏和/或血小板耗乏,并且所述人类抗CD38抗体或其抗原结合片段以约300毫克的剂量皮下施用。适当地,在施用之后不引起显著水平的红血球耗乏和/或血小板耗乏的人类抗CD38抗体或其抗原结合片段可为本文所定义的抗CD38抗体或其抗原结合片段。

[0098] 在一个方面,提供一种单位剂型,其包含在施用之后不引起显著水平的红血球耗乏和/或血小板耗乏的分离的抗体或其抗原结合片段,并且所述单位剂型被配制用于以约300毫克的剂量皮下施用抗体或其抗原结合片段。

[0099] 在一个方面,提供一种用于疗法中的本文所定义的人类抗CD38抗体或其抗原结合片段,其中所述人类抗CD38抗体或其抗原结合片段被配制用于皮下施用。适当地,皮下施用人类抗CD38抗体或其抗原结合片段。

[0100] 在一个方面,提供一种用于治疗表明结合至CD38的疾病中的本文所定义的人类抗CD38抗体或其抗原结合片段,其中所述人类抗CD38抗体或其抗原结合片段被配制用于皮下施用。适当地,皮下施用人类抗CD38抗体或其抗原结合片段。

[0101] 在一个方面,本文所述的施用的抗CD38抗体或其抗原结合片段和地塞米松与(a)来那度胺、(b)来那度胺和硼替佐米或(c)泊马度胺的组合的剂量为每周一次剂量。在一个方面,本文所述的施用的抗CD38抗体或其抗原结合片段的剂量为两周一次剂量。在一个方面,本文所述的施用的抗CD38抗体或其抗原结合片段的剂量为每四周一次剂量。

[0102] 适当地,人类抗CD38抗体或其抗原结合片段可以约300毫克抗体的剂量施用。适当地,人类抗CD38抗体或其抗原结合片段可被配制用于皮下施用。适当地,人类抗CD38抗体或其抗原结合片段可被配制用于以约300毫克抗体的剂量皮下施用。

[0103] 在一个方面,提供一种用于治疗血液癌症中的本文所定义的人类抗CD38抗体或其抗原结合片段,其中所述人类抗CD38抗体或其抗原结合片段被配制用于皮下施用并且所述人类抗CD38抗体或其抗原结合片段以约300毫克抗体的剂量施用。适当地,人类抗CD38抗体或其抗原结合片段可皮下施用。

[0104] 适当地,血液癌症可为多发性骨髓瘤、慢性淋巴母细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病、浆细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、B细胞淋巴瘤或伯基特淋巴瘤。

[0105] 在一个实施方案中,所述血液癌症为多发性骨髓瘤(MM)。在一个实施方案中,所述血液癌症为新诊断的多发性骨髓瘤(NDMM)或未治疗的多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,所述血液癌症为复发性或难治性多发性骨髓瘤(RRMM)。

[0106] 参考以下描述,这些和其他实施方案、特征和潜在优点将变得显而易见。

## 具体实施方式

### [0107] 介绍

[0108] 与患有活动性疾病的患者的血管结构的骨髓瘤细胞相比,RBC上表达的CD38分子多约36倍。因此,例如,CD38的脱靶表达可能需要在未结合抗体可传送至骨髓中之前为饱和的并使骨髓瘤细胞上表达的CD38饱和。这可解释为何本领域中的其他抗CD38抗体(诸如达雷木单抗和伊萨妥昔单抗,其很大程度上结合至RBC和血小板)需要较高剂量全身性施用以实现疗效。

[0109] AB79、达雷木单抗、伊萨妥昔单抗和MOR202为主要通过抗体依赖性细胞毒性(ADCC)杀死肿瘤的抗CD38 IgG1抗体。此机制需要诸如NK细胞的效应细胞结合靶细胞上的抗体并形成溶解突触,从而以集中方式分泌细胞毒性剂。血液中这些效应细胞的频率比RBC和血小板低几个数量级。例如,血液的RBC与NK细胞的比率为20,000:1。因此,达雷木单抗、伊萨妥昔单抗和MOR202的效应活性从肿瘤转移,因为效应细胞主要由结合至RBC和血小板的那些抗CD-38抗体结合,预防与肿瘤形成溶解突触,其产生较低效率的ADCC。

[0110] 用结合至RBC和血小板的抗CD38抗体治疗患者可产生危及生命的副作用。例如,在一个研究中,用MOR202治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤产生若干严重治疗相关不良事件或TEAE(参见例如Raab等人(2015) Blood 126:3035)。任何级别的最常见TEAE为贫血(15名患者,34%)、疲乏(14名患者,32%)、输注相关反应(IRR)和白细胞减少症(13名患者,各30%)、淋巴细胞减少症和恶心(11名患者,各25%)。级别 $\geq 3$ TEAE报导有28名患者(64%);最常见包括淋巴细胞减少症(8名患者,18%)、白细胞减少症(5名患者,11%)和高血压(4名患者,9%)。IRR主要在第一次输注期间出现;除了一名患者(3级),全部为1级至2级。通常报导感染(26名患者,59%),但在大部分情况下,不考虑为治疗相关的。MOR202临床上仅经由IV输注使用。

[0111] 已知靶向CD38的其他莫弗西斯(Morphosys)抗体(参见例如WO 2006/125640,其公开了四种人类抗体:MOR03077、MOR03079、MOR03080和MOR03100;和两种小鼠抗体:OKT10和IB4)。出于多种原因,这些先前技术抗体次于根据本发明使用的抗体(例如AB79)。MOR03080结合至人类CD38和食蟹猴CD38,但以较低亲和力结合至人类CD38(Biacore  $K_D=27.5\text{nm}$ )。OKT10结合至人类CD38和食蟹猴CD38,但以较低/中等亲和力结合至人类CD38(Biacore  $K_D=8.28\text{nm}$ )。MOR03079以较高亲和力(Biacore  $K_D=2.4\text{nm}$ )结合至人类CD38,但不结合至食蟹猴CD38。MOR03100和MOR03077以中等或较低亲和力(分别Biacore  $K_D=10\text{nm}$ 和 $56\text{nm}$ )结合至人类CD38。通过比较,根据本发明使用的抗体(例如AB79)结合至人类和食蟹猴CD38,其中以较高亲和力结合至人类CD38(Biacore  $K_D=5.4\text{nm}$ )。另外,先前技术抗体具有较差ADCC以

及CDC活性。

[0112] 更高效ADCC的优势为以低量注射液形式递送抗CD38治疗剂的能力。如果根据本发明使用的抗体(例如AB79)的浓度配制为100mg/mL,则80kg骨髓瘤患者的有效剂量可以<1.0mL的单次s.c.注射液形式施用。相比之下,以相当形式(即,100mg/mL)递送给此患者的有效剂量的达雷木单抗或伊萨妥昔单抗将需要分别施用12.8mL或8-16mL。

[0113] 抗CD38方法和单位剂量提供本文中的治疗有效剂量的抗CD38抗体或其抗原结合片段与(a)来那度胺、(b)来那度胺和硼替佐米或(c)泊马度胺的组合的皮下施用,由此提供出人意料的益处且预防施用较高剂量的全身性抗CD38抗体疗法的副作用、不便和费用。

[0114] 本发明提供用于向有需要的患者皮下施用治疗有效量的分离的抗CD38抗体或其抗原结合片段以治疗表明结合至CD38的疾病(包括血液癌症)的方法和单位剂型。在一些实施方案中,用于皮下施用的抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:9(或与其具有至少80%、85%、90%、95%、97%或99%序列同一性的序列),并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:10(或与其具有至少80%、85%、90%、95%、97%或99%序列同一性的序列)。本文所提供的抗CD38抗体或其抗原结合片段在通过皮下施用来施用能够是治疗上有效的。

[0115] 来那度胺(LEN)目前由Celgene以Revlimid出售,用于治疗多发性骨髓瘤。来那度胺对肿瘤细胞具有细胞毒性,其活化自然杀伤(NK)细胞并上调肿瘤细胞上的CD38表达。来那度胺为沙利度胺类似物,因此预期,其他沙利度胺类似物,诸如泊马度胺或沙利度胺本身可在与本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段组合使用时为有效的。

[0116] 泊马度胺(POM)当前在美国由Celgene以Pomalyst出售并且在欧盟和俄罗斯由Celgene以Imnovid出售。

[0117] 地塞米松(DEX)为与来那度胺和泊马度胺协同抑制MM肿瘤生长的皮质类固醇。其用于治疗许多病状,包括作为抗炎剂和免疫抑制剂,并且用于癌症治疗以抵消抗肿瘤治疗的某些副作用。

[0118] 硼替佐米(最初PS-341;由Takeda Oncology以Velcade(VEL)出售;由Cadila Healthcare以Cytogen和Bortecad出售)为充当蛋白酶体抑制剂的肽硼酸酯类别的化学治疗剂。若干其他类别的蛋白酶体抑制剂为已知的。在美国审批通过肽硼酸酯用于治疗复发性多发性骨髓瘤。另一种肽硼酸酯为CEP-18770。其他类别的蛋白酶体抑制剂包括肽醛(例如MG132)、肽乙烯砜、肽环氧酮(例如埃普霉素(epoxomicin)、卡非佐米(carfilzomib))、 $\beta$ 内酯抑制剂(例如乳胞素、MLN 519、NPI-0052、盐孢菌素A)、与金属(例如二硫龙(disulfiram))产生二硫基氨基甲酸酯复合物的化合物和某些抗氧化剂(例如表没食子儿茶素-3-镓酸酯)儿茶素-3-镓酸酯和盐孢菌素A。另一蛋白酶体抑制剂艾沙佐米在2015年由FDA批准用于与来那度胺和地塞米松组合治疗在至少一次先前疗法之后的多发性骨髓瘤。

[0119] 除非本文中另外定义,否则结合本发明使用的科学与技术术语应具有由本领域普通技术人员通常理解的含义。术语的含义和范围应为明显可见的。然而,在发生任何潜在分歧的情况下,本文所提供的定义优先于任何辞典或外来定义。此外,除非上下文另外需要,否则单数术语应包括复数并且复数术语应包括单数。除非另外说明,否则术语“或”包括“和/或”。此外,使用术语“包括(including)”、“包括(includes)”或“包括(included)”不具限制性。除非另外具体说明,否则诸如“元件”或“组件”的术语涵盖包含一个单元的元件和

组件以及包含多于一个子单元的元素和组件两者。

[0120] 一般而言,结合本文所述的细胞和组织培养物、分子生物学、免疫学、微生物学、遗传学和蛋白质和核酸化学和杂交使用的命名法及其技术为本领域中熟知且常用的。除非另外指示,否则本发明的方法和技术通常根据本领域中熟知的习知方法并如本说明书通篇所引用和讨论的各种一般和更特定文献中所述来进行。酶促反应和纯化技术是根据制造商的说明书如本领域中通常所为或如本文所述执行。结合本文所述的分析化学、合成有机化学和药物与医药化学使用的命名法以及其实验室程序和技术为本领域中熟知且常用的。标准技术用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送以及患者治疗。

[0121] 所有标题和章节名称仅用于清晰和参考目的,并且不应认为以任何方式限制本发明。例如,本领域技术人员将了解,按需要根据本文所述的本发明的精神和范围由不同标题和章节组合本公开的各个方面的有用性。

[0122] 定义

[0123] 为了使本发明更易于理解,在下文对选定术语进行定义。

[0124] 术语“人类CD38”和“人类CD38抗原”是指氨基酸序列SEQ ID NO:1或其功能性部分,诸如表位,如本文所定义(表1)。一般而言,CD38具有短胞质内尾、跨膜结构域和细胞外结构域。术语“食蟹猴CD38”和“食蟹猴CD38抗原”是指氨基酸序列SEQ ID NO:2,其与人类CD38(表1)的氨基酸序列92%相同。CD38的同义词包括环状ADP核糖水解酶;环状ADP核糖-水解酶1;ADP核糖基环化酶;ADP-核糖基环化酶1;cADPr水解酶1;CD38-rs1;I-19;NIM-R5抗原;2'-磷酸基-环状-ADP-核糖转移酶;2'-磷酸基-ADP-核糖基环化酶;2'-磷酸基-环状-ADP-核糖转移酶;2'-磷酸基-ADP-核糖基环化酶;T10。

[0125] 表1.人类和食蟹猴CD38的氨基酸序列

种属	氨基酸序列	SEQ ID NO
[0126] 人类 CD38	MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRRAQLCLGVSVLILV VVLAVVVPRWRQQWSGPGTTKRFPETVLARCVKY TEIHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEED YQPLMKLGTQTVPCNKILLWSRIKDLAQFTQVQR	1

	DMFTLEDTLLGYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPD WRKDCSNPVSFVWKTVSRRFAEAACDVVHVML NGRSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLEAWVI HGGREDSRDLCQDPTIKELESIIISKRNIFQFCKNIYR PDKFLQCVKNPEDSSCTSEI	
[0127]	<b>食蟹猴 CD38</b> MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRRAQVCLGVCLLVLLI LVVVVAVVLPWRWRQQWSGSGTTSRFPETVLARCV KYTEVHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKYPCNITE EDYQPLVKLGTQTVPCNKTLWSRIKDLAHQFTQV QRDMFTLEDMLLGYLADDLTWCGEFNTFEINYQS CPDWRKDCSNPVSFVWKTVSRRFAETACGVVHV MLNGRSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQALEAW VIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIIISKRNIRFFCKNIY RPDKFLQCVKNPEDSSCLSGI	2
	<b>人 类 CD157</b> MAAQGCAASRLQLLLQLLLLLLLLAAGGARARW RGEGTSAHLRDIFLGRCAEYRALLSPEQRNKNCTAI WEAFKVALDKDPCSVLPSDYDLFINLSRHSIPRDKS LFWENSHLLVNSFADNTRRFMPLSDVLYGRVADFL SWCRQKNDSGLDYQSCPTSEDCENNPVDSFWKRA SIQYSKDSSGVIHVMLNGSEPTGAYPIKGGFFADYEIP NLQKEKITRIEIVWMHEIGGPNVESCGEKSMKVLE KRLKDMGFQYSCINDYRPVKLLQCVDHSTHPDCA LKSAATAQRKAPSLYTEQRAGLIPLFLVLASRTQ L	13

[0128] 术语“治疗有效量”和“治疗有效剂量”是指在实现所需治疗结果所需的剂量和时间段下,足以减轻或改善病症或其一个或多个症状的严重程度和/或持续时间;预防病症进展;使得病症消退;预防与病症相关的一个或多个症状的复发、发展、发作或进展;或增强或改进其他疗法(例如预防剂或治疗剂)的预防或治疗效果的疗法的量。可根据诸如以下因素改变治疗有效量:个体的疾病病状、年龄、性别和体重和药物在个体内诱发所需反应的能力。抗体的治疗有效量为抗体或抗体部分的治疗有益作用超过任何毒性或有害作用的量。肿瘤疗法的抗体的治疗有效量可通过其使疾病进展稳定化的能力测量。可在预测人类肿瘤中的疗效的动物模型系统中评估化合物抑制癌症的能力。术语“单位剂量”或“剂型”为以单次剂量向患者施用的药物的量。剂型为以市售形式出售的药品,具有活性成分与非活性组分(赋形剂)的特定混合物,以特定构型(诸如胶囊外壳)形式并分配成特定剂量。

[0129] 术语“患者”和“受试者”包括人类和其他动物两者,尤其哺乳动物。因此,本文所公开的组合物、剂量和方法适用于人类和兽医学疗法两者。在一个实施方案中,患者为哺乳动物,例如人类。

[0130] 术语“表明结合至CD38的疾病”意指结合配偶体(例如本发明的抗CD38抗体)结合至CD38提供预防或治疗作用,包括改善疾病的一个或多个症状的疾病。此类结合可导致阻断CD38的其他因子或结合配偶体,中和CD38、ADCC、CDC,补体活化或预防或治疗疾病的一些其他机制。用于CD38的因子和结合配偶体包括CD38的自体抗体,其由本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段阻断。此类结合可表示为细胞或细胞子集,例如MM细胞表达CD38的结果,其中向受试者提供CD38的结合配偶体使得那些细胞移除,例如溶解,例如经由溶血或细胞凋亡。相对于正常细胞或相对于非疾病病状或疾病病状期间的其他细胞类型,CD38的此类

表达可为例如正常、过度表达、不适当地表达或CD38活化结果。

[0131] 术语“血液癌症”是指造血组织的恶性赘瘤并且涵盖白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。与异常CD38表达相关的病状的非限制性实例包括但不限于多发性骨髓瘤；B细胞慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL)；急性淋巴母细胞白血病；慢性骨髓性白血病；急性骨髓性白血病；慢性淋巴细胞性白血病(CLL)；慢性骨髓性白血病或慢性骨髓性白血病(CML)；急性骨髓性白血病或急性骨髓白血病(AML)；急性淋巴细胞性白血病(ALL)；毛细胞白血病(HCL)；骨髓发育不良症候群(MDS)；和这些白血病和其他血液疾病的所有亚型和分期(例如,CML急性期(BP)、慢性期(CP)或加速期(AP))，其通过本领域技术人员熟知的形态、组织化学和免疫技术界定。

[0132] 术语“分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体或其抗原结合片段。例如，特异性结合至CD38的分离的抗体基本上不含特异性结合除CD38外的抗原的抗体。然而，特异性结合至人类CD38或食蟹猴CD38的表位、同工型或变体的分离的抗体可对例如来自其他物种，诸如CD38物种同源物的其他相关抗原具有交叉反应性。此外，分离的抗体可基本上不含其他细胞物质和/或化学物质，或不含已与产生抗体的系统的其他组分(诸如重组细胞)基本上分离和/或纯化的抗体的均质群体。

[0133] 术语“重组抗体”是指通过重组手段制备、表达、产生或分离的抗体，诸如由动物(例如小鼠)分离的抗体，其为人类免疫球蛋白基因或由其制备的融合瘤的转殖基因或转殖染色体；由经转型以表达抗体的宿主细胞分离的抗体；由组合抗体文库分离的抗体；和通过涉及将人类免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列或体外产生的抗体的任何其他方式产生的抗体。

[0134] 术语“红血球”、“RBC”和“红细胞”是指含有骨髓衍生的血红蛋白的血细胞，其将氧运载至细胞和组织中并将二氧化碳运载回到呼吸道器官。RBC也称为红细胞(red cell)、红色血球(red blood corpuscle)、红血球(haematid)和红血球系细胞(erythroid cell)。

[0135] 术语“在一个时间段内”是指任何时间段，例如分钟、小时、天、月或年。例如，在一个时间段内可以是指至少10分钟、至少15分钟、至少30分钟、至少60分钟、至少75分钟、至少90分钟、至少105分钟、至少120分钟、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少12小时、至少14小时、至少16小时、至少18小时、至少20小时、至少22小时、至少一天、至少两天、至少三天、至少4天、至少5天、至少6天、至少一周、至少一个月、至少一年或在其之间的任何时间间隔。换言之，来自组合物的抗体可在至少10分钟、至少15分钟、至少30分钟、至少60分钟、至少75分钟、至少90分钟、至少105分钟、至少120分钟、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少12小时、至少14小时、至少16小时、至少18小时、至少20小时、至少22小时、至少一天、至少两天、至少三天、至少4天、至少5天、至少6天、至少一周、至少一个月、至少一年或在其之间的任何时间间隔的时间段内被施用其的个体吸收。

[0136] 术语“治疗周期”是指用药物或药物的组合治疗的时段，接着用一种或多种药物治疗的休息期(即，无治疗)。典型的治疗周期将为28天，但可变化。周期可按常规时程重复多次以构成治疗的全部过程。治疗过程可在4个与8个周期之间，并且可视患者的反应而缩短或延长。

[0137] “基本上”包含组分的组合物意指组合物含有超过约80重量%组分。适当地，组合

物可包含超过约90重量%组分。适当地,组合物可包含超过约95重量%组分。适当地,组合物可包含超过约97重量%组分。适当地,组合物可包含超过约98重量%组分。适当地,组合物可包含超过约99重量%组分。

[0138] 术语“约”是指数目、程度、体积、时间等接近的程度,仅具有至多10%的微小维度变化。因此,术语“约”用于涵盖规定值的 $\pm 10\%$ 或更低的差异、 $\pm 5\%$ 或更低的差异、 $\pm 1\%$ 或更低的差异、 $\pm 0.5\%$ 或更低的差异或 $\pm 0.1\%$ 或更低的差异。

[0139] 术语“药学上可接受的载剂”是指适合于向哺乳动物施用本发明化合物的药学上可接受的材料、组合物或媒剂。载剂包括参与将本发明化合物自身体的一个器官或部分携带或输送至身体的另一器官或部分的液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料。每种载剂在与制剂的其他成分兼容且对患者无害的意义上必须为“可接受的”。在一个实施方案中,药学上可接受的载剂适合于静脉内施用。在另一个实施方案中,药学上可接受的载剂适合于局部注射。在另一个实施方案中,药学上可接受的载剂适合于皮下施用。在另一个实施方案中,药学上可接受的载剂适合于皮下注射。

[0140] 术语“药物组合物”是指适合于向受试者施用和疾病治疗的制剂。当本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段作为剂施用哺乳动物(例如人类)时,其可“按原样”或以含有抗CD38抗体或其抗原结合片段的药物组合物与药学上可接受的载剂和/或其他赋形剂的组合的形式施用。药物组合物可呈用于以特定浓度、特定量或特定体积施用特定剂量的抗CD38抗体或其抗原结合片段的单位剂型形式。提供包含抗CD38抗体或其抗原结合片段的药物组合物,其呈单独或与预防剂、治疗剂和/或药学上可接受的载剂组合的形式。适当地,药物组合物可单独或与预防剂、治疗剂和/或药学上可接受的载剂组合包含根据本发明的单位剂型。适当地,药物组合物可包含本文所述的人类抗CD38抗体或其抗原结合片段,其呈单独或与预防剂、治疗剂和/或药学上可接受的载剂组合的形式。

[0141] “与……组合”意指两种或更多种治疗剂可以混合物形式一起、以单一剂形式同时或以单一剂形式以任何次序依序向受试者施用。每种治疗剂的施用模式可变化,例如在三重组合疗法中,一种治疗剂可皮下施用,一种治疗剂可经口施用,并且一种治疗剂可静脉内施用。

[0142] 传统抗体结构单元通常包含四聚体。每个四聚体通常由相同的两对多肽链组成,每对具有一条“轻”链(通常具有约25kDa的分子量)和一条“重”链(通常具有约50-70kDa的分子量)。将人类轻链分类为 $\kappa$ 和 $\lambda$ 轻链。重链分类为 $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ 、 $\alpha$ 或 $\epsilon$ ,并且抗体的同种型分别定义为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。IgG具有若干亚类,包括但不限于IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。IgM具有亚类,包括但不限于IgM1和IgM2。因此,“同种型”是指通过其恒定区的化学和抗原特征定义的免疫球蛋白的亚类中的任一者。已知人类免疫球蛋白同种型为IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgM1、IgM2、IgD和IgE。治疗性抗体也可包含同种型和/或亚类的杂合体。

[0143] 每个可变重链(VH)和可变轻链(VL)区(约100至110个氨基酸长)由称作“互补决定区”(CDR)的三个高变区和四个框架区(FR)(约15-30个氨基酸长)构成,从氨基末端至羧基末端按以下次序配置:FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。“可变”是指以下事实:抗体中的序列的CDR广泛不同并且从而决定特有抗原结合位点。

[0144] 高变区一般涵盖来自轻链可变区中约氨基酸残基24-34(LCDR1;“L”表示轻链)、50-56(LCDR2)和89-97(LCDR3)和重链可变区中大约31-35B(HCDR1;“H”表示重链)、50-65

(HCDR2)和95-102(HCDR3)的氨基酸残基(Kabat等人(1991)Sequences Of Proteins Of Immunological Interest,第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD)和/或形成高变环的那些残基(例如轻链可变区中的残基26-32(LCDR1)、50-52(LCDR2)和91-96(LCDR3)和重链可变区中的26-32(HCDR1)、53-55(HCDR2)和96-101(HCDR3)(Chothia和Lesk(1987)J.Mol.Biol.196:901-917。

[0145] 当在可变结构域(约轻链可变区的残基1-107和重链可变区的残基1-113)中提及残基时,一般使用Kabat编号系统(例如Kabat等人(1991)Sequences Of Proteins Of Immunological Interest,第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD),其中EU编号系统用于Fc区。

[0146] 术语“免疫球蛋白(Ig)区域”是指具有不同三级结构的免疫球蛋白的区域。除了可变结构域之外,每条重链和轻链具有恒定结构域:恒定重链(CH)结构域;恒定轻链(CL)结构域和铰链结构域。在IgG抗体的情形下,IgG同种型各自具有三个CH区。每个HC和LC的羧基端部分界定主要负责效应功能的恒定区。因此,在IgG的情形下,“CH”结构域如下:“CH1”是指根据如Kabat中的EU索引的位置118-220。“CH2”是指根据如Kabat中的EU索引的位置237-340,并且“CH3”是指根据如Kabat中的EU索引的位置341-447。

[0147] 术语“铰链区”是指在抗体的第一恒定结构域和第二恒定结构域之间包含氨基酸的可挠性多肽。在结构上,IgG CH1结构域在EU位置220处结束,并且IgG CH2结构域在残基EU位置237处开始。因此,对于IgG,抗体铰链在本文中界定为包括位置221(IgG1中的D221)至236(IgG1中的G236),其中编号是根据Kabat中的EU索引。在一些实施方案中,例如在Fc区的情形下,包括下部铰链,其中“下部铰链”一般是指位置226或230。

[0148] 术语“Fc区”是指包含抗体的恒定区(排除第一恒定区Ig结构域并且在一些情况下,铰链的部分)的多肽。因此,Fc是指IgA、IgD和IgG的最后两个恒定区Ig结构域;IgE和IgM的最后三个恒定区Ig结构域;和这些结构域的可挠性铰链N端。对于IgA和IgM,Fc可包括J链。对于IgG,Fc结构域包含Ig结构域C $\gamma$ 2和C $\gamma$ 3(C $\gamma$ 2和C $\gamma$ 3)和C $\gamma$ 1(C $\gamma$ 1)和C $\gamma$ 2(C $\gamma$ 2)之间的下部铰链区。虽然Fc区的边界可改变,但人类IgG重链Fc区通常界定为包含残基C226或P230至其羧基端,其中编号是根据Kabat中的EU索引。在一些实施方案中,如下文更充分地描述,对Fc区进行氨基酸修饰,例如以改变与一种或多种Fc $\gamma$ R受体或与FcRn受体的结合。

[0149] 术语“人源化抗体”是指抗原结合位点衍生自非人类物种的抗体序列并且框架区和恒定区衍生自人类抗体序列的抗体。人源化抗体可包含框架区中的取代,使得框架可能不为表达的人类抗体或生殖系基因序列的准确复本。关于人源化抗体的术语“衍生自”意指所讨论的Ig结构域与其所提及的物种的抗体序列具有至少80%同一性。

[0150] 术语“人类抗体”是指抗原结合位点、框架区和恒定区两者衍生自人类来源的序列的抗体,例如如果抗体的可变区获自使用人类生殖系免疫球蛋白或重排免疫球蛋白基因的系统,则其“衍生自”人类来源的序列。此类系统包括在噬菌体上呈现的人类免疫球蛋白基因库和转殖基因非人类动物,诸如携带本文所述的人类免疫球蛋白基因座的小鼠。当与人类生殖系或重排的免疫球蛋白序列相比时,“人类抗体”可含有氨基酸差异,其归因于例如天然存在的体细胞突变或在框架或抗原结合位点中有意引入取代。通常,“人类抗体”在氨基酸序列上与由人类生殖系或重排的免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列至少约80%、

81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致。

[0151] CD38抗体

[0152] 因此,本发明提供特异性结合人类和灵长类CD38蛋白质的分离的抗CD38抗体及其抗原结合片段,其可用于皮下施用方法和单位剂型中。在本发明中特别适用的为结合至人类和灵长类动物CD38蛋白质两者的抗体,尤其临床测试中使用的灵长类动物,诸如食蟹猴(长尾猕猴、食蟹猴,在本文中也称为“食蟹猴”)。

[0153] 在一些实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在包括基于人类序列编号的K121、F135、Q139、D141、M142、E239、W241、S274、C275、K276、F284、V288、K289、N290、P291、E292、D293和S294的多个氨基酸残基处与CD38相互作用。适当地,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段可在包括基于人类序列编号的SEQ ID NO:1的K121、F135、Q139、D141、M142、E239、W241、S274、C275、K276、F284、V288、K289、N290、P291、E292、D293和S294的多个氨基酸残基处与CD38相互作用。适当地,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在包括SEQ ID NO:2的K121、F135、Q139、D141、M142、E239、W241、F274、C275、K276、F284、V288、K289、N290、P291、E292、D293和S294的多个氨基酸残基处与CD38相互作用。应注意,这些残基在人类和食蟹猴中相同,除了S274在食蟹猴中实际上为F274。这些残基可表示特定抗原结合肽的印迹内的免疫显性表位和/或残基。

[0154] 在一些实施方案中,根据本发明使用的抗CD38抗体或其抗原结合片段包含重链,其包含以下CDR氨基酸序列:GFTFDDYG (SEQ ID NO:3;HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4;HCDR2 AB79)和ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5;HCDR3 AB79)或具有至多三个氨基酸变化的那些序列的变体。在一些实施方案中,根据本发明使用的抗体或其抗原结合片段包含轻链,其包含以下CDR氨基酸序列:SSNIGDNY (SEQ ID NO:6;LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7;LCDR2 AB79)和QSYDSSLGS (SEQ ID NO:8;LCDR3 AB79)或具有至多三个氨基酸变化的那些序列的变体。在一些实施方案中,根据本发明使用的抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,所述重链包含以下CDR氨基酸序列:GFTFDDYG (SEQ ID NO:3;HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4;HCDR2 AB79)、ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5;HCDR3 AB79)或具有至多三个氨基酸变化的那些序列的变体,所述轻链包含以下CDR氨基酸序列:SSNIGDNY (SEQ ID NO:6;LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7;LCDR2 AB79)和QSYDSSLGS (SEQ ID NO:8;LCDR3 AB79)或具有至多三个氨基酸变化的那些序列的变体。在一些实施方案中,抗CD38抗体或其抗原结合片段包含重链,其包含以下CDR氨基酸序列:GFTFDDYG (SEQ ID NO:3;HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4;HCDR2 AB79)和ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5;HCDR3 AB79)。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含轻链,其包含以下CDR氨基酸序列:SSNIGDNY (SEQ ID NO:6;LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7;LCDR2 AB79)和QSYDSSLGS (SEQ ID NO:8;LCDR3 AB79)。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,所述重链包含以下CDR氨基酸序列:GFTFDDYG (SEQ ID NO:3;HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4;HCDR2 AB79)、ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5;HCDR3 AB79),并且所述轻链包含以下CDR氨基酸序列:SSNIGDNY (SEQ ID NO:6;LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7;LCDR2 AB79)和QSYDSSLGS (SEQ ID NO:8;LCDR3 AB79)。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含重链,其包含与SEQ ID NO:9具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。适当地,VH链可包

含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少80%序列同一性。适当地,VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少85%序列同一性。适当地,VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少90%序列同一性。适当地,VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少95%序列同一性。适当地,VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少97%序列同一性。适当地,VH链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且序列的其余部分可与SEQ ID NO:9具有至少99%序列同一性。

[0155] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含重链,其包含SEQ ID NO:9的可变重链(VH)氨基酸序列。

[0156] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPGKGLEWVSDISWNGGKTHYVDSVKGF TISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGSLFHDSSGFYFGHWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLA (SEQ ID NO:9)。

[0157] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含轻链,其包含与SEQ ID NO:10具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。适当地,VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少80%序列同一性。适当地,VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少85%序列同一性。适当地,VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少90%序列同一性。适当地,VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少95%序列同一性。适当地,VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少97%序列同一性。适当地,VL链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且所述VL序列的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少99%序列同一性。

[0158] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含轻链,其包含SEQ ID NO:10的可变轻链(VL)氨基酸序列。

[0159] QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGDNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRDSQRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDSSLSGSVFGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEEL (SEQ ID NO:10)。

[0160] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,所述重链包含本文所述的VH链氨基酸序列SEQ ID NO:9或其变体,并且所述轻链包含本文所述的VL链氨基酸序列SEQ ID NO:10或其变体。

[0161] 如本领域技术人员将了解,可变重链和轻链可接合至人类IgG恒定结构域序列,一般IgG1、IgG2或IgG4。

[0162] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),其包含与SEQ ID NO:11具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。适当地,重链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且重链的其余部分可与SEQ ID NO 11具有至少

80%序列同一性。适当地,重链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且重链的其余部分可与SEQ ID NO 11具有至少85%序列同一性。适当地,重链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且重链的其余部分可与SEQ ID NO 11具有至少90%序列同一性。适当地,重链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且重链的其余部分可与SEQ ID NO 11具有至少95%序列同一性。适当地,重链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且重链的其余部分可与SEQ ID NO 11具有至少97%序列同一性。适当地,重链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且重链的其余部分可与SEQ ID NO 11具有至少99%序列同一性。

[0163] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含重链(HC)氨基酸序列SEQ ID NO:11。

[0164] EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSDISWNGGKTHYVDSVKGQF TISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGSLFHDSSGFYFGHWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:11)。

[0165] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含轻链,其包含与SEQ ID NO:12具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。适当地,轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链的其余部分可与SEQ ID NO 12具有至少80%序列同一性。适当地,轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链的其余部分可与SEQ ID NO 12具有至少85%序列同一性。适当地,轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链的其余部分可与SEQ ID NO 12具有至少90%序列同一性。适当地,轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链的其余部分可与SEQ ID NO 12具有至少95%序列同一性。适当地,轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链的其余部分可与SEQ ID NO 12具有至少97%序列同一性。适当地,轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链的其余部分可与SEQ ID NO 12具有至少99%序列同一性。

[0166] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含轻链(LC)氨基酸序列SEQ ID NO:12。

[0167] QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGDNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRDSQRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDSSLSGSVFGGKTLTVLQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAFTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:12)。

[0168] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含本文所述的HC氨基酸序列SEQ ID NO:11或其变体和本文所述的LC氨基酸序列SEQ ID NO:12或其变体。

[0169] 本发明涵盖结合至人类和食蟹猴CD38的抗体并且与以下氨基酸残基的至少80%、

85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相互作用:基于人类编号的SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2的K121、F135、Q139、D141、M142、E239、W241、S274、C275、K276、F284、V288、K289、N290、P291、E292、D293和S294。适当地,抗体或其抗原结合片段可与这些氨基酸残基的至少90%相互作用。适当地,抗体或其抗原结合片段可与这些氨基酸残基的至少95%相互作用。适当地,抗体或其抗原结合片段可与这些氨基酸残基的至少97%相互作用。适当地,抗体或其抗原结合片段可与这些氨基酸残基的至少98%相互作用。适当地,抗体或其抗原结合片段可与这些氨基酸残基的至少99%相互作用。适当地,抗体或其抗原结合片段可与以下氨基酸中的至少14个(例如至少15个或至少16个)相互作用:基于人类编号的SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2的K121、F135、Q139、D141、M142、E239、W241、S274、C275、K276、F284、V288、K289、N290、P291、E292、D293和S294。

[0170] 在一些实施方案中,抗体为全长。“全长抗体”在本文中意指构成抗体的天然生物学形式的结构,包括可变区和恒定区,包含本文所概述的一种或多种修饰。

[0171] 或者,抗体可为各种结构,包括但不限于抗体片段、抗原结合片段、单克隆抗体、双特异性抗体、微型抗体、结构域抗体、合成抗体(有时在本文中称为“抗体模拟物”)、嵌合抗体、人源化抗体、抗体融合物(有时称为“抗体缀合物”)和每一者的片段。特异性抗体片段包括但不限于(i)由VL、VH、CL和CH1结构域组成的Fab片段,(ii)由VH和CH1结构域组成的Fd片段,(iii)由单一抗体的VL和VH结构域组成的Fv片段;(iv)由单一可变区组成的dAb片段(Ward等人,(1989)Nature 341:544-546),(v)分离的CDR区,(vi)F(ab')<sub>2</sub>片段,其为包含两个连接Fab片段的二价片段,(vii)单链Fv分子(scFv),其中VH结构域和VL结构域由肽接头连接,所述肽接头允许两个结构域结合形成抗原结合位点(Bird等人,(1988)Science 242:423-426,Huston等人(1988)Proc.Natl.Acad.Sci USA 85:5879-5883),(viii)双特异性单链Fv(WO 03/11161),和(ix)“双功能抗体”或“三功能抗体”,由基因融合构筑的多价或多特异性片段(Tomlinson等人,(2000)Methods Enzymol.326:461-479;W094/13804;Holliger等人,(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448)。

[0172] 适当地,抗体可为Fab片段。适当地,抗体可为Fv片段。适当地,抗体可为Fd片段。适当地,抗体结构可为分离的CDR区。适当地,抗体可为F(ab')<sub>2</sub>片段。适当地,抗体可为scFv片段。

[0173] 在一些实施方案中,抗体或其抗体片段或其抗原结合片段在施用之后1天、2天、4天、8天、10天、15天、20天、25天和/或30天不引起显著水平的红血球耗乏和/或血小板耗乏。

[0174] 术语“显著水平的细胞耗乏”可涉及具有对受试者而言不良的结果的细胞耗乏水平。

[0175] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段在施用之后1天不引起显著水平的红血球耗乏和/或血小板耗乏。

[0176] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段在施用之后2天不引起显著水平的红血球耗乏和/或血小板耗乏。

[0177] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段在施用之后4天不引起显著水平的红血球耗乏和/或血小板耗乏。

[0178] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段在施用之后8天不引起显著水平的红血球耗乏和/或血小板耗乏。

[0179] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段在施用之后10天不引起显著水平的红细胞耗乏和/或血小板耗乏。

[0180] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段在施用之后15天不引起显著水平的红细胞耗乏和/或血小板耗乏。

[0181] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段在施用之后20天不引起显著水平的红细胞耗乏和/或血小板耗乏。

[0182] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段在施用之后25天不引起显著水平的红细胞耗乏和/或血小板耗乏。

[0183] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段在施用之后30天不引起显著水平的红细胞耗乏和/或血小板耗乏。

[0184] 适当地,根据本发明使用的抗体或其抗原结合片段可使得治疗后的RBC耗乏小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%。适当地,根据本发明使用的抗体或其抗原结合片段可使得治疗后的血小板耗乏小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%。

#### [0185] 抗体修饰

[0186] 本发明进一步提供变体抗CD38抗体或其抗原结合片段。即,可对本发明的抗体或其抗原结合片段进行多种修饰,包括但不限于CDR中的氨基酸修饰(亲和力成熟)、Fc区中的氨基酸修饰、糖基化变体、其他类型的共价修饰等。

[0187] 术语“变体”意指与亲本多肽不同的多肽。氨基酸变体可包括氨基酸的取代、插入和缺失。一般而言,如本文所述,变体可包括任意数目的修饰,只要蛋白质的功能仍存在。即,在用AB79的CDR产生氨基酸变体(例如抗体或其抗原结合片段或抗体变体)的情况下,其仍应特异性结合至人类和食蟹猴CD38两者。术语“变体Fc区”意指借助于至少一个氨基酸修饰而与野生型或亲本Fc序列不同的Fc序列。Fc变体可指Fc多肽本身、包含Fc变异多肽的组合物或氨基酸序列。如果氨基酸变体用Fc区产生,则例如变体抗体应维持抗体的特定应用或指示所需的作用。例如,可利用1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代,例如1-10、1-5、1-4、1-3和1-2个取代。适合的修饰可在一个或多个位置处进行,如一般概述于例如美国专利公布号2004013210;和美国专利号6,086,875;6,737,056;7,317,091;7,670,600;8,084,582;8,188,231;8,367,805和8,937,158中,其均以全文引用的方式明确并入,并且尤其用于增加与Fc受体的结合的特异性氨基酸取代。

[0188] 适当地,抗体变体或其抗原结合片段维持亲本序列的功能,即变体或片段为功能性变体或片段。适当地,包含变体序列的抗体变体维持亲本抗体的功能,即包含变体序列的抗体或其抗原结合片段能够结合人类CD38和/或食蟹猴CD38。适当地,用变体或片段治疗可使得RBC耗乏小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%。适当地,用变体或片段治疗可使得血小板耗乏小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%。

[0189] 可在类似性方面(即,具有类似化学特性/作用的氨基酸残基)考虑变体,优选地变体在序列同一性方面表达。

[0190] 序列比较可通过眼部,或更通常借助于容易获得的序列比较方案进行。这些公共可用的和可商购的计算机程序可计算两个或更多个序列之间的序列同一性。

[0191] 例如,可能需要具有1至5个野生型或工程化蛋白质的Fc区中的修饰以及1至5个Fv区域中的修饰。变体多肽序列优选地将与亲本序列(例如AB79的可变区、恒定区和/或重链和轻链序列)具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性。适当地,变体可与亲本序列具有至少80%序列同一性。适当地,变体可与亲本序列具有至少85%序列同一性。适当地,变体可与亲本序列具有至少90%序列同一性。适当地,变体可与亲本序列具有至少92%序列同一性。适当地,变体可与亲本序列具有至少95%序列同一性。适当地,变体可与亲本序列具有至少97%序列同一性。适当地,变体可与亲本序列具有至少98%序列同一性。适当地,变体可与亲本序列具有至少99%序列同一性。

[0192] 在一个实施方案中,在整个序列中确定序列同一性。在一个实施方案中,在与本文所列举的序列相比的整个候选序列中确定序列同一性。

[0193] CD38活性抑制和副作用降低

[0194] 所公开的抗CD38抗体或其抗原结合片段可抑制细胞生长。术语“抑制生长”是指当与抗CD38抗体接触时,与未与抗CD38抗体接触的相同细胞的生长相比,细胞生长的任何可测量的降低,例如细胞培养物的生长抑制至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、99%或100%。适当地,生长抑制可为至少约70%。适当地,生长抑制可为至少约80%。适当地,生长抑制可为至少约90%。

[0195] 在一些实施方案中,所公开的抗CD38抗体或其抗原结合片段能够使活化的淋巴细胞和浆细胞耗乏。在此情形下,术语“耗乏”意指与未治疗的受试者相比,受试者的活化淋巴细胞和/或浆细胞的血清水平可测量的降低。一般而言,可见至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、99%或100%的耗乏。适当地,耗乏可为至少50%。适当地,耗乏可为至少60%。适当地,耗乏可为至少70%。适当地,耗乏可为至少80%。适当地,耗乏可为至少90%。适当地,耗乏可为100%。如下文实施例中所示,本发明的抗体或其抗原结合片段表达出的一种特定优势为在给药之后这些细胞的恢复性;即如一些治疗(例如抗CD20抗体)所知,细胞耗乏可持续较长时间,引起不希望的副作用。如本文所示,对活化淋巴细胞和/或浆细胞的作用为可恢复的。

[0196] 与先前技术抗CD38抗体相比,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段使得副作用降低。在一些实施方案中,根据本发明使用的抗体或其抗原结合片段(例如AB79)不诱导TEAE。在一些实施方案中,根据本发明使用的抗体或其抗原结合片段(例如AB79)使得与诸如MOR202的其他抗CD38抗体相比,患者群体的TEAE的发生率降低。TEAE通常指代级别1、2、3、4和5,级别1为最轻并且级别5为最重TEAE。基于肿瘤学药物的不良事件(CTCAE)标准的常见术语准则的FDA和其他指南(参见例如[https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf);以及[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm);和Nilsson和Koke(2001)Drug Inform. J. 35:1289-1299),以下为一般如何确定此类级别。级别1为轻度:无症状或轻度症状;仅临床或诊断观察结果;指明无干预。级别2为中度:指明最小局部或非侵入性干预;限制适龄的工具性日常生活活动(“ADL”)。级别3为重度或医疗显著但非立即危及生命的:指明住院或住院延长;失能;限制自我护理ADL。级别4为危及生命的结果:指明紧急干预。级别5为与AE相关的死亡。

[0197] 在一些实施方案中,根据本发明使用的抗体或其抗原结合片段(例如AB79)使得与

诸如MOR202的其他抗CD38抗体相比,患者群体的TEAE级别降低。在一些实施方案中,根据本发明使用的抗体或其抗原结合片段(例如AB79)使得与其他抗CD38抗体相比,TEAE级别从5级降低至4级。在一些实施方案中,根据本发明使用的抗体或其抗原结合片段(例如AB79)使得与其他抗CD38抗体相比,TEAE级别从4级降低至3级。在一些实施方案中,根据本发明使用的抗体或其抗原结合片段(例如AB79)使得与其他抗CD38抗体相比,TEAE级别从3级降低至2级。在一些实施方案中,根据本发明使用的抗体或其抗原结合片段(例如AB79)使得与其他抗CD38抗体相比,TEAE级别从2级降低至1级。

[0198] 在一些实施方案中,根据本发明使用的抗体或其抗原结合片段(例如AB79)使得选自以下组成的组的一个或多个TEAE的级别降低:贫血(包括溶血性贫血)、血小板减少症、疲乏、输注相关反应(IRR)、白细胞减少症、淋巴细胞减少症和恶心。在一些实施方案中,根据本发明使用的抗体或其抗原结合片段(例如AB79)使得选自以下组成的组的一个或多个TEAE的发生率降低:贫血(包括溶血性贫血)、血小板减少症、疲乏、输注相关反应(IRR)、白细胞减少症、淋巴细胞减少症和恶心。

[0199] 在一些实施方案中,抗CD38抗体或其抗原结合片段使得RBC耗乏小于50%、小于40%、小于30%、小于20%、小于10%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%或小于1%。在一些实施方案中,AB79抗体使得RBC耗乏小于50%、小于40%、小于30%、小于20%、小于10%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%或小于1%。在一些实施方案中,AB79抗体或其抗原结合片段使得RBC耗乏小于10%。

[0200] 在一些实施方案中,抗CD38抗体或其抗原结合片段使得血小板耗乏小于50%、小于40%、小于30%、小于20%、小于10%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%或小于1%。在一些实施方案中,AB79抗体或其抗原结合片段使得血小板耗乏小于50%、小于40%、小于30%、小于20%、小于10%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%或小于1%。在一些实施方案中,AB79抗体或其抗原结合片段使得血小板耗乏小于10%。

[0201] 在一些实施方案中,诊断测试用于确定贫血(包括溶血性贫血)的存在和/或级别。贫血(包括溶血性贫血)的诊断测试包括测量血红蛋白水平。一般而言,血红蛋白水平解释如下:(i)极轻度/不存在贫血: $\geq 12.0\text{g/dL}$ , (ii)轻度: $10-12\text{g/dL}$ , (iii)中度: $8-10\text{g/dL}$ , (iv)重度: $6-8\text{g/dL}$ ,和(v)极重度: $\leq 6\text{g/dL}$ 。贫血(包括溶血性贫血)的其他诊断测试包括测量结合球蛋白水平。一般而言,结合球蛋白水平 $\leq 25\text{mg/dL}$ 指示存在贫血,包括溶血性贫血。其他诊断测试包括直接抗球蛋白测试(DAT)(也称为直接库姆斯测试),其用于确定RBC是否已体内涂布有免疫球蛋白、补体或两者。

[0202] 在一些实施方案中,诊断测试用于确定血小板减少症的存在和/或级别。一般而言,血小板减少症的诊断测试包括测量每微升( $\mu\text{L}$ )血液的血小板数目。通常,每 $\mu\text{L}$ 血液存在 $150 \times 10^3 - 450 \times 10^3$ 个血小板。一般而言,当每 $\mu\text{L}$ 血液存在 $< 150 \times 10^3$ 个血小板时,诊断为血小板减少症。如果每 $\mu\text{L}$ 血液存在 $70 - 150 \times 10^3$ 个,则一般诊断为轻度血小板减少症。如果每 $\mu\text{L}$ 血液存在 $20 - 70 \times 10^3$ 个,则一般诊断为中度血小板减少症。如果每 $\mu\text{L}$ 血液存在 $< 20 \times 10^3$ 个,则一般诊断为重度血小板减少症。

[0203] 疾病适应症

[0204] 本发明的抗体、方法和剂量单位可用于多种应用中,包括治疗或改善CD38相关疾病。本发明的治疗性抗CD38抗体或其抗原结合片段结合至CD38阳性细胞,使得这些细胞经

由多种作用机制(包括CDC和ADCC路径两者)耗乏。

[0205] 本领域中已知,某些病状与表达CD38的细胞相关,并且某些病状与细胞表面上CD38的过度表达、较高密度表达或上调表达相关。细胞群体是否表达CD38可以利用本领域中已知的方法来确定,例如流式细胞术测定给定群体中由特异性结合CD38的抗体标记的细胞百分比或免疫组织化学分析,如下文针对诊断应用所一般描述。例如,在约10-30%的细胞中检测到CD38表达的细胞群体可视为对CD38具有较弱阳性;并且在大于约30%的细胞中检测到CD38表达的细胞群体可视为对CD38明确阳性(Jackson等人(1988) Clin.Exp.Immunol.72:351-356),但可使用其他准则来确定细胞群体是否表达CD38。可以使用本领域中已知的方法来测定细胞表面上的表达密度,诸如流式细胞术测量已使用特异性结合CD38的抗体荧光标记的细胞的平均荧光强度。

[0206] 在一个方面,本发明提供了治疗与表达CD38的细胞增殖相关的病状的方法,其包括向患者施用药学上有效量的所公开抗体或其抗原结合片段与(a)来那度胺、(b)来那度胺和硼替佐米或(c)泊马度胺的组合。在一些实施方案中,所述病状为癌症,并且在特定实施方案中,癌症为血液癌症。在一些实施方案中,所述病状为多发性骨髓瘤、慢性淋巴母细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病、浆细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、B细胞淋巴瘤或伯基特淋巴瘤。在一个特定实施方案中,病状为多发性骨髓瘤。

[0207] 在本发明的一些实施方案中,血液癌症选自以下的组:慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病和急性淋巴细胞性白血病。在本发明的一些实施方案中,血液癌症为慢性淋巴细胞性白血病。在本发明的一些实施方案中,血液癌症为慢性骨髓性白血病。在本发明的一些实施方案中,血液癌症为急性骨髓性白血病。在本发明的一些实施方案中,血液癌症为急性淋巴细胞性白血病。

[0208] 在一些实施方案中,所述病状为多发性骨髓瘤。

[0209] 多发性骨髓瘤(MM)

[0210] 多发性骨髓瘤(MM)为特征在于骨髓中的浆细胞的赘生性增殖的B细胞谱系的恶性病症。健康志愿者中的药理学发现支持MM的进一步研究(Fedyk等人(2018) Blood 132:3249,以全文引用的方式并入本文中)。骨髓瘤细胞增殖导致多种作用,包括骨骼中的溶解损伤(孔洞)、红血球数目降低、产生异常蛋白质(伴随肾脏、神经和其他器官的损伤)、免疫系统功能降低和血液钙水平升高(高钙血症)。目前治疗选项包括化学疗法,优选地与自体干细胞移植(ASCT)相关(当可能时)。这些治疗方案表达中等反应率。然而,仅观察到总体存活期的边际变化并且中值存活期为约3年。因此,存在对治疗多发性骨髓瘤的关键未满足的医学需求。在一些实施方案中,提供使用本发明抗体或其抗原结合片段来治疗多发性骨髓瘤的方法。

[0211] 意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)和郁积型多发性骨髓瘤(SMM)

[0212] 意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)和郁积型多发性骨髓瘤(SMM)为无症状的癌前病症,其特征在于骨髓中的单克隆浆细胞增殖和不存在末梢器官损伤。

[0213] 郁积型多发性骨髓瘤(SMM)为具有进展成症状性或活动性多发性骨髓瘤的较高风险的浆细胞的无症状增生性病症(Kyle等人(2007) N.Engl.J.Med.356(25):2582-2590)。在2003年采用定义SMM的国际共识准则并需要M-蛋白质水平>30g/L和/或骨髓克隆浆细胞>10%的患者(Internat.Myeloma Working Group(2003) Br.J.Haematol.121:749-757)。患

者必须不具有器官或相关组织损害,诸如骨骼损伤或症状。近期研究已鉴别出两种亚群的SMM:i)患有进化疾病的患者和ii)患有非进化疾病的患者(Internat.Myeloma Working Group(2003)Br.J.Haematol.121:749-757)。

[0214] SMM类似于意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS),因为末梢器官损伤不存在(Kyle等人(2007)N.Engl.J.Med.356(25):2582-2590)。然而,临床上,SMM更可能在20岁进展成活动性多发性骨髓瘤或淀粉样变性(78%概率(对于SMM)对比21%概率(对于MGUS))(Kyle等人(2007)N.Engl.J.Med.356(25):2582-2590)。

[0215] 定义MGUS的国际共识准则需要患者的M-蛋白质水平<30g/L、骨髓浆细胞<10%和不存在器官或相关组织损害,包括骨骼损伤或症状(Internat.Myeloma Working Group(2003)Br.J.Haematol.121:749-757)。

[0216] 全身性轻链淀粉样变性

[0217] 淀粉样变性是指蛋白质褶皱异常疾病的家族,其中不同类型的蛋白质聚集为细胞外不可溶原纤维。这些为复杂多系统疾病。全身性淀粉样变性的常见类型为全身性轻链(AL)淀粉样变性。(Gertz等人,(2004)Am.Soc.Hematol.2004:257-82)。与多发性骨髓瘤一样,AL淀粉样变性为浆细胞赘瘤。AL淀粉样变性为老年人的罕见进行性且致死性疾病,其起因于产生过量单克隆免疫球蛋白游离轻链的骨髓中的较小克隆浆细胞群体。一旦在循环中,这些病理性轻链褶皱异常、聚集并沉积为内脏器官中的纤维状材料。淀粉样原纤维沉积物为克隆浆细胞分泌的相同游离轻链蛋白质。(Cohen和Comenzo(2010)Am.J.Hematol.2010:287-94;Merlini和Bellotti(2003)New England J.Med.349(6):583-96;Murray等人,(2010)Blood(ASH Annual Meeting Abstracts)116(21):abstr 1909)。末端器官损伤和最终死亡由此淀粉样原纤维沉积导致。抑制克隆浆细胞的疗法通过移除产生循环毒性游离轻链(其随后可改进器官功能和存活期)的工厂改善AL淀粉样变性疾病。对于全身性AL淀粉样变性,无治疗得到法规批准。所用剂为用于治疗多发性骨髓瘤的那些者。因此,存在对治疗具有AL淀粉样变性的患者的关键未满足的医学需求并靶向浆细胞上的CD38为相关治疗策略。

[0218] 在一些实施方案中,特别使用本发明抗体或其抗原结合片段,其用于诊断和/或治疗多种疾病,包括但不限于自体免疫疾病,其包括但不限于全身性红斑性狼疮症(SLE)、类风湿性关节炎(RA)、炎性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎、全身性轻链淀粉样变性和移植物抗宿主疾病。在一个方面,疾病为全身性红斑性狼疮症(SLE)。在一个方面,疾病为类风湿性关节炎(RA)。在一个方面,疾病为炎性肠病(IBD)。在一个方面,所述疾病为溃疡性结肠炎。在一个方面,所述疾病为移植物抗宿主疾病。在一个方面,疾病为全身性轻链淀粉样变性。

[0219] 因此,例如,可治疗具有较高浆细胞含量的患者,诸如展现出较高浆细胞水平的SLE患者以及显示对基于CD20的疗法无反应的RA患者。

[0220] 用于体内施用的抗体组合物

[0221] 根据本发明使用的抗体或其抗原结合片段的制剂通过将具有所需纯度的抗体或其抗原结合片段与任选地药学上可接受的载剂、赋形剂或稳定剂混合呈冻干制剂或水溶液形式来制备以供储存(Remington's Pharmaceutical Sciences第16版(1980)0sol, A.Ed.)。

[0222] 本文的制剂也可含有超过一种为所治疗的特定适应症所必需的活性成分,优选地

为具有不会对彼此产生不利影响的互补活性的活性成分。例如,可能需要提供具有其他特异性的抗体或其抗原结合片段。替代地或另外,组合物可包含细胞毒性剂、细胞因子、生长抑制剂和/或小分子拮抗剂。此类分子宜以有效用于预期目的的量组合存在。

#### [0223] 皮下施用

[0224] 本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段(诸如AB79)可以治疗上有效的足够剂量施用,由此允许皮下施用。皮下施用为最小侵入性施用模式并视为最通用的且因此为可用于短期和长期疗法的合乎需要的施用模式。在一些实施方案中,可通过注射进行皮下施用。在一些实施方案中,当需要多次注射或装置时,可旋转注射或装置的位点。

[0225] 因此,皮下制剂对于患者而言更容易自行施用,尤其因为制剂可能必须在患者整个生命期间定期服用(例如早在儿童生命的第一年开始)。此外,皮下递送的简易性和速度允许患者顺应性提高和更快地获得药物治疗(需要时)。因此,本文所提供的抗CD38抗体或其抗原结合片段的皮下制剂提供优于先前技术的显著益处并解决某些未满足的需求。

[0226] 在一些实施方案中,本发明的抗体或其抗原结合片段根据已知方法经由皮下途径向受试者施用。在一些实施方案中,本发明的抗体或其抗原结合片段可通过皮下注射施用。在特定实施方案中,将皮下制剂皮下注射至患者的相同位点(例如施用至上臂、大腿前表面、腹部下部或上背部),重复或连续注射。在其他实施方案中,将皮下制剂皮下注射至患者的不同或旋转位点中。可采用制剂的单一或多次施用。

[0227] 在一些实施方案中,本文所述的皮下单位剂型可用于治疗癌症。在一些实施方案中,本文所述的皮下单位剂型可用于治疗血液癌症。在一些实施方案中,本文所述的皮下单位剂型可用于治疗多发性骨髓瘤。

[0228] 在一些实施方案中,与先前技术抗体相比,本发明的抗体或其抗原结合片段的生物利用度增加。在一些实施方案中,与结合至人类RBC的先前技术抗体相比,本发明的抗体或其抗原结合片段的生物利用度增加10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%或更高。在一些实施方案中,与结合至人类RBC的先前技术抗体相比,本发明的抗体或其抗原结合片段的生物利用度为110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、250%或300%或更高。适当地,生物利用度可增加50%。适当地,生物利用度可增加60%。适当地,生物利用度可增加70%。适当地,生物利用度可增加80%。适当地,生物利用度可增加90%。

[0229] 在一些实施方案中,生物利用度增加允许皮下施用。

[0230] 在一些实施方案中,本发明的抗体或其抗原结合片段引起NK细胞、B细胞和/或T细胞的耗乏。在一些实施方案中,与B细胞或T细胞的耗乏相比,本发明的抗体或其抗原结合片段使得NK细胞的耗乏增加。在一些实施方案中,与B细胞相比,本发明的抗体或其抗原结合片段使得NK细胞的耗乏增加,以及与T细胞相比,NK细胞的耗乏增加。在一些实施方案中,与B细胞相比,本发明的抗体或其抗原结合片段使得NK细胞的耗乏增加,并且与T细胞相比,B细胞的耗乏增加。在一些实施方案中,与B细胞相比,本发明的抗体或其抗原结合片段使得NK细胞的耗乏增加,并且与B细胞相比,T细胞的耗乏增加。适当地,与CD38<sup>-</sup>细胞相比,本发明的抗体或其抗原结合片段可使得CD38<sup>+</sup>细胞的耗乏增加。

[0231] 在某些实施方案中,与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段在皮下施用之后的生物利用度在至少50%与至少80%之间。在

某些实施方案中,与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段在皮下施用之后的生物利用度在至少60%与至少80%之间。在某些实施方案中,与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段在皮下施用之后的生物利用度在至少50%与至少70%之间。在某些实施方案中,与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段在皮下施用之后的生物利用度在至少55%与至少65%之间。在某些实施方案中,与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段在皮下施用之后的生物利用度在至少55%与至少70%之间。

[0232] 在某些实施方案中,与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段在皮下施用之后的生物利用度为至少40%、至少45%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%或至少85%。适当地,与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,生物利用度可为至少50%。适当地,与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,生物利用度可为至少60%。适当地,与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,生物利用度可为至少70%。适当地,与相同剂量标准化的静脉内施用相比,生物利用度可为至少80%。适当地,与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,生物利用度可为至少90%。

[0233] 在一些实施方案中,本发明提供一种方法,其中与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,本发明的抗体或其抗原结合片段在皮下施用之后的生物利用度为50%至80%。

[0234] 在一些实施方案中,本发明提供一种方法,其中与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,本发明的抗体或其抗原结合片段在皮下施用之后的生物利用度为至少50%。

[0235] 在一些实施方案中,本发明提供一种方法,其中与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,本发明的抗体或其抗原结合片段在皮下施用之后的生物利用度为至少55%。

[0236] 在一些实施方案中,本发明提供一种方法,其中与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,本发明的抗体或其抗原结合片段在皮下施用之后的生物利用度为至少60%。

[0237] 在一些实施方案中,本发明提供一种方法,其中与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,本发明的抗体或其抗原结合片段在皮下施用之后的生物利用度为至少65%。

[0238] 在一些实施方案中,本发明提供一种方法,其中与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,本发明的抗体或其抗原结合片段在皮下施用之后的生物利用度为至少70%。

[0239] 在一些实施方案中,本发明提供一种方法,其中与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,本发明的抗体或其抗原结合片段在皮下施用之后的生物利用度为至少75%。

[0240] 在一些实施方案中,本发明提供一种方法,其中与针对相同剂量标准化的静脉内施用相比,本发明的抗体或其抗原结合片段在皮下施用之后的生物利用度为至少80%。

[0241] 在一些实施方案中,本发明提供包含本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段的单位剂型,其中抗CD38抗体使得RBC的耗乏低于10%。

[0242] 在一些实施方案中,本发明提供包含本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段的单位剂型,其中抗CD38抗体使得血小板的耗乏低于10%。

[0243] 在某些实施方案中,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段以单次快速注射形式皮下施用。在某些实施方案中,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段每月皮下施用。在某些实施方案中,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段每两周皮下施用。在某些实施方案中,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段每周皮下施用。在某些实施方案中,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段一周两次皮下施用。在某些实施方案中,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段每日皮下施用。在某些实施方案中,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段每12小时皮下施用。在某些实施方案中,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段每8小时皮下施用。在某些实施方案中,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段每六小时皮下施用。在某些实施方案中,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段每四小时皮下施用。在某些实施方案中,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段每两小时皮下施用。在某些实施方案中,本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段每一小时皮下施用。

[0244] 在一些实施方案中,治疗性抗CD38抗体或其抗原结合片段被配制为单位剂型的一部分。在一些实施方案中,抗CD38抗体或其抗原结合片段包含重链,其包含以下CDR氨基酸序列:GFTFDDYG (SEQ ID NO:3;HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4;HCDR2AB79) 和 ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5;HCDR3 AB79) 或具有至多三个氨基酸变化的那些序列的变体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含轻链,其包含以下CDR氨基酸序列:SSNIGDNY (SEQ ID NO:6;LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7;LCDR2 AB79) 和 QSYDSSLGS (SEQ ID NO:8;LCDR3 AB79) 或具有至多三个氨基酸变化的那些序列的变体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,所述重链包含以下CDR氨基酸序列:GFTFDDYG (SEQ ID NO:3;HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4;HCDR2 AB79)、ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5;HCDR3 AB79) 或具有至多三个氨基酸变化的那些序列的变体,并且所述轻链包含以下CDR氨基酸序列:SSNIGDNY (SEQ ID NO:6;LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7;LCDR2 AB79) 和 QSYDSSLGS (SEQ ID NO:8;LCDR3 AB79) 或具有至多三个氨基酸变化的那些序列的变体。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含重链,其包含以下CDR氨基酸序列:GFTFDDYG (SEQ ID NO:3;HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4;HCDR2 AB79) 和 ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5;HCDR3 AB79)。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含轻链,其包含以下CDR氨基酸序列:SSNIGDNY (SEQ ID NO:6;LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7;LCDR2 AB79) 和 QSYDSSLGS (SEQ ID NO:8;LCDR3 AB79)。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,所述重链包含以下CDR氨基酸序列:GFTFDDYG (SEQ ID NO:3;HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4;HCDR2 AB79)、ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5;HCDR3 AB79), 并且所述轻链包含以下CDR氨基酸序列:SSNIGDNY (SEQ ID NO:6;LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7;LCDR2 AB79) 和 QSYDSSLGS (SEQ ID NO:8;LCDR3 AB79)。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含重链,其包含与SEQ ID NO:9具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。适当地,所述重链可包含以下CDR氨基酸序列:GFTFDDYG (SEQ ID NO:3;HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4;HCDR2 AB79) 和 ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5;HCDR3 AB79) 并且重链的其余部分可与SEQ ID NO 9具有至少80%序列同一性。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含重链,其包含可变重链 (VH) 氨基酸序列SEQ ID NO:9。

[0245] EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSDISWNGGKTHYVDSVKGQF

TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLFHDSSGFYFGHWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLA (SEQ ID NO:9)。

[0246] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含轻链,其包含与SEQ ID NO:10具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。适当地,轻链可包含以下CDR序列:SSNIGDNY (SEQ ID NO:6;LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7;LCDR2 AB79)和QSYDSSLGSGS (SEQ ID NO:8;LCDR3 AB79)并且轻链的其余部分可与SEQ ID NO:10具有至少80%序列同一性。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含轻链,其包含可变轻链(VL)氨基酸序列SEQ ID NO:10。

[0247] QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGDNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRDSQRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDSSLGSGSVFVGGGKTLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEEL (SEQ ID NO:10)。

[0248] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,所述重链包含本文所述的VH区氨基酸序列SEQ ID NO:9或其变体,并且所述轻链包含本文所述的VL区氨基酸序列SEQ ID NO:10或其变体。

[0249] 如本领域技术人员将了解,可变重链和轻链可接合至人类IgG恒定结构域序列,一般IgG1、IgG2或IgG4。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含重链(HC),其具有与SEQ ID NO:11具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。适当地,重链可包含由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5所定义的CDR序列并且重链的其余部分可与SEQ ID NO 11具有至少80%序列同一性。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含重链(HC)氨基酸序列SEQ ID NO:11。

[0250] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTDDYGMSSWRQAPGKGLEWVSDISWNGGKTHYVDSVKGQF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLFHDSSGFYFGHWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:11)。

[0251] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含轻链(LC),其包含与SEQ ID NO:12具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。适当地,轻链可包含由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8所定义的CDR序列并且轻链的其余部分可与SEQ ID NO 12具有至少80%序列同一性。在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含轻链(LC)氨基酸序列SEQ ID NO:12。

[0252] QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGDNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRDSQRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDSSLGSGSVFVGGGKTLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:12)。

[0253] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含本文所述的HC氨基酸序列SEQ ID NO:11或其变体和本文所述的LC氨基酸序列SEQ ID NO:12或其变体。

[0254] 在一些实施方案中,包含抗CD38抗体或其抗原结合片段的制剂为单位剂型。在一些实施方案中,单位剂型包含足以施用约45mg至约1,800mg的剂量的量。在一些实施方案中,单位剂型包含足以施用约45mg至约300mg的剂量的量。在一些实施方案中,单位剂型包

含足以施用约135mg至约1,800mg的剂量的量。在一些实施方案中,单位剂型包含足以施用约135mg至约300mg的剂量的量。在一些实施方案中,单位剂型包含足以施用约600mg至约1,800mg的剂量的量。在一些实施方案中,单位剂型包含足以施用约1,200mg至约1,800mg的剂量的量。在一些实施方案中,单位剂型包含足以施用约45mg至约1,200mg的剂量的量。在一些实施方案中,单位剂型包含足以施用约135mg至约1,200mg的剂量的量。在一些实施方案中,单位剂型包含足以施用约300mg至约600mg的剂量的量。在一些实施方案中,单位剂型包含足以施用约600mg至约1,200mg的剂量的量。在一些实施方案中,单位剂型包含足以施用约600mg至约1,200mg的剂量的量。在一些实施方案中,单位剂型包含足以施用约45mg至约135mg的剂量的量。在一些实施方案中,单位剂型包含足以施用约45mg至约600mg的剂量的量。在一些实施方案中,单位剂型包含足以施用约135mg至约600mg的剂量的量。在一些实施方案中,剂量以每公斤体重mg为单位。在一些实施方案中,剂量为每日剂量。在一些实施方案中,单位剂型包含足以施用约300mg的剂量的量。在一些实施方案中,单位剂型包含足以施用约600mg的剂量的量。

[0255] 在一些实施方案中,本文所提供的抗CD38抗体或其抗原结合片段单位剂型可还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂、载剂和/或稀释剂。在一些实施方案中,提供抗CD38抗体或其抗原结合片段作为药物组合物,其包含根据本发明的单位剂型。适当地,所述药物组合物可还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂、载剂和/或稀释剂。

[0256] 调整给药方案以提供最佳所需反应(例如治疗反应)。例如,可单次施用大丸剂,可随时间分若干次施用多次剂量,或可如治疗情况的紧急需要所指示而按比例减少或增加剂量。组合物可以单位剂型配制以达成易于施用和剂量均一性。在一些实施方案中,本文所用的单位剂型可指适合以单位剂量用于待治疗的受试者的实体不连续单元;每个单元含有被计算产生所需治疗效果的预定量的活性化合物与所需药物载剂。

[0257] 本发明的单位剂型的规格通过下列情况指定并直接取决于下列情况:(a) 活性化合物的独特特征和欲获得的特定治疗作用,和(b) 混配此类用于治疗个体的活性化合物的技术中的固有限制。

[0258] 本发明中所用的抗CD38抗体或其抗原结合片段的有效剂量和剂量方案取决于待治疗的疾病或病状的类型和严重程度,并且可由本领域技术人员确定。

[0259] 在一个实施方案中,所述治疗性抗体或其抗原结合片段以100mg/ml浓度配制。在一些实施方案中,在大腿、腹部或手臂中注射1.75mL、2.0mL、2.25mL或2.5mL体积。在一些实施方案中,在大腿或腹部中注射1.75mL、2.0mL、2.25mL或2.5mL体积。在一些实施方案中,在大腿或腹部中注射2.25mL体积。在一些实施方案中,在4、6、8或10小时时间段内施用剂量。在一些实施方案中,在8小时时间段内施用剂量。在一些实施方案中,施用2、4、6或8次剂量。在一些实施方案中,施用2次剂量。在一些实施方案中,施用4次剂量。在一些实施方案中,施用6次剂量。在一些实施方案中,施用8次剂量。在一些实施方案中,每2小时施用剂量。

[0260] 在另一个实施方案中,抗CD38抗体或其抗原结合片段每周一次施用持续2至12周。适当地,抗体或其抗原结合片段可每周一次施用持续诸如3至10周。适当地,抗体或其抗原结合片段可每周一次施用持续诸如4至8周。适当地,抗体或其抗原结合片段可每周一次施用持续诸如5至7周。

[0261] 在一个实施方案中,抗CD38抗体或其抗原结合片段以随时间变化的频率皮下施

用。适当地,抗体或其抗原结合片段可在28天治疗周期中每周一次施用持续8周,随后每2周一次施用持续16周,并且随后在之后每4周一次施用,直至观察到不可接受的毒性或受试者由于其他原因退出。

[0262] 在一个实施方案中,抗CD38抗体或其抗原结合片段通过维持疗法施用,诸如一周一次持续6个月或更久的时段。

[0263] 在一个实施方案中,本发明提供包含本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段的单位剂型,其中抗CD38抗体使得RBC的耗乏低于10%。

[0264] 在一个实施方案中,本发明提供单位剂型,其包含本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段、(a) 来那度胺、(b) 来那度胺和硼替佐米或 (c) 泊马度胺,其中抗CD38抗体或其抗原结合片段与 (a) 来那度胺、(b) 来那度胺和硼替佐米或 (c) 泊马度胺的组合使得血小板的耗乏低于10%。

[0265] 在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的1至8个治疗周期的过程与来那度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的1个治疗周期的过程与来那度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的2个治疗周期的过程与来那度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的3个治疗周期的过程与来那度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的4个治疗周期的过程与来那度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的5个治疗周期的过程与来那度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天6个治疗周期的过程与来那度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的7个治疗周期的过程与来那度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的8个治疗周期的过程与来那度胺和地塞米松组合施用。

[0266] 在一个实施方案中,所述抗CD38抗体或其抗原结合片段在前两个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天,在后四个治疗周期的第1天和第15天和在任何额外治疗周期的第1天施用;b) 来那度胺在每个治疗周期的第1天至第21天施用;和c) 地塞米松在每个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在1个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在2个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在3个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在4个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在5个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在6个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在7个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在8个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。

[0267] 在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的1至8个治疗周期的过程与来那度胺、地塞米松和硼替佐米组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的1个治疗周期的过程与来那度胺、地塞米松和硼替佐米组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的2个治疗

周期的过程与来那度胺、地塞米松和硼替佐米组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的3个治疗周期的过程与来那度胺、地塞米松和硼替佐米组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的4个治疗周期的过程与来那度胺、地塞米松和硼替佐米组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的5个治疗周期的过程与来那度胺、地塞米松和硼替佐米组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的6个治疗周期的过程与来那度胺、地塞米松和硼替佐米组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的7个治疗周期的过程与来那度胺、地塞米松和硼替佐米组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的8个治疗周期的过程与来那度胺、地塞米松和硼替佐米组合施用。

[0268] 在一个实施方案中,所述抗CD38抗体或其抗原结合片段在所述前两个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天,在所述后四个治疗周期的第1天和第15天和在任何额外治疗周期的第1天施用;b) 来那度胺在每个治疗周期的第1天至第21天施用;c) 地塞米松在每个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用和d) 硼替佐米在每一1至8个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用。在一个实施方案中,地塞米松在1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在1个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在2个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在3个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在4个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在5个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在6个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在7个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,地塞米松在8个治疗周期中的每一者的第1天、第8天、第15天和第22天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在1、2、3、4、5、6、7或8个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在1个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在2个治疗周期中的每一者的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在3个治疗周期中的每一者的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在4个治疗周期中的每一者的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在5个治疗周期中的每一者的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在6个治疗周期中的每一者的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在7个治疗周期中的每一者的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,硼替佐米在8个治疗周期中的每一者的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c) 地塞米松在1个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d) 硼替佐米在1

个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c)地塞米松在2个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d)硼替佐米在2个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c)地塞米松在3个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d)硼替佐米在3个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c)地塞米松在4个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d)硼替佐米在4个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c)地塞米松在5个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d)硼替佐米在5个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c)地塞米松在6个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d)硼替佐米在6个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c)地塞米松在7个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d)硼替佐米在7个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。在一个实施方案中,c)地塞米松在8个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用;和d)硼替佐米在8个治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,其中所述治疗周期为28天。

[0269] 在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的1至8个治疗周期的过程与泊马度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的1个治疗周期的过程与泊马度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的2个治疗周期的过程与泊马度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的3个治疗周期的过程与泊马度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的4个治疗周期的过程与泊马度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的5个治疗周期的过程与泊马度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的6个治疗周期的过程与泊马度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的7个治疗周期的过程与泊马度胺和地塞米松组合施用。在一个实施方案中,本发明的抗CD38抗体或其抗原结合片段在28天的8个治疗周期的过程与泊马度胺和地塞米松组合施用。

[0270] 在一个实施方案中,所述抗CD38抗体或其抗原结合片段在前两个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天,在后四个治疗周期的第1天和第15天和在任何额外治疗周期的第1天施用;b)泊马度胺在每个治疗周期的第1天至第21天施用;和c)地塞米松在每个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在一个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在2个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在3个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在4个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在5个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在6个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在7个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。在一个实施方案中,地塞米松在8个治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天施用。

### [0271] 治疗模式

[0272] 在本发明的方法中,疗法用于提供相对于疾病或病状的阳性治疗反应。术语“阳性治疗反应”是指疾病或病状改善和/或与疾病或病状相关的症状改善。例如,阳性治疗反应将是指以下疾病改善中的一或多个者:(1) 赘生性细胞的数目降低;(2) 赘生性细胞死亡提高;(3) 赘生性细胞存活期抑制;(5) 肿瘤生长抑制(即,在一定程度上减缓,优选地中断);(6) 患者存活率提高;和(7) 与疾病或病状相关的一个或多个症状一定减轻。

[0273] 任何给定疾病或病状中的阳性治疗反应可通过特定针对于疾病或病状的标准化反应准则确定。肿瘤反应可使用筛选技术评定肿瘤形态变化(即,总体肿瘤负荷、肿瘤尺寸等),所述技术诸如磁共振成像(MRI)扫描、x放射成像、计算机断层摄影术(CT)扫描、骨骼扫描成像、内窥镜检查 and 肿瘤活组织检查取样,包括骨髓抽吸(BMA)和循环中的肿瘤细胞计数。

[0274] 除这些阳性治疗反应以外,进行治疗的受试者可在与疾病相关的症状中经历有益改善作用。对于B细胞肿瘤,受试者可经历所谓的B症状减少,例如盗汗、发热、体重减轻和/或荨麻疹。对于癌前病状,抗CD38治疗性抗体的疗法可能阻挡和/或延长产生相关恶性病状,例如罹患意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)的受试者中产生多发性骨髓瘤之前的时间。

[0275] 疾病改善可表征为完全反应。术语“完全反应”是指任何此前异常的放射研究、骨髓和脑脊髓液(CSF)正常化或异常单克隆蛋白质(在骨髓瘤的情况下)的临床无可检测的疾病。

[0276] 此类反应可在根据本发明的方法的治疗后持续至少4至8周,或至少6至8周。或者,疾病改善可归类为部分反应。术语“部分反应”可指在不存在新病变(其可保持4至8周或6至8周)的情况下所有可测量肿瘤负荷(即受试者中存在的恶性细胞的数目,或肿瘤块的所测量质量或异常单克隆蛋白质的数量)减少至少约50%。

[0277] 根据本发明的治疗包括“治疗有效量”的所使用的药物。

[0278] 术语“治疗有效量”和“治疗有效剂量”是指在实现所需治疗结果所需的剂量和时间段下,足以减轻或改善病症或其一个或多个症状的严重程度和/或持续时间;预防病症进展;使得病症消退;预防与病症相关的一个或多个症状的复发、发展、发作或进展;或增强或改进其他疗法(例如预防剂或治疗剂)的预防或治疗效果的疗法的量。可根据诸如以下因素改变治疗有效量:个体的疾病病状、年龄、性别和体重以及药物在个体内诱发所需反应的能力。治疗有效量也为抗体或抗体部分的治疗有益作用超过任何毒性或有害作用的量。肿瘤疗法的抗体的“治疗有效量”可通过其使疾病进展稳定化的能力测量。可在预测人类肿瘤中的疗效的动物模型系统中评估化合物抑制癌症的能力。

[0279] 替代地,组合物的此特性可通过利用本领域技术人员已知的体外分析检查化合物的抑制细胞生长或诱发细胞凋亡的能力来评估。治疗有效量的治疗化合物可减少肿瘤尺寸,或以其他方式改善受试者的症状。本领域普通技术人员将能够基于诸如以下的因素确定此类量:受试者的尺寸、受试者的症状的严重程度和所选择的特定组合物或施用途径。

### [0280] 抗CD38抗体药盒

[0281] 在本发明的另一方面,提供用于治疗与血液癌症相关的疾病或病状的药盒。在一个实施方案中,药盒包含一定剂量的本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段(诸如AB79)

与 (a) 来那度胺、(b) 来那度胺和硼替佐米或 (c) 泊马度胺的组合。在一些实施方案中, 本文所提供的药盒可含有一个或多个剂量的本文所提供的液体或冻干制剂。当药盒包含本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段 (诸如AB79) 的冻干制剂时, 一般药盒也含有用于液体制剂 (例如无菌水或药学上可接受的缓冲液) 复原的适合的液体。在一些实施方案中, 药盒可包含预封装于保健用专业人员或家庭用皮下施用的注射器中的本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中, 药盒可包含用于以适合的剂型经口、静脉内或皮下施用的来那度胺和地塞米松。在一些实施方案中, 药盒可包含以适合的剂型经口、静脉内或皮下施用的来那度胺、地塞米松和硼替佐米。在一个实施方案中, 来那度胺呈口服剂型形式。在某些实施方案中, 地塞米松呈口服或静脉剂型形式。在一个实施方案中, 硼替佐米呈皮下剂型形式。

[0282] 在某些实施方案中, 药盒将用于单次施用或剂量的本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段 (诸如AB79) 与 (a) 来那度胺、(b) 来那度胺和硼替佐米或 (c) 泊马度胺的组合。在其他实施方案中, 药盒可含有多次剂量的用于皮下施用的本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段 (诸如AB79)。在一个实施方案中, 药盒可包含预封装于保健用专业人员或家庭用皮下施用的注射器中的本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段。

[0283] 在某些实施方案中, 药盒将用于单次施用或剂量的本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段 (诸如AB79) 与来那度胺和地塞米松一起。在其他实施方案中, 药盒可含有多次剂量的用于皮下施用的本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段 (诸如AB79); 以及用于经口施用的来那度胺和用于经口或静脉内施用的地塞米松。在一个实施方案中, 药盒可包含预封装于保健用专业人员或家庭用皮下施用的注射器中的本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段。

[0284] 在某些实施方案中, 药盒将用于单次施用或剂量的本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段 (诸如AB79) 与来那度胺、地塞米松和硼替佐米一起。在其他实施方案中, 药盒可含有多次剂量的用于皮下施用的本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段 (诸如AB79); 以及用于经口施用的来那度胺、用于经口或静脉内施用的地塞米松和用于皮下施用的硼替佐米。在一个实施方案中, 药盒可包含预封装于保健用专业人员或家庭用皮下施用的注射器中的本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段。在一个实施方案中, 药盒可包含预封装于保健用专业人员或家庭用皮下施用的注射器中的本文所述的硼替佐米。

[0285] 在某些实施方案中, 药盒将用于单次施用或剂量的本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段 (诸如AB79) 与泊马度胺和地塞米松一起。在其他实施方案中, 药盒可含有多次剂量的用于皮下施用的本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段 (诸如AB79); 以及用于经口施用的泊马度胺和用于经口或静脉内施用的地塞米松。在一个实施方案中, 药盒可包含预封装于保健用专业人员或家庭用皮下施用的注射器中的本文所述的抗CD38抗体或其抗原结合片段。

#### [0286] 制品

[0287] 在其他实施方案中, 提供含有适用于治疗上文所述的病症的材料的制品。制品包含容器和标签。适合的容器包括 (例如) 瓶子、小瓶、注射器和试管。容器可由多种材料 (诸如玻璃或塑胶) 形成。容器容纳对于治疗病状有效的组合物并且可具有无菌入口 (例如容器可为静脉内溶液袋或具有皮下注射针可刺穿的塞子的小瓶)。组合物中的活性剂为抗体。容器

上或与容器相关联的标签指示所述组合物用于治疗所选病状。制品可还包含第二容器,其包含药学上可接受的缓冲液,诸如磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)和右旋糖溶液。其可进一步包括从商业和使用者的观点来看合乎需要的其他材料,包括其他缓冲液、稀释剂、过滤器、针头、注射器和带有使用说明书的药品说明书。

[0288] 实施例

[0289] 实施例1:先前抗CD38抗体AB79临床研究的概述

[0290] 表2提供迄今为止抗CD38抗体AB79的临床研究的概述。

[0291] 表2.AB79临床研究

研究期	患者群体	研究标题和 ID
1 期	健康人类受试者	健康受试者的递增单次静脉内输注(IV)和皮下(SC)施用 AB79 的 1 期随机双盲安慰剂对照安全性、耐受性和药物动力学研究(AB79-101)
1/2a 期	RRMM	研究患有复发性/难治性多发性骨髓瘤的患者的皮下施用呈单一剂的 AB79 或 AB79+泊马度胺和地塞米松的安全性和耐受性、功效、药物动力学和免疫原性的 1/2a 期开放标记剂量递增研究(AB79-1501)
1b 期	NDMM	研究 TAK-079 与骨干方案的组合治疗新诊断患有多发性骨髓瘤并且未计划将干细胞移植作为初始疗法的患者的安全性的开放标记多中心 1b 期研究(AB79-1002)
1b 期	SLE	评估 AB79 与标准背景疗法的组合在患有中度至重度全身性红斑性狼疮症的患者中的安全性、药物动力学和药效学的 1b 期研究(AB79-2001)

[0293] 在首次用于人体 (FIH) 研究中 (74 名健康受试者中进行的 1 期双盲安慰剂对照剂量递增研究 (AB79-101)), AB79 显示为安全的, 无严重不良事件 (SAE) 并具有预期的药效学作用。AB79 IV 使接受单次 0.06mg/kg IV 剂量的所有受试者的外周血液 NK 细胞水平相对于基线水平降低 >90%,  $C_{max}$  为 0.1 $\mu$ g/mL。AB79 施用 SC 也以剂量依赖性方式降低了外周血液中浆母细胞水平。作为强效且适宜的第二代抗 CD38mAb, AB79 SC 保证了治疗多发性骨髓瘤 (MM) 的治疗性发展。

[0294] AB79-1501 研究为患有复发性和难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 的患者的 1b/2a 期多中心开放标记剂量递增单组研究, 所述患者先前用至少一种蛋白酶体抑制剂 (PI)、免疫调节药物 (IMiD)、烷基化剂和类固醇治疗。符合研究入选条件的患者具有难治性并对至少一种 PI 和至少一种 IMiD 不耐受, 并且如果那些疗法中的一者包括 PI 与 IMiD 的组合, 则已接受  $\geq 3$  次先前疗法或  $\geq 2$  次先前疗法。在研究的 1b 期剂量递增部分中, 先前暴露于抗 CD38 剂的患者为符合条件的; 然而, 此准则并非必需的。在研究的 2a 期扩增部分中, 患者也在先前治疗期间的任何时间难以用至少一种抗 CD38 单克隆疗法治疗。所述研究经设计以评估患有 RRMM 的患者的经皮下施用 AB79 单一疗法的安全性和耐受性, 确定建议的 2 期剂量 (RP2D), 并且提供针对 RRMM 的其单一剂活性的初步评定, 包括在难以用达雷木单抗治疗的患者中。评定诸如安全性、耐受性、药物动力学 (PK)、药效学和疾病反应的参数。

[0295] 临床安全性数据包括来自接受单次剂量的患者和在多个周期中接受多次剂量,接着无治疗期的患者。基于AB79的作用机制(MOA)和皮下(SC)施用途径,潜在不良事件(AE)包括全身性反应(例如细胞因子释放症候群(CRS)和过敏反应)、血液学作用(例如血小板、淋巴细胞、嗜中性粒细胞和RBC计数减少)、感染(例如继发于免疫抑制的细菌和/或病毒感染)和注射部位反应(即红斑或压痛)。

[0296] 结果

[0297] AB79-1501研究——RRMM的单独AB79

[0298] 截至数据截止,在患有RRMM的患者中在进行中的研究的剂量递增部分中治疗十九名(19)患者并已完成至少1个周期:第一组中4名患者(45mg);第二组中3名患者(135mg);第三组中6名患者(300mg);和第四组中6名患者(600mg)。迄今为止,与因果关系无关,总群体中的最常见TEAE( $\geq 10\%$ 患者)为疲乏和上呼吸道感染(各自为27%)、失眠(22%)、腹泻和恶心(各自为17%)、头痛和贫血(各自为15%)、嗜中性粒细胞减少症、腹部不适、背痛和高血压(各自为12%)、咳嗽和肺炎(各自为10%)。不存在全身性反应。注射部位反应为罕见的( $< 0.25\%$ )。AE的大部分总体上(55%)为1级或2级。在单一疗法组中,尚未报导DLT并且尚未鉴别MTD。使用AB79单一疗法确定RP2D为600mg。在过去具有憩室炎病史的患者中报导一种药物相关SAE(MedDRA PT:憩室炎)。两名患者具有引起研究中断的AE;两者均报导为与AB79无关。截至数据截止,接受AB79的至少第1周期的未经抗CD38治疗患者的RP2D下初步目标反应率(ORR)为36%,临床效益率(定义为轻微反应或更好)为73%并且疾病控制率(定义为稳定疾病或更好)为91%。反应持续时间无法估计。

[0299] AB79-2001研究——SLE治疗的单独的AB79

[0300] AB79-2001为患有中度至重度SLE的患者的双盲安慰剂对照1b期研究。截至临床数据截止,总共15名患者已接受至少1个剂量的AB79或安慰剂。此研究的数据仍为盲性的。尚未鉴别出新的安全性问题。不论是否随机接受安慰剂或AB79,无患者具有导致研究药物中断的3级或更高级的TEAE或AE。

[0301] 实施例2:研究AB79与骨干方案的组合治疗新诊断患有多发性骨髓瘤(NDMM)并且未计划将干细胞移植作为初始疗法的患者的安全性的开放标记多中心1B期研究(AB79-1002)

[0302] 所述研究的主要目标为确定当与骨干治疗方案组合向新诊断患有多发性骨髓瘤(NDMM)的患者施用AB79的建议的2期剂量(RP2D)。次要目标为确定总体反应率(ORR)和通过评定不良事件(AE)的发生率评估安全性。

[0303] 此为1b期开放标记多中心研究,用来评估AB79当添加到2个标准骨干方案(来那度胺加地塞米松[LenDex]或硼替佐米[Velcade]加来那度胺和地塞米松[VRd])中的1个时在新诊断患有多发性骨髓瘤(NDMM)并且未计划将干细胞移植(SCT)作为初始疗法的患者中的安全性、功效、耐受性和药物动力学(PK)。根据产品标签或标准医学实践提供骨干方案(LenDex和VRd)的剂量和时程。治疗周期为28天,直至出现疾病进展(PD)或不可接受的毒性。治疗可因下文所列的其他原因而中断。AB79由试验委托者(sponsor)供应。硼替佐米、地塞米松和来那度胺为由商业来源供应的照护标准剂。研究的各组中约18名患有NDMM并且未计划将SCT作为初始疗法的成年患者(总共约36名患者)入选。

[0304] 患者参与包括筛选期、治疗期和追踪期。筛选期为第1周期第1天前的至多约28天。

治疗期从第1周期第1天延续,直至患者经历疾病进展或不可接受的毒性或直至符合任何其他中断准则。研究的追踪期在患者中断研究治疗并且完成治疗结束(EOT)访视时开始;研究追踪期持续直至研究结束或患者完成总体存活期(OS)追踪。

[0305] 一旦入选研究,患者即以非随机化方式分配至治疗方案。最初,6名患者用AB79与骨干治疗方案的组合治疗。在6名患者已接受治疗方案1个周期之后进行剂量限制性毒性(DLT)评定。在第一周期之后,如果(1)患者尚未经历DLT,(2)未展现出疾病进展迹象,和(3)在试验主持人(investigator)看来,将继续受益于添加至骨干方案的额外AB79,则患者可接受额外治疗周期。在给定治疗方案中的6名患者分别进行2和3个治疗周期治疗之后,进行额外安全性评述。当可获得初始组中的全部6名患者的第1周期的安全性数据时,由试验委托者团队评述并评估关键安全性数据。十二名额外患者随后入选。

[0306] 如果6名患者中的2名报导DLT并确定需要评估更保守剂量或时程,则试验委托者可招募额外患者以满足研究目标。例如,试验委托者可以更保守剂量或时程招募6名患者以监测安全性,并且随后招募至多额外12名患者以证实安全性和抗骨髓瘤活性。

[0307] 患者在其最后一次剂量的AB79之后至多30天或直至后续替代抗癌疗法开始接受追踪,以准许检测任何延迟治疗相关AE(EOT访视)。对于在PD之前中断研究药物的患者,继续进行疾病评估。在记录到PD之后,记录后续抗癌治疗和对治疗的反应,并且得到存活期状态。如果患者死亡,则收集和记录死亡的日期和原因。追踪继续,直至研究结束。

[0308] 在所有入选研究的患者有机会完成2年疗法之后,进行临床研究报导的分析。研究经设计成持续36个月(包括入选期、治疗期和追踪期)。

#### [0309] 研究设计

[0310] 每周一次皮下施用300mg的AB79持续8周(8次剂量),每2周一次持续16周(8次剂量),并且之后每4周一次直至PD(与骨干疗法组合)。骨干疗法(LenDex或VRd)根据产品标签/当地机构实践给药。在标准28天周期中以硼替佐米(每周,×3周)和LenDex提供VRd。治疗时程展示于表3中。评估来自第一次给药AB79的患者,直至PD之后30天或直至符合方案确定的治疗中断准则。

[0311] 表3. 治疗时程

[0312]

研究程序	治疗期												EOT	PFS
周期	第 1 周期和第 2 周期				第 3 周期至第 6 周期				第 7 周期和之后				最后一次剂量之后至多 30 天	每 4 至 12 周, 直至 PD
天数	1	8	15	22	1	8	15	22	1	8	15	22		
仅 AB79 给药研究														
窗口	±2 天												+1 周	±1 周
预注射药物 <sup>a</sup>	X	X	X	X	X		X		X					
AB79, SC <sup>b</sup>	X	X	X	X	X		X		X					
地塞米松,	X	X	X	X	X	X	X	X	X					



[0314]	地塞米松, PO <sup>c</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
--------	-----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--

[0315] SC的AB79药品的强度为100mg AB79每1mL (100mg/mL)。在患者已接受前置用药治疗之后,AB79剂量以每次注射至多约2mL的最大体积(即200mg/2mL)呈SC注射形式施用。使用腹部、大腿、臂和上臀部区域,旋转注射部位。

[0316] 来那度胺-地塞米松方案 (LenDex)

[0317] 来那度胺是根据产品标签以25mg每天经口施用持续21天。地塞米松是根据产品标签以40mg每周或20mg每周(如果患者>75岁)静脉内(IV)或经口施用。在AB79给药之前,服用地塞米松作为前置用药持续至少第1周期;如果不存在全身性IRR,则地塞米松给药的时机可根据标准医学判断进行调整。第8周期之后的地塞米松是根据地塞米松相关耐受性和医师医学判断给药。根据产品标签,治疗周期为28天,直至疾病进展或不可接受的毒性。来那度胺和地塞米松获自商业来源。

[0318] 硼替佐米-来那度胺-地塞米松方案 (VRd)

[0319] 硼替佐米是根据产品标签以SC方式每周(第1天、第8天和第15天)施用1.3mg/m<sup>2</sup>持续最多8个周期。来那度胺是根据产品标签以25mg每天经口施用持续21天。地塞米松是根据产品标签以40mg每周或20mg每周静脉内或经口施用(如果患者>75岁)。在AB79给药之前,服用地塞米松作为前置用药持续至少第1周期;如果不存在全身性IRR,则地塞米松给药的时机可根据标准医学判断进行调整。第8周期之后的地塞米松是根据地塞米松相关耐受性和医师医学判断给药。根据产品标签,治疗周期为28天,直至疾病进展或不可接受的毒性(注意,硼替佐米为最多8个周期)。硼替佐米、来那度胺和地塞米松获自商业来源。

[0320] 给药前药物

[0321] 在每次注射之前,患者在每次给药日注射AB79之前约1至3小时接受以下前置用药:口服对乙酰氨基酚(650至1000mg)和口服或IV苯海拉明(25至50mg或等效物)。具有COPD病史的任何患者可接受孟鲁司特10mg(或等效白三烯抑制剂)的前置用药。可施用诸如短效和长效支气管扩张剂和吸入型皮质类固醇的输注后药物。在前4次注射之后,如果患者未经历重大输注反应,则可中断这些额外吸入型输注后药物。如果前4次注射之后患者未经历重大输注反应,则试验主持人可减少给药前和给药后药物。

[0322] 给药后药物

[0323] 将皮质类固醇乳霜局部施用于注射部位,并且将冰局部施用持续约10至15分钟。如注射后临床表明,患者可接受较低剂量甲基泼尼松龙(<20mg),以预防延迟的注射相关反应。

[0324] 主要纳入准则

[0325] 每名患者必须满足所有以下纳入准则以入选研究:(1)由要求根据试验主持人的治疗的国际骨髓瘤工作组(IMWG)准则所定义的先前未治疗的MM;(2)患者为根据试验主持人的VRd或Len Dex骨干抗骨髓瘤疗法的适当候选者;(3)患者具有由以下中的至少1者定义的可测量疾病:(a)血清M-蛋白质 $\geq 1\text{g/dL}$ ( $\geq 10\text{g/L}$ );(b)尿液M-蛋白质 $\geq 200\text{mg/24hr}$ ;和(c)不含血清轻链(FLC)分析:涉及的FLC水平 $\geq 10\text{mg/dL}$ ( $\geq 100\text{mg/L}$ ),其限制条件为血清

FLC比率异常；(4) 预期未经历SCT作为初始疗法的18岁以上成年男性或女性患者。如果临床上指示,则干细胞采集和移动方案为可接受的,但必须首先由临床医师/指派人员证实。干细胞移动和采集可根据机构临床实践在第四个治疗周期之后的任何时间进行；(5) 患者满足以下实验室准则：(a) 血红蛋白 $>7.5\text{g/dL}$ ；(b) 绝对嗜中性粒细胞计数 (ANC)  $\geq 1000/\text{mm}^3$  (颗粒球-群落刺激因子 (G-CSF) 或帮助患者符合合格准则的其他生长因子)；(c) 血小板计数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$  (不允许血小板输注以帮助患者符合合格准则)；(d) 总胆红素 $\leq 1.5$ 倍正常上限 (ULN) (除吉伯特氏症候群 (Gilbert syndrome) 之外:直接胆红素 $\leq 2$ 倍ULN)；(e) 丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST)  $\leq 3$ 倍ULN；(f) 肌酐清除 (由肌酐清除所计算)  $\geq 50\text{mL/分钟}$ ；(6) 患者实践避孕或禁欲；(7) 对于接受来那度胺的患者:必须能够如试验主持人所指导,根据标准临床实践进行同时预防性抗凝；(8) 预期寿命 $>3$ 个月;和(9) 东部肿瘤协作组 (ECOG) 效能状态评分 $\leq 2$ ;和(10) 在执行任何研究相关程序 (并非标准医疗照护的一部分) 之前,必须提供自愿的书面知情同意书,前提为同意书可随时撤回而不会影响未来医疗照护;和(11) 患者愿意并能够遵守多发性骨髓瘤的标准医学程序、研究访视时程和其他方案要求。

[0326] 评估和分析的主要准则:

[0327] 主要终点为AB79与骨干方案的组合的建议剂量,基于第1周期中监管活动医学词典 (MedDRA) 的患有DLT患者的数目。次要终点为 (a) 根据IMWG准则,基于试验主持人的评定的每种方案的ORR (部分反应 (PR) 或更佳)；(b) MedDRA系统器官类别和优选地术语的AE发生率,包括3级或更高级事件,严重不良事件 (SAE)、导致AB79中断的AE和导致研究中死亡的AE。

[0328] 统计考量:

[0329] 概述治疗组和总体的不良事件。类别变量 (诸如ORR) 按治疗组和总体列出。使用卡本-麦尔 (Kaplan-Meier) 存活曲线分析时间与事件变量,诸如DOR、PFS和IOS,并且得到卡本-麦尔中值 (如果估计)。适当时概述PK参数。

[0330] 样品尺寸调整:

[0331] 样品尺寸并非基于正式假设测试确定,而是基于DLT和安全性评估的结果。因此,分别评估AB79与方案确定的骨干疗法的每种方案的DLT确定和安全性。最初,在额外患者入选之前,评估6名DLT可评估患者的安全性和DLT。可通过招募额外患者来扩增组,得到安全性、PK、药效学或疾病反应的更全面的评定,并且进一步告知RP2D的选择。一旦确定了RP2D,则招募多达额外12名患者 (AB79与骨干疗法的每种方案总共约18名患者)。尚未进行统计能力的前瞻性计算;然而,表4展示了一系列所观察反应率下80%信赖区间的宽度,其基于18名患者的组中观察到的ORR。

[0332] 表4. 基于观察到的ORR,80%CI的概述

	观察到的 反应率	11% (2/18)	22% (4/18)	33% (6/18)	44% (8/18)	56% (10/18)
[0333]	80% CI (n = 18)	(3.0-26.9)	(10.1-39.6)	(18.6-51.2)	(27.9-62.0)	(38.0-72.1)
	ORR: 观察到的反应率。观察到的反应率以百分比形式给出(具有反应的 n/N)。					

[0334] DLT的定义

[0335] 根据NCI CTCAE (版本4.03, 2010年6月14日有效; 美国卫生与人类服务部, 2010) 评估毒性。在第1周期结束时评估DLT。仅在DLT评估期间出现的毒性用于定义DLT和用于后续组扩增或剂量调整决策的目的。DLT基于AB79相关毒性。如果不依从方案确定的要求(例如, 抗病毒预防)引起毒性 $\geq 3$ 级, 则这些毒性不符合DLT。明确因外来原因引起的TEAE将不定义为DLT。DLT定义为试验主持人认为的至少可能与AB79相关的以下事件中的任一者: (1) 明确与潜在疾病不相关的血液学毒性定义如下: (a) 持续超过7个连续日的4级血小板减少症(血小板计数 $< 25,000/\text{mm}^3$ )或具有显著出血的 $\geq 3$ 级血小板计数较低, 其中临床上显著出血定义为失血100mL或需要输注红血球; (b) 血小板计数 $< 10,000/\text{mm}^3$ ; (c) 持续超过7个连续日的4级嗜中性粒细胞减少症( $\text{ANC} < 500$ 个细胞/ $\text{mm}^3$ ); (d) 伴随感染和/或发热的3级嗜中性粒细胞减少症( $\text{ANC} < 1000$ 个细胞/ $\text{mm}^3$ ), 其中发热定义为单次温度 $> 38.5^\circ\text{C}$ 或持续温度 $> 38^\circ\text{C}$ (持续 $> 1$ 小时); 和(e)  $\geq 3$ 级溶血包括于DLT定义中, 但那些明确因外来原因(例如阴性直接库姆斯测试)引起的事件除外; (2) 与潜在疾病明确不相关的3级或更高级的非血液学毒性, 但以下除外: (a) 对症状性治疗(例如抗组胺药、非类固醇抗炎药、麻醉剂、IV液)起反应而无3级症状的复发的3级注射相关(全身性)反应(IAR); (b) 在最后一次施用AB79之后持续 $< 7$ 天的3级疲乏或乏力; (c) 对止吐治疗起反应的3级恶心或3级呕吐。最佳止吐预防定义为采用标准剂量和根据标准时程提供的5-羟基色胺3型拮抗剂(5-HT3)的止吐方案; (d) 对止泻药治疗起反应的3级腹泻; 和(e) 在7天内恢复至 $\leq 1$ 级或基线的单独的 $\geq 3$ 级ALT或AST升高。

[0336] 将导致第2周期开始之前下一安排的AB79注射延迟 $\geq 2$ 周的治疗相关毒性的不完全恢复视为DLT。在组扩增决策之前, 使用所有可用的安全性数据作为可能的DLT评估由于药物相关AE而在骨干方案中无法产生至少80%的计划剂量的个别剂。

#### [0337] 剂量递增规则

[0338] 最初, 以初始剂量的AB79与骨干治疗方案(LenDex或VRd)的组合对6名患者进行治疗。在接受给定AB79方案与骨干治疗的6名DLT可评估患者已完成1个完整周期之后, 将进行DLT确定和安全性评定。当可获得所述组中的全部6名患者的安全性数据时, 在招募额外患者之前评述并评估关键安全性数据。如果在治疗方案中的1名或更少患者中观察到DLT, 则至少12名其他患者入选所述治疗方案, 用以验证AB79剂量的安全性。如果在6名患者中的2名或更多中观察到DLT, 则AB79的剂量在由试验委托者确定的剂量和/或时程下递减, 并且在扩增至12名额外患者之前对6名额外患者进行治疗; 也可将更保守剂量时程实施为提供总体较低剂量手段。分别评估AB79加骨干方案的每种方案的DLT确定和安全性。

[0339] 对组内因DLT外的原因未在第1周期中接受所有剂量的AB79的患者进行替换。接受所有剂量的AB79但在不可预见的情况下毒性无法恢复且无法完全评估第1周期中的安全性的患者应在所述组内替换。经历DLT的患者不应被替换。

[0340] 对于所有患者, 在给定骨干方案中的6名患者分别经2和3个治疗周期的治疗后, 进行额外的持续安全性评述。如果患者安全性或更好地理解AB79的剂量相关毒性、暴露量或药效学需要此类测量, 在试验委托者与试验主持人之间论述之后对中间剂量或在RRMM研究中评估和发现为安全的剂量的评估、替代性给药时程(给药间隔)和现有剂量水平的扩增皆为容许的。

#### [0341] 安全性和疾病评定

[0342] 安全性评估包括根据国家癌症研究所不良事件常见术语准则(NCI CTCAE) (版本

4.03) 对TEAE进行监测。由试验主持人判断为临床上显著的临床实验室参数(标准血液学和化学)、生命征象、心电图(ECG)监测和东部合作肿瘤学组(ECOG)效能状态的变化记录在源数据和电子案例报告(eCRF)两者上作为AE。在DLT评估期间出现的毒性用于定义DLT和后续组扩增或剂量调整决策的目的。DLT基于AB79相关毒性。

[0343] 肿瘤反应和疾病进展的功效评定根据IMWG准则进行。功效评估包括血清和尿液的骨髓瘤蛋白质的测量结果基于患者的基线疾病状态,视需要评估骨髓检查、骨骼检验、计算机断层摄影术(CT)或磁共振成像(MRI),以评估溶胞和/或髓外浆细胞瘤,并根据白蛋白校正血清钙。

[0344] PK、药效学和免疫原性评定

[0345] 在某些时间点收集血液样品,用于PK、药效学和免疫原性(包括抗药物抗体(ADA))测试。

[0346] 主要终点

[0347] 主要终点为AB79与骨干方案的组合的建议剂量,其基于第1周期中监管活动医学词典(MedDRA)的具有剂量限制性毒性(DLT)的患者数目。

[0348] 次要终点

[0349] 次要终点为:(a)根据IMWG准则,基于试验主持人的评定的每种方案的ORR(至少部分反应[PR]);(b)MedDRA系统器官类别和优选地术语的AE发生率,包括3级或更高级事件,严重不良事件(SAE)、导致AB79中断的AE和导致研究中死亡的AE。

[0350] 探索性终点

[0351] 探索性终点为:(1)PFS的一年评估,其定义为从第一次给药之日起一年内无进展或死亡的患者的卡本-麦尔评估;(2)反应持续时间,定义为第一次记录反应之日至第一次记录到PD之日的的时间;(3)截至反应的时间,定义为第一次给药之日至第一次记录反应(PR或更好)之日的的时间;(4)一年存活估计值,定义为在第一次给药治疗之日起1年内的患者存活概率;(5)OS,定义为从第一次给药治疗之日至死亡之日的的时间;(6)确定在评定疑似VGPR或更佳时得到的骨髓抽出物(BMA)样品内的MRD(使用下一代流式细胞术);(7)与骨干治疗方案组合的AB79的PK。PK参数包括但不限于 $C_{max}$ ,在施用后达到最大血浆浓度的时间( $T_{max}$ )和曲线下面积(AUC);(8)在疗法之前、期间和结束时BMA和末梢血液的MM细胞和其他免疫细胞上CD38表达变化;(9)在疗法之前、期间和结束时BMA和末梢血液的免疫细胞的存在和变化的药效学分析;(10)可预测反应和/或抗性的潜在生物标记物的探索性评估,包括但不限于细胞因子/趋化激素的变化;(11)基线与每次基线后评定之间的总体健康状况的变化的比较,由EORTC QLQ-C30和EORTC QLQ-MY20的总体健康量表、功能和症状所测量;和(12)抗AB79抗体发生率和特征。

[0352] 标准骨干剂的剂量调整的准则

[0353] 接受硼替佐米和来那度胺的患者可具有根据处方信息所调整的各别药物。表5表明与VRd和LenDex骨干方案一致的剂量减少步骤。如处方信息中指出,经历归因于这些剂中的一者的AE的患者应降低1个剂量水平。当由于毒性而需要降低这些剂中的一者的剂量时,不准许剂量再递增。

[0354] 表5.VRd和Len Dex骨干疗法方案的建议剂量调整

剂量	硼替佐米	来那度胺
起始剂量	1.3 mg/m <sup>2</sup>	25 mg
剂量水平-1	1.0 mg/m <sup>2</sup>	15 mg
[0355] 剂量水平-2	0.7 mg/m <sup>2</sup>	10 mg
剂量水平-3	中断	5 mg
剂量水平-4		2.5 mg; 如果 2.5 mg 剂量不耐受, 则中断

[0356] 这些剂的剂量调整与处方信息医学判断一致。

[0357] 地塞米松治疗调整(两组)

[0358] 经历由地塞米松引起的AE的患者可根据标准医学判断具有降低的地塞米松剂量。当由于毒性而需要剂量降低时, 不允许剂量再递增。

[0359] 表6至表9提供标准照护实验室测试和研究测试的清单。

[0360] 表6. 临床血液学和化学: 标准照护实验室测试

	血液学	化学	
[0361]	具有完全差异的白细胞(总嗜中性粒细胞[ANC]、淋巴细胞、单核细胞、嗜伊红血球和单核细胞)	白蛋白	CO <sub>2</sub> (碳酸氢盐)
	血小板计数	碱性磷酸酶	肌酐
	血红蛋白	ALT	所计算的肌酐清除
	血清验孕测试	AST	葡萄糖
		β2-微球蛋白	乳酸脱氢酶

[0362]		胆红素(直接和间接)	钾
		钙	钠
		氯化物	尿酸盐

[0363] ALT: 丙氨酸转氨酶; ANC: 绝对嗜中性粒细胞计数; AST: 天冬氨酸转氨酶。

[0364] 表7. 临床血液学和化学: 用于研究目的的测试

[0365]	临床血液学或化学	血清学抗体效价
	凝血组 (PT、PTT、INR)	HBV
	间接和直接库姆斯	HCV
	C反应蛋白质	HIV

[0366] HBV: B型肝炎病毒; HCV: C型肝炎病毒; INR: 国际标准化比率; PT: 凝血酶原时间; PTT: 部分凝血活酶时间。

[0367] 表8. 临床尿分析: 用于研究目的的测试

尿分析	
胆红素	pH
葡萄糖	蛋白质
[0368] 酮	比重
白细胞	浑浊度、外观和颜色
亚硝酸盐	尿胆素原
潜血	微观评定 <sup>a</sup>

[0369] RBC:红血球;WBC:白血球。<sup>a</sup>仅如临床上指示进行微观分析:细菌、RBC、WBC、管型和晶体。

[0370] 为了评估肌酐清除,采用如下科克罗夫特-高尔特(Cockcroft-Gault)公式:所估计的肌酐清除=[(140-年龄)×质量(kg)]/72×血清肌酐(mg/dL)。针对女性患者,使以上公式的结果乘以0.85。

[0371] 疾病评定

[0372] 根据IMWG准则评定患者的疾病反应。

[0373] 表9.骨髓瘤疾病评定:标准照护测试

血清/尿液	骨髓/成像
SPEP	骨髓活检和/或抽出物 <sup>a</sup>
[0374] UPEP	细胞遗传学[最低限度下存在 del(17)、t(4:14)和 t(14:16)]
免疫固定(血清和尿液)	成像(骨骼调查、CT、PET/CT、MRI)
定量免疫球蛋白水平	
血清 FLC	

[0375] <sup>a</sup>如果可获得形态、临床分期和细胞遗传学上的可接受结果,则在同意书之前得到的临床上指示BMA为基线评估可接受的,其限制条件为其收集于进入研究后8周内。在第2周期第1天、第4周期第1天、第7周期第1天和第13周期第1天期间得到的BMA样品用于研究目的,除非样品的时序与疑似CR一致。在这些情况下,取样程序和分析将为标准照护。BMA:骨髓抽出物;CR:完全缓解;CT:计算机断层摄影术;FLC:不含轻链;MRI:磁共振成像;PET:正电子发射断层扫描;SPEP:血清蛋白质电泳;UPEP:尿液蛋白质电泳。

[0376] 疾病评定的临床评估实验

[0377] 在筛选期间收集血液样品来测量血清β2-微球蛋白和白蛋白,进而根据国际分期系统确定疾病期。得到疾病评定的临床实验室评估、血清蛋白质电泳(SPEP)、收集24小时尿液用以尿液蛋白质电泳(UPEP)、血清FLC、血清和尿液免疫固定测试和总免疫球蛋白水平。如果患者具有受限于尿液的可测量M-蛋白质,则可仅通过UPEP确定M-蛋白质组分定量。可通过SPEP测量的患者仅具有在筛选和EOT时收集的24小时尿液和记录PR、VGPR、CR或PD。进行免疫固定以证实CR。

[0378] 干扰测试

[0379] 因为AB79(类似于达雷木单抗)为一种单克隆IgGκ抗体,SPEP和血清免疫固定可因抗CD38单克隆抗体而为阳性。因此,只要2次连续疾病评估的SPEP值≤0.2g/dL,则应怀疑CR

触发了对干扰测试的需求。当前,如果干扰测试结果呈阳性,则分析视为对内源性蛋白质呈阳性,并且因此仍存在疾病。如果干扰测试结果为阴性,则分析视为对内源性蛋白质呈阴性,并且因此其余的蛋白质可能为CD38单克隆抗体。尚未对可能的CR进行确认性骨髓抽出物(BMA)评定。

[0380] 在筛选时和在整个研究中在某些时间点得到IgM、IgG和IgA的血液样品。定量IgD和IgE仅在筛选时进行。对于记录到IgD或IgE MM的罕见患者,在与IgG和IgA相同的时间点追踪所述抗体的定量测试。

#### [0381] 骨髓活检和/或抽出物

[0382] 必须在筛选时可获得BMA和/或活检结果(来自骨髓,在进入研究后8周内进行),用于评估形态、临床分期和细胞遗传学;如果未获得,则在筛选时得到BMA和/或活检。如果未预先评定,则对至少以下细胞遗传学异常进行BMA:染色体17缺失[del(17)]、染色体4:14易位[t(4:14)]和染色体14:16易位[t(14:16)]。如果BMA在筛选期间进行,则测试样品的基线CD38表达、基线的受体占有率、药效学测量和免疫分析。

[0383] 疑似达成CR的患者具有在任何时间收集的BMA,以根据IMWG准则记录CR。疑似CR(sCR)独立于免疫固定结果而定义;当SPEP(针对重链患者)或UPEP(针对轻链患者)的M-蛋白质测量结果低于检测极限或不可定量时,进行BMA。评估BMA样品的CR和MRD分析。必须通过免疫组织化学或免疫荧光确定 $\kappa/\lambda$ 比率来评定sCR。

#### [0384] 细胞遗传学/荧光原位杂交

[0385] 历史上未记录有del(17)、t(4:14)和t(14:16)的较高风险异常的细胞遗传学结果的患者在筛选时已对BMA样品进行细胞遗传学评估。如果可获得历史上记录的细胞遗传学,只要此处提及的最小细胞遗传学标记的结果可用,则筛选时不需要BMA样品。使用荧光原位杂交或习知细胞遗传学(核型)的细胞遗传学评估为可接受的。然而,在最低限度下,细胞遗传学标记必须包括del(17)、t(4:14)和t(14:16)的3种较高风险异常。也可测试到额外异常[amp1 1q、del(13)或del(1p)]。

#### [0386] 疾病的放射性评定

[0387] 在筛选和在EOT访视时成像以评估最低限度下溶胞和髓外疾病。成像模式的选择(例如,骨骼调查、CT、MRI、正电子发射断层摄影术-计算机断层摄影术[PET-CT])由试验主持人酌情处理;然而,所有治疗期和追踪扫描应使用在筛选时使用的相同成像模式,以促进一致的疾病评定。在筛选时(研究药物的第一次给药的8周内)进行成像测试。如果记录到软组织髓外疾病,则应根据IMWG准则视需要重复成像以记录反应或进展。

#### [0388] 生物标记物、药效学和PK样品

[0389] 表10提供研究收集的患者样品的清单。

[0390] 表10. 主要试样收集

	程序时程中的试样名称	主要试样	预期用途的描述
	细胞遗传学的 BMA 样品 <sup>a</sup>	BMA	细胞遗传学
	微小残留疾病和免疫分析的 BMA 样品	BMA	微小残留疾病、药效学和免疫分析
[0391]	药效学和免疫分析测量的血液样品	血液	(药效学和免疫细胞变化)
	循环生物标记物的血清样品	血清	生物标记物测量
	免疫原性的血清样品	血清	免疫原性评定
	AB79 PK 的血清样品	血清	PK 测量

[0392] 在多个时间点收集血清样品,用于测量AB79浓度。如果认为取样方案的变化为优选地表征AB79的PK概况所必需,则可在研究期间基于出现的PK数据调整样品的时序而非总数。

[0393] 评定若干生物标记物以测试与安全性、PK和(如果可能)功效的相关性。这些生物标记物用于鉴别对AB79具有较高反应概率或不良反应的患者。必要时或当需要时进行生物标记物样品分析。因为新技术继续发展,所以无法预期用于生物标记物分析的建议方法。

[0394] 收集BMA样品,用于评定MRD和分析骨髓中存在的肿瘤和免疫细胞。也收集BMA样品,以分析CD38表达并通过流式细胞术监测免疫细胞在治疗期间和结束时的变化。

[0395] 例如,在治疗之前、期间和结束时收集血清样品,用于细胞因子/趋化因子水平,以帮助鉴别对AB79具有较高反应概率或经历不良反应的患者。

[0396] 收集血液样品以分析CD38表达并通过流式细胞术监测免疫细胞在治疗期间和结束时的变化。也在治疗之前、期间和结束时收集血液样品,用于分析免疫细胞并通过流式细胞术或质谱流式细胞术分析免疫细胞的存在和变化。在不同时间点收集血液样品,用于评定ADA。必须在研究药物在给药日施用之前并任选地在未安排访视时收集经历试验主持人认为将与过敏或其他IRR一致的AE的受试者的品。如果检测到阳性ADA,则可进一步表征样本。

[0397] 研究药物治疗的中断和患者替代

[0398] 对于符合以下准则中的任一者的患者,永久地中断研究疗法:受试者退出;妊娠;AE/SAE;PD;不符合要求的治疗反应;造血SCT的起始;方案偏差;研究由试验委托者终止;失去追踪和医师决策。一旦研究疗法已中断,则完成EOT访视所概述的所有研究程序。

[0399] 应注意,一些患者可能在完成全部治疗过程之前因PD以外的原因而中断研究疗法;这些患者将留在研究中进行PFS追踪评定,直至PD发生。除非患者撤回追踪同意书,否则将继续进行PFS和/或OS追踪评定。

[0400] 使研究停止时(不论研究完成或任何其他原因)仍在研究疗法中的患者继续AB79,经由商业药物供应(在可获得和可偿还的情况下)或经由另一扩增或翻转研究中的持续治疗。

[0401] 患者退出研究

[0402] 患者出于以下原因中的任一者退出研究:死亡;研究由试验委托者终止;受试者退出和失去追踪。

[0403] 不良事件

[0404] 治疗前事件定义

[0405] 治疗前事件为已签署参与研究的知情同意书但在施用任何研究药物之前的患者或受试者的任何不良医疗事件；其未必必须与研究参与具有因果关系。

[0406] 不良事件 (AE) 定义

[0407] AE意指施用药物产品的患者或受试者的任何不良医疗事件；所述不良医疗事件不一定与此治疗有因果关系。AE可因此为任何不利并非预期的征象（包括异常实验室发现）、症状或疾病，其在时间上与药品（研究用）使用相关，而不论是否与药品相关。此包括因施用研究药物而严重程度或频率增加的任何新发生的事件或先前病状。不将异常实验室值评定为AE，除非彼值导致治疗、剂量调整、治疗性干预的中断或延迟，或由试验主持人认为临床上显著的相对于基线的变化。

[0408] 严重不良事件 (SAE) 定义

[0409] SAE意指以 (1) 导致死亡；(2) 危及生命（是指患者在事件时处于死亡风险下的AE）。其不指假设可能已引起死亡的事件（当其更严重）；(3) 需要患者住院或延长现有住院时间；(4) 导致持久性或显著障碍（定义为对个人进行正常生命功能的能力的实质性破坏）或丧失工作能力；(5) 为先天性异常/生育缺陷；(6) 为医学上重要的事件的任何剂量的任何不良医疗事件。可将未导致死亡、立即危及生命或需要住院，但当其可能危及患者、需要医疗或手术干预以预防以上列出的结果中的一者时的AE视为严重的，或涉及怀疑经由传染剂的药品传输。此类医疗事件的实例包括需要在急诊室或在家中强化治疗的过敏性支气管痉挛、不导致患者住院的血液恶质或抽搐或药物依赖性药物滥用的发展；病原性或非病原性的任何生物体、病毒或感染性颗粒（例如，朊病毒蛋白质传输传染性海绵状脑病）被视为传染剂。

[0410] 使用NCI CTCAE (4.03版, 2010年6月14日有效) 确定每种AE (包括任何实验室异常) 的强度。应在SAE与AE (强度视为重度 (3级或4级)) 之间作出澄清, 因为术语严重和重度并非同义的。一般术语“重度”通常用于描述特定事件的强度 (严重程度)；事件本身可能具有相对较小医学重要性 (诸如3级头痛)。此与“严重”并不相同, 其基于上文所述的患者/事件结果或作用准则并且通常与对患者的寿命或功能能力造成威胁的事件相关联。重度AE (3级或4级) 未必需要视为严重的。例如, 白血球计数为 $1000/\text{mm}^3$ 至低于 $2000/\text{mm}^3$ 视为3级 (重度) 但可能不视为严重的。严重性 (非强度) 充当用于定义监管报导义务的导引。

[0411] 监测AE和观察期

[0412] 在整个研究中如下监测AE (不严重和严重)：(1) 在施用最后一次剂量的研究药物之后30天内经由签署知情同意书报导AE。监测EOT时进行中的AE, 直至其恢复、返回至基线、明确确定因患者的稳定或慢性病状或间发疾病、开始二线替代性疗法或PD出现 (以先到者为准) 之后6个月；(2) 在施用最后一次剂量的研究药物之后30天内经由签署知情同意书报导AE。在此时段之后, 仅必须向武田全球药物警戒 (Takeda Global Pharmacovigilance) 部门或指定人员报导与武田剂 (AB79和Velcade) 相关的SAE。监测SAE, 直至其恢复或明确确定因患者的稳定或慢性病状或间发疾病。另外, 由于来那度胺使得新的原发性恶性疾病的风险增加, 与研究治疗方案的因果关系无关, 从研究治疗方案的第一次给药的时间经由死亡 (包括追踪期), 直至由试验委托者终止研究或在研究治疗方案内最后一次剂量的任一药物

之后最少3年(以先到者为准),报导新的原发性恶性疾病的所有情况。

#### [0413] PK研究

[0414] 使用非隔室分析方法估计PK参数。使用AB79浓度-时间数据计算包括于PK分析集中的个别患者的参数。所计算的PK参数将包括但不限于 $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 和 $AUC_{最后}$ 。

[0415] 使用描述性统计数据概述PK参数。个别AB79浓度-时间数据和个别PK参数呈现于清单中并概述统计数据按剂量组列表。按剂量组标绘个别和平均浓度-时间概况。此研究中收集的PK数据也可有助于AB79的未来群体PK分析。这些群体PK分析可包括其他AB79临床研究中收集的数据。用于群体PK分析的分析计划单独定义,并且分别报导这些分析的结果。类似地,在此研究中收集的时间匹配型PK和三份ECG数据可有助于校正心跳速率(QTc)分析的未来浓度-QT间隔。这些分析可包括其他AB79临床研究中收集的数据。所述浓度-QTc分析的分析计划单独定义,并且分别报导结果。

#### [0416] 药效学分析

[0417] 在AB79临床发展期间,评定若干生物标记物,以测试其与安全性和(如果可能)功效的相关性。所研究的标记物为与药物本身或与所治疗疾病有关的标记物。使用描述性统计数据概述指示肿瘤负荷的变化(即免疫细胞的变化或可溶性生物标记物的变化)的标记物。列出个别数据。适当时,分别概述每一研究期和剂量。

#### [0418] PK/药效学分析

[0419] 尝试评估AB79剂量与AB79血清暴露量对比若干生物标记物(诸如CD38表达量)和免疫细胞的变化之间的潜在关系。这些分析在本质上为探索性的,并且所有结果在本质上为描述性的。

#### [0420] 免疫原性分析

[0421] 适当时,使用描述性统计数据(基于SAP)分析和概述AB79免疫原性状态(ADA阴性,短暂性和持久性阳性和ADA效价)。探索免疫原性对PK、安全性和功效的影响。免疫原性分析基于来自基线评定和至少1个基线后免疫原性评定的患者的可用数据。

#### [0422] QOL分析

[0423] QOL通过EORTC 30个条目QLQ-C30测试和通过EORTC QLQ-MY20(20个条目评定)(特定设计用以解决具有MM的那些的QOL)来评定(<http://groups.eortc.be/qol/questionnaires> Accessed 19 March 2019)。来自EORTC QLC-C30的主要建构量表为:整体健康状况/QOL、身体功能、角色功能、情感功能、认知功能和社会功能。可得出九种额外量表:疲乏、恶心和呕吐、疼痛、呼吸困难、失眠、食欲不振、便秘、腹泻和财务困难。两项调查均在第1周期第1天之前,随后在第1年每3个月和之后的每6个月施用,直至PD。

[0424] 第1周期第1天的QOL测量用作基线。对概述评分以及次量表和受试者症状进行分析。总体上描述基线与每次基线后评定之间的变化。QOL终点为整体健康状态和其余的EORTC QLQ-C30和EORTC QLQ-MY20次量表和个别项目评分。使用累积频率分布图呈现评分的变化。

#### [0425] 安全性分析

[0426] 使用安全性分析集通过AE的频率、AE的严重程度和类型和通过患者的生命体征、体重和临床实验室结果相对于基线的变化来评估安全性。表中列出了研究药物的暴露量和中断的原因。表中列出了在施用第一次剂量的研究之后和在最后一次剂量的研究药物之后

30天出现的TEAE。

[0427] 根据MedDRA列出了AE并将包括以下类别：(1) TEAE；(2) 药物相关TEAE；(3) 3级或更高级TEAE；(4) 3级或更高级药物相关TEAE；(5) 最常报导的TEAE (即所有患者的 $\geq 10\%$ 报导的TEAE)；(6) SAE (与关系有关和无关)；和(7) 导致研究药物调整和中断的TEAE。

[0428] 结果

[0429] AB79-1002研究——AB79与(a) 来那度胺和地塞米松 (LenDex) 和(b) 来那度胺、地塞米松和硼替佐米 (VRd) 组合

[0430] AB79-1002为研究AB79与骨干方案((a) 来那度胺和地塞米松或(b) 来那度胺、地塞米松和硼替佐米)的组合治疗新诊断患有多发性骨髓瘤 (NDMM) 并未计划将干细胞移植作为初始疗法的患者的安全性和耐受性的开放标记多中心1b期研究。符合研究入选条件的患者患有先前未治疗的NDMM并未计划将干细胞移植作为一线疗法。所述研究经设计以确定建议的2期剂量 (RP2D) 并提供针对NDMM的AB79组合的初步评定。评定诸如安全性、耐受性、药物动力学 (PK)、药效学 (PD) 和疾病反应的参数。十 (10) 名患者已入选。在此进行中的研究中，临床安全性数据包括来自接受至少1次剂量或在若非多个则至少1个周期内以300或600mg剂量与标准骨干方案剂量的组合暴露于多次剂量的患者的临床安全性数据。迄今为止，与因果关系无关，总群体中的最常见TEAE ( $\geq 2$ 名患者) (与组合配偶体的AB79剂量无关) 为淋巴细胞计数减少 (5名患者)、腹泻 (3名患者) 和腹痛、发冷、味觉障碍、疲乏、肌肉痉挛、恶心、嗜中性粒细胞减少症、周边水肿和鼻窦炎 (各自2名患者)。未报导DLT。不存在药物相关的严重AE、导致任何药物中断或研究中死亡的AE。此组合研究中的TEAE符合组合方案中个别剂量的报导的安全性概况，并且一般基于单一剂AB79 (研究AB79-1501) 和VRD和RD骨干方案的临床经历预期。

[0431] 截至数据截止，包括两种骨干方案的总群体的初步目标反应率 (ORR) 为100%，包括深度 (严格CR和VGPR) 和持久反应 (当数据截止，暴露量在1至11个周期之间)。目前尚待确定一名患者的目标反应。

[0432] 实施例3：用以研究患有复发性/难治性多发性骨髓瘤的患者的皮下施用呈单一剂的AB79以及与泊马度胺和地塞米松的组合的安全性和耐受性、功效、药物动力学和免疫原性的1/2A期开放标记剂量递增研究 (AB79-1501)

[0433] 此为一种多中心剂量递增开放标记单组1/2a期研究，其经设计以确定患有RMM的患者的AB79单一疗法的安全性、耐受性、功效、PK和免疫原性和提供其针对MM的活性的初步评定。此研究为对实施例1中所述的RRMM中1/2a期研究的修正，以 (a) 使得入选1期研究的患者数目增加；和 (b) 添加一组患者以评估患有RRMM的患者的AB79与泊马度胺和地塞米松 (PomDex) 的骨干方案组合，所述患者已接受至少2次先前疗法并在进入研究之前难以用最后一个疗法治疗。PomDex经批准用于此患者群体并向其添加抗CD38单克隆抗体，尤其是皮下 (SC) 给予的抗体，可对患者有益且方便。

[0434] 因此，此研究的1期部分的主要目标为确定患有RRMM的患者的 (a) AB79单一疗法和 (b) AB79与PomDex的骨干方案组合的安全性和耐受性。此研究的2a期部分的主要目标为提供对患有RRMM的患者的AB79单一疗法的临床活性的初步评价。

[0435] 所述研究的1期部分的次要目标为 (a) 研究呈单一剂形式并且当添加至PomDex的骨干方案时AB79的潜在最大耐受剂量/建议的2期剂量 (MTD/RP2D)。所述研究的2a期部分的

次要目标为 (a) 进一步评估MTD/RP2D下的安全性; (b) 提供时间与事件测量的初步评估; (c) 进一步评估AB79的免疫原性; 和 (d) 进一步表征AB79的PK。

[0436] 此研究的探索性目标为探究潜在生物标记物以测试其与临床功效和安全性参数的相关性, 包括但不限于 (a) 表征免疫细胞上AB79的药效学概况 (包括CD38占有率); (b) 确定在疗法之前和期间MM细胞和其他免疫细胞上的CD38表达; (c) 在基线和治疗期间的不同时间间隔下对骨髓抽出物 (BMA) 和包括CD38+免疫细胞的全血细胞进行免疫表型; 和 (d) 在基线和治疗期间的不同时间间隔下鉴别包括但不限于B细胞受体 (BCR) 和T细胞受体 (TCR) 克隆性、细胞因子、趋化激素和补体蛋白质的药效学生物标记物。

[0437] 所述研究的1期部分评估施用单一剂AB79的剂量限制性毒性 (DLT), 以确定MTD或RP2D, 用于在2a期中进一步评定。基于安全性、PK、PD (例如CD38占有率) 的评述和来自研究的1期部分的临床数据鉴别低于MTD的建议剂量。通过记录和分析TEAE、剂量调整、治疗中断、生命体征、体检、血清化学和血液学、尿分析、ECG和伴随药物来评定AB79的安全性和耐受性。在1期中, 以每组3至6名患者的递增组形式评估约6个剂量的AB79。可通过招募额外患者来扩增组, 以在入选研究的2a期部分之前进一步告知RP2D的选择。在此研究的2a期部分中, 从入选之前10名患者开始并且随后此后每10名患者监测4级或更高级的非血液毒性。另外, 在患有RRMM的患者中一组患者接受AB79与泊马度胺和地塞米松 (PomDex) 的骨干方案组合, 所述患者已接受至少2次先前疗法并且在进入研究之前难以用最后一个疗法治疗。

[0438] 约100名患者入选研究 (1期约55名患者, 2a期约45名患者)。预期对于接受单一疗法的患者, 治疗的最多持续时间为12个月并且对于组合组中的患者为约18个月; 然而, 具有临床益处 (根据试验主持人和如试验委托者的研究临床医师所同意) 的患者可在试验委托者的研究临床医师的明确批准下继续治疗。

[0439] 1期中的AB79注射如下递增: 45mg、135mg、300mg、600mg、1200mg和1800mg。在患者已接受前置用药治疗之后, 用针筒作为SC注射施用剂量, 每次注射的最大剂量为200mg AB79/2mL。对于需要多次SC注射来施用全部规定剂量的剂量水平 (即300mg剂量和以上), 第1周期第1天剂量通过相隔30分钟给与一次SC注射进行施用, 直至已施用全部安排剂量。在第1周期第1天之后的所有药物施用日, 如果患者不具有IR, 则在无等待期的情况下同时给与SC注射。对于1期, 在每次28天治疗周期中皮下施用每一剂量的AB79, 每周一次持续8周 (8次剂量), 随后每2周一次持续16周 (8次剂量), 并且随后每4周一次, 直至出现PD或不可接受的毒性。患者接受进行中的AB79治疗, 直至PD、不可接受的毒性或由于其他原因退出。在仅1期组合组中, 根据封装说明书施用PomDex。参见表3。

[0440] 对于2a期, 在无DLT存在下, 基于研究的1期部分的可用安全性、功效、PK和PD信息的评述选择剂量。前置用药在1期和2a期中为必选的。

[0441] 所述研究提供确认组和组合组。每组在第1周期和第2周期期间每周皮下施用300mg AB79的剂量持续8周 (8次剂量), 在第3周期至第6周期期间每隔一周施用持续16周 (8次剂量), 并且随后每4周一次, 直至后续周期中的PD。至少在每个亚组中的6名患者已接受1个治疗周期之后, 随后持续地评述安全性和可用功效、PK和药效学。另外在此组中, 约12名患有RRMM疾病并且未经抗CD38剂治疗的患者入选。组合组也接收泊马度胺和地塞米松 (PomDex), 并且根据产品标记 (Pomalyst USPI) 给出。地塞米松在第1天、第8天、第15天、第22天以40毫克/天静脉内或经口施用, 或在第1天、第8天、第15天和第22天以20毫克/天施用

75岁以上患者 (Pomalyst USPI, 14.1部分)。在组合组中,至多6名患者最初入选并评述第1周期的安全性。对于总共18名患者,如果6名患者中的1名或6名患者中的0名患上DLT,则在AB79的初始剂量下测试额外12名患者[6名患者未经先前的抗CD38剂治疗并且6名患者已暴露于先前抗CD38剂]。如果6名患者中的2名患上DLT,则在递减剂量下测试额外组的6名患者;也可将中间或更保守剂量时程实施为提供总体较低剂量的方式。基于可用的安全性数据,也考虑更低剂量的泊马度胺。对于处于较低剂量/保守剂量时程下的总共18名患者,如果6名患者中的0名或6名患者中的1名在修正剂量下患上AB79相关DLT,则在此剂量水平(换言之低于初始剂量的剂量,为中等剂量或比初始剂量更保守的剂量)或保守性剂量时程下测试额外组的至多12名患者(具有如上关于未经抗CD38治疗或已暴露其的合格性)。如果6名患者中的2名在较低剂量下出现DLT,则此组终止,进行进一步评估。

[0442] 1期剂量确认组中的患者由患有RRMM的成年患者组成,所述患者先前已用至少PI、IMiD和类固醇治疗。患者应患有难治性疾病或对至少1种PI和至少1种IMiD不耐受,并且其应已接受3次或更多次先前疗法或接受至少2次先前疗法(如果那些疗法中的一者包括PI与IMiD的组合)。已经历先前自体干细胞移植的患者将另外已暴露于烷化剂;然而,尚未经历先前自体干细胞移植的患者可能并未根据标准实践暴露于烷化剂。至多6名患者难以用抗CD38剂治疗,并且此组中约12名患者未经抗CD38治疗。

[0443] 1期组合组中的患者由患有RRMM的成年患者组成,所述患者已接受至少2次先前疗法,包括来那度胺和蛋白酶体抑制剂并且在完成最后一次疗法后60天或内展现出PD。前6名入选患者未经先前抗CD38抗体治疗或可能先前暴露于所述抗体。一旦评述安全性数据,则以下患者入选RP2D/MTD:未经先前抗CD38单克隆抗体治疗(约6名患者)或暴露于先前抗CD38单克隆抗体(约6名患者)。

[0444] 给药前用药:1期剂量递增和剂量确认组

[0445] 在每一给药日开始施用AB79之前1至3小时,患者接受以下前置用药:地塞米松(约20mg IV剂量,用于初始注射)。可在后续注射之前使用地塞米松(约20mg)或等效长效皮质类固醇。退热剂:口服对乙酰氨基酚(650至1000mg);抗组胺剂:口服或IV苯海拉明(25至50mg或等效物);孟鲁司特10mg(或等效白三烯抑制剂)。具有COPD病史的患者可服用输注后药物,诸如短效和长效支气管扩张剂和吸入型皮质类固醇。在前4次输注之后,如果患者未经历严重IR,则可中断这些额外吸入型输注后药物。

[0446] 给药前药物:仅1期组合组(AB79-PomDex)

[0447] 在每一给药日开始施用AB79之前1至3小时,患者将接受以下前置用药:退热剂:口服对乙酰氨基酚(650至1000mg);抗组胺剂:口服或IV苯海拉明(25至50mg或等效物);孟鲁司特10mg(或等效白三烯抑制剂)。具有COPD病史的患者可服用输注后药物,诸如短效和长效支气管扩张剂和吸入型皮质类固醇。在前4次输注之后,如果患者未经历严重IR,则可中断这些额外吸入型输注后药物。

[0448] 给药后药物

[0449] 将皮质类固醇乳霜局部施用于注射部位,并且将冰局部施用持续约10至15分钟。如注射后临床表明,患者可接受较低剂量甲基泼尼松龙(<20mg),以预防延迟的注射相关反应。

[0450] 主要纳入准则

[0451] 主要纳入准则包括以下。年龄 $\geq 18$ 岁, ECOG效能状态 $\leq 2$ 的需要由试验主持人确定的额外疗法的男性和女性患者。患者必须在第一次给药AB79之前的指定最小间隔内接受以下治疗/程序的最终剂量: 180天的抗体疗法(包括抗CD38); 90天的自体移植; 14天的化学疗法、辐射疗法和重大手术; 和7天的皮质类固醇疗法(允许全身性等效为每日泼尼松至多10mg)。患者必须具有由以下实验室值确定的足够器官功能: 绝对嗜中性粒细胞计数 $\geq 1.0 \times 10^9$ ; 血小板 $\geq 75,000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ ); 血红蛋白 $\geq 7.5\text{g/dL}$ ; 肌酐清除 $\geq 30\text{mL/分钟}$ (Cockcroft-Gault公式); 总胆红素 $\leq 1.5$ 倍正常范围上限(ULN); 和丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶 $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ 。患者必须根据IMWG准则记录到RRMM, 可测量疾病定义为以下中的一者: 血清M-蛋白质 $\geq 0.5\text{g/dL}$  ( $\geq 5\text{g/L}$ ) 和尿液M-蛋白质 $\geq 200\text{mg/24小时}$ 。在血清蛋白质电泳或尿液蛋白质电泳中无可测量M-蛋白质的患者必须具有不含血清轻链(FLC)分析结果, 其与FLC水平 $\geq 10\text{mg/dL}$  ( $\geq 100\text{mg/L}$ ) 有关, 限制条件为血清FLC比率异常。患者必须具有由IMWG准则所定义的RRMM的证据。对于递增组和确认组中的患者: 先前接受骨髓瘤疗法, 包括蛋白酶体抑制剂(PI)、免疫调节药物(IMiD)和类固醇; 难以用至少1个PI和至少1个IMiD治疗或对其不耐受; 如果那些系列中的一者包括PI与IMiD的组合, 则已接受 $\geq 3$ 次先前疗法系列或应已接受至少2次先前疗法系列; 在1期中, 允许先前暴露于呈单一剂或组合形式的抗CD38剂, 但不为递增组中的患者所需的。组合组中的患者仅: 经历具有 $\geq 2$ 次先前抗骨髓瘤疗法的先前疗法; 患有复发性或复发性和难治性疾病; 在完成最后一次抗骨髓瘤疗法的60天或内有进展; 患者可未经先前抗CD38单克隆抗体治疗或已暴露于所述抗体; 然而存在一组在治疗期间任何时间难以用至少1次抗CD38 mAb疗法治疗的患者并且一组未经先前抗CD38 mAb治疗的患者。在研究的2a期部分中, 至多2组具有RRMM的患者可入选: 一组在治疗期间的任何时间难以用至少1次抗CD38 mAb疗法治疗并且一组未经先前抗CD38 mAb治疗的患者。

[0452] 主要和次要终点:

[0453] 在2a期中, 在患有RRMM的患者的两个扩增组(至多24名患有RRMM的患者(未经抗CD38治疗)和至多24名患有RMM的患者(难以用抗CD38疗法治疗))对约48名额外患者进行治疗, 得到ORR的初步估计。研究的2a期也将提供MTD/RP2D下的安全性概况的更稳固估计。

[0454] 尚未对统计能力作出前瞻性计算; 然而, 下表展示了在一系列观察到的反应率范围下, 基于24名患者组中观察到的ORR, 80%CI的宽度。

[0455] 表11. 基于观察到的ORR, 80%CI的概述

	观察到的 反应率	25% (6/24)	33% (8/24)	42% (10/24)	50% (12/24)	58% (14/24)
[0456]	80% CI (n = 24)	(13.7,39.8)	(20.5,48.4)	(27.7,56.7)	(35.3,64.7)	(43.3,72.3)
	ORR: 观察到的反应率。观察到的反应率以百分比形式给出(具有反应的 n/N)。					

[0457] DLT的定义

[0458] 根据NCI CTCAE(版本4.03, 2010年6月14日有效, 2010)评估毒性。与关系无关, DLT定义为以下事件中的任一者, 除了那些明确因外来原因引起的事件: 4级实验室异常, 除了那些明确因外来原因引起的事件; NCI CTCAE $\geq 3$ 级非血液TEAE, 除了那些明确因外来原因引起并且在第一周期期间发生的事件外(可随后用止吐药管理的3级恶心/呕吐(在使用或

不使用适当医疗介入的情况下持续超出48小时的3级恶心或呕吐)除外;3级疲乏持续低于3天(约72小时);7天内恢复至 $\leq$ 1级或基线的丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶的3级增加;对症状性治疗(例如抗组胺药、非类固醇抗炎药(NSAID)、麻醉剂、IV液)起反应而无3级症状复发的3级IR;NCI CTCAE $\geq$ 4级的血液学AE,除了明确因外来原因和在第一周期期间出现的那些事件(除了 $\geq$ 3级溶血之外,除了明确因外来原因(例如阴性直接库姆斯测试)引起的那些事件之外);具有临床上有意义出血的 $\geq$ 3级血小板计数较低,定义为失血 $>100\text{cc}$ 或需要输血);治疗相关毒性的不完全恢复,使得第2周期开始之前下一安排的注射延迟 $>2$ 周。

[0459] 出于剂量递增的目的,DLT为在第2周期第1天施用之前出现的满足以上准则的那些事件。在后续周期中出现的满足DLT定义的TEAE确定了MTD作为RP2D的适用性。

[0460] 经历DLT的患者从研究治疗退出,除非试验委托者批准在较低剂量组中进行后续治疗;此类患者不会在所述较低剂量组中作为用于递增决策的患者。

[0461] 在1期中,替换因DLT以外的原因而在28天( $\pm 2$ )治疗窗口或第29天(即第2周期,第1天)评定内未接受4次完全剂量的AB79的患者。经历DLT的患者未被替换。

[0462] 3+3种剂量递增方案用于告知剂量递增决策和MTD/RP2D估计。最初,在起始剂量水平下3名患者入选。如果3名患者组中无一者在28天周期期间展现出DLT,则随后可使剂量递增用于下一组的3名患者。如果一组3名患者中的1名患者展现出DLT,则使所述组扩增至总共6名患者。如果6名中的 $\leq 1$ 名患者经历DLT,则递增将继续至下一较高剂量水平,在所述较高剂量水平下,3名患者入选。如果2名或更多名患者(3名中的2名或更多名,或6名中的2名或更多名)经历DLT,则剂量将递减至下一较低剂量水平,在所述较低剂量水平下,如果已在彼剂量水平下对3名患者治疗,则使3名额外患者入选。如果在较低水平下6名患者已入选(6名中的1名或更少具有DLT),则给药可终止并且可将此剂量水平视为MTD。MTD定义为具有不超过1名DLT患者的6名患者组的最高剂量。

[0463] 所有组的治疗均使用28天的周期长度。为了开始新的治疗周期,患者必须满足以下准则:(a)绝对嗜中性粒细胞计数必须 $\geq 1000/\text{mm}^3$ ;血小板计数必须 $\geq 75,000/\text{mm}^3$ ;(c)对于恢复治疗,视为与AB79治疗相关的毒性必须恢复至 $\leq 1$ 级或基线或由医师认为可接受的水平。如果患者未能满足以上引用的重新治疗的准则,则使下一治疗周期的起始延迟1周。在彼周结束时,重新评估患者,以确定是否已满足重新治疗的准则。如果由于药物相关AE而导致后续周期延迟超过28天,则患者可退出治疗,除非存在由试验主持人评定的临床益处和由试验委托者的医疗监测者同意;和(d)对于相同周期内的AB79注射,试验主持人基于临床和分析数据并且也基于在相同周期中患者经历先前注射的毒性来决定是否进行治疗。试验主持人应区分在下一注射时患者从其恢复的急性毒性(如IR)与可能在另一注射时恶化的亚急性毒性(例如嗜中性粒细胞减少症)(如果其未处于明显恢复路径上)。如果无法在安排日施用所述剂量,则可在接下来的48小时内由试验主持人决定是否对患者进行评述。如果AB79不能在此48小时窗口的周期内施用,则忽略所述剂量并且安排患者进行下一施用。

[0464] 经历因AB79的AE的患者可继续相同剂量的研究治疗,患者可保持AB79治疗或可永久地中断研究。由于与治疗相关或可能与治疗相关的AE而保持研究药物的患者可在相同剂量水平或在剂量降低下在AE恢复后恢复研究药物治疗,其取决于AE的性质和严重程度和AE是否第一次出现或其复发情况。

[0465] 安全性和疾病评定

[0466] 在此研究的2a期部分中,从入选之前10名患者开始并随后每10名患者监测4级或更高级的非血液毒性。如果 $\geq 4/10$ 和 $\geq 6/20$ 达到终止界限,则暂停研究的入组(accrual)以进行研究。在由研究小组考虑之后,决定是否可恢复入组。所述界限基于贝氏策略,以监测临床试验的结果。如果符合终止规则,则利用先前 $\beta$ 分布,在二项分布毒性比率的参数为0.4和1.6的情况下,真实毒性比率大于18%的概率为80%。

#### [0467] 主要终点

[0468] 按1期重要性顺序的主要终点包括总剂量水平和每剂量水平的TEAE患者数目;每一剂量水平下具有DLT的患者; $\geq 3$ 级TEAE的患者;SAE的患者;因TEAE中断的患者;和具有剂量调整(延迟、中断、剂量降低)的患者。

[0469] 2a期的主要终点为ORR,其定义为在研究期间达成由IMWG统一反应准则所定义的部分反应(PR)或更好的患者比例。

[0470] 1期的主要终点为RP2D,其基于呈单一剂形式和当添加至PomDex的骨干方案时的安全性和功效结果两者;呈单一剂形式和当添加至PomDex的骨干方案时的以下PK参数的概述统计数据,(观察到的浓度最大值( $C_{max}$ ); $C_{max}$ 的首次出现时间( $t_{max}$ );和0时至最后可定量浓度的时间( $AUC_{最后}$ ))的浓度-时间曲线下面积;呈单一剂形式和与PomDex组合的AB79的抗肿瘤活性的初步评估,对患有MM(通过测量ORR,定义为在研究期间达成PR(50%肿瘤减少)或更好的患者的比例,如通过IMWG统一反应准则所定义)的患者进行评定;达成最小反应(MR)的患者的比例,定义为25%肿瘤减少,包括可通过血清FLC测量的疾病患者;和抗AB79抗体发生率和特征。

[0471] 2a期的主要终点为在AB79的延长治疗过程中出现的DLT类频率和其他TEAE,包括关于剂量调整、治疗中断和生命体征的信息;以下PK参数的概述统计数据: $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 和 $AUC_{最后}$ ;抗AB79抗体发生率和特征;评估达成MR(定义为25%肿瘤减少)的患者的比例;反应持续时间(DOR),定义为第一次记录反应之日至第一次记录到PD之日的日期;PFS,定义为从第一次给药之日直至PD的最早之日的日期(由IMWG准则定义),或因任何原因死亡之日;OS,定义为从第一次给药之日至因任何原因死亡之日的日期;截至反应的时间,定义为从第一次给药之日至第一次记录反应(PR或更佳)之日的日期。

[0472] 所述研究的1和2a期部分的探索性终点为探究潜在生物标记物以测试其与临床功效和安全性参数的相关性,包括但不限于在疗法之前和期间MM细胞和其他免疫细胞上的CD38表达;免疫细胞上AB79的药效学概况(包括CD38占有率);在基线和治疗期间的不同时间间隔下对BMA和包括CD38+免疫细胞的全血细胞进行免疫表型;和在基线和治疗期间的不同时间间隔下包括但不限于B细胞受体(BCR)和T细胞受体(TCR)克隆性、细胞因子、趋化激素和补体蛋白质的药效学生物标记物。

#### [0473] PK、药效学和生物标记物评定的主要试样收集

[0474] 在不同时间点经由静脉穿刺或留置导管收集血液样品,用于测量AB79的血清浓度和用于生物标记物评定(除BMA外)。

#### [0475] PK测量

[0476] 在多个时间点收集血清样品,用于测量AB79浓度。如果认为取样方案的变化为优选地表征AB79的PK概况所必需,则可在研究期间基于出现的PK数据调整样品的时序而非总数。

[0477] 生物标记物和药效学测量

[0478] 评定若干生物标记物以测试与安全性、PK和(如果可能)功效的相关性。这些生物标记物用于鉴别对AB79具有较高反应概率或不良反应的患者。所研究的标记物为与药物本身或与所治疗疾病有关的标记物。使用描述性统计数据概述免疫系统活化的标记物。

[0479] 药效学和CD38占有率测量

[0480] 在筛选时,在第2周期、第4周期、第7周期和第13周期开始时收集BMA样品,以用于分析MM细胞表面上的CD38表达。在治疗期间对BMA的MM细胞进行CD38占有率评定。在第2周期、第4周期、第7周期和第13周期开始时收集的BMA样品也用于分析MM细胞上的CD38占有率。占有率评定集中进行。这些样品的剩余细胞用于分子表征,包括但不限于Fc  $\gamma$  受体多态现象对AB79的功效和安全性的影响和AB79的结合表位的基因分型。

[0481] CD38占有率评定测量了循环中AB79在表达CD38的代替细胞(例如PB、NK细胞和单核细胞)表面上对CD38占有率程度。

[0482] 在每一周期的第1天和在追踪访视时抽取血液样品,用于流式细胞术。通过流式细胞术,分析这些血液样品的免疫细胞(诸如B和T淋巴细胞、单核细胞和NK细胞)的存在和变化。在给药前和在第1和2周期中第一次注射之后24小时,随后在每次之后的指定访视时给药前收集血液样品。这些样品的剩余细胞可用于分子表征,包括但不限于Fc  $\gamma$  受体多态现象对AB79的功效和安全性的影响和AB79的结合表位的基因分型。

[0483] ADA评定

[0484] 在不同时间点收集血清样品,用于评估抗AB79免疫原性。在施用AB79之前(即在第1天给药之前;基线值),随后在AB79给药之前在每次指定访视时(基线后值)和在访视经历了试验主持人认为与过敏/IR一致的TEAE的任何患者时收集血液样品。最初对样品进行ADA效价的筛选。如果样品检测为ADA阳性,则可评定中和活性。

[0485] 间接和直接库姆斯测试

[0486] 在各种时间点收集血清样品,用于直接和间接库姆斯测试。

[0487] 研究治疗的完成(对于个别患者)

[0488] 患者接受AB79,直至其经历PD、不可接受的毒性、同意退出、死亡或由试验委托者终止研究。对患者在最后一次剂量的研究药物之后30天或在后续替代抗癌疗法开始之前进行追踪访视,以准许检测任何延迟的AE。由于除PD外的原因而中断研究治疗的患者从EOT开始每4周继续PFS追踪,直至出现PD、死亡、开始后续抗癌疗法、研究终止,或直至研究治疗中断之后12个月(以先到者为准)。每12周追踪患者的OS,直至死亡、失去追踪、同意退出或研究终止。研究的持续时间为约42个月(3.5年)。

[0489] 研究药物治疗的中断和患者替代

[0490] 对于符合以下准则中的任一者的患者,永久地中断研究药物:患者经历不良事件或其他医学状况(向试验主持人表明继续参与不利于患者的最大利益);患者退出和女性患者已确认妊娠。也可出于以下原因中的任一者中断研究药物治疗:AE/SAE;方案偏离;PD;症状性恶化;不符合要求的治疗反应;由试验委托者终止研究;失去追踪或其他。

[0491] 一些患者可能在完成全部治疗过程之前因PD以外的原因而中断研究药物;这些患者将留在研究中用于治疗后PFS评定,直至PD发生。

[0492] 不良事件

[0493] 治疗前事件定义

[0494] 治疗前事件为已签署参与研究的知情同意书但在施用任何研究药物之前的患者或受试者的任何不良医疗事件；其未必必须与研究参与具有因果关系。

[0495] 不良事件 (AE) 定义

[0496] AE意指施用药物产品的患者或受试者的任何不良医疗事件；所述不良医疗事件不一定与此治疗有因果关系。AE可因此为任何不利并非预期的征象（包括异常实验室发现）、症状或疾病，其在时间上与药品（研究用）使用相关，而不论是否与药品相关。此包括因施用研究药物而严重程度或频率增加的任何新发生的事件或先前病状。不将异常实验室值评定为AE，除非彼值导致治疗、剂量调整、治疗性干预的中断或延迟，或由试验主持人认为临床上显著的相对于基线的变化。

[0497] 严重不良事件 (SAE) 定义

[0498] SAE意指以 (a) 导致死亡；(b) 危及生命（是指患者在事件时处于死亡风险下的AE）。其不指假设可能已引起死亡的事件（当其更严重）；(c) 需要患者住院或延长现有住院时间；(d) 导致持久性或显著障碍（定义为对个人进行正常生命功能的能力的实质性破坏）或丧失工作能力；(e) 为先天性异常/生育缺陷；(f) 为医学上重要的事件的任何剂量的任何不良医疗事件。此是指可将未导致死亡、立即危及生命或需要住院，但当其可能危及患者、需要医疗或手术干预以预防以上列出的结果中的一者时的AE视为严重的，或涉及怀疑经由传染剂的药品传输。此类医疗事件的实例包括需要在急诊室或在家中强化治疗的过敏性支气管痉挛、不导致患者住院的血液恶质或抽搐或药物依赖性药物滥用的发展；病原性或非病原性的任何生物体、病毒或感染性颗粒（例如，朊病毒蛋白质传输传染性海绵状脑病）被视为传染剂。

[0499] 在此研究中，使用NCI CTCAE（4.03版，2010年6月14日有效）确定每种AE（包括任何实验室异常）的强度。在SAE与AE（强度视为重度（3级或4级））之间作出澄清，因为术语严重和重度并非同义的。一般术语“重度”通常用于描述特定事件的强度（严重程度）；事件本身可能具有相对较小医学重要性（诸如3级头痛）。此与“严重”并不相同，其基于上文所述的患者/事件结果或作用准则并且通常与对患者的寿命或功能能力造成威胁的事件相关联。重度AE（3级或4级）未必需要视为严重的。例如，白血球计数为 $1000/\text{mm}^3$ 至 $<2000\text{mm}^3$ 视为3级（重度）但可能不视为严重的。严重性（非强度）充当用于定义监管报导义务的导引。

[0500] 潜在风险

[0501] 基于AB79的作用机制，潜在AE可包括输注或注射部位反应（IR）、细胞因子释放症候群（CRS）、血液学作用和感染。

[0502] IR潜在地为剂量限制性AE，其通常不与旨在治疗血液学恶性疾病的生物药剂的静脉内施用相关。IR很少与这些疗法的SC注射相关。抗体介导的“真正的”临床过敏反应在重复暴露之后发生。过敏的症状的范围为轻度皮疹至更严重反应，喘息、低血压、灌注不良、呼吸骤停和罕见死亡。非过敏性临床过敏在第一个小时内发生；然而报导有反应延迟。全身性过敏反应（潜在危及生命的病状）的症状的范围为肿胀、血管性水肿、支气管痉挛、呼吸窘迫和休克。

[0503] CRS表示通常与用于抗炎剂和抗肿瘤疗法的单克隆抗体的使用相关的重要IR。由于免疫系统的活化水平较高和T细胞的接合和增殖可引起细胞因子释放增加，CRS可在疗法

早期出现,并且通常在第一次输注药物之后出现。CRS标志为发热。CRS也表达为皮疹、风疹、头痛、发冷、疲乏、恶心和/或呕吐。重度细胞因子释放症候群 (SCRS) 的特征为重度呼吸困难,通常伴随有支气管痉挛和低氧,以及发热、发冷、寒战、风疹和血管性水肿。此症候群可能与肿瘤溶解症候群的一些特征相关,诸如高尿酸血症、高钾血症、低钙血症、高磷酸盐血症、急性肾衰竭和乳酸脱氢酶升高,并且可能与急性呼吸性衰竭和死亡相关。急性呼吸衰竭可伴随有胸部x射线可见的事件,诸如肺间质性浸润或水肿。症候群经常在起始第一次输注1或2小时内表达。具有肺机能不全病史的患者或具有肺肿瘤浸润的患者可能处于更大的不良结果风险下并且更谨慎治疗。患上SCRS的患者应立即中断给药并且应接受侵袭性症状性治疗。

[0504] 血液学效应可包括血小板、淋巴细胞和RBC减少。

[0505] 可观察到继发于免疫抑制的细菌和/或病毒感染,诸如鼻咽炎或上呼吸道感染。

[0506] PK分析

[0507] 使用非隔室分析方法估计PK参数。使用AB79浓度-时间数据计算包括于PK分析集中的个别患者的参数。所计算的PK参数将包括但不限于 $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 和 $AUC_{最后}$ (如数据所准许)。使用描述性统计数据概述PK参数。个别AB79浓度-时间数据和个别PK参数呈现于清单中并使用剂量组的概述统计数据列表。按剂量组标绘个别和平均浓度-时间概况。此研究中收集的PK数据也可有助于AB79的未来群体PK分析。这些群体PK分析可包括其他AB79临床研究中收集的数据。用于群体PK分析的分析计划单独定义,并且分别报导这些分析的结果。类似地,在此研究中收集的时间匹配型PK和三份ECG数据可有助于校正心跳速率(QTc)分析的未来浓度-QT间隔。这些分析可包括其他AB79临床研究中收集的数据。所述浓度-QTc分析的分析计划单独定义,并且分别报导结果。

[0508] 生物标记物测量

[0509] 收集血清样品以在治疗时监测循环生物标记物变化(生物标记物包括但不限于细胞因子、趋化激素和补体蛋白质)。这些生物标记物可用于鉴别对AB79具有较高反应概率或经历不良反应的患者。必要时或当需要时进行生物标记物样品分析。因为新技术继续发展,所以无法预期用于生物标记物分析的建议方法和实验室。

[0510] 在研究访视时收集血清样品,用于评定循环生物标记物。收集血液样品:

[0511] • 第1周期第1天:给药前和在第一次注射之后约24小时。

[0512] • 第1周期第8天、第15天和第22天:给药前。

[0513] • 第2周期第1天:给药前和在第一次注射之后约24小时。

[0514] • 第2周期第8天、第15天和第22天:给药前。

[0515] • 第3周期第1天和每一后续周期第1天:给药前。

[0516] • EOT访视。

[0517] 免疫原性分析

[0518] 使用免疫原性分析集,通过确定患有阳性ADA(暂时和持续)的患者的比例、发生率和特征(例如,效价、暂时和持续ADA;和可能的中和活性),和具有阳性中和ADA的2a期中患者的比例来分析AB79免疫原性。也评定患者的NAB。分析基于来自基线评定和至少1次基线后免疫原性评定的患者的可用数据。如果可能,则评估抗AB79抗体对PK概况、药物功效和临床安全性的影响。

## [0519] 功效分析

[0520] 通过测量ORR (定义为在研究期间达成PR或更好的患者的比例) 和由IMWG统一反应准则定义的sCR、CR、VGPR和PR的组成来评估AB79对MM的初步功效。也将分析MR。另外,通过测量DOR、PFS和1年OS来评定患者的AB79的功效。也将测量TTR。

## [0521] IMWG准则

[0522] MM的IMWG定义:克隆骨髓浆细胞 $\geq 10\%$ \*或经切片证实的骨或髓外浆细胞\*(克隆性通过流式细胞术、免疫组织化学或免疫球蛋白荧光上显示 $\kappa\lambda$ 轻链限制而建立。骨髓浆细胞百分比应优选地从核心活检试样估算;在抽出物与核心活检之间存在差异的情况下,使用最高值)和以下骨髓瘤定义事件中的任一或多个:(a) 特定言的可因潜在浆细胞增生性病证的末端器官损伤的迹象;(b) 高钙血症:血清钙高于正常范围上限 $>0.25\text{mmol/L}$  ( $>1\text{mg/dL}$ ) 或 $>2.75\text{mmol/L}$  ( $>11\text{mg/dL}$ ); (c) 肾功能不全:肌酐清除 $<40\text{mL/min}$ 或血清肌酐 $177\mu\text{mol/L}$  ( $>2\text{mg/dL}$ ); 贫血:血红蛋白值低于正常值下限 $>20\text{g/L}$ 或血红蛋白值 $<100\text{g/L}$ ; (d) 骨骼病变:骨骼放射照相术、CT或PET-CT上的一个或多个溶骨病变(如果骨髓的克隆浆细胞低于 $10\%$ ,则需要多于1个骨骼病变来区分具有最小骨髓受累的孤立性浆细胞瘤); (e) 恶性疾病的以下生物标记物中的任一或多个:(i) 克隆骨髓浆细胞百分比 $\geq 60\%$ ; (ii) 涉及与未涉及的不含血清轻链比<sup>s</sup>(FLC)  $\geq 100$ ; (iii) MRI研究时 $>1$ 个局灶性病变(这些值基于血清Freelite分析(结合位点组,英国伯明翰)。所涉及的FLC必须 $\geq 100\text{mg/L}$ 。每一局灶性病变的尺寸必须为5mm或更大。参见表12。

## [0523] 表12:反应的IMWG统一准则

反应类别	反应准则
sCR	CR 的准则如下文所定义, 加上正常 FLC 比率和无克隆浆细胞(通过免疫组织化学或 2 至 4 种颜色流式细胞术); 需要 2 次连续评定实验室参数(a)。
[0524] CR	血清和尿液的阴性免疫固定, 任何软组织浆细胞瘤消失, 和骨髓的浆细胞 $<5\%$ ; 骨髓; 在仅可通过血清 FLC 水平测量的疾病的患者中, 除 CR 准则以外, 需要正常 FLC 比率为 0.26 至 1.65; 需要 2 次连续评定(b)。
免疫表型 CR	sCR 如所定义, 加上骨髓中无表型异常浆细胞(克隆)存在, 总骨髓细胞最少为 1 百万, 通过多参数流式细胞术( $>4$ 种颜色)分析。
分子 CR	sCR 如所定义, 加上阴性对偶基因特异性寡核苷酸聚合酶链反应

反应类别	反应准则
	(灵敏度 $10^{-5}$ )。
VGPR	可通过免疫固定检测但不进行电泳的血清和尿液 M-蛋白质, 或血清 M-蛋白质加尿液 M-蛋白质降低 $\geq 90\%$ , $< 100$ mg/24 小时; 在仅可通过血清 FLC 水平测量的疾病的患者中, 除 VGPR 准则外, 需要涉及与未涉及的 FLC 水平之间的差异降低 90%; 需要 2 次连续评定(c)。
PR	血清 M-蛋白质降低 $\geq 50\%$ 和 24 小时泌尿 M-蛋白质降低 $\geq 90\%$ 或降低至 $< 200$ mg/24 小时。 如果血清和尿液 M-蛋白质不可测量, 则涉及与未涉及的 FLC 水平之间的差值需要降低 $\geq 50\%$ , 以替代 M-蛋白质准则; 如果血清和尿液 M-蛋白质为不可测量的, 并且血清 FLC 也为不可测量的, 则需要骨髓浆细胞降低 $\geq 50\%$ 以代替 M-蛋白质, 其限制条件为基线百分比 $\geq 30\%$ 。 除以上准则之外, 如果基线下存在, 则也需要软组织浆细胞瘤尺寸减少 $\geq 50\%$ 需要两次连续评定(a), 如果进行放射照相研究, 则无进行性或新骨骼病变的已知证据。
最小反应 (MR) (b)	血清 M-蛋白质降低 $\geq 25\%$ 但 $\leq 49\%$ , 并且尿液 M-蛋白质在 24 小时内降低 50 至 89%。 除以上准则之外, 如果基线下存在, 则也需要软组织浆细胞瘤尺寸减少 25%至 49% 溶解骨骼病变的尺寸或数目未增加(压缩破裂的出现不排除反应)。 在此研究中, 在可通过不含血清轻链测量的骨髓瘤的患者中, MR 定义为涉及与未涉及的 FLC 水平之间的差异降低 $\geq 25$ 但 $\leq 49\%$ 。
SD (c)	不满足 CR (任何变体)、VGPR、PR、MR 或 PD 的反应准则; 如果进行放射照相研究, 则无进行性或新骨骼病变的已知证据。

[0525] 来源:Rajkumar, S.V. 等人, (2011) Blood 117 (18):4691-5; Palumbo, A. 等人, (2014) J. Clin. Oncol. 2014; 32 (6):587-600。CR:完全反应; FLC:不含轻链; IMWG:国际骨髓瘤工作组; MR:最小反应; ORR:总体反应率; PR:部分反应; sCR:严格完全反应; SD:稳定疾病; VGPR:极好部分反应。

[0527] (a) 克隆性通过流式细胞术、免疫组织化学或免疫球蛋白荧光上显示 $\kappa\lambda$ 轻链限制而建立。骨髓浆细胞百分比应优选地从核心活检试样估算; 在抽出物与核心活检之间存在差异的情况下, 使用最高值。(b) 仅对于复发性难治性骨髓瘤。(c) 这些类别并不有助于 ORR。

[0528] PD 定义为从以下中的任一者的最低反应值增加 $\geq 25\%$ : (a) 血清 M-蛋白质 (绝对增加必须 $\geq 0.5$ g/dL); 如果起始 M 组分 $\geq 5$ g/dL, 则血清 M 组分增加 $\geq 1$ g/dL, 以足以限制复发); 和/或 (b) 尿液 M-蛋白质 (绝对增加必须 $\geq 200$ mg/24 小时), 和/或 (c) 仅在不具有可测量血清和尿液 M-蛋白质水平的患者中: 涉及与未涉及的 FLC 水平之间的差异 (绝对增加必须 $> 10$ mg/dL); (d) 仅在不具有可测量血清和尿液 M-蛋白质水平和不可通过 FLC 水平测量疾病的患者中, 骨髓浆细胞百分比 (绝对百分比必须 $\geq 10\%$ )。或者, PD 定义为从以下中的任一者的最低反应值增加 $\geq 25\%$ : (a) 新骨骼病变或软组织浆细胞瘤的有限发展或现有骨骼病变或软组

织浆细胞瘤的尺寸有限增加,或 (b) 高钙血症的发展 (校正的血清钙>11.5mg/dL),其可仅仅归因于浆细胞增生性病征。

[0529] 用于编码PD的IMWG准则的阐述:PD的骨髓准则仅用于不可通过M-蛋白质和通过FLC含量测量的疾病的患者中;“25%增加”是指M-蛋白质、FLC和骨髓结果,但不是指骨骼病变、软组织浆细胞瘤或高钙血症,并且“最低反应值”不必为确认值。

[0530] 效能状态的ECOG量表提供于表13中。

[0531] 表13:效能状态的ECOG量表

级别	描述
0	正常活性。具有完全活性,能够在无限制的情况下进行所有疾病前效能。
1	有症状但可走动。剧烈的体力活动受限,但能走动,并且能够从事轻度或久坐性质的工作,例如轻体力家务、办公室工作。
[0532] 2	卧床时间<50%。走动并能够完全自我照护,但无法从事任何工作活动。超过50%的清醒时间能起床走动。
3	卧床时间>50%。仅能有限地自我照护,超过50%的清醒时间受限于床或椅子
4	100%卧床。完全失能。无法进行任何自我照护。完全受限于床或椅子
5	死亡。

[0533] 临床化学、血液学和尿分析

[0534] 用于分析临床化学和血液参数的血液样品和用于分析的尿液样品参数展示于下表中。

[0535] 对于接受AB79单一疗法组的患者,进行表14和15中所示的以下测试。

[0536] 表14. 用于研究目的的化学和血液学测试

	血液学	血清化学
[0537]	ANC 血容比 血红蛋白 血小板(计数) 网状红血球计数 RBC 计数 具有差异性的 WBC 计数 凝血组	白蛋白 ALP ALT AST 胆红素(总) BUN 钙 氯化物 CO <sub>2</sub> (碳酸氢盐) 肌酐 肌酐清除 CRP 葡萄糖(非空腹) GGT LDH 磷酸盐 钾 钠 总蛋白质 尿酸盐(尿酸)

[0538] ALP:碱性磷酸酶;ALT:丙氨酸转氨酶;ANC:绝对嗜中性粒细胞计数;AST:丝氨酸氨基转移酶;BUN:血液尿素氮;CRP:C反应蛋白质;GGT:γ-谷酰基转移酶;LDH:乳酸脱氢酶;RBC:红血球;WBC:白血球。

[0539] 表15. 用于研究目的的尿分析测试

尿分析	
[0540] 胆红素 葡萄糖 酮 白细胞 亚硝酸盐 潜血	pH 蛋白质 比重 浊度和颜色 尿胆素原

[0541] 为了评估肌酐清除,采用如下科克罗夫特-高尔特 (Cockcroft-Gault) 公式:所估计的肌酐清除 =  $[(140 - \text{年龄}) \cdot \text{质量 (kg)}] / [72 \cdot \text{血清肌酐 (mg/dL)}]$ 。针对女性患者,使以上公式的结果乘以0.85。

[0542] 对于仅1期组合组 (AB79-PomDex) 组的患者,进行如表16、17和18中所示的以下测试。

[0543] 表16. 临床血液学和化学:标准照护实验室测试

血液学	化学	
具有完全差异的白细胞(总嗜中性粒细胞[ANC]、淋巴细胞、单核细胞、嗜伊红血球和单核细胞)	白蛋白	CO <sub>2</sub> (碳酸氢盐)
血小板计数	ALP	肌酐
[0544] 血红蛋白	ALT	所估计肾小球滤过率
血清验孕测试	AST	葡萄糖
	B2-微球蛋白	LDH
	胆红素(直接和间接)	钾
	钙	钠
	氯化物	尿酸盐

[0545] ALP:碱性磷酸酶;ALT:丙氨酸转氨酶;ANC:绝对嗜中性粒细胞计数;AST:丝氨酸氨基转移酶;LDH:乳酸脱氢酶。

[0546] 表17. 临床血液学和化学:用于研究目的的测试

[0547] 临床血液学或化学	血清学抗体效价
凝血组 (PT、PTT、INR)	B型肝炎
间接和直接库姆斯	C型肝炎
C反应蛋白质	HIV

[0548] INR:国际标准化比率;PT:凝血酶原时间;PTT:部分凝血活酶时间。

[0549] 表18. 临床尿分析:用于研究目的的测试

尿分析	
[0550] 胆红素	pH

[0551]	葡萄糖	蛋白质
	酮	比重
	白细胞	浑浊度、外观和颜色
	亚硝酸盐	尿胆素原
	潜血	微观评定(a)

[0552] (a) 仅如临床上指示进行微观分析:细菌、RBC、WBC、管型和晶体。

[0553] 在治疗24个月之后,可根据标准临床实践根据治疗医师监测患者。

[0554] 研究前预后风险评定

[0555] 在筛选时收集血液样品,用于血清 $\beta_2$ 微球蛋白,以评定患者疾病状态。

[0556] 疾病反应评定

[0557] 根据IMWG准则评定患者的疾病反应。另外,在可通过不含血清轻链测量的骨髓瘤的患者中,MR定义为涉及与未涉及的FLC水平之间的差异降低 $\geq 25$ 但 $\leq 49\%$ 。

[0558] 对于1期组合组(AB79-PomDex)的患者,进行如表19中所示的以下评定。

[0559] 表19.骨髓瘤疾病评定:标准照护测试

	血清/尿液	骨髓/成像
[0560]	SPEP	骨髓活检和/或抽出物 <sup>(a)</sup>
	UPEP	细胞遗传学[最低限度下存在 del (17)、t(4:14)和 t(14:16)]
	免疫固定(血清和尿液)	成像(骨骼调查、CT扫描、PET/CT扫描、MRI)
	定量免疫球蛋白水平	
	血清 FLC	

[0561] CT:计算机断层摄影术;MRI:磁共振成像;PET:正电子发射断层摄影术。

[0562] (a) 仅在第2周期第1天、第4周期第1天、第7周期第1天和第13周期第1天时的BMA用于研究目的,除非这些与疑似CR一致,否则此程序将为标准照护。

[0563] 计算机断层摄影术/磁共振成像

[0564] 在筛选时和在EOT访视时在最低限度下进行扫描。所有治疗期和追踪扫描应使用在筛选时使用的相同成像模式。

[0565] 对于记录到髓外疾病的患者,进行全身x射线、正电子发射断层扫描-计算机断层摄影术(PET-CT)扫描、计算机断层摄影术(CT)扫描(包括较低剂量CT)或磁共振成像(MRI)扫描。筛选扫描可在第一次给药AB79之前至多21天进行;然而,如果患者在研究药物的计划的第一次给药5周内进行了足够的成像测试,则所述成像可用作基线并且不需要在筛选过程中重复。如果记录到疾病,则视记录反应或PD的需要重复PET-CT扫描、CT扫描或MRI扫描。

[0566] 额外调查(x射线、CT或MRI)也可在试验主持人的决策下进行,例如在骨痛的情况下。

[0567] 在筛选访视时、在每一周期的第1天和在所有访视时得到用于定量Ig(IgM、IgG和IgA)的血液样品。

[0568] 在筛选访视时、在每一周期的第1天和在所有访视时得到给药前血液和24小时尿

液样品。

[0569] 在每一周期的第1天给药前和在所有访视时得到血清样品,用于血清FLC分析(包括定量 $\kappa$ 和 $\lambda$ 链和比率)。

[0570] 在筛选访视时、在每一周期的第1天给药前(用于确认CR)和在所有反应评定访视时获得血清和尿液样品,用于血清和尿液免疫固定测试。

[0571] 在筛选期期间和在第2周期、第4周期、第7周期和第13周期指定研究访视开始时获得BMA。在筛选时得到BMA,用于疾病评定(如果在同意之前5周内得到标准BMA,则BMA可用作基线并且不需要在筛选过程中重复,除非可获得细胞遗传学评估)。BMA也将在任何时间得到,以评定CR或根据需要研究疑似PD。

[0572] 历史上未记录有del(17)、t(4:14)和t(14:16)的较高风险异常的细胞遗传学结果的患者在筛选时将已对BMA样品进行细胞遗传学评估。细胞遗传学评估可使用荧光原位杂交或习知细胞遗传学(核型)进行。在最低限度下,细胞遗传学标记必须包括del(17)、t(4:14)和t(14:16)的3种较高风险异常。也可测试到额外异常(amp1 1q、del113或del11p)。根据当地标准对细胞遗传学进行本地分析。

[0573] 结果:

[0574] AB79-1501研究--AB79单独或与泊马度胺和地塞米松(PomDex)组合

[0575] 截至数据截止,5名患者已用AB79加PomDex组合治疗。迄今为止,与因果关系无关,最常见TEAE( $\geq 2$ 名患者)具有嗜中性粒细胞减少症和咳嗽(各自2名患者)。不存在全身性反应或注射部位反应为罕见的。在AB79加PomDex组中,存在1种DLT(嗜中性粒细胞减少症)并且MTD的评估正在进行中。所述组合未报告引起研究药物中断的药物相关SAE或AE。

[0576] AB79显示出抗肿瘤活性的早期迹象,如一些患者的疾病负荷降低至少50%所证,并且其他患者中最小反应定义为疾病负荷降低25%至49%。截至数据截止,初步目标反应率(ORR)为40%,临床效益率(定义为轻微反应或更好)为100%。反应持续时间无法估计。

[0577] 以引用方式的并入

[0578] 可在本申请通篇中引用的所有引用的参考文献(包括文献参考、专利、专利申请和网站)的内容出于任何目的以全文引用的方式明确地并入本文中,就如同其中所引用的参考文献一样,出于任何目的,其引用程度就如同特定并且个别地将每一个别参考以全文引用的方式并入本文中一般。

[0579] 等效物

[0580] 在不偏离本发明精神或基本特征的情况下,本发明可以其他特定形式体现。因此,前述实施方案在所有方面应视为说明性的,而非限制本发明。本发明的范围因此由所附权利要求书而非由前述描述指示,并且在与权利要求等效的含义和范围内的所有变化因此均意欲包括在本文中。本领域技术人员显而易见的进行本发明的修改意欲在随附权利要求书的范围内。





[0078]	130	135	140
[0079]	Thr Leu Glu Asp Met Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp Asp Leu Thr Trp		
[0080]	145	150	155
[0081]	Cys Gly Glu Phe Asn Thr Phe Glu Ile Asn Tyr Gln Ser Cys Pro Asp		
[0082]	165	170	175
[0083]	Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val Phe Trp Lys Thr		
[0084]	180	185	190
[0085]	Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Thr Ala Cys Gly Val Val His Val Met		
[0086]	195	200	205
[0087]	Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys Asn Ser Thr Phe Gly		
[0088]	210	215	220
[0089]	Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Ala Leu Glu		
[0090]	225	230	235
[0091]	Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln		
[0092]	245	250	255
[0093]	Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile		
[0094]	260	265	270
[0095]	Arg Phe Phe Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys		
[0096]	275	280	285
[0097]	Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Leu Ser Gly Ile		
[0098]	290	295	300
[0099]	<210> 3		
[0100]	<211> 8		
[0101]	<212> PRT		
[0102]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0103]	<220>		
[0104]	<223> HCDR1 AB79		
[0105]	<400> 3		
[0106]	Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly		
[0107]	1	5	
[0108]	<210> 4		
[0109]	<211> 8		
[0110]	<212> PRT		
[0111]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0112]	<220>		
[0113]	<223> HCDR2 AB79		
[0114]	<400> 4		
[0115]	Ile Ser Trp Asn Gly Gly Lys Thr		
[0116]	1	5	



[0156] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 [0157] <220>  
 [0158] <223> (VH) 链氨基酸序列  
 [0159] <400> 9  
 [0160] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 [0161] 1 5 10 15  
 [0162] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
 [0163] 20 25 30  
 [0164] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 [0165] 35 40 45  
 [0166] Ser Asp Ile Ser Trp Asn Gly Gly Lys Thr His Tyr Val Asp Ser Val  
 [0167] 50 55 60  
 [0168] Lys Gly Gln Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 [0169] 65 70 75 80  
 [0170] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 [0171] 85 90 95  
 [0172] Ala Arg Gly Ser Leu Phe His Asp Ser Ser Gly Phe Tyr Phe Gly His  
 [0173] 100 105 110  
 [0174] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 [0175] 115 120 125  
 [0176] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala  
 [0177] 130 135  
 [0178] <210> 10  
 [0179] <211> 129  
 [0180] <212> PRT  
 [0181] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 [0182] <220>  
 [0183] <223> (VL) 链氨基酸序列  
 [0184] <400> 10  
 [0185] Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 [0186] 1 5 10 15  
 [0187] Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asp Asn  
 [0188] 20 25 30  
 [0189] Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 [0190] 35 40 45  
 [0191] Ile Tyr Arg Asp Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
 [0192] 50 55 60  
 [0193] Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
 [0194] 65 70 75 80

[0195]	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
[0196]	85 90 95
[0197]	Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
[0198]	100 105 110
[0199]	Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
[0200]	115 120 125
[0201]	Leu
[0202]	<210> 11
[0203]	<211> 453
[0204]	<212> PRT
[0205]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0206]	<220>
[0207]	<223> 重链(HC)氨基酸
[0208]	<400> 11
[0209]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0210]	1 5 10 15
[0211]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[0212]	20 25 30
[0213]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0214]	35 40 45
[0215]	Ser Asp Ile Ser Trp Asn Gly Gly Lys Thr His Tyr Val Asp Ser Val
[0216]	50 55 60
[0217]	Lys Gly Gln Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0218]	65 70 75 80
[0219]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0220]	85 90 95
[0221]	Ala Arg Gly Ser Leu Phe His Asp Ser Ser Gly Phe Tyr Phe Gly His
[0222]	100 105 110
[0223]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
[0224]	115 120 125
[0225]	Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
[0226]	130 135 140
[0227]	Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
[0228]	145 150 155 160
[0229]	Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
[0230]	165 170 175
[0231]	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
[0232]	180 185 190
[0233]	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

[0234]	195	200	205
[0235]	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys		
[0236]	210	215	220
[0237]	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
[0238]	225	230	235
[0239]	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
[0240]	245	250	255
[0241]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
[0242]	260	265	270
[0243]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
[0244]	275	280	285
[0245]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
[0246]	290	295	300
[0247]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
[0248]	305	310	315
[0249]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
[0250]	325	330	335
[0251]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
[0252]	340	345	350
[0253]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln		
[0254]	355	360	365
[0255]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
[0256]	370	375	380
[0257]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
[0258]	385	390	395
[0259]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
[0260]	405	410	415
[0261]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
[0262]	420	425	430
[0263]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
[0264]	435	440	445
[0265]	Leu Ser Pro Gly Lys		
[0266]	450		
[0267]	<210> 12		
[0268]	<211> 216		
[0269]	<212> PRT		
[0270]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0271]	<220>		
[0272]	<223> 轻链(LC)氨基酸		

[0273] <400> 12  
 [0274] Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 [0275] 1 5 10 15  
 [0276] Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asp Asn  
 [0277] 20 25 30  
 [0278] Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 [0279] 35 40 45  
 [0280] Ile Tyr Arg Asp Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
 [0281] 50 55 60  
 [0282] Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
 [0283] 65 70 75 80  
 [0284] Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu  
 [0285] 85 90 95  
 [0286] Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln  
 [0287] 100 105 110  
 [0288] Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu  
 [0289] 115 120 125  
 [0290] Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr  
 [0291] 130 135 140  
 [0292] Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys  
 [0293] 145 150 155 160  
 [0294] Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr  
 [0295] 165 170 175  
 [0296] Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His  
 [0297] 180 185 190  
 [0298] Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys  
 [0299] 195 200 205  
 [0300] Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 [0301] 210 215  
 [0302] <210> 13  
 [0303] <211> 318  
 [0304] <212> PRT  
 [0305] <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 [0306] <220>  
 [0307] <223> 人类CD157  
 [0308] <400> 13  
 [0309] Met Ala Ala Gln Gly Cys Ala Ala Ser Arg Leu Leu Gln Leu Leu Leu  
 [0310] 1 5 10 15  
 [0311] Gln Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Gly Ala Arg Ala

