202202170

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202202170 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：110111220 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 03 月 26 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61K31/573 (2006.01)*
A61K31/454 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/03/26 美國 63/000,229

(71)申請人：美商西健公司 (美國) SEAGEN INC. (US)
美國

(72)發明人：坎貝爾 瑪麗 CAMPBELL, MARY (US)；凡 艾普斯 希瑟 VAN EPPS, HEATHER (US)；內夫 拉福德 海莉 NEFF-LAFORD, HALEY (US)；雅克蒙特 席琳 法比恩 JACQUEMONT, CELINE FABIENNE (US)；塔夫特 大衛 TAFT, DAVID (US)；李 虹 LI, HONG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：126 項 圖式數：12 共 220 頁

(54)名稱

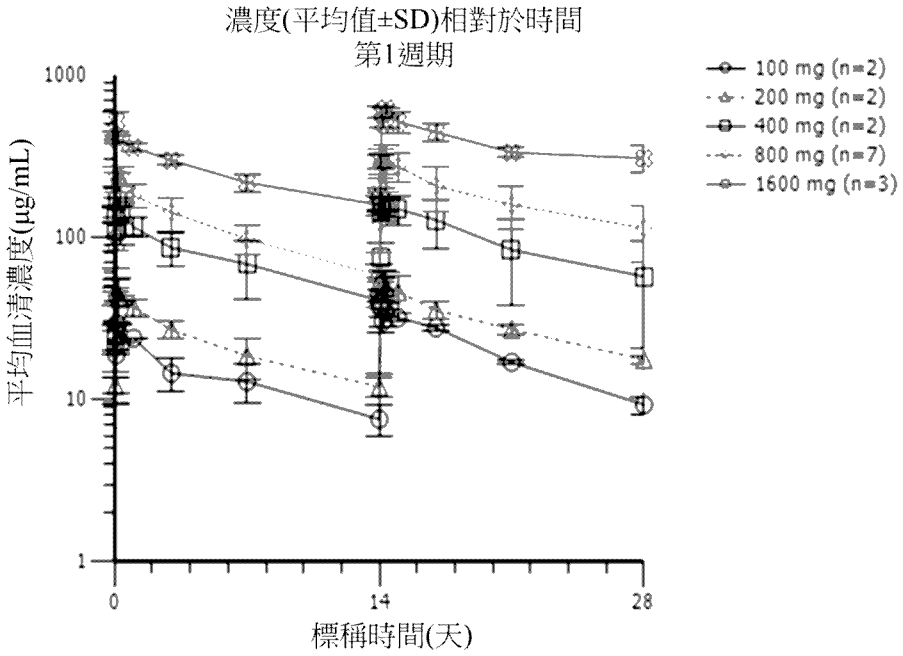
治療多發性骨髓瘤之方法

(57)摘要

本文提供使用特定劑量之抗 B 細胞遷移抗原(anti-B-cell migration antigen；BCMA)抗體、各種給藥方案及視情況選用與地塞米松(dexamethasone)、免疫調節劑(例如泊馬利胺(pomalinamide))、抗 CD38 抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗(daratumumab))及 γ 分泌酶抑制劑(gamma secretase inhibitor；GSI)之組合療法及/或其各種組合來治療多發性骨髓瘤(multiple myeloma；MM)的方法。

Provided herein are methods of treating multiple myeloma (MM) using specific doses of an anti-B-cell migration antigen (BCMA) antibody, various dosing regimens, and optionally combination therapy with dexamethasone, an immunomodulatory agent (e.g., pomalinamide), an anti-CD38 antibody or antigen binding fragment thereof (e.g., daratumumab), and a gamma secretase inhibitor (GSI), and/or various combinations thereof.

指定代表圖：


濃度(平均值±SD)相對於時間
第1週期
100 mg (n=2)
200 mg (n=2)
400 mg (n=2)
800 mg (n=7)
1600 mg (n=3)
1000
100
10
1
0
14
28
平均血清濃度(μg/mL)
標稱時間(天)

【圖1A】

202202170

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療多發性骨髓瘤之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING MULTIPLE MYELOMA

【中文】

本文提供使用特定劑量之抗B細胞遷移抗原(anti-B-cell migration antigen；BCMA)抗體、各種給藥方案及視情況選用與地塞米松(dexamethasone)、免疫調節劑(例如泊馬利胺(pomalinamide))、抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗(daratumumab))及γ分泌酶抑制劑(gamma secretase inhibitor；GSI)之組合療法及/或其各種組合來治療多發性骨髓瘤(multiple myeloma；MM)的方法。

【英文】

Provided herein are methods of treating multiple myeloma (MM) using specific doses of an anti-B-cell migration antigen (BCMA) antibody, various dosing regimens, and optionally combination therapy with dexamethasone, an immunomodulatory agent (e.g., pomalinamide), an anti-CD38 antibody or antigen binding fragment thereof (e.g., daratumumab), and a gamma secretase inhibitor (GSI), and/or various combinations thereof.

【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療多發性骨髓瘤之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING MULTIPLE MYELOMA

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 多發性骨髓瘤(MM)為骨髓、周邊血液或其他髓外部位中之純系增殖漿細胞的贅生性病症。惡性漿細胞對骨髓微環境及相鄰骨骼發揮直接病理學作用，導致貧血、溶骨性骨病變及高鈣血症。在大多數情況下，惡性漿細胞亦產生稱為M蛋白之異常單株免疫球蛋白，但在少數個體中，骨髓瘤細胞僅產生單株游離輕鏈(FLC)。M蛋白或FLC之異常含量可促進臨床疾病譜，包括腎衰竭及感染易感性增加(Kumar等人, *Nat. Rev. Dis. Primers* 3:17046, 2017；Palumbo等人, *N. Engl. J. Med.* 364(11):1046-1060, 2011；Rollig等人, *Lancet* 385(9983):2197-2208, 2015)。

【0002】 MM之標準治療包括含有蛋白酶體抑制劑(PI)，諸如硼替佐米(bortezomib)及卡非唑米(carfilzomib)，及依薩佐米(ixazomib)，及/或免疫調節藥物(IMiD)，諸如來那度胺(lenalidomide)及泊利度胺(pomalidomide)之組合化學療法方案。烷基化劑，諸如美法侖(melphalan)及環磷醯胺亦在MM中具活性。無顯著共患病且視為合格的患者通常用清髓性化學療法及/或放射治療，接著進行自體幹細胞移植(ASCT) (Rollig等人, *Lancet*. 385(9983):2197-208, 2015；及Rajkumar等

人，*Mayo Clin Proc.* 91(1):101-19, 2016)。最近，達土木單抗(daratumumab)(靶向CD38抗原之單株抗體)已被批准用於在第四線療法中以單藥療法形式治療RRMM。

【0003】迄今為止，多發性骨髓瘤仍為不可治癒的疾病，用連續治療進行管理，通常使得各後續復發時的疾病控制持續時間更短(Kumar等人, *Mayo Clin. Proc.* 79(7):867-874, 2004)。

【發明內容】

【0004】在一個態樣中，本申請案部分地基於方法之發現，該等方法產生例如以下中之一或多者：個體之血清中之抗BCMA抗體的治療所需穩態濃度、個體之血清中之游離輕鏈之穩態含量的治療所需降低及個體中之BCMA的治療所需飽和度。

【0005】在另一態樣中，本申請案係基於證明組合某些BCMA治療劑(諸如BCMA抗體，包括非岩藻糖基化抗體)與各種其他治療劑以治療諸如MM之癌症之功效的證據。發現成功地與此類BCMA藥劑(例如非岩藻糖基化抗體)組合之治療劑包括地塞米松(dexamethasone)、免疫調節劑(IMiD)(例如泊馬利胺(pomalinamide))、CD38抗體(例如達土木單抗(daratumumab))及/或γ分泌酶抑制劑(GSI)，包括此等治療劑之所有不同組合。

【0006】在另一態樣中，本申請案部分地基於各種BCMA抗體給藥方案之鑑別，包括標準及強化給藥方案(更充分定義於下文)，已展示其以單藥療法形式以及在組合療法中治療有效，包括與地塞米松、IMiD(例如泊馬利胺)、CD38抗體(例如達土木單抗)及/或GSI組合。鑒於包括即使在BCMA抗體作為組合療法之一部分投與時亦可投與相對較高含量的如本文

所述之BCMA抗體，同時仍維持可管理安全概況，此等結果為出人意料的。

【0007】 因此，本文提供治療患有多發性骨髓瘤(MM)之個體之方法，該方法包含向該個體投與一或多個劑量的特異性結合於B細胞成熟抗原(BCMA)之抗體或其抗原結合片段，且其中該一或多個劑量獨立地以約100 mg抗體或抗原結合片段至約2,000 mg抗體或抗原結合片段向個體投與。

【0008】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體或其抗原結合片段為非岩藻糖基化抗體或抗原結合片段。

【0009】 在一些實施例中，向個體投與包含抗體或其抗原結合片段之組合物。在一些實施例中，組合物中約或至少95%、97%、98%或99%之抗體或其抗原結合片段經去岩藻糖基化。

【0010】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，其含有包含SEQ ID NO: 1之CDR1、包含SEQ ID NO: 2之CDR2及包含SEQ ID NO: 3之CDR3，及輕鏈可變域，其含有包含SEQ ID NO: 5之CDR1、包含SEQ ID NO: 6之CDR2及包含SEQ ID NO: 7之CDR3。

【0011】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含有包含與SEQ ID NO: 4至少80%一致之胺基酸序列的重鏈可變域及包含與SEQ ID NO: 8至少80%一致之胺基酸序列的輕鏈可變域。

【0012】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含有包含與SEQ ID NO: 4至少90%一致之胺基酸序列的重鏈可變域及包含與SEQ ID NO: 8至少90%一致之胺基酸序列的輕鏈可變域。

【0013】在本文所述之任一方法中之一些實施例中，抗體或其抗原結合片段含有包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的重鏈可變域及包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的輕鏈可變域。

【0014】在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體或抗原結合片段經人類化。

【0015】在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體為IgG1抗體。在一些實施例中，抗體或抗原結合片段不為雙特異性抗體、雙特異性T細胞接合子(BiTE)、嵌合抗原受體(CAR)或抗體藥物結合物(ADC)或其一部分。

【0016】在本文所述之任一方法之一些實施例中，一或多個劑量獨立地以約800 mg抗體或抗原結合片段至約2,000 mg抗體或抗原結合片段向個體投與。

【0017】在本文所述之任一方法之一些實施例中，一或多個劑量獨立地以約1,200 mg抗體或抗原結合片段至約2,000 mg抗體或抗原結合片段向個體投與。

【0018】在本文所述之任一方法之一些實施例中，一或多個劑量獨立地以約1,400 mg抗體或抗原結合片段至約1,800 mg抗體或抗原結合片段向個體投與。

【0019】在本文所述之任一方法之一些實施例中，一或多個劑量獨立地以約400 mg抗體或抗原結合片段向個體投與。

【0020】在本文所述之任一方法之一些實施例中，一或多個劑量獨立地以約800 mg抗體或抗原結合片段向個體投與。

【0021】在本文所述之任一方法之一些實施例中，一或多個劑量係

以約1,600 mg抗體或抗原結合片段向個體投與。

【0022】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，向個體投與兩個或更多個劑量之抗體或抗原結合片段。

【0023】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，以一週一次與約每四週一次之間的頻率向個體投與兩個或更多個劑量。

【0024】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，以約一週一次之頻率向個體投與兩個或更多個劑量。

【0025】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，以約每兩週一次之頻率向個體投與兩個或更多個劑量。

【0026】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，以約每三週一次之頻率向個體投與兩個或更多個劑量。

【0027】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，以約每四週一次之頻率向個體投與兩個或更多個劑量。

【0028】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各劑量包含約800 mg抗體或抗原結合片段且每2週向個體投與。

【0029】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各劑量包含約1600 mg抗體或抗原結合片段且每2週向個體投與。

【0030】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，在28天週期之第1天及第15天向個體投與抗體或抗原結合片段之個別劑量。

【0031】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，持續多個28天週期向個體投與抗體或抗原結合片段之劑量。

【0032】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，一或多個劑量包含在誘導期內向個體投與之一或多個誘導劑量及在已投與一或多個誘導劑

量之後在維持期內向個體投與之一或多個維持劑量。

【0033】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，約一週一次向個體投與誘導劑量中之一者，持續約1-10週。

【0034】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，約一週一次向個體投與誘導劑量中之一者，持續8週。

【0035】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，在28天週期內投與誘導劑量中之一者4次。

【0036】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，在兩個28天週期內投與誘導劑量中之一者8次。

【0037】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，在兩個28天週期中之每個週期的第1天、第8天、第15天及第22天獨立地投與誘導劑量中之一者。

【0038】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各誘導劑量包含約100、200、400、800或1600 mg抗體或抗原結合片段。

【0039】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各誘導劑量包含約800 mg抗體或抗原結合片段。

【0040】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各誘導劑量包含約1600 mg抗體或抗原結合片段。

【0041】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，在誘導期完成之後，一或多個維持劑量每1至4週投與一次。

【0042】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，維持劑量中之一者每兩週投與一次。

【0043】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，維持劑量中之一

者在28天週期之第1天及第15天投與。

【0044】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各維持劑量包含約100、200、400、800或1600 mg抗體或抗原結合片段。

【0045】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各維持劑量包含約800 mg抗體或抗原結合片段。

【0046】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各維持劑量包含約1600 mg抗體或抗原結合片段。

【0047】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體或抗原結合片段在誘導期內以q1wk給藥，總共為8個誘導期劑量，且在維持期內以q2wk給藥。

【0048】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各誘導劑量包含約100、200、400或1600 mg抗體或抗原結合片段；各維持劑量包含約100、200、400或1600 mg抗體或抗原結合片段；誘導劑量中之一者在誘導期內在兩個28天週期中之每個週期的每個第1天、第8天、第15天及第22天中投與，總共為8個誘導劑量；且維持劑量中之一者在一或多個後續週期中之每個週期的每個第1天及第15天中投與。

【0049】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各誘導劑量及各維持劑量包含約800或1600 mg抗體或抗原結合片段。

【0050】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各誘導劑量及各維持劑量包含約1600 mg抗體或抗原結合片段。

【0051】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，方法進一步包含向個體投與一或多個劑量之地塞米松。

【0052】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，一或多個劑量之

地塞米松以一週一次之頻率向個體獨立地投與。

【0053】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體或抗原結合片段之劑量中之一者以約每1-4週一次之頻率投與，且地塞米松之劑量以約每1-4週一次之頻率投與。

【0054】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體或抗原結合片段之劑量中之一者每兩週一次地投與，且地塞米松之劑量中之一者每兩週一次地投與。

【0055】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體或抗原結合片段之劑量中之一者每兩週一次地投與，且地塞米松之劑量中之一者每週一次地投與。

【0056】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體或抗原結合片段之劑量中之一者在28天週期之每個第1天及第15天中投與，且地塞米松之劑量中之一者在相同28天週期之每個第1天、第8天、第15天及第22天中投與。

【0057】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體或抗原結合片段之劑量中之一者在誘導期內一週一次地投與，誘導期之後的後續劑量在維持期內每兩週一次地投與；且地塞米松之劑量中之一者每週一次地投與。

【0058】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體或抗原結合片段之劑量中之一者在誘導期內一週一次地投與，持續8週，且後續劑量在維持期內每兩週一次地投與；且地塞米松之劑量中之一者每週一次地投與。

【0059】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體或抗原結合

片段之劑量中之一者在兩個28天週期中之每個週期的每個第1天、第8天、第15天及第22天中投與，且接著在後續28天週期之每個第1天及第15天中投與；且地塞米松之劑量中之一者在28天週期中之每個週期的每個第1天、第8天、第15天及第22天中投與。

【0060】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，當在同一天投與抗體或抗原結合片段時，則在投與該抗體或抗原結合片段之前約1至3小時投與地塞米松。

【0061】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各劑量之抗體或抗原結合片段以約800 mg劑量投與。

【0062】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各劑量之抗體或抗原結合片段以約1600 mg劑量投與。

【0063】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各劑量之地塞米松以約20至約60 mg劑量投與。

【0064】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各劑量之地塞米松以約40 mg劑量或約20 mg劑量投與。

【0065】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，各劑量之抗體或抗原結合片段以約1600 mg劑量投與，且其中各劑量之地塞米松以約40 mg劑量投與。

【0066】 在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與一或多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，抗CD38抗體為達土木單抗。

【0067】 在一些實施例中，一或多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段獨立地以約5 mg/kg (毫克/公斤體重)至約30 mg/kg向個體投與。

在一些實施例中，一或多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段獨立地以約10 mg/kg至約20 mg/kg向個體投與。在一些實施例中，一或多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段獨立地以約16 mg/kg向個體投與。

【0068】 在一些實施例中，向個體投與兩個或更多個劑量之抗CD38抗體或抗原結合片段。在一些實施例中，兩個或更多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段以約一週一次至約每四週一次之頻率向個體投與。在一些實施例中，兩個或更多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段以約一週一次之頻率向個體投與。在一些實施例中，兩個或更多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段以約每兩週一次或每三週一次之頻率向個體投與。在一些實施例中，兩個或更多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段以約每四週一次之頻率向個體投與。在一些實施例中，抗CD38抗體或其抗原結合片段在28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天向個體投與。

【0069】 在一些實施例中，兩個或更多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段在第一階段期間以約每週一次之頻率向個體投與；兩個或更多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段在第二階段期間以約每兩週一次至約每三週一次之頻率向個體投與；且兩個或更多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段在第三階段期間以約每四週一次之頻率向個體投與。

【0070】 在一些實施例中，第一階段為約6週至約10週。在一些實施例中，第一階段為約8週或約9週。在一些實施例中，第二階段為約10週至約20週。

【0071】 在一些實施例中，8個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段在第二階段期間以約每兩週一次之頻率向個體投與。在一些實施例中，

5個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段在第二階段期間以約每三週一次之頻率向個體投與。

【0072】 在一些實施例中，多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段在第三階段期間以約每四週一次之頻率向個體投與，直至疾病進展。

【0073】 在一些實施例中，方法進一步包含投與一或多個劑量之免疫調節藥物。在一些實施例中，免疫調節藥物為免疫調節醯亞胺藥物(IMiD)。在一些實施例中，免疫調節藥物為來那度胺或泊利度胺。

【0074】 在一些實施例中，免疫調節藥物為泊利度胺。

【0075】 在一些實施例中，一或多個劑量之免疫調節藥物獨立地以約每天一次至約每週一次之頻率向個體投與。在一些實施例中，一或多個劑量之免疫調節藥物獨立地每天一次向個體投與。在一些實施例中，一或多個劑量之免疫調節藥物獨立地在重複之28天週期之第1-21天每天一次向個體投與。

【0076】 在一些實施例中，免疫調節藥物之各劑量為約1 mg至約10 mg。在一些實施例中，免疫調節藥物之各劑量為約2 mg至約4 mg。在一些實施例中，免疫調節藥物之各劑量為約4 mg。

【0077】 在一些實施例中，當免疫調節劑藥物之劑量及特異性結合於BCMA之抗體或抗原結合片段之劑量在同一天投與時，免疫調節劑藥物之劑量在特異性結合於BCMA之抗體或抗原結合片段之劑量之前約1至約3小時投與。

【0078】 在一些實施例中，特異性結合於BCMA之抗體或抗原結合片段在28天週期之第1天及第15天向個體投與，地塞米松在28天週期之第1、8、15及22天向個體投與，且泊利度胺在28天週期之第1-21天向個體

投與。

【0079】 在一些實施例中，特異性結合於BCMA之抗體或抗原結合片段之誘導劑量中之一者在誘導期內在兩個28天週期之每個第1天、第8天、第15天及第22天中投與，總共為8個誘導劑量；且特異性結合於BCMA之抗體或抗原結合片段之維持劑量中之一者在維持期內在一或多個後續28天週期中之每個週期的每個第1天及第15天中投與。

【0080】 在一些實施例中，地塞米松在誘導期及維持期內在各28天週期之每個第1、8、15及22天中向個體投與。在一些實施例中，泊利度胺在誘導期及維持期內在各28天週期之第1至21天向個體投與。

【0081】 在一些實施例中，當地塞米松之劑量及抗體或抗原結合片段之劑量在同一天投與或泊利度胺之劑量及抗體或抗原結合片段之劑量在同一天投與時，地塞米松之劑量或泊利度胺之劑量在抗體或抗原結合片段之劑量之前約1至約3小時投與。

【0082】 在一些實施例中，方法進一步包含向個體投與一或多個劑量之γ分泌酶抑制劑。在一些實施例中，γ分泌酶抑制劑為司馬西特(Semagacestat) (LY450139)、RO4929097、MK-0752、阿瓦斯塔(Avagacestat) (BMS-708163)、BMS-986115、尼羅斯塔(Nirogacestat) (PF-03084014)、克尼斯塔(Crenigacestat) (LY3039478)、BMS-906024、DAPT (GSI-IX)、二苯并氮呯(YO-01027)、LY411575、L-685458、NGP 555、MDL-28170或伊他拉塞(Itanapraced) (CHF 5074)。此等γ分泌酶抑制劑中之一些描述於例如以下各者中：WO2019094626A1、US 9914774、U.S. 6756511、US 6890956、US 6984626、US 7049296、US 7101895、US 7138400、US 7144910、US 7183303、US 8377886、WO

2002/40451A2、US7468365B2、US20160354382、US2020179511A1、US2019367628A1、US2020085839A1、US10590087、US2020171020A1、US662510A、US4434171A、US2019367628A1、US2019367628A1、US 7244739、US2020087623A1、US10307388B2及NCBI網站之PubChem；其各自以全文引用的方式併入本文中。

【0083】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，藉由全身性投與來投與各劑量之抗體或抗原結合片段。

【0084】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，全身投與係藉由靜脈內投與。

【0085】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，至少初始劑量之抗體或抗原結合片段係使用逐步輸注向個體投與。

【0086】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，逐步輸注使用約50毫克/小時至約400毫克/小時之輸注速率進行。

【0087】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，逐步輸注，輸注速率每30分鐘增加。

【0088】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，逐步輸注，輸注速率每30分鐘增加不超過兩倍。

【0089】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，個體為人類個體。

【0090】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，個體先前已診斷為患有多發性骨髓瘤。

【0091】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，個體已診斷為患有復發性或難治性多發性骨髓瘤。

【0092】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，先前向個體投與了一或多種用於多發性骨髓瘤之治療劑或治療。

【0093】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，先前投與的一或多種用於多發性骨髓瘤之治療劑或治療不成功。

【0094】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，先前已向個體投與蛋白酶體抑制劑、免疫調節劑及抗CD38抗體中之至少一者，或無法耐受前述者。

【0095】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，先前已向個體投與包括蛋白酶體抑制劑、免疫調節劑及抗CD38抗體所有三者之治療劑，或無法耐受前述者。

【0096】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，先前已向個體投與至少3種先前抗骨髓瘤療法且難以用以下類別中之每一者中的至少一種治療劑治療：蛋白酶體抑制劑、免疫調節劑及抗CD38抗體。

【0097】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，個體在開始治療之前滿足以下準則中之1、2或全部3者：≥約0.5 g/dL之血清單株副蛋白(M-蛋白)含量、≥約200 mg/24 hr之尿液M-蛋白含量及≥約10 mg/dL之血清免疫球蛋白游離輕鏈及異常血清疫球蛋白κ λ游離輕鏈比。

【0098】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，方法在個體之血清中產生約1 μg/mL至約200 μg/mL的抗體或其抗原結合片段之穩態濃度。

【0099】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，方法在個體之血清中產生小於約50 mg/dL的游離輕鏈(FLC)之穩態濃度。

【0100】 在一些實施例中，個體已接受至少兩種先前抗骨髓瘤療法

(例如包括來那度胺及蛋白質抑制劑之至少2個連續週期(例如單獨或以組合形式給與))，且在完成兩種先前抗骨髓瘤療法時或在完成其之60天內已記錄國際骨髓瘤工作組(IMWG)疾病進展。

【0101】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，在投與抗體藥物結合物之後，個體之一或多種治療效果相對於基線得到改善。

【0102】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，一或多種治療效果係選自由以下組成之群：客觀反應率、完全反應率、反應持續時間、完全反應持續時間、反應時間、無進展存活期及總存活期。

【0103】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，客觀反應率為至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

【0104】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，個體展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約十八個月、至少約兩年、至少約三年、至少約四年或至少約五年之無進展存活期。

【0105】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，個體展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約十八個月、至少約兩年、至少約三年、至少約四年或至少約五年之總存活期。

【0106】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，對治療之反應持續時間或完全反應持續時間為至少約1個月、至少約2個月、至少約3個

月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約十八個月、至少約兩年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。

【0107】 亦提供包含以下之套組：(a)一或多個劑量之醫藥組合物，其包含(i)特異性結合於B細胞成熟抗原(BCMA)之抗體或其抗原結合片段，及(ii)醫藥學上可接受之載劑，其中抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區含有包含SEQ ID NO: 1之CDR1、包含SEQ ID NO: 2之CDR2及包含SEQ ID NO: 3之CDR3，及輕鏈可變域，該輕鏈可變域含有包含SEQ ID NO: 5之CDR1、包含SEQ ID NO: 6之CDR2及包含SEQ ID NO: 7之CDR3，及(b)用於執行本文所述之任一方法的說明書。

【0108】 本文亦提供治療患有多發性骨髓瘤之個體的方法，該方法包括向個體投與一或多個劑量之醫藥組合物，該醫藥組合物包含(i)特異性結合於B細胞成熟抗原(BCMA)之抗體或其抗原結合片段，及(ii)醫藥學上可接受之載劑。

【0109】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，多發性骨髓瘤為復發性或難治性多發性骨髓瘤(RRMM)。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，其含有包含SEQ ID NO: 1之CDR1、包含SEQ ID NO: 2之CDR2及包含SEQ ID NO: 3之CDR3，及輕鏈可變域，其含有包含SEQ ID NO: 5之CDR1、包含SEQ ID NO: 6之CDR2及包含SEQ ID NO: 7之CDR3。

【0110】 在一些實施例中，抗體為IgG1抗體。在一些實施例中，一或多個約1600 mg劑量之抗體或其抗原結合片段以每兩週之頻率獨立地向個體投與。在一些實施例中，一或多個約800 mg劑量之抗體或其抗原結

合片段以每週之頻率獨立地向個體投與。在一些實施例中，約1600 mg抗體或其抗原結合片段之約1-2個誘導劑量以每週之頻率獨立地向個體投與，接著將約1600 mg抗體或其抗原結合片段之一或多個維持劑量以每兩週之頻率獨立地向個體投與。在一些實施例中，約800 mg抗體或其抗原結合片段之約1-2個誘導劑量以每週之頻率獨立地向個體投與，接著將約1600 mg抗體或其抗原結合片段之一或多個維持劑量以每兩週之頻率獨立地向個體投與。在一些實施例中，約40 mg劑量之地塞米松在投與各劑量之抗體或其抗原結合片段之前約1至約3小時向個體投與。

【0111】 在一些實施例中，先前向個體投與了一或多種用於多發性骨髓瘤之治療劑或治療。一或多種先前投與的用於多發性骨髓瘤之治療劑或治療包括但不限於蛋白酶體抑制劑(PI)、免疫調節藥物(IMiD)及抗CD38抗體。在一些實施例中，先前投與的用於多發性骨髓瘤之治療劑或治療在治療多發性骨髓瘤中無效。在一些實施例中，個體具有以下中之一或多者：≥約0.5 g/dL之血清單株副蛋白(M-蛋白)含量、≥約200毫克/24小時之尿液M-蛋白含量、≥約10 mg/dL之血清免疫球蛋白游離輕鏈及異常血清疫球蛋白κ與λ游離輕鏈比。

【0112】 本文亦提供包含以下或由以下組成之套組：(a)一或多個劑量之醫藥組合物，其包含(i)特異性結合於B細胞成熟抗原(BCMA)之抗體或其抗原結合片段，及(ii)醫藥學上可接受之載劑，其中抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區含有包含SEQ ID NO: 1之CDR1、包含SEQ ID NO: 2之CDR2及包含SEQ ID NO: 3之CDR3，及輕鏈可變域，該輕鏈可變域含有包含SEQ ID NO: 5之CDR1、包含SEQ ID NO: 6之CDR2及包含SEQ ID NO: 7之CDR3；及視情況存在之(b)用於執

行如本文所述之治療方法的說明書。

【0113】 在一些實施例中，套組進一步包含一或多個劑量之地塞米松、一或多個劑量之免疫調節醯亞胺藥物、一或多個劑量之γ分泌酶抑制劑及/或一或多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段。

【0114】 在一些實施例中，套組進一步包含一或多個劑量之地塞米松。

【0115】 在一些實施例中，套組進一步包含一或多個劑量之免疫調節醯亞胺藥物。

【0116】 在一些實施例中，套組進一步包含一或多個劑量之地塞米松及一或多個劑量之免疫調節醯亞胺藥物。

【0117】 在一些實施例中，套組進一步包含一或多個劑量之γ分泌酶抑制劑。

【0118】 在一些實施例中，套組進一步包含一或多個劑量之抗CD38抗體。

【0119】 除非另外定義，否則本文中所用的所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域的技術人員通常所理解相同的含義。本文描述用於本發明之方法及材料；亦可使用此項技術中已知之其他適合方法及材料。材料、方法及實施例僅為說明性的，且並不意欲為限制性的。本文提及之所有公開案、專利申請案、專利、序列、資料庫項目及其他參考文獻均以全文引用之方式併入。在有矛盾的情況下，將以本發明(包括定義)為準。

【0120】 本發明之其他特徵及優勢將自以下詳細說明及圖式以及申請專利範圍顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0121】

圖1A為展示在投與不同劑量之SEA-BCMA的個體中，隨時間推移之SEA-BCMA抗體之平均血清濃度的圖。

圖1B展示**圖1A**中描繪之SEA-BCMA之藥物動力學分析的結果。

圖2A為展示使用活體外細胞結合能力分析偵測游離SEA-BCMA的示意圖。

圖2B展示使用**圖2A**中描繪之分析產生之標準曲線。

圖3A為展示活體外膜BCMA分析中之膜結合BCMA百分比的圖，該分析使用來自投與100 mg、200 mg或400 mg劑量之SEA-BCMA之個體的血清進行，其中各線對應於不同個體。

圖3B為展示活體外膜BCMA分析中之膜結合BCMA百分比的圖，該分析使用來自投與800 mg劑量之SEA-BCMA之個體的血清進行，其中各線對應於不同個體。

圖3C為展示活體外膜BCMA分析中之膜結合BCMA百分比的圖，該分析使用來自投與1600 mg劑量之SEA-BCMA之個體的血清進行。

圖4為展示惡性漿細胞表面上之膜BCMA結合的條形圖。

圖5展示向一名患者投與之先前治療及用SEA-BCMA治療後之結果。

圖6A為展示在投與1600 mg劑量之SEA-BCMA之後，患者(患者A)中之血清游離輕鏈(sFLC)含量的圖。

圖6B展示相比於研究中若登記之幹其他患者，患者A在基線時之膜結合BCMA含量較高，該患者之sFLC顯著降低，如圖6A中所示。

圖7展示向一名患者投與之先前治療及用SEA-BCMA治療後之結

果。

圖8A. NCI-H929細胞在DAPT處理時顯示BCMA表現增加。淺灰色：同型對照；中灰色：未處理之細胞；深灰色：經DAPT處理之細胞。

圖8B. 在DAPT處理後，Molp-8細胞顯示BCMA表現增加。淺灰色：同型對照；中灰色：未處理之細胞；深灰色：經DAPT處理之細胞。

圖8C. 歸因於FcγRIII接合相對於NFAT信號傳導背景之倍數。經DAPT (GSI)處理之NCI-H929細胞相比於未處理之細胞(N=3)。

圖8D. 歸因於FcγRIII接合相對於NFAT信號傳導背景之倍數。經DAPT (GSI)處理之Molp-8細胞相比於未處理之細胞(N=3)。

圖9A. 在尼羅斯塔處理後，Molp-8細胞顯示BCMA表現增加。深灰色：同型對照；中灰色：未處理之細胞；淺灰色：經尼羅斯塔處理之細胞。

圖9B. 經尼羅斯塔處理之細胞相比於未處理之細胞(N=3)之目標細胞溶解的最大百分比。hIgG1k為非結合抗體對照。

圖10. 在存在或不存在尼羅斯塔之情況下，與及不與SEA-BCMA結合、用及不用APRIL處理之NCI-H929細胞的p65活化。

圖11. 在植入發光Molp-8細胞之後第18天開始給藥之後，對於5隻動物繪製之平均發光。在100天時段內評估發光。

圖12A. 以埃羅妥珠單抗及WT-BCMA為基準，SEA-BCMA與泊利度胺之組合誘導更大的活體外MM1R目標細胞殺傷。(N=2)

圖12B. 以達土木單抗為基準，SEA-BCMA與泊利度胺之組合誘導更大的活體外MM1R目標細胞殺傷。(N=2)

【實施方式】

優先權主張

【0122】 本申請案主張2020年3月26日申請之美國臨時申請案序號63/000,229之權益。前述申請案之全部內容以引用的方式併入本文中。

【0123】 本文提供治療患有多發性骨髓瘤(MM)之個體的方法，其包含向個體投與一或多個劑量的結合於B細胞成熟抗原(BCMA)之抗體或其抗原結合片段。

【0124】 在一些實施例中，抗體為IgG1抗體。在一些實施例中，抗體為去岩藻糖基化抗體。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區含有包含SEQ ID NO: 1之CDR1、包含SEQ ID NO: 2之CDR2及包含SEQ ID NO: 3之CDR3，及輕鏈可變域，該輕鏈可變域含有包含SEQ ID NO: 5之CDR1、包含SEQ ID NO: 6之CDR2及包含SEQ ID NO: 7之CDR3。在一些實施例中，一或多個1600 mg劑量之抗體或其抗原結合片段以每兩週之頻率獨立地向個體投與。在一些實施例中，一或多個800 mg劑量之抗體或其抗原結合片段以每週之頻率獨立地向個體投與。在一些實施例中，1600 mg抗體或其抗原結合片段之約1-2個誘導劑量以每週之頻率獨立地向個體投與，接著將1600 mg抗體或其抗原結合片段之一或多個維持劑量以每兩週之頻率獨立地向個體投與。在一些實施例中，800 mg抗體或其抗原結合片段之約1-2個誘導劑量以每週之頻率獨立地向個體投與，接著將1600 mg抗體或其抗原結合片段之一或多個維持劑量以每兩週之頻率獨立地向個體投與。

【0125】 在一些實施例中，多發性骨髓瘤為復發性或難治性多發性骨髓瘤(RRMM)。在一些實施例中，先前向個體投與了一或多種用於多發性骨髓瘤之治療劑或治療。一或多種先前投與的用於多發性骨髓瘤之治療

劑或治療包括但不限於蛋白酶體抑制劑(PI)、免疫調節藥物(IMiD)及抗CD38抗體。在一些實施例中，一或多種先前投與的治療劑或治療在治療多發性骨髓瘤中無效。在一些實施例中，個體具有以下中之一或多者(例如兩者、三者或四者)：≥0.5 g/dL之血清單株副蛋白(M-蛋白)含量、≥200毫克/24小時之尿液M-蛋白含量、≥10 mg/dL之血清免疫球蛋白游離輕鏈及/或異常血清疫球蛋白κ與λ游離輕鏈比。

【0126】 在一些實施例中，此等方法產生例如以下中之一或多者：個體之血清中之抗BCMA抗體的治療所需穩態濃度、個體之血清中之游離輕鏈之穩態含量的治療所需降低及個體中之BCMA的治療所需飽和度。

【0127】 如以下實例中更詳細描述，來自用去岩藻糖基化抗BCMA抗體(諸如本文所述之SEA-BCMA抗體)進行之臨床試驗的初始結果出人意料地展示SEA-BCMA抗體可以高劑量(例如每劑800 mg或1600 mg)投與，同時仍維持可耐受安全概況。此等初步結果進一步指示此類抗體可潛在地以靈活的給藥方案，包括標準或強化給藥方案投與。以高水準給藥之能力亦表明抗體潛在地為與其他治療劑(包括例如地塞米松)組合給藥之良好候選物。

多發性骨髓瘤

【0128】 多發性骨髓瘤(MM)為骨髓、周邊血液或其他髓外部位中之純系增殖漿細胞的贅生性病症。需要全身性療法之MM的診斷由國際骨髓瘤工作組(IMWG) 2014準則定義(Rajkumar等人 (2014) *Lancet Oncol*, 15(12):e538-48)。惡性漿細胞對骨髓微環境及相鄰骨骼發揮直接病理學作用，導致貧血、溶骨性骨病變及高鈣血症。在大多數情況下，惡性漿細胞亦產生稱為M蛋白之異常單株免疫球蛋白，但在少數患者中，骨髓瘤細胞

僅產生單株游離輕鏈(FLC)。M蛋白或FLC之異常含量可促進臨床疾病譜，包括腎衰竭及感染易感性增加。

【0129】 多發性骨髓瘤(MM)之習知療法，諸如組合化學療法方案並非治癒性的且大部分患者最終會進展。另外，一些患者將對初始治療無反應。

【0130】 初始疾病反應之持續時間仍為MM中之最強預後因子之一，尤其是自體幹細胞移植(ASCT)後。預先ASCT之後的早期復發(<24個月)強烈預測較低的總存活率(OS)，且不管過去二十年內的所有進展，疾病之自然病史保持大體不變，其中早期復發比例穩定在大約35-38% (參見Kumar等人, *Leukemia* 32:986-95, 2018)。此等復發通常表現為侵襲性的，與難治性疾病具有類似的令人沮喪的結果，定義為治療中之進展或停止治療後60天內之進展。早期復發亦不允許患者自初始治療適當地恢復且可嚴重限制治療選擇。

【0131】 幾乎全部(若非全部)骨髓瘤患者最終復發，但早期復發通常為侵襲性及令人沮喪的，晚期復發(>24個月)一般進展更緩慢。另外，患者通常將有時間恢復，來自先前干預之殘餘毒性極小，從而允許更具侵襲性之方法。在後續治療中仍存在高度未滿足之需求。未滿足之需求在難以用先前投與之PI、IMiD及抗CD38抗體治療來治療之患者(「三級」難治性個體)中為明顯的。

【0132】 本文提供治療患有多發性骨髓瘤(MM)之個體的方法。在一些實施例中，多發性骨髓瘤選自由以下組成之群：骨髓瘤前驅體、產生κ型輕鏈及/或λ型輕鏈之多發性骨髓瘤癌症、侵襲性多發性骨髓瘤、難治性多發性骨髓瘤及耐藥性多發性骨髓瘤。在一些實施例中，多發性骨髓瘤

為復發性或難治性多發性骨髓瘤(RRMM)。在一典實施例中，個體具有以下中之一或多者(例如兩者、三者或四者)：>0.5 g/dL之血清單株副蛋白(M-蛋白)含量、>200毫克/24小時之尿液M-蛋白含量、>10 mg/dL之血清免疫球蛋白游離輕鏈、及/或異常血清免疫球蛋白κ與λ游離輕鏈比。

〔0133〕 用於評估患有多發性骨髓瘤之個體之治療功效的方法包括量測個體中之游離輕鏈、M蛋白、高鈣血症之水準及骨髓瘤細胞之相對數目。

BCMA

〔0134〕 B細胞成熟抗原(BCMA或BCM)，亦稱為腫瘤壞死因子受體超家族成員17 (TNFRSF17)，為在人體中由TNFRSF17基因編碼之蛋白質。BCMA為介導細胞增殖及存活之確立漿母細胞及漿細胞特異性蛋白質。BCMA在大部分MM患者腫瘤細胞上以中等至低含量表現(Novak等人，*Blood* 103(2):689-694, 2004；Seckinger等人，*Cancer Cell* 31(3):396-410, 2017)。配位體APRIL及BAFF結合於BCMA且介導促存活細胞信號(Morcaux等人，*Blood* 103(8):3148-3157, 2004；Novak等人，*Blood* 103(2):689-694, 2004；O'Connor等人，J. Exp. Med. 199(1):91-8, 2004)。

〔0135〕 除非另外規定，否則BCMA意謂人類BCMA。野生型人類BCMA蛋白及野生型人類BCMA cDNA之例示性序列展示如下。

野生型成熟人類BCMA蛋白(SEQ ID NO: 9)

MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTC
LGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEILLPRGLEY
TVEECTCEDCIKSKPKVDSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSIS
AR

野生型人類BCMA cDNA (SEQ ID NO: 10)

aagactcaaa cttagaaact tgaattagat gtggtattca aatcctagc tgccgcgaag
acacagacag ccccccgtaag aacccacgaa gcaggcgaag ttcattgttc tcaacattct
agctgctctt gctgcatttg ctctggaatt ctttgtagaga tattacttgt cctttccaggc
tgttctttct gtagctcccct tgttttcttt ttgtgatcat gttgcagatg gctgggcagt
gctcccaaaa tgaatatttt gacagttttgt tgcatgcttg catacctttgt caacttcgat
gttcttctaa tactcctcct ctaacatgtc agcgttattg taatgcaagt gtgaccaatt
cagtgaaaagg aacgaatgcg attctctgga cctgtttggg actgagctta ataatttctt
tggcagtttt cgtgctaatg tttttgctaa ggaagataaa ctctgaacca ttaaaggacg
agtttaaaaaa cacaggatca ggtctcctgg gcatggctaa cattgacctg gaaaagagca
ggactggtga tgaaattatt ctttccgagag gcctcgagta cacggtggaa gaatgcacct
gtgaagactg catcaagagc aaaccgaagg tcgactctga ccattgcttt ccactcccag
ctatggagga aggcgcaacc attcttgtca ccacgaaaac gaatgactat tgcaagagcc
tgccagctgc tttgagtgct acggagatag agaaatcaat ttctgctagg taattaacca
tttcgactcg agcagtgcca ctttaaaaat cttttgtcag aatagatgat gtgtcagatc
tctttaggat gactgtattt ttcagttgcc gatacagctt tttgtcctct aactgtggaa
actctttatg ttagatatat ttctctaggt tactgttggg agcttaatgg tagaaacttc
cttggtttca tgattaaact cttttttttc ctga

[0136] 除非自上下文另外顯而易見，否則提及之BMCA意謂BCMA蛋白之至少細胞外域。人類BCMA蛋白之例示性細胞外域包含SEQ ID NO: 9之胺基酸1至54)。在一典實施例中，本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段可特異性結合於癌細胞(例如骨髓瘤細胞)表面上所表現之BCMA。

抗體及抗原結合片段

[0137] 術語「抗體」在本文中以其最廣泛意義使用且包括包含一或多個特異性結合於抗原或抗原決定其之抗原結合域的蛋白質(例如，單鏈多肽或多鏈多肽)。完整抗體通常包含四個多肽-兩個重鏈及兩個輕鏈，其接合形成「Y」形分子。「Y」之尖端中之胺基酸序列在不同抗體中變化極大。此可變區由例如110-130個胺基酸構成，給與抗體結合抗原之特異性。可變區包括輕鏈及重鏈之末端。用蛋白酶處理抗體可裂解此區域，產生包括抗體可變末端之Fab或抗原結合片段。可變區中直接接觸抗原表面之一部分的區域為互補決定區(CDR)。輕鏈可變區(VL)及重鏈可變區(VH)各包含三個CDR - CDR1、CDR2及CDR3。恆定區決定用於破壞抗原之機制。抗體基於其恆定區結構及免疫功能分為五個主要類別：IgM、

IgG、IgA、IgD及IgE。

【0138】 在一些實施例中，抗體特定包括例如完整抗體(例如完整免疫球蛋白，例如人類IgG (例如人類IgG1、人類IgG2、人類IgG3、人類IgG4))及抗原結合抗體片段。在一些實施例中，抗體為人類化IgG1抗體。抗原結合域之一個實例為由VH-VL二聚體形成之抗原結合域。本文描述抗體之額外實例。抗體之額外實例係此項技術中已知的。

【0139】 如本文所用，術語「抗原結合域」或「抗原結合片段」為能夠特異性結合於一或多種不同抗原之一或多個蛋白質域(例如由來自單一多肽之胺基酸形成或由來自兩個或更多個多肽(例如相同或不同多肽)之胺基酸形成)。在一些實例中，抗原結合域可結合至特異性及親和力類似於天然存在之抗體之特異性及親和力的抗原或抗原決定基。在一些實施例中，抗原結合域可包括替代性骨架。本文描述抗原結合域之非限制性實例。抗原結合域之額外實例係此項技術中已知的。在一些實例中，抗原結合域可結合至單一抗原。在一些實施例中，本文所述之方法中所用之抗體或抗原結合片段特異性結合於B細胞成熟抗原(BCMA)。

【0140】 本文所述之抗體或其抗原結合片段可為單一多肽，或可包含兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個(相同或不同)多肽。在其中抗體或其抗原結合片段為單一多肽之一些實施例中，抗體或抗原結合片段可包含單一抗原結合域或兩個抗原結合域。在其中抗體或抗原結合片段為單一多肽且包含兩個抗原結合域之一些實施例中，第一及第二抗原結合域可彼此相同或不同(且可特異性結合於相同或不同抗原或抗原決定基)。

【0141】 在其中抗體或抗原結合片段為單一多肽之一些實施例中，

第一抗原結合域及第二抗原結合域(若存在)可各自獨立地選自以下之群：VH域、VHH域、VNAR域及scFv。在其中抗體或抗原結合片段為單一多肽之一些實施例中，抗體或抗原結合片段可為BiTe、$(scFv)_2$、奈米抗體、奈米抗體-HSA、DART、TandAb、sc雙功能抗體、sc雙功能抗體-CH3、scFv-CH-CL-scFv、HSA抗體(HSAbody)、sc雙功能抗體-HAS、串聯-scFv、阿耐克汀(Adnectin)、錨蛋白重複蛋白(DARPin)、纖網蛋白及DEP結合物。當抗體或抗原結合片段為單一多肽時可使用之抗原結合域的額外實例為此項技術中已知的。

【0142】 VHH域為可見於駱駝中之單一單體可變抗體域。V_{NAR}域為可見於軟骨魚中之單一單體可變抗體域。VHH域及V_{NAR}域之非限制性態樣描述於例如Cromie等人，*Curr. Top. Med. Chem.* 15:2543-2557, 2016；De Genst等人，*Dev. Comp. Immunol.* 30:187-198, 2006；De Meyer等人，*Trends Biotechnol.* 32:263-270, 2014；Kijanka等人，*Nanomedicine* 10:161-174, 2015；Kovaleva等人，*Expert. Opin. Biol. Ther.* 14:1527-1539, 2014；Krah等人，*Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 38:21-28, 2016；Mujic-Delic等人，*Trends Pharmacol. Sci.* 35:247-255, 2014；Muyldermans, *J. Biotechnol.* 74:277-302, 2001；Muyldermans等人，*Trends Biochem. Sci.* 26:230-235, 2001；Muyldermans, *Ann. Rev. Biochem.* 82:775-797, 2013；Rahbarizadeh等人，*Immunol. Invest.* 40:299-338, 2011；Van Audenhove等人，*EBioMedicine* 8:40-48, 2016；Van Bockstaele等人, *Curr. Opin. Investig. Drugs* 10:1212-1224, 2009；Vincke等人, *Methods Mol. Biol.* 911:15-26, 2012；及Wesolowski等人, *Med. Microbiol. Immunol.* 198:157-174, 2009

中。

【0143】 在其中抗體或抗原結合片段為單一多肽且包含兩個抗原結合域之一些實施例中，第一抗原結合域及第二抗原結合域均可為VHH域，或至少一個抗原結合域可為VHH域。在其中抗體或抗原結合片段為單一多肽且包含兩個抗原結合域之一些實施例中，第一抗原結合域及第二抗原結合域均為V_{NAR}域，或至少一個抗原結合域為V_{NAR}域。在其中抗體或抗原結合域為單一多肽之一些實施例中，第一抗原結合域為scFv域。在其中抗體或抗原結合片段為單一多肽且包含兩個抗原結合域之一些實施例中，第一抗原結合域及第二抗原結合域均可為scFv域，或至少一個抗原結合域可為scFv域。

【0144】 在一些實施例中，抗體或抗原結合片段可包含兩個或更多個多肽(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個多肽)。在其中抗體或抗原結合片段包含兩個或更多個多肽之一些實施例中，兩個或更多個多肽中之兩個、三個、四個、五個或六個多肽可相同。

【0145】 在其中抗體或抗原結合片段包含兩個或更多個多肽(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個多肽)之一些實施例中，抗體或抗原結合片段之多肽中之兩者或更多者可組裝(例如非共價組裝)以形成一或多個抗原結合域，例如抗體之抗原結合片段(例如本文所述之抗體之抗原結合片段中之任一者)、VHH-scAb、VHH-Fab、雙重scFab、$F(ab')_2$、雙功能抗體、互換單抗(crossMab)、DAF (二合一(two-in-one))、DAF (四合二(four-in-one))、DutaMab、DT-IgG、杵-臼共同輕鏈、杵臼組裝體、電荷對、Fab-臂交換、SEED體(SEEDbody)、LUZ-Y、Fcab、κλ-體(κλ-body)、正交Fab、DVD-IgG、IgG(H)-scFv、

scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig、Zybody、DVI-IgG、雙功能抗體-CH3、三重抗體(triple body)、微型抗體(miniantibody)、微型抗體(minibody)、TriBi微型抗體、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv、$F(ab')_2$-$scFv_2$、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四價HCAb、sc雙功能抗體-Fc、雙功能抗體-Fc、串聯scFv-Fc、VHH-Fc、串聯VHH-Fc、VHH-Fc KiH、Fab-VHH-Fc、胞內抗體、鎖鑰結構(dock and lock)、ImmTAC、IgG-IgG結合物、Cov-X-Body、scFv1-PEG-scFv2、阿耐克汀、錨蛋白重複蛋白、纖網蛋白及DEP結合物。關於此等成分之說明，參見例如Spiess等人, *Mol. Immunol.* 67:95-106, 2015，特此全文併入。抗體之抗原結合片段的非限制性實例包括Fv片段、Fab片段、$F(ab')_2$片段及Fab'片段。抗體之抗原結合片段之其他實例係IgG之抗原結合片段(例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之抗原結合片段)(例如人類或人類化IgG (例如人類或人類化IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)之抗原結合片段)；IgA之抗原結合片段(例如IgA1或IgA2之抗原結合片段) (例如人類或人類化IgA (例如人類或人類化IgA1或IgA2)之抗原結合片段)；IgD之抗原結合片段(例如人類或人類化IgD之抗原結合片段)；IgE之抗原結合片段(例如人類或人類化IgE之抗原結合片段)；或IgM之抗原結合片段(例如人類或人類化IgM之抗原結合片段)。

【0146】「Fv」片段包含一個重鏈可變域及一個輕鏈可變域之非共價連接二聚體。

【0147】「Fab」片段包含輕鏈之恆定域及重鏈之第一恆定域(C_{H1})，以及Fv片段之重鏈及輕鏈可變域。

【0148】「$F(ab')_2$」片段包含兩個在鉸鏈區附近藉由二硫鍵接合之Fab片段。

【0149】「雙重可變域免疫球蛋白」或「DVD-Ig」係指如例如DiGiammarino等人, *Methods Mol.Biol.*899:145-156, 2012；Jakob等人, *MABs* 5:358-363, 2013；及美國專利第7,612,181號、第8,258,268號、第8,586,714號、第8,716,450號、第8,722,855號、第8,735,546號及第8,822,645號中所述之多價及多特異性結合蛋白，該等文獻各自以全文引用的方式併入本文中。

【0150】DART描述於例如Garber, *Nature Reviews Drug Discovery* 13:799-801, 2014中。

【0151】去岩藻醣基化或非岩藻糖基化單株抗體為經工程改造以使得抗體之Fc區中之寡醣不具有任何岩藻糖糖單元的單株抗體。在一些實施例中，抗體之去岩藻糖基化增加諸如抗體依賴性細胞毒性(ADCC)之效應。如下文更詳細地描述，在一些實施例中，本文所述之方法中使用之抗體為去岩藻糖基化抗體。

【0152】在一些實施例中，本文所述之抗體可為IgG1 (例如人類或人類化IgG1)、IgG2 (例如人類或人類化IgG2)、IgG3 (例如人類或人類化IgG3)、IgG4 (例如人類或人類化IgG4)、IgA1 (例如人類或人類化IgA1)、IgA2 (例如人類或人類化IgA2)、IgD (例如人類或人類化IgD)、IgE (例如人類或人類化IgE)或IgM (例如人類或人類化IgM)。

【0153】人類化抗體為基因工程改造抗體，其中來自非人類「供體」抗體之CDR接枝至人類「受體」抗體序列中(參見例如Queen，美國專利第5,530,101號及第5,585,089號；Winter，美國專利第5,225,539號；

Carter，美國專利第6,407,213號；Adair，美國專利第5,859,205號；及Foote，美國專利第6,881,557號)。受體抗體序列可為例如成熟人類抗體序列、此類序列之複合物、人類抗體序列之共同序列或生殖系區序列。對於人類化，重鏈之例示性受體序列為生殖系VH外顯子VH1-2及J外顯子(JH)外顯子JH-3。對於輕鏈，例示性受體序列為外顯子VL1-12及J外顯子JK5。

【0154】 因此，人類化抗體為具有至少四個完全或基本上來自非人類供體抗體之CDR及完全或基本上來自人類抗體序列之可變區構架序列及恆定區(若存在)的抗體。類似地，人類化重鏈具有至少兩個且通常全部三個完全或基本上自供體抗體重鏈之CDR及重鏈可變區框架序列以及重鏈恆定區((若存在)基本上自人類重鏈可變區框架及恆定區序列)。類似地，人類化輕鏈具有至少兩個且通常全部三個完全或基本上自供體抗體輕鏈之CDR及輕鏈可變區框架序列以及輕鏈恆定區((若存在)基本上自人類輕鏈可變區框架及恆定區序列)。除奈米抗體及dAb以外，人類化抗體包含人類化重鏈及人類化輕鏈。當在各別CDR之間至少60%、85%、90%、95%或100%之對應殘基(如藉由Kabat所定義)一致時，人類化或人類抗體中之CDR基本上來自非人類抗體中之對應CDR或基本上與非人類抗體中之對應CDR一致。當至少70%、80%、85%、90%、95%或100%之藉由Kabat所定義之對應殘基一致時，抗體鏈之可變區構架序列或抗體鏈之恆定區分別基本上來自人類可變區構架序列或人類恆定區。

【0155】 儘管人類化抗體通常併入來自小鼠抗體之所有六個CDR(如藉由Kabat所定義)，但其亦可用來自小鼠抗體之少於所有CDR (例如至少4或5個) CDR製成(例如Pascalis等人, *J. Immunol.* 169:3076, 2002；

Vajdos等人，*J. Mol. Biol.* 320:415-428, 2002；Iwahashi等人，*Mol. Immunol.* 36:1079-1091, 1999；Tamura等人，*J. Immunol.* 164:1432-1441, 2000)。

【0156】某些自人類可變區構架殘基之胺基酸可基於其對CDR構形及/或結合於抗原之可能影響來選擇。藉由模型化、特定位置處之胺基酸之特徵的檢查或特定胺基酸之取代或突變誘發之作用的經驗觀察來研究此類可能的影響。

【0157】舉例而言，當鼠類可變區構架殘基與經選定人類可變區構，架殘基之間的胺基酸不同時，人類構架胺基酸在其為合理期望胺基酸時可經來自小鼠抗體之等效構架胺基酸取代：

(1)直接非共價結合抗原，

(2)與CDR區相鄰，

(3)以其他方式與CDR區相互作用(例如，在CDR區之約6 Å內)；或

(4)調節重鏈與輕鏈之間的相互作用。

【0158】在本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的一些實施例中，抗體或抗原結合片段可包含重鏈可變區，該重鏈可變區含有包含DYYIH (SEQ ID NO: 1)之CDR1、包含YINPNSGYTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 2)之CDR2及包含YMWERVTGFFDF (SEQ ID NO: 3)之CDR3，及輕鏈可變區，該輕鏈可變區含有包含LASEDISDDLA (SEQ ID NO: 5)之CDR1、包含TTSSLQS (SEQ ID NO: 6)之CDR2及包含QQTYKFPPT (SEQ ID NO: 7)之CDR3。

【0159】在本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的一些實施例中，抗體或抗原結合片段可包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ

ID NO: 4至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)之序列，及/或輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含與SEQ ID NO: 8至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)之序列。

[0160] 在本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的一典實施例中，抗體或抗原結合片段可包含重鏈可變區，該重鏈可變區可包含與SEQ ID NO: 11至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)之序列的核酸編碼，及/或輕鏈可變域，該輕鏈可變域可包含與SEQ ID NO: 12至少80%一致(例如82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)之序列的核酸編碼。

例示性重鏈可變域(SEQ ID NO: 4)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYIDWVRQAPGQGLEWIGYINPNSGYT
NYAQKFQGRATMTADKSINTAYVELSRLRSDDTAVYFCTRYMWERVTGFEDFWGQGT
MVTVSS

編碼例示性重鏈可變域之DNA (SEQ ID NO: 11)

caagtgcagc tggtgcagtc cggagcggaa gtgaagaaac ctggggcgtc
cgtgaagctc agctgcaagg cctccggcta cactttcacc gattactaca
tccactgggt cagacaggca ccgggacagg gactggagtg gattggttac
atcaacccca actccgggta caccaattac gcccagaagt tccagggtcg
ggctacgatg accgccgaca agtcgatcaa cactgcctac gtggaactgt
caaggctgcg gtccgatgac accgccgtgt actttgtgtac ccgctatatg
tgggagcgcg tgactggatt tttcgacttc tggggccaag gcaccatggt
caccgtgtcg agc

例示性輕鏈可變域(SEQ ID NO: 8)
DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCLASQDISDDLAWYQQKPGKAPKVLVYYTSSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQTYKFPPTFGGGTKVEIKR

編碼例示性輕鏈可變域之DNA (SEQ ID NO: 12)
gacattcaga tgacccagtc ccctctgtcc gtgtccgctt ccgtgggaga
tcgcgtgacc atcacttgtc ttgcgtccga ggatatctca gacgacctgg
cctggtacca gcagaagcct ggaaaggccc cgaaggtcct ggtgtacact
accagcagcc tccagtcggg cgtgcctcca cggttctccg gttcggggtc
tggcaccgac ttcaccctga ctattagctc cctgcaaccc gaggacttcg
ccacctactt ttgccagcaa acctacaagt tccccgccaac gttcggaggg
ggcaccaagg tcgaaattcaa acgt

[0161] 在本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的一典實施例中，抗體或抗原結合片段可包含重鏈，該重鏈包含與SEQ ID NO: 13至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)之序列，及/或輕鏈，該輕鏈包含與SEQ ID NO: 15至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)之序列。

[0162] 在本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的一典實施例中，抗體或抗原結合片段可包含重鏈，該重鏈可包含與SEQ ID NO: 14

至少80%一致(例如至少82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)之序列的核酸編碼，及/或輕鏈，該輕鏈由包含與SEQ ID NO: 16至少80%一致(例如82%一致、至少84%一致、至少86%一致、至少88%一致、至少90%一致、至少92%一致、至少94%一致、至少96%一致、至少98%一致、至少99%一致或100%一致)之序列的核酸編碼。

例示性重鏈(SEQ ID NO: 13)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYIHWVRQAPGQGLEWIGYINPNSGYT
NYAQKFQGRATMTADKSINTAYVELSRLRSDDTAVYFCTRYMWERVTGFFDFWGQGT
MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

編碼例示性重鏈之DNA (SEQ ID NO: 14)

caagtgcagc tggtgcagtc cggagcggaa gtgaagaaac ctggggcgtc
cgtgaagctc agctgcaagg cctccggcta cactttcacc gattactaca
tccactgggt cagacaggca ccgggacagg gactggagtg gattggttac
atcaacccca actccgggta caccaattac gcccagaagt tccagggtcg
ggctacgatg accgccgaca agtcgatcaa cactgcctac gtggaactgt
caaggctgcg gtccgatgac accgccgtgt acttctgtac ccgctatatg
tgggagcgcg tgactggatt tttcgacttc tggggccaag gcaccatggt
caccgtgtcg agcgctagca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac
cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct
gaccagcggc gtgcacacct tccccggccgt cctacagtcc tcaggactct
actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa
gaaggttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc
cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa
cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt
ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg
acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg
gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag
cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
caggtgtaca ccctgccccc atcccgggac gagctgacca agaaccaggt
cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg
agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga
caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg
aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa

例示性輕鏈(SEQ ID NO: 15)

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCLASQDISDDLAWYQQKPGKAPKVLVYYTSSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQTYKFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

編碼例示性輕鏈之DNA (SEQ ID NO: 16)

gacattcaga tgacccagtc cccctcgtcc gtgtccgctt ccgtgggaga
tcgcgtgacc atcacttgtc ttgcgtccga ggatatctca gacgacctgg
cctggtacca gcagaagcct ggaaaggccc cgaaggtcct ggtgtacact
accagcagcc tccagtcggg cgtgccttca cggttctccg gttcggggtc
tggcaccgac ttcaccctga ctattagctc cctgcaaccc gaggacttcg
ccacctactt ttgccagcaa acctacaagt tccccgccaac gttcggaggg
ggcaccaagg tcgaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgttcttcat
cttccccgcca tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt
gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg
gataacgccc tccaatcggg taactccccag gagagtgtca cagagcagga
cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag
cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt

〔0163〕 在本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的一典實施例中，抗體為如US 2017/0233484 (亦參見WO 2017/143069)中所述之抗體。在一個此類實施例中，抗體或抗原結合片段包括hSG16.17 VH3抗體，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含分別對應於SEQ ID NO: 60-62之CDR1、CDR2及CDR3，如US 2017/0233484及WO 2017/143069中所列；及輕鏈可變域，該輕鏈可變域包含分別對應於SEQ ID NO: 90-92之CDR1、CDR2及CDR3，如US 2017/0233484及WO 2017/143069中所列。hSG16.17 VH3之VH及VL域分別對應於SEQ ID NO: 13及19，如US 2017/0233484及WO 2017/143069中所列。

〔0164〕 人類化抗體之重鏈及輕鏈可變區可連接至人類恆定區之至少一部分。恆定區之選擇部分取決於是否需要抗體依賴性細胞介導之細胞毒性、抗體依賴性細胞吞噬作用及/或補體依賴性細胞毒性。舉例而言，人類同位素IgG1及IgG3具有強補體依賴性細胞毒性，人類同型IgG2具有弱補體依賴性細胞毒性，且人類IgG4缺乏補體依賴性細胞毒性。人類IgG1及IgG3亦引起比人類IgG2及IgG4更強的細胞介導之效應功能。輕鏈

恆定區可為λ或κ。抗體可表現為含有兩個輕鏈及兩個重鏈之四聚體，表現為單獨重鏈、輕鏈，表現為Fab、Fab'、$F(ab')_2$及Fv，或表現為單鏈抗體，其中重鏈及輕鏈可變域經由間隔子連接。

【0165】 在一部分或全部分子中，可缺失或衍生輕鏈及/或重鏈之胺基或羧基端處之一個或若干個胺基酸，諸如重鏈之C端離胺酸。取代可在恆定區中進行以減弱或增強效應功能，諸如補體介導之細胞毒性或ADCC(參見例如Winter等人, 美國專利第5,624,821號；Tso等人, 美國專利第5,834,597號；及Lazar等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103:4005, 2006)，或延長人類中之半衰期(參見例如Hinton等人, *J. Biol. Chem.* 279:6213, 2004)。

【0166】 例示性取代包括天然胺基酸取代為胺基酸位置234、235、237、239、267、298、299、326、330或332處之半胱胺酸殘基，較佳人類IgG1重鏈中之S239C突變(編號係根據EU索引(Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987及1991)；參見US 20100158909，其以引用的方式併入本文中)。重鏈可包括S239C取代，具有或不具有C端離胺酸。額外半胱胺酸殘基之存在允許鏈間二硫鍵形成。此類鏈間二硫鍵形成可引起位阻，由此減小Fc區-FcγR結合相互作用之親和力。引入IgG恆定區之Fc區中或接近於IgG恆定區之Fc區之半胱胺酸殘基亦可充當用於與治療劑結合之位點(亦即，使用硫醇特異性試劑，諸如藥物之順丁烯二醯亞胺衍生物來偶合細胞毒素藥物)。治療劑之存在引起位阻，由此進一步減小Fc區-FcγR結合相互作用之親和力。重鏈胺基酸位置234、235、236及/或237中之任一者處之其他取代減小對Fcγ受體，尤其FcγRI受體之親和力(參見例如美國

專利第6,624,821號、美國專利第5,624,821號)。重鏈胺基酸取代之較佳組合為S239D、A330L及1332E，其增加Fc域對FcγRIIIA之親和力且因此增加ADCC。

【0167】 抗體之活體內半衰期亦可影響其效應功能。可增加或減少抗體之半衰期以調節其治療活性。FcRn為在結構上類似於與β2-微球蛋白非共價締合之MHC I類抗原的受體。FcRn調節IgG之分解代解及其跨越組織之胞吞轉運(Ghetie及Ward, *Annu. Rev. Immunol.* 18:739-766, 2000；Ghetie及Ward, *Immunol. Res.* 25:97-113, 2002)。IgG-FcRn相互作用發生在pH 6.0 (細胞內小泡之pH)而非pH 7.4 (血液之pH)下；此相互作用能夠使得IgG再循環回到循環(Ghetie及Ward, *Ann. Rev. Immunol.* 18:739-766, 2000；Ghetie及Ward, *Immunol. Res.* 25:97-113, 2002)。已定位人類IgG1上與FcRn結合有關之區域(Shields等人, *J. Biol. Chem.* 276:6591-604, 2001)。人類IgG1之重鏈胺基酸位置Pro238、Thr256、Thr307、Gln311、Asp312、Glu380、Glu382或Asn434處之丙胺酸取代增強FcRn結合(Shields等人, *J. Biol. Chem.* 276:6591-604, 2001)。具有此等取代之IgG1分子具有更長血清半衰期。因此，與未經修飾之IgG1相比，此等經修飾之IgG1分子可能夠在更長時段內進行其效應功能，且因此發揮其治療功效。重鏈中用於增加與FcRn之結合的其他例示性取代包括在胺基酸位置250處引入Gln及/或在胺基酸位置428處引入Leu。EU編號用於恆定區中之全部位置。

【0168】 共價連接至保守Asn297之寡醣涉及IgG之Fc區結合FcγR之能力(Lund等人, *J. Immunol.* 157:4963-69, 1996；Wright及Morrison, *Trends Biotechnol.* 15:26-31, 1997)。IgG上此糖型之工程改造可顯著提

高IgG介導之ADCC。添加二等分N-乙醯基葡糖胺修飾(Umana等人, *Nat. Biotechnol.* 17:176-180, 1999；Davies等人, *Biotech. Bioeng.* 74:288-94, 2001)至此糖型或自此糖型移除岩藻糖(Shields等人, *J. Biol. Chem.* 277:26733-40, 2002；Shinkawa等人, *J. Biol. Chem.* 278:6591-604, 2003；Niwa等人, *Cancer Res.* 64:2127-33, 2004)為IgG Fc工程改造之兩個實例，其改良IgG Fc與FcγR之間的結合，由此增強Ig介導之ADCC活性。

【0169】 人類IgG1 Fc區之溶劑暴露胺基酸之全身性取代已產生具有改變的FcγR結合親和力之IgG變異體(Shields等人, *J. Biol. Chem.* 276:6591-604, 2001)。當與親本IgG1相比時，涉及在Thr256/Ser298、Ser298/Glu333、Ser298/Lys334或Ser298/Glu333/Lys334處取代為Ala之此等變異體之子組表明與FcγR之結合親和力及ADCC活性兩者均增加(Shields等人, *J. Biol. Chem.* 276:6591-604, 2001；Okazaki等人, *J. Mol. Biol.* 336:1239-49, 2004)。

【0170】 抗體之補體結合活性(C1q結合及CDC活性兩者)可藉由Lys326及Glu333處之取代來改良(Idusogie等人, *J. Immunol.* 166:2571-2575, 2001)。人類IgG2主鏈上之相同取代可將與C1q不充分結合且嚴重缺乏補體活化活性之抗體同型轉化為可結合C1q且調節CDC之抗體同型(Idusogie等人, *J. Immunol.* 166:2571-75, 2001)。若干其他方法亦已應用於提高抗體之補體結合活性。舉例而言，將IgM之18個胺基酸之羧基末端尾片接枝至IgG之羧基末端極大增強其CDC活性。即使在通常不具有可偵測CDC活性之IgG4情況下亦觀測到此增強(Smith等人, *J. Immunol.* 154:2226-36, 1995)。此外，用Cys取代位於IgG1重鏈之羧基末端附近的

Ser444誘導IgG1之尾-尾二聚，相比於單體IgG1而言，CDC活性增加200倍(Shopes等人, *J. Immunol.* 148:2918-22, 1992)。另外，對C1q具有特異性之雙特異性雙功能抗體構築體亦賦予CDC活性(Kontermann等人, *Nat. Biotech.* 15:629-31, 1997)。

【0171】 補體活性可藉由使重鏈之胺基酸殘基318、320及322中之至少一者突變成具有不同側鏈之殘基(諸如Ala)而降低。其他經烷基取代之非離子型殘基，諸如Gly、Ile、Leu或Val，或非三個殘基中之任一者的諸如Phe、Tyr、Trp及Pro之芳族非極性殘基亦減少或消除C1q結合。Ser、Thr、Cys及Met可用於殘基320及322而非318處以降低或消除C1q結合活性。藉由極性殘基替代318 (Glu)殘基可調節而非消除C1q結合活性。用Ala置換殘基297 (Asn)引起裂解活性移除，但僅略微降低(約弱三倍)對C1q之親和力。此改變破壞糖基化位點及補體活化所需之碳水化合物之存在。此位點處之任何其他取代亦破壞糖基化位點。以下重鏈取代及其任何組合亦減少C1q結合：D270A、K322A、P329A及P311S（參見WO 06/036291)。

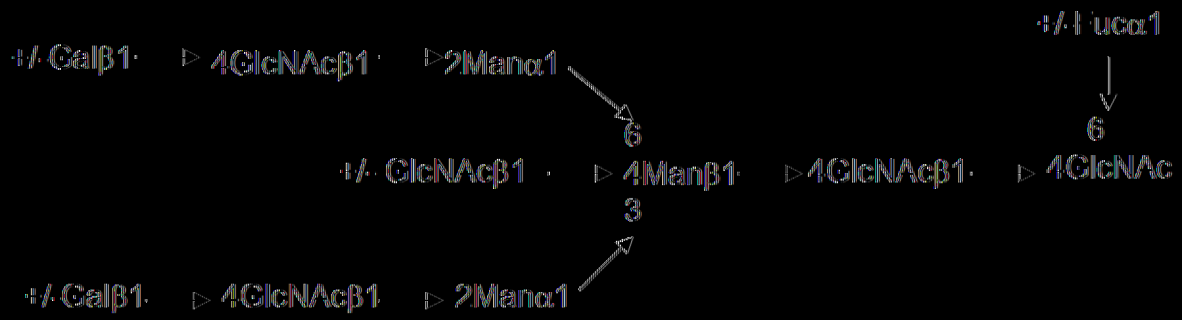
【0172】 提及人類恆定區時包括具有任何天然同種異型性或天然同種異型性中佔據多態位置之殘基的任何排列之恆定區。另外，相對於天然人類恆定區可存在至多1、2、5或10個突變，諸如上文所指示之彼等突變以減少Fcγ受體結合或增加與FcRN之結合。

非岩藻糖基化抗體或抗原結合片段

【0173】 在一些實施例中，如本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者具有降低之岩藻糖基化或為非岩藻糖基化的且可用於所提供之方法中。舉例而言，在一些實施例中，抗體或抗原結合片段具有降低之核心岩

藻糖基化。「核心岩藻糖基化」係指在N-連接之聚醣之減小末端處將岩藻糖(「岩藻糖基化」)添加至N-乙醯基葡糖胺(「GlcNAc」)。

[0174] 「複合N-醣苷連接之糖鏈」通常結合於天冬醯胺297(根據Kabat之編號)。如本文中所用，複合N-醣苷連接之糖鏈具有二觸角複合糖鏈，其主要具有以下結構：



其中±指示糖分子可存在或不存在，且數字指示糖分子之間的鍵位置。在上文結構中，結合至天冬醯胺之糖鏈末端稱為還原末端(在右側)，而相對側稱為非還原末端。岩藻糖通常結合於還原末端之N-乙醯基葡糖胺(「GlcNAc」)，通常藉由α1,6鍵(GlcNAc之6位連接至岩藻糖之1位)。「Gal」係指半乳糖，且「Man」係指甘露糖。

[0175] 「複合N-醣苷連接之糖鏈」包括1)複合型，其中核心結構之非還原末端側具有半乳糖-N-乙醯基葡糖胺(亦稱為「gal-GlcNAc」)之一或多個分支且Gal-GlcNAc之非還原末端側視情況可具有唾液酸、等分N-乙醯基葡糖胺或其類似物；或2)混合型，其中核心結構之非還原末端側具有高甘露糖N-醣苷連接之糖鏈及複合N-醣苷連接之糖鏈之分支兩者。在一典實施例中，「複合N-醣苷連接之糖鏈」包括複合型，其中核心結構之非還原末端側具有零、一或多個半乳糖-N-乙醯基葡糖胺(亦稱為「gal-GlcNAc」)之分支且Gal-GlcNAc之非還原末端側視情況可進一步具有諸如唾液酸、等分N-乙醯基葡糖胺或類似物之結構。

【0176】 在某些實施例中，通常僅少量岩藻糖併入至本文所揭示之抗體或抗原結合片段的複合N-糖苷連接之糖鏈中。舉例而言，在各種實施例中，小於約60%、小於約50%、小於約40%、小於約30%、小於約20%、小於約15%、小於約10%、小於約5%或小於約3%之抗體分子藉由岩藻糖進行核心岩藻糖基化。在一些實施例中，約2%之抗體分子藉由岩藻糖進行核心岩藻糖基化。

【0177】 在一些實施例中，僅少量岩藻糖類似物(或岩藻糖類似物之代謝物或產物)併入至複合N-糖苷連接之糖鏈中。舉例而言，在各種實施例中，小於約60%、小於約50%、小於約40%、小於約30%、小於約20%、小於約15%、小於約10%、小於約5%或小於約3%之抗體或抗原結合片段藉由岩藻糖類似物或岩藻糖類似物之代謝物或產物進行核心岩藻糖基化。在一些實施例中，約2%之抗體或抗原結合片段藉由岩藻糖類似物或岩藻糖類似物之代謝物或產物進行核心岩藻糖基化。

【0178】 在本文所揭示之實施例中之任一者之一些中，抗體為去岩藻糖基化抗體，意謂位置N297 (EU編號)處之抗體不含岩藻糖，或此類抗體之群體在此位置處總體不具有岩藻糖或僅具有極低水準之岩藻糖基化。舉例而言，在某些實施例中，抗體為>90%或>95%去岩藻糖基化。在一些實施例中，抗體為至少95-98%去岩藻糖基化，或至少98-99%去岩藻糖基化。

【0179】 藉由將產抗體細胞與岩藻糖類似物一起培育來製備非岩藻糖基化抗體之方法描述於例如WO2009/135181中。簡言之，在岩藻糖類似物或岩藻糖類似物之細胞內代謝物或產物存在下培育已經工程改造以表現抗體或抗原結合片段之細胞。細胞內代謝物可為例如經GDP改質之模擬

物或完全或部分去酯化模擬物。舉例而言，產物可為完全或部分去酯化模擬物。在一些實施例中，岩藻糖類似物可抑制岩藻糖補救路徑中之酶。舉例而言，岩藻糖模擬物(或岩藻糖模擬物之細胞內代謝物或產物)可能抑制岩藻糖激酶或GDP-岩藻糖-焦磷酸化酶之活性。在一些實施例中，岩藻糖模擬物(或岩藻糖模擬物之胞內代謝物或產物)抑制岩藻糖基轉移酶(較佳地1,6-岩藻糖基轉移酶，例如FUT8蛋白)。在一些實施例中，岩藻糖模擬物(或岩藻糖模擬物之胞內代謝物或產物)可用於岩藻糖之重新合成路徑中之酶之活性。舉例而言，岩藻糖模擬物(或岩藻糖模擬物之胞內代謝物或產物)可抑制GDP-甘露糖4,6-去水酶或/或GDP-岩藻糖合成酶之活性。在一些實施例中，岩藻糖模擬物(或岩藻糖模擬物之胞內代謝物或產物)可抑制岩藻糖轉運子(例如，GDP-岩藻糖轉運子)。

【0180】 在某些實施例中，岩藻糖類似物為2-氟岩藻糖。例如在WO/2009/135181中揭示了使用生長培養基中之岩藻糖類似物及其他岩藻糖類似物之方法。

【0181】 用於工程改造細胞株以減小核心岩藻糖基化之其他方法包括基因剔除、基因敲入及RNA干擾(RNAi)。在基因剔除中，基因編碼FUT8 (α1,6-岩藻糖基轉移酶)失活。FUT8催化岩藻糖基殘基自GDP岩藻糖轉移至N-聚醣之Asn連接(N-連接)之GlcNac的位置6。據報導，FUT8為負責在Asn297處將岩藻糖添加至N-連接之二觸角碳水化合物的唯一酶。基因敲入添加基因編碼酶，諸如GNTIII或高基氏(golgi) α甘露糖苷酶II。細胞中此類酶量之增大轉移來自岩藻糖基化路徑之單株抗體(引起減小的核心岩藻糖基化)，且具有增大的等分N-乙醯葡萄糖胺量。RNAi通常亦靶向FUT8基因表現，其引起減小的mRNA轉錄量或完全地基因剔除基因表

現。此等方法中之任一者可用於產生將能夠產生非岩藻糖基化抗體之細胞株。

【0182】 多種方法可用以測定抗體上之岩藻糖基化的量。方法包括(例如)經由PLRP-S層析法之LC-MS及電噴霧電離四極TOF MS。

抗體及抗原結合片段之產生

【0183】 抗體及抗原結合片段通常藉由重組表現產生。重組聚核苷酸構築體通常包括可操作地連接於抗體鏈之編碼序列的表現控制序列，包括天然相關或異源啟動子區。較佳地，表現控制序列為載體中能夠轉型或轉染真核宿主細胞之真核啟動子系統。一旦載體已併入至適當宿主中，便將宿主維持在適合於核苷酸序列之高水準表現以及產生之抗體或抗原結合片段之收集及純化的條件下。

【0184】 哺乳動物細胞為用於表現編碼抗體及抗原結合片段之核苷酸區段的較佳宿主。參見Winnacker, From Genes to Clones, (VCH Publishers, NY, 1987)。已在此項技術中開發能夠分泌完整異源蛋白質之多種適合之宿主細胞株，且包括CHO細胞株(例如，DG44)、各種COS細胞株、HeLa細胞、HEK293細胞、L細胞及非抗體產生骨髓瘤(包括Sp2/0及NS0)。較佳地，細胞為非人類的。此等細胞之表現載體可包括表現控制序列，諸如複製起點、啟動子、強化子(Queen等人，*Immunol. Rev.* 89:49, 1986)，及必需的加工資訊位點，諸如核糖體結合位點、RNA剪接位點、聚腺苷酸化位點以及轉錄終止子序列。較佳表現控制序列為來源於內源基因、巨細胞病毒、SV40、腺病毒、牛乳突狀瘤病毒等的啟動子。參見Co等人, *J. Immunol.* 148:1149, 1992。

【0185】 一旦表現，抗體及抗原結合片段便可根據此項技術之標準

程序純化，包括HPLC純化、管柱層析、凝膠電泳及其類似者(通常參見Scopes, Protein Purification (Springer-Verlag, NY, 1982))。

醫藥組合物

【0186】 本文所述之任一方法中所用之醫藥組合物包括：(i)特異性結合於B細胞成熟抗原(BCMA)之抗體或其抗原結合片段(例如本文所述之例示性抗體或抗原結合片段中之任一者)，及(ii)醫藥學上可接受之載劑。

【0187】 產生醫藥組合物之方法為此項技術中已知的，參見例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2005；及Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY)系列中之書籍。舉例而言，用於非經腸(例如靜脈內)、皮內或皮下施用之溶液或懸浮液可包括以下組分：無菌稀釋劑，諸如注射用水、鹽水溶液、不揮發性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；及用於調節張力之藥劑，諸如氯化鈉或右旋糖。可用酸或鹼(諸如，鹽酸或氫氧化鈉)來調節pH。非經腸製劑可封裝於由玻璃或塑膠製成之安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。

【0188】 適合於可注射使用之醫藥組合物可包括無菌水溶液(當可溶於水時)或分散液及用於臨時製備之無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。對於靜脈內投與，適合載劑包括生理鹽水、抑菌水、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑為氯化鈉溶液。在所有情況下，組合物應為無菌的。組合物在製造及儲存條件下應為穩定的，且必須保護免受諸如細菌

及真菌之微生物的污染作用。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液態聚乙二醇及其類似物)及其合適混合物之溶劑或分散介質。舉例而言，可藉由使用包衣(諸如卵磷脂)、藉由維持就分散液而言之所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。微生物作用之預防可藉由各種抗菌劑及抗真菌劑達成，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、抗壞血酸、硫柳汞及其類似物。在一些實施例中，組合物可在組合物中包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露糖醇、山梨糖醇)及氯化鈉。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包括延遲吸收劑(例如,單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

【0189】 無菌可注射溶液可藉由如下方法製備：將所需量之活性化合物與上文所列舉之成分中之一者或組合一起併入適當溶劑中，視需要隨後進行過濾滅菌。一般而言，分散液係藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及上文所列舉之彼等成分之所需其他成分的無菌媒介中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的情況下，製備方法可包括使用真空乾燥及冷凍乾燥，其產生活性成分加上來自其先前無菌過濾溶液之任何額外所需成分的粉末。

【0190】 在一些實施例中，治療化合物用將保護治療化合物免於自身體快速消除之載劑來製備，載劑諸如控制釋放配製物，包括植入物及微囊封遞送系統。可使用可生物降解的生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。此類調配物可使用標準技術製備，或商業獲得(例如獲自Alza Corporation及Nova Pharmaceuticals, Inc)。脂質體懸浮液(包括靶向具有針對細胞抗原之單株抗體之所選細胞的脂質體)亦可用作醫藥學上可接受之載劑。此等物質可

根據熟習此項技術者已知之方法製備，例如美國專利第4,522,811號中所描述。

【0191】 醫藥組合物可與投藥說明書一起包括於容器、包裝或分配器中。

治療方法

【0192】 本文提供治療患有多發性骨髓瘤(MM)之個體的方法，其包括向該個體投與一或多個劑量的特異性結合於B細胞成熟抗原(BCMA)之抗體或其抗原結合片段(例如本文所述之例示性抗體或抗原結合片段中之任一者)。

【0193】 如本文所用，「個體」通常係指人類個體，諸如患有多發性骨髓瘤(MM)之人類患者。在一些實施例中，個體已鑑別為或診斷為患有骨髓瘤前驅體、產生κ型輕鏈及/或λ型輕鏈之多發性骨髓瘤癌症、侵襲性多發性骨髓瘤、難治性多發性骨髓瘤或耐藥性多發性骨髓瘤。在一些實施例中，個體已鑑別或診斷為患有復發性或難治性多發性骨髓瘤(RRMM)。需要全身性療法之MM的診斷由國際骨髓瘤工作組(IMWG) 2014準則定義(Rajkumar等人 (2014) Lancet Oncol, 15(12):e538-48)。

【0194】 在一些實施例中，評估個體以確定個體是否具有FcγRII及/或FcγRIII之小核苷酸多形性。在一些實施例中，FcγRII及FcγRIII之小核苷酸多形性可藉由例如測試FCGRIIIA-158V/F及/或FCGRIIA-131H/R之多形性來確定。因此，在一些實施例中，個體具有FcγRII及/或FcγRIII之小核苷酸多形性。

【0195】 在一些實施例中，先前向個體投與了一或多種用於多發性骨髓瘤之治療劑或治療。一或多種先前投與的用於多發性骨髓瘤之治療劑

或治療包括但不限於蛋白酶體抑制劑(PI)、免疫調節藥物(IMiD)及抗CD38抗體。在一些實施例中，一或多種(例如，一種、兩種或三種)先前投與的治療劑或治療(例如PI、IMiD及抗CD38抗體中之一或多者)對治療個體之多發性骨髓瘤無效。

【0196】 在一些實施例中，個體具有以下中之一或多者：≥0.5 g/dL之血清單株副蛋白(M-蛋白)含量、≥200毫克/24小時之尿液M-蛋白含量、≥10 mg/dL之血清免疫球蛋白游離輕鏈及/或異常血清疫球蛋白κ與λ游離輕鏈比。

【0197】 在一些實施例中，患有MM之個體中的癌細胞展示在蛋白質(例如，藉由使用例示性抗體中之一者的免疫分析)或mRNA水準上量測的可偵測BCMA含量。在一些實施例中，相對於相同類型之非癌性組織(例如來自相同或類似患者)，患有MM之個體中的癌細胞展示較高BCMA含量。癌細胞上之例示性BCMA含量可為每個細胞5000-150000個BCMA分子。視情況，來自個體之癌細胞中的BCMA含量可在投與治療之前量測。在一些實施例中，本文所述之方法可進一步包括選擇患有多發性骨髓瘤之個體之步驟。在一些實施例中，將特定標準應用於個體之選擇(例如本文所述之納入準則中之任一者)。此類準則包括個體之特徵，諸如年齡、性別、疾病之類型及階段、先前治療史及其他醫學病況。在一些實施例中，本文所述之方法可進一步包括由於個體之病況而終止治療(例如使用本文所述之終止準則中之任一者)。

【0198】 本文亦提供使用本文所述之例示性排除準則中之任何一或多者將個體自用抗BCMA抗體或抗原結合片段治療排除的方法。

A. 一般給藥

【0199】在一些實施例中，一或多個劑量獨立地以約400 mg抗體或抗原結合片段至約2,000 mg抗體或抗原結合片段向個體投與(例如約400 mg至約1,950 mg、約400 mg至約1,900 mg、約400 mg至約1,850 mg、約400 mg至約1,800 mg、約400 mg至約1,750 mg、約400 mg至約1,700 mg、約400 mg至約1,650 mg、約400 mg至約1,600 mg、約400 mg至約1,550 mg、約400 mg至約1,500 mg、約400 mg至約1,450 mg、約400 mg至約1,400 mg、約400 mg至約1,350 mg、約400 mg至約1,300 mg、約400 mg至約1,250 mg、約400 mg至約1,200 mg、約400 mg至約1,150 mg、約400 mg至約1,100 mg、約400 mg至約1,050 mg、約400 mg至約1,000 mg、約400 mg至約950 mg、約400 mg至約900 mg、約400 mg至約900 mg、約400 mg至約850 mg、約400 mg至約800 mg、約400 mg至約750 mg、約400 mg至約700 mg、約400 mg至約650 mg、約400 mg至約600 mg、約400 mg至約550 mg、約400 mg至約500 mg、約400 mg至約450 mg、約500 mg至約2,000 mg、約500 mg至約1,950 mg、約500 mg至約1,900 mg、約500 mg至約1,850 mg、約500 mg至約1,800 mg、約500 mg至約1,750 mg、約500 mg至約1,700 mg、約500 mg至約1,650 mg、約500 mg至約1,600 mg、約500 mg至約1,550 mg、約500 mg至約1,500 mg、約500 mg至約1,450 mg、約500 mg至約1,400 mg、約500 mg至約1,350 mg、約500 mg至約1,300 mg、約500 mg至約1,250 mg、約500 mg至約1,200 mg、約500 mg至約1,150 mg、約500 mg至約1,100 mg、約500 mg至約1,050 mg、約500 mg至約1,000 mg、約500 mg至約950 mg、約500 mg至約900 mg、約500 mg至約900 mg、約500 mg至約850 mg、約500 mg至約800 mg、約500 mg至約750 mg、約500 mg至約

700 mg、約500 mg至約650 mg、約500 mg至約600 mg、約500 mg至約550 mg、約600 mg至約2,000 mg、約600 mg至約1,950 mg、約600 mg至約1,900 mg、約600 mg至約1,850 mg、約600 mg至約1,800 mg、約600 mg至約1,750 mg、約600 mg至約1,700 mg、約600 mg至約1,650 mg、約600 mg至約1,600 mg、約600 mg至約1,550 mg、約600 mg至約1,500 mg、約600 mg至約1,450 mg、約600 mg至約1,400 mg、約600 mg至約1,350 mg、約600 mg至約1,300 mg、約600 mg至約1,250 mg、約600 mg至約1,200 mg、約600 mg至約1,150 mg、約600 mg至約1,100 mg、約600 mg至約1,050 mg、約600 mg至約1,000 mg、約600 mg至約950 mg、約600 mg至約900 mg、約600 mg至約900 mg、約600 mg至約850 mg、約600 mg至約800 mg、約600 mg至約750 mg、約600 mg至約700 mg、約600 mg至約650 mg、約700 mg至約2,000 mg、約700 mg至約1,950 mg、約700 mg至約1,900 mg、約700 mg至約1,850 mg、約700 mg至約1,800 mg、約700 mg至約1,750 mg、約700 mg至約1,700 mg、約700 mg至約1,650 mg、約700 mg至約1,600 mg、約700 mg至約1,550 mg、約700 mg至約1,500 mg、約700 mg至約1,450 mg、約700 mg至約1,400 mg、約700 mg至約1,350 mg、約700 mg至約1,300 mg、約700 mg至約1,250 mg、約700 mg至約1,200 mg、約700 mg至約1,150 mg、約700 mg至約1,100 mg、約700 mg至約1,050 mg、約700 mg至約1,000 mg、約700 mg至約950 mg、約700 mg至約900 mg、約700 mg至約900 mg、約700 mg至約850 mg、約700 mg至約800 mg、約700 mg至約750 mg、約800 mg至約2,000 mg、約800 mg至約1,950 mg、約800 mg至約1,900 mg、約800 mg至約1,850 mg、約800 mg至約1,800 mg、約800 mg至約

1,750 mg、約800 mg至約1,700 mg、約800 mg至約1,650 mg、約800 mg至約1,600 mg、約800 mg至約1,550 mg、約800 mg至約1,500 mg、約800 mg至約1,450 mg、約800 mg至約1,400 mg、約800 mg至約1,350 mg、約800 mg至約1,300 mg、約800 mg至約1,250 mg、約800 mg至約1,200 mg、約800 mg至約1,150 mg、約800 mg至約1,100 mg、約800 mg至約1,050 mg、約800 mg至約1,000 mg、約800 mg至約950 mg、約800 mg至約900 mg、約800 mg至約900 mg、約800 mg至約850 mg、約900 mg至約2,000 mg、約900 mg至約1,950 mg、約900 mg至約1,900 mg、約900 mg至約1,850 mg、約900 mg至約1,800 mg、約900 mg至約1,750 mg、約900 mg至約1,700 mg、約900 mg至約1,650 mg、約900 mg至約1,600 mg、約900 mg至約1,550 mg、約900 mg至約1,500 mg、約900 mg至約1,450 mg、約900 mg至約1,400 mg、約900 mg至約1,350 mg、約900 mg至約1,300 mg、約900 mg至約1,250 mg、約900 mg至約1,200 mg、約900 mg至約1,150 mg、約900 mg至約1,100 mg、約900 mg至約1,050 mg、約900 mg至約1,000 mg、約900 mg至約950 mg、約1,000 mg至約2,000 mg、約1,000 mg至約1,950 mg、約1,000 mg至約1,900 mg、約1,000 mg至約1,850 mg、約1,000 mg至約1,800 mg、約1,000 mg至約1,750 mg、約1,000 mg至約1,700 mg、約1,000 mg至約1,650 mg、約1,000 mg至約1,600 mg、約1,000 mg至約1,550 mg、約1,000 mg至約1,500 mg、約1,000 mg至約1,450 mg、約1,000 mg至約1,400 mg、約1,000 mg至約1,350 mg、約1,000 mg至約1,300 mg、約1,000 mg至約1,250 mg、約1,000 mg至約1,200 mg、約1,000 mg至約1,150 mg、約1,000 mg至約1,100 mg、約1,000 mg至約1,050 mg、約1,100 mg至約

2,000 mg、約1,100 mg至約1,950 mg、約1,100 mg至約1,900 mg、約1,100 mg至約1,850 mg、約1,100 mg至約1,800 mg、約1,100 mg至約1,750 mg、約1,100 mg至約1,700 mg、約1,100 mg至約1,650 mg、約1,100 mg至約1,600 mg、約1,100 mg至約1,550 mg、約1,100 mg至約1,500 mg、約1,100 mg至約1,450 mg、約1,100 mg至約1,400 mg、約1,100 mg至約1,350 mg、約1,100 mg至約1,300 mg、約1,100 mg至約1,250 mg、約1,100 mg至約1,200 mg、約1,100 mg至約1,150 mg、約1,200 mg至約2,000 mg、約1,200 mg至約1,950 mg、約1,200 mg至約1,900 mg、約1,200 mg至約1,850 mg、約1,200 mg至約1,800 mg、約1,200 mg至約1,750 mg、約1,200 mg至約1,700 mg、約1,200 mg至約1,650 mg、約1,200 mg至約1,600 mg、約1,200 mg至約1,550 mg、約1,200 mg至約1,500 mg、約1,200 mg至約1,450 mg、約1,200 mg至約1,400 mg、約1,200 mg至約1,350 mg、約1,200 mg至約1,300 mg、約1,200 mg至約1,250 mg、約1,300 mg至約2,000 mg、約1,300 mg至約1,950 mg、約1,300 mg至約1,900 mg、約1,300 mg至約1,850 mg、約1,300 mg至約1,800 mg、約1,300 mg至約1,750 mg、約1,300 mg至約1,700 mg、約1,300 mg至約1,650 mg、約1,300 mg至約1,600 mg、約1,300 mg至約1,550 mg、約1,300 mg至約1,500 mg、約1,300 mg至約1,450 mg、約1,300 mg至約1,400 mg、約1,300 mg至約1,350 mg、約1,400 mg至約2,000 mg、約1,400 mg至約1,950 mg、約1,400 mg至約1,900 mg、約1,400 mg至約1,850 mg、約1,400 mg至約1,800 mg、約1,400 mg至約1,750 mg、約1,400 mg至約1,700 mg、約1,400 mg至約1,650 mg、約1,400 mg至約1,600 mg、約1,400 mg至約1,550 mg、約

1,400 mg至約1,500 mg、約1,400 mg至約1,450 mg、約1,500 mg至約2,000 mg、約1,500 mg至約1,950 mg、約1,500 mg至約1,900 mg、約1,500 mg至約1,850 mg、約1,500 mg至約1,800 mg、約1,500 mg至約1,750 mg、約1,500 mg至約1,700 mg、約1,500 mg至約1,650 mg、約1,500 mg至約1,600 mg、約1,500 mg至約1,550 mg、約1,600 mg至約2,000 mg、約1,600 mg至約1,950 mg、約1,600 mg至約1,900 mg、約1,600 mg至約1,850 mg、約1,600 mg至約1,800 mg、約1,600 mg至約1,750 mg、約1,600 mg至約1,700 mg、約1,600 mg至約1,650 mg、約1,700 mg至約2,000 mg、約1,700 mg至約1,950 mg、約1,700 mg至約1,900 mg、約1,700 mg至約1,850 mg、約1,700 mg至約1,800 mg、約1,700 mg至約1,750 mg、約1,800 mg至約2,000 mg、約1,800 mg至約1,950 mg、約1,800 mg至約1,900 mg、約1,800 mg至約1,850 mg、約1,900 mg至約2,000 mg或約1,900 mg至約1,950 mg)。

【0200】 在一些實施例中，向個體投與一或多個約0.01 mg/kg至約100 mg/kg（例如約0.03 mg/kg至約50 mg/kg；約0.1 mg/kg至約20 mg/kg；約1 mg/kg至約10 mg/kg；約1 mg/kg至約5 mg/kg；約0.1 mg/kg至約5 mg/kg；或約1 mg/kg至約2 mg/kg)劑量的如本文所述之抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，如本文所述的抗體或其抗原結合片段之劑量可為小於100 mg/kg、小於50 mg/kg、小於20 mg/kg、小於10 mg/kg、小於9 mg/kg、小於8 mg/kg、小於7 mg/kg、小於6 mg/kg、小於5 mg/kg、小於4 mg/kg、小於3 mg/kg、小於2 mg/kg、小於1 mg/kg、小於0.5 mg/kg或小於0.1 mg/kg。在一些實施例中，如本文所述之抗體或其抗原結合片段之劑量可為大於50 mg/kg、大於20 mg/kg、大於10 mg/kg、

大於9 mg/kg、大於8 mg/kg、大於7 mg/kg、大於6 mg/kg、大於5 mg/kg、大於4 mg/kg、大於3 mg/kg、大於2 mg/kg、大於1 mg/kg、大於0.5 mg/kg或大於0.1 mg/kg。

【0201】在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，其含有包含SEQ ID NO: 1之CDR1、包含SEQ ID NO: 2之CDR2及包含SEQ ID NO: 3之CDR3，及輕鏈可變域，其含有包含SEQ ID NO: 5之CDR1、包含SEQ ID NO: 6之CDR2及包含SEQ ID NO: 7之CDR3。在本文所述之任一方法之一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：包含SEQ ID NO: 4之重鏈可變區，及包含SEQ ID NO: 8之輕鏈可變區。

【0202】在一些實施例中，向個體投與兩個或更多個(例如3個或更多個、4個或更多個、5個或更多個、6個或更多個、7個或更多個、8個或更多個、9個或更多個、10個或更多個、11個或更多個、12個或更多個、13個或更多個、14個或更多個、15個或更多個、16個或更多個、17個或更多個、18個或更多個、19個或更多個、20個或更多個、21個或更多個、22個或更多個、23個或更多個、24個或更多個、25個或更多個、26個或更多個、27個或更多個、28個或更多個、29個或更多個、30個或更多個、31個或更多個、32個或更多個、33個或更多個、34個或更多個、35個或更多個、36個或更多個、37個或更多個、38個或更多個、39個或更多個、40個或更多個、41個或更多個、42個或更多個、43個或更多個、44個或更多個、45個或更多個、46個或更多個、47個或更多個、48個或更多個、49個或更多個、或50個或更多個)劑量之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的醫藥組合物中之任一

者)。

【0203】 在一些實施例中，向個體投與1至約50個劑量(例如1至約45個劑量、1至約40個劑量、1至約35個劑量、1至約30個劑量、1至約25個劑量、1至約20個劑量、1至約18個劑量、1至約16個劑量、1至約14個劑量、1至約12個劑量、1至約10個劑量、1至約8個劑量、1至約6個劑量、1至約4個劑量、1至約2個劑量、約2至約50個劑量、約2至約45個劑量、約2至約40個劑量、約2至約35個劑量、約2至約30個劑量、約2至約25個劑量、約2至約20個劑量、約2至約18個劑量、約2至約16個劑量、約2至約14個劑量、約2至約12個劑量、約2至約10個劑量、約2至約8個劑量、約2至約6個劑量、約2至約4個劑量、約4至約50個劑量、約4至約45個劑量、約4至約40個劑量、約4至約35個劑量、約4至約30個劑量、約4至約25個劑量、約4至約20個劑量、約4至約18個劑量、約4至約16個劑量、約4至約14個劑量、約4至約12個劑量、約4至約10個劑量、約4至約8個劑量、約4至約6個劑量、約6至約50個劑量、約6至約45個劑量、約6至約40個劑量、約6至約35個劑量、約6至約30個劑量、約6至約25個劑量、約6至約20個劑量、約6至約18個劑量、約6至約16個劑量、約6至約14個劑量、約6至約12個劑量、約6至約10個劑量、約6至約8個劑量、約8至約50個劑量、約8至約45個劑量、約8至約40個劑量、約8至約35個劑量、約8至約30個劑量、約8至約25個劑量、約8至約20個劑量、約8至約18個劑量、約8至約16個劑量、約8至約14個劑量、約8至約12個劑量、約8至約10個劑量、約10至約50個劑量、約10至約45個劑量、約10至約40個劑量、約10至約35個劑量、約10至約30個劑量、約10至約25個劑量、約10至約20個劑量、約10至約18個劑量、約10至約16個劑量、約10至約14個

劑量、約10至約12個劑量、約12至約50個劑量、約12至約45個劑量、約12至約40個劑量、約12至約35個劑量、約12至約30個劑量、約12至約25個劑量、約12至約20個劑量、約12至約18個劑量、約12至約16個劑量、約12至約14個劑量、約14至約50個劑量、約14至約45個劑量、約14至約40個劑量、約14至約35個劑量、約14至約30個劑量、約14至約25個劑量、約14至約20個劑量、約14至約18個劑量、約14至約16個劑量、約16至約50個劑量、約16至約45個劑量、約16至約40個劑量、約16至約35個劑量、約16至約30個劑量、約16至約25個劑量、約16至約20個劑量、約16至約18個劑量、約18至約50個劑量、約18至約45個劑量、約18至約40個劑量、約18至約35個劑量、約18至約30個劑量、約18至約25個劑量、約19至約20個劑量、約20至約50個劑量、約20至約45個劑量、約20至約40個劑量、約20至約35個劑量、約20至約30個劑量、約20至約25個劑量、約25至約50個劑量、約25至約45個劑量、約25至約40個劑量、約25至約35個劑量、約25至約30個劑量、約30至約50個劑量、約30至約45個劑量、約30至約40個劑量、約30至約35個劑量、約35至約50個劑量、約35至約45個劑量、約35至約40個劑量、約40至約50個劑量、約40至約45個劑量、或約45至約50個劑量)之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的醫藥組合物中之任一者)。

【0204】 在一些實施例中，其中向個體(例如本文所述之個體中之任一者)投與兩個或更多個劑量之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的醫藥組合物中之任一者)，任何兩個連續劑量之投與頻率可為約一週至約兩個月(例如約一週至約7週、約一週至約6週、約一週至約5週、約一週至約4週、約一週至約3週、約一週至約2週、約2

週至約兩個月、約2週至約7週、約2週至約6週、約2週至約5週、約2週至約4週、約2週至約3週、約3週至約兩個月、約3週至約7週、約3週至約6週、約3週至約5週、約3週至約4週、約4週至約2個月、約4週至約7週、約4週至約6週、約4週至約5週、約5週至約2個月、約5週至約7週、約5週至約6週、約6週至約2個月、約6週至約7週、或約7週至約2個月)。在一些實施例中，任何兩個劑量之間的頻率在治療期(第一投與劑量與最後投與劑量之間的時段)內保持相同。在一些實施例中，任何兩個劑量之間的頻率可在治療期內變化。

【0205】 在一些實施例中，每兩週一次向個體投與100 mg抗體或抗原結合片段。在一些實施例中，每兩週一次向個體投與200 mg抗體或抗原結合片段。在一些實施例中，每兩週一次向個體投與400 mg抗體或抗原結合片段。在一些實施例中，每兩週一次向個體投與800 mg抗體或抗原結合片段。在一些實施例中，每兩週一次向個體投與1600 mg抗體或抗原結合片段。在一些實施例中，可在重複性28天週期之第1天及第15天向個體投與抗體或抗原結合片段。

B. 誘導及維持給藥

【0206】 在一些實施例中，本文所述之方法包含向個體投與一或多個誘導劑量之本文所述之抗體或抗原結合片段。在一些實施例中，本文所述之方法進一步包含向個體投與一或多個維持劑量之本文所述之抗體或抗原結合片段。

【0207】 在一些實施例中，一或多個誘導劑量獨立地以約100、200、400、800或1600 mg抗體或抗原結合片段向個體投與。在一些實施例中，一或多個誘導劑量為800 mg抗體或抗原結合片段。在其他實施例

中，一或多個誘導劑量為1600 mg抗體或抗原結合片段。

【0208】 在某些實施例中，一或多個誘導劑量獨立地以約400 mg抗體或抗原結合片段至約2,000 mg抗體或抗原結合片段向個體投與(例如約400 mg至約1,950 mg、約400 mg至約1,900 mg、約400 mg至約1,850 mg、約400 mg至約1,800 mg、約400 mg至約1,750 mg、約400 mg至約1,700 mg、約400 mg至約1,650 mg、約400 mg至約1,600 mg、約400 mg至約1,550 mg、約400 mg至約1,500 mg、約400 mg至約1,450 mg、約400 mg至約1,400 mg、約400 mg至約1,350 mg、約400 mg至約1,300 mg、約400 mg至約1,250 mg、約400 mg至約1,200 mg、約400 mg至約1,150 mg、約400 mg至約1,100 mg、約400 mg至約1,050 mg、約400 mg至約1,000 mg、約400 mg至約950 mg、約400 mg至約900 mg、約400 mg至約900 mg、約400 mg至約850 mg、約400 mg至約800 mg、約400 mg至約750 mg、約400 mg至約700 mg、約400 mg至約650 mg、約400 mg至約600 mg、約400 mg至約550 mg、約400 mg至約500 mg、約400 mg至約450 mg、約500 mg至約2,000 mg、約500 mg至約1,950 mg、約500 mg至約1,900 mg、約500 mg至約1,850 mg、約500 mg至約1,800 mg、約500 mg至約1,750 mg、約500 mg至約1,700 mg、約500 mg至約1,650 mg、約500 mg至約1,600 mg、約500 mg至約1,550 mg、約500 mg至約1,500 mg、約500 mg至約1,450 mg、約500 mg至約1,400 mg、約500 mg至約1,350 mg、約500 mg至約1,300 mg、約500 mg至約1,250 mg、約500 mg至約1,200 mg、約500 mg至約1,150 mg、約500 mg至約1,100 mg、約500 mg至約1,050 mg、約500 mg至約1,000 mg、約500 mg至約950 mg、約500 mg至約900 mg、約500 mg至約900 mg、約500 mg

至約850 mg、約500 mg至約800 mg、約500 mg至約750 mg、約500 mg至約700 mg、約500 mg至約650 mg、約500 mg至約600 mg、約500 mg至約550 mg、約600 mg至約2,000 mg、約600 mg至約1,950 mg、約600 mg至約1,900 mg、約600 mg至約1,850 mg、約600 mg至約1,800 mg、約600 mg至約1,750 mg、約600 mg至約1,700 mg、約600 mg至約1,650 mg、約600 mg至約1,600 mg、約600 mg至約1,550 mg、約600 mg至約1,500 mg、約600 mg至約1,450 mg、約600 mg至約1,400 mg、約600 mg至約1,350 mg、約600 mg至約1,300 mg、約600 mg至約1,250 mg、約600 mg至約1,200 mg、約600 mg至約1,150 mg、約600 mg至約1,100 mg、約600 mg至約1,050 mg、約600 mg至約1,000 mg、約600 mg至約950 mg、約600 mg至約900 mg、約600 mg至約900 mg、約600 mg至約850 mg、約600 mg至約800 mg、約600 mg至約750 mg、約600 mg至約700 mg、約600 mg至約650 mg、約700 mg至約2,000 mg、約700 mg至約1,950 mg、約700 mg至約1,900 mg、約700 mg至約1,850 mg、約700 mg至約1,800 mg、約700 mg至約1,750 mg、約700 mg至約1,700 mg、約700 mg至約1,650 mg、約700 mg至約1,600 mg、約700 mg至約1,550 mg、約700 mg至約1,500 mg、約700 mg至約1,450 mg、約700 mg至約1,400 mg、約700 mg至約1,350 mg、約700 mg至約1,300 mg、約700 mg至約1,250 mg、約700 mg至約1,200 mg、約700 mg至約1,150 mg、約700 mg至約1,100 mg、約700 mg至約1,050 mg、約700 mg至約1,000 mg、約700 mg至約950 mg、約700 mg至約900 mg、約700 mg至約900 mg、約700 mg至約850 mg、約700 mg至約800 mg、約700 mg至約750 mg、約800 mg至約2,000 mg、約800 mg至約1,950 mg、約800 mg至約

1,900 mg、約800 mg至約1,850 mg、約800 mg至約1,800 mg、約800 mg至約1,750 mg、約800 mg至約1,700 mg、約800 mg至約1,650 mg、約800 mg至約1,600 mg、約800 mg至約1,550 mg、約800 mg至約1,500 mg、約800 mg至約1,450 mg、約800 mg至約1,400 mg、約800 mg至約1,350 mg、約800 mg至約1,300 mg、約800 mg至約1,250 mg、約800 mg至約1,200 mg、約800 mg至約1,150 mg、約800 mg至約1,100 mg、約800 mg至約1,050 mg、約800 mg至約1,000 mg、約800 mg至約950 mg、約800 mg至約900 mg、約800 mg至約900 mg、約800 mg至約850 mg、約900 mg至約2,000 mg、約900 mg至約1,950 mg、約900 mg至約1,900 mg、約900 mg至約1,850 mg、約900 mg至約1,800 mg、約900 mg至約1,750 mg、約900 mg至約1,700 mg、約900 mg至約1,650 mg、約900 mg至約1,600 mg、約900 mg至約1,550 mg、約900 mg至約1,500 mg、約900 mg至約1,450 mg、約900 mg至約1,400 mg、約900 mg至約1,350 mg、約900 mg至約1,300 mg、約900 mg至約1,250 mg、約900 mg至約1,200 mg、約900 mg至約1,150 mg、約900 mg至約1,100 mg、約900 mg至約1,050 mg、約900 mg至約1,000 mg、約900 mg至約950 mg、約1,000 mg至約2,000 mg、約1,000 mg至約1,950 mg、約1,000 mg至約1,900 mg、約1,000 mg至約1,850 mg、約1,000 mg至約1,800 mg、約1,000 mg至約1,750 mg、約1,000 mg至約1,700 mg、約1,000 mg至約1,650 mg、約1,000 mg至約1,600 mg、約1,000 mg至約1,550 mg、約1,000 mg至約1,500 mg、約1,000 mg至約1,450 mg、約1,000 mg至約1,400 mg、約1,000 mg至約1,350 mg、約1,000 mg至約1,300 mg、約1,000 mg至約1,250 mg、約1,000 mg至約1,200 mg、約1,000 mg至約

1,150 mg、約1,000 mg至約1,100 mg、約1,000 mg至約1,050 mg、約1,100 mg至約2,000 mg、約1,100 mg至約1,950 mg、約1,100 mg至約1,900 mg、約1,100 mg至約1,850 mg、約1,100 mg至約1,800 mg、約1,100 mg至約1,750 mg、約1,100 mg至約1,700 mg、約1,100 mg至約1,650 mg、約1,100 mg至約1,600 mg、約1,100 mg至約1,550 mg、約1,100 mg至約1,500 mg、約1,100 mg至約1,450 mg、約1,100 mg至約1,400 mg、約1,100 mg至約1,350 mg、約1,100 mg至約1,300 mg、約1,100 mg至約1,250 mg、約1,100 mg至約1,200 mg、約1,100 mg至約1,150 mg、約1,200 mg至約2,000 mg、約1,200 mg至約1,950 mg、約1,200 mg至約1,900 mg、約1,200 mg至約1,850 mg、約1,200 mg至約1,800 mg、約1,200 mg至約1,750 mg、約1,200 mg至約1,700 mg、約1,200 mg至約1,650 mg、約1,200 mg至約1,600 mg、約1,200 mg至約1,550 mg、約1,200 mg至約1,500 mg、約1,200 mg至約1,450 mg、約1,200 mg至約1,400 mg、約1,200 mg至約1,350 mg、約1,200 mg至約1,300 mg、約1,200 mg至約1,250 mg、約1,300 mg至約2,000 mg、約1,300 mg至約1,950 mg、約1,300 mg至約1,900 mg、約1,300 mg至約1,850 mg、約1,300 mg至約1,800 mg、約1,300 mg至約1,750 mg、約1,300 mg至約1,700 mg、約1,300 mg至約1,650 mg、約1,300 mg至約1,600 mg、約1,300 mg至約1,550 mg、約1,300 mg至約1,500 mg、約1,300 mg至約1,450 mg、約1,300 mg至約1,400 mg、約1,300 mg至約1,350 mg、約1,400 mg至約2,000 mg、約1,400 mg至約1,950 mg、約1,400 mg至約1,900 mg、約1,400 mg至約1,850 mg、約1,400 mg至約1,800 mg、約1,400 mg至約1,750 mg、約1,400 mg至約1,700 mg、約

1,400 mg至約1,650 mg、約1,400 mg至約1,600 mg、約1,400 mg至約1,550 mg、約1,400 mg至約1,500 mg、約1,400 mg至約1,450 mg、約1,500 mg至約2,000 mg、約1,500 mg至約1,950 mg、約1,500 mg至約1,900 mg、約1,500 mg至約1,850 mg、約1,500 mg至約1,800 mg、約1,500 mg至約1,750 mg、約1,500 mg至約1,700 mg、約1,500 mg至約1,650 mg、約1,500 mg至約1,600 mg、約1,500 mg至約1,550 mg、約1,600 mg至約2,000 mg、約1,600 mg至約1,950 mg、約1,600 mg至約1,900 mg、約1,600 mg至約1,850 mg、約1,600 mg至約1,800 mg、約1,600 mg至約1,750 mg、約1,600 mg至約1,700 mg、約1,600 mg至約1,650 mg、約1,700 mg至約2,000 mg、約1,700 mg至約1,950 mg、約1,700 mg至約1,900 mg、約1,700 mg至約1,850 mg、約1,700 mg至約1,800 mg、約1,700 mg至約1,750 mg、約1,800 mg至約2,000 mg、約1,800 mg至約1,950 mg、約1,800 mg至約1,900 mg、約1,800 mg至約1,850 mg、約1,900 mg至約2,000 mg、或約1,900 mg至約1,950 mg)。在一些實施例中，獨立地向個體投與一或多個1,600 mg誘導劑量之醫藥組合物。在一些實施例中，獨立地向個體投與一或多個800 mg誘導劑量之醫藥組合物。

【0209】 在一些實施例中，向個體投與1至約50個誘導劑量(例如1至約45個劑量、1至約40個劑量、1至約35個劑量、1至約30個劑量、1至約25個劑量、1至約20個劑量、1至約18個劑量、1至約16個劑量、1至約14個劑量、1至約12個劑量、1至約10個劑量、1至約8個劑量、1至約6個劑量、1至約4個劑量、1至約2個劑量、約2至約50個劑量、約2至約45個劑量、約2至約40個劑量、約2至約35個劑量、約2至約30個劑量、約2至

約25個劑量、約2至約20個劑量、約2至約18個劑量、約2至約16個劑量、約2至約14個劑量、約2至約12個劑量、約2至約10個劑量、約2至約8個劑量、約2至約6個劑量、約2至約4個劑量、約4至約50個劑量、約4至約45個劑量、約4至約40個劑量、約4至約35個劑量、約4至約30個劑量、約4至約25個劑量、約4至約20個劑量、約4至約18個劑量、約4至約16個劑量、約4至約14個劑量、約4至約12個劑量、約4至約10個劑量、約4至約8個劑量、約4至約6個劑量、約6至約50個劑量、約6至約45個劑量、約6至約40個劑量、約6至約35個劑量、約6至約30個劑量、約6至約25個劑量、約6至約20個劑量、約6至約18個劑量、約6至約16個劑量、約6至約14個劑量、約6至約12個劑量、約6至約10個劑量、約6至約8個劑量、約8至約50個劑量、約8至約45個劑量、約8至約40個劑量、約8至約35個劑量、約8至約30個劑量、約8至約25個劑量、約8至約20個劑量、約8至約18個劑量、約8至約16個劑量、約8至約14個劑量、約8至約12個劑量、約8至約10個劑量、約10至約50個劑量、約10至約45個劑量、約10至約40個劑量、約10至約35個劑量、約10至約30個劑量、約10至約25個劑量、約10至約20個劑量、約10至約18個劑量、約10至約16個劑量、約10至約14個劑量、約10至約12個劑量、約12至約50個劑量、約12至約45個劑量、約12至約40個劑量、約12至約35個劑量、約12至約30個劑量、約12至約25個劑量、約12至約20個劑量、約12至約18個劑量、約12至約16個劑量、約12至約14個劑量、約14至約50個劑量、約14至約45個劑量、約14至約40個劑量、約14至約35個劑量、約14至約30個劑量、約14至約25個劑量、約14至約20個劑量、約14至約18個劑量、約14至約16個劑量、約16至約50個劑量、約16至約45個劑量、約16至約40個劑量、約16至約35個

劑量、約16至約30個劑量、約16至約25個劑量、約16至約20個劑量、約16至約18個劑量、約18至約50個劑量、約18至約45個劑量、約18至約40個劑量、約18至約35個劑量、約18至約30個劑量、約18至約25個劑量、約19至約20個劑量、約20至約50個劑量、約20至約45個劑量、約20至約40個劑量、約20至約35個劑量、約20至約30個劑量、約20至約25個劑量、約25至約50個劑量、約25至約45個劑量、約25至約40個劑量、約25至約35個劑量、約25至約30個劑量、約30至約50個劑量、約30至約45個劑量、約30至約40個劑量、約30至約35個劑量、約35至約50個劑量、約35至約45個劑量、約35至約40個劑量、約40至約50個劑量、約40至約45個劑量、或約45至約50個劑量)之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的醫藥組合物中之任一者)。在一些實施例中，向個體投與約1至約3個誘導劑量之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的醫藥組合物中之任一者)。

【0210】 在一些實施例中，其中向個體(例如本文所述之個體中之任一者)投與兩個或更多個維持劑量之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的醫藥組合物中之任一者)，任何兩個連續誘導劑量之投與頻率可為約一週至約兩個月(例如約一週至約7週、約一週至約6週、約一週至約5週、約一週至約4週、約一週至約3週、約一週至約2週、約2週至約兩個月、約2週至約7週、約2週至約6週、約2週至約5週、約2週至約4週、約2週至約3週、約3週至約兩個月、約3週至約7週、約3週至約6週、約3週至約5週、約3週至約4週、約4週至約2個月、約4週至約7週、約4週至約6週、約4週至約5週、約5週至約2個月、約5週至約7週、約5週至約6週、約6週至約2個月、約6週至約7週、或約7週至約2個

月)。在一些實施例中，任何兩個劑量之間的頻率在治療期(第一投與劑量與最後投與劑量之間的時段)內保持相同。在一些實施例中，誘導劑量一週投與一次。在一些實施例中，任何兩個劑量之間的頻率可在治療期內變化。

【0211】在一些實施例中，一或多個維持劑量獨立地以約100、200、400、800或1600 mg抗體或抗原結合蛋白向個體投與。在一些實施例中，一或多個維持劑量為800 mg抗體或抗原結合片段。在其他實施例中，一或多個維持劑量為1600 mg抗體或抗原結合片段。

【0212】在某些實施例中，一或多個維持劑量獨立地以約400 mg抗體或抗原結合片段至約2,000 mg抗體或抗原結合片段向個體投與(例如約400 mg至約1,950 mg、約400 mg至約1,900 mg、約400 mg至約1,850 mg、約400 mg至約1,800 mg、約400 mg至約1,750 mg、約400 mg至約1,700 mg、約400 mg至約1,650 mg、約400 mg至約1,600 mg、約400 mg至約1,550 mg、約400 mg至約1,500 mg、約400 mg至約1,450 mg、約400 mg至約1,400 mg、約400 mg至約1,350 mg、約400 mg至約1,300 mg、約400 mg至約1,250 mg、約400 mg至約1,200 mg、約400 mg至約1,150 mg、約400 mg至約1,100 mg、約400 mg至約1,050 mg、約400 mg至約1,000 mg、約400 mg至約950 mg、約400 mg至約900 mg、約400 mg至約900 mg、約400 mg至約850 mg、約400 mg至約800 mg、約400 mg至約750 mg、約400 mg至約700 mg、約400 mg至約650 mg、約400 mg至約600 mg、約400 mg至約550 mg、約400 mg至約500 mg、約400 mg至約450 mg、約500 mg至約2,000 mg、約500 mg至約1,950 mg、約500 mg至約1,900 mg、約500 mg至約1,850 mg、約500 mg至約1,800

mg、約500 mg至約1,750 mg、約500 mg至約1,700 mg、約500 mg至約1,650 mg、約500 mg至約1,600 mg、約500 mg至約1,550 mg、約500 mg至約1,500 mg、約500 mg至約1,450 mg、約500 mg至約1,400 mg、約500 mg至約1,350 mg、約500 mg至約1,300 mg、約500 mg至約1,250 mg、約500 mg至約1,200 mg、約500 mg至約1,150 mg、約500 mg至約1,100 mg、約500 mg至約1,050 mg、約500 mg至約1,000 mg、約500 mg至約950 mg、約500 mg至約900 mg、約500 mg至約900 mg、約500 mg至約850 mg、約500 mg至約800 mg、約500 mg至約750 mg、約500 mg至約700 mg、約500 mg至約650 mg、約500 mg至約600 mg、約500 mg至約550 mg、約600 mg至約2,000 mg、約600 mg至約1,950 mg、約600 mg至約1,900 mg、約600 mg至約1,850 mg、約600 mg至約1,800 mg、約600 mg至約1,750 mg、約600 mg至約1,700 mg、約600 mg至約1,650 mg、約600 mg至約1,600 mg、約600 mg至約1,550 mg、約600 mg至約1,500 mg、約600 mg至約1,450 mg、約600 mg至約1,400 mg、約600 mg至約1,350 mg、約600 mg至約1,300 mg、約600 mg至約1,250 mg、約600 mg至約1,200 mg、約600 mg至約1,150 mg、約600 mg至約1,100 mg、約600 mg至約1,050 mg、約600 mg至約1,000 mg、約600 mg至約950 mg、約600 mg至約900 mg、約600 mg至約900 mg、約600 mg至約850 mg、約600 mg至約800 mg、約600 mg至約750 mg、約600 mg至約700 mg、約600 mg至約650 mg、約700 mg至約2,000 mg、約700 mg至約1,950 mg、約700 mg至約1,900 mg、約700 mg至約1,850 mg、約700 mg至約1,800 mg、約700 mg至約1,750 mg、約700 mg至約1,700 mg、約700 mg至約1,650 mg、約700 mg至約1,600 mg、約700 mg至約1,550

mg、約700 mg至約1,500 mg、約700 mg至約1,450 mg、約700 mg至約1,400 mg、約700 mg至約1,350 mg、約700 mg至約1,300 mg、約700 mg至約1,250 mg、約700 mg至約1,200 mg、約700 mg至約1,150 mg、約700 mg至約1,100 mg、約700 mg至約1,050 mg、約700 mg至約1,000 mg、約700 mg至約950 mg、約700 mg至約900 mg、約700 mg至約900 mg、約700 mg至約850 mg、約700 mg至約800 mg、約700 mg至約750 mg、約800 mg至約2,000 mg、約800 mg至約1,950 mg、約800 mg至約1,900 mg、約800 mg至約1,850 mg、約800 mg至約1,800 mg、約800 mg至約1,750 mg、約800 mg至約1,700 mg、約800 mg至約1,650 mg、約800 mg至約1,600 mg、約800 mg至約1,550 mg、約800 mg至約1,500 mg、約800 mg至約1,450 mg、約800 mg至約1,400 mg、約800 mg至約1,350 mg、約800 mg至約1,300 mg、約800 mg至約1,250 mg、約800 mg至約1,200 mg、約800 mg至約1,150 mg、約800 mg至約1,100 mg、約800 mg至約1,050 mg、約800 mg至約1,000 mg、約800 mg至約950 mg、約800 mg至約900 mg、約800 mg至約900 mg、約800 mg至約850 mg、約900 mg至約2,000 mg、約900 mg至約1,950 mg、約900 mg至約1,900 mg、約900 mg至約1,850 mg、約900 mg至約1,800 mg、約900 mg至約1,750 mg、約900 mg至約1,700 mg、約900 mg至約1,650 mg、約900 mg至約1,600 mg、約900 mg至約1,550 mg、約900 mg至約1,500 mg、約900 mg至約1,450 mg、約900 mg至約1,400 mg、約900 mg至約1,350 mg、約900 mg至約1,300 mg、約900 mg至約1,250 mg、約900 mg至約1,200 mg、約900 mg至約1,150 mg、約900 mg至約1,100 mg、約900 mg至約1,050 mg、約900 mg至約1,000 mg、約900 mg至約950 mg、約

1,000 mg至約2,000 mg、約1,000 mg至約1,950 mg、約1,000 mg至約1,900 mg、約1,000 mg至約1,850 mg、約1,000 mg至約1,800 mg、約1,000 mg至約1,750 mg、約1,000 mg至約1,700 mg、約1,000 mg至約1,650 mg、約1,000 mg至約1,600 mg、約1,000 mg至約1,550 mg、約1,000 mg至約1,500 mg、約1,000 mg至約1,450 mg、約1,000 mg至約1,400 mg、約1,000 mg至約1,350 mg、約1,000 mg至約1,300 mg、約1,000 mg至約1,250 mg、約1,000 mg至約1,200 mg、約1,000 mg至約1,150 mg、約1,000 mg至約1,100 mg、約1,000 mg至約1,050 mg、約1,100 mg至約2,000 mg、約1,100 mg至約1,950 mg、約1,100 mg至約1,900 mg、約1,100 mg至約1,850 mg、約1,100 mg至約1,800 mg、約1,100 mg至約1,750 mg、約1,100 mg至約1,700 mg、約1,100 mg至約1,650 mg、約1,100 mg至約1,600 mg、約1,100 mg至約1,550 mg、約1,100 mg至約1,500 mg、約1,100 mg至約1,450 mg、約1,100 mg至約1,400 mg、約1,100 mg至約1,350 mg、約1,100 mg至約1,300 mg、約1,100 mg至約1,250 mg、約1,100 mg至約1,200 mg、約1,100 mg至約1,150 mg、約1,200 mg至約2,000 mg、約1,200 mg至約1,950 mg、約1,200 mg至約1,900 mg、約1,200 mg至約1,850 mg、約1,200 mg至約1,800 mg、約1,200 mg至約1,750 mg、約1,200 mg至約1,700 mg、約1,200 mg至約1,650 mg、約1,200 mg至約1,600 mg、約1,200 mg至約1,550 mg、約1,200 mg至約1,500 mg、約1,200 mg至約1,450 mg、約1,200 mg至約1,400 mg、約1,200 mg至約1,350 mg、約1,200 mg至約1,300 mg、約1,200 mg至約1,250 mg、約1,300 mg至約2,000 mg、約1,300 mg至約1,950 mg、約1,300 mg至約1,900 mg、約1,300 mg至約

1,850 mg、約1,300 mg至約1,800 mg、約1,300 mg至約1,750 mg、約1,300 mg至約1,700 mg、約1,300 mg至約1,650 mg、約1,300 mg至約1,600 mg、約1,300 mg至約1,550 mg、約1,300 mg至約1,500 mg、約1,300 mg至約1,450 mg、約1,300 mg至約1,400 mg、約1,300 mg至約1,350 mg、約1,400 mg至約2,000 mg、約1,400 mg至約1,950 mg、約1,400 mg至約1,900 mg、約1,400 mg至約1,850 mg、約1,400 mg至約1,800 mg、約1,400 mg至約1,750 mg、約1,400 mg至約1,700 mg、約1,400 mg至約1,650 mg、約1,400 mg至約1,600 mg、約1,400 mg至約1,550 mg、約1,400 mg至約1,500 mg、約1,400 mg至約1,450 mg、約1,500 mg至約2,000 mg、約1,500 mg至約1,950 mg、約1,500 mg至約1,900 mg、約1,500 mg至約1,850 mg、約1,500 mg至約1,800 mg、約1,500 mg至約1,750 mg、約1,500 mg至約1,700 mg、約1,500 mg至約1,650 mg、約1,500 mg至約1,600 mg、約1,500 mg至約1,550 mg、約1,600 mg至約2,000 mg、約1,600 mg至約1,950 mg、約1,600 mg至約1,900 mg、約1,600 mg至約1,850 mg、約1,600 mg至約1,800 mg、約1,600 mg至約1,750 mg、約1,600 mg至約1,700 mg、約1,600 mg至約1,650 mg、約1,700 mg至約2,000 mg、約1,700 mg至約1,950 mg、約1,700 mg至約1,900 mg、約1,700 mg至約1,850 mg、約1,700 mg至約1,800 mg、約1,700 mg至約1,750 mg、約1,800 mg至約2,000 mg、約1,800 mg至約1,950 mg、約1,800 mg至約1,900 mg、約1,800 mg至約1,850 mg、約1,900 mg至約2,000 mg、或約1,900 mg至約1,950 mg)。在一些實施例中，獨立地向個體投與一或多個1600 mg維持劑量之醫藥組合物。

【0213】在一些實施例中，向個體投與1至約50個維持劑量(例如1至約45個劑量、1至約40個劑量、1至約35個劑量、1至約30個劑量、1至約25個劑量、1至約20個劑量、1至約18個劑量、1至約16個劑量、1至約14個劑量、1至約12個劑量、1至約10個劑量、1至約8個劑量、1至約6個劑量、1至約4個劑量、1至約2個劑量、約2至約50個劑量、約2至約45個劑量、約2至約40個劑量、約2至約35個劑量、約2至約30個劑量、約2至約25個劑量、約2至約20個劑量、約2至約18個劑量、約2至約16個劑量、約2至約14個劑量、約2至約12個劑量、約2至約10個劑量、約2至約8個劑量、約2至約6個劑量、約2至約4個劑量、約4至約50個劑量、約4至約45個劑量、約4至約40個劑量、約4至約35個劑量、約4至約30個劑量、約4至約25個劑量、約4至約20個劑量、約4至約18個劑量、約4至約16個劑量、約4至約14個劑量、約4至約12個劑量、約4至約10個劑量、約4至約8個劑量、約4至約6個劑量、約6至約50個劑量、約6至約45個劑量、約6至約40個劑量、約6至約35個劑量、約6至約30個劑量、約6至約25個劑量、約6至約20個劑量、約6至約18個劑量、約6至約16個劑量、約6至約14個劑量、約6至約12個劑量、約6至約10個劑量、約6至約8個劑量、約8至約50個劑量、約8至約45個劑量、約8至約40個劑量、約8至約35個劑量、約8至約30個劑量、約8至約25個劑量、約8至約20個劑量、約8至約18個劑量、約8至約16個劑量、約8至約14個劑量、約8至約12個劑量、約8至約10個劑量、約10至約50個劑量、約10至約45個劑量、約10至約40個劑量、約10至約35個劑量、約10至約30個劑量、約10至約25個劑量、約10至約20個劑量、約10至約18個劑量、約10至約16個劑量、約10至約14個劑量、約10至約12個劑量、約12至約50個劑量、約12至約45個劑量、約

12至約40個劑量、約12至約35個劑量、約12至約30個劑量、約12至約25個劑量、約12至約20個劑量、約12至約18個劑量、約12至約16個劑量、約12至約14個劑量、約14至約50個劑量、約14至約45個劑量、約14至約40個劑量、約14至約35個劑量、約14至約30個劑量、約14至約25個劑量、約14至約20個劑量、約14至約18個劑量、約14至約16個劑量、約16至約50個劑量、約16至約45個劑量、約16至約40個劑量、約16至約35個劑量、約16至約30個劑量、約16至約25個劑量、約16至約20個劑量、約16至約18個劑量、約18至約50個劑量、約18至約45個劑量、約18至約40個劑量、約18至約35個劑量、約18至約30個劑量、約18至約25個劑量、約19至約20個劑量、約20至約50個劑量、約20至約45個劑量、約20至約40個劑量、約20至約35個劑量、約20至約30個劑量、約20至約25個劑量、約25至約50個劑量、約25至約45個劑量、約25至約40個劑量、約25至約35個劑量、約25至約30個劑量、約30至約50個劑量、約30至約45個劑量、約30至約40個劑量、約30至約35個劑量、約35至約50個劑量、約35至約45個劑量、約35至約40個劑量、約40至約50個劑量、約40至約45個劑量、或約45至約50個劑量)之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的醫藥組合物中之任一者)。

【0214】 在一些實施例中，其中向個體(例如本文所述之個體中之任一者)投與兩個或更多個維持劑量之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的醫藥組合物中之任一者)，任何兩個連續維持劑量之投與頻率可為約一週至約兩個月(例如約一週至約7週、約一週至約6週、約一週至約5週、約一週至約4週、約一週至約3週、約一週至約2週、約2週至約兩個月、約2週至約7週、約2週至約6週、約2週至約5週、

約2週至約4週、約2週至約3週、約3週至約兩個月、約3週至約7週、約3週至約6週、約3週至約5週、約3週至約4週、約4週至約2個月、約4週至約7週、約4週至約6週、約4週至約5週、約5週至約2個月、約5週至約7週、約5週至約6週、約6週至約2個月、約6週至約7週、或約7週至約2個月)。在一些實施例中，任何兩個劑量之間的頻率在治療期(第一投與劑量與最後投與劑量之間的時段)內保持相同。在一些實施例中，每兩週投與維持劑量。在一些實施例中，任何兩個劑量之間的頻率可在治療期內變化。

【0215】 在一些實施例中，每兩週一次向個體投與如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段。舉例而言，可每兩週一次向個體投與至少或約800 mg抗BCMA抗體或其抗原結合片段。在一些情況下，可每兩週一次向個體投與至少或約1600 mg抗BCMA抗體或其抗原結合片段。

【0216】 在一些實施例中，如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段在前8週內每週一次向個體投與，且接著每兩週一次。舉例而言，至少或約800 mg抗BCMA抗體或其抗原結合片段可在前8週內每週一次向個體投與，且接著每兩週一次。在一些情況下，至少或約1600 mg抗BCMA抗體或其抗原結合片段可在前8週內每週一次向個體投與，且接著每兩週一次。

【0217】 在一些實施例中，如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段在兩個28天週期內每週一次向個體投與，且接著在之後的28天週期內每兩週一次向個體投與。舉例而言，至少或約800 mg 抗BCMA抗體或其抗原結合片段可在兩個28天週期內每週一次向個體投與，且接著在之後的28天週期內每兩週一次向個體投與。在一些情況下，至少或約1600

mg 抗BCMA抗體或其抗原結合片段可在兩個28天週期內每週一次向個體投與，且接著在之後的28天週期內每兩週一次向個體投與。

C. 治療期

【0218】 在一些實施例中，治療期可為約1週至約5年(例如約1週至約4.5年、約1週至約4年、約1週至約3.5年、約1週至約3年、約1週至約2.5年、約1週至約2年、約1週至約1.5年、約1週至約1年、約1週至約10個月、約1週至約8個月、約1週至約6個月、約1週至約4個月、約1週至約2個月、約1週至約1個月、約1週至約2週、約2週至約5年、約2週至約4.5年、約2週至約4年、約2週至約3.5年、約2週至約3年、約2週至約2.5年、約2週至約2年、約2週至約1.5年、約2週至約1年、約2週至約10個月、約2週至約8個月、約2週至約6個月、約2週至約4個月、約2週至約2個月、約2週至約1個月、約1個月至約5年、約1個月至約4.5年、約1個月至約4年、約1個月至約3.5年、約1個月至約3年、約1個月至約2.5年、約1個月至約2年、約1個月至約1.5年、約1個月至約1年、約1個月至約10個月、約1個月至約8個月、約1個月至約6個月、約1個月至約4個月、約1個月至約2個月、約2個月至約5年、約2個月至約4.5年、約2個月至約4年、約2個月至約3.5年、約2個月至約3年、約2個月至約2.5年、約2個月至約2年、約2個月至約1.5年、約2個月至約1年、約2個月至約10個月、約2個月至約8個月、約2個月至約6個月、約2個月至約4個月、約4個月至約5年、約4個月至約4.5年、約4個月至約4年、約4個月至約3.5年、約4個月至約3年、約4個月至約2.5年、約4個月至約2年、約4個月至約1.5年、約4個月至約1年、約4個月至約10個月、約4個月至約8個月、約4個月至約6個月、約6個月至約5年、約6個月至約4.5年、約6個月至約4年、約6個月至約3.5

年、約6個月至約3年、約6個月至約2.5年、約6個月至約2年、約6個月至約1.5年、約6個月至約1年、約6個月至約10個月、約6個月至約8個月、約8個月至約5年、約8個月至約4.5年、約8個月至約4年、約8個月至約3.5年、約8個月至約3年、約8個月至約2.5年、約8個月至約2年、約8個月至約1.5年、約8個月至約1年、約8個月至約10個月、約10個月至約5年、約10個月至約4.5年、約10個月至約4年、約10個月至約3.5年、約10個月至約3年、約10個月至約2.5年、約10個月至約2年、約10個月至約1.5年、約10個月至約1年、約1年至約5年、約1年至約4.5年、約1年至約4年、約1年至約3.5年、約1年至約3年、約1年至約2.5年、約1年至約2年、約1年至約1.5年、約1.5年至約5年、約1.5年至約4.5年、約1.5年至約4年、約1.5年至約3.5年、約1.5年至約3年、約1.5年至約2.5年、約1.5年至約2年、約2年至約5年、約2年至約4.5年、約2年至約4年、約2年至約3.5年、約2年至約3年、約2年至約2.5年、約2.5年至約5年、約2.5年至約4.5年、約2.5年至約4年、約2/5年至約3.5年、約2.5年至約3年、約3年至約5年、約3年至約4.5年、約3年至約4年、約3年至約3.5年、約3.5年至約5年、約3.5年至約4.5年、約3.5年至約4年、約4年至約5年、約4年至約4.5年、或約4.5年至約5年)。

【0219】 個體之多發性骨髓瘤之有效治療意謂以下中之一或多者：疾病之嚴重度降低、發病率降低及/或個體之多發性骨髓瘤之一或多種症狀之數目、頻率、嚴重度及/或持續時間中之一或多者降低。在一些情況下，可在個體中相對於同一個體之歷史對照或過往經歷觀測到治療功效。在其他情況下，可相對於未治療或安慰劑治療個體之對照群體在臨床前或臨床試驗中在經治療個體群體中證明治療功效。

【0220】 在一些實施例中，醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的本文所述之例示性醫藥組合物中之任一者)以每兩週一次之頻率投與。在一些實施例中，醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的本文所述之例示性醫藥組合物中之任一者)以1600 mg固定劑量一週投與一次。在一些實施例中，醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的本文所述之例示性醫藥組合物中之任一者)以1600 mg固定劑量每兩週投與一次。在一些實施例中，醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的本文所述之例示性醫藥組合物中之任一者)以800 mg固定劑量一週投與一次。在一些實施例中，醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的本文所述之例示性醫藥組合物中之任一者)以800 mg固定劑量每兩週投與一次。

【0221】 在一些實施例中，本文提供治療患有多發性骨髓瘤之個體的方法，該方法包括向個體投與一或多個劑量之醫藥組合物，該醫藥組合物包含(i)特異性結合於B細胞成熟抗原(BCMA)之抗體或其抗原結合片段，及(ii)醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，多發性骨髓瘤為復發性或難治性多發性骨髓瘤(RRMM)。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，其含有包含SEQ ID NO: 1之CDR1、包含SEQ ID NO: 2之CDR2及包含SEQ ID NO: 3之CDR3，及輕鏈可變域，其含有包含SEQ ID NO: 5之CDR1、包含SEQ ID NO: 6之CDR2及包含SEQ ID NO: 7之CDR3。在一些實施例中，抗體為IgG1抗體。

【0222】 在一些實施例中，一或多個1600 mg劑量之抗體或其抗原結合片段以每兩週之頻率獨立地向個體投與。在一些實施例中，一或多個

800 mg劑量之抗體或其抗原結合片段以每週之頻率獨立地向個體投與。在一些實施例中，1600 mg抗體或其抗原結合片段之約1-2個誘導劑量以每週之頻率獨立地向個體投與，接著將1600 mg抗體或其抗原結合片段之一或多個維持劑量以每兩週之頻率獨立地向個體投與。在一些實施例中，800 mg抗體或其抗原結合片段之約1-2個誘導劑量以每週之頻率獨立地向個體投與，接著將1600 mg抗體或其抗原結合片段之一或多個維持劑量以每兩週之頻率獨立地向個體投與。

【0223】 在一些實施例中，先前向個體投與了一或多種用於多發性骨髓瘤之治療劑或治療。一或多種先前投與的用於多發性骨髓瘤之治療劑或治療包括但不限於蛋白酶體抑制劑(PI)、免疫調節藥物(IMiD)及抗CD38抗體。

【0224】 特定言之，蛋白酶體抑制劑係作用機制為抑制蛋白酶體之藥劑。例示性蛋白酶體抑制劑包括但不限於硼替佐米、卡非唑米及依薩佐米。免疫調節藥物(IMiD)為沙立度胺類似物，其具有多效性抗骨髓瘤特性，包括免疫調節、抗血管生成、抗發炎及抗增殖作用。免疫調節醯亞胺藥物(IMiD)為含有「醯亞胺」基團之免疫調節劑。例示性IMiD包括但不限於來那度胺、泊利度胺、沙立度胺及伊柏米特(Iberdomide) (CC-220，Celgene)。例示性抗CD38抗體包括但不限於達土木單抗及艾薩妥昔單抗(isatuximab)。

【0225】 在一些實施例中，先前投與的一或多種治療劑或治療在治療多發性骨髓瘤中無效。在一些實施例中，個體患有一或多種可量測疾病，包括≥0.5 g/dL之血清單株副蛋白(M-蛋白)含量、≥200毫克/24小時之尿液M-蛋白含量、≥10 mg/dL之血清免疫球蛋白游離輕鏈及/或異常血清

疫球蛋白κ與λ游離輕鏈比。

D. 投與途徑

【0226】 醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的本文所述之例示性醫藥組合物中之任一者)之投與可為非經腸的。在一些實施例中，醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的本文所述之例示性醫藥組合物中之任一者)之投與可為靜脈內、皮下、動脈內、顱內、鞘內、腹膜內或肌內。投與亦可直接定位至腫瘤中。藉由靜脈內或皮下投與來投與至全身循環中。在一些實施例中，醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的本文所述之例示性醫藥組合物中之任一者)之投與為全身性的。在一些實施例中，醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者的本文所述之例示性醫藥組合物中之任一者)之全身性投與為靜脈內投與。

【0227】 靜脈內投與可例如藉由逐步輸注或單次推注注射進行。在一些實施例中，逐步輸注使用以下輸注速率進行：約20毫克/小時至約500毫克/小時(例如約20毫克/小時至約450毫克/小時、約20毫克/小時至約400毫克/小時、約20毫克/小時至約350毫克/小時、約20毫克/小時至約300毫克/小時、約20毫克/小時至約250毫克/小時、約20毫克/小時至約200毫克/小時、約20毫克/小時至約180毫克/小時、約20毫克/小時至約160毫克/小時、約20毫克/小時至約140毫克/小時、約20毫克/小時至約120毫克/小時、約20毫克/小時至約100毫克/小時、約20毫克/小時至約80毫克/小時、約20毫克/小時至約60毫克/小時、約20毫克/小時至約50毫克/小時、約20毫克/小時至約40毫克/小時、約40毫克/小時至約500毫克/小時、約40毫克

/小時至約450毫克/小時、約40毫克/小時至約400毫克/小時、約40毫克/小時至約350毫克/小時、約40毫克/小時至約300毫克/小時、約40毫克/小時至約250毫克/小時、約40毫克/小時至約200毫克/小時、約40毫克/小時至約180毫克/小時、約40毫克/小時至約160毫克/小時、約40毫克/小時至約140毫克/小時、約40毫克/小時至約120毫克/小時、約40毫克/小時至約100毫克/小時、約40毫克/小時至約80毫克/小時、約40毫克/小時至約60毫克/小時、約40毫克/小時至約50毫克/小時、約50毫克/小時至約500毫克/小時、約50毫克/小時至約450毫克/小時、約50毫克/小時至約400毫克/小時、約50毫克/小時至約350毫克/小時、約50毫克/小時至約300毫克/小時、約50毫克/小時至約250毫克/小時、約50毫克/小時至約200毫克/小時、約50毫克/小時至約180毫克/小時、約50毫克/小時至約160毫克/小時、約50毫克/小時至約140毫克/小時、約50毫克/小時至約120毫克/小時、約50毫克/小時至約100毫克/小時、約50毫克/小時至約80毫克/小時、約50毫克/小時至約60毫克/小時、約60毫克/小時至約500毫克/小時、約60毫克/小時至約450毫克/小時、約60毫克/小時至約400毫克/小時、約60毫克/小時至約350毫克/小時、約60毫克/小時至約300毫克/小時、約60毫克/小時至約250毫克/小時、約60毫克/小時至約200毫克/小時、約60毫克/小時至約180毫克/小時、約60毫克/小時至約160毫克/小時、約60毫克/小時至約140毫克/小時、約60毫克/小時至約120毫克/小時、約60毫克/小時至約100毫克/小時、約60毫克/小時至約80毫克/小時、約80毫克/小時至約500毫克/小時、約80毫克/小時至約450毫克/小時、約80毫克/小時至約400毫克/小時、約80毫克/小時至約350毫克/小時、約80毫克/小時至約300毫克/小時、約80毫克/小時至約250毫克/小時、約80毫克/小時至約

200毫克/小時、約80毫克/小時至約180毫克/小時、約80毫克/小時至約160毫克/小時、約80毫克/小時至約140毫克/小時、約80毫克/小時至約120毫克/小時、約80毫克/小時至約100毫克/小時、約100毫克/小時至約500毫克/小時、約100毫克/小時至約450毫克/小時、約100毫克/小時至約400毫克/小時、約100毫克/小時至約350毫克/小時、約100毫克/小時至約300毫克/小時、約100毫克/小時至約250毫克/小時、約100毫克/小時至約200毫克/小時、約100毫克/小時至約180毫克/小時、約100毫克/小時至約160毫克/小時、約100毫克/小時至約140毫克/小時、約100毫克/小時至約120毫克/小時、約120毫克/小時至約500毫克/小時、約120毫克/小時至約450毫克/小時、約120毫克/小時至約400毫克/小時、約120毫克/小時至約350毫克/小時、約120毫克/小時至約300毫克/小時、約120毫克/小時至約250毫克/小時、約120毫克/小時至約200毫克/小時、約120毫克/小時至約180毫克/小時、約120毫克/小時至約160毫克/小時、約120毫克/小時至約140毫克/小時、約140毫克/小時至約500毫克/小時、約140毫克/小時至約450毫克/小時、約140毫克/小時至約400毫克/小時、約140毫克/小時至約350毫克/小時、約140毫克/小時至約300毫克/小時、約140毫克/小時至約250毫克/小時、約140毫克/小時至約200毫克/小時、約140毫克/小時至約180毫克/小時、約140毫克/小時至約160毫克/小時、約160毫克/小時至約500毫克/小時、約160毫克/小時至約450毫克/小時、約160毫克/小時至約400毫克/小時、約160毫克/小時至約350毫克/小時、約160毫克/小時至約300毫克/小時、約160毫克/小時至約250毫克/小時、約160毫克/小時至約200毫克/小時、約160毫克/小時至約180毫克/小時、約180毫克/小時至約500毫克/小時、約180毫克/小時至約450毫克/小時、約180毫克/小時至約

400毫克/小時、約180毫克/小時至約350毫克/小時、約180毫克/小時至約300毫克/小時、約180毫克/小時至約250毫克/小時、約180毫克/小時至約200毫克/小時、約200毫克/小時至約500毫克/小時、約200毫克/小時至約450毫克/小時、約200毫克/小時至約400毫克/小時、約200毫克/小時至約350毫克/小時、約200毫克/小時至約300毫克/小時、約200毫克/小時至約250毫克/小時、約250毫克/小時至約500毫克/小時、約250毫克/小時至約450毫克/小時、約250毫克/小時至約400毫克/小時、約250毫克/小時至約350毫克/小時、約250毫克/小時至約300毫克/小時、約300毫克/小時至約500毫克/小時、約300毫克/小時至約450毫克/小時、約300毫克/小時至約400毫克/小時、約300毫克/小時至約350毫克/小時、約350毫克/小時至約500毫克/小時、約350毫克/小時至約450毫克/小時、約350毫克/小時至約400毫克/小時、約400毫克/小時至約500毫克/小時、約400毫克/小時至約450毫克/小時, or about 450毫克/小時至約500毫克/小時)。

【0228】 在一些實施例中，逐步輸注速率約每10分鐘增加。在一些實施例中，逐步輸注速率約每20分鐘增加。在一些實施例中，逐步輸注速率約每30分鐘增加。在一些實施例中，逐步輸注速率約每40分鐘增加。在一些實施例中，逐步輸注速率約每50分鐘增加。在一些實施例中，逐步輸注速率約每60分鐘增加。在一些實施例中，在逐步輸注期間，輸注速率約每30分鐘增加不超過約兩倍。

E. 藥物動力學效應

【0229】 在一些實施例中，使用本文所述之任一方法投與本文所述之醫藥組合物使得在個體之血清中產生抗體或其抗原結合片段之穩態濃度，該抗體或其抗原結合片段能夠與在個體之腫瘤細胞表面上表現的至少

50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99% BCMA結合。

【0230】 在某些實施例中，在使得抗體或抗原結合片段之半衰期為至少4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15天的劑量及輸注速率下投與抗體或抗原結合片段。在其他實施例中，半衰期為至少一週、至少兩週、至少三週或至少四週。

【0231】 此等方法之一些實施例使得在個體之血清中產生以下抗體或其抗原結合片段之穩態濃度：約1 μg/mL至約200 μg/mL（例如約1 .g/mL至約180 .g/mL、約1 .g/mL至約160 .g/mL、約1 .g/mL至約140 .g/mL、約1 .g/mL至約120 .g/mL、約1 .g/mL至約100 .g/mL、約1 .g/mL至約90 .g/mL、約1 .g/mL至約80 .g/mL、約1 .g/mL至約70 .g/mL、約1 .g/mL至約60 .g/mL、約1 .g/mL至約50 .g/mL、約1 .g/mL至約40 .g/mL、約1 .g/mL至約30 .g/mL、約1 .g/mL至約20 .g/mL、約1 .g/mL至約10 .g/mL、約10 μg/mL至約200 μg/mL、約10 .g/mL至約180 .g/mL、約10 .g/mL至約160 .g/mL、約10 .g/mL至約140 .g/mL、約10 .g/mL至約120 .g/mL、約10 .g/mL至約100 .g/mL、約10 .g/mL至約90 .g/mL、約10 .g/mL至約80 .g/mL、約10 .g/mL至約70 .g/mL、約10 .g/mL至約60 .g/mL、約10 .g/mL至約50 .g/mL、約10 .g/mL至約40 .g/mL、約10 .g/mL至約30 .g/mL、約10 .g/mL至約20 .g/mL、約20 μg/mL至約200 μg/mL、約20 .g/mL至約180 .g/mL、約20 .g/mL至約160 .g/mL、約20 .g/mL至約140 .g/mL、約20 .g/mL至約120 .g/mL、約20 .g/mL至約100 .g/mL、約20 .g/mL至約90 .g/mL、約

20 .g/mL至約80 .g/mL、約20 .g/mL至約70 .g/mL、約20 .g/mL至約60 .g/mL、約20 .g/mL至約50 .g/mL、約20 .g/mL至約40 .g/mL、約20 .g/mL至約30 .g/mL、約30 μg/mL至約200 μg/mL、約30 .g/mL至約180 .g/mL、約30 .g/mL至約160 .g/mL、約30 .g/mL至約140 .g/mL、約30 .g/mL至約120 .g/mL、約30 .g/mL至約100 .g/mL、約30 .g/mL至約90 .g/mL、約30 .g/mL至約80 .g/mL、約30 .g/mL至約70 .g/mL、約30 .g/mL至約60 .g/mL、約30 .g/mL至約50 .g/mL、約30 .g/mL至約40 .g/mL、約40 μg/mL至約200 μg/mL、約40 .g/mL至約180 .g/mL、約40 .g/mL至約160 .g/mL、約40 .g/mL至約140 .g/mL、約40 .g/mL至約120 .g/mL、約40 .g/mL至約100 .g/mL、約40 .g/mL至約90 .g/mL、約40 .g/mL至約80 .g/mL、約40 .g/mL至約70 .g/mL、約40 .g/mL至約60 .g/mL、約40 .g/mL至約50 .g/mL、約50 μg/mL至約200 μg/mL、約50 .g/mL至約180 .g/mL、約50 .g/mL至約160 .g/mL、約50 .g/mL至約140 .g/mL、約50 .g/mL至約120 .g/mL、約50 .g/mL至約100 .g/mL、約50 .g/mL至約90 .g/mL、約50 .g/mL至約80 .g/mL、約50 .g/mL至約70 .g/mL、約50 .g/mL至約60 .g/mL、約60 μg/mL至約200 μg/mL、約60 .g/mL至約180 .g/mL、約60 .g/mL至約160 .g/mL、約60 .g/mL至約140 .g/mL、約60 .g/mL至約120 .g/mL、約60 .g/mL至約100 .g/mL、約60 .g/mL至約90 .g/mL、約60 .g/mL至約80 .g/mL、約60 .g/mL至約70 .g/mL、約70 μg/mL至約200 μg/mL、約70 .g/mL至約180 .g/mL、約70 .g/mL至約160 .g/mL、約70 .g/mL至約140 .g/mL、約70 .g/mL至約120 .g/mL、約70 .g/mL至約100 .g/mL、約70 .g/mL至約90 .g/mL、約70 .g/mL至約80 .g/mL、約80 μg/mL至約200 μg/mL、約80 .g/mL至約

180 .g/mL、約80 .g/mL至約160 .g/mL、約80 .g/mL至約140 .g/mL、約80 .g/mL至約120 .g/mL、約80 .g/mL至約100 .g/mL、約80 .g/mL至約90 .g/mL、約90 μg/mL至約200 μg/mL、約90 .g/mL至約180 .g/mL、約90 .g/mL至約160 .g/mL、約90 .g/mL至約140 .g/mL、約90 .g/mL至約120 .g/mL、約90 .g/mL至約100 .g/mL、約100 μg/mL至約200 μg/mL、約100 .g/mL至約180 .g/mL、約100 .g/mL至約160 .g/mL、約100 .g/mL至約140 .g/mL、約100 .g/mL至約120 .g/mL、約120 μg/mL至約200 μg/mL、約120 .g/mL至約180 .g/mL、約120 .g/mL至約160 .g/mL、約120 .g/mL至約140 .g/mL、約140 μg/mL至約200 μg/mL、約140 .g/mL至約180 .g/mL、約140 .g/mL至約160 .g/mL、約160 μg/mL至約200 μg/mL、約160 .g/mL至約180 .g/mL或約180 μg/mL至約200 μg/mL) (例如在向個體投與第一劑抗體或其抗原結合片段之後持續約6小時至約一年(例如約6小時至約11.5個月、約6小時至約11.0個月、約6小時至約10.5個月、約6小時至約10.0個月、約6小時至約9.5個月、約6小時至約9.0個月、約6小時至約8.5個月、約6小時至約8.0個月、約6小時至約7.5個月、約6小時至約7.0個月、約6小時至約6.5個月、約6小時至約6.0個月、約6小時至約5.5個月、約6小時至約5.0個月、約6小時至約4.5個月、約6小時至約4.0個月、約6小時至約3.5個月、約6小時至約3.0個月、約6小時至約2.5個月、約6小時至約2.0個月、約6小時至約1.5個月、約6小時至約5週、約6小時至約4週、約6小時至約3週、約6小時至約2週、約6小時至約1週、約6小時至約5天、約6小時至約3天、約6小時至約1天、約6小時至約18小時、約6小時至約12小時、約12小時至約1年、約12小時至約11.5個月、約12小時至約11.0個月、約12小時至約10.5個月、約12小時至約

10.0個月、約12小時至約9.5個月、約12小時至約9.0個月、約12小時至約8.5個月、約12小時至約8.0個月、約12小時至約7.5個月、約12小時至約7.0個月、約12小時至約6.5個月、約12小時至約6.0個月、約12小時至約5.5個月、約12小時至約5.0個月、約12小時至約4.5個月、約12小時至約4.0個月、約12小時至約3.5個月、約12小時至約3.0個月、約12小時至約2.5個月、約12小時至約2.0個月、約12小時至約1.5個月、約12小時至約5週、約12小時至約4週、約12小時至約3週、約12小時至約2週、約12小時至約1週、約12小時至約5天、約12小時至約3天、約12小時至約1天、約12小時至約18小時、約18小時至約1年、約18小時至約11.5個月、約18小時至約11.0個月、約18小時至約10.5個月、約18小時至約10.0個月、約18小時至約9.5個月、約18小時至約9.0個月、約18小時至約8.5個月、約18小時至約8.0個月、約18小時至約7.5個月、約18小時至約7.0個月、約18小時至約6.5個月、約18小時至約6.0個月、約18小時至約5.5個月、約18小時至約5.0個月、約18小時至約4.5個月、約18小時至約4.0個月、約18小時至約3.5個月、約18小時至約3.0個月、約18小時至約2.5個月、約18小時至約2.0個月、約18小時至約1.5個月、約18小時至約5週、約18小時至約4週、約18小時至約3週、約18小時至約2週、約18小時至約1週、約18小時至約5天、約18小時至約3天、約18小時至約1天、約1天至約1年、約1天至約11.5個月、約1天至約11.0個月、約1天至約10.5個月、約1天至約10.0個月、約1天至約9.5個月、約1天至約9.0個月、約1天至約8.5個月、約1天至約8.0個月、約1天至約7.5個月、約1天至約7.0個月、約1天至約6.5個月、約1天至約6.0個月、約1天至約5.5個月、約1天至約5.0個月、約1天至約4.5個月、約1天至約4.0個月、約1天至約3.5個月、約1天

至約3.0個月、約1天至約2.5個月、約1天至約2.0個月、約1天至約1.5個月、約1天至約5週、約1天至約4週、約1天至約3週、約1天至約2週、約1天至約1週、約1天至約5天、約1天至約3天、約3天至約1年、約3天至約11.5個月、約3天至約11.0個月、約3天至約10.5個月、約3天至約10.0個月、約3天至約9.5個月、約3天至約9.0個月、約3天至約8.5個月、約3天至約8.0個月、約3天至約7.5個月、約3天至約7.0個月、約3天至約6.5個月、約3天至約6.0個月、約3天至約5.5個月、約3天至約5.0個月、約3天至約4.5個月、約3天至約4.0個月、約3天至約3.5個月、約3天至約3.0個月、約3天至約2.5個月、約3天至約2.0個月、約3天至約1.5個月、約3天至約5週、約3天至約4週、約3天至約3週、約3天至約2週、約3天至約1週、約3天至約5天、約5天至約1年、約5天至約11.5個月、約5天至約11.0個月、約5天至約10.5個月、約5天至約10.0個月、約5天至約9.5個月、約5天至約9.0個月、約5天至約8.5個月、約5天至約8.0個月、約5天至約7.5個月、約5天至約7.0個月、約5天至約6.5個月、約5天至約6.0個月、約5天至約5.5個月、約5天至約5.0個月、約5天至約4.5個月、約5天至約4.0個月、約5天至約3.5個月、約5天至約3.0個月、約5天至約2.5個月、約5天至約2.0個月、約5天至約1.5個月、約5天至約5週、約5天至約4週、約5天至約3週、約5天至約2週、約5天至約1週、約1週至約1年、約1週至約11.5個月、約1週至約11.0個月、約1週至約10.5個月、約1週至約10.0個月、約1週至約9.5個月、約1週至約9.0個月、約1週至約8.5個月、約1週至約8.0個月、約1週至約7.5個月、約1週至約7.0個月、約1週至約6.5個月、約1週至約6.0個月、約1週至約5.5個月、約1週至約5.0個月、約1週至約4.5個月、約1週至約4.0個月、約1週至約3.5個月、約1週至約3.0個

月、約1週至約2.5個月、約1週至約2.0個月、約1週至約1.5個月、約1週至約5週、約1週至約4週、約1週至約3週、約1週至約2週、約2週至約1年、約2週至約11.5個月、約2週至約11.0個月、約2週至約10.5個月、約2週至約10.0個月、約2週至約9.5個月、約2週至約9.0個月、約2週至約8.5個月、約2週至約8.0個月、約2週至約7.5個月、約2週至約7.0個月、約2週至約6.5個月、約2週至約6.0個月、約2週至約5.5個月、約2週至約5.0個月、約2週至約4.5個月、約2週至約4.0個月、約2週至約3.5個月、約2週至約3.0個月、約2週至約2.5個月、約2週至約2.0個月、約2週至約1.5個月、約2週至約5週、約2週至約4週、約2週至約3週、約3週至約1年、約3週至約11.5個月、約3週至約11.0個月、約3週至約10.5個月、約3週至約10.0個月、約3週至約9.5個月、約3週至約9.0個月、約3週至約8.5個月、約3週至約8.0個月、約3週至約7.5個月、約3週至約7.0個月、約3週至約6.5個月、約3週至約6.0個月、約3週至約5.5個月、約3週至約5.0個月、約3週至約4.5個月、約3週至約4.0個月、約3週至約3.5個月、約3週至約3.0個月、約3週至約2.5個月、約3週至約2.0個月、約3週至約1.5個月、約3週至約5週、約3週至約4週、約4週至約1年、約4週至約11.5個月、約4週至約11.0個月、約4週至約10.5個月、約4週至約10.0個月、約4週至約9.5個月、約4週至約9.0個月、約4週至約8.5個月、約4週至約8.0個月、約4週至約7.5個月、約4週至約7.0個月、約4週至約6.5個月、約4週至約6.0個月、約4週至約5.5個月、約4週至約5.0個月、約4週至約4.5個月、約4週至約4.0個月、約4週至約3.5個月、約4週至約3.0個月、約4週至約2.5個月、約4週至約2.0個月、約4週至約1.5個月、約4週至約5週、約5週至約1年、約5週至約11.5個月、約5週至約11.0個月、約5週至約10.5個月、約5

週至約10.0個月、約5週至約9.5個月、約5週至約9.0個月、約5週至約8.5個月、約5週至約8.0個月、約5週至約7.5個月、約5週至約7.0個月、約5週至約6.5個月、約5週至約6.0個月、約5週至約5.5個月、約5週至約5.0個月、約5週至約4.5個月、約5週至約4.0個月、約5週至約3.5個月、約5週至約3.0個月、約5週至約2.5個月、約5週至約2.0個月、約5週至約1.5個月、約1.5個月至約1年、約1.5個月至約11.5個月、約1.5個月至約11.0個月、約1.5個月至約10.5個月、約1.5個月至約10.0個月、約1.5個月至約9.5個月、約1.5個月至約9.0個月、約1.5個月至約8.5個月、約1.5個月至約8.0個月、約1.5個月至約7.5個月、約1.5個月至約7.0個月、約1.5個月至約6.5個月、約1.5個月至約6.0個月、約1.5個月至約5.5個月、約1.5個月至約5.0個月、約1.5個月至約4.5個月、約1.5個月至約4.0個月、約1.5個月至約3.5個月、約1.5個月至約3.0個月、約1.5個月至約2.5個月、約1.5個月至約2.0個月、約2.0個月至約1年、約2.0個月至約11.5個月、約2.0個月至約11.0個月、約2.0個月至約10.5個月、約2.0個月至約10.0個月、約2.0個月至約9.5個月、約2.0個月至約9.0個月、約2.0個月至約8.5個月、約2.0個月至約8.0個月、約2.0個月至約7.5個月、約2.0個月至約7.0個月、約2.0個月至約6.5個月、約2.0個月至約6.0個月、約2.0個月至約5.5個月、約2.0個月至約5.0個月、約2.0個月至約4.5個月、約2.0個月至約4.0個月、約2.0個月至約3.5個月、約2.0個月至約3.0個月、約2.0個月至約2.5個月、約2.5個月至約1年、約2.5個月至約11.5個月、約2.5個月至約11.0個月、約2.5個月至約10.5個月、約2.5個月至約10.0個月、約2.5個月至約9.5個月、約2.5個月至約9.0個月、約2.5個月至約8.5個月、約2.5個月至約8.0個月、約2.5個月至約7.5個月、約2.5個月至約7.0個月、

約2.5個月至約6.5個月、約2.5個月至約6.0個月、約2.5個月至約5.5個月、約2.5個月至約5.0個月、約2.5個月至約4.5個月、約2.5個月至約4.0個月、約2.5個月至約3.5個月、約2.5個月至約3.0個月、約3.0個月至約1年、約3.0個月至約11.5個月、約3.0個月至約11.0個月、約3.0個月至約10.5個月、約3.0個月至約10.0個月、約3.0個月至約9.5個月、約3.0個月至約9.0個月、約3.0個月至約8.5個月、約3.0個月至約8.0個月、約3.0個月至約7.5個月、約3.0個月至約7.0個月、約3.0個月至約6.5個月、約3.0個月至約6.0個月、約3.0個月至約5.5個月、約3.0個月至約5.0個月、約3.0個月至約4.5個月、約3.0個月至約4.0個月、約3.0個月至約3.5個月、約3.5個月至約1年、約3.5個月至約11.5個月、約3.5個月至約11.0個月、約3.5個月至約10.5個月、約3.5個月至約10.0個月、約3.5個月至約9.5個月、約3.5個月至約9.0個月、約3.5個月至約8.5個月、約3.5個月至約8.0個月、約3.5個月至約7.5個月、約3.5個月至約7.0個月、約3.5個月至約6.5個月、約3.5個月至約6.0個月、約3.5個月至約5.5個月、約3.5個月至約5.0個月、約3.5個月至約4.5個月、約3.5個月至約4.0個月、約4.0個月至約1年、約4.0個月至約11.5個月、約4.0個月至約11.0個月、約4.0個月至約10.5個月、約4.0個月至約10.0個月、約4.0個月至約9.5個月、約4.0個月至約9.0個月、約4.0個月至約8.5個月、約4.0個月至約8.0個月、約4.0個月至約7.5個月、約4.0個月至約7.0個月、約4.0個月至約6.5個月、約4.0個月至約6.0個月、約4.0個月至約5.5個月、約4.0個月至約5.0個月、約4.0個月至約4.5個月、約4.5個月至約1年、約4.5個月至約11.5個月、約4.5個月至約11.0個月、約4.5個月至約10.5個月、約4.5個月至約10.0個月、約4.5個月至約9.5個月、約4.5個月至約9.0個月、約4.5個月至

約8.5個月、約4.5個月至約8.0個月、約4.5個月至約7.5個月、約4.5個月至約7.0個月、約4.5個月至約6.5個月、約4.5個月至約6.0個月、約4.5個月至約5.5個月、約4.5個月至約5.0個月、約5.0個月至約1年、約5.0個月至約11.5個月、約5.0個月至約11.0個月、約5.0個月至約10.5個月、約5.0個月至約10.0個月、約5.0個月至約9.5個月、約5.0個月至約9.0個月、約5.0個月至約8.5個月、約5.0個月至約8.0個月、約5.0個月至約7.5個月、約5.0個月至約7.0個月、約5.0個月至約6.5個月、約5.0個月至約6.0個月、約5.0個月至約5.5個月、約5.5個月至約1年、約5.5個月至約11.5個月、約5.5個月至約11.0個月、約5.5個月至約10.5個月、約5.5個月至約10.0個月、約5.5個月至約9.5個月、約5.5個月至約9.0個月、約5.5個月至約8.5個月、約5.5個月至約8.0個月、約5.5個月至約7.5個月、約5.5個月至約7.0個月、約5.5個月至約6.5個月、約5.5個月至約6.0個月、約6.0個月至約1年、約6.0個月至約11.5個月、約6.0個月至約11.0個月、約6.0個月至約10.5個月、約6.0個月至約10.0個月、約6.0個月至約9.5個月、約6.0個月至約9.0個月、約6.0個月至約8.5個月、約6.0個月至約8.0個月、約6.0個月至約7.5個月、約6.0個月至約7.0個月、約6.0個月至約6.5個月、約6.5個月至約1年、約6.5個月至約11.5個月、約6.5個月至約11.0個月、約6.5個月至約10.5個月、約6.5個月至約10.0個月、約6.5個月至約9.5個月、約6.5個月至約9.0個月、約6.5個月至約8.5個月、約6.5個月至約8.0個月、約6.5個月至約7.5個月、約6.5個月至約7.0個月、約7.0個月至約1年、約7.0個月至約11.5個月、約7.0個月至約11.0個月、約7.0個月至約10.5個月、約7.0個月至約10.0個月、約7.0個月至約9.5個月、約7.0個月至約9.0個月、約7.0個月至約8.5個月、約7.0個月至約8.0個月、約

7.0個月至約7.5個月、約7.5個月至約1年、約7.5個月至約11.5個月、約7.5個月至約11.0個月、約7.5個月至約10.5個月、約7.5個月至約10.0個月、約7.5個月至約9.5個月、約7.5個月至約9.0個月、約7.5個月至約8.5個月、約7.5個月至約8.0個月、約8.0個月至約1年、約8.0個月至約11.5個月、約8.0個月至約11.0個月、約8.0個月至約10.5個月、約8.0個月至約10.0個月、約8.0個月至約9.5個月、約8.0個月至約9.0個月、約8.0個月至約8.5個月、約8.5個月至約1年、約8.5個月至約11.5個月、約8.5個月至約11.0個月、約8.5個月至約10.5個月、約8.5個月至約10.0個月、約8.5個月至約9.5個月、約8.5個月至約9.0個月、約9.0個月至約1年、約9.0個月至約11.5個月、約9.0個月至約11.0個月、約9.0個月至約10.5個月、約9.0個月至約10.0個月、約9.0個月至約9.5個月、約9.5個月至約1年、約9.5個月至約11.5個月、約9.5個月至約11.0個月、約9.5個月至約10.5個月、約9.5個月至約10.0個月、約10.0個月至約1年、約10.0個月至約11.5個月、約10.0個月至約11.0個月、約10.0個月至約10.5個月、約10.5個月至約1年、約10.5個月至約11.5個月、約10.5個月至約11.0個月、約11.0個月至約1年、約11.0個月至約11.5 個月、或約11.5個月至約1年))。

【0232】 此等方法之一些實施例使得在個體之血清中產生以下游離輕鏈(FLC)之穩態濃度：小於約50 mg/dL、小於約45 mg/dL、小於約40 mg/dL、小於約35 mg/dL、小於約30 mg/dL、小於約25 mg/dL、小於約20 mg/dL、小於約18 mg/dL、小於約16 mg/dL、小於約14 mg/dL、小於約12 mg/dL、小於約10 mg/dL、小於約8 mg/dL、小於約6 mg/dL、小於約4 mg/dL、小於約2 mg/dL或小於約1 mg/dL (例如在向個體投與第一劑抗體或抗原結合片段之後持續約6小時至約一年，或此範圍之任何子範

圍)。

【0233】 此等方法之一些實施例使得在個體之血清中產生以下游離輕鏈(FLC)之穩態濃度：約0.1 mg/dL至約50 mg/dL (例如約0.1 mg/dL至約48 mg/dL、約0.1 mg/dL至約45 mg/dL、約0.1 mg/dL至約40 mg/dL、約0.1 mg/dL至約35 mg/dL、約0.1 mg/dL至約30 mg/dL、約0.1 mg/dL至約25 mg/dL、約0.1 mg/dL至約20 mg/dL、約0.1 mg/dL至約18 mg/dL、約0.1 mg/dL至約16 mg/dL、約0.1 mg/dL至約14 mg/dL、約0.1 mg/dL至約12 mg/dL、約0.1 mg/dL至約10 mg/dL、約0.1 mg/dL至約8 mg/dL、約0.1 mg/dL至約6 mg/dL、約0.1 mg/dL至約4 mg/dL、約0.1 mg/dL至約2 mg/dL、約0.1 mg/dL至約1.0 mg/dL、約0.1 mg/dL至約0.5 mg/dL、約0.1 mg/dL至約0.2 mg/dL、約0.2 mg/dL至約50 mg/dL、約0.2 mg/dL至約48 mg/dL、約0.2 mg/dL至約45 mg/dL、約0.2 mg/dL至約40 mg/dL、約0.2 mg/dL至約35 mg/dL、約0.2 mg/dL至約30 mg/dL、約0.2 mg/dL至約25 mg/dL、約0.2 mg/dL至約20 mg/dL、約0.2 mg/dL至約18 mg/dL、約0.2 mg/dL至約16 mg/dL、約0.2 mg/dL至約14 mg/dL、約0.2 mg/dL至約12 mg/dL、約0.2 mg/dL至約10 mg/dL、約0.2 mg/dL至約8 mg/dL、約0.2 mg/dL至約6 mg/dL、約0.2 mg/dL至約4 mg/dL、約0.2 mg/dL至約2 mg/dL、約0.2 mg/dL至約1.0 mg/dL、約0.2 mg/dL至約0.5 mg/dL、約0.5 mg/dL至約50 mg/dL、約0.5 mg/dL至約48 mg/dL、約0.5 mg/dL至約45 mg/dL、約0.5 mg/dL至約40 mg/dL、約0.5 mg/dL至約35 mg/dL、約0.5 mg/dL至約30 mg/dL、約0.5 mg/dL至約25 mg/dL、約0.5 mg/dL至約20 mg/dL、約0.5 mg/dL至約18 mg/dL、約0.5 mg/dL至約16 mg/dL、約0.5 mg/dL至約14 mg/dL、約0.5 mg/dL至約12 mg/dL、約0.5 mg/dL至約

10 mg/dL、約0.5 mg/dL至約8 mg/dL、約0.5 mg/dL至約6 mg/dL、約0.5 mg/dL至約4 mg/dL、約0.5 mg/dL至約2 mg/dL、約0.5 mg/dL至約1.0 mg/dL、約1.0 mg/dL至約50 mg/dL、約1.0 mg/dL至約48 mg/dL、約1.0 mg/dL至約45 mg/dL、約1.0 mg/dL至約40 mg/dL、約1.0 mg/dL至約35 mg/dL、約1.0 mg/dL至約30 mg/dL、約1.0 mg/dL至約25 mg/dL、約1.0 mg/dL至約20 mg/dL、約1.0 mg/dL至約18 mg/dL、約1.0 mg/dL至約16 mg/dL、約1.0 mg/dL至約14 mg/dL、約1.0 mg/dL至約12 mg/dL、約1.0 mg/dL至約10 mg/dL、約1.0 mg/dL至約8 mg/dL、約1.0 mg/dL至約6 mg/dL、約1.0 mg/dL至約4 mg/dL、約1.0 mg/dL至約2 mg/dL、約2 mg/dL至約50 mg/dL、約2 mg/dL至約48 mg/dL、約2 mg/dL至約45 mg/dL、約2 mg/dL至約40 mg/dL、約2 mg/dL至約35 mg/dL、約2 mg/dL至約30 mg/dL、約2 mg/dL至約25 mg/dL、約2 mg/dL至約20 mg/dL、約2 mg/dL至約18 mg/dL、約2 mg/dL至約16 mg/dL、約2 mg/dL至約14 mg/dL、約2 mg/dL至約12 mg/dL、約2 mg/dL至約10 mg/dL、約2 mg/dL至約8 mg/dL、約2 mg/dL至約6 mg/dL、約2 mg/dL至約4 mg/dL、約4 mg/dL至約50 mg/dL、約4 mg/dL至約48 mg/dL、約4 mg/dL至約45 mg/dL、約4 mg/dL至約40 mg/dL、約4 mg/dL至約35 mg/dL、約4 mg/dL至約30 mg/dL、約4 mg/dL至約25 mg/dL、約4 mg/dL至約20 mg/dL、約4 mg/dL至約18 mg/dL、約4 mg/dL至約16 mg/dL、約4 mg/dL至約14 mg/dL、約4 mg/dL至約12 mg/dL、約4 mg/dL至約10 mg/dL、約4 mg/dL至約8 mg/dL、約4 mg/dL至約6 mg/dL、約6 mg/dL至約50 mg/dL、約6 mg/dL至約48 mg/dL、約6 mg/dL至約45 mg/dL、約6 mg/dL至約40 mg/dL、約6 mg/dL至約35

mg/dL、約6 mg/dL至約30 mg/dL、約6 mg/dL至約25 mg/dL、約6 mg/dL至約20 mg/dL、約6 mg/dL至約18 mg/dL、約6 mg/dL至約16 mg/dL、約6 mg/dL至約14 mg/dL、約6 mg/dL至約12 mg/dL、約6 mg/dL至約10 mg/dL、約6 mg/dL至約8 mg/dL、約8 mg/dL至約50 mg/dL、約8 mg/dL至約48 mg/dL、約8 mg/dL至約45 mg/dL、約8 mg/dL至約40 mg/dL、約8 mg/dL至約35 mg/dL、約8 mg/dL至約30 mg/dL、約8 mg/dL至約25 mg/dL、約8 mg/dL至約20 mg/dL、約8 mg/dL至約18 mg/dL、約8 mg/dL至約16 mg/dL、約8 mg/dL至約14 mg/dL、約8 mg/dL至約12 mg/dL、約8 mg/dL至約10 mg/dL、約10 mg/dL至約50 mg/dL、約10 mg/dL至約48 mg/dL、約10 mg/dL至約45 mg/dL、約10 mg/dL至約40 mg/dL、約10 mg/dL至約35 mg/dL、約10 mg/dL至約30 mg/dL、約10 mg/dL至約25 mg/dL、約10 mg/dL至約20 mg/dL、約10 mg/dL至約18 mg/dL、約10 mg/dL至約16 mg/dL、約10 mg/dL至約14 mg/dL、約10 mg/dL至約12 mg/dL、約12 mg/dL至約50 mg/dL、約12 mg/dL至約48 mg/dL、約12 mg/dL至約45 mg/dL、約12 mg/dL至約40 mg/dL、約12 mg/dL至約35 mg/dL、約12 mg/dL至約30 mg/dL、約12 mg/dL至約25 mg/dL、約12 mg/dL至約20 mg/dL、約12 mg/dL至約18 mg/dL、約12 mg/dL至約16 mg/dL、約12 mg/dL至約14 mg/dL、約14 mg/dL至約50 mg/dL、約14 mg/dL至約48 mg/dL、約14 mg/dL至約45 mg/dL、約14 mg/dL至約40 mg/dL、約14 mg/dL至約35 mg/dL、約14 mg/dL至約30 mg/dL、約14 mg/dL至約25 mg/dL、約14 mg/dL至約20 mg/dL、約14 mg/dL至約18 mg/dL、約14 mg/dL至約16 mg/dL、約16 mg/dL至約50 mg/dL、約16 mg/dL至約48 mg/dL、約16

mg/dL至約45 mg/dL、約16 mg/dL至約40 mg/dL、約16 mg/dL至約35 mg/dL、約16 mg/dL至約30 mg/dL、約16 mg/dL至約25 mg/dL、約16 mg/dL至約20 mg/dL、約16 mg/dL至約18 mg/dL、約18 mg/dL至約50 mg/dL、約18 mg/dL至約48 mg/dL、約18 mg/dL至約45 mg/dL、約18 mg/dL至約40 mg/dL、約18 mg/dL至約35 mg/dL、約18 mg/dL至約30 mg/dL、約18 mg/dL至約25 mg/dL、約18 mg/dL至約20 mg/dL、約20 mg/dL至約50 mg/dL、約20 mg/dL至約48 mg/dL、約20 mg/dL至約45 mg/dL、約20 mg/dL至約40 mg/dL、約20 mg/dL至約35 mg/dL、約20 mg/dL至約30 mg/dL、約20 mg/dL至約25 mg/dL、約25 mg/dL至約50 mg/dL、約25 mg/dL至約48 mg/dL、約25 mg/dL至約45 mg/dL、約25 mg/dL至約40 mg/dL、約25 mg/dL至約35 mg/dL、約25 mg/dL至約30 mg/dL、約30 mg/dL至約50 mg/dL、約30 mg/dL至約48 mg/dL、約30 mg/dL至約45 mg/dL、約30 mg/dL至約40 mg/dL、約30 mg/dL至約35 mg/dL、約35 mg/dL至約50 mg/dL、約35 mg/dL至約48 mg/dL、約35 mg/dL至約45 mg/dL、約35 mg/dL至約40 mg/dL、約40 mg/dL至約50 mg/dL、約40 mg/dL至約48 mg/dL、約40 mg/dL至約45 mg/dL、約45 mg/dL至約50 mg/dL、約45 mg/dL至約48 mg/dL或約48 mg/dL至約50 mg/dL) (例如在向個體投與第一劑抗體或抗原結合片段之後持續約6小時至約一年，或此範圍之任何子範圍)。

F. 組合療法

【0234】 本文所述之治療方法可與其他治療或其他治療劑之用途組合，諸如化學療法、輻射、幹細胞治療、手術或其他對多發性骨髓瘤(MM)有效之治療。可與本文所述之醫藥組合物中之任一者(例如包括本文

所述之抗體或抗原結合片段中之任一者)一起投與的其他藥劑之適用類別包括例如針對癌細胞上表現之其他受體的抗體、抗微管蛋白劑(例如奧瑞他汀)、DNA小溝結合劑(例如PBD)、DNA複製抑制劑、烷基化劑(例如鉑複合物，諸如順鉑、單(鉑)、雙(鉑)及三核鉑複合物及卡鉑)、蒽環黴素、抗生素、抗葉酸劑、抗代謝物、化學療法敏化劑、倍癌黴素、依托泊苷(etoposide)、氟化嘧啶、離子載體、萊希普辛(lexitropsin)、亞硝基脲、順氯氨鉑、預成形化合物、嘌呤抗代謝物、嘌呤黴素、輻射敏化劑、類固醇、紫杉烷、拓樸異構酶抑制劑、長春花生物鹼及其類似物。

【0235】 在一些實施例中，抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)與選自以下之一或多種治療劑組合：地塞米松、ImiD藥劑(例如，泊利度胺)、抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如，達土木單抗)及/或γ分泌酶抑制劑。

【0236】 在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)及一或多個劑量之地塞米松。

【0237】 在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)、一或多個劑量之地塞米松及一或多個劑量之IMiD藥劑(例如泊利度胺)。

【0238】 在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)、一或多個劑量之地塞米松、一或多個劑量之IMiD藥劑(例如泊利度胺)及一或多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗)。

【0239】 在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之如本文所述

之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)、一或多個劑量之地塞米松、一或多個劑量之IMiD藥劑(例如泊利度胺)、一或多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗)及一或多個劑量之γ分泌酶抑制劑。

【0240】 在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)、一或多個劑量之地塞米松及一或多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗)。

【0241】 在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)、一或多個劑量之地塞米松、一或多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗)及一或多個劑量之γ分泌酶抑制劑。

【0242】 在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)、一或多個劑量之地塞米松及一或多個劑量之γ分泌酶抑制劑。

【0243】 在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)及一或多個劑量之IMiD藥劑(例如泊利度胺)。

【0244】 在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)、一或多個劑量之IMiD藥劑(例如泊利度胺)及一或多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗)。

【0245】 在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之如本文所述

之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)、一或多個劑量之IMiD藥劑(例如泊利度胺)、一或多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗)及一或多個劑量之γ分泌酶抑制劑。

【0246】 在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)、一或多個劑量之IMiD藥劑(例如泊利度胺)及一或多個劑量之γ分泌酶抑制劑。

【0247】 在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)及一或多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗)。

【0248】 在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)、一或多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗)及一或多個劑量之γ分泌酶抑制劑。

【0249】 在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)及一或多個劑量之γ分泌酶抑制劑。

【0250】 此等治療劑之組合概述於下表中。

表1.

SEA-BCMA	地塞米松	IMiD（泊利度胺)	抗CD38抗體或其抗原結合片段	GSI
X	X			
X	X	X		
X	X	X	X	
X	X	X	X	X
X	X		X	
X	X		X	X
X	X			X
X		X		
X		X	X	
X		X	X	X

X		X		X
X			X	
X			X	X
X				X

【0251】在一些實施例中，此等組合療法中之如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)可每兩週一次向個體投與。

【0252】在一些實施例中，此等組合療法中之如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)可在前8週內每週一次向個體投與，且接著每兩週一次向個體投與。舉例而言，如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)可在兩個28天週期內每週一次向個體投與，且接著在之後的28天週期內每兩週一次向個體投與。

(i) 與地塞米松之組合療法

【0253】在一些實施例中，本文所述之治療方法與地塞米松之使用組合。在一些實施例中，一或多個約5 mg至約200 mg (例如約5 mg至約150 mg、約5 mg至約100 mg、約5 mg至約90 mg、約5 mg至約80 mg、約5 mg至約70 mg、約5 mg至約60 mg、約5 mg至約50 mg、約5 mg至約40 mg、約5 mg至約30 mg、約5 mg至約20 mg; about 10 mg至約200 mg、約10 mg至約150 mg、約10 mg至約100 mg、約10 mg至約90 mg、約10 mg至約80 mg、約10 mg至約70 mg、約10 mg至約60 mg、約10 mg至約50 mg、約10 mg至約40 mg、約10 mg至約30 mg、約10 mg至約20 mg、約20 mg至約200 mg、約20 mg至約150 mg、約20 mg至約100 mg、約20 mg至約90 mg、約20 mg至約80 mg、約20 mg至約70 mg、約20 mg至約60 mg、約20 mg至約50 mg、約20 mg至約40 mg)劑量之地塞米松獨立地與本文所述之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段

中之任一者)組合向個體投與。在一些實施例中，一或多個約40 mg劑量之地塞米松獨立地與本文所述之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者)組合向個體投與。在一些實施例中，一或多個約20 mg劑量之地塞米松獨立地與本文所述之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者)組合向個體投與。

【0254】 在一些實施例中，地塞米松與各劑量之本文所述之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者)組合向個體投與。

【0255】 在一些實施例中，在投與各劑量之本文所述之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者)之前，地塞米松向個體投與約10分鐘至約5小時(例如約5分鐘至約4.5小時、約5分鐘至約4小時、約5分鐘至約3.5小時、約5分鐘至約3小時、約5分鐘至約2.5小時、約5分鐘至約2小時、約5分鐘至約1.5小時、約5分鐘至約1小時、約5分鐘至約45分鐘、約5分鐘至約40分鐘、約5分鐘至約35分鐘、約5分鐘至約30分鐘、約5分鐘至約25分鐘、約5分鐘至約20分鐘、約5分鐘至約15分鐘、約5分鐘至約10分鐘、約30分鐘至約5小時、約30分鐘至約4.5小時、約30分鐘至約4小時、約30分鐘至約3.5小時、約30分鐘至約3小時、約30分鐘至約2.5小時、約30分鐘至約2小時、約30分鐘至約1.5小時、約30分鐘至約1小時、約30分鐘至約45分鐘、約1小時至約5小時、約1小時至約4.5小時、約1小時至約4小時、約1小時至約3.5小時、約1小時至約3小時、約1小時至約2.5小時、約1小時至約2小時、約1小時至約1.5小時)。

【0256】 在一些實施例中，在投與各劑量之本文所述之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者)之後，地塞米松向

個體投與約10分鐘至約5小時(例如約5分鐘至約4.5小時、約5分鐘至約4小時、約5分鐘至約3.5小時、約5分鐘至約3小時、約5分鐘至約2.5小時、約5分鐘至約2小時、約5分鐘至約1.5小時、約5分鐘至約1小時、約5分鐘至約45分鐘、約5分鐘至約40分鐘、約5分鐘至約35分鐘、約5分鐘至約30分鐘、約5分鐘至約25分鐘、約5分鐘至約20分鐘、約5分鐘至約15分鐘、約5分鐘至約10分鐘、約30分鐘至約5小時、約30分鐘至約4.5小時、約30分鐘至約4小時、約30分鐘至約3.5小時、約30分鐘至約3小時、約30分鐘至約2.5小時、約30分鐘至約2小時、約30分鐘至約1.5小時、約30分鐘至約1小時、約30分鐘至約45分鐘、約1小時至約5小時、約1小時至約4.5小時、約1小時至約4小時、約1小時至約3.5小時、約1小時至約3小時、約1小時至約2.5小時、約1小時至約2小時、約1小時至約1.5小時)。

【0257】 在一些實施例中，在各劑量之本文所述之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者)之前，向個體投與約40 mg劑量之地塞米松約1至約3小時。

(ii) 與IMiD藥劑之組合療法

【0258】 免疫調節醯亞胺藥物(IMiD)為含有「醯亞胺」基團之免疫調節劑。例示性IMiD包括但不限於來那度胺、泊利度胺、沙立度胺及伊柏米特(CC-220，Celgene)。當與單株抗體組合時，IMiD可增強NK細胞擴增及活性，且增加抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。

【0259】 在一些實施例中，本文所述之治療方法與IMiD (例如泊利度胺)之使用組合。在一些實施例中，一或多個約0.5 mg至約50 mg (例如約1 mg至約50 mg、約1 mg至約40 mg、約1 mg至約30 mg、約1 mg至約20 mg、約1 mg至約10 mg、約1 mg至約5 mg、約2 mg至約50 mg、約2

mg至約40 mg、約2 mg至約30 mg、約2 mg至約20 mg、約2 mg至約10 mg、約2 mg至約5 mg、約3 mg至約50 mg、約3 mg至約40 mg、約3 mg至約30 mg、約3 mg至約20 mg、約3 mg至約10 mg、約3 mg至約5 mg、約4 mg至約50 mg、約4 mg至約40 mg、約4 mg至約30 mg、約4 mg至約20 mg、約4 mg至約10 mg、約4 mg至約5 mg、約1 mg至約4 mg、約1 mg至約6 mg、約2 mg至約6 mg或約3 mg至約6 mg)劑量之IMiD (例如泊利度胺)獨立地與本文所述之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者)組合向個體投與。在一些實施例中，一或多個劑量之約4 mg IMiD (例如泊利度胺)獨立地與本文所述之醫藥組合物(例如本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段)組合向個體投與(例如經口投與)。

【0260】 在一些實施例中，IMiD (例如泊利度胺)與各劑量之本文所述之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者)組合向個體投與。在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之本文所述之抗體或抗原結合片段、一或多個劑量之地塞米松及一或多個劑量之IMiD (例如泊利度胺)。

【0261】 在一些實施例中，IMiD (例如泊利度胺)以約每天一次至約每週一次(例如約每天一次、約每兩天一次、約每三天一次、約每四天一次、約每五天一次、約每六天一次或約每週一次)之頻率向個體投與。在一些實施例中，IMiD (例如泊利度胺)在重複之28天週期之第1-21天向個體投與。

【0262】 在一些實施例中，在投與各劑量之本文所述之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者)之前，IMiD (例如

泊利度胺)向個體投與約10分鐘至約5小時(例如約5分鐘至約4.5小時、約5分鐘至約4小時、約5分鐘至約3.5小時、約5分鐘至約3小時、約5分鐘至約2.5小時、約5分鐘至約2小時、約5分鐘至約1.5小時、約5分鐘至約1小時、約5分鐘至約45分鐘、約5分鐘至約40分鐘、約5分鐘至約35分鐘、約5分鐘至約30分鐘、約5分鐘至約25分鐘、約5分鐘至約20分鐘、約5分鐘至約15分鐘、約5分鐘至約10分鐘、約30分鐘至約5小時、約30分鐘至約4.5小時、約30分鐘至約4小時、約30分鐘至約3.5小時、約30分鐘至約3小時、約30分鐘至約2.5小時、約30分鐘至約2小時、約30分鐘至約1.5小時、約30分鐘至約1小時、約30分鐘至約45分鐘、約1小時至約5小時、約1小時至約4.5小時、約1小時至約4小時、約1小時至約3.5小時、約1小時至約3小時、約1小時至約2.5小時、約1小時至約2小時、約1小時至約1.5小時)。在一些實施例中，在投與如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段之前，IMiD (例如泊利度胺)向個體投與約1小時至約3小時。

(iii) 與抗CD38抗體之組合療法

【0263】 CD38 (亦稱為環狀ADP核糖水解酶)為表現於許多免疫細胞，包括CD4+、CD8+、B淋巴細胞及自然殺手細胞之表面上的醣蛋白。CD38在多發性骨髓瘤細胞中過度表現。抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗)可結合至CD38，使得細胞經由抗體依賴性細胞毒性、補體依賴性細胞毒性、粒線體轉移抑制或抗體依賴性細胞吞噬作用來誘導凋亡。如以下實例中所示，BCMA治療劑可有效地與抗CD38抗體或其抗原結合片段組合。因此，在一些實施例中，BCMA治療劑(例如抗BCMA拮抗劑抗體、抗BCMA ADC (例如貝蘭單抗馬佛多坦(belantamab mafodotin))、BCMA靶向嵌合抗原受體T細胞(CAR-T療法)、BCMA雙特

異性抗體或BCMA雙特異性T細胞接合子(BiTE))與抗CD38抗體或其抗原結合片段組合。在一些實施例中，BCMA治療劑為非岩藻糖基化BCMA抗體，諸如本文所述之SEA-BCMA抗體。

【0264】在一些實施例中，BCMA治療劑為抗體藥物結合物，例如貝蘭單抗馬佛多坦(GSK2857916)、MEDI2228或HDP-101。在一些實施例中，BCM治療劑為CAR-T，例如CAR-BCMA (NCI)、Idecabtagene Vicleucel (Bb2121)、Bb21217、LCAR-B38M、JNJ-4528、CT053、P-BCMA-101、CART-BCMA (UPenn/Novartis)、CT103A、JCARH125、MCARH171、BCMA CAR-T (HRAIN Biotech)或KITE-585。在一些實施例中，BCMA治療劑為雙特異性T細胞接合子(BiTE)或三特異性T細胞接合子(TiTE)，例如AMG 420 (Amgen)、CC-93269 (Celgene)、PF-06863135 (Pfizer)、REGN5458 (Regeneron)、AMG 701 (Amgen)或TNB383B (TeneoBio)。此類藥劑之特定實例描述於例如Yu等人 (2020) J. Hematology & Oncology 13:125中，該文獻以全文引用的方式併入本文中。

【0265】在一些實施例中，抗CD38抗體或其抗原結合片段為達土木單抗。達土木單抗描述於例如美國專利第7,829,693號及US20170121414A1中，其均以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，抗CD38抗體或其抗原結合片段為MOR03087 (MOR202)、JNJ-54767414 (HuMax CD38)、艾薩妥昔單抗SAR650984、Ab79等。許多此等抗CD38抗體或抗原結合片段描述於以下各者中：例如US-10494444B2；WO2020212914A1；Fabio等人 Frontiers in immunology 9 (2018): 2722；Lammerts van Bueren, Jeroen等人 (2014): 3474-3474；

Pillai, Rathi N.等人 JTO Clinical and Research Reports 2.2 (2021): 100104；及Martin, Thomas等人 (2015): 509-509；其各自以全文引用的方式併入本文中。

【0266】在一些實施例中，本文所述之治療方法與抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗)之使用組合。在一些實施例中，一或多個約1 mg/kg至約100 mg/kg (例如約1 mg/kg至約50 mg/kg；約4 mg/kg至約30 mg/kg；約10 mg/kg至約50 mg/kg；約10 mg/kg至約30 mg/kg；約10 mg/kg至約20 mg/kg；或約15 mg/kg至約20 mg/kg)劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗)獨立地與本文所述之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段)組合向個體投與。在一些實施例中，抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗)之劑量可為小於100 mg/kg、小於20 mg/kg、小於19 mg/kg、小於18 mg/kg、小於17 mg/kg、小於16 mg/kg、小於15 mg/kg、小於14 mg/kg、小於13 mg/kg、小於12 mg/kg、小於11 mg/kg、小於10 mg/kg、小於5 mg/kg、或小於1 mg/kg。在一些實施例中，抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗)之劑量可為大於10 mg/kg、大於9 mg/kg、大於8 mg/kg、大於7 mg/kg、大於6 mg/kg、大於5 mg/kg、大於4 mg/kg、大於3 mg/kg、大於2 mg/kg、大於1 mg/kg、大於0.5 mg/kg、或大於0.1 mg/kg。在一些實施例中，抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗)之劑量可為約1 mg/kg。其可每週給藥，例如持續約5週。

【0267】在一些實施例中，一或多個約16 mg/kg劑量之達土木單抗獨立地與本文所述之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段)組合向個體投與(例如經口投與)。

【0268】 在一些實施例中，向個體投與抗BCMA抗體或其抗原結合片段、抗CD38抗體或其抗原結合片段及地塞米松之組合。在一些實施例中，向個體投與抗BCMA抗體或其抗原結合片段、抗CD38抗體或其抗原結合片段及IMiD之組合。在一些實施例中，向個體投與抗BCMA抗體或其抗原結合片段、抗CD38抗體或其抗原結合片段、地塞米松及IMiD之組合。

【0269】 在一些實施例中，抗CD38抗體或其抗原結合片段(例如達土木單抗)以約一週一次至約每四週一次(例如約一週一次、約兩週一次、約三週一次或約四週一次)之頻率向個體投與。在一些實施例中，抗CD38抗體或其抗原結合片段在28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天向個體投與。

【0270】 在一些實施例中，抗CD38抗體或其抗原結合片段在第一階段期間以約每週一次之頻率向個體投與。在一些實施例中，第一階段為約2週至約20週(例如約2週至約10週、約4週至約20週、約4週至約10週、約6週至約20週、約6週至約10週、或約7週至約9週)。在一些實施例中，第一階段為約或至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20週。

【0271】 在一些實施例中，抗CD38抗體或其抗原結合片段視情況在第二階段期間以約每兩週一次至約每三週一次之頻率向個體投與。在一些實施例中，第二階段為約2週至約24週(例如約5週至約20週、約10週至約20週、約15週至約20週、或約15週至約16週)。在一些實施例中，第二階段為約或至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20週。

【0272】 在一些實施例中，抗CD38抗體或其抗原結合片段視情況在第三階段期間以約每四週一次之頻率向個體投與。在一些實施例中，第三階段為約2週至約30週(例如約2週至約10週、約4週至約20週、約4週至約10週、約6週至約20週、約6週至約10週、或約7週至約9週)。在一些實施例中，第三階段為約或至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25或30週。在一些實施例中，連續向個體投與抗CD38抗體或抗原結合片段，直至疾病經治癒或個體不再對治療有反應。

【0273】 在一些實施例中，自第1至8週以一週一次之頻率、自第9至24週以每兩週一次之頻率且接著自第25週開始以每四週一次之頻率向個體投與抗CD38抗體或抗原結合片段，直至疾病進展。

【0274】 在一些實施例中，自第1至9週以一週一次之頻率、自第10至24週以每三週一次之頻率且接著自第25週開始以每四週一次之頻率向個體投與抗CD38抗體或抗原結合片段，直至疾病進展。

(iv)與γ分泌酶抑制劑之組合療法

【0275】 BCMA可藉由普遍存在的γ分泌酶(GS)複合物自腫瘤細胞表面裂解。裂解降低腫瘤細胞上之BCMA密度以用於抗BCMA抗體識別且釋放能夠干擾抗BCMA抗體與腫瘤細胞表面上之BCMA之結合的可溶性BCMA (sBCMA)片段。γ分泌酶抑制劑(GSI)可阻斷BCMA裂解且因此增加細胞表面上之BCMA目標密度且減少血漿中sBCMA之量。此外，GSI可增加BCMA NF-kB信號傳導。

【0276】 抗BCMA抗體或其抗原結合片段與GSI的組合可增加抗BCMA抗體或其抗原結合片段的功效。在一些實施例中，GSI為司馬西特

(LY450139)、RO4929097、MK-0752、阿瓦斯塔(BMS-708163)、尼羅斯塔(PF-03084014)、克尼斯塔(LY3039478)、BMS-906024、DAPT (GSI-IX)、二苯并氮呼(YO-01027)、LY411575、L-685,458、NGP 555、MDL-28170或伊他拉塞(CHF 5074)。

【0277】 在一些實施例中，GSI與各劑量之本文所述之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者)組合向個體投與。在一些實施例中，向個體投與一或多個劑量之GSI。

【0278】 在一些實施例中，向個體投與抗BCMA抗體或其抗原結合片段與GSI之組合。在一些實施例中，進一步向個體投與地塞米松、本文所述之抗CD38抗體或其抗原結合片段及/或IMiD。

【0279】 另外，γ分泌酶抑制可誘使NF-κB信號傳導增加，其可具有非所需效應。如本文所述之抗BCMA抗體或其抗原結合片段(例如SEA-BCMA)可部分抑制NF-κB信號傳導增加，由此進一步抑制腫瘤生長及/或控制骨髓瘤進展。

【0280】 在一些實施例中，在投與各劑量之本文所述之醫藥組合物(例如包含本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段中之任一者)之前或之後，GSI向個體投與約10分鐘至約5小時(例如約5分鐘至約4.5小時、約5分鐘至約4小時、約5分鐘至約3.5小時、約5分鐘至約3小時、約5分鐘至約2.5小時、約5分鐘至約2小時、約5分鐘至約1.5小時、約5分鐘至約1小時、約5分鐘至約45分鐘、約5分鐘至約40分鐘、約5分鐘至約35分鐘、約5分鐘至約30分鐘、約5分鐘至約25分鐘、約5分鐘至約20分鐘、約5分鐘至約15分鐘、約5分鐘至約10分鐘、約30分鐘至約5小時、約30分鐘至約4.5小時、約30分鐘至約4小時、約30分鐘至約3.5小時、約30分鐘至約3小

時、約30分鐘至約2.5小時、約30分鐘至約2小時、約30分鐘至約1.5小時、約30分鐘至約1小時、約30分鐘至約45分鐘、約1小時至約5小時、約1小時至約4.5小時、約1小時至約4小時、約1小時至約3.5小時、約1小時至約3小時、約1小時至約2.5小時、約1小時至約2小時、約1小時至約1.5小時)。

G. 治療效果

【0281】 本文所述之方法的治療效果可藉由一或多種生物標記在患者樣品中之表現量來評估。例示生物標記評估包括測試血清游離輕鏈含量及改良血清蛋白電泳測試(SPEP)；周邊血液免疫表型，諸如流動式細胞測量術量測，包括但不限於表徵NK細胞、單核球、T細胞及B細胞；循環可溶性BCMA(sBCMA)、增殖誘導配位體(APRIL)及B細胞活化因子(BAFF)之含量評估；細胞及循環生物標記之回溯性分析；腫瘤組織表徵；骨髓免疫分型；藉由腫瘤及非腫瘤細胞中之RNA定序評估的腫瘤及腫瘤微環境中之基因表現譜的基線及治療相關變化及骨髓血漿中之可溶性靶標、配位體及/或細胞介素/趨化因子的含量評估。

【0282】 藉由本文所述之方法達成的治療效果亦可包括例如疾病症狀之嚴重度降低、疾病無症狀期之頻率及持續時間增加、壽命增加、疾病緩解或預防由疾病病痛所致之損傷或殘疾。舉例而言，對於多發性骨髓瘤、侵襲性及/或耐藥性及/或難治性多發性骨髓瘤之治療，本文所述之方法使細胞生長或腫瘤生長相對於未治療個體或接受不同治療之個體抑制至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%或至少約95%。另外，本文所述之方法可產生至少穩定疾病、部分反應或完全反應，如由WHO或RECIST腫瘤反應

準則所評定(*Natl. Cancer. Inst.* 91:523-8, 1999；及*Cancer* 47:207-14, 1981)。在一些實施例中，基於客觀反應、客觀反應率、完全反應、完全反應率、反應持續時間、完全反應持續時間、無進展存活期及總存活期來確定治療效果。

【0283】 本文所述之方法可減小腫瘤尺寸或癌症負荷，或以其他方式改善個體之症狀，或以其他方式支持如上文所確定之部分或完全穩定疾病及/或部分或完全反應。

【0284】 相比於相同治療(例如化學療法)但不投與包含本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段中之任一者的醫藥組合物中之任一者，用視情況與本文所述之其他治療劑或治療中之任一者組合的本文所述之醫藥組合物中之任一者(例如包含本文所述之抗體或抗原結合片段中之任一者)治療可使癌症(尤其在復發性或難治性時)患者之中值無進展存活或總存活時間增加至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%。另外或替代地，相比於相同治療(例如化學療法)但不投與包含本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段中之任一者的醫藥組合物中之任一者，包括投與包含本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段中之任一者的醫藥組合物中之任一者之治療(例如標準化學療法)可使腫瘤患者之完全反應率、部分反應率或客觀反應率(完全+部分)增加至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%。

【0285】 通常，在臨床試驗(例如II期、II/III期或III期試驗)中，相對於僅接受標準療法(或加上安慰劑)之患者對照組，用標準療法加上包含本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段中之任一者的醫藥組合物中之任

一者治療之患者的中值無進展存活期及/或反應率之前述增加為統計顯著的，例如在p=0.05、0.01或0.001水準下。完全及部分反應率係藉由常用於癌症之臨床試驗中之客觀準則來確定，例如由美國國家癌症研究所(National Cancer Institute)及/或食品與藥物管理局(Food and Drug Administration)所列或所公認的客觀準則。

【0286】 若基於2016 IMWG統一反應準則，患者達成嚴格完全反應(sCR)、完全反應(CR)、極好部分反應(VGPR)或部分反應(PR)，則確定患者具有客觀反應(OR)。客觀反應率(ORR)定義為根據研究人員，具有OR之患者的比例。將疾病反應無法根據2016 IMWG統一反應準則評估之患者評定為對於計算ORR而言不可評估。將未進行基線後反應評估或根據IMWG準則不可評估反應之患者在ORR計算中視為無反應者。客觀反應(OR)可藉由成像、實驗室評估或身體檢查；或根據研究人員之SD及疾病相關症狀之臨床改善來評估。

【0287】 在本文所述之任一方法之一個實施例中，在投與本文所述之抗體或抗原結合片段之後，客觀反應率(ORR)為至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%。

【0288】 若基於2016 IMWG統一反應準則，患者達成sCR或CR，則確定患者具有完全反應(CR)。CR率定義為根據研究人員，具有CR之患者的比例。將疾病反應無法根據IMWG統一反應準則評估之患者評定為對於計算CR率而言不可評估。

【0289】 在本文所述之任一方法之一個實施例中，在投與本文所述之抗體或抗原結合片段之後，完全反應率(CRR)為至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%。

【0290】 OR之持續時間定義為自首次記錄OR (sCR、CR、VGPR或PR)至首次記錄疾病進展或由任何原因所致之死亡的時間，以先到者為準。疾病進展包括根據研究人員之腫瘤進展(基於血清、尿液或骨髓評估)及/或臨床進展的客觀證據。僅針對達成sCR、CR、VGPR或PR之患者子群計算反應持續時間。

【0291】 在本文所述之任一方法之一個實施例中，對治療之客觀反應持續時間或完全反應持續時間為至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約十八個月、至少約兩年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。

【0292】 無進展存活期(PFS)定義為自治療開始至首次記錄疾病進展或由任何原因所致之死亡的時間，以先到者為準。疾病進展包括根據研究人員之腫瘤進展(基於血清、尿液或骨髓評估)及/或臨床進展的客觀證據。對於無疾病進展且在分析時仍在研究中之患者，或在記錄腫瘤進展之前已自研究中移除之患者，PFS在記錄為無進行性疾病(PD)的最後一次疾病評估之日期進行檢查。在記錄PD之前開始新抗腫瘤治療之患者將在開

始新治療之前在最後一次疾病評估時進行檢查。在第一劑量之後缺乏腫瘤反應評估之患者的事件時間在1天時進行檢查。

【0293】 在本文所述之任一方法之一個實施例中，個體展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約十八個月、至少約兩年、至少約三年、至少約四年或至少約五年之無進展存活期。

【0294】 總存活期(OS)定義為自任何研究治療開始至由任何原因所致之死亡日期的時間。特定言之，

OS =死亡日期-任何研究治療之第一劑量的日期+1。

【0295】 在本文所述之任一方法之一個實施例中，個體展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約十八個月、至少約兩年、至少約三年、至少約四年或至少約五年之總存活期。

H. 例示性單藥療法及組合療法

【0296】 在某些實施例中，根據標準給藥方案，個體每兩週一次(q2wk)接受單藥療法。在一些標準給藥單藥療法治療中，各劑量含有800 mg本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段。在其他標準給藥單藥療法治療中，向個體投與之各劑量含有1600 mg本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段。

【0297】 在本文所述之任一方法之一些實施例中，進行單藥療法強化給藥。在某些實施例中，單藥療法強化給藥包含在療法之前2個週期(亦

即第1週期及第2週期)內每週誘導給藥(q1wk)本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段中之任一者，持續8個劑量。假定患者未經歷確認之疾病進展，則在第3週期及之後的維持期內向個體投與q2wk給藥之本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段中之任一者。維持期內之給藥通常在標準單藥療法給藥水準下，亦即800 mg或1600 mg抗體或抗原結合片段。

【0298】 因此，在一些實施例中，強化給藥單藥療法包括在第1週期及第2週期之第1天、第8天、第15天及第22天，及後續週期之第1天及第15天投與800或1600 mg本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段。

【0299】 在一些實施例中，地塞米松與標準或強化單藥療法方案組合作為組合療法之一部分。在此類組合治療之一些實施例中，地塞米松以40 mg劑量投與且一週一次(亦即q1wk)地投與。因此，舉例而言，一些組合療法實施例涉及標準給藥組合療法，其中地塞米松與本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段之標準給藥方案組合投與，其中q2wk投與抗體或抗原結合片段。舉例而言，在一些標準給藥組合治療中，如本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段在各28天週期之第1天及第15天投與(亦即根據標準給藥方案)，且地塞米松在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天投與。在此等標準給藥組合實施例中之一些中，各劑量之抗體或抗原結合片段以800 mg劑量投與，且各劑量之地塞米松以40 mg劑量投與。在其他的此等實施例中，各劑量之抗體或抗原結合片段以1600 mg劑量投與，且各劑量之地塞米松以40 mg劑量投與。

【0300】 組合療法實施例之其他實例涉及強化給藥組合療法，其中地塞米松與本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段中之任一者的強化劑量方案組合投與，其中抗體或抗原結合片段q1wk投與8週，隨後q2wk給

藥。舉例而言，在一些強化給藥組合中，如本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段在第1週期及第2週期之第1天、第8天、第15天及第22天，及後續週期之第1天及第15天投與(亦即根據強化給藥方案)，且地塞米松在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天投與。在此等強化給藥組合實施例中之一些中，各劑量之抗體或抗原結合片段以800 mg劑量投與，且各劑量之地塞米松以40 mg劑量投與。在其他的此等實施例中，各劑量之抗體或抗原結合片段以1600 mg劑量投與，且各劑量之地塞米松以40 mg劑量投與。

【0301】 在例示性組合療法中之任一者中，當抗BCMA抗體或抗原結合片段及地塞米松均在同一天投與時，地塞米松在SEA BCMA輸注前1至3小時投與。

【0302】 在一些實施例中，泊利度胺進一步與如本文所述之標準或強化單藥療法方案或組合療法組合。在一些實施例中，泊利度胺以4 mg劑量投與且在重複之28天週期之第1-21天每天投與。

【0303】 在一些實施例中，本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段每兩週一次(例如各28天週期之第1天及第15天)向個體投與，地塞米松每週投與一次(例如在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天)，且泊利度胺在重複之28天週期之第1-21天每天投與。在一些實施例中，1600 mg抗BCMA抗體(例如SEA-BCMA)每兩週一次(例如各28天週期之第1天及第15天)向個體投與，40 mg地塞米松每週投與一次(例如在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天)，且4 mg泊利度胺在重複之28天週期之第1-21天每天投與。

【0304】 在一些實施例中，本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片

段持續約8週每週一次，且接著每兩週一次(例如在兩個28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天，及後續28天週期之第1天及第15天)向個體投與，地塞米松每週投與一次(例如在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天)，且泊利度胺在重複之28天週期之第1-21天每天投與。在一些實施例中，1600 mg抗BCMA抗體(例如SEA-BCMA)持續約8週每週一次，且接著每兩週一次(例如在兩個28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天，及後續28天週期之第1天及第15天)向個體投與，40 mg地塞米松每週投與一次(例如在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天)，且4 mg泊利度胺在重複之28天週期之第1-21天每天投與。

【0305】 在一些實施例中，本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段每兩週一次(例如各28天週期之第1天及第15天)向個體投與，且抗CD38抗體或其抗原結合片段約每週一次至約每四週一次(例如約每週一次、約每兩週一次或約每四週一次)進行投與。在一些實施例中，1600 mg抗BCMA抗體(例如SEA-BCMA)每兩週一次(例如各28天週期之第1天及第15天)向個體投與，且16 mg/kg抗CD38抗體(例如達土木單抗)約每週一次至約每四週一次(例如約每週一次、約每兩週一次或約每四週一次)進行投與。

【0306】 在一些實施例中，本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段持續約8週每週一次，且接著每兩週一次(例如在兩個28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天，及後續28天週期之第1天及第15天)向個體投與，且抗CD38抗體或其抗原結合片段約每週一次至約每四週一次(例如約每週一次、約每兩週一次或約每四週一次)進行投與。在一些實施例中，1600 mg抗BCMA抗體(例如SEA-BCMA)持續約8週每週一次，且接

著每兩週一次(例如在兩個28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天，及後續28天週期之第1天及第15天)向個體投與，且16 mg/kg抗CD38抗體(例如達土木單抗)約每週一次至約每四週一次(例如約每週一次、約每兩週一次或約每四週一次)進行投與。

【0307】 在一些實施例中，本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段每兩週一次(例如各28天週期之第1天及第15天)向個體投與，且GSI以針對個體適當確定之給藥時程向個體投與。在一些實施例中，1600 mg抗BCMA抗體(例如SEA-BCMA)每兩週一次(例如各28天週期之第1天及第15天)向個體投與，且GSI以針對個體適當確定之給藥時程向個體投與。

【0308】 在一些實施例中，本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段持續約8週每週一次，且接著每兩週一次(例如在兩個28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天，及後續28天週期之第1天及第15天)向個體投與，且GSI以針對個體適當確定之給藥時程向個體投與。在一些實施例中，1600 mg抗BCMA抗體(例如SEA-BCMA)持續約8週每週一次，且接著每兩週一次(例如在兩個28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天，及後續28天週期之第1天及第15天)向個體投與，且GSI以針對個體適當確定之給藥時程向個體投與。

【0309】 在一些實施例中，本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段每兩週一次(例如各28天週期之第1天及第15天)向個體投與，地塞米松每週一次(例如在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天)進行投與，且IMiD以針對個體適當確定之給藥時程向個體投與。在一些實施例中，1600 mg抗BCMA抗體(例如SEA-BCMA)每兩週一次(例如各28天週期之第1天及第15天)向個體投與，40 mg地塞米松每週一次(例如在各28天

週期之第1天、第8天、第15天及第22天)進行投與，且IMiD以針對個體適當確定之給藥時程向個體投與。

【0310】 在一些實施例中，本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段持續約8週每週一次，且接著每兩週一次(例如在兩個28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天，及後續28天週期之第1天及第15天)向個體投與，地塞米松每週一次(例如在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天)進行投與，且IMiD以針對個體適當確定之給藥時程向個體投與。在一些實施例中，1600 mg抗BCMA抗體(例如SEA-BCMA)持續約8週每週一次，且接著每兩週一次(例如在兩個28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天，及後續28天週期之第1天及第15天)向個體投與，40 mg地塞米松每週一次(例如在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天)進行投與，且IMiD以針對個體適當確定之給藥時程向個體投與。

【0311】 在一些實施例中，本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段每兩週一次(例如各28天週期之第1天及第15天)向個體投與，地塞米松每週一次(例如在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天)進行投與，且抗CD38抗體或其抗原結合片段約每週一次至約每四週一次(例如約每週一次、約每兩週一次或約每四週一次)進行投與。在一些實施例中，1600 mg抗BCMA抗體(例如SEA-BCMA)每兩週一次(例如各28天週期之第1天及第15天)向個體投與，40 mg地塞米松每週一次(例如在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天)進行投與，且16 mg/kg抗CD38抗體(例如達土木單抗)約每週一次至約每四週一次(例如約每週一次、約每兩週一次或約每四週一次)進行投與。

【0312】 在一些實施例中，本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片

段持續約8週每週一次，且接著每兩週一次(例如在兩個28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天，及後續28天週期之第1天及第15天)向個體投與，地塞米松每週一次(例如在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天)進行投與，且抗CD38抗體或其抗原結合片段約每週一次至約每四週一次(例如約每週一次、約每兩週一次或約每四週一次)進行投與。在一些實施例中，1600 mg抗BCMA抗體(例如SEA-BCMA)持續約8週每週一次，且接著每兩週一次(例如在兩個28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天，及後續28天週期之第1天及第15天)向個體投與，40 mg地塞米松每週一次(例如在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天)進行投與，且16 mg/kg抗CD38抗體(例如達土木單抗)約每週一次至約每四週一次(例如約每週一次、約每兩週一次或約每四週一次)進行投與。

【0313】 在一些實施例中，本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段每兩週一次(例如各28天週期之第1天及第15天)向個體投與，地塞米松每週一次(例如在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天)進行投與，且GSI以針對個體適當確定之給藥時程向個體投與。在一些實施例中，1600 mg抗BCMA抗體(例如SEA-BCMA)每兩週一次(例如各28天週期之第1天及第15天)向個體投與，40 mg地塞米松每週一次(例如在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天)進行投與，且GSI以針對個體適當確定之給藥時程向個體投與。

【0314】 在一些實施例中，本文所述之抗BCMA抗體或抗原結合片段持續約8週每週一次，且接著每兩週一次(例如在兩個28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天，及後續28天週期之第1天及第15天)向個體投與，地塞米松每週一次(例如在各28天週期之第1天、第8天、第15天及

第22天)進行投與，且GSI以針對個體適當確定之給藥時程向個體投與。在一些實施例中，1600 mg抗BCMA抗體(例如SEA-BCMA)持續約8週每週一次，且接著每兩週一次(例如在兩個28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天，及後續28天週期之第1天及第15天)向個體投與，40 mg地塞米松每週一次(例如在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天)進行投與，且GSI以針對個體適當確定之給藥時程向個體投與。

I. 不同給藥方案及組合療法之患者選擇。

【0315】 需要全身性療法之多發性骨髓瘤(MM)之診斷可基於國際骨髓瘤工作組(IMWG) 2014準則。可量測疾病可由以下中之一或多者界定：

a) 血清單株副蛋白(M-蛋白)含量≥0.5 g/dL；對於IgA或IgD骨髓瘤患者，血清IgA或血清IgD ≥0.5 g/dL為可接受的

b) 尿液M-蛋白含量≥200 mg/24 hr

c) 血清免疫球蛋白FLC ≥10 mg/dL及異常血清免疫球蛋白κ λ FLC比

在一些實施例中，在接受如本文所述之治療之前需要0或1之ECOG機能狀態評分。

【0316】 在一些實施例中，在不存在生長因子或血小板輸注支持下必須滿足以下血液學準則：

a) 根據腎病飲食調整(MDRD)方程式，估計之腎小球濾過率(eGFR)≥30 mL/min/1.73 m^2。

b) 絕對嗜中性白血球計數≥1000/μL

c) 血小板計數≥75,000/μL。

【0317】 可針對不同給藥方案或組合療法選擇患者。舉例而言，可向某些患者投與標準給藥(例如q2wk，各28天週期之第1天及第15天)。在一些實施例中，此等患者不得具有已知在MM中提供臨床益處的其他可用治療選擇。在一些實施例中，患者之先前療法必須在療程期間以任何順序包括至少蛋白酶體抑制劑(PI)、免疫調節藥物(IMiD)及抗CD38抗體。

【0318】 可向某些患者投與強化給藥(例如在前兩個28天週期內q1wk，接著在後續28天週期內q2wk)或與地塞米松之組合療法。在一些實施例中，此等患者不得具有已知在MM中提供臨床益處的其他可用治療選擇。在一些實施例中，此等患者必須已接受至少3種先前抗骨髓瘤療法且必須難以用以下類別中之每一者中的至少1種藥劑治療：PI、IMiD及抗CD38抗體。當與地塞米松之組合療法係投與至患者時，如本文所述之抗體或其抗原結合片段可在標準給藥時程或強化給藥時程下投與。

【0319】 在一些實施例中，與地塞米松及IMiD之組合療法可投與至某些患者。在一些實施例中，此等患者必須已接受至少2種先前抗骨髓瘤療法，包括至少2個連續週期之來那度胺及蛋白酶體抑制劑(單獨或組合給與)，且必須在完成其最後治療時或完成該最後治療之60天內記錄IMWG疾病進展。若移植日期為SEA-BCMA治療開始之前至少12週，則具有自體SCT (幹細胞移植)病史之患者為符合條件的。

分析

【0320】 藉由本文所述之方法治療之個體的身體狀況可藉由此項技術中已知之任何適合之分析來量測。非限制性分析包括免疫組織化學分析、放射成像分析、活體內成像、正電子發射斷層攝影術(PET)、單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)、磁共振成像(MRI)、超音(Ultra Sound)、

光學成像、電腦斷層攝影術、放射免疫分析(RIA)、酶聯免疫吸附分析(ELISA)、槽墨點(slot blot)、競爭性結合分析、螢光成像分析、西方墨點、FACS及其類似分析。

【0321】 在一些實施例中，自個體收集生物樣品用於分析。生物樣品包括但不限於血液；血清；尿液；血漿；呼吸道、腸道及泌尿生殖道之外部分泌物；腦脊髓液；腹膜液；胸膜液；囊內液；支氣管肺泡灌洗物；身體之任何其他部分或體內系統之灌洗物；及包括經分離細胞或組織之任何器官的樣品，其中該細胞或組織可獲自選自但不限於以下之器官：肺、結腸、腎、胰臟、卵巢、前列腺、肝、皮膚、骨髓、淋巴結、乳房及/或血液組織；大便或組織樣品；或其任何組合。在進行分析之前，樣品可視情況用適合之稀釋劑稀釋。在一些實施例中，在進行分析之前活體外培養獲自樣品之細胞。

【0322】 在一些實施例中，可量測個體血清中抗BCMA抗體之穩態濃度。

【0323】 估計患者血清中之游離抗BCMA抗體的一種例示性活體外細胞結合能力分析涉及使培養之MM1R細胞之懸浮液粒化，且接著將集結粒再懸浮於在治療中之不同時間點收集的個體之周邊血液之血清中。在室溫下培育0.5小時之後，細胞經洗滌且用飽和量的與螢光染料結合之本文所述之抗BCMA抗體中之一者染色。在4℃下在暗處培育0.5小時之後，細胞經洗滌及固定。在Invitrogen Attune NxT流式細胞儀上分析染色之細胞。FlowJo V10軟體用於閘控活細胞且記錄中值螢光強度(MFI)。GraphPad Prism 8用於分析。

【0324】 如本文所述的藉由BCMA之配位體及抗BCMA抗體確定

BCMA表現及結合之一種例示性方法涉及在基線時及在治療之後或期間自個體收集骨髓抽出物，且接著在收集一天之情況下藉由流動式細胞測量術來測試樣品。MM細胞偵測可使用細胞外生物標記染色，例如CD138、CD38、CD45、CD56及CD28染色及細胞內κ及λ輕鏈染色進行。BCMA表現之圖譜分析可使用例如兩種抗BCMA抗體來進行：可用於結合至抗BCMA抗體之BCMA係使用以與參考抗BCMA抗體(例如本文所述之抗體或抗原結合片段中之一者，諸如實例中所述之SEA-BCMA抗體)及BCMA配位體(APRIL等)競爭的方式結合BCMA之經標記抗BCMA抗體來偵測，而總細胞外BCMA係使用在不與參考抗體及BCMA配位體競爭之情況下結合BCMA之不同經標記抗BCMA抗體來偵測。亦可進行與MM細胞表面上之BCMA結合的APRIL之偵測。各樣品分成3個等分試樣：一個等分試樣僅使用MM閘控抗原染色，但不使用抗BCMA或抗APRIL抗體(閘控對照)，一個等分試樣用MM閘控抗原及兩種經標記抗BCMA抗體染色，且一個在37℃下與摻加之BCMA (例如100 .g/mL摻加之BCMA)一起培育例如2小時，隨後用MM閘控抗原、APRIL及經標記抗BCMA抗體染色，偵測總細胞外BCMA。染色後，細胞經洗滌且固定於2%多聚甲醛中，且在流式細胞儀上分析細胞。

套組

【0325】 本文亦提供套組，其包括：(a)包含本文所述之抗體或其抗原結合片段中之任一者的醫藥組合物(例如本文所述之醫藥組合物中之任一者)之一或多個劑量(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26個劑量)，及(b)關於執行本文所述之方法中之任一者的說明書或說明。

[0326] 在一些實施例中，一或多個劑量可在注射裝置(例如預裝載注射裝置)中提供。在一些實施例中，一或多個劑量可提供為凍乾固體組合物，該組合物可使用醫藥學上可接受之緩衝液或溶液(例如鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水)復原。在一些實施例中，一或多個劑量可提供為液體組合物(例如可經由靜脈內投與或皮下投與之液體組合物)。

實例

實例1. 多發性骨髓瘤治療中SEA-BCMA之臨床研究

[0327] SEA-BCMA為具有SEQ ID NO: 13之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 15之輕鏈胺基酸序列的非岩藻糖基化單株抗BCMA抗體。

SEA-BCMA之重鏈(SEQ ID NO: 13)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYIHWVRQAPGQGLEWIGYINPNSGYT
NYAQKFQGRATMTADKSINTAYVELSRLRSDDTAVYFCTRYMWERVTGEFDFWGQGT
MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEA-BCMA之輕鏈(SEQ ID NO: 15)

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCLASEDISDDLAWYQQKPGKAPKVLVYTTSSLQ
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQTYKFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0328] SEA-BCMA包含重鏈可變區，該重鏈可變區含有包含DYYIH (SEQ ID NO: 1)之CDR1、包含YINPNSGYTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 2)之CDR2及包含YMWERVTGEFDF (SEQ ID NO: 3)之CDR3，及輕鏈可變區，該輕鏈可變區含有包含LASEDISDDLA (SEQ ID NO: 5)之CDR1、包含TTSSLQS (SEQ ID NO: 6)之CDR2及包含QQTYKFPPT

(SEQ ID NO: 7)之CDR3。SEA-BCMA含有包含SEQ ID NO: 4之重鏈可變區，及包含SEQ ID NO: 8之輕鏈可變區。

【0329】 評估疾病已復發或難以用標準療法治療且仍無可用治療選擇之患者群體中之SEA-BCMA的臨床研究正在進行中，且初始資料指示本文所述之治療多發性骨髓瘤之方法提供臨床益處。

【0330】 SEA-BCMA之免疫特異性及抗腫瘤活性已在表現BCMA之MM模型中在活體外及活體內證實。

【0331】 此研究評估SEA-BCMA在患有RRMM之患者中的安全性及抗腫瘤活性。研究之特定目標及相應指標概述於下文(表2)中。

表2：目標及相應指標

主要目標	相應主要指標
• 評估SEA-BCMA單藥療法在復發性或難治性多發性骨髓瘤(RRMM)患者中之安全性及耐受性	• 不良事件(AE)之類型、發生率、嚴重度、嚴重性及相關性 • 實驗室異常之類型、發生率及嚴重度
• 鑑別SEA-BCMA單藥療法在RRMM患者中之最大耐受劑量(MTD)及/或最佳劑量及時程	• 劑量限制性毒性(DLT)之發生率
• 評估SEA-BCMA與地塞米松之組合在RRMM患者中之安全性及耐受性	• 不良事件(AE)之類型、發生率、嚴重度、嚴重性及相關性 • 實驗室異常之類型、發生率及嚴重度
次要目標	**相應次要指標**
• 鑑別SEA-BCMA之建議單藥劑量及時程	• 根據劑量之DLT發生率、累積安全性及活性
• 評估SEA-BCMA之藥物動力學(PK)	• 最大血清濃度及血清濃度-時間曲線下面積
• 評估SEA-BCMA之免疫原性	• SEA-BCMA抗治療抗體(ATA)之發生率
• 評估SEA-BCMA之抗腫瘤活性	• 根據國際骨髓瘤工作組(IMWG)統一反應準則(Kumar 2016)之最佳反應 • 客觀反應率(ORR) • 客觀反應(OR)及完全反應(CR)持續時間 • 無進展存活期(PFS) • 總存活期(OS)
探索性目標	**相應探索性指標**
• 評估RRMM中BCMA表現之發生率及量以及與SEA-BCMA臨床反應的關係	• 惡性漿細胞上之BCMA表現之表徵
• 評估對SEA-BCMA之反應、毒性及耐藥性的	• SEA-BCMA介導之藥效學作用之探索性生

藥效學作用及生物標記	物標記
• 評估具有極好部分反應(VGPR)或更好反應之患者中之微小殘留病變(MRD)	• MRD清除率
• 自患者角度評估SEA-BCMA與地塞米松之組合對健康相關生活品質(HRQoL)的影響	• 定性訪問之描述性結果

研究設計之概述

單藥療法劑量遞增群組

【0332】 試驗之單藥療法劑量遞增部分在大約25名患者中進行。

【0333】 此研究之登記係按群組進行的。在各劑量下治療多個群組，其中每個群組治療最多4名患者。完成各群組後，與安全監測委員會(SMC)協商決定劑量遞增及後續群組規模。在登記下一群組之患者之前，在DLT期之完整持續時間內觀測當前群組中之患者。另外，作為預防措施，研究中之前2名患者在可向下一名患者給藥之前有72小時觀察期。在高於劑量1之劑量下，在第一名患者接受其第一劑量之SEA-BCMA之後需要24小時觀察期，隨後以該劑量向後續患者給藥。每劑量治療至少2名DLT可評估(DE)患者直至觀察到第一DLT，接著在遞增至所有較高劑量之前需要每劑量最少3名DE患者。替換了在第1週期內被認為無法評估DLT之患者。在確定MTD或最佳劑量之前，在估計之MTD下觀察到最少6名DE患者。基於所有評估劑量中所有患者之資料評估MTD或最佳劑量。

【0334】 經與SMC協商，可在任何時間遞減至較低劑量。在患者耐受SEA-BCMA且達成穩定疾病(SD)或更佳之情況下，可允許患者內劑量遞增至展示為安全的劑量。

【0335】 患者繼續接受治療直至進行性疾病或不可接受之毒性，以先發生者為準。

【0336】 SEA-BCMA最初以表3所示之計劃劑量在4週週期內每2週

一次(q2wk)投與；研究每4週一次(q4wk)之給藥時間間隔。

表3：劑量遞增方案

劑量水準	劑量(mg)
1	100
2	200
3	400
4	800
5	1,600

單藥療法擴增群組

【0337】 為了進一步表徵SEA-BCMA之安全性及抗腫瘤活性，招收至多大約40名患者之擴增群組。基於劑量遞增期間所展現之累積安全性及活性，與SMC協商確定擴增群組之劑量及時程，該劑量遞增在所測試劑量下在不超過MTD之情況下完成。

單藥療法強化給藥

【0338】 強化給藥評估在誘導期內一週一次(q1wk)給藥(在療法的前2個週期內8次給藥)之SEA-BCMA的安全性及耐受性；在8週誘導期完成之後，尚未經歷確認之疾病進展的患者在維持期(第3週期及之後，以推薦的標準時程單藥療法擴增劑量給藥)內繼續接受q2wk給藥之SEA-BCMA。

【0339】 強化給藥包括以推薦的SEA BCMA單藥療法擴增劑量(1600 mg)進行安全試運行，按照強化給藥時程(第1及2週期之第1天、第8天、第15天及第22天，以及後續週期之第1天及第15天)投與。在前6名患者中評估DLT。

【0340】 對於SEA-BCMA與地塞米松之組合的劑量測定，將替換在劑量發現期間認為不可評估劑量限制性毒性(DLT)之患者。

表4：單藥療法強化給藥之劑量

劑量	每週誘導劑量，第1-2週期 (mg)	每兩週維持劑量，第3週期及之後 (mg)
1	1600	1600
-1 (若劑量1不耐受)	800	1600

地塞米松組合療法群組

【0341】 為表徵SEA-BCMA與地塞米松之組合的安全性及耐受性，將最初在各可選組合療法群組中登記大約20名患者。

【0342】 登入組合療法群組將在鑑別可耐受SEA-BCMA單藥療法劑量及時程後開始。

【0343】 在可選群組1中，SEA-BCMA將在各28天週期之第1天及第15天投與(標準給藥)。地塞米松將在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天投與。

【0344】 在可選群組2中，SEA-BCMA將在第1及2週期之第1天、第8天、第15天及第22天，以及在後續週期之第1天及第15天投與(強化給藥)。地塞米松將在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天投與。

泊利度胺及地塞米松組合療法群組

【0345】 泊利度胺及地塞米松組合群組將在已接受至少2種先前抗骨髓瘤療法之患者中研究SEA-BCMA與泊利度胺及地塞米松之組合。SEA-BCMA將在各28天週期之第1天及第15天投與(標準給藥)。地塞米松將在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天投與。泊利度胺將在各28天週期之第1-21天投與。

組合療法群組安全試運行

【0346】 組合療法群組將包括推薦的SEA BCMA單藥療法劑量及時程下之安全試運行。將對各組合療法群組中登記之前6名患者評估DLT。

【0347】 對於SEA-BCMA與地塞米松之組合的劑量測定，將替換在劑量發現期間認為不可評估DLT之患者。

劑量限制性毒性(DLT)

【0348】 DLT評估時段為第一治療週期。DLT係根據美國國家癌症研究所不良事件常用術語準則(NCI-CTCAE)版本4.03分級，且定義為DLT評估時段期間的以下事件中之任一者：

由於毒性，治療延遲超過7天

任何≥3級之不良事件(AE)，除非SMC認為與SEA-BCMA明顯無關，除了以下AE，其必須滿足此等指定準則以被視為DLT：

○ 4級嗜中性白血球減少症，持續超過5天

○ ≥4級之血小板減少症，或3級血小板減少症，伴有臨床顯著出血

○ 與潛在疾病無關之≥4級貧血

○ 任何≥3級腫瘤溶解症候群，包括相關實驗室評估，其未在臨床上成功管理且在7天內未消退，無末端器官損傷

○ 任何≥4級輸注相關反應(IRR)或3級IRR，其在輸注中斷、輸注速率降低及/或標準支持措施下在24小時內未消退至≤2級。若在≥20%之患者(亦即，前10名患者中之2者或更多者)中發生3級IRR，則所有後續患者將需要根據SMC建議進行前用藥及/或輸注方法修改。對於接受前用藥之患者，任何≥3級IRR將被視為DLT。

○ 任何≥3級無症狀實驗室異常，其在干預或不干預之情況下在72小時內未消退至≤1級該基線級別

○ 任何治療相關死亡

停止準則

【0349】 若發生以下中之任一者，則停止研究：

在給藥後30天內發生的與基礎疾病無關之研究中毒性死亡率超過10% (最初，前20名患者中之2者或更多者)

與潛在疾病無關之4級非血液學毒性之比率超過25% (最初，前20名患者中之5者或更多者)

無法用標準治療控制的≥4級過敏性反應之比率超過15% (最初，前20名患者中之3者或更多者)

在整個研究中由發起人連續監測停止準則。

研究設計之討論及基本原理

【0350】 SEA-BCMA之初步臨床開發涉及在RRMM患者中對其進行評估，該等患者不具有已知提供臨床益處的其他可用治療選擇，且在治療醫師看來為SEA-BCMA治療之候選者。先前療法必須包括至少蛋白酶體抑制劑(PI)、免疫調節藥物(IMiD)及抗CD38抗體。在登記之前，預期一線及首次復發標準護理(SOC)治療在此等患者中已失敗。因為BCMA為廣泛表現於MM患者中之腫瘤抗原，所以不需要進行基於BCMA表現之患者初始選擇，儘管在此1期研究中研究目標表現與結果之間的關係。

【0351】 研究之第一部分由劑量遞增組成以便估計SEA-BCMA之MTD及/或最佳劑量。一旦劑量遞增完成且證實了藥物安全性，則招募大約40名患者之擴增群組以進一步評估SEA-BCMA在標準q2wk給藥時程下的安全性及抗腫瘤活性。擴增群組允許收集關於SEA-BCMA之安全性、耐受性及活性的額外資訊。此資訊為確定SEA-BCMA之推薦單藥劑量及時程的基礎。由於已顯示維持療法延長MM患者之緩解期，因此允許患者繼續接受治療直至進行性疾病(PD)或不可接受之毒性，以先發生者為準。

另外，在患者耐受SEA-BCMA且達成SD或更佳反應之情況下，允許患者內劑量遞增至展示為安全的劑量。

研究群體

【0352】 所有患者均符合有資格參與此研究之所有入選準則，且在第1週期第1天投與研究藥物之前(在給藥1天內)。

【0353】 為了有資格接受再治療，所有患者均符合以下部分中概述之納入及排除準則。

納入準則

【0354】 1. 如由國際骨髓瘤工群組(IMWG) 2014準則定義的需要全身性療法之多發性骨髓瘤(MM)的診斷(Rajkumar等人, *Lancet Oncol* 15(12): e538-48, 2014)。

【0355】 2. 患者必須患有復發性或難治性MM，且不得具有已知在MM中提供臨床益處的其他可用治療選擇，且在治療醫師看來為SEA-BCMA治療之候選者。

【0356】 (a)劑量遞增群組及劑量擴增群組中登記之患者不得具有已知在MM中提供臨床益處之其他可用治療選擇。劑量遞增研究中登記之患者的患者先前療法必須在療程期間以任何順序包括至少蛋白酶體抑制劑(PI)、免疫調節藥物(IMiD)及抗CD38抗體。允許無法耐受PI、IMiD或抗CD38抗體之參與者。

【0357】 (b)單藥療法強化給藥或地塞米松組合療法中登記之患者不得具有已知在MM中提供臨床益處之其他可用治療選擇。患者必須已接受至少3種先前抗骨髓瘤療法且必須難以用以下類別中之每一者中的至少1種藥劑治療：PI、IMiD及抗CD38抗體。

【0358】 (c)泊利度胺及地塞米松組合療法中登記之患者必須已接受至少2種先前抗骨髓瘤療法，包括至少2個連續週期之來那度胺及蛋白酶體抑制劑(單獨或組合給與)，且必須在完成其最後治療時或完成該最後治療之60天內記錄IMWG疾病進展。若移植日期為SEA-BCMA治療開始之前至少12週，則具有自體SCT病史之患者為符合條件的。

【0359】 如由以下中之一或多者所定義的可量測疾病：

a. 血清單株副蛋白(M-蛋白)含量≥0.5 g/dL；對於IgA或IgD骨髓瘤患者，血清IgA或血清IgD ≥0.5 g/dL為可接受的。

b. 尿液M-蛋白含量≥200 mg/24 hr

c. 血清免疫球蛋白游離輕鏈≥10 mg/dL及異常血清免疫球蛋白κ λ游離輕鏈比

年齡為18歲或更大。

東部腫瘤協作組(ECOG)機能狀態評分為0或1 (例如，若適用，則使用卡諾夫斯基(Karnofsky)及蘭斯基(Lansky)量表對機能狀態進行轉換)。

在研究人員看來，預期壽命>3個月

【0360】 以下基線實驗室資料(在不存在生長因子或血小板輸注支持下必須滿足血液學準則)：

a. 根據腎病飲食調整(MDRD)方程式，估計之腎小球濾過率(eGFR)≥30 mL/min/1.73 m^2

b. 絕對嗜中性白血球計數(ANC)≥1000/μL

c. 血小板計數≥75,000/μL

【0361】 有生育潛力之患者，在以下條件下：

a. 在第一劑SEA-BCMA之前7天內，必須具有陰性血清或尿液妊娠

測試(最低敏感性25 mIU/mL或當量的β人絨毛膜促性腺激素[β-hCG])結果。具有假陽性結果且記錄證明患者未懷孕之患者符合參與條件。

b. 必須同意在研究期間及最後一劑SEA-BCMA之後的至少6個月內不嘗試懷孕。

c. 必須同意自知情同意時開始且持續至最後一劑SEA-BCMA之後6個月不母乳餵養或捐獻卵子。

d. 若以可導致懷孕之方式進行性活動，則自知情同意時開始且在整個研究中且在最後一劑研究藥物之後至少6個月內必須始終使用2種高效的節育方法。

【0362】 可成為孩子父親的患者，在以下條件下：

a. 必須同意自知情同意時開始且在整個研究期內且在投與最後一劑研究藥物之後至少6個月內不捐獻精子。

b. 若以可導致懷孕之方式與有生育潛力的人進行性活動，則自知情同意時開始且在整個研究中且在投與最後一劑研究藥物之後至少6個月內必須始終使用2種高效的節育方法。

c. 若與懷孕或哺乳的人進行性活動，則自知情同意時開始且在整個研究中且在投與最後一劑SEA-BCMA之後至少6個月內必須始終使用2種避孕選項之一。

【0363】 有生育潛力且參與涉及泊利度胺之組合療法的個體，患者必須滿足以下條件：

a. 必須具有2次陰性血清或尿液妊娠測試(最低敏感性25 mIU/mL或當量的HCG)。一次在開始研究藥物之前10-14天，且一次在開始研究藥物之前24小時

b. 必須同意在研究期間及投與最後一劑研究藥物之後的至少6個月內不嘗試懷孕

c. 必須同意自知情同意時開始且持續至最後一劑研究藥物之後6個月不母乳餵養或捐獻卵子。必須同意在完成研究治療之後的至少90天內不獻血

d. 若以可導致妊娠之方式進行性活動，則在開始用研究藥物治療之前4週且在整個研究中且在最後一劑研究藥物之後至少6個月內必須始終使用2種高效的節育方法。

【0364】 可成為孩子父親且參與涉及泊利度胺之組合療法的個體，患者必須滿足以下條件：

a. 必須同意自知情同意時開始且在整個研究期內且在最後一劑研究藥物之後至少6個月內不捐獻精子。必須同意在完成研究治療之後的至少90天內不獻血。

b. 若以可導致妊娠之方式與有生育潛力的人，或懷孕或哺乳的人進行性活動，則自知情同意時開始且在整個研究中且在最後一劑研究藥物之後至少6個月內必須始終使用2種高效的節育方法，其中之一必須為乳膠或合成保險套。

另外，參與涉及泊利度胺之組合療法的個體必須願意且能夠遵守Pomalyst®風險評估及緩解策略(REMS)程式。

【0365】 此外，患者必須提供書面知情同意書。

排除準則

【0366】 先前暴露於任何其他BCMA定向療法。

【0367】 在第一劑SEA-BCMA之前3年內有另一惡性腫瘤的病史，

或有先前診斷之惡性腫瘤之殘留疾病的任何跡象。例外為具有可忽略的轉移或死亡風險(例如5年總存活率≥90%)之惡性腫瘤，諸如經充分治療之子宮頸原位癌、非黑色素瘤皮膚癌、局部前列腺癌、乳腺管原位癌或I期子宮癌。

【0368】 與潛在惡性腫瘤相關的活動性腦/腦膜疾病。若已治療先前中樞神經系統疾病，則允許有與潛在惡性腫瘤相關之腦/腦膜疾病病史的患者。

【0369】 在第一劑SEA-BCMA之前2週內的任何不受控3級或更高(根據NCICTCAE，版本4.03)病毒、細菌或真菌感染。常規抗微生物預防係容許的。

【0370】 根據表面抗原表現對B型肝炎呈陽性。活動性C型肝炎感染(在最近6個月內根據聚合酶鏈反應或對C型肝炎抗病毒療法呈陽性)。若治療C型肝炎感染之患者已證明有12週之持續病毒反應，則其為允許的。

【0371】 已知對人類免疫缺乏病毒(HIV)呈陽性。

【0372】 先前進行同種異體幹細胞移植(SCT)之患者。

【0373】 在第一劑SEA-BCMA之前6個月內記錄的腦血管事件(中風或短暫局部缺血發作)、不穩定型心絞痛、心肌梗塞或符合紐約心臟協會第III-IV類充血性心臟衰竭之心臟症狀(參見附錄F)史。對於與泊利度胺之組合療法：在研究時無法耐受血栓栓塞預防。

【0374】 當前用其他全身性抗贅生劑或研究性藥劑進行的療法。

【0375】 在第一劑SEA-BCMA之前4週(或若進展且自與治療相關之臨床顯著毒性恢復，則為2週)未完成之化學療法、放射線療法、生物製劑、研究性藥劑及/或其他免疫療法抗腫瘤治療。在第一劑SEA-BCMA之

前8週未完成之CAR T細胞療法。經醫學監測者批准，允許對單一疾病部位進行姑息劑放射線療法。

【0376】 在參與14天內用皮質類固醇(>10 mg每日普賴松等效物)或其他免疫抑制藥物進行之全身性治療。允許≤10 mg每日普賴松等效物之吸入或局部類固醇及腎上腺替代類固醇劑量。

【0377】 自知情同意時直至投與最後一劑研究藥物之後6個月，哺乳、懷孕或規劃懷孕之患者。

【0378】 已知對SEA-BCMA之藥物調配物中所含之任何賦形劑過敏。

【0379】 患有漿細胞白血病(根據標準差分，>2.0×10^9/L循環漿細胞)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、POEMS症候群(多發性神經病、內臟增大、內分泌病變、單株蛋白及皮膚變化)或臨床顯著澱粉樣變性之患者。

【0380】 中度或重度肝損傷，如由以下中之任一者所指示：

a. 血清總膽紅素>1.5×正常值上限(ULN)。對於吉伯特氏病(Gilbert's disease)患者，總膽紅素>3× ULN。

b. 丙胺酸轉胺酶(ALT)或天冬胺酸轉胺酶(AST) >3× ULN

【0381】 根據研究人員之判斷，將使個體處於不當風險下或干擾SEA-BCMA之安全性及毒性恰當評估的顯著共患病況或疾病。

【0382】 僅對於組合療法：已知對皮質類固醇之不耐受性。

【0383】 僅對於組合療法：任何不受控精神病。

【0384】 對於與泊利度胺之組合療法：先前用泊利度胺治療，或先前IMiD療法(沙立度胺或來那度胺)之過敏反應病史。

【0385】 僅對於組合療法：≥2級周邊神經病變。

【0386】 僅對於組合療法：可顯著改變泊利度胺之吸收的胃腸道疾病。

研究治療中止

【0387】 患者之研究治療可出於以下原因中之任一者而中止：

進行性疾病(PD)

AE

妊娠

研究人員決定

患者決定，非AE

由發起人終止研究

其他，非AE

【0388】 在單藥療法中，將中止SEA-BCMA之患者視為中止研究治療。中止研究治療之患者將繼續進行追蹤研究，直至撤回同意書、死亡或研究結束(以先發生者為準)。

【0389】 在組合療法中，中止SEA BCMA及地塞米松之患者將被視為中止研究治療。中止皮質類固醇療法的接受地塞米松之患者可經醫學監測者批准而繼續接受單藥療法形式之SEA-BCMA。中止SEA-BCMA之患者將被視為中止研究治療。

患者退出研究

【0390】 任何患者可出於以下原因中之任一者而中止研究：

a) 患者撤回同意書；

b) 再治療；

c) 由發起人終止研究；

d) 失去追蹤；

e) 死亡；

f) 其他。

治療

【0391】 SEA-BCMA為針對BCMA之非岩藻糖基化單株抗體。

【0392】 本文描述了對於有可能以高於劑量遞增期間指定之劑量的劑量達成更大益處之患者之患者內劑量遞增的指導。

描述

【0393】 SEA-BCMA為無菌、無防腐劑、無色至淡黃色、透明至略微乳白色溶液，無可見顆粒物質。SEA-BCMA供應於單劑量玻璃小瓶中。藥品溶液稀釋於無菌0.9%氯化鈉注射液、美國藥典(USP)或等效物中，用於靜脈內(IV)投與。

【0394】 SEA-BCMA藥品標有100 mg/小瓶之標稱含量。各小瓶含有110 mg SEA-BCMA，其允許取出標記量以供使用。SEA-BCMA藥品由SEA-BCMA (20 mg/mL)、組胺酸、精胺酸、海藻糖及聚山梨醇酯80組成。產品之pH大約為6.5。

劑量及投與

【0395】 SEA-BCMA係藉由IV輸注以指定劑量投與。SEA-BCMA不以靜脈內推送或推注形式投與。SEA-BCMA不與其他藥物混合。

【0396】 在第1週期第1天，在劑量遞增期間完成研究治療劑投與後，臨床密切觀察患者至少6小時。收集生命徵象。在審查安全性資料時，考慮了對後續週期之額外監測。在審查來自劑量遞增群組之資料之

後，在單藥療法劑量擴增期間及單藥療法強化給藥及組合療法群組中，將第1週期第1天完成研究治療投與之後的觀察期減少至2小時，其中未出現延遲發作輸注相關反應(IRR)。

【0397】 輸注持續時間視輸注投與方法及SEA-BCMA劑量而變化。

【0398】 SEA-BCMA投與之初始方法為逐步輸注。在逐步輸注中，輸注速率以設定時間間隔增加，直至達到規定的最大輸注速率。第一次SEA-BCMA輸注以50毫克/小時之速率開始。若前30分鐘的耐受性良好，則如可耐受地每30分鐘逐漸增加速率(不超過2倍速率增加)，直至達到最大速率(400毫克/小時)。在後續輸注中，輸注速率可在較短時間間隔內更快速地增加；例如，在前15分鐘之後，能夠如可耐受地每15分鐘逐漸增加速率(不超過2倍速率增加)，直至達到最大速率。

【0399】 隨著逐步輸注之臨床經驗的發展，最大速率可基於累積安全性資料及/或SMC建議而增大或減小。另外，可評估SEA-BCMA投與之替代方法以管理潛在安全信號，包括IRR，如SMC所推薦。此等可包括以下策略之系統性實施：延長計劃輸注持續時間、固定持續時間輸注(以固定輸注速率投與)、分劑量投與或改變前用藥。

固定持續時間輸注

【0400】 關於固定持續時間輸注，考慮一些準則：

【0401】 若實施固定持續時間輸注，則SEA-BCMA輸注持續時間由醫師界定。隨著SEA-BCMA輸注之臨床經驗的發展，輸注持續時間可基於累積安全性資料及/或SMC建議而增加或減少。

【0402】 在個別患者中，若患者無法耐受輸注，則輸注持續時間可增加；後續輸注之輸注持續時間亦可根據研究人員判斷，經醫學監測者批

准而增加。相反，若患者在連續輸注下未經歷大於1級之IRR，則輸注持續時間可經醫學監測者批准由研究人員酌情縮短(亦即以較快速率投與)，其實施可為劑量群組特異性的。

【0403】 若實施固定輸注速率，則以固定速率而非在固定時間內投與劑量。

【0404】 舉例而言，對於50毫克/小時之固定輸注速率，將在2小時內輸注100 mg之劑量。隨著以固定輸注速率投與之臨床經驗的發展，該速率可基於累積安全性資料及/或SMC建議而增大或減小。

【0405】 在個別患者中，若患者無法耐受輸注速率，則可根據研究人員判斷，經醫學監測者批准而在後續輸注中減小輸注速率。相反，若個別患者在連續輸注下未經歷大於1級之IRR，則可經醫學監測者批准由研究人員酌情增大輸注速率。

分劑量投與

【0406】 關於分劑量投與，考慮一些準則：

若實施分劑量投與，則劑量經劃分且在一段時間內分開投與。舉例而言，劑量可分為2份，其中在大約45分鐘內輸注前10%之劑量，接著當患者停留在輸液椅上時進行為期30分鐘的觀察。若研究者確定患者已耐受初始SEA-BCMA輸注，則在大約45分鐘內輸注剩餘的90%。

劑量修改

【0407】 在每名患者基礎上，經醫學監測者批准，允許出於毒性(包括DLT)而延長給藥時間間隔。在第1週期經歷DLT之患者未接受用SEA-BCMA進一步治療，除非在適當管理之毒性下證明了臨床益處且經醫學監測者批准。臨床效益之實例包括藉由成像、實驗室評估或身體檢查評估之

客觀反應(OR)；或根據研究人員之SD及疾病相關症狀之臨床改善。若證明了臨床益處，則在與醫學監測者討論之後將給藥時間間隔延長50%-100%。考慮所觀測之AE的類型及嚴重度，以為決策提供資訊。對於以最低劑量治療之患者，可延長給藥時間間隔，或患者可中止治療。

【0408】 若患者在計劃給藥日具有臨床上顯著的未解決AE，則劑量延遲至多7天。與醫學監測者討論由於其他原因或持續>7天之給藥延遲；在DLT期內，患者未接受用SEA-BCMA進一步治療，除非在適當管理之毒性下證明了臨床益處且經醫學監測者批准。對於由於未解決之AE而需要劑量延遲>7天的患者，在與醫學監測者討論之後減少後續劑量或將給藥時間間隔延長50-100%。劑量延遲之延長時長超過給藥時間間隔的兩倍則需要患者中止研究治療。

【0409】 在每2週一次(q2wk)給藥中，若患者在第15天具有阻止給藥之臨床上顯著的未解決AE，則第15天問診將延遲≤7天。在第七天，若患者無法接受劑量，則將消除該週期之第二劑量，將跳過第15天問診，且將進行第22天問診。若第15天劑量延遲≤7天，則第15-28天所需的研究評估將延遲與劑量延遲相同的天數，且下一週期之研究藥物投與將延遲至少相同天數。

【0410】 在強化給藥每週誘導週期1及2中，若患者在第8、15或22天具有阻止給藥之臨床上顯著的未解決AE，則劑量可延遲≤3天。在第三天，若患者無法接受劑量，則將消除SEA-BCMA劑量且將跳過相應問診；給藥及問診時程將在下一週(例如，在第22天，若跳過第15天)恢復。然而，若第8、15或22天劑量延遲≤3天，則同一週期內之後續研究評估將延遲與劑量延遲相同的天數，且用於下一劑量之研究藥物投與將延遲至少

相同天數。

【0411】 在DLT期(第1週期)內，除非有醫學指示，否則不鼓勵生長因子及輸血支持；出於DLT之外的原因而在此時段內接受生長因子(例如G-CSF或GM-CSF)或輸血支持(除針對MM相關貧血之紅血球輸注以外)之患者可能無法評估DLT。考慮將生長因子支持用於在後續週期中預防或治療血球減少症(表5)。在劑量遞增期間，患有4級嗜中性白血球減少症之患者具有差分隨訪全血球計數(CBC)，其在自評定DLT評估之時間開始的5天獲得。另外，患有3級電解質異常之患者自評估DLT之時間開始的72小時獲得了隨訪化學小組。在由毒性引起之劑量延遲期間，每週一次最低限度地收集血清化學及全血計數(CBC)。

【0412】 表5描述針對研究治療相關毒性之建議劑量修改。

表5：針對SEA-BCMA相關毒性之建議劑量修改

毒性	1級	2級	3級	4級
非血液學(AE或實驗室異常)	以相同劑量繼續	以相同劑量繼續	停止給藥直至毒性≤1級或基線[a]，且接著以相同劑量恢復治療	中止研究治療
血液學(嗜中性白血球減少症、血小板減少症及貧血)	以相同劑量繼續	以相同劑量繼續	第一次出現：停止給藥直至消退至≤2級或基線；對於3級事件，恢復以相同劑量進行治療；對於4級事件，在與醫學監測者討論之後恢復以相同劑量進行治療或由研究人員酌情中止治療。允許至多7天之治療延遲。[a] 第二次出現：停止給藥直至毒性為≤2級或基線[a]。在與醫學監測者討論之後在生長因子支持下恢復以相同劑量進行治療或由研究人員酌情中止研究治療[b]	
輸注相關之反應	參見I.A.1部分			

a >7天之治療延遲應與醫學監測者討論

【0413】 在患者耐受至少1個週期之SEA-BCMA且達成SD或更佳之情況下，允許患者內劑量遞增。額外治療週期可以低於用於劑量遞增之當

前登記劑量的1個劑量(或若其已經確定，則以MTD)投與。

地塞米松(Dexamethasone)

【0414】 地塞米松將在各28天週期之第1、8、15及22天給與。地塞米松將以IV輸注或經口(PO)形式以40 mg之劑量投與。對於≥75歲，或BMI<18.5，或已知不耐受地塞米松40 mg之患者，地塞米松之劑量為20 mg。在投與SEA-BCMA當天，在SEA-BCMA輸注前1至3小時投與地塞米松。

劑量修改

【0415】 根據毒性之劑量修改及支持性護理列於表6中。

表6：針對地塞米松相關毒性之劑量修改

CTCAE類別	毒性	建議劑量修改/支持性護理
胃腸道	1-2級消化不良、胃或十二指腸潰瘍、胃炎，需要醫療管理	用質子泵抑制劑(諸如奧美拉唑)治療。 若症狀仍存在，則將地塞米松劑量降低50%
	≥3級，需要住院或手術	保持地塞米松直至症狀得到充分控制為止。隨後，在50%當前地塞米松劑量下重新開始，以及用質子泵抑制劑(諸如奧美拉唑)同時進行治療。若儘管採取以上措施但症狀仍存在，則中止地塞米松且不恢復。
	急性胰臟炎	中止地塞米松且不恢復。
心臟血管	≥3級水腫，限制功能且對療法無反應，或全身水腫	視需要使用利尿劑且降低地塞米松劑量25%；若儘管採取以上措施但水腫仍存在，則降低劑量至50%初始劑量；若儘管降低50%但症狀仍存在，則中止地塞米松且不恢復
神經學/精神病學	≥2級混亂或情緒改變，干擾功能	保持地塞米松直至症狀得到充分控制。以50%當前劑量重新開始。若儘管採取以上措施但症狀仍存在，則中止地塞米松且不恢復。
肌肉骨胳	≥2級肌無力，有症狀的且干擾功能，但不干擾日常生活活動	降低地塞米松劑量25%；若儘管採取以上措施但無力仍存在，則降低劑量至50%初始劑量；若儘管為50%但症狀仍存在，則中止地塞米松且不恢復
	＞2級肌無力，有症狀的	

	且干擾日常生活活動	保持地塞米松直至肌無力為≤1級或基線。接著將地塞米松劑量降低25%且恢復；若儘管採取以上措施但無力仍存在，則降低劑量至50%初始劑量；若儘管為50%但症狀仍存在，則中止地塞米松且不恢復
代謝[a]	≥3級高血糖症	視需要用胰島素或口服降血糖藥治療。若儘管採取以上措施但仍不受控制，則以25%遞減來降低劑量，直至含量令人滿意
體質	≥2級失眠	降低地塞米松劑量50%

a 在篩選時在高血紅蛋白A1c (HbA1c) (≥6.5%)或空腹葡萄糖(≥126 mg/dL)下進入研究之患者必須在第1週期開始研究治療之前或1週內轉給適當醫療提供者進行葡萄糖管理。

泊利度胺

【0416】 可在各28天週期之第1-21天以4 mg PO之劑量每天一次給與泊利度胺。在第1週期第1天，可在SEA-BCMA輸注前1至3小時投與泊利度胺，以允許PK分析之適當時序。隨後可每天在大致相同的時間且在空腹(至少在每次用餐之前2小時或之後2小時)的情況下服用泊利度胺。膠囊可用水整個吞下，且不打開、破損或咀嚼。

【0417】 根據毒性之推薦劑量修改及支持性護理提供於下表中。

表7：針對泊利度胺相關毒性之建議劑量修飾

NCI-CTCAE 類別	毒性	建議劑量修改
血液學	4級血小板減少症，每次出現	停止泊利度胺治療且每週追蹤全血球計數直至血小板減少症改善至≤2級，接著恢復比先前每日PO劑量少1 mg之泊利度胺*。
	4級嗜中性白血球減少症或任何級別之發熱性嗜中性白血球減少症，每次出現	停止泊利度胺治療且每週追蹤全血球計數直至嗜中性白血球減少症改善至≤2級，接著恢復比先前每日PO劑量少1 mg之泊利度胺*。
胃腸道	1級或更高的AST或ALT升高，或自基線CTCAE級別升高	停止泊利度胺治療，直至肝酶恢復至正常或基線。考慮恢復比先前劑量少1 mg之泊利度胺[a]。
其他	≥3級非血液學毒性	停止泊利度胺治療且追蹤毒性改善至≤2級，

	接著恢復比先前每日PO劑量少1 mg之泊利度胺。 由於血管性水腫、全身性過敏反應、4級皮疹、皮膚剝離、大皰或任何其他嚴重皮膚病學反應而永久中止泊利度胺。

* 若在劑量降低至1 mg之後出現毒性，則中止泊利度胺。

ALT=丙胺酸轉胺酶，AST=天冬胺酸轉胺酶，CYP=細胞色素P，NCI-CTCAE=美國國家癌症研究所的不良事件常用術語準則，PO=口服

若需要在CYP3A4及P-醣蛋白之強抑制劑存在下共同投與CYP1A2之強抑制劑，則考慮降低泊利度胺劑量50%。

劑量修改指導係基於泊利度胺處方資訊，其含有關於泊利度胺給藥之額外指導。

不良反應管理

1. SEA-BCMA輸注反應之管理

【0418】 IRR可在單株抗體療法(諸如SEA-BCMA)輸注期間發生。輸注應在配備適當設備及人員之場所進行，以便在發生全身性過敏反應時進行管理。根據機構標準，應在整個研究中給與符合最佳患者護理之所有支持性措施。支持性措施可包括延長輸注時間及/或投與IRR藥物。

【0419】 在劑量遞增期間，可探索額外緩解策略以管理IRR。此等可根據SMC推薦實施，且可包括但不限於以下中之任一者或全部：

【0420】 SEA-BCMA投與之減緩、中斷或其他調整

【0421】 潛在輸注前用藥或輸注後用藥，例如：

○ 抗組織胺，諸如苯海拉明(diphenhydramine) 50 mg IV或等效物及法莫替丁(famotidine) 40 mg IV或等效物

○ 退熱劑，諸如乙醯胺苯酚500-1,000 mg PO

○ 止吐藥，諸如昂丹司瓊(ondansetron)

○ IV流體支持，諸如生理鹽水

○ 抗僵直藥物，諸如嗎啶(meperidine)

○ 血管加壓劑

○ 皮質類固醇，諸如氫化可體松(hydrocortisone) 100 mg IV或等效物或甲基普賴蘇穩(methylprednisolone) 40 mg IV或等效物(對於未接受地塞米松之患者，以組合療法形式)

【0422】關於IRR管理之建議詳述於表8中。IRR應根據NCI-CTCAE版本4.03指南分級。

表8：輸注相關反應之管理

IRR級別[a]			
1級	2級	3級	4級
輕度短暫反應；未指示SEA-BCMA治療中斷；未指示干預	指示SEA-BCMA治療中斷但對於對症治療(例如抗組織胺、NSAIDS、麻醉劑、IV流體)反應迅速；指示持續≤24小時之預防性藥物	延長(例如對於對症藥物無快速反應及/或短暫中斷輸注)；初始改善之後症狀復發；指示住院之臨床後遺症	危及生命的後果；指示緊急干預
治療建議			
更頻繁地監測生命徵象，直至症狀已消退且患者為醫學上穩定的。如醫學指示投與對症治療。	保持SEA-BCMA治療。更頻繁地監測生命徵象，直至症狀已消退且患者為醫學上穩定的。如醫學指示投與對症治療。 若患者迅速反應且在研究人員看來為醫學上穩定的，則SEA-BCMA治療可以較慢速率繼續。	停止SEA-BCMA治療。如所指示地進行額外醫療管理。考慮住院。	立即停止SEA-BCMA治療。住院。
劑量修改			
考慮前用藥與後續SEA-BCMA治療。	考慮前用藥與後續SEA-BCMA治療。考慮較慢輸注速率。若在以上措施之後復發，則考慮將劑量降至低於當前劑量1個	若經醫學監測者批准，則具有在干預之後大約2小時內消退至基線或1級或更低之IRR的患者可繼續以相同劑量使用SEA BCMA，在所有後	永久中止研究治療。

劑量。	續劑量之前需要前用藥。 或者 永久中止研究治療。

根據NCI-CTCAE版本4.03

【0423】 若出現全身性過敏反應，則應立即且永久地中止SEA-BCMA投與。

【0424】 無論與SEA-BCMA的關係如何，必須立即向發起人或指定人員報告IRR (在輸注期間或在輸注之後24小時內發作)或過敏反應(在輸注之後>24小時出現發作)之所有3級或4級事件。所有4級事件均為嚴重不良事件(SAE)且應在24小時之SAE報告時間框內報告。

【0425】 經歷≥3級IRR或延遲過敏反應之患者必須進行輸注/過敏反應(IHR)問診及IHR隨訪問診，以評估及收集血液樣品用於分析反應作用機制。

SEA-BCMA之所需前用藥及後用藥

【0426】 輸注反應之常規前用藥不應在SEA-BCMA之第一劑量之前投與。然而，經歷IRR之患者在輸注之前至少30分鐘接受後續前用藥治療，諸如抗組織胺(例如苯海拉明50 mg IV或等效物及法莫替丁40 mg IV或等效物)、皮質類固醇(例如氫化可體松100 mg IV或等效物)或乙醯胺苯酚(例如500-1,000 mg PO)。隨著SEA-BCMA輸注之臨床經驗的發展，可按照SMC的建議在研究治療之第一劑量之前進行常規前用藥。

【0427】 SEA-BCMA不需要後用藥。

【0428】 在強化給藥群組、地塞米松組合療法群組以及泊利度胺及地塞米松組合療法群組中，除非SMC或醫學監測者另有禁忌或建議，否則在SEA-BCMA輸注之前必須根據以下方案投與輸注反應之常規前用

藥：

解熱劑+抗組織胺：在SEA BCMA輸注之前大約45至90分鐘投與(所有患者在第1週期及第2週期中的所有劑量均需要)

(1)乙醯胺苯酚，經口，650至1000 mg

(2)苯海拉明，經口或IV，25至50 mg (或等效H1阻斷劑)

若在第1週期或第2週期中未經歷輸注相關反應(IRR)：可省去一個或兩個前用藥，自第3週期第1天劑量開始。

若儘管使用乙醯胺苯酚+抗組織胺但仍出現IRR

基於症狀用支持性護理進行治療。

【0429】 對於單藥療法患者(未接收地塞米松)，添加：

在下次SEA-BCMA輸注之前1至3小時視需要提前使用甲基普賴蘇濃，IV，100 mg (或長效皮質類固醇之等效中間劑量)。若耐受此輸注而無IRR，則甲基普賴蘇濃劑量可降低至60 mg (或等效於長效皮質類固醇之中間劑量)，在後續劑量之前經口或IV投與。

可考慮額外前用藥(例如H2阻斷劑或白三烯抑制劑)。

【0430】 對於組合患者(接受地塞米松)，添加：

在所有後續SEA-BCMA劑量之前45至90分鐘視需要提前使用H2阻斷劑(法莫替丁40 mg IV或等效物)

可考慮額外前用藥(例如白三烯抑制劑)。

研究評估

篩選/基線評估

【0431】 僅符合所有納入及排除準則之患者入選此研究。評估在自患者獲得署名知情同意書之後開始。

【0432】 患者病史包括對重要的既往病史、當前狀況、先前惡性腫瘤的任何治療及對先前治療之反應以及任何伴隨藥物治療的全面回顧。使用由Rajkumar等人確立之準則來確定先前療法之數目(Rajkumar等人, *Blood* 126(7): 921-2, 2015)。簡言之：

若出於任何原因中止治療方案且開始不同治療方案，則將其視為新療法。

當出於任何原因對療法之現有療程進行計劃外的替代或添加1或多種藥物時，亦視為開始新療法。

在經歷>1次ASCT之患者中(除了計劃串聯ASCT之情況下)，第一次之後的各移植應視為新療法。

具有多個階段之療法的計劃療程，諸如誘導療法繼之以第一ASCT及維持療法，被認為單一療法。

【0433】 在篩選期間僅在疑似或已知漿細胞瘤之情況下進行基線漿細胞瘤掃描。在治療期間，在任何時間進行漿細胞瘤評估以確認PR或更佳反應，或如臨床上指示以確認PD。

【0434】 作為基線訪視之一部分，需要骨髓抽出物(包括骨髓抽出物凝塊)及活檢。

【0435】 身體檢查包括評估以下身體部分/系統：腹部、肢端、頭部、心臟、肺、頸部及神經。亦量測體重及身高；可利用在先前12個月內獲得之身高量測值。

【0436】 血液及尿液測試包括差分CBC、血清化學小組、血清學(B型及C型肝炎)、PT/PTT/INR、hBA1c (對於組合群組中之患者)及尿分析。針對具有生育潛力之患者進行妊娠測試。若尿分析結果異常，則需要

用顯微鏡進行尿分析。用於UPC比率計算之單點尿樣本係足夠的；然而，若UPC>2，則需要額外收集24小時尿液用於UPC計算。

【0437】 收集血液樣品用於藥效學生物標記評估。

反應/功效評估

【0438】 反應評估包括SPEP/免疫固定、UPEP/免疫固定(在基線尿M蛋白≥200毫克/24小時之患者中或用於VGPR或更佳評估)、SFLC、定量免疫球蛋白及藉由成像進行之漿細胞瘤評估(在基線時，每4個週期，及在臨床上所指示之額外時間點)。收集此等樣品用於局部評估。另外，在中心實驗室使用改良SPEP對IgG骨髓瘤患者進行血液分析。

【0439】 作為基線訪視之一部分，以及在第1週期第4天(僅在擴增群組中，取決於劑量遞增期間觀察到的活性或劑量擴增期間出現的活性)、第2週期第22-28天，以及為了確認血液及尿液M蛋白陰性患者中之CR，需要骨髓抽出物，包括BM抽出物凝塊及活檢。在單藥療法強化給藥及組合療法中，在第6週期及此後每6個週期亦需要骨髓抽出物及活檢。在現場對骨髓抽出物及活檢樣品均進行了局部評估，以進行臨床評估(第1週期第4天之樣本除外)。另外，對此等樣品進行中心生物標記分析。在試驗時之任何其他時間收集之任何額外骨髓抽出物及活檢亦可提交用於中心評估。

【0440】 對骨髓樣本進行中心測試以評估對SEA-BCMA之反應/抗性且可包括但不限於：BCMA表現評估、免疫活化、疾病風險圖譜分析、基因表現圖譜分析及微小殘留病(MRD)評估。

【0441】 抗腫瘤活性之確定係基於根據2016 IMWG準則(Kumar等人, *Lancet Oncol* 17(8): e328-46, 2016)進行之反應評估，且研究人員之

治療決定係基於此等評估。在各評估時基於當地實驗室(且對於IgG MM患者，由中心實驗室運行改良SPEP)、放射學及臨床評估來確定sCR、CR、VGPR、PR、SD及PD之臨床反應。進行性疾病係基於IMWG 2016準則及/或根據研究人員之臨床疾病進展。所有IMWG反應均為確認之反應。適當時，根據IMWG 2016準則來確定免疫表型CR、MRD狀態及最小反應。

藥物動力學及免疫原性評估

【0442】 收集血液及骨髓樣品用於PK及ATA評估。合格的分析用於量測血清及骨髓中之SEA-BCMA及血清中之ATA的濃度。將剩餘PK樣品存檔用於可能的SEA-BCMA相關物種分析。若需要進一步表徵，則分析包括酶聯免疫吸附分析(ELISA)以及其他分析。

【0443】 合格的電化學發光分析用於評估ATA。

生物標記研究

【0444】 在以下部分中概述之時間點收集用於生物標記分析之周邊血液及骨髓樣品。除了協定規定的腫瘤樣本收集以外，亦可提交由研究人員酌情收集之骨髓樣本用於中心生物標記分析。對於所有骨髓收集，站點以福馬林固定、石蠟包埋(FFPE)塊形式提供骨髓抽出物以及骨髓活檢樣本及骨髓抽出物凝塊樣本。對於採集用於SOC之樣品，若骨髓活檢或凝塊之FFPE塊不可用，則可提交未染色切片。如實驗室手冊中所述，將樣品送至中心實驗室進行分析。

【0445】 評估樣品之BCMA及相關生物標記的表現，該等生物標記可與SEA-BCMA活性及/或回應於治療之變化有關。腫瘤組織及周邊血液之分析亦可包括與預後、反應或抗性相關之標記。量測周邊血液免疫細胞亞群之變化作為潛在藥效學及安全性標記。

效應細胞之遺傳圖譜分析

【0446】 測定可影響對SEA-BCMA之反應的FcγII及FcγIII之小核苷酸多形性，包括但不限於測試以下多形性：

FCGRIIIA - 158V/F

FCGRIIA - 131H/R

血清游離輕鏈及改良SPEP

【0447】 在患者之血清中定量κ及λ游離輕鏈作為抗腫瘤活性之替代標記。

【0448】 對於血清M-蛋白SPEP含量較低之IgG骨髓瘤患者，在無SEA-BCMA干擾之情況下，使用反射改良SPEP分析來評估殘餘血清M-蛋白。

周邊血液免疫表型

【0449】 收集周邊血液樣品以藉由流動式細胞測量術評估循環免疫細胞。量測循環免疫細胞亞群之變化作為SEA-BCMA活性之潛在藥效學標記。流動式細胞測量術量測包括但不限於表徵NK細胞、單核球、T細胞及B細胞。

血漿細胞介素/趨化因子

【0450】 循環細胞介素/趨化因子之含量可藉由ELISA及/或多重細胞介素/趨化因子分析來評估。

可溶性靶標及配位體

【0451】 循環可溶性BCMA (sBCMA)、APRIL及BAFF之含量可藉由ELISA或其他方法(例如LC-MS或流動式細胞測量術)來評估。

血漿生物標記及PBMC

【0452】 收集血漿及PBMC以用於與對SEA-BCMA之反應及/或抗性相關之細胞及循環生物標記的回溯性分析。

腫瘤組織之表徵

【0453】 收集基線及治療時骨髓抽出物及活檢以評估疾病相關免疫亞群，表徵腫瘤負荷，研究反應深度且確定預後特徵及對治療之反應。亦可評估額外蛋白質、基因表現圖譜分析以及關於骨髓瘤疾病相關風險標記對腫瘤之進一步分子表徵，以鑑別可預測對SEA-BCMA之反應或抗性的生物標記。

骨髓免疫表型

【0454】 可藉由流動式細胞測量術及/或免疫組織化學來評估BCMA在腫瘤漿細胞上之表現，以及骨髓中免疫組分之存在及變化。

基因表現圖譜分析/NGS/FISH

【0455】 腫瘤及腫瘤微環境中基因表現圖譜之基線及治療相關變化可藉由自骨髓抽出物純化之腫瘤(CD138陽性)及非腫瘤(CD138陰性)細胞的RNA定序來評估，以確定預後疾病風險簽名以及可與反應或抗性相關之基線特徵及治療時變化。亦可進行自基線處收集之骨髓抽出物富集之CD138陽性漿細胞的細胞遺傳學分析或DNA定序，以進一步確定可預測對SEA-BCMA之反應或與該反應相關的遺傳變化。

MRD

【0456】 可在相關樣本上進行使用適應性NGS進行MRD分析之MRD評估((Martinez-Lopez等人, *Blood* 123(20): 3073-9, 2014)，以理解SEA-BCMA之活性。

骨髓血漿

【0457】 收集骨髓血漿且可測試可能影響SEA-BCMA反應或與該反應相關之可溶性標靶、配位體及/或細胞介素/趨化因子之含量。

不良事件

【0458】 根據國際協調委員會(ICH) E2A指南速報之定義及標準，以及21 CFR 312.32，IND安全性報導，AE為投與藥品之患者或臨床研究個體中之任何不良醫療事件，其未必與此治療有因果關係。

【0459】 一般而言，異常實驗室值不應記錄為AE，除非其與臨床徵象或症狀有關，需要干預，導致SAE，或導致研究終止或研究治療劑(SEA-BCMA及/或地塞米松)中斷/中止。當記錄由實驗室異常產生之AE時，應記錄所得醫學病況而非異常本身(例如記錄「貧血」，而非「低血紅蛋白」)。

嚴重不良事件

【0460】 若AE滿足以下準則中之一者，則將其歸類為SAE：

致命：	AE導致死亡
危及生命：	AE將患者置於直接死亡風險下。此分類不適用於假設若更嚴重則可引起死亡之AE。
住院：	AE導致住院或延長現有住院患者的住院。根據此準則，在簽署研究知情同意書或常規檢查之前計劃的選擇性醫療或外科手術或治療的住院不為SAE。入住姑息治療單位或臨終關懷機構不被視為住院。因潛在癌症或研究目標疾病之預定療法而住院或長期住院不必被視為SAE。
殘疾/失能：	導致持續或顯著失能或實質性破壞患者進行正常生活功能之能力的AE。
先天性異常或出生缺陷：	懷孕之前或懷孕期間暴露於分子或研究治療方案之患者之孩子或胎兒的不良結果。
醫學重大：	AE不滿足以上準則中之任一者，但可能危及患者且可能需要醫療或手術干預來預防上文所列之結果中之一者，或涉及疑似經由感染物藥品傳播。潛在藥物誘發之肝損傷(DILI)亦被視為醫學重大事件。

不良事件嚴重度

【0461】 使用NCI-CTCAE版本4.03對AE嚴重度進行分級。

【0462】 獨立地評估AE嚴重度及嚴重性。『嚴重度』表徵AE之強

度。『嚴重』為監管定義且充當發起人定義監管報導義務之指南。

不良事件與研究治療之關係

【0463】 研究人員使用以下準則評估各AE與各研究治療(SEA-BCMA及/或地塞米松)之關係：

相關：	有跡象表明藥物與AE之間的因果關係，諸如： • 單次出現不常見且已知與藥物暴露強烈相關之事件(例如血管性水腫、肝損傷、史蒂芬斯-強森症候群(Stevens-Johnson Syndrome)) • 一或多次出現通常不與藥物暴露相關但在暴露於藥物之群體中另外不常見的事件(例如肌腱斷裂)
不相關：	AE之另一原因更似乎合理(例如歸因於潛在疾病或在研究群體中普遍發生)，或AE發作及研究治療投與無法建立時間順序，或因果關係被視為生物學上不可行

資料分析方法

樣品尺寸之測定

【0464】 大約65名患者參與SEA-BCMA單藥療法研究。此數目係基於以下假設：在劑量遞增中評估了大約25名患者且在擴增群組中在MTD或最佳劑量下評估了大約40名患者，以進一步定義SEA-BCMA之安全性及抗腫瘤活性。

【0465】 模擬報告中呈現了研究之劑量遞增部分之操作特徵，包括在多種毒性情況中分配至各劑量之患者的平均數量。

【0466】 對擴增群組未計劃正式假設測試。假設30% ORR，40名患者之95%精確信賴區間(CI)為(17%，47%)且80%精確CI為(20%，41%)。

【0467】 對強化給藥單藥療法及組合療法未計劃正式假設。假定觀測之ORR在30%-50%之間，95%二項精確CI概述於下表9中。

表9：95%二項精確CI

ORR	95% CI (N=20)	95% CI (N=40)
30%	12%, 54%	17%, 47%
40%	19%, 64%	25%, 57%
50%	27%, 73%	34%, 66%

客觀反應率

【0468】 若基於2016 IMWG統一反應準則，患者達成sCR、CR、VGPR或PR，則確定患者具有OR。ORR定義為根據研究人員，具有OR之患者的比例。將疾病反應無法根據2016 IMWG統一反應準則評估之患者評定為對於計算ORR而言不可評估。將未進行基線後反應評估或根據IMWG準則不可評估反應之患者在ORR計算中視為無反應者。

完全反應率

【0469】 若基於2016 IMWG統一反應準則，患者達成sCR或CR，則確定患者具有CR。CR率定義為根據研究人員，具有CR之患者的比例。將疾病反應無法根據IMWG統一反應準則評估之患者評定為對於計算CR率而言不可評估。

客觀反應持續時間

【0470】 OR之持續時間定義為自首次記錄OR (sCR、CR、VGPR或PR)至首次記錄疾病進展或由任何原因所致之死亡的時間，以先到者為準。疾病進展包括根據研究人員之腫瘤進展(基於血清、尿液或骨髓評估)及/或臨床進展的客觀證據。對於無疾病進展且在分析時仍在研究中之患者，或在記錄腫瘤進展之前已自研究中移除之患者，反應持續時間在記錄為無PD的最後一次疾病評估之日期進行檢查。在記錄PD之前開始新抗腫瘤治療之患者係在開始新治療之前在最後一次疾病評估時進行檢查。

【0471】 僅針對達成sCR、CR、VGPR或PR之患者子群計算反應持續時間。

完全反應持續時間

【0472】 CR之持續時間定義為自首次記錄完全反應(sCR、CR)至首

次記錄疾病進展或由任何原因所致之死亡的時間，以先到者為準。疾病進展包括根據研究人員之腫瘤進展(基於血清、尿液或骨髓評估)及/或臨床進展的客觀證據。對於無疾病進展且在分析時仍在研究中之患者，或在記錄腫瘤進展之前已自研究中移除之患者，CR之持續時間在記錄為無PD的最後一次疾病評估之日期進行檢查。在記錄PD之前開始新抗腫瘤治療之患者係在開始新治療之前在最後一次疾病評估時進行檢查。

【0473】 僅針對達成sCR或CR之患者子群計算CR之持續時間。

無進展存活期

【0474】 PFS定義為自任何研究治療開始至首次記錄疾病進展或由任何原因所致之死亡的時間，以先到者為準。疾病進展包括根據研究人員之腫瘤進展(基於血清、尿液或骨髓評估)及/或臨床進展的客觀證據。對於無疾病進展且在分析時仍在研究中之患者，或在記錄腫瘤進展之前已自研究中移除之患者，PFS在記錄為無進行性疾病(PD)的最後一次疾病評估之日期進行檢查。在記錄PD之前開始新抗腫瘤治療之患者係在開始新治療之前在最後一次疾病評估時進行檢查。在第一劑量之後缺乏腫瘤反應評估之患者的事件時間在1天時進行檢查。

總存活期

【0475】 OS定義為自任何研究治療開始至由任何原因所致之死亡日期的時間。特定言之：OS =死亡日期-任何研究治療之第一劑量的日期+1。

【0476】 在最後一次接觸之日檢查在其最後一次接觸之日存活之患者，包括失去追蹤之患者的OS。若已知患者存活之最後記錄日期為任何研究治療之第一次給藥日期，則將在任何研究治療之第一次給藥日期(亦

即，1天之OS持續時間)檢查存活時間。

MRD陰性率

【0477】 將在達成VGPR或更好的患者中報導MRD陰性率。

功效分析

【0478】 所有功效分析均使用所有經治療患者集呈現。亦使用EE分析集呈現所選功效終點。呈現觀測到的ORR及CR率及對應95% CI。無法評估疾病反應之患者將被視為無反應者。在達成反應之前具有患者內劑量遞增之患者在其初始劑量下被視為無反應者。

【0479】 使用卡普蘭-邁耶(Kaplan-Meier)方法估計反應持續時間、PFS及OS，且將提供卡普蘭-邁耶曲線圖。在可能時計算中值。亦按需要計算95% CI。

藥物動力學及免疫原性分析

【0480】 藉由非房室分析來評估SEA-BCMA之PK。當資料允許時確定以下PK參數：

曲線下面積

輸注結束時之濃度(C_{eoi})或最大觀測濃度(C_{max})

谷值濃度(C_{trough})

終末或表觀終末半衰期($t_{1/2}$)

穩態下之全身清除率及分佈體積

累積比率

生物標記分析

【0481】 收集周邊血液及骨髓抽出物及活檢以用於生物標記評估。用此等樣品進行之評估包括但不限於骨髓瘤細胞監測及圖譜分析，包括

BCMA表現及免疫細胞群體評估。另外，分析骨髓樣品以鑑別基因表現譜、細胞遺傳學異常、基因突變及其他腫瘤及腫瘤微環境相關之生物標記，該等生物標記可界定疾病風險譜、預測對SEA-BCMA之反應且闡明SEA-BCMA作用機制。使用次世代定序(NGS)在所選骨髓標本中分析MRD。亦收集血漿及血清以用於定量藥物活性之生物標記，其包括sFLC、細胞介素/趨化因子、可溶性BCMA及其他可溶性生物標記。

【0482】 研究了生物標記及藥效學參數(例如基線值、自基線之絕對及相對變化)與功效、安全性及PK參數之關係。概括了確定為感興趣的關係及相關資料。

實例2. SEA-BCMA之藥物動力學分析

【0483】 為了研究SEA-BCMA之藥物動力學參數，投與各種劑量之SEA-BCMA且在不同時間點評估血清濃度。特定言之，在第0天注射100 mg、200 mg、400 mg、800 mg或1600 mg劑量之SEA-BCMA，且在注射後第14天重複。逐步IV輸注用於投藥，以50 mg/hr (30分鐘)開始，逐漸增加(≤2倍)至400毫克/小時之最大速率。

【0484】 如**圖1A**中所示，在100 mg-1600 mg之評估範圍內，SEA-BCMA之投與後血清濃度與劑量成比例。**圖1B**展示各投與劑量之抗體之半衰期、最大濃度(C_{max})及曲線下面積(AUC)。藥物動力學分析表示血清樣品中之總循環SEA-BCMA。自此等圖可見，來自此等研究之SEA-BCMA的半衰期約為10天，且在第3週期時PK達到穩態，在Q2W給藥之後累積約70%。在任何測試樣品中均未發現抗SEA-BCMA抗體。

實例3. 使用活體外細胞結合能力分析來估計游離SEA-BCMA

【0485】 開發一種活體外細胞結合能力分析，以補充總SEA-

BCMA、總可溶性BCMA之血清濃度量測及對來自骨髓之漿細胞上之游離、未結合BCMA及總BCMA的流動式細胞測量評估。該分析量測來自患者血清之游離、未結合SEA-BCMA (例如不與sBCMA結合)在BCMA陽性細胞株上活體外結合及飽和BCMA的能力。已知SEA-BCMA濃度之滴定允許評估患者血清中之游離、未結合SEA-BCMA的濃度。與細胞表面上之結合BCMA百分比的量測一起，此提供對給藥之SEA-BCMA結合及飽和細胞膜結合BCMA之能力的直接指示。

【0486】 如**圖2A**中所示，使所培養MM1R細胞之懸浮液粒化且將其再懸浮於來自第1週期第1天(C1D1)給藥前、C1D1 EOI (輸注結束)、C1D2、C1D8、C1D15給藥前、C1D15 EOI、C1D16、C1D22、C2D1 EOI、C2D15給藥前及C3D1給藥前收集的個體之周邊血液的血清中。在室溫下培育½小時之後，洗滌細胞且用飽和量之結合至螢光染料的SEA-BCMA染色。在4℃下在暗處培育1/2小時之後，細胞經洗滌及固定。在Invitrogen Attune NxT流式細胞儀上分析染色之細胞。FlowJo V10軟體用於閘控活細胞且記錄中值螢光強度(MFI)。GraphPad Prism 8用於分析。

【0487】 如**圖2B**中所示，能夠結合膜BCMA之游離SEA-BCMA的含量係使用展示在不同SEA-BCMA濃度下細胞表面BCMA之佔有率的標準曲線來估計。

【0488】 記錄之MFI如下標準化。標準化至0%結合為來自在健康人類血清中培育且不存在SEA-BCMA之對照孔的MFI。標準化至100%結合為來自在摻加SEA-BCMA之健康人類血清中培育至200 .g/mL濃度之對照孔的MFI。健康人類血清中SEA-BCMA之滴定可用於使用已知量之SEA-

BCMA產生標準曲線。

實例4. 患者中之游離SEA-BCMA之維持

【0489】 研究患者血清中能夠活體外結合至表現BCMA之細胞株之細胞表面BCMA的游離SEA-BCMA之維持。特定言之，向各患者投與兩個100 mg、200 mg、400 mg、800 mg或1600 mg劑量之SEA-BCMA，且評估細胞表面BCMA之佔有率%。

【0490】 在第一實驗中，向各患者投與100 mg、200 mg或400 mg第一劑量之SEA-BCMA，接著在第一劑量之後14天，向各患者投與相同劑量之SEA-BCMA。

【0491】 如**圖3A**中所示，在所示之給藥時間間隔內，SEA-BCMA之100 mg-400 mg血清含量不能在活體外維持>95%結合BCMA。

【0492】 在第二實驗中，向各患者投與400 mg或800 mg第一劑量之SEA-BCMA，接著在第一劑量之後14天，投與400 mg或800 mg第二劑量之SEA-BCMA。如**圖3B**中所示，在以800 mg (或等效量)給藥之大部分患者(6/8)中，在整個給藥期內在患者血清中維持高含量之游離SEA-BCMA。由於體重較低，一名患者之SEA-BCMA之藥物動力學暴露在用800 mg劑量治療之患者範圍內。由於輸注相關反應(IRR)，一名患者用800 mg第一劑量之SEA-BCMA及400 mg第二劑量之SEA-BCMA治療。

【0493】 在第三實驗中，向各患者投與1600 mg第一劑量之SEA-BCMA，接著在第一劑量之後14天，投與1600 mg第二劑量之SEA-BCMA。如**圖3C**中所示，在以1600 mg給藥之所有患者(7/7)中，在整個給藥期內維持血清中高含量之游離SEA-BCMA。

【0494】 此等資料表明，每兩週投與1600 mg SEA-BCMA之給藥方

案產生能夠支持表現BCMA之細胞株之膜BCMA之活體外飽和的血清SEA-BCMA含量，其表明整個給藥時間間隔中之目標BCMA飽和可在1600 mg劑量下在活體內發生。

實例5. 骨髓中MM細胞上之BCMA表現及接合的流動式細胞測量評估

【0495】 流動式細胞測量分析經設計以鑑別患者骨髓抽出物中之多發性骨髓瘤細胞，且量測MM細胞表面上之BCMA (未結合及總體)及APRIL的含量。未結合膜BCMA之偵測表明存在不與APRIL、BAFF或SEA-BCMA結合之BCMA，且因此治療時之目標接合不完全。

【0496】 在基線及治療時(C2D22，CR確認，根據標準照護)自登記患者收集骨髓抽出物，且在大多數情況下在收集一天之情況下藉由流動式細胞測量術進行測試。

【0497】 MM細胞偵測係使用細胞外CD138、CD38、CD45、CD56及CD28染色以及細胞內κ及λ輕鏈染色進行。使用2種抗BCMA抗體進行BCMA表現圖譜分析：可用於SEA-BCMA結合的BCMA係使用經標記16.17 IgG1 (SEA_BCMA之親本抗體)偵測，而總細胞外BCMA係使用不與SEA-BCMA或APRIL (結合至BCMA)競爭之經標記16.16 抗BCMA Ab (Seattle Genetics)偵測。亦進行最可能與MM細胞表面上之BCMA結合之APRIL的偵測。

【0498】 各樣品分成3個等分試樣：一個等分試樣僅使用MM閘控抗原染色，但不使用抗BCMA或抗APRIL抗體(閘控對照)，一個等分試樣用MM閘控抗原及兩種經標記抗BCMA抗體染色，且一個在37C下與摻加之BCMA (100 μg/mL)一起培育2小時，隨後用MM閘控抗原+APRIL+經標記非競爭性抗BCMA 16.16抗體染色。在染色、洗滌及固定於2%多聚甲醛

中之後，在BD FACScanto細胞計數器上分析細胞，獲取至多2×10^6個白血球。用FACS Diva (Q2)及FlowJo (Seattle Genetics)進行資料分析。

【0499】 如**圖4**中所示，SEA-BCMA與劑量遞增治療之患者之骨髓MM細胞上的BCMA接合，且降低惡性漿細胞上未結合膜BCMA之含量。在以800 mg及1600 mg給藥之可評估患者中觀測到膜BCMA不完全飽和，而在以1600 mg SEA-BCMA給藥之至少一名患者中觀測到完全飽和。

實例6. 患者病例研究

【0500】 參與研究之一患者為83歲男性。患者具有ECOG (東部腫瘤協作組，Zubrod，World Health Organization)機能狀態1，且患有IgG λ增益性骨髓瘤(1q21)。在用SEA-BCMA治療之前，患者已接受7種治療，其指定於**圖5**中。在當前研究開始時，患者具有以下狀態：SPEP 0.33、UPEP不可量測、BMA 9%漿細胞、無漿細胞瘤、λFLC 52.68 mg/dL。在當前研究中，患者接受每兩週1600 mg SEA-BCMA之方案，持續至少兩個月。

【0501】 將血清游離輕鏈(sFLC)之含量評估為漿細胞病症之指標。如**圖6A**中所示，在第一1600 mg劑量之SEA-BCMA一週之後，患者中之sFLC含量顯著降低約90%，其低於健康個體之範圍的上限。在第一劑量之後，sFLC之低含量至少維持至第40天。如**圖6B**中所示，與參與研究之若干其他患者相比，此患者在基線時展現更高含量的膜結合BCMA。安全性及耐受性研究展示患者在用SEA-BCMA治療之第二週期內出現了2級斑丘疹。患者在先前療法中亦具有廣泛皮疹病史。反應評估證實患者在SEA-BCMA治療之第二個兩週週期結束時具有極好部分反應(VGPR)。此等資料展示SEA-BCMA能夠在難以用七種不同類型之先前治療進行治療

的個體中提供多發性骨髓瘤之持續極好部分反應(VGPR)。

實例7. 另外的患者病例研究

【0502】 參與研究之另一患者為75歲男性。患者之ECOG (東部腫瘤協作組，Zubrod，World Health Organization)機能狀態評分為1，且患有IgG κ骨髓瘤。在用SEA-BCMA治療之前，患者已接受8種治療，其指定於**圖7**中。在當前研究開始時，患者具有以下狀態：SPEP 3.29、UPEP不可量測、BMA 40%漿細胞、無漿細胞瘤。在當前研究中，患者在第1至3週期內每兩週接受200 mg劑量之SEA-BCMA、在第4至8週期內每兩週接受400 mg劑量之SEA-BCMA、在第9週期內每兩週接受800 mg劑量之SEA-BCMA且在第10週期內接受1600 mg劑量之SEA-BCMA。

【0503】 安全性及耐受性研究展示患者對療法之耐受性良好而無與SEA-BCMA相關之任何不良作用。此等資料展示SEA-BCMA能夠成功地治療難以用八種前述治療進行治療之個體的多發性骨髓瘤，包括甚至在開始治療之後10個月維持穩定疾病。

實例8. 臨床試驗概述

【0504】 在臨床試驗中，用100 mg固定劑量至1600 mg固定劑量之5個劑量水準治療了20名患者。治療持續時間在1個週期至11個週期範圍內，其中中值治療持續時間為2.5個週期。研究中登記之患者為經大量預治療之晚期骨髓瘤患者。病患之中值年齡為70歲。89%之患者的ECOG (東部腫瘤協作組，Zubrod，World Health Organization)機能狀態評分為1。患者所接受之先前療法的中值數目為5。

【0505】 劑量遞增研究已達到最高預定劑量水準1600 mg。SEA-BCMA之藥物動力學大致與劑量成比例(100-1600 mg)，且抗體之半衰期

為約10天。此等資料提供單藥療法活性之初步證據。對於所有劑量水準，在最少3個治療週期之後觀測到穩定疾病。在用1600 mg劑量之SEA-BCMA治療之所有患者中，且在用800 mg劑量之SEA-BCMA (或等效物)治療之8名患者中的6名中，在整個Q2wk給藥時間間隔中維持能夠結合膜BCMA之循環SEA-BCMA的高含量。

【0506】 在用1600 mg劑量之SEA-BCMA治療之3名反應可評估患者中，1名患者經證實具有極好的部分反應(VGPR)。臨床試驗資料支持兩週(Q2wk)時間間隔可能適合於1600 mg劑量之SEA-BCMA。

【0507】 可耐受安全概況顯示，在所治療之總共20名患者中，SEA-BCMA耐受良好且無嚴重不良作用，除了1例劑量限制性毒性(DLT) (3級輸注相關反應)及總共2例嚴重輸注相關反應。輸注相關反應得以消退。

實例9. 臨床試驗進展之後的其他初步結果

【0508】 隨著本文所述之臨床試驗的進展，已獲得了其他發現。在研究之劑量遞增研究部分中，SEA-BCMA每2週一次以每劑量100 mg、每劑量200 mg、每劑量400 mg、每劑量800 mg及每劑量1600 mg向不同患者組投與。接受每劑量1600 mg之患者展現最佳反應。結果指示1600 mg為選擇用於治療之劑量，因為此劑量提供最高總體確認反應率，且仍發現安全。鑒於可安全投與之SEA-BCMA之相對較大劑量，結果為出人意料的。此突顯了SEA-BCMA之耐受性。由於SEA-BCMA具有良好耐受性，因此表明SEA-BCMA適合於與其他治療劑組合。

【0509】 另外，已接收參與強化給藥研究之患者的結果。1600 mg SEA-BCMA在誘導期內一週一次(q1wk)地給藥(在療法之前兩個28天週期內8個劑量)；在誘導期之後，SEA-BCMA在維持期內每兩週一次地給

藥。結果指示強化給藥為安全的。亦觀測到確認之反應。此等結果確認SEA-BCMA之高耐受性及其甚至在此給藥量下亦安全地與其他治療劑組合之潛力。

【0510】亦接收參與地塞米松組合療法研究之患者的初步結果。SEA-BCMA在各28天週期之第1天及第15天投與(標準給藥)。地塞米松在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天投與。結果指示發現與地塞米松之組合同樣為安全的。亦觀測到確認之反應，表明此特定組合在治療MM中之潛在用途。

實例10. SEA-BCMA在γ分泌酶抑制存在下顯示增強之活性

【0511】已顯示γ分泌酶抑制劑(GSI)阻斷BCMA裂解且因此增加細胞表面上之BCMA表現(Laurent SA, Hoffmann FS, Kuhn PH等人 γ-Secretase directly sheds the survival receptor BCMA from plasma cells. *Nat Commun*. 2015;6:7333)。本發明人假設γ分泌酶抑制可改善多發性骨髓瘤(MM)細胞上之SEA-BCMA活性。如以下實驗中所示，用尼羅斯塔(購自SelleckChem)或DAPT (EMD Millipore)或一些其他GSI活體外處理MM細胞會增強SEA-BCMA FcγRIII接合及抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。此等資料表明SEA-BCMA與GSI抑制劑在臨床上之組合可產生較高抗骨髓瘤活性。尼羅斯塔亦增加BCMA NF-kB信號傳導，此可能歸因於BCMA表現增加。SEA-BCMA可阻斷MM細胞中之此BCMA信號傳導增加。此等資料共同表明，藉由SEA-BCMA阻斷增殖性細胞信號傳導甚至在臨床上在GSI存在下亦可促進抗骨髓瘤活性。

SEA-BCMA在γ分泌酶抑制存在下顯示增強之FcγRIII活化

【0512】首先進行實驗以測試GSI對SEA-BCMA之主要作用機制

(亦即ADCC活性)的影響。首先檢查當SEA-BCMA與免疫效應子組合時引發ADCC之FcγRIII信號傳導的誘導。

【0513】 將NCI-H929或Molp-8 MM目標細胞在具有及不具有1μM DAPT之情況下培育24小時。在與DAPT一起培育之後，細胞使用流動式細胞測量術顯示BCMA表現增加(圖8A-圖8B)。使用如製造商描述之替代分析來確定FcγRIII信號傳導(Promega ADCC報導子生物分析目錄號G9302)。將細胞在37℃下用抗體劑量滴定+/-GSI結合30分鐘。接著以6:1效應細胞:目標細胞比添加CD16A-Jurkat效應細胞。在隔夜培育之後，用Bio-Glo進行分析且在Envision盤讀取器上量測相對發光單位(RLU)。在GSI存在下觀測到增加之FcγRIII信號傳導(圖8C-圖8D)。因此，如圖8A-圖8D中所示，DAPT治療可在NCI-H929及Molp-8細胞上誘導增加之BCMA表現及增加之FcγRIII信號傳導。SEA-BCMA為非岩藻糖基化抗體，相比於岩藻糖基化抗BCMA抗體，其顯示增強之FcγRIII結合親和力且誘導信號傳導。增強之信號傳導為SEA-BCMA之主要作用機制中的第一步。此信號傳導可經由ADCC轉化為增加之抗MM細胞溶解。此等資料表明GSI可潛在地改善SEA-BCMA臨床活性。

SEA-BCMA在γ分泌酶抑制存在下顯示增強之ADCC

【0514】 確定了是否藉由SEA-BCMA將增強之FcγRIII信號傳導轉化為增加之MM目標細胞溶解。將Molp-8 MM目標細胞在具有及不具有0.2 μM尼羅斯塔(購自SelleckChem)之情況下培育24小時。細胞接著經$Na_2[^{51}Cr]O_4$標記且添加至SEA-BCMA或同型抗體對照滴定。效應細胞，自正常供體PBMC富集之NK細胞以10:1 (50,000:5000)之效應細胞:目標細胞比添加。供體NK細胞為高親和力FcγRIII V/V基因型。將抗體、NK細胞

及目標細胞之組合在具有及不具有尼羅斯塔之情況下在37℃下培育4小時。接著量測釋放至溶解目標細胞之培養上清液中的放射性且計算特異性細胞溶解%。在與尼羅斯塔一起培育之後，U266使用流動式細胞測量術顯示BCMA表現增加(圖9A)。在GSI存在下觀測到增加之ADCC (圖9B)。此為SEA-BCMA之主要作用機制且轉化為特異性增強之抗MM溶解。預期當SEA-BCMA與GSI組合時，此將轉化為臨床上抗MM活性之改善。

實例11. SEA-BCMA部分阻斷由γ分泌酶抑制誘導之NF-κB信號傳導

【0515】 SEA-BCMA之次要作用機制為阻斷BCMA增殖性細胞信號傳導。預期自GSI治療增加之BCMA會誘導增加之BCMA信號傳導。因此，測試藉由SEA-BCMA阻斷此增強之信號傳導。將表現BCMA之NCI-H929細胞在具有及不具有0.2 μM尼羅斯塔(購自SelleckChem)之情況下血清饑餓(serum-starve) 16小時。細胞接著在具有及不具有20 μg/mL SEA-BCMA之情況下結合，且在存在或不存在0.2μM尼羅斯塔之情況下在37℃下在具有及不具有1μg/ml重組人類APRIL (R&D Systems)之情況下培育20分鐘。藉由ELISA (TransAM NFκB Chemi p65，Active Motif)一式兩份地分析1 μg核提取物之NF-κB p65活性。繪製了相對發光單位(RLU)，展示來自GSI尼羅斯塔之NF-κB信號傳導增加，其可藉由SEA-BCMA部分阻斷(圖10)。此等資料表明SEA-BCMA可在臨床上在GSI存在下繼續阻斷MM增殖性信號傳導。

實例12. SEA-BCMA有效地與達土木單抗組合

【0516】 進行實驗以測試SEA-BCMA是否可在播散性MM小鼠腫瘤異種移植物中與達土木單抗有效組合。將MOLP-8螢光素酶細胞IV注射至SCID動物中且使其回歸至骨髓。Molp-8細胞表現2000個BCMA複本及

323,000個CD38 (達土木單抗目標)複本。當觀測到足夠發光時，動物用SEA-BCMA或SEA非靶向對照以3 mg/kg IP給藥一次。達土木單抗以1 mg/kg每週給藥5次。繪製中值發光，N=5。SEA-BCMA與達土木單抗之組合在5隻動物中之4隻中產生完全緩解。非靶向對照與達土木單抗之組合等效於單獨的達土木單抗治療。如圖11中所示，SEA-BCMA與達土木單抗之組合在具有MM腫瘤異種移植物之小鼠中誘導完全緩解。此等資料支持在臨床上使用良好耐受的基於抗體之SEA-BCMA加達土木單抗組合方案。

實例13. SEA-BCMA有效地與IMiD泊利度胺組合

【0517】 藉由組合PBMC效應細胞與用泊利度胺及SEA-BCMA或抗體對照處理之MM1R目標細胞，進行了測試SEA-BCMA是否與泊利度胺在活體外有效組合之實驗。第一實驗(圖12A)以MM標準照護埃羅妥珠單抗及非岩藻糖基化親本BCMA抗體為基準。第二實驗(圖12B)以MM標準照護達土木單抗為基準。MM1R目標細胞表現15,000個BCMA複本、12,000個CS1 (埃羅妥珠單抗目標)複本及36,000個CD38 (達土木單抗目標)複本。

【0518】 在第一實驗(圖12A)中，將FcγRIII V/F基因型之正常供體PBMC與經CFSE (Invitrogen目錄號V12883)標記之MM1R骨髓瘤目標細胞以10:1之效應目標:目標細胞比混合。混合物用一定劑量範圍之以下抗體處理：SEA-BCMA、埃羅妥珠單抗、WT-BCMA (岩藻糖基化親本Ab)或非結合hIgG1k抗體對照(Sigma目錄號I5154)，伴有或不伴有3μM泊利度胺(APEx Bio，目錄號A4211)。在48小時之後，接著藉由流動式細胞測量術使用活力染料7-AAD (BD Biosciences，目錄號559925)測定活

MM1R細胞%。岩藻糖基化BCMA親本抗體之活性低於非岩藻糖基化形式。除非添加泊利度胺，否則埃羅妥珠單抗對細胞無影響。hIgG1k對照抗體亦無作用。

【0519】 在第二實驗(圖12B)中，將FcγRIII V/F基因型之正常供體PBMC在具有或不具有0.5μM泊利度胺(APEx Bio，目錄號A4211)之情況下處理5天。接著洗滌所得PBMC且與經CFSE (Invitrogen目錄號V12883)標記之MM1R骨髓瘤目標細胞以10:1之效應細胞:目標細胞比混合。接著將混合物用一定劑量範圍之以下抗體處理：SEA-BCMA、達土木單抗或非結合hIgG1k抗體對照(Sigma目錄號I5154)，伴有或不伴有0.5μM泊利度胺(APEx Bio，目錄號A4211)，且培育隔夜。接著藉由流動式細胞測量術使用活力染料7-AAD (BD Biosciences，目錄號559925)測定活MM1R細胞%。當與泊利度胺組合時，達土木單抗顯示比SEA-BCMA更低的活性。hIgG1對照抗體無作用。

【0520】 結果顯示SEA-BCMA與IMiD之組合具有改良之目標細胞殺傷作用。此等資料表明SEA-BCMA加IMiD之組合可使得臨床上之抗骨髓瘤活性提高。已顯示埃羅妥珠單抗及達土木單抗在臨床上有效地與IMiD組合。此等資料至少表明SEA-BCMA可有效地與IMiD組合，與埃羅妥珠單抗或達土木單抗同等或比其更好。

【序列表】

<110> 美商西健公司(Seagen Inc.)

<120> 治療多發性骨髓瘤之方法

<130> 49223-0034WO1

<150> 63/000,229
<151> 2020-03-26

<160> 16

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成多肽

<400> 1

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成多肽

<400> 2

Tyr Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成多肽

<400> 3

Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 4
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 重鏈可變域

<400> 4

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Arg Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成多肽

<400> 5

Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asp Asp Leu Ala
1 5 10

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成多肽

<400> 6

Thr Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成多肽

<400> 7

Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 8
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 輕鏈可變域

<400> 8

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asp Asp
20 25 30

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

Tyr Thr Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro
85 90 95

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

<210> 9
<211> 184
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
20 25 30

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser

35 40 45

Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu
50 55 60

Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile
65 70 75 80

Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu
85 90 95

Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu
100 105 110

Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys
115 120 125

Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe
130 135 140

Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys
145 150 155 160

Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu
165 170 175

Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg
180

<210> 10
<211> 994
<212> DNA
<213> 智人

<400> 10
aagactcaaa cttagaaact tgaattagat gtggtattca aatccttagc tgccgcgaag 60

acacagacag cccccgtaag aacccacgaa gcaggcgaag ttcattgttc tcaacattct 120

agctgctctt gctgcatttg ctctggaatt cttgtagaga tattacttgt ccttccaggc 180

tgttctttct gtagctccct tgttttcttt ttgtgatcat gttgcagatg gctgggcagt 240

gctcccaaaa tgaatatttt gacagtttgt tgcatgcttg cataccttgt caacttcgat 300

gttcttctaa tactcctcct ctaacatgtc agcgttattg taatgcaagt gtgaccaatt 360

cagtgaaagg aacgaatgcg attctctgga cctgtttggg actgagctta ataatttctt 420

tggcagtttt cgtgctaatg tttttgctaa ggaagataaa ctctgaacca ttaaaggacg 480

agtttaaaaa cacaggatca ggtctcctgg gcatggctaa cattgacctg gaaaagagca 540

ggactggtga tgaaattatt cttccgagag gcctcgagta cacggtggaa gaatgcacct 600

gtgaagactg catcaagagc aaaccgaagg tcgactctga ccattgcttt ccactcccag 660

ctatggagga aggcgcaacc attcttgtca ccacgaaaac gaatgactat tgcaagagcc 720

tgccagctgc tttgagtgct acggagatag agaaatcaat ttctgctagg taattaacca 780

tttcgactcg agcagtgcca ctttaaaaat cttttgtcag aatagatgat gtgtcagatc 840

tctttaggat gactgtattt ttcagttgcc gatacagctt tttgtcctct aactgtggaa 900

actctttatg ttagatatat ttctctaggt tactgttggg agcttaatgg tagaaacttc 960

cttggtttca tgattaaact ctttttttc ctga 994

<210> 11
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 重鏈可變域

<400> 11
caagtgcagc tggtgcagtc cggagcggaa gtgaagaaac ctggggcgtc cgtgaagctc 60

agctgcaagg cctccggcta cactttcacc gattactaca tccactgggt cagacaggca 120

ccgggacagg gactggagtg gattggttac atcaacccca actccgggta caccaattac 180

gcccagaagt tccagggtcg ggctacgatg accgccgaca agtcgatcaa cactgcctac 240

gtggaactgt caaggctgcg gtccgatgac accgccgtgt acttctgtac ccgctatatg 300

tgggagcgcg tgactggatt tttcgacttc tggggccaag gcaccatggt caccgtgtcg 360

agc 363

<210> 12
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 輕鏈可變域

<400> 12
gacattcaga tgacccagtc cccctcgtcc gtgtccgctt ccgtgggaga tcgcgtgacc 60

atcacttgtc ttgcgtccga ggatatctca gacgacctgg cctggtacca gcagaagcct 120

ggaaaggccc cgaaggtcct ggtgtacact accagcagcc tccagtcggg cgtgccttca 180

cggttctccg gttcggggtc tggcaccgac ttcaccctga ctattagctc cctgcaaccc 240

gaggacttcg ccacctactt ttgccagcaa acctacaagt tcccgccaac gttcggaggg 300

ggcaccaagg tcgaaatcaa acgt 324

<210> 13
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 重鏈

<400> 13

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Arg Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

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

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

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

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

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

<210> 14
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 重鏈

<400> 14
caagtgcagc tggtgcagtc cggagcggaa gtgaagaaac ctggggcgtc cgtgaagctc 60

agctgcaagg cctccggcta cactttcacc gattactaca tccactgggt cagacaggca 120

ccgggacagg gactggagtg gattggttac atcaacccca actccgggta caccaattac 180

gcccagaagt tccagggtcg ggctacgatg accgccgaca agtcgatcaa cactgcctac 240

gtggaactgt caaggctgcg gtccgatgac accgccgtgt acttctgtac ccgctatatg 300

tgggagcgcg tgactggatt tttcgacttc tggggccaag gcaccatggt caccgtgtcg 360

agcgctagca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggccgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggac 1080

gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 15
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 輕鏈

<400> 15

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asp Asp
20 25 30

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

Tyr Thr Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 16
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 輕鏈

<400> 16
gacattcaga tgacccagtc cccctcgtcc gtgtccgctt ccgtgggaga tcgcgtgacc 60

atcacttgtc ttgcgtccga ggatatctca gacgacctgg cctggtacca gcagaagcct 120

ggaaaggccc cgaaggtcct ggtgtacact accagcagcc tccagtcggg cgtgccttca 180

cggttctccg gttcggggtc tggcaccgac ttcaccctga ctattagctc cctgcaaccc 240

gaggacttcg ccacctactt ttgccagcaa acctacaagt tcccgccaac gttcggaggg 300

ggcaccaagg tcgaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療患有多發性骨髓瘤(multiple myeloma；MM)個體之方法，該方法包含向該個體投與一或多個劑量可特異性結合於B細胞成熟抗原(B cell maturation antigen；BCMA)之抗體或其抗原結合片段，且其中該一或多個劑量獨立地以約100 mg該抗體或抗原結合片段至約2,000 mg該抗體或抗原結合片段向該個體投與。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該抗體或其抗原結合片段為非岩藻糖基化抗體或抗原結合片段。

【請求項3】

如請求項1或2之方法，其中向該個體投與包含該抗體或其抗原結合片段之組合物，該組合物中約或至少95%、97%、98%或99%之該抗體或其抗原結合片段係經去岩藻糖基化。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

重鏈可變區，其含有包含SEQ ID NO: 1之CDR1、包含SEQ ID NO: 2之CDR2及包含SEQ ID NO: 3之CDR3，及

輕鏈可變域，其含有包含SEQ ID NO: 5之CDR1、包含SEQ ID NO: 6之CDR2及包含SEQ ID NO: 7之CDR3。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段含有

包含與SEQ ID NO: 4至少80%一致之胺基酸序列的重鏈可變域及包含與SEQ ID NO: 8至少80%一致之胺基酸序列的輕鏈可變域。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中該抗體或其抗原結合片段含有包含與SEQ ID NO: 4至少90%一致之胺基酸序列的重鏈可變域及包含與SEQ ID NO: 8至少90%一致之胺基酸序列的輕鏈可變域。

【請求項7】

如請求項6之方法，其中該抗體或其抗原結合片段含有包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的重鏈可變域及包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的輕鏈可變域。

【請求項8】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該抗體或該抗原結合片段係經人類化。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該抗體為IgG1抗體。

【請求項10】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該抗體或抗原結合片段不為雙特異性抗體、雙特異性T細胞接合子(bispecific T cell engager；BiTE)、嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor；CAR)或抗體藥物結合物(antibody drug conjugate；ADC)或其一部分。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該一或多個劑量獨立地以約800 mg該抗體或抗原結合片段至約2,000 mg該抗體或抗原結合片段向該

個體投與。

【請求項12】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該一或多個劑量獨立地以約1,200 mg該抗體或抗原結合片段至約2,000 mg該抗體或抗原結合片段向該個體投與。

【請求項13】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該一或多個劑量獨立地以約1,400 mg該抗體或抗原結合片段至約1,800 mg該抗體或抗原結合片段向該個體投與。

【請求項14】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該一或多個劑量獨立地以約400 mg該抗體或抗原結合片段向該個體投與。

【請求項15】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該一或多個劑量獨立地以約800 mg該抗體或抗原結合片段向該個體投與。

【請求項16】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該一或多個劑量係以約1,600 mg該抗體或抗原結合片段向該個體投與。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之方法，其中向該個體投與兩個或更多個劑量之該抗體或抗原結合片段。

【請求項18】

如請求項17之方法，其中該兩個或更多個劑量係以一週一次與約每

四週一次之間的頻率向該個體投與。

【請求項19】

如請求項17之方法，其中該兩個或更多個劑量係以約一週一次之頻率向該個體投與。

【請求項20】

如請求項17之方法，其中該兩個或更多個劑量係以約每兩週一次之頻率向該個體投與。

【請求項21】

如請求項17之方法，其中該兩個或更多個劑量係以約每三週一次之頻率向該個體投與。

【請求項22】

如請求項17之方法，其中該兩個或更多個劑量係以約每四週一次之頻率向該個體投與。

【請求項23】

如請求項1至18中任一項之方法，其中各劑量包含800 mg該抗體或抗原結合片段且每2週向該個體投與。

【請求項24】

如請求項1至18中任一項之方法，其中各劑量包含1600 mg該抗體或抗原結合片段且每2週向該個體投與。

【請求項25】

如請求項1至18中任一項之方法，其中該抗體或抗原結合片段之個別劑量係在28天週期之第1天及第15天向該個體投與。

【請求項26】

如請求項25之方法，其中該抗體或抗原結合片段之該等劑量向該個體投與持續複數個28天週期。

【請求項27】

如請求項1至17中任一項之方法，其中該一或多個劑量包含在誘導期內向該個體投與之一或多個誘導劑量及在已投與該一或多個誘導劑量之後在維持期內向該個體投與之一或多個維持劑量。

【請求項28】

如請求項27之方法，其中該等誘導劑量中之一者係約一週一次向該個體投與，持續約1至10週。

【請求項29】

如請求項27之方法，其中該等誘導劑量中之一者係一週一次向該個體投與，持續8週。

【請求項30】

如請求項27之方法，其中該等誘導劑量中之一者係在28天週期內投與4次。

【請求項31】

如請求項27之方法，其中該等誘導劑量中之一者係在兩個28天週期內投與8次。

【請求項32】

如請求項27之方法，其中該等誘導劑量中之一者係在兩個28天週期中之每個週期的第1天、第8天、第15天及第22天獨立地投與。

【請求項33】

如請求項27至32中任一項之方法，其中各誘導劑量包含100、200、

400、800或1600 mg該抗體或抗原結合片段。

【請求項34】

如請求項33之方法，其中各誘導劑量包含800 mg該抗體或抗原結合片段。

【請求項35】

如請求項33之方法，其中各誘導劑量包含1600 mg該抗體或抗原結合片段。

【請求項36】

如請求項27至35中任一項之方法，其中該一或多個維持劑量係在完成該誘導期之後每1至4週投與一次。

【請求項37】

如請求項36之方法，其中該等維持劑量中之一者係每兩週投與一次。

【請求項38】

如請求項36之方法，其中該等維持劑量中之一者係在28天週期之第1天及第15天投與。

【請求項39】

如請求項36至38中任一項之方法，其中各維持劑量包含100、200、400、800或1600 mg該抗體或抗原結合片段。

【請求項40】

如請求項39之方法，其中各維持劑量包含800 mg該抗體或抗原結合片段。

【請求項41】

如請求項39之方法，其中各維持劑量包含1600 mg該抗體或抗原結合片段。

【請求項42】

如請求項27之方法，其中該抗體或抗原結合片段在該誘導期內係以q1wk給藥，總共為8個誘導期劑量，且在該維持期內以q2wk給藥。

【請求項43】

如請求項27之方法，其中：

各誘導劑量包含100、200、400或1600 mg該抗體或抗原結合片段；

各維持劑量包含100、200、400或1600 mg該抗體或抗原結合片段；

該等誘導劑量中之一者在該誘導期內係在兩個28天週期中之每個週期的每個第1天、第8天、第15天及第22天中投與，總共為8個誘導劑量；且

該等維持劑量中之一者在一或多個後續週期中之每個週期的每個第1天及第15天中投與。

【請求項44】

如請求項43之方法，其中各誘導劑量及各維持劑量包含800或1600 mg該抗體或抗原結合片段。

【請求項45】

如請求項43之方法，其中各誘導劑量及各維持劑量包含1600 mg該抗體或抗原結合片段。

【請求項46】

如請求項1至45中任一項之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與一或多個劑量之地塞米松。

【請求項47】

如請求項46之方法，其中該一或多個劑量之地塞米松係以一週一次之頻率獨立地向該個體投與。

【請求項48】

如請求項46之方法，其中該抗體或抗原結合片段之該等劑量中之一者以約每1至4週一次之頻率投與，且地塞米松之該等劑量係以約每1至4週一次之頻率投與。

【請求項49】

如請求項46之方法，其中該抗體或抗原結合片段之該等劑量中之一者係每兩週一次投與，且地塞米松之該等劑量中之一者係每兩週一次投與。

【請求項50】

如請求項46之方法，其中該抗體或抗原結合片段之該等劑量中之一者係每兩週一次投與，且地塞米松之該等劑量中之一者係每週一次投與。

【請求項51】

如請求項46之方法，其中該抗體或抗原結合片段之該等劑量中之一者在28天週期之每個第1天及第15天中投與，且地塞米松之該等劑量中之一者在相同28天週期之每個第1天、第8天、第15天及第22天中投與。

【請求項52】

如請求項46之方法，其中：

該抗體或抗原結合片段之該等劑量中之一者在誘導期內係一週一次投與，該誘導期之後的後續劑量在維持期內係每兩週一次投與；且

地塞米松之該等劑量中之一者係每週一次投與。

【請求項53】

如請求項52之方法，其中：

該抗體或抗原結合片段之該等劑量中之一者在該誘導期內係一週一次投與，持續8週，且後續劑量在該維持期內係每兩週一次投與；且

地塞米松之該等劑量中之一者係每週一次投與。

【請求項54】

如請求項46之方法，其中：

該抗體或抗原結合片段之該等劑量中之一者在兩個28天週期中之每個週期的每個第1天、第8天、第15天及第22天中投與，且接著在後續28天週期之每個第1天及第15天中投與；且

地塞米松之該等劑量中之一者在該等28天週期中之每個週期的每個第1天、第8天、第15天及第22天中投與。

【請求項55】

如請求項46至54中任一項之方法，其中當在同一天投與該抗體或抗原結合片段時，則在投與該抗體或抗原結合片段之前約1至3小時投與地塞米松。

【請求項56】

如請求項46至55中任一項之方法，其中各劑量之該抗體或抗原結合片段以800 mg劑量投與。

【請求項57】

如請求項46至55中任一項之方法，其中各劑量之該抗體或抗原結合片段以1600 mg劑量投與。

【請求項58】

如請求項46至55中任一項之方法，其中各劑量之地塞米松以20至60 mg劑量投與。

【請求項59】

如請求項58之方法，其中各劑量之地塞米松以40 mg劑量投與。

【請求項60】

如請求項58之方法，其中各劑量之地塞米松以20 mg劑量投與。

【請求項61】

如請求項46至60中任一項之方法，其中各劑量之該抗體或抗原結合片段係\以1600 mg劑量投與，且其中各劑量之地塞米松係以40 mg劑量投與。

【請求項62】

如請求項1至61中任一項之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與一或多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段。

【請求項63】

如請求項62之方法，其中該抗CD38抗體為達土木單抗(daratumumab)。

【請求項64】

如請求項62或63之方法，其中該一或多個劑量之該抗CD38抗體或其抗原結合片段獨立地以約5 mg/kg (毫克/公斤體重)至約30 mg/kg向該個體投與。

【請求項65】

如請求項64之方法，其中該一或多個劑量之該抗CD38抗體或其抗原結合片段獨立地以約10 mg/kg至約20 mg/kg向該個體投與。

【請求項66】

如請求項64之方法，其中該一或多個劑量之該抗CD38抗體或其抗原結合片段獨立地以約16 mg/kg向該個體投與。

【請求項67】

如請求項62至66中任一項之方法，其中向該個體投與兩個或更多個劑量之該抗CD38抗體或抗原結合片段。

【請求項68】

如請求項67之方法，其中該兩個或更多個劑量之該抗CD38抗體或其抗原結合片段係以約一週一次至約每四週一次之頻率向該個體投與。

【請求項69】

如請求項67之方法，其中該兩個或更多個劑量之該抗CD38抗體或其抗原結合片段係以約一週一次之頻率向該個體投與。

【請求項70】

如請求項67之方法，其中該兩個或更多個劑量之該抗CD38抗體或其抗原結合片段係以約每兩週一次或每三週一次之頻率向該個體投與。

【請求項71】

如請求項67之方法，其中該兩個或更多個劑量之該抗CD38抗體或其抗原結合片段係以約每四週一次之頻率向該個體投與。

【請求項72】

如請求項67之方法，其中該抗CD38抗體或其抗原結合片段在28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天向該個體投與。

【請求項73】

如請求項67之方法，其中該兩個或更多個劑量之該抗CD38抗體或其

抗原結合片段在第一階段期間以約每週一次之頻率向該個體投與；兩個或更多個劑量之該抗CD38抗體或其抗原結合片段在第二階段期間以約每兩週一次至約每三週一次之頻率向該個體投與；且兩個或更多個劑量之該抗CD38抗體或其抗原結合片段在第三階段期間以約每四週一次之頻率向該個體投與。

【請求項74】

如請求項73之方法，其中該第一階段為約6週至約10週。

【請求項75】

如請求項74之方法，其中該第一階段為約8週或約9週。

【請求項76】

如請求項73至75中任一項之方法，其中該第二階段為約10週至約20週。

【請求項77】

如請求項73至76中任一項之方法，其中8個劑量之該抗CD38抗體或其抗原結合片段在該第二階段期間係以約每兩週一次之頻率向該個體投與。

【請求項78】

如請求項73至76中任一項之方法，其中5個劑量之該抗CD38抗體或其抗原結合片段在該第二階段期間係以約每三週一次之頻率向該個體投與。

【請求項79】

如請求項73至78中任一項之方法，其中多個劑量之該抗CD38抗體或其抗原結合片段在該第三階段期間係以約每四週一次之頻率向該個體投

與，直至疾病進展。

【請求項80】

如請求項1至79中任一項之方法，其中該方法進一步包含投與一或多個劑量之免疫調節藥物。

【請求項81】

如請求項80之方法，其中該免疫調節藥物為免疫調節醯亞胺藥物(immunomodulatory imide drug；IMiD)。

【請求項82】

如請求項81之方法，其中該免疫調節藥物為來那度胺(lenalidomide)或泊利度胺(pomalidomide)。

【請求項83】

如請求項82之方法，其中該免疫調節藥物為泊利度胺。

【請求項84】

如請求項80至83中任一項之方法，其中該一或多個劑量之該免疫調節藥物獨立地以約每天一次至約每週一次之頻率向該個體投與。

【請求項85】

如請求項80至83中任一項之方法，其中該一或多個劑量之該免疫調節藥物獨立地每天一次向該個體投與。

【請求項86】

如請求項80至83中任一項之方法，其中該一或多個劑量之該免疫調節藥物獨立地在重複性28天週期之第1至21天每天一次向該個體投與。

【請求項87】

如請求項80至86中任一項之方法，其中該免疫調節藥物之各劑量為

約1 mg至約10 mg。

【請求項88】

如請求項80至86中任一項之方法，其中該免疫調節藥物之各劑量為約2 mg至約4 mg。

【請求項89】

如請求項80至86中任一項之方法，其中該免疫調節藥物之各劑量為約4 mg。

【請求項90】

如請求項80至86中任一項之方法，其中當該免疫調節劑藥物之劑量及特異性結合於BCMA之該抗體或抗原結合片段之劑量在同一天投與時，該免疫調節劑藥物之該劑量在特異性結合於BCMA之該抗體或抗原結合片段之該劑量之前約1至約3小時投與。

【請求項91】

如請求項80至83及86至90中任一項之方法，其中特異性結合於BCMA之該抗體或抗原結合片段在28天週期之第1天及第15天向該個體投與，地塞米松在28天週期之第1、8、15及22天向該個體投與，且泊利度胺在28天週期之第1至21天向該個體投與。

【請求項92】

如請求項80至83及86至90中任一項之方法，其中特異性結合於BCMA之該抗體或抗原結合片段之該等誘導劑量中之一者在該誘導期內在兩個28天週期之每個第1天、第8天、第15天及第22天中投與，總共為8個誘導劑量；且特異性結合於BCMA之該抗體或抗原結合片段之該等維持劑量中之一者在該維持期內在一或多個後續28天週期中之每個週期的每個第

1天及第15天中投與；

其中地塞米松在該誘導期及該維持期內在各28天週期之每個第1、8、15及22天中向該個體投與；且

其中泊利度胺在該誘導期及該維持期內在各28天週期之第1至21天向該個體投與。

【請求項93】

如請求項91或92之方法，其中當地塞米松之劑量及該抗體或抗原結合片段之劑量在同一天投與或泊利度胺之劑量及該抗體或抗原結合片段之劑量在同一天投與時，地塞米松之劑量或泊利度胺之劑量在該抗體或抗原結合片段之劑量之前約1至約3小時投與。

【請求項94】

如請求項1至93中任一項之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與一或多個劑量之γ分泌酶抑制劑。

【請求項95】

如請求項94之方法，其中該γ分泌酶抑制劑為司馬西特(Semagacestat) (LY450139)、RO4929097、MK-0752、阿瓦斯塔(Avagacestat) (BMS-708163)、BMS-986115、尼羅斯塔(Nirogacestat) (PF-03084014)、克尼斯塔(Crenigacestat) (LY3039478)、BMS-906024、DAPT (GSI-IX)、二苯并氮呼(YO-01027)、LY411575、L-685,458、NGP 555、MDL-28170或伊他拉塞(Itanapraced) (CHF 5074)。

【請求項96】

如請求項1至95中任一項之方法，其中各劑量之該抗體或抗原結合片段係藉由系統性投藥投與。

【請求項97】

如請求項96之方法，其中該系統性投藥係藉由靜脈內投與。

【請求項98】

如請求項96或97之方法，其中至少初始劑量之該抗體或抗原結合片段係使用逐步輸注向該個體投與。

【請求項99】

如請求項98之方法，其中該逐步輸注係使用約50毫克/小時至約400毫克/小時之輸注速率進行。

【請求項100】

如請求項99之方法，其中在該逐步輸注期間，該輸注速率每30分鐘增加。

【請求項101】

如請求項100之方法，其中在該逐步輸注期間，該輸注速率每30分鐘增加不超過兩倍。

【請求項102】

如請求項1至101中任一項之方法，其中該個體為人類個體。

【請求項103】

如請求項102之方法，其中該個體先前已診斷為患有多發性骨髓瘤。

【請求項104】

如請求項1至103中任一項之方法，其中該個體已診斷為患有復發性或難治性多發性骨髓瘤。

【請求項105】

如請求項1至94中任一項之方法，其中先前已向該個體投與一或多種

用於多發性骨髓瘤之治療劑或治療。

【請求項106】

如請求項105之方法，其中先前投與的該一或多種用於多發性骨髓瘤之治療劑或治療不成功。

【請求項107】

如請求項106之方法，其中該個體先前已投與蛋白酶體抑制劑、免疫調節劑及抗CD38抗體中之至少一者，或無法耐受前述者。

【請求項108】

如請求項107之方法，其中該個體先前已投與包括蛋白酶體抑制劑、免疫調節劑及抗CD38抗體所有三者之治療劑，或無法耐受前述者。

【請求項109】

如請求項106之方法，其中該個體先前已投與至少3種先前抗骨髓瘤療法且難以用以下類別中之每一者中的至少一種治療劑治療：蛋白酶體抑制劑、免疫調節劑及抗CD38抗體。

【請求項110】

如請求項1至109中任一項之方法，其中該個體在開始治療之前滿足以下準則中之1、2或全部3者：≥0.5 g/dL之血清單株副蛋白(M-蛋白)含量、≥200 mg/24 hr之尿液M-蛋白含量及≥10 mg/dL之血清免疫球蛋白游離輕鏈及異常血清疫球蛋白κ λ游離輕鏈比。

【請求項111】

如請求項1至110中任一項之方法，其中該方法在該個體之血清中產生約1 μg/mL至約200 μg/mL的該抗體或其抗原結合片段之穩態濃度。

【請求項112】

如請求項1至111中任一項之方法，其中該方法在該個體之血清中產生小於約50 mg/dL的游離輕鏈(free light chain；FLC)之穩態濃度。

【請求項113】

如請求項1至112中任一項之方法，其中該個體已接受至少兩種先前抗骨髓瘤療法及/或在完成該兩種先前抗骨髓瘤療法時或在完成其之60天內已記錄國際骨髓瘤工作組(International Myeloma Working Group；IMWG)疾病進展。

【請求項114】

如請求項1至113中任一項之方法，其中在投與該抗體藥物結合物之後，該個體之一或多種治療效果相對於基線得到改善。

【請求項115】

如請求項114之方法，其中該一或多種治療效果係選自由以下組成之群：客觀反應率、完全反應率、反應持續時間、完全反應持續時間、反應時間、無進展存活期及總存活期。

【請求項116】

如請求項115之方法，其中該客觀反應率為至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

【請求項117】

如請求項115之方法，其中該個體展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約十八個月、至少約兩年、至少約三年、至少約四年或至

少約五年之無進展存活期。

【請求項118】

如請求項115之方法，其中該個體展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約十八個月、至少約兩年、至少約三年、至少約四年或至少約五年之總存活期。

【請求項119】

如請求項115之方法，其中對該治療之該反應持續時間或該完全反應持續時間為至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約十八個月、至少約兩年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。

【請求項120】

一種套組，其包含：

(a)一或多個劑量之醫藥組合物，其包含(i)特異性結合於B細胞成熟抗原(BCMA)之抗體或其抗原結合片段，及(ii)醫藥學上可接受之載劑，其中該抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區含有包含SEQ ID NO: 1之CDR1、包含SEQ ID NO: 2之CDR2及包含SEQ ID NO: 3之CDR3，及輕鏈可變域，該輕鏈可變域含有包含SEQ ID NO: 5之CDR1、包含SEQ ID NO: 6之CDR2及包含SEQ ID NO: 7之CDR3；及視情況地

(b)用於執行如請求項1至119中任一項之方法的說明書。

【請求項121】

如請求項120之套組，其中該套組進一步包含一或多個劑量之地塞米松、一或多個劑量之免疫調節醯亞胺藥物、一或多個劑量之γ分泌酶抑制劑及/或一或多個劑量之抗CD38抗體或其抗原結合片段。

【請求項122】

如請求項121之套組，其中該套組進一步包含一或多個劑量之地塞米松。

【請求項123】

如請求項121之套組，其中該套組進一步包含一或多個劑量之免疫調節醯亞胺藥物。

【請求項124】

如請求項121之套組，其中該套組進一步包含一或多個劑量之地塞米松及一或多個劑量之免疫調節醯亞胺藥物。

【請求項125】

如請求項121之套組，其中該套組進一步包含一或多個劑量之γ分泌酶抑制劑。

【請求項126】

如請求項121之套組，其中該套組進一步包含一或多個劑量之抗CD38抗體。

【發明圖式】

初步ＴＫ參數後后立方（%CV）***

第一延時，事

半衰期(天)	Cmax (ng/mL)	AUC$_{0-t}$ (天*ng/mL)
0.7 (1)	32 (15)	8 (22)
8.5 (9)	50 (43)	284 (18)
9.6 (62)	173 (11)	874 (37)
8.8 (33)	239 (17)	1571 (18)
11.8 (3)	513 (15)	3316 (7.5)

*N=6，**高於原始定義之ＴＫ分析
初始注射方法高於Ｖ集出，以50mg/mL（30分鐘）點始，逐漸注射方(<=2/分)，最大注意為400 mg/mL。

【圖3】

圖1
圖2

圖2
相對濕%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0.01
0.1
1
10
100
p-VAGE-ES
p-VAGE-ES
p-VAGE-ES
p-VAGE-ES
p-VAGE-ES

次400 mg給藥之患者
次200 mg給藥之患者
次100 mg給藥之患者
EA與EVA之決定
20
10
0
第一試驗之天數
圖1
次800 mg給藥之患者
次400 mg給藥之患者
次200 mg給藥之患者
次100 mg給藥之患者
EA與EVA之決定
20
10
0
第一試驗之天數
圖2
（圖3A）

指定義品項之次序組合3CVA
指定義品項之次序組合3CVA
指定義品項之次序組合3CVA

方案	療法	敏生反應	表徵表記
一、	症整生米/治醫米松	SD	3/每戶
2	深醫醫波/症整生米/治醫米松	3D	1/每戶
3	卡示巡米/灰別度波/治醫米松；及治療	C3	35/每戶
4	卡示巡米/灰別度波/治醫米松	N3（因A3[三]一）	15/每戶
5	艾醫妥昔注射液	N3（因A3[三]一）	1/每戶
6	意二天昔注射液/治醫米松	N3（因A3[三]一）	1/每戶
7	卡示巡米/注示度波/治醫米松	V3	8/每戶
8	SEA-BCVA	VG3R	2-4/每戶

（35）

第一實施例
第二實施例
第三實施例
第四實施例
第五實施例
第六實施例
第七實施例
第八實施例
第九實施例
第十實施例
第十一實施例
第十二實施例
第十三實施例
第十四實施例
第十五實施例
第十六實施例
第十七實施例
第十八實施例
第十九實施例
第二十實施例
第二十一實施例
第二十二實施例
第二十三實施例
第二十四實施例
第二十五實施例
第二十六實施例
第二十七實施例
第二十八實施例
第二十九實施例
第三十實施例
第三十一實施例
第三十二實施例
第三十三實施例
第三十四實施例
第三十五實施例
第三十六實施例
第三十七實施例
第三十八實施例
第三十九實施例
第四十實施例
第四十一實施例
第四十二實施例
第四十三實施例
第四十四實施例
第四十五實施例
第四十六實施例
第四十七實施例
第四十八實施例
第四十九實施例
第五十實施例
第五十一實施例
第五十二實施例
第五十三實施例
第五十四實施例
第五十五實施例
第五十六實施例
第五十七實施例
第五十八實施例
第五十九實施例
第六十實施例
第六十一實施例
第六十二實施例
第六十三實施例
第六十四實施例
第六十五實施例
第六十六實施例
第六十七實施例
第六十八實施例
第六十九實施例
第七十實施例
第七十一實施例
第七十二實施例
第七十三實施例
第七十四實施例
第七十五實施例
第七十六實施例
第七十七實施例
第七十八實施例
第七十九實施例
第八十實施例
第八十一實施例
第八十二實施例
第八十三實施例
第八十四實施例
第八十五實施例
第八十六實施例
第八十七實施例
第八十八實施例
第八十九實施例
第九十實施例
第九十一實施例
第九十二實施例
第九十三實施例
第九十四實施例
第九十五實施例
第九十六實施例
第九十七實施例
第九十八實施例
第九十九實施例
第一百實施例
第一百一實施例
第一百二實施例
第一百三實施例
第一百四實施例
第一百五實施例
第一百六實施例
第一百七實施例
第一百八實施例
第一百九實施例
第一百十實施例
第一百十一實施例
第一百十二實施例
第一百十三實施例
第一百十四實施例
第一百十五實施例
第一百十六實施例
第一百十七實施例
第一百十八實施例
第一百十九實施例
第一百二十實施例
第一百二十一實施例
第一百二十二實施例
第一百二十三實施例
第一百二十四實施例
第一百二十五實施例
第一百二十六實施例
第一百二十七實施例
第一百二十八實施例
第一百二十九實施例
第一百三十實施例
第一百三十一實施例
第一百三十二實施例
第一百三十三實施例
第一百三十四實施例
第一百三十五實施例
第一百三十六實施例
第一百三十七實施例
第一百三十八實施例
第一百三十九實施例
第一百四十實施例
第一百四十一實施例
第一百四十二實施例
第一百四十三實施例
第一百四十四實施例
第一百四十五實施例
第一百四十六實施例
第一百四十七實施例
第一百四十八實施例
第一百四十九實施例
第一百五十實施例
第一百五十一實施例
第一百五十二實施例
第一百五十三實施例
第一百五十四實施例
第一百五十五實施例
第一百五十六實施例
第一百五十七實施例
第一百五十八實施例
第一百五十九實施例
第一百六十實施例
第一百六十一實施例
第一百六十二實施例
第一百六十三實施例
第一百六十四實施例
第一百六十五實施例
第一百六十六實施例
第一百六十七實施例
第一百六十八實施例
第一百六十九實施例
第一百七十實施例
第一百七十一實施例
第一百七十二實施例
第一百七十三實施例
第一百七十四實施例
第一百七十五實施例
第一百七十六實施例
第一百七十七實施例
第一百七十八實施例
第一百七十九實施例
第一百八十實施例
第一百八十一實施例
第一百八十二實施例
第一百八十三實施例
第一百八十四實施例
第一百八十五實施例
第一百八十六實施例
第一百八十七實施例
第一百八十八實施例
第一百八十九實施例
第一百九十實施例
第一百九十一實施例
第一百九十二實施例
第一百九十三實施例
第一百九十四實施例
第一百九十五實施例
第一百九十六實施例
第一百九十七實施例
第一百九十八實施例
第一百九十九實施例
第二百實施例
第二百一實施例
第二百二實施例
第二百三實施例
第二百四實施例
第二百五實施例
第二百六實施例
第二百七實施例
第二百八實施例
第二百九實施例
第二百十實施例
第二百十一實施例
第二百十二實施例
第二百十三實施例
第二百十四實施例
第二百十五實施例
第二百十六實施例
第二百十七實施例
第二百十八實施例
第二百十九實施例
第二百二十實施例
第二百二十一實施例
第二百二十二實施例
第二百二十三實施例
第二百二十四實施例
第二百二十五實施例
第二百二十六實施例
第二百二十七實施例
第二百二十八實施例
第二百二十九實施例
第二百三十實施例
第二百三十一實施例
第二百三十二實施例
第二百三十三實施例
第二百三十四實施例
第二百三十五實施例
第二百三十六實施例
第二百三十七實施例
第二百三十八實施例
第二百三十九實施例
第二百四十實施例
第二百四十一實施例
第二百四十二實施例
第二百四十三實施例
第二百四十四實施例
第二百四十五實施例
第二百四十六實施例
第二百四十七實施例
第二百四十八實施例
第二百四十九實施例
第二百五十實施例
第二百五十一實施例
第二百五十二實施例
第二百五十三實施例
第二百五十四實施例
第二百五十五實施例
第二百五十六實施例
第二百五十七實施例
第二百五十八實施例
第二百五十九實施例
第二百六十實施例
第二百六十一實施例
第二百六十二實施例
第二百六十三實施例
第二百六十四實施例
第二百六十五實施例
第二百六十六實施例
第二百六十七實施例
第二百六十八實施例
第二百六十九實施例
第二百七十實施例
第二百七十一實施例
第二百七十二實施例
第二百七十三實施例
第二百七十四實施例
第二百七十五實施例
第二百七十六實施例
第二百七十七實施例
第二百七十八實施例
第二百七十九實施例
第二百八十實施例
第二百八十一實施例
第二百八十二實施例
第二百八十三實施例
第二百八十四實施例
第二百八十五實施例
第二百八十六實施例
第二百八十七實施例
第二百八十八實施例
第二百八十九實施例
第二百九十實施例
第二百九十一實施例
第二百九十二實施例
第二百九十三實施例
第二百九十四實施例
第二百九十五實施例
第二百九十六實施例
第二百九十七實施例
第二百九十八實施例
第二百九十九實施例
第三百實施例
第三百一實施例
第三百二實施例
第三百三實施例
第三百四實施例
第三百五實施例
第三百六實施例
第三百七實施例
第三百八實施例
第三百九實施例
第三百十實施例
第三百十一實施例
第三百十二實施例
第三百十三實施例
第三百十四實施例
第三百十五實施例
第三百十六實施例
第三百十七實施例
第三百十八實施例
第三百十九實施例
第三百二十實施例
第三百二十一實施例
第三百二十二實施例
第三百二十三實施例
第三百二十四實施例
第三百二十五實施例
第三百二十六實施例
第三百二十七實施例
第三百二十八實施例
第三百二十九實施例
第三百三十實施例
第三百三十一實施例
第三百三十二實施例
第三百三十三實施例
第三百三十四實施例
第三百三十五實施例
第三百三十六實施例
第三百三十七實施例
第三百三十八實施例
第三百三十九實施例
第三百四十實施例
第三百四十一實施例
第三百四十二實施例
第三百四十三實施例
第三百四十四實施例
第三百四十五實施例
第三百四十六實施例
第三百四十七實施例
第三百四十八實施例
第三百四十九實施例
第三百五十實施例
第三百五十一實施例
第三百五十二實施例
第三百五十三實施例
第三百五十四實施例
第三百五十五實施例
第三百五十六實施例
第三百五十七實施例
第三百五十八實施例
第三百五十九實施例
第三百六十實施例
第三百六十一實施例
第三百六十二實施例
第三百六十三實施例
第三百六十四實施例
第三百六十五實施例
第三百六十六實施例
第三百六十七實施例
第三百六十八實施例
第三百六十九實施例
第三百七十實施例
第三百七十一實施例
第三百七十二實施例
第三百七十三實施例
第三百七十四實施例
第三百七十五實施例
第三百七十六實施例
第三百七十七實施例
第三百七十八實施例
第三百七十九實施例
第三百八十實施例
第三百八十一實施例
第三百八十二實施例
第三百八十三實施例
第三百八十四實施例
第三百八十五實施例
第三百八十六實施例
第三百八十七實施例
第三百八十八實施例
第三百八十九實施例
第三百九十實施例
第三百九十一實施例
第三百九十二實施例
第三百九十三實施例
第三百九十四實施例
第三百九十五實施例
第三百九十六實施例
第三百九十七實施例
第三百九十八實施例
第三百九十九實施例
第四百實施例
第四百一實施例
第四百二實施例
第四百三實施例
第四百四實施例
第四百五實施例
第四百六實施例
第四百七實施例
第四百八實施例
第四百九實施例
第四百十實施例
第四百十一實施例
第四百十二實施例
第四百十三實施例
第四百十四實施例
第四百十五實施例
第四百十六實施例
第四百十七實施例
第四百十八實施例
第四百十九實施例
第四百二十實施例
第四百二十一實施例
第四百二十二實施例
第四百二十三實施例
第四百二十四實施例
第四百二十五實施例
第四百二十六實施例
第四百二十七實施例
第四百二十八實施例
第四百二十九實施例
第四百三十實施例
第四百三十一實施例
第四百三十二實施例
第四百三十三實施例
第四百三十四實施例
第四百三十五實施例
第四百三十六實施例
第四百三十七實施例
第四百三十八實施例
第四百三十九實施例
第四百四十實施例
第四百四十一實施例
第四百四十二實施例
第四百四十三實施例
第四百四十四實施例
第四百四十五實施例
第四百四十六實施例
第四百四十七實施例
第四百四十八實施例
第四百四十九實施例
第四百五十實施例
第四百五十一實施例
第四百五十二實施例
第四百五十三實施例
第四百五十四實施例
第四百五十五實施例
第四百五十六實施例
第四百五十七實施例
第四百五十八實施例
第四百五十九實施例
第四百六十實施例
第四百六十一實施例
第四百六十二實施例
第四百六十三實施例
第四百六十四實施例
第四百六十五實施例
第四百六十六實施例
第四百六十七實施例
第四百六十八實施例
第四百六十九實施例
第四百七十實施例
第四百七十一實施例
第四百七十二實施例
第四百七十三實施例
第四百七十四實施例
第四百七十五實施例
第四百七十六實施例
第四百七十七實施例
第四百七十八實施例
第四百七十九實施例
第四百八十實施例
第四百八十一實施例
第四百八十二實施例
第四百八十三實施例
第四百八十四實施例
第四百八十五實施例
第四百八十六實施例
第四百八十七實施例
第四百八十八實施例
第四百八十九實施例
第四百九十實施例
第四百九十一實施例
第四百九十二實施例
第四百九十三實施例
第四百九十四實施例
第四百九十五實施例
第四百九十六實施例
第四百九十七實施例
第四百九十八實施例
第四百九十九實施例
第五百實施例
第五百一實施例
第五百二實施例
第五百三實施例
第五百四實施例
第五百五實施例
第五百六實施例
第五百七實施例
第五百八實施例
第五百九實施例
第五百十實施例
第五百十一實施例
第五百十二實施例
第五百十三實施例
第五百十四實施例
第五百十五實施例
第五百十六實施例
第五百十七實施例
第五百十八實施例
第五百十九實施例
第五百二十實施例
第五百二十一實施例
第五百二十二實施例
第五百二十三實施例
第五百二十四實施例
第五百二十五實施例
第五百二十六實施例
第五百二十七實施例
第五百二十八實施例
第五百二十九實施例
第五百三十實施例
第五百三十一實施例
第五百三十二實施例
第五百三十三實施例
第五百三十四實施例
第五百三十五實施例
第五百三十六實施例
第五百三十七實施例
第五百三十八實施例
第五百三十九實施例
第五百四十實施例
第五百四十一實施例
第五百四十二實施例
第五百四十三實施例
第五百四十四實施例
第五百四十五實施例
第五百四十六實施例
第五百四十七實施例
第五百四十八實施例
第五百四十九實施例
第五百五十實施例
第五百五十一實施例
第五百五十二實施例
第五百五十三實施例
第五百五十四實施例
第五百五十五實施例
第五百五十六實施例
第五百五十七實施例
第五百五十八實施例
第五百五十九實施例
第五百六十實施例
第五百六十一實施例
第五百六十二實施例
第五百六十三實施例
第五百六十四實施例
第五百六十五實施例
第五百六十六實施例
第五百六十七實施例
第五百六十八實施例
第五百六十九實施例
第五百七十實施例
第五百七十一實施例
第五百七十二實施例
第五百七十三實施例
第五百七十四實施例
第五百七十五實施例
第五百七十六實施例
第五百七十七實施例
第五百七十八實施例
第五百七十九實施例
第五百八十實施例
第五百八十一實施例
第五百八十二實施例
第五百八十三實施例
第五百八十四實施例
第五百八十五實施例
第五百八十六實施例
第五百八十七實施例
第五百八十八實施例
第五百八十九實施例
第五百九十實施例
第五百九十一實施例
第五百九十二實施例
第五百九十三實施例
第五百九十四實施例
第五百九十五實施例
第五百九十六實施例
第五百九十七實施例
第五百九十八實施例
第五百九十九實施例
第六百實施例
第六百一實施例
第六百二實施例
第六百三實施例
第六百四實施例
第六百五實施例
第六百六實施例
第六百七實施例
第六百八實施例
第六百九實施例
第六百十實施例
第六百十一實施例
第六百十二實施例
第六百十三實施例
第六百十四實施例
第六百十五實施例
第六百十六實施例
第六百十七實施例
第六百十八實施例
第六百十九實施例
第六百二十實施例
第六百二十一實施例
第六百二十二實施例
第六百二十三實施例
第六百二十四實施例
第六百二十五實施例
第六百二十六實施例
第六百二十七實施例
第六百二十八實施例
第六百二十九實施例
第六百三十實施例
第六百三十一實施例
第六百三十二實施例
第六百三十三實施例
第六百三十四實施例
第六百三十五實施例
第六百三十六實施例
第六百三十七實施例
第六百三十八實施例
第六百三十九實施例
第六百四十實施例
第六百四十一實施例
第六百四十二實施例
第六百四十三實施例
第六百四十四實施例
第六百四十五實施例
第六百四十六實施例
第六百四十七實施例
第六百四十八實施例
第六百四十九實施例
第六百五十實施例
第六百五十一實施例
第六百五十二實施例
第六百五十三實施例
第六百五十四實施例
第六百五十五實施例
第六百五十六實施例
第六百五十七實施例
第六百五十八實施例
第六百五十九實施例
第六百六十實施例
第六百六十一實施例
第六百六十二實施例
第六百六十三實施例
第六百六十四實施例
第六百六十五實施例
第六百六十六實施例
第六百六十七實施例
第六百六十八實施例
第六百六十九實施例
第六百七十實施例
第六百七十一實施例
第六百七十二實施例
第六百七十三實施例
第六百七十四實施例
第六百七十五實施例
第六百七十六實施例
第六百七十七實施例
第六百七十八實施例
第六百七十九實施例
第六百八十實施例
第六百八十一實施例
第六百八十二實施例
第六百八十三實施例
第六百八十四實施例
第六百八十五實施例
第六百八十六實施例
第六百八十七實施例
第六百八十八實施例
第六百八十九實施例
第六百九十實施例
第六百九十一實施例
第六百九十二實施例
第六百九十三實施例
第六百九十四實施例
第六百九十五實施例
第六百九十六實施例
第六百九十七實施例
第六百九十八實施例
第六百九十九實施例
第七百實施例
第七百一實施例
第七百二實施例
第七百三實施例
第七百四實施例
第七百五實施例
第七百六實施例
第七百七實施例
第七百八實施例
第七百九實施例
第七百十實施例
第七百十一實施例
第七百十二實施例
第七百十三實施例
第七百十四實施例
第七百十五實施例
第七百十六實施例
第七百十七實施例
第七百十八實施例
第七百十九實施例
第七百二十實施例
第七百二十一實施例
第七百二十二實施例
第七百二十三實施例
第七百二十四實施例
第七百二十五實施例
第七百二十六實施例
第七百二十七實施例
第七百二十八實施例
第七百二十九實施例
第七百三十實施例
第七百三十一實施例
第七百三十二實施例
第七百三十三實施例
第七百三十四實施例
第七百三十五實施例
第七百三十六實施例
第七百三十七實施例
第七百三十八實施例
第七百三十九實施例
第七百四十實施例
第七百四十一實施例
第七百四十二實施例
第七百四十三實施例
第七百四十四實施例
第七百四十五實施例
第七百四十六實施例
第七百四十七實施例
第七百四十八實施例
第七百四十九實施例
第七百五十實施例
第七百五十一實施例
第七百五十二實施例
第七百五十三實施例
第七百五十四實施例
第七百五十五實施例
第七百五十六實施例
第七百五十七實施例
第七百五十八實施例
第七百五十九實施例
第七百六十實施例
第七百六十一實施例
第七百六十二實施例
第七百六十三實施例
第七百六十四實施例
第七百六十五實施例
第七百六十六實施例
第七百六十七實施例
第七百六十八實施例
第七百六十九實施例
第七百七十實施例
第七百七十一實施例
第七百七十二實施例
第七百七十三實施例
第七百七十四實施例
第七百七十五實施例
第七百七十六實施例
第七百七十七實施例
第七百七十八實施例
第七百七十九實施例
第七百八十實施例
第七百八十一實施例
第七百八十二實施例
第七百八十三實施例
第七百八十四實施例
第七百八十五實施例
第七百八十六實施例
第七百八十七實施例
第七百八十八實施例
第七百八十九實施例
第七百九十實施例
第七百九十一實施例
第七百九十二實施例
第七百九十三實施例
第七百九十四實施例
第七百九十五實施例
第七百九十六實施例
第七百九十七實施例
第七百九十八實施例
第七百九十九實施例
第八百實施例
第八百一實施例
第八百二實施例
第八百三實施例
第八百四實施例
第八百五實施例
第八百六實施例
第八百七實施例
第八百八實施例
第八百九實施例
第八百十實施例
第八百十一實施例
第八百十二實施例
第八百十三實施例
第八百十四實施例
第八百十五實施例
第八百十六實施例
第八百十七實施例
第八百十八實施例
第八百十九實施例
第八百二十實施例
第八百二十一實施例
第八百二十二實施例
第八百二十三實施例
第八百二十四實施例
第八百二十五實施例
第八百二十六實施例
第八百二十七實施例
第八百二十八實施例
第八百二十九實施例
第八百三十實施例
第八百三十一實施例
第八百三十二實施例
第八百三十三實施例
第八百三十四實施例
第八百三十五實施例
第八百三十六實施例
第八百三十七實施例
第八百三十八實施例
第八百三十九實施例
第八百四十實施例
第八百四十一實施例
第八百四十二實施例
第八百四十三實施例
第八百四十四實施例
第八百四十五實施例
第八百四十六實施例
第八百四十七實施例
第八百四十八實施例
第八百四十九實施例
第八百五十實施例
第八百五十一實施例
第八百五十二實施例
第八百五十三實施例
第八百五十四實施例
第八百五十五實施例
第八百五十六實施例
第八百五十七實施例
第八百五十八實施例
第八百五十九實施例
第八百六十實施例
第八百六十一實施例
第八百六十二實施例
第八百六十三實施例
第八百六十四實施例
第八百六十五實施例
第八百六十六實施例
第八百六十七實施例
第八百六十八實施例
第八百六十九實施例
第八百七十實施例
第八百七十一實施例
第八百七十二實施例
第八百七十三實施例
第八百七十四實施例
第八百七十五實施例
第八百七十六實施例
第八百七十七實施例
第八百七十八實施例
第八百七十九實施例
第八百八十實施例
第八百八十一實施例
第八百八十二實施例
第八百八十三實施例
第八百八十四實施例
第八百八十五實施例
第八百八十六實施例
第八百八十七實施例
第八百八十八實施例
第八百八十九實施例
第八百九十實施例
第八百九十一實施例
第八百九十二實施例
第八百九十三實施例
第八百九十四實施例
第八百九十五實施例
第八百九十六實施例
第八百九十七實施例
第八百九十八實施例
第八百九十九實施例
第九百實施例
第九百一實施例
第九百二實施例
第九百三實施例
第九百四實施例
第九百五實施例
第九百六實施例
第九百七實施例
第九百八實施例
第九百九實施例
第九百十實施例
第九百十一實施例
第九百十二實施例
第九百十三實施例
第九百十四實施例
第九百十五實施例
第九百十六實施例
第九百十七實施例
第九百十八實施例
第九百十九實施例
第九百二十實施例
第九百二十一實施例
第九百二十二實施例
第九百二十三實施例
第九百二十四實施例
第九百二十五實施例
第九百二十六實施例
第九百二十七實施例
第九百二十八實施例
第九百二十九實施例
第九百三十實施例
第九百三十一實施例
第九百三十二實施例
第九百三十三實施例
第九百三十四實施例
第九百三十五實施例
第九百三十六實施例
第九百三十七實施例
第九百三十八實施例
第九百三十九實施例
第九百四十實施例
第九百四十一實施例
第九百四十二實施例
第九百四十三實施例
第九百四十四實施例
第九百四十五實施例
第九百四十六實施例
第九百四十七實施例
第九百四十八實施例
第九百四十九實施例
第九百五十實施例
第九百五十一實施例
第九百五十二實施例
第九百五十三實施例
第九百五十四實施例
第九百五十五實施例
第九百五十六實施例
第九百五十七實施例
第九百五十八實施例
第九百五十九實施例
第九百六十實施例
第九百六十一實施例
第九百六十二實施例
第九百六十三實施例
第九百六十四實施例
第九百六十五實施例
第九百六十六實施例
第九百六十七實施例
第九百六十八實施例
第九百六十九實施例
第九百七十實施例
第九百七十一實施例
第九百七十二實施例
第九百七十三實施例
第九百七十四實施例
第九百七十五實施例
第九百七十六實施例
第九百七十七實施例
第九百七十八實施例
第九百七十九實施例
第九百八十實施例
第九百八十一實施例
第九百八十二實施例
第九百八十三實施例
第九百八十四實施例
第九百八十五實施例
第九百八十六實施例
第九百八十七實施例
第九百八十八實施例
第九百八十九實施例
第九百九十實施例
第九百九十一實施例
第九百九十二實施例
第九百九十三實施例
第九百九十四實施例
第九百九十五實施例
第九百九十六實施例
第九百九十七實施例
第九百九十八實施例
第九百九十九實施例
第一千實施例
第一千一實施例
第一千二實施例
第一千三實施例
第一千四實施例
第一千五實施例
第一千六實施例
第一千七實施例
第一千八實施例
第一千九實施例
第一千十實施例
第一千十一實施例
第一千十二實施例
第一千十三實施例
第一千十四實施例
第一千十五實施例
第一千十六實施例
第一千十七實施例
第一千十八實施例
第一千十九實施例
第一千二十實施例
第一千二十一實施例
第一千二十二實施例
第一千二十三實施例
第一千二十四實施例
第一千二十五實施例
第一千二十六實施例
第一千二十七實施例
第一千二十八實施例
第一千二十九實施例
第一千三十實施例
第一千三十一實施例
第一千三十二實施例
第一千三十三實施例
第一千三十四實施例
第一千三十五實施例
第一千三十六實施例
第一千三十七實施例
第一千三十八實施例
第一千三十九實施例
第一千四十實施例
第一千四十一實施例
第一千四十二實施例
第一千四十三實施例
第一千四十四實施例
第一千四十五實施例
第一千四十六實施例
第一千四十七實施例
第一千四十八實施例
第一千四十九實施例
第一千五十實施例
第一千五十一實施例
第一千五十二實施例
第一千五十三實施例
第一千五十四實施例
第一千五十五實施例
第一千五十六實施例
第一千五十七實施例
第一千五十八實施例
第一千五十九實施例
第一千六十實施例
第一千六十一實施例
第一千六十二實施例
第一千六十三實施例
第一千六十四實施例
第一千六十五實施例
第一千六十六實施例
第一千六十七實施例
第一千六十八實施例
第一千六十九實施例
第一千七十實施例
第一千七十一實施例
第一千七十二實施例
第一千七十三實施例
第一千七十四實施例
第一千七十五實施例
第一千七十六實施例
第一千七十七實施例
第一千七十八實施例
第一千七十九實施例
第一千八十實施例
第一千八十一實施例
第一千八十二實施例
第一千八十三實施例
第一千八十四實施例
第一千八十五實施例
第一千八十六實施例
第一千八十七實施例
第一千八十八實施例
第一千八十九實施例
第一千九十實施例
第一千九十一實施例
第一千九十二實施例
第一千九十三實施例
第一千九十四實施例
第一千九十五實施例
第一千九十六實施例
第一千九十七實施例
第一千九十八實施例
第一千九十九實施例
第一千一百實施例
第一千一百一實施例
第一千一百二實施例
第一千一百三實施例
第一千一百四實施例
第一千一百五實施例
第一千一百六實施例
第一千一百七實施例
第一千一百八實施例
第一千一百九實施例
第一千一百十實施例
第一千一百十一實施例
第一千一百十二實施例
第一千一百十三實施例
第一千一百十四實施例
第一千一百十五實施例
第一千一百十六實施例
第一千一百十七實施例
第一千一百十八實施例
第一千一百十九實施例
第一千一百二十實施例
第一千一百二十一實施例
第一千一百二十二實施例
第一千一百二十三實施例
第一千一百二十四實施例
第一千一百二十五實施例
第一千一百二十六實施例
第一千一百二十七實施例
第一千一百二十八實施例
第一千一百二十九實施例
第一千一百三十實施例
第一千一百三十一實施例
第一千一百三十二實施例
第一千一百三十三實施例
第一千一百三十四實施例
第一千一百三十五實施例
第一千一百三十六實施例
第一千一百三十七實施例
第一千一百三十八實施例
第一千一百三十九實施例
第一千一百四十實施例
第一千一百四十一實施例
第一千一百四十二實施例
第一千一百四十三實施例
第一千一百四十四實施例
第一千一百四十五實施例
第一千一百四十六實施例
第一千一百四十七實施例
第一千一百四十八實施例
第一千一百四十九實施例
第一千一百五十實施例
第一千一百五十一實施例
第一千一百五十二實施例
第一千一百五十三實施例
第一千一百五十四實施例
第一千一百五十五實施例
第一千一百五十六實施例
第一千一百五十七實施例
第一千一百五十八實施例
第一千一百五十九實施例
第一千一百六十實施例
第一千一百六十一實施例
第一千一百六十二實施例
第一千一百六十三實施例
第一千一百六十四實施例
第一千一百六十五實施例
第一千一百六十六實施例
第一千一百六十七實施例
第一千一百六十八實施例
第一千一百六十九實施例
第一千一百七十實施例
第一千一百七十一實施例
第一千一百七十二實施例
第一千一百七十三實施例
第一千一百七十四實施例
第一千一百七十五實施例
第一千一百七十六實施例
第一千一百七十七實施例
第一千一百七十八實施例
第一千一百七十九實施例
第一千一百八十實施例
第一千一百八十一實施例
第一千一百八十二實施例
第一千一百八十三實施例
第一千一百八十四實施例
第一千一百八十五實施例
第一千一百八十六實施例
第一千一百八十七實施例
第一千一百八十八實施例
第一千一百八十九實施例
第一千一百九十實施例
第一千一百九十一實施例
第一千一百九十二實施例
第一千一百九十三實施例
第一千一百九十四實施例
第一千一百九十五實施例
第一千一百九十六實施例
第一千一百九十七實施例
第一千一百九十八實施例
第一千一百九十九實施例
第一千二百實施例
第一千二百一實施例
第一千二百二實施例
第一千二百三實施例
第一千二百四實施例
第一千二百五實施例
第一千二百六實施例
第一千二百七實施例
第一千二百八實施例
第一千二百九實施例
第一千二百十實施例
第一千二百十一實施例
第一千二百十二實施例
第一千二百十三實施例
第一千二百十四實施例
第一千二百十五實施例
第一千二百十六實施例
第一千二百十七實施例
第一千二百十八實施例
第一千二百十九實施例
第一千二百二十實施例
第一千二百二十一實施例
第一千二百二十二實施例
第一千二百二十三實施例
第一千二百二十四實施例
第一千二百二十五實施例
第一千二百二十六實施例
第一千二百二十七實施例
第一千二百二十八實施例
第一千二百二十九實施例
第一千二百三十實施例
第一千二百三十一實施例
第一千二百三十二實施例
第一千二百三十三實施例
第一千二百三十四實施例
第一千二百三十五實施例
第一千二百三十六實施例
第一千二百三十七實施例
第一千二百三十八實施例
第一千二百三十九實施例
第一千二百四十實施例
第一千二百四十一實施例
第一千二百四十二實施例
第一千二百四十三實施例
第一千二百四十四實施例
第一千二百四十五實施例
第一千二百四十六實施例
第一千二百四十七實施例
第一千二百四十八實施例
第一千二百四十九實施例
第一千二百五十實施例
第一千二百五十一實施例
第一千二百五十二實施例
第一千二百五十三實施例
第一千二百五十四實施例
第一千二百五十五實施例
第一千二百五十六實施例
第一千二百五十七實施例
第一千二百五十八實施例
第一千二百五十九實施例
第一千二百六十實施例
第一千二百六十一實施例
第一千二百六十二實施例
第一千二百六十三實施例
第一千二百六十四實施例
第一千二百六十五實施例
第一千二百六十六實施例
第一千二百六十七實施例
第一千二百六十八實施例
第一千二百六十九實施例
第一千二百七十實施例
第一千二百七十一實施例
第一千二百七十二實施例
第一千二百七十三實施例
第一千二百七十四實施例
第一千二百七十五實施例
第一千二百七十六實施例
第一千二百七十七實施例
第一千二百七十八實施例
第一千二百七十九實施例
第一千二百八十實施例
第一千二百八十一實施例
第一千二百八十二實施例
第一千二百八十三實施例
第一千二百八十四實施例
第一千二百八十五實施例
第一千二百八十六實施例
第一千二百八十七實施例
第一千二百八十八實施例
第一千二百八十九實施例
第一千二百九十實施例
第一千二百九十一實施例
第一千二百九十二實施例
第一千二百九十三實施例
第一千二百九十四實施例
第一千二百九十五實施例
第一千二百九十六實施例
第一千二百九十七實施例
第一千二百九十八實施例
第一千二百九十九實施例
第一千三百實施例
第一千三百一實施例
第一千三百二實施例
第一千三百三實施例
第一千三百四實施例
第一千三百五實施例
第一千三百六實施例
第一千三百七實施例
第一千三百八實施例
第一千三百九實施例
第一千三百十實施例
第一千三百十一實施例
第一千三百十二實施例
第一千三百十三實施例
第一千三百十四實施例
第一千三百十五實施例
第一千三百十六實施例
第一千三百十七實施例
第一千三百十八實施例
第一千三百十九實施例
第一千三百二十實施例
第一千三百二十一實施例
第一千三百二十二實施例
第一千三百二十三實施例
第一千三百二十四實施例
第一千三百二十五實施例
第一千三百二十六實施例
第一千三百二十七實施例
第一千三百二十八實施例
第一千三百二十九實施例
第一千三百三十實施例
第一千三百三十一實施例
第一千三百三十二實施例
第一千三百三十三實施例
第一千三百三十四實施例
第一千三百三十五實施例
第一千三百三十六實施例
第一千三百三十七實施例
第一千三百三十八實施例
第一千三百三十九實施例
第一千三百四十實施例
第一千三百四十一實施例
第一千三百四十二實施例
第一千三百四十三實施例
第一千三百四十四實施例
第一千三百四十五實施例
第一千三百四十六實施例
第一千三百四十七實施例
第一千三百四十八實施例
第一千三百四十九實施例
第一千三百五十實施例
第一千三百五十一實施例
第一千三百五十二實施例
第一千三百五十三實施例
第一千三百五十四實施例
第一千三百五十五實施例
第一千三百五十六實施例
第一千三百五十七實施例
第一千三百五十八實施例
第一千三百五十九實施例
第一千三百六十實施例
第一千三百六十一實施例
第一千三百六十二實施例
第一千三百六十三實施例
第一千三百六十四實施例
第一千三百六十五實施例
第一千三百六十六實施例
第一千三百六十七實施例
第一千三百六十八實施例
第一千三百六十九實施例
第一千三百七十實施例
第一千三百七十一實施例
第一千三百七十二實施例
第一千三百七十三實施例
第一千三百七十四實施例
第一千三百七十五實施例
第一千三百七十六實施例
第一千三百七十七實施例
第一千三百七十八實施例
第一千三百七十九實施例
第一千三百八十實施例
第一千三百八十一實施例
第一千三百八十二實施例
第一千三百八十三實施例
第一千三百八十四實施例
第一千三百八十五實施例
第一千三百八十六實施例
第一千三百八十七實施例
第一千三百八十八實施例
第一千三百八十九實施例
第一千三百九十實施例
第一千三百九十一實施例
第一千三百九十二實施例
第一千三百九十三實施例
第一千三百九十四實施例
第一千三百九十五實施例
第一千三百九十六實施例
第一千三百九十七實施例
第一千三百九十八實施例
第一千三百九十九實施例
第一千四百實施例
第一千四百一實施例
第一千四百二實施例
第一千四百三實施例
第一千四百四實施例
第一千四百五實施例
第一千四百六實施例
第一千四百七實施例
第一千四百八實施例
第一千四百九實施例
第一千四百十實施例
第一千四百十一實施例
第一千四百十二實施例
第一千四百十三實施例
第一千四百十四實施例
第一千四百十五實施例
第一千四百十六實施例
第一千四百十七實施例
第一千四百十八實施例
第一千四百十九實施例
第一千四百二十實施例
第一千四百二十一實施例
第一千四百二十二實施例
第一千四百二十三實施例
第一千四百二十四實施例
第一千四百二十五實施例
第一千四百二十六實施例
第一千四百二十七實施例
第一千四百二十八實施例
第一千四百二十九實施例
第一千四百三十實施例
第一千四百三十一實施例
第一千四百三十二實施例
第一千四百三十三實施例
第一千四百三十四實施例
第一千四百三十五實施例
第一千四百三十六實施例
第一千四百三十七實施例
第一千四百三十八實施例
第一千四百三十九實施例
第一千四百四十實施例
第一千四百四十一實施例
第一千四百四十二實施例
第一千四百四十三實施例
第一千四百四十四實施例
第一千四百四十五實施例
第一千四百四十六實施例
第一千四百四十七實施例
第一千四百四十八實施例
第一千四百四十九實施例
第一千四百五十實施例
第一千四百五十一實施例
第一千四百五十二實施例
第一千四百五十三實施例
第一千四百五十四實施例
第一千四百五十五實施例
第一千四百五十六實施例
第一千四百五十七實施例
第一千四百五十八實施例
第一千四百五十九實施例
第一千四百六十實施例
第一千四百六十一實施例
第一千四百六十二實施例
第一千四百六十三實施例
第一千四百六十四實施例
第一千四百六十五實施例
第一千四百六十六實施例
第一千四百六十七實施例
第一千四百六十八實施例
第一千四百六十九實施例
第一千四百七十實施例
第一千四百七十一實施例
第一千四百七十二實施例
第一千四百七十三實施例
第一千四百七十四實施例
第一千四百七十五實施例
第一千四百七十六實施例
第一千四百七十七實施例
第一千四百七十八實施例
第一千四百七十九實施例
第一千四百八十實施例
第一千四百八十一實施例
第一千四百八十二實施例
第一千四百八十三實施例
第一千四百八十四實施例
第一千四百八十五實施例
第一千四百八十六實施例
第一千四百八十七實施例
第一千四百八十八實施例
第一千四百八十九實施例
第一千四百九十實施例
第一千四百九十一實施例
第一千四百九十二實施例
第一千四百九十三實施例
第一千四百九十四實施例
第一千四百九十五實施例
第一千四百九十六實施例
第一千四百九十七實施例
第一千四百九十八實施例
第一千四百九十九實施例
第一千五百實施例
第一千五百一實施例
第一千五百二實施例
第一千五百三實施例
第一千五百四實施例
第一千五百五實施例
第一千五百六實施例
第一千五百七實施例
第一千五百八實施例
第一千五百九實施例
第一千五百十實施例
第一千五百十一實施例
第一千五百十二實施例
第一千五百十三實施例
第一千五百十四實施例
第一千五百十五實施例
第一千五百十六實施例
第一千五百十七實施例
第一千五百十八實施例
第一千五百十九實施例
第一千五百二十實施例
第一千五百二十一實施例
第一千五百二十二實施例
第一千五百二十三實施例
第一千五百二十四實施例
第一千五百二十五實施例
第一千五百二十六實施例
第一千五百二十七實施例
第一千五百二十八實施例
第一千五百二十九實施例
第一千五百三十實施例
第一千五百三十一實施例
第一千五百三十二實施例
第一千五百三十三實施例
第一千五百三十四實施例
第一千五百三十五實施例
第一千五百三十六實施例
第一千五百三十七實施例
第一千五百三十八實施例
第一千五百三十九實施例
第一千五百四十實施例
第一千五百四十一實施例
第一千五百四十二實施例
第一千五百四十三實施例
第一千五百四十四實施例
第一千五百四十五實施例
第一千五百四十六實施例
第一千五百四十七實施例
第一千五百四十八實施例
第一千五百四十九實施例
第一千五百五十實施例
第一千五百五十一實施例
第一千五百五十二實施例
第一千五百五十三實施例
第一千五百五十四實施例
第一千五百五十五實施例
第一千五百五十六實施例
第一千五百五十七實施例
第一千五百五十八實施例
第一千五百五十九實施例
第一千五百六十實施例
第一千五百六十一實施例
第一千五百六十二實施例
第一千五百六十三實施例
第一千五百六十四實施例
第一千五百六十五實施例
第一千五百六十六實施例
第一千五百六十七實施例
第一千五百六十八實施例
第一千五百六十九實施例
第一千五百七十實施例
第一千五百七十一實施例
第一千五百七十二實施例
第一千五百七十三實施例
第一千五百七十四實施例
第一千五百七十五實施例
第一千五百七十六實施例
第一千五百七十七實施例
第一千五百七十八實施例
第一千五百七十九實施例
第一千五百八十實施例
第一千五百八十一實施例
第一千五百八十二

第6層
第5層
第4層
第3層
第2層
第1層
(163)
轉向架
總質量BCMA
(含貨物之作業)
2000
2000
2000
2000
高線荷重1之總質量BCMA
(第二項次動式荷重除外)

方案	療法	急性反應	表徵記
1	沙立度胺治療共祕	口乾	1度
2	策基生共治療共祕	VG3R	永久
3	灰羽度胺治療共祕，灰羽度胺給予	VG3R	永久
4	卡非共祕	皮疹	5度
5	卡非共祕治療共祕	皮疹	9度
6	卡非共祕注射，度胺治療共祕	肝毒	7度
7	塗氟安共皇治，灰羽度胺治療共祕	皮疹	6度
8	過二大量治	SD	4度
9	SEA-BCMA	SD	10-度

（下頁）

SEA-SOMA 5/5
SEA-SOMA 5/5

SEA-BCVA
SEA-BCVA
SEA-BCVA

組別
SEA-3CVA
SEA-3CVA+選二次量步
SEA-3CVA+選二次彈步
SEA-3CVA+選二次彈步
對照組
選二次量步，每週一次，共5週，3 mg/kg
SEA-3CVA，一次，3 mg/kg
SEA對照，一次，3 mg/kg
注入後天數
(天)

WF-SOVA
WFSOVA-1
SEA-SOVA
SEA-SOVA-1
XXXX
XX-XXX-XXX
SEA-SOVA
SEA-SOVA-1
XXXX
XX-XXX-XXX