I660739

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I660739 B**

(45)公告日： 中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：106113264 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 10 月 24 日

(51)Int. Cl.： *A61K45/06 (2006.01)* *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2013/10/25 美國 61/895,988

2013/11/04 美國 61/899,764

2013/12/04 美國 61/911,953

2014/02/07 美國 61/937,392

2014/03/20 美國 61/968,312

2014/07/11 美國 62/023,705

2014/07/11 美國 62/023,742

(71)申請人：製藥公司 (美國) PHARMACYCLICS LLC (US)

美國

李蘭 史丹佛學院理事會 (美國) THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY (US)

美國

(72)發明人：李維朗諾 LEVY,RONALD (US)；張貝蒂 CHANG,BETTY (US)；吳派翠克 NG,PATRICK (US)；薩吉－巴菲伊迪 SAGIV-BARFI,IDIT (IL)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

N Engl J Med. 2012 June 28; 366(26): 2443-2454 全文

British Journal of Haematology, 2013, 162, 313-325 全文

Current Hematologic Malignancy Reports, 2013, March, 8(1):1-6 全文

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：項 圖式數： 共頁

(54)名稱

使用布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑之治療及免疫療法

TREATMENT USING BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITORS AND IMMUNOTHERAPY

(57)摘要

本發明提供布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)抑制劑(例如 1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮)與免疫療法之組合。亦提供藉由投與布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)抑制劑(例如 1-((R)-3-(胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮)與免疫檢查點抑制劑之組合來治療癌症及自體免疫病症的方法。

Combinations of Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitors, e.g., 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one, with immunotherapy are provided. Also provided are methods of treating cancers, and autoimmune disorders by administering combinations of Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitors, e.g., 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one, and an immune checkpoint inhibitor.

指定代表圖：

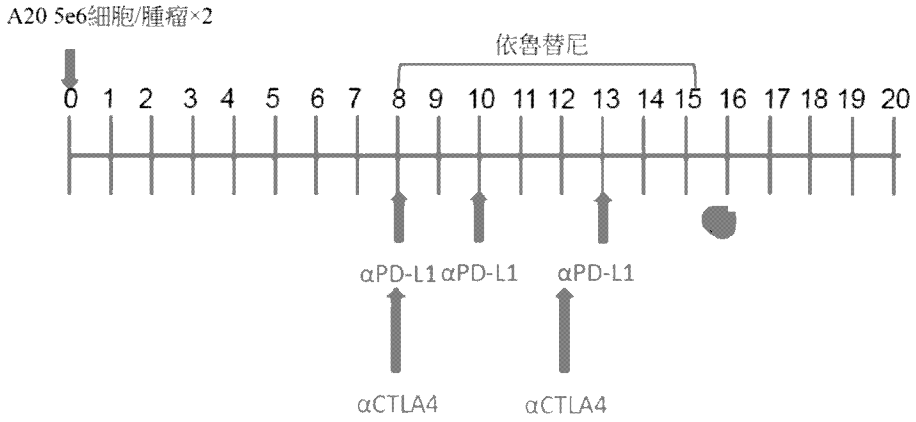
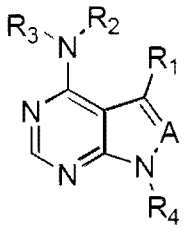


圖1

特徵化學式：



式(A)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑之治療及免疫療法

【英文發明名稱】

TREATMENT USING BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITORS AND IMMUNOTHERAPY

【技術領域】

【先前技術】

布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)為非受體酪胺酸激酶之Tec家族中之一員，其為表現於除T淋巴細胞及自然殺傷細胞以外的所有造血細胞類型中之關鍵信號傳導酶。Btk在細胞內反應下游之B細胞信號傳導路徑關聯細胞表面B細胞受體(BCR)刺激中起重要作用。

亦已知1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮之IUPAC名稱為1-{(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮或2-丙烯-1-酮、1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基，且USAN名稱為依魯替尼(Ibrutinib)。所提供之依魯替尼之不同名稱在本文中可互換使用。

【發明內容】

在某些實施例中，本文中揭示包含BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合的用途，其係用於治療癌症。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、

CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3或TIM3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，癌症為血液癌。在一些實施例中，血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)或B細胞惡性病。在一些實施例中，血液癌為B細胞惡性病。在一些實施例中，B細胞惡性病為濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤(non-Burkitt high grade B cell lymphoma)、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細

胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，B細胞惡性病為彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些實施例中，DLBCL為活性B細胞彌漫性大型B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)。在一些實施例中，B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、B細胞幼淋巴球性白血病(B-PLL)、非CLL/SLL淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或其組合。在一些實施例中，B細胞惡性病為復發性或難治性B細胞惡性病。在一些實施例中，復發性或難治性B細胞惡性病為彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些實施例中，復發性或難治性DLBCL為活性B細胞彌漫性大型B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)。在一些實施例中，復發性或難治性B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、B細胞幼淋巴球性白血病(B-PLL)、非CLL/SLL淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或其組合。在一些實施例中，B細胞惡性病為轉移型B細胞惡性病。在一些實施例中，轉移型B細胞惡性病為彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、B細胞幼淋巴球性白血病(B-PLL)、非CLL/SLL淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或其組合。在一些實施例中，癌症為肉瘤，或癌瘤。在一些實施例中，癌症係選自肛門癌症；闌尾癌症；膽管癌(亦即膽管癌)；膀胱癌；乳癌；子宮頸癌症；結腸癌；起因不明之癌症(CUP)；食道癌症；眼部癌症；輸卵管癌症；胃腸道癌；腎臟癌；肝癌；肺癌；神經管胚細胞瘤；黑素瘤；

口腔癌；卵巢癌；胰臟癌；副甲狀腺疾病；陰莖癌；垂體腫瘤；前列腺癌；直腸癌症；皮膚癌症；胃癌症；睾丸癌症；咽喉癌症；甲狀腺癌；子宮癌症；陰道癌症；或外陰癌症。在一些實施例中，癌症係選自膀胱癌、乳癌、結腸癌、胃腸道癌、腎臟癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或末端膽管癌及黑素瘤。在一些實施例中，癌症為乳癌。在一些實施例中，乳癌為乳腺管原位癌、小葉原位癌、侵襲性或浸潤性乳腺管癌瘤、侵襲性或浸潤性小葉癌瘤、發炎性乳癌、三陰性乳癌、乳頭之佩吉特氏病(paget disease of the nipple)、葉狀腫瘤、血管肉瘤或侵襲性乳癌。在一些實施例中，癌症為結腸癌。在一些實施例中，結腸癌為腺癌、胃腸道類癌、胃腸道基質腫瘤、原發性結腸直腸淋巴瘤、平滑肌肉瘤、黑素瘤、鱗狀細胞癌瘤、黏液性腺癌或印環狀細胞腺癌(Signet ring cell adenocarcinoma)。在一些實施例中，癌症為復發性或難治性癌症。在一些實施例中，復發性或難治性癌症係選自膀胱癌、乳癌、結腸癌、胃腸道癌、腎臟癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或末端膽管癌及黑素瘤。在一些實施例中，癌症為轉移型癌症。在一些實施例中，轉移型癌症係選自膀胱癌、乳癌、結腸癌、胃腸道癌、腎臟癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或末端膽管癌及黑素瘤。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為單株抗體。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次或每天五次投與依魯替尼。在一些實施例中，以約40毫克/天至約1000毫克/天之劑量投與依魯替尼。在一些實施例中，經口投與依魯替尼。在一些實施例中，依魯替尼及

免疫檢查點抑制劑係同時、依序或間歇投與。在一些實施例中，使用用於治療癌症之包含BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合進一步包含投與其他抗癌劑。在一些實施例中，該其他抗癌劑係選自化學治療劑或放射療法。在一些實施例中，化學治療劑係選自苯丁酸氮芥(chlorambucil)、異環磷醯胺、多柔比星(doxorubicin)、美沙拉嗪(mesalazine)、撒利多胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、坦羅莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)、氟達拉濱(fludarabine)、福他替尼(fostamatinib)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、奧伐木單抗(ofatumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、地塞米松(dexamethasone)、潑尼松(prednisone)、CAL-101、異貝莫單抗(ibritumomab)、托西莫單抗(tositumomab)、硼替佐米(bortezomib)、噴司他汀(pentostatin)、內皮生長抑素或其組合。

在某些實施例中，本文中揭示醫藥組合，其包含(a)BTK抑制劑；及(b)免疫檢查點抑制劑；及(c)醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑

為PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3或TIM3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為單株抗體。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，組合呈組合劑型形式。在一些實施例中，組合呈分開的劑型形式。在一些實施例中，醫藥組合進一步包含其他抗癌劑。

在某些實施例中，本文中揭示組合之用途，該組合包含依魯替尼及免疫檢查點抑制劑，其係用於治療抗依魯替尼性癌症。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3或TIM3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-

4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，抗依魯替尼性癌症為血液癌。在一些實施例中，血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤或B細胞惡性病。在一些實施例中，血液癌為B細胞惡性病。在一些實施例中，B細胞惡性病為濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大型細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，B細胞惡性病為彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些實施例中，DLBCL為活性B細胞彌漫性大型B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)。在一些實施例中，B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、B細胞幼淋巴球性白血病(B-PLL)、非CLL/SLL淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或其組合。在一些實施例中，B細胞惡性病為復發性或難治性B細胞惡性病。在一些實施例中，復發性或難治性B細胞惡性病為彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些實施例中，復發性或難治性DLBCL為活性B細胞彌漫性大型B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)。在一些實施例中，復發性或難治性B細胞惡性病為慢性淋

巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、B細胞幼淋巴球性白血病(B-PLL)、非CLL/SLL淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或其組合。在一些實施例中，B細胞惡性病為轉移型B細胞惡性病。在一些實施例中，轉移型B細胞惡性病為彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、B細胞幼淋巴球性白血病(B-PLL)、非CLL/SLL淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或其組合。在一些實施例中，抗依魯替尼性癌症為肉瘤或癌瘤。在一些實施例中，抗依魯替尼性癌症係選自肛門癌症；闌尾癌症；膽管癌(亦即膽管癌)；膀胱癌；乳癌；子宮頸癌症；結腸癌；起因不明之癌症(CUP)；食道癌症；眼部癌症；輸卵管癌症；胃腸道癌；腎臟癌；肝癌；肺癌；神經管胚細胞瘤；黑素瘤；口腔癌；卵巢癌；胰臟癌；副甲狀腺疾病；陰莖癌症；垂體腫瘤；前列腺癌；直腸癌症；皮膚癌症；胃癌症；睾丸癌症；咽喉癌症；甲狀腺癌；子宮癌症；陰道癌症；或外陰癌症。在一些實施例中，抗依魯替尼性癌症係選自膀胱癌、乳癌、結腸癌、胃腸道癌、腎臟癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或末端膽管癌及黑素瘤。在一些實施例中，抗依魯替尼性癌症為乳癌。在一些實施例中，乳癌為乳腺管原位癌、小葉原位癌、侵襲性或浸潤性乳腺管癌瘤、侵襲性或浸潤性小葉癌瘤、發炎性乳癌、三陰性乳癌、乳頭之佩吉特氏疾病、葉狀腫瘤、血管肉瘤或侵襲性乳癌。在一些實施例中，抗依魯替尼性癌症為結腸癌。在一些實施例中，結腸癌為腺癌、胃腸道類癌、胃腸道基質腫瘤、原發性結腸直腸淋巴瘤、平滑肌肉瘤、黑素瘤、鱗狀細胞癌

瘤、黏液性腺癌或印環狀細胞腺癌。在一些實施例中，抗依魯替尼性癌症為復發性或難治性癌症。在一些實施例中，復發性或難治性癌症係選自膀胱癌、乳癌、結腸癌、胃腸道癌、腎臟癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或末端膽管癌及黑素瘤。在一些實施例中，抗依魯替尼性癌症為轉移型癌症。在一些實施例中，轉移型癌症係選自膀胱癌、乳癌、結腸癌、胃腸道癌、腎臟癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或末端膽管癌及黑素瘤。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為單株抗體。在一些實施例中，每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次或每天五次投與依魯替尼。在一些實施例中，以約40毫克/天至約1000毫克/天之劑量投與依魯替尼。在一些實施例中，經口投與依魯替尼。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑係同時、依序或間歇投與。在一些實施例中，使用包含依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合進一步包含投與其他抗癌劑。在一些實施例中，該其他抗癌劑係選自化學治療劑或放射療法。在一些實施例中，化學治療劑係選自苯丁酸氮芥、異環磷醯胺、多柔比星、美沙拉嗪、撒利多胺、來那度胺、坦羅莫司、依維莫司、氟達拉濱、福他替尼、太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、奧伐木單抗、利妥昔單抗、地塞米松、潑尼松、CAL-101、異貝莫單抗、托西莫單抗、硼替佐米、噴司他汀、內皮生長抑素或其組合。

在某些實施例中，本文中揭示一種組合之用途，該組合包含BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑，其係用於增加癌症患者中之Th1:Th2生物標記比率，其中該組合降低癌症患者中之Th2反應且增加癌症患者

中之Th1反應。在一些實施例中，癌症由生物標記概況表徵，其中Th1反應受抑制且Th2反應增強。在一些實施例中，使用包含BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合進一步包含在投與包含依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合之前量測個體中之一或多種Th1或Th2生物標記之表現。在一些實施例中，Th2生物標記係選自IL-10、IL-4、IL-13或其組合。在一些實施例中，Th1生物標記係選自IFN-γ、IL-2、IL-12或其組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3或TIM3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，癌症為血液癌。在一些實施例中，血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤或B細胞惡性病。在一些實施例中，血液癌為B細胞惡性

病。在一些實施例中，B細胞惡性病為濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大型細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，B細胞惡性病為彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些實施例中，DLBCL活性B細胞彌漫性大型B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)。在一些實施例中，B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、B細胞幼淋巴球性白血病(B-PLL)、非CLL/SLL淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或其組合。在一些實施例中，B細胞惡性病為復發性或難治性B細胞惡性病。在一些實施例中，復發性或難治性B細胞惡性病為彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些實施例中，復發性或難治性DLBCL為活性B細胞彌漫性大型B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)。在一些實施例中，復發性或難治性B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、B細胞幼淋巴球性白血病(B-PLL)、非CLL/SLL淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或其組合。在一些實施例中，B細胞惡性病為轉移型B細胞惡性病。在一些實施例中，轉移型B細胞惡性病為彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性淋巴球性白血病

(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、B細胞幼淋巴球性白血病(B-PLL)、非CLL/SLL淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或其組合。在一些實施例中，癌症為肉瘤或癌瘤。在一些實施例中，癌症係選自肛門癌症；闌尾癌症；膽管癌(亦即膽管癌)；膀胱癌；乳癌；子宮頸癌症；結腸癌；起因不明之癌症(CUP)；食道癌症；眼部癌症；輸卵管癌症；胃腸道癌；腎臟癌；肝癌；肺癌；神經管胚細胞瘤；黑素瘤；口腔癌；卵巢癌；胰臟癌；副甲狀腺疾病；陰莖癌；垂體腫瘤；前列腺癌；直腸癌症；皮膚癌症；胃癌症；睾丸癌症；咽喉癌症；甲狀腺癌；子宮癌症；陰道癌症；或外陰癌症。在一些實施例中，癌症係選自膀胱癌、乳癌、結腸癌、胃腸道癌、腎臟癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或末端膽管癌及黑素瘤。在一些實施例中，癌症為乳癌。在一些實施例中，乳癌為乳腺管原位癌、小葉原位癌、侵襲性或浸潤性乳腺管癌瘤、侵襲性或浸潤性小葉癌瘤、發炎性乳癌、三陰性乳癌、乳頭之佩吉特氏疾病、葉狀腫瘤、血管肉瘤或侵襲性乳癌。在一些實施例中，癌症為結腸癌。在一些實施例中，結腸癌為腺癌、胃腸道類癌、胃腸道基質腫瘤、原發性結腸直腸、淋巴瘤、平滑肌肉瘤、黑素瘤、鱗狀細胞癌瘤、黏液性腺癌或印環狀細胞腺癌。在一些實施例中，癌症為復發性或難治性癌症。在一些實施例中，復發性或難治性癌症係選自膀胱癌、乳癌、結腸癌、胃腸道癌、腎臟癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或末端膽管癌及黑素瘤。在一些實施例中，癌症為轉移型癌症。在一些實施例中，轉移型癌症係選自膀胱癌、乳癌、結腸癌、胃腸道癌、腎臟癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或

末端膽管癌及黑素瘤。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為單株抗體。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次或每天五次投與依魯替尼。在一些實施例中，以約40毫克/天至約1000毫克/天之劑量投與依魯替尼。在一些實施例中，經口投與依魯替尼。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑係同時、依序或間歇投與。在一些實施例中，使用包含BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合進一步包含投與其他抗癌劑。在一些實施例中，該其他抗癌劑係選自化學治療劑或放射療法。在一些實施例中，化學治療劑係選自苯丁酸氮芥、異環磷醯胺、多柔比星、美沙拉嗪、撒利多胺、來那度胺、坦羅莫司、依維莫司、氟達拉濱、福他替尼、太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、奧伐木單抗、利妥昔單抗、地塞米松、潑尼松、CAL-101、異貝莫單抗、托西莫單抗、硼替佐米、噴司他汀、內皮生長抑素或其組合。

在某些實施例中，本文中揭示一種組合之用途，該組合包含BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑，其係用於治療乳癌。在一些實施例中，乳癌為乳腺管原位癌、小葉原位癌、侵襲性或浸潤性乳腺管癌瘤、侵襲性或浸潤性小葉癌瘤、發炎性乳癌、三陰性乳癌、乳頭之佩吉特氏疾病、葉狀腫瘤、血管肉瘤或侵襲性乳癌。在一些實施例中，乳癌為復發性或難治性乳癌。在一些實施例中，乳癌為轉移型乳癌。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、

B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3或TIM3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為單株抗體。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次或每天五次投與依魯替尼。在一些實施例中，以約40毫克/天至約1000毫克/天之劑量投與依魯替尼。在一些實施例中，經口投與依魯替尼。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑係同時、依序或間歇投與。在一些實施例中，使用包含BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合進一步包含投與其他抗癌劑。在一些實施例中，該其他抗癌劑係選自化學治療劑或放射療法。在一些實施例中，化學治療劑係選自苯丁酸氮芥、異環磷醯胺、多柔比星、美沙拉嗪、撒利多胺、來那度胺、坦羅莫司、依維莫司、氟達拉濱、福他替尼、太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、奧伐木單抗、利妥昔單抗、地塞米松、潑尼松、CAL-101、異貝莫單抗、

托西莫單抗、硼替佐米、噴司他汀、內皮生長抑素或其組合。

在某些實施例中，本文中揭示一種組合之用途，該組合包含BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑，其係用於治療結腸癌。在一些實施例中，結腸癌為腺癌、胃腸道類癌、胃腸道基質腫瘤、原發性結腸直腸、淋巴瘤、平滑肌肉瘤、黑素瘤、鱗狀細胞癌瘤、黏液性腺癌或印環狀細胞腺癌。在一些實施例中，結腸癌為復發性或難治性結腸癌。在一些實施例中，結腸癌為轉移型結腸癌。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3或TIM3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為單株抗體。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，每

天一次、每天兩次、每天三次、每天四次或每天五次投與依魯替尼。在一些實施例中，以約40毫克/天至約1000毫克/天之劑量投與依魯替尼。在一些實施例中，經口投與依魯替尼。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑係同時、依序或間歇投與。在一些實施例中，使用包含BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合進一步包含投與其他抗癌劑。在一些實施例中，該其他抗癌劑係選自化學治療劑或放射療法。在一些實施例中，化學治療劑係選自苯丁酸氮芥、異環磷醯胺、多柔比星、美沙拉嗪、撒利多胺、來那度胺、坦羅莫司、依維莫司、氟達拉濱、福他替尼、太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、奧伐木單抗、利妥昔單抗、地塞米松、潑尼松、CAL-101、異貝莫單抗、托西莫單抗、硼替佐米、噴司他汀、內皮生長抑素或其組合。

在某些實施例中，本文中揭示一種組合之用途，該組合包含BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑，其係用於治療彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些實施例中，DLBCL為活性B細胞彌漫性大型B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)。在一些實施例中，DLBCL為復發性或難治性DLBCL。在一些實施例中，DLBCL為轉移型DLBCL。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細

胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3或TIM3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為單株抗體。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次或每天五次投與依魯替尼。在一些實施例中，以約40毫克/天至約1000毫克/天之劑量投與依魯替尼。在一些實施例中，經口投與依魯替尼。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑係同時、依序或間歇投與。在一些實施例中，使用包含BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合進一步包含投與其他抗癌劑。在一些實施例中，該其他抗癌劑係選自化學治療劑或放射療法。在一些實施例中，化學治療劑係選自苯丁酸氮芥、異環磷醯胺、多柔比星、美沙拉嗪、撒利多胺、來那度胺、坦羅莫司、依維莫司、氟達拉濱、福他替尼、太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、奧伐木單抗、利妥昔單抗、地塞米松、潑尼松、CAL-101、異貝莫單抗、托西莫單抗、硼替佐米、噴司他汀、內皮生長抑素或其組合。

【圖式簡單說明】

圖1例示在腹部兩側上注射A20 (耐依魯替尼)細胞株之小鼠模型中依魯替尼及抗PD-L1抗體投與時間表。依魯替尼在注射A20細胞後

第8-15天投與。在注射A20細胞後第8天、第10天及第13天投與抗-PD-L1抗體，而在注射A20細胞後第8天及第12天投與抗-CTLA-4抗體。注射後第16天抽血。

圖2例示未經處理對照小鼠在注射A20細胞之後的腫瘤體積(圖2A)及平均腫瘤體積(圖2B)。

圖3例示在注射A20細胞後用單獨抗-PD-L1抗體處理之小鼠的腫瘤體積(圖3A)及平均腫瘤體積(圖3B)。

圖4例示在注射A20細胞後用依魯替尼與抗-PD-L1抗體之組合處理之小鼠的腫瘤體積(圖4A)及平均腫瘤體積(圖4B)。

圖5例示在注射A20細胞後用依魯替尼與抗-CTLA-4抗體之組合處理之小鼠的腫瘤體積(圖5A)及平均腫瘤體積(圖5B)。

圖6例示用依魯替尼治療之患者的PD-1及/或PLD-1於濾泡性淋巴瘤(FL)中之表現。一般而言，在用依魯替尼處理之淋巴瘤細胞中未觀測到對PDL-1表現之作用(圖6B)。發現一些用依魯替尼治療之FL患者在其CD8+T細胞上的PD-1含量增加(圖6D)，但FL B細胞(圖6A)或CD4+T細胞(圖6C)上之含量則未升高。一般而言，用依魯替尼治療之患者的PD-1含量未降低。所用抗-PD-L1抗體為抗體純系MIH1。所用抗-PD-1抗體為抗體純系MIH4。因此，因為濾泡性淋巴瘤患者中之PD-1或PDL-1含量未降低，所以預期人類濾泡性淋巴瘤患者將受益於抗-PD1/PDL1與依魯替尼之組合。

圖7例示在注射TMD8 (ABC-DLBCL)細胞之後用依魯替尼與抗-PD1/PDL1抗體之組合處理之小鼠的平均腫瘤體積。發現依魯替尼與抗-PD1/PD-L1療法之組合相較於使用單獨依魯替尼或抗-PD1/PD-L1

抗體處理具有減小腫瘤體積之協同作用。

圖8例示用依魯替尼與抗-PD1/PDL1抗體之組合處理之小鼠的腫瘤體積。圖8A說明用媒劑+IgG處理之小鼠的腫瘤體積。圖8B說明用媒劑及抗-PD1+抗-PD-L1處理之小鼠的腫瘤體積。圖8C說明用依魯替尼(PCI-32765) + IgG處理之小鼠的腫瘤體積。圖8D說明用依魯替尼(PCI-32765)及抗-PD1+抗-PD-L1處理之小鼠的腫瘤體積。

圖9例示耐單獨之依魯替尼的癌症患者(CLL、CLL/PLL及CLL/SLL)中PD-L1含量之上調。在耐依魯替尼患者中觀測到PD-L1之含量上調(圖9A；圖9B表示與圖9A相同之資料，但y-軸擴展)。

圖10例示耐單獨之依魯替尼的癌症患者(CLL、CLL/PLL及CLL/SLL)中PD1含量之上調。在耐依魯替尼患者中觀測到PD1含量上調。

圖11例示小鼠腫瘤模型中依魯替尼與抗-PD-1/PD-L1之組合的處理。圖11A例示注射A20細胞後的小鼠平均腫瘤體積。圖11B例示注射A20細胞後的小鼠存活率百分比。

圖12例示注射A20細胞後的小鼠腫瘤體積。圖12A例示未經處理(N/T)對照組之腫瘤體積。圖12B例示IC對照組之腫瘤體積。圖12C例示單獨依魯替尼組的腫瘤體積。圖12D例示單獨抗-PD-1組的腫瘤體積。圖12E例示單獨抗-PD-L1組的腫瘤體積。圖12F例示依魯替尼及抗-PD-1組的腫瘤體積。圖12G例示依魯替尼及抗-PD-L1組的腫瘤體積。

圖13例示小鼠腫瘤模型中依魯替尼與兩種不同濃度之抗-PD-L1之組合的處理。圖13A例示注射A20細胞後的小鼠平均腫瘤體積。圖

13B例示注射A20細胞後的小鼠存活率百分比。

圖14例示注射A20細胞後的小鼠腫瘤體積。圖14A例示未經處理(N/T)對照組的腫瘤體積。圖14B例示單獨依魯替尼組之腫瘤體積。圖14C例示100 μg抗-PD-L1組之腫瘤體積。圖14D例示200 μg抗-PD-L1組之腫瘤體積。圖14E例示依魯替尼及100 μg抗-PD-L1組的腫瘤體積。圖14F例示依魯替尼及200 μg抗-PD-L1組的腫瘤體積。

圖15說明用依魯替尼或依魯替尼及抗-PD-L1處理之CD8+T細胞的流動式細胞量測術分析。細胞未經處理(圖15A-圖15D)或經指定濃度之依魯替尼(圖15E-圖15H)、100μg抗-PD-L1 (圖15I-圖15L)或200μg抗-PD-L1(圖15M-圖15P)或依魯替尼及抗-PD-L1 (圖15Q-圖15T為100μg抗-PD L1；圖15U-圖15X為200μg抗-PD-L1)預處理且經抗-CD3/抗-CD28刺激(或未刺激)或經照射。百分比表示於各象限中。

圖16說明使用依魯替尼或依魯替尼及抗-PD-L1處理的CD4+T細胞之流動式細胞量測術分析。細胞未經處理(圖16A-圖16D)或經指定濃度之依魯替尼(圖16E-圖16H)、100μg抗-PD-L1 (圖16I-圖16L)或200μg抗-PD-L1(圖16M-圖16P)或依魯替尼及抗-PD-L1 (圖16Q-圖16T為100μg抗-PD L1；圖16U-圖16X為200μg抗-PD-L1)預處理且經抗-CD3/抗-CD28刺激(或未刺激)或經照射。百分比表示於各象限中。

圖17例示小鼠腫瘤模型中依魯替尼與抗-PD-L1之組合的處理。圖17A例示注射4T1細胞後的小鼠平均腫瘤體積。圖17B例示注射4T1細胞後的小鼠存活率百分比。

圖18例示注射4T1細胞後的小鼠腫瘤體積。圖18A例示未經處理(N/T)對照組的腫瘤體積。圖18B例示單獨依魯替尼組之腫瘤體積。圖

18C例示單獨抗-PD-L1組之腫瘤體積。圖18D例示依魯替尼及抗-PD-L1組之腫瘤體積。

圖19說明A20小鼠淋巴瘤模型中抗-PD-L1與依魯替尼之組合。圖19A例示Btk之凝膠表現。圖19B說明依魯替尼中之IC_{50}大於10 μM。圖19C說明未經處理及單獨依魯替尼組中之A20腫瘤之位置。圖19D說明注射A20細胞後未經處理小鼠及單獨依魯替尼小鼠之平均腫瘤體積。

圖20A及圖20B說明使用4T1乳癌模型之第一組實驗。圖20A例示向小鼠腹部右側注射4T1-Luc (0.05×10^6) 細胞之小鼠模型中的依魯替尼及抗-PD-L1抗體投與時間表。在4T1-Luc細胞注射後第6-20天投與6 mg/kg依魯替尼。在4T1-Luc細胞注射後第6天、第8天、第11天、第13天、第15天及第18天投與抗-PD-L1 (200 μg)。4T1細胞株為三陰性乳癌模型，且對依魯替尼不敏感。注射約3-4週後，乳癌轉移至肺。圖20B說明注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的平均腫瘤體積。

圖21A至圖21D例示注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的腫瘤體積。

圖22A及圖22B說明使用4T1乳癌模型之第二組實驗。圖22A例示向小鼠腹部右側注射4T1-Luc (0.01×10^6)細胞之小鼠模型的依魯替尼及抗-PD-L1抗體投與時間表。在4T1-Luc細胞注射後第6-20天投與6 mg/kg依魯替尼。在4T1-Luc細胞注射後第6天、第8天、第11天、第13天、第15天及第18天投與抗-PD-L1 (200 μg)。4T1細胞株為三陰性乳癌模型，且對依魯替尼不敏感。注射約3-4週後，乳癌轉移至肺。圖

22B說明注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1(晚3天開始)小鼠之平均腫瘤體積。

圖23例示對照(媒劑)組、單獨依魯替尼組、抗-PD-L1組及依魯替尼+抗-PD-L1組之肺癌轉移、生物發光影像及皮下腫瘤生長。依魯替尼及抗-PD-L1之組合有效抑制同系4T1模型中之原發性腫瘤生長及肺癌轉移。

圖24例示注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1(3天後開始)小鼠之肺癌轉移數目。

圖25A及圖25B說明使用4T1乳癌模型之第三組實驗。圖25A例示向小鼠腹部右側注射4T1-Luc (0.05×10^6) 細胞之小鼠模型中的依魯替尼及抗-PD-L1抗體投與時間表。在4T1-Luc細胞注射後第6-20天投與6 mg/kg依魯替尼。在4T1-Luc細胞注射後第6天、第8天、第11天、第13天、第15天及第18天投與抗-PD-L1 (200 μg)。4T1細胞株為三陰性乳癌模型，且對依魯替尼不敏感。注射約3-4週後，乳癌轉移至肺。圖25B說明注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的平均腫瘤體積。

圖26A至圖26D例示注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的腫瘤體積。

圖27A至圖27D例示注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的生物發光影像。

圖28例示注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-

PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的肺癌轉移數目。

圖29A及圖29B說明使用CT26結腸癌模型之第一組實驗。圖29A例示向小鼠腹部右側注射CT26 (1×10^6)細胞之小鼠模型中的依魯替尼及抗-PD-L1抗體投與時間表。依魯替尼在注射CT26細胞後第5-20天以6 mg/kg投與。在注射CT26細胞後第5天、第7天、第10天、第12天、第14天及第17天投與抗-PD-L1 (200 μg)。CT26細胞株對依魯替尼不敏感。圖29B說明注射CT26細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的平均腫瘤體積。

圖30A至圖30D例示注射CT26細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的腫瘤體積。

圖31A說明使用CT26結腸癌模型之第二組實驗。圖31A例示向小鼠腹部右側注射CT26 (0.5×10^6)細胞之小鼠模型的依魯替尼及抗-PD-L1抗體投與時間表。依魯替尼在注射CT26細胞後第5-20天以6 mg/kg投與。在注射CT26細胞後第5天、第7天、第10天、第12天、第14天及第17天投與抗-PD-L1 (200 μg)。CT26細胞株對依魯替尼不敏感。圖31B例示注射CT26細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的腫瘤體積及腫瘤位置。圖31C例示注射CT26細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的平均腫瘤體積。圖31D例示注射CT26細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的存活百分比。

圖32A及圖32B例示使用CT26結腸癌模型之第三組實驗。圖32A例示向小鼠腹部右側注射CT26 (0.5×10^6)細胞之小鼠模型的依魯替尼

及抗-PD-L1抗體投與時間表。依魯替尼在注射CT26細胞後第5-20天以6 mg/kg投與。在注射CT26細胞後第5天、第7天、第10天、第12天、第14天及第17天投與抗-PD-L1 (200 μg)及抗-PD-1 (200 μg)。CT26細胞株對依魯替尼不敏感。圖32B例示注射CT26細胞後未經處理、單獨抗-PD-1、單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-1小鼠的平均腫瘤體積。

圖33例示注射CT26細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-1、單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-1小鼠的腫瘤體積。

圖34A及圖34B例示使用CT26結腸癌模型之第四組實驗。圖34A例示向小鼠腹部右側注射CT26 (0.5×10^6)細胞之小鼠模型的依魯替尼及抗-PD-L1抗體投與時間表。依魯替尼在注射CT26細胞後第5-20天以6 mg/kg投與。在注射CT26細胞後第5天、第7天、第10天、第12天、第14天及第17天投與抗-PD-L1 (100 μg或50 μg)。CT26細胞株對依魯替尼不敏感。圖34B例示注射CT26細胞後未經處理、100 μg單獨抗-PD-L1、50 μg單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1 (100 μg)及依魯替尼+抗-PD-L1 (50 μg)小鼠的平均腫瘤體積。

圖35A-圖35E例示注射CT26細胞後未經處理、100 μg單獨抗-PD-L1、50 μg單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1 (100 μg)及依魯替尼+抗-PD-L1 (50 μg)小鼠的腫瘤體積。

圖36A例示注射CT26細胞後未經處理、100 μg單獨抗-PD-L1、50 μg單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1 (100 μg)及依魯替尼+抗-PD-L1 (50 μg)小鼠的平均腫瘤體積。圖36B例示注射CT26細胞後未經處理、

100 μg單獨抗-PD-L1、50 μg單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1 (100 μg)及依魯替尼+抗-PD-L1 (50 μg)小鼠的存活百分比。

圖37A-圖37E例示注射CT26細胞後未經處理、100 μg單獨抗-PD-L1、50 μg單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1 (100 μg)及依魯替尼+抗-PD-L1 (50 μg)小鼠的腫瘤體積。

圖38說明使用依魯替尼之CD8+T細胞之流動式細胞量測術分析。細胞未經處理或經依魯替尼預處理且經抗-CD3/抗-CD28刺激(或未經刺激)。百分比表示於各象限中。

圖39說明使用單獨抗-PD-L1或依魯替尼+抗-PD-L1之CD8+T細胞的流動式細胞量測術分析。細胞經單獨抗-PD-L1或依魯替尼+抗-PD-L1預處理且使用抗-CD3/抗-CD28刺激(或未經刺激)。百分比表示於各象限中。

圖40A及圖40B說明CD8及CD4 T細胞中使用未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1的IFN-γ表現Teff細胞分析。

圖41A-圖41C說明脾臟、血液及腫瘤中之CD8、CD4及CD4+/CD25+T細胞中使用未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD L1處理的抗原特異性T細胞百分比。

圖42例示注射1,000,000 (42A)、5,000,000 (42B)及10,000,000 (42C) CT26腫瘤細胞之小鼠的腫瘤體積。

圖43例示根據時間表1 (43B)或時間表2 (43C)用單獨(43A)或與依魯替尼組合之IgG處理之小鼠的腫瘤體積。

圖44例示根據時間表1 (44B)或時間表2 (44C)使用單獨(44A)或與

依魯替尼組合之抗-PD-L1抗體處理之小鼠的腫瘤體積。

圖45例示根據時間表1 (45B)或時間表2 (45C)使用單獨(45A)或與依魯替尼組合之抗-CTLA-4抗體處理之小鼠的腫瘤體積。

圖46例示根據時間表2 (46B)用抗-PD-L1與抗-CTLA-4抗體之組合(46A)或抗-PD-L1、抗-CTLA-4抗體連同依魯替尼之組合處理之小鼠的腫瘤體積。

圖47例示用單獨(47A)或與依魯替尼組合(47B)之IgG處理之小鼠的腫瘤體積。

圖48例示用單獨(48A)或與依魯替尼組合(48B)之抗-CTLA-4(αCTLA-4)處理之小鼠的腫瘤體積。

圖49例示用單獨或與依魯替尼(PCI-32765)組合之IgG或抗-CTLA-4 (αCTLA-4)處理之小鼠的存活百分比。

圖50例示注射A20腫瘤細胞且用單獨(50A)或與依魯替尼組合(50B)之IgG處理之小鼠的腫瘤體積。

圖51例示注射A20腫瘤細胞且用單獨(51A)或與依魯替尼組合(51B)之抗-CTLA-4處理之小鼠的腫瘤體積。

圖52例示CD44+、Ki67+及CD4+細胞中免疫檢查點蛋白質之含量。

圖53例示注射J558腫瘤細胞且用單獨(53A)或與依魯替尼組合(53B)之IgG處理之小鼠的腫瘤體積。

圖54例示注射J558腫瘤細胞且用單獨(54A)或與依魯替尼組合(54B)之抗-PD-L1處理之小鼠的腫瘤體積。

圖55例示注射J558腫瘤細胞且用單獨或與依魯替尼(PCI-32765)

組合之IgG或抗-PD-L1 (α-PD-L1)處理之小鼠的存活百分比。

圖56說明供用於處理本文所述之系統及方法的例示性電腦的概念示意圖。

【實施方式】

[交叉引用]

本申請案主張2013年10月25日申請之美國臨時專利申請案第61/895,988號；2013年11月4日申請之第61/899,764號；2013年12月4日申請之第61/911,953號；2014年2月7日申請之第61/937,392號；2014年3月20日申請之第61/968,312號；2014年7月11日申請之第62/023,705號；及2014年7月11日申請之第62/023,742號之優先權，其全部以全文引用之方式併入本文中。

小分子BTK抑制劑，諸如依魯替尼，適用於降低受造血譜系之多種細胞類型影響或影響造血譜系之多種細胞類型之疾病的風險或治療該等疾病，包括例如，自體免疫疾病、異種免疫病狀或疾病、發炎疾病、癌症(例如B細胞增殖性病症)及血栓栓塞病症。

在某些實施例中，本文中描述用於治療癌症之方法、組合、組合物、生物標記及套組，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，本文中描述用於治療乳癌之方法、組合、組合物、生物標記及套組，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，本文中描述用於治療結腸癌之方法、組合、組合物、生物標記及套組，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，本文中描述用於治療彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法、組合、組合物、生物標記及套組，其包

含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。

在某些實施例中，本文中亦描述用於治療抗依魯替尼性癌症之方法、組合、組合物、生物標記及套組，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。

在一些態樣中，本文中描述用於增加癌症患者中之Th1:Th2生物標記比率之方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合，其中該組合降低癌症患者中之Th2反應且增加癌症患者中之Th1反應。

在一些態樣中，本文中描述一種醫藥組合，其包含BTK抑制劑、免疫檢查點抑制劑及醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合進一步包含其他抗癌劑。

某些術語說明

除非另有定義，否則本文所用之所有科技術語具有熟習所主張之標的物所屬技術者通常所瞭解之相同含義。應理解，前述一般描述及以下詳細描述僅具例示性及解釋性且不限制所主張之任何標的物。在本申請案中，除非另外明確陳述，否則單數之使用包括複數。必須指出，除非上下文另外明確指示，否則如說明書及隨附申請專利範圍中所用，單數形式“一”及“該”包括複數個指示物。在本申請案中，除非另有陳述，否則"或"之使用意謂“及/或”。此外，術語“包括(including)”以及其他形式(諸如“包括(include)”、“包括(includes)”及“包括(included)”)之使用不具限制性。

本文使用之章節標題僅出於組織目的而不應被視為限制所述標的物。為了任何目的，本申請案中所引用之所有文獻或部分文獻(包

括(但不限於)專利、專利申請案、文章、書籍、手冊及論文)據此明確地以全文引用的方式併入。

如本文關於調配物、組合物或成分所使用之術語“可接受”或“醫藥學上可接受”意謂對所治療之個體之一般健康狀況不具有持續性不良作用且不會消除化合物之生物活性或特性，且為相對無毒性。

“生物可用性”係指傳遞至所研究之動物或人類之一般循環中之所投與之依魯替尼之百分比。當經靜脈內投與時，藥物之完全暴露(AUC(0-∞))通常定義為100%生物可用(F%)。“口服生物可用性”係指與靜脈內注射相比，當經口服用醫藥組合物時，依魯替尼吸收至一般循環中之程度。

“血液血漿濃度”係指個體之血液之血漿組分中依魯替尼之濃度。應理解，由於與代謝及/或與其他治療劑之可能相互作用有關之可變性，個體之間的依魯替尼之血漿濃度可顯著不同。根據本文中所揭示之一個實施例，個體之間的依魯替尼之血液或血漿濃度可不同。類似地，在不同個體之間，諸如最大血漿濃度(Cmax)或達到最大血漿濃度之時間(Tmax)或血漿濃度時間曲線之總曲線下面積(AUC(0-∞))可不同。由於此可變性，不同個體之間構成依魯替尼之“治療有效量”所需的量可不同。

如本文所用之術語“共同投藥”或其類似者意謂涵蓋向單個患者投與所選治療劑且意欲包括以相同或不同投藥途徑或同時或不同時投與藥劑之治療方案。

如本文所用之術語“有效量”或“治療有效量”係指足以在一定程度上減輕所治療之疾病或病狀之一或多種症狀的所投與之藥劑或化合物

之量。結果可為減輕及/或緩解疾病之病徵、症狀或病因或引起生物系統之任何其他所需改變。舉例而言，用於治療用途之“有效量”為包括提供疾病症狀之臨床上顯著降低而無不當不良副作用所需之如本文中所揭示之化合物的組合物之量。可使用諸如劑量遞增研究之技術測定任何個別情況下之適當“有效量”。術語“治療有效量”包括例如預防有效量。本文所揭示之化合物之“有效量”為可有效實現所需藥理學作用或治療性改良而無不當不良副作用之量。應理解，由於依魯替尼之代謝、年齡、體重、個體之一般狀況、所治療之病狀、所治療之病狀之嚴重度及處方醫師之判斷，不同個體之間的“有效量”或“治療有效量”可不同。僅作為實例，可藉由包括(但不限於)劑量遞增臨床試驗的常規實驗測定治療有效量。

術語“增強(enhance或enhancing)”意謂增加或延長所需作用的效能或持續時間。作為實例，“增強”治療劑的作用係指在效能或持續時間方面增加或延長治療劑在治療疾病、病症或病況期間的作用的能力。如本文所用，“增強有效量”係指足以增強治療劑治療疾病、病症或病狀之作用的量。當用於患者中時，此用途之有效量將取決於疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之反應以及治療醫師之判斷。

術語“個體(subject)”、“患者(patient)”及“個體(individual)”可互換使用。如本文所用，其係指動物。僅作為實例，個體可為(但不限於)哺乳動物，其包括(但不限於)人類。該術語無需醫學專業人員之監督(無論連續或間斷)。

舉例而言，如本文所用，“治療”可包括緩解、緩和或改善疾病或

病況症狀；預防其他症狀；改善或預防症狀之潛在代謝病因；抑制疾病或病況，例如使疾病或病況之發展停滯；減輕疾病或病況；引起疾病或病況消退；減輕疾病或病況所導致之病況；或使疾病或病況之症狀停止。術語“治療”包括(但不限於)預防性及/或治療性治療。

如本文所用，IC50係指在量測反應之分析法中實現此類最大反應(諸如抑制Btk)之50%抑制的特定測試化合物之量、濃度或劑量。

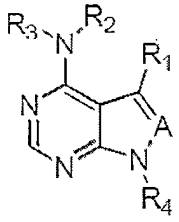
如本文所用，EC50係指在由特定測試化合物誘導、引起或增強之特定反應之最大表現之50%的情況下，引起劑量依賴性反應之特定測試化合物之劑量濃度或量。

如本文所用，“癌症再發生”、“癌症復發”、“復發性或難治性疾病”在本文中可互換地用於指治療後癌症之重現，且包括原發性器官中癌症之重現，以及遠端復發，其中癌症在原發性器官之外部重現。

包括依魯替尼之Btk抑制劑化合物，及其醫藥學上可接受之鹽

本文中所描述之Btk抑制劑化合物(亦即依魯替尼)對Btk及在酪胺酸激酶之胺基酸序列位置具有半胱胺酸殘基之激酶具有選擇性，該酪胺酸激酶與Btk中半胱胺酸481之胺基酸序列位置同源。Btk抑制劑化合物可與Btk之Cys 481形成共價鍵(例如經由邁克爾反應(Michael reaction))。

在一些實施例中，Btk抑制劑為具有以下結構之式(A)化合物：



式(A)；

其中：

A為N；

R_1為苯基-O-苯基或苯基-S-苯基；

R_2及R_3獨立地為H；

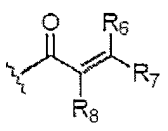
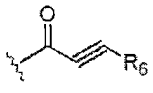
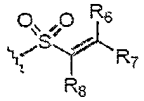
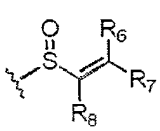
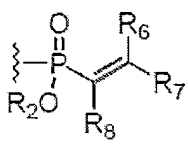
R_4為L_3-X-L_4-G，其中，

L_3視情況存在，且在存在時為一鍵、視情況經取代或未經取代之烷基、視情況經取代或未經取代之環烷基、視情況經取代或未經取代之烯基、視情況經取代或未經取代之炔基；

視情況存在，且在存在時為一鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-NH-、-NR_9-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR_9C(O)-、-C(O)NR_9-、-$S(=O)_2$NH-、-$NHS(=O)_2$-、-$S(=O)_2NR_9$-、-$NR_9S(=O)_2$-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR_9-、-NR_9C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-NR_{10}C(O)NR_{10}-、雜芳基-、芳基-、-$NR_{10}C(=NR_{11})NR_{10}$-、-$NR_{10}C(=NR_{11})$-、-$C(=NR_{11})NR_{10}$-、-$OC(=NR_{11})$-或-$C(=NR_{11})$O-；

L_4視情況存在，且在存在時為一鍵、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；

或L_3、X與L_4共同形成含氮雜環；

G為  、  、  、  或  ，

其中，

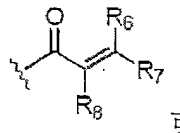
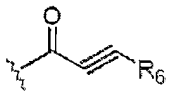
R_6、R_7及R_8獨立地選自H、鹵素、CN、OH、經取代或未經取代

之烷基或經取代或未經取代之雜烷基或經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基；

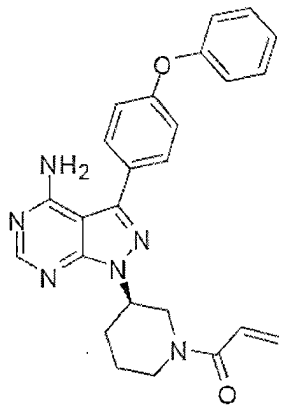
各R_9獨立地選自H、經取代或未經取代之低碳烷基及經取代或未經取代之低碳環烷基；

各R_{10}獨立地為H、經取代或未經取代之低碳烷基或經取代或未經取代之低碳環烷基；或

兩個R_{10}基團可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或

R_{10}與R_{11}可共同形成5員、6員、7員或8員雜環；或各R_{11}獨立地選自H或經取代或未經取代之烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，L_3、X與L_4共同形成含氮雜環。在一些實施例中，含氮雜環為哌啶基。在一些實施例中，G為  或  。在一些實施例中，式(A)化合物為1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮。

「依魯替尼」或「1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮」或「1-{(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮」或「2-丙烯-1-酮，1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基-」或依魯替尼或任何其他適合的名稱係指具有以下結構之化合物：



廣泛多種醫藥學上可接受之鹽係由依魯替尼形成且包括：

- 由依魯替尼與有機酸之反應形成的酸加成鹽，該有機酸包括脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸、胺基酸等，且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及其類似物；

- 由依魯替尼與無機酸之反應形成的酸加成鹽，該無機酸包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及其類似物。

關於依魯替尼之術語「醫藥學上可接受之鹽」係指依魯替尼之鹽，其不對接受其投藥之哺乳動物產生顯著刺激且不會實質上消除化合物之生物活性及特性。

應理解，對醫藥學上可接受之鹽之參考包括溶劑加合物形式(溶劑合物)。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且係在產物形成或分離之過程期間與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇、甲醇、甲基第三丁基醚(MTBE)、二異丙基醚(DIPE)、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、異丙醇、甲基異丁基酮(MIBK)、甲基乙基酮

(MEK)、丙酮、硝基甲烷、四氫呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、二噁烷、庚烷、甲苯、苯甲醚、乙腈及其類似物)形成。在一個態樣中，使用(但不限於)第3類溶劑形成溶劑合物。溶劑之類別定義於例如用於人類使用之藥劑註冊之技術需求之協調的國際會議(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH))，「Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (2005年11月)」。當溶劑為水時形成水合物，或當溶劑為乙醇時形成醇化物。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽之溶劑合物宜在本文中所描述之過程期間製備或形成。在一些實施例中，依魯替尼之溶劑合物為無水的。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽以非溶劑合物形式存在。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽以非溶劑合物形式存在且為無水的。

在其他實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽係以不同形式製備，包括(但不限於)非晶相、結晶形式、經研磨之形式及奈米粒子形式。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽為非晶形。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽為非晶形且無水的。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽為結晶。在一些實施例中，依魯替尼或其醫藥學上可接受之鹽為結晶且無水的。

在一些實施例中，依魯替尼係如美國專利第7,514,444號中所概述製備。

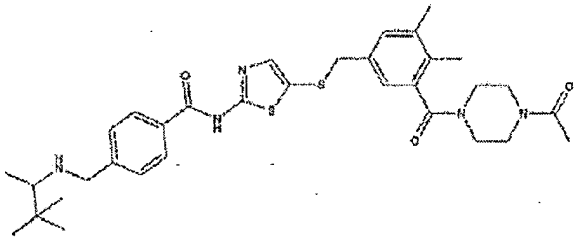
在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-

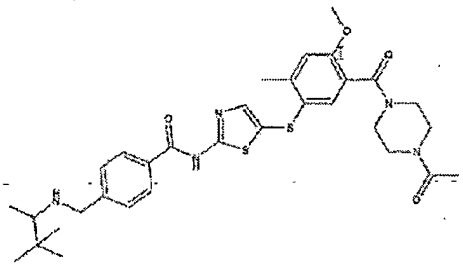
101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。

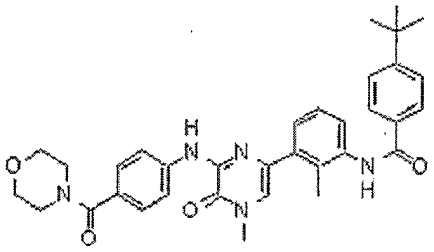
在一些實施例中，Btk抑制劑為4-(第三丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(嗎啉-4-羰基)苯基)胺基)-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)苯基)苯甲醯胺(CGI-1746)；7-苯甲基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-g]喹喔啉-6(5H)-酮(CTA-056)；(R)-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)苯胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]吩-2-甲醯胺(GDC-0834)；6-環丙基-8-氟基-2-(2-羥基甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-苯基)-2H-異喹啉-1-酮(RN-486)；N-[5-[5-(4-乙醯基哌嗪-1-羰基)-4-甲氧基-2-甲基苯基]硫(基)-1,3-噻唑-2-基]-4-[(3,3-二甲基丁-2-基胺基)甲基]苯甲醯胺(BMS-509744、HY-11092)；或N-(5-((5-(4-乙醯基哌嗪-1-羰基)-4-甲氧

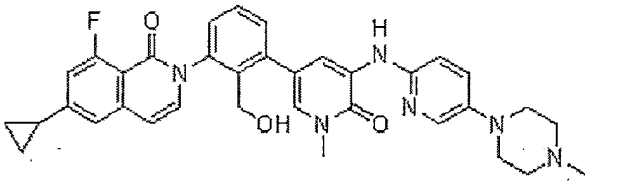
基-2-甲基苯基)硫基)噻唑-2-基)-4-(((3-甲基丁-2-基)胺基)甲基)苯甲醯胺(HY11066)；或其醫藥學上可接受之鹽。

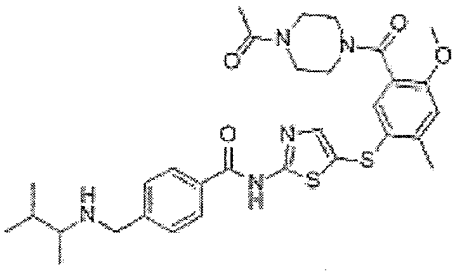
在一些實施例中，Btk抑制劑為：

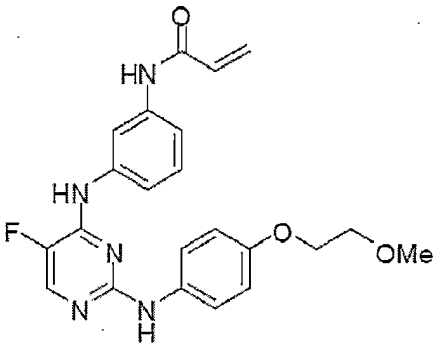


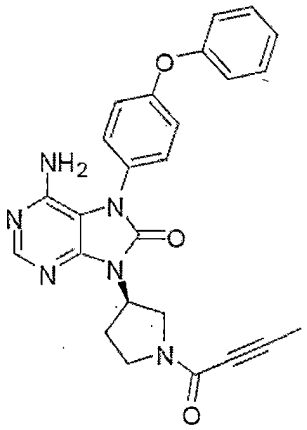


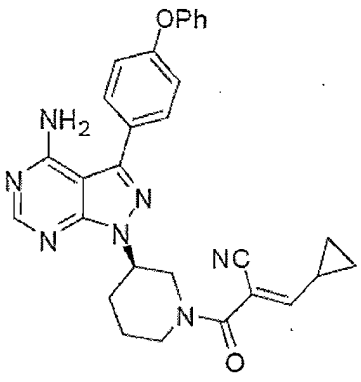


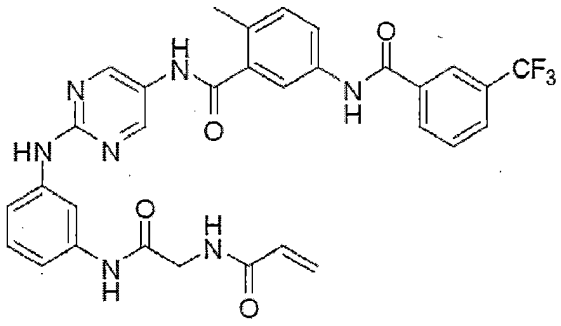


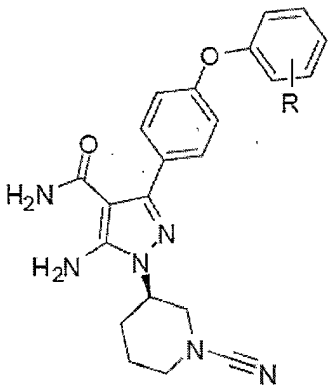


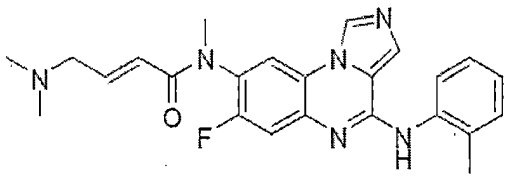


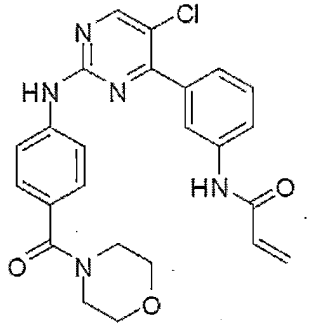


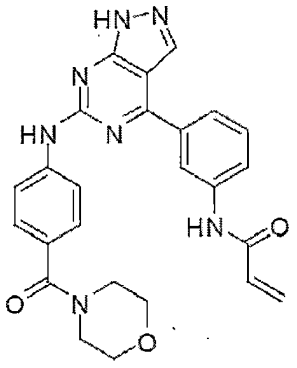


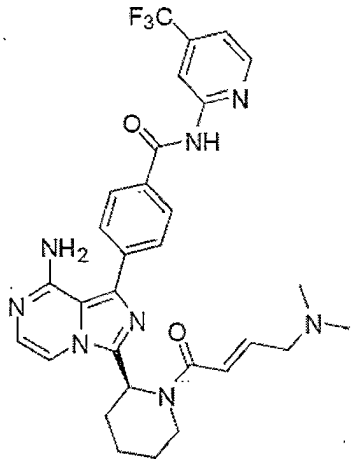


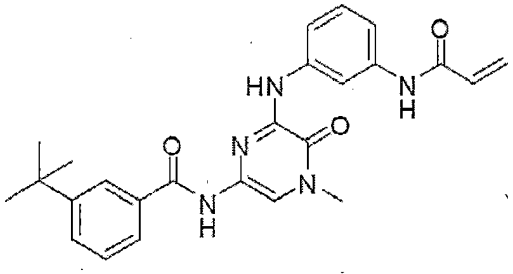


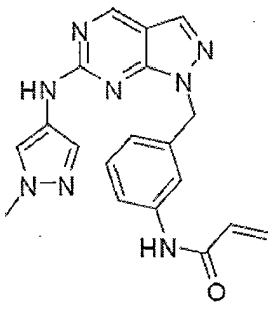


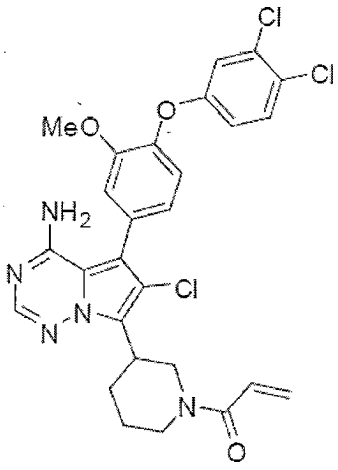




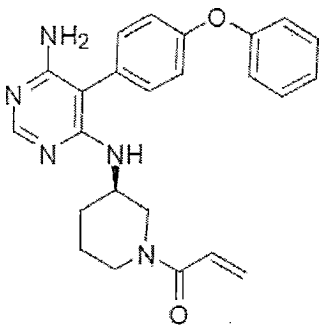




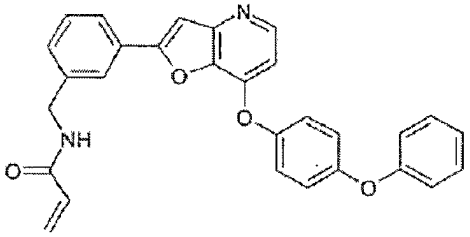




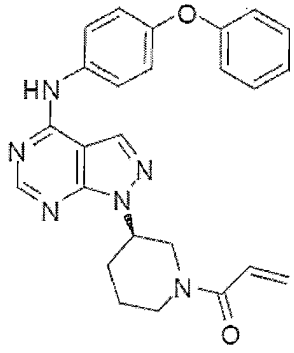
、



、



或



；或其醫藥學上可接受之鹽。

其他TEC家族激酶抑制劑

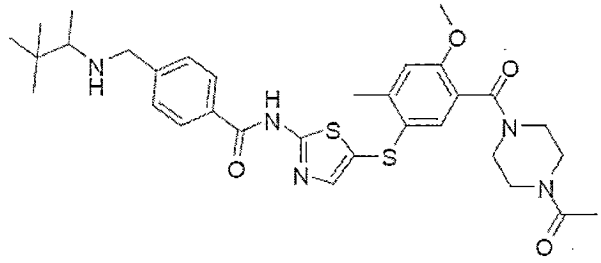
BTK為激酶之酪胺酸蛋白激酶(TEC)家族之一員。在一些實施例中，TEC家族包含BTK、ITK、TEC、RLK及BMX。在一些實施例中，TEC家族激酶抑制劑抑制BTK、ITK、TEC、RLK及BMX之激酶活性。在一些實施例中，TEC家族激酶抑制劑為BTK抑制劑，其在本文中其他地方揭示。在一些實施例中，TEC家族激酶抑制劑為ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC家族激酶抑制劑為TEC抑制劑。在一些實施例中，TEC家族激酶抑制劑為RLK抑制劑。在一些實施例中，TEC家族激酶抑制劑為BMK抑制劑。

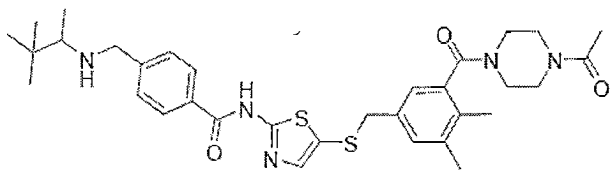
在一些實施例中，ITK抑制劑共價結合於ITK之半胱胺酸442。在

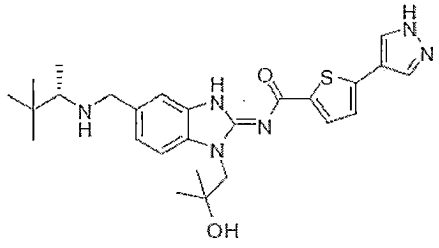
一些實施例中，ITK抑制劑為WO2002/0500071中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2005/070420中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2005/079791中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2007/076228中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2007/058832中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2004/016610中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2004/016611中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2004/016600中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2004/016615中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2005/026175中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2006/065946中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2007/027594中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2007/017455中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2008/025820中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入

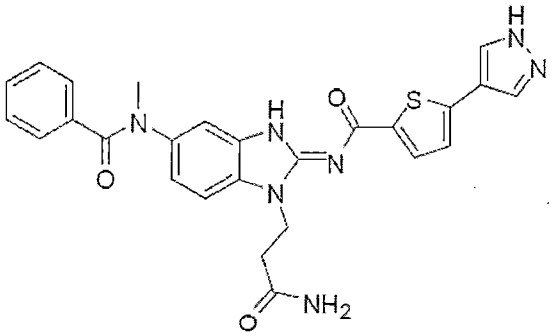
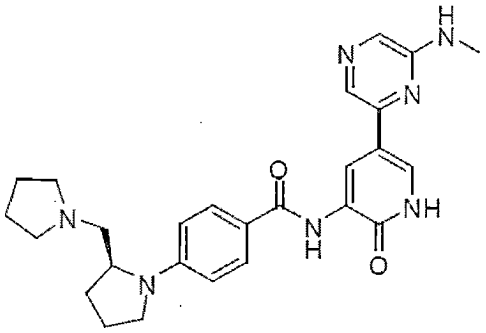
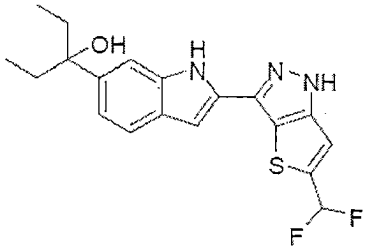
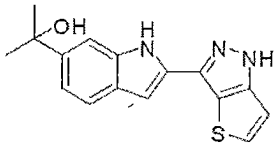
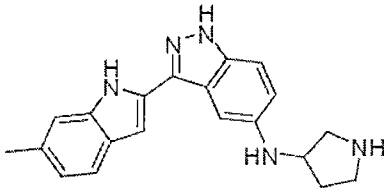
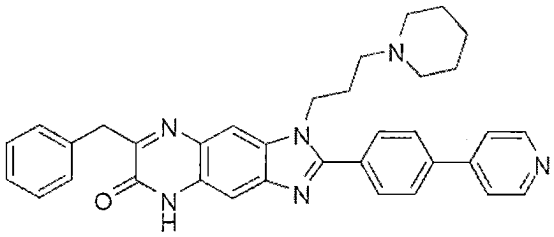
本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2008/025821中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2008/025822中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2011/017219中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2011/090760中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2009/158571中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為WO2009/051822中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，ITK抑制劑為US 13/177657中描述之Itk抑制劑化合物，其以全文引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，Itk抑制劑具有選自以下之結構：








、

、

、

、

及

。

與免疫療法之組合

在某些實施例中，本文中揭示醫藥組合，其包含TEC抑制劑及免疫治療劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK、ITK、TEC、RLK或BMX抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，Btk抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫治療劑為免疫檢查點抑制劑。

如本文所用，術語「免疫檢查點」係指CD4 T細胞及CD8 T細胞之細胞表面上之分子群。此等分子有效充當「閘」以下調或抑制抗腫瘤免疫反應。免疫檢查點分子包括(但不限於)計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、B7H1、B7H4、OX-40、CD137、CD40、2B4、IDO1、IDO2、

VISTA、CD27、CD28、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、CD80、CD86、PDL2、B7H3、HVEM、BTLA、KIR、GAL9、TIM3、A2aR、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、HAVCR2、CD276、VTCN1、CD70及CD160。

如本文所使用之「免疫檢查點抑制劑」係指任何抑制免疫檢查點分子之活性的調節劑。免疫檢查點抑制劑包括小分子抑制劑、抗體、抗體衍生物(包括Fab片段及scFvs)、抗體-藥物結合物、反義寡核苷酸、siRNA、適體、肽及肽模擬物。降低免疫檢查點分子之表現及/或活性之抑制性核酸亦可用於本文中所揭示之方法中。一個實施例為用於目標基因之表現之干擾或抑制的小型抑制性RNA (siRNA)。編碼PD-1、PD-L1及PD-L2之核酸序列揭示於GENBANK®寄存編號NM_005018、AF344424、NP_079515及NP_054862中。

如本文中其他地方描述，在一些情況下，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑係並行(例如同時、實質上同時或在同一治療方案內)或依序共同投藥。

在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑係在分開的劑型中共同投與。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑係在組合劑型中共同投與。

在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)起到抑制Th1反應同時增強Th2反應的作用。在一些實施例中，依魯替尼起到降低個體中Th2極化之T細胞之數目的作用。在一些實施例中，依魯替尼起到增加個體中Th1極化之T細胞之數目的作用。在一些實施例中，依魯替

尼起到增加個體中活性CD8+細胞毒性T細胞之數目的作用。在一些實施例中，依魯替尼起到增加個體中Th1極化之T細胞與Th2極化之T細胞之比率的作用。在一些實施例中，依魯替尼起到增加個體中之IFN-γ表現的作用。

在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑之共同投藥增加依魯替尼之口服生物可用性。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之共同投藥增加依魯替尼之Cmax。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之共同投藥增加依魯替尼之AUC。

在一些實施例中，與在無免疫檢查點抑制劑情況下投與之依魯替尼之Tmax及T1/2相比，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑之共同投藥不會顯著影響依魯替尼之Tmax或T1/2。

在一些實施例中，在與免疫檢查點抑制劑組合投與時，Btk抑制劑(例如依魯替尼)之日劑量為約10 mg至約1000 mg。在一些實施例中，當與免疫檢查點抑制劑組合投與時，依魯替尼之日劑量為約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg、約140 mg、約145 mg、約150 mg、約155 mg、約160 mg、約165 mg、約170 mg、約175 mg、約180 mg、約185 mg、約190 mg、約195 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400

mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg、約600 mg、約700 mg或約800 mg。在一些實施例中，當與免疫檢查點抑制劑組合投與時，依魯替尼之日劑量為約40 mg至約140 mg。在一些實施例中，當與免疫檢查點抑制劑組合投與時，依魯替尼之日劑量為約40 mg至約100 mg。在一些實施例中，當與免疫檢查點抑制劑組合投與時，依魯替尼之日劑量為約40 mg至約70 mg。在一些實施例中，當與免疫檢查點抑制劑組合投與時，依魯替尼之日劑量為約40 mg。

涵蓋免疫檢查點抑制劑之任何適合的日劑量與本文中所揭示之組合物、劑型及方法一起使用。免疫檢查點抑制劑之日劑量視多種因素而定，其之確定在熟習此項技術者之技術範圍內。舉例而言，免疫檢查點抑制劑之日劑量視免疫檢查點抑制劑之強度而定。弱免疫檢查點抑制劑與中等免疫檢查點抑制劑相比將需要較高的日劑量，且中等免疫檢查點抑制劑與強免疫檢查點抑制劑相比將需要較高的日劑量。

例示性免疫檢查點抑制劑

在一些實施例中，TEC抑制劑與免疫檢查點抑制劑共同投與，其中免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1

或其任何組合。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為ITK抑制劑。

在一些實施例中，ITK抑制劑與免疫檢查點抑制劑共同投與，其中免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。

在一些實施例中，BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑共同投與，其中免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制

劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為單株抗體。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。

在一些實施例中，依魯替尼與免疫檢查點抑制劑共同投與，其中免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為單株抗體。

涵蓋任何適合的免疫檢查點抑制劑與本文中所揭示之組合物、劑型及方法一起使用。免疫檢查點抑制劑之選擇視多種因素而定，且

免疫檢查點抑制劑之選擇屬於熟習此項技術者之技術範疇內。舉例而言，所考慮之因素包括所需的依魯替尼之日劑量之降低、免疫檢查點抑制劑之任何其他藥物相互作用及可使用免疫檢查點抑制劑之時長。在某些情況下，免疫檢查點抑制劑為可長時間(例如長期)使用之免疫檢查點抑制劑。如本文中所提及，免疫檢查點抑制劑係指任何抑制所述免疫檢查點分子調節之免疫檢查點阻斷信號之藥劑。免疫檢查點抑制劑可包括(但不限於)免疫檢查點分子結合蛋白、結合於免疫檢查點分子之抗體(或其片段或變異體)、下調免疫檢查點分子之表現的核酸或任何其他結合於免疫檢查點分子之分子(亦即小型有機分子、肽模擬物、適體等)。

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗體。用於本發明中之抗體包括(但不限於)單株抗體、合成抗體、多株抗體、多特異性抗體(包括雙特異性抗體)、人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、單鏈Fvs(scFv)(包括雙特異性scFvs)、單鏈抗體、Fab片段、F(ab')片段、二硫接合Fvs (sdFv)及以上任一者之抗原決定基結合片段。特定言之，用於本發明中之抗體包括免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子之免疫活性部分，亦即含有免疫特異性結合於免疫檢查點分子之針對免疫檢查點分子之結合位點的分子。用於本發明之免疫球蛋白分子可為免疫球蛋分子之任何類型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、類別(例如IgGl、IgG2、IgG3、IgG4、IgAl及IgA2)或子類別。用於本發明之抗體較佳為IgG，更佳為IgGl。

適於與本文中所揭示之方法一起使用之針對免疫檢查點分子之抗體可來自任何動物來源，包括鳥類及哺乳動物(例如人類、鼠、

驢、綿羊、家兔、山羊、天竺鼠、駱駝、馬、鯊魚或雞)。抗體較佳為人類或人類化單株抗體。如本文所用，「人類」抗體包括具有人類免疫球蛋白之胺基酸序列的抗體且包括自人類免疫球蛋白文庫或自表現來自人類基因之抗體之小鼠或其他動物分離之抗體。

適於與本文中所揭示之方法一起使用之針對免疫檢查點分子之抗體可為單特異性、雙特異性、三特異性或具有更高的多特異性。多特異性抗體可免疫特異性結合於多肽之不同抗原決定基或可免疫特異性結合於多肽以及異源抗原決定基，諸如異源多肽或固體載體物質。

PD-L1抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對PD-L1之抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對PD-L1之單株抗體。在其他或另外的實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對PD-L1之人類或人類化抗體。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑降低一或多種免疫檢查點蛋白質(諸如PD-L1)之表現或活性。在另一實施例中，免疫檢查點抑制劑降低PD-1與PD-L1之間的相互相用。例示性免疫檢查點抑制劑包括抗體(例如抗PD-L1抗體)、RNAi分子(例如抗PD-L1 RNAi)、反義分子(例如抗PD-L1反義RNA)、顯性陰性蛋白質(例如顯性陰性PD-L1蛋白質)及小分子抑制劑。抗體包括單株抗體、人類化抗體、去免疫型抗體及Ig融合蛋白質。例示性抗PD-L1抗體包括純系EH12。例示性針對PD-L1之抗體包括：Genentech之MPDL3280A (RG7446)；來自BioXcell之抗小鼠PD-L1抗體純系10F.9G2 (目錄號BE0101)；來自Bristol-Meyer's Squibb之抗PD-L1單株抗體MDX-1105 (BMS-936559)及BMS-935559；

MSB0010718C；小鼠抗PD-L1純系29E.2A3；及AstraZeneca之MEDI4736。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為以下專利公開案(以引用的方式併入本文中)中任一者中所揭示之抗PD-L1抗體：WO2013079174；CN101104640；WO2010036959；WO2013056716；WO2007005874；WO2010089411；WO2010077634；WO2004004771；WO2006133396；WO201309906；US 20140294898；WO2013181634或WO2012145493。

在一些實施例中，PD-L1抑制劑為PD-L1表現之核酸抑制劑。在一些實施例中，PD-L1抑制劑揭示於以下專利公開案(以引用之方式併入本文中)中之一者中：WO2011127180或WO2011000841。在一些實施例中，PD-L1抑制劑為雷帕黴素(rapamycin)。

在一些實施例中，TEC抑制劑與上文及其他地方描述之PD-L1抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、

HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。

在一些實施例中，BTK抑制劑與PD-L1抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，PD-L1抑制劑係選自Genentech之MPDL3280A (RG7446)；來自BioXcell之抗小鼠PD-L1抗體純系10F.9G2 (目錄號BE0101)；來自Bristol-Meyer's Squibb之抗PD-L1單株抗體MDX-1105 (BMS-936559)及BMS-935559；MSB0010718C；小鼠抗PD-L1純系29E.2A3；AstraZeneca之MEDI4736；EH12；及雷帕黴素。在一些實施例中，BTK抑制劑與選自以下之PD-L1抑制劑組合投與用於治療癌症：Genentech之MPDL3280A (RG7446)；來自BioXcell之抗小鼠PD-L1抗體純系10F.9G2 (目錄號BE0101)；來自Bristol-Meyer's Squibb之抗PD-L1單株抗體MDX-1105 (BMS-936559)及BMS-935559；MSB0010718C；小鼠抗PD-L1純系29E.2A3；AstraZeneca之MEDI4736；EH12；及雷帕黴素。

在一些實施例中，依魯替尼與PD-L1抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，PD-L1抑制劑係選自Genentech之MPDL3280A (RG7446)；來自BioXcell之抗小鼠PD-L1抗體純系10F.9G2 (目錄號BE0101)；來自Bristol-Meyer's Squibb之抗PD-L1單株抗體MDX-1105 (BMS-936559)及BMS-935559；MSB0010718C；小鼠抗PD-L1純系29E.2A3；AstraZeneca之MEDI4736；EH12；及雷帕黴素。在一些實

施例中，依魯替尼與選自以下之PD-L1組合投與用於治療癌症：Genentech之MPDL3280A (RG7446)；來自BioXcell之抗小鼠PD-L1抗體純系10F.9G2 (目錄號BE0101)；來自Bristol-Meyer's Squibb之抗PD-L1單株抗體MDX-1105 (BMS-936559)及BMS-935559；MSB0010718C；小鼠抗PD-L1純系29E.2A3；AstraZeneca之MEDI4736；EH12；及雷帕黴素。

PD-L2抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L2之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對PD-L2之抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對PD-L2之單株抗體。在其他或另外的實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對PD-L2之人類或人類化抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑降低一或多種免疫檢查點蛋白質(諸如PD-L2)之表現或活性。在其他實施例中，免疫檢查點抑制劑降低PD-1與PD-L2之間的相互相用。例示性免疫檢查點抑制劑包括抗體(例如抗PD-L2抗體)、RNAi分子(例如抗PD-L2 RNAi)、反義分子(例如抗PD-L2反義RNA)、顯性陰性蛋白質(例如顯性陰性PD-L2蛋白質)及小分子抑制劑。抗體包括單株抗體、人類化抗體、去免疫型抗體及Ig融合蛋白質。

在一些實施例中，PD-L2抑制劑為GlaxoSmithKline之AMP-224 (Amplimmune)。在一些實施例中，PD-L2抑制劑為rHIgM12B7。

在一些實施例中，TEC抑制劑與上文及其他地方描述之PD-L2抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在

一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。

在一些實施例中，BTK抑制劑與PD-L2抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，PD-L2抑制劑係選自GlaxoSmithKline之AMP-224 (Amplimmune)及rHIgM12B7。在一些實施例中，BTK抑制劑與選自以下之PD-L2抑制劑組合投與用於治療癌症：GlaxoSmithKline之AMP-224 (Amplimmune)及rHIgM12B7。

在一些實施例中，依魯替尼與PD-L2抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，PD-L2抑制劑係選自GlaxoSmithKline之AMP-224 (Amplimmune)及rHIgM12B7。在一些實施例中，依魯替尼與選自以下之PD-L2抑制劑組合投與用於治療癌症：GlaxoSmithKline之

AMP-224 (Amplimmune)及rHIgM12B7。

PD-1抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PDL1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對PD-1之抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對PD-1之單株抗體。在其他或另外的實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對PD-1之人類或人類化抗體。舉例而言，本文中提供之方法中可使用美國專利第7,029,674號；第6,808,710號；或美國專利申請案第20050250106號及第20050159351號中所揭示之PD-1生物活性(或其配位體)之抑制劑。例示性針對PD-1之抗體包括：來自BioXcell之抗小鼠PD-1抗體純系J43 (目錄號BE0033-2)；來自BioXcell之抗小鼠PD-1抗體純系RMP1-14 (目錄號BE0146)；小鼠抗PD-1抗體純系EH12；Merck之MK-3475抗小鼠PD-1抗體(克珠達(Keytruda)、派立珠單抗(pembrolizumab)、拉立珠單抗(lambrolizumab))；及AnaptysBio之抗PD-1抗體，稱為ANB011；抗體MDX-1 106 (ONO-4538)；Bristol-Myers Squibb之人類IgG4單株抗體尼沃單抗(nivolumab)(Opdivo®、BMS-936558、MDX1106)；AstraZeneca之AMP-514及AMP-224；及皮立珠單抗(Pidilizumab)(CT-011)，CureTech Ltd.。

其他例示性抗PD-1抗體及其使用方法由Goldberg等人，Blood 110(1): 186-192 (2007)；Thompson等人，Clin. Cancer Res. 13(6): 1757-1761 (2007)；及Korman等人，國際申請案第PCT/JP2006/309606號(公開案第WO 2006/121168 A1號)描述，其各以引用的方式明確併入本文中。在一些實施例中，抗PD-1抗體為以下專利公開案(以引用的方

式併入本文中)中任一者中所揭示之抗PD-1抗體：WO014557；WO2011110604；WO2008156712；US2012023752；WO2011110621；WO2004072286；WO2004056875；WO20100036959；WO2010029434；WO201213548；WO2002078731；WO2012145493；WO2010089411；WO2001014557；WO2013022091；WO2013019906；WO2003011911；US20140294898；及WO2010001617。

在一些實施例中，PD-1抑制劑為如WO200914335 (以引用的方式併入本文中)中所揭示之PD-1結合蛋白。

在一些實施例中，PD-1抑制劑為如WO2013132317 (以引用的方式併入本文中)中所揭示之PD-1之肽模擬物抑制劑。

在一些實施例中，PD-1抑制劑為PD-L1蛋白質、PD-L2蛋白質或片段，以及用於治療某些惡性病之臨床研究中測試之抗體MDX-1 106 (ONO-4538)(Brahmer等人, J Clin Oncol. 2010 28(19): 3167-75, 2010年6月1日電子出版)。如上文所論述，其他阻斷抗體可由熟習此項技術者基於PD-1與PD-L1/PD-L2之間的已知相互相用結構域容易地鑑別及製備。舉例而言，對應於PD-1或PD-L1/PD-L2 (或此區域之一部分)的IgV區域之肽可用作抗原，以使用此項技術中熟知之方法發展阻斷抗體。

在一些實施例中，TEC抑制劑與上文及其他地方描述之PD-1抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101

(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。

在一些實施例中，BTK抑制劑與PD-1抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，PD-1抑制劑係選自來自BioXcell之抗小鼠PD-1抗體純系J43 (目錄號BE0033-2)；來自BioXcell之抗小鼠PD-1抗體純系RMP1-14 (目錄號BE0146)；小鼠抗PD-1抗體純系EH12；Merck之MK-3475抗小鼠PD-1抗體(克珠達、派立珠單抗、拉立珠單抗)；及AnaptysBio之抗PD-1抗體，稱為ANB011；抗體MDX-1 106 (ONO-4538)；Bristol-Myers Squibb之人類IgG4單株抗體尼沃單抗(Opdivo®、BMS-936558、MDX1106)；AstraZeneca之AMP-514及AMP-224；及皮立珠單抗(CT-011)，CureTech Ltd.；MDX-1 106 (ONO-4538)；PD-L1；及PD-L2。在一些實施例中，BTK抑制劑與選

自以下之PD-1抑制劑組合投與用於治療癌症：來自BioXcell之抗小鼠PD-1抗體純系J43 (目錄號BE0033-2)；來自BioXcell之抗小鼠PD-1抗體純系RMP1-14 (目錄號BE0146)；小鼠抗PD-1抗體純系EH12；Merck之MK-3475抗小鼠PD-1抗體(克珠達、派立珠單抗、拉立珠單抗)；及AnaptysBio之抗PD-1抗體，稱為ANB011；抗體MDX-1 106 (ONO-4538)；Bristol-Myers Squibb之人類IgG4單株抗體尼沃單抗(Opdivo®、BMS-936558、MDX1106)；AstraZeneca之AMP-514及AMP-224；及皮立珠單抗(CT-011)，CureTech Ltd.；MDX-1 106 (ONO-4538)；PD-L1；及PD-L2。

在一些實施例中，依魯替尼與PD-1抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，PD-1抑制劑係選自來自BioXcell之抗小鼠PD-1抗體純系J43 (目錄號BE0033-2)；來自BioXcell之抗小鼠PD-1抗體純系RMP1-14 (目錄號BE0146)；小鼠抗PD-1抗體純系EH12；Merck之MK-3475抗小鼠PD-1抗體(克珠達、派立珠單抗、拉立珠單抗)；及AnaptysBio之抗PD-1抗體，稱為ANB011；抗體MDX-1 106 (ONO-4538)；Bristol-Myers Squibb之人類IgG4單株抗體尼沃單抗(Opdivo®、BMS-936558、MDX1106)；AstraZeneca之AMP-514及AMP-224；及皮立珠單抗(CT-011)，CureTech Ltd.；MDX-1 106 (ONO-4538)；PD-L1；及PD-L2。在一些實施例中，依魯替尼與選自以下之PD-1抑制劑組合投與用於治療癌症：來自BioXcell之抗小鼠PD-1抗體純系J43 (目錄號BE0033-2)；來自BioXcell之抗小鼠PD-1抗體純系RMP1-14 (目錄號BE0146)；小鼠抗PD-1抗體純系EH12；Merck之MK-3475抗小鼠PD-1抗體(克珠達、派立珠單抗、拉立珠單抗)；及

AnaptysBio之抗PD-1抗體，稱為ANB011；抗體MDX-1 106 (ONO-4538)；Bristol-Myers Squibb之人類IgG4單株抗體尼沃單抗(Opdivo®、BMS-936558、MDX1106)；AstraZeneca之AMP-514及AMP-224；及皮立珠單抗(CT-011)，CureTech Ltd.；MDX-1 106 (ONO-4538)；PD-L1；及PD-L2。

CTLA-4抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對CTLA-4之抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對CTLA-4之單株抗體。在其他或另外的實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對CTLA-4之人類或人類化抗體。在一個實施例中，抗CTLA-4抗體阻斷CTLA-4與表現於抗原呈現細胞上之CD80 (B7-1)及/或CD86 (B7-2)之結合。例示性針對CTLA-4之抗體包括：Bristol Meyers Squibb之抗CTLA-4抗體伊派利單抗(ipilimumab)(亦稱為Yervoy®、MDX-010、BMS-734016及MDX-101)；來自Millipore之抗CTLA4抗體，純系9H10；Pfizer之曲美單抗(tremelimumab)(CP-675,206、替西單抗(ticilimumab)；及來自Abcam之抗CTLA4抗體純系BNI3。

在一些實施例中，抗CTLA-4抗體為以下專利公開案(以引用的方式併入本文中)中任一者中所揭示之抗CTLA-4抗體：WO 2001014424；WO 2004035607；US2005/0201994；EP 1212422 B 1；WO2003086459；WO2012120125；WO2000037504；WO2009100140；WO200609649；WO2005092380；WO2007123737；WO2006029219；WO20100979597；WO200612168；及WO1997020574。其他CTLA-4

抗體描述於美國專利第5,811,097號、第5,855,887號、第6,051,227號及第6,984,720號；PCT公開案第WO 01/14424號及第WO 00/37504號；及美國公開案第2002/0039581號及第2002/086014號；及/或美國專利第5,977,318號、第6,682,736號、第7,109,003號及第7,132,281號中，其以引用之方式併入本文中。在一些實施例中，抗CTLA-4抗體為例如以下中所揭示之抗體：WO 98/42752；美國專利第6,682,736號及第6,207,156號；Hurwitz等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95(17): 10067-10071 (1998)；Camacho等人, J. Clin. Oncol., 22(145): 摘要第2505號 (2004) (抗體CP-675206); Mokyr等人, Cancer Res., 58:5301-5304 (1998)(以引用之方式併入本文中)。

在一些實施例中，CTLA-4抑制劑為如WO1996040915中所揭示之CTLA-4配位體。

在一些實施例中，CTLA-4抑制劑為CTLA-4表現之核酸抑制劑。舉例而言，抗CTLA4 RNAi分子可呈以下文獻中描述之分子的形式：Mello及Fire之PCT公開案第WO 1999/032619號及第WO 2001/029058號；美國公開案第2003/0051263號、第2003/0055020號、第2003/0056235號、第2004/265839號、第2005/0100913號、第2006/0024798號、第2008/0050342號、第2008/0081373號、第2008/0248576號及第2008/055443號；及/或美國專利第6,506,559號、第7,282,564號、第7,538,095號及第7,560,438號(以引用之方式併入本文中)。在一些情況下，抗CTLA4 RNAi分子呈由Tuschl在歐洲專利第歐洲專利1309726號(以引用之方式併入本文中)中所描述之雙股RNAi分子之形式。在一些情況下，抗CTLA4 RNAi分子呈由Tuschl在美國

專利第7,056,704號及第7,078,196號(以引用之方式併入本文中)中所描述之雙股RNAi分子之形式。在一些實施例中，CRLA4抑制劑為PCT公開案第WO2004081021號中描述之適體，諸如Del 60或M9-14 del 55。

此外，本發明之抗CTLA4 RNAi分子可呈由Crooke在美國專利第5,898,031號、第6,107,094號、第7,432,249號及第7,432,250號以及歐洲申請案第EP 0928290號(以引用之方式併入本文中)中所描述之RNA分子之形式。

在一些實施例中，TEC抑制劑與上文及其他地方描述之CTLA-4抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、

HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。

在一些實施例中，BTK抑制劑與CTLA-4抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，CTLA-4抑制劑係選自Bristol Meyers Squibb之抗CTLA-4抗體伊派利單抗(亦稱為Yervoy®、MDX-010、BMS-734016及MDX-101)；來自Millipore之抗CTLA4抗體，純系9H10；Pfizer之曲美單抗(CP-675,206、替西單抗；來自Abcam之抗CTLA4抗體純系BNI3；Del 60；及M9-14 del 55。在一些實施例中，BTK抑制劑與選自以下之CTLA-4抑制劑組合投與用於治療癌症：Bristol Meyers Squibb之抗CTLA-4抗體伊派利單抗(亦稱為Yervoy®、MDX-010、BMS-734016及MDX-101)；來自Millipore之抗CTLA4抗體，純系9H10；Pfizer之曲美單抗(CP-675,206、替西單抗；來自Abcam之抗CTLA4抗體純系BNI3；Del 60；及M9-14 del 55。

在一些實施例中，依魯替尼與CTLA-4抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，CTLA-4抑制劑係選自Bristol Meyers Squibb之抗CTLA-4抗體伊派利單抗(亦稱為Yervoy®、MDX-010、BMS-734016及MDX-101)；來自Millipore之抗CTLA4抗體，純系9H10；Pfizer之曲美單抗(CP-675,206、替西單抗；來自Abcam之抗CTLA4抗體純系BNI3；Del 60；及M9-14 del 55。在一些實施例中，依魯替尼與選自以下之CTLA-4抑制劑組合投與用於治療癌症：Bristol Meyers Squibb之抗CTLA-4抗體伊派利單抗(亦稱為Yervoy®、MDX-010、BMS-734016及MDX-101)；來自Millipore之抗CTLA4抗體，純系9H10；Pfizer之曲美單抗(CP-675,206、替西單抗；來自Abcam之抗

CTLA4抗體純系BNI3；Del 60；及M9-14 del 55。

LAG3抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑(CD223)。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對LAG3之抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對LAG3之單株抗體。在其他或另外的實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對LAG3之人類或人類化抗體。在其他實施例中，針對LAG3之抗體阻斷LAG3與主要組織相容複合體(MHC)II類分子之相互相用。例示性針對LAG3之抗體包括：來自eBioscience之抗Lag-3抗體純系eBioC9B7W (C9B7W)；來自LifeSpan Biosciences之抗Lag3抗體LS-B2237；來自Immutep之IMP321 (ImmuFact)；抗Lag3抗體BMS-986016；及LAG-3嵌合抗體A9H12。在一些實施例中，抗LAG3抗體為以下專利公開案(以引用的方式併入本文中)中任一者中所揭示之抗LAG3抗體：WO2010019570；WO2008132601；或WO2004078928。

在一些實施例中，TEC抑制劑與上文及其他地方描述之LAG3抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers

Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。

在一些實施例中，BTK抑制劑與LAG3抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，LAG3抑制劑係選自來自eBioscience之抗Lag-3抗體純系eBioC9B7W (C9B7W)；來自LifeSpan Biosciences之抗Lag3抗體LS-B2237；來自Immutep之IMP321 (ImmuFact)；抗Lag3抗體BMS-986016；及LAG-3嵌合抗體A9H12。在一些實施例中，BTK抑制劑與選自以下之LAG3抑制劑組合投與用於治療癌症：來自eBioscience之抗Lag-3抗體純系eBioC9B7W (C9B7W)；來自LifeSpan Biosciences之抗Lag3抗體LS-B2237；來自Immutep之IMP321 (ImmuFact)；抗Lag3抗體BMS-986016；及LAG-3嵌合抗體A9H12。

在一些實施例中，依魯替尼與LAG3抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，LAG3抑制劑係選自來自eBioscience之抗Lag-3抗體純系eBioC9B7W (C9B7W)；來自LifeSpan Biosciences之抗Lag3抗體LS-B2237；來自Immutep之IMP321 (ImmuFact)；抗Lag3抗體BMS-986016；及LAG-3嵌合抗體A9H12。在一些實施例中，依魯替尼與選自以下之LAG3抑制劑組合投與用於治療癌症：來自eBioscience

之抗Lag-3抗體純系eBioC9B7W (C9B7W)；來自LifeSpan Biosciences之抗Lag3抗體LS-B2237；來自Immutep之IMP321 (ImmuFact)；抗Lag3抗體BMS-986016；及LAG-3嵌合抗體A9H12。

TIM3抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對TIM3 (亦稱為HAVCR2)之抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對TIM3之單株抗體。在其他或另外的實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對TIM3之人類或人類化抗體。在其他實施例中，針對TIM3之抗體阻斷TIM3與半乳糖凝集素-9 (Gal9)之相互相用。在一些實施例中，抗TIM3抗體為以下專利公開案(以引用的方式併入本文中)中任一者中所揭示之抗TIM3抗體：WO2013006490；WO201155607；WO2011159877；或WO200117057。在另一實施例中，TIM3抑制劑為WO2009052623中所揭示之TIM3抑制劑。

在一些實施例中，TEC抑制劑與上文及其他地方描述之TIM3抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI

Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，BTK抑制劑與TIM3抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，依魯替尼與TIM3抑制劑組合投與用於治療癌症。

B7-H3抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對B7-H3之抗體。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為MGA271。在一些實施例中，TEC抑制劑與B7-H3抑制劑(例如MGA271)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、

HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，BTK抑制劑與TIM3抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，依魯替尼與TIM3抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，BTK抑制劑與B7-H3抑制劑(例如MGA271)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，依魯替尼與B7-H3抑制劑(例如MGA271)組合投與用於治療癌症。

KIR抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對KIR之抗體。在一個實施例中。免疫檢查點抑制劑為利瑞路單抗(Lirilumab)(IPH2101)。在一些實施例中，針對KIR之抗體阻斷KIR與HLA之相互相用。在一些實施例中，TEC抑制劑與KIR抑制劑(例如利瑞路單抗)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers

Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，BTK抑制劑與KIR抑制劑(例如利瑞路單抗)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，依魯替尼與KIR抑制劑(例如利瑞路單抗)組合投與用於治療癌症。

CD137抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對CD137 (亦稱為4-1BB或TNFRSF9)之抗體。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為優瑞路單抗(BMS-663513，Bristol-Myers Squibb)、PF-05082566 (抗-4-1BB、PF-2566，Pfizer)或XmAb-5592 (Xencor)。在一個實施例中，抗CD137抗體為美國公開申請案第US 2005/0095244號中所揭示之抗體；已頒佈之美國專利第7,288,638號中所揭示之抗體(諸如20H4.9-IgG4[10C7或BMS-663513]或20H4.9-IgG1[BMS-663031])；已頒佈之美國專利第6,887,673號中所揭示之抗體[4E9或BMS-554271]；已頒佈之美國專利第7,214,493號中所揭示之抗體；已頒佈之美國專利第6,303,121號中所揭示之抗體；已頒佈之美國專利第6,569,997號中所揭示之抗體；已頒佈之美國專利第6,905,685號中所揭示之抗體；已頒

佈之美國專利第6,355,476號中所揭示之抗體；已頒佈之美國專利第6,362,325號中所揭示之抗體[1D8或BMS-469492；3H3或BMS-469497；或3E1]；已頒佈之美國專利第6,974,863號中所揭示之抗體(諸如53A2)；或已頒佈之美國專利第6,210,669號中所揭示之抗體(諸如1D8、3B8或3E1)。在另一實施例中，免疫檢查點抑制劑為WO 2014036412中所揭示之一種。在另一實施例中，針對CD137之抗體阻斷CD137與CD137L之相互相用。

在一些實施例中，TEC抑制劑與CD137抑制劑(例如優瑞路單抗、PF-05082566、XmAb-5592)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical

Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，BTK抑制劑與CD137抑制劑(例如優瑞路單抗、PF-05082566、XmAb-5592)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，依魯替尼與CD137抑制劑(例如優瑞路單抗、PF-05082566、XmAb-5592)組合投與用於治療癌症。

PS抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對PS之抗體。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為巴維昔單抗(Bavituximab)。在一些實施例中，TEC抑制劑與PS抑制劑(例如巴維昔單抗)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、

HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，BTK抑制劑與PS抑制劑(例如巴維昔單抗)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，依魯替尼與PS抑制劑(例如巴維昔單抗)組合投與用於治療癌症。

CD52抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對CD52之抗體。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為阿侖單抗(alemtuzumab)。在一些實施例中，TEC抑制劑與CD52抑制劑(例如阿侖單抗)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一

些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，BTK抑制劑與CD52抑制劑(例如阿侖單抗)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，依魯替尼與CD52抑制劑(例如阿侖單抗)組合投與用於治療癌症。

CD30抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對CD30之抗體。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)。在另一實施例中，針對CD30之抗體阻斷CD30與CD30L之相互相用。在一些實施例中，TEC抑制劑與CD30抑制劑(例如貝倫妥單抗維多汀)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一

些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，BTK抑制劑與CD30抑制劑(例如貝倫妥單抗維多汀)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，依魯替尼與CD30抑制劑(例如貝倫妥單抗維多汀)組合投與用於治療癌症。

CD33抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對CD33之抗體。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為吉妥單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)。在一些實施例中，TEC抑制劑與CD33抑制劑(例如吉妥單抗奧唑米星)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一

些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，BTK抑制劑與CD33抑制劑(例如吉妥單抗奧唑米星)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，依魯替尼與CD33抑制劑(例如吉妥單抗奧唑米星)組合投與用於治療癌症。

CD20抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對CD20之抗體。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為異貝莫單抗泰澤坦(tiuxetan)。在另一實施例中，免疫檢查點抑制劑為奧伐木單抗。在另一實施例中，免疫檢查點抑制劑為利妥昔單抗。在另一實施例中，免疫檢查點抑制劑為托西莫單抗。在一些實施例中，TEC抑制劑與CD20抑制劑(例如異貝莫單抗泰澤坦、奧伐木單抗、利妥昔單抗、托西莫單抗)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-

4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，BTK抑制劑與CD20抑制劑(例如異貝莫單抗泰澤坦、奧伐木單抗、利妥昔單抗、托西莫單抗)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，依魯替尼與CD20抑制劑(例如異貝莫單抗泰澤坦、奧伐木單抗、利妥昔單抗、托西莫單抗)組合投與用於治療癌症。

CD27抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對CD27 (亦稱為TNFRSF7)之抗體。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為CDX-1127 (Celldex Therapeutics)。在另一實施例中，針對CD27之抗體阻斷CD27與CD70之相互相用。在一些實施例中，TEC抑制劑與CD27抑制劑(例如CDX-1127)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-

11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，BTK抑制劑與CD27抑制劑(例如CDX-1127)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，依魯替尼與OX40抑制劑(例如CDX-1127)組合投與用於治療癌症。

OX40抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對OX40 (亦稱為TNFRSF4或CD134)之抗體。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗OX40小鼠IgG。在另一實施例中，針對OX40之抗體阻斷OX40與OX40L之相互相用。在一些實施例中，TEC抑制劑與OX40抑制劑(例如抗OX40小鼠IgG)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、

CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，BTK抑制劑與OX40抑制劑(例如抗OX40小鼠IgG)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，依魯替尼與OX40抑制劑(例如抗OX40小鼠IgG)組合投與用於治療癌症。

GITR抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對糖皮質激素誘導之腫瘤壞死因子受體(GITR)之抗體。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為TRX518 (GITR, Inc.)。在另一實施例中，針對GITR之抗體阻斷GITR與GITRL之相互相用。在一些實施例中，TEC抑制劑與GITR抑制劑(例如TRX518)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744

(Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，BTK抑制劑與GITR抑制劑(例如TRX518)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，依魯替尼與OX40抑制劑(例如TRX518)組合投與用於治療癌症。

ICOS抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對誘導性T細胞協同刺激因子(ICOS，亦稱為CD278)之抗體。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為MEDI570 (MedImmune, LLC)或AMG557 (Amgen)。在另一實施例中，針對ICOS之抗體阻斷ICOS與ICOSL及/或B7-H2之相互相用。在一些實施例中，TEC抑制劑與ICOS抑制劑(例如MEDI570或AMG557)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila

Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，BTK抑制劑與ICOS抑制劑(例如MEDI570或AMG557)組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，依魯替尼與OX40抑制劑(例如MEDI570或AMG557)組合投與用於治療癌症。

其他免疫檢查點抑制劑

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對BTLA (CD272)、CD160、2B4、LAIR1、TIGHT、LIGHT、DR3、CD226、CD2或SLAM之抑制劑。如本文中其他地方所描述，免疫檢查點抑制劑可為一或多種結合蛋白、結合於免疫檢查點分子之抗體(或其片段或變異體)、下調免疫檢查點分子之表現的核酸或任何其他結合於免疫檢查點分子之分子(亦即小型有機分子、肽模擬物、適體等)。在一些情況下，BTLA (CD272)之抑制劑為HVEM。在一些情況下，CD160之抑制劑為HVEM。在一些情況下，2B4之抑制劑為CD48。在一些情況下，LAIR1之抑制劑為膠原蛋白。在一些情況下，TIGHT之抑制劑為

CD112、CD113或CD155。在一些情況下，CD28之抑制劑為CD80或CD86。在一些情況下，LIGHT之抑制劑為HVEM。在一些情況下，DR3之抑制劑為TL1A。在一些情況下，CD226之抑制劑為CD155或CD112。在一些情況下，CD2之抑制劑為CD48或CD58。在一些情況下，SLAM為自抑制性且SLAM之抑制劑為SLAM。

在一些實施例中，TEC抑制劑與針對BTLA (CD272)、CD160、2B4、LAIR1、TIGHT、LIGHT、DR3、CD226、CD2或SLAM之抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，BTK抑制劑

與針對BTLA (CD272)、CD160、2B4、LAIR1、TIGHT、LIGHT、DR3、CD226、CD2或SLAM之抑制劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，依魯替尼與針對BTLA (CD272)、CD160、2B4、LAIR1、TIGHT、LIGHT、DR3、CD226、CD2或SLAM之抑制劑組合投與用於治療癌症。

使用方法

在某些實施例中，本文中揭示為有需要之個體治療癌症的方法，其包含投與TEC抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK、ITK、TEC、RLK或BMX抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，Btk抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，與單獨投與依魯替尼或免疫檢查點抑制劑相比，該組合提供協同治療作用。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查

點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，癌症為實體腫瘤。在一些實施例中，癌症為血液癌。

在一些實施例中，本文中亦揭示治療抗依魯替尼性癌症之方法，其包含投與有需要之個體治療有效量之組合，其包含：a)依魯替尼；及b)免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，與單獨投與依魯替尼或免疫檢查點抑制劑相比，該組合提供協同治療作用。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，抗依魯替尼性癌症為實體腫瘤。在一些實施例中，抗依魯替尼性癌症為血液癌。

實體腫瘤

在某些實施例中，本文中揭示為有需要之個體治療實體腫瘤的方法，其包含投與TEC抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，實體腫瘤為肉瘤或癌瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為癌瘤。

在一些實施例中，肉瘤係選自肺泡橫紋肌肉瘤；肺泡軟部分肉瘤；成釉細胞瘤；血管肉瘤；軟骨肉瘤；脊索瘤；軟組織之透明細胞肉瘤；去分化脂肪肉瘤；硬纖維瘤；促結締組織增生小型圓形細胞腫瘤；胚胎橫紋肌肉瘤；上皮狀纖維肉瘤；上皮狀血管內皮瘤；上皮狀肉瘤；敏感性神經胚細胞瘤；尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)；腎外桿狀腫瘤；骨外黏液樣軟骨肉瘤；骨外骨肉瘤；纖維肉瘤；巨細胞瘤；血管外皮瘤；嬰兒纖維肉瘤；發炎性肌纖維母細胞瘤；卡堡氏肉瘤(Kaposi sarcoma)；骨骼之平滑肌肉瘤；脂肪肉瘤；骨骼之脂肪肉瘤；惡性纖維組織細胞瘤(MFH)；骨骼之惡性纖維組織細胞瘤(MFH)；惡性間質瘤；惡性周邊神經外鞘腫瘤；間葉細胞軟骨肉瘤；黏液纖維肉瘤；黏液脂肪肉瘤；黏液樣發炎性纖維母細胞肉瘤；伴有血管周圍上皮細胞分化之贅瘤；骨肉瘤；骨旁骨肉瘤；伴有血管周圍上皮細胞分化之贅瘤；骨膜骨肉瘤；多形性脂肪肉瘤；多形性橫紋肌肉瘤；PNET/骨外尤文氏腫瘤(extraskeletal Ewing tumor)；橫紋肌肉瘤；圓形細胞脂肪肉瘤；小細胞骨肉瘤；孤立性纖維腫瘤；滑膜肉瘤；毛細管擴張性骨肉瘤。

在一些實施例中，癌瘤係選自腺癌、鱗狀細胞癌、腺鱗癌瘤、多形性癌瘤、大細胞癌瘤或小細胞癌瘤。在一些實施例中，癌瘤係選自肛門癌症；闌尾癌症；膽管癌(亦即膽管癌)；膀胱癌；乳癌；子宮

頸癌症；結腸癌；起因不明之癌症(CUP)；食道癌症；眼部癌症；輸卵管癌症；胃腸道癌；腎臟癌；肝癌；肺癌；神經管胚細胞瘤；黑素瘤；口腔癌；卵巢癌；胰臟癌；副甲狀腺疾病；陰莖癌症；垂體腫瘤；前列腺癌；直腸癌症；皮膚癌症；胃癌症；睾丸癌症；咽喉癌症；甲狀腺癌；子宮癌症；陰道癌症；或外陰癌症。在一些實施例中，癌瘤為乳癌。在一些實施例中，乳癌為侵襲性乳腺管癌、乳腺管原位癌、侵襲性小葉癌或小葉原位癌。在一些實施例中，癌瘤為胰臟癌。在一些實施例中，胰臟癌為腺癌，或胰島細胞癌瘤。在一些實施例中，癌瘤為結腸直腸(結腸)癌症。在一些實施例中，結腸直腸癌症為腺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為結腸息肉。在一些實施例中，結腸息肉與家族性腺瘤性息肉病有關。在一些實施例中，癌瘤為膀胱癌。在一些實施例中，膀胱癌為移行細胞膀胱癌、鱗狀細胞膀胱癌或腺癌。在一些實施例中，膀胱癌由泌尿生殖道癌症涵蓋。在一些實施例中，泌尿生殖道癌症亦涵蓋腎臟癌、前列腺癌及與生殖器官有關之癌症。在一些實施例中，癌瘤為肺癌。在一些實施例中，肺癌為非小細胞肺癌。在一些實施例中，非小細胞肺癌為腺癌、鱗狀細胞肺癌瘤或大細胞肺癌瘤。在一些實施例中，肺癌為小細胞肺癌。在一些實施例中，癌瘤為前列腺癌。在一些實施例中，前列腺癌為腺癌或小細胞癌瘤。在一些實施例中，癌瘤為卵巢癌。在一些實施例中，卵巢癌為上皮卵巢癌。在一些實施例中，癌瘤為膽管癌。在一些實施例中，膽管癌為近端膽管癌瘤或末端膽管癌瘤。

在一些實施例中，實體腫瘤係選自腺泡狀軟組織肉瘤、膀胱癌、乳癌、結腸直腸(結腸)癌、尤文氏骨肉瘤(Ewing's bone

sarcoma)、胃腸癌、頭頸癌、腎癌、平滑肌肉瘤、肺癌、黑素瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或遠端膽管癌及神經母細胞瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為前列腺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為乳癌。在一些實施例中，實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為結腸直腸(結腸)癌症。在一些實施例中，實體腫瘤為胃腸道癌。在一些實施例中，實體腫瘤為黑素瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為腎臟癌。在一些實施例中，實體腫瘤為頭頸癌。在一些實施例中，實體腫瘤為近端或末端膽管癌。在一些實施例中，實體腫瘤為肺泡軟部分肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為尤文氏骨肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為膀胱癌。在一些實施例中，實體腫瘤為卵巢癌。在一些實施例中，實體腫瘤為平滑肌肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為骨肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為神經母細胞瘤。

在一些實施例中，乳癌為乳腺管原位癌(導管內癌瘤)、小葉原位癌、侵襲性(或浸潤性)乳腺管癌瘤、侵襲性(或浸潤性)小葉癌瘤、發炎性乳癌、三陰性乳癌、乳頭之佩吉特氏疾病、葉狀腫瘤、血管肉瘤或侵襲性乳癌。在一些實施例中，侵襲性乳癌進一步歸類為次型。在一些實施例中，次型包括腺樣增殖體囊性(或腺囊)癌瘤、低級腺鱗癌瘤、髓性癌、黏液性(或膠質)癌瘤、乳頭狀癌瘤、管狀癌、化生性癌瘤、微乳頭狀癌瘤或混合癌瘤。

在一些實施例中，根據階段或腫瘤細胞擴散至乳房組織內及身體之其他部分的程度將乳癌分類。在一些實施例中，存在五個乳癌階段，階段0-IV。在一些實施例中，階段0乳癌係指非侵襲性乳癌或不

存在癌細胞或異常非癌細胞自來源位點出現之證據。在一些實施例中，階段I乳癌係指侵襲性乳癌，其中癌細胞侵襲至周圍組織。在一些實施例中，階段I再分類為階段IA及IB，其中階段IA描述量測值為至多2 cm且無癌細胞擴散之腫瘤。階段IB描述乳房中不存在腫瘤，在淋巴結內具有0.2mm至2mm之間的癌細胞之小塊。在一些實施例中，階段II乳癌進一步再分成階段IIA及IIB。在一些實施例中，階段IIA描述僅乳房中存在2 cm至5 cm之間的腫瘤，或乳房中不存在腫瘤，但腋淋巴結中具有2 mm至2 cm之間的癌症。在一些實施例中，階段IIB描述僅乳房中存在大於5 cm之腫瘤，或乳房中存在2 cm至5 cm之間的腫瘤且腋淋巴結中存在0.2 mm至2 mm之小型腫瘤。在一些實施例中，階段III乳癌進一步再分成階段IIIA、IIIB及IIIC。在一些實施例中，階段IIIA描述乳房中不存在腫瘤或不存在超過5 cm之腫瘤且在4-9個腋淋巴結中存在小型腫瘤或腋淋巴結中存在尺寸為0.2 mm-2 mm之小型腫瘤。在一些實施例中，階段IIIB描述腫瘤擴散至胸壁或乳房之皮膚中引起腫脹或潰瘍，且在多達9個腋淋巴結中存在腫瘤。在一些實施例中，發炎性乳癌亦視為階段IIIB。在一些實施例中，階段IIIC描述不存在腫瘤或腫瘤擴散至胸壁或乳房之皮膚中，且10個或10個以上腋淋巴結中存在腫瘤。在一些實施例中，階段IV乳癌係指侵襲性乳癌，其轉移至淋巴結及身體之其他部分中。

在一些實施例中，結腸癌為結腸直腸癌症。如本文中及整個說明書中所使用，結腸癌可與結腸直腸癌症互換使用。在一些實施例中，結腸直腸(結腸)癌症係指直腸癌症。在一些實施例中，結腸癌為腺癌、胃腸道類癌、胃腸道基質腫瘤、原發性結腸直腸淋巴瘤、平滑

肌肉瘤、黑素瘤或鱗狀細胞癌瘤。在一些實施例中，腺癌為黏液性腺癌或印環狀細胞腺癌。

在一些實施例中，根據階段或經由結腸及直腸壁擴散之程度將結腸癌分類。在一些實施例中，存在五個結腸癌階段，階段0-IV。在一些實施例中，階段0結腸癌係指癌症之極早期。在一些實施例中，階段I結腸癌係指癌症越過結腸之最內襯擴散至第二及第三層且亦涉及結腸之內壁。在一些實施例中，階段II結腸癌係指腫瘤經由肌肉壁擴散，但尚未擴散至淋巴結中。在一些實施例中，階段III結腸癌係指腫瘤自結腸轉移至一或多個淋巴結中。在一些實施例中，階段IV結腸癌係指腫瘤轉移至身體之其他部分。在一些實施例中，存在兩個直腸癌症階段，分類為階段0及階段I。在一些實施例中，階段0直腸癌症係指腫瘤僅位於直腸之內襯上。在一些實施例中，階段I係指腫瘤經由直腸之內襯進化，但尚未越過肌肉壁。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療實體腫瘤的方法，其包含投與TEC抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK、ITK、TEC、RLK或BMX抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、

DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，實體腫瘤係選自腺泡狀軟組織肉瘤、膀胱癌、乳癌、結腸直腸(結腸)癌、尤文氏骨肉瘤、胃腸癌、頭頸癌、腎癌、平滑肌肉瘤、肺癌、黑素瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或遠端膽管癌及神經母細胞瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為前列腺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為乳癌。在一些實施例中，實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為結腸直腸(結腸)癌症。在一些實施例中，實體腫瘤為胃腸道癌。在一些實施例中，實體腫瘤為黑素瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為腎臟癌。在一些實施例中，實體腫瘤為頭頸癌。在一些實施例中，實體腫瘤為近端或末端膽管癌。在一些實施例中，實體腫瘤為肺泡軟部分肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為尤文氏骨肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為膀胱癌。在一些實施例中，實體腫瘤為卵巢癌。在一些實施例中，實體腫瘤為平滑肌肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為骨肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為神經母細胞瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療實體腫瘤的

方法，其包含投與ITK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，實體腫瘤係選自肺泡軟部分肉瘤、膀胱癌、乳癌、結腸直腸(結腸)癌症、尤文氏骨肉瘤、胃腸道癌、泌尿生殖道癌症、頭頸癌、腎臟癌、平滑肌肉瘤、肺癌、黑素瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或末端膽管癌及神經母細胞瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為前列腺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為乳癌。在一些實施例中，實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為結腸直腸(結腸)癌症。在一些實施例中，實體腫瘤為胃腸道癌。在一些實施例中，實體腫瘤為黑素瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為腎臟癌。在一些實施例中，實體腫瘤為頭頸癌。在一些實施例中，實體腫瘤為

近端或末端膽管癌。在一些實施例中，實體腫瘤為肺泡軟部分肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為尤文氏骨肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為膀胱癌。在一些實施例中，實體腫瘤為卵巢癌。在一些實施例中，實體腫瘤為平滑肌肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為骨肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為神經母細胞瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療實體腫瘤的方法，其包含投與BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、

CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，實體腫瘤係選自腺泡狀軟組織肉瘤、膀胱癌、乳癌、結腸直腸(結腸)癌、尤文氏骨肉瘤、胃腸癌、頭頸癌、腎癌、平滑肌肉瘤、肺癌、黑素瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或遠端膽管癌及神經母細胞瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為前列腺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為乳癌。在一些實施例中，實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為結腸直腸(結腸)癌症。在一些實施例中，實體腫瘤為胃腸道癌。在一些實施例中，實體腫瘤為黑素瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為腎臟癌。在一些實施例中，實體腫瘤為頭頸癌。在一些實施例中，實體腫瘤為近端或末端膽管癌。在一些實施例中，實體腫瘤為肺泡軟部分肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為尤文氏骨肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為膀胱癌。在一些實施例中，實體腫瘤為卵巢癌。在一些實施例中，實體腫瘤為平滑肌肉瘤。在一

些實施例中，實體腫瘤為骨肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為神經母細胞瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療實體腫瘤的方法，其包含投與依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，實體腫瘤係選自腺泡狀軟組織肉瘤、膀胱癌、乳癌、結腸直腸(結腸)癌、尤文氏骨肉瘤、胃腸癌、頭頸癌、腎癌、平滑肌肉瘤、肺癌、黑素瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或遠端膽管癌及神經母細胞瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為前列腺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為乳癌。在一些實施例中，實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為結腸直腸(結腸)癌症。在一些實施例中，實體腫瘤為胃腸道癌。

在一些實施例中，實體腫瘤為黑素瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為腎臟癌。在一些實施例中，實體腫瘤為頭頸癌。在一些實施例中，實體腫瘤為近端或末端膽管癌。在一些實施例中，實體腫瘤為肺泡軟部件肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為尤文氏骨肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為膀胱癌。在一些實施例中，實體腫瘤為卵巢癌。在一些實施例中，實體腫瘤為平滑肌肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為骨肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為神經母細胞瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療抗依魯替尼性實體腫瘤的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例

中，抗依魯替尼性實體腫瘤係選自肺泡軟部分肉瘤、膀胱癌、乳癌、結腸直腸(結腸)癌症、尤文氏骨肉瘤、胃腸道癌、泌尿生殖道癌症、頭頸癌、腎臟癌、平滑肌肉瘤、肺癌、黑素瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或末端膽管癌及神經母細胞瘤。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為前列腺癌。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為乳癌。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為結腸直腸(結腸)癌症。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為胃腸道癌。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為黑素瘤。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為腎臟癌。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為頭頸癌。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為近端或末端膽管癌。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為肺泡軟部分肉瘤。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為尤文氏骨肉瘤。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為膀胱癌。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為卵巢癌。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為平滑肌肉瘤。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為骨肉瘤。在一些實施例中，抗依魯替尼性實體腫瘤為神經母細胞瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療乳癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila

Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為

TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療乳癌的方法，其包含投與依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療結腸癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、

BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療結腸癌的方

法，其包含投與依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療肺癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI

Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療肺癌的方法，其包含投與依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1

(PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療前列腺癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516(Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、

HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co.,Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co.,Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療前列腺癌的方法，其包含投與依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、

B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療胰臟癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical

Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療胰臟癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、

GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療卵巢癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一

些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療卵巢癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細

胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療膀胱癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為

B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療膀胱癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1

之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療近端或末端膽管癌之方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、

BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療近端或末端膽管癌之方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在

一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療黑素瘤癌症的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、

HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療黑素瘤癌症的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，癌症為未經治療之癌症。在一些情況下，未經治療之癌症為未由療法(諸如TEC抑制劑、免疫檢查點抑制劑及/或本文中其他地方揭示之其他治療劑)治療之癌症。在一些實施例中，未經治療之癌症為實體腫瘤。在一些實施例中，未經治療之實體腫瘤為諸如膀胱、乳房、結腸、胰腺、肺、前列腺、卵巢、近端或末端膽管癌之實體腫瘤，或黑素瘤。在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療未經治療之實體腫瘤的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1

(PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

復發性或難治性實體腫瘤

在一些實施例中，實體腫瘤為復發性或難治性實體腫瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肉瘤或癌瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為癌瘤。在一些實施例中，肉瘤係選自肺泡橫紋肌肉瘤；肺泡軟部分肉瘤；成釉細胞瘤；血管肉瘤；軟骨肉瘤；脊索瘤；軟組織之透明細胞肉瘤；去分化脂肪肉瘤；硬纖維瘤；促結締組織增生小型圓形細胞腫瘤；胚胎橫紋肌肉瘤；上皮狀纖維肉瘤；上皮狀血管內皮瘤；上皮狀肉瘤；敏感性神經胚細胞瘤；尤文氏肉瘤；腎外桿狀腫瘤；骨外黏液樣軟骨肉瘤；骨外骨肉瘤；纖維肉瘤；巨細胞瘤；血管外皮瘤；嬰兒纖維肉瘤；發炎性肌纖維母細胞瘤；卡堡氏肉瘤；骨骼之平滑肌肉瘤；脂肪肉瘤；骨骼之脂肪肉瘤；惡性纖維組織細胞

瘤(MFH)；骨骼之惡性纖維組織細胞瘤(MFH)；惡性間質瘤；惡性周邊神經外鞘腫瘤；間葉細胞軟骨肉瘤；黏液纖維肉瘤；黏液脂肪肉瘤；黏液樣發炎性纖維母細胞肉瘤；伴有血管周圍上皮細胞分化之贅瘤；骨肉瘤；骨旁骨肉瘤；伴有血管周圍上皮細胞分化之贅瘤；骨膜骨肉瘤；多形性脂肪肉瘤；多形性橫紋肌肉瘤；PNET/骨外尤文氏腫瘤；橫紋肌肉瘤；圓形細胞脂肪肉瘤；小細胞骨肉瘤；孤立性纖維腫瘤；滑膜肉瘤；毛細管擴張性骨肉瘤。在一些實施例中，癌瘤係選自腺癌、鱗狀細胞癌、腺鱗癌瘤、多形性癌瘤、大細胞癌瘤或小細胞癌瘤。在一些實施例中，癌瘤係選自肛門癌症；闌尾癌症；膽管癌(亦即膽管癌)；膀胱癌；乳癌；子宮頸癌症；結腸癌；起因不明之癌症(CUP)；食道癌症；眼部癌症；輸卵管癌症；胃腸道癌；腎臟癌；肝癌；肺癌；神經管胚細胞瘤；黑素瘤；口腔癌；卵巢癌；胰臟癌；副甲狀腺疾病；陰莖癌；垂體腫瘤；前列腺癌；直腸癌症；皮膚癌症；胃癌症；睾丸癌症；咽喉癌症；甲狀腺癌；子宮癌症；陰道癌症；或外陰癌症。在一些實施例中，癌瘤為乳癌。在一些實施例中，乳癌為侵襲性乳腺管癌、乳腺管原位癌、侵襲性小葉癌或小葉原位癌。在一些實施例中，癌瘤為胰臟癌。在一些實施例中，胰臟癌為腺癌，或胰島細胞癌瘤。在一些實施例中，癌瘤為結腸直腸(結腸)癌症。在一些實施例中，結腸直腸癌症為腺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為結腸息肉。在一些實施例中，結腸息肉與家族性腺瘤性息肉病有關。在一些實施例中，癌瘤為膀胱癌。在一些實施例中，膀胱癌為移行細胞膀胱癌、鱗狀細胞膀胱癌或腺癌。在一些實施例中，癌瘤為肺癌。在一些實施例中，肺癌為非小細胞肺癌。在一些實施例中，非小細胞肺癌

為腺癌、鱗狀細胞肺癌瘤或大細胞肺癌瘤。在一些實施例中，肺癌為小細胞肺癌。在一些實施例中，癌瘤為前列腺癌。在一些實施例中，前列腺癌為腺癌或小細胞癌瘤。在一些實施例中，癌瘤為卵巢癌。在一些實施例中，卵巢癌為上皮卵巢癌。在一些實施例中，癌瘤為膽管癌。在一些實施例中，膽管癌為近端膽管癌瘤或末端膽管癌瘤。

在一些實施例中，復發性或難治性腫瘤係選自腺泡狀軟組織肉瘤、膀胱癌、乳癌、結腸直腸(結腸)癌、尤文氏骨肉瘤、胃腸癌、頭頸癌、腎癌、平滑肌肉瘤、肺癌、黑素瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或遠端膽管癌及神經母細胞瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為前列腺癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為乳癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為結腸直腸(結腸)癌症。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為胃腸道癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為黑素瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為腎臟癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為頭頸癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為近端或末端膽管癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肺泡軟部分肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為尤文氏骨肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為膀胱癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為卵巢癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為平滑肌肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為骨肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為

神經母細胞瘤。

在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為復發性或難治性乳癌。在一些實施例中，復發性或難治性乳癌為乳腺管原位癌(導管內癌瘤)、小葉原位癌、侵襲性(或浸潤性)乳腺管癌瘤、侵襲性(或浸潤性)小葉癌瘤、發炎性乳癌、三陰性乳癌、乳頭之佩吉特氏疾病、葉狀腫瘤、血管肉瘤或侵襲性乳癌。在一些實施例中，侵襲性乳癌進一步歸類為次型。在一些實施例中，次型包括腺樣增殖體囊性(或腺囊)癌瘤、低級腺鱗癌瘤、髓性癌、黏液性(或膠質)癌瘤、乳頭狀癌瘤、管狀癌、化生性癌瘤、微乳頭狀癌瘤或混合癌瘤。

在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為復發性或難治性結腸癌。在一些實施例中，復發性或難治性結腸癌為腺癌、胃腸道類癌、胃腸道基質腫瘤、原發性結腸直腸淋巴瘤、平滑肌肉瘤、黑素瘤、鱗狀細胞癌瘤、黏液性腺癌或印環狀細胞腺癌。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性實體腫瘤的方法，其包含投與TEC抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，個體復發或發展針對現有療法之頑抗性實體腫瘤。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK、ITK、TEC、RLK或BMX抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、

CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，復發性或難治性腫瘤係選自腺泡狀軟組織肉瘤、膀胱癌、乳癌、結腸直腸(結腸)癌、尤文氏骨肉瘤、胃腸癌、頭頸癌、腎癌、平滑肌肉瘤、肺癌、黑素瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或遠端膽管癌及神經母細胞瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為前列腺癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為乳癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為結腸直腸(結腸)癌症。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為胃腸道癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為黑素瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為腎臟癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為頭頸癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為近端或末端膽管癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肺泡軟部分肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為尤文氏骨肉

瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為膀胱癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為卵巢癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為平滑肌肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為骨肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為神經母細胞瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性實體腫瘤的方法，其包含投與ITK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，復發性或難治性腫瘤係選自腺泡狀軟組織肉瘤、膀胱癌、乳癌、結腸直腸(結腸)癌、尤文氏骨肉瘤、胃腸癌、頭頸癌、腎癌、平滑肌肉瘤、肺癌、黑素瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或

遠端膽管癌及神經母細胞瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為前列腺癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為乳癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為結腸直腸(結腸)癌症。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為胃腸道癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為黑素瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為腎臟癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為頭頸癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為近端或末端膽管癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肺泡軟部分肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為尤文氏骨肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為膀胱癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為卵巢癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為平滑肌肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為骨肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為神經母細胞瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性實體腫瘤的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers

Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，復發性或難治性腫瘤係選自腺泡狀軟組織肉瘤、膀胱癌、乳癌、結腸直腸(結腸)癌、尤文氏骨肉瘤、胃腸癌、頭頸癌、腎癌、平滑肌肉瘤、肺癌、黑素瘤、骨肉瘤、卵巢

癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或遠端膽管癌及神經母細胞瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為前列腺癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為乳癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為結腸直腸(結腸)癌症。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為胃腸道癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為黑素瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為腎臟癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為頭頸癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為近端或末端膽管癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肺泡軟部分肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為尤文氏骨肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為膀胱癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為卵巢癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為平滑肌肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為骨肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為神經母細胞瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性實體腫瘤的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、

DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘導性T細胞協同刺激因子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（具有含膠原結構之巨噬細胞受體）、PS（磷脂醯絲胺酸）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，復發性或難治性腫瘤係選自腺泡狀軟組織肉瘤、膀胱癌、乳癌、結腸直腸(結腸)癌、尤文氏骨肉瘤、胃腸癌、頭頸癌、腎癌、平滑肌肉瘤、肺癌、黑素瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或遠端膽管癌及神經母細胞瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為前列腺癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為乳癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為結腸直腸(結腸)癌症。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為胃腸道癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為黑素瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為腎臟癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為頭頸癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為近端或末端膽管癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為肺泡軟部分肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為尤文氏骨肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為膀胱癌。在一些實施例中，復發性或難治性

實體腫瘤為卵巢癌。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為平滑肌肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為骨肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為神經母細胞瘤。

在一些實施例中，復發性或難治性實體腫瘤為復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤。在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤係選自腺泡狀軟組織肉瘤、膀胱癌、乳癌、結腸直腸(結腸)癌、尤文氏骨肉瘤、胃腸癌、頭頸癌、腎癌、平滑肌肉瘤、肺癌、黑素瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或遠端膽管癌及神

經母細胞瘤。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為前列腺癌。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為乳癌。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為結腸直腸(結腸)癌症。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為胃腸道癌。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為黑素瘤。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為腎臟癌。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為頭頸癌。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為近端或末端膽管癌。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為肺泡軟部分肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為尤文氏骨肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為膀胱癌。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為卵巢癌。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為平滑肌肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為骨肉瘤。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性實體腫瘤為神經母細胞瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性乳癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila

Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為

TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性乳癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性結腸癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、

BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難

治性結腸癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性肺癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI

Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性肺癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死

亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性前列腺癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、

HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性前列腺癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、

A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性胰臟癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical

Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性胰臟癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、

DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘導性T細胞協同刺激因子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（具有含膠原結構之巨噬細胞受體）、PS（磷脂醯絲胺酸）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性卵巢癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066（亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123（北京大學）、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一

些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性卵巢癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠

原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性膀胱癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為

B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性膀胱癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查

點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性近端或末端膽管癌之方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、

B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性近端或末端膽管癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為

CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性黑素瘤的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、

HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性黑素瘤的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

轉移型實體腫瘤

在一些實施例中，實體腫瘤為轉移型實體腫瘤。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為肉瘤或癌瘤。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為肉瘤。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為癌瘤。在一些實施例中，肉瘤係選自肺泡橫紋肌肉瘤；肺泡軟部分肉瘤；成釉細胞瘤；血管肉瘤；軟骨肉瘤；脊索瘤；軟組織之透明細胞肉瘤；去分化脂肪肉瘤；硬纖維瘤；促結締組織增生小型圓形細胞腫瘤；胚胎橫紋肌肉瘤；上皮狀纖維肉瘤；上皮狀血管內皮瘤；上皮狀肉瘤；敏感性神經胚細胞瘤；尤文氏肉瘤；腎外桿狀腫瘤；骨外黏液樣軟骨肉瘤；骨外骨肉瘤；纖維肉瘤；巨細胞瘤；血管外皮瘤；嬰兒纖維肉瘤；發炎性肌纖維母細胞瘤；卡堡氏肉瘤；骨骼之平滑肌肉瘤；脂肪肉瘤；骨骼之脂肪肉瘤；惡性纖維組織細胞瘤(MFH)；骨骼之惡性纖維組織細胞瘤(MFH)；惡性間質瘤；惡性周邊神經外鞘腫瘤；間葉細胞軟骨肉瘤；黏液纖維肉瘤；黏液脂肪肉瘤；黏液樣發炎性纖維母細胞肉瘤；伴有血管周圍上皮細胞分化之贅瘤；骨肉瘤；骨旁骨肉瘤；伴有血管周圍上皮細胞分化之贅瘤；骨膜骨肉瘤；多形性脂肪肉瘤；多形性橫紋肌肉瘤；PNET/骨外尤文氏腫瘤；橫紋肌肉瘤；圓形細胞脂肪肉瘤；小細胞骨肉瘤；孤立性纖維腫瘤；滑膜肉瘤；毛細管擴張性骨肉瘤。在一些實施例中，癌瘤係選自腺癌、鱗狀細胞癌、腺鱗癌瘤、多形性癌瘤、大細胞癌瘤或小細胞癌瘤。在一些實施例中，癌瘤係選自肛門癌症；闌尾癌症；膽管癌(亦即膽管癌)；膀胱癌；乳癌；子宮頸癌症；結腸癌；起因不明之癌症(CUP)；食道癌症；眼部癌症；輸卵管癌症；胃腸道癌；腎臟癌；肝癌；肺癌；神經管胚細胞瘤；黑素

瘤；口腔癌；卵巢癌；胰臟癌；副甲狀腺疾病；陰莖癌；垂體腫瘤；前列腺癌；直腸癌症；皮膚癌症；胃癌症；睾丸癌症；咽喉癌症；甲狀腺癌；子宮癌症；陰道癌症；或外陰癌症。在一些實施例中，癌瘤為乳癌。在一些實施例中，乳癌為侵襲性乳腺管癌、乳腺管原位癌、侵襲性小葉癌或小葉原位癌。在一些實施例中，癌瘤為胰臟癌。在一些實施例中，胰臟癌為腺癌，或胰島細胞癌瘤。在一些實施例中，癌瘤為結腸直腸(結腸)癌症。在一些實施例中，結腸直腸癌症為腺癌。在一些實施例中，實體腫瘤為結腸息肉。在一些實施例中，結腸息肉與家族性腺瘤性息肉病有關。在一些實施例中，癌瘤為膀胱癌。在一些實施例中，膀胱癌為移行細胞膀胱癌、鱗狀細胞膀胱癌或腺癌。在一些實施例中，癌瘤為肺癌。在一些實施例中，肺癌為非小細胞肺癌。在一些實施例中，非小細胞肺癌為腺癌、鱗狀細胞肺癌瘤或大細胞肺癌瘤。在一些實施例中，肺癌為小細胞肺癌。在一些實施例中，癌瘤為前列腺癌。在一些實施例中，前列腺癌為腺癌或小細胞癌瘤。在一些實施例中，癌瘤為卵巢癌。在一些實施例中，卵巢癌為上皮卵巢癌。在一些實施例中，癌瘤為膽管癌。在一些實施例中，膽管癌為近端膽管癌瘤或末端膽管癌瘤。

在一些實施例中，轉移型實體腫瘤係選自乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、泌尿生殖道癌症、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、肺泡軟部分肉瘤、尤文氏骨肉瘤、黑素瘤、頭頸癌、腎臟癌、結腸直腸癌症、胰臟癌及神經母細胞瘤。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為乳癌。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為肺癌。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為卵巢癌。在一些實施例中，轉移型實

體腫瘤為前列腺癌。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為泌尿生殖道癌症。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為骨肉瘤。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為平滑肌肉瘤。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為惡性纖維組織細胞瘤。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為肺泡軟部分肉瘤。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為尤文氏骨肉瘤。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為黑素瘤。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為頭頸癌。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為腎臟癌。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為結腸直腸癌症。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為胰臟癌。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為神經母細胞瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型實體腫瘤的方法，其包含投與TEC抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK、ITK、TEC、RLK或BMX抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、

SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤係選自乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、泌尿生殖道癌症、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、肺泡軟部分肉瘤、尤文氏骨肉瘤、黑素瘤、頭頸癌、腎臟癌、結腸直腸癌症、胰臟癌及神經母細胞瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型實體腫瘤的方法，其包含投與ITK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例

中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤係選自乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、泌尿生殖道癌症、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、肺泡軟部分肉瘤、尤文氏骨肉瘤、黑素瘤、頭頸癌、腎臟癌、結腸直腸癌症、胰臟癌及神經母細胞瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型實體腫瘤的方法，其包含投與BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、

CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤係選自乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、泌尿生殖道癌症、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、肺泡軟部分肉瘤、尤文氏骨肉瘤、黑素瘤、頭頸癌、腎臟癌、結腸直腸癌症、胰臟癌及神經母細胞瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型實體腫瘤的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構

之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，轉移型實體腫瘤係選自乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、泌尿生殖道癌症、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、肺泡軟部分肉瘤、尤文氏骨肉瘤、黑素瘤、頭頸癌、腎臟癌、結腸直腸癌症、胰臟癌及神經母細胞瘤。

在一些實施例中，轉移型實體腫瘤為抗依魯替尼性實體腫瘤。在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型抗依魯替尼性實體腫瘤的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為

PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，轉移型抗依魯替尼性實體腫瘤係選自乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、泌尿生殖道癌症、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、肺泡軟部分肉瘤、尤文氏骨肉瘤、黑素瘤、頭頸癌、腎臟癌、結腸直腸癌症、胰臟癌及神經母細胞瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型乳癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點

抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型乳癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、

VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型結腸癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、

CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型結腸癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在

一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型肺癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、

CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型肺癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫

檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型前列腺的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、

LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型前列腺癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型胰臟

癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組

合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型胰臟癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型卵巢癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101

(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免

疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型卵巢癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型膀胱癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila

Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為

TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型膀胱癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型近端或末端膽管癌之方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、

BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型近端

或末端膽管癌之方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型黑素瘤的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI

Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型黑素瘤的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位

體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

血液癌

在某些實施例中，本文中揭示為有需要之個體治療血液癌的方法，其包含投與TEC抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。

在一些實施例中，血液癌為T細胞惡性病。在一些實施例中，T細胞惡性病為未另列出之外周T細胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、多形性大細胞淋巴瘤、血管免疫胚細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、成人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、母細胞NK細胞淋巴瘤、腸病型T細胞淋巴瘤、肝脾γδT細胞淋巴瘤、淋巴母細胞淋巴瘤、鼻NK/T細胞淋巴瘤或治療相關的T細胞淋巴瘤。

在一些實施例中，血液癌為B細胞增殖性病症。在一些實施例中，癌症為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL或非CLL/SLL淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大型細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，DLBCL進一步分成次型：活性B細胞彌漫性大型B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)、胚中心彌漫性大型B細胞淋巴瘤(GCB DLBCL)及雙擊(Double-Hit；DH)DLBCL。在一些實施例中，ABC-DLBCL由CD79B突變表徵。在一些實施例中，ABC-DLBCL由CD79A突變表徵。在一些實施例中，ABC-DLBCL由MyD88、A20或其組合中之突變表徵。在一些實施例中，癌症為急性或慢性骨髓性(或骨髓)白血病、骨髓發育不良症候群或急性淋巴母細胞白血病。

在一些實施例中，癌症為彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些實施例中，癌症為活性B細胞彌漫性大型B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)。在一些實施例中，癌症為濾泡性淋巴瘤(FL)。在一些實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為慢性淋巴球性白血病(CLL)。在一些實施例中，癌症為小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)。

在一些實施例中，癌症為非CLL/SLL淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為高風險CLL或高風險SLL。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療血液癌的方法，其包含投與TEC抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK、ITK、TEC、RLK或BMX抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，血液癌為B細胞惡性病。在一些實施例中，B細胞惡性病為慢性淋巴球性白

血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，血液癌為CLL。在一些實施例中，血液癌為SLL。在一些實施例中，血液癌為DLBCL。在一些實施例中，血液癌為套細胞淋巴瘤。在一些實施例中，血液癌為FL。在一些實施例中，血液癌為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，血液癌為多發性骨髓瘤。在一些實施例中，血液癌為伯基特氏淋巴瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療血液癌的方法，其包含投與ITK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細

胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，血液癌為B細胞惡性病。在一些實施例中，B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，血液癌為CLL。在一些實施例中，血液癌為SLL。在一些實施例中，血液癌為DLBCL。在一些實施例中，血液癌為套細胞淋巴瘤。在一些實施例中，血液癌為FL。在一些實施例中，血液癌為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，血液癌為多發性骨髓瘤。在一些實施例中，血液癌為伯基特氏淋巴瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療血液癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷

脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，血液癌為B細胞惡性病。在一些實施例中，B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，血液癌為CLL。在一些實施例中，血液癌為SLL。在一些實施例中，血液癌為DLBCL。在一些實施例中，血液癌為套細胞淋巴瘤。在一些實施例中，血液癌為FL。在一些實施例中，血液癌為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，血液癌為多發性骨髓瘤。在一些實施例中，血液癌為伯基特氏淋巴瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療血液癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，血液癌為B細胞惡性病。在一些實施例中，B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞

大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，血液癌為CLL。在一些實施例中，血液癌為SLL。在一些實施例中，血液癌為DLBCL。在一些實施例中，血液癌為套細胞淋巴瘤。在一些實施例中，血液癌為FL。在一些實施例中，血液癌為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，血液癌為多發性骨髓瘤。在一些實施例中，血液癌為伯基特氏淋巴瘤。

在一些實施例中，血液癌為抗依魯替尼性血液癌。在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療抗依魯替尼性血液癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，

免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，抗依魯替尼性血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，抗依魯替尼性血液癌為B細胞惡性病。在一些實施例中，B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，抗依魯替尼性血液癌為CLL。在一些實施例中，抗依魯替尼性血液癌為SLL。在一些實施例中，抗依魯替尼性血液癌為DLBCL。在一些實施例中，抗依魯替尼性血液癌為套細胞淋巴瘤。在一些實施例中，抗依魯替尼性血液癌為FL。在一些實施例中，抗依魯替尼性血液癌為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，抗依魯替尼性血液癌為多發性骨髓瘤。在一些實施例中，抗依魯替尼性血液癌為伯基特氏淋巴瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療CLL的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例

中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些

實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療CLL的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療SLL的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila

Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點

抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療SLL的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療套細胞淋巴瘤的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila

Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療套細胞淋巴瘤的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療DLBCL的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers

Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，DLBCL為ABC-DLBCL、GCB-DLBCL或DH-DLBCL。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療DLBCL的方

法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，DLBCL為ABC-DLBCL、GCB-DLBCL或DH-DLBCL。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers

Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑

之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，癌症為未經治療之癌症。在一些情況下，未經治療之癌症為未由療法(諸如TEC抑制劑、免疫檢查點抑制劑及/或本文中其他地方揭示之其他治療劑)治療之癌症。在一些實施例中，未經治療之癌症為血液癌。在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療未經治療之血液癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、

CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，未經治療之血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，抗依魯替尼性血液癌為B細胞惡性病。在一些實施例中，B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，未經治療之血液癌為CLL。在一些實施例中，未經治療之血液癌為SLL。在一些實施例中，未經治療之血液癌為DLBCL。在一些實施例中，未經治療之血液癌為套細胞淋巴

瘤。在一些實施例中，未經治療之血液癌為FL。在一些實施例中，未經治療之血液癌為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，未經治療之血液癌為多發性骨髓瘤。在一些實施例中，未經治療之血液癌為伯基特氏淋巴瘤。

復發性或難治性血液癌

在一些實施例中，血液癌為復發性或難治性血液癌。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。

在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為T細胞惡性病。在一些實施例中，復發性或難治性T細胞惡性病為未另列出之外周T細胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、多形性大細胞淋巴瘤、血管免疫胚細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、成人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、母細胞NK細胞淋巴瘤、腸病型T細胞淋巴瘤、肝脾γδT細胞淋巴瘤、淋巴母細胞淋巴瘤、鼻NK/T細胞淋巴瘤或治療相關的T細胞淋巴瘤。

在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為B細胞增殖性病症。在一些實施例中，復發性或難治性癌症為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL或非CLL/SLL淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為濾泡性淋巴瘤、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大型細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區

淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，復發性或難治性DLBCL進一步分成次型：活性B細胞彌漫性大型B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)、胚中心彌漫性大型B細胞淋巴瘤(GCB DLBCL)及雙擊(DH)DLBCL。在一些實施例中，ABC-DLBCL由CD79B突變表徵。在一些實施例中，ABC-DLBCL由CD79A突變表徵。在一些實施例中，ABC-DLBCL由MyD88、A20或其組合中之突變表徵。在一些實施例中，癌症為急性或慢性骨髓性(或骨髓)白血病、骨髓發育不良症候群或急性淋巴母細胞白血病。

在一些實施例中，癌症為復發性或難治性彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些實施例中，癌症為復發性或難治性活性B細胞彌漫性大型B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)。在一些實施例中，癌症為復發性或難治性濾泡性淋巴瘤(FL)。在一些實施例中，癌症為復發性或難治性多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為復發性或難治性慢性淋巴球性白血病(CLL)。在一些實施例中，癌症為復發性或難治性小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)。在一些實施例中，癌症為復發性或難治性非CLL/SLL淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為復發性或難治性高風險CLL或高風險SLL。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性血液癌的方法，其包含投與TEC抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，個體復發或發展針對現有療法之頑抗性血液癌。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK、ITK、TEC、RLK或BMX抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。

在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性B細胞惡性病。在一些實施例中，復發性或難治性B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋

巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性CLL。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性SLL。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性DLBCL。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性套細胞淋巴瘤。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性FL。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性多發性骨髓瘤。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性伯基特氏淋巴瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性血液癌的方法，其包含投與ITK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、

TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性B細胞惡性病。在一些實施例中，復發性或難治性B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性CLL。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性SLL。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性DLBCL。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性套細胞淋巴瘤。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性FL。在一些實施例中，復發性

或難治性血液癌為復發性或難治性瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性多發性骨髓瘤。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性伯基特氏淋巴瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性血液癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、

BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性B細胞惡性病。在一些實施例中，復發性或難治性B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難

治性CLL。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性SLL。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性DLBCL。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性套細胞淋巴瘤。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性FL。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性多發性骨髓瘤。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性伯基特氏淋巴瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性血液癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例

中，復發性或難治性血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性B細胞惡性病。在一些實施例中，復發性或難治性B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性CLL。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性SLL。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性DLBCL。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性套細胞淋巴瘤。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性FL。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性多發性骨髓瘤。在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性伯基特氏淋巴瘤。

在一些實施例中，復發性或難治性血液癌為復發性或難治性抗

依魯替尼性血液癌。在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性抗依魯替尼性血液癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，抗依魯替尼性復發性或難治性血液癌為復發性或難治性B細胞惡性病。在一些實施例中，復發性或難治性B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴

瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性血液癌為復發性或難治性CLL。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性血液癌為復發性或難治性SLL。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性血液癌為復發性或難治性DLBCL。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性血液癌為復發性或難治性套細胞淋巴瘤。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性血液癌為復發性或難治性FL。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性血液癌為復發性或難治性瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性血液癌為復發性或難治性多發性骨髓瘤。在一些實施例中，復發性或難治性抗依魯替尼性血液癌為復發性或難治性伯基特氏淋巴瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性CLL的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、

BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難

治性CLL的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性SLL的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI

Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性SLL的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死

亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性套細胞淋巴瘤的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、

HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性套細胞淋巴瘤的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、

A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘導性T細胞協同刺激因子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（具有含膠原結構之巨噬細胞受體）、PS（磷脂醯絲胺酸）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性DLBCL的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066（亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical

Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，DLBCL為ABC-DLBCL、GCB-DLBCL或DH-DLBCL。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性DLBCL的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、

CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，DLBCL為ABC-DLBCL、GCB-DLBCL或DH-DLBCL。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co.,

Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療復發性或難治性瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、

CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘導性T細胞協同刺激因子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（具有含膠原結構之巨噬細胞受體）、PS（磷脂醯絲胺酸）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

轉移型血液癌

在一些實施例中，血液癌為轉移型血液癌。在一些實施例中，轉移型血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。

在一些實施例中，轉移型血液癌為T細胞惡性病。在一些實施例中，T細胞惡性病為未另列出之外周T細胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、多形性大細胞淋巴瘤、血管免疫胚細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、成人T細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、母細胞NK細胞淋巴瘤、腸病型T細胞淋巴瘤、肝脾γδT細胞淋巴瘤、淋巴母細胞淋巴瘤、鼻NK/T細胞淋巴瘤或治療相關的T細胞淋巴瘤。

在一些實施例中，轉移型血液癌為B細胞增殖性病症。在一些實施例中，轉移型血液癌為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL或非CLL/SLL淋巴瘤。在一些實施例中，轉移型血液癌為濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤

(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大型細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，DLBCL進一步分成次型：活性B細胞彌漫性大型B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)、胚中心彌漫性大型B細胞淋巴瘤(GCB DLBCL)及雙擊(DH)DLBCL。在一些實施例中，ABC-DLBCL由CD79B突變表徵。在一些實施例中，ABC-DLBCL由CD79A突變表徵。在一些實施例中，ABC-DLBCL由MyD88、A20或其組合中之突變表徵。在一些實施例中，癌症為急性或慢性骨髓性(或骨髓)白血病、骨髓發育不良症候群或急性淋巴母細胞白血病。

在一些實施例中，轉移型血液癌為彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些實施例中，轉移型血液癌為活性B細胞彌漫性大型B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)。在一些實施例中，轉移型血液癌為濾泡性淋巴瘤(FL)。在一些實施例中，轉移型血液癌為多發性骨髓瘤。在一些實施例中，轉移型血液癌為慢性淋巴球性白血病(CLL)。在一些實施例中，轉移型血液癌為小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)。在一些實施例中，轉移型血液癌為非CLL/SLL淋巴瘤。在一些實施例中，轉移型血液癌為高風險CLL或高風險SLL。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型血液

癌的方法，其包含投與TEC抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK、ITK、TEC、RLK或BMX抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，轉移型血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型B細胞惡性病。在一些實施例中，轉移型B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫

氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型CLL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型SLL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型DLBCL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型套細胞淋巴瘤。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型FL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型多發性骨髓瘤。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型伯基特氏淋巴瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型血液癌的方法，其包含投與ITK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、

VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，轉移型血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型B細胞惡性病。在一些實施例中，轉移型B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型CLL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型SLL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型DLBCL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型套細胞淋巴瘤。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型FL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型多發性骨髓瘤。在一些實施例中，轉

移型血液癌為轉移型伯基特氏淋巴瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型血液癌的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、

LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，轉移型血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型B細胞惡性病。在一些實施例中，轉移型B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型CLL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型SLL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型DLBCL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型套細胞淋巴瘤。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型FL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型瓦爾

登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型多發性骨髓瘤。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型伯基特氏淋巴瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型血液癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，轉移型血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型B細胞惡性病。在一些實施例中，轉移型B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤

(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型CLL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型SLL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型DLBCL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型套細胞淋巴瘤。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型FL。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型多發性骨髓瘤。在一些實施例中，轉移型血液癌為轉移型伯基特氏淋巴瘤。

在一些實施例中，轉移型血液癌為抗依魯替尼性血液癌。在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型抗依魯替尼性血液癌的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細

胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，轉移型抗依魯替尼性血液癌為白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、T細胞惡性病或B細胞惡性病。在一些實施例中，轉移型抗依魯替尼性血液癌為轉移型B細胞惡性病。在一些實施例中，轉移型B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，轉移型抗依魯替尼性血液癌為轉移型CLL。在一些實施例中，轉移型抗依魯替尼性血液癌為轉移型SLL。在一些實施例中，轉移型抗依魯替尼性血液癌為轉移型DLBCL。在一些實施例中，轉移型抗依魯替尼性血液癌為轉移型套

細胞淋巴瘤。在一些實施例中，轉移型抗依魯替尼性血液癌為轉移型FL。在一些實施例中，轉移型抗依魯替尼性血液癌為轉移型瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，轉移型抗依魯替尼性血液癌為轉移型多發性骨髓瘤。在一些實施例中，轉移型抗依魯替尼性血液癌為轉移型伯基特氏淋巴瘤。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型CLL的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、

CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型CLL的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在

一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型SLL的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、

CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型SLL的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫

檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型套細胞淋巴瘤的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、

LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型套細胞淋巴瘤的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型

DLBCL的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組

合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，DLBCL為ABC-DLBCL、GCB-DLBCL或DH-DLBCL。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型DLBCL的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。在一些實施例中，DLBCL為ABC-DLBCL、GCB-DLBCL或DH-DLBCL。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型瓦爾

登斯特倫氏巨球蛋白血症的方法，其包含投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，Btk抑制劑為PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (亦稱為CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (北京大學)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)及LFM-A13。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1

或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，本文中描述為有需要之個體治療轉移型瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症的方法，其包含投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

其他治療劑

在一些實施例中，TEC抑制劑及免疫檢查點抑制劑與其他治療劑組合投與用於治療癌症。在一些實施例中，其他治療劑為用於治療實

體腫瘤之抗癌劑。在一些實施例中，其他治療劑為用於治療血液癌之抗癌劑。在一些實施例中，其他抗癌劑為用於治療B細胞惡性病(諸如CLL、SLL、DLBCL、套細胞淋巴瘤或瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症)之抗癌劑。在一些實施例中，其他抗癌劑為用於治療實體腫瘤(諸如膀胱、乳房、結腸、胰腺、肺、前列腺、卵巢、近端或末端膽管癌，或黑素瘤)之抗癌劑。抗癌劑之非限制性實例包括化學治療劑、生物藥劑、放射療法、熱療法或手術。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK、ITK、TEC、RLK或BMX抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1(PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其任何組合。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如ITK抑制劑或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與抗癌劑組合投與，該抗癌劑為例如伊立替康(irinotecan)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、甲胺喋呤、依託泊苷(etoposide)、博萊黴素(bleomycin)、長春鹼

(vinblastine)、放射菌素(放線菌素D)、環磷醯胺、異環磷醯胺、棉酚(gossyphol)、根納三思(genasense)、多酚E、氯富辛(Chlorofusin)、所有反式視黃酸(ATRA)、苔蘚蟲素(bryostatin)、腫瘤壞死因子相關細胞凋亡誘導配位體(TRAIL)、5-氮雜-2'-脫氧胞苷、所有反式視黃酸、多柔比星(doxorubicin)、長春新鹼(vincristine)、依託泊苷、吉西他濱(gemcitabine)、伊馬替尼(imatinib)(Gleevec®)、格爾德黴素(geldanamycin)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、BAY 11-7082、PKC412或PD184352、Taxol™(亦稱為「太平洋紫杉醇(paclitaxel)」，其為熟知的抗癌藥物，其藉由增強及穩定微管形成而起作用)、Taxol™之類似物(諸如Taxotere™)或其組合。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如ITK抑制劑或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與抗癌劑組合投與，該抗癌劑為例如有絲分裂原活性蛋白激酶信號傳導，例如，U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素(wortmannin)或LY294002；Syk抑制劑；mTOR抑制劑；及抗體(例如美羅華(rituxan))。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如ITK抑制劑或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與抗癌劑組合投與，該抗癌劑為例如阿德力黴素(Adriamycin)、放線菌素D、博萊黴素、長春鹼、順鉑、阿西維辛(acivicin)；阿克拉黴素(aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新

(adozelesin)；阿地白介素(aldesleukin)；六甲蜜胺(altretamine)；安波黴素(ambomycin)；乙酸阿美蒽醌(ametantrone acetate)；胺格魯米特(aminoglutethimide)；安吖啶(amsacrine)；阿那曲唑(anastrozole)；安麴黴素(anthramycin)；天冬醯胺酶(asparaginase)；曲林菌素(asperlin)；阿紮胞苷(azacitidine)；阿紮替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比山群(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)；比折來新(bizelesin)；硫酸博萊黴素(bleomycin sulfate)；布喹那鈉(brequinar sodium)；溴匹立明(bropirimine)；白消安(busulfan)；放線菌素C；卡魯睪酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑；卡莫司汀(carmustine)；鹽酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)；卡折來新(carzelesin)；西地芬戈(cedefingol)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西羅黴素(cirolemycin)；克拉屈濱(cladribine)；甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate)；環磷醯胺；阿糖胞苷(cytarabine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；鹽酸道諾黴素(daunorubicin hydrochloride)；地西他濱(decitabine)；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地紮胍寧(dezaguanine)；甲磺酸地紮胍寧(dezaguanine mesylate)；地吖醌(diaziquone)；多柔比星(doxorubicin)；鹽酸多柔比星；曲洛昔芬(droloxifene)；檸檬酸曲洛昔芬；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；達佐黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(eflornithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啶(epipropidine)；鹽酸表柔比星(epirubicin

hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸依索比星(esorubicin hydrochloride)；雌氮芥(estramustine)；磷酸雌氮芥鈉(estramustine phosphate sodium)；依他噠唑(etanidazole)；依託泊苷；磷酸依託泊苷；埃托寧(etoprine)；鹽酸法屈唑(fadrozole hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；非瑞替尼(fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)；氟尿嘧啶(fluorouracil)；氟西他濱(flurocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他濱(gemcitabine)；鹽酸吉西他濱(gemcitabine hydrochloride)；羥基尿素；鹽酸艾達黴素(idarubicin hydrochloride)；異環磷醯胺；依莫福辛(iimofosine)；白細胞介素II(包括重組型白細胞介素II或rIL2)、干擾素α-2a；干擾素α-2b；干擾素α-n1；干擾素α-n3；干擾素β-1a；干擾素γ-1b；異丙鉑；鹽酸伊立替康；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；來曲唑(letrozole)；乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)；鹽酸利阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；鹽酸洛索蒽醌(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocol)；美登素(maytansine)；鹽酸雙氯乙基甲胺(mechlorethamine hydrochloride)；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；乙酸甲烯雌醇(melengestrol acetate)；美法侖；美諾立爾(menogaril)；巰基嘌呤(mercaptopurine)；甲胺喋呤；甲胺喋呤鈉；氯苯胺啶(metoprine)；美妥替哌(meturedepa)；米丁度胺(mitindomide)；米托卡西(mitocarcin)；米托羅米(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素；米托司培(mitosper)；米托坦(mitotane)；鹽酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride)；黴酚酸；諾

考達唑(nocodazoie)；諾加黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；培門冬酶(pegaspargase)；培利黴素(peliomycin)；奈莫司汀(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蒽醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非羅黴素(porfiromycin)；潑尼氮芥(prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；鹽酸嘌呤黴素；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprine)；羅穀亞胺(rogletimide)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈(safingol hydrochloride)；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸螺旋鍺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈脲菌素(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；喃氟啶(tegafur)；鹽酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；睾內酯(testolactone)；硫米嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤(thioguanine)；噻替派(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉紮明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)；乙酸曲托龍(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；曲美沙特(trimetrexate)；葡萄糖醛酸曲美沙特(trimetrexate glucuronate)；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride)；尿嘧啶氮

芥(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春鹼(vinblastine sulfate)；硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸長春甘酯(vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅新(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞賓(vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏羅唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；鹽酸左柔比星(zorubicin hydrochloride)。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如ITK抑制劑或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與抗癌劑組合投與，該抗癌劑為例如20-表-1；25二羥維生素D3；5-乙炔尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；阿克拉黴素(aclarubicin)；醯基富烯(acylfulvene)；腺環戊醇(adecypenol)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素；ALL-TK拮抗劑；六甲蜜胺；胺莫司汀(ambamustine)；艾美多(amidox)；阿米福汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸；胺柔比星(amrubicin)；安吖啶；阿那格雷(anagrelide)；阿那曲唑(anastrozole)；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G；安他利(antarelix)；抗背部化形態發生蛋白質-1；抗雄激素、前列腺癌瘤；抗雌激素；抗新普拉通(antineoplaston)；反義寡核苷酸；甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate)；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調節劑；脫嘌呤核酸；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；奧沙那寧(asulacrine)；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；阿新司坦汀1(axinastatin 1)；阿新司坦汀2；阿新司坦汀3；阿紮司瓊

(azasetron)；阿紮托新(azatoxin)；重氮酪胺酸；巴卡亭III衍生物(baccatin III derivatives)；巴拉諾(balanol)；巴馬司他(batimastat)；BCR/ABL拮抗劑；苯并二氫吓酚；苯甲醯基星形孢菌素(benzoylstaurosporine)；β內醯胺衍生物；β-阿立辛(beta-alethine)；β克拉黴素B(betaclamycin B)；樺木酸(betulinic acid)；bFGF抑制劑；比卡魯胺(bicalutamide)；比山群(bisantrene)；雙氮丙啶基精胺；雙奈法德(bisnafide)；雙特拉汀A(bistratene A)；比折來新(bizelesin)；比銳來特(breflate)；溴匹立明(bropirimine)；布度鈦(budotitane)；丁硫胺酸磺醯亞胺；鈣泊三醇(calcipotriol)；鈣磷酸蛋白C(calphostin C)；喜樹鹼衍生物(camptothecin derivatives)；金絲雀痘IL-2(canarypox IL-2)；卡培他濱(capecitabine)；甲醯胺-胺基-三唑；羧胺三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨衍生抑制劑；卡折來新；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；栗樹精胺(castanospermine)；殺菌肽B(cecropin B)；西曲瑞克(cetrorelix)；克羅林(chlorlns)；氯喹喏啉磺醯胺(chloroquinoxaline sulfonamide)；西卡前列素(cicaprost)；順吓啉(cis-porphyrin)；克拉屈濱(cladribine)；克羅米芬類似物(clomifene analogues)；克黴唑(clotrimazole)；克立黴素A(collismycin A)；克立黴素B；康柏斯達汀A4(combretastatin A4)；康柏斯達汀類似物；康納京尼(conagenin)；卡那貝西汀816(crambescidin 816)；克立那托(crisnatol)；克瑞托欣8(cryptophycin 8)；克瑞托欣A衍生物；卡拉新A(curacin A)；環戊蒽醌(cyclopentanthraquinones)；環普蘭姆(cycloplatam)；西匹黴素(cypemycin)；十八烷基磷酸阿糖胞苷(cytarabine ocfosfate)；溶細胞因子；細胞抑素；達昔單抗(dacliximab)；地西他濱(decitabine)；去

氫膜海鞘素B (dehydrodidemnin B)；德舍瑞林(deslorelin)；地塞米松(dexamethasone)；右異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；地吖醌(diaziquone)；迪德尼B(didemnin B)；地多西(didox)；二乙基降精胺(diethylnorspermine)；二氫-5-氮雜胞苷；9-二噁黴素；二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine)；多可沙諾(docosanol)；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷(doxifluridine)；曲洛昔芬(droloxifene)；屈大麻酚(dronabinol)；倍癌黴素SA (duocarmycin SA)；依布硒啉(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依氟鳥胺酸(eflornithine)；欖香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitefur)；表柔比星；愛普列特(epristeride)；雌氮芥類似物；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他唑唑(etanidazole)；磷酸依託泊苷；依西美坦(exemestane)；法屈唑(fadrozole)；法紮拉濱(fazarabine)；非瑞替尼(fenretinide)；非格司亭(filgrastim)；非那雄安(finasteride)；夫拉平度(flavopiridol)；氟卓斯汀(flezelastine)；氟斯特酮(fluasterone)；氟達拉濱(fludarabine)；鹽酸氟道諾欣(fluorodaunorunicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美司坦(formestane)；福司曲星(fostriecin)；福莫司汀(fotemustine)；德卟啉釓(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎵；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他濱(gemcitabine)；麩胱甘肽抑制劑；海普法姆(hepsulfam)；海瑞古林(heregulin)；六亞甲基雙乙醯胺；金絲桃毒(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；艾達黴素(idarubicin)；艾多昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；伊莫福

新(ilmofosine)；伊洛馬司他(ilomastat)；咪唑吖啶酮；咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激劑肽；類胰島素生長因子-1受體抑制劑；干擾素促效劑；干擾素；白細胞間介素；碘苄胍(iobenguane)；碘多柔比星(iododoxorubicin)；甘薯醇，4-；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯胍唑(isobengazole)；異海利德林B(isohomohalicondrin B)；伊他司瓊(itasetron)；伽斯利德(jasplakinolide)；卡哈利德F (kahalalide F)；三乙酸片螺素-N(lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽(lanreotide)；雷那黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)；立托斯坦汀(leptolstatin)；來曲唑(letrozole)；白血病抑制因子；白細胞α干擾素；亮丙立德+雌激素+孕酮；亮丙瑞林(leuprorelin)；左旋咪唑(levamisole)；利阿唑(liarozole)；直鏈多元胺類似物；親脂雙醣肽；親脂鉑化合物；立索克林醯胺7 (lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；蚯吲磷脂(lombricine)；洛美曲索(lometrexol)；氯尼達明(lonidamine)；洛索蒽醌(losoxantrone)；洛伐他汀(lovastatin)；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；德卟啉鎦(lutetium texaphyrin)；里斯福林(lysofylline)；裂解肽；美坦新(maitansine)；麥洛坦汀A (mannostatin A)；馬立馬司他(marimastat)；馬索羅酚(masoprocol)；馬斯平(maspin)；基質溶素抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾(menogaril)；麥爾巴隆(merbarone)；美替瑞林(meterelin)；蛋胺酶(methioninase)；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制劑；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；非匹配雙股RNA；丙脒腙(mitoguazone)；二溴衛矛

醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托萘胺(mitonafide)；米托毒素(mitotoxin)纖維母細胞生長因子-沙泊寧(saporin)；米托蒽醌；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；單株抗體，人類絨毛膜促性腺激素；單磷醯基脂質A+分支桿菌細胞壁sk；莫哌達醇(mopidamol)；多重抗藥性基因抑制劑；基於多重腫瘤抑制劑1之療法；氮芥抗癌劑；印度洋海綿B (mycaperoxide B)；分支桿菌細胞壁提取物；邁瑞酮(myriaporone)；N-乙醯地那林(N-acetyldinaline)；N-經取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；納格瑞替(nagrestip)；納洛酮+戊唑星(naloxone+pentazocine)；納帕維(napavin)；奈帕特林(naphterpin)那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；中性內肽酶；尼魯胺(nilutamide)；尼撒黴素(nisamycin)；氧化氮調節劑；氮氧化物抗氧化劑；紐崔林(nitrullyn)；O6-苯甲基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；奧克恩(okicenone)；寡核苷酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；昂丹司瓊；奧拉新(oracin)；口服細胞激素誘導劑；奧馬鉑(ormaplatin)；奧沙特隆(osaterone)；奧沙利鉑(oxaliplatin)；厄諾黴素(oxaunomycin)；巴拉烏胺(palauamine)；軟脂醯基唑欣(palmitoylrhizoxin)；帕米膦酸(pamidronic acid)；帕納三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；帕拉巴汀(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培門冬酶(pegaspargase)；培得星(peldesine)；聚硫酸戊聚糖鈉(pentosan polysulfate sodium)；噴司他汀(pentostatin)；泮托唑(pentrozole)；潘氟隆(perflubron)；培磷醯胺(perfosfamide)；紫蘇子乙醇(perillyl alcohol)；芬那黴素(phenazinomycin)；苯基乙酸

鹽；磷酸酶抑制劑；畢西巴尼(picibanil)；鹽酸匹魯卡品(pilocarpine hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；普拉汀A (placetin A)；普拉汀B；纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物；卟吩姆鈉；泊非羅黴素(porfiromycin)；潑尼松(prednisone)；丙基雙吖啶酮；前列腺素J2；蛋白酶體抑制劑；基於蛋白質A之免疫調節劑；蛋白激酶C抑制劑；蛋白激酶C抑制劑，微藻(microalgal)；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紫紅素(purpurins)；派拉瑞丁(pyrazoloacridine)；吡哆醛化血紅蛋白聚氧乙烷結合物；raf拮抗劑；雷替曲塞(raltitrexed)；拉莫司瓊(ramosetron)；ras法呢基蛋白質轉移酶抑制劑；ras抑制劑；ras-GAP抑制劑；去甲基化瑞替普汀(retelliptine demethylated)；Re 186依替膦酸鍊；根瘤菌素(rhizoxin)；核酶；RII瑞汀醯胺(RII retinamide)；羅穀亞胺(rogletimide)；羅希吐鹼(rohitukine)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克(roquinimex)；盧比龍B1 (rubiginone B1)；盧伯(ruboxyl)；沙芬戈(safingol)；散特平(saintopin)；SarCNU；塞克菲特A (sarcophytol A)；沙格司亭(sargramostim)；Sdi 1模擬物；司莫司汀(semustine)；老化衍生抑制劑1；正義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；信號轉導調節劑；單鏈抗原結合蛋白質；西索菲蘭(sizofiran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡鈉(sodium borocaptate)；苯基乙酸鈉；索維洛(solverol)；促生長因子結合蛋白；索納明(sonermin)；膦門冬酸(sparfosic acid)；斯卡黴素D (spicamycin D)；螺莫司汀(spiromustine)；斯蘭羅皮汀(splenopentin)；海綿抑素1 (spongistatin 1)；角鯊胺(squalamine)；幹

細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；斯蒂醯胺(stipiamide)；基質溶素抑制劑；索菲欣(sulfinosine)；超活性血管活性腸肽拮抗劑；蘇拉斯塔(suradista)；蘇拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；合成葡糖胺聚糖；他莫司汀(tallimustine)；甲碘化他莫昔芬(tamoxifen methiodide)；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紮羅汀(tazarotene)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；喃氟啶(tegafur)；碲哌喃鎓(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑(telomerase inhibitors)；替莫泊芬(temoporfin)；替莫唑胺(temozolomide)；替尼泊苷(teniposide)；四氯十氧化物；四唑明(tetrazomine)；噻立拉斯汀(thaliblastine)；噻可拉林(thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模擬劑；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生長素受體促效劑；胸腺曲南(thymotrinan)；甲狀腺刺激荷爾蒙；錫乙基艾迪普林(tin ethyl etiopurpurin)；替拉紮明(tirapazamine)；二氯化二茂鈦；特西汀(topsentin)；托瑞米芬(toremifene)；分化全能幹細胞因子；轉譯抑制劑；維甲酸(tretinoin)；三乙醯基尿苷；曲西立濱(triciribine)；曲美沙特(trimetrexate)；曲普瑞林(triptorelin)；特比司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；泰福斯汀(tyrphostins)；UBC抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；泌尿生殖器竇衍生生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽(vapreotide)；維洛林B (variolin B)；載體系統，紅血球基因療法；維拉雷瑣(velaresol)；凡拉明(veramine)；維汀(verdins)；維替泊芬(verteporfin)；長春瑞賓(vinorelbine)；維夏汀(vinxaltine)；維他欣(vitaxin)；伏羅唑(vorozole)；紮諾特隆(zanoterone)；折尼鉑(zeniplatin)；亞芣維(zilascorb)；及淨司他丁司

他美(zinostatin stimalamer)。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如ITK抑制劑或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與抗癌劑組合投與，該抗癌劑為例如烷基化劑、抗代謝物、天然產物或激素，例如氮芥(例如甲氯乙胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥等)、磺酸烷基酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、羅氮芥等)或三氮烯(達卡巴嗪等)。抗代謝物之實例包含(但不限於)葉酸類似物(例如甲胺喋呤)或嘧啶類似物(例如阿糖胞苷)、嘌呤類似物(例如巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁)。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如ITK抑制劑或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與抗癌劑組合投與，該抗癌劑為例如長春花生物鹼(vinca alkaloids)(例如長春鹼、長春新鹼)、表鬼臼毒素(例如依託泊苷)、抗生素(例如道諾黴素、多柔比星、博萊黴素)、酶(例如L-天冬醯胺酶)或生物反應調節劑(例如干擾素α、IL-2、IL-21)。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如ITK抑制劑或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與抗癌劑組合投與，該抗癌劑為例如氮芥(例如甲氯乙胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、美法蘭(meiphalan)等)、乙烯亞胺及甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺、噻替派(thiotepa))、磺酸烷基酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、羅氮芥、司莫司汀、鏈脲菌素等)或三氮烯(達卡巴嗪等)。抗代謝物之實例包括(但不限於)葉酸類似物(例如甲胺喋呤)，或嘧啶類似物(例如氟尿嘧啶、氟瑞啶(floxouridine)、阿糖胞苷)、嘌呤類似物(例如巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他汀)。

在一些實施例中，抑制劑(例如ITK抑制劑或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與抗癌劑組合投與，該抗癌劑為例如腎上腺皮質類固醇(例如潑尼松)、孕酮(例如己酸羥基孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羥孕酮)、雌激素(例如己烯雌酚、乙炔基雌二醇)、抗雌激素(例如他莫昔芬)、雄激素(例如丙酸睾固酮、氟甲睾酮)、抗雄激素(例如氟他胺)、促性腺激素釋放荷爾蒙類似物(例如亮丙立德)。其他用於本文中所描述之用於治療或預防癌症之方法及組合物中的藥劑包括鉑配位複合物(例如順鉑、卡鉑)、蒽醌(例如米托蒽醌)、經取代之脲(例如羥基脲)、甲基肼衍生物(例如丙卡巴肼(procarbazine))、腎上腺皮質抑制藥(例如米托坦、胺魯米特)。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如ITK抑制劑或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與抗癌劑組合投與，該抗癌劑為例如溶栓劑(例如阿替普酶(alteplase)、阿尼普酶(anistreplase)、鏈激酶、尿激酶或組織纖維蛋白溶酶原活化因子)、肝素、亭紮肝素(tinzaparin)、華法林(warfarin)、達比加群(dabigatran)(例如達比加群酯(dabigatran etexilate))、因子Xa抑制劑(例如方達珀魯(fondaparinux)、德拉瑞斯(draparinux)、利伐沙班(rivaroxaban)、DX-9065a、奧米沙班(otamixaban)、LY517717或YM150)、因子VIIa抑制劑、噻氯匹定(ticlopidine)、克羅匹多(clopidogrel)、CS-747(普拉格雷(prasugrel)、LY640315)、希美加群(ximelagatran)或BIBR 1048。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如ITK抑制劑或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與抗癌劑組合投與，該抗癌劑為例如ABVD (阿德力黴素、博萊黴素、長春鹼及達卡巴嗪)、ChlvPP (苯

丁酸氮芥、長春鹼、丙卡巴肼及潑尼龍)、斯坦福V (氮芥、多柔比星、長春鹼、長春新鹼、博萊黴素、依託泊苷及類固醇)、BEACOPP (博萊黴素、依託泊苷、多柔比星、環磷醯胺、長春新鹼、丙卡巴肼及潑尼龍)、BEAM (卡莫司汀(BiCNU)、依託泊苷、阿糖胞苷(Ara-C、胞嘧啶阿拉伯糖苷)及美法侖)、CHOP (環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼及潑尼松)、R-CHOP (利妥昔單抗、多柔比星、環磷醯胺、長春新鹼及潑尼松)、EPOCH (依託泊苷、長春新鹼、多柔比星、環磷醯胺及潑尼松)、CVP (環磷醯胺、長春新鹼及潑尼松)、ICE (異環磷醯胺-卡鉑-依託泊苷)、R-ACVBP (利妥昔單抗、多柔比星、環磷醯胺、長春地辛、博萊黴素及潑尼松)、DHAP (地塞米松、高劑量阿糖胞苷、(Ara C)、順鉑)、R-DHAP (利妥昔單抗、地塞米松、高劑量阿糖胞苷、(Ara C)、順鉑)、ESHAP (依託泊苷(VP-16)、甲基-潑尼龍及高劑量阿糖胞苷(Ara-C)、順鉑)、CDE (環磷醯胺、多柔比星及依託泊苷)、Velcade® (硼替佐米)加Doxil® (脂質多柔比星)、Revlimid® (來那度胺)加地塞米松，及硼替佐米加地塞米松。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如ITK抑制劑或BTK抑制劑，諸如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與抗癌劑(諸如癌症疫苗)組合投與。在一些情況下，癌症疫苗為基於肽之疫苗、基於核酸之疫苗、基於細胞之疫苗、基於病毒或基於病毒片段之疫苗、基於抗體或抗體片段之疫苗或基於抗原呈現細胞(APC)之疫苗(例如基於樹突狀細胞之疫苗)。例示性癌症疫苗包括Gardasil®、Cervarix®、西普亮塞-T(sipuleucel-T)(Provenge®)、NeuVax™、基於HER-2 ICD肽之疫苗、HER-2/neu肽疫苗、AdHER2/neu樹突狀細胞疫苗、HER-2脈衝DC1疫

苗、Ad-sig-hMUC-1/ecdCD40L融合蛋白質疫苗、MVX-ONCO-1、hTERT/存活素/CMV多肽疫苗、E39、J65、P10s-PADRE、rV-CEA-Tricom、GVAX®、Lucanix®、HER2 VRP、AVX901、ONT-10、ISA101、ADXS11-001、VGX-3100、INO-9012、GSK1437173A、BPX-501、AGS-003、IDC-G305、HyperAcute®-Renal (HAR)、免疫療法、Prevenar13、MAGER-3.A1、NA17.A2、DCVax-Direct、潛在細胞膜蛋白質-2 (LMP2)負載樹突狀細胞疫苗(NCT02115126)、HS410-101 (NCT02010203，Heat Biologics)、EAU RF 2010-01 (NCT01435356，GSK)、140036 (NCT02015104，Rutgers Cancer Institute of New Jersey)、130016 (NCT01730118，National Cancer Institute)、MVX-201101 (NCT02193503，Maxivax SA)、ITL-007-ATCR-MBC (NCT01741038，Immunovative Therapies, Limited)、CDR0000644921 (NCT00923143，Abramson cancer center of the University of Pennsylvania)、SuMo-Sec-01 (NCT00108875，Julius Maximilians Universitaet Hospital)或MCC-15651 (NCT01176474，Medarex, Inc, BMS)。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療癌症之抗癌劑或療法組合投與。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療癌症之抗癌劑或療法組合投與。在一些實施例中，該其他用於治療癌症之療法係選自化學治療劑、生物藥劑、放射療法、骨髓移植或手術之投與。在一些實施例中，化學治療劑係選自苯丁酸氮芥、異環磷醯胺、多柔比星、美沙拉

嗪、撒利多胺、來那度胺、坦羅莫司、依維莫司、氟達拉濱、福他替尼、太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、奧伐組單抗、利妥昔單抗、地塞米松、潑尼松、CAL-101、異貝莫單抗、托西莫單抗、硼替佐米、噴司他汀、內皮生長抑素或其組合。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑或ITK抑制劑)與一或多種免疫檢查點抑制劑組合投與。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)與一或多種免疫檢查點抑制劑組合投與。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)與至少兩種免疫檢查點抑制劑組合投與。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療乳癌之抗癌劑或療法組合投與。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療乳癌之治療劑組合投與。例示性用於治療乳癌之治療劑包括(但不限於)ado-曲妥珠單抗恩他新(ado-trastuzumab emtansine)(卡德

克拉(Kadcyla))、阿那曲唑(阿納托唑(Arimidex))、卡培他濱(希羅達(Xeloda))、環磷醯胺(克拉芬(Clafen)、環磷氮介(Cytoxan)、尼歐薩(Neosar))多烯紫杉醇(docetaxel)(克癌易(Taxotere))、鹽酸多柔比星(阿德力黴素PFS、阿德力黴素RDF)、鹽酸表柔比星(艾倫斯(Ellence))、依維莫司、依西美坦(阿諾新(Aromasin))、氟尿嘧啶(5-氟尿嘧啶(Efudex)、氟普克斯(Fluoroplex))、氟維司群(fulvestrant)(芙仕得(Faslodex))、鹽酸吉西他濱(健擇(Gemzar))、乙酸戈舍瑞林(諾雷德(Zoladex))、伊沙匹隆(艾克斯普拉(Ixempra))、二甲苯磺酸拉帕替尼(泰克泊(Tykerb))、來曲唑(弗隆(Femara))、乙酸甲地孕酮(美加西(Megace))、甲胺喋呤(艾比西特(Abitrexate)、氟萊克斯PFS (Folex PFS)、氟萊克斯、甲胺喋呤LPF、美西特-AQ (Mexate-AQ)、美西特)、太平洋紫杉醇(紫杉醇(Taxol))、太平洋紫杉醇白蛋白穩定奈米粒子調配物(白蛋白結合型紫杉醇(Abraxane))、帕米膦酸二鈉(阿可達(Aredia))、帕妥珠單抗(帕傑他(Perjeta))、檸檬酸他莫昔(芬諾瓦得士(Nolvadex))、托瑞米芬(法樂通(Fareston))、曲妥珠單抗(赫賽汀(Herceptin))、AC (鹽酸多柔比星及環磷醯胺)、AC-T (鹽酸多柔比星、環磷醯胺及太平洋紫杉醇)、CAF (環磷醯胺、鹽酸多柔比星及氟尿嘧啶)、CMF (環磷醯胺、甲胺喋呤及氟尿嘧啶)、FEC (氟尿嘧啶、鹽酸表柔比星及環磷醯胺)及TAC (多烯紫杉醇、鹽酸多柔比星及環磷醯胺)。

在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與以下用於治療乳癌之藥物組合投與：ado-曲妥珠單抗恩他新(卡德克拉)、阿那曲唑(阿納托唑)、卡培他濱(希羅達)、環磷醯胺(克拉芬、環磷氮介、尼

歐薩)、多烯紫杉醇(克癌易)、鹽酸多柔比星(阿德力黴素PFS、阿德力黴素RDF)、鹽酸表柔比星(艾倫斯)、依維莫司、依西美坦(阿諾新)、氟尿嘧啶(5-氟尿嘧啶、氟普克斯)、氟維司群(芙仕得)、鹽酸吉西他濱(健擇)、乙酸戈舍瑞林(諾雷德)、伊沙匹隆(艾克斯普拉)、二甲苯磺酸拉帕替尼(泰克泊)、來曲唑(弗隆)、乙酸甲地孕酮(美加西)、甲胺喋呤(艾比西特、氟萊克斯PFS、氟萊克斯、甲胺喋呤LPF、美西特-AQ、美西特)、太平洋紫杉醇(紫杉醇)、太平洋紫杉醇白蛋白穩定奈米粒子調配物(白蛋白結合型紫杉醇)、帕米膦酸二鈉(阿可達)、帕妥珠單抗(帕傑它)、檸檬酸他莫昔芬(諾瓦得士)、托瑞米芬(法樂通)、曲妥珠單抗(赫賽汀)、AC (鹽酸多柔比星及環磷醯胺)、AC-T (鹽酸多柔比星、環磷醯胺及太平洋紫杉醇)、CAF (環磷醯胺、鹽酸多柔比星及氟尿嘧啶)、CMF (環磷醯胺、甲胺喋呤及氟尿嘧啶)、FEC (氟尿嘧啶、鹽酸表柔比星及環磷醯胺)或TAC (多烯紫杉醇、鹽酸多柔比星及環磷醯胺)。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療乳癌之治療劑依序、同時或間歇投與。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療結腸癌之抗癌劑組合投與。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療結腸癌之治療劑組合投與。例示性用於治療結腸癌之治療劑包括(但不限於)卡培他濱(例如希羅達)、西妥昔單抗(例如愛必妥(Erbitux))、貝伐單抗(bevacizumab)(例如阿瓦斯汀(Avastin))、氟尿嘧啶(例如阿德希爾(Adrucil)、5-氟尿嘧啶、氟普克斯)、鹽酸伊立替康(例如坎普土沙(Camptosar))、甲醯四氫葉酸鈣(例如韋康瑞林

(Wellcovorin))、奧沙利鉑(例如艾洛汀(Eloxatin))、帕尼單抗(例如維克替比(Vectibix))、瑞戈非尼(regorafenib)(例如斯蒂瓦加(Stivarga))、ziv-阿柏西普(例如紮爾拉普(Zaltrap))、CAPOX (卡培他濱及奧沙利鉑)、FOLFIRI (甲醯四氫葉酸鈣、氟尿嘧啶及鹽酸伊立替康)、FOLFIRI-BEVACIZUMAB、FOLFIRI-CETUXIMAB、FOLFOX (甲醯四氫葉酸鈣、氟尿嘧啶及奧沙利鉑)或XELOX (卡培他濱及奧沙利鉑)。

在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與以下組合投與用於治療結腸癌：卡培他濱(例如希羅達)、西妥昔單抗(例如愛必妥)、貝伐單抗(例如阿瓦斯汀)、氟尿嘧啶(例如阿德希爾、5-氟尿嘧啶、氟普克斯)、鹽酸伊立替康(例如坎普土沙(Camptosar))、甲醯四氫葉酸鈣(例如韋康瑞林)、奧沙利鉑(例如艾洛汀)、帕尼單抗(例如維克替比)、瑞戈非尼(例如斯蒂瓦加)、ziv-阿柏西普(例如紮爾拉普)、CAPOX (卡培他濱及奧沙利鉑)、FOLFIRI (甲醯四氫葉酸鈣、氟尿嘧啶及鹽酸伊立替康)、FOLFIRI-BEVACIZUMAB、FOLFIRI-CETUXIMAB、FOLFOX (甲醯四氫葉酸鈣、氟尿嘧啶及奧沙利鉑)或XELOX (卡培他濱及奧沙利鉑)。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療結腸癌之治療劑依序、同時或間歇投與。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療膀胱癌之治療劑組合投與。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療膀胱癌之治療劑組合投與。例示性用於治療膀胱癌之治療劑包

括(但不限於)鹽酸多柔比星(阿德力黴素PFS/RDF)、順鉑、絲裂黴素、氟尿嘧啶、吉西他濱、甲胺喋呤、長春鹼、卡鉑、太平洋紫杉醇、多西他賽、噻替派(噻利斯(Thioplex)、特帕蒂那(Tepadina))、免疫治療劑(例如卡介苗(Bacille Calmette-Guerin)、干擾素α-2b)及放射治療劑。

在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與以下藥物組合投與：鹽酸多柔比星(阿德力黴素PFS/RDF)、順鉑、絲裂黴素、氟尿嘧啶、吉西他濱、甲胺喋呤、長春鹼、卡鉑、太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、噻替派(噻利斯、特帕蒂那)、免疫治療劑(例如卡介苗、干擾素α-2b)及放射治療劑。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療膀胱癌之治療劑依序、同時或間歇投與。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療結腸癌之治療劑組合投與。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療結腸癌之治療劑組合投與。例示性用於治療結腸癌之治療劑包括(但不限於)氟尿嘧啶(阿德希爾)、貝伐單抗(阿瓦斯汀)、鹽酸伊立替康(坎普土沙)、卡培他濱、西妥昔單抗、5-氟尿嘧啶、奧沙利鉑(艾洛汀)、艾布蒂斯(Erbutix)、氟普克斯、甲醯四氫葉酸鈣(韋康瑞林)、帕尼圖單抗(panitumamab)(維克替比)、瑞戈非尼(斯蒂瓦加)、ziv-阿柏西普、CAPOX、FOLFIRI、FOLFOX及XELOX。

在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與以下藥物組合投與：氟尿嘧啶(阿德希爾)、貝伐單抗(阿瓦斯汀)、鹽酸伊立替康(坎普土沙)、卡培他濱、西妥昔單抗、5-氟尿嘧啶、奧沙利鉑(艾洛

汀)、艾布蒂斯、氟普克斯、甲醯四氫葉酸鈣(韋康瑞林)、帕尼圖單抗(維克替比)、瑞戈非尼(斯蒂瓦加)、ziv-阿柏西普、CAPOX、FOLFIRI、FOLFOX及XELOX。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療結腸癌之治療劑依序、同時或間歇投與。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療肺癌之治療劑組合投與。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療肺癌之治療劑組合投與。例示性用於治療肺癌之治療劑包括(但不限於)阿德力黴素IV、赫瑪瑞斯(Rheumatrex)、木斯塔根(Mustargen)、甲胺喋呤(艾比西特(Abitrexate))、白蛋白結合型紫杉醇、二順丁烯二酸阿法替尼(吉諾特夫(Gilotrif))、培美曲塞二鈉(力比泰(Alimta))、貝伐單抗(bevacixumab)、卡鉑、順鉑、克卓替尼、鹽酸埃羅替尼、凡畢複(Etopophos)(磷酸依託泊苷)、氟萊克斯、氟萊克斯PFS、吉非替尼(易瑞沙(Iressa))、鹽酸吉西他濱(健擇)、鹽酸拓朴替康(和美新(Hycamtin))、甲胺喋呤LPF、美西特、美西特-AQ、太平洋紫杉醇、帕拉普特(Paraplat)、鉑爾定(Paraplatin)、普拉迪諾(Platinol)、普拉迪諾-AQ、特羅凱(Tarceva)、紫杉醇、夏克瑞(Xalkori)、托泊沙(Toposar)、維派德(VePesid)及MPDL3280A。

在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與以下藥物組合投與：阿德力黴素IV、赫瑪瑞斯、木斯塔根、甲胺喋呤(艾比西特)、白蛋白結合型紫杉醇、二順丁烯二酸阿法替尼(吉諾特夫)、培美曲塞二鈉(力比泰)、貝伐單抗、卡鉑、順鉑、克卓替尼鹽酸埃羅替尼、凡畢複(磷酸依託泊苷)、氟萊克斯、氟萊克斯PFS、吉非替尼(易

瑞沙)、鹽酸吉西他濱(健擇)、鹽酸拓朴替康(和美新)、甲胺喋呤LPF、美西特、美西特-AQ、太平洋紫杉醇、帕拉普特、鉑爾定、普拉迪諾、普拉迪諾-AQ、特羅凱、紫杉醇、夏克瑞、托泊沙、維派德及MPDL3280A。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療肺癌之治療劑依序、同時或間歇投與。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療卵巢癌之治療劑組合投與。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療卵巢癌之治療劑組合投與。例示性用於治療卵巢癌之治療劑包括(但不限於)鹽酸多柔比星(阿德力黴素PFS/RDF)、卡鉑、環磷醯胺(克拉芬)、順鉑、環磷氮介、Dox-SL、DOXIL、鹽酸多柔比星脂質體(艾瓦西特(Evacet))、鹽酸吉西他濱(健擇)、鹽酸拓朴替康(和美新)、尼歐薩、太平洋紫杉醇、帕拉普特、鉑爾定、普拉迪諾、普拉迪諾-AQ、紫杉醇及BEP。

在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與以下藥物組合投與：鹽酸多柔比星(阿德力黴素PFS/RDF)、卡鉑、環磷醯胺(Clafen)、順鉑、環磷氮介、Dox-SL、DOXIL、鹽酸多柔比星脂質體(艾瓦西特)、鹽酸吉西他濱(健擇)、鹽酸拓朴替康(和美新)、尼歐薩、太平洋紫杉醇、帕拉普特、鉑爾定、普拉迪諾、普拉迪諾-AQ、紫杉醇及BEP。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療卵巢癌之治療劑依序、同時或間歇投與。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療胰臟癌之治療劑組合投與。在一些

實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療胰臟癌之治療劑組合投與。例示性用於治療胰臟癌之治療劑包括(但不限於)阿德力黴素PFS IV、阿德希爾、5-氟尿嘧啶、鹽酸埃羅替尼、氟普克斯、氟尿嘧啶、鹽酸吉西他濱(健擇)、絲裂黴素C、特羅凱、奧沙利鉑太平洋紫杉醇-蛋白質結合物IV、anc卡培他濱。

在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與以下藥物組合投與：阿德力黴素PFS IV、阿德希爾、5-氟尿嘧啶、鹽酸埃羅替尼、氟普克斯、氟尿嘧啶、鹽酸吉西他濱(健擇)、絲裂黴素C、特羅凱、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇-蛋白質結合物IV、anc卡培他濱。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療胰臟癌之治療劑依序、同時或間歇投與。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療前列腺癌之治療劑組合投與。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療前列腺癌之治療劑組合投與。例示性用於治療前列腺癌之治療劑包括(但不限於)乙酸阿比特龍、卡巴利他索、地加瑞克、多西他賽、恩雜魯胺、乙酸亮丙立德、潑尼松、德諾單抗、西普亮塞-T、白蛋白結合型紫杉醇及健擇，及二氯化鐳223。

在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與以下藥物組合投與：乙酸阿比特龍、卡巴利他索、地加瑞克、多烯紫杉醇、恩雜魯胺、乙酸亮丙立德、潑尼松、德諾單抗、西普亮塞-T、白蛋白結合型紫杉醇及健擇，及二氯化鐳223。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療前列腺癌之治療劑依序、同時或間歇

投與。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑或ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療近端或末端膽管癌之治療劑組合投與。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療近端或末端膽管癌之治療劑組合投與。例示性用於治療近端或末端膽管癌之治療劑包括(但不限於)順鉑、吉西他濱、氟尿嘧啶及多柔比星。

在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與順鉑、吉西他濱、氟尿嘧啶及多柔比星組合投與。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療近端或末端膽管癌之治療劑依序、同時或間歇投與。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療CLL之治療劑組合投與。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療CLL之治療劑組合投與。例示性用於治療CLL之治療劑包括(但不限於)阿侖單抗(例如坎帕斯)、鹽酸苯達莫司汀(例如特瑞達(Treanda))、苯丁酸氮芥(例如安伯氯林(Ambochlorin)、安伯洛林(Amboclorin)、瘤可寧(Leukeran)、林福利嗪(Linfolizin))、環磷醯胺(例如克拉芬、環磷氮介、尼歐薩)、磷酸氟達拉濱(例如氟達拉(Fludara))、艾德斯布(idelalisib)(例如澤利格(Zydelig))、鹽酸雙氯乙基甲胺(例如木斯塔根)、歐比托珠單抗(obinutuzumab)(例如加澤瓦(Gazyva))、奧伐木單抗(例如阿瑞拉(Arzerra))、潑尼松、利妥昔單抗(例如美羅華)、苯丁酸氮芥-潑尼松、R-CHOP、PCR (噴司他汀、環

磷醯胺、利妥昔單抗)、FR (氟達拉濱、利妥昔單抗)、FCR (氟達拉濱、環磷醯胺、利圖昔單抗(ritusimab))、BR (苯達莫司汀、利妥昔單抗)及CVP (環磷醯胺、硫酸長春新鹼、潑尼松)。

在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與以下藥物組合投與：阿侖單抗(例如坎帕斯)、鹽酸苯達莫司汀(例如特瑞達)、苯丁酸氮芥(例如安伯氯林、安伯洛林、瘤可甯、林福利嗪)、環磷醯胺(例如克拉芬、環磷氮介、尼歐薩)、磷酸氟達拉濱(例如氟達拉)、艾德斯布(例如澤利格)、鹽酸雙氯乙基甲胺(例如木斯塔根)、歐比托珠單抗(例如加澤瓦)、奧伐木單抗(例如阿瑞拉)、潑尼松、利妥昔單抗(例如美羅華)、苯丁酸氮芥-潑尼松、R-CHOP、PCR (噴司他汀、環磷醯胺、利妥昔單抗)、FR (氟達拉濱、利妥昔單抗)、FCR (氟達拉濱、環磷醯胺、利圖昔單抗)、BR (苯達莫司汀、利妥昔單抗)及CVP (環磷醯胺、硫酸長春新鹼、潑尼松)。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療CLL之治療劑依序、同時或間歇投與。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療SLL之治療劑組合投與。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療SLL之治療劑組合投與。例示性用於治療SLL之治療劑包括(但不限於)阿侖單抗(例如坎帕斯)、鹽酸苯達莫司汀(例如特瑞達)、苯丁酸氮芥(例如安伯氯林、安伯洛林、瘤可甯、林福利嗪)、環磷醯胺(例如克拉芬、環磷氮介、尼歐薩)、磷酸氟達拉濱(例如氟達拉)、艾德斯布(例如澤利格)、鹽酸雙氯乙基甲胺(例如木斯塔根)、歐比托珠單抗(例

如加澤瓦)、奧伐木單抗(例如阿瑞拉)、潑尼松、利妥昔單抗(例如美羅華)、苯丁酸氮芥-潑尼松、R-CHOP、PCR (噴司他汀、環磷醯胺、利妥昔單抗)、FR (氟達拉濱、利妥昔單抗)、FCR (氟達拉濱、環磷醯胺、利圖昔單抗)、BR (苯達莫司汀、利妥昔單抗)及CVP (環磷醯胺、硫酸長春新鹼、潑尼松)。

在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與以下藥物組合投與：阿侖單抗(例如坎帕斯)、鹽酸苯達莫司汀(例如特瑞達)、苯丁酸氮芥(例如安伯氯林、安伯洛林、瘤可甯、林福利嗪)、環磷醯胺(例如克拉芬、環磷氮介、尼歐薩)、磷酸氟達拉濱(例如氟達拉)、艾德斯布(例如澤利格)、鹽酸雙氯乙基甲胺(例如木斯塔根)、歐比托珠單抗(例如加澤瓦)、奧伐木單抗(例如阿瑞拉)、潑尼松、利妥昔單抗(例如美羅華)、苯丁酸氮芥、潑尼松、R-CHOP、PCR (噴司他汀、環磷醯胺、利妥昔單抗)、FR (氟達拉濱、利妥昔單抗)、FCR (氟達拉濱、環磷醯胺、利圖昔單抗)、BR (苯達莫司汀、利妥昔單抗)及CVP (環磷醯胺、硫酸長春新鹼、潑尼松)。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療SLL之治療劑依序、同時或間歇投與。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療DLBCL之治療劑組合投與。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療DLBCL之治療劑組合投與。例示性用於治療DLBCL之治療劑包括(但不限於)R-CHOP、利妥昔單抗、EPOCH、來那度胺、順鉑、阿糖胞苷、地塞米松、ICE (異環磷醯胺、卡鉑、依託泊苷)、

GDP (吉西他濱、地塞米松、順鉑)、GEM-P (吉西他濱、甲基潑尼松龍、順鉑)、R+GEMOX (利妥昔單抗、吉西他濱、奧沙利鉑)、ESHAP (依託泊苷、甲基潑尼松龍、順鉑、阿糖胞苷)、DHAP (地塞米松、阿糖胞苷、順鉑)、R-DHAP、R-DHAP-VIM-DHAP、DHAP-VIM-DHAP、GV (吉西他濱、長春瑞賓)、GVP (吉西他濱、長春瑞賓、潑尼松)、ViGePP (長春瑞賓、吉西他濱、丙卡巴肼、潑尼松)、IEV (異環磷醯胺、依託泊苷、表柔比星)、MINE (異環磷醯胺、依託泊苷、米托蒽醌)、IVAD (異環磷醯胺、依託泊苷、阿糖胞苷、地塞米松)及Mini-BEAM (白消安、依託泊苷、阿糖胞苷、美法侖)。

在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與以下藥物組合投與：R-CHOP、利妥昔單抗、EPOCH、來那度胺、順鉑、阿糖胞苷、地塞米松、ICE (異環磷醯胺、卡鉑、依託泊苷)、GDP (吉西他濱、地塞米松、順鉑)、GEM-P (吉西他濱、甲基潑尼松龍、順鉑)、R+GEMOX (利妥昔單抗、吉西他濱、奧沙利鉑)、ESHAP (依託泊苷、甲基潑尼松龍、順鉑、阿糖胞苷)、DHAP (地塞米松、阿糖胞苷、順鉑)、R-DHAP、R-DHAP-VIM-DHAP、DHAP-VIM-DHAP、GV (吉西他濱、長春瑞賓)、GVP (吉西他濱、長春瑞賓、潑尼松)、ViGePP (長春瑞賓、吉西他濱、丙卡巴肼、潑尼松)、IEV (異環磷醯胺、依託泊苷、表柔比星)、MINE (異環磷醯胺、依託泊苷、米托蒽醌)、IVAD (異環磷醯胺、依託泊苷、阿糖胞苷、地塞米松)及Mini-BEAM (白消安、依託泊苷、阿糖胞苷、美法侖)。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療DLBCL之治療劑依序、同時或間歇投與。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療套細胞淋巴瘤之治療劑組合投與。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療套細胞淋巴瘤之治療劑組合投與。例示性用於治療套細胞淋巴瘤之治療劑包括(但不限於)CHOP、R-CHOP、CVP (環磷醯胺、長春新鹼、潑尼龍)、氟達拉濱、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、地塞米松、甲基潑尼松龍、來那度胺、艾德斯布(GS-1101)、伏立諾他(佐林紮(Zolinza))、奧伐木單抗(阿瑞拉)、依維莫司(阿飛尼妥(Afinitor))、帕比司他(panobinostat)及坦羅莫司(temsirolimus)(托瑞斯(Torisel))。

在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與以下藥物組合投與：CHOP、R-CHOP、CVP (環磷醯胺、長春新鹼、潑尼龍)、氟達拉濱、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、地塞米松、甲基潑尼松龍、來那度胺、艾德斯布(GS-1101)、伏立諾他(佐林紮)、奧伐木單抗(阿瑞拉)、依維莫司(阿飛尼妥)、帕比司他及坦羅莫司(托瑞斯)。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療套細胞淋巴瘤之治療劑依序、同時或間歇投與。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑或ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症之治療劑組合投與。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與其他用於該瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症之治療劑組合投與。例示性用於治療瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症之治療劑包括(但不限於)苯丁酸氮芥、環磷醯胺、氟達拉濱、克拉屈濱、利妥昔單

抗、潑尼松、美法侖、2-氯去氧腺苷、干擾素α及干擾素γ。

在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與以下藥物組合投與：苯丁酸氮芥、環磷醯胺、氟達拉濱、克拉屈濱、利妥昔單抗、潑尼松、美法侖、2-氯去氧腺苷、干擾素α及干擾素γ。在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症之治療劑依序、同時或間歇投與。

治療病原性感染

病原性感染(例如病毒感染)可促成約15%-20%之人類癌症。舉例而言，病原體(例如病毒)可編碼可調節宿主細胞信號傳導路徑之蛋白質，該等信號傳導路徑控制增殖、分化、細胞死亡、基因體完整性及/或免疫系統。在一些情況下，病原體將其病毒基因插入宿主細胞以增強基因組中已存在的致癌基因。在一些情況下，病原體引起宿主中之慢性非特異性炎症，其引起發展癌症。

在一些實施例中，本文中揭示為有需要之個體治療感染的方法，其包含投與TEC抑制劑(例如BTK抑制劑或ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，本文中揭示為有需要之個體治療感染的方法，其包含投與Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，感染為慢性感染。在一些實施例中，感染包括(但不限於)由病毒、細菌、寄生蟲、原蟲或真菌引起之感染。在一些實施例中，病原體為癌症相關病原體。在一些實施例中，癌症相關病原體為任何可直接或間接引起或誘發癌症之病原體，或條件性病原微生物病原體。在一些情況下，癌症相關病原體為癌症誘發型病原體。在一些情況下，「間接」係指病原體之可引起癌症之

副產物，諸如由病原體引起之炎症，或諸如由病原體產生之毒素。

在一些實施例中，感染由病毒引起。在一些情況下，病毒為DNA病毒或RNA病毒。在一些情況下，DNA病毒單股(ss)DNA病毒、雙股(ds)DNA病毒或含有ss及ds DNA區域之DNA病毒。在一些情況下，RNA病毒為單股(ss)RNA病毒或雙股(ds)RNA病毒。在一些情況下，ssRNA病毒進一步分類成正義RNA病毒或反義RNA病毒。

例示性dsDNA病毒包括來自以下之科：肌尾噬菌體科(Myoviridae)、短尾病毒科(Podoviridae)、長尾病毒科(Siphoviridae)、異疱疹病毒科(Alloherpesviridae)、疱疹病毒科(Herpesviridae)、軟體動物疱疹病毒科(Malacoherpesviridae)、脂毛噬菌體科(Lipothrixviridae)、小桿狀噬菌體科(Rudiviridae)、腺病毒科(Adenoviridae)、瓶狀病毒科(Ampullaviridae)、囊泡病毒科(Ascoviridae)、艾斯法病毒科(Asfaviridae)、桿狀病毒科(Baculoviridae)、雙尾病毒科(Bicaudaviridae)、克氏病毒科(Clavaviridae)、被脂病毒科(Corticoviridae)、微小紡錘形噬菌體科(Fuselloviridae)、格氏病毒科(Globuloviridae)、滴狀病毒科(Guttaviridae)、唾液腺肥大病毒科(Hytrosaviridae)、虹彩病毒科(Iridoviridae)、馬賽病毒科(Marseilleviridae)、擬菌病毒科(Mimiviridae)、線極病毒科(Nimaviridae)、潘多拉病毒科(Pandoraviridae)、乳頭瘤病毒科(Papillomaviridae)、藻類DNA病毒科(Phycodnaviridae)、芽生噬菌體科(Plasmaviridae)、多分DNA病毒(Polydnaviruses)、多瘤病毒科(Polyomaviridae)、痘病毒科(Poxviridae)、弗氏病毒科(Sphaerolipoviridae)及複層噬菌體科

(Tectiviridae)。

例示性ssDNA病毒包括來自以下之科：指環病毒科(Anelloviridae)、巴氏病毒科(Bacillariodnaviridae)、雙DNA病毒科(Bidnaviridae)、環病毒科(Circoviridae)、雙生病毒科(Geminiviridae)、絲狀噬菌體科(Inoviridae)、微小噬菌體科(Microviridae)、矮化病毒科(Nanoviridae)、細小病毒科(Parvoviridae)及圈形病毒科(Spiraviridae)。

含有ss及ds DNA區域之例示性DNA病毒係來自普氏病毒(pleolipoviruses)之群。在一些情況下，普氏病毒包括鹽盒菌屬西班牙多形性病毒1 (Haloarcula hispanica pleomorphic virus 1)、鹽幾何菌屬多形性病毒1 (Halogeometricum pleomorphic virus 1)、鹽紅菌屬多形性病毒1 (Halorubrum pleomorphic virus 1)、鹽紅菌屬多形性病毒2、鹽紅菌屬多形性病毒3及鹽紅菌屬多形性病毒6。

例示性dsRNA病毒包括來自以下之科：雙股核醣酸病毒科(Birnaviridae)、金色病毒科(Chrysoviridae)、囊狀噬菌體科(Cystoviridae)、內源病毒科(Endornaviridae)、低毒性病毒科(Hypoviridae)、麥氏病毒科(Megavirnaviridae)、分體病毒科(Partitiviridae)、小雙節RNA病毒科(Picobirnaviridae)、呼腸孤病毒科(Reoviridae)、輪狀病毒(Rotavirus)及整體病毒科(Totiviridae)。

例示性正義ssRNA病毒包括來自以下之科：甲型線形病毒科(Alphaflexiviridae)、甲型特氏病毒科(Alphatetraviridae)、阿氏病毒科(Alvernaviridae)、動脈炎病毒科(Arteriviridae)、星狀病毒科(Astroviridae)、桿菌狀核糖核酸病毒科(Barnaviridae)、乙型線形病毒

科(Betaflexiviridae)、雀麥花葉病毒科(Bromoviridae)、杯狀病毒科(Caliciviridae)、卡氏病毒科(Carmotetraviridae)、長線形病毒科(Closteroviridae)、冠狀病毒科(Coronaviridae)、二順反子病毒科(Dicistroviridae)、黃病毒科(Flaviviridae)、丙型線形病毒科(Gammaflexiviridae)、傳染性軟化病毒科(Iflaviridae)、光滑病毒科(Leviviridae)、黃症病毒科(Luteoviridae)、海洋RNA病毒科(Marnaviridae)、梅氏病毒科(Mesoniviridae)、裸露RNA病毒科(Narnaviridae)、野田病毒科(Nodaviridae)、派氏病毒科(Permutotetraviridae)、小RNA病毒科(Picornaviridae)、馬鈴薯Y病毒科(Potyviridae)、桿狀套病毒科(Roniviridae)、植物小RNA病毒科(Secoviridae)、披膜病毒科(Togaviridae)、番茄叢矮病毒科(Tombusviridae)、蕪菁發黃鑲嵌病毒科(Tymoviridae)及帚狀病毒科(Virgaviridae)。

例示性反義ssRNA病毒包括來自以下之科：博爾納病毒科(Bornaviridae)、絲狀病毒科(Filoviridae)、副黏病毒科(Paramyxoviridae)、彈狀病毒科(Rhabdoviridae)、尼式病毒科(Nyamiviridae)、沙粒病毒科(Arenaviridae)、布尼亞病毒科(Bunyaviridae)、蛇形病毒科(Ophioviridae)及正黏病毒科(Orthomyxoviridae)。

例示性病毒包括(但不限於)：阿貝爾森白血病病毒(Abelson leukemia virus)、阿貝爾森鼠白血病病毒、阿貝爾森病毒、急性喉氣管支氣管炎病毒、阿德萊德河病毒(Adelaide River virus)、腺相關病毒群、腺病毒、非洲馬疾病病毒、非洲豬發熱病毒、AIDS病毒、阿

留申貂病小病毒(Aleutian mink disease parvovirus)、α逆轉錄病毒(Alpharetrovirus)、α病毒(Alphavirus)、ALV相關病毒、阿馬帕里病毒(Amapari virus)、口蹄疫病毒、水產呼腸孤病毒(Aquareovirus)、蟲媒病毒、蟲媒病毒C、蟲媒病毒群A、蟲媒病毒群B、沙粒狀病毒群、阿艮亭鹼出血熱病毒(Argentine hemorrhagic fever virus)、阿艮亭鹼出血熱病毒、動脈炎病毒(Arterivirus)、星狀病毒、侏猴疱疹病毒群、阿氏疾病病毒(Aujezky's disease virus)、奧拉病毒(Aura virus)、奧氏疾病病毒(Ausduk disease virus)、澳大利亞蝙蝠狂犬病毒、禽腺病毒、鳥骨髓成紅血細胞增多症病毒、鳥感染性支氣管炎病毒、鳥白血病病毒、鳥白血性增生病毒、鳥淋巴瘤病病毒、鳥成髓細胞血症病毒、鳥副黏病毒、鳥肺炎腦炎病毒、鳥網狀內皮細胞增生病病毒、鳥肉瘤病毒、鳥C型反轉錄病毒群、禽肝病毒屬(Avihepadnavirus)、禽痘病毒屬(Avipoxvirus)、B病毒、B19病毒、巴班肯病毒(Babanki virus)、狒狒疱疹病毒、桿狀病毒、巴馬森林病毒(Barmah Forest virus)、比巴魯病毒(Bebaru virus)、貝里馬病毒(Berrimah virus)、β逆轉錄病毒屬、雙RNA病毒、比得納病毒(Bittner virus)、BK病毒、黑港渠病毒(Black Creek Canal virus)、藍舌病病毒、玻利維亞出血熱病毒(Bolivian hemorrhagic fever virus)、博瑪病毒(Boma disease virus)、綿羊病毒之邊界病、博爾納病毒(borna virus)、牛α疱疹病毒1、牛α疱疹病毒2、牛冠狀病毒、牛短暫發熱病毒、牛免疫缺乏病毒、牛白血病病毒、牛白血性增生病毒、牛乳頭炎病毒、牛乳突狀瘤病毒、牛流行性口腔炎病毒、牛細小病毒、牛融合病毒、牛C型腫瘤病毒、牛病毒性腹瀉病毒、博吉河病毒(Buggy Creek virus)、彈形病毒群、布尼安維拉病毒

超群(Bunyamwera virus supergroup)、布尼亞病毒(Bunyavirus)、伯基特氏淋巴瘤病毒、布汪巴熱(Bwamba Fever)、CA病毒、杯狀病毒、加利福尼亞腦炎病毒、駱駝痘病毒、金絲雀痘病毒、犬疱疹病毒、犬冠狀病毒、犬瘟熱病毒、犬疱疹病毒、犬微小病毒、犬小病毒、卡尼奧德爾加蒂圖病毒(Cano Delgadito virus)、山羊關節炎病毒、山羊腦炎病毒、山羊疱疹病毒、羊痘病毒、心病毒屬(Cardiovirus)、豚鼠疱疹病毒1、獼猴疱疹病毒1、獼猴疱疹病毒1、獼猴疱疹病毒2、金迪普拉病毒(Chandipura virus)、張格羅拉病毒(Changuinola virus)、斑點叉尾鮰病毒、沙勒維爾病毒(Charleville virus)、水痘病毒、基孔肯雅病毒(Chikungunya virus)、黑猩猩疱疹病毒、鰱魚呼腸孤病毒、鮭魚病毒、科卡爾病毒(Cocal virus)、銀大麻哈魚呼腸孤病毒、媾疹病毒、科羅拉多扁虱發熱病毒(Colorado tick fever virus)、克爾迪病毒(Coltivirus)、哥倫比亞SK病毒(Columbia SK virus)、感冒病毒、傳染性艾氏病毒(contagious eethyma virus)、傳染性膿皰型皮膚炎病毒、冠狀病毒、科里帕塔病毒(Corriparta virus)、鼻黏膜炎病毒、牛痘病毒、科沙奇病毒(coxsackie virus)、CPV (細胞質多角體病毒)、蟋蟀麻痺病毒、克里米亞-剛果出血熱病毒(Crimean-Congo hemorrhagic fever virus)、喉炎相關病毒、隱潛病毒組(Cryptovirus)、質型多角體病毒(Cypovirus)、巨細胞病毒、巨細胞病毒群、細胞質多角體病毒、鹿乳突狀瘤病毒、δ逆轉錄病毒、登革熱病毒(dengue virus)、濃核病毒(Densovirus)、Dependovirus、多里病毒(Dhori virus)、迪普洛瑪病毒(diploma virus)、果蠅C病毒(*Drosophila* C virus)、鴨B型肝炎病毒、鴨肝炎病毒1、鴨肝炎病毒2、十二指腸病毒、杜文海格病毒

(Duvenhage)、變形翼病毒DWV、東部馬腦炎病毒、東部馬腦脊髓炎病毒、EB病毒、埃博拉病毒(Ebola virus)、類埃博拉病毒、回波病毒、埃可病毒(echovirus)、埃可病毒10、埃可病毒28、埃可病毒9、小鼠脫腳病病毒、EEE病毒、EIA病毒、EIA病毒、腦炎病毒、腦心肌炎病毒、腦心肌炎病毒、腸病毒、酶升高病毒、酶升高病毒(LDH)、傳染性出血熱病毒、流行性出血性疾病病毒、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)、艾氏α疱疹病毒1 (equid alphaherpesvirus 1)、艾氏α疱疹病毒4 (equid alphaherpesvirus 4)、艾氏疱疹病毒2 (equid herpesvirus 2)、馬流產病毒、馬動脈炎病毒、馬器質性腦病病毒、馬感染性貧血病毒、馬麻疹病毒、馬病毒性流產病毒、馬鼻病毒、優氏病毒(Eubenangu virus)、歐洲麋鹿乳突狀瘤病毒、歐洲豬發熱病毒、沼澤地病毒(Everglades virus)、埃氏病毒(Eyach virus)、貓科動物疱疹病毒1、貓杯狀病毒、貓纖維肉瘤病毒、貓疱疹病毒、貓免疫缺乏病毒、貓感染性腹膜炎病毒、貓白血病/肉瘤病毒、貓白血病病毒、貓傳染性粒細胞缺乏症病毒、貓小病毒、貓肉瘤病毒、貓融合病毒、纖絲病毒(Filovirus)、費蘭杜病毒(Flanders virus)、黃病毒(Flavivirus)、口蹄病病毒、摩根堡病毒(Fort Morgan virus)、四角漢坦病毒(Four Corners hantavirus)、家禽腺病毒1、禽痘病毒、弗蘭德病毒(Friend virus)、γ逆轉錄病毒、GB肝炎病毒、GB病毒、德國麻疹病毒、蓋塔病毒(Getah virus)、長臂猿白血病病毒、腺發熱病毒、山羊痘病毒、金體美鰾魚病毒、枯葉蛾病毒、鵝細小病毒、顆粒層增殖病毒、格羅斯病毒(Gross' virus)、地面松鼠B型肝炎病毒、A組蟲媒病毒、瓜納里托病毒(Guanarito virus)、豚鼠巨細胞病毒、豚鼠C型病毒、漢坦病毒

(Hantaan virus)、漢坦病毒、文蛤呼腸孤病毒、兔纖維瘤病毒、HCMV (人類巨細胞病毒)、2型血細胞吸附病毒、日本仙台病毒(hemagglutinating virus of Japan)、出血熱病毒、亨德拉病毒(hendra virus)、亨尼帕病毒(Henipaviruses)、嗜肝DNA病毒、A型肝炎病毒、B型肝炎病毒群、C型肝炎病毒、D型肝炎病毒、δ肝炎病毒、E肝炎病毒、F肝炎病毒、G肝炎病毒、非A非B肝炎病毒、肝炎病毒、肝炎病毒(非人類)、3型肝腦脊髓炎呼腸孤病毒、嗜肝病毒、鷺B型肝炎病毒、疱疹B病毒、單純疱疹病毒、1型單純疱疹病毒、2型單純皰疫病毒、皰疫病毒、7型皰疫病毒、蜘蛛猴皰疫病毒、人皰疫病毒、皰疫病毒感染、松鼠猴疱疹病毒、豬疱疹病毒、水痘疱疹病毒、高地J病毒、牙鮮彈狀病毒、豬瘟病毒、2型人類腺病毒、1型人類α疱疹病毒、2型人類α疱疹病毒、3型人類α疱疹病毒、人類B淋巴細胞病毒、5型人類β皰疫病毒、人類冠狀病毒、人類巨細胞病毒組、人類泡沫病毒、4型人類γ皰疫病毒、6型人類γ皰疫病毒、人類A型肝炎病毒、人類皰疫病毒1組、人類皰疫病毒2組、人類皰疫病毒3組、人類皰疫病毒4組、6型人類皰疫病毒、8型人類皰疫病毒、人類免疫缺乏病毒、1型人類免疫缺乏病毒、2型人類免疫缺乏病毒、人類乳突狀瘤病毒、人類T細胞白血病病毒、I型人類T細胞白血病病毒、II型人類T細胞白血病病毒、III型人類T細胞白血病病毒、I型人類T細胞淋巴瘤病毒、II型人類T細胞淋巴瘤病毒、1型人類T細胞淋巴細胞病毒、2型人類T細胞淋巴細胞病毒、I型人類T淋巴細胞病毒、II型人類T淋巴細胞病毒、III型人類T淋巴細胞病毒、姬蜂病毒、嬰兒腸胃炎腸炎病毒、感染性牛鼻氣管炎病毒、感染性造血性壞疽病毒、感染性胰腺壞疽病

毒、流感病毒A、流感病毒B、流感病毒C、流感病毒D、流感病毒pr8、昆蟲虹彩病毒、昆蟲病毒、虹彩病毒、日本B病毒、日本腦炎病毒、JC病毒、胡寧病毒(Junin virus)、卡堡氏肉瘤相關疱疹病毒、克麥羅沃病毒(Kemerovo virus)、基爾漢氏大鼠病毒(Kilham's rat virus)、克拉馬斯病毒(Klamath virus)、科隆各病毒(Kolongo virus)、韓國出血熱病毒、昆巴病毒(kumba virus)、基氏森林病病毒(Kysanur forest disease virus)、被膜病毒(Kyzylagach virus)、拉克羅斯病毒(La Crosse virus)、乳汁去氫酶升高病毒、乳汁去氫酶病毒、拉各斯蝙幅病毒(Lagos bat virus)、葉猴病毒(Langur virus)、兔細小病毒、拉沙熱病毒(Lassa fever virus)、拉沙病毒(Lassa virus)、潛鼠病毒、LCM病毒、漏病毒、慢病毒(Lentivirus)、兔痘病毒、白血病病毒、白血病病毒、粗糙皮膚病病毒、淋巴結病相關病毒、淋巴濾泡病毒、淋巴球脈絡叢腦膜炎病毒、淋巴增殖性病毒組、馬丘波病毒(Machupo virus)、狂癢病毒、哺乳動物B型腫瘤病毒組、哺乳動物B型逆轉錄病毒、哺乳動物C型逆轉錄病毒組、哺乳動物D型逆轉錄病毒、乳腺癌病毒、馬氏病毒(Mapuera virus)、馬爾堡病毒(Marburg virus)、馬爾堡樣病毒(Marburg-like virus)、梅森輝瑞猴病毒(Mason Pfizer monkey virus)、哺乳動物腺病毒、馬亞羅病毒(Mayaro virus)、ME病毒、麻疫病毒、梅那哥病毒(Menangle virus)、門戈病毒(Mengo virus)、門戈病毒、米德爾堡病毒(Middelburg virus)、擠奶人結節病毒、貂腸炎病毒、鼠微小病毒、MLV相關病毒、MM病毒、莫可拉病毒(Mokola virus)、軟疣痘病毒、傳染性軟疣病毒、猴B病毒、猴痘病毒、單股反鏈病毒、麻疹病毒、埃爾貢山蝙蝠病毒(Mount Elgon bat virus)、小鼠

巨細胞病毒、小鼠腦脊髓炎病毒、小鼠肝炎病毒、小鼠K病毒、小鼠白血病病毒、小鼠乳腺癌病毒、小鼠微小病毒、小鼠肺炎病毒、小鼠急性骨髓灰白質炎病毒、小鼠多瘤病毒、小鼠肉瘤病毒、小鼠痘病毒、莫桑比克病毒(Mozambique virus)、穆坎博病毒(Mucambo virus)、黏膜病病毒、流行性腮腺炎病毒、1型鼠P疱疹病毒、2型鼠巨細胞病毒、鼠巨細胞病毒組、鼠腦脊髓炎病毒、鼠肝炎病毒、鼠白血病病毒、鼠結核誘導病毒、鼠多瘤病毒、鼠肉瘤病毒、鼠巨細胞病毒、墨累谷腦炎病毒(Murray Valley encephalitis virus)、黏液瘤病毒、黏液病毒、新城疫病毒(Myxovirus multiforme)、黏液病毒腮腺炎、奈洛比羊疾病病毒(Nairobi sheep disease virus)、內羅病毒(Nairovirus)、納氏病毒(Nanirnavirus)、納瑞瓦病毒(Nariva virus)、尼度莫病毒(Ndumo virus)、結節性皮膚病病毒、納爾遜海灣病毒(Nelson Bay virus)、親神經病毒、新大陸沙粒病毒(New World Arenavirus)、新生兒肺炎病毒、紐卡斯爾病病毒(Newcastle disease virus)、尼帕病毒(Nipah virus)、非細胞病變性病毒、諾沃克病毒(Norwalk virus)、核多角體病毒(NPV)、乳頭頸病毒、尼永奧病毒(O'nyong'nyong virus)、奧克博病毒(Ockelbo virus)、致癌病毒、致癌病毒樣顆粒、致腫瘤RNA病毒、環狀病毒、羊傳染性膿皰病毒、奧羅波克病毒(Oropouche virus)、正嗜肝DNA病毒、正黏液病毒、正痘病毒、正呼腸孤病毒、奧輪穀(Orungo)、綿羊乳頭瘤病毒、綿羊鼻黏膜炎熱病毒、貓頭鷹猴疱疹病毒、帕拉姆病毒(Palyam virus)、乳頭瘤病毒、斯氏乳頭瘤病毒(Papillomavirus sylvilagi)、乳頭多瘤空泡病毒、副流感病毒、1型副流感病毒、2型副流感病毒、3型副流感病毒、4型

副流感病毒、副黏病毒、副痘病毒、副牛痘病毒、細小病毒、細小病毒B19、細小病毒組、瘟病毒、白蛉病毒、海豹瘟熱病毒、小脫氧核糖核酸病毒、小RNA病毒、豬巨細胞病毒-鴿子痘病毒、派爾里病毒(Piry virus)、皮克孫納病毒(Pixuna virus)、小鼠肺炎病毒、肺病病毒、急性骨髓灰白質炎病毒、骨髓灰白質炎病毒、多DNA病毒、多角體病毒、多瘤病毒、多瘤病毒、牛多瘤病毒、猴多瘤病毒、2型人多瘤病毒、1型馬氏多瘤病毒(Polyomavirus maccacae 1)、1型繆里斯多瘤病毒(Polyomavirus muris 1)、2型繆里斯多瘤病毒、1型帕氏多瘤病毒(Polyomavirus papionis 1)、2型帕氏多瘤病毒、斯氏多瘤病毒(Polyomavirus sylvilagi)、1型珀氏皰疫病毒(Pongine herpesvirus 1)、豬流行性腹瀉病毒、豬血凝性腦脊髓炎病毒、豬細小病毒、豬傳染性腸胃炎腸炎病毒、豬C型病毒、痘病毒、痘病毒、天花痘病毒、展望山病毒(Prospect Hill virus)、前病毒、假牛痘病毒、偽狂犬病病毒、鸚鵡痘病毒、鵪鶉痘病毒、兔纖維瘤病毒、兔腎空泡病毒(rabbit kidney vaculolating virus)、兔乳頭瘤病毒、狂犬病病毒、澱熊細小病毒、澱熊痘病毒、蘭尼克特病毒(Ranikhet virus)、大鼠巨細胞病毒、大鼠細小病毒、大鼠病毒、勞舍爾氏病毒(Rauscher's virus)、重組型牛痘病毒、重組型病毒、呼腸孤病毒、1型呼腸孤病毒、2型呼腸孤病毒、3型呼腸孤病毒、爬行動物C型病毒、呼吸感染病毒、呼吸合胞病毒、呼吸病毒、網狀內皮組織增生病毒、彈狀病毒、鯉魚彈狀病毒、彈狀病毒、鼻病毒、根前毛菌病毒、裂谷熱病毒(Rift Valley fever virus)、萊利氏病毒(Riley's virus)、牛瘟病毒、RNA瘤病毒、羅斯河病毒(Ross River virus)、輪狀病毒、麻疹病毒、魯斯氏肉瘤病毒

(Rous sarcoma virus)、風疹病毒、麻疫病韋、風疫病韋、俄國秋腦炎病毒(Russian autumn encephalitis virus)、SAll猿病毒、SA2病毒、薩氏病毒(Sabia virus)、山病毒(Sagiyama virus)、1型松鼠猴皰疫病毒、唾腺病毒、白蛉熱病毒組、聖德吉姆巴病毒(Sandjimba virus)、SARS病毒、SDAV (涎管淚腺炎病毒)、海豹痘病毒、森林腦炎病毒(Semliki Forest Virus)、漢城病毒(Seoul virus)、羊痘病毒、舒普纖維瘤病毒(Shope fibroma virus)、舒普乳頭瘤病毒(Shope papilloma virus)、猿泡沫病毒、猿A型肝炎病毒、猿人類免疫缺乏病毒、猿免疫缺乏病毒、猿副流感病毒、猿T細胞淋巴營養病病毒、猿病毒、猿病毒40、單純病毒、辛農布雷病毒(Sin Nombre virus)、辛德畢斯病毒(Sindbis virus)、天花病毒、南美洲出血熱病毒、麻雀痘病毒、泡沫病毒、松鼠纖維瘤病毒、松鼠猴逆轉錄病毒、SSVl病毒組、I型STLV (猿T淋巴細胞病毒)、II型STLV (猿T淋巴細胞病毒)、III型STLV (猿T淋巴細胞病毒)、丘疫性口腔炎病毒、下顎病毒、1型蘇氏α疱疹病毒(suid alphaherpesvirus 1)、2型蘇氏皰疫病毒(suid herpesvirus 2)、豬痘病毒、瘧疾病毒、豬痘病毒、瑞士鼠白血病病毒、TAC病毒、塔卡里伯複合物病毒(Tacaribe complex virus)、塔卡里伯病毒(Tacaribe virus)、特納痘病毒(Tanapox virus)、塔特波希病毒(Taterapox virus)、丁鯛呼腸孤病毒、泰勒氏腦脊髓炎病毒(Theiler's encephalomyelitis virus)、泰勒氏病毒(Theiler's virus)、托高土病毒(Thogoto virus)、索托帕拉雅病毒(Thottapalayam virus)、蜱傳腦炎病毒、刁曼病毒(Tioman virus)、被膜病毒、環曲病毒、瘤病毒、樹駒病毒、火雞鼻氣管炎病毒、火雞痘病毒、C型逆轉錄病毒、D型腫瘤病毒、D型逆轉錄病毒

組、潰瘍病彈狀病毒、烏納病毒(Una virus)、尤庫尼米病毒組(Uukuniemi virus group)、牛痘病毒、空泡病毒、水痘帶狀疱疹病毒、水痘病毒、瓦氏病毒(Varicola virus)、大天花病毒、天花病毒、瓦吉氏病病毒(Vasin Gishu disease virus)、VEE病韋、委內瑞拉馬腦炎病毒、委內瑞拉馬腦脊髓炎病毒、委內瑞拉出血熱病毒、水皰性口腔炎病毒、水泡性病毒、維氏病毒(Vilyuisk virus)、蝰蛇逆轉錄病毒、病毒性出血性敗血病病毒、維思納梅迪病毒(Visna Maedi virus)、維思納病毒(Visna virus)、野鼠痘病毒、VSV (水皰性口腔炎病毒)、瓦拉爾病毒(Wallal virus)、瓦瑞格病毒(Warrego virus)、撫病毒、WEE病毒、西尼羅河病毒(West Nile virus)、西部馬腦炎病毒、西部馬腦脊髓炎病毒、沃達羅河病毒(Whataroa virus)、冬季嘔吐病毒、美洲旱獺B型肝炎病毒、毛猿肉瘤病毒、創傷瘤病毒、WRSV病毒、亞巴猴瘤病毒(Yaba monkey tumor virus)、亞巴病毒(Yaba virus)、亞塔痘病毒、黃熱病毒及尤格波格丹諾夫奇病毒(Yug Bogdanovac virus)。

在一些情況下，病毒為癌症相關病毒。在一些情況下，癌症相關病毒包括(但不限於)人類T細胞白血病病毒(HTLV-1)、C型肝炎病毒(HCV)、B型肝炎病毒(HBV)、人類乳頭瘤病毒(HPV)、埃-巴二氏病毒(EBV)、卡堡氏肉瘤相關疱疹病毒(KSHV)/8型人類疱疹病毒(HHV8)、人類免疫缺乏病毒(HIV)及流感。

在一些情況下，癌症相關病原體為細菌、真菌、寄生蟲或原蟲。細菌之實例包括：幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pyloris*)、伯氏疏螺旋體(*Borelia burgdorferi*)、嗜氣軍團菌(*Legionella pneumophilia*)、

分枝桿菌屬(*Mycobacteria* spp.)(例如結核分枝桿菌(*M. tuberculosis*)、鳥分枝桿菌(*M. avium*)、胞內分枝桿菌(*M. intracellulare*)、堪薩斯分枝桿菌(*M. kansasii*)、戈登分枝桿菌(*M. gordonae*))、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、淋病奈瑟氏菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、奈瑟氏腦膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)、單核球增多性李氏菌(*Listeria monocytogenes*)、化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)(A組鏈球菌(Group A *Streptococcus*))、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)(B組鏈球菌(Group B *Streptococcus*))、鏈球菌(*Streptococcus*)(草綠色組)、糞鏈球菌(*Streptococcus faecalis*)、牛鏈球菌(*Streptococcus bovis*)、鏈球菌(厭氧屬)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、病原性曲桿菌屬(pathogenic *Campylobacter* sp.)、腸球菌屬(*Enterococcus* sp.)、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)、炭疽芽孢桿菌(*Bacillus anthracis*)、白喉桿菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、棒狀桿菌屬(*Corynebacterium* sp.)、丹毒絲菌屬(*Erysipelothrix rhusiopathiae*)、產氣莢膜梭菌(*Clostridium perfringens*)、破傷風梭菌(*Clostridium tetani*)、沙眼衣原體(*Chlamydia trachomatis*)、產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)、肺炎克雷伯氏桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、德氏菌(*Pasturella multocida*)、擬桿菌屬(*Bacteroides* sp.)、具核梭桿菌(*Fusobacterium nucleatum*)、念珠狀鏈桿菌(*Streptobacillus moniliformis*)、梅毒螺旋體(*Treponema pallidum*)、細弱密螺旋體(*Treponema pertenue*)、鉤端螺旋體屬(*Leptospira*)及以氏放線菌屬(*Actinomyces israelli*)。

真菌之實例包括：新型隱球菌(Cryptococcus neoformans)、莢膜

組織胞漿菌(Histoplasma capsulatum)、粗球孢子菌(Coccidioides immitis)、皮炎芽生菌(Blastomyces dermatitidis)、沙眼衣原體、白色念珠菌。其他感染性生物體(亦即原生生物)包括：惡性瘧原蟲(Plasmodium falciparum)及弓蟲(Toxoplasma gondii)。

寄生蟲之實例包括埃及血吸蟲(*Schistosoma haematobium*)(膀胱鱗狀細胞癌)、日本血吸蟲(*Schistosoma japonicum*)及比目蟲(liver flukes)、泰國肝吸蟲(*Opisthorchis viverrini*)及華支睾吸蟲(*Clonorchis sinensis*)。

原蟲之實例包括瘧原蟲(亦稱為瘧疾寄生蟲)。

在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與其他用於治療病原性感染之治療劑組合投與。在一些實施例中，其他治療劑為用於治療病毒感染、細菌感染、真菌感染、寄生蟲感染或原蟲感染之治療劑。在一些實施例中，用於治療病毒感染之治療劑為抗病毒劑。在一些實施例中，用於治療細菌感染之治療劑為抗菌劑。在一些實施例中，用於治療真菌感染之治療劑為抗真菌劑。在一些實施例中，用於治療寄生蟲感染之治療劑為抗寄生蟲劑。在一些實施例中，用於治療原蟲感染之治療劑為抗原蟲劑。在一些實施例中，病原體為癌症相關病原體。

在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療病毒感染之抗病毒劑組合投與。例示性抗病毒劑包括(但不限於)免疫刺激劑，諸如干擾素(例如α干擾素、β干擾素、γ干擾素、聚乙二醇化α干擾素、聚乙二醇化β干擾素、聚乙二醇化γ干擾素及其中任何兩種或兩種以上之混合物)、顆粒球巨噬細胞集落刺激因子、

新核枯靈(echinacin)、異丙肌苷(isoprinosine)、佐劑、可生物降解微粒(例如聚乳酸吉拉替德(polylactic galactide))及脂質體(化合物併入其中)及胸腺因子；免疫抵制劑，諸如環孢素、阿紮普林(azatioprin)、甲胺喋呤、環磷醯胺、FK 506、皮質醇、倍他米松(betametasone)、可的松、德薩米松(desametasone)、氟尼縮松(flunisolide)、潑尼龍、甲基潑尼松龍、潑尼松、曲安西龍(triamcinolone)、阿氯米松(alclometasone)、安西奈德(amcinonide)、地奈德(desonide)、去羥米松(desoxymetasone)、潑尼松、環孢靈、黴酚酸嗎啉乙酯及他克莫司(tacrolimus)；核苷及核苷酸抗病毒劑，諸如阿巴卡韋(abacavir)、阿昔洛韋(acyclovir)(ACV)、阿丹弗(adefovir)、齊多夫定(zidovudine)(ZDV)、病毒唑、拉米夫定(lamivudine)、阿丹弗(adefovir)及因提弗(entecavir)、田諾弗(tenofovir)、安卓西他賓(emtricitabine)、特布韋定(telbuvidine)、克來夫定(clevudine)、伐托他濱(valtorcitabine)、西多福韋(cidofovir)及其衍生物；蛋白酶抑制劑，諸如沙奎那韋(saquinavir)、利托那韋(ritonavir)、茚地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、安普那韋(amprenavir)、阿紮那韋(atazanavir)、波普瑞韋(boceprevir)及HCV NS3蛋白酶抑制劑；肌苷5'-單磷酸去氫酶(IMPDH)抑制劑，諸如美泊地布(merimepodib)(VX-497)；病毒入口抑制劑；病毒成熟抑制劑；病毒去衣抑制劑，諸如金剛胺、金剛乙胺、普可那利(pleconaril)及其衍生物；整合酶抑制劑；病毒酶抑制劑；反義抗病毒分子；核糖核酸酶抗病毒劑，諸如RNA酶P核糖核酸酶；奈諾西德(nanoviricides)，反義抗病毒分子，包括(但不限於)經設計以識別及失活病毒基因及抗體之寡核苷酸。

在一些實施例中，病毒感染由以下引起：肝炎病毒，諸如C型肝炎病毒或B型肝炎病毒；人類免疫缺乏病毒(HIV)，或流感病毒，諸如A型流感病毒或B型流感病毒。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與用於治療由諸如肝炎病毒、HIV或流感病毒引起之病毒感染的抗病毒劑組合投與。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與用於治療肝炎感染(諸如由C型肝炎病毒(HCV)或B型肝炎病毒(HBV)引起之感染)之抗病毒劑組合投與。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療HIV感染之抗病毒劑組合投與。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療流感病毒感染之抗病毒劑組合投與。

在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療HCV感染之抗病毒劑組合投與。例示性用於治療HCV感染之抗病毒劑包括(但不限於)干擾素或干擾素衍生物，諸如干擾素α-2a、干擾素α-2b、聚乙二醇化干擾素α-2a、聚乙二醇化干擾素α-2b、重組型干擾素α-2a、蘇米非隆(Sumiferon)(經純化之天然α干擾素之摻合物)、ALFERON®(天然α干擾素之混合物)、共同α干擾素、聚乙二醇化干擾素λ；核苷類似物，諸如病毒唑或其衍生物、D-病毒唑、L-病毒唑或他瑞韋林；核苷及核苷酸NS5B聚合酶抑制劑，諸如索非布韋；NS5A抑制劑，諸如達拉他韋、利帕斯韋(ledipasvir)、ABT-267、ACH-3102、GS-5816、GS-5885、IDX719、MK-8742或PPI-668；非核苷NS5B聚合酶抑制劑，諸如德里布韋、ABT-072、ABT-333、BMS-791325、VX-222或特哥布韋(tegobuvir)；蛋白酶抑制劑，諸如波普瑞

韋(boceprevir)、丹諾普韋(danoprevir)、法達瑞韋(faldaprevir)、因西韋克(incivek)、特拉匹韋(telaprevir)、西咪匹韋(simeprevir)、維克利西(victrelis)、ACH-1625、ACH-2684、ABT-450/r或VX-950；聚合酶抑制劑，諸如德里布韋(deleobuvir)、索非布韋(sofosbuvir)或VX-135；NS3/4A蛋白酶抑制劑，諸如阿蘇普韋(asunaprevir)、丹諾普韋(danoprevir)、MK-5172或VX-950；ALN-VSP；PV-10；HDAC抑制劑，諸如阿貝司他(abexinostat)、雷米諾他(resminostat)、伏立諾他(vorinostat)、貝林諾他(belinostat)及帕比司他(panobinostat)；噻唑德斯(thiazolides)，諸如阿利尼亞(alinia)(硝唑尼特(nitazoxanide))；A3AR促效劑，諸如CF102；GI-5005 (他蒙跟(Tarmogen))；MBL-HCV1；微RNA，諸如米拉韋森(miravirsen)；口服干擾素；親環蛋白抑制劑，諸如SCY-635；TG4040；多柔比星、利瓦他格(livatag)；免疫調節劑。諸如Cc-、β-及γ-干擾素或胸腺素、聚乙二醇化衍生干擾素-α化合物及胸腺素；其他抗病毒劑，諸如病毒唑、金剛胺及替比夫定(telbivudine)；其他C型肝炎蛋白酶抑制劑(NS2-NS3抑制劑及NS3-NS4A抑制劑)；HCV生命週期中其他目標之抑制劑，包括解螺旋酶、聚合酶及金屬蛋白酶抑制劑；內部核糖體入口抑制劑；廣譜病毒抑制劑，諸如IMPDH抑制劑(例如美國專利第5,807,876號、第6,498,178號、第6,344,465號及第6,054,472號；及PCT公開案WO 97/40028、WO 98/40381及WO 00/56331中描述之化合物；及黴酚酸及其衍生物，且包括(但不限於)VX-497、VX-148及VX-944)；細胞色素P-450抑制劑，諸如利托那韋(ritonavir)(WO 94/14436)、酮康唑、醋竹桃黴素、4-甲基吡唑、環孢素、氯美噻唑(clomethiazole)、西咪替丁、伊

曲康唑(伊曲康唑)、氟康唑(fluconazole)、咪康唑(miconazole)、氟伏沙明(fluvoxamine)、氟西汀(fluoxetine)、奈法唑酮(nefazodone)、舍曲林(sertraline)、茚地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、安普那韋(amprenavir)、夫沙那韋(fosamprenavir)、沙奎那韋(saquinavir)、洛匹那韋(lopinavir)、地拉韋啶(delavirdine)、紅黴素(erythromycin)、VX-944及VX-497；激酶抑制劑，諸如2-氰基-3,12-二側氧基油-1,9-二烯-28-酸甲酯(用於CHUK之抑制)；西妥昔單抗(用於EGFR之抑制)、AEE 788、帕尼單抗、BMS-599626、ARRY-334543、XL647、卡奈替尼(canertinib)、吉非替尼(gefitinib)、HKI-272、PD 153035、拉帕替尼(lapatinib)、凡德他尼(vandetanib)及埃羅替尼(erlotinib)(用於EGFR之抑制)；BMS-387032及非匹瑞多(fiavopiridol)(用於CDK2、CDK3、CDK4及CDK8之抑制)；XL647 (用於EPHB4之抑制)；達沙替尼及AZM-475271 (用於SRC之抑制)；伊馬替尼(用於BCR之抑制)；達沙替尼(用於EPHA2之抑制)；及AZD-1152 (用於AURKB之抑制)。已知激酶抑制劑之其他實例包括(但不限於)索拉非尼(用於BRAF之抑制)；BMS-599626 (用於ERBB4之抑制)；PD-0332991及夫拉平度(flavopiridol)(用於CDK4之抑制)。

在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療HBV感染之抗病毒劑組合投與。用於治療HBV感染之例示性抗病毒劑包括(但不限於)干擾素或干擾素衍生物，諸如干擾素α-2b及聚乙二醇化干擾素α-2a；核苷類似物，諸如拉米夫定(lamivudine)(埃普韋(Epivir)-HBV)、阿德福韋酯(adfovir dipivoxil)(幹適能(Hepsera))、因提弗(entecavir)(巴拉魯德(Baraclude))、替比夫定

(telbivudine)(替澤卡(Tyzeka)/素比伏(Sebivo))、田諾弗(tenofovir)(韋瑞德(Viread))、L-FMAU (克來夫定(Clevudine))、LB80380 (拜斯福韋(Besifovir))及AGX-1009；非核苷抗病毒劑，諸如BAM 205 (NOV-205)、米魯德西B (Myrcludex B)、HAP化合物Bay 41-4109、REP 9AC、硝唑尼特(阿利尼亞)、dd-RNAi化合物、ARC-520、NVR-1221及IHVR-25；非干擾素免疫強化劑，諸如胸腺素α-1 (日達仙(zadaxin))、白細胞介素-7 (CYT107)、DV-601、HBV核心抗原疫苗、GS-9620及GI13000；暴露後及/或肝移植後治療，諸如hyperHEP S/D、Nabi-HB及Hepa Gam B；及替代性天然藥劑，諸如奶薊草(milk thistle)。

在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療HIV感染之抗病毒劑組合投與。用於治療HIV感染之例示性抗病毒劑包括(但不限於)多類組合藥物，諸如阿托伐他汀鈣(atripla)(依法韋侖+田諾弗+安卓西他賓(emtricitabine))；坎佩拉(complera)(艾韋拉(eviplera)、利匹韋林(rilpivirine)+田諾弗+安卓西他賓)；斯瑞爾德(stribild)(埃替格韋(elvitegravir)+克西他特(cobicistat)+田諾弗+安卓西他賓)；「572-Trii」(都魯拉韋(dolutegravir)+阿巴卡韋+拉米夫定或DTG+ABC+3TC)；核苷/核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NRTI)，包括可比韋(齊多夫定+拉米夫定、AZT+3TC)；恩替瓦(emtriva)(安卓西他賓、FTC)；埃普韋(epivir)(拉米夫定、3TC)；艾普茨康(epzicom)(利維夏(Livexa)、阿巴卡韋+拉米夫定、ABC+3TC)；瑞托韋(retrovir)(齊多夫定、AZT、ZDV)；曲利志韋(trizivir)(阿巴卡韋+齊多夫定+拉米夫定、ABC+AZT+3TC)；特魯瓦達(truvada)(田諾弗DF+恩曲他濱

(emtricitabine)、TDF+FTC)；韋德克斯(videx)及韋德克斯EC (地達諾新、ddI)；韋瑞德(反丁烯二酸田諾弗酯、TDF)；澤瑞特(zerit)(司他夫定、d4T)；紮亞跟(ziagen)(阿巴卡韋、ABC)；阿曼多韋(amadoxovir)(AMDX、DAPD)；反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺(TAF)；非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)，包括艾杜藍特(edurant)(利匹韋林、RPV、TMC-278)；因特蘭斯(intelence)(依曲韋林(etravirine)、ETR、TMC-125)；瑞斯普特(rescriptor)(地拉韋啶(delavirdine)、DLV)；蘇斯替瓦(sustiva)(斯托克林(Stocrin)、依法韋侖(efavirenz)、EFV)；韋拉姆恩(viramune)及韋拉姆恩XR (奈韋拉平、NVP)、利斯瑞尼(lersivirine)(UK-453061)；基於免疫之療法，包括阿拉倫(aralen)(磷酸氯奎寧)、德瑪韋(dermaVir)、白細胞介素-7、萊克斯爾-T(lexgenleucel-T)(VRX-496)、普拉尼爾(plaquenil)(羥氯奎寧(hydroxychloroquine))、普洛金(proleukin)(阿地白介素、IL-2)、SB-782-T及Vacc-4x；蛋白酶抑制劑，諸如阿普替斯(aptivus)(替拉那韋、TPV)、克瑞西凡(crixivan)(茚地那韋、IDV)、因韋瑞斯(invirase)(沙奎那韋、SQV)、卡利特拉(kaletra)(阿魯維亞(Aluvia)、洛匹那韋/利托那韋、LPV/r)、利西瓦(lexiva)(特澤爾(Telzir)、夫沙那韋、FPV)、諾瑞爾(norvir)(利托那韋、RTV)、普利司他(prezista)(地瑞那韋、DRV)、瑞亞他(reyataz)(阿紮那韋、ATV)及韋拉普特(viracept)(奈非那韋、NFV)；入口抑制劑(包括融合抑制劑)，諸如氟澤恩(fuzeon)(恩夫韋地、ENF、T-20)、色特瑞(selzentry)(塞特瑞(Celsentri)、馬拉維若(maraviroc)、UK-427、857)、森韋諾克(cenicriviroc)(TBR-652、TAK-652)、伊利珠單抗(ibalizumab)(TNX-355)及PRO140；整合酶抑制劑，

諸如艾森瑞斯(isentress)(雷特格韋、MK-0518)、替維卡(tivicay)(都拉韋(dolutegravir)、S/GSK-572)及艾拉韋(elvitegravir)(GS-9137)；藥物動力學強化劑，諸如諾爾韋(norvir)(利托那韋、RTV)、考比西他(cobicistat)(GS-9350)及SPI-452；HIV疫苗，諸如肽疫苗、重組型子單元蛋白質疫苗、活載體疫苗、DNA疫苗、病毒樣粒子疫苗(偽病毒粒子疫苗)、疫苗組合、rgp120 (AIDSVAX)(VAX003及VAX004)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120)(RV144)、5型腺病毒(Ad5)/gag/pol/nef (HVTN 502/Merck 023)、Ad5 gag/pol/nef (HVTB 503)及DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)；用於引起免疫反應之組合療法，諸如聚乙二醇化干擾素α、羥基尿素黴酚酸嗎啉乙酯(MPA)及其酯衍生物黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)；病毒唑、IL-2、IL-12、聚合物聚乙二亞胺(PEI)或其組合；HIV相關條件性病原微生物感染治療，諸如增效磺胺甲基異噁唑；及替代性生活方式組合療法，諸如針灸及鍛煉。

在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療流感病毒感染之抗病毒劑組合投與。用於治療流感病毒感染之例示性抗病毒劑包括(但不限於)抗病毒藥物，諸如神經胺糖酸酶抑制劑(例如奧司他韋(oseltamivir)、帕拉米韋(peramivir)及紮那米韋(zanamivir))及金剛烷類(例如金剛胺及金剛乙胺)；季節性流感疫苗(代表三種(三價)或四種(四價)流感病毒病毒株之抗原)，諸如Flumist Quadrivalent (MedImmune, Gaithersburg, Maryland)、Fluarix Quadrivalent (Glaxo Smith Kline, Research Triangle Park, North Carolina)、Fluzone Quadrivalent (Sanofi Pasteur, Swiftwater,

Pennsylvania)、Flulaval Quadrivalent (ID Biomedical Corportation of Quebec/GlaxoSmith Kline, Research Triangle Park, North Carolina)、Flucelvax (Novartis Vaccines and Diagnostics, Cambridge, Massachusetts)及FluBlok (Protein Sciences, Meriden, Connecticut)；及用於治療流感之組合藥物，包括一或多種免疫調節劑，諸如免疫抑制因子或強化子及消炎劑。

在一些實施例中，抗炎劑可為非類固醇、類固醇或其組合。非類固醇消炎劑之代表性實例包括(但不限於)昔康(oxicams)，諸如吡羅昔康(piroxicam)、伊索昔康(isoxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、舒多昔康(sudoxicam)；水楊酸酯，諸如阿司匹林(aspirin)、雙水楊酸酯(disalcid)、貝諾酯(benorylate)、痛炎寧(trilisate)、痛熱寧(safapryn)、索朴林(solprin)、二氟尼柳(diflunisal)、及芬度柳(fendosal)；乙酸衍生物，諸如雙氯芬酸(diclofenac)、芬氯酸(fenclofenac)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)、伊索克酸(isoxepac)、呋羅芬酸(furofenac)、硫平酸(tiopinac)、齊多美辛(zidometacin)、阿西美辛(acematacin)、芬替酸(fentiazac)、佐美酸(zomepirac)、環氯茚酸(clindanac)、奧昔平酸(oxepinac)、聯苯乙酸(felbinac)、及酮咯酸(ketorolac)；芬那酯(fenamate)，諸如甲芬那酸(mefenamic)、甲氯芬那酸(meclofenamic)、氟芬那酸(flufenamic)、尼菲酸(nifiumic)及托芬那酸(tolfenamic acid)；丙酸衍生物，諸如布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、苯噁洛芬(benoxaprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、芬布芬(fenbufen)、吲哚布洛芬(indopropfen)、吡洛芬(pirprofen)、卡洛芬

(carprofen)、奧沙普嗪(oxaprozin)、普拉洛芬(pranoprofen)、咪洛芬(miroprofen)、硫噁洛芬(tioxaprofen)、舒洛芬(suprofen)、阿明洛芬(alminoprofen)及噻洛芬酸(tiaprofenic)；吡唑，諸如苯基丁氮酮(phenylbutazone)、羥布宗(oxyphenbutazone)、非普拉宗(feprazone)、阿紮丙宗(azapropazone)、及三甲保泰松(trimethazone)。類固醇消炎藥之代表性實例包括(但不限於)皮質類固醇，諸如氫皮質酮(hydrocortisone)、羥基-曲安西龍(hydroxyl-triamcinolone)、α-甲基地塞米松(alpha-methyl dexamethasone)、磷酸地塞米松(dexamethasone-phosphate)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionates)、戊酸氯倍他索(clobetasol valerate)、地奈德(desonide)、去羥米松(desoxymethasone)、乙酸去氧皮質固酮(desoxycorticosterone acetate)、地塞米松(dexamethasone)、二氯松(dichlorisone)、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、戊酸二氟可龍(diflucortolone valerate)、氟拉曲隆(fluadrenolone)、氟氯奈德(fluclorolone acetonide)、氟氫可的松(fludrocortisone)、特戊酸氟米松(flumethasone pivalate)、氟西奈德(fluosinolone acetonide)、醋酸氟輕鬆(fluocinonide)、氟可丁酯(flucortine butylester)、氟可龍(fluocortolone)、乙酸氟潑尼定(fluprednidene (fluprednylidene) acetate)、氟氫縮松(flurandrenolone)、哈西奈德(halcinonide)、乙酸氫皮質酮(hydrocortisone acetate)、丁酸氫皮質酮(hydrocortisone butyrate)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、皮質酮(cortisone)、可托多松(cortodoxone)、氟科奈德(flucetonide)、氟氫可的松(fludrocortisone)、雙乙酸二氟松

(difluorosone diacetate)、氟雄諾龍(fluradrenolone)、氟氫可的松(fludrocortisone)、雙乙酸二氟拉松(diflurosone diacetate)、丙酮化氟雄諾龍(fluradrenolone acetonide)、甲羥松(medrysone)、安西縮松(amcinafel)、安西非特(amcinafide)、倍他米松(betamethasone)及其餘下酯、氯潑尼松(chloroprednisone)、乙酸氯潑尼松(chlorprednisone acetate)、氯可特龍(clocortelone)、克里辛隆(clescinolone)、二氯松(dichlorisone)、二氟潑尼酯(diflurprednate)、氟氯奈德(flucloronide)、氟尼縮松(flunisolide)、氟米龍(fluoromethalone)、氟培龍(fluperolone)、氟潑尼龍(fluprednisolone)、戊酸氫皮質酮(hydrocortisone valerate)、環戊丙酸氫皮質酮(hydrocortisone cyclopentylpropionate)、氫可松胺酯(hydrocortamate)、甲潑尼松(meprednisone)、帕拉米松(paramethasone)、潑尼龍(prednisolone)、潑尼松(prednisone)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、曲安西龍(triamcinolone)及其混合物。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療流感病毒感染之消炎劑組合投與。

在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療人類乳突狀瘤病毒(HPV)感染之抗病毒劑組合投與。治療人類乳突狀瘤病毒感染之例示性抗病毒劑包括(但不限於)普達非洛(podofilox)或咪喹莫特(imiquimod)。

在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療艾巴病毒(Epstein-Bar virus，EBV)感染之抗病毒劑組合投與。治療EBV感染之例示性抗病毒劑包括(但不限於)阿昔洛韋

(acyclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)及膦甲酸(foscarnet)。

在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療人類T細胞白血病病毒(HTLV-1)感染之抗病毒劑組合投與。治療HTLV-1之例示性抗病毒劑包括(但不限於)莫迦木單抗(mogamulizumab)、干擾素α、齊多夫定(zidovudine)、丙戊酸、三氧化二砷及化學治療劑，諸如CHOP、R-CHOP及其類似物。

在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療卡波西氏肉瘤相關疱疹病毒(KSHV)/人類疱疹病毒8 (HHV8)感染之抗病毒劑組合投與。治療KSHV/HHV8之例示性抗病毒劑包括(但不限於)更昔洛韋(ganciclovir)、纈更昔洛韋(valganciclovir)、西多福韋(cidofovir)及膦甲酸。

在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療細菌感染之抗細菌劑組合投與。例示性抗細菌劑包括(但不限於)胺基糖苷類，諸如阿米卡星(amikacin)、阿貝卡星(arbekacin)、卡那黴素B (bekanamycin)、地貝卡星(dibekacin)、新黴素B(framycetin)、慶大黴素(gentamicin)、康黴素(kanamycin)、新黴素(neomycin)、奈替米星(netilmicin)、巴龍黴素(paromomycin)、核糖黴素(ribostamycin)、紅鏈黴素(rhodostreptomycin)、大觀黴素(spectinomycin)、濕黴素B (hygromycin B)、硫酸巴龍黴素(paromomycin sulfate)、西索米星(sisomicin)、異帕米星(isepamicin)、威大米星(verdamicin)、阿司米星(astromicin)、鏈黴素(streptomycin)、托普黴素(tobramycin)及安普黴素(apramycin)；安莎黴素(ansamycin)，諸如格爾德黴素(geldanamycin)、除莠黴素

(herbimycin)、利福昔明(rifaximin)或鏈黴素(streptomycin)；卡巴盤尼姆(carbapenem) (β-內醯胺)，諸如亞胺培南(Imipenem)、美羅培南(meropenem)、厄他培南(ertapenem)、多尼培南(doripenem)、帕尼培南/倍他米隆(panipenem/betamipron)、比阿培南(biapenem)、雷珠培南(razupenem)、替比培南(tebipenem)、來那培南(lenapenem)或頭茂培南(tomopenem)；頭孢菌素(cephalosporin)，諸如頭孢乙腈(Cefacetrile，cephacetrile))、頭孢羥胺苄(Cefadroxil (cefadroxyl；Duricef))、頭孢力新(Cephalexin (cefalexin；Keflex))、頭孢來星(Cefaloglycin，cephaloglycin)、頭孢洛寧(Cefalonium，cephalonium))、頭孢噻啶(Cefaloridine，cephaloradine)、頭孢噻吩(Cefalotin (cephalothin；Keflin))、頭孢匹林(Cefapirin (cephapirin；Cefadryl))、頭孢曲秦(Cefatrizine)、頭孢氮氟(Cefazaflur)、頭孢西酮(Cefazedone)、頭孢唑啉(Cefazolin (cephazolin；Ancef, Kefzol)、頭孢拉定(Cefradine (cephradine；Velosef))、頭孢沙定(Cefroxadine)、頭孢克洛(Ceftezole Cefaclor (Ceclor、Distaclor、Keflor、Raniclor))、頭孢尼西(Cefonicid (Monocid))、頭孢羅齊(Cefprozil (cefproxil；Cefzil))、頭孢呋辛(Cefuroxime (Zefu、Zinnat、Zinacef、Ceftin、Biofuroksym、Xorimax))、頭孢哌酮(Cefoperazone (Cefobid))、頭孢他啶(Ceftazidime (Meezat、Fortum、Fortaz))、頭孢吡普(Ceftobiprole)、頭孢洛林(Ceftaroline)；醣肽抗生素，諸如萬古黴素(vancomycin)、替考拉寧(teicoplanin)、特拉萬星(telavancin)、博萊黴素(bleomycin)、雷莫拉寧(ramoplanin)及迪卡拉寧(decaplanin)；林可醯胺類(lincosamides)，諸如克林黴素(clindamycin)或林可黴素(lincomycin)；

脂肽，諸如達托黴素(daptomycin)；大環內酯，諸如阿奇黴素(azithromycin)、克拉黴素(clarithromycin)、地紅黴素(dirithromycin)、紅黴素(erythromycin)、羅紅黴素(roxithromycin)、泰利黴素(telithromycin)、交沙黴素(josamycin)、吉他黴素(kitasamycin)、麥迪黴素(midecamycin)、竹桃黴素(oleandomycin)、索利黴素(solithromycin)、螺旋黴素(spiramycin)、醋竹桃黴素(troleandomycin)或泰樂菌素(tylosin)；酮內酯，諸如泰利黴素、喹紅黴素(cethromycin)、索利黴素、螺旋黴素、安沙黴素(ansamycin)、竹桃黴素(oleandomycin)或卡波黴素(carbomycin)；單醯胺菌素，諸如安曲南(aztreonam)；硝基呋喃，諸如呋喃唑酮(furazolidone)、呋喃基糠醯胺(furylfuramide)、呋喃妥因(nitrofurantoin)、呋喃西林(nitrofurazone)、硝呋太爾(nifuratel)、硝呋奎唑(nifurquinazol)、(nifurtoinol)、硝呋齊特(nifuroxazide)或蘭本唑來(ranbezolid)；噁唑啶酮(oxazolidinone)，諸如利奈唑胺(linezolid)、潑斯唑來(posizolid)、托瑞唑來(torezolid)、雷得唑來(radezolid)、環絲胺酸(cycloserine)、利伐沙班(rivaroxaban)或噁唑啶酮(oxazolidinone)及其衍生物；青黴素，諸如全部天然青黴素(例如產黃青黴菌(P. chrysogenum)天然產生之青黴素-例如青黴素G)、生物合成青黴素(例如藉由在向培養基添加側鏈酸時引導生物合成，由產黃青黴菌產生之青黴素-例如青黴素V)、半合成青黴素(藉由化學方式自天然或生物合成青黴素製得之青黴素-例如安比西林(ampicillin))、合成青黴素(例如完全合成製得之青黴素)、己二醯基-6-APA、阿莫西林(amoxicillin)、安比西林、丁醯基-6-APA、癸醯基-6-APA、庚醯基-6-APA、己醯基-6-APA、壬醯基-6-

APA、辛醯基-6-APA、青黴素F、青黴素G、青黴素V、青黴素mX、青黴素X、2-噻吩基乙醯基-6-APA或戊醯基-6-APA、阿洛西林(azlocillin)、氟氯西林(flucloxacillin)、阿莫西林/棒酸鹽、安比西林/舒巴坦鈉(ampicillin/sulbactam)、哌拉西林/他唑巴坦(piperacillin/tazobactam)、替卡西林/棒酸鹽(ticarcillin/clavulanate)；多肽，諸如桿菌肽(bacitracin)、黏菌素(colistin)或多黏菌素B(polymyxin B)；喹諾酮，諸如西諾沙星(cinoxacin)、萘啶酸(nalidixic acid)、歐索林酸(oxolinic acid)、吡咯米酸(piromidic acid)、吡哌酸(pipemidic acid)、羅索沙星(rosoxacin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、依諾沙星(enoxacin)、氟羅沙星(fleroxacin)、洛美沙星(iomefloxacin)、那氟沙星(nadifloxacin)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、培氟沙星(pefloxacin)、蘆氟沙星(rufloxacin)、巴洛沙星(balofloxacin)、格帕沙星(grepafloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)、帕珠沙星(pazufloxacin)、司帕沙星(sparfloxacin)、替馬沙星(temafloxacin)、妥舒沙星(tosufloxacin)、克林沙星(clinafloxacin)、加替沙星(gatifloxacin)、吉米沙星(gemifloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、西他沙星(sitafloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin)、普盧利沙星(prulifloxacin)、德拉沙星(delafloxacin)、JNJ-Q2或奈諾沙星(nemonoxacin)；磺醯胺，諸如磺胺米隆(mafenide)、磺胺醋醯胺(sulfacetamide)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、磺胺嘧啶銀、磺胺地索辛(sulfadimethoxine)、磺胺甲二唑(sulfamethizole)、磺胺甲基異噁唑(sulfamethoxazole)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、磺胺異噁唑(sulfisoxazole)、TMP-SMX或磺醯胺基柯依定

(sulfonamidochrysoidine)；四環素(tetracycline)，諸如天然存在之四環素、氯四環素(chlortetracycline)、土黴素(oxytetracycline)、地美環素(demeclocycline)、多西環素(doxycycline)、賴甲環素(lymecycline)、甲氯環素(meclocycline)、美他環素(methacycline)、米諾環素(minocycline)或羅利環素(rolitetracycline)；抗分枝桿菌劑，諸如氯法齊明(clofazimine)、胺苯碸(dapsone)、卷麴黴素(capreomycin)、環絲胺酸(cycloserine)、乙胺丁醇(ethambutol)、乙硫異菸胺(ethionamide)、異菸肼(isoniazid)、吡嗪醯胺(pyrazinamide)、利福平(rifampin，rifampicin))、利福布汀(rifabutin)、利福噴丁(rifapentine)或鏈黴素(streptomycin)。

在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療真菌感染之抗真菌劑組合投與。例示性抗真菌劑包括(但不限於)多烯抗真菌劑，諸如兩性黴素B(amphotericin B)、殺假絲菌素(candicidin)、非律平(filipin)、哈黴素 (hamycin)、遊黴素(natamycin)、制黴菌素(nystatin)或龜裂殺菌素(rimocidin)；咪唑，諸如聯苯苄唑(bifonazole)、布康唑(butoconazole)、克黴唑(clotrimazole)、益康唑(econazole)、芬替康唑(fenticonazole)、異康唑(isoconazole)、酮康唑(ketoconazole)、咪康唑(miconazole)、奧莫康唑(omoconazole)、奧昔康唑(oxiconazole)、舍他康唑(sertaconazole)、硫康唑(sulconazole)或噻康唑(tioconazole)；三唑，諸如阿伯康唑(albaconazole)、氟康唑(fluconazole)、艾沙康唑(isavuconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、泊沙康唑(posaconazole)、拉夫康唑(ravuconazole)、特康唑(terconazole)或伏立康唑(voriconazole)；噻

唑，諸如阿巴芬淨(abafungin)；烯丙胺，諸如阿莫羅芬(amorolfin)、布替萘芬(butenafine)、萘替芬(naftifine)或特比萘芬(terbinafine)；棘白菌素，包括阿尼芬淨(anidulafungin)、卡泊芬淨(caspofungin)或米卡芬淨(micafungin)；抗真菌大環內酯，諸如多烯抗黴劑(例如兩性黴素B、耐絲他汀苯甲酸(nystatin benzoic acid)；環吡酮；氟胞嘧啶(flucytosine)；灰黃黴素(griseofulvin)；鹵普羅近(haloprogin)；水蓼二醛(polygodial)；托萘酯(tolnaftate)；十一碳烯酸；或結晶紫；及天然替代物，諸如茉沃剌(oregano)、蒜素(allicin)、香茅油(citronella oil)、椰子油、碘、檸檬桃金娘(lemon myrtle)、苦楝籽油(neem seed oil)、橄欖葉(olife leaf)、橙油(orange oil)、玫瑰草油(palmarosa oil)、天竺薄荷(patchouli)、硒、茶樹油、鋅、霍羅皮托(horopito)、蕪菁(turnip)、細香蔥(chives)、蘿蔔及大蒜。

在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療寄生物感染之抗寄生物劑組合投與。例示性抗寄生物劑包括(但不限於)含銻化合物，諸如葡甲胺銻酸鹽及葡萄糖酸銻鈉、兩性黴素B、酮康唑、伊曲康唑、氟康唑、米替福新(miltefosine)、巴龍黴素及潘他米丁(pentamidine)。

在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與治療原蟲感染之抗原蟲劑組合投與。例示性抗原蟲劑包括(但不限於)乙醯胂胺(Acetarsol)、阿紮硝唑(Azanidazole)、氯奎(Chloroquine)、甲硝噠唑(Metronidazole)、硝呋太爾(Nifuratel)、尼莫唑(Nimorazole)、奧硝唑(Omidazole)、普羅硝唑(Propenidazole)、塞克硝唑(Secnidazole)、申氟津(Sineflngin)、替諾尼唑(Tenonitrozole)、特

米達唑(Temidazole)、替硝唑(Tinidazole)及其醫藥學上可接受之鹽或酯。

Th1/Th2概況之調節

應變性免疫藉由T及B細胞之複雜網狀結構調節且T輔助(Th)細胞為此網狀結構之調節因子。Th細胞可分化成促進細胞免疫之Th1細胞或提高體液免疫之Th2細胞。在某些情況下，癌細胞促進Th2反應，此使得此等癌細胞存活及逃避宿主免疫系統。在某些實施例中，本文描述藉由提高個體中之Th1:Th2生物標記物比來治療有需要之個體的癌症之方法，其包含向該個體投與治療有效量之包含TEC抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合，其中該組合降低個體中之Th2反應及增加個體中之Th1反應。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)用於抑制Th1反應同時提高Th2反應。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)用於減少個體中之Th2極化T細胞數目。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)用於增加個體中之Th1極化T細胞數目。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)用於增加個體中之活化CD8+細胞毒性T細胞數目。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)用於提高個體中之Th1極化T細胞與Th2極化T細胞之比率。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)用於提高個體中之IFN-γ表現。在一些實施例中，癌症為實體腫瘤。在一些實施例中，實體腫瘤係選自腺泡狀軟組織肉瘤、膀胱癌、乳癌、結腸直腸(結腸)癌、尤文氏骨肉瘤(Ewing's bone sarcoma)、胃腸癌、頭頸癌、腎癌、

平滑肌肉瘤、肺癌、黑素瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或遠端膽管癌及神經母細胞瘤。在一些實施例中，癌症為血液癌。在一些實施例中，血液癌為B細胞惡性病。在一些實施例中，B細胞惡性病為慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。

在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合用於抑制Th1反應同時提高Th2反應。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合用於減少個體中之Th2極化T細胞數目。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合用於增加個體中之Th1極化T細胞數目。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合用於增加個體中之活化CD8+細胞毒性T細胞數目。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合用於提高個體中之Th1極化T細胞比Th2極化T細胞之比率。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合用於提高

個體總之IFN-γ表現。

在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)相較於未使用Btk抑制劑(例如依魯替尼)治療提高針對癌症之Th1免疫反應。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)相較於未使用Btk抑制劑(例如依魯替尼)治療降低針對癌症之Th2免疫反應。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)相較於未使用Btk抑制劑(例如依魯替尼)治療改變針對癌症之Th1-Th2免疫反應之比率。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)相較於未使用Btk抑制劑(例如依魯替尼)治療提高針對癌症之Th1-Th2免疫反應之比率。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)使Th1細胞群體相較於未使用Btk抑制劑(例如依魯替尼)治療增加約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或90%以上。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)使Th2細胞群體相較於未使用Btk抑制劑(例如依魯替尼)治療降低約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或90%以上。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)提高一或多種Th1相關標記物之表現。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)使一或多種Th1相關標記物之表現相較於未使用Btk抑制劑(例如依魯替尼)治療增加約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或90%以上。在一些實施例中，一或多種Th1相關標記物包括CCR1、CD4、CD26、CD94、CD119、CD183、CD195、CD212、GM-CSF、顆粒酶B、IFN-α、IFN-γ、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18R、IL-23、IL-27、IL-27R、淋巴毒素、穿孔素、t-bet、Tim-3、TNF-α、TRANCE、sCD40L

或其任何組合。在一些實施例中，一或多種Th1相關標記物包括IFN-γ、IL-2、IL-12或其任何組合。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)降低Th2相關標記物之表現。在一些實施例中，Btk抑制劑(例如依魯替尼)相較於未使用Btk抑制劑(例如依魯替尼)治療使Th2相關標記物之表現降低約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或90%以上。在一些實施例中，一或多種Th2相關標記物包括CCR3、CCR4、CCR7、CCR8、CD4、CD30、CD81、CD184、CD278、c-maf、CRTH2、Gata-3、GM-CSF、IFN γR、IgD、IL-1R、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、ST2L/T1、Tim-1或其任何組合。在一些實施例中，一或多種Th1相關標記物包括IL-4、IL-10、IL-13或其任何組合。

在一些實施例中，BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合相較於未使用此組合治療增加針對癌症之Th1免疫反應。在一些實施例中，BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合相較於未使用此組合治療降低針對癌症之Th2免疫反應。在一些實施例中，BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合相較於未使用此組合治療改變針對癌症之Th1-Th2免疫反應之比率。在一些實施例中，BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合相較於未使用此組合治療增加針對癌症之Th1-Th2免疫反應之比率。在一些實施例中，BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合使Th1細胞群體相較於未使用此組合治療增加約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或90%以上。在一些實施例中，BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合使Th2細胞群體相較於未使用此組合治療降低約1%、2%、3%、4%、5%、

10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或90%以上。在一些實施例中，BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合提高一或多種Th1相關標記物之表現。在一些實施例中，BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合使一或多種Th1相關標記物之表現相較於未使用此組合治療增加約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或90%以上。在一些實施例中，一或多種Th1相關標記物包括CCR1、CD4、CD26、CD94、CD119、CD183、CD195、CD212、GM-CSF、顆粒酶B、IFN-α、IFN-γ、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18R、IL-23、IL-27、IL-27R、淋巴毒素、穿孔素、t-bet、Tim-3、TNF-α、TRANCE、sCD40L或其任何組合。在一些實施例中，一或多種Th1相關標記物包括IFN-γ、IL-2、IL-12或其任何組合。在一些實施例中，BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合降低一或多種Th2相關標記物之表現。在一些實施例中，BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合使Th2相關標記物之表現相較於未使用此組合治療降低約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或90%以上。在一些實施例中，一或多種Th2相關標記物包括CCR3、CCR4、CCR7、CCR8、CD4、CD30、CD81、CD184、CD278、c-maf、CRTH2、Gata-3、GM-CSF、IFNγR、IgD、IL-1R、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、ST2L/T1、Tim-1或其任何組合。在一些實施例中，一或多種Th1相關標記物包括IL-4、IL-10、IL-13或其任何組合。

在一些實施例中，依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合相較於未使用此組合治療增加針對癌症之Th1免疫反應。在一些實施例中，

依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合相較於未使用此組合治療降低針對癌症之Th2免疫反應。在一些實施例中，依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合相較於未使用此組合治療改變針對癌症之Th1-Th2免疫反應之比率。在一些實施例中，依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合相較於未使用此組合治療增加針對癌症之Th1-Th2免疫反應之比率。在一些實施例中，依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合使Th1細胞群體相較於未使用此組合治療增加約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或90%以上。在一些實施例中，依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合使Th2細胞群體相較於未使用此組合治療降低約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或90%以上。在一些實施例中，依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合提高一或多種Th1相關標記物之表現。在一些實施例中，依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合使一或多種Th1相關標記物之表現相較於未使用此組合治療增加約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或90%以上。在一些實施例中，一或多種Th1相關標記物包括CCR1、CD4、CD26、CD94、CD119、CD183、CD195、CD212、GM-CSF、顆粒酶B、IFN-α、IFN-γ、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18R、IL-23、IL-27、IL-27R、淋巴毒素、穿孔素、t-bet、Tim-3、TNF-α、TRANCE、sCD40L或其任何組合。在一些實施例中，一或多種Th1相關標記物包括IFN-γ、IL-2、IL-12或其任何組合。在一些實施例中，依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合降低一或多種Th2相關標記物之表現。在一些實施例中，依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合

使Th2相關標記物之表現相較於未使用此組合治療降低約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或90%以上。在一些實施例中，一或多種Th2相關標記物包括CCR3、CCR4、CCR7、CCR8、CD4、CD30、CD81、CD184、CD278、c-maf、CRTH2、Gata-3、GM-CSF、IFN γR、IgD、IL-1R、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、ST2L/T1、Tim-1或其任何組合。在一些實施例中，一或多種Th1相關標記物包括IL-4、IL-10、IL-13或其任何組合。

生物標記物概況

在某些實施例中，本文揭示基於生物標記物概況的患者選擇及層別、治療方案選擇及/或使治療方案最佳化之方法。在一些實施例中，生物標記物概況指示生物標記物表現、生物標記物之表現程度、生物標記物中之突變或生物標記物之存在。在一些實施例中，生物標記物概況與對照生物標記物概況比較。在一些實施例中，治療方案為TEC抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合。在一些實施例中，在投與TEC抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合之前、期間及/或之後分析生物標記物概況。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。在一些實施例中，在投與BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合之前、期間及/或之後分析生物標記物概況。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，在投與依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合之前、期間及/或之後分析生物標記物概況。在一些實施例中，在投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)、免疫檢查點抑制劑與額外治療劑之組合

之前、期間及/或之後分析生物標記物概況。

在一些實施例中，生物標記物為任何細胞遺傳學、細胞表面分子或蛋白質或RNA表現標記物。在一些實施例中，生物標記物包括計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA及VTCN1。

在一些情況下，將選自以下之生物標記物的表現程度與對照組比較：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA及VTCN1。在一些實施例中，選自計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、

CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA及VTCN1之生物標記物的表現程度相較於對照組降低0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、1000倍或1000倍以下。在一些實施例中，選自計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA及VTCN1之生物標記物的表現程度相較於對照組降低0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、1000倍或1000倍以上。在一些實施例中，對照組為未患癌症之個體中的計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、

CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA及VTCN1之表現程度或使用TEC抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合治療之前的個體表現程度。

在一些態樣中，選自以下之生物標記物的表現程度升高與預後不佳有關：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA及VTCN1。在一些實施例中，選自以下之生物標記物的表現程度升高與預後不佳有關：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2、LAG3及TIM3。

在一些實施例中，選自以下之生物標記物的表現程度升高與存活率降低、腫瘤尺寸增大、腫瘤侵襲性、復發、癌轉移及/或腫瘤浸潤淋巴細胞減少有關：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、

CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA及VTCN1。在一些實施例中，選自以下之生物標記物的表現程度升高與存活率降低、腫瘤尺寸增大、腫瘤侵襲性、復發、癌轉移及/或腫瘤浸潤淋巴細胞減少有關：計畫性死亡配位體1(PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2、LAG3及TIM3。

在一些情況下，選自以下之生物標記物的表現程度用於患者選擇、層別或監測針對包含TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑之組合療法的耐藥性產生：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA及VTCN1。

在一些情形中，選自以下之生物標記物的表現程度用於包含TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)與免疫檢查點抑制劑之組合的治療方案選擇或最佳化：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，

亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA及VTCN1。

在一些實施例中，生物標記物係選自由以下表現或與以下相關之生物標記物：實體腫瘤，諸如膀胱癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰臟癌及近端或遠端膽管癌瘤。在一些實施例中，膀胱癌之生物標記物包括BTA Stat、BTA Track、NMP 22、膀胱Chek、免疫細胞、UroVysion、細胞角蛋白8、18及19、端粒酶TRAP、hTert及hTR、BLCA-4、生存素、玻尿酸/玻尿酸酶、DD23單株抗體、纖維結合蛋白及HCG。在一些實施例中，結腸癌之生物標記物包括CEA、CA 19-9、CYFRA 21-1、鐵蛋白、骨橋蛋白、p53、seprase及EGFR。在一些實施例中，肺癌之生物標記物包括ERCC-1、NSE、ProGRP、SCC、β-微管蛋白、RRM1、EGFR、VEGF、CYFRA-21-1、CEA、CRP、LDH、CA125、CgA、NCAM及TPA。在一些實施例中，卵巢癌之生物標記物包括CA125、Her-2/neu、Akt-2、抑制素、HLA-G、TATI、CASA、TPA、CEA、LPA、PAI-1、IL-6、血管舒緩素5、6、7、8、9、10、11、13、14、15、$hCG_{\beta cf}$、前列腺蛋白酶、骨橋蛋白、HE4、有絲分裂原活化蛋白激酶、IGFBP-2、RSF-1及NAC-1。在一些實施例中，胰臟癌之生物標記物包括CA19-9、CEA、TIMP-1、

CA50、CA242、MUC1、MUC5AC、緊密連接蛋白18及磷脂結合蛋白A8。在一些實施例中，前列腺癌之生物標記物包括PSA、人類血管舒緩素2、IGF-1、IGFBP-3、PCA3、AMACR、GSTPi、CDKN1B、Ki-67、PTEN及PSCA。在一些實施例中，近端或遠端膽管癌瘤之生物標記物包括CA125、CA19-9、CEA、CgA、MUC1、MUC5AC、PML、p53、DPC4、Ki67、基質金屬蛋白酶、α-胎蛋白、N-鈣黏素、VEGF-C、緊密連接蛋白、凝血栓蛋白-1、細胞角蛋白及CYFRA 21-1。在一些實施例中，乳癌之生物標記物包括HER-1、-2、-3、-4；EGFR；HER-2/neu；$Foxp3^+$；ATAD2；DERL1；ESR1；CCND1；MYC；E2F1；NEK2A；CRYAB；HSPB2；FOXM1；DNMT3B；及MAT1A。

在一些實施例中，與實體腫瘤(例如膀胱癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰臟癌及近端或遠端膽管癌瘤)有關之生物標記物的表現程度與對照組比較。在一些實施例中，與實體腫瘤(例如膀胱癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰臟癌及近端或遠端膽管癌瘤)有關之生物標記物的表現程度相較於對照組增加0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、1000倍或1000倍以上。在一些實施例中，與實體腫瘤(例如膀胱癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰臟癌及近端或遠端膽管癌瘤)有關之生物標記物的表現程度相較於對照組降低0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100

倍、200倍、500倍、1000倍或1000倍以下。在一些實施例中，對照組為未患癌症之個體中與實體腫瘤(例如膀胱癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰臟癌及近端或遠端膽管癌瘤)有關之生物標記物的表現程度或在用TEC抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合治療之前個體的表現程度。

在一些情況下，與實體腫瘤(例如膀胱癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰臟癌及近端或遠端膽管癌瘤)有關之生物標記物的表現程度用於患者選擇、層別或監測針對包含TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑之組合療法的耐藥性產生。

在一些情況下，與實體腫瘤(例如膀胱癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰臟癌及近端或遠端膽管癌瘤)有關之生物標記物的表現程度用於包含TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)與免疫檢查點抑制劑之組合的治療方案選擇或最佳化。

在一些實施例中，生物標記物係選自由血液癌(諸如CLL、DLBCL、套細胞淋巴瘤及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症)表現或與其相關之生物標記物。在一些實施例中，CLL之生物標記物包括del(17p13.1)、del(11q22.3)、del(11q23)、未成熟IgVH連同ZAP-70+及/或CD38+、第12對染色體三體症、del(13q14)、複雜核型、*TP53*、*NOTCH1*、*SF3B1*、*BIRC3*、*LPL*及*CLLU1*。在一些實施例中，DLBCL之生物標記物包括BCL6、GCET1、MUM1、CD10、FOXP1、miR-21、miR-23A、miR-27A、miR-19A、miR-195、miR-LET7G、miR-

127、miR-222、miR-221、t(14:18)、第3對染色體三體症、del(8p23.1)、del(8p23.1-21.2)、del(8p)、t(6;14)(p25;q32)、TP53、TP21、BCL2、BCL6、MYC、Ki-67及CD43。在一些實施例中，套細胞淋巴瘤之生物標記物包括t(11;14)(q13;q32)、*MYC*、*CDKN2A*、*TNFRSF10B*、*CCDN1*、Ki-67及*SOX11*。在一些實施例中，瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症之生物標記物包括CD19、CD20、CD22、CD38、CD79a、CD5、CD138、單株表面Ig、MYD88、CXCR4、TP53、ATM、IgH、del(6q)及第18對染色體三體症。

在一些實施例中，血液癌之生物標記物概況為存在或不存在諸如細胞遺傳突變之生物標記物。在一些實施例中，血液癌之生物標記物概況為生物標記物中表現程度。在一些實施例中，與血液癌(例如CLL、DLBCL、套細胞淋巴瘤或瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症)有關之生物標記物的表現程度與對照組比較。在一些實施例中，與血液癌(例如CLL、DLBCL、套細胞淋巴瘤或瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症)有關之生物標記物的表現程度相較於對照組提高0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、1000倍或1000倍以上。在一些實施例中，與血液癌(例如CLL、DLBCL、套細胞淋巴瘤或瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症)有關之生物標記物的表現程度相較於對照組降低0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、1000倍或1000倍以

下。在一些實施例中，對照組為未患癌症之個體中與血液癌(例如CLL、DLBCL、套細胞淋巴瘤或瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症)有關之生物標記物的表現程度或用TEC抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合治療之前的個體表現程度。

在一些情況下，與血液癌(例如CLL、DLBCL、套細胞淋巴瘤或瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症)有關之生物標記物的表現程度之存在或不存在用於患者選擇、層別或監測針對包含TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑之組合療法的耐藥性產生。

在一些情形中，與血液癌(例如CLL、DLBCL、套細胞淋巴瘤或瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症)有關之生物標記物的表現程度之存在或不存用於包含TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)與免疫檢查點抑制劑之組合的治療方案選擇或最佳化。

在一些實施例中，生物標記物為腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)。在一些實施例中，腫瘤浸潤淋巴細胞之免疫檢查點蛋白質(例如PD-1)表現程度與對照腫瘤浸潤淋巴細胞之表現程度比較。在一些實施例中，腫瘤浸潤淋巴細胞之免疫檢查點蛋白質(例如PD-1)表現程度相較於對照組提高0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、1000倍或1000倍以上。在一些實施例中，腫瘤浸潤淋巴細胞之免疫檢查點蛋白質(例如PD-1)表現程度相較於對照組降低0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、

7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、1000倍或1000倍以下。在一些實施例中，對照組獲自未患癌症之個體或用TEC抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合治療之前的個體。在一些實施例中，腫瘤浸潤淋巴細胞之免疫檢查點蛋白質(例如PD-1)的表現程度升高與效應功能(諸如細胞激素產量及針對腫瘤細胞之細胞毒性功效)受損及/或預後不佳有關。

在一些實施例中，生物標記物為絕對淋巴細胞計數(ALC)。在一些實施例中，ALC含量大於100、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000個細胞/μL或更高。在一些實施例中，ALC含量小於100、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000個細胞/μL或更低。在一些實施例中，高於約1000個細胞/μL的ALC含量與整體存活率提高有關。

在一些實施例中，生物標記物包括BTK中之突變或修飾。在一些實施例中，修飾為BTK中之胺基酸位置481處的突變。在一些實施例中，突變為BTK中之C481S。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之治療方案基於BTK中C481S突變之存在或不存在進行修改。在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)、免疫檢查點抑制劑及額外治療劑之治療方案基於BTK中C481S突變之存在或不存在進行修改。在一些實施例中，癌症中C481S突變之存在賦予癌症對於BTK抑制劑(例如依魯替尼)之耐藥性。在一些實施例中，具有C481S突變之癌症特徵為耐依魯替尼性癌症。

在一些情況下，BTK之生物標記物(諸如TIL、ALC及C481S)之存在或不存在或表現程度用於患者選擇、層別或監測針對包含TEC抑制

劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑之組合療法的耐藥性產生。在一些情況下，BTK之生物標記物(諸如TIL、ALC及C481S)用於包含TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)與免疫檢查點抑制劑之組合的治療方案選擇或最佳化。

與Th1/Th2有關之生物標記概況

在一些實施例中，投與TEC抑制劑(例如BTK抑制劑或ITK抑制劑)與免疫檢查點抑制劑之組合降低一個細胞群體之生物標記物概況。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合降低一個細胞群體之生物標記物概況。在一些實施例中，投與依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合降低一個細胞群體之生物標記物概況。在一些實施例中，細胞群體為Th2極化T細胞。在一些實施例中，投與依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合降低Th2極化T細胞群體之生物標記物概況。在一些實施例中，投與依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合降低個體中之Th2極化T細胞群體之生物標記物概況。

在一些實施例中，投與TEC抑制劑(例如BTK抑制劑或ITK抑制劑)與免疫檢查點抑制劑之組合提高第二細胞群體之生物標記物概況。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合提高第二細胞群體之生物標記物概況。在一些實施例中，投與依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合提高第二細胞群體之生物標記物概況。在一些實施例中，第二細胞群體為Th1極化T細胞。在一些實施例中，投與依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合提高Th1

極化T細胞群體之生物標記物概況。在一些實施例中，投與依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合提高個體中之Th1極化T細胞群體之生物標記物概況。

在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合提高個體中之Th1極化T細胞比Th2極化T細胞之比率。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合將個體中之Th1極化T細胞比Th2極化T細胞之比率提高約5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、300倍、400倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍、1000倍或1000倍以上。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合增加個體中之細胞毒性CD8+T細胞數目。

在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合降低個體中之一或多種生物標記物之表現。在一些實施例中，生物標記物為個體中之Th2相關標記物。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合使選自CCR3、CCR4、CCR7、CCR8、CD4、CD30、CD81、CD184、CD278、c-maf、CRTH2、Gata-3、GM-CSF、IFN γR、IgD、IL-1R、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、ST2L/T1及Tim-1之一或多種Th2相關標記物的表現降低。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合降低個體中之IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13或IL-15表現。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合降低個體中之IL-4

表現。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合降低個體中之IL-5表現。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合降低個體中之IL-6表現。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合降低個體中之IL-10表現。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合降低個體中之IL-13表現。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合降低個體中之IL-15表現。

在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合提高個體中之一或多種生物標記物之表現。在一些實施例中，生物標記物為個體中之Th1相關標記物。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合提高選自CCR1、CD4、CD26、CD94、CD119、CD183、CD195、CD212、GM-CSF、顆粒酶B、IFN-α、IFN-γ、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18R、IL-23、IL-27、IL-27R、淋巴毒素、穿孔素、t-bet、Tim-3、TNF-α、TRANCE及sCD40L之一或多種Th1相關標記物的表現。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合提高個體中之IFN-γ、GM-CSF、IL-2、IL-12(p70)表現。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合提高個體中之IFN-γ表現。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合提高個體中之GM-CSF表現。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合提高個體中之IL-2表現。在一些實施例中，投與BTK抑制劑(例如依魯

替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合提高個體中之IL-12 (p70)表現。

診斷方法

測定上文所述之生物標記物的表現或存在之方法為此項技術中所熟知。獲自候選個體之血液樣品中生物標記物之循環含量例如藉由ELISA、放射免疫分析(RIA)、電化學發光(ECL)、西方墨點、多工技術或其他類似方法量測。生物標記物之細胞表面表現例如藉由流動式細胞量測術、免疫組織化學、西方墨點、免疫沈澱、磁性珠粒選擇及定量此等細胞表面標記物中任一者之細胞表現來量測。生物標記物RNA表現量可藉由RT-PCR、Qt-PCR、微陣列、北方墨點或其他類似技術量測。

如本文所揭示，使用熟習此項技術者已知的任何偵測方法測定蛋白質及/或核苷酸階段之所關注生物標記物之表現或存在。藉由「偵測表現」或「偵測含量」為預期測定生物標記物蛋白質或基因於生物樣品中之表現程度或存在。因此，「偵測表現」涵蓋測定不表現、不可偵測地表現、低程度表現、正常程度表現或過度表現之生物標記物的情形。

在本文提供之方法的某些態樣中，分離、偵測或量測一或多個淋巴細胞子群。在某些實施例中，使用免疫表型技術分離、偵測或量測一或多個淋巴細胞子群。在其他實施例中，使用螢光活化細胞分選(FACS)技術分離、偵測或量測一或多個淋巴細胞子群。

在某些態樣中，測定步驟需要測定生物標記物之表現或存在。在某些態樣中，在本文所述之方法中，測定步驟需要測定生物標記物之組合的表現或存在。

在某些態樣中，使用例如免疫組織化學技術或基於核酸之技術(諸如現場雜交及RT-PCR)在蛋白質或核酸階段偵測生物樣品中此等多種生物標記物及任何臨床上適用之預後標記物的表現或存在。在一個實施例中，藉由核酸擴增方式、核酸定序方式、利用核酸微陣列(DNA及RNA)之方式或使用特異性標記之探針現場雜化的方式進行一或多種生物標記物之表現或存在。

在其他實施例中，藉由凝膠電泳測定一或多種生物標記物之表現或存在。在一個實施例中，藉由轉移至膜且與特異性探針雜交進行測定。

在其他實施例中，藉由凝膠電泳測定一或多種生物標記物之表現或存在。

在其他實施例中，藉由可偵測固體受質測定一或多種生物標記物之表現或存在。在一個實施例中，可偵測固體受質為用抗體官能化之順磁性奈米粒子。

在另一態樣中，本文提供在治療過程後偵測或量測殘餘淋巴瘤以指導繼續或中斷治療或從一種治療方案改為另一治療方案的方法，其包含測定個體中一或多個淋巴細胞子群的一或多種生物標記物之表現或存在，其中治療過程為用Btk抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑治療。

在測試及對照生物樣品中偵測本文所述之生物標記物之表現的方法包含測定核酸或蛋白質階段之此等標記物的量或存在之任何方法。此類方法為此項技術中所熟知且包括(但不限於)西方墨點、北方墨點、ELISA、免疫沈澱、免疫螢光、流動式細胞量測術、免疫組織

化學、核酸雜交技術、核酸逆轉錄方法及核酸擴增方法。在特定實施例中，使用例如針對特異性生物標記物蛋白質之抗體偵測蛋白質階段的生物標記物之表現。此等抗體用於多種方法中，諸如西方墨點、ELISA、多工技術、免疫沈澱或免疫組織化學技術。在一些實施例中，藉由ELISA實現生物標記物偵測。在一些實施例中，藉由電化學發光(ECL)實現生物標記物偵測。

涵蓋特定識別及定量候選個體之生物樣品中的生物標記物(例如生物標記物、細胞存活或增殖之生物標記物、細胞凋亡生物標記物、Btk介導之信號傳導路徑的生物標記物)的任何方式。因此，在一些實施例中，藉助於能夠與生物標記物蛋白質或其生物活性變異體特異性相互作用的結合蛋白偵測生物樣品中所關注生物標記物蛋白質之表現程度。在一些實施例中，使用經標記抗體、其結合部分或其他結合搭配物。本文所用之措詞「標記」係指直接或間接結合於抗體從而產生「經標記」抗體的可偵測化合物或組合物。在一些實施例中，標記本身可偵測(例如放射性同位素標記或螢光標記)，或在酶促標記情況下，催化可偵測受質化合物或組合物的化學改變。

用於偵測生物標記物蛋白質之抗體為起源為單株或多株，行貨以合成或重組方式產生。使用熟習此項技術者已知的標準蛋白質偵測方法測定複合蛋白質之量，例如與結合蛋白相關之生物標記物蛋白質之量，例如特異性結合於生物標記物蛋白質之抗體。免疫分析法設計、理論及方案之詳述評論存在於此項技術中之眾多論題中(參見例如Ausubel等人編，(1995) Current Protocols in Molecular Biology) (Greene Publishing and Wiley-Interscience, NY))；Coligan等人編，

(1994) Current Protocols in Immunology (John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y.)。

用於標記抗體之標記物的選擇將視應用而變化。然而，熟習此項技術者容易確定標記物之選擇。此等經標記抗體用於免疫分析法以及組織學應用中以偵測所關注之任何生物標記物或蛋白質的存在。經標記抗體為多株抗體或單株抗體。此外，用於偵測所關注蛋白質之抗體如本文別處所述用放射性原子、酶、發色或螢光部分或比色標籤進行標記。標籤標記之選擇亦將視所要偵測限制而定。酶分析(ELISA)通常允許偵測由加酶標籤之複合物與酶受質相互作用形成之彩色產物。用作可偵測標記之放射性核素包括例如1-131、1-123、1-125、Y-90、Re-188、Re-186、At-211、Cu-67、Bi-212及Pd-109。用作可偵測標記之酶的實例包括(但不限於)辣根過氧化酶、鹼性磷酸酯酶、β-半乳糖苷酶及葡萄糖-6-磷酸酯去氫酶。發色部分包括(但不限於)螢光素及若丹明(rhodamine)。抗體藉由此項技術中已知之方法結合於此等標記。舉例而言，酶及發色分子藉助於偶合劑(諸如二醛、碳化二亞胺、二順丁烯二醯亞胺及其類似物)結合至抗體。或者，藉由配位體-受體配對進行結合。適合配位體-受體對之實例為生物素-抗生素蛋白或生物素-抗生蛋白鏈菌素及抗體-抗原。

在某些實施例中，生物樣品(例如體液樣品)內一或多種所關注生物標記物或其他蛋白質的表現或存在藉由放射免疫分析或酶聯免疫分析(ELISA)、競爭性結合酶聯免疫分析、點漬墨法(參見例如Promega Protocols and Applications Guide, Promega Corporation (1991))、西方墨點(參見例如Sambrook等人, (1989) Molecular Cloning, A Laboratory

Manual, 第3卷, 第18章(Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, N.Y.))、諸如高效液相層析(HPLC)之層析法，或此項技術中已知之其他分析法測定。因此，偵測分析涉及以下步驟，諸如(但不限於)免疫墨點、免疫擴散、免疫電泳或免疫沈澱。

在某些其他實施例中，本發明之方法適用於識別及治療癌症，包括上文所列的先行腫瘤治療性治療難治癒(亦即耐藥或變得耐藥)的癌症。

在一些實施例中，亦測定核酸階段之一或多種本文所述之生物標記物的表現或存在。用於分析表現的基於核酸之技術為此項技術中所熟知且包括例如測定生物樣品中之生物標記物mRNA含量。許多表現偵測方法使用經分離RNA。採用不會選擇針對分離mRNA的任何RNA分離技術來純化RNA (參見例如Ausubel等人編輯之(1987-1999) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley & Sons, New York))。此外，大量組織樣品容易使用熟習此項技術者熟知的技術處理，諸如美國專利第4,843,155號中揭示之單個步驟RNA分離製程。

因此，在一些實施例中，所關注生物標記物或其他蛋白質的偵測法係使用核酸探針在核酸階段進行分析。術語「核酸探針」係指能夠選擇性結合於特定預期目標核酸分子(例如核苷酸轉錄物)之任何分子。探針係由熟習此項技術者合成，或源自適當生物製劑。探針經特定設計以便標記例如：放射性標記物、螢光標記物、酶、化學發光標籤、比色標籤、或如上文所述或此項技術中已知的其他標記物或標籤。用作探針之分子之實例包括(但不限於)RNA及DNA。

舉例而言，經分離mRNA用於雜交或擴增分析法中，包括(但不

限於)南方或北方分析、聚合酶鏈反應分析及探針陣列。一種偵測mRNA含量之方法涉及使經分離mRNA與核酸分子(探針)接觸，該核酸分子會與所偵測基因編碼之mRNA雜交。核酸探針包含例如全長cDNA或其一部分，諸如至少7、15、30、50、100、250或500個長度且足以在嚴格條件下與編碼生物標記物、上述生物標記物之mRNA或基因組DNA特異性雜交的寡核苷酸。mRNA與探針之雜交即表示已經表現該所關注生物標記物或其他目標蛋白。

在一個實施例中，將mRNA固定於固體表面上且使其與探針接觸，例如藉由使經分離mRNA在瓊脂糖凝膠上流動且將mRNA自凝膠轉移至膜(諸如硝基纖維素)上。在替代實施例中，探針固定於固體表面且mRNA與探針(例如基因晶片陣列)接觸。熟練技術人員很容易擷用已知之mRNA偵測方法來偵測編碼所關注生物標記物或其他所關注蛋白質的mRNA含量。

測定樣品中所關注mRNA之含量的替代方法涉及核酸擴增法，例如藉由RT-PCR (參見例如美國專利第4,683,202號)、連接酶鏈反應(Barany (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:189 193)、自主序列複製(Guatelli等人, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874-1878)、轉錄擴增系統(Kwoh等人, (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-1177)、Q-β複製酶(Lizardi等人, (1988) Bio/Technology 6:1197)、滾環式複製(美國專利第5,854,033號)或任何其他核酸擴增法，隨後使用熟習此項技術者熟知之技術偵測經擴增之分子。若核酸分子以極低數目存在，則此等偵測方案尤其適用於偵測此類分子。在本發明之特定態樣中，藉由定量螢光RT-PCR (亦即TaqMan0系統)分析生物標記物表

現。

使用膜墨點(諸如用於雜交分析，諸如北方墨點及其類似物)、或微孔、樣品管、凝膠、珠粒或纖維(或包含看哦哦金額核酸之任何固體支撐物)監測所關注RNA之表現程度。參見美國專利第5,770,722號、第5,874,219號、第5,744,305號、第5,677,195號及第5,445,934號，其以引用的方式併入本文中。表現之偵測亦包含使用溶液中之核酸探針。

在本發明之一個實施例中，使用微陣列測定一或多種生物標記物之表現或存在。微陣列因為不同實驗之間的可再生性而尤其良好適於此目的。DNA微陣列提供一種同時量測大量基因之表現程度的方法。各陣列由連接至固體支撐物之可複製模式之捕捉探針組成。經標記RNA或DNA雜交至陣列上之互補探針，接著藉由陣列上各探針的雷射掃描雜交強度偵測，測定且轉化成表示相對基因表現程度之定量值。參見美國專利第6,040,138號、第5,800,992號及第6,020,135號、第6,033,860號及第6,344,316號，其以引用的方式併入本文中。高密度寡核苷酸陣列尤其適用於測定樣品中大多數RNA之基因表現概況。

使用機械合成方法合成此等陣列之技術描述於例如美國專利第5,384,261號中，以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，在實際上任何形狀之表面或甚至多樣性表面上製造陣列。在一些實施例中，陣列為平坦陣列表面。在一些實施例中，陣列包括珠粒、凝膠、聚合表面、纖維(諸如光纖)、玻璃或任何其他適當受質上之肽或核酸，參見美國專利第5,770,358號、第5,789,162號、第5,708,153號、第6,040,193號及第5,800,992號，其各自出於所有目的全文併入本文

中。在一些實施例中，陣列以允許對全部包含裝置進行診斷或其他操作的方式包裝。

樣品

在一些實施例中，用於本文所述之方法的樣品來自患者之任何組織或流體。樣品包括(但不限於)全血、離散骨髓、骨髓抽出物、胸膜液、腹膜流體、中樞脊髓液、腹部流體、胰臟流體、腦脊髓液、腹水、心包流體、尿液、唾液、支氣管灌洗液、汗水、淚液、耳朵沖洗液、痰、陰囊積液、精液、陰道積液、乳汁、羊膜液及呼吸道、腸道或泌尿生殖道分泌物。在一些實施例中，樣品為血清樣品。在一些實施例中，樣品來自為淋巴系統或循環系統之部分或與淋巴系統或循環系統有關之流體或組織。在一些實施例中，樣品為血液樣品，亦即靜脈、動脈、周邊、組織、臍帶血樣品。在一些實施例中，樣品為含有一或多種周邊血液單核細胞(PBMC)之血細胞樣品。在一些實施例中，樣品含有一或多種循環腫瘤細胞(CTC)。在一些實施例中，樣品含有一或多種彌散性腫瘤細胞(DTC，例如在骨髓抽出物樣品中)。

在一些實施例中，樣品藉由使用熟知及常規臨床方法獲得樣品的任何適合方式自患者獲得。自個體獲得流體樣品之程序為熟知的。舉例而言，抽取及加工全血及淋巴之程序為熟知的且可用於獲得供所提供方法使用之樣品。通常，為了收集血液樣品，向樣品中添加抗凝結劑(例如EDTA或檸檬酸鹽及肝素或CPD(檸檬酸鹽、磷酸鹽、右旋糖)或相當物質)以防止血液凝結。在一些實例中，血液樣品收集於含有一定量之EDTA以防止血液樣品凝結的收集試管中。

此外，收集多種身體樣品之程序在此項技術中熟知。舉例而

言，收集乳房組織樣品之程序為熟知的，且可藉由例如細針抽吸活檢、空芯針穿刺活檢或切除活檢獲得。可向細胞或組織施加固定劑及染色溶液以保持樣本及方便檢驗。

在一些情況下，樣品為細胞樣品，諸如血液科惡性細胞株或實體腫瘤細胞株之細胞。在一些情況下，血液科惡性細胞株包括獲自以下之細胞：例如慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、高風險CLL、非CLL/SLL淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤(FL)、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特氏高級B細胞淋巴瘤、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、縱隔(胸腺)大型B細胞淋巴瘤、血管內大型B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些情況下，實體腫瘤細胞株包括獲自以下之細胞，例如膀胱癌、乳癌、結腸癌、胃腸道癌、腎癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或遠端膽管癌及黑素瘤。

在一些情況下，樣品為血液科惡性細胞或血液科惡性細胞群。在一些情況下，細胞株包括A20、J558、BALM-1、BALM-2、BALM-3、EL4、Jurkat、THP1、OCI-Ly1、OCI-Ly2、OCI-Ly3、OCI-Ly4、OCI-Ly6、OCI-Ly7、OCI-Ly10、OCI-Ly18、OCI-Ly19、U2932、DB、HBL-1、RIVA、SUDHL2或TMD8。在一些情況下，細胞株對TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)與免疫檢查點抑制劑之組

合治療敏感。在一些情況下，細胞株對BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合治療敏感。在一些情況下，細胞株對依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合治療敏感。在一些情況下，細胞株對TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)、免疫檢查點抑制劑與額外抗癌劑之組合治療敏感。

在一些情況下，樣品為實體腫瘤細胞或實體腫瘤細胞群體。在一些情況下，細胞株包括293-T、4T1、721、9L、A2780、ALC、B16、B35、BCP-1、BEAS-2B、BHK-21、BR 293、BxPC3、C3H-10T1/2、COR-L23、COS-7、CT26、DH82、DU145、DuCaP、EMT6/AR1、EMT6/AR10.0、H1299、H69、HeLa、Hepa1c1c7、High Five細胞、HT-29、MCF-7、MDA-MB-231、MDA-MB-468、MG63、MDCK II、MRC5、RIN-5F或T84。在一些情況下，細胞株對TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)與免疫檢查點抑制劑之組合治療敏感。在一些情況下，細胞株對BTK抑制劑與免疫檢查點抑制劑之組合治療敏感。在一些情況下，細胞株對依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之組合治療敏感。在一些情況下，細胞株對TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)、免疫檢查點抑制劑與額外抗癌劑之組合治療敏感。

在一些實施例中，以常規間隔自個體收集樣品，諸如一天、兩天、三天、四天、五天、六天、一週、兩週、數週、四週、一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月、一年、每天、每週、每兩週、每季度、每兩年或每年。

在一些實施例中，在預定時間或相對於使用TEC抑制劑(例如

BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)與免疫檢查點抑制劑之組合治療以常規間隔收集樣品。舉例而言，在預定時間或在用TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)與免疫檢查點抑制劑之組合治療之前、期間或之後或在連續治療之間以常規間隔自患者收集樣品。在一些情況下，在預定時間或在用TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)、免疫檢查點抑制劑與額外抗癌劑之組合治療之前、期間或之後或在連續治療之間以常規間隔自患者收集樣品。在一些情況下，亦在預定時間或在用TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)、免疫檢查點抑制劑及/或額外抗癌劑之組合治療之前、期間或之後或在連續治療之間以常規間隔自患者收集樣品。

基於治療分析之系統

在某些態樣中，本文亦描述用於基於一或多種本文所述之生物標記物的存在或不存在或表現程度針對治療性治療分析患癌症之個體的系統。舉例而言，本文描述針對治療分析患癌症(例如實體腫瘤、血液癌、復發、難治癒或轉移癌症)之個體的系統，其包含(a)數位處理裝置，其包含經組態以執行可執行指令之作業系統及電子記憶體；(b)儲存於電子記憶體中之數據集，其中該數據集包含來自本文別處所述之生物標記物的數據，該生物標記物例如計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、

GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1或其組合；及(c)電腦程式，其包括可由數位處理裝置執行以形成應用程序之指令，該電腦程式包含(i)第一軟體模組，其經組態以分析數據集，判斷本文別處所述之生物標記物的存在或不存在或表現程度；及(ii)第二軟體模組，其基於生物標記物結果將個體分配為用TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)與免疫檢查點抑制劑之組合治療的候選者。

在一些態樣中且根據本文所述，適合數位處理裝置包括(但不限於)伺服器電腦、桌上型電腦、膝上型電腦、筆記型電腦、次筆記型電腦、迷你筆記型電腦、迷你平板電腦、機頂電腦、流媒體裝置、手持型電腦、網際網路電氣設備、行動智慧型電話、平板電腦、個人數位助理、視訊遊戲控制台及載具。熟習此項技術者應瞭解許多智慧型電話適用於本文所述之系統。熟習此項技術者亦將瞭解具有視情況選用之電腦網路連接的選擇電視、視頻播放器及數位音樂播放器適用於本文所述之系統。適合平板電腦包括熟習此項技術者已知的具有目錄單、操作記錄及可轉化構型者。

在一些實施例中，數位處理裝置包括經組態以執行可執行指令之作業系統。作業系統為例如包括程式及數據之軟體，其管理裝置之硬體且提供執行應用之服務。熟習此項技術者將瞭解適合伺服器作業系統包括(但不限於)FreeBSD、OpenBSD、NetBSD®、Linux、Apple® Mac OS X Server®、Oracle® Solaris®、Windows Server®及Novell®

NetWare®；及適合個人電腦作業系統，包括(但不限於)Microsoft® Windows®、Apple® Mac OS X®、UNIX®及UNIX類作業系統，諸如GNU/Linux®。在一些實施例中，額外操作系統包括藉由雲端計算提供者，諸如行動智慧型手機作業系統(例如Nokia® Symbian® OS、Apple® iOS®、Research In Motion® BlackBerry OS®、Google® Android®、Microsoft® Windows Phone® OS、Microsoft® Windows Mobile® OS、Linux®及Palm® WebOS®)；流媒體裝置作業系統(例如Apple TV®、Roku®、Boxee®、Google TV®、Google Chromecast®、Amazon Fire®及Samsung® HomeSync®)；及視訊遊戲控制台作業系統(例如Sony® PS3®、Sony® PS4®、Microsoft® Xbox 360®、Microsoft Xbox One、Nintendo® Wii®、Nintendo® Wii U®及Ouya®)。

在一些實施例中，裝置包括儲存及/或記憶體裝置。儲存及/或記憶體裝置為一或多種用於在暫時或永久基礎上儲存數據或程式的物理設備。在一些實施例中，裝置為揮發性記憶體且需要供電來維持所儲存資訊。在一些實施例中，該裝置為非揮發性記憶體且當數位處理裝置不供電時仍保留所儲存之資訊。在其他實施例中，非揮發性記憶體包含快閃記憶體。在一些實施例中，非揮發性記憶體包含動態隨機存取存儲器(DRAM)。在一些實施例中，非揮發性記憶體包含鐵電隨機存取記憶體(FRAM)。在一些實施例中，非揮發性記憶體包含相變隨機存取記憶體(PRAM)。在其他實施例中，該裝置為儲存器件，包括(但不限於)CD-ROM、DVD、快閃記憶體裝置、磁碟驅動裝置、磁帶驅動、光碟驅動、基於雲端計算之儲存及其類似物。在其他實施例中，儲存及/或記憶體裝置為諸如本文揭示者之裝置的組合。

在一些實施例中，數位處理裝置包括向使用者發送可見資訊之顯示器。在一些實施例中，顯示器為陰極射線管(CRT)。在一些實施例中，顯示器為液晶顯示器(LCD)。在其他實施例中，顯示器為薄膜電晶體液晶顯示器(TFT-LCD)。在一些實施例中，顯示器為有機發光二極體(OLED)顯示器。在多種其他實施例中，OLED顯示器為被動矩陣式OLED (PMOLED)或主動矩陣式OLED (AMOLED)顯示器。在一些實施例中，顯示器為電漿顯示器。在其他實施例中，顯示器為視訊投射器。在其他實施例中，顯示器為諸如本文揭示者之裝置的組合。

在一些實施例中，數位處理裝置包括自使用者接收資訊之輸入裝置。在一些實施例中，輸入裝置為鍵盤。在一些實施例中，輸入裝置為指向裝置包括(但不限於)滑鼠、軌跡球、追蹤板、操縱桿、遊戲控制器或觸控筆。在一些實施例中，輸入裝置為觸控式螢幕或多點觸控螢幕。在其他實施例中，輸入裝置為捕捉語音或其他聲音輸入之麥克風。在其他實施例中，輸入裝置為視訊攝影機或捕捉運動或可見輸入之其他感測器。在其他實施例中，輸入裝置為Kinect™、Leap Motion™或其類似物。在其他實施例中，輸入裝置為諸如本文揭示者之裝置的組合。

在一些情況下，本文揭示之系統及方法包括至少一種電腦程式或使用至少一種電腦程式。電腦程式包括可在數位處理裝置之CPU中執行的一系列指令，寫入該等指令來執行規定任務。在一些實施例中，電腦可讀指令以程式模塊形式執行，諸如功能、目標、應用程式設計介面(API)、數據結構及其類似物。鑒於本文提供之揭示內容，熟習此項技術者將瞭解在某些實施例中，電腦程式以多種語言之多種

型式寫入。

在一些情形中，電腦可讀指令之功能性根據多種環境中需要而組合或分散。在一些實施例中，電腦程式包含一系列指令。在一些實施例中，電腦程式包含複數個系列之指令。在一些實施例中，自一個位置提供電腦程式。在其他實施例中，自複數個位置提供電腦程式。在各種實施例中，電腦程式包括一或多個軟體模組。在多個實施例中，電腦程式部分或全部包括一或多種網路應用、一或多種行動應用、一或多種獨立應用、一或多種網頁瀏覽器插件、擴充、加載項或附加軟體或其組合。

在一些實施例中，本文揭示之方法及系統包括一或多種數據庫或使用一或多種數據庫。鑒於本文提供之揭示內容，熟習此項技術者將瞭解許多數據庫適於儲存及恢復本文別處所述之分析資訊。在多個實施例中，適合數據庫包括(但不限於)關係數據庫、非關係數據庫、物件導向式數據庫、目標數據庫、實體關係模型數據庫、聯合數據庫及XML數據庫。在一些實施例中，數據庫是基於網際網路。在其他實施例中，數據庫是基於網路。在其他實施例中，數據庫是基於雲端計算。在其他實施例中，數據庫是基於一或多種局部電腦儲存裝置。

在一些實施例中，本文揭示之方法及系統以服務形式執行。在一些實施例中，服務提供商獲得客戶希望分析之癌症樣品。在一些實施例中，服務提供商接著藉由本文所述之任何方法編碼待分析之各癌症樣品，進行分析且向客戶提供報導。在一些實施例中，客戶亦進行分析且向服務提供商提供結果以供解碼。在一些實施例中，服務提供商接著向客戶提供解碼結果。在一些實施例中，客戶亦編碼癌症樣

品，分析樣品及藉由與局部(客戶位置)或遠程(例如網路可達之伺服器)設置之軟體互動來解碼結果。在一些實施例中，軟體產生報導且將報導傳輸至客戶。例示性客戶包括臨床實驗室、醫院及其類似物。在一些實施例中，客戶或合作對象為需要或希望使用本發明之方法、系統、醫藥組合、組合物及/或套組的任何適合客戶或合作對象。

在一些實施例中，本文中提供之方法在伺服器或電腦伺服器(圖56)上處理。在一些實施例中，伺服器**401**包括中央處理單元(CPU，亦「處理器」) **405**，其為單核處理器、多核處理器或複數個用於平行處理之處理器。在一些實施例中，用作對照總成之部分的處理器為微處理器。在一些實施例中，伺服器**401**亦包括記憶體**410**(例如隨機存取記憶體、唯讀記憶體、快閃記憶體)；電子儲存單元**415**(例如硬碟)；用於與一或多種其他系統通信之通信介面**420**(例如網路適配器)；及周邊裝置**425**，其包括快取記憶體、其他記憶體、資料儲存器及/或電子顯示適配器。記憶體**410**、儲存單元**415**、介面**420**及周邊裝置**425**藉由諸如母板之通信匯流排(實線)與處理器**405**通信。在一些實施例中，儲存單元**415**為用於儲存資料之資料儲存單元。伺服器**401**可藉助於通信介面**420**與電腦網路(「網路」)以可操作方式耦接。在一些實施例中，藉助於額外硬體之處理器亦以可操作方式耦接至網路。在一些實施例中，網路**430**為網際網路、企業內部網路及/或企業間網路、與網際網路通信之企業內部網路及/或企業間網路、電信或數據網路。在一些實施例中，網路**430**藉助於伺服器**401**實施同級間網路，同級間網路使裝置能夠作為用戶端或伺服器耦接至該伺服器**401**。在一些實施例中，伺服器能夠經網路**430**傳輸之電子信號傳輸及接收電

腦可讀指令(例如裝置/系統操作方案或參數)或數據(例如感測器量測值、獲自偵測代謝物之原始數據、獲自偵測代謝物之原始數據的分析、獲自偵測代謝物之原始數據的說明等)。此外，在一些實施例中，網路例如用於跨國際邊界傳輸或接收數據。

在一些實施例中，伺服器**401**與一或多種輸出裝置**435** (諸如顯示器或列印機)及/或與一或多種輸入裝置**440** (諸如鍵盤、滑鼠或操縱桿)通信。在一些實施例中，顯示器為觸控式螢幕顯示器，在此情況下，其充當顯示裝置及輸入器件兩者。在一些實施例中，存在不同及/或額外輸入裝置，諸如發聲器、揚聲器或麥克風。在一些實施例中，伺服器使用多種作業系統中之任一者，諸如Windows®或MacOS®或Unix®或Linux®若干型號中之任一者。

在一些實施例中，儲存單元**415**儲存與操作本文所述之裝置、系統或方法有關之檔案或數據。

在一些實施例中，伺服器經網路**430**與一或多種遠程電腦系統通信。在一些實施例中，一或多種遠程電腦系統包括例如個人電腦、膝上型電腦、平板電腦、電話、智慧型手機或個人數位助理。

在一些實施例中，控制總成包括單個伺服器**401**。在其他情況中，系統包括經企業內部網路、企業間網路及/或網際網路彼此通信之多個伺服器。

在一些實施例中，伺服器**401**適於儲存本文所述之裝置操作參數、方案、方法，及其他可能相關資訊。在一些實施例中，此類資訊儲存在儲存單元**415**或伺服器**401**上且此類數據經網路傳輸。

醫藥組合物/調配物

在某些實施例中，本文揭示醫藥組合及/或組合物，其包含(a)Btk抑制劑及免疫檢查點抑制劑，及(b)醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，Btk抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，該組合相較於投與單獨之依魯替尼或第二抗癌劑提供協同治療作用。在一些情況下，該組合相較於投與單獨之依魯替尼或第二抗癌劑提供加合治療作用。在一些情況下，該組合相較於投與單獨之依魯替尼或第二抗癌劑提供拮抗作用。在一些情況下，該組合使癌症(例如實體腫瘤、血液癌)對BTK抑制劑敏感。在一些情況下，該組合使癌症(例如實體腫瘤、血液癌)對免疫檢查點抑制劑敏感。在一些情況下，該組合使癌症(例如實體腫瘤、血液癌)對BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑兩者敏感。在一些情況下，該組合進一步包含額外抗癌劑。在一些情況下，BTK抑制劑、免疫檢查點抑制劑與額外抗癌劑之組合相較於投與單獨或雙重組合之BTK抑制劑、免疫檢查點抑制劑或額外抗癌劑提供協同治療作用或加合治療作用。在一些情況下，BTK抑制劑、免疫檢查點抑制劑與額外抗癌劑之組合使癌症(例如實體腫瘤、血液癌)對額外抗癌劑或對BTK抑制劑、免疫檢查點抑制劑與額外抗癌劑之組合敏感。

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、B7H1、B7H4、OX-40、CD137、CD40、2B4、IDO1、IDO2、VISTA、CD27、CD28、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、CD80、CD86、PDL2、B7H3、HVEM、BTLA、KIR、GAL9、TIM3、A2aR、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、HAVCR2、CD276、

VTCN1、CD70、CD160或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg至約1000 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg、約140 mg、約145 mg、約150 mg、約155 mg、約160 mg、約165 mg、約170 mg、約175 mg、約180 mg、約185 mg、約190 mg、約195 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg、約600 mg、約700 mg或約800 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約140 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg至約70 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg。在一些實施例中，依魯替尼為非晶形或晶體。在一些實施例中，依魯替尼為經研磨粒子或奈米粒子。在一些實施例中，醫藥組合物為組合劑型。

醫藥組合及/或組合物可以習知方式使用一或多種生理學上可接

受之載劑(包含賦形劑及助劑)來調配，該等載劑促使將活性化合物加工成可以在醫藥學上使用之製劑。適當調配物視所選投與途徑而定。適當時且如此項技術中所理解可使用熟知技術、載劑及賦形劑中之任一者。本文所述之醫藥組合物之概述可見於例如*Remington：The Science and Practice of Pharmacy*, 第19版 (Easton, Pa.：Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Liberman, H.A.及Lachman, L.編, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery* Systems, 第7版. (Lippincott Williams & Wilkins1999)中，其全部內容以引用之方式併入。

如本文所用，醫藥組合係指依魯替尼、免疫檢查點抑制劑及/或額外治療劑與其他化學組分(諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑)之混合物。

在實施本文提供之治療或使用方法時，投與治療有效量之本文所揭示之化合物來治療疾病、病症或病狀。在一些實施例中，哺乳動物為人類。化合物之治療有效量可視化合物、疾病嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況及其他因素而變化。

如本文所用之術語「組合」意謂產物由混合或組合依魯替尼與免疫檢查點抑制劑(及任何額外治療劑)產生且包括固定及非固定組合。術語「固定組合」意謂依魯替尼及免疫檢查點抑制劑皆以單個實體或劑型投與。術語「非固定組合」意謂依魯替尼及免疫檢查點抑制劑作為各別實體或劑型同時、並行或不具有特定間隔時間界限依序投

與，其中此類投與在患者體內提供有效含量之兩種化合物。後者亦適用於混合療法，例如投與三種或三種以上活性成分。

在一些實施例中，本文所述之醫藥組合及/或組合物亦包括一或多種pH調整劑或緩衝劑，包括酸，諸如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及氫氯酸；鹼，諸如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乳酸鈉及參-羥基甲胺基甲烷；及緩衝劑，諸如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。包括保持組合物之pH在可接受範圍內所需之量的此類酸、鹼及緩衝劑。

在一些實施例中，醫藥組合及/或組合物亦包括使組合物之重量莫耳滲透濃度在可接受範圍內所需之量的一或多種鹽。此類鹽包括具有鈉、鉀或銨陽離子及氯、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子之鹽；適合鹽包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸氫鈉及硫酸銨。

可藉由多種投與途徑向個體投與本文所述之醫藥調配物，該等投與途徑包括(但不限於)經口、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、經頰、表面、經直腸或經皮投與途徑。本文所述之醫藥調配物包括(但不限於)水性液體分散液、自乳化分散液、固溶體、脂質體分散液、氣霧劑、固體劑型、散劑、立即釋放調配物、控制釋放調配物、速熔調配物、錠劑、膠囊、丸劑、延時釋放調配物、緩釋調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合立即與控制釋放調配物。

在一些實施例中，包括本文所述化合物之醫藥組合及/或組合物以習知方式製造，諸如藉助於習知混合、溶解、粒化、糖衣藥丸製

造、水磨、乳化、囊封、包覆或壓縮製程。

「消泡劑」減少加工期間之起泡，起泡可導致水性分散液凝結、成品膜中有氣泡或一般對製程產生損害。例示性消泡劑包括矽乳液或脫水山梨糖醇倍半油酸酯。

「抗氧化劑」包括例如丁基化羥基甲苯(BHT)、抗壞血酸鈉、抗壞血酸、偏亞硫酸氫鈉及生育酚。在某些實施例中，需要時，抗氧化劑提高化學穩定性。

在一些實施例中，本文提供之組合物亦包括一或多種防腐劑來抑制微生物活性。適合防腐劑包括含汞物質，諸如硝酸苯汞(merfen)及硫柳汞(thiomersal)；穩定之二氧化氯；及四級銨化合物，諸如苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、溴化十六烷基三甲基銨及氯化十六烷基吡錠。

在一些實施例中，本文所述之調配物受益於抗氧化劑、金屬螯合劑、含硫醇之化合物及其他常用穩定劑。此類穩定劑之實例包括(但不限於)：(a)約0.5%至約2% w/v甘油、(b)約0.1%至約1% w/v甲硫胺酸、(c)約0.1%至約2% w/v單硫代甘油、(d)約1 mM至約10 mM EDTA、(e)約0.01%至約2% w/v抗壞血酸、(f)0.003%至約0.02% w/v聚山梨醇酯80、(g)0.001%至約0.05% w/v聚山梨醇酯20、(h)精胺酸、(i)肝素、(j)硫酸葡聚糖、(k)環糊精、(l)戊聚糖聚硫酸鹽及其他類肝素、(m)二價陽離子，諸如鎂及鋅；或(n)其組合。

「黏合劑」賦予內聚品質且包括例如海藻酸及其鹽；纖維素衍生物，諸如羧基甲基纖維素、甲基纖維素(例如Methocel®)、羥基丙基甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素(例如Klucel®)、

乙基纖維素(例如Ethocel®)及微晶纖維素(例如Avicel®)；微晶右旋糖；直鏈澱粉；矽酸鎂鋁；多醣酸；膨潤土；明膠；聚乙烯吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物；交聯聚維酮；聚維酮；澱粉；預膠凝化澱粉；黃蓍膠、糊精、糖，諸如蔗糖(例如Dipac®)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇(例如Xylitab®)及乳糖；天然或合成膠狀物，諸如阿拉伯膠(acacia)、黃蓍膠、加特膠(ghatti gum)、艾斯殼黏液(mucilage of isapol husk)、聚乙烯吡咯啶酮(例如Polyvidone®CL、Kollidon®CL、Polyplasdone®XL-10)、落葉松阿拉伯半乳聚糖、Veegum®、聚乙二醇、蠟、海藻酸鈉及其類似物。

「載劑」或「載劑材料」包括藥劑學中的任何常用賦形劑且應基於與本文所揭示之化合物的相容性(諸如依魯替尼之配料及所要劑型之釋放曲線特性)進行選擇。例示性載劑材料包括例如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、界面活性劑、增溶劑、穩定劑、潤滑劑、濕潤劑、稀釋劑及其類似物。「醫藥學上相容之載劑材料」包括(但不限於)阿拉伯膠、明膠、膠態二氧化矽、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糊精、丙三醇、矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮(PVP)、膽固醇、膽固醇酯、酪蛋白鈉、大豆卵磷脂、牛膽酸、磷脂醯膽鹼、氯化鈉、磷酸三鈣、磷酸氫二鉀、纖維素及纖維素結合物、硬脂醯基乳酸糖鈉、角叉菜膠、單酸甘油酯、二酸甘油酯、預膠凝化澱粉及其類似物。參見例如*Remington：The Science and Practice of Pharmacy*, 第19版 (Easton, Pa.：Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Liberman, H.A.及Lachman, L.編, *Pharmaceutical Dosage Forms*,

Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及*Pharmaceutical Dosage Forms and* Drug Delivery Systems, 第17版. (Lippincott Williams & Wilkins1999)。

「分散劑」及/或「黏度調節劑」包括控制藥物在液體介質中或造粒方法或摻合方法中之之擴散及均質性的材料。在一些實施例中，此等試劑亦促進塗佈或溶蝕基質之效用。例示性擴散促進劑/分散劑包括例如親水性聚合物、電解質、Tween® 60或80、PEG、聚乙烯吡咯啶酮(PVP；商業上稱為Plasdone®)，及基於碳水化合物之分散劑，諸如羥基丙基纖維素(例如HPC、HPC-SL及HPC-L)、羥基丙基甲基纖維素(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M及HPMC K100M)、羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥基丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯(HPMCAS)、非結晶纖維素、矽酸鎂鋁、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、乙烯基吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、與環氧乙烷及甲醛之4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物(亦稱為泰洛沙泊(tyloxapol))、泊洛沙姆(poloxamer)(例如Pluronics F68®、F88®及F108®，其為環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物)；及泊洛沙胺(poloxamine)(例如Tetronic 908®，亦稱為泊洛沙胺908®，其為向乙二胺依序加成環氧丙烷及環氧乙烷衍生之四官能嵌段共聚物(BASF Corporation, Parsippany, N.J.))、聚乙烯吡咯啶酮K12、聚乙烯吡咯啶酮K17、聚乙烯吡咯啶酮K25或聚乙烯吡咯啶酮K30、聚乙烯吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物(S-630)、聚乙二醇，例如分子量可為約300至約6000，或約3350至約4000，或約7000至約5400之聚乙二醇，羧基甲基

纖維素鈉、甲基纖維素、聚山梨醇酯-80、海藻酸鈉、膠，諸如黃著膠及阿拉伯膠、瓜爾豆膠、三仙膠(包括黃原膠)、糖、纖維素材料，諸如羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、聚山梨醇酯-80、海藻酸鈉、聚乙氧基化脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚乙氧基化脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚維酮、卡波姆(carbomer)、聚乙烯醇(PVA)、海藻酸鹽、殼聚糖及其組合。諸如纖維素或三乙基纖維素之塑化劑亦可用作分散劑。尤其適用於脂質分散液及自乳化分散液之分散劑為二肉豆蔻醯基磷脂醯基膽鹼、來自蛋類之天然磷脂醯基膽鹼、來自蛋類之天然磷脂醯基甘油、膽固醇及十四烷酸異丙酯。

本發明組合物中可使用一或多種溶蝕促進劑與一或多種擴散促進劑之組合。

術語「稀釋劑」係指用於在傳遞之前稀釋所關注化合物之化合物。稀釋劑亦可用於使化合物穩定，因為其可提供較穩定環境。溶解於緩衝溶液(其亦可提供pH控制或維持)中之鹽在此項技術中用作稀釋劑，緩衝溶液包括(但不限於)磷酸鹽緩衝生理食鹽水溶液。在某些實施例中，稀釋劑提高組合物體積以促進壓縮或形成足夠體積以供針對膠囊填充均質摻合。此類化合物包括例如乳糖、澱粉、甘露糖醇、山梨糖醇、右旋糖、微晶纖維素，諸如Avicel®；磷酸氫鈣、二水合磷酸二鈣、磷酸三鈣、磷酸鈣；無水乳糖、噴霧乾燥乳糖；預膠凝化澱粉、可壓縮糖，諸如Di-Pac® (Amstar)；甘露糖醇、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯、基於蔗糖之稀釋劑、糖粉；單水合硫酸單氫鈣、二水合硫酸鈣；三水合乳酸鈣、葡萄糖結合劑；水解穀類固體、直鏈澱粉；粉末狀纖維素、碳酸鈣；甘胺酸、高

嶺土；甘露糖醇、氯化鈉；肌醇、膨潤土及其類似物。

術語「崩解」包括當與胃腸流體接觸時劑型溶解及分散兩者。「崩解劑」促進物質之分解或崩解。崩解劑之實例包括澱粉，例如天然澱粉，諸如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；預膠凝化澱粉，諸如National 1551或Amijel®；或羥基乙酸澱粉鈉，諸如Promogel®或Explotab®；纖維素，諸如木材產品；甲基結晶纖維素，例如Avicel®、Avicel® PH101、Avicel® PH102、Avicel® PH105、Elcema® P100、Emcocel®、Vivacel®、Ming Tia®及Solka-Floc®；甲基纖維素、交聯羧甲纖維素或交聯纖維素，諸如交聯羧基甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol®)、交聯羧基甲基纖維素或交聯之交聯羧甲纖維素；交聯澱粉，諸如羥基乙酸澱粉鈉；交聯聚合物，諸如交聯聚維酮；交聯聚乙烯吡咯啶酮；海藻酸鹽，諸如海藻酸或海藻酸之鹽，諸如海藻酸鈉；黏土，諸如Veegum® HV (矽酸鎂鋁)、膠，諸如瓊脂、瓜爾豆膠、槐豆膠、加拉亞膠(Karaya)、果膠或黃蓍膠；羥基乙酸澱粉鈉；膨潤土；天然海綿；界面活性劑；樹脂，諸如陽離子交換樹脂；柑桔渣；月桂基硫酸鈉；月桂基硫酸鈉與澱粉之組合；及其類似物。

「藥物吸收」或「吸收」通常係指藥物自藥物投與部位跨越屏障向血管或作用部位移動之過程，例如藥物自胃腸道向門靜脈或淋巴系統中移動。

「腸溶衣」為在胃中保持實質上完整但在小腸或結腸中溶解及釋放藥物的物質。一般而言，腸溶衣包含防止在胃之低pH環境中釋放但在較高pH (通常pH 6至7)下電離，且因此在小腸或結腸中充分溶解以釋放其中之活性劑之聚合材料。

「溶蝕促進劑」包括控制特定材料在胃腸流體中之溶蝕之材料。溶蝕促進劑通常為一般技術者已知。例示性溶蝕促進劑包括例如親水性聚合物、電解質、蛋白質、肽及胺基酸。

「填充劑」包括諸如以下之化合物：乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、微晶纖維素、纖維素粉末、右旋糖、葡萄糖結合劑、聚葡萄糖、澱粉、預膠凝化澱粉、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化鈉、聚乙二醇及其類似物。

適用於本文所述之調配物的「調味劑」及/或「甜味劑」包括例如阿拉伯膠糖漿、乙醯磺胺酸K、阿力甜(alitame)、茴香、蘋果、阿斯巴甜糖(aspartame)、香蕉、巴伐利亞奶油(Bavarian cream)、漿果、紅醋栗、奶油糖、檸檬酸鈣、樟腦、焦糖、櫻桃、櫻桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑桔、柑桔賓治(citrus punch)、柑桔奶油、棉花糖、可可、可樂、清涼櫻桃、清涼柑桔、環己胺基磺酸鹽、克拉美特(cylamate)、右旋糖、桉、丁香酚、果糖、雜果賓治、薑、甘草亭酸鹽、甘草糖漿、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、異麥芽糖、檸檬、酸橙、檸檬奶油、甘草酸單銨(MagnaSweet®)、麥芽糖醇、甘露糖醇、楓、藥蜀葵、薄荷醇、薄荷奶油、混合漿果、新橙皮苷DC、紐甜、橙子、梨、桃子、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、Prosweet®粉末、樹莓、根汁汽水(root beer)、朗姆酒(rum)、糖精、黃樟素、山梨糖醇、留蘭香、留蘭香奶油、草莓、草莓奶油、甜菊、蔗糖素、蔗糖、糖精鈉、糖精、阿斯巴甜糖、乙醯磺胺酸鉀、甘露糖醇、踝蛋白、木糖醇、蔗糖素、山梨糖醇、瑞士奶油、塔格糖(tagatose)、紅橘、索馬甜、百果糖(tutti fruitti)、香草、胡桃、西瓜、野生櫻桃、冬青、木糖醇或此等

調味成分之任何組合，例如茴香-薄荷醇、櫻桃-茴香、肉桂-橙子、櫻桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-檸檬、檸檬-酸橙、檸檬-薄荷、薄荷醇-桉、橙子-奶油、香草-薄荷及其混合物。

「潤滑劑」及「助流劑」為防止、減輕或抑制材料黏著或摩擦之化合物。例示性潤滑劑包括例如硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、硬脂基延胡索酸鈉、烴，諸如礦物油、或氫化植物油，諸如氫化大豆油(Sterotex®)、高碳數脂肪酸及其鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽，諸如鋁、鈣、鎂、鋅、硬脂酸、硬脂酸鈉、甘油、滑石、蠟、Stearowet®、硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、聚乙二醇(例如PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇，諸如Carbowax™、油酸鈉、苯甲酸鈉、二十二酸甘油酯、聚乙二醇、月桂基硫酸鎂或月桂基硫酸鈉、膠態二氧化矽，諸如Syloid™、Cab-O-Sil®、澱粉，諸如玉米澱粉、聚矽氧油、界面活性劑及其類似物。

「可量測血清濃度」或「可量測血漿濃度」描述通常以毫克、微克或奈克治療劑/毫升、分升或升血清為單位量測的投與後吸附至血流的血清或血漿濃度。如本文所用，可量測血漿濃度通常以ng/ml或μg/ml為單位量測。

「藥效學」係指決定相對於作用部位處藥物濃度的所觀測生物反應的因素。

「藥物動力學」係指決定作用部位處適當藥物濃度之獲得及維持的因素。

「塑化劑」為用於使微膠囊材料或膜包衣軟化以使其脆性較低的化合物。適合塑化劑包括例如聚乙二醇(諸如PEG 300、PEG 400、

PEG 600、PEG 1450、PEG 3350及PEG 800)、硬脂酸、丙二醇、油酸、三乙基纖維素及三醋精。在一些實施例中，塑化劑亦可充當分散劑或濕潤劑。

「增溶劑」包括諸如以下之化合物：三醋精、檸檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉(sodium doccusate)、維生素E TPGS、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、N-羥基乙基吡咯啶酮、聚乙烯吡咯啶酮、羥丙基甲基纖維素、羥基丙基環糊精、乙醇、正丁醇、異丙醇、膽固醇、膽汁鹽、聚乙二醇200-600、四氫呋喃聚乙二醇醚、二乙二醇單乙醚、丙二醇及二甲基異山梨醇及其類似物。

「穩定劑」包括諸如任何抗氧化劑、緩衝劑、酸、防腐劑及其類似物之化合物。

如本文所用，「穩定狀態」為當一個給藥間隔內投與之藥物量等於消除之藥物量時，產生平坦或恆定血漿藥物暴露。

「懸浮劑」包括諸如以下之化合物：聚乙烯吡咯啶酮，例如聚乙烯吡咯啶酮K12、聚乙烯吡咯啶酮K17、聚乙烯吡咯啶酮K25或聚乙烯吡咯啶酮K30；乙烯基吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)；聚乙二醇，例如分子量可為約300至約6000，或約3350至約4000，或約7000至約5400之聚乙二醇；羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羥基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯；聚山梨醇酯-80；羥基乙基纖維素；海藻酸鈉；膠，諸如黃著膠及阿拉伯膠、瓜爾豆膠、三仙膠(包括黃原膠)；糖；纖維素材料，諸如羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、羥基丙基甲基纖維素、羥基乙基纖維素；

聚山梨醇酯-80；海藻酸鈉；聚乙氧基化脫水山梨糖醇單月桂酸酯；聚乙氧基化脫水山梨糖醇單月桂酸酯；聚維酮及其類似物。

「界面活性劑」包括諸如以下之化合物：月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉、Tween 60或80、三醋精、維生素E TPGS、脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、膽汁鹽、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物，例如Pluronic® (BASF)，及其類似物。一些其他界面活性劑包括聚氧化乙烯脂肪酸甘油酯及植物油，例如聚氧化乙烯(60)氫化蓖麻油；及聚氧化乙烯烷基醚及烷基苯基醚，例如辛苯聚醇10、辛苯聚醇40。在一些實施例中，包括界面活性劑以提高物理穩定性或用於其他目的。

「黏度增強劑」包括例如甲基纖維素、黃原膠、羧基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、卡波姆(carbomer)、聚乙烯醇、海藻酸鹽、阿拉伯膠、殼聚糖及其組合。

「濕潤劑」包括諸如以下之化合物：油酸、單硬脂酸甘油酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、多庫酯鈉、油酸鈉、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉、三醋精、Tween 80、維生素E TPGS、銨鹽及其類似物。

劑型

在某些實施例中，本文揭示包含BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑之劑型。在一些實施例中，Btk抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，劑型為組合劑型。在一些實施例中，劑型為固體口服劑型。在一

些實施例中，劑型為錠劑、丸劑或膠囊。在一些實施例中，劑型為控制釋放劑型、延時釋放劑型、緩釋劑型、脈衝釋放劑型、多微粒劑型或混合立即釋放與控制釋放調配物。在一些實施例中，劑型包含控制釋放包衣。在一些實施例中，劑型包含控制依魯替尼釋放之第一控制釋放包衣及控制免疫檢查點抑制劑釋放之第二控制釋放包衣。在一些實施例中，組合相較於投與單獨之依魯替尼或第二抗癌劑提供協同或加合治療作用。

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為以下各物之抑制劑：計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)、計畫性死亡1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞協同刺激因子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (具有含膠原結構之巨噬細胞受體)、PS (磷脂醯絲胺酸)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1，或其任何組合，或其任何組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG3之抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為TIM3之抑制劑。

在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg至約1000 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19

mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg、約140 mg、約145 mg、約150 mg、約155 mg、約160 mg、約165 mg、約170 mg、約175 mg、約180 mg、約185 mg、約190 mg、約195 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg、約600 mg、約700 mg或約800 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約140 mg。在一些實施例中，依魯替尼之治療有效量為約40 mg至約100 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg至約70 mg。在一些實施例中，依魯替尼之劑量為約40 mg。在一些實施例中，依魯替尼為非晶形或晶體。

本文所述之醫藥組合可針對經任何習知方式投與而調配，包括(但不限於)經口、非經腸(例如靜脈內、皮下或肌肉內)、經頰、鼻內、直腸或經皮投與途徑。如本文所用，術語「個體(subject、individual)」及「患者」可互換使用且意謂動物，較佳哺乳動物，包括人類或非人類。該等術語均不需要醫學專業人員之監督(連續或其他方式)。

本文所述之醫藥組合調配成任何適合劑型，包括(但不限於)固體經口劑型、控制釋放調配物、速熔調配物、泡騰調配物、錠劑、散劑、丸劑、膠囊、延時釋放調配物、緩釋調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合立即釋放與控制釋放調配物。

可藉由混合一或多種固體賦形劑與一或多種本文所述化合物，

視情況研磨所得混合物，且在根據需要添加適合助劑之後將混合物加工成顆粒，獲得錠劑或糖衣藥丸核心來獲得經口使用之醫藥製劑。適合賦形劑包括例如填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、稻穀澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他賦形劑，諸如聚乙烯吡咯啶酮(PVP或聚維酮)磷酸鈣。在一些實施例中，添加崩解劑，諸如交聯之交聯羧甲纖維素鈉、聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂或海藻酸或其鹽(諸如海藻酸鈉)。

糖衣藥丸核心具有適合包衣。為此，在一些實施例中，使用濃縮糖溶液，在特定實施例中，其視情況含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啶酮、卡波莫膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適合有機溶劑或溶劑混合物。在一些實施例中，向錠劑或糖衣藥丸包衣中添加染料或顏料以鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

可經口使用之醫藥製劑包括由明膠製成之配合插入膠囊以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之密封軟膠囊。配合插入膠囊可含有活性成分與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑、及視情況選用之穩定劑混合。在一些實施例中，在軟膠囊中，將活性化合物溶解或懸浮於適合液體中，諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇。此外，在一些實施例中，添加穩定劑。用於經口投與之所有調配物均應呈適用於此類投與之劑量。

在一些實施例中，本文所揭示之固體劑型為以下形式：錠劑(包括混懸錠劑、速熔錠劑、咀嚼崩解錠劑、快速崩解錠劑、泡騰錠劑或

囊片)、丸劑、粉末(包括無菌包裝粉末、可分配粉末或泡騰粉末)、膠囊(包括軟膠囊或硬膠囊，例如由動物產生之明膠或植物產生之HPMC製成之膠囊，或「噴灑膠囊」)、固態分散體、固溶體、生物溶蝕性劑型、控制釋放調配物、脈衝釋放劑型、多微粒劑型、小丸劑、顆粒或噴霧劑。在其他實施例中，醫藥調配物呈散劑形式。在其他實施例中，醫藥調配物呈錠劑形式，包括(但不限於)速熔錠劑。此外，在一些實施例中，本文所述之醫藥調配物以單個膠囊形式投與或呈多膠囊劑型。在一些實施例中，醫藥調配物分兩個，或三個，或四個膠囊或錠劑投與。

在一些實施例中，藉由混合依魯替尼粒子與一或多種醫藥賦形劑形成主體摻合組合物製備固體劑型，例如錠劑、泡騰錠劑及膠囊。當此等主體摻合組合物稱為均質時，依魯替尼粒子意欲均勻分散於整個組合物中，使得組合物容易細分成同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。在一些實施例中，個別單位劑量亦包括膜包衣，該等膜包衣在口服攝取時或與稀釋劑接觸時崩解。此等調配物可藉由習知藥理學技術製造。

習知藥理學技術包括例如以下方法中之一者或組合：(1)乾式混合，(2)直接壓縮，(3)碾磨，(4)乾式或無水造粒，(5)濕式造粒，或(6)融合。參見例如Lachman等人, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986)。其他方法包括例如噴霧乾燥、盤塗佈、熔融粒化、粒化、流體化床噴霧乾燥或塗佈(例如沃斯特塗佈(wurster coating))、切向塗佈、頂部噴霧、製錠、擠壓及其類似方法。

本文所述之固體醫藥劑型可包括本文所述之化合物及一或多種

醫藥學上可接受之添加劑，諸如相容載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑、塑化劑、穩定劑、穿透增強劑、濕潤劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或一或多種其組合。在其他態樣中，使用標準塗佈程序，諸如*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第20版 (2000)中所述之程序，在依魯替尼調配物周圍提供薄膜衣。在另一實施例中，一些或全部依魯替尼粒子未經微膠囊化且未包覆包衣。

用於本文所述之固體劑型的適合載劑包括(但不限於)阿拉伯膠、明膠、膠態二氧化矽、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糊精、丙三醇、矽酸鎂、酪蛋白鈉、大豆卵磷脂、氯化鈉、磷酸三鈣、磷酸氫二鉀、硬脂醯基乳酸鈉、角叉菜膠、單酸甘油酯、二酸甘油酯、預膠凝化澱粉、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯、蔗糖、微晶纖維素、乳糖、甘露糖醇及其類似物。

用於本文所述之固體劑型的適合填充劑包括(但不限於)乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、微晶纖維素、纖維素粉末、右旋糖、葡萄糖結合劑、聚葡萄糖、澱粉、預膠凝化澱粉、羥基丙基甲基纖維素(HPMC)、羥基丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥基丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯(HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化鈉、聚乙二醇及其類似物。

為了儘可能有效地自固體劑型基質釋放一或多種本文所述治療劑之混合物，調配物中通常使用崩解劑，當劑型使用黏合劑壓縮時尤其如此。崩解劑在濕氣吸附至劑型時幫助藉由膨脹或毛細作用破裂劑型基質。用於本文所述之固體劑型的適合崩解劑包括(但不限於)天然

澱粉，諸如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；預膠凝化澱粉，諸如國家的1551或Amijel®；或羥基乙酸澱粉鈉，諸如Promogel®或Explotab®；纖維素，諸如木材產品；甲基結晶纖維素，例如Avicel®、Avicel®PH101、Avicel®PH102、Avicel®PH105、Elcema®P100、Emcocel®、Vivacel®、MingTia®及Solka-Floc®、甲基纖維素、交聯羧甲纖維素；或交聯纖維素，諸如交聯羧基甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol®)、交聯羧基甲基纖維素或交聯之交聯羧甲纖維素；交聯澱粉，諸如羥基乙酸澱粉鈉；交聯聚合物，諸如交聯聚維酮、交聯聚乙烯吡咯啶酮；海藻酸鹽，諸如海藻酸或海藻酸之鹽，諸如海藻酸鈉；黏土，諸如Veegum®HV (矽酸鎂鋁)；膠，諸如瓊脂、瓜爾豆膠、槐豆膠、加拉亞膠、果膠或黃蓍膠；羥基乙酸澱粉鈉；膨潤土；天然海綿；界面活性劑；樹脂，諸如陽離子交換樹脂；柑桔渣；月桂基硫酸鈉；月桂基硫酸鈉與澱粉之組合；及其類似物。

黏合劑賦予固體口服劑型調配物以內聚性：對於粉末填充膠囊調配物，其幫助可填充至軟殼或硬殼膠囊之栓塞形成，且對於錠劑調配物，其確保錠劑在壓縮後保持完整且在壓縮或填充步驟之前幫助確保摻合物均勻性。適用做本文所述之固體劑型中之黏合劑的材料包括(但不限於)羧基甲基纖維素、甲基纖維素(例如Methocel®)、羥基丙基甲基纖維素(例如羥丙甲纖維素USP Pharmacoat-603、羥基丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯(Aqoate HS-LF及HS)、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素(例如Klucel®)、乙基纖維素(例如Ethocel®)及微晶纖維素(例如Avicel®)、微晶右旋糖、直鏈澱粉、矽酸鎂鋁、多醣酸、膨潤土、明膠、聚乙烯吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物、交聯聚維酮、聚維酮、澱

粉、預膠凝化澱粉、黃蓍膠、糊精、糖，諸如蔗糖(例如Dipac®)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇(例如Xylitab®)、乳糖、天然或合成膠，諸如阿拉伯膠、黃蓍膠、加特膠、艾斯殼黏液、澱粉、聚乙烯吡咯啶酮(例如Povidone®CL、Kollidon®CL、Polyplasdone®XL-10及Povidone®K-12)、落葉松阿拉伯半乳聚糖、Veegum®、聚乙二醇、蠟、海藻酸鈉及其類似物。

一般而言，粉末填充之明膠膠囊調配物中使用20-70%的黏合劑含量。錠劑調配物中之黏合劑使用量隨直接壓縮、濕式造粒、碾壓或其他賦形劑(諸如本身可用作中等黏合劑之填充劑)的使用而變化。熟習此項技術之調配者可決定調配物之黏合劑含量，但通常錠劑調配物中的黏合劑使用量高達70%。

用於本文所述之固體劑型的適合潤滑劑或助流劑包括(但不限於)硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂基延胡索酸鈉、鹼金屬及鹼土金屬鹽(諸如鋁、鈣、鎂、鋅)、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、蠟、Stearowet®、硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇，諸如Carbowax™、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000、丙二醇、油酸鈉、二十二酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、苯甲酸甘油酯、月桂基硫酸鎂或月桂基硫酸鈉及其類似物。

用於本文所述之固體劑型的適合稀釋劑包括(但不限於)糖(包括乳糖、蔗糖及右旋糖)、多糖(包括葡萄糖結合劑及麥芽糊精)、多元醇(包括甘露糖醇、木糖醇及山梨糖醇)、環糊精及其類似物。

術語「非水溶性稀釋劑」表示通常用於藥劑調配之化合物，諸

如磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改性澱粉及微晶纖維素，及微纖維素(例如密度為約0.45 g/cm^3，例如艾維素(Avicel)、粉末狀纖維素)及滑石。

用於本文所述之固體劑型的適合濕潤劑包括例如油酸、單硬脂酸甘油酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、四級銨化合物(例如Polyquat10®)、油酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂、多庫酯鈉、三醋精、維生素E TPGS及其類似物。

用於本文所述之固體劑型的適合界面活性劑包括例如月桂基硫酸鈉、脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、膽汁鹽、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物，例如Pluronic® (BASF)及其類似物。

用於本文所述之固體劑型的適合懸浮劑包括(但不限於)聚乙烯吡咯啶酮，例如聚乙烯吡咯啶酮K12、聚乙烯吡咯啶酮K17、聚乙烯吡咯啶酮K25或聚乙烯吡咯啶酮K30；聚乙二醇，例如分子量可為約300至約6000，或約3350至約4000，或約7000至約5400之聚乙二醇；乙烯基吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚山梨醇酯-80、羥基乙基纖維素；海藻酸鈉；膠，諸如黃蓍膠及阿拉伯膠、瓜爾豆膠、三仙膠(包括黃原膠)；糖；纖維素材料，諸如羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、羥基丙基甲基纖維素、羥基乙基纖維素；聚山梨醇酯-80；海藻酸鈉；聚乙氧基化脫水山梨糖醇單月桂酸酯；聚乙氧基化脫水山梨糖醇單月桂酸酯；聚維酮及其類似物。

用於本文所述之固體劑型的適合抗氧化劑包括例如丁基化羥基甲苯(BHT)、抗壞血酸鈉及生育酚。

應瞭解本文所述之固體劑型中所用的添加劑之間存在大量重疊。因此，上文所列添加劑應視為僅例示而非限制本文所述之固體劑型中可包括之添加劑類型。熟習此項技術者根據所要特定特性容易測定此類添加劑之量。

在其他實施例中，醫藥調配物之一或多個層經塑化。說明性地，塑化劑一般為高沸點固體或液體。可添加占塗佈組合物之約0.01重量%至約50重量%的適合塑化劑。塑化劑包括(但不限於)鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙醯化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂劑、硬脂酸酯及蓖麻油。

壓縮錠劑為藉由壓實上文所述之調配物之主體摻合物製成之固體劑型。在各種實施例中，經設計以在口中溶解之壓縮錠劑將包括一或多種調味劑。在其他實施例中，壓縮錠劑將包括包圍最終壓縮錠劑之膜。在一些實施例中，薄膜衣可提供依魯替尼或第二藥劑自調配物之延時釋放。在其他實施例中，薄膜衣有助於實現患者順應性(例如Opadry®包衣或糖包衣)。包括Opadry®之薄膜衣通常在錠劑重量之約1%至約3%之範圍內。在其他實施例中，壓縮錠劑包括一或多種賦形劑。

在一些實施例中，例如藉由將依魯替尼或上文所述之第二藥劑的調配物之主體摻合物置於膠囊內來製備膠囊。在一些實施例中，將調配物(非水性懸浮液及溶液)置於軟明膠膠囊中。在其他實施例中，

將調配物置於標準明膠膠囊或非明膠膠囊(諸如包含HPMC之膠囊)中。在其他實施例中，將調配物置於噴灑膠囊中，其中將膠囊全部吞咽或在食用之前將膠囊打開且將內含物灑於食物上。在一些實施例中，治療劑量分成多個(例如兩個、三個或四個)膠囊。在一些實施例中，調配物之全部劑量在一個膠囊形式中傳遞。

在各種實施例中，依魯替尼粒子及一或多種賦形劑經乾式摻和且壓縮成塊狀物，諸如錠劑，其硬度足以使醫藥組合物在經口投與後少於30分鐘、少於約35分鐘、少於約40分鐘、少於約45分鐘、少於約50分鐘、少於約55分鐘或少於約60分鐘實質上崩解，藉此向胃腸流體中釋放調配物。

在另一態樣中，在一些實施例中，劑型包括微膠囊化調配物。在一些實施例中，微膠囊化材料中存在一或多種其他相容材料。例示性材料包括(但不限於)pH調節劑、溶蝕促進劑、消泡劑、抗氧化劑、調味劑及載劑材料，諸如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、界面活性劑、增溶劑、穩定劑、潤滑劑、濕潤劑及稀釋劑。

適用於本文所述之微膠囊化之材料包括與依魯替尼相容之材料，其充分隔離任何依魯替尼之化合物與其他非相容賦形劑。與任何依魯替尼之化合物相容的材料為延遲任何依魯替尼之化合物活體內釋放的材料。

適用於延遲包括本文所述化合物之調配物釋放之例示性微膠囊化材料包括(但不限於)羥基丙基纖維素醚(HPC)，諸如Klucel®或Nisso HPC；低取代羥基丙基纖維素醚(L-HPC)；羥基丙基甲基纖維素醚(HPMC)，諸如Seppifilm-LC、Pharmacoat®、Metolose SR、

Methocel®-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824及Benecel MP843；甲基纖維素聚合物，諸如Methocel®-A；羥基丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯Aqoat (HF-LS、HF-LG、HF-MS)及Metolose®；乙基纖維素(EC)及其混合物，諸如E461、Ethocel®、Aqualon®-EC、Surelease®；聚乙烯醇(PVA)，諸如Opadry AMB；羥基乙基纖維素，諸如Natrosol®；羧基甲基纖維素及羧基甲基纖維素之鹽(CMC)，諸如Aqualon®-CMC；聚乙烯醇及聚乙二醇共聚物，諸如Kollicoat IR®；單酸甘油酯(Myverol)；甘油三酯(KLX)；聚乙二醇；改性食物澱粉；丙烯酸聚合物及丙烯酸聚合物與纖維素醚之混合物，諸如Eudragit®EPO、Eudragit®L30D-55、Eudragit®FS 30D、Eudragit®L100-55、Eudragit®L100、Eudragit®S100、Eudragit®RD100、Eudragit®E100、Eudragit®L12.5、Eudragit®S12.5、Eudragit®NE30D及Eudragit®NE 40D；鄰苯二甲酸乙酸纖維素，sepifilms，諸如HPMC與硬脂酸、環糊精之混合物，及此等材料之混合物。

在其他實施例中，向微膠囊化材料中併入塑化劑，諸如聚乙二醇，例如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350及PEG 800；硬脂酸、丙二醇、油酸及三醋精。在其他實施例中，適用於延遲醫藥組合物釋放之微膠囊化材料來自USP或國家處方集(National Formulary) (NF)。在其他具體實例中，微膠囊化材料為Klucel。在其他實施例中，微膠囊化材料為甲基纖維素。

在一些實施例中，任何依魯替尼之微膠囊化化合物藉由一般技術者已知之方法調配。此類已知方法包括例如噴霧乾燥製程、轉盤-溶劑製程、熱熔融製程、噴淋冷卻法、流體化床、靜電沈積、離心擠

壓、旋轉懸浮分離、在液體-氣體或固體-氣體界面處聚合、加壓擠壓或噴淋溶劑萃取浴。除此等之外，亦可使用例如複凝聚法、溶劑蒸發、聚合物-聚合物不相容性、在液體介質中界面聚合、現場聚合、液體中乾燥及在液體介質中去溶劑化之若干化學技術。此外，在一些實施例中，使用諸如碾壓、擠壓/滾圓、凝聚或奈米粒子塗佈之其他方法。

在一個實施例中，任何依魯替尼之化合物的粒子在調配成上述形式中之任一者之前經微膠囊化。在另一實施例中，一些或大多數粒子在進一步調配之前使用標準塗佈程序塗佈，諸如*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第20版 (2000)中所述之程序。

在其他實施例中，任何依魯替尼之化合物之固體劑量調配物使用一或多個層塑化(塗佈)。說明性地，塑化劑一般為高沸點固體或液體。可添加占塗佈組合物之約0.01重量%至約50重量%的適合塑化劑。塑化劑包括(但不限於)鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙醯化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂劑、硬脂酸酯及蓖麻油。

在其他實施例中，包括本文所述之任何依魯替尼之化合物之調配物的粉末經調配以包括一或多種醫藥賦形劑及調味劑。在一些實施例中，此類粉末例如藉由混合調配物及視情況選用之醫藥賦形劑形成主體摻合組合物而製備。額外實施例亦包括懸浮劑及/或濕潤劑。此主體摻合物均勻細分成單位劑量包裝或多劑量包裝單元。

在其他實施例中，亦根據本發明製備泡騰散劑。已使用泡騰鹽將藥品分散於水中以供經口投與。泡騰鹽為含有呈無水混合物之醫藥

試劑的顆粒或粗糙散劑，該混合物一般由碳酸氫鈉、檸檬酸及/或酒石酸構成。當本文所述之組合物的鹽向水中添加時，酸與鹼反應釋放二氧化碳氣體，藉此引起「泡騰」。泡騰鹽之實例包括例如以下成分：碳酸氫鈉或碳酸氫鈉及碳酸鈉、檸檬酸及/或酒石酸之混合物。可使用導致釋放二氧化碳之任何酸-鹼組合代替碳酸氫鈉及檸檬酸及酒石酸之組合，只要該等成分適於醫藥用途且產生約6.0或較高之pH。

在一些實施例中，將本文所述之固體劑型調配為包覆腸溶包衣之延時釋放口服劑型，亦即調配為利用腸溶包衣影響在小腸或胃腸道中之釋放的如本文所述之醫藥組合物之口服劑型。在一些實施例中，包覆腸溶包衣之劑型為壓縮或模製或擠出之錠劑/模製片(mold)(包覆包衣或未包覆包衣)，其含有活性成分及/或其他組合物組分之顆粒、粉末、集結粒、珠粒或粒子，該等顆粒、粉末、集結粒、珠粒或粒子本身包覆包衣或未包覆包衣。在一些實施例中，包覆腸溶包衣之口服劑型為含有固體載劑或組合物之集結粒、珠粒或顆粒的膠囊(包覆包衣或未包覆包衣)，該等集結粒、珠粒或顆粒本身包覆包衣或未包覆包衣。

如本文所用，術語「延時釋放」係指可以在腸道中比不存在延時釋放改變時實現釋放之位置遠的一些一般可預測位置進行釋放。在一些實施例中，延遲釋放之方法為包覆包衣。任何包衣均應以足夠厚度施加，使得整個包衣不在pH低於5之胃腸流體中溶解，而是在約5及高於5之pH下溶解。預期展示pH依賴性溶解概況之任何陰離子聚合物可用作本文所述之方法及組合物中的腸溶包衣，從而傳遞至較下部

胃腸道。在一些實施例中，本文所述之聚合物為陰離子羧酸聚合物。在其他實施例中，聚合物及其相容混合物及其一些特性包括(但不限於)：

蟲膠，亦稱為純化蟲膠，其為獲自昆蟲之樹脂狀分泌的精製產物。此包衣在pH >7之介質中溶解。

丙烯酸聚合物。丙烯酸聚合物之效能(主要其於生物流體中之溶解度)可基於取代程度及類型而變化。適合丙烯酸聚合物之實例包括甲基丙烯酸共聚物及甲基丙烯酸銨共聚物。Eudragit系列E、L、S、RL、RS及NE (Rohm Pharma)可溶解於有機溶劑、水性分散液或乾燥散劑中。Eudragit系列RL、NE及RS不溶於胃腸道中，但可滲透且主要用於靶向結腸。Eudragit系列E在胃中溶解。Eudragit系列L、L-30D及S不溶於胃中且溶解於腸道中；

纖維素衍生物。適合纖維素衍生物之實例為：乙基纖維素；纖維素偏乙酸酯與鄰苯二甲酸酐之反應混合物。效能可基於取代程度及類型而變化。鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP)在pH>6中溶解。Aquateric (FMC)為基於水溶液之系統且為粒子<1 μm之噴霧乾燥CAP假乳膠。Aquateric中之其他組分可包括普朗尼克(pluronics)、Tweens及乙醯化單酸甘油酯。其他適合纖維素衍生物包括：乙酸纖維素苯偏三酸酯(Eastman)；甲基纖維素(Pharmacoat, Methocel)；羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯(HPMCP)；羥丙基甲基纖維素丁二酸酯(HPMCS)；及羥基丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯(例如AQOAT (Shin Etsu))。效能可基於取代程度及類型而變化。舉例而言，諸如HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F等級之HPMCP為適合的。效能可基於取代程度及類型而變

化。舉例而言，適合等級之羥基丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯包括(但不限於)AS-LG (LF)，其在pH 5下溶解；AS-MG (MF)，其在pH 5.5下溶解；及AS-HG (HF)，其在較高pH下溶解。此等聚合物以顆粒形式提供，或以針對水性分散液之精細散劑形式提供；聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯(PVAP)。PVAP在於pH >5中溶解，且對水蒸氣及胃液而言滲透性較低。

在一些實施例中，包衣可含有且一般含有塑化劑且可能的此項技術中熟知的其他包衣賦形劑，諸如著色劑、滑石及/或硬脂酸鎂。適合塑化劑包括檸檬酸三乙酯(Citroflex 2)、三醋精(三乙酸甘油酯)、乙醯基三乙基檸檬酸酯(Citroflec A2)、Carbowax 400(聚乙二醇400)、鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸三丁酯、乙醯化單酸甘油酯、甘油、脂肪酸酯、丙二醇及鄰苯二甲酸二丁酯。詳言之，陰離子羧酸丙烯酸聚合物通常將含有10-25重量%塑化劑，尤其鄰苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯及三醋精。採用諸如噴霧或盤包覆包衣之習知包覆包衣技術施加包衣。包衣厚度必須足以確保口服劑型直至達到腸道中之所需局部傳遞部位仍保持完整。

在一些實施例中，除塑化劑之外，向包衣中添加著色劑、防黏劑、界面活性劑、消泡劑、潤滑劑(例如巴西棕櫚蠟或PEG)來溶解或分散塗料，且改善包衣效能及包覆包衣之產品。

在其他實施例中，包括依魯替尼的本文所述之調配物使用脈衝劑型傳遞。脈衝劑型能夠在受控制之滯後時間後之預定時間點或在特定位置提供一或多個立即釋放脈衝。許多其他類型之控制釋放系統為一般技術者已知且適於與本文所述之調配物一起使用。此類傳遞系統

之實例包括例如基於聚合物之系統，諸如聚乳酸及聚乙醇酸、聚酸酐及聚己內酯；多孔性基質；基於非聚合物之系統，其為脂質，包括固醇，諸如膽固醇、膽固醇酯及脂肪酸；或中性脂肪，諸如單酸酐油酯、二酸酐油酯及三酸酐油酯；水凝膠釋放系統；矽橡膠系統；基於肽之系統；蠟包衣；生物溶蝕性劑型；使用習知黏合劑之壓縮錠劑及其類似物。參見例如Liberman等人, *Pharmaceutical Dosage Forms*, 第2版, 第1卷, 第209頁-第214頁 (1990)；Singh等人, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第2版, 第751頁-第753頁 (2002)；美國專利第4,327,725號、第4,624,848號、第4,968,509號、第5,461,140號、第5,456,923號、第5,516,527號、第5,622,721號、第5,686,105號、第5,700,410號、第5,977,175號、第6,465,014號及第6,932,983號。

在一些實施例中，提供包括本文所述之依魯替尼粒子及至少一種分散劑或懸浮劑之醫藥調配物以供向個體經口投與。在一些實施例中，調配物為用於懸浮液之粉末及/或顆粒，且當與水混合時，獲得實質上均勻懸浮液。

用於經口投與之液體調配物劑型可為選自包括(但不限於)以下之群的水性懸浮液：醫藥學上可接受之水性經口分散液、乳液、溶液、酏劑、凝膠及糊漿。參見例如Singh等人, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第2版, 第754頁-第757頁 (2002)此外，在一些實施例中，液體劑型包括添加劑，諸如：(a)崩解劑；(b)分散劑；(c)濕潤劑；(d)至少一種防腐劑；(e)黏度增強劑；(f)至少一種甜味劑；及(g)至少一種調味劑。在一些實施例中，水性分散液可進一

步包括結晶抑制劑。

如The USP Pharmacists' Pharmacopeia (2005版, 第905章)中所定義，本文所述之水性懸浮液及分散液可保持均質狀態持續至少4小時。藉由符合測定全部組合物之均質性的取樣方法測定均質性。在一個實施例中，水性懸浮液可藉由物理攪拌持續少於1分鐘再懸浮於均質懸浮液中。在另一實施例中，水性懸浮液可藉由物理攪拌持續小於45秒再懸浮於均質懸浮液中。在另一實施例中，水性懸浮液可藉由物理攪拌持續小於30秒再懸浮於均質懸浮液中。在另一實施例中，不需要攪拌來維持均質水性分散液。

用於水性懸浮液及分散液之崩解劑實例包括(但不限於)澱粉，例如，天然澱粉，諸如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；預膠凝化澱粉，諸如國家的1551或Amijel®；或羥基乙酸澱粉鈉，諸如Promogel®或Explotab®；纖維素，諸如木材產品；甲基結晶纖維素，例如Avicel®、Avicel® PH101、Avicel® PH102、Avicel® PH105、Elcema® P100、Emcocel®、Vivacel®、Ming Tia®及Solka-Floc®；甲基纖維素；交聯羧甲纖維素；或交聯纖維素，諸如交聯羧基甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol®)、交聯羧基甲基纖維素或交聯之交聯羧甲纖維素；交聯澱粉，諸如羥基乙酸澱粉鈉；交聯聚合物，諸如交聯聚維酮；交聯聚乙烯吡咯啶酮；海藻酸鹽，諸如海藻酸或海藻酸之鹽，諸如海藻酸鈉；黏土，諸如Veegum® HV(矽酸鎂鋁)；膠，諸如瓊脂、瓜爾豆膠、槐豆膠、加拉亞膠、果膠或黃蓍膠；羥基乙酸澱粉鈉；膨潤土；天然海綿；界面活性劑；樹脂，諸如陽離子交換樹脂；柑桔渣；月桂基硫酸鈉；月桂基硫酸鈉與澱粉之組合；及其類似物。

在一些實施例中，適於本文所述之水性懸浮液及分散液的分散劑為此項技術中已知且包括例如親水性聚合物、電解質、Tween® 60或80、PEG、聚乙烯吡咯啶酮(PVP；商業上稱為Plasdone®)；及基於碳水化合物之分散劑，諸如羥基丙基纖維素及羥基丙基纖維素醚(例如HPC、HPC-SL及HPC-L)、羥基丙基甲基纖維素及羥基丙基甲基纖維素醚(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M及HPMC K100M)、羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羥丙基甲基-纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯、非結晶纖維素；矽酸鎂鋁；三乙醇胺；聚乙烯醇(PVA)；聚乙烯吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物(Plasdone®，例如S-630)；與環氧乙烷及甲醛之4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物(亦稱為泰洛沙泊)；泊洛沙姆(例如Pluronics F68®、F88®及F108®，其為環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物)；及泊洛沙胺(例如Tetronic 908®，亦稱為Poloxamine 908®，其為向乙二胺依序加成環氧丙烷及環氧乙烷衍生之四官能嵌段共聚物(BASF Corporation, Parsippany, N.J.))。在其他實施例中，分散劑係選自不包含以下試劑中之一者之群：親水性聚合物；電解質；Tween® 60或80；PEG；聚乙烯吡咯啶酮(PVP)；羥基丙基纖維素及羥基丙基纖維素醚(例如HPC、HPC-SL及HPC-L)；羥基丙基甲基纖維素及羥基丙基甲基纖維素醚(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M及Pharmacoat® USP 2910 (Shin-Etsu))；羧基甲基纖維素鈉；甲基纖維素；羥基乙基纖維素；羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯；羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯；非結晶纖維素；矽酸鎂鋁；三乙醇胺；聚乙烯醇(PVA)；與環氧乙烷及甲醛之4-(1,1,3,3-四甲基丁

基)-苯酚聚合物；泊洛沙姆(例如Pluronics F68®、F88®及F108®，其為環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物)；或泊洛沙胺(例如Tetronic 908®，亦稱為Poloxamine 908®)。

適於本文所述之水性懸浮液及分散液的濕潤劑為此項技術中已知且包括(但不限於)鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯(例如市售Tweens®，諸如Tween 20® 及Tween 80® (ICI Specialty Chemicals))，及聚乙二醇(例如Carbowaxs 3350® 及1450®，及Carbopol 934® (Union Carbide))、油酸、單硬脂酸甘油酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、油酸鈉、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉、三醋精、維生素E TPGS、牛膽酸鈉、聚二甲矽氧烷、磷脂醯膽鹼及其類似物。

本文所述之水性懸浮液或分散液的適合防腐劑包括例如山梨酸鉀；對羥苯甲酸酯(例如對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯)；苯甲酸及其鹽；對羥基苯甲酸之其他酯，諸如對羥基苯甲酸丁酯；醇，諸如乙醇或苯甲醇；酚化合物，諸如苯酚；或四級化合物，諸如苯紮氯銨。如本文所用，以足以抑制微生物生長之濃度向劑型中併入防腐劑。

用於本文所述之水性懸浮液或分散液的適合黏度增強劑包括(但不限於)甲基纖維素、黃原膠、羧基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、Plasdon® S-630、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸鹽、阿拉伯膠、殼聚糖及其組合。黏度增強劑之濃度將視所選試劑及所要黏度而定。

適於本文所述之水性懸浮液或分散液的甜味劑之實例包括例如阿拉伯膠糖漿、乙醯磺胺酸K、阿力甜、茴香、蘋果、阿斯巴甜糖(aspartame)、香蕉、巴伐利亞奶油、漿果、紅醋栗、奶油糖、檸檬酸鈣、樟腦、焦糖、櫻桃、櫻桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑桔、柑桔賓治、柑桔奶油、棉花糖、可可、可樂、清涼櫻桃、清涼柑桔、環己胺基磺酸鹽、克拉美特、右旋糖、桉、丁香酚、果糖、雜果賓治、薑、甘草亭酸鹽、甘草糖漿、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、異麥芽糖、檸檬、酸橙、檸檬奶油、甘草酸單銨(MagnaSweet®)、麥芽糖醇、甘露糖醇、楓、藥蜀葵、薄荷醇、薄荷奶油、混合漿果、新橙皮苷DC、紐甜、橙子、梨、桃子、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、Prosweet®粉末、樹莓、根汁汽水、朗姆酒、糖精、黃樟素、山梨糖醇、留蘭香、留蘭香奶油、草莓、草莓奶油、甜菊、蔗糖素、蔗糖、糖精鈉、糖精、阿斯巴甜糖、乙醯磺胺酸鉀、甘露糖醇、踝蛋白、蔗糖素、山梨糖醇、瑞士奶油、塔格糖、紅橘、索馬甜、百果糖、香草、胡桃、西瓜、野生櫻桃、冬青、木糖醇或此等調味成分之任何組合，例如茴香-薄荷醇、櫻桃-茴香、肉桂-橙子、櫻桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-檸檬、檸檬-酸橙、檸檬-薄荷、薄荷醇-桉、橙子-奶油、香草-薄荷及其混合物。在一個實施例中，水性液體分散液可包含占水性分散液體積的約0.001%至約1.0%範圍內之甜味劑或調味劑。在另一實施例中，水性液體分散液可包含占水性分散液體積的約0.005%至約0.5%範圍內之甜味劑或調味劑。在另一實施例中，水性液體分散液可包含占水性分散液體積的約0.01%至約1.0%範圍內之甜味劑或調味劑。

除了上文所列添加劑之外，液體調配物亦可包括此項技術中通

常所用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑。例示性乳化劑為乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉、膽固醇、膽固醇酯、牛膽酸、磷脂醯膽鹼、油(諸如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇、脫水山梨糖醇之脂肪酸酯，或此等物質之混合物，及其類似物。

在一些實施例中，本文所述之醫藥調配物可為自乳化藥物傳遞系統(SEDDS)。乳液為一種不可混溶相通常以液體形式於另一者中之分散液。一般而言，藉由劇烈機械分散形成乳液。與乳液或微乳液相對，SEDDS當添加至過量水中時無需任何外部機械分散或攪拌即自發地形成乳液。SEDDS之優勢在於僅需溫和混合將液滴分配於全部溶液中。此外，可在即將投與之前添加水或水相，此確保不穩定或疏水性活性成分的穩定性。因此，SEDDS提供用於經口及非經腸傳送疏水性活性成分的有效傳送系統。在一些實施例中，SEDDS提供疏水性活性成分之生物可用性方面的改良。製造自乳化劑型之方法為此項技術中已知且包括(但不限於)例如美國專利第5,858,401號、第6,667,048號及第6,960,563號，其各自以引用的方式特定併入。

應瞭解用於本文所述之水性分散液或懸浮液中的上文所列添加劑之間存在重疊，因為既定添加劑通常由此項技術中之不同從業者進行不同分類，或通常用於若干不同功能中之任一者。因此，上文所列添加劑應僅視為例示而非限制本文所述之調配物中可包括之添加劑類型。熟習此項技術者根據所要特定特性容易測定此類添加劑之量。

鼻內調配物

鼻內調配物為此項技術中已知且描述於例如美國專利第4,476,116號、第5,116,817號及第6,391,452號中，其各自以引用的方式特定併入。根據此項技術中熟知的此等及其他技術製備的包括依魯替尼之調配物製備為生理食鹽水中之溶液，採用苯甲醇或其他適合防腐劑、碳氟化合物及/或此項技術中已知的其他溶解或分散劑。參見例如Ansel, H. C.等人, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第6版. (1995)。較佳地，此等組合物及調配物使用醫藥學上可接受之適合無毒成分製備。此等成分為熟習經鼻劑型製備者已知且其中一些可見於此項技術中之標準參考文獻Remington：The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2005中。適合載劑之選擇高度取決於所要經鼻劑型之確切性質，例如溶液、懸浮液、軟膏或凝膠。除活性成分之外，經鼻劑型一般含有大量水。在一些實施例中，亦存在少量其他成分，諸如pH調節劑、乳化劑或分散劑、防腐劑、界面活性劑、膠凝劑或緩衝劑及其他穩定及增溶劑。經鼻劑型應與鼻分泌物等張。

在一些實施例中，為了藉由本文所述之吸入投與，醫藥組合物呈噴霧劑、薄霧或散劑形式。本文所述之醫藥組合物宜以來自加壓包裝或噴霧器之噴霧劑噴霧表現形式之形式使用適合推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)來傳遞。在一些實施例中，在加壓噴霧劑之情況中，藉由提供傳遞定量之量的閥門來決定劑量單位。在一些實施例中，用於吸入器或吹入器之諸如明膠之膠囊及藥筒經調配含有本文所述之化合物與適合粉末

基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

經頰調配物

在一些實施例中，經頰調配物使用此項技術中已知的多種調配物投與。舉例而言，此類調配物包括(但不限於)美國專利第4,229,447號、第4,596,795號、第4,755,386號及第5,739,136號，其各自以引用的方式特定併入。此外，本文所述之經頰劑型可進一步包括亦用以將劑型黏附至頰黏膜之生物溶蝕性(可水解)聚合載劑。經頰劑型經製造以經預定時段逐漸溶蝕，其中基本上整個過程均提供傳遞。如熟習此項技術者將瞭解，經頰藥物傳送避免了經口藥物投與遭遇之缺點，例如吸收緩慢、活性劑被胃腸道中存在之流體分解及/或肝臟中初次通過失活。關於生物溶蝕性(可水解)聚合載劑，應瞭解實際上可使用任何此類載劑，只要所要藥物釋放曲線不受損，且載劑與依魯替尼及經頰劑量單元中存在之任何其他組分相容。一般而言，聚合載劑包含可黏著於頰黏膜潤濕表面的親水性(水溶性及水可膨脹性)聚合物。此處適用之聚合載劑之實例包括丙烯酸聚合物及共聚物，例如稱為「卡波姆」(Carbopol®，其可獲自B.F. Goodrich，為一種此類聚合物)者。在一些實施例中，本文所述之經頰劑型中亦併入其他組分，包括(但不限於)崩解劑、稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、調味劑、著色劑、防腐劑及其類似物。在一些實施例中，對於經頰或舌下投與，組合物可呈以習知方式調配之錠劑、口含錠或凝膠形式。

經皮調配物

在一些實施例中，本文所述之經皮調配物使用此項技術中已描述之多種裝置投與。舉例而言，此類裝置包括(但不限於)美國專利第

3,598,122號、第3,598,123號、第3,710,795號、第3,731,683號、第3,742,951號、第3,814,097號、第3,921,636號、第3,972,995號、第3,993,072號、第3,993,073號、第3,996,934號、第4,031,894號、第4,060,084號、第4,069,307號、第4,077,407號、第4,201,211號、第4,230,105號、第4,292,299號、第4,292,303號、第5,336,168號、第5,665,378號、第5,837,280號、第5,869,090號、第6,923,983號、第6,929,801號及第6,946,144號，其各自以全文引用的方式特定併入本文中。

在一些實施例中，本文所述之經皮劑型併入有此項技術中習知的某些醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，本文所述之經皮調配物包括至少三種組分：(1)依魯替尼之化合物之調配物；(2)穿透增強劑；及(3)水性佐劑。此外，經皮調配物可包括額外組分，諸如(但不限於)膠凝劑、乳膏及軟膏基質及其類似物。在一些實施例中，經皮調配物可進一步包括編織或非編織襯底材料以增強吸收且防止經皮調配物自皮膚移除。在其他實施例中，本文所述之經皮調配物可維持飽和或過飽和狀態以促進至皮膚中之擴散。

在一些實施例中，適用於經皮投與本文所述化合物之調配物使用經皮傳遞裝置及經皮傳遞貼片，且可為溶解及/或分散於聚合物或黏著劑中的親脂性乳液或緩衝水溶液。在一些實施例中，構造此類貼片以用於醫藥劑之持續、脈衝式或按需傳遞。再者，本文所述化合物之經皮傳遞可藉助於離子導入貼片及其類似物實現。此外，經皮貼片可提供依魯替尼之控制傳遞。藉由使用速率控制膜或將化合物捕捉於聚合物基質或凝膠內來減緩吸收速率。相對而言，可使用吸收增強劑

來增加吸收。吸收增強劑或載劑可包括醫藥學上可接受之可吸收溶劑以幫助通過皮膚。舉例而言，經皮裝置呈繃帶形式，其包含襯底部件、含有化合物及視情況存在之載劑的儲集層、視情況存在之經延長時間段以控制及預定速率將化合物遞送至宿主皮膚之速率控制屏障，及使裝置緊固於皮膚之構件。

可注射調配物

在一些實施例中，調配物包括適於肌肉內、皮下或靜脈內注射的BTK抑制劑(例如依魯替尼)與免疫檢查點抑制劑之組合，其包括生理學上可接受之無菌水溶液或非水溶液、分散液、懸浮液或乳液，及復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑。適合水性及非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油、十六醇聚氧乙烯醚及其類似物)、其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯，諸如油酸乙酯。可例如藉由使用包衣(諸如卵磷脂)、在分散液之情況下藉由維持所需粒徑及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物亦含有添加劑，諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分配劑。可藉由多種抗細菌劑及抗真菌劑(諸如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物)來確保防止微生物生長。在一些實施例中，亦需要包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。可注射藥物形式之延長吸收可藉由使用延遲吸收劑來實現，諸如單硬脂酸鋁及明膠。

在一些實施例中，對於靜脈內注射，將本文所述之化合物調配成水溶液，較佳用諸如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理鹽水緩衝液之生理學上相容之緩衝劑調配。

對於經黏膜投與，在調配物中使用適於待滲透之屏障的滲透劑。此類滲透劑一般為此項技術中已知。在一些實施例中，對於其他非經腸注射，適當調配物包括水性或非水性溶液，較佳地具有生理學上相容之緩衝劑或賦形劑。此類賦形劑一般為此項技術中已知。

在一些實施例中，非經腸注射涉及快速注射或連續輸注。在一些實施例中，用於注射之調配物與呈單位劑型，例如安瓿或多劑量容器中，其中添加有防腐劑。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物呈適於非經腸注射之形式，如於油性或水性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或乳液，且含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。用於非經腸投與之醫藥調配物包括水溶性形式之活性化合物的水溶液。此外，在一些實施例中，根據需要將活性化合物之懸浮液製備成油性注射懸浮液。適合親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，諸如芝麻油；或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或三酸甘油酯；或脂質體。在一些實施例中，水性注射懸浮液含有使懸浮液之黏度提高的物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或聚葡萄糖。視情況而言，在一些實施例中，懸浮液亦含有適合穩定劑或提高化合物溶解度以允許製備高度濃縮溶液的試劑。或者，在一些實施例中，活性成分呈在使用之前用適合媒劑(例如無菌無熱原質水)復原之粉末形式。

其他調配物

在某些實施例中，採用用於醫藥化合物之傳遞系統，諸如脂質體及乳液。在某些實施例中，本文提供之組合物亦可包括選自以下之黏膜黏著聚合物：例如羧甲基纖維素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯醯胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯

酸丁酯共聚物、海藻酸鈉及聚葡萄糖。

在一些實施例中，本文所述之化合物可表面投與且可調配成多種可表面投與之組合物，諸如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、糊劑、藥棒、香膏、乳膏或軟膏。此類醫藥化合物可含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

在一些實施例中，本文所述化合物調配成直腸組合物，諸如灌腸劑、直腸凝膠、直腸泡沫劑、直腸氣霧劑、栓劑、膠凍栓劑或保留灌腸劑，其含有習知栓劑基質(諸如可可脂或其他甘油酯)以及合成聚合物(諸如聚乙烯吡咯啶酮、PEG及其類似物)。在組合物之栓劑形式中，首先熔融低熔點蠟，諸如(但不限於)視情況與可可脂組合之脂肪酸甘油酯之混合物。

劑量及治療方案

在一些實施例中，與免疫檢查點抑制劑組合投與之TEC抑制劑之量為10 mg/天至1000 mg/天且包括1000 mg/天。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。

在一些實施例中，與免疫檢查點抑制劑組合投與之Btk抑制劑之量為10 mg/天至1000 mg/天且包括1000 mg/天。在一些實施例中，投與之Btk抑制劑之量為約40 mg/天至70 mg/天。在一些實施例中，每天投與之Btk抑制劑之量為約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70mg、約75 mg、約80 mg、約85

mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg或約140 mg。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。

在一些實施例中，與免疫檢查點抑制劑組合投與之依魯替尼之量為10 mg/天至1000 mg/天且包括1000 mg/天。在一些實施例中，投與之依魯替尼之量為約40 mg/天至70 mg/天。在一些實施例中，每天投與之依魯替尼之量為約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg或約140 mg。在一些實施例中，投與之依魯替尼之量為約40 mg/天。在一些實施例中，投與之依魯替尼之量為約50 mg/天。在一些實施例中，投與之依魯替尼之量為約60 mg/天。在一些實施例中，投與之依魯替尼之量為約70 mg/天。

在一些實施例中，與免疫檢查點抑制劑共投與之依魯替尼的AUC_{0-24}為約50至約10000 ng/mL。In 在一些實施例中，與免疫檢查點抑制劑共投與之依魯替尼的Cmax為約5 ng/mL至約1000 ng/mL。

在一些實施例中，與TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)組合投與的本文所述之免疫檢查點抑制劑的量為0.001 mg/kg至500 mg/kg且包括500 mg/kg。在一些實施例中，投與之免疫檢查點抑制劑之量為約0.01 mg/kg至約100 mg/kg。在一些實施例中，投與之免疫檢查點抑制劑之量為約0.05 mg/kg、約0.06 mg/kg、

約0.07 mg/kg、約0.08 mg/kg、約0.09 mg/kg、約0.1 mg/kg、約0.2 mg/kg、約0.3 mg/kg、約0.4 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.6 mg/kg、約0.7 mg/kg、約0.8 mg/kg、約0.9 mg/kg、約1 mg/kg、約1.5 mg/kg、約2 mg/kg、約2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約3.5 mg/kg、約4 mg/kg、約4.5 mg/kg、約5 mg/kg、約5.5 mg/kg、約6 mg/kg、約6.5 mg/kg、約7 mg/kg、約7.5 mg/kg、約8 mg/kg、約8.5 mg/kg、約9 mg/kg、約9.5mg/kg、約10 mg/kg、約11 mg/kg、約12 mg/kg、約13 mg/kg、約14 mg/kg、約15 mg/kg、約16 mg/kg、約17 mg/kg、約18 mg/kg、約19 mg/kg、約20 mg/kg、約21 mg/kg、約22 mg/kg、約23 mg/kg、約24 mg/kg、約25 mg/kg、約26 mg/kg、約27 mg/kg、約28 mg/kg、約29 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg、約50 mg/kg、約55 mg/kg、約60 mg/kg、約65 mg/kg、約70 mg/kg、約75 mg/kg、約80 mg/kg、約85 mg/kg、約90 mg/kg或約95 mg/kg。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)每月一次、每月兩次、每月三次、每隔一週、每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次、每週五次、每週六次、每隔一天、每天、每天兩次、每天三次或更頻繁投與，持續約一天至約一週、約兩週至約四週、約一個月至約兩個月、約兩個月至約四個月、約四個月至約六個月、約六個月至約八個月、約八個月至約1年、約1年至約2年或約2年至約4年，或超過4年範圍內之時間段。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。

在一些實施例中，BTK抑制劑每月一次、每月兩次、每月三次、每隔一週、每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次、每週五次、

每週六次、每隔一天、每天、一天兩次、一天三次或更頻繁投與，持續約一天至約一週、約兩週至約四週、約一個月至約兩個月、約兩個月至約四個月、約四個月至約六個月、約六個月至約八個月、約八個月至約1年、約1年至約2年或約2年至約4年或超過4年範圍內之時間段。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。

在一些實施例中，依魯替尼每月一次、每月兩次、每月三次、每隔一週、每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次、每週五次、每週六次、每隔一天、每天、一天兩次、一天三次或更頻繁投與，持續約一天至約一週、約兩週至約四週、約一個月至約兩個月、約兩個月至約四個月、約四個月至約六個月、約六個月至約八個月、約八個月至約1年、約1年至約2年或約2年至約4年或超過4年範圍內之時間段。在一些實施例中，每天一次、每天兩次或每天三次投與依魯替尼。在一些實施例中，每天一次投與依魯替尼。

在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑每月一次、每月兩次、每月三次、每隔一週、每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次、每週五次、每週六次、每隔一天、每天、一天兩次、一天三次或更頻繁投與，持續約一天至約一週、約兩週至約四週、約一個月至約兩個月、約兩個月至約四個月、約四個月至約六個月、約六個月至約八個月、約八個月至約1年、約1年至約2年或約2年至約4年或超過4年範圍內之時間段。在一些實施例中，每天一次、每天兩次或每天三次投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，每天一次投與免疫檢查點抑制劑。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及

免疫檢查點抑制劑每月一次、每月兩次、每月三次、每隔一週、每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次、每週五次、每週六次、每隔一天、每天、一天兩次、一天三次或更頻繁地依序或同時投與，持續約一天至約一週、約兩週至約四週、約一個月至約兩個月、約兩個月至約四個月、約四個月至約六個月、約六個月至約八個月、約八個月至約1年、約1年至約2年或約2年至約4年或超過4年範圍內之時間段。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。

在一些實施例中，BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑每月一次、每月兩次、每月三次、每隔一週、每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次、每週五次、每週六次、每隔一天、每天、一天兩次、一天三次或更頻繁地依序或同時投與，持續約一天至約一週、約兩週至約四週、約一個月至約兩個月、約兩個月至約四個月、約四個月至約六個月、約六個月至約八個月、約八個月至約1年、約1年至約2年或約2年至約4年或超過4年範圍內之時間段。在一些實施例中，BTK抑制劑為依魯替尼。

在一些實施例中，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑每月一次、每月兩次、每月三次、每隔一週、每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次、每週五次、每週六次、每隔一天、每天、一天兩次、一天三次或更頻繁地依序或同時投與，持續約一天至約一週、約兩週至約四週、約一個月至約兩個月、約兩個月至約四個月、約四個月至約六個月、約六個月至約八個月、約八個月至約1年、約1年至約2年或約2年至約4年或超過4年範圍內之時間段。

在一些情況下，遵照時間表方案投與TEC抑制劑(例如BTK抑制

劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)，同時間歇地投與免疫檢查點抑制劑。在其他情況下，間歇地投與TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)，同時遵照時間表方案投與免疫檢查點抑制劑。

在一些情況下，TEC抑制劑及免疫檢查點抑制劑皆間歇地投與。在一些情況下，TEC抑制劑及免疫檢查點抑制劑與額外抗癌劑一起間歇地投與。在一些情況下，TEC抑制劑為BTK抑制劑或ITK抑制劑。在一些情況下，BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑皆間歇地投與。在一些情況下，BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑與額外抗癌劑一起間歇地投與。在一些情形中，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些情況下，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑皆間歇地投與。在一些情況下，依魯替尼及免疫檢查點抑制劑與額外抗癌劑一起間歇地投與。

在一些實施例中，TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑與額外抗癌劑一起每月一次、每月兩次、每月三次、每隔一週、每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次、每週五次、每週六次、每隔一天、每天、一天兩次、一天三次或更頻繁地共投與(例如在單個劑型中)，持續約一天至約一週、約兩週至約四週、約一個月至約兩個月、約兩個月至約四個月、約四個月至約六個月、約六個月至約八個月、約八個月至約1年、約1年至約2年或約2年至約4年或超過4年範圍內之時間段。在一些實施例中，TEC抑制劑為BTK抑制劑。

在一些實施例中，BTK抑制劑(例如依魯替尼)及免疫檢查點抑制劑與額外抗癌劑每月一次、每月兩次、每月三次、每隔一週、每週一

次、每週兩次、每週三次、每週四次、每週五次、每週六次、每隔一天、每天、一天兩次、一天三次或更頻繁地共投與(例如在單個劑型中)，持續約一天至約一週、約兩週至約四週、約一個月至約兩個月、約兩個月至約四個月、約四個月至約六個月、約六個月至約八個月、約八個月至約1年、約1年至約2年或約2年至約4年或超過4年範圍內之時間段。

在一些實施例中，向未經治療之癌症患者投與本文所述之醫藥組合及/或組合物。在一些實施例中，未經治療之癌症患者為未接受關於癌症之治療的患者、未接受TEC抑制劑(例如BTK抑制劑(諸如依魯替尼)、ITK抑制劑)治療之患者、未接受免疫檢查點抑制劑之患者或未接受TEC抑制劑、免疫檢查點抑制劑及/或本文別處所述之額外抗癌劑之任何組合的患者。

在一些實施例中，向已接受一或多種先前治療之癌症患者投與本文所述之醫藥組合及/或組合物。在一些實施例中，一或多種先前治療包括諸如手術、化學療法、放射療法之治療，且包括使用一或多種本文別處所述之抗癌劑的治療。

在一些實施例中，向患者投與本文所揭示之醫藥組合及/或組合物進行預防性、治療性或維持性治療。在一些實施例中，投與本文所揭示之組合物用於治療應用。在一些實施例中，投與本文所揭示之組合物用於治療應用。在一些實施例中，向緩解中之患者投與本文所揭示之組合物作為維持療法。

在一些實施例中，投與TEC抑制劑(例如BTK抑制劑、ITK抑制劑)及免疫檢查點抑制劑作為維持療法。在一些情況下，TEC抑制劑

為BTK抑制劑。在一些實施例中，投與BTK抑制劑及免疫檢查點抑制劑作為維持療法。在一些情況下，BTK抑制劑為依魯替尼。在一些實施例中，投與依魯替尼及免疫檢查點抑制劑作為維持療法。

在患者狀態改善之情況下，在醫生判斷後可持續投與化合物；或者，藥物投與劑量可暫時減少或暫時中止一段時間(亦即「藥物假期」)。藥物假期之長度可在2天與1年之間變化，包括例如2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。在藥物假期期間之劑量減少量可為10%至100%，包括例如10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

一旦患者之病狀發生改善，則在必要時投與維持劑量。隨後，根據病狀可將投與劑量或頻率或兩者降低至維持改善之疾病、病症或病狀的程度。然而，患者可基於症狀的任何復發的長期基礎要求間歇性治療。

將對應於此類量之既定藥劑之量將視以下因素而變化，諸如特定化合物、疾病嚴重程度、生物標記物概況(例如Th1:Th2比率或本文所述之任何生物標記物)、需要治療之個體或宿主的一致性(例如體重)，然而亦可以此項技術中已知之方式根據病例之特定情況常規地測定，例如所投與之特定藥劑、投與途徑及所治療之個體或宿主。然而，一般而言，成年人治療所採用之劑量將通常在每天0.02毫克至每天5000毫克或每天約1毫克至每天1500毫克範圍內。所需劑量宜以單

一劑量形式呈現或以分次劑量同時投與(或歷經較短時間段)或以適當的間隔例如以每日兩次、三次、四次或更多之子劑量形式投與。

本文所述之醫藥組合及/或組合物可呈適於單詞投與精確劑量之單位劑型。在單位劑型中，將調配物分成含有適當量之一或多種化合物之單位劑量。單位劑量可呈含有離散量調配物之包裝形式。非限制性實例為經包裝之錠劑或膠囊及於小瓶或安瓿中之散劑。水性懸浮液組合物可包裝於不可重新關閉的單劑量容器中。或者，可使用可重新關閉的多劑量容器，在此情況下，組合物中通常包括防腐劑。僅舉例而言，用於非經腸注射之調配物可呈單位劑型，其包括(但不限於)安瓿或多劑量容器，其中添加有防腐劑。

前述範圍僅為例示，因為關於個別治療方案之變數數目巨大，且此等推薦值之重大偏差不常見。此類劑量視許多變數而改變，該等變數不限於所用化合物之活性、待治療之疾病或病狀、投與模式、個別個體之要求、所治療之疾病或病狀之嚴重程度及醫師判斷。

此類治療方案的毒性及治療效果可藉由細胞培養物或實驗動物中的標準藥學程序，包括(但不限於)測定LD50(50%群體致死劑量)及ED50(50%群體治療有效劑量)來測定。毒性與治療作用之間的劑量比率為治療指數且其可表示為比率LD50/ED50。呈現高治療指數之化合物較佳。自細胞培養分析法及動物研究獲得之資料可用於調配一系列用於人類的劑量。此類化合物之劑量較佳處於循環濃度之範圍內，其包括具有最小毒性之ED50。劑量可視所採用劑型及所用投與途徑而定在此範圍內變化。

套組/製品

為了在本文所述之治療方法中使用，本文亦描述套組及製品。此類套組包括載劑、包裝或經分隔以接收一或多個容器(諸如小瓶、管及其類似物)之容器，各容器包含待用於本文所述方法之各別要素中之一者。適合容器包括例如瓶子、小瓶、注射器及試管。在一個實施例中，容器由多種材料(諸如玻璃或塑膠)形成。

本文所提供之製品含有包裝材料。醫藥包裝材料之實例包括(但不限於)泡殼包裝、瓶子、管、袋、容器、瓶子及適於所選調配物及預期投與及處理模式的任何包裝材料。

舉例而言，容器包括依魯替尼，其視情況呈與如本文所揭示免疫檢查點抑制劑的組合物或組合。此類套組視情況包括與其在本文所述之方法中之用途有關的識別描述或標籤或說明書。

A套組通常包括列出含量之標籤及/或使用說明書，及具有使用說明之包裝插頁。A通常亦包括一組說明書。

在一個實施例中，標籤在容器上或與容器關聯。在一個實施例中，當形成標籤之字母、數字或其他特徵附著、成型或蝕刻於容器本身中時，標籤可位於容器上；當標籤存在於容器或亦固持容器之載體內時，標籤可與容器關聯，例如呈藥品說明書形式。在一個實施例中，標籤用於指示待用於特定治療應用之含量。標籤亦可指示該含量諸如在本文所述方法中之使用指南。

在某些實施例中，醫藥組合及/或組合物呈現於含有一或多個含有本文所提供化合物之單位劑形之包裝或分配器裝置中。包裝例如含有金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。在一個實施例中，包裝或分配器裝置視情況附有投與說明書。在一個實施例中，包裝或分配器亦附有與

容器關聯之注意事項，其呈管制醫藥品之製造、使用或銷售之政府機構指定的形式，該注意事項反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫學投與。此類注意事項例如可為經美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)對於處方藥物批准之標籤或經過批准之產品插頁。在一個實施例中，將含有本文所提供化合物之組合物調配於亦製備之相容醫藥載劑中，置於適當容器中，且針對指定病狀之治療作標記。

實例

用於實踐本文所揭示之方法的以下成分、調配物、製程及程序對應於上文所述者。

實例1：耐依魯替尼小鼠腫瘤模型中的依魯替尼與抗-PL-D1抗體或抗-CTLA-4抗體之組合療法

小鼠的腹部兩側注射來自A20 BALB/C B細胞淋巴瘤細胞株之細胞，其耐依魯替尼處理。在注射A20細胞後第8至15天注射依魯替尼。在A20注射後第8天、第10天及第13天投與抗-PD-L1抗體(例如基因泰克(Genentech)抗PDL1抗體MPDL3280A (RG7446))。在A20注射後第8天及第12天投與抗-CTLA-4抗體(圖1)。

定期量測腫瘤體積直至注射A20細胞後15天。發現抗-PD-L1抗體與依魯替尼之組合相較於單獨抗-PD-L1抗體具有減小腫瘤體積之協同作用(圖3及圖4)。依魯替尼與抗-CTLA-4抗體之組合可見類似作用(圖5)。

實例2：共投與依魯替尼與免疫檢查點抑制劑之安全性及耐受性研究

目的：

此研究之目的為確認患有B細胞慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤/彌散性高度分化淋巴球性淋巴瘤之患者中經口投與依魯替尼及注射抗-PD-L1抗體(例如基因泰克抗PDL1抗體MPDL3280A(RG7446))之安全性及最佳劑量。

主要結果量測：

依魯替尼與抗-PD-L1抗體之組合的安全性及耐受性(頻率、嚴重程度及不良事件相關性)。

次要結果量測：

藥物動力學/藥力學評估。

腫瘤反應-由當前關於CLL及SLL (B細胞淋巴瘤)之準則及反應持續時間所限定的整體反應率。

合格：

18歲及以上；兩種性別皆符合條件。

入選準則：

僅針對未經治療組：男性及女性≥65歲，確診CLL/SLL，根據NCI或國際工作組方針11-14 (International Working Group guidelines11-14)需要治療。

僅針對復發/難治癒組：男性及女性≥18歲，確診復發/難治癒CLL/SLL，對療法無反應(亦即先前CLL/SLL治療失敗≥2且針對患有CLL之個體，至少1種方案必須使用嘌呤類似物[例如氟達拉賓(fludarabine)])。

體重≥40 kg。

ECOG效能狀態≤2。

若有性行為且能夠生育，則同意在研究期間及研究藥物最後一次給藥後30天使用避孕措施。

願意且能夠參與此研究方案中之全部必需評估及程序，包括無困難的吞咽膠囊。

能夠理解研究之目的及風險且提供簽名及註明日期之知情同意書且授權使用受保護之健康資訊(根據國家及地方個人隱私法規)。

淘汰準則：

危及生命之疾病、醫學病況或器官系統功能不全，其在研究者意見中會危害個體安全，干擾經口依魯替尼之吸收或代謝，或將研究結果置於不當風險中。

在研究藥物第一次給藥之前4週內進行過任何免疫療法、化學療法、放射線療法或實驗療法(允許針對疾病相關症狀之皮質類固醇，但在研究藥物投與之前需要1週清除)。

中樞神經系統(CNS)受淋巴瘤所累。

研究藥物第一次給藥之前4週內進行過重大手術。

肌酐>1.5倍設施正常上限值(ULN)；總膽紅素>1.5倍ULN (除非由於吉爾伯特氏病(Gilbert's disease))；及天冬胺酸轉胺酶(AST)或丙胺酸轉胺酶(ALT)>2.5倍ULN，除非與疾病相關。

伴隨使用已知引起QT延長或尖端扭轉之藥品。

嚴重篩選心電圖(ECG)異常，包括左束支傳導阻滯、2度II型AV阻滯、3度阻滯、心動過緩及QTc > 470 msec。

哺乳或懷孕。

實例3：FL患者中依魯替尼與抗-PD1/PDL1抗體之組合療法

使用依魯替尼與抗-PD1/PDL1抗體之組合治療濾泡性淋巴瘤(FL)患者(圖6)。一般而言，使用依魯替尼治療之淋巴瘤細胞中未觀測到對PDL-1表現之作用。發現一些用依魯替尼治療之FL患者的CD8+T細胞上的PD-1含量增加。一般而言，用依魯替尼治療之患者的PD-1含量未降低。所用抗-PD-L1抗體為抗體純系MIH1。所用抗-PD-1抗體為抗體純系MIH4。因此，因為濾泡性淋巴瘤患者中之PD-1或PDL-1含量未降低，所以預期人類濾泡性淋巴瘤患者將受益於抗-PD1/PDL1與依魯替尼之組合。

實例4：DLBCL腫瘤模型中依魯替尼與抗-PD1/PDL1抗體之組合療法

CB17 SCID小鼠(6-8週大)在側腹皮下接種10,000,000 TMD8腫瘤細胞(ABC-DLBCL)與100%基質膠。當腫瘤尺寸達到約150 mm^3時向荷瘤動物瘤內投與3 mg/kg劑量之依魯替尼或抗-PDL1/PD1或依魯替尼及抗-PDL1及PD1 (100 μg)。每兩天測定腫瘤負荷且第8天結束。發現抗-PD1/PD-L1抗體與依魯替尼之組合相較於使用單獨依魯替尼或抗-PD1/PD-L2抗體治療具有減小腫瘤體積之協同作用(圖7及圖8)。

實例5：CLL患者中依魯替尼與抗-PD1/PDL1抗體之組合療法

在治療之前、在有反應的治療期間及依魯替尼復發後(平均2年)，自慢性淋巴球性白血病(CLL)、CLL/PLL及CLL/SLL患者分離RNA。接著對此等RNA樣品進行RNAseq (表現分析)且使用Bowtie分析不同表現用於轉錄組比對，使用RSEM定量不同轉錄物之計數及使用EBSeq比對不同表現基因。

在耐依魯替尼治療之患者中，觀測到PD1及PD-L1含量上調(圖9及圖10)。

實例6：耐依魯替尼小鼠腫瘤模型中靶向不同腫瘤尺寸之依魯替尼與抗-PD-1/PD-L1之組合療法

材料

細胞株A20獲自ATCC，其為表現I級及II級H-2d分子之BALB/c B細胞淋巴瘤細胞株。A20細胞在含有10%胎牛血清(FBS；Thermo Scientific)、100 U/mL青黴素、100 μg/mL鏈黴素(皆來自Invitrogen)及50 μM 2-ME (Sigma-Aldrich)的完全洛斯維帕克紀念研究所1640培養基(complete Roswell Park Memorial Institute 1640 medium) (cRPMI；Invitrogen)中培養。

小鼠抗PD-L1-10F.9G2抗體自同型對照大鼠融合瘤SFR8-B6 (ATCC HB-152)純化且由Bionexus Inc.自SCID小鼠之腹水收集。

小鼠圈養於Stanford University Medical Center(Stanford, CA)之實驗室動物設施中。全部實驗均由斯坦福實驗室動物養護投與專家小組(Stanford Administrative Panel on Laboratory Animal Care)批准且根據斯坦福大學動物設施(Stanford University Animal Facility)及美國國家衛生研究院(National Institutes of Health)準則進行。

腫瘤移植及處理

在最大直徑0.7-1 cm或0.5-0.7 cm的腫瘤尺寸時應用不同處理方案。在指數生長期向小鼠植入腫瘤細胞(低於1.5×10^6個細胞/mL)。在第一組處理方案中，藉由向右側及左側腹部皮下(s.c.)注射5×10^6個A20細胞對6至8週大雌性BALB/c進行接種。每2至3天使用數位測徑規(Mitutoyo)監測腫瘤生長且以體積(長度×寬度×高度)表示。當皮下腫瘤尺寸達到1.5 cm^2時對小鼠實施安樂死。

當腫瘤之最大直徑達到0.7-1 cm尺寸時開始療法。每週3次腹膜內給予抗-PD-L1 (200μg/注射；BioXcell)。在第1天至第8天每天IP給予依魯替尼(6 mg/kg)。

在第二組處理方案中，6至8週大雌性BALB/c藉由皮下注射接種5×10^6個A20細胞且藉由測徑規量測值監測腫瘤生長。當時腫瘤最大直徑達到0.5-0.7 cm尺寸時開始處理。每天IP給予依魯替尼(6 mg/kg)持續8天且每週三次IP給予抗-PD-L1 (每次注射100或200μg)。

當腫瘤生長達到0.7-1 cm尺寸時，向抗-PD-1/PD-L1處理添加依魯替尼(200 μg/注射)相較於單獨抗-PD-1/PD-L1處理減小腫瘤尺寸(圖11A及圖12)。類似地，使用組合依魯替尼處理相較於單獨抗-PD-1/PD-L1處理改善小鼠存活率(圖11B)。使用依魯替尼與抗-PD-1之組合處理之小鼠的存活率比使用依魯替尼與抗-PD-L1之組合處理之小鼠的存活率高。

當腫瘤尺寸達到0.5-0.7 cm時，向抗-PD-L1 (α-PD-L1)處理添加依魯替尼相較於單獨抗-PD-L1處理減小腫瘤尺寸(圖13A、圖14及圖19)。使用依魯替尼組合處理相較於單獨抗-PD-L1處理改善小鼠存活率(圖13B)。在每次注射200 μg之抗-PD-L1濃度下，小鼠存活率大於50%。在每次注射100 μg之抗-PD-L1濃度下，小鼠存活率低於50%。

IFN-γ產量分析法

由經處理小鼠之脾臟製備單細胞懸浮液，使用氯化銨鉀緩衝液(Quality Biological, Gaithersburg, MD)溶解紅血球。脾細胞接著與RPMI共培養，用0.05 μg抗-小鼠CD3mAb (BD Pharmingen)、1×10^6個經照射2F3或A20細胞與0.5 μg抗小鼠CD28mAb一起刺激24小時且在37

℃及5% CO_2下在莫能菌素(monensin) (Golgistop；BD Biosciences)存在下持續6小時。根據說明書使用BD Cytofix/Cytoperm Plus套組分析胞內IFN-γ及穿孔素表現。

流動式細胞量測術

細胞在洗滌緩衝液(PBS、1% FBS及0.01%疊氮化鈉)中進行表面染色，在2%三聚甲醛中固定且藉由流動式細胞量測術在FACSCalibur (BD Biosciences)上分析。每1 × 10^6個細胞用1 μg FcγRIII/II特異性抗體(純系2.4G2，大鼠IgG2b κ；BD Bioscience)阻斷小鼠Fc受體。使用Cytobank分析FACS資料。

對CD8+及CD4+T細胞進行單獨依魯替尼或抗-PD-L1 (100μg/注射或200μg/注射)處理或依魯替尼與抗-PD-L1之組合處理(圖15及圖16)。在CD8+T細胞中，經照射A20對依魯替尼與PD-L1之組合處理有反應，而未經照射之2F3無反應。在CD4+T細胞中類似地，經照射A20對依魯替尼與PD-L1之組合處理有反應。2F3為次選殖腎細胞株且A20為小鼠B淋巴瘤細胞株。

實例7：依魯替尼與抗-PD-L1之組合療法誘發小鼠腫瘤模型中之抗癌免疫反應

小鼠注射來自4T1細胞株之細胞，其誘發動物的IV期人類乳癌。向抗-PD-L1 (α-PD-L1)處理添加依魯替尼相較於單獨抗-PD-L1處理減小腫瘤尺寸(圖17A及圖18)。使用組合依魯替尼處理相較於單獨抗-PD-L1處理改良小鼠存活率(圖17B)。

實例8：乳癌及結腸癌小鼠模型中的依魯替尼與抗-PD-L1/抗-PD-1之組合療法

試劑

依魯替尼由Pharmacyclics, Inc. (Sunnyvale, CA)提供。抗小鼠PD-L1，純系10F.9G2；及抗小鼠PD-1，純系RMP1-14，抗體購自(BioXcell West Lebanon, NH)。同型對照大鼠融合瘤SFR8-B6 (ATCC HB-152)以Bionexus (Oakland, CA)引起的SCID小鼠中之腹水形式產生。

流動式細胞量測術使用以下單株抗體(mAb)：大鼠抗小鼠CD4-PerCP cy5.5、大鼠抗小鼠CD3-PerCP cy5.5、大鼠抗小鼠CD8a-FITC、大鼠抗小鼠CD44-APC、大鼠抗小鼠CD49b-APC、大鼠抗小鼠IFN-γ-PE、大鼠抗小鼠穿孔素-PE、倉鼠抗小鼠CD80-PE、抗H-2Kb-PE及抗-Ia-PE。此等抗體及其同型對照係購自BD Biosciences或eBioscience。

細胞株及小鼠

CT26結腸癌瘤細胞株獲自ATCC (Manassas, VA)。4T1-Luc乳癌細胞株來自S. Strober實驗室(Stanford University)及C. Contag實驗室(Stanford University)之禮物。腫瘤細胞在含有10%胎牛血清(FBS；HyClone)、100 U/mL青黴素、100 μg/mL鏈黴素及50 μM 2-ME (Gibco)完全培養基(RPMI 1640；cellgro)中培養。

6至8週大雌性BALB/c小鼠購自JAX實驗室。小鼠圈養於Stanford University Medical Center(Stanford, CA)之實驗室動物設施中。全部實驗均由斯坦福實驗室動物養護投與專家小組(Stanford Administrative Panel on Laboratory Animal Care)批准且根據斯坦福大學動物設施(Stanford University Animal Facility)及美國國家衛生研究院(National Institutes of Health)準則進行。

腫瘤接種

向腹部右側注射4T1-luc及CT26腫瘤細胞(分別0.01 × 10^6、0.5 × 10^6)。在腫瘤植入後第8天開始或當腫瘤之最大直徑達到5 mm之最小尺寸時藉由腹膜內途徑以6 mg/kg劑量注射依魯替尼且每天繼續注射持續8-14天。

每2至3天使用數位測徑規(Mitutoyo)監測腫瘤尺寸且以體積(長度×寬度×高度)表示。當腫瘤尺寸達到1.5 cm^2時，當接種2種腫瘤且達到2 cm^2時，當按照準則接種腫瘤時，處死小鼠。

流動式細胞量測術

細胞在磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)、1% FBS及0.01%疊氮化鈉中表面染色，在2%三聚甲醛中固定且藉由流動式細胞量測術在FACSCalibur (BD Biosciences)上分析。使用Cytobank (http://www.cytobank.org)儲存及分析資料。

統計分析

使用Prism軟體(GraphPad；La Jolla, CA)分析腫瘤生長及藉由施加不成對史都登氏t-測試(unpaired Student's t-test)測定各組之間的統計顯著性差異。p值<0.05視為顯著。

IFN-γ及穿孔素分析法

由經處理小鼠之脾臟製備單細胞懸浮液，使用氯化銨、鉀緩衝液(Quality Biological, Gaithersburg, MD)溶解紅血球。脾細胞接著在37℃及5% CO_2下在0.5 μg抗小鼠CD28mAb (BD PharMingen)存在下與1 × 10^6個經照射CT26、4T1-luc、A20或2F3細胞共培育24小時。最後5小時添加莫能菌素(Golgistop；BD Biosciences, San Jose, CA)。根據

製造商說明書使用BD Cytofix/Cytoperm Plus套組分析胞內IFNγ及穿孔素表現。

論述

三組實驗使用4T1乳癌模型進行。圖20及圖21說明使用4T1乳癌模型之第一組實驗。圖20A例示小鼠乳房脂肪墊中注射有4T1-Luc (0.05×10^6)細胞之小鼠模型中的依魯替尼及抗-PD-L1抗體投與時間表。在4T1-Luc細胞注射後第6-20天投與6 mg/kg依魯替尼。在4T1-Luc細胞注射後第6天、第8天、第11天、第13天、第15天及第18天投與抗-PD-L1 (200 μg)。4T1細胞株為三陰性乳癌模型，且對依魯替尼不敏感。注射約3-4週後，乳癌轉移至肺。圖20B說明注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的平均腫瘤體積。圖21A至圖21D例示注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的腫瘤體積。

圖22-圖24說明使用4T1乳癌模型之第二組實驗。圖22A例示小鼠乳房脂肪墊中注射有4T1-Luc (0.01×10^6)細胞的小鼠模型中之依魯替尼及抗-PD-L1抗體投與時間表。在4T1-Luc細胞注射後第6-20天投與6 mg/kg依魯替尼。在4T1-Luc細胞注射後第6天、第8天、第11天、第13天、第15天及第18天投與抗-PD-L1 (200 μg)。4T1細胞株為三陰性乳癌模型，且對依魯替尼不敏感。注射約3-4週後，乳癌轉移至肺。圖22B說明注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1(晚3天開始)小鼠的平均腫瘤體積。圖23例示對照(基團)組、單獨依魯替尼組、抗-PD-L1組

及依魯替尼+抗-PD-L1組的肺癌轉移、生物發光影像及皮下腫瘤生長。依魯替尼與抗-PD-L1之組合有效抑制同系4T1模型中之原發性腫瘤生長及肺癌轉移。圖24例示注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1(晚3天開始)小鼠的肺癌轉移數目。

圖25-圖28說明使用4T1乳癌模型之第三組實驗。圖25A例示小鼠乳房脂肪墊中注射有4T1-Luc (0.05×10^6)細胞之小鼠模型中的依魯替尼及抗-PD-L1抗體投與時間表。在4T1-Luc細胞注射後第6-20天投與6 mg/kg依魯替尼。在4T1-Luc細胞注射後第6天、第8天、第11天、第13天、第15天及第18天投與抗-PD-L1 (200 μg)。4T1細胞株為三陰性乳癌模型，且對依魯替尼不敏感。注射約3-4週後，乳癌轉移至肺。圖25B說明注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的平均腫瘤體積。圖26A至圖26D例示注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的腫瘤體積。圖27A至圖27D例示注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的生物發光影像。圖28例示注射4T1-Luc細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的肺癌轉移數目。

對於此等三組實驗，依魯替尼與抗-PD-L1之組合對腫瘤減小之作用大於單獨依魯替尼及抗-PD-L1。肺癌轉移中亦觀測到此現象。

四組實驗使用CT26結腸癌模型進行。圖29及圖30說明使用CT26結腸癌模型之第一組實驗。圖29A例示小鼠乳房脂肪墊中注射CT26 (1×10^6)細胞之小鼠模型中的依魯替尼及抗-PD-L1抗體投與時間表。

依魯替尼在注射CT26細胞後第5-20天以6 mg/kg投與。在注射CT26細胞後第5天、第7天、第10天、第12天、第14天及第17天投與抗-PD-L1 (200 μg)。CT26細胞株對依魯替尼不敏感。圖29B說明注射CT26細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的平均腫瘤體積。圖30A至圖30D例示注射CT26細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的腫瘤體積。

圖31說明使用CT26結腸癌模型之第二組實驗。圖31A例示小鼠乳房脂肪墊中注射CT26 (0.5×10^6)細胞之依魯替尼及抗-PD-L1抗體投與時間表。依魯替尼在注射CT26細胞後第5-20天以6 mg/kg投與。在注射CT26細胞後第5天、第7天、第10天、第12天、第14天及第17天投與抗-PD-L1 (200 μg)。CT26細胞株對依魯替尼不敏感。圖31B例示注射CT26細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的腫瘤體積及腫瘤位置。圖31C例示注射CT26細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的平均腫瘤體積。圖31D例示注射CT26細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-L1小鼠的存活百分比。

圖32及圖14例示使用CT26結腸癌模型之第三組實驗。圖32A例示小鼠乳房脂肪墊中注射CT26 (0.5×10^6)細胞之依魯替尼及抗-PD-L1抗體投與時間表。依魯替尼在注射CT26細胞後第5-20天以6 mg/kg投與。在注射CT26細胞後第5天、第7天、第10天、第12天、第14天及第17天投與抗-PD-L1 (200 μg)及抗-PD-1 (200 μg)。CT26細胞株對依魯替尼不敏感。圖32B例示注射CT26細胞後未經處理、單獨抗-PD-

1、單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-1小鼠的平均腫瘤體積。圖33例示注射CT26細胞後未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-1、單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD-1小鼠的腫瘤體積。

圖34-圖41例示使用CT26結腸癌模型之第四組實驗。圖34A例示小鼠乳房脂肪墊中注射CT26 (0.5×10^6)細胞之依魯替尼及抗-PD-L1抗體投與時間表。依魯替尼在注射CT26細胞後第5-20天以6 mg/kg投與。在注射CT26細胞後第5天、第7天、第10天、第12天、第14天及第17天投與抗-PD-L1 (100 μg或50 μg)。CT26細胞株對依魯替尼不敏感。圖34B例示注射CT26細胞後未經處理、100 μg單獨抗-PD-L1、50 μg單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1 (100 μg)及依魯替尼+抗-PD-L1 (50 μg)小鼠之平均腫瘤體積。圖35A-圖35E例示注射CT26細胞後未經處理、100 μg單獨抗-PD-L1、50 μg單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1 (100 μg)及依魯替尼+抗-PD-L1 (50 μg)小鼠之腫瘤體積。圖36A例示注射CT26細胞後未經處理、100 μg單獨抗-PD-L1、50 μg單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1 (100 μg)及依魯替尼+抗-PD-L1 (50 μg)小鼠之平均腫瘤體積。圖36B例示注射CT26細胞後未經處理、100 μg單獨抗-PD-L1、50 μg單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1 (100 μg)及依魯替尼+抗-PD-L1 (50 μg)小鼠之存活百分比。圖37A-圖37E例示注射CT26細胞後未經處理、100 μg單獨抗-PD-L1、50 μg單獨抗-PD-L1、依魯替尼+抗-PD-L1 (100 μg)及依魯替尼+抗-PD-L1 (50 μg)小鼠之腫瘤體積。圖38說明使用依魯替尼的CD8+T細胞之流動式細胞量測術分析。細胞未經處理或經依魯替尼預處理且使用抗-CD3/抗-CD28刺激

(或未經刺激)。百分比表示於各象限中。圖39說明使用單獨抗-PD-L1或依魯替尼+抗-PD-L1之CD8+T細胞的流動式細胞量測術分析。細胞經單獨抗-PD-L1或依魯替尼+抗-PD-L1預處理且使用抗-CD3/抗-CD28刺激(或未經刺激)。百分比表示於各象限中。圖40A及圖40B說明CD8及CD4 T細胞中使用未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗PD-L1的IFN-γ表現T_{eff}細胞分析。圖41A-圖41C說明脾臟、血液及腫瘤中之CD8、CD4及CD4+/CD25+T細胞中使用未經處理、單獨依魯替尼、單獨抗-PD-L1及依魯替尼+抗-PD L1處理的抗原特異性T細胞百分比。

一組四個實驗在CT26結腸癌模型上進行。抗-PD1與依魯替尼之組合抑制CT26腫瘤生長，但此抑制不如抗-PD-L1+依魯替尼之組合有效。此外，組合療法增加對腫瘤細胞殺死重要的表現干擾素-γ之抗原特異性T細胞。

實例9：用於評估CT26小鼠模型中之腫瘤生長的中試研究

材料

細胞株CT26 (ATCC CRL-2638，批號：61559123)為來自BALB/c的N-亞硝基-N-甲基胺基甲酸酯誘發之未分化結腸癌瘤細胞株。CT26表現H-2d抗原。CT26細胞在含有10%胎牛血清(FBS；Thermo Scientific)、100 U/mL青黴素、100 μg/mL鏈黴素(皆來自Invitrogen)的完全洛斯維帕克紀念研究所1640培養基(cRPMI；Invitrogen)中培養。細胞分至四個T75 (75 cm^2)燒瓶中，且生長至約80%匯合。隨後，細胞進一步繼代至兩個T175 (175 cm^2)燒瓶中，且生長至約100%匯合。此外，對細胞進行計數且分至四個T75燒瓶中，生長至約80%匯合，

且自培養物製備十九小瓶冷凍細胞。剩餘細胞以1/4倍稀釋分至T175燒瓶中。細胞準備好後，將其胰蛋白酶化，用RPMI-1640洗滌三次，且以1,000,000個細胞/mL、5,000,000個細胞/mL及10,000,000個細胞/mL之不同濃度再懸浮於RPMI-1640中。

腫瘤移植

在BALB/c小鼠的右後腿(5隻小鼠)及背部(5隻小鼠)注射5,000,000個來自CT26結腸癌瘤細胞株之細胞。在8天後觀測腫瘤且量測到腫瘤體積為約100 mm^3。右後腿上之腫瘤與背部之腫瘤之間未偵測到差異。在第10天及第12天再量測腫瘤體積。結果列於表1中。

表1：中試研究中之腫瘤體積

		腫瘤體積(mm^3)		
腫瘤細胞注射部位	小鼠編號	第8天	第10天	第12天
大腿	1	49.7	82.1	133.5
	2	35.6	118.9	194.4
	3	164.1	298.1	572.4
	4	88.4	110.7	200
	5	63.9	78.2	245.2
背部	1	105.5	106	103.9
	2	77.7	101.6	214.7
	3	97.4	145.3	269.8
	4	50.2	59.3	102.8
	5	78.8	104.3	205.7

實例10：測定對腫瘤生長最佳之CT26細胞接種體的大規模研究

在三組BALB/c小鼠的右後腿中注射1,000,000、5,000,000及10,000,000個來自CT26結腸癌瘤細胞株之細胞。根據實例9中所述之方法製備CT26細胞。在注射後第7天、第9天、第14天、第16天、第19天、第22天及第26天量測腫瘤體積。結果在表2-4及圖42A-C中說明。

注射後七天後，組I中十隻小鼠中有三隻不顯示可見腫瘤(表2及

圖42A)，而組II中九隻小鼠中全部(表3及圖42B)以及組III中十隻小鼠中有九隻(表4及圖42C)顯示可見腫瘤。儘管組II及III小鼠之平均腫瘤尺寸類似，但在屬於組III之若干小鼠中，從第16天開始，較高劑量導致壞死(表4)。基於上述觀測，選擇5,000,000個CT26細胞作為隨後實驗的最佳接種體。

表2：注射1,000,000個CT26腫瘤細胞之小鼠中的腫瘤體積(組I)

	腫瘤體積$(mm)^3$							
小鼠編號	第0天	第7天	第9天	第14天	第16天	第19天	第22天	第26天
1	0	66.6	89.3	150.4	185.0	383.4	462.9	**
2	0	0.0	0.0	141.1	135.5	180.1	265.4	1064.0
3	0	66.6	125.8	199.6	287.8	636.6	802.0	1539.0
4	0	59.5	78.7	183.3	351.7	681.0	868.8	**
5	0	0.0	75.3	114.7	207.2	439.1	541.2	**
6	0	50.0	60.7	66.5	166.5	321.6	432.5	719.4
7	0	53.0	60.6	164.1	299.2	707.3	838.3	763.9
8	0	78.0	103.0	129.3	212.6	316.8	411.6	1136.1
9	0	78.0	140.6	470.1	645.7	1360.2	1956.6	2781.2
10	0	0.0	131.3	146.1	172.5	233.6	331.4	694.3
平均腫瘤體積$(mm)^3$	**0**	**45.2**	**86.5**	**176.5**	**266.4**	**526.0**	**691.1**	
SEM		**10.3**	**13.2**	**34.6**	**47.3**	**109.7**	**156.2**	

**：小鼠因為壞死而處死。

表3：注射5,000,000個CT26腫瘤細胞之小鼠中的腫瘤體積(組II)

	腫瘤體積$(mm)^3$							
小鼠編號	第0天	第7天	第9天	第14天	第16天	第19天	第22天	第26天
1	0	50.0	61.7	457.1	679.2	1597.9	1778.6	**
2	0	66.6	71.5	95.3	113.0	225.7	294.7	476.3
3	0	70.2	63.0	206.3	352.1	1034.3	1272.4	2239.2
4	0	64.9	72.6	139.2	122.9	254.3		##
5	0	106.1	153.2	306.3	535.8	1365.7	1374.3	2628.5
6	0	78.0	68.5	215.2	507.7	656.7	756.5	**
7	0	89.3	75.3	98.2	112.2	196.4	214.7	304.2
8	0	66.6	83.4	116.6	95.0	147.0	170.9	307.3
9	0	67.4	87.7	121.7	125.5	139.0	121.7	92.3
平均腫瘤體積$(mm)^3$	**0**	**73.2**	**81.9**	**195.1**	**293.7**	**624.1**		
SEM		**5.4**	**9.4**	**40.1**	**76.3**	**190.4**		

**：小鼠因為壞死而處死。##：小鼠因為機械問題而處死。

表4：注射10,000,000個CT26腫瘤細胞之小鼠中的腫瘤體積(組III)

	腫瘤體積$(mm)^3$							
小鼠編號	第0天	第7天	第9天	第14天	第16天	第19天	第22天	第26天
1	0	72.6	80.6	168.8	285.1	622.8	865.1	**
2	0	80.7	83.2	118.1	193.6	376.0	621.0	**
3	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
4	0	55.0	80.6	111.5	114.9	147.2	175.5	217.8
5	0	67.1	82.3	96.9	115.3	189.7	215.0	360.5
6	0	88.3	150.8	563.3	517.7			**
7	0	89.3	77.4	330.5	429.1	855.8	1356.3	2178.0
8	0	86.4	86.4	125.8	157.7	269.5	403.8	**
9	0	67.3	114.2	170.7	355.0	679.0	1031.3	**
10	0	93.6	97.9	209.7	211.7	292.9	407.7	**
平均腫瘤體積$(mm)^3$	**0**	**77.8**	**94.8**	**210.6**	**264.5**			
SEM		**4.3**	**8.0**	**50.1**	**47.7**			

**：小鼠因為壞死而處死。

實例11：小鼠模型中依魯替尼與抗PDL-1抗體或抗-CTLA-4抗體之組合療法

材料

大鼠IgG2b/k抗小鼠PD-L1 (純系10F.9G2, Bio X Cell, 目錄號BE0101，批號：5360/0814，6.15 mg/mL)獲自BioXcell，且在無菌杜爾貝科磷酸鹽緩衝生理食鹽水(Dulbecco's Phosphate Buffered Saline，DPBS)中稀釋至2 mg/mL。小鼠IgG2b抗小鼠CTLA-4 (純系9D9, Bio X Cell, 目錄號BE 0164, 批號：5159/0614, 6.43 mg/mL)獲自BioXcell，且在無菌DPBS中稀釋至1 mg/mL。大鼠IgG2b/k抗體(純系LTF-2, Bio X Cell, 目錄號BE0090, 批號：5101-4/0714, 8.34 mg/mL)獲自BioXcell，且在無菌DPBS中稀釋至2 mg/mL。小鼠IgG2b (純系MPC-11, Bio X Cell, 目錄號BE0086, 批號：4700-2/0414, 8.71 mg/mL)獲自BioXcell，且在無菌DPBS中稀釋至2 mg/mL。LTF-2及MPC-11純系以1:1比率混合產生IgG對照。

在0.5%甲基纖維素及0.1%月桂基硫酸鈉中製備4.8 mg/mL濃度之依魯替尼(PCI-32765)。

腫瘤移植及處理

A總共140隻小鼠在右後腿中注射5,000,000個根據實例9中所述之方法製備的CT26腫瘤細胞。荷瘤小鼠分成11組且動物每天投與24 mg/kg劑量之單獨依魯替尼(PCI-32765)(使用100 µl RPMI培養基作為媒劑)，或相同日劑量之依魯替尼與抗-PD-L1抗體(200 µg)、抗-CTLA-4抗體(100 µg)或IgG (200 µg)的多種組合(如表5中所列)。在某些組中，投與抗-PD-L1抗體及抗-CTLA-4抗體兩者之組合，其各自為100 µg之劑量。經由經口灌洗向小鼠給予依魯替尼且腹膜內(i.p.)注射抗體。處理時間線經設計使得接受組合療法之動物允許兩種不同劑量時間表。自處理第一天開始向屬於時間表1組(組4、6及8)的動物投與依魯替尼與抗體之組合，而向屬於時間表2組(組5、7、9及11)之動物在前四天僅投與抗體且在第五天開始給予依魯替尼。

表5：處理組

組編號	處理
1	媒劑+IgG
2	媒劑+抗-PD-L1抗體
3	媒劑+抗-CTLA-4抗體
4	依魯替尼+IgG (時間表1)
5	依魯替尼+IgG (時間表2)
6	依魯替尼+抗-PD-L1 (時間表1)
7	依魯替尼+抗-PD-L1 (時間表2)
8	依魯替尼+抗-CTLA-4 (時間表1)
9	依魯替尼+抗-CTLA-4 (時間表2)
10	依魯替尼+抗-PD-L1 + aCTLA4
11	依魯替尼+抗-PD-L1+抗-CTLA-4 (時間表2)

結果

定期量測腫瘤體積持續40天。用單獨IgG處理導致腫瘤生長緩慢

(圖43A)。當依魯替尼與IgG如圖43B中所例示同時投與(時間表1)時，依魯替尼與IgG對照之組合降低腫瘤負荷，但依魯替尼之延遲給藥(時間表2)逆轉該作用，其亦導致腫瘤生長緩慢，如圖43C中所例示。

使用單獨抗-PD-L1處理導致腫瘤進展緩慢(圖44A)。在十一隻用單獨抗-PD-L1處理之小鼠中(圖44A)，三隻小鼠顯示完全消退。如圖44B中所例示，遵照時間表1同時投與依魯替尼及抗-PD-L1拮抗抗-PD-L1之作用。如圖44C中所示，當遵照時間表2時，拮抗作用較不顯著，其中依魯替尼給藥延遲且僅在使用單獨抗-PDL-1抗體處理4天後開始。

使用單獨抗-CTLA-4抗體處理引起腫瘤較快生長(圖45A)，但同時用依魯替尼處理使該作用逆轉(圖45B)。因此，遵照時間表1共同投與依魯替尼及抗-CTL-4抗體之組合療法產生明顯協同或加合作用。如圖45C中所例示，當依魯替尼給藥遵照時間表2延遲時未觀測到此作用。

十隻小鼠用各100 μg抗-PD-L1及抗-CTLA-4抗體處理(圖46A)。十隻經處理小鼠中，三隻小鼠顯示完全消退且兩隻小鼠的腫瘤體積小於200 mm^3。類似地，十隻小鼠用各100 μg抗-PD-L1及抗-CTLA-4抗體與依魯替尼之組合處理(圖46B)。十隻經處理小鼠中，三隻小鼠顯示完全消退且兩隻小鼠的腫瘤體積小於200 mm^3。

實例12：小鼠模型中依魯替尼與抗-CTLA-4抗體之組合療法

腫瘤移植及處理

第0天，向BALB/c小鼠皮下植入5,000,000個CT26腫瘤細胞。在第7天開始，當腫瘤體積達到約85 mm^3時，用單獨或與依魯替尼組合

之IgG對照或抗CTLA-4抗體處理。每天經由經口管飼投與24 mg/kg劑量之依魯替尼。在整個處理持續期間，每隔一天腹膜內注射IgG對照或抗-CTLA-4抗體(αCTLA-4)。對腫瘤尺寸達到2000 mm^3或更高之小鼠實施安樂死。

結果

用單獨或與依魯替尼組合之IgG處理的小鼠中，腫瘤生長未受到抑制(圖47A、B)。用單獨αCTLA-4抗體處理之小鼠亦具有快速生長之腫瘤(圖48A)，但與αCTLA-4及依魯替尼之組合療法減緩腫瘤之生長(圖48B)。持續很長一段時間監測小鼠之無腫瘤存活。如表6中所例示，用αCTLA-4與依魯替尼之組合處理的十隻小鼠中六隻在第44天後仍無腫瘤，然而用單獨αCTLA-4抗體處理的十一隻小鼠中僅一隻在相同時段後仍無腫瘤。用單獨或與依魯替尼組合之IgG處理的小鼠在第44天後均未無腫瘤，亦例示於表6中。使用依魯替尼(PCI-32765)組合處理相較於單獨αCTLA-4處理改善小鼠存活率(圖49)。

表6：第44天後無腫瘤小鼠

處理	無腫瘤小鼠/小鼠總數
媒劑+IgG	0/10
依魯替尼+IgG	0/10
媒劑+αCTLA-4	1/11
依魯替尼+αCTLA-4	6/11

實例13：依魯替尼耐藥性A20小鼠腫瘤模型中之依魯替尼與抗-CTLA-4抗體之組合療法

材料

細胞株A20 (ATCC TIB-208)為表現MHC I級及II級H-2d分子之BALB/c B細胞淋巴瘤細胞株，其獲自ATCC。A20細胞在含有10%胎牛血清(FBS；Thermo Scientific)、100 U/mL青黴素、100 μg/mL鏈黴

素(皆來自Invitrogen)及50 μM β-ME的完全洛斯維帕克紀念研究所1640培養基(cRPMI；Invitrogen)中培養。

在0.5%甲基纖維素及0.1% SLS中製備4.8 mg/mL之依魯替尼(PCI-32765)。

腫瘤移植及處理

在小鼠背部植入5,000,000個來自A20 BALB/C B細胞淋巴瘤細胞株的細胞，該細胞株耐依魯替尼處理。在注射A20細胞後第5天至第17天每天經由經口管飼投與24 mg/kg依魯替尼。抗-CTLA-4抗體(例如小鼠IgG2b/k抗-小鼠CTLA-4(純系9D9, Bio X Cell, 目錄號BE 0164, 批號：5159/0414)獲自BioXcell，且稀釋於無菌DPBS中。在A20注射後第5天、第7天、第9天、第11天、第13天及第15天投與上述劑量的單獨或與依魯替尼組合之抗-CTLA-4抗體。

結果

定期量測腫瘤體積直至注射後第64天。如圖50A、B中所例示，用單獨或與依魯替尼組合之IgG處理之小鼠中的腫瘤生長未受抑制。在注射A20腫瘤細胞之小鼠中，與依魯替尼及抗-CTLA-4抗體之組合療法產生明顯協同作用且減緩腫瘤進展。結果例示於圖51A、B中。如表7中所例示，用αCTLA-4與依魯替尼之組合處理的九隻小鼠中七隻在第20天後仍無腫瘤，且用單獨αCTLA-4抗體處理的九隻小鼠中之五隻在相同時段後仍無腫瘤。用單獨或與依魯替尼組合之IgG處理的小鼠在第20天後均未無腫瘤，亦例示於表7中。

表7：第20天後無腫瘤小鼠-A20 DLBCL模型

處理	無腫瘤小鼠/小鼠總數
媒劑+IgG	0/9
依魯替尼+IgG	0/9

媒劑+αCTLA-4	5/9
依魯替尼+αCTLA-4	7/9

實例14：用依魯替尼與抗-CTLA-4抗體之組合處理的小鼠中之腫瘤特異性T細胞反應

材料及方法

敍利亞金黃倉鼠IgG2/l1抗-小鼠CD 28 (純系37.51, BD 553294, NA/LE)獲自BD Pharmingen且在含有5% FBS之RPMI中在1 mg/mL濃度下製備。Ar倉鼠IgG1/k抗小鼠CD3e (純系145-2C11, BD 553057, NA/LE)獲自BD Pharmingen且在含有5% FBS之RPMI中在1 mg/mL濃度下製備。Fc阻斷大鼠IgG2/l1抗-小鼠CD 16/32 (純系2.42G2, BD 553294, NA/LE)獲自BD Pharmingen且在0.5 mg/mL濃度下製備。

細胞培養物級絲裂黴素C (Sigme M4287)與NaCl以1:24之比率在含有10% FBS之RPMI中組合。將LIVE/DEAD Fixable Aqua染料(Invitrogen L34957)平衡至室溫，向各小瓶中添加50 μL DMSO且每1 mL PBS添加1 μL混合物。Golgistop (BD 554724，含有莫能菌素)獲自BD Biosciences，且每6 mL培養物的1×濃度為4 μL。

用於流動染色之全部抗體均為0.2 mg/mL抗小鼠單株抗體，且每個樣品使用0.25 μL體積。AF488結合物為大鼠IgG2b/k抗-CD4 (純系GK1.5, eBio 53-0041-82)。PE結合物為大鼠IgG2b/k抗CD11b (純系M1/70, BD 557397)、大鼠(LEW) IgG2a/k抗CD19 (純系1D3, BD 557399)、大鼠(F344) IgG2a/k抗小鼠CD138 (純系281-2, BD 561070)、大鼠(Lou) IgG2a/k抗CD4 (純系H129.19, BD 553653)。PerCP-Cy5.5-結合物為Ar倉鼠IgG1/k抗CD3e (純系145-2C11, BD 551163)、大鼠(DA) IgG2a/k抗CD4 (純系RM4-5, BD 550954)。PE-Cy7結合物為大鼠

IgG2b/k抗CD44 (純系IM7, BD 560569)、大鼠(DA) IgG2a/k抗CD4 (純系RM4-5, BD 552775)。eFluor 660結合物為大鼠IgG2a/k抗ms/hu Ki-67 (純系SolA15, eBioscience 50-5698-80)、大鼠IgG2b/k抗CD4 (純系GK1.5, eBio 17-0041-81/83)。APC-Cy7結合物為大鼠(Lou) IgG2a/k抗CD8a (Lyt-2)(純系53-6.7, BD 557654)、大鼠(LEW) IgG2b/k抗CD4 (L3T4)(純系GK1.5, BD 552051，其阻斷H129.19, RM4-5而非RM4-4)。BV421結合物為大鼠IgG1/k抗IFN-γ (純系XMG1.2, BD 563376)。V450結合物為大鼠(DA) IgG2a/k抗CD4 (純系RM4-5, BD 560468)。

由在用抗CTLA-4與依魯替尼之組合處理後長期無腫瘤存活之所選小鼠的脾臟製備單細胞懸浮液，且在冰上培育隔夜。脾細胞懸浮液在1000 rpm下離心5分鐘，且用氯化銨鉀溶解緩衝液(ACK溶解緩衝液；Life Technologies)溶解紅血球。此外，在含有10% FBS之RPMI培養基中製備腫瘤細胞懸浮液(含有各15,000,000個J558、A20或2PK3細胞)，且在37℃下用50 μg/mL絲裂黴素C預處理20分鐘。接著藉由在平底96孔板之各孔中接種500,000個細胞，使脾細胞與RPMI共培養。藉由離心移除培養基且細胞在200 μL補充有5% FBS之RPMI培養基(培養基)、具有抗CD28抗體之培養基、具有抗CD28抗體及用絲裂黴素C預處理之腫瘤細胞之培養基或具有抗CD28抗體及1 μg抗CD3抗體之培養基中培育48小時。48小時後自各孔移除100 μL體積，置換為相同體積之新鮮培養基，且再繼續進行培育11小時，此後添加50 μL含有Golgistop之新鮮培養基。最終培育步驟為在Golgistop存在下5小時。對細胞進行離心以分離及移除培養基，再懸浮於200 μL PBS (或2% FBS/PBS)中且轉移至96孔U形底板中。

流動式細胞量測術

遵照上文所述之程序刺激的細胞與50 μL小鼠Fc阻斷劑抗體一起在固定洗滌緩衝液(FW)中培育，洗滌，再懸浮及用50 μL包含抗CD4-AF488、抗CD19、抗CD11b、抗CD138-PE、抗CD3-PerCP Cy 5.5、抗CD44-PE Cy7及抗CD8a-APC之表面染色抗體混合物表面染色。將細胞洗滌及離心，用50 μl含有Aqua之PBS再懸浮，且在冰上培育20分鐘。細胞用FW洗滌兩次，在1%三聚甲醛/PBS中固定，且在-4℃下儲存。細胞隨後解凍，用滲透緩衝液/洗滌(PW)(ebio 00-8333-56)洗滌，再懸浮於含有1%大鼠血清之洗滌緩衝液中，且在冰上培育10分鐘。向細胞添加50 μL體積含有抗IFN-g-BV421及抗-Ki67之PW，在冰上培育30分鐘，用PW洗滌兩次，用PBS洗滌一次，且用200 μL 1%三聚甲醛固定。補償及螢光減一(FMO)細胞源自未經處理之脾臟，用小鼠Fc阻斷劑抗體阻斷且用包含抗CD4、抗CD19、抗CD11b、抗CD138-PE及抗CD4-PE之混合物染色。藉由在70℃下培育7分鐘熱殺死補償細胞用於Aqua染色。FMO樣品含有20,000,000個脾細胞，其中500,000個細胞源自A20或J558細胞株。FMO細胞亦用Aqua染色。藉由流動式細胞量測術在FACSCalibur (BD Biosciences)上分析對照及處理細胞。使用Cytobank分析FACS資料。

結果

樣品未偵測到顯著IFN-γ分泌，即使用抗CD3及抗CD28抗體刺激之細胞亦未偵測到顯著分泌。特異性腫瘤刺激時亦觀測到Ki67讀數。類似地，當在CD4+細胞中特異性腫瘤刺激時觀測到分泌，但CD8+細胞中未觀測到分泌。圖52例示CD44+及Ki67+細胞中之免疫檢查點蛋

白質之含量。

實例15：使用依魯替尼與抗-PD-L1抗體之組合療法的J558小鼠模型中之腫瘤生長研究

材料

細胞株J558 (ATCC TIB-6, 批號：3638824)為來自表現H-2d及PC.1抗原之BALB/c小鼠的漿細胞瘤細胞株，其獲自ATCC。細胞最初在補充有10% FBS而無2-ME之DMEM中生長，但隨後生長培養基換為具有10% FBS之RPMI-1640。

大鼠IgG2b/k抗小鼠PD-L1 (clone 10F.9G2, Bio X Cell, Bio X Cell, 目錄號BE0101, 批號：5089-4/0114, 5.2 mg/mL)獲自BioXcell，且在無菌磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)中稀釋至2 mg/mL。大鼠IgG2b/k抗體(純系LTF-2, Bio X Cell, Bio X Cell, 目錄號BE0090, 批號：4689-2/1013, 4.68 mg/mL)獲自BioXcell，且在無菌PBS中稀釋至2 mg/mL。

在0.5%甲基纖維素及0.1% SLS中製備4.8 mg/mL之依魯替尼(PCI-32765)。

腫瘤移植及處理

在小鼠之後側腹中接種5,000,000個J558細胞。注射體積為100 μL。在注射J558細胞後第12天至第20天每天經由經口管飼投與24 mg/kg依魯替尼。在注射後第12天、第14天、第16天、第18天及第20天後腹膜內注射200 μg抗-PD-L1抗體或同型對照IgG。處理開始時，大多數腫瘤體積小於約100 mm^3。

結果

用單獨或與依魯替尼組合之IgG處理的小鼠中，腫瘤生長未受到

抑制(圖53A、B)。用單獨抗-PD-L1處理具有在屬於此處理組之九隻小鼠中的四隻中導致腫瘤消退的功效(圖54A)。在三個案例中，消退不完全且在處理停止後，腫瘤生長加速。在一隻小鼠中，自不完全消退之腫瘤可見後期復發。當與抗-PD-L1抗體組合投與時，依魯替尼產生明顯協同效應，在屬於此處理組的除一隻小鼠外的全部小鼠中導致腫瘤消退(圖54B)。全部動物均顯示完全反應，但一隻具有後期復發。依魯替尼及抗-PD-L1抗體處理組的十隻小鼠中，兩隻小鼠死亡且其餘小鼠經歷體重降低，此在其他組中未觀測到。如表8中所例示，用抗-PD-L1與依魯替尼之組合處理的八隻小鼠中六隻在第20天後仍無腫瘤，且用單獨抗-PD-L1抗體處理的十隻小鼠中之三隻在相同時段後仍無腫瘤。亦如表8中所例示，用依魯替尼與IgG之組合處理的十隻小鼠中僅一隻以及用單獨IgG處理之小鼠中無任何一隻在第20天後無腫瘤。

表8：第20天後無腫瘤小鼠-J558模型

處理	無腫瘤小鼠/小鼠總數
媒劑+IgG	0/10
依魯替尼+IgG	1/9
媒劑+αPD-L1	3/10
依魯替尼+αPD-L1	6/8

實例16：用依魯替尼與抗-PD-L1抗體之組合處理的小鼠中之腫瘤特異性T細胞反應

材料及方法

製備1 mg/mL之敍利亞金黃倉鼠IgG2/l1抗-小鼠CD 28 (純系37.51, BD 553294)。製備1 mg/mL之Ar倉鼠IgG1/k抗小鼠CD3e (純系145-2C11, BD 553057, NA/LE)。製備1 mg/mL之小鼠IgG2b/k抗Ar及Syr倉鼠IgG1 (純系G94-56, BD 554005, NA/LE)。

細胞培養物級絲裂黴素C (Sigme M4287)與NaCl以1:24之比率在含有10% FBS之RPMI中組合。將LIVE/DEAD Fixable Aqua染料(Invitrogen L34957)平衡至室溫，向各小瓶中添加50 μL DMSO且每1 mL PBS添加1 μL混合物。Golgistop (BD 554724，含有莫能菌素)獲自BD Biosciences，且每6 mL培養物的1×濃度為4 μL。

全部流動染色抗體均為0.2 mg/mL之抗小鼠單株抗體且每個樣品使用1 μL。FITC結合物為大鼠IgG2b/k抗CD4 (純系RM4-4, BD 553055)。Alexa Fluor 488結合物為Ar倉鼠IgG抗小鼠CD3e (純系145-2C11, eBio 53-0031-82)。PE結合物為大鼠IgG2a/k抗NKp46 (純系29A1.4, eBio 12-3351-82)及大鼠IgG2a/k抗CD4 (純系H129.19, BD 553653)。PerCP-Cy5.5-結合物為大鼠IgG2b/k抗CD44 (純系IM7, eBio 45-0441-82)及大鼠IgG2a/k抗CD4 (純系RM4-5, BD 553954)。PE-Cy7結合物為大鼠IgG1/k抗IFNγ (純系XMG1.2, eBio 25-7311-82)及大鼠IgG2a/k抗CD4 (純系RM4-5, BD 552775)。APC結合物為大鼠IgG2b/k抗CD4 (純系GK1.5, eBio 17-0041-81)。APC-Cy7結合物為大鼠IgG2a/k抗CD8a (純系53-6.7, BD 557654)及大鼠IgG2b/k抗CD4 (純系GK1.5, BD 552051)。e450結合物為Ar倉鼠IgG抗CD69 (純系H1.2F3, eBio 48-0691-82)。BV421結合物為大鼠IgG2a/k抗CD4 (純系RM4-5, BD 560468)。

自所選經處理小鼠收集脾臟且懸浮於含有10% FBS之RPMI中。脾臟在70 μm過濾器上縮減成單細胞懸浮液。脾細胞用10 mL RPMI-1640洗滌且再懸浮於5 mL RPMI-1640中。在懸浮液下添加2 mL體積之淋巴細胞M。脾細胞在2000 rpm下離心20分鐘。細胞在普通培養基

中培養。為了使用絲裂黴素C處理目標細胞，將100,000,000個J558或A20細胞再懸浮1.425 mL含有10% FBS及2-ME之RPMI中。添加50 μg/mL絲裂黴素C及培育20分鐘。細胞用培養基洗滌兩次。一組三個樣品(各含有500,000個脾細胞)用培養基及0.5 μg抗CD28抗體、具有0.5μg抗CD28抗體及500,000個J558細胞之培養基或具有0.5μg抗CD28抗體及500,000個A20細胞之培養基刺激。亦設置陽性對照，其中500,000個脾細胞與培養基及0.5 μg抗CD28、0.25 μg抗CD3及1 μg抗倉鼠一起培育。培育細胞24小時，最後5小時在GolgiStop存在下。

流動式細胞量測術

如上文所述刺激後，採集細胞，離心及在冰上在2% FBS/PBS (FW)中用0.5 μg/樣品Fc阻斷劑阻斷10分鐘。每個樣品添加50 μL包含抗CD3-FITC、抗CD4-APC、抗CD8-APC-Cy7、抗CD69-eF450、抗NKp46-PE、抗CD44-PerCP-Cy5.5之螢光染料抗體混合物。短時間延遲後亦添加Aqua。細胞經固定/滲透(F/P)溶液(eBio 00-5523-00)滲透，在4℃下在暗處儲存隔夜。細胞用滲透緩衝液/洗滌(PW)(ebio 00-8333-56)洗滌，在室溫下再懸浮於100 μL含有2%大鼠血清之PW中15分鐘。向細胞中添加50 μL體積具有抗IFNg-PE-Cy7之PW且在室溫下在暗處培育30分鐘。細胞首先用PW洗滌，接著用FW洗滌，且用200 μL 2% PFA固定。自各設置中之脾細胞池製備補償管及螢光減一(FMO)。補償用CD4螢光染色抗體染色且熱殺死脾細胞用Aqua染色。若干天後，在CantoII上獲得樣品。藉由流動式細胞量測術在FACSCalibur (BD Biosciences)上分析細胞。使用Cytobank分析FACS資料。

結果

來自治癒小鼠之CD44+脾臟T細胞在與J558細胞培育隔夜後觀測到IFN-γ產量相較於單獨培養基增加，且觀測到具有相較於與A20細胞培育隔夜類似的增加之含量。觀測到CD8+細胞具有比CD4+細胞更穩定的IFN-γ反應。

本文所述之實例及實施例為說明性的且熟習此項技術者可以想到的多種修正或變化欲包括於本發明內。如熟習此項技術者將瞭解，上文實例中所列之特定組分可置換為其他功能上等效之組分，例如稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、填充劑及其類似物。

【符號說明】

401	伺服器
405	中央處理單元
410	記憶體
415	電子儲存單元
420	通信介面
425	周邊裝置
430	網路
435	輸出裝置
440	輸入裝置

專利案號：106113264
原申請案號：103136913
I660739
公告本
申請日：103.10.24
IPC分類：A61K 31/519; A61P 35/00

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑之治療及免疫療法

【英文發明名稱】

TREATMENT USING BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITORS AND IMMUNOTHERAPY

【中文】

本發明提供布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)抑制劑(例如1-((R)-3-(4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮)與免疫療法之組合。亦提供藉由投與布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)抑制劑(例如1-((R)-3-(胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮)與免疫檢查點抑制劑之組合來治療癌症及自體免疫病症的方法。

【英文】

Combinations of Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitors, e.g., 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one, with immunotherapy are provided. Also provided are methods of treating cancers, and autoimmune disorders by administering combinations of Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitors, e.g., 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one, and an immune checkpoint inhibitor.

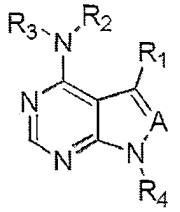
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(A)

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種依魯替尼(ibrutinib)之用途，其係用於製備與計畫性死亡配位體1 (PD-L1，亦稱為B7-H1、CD274)之抑制劑及抗CD20抗體組合來治療癌症之藥劑，其中該癌症為血液癌或癌瘤。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該癌症係選自濾泡性淋巴瘤、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、B細胞幼淋巴球性白血病(B-PLL)、非CLL/SLL淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、膀胱癌、乳癌、結腸癌、胃腸道癌、腎臟癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或末端膽管癌及其組合。

【第3項】

如請求項1之用途，其中該癌症為復發性或難治性癌症，或轉移型癌症。

【第4項】

如請求項1之用途，其中該藥劑及該PD-L1之抑制劑係同時、依序或間歇投與。

【第5項】

如請求項1之用途，其中該藥劑及該PD-L1之抑制劑係與其他抗癌劑投與。

【第6項】

如請求項1之用途，其中該癌症為癌瘤。

【第7項】

如請求項1之用途，其中該癌症係選自膀胱癌、乳癌、結腸癌、胃腸道癌、腎臟癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或末端膽管癌及其組合。

【第8項】

如請求項1之用途，其中該PD-L1之抑制劑係選自MPDL3280A、純系10F.9G2及MDX-1105。

【第9項】

如請求項1之用途，其中該癌症為濾泡性淋巴瘤、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、非CLL/SLL淋巴瘤、套細胞淋巴瘤或瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。

【第10項】

如請求項1之用途，其中該癌症為乳癌或結腸癌。

【第11項】

如請求項1之用途，其中該抗CD20抗體為異貝莫單抗泰澤坦(ibritumomab tiuxetan)、奧伐木單抗(ofatumumab)、利妥昔單抗(rituximab)或托西莫單抗(tositumomab)。

【第12項】

如請求項1之用途，其中該抗CD20抗體為歐比托珠單抗(obinutuzumab)。

【第13項】

一種依魯替尼之用途，其係用於製備與計畫性死亡配位體1 (PD-

L1，亦稱為B7-H1、CD274)之抑制劑及抗CD20抗體組合來治療抗依魯替尼性癌症之藥劑，其中該抗依魯替尼性癌症為血液癌或癌瘤。

【第14項】

如請求項13之用途，其中該抗依魯替尼性癌症係選自濾泡性淋巴瘤、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、B細胞幼淋巴球性白血病(B-PLL)、非CLL/SLL淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、膀胱癌、乳癌、結腸癌、胃腸道癌、腎臟癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或末端膽管癌及其組合。

【第15項】

如請求項13之用途，其中該抗依魯替尼性癌症為復發性或難治性癌症，或轉移型癌症。

【第16項】

如請求項13之用途，其中該藥劑及該PD-L1之抑制劑係同時、依序或間歇投與。

【第17項】

如請求項13之用途，其中該癌症為癌瘤。

【第18項】

如請求項13之用途，其中該癌症係選自膀胱癌、乳癌、結腸癌、胃腸道癌、腎臟癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、近端或末端膽管癌及其組合。

【第19項】

如請求項13之用途，其中該PD-L1之抑制劑係選自MPDL3280A、

純系10F.9G2及MDX-1105。

【第20項】

如請求項13之用途，其中該癌症為濾泡性淋巴瘤、彌漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)、非CLL/SLL淋巴瘤、套細胞淋巴瘤或瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。

【第21項】

如請求項13之用途，其中該癌症為乳癌或結腸癌。

【第22項】

如請求項13之用途，其中該抗CD20抗體為異貝莫單抗泰澤坦、奧伐木單抗、利妥昔單抗或托西莫單抗。

【第23項】

如請求項13之用途，其中該抗CD20抗體為歐比托珠單抗。