



(21)申請案號：112119729

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 26 日

(51)Int. Cl. : *A61K38/21 (2006.01)*

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/05/27 美國

63/346,784

2023/03/02 美國

63/488,019

(71)申請人：日商武田藥品工業股份有限公司(日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：柯林斯 莎賓娜 COLLINS, SABRINA (US)；派羅 薩維爾 PAROT, XAVIER (FR)；李 雙舞 LI, SHUANG WU (CHERYL) (US)；古普塔 尼爾 GUPTA, NEERAJ (US)；王 詩寧 WANG, SHINING (US)；蘇雅納拉洋 卡維立 SURYANARAYAN, KAVERI (US)；陳甜 CHEN, TIAN (CN)；楊 慧 YANG, HUI (US)；劉 餘音 LIU, YUYIN (CN)；莉貝斯 伊格納西歐 賈希亞 RIBAS, IGNACIO GARCIA (ES)；拉森 萊恩 LARSON, RYAN (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：66 項 圖式數：8 共 96 頁

(54)名稱

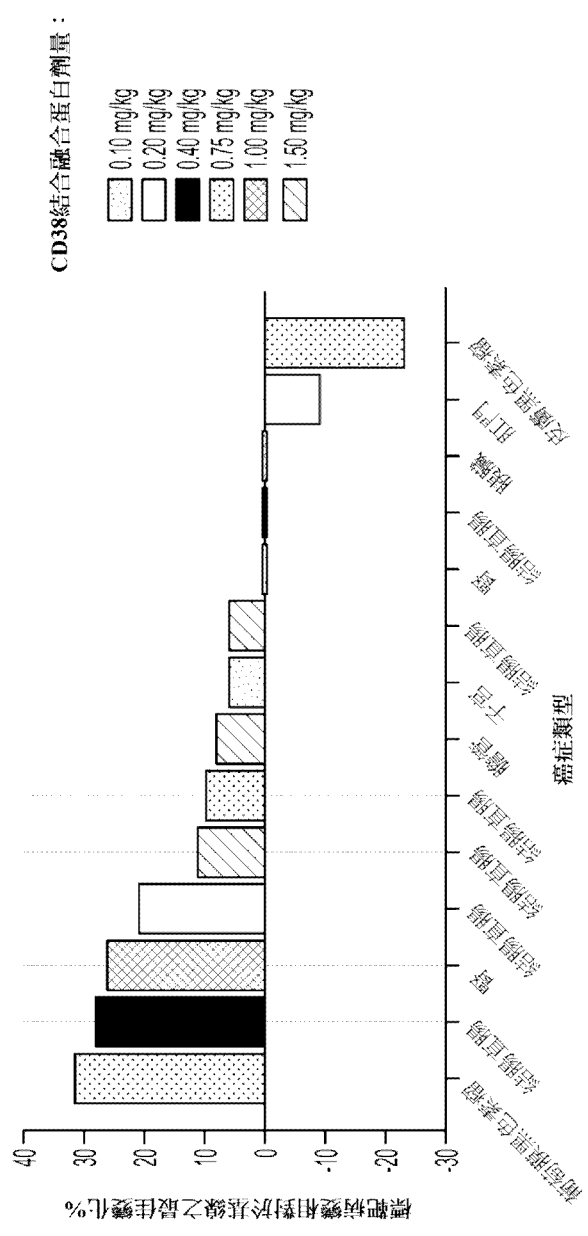
CD 38 結合融合蛋白之給藥

(57)摘要

本文揭示用 CD38 結合融合蛋白且視情況與免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗(pembrolizumab))組合來治療癌症(例如，血液或實體腫瘤)之方法。

Disclosed herein are methods of treating cancer (e.g., hematologic or solid tumor) with a CD38-binding fusion protein, and optionally in combination with an immune checkpoint inhibitor (e.g., a PD-1 inhibitor such as pembrolizumab).

指定代表圖：



【圖 3A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 CD38 結合融合蛋白之給藥

【英文發明名稱】 DOSING OF CD38-BINDING FUSION PROTEIN

【中文】

本文揭示用 CD38 結合融合蛋白且視情況與免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗(pembrolizumab))組合來治療癌症(例如，血液或實體腫瘤)之方法。

【英文】

Disclosed herein are methods of treating cancer (e.g., hematologic or solid tumor) with a CD38-binding fusion protein, and optionally in combination with an immune checkpoint inhibitor (e.g., a PD-1 inhibitor such as pembrolizumab).

【指定代表圖】 圖 3A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 CD38 結合融合蛋白之給藥

【英文發明名稱】 DOSING OF CD38-BINDING FUSION PROTEIN

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 CD38 為一種 46 kDa 之 II 型跨膜醣蛋白。其具有 20 個胺基酸之短 N 末端細胞質尾、單一跨膜螺旋及 256 個胺基酸之長細胞外結構域。其在包括 CD4 及 CD8 陽性 T 細胞、B 細胞、NK 細胞、單核球、漿細胞在內之多種免疫細胞之表面上表現，且在很大一部分正常骨髓前驅細胞上表現。在大多數 T 譜系及 B 譜系急性淋巴母細胞白血病病例、一些急性骨髓性白血病、濾泡中心細胞淋巴瘤及 T 淋巴母細胞淋巴瘤中，CD38 在各種類型之癌細胞(例如，多發性骨髓瘤細胞)上以高水準表現。CD38 亦在 B 譜系慢性淋巴母細胞白血病(B-CLL)細胞上表現。靶向 CD38 之抗體已用於治療表現 CD38 之癌症及血液惡性病。

【0002】 干擾素且詳言之 IFN- α 能夠增加某些癌細胞之細胞凋亡且減少其增殖。IFN- α 已由 FDA 批准用於治療數種癌症，包括黑色素瘤、腎細胞癌、B 細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病(CML)及毛細胞白血病。一般而言，IFN 可靶向癌細胞，例如，藉由將 IFN 與靶向抗體或其靶向片段連接。

【0003】 已描述含有與 IFN- α 融合之抗 CD38 抗體之融合蛋白及其在治療癌症中之用途。

【發明內容】

【0004】 在一些態樣中，本揭示案係關於治療癌症之方法，該方法包括向有需要之個體投與包含 CD38 結合融合蛋白之組合物，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體。

【0005】 在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以 0.1-1.5 mg/kg 個體進行

投與。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以 1 mg/kg 個體進行投與。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以 0.75 mg/kg 個體進行投與。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以 0.75-1.5 mg/kg 個體進行投與。

【0006】 在一些實施例中，該方法包括向個體投與包含 60-120 mg CD38 結合融合蛋白之組合物(例如，無論個體之體重如何)。在一些實施例中，投與 80 mg CD38 結合融合蛋白(例如，無論個體之體重如何)。在一些實施例中，投與 120 mg CD38 結合融合蛋白(例如，無論個體之體重如何)。

【0007】 在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白每三週投與一次。

【0008】 在一些實施例中，該抗 CD38 抗體包含重鏈互補決定區 1 (CDR-H1)，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 2 (CDR-H2)，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 3 (CDR-H3)，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 1 (CDR-L1)，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 2 (CDR-L2)，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 3 (CDR-L3)，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0009】 在一些實施例中，該抗 CD38 抗體包含重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 CD38 抗體包含人類 IgG4 恆定區。在一些實施例中，該人類 IgG4 恆定區包含根據 EU 編號系統在位置 228 處之脯胺酸。在一些實施例中，該人類 IgG4 恆定區進一步包含根據 EU 編號系統在該恆定區之位置 252 處之酪胺酸、位置 254 處之蘇胺酸及位置 256 處之麩胺酸。在一些實施例中，該抗 CD38 抗體包含重鏈，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。在一些實施例中，相對於包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列的干擾素 α -2b，該致弱干擾素 α -2b 包含 T106A 及 A145D 突變。在一些實施例中，該致弱干擾素 α -2b 包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。在一些實施例

中，該致弱干擾素 α -2b 與重鏈之 C 末端融合。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白包含重鏈，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。

【0010】 在一些實施例中，該組合物進一步包含組胺酸、精胺酸、蔗糖及聚山梨醇酯 80 (PS80)。在一些實施例中，在該組合物中，組胺酸之濃度為 50 mM，精胺酸之濃度為 100 mM，蔗糖之濃度為 50 mg/ml，且 PS80 之濃度為 0.2 mg/ml。在一些實施例中，該組合物之 pH 為 6.6。

【0011】 在一些實施例中，該方法進一步包括向個體投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，該免疫檢查點抑制劑為 PD-1 抑制劑。在一些實施例中，該 PD-1 抑制劑包含抗 PD-1 抗體。在一些實施例中，該抗 PD1 抗體為派姆單抗 (pembrolizumab)。在一些實施例中，每六週一次投與 400 mg 派姆單抗。在一些實施例中，每三週一次投與 200 mg 派姆單抗。

【0012】 在一些實施例中，該癌症為實體腫瘤。在一些實施例中，該癌症為轉移性的。在一些實施例中，該癌症為結腸直腸癌、膽管癌、骨癌、胃食道癌、胰臟癌、腎癌、黑色素瘤、肛門癌、子宮癌、肝癌、肌肉癌、乳癌、膀胱癌、腦癌、頭頸部癌、卵巢癌、子宮頸癌、前列腺癌、子宮內膜癌或胃癌，視情況其中該癌症為轉移性黑色素瘤、轉移性非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、食道鱗狀細胞癌、轉移性尿路上皮癌、胃或胃食道結合部(GEJ)腺癌、三陰性乳癌、高風險非肌肉侵襲性膀胱癌、晚期尿路上皮膀胱癌、Merkel 氏細胞癌及皮膚鱗狀細胞癌。在一些實施例中，該癌症為表現 CD38 之癌症。在一些實施例中，該癌症不表現 CD38 (例如不表現 CD38，如以實驗方法所量測)。在一些實施例中，該癌症為黑色素瘤。在一些實施例中，該個體為人類。

【0013】 本文進一步提供治療癌症之方法，該方法包括向有需要之個體投與包含 CD38 結合融合蛋白之組合物，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾

素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體，其中該 CD38 結合融合蛋白每三週一次以 0.1-1.5 mg/kg 個體進行投與，且其中該個體正在接受或已接受使用免疫檢查點抑制劑之治療。

【0014】 本文進一步提供治療癌症之方法，該方法包括向有需要之個體投與包含免疫檢查點抑制劑之組合物，其中該個體正在接受或已接受使用 CD38 結合融合蛋白之治療，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體，其中該 CD38 結合融合蛋白每三週一次以 0.1-1.5 mg/kg 個體進行投與。

【0015】 本文進一步提供治療癌症之方法，該方法包括向有需要之個體投與包含 CD38 結合融合蛋白之組合物，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體，其中每三週一次投與 60-120 mg CD38 結合融合蛋白，且其中該個體正在接受或已接受使用免疫檢查點抑制劑之治療。

【0016】 本文進一步提供治療癌症之方法，該方法包括向有需要之個體投與包含免疫檢查點抑制劑之組合物，其中該個體正在接受或已接受使用 CD38 結合融合蛋白之治療，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體，其中每三週一次投與 60-120 mg CD38 結合融合蛋白。

【0017】 本文進一步提供用於治療癌症之方法中的 CD38 結合融合蛋白，該方法包括每三週一次以 0.1-1.5 mg/kg 個體向有需要之個體投與該 CD38 結合融合蛋白，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體。

【0018】 本文進一步提供用於治療癌症之方法中的 CD38 結合融合蛋白，該方法包括每三週一次向有需要之個體投與 60-120 mg CD38 結合融合蛋白，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體。

【0019】 在一些實施例中，對該個體進一步投與免疫檢查點抑制劑。在一些

實施例中，該免疫檢查點抑制劑為派姆單抗。在一些實施例中，每六週一次投與 400 mg 派姆單抗。在一些實施例中，其中每三週一次投與 200 mg 派姆單抗。

【0020】 在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白包含重鏈，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。在一些實施例中，該個體為人類。在一些實施例中，該癌症為轉移性實體腫瘤。在一些實施例中，該癌症為黑色素瘤。

【0021】 在一些態樣中，本文揭示治療多發性骨髓瘤之方法，該等方法包括向有需要之個體投與包含 CD38 結合融合蛋白之組合物，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體，其中該 CD38 結合融合蛋白以 1.5-3 mg/kg 個體進行投與或其中將 120-240 mg CD38 結合融合蛋白投與至個體。

【0022】 在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以 1.5-3 mg/kg 個體之間之量進行投與。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以 120-240 mg 之間之量投與至個體(無論個體之體重如何)。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白每四週投與一次。在一些實施例中，該方法進一步包括向個體投與泊馬竇邁 (pomalidomide)、卡非佐米(carfilzomib)、達雷木單抗(daratumumab)、雷利竇邁 (lenalidomide)及/或硼替佐米(bortezomib)。

【0023】 在一些實施例中，該方法包括投與包含抗 CD38 抗體之 CD38 結合融合蛋白，該抗 CD38 抗體包含重鏈互補決定區 1 (CDR-H1)，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 2 (CDR-H2)，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 3 (CDR-H3)，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 1 (CDR-L1)，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 2 (CDR-L2)，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及輕鏈互補決定區 3 (CDR-L3)，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0024】 在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

【0025】 在一些實施例中，該方法進一步包括投與皮質類固醇。在一些實施例中，該皮質類固醇為地塞米松(dexamethasone)。

【0026】 在一些實施例中，該方法進一步包括投與抗組織胺。在一些實施例中，該抗組織胺為孟魯司特(montelukast)或苯海拉明(diphenhydramine)。在一些實施例中，該方法包括在第一個治療週期內在向個體投與該 CD38 結合融合蛋白之前 12 小時及之後 1 小時投與抗組織胺，以及在第一個治療週期後的治療週期內在向個體投與該 CD38 結合融合蛋白之前 1 小時及之後 1 小時投與抗組織胺。

【0027】 在一些實施例中，該方法進一步包括投與止痛劑。在一些實施例中，該止痛劑為乙醯胺酚(acetaminophen)。在一些實施例中，該止痛劑為 NSAID。

【0028】 在一些態樣中，本揭示案描述一種促進個體之免疫反應的方法，該方法包括向該個體投與如本文所述之 CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，促進個體之免疫反應包括促進個體之癌症及/或腫瘤(例如，黑色素瘤或多發性骨髓瘤)位置處的免疫反應。

【圖式簡單說明】

【0029】 各圖僅用於達成說明目的，而非為了限制。

圖 1A-圖 1E 展示 CD38 結合融合蛋白之抗腫瘤活性，包括在不表現 CD38 之實體腫瘤中。圖 1A 顯示攜帶 CT26 腫瘤之小鼠的每半週一次基於測徑規之腫瘤體積量測，該等小鼠經媒劑(磷酸鹽緩衝生理食鹽水)或經暴露匹配劑量之非靶向 mATT (10 mg/kg，每週兩次，持續 2 週)或 mCD38-mATT (30 mg/kg，每週兩次，持續 2 週)治療。圖 1B 及圖 1C 顯示經媒劑(磷酸鹽緩衝生理食鹽水[PBS])或經暴露匹配單一劑量之非靶向 mATT (10 mg/kg)或 mCD38-mATT (30 mg/kg)治療後 3 天，自攜帶 CT26 腫瘤之小鼠之淋巴結中收集的 CD103+樹突狀細胞(DC)中之

CD86 及 CD205 表現之流式細胞術分析。圖 1D 顯示經媒劑(磷酸鹽緩衝生理食鹽水[PBS])或暴露匹配單一劑量之非靶向 mATT (10 mg/kg)或 mCD38-mATT (30 mg/kg)治療後第 3 天，自攜帶 CT26 組織之小鼠收集的 CD45+ NK 細胞中之 NKp46 表現之流式細胞術分析。圖 1E 顯示經媒劑(PBS)或第 0 天及第 3 天出現之暴露匹配劑量之非靶向 mATT (10 mg/kg)或 mCD38-mATT (30 mg/kg)治療後第 6 天，自攜帶 CT26 腫瘤之小鼠收集的 CD8+ T 細胞中之 Ki67 表現之流式細胞術分析。

圖 2 顯示指示實體腫瘤類型因應於各種劑量之 CD38 結合融合蛋白之總體反應隨時間推移的游泳圖。

圖 3A-圖 3B 顯示經 CD38 結合融合蛋白治療之 14 名患有實體腫瘤之反應可評估患者的腫瘤反應。圖 3A 顯示由於在指示癌症中用指示劑量之 CD38 結合融合蛋白進行治療，標靶病變相對於基線之最佳變化百分比。圖 3B 顯示由於用指示劑量之 CD38 結合融合蛋白進行治療，標靶病變直徑之總和在指示時間段內相對於基線之變化百分比。

圖 4A-圖 4B 顯示在患有實體腫瘤之患者的兩個 21 天治療週期內，CD38 結合融合蛋白在投與後之藥物動力學及免疫原性。

圖 5A-圖 5C 顯示在對患有實體腫瘤之患者投與指示劑量之 CD38 結合融合蛋白後的所選時間點，患者中之受體佔據及干擾素路徑活化。圖 5A 為流式細胞術分析，顯示在第 1 週期第 1 天期間治療後 4 小時(C1D1 4h)、第 1 週期第 2 天(C1D2)及第 1 週期第 15 天(C1D15)，由 CD38 結合融合蛋白引起之 CD38 受體之劑量依賴性飽和(BL = 基線)。圖 5B 顯示在第 1 週期第 2 天(C1D2)及第 2 週期第 1 天(C2D1)誘導之 I 型干擾素(IFN)基因印記，計算為 25 個 IFN 刺激基因之平均值(FPKM = 每百萬映射讀數中每千鹼基轉錄本之片段；BL = 基線)。圖 5C 顯示在第 1 週期第 1 天(C1D1)及第 1 週期第 2 天(C1D2)，全身性 IFN α 介導之細胞介素 IP-

10 之產生。

圖 6A-圖 6B 顯示由於對患有實體腫瘤之患者進行 CD38 結合融合蛋白治療，CD8+ T 細胞及 NK 細胞之活化。圖 6A 顯示在第 1 週期第 1 天(C1D1)首次治療前、第 1 週期第 2 天(C1D2)、第 1 週期第 8 天(C1D8)、第 2 週期第 1 天(C2D1)第二次治療前及第 2 週期第 2 天(C2D2)，對患者中之外周血經活化及細胞溶解 CD8+ T 細胞之分析，該等細胞為 CD69+且顆粒酶 B+。圖 6B 顯示在第 1 週期第 1 天(C1D1)首次治療前、第 1 週期第 2 天(C1D2)、第 1 週期第 8 天(C1D8)、第 2 週期第 1 天(C2D1)第二次治療前及第 2 週期第 2 天(C2D2)，對患者中之外周血經活化及細胞溶解 NK 細胞之分析，該等細胞為 CD69+且顆粒酶 B+。

圖 7 顯示 1b/2 期研究設計之示意圖，用於測試 CD38 結合融合蛋白作為單一劑以及與派姆單抗組合在患有晚期或轉移性實體腫瘤之成年患者中的安全性、耐受性、藥物動力學、藥效學及抗腫瘤活性(RP2D = 推薦 2 期劑量)。

圖 8A-圖 8C 顯示比較固定劑量及體重調整劑量之 CD38 結合融合蛋白的計算結果，用於臨床試驗中之總體患者群體的單一劑量最大觀察血清濃度(C_{max})及血清曲線下面積(AUC)暴露。患者群體中之患者的中值體重為 80 kg。圖 8A 顯示 120 mg 之固定劑量預期與 1.5 mg/kg 之體重調整劑量導致相似暴露(AUC)。圖 8B 顯示 120 mg 之固定劑量預期與 1.5 mg/kg 之體重調整劑量導致相似 C_{max} 。圖 8C 顯示 240 mg 之固定劑量預期與 3 mg/kg 之體重調整劑量導致相似暴露(AUC)。在各圖上，單點為平均值。圖 8B-圖 8C 中之上部虛線表示基於對展現 DLT (延遲之血小板計數恢復)之 3 mg/kg Q4W 劑量組患者之觀察數據進行的非隔間分析之暴露。圖 8B-圖 8C 中之下部虛線表示 6 mg/kg 劑量組之平均模擬暴露。

【實施方式】

【0030】 本申請案根據 35 U.S.C. § 119(e)主張 2022 年 5 月 27 日提出申請之標題為「DOSING OF ANTI-CD38 FUSION PROTEIN」之美國臨時申請案第

63/346,784 號及 2023 年 3 月 2 日提出申請之標題為「DOSING OF ANTI-CD38 FUSION PROTEIN」之美國臨時申請案第 63/488,019 號的權益，該等美國臨時申請案中之一者均以引用之方式整體併入本文中。

【0031】 在整個本說明書及申請專利範圍中使用與本揭示案之各態樣相關之各種術語。除非另有指示，否則將給予此類術語其在此項技術中之普通含義。其他特定定義之術語將以與本文所提供之定義一致的方式進行解釋。

【0032】 除非另外明確規定，否則如本文所用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個提及物。

【0033】 如本文所用，「約」意謂在既定值或範圍之 5% 內，例如 5%、4%、3%、2% 或 1% 內。

【0034】 如本文所用，當提及經改良之癌症治療、經改良之治療功效等時，術語「經改良」在上下文中可指相對於治療之屬性或個體之屬性的改良。例如，CD38 結合融合蛋白之經改良治療功效可能與個體之腫瘤細胞的 CD38 表現正相關。例如，如與具有較低腫瘤 CD38 表現之個體相比，CD38 結合融合蛋白之治療功效可在具有較高腫瘤 CD38 表現之個體中經改良。在另一實例中，當投與至個體之 CD38 結合融合蛋白之特定劑量或給藥方案與 CD38 結合融合蛋白之不同劑量或給藥方案相比實現較大功效及/或減少之副作用時，治療功效可改良。當提及經改良之癌症治療、經改良之治療功效等時，術語「經改良」在上下文中可指相對於對照之改良。在一些實施例中，對照為個體對安慰劑治療之反應。在一些實施例中，對照為個體對標準照護(例如，針對個體之癌症及/或腫瘤的標準照護)之反應。在一些實施例中，對照為經投與既定治療劑(例如，CD38 結合融合蛋白)之患者群體之平均治療功效(例如，存活時間)。在一些實施例中，對照為基線(例如，治療前之患者狀態)。在一些實施例中，如與基線相比，個體之存活時間增加至少 5% (例如，至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、

至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 150%、至少 200% 或更多)，由此證實經改良之治療功效。在一些實施例中，如與基線相比，個體之存活時間增加 5-10%、10-20%、20-40%、60-100% 或 100-200%，由此證實經改良之治療功效。在一些實施例中，如與基線相比，一或多個個體之疾病緩解率增加，由此證實經改良之治療功效。在一些實施例中，藉由增大個體之免疫細胞功能證實經改良之治療功效；例如，改良免疫細胞殺死個體之癌細胞的能力。

【0035】 如本文所用，術語「促進」當在免疫反應之上下文中使用時意謂刺激、起始、增大或增強，包括解除抑制。在一些實施例中，促進免疫反應包括增加個體中之細胞介素及/或趨化介素表現(例如，使細胞介素或趨化介素表現增加至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 150%、至少 200% 或更多)。在一些實施例中，促進免疫反應包括活化干擾素 α 信號傳導。在一些實施例中，促進免疫反應包括誘導針對個體之癌症及/或腫瘤的免疫反應，或在個體之癌症及/或腫瘤位置處誘導免疫反應。

【0036】 在一些態樣中，本揭示案係關於使用 CD38 結合融合蛋白來治療癌症之方法，該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 蛋白融合之抗 CD38 抗體。在一些實施例中，本文所述之方法包括向有需要之個體投與包含 CD38 結合融合蛋白之組合物。在一些實施例中，該方法進一步包括向個體投與免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗)。

【0037】 在一些實施例中，本文所述之方法包括向有需要之個體投與包含 CD38 結合融合蛋白之組合物，其中該個體正在接受或已接受使用免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，例如派姆單抗)之治療。

【0038】 在一些實施例中，本文所述之方法包括向有需要之個體投與包含免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，例如派姆單抗)之組合物，其中該個體正在

接受或已接受使用 CD38 結合融合蛋白之治療。

【0039】 如本文所用，「CD38 結合融合蛋白」係指包含與一或多個(例如，一個、兩個)致弱干擾素 α -2b 蛋白融合之 CD38 結合結構域的融合蛋白。「融合蛋白」係指包含兩個或更多個蛋白質組分之多肽，該等蛋白質組分藉由至少一個共價鍵締合，該共價鍵為肽鍵，無論該肽鍵涉及羧酸基團之碳原子的參與抑或涉及另一碳原子。術語「融合」係指產生如上文所述之融合分子之行為，該融合分子例如由遺傳區域之重組融合生成的融合蛋白，其在經轉譯時產生單個蛋白質分子。可用於本文所述之組合物中之 CD38 結合融合蛋白在此項技術中有所描述，例如描述於美國專利第 10544199 號中，該案以引用之方式併入本文中。表 1 提供特定抗 CD38 抗體之胺基酸序列。

【0040】 用於本文所述之方法中之 CD38 結合融合蛋白包含抗 CD38 抗體。如本文所用，術語「抗體」包括例如完整免疫球蛋白或免疫球蛋白之抗原結合部分，或與免疫球蛋白相關或衍生自免疫球蛋白之抗原結合蛋白。完整抗體結構單元通常包含四聚體蛋白。每個四聚體通常由兩對相同之多肽鏈構成，每對具有一條「輕」鏈(通常具有約 25 kDa 之分子量)及一條「重」鏈(通常具有約 50-70 kDa 之分子量)。人類免疫球蛋白輕鏈可歸類為具有 κ 或 λ 輕鏈。在一些實施例中，本文所述之抗體包含總體上基於 IgG 類別之抗原結合結構域(例如，抗體重鏈及/或輕鏈)，IgG 類別具有數種亞類，包括但不限於 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4。一般而言，IgG1 具有不同的同種異型，在 356 (D 或 E)、IgG2 及 358 (L 或 M)處具有多態性。本文所描繪之序列使用 356D/358M 同種異型；然而，任何同種異型均包括於本文中且可根據本揭示案加以使用。例如，包括本文所包括之 IgG1 Fc 結構域的任何序列均可具有 356E/358L 來替代 356D/358M 同種異型。

【0041】 本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體包括包含重鏈可變結構域(VH)之重鏈及包含輕鏈可變結構域(VL)之輕鏈。如本文所

用，「可變結構域」係指免疫球蛋白之區域，其包含一或多個實質上由 $V\kappa$ ($V.kappa$)、 $V\lambda$ ($V.lamda$)及/或 VH 基因中之任一者編碼之 Ig 結構域，該等基因分別構成 κ 、 λ 及重鏈免疫球蛋白遺傳基因座。在可變結構域中，重鏈及輕鏈之 V 結構域中的每一者中均聚集三個環以形成抗原結合位點。每個環係稱為互補決定區(下文稱為「CDR」)。另外，可變結構域亦含有藉由 CDR 分隔開之 15-30 個胺基酸的相對不變之延伸段，稱為框架區(FR)。各 VH 及 VL 由自胺基末端至羧基末端依以下次序排列之三個 CDR 及四個 FR 構成：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。在一些實施例中，「抗體分子」係指雙鏈及多鏈免疫球蛋白及醣蛋白。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體為抗體之抗體片段或抗原結合片段，包括例如 Fab、Fab'、F(ab')₂ 及 Fv 片段。

【0042】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體包含 VH ，其包括包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的 CDRH1、包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的 CDRH2 及包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的 CDRH3；及 VL ，其包括包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 CDRL1、包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 CDRL2 及包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 CDRL3。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體包含 6 個 CDR 之集合，該等 CDR 相對於表 1 中所提供之抗 CD38 抗體的 6 個 CDR 共同含有多達 10 個(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個)胺基酸修飾。例如，在一些實施例中，該等 CDR 可以任何方式經修飾，只要 6 個 CDR 之集合中的變化總數不超過 10 個胺基酸修飾，其中 CDR 之任何組合發生變化；例如，CDRL1 中可存在一個變化，CDRH2 中可存在兩個變化，CDRH3 中可能無變化等。在一些實施例中，每個 CDR 相對於表 1 中所提供之抗 CD38 抗體的相應 CDR 具有不多於單一胺基酸取代。在一些實施例中，避免 CDRH3 中之胺

基酸修飾。

【0043】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體包括包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列的 VH 及包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列的 VL。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體包含 VH，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列至少 80% (例如，至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%)一致之胺基酸序列；及 VL，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列至少 80% (例如，至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%)一致之胺基酸序列。

【0044】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體為全長 IgG 抗體。在全長 IgG 抗體中，各重鏈包含重鏈可變區(本文中縮寫為 VH)及重鏈恆定區。各輕鏈包含輕鏈可變區(本文中縮寫為 VL)及輕鏈恆定區。在一些實施例中，免疫球蛋白分子為 IgG 類別 IgG4 或其亞類。

【0045】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體包含 IgG4 恆定區(例如，包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列的人類 IgG4 恆定區)。如本文所用，術語「IgG4 恆定區」係指野生型 IgG4 恆定區(例如，野生型人類 IgG4 恆定區)或 IgG4 恆定區變異體(例如，人類 IgG4 恆定區變異體)或其片段。在一些實施例中，可用於本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體中之 IgG4 恆定區變異體(例如，人類 IgG4 恆定區變異體)可包含一或多個突變，例如使鉸鏈區穩定及/或降低抗體毒性之突變。例如，根據 EU 編號系統在 IgG4 之位置 228 處的突變使 IgG4 之鉸鏈穩定。在一些實施例中，根據 EU 編號系統在 IgG4 恆定區之位置 228 處的突變導致在位置 228 處存在脯胺酸。

【0046】 在一些實施例中，IgG4 恆定區中之突變降低抗體依賴性細胞毒性 (ADCC)。如本文所用，「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)」係指細胞介

導之反應，其中表現 Fc γ 受體(Fc γ R)之非特異性細胞毒性細胞識別標靶細胞上結合之抗體且隨後引起標靶細胞溶解。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體包含 IgG4 恆定區，其包含一或多個降低 ADCC 以避免不期望之高水準細胞毒性之突變(例如，根據 EU 編號系統在 IgG4 恆定區之位置 252、254 及 256 中的一或多者處之突變)。在一些實施例中，根據 EU 編號系統在 IgG4 恆定區之位置 252 處的突變導致在位置 252 處存在酪胺酸。在一些實施例中，根據 EU 編號系統在 IgG4 恆定區之位置 254 處的突變導致在位置 254 處存在蘇胺酸。在一些實施例中，根據 EU 編號系統在 IgG4 恆定區之位置 256 處的突變導致在位置 256 處存在麩胺酸。

【0047】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體包含 IgG4 恆定區，其包含根據 EU 編號系統在 IgG4 恆定區之位置 228 處之突變。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體包含 IgG4 恆定區，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0048】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體包含重鏈，其包含 VH 及人類 IgG4 恆定區，其中該 VH 包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列且該 IgG4 恆定區包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體包含重鏈，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體包含重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列至少 80% (例如，至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%)一致之胺基酸序列。

【0049】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體包含輕鏈，其包含 VL 及 κ 輕鏈恆定區，其中該 VL 包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融

合蛋白之抗 CD38 抗體包含輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白之抗 CD38 抗體包含輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列至少 80% (例如，至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%)一致之胺基酸序列。

【0050】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白進一步包含抗 CD38 抗體(例如，表 1 中所提供之抗 CD38 抗體)，該抗 CD38 抗體與致弱干擾素 α -2b 蛋白融合(例如，該致弱干擾素 α -2b 蛋白與該抗 CD38 抗體之重鏈融合)。已觀察到藉由將某些胺基酸變化引入蛋白質序列中可減弱干擾素- α -2b 之生物活性，該活性係藉由干擾素與細胞表面上之干擾素受體的結合介導的。在一些實施例中，致弱干擾素 α -2b 蛋白包含降低其效能(例如，A145D)及/或消除干擾素 α -2b 蛋白之 O 連接之糖基化(例如，T106A)的突變。如本文所述，致弱干擾素分子可與特異性結合至 CD38 之抗體(例如，抗 CD38 抗體)融合，使得該抗 CD38 抗體可充當用於將致弱干擾素遞送至 CD38 陽性細胞之媒劑，從而減少由該致弱干擾素分子引起之脫靶干擾素活性。

【0051】 在一些實施例中，該致弱干擾素 α -2b 蛋白與該抗 CD38 抗體之重鏈融合。在一些實施例中，該致弱干擾素 α -2b 蛋白與該抗 CD38 抗體之重鏈的 C 末端融合。因而，在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含與致弱干擾素 α -2b 蛋白融合之抗 CD38 抗體之重鏈，且其中該輕鏈為該抗 CD38 抗體之輕鏈。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白包含兩條重鏈及兩條輕鏈，其中各重鏈包含與致弱干擾素 α -2b 蛋白融合之抗 CD38 抗體之重鏈，且其中各輕鏈為該抗 CD38 抗體之輕鏈。

【0052】 在一些實施例中，相對於野生型人類干擾素 α -2b (例如，包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列的人類干擾素 α -2b)，該致弱干擾素 α -2b 包含 T106A 及

A145D 突變。在一些實施例中，該致弱干擾素 α -2b 包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。在一些實施例中，該致弱干擾素 α -2b 包含與 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列至少 80% (例如，至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%) 一致的胺基酸序列。

【0053】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白包含重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列至少 80% (例如，至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%) 一致的胺基酸序列；及輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列至少 80% (例如，至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%) 一致的胺基酸序列。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列及包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的 CD38 結合融合蛋白包含兩條重鏈及兩條輕鏈，其中各重鏈包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列且各輕鏈包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。

表 1：CD38 結合融合蛋白之胺基酸序列

		序列	SEQ ID NO
抗 CD38 抗體	CDR-H1	DSVMN	1
	CDR-H2	WIDPEYGRTDVAEKFGG	2
	CDR-H3	TKYNSGYGFPY	3
	CDR-L1	KASQNVDSVD	4
	CDR-L2	KASNDYT	5
	CDR-L3	MQSNTHPRT	6
*CDR 係根據 Kabat 編號	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSG YTFTDSVMNWWVQQAPGKGLEWMGW IDPEYGRTDVAEKFGGRVTITADTSTD TAYMELSSLRSEDVAVYYCARTKYNS GYGFPYWGQGTTVTVSS	7
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ NVDSVDWYQQKPKAPKLLIYKAS NDYTGVPSPRFSGSGSGTDFFTISLQP EDIATYYCMQSNTHPRTFGGGTKVEI KR	8

	HC	<u>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSG</u> <u>YTFTDSVMNWWVQQAPGKGLEWMGW</u> <u>IDPEYGRTDVAEKFOGRVTITADTSTD</u> <u>TAYMELSSLRSED</u> <u>TAVYYCARTKYNS</u> <u>GYGFPYWGQGT</u> <u>TVT</u> <u>VSSASTKGPSVF</u> <u>PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP</u> <u>VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL</u> <u>YSLSSVVTVPSSSLG</u> <u>TKTYTCNV</u> <u>DHKP</u> <u>SNTKVDKR</u> <u>VESKYGPPCPP</u> <u>PAPEFLG</u> <u>GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK</u> <u>TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL</u> <u>NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG</u> <u>QPREPQVYTLPPS</u> <u>QEEMTKNQVSLTC</u> <u>LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT</u> <u>TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE</u> <u>GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL</u> <u>GK</u>	9
	LC	<u>DIQMTQSPSSLSASV</u> <u>GDRVTITCKASQ</u> <u>NVDSDVDWYQQKPGKAPKLLIYKAS</u> <u>NDYTGVP</u> <u>SRFSGSGSGTDF</u> <u>TFTISSLQP</u> <u>EDIATYYCMQSN</u> <u>THPRTFGGGTKVEI</u> <u>KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV</u> <u>CLLNNFY</u> <u>PREAKVQWKVDNALQSGN</u> <u>SQESVTEQDSK</u> <u>DSTYSLSSTL</u> <u>TLTKAD</u> <u>YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR</u> <u>GEC</u>	10
WT 干擾素 α -2b		<u>CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLF</u> <u>SCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIP</u> <u>VLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLL</u> <u>DKFYTEL</u> <u>YQQLNDLEACVIQGVGVTE</u> <u>TPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKK</u> <u>YSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESL</u> <u>RSKE</u>	11
致弱干擾素 α -2b (T106A、A145D)		<u>CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLF</u> <u>SCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIP</u> <u>VLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLL</u> <u>DKFYTEL</u> <u>YQQLNDLEACVIQGVGVAE</u> <u>TPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKK</u> <u>YSPCAWEVVRDEIMRSFSLSTNLQESL</u> <u>RSKE</u>	12
與致弱干擾素 α -2b (T106A、A145D)融合之 抗 CD38 抗體的 HC		<u>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSG</u> <u>YTFTDSVMNWWVQQAPGKGLEWMGW</u> <u>IDPEYGRTDVAEKFOGRVTITADTSTD</u> <u>TAYMELSSLRSED</u> <u>TAVYYCARTKYNS</u>	13

	<p><u>GYGFPYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF</u> <u>PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP</u> <u>VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL</u> <u>YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPHKP</u> <u>SNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLG</u> <u>GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK</u> <u>TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL</u> <u>NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG</u> <u>QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC</u> <u>LVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKT</u> <u>TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE</u> <u>GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGL</u> <u>GKCDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRRISL</u> <u>FSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETI</u> <u>PVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETL</u> <u>DKFYTELYQQLNLEACVIQGVGVAETP</u> <u>LMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPC</u> <u>AWEVVRDEIMRSFSLSTNLQESLRSKE</u></p>	
<p>野生型人類 IgG4 恆定區</p>	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTK YTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLGLGK</p>	<p>14</p>
<p>具有 S228P 突變(EU 編號系統)之人類 IgG4 恆定區變異體</p>	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTK YTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLGLGK</p>	<p>15</p>

【0054】 在一些實施例中，在本文所述之方法中，該 CD38 結合融合蛋白以 0.1-15 mg/kg (例如，0.1-15、0.5-15、1-15、2-15、3-15、4-15、5-15、6-15、7-15、8-15、9-15、10-15、11-15、12-15、13-15、14-15、0.1-14、0.5-14、1-14、2-14、3-14、4-14、5-14、6-14、7-14、8-14、9-14、10-14、11-14、12-14、13-14、0.1-13、0.5-13、1-13、2-13、3-13、4-13、5-13、6-13、7-13、8-13、9-13、10-13、11-13、12-13、0.1-12、0.5-12、1-12、2-12、3-12、4-12、5-12、6-12、7-12、8-12、9-12、10-12、11-12、0.1-11、0.5-11、1-11、2-11、3-11、4-11、5-11、6-11、7-11、8-11、9-11、10-11、0.1-10、0.5-10、1-10、2-10、3-10、4-10、5-10、6-10、7-10、8-10、9-10、0.1-9、0.5-9、1-9、2-9、3-9、4-9、5-9、6-9、7-9、8-9、0.1-8、0.5-8、1-8、2-8、3-8、4-8、5-8、6-8、7-8、0.1-7、0.5-7、1-7、2-7、3-7、4-7、5-7 或 6-7 mg/kg)個體進行投與。在一些實施例中，在本文所述之方法中，該 CD38 結合融合蛋白以 0.1、0.2、0.4、0.75、1、1.5、3 或 6、9、12、14 或 15 mg/kg 個體進行投與。在一些實施例中，在本文所述之方法中，該 CD38 結合融合蛋白以 0.1-6 mg/kg (例如，0.1-6、0.5-6、1-6、2-6、3-6、4-6、5-6、0.1-5、0.5-5、1-5、2-5、3-5、4-5、0.1-4、0.5-4、1-4、2-4、3-4、0.1-3、0.5-3、1-3、2-3、0.1-2、0.5-2、1-2、0.1-1 或 0.5-1 mg/kg)個體進行投與。在一些實施例中，在本文所述之方法中，該 CD38 結合融合蛋白以 0.1、0.2、0.4、0.75、1、1.5、3 或 6 mg/kg 個體進行投與。在一些實施例中，在本文所述之方法中，該 CD38 結合融合蛋白以 0.1-1.5 mg/kg (例如，0.1-1.5、0.3-1.4、0.5-1.3、0.7-1.2 或 0.9-1.1 mg/kg) 個體進行投與。在一些實施例中，在本文所述之方法中，該 CD38 結合融合蛋白以 0.5-2 mg/kg (例如，0.5-2、0.6-1.8、0.7-1.6、0.8-1.4、0.9-1.2 mg/kg)個體進行投與。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以約 1 mg/kg 個體進行投與。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以約 0.75 mg/kg 個體進行投與。

【0055】 在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以隨時間增加之劑量(例如，

劑量遞增)進行投與。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白之劑量在多週期給藥方案之至少一個週期期間增加(例如，該劑量在 6 個週期中之第 3 週期中增加)。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白之劑量在給藥方案之連續週期期間增加，該給藥方案例如如下：0.001 mg/kg (第 1 週期)、0.01 mg/kg (第 2 週期)、0.1 mg/kg (第 3 週期)、0.75 mg/kg (第 4 週期)、1.5 mg/kg (第 5 週期)、3 mg/kg (第 6 週期)、6 mg/kg (第 7 週期)、9 mg/kg (第 8 週期)及 14 mg/kg (第 9 週期)。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白之劑量隨時間增加，例如如下 0.001 mg/kg、0.01 mg/kg、0.1 mg/kg、0.75 mg/kg、1.5 mg/kg、3 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg 及 14 mg/kg。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以 60-120 mg (例如，60-120、60-100、60-80、80-120、80-100 或 100-120 mg)之劑量投與至個體(例如，無論個體之體重如何)。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以 80-120 mg (例如，80、90、100、110 或 120 mg)之劑量投與至個體(例如，無論個體之體重如何)。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以約 80 mg 之劑量投與至個體(例如，無論個體之體重如何)。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以約 120 mg 之劑量投與至個體(例如，無論個體之體重如何)。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以 120-250 mg 或 200-260 mg 之劑量進行投與。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以高達 240 mg 之劑量進行投與(例如，無論個體之體重如何)。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白以 240 mg 之劑量進行投與。

【0056】 在一些實施例中，在任一本文所述之方法中，該 CD38 結合融合蛋白每 1-4 週投與一次(例如，一週一次、每兩週一次、每三週一次或每四週一次)。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白每週期投與一次。1 個週期可為 1 週(1 週週期)、2 週(2 週週期)、3 週(3 週週期)或 4 週(4 週週期)。在一些實施例中，該週期為 3 週週期或 4 週週期。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白每週期投與一次，持續 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 個週期。

在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白每週投與一次，持續 1-12 個週期。在一些實施例中，在任一本文所述之方法中，該 CD38 結合融合蛋白每三週投與一次。在一些實施例中，在任一本文所述之方法中，該 CD38 結合融合蛋白每三週投與一次，持續一段時期(例如，長達 1、2、3、4、5 年或更久)。在一些實施例中，在任一本文所述之方法中，該 CD38 結合融合蛋白每三週投與一次，持續患者之餘生。

【0057】 在一些實施例中，該方法包括監測個體以確定投與多少個週期之 CD38 結合融合蛋白(例如，監測治療功效及/或副作用)。在一些實施例中，該方法包括監測個體之副作用(例如，持續超過連續 7 天之嗜中性白血球減少症、持續超過連續 14 天之血小板減少症以及持續超過 48 小時之噁心/嘔吐)且若在個體中觀察到不良副作用，則停止、延遲或減少 CD38 結合融合蛋白治療。在一些實施例中，該方法包括監測個體不耐受之副作用且若在個體中觀察到不耐受之副作用，則停止、延遲或減少 CD38 結合融合蛋白治療。

【0058】 在一些實施例中，在投與 CD38 結合融合蛋白之後癌細胞及/或個體之免疫細胞上增加之 CD38 表現與經改良之癌症治療功效(例如，經改良之患者存活)相關。在一些實施例中，癌細胞上之 CD38 表現與 CD38 結合融合蛋白的功效無關或微弱相關。在一些實施例中，CD38 結合融合蛋白的功效與骨髓瘤細胞及骨髓免疫細胞上之 CD38 表現無關。在一些實施例中，投與 CD38 結合融合蛋白會增加個體血液中之天然殺手細胞數目。在一些實施例中，投與 CD38 結合融合蛋白會活化個體之免疫細胞(例如，T 細胞)。

【0059】 在一些實施例中，個體中增加之免疫活性(例如，新喋呤表現、補體表現、細胞介素/趨化介素表現及免疫相關基因表現)與 CD38 結合融合蛋白之投與相關。在一些實施例中，在投與 CD38 結合融合蛋白之後個體中增加之免疫活性(例如，新喋呤表現、補體表現、細胞介素/趨化介素表現及免疫相關基因表現)

與經改良之癌症治療功效(例如，患者存活)相關。在一些實施例中，CD38 結合融合蛋白之投與會增加細胞介素/趨化介素表現。在一些實施例中，CD38 結合融合蛋白之投與使細胞介素/趨化介素表現增加至少 2 倍(例如，至少 3 倍、至少 5 倍或至少 10 倍)。在一些實施例中，CD38 結合融合蛋白之投與會增加以下基因中之一或多者的表現：IFI44L、RSAD2、IFI27、OAS3、IFIT1、IFI44、EPSTI1、HERC5、OAS1、MX1、OAS2、USP18、SPATS2L、IFIT3、OASL、DDX60、LY6E、IFI6、LAMP3、RTP4、HERC6、SERPING1、CMPK2、CXCL10 及 IFIT2，這可指示個體之干擾素反應(Harari 等人，Human Molecular Genetics 24.11 (2015): 3192-3205)。在一些實施例中，CD38 結合融合蛋白之投與會增加以下基因中之至少 5 者的表現：IFI44L、RSAD2、IFI27、OAS3、IFIT1、IFI44、EPSTI1、HERC5、OAS1、MX1、OAS2、USP18、SPATS2L、IFIT3、OASL、DDX60、LY6E、IFI6、LAMP3、RTP4、HERC6、SERPING1、CMPK2、CXCL10 及 IFIT2。在一些實施例中，CD38 結合融合蛋白之投與會增加以下基因中之至少 10 者的表現：IFI44L、RSAD2、IFI27、OAS3、IFIT1、IFI44、EPSTI1、HERC5、OAS1、MX1、OAS2、USP18、SPATS2L、IFIT3、OASL、DDX60、LY6E、IFI6、LAMP3、RTP4、HERC6、SERPING1、CMPK2、CXCL10 及 IFIT2。在一些實施例中，CD38 結合融合蛋白之投與會增加以下基因中之至少 15 者的表現：IFI44L、RSAD2、IFI27、OAS3、IFIT1、IFI44、EPSTI1、HERC5、OAS1、MX1、OAS2、USP18、SPATS2L、IFIT3、OASL、DDX60、LY6E、IFI6、LAMP3、RTP4、HERC6、SERPING1、CMPK2、CXCL10 及 IFIT2。在一些實施例中，CD38 結合融合蛋白之投與會增加以下基因中之至少 20 者的表現：IFI44L、RSAD2、IFI27、OAS3、IFIT1、IFI44、EPSTI1、HERC5、OAS1、MX1、OAS2、USP18、SPATS2L、IFIT3、OASL、DDX60、LY6E、IFI6、LAMP3、RTP4、HERC6、SERPING1、CMPK2、CXCL10 及 IFIT2。在一些實施例中，CD38 結合融合蛋白之投與會增加以下基因之表現：IFI44L、

RSAD2、IFI27、OAS3、IFIT1、IFI44、EPSTI1、HERC5、OAS1、MX1、OAS2、USP18、SPATS2L、IFIT3、OASL、DDX60、LY6E、IFI6、LAMP3、RTP4、HERC6、SERPING1、CMPK2、CXCL10 及 IFIT2。

【0060】 在一些實施例中，在投與 CD38 結合融合蛋白之後個體中經改良之免疫細胞活性與經改良之癌症治療功效(例如，患者存活)相關。在一些實施例中，向個體投與 CD38 結合融合蛋白導致增加之抗 CD38 結合融合蛋白抗體濃度。在一些實施例中，在 CD38 結合融合蛋白之投與期間(例如，在 1 或多個投與週期內)個體中之 CD38 結合融合蛋白抗體濃度的增加速率與癌症治療功效相關。例如，與個體中之 CD38 結合融合蛋白抗體濃度的較快增加速率相比，個體中之 CD38 結合融合蛋白抗體濃度的較緩慢增加速率可與較高癌症治療功效相關。在一些實施例中，個體中之 CD38 結合融合蛋白抗體的基線濃度可指示 CD38 結合融合蛋白的癌症治療功效。例如，與個體中之 CD38 結合融合蛋白抗體的較高基線濃度相比，個體中之 CD38 結合融合蛋白抗體的較低基線濃度可與較高癌症治療功效相關。

【0061】 在一些實施例中，監測個體在包含 CD38 結合融合蛋白之組合物之投與期間及/或投與之後的可量測微量殘存疾病(MRD)狀態。MRD 可指在癌症治療(例如，CD38 結合融合蛋白投與或腫瘤切除)之後癌症(例如，多發性骨髓瘤或黑色素瘤)在個體中持續存在或復發之證據(例如，在個體中偵測到癌細胞或癌症 DNA)。可使用任何合適方法，包括但不限於定量聚合酶鏈反應(qPCR)、流式細胞術或下一代測序來偵測 MRD。陰性 MRD 狀態可指示 MRD 在個體中不存在或超過閾值無法偵測到 MRD。例如，當以 10^{-5} 或 10^{-6} 之偵測靈敏度未偵測到 MRD 時，可確定個體之陰性 MRD 狀態。在一些實施例中，當在對 CD38 結合融合蛋白治療實現完全反應(例如，癌症之所有病徵因應於治療而消失)之個體中以 10^{-5} 之靈敏度未偵測到 MRD 時，確定陰性 MRD 狀態。在一些實施例中，在

包含 CD38 結合融合蛋白之組合物之投與週期期間量測陰性 MRD 狀態之比率。在一些實施例中，在對包含 CD38 結合融合蛋白之組合物具有完全反應之個體中監測陰性 MRD 狀態之持續時間。在一些實施例中，如與經投與包含 CD38 結合融合蛋白之組合物但未接受抗 PD-1 抗體之個體的陰性 MRD 狀態之持續時間相比，當個體經投與包含 CD38 結合融合蛋白之組合物且亦接受使用抗 PD-1 抗體之治療時，陰性 MRD 狀態之持續時間較長。在一些實施例中，陰性 MRD 狀態之持續時間為至少 1 年、至少 2 年、至少 3 年、至少 4 年、至少 5 年、至少 6 年、至少 7 年、至少 8 年、至少 9 年、至少 10 年或更久。

【0062】 在一些實施例中，在任一本文所述之方法中，CD38 結合融合蛋白之劑量在 0.5 小時、1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、5 小時、6 小時或更長時間內進行投與(例如，經靜脈內投與)。在一些實施例中，CD38 結合融合蛋白之劑量在至少 0.5 小時、至少 1 小時、至少 2 小時、至少 3 小時、至少 4 小時、至少 5 小時、至少 6 小時內進行投與。在一些實施例中，CD38 結合融合蛋白之劑量在 0.5-7 小時、1-7 小時、2-7 小時、3-7 小時、4-7 小時、5-7 小時、6-7 小時或更長時間內進行投與。在一些實施例中，CD38 結合融合蛋白之劑量在 0.5-4 小時內進行投與。在一些實施例中，CD38 結合融合蛋白之劑量在不超過 7 小時內進行投與。在一些實施例中，小於或等於 6 mg/kg 之 CD38 結合融合蛋白之劑量在 1 小時內進行投與。在一些實施例中，小於 6 mg/kg (個體)之 CD38 結合融合蛋白之劑量在 1 小時內進行投與。在一些實施例中，大於或等於 6 mg/kg (個體)之 CD38 結合融合蛋白之劑量在 2 小時內進行投與。在一些實施例中，大於 6 mg/kg (個體)之 CD38 結合融合蛋白之劑量在 2 小時內進行投與。

【0063】 在一些實施例中，在任一本文所述之方法中，包括向在標準癌症治療(例如，標準多發性骨髓瘤治療)之後呈現難治性或復發之個體投與 CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，該個體對抗 CD38 抗體(例如，達雷木單抗或艾莎

妥昔單抗(Isatuximab))、CAR-T 細胞療法、抗 BCMA 療法、免疫調節劑(IMiD)療法、蛋白酶體抑制劑療法或埃羅妥珠單抗(Elotuzumab)中之一或多者呈現難治性。在一些實施例中，該個體對最後一個先前治療線呈現難治性。

【0064】 在一些實施例中，任一本文所述之方法進一步包括向個體投與皮質類固醇。在一些實施例中，該皮質類固醇為可的松(cortisone)、潑尼松(prednisone)、甲潑尼松(methylprednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、地塞米松、倍他米松(betamethasone)或氫化可的松(hydrocortisone)。在一些實施例中，該皮質類固醇為地塞米松。在一些實施例中，該方法包括向個體投與 10-50 mg、10-40 mg、10-30 mg、10-20 mg、20-50 mg、30-50 mg 或 35-45 mg 地塞米松。在一些實施例中，該方法包括向個體投與 10、15、20、25、30、35、40、45 或 50 mg 地塞米松。在一些實施例中，該方法包括向小於 75 歲之個體投與 40 mg 地塞米松。在一些實施例中，該方法包括向 75 歲或更老之個體投與 20 mg 地塞米松。在一些實施例中，該方法包括向個體投與 20 mg 地塞米松。在一些實施例中，該皮質類固醇為甲潑尼松。在一些實施例中，該方法包括向個體投與 50-150 mg、50-140 mg、50-130 mg、50-120 mg、75-150 mg、75-125 mg 或 90-110 mg 甲潑尼松。在一些實施例中，該方法包括向個體投與 50、75、90、95、100、105、115、125 或 150 mg 甲潑尼松。在一些實施例中，該方法包括向個體投與 100 mg 甲潑尼松。在一些實施例中，當個體未經歷顯著輸注相關反應(IRR)時，皮質類固醇之劑量可減少一半(例如，自 100 mg 甲潑尼松減少至 50 mg 甲潑尼松；或自 20 mg 地塞米松減少至 10 mg 地塞米松)。在一些實施例中，當個體在 CD38 結合融合蛋白之 3 次投與(亦即，3 個劑量)之後未經歷顯著輸注相關反應(IRR)時，類固醇之劑量可減少一半用於剩餘投與(例如，第 4 次投與至投與結束)。

【0065】 在一些實施例中，該方法包括每週兩次投與皮質類固醇(例如，地塞

米松或甲潑尼松)。在一些實施例中，該方法包括每週一次投與皮質類固醇(例如，地塞米松或甲潑尼松)。在一些實施例中，該方法包括每兩週一次投與皮質類固醇(例如，地塞米松或甲潑尼松)。在一些實施例中，該方法包括每三週一次投與皮質類固醇(例如，地塞米松或甲潑尼松)。在一些實施例中，該方法包括與 CD38 結合融合蛋白一起投與皮質類固醇(例如，地塞米松或甲潑尼松)。在一些實施例中，該方法包括在向個體投與 CD38 結合融合蛋白之前向個體投與皮質類固醇(例如，地塞米松或甲潑尼松)。在一些實施例中，該方法包括在投與 CD38 結合融合蛋白之前 1-2 小時投與皮質類固醇(例如，地塞米松或甲潑尼松)。在一些實施例中，該方法包括根據需要(例如，如醫生所確定)投與皮質類固醇(例如，地塞米松或甲潑尼松)以對抗發炎。

【0066】 在一些實施例中，該方法進一步包括投與抗組織胺。在一些實施例中，該抗組織胺為孟魯司特或苯海拉明。在一些實施例中，將 10-70、20-60、25-50 或 20-30 或 45-55 mg 苯海拉明投與至個體(或等效量之孟魯司特)。在一些實施例中，將 25-50 mg 苯海拉明投與至個體(或等效量之孟魯司特)。在一些實施例中，將 20、25、30、35、40、45、45、50 或 55 mg 苯海拉明投與至個體(或等效量之孟魯司特)。在一些實施例中，將 10 mg 孟魯司特投與至個體(例如，當個體不耐受苯海拉明，或苯海拉明對個體無效時)。在一些實施例中，該方法包括在向個體投與 CD38 結合融合蛋白之前及之後向個體投與抗組織胺。在一些實施例中，抗組織胺在向個體投與 CD38 結合融合蛋白之前 10-14 小時及之後 0.5-3 小時進行投與。在一些實施例中，抗組織胺在向個體投與 CD38 結合融合蛋白之前 12 小時及之後 1 小時進行投與。在一些實施例中，抗組織胺在第一個治療週期內在向個體投與 CD38 結合融合蛋白之前 12 小時及之後 1 小時進行投與，且抗組織胺在第一個週期後的週期(例如，第 2-12 週期)內在向個體投與 CD38 結合融合蛋白之前 1 小時及之後 1 小時進行投與。在一些實施例中，抗組織胺在第一個

治療週期內在向個體投與 CD38 結合融合蛋白之前 12 小時及之後 1 小時進行投與，且抗組織胺在第一個週期後的週期(例如，第 2-12 週期)內在向個體投與 CD38 結合融合蛋白之前 1 小時進行投與。

【0067】 在一些實施例中，該方法進一步包括投與(或共投與)止痛劑。在一些實施例中，該方法包括投與止痛劑乙醯胺酚。在一些實施例中，將 500-1200 mg、600-1200 mg、700-1200 mg、800-1200 mg、900-1200 mg、500-1100 mg、500-1000 mg、500-900 mg、500-800 mg、500-700 mg、500-600 mg 乙醯胺酚投與至個體。在一些實施例中，將 650-1000 mg 乙醯胺酚投與至個體。在一些實施例中，將 500、600、700、800、900、1000、1100 或 1200 mg 乙醯胺酚投與至個體。在一些實施例中，乙醯胺酚在投與 CD38 結合融合蛋白之前 1-2 小時投與至個體。在一些實施例中，在向個體投與 CD38 結合融合蛋白之前 1-2 小時將 650-1000 mg 乙醯胺酚投與至個體。

【0068】 在一些實施例中，該方法進一步包括向個體投與非類固醇消炎藥 (NSAID) 止痛劑。在一些實施例中，該 NSAID 為阿司匹靈(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)或塞來昔布(celecoxib)。在一些實施例中，將 350-650 mg 阿司匹靈投與至個體。在一些實施例中，將 200-600 mg 布洛芬投與至個體。在一些實施例中，將 200-600 mg 布洛芬投與至個體。在一些實施例中，將 275-550 mg 萘普生投與至個體。在一些實施例中，將 100-400 mg 塞來昔布投與至個體。

【0069】 在一些實施例中，任一本文所述之方法進一步包括向個體投與免疫檢查點抑制劑。如本文所用，術語「免疫檢查點抑制劑」係指完全地或部分地減少、抑制、干擾或調節一或多種檢查點蛋白之分子。免疫系統具有多個抑制路徑，該等路徑用於維持自耐受性且調節免疫反應。對於 T 細胞，反應之幅度及品質藉由 T 細胞受體之抗原識別來起始且藉由平衡共刺激及抑制信號之免疫檢查點

蛋白加以調節。檢查點蛋白調節 T 細胞活化或功能。已知眾多檢查點蛋白，諸如 CTLA-4 及其配位體 CD80 及 CD86；及 PD-1 與其配位體 PDL1 及 PDL2 (Pardoll, Nature Reviews Cancer 12: 252-264, 2012)；淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)，諸如 B7 (例如，B7-H3 及 B7-H4)及 TIM3。此等蛋白質負責 T 細胞反應之共刺激或抑制相互作用。免疫檢查點蛋白調節且維持自耐受性以及生理免疫反應之持續時間及幅度。免疫檢查點抑制劑包括但不限於抗體或衍生自抗體之分子。

【0070】 在一些實施例中，任一所述方法中使用之免疫檢查點抑制劑包含程序性細胞死亡 1 (PD-1)之抑制劑。PD-1 在對感染產生發炎反應時限制外周組織中之 T 細胞活性且為了限制自體免疫性，活體外 PD-1 阻斷增強 T 細胞增殖及細胞介素產生以因應於特定抗原標靶或在混合淋巴細胞反應中之同種異體細胞的挑戰。在 PD-1 阻斷之情況下，PD-1 表現與反應之間顯示出強相關性(Pardoll, Nature Reviews Cancer, 12: 252-264, 2012)。PD-1 阻斷劑之實例描述於美國專利第 7,488,802 號；第 8,008,449 號；第 8,168,757 號，及 PCT 公開專利申請案：第 WO 2008/156712 號、第 WO 2010/089411 號、第 WO 2010/036959 號、第 WO 2011/159877 號及第 WO 2011/082400 號中。

【0071】 在一些實施例中，任一本文所述之方法中使用的 PD-1 抑制劑為抗 PD-1 抗體。可根據本揭示案使用之抗 PD-1 抗體的非限制性實例包括：派姆單抗、納武單抗(nivolumab)、匹利珠單抗(pidilizumab)及西米普利單抗(cemiplimab)。

【0072】 在一些實施例中，任一本文所述之方法進一步包括將免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗)與 CD38 結合融合蛋白一起(例如，在同一組合物中)或作為單獨投與(例如，在 CD38 結合融合蛋白之投與之前或之後)投與至個體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑根據其自身投與時程進行投與，該時程與用於投與 CD38 結合融合蛋白之時程分開。

【0073】 在一些實施例中，在任一本文所述之方法中，免疫檢查點抑制劑(例

如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗)每六週一次以 400 mg 之劑量投與至個體(例如，無論個體之體重如何)。在一些實施例中，在任一本文所述之方法中，免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗)每三週一次以 200 mg 之劑量投與至個體(例如，無論個體之體重如何)。

【0074】 在一些實施例中，本文所述之方法包括每三週一次向有需要之個體投與 0.1-1.5 mg/kg (例如，0.75 mg/kg 或 1 mg/kg)個體之劑量的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物，且進一步每六週一次向個體投與 400 mg 之劑量的免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗)。在一些實施例中，投與時期長達 2 年。在一些實施例中，該方法進一步包括如本文所述投與皮質類固醇(例如地塞米松)及抗組織胺(例如苯海拉明)。在一些實施例中，該方法進一步包括投與至少一種止痛劑(例如，乙醯胺酚或 NSAID)。

【0075】 在一些實施例中，本文所述之方法包括每三週一次向有需要之個體(例如，患有黑色素瘤之個體)投與 0.1-1.5 mg/kg (例如，0.75 mg/kg 或 1 mg/kg)個體之劑量的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物，且進一步每三週一次向個體投與 200 mg 之劑量(例如，無論個體之體重如何)的免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗)。在一些實施例中，投與時期長達 2 年。在一些實施例中，該方法進一步包括如本文所述投與皮質類固醇(例如地塞米松)及抗組織胺(例如苯海拉明)。在一些實施例中，該方法進一步包括投與至少一種止痛劑(例如，乙醯胺酚或 NSAID)。

【0076】 在一些實施例中，本文所述之方法包括每三週一次向有需要之個體投與包含 80 mg CD38 結合融合蛋白之組合物(例如，無論個體之體重如何)，且進一步每六週一次向個體投與 400 mg 之劑量(例如，無論個體之體重如何)的免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗)。在一些實施例中，投與時期長達 2 年。在一些實施例中，該方法進一步包括如本文所述投與皮質類固醇

(例如地塞米松)及抗組織胺(例如苯海拉明)。在一些實施例中，該方法進一步包括投與至少一種止痛劑(例如，乙醯胺酚或 NSAID)。

【0077】 在一些實施例中，本文所述之方法包括每三週一次向有需要之個體投與包含 120 mg CD38 結合融合蛋白之組合物(例如，無論個體之體重如何)，且進一步每三週一次向個體投與 200 mg 之劑量(例如，無論個體之體重如何)的免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗)。在一些實施例中，投與時期長達 2 年。在一些實施例中，該方法進一步包括如本文所述投與皮質類固醇(例如地塞米松)及抗組織胺(例如苯海拉明)。在一些實施例中，該方法進一步包括投與至少一種止痛劑(例如，乙醯胺酚或 NSAID)。

【0078】 在一些實施例中，本文所述之方法包括每三週一次向有需要之個體投與 0.1-1.5 mg/kg (例如，0.75 mg/kg 或 1 mg/kg)個體之劑量的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物，其中該個體正在接受或已接受使用每六週一次 400 mg 之劑量的免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗)之治療。在一些實施例中，投與時期長達 2 年。在一些實施例中，該方法進一步包括如本文所述投與皮質類固醇(例如地塞米松)及抗組織胺(例如苯海拉明)。在一些實施例中，該方法進一步包括投與至少一種止痛劑(例如，乙醯胺酚或 NSAID)。

【0079】 在一些實施例中，本文所述之方法包括每三週一次向有需要之個體投與 0.1-1.5 mg/kg (例如，0.75 mg/kg 或 1 mg/kg)個體之劑量的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物，其中該個體正在接受或已接受使用每三週一次 200 mg 之劑量(例如，無論個體之體重如何)的免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗)之治療。在一些實施例中，投與時期長達 2 年。在一些實施例中，該方法進一步包括如本文所述投與皮質類固醇(例如地塞米松)及抗組織胺(例如苯海拉明)。在一些實施例中，該方法進一步包括投與至少一種止痛劑(例如，乙醯胺酚或 NSAID)。

【0080】 在一些實施例中，本文所述之方法包括每三週一次向有需要之個體投與包含 80 mg CD38 結合融合蛋白之組合物(例如，無論個體之體重如何)，其中該個體正在接受或已接受使用每六週一次 400 mg 之劑量(例如，無論個體之體重如何)的免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗)之治療。在一些實施例中，投與時期長達 2 年。在一些實施例中，該方法進一步包括如本文所述投與皮質類固醇(例如地塞米松)及抗組織胺(例如苯海拉明)。在一些實施例中，該方法進一步包括投與至少一種止痛劑(例如，乙醯胺酚或 NSAID)。

【0081】 在一些實施例中，本文所述之方法包括每三週一次向有需要之個體投與包含 120 mg CD38 結合融合蛋白之組合物(例如，無論個體之體重如何)，其中該個體正在接受或已接受使用每三週一次 200 mg 之劑量(例如，無論個體之體重如何)的免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗)之治療。在一些實施例中，投與時期長達 2 年。在一些實施例中，該方法進一步包括如本文所述投與皮質類固醇(例如地塞米松)及抗組織胺(例如苯海拉明)。在一些實施例中，該方法進一步包括投與至少一種止痛劑(例如，乙醯胺酚或 NSAID)。

【0082】 在一些實施例中，本文所述之方法包括每六週一次向有需要之個體投與 400 mg 之劑量的免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗)，其中該個體正在接受或已接受使用每三週一次 0.1-1.5 mg/kg (例如，0.75 mg/kg 或 1 mg/kg)個體之劑量的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物之治療。在一些實施例中，投與時期長達 2 年。在一些實施例中，該方法進一步包括如本文所述投與皮質類固醇(例如地塞米松)及抗組織胺(例如苯海拉明)。在一些實施例中，該方法進一步包括投與至少一種止痛劑(例如，乙醯胺酚或 NSAID)。

【0083】 在一些實施例中，本文所述之方法包括每三週一次向有需要之個體投與 200 mg 之劑量(例如，無論個體之體重如何)的免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑，諸如派姆單抗)，其中該個體正在接受或已接受使用每三週一次 0.1-1.5

mg/kg (例如, 0.75 mg/kg 或 1 mg/kg)個體之劑量的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物之治療。在一些實施例中, 投與時期長達 2 年。在一些實施例中, 該方法進一步包括如本文所述投與皮質類固醇(例如地塞米松)及抗組織胺(例如苯海拉明)。在一些實施例中, 該方法進一步包括投與至少一種止痛劑(例如, 乙醯胺酚或 NSAID)。

【0084】 在一些實施例中, 本文所述之方法包括每六週一次向有需要之個體投與 400 mg 之劑量(例如, 無論個體之體重如何)的免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑, 諸如派姆單抗), 其中該個體正在接受或已接受使用每三週一次包含 80 mg CD38 結合融合蛋白之組合物(例如, 無論個體之體重如何)之治療。在一些實施例中, 投與時期長達 2 年。在一些實施例中, 該方法進一步包括如本文所述投與皮質類固醇(例如地塞米松)及抗組織胺(例如苯海拉明)。在一些實施例中, 該方法進一步包括投與至少一種止痛劑(例如, 乙醯胺酚或 NSAID)。

【0085】 在一些實施例中, 本文所述之方法包括每三週一次向有需要之個體投與 200 mg 之劑量(例如, 無論個體之體重如何)的免疫檢查點抑制劑(例如 PD-1 抑制劑, 諸如派姆單抗), 其中該個體正在接受或已接受使用每三週一次包含 120 mg CD38 結合融合蛋白之組合物(例如, 無論個體之體重如何)之治療。在一些實施例中, 投與時期長達 2 年。在一些實施例中, 該方法進一步包括如本文所述投與皮質類固醇(例如地塞米松)及抗組織胺(例如苯海拉明)。在一些實施例中, 該方法進一步包括投與至少一種止痛劑(例如, 乙醯胺酚或 NSAID)。

【0086】 在一些實施例中, 該方法包括向患有實體腫瘤(例如黑色素瘤)之個體投與(1) 0.2-1.5 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白; (2) 派姆單抗; (3) 甲潑尼松或地塞米松; (4) 乙醯胺酚或 NSAID; 及(5) 苯海拉明或孟魯司特。

【0087】 在一些實施例中, 該方法包括向患有實體腫瘤(例如黑色素瘤)之個體投與(1) 0.2-1.5 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白; (2) 100-500 mg 派姆單抗; (3)

50-100 mg 甲潑尼松或 10-20 mg 地塞米松；(4) 650-1000 mg 乙醯胺酚；及(5) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)。在一些實施例中，每 3 週一次將 CD38 結合融合蛋白投與至患有實體腫瘤(例如黑色素瘤)之個體。在一些實施例中，每 6 週一次將派姆單抗投與至患有實體腫瘤(例如黑色素瘤)之個體。

【0088】 在一些實施例中，該方法包括向患有實體腫瘤(例如黑色素瘤)之個體投與(1) 0.2-1.5 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白；(2) 400 mg 派姆單抗；(3) 50-100 mg 甲潑尼松或 10-20 mg 地塞米松；(4) 650-1000 mg 乙醯胺酚；及(5) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)。

【0089】 在一些實施例中，該方法包括向患有實體腫瘤(例如黑色素瘤)之個體投與(1) 1 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白；(2) 400 mg 派姆單抗；(3) 50-100 mg 甲潑尼松或 10-20 mg 地塞米松；(4) 650-1000 mg 乙醯胺酚；及(5) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)。

【0090】 在一些實施例中，該方法包括向患有實體腫瘤(例如黑色素瘤)之個體投與(1) 1 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白；(2) 400 mg 派姆單抗；(3) 50-100 mg 甲潑尼松；(4) 650-1000 mg 乙醯胺酚；及(5) 25-50 mg 苯海拉明。

【0091】 在一些實施例中，該方法包括向患有實體腫瘤(例如黑色素瘤)之個體投與(1) 1 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白；(2) 400 mg 派姆單抗；(3) 10-20 mg 地塞米松；(4) 650-1000 mg 乙醯胺酚；及(5) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)。

【0092】 在一些實施例中，該方法包括向患有實體腫瘤(例如黑色素瘤)之個體投與：(1) 1 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白，其中 CD38 結合融合蛋白每 3 週投與一次(例如，在 3 週週期之第 1 天投與)；(2) 400 mg 派姆單抗，其中派姆單抗每 6 週投與一次；(3) 10-20 mg 地塞米松或 50-100 mg 甲潑尼松，其中地塞米松或甲潑尼松在投與 CD38 結合融合蛋白之前 1-2 小時進行投與；(4) 650-1000

mg 乙醯胺酚，其中乙醯胺酚在投與 CD38 結合融合蛋白之前 1-2 小時進行投與；及(5) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)，其中苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)在第一個治療週期內在向個體投與 CD38 結合融合蛋白之前 12 小時及之後 1 小時進行投與，且苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)在第一個週期後的週期(例如，第 2-12 週期)內在向個體投與 CD38 結合融合蛋白之前 1 小時進行投與。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白包含抗 CD38 抗體，該抗 CD38 抗體包含：重鏈互補決定區 1 (CDR-H1)，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 2 (CDR-H2)，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 3 (CDR-H3)，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 1 (CDR-L1)，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 2 (CDR-L2)，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及輕鏈互補決定區 3 (CDR-L3)，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在一些實施例中，該方法包括治療患有癌症(例如，皮膚黑色素瘤)之個體。

【0093】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與(1) 1.5-3 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白；(2)甲潑尼松、地塞米松；(3)乙醯胺酚或 NSAID；及(4)苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)。

【0094】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 1.5-3 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白，或向該個體投與 120-240 mg 之劑量的 CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75 或 3 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 120、160、190、210 或 240 mg 之劑量的 CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，每 4 週執行向患有多發性骨髓瘤之個體投與 CD38 結合融合蛋白。

【0095】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與(1)

1.5-3 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白；(2) 50-100 mg 甲潑尼松或 10-20 mg 地塞米松；(3) 650-1000 mg 乙醯胺酚；及(4) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)。

【0096】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與(1) 1.5-3 mg/kg 個體之間之量之 CD38 結合融合蛋白；(2) 50-100 mg 甲潑尼松或 10-20 mg 地塞米松；(3) 650-1000 mg 乙醯胺酚；及(4) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)。

【0097】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與(1) 1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75 或 3 mg/kg 個體之量之 CD38 結合融合蛋白；(2) 50-100 mg 甲潑尼松或 10-20 mg 地塞米松；(3) 650-1000 mg 乙醯胺酚；及(4) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)。

【0098】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與(1) 1.5 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白；(2) 50-100 mg 甲潑尼松或 10-20 mg 地塞米松；(3) 650-1000 mg 乙醯胺酚；及(4) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)。在一些實施例中，投與至少 1.5 mg/kg 患有多發性骨髓瘤之個體之 CD38 結合融合蛋白實現治療功效。在一些實施例中，投與至少 1.0 mg/kg 患有多發性骨髓瘤之個體之 CD38 結合融合蛋白實現治療功效。在一些實施例中，投與超過 0.75 mg/kg 患有多發性骨髓瘤之個體之 CD38 結合融合蛋白實現治療功效。

【0099】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與(1) 1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75 或 3 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白；(2) 50-100 mg 甲潑尼松或 10-20 mg 地塞米松；(3) 650-1000 mg 乙醯胺酚；及(4) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)。

【0100】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與：(1) 1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75 或 3 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白，其中 CD38

結合融合蛋白每 4 週投與一次(例如，在 4 週週期之第 1 天投與)；(2) 10-20 mg 地塞米松或 50-100 mg 甲潑尼松，其中地塞米松或甲潑尼松在投與 CD38 結合融合蛋白之前 1-2 小時進行投與；(3) 650-1000 mg 乙醯胺酚，其中乙醯胺酚在投與 CD38 結合融合蛋白之前 1-2 小時進行投與；及(4) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)，其中苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)在第一個治療週期內在向個體投與 CD38 結合融合蛋白之前 12 小時及之後 1 小時進行投與，且苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)在第一個週期後的週期(例如，第 2-12 週期)內在向個體投與 CD38 結合融合蛋白之前 1 小時進行投與。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白包含抗 CD38 抗體，該抗 CD38 抗體包含：重鏈互補決定區 1 (CDR-H1)，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 2 (CDR-H2)，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 3 (CDR-H3)，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 1 (CDR-L1)，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 2 (CDR-L2)，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及輕鏈互補決定區 3 (CDR-L3)，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0101】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 120-240 mg CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 60、80、120 或 240 mg CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 120 mg CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 240 mg CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與(1) 120-240 mg CD38 結合融合蛋白；(2) 50-100 mg 甲潑尼松或 10-20 mg 地塞米松；(3) 650-1000 mg 乙醯胺酚；及(4) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)。在一些實施例中，每 4 週向患有多發性骨髓瘤之個體執行投與。

【0102】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 120、

130、140、150、160、170、180、190、200、220 或 240 mg CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 60、80、120 或 240 mg CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 120 mg CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 240 mg CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，該方法包括每 4 週一次向患有多發性骨髓瘤之個體投與某一劑量之 CD38 結合融合蛋白。

【0103】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與(1) 120、130、140、150、160、170、180、190、200、220 或 240 mg CD38 結合融合蛋白；(2) 50-100 mg 甲潑尼松或 10-20 mg 地塞米松；(3) 650-1000 mg 乙醯胺酚；及(4) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)。

【0104】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與(1) 120 mg CD38 結合融合蛋白；(2) 50-100 mg 甲潑尼松或 10-20 mg 地塞米松；(3) 650-1000 mg 乙醯胺酚；及(4) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)。

【0105】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與(1) 240 mg CD38 結合融合蛋白；(2) 50-100 mg 甲潑尼松或 10-20 mg 地塞米松；(3) 650-1000 mg 乙醯胺酚；及(4) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)。

【0106】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與(1) 120、130、140、150、160、170、180、190、200、220 或 240 mg CD38 結合融合蛋白；(2) 50-100 mg 甲潑尼松或 10-20 mg 地塞米松；(3) 650-1000 mg 乙醯胺酚；及(4) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)。

【0107】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與：(1) 120、130、140、150、160、170、180、190、200、220 及 240 mg CD38 結合融合蛋白，其中該 CD38 結合融合蛋白每 4 週投與一次(例如，在 4 週週期之第 1

天進行投與)；(2) 10-20 mg 地塞米松或 50-100 mg 甲潑尼松，其中地塞米松或甲潑尼松在投與 CD38 結合融合蛋白之前 1-2 小時進行投與；(3) 650-1000 mg 乙醯胺酚，其中乙醯胺酚在投與 CD38 結合融合蛋白之前 1-2 小時進行投與；及(4) 25-50 mg 苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)，其中苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)在第一個治療週期內在向個體投與 CD38 結合融合蛋白之前 12 小時及之後 1 小時進行投與，且苯海拉明(或等效劑量之孟魯司特)在第一個週期後的週期(例如，第 2-12 週期)內在向個體投與 CD38 結合融合蛋白之前 1 小時進行投與。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白包含抗 CD38 抗體，該抗 CD38 抗體包含：重鏈互補決定區 1 (CDR-H1)，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 2 (CDR-H2)，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 3 (CDR-H3)，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 1 (CDR-L1)，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 2 (CDR-L2)，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及輕鏈互補決定區 3 (CDR-L3)，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0108】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 1.5-6.0 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 3.0-6.0 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 3.0-6.0 mg/kg 個體之間的濃度之 CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 6.0 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 3.0 mg/kg、3.5 mg/kg、4.0 mg/kg、4.5 mg/kg、5.0 mg/kg 或 5.5 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，每 4 週向患有多發性骨髓瘤之個體執行投與。

【0109】 在一些實施例中，該方法包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與 3.0

mg/kg、3.5 mg/kg、4.0 mg/kg、4.5 mg/kg、5.0 mg/kg 或 5.5 mg/kg 個體之 CD38 結合融合蛋白，其中該 CD38 結合融合蛋白每 4 週投與一次(例如，在 4 週週期之第 1 天進行投與)，且該 CD38 結合融合蛋白包含抗 CD38 抗體，該抗 CD38 抗體包含：重鏈互補決定區 1 (CDR-H1)，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 2 (CDR-H2)，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 3 (CDR-H3)，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 1 (CDR-L1)，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 2 (CDR-L2)，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及輕鏈互補決定區 3 (CDR-L3)，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在一些實施例中，該方法包括進一步向個體投與皮質類固醇(例如地塞米松)。在一些實施例中，該方法進一步包括向患有多發性骨髓瘤之個體投與泊馬竇邁、卡非佐米、達雷木單抗、雷利竇邁或硼替佐米。在一些實施例中，當將卡非佐米、達雷木單抗、雷利竇邁或硼替佐米投與至患有多發性骨髓瘤之個體時，將 40-100 mg CD38 結合融合蛋白投與至該個體。在一些實施例中，當將卡非佐米、達雷木單抗、雷利竇邁或硼替佐米投與至患有多發性骨髓瘤之個體時，將 60 mg 或 80 mg、120 mg 或 240 mg CD38 結合融合蛋白投與至該個體。

【0110】 在一些實施例中，如與患有黑色素瘤之個體相比，患有多發性骨髓瘤之個體可耐受較高劑量之 CD38 結合融合蛋白。如與患有黑色素瘤之個體相比，患有多發性骨髓瘤之個體可對較高劑量之 CD38 結合融合蛋白具有較少的不良副作用。在一些實施例中，與患有多發性骨髓瘤之個體相比，CD38 結合融合蛋白在患有黑色素瘤之個體中在較低劑量下具有較大治療功效。

【0111】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含緩衝液(例如，組胺酸/組胺酸-HCl 緩衝液)、張力劑(例如，精胺酸-HCl)、穩定劑(例如，蔗糖)及界面活性劑(例如聚山梨醇酯，諸如聚山梨醇酯 80)。緩衝液可具有穩定特性。張力劑可具有穩定特性。界面活性劑可具有穩定

特性。

【0112】 在一些實施例中，本文所述之組合物具有 6.0-7.0 之間(例如 6.6)的 pH 且包含 8-12 mg/mL (例如 10 mg/ml)之濃度的 CD38 結合融合蛋白、40-60 mM (例如 50 mM)之濃度的組胺酸/組胺酸-HCl、75-125 mM (例如 100 mM)之濃度的精胺酸-HCl、30-80 mg/ml (例如 50 mg/ml)之濃度的蔗糖及 0.1-0.3 mg/ml (例如 0.2 mg/ml)之聚山梨醇酯 80。

【0113】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含不超過 100 mg/ml 之濃度的 CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含 8-12 mg/ml 之濃度的 CD38 結合融合蛋白。例如，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物可包含 8-12 mg/ml、8-11.5 mg/ml、8-11 mg/ml、8-10.5 mg/ml、8-10 mg/ml、8-9.5 mg/ml、8-9 mg/ml、8-8.5 mg/ml、8.5-12 mg/ml、8.5-11.5 mg/ml、8.5-11 mg/ml、8.5-10.5 mg/ml、8.5-10 mg/ml、8.5-9.5 mg/ml、8.5-9 mg/ml、9-12 mg/ml、9-11.5 mg/ml、9-11 mg/ml、9-10.5 mg/ml、9-10 mg/ml、9-9.5 mg/ml、9.5-12 mg/ml、9.5-11.5 mg/ml、9.5-11 mg/ml、9.5-10.5 mg/ml、9.5-10 mg/ml、10-12 mg/ml、10-11.5 mg/ml、10-11 mg/ml、10-10.5 mg/ml、10.5-12 mg/ml、10.5-11.5 mg/ml、10.5-11 mg/ml、11-12 mg/ml、11-11.5 mg/ml 或 11.5-12 mg/ml 之濃度的 CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含約 8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9 或 12 mg/ml 之濃度的 CD38 結合融合蛋白。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含約 10 mg/ml 之濃度的 CD38 結合融合蛋白。

【0114】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物具有 5.5-7.5 之 pH。例如，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物可具有 5.5-7.5、5.5-7、5.5-6.5、5.5-6、6-7.5、6-7、6-6.5、6.5-7.5、6.5-7 或 7-7.5 之 pH。在一些實施例中，本文所述之組合物具有約 5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4 或 7.5 之 pH。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物具有約 6.0-7.0 (例如，6.0-7.0、6.2-7、6.3-6.9、6.4-6.8 或 6.5-6.7) 之 pH。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物具有約 6.6 之 pH。

【0115】 如本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物進一步包含緩衝液(例如，組胺酸/組胺酸-HCl 緩衝液)、張力劑(例如，精胺酸-HCl)、穩定劑(例如，蔗糖)及界面活性劑(例如聚山梨醇酯，諸如聚山梨醇酯 80)。

【0116】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包括包含組胺酸及組胺酸-HCl 之緩衝液。在一些實施例中，組胺酸及組胺酸-HCl 平衡導致該組合物中 10-120 mM (例如，10-120 mM、20-110 mM、30-100 mM、40-90 mM、50-80 mM 或 60-70 mM) 之最終組胺酸濃度。在一些實施例中，組胺酸及組胺酸-HCl 平衡導致該組合物中 12.5-107.5 mM 之最終組胺酸濃度。在一些實施例中，組胺酸及組胺酸-HCl 平衡導致該組合物中 15-50 mM (例如，約 15 mM、約 20 mM、約 25 mM、約 30 mM、約 35 mM、約 40 mM、約 45 mM 或約 50 mM) 之最終組胺酸濃度。在一些實施例中，組胺酸及組胺酸-HCl 平衡導致該組合物中約 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、

76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119 或 120 mM 組胺酸之最終組胺酸濃度。

【0117】 如本文所述，可調整組胺酸及組胺酸-HCl 之相對量，例如以實現所需 pH，同時維持該組合物中之組胺酸濃度。在一些實施例中，組胺酸及組胺酸-HCl 平衡導致該組合物中約 15 mM 之最終組胺酸濃度(例如，當該組合物包括包含 7.5 mM 之濃度的組胺酸及 7.5 mM 之濃度的組胺酸-HCl 之緩衝液時)。在一些實施例中，組胺酸及組胺酸-HCl 平衡導致該組合物中約 50 mM 之最終組胺酸濃度(例如，當該組合物包括包含 40 mM 之濃度的組胺酸及 10 mM 之濃度的組胺酸-HCl 之緩衝液時)。

【0118】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包括包含精胺酸-HCl 之張力劑。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含 50-125 mM (例如，50-125 mM、60-120 mM、70-110 mM 或 80-100 mM、75-125 mM、95-105 mM 或 97.5-102.5 mM)之濃度的精胺酸-HCl。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含約 50 mM、55 mM、60 mM、65 mM、70 mM、75 mM、80 mM、85 mM、90 mM、95 mM、100 mM、105 mM、110 mM、115 mM 或 120 mM 之濃度的精胺酸-HCl。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含約 100 mM 之濃度的精胺酸-HCl。

【0119】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含穩定劑。在一些實施例中，該穩定劑為糖。在一些實施例中，該穩定劑為蔗糖。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含 3-10% w/v (與 30-100 mg/ml 等效)之濃度的蔗糖。例如，本文

所述之組合物可包含 3-10% w/v、3-9% w/v、3-8% w/v、3-7% w/v、3-6% w/v、3-5% w/v、3-4% w/v、3-10% w/v、3-9% w/v、3-8% w/v、3-7% w/v、3-6% w/v、3-5% w/v、3-4% w/v、4-10% w/v、4-9% w/v、4-8% w/v、4-7% w/v、4-6% w/v、4-5% w/v、5-10% w/v、5-9% w/v、5-8% w/v、5-7% w/v、5-6% w/v、6-10% w/v、6-9% w/v、6-8% w/v、5-7% w/v、7-10% w/v、7-9% w/v、7-8% w/v、8-10% w/v、8-9% w/v 或 9-10% w/v (分別與 30-100 mg/ml、30-90 mg/ml、30-80 mg/ml、30-70 mg/ml、30-60 mg/ml、30-50 mg/ml、30-40 mg/ml、40-100 mg/ml、40-90 mg/ml、40-80 mg/ml、40-70 mg/ml、40-60 mg/ml、40-50 mg/ml、50-100 mg/ml、50-90 mg/ml、50-80 mg/ml、50-70 mg/ml、50-60 mg/ml、60-100 mg/ml、60-90 mg/ml、60-80 mg/ml、60-70 mg/ml、70-100 mg/ml、70-90 mg/ml、60-80 mg/ml、80-100 mg/ml、80-90 mg/ml 或 90-100 mg/ml 等效)之濃度的蔗糖。

【0120】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含約 3% w/v (與 30 mg/mL 等效)、3.5% w/v (與 35 mg/mL 等效)、4% w/v (與 40 mg/mL 等效)、4.5% w/v (與 45 mg/mL 等效)、5% w/v (與 50 mg/mL 等效)、5.5% w/v (與 55 mg/mL 等效)、6% w/v (與 60 mg/mL 等效)、6.5% w/v (與 65 mg/mL 等效)、7% w/v (與 70 mg/mL 等效)、7.5% w/v (與 75 mg/mL 等效)、8% w/v (與 80 mg/mL 等效)、8.5% w/v (與 85 mg/mL 等效)、9% w/v (與 90 mg/mL 等效)、9.5% w/v (與 95 mg/mL 等效)或 10% w/v (與 100 mg/ml 等效)之濃度的蔗糖。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含約 4%-8% w/v (與 40-80 mg/mL 等效)之濃度的蔗糖。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含約 4%-7% w/v (與 40-70 mg/mL 等效)之濃度的蔗糖。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含約 4%-6% w/v (與 40-60 mg/mL 等效)之濃度的蔗糖。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組

合物包含約 4.5%-5.5% w/v (與 45-55 mg/mL 等效)之濃度的蔗糖。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含約 4% w/v、5% w/v、6% w/v、7% w/v 或 8% w/v (分別與 40 mg/ml、50 mg/ml、60 mg/ml、70 mg/ml 或 80 mg/ml 等效)之濃度的蔗糖。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含約 5% w/v (與 50 mg/ml 等效)之濃度的蔗糖。

【0121】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含界面活性劑。在一些實施例中，該界面活性劑為聚山梨醇酯。在一些實施例中，該界面活性劑為聚山梨醇酯 80 (PS80)。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含 0.005-0.03% w/v (與 0.05-0.3 mg/ml 等效)之濃度的 PS80。例如，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物可包含 0.005-0.03% w/v、0.005-0.025% w/v、0.005-0.02% w/v、0.005-0.015% w/v、0.005-0.01% w/v、0.01-0.03% w/v、0.01-0.025% w/v、0.01-0.02% w/v、0.01-0.015% w/v、0.015-0.03% w/v、0.015-0.025% w/v、0.015-0.02% w/v、0.02-0.03% w/v、0.02-0.025% w/v、0.02-0.03% w/v、0.02-0.025% w/v 或 0.025-0.03% w/v (分別與 0.05-0.3 mg/ml、0.05-0.25 mg/ml、0.05-0.2 mg/ml、0.05-0.15 mg/ml、0.05-0.1 mg/ml、0.1-0.3 mg/ml、0.1-0.25 mg/ml、0.1-0.2 mg/ml、0.1-0.15 mg/ml、0.15-0.3 mg/ml、0.15-0.25 mg/ml、0.15-0.2 mg/ml、0.2-0.3 mg/ml、0.2-0.25 mg/ml 或 0.25-0.3 mg/ml 等效)之濃度的 PS80。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含約 0.007% w/v (與 0.07 mg/mL 等效)、0.008% w/v (與 0.08 mg/mL 等效)、0.009% w/v (與 0.09 mg/mL 等效)、0.01% w/v (與 0.1 mg/mL 等效)、0.011% w/v (與 0.11 mg/mL 等效)、0.012% w/v (與 0.12 mg/mL 等效)、0.013% w/v (與 0.13 mg/mL 等效)、0.014% w/v (與 0.14 mg/mL 等效)、0.015% w/v (與 0.15 mg/mL 等效)、0.016% w/v (與 0.16 mg/mL 等

效)、0.017% w/v (與 0.17 mg/mL 等效)、0.018% w/v (與 0.18 mg/mL 等效)、0.019% w/v (與 0.19 mg/mL 等效)或 0.02% w/v (與 0.2 mg/mL 等效)之濃度的 PS80。在一些實施例中，本文所述之組合物包含約 0.01%-0.03% w/v (與 0.1-0.3 mg/mL 等效)之濃度的 PS80。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含約 0.015%-0.025% w/v (與 0.15-0.25 mg/mL 等效)之濃度的 PS80。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含約 0.02% w/v (與 0.2 mg/ml 等效)之濃度的 PS80。

【0122】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含 8.5-11.5 mg/ml (例如 10 mg/ml)之濃度的 CD38 結合融合蛋白(例如，如表 1 中所提供之 CD38 結合融合蛋白)、15-60 mM (例如，15 mM、20 mM、30 mM、40 mM 或 50 mM)之濃度的組胺酸(例如，由組胺酸及組胺酸-HCl 構成)、80-120 mM (例如 100 mM)之濃度的精胺酸-HCl、3-8% w/v (例如 5% w/v)之濃度的蔗糖及 0.01-0.03% w/v (例如 0.02% w/v)之濃度的 PS80，且其中該組合物之 pH 為 5.5-7.5 (例如，5.5、6、6.5 或 6.6)。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白包含重鏈，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。

【0123】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含 10 mg/ml 之濃度的 CD38 結合融合蛋白(例如，如表 1 中所提供之 CD38 結合融合蛋白)、50 mM 之濃度的組胺酸(例如，由組胺酸及組胺酸-HCl 構成)、100 mM 之濃度的精胺酸-HCl、5% w/v 之濃度的蔗糖及 0.02% w/v 之濃度的 PS80，且其中該組合物之 pH 為 6.6。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白包含重鏈，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。

【0124】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋

白之組合物包含 10 mg/ml 之濃度的 CD38 結合融合蛋白(例如，如表 1 中所提供之 CD38 結合融合蛋白)、15 mM 之濃度的組胺酸(例如，由組胺酸及組胺酸-HCl 構成)、100 mM 之濃度的精胺酸-HCl、5% w/v 之濃度的蔗糖及 0.02% w/v 之濃度的 PS80，且其中該組合物之 pH 為 6。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白包含重鏈，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。

【0125】 在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物包含約 30-100 mg/ml 之濃度的 CD38 結合融合蛋白(例如，如表 1 中所提供之 CD38 結合融合蛋白)、約 50-75 mM (例如，50 mM)之濃度的組胺酸(例如，由組胺酸及組胺酸-HCl 構成)、約 75-150 mM (例如 100 mM)之濃度的精胺酸-HCl、約 3-10% w/v (例如 5% w/v)之濃度的蔗糖及約 0.01-0.06% w/v (例如 0.02% w/v)之濃度的 PS80，且其中該組合物之 pH 為約 6.0-7.0 (例如 6.5-6.7)。在一些實施例中，該 CD38 結合融合蛋白包含重鏈，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所述之方法中使用的包含 CD38 結合融合蛋白之組合物為水溶液。

【0126】 在一些實施例中，本文所述之組合物(例如，呈水溶液之形式或呈凍乾形式)以劑量單位形式經儲存。在一些實施例中，本文所述之組合物之凍乾形式經儲存至少 2 個月、至少 4 個月、至少 6 個月、至少 1 年、至少 2 年或至少 3 年。在一些實施例中，本文所述之組合物(例如，呈水溶液之形式或呈凍乾形式)經冷凍儲存。

【0127】 在一些實施例中，本文所述之方法有效治療患者之癌症。治療可包括例如抑制或減少癌症中 CD38 陽性細胞之增殖及/或誘導癌症中 CD38 陽性細胞之細胞凋亡。

【0128】 術語「個體」及「患者」可互換使用且包括任何哺乳動物，包括伴侶

及農場哺乳動物，以及嚙齒動物(包括小鼠、兔及大鼠以及其他嚙齒動物)。非人類靈長類動物(諸如食蟹獼猴)為最佳的，且人類為極佳的。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，個體為成人(例如大於 18 歲，包括 18 歲)。在一些實施例中，個體為非成人(例如小於 18 歲)。

【0129】 術語「治療(treatment/treating/treat)」及其類似術語係指獲得所需藥理學及/或生理學效應。該效應可為預防性的(就完全或部分預防疾病或其症狀或降低疾病或其症狀之可能性而言)，及/或可為治療性的(就部分或完全治癒疾病及/或可歸因於該疾病之副作用而言)。如本文所用，「治療」涵蓋對哺乳動物(尤其人類)之疾病的任何治療，且包括：(a)預防疾病在個體中發生，該個體可易發生該疾病，但尚未診斷出患有該疾病；(b)抑制疾病，亦即停止其發展或進展；及(c)緩解疾病，亦即造成疾病消退及/或緩解一或多種疾病症狀。「治療」亦意欲涵蓋遞送劑以便提供藥理學效應，甚至在疾病或疾患不存在下。

【0130】 任一本文所述之方法均適合治療癌症。在一些實施例中，該癌症為表現 CD38 之癌症。在一些實施例中，該癌症並非表現 CD38 之癌症。在一些實施例中，該癌症為實體腫瘤。在一些實施例中，該癌症為轉移性實體腫瘤。在一些實施例中，該癌症為表現 CD38 之轉移性實體腫瘤。可治療之腫瘤包括但不限於結腸直腸癌、膽管癌、骨癌、胃食道癌、胰臟癌、腎癌、黑色素瘤、肛門癌、子宮癌、肝癌、肌肉癌、乳癌、膀胱癌、腦癌、頭頸部癌、卵巢癌、子宮頸癌、前列腺癌、子宮內膜癌或胃癌。在一些實施例中，該癌症為轉移性黑色素瘤、轉移性非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、食道鱗狀細胞癌、轉移性尿路上皮癌、胃或胃食道結合部(GEJ)腺癌、三陰性乳癌、高風險非肌肉侵襲性膀胱癌、晚期尿路上皮膀胱癌、Merkel 氏細胞癌、高微衛星不穩定性癌症及皮膚鱗狀細胞癌。在一些實施例中，該癌症為黑色素瘤(例如，晚期或轉移性黑色素瘤)。在一些實施例中，該癌症為晚期非小細胞肺癌。在一些實施例中，該癌症為頭頸部鱗狀細

胞癌。在一些實施例中，該癌症為高風險非肌肉侵襲性膀胱癌。在一些實施例中，該癌症為晚期尿路上皮膀胱癌。在一些實施例中，該癌症為腎癌。在一些實施例中，該癌症為晚期 MSI-H/dMMR 結腸直腸癌。在一些實施例中，該癌症為高微衛星不穩定性癌症。在一些實施例中，該癌症為高風險早期三陰性乳癌。在一些實施例中，該癌症為晚期三陰性乳癌。在一些實施例中，該癌症為晚期胃癌。在一些實施例中，該癌症為晚期子宮頸癌。在一些實施例中，該癌症為晚期 MSI-H/dMMR 子宮內膜癌。在一些實施例中，該癌症為晚期肝癌。在一些實施例中，該癌症為晚期 Merkel 氏細胞癌。在一些實施例中，該癌症為晚期食道癌。在一些實施例中，該癌症為皮膚鱗狀細胞癌。在一些實施例中，該癌症為淋巴瘤。在一些實施例中，該淋巴瘤為霍奇金淋巴瘤(例如，結節硬化型霍奇金淋巴瘤(NSCH)、混合細胞型霍奇金淋巴瘤(MCCHL)、富含淋巴細胞之霍奇金淋巴瘤或淋巴細胞耗竭性霍奇金淋巴瘤)。在一些實施例中，該淋巴瘤為非霍奇金淋巴瘤(例如，T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、NK 細胞淋巴瘤或原發性皮膚淋巴瘤)。

實例

實例 1：一項開放標籤、劑量遞增 1b 期研究，用於評估 CD38 結合融合蛋白作為單一劑以及與派姆單抗組合在患有晚期或轉移性實體腫瘤之成年患者中的安全性、耐受性、藥物動力學、藥效學及抗腫瘤活性

背景

【0131】 CD38 係一種參與細胞黏附及跨膜信號傳導之多功能胞外酶。其在各種腫瘤類型中過表現且咸信在腫瘤細胞遷移及轉移中發揮作用。CD38 為大約 45 kDa 之跨膜糖蛋白，由未成熟造血細胞表現，在成熟細胞中下調，且由經活化之淋巴細胞(諸如 T 細胞、B 細胞、樹突狀細胞及天然殺手(NK)細胞)以較高水準再表現。

【0132】 對於長期(持續)骨髓恢復至關重要之早期骨髓細胞不表現 CD38，但

定向前驅細胞骨髓細胞、生發中心之 B 細胞、終末分化漿細胞及經活化之扁桃腺為 CD38⁺。CD38 在骨髓之血液前驅漿細胞中表現，其中 CD38 在歸巢及細胞凋亡中發揮作用且被視為前驅細胞定向之標記物。CD38 在整個胸腺發育過程中均可見於胸腺組織中。CD38 在脾及淋巴結中之生發中心 B 細胞中表現，其中 CD38 在挽救細胞凋亡中發揮作用。CD38 在 T、B 及 NK 細胞、單核球子集、血小板、紅血球及血液前驅漿細胞中表現，其中 CD38 與內皮相互作用。CD38 在腸之上皮內及固有層淋巴細胞中表現，其中 CD38 在黏膜免疫性中發揮作用。CD38 在浦肯野細胞(Purkinje cell)中表現且存在於腦中之神經纖維纏結中，其中 CD38 在記憶過程中發揮作用。CD38 在前列腺之上皮細胞中表現。CD38 在胰臟之 β 細胞中表現，其中 CD38 在胰島素分泌中發揮作用。CD38 在骨組織之破骨細胞中表現，其中 CD38 在骨吸收中發揮作用。CD38 在眼睛之視網膜細胞中表現，其中 CD38 在視覺過程中發揮作用。CD38 在平滑肌及橫紋肌之肌膜中表現，其中 CD38 在肌肉收縮中發揮作用。CD38 亦以可溶性形式存在於正常及病理性流體中。

【0133】 此項研究中所評估之 CD38 結合融合蛋白係與 2 個致弱干擾素 α -2b (IFN α 2b)部分融合之重組人類化免疫球蛋白(Ig) G4 抗 CD38 單株抗體。該 CD38 結合融合蛋白之胺基酸序列提供於表 1 中(SEQ ID No: 13 之重鏈及 SEQ ID NO: 10 之輕鏈)。該 CD38 結合融合蛋白藉由重組 DNA 技術在哺乳動物細胞表現系統中產生，且藉由包括特定病毒不活化及移除步驟之過程進行純化。CD38 結合融合蛋白之 CD38 抗體部分將致弱 IFN α 2b 部分引導至表現 CD38 之(CD38⁺)細胞，因此在此等標靶細胞之表面處實現高局部濃度之 IFN α 2b。在 CD38 陰性細胞上，與 IFN α 2b 相比，所產生之致弱使效能降低大約 130,000 倍。

【0134】 該 CD38 結合融合蛋白對人類及食蟹獼猴 CD38 具有高結合親和力(解離常數[K_D])，其中 K_D分別為 168 pM 及 1.25 nM。CD38 結合融合蛋白有效地

抑制 CD38+多發性骨髓瘤(MM)細胞之增殖(半最大抑制濃度[IC50]為 19.9 pM)，而 CD38 陰性細胞上之效能大約低 2500 倍。CD38 結合融合蛋白之抗體部分為 IgG4 同型(與達雷木單抗之 IgG1 同型不同)且因此誘導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或針對正常 CD38+細胞之補體活化的效應子能力有限。與達雷木單抗不同，CD38 結合融合蛋白不調節 CD38 之二磷酸腺苷-核糖基環化酶活性。

【0135】 有希望與抗 CD38 單株抗體(mAb)結合之部分為細胞介素干擾素- α (IFN α)，其目前已獲批用於(儘管很少用於)多發性骨髓瘤(MM)、轉移性黑色素瘤、濾泡性淋巴瘤或毛細胞白血病之維持治療。IFN α 對一些腫瘤具有直接抑制效應且為先天免疫系統及適應性免疫系統兩者之有效刺激因子。

【0136】 然而，IFN- α 之全身毒性使大多數患者無法使用治療有效劑量之細胞介素。藉由降低 IFN α 對其 IFN α 受體之結合親和力，CD38 結合融合蛋白有望限制非 CD38 表現細胞(non-CD38- λ -expressing cell)上致弱 IFN α 與其受體之結合。相比之下，CD38 結合融合蛋白經由其 CD38 靶向部分以高親和力進行結合，有望增加 CD38+標靶細胞上之致弱 IFN α 的局部濃度，由此誘導所需中靶干擾素 (IFN)路徑活化。

【0137】 相比之下，干擾素- α 2b (內含子 A)在 CD38+細胞上具有與 CD38 結合融合蛋白相似之效能(IC₅₀ 為 12.3 pM)，但在 CD38 陰性細胞上之效能比 CD38 結合融合蛋白高大約 130,000 倍(EC₅₀ [半最大有效濃度] ~0.37 pM)。

【0138】 先前觀察到，在用 CD38 結合融合蛋白治療後，表現 CD38 之 IFN α 敏感性 MM 異種移植模型中出現了強大、完全抗腫瘤反應，該 CD38 結合融合蛋白含有與 2 個致弱干擾素 α -2b (IFN α 2b)部分融合之重組人類化免疫球蛋白(Ig) G4 抗 CD38 單株抗體。抗腫瘤活性係由 IFN α 之直接抗增殖活性及包括 M1 巨噬細胞及 NK 細胞在內的先前免疫細胞亞型之間接活化驅動的。

【0139】 進行進一步研究來評估 CD38 結合融合蛋白之鼠科動物交叉反應性替代物(亦即，抗小鼠 CD38-mIgG1-鼠科動物 attenukine [mCD38-mATT])在免疫勝任小鼠之不表現 CD38、輕度 IFN α 敏感性鼠科動物腫瘤模型中之活性。數據顯示，與非靶向 mATT 對照相比，該替代物展現顯著抗腫瘤活性(圖 1A)。此外，藥效學分析強調了樹突狀細胞之顯著活化(如藉由表面活化標記物 CD86 (圖 1B) 及 CD205 (圖 1C)之表現增加所指示)。另外，CD38 結合融合蛋白之投與增加 NK 細胞中之 NKp46 (圖 1D)及 T 細胞中之 Ki67 (圖 1E)的表現。此等結果指示，CD38 結合融合蛋白在用 mCD38-mATT 治療後增加 CD8+ T 細胞之增殖能力。

研究設計及結果

【0140】 設計一項開放標籤、1b/2 期研究來評估 CD38 結合融合蛋白作為單一劑(SA)以及與派姆單抗組合在患有晚期或轉移性實體腫瘤之患者中的安全性、耐受性、藥物動力學(PK)、藥效學及抗腫瘤反應。在 1b 期中，招募患有晚期/轉移性實體腫瘤之患者，該等患者並無標準治療選擇，不耐受彼等療法，或拒絕彼等療法。

【0141】 每名患者必須滿足所有以下納入準則才能招募於該研究中：1) ≥ 18 歲之成年男性或女性患者；2) 東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)效能狀態為 0-1；3) 根據調查員之判斷，預期壽命 > 12 週；4) 1b 期劑量遞增：合格患者必須患有組織學確認之晚期(局部復發，不適合治癒性療法)或轉移性實體腫瘤；5) 根據 mRECIST v1.1 可量測之疾病。1b 期之招募需要至少 1 個可適合活組織檢查之標靶病變。2 期之招募需要最少 1 個用於反應評估之標靶病變。對於群組 I 及 II 無效後分析且對於所有患有亞組 III 黑色素瘤之患者(安全性導入及擴展)而言，2 期之招募需要可適合活組織檢查之獨立病變；6) 1b 期劑量遞增：患有組織學確認之晚期局部(局部復發，不適合治癒性療法)或轉移性實體腫瘤的患者。

【0142】 滿足以下排除準則中之任一者的患者均未招募於該研究中：1)在投與 CD38 結合融合蛋白之前 28 天或 5 個半衰期內用任何 SoC 或研究性抗癌藥物治療，以先發生者為準(前一大手術之洗除期為 3 週，前一根治性輻射之洗除期為 2 週，該輻射包括化學輻射及全腦輻射)，且對於針對症狀性轉移進行的局部輻射，距最後一劑 5 天內；2.)先前治療之持續毒性在投與 CD38 結合融合蛋白之前尚未消退至≤CTCAE v.5 1 級，不包括脫髮、2 級神經病變及 2 級虛弱/疲勞；3)在第一劑 CD38 結合融合蛋白之前≤6 個月，有以下任一項之病史：紐約心臟協會 III 級或 IV 級充血性心臟衰竭、不穩定型心絞痛、心肌梗塞、不穩定型症狀性缺血性心臟病、任何進行中之症狀性心律不整(級別>2)、肺栓塞、症狀性腦血管事件或任何其他嚴重心臟疾患(例如，症狀性心包膜積液或限制性心肌病)。允許接受包括低分子量肝素在內的穩定抗凝血劑療法之慢性、穩定心房震顫；4)基線 QTcF >480 msec (級別≥2)，先天性長 QT 症候群之病史，或尖端扭轉型室性心動過速；5)與先前 CPI 治療相關之免疫相關 AE 的病史，需要停止治療(2 期)；6)精神疾病/社會環境會限制對研究要求之遵從性且實質上增加 AE 風險，或提供書面知情同意書之能力受損；7)在接受第一劑 CD38 結合融合蛋白時，有不受控制之腦轉移或接受皮質類固醇劑量>20 mg/天之潑尼松等效劑量的先前經治療轉移之病史(注意：無論臨床穩定性如何，均排除患有癌性腦膜炎或軟腦膜疾病之患者)；8)患有葡萄膜(眼)或黏膜黑色素瘤(2 期)之患者；9)進行中或活動性感染；10)已知 HIV 感染或任何其他相關的先天性或獲得性免疫缺乏之病史；11)已知的 B 型肝炎(HBV)表面抗原血清陽性或可偵測之 C 型肝炎感染病毒負載(注意：具有陽性 HBV 核心抗體之患者可招募在內，但必須具有無法偵測之 B 型肝炎病毒負載)；12)需要全身免疫抑制性療法之自體免疫疾病(先前接受過穩定激素替代療法之患有免疫介導之內分泌缺乏的患者除外)；13)對 CD38 結合融合蛋白或派姆單抗調配物中使用之重組蛋白或賦形劑具有嚴重過敏或過敏反應之病史；

14)正在泌乳及/或哺乳之女性患者，或在篩選期期間對血清妊娠測試呈陽性。

【0143】 設計 CD38 結合融合蛋白單一劑劑量遞增期來確定 CD38 結合融合蛋白之單一劑推薦 II 期劑量(RP2D)及時程以供進一步測試用。單一劑 RP2D 可為基於劑量限制毒性(DLT)之最大耐受劑量(MTD)，或藉由適當 PK/藥效學模型或暴露-反應(ER)分析限定之 PAD 藥理學活性劑量(PAD)。

【0144】 患有晚期/轉移性實體腫瘤之成年患者在 21 天週期之第 1 天(Q3W) IV 接受 CD38 結合融合蛋白。劑量遞增自 0.1 mg/kg 開始且基於第 1 週期安全性數據經由具有超劑量控制原理之貝葉斯模型(Bayesian model)繼續進行。在遞增期 Q3W 以 0.1 (n=3)、0.2 (n=3)、0.4 (n=3)、0.75 (n=3)、1.0 (n=3)及 1.5 mg/kg (n=6) 對 21 名患者給藥。患者之中值年齡為 63 歲(範圍 42-80 歲)。57.1%之患者為男性。71.4%之患者患有 GI 惡性病。中值先前治療線為 3 (範圍 2-7)。

【0145】 在 Q3W 投與 0.1 mg/kg CD38 結合融合蛋白之起始劑量群組中招募最少 3 名患者。在第 1 週期第 1 天(C1D1；劑量遞增期(1b)之開始)，對患者投與 0.1、0.2、0.4、0.75 或 1.5 mg/kg 個體之體重之劑量的 CD38 結合融合蛋白。患者接受多個治療週期，其中每個週期 21 天。自安全性角度評估患者之 DLT，直至第 2 週期第 1 天(C2D1)。若第一群組中 3 名可評估患者在以 0.1 mg/kg 給藥時未出現 DLT，則在連續劑量遞增群組中使用藉由超劑量控制遞增(EWOC)原理指導之貝葉斯邏輯迴歸模型(BLRM)來估算下一劑量水準。若為了患者安全性或為了更好地理解劑量相關毒性、暴露或藥效學而需要更保守的劑量遞增、中間劑量評估及現有劑量水準之擴展，則可允許此類措施。大約 30 名患者招募在內，直至鑑定出 MTD 及/或 PAD。

【0146】 用 CD38 結合融合蛋白治療經診斷患有各種癌症之患者，持續 1-11 個週期，視癌症類型及疾病進展而定(圖 2)。在 14 名反應可評估患者中，七名患者具有穩定疾病之最佳反應，包括 1 名患有皮膚黑色素瘤之患者具有 23%標靶

病變減少(圖 3A 及圖 3B)。

【0147】 兩名患者在第 1 週期中在 1.5 mg/kg 下具有劑量限制毒性；1 名具有基線骨浸潤之患者患有 4 級血小板減少症且 1 名患者患有 3 級混淆。在所有劑量下，患者均接受 2 個治療週期之中值(範圍 1-11)。在 81%患者中報告之 CD38 結合融合蛋白治療相關不良事件(TRAЕ)包括輸注相關反應(52.4%)、寒顫(47.6%)及噁心(33.3%)。在 42.9%患者中報告之級別 ≥ 3 TRAЕ 包括嗜中性白血球減少症(9.5%)及高血壓(9.5%)。另外，大多數患者在每個週期結束時具有血小板及嗜中性球計數之短暫降低，且快速回升至基線。未觀察到 CD38 結合融合蛋白劑量與血小板及嗜中性球計數降低之程度之間的明確關係。

【0148】 確定患者由於 CD38 結合融合蛋白投與而引起之藥物動力學及免疫原性。CD38 結合融合蛋白之血清濃度一般在輸注結束後長達 6 h (0.1 mg/kg)、24 h (0.2 mg/kg)、48 h (0.4 mg/kg)及 72 h (0.75、1.0 及 1.5 mg/kg)內可量測。所有劑量組中之 AUC 患者間變異性均為中等至高的。在劑量範圍 0.1-1.5 mg/kg 內存在大於劑量比例之暴露增加，其中在 Q3W 給藥後無暴露積聚。在各劑量組中，血漿濃度下面積(AUC) (亦即，自時間零至最後一個可定量濃度之時間曲線)之積聚比率一般 < 1 。在第 1 週期中，幾何半衰期介於大約 1 小時(0.1 mg/kg)至 16 小時(1.5 mg/kg)範圍內。治療後抗藥物抗體之發生率為 100% (圖 4A 及圖 4B)。

【0149】 為了進一步表徵 CD38 結合融合蛋白投與對患者之影響，分析 CD38 受體佔據(RO)、干擾素路徑活化、經由 I 型干擾素基因印記評分及全身性干擾素 α 介導之細胞介素濃度以及先天及適應性免疫細胞頻率及活化。觀察到 CD38 受體佔據之劑量依賴性飽和(圖 5A)。另外，CD38 結合融合蛋白作為單一劑之投與導致誘導 I 型 IFN 基因印記評分(圖 5B)。所投與之 SA 亦導致產生系統 IFN α 介導之細胞介素及趨化介素(圖 5C)。進一步分析指示，使用 CD38 結合融合蛋白之治療導致 CD69 在 CD8+ T 細胞(圖 6A)中之表現以及 CD69 及顆粒酶 B 在 NK 細

胞(圖 6B)中之表現。藥效學數據表明，在 ≥ 0.2 mg/kg 下實現外周血中之峰值 IFN 路徑調節，其中調節之持續時間隨劑量增加。

【0150】 在 14 名反應可評估患者中，7 名具有穩定疾病之最佳反應，包括 1 名患有皮膚黑色素瘤之患者具有 21%標靶病變減少。

【0151】 總之，此等結果指示在患有實體腫瘤之患者中，CD38 結合融合蛋白在劑量範圍 0.10-1.50 mg/kg 內具有可管理之安全性型態。PD 數據表明，外周血中之峰值 IFN 路徑調節在 ≥ 0.2 mg/kg 之劑量水準下達到飽和且調節之持續時間隨劑量增加。在 14 名反應可評估患者中，7 名具有穩定疾病之最佳反應，包括 1 名患有皮膚黑色素瘤之患者具有 21%標靶病變減少。確定推薦單一劑 2 期劑量為 1.00 mg/kg Q3W，且藥理學活性劑量為 0.10-1.50 mg/kg Q3W。

實例 2：2 期劑量擴展

【0152】 在患有實體腫瘤之患者中，CD38 結合融合蛋白在劑量範圍 0.1-1.5 mg/kg 內具有可管理之安全性型態。基於對整體數據之評估確定推薦 2 期劑量為 1.0 mg/kg Q3W，且作為單一劑以及與檢查點抑制劑(派姆單抗)組合在所選擇之腫瘤類型中進行測試。派姆單抗為一種人類化免疫球蛋白 G4 (IgG4) mAb，其與 PD-1 受體具有高結合特異性，因此抑制 PD-1 受體與 PD-L1 及程序性細胞死亡蛋白 2 配位體(PD-L2)之相互作用。臨床前數據證實對 PD-1 之高親和力及有效受體阻斷活性。派姆單抗作為晚期惡性病之 IV 免疫療法具有可接受之臨床安全性型態。派姆單抗適用於多種適應症之治療。

【0153】 圖 7 顯示 2 期劑量擴展期之研究設計。2 期研究自所有患者之安全性導入期開始。在安全性導入期之後，將患者分成三個群組：(1)患有不可切除/轉移性皮膚黑色素瘤之患者，其對兩個或更少的先前含抗 PD1 治療線具有原發抗性；(i)不可切除/轉移性皮膚黑色素瘤，其對兩個或更少的先前含抗 PD1 治療線具有獲得性抗性；及(3)未接受過先前含抗 PD1 治療線之不可切除/轉移性皮膚黑

色素瘤。

【0154】 在 CD38 結合融合蛋白與派姆單抗之第 1 週期 DLT 評估期期間，單一安全性導入期評估了安全性及耐受性。在安全性導入期中，若前 3 名患者在 CD38 結合融合蛋白 SA RP2D (1 mg/kg Q3W)與派姆單抗 400 mg Q6W 組合之情況下的安全性導入期之第 1 週期期間未出現 DLT，則將用組合劑量及方案治療該三個群組中之患者。若最初 3 名患者在安全性導入期中出現 1 例 DLT，則在相同的 CD38 結合融合蛋白 RP2D (1 mg/kg Q3W)與派姆單抗 400 mg Q6W 組合之情況下招募另外 3 名患者。若前 3 名患者在 CD38 結合融合蛋白 SA RP2D (1 mg/kg Q3W)之情況下出現 ≥ 2 例 DLT，則在與派姆單抗組合之 CD38 結合融合蛋白 RP2D 之下一較低劑量水準(例如 0.75 mg/kg Q3W)下重新開始招募。若不能忍受 400 mg Q6W 與在一個低於 RP2D 之劑量下的 CD38 結合融合蛋白組合，則可在安全性導入期中測試其他獲批派姆單抗給藥方案(例如 200 mg Q3W)。

實例 3：一項 1/2 期開放標籤研究，用於研究 CD38 結合融合蛋白作為單一劑在患有復發性難治性多發性骨髓瘤之患者中的安全性及耐受性、功效、藥物動力學及免疫原性

【0155】 多發性骨髓瘤(MM)為一種漿細胞源性惡性病，其特徵在於骨病變、血鈣過多、貧血及腎功能不全。經診斷患有 MM 之患者的 5 年存活率為大約 45%。MM 由於其高度複雜性及多樣細胞遺傳學及分子異常而為大多數無法治癒之疾病。在過去十年中，隨著蛋白酶體抑制劑(PI) (例如硼替佐米)及免疫調節醯亞胺藥物(IMiD)之發現、開發及批准，MM 患者之結果已有一定改良；然而，難治或無資格接受硼替佐米及 IMiD 之患者具有較差預後。

【0156】 CD38 抗體達雷木單抗目前在很多國家獲批用於治療 MM。達雷木單抗在已接受過至少 3 個先前治療線(包括 PI 及 IMiD)或對此等劑具有雙重難治性之患者中進行研究。已記錄客觀反應率(ORR)為 29%，包括 3%完全反應(CR)/嚴

格完全反應(sCR)率。然而，並非所有患者均對達雷木單抗作出反應，且許多患者最終發展出進行性疾病(PD)。對達雷木單抗療法之反應與腫瘤細胞上之 CD38 表現水準顯著相關，且與未實現部分反應(PR)之患者相比，MM 細胞上之 CD38 表現的治療前水準在至少實現 PR 之患者中顯著較高。此外，在首次達雷木單抗輸注後，此等患者中之 CD38 表現在骨髓定位及循環 MM 細胞中均降低，且在達雷木單抗停用後再次增加。因此，仍需要開發特定作用於腫瘤細胞生物學之新穎靶向療法，從而克服與 CD38 表現水準相關之限制。

CD38 結合融合蛋白標靶

【0157】 腫瘤細胞表面表現之抗原 CD38 在 MM 細胞上均一地且高度表現，且以較低水準在各種淋巴樣及髓系細胞以及一些實體器官上表現。CD38 在骨髓瘤細胞表面上高度表現且在正常細胞上顯示較低表現，這使其成為用於將藥物(細胞介素、放射性同位素及毒素)遞送至受體表現細胞之適當標靶。有希望與抗 CD38 單株抗體(mAb)結合之部分為細胞介素干擾素- α (IFN- α)，其目前由臨床醫師用作 MM 在初次治療以及自體及同種異體幹細胞移植(SCT)後之潛在維持治療選擇。IFN- α 對一些腫瘤具有直接抑制效應且為先天免疫系統及適應性免疫系統兩者之有效刺激因子。然而，IFN- α 之全身毒性使大多數患者無法使用治療有效劑量之細胞介素。藉由降低 IFN- α (KD)對其受體干擾素 α 受體之結合親和力，CD38 結合融合蛋白有望降低 IFN- α 與非靶向 CD38 陰性細胞之結合。此項研究中所評估之 CD38 結合融合蛋白係與 2 個致弱干擾素 α -2b (IFN α 2b)部分融合之重組人類化免疫球蛋白(Ig) G4 抗 CD38 單株抗體。該 CD38 結合融合蛋白之胺基酸序列提供於表 1 中(SEQ ID No: 13 之重鏈及 SEQ ID NO: 10 之輕鏈)。

【0158】 CD38 結合融合蛋白經由其 CD38 靶向部分以高親和力進行結合，有望增加此等 CD38+標靶細胞上之致弱 IFN α 的局部濃度，由此誘導所需中靶 IFN 路徑活化。此外，IFN- α 路徑活化誘導患有 B 細胞慢性淋巴細胞白血病之患者的

惡性細胞中之 CD38 信使 RNA 及蛋白質水準之上調，表明 CD38 結合融合蛋白能夠增加 MM 及其他 CD38+免疫細胞中之 CD38 標靶表現，因此克服使用諸如達雷木單抗之抗 CD38 耗竭抗體時可見的限制。CD38 結合融合蛋白在活體外增加 MM 細胞上之 CD38 表現，這進一步支持此假設。CD38 係一種參與細胞黏附及跨膜信號傳導之多功能胞外酶。其在血液腫瘤中過表現，其中咸信其在腫瘤細胞遷移及轉移中發揮作用。據報告，CD38 在 80% MM 患者源性腫瘤細胞中高度表現。CD38 為大約 45 kDa 之跨膜醣蛋白，由未成熟造血細胞表現，在成熟細胞中下調，且由經活化之淋巴細胞(諸如 T 細胞、B 細胞、樹突狀細胞及天然殺手(NK)細胞)以較高水準再表現。對於長期(持續)骨髓恢復至關重要之早期骨髓細胞不表現 CD38，但定向前驅細胞骨髓細胞、生發中心之 B 細胞、終末分化漿細胞及經活化之扁桃腺為 CD38+。

研究設計及初始結果

【0159】 描述一項多中心、開放標籤、1/2 期研究來確定 CD38 結合融合蛋白作為靜脈內(IV)單一劑以及與地塞米松組合在患有復發性/難治性多發性骨髓瘤(RRMM)之患者中的安全性、耐受性及功效。1 期提供用一或多種單一劑時程對 CD38 結合融合蛋白針對復發性及難治性多發性骨髓瘤(RRMM)之抗腫瘤活性的評估。2 期包括第 2 部分擴展群組及第 3 部分延伸群組，提供對安全性型態、抗骨髓瘤活性、PK 及藥效學之更可靠估計，且確定最大耐受劑量(MTD)/最佳生物劑量(OBD)是否適合未來研究。第 2 部分擴展群組包括 CD38 結合融合蛋白與地塞米松之至少一個組合群組，使用 CD38 結合融合蛋白之相同劑量及時程。第 3 部分延伸組分鑑定 CD38 結合融合蛋白之安全且有效劑量水準。在第 3 部分中，使患者 1:1 隨機接受 120 或 240 mg CD38 結合融合蛋白，每 4 週一次(Q4W)，藉由其細胞遺傳學風險(高風險[(del17, t(4;14)及/或 t(14;16)]對標準風險)及骨髓瘤類型(IgA 對其他)分層。

【0160】 2名患者中之初始結果指示，每4週投與一次(Q4W時程)之6 mg/kg CD38 結合融合蛋白超出最大耐受劑量(MTD)。結果亦指示，以 Q4W 時程作為單一劑投與之 3 mg/kg CD38 結合融合蛋白為 MTD。此外，在 1.5 mg/kg Q4W 下觀察到患者之 RRMM 治療功效，而低於 1.5 mg/kg Q4W 未見功效。

【0161】 基於集體臨床發現及固定給藥之益處，固定給藥亦被視為用於進一步臨床開發之適當給藥方法，因為其給藥錯誤之風險較低且實質上減少藥物浪費。另外，計算分析指示，固定給藥及體重調整給藥(例如，mg/kg)將導致患者出現相似藥物暴露(圖 8A-圖 8C)。因此，基於用於第 3 部分評估之大約 80 kg 中值體重，將 1.5 及 3 mg/kg CD38 結合融合蛋白 Q4W 之 2 個劑量轉變為 120 及 240 mg Q4W 之 2 個固定劑量。

【0162】 總之，此實例描述用於治療 RRMM 之 CD38 結合融合蛋白之治療有效及耐受劑量。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C256431SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-09-
18">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>WO</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
    <FilingDate></FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>T0833.70017W000</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/346,784</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-05-27</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">日商武田藥品工業股份有限公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>Takeda Pharmaceutical Company Limited</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">CD38結合融合蛋白之給藥</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>15</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q2">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature>
        </INSDSeq_feature-table>
      </INSDSeq>
    </SequenceData>
  </ST26SequenceListing>

```

```
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DSVMN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 2" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q4">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>WIDPEYGRTDVAEKFG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```



```
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q6">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TKYNSGYGFPY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q8">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KASQNVSDVD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KASNDYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KASNDYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <INSDQualifier id="q12">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MQSNTHPRT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q14">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYFTDSVMNWVQQAPGKGLEWMGWIDPEYGRTDVAE
    KFGQGRVTITADTSTDYAMELSSLRSEDTAVYYCARTKYNSGYGFPYWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q16">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLASVGRVTITCKASQNVDSVDWYQQKPKAPKLLIYKASNDYTGVPSTRF
SGSGSGTDFFTISSLQPEDIATYYCMQSNTHPRTFGGGTKVEIKR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q18">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYFTDSVMNWVQQAPGKGLEWMGWIDPEYGRTDVAE
KFQGRVTITADTSTDYAMELSSLRSEDTAVYYCARTKYNISGYPYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQNVSDVDWYQQKPKGAPKLLIYKASNDYTGVPSTRF
SGSGSGTDFFTISSLQPEDIAITYYCMQSNTHPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>165</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..165</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q22">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPEEFQGNQFQKAETIPVLHEMIQQ
    IFNLFSTKSSAAWDETLDDKFTELYQQLNDLEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEV
    VRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>165</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..165</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q24">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQ
IFNLFSTKSSAAWDETLDDKFTELYQQLNDLEACVIQGVGVAETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEV
VRDEIMRSFSLSTNLQESLRSKE</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>612</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..612</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q26">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYFTD SVMNWVQQAPGKGLEWMGWIDPEYGRTDVAE
KFQGRVTITADTSTDAYMELSSLRSED TAVYYCARTKYN SGIYGFYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKCKDL P QTHSLGSRRTL

```

```

MLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDL
EACVIQGVGAETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRDEIMRSFSLSTNLQESLRSKE</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q28">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
  YLSVVVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
  VVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQ
  PREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
  FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```



```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q30">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSVVVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVKRVEVKYGPCCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

- 【請求項 1】 一種治療黑色素瘤之方法，該方法包括向有需要之個體投與包含 CD38 結合融合蛋白之組合物，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體，其中該 CD38 結合融合蛋白以 0.1-1.5 mg/kg 該個體進行投與。
- 【請求項 2】 如請求項 1 之方法，其中該 CD38 結合融合蛋白以 1 mg/kg 該個體進行投與。
- 【請求項 3】 如請求項 1 之方法，其中該 CD38 結合融合蛋白以 0.75 mg/kg 該個體進行投與。
- 【請求項 4】 如請求項 1 之方法，其中該 CD38 結合融合蛋白以 0.75-1.5 mg/kg 該個體進行投與。
- 【請求項 5】 一種治療黑色素瘤之方法，該方法包括向有需要之個體投與包含 60-120 mg CD38 結合融合蛋白之組合物，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體。
- 【請求項 6】 如請求項 5 之方法，其中投與 80 mg 該 CD38 結合融合蛋白。
- 【請求項 7】 如請求項 5 之方法，其中投與 120 mg 該 CD38 結合融合蛋白。
- 【請求項 8】 如請求項 1 至 7 中任一項之方法，其中該 CD38 結合融合蛋白每三週投與一次。
- 【請求項 9】 如請求項 1 至 8 中任一項之方法，其中該抗 CD38 抗體包含重鏈互補決定區 1 (CDR-H1)，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 2 (CDR-H2)，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 3 (CDR-H3)，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 1 (CDR-L1)，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 2 (CDR-L2)，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 3 (CDR-L3)，其包含 SEQ

ID NO: 6 之胺基酸序列。

【請求項 10】 如請求項 1 至 9 中任一項之方法，其中該抗 CD38 抗體包含重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

【請求項 11】 如請求項 1 至 10 中任一項之方法，其中該抗 CD38 抗體包含人類 IgG4 恆定區。

【請求項 12】 如請求項 11 之方法，其中該人類 IgG4 恆定區包含根據 EU 編號系統在位置 228 處之脯胺酸。

【請求項 13】 如請求項 12 之方法，其中該人類 IgG4 恆定區進一步包含根據 EU 編號系統在該恆定區之位置 252 處之酪胺酸、位置 254 處之蘇胺酸及位置 256 處之麩胺酸。

【請求項 14】 如請求項 1 至 13 中任一項之方法，其中該抗 CD38 抗體包含重鏈，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。

【請求項 15】 如請求項 1 至 14 中任一項之方法，其中相對於包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列的干擾素 α -2b，該致弱干擾素 α -2b 包含 T106A 及 A145D 突變。

【請求項 16】 如請求項 1 至 15 中任一項之方法，其中該致弱干擾素 α -2b 包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

【請求項 17】 如請求項 14 至 16 中任一項之方法，其中該致弱干擾素 α -2b 與該重鏈之 C 末端融合。

【請求項 18】 如請求項 17 之方法，其中該 CD38 結合融合蛋白包含重鏈，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。

- 【請求項 19】 如請求項 1 至 18 中任一項之方法，其中該組合物進一步包含組胺酸、精胺酸、蔗糖及聚山梨醇酯 80 (PS80)。
- 【請求項 20】 如請求項 19 之方法，其中在該組合物中，組胺酸之濃度為 50 mM，精胺酸之濃度為 100 mM，蔗糖之濃度為 50 mg/ml，且 PS80 之濃度為 0.2 mg/ml。
- 【請求項 21】 如請求項 1 至 20 中任一項之方法，其中該組合物之 pH 為 6.6。
- 【請求項 22】 如請求項 1 至 21 中任一項之方法，該方法進一步包括向該個體投與免疫檢查點抑制劑。
- 【請求項 23】 如請求項 22 之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為 PD-1 抑制劑。
- 【請求項 24】 如請求項 23 之方法，其中該 PD-1 抑制劑包含抗 PD-1 抗體。
- 【請求項 25】 如請求項 24 之方法，其中該抗 PD1 抗體為派姆單抗 (pembrolizumab)。
- 【請求項 26】 如請求項 25 之方法，其中每六週一次投與 400 mg 派姆單抗。
- 【請求項 27】 如請求項 25 之方法，其中每三週一次投與 200 mg 派姆單抗。
- 【請求項 28】 如請求項 1 至 27 中任一項之方法，其中該黑色素瘤表現 CD38。
- 【請求項 29】 如請求項 1 至 27 中任一項之方法，其中該黑色素瘤不表現 CD38。
- 【請求項 30】 如請求項 1 至 29 中任一項之方法，其中該個體為人類。
- 【請求項 31】 一種治療黑色素瘤之方法，該方法包括向有需要之個體投與包含 CD38 結合融合蛋白之組合物，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體，其中該 CD38 結合融合蛋白每三週一次以 0.1-1.5 mg/kg 該個體進行投與，且其中該個體正在接受或已接受使用免疫檢查點抑制劑之治療。
- 【請求項 32】 一種治療黑色素瘤之方法，該方法包括向有需要之個體投與包含免疫檢查點抑制劑之組合物，其中該個體正在接受或已接受使用 CD38 結合

融合蛋白之治療，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體，其中該 CD38 結合融合蛋白每三週一次以 0.1-1.5 mg/kg 該個體進行投與。

【請求項 33】 一種治療黑色素瘤之方法，該方法包括向有需要之個體投與包含 CD38 結合融合蛋白之組合物，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體，其中每三週一次投與 60-120 mg 該 CD38 結合融合蛋白，且其中該個體正在接受或已接受使用免疫檢查點抑制劑之治療。

【請求項 34】 一種治療黑色素瘤之方法，該方法包括向有需要之個體投與包含免疫檢查點抑制劑之組合物，其中該個體正在接受或已接受使用 CD38 結合融合蛋白之治療，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體，其中每三週一次投與 60-120 mg 該 CD38 結合融合蛋白。

【請求項 35】 一種用於治療黑色素瘤之方法中的 CD38 結合融合蛋白，該方法包括每三週一次以 0.1-1.5 mg/kg 有需要之個體向該個體投與該 CD38 結合融合蛋白，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體。

【請求項 36】 一種用於治療黑色素瘤之方法中的 CD38 結合融合蛋白，該方法包括每三週一次向有需要之個體投與 60-120 mg 該 CD38 結合融合蛋白，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體。

【請求項 37】 如請求項 31 至 34 中任一項之方法，或如請求項 35 或請求項 36 之供使用之 CD38 結合融合蛋白，其中對該個體進一步投與免疫檢查點抑制劑。

【請求項 38】 如請求項 37 之方法或供使用之 CD38 結合融合蛋白，其中該免疫檢查點抑制劑為派姆單抗。

【請求項 39】 如請求項 38 之方法或供使用之 CD38 結合融合蛋白，其中每六

週一次投與 400 mg 派姆單抗。

【請求項 40】 如請求項 38 之方法或供使用之 CD38 結合融合蛋白，其中每三週一次投與 200 mg 派姆單抗。

【請求項 41】 如請求項 31 至 34 及 37 至 40 中任一項之方法，或如請求項 35 至 40 中任一項之供使用之 CD38 結合融合蛋白，其中該 CD38 結合融合蛋白包含重鏈，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列。

【請求項 42】 如請求項 31 至 34 及 37 至 41 中任一項之方法，或如請求項 35 至 41 中任一項之供使用之 CD38 結合融合蛋白，其中該個體為人類。

【請求項 43】 一種治療多發性骨髓瘤之方法，該方法包括向有需要之個體投與包含 CD38 結合融合蛋白之組合物，其中該 CD38 結合融合蛋白包含與致弱干擾素 α -2b 融合之抗 CD38 抗體，其中該 CD38 結合融合蛋白以 1.5-6.0 mg/kg 該個體進行投與或其中將 120-240 mg 該 CD38 結合融合蛋白投與至該個體。

【請求項 44】 如請求項 43 之方法，其中該 CD38 結合融合蛋白以 1.5-6.0 mg/kg 該個體之間之量進行投與。

【請求項 45】 如請求項 43 之方法，其中該 CD38 結合融合蛋白以 1.5 mg/kg 該個體之量進行投與。

【請求項 46】 如請求項 43 之方法，其中該 CD38 結合融合蛋白以 3.0 mg/kg 該個體之量進行投與。

【請求項 47】 如請求項 43 之方法，其中該 CD38 結合融合蛋白以 4.5 mg/kg 該個體之量進行投與。

【請求項 48】 如請求項 43 之方法，其中該 CD38 結合融合蛋白以 6.0 mg/kg 該個體之量進行投與。

【請求項 49】 如請求項 43 之方法，其中將 120-240 mg 該 CD38 結合融合蛋白

投與至該個體。

【請求項 50】 如請求項 49 中任一項之方法，其中將 120 mg 該 CD38 結合融合蛋白投與至該個體。

【請求項 51】 如請求項 49 中任一項之方法，其中將 240 mg 該 CD38 結合融合蛋白投與至該個體。

【請求項 52】 如請求項 43 至 51 中任一項之方法，其中該 CD38 結合融合蛋白每四週投與一次。

【請求項 53】 如請求項 43 至 52 中任一項之方法，該方法進一步包括向該有需要之個體投與泊馬竇邁(pomalidomide)、卡非佐米(carfilzomib)、達雷木單抗(daratumumab)、倫茲魯單抗(lenzilumab)或硼替佐米(bortezomib)。

【請求項 54】 如請求項 43 至 53 中任一項之方法，其中該抗 CD38 抗體包含重鏈互補決定區 1 (CDR-H1)，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 2 (CDR-H2)，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；重鏈互補決定區 3 (CDR-H3)，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 1 (CDR-L1)，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；輕鏈互補決定區 2 (CDR-L2)，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及輕鏈互補決定區 3 (CDR-L3)，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【請求項 55】 如請求項 43 至 54 中任一項之方法，其中該致弱干擾素 α -2b 包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

【請求項 56】 如請求項 43 至 55 中任一項之方法，其中該多發性骨髓瘤表現 CD38。

【請求項 57】 如請求項 43 至 55 中任一項之方法，其中該多發性骨髓瘤不表現 CD38。

【請求項 58】 如請求項 1 至 34 或 37 至 57 中任一項之方法，該方法進一步包

括投與皮質類固醇。

【請求項 59】 如請求項 58 之方法，其中該皮質類固醇為地塞米松 (dexamethasone)或甲潑尼松(methylprednisone)。

【請求項 60】 如請求項 1 至 59 中任一項之方法，該方法進一步包括投與抗組織胺。

【請求項 61】 如請求項 60 之方法，其中該抗組織胺為孟魯司特(montelukast)或苯海拉明(diphenhydramine)。

【請求項 62】 如請求項 60 或請求項 61 之方法，其中該方法包括在第一個治療週期內在向該個體投與該 CD38 結合融合蛋白之前 12 小時及之後 1 小時投與該抗組織胺，以及在該第一個治療週期後的治療週期內在向該個體投與該 CD38 結合融合蛋白之前 1 小時及之後 1 小時投與該抗組織胺。

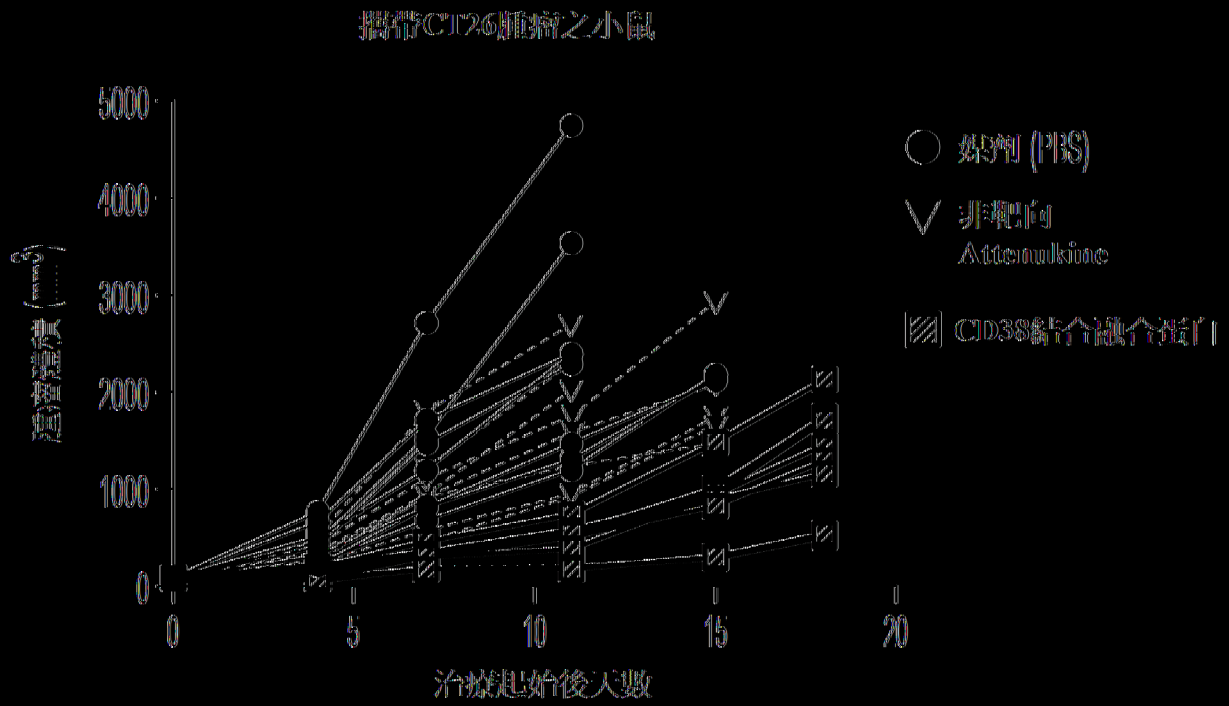
【請求項 63】 如請求項 1 至 62 中任一項之方法，該方法進一步包括投與止痛劑。

【請求項 64】 如請求項 63 之方法，其中該止痛劑包含乙醯胺酚 (acetaminophen)。

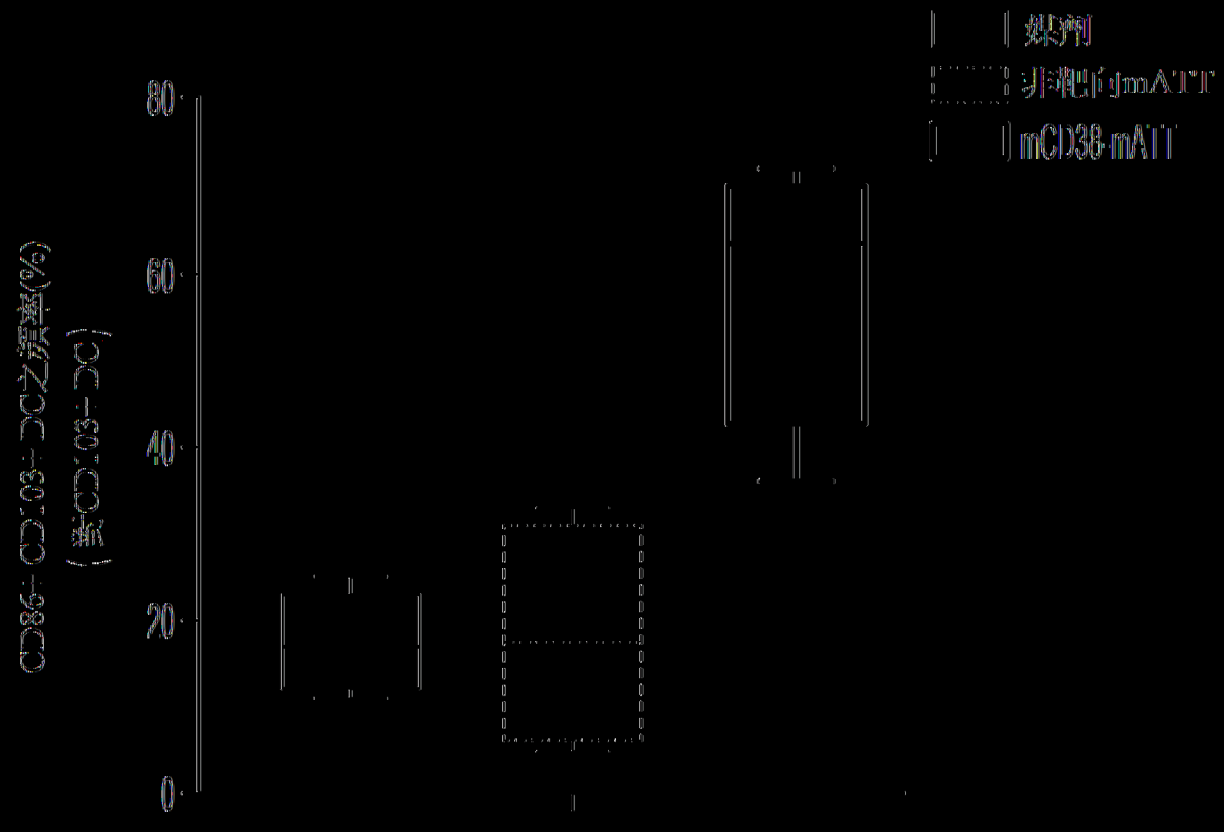
【請求項 65】 如請求項 63 之方法，其中該止痛劑包含 NSAID。

【請求項 66】 如請求項 1 至 34 或 37 至 42 中任一項之方法，或如請求項 35 或請求項 36 之供使用之 CD38 結合融合蛋白，其中該 CD38 結合融合蛋白以 1.0 mg/kg 該個體之量進行投與。

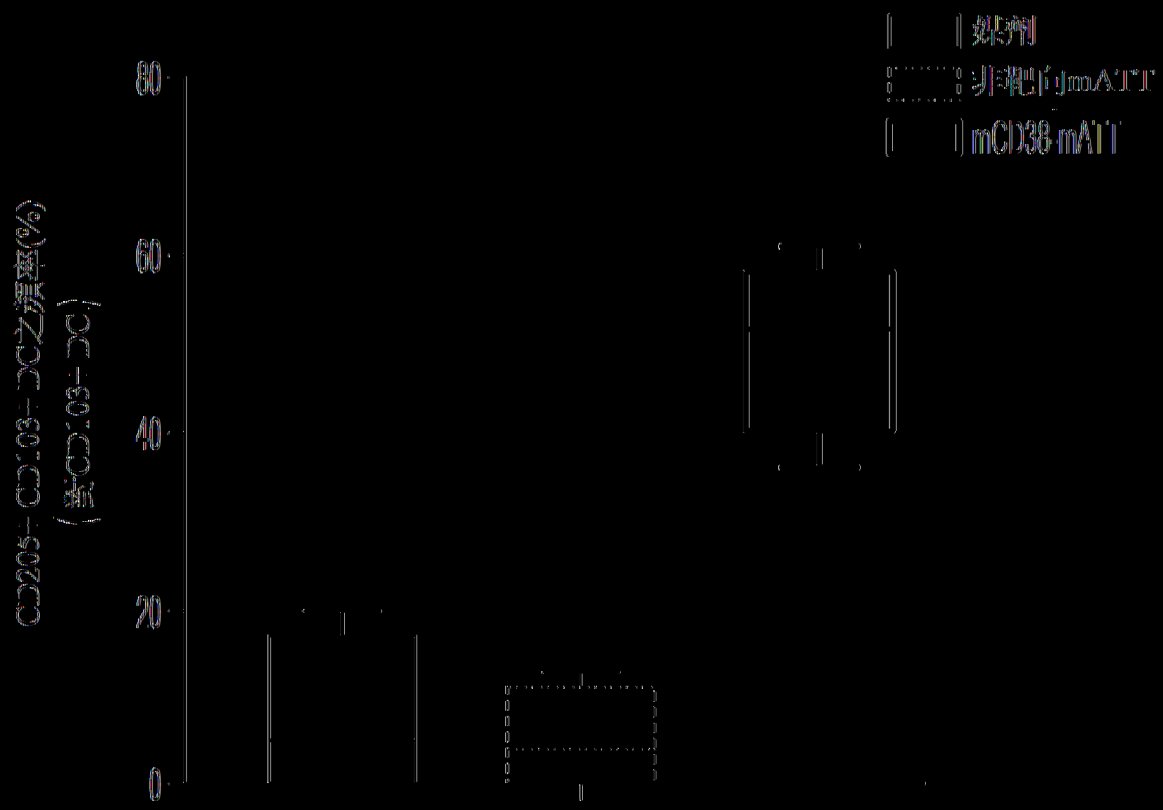
|(發明圖式)|



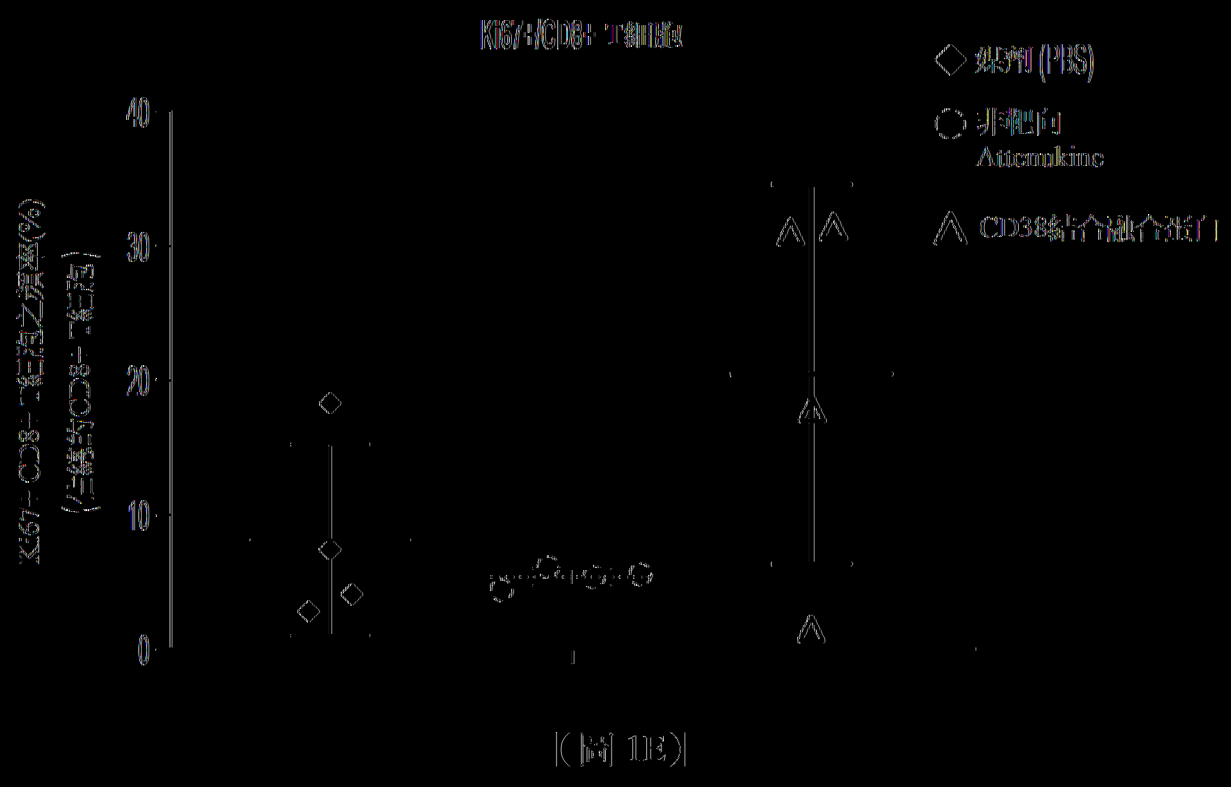
|(圖 1A)|



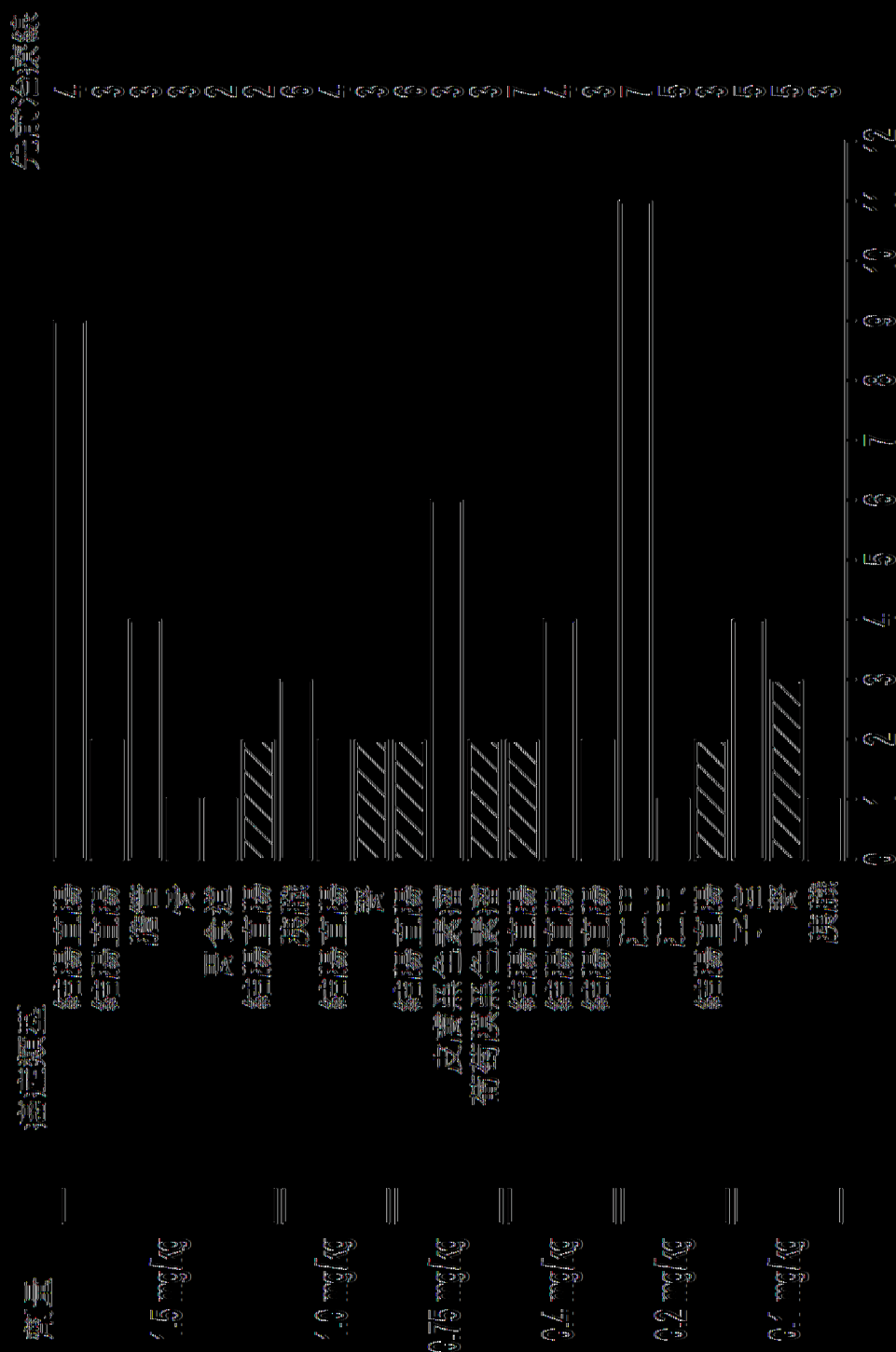
[(圖) 11B]



(圖 1C)



總體反應速率更趨趨於游泳區(安全性分析集合)

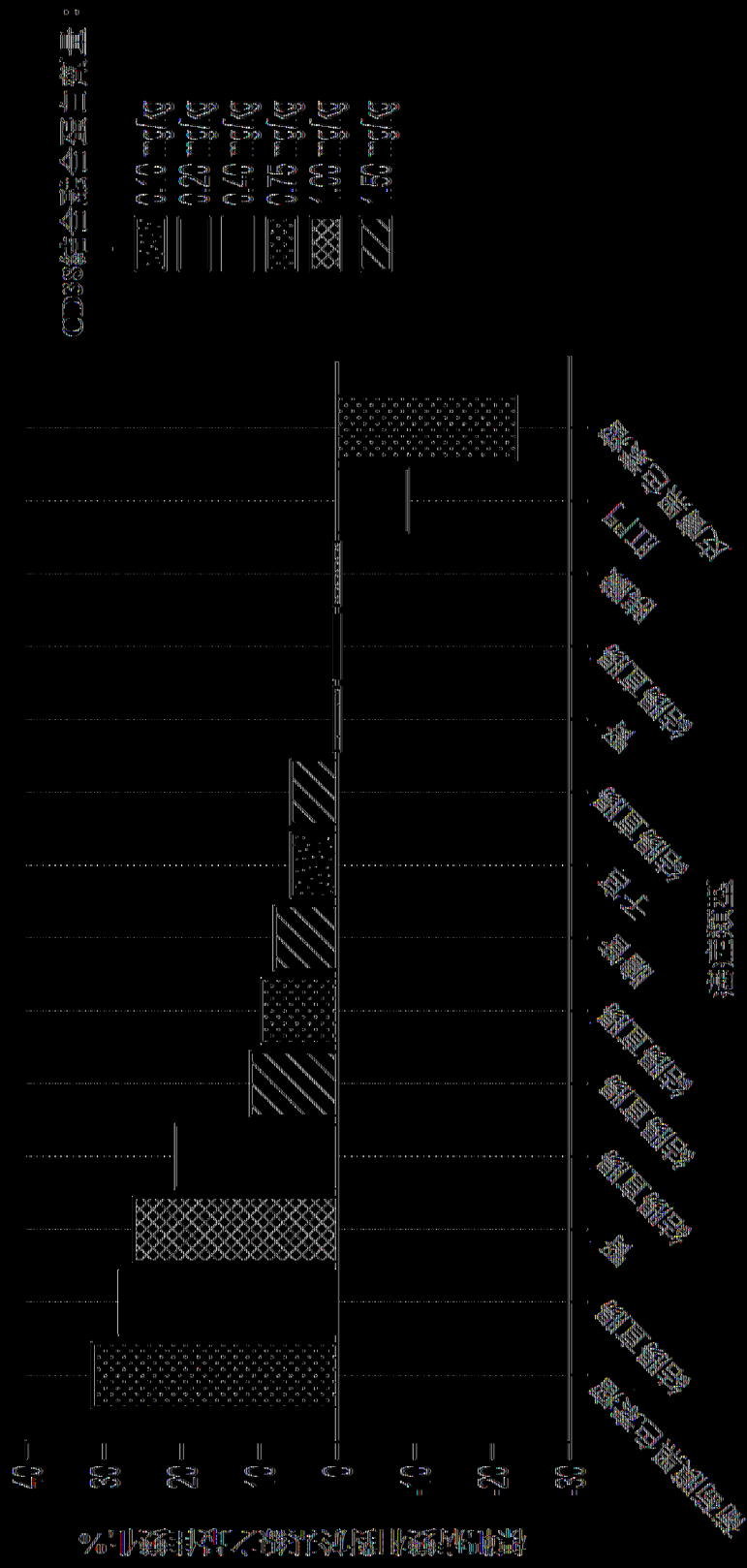


(圖 2)

最佳持續反應 □ SD, 穩定換渡

SD, 穩定換渡 ▨

治療遲遲 □



[(圖) 3A]

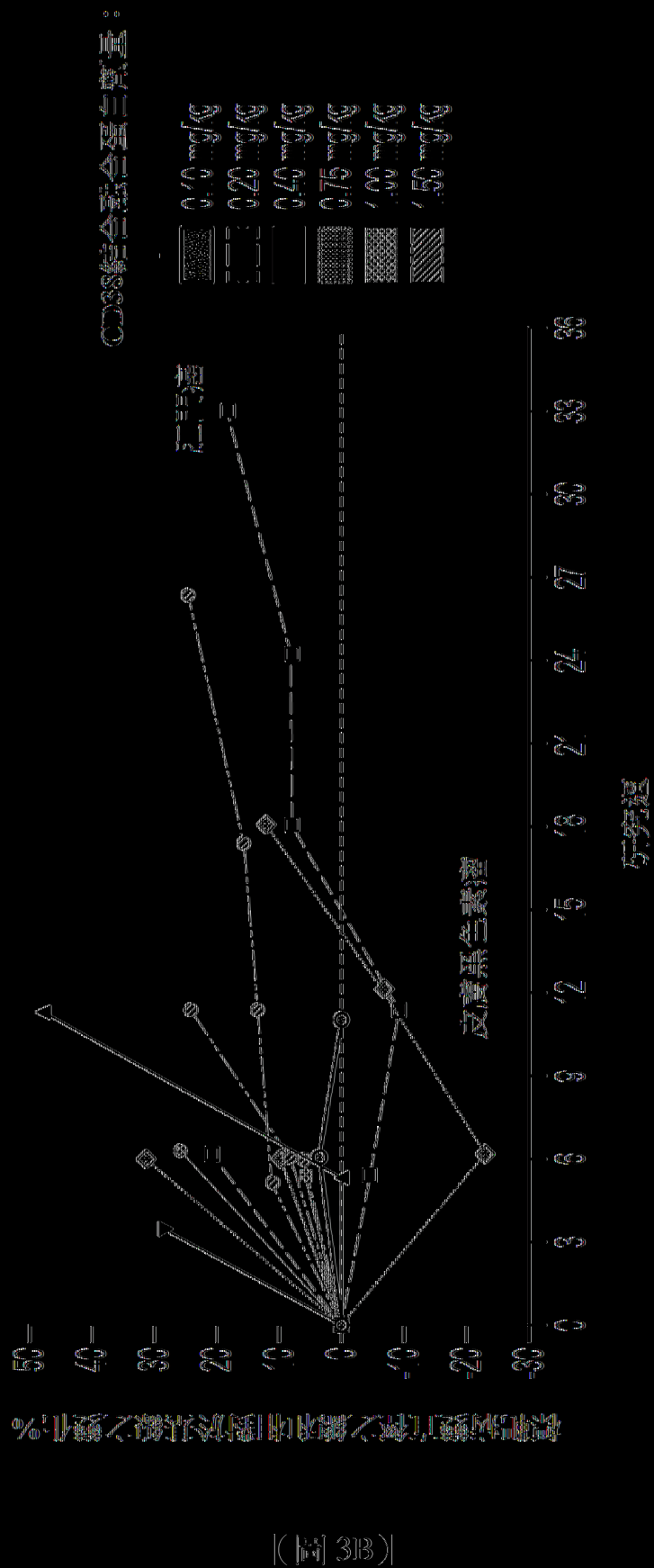
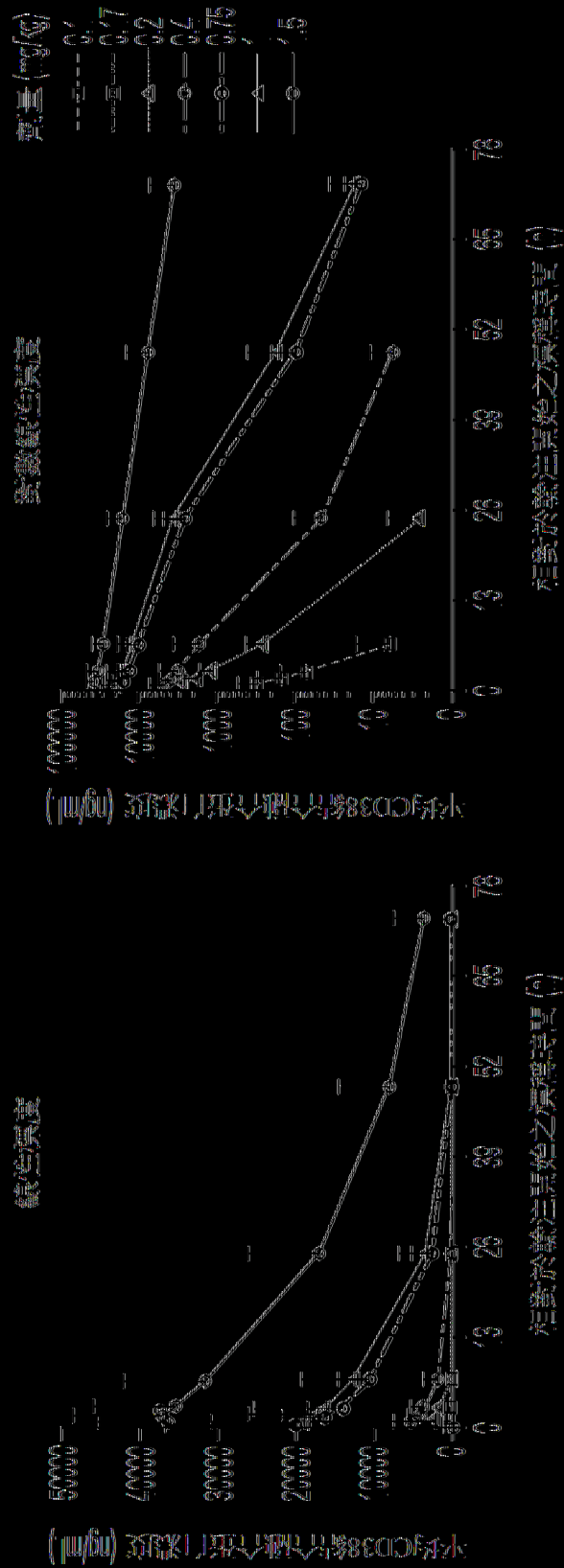
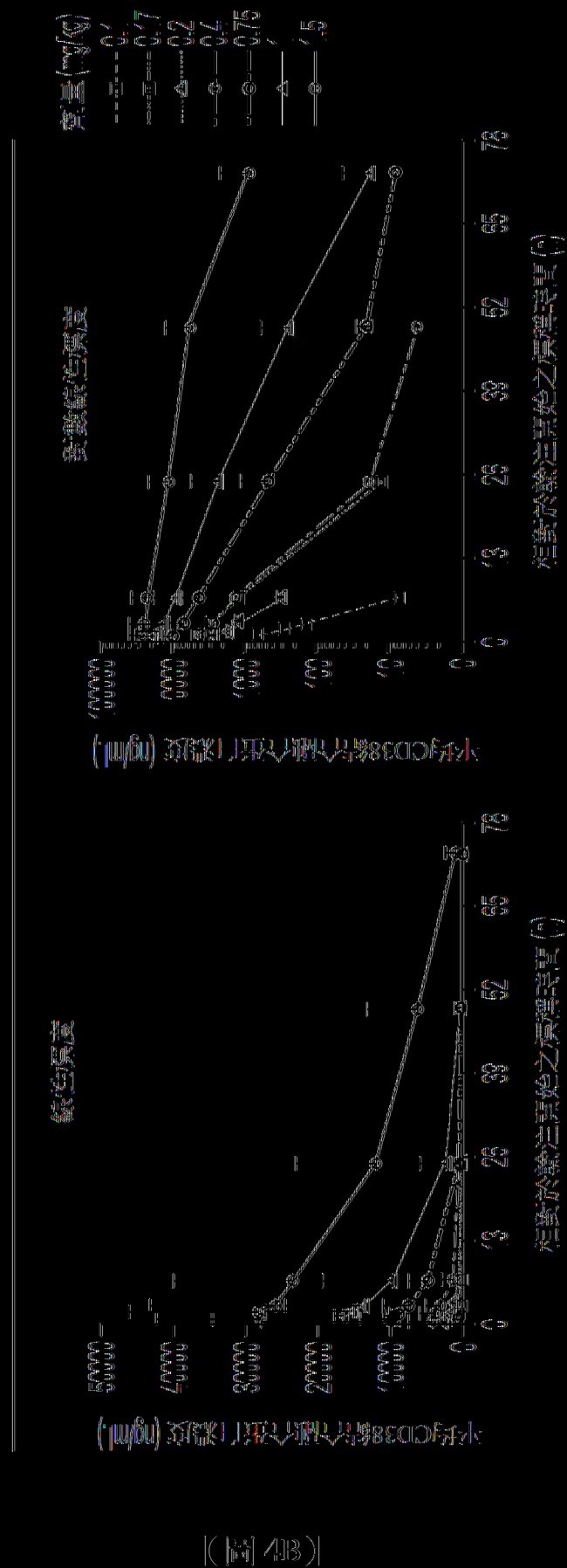


圖 4A

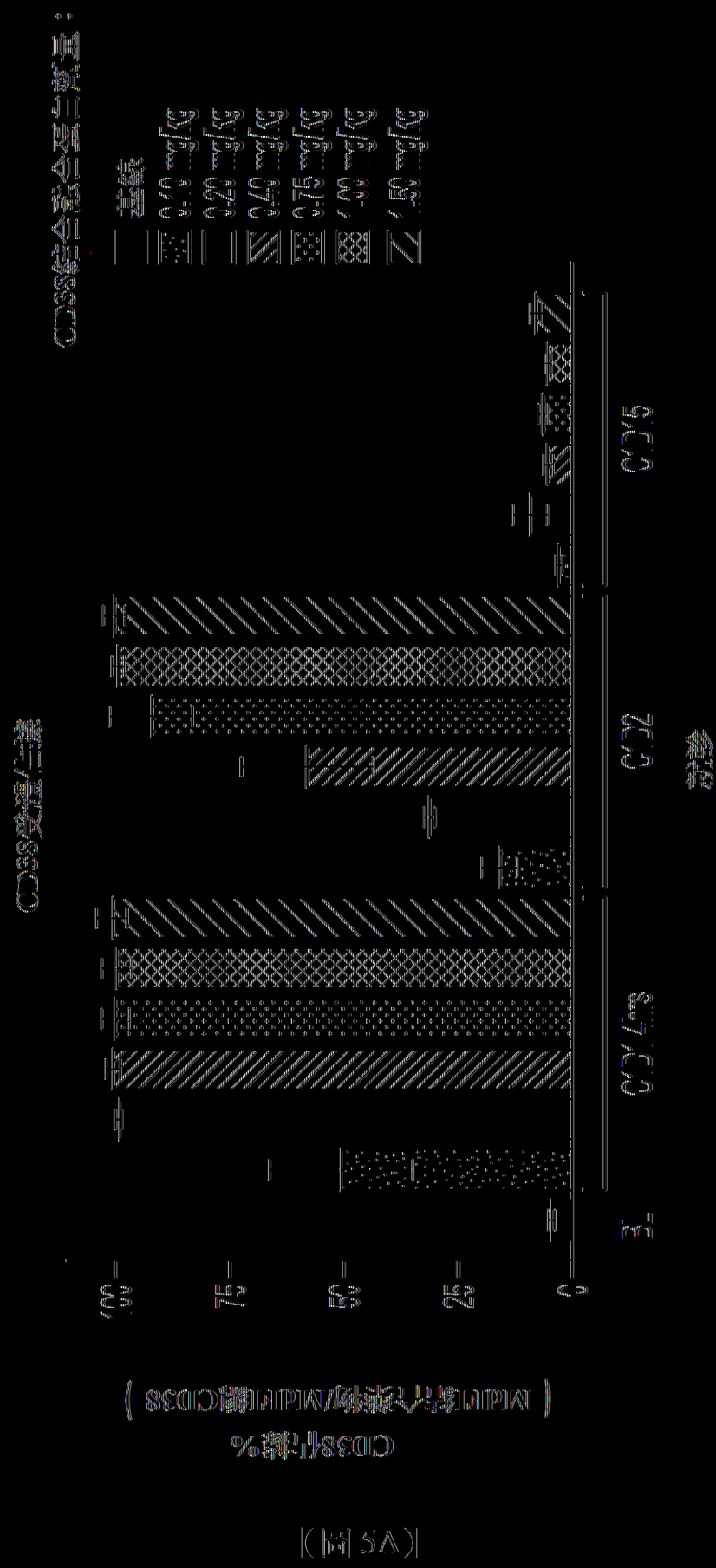


(圖 4A)

第 2 選案



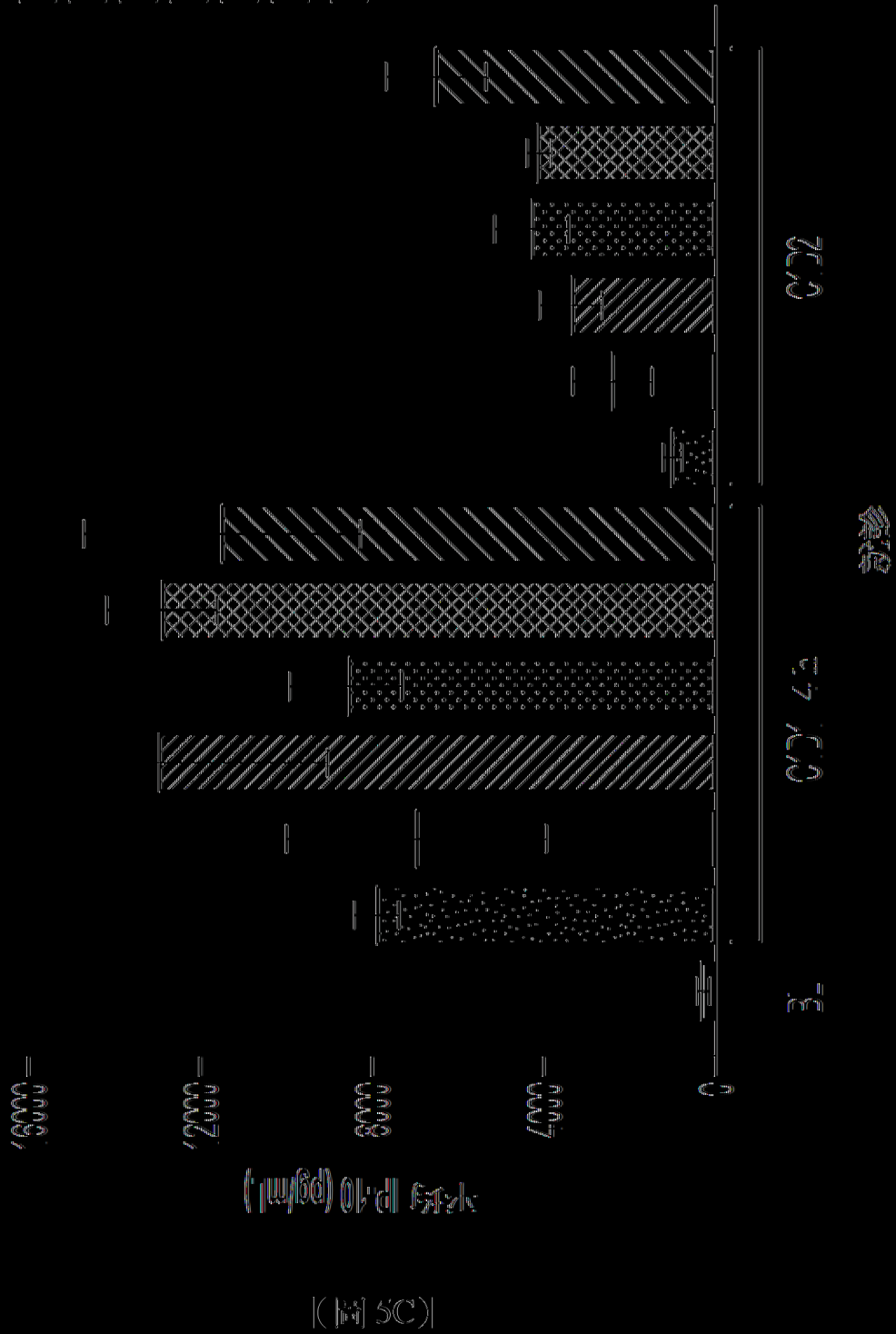
(圖 4B)



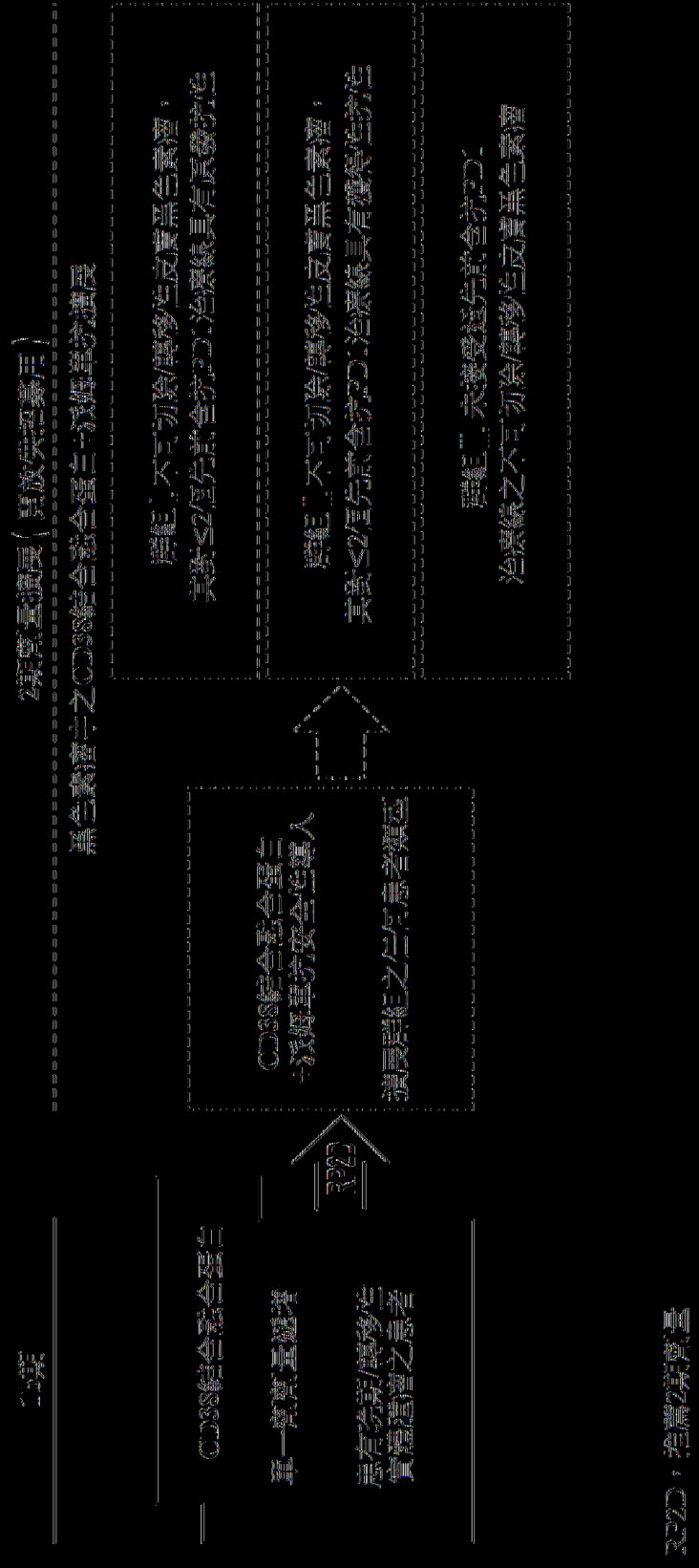
2.2.6 介導之細胞介素-10之分泌

CD38 結合型全蛋白濃度：

- 去敏
- ▨ 0.0 mg/g
- ▩ 0.20 mg/g
- 0.50 mg/g
- 0.75 mg/g
- ▬ 1.00 mg/g
- ▮ 1.50 mg/g



(圖 5C)



2類藥量濃度 (只放供藥劑)

黑色藥劑中之 CD38 結合蛋白 + 抗 CD38 抗體

劑型：不可切割/轉移性皮膚黑色素瘤，
其對 ≤ 2 度分期患者 CD38 治療具有原發性

劑型：不可切割/轉移性皮膚黑色素瘤，
其對 ≤ 2 度分期患者 CD38 治療具有獲得性

劑型：未接受過分期患者 CD38 治療之不可切割/轉移性皮膚黑色素瘤

CD38 結合蛋白 + 抗 CD38 抗體 + 抗 CD38 抗體 + 抗 CD38 抗體 + 抗 CD38 抗體

CD38

CD38 結合蛋白

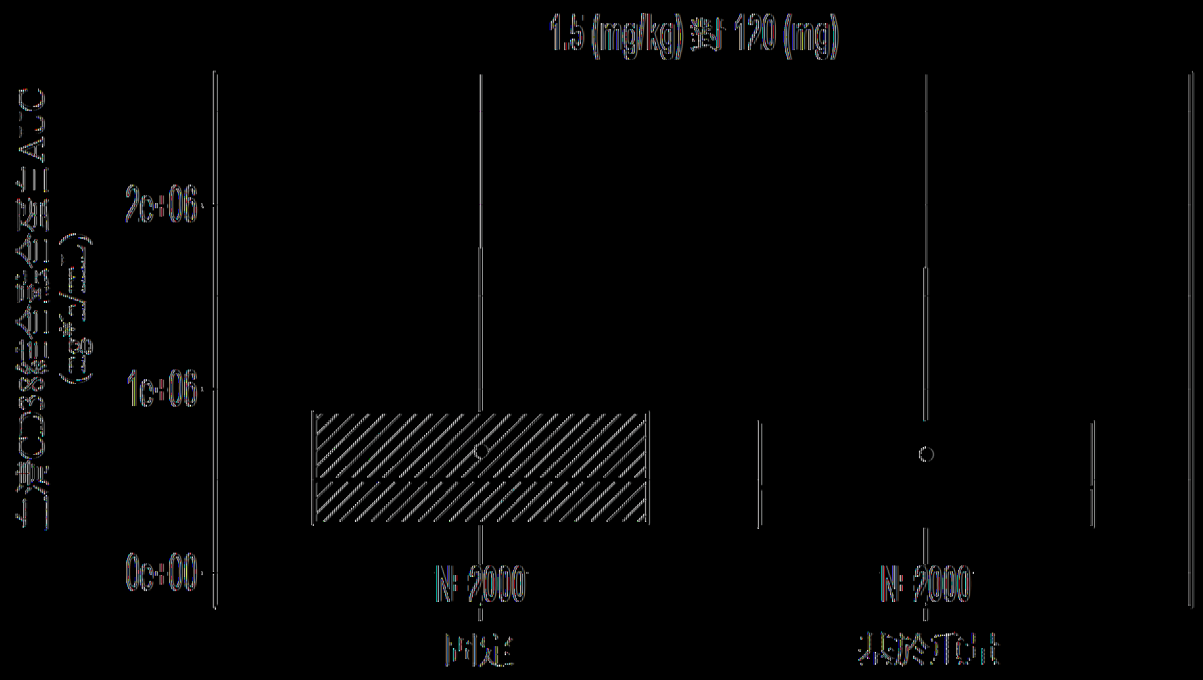
單一劑量濃度

具有切割/轉移性
實體腫瘤之患者

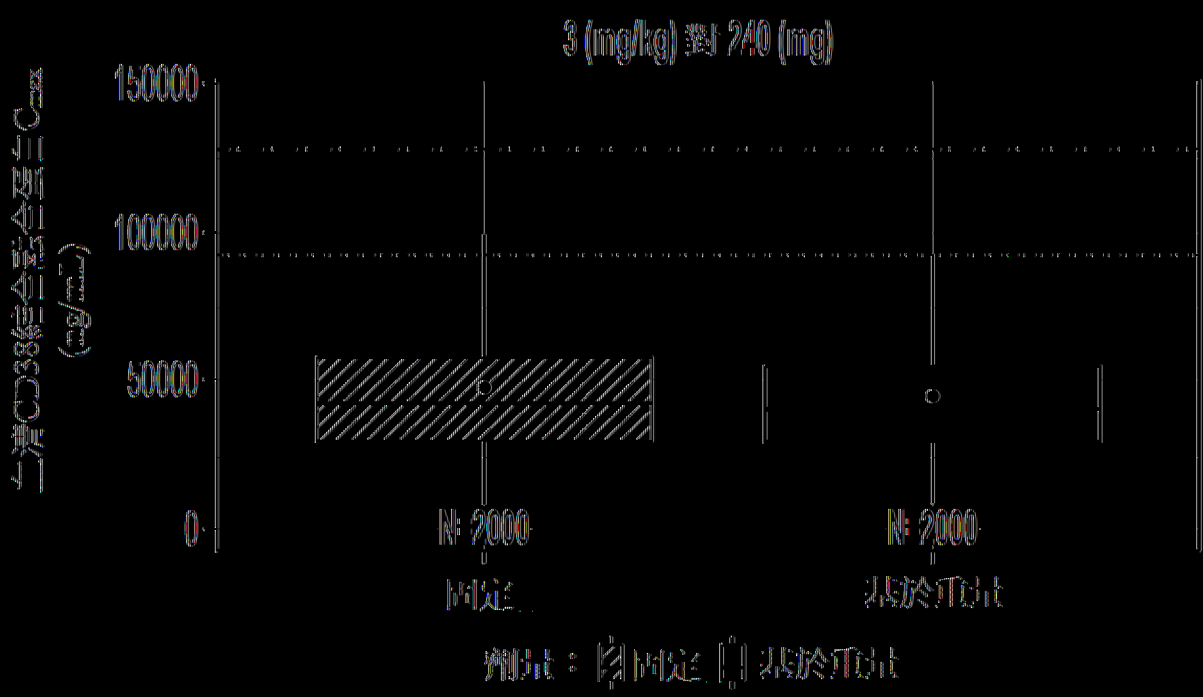
3類

3類，推薦 2 劑量

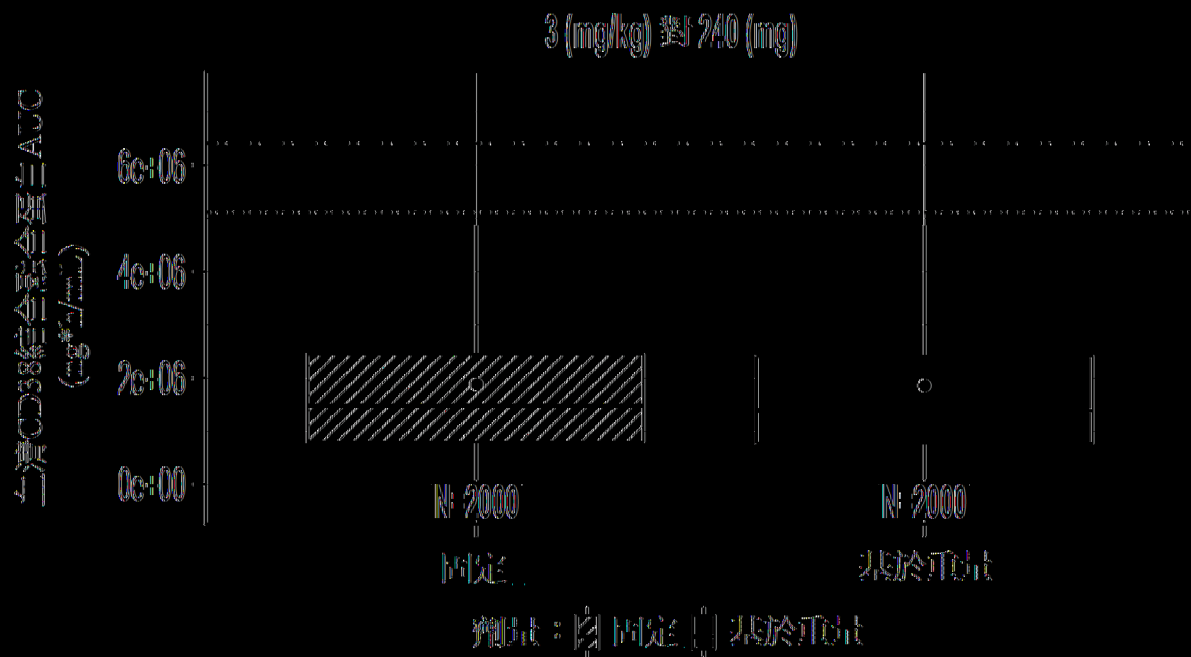
(三)



(圖 8A)



(圖 8B)



(圖 8C)