



(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 I823836 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：106122932

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 07 日

(51)Int. Cl. : A61K45/06 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

G01N33/574 (2006.01)

(30)優先權：2016/07/08 美國

62/360,027

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：雷克仁 馬克 LACKNER, MARK (US)；馬斯萊爾 丹尼爾 MASLYAR, DANIEL (US)；王 宇雷 WANG, YULEI (US)；達保尼 沃特 DARBONNE, WALTER (US)；亨克 艾瑞克 HUMKE, ERIC (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2016/0145313A1

期刊 Mildred Felder1 MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress MOLECULAR CANCER 13:129 2014 1-15

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：14 共 212 頁

(54)名稱

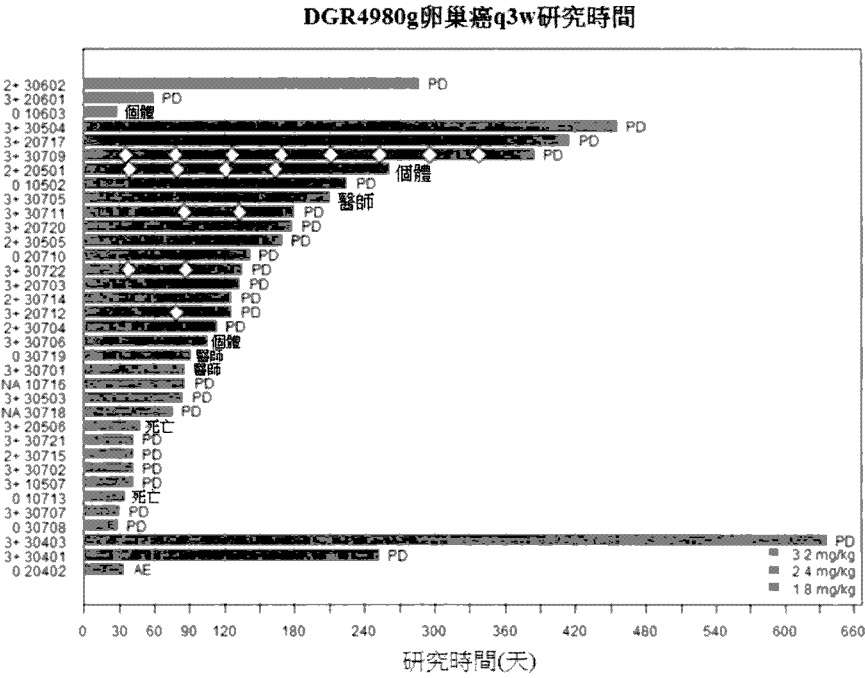
人類副睪蛋白 4 (HE4) 用於評定癌症治療反應性之用途

(57)摘要

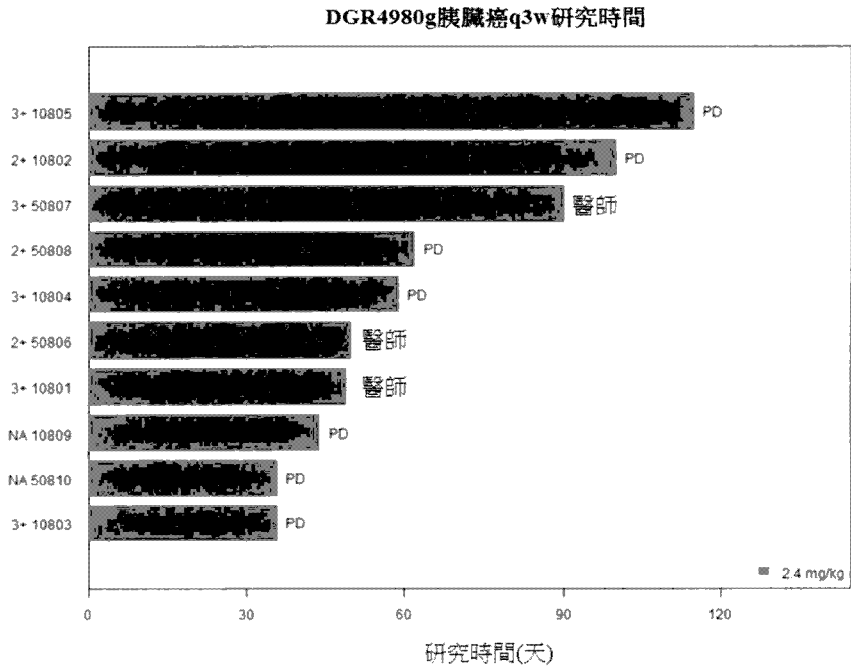
本發明尤其係關於可用於藉由監測 HE4 表現來評定癌症對 MUC16 拮抗劑之反應性的方法及與其相關之套組或製品。在一些實施例中，該等方法包括量測來自個體之樣品中的 HE4 表現水準；比較該樣品中之 HE4 表現水準與先前獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；及視情況對該個體投與治療有效量之 MUC16 拮抗劑。

The present invention relates to methods and kits or articles of manufacture related thereto that may find use, inter alia, in assessing responsiveness of cancers to MUC16 antagonists by monitoring HE4 expression. In some embodiments, the methods include measuring the level of expression of HE4 in a sample from a subject; comparing the level of expression of HE4 in the sample with the level of expression of HE4 in a sample previously obtained from the subject; and, optionally, administering to the subject a therapeutically effective amount of a MUC16 antagonist.

指定代表圖：



【圖 1A】



【圖 1B】

I823836

【發明摘要】

【中文發明名稱】人類副睪蛋白 4 (HE4)用於評定癌症治療反應性之用途

【英文發明名稱】 USE OF HUMAN EPIDIDYMIS PROTEIN 4 (HE4) FOR
ASSESSING RESPONSIVENESS OF CANCER TREATMENT

【中文】

本發明尤其係關於可用於藉由監測 HE4 表現來評定癌症對 MUC16 拮抗劑之反應性的方法及與其相關之套組或製品。在一些實施例中，該等方法包括量測來自個體之樣品中的 HE4 表現水準；比較該樣品中之 HE4 表現水準與先前獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；及視情況對該個體投與治療有效量之 MUC16 拮抗劑。

【英文】

The present invention relates to methods and kits or articles of manufacture related thereto that may find use, *inter alia*, in assessing responsiveness of cancers to MUC16 antagonists by monitoring HE4 expression. In some embodiments, the methods include measuring the level of expression of HE4 in a sample from a subject; comparing the level of expression of HE4 in the sample with the level of expression of HE4 in a sample previously obtained from the subject; and, optionally, administering to the subject a therapeutically effective amount of a MUC16 antagonist.

【指定代表圖】

圖 1A、1B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】人類副睪蛋白 4 (HE4)用於評定癌症治療反應性之用途

【英文發明名稱】USE OF HUMAN EPIDIDYMIS PROTEIN 4 (HE4) FOR ASSESSING RESPONSIVENESS OF CANCER TREATMENT

【技術領域】

【0001】 本申請案主張 2016 年 7 月 8 日申請之美國臨時申請案序號第 62/360,027 號之優先權，該案之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0002】 ASCII 正文檔案上之以下提交內容以全文引用之方式併入本文中：序列表之電腦可讀形式(CRF)(檔案名：146392033241SeqList.txt，記錄日期：2017 年 6 月 22 日，大小：10 KB)。

【0003】 本發明係關於用於評定癌症對 MUC16 拮抗劑之反應性及 MUC16 拮抗劑用於治療癌症之效力的組合物及方法。

【先前技術】

【0004】 MUC16 為在大多數(80%)人類上皮卵巢癌(但在正常卵巢之上皮中則不然)(Bast 等人, 1981；O'Brien 等人, 2001；Yin 及 Lloyd 2001；Rosen 等人, 2005；Theriault 等人, 2011)及 PC 細胞(50%)(Haglund 1986；Macdonald 等人, 1988)上過度表現之大跨膜蛋白。儘管 MUC16 之功能仍不清楚，但 MUC16 可促進腫瘤細胞與腹膜腔內襯間皮細胞結合且可抑制天然殺手細胞介導之抗腫瘤細胞毒性反應(Bafna 等人, 2010)，並且其可在黏膜表面提供針對顆粒及感染物之保護性潤滑屏障。高度多晶型 MUC16 由三個結構域構成，亦即，富含 Ser/Thr 之 N 末端結構域、介於 11 個與超過 60 個部分保守串聯重複(各自具有平均 156 個胺基酸)之重複結構域及含有跨膜序列及短胞質尾部之 C 末端非重複結構域。MUC16 為重度 O-糖基化及 N-糖基化的(O'Brien 等人, (2002) Tumour Biol. 23:154-169；O'Brien 等人, (2001) Tumour Biol.

22:348-366 (2001) ; Fendrick 等人, (1997) Tumour Biol. 18:278-289 ; Wong 等人, (2003) J. Biol. Chem. 278:28619-28634 ; McLemore 等人, (2005) biol. Res. Nurs. 6:262-267) 。

【0005】 與相應正常人類卵巢、乳房及胰臟組織相比，由 MUC16 基因表現之編碼 MUC16 多肽之 mRNA 分別顯著地、可再現地且可偵測地過度表現於某些類型之人類癌性卵巢、乳房及胰臟腫瘤中(WO 2007/001851)。定量分析 MUC16 表現之多種無關不同類型之癌性人類卵巢組織樣品顯示癌性樣品中之 MUC16 表現水準為可變的，其中眾多癌性樣品顯示 MUC16 表現當與所分析之正常卵巢組織樣品組之平均 MUC16 表現水準相比時增高至少 6 倍(至高達約 580 倍)。特定言之，與正常卵巢組織相比，對多種卵巢癌類型、子宮內膜樣腺癌、漿液性囊腺癌(包括乳頭狀及透明細胞腺癌)觀察到可偵測且可再現之 MUC16 過度表現。由於其在某些人類腫瘤中過度表現，MUC16 多肽及編碼該多肽之核酸成為在各種哺乳動物組織樣品間進行定量及定性比較之標靶。可利用 MUC16 多肽之獨特表現型態及編碼該多肽之核酸對哺乳動物中某些類型之癌性腫瘤進行診斷及治療性處理。

【0006】 CA125 (癌抗原 125 (O772P、CA-O772P、CA-125)為由 MUC16 基因編碼之細胞外脫落蛋白(Yin 等人, (2002) Intl. J. of Cancer 98(5):737-740)，且為通常用於監測卵巢癌患者之血清標記物。CA125 為一種密拉氏管分化抗原，其過度表現於上皮卵巢癌細胞中且分泌至血液中，但其表現不完全侷限於卵巢癌(Bast 等人, (1981) J. Clin. Invest. 68:1331-1337)。血清 CA125 水準在約 80%上皮卵巢癌(EOC)患者中升高，但在少於 1%健康女性中升高(Bast 等人, (1983) N. Engl. J. Med. 309:883-887)。CA125 為腫瘤細胞之細胞表面上所存在之與結合 β -半乳糖苷之細胞表面凝集素締合之巨型黏蛋白樣糖蛋白，該等細胞表面凝集素為牽涉細胞黏附、細胞凋亡、細胞增殖及腫

瘤進展之調控的細胞外基質的組分(Seelenmeyer 等人, (2003) *Journal of Cell Science* 116(7):1305-1318)。CA125 之高血清濃度在漿液性卵巢腺癌中為典型的，而其在黏液性卵巢癌中不升高。不推薦 CA125 用於卵巢癌篩選，因為正常水準並不排除腫瘤。然而，CA125 偵測為在患有經組織學證實之惡性病的患者中監測臨床過程及疾病狀態之標準工具。眾多研究已證實 CA125 水平在監測 EOC 患者之進展方面(Bast 等人, (1998) *Int. J. Biol. Markers* 13:179-187；Verheijen 等人, (1999) *Sem. Cancer Biol.* 9:117-124；Menon 等人, (2000) *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 12:39-42；Meyer 等人, (2000) *Br. J. Cancer* 82:1535-1538)及作為癌症血清標記物之適用性。CA125 水準升高典型地比臨床偵測領先約 3 個月。在化學療法期間，血清 CA125 水準變化與疾病過程有關。在新藥物之試驗中，使用 CA125 作為臨床反應之替代標記物。另一方面，CA125 不適用於 EOC 初步診斷，因為其在許多良性病狀中升高(Bast 等人, (1998) *Int. J. Biol. Markers* 13:179-187；Meden 等人, (1998) *Int. J. Biol. Markers* 13:231-237)。CA125 特異性抗體 MAb-B43.13 (奧戈伏單抗(oregovomab)，OvaRex MAb-B43.13)正作為免疫治療劑對卵巢癌患者進行臨床試驗(Mobus 等人, (2003) *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 189(1):28-36；Ehlen 等人, (2005) *International journal of gynecological cancer* 15(6):1023-34)。

【0007】 某些抗 MUC16 抗體，包括 3A5 及 11D10，已揭示於 WO 2007/001851 及 US 7,989,595 中，該兩案之內容以全文引用之方式併入。3A5 單株抗體結合 MUC16 多肽之多個位點，根據 OVCAR-3 Scatchard 分析，親和力為 433 pM。已將 3A5 及 11D10 抗 MUC16 抗體結合至奧里斯他汀(auristatin)藥物部分 MMAE 及 MMAF。該等結合物抑制試管內腫瘤細胞增殖(WO 2007/001851)。將 11D10 抗 MUC16 抗體結合至類美登素 DM1 藥物

部分(US 2005/0276812)。已藉由引入半胱胺酸胺基酸單元而對某些抗 MUC16 抗體變異體進行半胱胺酸工程改造並將其結合至 DM1 (US 7521541，其內容以引用之方式併入)。

【0008】 目前不清楚為何一些癌症患者成功響應於某些癌症治療，而其他則未能響應。鑑別可預測個體將如何響應治療之生物標記物將獲得更有效之診斷及預後方法及個別化治療方案。癌症生物標記物包括細胞、組織、黏膜分泌分泌物及血液中所發現者。諸如血清之生物流體中可偵測之生物標記物非常理想且相對於其他樣品類型中之彼等生物標記物而言較佳，此係由於血清樣品可使用非侵襲性方法容易地獲得並且可縱向取樣。因而，仍需要鑑別適用於諸如卵巢癌之癌症的診斷、預後及/或監測的循環生物標記物。

【0009】 按慣例，抗體療法提供用於選擇作為抗體療法之良好候選者的患者群體、用於追蹤抗體療法在患者中之效力及用於追蹤疾病進展的唯一有效機制。舉例而言，針對細胞表面腫瘤抗原之抗體可用於癌症療法且亦可結合至可偵測標記物以偵測腫瘤並追蹤腫瘤生長、消退、轉移及標靶特异性遞送。因此，治療抗體之發現通常將引起使用相同抗體或相似抗體偵測相同靶蛋白之診斷法。因而，若熟習此項技術者欲開發用於抗體療法之伴侶診斷法，則其可能會選擇利用與抗體療法結合相同標靶之抗體的診斷測試。

【0010】 儘管 CA125 為得到充分確認之循環卵巢癌疾病生物標記物，但在經例如抗 MUC16 抗體治療療法治療之患者中偵測循環 CA125 存在問題。一個問題在於該等抗 MUC16 抗體治療療法中之抗體可結合 CA125，因而抑制使用 CA125 作為生物標記物之能力。舉例而言，可有效地自體內清除抗 MUC16 抗體結合之 CA125 複合物，從而限制對診斷性及治療性監測應用而

言可偵測之血清 CA125 水準。此外，CA125 並非 MUC16 陽性癌症生物標記物之良好候選物，此係因為自結合 CA125 之抗 MUC16 抗體治療劑 MUC16 蛋白裂解之蛋白質片段將競爭與抗 CA125 診斷抗體結合，從而報導比實際存在低的 CA125 循環蛋白。換言之，因為抗 MUC16 治療抗體可競爭與抗 CA125 診斷抗體結合，故在該診斷法下可能出現假陰性結果。

【0011】 然而，結合與臨床抗體不同之標靶(例如循環腫瘤標記物)的診斷抗體為有利的，此係因為熟習此項技術者不需要考慮以不同方式靶向之診斷抗體與臨床抗體之間的交叉競爭。因為 MUC16 為裂解的(亦即，CA125 自 MUC16 之膜結合部分裂解且釋放至循環中)，故 CA125 抗體(通常用於診斷/監測卵巢癌之抗體)並非用於追蹤治療效力、腫瘤進展/消退/穩定性之良好候選物。因而，需要用於在抗 MUC16 抗體結合蛋白質之 CA125 部分時預測及監測抗 MUC16 抗體療法之效力的新穎方法。

【發明內容】

【0012】 本發明描述量測或偵測患癌個體或患者之人類副睪蛋白 4 (HE4) 表現水準之方法，該等方法用於用抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)治療個體或患者之癌症或延遲其進展的方法、對將/已/正用抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)治療之患癌個體或患者之給藥進行調節/調整/測定/選擇的方法、選擇患癌個體或患者以便用抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)進行治療之方法、傳達個體或患者對抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)之反應可能性的方法、評定個體或患者對抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)之反應性的方法、評定患癌個體或患者之無進展存活時間的方法、評定患癌個體或患者之腫瘤負擔的方法、預測患癌個體或患者之癌症進展的方法、診斷患癌個體或患者之方法、診斷對用抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)進行治療有反應之患癌個體或患者的方法、診斷並治療患癌個體或患者之方法及診斷患癌個體或患者之癌症

進展的方法。本發明至少部分基於如下發現：蛋白質 HE4 血清水準可用作替代標記物來監測對癌症療法(例如 MUC16 拮抗劑)之治療反應，從而用於治療有需要之個體的 MUC16 陽性癌症。有利的是，量測有需要之個體之 HE4 蛋白血清水準與例如侵襲性組織生檢相比具有較低侵襲性、耗費較少時間且更易於進行。

【0013】 因此，本發明之某些態樣係關於一種治療有需要之個體之 MUC16 陽性癌症或延遲其進展之方法，該方法包括：量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，其中該第一時間點在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之前；對該個體投與治療有效量之該 MUC16 拮抗劑；及量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後，且其中若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 25%，則對該個體投與一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 40%，則對該個體投與一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該個體未曾接受過該 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該個體正用 MUC16 拮抗劑進行治療。

【0014】 本發明之其他態樣係關於一種治療有需要之個體之 MUC16 陽性癌症或延遲其進展之方法，該方法包括：量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，其中該第一時間點在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之前；對該個體投與治療有效量之該 MUC16 拮抗劑；量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後；及當該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 25%時，對該個體投與一或多個額外

治療有效量之該 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，當該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 40%時，對該個體投與一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該個體未曾接受過該 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該個體正用 MUC16 拮抗劑進行治療。

【0015】 本發明之其他態樣係關於一種調節患有 MUC16 陽性癌症之個體之抗癌療法的方法，該方法包括量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，其中該第一時間點在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之前；對該個體投與治療有效量之該 MUC16 拮抗劑；及量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後；及基於該第一時間點與該第二時間點之間的 HE4 表現水準變化來對該個體調節該 MUC16 拮抗劑之投與量。在一些實施例中，對該個體調節 MUC16 拮抗劑之投與量包括對該個體維持相同的 MUC16 拮抗劑投與水準或增加 MUC16 拮抗劑之投與水準。在一些實施例中，對該個體調節該 MUC16 拮抗劑之投與水準包括對該個體增加該 MUC16 拮抗劑之投與劑量或頻率。在一些實施例中，對該個體調節 MUC16 拮抗劑之投與量包括對該個體降低 MUC16 拮抗劑之投與水準。在一些實施例中，對該個體降低 MUC16 拮抗劑之投與水準包括降低該 MUC16 拮抗劑之劑量或頻率。

【0016】 本發明之其他態樣係關於一種選擇患有 MUC16 陽性癌症之個體以便用 MUC16 拮抗劑進行治療之方法，該方法包括：量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，其中該第一時間點在向該個體投與該 MUC16 拮抗劑之前；量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後；

及若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 25%，則選擇該個體以使用一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑進行治療。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 40%，則選擇該個體以使用一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑進行治療。在一些實施例中，選擇該個體以便進行治療包括選擇該個體以便包括在臨床試驗中。

【0017】 本發明之其他態樣係關於一種傳達患有 MUC16 陽性癌症之個體對 MUC16 拮抗劑之反應可能性的方法，該方法包括：量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4) 表現水準，其中該第一時間點在向該個體投與該 MUC16 拮抗劑之前；量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後；及向治療提供者傳達該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 25%，其中該治療提供者基於該傳達對該個體投與一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑或選擇該個體以使用一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑進行治療。在一些實施例中，該方法包括向治療提供者傳達該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 40%。

【0018】 本發明之其他態樣係關於一種治療有需要之個體之 MUC16 陽性癌症或延遲其進展之方法，該方法包括對該個體投與一或多個治療有效量之 MUC16 拮抗劑，其中經測定，投與初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之後獲自該個體之樣品具有的副睪蛋白 4 (HE4) 表現水準比投與該初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之前獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準低至少 25%，其中該初始治療有效量之該 MUC16 拮抗劑係在投與該一或多個治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前投與。在一些實施例中，該方法包括對該個

體投與一或多個治療有效量之 MUC16 拮抗劑，其中經測定，投與初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之後獲自該個體之樣品具有的副睪蛋白 4 (HE4) 表現水準比投與該初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之前獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準低至少 40%，其中該初始治療有效量之該 MUC16 拮抗劑係在投與該一或多個治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前投與。

【0019】 本發明之其他態樣係關於一種治療有需要之個體之 MUC16 陽性癌症或延遲其進展之方法，該方法包括：對該個體投與一或多個治療有效量之 MUC16 拮抗劑，其中基於投與初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之後獲自該個體之樣品具有的副睪蛋白 4 (HE4) 表現水準比投與該初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之前獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準低至少 25% 的測定結果而選擇該個體以便進行治療，其中該 MUC16 拮抗劑之該初始治療有效量係在投與該一或多個治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前投與。在一些實施例中，基於投與初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之後獲自該個體之樣品具有的副睪蛋白 4 (HE4) 表現水準比投與該初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之前獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準低至少 40% 的測定結果而選擇該個體以便進行治療。

【0020】 本發明之其他態樣係關於一種治療有需要之個體之 MUC16 陽性癌症或延遲其進展之方法，該方法包括對該個體投與一或多個治療有效量之 MUC16 拮抗劑，其中治療係基於投與初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之後該個體之樣品之副睪蛋白 4 (HE4) 表現水準比投與該初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之前獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準低至少 25%，其中該初始治療有效量之該 MUC16 拮抗劑係在投與該一或多個治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前投與。在一些實施例中，治療係基於投與初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之後該個體之樣品之副睪蛋白 4 (HE4) 表現水準

比投與該初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之前獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準低至少 40%。

【0021】 本發明之其他態樣係關於一種治療有需要之個體之 MUC16 陽性癌症或延遲其進展之方法，其限制條件為已發現投與初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之後該個體之樣品之副睪蛋白 4 (HE4)表現水準比投與該初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之前獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準低至少 25%，其中該 MUC16 拮抗劑之該初始治療有效量係在投與該一或多個治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前投與，該方法包括對該個體投與一或多個治療有效量之 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，已發現投與初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之後該個體之樣品之副睪蛋白 4 (HE4)表現水準比投與該初始治療有效量之 MUC16 拮抗劑之前獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準低至少 40%。

【0022】 本發明之其他態樣係關於一種評定患有 MUC16 陽性癌症之個體對 MUC16 拮抗劑治療之反應性的方法，該方法包括量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，其中該第一時間點在向該個體投與該 MUC16 拮抗劑之前；及量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後，其中該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 25%指示該個體對該 MUC16 拮抗劑有反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 40%指示該個體對該 MUC16 拮抗劑有反應。在一些實施例中，該個體之反應性包括治療效力。在一些實施例中，該個體之反應性包括腫瘤體積減小。在一些實施例中，該個體之反應性包括血清學反應性。在一些實施例中，該個體之反應性包括較高 RECIST 評分。在一些實施例中，該個體之反應性包括較低最長徑總和(SLD)反應。

在一些實施例中，該個體未曾接受過該 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該個體正用 MUC16 拮抗劑進行治療。在一些實施例中，該方法進一步包括對該個體投與一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑。

【0023】 本發明之其他態樣係關於一種評定患有 MUC16 陽性癌症之個體對 MUC16 拮抗劑治療之反應性的方法，該方法包括量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副羣蛋白 4 (HE4) 表現水準，其中該第一時間點在向該個體投與該 MUC16 拮抗劑之前；對該個體投與治療有效量之該 MUC16 拮抗劑；及量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後，其中該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 25% 指示該個體對該 MUC16 拮抗劑有反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 40% 指示該個體對該 MUC16 拮抗劑有反應。在一些實施例中，該個體之反應性包括治療效力。在一些實施例中，該個體之反應性包括腫瘤體積減小。在一些實施例中，該個體之反應性包括血清學反應性。在一些實施例中，該個體之反應性包括較高 RECIST 評分。在一些實施例中，該個體之反應性包括較低最長徑總和 (SLD) 反應。在一些實施例中，該個體未曾接受過該 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該個體正用 MUC16 拮抗劑進行治療。在一些實施例中，該方法進一步包括對該個體投與一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑。

【0024】 在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該等方法進一步包括基於投與該 MUC16 拮抗劑之後的 HE4 表現水準，對該個體維持相同的 MUC16 拮抗劑投與水準或增加 MUC16 拮抗劑之投與水準。在一些實施例中，對該個體調節該 MUC16 拮抗劑之投與水準包括對該個體增加該 MUC16 拮抗劑之投與劑量或頻率。在可與前述實施例中之任一者組合的

一些實施例中，該等方法進一步包括基於投與該 MUC16 拮抗劑之後的 HE4 表現水準，對該個體降低 MUC16 拮抗劑之投與水準。在一些實施例中，對該個體降低 MUC16 拮抗劑之投與水準包括降低該 MUC16 拮抗劑之劑量或頻率。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該等方法進一步包括對該個體投與第二治療療法。在一些實施例中，該第二治療療法為維持療法、化學療法、抗體療法或貝伐珠單抗(bevacizumab)抗體療法。

【0025】 本發明之其他態樣係關於一種評定患有 MUC16 陽性癌症之個體之無進展存活時間的方法，該方法包括：量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，其中該第一時間點在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之前；對該個體投與治療有效量之該 MUC16 拮抗劑；及量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後，其中該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 25%指示該 MUC16 拮抗劑增加無進展存活時間。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 40%指示該 MUC16 拮抗劑增加無進展存活時間。

【0026】 本發明之其他態樣係關於一種預測患有 MUC16 陽性癌症之個體之癌症進展的方法，該方法包括量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，其中該第一時間點在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之前；對該個體投與治療有效量之該 MUC16 拮抗劑；及量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後，其中該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低少於 25%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低少於 20%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一

時間點至該第二時間點降低少於 15%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低少於 10%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低少於 5%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，本發明係關於一種預測患有 MUC16 陽性癌症之個體之癌症進展的方法，該方法包括量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，其中該第一時間點在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之前；對該個體投與治療有效量之該 MUC16 拮抗劑；及量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後，其中該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點無差異指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，本發明係關於一種預測患有 MUC16 陽性癌症之個體之癌症進展的方法，該方法包括量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，其中該第一時間點在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之前；對該個體投與治療有效量之該 MUC16 拮抗劑；及量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後，其中該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點有所增加指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 1%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 5%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 10%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 25%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準

自該第一時間點至該第二時間點增加超過 50%指示該個體患有可能進展之癌症。

【0027】 在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該第一時間點存在於投與該治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前至少 3 天、之前至少 1 天、之前至少 12 小時、之前至少 4 小時、之前至少 1 小時或之前不足 1 小時。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該第一時間點存在於緊鄰投與治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該第二時間點存在於投與該治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之後至少 1 小時、之後至少 4 小時、之後至少 12 小時、之後至少 1 天、之後至少 3 天、之後至少 5 天、之後至少 1 週、之後至少 2 週或之後至少 3 週。

【0028】 本發明之其他態樣係關於一種評定患有 MUC16 陽性癌症之個體之腫瘤負擔的方法，該方法包括(a)量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副羣蛋白 4 (HE4)表現水準；及(b)量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點有所增加與該個體之腫瘤負擔增加相關。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 1%與該個體之腫瘤負擔增加相關。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 5%與該個體之腫瘤負擔增加相關。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 10%與該個體之腫瘤負擔增加相關。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 25%與該個體之腫瘤負擔增加相關。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 50%與該個體之腫瘤負擔增加相關。在一些實施例中，該方法進一步包括在步驟(a)之後且在

步驟(b)之前對該個體投與治療有效量之 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，腫瘤負擔增加指示該個體對該 MUC16 拮抗劑無反應。在一些實施例中，HE4 表現增加與腫瘤負擔增加之間的相互關係為成正比例。在一些實施例中，該個體之腫瘤負擔增加包括腫瘤大小增加。在一些實施例中，腫瘤負擔增加預示該個體之癌症進展。

【0029】 在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該樣品為血液樣品。在一些實施例中，該血液樣品為血清樣品。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該樣品為細胞樣品。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該個體為人類。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 HE4 表現水準為 HE4 蛋白之循環水準。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 HE4 表現水準為 HE4 蛋白之表現水準。在一些實施例中，該 HE4 蛋白水準係藉由免疫分析、西方印漬術、肽微陣列、免疫組織化學、流式細胞術或質譜來量測。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 HE4 表現水準為 HE4 之 RNA 轉錄水準。在一些實施例中，該 HE4 之 RNA 轉錄水準係藉由 RT-PCR 來量測。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 MUC16 陽性癌症選自由以下各項組成之群：卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌及非小細胞肺癌。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 MUC16 陽性癌症為不可切除型胰臟癌。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 MUC16 陽性癌症為選自由以下各項組成之群的卵巢癌：原發性腹膜癌、上皮卵巢癌、轉移性卵巢癌、輸卵管癌及鉑抗性卵巢癌。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 MUC16 拮抗劑係選自由以下各項組成之群：抗 MUC16 抗體、MUC16 抑制劑、蛋白質、肽、融合蛋白及免疫黏附素。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實

施例中，該 MUC16 拮抗劑為抗 MUC16 抗體。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域或該輕鏈可變域或兩者包含以下 HVR：HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4；HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5；HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6；HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1；HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2；及 HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之重鏈可變區或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之輕鏈可變區或兩者。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體為選自 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 或 (Fab')₂ 片段之抗體片段。在一些實施例中，一或多個胺基酸殘基經具有介於 0.6 至 1.0 之範圍內的硫醇反應性的一或多個游離半胱胺酸胺基酸置換。在一些實施例中，該一或多個游離半胱胺酸胺基酸殘基位於輕鏈中。在一些實施例中，該一或多個游離半胱胺酸胺基酸殘基位於重鏈中。在一些實施例中，該抗體在選自以下之一或多個位置包含半胱胺酸：根據 Kabat 編號慣例，該輕鏈之 15、43、110、144、149、168 及 205；以及根據 EU 編號慣例，該重鏈之 41、88、115、118、120、171、172、282、375 及 400。在一些實施例中，半胱胺酸處於該輕鏈之 205 位。在一些實施例中，半胱胺酸處於該重鏈之 118 位。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體為雙特異性抗體。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體與細胞毒性劑共價連接。在一些實施例中，該細胞毒性劑係選自由以下各項組成之群：毒素、化學治療劑、藥物部分、抗生素、放射性同位素及核酸溶解酶。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體係經由連接子與該細胞毒性劑共價連接。在一些實施例中，該連接子包含以下各項中之一或多者：6-馬來醯亞胺基己醯基(MC)、馬來醯亞胺基丙醯基(MP)、纈胺酸-瓜胺酸(val-cit)、丙胺酸-苯丙胺酸(ala-phe)、對胺基苯甲氧基羰基

(PAB)、4-(2-吡啶基硫)戊酸 N-琥珀醯亞胺酯(SPP)、4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸 N-琥珀醯亞胺酯(SMCC)、(4-碘-乙醯基)胺基苯甲酸 N-琥珀醯亞胺酯(SIAB)及 6-馬來醯亞胺基己醯基-纈胺酸-瓜胺酸-對胺基苯甲氧基羰基(MC-vc-PAB)。在一些實施例中，該連接子係經由該抗體上之硫醇基與該抗體連接。在一些實施例中，該細胞毒性劑為選自由以下各項組成之群的藥物部分：奧里斯他汀、多拉司他汀(dolastatin)及類美登素(maytansinoid)。在一些實施例中，該細胞毒性劑為選自由以下各項組成之群的類美登素：N(2')-脫乙醯基-N(2')-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素(DM1)、N(2')-脫乙醯基-N2-(4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素(DM3)及 N(2')-脫乙醯基-N2-(4-巰基-4-甲基-1-側氧基戊基)-美登素(DM4)。在一些實施例中，該細胞毒性劑為單甲基奧里斯他汀 E (MMAE)。在一些實施例中，該細胞毒性劑為單甲基奧里斯他汀 F (MMAF)。在一些實施例中，該細胞毒性劑係選自由以下各項組成之群：筵麻毒素、筵麻毒素 A 鏈、艾黴素(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、紫杉醇(taxol)、溴化乙菲錠(ethidium bromide)、絲裂黴素(mitomycin)、伊妥普賽(etoposide)、替諾普賽(tenoposide)、長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)、秋水仙鹼(colchicine)、二羥基炭疽菌素二酮、放線菌素、白喉毒素、假單胞菌外毒素(PE) A、PE40、相思子毒素、相思子毒素 A 鏈、蒴蓮根毒素 A 鏈、 α -帚麴菌素、白樹毒素、絲林黴素(mitogellin)、侷限麴黴素(retstrictocin)、酚黴素、伊諾黴素(enomycin)、麻瘋樹毒素(curicin)、巴豆毒素、卡奇黴素、肥皂草(*Saponaia officinalis*)抑制劑、糖皮質激素、金黴素、鉍、鉍、康普瑞汀(combrestatin)、倍癌黴素、cc1065 及順鉑。

【0030】 本發明之其他態樣係關於一種治療有需要之個體之卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌或非小細胞肺癌或者延遲其進展的方法，

該方法包括：量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，其中該第一時間點係在對該個體投與抗癌療法之前；對該個體投與治療有效量之該抗癌療法；量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該抗癌療法之後，且其中若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 25%，則對該個體投與一或多個額外治療有效量之該抗癌療法。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 40%，則對該個體投與一或多個額外治療有效量之該抗癌療法。在一些實施例中，該個體未曾接受過該抗癌療法。在一些實施例中，該個體正用該抗癌療法進行治療。

【0031】 本發明之其他態樣係關於一種治療有需要之個體之卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌或非小細胞肺癌或者延遲其進展的方法，該方法包括：量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，其中該第一時間點係在對該個體投與抗癌療法之前；對該個體投與治療有效量之該抗癌療法；量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該抗癌療法之後；及當該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 25%時，對該個體投與一或多個額外治療有效量之該抗癌療法。在一些實施例中，當該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 40%時，對該個體投與一或多個額外治療有效量之該抗癌療法。在一些實施例中，該個體未曾接受過該抗癌療法。在一些實施例中，該個體正用該抗癌療法進行治療。

【0032】 本發明之其他態樣係關於一種調節患有卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌或非小細胞肺癌之個體之抗癌療法的方法，該方法包

括：量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，其中該第一時間點係在對該個體投與抗癌療法之前；對該個體投與治療有效量之該抗癌療法；量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該抗癌療法之後；及基於該第一時間點與該第二時間點之間的 HE4 表現水準變化來對該個體調節該抗癌療法之投與量。在一些實施例中，對該個體調節抗癌療法之投與量包括對該個體維持相同的抗癌療法投與水準或增加抗癌療法之投與水準。在一些實施例中，對該個體增加抗癌療法之投與水準包括對該個體增加該抗癌療法之投與劑量或頻率。在一些實施例中，對該個體調節抗癌療法之投與量包括對該個體降低抗癌療法之投與水準。在一些實施例中，對該個體降低抗癌療法之投與水準包括降低該抗癌療法之劑量或頻率。

【0033】 本發明之其他態樣係關於一種評定患有卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌或非小細胞肺癌之個體對抗癌療法之反應性的方法，該方法包括：量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，其中該第一時間點係在對該個體投與該抗癌療法之前；及量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該抗癌療法之後，其中該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 25%指示該個體對該抗癌療法有反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 40%指示該個體對該抗癌療法有反應。在一些實施例中，該個體未曾接受過該抗癌療法。在一些實施例中，該個體正用該抗癌療法進行治療。

【0034】 本發明之其他態樣係關於一種評定患有卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌或非小細胞肺癌之個體對抗癌療法之反應性的方法，該方法包括：量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4

(HE4)表現水準，其中該第一時間點係在對該個體投與該抗癌療法之前；對該個體投與治療有效量之該抗癌療法；及量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該抗癌療法之後，其中該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 25%指示該個體對該抗癌療法有反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 40%指示該個體對該抗癌療法有反應。在一些實施例中，反應性包括治療效力。在一些實施例中，反應性包括腫瘤體積減小。在一些實施例中，反應性包括血清學反應性。在一些實施例中，反應性包括較高 RECIST 反應。在一些實施例中，該個體之反應性包括較低最長徑總和(SLD)反應。在一些實施例中，該個體未曾接受過該抗癌療法。在一些實施例中，該個體正用該抗癌療法進行治療。

【0035】 在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該等方法進一步包括基於投與該 MUC16 拮抗劑之後的 HE4 表現水準，對該個體維持相同的 MUC16 拮抗劑投與水準或增加 MUC16 拮抗劑之投與水準。在一些實施例中，對該個體調節該 MUC16 拮抗劑之投與水準包括對該個體增加該 MUC16 拮抗劑之投與劑量或頻率。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該等方法進一步包括基於投與該 MUC16 拮抗劑之後的 HE4 表現水準，對該個體降低 MUC16 拮抗劑之投與水準。在一些實施例中，對該個體降低 MUC16 拮抗劑之投與水準包括降低該 MUC16 拮抗劑之劑量或頻率。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該等方法進一步包括對該個體投與第二治療療法。在一些實施例中，該第二治療療法為維持療法、化學療法、抗體療法或貝伐珠單抗抗體療法。

【0036】 本發明之其他態樣係關於一種評定患有卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌或非小細胞肺癌之個體之無進展存活時間的方法，該

方法包括：量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4) 表現水準，其中該第一時間點係在對該個體投與抗癌療法之前；對該個體投與治療有效量之該抗癌療法；及量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該抗癌療法之後，其中該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 25% 指示該抗癌療法增加無進展存活時間。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 40% 指示該抗癌療法增加無進展存活時間。

【0037】 本發明之其他態樣係關於一種預測患有卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌或非小細胞肺癌之個體之癌症進展的方法，該方法包括：量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4) 表現水準，其中該第一時間點係在對該個體投與抗癌療法之前；對該個體投與治療有效量之該抗癌療法；及量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該抗癌療法之後，其中該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低少於 25% 指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低少於 20% 指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低少於 15% 指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低少於 10% 指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低少於 5% 指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，本發明係關於一種預測患有卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌或非小細胞肺癌之個體之癌症進展的方法，該方法包括：量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4) 表現水準，其中該第一時間點係在對該個體投與抗癌療法

之前；對該個體投與治療有效量之該抗癌療法；及量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該抗癌療法之後，其中該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點無差異指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，本發明係關於一種預測患有卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌或非小細胞肺癌之個體之癌症進展的方法，該方法包括：量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，其中該第一時間點係在對該個體投與抗癌療法之前；對該個體投與治療有效量之該抗癌療法；及量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點係在投與該抗癌療法之後，其中該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點有所增加指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 5%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 15%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 25%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 50%指示該個體患有可能進展之癌症。

【0038】 在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該癌症為卵巢癌。在一些實施例中，該卵巢癌為選自由以下各項組成之群的卵巢癌：原發性腹膜癌、上皮卵巢癌、轉移性卵巢癌、輸卵管癌及鉑抗性卵巢癌。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該癌症為 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，該 MUC16 陽性癌症為不可切除型胰臟癌。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該抗癌療法係選自由以下各項組成之群：化學治療劑或生長抑制劑、靶向治療劑、表現嵌合抗原受體

之 T 細胞、抗體或其抗原結合片段、免疫結合物、血管生成抑制劑、抗贅生劑、癌症疫苗、佐劑及其組合。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該抗癌療法為免疫結合物。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該抗癌療法為 NaPi2b 拮抗劑療法。在一些實施例中，該 NaPi2b 拮抗劑係選自由以下各項組成之群：抗 NaPi2b 抗體、NaPi2b 抑制劑、蛋白質、肽、融合蛋白及免疫黏附素。在一些實施例中，該 NaPi2b 拮抗劑為抗 NaPi2b 抗體。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該抗癌療法為 MUC16 拮抗劑療法。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 MUC16 拮抗劑係選自由以下各項組成之群：抗 MUC16 抗體、MUC16 抑制劑、蛋白質、肽、融合蛋白及免疫黏附素。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 MUC16 拮抗劑為抗 MUC16 抗體。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域或該輕鏈可變域或兩者包含以下 HVR：HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4；HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5；HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6；HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1；HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2；及 HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之重鏈可變區或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之輕鏈可變區或兩者。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體或該抗 NaPi2b 抗體為選自 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 或(Fab')₂ 片段之抗體片段。在一些實施例中，一或多個胺基酸殘基經具有介於 0.6 至 1.0 之範圍內的硫醇反應性的一或多個游離半胱胺酸胺基酸置換。在一些實施例中，該一或多個游離半胱胺酸胺基酸殘基位於輕鏈中。在一些實施例中，該一或多個游離半胱胺酸胺基酸殘基位於重鏈中。在一些實施例中，該抗體在選自以下

之一或多個位置包含半胱胺酸：根據 Kabat 編號慣例，該輕鏈之 15、43、110、144、149、168 及 205；以及根據 EU 編號慣例，該重鏈之 41、88、115、118、120、171、172、282、375 及 400。在一些實施例中，半胱胺酸處於該輕鏈之 205 位。在一些實施例中，半胱胺酸處於該重鏈之 118 位。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體或該抗 NaPi2b 抗體為雙特異性抗體。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體或該抗 NaPi2b 抗體與細胞毒性劑共價連接。在一些實施例中，該細胞毒性劑係選自由以下各項組成之群：毒素、化學治療劑、藥物部分、抗生素、放射性同位素及核酸溶解酶。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體或該抗 NaPi2b 抗體係經由連接子與該細胞毒性劑共價連接。在一些實施例中，該連接子包含以下各項中之一或多者：6-馬來醯亞胺基己醯基(MC)、馬來醯亞胺基丙醯基(MP)、纈胺酸-瓜胺酸(val-cit)、丙胺酸-苯丙胺酸(ala-phe)、對胺基苯甲氧基羰基(PAB)、4-(2-吡啶基硫)戊酸 N-琥珀醯亞胺酯(SPP)、4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸 N-琥珀醯亞胺酯(SMCC)、(4-碘-乙醯基)胺基苯甲酸 N-琥珀醯亞胺酯(SIAB) 及 6-馬來醯亞胺基己醯基-纈胺酸-瓜胺酸-對胺基苯甲氧基羰基(MC-vc-PAB)。在一些實施例中，該連接子係經由該抗體上之硫醇基與該抗體連接。在一些實施例中，該細胞毒性劑為選自由以下各項組成之群的藥物部分：奧里斯他汀、多拉司他汀及類美登素。在一些實施例中，該細胞毒性劑為選自由以下各項組成之群的類美登素：N(2')-脫乙醯基-N(2')-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素(DM1)、N(2')-脫乙醯基-N2-(4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素(DM3)及 N(2')-脫乙醯基-N2-(4-巰基-4-甲基-1-側氧基戊基)-美登素(DM4)。在一些實施例中，該細胞毒性劑為單甲基奧里斯他汀 E (MMAE)。在一些實施例中，該細胞毒性劑為單甲基奧里斯他汀 F (MMAF)。在一些實施例中，該細胞毒性劑係選自由以下各項組成之群：蓖麻毒素、蓖麻毒素 A

鏈、艾黴素、道諾黴素、紫杉醇、溴化乙菲錠、絲裂黴素、伊妥普賽、替諾普賽、長春新鹼、長春花鹼、秋水仙鹼、二羥基炭疽菌素二酮、放線菌素、白喉毒素、假單胞菌外毒素(PE) A、PE40、相思子毒素、相思子毒素 A 鏈、葫蘆根毒素 A 鏈、 α -帶麴菌素、白樹毒素、絲林黴素、侷限麴黴素、酚黴素、伊諾黴素、麻瘋樹毒素、巴豆毒素、卡奇黴素、肥皂草抑制劑、糖皮質激素、金黴素、鉍、鉍、康普瑞汀、倍癌黴素、cc1065 及順鉑。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該第一時間點存在於投與該治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前至少 3 天、之前至少 1 天、之前至少 12 小時、之前至少 4 小時、之前至少 1 小時或之前不足 1 小時。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該第一時間點存在於緊鄰投與治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該第二時間點存在於投與該治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之後至少 1 小時、之後至少 4 小時、之後至少 12 小時、之後至少 1 天、之後至少 3 天、之後至少 5 天、之後至少 1 週、之後至少 2 週或之後至少 3 週。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該樣品為血液樣品。在一些實施例中，該血液樣品為血清樣品。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該樣品為細胞樣品。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該個體為人類。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 HE4 表現水準為 HE4 蛋白之循環水準。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 HE4 表現水準為 HE4 蛋白之表現水準。在一些實施例中，該 HE4 蛋白水準係藉由免疫分析、西方印漬術、肽微陣列、免疫組織化學、流式細胞術或質譜來量測。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 HE4 表現水準為 HE4 之 RNA 轉錄水準。在一些實施例中，該 HE4 之 RNA 轉錄水準係藉由 RT-PCR 來量測。

【0039】 本發明之其他態樣係關於一種診斷患者之對利用 MUC16 拮抗劑之治療有反應之 MUC16 陽性癌症的方法，該方法包括：自人類患者獲得樣品且偵測該樣品中之人類副睪蛋白 4 (HE4) 表現水準；藉由對該患者投與治療有效量之抗 MUC16 抗體且偵測投與該抗 MUC16 抗體之後獲自該患者之樣品中的 HE4 表現水準來偵測該患者之 HE4 表現水準在用該抗 MUC16 拮抗劑進行治療之後是否降低，其中該抗 MUC16 抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域及該輕鏈可變域包含以下 HVR：(i) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4；(ii) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5；(iii) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6；(iv) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1；(v) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2；及(vi) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3；以及當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 25% 時，診斷該患者患有對利用 MUC16 拮抗劑之治療有反應之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 40% 時，診斷 MUC16 陽性癌症對利用 MUC16 拮抗劑之治療有反應。在一些實施例中，對利用 MUC16 拮抗劑之治療的反應性包括治療效力。在一些實施例中，對利用 MUC16 拮抗劑之治療的反應性包括腫瘤體積減小。在一些實施例中，對利用 MUC16 拮抗劑之治療的反應性包括血清學反應性。在一些實施例中，對利用 MUC16 拮抗劑之治療的反應性包括較高 RECIST 反應。在一些實施例中，對利用 MUC16 拮抗劑之治療的反應性包括較低最長徑總和 (SLD) 反應。在一些實施例中，該患者未曾接受過 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該患者正用 MUC16 拮抗劑進行治療。在一些實施例中，該方法進一步包括對該患者投與一或多個額外治療有效量之該抗 MUC16 抗體。

【0040】 本發明之其他態樣係關於一種診斷患者之 MUC16 陽性癌症之方法，該方法包括：自人類患者獲得樣品且偵測該樣品中之人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準；藉由對該患者投與治療有效量之抗 MUC16 抗體且偵測投與該抗 MUC16 抗體之後獲自該患者之樣品中的 HE4 表現水準來偵測該患者之 HE4 表現水準在用該抗 MUC16 抗體治療之後是否降低，其中該抗 MUC16 抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域及該輕鏈可變域包含以下 HVR：(i) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4；(ii) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5；(iii) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6；(iv) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1；(v) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2；及(vi) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3；以及當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 25%時，診斷該患者患有 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 40%時，診斷該患者患有 MUC16 陽性癌症。

【0041】 本發明之其他態樣係關於一種診斷並治療患者之 MUC16 陽性癌症之方法，該方法包括：自人類患者獲得樣品且偵測該樣品中之人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準；藉由對該患者投與治療有效量之抗 MUC16 抗體且偵測投與該抗 MUC16 抗體之後獲自該患者之樣品中的 HE4 表現水準來偵測該患者之 HE4 表現水準在用該抗 MUC16 抗體治療之後是否降低，其中該抗 MUC16 抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域及該輕鏈可變域包含以下 HVR：(i) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4；(ii) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5；(iii) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6；(iv) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1；(v)

HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2；及(vi) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3；以及當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 25%時，診斷該患者患有 MUC16 陽性癌症；及對所診斷之該患者投與一或多個額外治療有效量之該抗 MUC16 抗體。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 40%時，診斷該患者患有 MUC16 陽性癌症。

【0042】 本發明之其他態樣係關於一種診斷患有 MUC16 陽性癌症之患者之癌症進展的方法，該方法包括：自人類患者獲得樣品且偵測該樣品中之人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準；藉由對該患者投與治療有效量之抗 MUC16 抗體且偵測投與該抗 MUC16 抗體之後獲自該患者之樣品中的 HE4 表現水準來偵測該患者之 HE4 表現水準在用該抗 MUC16 抗體治療之後是否降低，其中該抗 MUC16 抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域及該輕鏈可變域包含以下 HVR：(i) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4；(ii) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5；(iii) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6；(iv) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1；(v) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2；及(vi) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3；以及當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低少於 25%時，診斷該患者患有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低少於 20%時，診斷該患者患有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低少於 15%時，診斷該患者患有可能進展

之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低少於 10% 時，診斷該患者患有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低少於 5% 時，診斷該患者患有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，本發明係關於一種診斷患有 MUC16 陽性癌症之患者之癌症進展的方法，該方法包括：自人類患者獲得樣品且偵測該樣品中之人類副睪蛋白 4 (HE4) 表現水準；藉由對該患者投與治療有效量之抗 MUC16 抗體且偵測投與該抗 MUC16 抗體之後獲自該患者之樣品中的 HE4 表現水準來偵測該患者之 HE4 表現水準在用該抗 MUC16 抗體治療之後是否降低，其中該抗 MUC16 抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域及該輕鏈可變域包含以下 HVR：(i) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4；(ii) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5；(iii) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6；(iv) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1；(v) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2；及(vi) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3；以及當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準跟投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準無差異時，診斷該患者患有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，本發明係關於一種診斷患有 MUC16 陽性癌症之患者之癌症進展的方法，該方法包括：自人類患者獲得樣品且偵測該樣品中之人類副睪蛋白 4 (HE4) 表現水準；藉由對該患者投與治療有效量之抗 MUC16 抗體且偵測投與該抗 MUC16 抗體之後獲自該患者之樣品中的 HE4 表現水準來偵測該患者之 HE4 表現水準在用該抗 MUC16 抗體治療之後是否降低，其中該抗 MUC16 抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域及該輕鏈可變域包含以下 HVR：(i) HVR-H1，

其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4；(ii) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5；(iii) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6；(iv) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1；(v) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2；及(vi) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3；以及當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準高時，診斷該患者患有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準高 1%時，診斷患者患有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準高 5%時，診斷患者患有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準高 10%時，診斷患者患有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準高 15%時，診斷患者患有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準高 25%時，診斷患者患有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準高 50%時，診斷患者患有可能進展之 MUC16 陽性癌症。

【0043】 在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之重鏈可變區或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之輕鏈可變區或兩者。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該抗 MUC16 抗體為選自 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv

或(Fab')₂片段之抗體片段。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，一或多個胺基酸殘基經具有介於 0.6 至 1.0 之範圍內的硫醇反應性的一或多個游離半胱胺酸胺基酸置換。在一些實施例中，該一或多個游離半胱胺酸胺基酸殘基位於輕鏈中。在一些實施例中，該一或多個游離半胱胺酸胺基酸殘基位於重鏈中。在一些實施例中，該抗體在選自以下之一或多個位置包含半胱胺酸：根據 Kabat 編號慣例，該輕鏈之 15、43、110、144、149、168 及 205；以及根據 EU 編號慣例，該重鏈之 41、88、115、118、120、171、172、282、375 及 400。在一些實施例中，半胱胺酸處於該輕鏈之 205 位。在一些實施例中，半胱胺酸處於該重鏈之 118 位。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體為雙特異性抗體。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體與細胞毒性劑共價連接。在一些實施例中，該細胞毒性劑係選自由以下各項組成之群：毒素、化學治療劑、藥物部分、抗生素、放射性同位素及核酸溶解酶。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體係經由連接子與該細胞毒性劑共價連接。在一些實施例中，該連接子包含以下各項中之一或多者：6-馬來醯亞胺基己醯基(MC)、馬來醯亞胺基丙醯基(MP)、纈胺酸-瓜胺酸(val-cit)、丙胺酸-苯丙胺酸(ala-phe)、對胺基苯甲氧基羰基(PAB)、4-(2-吡啶基硫)戊酸 N-琥珀醯亞胺酯(SPP)、4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸 N-琥珀醯亞胺酯(SMCC)、(4-碘-乙醯基)胺基苯甲酸 N-琥珀醯亞胺酯(SIAB) 及 6-馬來醯亞胺基己醯基-纈胺酸-瓜胺酸-對胺基苯甲氧基羰基(MC-vc-PAB)。在一些實施例中，該連接子係經由該抗體上之硫醇基與該抗體連接。在一些實施例中，該細胞毒性劑為選自由以下各項組成之群的藥物部分：奧里斯他汀、多拉司他汀及類美登素。在一些實施例中，該細胞毒性劑為選自由以下各項組成之群的類美登素：N(2')-脫乙醯基-N(2')-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素(DM1)、N(2')-脫乙醯基-N2-(4-巰基-1-側氧基戊

基)-美登素(DM3)及 N(2')-脫乙酰基-N2-(4-巰基-4-甲基-1-側氧基戊基)-美登素(DM4)。在一些實施例中，該細胞毒性劑為單甲基奧里斯他汀 E (MMAE)。在一些實施例中，該細胞毒性劑為單甲基奧里斯他汀 F (MMAF)。在一些實施例中，該細胞毒性劑係選自由以下各項組成之群：蓖麻毒素、蓖麻毒素 A 鏈、艾黴素、道諾黴素、紫杉醇、溴化乙菲錠、絲裂黴素、伊妥普賽、替諾普賽、長春新鹼、長春花鹼、秋水仙鹼、二羥基炭疽菌素二酮、放線菌素、白喉毒素、假單胞菌外毒素(PE) A、PE40、相思子毒素、相思子毒素 A 鏈、葫蘆根毒素 A 鏈、 α -帚麴菌素、白樹毒素、絲林黴素、侷限麴黴素、酚黴素、伊諾黴素、麻瘋樹毒素、巴豆毒素、卡奇黴素、肥皂草抑制劑、糖皮質激素、金黴素、釔、鉍、康普瑞汀、倍癌黴素、cc1065 及順鉑。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該等方法進一步包括基於投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準，對該患者維持相同的抗 MUC16 抗體投與水準或增加抗 MUC16 抗體之投與水準。在一些實施例中，對該患者增加抗 MUC16 抗體之投與水準包括對該患者增加該抗 MUC16 抗體之投與劑量或頻率。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該等方法進一步包括基於投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準，對該患者降低抗 MUC16 抗體之投與水準。在一些實施例中，對該患者降低抗 MUC16 抗體之投與水準包括降低該抗 MUC16 抗體之劑量或頻率。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該等方法進一步包括對該個體投與第二治療療法。在一些實施例中，該第二治療療法為維持療法、化學療法、抗體療法或貝伐珠單抗抗體療法。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該第一時間點存在於投與該治療有效量之該抗 MUC16 抗體之前至少 3 天、之前至少 1 天、之前至少 12 小時、之前至少 4 小時、之前至少 1 小時或之前不足 1 小時。在可與前述實施例中之任一者

組合的一些實施例中，該第一時間點存在於緊鄰投與治療有效量之該抗 MUC16 抗體之前。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該第二時間點存在於投與該治療有效量之該抗 MUC16 抗體之後至少 1 小時、之後至少 4 小時、之後至少 12 小時、之後至少 1 天、之後至少 3 天、之後至少 5 天、之後至少 1 週、之後至少 2 週或之後至少 3 週。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該樣品為血液樣品。在一些實施例中，該血液樣品為血清樣品。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該樣品為細胞樣品。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該個體為人類。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 HE4 表現水準為 HE4 蛋白之循環水準。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 HE4 表現水準為 HE4 蛋白之表現水準。在一些實施例中，該 HE4 蛋白水準係藉由免疫分析、西方印漬術、肽微陣列、免疫組織化學、流式細胞術或質譜來量測。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 HE4 表現水準為 HE4 之 RNA 轉錄水準。在一些實施例中，該 HE4 之 RNA 轉錄水準係藉由 RT-PCR 來量測。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 MUC16 陽性癌症選自由以下各項組成之群：卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌及非小細胞肺癌。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 MUC16 陽性癌症為不可切除型胰臟癌。在可與前述實施例中之任一者組合的一些實施例中，該 MUC16 陽性癌症為選自由以下各項組成之群的卵巢癌：原發性腹膜癌、上皮卵巢癌、轉移性卵巢癌、輸卵管癌及鉑抗性卵巢癌。

【0044】 應理解，可組合本文中所描述之各種實施例的一種、一些或所有性質，以形成本發明之其他實施例。本發明之此等及其他態樣對熟習此

項技術者將顯而易知。藉由以下詳細描述來進一步描述本發明之此等及其他實施例。

【圖式簡單說明】

【0045】 圖 1A 及圖 1B 顯示泳道圖，該等泳道圖顯示以 2.4 mg/kg q3w 劑量治療之卵巢癌患者(圖 1A)及胰臟癌患者(圖 1B)的 RECIST 反應。

【0046】 圖 2A、圖 2B 及圖 2C 顯示瀑布圖，該等瀑布圖顯示以 2.4 mg/kg q3w 劑量治療之卵巢癌患者(圖 2A)、q1w 群組中治療之卵巢癌患者(圖 2B)及以 2.4 mg/kg q3w 劑量治療之胰臟癌患者(圖 2C)的研究者評定之最佳放射學反應。

【0047】 圖 3A 顯示在參與 2.4 mg/kg 研究之前已進行過 7 次先前療法之 60 歲女性的代表性連續 CT 掃描。黃色方框指示初始評定時(左)及 8 個治療劑量之後(右)的左腹部淋巴結(LN)病變。圖 3B 顯示在參與 2.4 mg/kg 研究之前已進行過 7 次先前療法之 58 歲女性的代表性連續 MRI 掃描。黃色方框指示初始評定時(左)及 2 個治療劑量之後(右)的膀胱病變。

【0048】 圖 4 顯示各患者進行該研究之持續時間以及部分及完全 RECIST 反應。進行研究之平均時長為 103 天。

【0049】 圖 5 顯示卵巢癌及胰臟癌腫瘤樣品之 MUC16 免疫組織化學染色的代表性影像。

【0050】 圖 6A 顯示腫瘤大小與如藉由 OLINK 分析所測定之基線循環 HE4 及 CA125 水準之間的相互關係。圖 6B 及圖 6C 顯示 2.4 mg/kg q3w 及 q1w 群組中之卵巢癌患者的 CA-125 及 HE4 水準變化(圖 6B)以及 2.4 mg/kg q3w 群組中之胰臟癌患者的 CA125 及 CA19-9 水準變化(圖 6C)。圖 6D 及圖 6E 顯示縱向血清 HE4 及 CA125 水準與患者對 MUC16 ADC 之 RECIST 反應之間的相互關係。

【0051】 圖 7 顯示循環生物標記物作為替代物用於 MUC16 ADC 之臨床活性的示意性圖示。

【0052】 圖 8 顯示瀑布圖，該圖顯示用所指示劑量之抗 MUC16-TDC 進行治療之卵巢癌患者的血清 HE4 水準之最大降低百分比。在該圖中，「*」係指侷限於 C2D1 時間點或更早之 HE4 資料。所有劑量均組合至一個瀑布圖中。RECIST 係指 RECIST 證實之反應，而 BEST 係指研究者評定之單一最佳反應。根據該最佳變化對腫瘤之目標病變之最長徑總和(SLD)變化百分比進行色彩編碼。MUC16 之免疫組織化學(IHC)染色評分顯示於瀑布下方。H 評分(介於 0-300 範圍內之腫瘤的所有 IHC 評分之加權平均值)處於 IHC 評分下方。

【0053】 圖 9 顯示瀑布圖，該圖顯示用所指示劑量之抗 MUC16-TDC 進行治療之卵巢癌患者的血清 HE4 水準之最大降低百分比，根據劑量進行分組。在該圖中，「*」係指侷限於 C2D1 時間點或更早之 HE4 資料。遞增劑量分至個別瀑布圖中。RECIST 係指 RECIST 證實之反應，而 BEST 係指研究者評定之單一最佳反應。根據該最佳變化對腫瘤之目標病變之最長徑總和(SLD)變化百分比進行色彩編碼。MUC16 之免疫組織化學(IHC)染色評分顯示於瀑布下方。H 評分(介於 0-300 範圍內之腫瘤的所有 IHC 評分之加權平均值)處於 IHC 評分下方。

【0054】 圖 10 顯示瀑布圖，該圖顯示用所指示劑量之抗 MUC16-TDC 進行治療之卵巢癌患者的研究者評定之最佳放射學反應。在該圖中，「*」係指僅利用 C2D1 給藥後資料之資料。所有劑量均組合至一個瀑布圖中。RECIST 係指 RECIST 證實之反應，而 BEST 係指研究者評定之單一最佳反應。根據該最佳變化對腫瘤之目標病變之最長徑總和(SLD)變化百分比進行色彩編碼。MUC16 之免疫組織化學(IHC)染色評分顯示於瀑布下方。

【0055】 圖 11A、圖 11B 及圖 11C 顯示參與以下三項臨床研究之一的卵巢癌患者的基線最長徑總和(SLD)量測值與基線循環 HE4 水準之間的相互關係：抗 MUC16-ADC 之臨床研究(圖 11A)、抗 MUC16-TDC 之臨床研究(圖 11B)及抗 NaPi2b 之臨床研究(圖 11C)。

【0056】 圖 12A 顯示卵巢癌患者在用所指示劑量之抗 MUC16-TDC 治療之後的血清 CA125 水準相對於基線水準的降低百分比。給藥後樣品中之量測 CA125 血清水準降低部分由於分析中之藥物干擾。圖 12B 顯示卵巢癌患者在用所指示劑量之抗 MUC16-TDC 治療之後的血清 HE4 水準相對於基線水準的降低百分比。

【0057】 圖 13A 顯示卵巢癌患者在用抗 MUC16-TDC 及所指示治療時長進行治療之後的血清 CA125 水準相對於基線水準的降低百分比。給藥後樣品中之量測 CA125 血清水準降低部分由於分析中之藥物干擾。統計分析指示斯皮爾曼等級相關係數為 0.54 且 p 值為 $p < 0.0001$ 。圖 13B 顯示卵巢癌患者在用抗 MUC16-TDC 及所指示治療時長進行治療之後的血清 HE4 水準相對於基線水準的降低百分比。統計分析指示斯皮爾曼等級相關係數為 0.53 且 p 值為 $p < 0.0001$ 。

【0058】 圖 14A 顯示保持用抗 MUC16-TDC 治療不足 5 個月(150 天)或超過 5 個月(150 天)之卵巢癌患者的血清 CA125 水準相對於基線水準之降低百分比。雙尾 t 檢驗分析得到 p 值： $p = 0.0017$ 。圖 14B 顯示保持用抗 MUC16-TDC 治療不足 5 個月(150 天)或超過 5 個月(150 天)之卵巢癌患者的血清 HE4 水準相對於基線水準之降低百分比。雙尾 t 檢驗分析得到 p 值： $p = 0.0001$ 。

【實施方式】

I. 一般技術

【0059】 本文中所描述或參考之技術及程序一般為熟習此項技術者充分理解且通常採用的，舉例而言，其使用習知方法，諸如以下文獻中所描述之廣泛利用之方法來進行：Sambrook 等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 第 3 版(2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. ; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel 等人編, (2003)) ; 叢書 *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): PCR 2: *A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames 及 G.R. Taylor 編(1995)), Harlow 及 Lane 編, (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual, and Animal Cell Culture* (R.I. Freshney 編, (1987)) ; *Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait 編, 1984) ; *Methods in Molecular Biology*, Humana Press ; *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis 編, 1998) Academic Press ; *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney)編, 1987) ; *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather 及 P.E. Roberts, 1998) Plenum Press ; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths 及 D.G. Newell 編, 1993-8) J. Wiley and Sons ; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir 及 C.C. Blackwell 編) ; *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller 及 M.P. Calos 編, 1987) ; PCR: *The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis 等人編, 1994) ; *Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan 等人編, 1991) ; *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999) ; *Immunobiology* (C.A. Janeway 及 P. Travers, 1997) ; *Antibodies* (P. Finch, 1997) ; *Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty.編, IRL Press, 1988-1989) ; *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd 及 C. Dean 編, Oxford University Press, 2000) ; *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow 及 D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999) ; *The Antibodies* (M. Zanetti 及 J. D. Capra 編, Harwood Academic Publishers,

1995); 及 *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita 等人編, J.B. Lippincott Company, 1993)。

II. 定義

【0060】 在詳細描述本發明之前，應理解本發明不侷限於特定組合物或生物系統，因此固然地可變化。亦應理解，本文中所使用之術語僅出於描述特定實施例之目的，而不意欲具有限制性。

【0061】 除非上下文另外清楚指出，否則如本文中及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一」、「或」及「該」包括複數參考物。

【0062】 本文中提及「約」某一值或參數包括(且描述)針對該值或參數本身之變化方案。舉例而言，提及「約 X」之描述包括對「X」之描述。

【0063】 應理解，本文中所描述之本發明之態樣及變化方案包括「由」及/或「基本上由」諸多態樣及變化方案「組成」。

【0064】 如本文中所使用之術語「MUC16 拮抗劑」可能係指降低、阻斷、抑制、廢除或干擾以下各項中之一或多項的任何分子：MUC16 之細胞功能、涉及 MUC16 之結合相互作用及/或表現 MUC16 之細胞之活力。舉例而言，可用作 MUC16 拮抗劑之分子可包括但不限於抗 MUC16 抗體、MUC16 抑制劑、蛋白質、肽、融合蛋白及免疫黏附素。在特定實施例中，術語 MUC16 拮抗劑係指 MUC16 抗體或其抗體藥物結合物。

【0065】 術語「抗 MUC16 抗體」及「結合 MUC16 之抗體」係指能夠以足夠親和力結合 MUC16，使得該抗體適用作靶向 MUC16 之診斷劑的抗體。在特定實施例中，該抗 MUC16 抗體包含以下 CDR：

HVR-L1：Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala (SEQ ID NO: 1)

HVR-L2：Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr (SEQ ID NO: 2)

HVR-L3：Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr (SEQ ID NO: 3)

HVR-H1 : Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn (SEQ ID NO: 4)

HVR-H2 : Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
(SEQ ID NO: 5)

HVR-H3 : Ala Arg Trp Thr Ser Gly Leu Asp Tyr (SEQ ID NO: 6) ;

或包含以下 VL 及 VH 序列 :

VL : Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Thr Thr
Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg (SEQ ID NO: 7) ; 及
VH : Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn Trp
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly
Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
Tyr Cys Ala Arg Trp Thr Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
Val Ser Ser (SEQ ID NO: 8) 。

【0066】 術語「MUC16-ADC」係指抗 MUC16 抗體-藥物結合物。在特定實施例中，該 MUC16-ADC 為在其內源性半胱胺酸及/或離胺酸殘基處與化學治療藥物結合之抗體。在特定實施例中，該 MUC16-ADC 為 THIOMAB™抗體(「MUC16-TDC」)。

【0067】 術語「3A5」係指抗 MUC16 抗體。

【0068】 術語「經半胱胺酸工程改造之抗體」或「經半胱胺酸工程改造之抗體變異體」為一種抗體，其中抗體之一或多個殘基經半胱胺酸殘基取代。經半胱胺酸工程改造之抗體之硫醇基可與藥物部分結合(例如，經由連接子)，以形成 THIOMAB™抗體(亦即，THIOMAB™抗體藥物結合物(TDC))。在特定實施例中，經取代之殘基存在於該抗體之可及位點上。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，從而使反應性硫醇基位於該抗體之可及位點上且可用於使該抗體與其他部分(諸如藥物部分或連接子-藥物部分)結合，以產生免疫結合物，如本文中進一步描述。舉例而言，THIOMAB™抗體可為具有輕鏈(例如，根據 Kabat 編號之 G64C、K149C、R142C 及 V205C)中或重鏈(例如，根據 Kabat 編號之 D101C、A118C、V184C 或 T205C)中非半胱胺酸天然殘基至半胱胺酸之單一突變之抗體。在特定實施例中，THIOMAB™抗體在重鏈或輕鏈中具有單一半胱胺酸突變，使得各全長抗體(亦即，具有兩個重鏈及兩個輕鏈之抗體)具有兩個經工程改造之半胱胺酸殘基。

【0069】 術語「MUC16-TDC」係指在其重鏈或輕鏈中具有經工程改造之半胱胺酸的 MUC16 抗體。在特定實施例中，MUC16-TDC 為在重鏈上之 A118C 位置具有經工程改造之半胱胺酸的 MUC16 抗體。在特定實施例中，MUC16-TDC 為在輕鏈上之 K149C 位置具有經工程改造之半胱胺酸的 MUC16 抗體。在特定實施例中，MUC16-TDC 與奧里斯他汀結合。在特定實施例中，該奧里斯他汀為 MMAE。

【0070】 如本文中所使用之術語「NaPi2b 拮抗劑」可能係指降低、阻斷、抑制、廢除或干擾以下各項中之一或多項的任何分子：NaPi2b 之細胞功能、涉及 NaPi2b 之結合相互作用及/或表現 NaPi2b 之細胞之活力。舉例而言，可用作 NaPi2b 拮抗劑之分子可包括但不限於抗 NaPi2b 抗體、NaPi2b 抑制

劑、蛋白質、肽、融合蛋白及免疫黏附素。在特定實施例中，術語 NaPi2b 拮抗劑係指 NaPi2b 抗體或其抗體藥物結合物。

【0071】 術語「抗 NaPi2b 抗體」及「結合 NaPi2b 之抗體」係指能夠以足夠親和力結合 NaPi2b，使得該抗體適用作靶向 NaPi2b 之診斷劑的抗體。

【0072】 術語「NaPi2b-ADC」係指抗 NaPi2b 抗體-藥物結合物。在特定實施例中，該 NaPi2b-ADC 為在其內源性半胱胺酸及/或離胺酸殘基處與化學治療藥物結合之抗體。在特定實施例中，該 NaPi2b-ADC 為 THIOMAB™ 抗體(「NaPi2b-TDC」)。

【0073】 術語「NaPi2b-TDC」係指在其重鏈或輕鏈中具有經工程改造之半胱胺酸的 NaPi2b 抗體。在特定實施例中，NaPi2b-TDC 為在重鏈上之 A118C 位置具有經工程改造之半胱胺酸的 NaPi2b 抗體。在特定實施例中，NaPi2b-TDC 為在輕鏈上之 K149C 位置具有經工程改造之半胱胺酸的 NaPi2b 抗體。在特定實施例中，NaPi2b-TDC 與奧里斯他汀結合。在特定實施例中，該奧里斯他汀為 MMAE。

【0074】 術語「MUC16 陽性癌症」係指包含在其表面上表現 MUC16 之細胞的癌症或腫瘤。在某些實施例中，MUC16 陽性癌症過度表現 MUC16。在一些實施例中，舉例而言，在諸如免疫組織化學、FACS 等方法中使用針對 MUC16 之抗體來測定細胞表面上之 MUC16 表現。替代地，MUC16 mRNA 表現被視為與細胞表面上之 MUC16 表現相關，且可藉由選自原位雜交及 RT-PCR (包括定量 RT-PCR) 之方法來測定。

【0075】 「過度表現」某一蛋白質之癌症為與同一組織類型之非癌性細胞相比具有顯著較高水準之該蛋白質(諸如 MUC16)的癌症。此種過度表現可能由基因增殖或者由轉錄或轉譯增加引起。可在診斷或預後分析中藉由評估細胞表面上所存在之蛋白質的水準增加(例如，經由免疫組織化學分析；

IHC)來測定蛋白質過度表現。替代地，或另外，可量測細胞中之蛋白質編碼核酸之水準，例如，經由螢光原位雜交(FISH；參見 WO 98/45479)、南方印漬術或聚合酶連鎖反應(PCR)技術，諸如即時定量 PCR (RT-PCR)。

【0076】 術語「MUC16 陽性細胞」係指在其表面上表現 MUC16 之細胞。

【0077】 術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物中典型地以不受調節之細胞生長為特徵的生理狀況。「腫瘤」包含一或多個癌細胞。癌症之實例包括但不限於癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴惡性病。該等癌症之更特定實例包括但不限於鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀癌)、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌(gastric cancer/stomach cancer)(包括胃腸癌及胃腸基質癌)、胰臟癌、神經膠質母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、泌尿道癌、肝癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌或子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌或腎癌、前列腺癌、陰門癌、甲狀腺癌、肝癌、肛門癌、陰莖癌、黑色素瘤、淺表擴散性黑色素瘤、惡性小痣黑色素瘤、肢端雀斑樣痣黑色素瘤、結節性黑色素瘤、多發性骨髓瘤及 B 細胞淋巴瘤；慢性淋巴細胞性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞性白血病(ALL)；毛細胞性白血病；慢性髓母細胞性白血病；及移植後淋巴組織增生性病變(PTLD)，以及與斑痣性錯構瘤相關之異常血管增生、水腫(諸如與腦腫瘤相關之水腫)、梅格斯氏症候群(Meigs' syndrome)、腦癌以及頭頸癌及相關轉移。在某些實施例中，順應於藉由本發明抗體進行之治療的癌症包括乳癌、結腸直腸癌、直腸癌、非小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma, NHL)、腎細胞癌、前列腺癌、肝癌、胰臟癌、軟組織肉瘤、卡波西氏肉瘤(kaposi's sarcoma)、類癌瘤、頭頸癌、卵巢癌、間皮瘤及多發性骨髓瘤。在一些實施例中，該癌症為子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌、非

小細胞肺癌或卵巢癌。在本發明之某些實施例中，該癌症為卵巢癌、子宮內膜癌、胰臟癌、三陰性乳癌及/或非小細胞肺癌。在本發明之特定實施例中，該癌症為卵巢癌及/或子宮內膜癌。

【0078】 術語「腫瘤」係指所有贅生性細胞生長及增殖(無論是惡性或是良性)以及所有癌前及癌性細胞及組織。如本文中所提及，術語「癌症」、「癌性」、「細胞增殖性病變」、「增生性病變」及「腫瘤」不互相排斥。在一些實施例中，腫瘤可能係指含有複數個癌細胞，例如顯示本文中所描述之任何癌症之特徵的細胞的實體塊。腫瘤之實例可包括屬於任何以上癌症類型之原發性腫瘤或處於第二位點處之來源於任何以上癌症類型之轉移性腫瘤。

【0079】 如本文中可互換使用之術語「腫瘤」或「癌症」可包括以贅生性或惡性細胞生長、增殖或轉移為特徵之任何醫學病狀，且包括實體癌症及非實體癌症。

【0080】 術語「細胞增殖性病變」及「增生性病變」係指與一定程度之異常細胞增殖相關之病變。在一個實施例中，該細胞增殖性病變為癌症。

【0081】 如本文中所使用之術語「卵巢癌」或「卵巢腫瘤」係指起源於卵巢組織之癌症或腫瘤。

【0082】 術語「階段」在疾病(諸如癌症或腫瘤)之情形下係指指示疾病嚴重程度之疾病進展狀態。

【0083】 如本文中所使用之術語「分階段」係指鑑別疾病已進展之特定階段。

【0084】 術語「診斷(diagnosis)」(連同其語法變化形式諸如診斷(diagnosing/diagnostic))係指對分子學或病理學狀態、疾病或病狀進行鑑定或分類，諸如對癌症進行鑑定或分類，或係指對可能受益於特定治療方案之

癌症患者進行鑑定或分類。舉例而言，「診斷」可能係指對特定類型之癌症進行鑑定。「診斷」亦可能係指對癌症之特定亞型進行分類，例如，藉由組織病理學準則，或藉由分子學特徵(例如以生物標記物或特定基因或由該基因編碼之蛋白質之一或組合的表現為特徵的亞型)。

【0085】術語「預後(prognosis)」(及其語法變化形式諸如預後(prognosing/prognostic))係指預測受益於諸如癌症療法之治療的可能性。

【0086】術語「預測(prediction/predicting)」在本文中用於指患者將有利地或不利地響應於特定抗前列腺癌療法之可能性。在一個實施例中，預測(prediction/predicting)係關於彼等反應之程度。在一個實施例中，預測(prediction/predicting)係關於患者是否會在治療(例如，用特定治療劑進行治療)後存活或改善且在某一時段內不發生疾病進展及/或患者將在治療(例如，用特定治療劑進行治療)後存活或改善且在某一時段內不發生疾病進展之機率。

【0087】術語「益處」係以最廣泛意義使用，並且係指任何合乎需要之效果且明確包括如本文中所定義之臨床益處。

【0088】「親和力」係指分子(例如抗體)之單一結合位點與其結合搭配物(例如抗原)之間的總非共價相互作用總和的強度。除非另外指示，否則如本文中所使用，「結合親和力」係指體現結合對之成員(例如抗體與抗原)之間的 1:1 相互作用的固有結合親和力。分子 X 對其搭配物 Y 之親和力一般可由解離常數(Kd)表示。可藉由此項技術中已知的常用方法，包括本文中所描述之彼等方法來量測親和力。以下描述用於量測結合親和力之特定說明性及例示性實施例。

【0089】「抗血管生成劑」係指在某種程度上阻斷或干擾血管發育之化合物。舉例而言，抗血管生成劑可為結合涉及促進血管生成之生長因子或

生長因子受體的小分子或抗體。在一個實施例中，抗血管生成劑為結合血管內皮生長因子(VEGF)之抗體，諸如貝伐珠單抗(AVASTIN)。

【0090】 如本文中所使用，術語「結合」、「特異性結合」或「對……具特異性」係指可量測且可再現之相互作用，諸如標靶與抗體之間的結合，其決定在存在分子(包括生物分子)異源群體之情況下存在標靶。舉例而言，結合或特異性結合標靶(其可為抗原決定基)之抗體為與其結合其他標靶相比以更大親和力、親合力、更容易及/或以更長持續時間結合此標靶之抗體。在一個實施例中，抗體與無關標靶之結合程度為該抗體與該標靶之結合的不足約 10%，如例如藉由放射免疫分析法(RIA)所量測。在某些實施例中，特異性結合標靶之抗體具有 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 或 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 之解離常數(K_d)。在某些實施例中，抗體特異性結合蛋白質上在來自於不同物種之蛋白質間保守之抗原決定基。在另一實施例中，特異性結合可包括但不需要排他性結合。

【0091】 本文中之術語「抗體」係以最廣泛意義使用且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展現所要抗原結合活性即可。

【0092】 「抗體片段」係指除完整抗體以外包含完整抗體中結合該完整抗體所結合之抗原的部分的分子。抗體片段之實例包括但不限於 Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；雙功能抗體；線性抗體；單鏈抗體分子(例如 scFv)；及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0093】 與參考抗體「結合相同抗原決定基之抗體」係指在競爭分析中阻斷該參考抗體與其抗原結合之抗體。在某些實施例中，該抗體在競爭分析中阻斷該參考抗體與其抗原結合達 50%，且相反地，該參考抗體在競爭分析中阻斷該抗體與其抗原結合達 50%。在某些實施例中，該抗體在競爭

分析中阻斷該參考抗體與其抗原結合達 75%，且相反地，該參考抗體在競爭分析中阻斷該抗體與其抗原結合達 75%。在某些實施例中，該抗體在競爭分析中阻斷該參考抗體與其抗原結合達 90%，且相反地，該參考抗體在競爭分析中阻斷該抗體與其抗原結合達 90%。在某些實施例中，該抗體在競爭分析中阻斷該參考抗體與其抗原結合達 95%以上，且相反地，該參考抗體在競爭分析中阻斷該抗體與其抗原結合達 95%以上。本文中提供例示性競爭分析法。

【0094】 術語「結合域」係指多肽中與另一分子結合之區域。在 FcR 之情況下，該結合域可包含其多肽鏈(例如其 α 鏈)中負責結合 Fc 區之部分。一種適用結合域為 FcR α 鏈之細胞外域。

【0095】 抗體之「類別」係指其重鏈所具有之恆定域或恆定區的類型。有五種主要抗體類別：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且此等中之若干者可進一步分成子類(同型)，例如 IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁ 及 IgA₂。對應於不同免疫球蛋白類別之重鏈恆定域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。

【0096】 術語「細胞抑制劑」係指在試管內或活體內使細胞生長停滯之化合物或組合物。因而，細胞抑制劑可為顯著降低 S 期細胞之百分比的細胞抑制劑。細胞抑制劑之其他實例包括藉由誘導 G0/G1 停滯或 M 期停滯而阻斷細胞週期進展之試劑。人類化抗 Her2 抗體曲妥珠單抗(HERCEPTIN®)為誘導 G0/G1 停滯之細胞抑制劑的一個實例。經典 M 期阻斷劑包括長春花(長春新鹼及長春花鹼)、紫杉烷及拓撲異構酶 II 抑制劑，諸如艾黴素、泛艾黴素(epirubicin)、道諾黴素、伊妥普賽及博來黴素(bleomycin)。使 G1 停滯之某些試劑亦溢出至 S 期停滯，例如 DNA 烷基化劑，諸如他莫西芬、培尼皮質酮、達卡巴嗪、甲二氯二乙胺、順鉑、胺甲葉酸、5-氟尿嘧啶及 ara-C。其他資訊可見於 Mendelsohn 及 Israel 編, *The Molecular Basis of Cancer*, 第 1

章，標題為「Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs」，Murakami 等人(W.B. Saunders, Philadelphia, 1995)，例如第 13 頁。紫杉烷(太平洋紫杉醇及歐洲紫杉醇)均為來源於紫杉樹之抗癌藥物。來源於歐洲紫杉之歐洲紫杉醇(TAXOTERE®，Rhone-Poulenc Rorer)為太平洋紫杉醇(TAXOL®，Bristol-Myers Squibb)之半合成類似物。太平洋紫杉醇及歐洲紫杉醇促進由微管蛋白二聚體組裝微管且藉由防止解聚而使微管穩定，由此抑制細胞中之有絲分裂。

【0097】 如本文中所使用之術語「細胞毒性劑」係指抑制或防止細胞功能及/或造成細胞死亡或破壞之物質。細胞毒性劑包括但不限於放射性同位素(例如， At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 及 Lu 放射性同位素)；化學治療劑或藥物(例如，胺甲蝶呤、阿黴素、長春花生物鹼(長春新鹼、長春花鹼、伊妥普賽)、艾黴素、美法侖、絲裂黴素 C、苯丁酸氮芥、道諾黴素或其他插入劑；生長抑制劑；酶及其片段，諸如核酸溶解酶；抗生素；毒素，諸如細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶活性毒素，包括其片段及/或變異體；以及下文所揭示之各種抗腫瘤或抗癌劑。

【0098】 在一個實施例中，該細胞毒性劑係選自抗微管劑、鉑配位錯合物、烷基化劑、抗生素劑、拓撲異構酶 II 抑制劑、抗代謝物、拓撲異構酶 I 抑制劑、激素及激素類似物、信號轉導途徑抑制劑、非受體酪胺酸激酶血管生成抑制劑、免疫治療劑、促細胞凋亡劑、LDH-A 抑制劑、脂肪酸生物合成抑制劑、細胞週期信號傳導抑制劑、HDAC 抑制劑、蛋白酶體抑制劑及癌症代謝抑制劑。在一個實施例中，該細胞毒性劑為紫杉烷。在一個實施例中，該紫杉烷為太平洋紫杉醇或歐洲紫杉醇。在一個實施例中，該細胞毒性劑為鉑劑。在一個實施例中，該細胞毒性劑為 EGFR 拮抗劑。在一

個實施例中，該 EGFR 拮抗劑為 N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(例如埃羅替尼(erlotinib))。在一個實施例中，該細胞毒性劑為 RAF 抑制劑。在一個實施例中，該 RAF 抑制劑為 BRAF 及/或 CRAF 抑制劑。在一個實施例中，該 RAF 抑制劑為維羅非尼(vemurafenib)。在一個實施例中，該細胞毒性劑為 PI3K 抑制劑。

【0099】 「治療有效量」意謂據發現可(i)治療特定疾病、病狀或病症，(ii)減輕、改善或消除該特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀或(iii)預防或延遲該特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀發作的化合物用量。在一些實施例中，「治療有效量」為基於得自在一或多個群體或個體中使用化合物之臨床前及/或臨床資料的結果而選擇的標準化合物用量。在癌症之情況下，化合物之治療有效量可減少癌細胞數目；減小腫瘤大小；抑制(亦即，在一定程度上減緩且較佳終止)癌細胞浸潤至周圍器官中；抑制(亦即，在一定程度上減緩且較佳終止)腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；及/或在一定程度上減輕與癌症相關之一或多種症狀。在化合物可防止生長及/或殺死現存癌細胞之程度上，其可具有細胞抑制性及/或細胞毒性。

【0100】 術語「全長抗體」、「完整抗體」及「整抗體」在本文中可互換用於指結構實質上類似於天然抗體結構或重鏈含有如本文中所定義之 Fc 區的抗體。

【0101】 「免疫結合物」為與一或多個異源分子(包括但不限於細胞毒性劑)結合之抗體。在一些實施例中，該抗體為未經修飾之抗體。在一些實施例中，該抗體為經半胱胺酸工程改造之抗體。在一些實施例中，該抗體為 THIOMAB™。

【0102】 「個人」、「個體」或「患者」為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於馴化動物(例如，牛、綿羊、貓、狗及馬)、靈長類動物(例如，人類

及非人類靈長類動物，諸如猴)、兔及嚙齒動物(例如，小鼠及大鼠)。在某些實施例中，該個人或個體為人類。

【0103】 「經分離之抗體」為已與其天然環境之組分分離的抗體。在一些實施例中，抗體被純化至大於 95%或 99%純度，如藉由例如電泳(例如 SDS-PAGE、等電聚焦(IEF)、毛細管電泳)或層析(例如離子交換或逆相 HPLC)所測定。關於用於評定抗體純度之方法的綜述，參見例如 Flatman 等人, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。

【0104】 「經分離之」核酸係指已與其天然環境之組分分離的核酸分子。經分離之核酸包括一般含有該核酸分子但該核酸分子存在於染色體外或與其天然染色體位置不同的染色體位置上的細胞中所含有的核酸分子。

【0105】 如本文中所使用之術語「單株抗體」係指獲自實質上同源之抗體之群體的抗體，亦即，構成該群體之個別抗體一致及/或結合相同抗原決定基，但例如含有天然存在之突變或在產生單株抗體製劑期間出現之可能變異抗體除外，該等變異體一般以微量存在。與典型地包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相反，單株抗體製劑之各單株抗體針對抗原上之單一決定子。因而，修飾語「單株」指示該抗體之特徵為獲自實質上均質之抗體群體，而不應被視為需要藉由任何特定方法來產生該抗體。舉例而言，根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術來製造，包括但不限於雜交瘤法、重組 DNA 法、噬菌體呈現法及利用含有所有或一部分人類免疫球蛋白基因座之轉殖基因動物的方法，該等方法及其他例示性單株抗體製造方法描述於本文中。

【0106】 「裸抗體」係指未與異源部分(例如細胞毒性部分)或放射性標記結合之抗體。裸抗體可存在於醫藥調配物中。

【0107】 「天然抗體」係指具有不同結構的天然存在之免疫球蛋白分子。舉例而言，天然 IgG 抗體為由經二硫鍵鍵結之兩個一致輕鏈及兩個一致重鏈構成的約 150,000 道爾頓之異源四聚糖蛋白。自 N 末端至 C 末端，各重鏈具有可變區(VH)，亦稱為可變重鏈結構域或重鏈可變域，繼之以三個恆定結構域(CH1、CH2 及 CH3)。類似地，自 N 末端至 C 末端，各輕鏈具有可變區(VL)，亦稱為可變輕鏈結構域或輕鏈可變域，繼之以恆定輕鏈(CL)結構域。抗體之輕鏈可基於其恆定域之胺基酸序列而分配至兩種類型之一，稱為 κ (kappa)及 λ (lambda)。「天然序列 Fc 區」包含與自然界中所發現之 Fc 區之胺基酸序列一致的胺基酸序列。天然序列人類 Fc 區包括天然序列人類 IgG1 Fc 區(非 A 及 A 異型)；天然序列人類 IgG2 Fc 區；天然序列人類 IgG3 Fc 區；及天然序列人類 IgG4 Fc 區以及其天然存在之變異體。

【0108】 術語「包裝插頁」係用於指照例包括在治療產品之商業包裝中之說明書，其含有與使用該等治療產品相關之適應症、用法、劑量、投與、組合療法、禁忌及/或警告的資訊。

【0109】 術語「醫藥調配物」係指呈允許其中所含有之活性成分的生物活性有效且不含對將施用該調配物之個體具有不可接受之毒性的額外組分的形式的製劑。

【0110】 「醫藥學上可接受之載劑」係指醫藥調配物中除活性成分以外之對個體無毒之成分。醫藥學上可接受之載劑包括但不限於緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0111】 如本文中所使用，「治療(treatment)」(及其語法變化形式諸如治療(treat/treating))係指試圖改變所治療個體之天然過程的臨床干預，且可出於預防目的或在臨床病理學過程中進行。治療之理想效應包括但不限於預防疾病發生或復發、減輕症狀、減輕疾病之任何直接或間接病理學後果、

預防轉移、降低疾病進展速率、改善或減輕疾病狀態及緩解或改良之預後。在一些實施例中，本發明之抗體係用於延遲疾病發展或減緩疾病進展。

【0112】 在某些實施例中，治療係指治療性治療及預防性預措施，其中目標在於預防或減緩(減輕)不合需要之生理變化或病症，諸如癌症發展或擴散。出於本發明之目的，有益或合乎需要之臨床結果包括但不限於減輕症狀、削弱疾病程度、穩定(亦即，不惡化)疾病狀態、延遲或減緩疾病進展、改善或緩解疾病狀態及緩解(無論是部分或是總體)，無論是可偵測或是不可偵測。「治療」亦可意謂與未接受治療時之預期存活時間相比延長存活時間。需要治療者包括已具有病狀或病症者以及傾向於具有病狀或病症者或欲預防病狀或病症者。

【0113】 術語「可變區」或「可變域」係指參與抗體與抗原結合之抗體重鏈或輕鏈結構域。天然抗體之重鏈及輕鏈可變域(分別為 VH 及 VL)一般具有類似結構，各結構域包含四個保守構架區(FR)及三個高變區(HVR)。(參見例如 Kindt 等人, *Kuby Immunology*, 第 6 版, W.H. Freeman and Co., 第 91 頁(2007)。)單一 VH 或 VL 結構域可能足以賦予抗原結合特異性。此外，結合特定抗原之抗體可使用來自結合該抗原之抗體之 VH 或 VL 結構域來分離，從而分別篩選互補 VL 或 VH 結構域庫。參見例如 Portolano 等人, *J. Immunol.* 150:880-887 (1993)；Clarkson 等人, *Nature* 352:624-628 (1991)。

【0114】 如本文中所使用之術語「載體」係指能夠繁殖其所連接之另一核酸的核酸分子。該術語包括呈自複製核酸結構以及併入已引入其之宿主細胞之基因組中的載體形式的載體。某些載體能夠指導與其可操作地連接之核酸的表現。該等載體在本文中稱為「表現載體」。

【0115】 「化學治療劑」包括適用於治療癌症之化學化合物。

【0116】 術語「細胞毒性活性」係指抗體-藥物結合物或抗體-藥物結合物之細胞內代謝物的細胞殺死、細胞抑制或生長抑制效應。細胞毒性活性可表示為 IC50 值，其為半數細胞存活之單位體積濃度(莫耳濃度或質量)。

【0117】 「連接子」係指將抗體共價連接至藥物部分之包含共價鍵或原子鍵之化學部分。在各種實施例中，連接子包括二價基團，諸如烷基二基、芳基二基、雜芳基二基；諸如-(CR₂)_nO(CR₂)_n-、烷氧基重複單元(例如，聚伸乙基氧基、PEG、聚亞甲基氧基)及烷基胺基重複單元(例如，聚伸乙基胺基、Jeffamine™)之部分；以及二酸酯及醯胺，包括琥珀酸酯、琥珀醯胺、二甘醇酸酯、丙二酸酯及己醯胺。

【0118】 如本文中所使用之術語「生物標記物」或「標記物」一般係指分子，包括基因、mRNA、蛋白質、糖類結構或糖脂，其在組織或細胞中或上之表現或分泌可藉由已知方法(或本文中所揭示之方法)加以偵測，且預示或可用於預測(或輔助預測)細胞、組織或患者對治療方案之反應性。在一些實施例中，生物標記物可能係指基因或蛋白質，例如在一或多個細胞中偵測之基因或蛋白質表現水準。在一些實施例中，生物標記物可能係指相關細胞類型，例如在一或多個樣品中偵測之相關細胞類型數目。在特定實施例中，該生物標記物為 HE4。

【0119】 「患者樣品」或「樣品」意謂獲自癌症患者之細胞或流體集合。組織或細胞樣品之來源可為來自新鮮、冷凍及/或保藏器官或組織樣品或切片或吸出物之固體組織；血液或血液組分；體液，諸如腦脊髓液、羊膜液、腹膜液或間質液；來自個體妊娠或發育中之任何時間的細胞。組織樣品可含有在天然情況下本質上不與組織互混之化合物，諸如防腐劑、抗凝劑、緩衝劑、定影劑、營養物、抗生素或其類似物。腫瘤樣品之實例在本文中包括但不限於腫瘤切片、細針吸出物、小支氣管灌洗物、胸膜液、痰液、

尿液、手術樣品、循環腫瘤細胞、血清、血漿、循環血漿蛋白、腹水、原代細胞培養物或者來源於腫瘤或展現腫瘤樣性質之細胞株，以及保藏腫瘤樣品，諸如經甲醛固定經石蠟嵌埋之腫瘤樣品或冷凍腫瘤樣品。在特定實施例中，該患者樣品為血液樣品。

【0120】 片語「基於表現」或「基於表現水準變化」當用於本文中時意謂關於表現水準或者表現存在或不存在(例如，本文中之一或多種生物標記物之存在或不存在或盛行率(例如 HE4 之存在或不存在或量或盛行率)(例如呈現本文中之一或多種生物標記物之細胞的百分比)之資訊用於告知治療決定、包裝插頁上提供之資訊或銷售/推廣指導等。

【0121】 術語「偵測」包括任何偵測手段，包括直接及間接偵測。在特定實施例中，偵測係指偵測 HE4 生物標記物。

【0122】 與對個人之臨床益處增加相關之生物標記物之「量」或「水準」為生物樣品中之可偵測水準。此等可藉由熟習此項技術者已知的以及本文中所揭示之方法來量測。所評定之生物標記物之表現水準或量可用於確定對治療之反應。在特定實施例中，生物標記物之量為 HE4 表現量。

【0123】 「升高之表現」、「升高之表現水準」或「升高之水準」係指相對於對照物，諸如未患疾病或病症(例如癌症)之個體、對治療(例如用 MUC16 拮抗劑)具有已知反應性之腫瘤、內部對照物(例如管家生物標記物)或參考數值(例如設定臨限量，諸如基於臨床結果資料之臨限值)，個體中之生物標記物(例如 HE4)之表現增加或水準增加。

【0124】 「降低之表現」、「降低之表現水準」或「降低之水準」係指相對於對照物，諸如未患疾病或病症(例如癌症)之個體、對治療(例如用 MUC16 拮抗劑)具有已知反應性之腫瘤、內部對照物(例如管家生物標記物)

或參考數值(例如設定臨限量，諸如基於臨床結果資料之臨限值)，個體中之生物標記物(例如 HE4)之表現減少或水準降低。

【0125】 片語「疾病樣品」及其變化形式係指預期或已知含有欲表徵之細胞及/或分子實體的獲自相關個體的任何樣品。樣品包括但不限於原代或培養細胞或細胞株、細胞上清液、細胞溶解物、血小板、血清、血漿、玻璃體液、淋巴液、滑膜液、卵泡液、精液、羊膜液、乳液、全血、血液來源細胞、尿液、腦脊髓液、唾液、痰液、淚液、汗液、黏液、腫瘤溶解物及組織培養基、組織提取物，諸如均質化組織、腫瘤組織、細胞提取物及其組合。

【0126】 片語「組織樣品」或「細胞樣品」係指獲自個體或個人組織之類似細胞的集合。組織或細胞樣品之來源可為來自新鮮、冷凍及/或保藏器官、組織樣品、切片及/或吸出物之固體組織；血液或任何血液組分，諸如血漿；體液，諸如腦脊髓液、羊膜液、腹膜液或間質液；來自個體妊娠或發育中之任何時間的細胞。組織樣品亦可為原代或培養細胞或細胞株。視情況，該組織或細胞樣品係獲自疾病組織/器官。組織樣品可含有在天然情況下本質上不與組織互混之化合物，諸如防腐劑、抗凝劑、緩衝劑、定影劑、營養物、抗生素或其類似物。

【0127】 如本文中所使用，組織樣品之「切片」意謂組織樣品之單一部分或片段，例如自組織樣品中切下之組織或細胞薄片。應理解，可根據本發明獲取組織樣品之多個切片並且進行分析，其限制條件為應理解，本發明包括在形態及分子層面上分析或就蛋白質或核酸來分析該組織樣品切片之方法。

【0128】 「關聯」意謂以任何方式比較第一分析或方案之效能及/或結果與第二分析或方案之效能及/或結果。舉例而言，可使用第一分析或方案之

結果來進行第二方案，及/或可使用第一分析或方案之結果來確定是否應進行第二分析或方案。關於多肽分析或方案之實施例，可使用多肽表現分析或方案之結果來確定是否應進行特定治療方案。關於聚核苷酸分析或方案之實施例，可使用聚核苷酸表現分析或方案之結果來確定是否應進行特定治療方案。

【0129】 「個體反應」或「反應」可使用指示對該個體之益處的任何終點加以評定，包括但不限於：(1)在一定程度上抑制疾病進展(例如癌症進展)，包括減緩及完全停滯；(2)減小腫瘤大小；(3)抑制(亦即，減少、減緩或完全終止)癌細胞浸潤至相鄰周圍器官及/或組織中；(4)抑制(亦即，減少、減緩或完全終止)轉移；(5)在一定程度上減輕與疾病或病症(例如癌症)相關之一或多種症狀；(6)增加或延長存活時間，包括總體存活時間及無進展存活時間；及/或(9)在治療後降低指定時間點之死亡率。

【0130】 患者之「有效反應」或患者對利用藥物進行治療之「反應性」及類似措辭係指賦予處在疾病或病症(諸如癌症)之風險下或罹患疾病或病症(諸如癌症)之患者的臨床或治療益處。在一個實施例中，此種益處包括以下各項中之任何一或多項：延長存活時間(包括總體存活時間及無進展存活時間)；引起客觀反應(包括完全反應或部分反應)；或改良癌症之徵象或症狀。

【0131】 片語「延長存活時間」意謂相對於未經治療之患者(亦即，相對於未用藥物治療之患者)或相對於在指定水準下未表現生物標記物之患者及/或相對於用已批准抗腫瘤劑治療之患者，增加所治療之患者的總體或無進展存活時間。客觀反應係指可量測反應，包括完全反應(CR)或部分反應(PR)。

III. 方法

【0132】 本發明係關於量測或偵測患有癌症之個體或患者之人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準以評定例如該個體或患者對抗癌療法之反應性的方法。該等方法尤其可用於用抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)治療個體或患者之癌症或延遲其進展、對將/已/正用抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)治療之患癌個體或患者之給藥進行調節/調整/測定/選擇、選擇患癌個體或患者以使用抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)進行治療、傳達個體或患者對抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)之反應可能性、評定個體或患者對抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)之反應性、評定患癌個體或患者之無進展存活時間、評定患癌個體或患者之腫瘤負擔、預測患癌個體或患者之癌症進展、診斷患癌個體或患者、診斷對治療有反應之患癌個體或患者、診斷並治療患癌個體或患者及診斷患癌個體或患者之癌症進展。癌症之實例可包括但不限於卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌及/或非小細胞肺癌。在一些實施例中，該癌症為 MUC16 陽性癌症。在某些實施例中，該抗癌療法為 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該 MUC16 拮抗劑為抗體。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體為 ADC 或 TDC。

【0133】 在一些實施例中，本發明之方法包括以下步驟：量測或偵測在第一時間點獲自該個體或患者之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，其中該第一時間點在對該個體或患者投與抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)之前；對該個體或患者投與治療有效量之該抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)；及量測或偵測在第二時間點獲自該個體或患者之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點在投與該抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)之後，且其中若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 25%，則對該個體或患者投與一或多個額外治療有效量之該抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)。

【0134】 不希望受理論束縛，認為量測或偵測個體或患者之 HE4 表現水準及投與特定治療(例如治療有效量之 MUC16 拮抗劑)以鑑定該個體或患者在投與該 MUC16 拮抗劑前後之 HE4 表現水準變化的組合步驟將投與該 MUC16 拮抗劑前後之 HE4 表現水準變化的測定整合至鑑定及治療過程中。此外，此等組合步驟並非常規或習知的，且確保將準確診斷患有 MUC16 陽性癌症之個體或患者(基於投與治療有效量之 MUC16 拮抗劑之後 HE4 表現水準降低至少 25%)，並且用對其個別情況最有效之治療方案適當地治療。因而，本發明之方法顯然不僅係關於僅使用個體或患者之表現水準變化來提供對 MUC16 陽性癌症進行一般性治療之說明，因為其提供準確地鑑別將受益於用特定治療(例如 MUC16 拮抗劑)進行治療之患有 MUC16 陽性癌症之個體或患者的具體步驟。

【0135】 因此，本文中所描述之方法的某些實施例係關於量測或偵測患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者的 HE4 表現水準；藉由投與抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)來治療有需要之個體或患者的癌症(例如 MUC16 陽性癌症)或延遲其進展；評定、監測或預測患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者對抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑治療)之反應性；選擇患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者以進行抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)治療；傳達患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者對抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)治療之反應可能性；繼續、中斷或調節患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者的抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)的方法；對患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者進一步投與第二治療療法；監測正投與或已投與患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者的抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑治療)的藥效學(PD)活性；評定患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者的腫瘤負擔；評定患有癌症(例如

MUC16 陽性癌症)之個體或患者的無進展存活時間；銷售抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑，諸如抗 MUC16 抗體、MUC16 ADC 或 MUC16 TDC)以用於癌症(例如 MUC16 陽性癌症)患者亞群；診斷個體或患者之癌症(例如 MUC16 陽性癌症或卵巢癌)；診斷個體或患者之對治療有反應之癌症(例如 MUC16 陽性癌症或卵巢癌)；診斷個體或患者之癌症進展(例如 MUC16 陽性癌症或卵巢癌)；診斷並治療個體或患者之癌症(例如 MUC16 陽性癌症或卵巢癌)；及使用 HE4 表現水準來評定對卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌及/或非小細胞肺癌之治療反應性及相關應用。

HE4 表現

【0136】 在某些實施例中，本發明之方法係關於量測或偵測一或多個獲自患有癌症之個體或患者的樣品中之人類副睪蛋白 4 (HE4)表現水準，以評定例如該個體對抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)之反應性。HE4 亦稱為 WAP 四二硫鍵核心結構域 2、dJ461P17.6、EDDM4、附睪分泌蛋白 E4、主要副睪特異性蛋白 E4、MGC57529、WAP5 或 WAP 四二硫鍵核心結構域蛋白 2。在一些實施例中，HE4 蛋白包括人類 HE4 蛋白之胺基酸序列(例如，如 GenBank 登錄號 AAH46106.1 所描述)。在一些實施例中，HE4 蛋白為自人類 HE4 基因(例如人類 *WFDC2* 基因，諸如 NCBI 基因識別號 10406 所描述者)轉錄之蛋白質。在一些實施例中，HE4 係指人類 HE4 基因(例如人類 *WFDC2* 基因，諸如 NCBI 基因識別號 10406 所描述者)之核苷酸序列或自其轉錄之核苷酸序列。HE4 之額外描述可見於例如 WO2012170513 中。

【0137】 使用北方印漬術(Northern blot)分析及原位轉錄雜交鑑別遠側副睪上皮中之 HE4 (Kirchhoff 等人, 1991 Biol Reprod, 45:350-357)。使用 RNA 墨點印漬、逆轉錄聚合酶連鎖反應(RT-PCR)及北方印漬術分析之後續研究表明 HE4 RNA 表現分佈廣泛(Clauss 等人, 2002 Biochem J, 368:233-242)。使

用比較基因組雜交及電腦染色體分群之先前研究報導人類染色體 20q12-13.2 在卵巢癌中一致擴增，而且藏有可能在該疾病之發病中起誘因作用之基因。此區域含有與乳清酸性蛋白(WAP)具有同源性之具有 14 個基因之群集。在此等基因中，HE4 過度表現於例如卵巢癌及子宮內膜癌中。HE4 蛋白表現在正常人類組織中高度受限且在很大程度上侷限於生殖道上皮及近側氣道之呼吸上皮。在惡性贅瘤中，基因表現輪廓已一致鑑定 HE4 在卵巢癌中上調(Wang 等人, 1999 Gene, 229: 101-108 ; Hough CD 等人, 2000 Cancer Res, 60:6281-6287 ; Gilks CB 等人, 2005 Gynecol Oncol, 96:684-694)。

【0138】 在惡性腫瘤組織中，HE4 被視為上皮卵巢癌之生物標記物(WO/2007/081768 ; WO/2007/081767 ; Moore RG 等人, 2008 Gynecologic Oncology, 110: 196-201 ; Moore RG 等人, 2009 Gynecologic Oncology, 112:40-46 ; 及其他)。類似地，子宮體惡性病亦呈 HE4 陽性(Drapkin R 等人, 2005 Cancer Res, 65 :2162-2169)。HE4 亦為其他密拉氏管源性腫瘤之標記物。在細胞株研究中，在表現內源 HE4 RNA 之細胞株(例如 CaOV-3 及 OVCAR5)中亦可見分泌 HE4。細胞內免疫螢光研究揭示 HE4 分佈在細胞質區或內質網及高爾基體細胞器中(Drapkin R 等人, 2005 Cancer Res, 65 :2162-2169)。

【0139】 然而，先前未報導 HE4 為 MUC16 陽性癌症所特有之生物標記物。此外，先前未報導 HE4 用作或預期作為替代生物標記物用於監測抗 MUC16 抗體療法(特定言之，抗 MUC16 ADC 及 TDC)之效力。先前亦未報導或建議使用 HE4 診斷法以便針對抗 MUC16 抗體療法(特定言之，抗 MUC16 ADC 及 TDC)之效力來選擇患者群體。先前亦未報導或建議使用 HE4 診斷法對向患者投配抗 MUC16 抗體療法(特定言之，抗 MUC16 ADC 及 TDC)進行調節並最佳化。先前亦未報導或建議使用 HE4 診斷法來預測抗 MUC16 抗體療法(特定言之，抗 MUC16 ADC 及 TDC)之效力。先前亦未報

導或建議使用 HE4 診斷法選擇將響應抗 MUC16 抗體與第二或第三化學治療劑之組合療法(特定言之，抗 MUC16 ADC 及 TDC)的患者群體。

【0140】 另外，先前並無報導指示患者之 HE4 表現水準之特定臨限值變化可用作替代生物標記物以用於監測抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)在該患者中之效力。此外，先前並無報導指示何種時間點適用作基線以確定患者之 HE4 表現水準之特定臨限值變化以用於監測抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)之效力。先前亦未報導或建議使用患者之 HE4 表現水準之特定臨限值變化作為診斷法來對向患者投配抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)進行調節及最佳化。先前亦未報導或建議使用患者之 HE4 表現水準之特定臨限值變化作為診斷法來預測抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)之效力。先前亦未報導或建議使用患者之 HE4 表現水準之特定臨限值變化作為診斷法來選擇將響應抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)與第二或第三化學治療劑之組合療法的患者。相反，本發明至少部分基於患有癌症之個體在投與治療有效量之抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)之後的 HE4 表現水準與該個體在投與該免疫結合物之前的 HE4 表現水準相比降低至少 25%的測定結果指示該個體對該抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)有反應，並且將受益於用該抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)繼續治療。有利的是，患有癌症之個體在投與治療有效量之抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)之後的 HE4 表現水準與該個體在投與該抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)之前的 HE4 表現水準相比降低至少 25%亦指示該抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)增加無進展存活時間。

治療癌症或延遲其進展

【0141】 在某些實施例中，本發明之方法係關於藉由投與抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)來治療有需要之個體或患者之癌症(例如 MUC16 陽性癌症)或延遲其進展的方法。在一些實施例中，該等方法包括量測或偵測在第一

時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；對該個體投與治療有效量之 MUC16 拮抗劑；量測或偵測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；及若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低，則投與一或多個治療有效量之該 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該第一時間點係在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之前。在一些實施例中，該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後。在一些實施例中，該個體未曾接受過該 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該個體正用 MUC16 拮抗劑進行治療。

【0142】 在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%，則對該個體投與一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 10%，則對該個體投與一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 25%，則對該個體投與一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 40%，則對該個體投與一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑。

預測/監測/評定反應性

【0143】 在某些實施例中，本發明之方法係關於評定、監測或預測患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者對抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑治療)之反應性的方法。在一些實施例中，該方法包括量測或偵測在第一時

間點獲自個體之樣品中的 HE4 表現水準，及量測或偵測在第二時間點獲自個體之樣品中的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後。在一些實施例中，該個體未曾接受過該 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該個體正用 MUC16 拮抗劑進行治療。

【0144】 在一些實施例中，該方法包括量測或偵測在第一時間點獲自個體之樣品中的 HE4 表現水準，對該個體投與治療有效量之該 MUC16 拮抗劑，及量測或偵測在第二時間點獲自個體之樣品中的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第一時間點係在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之前。在一些實施例中，該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後。在一些實施例中，該個體未曾接受過該 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該個體正用 MUC16 拮抗劑進行治療。

【0145】 在一些實施例中，該方法包括基於在該第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準與該第一時間點相比較，將該個體或患者分類為對利用該 MUC16 拮抗劑之治療有反應或無反應，其中該第二時間點之 HE4 表現水準降低指示該個體對利用 MUC16 拮抗劑之治療有或可能有反應。

【0146】 在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 25%、不足 20%、不足 15%、不足 10%、不足 9%、不足 8%、不足 7%、不足 6%、不足 5%、不足 4%、不足 3%、不足 2%、不足 1%、未降低或者增加超過 1%、超過 2%、超過 3%、超過 4%、超過 5%、超過 10%、超過 5%、超過 20%、超過 25%、超過 30%、超過 35%、超過 40%、超過 45%、超過 50%、超過 55%、超過 60%、超過 65%、超過 70%、超過 75%、超過 80%、超過 85%、超過 90%、超過 95%或超過 100%指示該個體對該 MUC16 拮抗劑無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 25%指示該個體對該 MUC16 拮抗劑無反

應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 10% 指示該個體對該 MUC16 拮抗劑無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 5% 指示該個體對該 MUC16 拮抗劑無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點未降低指示該個體對該 MUC16 拮抗劑無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點有所增加指示該個體對該 MUC16 拮抗劑無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 5% 指示該個體對該 MUC16 拮抗劑無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 15% 指示該個體對該 MUC16 拮抗劑無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 25% 指示該個體對該 MUC16 拮抗劑無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 50% 指示該個體對該 MUC16 拮抗劑無反應。

【0147】 在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90% 或至少 95% 指示該個體對該 MUC16 拮抗劑有反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 10% 指示該個體對該 MUC16 拮抗劑有反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 25% 指示該個體對該 MUC16 拮抗劑有反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 40% 指示該個體對該 MUC16 拮抗劑有反應。

【0148】 在一些實施例中，反應性係指治療效力。熟習此項技術者應瞭解，治療效力之許多量度及其組合可能適用。在一些實施例中，治療效力可包括腫瘤反應(例如腫瘤大小、生長或組織學階段穩定或減小)。在一些實施例中，治療效力可包括存活時間增加(例如一年、5 年、無疾病存活時間或總體存活時間)、生活品質增加、距進展之時間增加或發病率降低。可例如藉由使用諸如對數回歸、Cox 比例風險回歸或卡普蘭-梅爾(*Kaplan-Meier*)估計數之統計工具來評定該等因素。

【0149】 在一些實施例中，反應性係指腫瘤體積減小。舉例而言，在一些實施例中，反應性係指腫瘤體積減小至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%。在一些實施例中，反應性係指腫瘤體積減小程度小於約以下百分比中之任一者：100、95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15 或 10。在一些實施例中，反應性係指腫瘤體積減小程度大於約以下百分比中之任一者：5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90 或 95。亦即，反應性可能係指腫瘤體積減小程度可為以下百分比範圍中之任一者，該百分比範圍具有上限 100、95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15 或 10 及獨立選擇之下限 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90 或 95，其中該下限小於該上限。腫瘤體積可能係指信號腫瘤之體積，或其可能係指多個腫瘤之累積體積。在一些實施例中，量測與治療(例如用 MUC16 拮抗劑治療)前腫瘤體積相比之腫瘤體積減小。

【0150】 在一些實施例中，反應性係指血清學反應性。在一些實施例中，

血清學反應性可能係指一或多個指示對治療之反應的血清學標記物的改良或變化。在一些實施例中，血清學標記物為血清或血液樣品或其中所存在之細胞中所存在的標記物。血清學標記物之實例包括但不限於紅血球(RBC)、白血球(WBC)、循環生物標記物、白蛋白、血紅蛋白、DNA 加合物(例如血漿、RBC 或 WBC 中)、血清甲胎蛋白(α -FP)、人類絨毛膜促性腺激素(例如 β -hCG)、雌二醇、抑制素、癌胚抗原(CEA)、鐵蛋白、人類端粒酶逆轉錄酶(hTERT)、拓撲異構酶 II、尿促性腺激素片段、鱗狀細胞癌(SCC)抗原、密拉氏管抑制物質(MIS)、糖抗原 19-9、癌症抗原 27-29、週期素 E、OVX1、CA-15-3、CA-19-9、胰島素樣生長因子結合蛋白-3、巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)、IL-8、VEGF、骨橋蛋白、間皮素、溶血磷脂酸、MIB1 決定之腫瘤生長分數、L1 (CAM)及其類似血清學標記物。例示性血清學標記物可見於例如以下文獻中：Eagle, K. 及 Ledermann, J.A. (1997) *Oncologist* 2:324-329；及 Gadducci, A.等人, (2004) *Biomed. Pharmacother.* 58:24-38。

【0151】 在一些實施例中，對治療之反應性可能係指以下各項中之任何一或多項：延長存活時間(包括總體存活時間及無進展存活時間)；引起客觀反應(包括完全反應或部分反應)；或改良癌症之徵象或症狀。在一些實施例中，反應性係指較低最長徑總和(SLD)反應。舉例而言，在一些實施例中，反應性係指目標病變之 SLD 減小至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%。在一些實施例中，反應性係指較高 RECIST 反應，例如根據用於確定癌症患者之腫瘤狀態(諸如響應、穩定或進展)的一組公開 RECIST，一或多個因素存在改良。關於此等規則之更詳細論述，參見 Eisenhauer 等人, *Eur J Cancer* 2009;45: 228-47；Topalian 等人, *N Engl J Med*

2012;366:2443-54; Wolchok 等人, Clin Can Res 2009;15:7412-20; 及 Therasse, P.等人, J. Natl. Cancer Inst. 92:205-16 (2000)。有反應個體可能係指癌症顯示改良之個體，例如根據基於 RECIST 之一或多個因素。無反應個體可能係指癌症未顯示改良之個體，例如根據基於 RECIST 之一或多個因素。

【0152】 習知反應準則可能不足以表徵免疫治療劑之抗腫瘤活性，從而可能產生延遲反應，在此之前已存在初步表觀放射學進展，包括出現新病變。因此，已開發解釋可能出現新病變且允許在後續評定時證實放射學進展之修正反應準則。因此，在一些實施例中，反應性可能係指根據免疫相關反應準則(irRC)，一或多個因素存在改良。參見例如 Wolchok 等人, Clin Can Res 2009;15:7412-20。在一些實施例中，將新病變添加至所定義之腫瘤負擔中並且在後續評定時追蹤例如放射學進展。在一些實施例中，存在非目標病變包括在對完全反應之評定中而不包括在對放射學進展之評定中。在一些實施例中，放射學進展可僅基於可量測疾病來確定及/或可藉由自首次記錄日期起連續評定 ≥ 4 週來證實。

【0153】 在一些實施例中，該 HE4 表現水準降低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%與穩定疾病及/或部分 RECIST 反應相關。在某些實施例中，該 HE4 表現水準降低至少 10%與穩定疾病及/或部分 RECIST 反應相關。在某些實施例中，該 HE4 表現水準降低至少 25%與穩定疾病及/或部分 RECIST 反應相關。在某些實施例中，該 HE4 表現水準降低至少 40%與穩定疾病及/或部分 RECIST 反應相關。

選擇個體以進行治療/傳達反應可能性

【0154】 在某些實施例中，本發明之方法係關於選擇患有癌症(例如

MUC16 陽性癌症)之個體或患者以進行抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)治療的方法。在一些實施例中，該方法包括量測或偵測在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之前的第一時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；量測或偵測在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之後的第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；及選擇該個體以使用一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑進行治療。在一些實施例中，選擇該個體以便進行治療包括選擇該個體以便包括在臨床試驗中。

【0155】 在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%，則選擇該個體以使用一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑進行治療。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 10%，則選擇該個體以使用一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑進行治療。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 25%，則選擇該個體以使用一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑進行治療。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 40%，則選擇該個體以使用一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑進行治療。

【0156】 在某些實施例中，本發明之方法係關於傳達患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者對抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)治療之反應可能性的方法。在一些實施例中，該方法包括量測或偵測在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之前的第一時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；

量測或偵測在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之後的第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；及對治療提供者傳達該第二時間點相對於該第一時間點之 HE4 表現水準。在一些實施例中，該治療提供者基於該傳達而採取行動。在一些實施例中，該治療提供者對該個體投與一或多個額外治療有效量之 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該治療提供者基於該傳達而選擇該個體以使用一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑進行治療。

【0157】 在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%，則該治療提供者將採取行動。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 10%，則該治療提供者將採取行動。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 25%，則該治療提供者將採取行動。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 40%，則該治療提供者將採取行動。

繼續/中斷/調節治療

【0158】 如本文中所揭示，來自投與抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)之後及/或正進行抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑治療)之個體的樣品中的 HE4 表現水準量測值可用於指導後續治療，例如，繼續該抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑治療)、中斷該抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑治療)或調節該抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑治療)。因此，在某些實施例中，本發明之方法係關於調節患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者的抗癌療法(例如

MUC16 拮抗劑)的方法。在一些實施例中，該方法包括量測或偵測在第一時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；對該個體投與治療有效量之 MUC16 拮抗劑；量測或偵測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；及基於該第一時間點與該第二時間點之間的 HE4 表現水準變化，對投與該個體之 MUC16 拮抗劑之量進行調節。在一些實施例中，該第一時間點係在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之前。在一些實施例中，該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後。

【0159】 在一些實施例中，對該個體調節 MUC16 拮抗劑之投與量包括對該個體維持相同的 MUC16 拮抗劑之投與水準。

【0160】 在一些實施例中，對該個體調節 MUC16 拮抗劑之投與量包括對該個體增加 MUC16 拮抗劑之投與水準。對該個體增加 MUC16 拮抗劑之投與水準可能係指但不限於以下各項中之一或多項：對該個體增加該 MUC16 拮抗劑之投與量、劑量、劑量數目或頻率或者濃度。

【0161】 在一些實施例中，對該個體調節 MUC16 拮抗劑之投與量包括對該個體降低 MUC16 拮抗劑之投與水準。對該個體降低 MUC16 拮抗劑之投與水準可能係指但不限於以下各項中之一或多項：對該個體降低該 MUC16 拮抗劑之投與量、劑量、劑量數目或頻率或者濃度。

其他治療療法

【0162】 在某些實施例中，關於投與抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)之本發明方法可進一步包括對該個體或患者投與第二治療療法。在一些實施例中，該個體或患者已分類為對該 MUC16 拮抗劑治療有反應。在某些實施例中，該第二治療療法(或「組合療法」)包含抗 MUC16 抗體(例如 ADC 或 TDC)及第二治療劑。在一些實施例中，該第二治療劑為抗體療法。在某些實施例中，該第二治療療法為 Avastin®。

【0163】 在一些實施例中，該第二治療療法可包括維持療法。「維持療法」意謂為了降低初始治療干預之有益結果之後發生疾病復發或進展之可能性而給與的治療方案。可提供維持療法持續任何時長，包括直至個體生命跨度之延伸時段。維持療法可在初始療法之後或者連同初始或額外療法一起提供。用於維持療法之劑量可變化，且可包括與用於其他類型療法之劑量相比有所減少之劑量。

【0164】 在一些實施例中，該第二治療療法可包括化學療法。舉例而言，本文中所描述之任何化學治療劑中之一或多種可用於化學療法治療。

【0165】 貝伐珠單抗及其他人類化抗 VEGF 抗體進一步描述於 2005 年 2 月 26 日頒發之美國專利第 6,884,879 號中。其他抗體包括 G6 或 B20 系列抗體(例如 G6-31、B20-4.1)，如 PCT 公開案第 WO2005/012359 號、PCT 公開案第 WO2005/044853 號及美國專利申請案 60/991,302 中所描述，此等專利申請案之內容明確以引用之方式併入本文中。關於其他抗體，參見例如美國專利第 7,060,269 號、第 6,582,959 號、第 6,703,020 號、第 6,054,297 號；WO98/45332；WO 96/30046；WO94/10202；EP 0666868B1；美國專利申請公開案第 2006009360 號、第 20050186208 號、第 20030206899 號、第 20030190317 號、第 20030203409 號及第 20050112126 號；及 Popkov 等人, Journal of Immunological Methods 288:149-164 (2004)。其他抗體包括結合人類 VEGF 上包含殘基 F17、M18、D19、Y21、Y25、Q89、I191、K101、E103 及 C104 或替代地包含殘基 F17、Y21、Q22、Y25、D63、I83 及 Q89 之功能抗原決定基的抗體。

【0166】 在一些實施例中，該維持療法可包含在完成化學治療方案之後進行抗 VEGF 療法。舉例而言，可在完成化學療法之後且與 5 個循環抗 VEGF 療法同時提供至少 16 個循環維持療法。在其他實施例中，可在完成化學療

法之後且與 6 個循環抗 VEGF 療法同時提供至少 12 個循環維持療法。「維持」劑量係指在治療週期中或之後投與患者之一或多個劑量之治療劑。通常，維持劑量係以隔開之治療間隔投與，諸如大約每週、大約每 2 週、大約每 3 週或大約每 4 週。抗 VEGF 治療方案為此項技術中已知的；針對個體所選擇之特定方案將視如以上所定義之欲治療之癌症類型、癌症嚴重程度及過程、出於預防目的或是治療目的而投與抗體、先前療法、患者病史及對藥物之反應以及主治醫師之判斷而定。

監測藥效學(PD)活性

【0167】 在某些實施例中，本發明方法係關於監測正投與或已投與患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體的抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑治療)的藥效學(PD)活性的方法。在一些實施例中，該等方法包括量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該個體已用 MUC16 拮抗劑進行治療；及基於在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準與該第一時間點相比較來確定該治療顯示藥效學活性，其中該第二時間點之 HE4 表現水準與該第一時間點相比有所降低指示對該 MUC16 拮抗劑治療之藥效學活性。

【0168】 在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%，則指示對該 MUC16 拮抗劑之藥效學活性。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 10%，則指示對該 MUC16 拮抗劑之藥效學活性。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 25%，則指示對該

MUC16 拮抗劑之藥效學活性。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 40%，則指示對該 MUC16 拮抗劑之藥效學活性。

【0169】 如本文中所使用，「藥效學(PD)活性」可能係指治療(例如 MUC16 拮抗劑治療)對個體之效果。PD 活性之實例可包括調節一或多個基因或蛋白質之表現水準。不希望受理論束縛，認為監測 PD 活性，諸如藉由量測基因標記物或蛋白質之表現，在研究 MUC16 拮抗劑之臨床試驗期間可能為有利的。監測 PD 活性可用於例如監測對治療之反應、毒性及其類似參數。

評定腫瘤負擔

【0170】 在某些實施例中，本發明之方法係關於評定患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者的腫瘤負擔的方法。在一些實施例中，該方法包括量測或偵測在第一時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，及量測或偵測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點有所增加與該個體之腫瘤負擔增加相關。在一些實施例中，HE4 表現增加與腫瘤負擔增加之間的相互關係為成正比例。在一些實施例中，該個體之腫瘤負擔增加包括腫瘤大小及或腫瘤體積增加。在一些實施例中，腫瘤大小及或腫瘤體積增加係指腫瘤大小及/或體積增加至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%。在一些實施例中，腫瘤負擔增加預示該個體之癌症進展。

【0171】 在一些實施例中，在該第一時間點之後且在該第二時間點之前對該個體投與治療有效量之 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，腫瘤負擔增

加指示該個體對該 MUC16 拮抗劑無反應。在一些實施例中，該第一時間點係在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之前。在一些實施例中，該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後。

預測癌症進展

【0172】 在某些實施例中，本發明之方法係關於評定患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者的無進展存活時間的方法。在一些實施例中，該方法包括量測或偵測在第一時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；對該個體投與治療有效量之 MUC16 拮抗劑；及量測或偵測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第一時間點係在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之前。在一些實施例中，該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後。

【0173】 在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%指示該 MUC16 拮抗劑增加無進展存活時間。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 10%指示該 MUC16 拮抗劑增加無進展存活時間。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 25%指示該 MUC16 拮抗劑增加無進展存活時間。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 40%指示該 MUC16 拮抗劑增加無進展存活時間。

【0174】 本文中亦提供預測患有 MUC16 陽性癌症之個體或患者的癌症進展的方法。在一些實施例中，該方法包括量測或偵測在第一時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；對該個體投與治療有效量之 MUC16 拮

抗劑；及量測或偵測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第一時間點係在對該個體投與 MUC16 拮抗劑之前。在一些實施例中，該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後。

【0175】 在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 25%、不足 20%、不足 15%、不足 10%、不足 9%、不足 8%、不足 7%、不足 6%、不足 5%、不足 4%、不足 3%、不足 2%、不足 1%、未降低或者增加超過 1%、超過 2%、超過 3%、超過 4%、超過 5%、超過 10%、超過 5%、超過 20%、超過 25%、超過 30%、超過 35%、超過 40%、超過 45%、超過 50%、超過 55%、超過 60%、超過 65%、超過 70%、超過 75%、超過 80%、超過 85%、超過 90%、超過 95%或超過 100%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 25%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 10%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 5%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點未降低指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點有所增加指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 5%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 15%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 25%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 50%指示該個體患有可能進展

之癌症。

銷售

【0176】 在某些實施例中，本發明之方法係關於銷售抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑，諸如抗 MUC16 抗體、MUC16 ADC 或 MUC16 TDC)或其醫藥學上可接受之組合物以用於癌症(例如 MUC16 陽性癌症)患者亞群之方法。在一些實施例中，該等方法包括告知目標對象關於 MUC16 拮抗劑(例如抗 MUC16 抗體、MUC16 ADC 或 MUC16 TDC)用於治療以此種亞群中在第二時間點之 HE4 表現水準與第一時間點相比有所升高之患者為特徵的患者亞群的用途。

診斷

【0177】 在某些實施例中，本發明之方法係關於診斷患者之 MUC16 陽性癌症的方法。在一些實施例中，該方法包括自人類患者獲得樣品；偵測該樣品中之 HE4 表現水準；藉由對該患者投與治療有效量之抗 MUC16 抗體且偵測投與該抗 MUC16 抗體之後獲自該患者之樣品中的 HE4 表現水準來偵測該患者之 HE4 表現水準在用抗 MUC16 抗體進行治療之後是否降低；及當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低時，診斷該患者患有 MUC16 陽性癌症。

【0178】 在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%時，診斷患者患有 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 10%時，診斷患者患有 MUC16 陽

性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 25%時，診斷患者患有 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 40%時，診斷患者患有 MUC16 陽性癌症。

【0179】 在某些實施例中，本發明之方法係關於診斷患者之對利用 MUC16 拮抗劑之治療有反應的 MUC16 陽性癌症的方法。在一些實施例中，該方法包括自人類患者獲得樣品；偵測該樣品中之 HE4 表現水準；藉由對該患者投與治療有效量之抗 MUC16 抗體且偵測投與該抗 MUC16 抗體之後獲自該患者之樣品中的 HE4 表現水準來偵測該患者之 HE4 表現水準在用 MUC16 拮抗劑進行治療之後是否降低；及當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低時，診斷該患者患有對利用 MUC16 拮抗劑之治療有反應的 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，該患者未曾接受過 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該患者正用 MUC16 拮抗劑進行治療。在一些實施例中，該方法進一步包括對該患者投與一或多個額外治療有效量之該抗 MUC16 抗體。

【0180】 在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%時，診斷患者患有對利用 MUC16 拮抗劑之治療有反應的 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 10%時，診斷患者患有對利用 MUC16 拮抗劑之治療有反應的 MUC16

陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 25%時，診斷患者患有對利用 MUC16 拮抗劑之治療有反應的 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 40%時，診斷患者患有對利用 MUC16 拮抗劑之治療有反應的 MUC16 陽性癌症。

【0181】 在一些實施例中，反應性係指治療效力。熟習此項技術者應瞭解，治療效力之許多量度及其組合可能適用。在一些實施例中，治療效力可包括腫瘤反應(例如腫瘤大小、生長或組織學階段穩定或減小)。在一些實施例中，治療效力可包括存活時間增加(例如一年、5 年、無疾病存活時間或總體存活時間)、生活品質增加、距進展之時間增加或發病率降低。可例如藉由使用諸如對數回歸、Cox 比例風險回歸或卡普蘭-梅爾估計數之統計工具來評定該等因素。

【0182】 在一些實施例中，反應性係指腫瘤體積減小。舉例而言，在一些實施例中，反應性係指腫瘤體積減小至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%。在一些實施例中，反應性係指腫瘤體積減小程度小於約以下百分比中之任一者：100、95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15 或 10。在一些實施例中，反應性係指腫瘤體積減小程度大於約以下百分比中之任一者：5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90 或 95。亦即，反應性可能係指腫瘤體積減小程度可為以下百分比範圍中之任一者，該百分比範圍具有上限 100、95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、

40、35、30、25、20、15 或 10 及獨立選擇之下限 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90 或 95，其中該下限小於該上限。腫瘤體積可能係指信號腫瘤之體積，或其可能係指多個腫瘤之累積體積。在一些實施例中，量測與治療(例如用抗癌療法)前腫瘤體積相比之腫瘤體積減小。

【0183】 在一些實施例中，反應性係指血清學反應性。在一些實施例中，血清學反應性可能係指一或多個指示對治療之反應的血清學標記物的改良或變化。在一些實施例中，血清學標記物為血清或血液樣品或其中所存在之細胞中所存在的標記物。血清學標記物之實例包括但不限於紅血球(RBC)、白血球(WBC)、循環生物標記物、白蛋白、血紅蛋白、DNA 加合物(例如血漿、RBC 或 WBC 中)、血清甲胎蛋白(α -FP)、人類絨毛膜促性腺激素(例如 β -hCG)、雌二醇、抑制素、癌胚抗原(CEA)、鐵蛋白、人類端粒酶逆轉錄酶(hTERT)、拓撲異構酶 II、尿促性腺激素片段、鱗狀細胞癌(SCC)抗原、密拉氏管抑制物質(MIS)、糖抗原 19-9、癌症抗原 27-29、週期素 E、OVX1、CA-15-3、CA-19-9、胰島素樣生長因子結合蛋白-3、巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)、IL-8、VEGF、骨橋蛋白、間皮素、溶血磷脂酸、MIB1 決定之腫瘤生長分數、L1 (CAM)及其類似血清學標記物。例示性血清學標記物可見於例如以下文獻中：Eagle, K. 及 Ledermann, J.A. (1997) *Oncologist* 2:324-329；及 Gadducci, A.等人, (2004) *Biomed. Pharmacother.* 58:24-38。

【0184】 在一些實施例中，對治療之反應性可能係指以下各項中之任何一或多項：延長存活時間(包括總體存活時間及無進展存活時間)；引起客觀反應(包括完全反應或部分反應)；或改良癌症之徵象或症狀。在一些實施例中，反應性係指較低最長徑總和(SLD)反應。舉例而言，在一些實施例中，反應性係指目標病變之 SLD 減小至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、

至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%。在一些實施例中，反應性係指較高 RECIST 反應，例如根據用於確定癌症患者之腫瘤狀態(諸如響應、穩定或進展)的一組公開 RECIST，一或多個因素存在改良。關於此等規則之更詳細論述，參見 Eisenhauer 等人, Eur J Cancer 2009;45: 228-47；Topalian 等人, N Engl J Med 2012;366:2443-54；Wolchok 等人, Clin Can Res 2009;15:7412-20；及 Therasse, P.等人, J. Natl. Cancer Inst. 92:205-16 (2000)。有反應個體可能係指癌症顯示改良之個體，例如根據基於 RECIST 之一或多個因素。無反應個體可能係指癌症未顯示改良之個體，例如根據基於 RECIST 之一或多個因素。

【0185】 習知反應準則可能不足以表徵免疫治療劑之抗腫瘤活性，從而可能產生延遲反應，在此之前已存在初步表觀放射學進展，包括出現新病變。因此，已開發解釋可能出現新病變且允許在後續評定時證實放射學進展之修正反應準則。因此，在一些實施例中，反應性可能係指根據免疫相關反應準則(irRC)，一或多個因素存在改良。參見例如 Wolchok 等人, Clin Can Res 2009;15:7412-20。在一些實施例中，將新病變添加至所定義之腫瘤負擔中並且在後續評定時追蹤例如放射學進展。在一些實施例中，存在非目標病變包括在對完全反應之評定中而不包括在對放射學進展之評定中。在一些實施例中，放射學進展可僅基於可量測疾病來確定及/或可藉由自首次記錄日期起連續評定 ≥ 4 週來證實。

【0186】 在某些實施例中，本發明之方法係關於診斷並治療患者之 MUC16 陽性癌症的方法。在一些實施例中，該方法包括自人類患者獲得樣品；偵測該樣品中之 HE4 表現水準；藉由對該患者投與治療有效量之抗 MUC16 抗體且偵測投與該抗 MUC16 抗體之後獲自該患者之樣品中的 HE4

表現水準來偵測該患者之 HE4 表現水準在用 MUC16 拮抗劑進行治療之後是否降低；當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低時，診斷該患者患有對利用 MUC16 拮抗劑之治療有反應的 MUC16 陽性癌症；及對所診斷之該患者投與一或多個額外治療有效量之該抗 MUC16 抗體。在一些實施例中，該方法進一步包括對所診斷之該患者投與一或多個額外治療有效量之該抗 MUC16 抗體。

【0187】 在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%時，診斷患者患有 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 10%時，診斷患者患有 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 25%時，診斷患者患有 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低至少 40%時，診斷患者患有 MUC16 陽性癌症。

【0188】 在某些實施例中，本發明之方法係關於診斷患有 MUC16 陽性癌症之患者的癌症進展的方法。在一些實施例中，該方法包括自人類患者獲得樣品；偵測該樣品中之 HE4 表現水準；藉由對該患者投與治療有效量之抗 MUC16 抗體且偵測投與該抗 MUC16 抗體之後獲自該患者之樣品中的 HE4 表現水準來偵測該患者之 HE4 表現水準在用抗 MUC16 抗體進行治療之後是否降低；及當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該

抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低不足 25%時，診斷該患者患有有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，該方法包括自人類患者獲得樣品；偵測該樣品中之 HE4 表現水準；藉由對該患者投與治療有效量之抗 MUC16 抗體且偵測投與該抗 MUC16 抗體之後獲自該患者之樣品中的 HE4 表現水準來偵測該患者之 HE4 表現水準在用抗 MUC16 抗體進行治療之後是否降低；及當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準與投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準相同時，診斷該患者患有有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，該方法包括自人類患者獲得樣品；偵測該樣品中之 HE4 表現水準；藉由對該患者投與治療有效量之抗 MUC16 抗體且偵測投與該抗 MUC16 抗體之後獲自該患者之樣品中的 HE4 表現水準來偵測該患者之 HE4 表現水準在用抗 MUC16 抗體進行治療之後是否降低；及當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準超過投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準時，診斷該患者患有有可能進展之 MUC16 陽性癌症。

【0189】 在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低不足 25%、不足 20%、不足 15%、不足 10%、不足 9%、不足 8%、不足 7%、不足 6%、不足 5%、不足 4%、不足 3%、不足 2%、不足 1%時，診斷患者患有有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準與投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準相同時，診斷患者患有有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準高出超過 1%、超過 2%、超過 3%、超過 4%、超過 5%、超過 10%、超過 5%、超過 20%、超過 25%、超過 30%、超過 35%、超過 40%、超過 45%、超過 50%、

超過 55%、超過 60%、超過 65%、超過 70%、超過 75%、超過 80%、超過 85%、超過 90%、超過 95%或超過 100%時，診斷患者患有有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低不足 25%時，診斷患者患有有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低不足 10%時，診斷患者患有有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準低不足 5%時，診斷患者患有有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準高出超過 5%時，診斷患者患有有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準高出超過 15%時，診斷患者患有有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準高出超過 25%時，診斷患者患有有可能進展之 MUC16 陽性癌症。在一些實施例中，當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現水準比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現水準高出超過 50%時，診斷患者患有有可能進展之 MUC16 陽性癌症。

【0190】 本文中進一步提供偵測個體或患者之 MUC16 陽性癌症或卵巢癌之方法，該等方法包括量測或偵測在第一時間點及第二時間點獲自該個體或患者之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點之 HE4 表現水準與該第一時間點相比有所增加指示該個體或患者存在 MUC16 陽性癌症或卵巢癌。

【0191】 本文中亦提供評定個體或患者發展 MUC16 陽性癌症或卵巢癌之素因的方法，該等方法包括量測或偵測在第一時間點及第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準，其中該第二時間點之 HE4 表現水準與該第一時間點相比有所增加指示該個體發展 MUC16 陽性癌症或卵巢癌之素因。

【0192】 本文中進一步提供診斷個體或患者之 MUC16 陽性癌症或卵巢癌之方法，該等方法係藉由量測或偵測在第一時間點及第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；且若在該第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準高於該第一時間點，則將該個體診斷為患有 MUC16 陽性癌症或卵巢癌。

【0193】 抗 MUC16 抗體及 MUC16 拮抗劑可為本文中所描述之抗 MUC16 抗體或 MUC16 拮抗劑中的任一種。

【0194】 該 MUC16 陽性癌症可為本文中所描述之 MUC16 陽性癌症中的任一種。在某些實施例中，該 MUC16 陽性癌症為晚期 MUC16 陽性癌症、轉移性 MUC16 陽性癌症、抗藥性 MUC16 陽性癌症、難治性 MUC16 陽性癌症或不可切除型 MUC16 陽性癌症。

使用 HE4 表現水準用於評定卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌及/或非小細胞肺癌之治療反應性及相關應用

【0195】 在某些實施例中，本發明之方法係關於治療有需要之個體或患者之卵巢癌症、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌及/或非小細胞肺癌或延遲其進展的方法。在一些實施例中，該等方法包括量測或偵測在第一時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；對該個體投與治療有效量之抗癌療法；量測或偵測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；及若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低，則投

與一或多個治療有效量之該抗癌療法。在一些實施例中，該第一時間點係在對該個體投與該抗癌療法之前。在一些實施例中，該第二時間點係在投與該抗癌療法之後。在一些實施例中，該個體未曾接受過該抗癌療法。在一些實施例中，該個體正用該抗癌療法進行治療。

【0196】 在一些實施例中，該抗癌療法為化學治療劑或生長抑制劑、靶向治療劑、表現嵌合抗原受體之 T 細胞、抗體或其抗原結合片段、免疫結合物、血管生成抑制劑、抗贅生劑、癌症疫苗、佐劑或其任何組合。在一些實施例中，該抗癌療法為免疫結合物。在一些實施例中，該抗癌療法為 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該抗癌療法為 NaPi2b 拮抗劑。

【0197】 本文中所描述之任何方法均可包括投與一或多個額外治療有效量之抗癌療法。

【0198】 在一些實施例中，該一或多個額外治療有效量之抗癌療法可維持在與該抗癌療法之初始劑量相同的水準。

【0199】 在一些實施例中，該一或多個額外治療有效量之抗癌療法可相對於該抗癌療法之初始劑量有所增加。投與該個體之該抗癌療法之該一或多個額外治療有效量之增加可能係指但不限於以下各項中之一或多項：對該個體增加該抗癌療法之投與量、劑量、劑量數目或頻率或者濃度。

【0200】 在一些實施例中，該一或多個額外治療有效量之抗癌療法可相對於該抗癌療法之初始劑量有所減少。投與該個體之該抗癌療法之該一或多個額外治療有效量之減少可能係指但不限於以下各項中之一或多項：對該個體減少該抗癌療法之投與量、劑量、劑量數目或頻率或者濃度。

【0201】 在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、

至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%，則對該個體投與一或多個額外治療有效量之該抗癌療法。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 10%，則對該個體投與一或多個額外治療有效量之該抗癌療法。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 25%，則對該個體投與一或多個額外治療有效量之該抗癌療法。在一些實施例中，若該第二時間點之 HE4 表現水準比該第一時間點之 HE4 表現水準低至少 40%，則對該個體投與一或多個額外治療有效量之該抗癌療法。

【0202】 本文中亦提供調節患有卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌及/或非小細胞肺癌之個體或患者之抗癌療法的方法。在一些實施例中，該等方法包括量測或偵測在第一時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；對該個體投與治療有效量之抗癌療法；量測或偵測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；及基於該第一時間點與該第二時間點之間的 HE4 表現水準變化，調節投與該個體之抗癌療法之量。在一些實施例中，該第一時間點係在對該個體投與該抗癌療法之前。在一些實施例中，該第二時間點係在投與該抗癌療法之後。

【0203】 在一些實施例中，對該個體調節抗癌療法之投與量包括對該個體維持相同的抗癌療法投與水準。在一些實施例中，該維持劑量與初始治療劑量相同。在一些實施例中，該維持劑量以與初始治療劑量相同的頻率投與。

【0204】 在一些實施例中，對該個體調節抗癌療法之投與量包括對該個體增加抗癌療法之投與水準。對該個體增加抗癌療法之投與水準可能係指但不限於以下各項中之一或多項：對該個體增加該抗癌療法之投與量、劑

量、劑量數目或頻率或者濃度。

【0205】 在一些實施例中，對該個體調節抗癌療法之投與量包括對該個體降低抗癌療法之投與水準。對該個體降低抗癌療法之投與水準可能係指但不限於以下各項中之一或多項：對該個體降低該抗癌療法之投與量、劑量、劑量數目或頻率或者濃度。

【0206】 本文中亦提供評定、監測或預測患有卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌及/或非小細胞肺癌之個體或患者對抗癌療法之反應性的方法。在一些實施例中，該方法包括量測或偵測在第一時間點獲自個體之樣品中的 HE4 表現水準，及量測或偵測在第二時間點獲自個體之樣品中的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點係在投與該抗癌療法之後。在一些實施例中，該方法包括量測或偵測在第一時間點獲自個體之樣品中的 HE4 表現水準，對該個體投與治療有效量之該抗癌療法，及量測或偵測在第二時間點獲自個體之樣品中的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第一時間點係在對該個體投與該抗癌療法之前。在一些實施例中，該第二時間點係在投與該抗癌療法之後。在一些實施例中，該個體未曾接受過該抗癌療法。在一些實施例中，該個體正用該抗癌療法進行治療。

【0207】 在一些實施例中，該方法包括基於在該第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準與該第一時間點相比較，將該個體或患者分類為對利用該抗癌療法之治療有反應或無反應，其中該第二時間點之 HE4 表現水準降低指示該個體對利用該抗癌療法之治療有或可能有反應。

【0208】 在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 25%、不足 20%、不足 15%、不足 10%、不足 9%、不足 8%、不足 7%、不足 6%、不足 5%、不足 4%、不足 3%、不足 2%、不足 1%、未降低或者增加超過 1%、超過 2%、超過 3%、超過 4%、超過 5%、超過

10%、超過 5%、超過 20%、超過 25%、超過 30%、超過 35%、超過 40%、超過 45%、超過 50%、超過 55%、超過 60%、超過 65%、超過 70%、超過 75%、超過 80%、超過 85%、超過 90%、超過 95%或超過 100%指示該個體對該抗癌療法無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 25%指示該個體對該抗癌療法無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 10%指示該個體對該抗癌療法無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 5%指示該個體對該抗癌療法無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點未降低指示該個體對該抗癌療法無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點有所增加指示該個體對該抗癌療法無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 5%指示該個體對該抗癌療法無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 15%指示該個體對該抗癌療法無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 25%指示該個體對該抗癌療法無反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 50%指示該個體對該抗癌療法無反應。

【0209】 在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%指示該個體對該抗癌療法有反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 10%指示該個體對該抗癌療法有反應。在一些實

施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 25% 指示該個體對該抗癌療法有反應。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 40% 指示該個體對該抗癌療法有反應。

【0210】 在一些實施例中，反應性係指治療效力。熟習此項技術者應瞭解，治療效力之許多量度及其組合可能適用。在一些實施例中，治療效力可包括腫瘤反應(例如腫瘤大小、生長或組織學階段穩定或減小)。在一些實施例中，治療效力可包括存活時間增加(例如一年、5 年、無疾病存活時間或總體存活時間)、生活品質增加、距進展之時間增加或發病率降低。可例如藉由使用諸如對數回歸、Cox 比例風險回歸或卡普蘭-梅爾估計數之統計工具來評定該等因素。

【0211】 在一些實施例中，反應性係指腫瘤體積減小。舉例而言，在一些實施例中，反應性係指腫瘤體積減小至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90% 或至少 95%。在一些實施例中，反應性係指腫瘤體積減小程度小於約以下百分比中之任一者：100、95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15 或 10。在一些實施例中，反應性係指腫瘤體積減小程度大於約以下百分比中之任一者：5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90 或 95。亦即，反應性可能係指腫瘤體積減小程度可為以下百分比範圍中之任一者，該百分比範圍具有上限 100、95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15 或 10 及獨立選擇之下限 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90 或 95，其中該下限小於該上限。腫瘤體積可能係指信號腫瘤之體積，或其可能係指多個腫瘤之

累積體積。在一些實施例中，量測與治療(例如用抗癌療法)前腫瘤體積相比之腫瘤體積減小。

【0212】 在一些實施例中，反應性係指血清學反應性。在一些實施例中，血清學反應性可能係指一或多個指示對治療之反應的血清學標記物的改良或變化。在一些實施例中，血清學標記物為血清或血液樣品或其中所存在之細胞中所存在的標記物。血清學標記物之實例包括但不限於紅血球(RBC)、白血球(WBC)、循環生物標記物、白蛋白、血紅蛋白、DNA 加合物(例如血漿、RBC 或 WBC 中)、血清甲胎蛋白(α -FP)、人類絨毛膜促性腺激素(例如 β -hCG)、雌二醇、抑制素、癌胚抗原(CEA)、鐵蛋白、人類端粒酶逆轉錄酶(hTERT)、拓撲異構酶 II、尿促性腺激素片段、鱗狀細胞癌(SCC)抗原、密拉氏管抑制物質(MIS)、糖抗原 19-9、癌症抗原 27-29、週期素 E、OVX1、CA-15-3、CA-19-9、胰島素樣生長因子結合蛋白-3、巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)、IL-8、VEGF、骨橋蛋白、間皮素、溶血磷脂酸、MIB1 決定之腫瘤生長分數、L1 (CAM)及其類似血清學標記物。例示性血清學標記物可見於例如以下文獻中：Eagle, K. 及 Ledermann, J.A. (1997) *Oncologist* 2:324-329；及 Gadducci, A. 等人, (2004) *Biomed. Pharmacother.* 58:24-38。

【0213】 在一些實施例中，對治療之反應性可能係指以下各項中之任何一或多項：延長存活時間(包括總體存活時間及無進展存活時間)；引起客觀反應(包括完全反應或部分反應)；或改良癌症之徵象或症狀。在一些實施例中，反應性係指較低最長徑總和(SLD)反應。舉例而言，在一些實施例中，反應性係指目標病變之 SLD 減小至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%。在一些實施例中，反應性係指較高 RECIST 反應，

例如根據用於確定癌症患者之腫瘤狀態(諸如響應、穩定或進展)的一組公開 RECIST，一或多個因素存在改良。關於此等規則之更詳細論述，參見 Eisenhauer 等人, Eur J Cancer 2009;45: 228-47；Topalian 等人, N Engl J Med 2012;366:2443-54；Wolchok 等人, Clin Can Res 2009;15:7412-20；及 Therasse, P.等人, J. Natl. Cancer Inst. 92:205-16 (2000)。有反應個體可能係指癌症顯示改良之個體，例如根據基於 RECIST 之一或多個因素。無反應個體可能係指癌症未顯示改良之個體，例如根據基於 RECIST 之一或多個因素。

【0214】 習知反應準則可能不足以表徵免疫治療劑之抗腫瘤活性，從而可能產生延遲反應，在此之前已存在初步表觀放射學進展，包括出現新病變。因此，已開發解釋可能出現新病變且允許在後續評定時證實放射學進展之修正反應準則。因此，在一些實施例中，反應性可能係指根據免疫相關反應準則(irRC)，一或多個因素存在改良。參見例如 Wolchok 等人, Clin Can Res 2009;15:7412-20。在一些實施例中，將新病變添加至所定義之腫瘤負擔中並且在後續評定時追蹤例如放射學進展。在一些實施例中，存在非目標病變包括在對完全反應之評定中而不包括在對放射學進展之評定中。在一些實施例中，放射學進展可僅基於可量測疾病來確定及/或可藉由自首次記錄日期起連續評定 ≥ 4 週來證實。

【0215】 在一些實施例中，該 HE4 表現水準降低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%與穩定疾病及/或部分 RECIST 反應相關。在一些實施例中，該 HE4 表現水準降低至少 10%與穩定疾病及/或部分 RECIST 反應相關。在一些實施例中，該 HE4 表現水準降低至少 25%與穩定疾病及/或部分 RECIST 反應相關。在一些實施例中，該 HE4 表現水準降

低至少 40%與穩定疾病及/或部分 RECIST 反應相關。

【0216】 本文中亦提供評定患有卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌及/或非小細胞肺癌之個體或患者之無進展存活時間的方法。在一些實施例中，該方法包括量測或偵測在第一時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；對該個體投與治療有效量之抗癌療法；及量測或偵測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第一時間點係在對該個體投與該抗癌療法之前。在一些實施例中，該第二時間點係在投與該 M 抗癌療法之後。

【0217】 在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%指示該抗癌療法增加無進展存活時間。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 10%指示該抗癌療法增加無進展存活時間。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 25%指示該抗癌療法增加無進展存活時間。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低至少 40%指示該抗癌療法增加無進展存活時間。

【0218】 本文中亦提供預測患有卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌及/或非小細胞肺癌之個體或患者之癌症進展的方法。在一些實施例中，該方法包括量測或偵測在第一時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準；對該個體投與治療有效量之抗癌療法；及量測或偵測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第一時間點係在對該個體投與該抗癌療法之前。在一些實施例中，該第二時間點係在投與該抗

癌療法之後。

【0219】 在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 25%、不足 20%、不足 15%、不足 10%、不足 9%、不足 8%、不足 7%、不足 6%、不足 5%、不足 4%、不足 3%、不足 2%、不足 1%、未降低或者增加超過 1%、超過 2%、超過 3%、超過 4%、超過 5%、超過 10%、超過 5%、超過 20%、超過 25%、超過 30%、超過 35%、超過 40%、超過 45%、超過 50%、超過 55%、超過 60%、超過 65%、超過 70%、超過 75%、超過 80%、超過 85%、超過 90%、超過 95%或超過 100%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 25%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 10%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點降低不足 5%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點未降低指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點有所增加指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 5%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 15%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 25%指示該個體患有可能進展之癌症。在一些實施例中，該 HE4 表現水準自該第一時間點至該第二時間點增加超過 50%指示該個體患有可能進展之癌症。

【0220】 本文中所描述之任何方法均可包括對個體或患者投與一或多個

額外治療有效量之抗癌療法。在一些實施例中，基於該個體在投與初始抗癌療法之後的 HE4 表現水準而投與該一或多個額外治療有效量。

【0221】 在一些實施例中，對該個體或患者投與一或多個額外治療有效量之抗癌療法包括對該個體維持相同的抗癌療法投與水準。在一些實施例中，該維持劑量與初始治療劑量相同。在一些實施例中，該維持劑量以與初始治療劑量相同的頻率投與。

【0222】 在一些實施例中，對該個體或患者投與一或多個額外治療有效量之抗癌療法包括對該個體增加抗癌療法之投與水準。對該個體增加抗癌療法之投與水準可能係指但不限於以下各項中之一或多項：對該個體增加該抗癌療法之投與量、劑量、劑量數目或頻率或者濃度。

【0223】 在一些實施例中，對該個體或患者投與一或多個額外治療有效量之抗癌療法包括對該個體降低抗癌療法之投與水準。對該個體降低抗癌療法之投與水準可能係指但不限於以下各項中之一或多項：對該個體降低該抗癌療法之投與量、劑量、劑量數目或頻率或者濃度。

【0224】 本文中所描述之關於投與抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑或 NaPi2b 拮抗劑)之方法中的任一種均可進一步包括對該個體或患者投與第二治療療法。在一些實施例中，將該個體分類為對該抗癌療法有反應。在某些實施例中，該第二治療療法(或「組合療法」)包括抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑或 NaPi2b 拮抗劑)及第二治療劑。在一些實施例中，該第二治療劑為抗體療法。在某些實施例中，該第二治療療法為 Avastin®。

【0225】 在一些實施例中，該第二治療療法可包括維持療法。「維持療法」意謂為了降低初始治療干預之有益結果之後發生疾病復發或進展之可能性而給與的治療方案。可提供維持療法持續任何時長，包括直至個體生命跨度之延伸時段。維持療法可在初始療法之後或者連同初始或額外療法

一起提供。用於維持療法之劑量可變化，且可包括與用於其他類型療法之劑量相比有所減少之劑量。

【0226】 在一些實施例中，該第二治療療法可包括化學療法。舉例而言，本文中所描述之任何化學治療劑中之一或多種可用於化學療法治療。

【0227】 貝伐珠單抗及其他人類化抗 VEGF 抗體進一步描述於 2005 年 2 月 26 日頒發之美國專利第 6,884,879 號中。其他抗體包括 G6 或 B20 系列抗體(例如 G6-31、B20-4.1)，如 PCT 公開案第 WO2005/012359 號、PCT 公開案第 WO2005/044853 號及美國專利申請案 60/991,302 中所描述，此等專利申請案之內容明確以引用之方式併入本文中。關於其他抗體，參見例如美國專利第 7,060,269 號、第 6,582,959 號、第 6,703,020 號、第 6,054,297 號；WO98/45332；WO 96/30046；WO94/10202；EP 0666868B1；美國專利申請公開案第 2006009360 號、第 20050186208 號、第 20030206899 號、第 20030190317 號、第 20030203409 號及第 20050112126 號；及 Popkov 等人, Journal of Immunological Methods 288:149-164 (2004)。其他抗體包括結合人類 VEGF 上包含殘基 F17、M18、D19、Y21、Y25、Q89、I191、K101、E103 及 C104 或替代地包含殘基 F17、Y21、Q22、Y25、D63、I83 及 Q89 之功能抗原決定基的抗體。

【0228】 在一些實施例中，該維持療法可包含在完成化學治療方案之後進行抗 VEGF 療法。舉例而言，可在完成化學療法之後且與 5 個循環抗 VEGF 療法同時提供至少 16 個循環維持療法。在其他實施例中，可在完成化學療法之後且與 6 個循環抗 VEGF 療法同時提供至少 12 個循環維持療法。「維持」劑量係指在治療週期中或之後投與患者之一或多個劑量之治療劑。通常，維持劑量係以隔開之治療間隔投與，諸如大約每週、大約每 2 週、大約每 3 週或大約每 4 週。抗 VEGF 治療方案為此項技術中已知的；針對個

體所選擇之特定方案將視如以上所定義之欲治療之癌症類型、癌症嚴重程度及過程、出於預防目的或是治療目的而投與抗體、先前療法、患者病史及對藥物之反應以及主治醫師之判斷而定。

IV. 該等方法之特定要素

【0229】 本文中所描述之方法的某些態樣係關於量測或偵測患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者的人類副羣蛋白 4 (HE4)表現水準，以用於藉由投與抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)來治療有需要之個體或患者的癌症(例如 MUC16 陽性癌症)或延遲其進展；評定、監測或預測患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者對抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑治療)之反應性；選擇患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者以進行抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)治療；傳達患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者對抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)治療之反應可能性；繼續、中斷或調節患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者的抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑)的方法；對患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者進一步投與第二治療療法；監測正投與或已投與患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者的抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑治療)的藥效學(PD)活性；評定患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者的腫瘤負擔；評定患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者的無進展存活時間；銷售抗癌療法(例如 MUC16 拮抗劑，諸如抗 MUC16 抗體、MUC16 ADC 或 MUC16 TDC)以用於癌症(例如 MUC16 陽性癌症)患者亞群；診斷個體或患者之癌症(例如 MUC16 陽性癌症或卵巢癌)；及評定對卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌及/或非小細胞肺癌之治療反應性以及相關應用。

【0230】 如本文中所揭示，本文中所描述之方法的特定要素包括但不限於 MUC16 陽性癌症、獲自患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者

的樣品、MUC16 拮抗劑投配、時間點量測、HE4 表現水準量測及抗癌療法 (例如 MUC16 拮抗劑)。

MUC16 陽性癌症

【0231】 在某些實施例中，本發明之方法尤其可用於利用 MUC16 拮抗劑治療有需要之個體或患者的 MUC16 陽性癌症或延遲其進展、調節/調整/確定/選擇將/已/正用 MUC16 拮抗劑治療之患有 MUC16 陽性癌症之個體的給藥、選擇患有 MUC16 陽性癌症之個體以使用 MUC16 拮抗劑治療、傳達個體對 MUC16 拮抗劑之反應可能性、評定個體對 MUC16 拮抗劑之反應性、評定患有 MUC16 陽性癌症之個體的無進展存活時間、評定患有 MUC16 陽性癌症之個體的腫瘤負擔及預測患有 MUC16 陽性癌症之個體的癌症進展。在一些實施例中，該 MUC16 拮抗劑為抗體。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體為 ADC 或 TDC。

【0232】 在某些實施例中，該 MUC16 陽性癌症為子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌、非小細胞肺癌或卵巢癌。在一些實施例中，三陰性乳癌(TNBC)係指不表現雌激素受體(ER)、孕酮受體(PR)或 Her2/neu 之基因的乳癌。在一些實施例中，該 MUC16 陽性癌症為不可切除型胰臟癌。在一些實施例中，該 MUC16 陽性癌症為選自原發性腹膜癌、上皮卵巢癌、轉移性卵巢癌、輸卵管癌或鉑抗性卵巢癌之卵巢癌。在某些實施例中，該 MUC16 陽性癌症為子宮內膜癌。在某些實施例中，該 MUC16 陽性癌症為卵巢癌。在某些實施例中，該 MUC16 陽性癌症為胰臟癌。

樣品

【0233】 在本發明之方法中，量測或偵測獲自患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者的樣品中的 HE4 表現水準。在一些實施例中，樣品可

為血液樣品、血清樣品、細胞樣品或腫瘤樣品。在一些實施例中，該樣品可獲自人類個體。

【0234】 在一些實施例中，該樣品可為血液樣品，諸如外周血樣品。外周血樣品可包括紅血球、白血球、PBMC、血清、一或多個循環標記物及其類似物。此項技術中已知的用於自外周血樣品分離白血球的任何技術均可使用。舉例而言，可抽取血液樣品，可溶解紅血球，且可分離白血球糰粒，並且用於樣品。在另一實例中，密度梯度分離可用於分離白血球(例如 PBMC)與紅血球。可藉由本文中所描述之任何技術分析自外周血樣品分離之白血球，以量測標記基因表現水準。任何適合之技術均可用於分離血細胞與血清及/或循環標記物，諸如蛋白質、肽抗原、糖類、脂質，諸如此類。

【0235】 腫瘤樣品可包括癌細胞、淋巴球、白血球、基質、血管、結締組織、基層及與腫瘤相關之任何其他細胞類型。在一些實施例中，該樣品為含有腫瘤浸潤白血球之腫瘤組織樣品。如本文中所使用，任何與腫瘤相關之白血球均可被視為腫瘤浸潤白血球。腫瘤浸潤白血球之實例包括但不限於 T 淋巴球(諸如 CD8+ T 淋巴球及/或 CD4+ T 淋巴球)、B 淋巴球或其他骨髓譜系細胞，包括顆粒性白血球(嗜中性白血球、嗜酸性白血球、嗜鹼性白血球)、單核細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞(亦即，交錯性樹突狀細胞)、組織細胞及天然殺手細胞。在一些實施例中，腫瘤浸潤白血球可能與腫瘤之癌細胞相關。在一些實施例中，腫瘤浸潤白血球可能與腫瘤基質相關。在一些實施例中，藉由宏觀剝離而使腫瘤樣品富含腫瘤區域。

【0236】 在一些實施例中，可處理該樣品以分離或分隔一或多種細胞類型(例如白血球)。在一些實施例中，該樣品可在未分離或分隔細胞類型之情況下使用。腫瘤樣品可藉由此項技術中已知的任何方法獲自個體，包括但不限於生檢、內視鏡、靜脈切開術或手術程序。在一些實施例中，腫瘤樣

品可藉由諸多方法來製備，諸如冷凍、固定(例如藉由使用甲醛或類似固定劑)及/或嵌埋於石蠟中。在一些實施例中，腫瘤樣品可切片。在一些實施例中，可使用新鮮腫瘤樣品(亦即，未藉由以上所描述之進行製備之腫瘤樣品)。在一些實施例中，可藉由在溶液中培育來製備樣品以保持 mRNA 及/或蛋白質完整性。可藉由本文中所描述之任何技術分析腫瘤樣品，以量測標記基因表現水準。

【0237】 在一些實施例中，細胞樣品(例如血球樣品，諸如 RBC 或 WBC 樣品)可來源於血液樣品。在其他實施例中，細胞樣品(例如腫瘤細胞樣品)可來源於腫瘤樣品。在其他實施例中，細胞樣品可來源於健康組織。

【0238】 在某些實施例中，該樣品為血液樣品。使用 HE4 作為生物標記物之一個益處在於，其為血液中可偵測之循環蛋白質。因此，可抽取血液樣品，且可基於循環 HE4 蛋白而非通常使用之 CA125 蛋白(其在 MUC16 陽性癌症之治療包括與抗 CA125 診斷抗體競爭結合之抗 MUC16 抗體時並非候選物)來監測並評定對 MUC16 陽性癌症之效力及治療。

MUC16 拮抗劑劑量

【0239】 在某些實施例中，本發明之方法係關於對有需要之個體或患者投與一或多個治療有效量之 MUC16 拮抗劑。

【0240】 在某些實施例中，該 MUC16 拮抗劑為抗 MUC16 抗體，其用於本發明之方法中且可以如下治療有效量投與：約 0.8 mg/kg-4.0 mg/kg、0.8 mg/kg-3.2 mg/kg、0.8 mg/kg-2.4 mg/kg、0.8 mg/kg-1.8 mg/kg、0.8 mg/kg-1.4 mg/kg、0.8 mg/kg-1.1 mg/kg、1.1 mg/kg-4.0 mg/kg、1.1 mg/kg-3.2 mg/kg、1.1 mg/kg-2.4 mg/kg、1.1 mg/kg-1.8 mg/kg、1.1 mg/kg-1.4 mg/kg、1.4 mg/kg-4.0 mg/kg、1.4 mg/kg-3.2 mg/kg、1.4 mg/kg-2.4 mg/kg、1.4 mg/kg-1.8 mg/kg、1.8

mg/kg-4.0 mg/kg、1.8 mg/kg-3.2 mg/kg、1.8 mg/kg-2.4 mg/kg、2.4 mg/kg-4.0 mg/kg、2.4 mg/kg-3.2 mg/kg 或 3.2 mg/kg-4.0 mg/kg。

【0241】 在某些實施例中，該 MUC16 拮抗劑為本文中所揭示之使用內源半胱胺酸及/或離胺酸殘基與藥物結合之抗 MUC16 抗體(亦即，ADC)，其用於本發明之方法中且可以如下治療有效量投與：約 0.8 mg/kg-4.0 mg/kg、0.8 mg/kg-3.2 mg/kg、0.8 mg/kg-2.4 mg/kg、0.8 mg/kg-1.8 mg/kg、0.8 mg/kg-1.4 mg/kg、0.8 mg/kg-1.1 mg/kg、1.1 mg/kg-4.0 mg/kg、1.1 mg/kg-3.2 mg/kg、1.1 mg/kg-2.4 mg/kg、1.1 mg/kg-1.8 mg/kg、1.1 mg/kg-1.4 mg/kg、1.4 mg/kg-4.0 mg/kg、1.4 mg/kg-3.2 mg/kg、1.4 mg/kg-2.4 mg/kg、1.4 mg/kg-1.8 mg/kg、1.8 mg/kg-4.0 mg/kg、1.8 mg/kg-3.2 mg/kg、1.8 mg/kg-2.4 mg/kg、2.4 mg/kg-4.0 mg/kg、2.4 mg/kg-3.2 mg/kg 或 3.2 mg/kg-4.0 mg/kg。在一些實施例中，該 MUC16-ADC 係以約 0.8 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-ADC 係以約 1.1 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-ADC 係以約 1.4 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-ADC 係以約 1.8 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-ADC 係以約 3.2 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-ADC 係以約 4.0 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-ADC 係以約 2.4 mg/kg 之治療有效量投與。

【0242】 在某些實施例中，該 MUC16 拮抗劑為本文中所揭示之使用經工程改造之半胱胺酸殘基與藥物結合之抗 MUC16 抗體(亦即，TDC)，其用於本發明之方法中且可以如下治療有效量投與：約 1.0 mg/kg-10 mg/kg、1.0 mg/kg-9.8 mg/kg、1.0 mg/kg-9.4 mg/kg、1.0 mg/kg-9.0 mg/kg、1.0 mg/kg-8.6 mg/kg、1.0 mg/kg-8.2 mg/kg、1.0 mg/kg-7.8 mg/kg、1.0 mg/kg-7.4 mg/kg、1.0 mg/kg-7.0 mg/kg、1.0 mg/kg-6.6 mg/kg、1.0 mg/kg-6.2 mg/kg、1.0 mg/kg-5.6

mg/kg、1.0 mg/kg-5.2 mg/kg、1.0 mg/kg-4.8 mg/kg、1.0 mg/kg-4.0 mg/kg、1.0
mg/kg-3.2 mg/kg、1.0 mg/kg-2.4 mg/kg、1.0 mg/kg-1.8 mg/kg、1.8 mg/kg-10
mg/kg、1.8 mg/kg-9.8 mg/kg、1.8 mg/kg-9.4 mg/kg、1.8 mg/kg-9.0 mg/kg、1.8
mg/kg-8.6 mg/kg、1.8 mg/kg-8.2 mg/kg、1.8 mg/kg-7.8 mg/kg、1.8 mg/kg-7.4
mg/kg、1.8 mg/kg-7.0 mg/kg、1.8 mg/kg-6.6 mg/kg、1.8 mg/kg-6.2 mg/kg、1.8
mg/kg-5.6 mg/kg、1.8 mg/kg-5.2 mg/kg、1.8 mg/kg-4.8 mg/kg、1.8 mg/kg-4.0
mg/kg、1.8 mg/kg-3.2 mg/kg、1.8 mg/kg-2.4 mg/kg、2.4 mg/kg-10 mg/kg、2.4
mg/kg-9.8 mg/kg、2.4 mg/kg-9.4 mg/kg、2.4 mg/kg-9.0 mg/kg、2.4 mg/kg-8.6
mg/kg、2.4 mg/kg-8.2 mg/kg、2.4 mg/kg-7.8 mg/kg、2.4 mg/kg-7.4 mg/kg、2.4
mg/kg-7.0 mg/kg、2.4 mg/kg-6.6 mg/kg、2.4 mg/kg-6.2 mg/kg、2.4 mg/kg-5.6
mg/kg、2.4 mg/kg-5.2 mg/kg、2.4 mg/kg-4.8 mg/kg、2.4 mg/kg-4.0 mg/kg、2.4
mg/kg-3.2 mg/kg、3.2 mg/kg-10 mg/kg、3.2 mg/kg-9.8 mg/kg、3.2 mg/kg-9.4
mg/kg、3.2 mg/kg-9.0 mg/kg、3.2 mg/kg-8.6 mg/kg、3.2 mg/kg-8.2 mg/kg、3.2
mg/kg-7.8 mg/kg、3.2 mg/kg-7.4 mg/kg、3.2 mg/kg-7.0 mg/kg、3.2 mg/kg-6.6
mg/kg、3.2 mg/kg-6.2 mg/kg、3.2 mg/kg-5.6 mg/kg、3.2 mg/kg-5.2 mg/kg、3.2
mg/kg-4.8 mg/kg、3.2 mg/kg-4.0 mg/kg、4.0 mg/kg-10 mg/kg、4.0 mg/kg-9.8
mg/kg、4.0 mg/kg-9.4 mg/kg、4.0 mg/kg-9.0 mg/kg、4.0 mg/kg-8.6 mg/kg、4.0
mg/kg-8.2 mg/kg、4.0 mg/kg-7.8 mg/kg、4.0 mg/kg-7.4 mg/kg、4.0 mg/kg-7.0
mg/kg、4.0 mg/kg-6.6 mg/kg、4.0 mg/kg-6.2 mg/kg、4.0 mg/kg-5.6 mg/kg、4.0
mg/kg-5.2 mg/kg、4.0 mg/kg-4.8 mg/kg、4.8 mg/kg-10 mg/kg、4.8 mg/kg-9.8
mg/kg、4.8 mg/kg-9.4 mg/kg、4.8 mg/kg-9.0 mg/kg、4.8 mg/kg-8.6 mg/kg、4.8
mg/kg-8.2 mg/kg、4.8 mg/kg-7.8 mg/kg、4.8 mg/kg-7.4 mg/kg、4.8 mg/kg-7.0
mg/kg、4.8 mg/kg-6.6 mg/kg、4.8 mg/kg-6.2 mg/kg、4.8 mg/kg-5.6 mg/kg、4.8
mg/kg-5.2 mg/kg、5.2 mg/kg-10 mg/kg、5.2 mg/kg-9.8 mg/kg、5.2 mg/kg-9.4

mg/kg、5.2 mg/kg-9.0 mg/kg、5.2 mg/kg-8.6 mg/kg、5.2 mg/kg-8.2 mg/kg、5.2 mg/kg-7.8 mg/kg、5.2 mg/kg-7.4 mg/kg、5.2 mg/kg-7.0 mg/kg、5.2 mg/kg-6.6 mg/kg、5.2 mg/kg-6.2 mg/kg、5.2 mg/kg-5.6 mg/kg、5.6 mg/kg-10 mg/kg、5.6 mg/kg-9.8 mg/kg、5.6 mg/kg-9.4 mg/kg、5.6 mg/kg-9.0 mg/kg、5.6 mg/kg-8.6 mg/kg、5.6 mg/kg-8.2 mg/kg、5.6 mg/kg-7.8 mg/kg、5.6 mg/kg-7.4 mg/kg、5.6 mg/kg-7.0 mg/kg、5.6 mg/kg-6.6 mg/kg、5.6 mg/kg-6.2 mg/kg、6.2 mg/kg-10 mg/kg、6.2 mg/kg-9.8 mg/kg、6.2 mg/kg-9.4 mg/kg、6.2 mg/kg-9.0 mg/kg、6.2 mg/kg-8.6 mg/kg、6.2 mg/kg-8.2 mg/kg、6.2 mg/kg-7.8 mg/kg、6.2 mg/kg-7.4 mg/kg、6.2 mg/kg-7.0 mg/kg、6.2 mg/kg-6.6 mg/kg、6.6 mg/kg-10 mg/kg、6.6 mg/kg-9.8 mg/kg、6.6 mg/kg-9.4 mg/kg、6.6 mg/kg-9.0 mg/kg、6.6 mg/kg-8.6 mg/kg、6.6 mg/kg-8.2 mg/kg、6.6 mg/kg-7.8 mg/kg、6.6 mg/kg-7.4 mg/kg、6.6 mg/kg-7.0 mg/kg、7.0 mg/kg-10 mg/kg、7.0 mg/kg-9.8 mg/kg、7.0 mg/kg-9.4 mg/kg、7.0 mg/kg-9.0 mg/kg、7.0 mg/kg-8.6 mg/kg、7.0 mg/kg-8.2 mg/kg、7.0 mg/kg-7.8 mg/kg、7.0 mg/kg-7.4 mg/kg、7.4 mg/kg-10 mg/kg、7.4 mg/kg-9.8 mg/kg、7.4 mg/kg-9.4 mg/kg、7.4 mg/kg-9.0 mg/kg、7.4 mg/kg-8.6 mg/kg、7.4 mg/kg-8.2 mg/kg、7.4 mg/kg-7.8 mg/kg、7.8 mg/kg-10 mg/kg、7.8 mg/kg-9.8 mg/kg、7.8 mg/kg-9.4 mg/kg、7.8 mg/kg-9.0 mg/kg、7.8 mg/kg-8.6 mg/kg、7.8 mg/kg-8.2 mg/kg、8.2 mg/kg-10 mg/kg、8.2 mg/kg-9.8 mg/kg、8.2 mg/kg-9.4 mg/kg、8.2 mg/kg-9.0 mg/kg、8.2 mg/kg-8.6 mg/kg、8.6 mg/kg-10 mg/kg、8.6 mg/kg-9.8 mg/kg、8.6 mg/kg-9.4 mg/kg、8.6 mg/kg-9.0 mg/kg、9.0 mg/kg-10 mg/kg、9.0 mg/kg-9.8 mg/kg、9.0 mg/kg-9.4 mg/kg、9.4 mg/kg-10 mg/kg、9.4 mg/kg-9.8 mg/kg 或 9.6 mg/kg-10 mg/kg。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 1.0 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 1.8 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以

約 2.4 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 3.2 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 4.8 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 5.2 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 5.6 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 6.2 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 6.6 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 7.0 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 7.4 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 7.8 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 8.2 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 8.6 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 9.0 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 9.4 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 9.8 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 MUC16-TDC 係以約 10 mg/kg 之治療有效量投與。

【0243】 本文中所描述之任何方法均可包括投與一或多個額外治療有效量之 MUC16 拮抗劑。

【0244】 在一些實施例中，該一或多個額外治療有效量之 MUC16 拮抗劑可維持在與 MUC16 拮抗劑之初始劑量相同的水準。

【0245】 在一些實施例中，該一或多個額外治療有效量之 MUC16 拮抗劑可相對於 MUC16 拮抗劑之初始劑量有所增加。投與該個體之 MUC16 拮抗劑之該一或多個額外治療有效量之增加可能係指但不限於以下各項中之一

或多項：對該個體增加該 MUC16 拮抗劑之投與量、劑量、劑量數目或頻率或者濃度。

【0246】 在一些實施例中，該一或多個額外治療有效量之 MUC16 拮抗劑可相對於 MUC16 拮抗劑之初始劑量有所減少。投與該個體之 MUC16 拮抗劑之該一或多個額外治療有效量之減少可能係指但不限於以下各項中之一或多項：對該個體減少該 MUC16 拮抗劑之投與量、劑量、劑量數目或頻率或者濃度。

【0247】 以上劑量為例示性平均情況，但可能存在應予以較高或較低劑量之個別情況，且該等情況在本發明之範疇內。實際上，醫師決定最適於個別個體之實際投配方案，該實際投配方案可隨特定個體之年齡、體重及反應而變化。該等劑量可每日或間歇性投與，例如，每週或每三週(例如，使得該患者接受約二至約二十或例如約六次劑量之該 MUC16 拮抗劑)。可投與初始較高負載劑量，繼之以一或多個較低劑量。然而，其他劑量方案可能適用。可藉由習知技術及分析法容易地監測該劑量方案之進展。

【0248】 可個別地調節劑量用量及間隔以提供足以維持所要治療效果之 MUC16 拮抗劑血漿水準。所要劑量適宜以單次劑量形式或作為以適當間隔投與之多次劑量，例如作為每天一、二、三、四或更多個子劑量來投與。通常需要或要求多次劑量。舉例而言，MUC16 拮抗劑可以如下頻率投與：以每天一個劑量形式以四天間隔遞送四個劑量(q4d×4)；以每天一個劑量形式以三天間隔遞送四個劑量(q3d×4)；以五天間隔每天遞送一個劑量(qd×5)；每週一個劑量持續三週(qwk3)；五個每日劑量，停止兩天，再五個每日劑量(5/2/5)；或確定適於該情形之任何劑量方案。

【0249】 在一些實施例中，該 MUC16 拮抗劑可為免疫結合物，諸如 ADC 或經半胱胺酸工程改造之抗體-藥物結合物(諸如 TDC)。對於預防或治療疾

病而言，免疫結合物之適當劑量將視如以上所定義之欲治療疾病之類型、疾病之嚴重程度及過程、投與抗體是出於預防目的或是治療目的、先前療法、患者之臨床病史及對抗體之反應以及主治醫師之判斷。將該分子一次性或在一系列治療中適當地投與患者。

【0250】 對於在若干天或更久時間內重複投與而言，視病狀而定，持續該治療直至對疾病症狀發生所要抑制。例示性投配方案包括投與高初始負載劑量，繼之以每週一次或每月兩次維持劑量之 MUC16 拮抗劑，該維持劑量小於或等於初始劑量。其他劑量方案可能適用。可藉由習知技術及分析法(包括超音波成像)容易地監測此療法之進展。

【0251】 治療有效量之 MUC16 拮抗劑可藉由任何適合之途徑投與，例如藉由經口、經口腔、吸入、經舌下、經直腸、經陰道、經腦池內或經鞘內(藉由腰椎穿刺)、經尿道、經鼻、經皮(亦即，透皮)或經腸胃外(包括靜脈內、肌肉內、皮下、冠狀動脈內、皮內、乳房內、腹膜內、關節內、鞘內、眼球後、肺內注射及/或在特定位點手術植入)投與。非經腸投與可例如藉由使用針及注射器或藉由使用高壓技術來實現。本文中涵蓋多種投配時程，包括但不限於單次或在不同的時間點多次投與、藥團式投與及脈衝式輸注。在某些實施例中，該 MUC16 拮抗劑為經靜脈內投與之抗 MUC16 抗體(例如 ADC 或 TDC)。

【0252】 可例如藉由習知混合、溶解、粒化、製錠、乳化、囊封、包覆或凍乾製程來製造含有 MUC16 拮抗劑之醫藥組合物。包含抗 MUC16 抗體之例示性醫藥組合物提供於 US7989595 及 US7723485 中，兩者皆以全文引用之方式併入本文中。

【0253】 可容易地組合 MUC16 拮抗劑與此項技術中眾所周知的醫藥學上可接受之載劑。例示性醫藥學上可接受之載劑提供於 US7989595 及 US7723485 中，兩者皆以全文引用之方式併入本文中。

NaPi2b 拮抗劑劑量

【0254】 在某些實施例中，本發明之方法係關於對有需要之個體或患者投與一或多個治療有效量之 NaPi2b 拮抗劑。

【0255】 在某些實施例中，該 NaPi2b 拮抗劑為抗 NaPi2b 抗體，其用於本發明之方法中且可以如下治療有效量投與：約 0.8 mg/kg-4.0 mg/kg、0.8 mg/kg-3.2 mg/kg、0.8 mg/kg-2.4 mg/kg、0.8 mg/kg-1.8 mg/kg、0.8 mg/kg-1.4 mg/kg、0.8 mg/kg-1.1 mg/kg、1.1 mg/kg-4.0 mg/kg、1.1 mg/kg-3.2 mg/kg、1.1 mg/kg-2.4 mg/kg、1.1 mg/kg-1.8 mg/kg、1.1 mg/kg-1.4 mg/kg、1.4 mg/kg-4.0 mg/kg、1.4 mg/kg-3.2 mg/kg、1.4 mg/kg-2.4 mg/kg、1.4 mg/kg-1.8 mg/kg、1.8 mg/kg-4.0 mg/kg、1.8 mg/kg-3.2 mg/kg、1.8 mg/kg-2.4 mg/kg、2.4 mg/kg-4.0 mg/kg、2.4 mg/kg-3.2 mg/kg 或 3.2 mg/kg-4.0 mg/kg。

【0256】 在某些實施例中，該 NaPi2b 拮抗劑為本文中所揭示之使用內源半胱胺酸及/或離胺酸殘基與藥物結合之抗 NaPi2b 抗體(亦即，ADC)，其用於本發明之方法中且可以如下治療有效量投與：約 0.8 mg/kg-4.0 mg/kg、0.8 mg/kg-3.2 mg/kg、0.8 mg/kg-2.4 mg/kg、0.8 mg/kg-1.8 mg/kg、0.8 mg/kg-1.4 mg/kg、0.8 mg/kg-1.1 mg/kg、1.1 mg/kg-4.0 mg/kg、1.1 mg/kg-3.2 mg/kg、1.1 mg/kg-2.4 mg/kg、1.1 mg/kg-1.8 mg/kg、1.1 mg/kg-1.4 mg/kg、1.4 mg/kg-4.0 mg/kg、1.4 mg/kg-3.2 mg/kg、1.4 mg/kg-2.4 mg/kg、1.4 mg/kg-1.8 mg/kg、1.8 mg/kg-4.0 mg/kg、1.8 mg/kg-3.2 mg/kg、1.8 mg/kg-2.4 mg/kg、2.4 mg/kg-4.0 mg/kg、2.4 mg/kg-3.2 mg/kg 或 3.2 mg/kg-4.0 mg/kg。在一些實施例中，該 NaPi2b-ADC 係以約 0.8 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該

NaPi2b-ADC 係以約 1.1 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-ADC 係以約 1.4 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-ADC 係以約 1.8 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-ADC 係以約 3.2 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-ADC 係以約 4.0 mg/kg 之治療有效量投與。在某些實施例中，該 NaPi2b-ADC 係以約 2.4 mg/kg 之治療有效量投與。

【0257】 在某些實施例中，該 NaPi2b 拮抗劑為本文中所揭示之使用經工程改造之半胱胺酸殘基與藥物結合之抗 NaPi2b 抗體(亦即，TDC)，其用於本發明之方法中且可以如下治療有效量投與：約 1.0 mg/kg-10 mg/kg、1.0 mg/kg-9.8 mg/kg、1.0 mg/kg-9.4 mg/kg、1.0 mg/kg-9.0 mg/kg、1.0 mg/kg-8.6 mg/kg、1.0 mg/kg-8.2 mg/kg、1.0 mg/kg-7.8 mg/kg、1.0 mg/kg-7.4 mg/kg、1.0 mg/kg-7.0 mg/kg、1.0 mg/kg-6.6 mg/kg、1.0 mg/kg-6.2 mg/kg、1.0 mg/kg-5.6 mg/kg、1.0 mg/kg-5.2 mg/kg、1.0 mg/kg-4.8 mg/kg、1.0 mg/kg-4.0 mg/kg、1.0 mg/kg-3.2 mg/kg、1.0 mg/kg-2.4 mg/kg、1.0 mg/kg-1.8 mg/kg、1.8 mg/kg-10 mg/kg、1.8 mg/kg-9.8 mg/kg、1.8 mg/kg-9.4 mg/kg、1.8 mg/kg-9.0 mg/kg、1.8 mg/kg-8.6 mg/kg、1.8 mg/kg-8.2 mg/kg、1.8 mg/kg-7.8 mg/kg、1.8 mg/kg-7.4 mg/kg、1.8 mg/kg-7.0 mg/kg、1.8 mg/kg-6.6 mg/kg、1.8 mg/kg-6.2 mg/kg、1.8 mg/kg-5.6 mg/kg、1.8 mg/kg-5.2 mg/kg、1.8 mg/kg-4.8 mg/kg、1.8 mg/kg-4.0 mg/kg、1.8 mg/kg-3.2 mg/kg、1.8 mg/kg-2.4 mg/kg、2.4 mg/kg-10 mg/kg、2.4 mg/kg-9.8 mg/kg、2.4 mg/kg-9.4 mg/kg、2.4 mg/kg-9.0 mg/kg、2.4 mg/kg-8.6 mg/kg、2.4 mg/kg-8.2 mg/kg、2.4 mg/kg-7.8 mg/kg、2.4 mg/kg-7.4 mg/kg、2.4 mg/kg-7.0 mg/kg、2.4 mg/kg-6.6 mg/kg、2.4 mg/kg-6.2 mg/kg、2.4 mg/kg-5.6 mg/kg、2.4 mg/kg-5.2 mg/kg、2.4 mg/kg-4.8 mg/kg、2.4 mg/kg-4.0 mg/kg、2.4 mg/kg-3.2 mg/kg、3.2 mg/kg-10 mg/kg、3.2 mg/kg-9.8 mg/kg、3.2 mg/kg-9.4

mg/kg、3.2 mg/kg-9.0 mg/kg、3.2 mg/kg-8.6 mg/kg、3.2 mg/kg-8.2 mg/kg、3.2
mg/kg-7.8 mg/kg、3.2 mg/kg-7.4 mg/kg、3.2 mg/kg-7.0 mg/kg、3.2 mg/kg-6.6
mg/kg、3.2 mg/kg-6.2 mg/kg、3.2 mg/kg-5.6 mg/kg、3.2 mg/kg-5.2 mg/kg、3.2
mg/kg-4.8 mg/kg、3.2 mg/kg-4.0 mg/kg、4.0 mg/kg-10 mg/kg、4.0 mg/kg-9.8
mg/kg、4.0 mg/kg-9.4 mg/kg、4.0 mg/kg-9.0 mg/kg、4.0 mg/kg-8.6 mg/kg、4.0
mg/kg-8.2 mg/kg、4.0 mg/kg-7.8 mg/kg、4.0 mg/kg-7.4 mg/kg、4.0 mg/kg-7.0
mg/kg、4.0 mg/kg-6.6 mg/kg、4.0 mg/kg-6.2 mg/kg、4.0 mg/kg-5.6 mg/kg、4.0
mg/kg-5.2 mg/kg、4.0 mg/kg-4.8 mg/kg、4.8 mg/kg-10 mg/kg、4.8 mg/kg-9.8
mg/kg、4.8 mg/kg-9.4 mg/kg、4.8 mg/kg-9.0 mg/kg、4.8 mg/kg-8.6 mg/kg、4.8
mg/kg-8.2 mg/kg、4.8 mg/kg-7.8 mg/kg、4.8 mg/kg-7.4 mg/kg、4.8 mg/kg-7.0
mg/kg、4.8 mg/kg-6.6 mg/kg、4.8 mg/kg-6.2 mg/kg、4.8 mg/kg-5.6 mg/kg、4.8
mg/kg-5.2 mg/kg、5.2 mg/kg-10 mg/kg、5.2 mg/kg-9.8 mg/kg、5.2 mg/kg-9.4
mg/kg、5.2 mg/kg-9.0 mg/kg、5.2 mg/kg-8.6 mg/kg、5.2 mg/kg-8.2 mg/kg、5.2
mg/kg-7.8 mg/kg、5.2 mg/kg-7.4 mg/kg、5.2 mg/kg-7.0 mg/kg、5.2 mg/kg-6.6
mg/kg、5.2 mg/kg-6.2 mg/kg、5.2 mg/kg-5.6 mg/kg、5.6 mg/kg-10 mg/kg、5.6
mg/kg-9.8 mg/kg、5.6 mg/kg-9.4 mg/kg、5.6 mg/kg-9.0 mg/kg、5.6 mg/kg-8.6
mg/kg、5.6 mg/kg-8.2 mg/kg、5.6 mg/kg-7.8 mg/kg、5.6 mg/kg-7.4 mg/kg、5.6
mg/kg-7.0 mg/kg、5.6 mg/kg-6.6 mg/kg、5.6 mg/kg-6.2 mg/kg、6.2 mg/kg-10
mg/kg、6.2 mg/kg-9.8 mg/kg、6.2 mg/kg-9.4 mg/kg、6.2 mg/kg-9.0 mg/kg、6.2
mg/kg-8.6 mg/kg、6.2 mg/kg-8.2 mg/kg、6.2 mg/kg-7.8 mg/kg、6.2 mg/kg-7.4
mg/kg、6.2 mg/kg-7.0 mg/kg、6.2 mg/kg-6.6 mg/kg、6.6 mg/kg-10 mg/kg、6.6
mg/kg-9.8 mg/kg、6.6 mg/kg-9.4 mg/kg、6.6 mg/kg-9.0 mg/kg、6.6 mg/kg-8.6
mg/kg、6.6 mg/kg-8.2 mg/kg、6.6 mg/kg-7.8 mg/kg、6.6 mg/kg-7.4 mg/kg、6.6
mg/kg-7.0 mg/kg、7.0 mg/kg-10 mg/kg、7.0 mg/kg-9.8 mg/kg、7.0 mg/kg-9.4

mg/kg、7.0 mg/kg-9.0 mg/kg、7.0 mg/kg-8.6 mg/kg、7.0 mg/kg-8.2 mg/kg、7.0 mg/kg-7.8 mg/kg、7.0 mg/kg-7.4 mg/kg、7.4 mg/kg-10 mg/kg、7.4 mg/kg-9.8 mg/kg、7.4 mg/kg-9.4 mg/kg、7.4 mg/kg-9.0 mg/kg、7.4 mg/kg-8.6 mg/kg、7.4 mg/kg-8.2 mg/kg、7.4 mg/kg-7.8 mg/kg、7.8 mg/kg-10 mg/kg、7.8 mg/kg-9.8 mg/kg、7.8 mg/kg-9.4 mg/kg、7.8 mg/kg-9.0 mg/kg、7.8 mg/kg-8.6 mg/kg、7.8 mg/kg-8.2 mg/kg、8.2 mg/kg-10 mg/kg、8.2 mg/kg-9.8 mg/kg、8.2 mg/kg-9.4 mg/kg、8.2 mg/kg-9.0 mg/kg、8.2 mg/kg-8.6 mg/kg、8.6 mg/kg-10 mg/kg、8.6 mg/kg-9.8 mg/kg、8.6 mg/kg-9.4 mg/kg、8.6 mg/kg-9.0 mg/kg、9.0 mg/kg-10 mg/kg、9.0 mg/kg-9.8 mg/kg、9.0 mg/kg-9.4 mg/kg、9.4 mg/kg-10 mg/kg、9.4 mg/kg-9.8 mg/kg 或 9.6 mg/kg-10 mg/kg。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 1.0 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 1.8 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 2.4 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 3.2 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 4.8 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 5.2 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 5.6 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 6.2 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 6.6 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 7.0 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 7.4 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 7.8 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 8.2 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 8.6 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 9.0 mg/kg 之治療有效量投與。在

一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 9.4 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 9.8 mg/kg 之治療有效量投與。在一些實施例中，該 NaPi2b-TDC 係以約 10 mg/kg 之治療有效量投與。

【0258】 本文中所描述之任何方法均可包括投與一或多個額外治療有效量之 NaPi2b 拮抗劑。

【0259】 在一些實施例中，該一或多個額外治療有效量之 NaPi2b 拮抗劑可維持在與 NaPi2b 拮抗劑之初始劑量相同的水準。

【0260】 在一些實施例中，該一或多個額外治療有效量之 NaPi2b 拮抗劑可相對於 NaPi2b 拮抗劑之初始劑量有所增加。投與該個體之 NaPi2b 拮抗劑之該一或多個額外治療有效量之增加可能係指但不限於以下各項中之一或多項：對該個體增加該 NaPi2b 拮抗劑之投與量、劑量、劑量數目或頻率或者濃度。

【0261】 在一些實施例中，該一或多個額外治療有效量之 NaPi2b 拮抗劑可相對於 NaPi2b 拮抗劑之初始劑量有所減少。投與該個體之 NaPi2b 拮抗劑之該一或多個額外治療有效量之減少可能係指但不限於以下各項中之一或多項：對該個體減少該 NaPi2b 拮抗劑之投與量、劑量、劑量數目或頻率或者濃度。

【0262】 以上劑量為例示性平均情況，但可能存在應予以較高或較低劑量之個別情況，且該等情況在本發明之範疇內。實際上，醫師決定最適於個別個體之實際投配方案，該實際投配方案可隨特定個體之年齡、體重及反應而變化。該等劑量可每日或間歇性投與，例如，每週或每三週(例如，使得該患者接受約二至約二十或例如約六次劑量之該 NaPi2b 拮抗劑)。可投與初始較高負載劑量，繼之以一或多個較低劑量。然而，其他劑量方案可能適用。可藉由習知技術及分析法容易地監測該劑量方案之進展。

【0263】 可個別地調節劑量用量及間隔以提供足以維持所要治療效果之 NaPi2b 拮抗劑血漿水準。所要劑量適宜以單次劑量形式或作為以適當間隔投與之多次劑量，例如作為每天一、二、三、四或更多個子劑量來投與。通常需要或要求多次劑量。舉例而言，NaPi2b 拮抗劑可以如下頻率投與：以每天一個劑量形式以四天間隔遞送四個劑量(q4d×4)；以每天一個劑量形式以三天間隔遞送四個劑量(q3d×4)；以五天間隔每天遞送一個劑量(qd×5)；每週一個劑量持續三週(qwk3)；五個每日劑量，停止兩天，再五個每日劑量(5/2/5)；或確定適於該情形之任何劑量方案。

【0264】 在一些實施例中，該 NaPi2b 拮抗劑可為免疫結合物，諸如 ADC 或經半胱胺酸工程改造之抗體-藥物結合物(諸如 TDC)。對於預防或治療疾病而言，免疫結合物之適當劑量將視如以上所定義之欲治療疾病之類型、疾病之嚴重程度及過程、投與抗體是出於預防目的或是治療目的、先前療法、患者之臨床病史及對抗體之反應以及主治醫師之判斷。將該分子一次性或在一系列治療中適當地投與患者。

【0265】 對於在若干天或更久時間內重複投與而言，視病狀而定，持續該治療直至對疾病症狀發生所要抑制。例示性投配方案包括投與高初始負載劑量，繼之以每週一次或每月兩次維持劑量之 NaPi2b 拮抗劑，該維持劑量小於或等於初始劑量。其他劑量方案可能適用。可藉由習知技術及分析法(包括超音波成像)容易地監測此療法之進展。

【0266】 治療有效量之 NaPi2b 拮抗劑可藉由任何適合之途徑投與，例如藉由經口、經口腔、吸入、經舌下、經直腸、經陰道、經腦池內或經鞘內(藉由腰椎穿刺)、經尿道、經鼻、經皮(亦即，透皮)或經腸胃外(包括靜脈內、肌肉內、皮下、冠狀動脈內、皮內、乳房內、腹膜內、關節內、鞘內、眼球後、肺內注射及/或在特定位點手術植入)投與。非經腸投與可例如藉由使

用針及注射器或藉由使用高壓技術來實現。本文中涵蓋多種投配時程，包括但不限於單次或在不同的時間點多次投與、藥團式投與及脈衝式輸注。在某些實施例中，該 NaPi2b 拮抗劑為經靜脈內投與之抗 NaPi2b 抗體(例如 ADC 或 TDC)。

【0267】 可例如藉由習知混合、溶解、粒化、製錠、乳化、囊封、包覆或凍乾製程來製造含有 NaPi2b 拮抗劑之醫藥組合物。

【0268】 可容易地組合 NaPi2b 拮抗劑與此項技術中眾所周知的醫藥學上可接受之載劑。例示性醫藥學上可接受之載劑提供於 US7989595 及 US7723485 中，兩者皆以全文引用之方式併入本文中。

時間點量測

【0269】 在本發明之方法中，在第一時間點(例如基線)與第二時間點之間對患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體的 HE4 表現水準進行比較。在一些實施例中，該個體患有 MUC16 陽性癌症。

【0270】 在一些實施例中，該第一時間點用於偵測該個體在 MUC16 拮抗劑治療之前的 HE4 表現水準。舉例而言，可在 MUC16 拮抗劑治療之前量測個體之 HE4 表現水準，且在用 MUC16 拮抗劑治療之後獲取之一或多個樣品尤其可用於監測該治療之效力、確定繼續或是中斷該治療、調節該治療、監測對該治療之反應性、預測對維持治療之反應性、預測癌症進展，諸如此類。

【0271】 在一些實施例中，該第一時間點用於量測或偵測該個體或患者在緊鄰 MUC16 拮抗劑治療之前或之前約 10 秒、之前約 30 秒、之前約 1 分鐘、之前約 5 分鐘、之前約 10 分鐘、之前約 15 分鐘、之前約 30 分鐘、之前約 45 分鐘、之前約 1 小時、之前約 1.5 小時、之前約 2 小時、之前約 2.5 小時、之前約 3 小時、之前約 3.5 小時、之前約 4 小時、之前約 4.5 小時、

之前約 5 小時、之前約 5.5 小時、之前約 6 小時、之前約 7 小時、之前約 8 小時、之前約 9 小時、之前約 10 小時、之前約 11 小時、之前約 12 小時、之前約 18 小時、之前約 1 天、之前約 2 天、之前約 3 天、之前約 4 天、之前約 5 天、之前約 6 天、之前約 1 週、之前約 2 週、之前約 3 週或之前約 4 週的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第一時間點用於量測或偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之前約 1 小時的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第一時間點用於量測或偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之前約 4 小時的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第一時間點用於量測或偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之前約 1 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第一時間點用於量測或偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之前約 3 天的 HE4 表現水準。在特定實施例中，該治療中所使用之 MUC16 拮抗劑為抗 MUC16 抗體，該抗體可為裸抗體、ADC 或 TDC。

【0272】 在一些實施例中，該第一時間點用於量測或偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之前的 HE4 表現水準，且可與第二時間點之 HE4 表現水準相比較。在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在利用 MUC16 拮抗劑之治療之後的 HE4 表現水準(例如，可在治療有效量之 MUC16 拮抗劑之初始劑量之前獲取第一時間點，且與在該 MUC16 拮抗劑之第一、第二、第三、第四或稍後劑量之後的第二時間點獲取的樣品相比較)。在一些實施例中，該第二時間點用於偵測該個體在 MUC16 拮抗劑治療之後約 1 小時、之後約 2 小時、之後約 3 小時、之後約 4 小時、之後約 5 小時、之後約 6 小時、之後約 7 小時、之後約 8 小時、之後約 9 小時、之後約 10 小時、之後約 11 小時、之後約 12 小時、之後約 18 小時、之後約 1 天、之後約 1.5 天、之後約 2 天、之後約 2.5 天、之後約 3 天、之後約 3.5 天、之後約 4 天、之後約 4.5 天、之後約 5 天、之後約 5.5 天、之後約 6 天、

之後約 6.5 天、之後約 1 週、之後約 1.5 週、之後約 2 週、之後約 2.5 週、之後約 3 週、之後約 3.5 週、之後約 4 週、之後約 1 個月、之後約 1.5 個月、之後約 2 個月、之後約 2.5 個月、之後約 3 個月、之後約 3.5 個月、之後約 4 個月、之後約 4.5 個月、之後約 5 個月、之後約 5.5 個月、之後約 6 個月、之後約 6.5 個月、之後約 7 個月、之後約 7.5 個月、之後約 8 個月、之後約 8.5 個月、之後約 9 個月、之後約 9.5 個月、之後約 10 個月、之後約 10.5 個月、之後約 11 個月、之後約 11.5 個月或之後約 12 個月的 HE4 表現水準。

在一些實施例中，該第二時間點用於偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之後約 1 小時的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之後約 4 小時的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之後約 8 小時的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之後約 12 小時的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之後約 18 小時的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之後約 1 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之後約 1.5 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之後約 2 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之後約 2.5 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之後約 3 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之後約 3.5 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於偵測該個體或患者在 MUC16

拮抗劑治療之後約 4 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之後約 4.5 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於偵測該個體或患者在 MUC16 拮抗劑治療之後約 5 天的 HE4 表現水準。在特定實施例中，該治療中所使用之 MUC16 拮抗劑為抗 MUC16 抗體，該抗體可為裸抗體、ADC 或 TDC。

【0273】 在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何利用 MUC16 拮抗劑之稍後或後續治療之後的 HE4 表現水準(例如，可在 MUC16 拮抗劑之第一劑量之前獲取第一時間點，且與在該 MUC16 拮抗劑之第二或第三劑量之後獲取的樣品相比較)。在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何稍後或後續 MUC16 拮抗劑治療之後約 1 小時、之後約 2 小時、之後約 3 小時、之後約 4 小時、之後約 5 小時、之後約 6 小時、之後約 7 小時、之後約 8 小時、之後約 9 小時、之後約 10 小時、之後約 11 小時、之後約 12 小時、之後約 18 小時、之後約 1 天、之後約 1.5 天、之後約 2 天、之後約 2.5 天、之後約 3 天、之後約 3.5 天、之後約 4 天、之後約 4.5 天、之後約 5 天、之後約 5.5 天、之後約 6 天、之後約 6.5 天、之後約 1 週、之後約 1.5 週、之後約 2 週、之後約 2.5 週、之後約 3 週、之後約 3.5 週、之後約 4 週、之後約 1 個月、之後約 1.5 個月、之後約 2 個月、之後約 2.5 個月、之後約 3 個月、之後約 3.5 個月、之後約 4 個月、之後約 4.5 個月、之後約 5 個月、之後約 5.5 個月、之後約 6 個月、之後約 6.5 個月、之後約 7 個月、之後約 7.5 個月、之後約 8 個月、之後約 8.5 個月、之後約 9 個月、之後約 9.5 個月、之後約 10 個月、之後約 10.5 個月、之後約 11 個月、之後約 11.5 個月或之後約 12 個月的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何稍後或後續 MUC16 拮抗劑治療之後約 1 小時的 HE4 表現水準。在一些實施例

中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何稍後或後續 MUC16 拮抗劑治療之後約 4 小時的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何稍後或後續 MUC16 拮抗劑治療之後約 8 小時的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何稍後或後續 MUC16 拮抗劑治療之後約 12 小時的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何稍後或後續 MUC16 拮抗劑治療之後約 18 小時的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何稍後或後續 MUC16 拮抗劑治療之後約 1 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何稍後或後續 MUC16 拮抗劑治療之後約 1.5 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何稍後或後續 MUC16 拮抗劑治療之後約 2 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何稍後或後續 MUC16 拮抗劑治療之後約 2.5 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何稍後或後續 MUC16 拮抗劑治療之後約 3 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何稍後或後續 MUC16 拮抗劑治療之後約 3.5 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何稍後或後續 MUC16 拮抗劑治療之後約 4 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何稍後或後續 MUC16 拮抗劑治療之後約 4.5 天的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該第二時間點用於量測或偵測該個體或患者在任何稍後或後續 MUC16 拮抗劑治療之後約 5 天的 HE4 表現水準。

在特定實施例中，該治療中所使用之 MUC16 拮抗劑為抗 MUC16 抗體，該抗體可為裸抗體、ADC 或 TDC。

【0274】 在某些實施例中，該第一時間點與該第二時間點之間的 HE4 表現水準變化用於評定響應於該 MUC16 拮抗劑療法之疾病進展。在某些實施例中，該第一時間點與該第二時間點之間的 HE4 表現水準變化用於評定響應於該 MUC16 拮抗劑療法之疾病穩定性。在某些實施例中，該第一時間點與該第二時間點之間的 HE4 表現水準變化用於確定該 MUC16 拮抗劑療法之繼續劑量。在某些實施例中，該第一時間點與該第二時間點之間的 HE4 表現水準變化用於確定利用該 MUC16 拮抗劑之療法的過程(例如繼續給藥、中斷給藥、與第二或第三化學治療劑組合給藥、增加給藥、減少給藥、維持給藥等)。在特定實施例中，該治療中所使用之 MUC16 拮抗劑為抗 MUC16 抗體，該抗體可為裸抗體、ADC 或 TDC。

【0275】 基線之其他實施例如下：在某些實施例中，基線係指在用抗癌療法進行治療之前自個體獲取的樣品；在一些實施例中，該抗癌療法為 MUC16 拮抗劑；在特定實施例中，該治療中所使用之該 MUC16 拮抗劑為抗 MUC16 抗體，該抗體可為裸抗體、ADC 或 TDC；在特定實施例中，該基線為在用 MUC16 拮抗劑進行任何治療之前獲取的樣品且可用於與在用 MUC16 拮抗劑進行治療之後獲取的樣品進行比較(例如，可在抗 MUC16 抗體之第一劑量之前獲取基線且與在該抗 MUC16 抗體之第一、第二、第三、第四或稍後劑量之後獲取的樣品進行比較)；且在特定實施例中，該基線為在用 MUC16 拮抗劑進行任何指定治療之前獲取的樣品且可用於與在用 MUC16 拮抗劑進行任何稍後治療之後獲取的樣品進行比較(例如，可在抗 MUC16 抗體之第一劑量之後獲取基線且與在該抗 MUC16 抗體之第二或第三劑量之後獲取的樣品進行比較)。

【0276】 在其他實施例中，基線可能係指在用抗癌療法(例如 NaPi2b 拮抗劑)進行治療之前自個體獲取的樣品。在一些實施例中，該抗癌療法為 NaPi2b 拮抗劑；在特定實施例中，該治療中所使用之 NaPi2b 拮抗劑為抗 NaPi2b 抗體，該抗體可為裸抗體、ADC 或 TDC；在特定實施例中，該基線為在用 NaPi2b 拮抗劑進行任何治療之前獲取的樣品且可用於與在用 NaPi2b 拮抗劑進行治療之後獲取的樣品進行比較(例如，可在抗 NaPi2b 抗體之第一劑量之前獲取基線且與在該抗 NaPi2b 抗體之第一、第二、第三、第四或稍後劑量之後獲取的樣品進行比較)；在特定實施例中，該基線為在用 NaPi2b 拮抗劑進行任何指定治療之前獲取的樣品且可用於與在用 NaPi2b 拮抗劑進行任何稍後治療之後獲取的樣品進行比較(例如，可在抗 NaPi2b 抗體之第一劑量之後獲取基線且與在該抗 NaPi2b 抗體之第二或第三劑量之後獲取的樣品進行比較)；在某些實施例中，該基線用於評定該抗 NaPi2b 抗體療法之效力；在某些實施例中，該基線用於評定響應於該抗 NaPi2b 抗體療法之進展疾病；在某些實施例中，該基線用於評定響應於該抗 NaPi2b 抗體療法之疾病穩定性；在某些實施例中，該基線用於確定該抗 NaPi2b 抗體療法之繼續劑量；在某些實施例中，該基線用於確定利用該抗 NaPi2b 抗體之療法的過程(例如繼續給藥、中斷給藥、與第二或第三化學治療劑組合給藥、增加給藥、減少給藥、維持給藥等)。

HE4 表現水準量測

【0277】 在本發明之方法中，量測或偵測得自患有癌症(例如 MUC16 陽性癌症)之個體或患者的樣品中的 HE4 表現水準。在一些實施例中，該 HE4 表現水準係指 HE4 蛋白之循環水準。在一些實施例中，該 HE4 循環水準包括血清或血液樣品中之 HE4 水準。

【0278】 此項技術中已知的任何適於量測或偵測基因表現之方法均可用於量測 HE4 表現水準。在一些實施例中，該表現水準可能係指 RNA 轉錄水準(例如 mRNA 表現水準)。mRNA 表現水準可藉由許多方法進行量測。該等方法可藉由量測與 mRNA 特異性探針雜交之量來對樣品中所存在之特定 mRNA 之副本進行定量。其他方法可能擴增 mRNA 或由 mRNA 產生之 cDNA，並且對所產生之擴增物之量進行定量以外推樣品中所存在之 mRNA 之量。其他方法可能涉及對部分或所有 mRNA 轉錄物或者由 mRNA 產生之 cDNA 進行下一代定序，接著對所偵測之對應於特定基因之序列的數目進行定量。在一些實施例中，藉由定量 PCR (例如 RT-PCR)、半定量 PCR、核苷酸微陣列、RNA-seq、原位雜交及/或北方印漬術來量測 mRNA 表現水準。

【0279】 在某些實施例中，表現水準可能係指蛋白質表現水準。蛋白質表現水準，包括 HE4 蛋白循環水準，可藉由許多方法進行量測。該等方法可使用特異性結合特定蛋白質(諸如抗體)之探針對樣品中所存在之蛋白質進行定量，接著偵測樣品中之特異性結合的量。其他方法可能將蛋白質破碎成短肽，接著偵測此等肽且對與特定蛋白質對應之肽的量進行定量。在一些實施例中，藉由免疫分析法(例如基於 ELISA 之分析法及鄰近延伸分析法)、西方印漬術、肽微陣列、免疫組織化學、流式細胞術及/或質譜來量測蛋白質表現水準。

【0280】 在一些實施例中，HE4 蛋白包括胺基酸序列 MPACRLGPLAAALLLSLLLFGFTLVSGTGAEKTGVCPELQADQNCTQEC VSDSECADNLKCCSAGCATFCSLPNDKEGSCPQVNINFPQLGLCRDQCQ VDSQCPGQMKCCRNGCGKVSCVTPNF (SEQ ID NO: 18)。

【0281】 在一些實施例中，mRNA 或蛋白質之表現水準可相對於參考基因之表現水準進行標準化。認為將特定基因之表現水準相對於參考物進行

標準化可藉由將樣品大小及/或 mRNA/蛋白質提取差異作為因素而增強在樣品間之可再現性。在此等實例中，量測相對於參考物之表現水準。在一些實施例中，可單獨或綜合(例如藉由求取平均值)使用多個參考基因。在其他實施例中，mRNA 或蛋白質之表現水準可能係指絕對表現水準。

【0282】 在一些實施例中，參考基因可為管家基因。認為管家基因組成性表現於呈正常及/或病理學狀態之細胞中，諸如編碼基本細胞功能及/或維持所需之蛋白質的基因。典型地使用管家基因作為用作參考物以確保其將以可偵測及/或可再現水準表現於多個樣品中。例示性管家基因及使用該等基因作為參考物之進一步描述可例如見於 de Kok, J.B.等人, (2005) Lab Invest. 85(1):154-9 中。

抗癌療法

【0283】 在某些實施例中，本發明之方法係關於投與抗癌治療劑及/或抗癌療法。抗癌治療劑及/或抗癌療法之實例可包括但不限於化學治療劑或生長抑制劑、靶向治療劑、表現嵌合抗原受體之 T 細胞、抗體或其抗原結合片段、免疫結合物、血管生成抑制劑、抗贅生劑、癌症疫苗、佐劑或其任何組合。在一些實施例中，該抗癌療法為免疫結合物。在一些實施例中，該抗癌療法為 MUC16 拮抗劑。在一些實施例中，該 MUC16 拮抗劑為抗 MUC16 抗體。在一些實施例中，該 MUC16 拮抗劑為免疫結合物。在一些實施例中，該 MUC16 拮抗劑為 MUC16-ADC。在一些實施例中，該 MUC16-ADC 為 MUC16-TDC。在一些實施例中，該抗癌療法為 NaPi2b 拮抗劑。在一些實施例中，該 NaPi2b 拮抗劑為抗 NaPi2b 抗體。在一些實施例中，該 NaPi2b 拮抗劑為免疫結合物。在一些實施例中，該 NaPi2b 拮抗劑為 NaPi2b-ADC。在一些實施例中，該 NaPi2b-ADC 為 NaPi2b-TDC。

MUC16 拮抗劑

【0284】 在本發明方法之某些實施例中，該抗癌療法為 MUC16 拮抗劑治療。此項技術中已知的任何 MUC16 拮抗劑均可用於本文中所描述之任何方法中(例如，US8623828、WO2014160368、US7202346、US20130302270、US7723485 及 US5428130 中所揭示之拮抗劑)。在一些實施例中，該 MUC16 拮抗劑選自抗 MUC16 抗體、MUC16 抑制劑、蛋白質(例如，結合或抑制 MUC16 之蛋白質)、肽(例如，結合或抑制 MUC16 之肽)、融合蛋白(例如，結合或抑制 MUC16 之融合蛋白)及免疫黏附素(例如，結合或抑制 MUC16 之免疫黏附素)。如本文中所描述，在一特定實施例中，該 MUC16 拮抗劑為抗 MUC16 抗體。此外，在特定實施例中，該抗 MUC16 抗體為 ADC 或 TDC。

【0285】 在某些實施例中，MUC16 拮抗劑為抗 MUC16 抗體，例如，結合人類 MUC16 之經分離之抗體。適用於本發明方法中之抗體包括結合人類 MUC16 之抗體。在某些實施例中，該抗 MUC16 抗體為 ADC 或 TDC。

【0286】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括 US7989595 或 US7723485 中所揭示之任何抗體。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括至少一、二、三、四、五或六個選自以下之 HVR：

- (a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 (Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn)；
- (b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10 (Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu)；
- (c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11 (Ala Arg Trp Asp Gly Gly Leu Thr Tyr)；
- (d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1 (Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala)；

(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9 (Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr)；及/或

(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 (Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr)。

【0287】 在某一實施例中，該抗 MUC16 抗體包含以下 HVR：

(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 (Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn)；

(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10 (Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu)；

(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11 (Ala Arg Trp Asp Gly Gly Leu Thr Tyr)；

(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1 (Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala)；

(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9 (Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr)；及

(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 (Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr)。

【0288】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括至少一、二、三、四、五或六個選自以下之 HVR：

(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 (Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn)；

(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 (Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser)；

(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 (Ala Arg Trp Thr Ser Gly Leu Asp Tyr)；

(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1 (Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala)；

(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 (Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr)；及/或

(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 (Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr)。

【0289】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包含以下 HVR：

(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 (Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn)；

(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 (Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser)；

(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 (Ala Arg Trp Thr Ser Gly Leu Asp Tyr)；

(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1 (Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala)；

(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 (Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr)；及

(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 (Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr)。

【0290】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括至少一、二、三、四、五或六個選自以下之 HVR：

- (a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 (Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn)；
- (b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 (Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser)；
- (c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 14 (Ala Arg Trp Ala Ser Gly Leu Asp Tyr)；
- (d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1 (Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala)；
- (e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 (Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr)；及/或
- (f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 (Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr)。

【0291】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包含以下 HVR：

- (a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 (Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn)；
- (b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 (Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser)；
- (c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 14 (Ala Arg Trp Ala Ser Gly Leu Asp Tyr)；
- (d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1 (Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala)；
- (e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 (Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr)；及

(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 (Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr)。

【0292】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括至少一、二、三、四、五或六個選自以下之 HVR：

(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 (Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn)；

(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 16 (Gly Tyr Ile Asn Tyr Ala Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser)；

(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 14 (Ala Arg Trp Ala Ser Gly Leu Asp Tyr)；

(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1 (Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala)；

(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 (Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr)；及/或

(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 (Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr)。

【0293】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包含以下 HVR：

(a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 (Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn)；

(b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 16 (Gly Tyr Ile Asn Tyr Ala Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser)；

(c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 14 (Ala Arg Trp Ala Ser Gly Leu Asp Tyr)；

(d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1 (Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala)；

(e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 (Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr)；及

(f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 (Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr)。

【0294】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 13 之重鏈可變區(VH)：

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Asn Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu His Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Asp Gly Gly Leu Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala。

【0295】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12 之輕鏈可變區(VL)：

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Phe Leu Ser Val Ser Leu Gly Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Asn Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Ala Ser Leu Gln Thr Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys。

【0296】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 13 之重鏈可變區(VH)及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12 之輕鏈可變區(VL)。在一些實施例中，該等序列包括以上序列之轉譯後修飾。

【0297】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之重鏈可變區(VH)：

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Val
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr
Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys Ala Arg Trp Thr Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
Ser Ser。

【0298】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之輕鏈可變區(VL)：

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg。

【0299】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之重鏈可變區(VH)及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之輕鏈可變區(VL)。在一些實施例中，該等序列包括以上序列之轉譯後修飾。

【0300】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 15 之重鏈可變區(VH)：

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Val
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr
Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys Ala Arg Trp Ala Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
Ser Ser。

【0301】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之輕鏈可變區(VL)：

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg。

【0302】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 15 之重鏈可變區(VH)及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之輕鏈可變區(VL)。在一些實施例中，該等序列包括以上序列之轉譯後修飾。

【0303】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 17 之重鏈可變區(VH)：

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Val

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr Ile Asn Tyr Ala Gly Tyr
 Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
 Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 Cys Ala Arg Trp Ala Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 Ser Ser。

【0304】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之輕鏈可變區(VL)：

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly
 Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
 Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg。

【0305】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 17 之重鏈可變區(VH)及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之輕鏈可變區(VL)。在一些實施例中，該等序列包括以上序列之轉譯後修飾。

【0306】 在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括與胺基酸序列 SEQ ID NO: 8、13、15 或 17 具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的重鏈可變區(VH)序列。在一些實施例中，該抗 MUC16 抗體包括與胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 或 12 具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性的輕鏈可變區(VL)序列。在某些實施方案中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VH 序列相對於參考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗 MUC16 抗

體保留結合 MUC16 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 8、13、15 或 17 中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施方案中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 VL 序列相對於參考序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗 MUC16 抗體保留結合 MUC16 之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 7 或 12 中已取代、插入及/或缺失總計 1 至 10 個胺基酸。在某些實施例中，取代、插入或缺失出現在 HVR 以外之區域中(亦即，FR 中)。

【0307】 在某一實施例中，該抗 MUC16 抗體包含以下 HVR：

HVR-L1: Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala (SEQ ID NO: 1)

HVR-L2: Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr (SEQ ID NO: 2)

HVR-L3: Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr (SEQ ID NO: 3)

HVR-H1: Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn (SEQ ID NO: 4)

HVR-H2: Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser (SEQ ID NO: 5)

HVR-H3: Ala Arg Trp Thr Ser Gly Leu Asp Tyr (SEQ ID NO: 6)。

【0308】 在某一實施例中，該抗 MUC16 抗體包含以下 VL 及 VH：

VL：Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg (SEQ ID NO: 7)

VH：Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn Trp

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly
Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
Tyr Cys Ala Arg Trp Thr Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
Val Ser Ser (SEQ ID NO: 8)。

【0309】 在一個實施例中，抗 MUC16 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、scFv、雙功能抗體或 F(ab')₂ 片段。在另一個實施方案中，該抗體為全長抗體，例如完整 IgG1 抗體或如此項技術中已知的其他抗體類別或同型。在一些實施例中，該抗體為全長完整 IgG4 抗體。在一些實施例中，該抗體為雙特異性抗體。

【0310】 在本發明之另一態樣中，根據以上實施例中之任一者的抗 MUC16 抗體為單株抗體，包括嵌合、人類化或人類抗體。在一個實施例中，抗 MUC16 抗體包含如以上實施例中之任一者中的 HVR，且進一步包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共有構架。

【0311】 在另一態樣中，根據以上實施例中之任一者的抗 MUC16 抗體可併入如以下所描述之任何特徵，單獨或組合。

NaPi2b 拮抗劑

【0312】 在本發明方法之某些實施例中，該抗癌療法為 NaPi2b 拮抗劑治療。此項技術中已知的任何 NaPi2b 拮抗劑均可用於本文中所描述之任何方法中。在一些實施例中，該 NaPi2b 拮抗劑選自抗 NaPi2b 抗體、NaPi2b 抑制劑、蛋白質(例如，結合或抑制 NaPi2b 之蛋白質)、肽(例如，結合或抑制 NaPi2b 之肽)、融合蛋白(例如，結合或抑制 NaPi2b 之融合蛋白)及免疫黏附素(例如，結合或抑制 NaPi2b 之免疫黏附素)。如本文中所描述，在一特定

實施例中，該 NaPi2b 拮抗劑為抗 NaPi2b 抗體。此外，在特定實施例中，該抗 NaPi2b 抗體為 ADC 或 TDC。

【0313】 在某些實施例中，NaPi2b 拮抗劑為抗 NaPi2b 抗體，例如，結合人類 NaPi2b 之經分離之抗體。適用於本發明方法中之抗體包括結合人類 NaPi2b 之抗體。在某些實施例中，該抗 NaPi2b 抗體為 ADC 或 TDC。

【0314】 在一個實施例中，抗 NaPi2b 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、scFv、雙功能抗體或 F(ab')₂ 片段。在另一個實施方案中，該抗體為全長抗體，例如完整 IgG1 抗體或如此項技術中已知的其他抗體類別或同型。在一些實施例中，該抗體為全長完整 IgG4 抗體。在一些實施例中，該抗體為雙特異性抗體。

【0315】 在本發明之另一態樣中，根據以上實施例中之任一者的抗 NaPi2b 抗體為單株抗體，包括嵌合、人類化或人類抗體。在一個實施例中，抗 NaPi2b 抗體包含如以上實施例中之任一者中的 HVR，且進一步包含受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共有構架。

【0316】 在另一態樣中，根據以上實施例中之任一者的抗 NaPi2b 抗體可併入如以下所描述之任何特徵，單獨或組合。

抗體-藥物結合物

【0317】 在本發明方法之某些實施例中，該抗癌療法為免疫結合物(例如，抗體-藥物結合物或經半胱胺酸工程改造之抗體-藥物結合物)治療。在一些實施例中，該免疫結合物包含抗體(例如抗 MUC16 抗體或抗 NaPi2b 抗體)與諸如化學治療劑、藥物部分(例如類美登素、奧里斯他汀、多拉司他汀等)、抗生素、生長抑制劑、毒素(例如細菌、真菌、植物或動物來源之酶活性毒素或其片段)、核酸溶解酶或放射性同位素(亦即，放射性結合物)之細胞毒性劑的結合物。在另一態樣中，本發明進一步提供使用該等免疫結合物之

方法。在一些實施例中，本發明之免疫結合物包含與細胞毒性劑共價連接之任何以上抗 MUC16 抗體。例示性抗 MUC16 抗體-藥物結合物(ADC)及 THIOMAB™抗體及其描述可見於例如 US7989595 中。在另一態樣中，免疫結合物包含與細胞毒性劑共價連接之任何以上抗 NaPi2b 抗體。

【0318】 在一些實施例中，該免疫結合物包含經由連接子與細胞毒性劑共價連接之抗體。在一些實施例中，該連接子係經由該抗體上之硫醇基與該抗體連接。連接子之實例可包括但不限於 6-馬來醯亞胺基己醯基(MC)、馬來醯亞胺基丙醯基(MP)、纈胺酸-瓜胺酸(val-cit)、丙胺酸-苯丙胺酸(ala-phe)、對胺基苯甲氧基羰基(PAB)、4-(2-吡啶基硫)戊酸 N-琥珀醯亞胺酯(SPP)、4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸 N-琥珀醯亞胺酯(SMCC)、(4-碘-乙醯基)胺基苯甲酸 N-琥珀醯亞胺酯(SIAB)、6-馬來醯亞胺基己醯基-纈胺酸-瓜胺酸-對胺基苯甲氧基羰基(MC-vc-PAB)及其任何組合。

【0319】 在治療癌症時使用抗體-藥物結合物局部遞送細胞毒性劑或細胞抑制劑，亦即，殺死或抑制腫瘤細胞的藥物(Syngos 及 Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614; Niculescu-Duvaz 及 Springer (1997) *Adv. Drug Del. Rev.* 26:151-172; 美國專利第 4,975,278 號)允許藥物部分對腫瘤之靶向遞送及其中之細胞內積聚，其中此等未結合藥物試劑之全身性投與可能造成對正常細胞以及設法消除之腫瘤細胞不可接受之水準的毒性(Baldwin 等人, (1986) *Lancet* pp. (1986 年 3 月 15 日):603-05; Thorpe, (1985) 「Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review」, *Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications*, A. Pinchera 等人(編), 第 475-506 頁)。從而尋求在最小毒性下之最大效力。已報導多株抗體及單株抗體兩者均適用於此等策略(Rowland 等人, (1986) *Cancer Immunol. Immunother.*, 21:183-87)。此等方法中所使用之藥物包括道諾黴素、艾黴素、

胺甲葉酸及長春地辛(Rowland 等人, (1986)同上)。抗體-毒素結合物中所使用之毒素包括細菌毒素，諸如白喉毒素；植物毒素，諸如蓖麻毒素；小分子毒素，諸如格爾德黴素(Mandler 等人(2000) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 92(19):1573-1581；Mandler 等人(2000) Bioorganic & Med. Chem. Letters 10:1025-1028；Mandler 等人(2002) Bioconjugate Chem. 13:786-791)、類美登素(EP 1391213；Liu 等人, (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-8623)及卡奇黴素(Lode 等人(1998) Cancer Res. 58:2928；Hinman 等人(1993) Cancer Res. 53:3336-3342)。該等毒素可藉由包括微管蛋白結合、DNA 結合或拓撲異構酶抑制之機制來影響其細胞毒性及細胞抑制效應。一些細胞毒性藥物在與大抗體或蛋白質受體配位體結合時傾向於無活性或較弱活性。

【0320】 ZEVALIN® (替伊莫單抗，Biogen/Idex)為由針對正常及惡性 B 淋巴細胞表面上所發現之 CD20 抗原的鼠類 IgG1 κ 單株抗體及藉由硫脲連接子-螯合劑結合之 ^{111}In 或 ^{90}Y 放射性同位素構成的抗體-放射性同位素結合物(Wiseman 等人(2000) Eur. Jour. Nucl. Med. 27(7):766-77；Wiseman 等人(2002) Blood 99(12):4336-42；Witzig 等人(2002) J. Clin. Oncol. 20(10):2453-63；Witzig 等人(2002) J. Clin. Oncol. 20(15):3262-69)。雖然 ZEVALIN 對 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)具有活性，但投與在大部分患者中導致嚴重長期血細胞減少症。2000 年批准由與卡奇黴素連接之 hu CD33 抗體構成的抗體藥物結合物 MYLOTARG™ (吉妥珠單抗奧佐米星，Wyeth Pharmaceuticals)用於藉由注射來治療急性骨髓性白血病(Drugs of the Future (2000) 25(7):686；美國專利第 4,970,198 號、第 5,079,233 號、第 5,585,089 號、第 5,606,040 號、第 5,693,762 號、第 5,739,116 號、第 5,767,285 號、第 5,773,001 號)。由經由二硫化物連接子 SPP 與類美登素藥物部分 DM1 連接之 huC242 抗體構成的抗體藥物結合物坎妥珠單抗美坦新(Immunogen, Inc.)正進入治療表

現 CanAg 之癌症(諸如結腸癌、胰臟癌、胃癌及其他)的 II 期試驗。由與類美登素藥物部分 DM1 連接之抗前列腺特異性膜抗原(PSMA)單株抗體構成的抗體藥物結合物 MLN-2704 (Millennium Pharm.、BZL Biologics、Immunogen Inc.)因可能治療前列腺腫瘤而正在開發中。使多拉司他汀之合成類似物奧里斯他汀肽、奧里斯他汀 E (AE)及單甲基奧里斯他汀(MMAE)與嵌合單株抗體 cBR96 (對癌瘤上之 Lewis Y 具有特異性)及 cAC10 (對血液學惡性病上之 CD30 具有特異性)結合(Doronina 等人(2003) Nature Biotechnology 21(7):778-784)且正在治療性開發中。

【0321】 本文中描述適用於產生免疫結合物之細胞毒性/化學治療劑。細胞毒性劑之實例可包括但不限於蓖麻毒素、蓖麻毒素 A 鏈、艾黴素、道諾黴素、紫杉醇、溴化乙菲錠、絲裂黴素、伊妥普賽、替諾普賽、長春新鹼、長春花鹼、秋水仙鹼、二羥基炭疽菌素二酮、放線菌素、白喉毒素、假單胞菌外毒素(PE) A、PE40、相思子毒素、相思子毒素 A 鏈、葫蘆根毒素 A 鏈、 α -帶麴菌素、白樹毒素、絲林黴素、侷限麴黴素、酚黴素、伊諾黴素、麻瘋樹毒素、巴豆毒素、卡奇黴素、肥皂草抑制劑、糖皮質激素、金黴素、釷、鉍、康普瑞汀、倍癌黴素、cc1065 及順鉑。可使用之其酶活性毒素及片段包括白喉 A 鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素 A 鏈(來自綠膿桿菌)、蓖麻毒素 A 鏈、相思子毒素 A 鏈、葫蘆根毒素 A 鏈、 α -帶麴菌素、油桐蛋白、香石竹毒蛋白、美國商陸蛋白(PAPI、PAPII 及 PAP-S)、苦瓜抑制劑、麻瘋樹毒素、巴豆毒素、肥皂草抑制劑、白樹毒素、絲林黴素、侷限麴菌素、酚黴素、伊諾黴素及單端孢黴烯族。參見例如 1993 年 10 月 28 日公開之 WO 93/21232。多種放射性核種可用於產生放射性結合抗體。實例包括 ^{212}Bi 、 ^{131}I 、 ^{131}In 、 ^{90}Y 及 ^{186}Re 。使用多種雙官能蛋白質偶聯劑來製造抗體抗體與細胞毒性劑之結合物,諸如 N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫醇)

丙酸酯(SPDP)、亞胺基硫烷(IT)、醯亞胺基酯之雙官能衍生物(諸如己二醯亞胺酸二甲酯鹽酸鹽)、活性酯(諸如辛二酸二琥珀醯亞胺基酯)、醛(諸如戊二醛)、雙疊氮基化合物(諸如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物(諸如雙(對重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(諸如甲苯 2,6-二異氰酸酯)及雙活性氟化合物(諸如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。舉例而言,可如 Vitetta 等人(1987) *Science*, 238:1098 中所描述來製備籠麻毒素免疫毒素。經碳 14 標記之 1-異硫氰酸酯基苯甲基-3-甲基二仲乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)為用於使放射性核苷酸與抗體結合的例示性螯合劑(WO94/11026)。

【0322】 本文中亦涵蓋抗體與一或多種小分子毒素(諸如卡奇黴素、類美登素、多拉司他汀、奧里斯他汀、單端孢黴素及 CC1065)以及此等毒素之具有毒素活性之衍生物的結合物。在一些實施例中,本文中所描述之抗體與類美登素結合。類美登素之實例可包括但不限於 N(2')-脫乙醯基-N(2')-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素(DM1)、N(2')-脫乙醯基-N2-(4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素(DM3)及 N(2')-脫乙醯基-N2-(4-巰基-4-甲基-1-側氧基戊基)-美登素(DM4)。在一些實施例中,本文中所描述之抗體與奧里斯他汀結合。奧里斯他汀之實例可包括但不限於單甲基奧里斯他汀 E (MMAE)及單甲基奧里斯他汀 F (MMAF)。

【0323】 在某些實施例中,該免疫結合物為在內源半胱胺酸及/或離胺酸處與 MMAE 結合之抗 MUC16 抗體(亦即,抗 MUC16-MMAE ADC)。

【0324】 在某些實施例中,該免疫結合物為在內源半胱胺酸及/或離胺酸處與 MMAF 結合之抗 MUC16 抗體(亦即,抗 MUC16-MMAF ADC)。

【0325】 在某些實施例中,該免疫結合物為在經工程改造之半胱胺酸處與 MMAE 結合之抗 MUC16 抗體(亦即,抗 MUC16-MMAE TDC)。

【0326】 在某些實施例中，該免疫結合物為在經工程改造之半胱胺酸處與 MMAF 結合之抗 MUC16 抗體(亦即，抗 MUC16-MMAF TDC)。

【0327】 在某些實施例中，該免疫結合物包含 US7989595 及 US7723485 中所揭示之抗 MUC16 抗體，該兩者皆以全文引用之方式併入本文中。

【0328】 在其他某些實施例中，該免疫結合物為在內源半胱胺酸及/或離胺酸處與 MMAE 結合之抗 NaPi2b 抗體(亦即，抗 NaPi2b-MMAE ADC)。

【0329】 在其他某些實施例中，該免疫結合物為在內源半胱胺酸及/或離胺酸處與 MMAF 結合之抗 NaPi2b 抗體(亦即，抗 NaPi2b-MMAF ADC)。

【0330】 在其他某些實施例中，該免疫結合物為在經工程改造之半胱胺酸處與 MMAE 結合之抗 NaPi2b 抗體(亦即，抗 NaPi2b-MMAE TDC)。

【0331】 在其他某些實施例中，該免疫結合物為在經工程改造之半胱胺酸處與 MMAF 結合之抗 NaPi2b 抗體(亦即，抗 NaPi2b-MMAF TDC)。

硫代抗體-藥物結合物及經半胱胺酸工程改造之抗體

【0332】 在本發明方法之某些實施例中，該抗癌療法為經半胱胺酸工程改造之抗體，其中野生型或親本抗體之任何形式之一或多個胺基酸經半胱胺酸胺基酸置換。經工程改造之半胱胺酸胺基酸為游離半胱胺酸而非鏈內或鏈間二硫鍵單元之一部分。在一些實施例中，可如此對抗 MUC16 抗體或抗 NaPi2b 抗體之任何形式進行工程改造，亦即，突變。舉例而言，親本 Fab 抗體片段可經工程改造以形成經半胱胺酸工程改造之 Fab，在本文中稱為「ThioFab」。類似地，親本單株抗體可經工程改造以形成「ThioMab」。應注意到，單一位點突變在 ThioFab 中產生單一經工程改造之半胱胺酸殘基，而單一位點突變在 ThioMab 中產生兩個經工程改造之半胱胺酸殘基，此係由於 IgG 抗體之二聚特性所致。本發明之經半胱胺酸工程改造之抗 MUC16 或抗 NaPi2b 抗體分別包括單株抗體、人類化或嵌合單株抗體、抗體之抗原

結合片段、融合多肽及優先結合細胞締合之 MUC16 或 NaPi2b 多肽的類似物。進一步描述及例示性經半胱胺酸工程改造之抗體可見於例如 WO2008/141044 中。

【0333】 經半胱胺酸工程改造之抗體保留其野生型親本抗體對應物之抗原結合能力。因而，經半胱胺酸工程改造之抗 MUC16 抗體能夠結合 MUC16 抗原，包括受體蛋白 O772P (CA 125、MUC16，Genbank 登錄號 AF361486)，如以下文獻中所描述：Yin 等人 J. (2001) Biol. Chem. 276 (29):27371-27375)；WO2004045553 (申請專利範圍第 14 項)；WO200292836 (申請專利範圍第 6 項；圖 12)；WO200283866 (申請專利範圍第 15 項；第 116-121 頁)；US2003124140 (實例 16)；交叉參考：GL34501467；AAK74120.3；AF361486_1。經半胱胺酸工程改造之抗 MUC16 或抗 NaPi2b 抗體包含一或多個具有還原巰基(硫醇)基團之游離半胱胺酸胺基酸，其中該經半胱胺酸工程改造之抗 MUC16 或抗 NaPi2b 抗體分別結合 MUC16 或 NaPi2b 多肽。

【0334】 在一個態樣中，本發明之抗體包括經半胱胺酸工程改造之抗體，其中親本抗體之一或多個胺基酸經一或多個游離半胱胺酸胺基酸置換，如 WO2006/034488 及 WO2011/156328 中所揭示，該兩案皆以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，該一或多個游離半胱胺酸胺基酸具有介於 0.6 至 1.0 範圍內之硫醇反應性。在一些實施例中，該一或多個游離半胱胺酸胺基酸殘基位於輕鏈中。在一些實施例中，該一或多個游離半胱胺酸胺基酸殘基位於重鏈中。在一些實施例中，經半胱胺酸工程改造之抗體在選自以下之一或多個位置包含半胱胺酸：根據 Kabat 編號慣例，輕鏈之 15、43、110、144、149、168 及 205；以及根據 EU 編號慣例，重鏈之 41、88、115、118、120、171、172、282、375 及 400。在一些實施例中，半胱胺酸處於輕鏈之 205 位。在一些實施例中，半胱胺酸處於重鏈之 118 位。

V. 製品或套組

【0335】 本發明之某些態樣係關於尤其可用於本發明方法中之製品或套組。

【0336】 在一些實施例中，該製品或套組含有包裝在一起之包含 MUC16 拮抗劑(在某些實施例中，抗 MUC16 抗體)及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物以及指出該 MUC16 拮抗劑或醫藥組合物經指示用於治療與基線相比具有升高之 HE4 表現水準的 MUC16 陽性癌症患者的標籤。

【0337】 在一些實施例中，該製品或套組含有包裝在一起之包含 MUC16 拮抗劑(在某些實施例中，抗 MUC16 抗體)及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物以及指出該 MUC16 拮抗劑或醫藥組合物經指示用於治療與基線相比具有升高之 HE4 表現水準的 MUC16 陽性癌症患者的標籤。

【0338】 該製品或套組典型地包括容器及處於該容器上或隨該容器附帶之標籤或包裝插頁。該製品包括容器及處於該容器上或隨該容器附帶之標籤或包裝插頁。適合之容器包括例如瓶、小瓶、注射器、IV 溶液袋等。該等容器可由多種材料形成，諸如玻璃或塑膠。該容器容納組合物本身或與有效治療、預防及/或診斷病狀之另一組合物之組合，且可具有無菌接取口(舉例而言，該容器可為靜脈內溶液袋或具有可藉由皮下注射針刺穿之塞子的小瓶)。該組合物中之至少一種活性劑可為本發明之抗體，例如抗 MUC16 抗體。該標籤或包裝插頁指示該組合物用於治療所選病狀，例如治療與基線相比具有升高之 HE4 水準的 MUC16 陽性癌症患者。

【0339】 本發明之製品或套組典型地將包括以上所描述之容器及一或多個其他容器，該等容器包含自商業及使用者觀點而言合乎需要之物質，包括緩衝液、稀釋劑、過濾器、針、注射器及具有使用說明之包裝插頁。在一些實施例中，該第二(或第三)容器可包含醫藥學上可接受之緩衝液，諸如

抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝生理鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。

實例

【0340】 參考以下實例將更充分理解本發明。然而，其不應被視為限制本發明之範疇。應理解，本文中所描述之實例及實施例僅出於說明目的且根據其進行之各種修改或變化將建議給熟習此項技術者並且將包括在本申請案之精神及權限以及所附申請專利範圍之範疇內。

實例 1：在鉑抗性卵巢癌或不可切除型胰臟癌患者中進行之抗 MUC16 抗體-藥物結合物之安全性及藥物動力學研究

【0341】 在世界範圍內，卵巢癌(OC)為婦女癌症死亡之第七常見誘因，每年有約 140,000 例死亡(Jemal 等人 2010)。由於此疾病通常伺機發作並進展，超過 70%患者診斷為晚期 OC (Jemal 等人 2010)。少見得多的原發性腹膜癌及輸卵管癌的診斷通常分組為上皮卵巢癌，因為組織學特徵、治療、對化學療法之反應及預後非常相似(Bloss 等人 1993; Schneider 等人 2000)。儘管利用手術及基於鉑之化學療法的前線治療在產生完全反應(CR; 亦即，不存在任何可偵測疾病)方面有效，但大多數患者會復發，此後不可能治癒且治療選擇主要是緩解性的(Martin 及 Schilder 2009)。

【0342】 對於在最後一次基於鉑之療法與疾病進展之間具有長間隔的患者，用基於鉑之療法進行再治療為有效選擇(Pujade-Lauraine 等人 2002)。最後，隨著重複治療，疾病進展在基於鉑之療法後較短間隔便發生且變成鉑抗性的。當前，對疾病在距完成初次基於鉑之化學療法 6 個月內復發之鉑抗性患者無最佳治療策略。儘管有許多可利用之治療，但在此情形下未顯示延長存活時間，且總體反應率一般小於 20%。

【0343】 在世界範圍內，胰臟癌(PC)為癌症死亡之第八常見誘因，每年有約 266,000 例死亡(Jemal 等人 2010)。切除術代表惟一治癒性治療選擇；然而，少於 15%之患者進行切除術，此係由於疾病在顯現時便處於晚期階段(Shaib 等人 2007)，且此等患者中大多數會復發且儘管進行侵襲性輔助治療但仍死於復發性疾病(Neoptolemos 等人 2004)。

【0344】 MUC16 為由大多數(80%)人類上皮 OC 過度表現但不過度表現於正常卵巢之上皮中(Bast 等人 1981; O'Brien 等人 2001; Yin 及 Lloyd 2001; Rosen 等人 2005; Theriault 等人 2011)且表現於 PC 細胞上(50%) (Haglund 1986; Macdonald 等人 1988)之大跨膜蛋白。裂解並釋放至循環中之 MUC16 細胞外部分 CA125 為已確立之 OC 疾病生物標記物。儘管 MUC16 之功能仍不清楚，但 MUC16 可促進腫瘤細胞與腹膜腔內襯之間皮細胞結合，且可抑制天然殺手細胞介導之抗腫瘤細胞毒性反應(Bafna 等人 2010)。

【0345】 DMUC5754A 為含有經由蛋白酶不穩定連接子馬來醯亞胺基己醯基-纈胺酸-瓜胺酸-對胺基苯甲氧基羰基)連接之人類化 IgG1 抗 MUC16 單株抗體及有效抗有絲分裂劑單甲基奧里斯他汀 E (MMAE)的抗體-藥物結合物(ADC)。DMUC5754A 以高親和力結合重組人類 MUC16 細胞外域，且在表現 MUC16 之小鼠卵巢及胰臟癌異種移植模型中顯示有效選擇性單一試劑抗腫瘤活性。本文中所論述之研究研究鉑抗性 OC 患者或不可切除型 PC 患者中之 DMUC5754A，該等患者具有不良預後且保持高度未滿足之醫療需要。

方法

研究設計

【0346】 設計此多中心開放標記劑量遞增研究以確定 DMUC5754A 在鉑抗性 OC 或不可切除型胰臟癌患者中之推薦 II 期劑量(RP2D)。在利用 3+3

徵募方案之單一試劑劑量遞增階段，每 3 週(q3w)給與患者靜脈內 DMUC5754A (Genentech Inc.) 0.3-3.2 mg/kg，以評估 DMUC5754A 之安全性、耐受性及藥物動力學性質。確定最大耐受劑量(MTD)後，在 2.4 mg/kg 之 RP2D 下徵募劑量擴增群組以進一步表徵 DMUC5754A 之安全性及初步臨床效力。

【0347】 亦在 RP2D 下採用 3+3 設計評估按每週一次(q1w)方案進行之給藥，以確定每週給藥之 MTD，繼之以群組擴增以進一步表徵 q1w 給藥之安全性及活性。

患者

【0348】 OC 患者患有在最近用含鉑化學療法方案進行治療之後 6 個月內進展或復發且不存在標準療法之晚期上皮卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌。患者具有依據血清 CA125 $\geq 2 \times$ 正常值上限或顯示 MUC16 表現之檔案腫瘤組織活體檢查而記錄之 MUC16 表現。依據 RECIST v1.1 或婦科癌症國際小組(GCIG) CA125 進展準則來記錄先前基於鉑之化學療法的進展或復發 (Vergote 等人, 2000)。允許患者進行 ≤ 2 種先前化學療法方案。

【0349】 PC 患者具有由不可切除型胰臟導管腺癌組成之不存在標準療法之不可治癒性、局部晚期或轉移性疾病的組織學記錄(亦即，被視為不適於在治癒意圖下進行手術切除之患有局部晚期或轉移性疾病之患者)，包括先前在治癒意圖下切除之被視為不可切除之疾病的復發。患者具有依據檔案或新鮮腫瘤組織記錄之 MUC16 表現。在轉移性情形下已投與不超過 1 種化學療法方案(批准或實驗)。

【0350】 OC 及 PC 患者均必須患有具有可在至少一個維度上準確量測之至少一個病變的可量測疾病(最長尺寸 ≥ 2.0 cm (使用習知技術記錄)或 ≥ 1.0 cm (根據螺旋 CT 掃描))。若患者當前具有由先前療法所致之 > 1 級毒性(脫

髮及厭食症除外)或由任何原因所致之 >1 級神經病，則將其排除。另外，若患者先前已用 MUC16 靶向療法進行治療，則不允許其參與。

【0351】 該方案在進行患者募集之前已由機構審查委員會批准且根據國際醫藥法規協會 E6 優良臨床試驗規範來進行。

安全性評定

【0352】 根據 NCI CTCAE v4.0 評估安全性。出於劑量遞增目的，劑量限制毒性(DLT)定義為在 DLT 評定窗口(第 1 循環之第 1 天至第 21 天)期間出現之被研究者視為與 DMUC5754A 相關之以下毒性中的任一種：需要醫學干預且不可歸因於疾病進展或另一明顯確定原因之 ≥ 3 級非血液學毒性(不包括響應於標準照護療法之 3 級腹瀉；不存在先前藥物治療之響應於標準照護療法之 3 級噁心或嘔吐；不限制用研究藥物再治療之 3 級輸注反應)；持續 >5 天或與發燒相關之 ≥ 4 級嗜中性白血球減少症； ≥ 4 級貧血； ≥ 4 級血小板減少症。最大耐受劑量(MTD)定義為 $\leq 1/6$ 患者在指定劑量下具有方案限定之 DLT 的劑量。在 DLT 評定窗之後滿足 DLT 準則之經歷 DLT 或不良事件(AE)之患者被允許延遲給藥至多 2 週或進行劑量減少。

藥物動力學性質及藥效學性質

【0353】 在 q3w 或 q1w 給藥方案後，表徵 DMUC5754A 在 OC 及 PC 患者中之藥物動力學性質(PK)。對多個預先規定時間點之血清或血漿樣品的三種分析物(未結合 MMAE、DMUC5754A 總抗體及 DMUC5754A 結合物(量測為抗體結合之 MMAE，acMMAE))進行定量。使用驗證型酶聯免疫吸附分析法來分析總抗體(MMAE:抗體比值等於或大於零之抗體，包括已結合、部分解結合及完全解結合之抗體)，最低可定量濃度為 60 ng/mL。藉由使用驗證型 LC/MS/MS 分析來測定血漿 acMMAE 及未結合 MMAE。在人類血漿中，acMMAE 分析及未結合 MMAE 之定量下限(LLOQ)分別為 0.359

ng/mL 及 0.0359 ng/mL。利用非隔室分析，使用 Phoenix WinNonlin 6.2 (Certara, L.P.)分析第 1 循環第 1 天 DMUC5754A 劑量之後的 PK 資料，且基於劑量方案及癌症類型進行進一步評估。

【0354】 自所有經治療之患者收集血清抗治療劑抗體(ATA)樣品且使用驗證型橋接抗體 ELISA 加以分析。藉由競爭性結合進一步表徵陽性抗體反應，以確定該反應是主要針對 ADC 之抗體或是連接子-藥物部分。

臨床活性

【0355】 僅針對患有可依據 RECIST 規範量測之疾病的患者估計客觀反應率。客觀反應定義為完全或部分反應，如依據研究者評定所確定及藉由在初次記錄之後重複評定 ≥ 4 週所證實。客觀反應之持續時間定義為自初次完全或部分反應之時間至疾病進展或死亡之時間。

MUC16 免疫組織化學(IHC)

【0356】 為了測定經甲醛固定經石蠟包埋之檔案組織中的 MUC16 蛋白表現，使用抗 MUC16 (3A5.3)小鼠單株一級抗體及 Ventana ultraView DAB IHC 偵測來開發全自動 IHC 分析法。

【0357】 根據以下算法對 MUC16 膜染色水準進行評分，其中為了定量為陽性，各類別中必須有至少 10%腫瘤細胞受到染色；IHC=3+，主要染色強度為 3+表示主要強染色；IHC=2+：主要中度染色；IHC=1+，主要弱染色；IHC=0，>90%腫瘤細胞中存在極弱或無染色。

血清 CA125、HE4 及 CA19-9 之評定

【0358】 量測在各治療循環之前收集的血清樣品中的循環生物標記物，包括卵巢癌症之 CA125 及人類副睪蛋白 4 (HE4)以及胰臟癌之 CA125 及 CA19-9。在 ARCHITECT i 系統(Abbott)上分別使用 CA 125 II™、HE4 及 CA19-9XR 化學發光微粒免疫分析法來分析 CA125、HE4 及 CA19-9 水準。

統計分析

【0359】 未針對明顯效率及第 I 型錯誤，但針對獲得初步安全性、PK 及 PD 資訊進行設計考慮。對於安全性分析，包括所有接受 DMUC5754A 之患者。對於活性分析，包括所有在基線時具有可量測疾病之患者。

結果

基線人口統計及治療

【0360】 在 4 個研究點，有 77 名患者參與 q3w 及 q1w 給藥群組。患者基線及疾病特徵示於表 1 中。所接受之 DMUC5754A 中值循環數對於遵循 q3w 方案之患者為 4.0 (範圍 1-30) 且對於遵循 q1w 方案之患者為 8.0 (範圍 2-25)。將 DMUC5754A 以 2.4 mg/kg q3w 之 RP2D 投與 39 名患者；所接受之中值劑量數為 4.0 (範圍 1-21)。

表 1. 患者基線特徵。

	卵巢癌 q3w 群組 (N=44)	卵巢癌 q1w 群組 (N=22)	胰臟癌 (N=11)
年齡(歲) 中值(範圍)	63 (44-79)	61 (27-73)	60 (39-71)
ECOG 狀態，n (%) 0 1	33 (75) 11 (25)	14 (64) 8 (36)	6 (55) 5 (46)
所有先前方案 中值(範圍) 平均值	4 (1-16) 4.4	5 (2-10) 5.2	1 (1-3) 1.6
先前鉑方案 中值(範圍) 平均值	2 (1-6) 2.3	2 (1-4) 2.2	n/a
OC 方案 中值(範圍) 平均值	1 (0-6) 1.5	2 (0-4) 1.8	n/a

	卵巢癌 q3w 群組 (N=44)	卵巢癌 q1w 群組 (N=22)	胰臟癌 (N=11)
利用吉西他濱/亞伯杉之 先前治療，n (%)	n/a	n/a	5 (46)
利用 FOLFIRINOX 之先 前治療，n (%)	n/a	n/a	4 (36)

ECOG=美國東岸癌症臨床研究合作組織；OC=卵巢癌。

安全性

【0361】 在 OC 患者中，2 例方案限定之 DLT，即 1 例 4 級低鈣血症及 1 例 3 級尿酸增加，發生在 3.2 mg/kg q3w 之最大投與劑量下的 3 名 DLT 可評估患者中的 2 名中，其經測定具有過量 MTD。對於 q3w 方案，在 2.4 mg/kg 下顯示該 RP2D，且擴增群組募集處於該水準之 OC 及 PC 患者。另外，0.8-1.6 mg/kg 之每週劑量遞增群組徵募 OC 患者；對於 q1w 方案，在 1.4 mg/kg 下顯示 RP2D，且擴增群組徵募 1 名處於該水準之 PC 患者。

【0362】 在 q3w 患者中，所有劑量水準下之最常見相關 AE (表 2A)為疲勞(57.4%)、噁心(37.0%)、食慾下降(29.6%)、外周感覺性神經病及嘔吐(各 27.8%)、腹瀉(24.1%)、脫髮及發熱(各 20.4%)。在 q1w 患者中，所有劑量水準下之最常見相關 AE (表 2B)為噁心(47.8%)、嘔吐(39.1%)、貧血(34.8%)、疲勞(30.4%)、嗜中性白血球減少症(26.1%)、脫髮、食慾下降、腹瀉及低鎂血症(各 21.7%)。

表 2A. q3w 群組中≥10%患者報導之相關不良事件。

MedDRA 較佳項	0.3 mg/kg (n=3)	0.6 mg/kg (n=3)	1.2 mg/kg (n=3)	1.8 mg/kg (n=3)	2.4 mg/kg (n=39)	3.2 mg/kg (n=3)	所有患者 (n=54)
任何不良事件	3 (100.0%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	39 (100.0%)	3 (100.0%)	51 (94.4%)
疲勞	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	26 (66.7%)	2 (66.7%)	31 (57.4%)

MedDRA 較佳項	0.3 mg/kg (n=3)	0.6 mg/kg (n=3)	1.2 mg/kg (n=3)	1.8 mg/kg (n=3)	2.4 mg/kg (n=39)	3.2 mg/kg (n=3)	所有患者 (n=54)
外周神經病	1 (33.3%)	0	0	2 (66.7%)	17 (43.6%)	1 (33.3%)	21 (38.9%)
噁心	1 (33.3%)	0	0	1 (33.3%)	15 (38.5%)	3 (100.0%)	20 (37.0%)
食慾下降	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	11 (28.2%)	1 (33.3%)	16 (29.6%)
嘔吐	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	10 (25.6%)	3 (100.0%)	15 (27.8%)
腹瀉	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	8 (20.5%)	1 (33.3%)	13 (24.1%)
脫髮	0	0	0	1 (33.3%)	9 (23.1%)	1 (33.3%)	11 (20.4%)
發熱	0	0	0	2 (66.7%)	7 (17.9%)	2 (66.7%)	11 (20.4%)
低鎂血症	1 (33.3%)	0	0	2 (66.7%)	6 (15.4%)	0	9 (16.7%)
嗜中性白血球減少症	0	0	0	0	8 (20.5%)	1 (33.3%)	9 (16.7%)
關節痛	0	0	0	2 (66.7%)	5 (12.8%)	1 (33.3%)	8 (14.8%)
味覺不調	0	0	0	0	7 (17.9%)	1 (33.3%)	8 (14.8%)
無力	0	0	0	0	5 (12.8%)	1 (33.3%)	6 (11.1%)
低鉀血症	0	0	0	0	4 (10.3%)	2 (66.7%)	6 (11.1%)
低磷血症	0	0	0	1 (33.3%)	2 (5.1%)	3 (100.0%)	6 (11.1%)
任何不良事件	3 (100.0%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	39 (100.0%)	3 (100.0%)	51 (94.4%)
疲勞	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	26 (66.7%)	2 (66.7%)	31 (57.4%)
外周神經病	1 (33.3%)	0	0	2 (66.7%)	17 (43.6%)	1 (33.3%)	21 (38.9%)
噁心	1 (33.3%)	0	0	1 (33.3%)	15 (38.5%)	3 (100.0%)	20 (37.0%)
食慾下降	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	11 (28.2%)	1 (33.3%)	16 (29.6%)
嘔吐	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	10 (25.6%)	3 (100.0%)	15 (27.8%)
腹瀉	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	8 (20.5%)	1 (33.3%)	13 (24.1%)
脫髮	0	0	0	1	9	1	11

MedDRA 較佳項	0.3 mg/kg (n=3)	0.6 mg/kg (n=3)	1.2 mg/kg (n=3)	1.8 mg/kg (n=3)	2.4 mg/kg (n=39)	3.2 mg/kg (n=3)	所有患者 (n=54)
				(33.3%)	(23.1%)	(33.3%)	(20.4%)
發熱	0	0	0	2 (66.7%)	7 (17.9%)	2 (66.7%)	11 (20.4%)
低鎂血症	1 (33.3%)	0	0	2 (66.7%)	6 (15.4%)	0	9 (16.7%)
嗜中性白血球減少症	0	0	0	0	8 (20.5%)	1 (33.3%)	9 (16.7%)
關節痛	0	0	0	2 (66.7%)	5 (12.8%)	1 (33.3%)	8 (14.8%)
味覺不調	0	0	0	0	7 (17.9%)	1 (33.3%)	8 (14.8%)
無力	0	0	0	0	5 (12.8%)	1 (33.3%)	6 (11.1%)
低鉀血症	0	0	0	0	4 (10.3%)	2 (66.7%)	6 (11.1%)
低磷血症	0	0	0	1 (33.3%)	2 (5.1%)	3 (100.0%)	6 (11.1%)

表 2B. q1w 群組中≥10%患者報導之相關不良事件。

MedDRA 較佳項	0.8 mg/kg (n=3)	1.1 mg/kg (n=7)	1.4 mg/kg (n=7)	1.6 mg/kg (n=6)	所有患者 (n=23)
任何不良事件	2 (66.7%)	7 (100.0%)	5 (71.4%)	6 (100.0%)	20 (87.0%)
噁心	0	4 (57.1%)	4 (57.1%)	3 (50.0%)	11 (47.8%)
嘔吐	0	2 (28.6%)	5 (71.4%)	2 (33.3%)	9 (39.1%)
貧血	1 (33.3%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	2 (33.3%)	8 (34.8%)
疲勞	0	2 (28.6%)	2 (28.6%)	3 (50.0%)	7 (30.4%)
嗜中性白血球減少症	1 (33.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	3 (50.0%)	6 (26.1%)
脫髮	0	1 (14.3%)	2 (28.6%)	2 (33.3%)	5 (21.7%)
食慾下降	0	1 (14.3%)	3 (42.9%)	1 (16.7%)	5 (21.7%)
腹瀉	0	3 (42.9%)	0	2 (33.3%)	5 (21.7%)
低鎂血症	1 (33.3%)	2 (28.6%)	0	2 (33.3%)	5 (21.7%)
天冬胺酸轉胺酶增加	0	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	4 (17.4%)
外周神經病	0	1 (14.3%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	4 (17.4%)
關節痛	0	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0	3 (13.0%)
便秘	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	0	3 (13.0%)
頭痛	0	2 (28.6%)	0	1 (16.7%)	3 (13.0%)
低鈉血症	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	3 (13.0%)

【0363】 大部分 AE 之嚴重程度為 1 級及 2 級。在 q3w 患者中，≥5% q3w 患者中發生之≥3 級相關 AE 包括嗜中性白血球減少症(在 2.4 mg/kg 下為 4 級；總計 9.3%)及疲勞(在 2.4 mg/kg 下為 4 級；總計 7.4%)。≥5% q1w 患者

中發生之≥3 級相關 AE 包括嗜中性白血球減少症(在 1.4 mg/kg 下為 1 級；總計 17.4%)、腹瀉(在 1.4 mg/kg 下為 0 級；總計 8.7%)及低鈉血症(在 1.4 mg/kg 下為 0 級；總計 8.7%)。

【0364】 q3w 患者中之藥物相關嚴重 AE (SAE)包括小腸梗阻(2 名患者)、低鈣血症(1 名患者)及嗜中性白血球減少症(1 名患者)。q1w 患者中之藥物相關 SAE 包括脫水、腹瀉、噁心及可逆性後腦病變症候群(各 1 名患者)。q3w 群組中之 3/54 患者(5.6%)及 q1w 群組中之 3/23 患者(13.0%)具有造成治療中斷之 AE。

【0365】 外周神經病(PN)為充分記錄之微管抑制劑毒性。與此一致，在經 DMUC5754A 治療之患者中觀察到藥物相關 PN (表 2A 及表 2B)。q3w 群組中之 21 名患者(38.9%)及 q1w 群組中之 4 名患者(17.4%)報導藥物相關外周神經病及相關 AE。q3w 群組中之 25 名(46%)患者及 q1w 群組中之 11 名(48%)患者在進入研究之前具有 PN。距研究中第一個 PN 事件之中值時間在 q3w 群組中為 99 天且在 q1w 群組中為 190 天(表 3)。

表 3. (A) q3w 週及(B) q1w 週患者之距外周神經病發作之中值時間。

表 3A. q3w 週給藥。

	研究中 PN=是	研究中 PN = 否	總計	距研究中第 一次 PN 發作 之中值時間 (天)
先前神經病=是	5 (9%)	20 (37%)	25 (46%)	148
先前神經病=否	18 (33%)	11 (20%)	29 (54%)	71
總計	23 (43%)	31 (57%)	54 (100%)	99

表 3B. q1w 週給藥。

	研究中 PN= 是	研究中 PN =否	總計	距研究中第 一次 PN 發 作之中值時 間(天)
--	--------------	--------------	----	-----------------------------------

先前神經病=是	2 (9%)	9 (39%)	11 (48%)	190
先前神經病=否	2 (9%)	10 (43%)	12 (52%)	N/A
總計	4 (17%)	19 (83%)	23 (100%)	190

PN=外周神經病。

DMUC5754A 藥物動力學

【0366】 在 q3w 及 q1w 群組中，第 1 循環中如藉由 C_{max} 或 AUC_{inf} 所量度之 acMMAE 或總抗體暴露之增加不與劑量成比例，且 acMMAE 或總抗體在研究劑量範圍(0.3-3.2 mg/kg)內展現非線性 PK (表 4)。acMMAE 暴露與總抗體暴露存在相關性。

表 4. DMUC5754A 第 1 循環藥物動力學資料彙總。

劑量 (mg/kg)	癌症 類型	N	總抗體		acMMAE		未結合 MMAE	
			C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (天·μg/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (天·ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (天·ng/mL)
q3w (第 1 循環)								
0.3	OC	3	6.65 (0.86)	13.1 (-) ^a	93.3 (30.2)	135 (52.6)	0.675 (0.162)	4.33 (1.37)
0.6	OC	3	16.6 (4.97)	29.5 (6.01)	226 (42.8)	310 (83.4)	2.03 (1.02)	10.3 (3.88)
1.2	OC	3	22.5 (3.04)	81.8 (49.1)	337 (46.3)	715 (276)	2.84 (0.602)	19.2 (3.28)
1.8	OC	3	35.5 (1.19)	106.0 (18.3)	618 (65.6)	1050 (146)	4.7 (1.9)	33.1 (16)
2.4	OC	29	42.2 (8.68)	178.0 (65.9)	860 (216)	1850 (538)	6.77 (3.93)	55.5 (39.9) ^b
2.4	PC	10	38.9 (6.09)	167.0 (43.9)	737 (115)	1680 (368)	7.7 (5.79)	63.6 (57.9)
3.2	OC	3	71.4 (14.5)	324.0 (138.0)	1220 (55.7)	3380 (1190)	20 (15)	111 (-) ^c
q1w (第 1 劑量)								
0.8	OC	3	13 (4.43)	33.2 (12.2)	227 (64.6)	386 (104)	1.24 (-) ^f	-
1.1	OC	7	17.7 (4.64)	56.1 (15.0)	301 (138)	612 (195) ^d	3.23 (0.923)	-
1.4	OC	6	23.9 (7.32)	73.0(15.6)	449 (98)	813 (161) ^e	3.73 (1.56)	-
1.4	PC	1	17.3 (-)	55.7 (-)	204 (-)	542 (-)	7.59 (-)	-
1.6	OC	4	29.7 (4.24)	82.3 (10.5)	539 (84.5)	957 (136)	5.75 (2.77)	-

AUCinf=外推至無窮大時間之濃度-時間曲線下面積；Cmax=峰值濃度；t1/2=終末半衰期；Vss=穩態分佈體積；acMMAE=單甲基奧里斯他汀 E；PC=不可切除型胰臟癌；OC=鉑抗性卵巢癌；-未獲得。^an=2。^bn=28。^cn=1。^dn=6。^en=5。^fn=2。

【0367】 全身性未結合 MMAE 暴露較低且比 acMMAE 暴露低約 100 倍(表 4)。在 2.4 mg/kg q3w 之 MTD 劑量下，acMMAE PK 遵循多指數遞減，其中在 OC 患者中，終末 t_{1/2} 值為 5.01±1.45 天，CL 值為 25.4±8.39 mL/天/kg，且 Vss 值為 82.1±21.1 mL/kg，且另外，OC 與 PC 患者中之 acMMAE PK 相當，如 OC 與 PC 患者中之相似暴露及 PK 參數值所表明(表 5)。DMUC5754A 投與跟患者中 14.1%之免疫原性率相關，對此研究中之暴露具有最小影響。

表 5. 在 MTD (2.4 mg/kg，q3w)下 DMUC5754A 第 1 循環抗體結合之 MMAE 藥物動力學參數彙總(平均值[SD])

劑量 (mg/kg)	癌症 類型	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (天·ng/mL)	t _{1/2} (天)	CL (mL/天/kg)	V _{ss} (mL/kg)
2.4 (n=29)	OC	860 [216]	1850 [538]	5.01 [1.45]	25.4 [8.39]	82.1 [21.1]
2.4 (n=10)	PC	737 [115]	1680 [368]	5.42 [1.91]	26.4 [5.45]	94.6 [32.4]

AUCinf=外推至無窮大時間之血漿濃度-時間曲線下面積；CL=清除率；Cmax=峰值血漿濃度；t1/2=終末半衰期；Vss=穩態分佈體積；MMAE=單甲基奧里斯他汀 E；PC=不可切除型胰臟癌；OC=鉑抗性卵巢癌。

臨床活性

【0368】 在 OC 患者中，q3w 群組中之所有已證實反應(1 個 CR 及 3 個 PR)均發生在以 2.4 mg/kg 治療之患者中；在 q1w 群組中，在 0.8、1.1 及 1.4 mg/kg 水準下報導 3 個已證實反應(表 6、圖 1A 及圖 1B)。

表 6. 卵巢癌中之研究者評定之最佳反應。

最佳反應	2.4 mg/kg q3w (N=29)	0.8 mg/kg q1w (N=3)	1.1 mg/kg q1w (N=7)	1.4 mg/kg q1w (N=6)
可觀反應				
部分反應	3	1	1	1
完全反應	1	0	0	0
反應持續時間 (月)				
範圍	3.0-11.3	3.0-3.0	6.8-6.8	4.6-4.6
中值	4.9	3.0	6.8	4.6
穩定疾病	17	2	3	2
進展疾病	6	0	3	2
無法評估	2	0	0	1

^a 定義為接受 ≥ 1 劑量之研究治療且進行 $\geq$ 治療腫瘤評定之患者。藉由 RECIST v1.1 來量度疾病。

【0369】 所有反應者均評定為具有 2+或 3+之 MUC16 IHC 評分。另外，在 2.4 mg/kg q3w 下有 1 名患者且在 1.1 mg/kg q1w 下有 1 名患者具有未證實之部分反應。1 名患者在 3.2 mg/kg q3w 下具有 $>30\%$ 目標病變 SLD 降低，但 PD 由於新病變而呈總體狀態。在 2.4 mg/kg q3w 下有 2 名患者且在 3.2 mg/kg q3w、1.2 mg/kg q3w、1.4 mg/kg q1w 及 1.6 mg/kg q1w 下各有 1 名患者具有輕微反應(圖 2A 至圖 2C)

【0370】 在 2.4 mg/kg q3w 給藥下，29 名患者中有 16 名進行研究 ≥ 105 天。無 PC 患者具有放射照相反應，且 1 名患者存在 CA19-9 下降 $>50\%$ 。參與 2.4 mg/kg 研究之前已進行過 7 次先前療法之 60 歲婦女具有 242 U/mL 之起始 CA125 及 IHC 2+之 MUC16 評分。在兩個劑量之後，CT 顯示部分響應，3 個目標病變減小 37%。連續 CT 掃描顯示持續腫瘤反應，在 8 個劑量之後達至減小 88%之最低點，其中左腹部 LN 質量之總 SLD 量測值自 48 mm 降至 6 mm (圖 3A)。此患者未報導治療相關不良事件。其繼續能夠通過其治療治療，且在發展新的腹部病變之前完成 12 個循環。在第二個案例中，參

與 2.4 mg/kg IV q3w 研究之前已進行過 7 次先前療法之 58 歲婦女具有 382 U/mL 之起始 CA125 及 IHC 3+ 之 MUC16 評分。在兩個劑量之後，MRI (由於過敏反應而無造影劑)顯示完全反應(100%減小)，膀胱質量之總 SLD 量測值自 25 mm 降至 0 mm (圖 3B)。圖 4 中指示各患者進行該研究之持續時間以及部分及完全反應。進行研究之平均時長為 103 天。

生物標記物分析

【0371】 評估 MUC16 表現對治療之抗腫瘤活性的最小臨限值要求。為了確定臨床活性之初始信號，在 PC 擴增研究中前瞻性地選擇高 MUC16 患者(組織 IHC 2+或 3+)。OC 擴增研究中亦聚集高 MUC16 患者(血清 CA125 水準 $\geq 2 \times$ 正常水準上限或組織 IHC 2+或 3+)。在劑量遞增研究中，追溯性地評估 MUC16 表現。

【0372】 在 42 名 OC 患者中評估腫瘤 MUC16 表現，顯示 20% IHC 0、16% IHC 2+及 64% IHC 3+。在 10 名以 2.4 mg/kg q3wk 治療之預先選擇高 MUC16 PC 患者中，40%為 IHC 2+且 60%為 IHC 3+。PC 及 OC 腫瘤樣品之 IHC 染色之代表性影像示於圖 5 中。

【0373】 因為抗 MUC16-ADC 結合循環 CA125，從而減少其用於追蹤反應之資訊，故探索人類副睪蛋白 4 (HE4)及 CA19-9 分別作為 OC 及 PC 中血清學反應之潛在替代標記物。使用 OLINK PEA 96-plex 分析法量測縱向血清 HE4 及 CA-125 水準，且相對於經 MUC16 ADC 治療之患者的基線腫瘤大小(如藉由 CT 掃描量測)及 RECIST 反應來繪圖。

【0374】 與 CA-125 相比，基線 HE4 水準與基線腫瘤大小更相關(圖 6A)。對於 OC，與 CA-125 相比，縱向血清 HE4 水準與對 MUC16 ADC 之 RECIST 臨床反應更特異性相關(圖 6B 至圖 6E)。HE4 減少至少 40%與卵巢癌患者中所見之部分放射照相反應相關(圖 6B 至圖 6E)。

【0375】 儘管 PC 治療在 10 名治療患者中未顯示放射學反應，但 1 名患者在 CA19-9 水準方面具有已證實之>50%下降，從而指示該治療之生物學效應(圖 6C)。

【0376】 為了進一步評估血清 HE4 作為替代生物標記物對針對 MUC16 ADC 治療之反應的效用，使用 ELISA 分析量測血清及血漿樣品中的蛋白質生物標記物，包括 CA125 及 HE4。使用 CellSearch 評估循環腫瘤細胞(CTC)，且使用下一代定序(NGS)來評估細胞游離 DNA (cfDNA) (圖 7)。

論述

【0377】 ADC 通常稱為靶向化學療法，此係因為其將由靶向腫瘤特異性抗原之單株抗體提供之特異性與細胞毒性劑之效力組合在一種藥物中。由於此靶向特性，其對於使用診斷劑來鑑別具有高靶向腫瘤抗原表現且因此很可能受益於該治療之患者群體非常重要。為了評估 MUC16 之表面表現與反應之間的相互關係，開發針對 MUC16 之 IHC 分析法且在研究之前加以驗證並且在研究期間實施。需要參與該研究之患者的檔案組織。利用 IHC 分析法對該組織進行追溯性或前瞻性染色(視試驗階段而定)。在 42 名可評估卵巢癌患者中，80%具有高 MUC16 表現(IHC 2+/3+)，與對上皮卵巢癌中之 MUC16 總體盛行率的先前評定一致。僅在高 MUC16 患者中觀測到客觀反應，指示 MUC16 標靶表現與來自 DMUC5754A 治療之臨床益處相關。除使用組織 MUC16 表現(藉由 IHC)作為 DMUC5754A 之潛在預示性生物標記物的評定以外，亦評估若干循環疾病特異性生物標記物充當替代標記物用於監測對 DMUC5754A 之治療反應的能力。該等結果顯示，充分確立之卵巢癌循環生物標記物 CA125 由於血清 CA125 與 MUC16 ADC 之間的干擾而不適於監測治療反應。相反，該等結果顯示，循環 HE4 充當替代 PD 生

物標記物以監測 MUC16 ADC 及其他抗 MUC16 療法在卵巢癌中之治療反應。此標記物減少至少 40% 與卵巢癌患者中所見之部分放射照相反應相關。

實例 2：在鉑抗性卵巢癌或不可切除型胰臟癌患者中進行之抗 MUC16 THIOMAB™ 抗體藥物結合物之安全性及藥物動力學研究

【0378】 在鉑抗性卵巢癌及胰臟癌患者中對抗 MUC16 THIOMAB™ 抗體藥物結合物(TDC)進行多中心人類研究。評估安全性及藥物動力學性質。量測血清中之循環 HE4 水準且與治療反應相關聯。

方法

研究設計

【0379】 設計此 I 期多中心開放標記劑量遞增研究以確定抗 MUC16 TDC 在鉑抗性 OC 或不可切除型胰臟癌患者中之推薦 II 期劑量(RP2D)。在利用 3+3 徵募方案之單一試劑劑量遞增階段，給與患者靜脈內抗 MUC16 TDC 劑量，以評估 DMUC5754A 之安全性、耐受性及藥物動力學性質。確定最大耐受劑量(MTD)後，將在 RP2D 下徵募劑量擴增群組以進一步表徵抗 MUC16 TDC 之安全性及初步臨床效力。

【0380】 亦在 RP2D 下採用 3+3 設計評估按每週一次(q1w)方案進行之給藥，以確定每週給藥之 MTD，繼之以群組擴增以進一步表徵 q1w 給藥之安全性及活性。

患者

【0381】 OC 患者患有在最近用含鉑化學療法方案進行治療之後 6 個月內進展或復發且不存在標準療法之晚期上皮卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌。患者具有由中央審查委員會依據血清 CA125 $\geq 2 \times$ 正常值上限或顯示 MUC16 表現之檔案腫瘤組織活體檢查而記錄之 MUC16 表現。依據 RECIST v1.1 或婦科癌症國際小組(GCIG) CA125 進展準則來記錄先前基於鉑之化學

療法的進展或復發(Vergote 等人, 2000)。允許患者進行 ≤ 2 種先前化學療法方案。

【0382】 PC 患者具有由不可切除型胰臟導管腺癌組成之不存在標準療法之不可治癒性、局部晚期或轉移性疾病的組織學記錄(亦即，被視為不適於在治癒意圖下進行手術切除之患有局部晚期或轉移性疾病之患者)，包括先前在治癒意圖下切除之被視為不可切除之疾病的復發。患者具有依據檔案或新鮮腫瘤組織記錄之 MUC16 表現。在轉移性情形下已投與不超過 1 種化學療法方案(批准或實驗)。

【0383】 OC 及 PC 患者均需要患有具有可在至少一個維度上準確量測之至少一個病變的可量測疾病(最長尺寸 ≥ 2.0 cm (使用習知技術記錄)或 ≥ 1.0 cm (根據螺旋 CT 掃描))。若患者當前具有由先前療法所致之 >1 級毒性(脫髮及厭食症除外)或由任何原因所致之 >1 級神經病，則將其排除。另外，若患者先前已用 MUC16 靶向療法進行治療，則不允許其參與。

【0384】 亦可徵募子宮內膜癌(EC)患者進行抗 MUC16 TDC 臨床試驗。
安全性評定

【0385】 根據 NCI CTCAE v4.0 評估安全性。出於劑量遞增目的，劑量限制毒性(DLT)定義為在 DLT 評定窗口(第 1 循環之第 1 天至第 21 天)期間出現之被研究者視為與抗 MUC16 TDC 相關之以下毒性中的任一種：需要醫學干預且不可歸因於疾病進展或另一明顯確定原因之 ≥ 3 級非血液學毒性(不包括響應於標準照護療法之 3 級腹瀉；不存在先前藥物治療之響應於標準照護療法之 3 級噁心或嘔吐；不限制用研究藥物再治療之 3 級輸注反應)；持續 >5 天或與發燒相關之 ≥ 4 級嗜中性白血球減少症； ≥ 4 級貧血； ≥ 4 級血小板減少症。最大耐受劑量(MTD)定義為 $\leq 1/6$ 患者在指定劑量下具有方案

限定之 DLT 的劑量。在 DLT 評定窗之後滿足 DLT 準則之經歷 DLT 或不良事件(AE)之患者被允許延遲給藥至多 2 週或進行劑量減少。

藥物動力學性質及藥效學性質

【0386】 在 q3w 或 q1w 給藥方案後，表徵抗 MUC16 TDC 在 OC 及 PC 患者中之藥物動力學性質(PK)。對多個預先規定時間點之血清或血漿樣品的三種分析物(未結合 MMAE、抗 MUC16 TDC 總抗體及抗 MUC16 TDC 結合物(量測為抗體結合之 MMAE，acMMAE))進行定量。使用驗證型酶聯免疫吸附分析法來分析總抗體(MMAE:抗體比值等於或大於零之抗體，包括已結合、部分解結合及完全解結合之抗體)，最低可定量濃度為 60 ng/mL。藉由使用驗證型 LC/MS/MS 分析來測定血漿 acMMAE 及未結合 MMAE。在人類血漿中，acMMAE 分析及未結合 MMAE 之定量下限(LLOQ)分別為 0.359 ng/mL 及 0.0359 ng/mL。利用非隔室分析，使用 Phoenix WinNonlin 6.2 (Certara, L.P.)分析第 1 循環第 1 天抗 MUC16 TDC 劑量之後的 PK 資料，且基於劑量方案及癌症類型進行進一步評估。

【0387】 自所有經治療之患者收集血清抗治療劑抗體(ATA)樣品且使用驗證型橋接抗體 ELISA 加以分析。藉由競爭性結合進一步表徵陽性抗體反應，以確定該反應是主要針對 ADC 之抗體或是連接子-藥物部分。

臨床活性

【0388】 僅針對患有可依據 RECIST 規範量測之疾病的患者估計客觀反應率。客觀反應定義為完全或部分反應，如依據研究者評定所確定及藉由在初次記錄之後重複評定 ≥ 4 週所證實。客觀反應之持續時間定義為自初次完全或部分反應之時間至疾病進展或死亡之時間。

MUC16 免疫組織化學(IHC)

【0389】 為了測定經甲醛固定經石蠟包埋之檔案組織中的 MUC16 蛋白表現，使用抗 MUC16 (3A5.3)小鼠單株一級抗體及 Ventana ultraView DAB IHC 偵測來開發全自動 IHC 分析法。根據以下算法對 MUC16 膜染色水準進行評分，其中為了定量為陽性，各類別中必須有至少 10%腫瘤細胞受到染色；IHC=3+，主要染色強度為 3+表示主要強染色；IHC=2+：主要中度染色；IHC=1+，主要弱染色；IHC=0，>90%腫瘤細胞中存在極弱或無染色。

血清 CA125、HE4 及 CA19-9 之評定

【0390】 量測在各治療循環之前收集的血清樣品中的循環生物標記物，包括卵巢癌症之 CA125 及(人類副睪蛋白 4 (HE4)以及胰臟癌之 CA125 及 CA19-9。在 ARCHITECT i 系統(Abbott)上分別使用 CA 125 II™、HE4 及 CA19-9_{XR}化學發光微粒免疫分析法來分析 CA125、HE4 及 CA19-9 水準。亦可量測子宮內膜癌之循環生物標記物，包括 HE4。

統計分析

【0391】 未針對明顯效率及第 I 型錯誤，但針對獲得初步安全性、PK 及 PD 資訊進行設計考慮。對於安全性分析，包括所有接受抗 MUC16 TDC 之患者。對於活性分析，包括所有在基線時具有可量測疾病之患者。

實例 3：對暴露於抗 MUC16-TDC 或抗 NaPi2b-ADC 之後的 SLD 與血清 HE4 水準之間的關聯的評估

【0392】 在卵巢癌患者及胰臟癌患者中使用抗 MUC16 THIOMAB™抗體藥物結合物(TDC)進行研究。使用抗 naPi2b-ADC 抗體藥物結合物在卵巢癌患者中進行額外研究。量測血清中之循環 HE4 水準且與對抗 MUC16-TDC 之治療反應相關聯，同時使投與抗 MUC16-TDC 或抗 NaPi2b 之患者的循環 HE4 水準與 SLD 相關聯。

方法

抗 MUC16-TDC 研究之研究設計

【0393】 設計此 I 期多中心開放標記劑量遞增研究以確定 DMUC4064A (抗 MUC16-TDC)在鉑抗性卵巢癌患者及不可切除型胰臟癌患者中之推薦 II 期劑量(RP2D)。該研究採用傳統 3+3 劑量遞增設計來確定最大耐受劑量 (MTD)，且每三週(q3w)對患者投與靜脈內(IV) DMUC4064A (Genentech Inc.) 1.0-5.6 mg/kg 以評估 DMUC4064A 之安全性、耐受性及藥物動力學性質。

抗 MUC16-TDC 研究之患者

【0394】 卵巢癌患者患有在最近用含鉑化學療法方案進行治療之後 6 個月內進展或復發之晚期上皮卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌。患者具有依據血清 CA125 $\geq 2 \times$ 正常值上限或顯示 MUC16 表現之檔案腫瘤組織活體檢查而記錄之 MUC16 表現。依據 RECIST v1.1 記錄先前基於鉑之化學療法的進展或復發。允許患者進行 ≤ 2 種先前化學療法方案。

【0395】 胰臟癌患者具有由不可切除型胰臟導管腺癌組成之不可治癒性、局部晚期或轉移性疾病的組織學記錄(亦即，被視為不適於在治癒意圖下進行手術切除術之患有局部晚期或轉移性疾病之患者)，包括先前切除之疾病的復發。患者具有依據檔案或新鮮腫瘤組織記錄之 MUC16 表現。在輔助或晚期/轉移性情形下已投與不超過兩種先前化學療法方案以用於治療胰臟癌。

【0396】 卵巢癌患者及胰臟癌患者均必須已簽署知情同意書，18 歲以上，具有至少 12 週之壽命預期，具有 0 或 1 之美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG)體能狀態，患有 CT 或 MRI 掃描上之至少一個二維可量測非淋巴結病變之長進出直徑 ≥ 1 cm 或者 CT 或 MRI 掃描上之至少一個二維可量測淋巴結之短進出直徑量測為 ≥ 1.5 cm 的可量測疾病。需要抗糖尿病藥物治療之患者必須維持穩定劑量及方案 ≥ 4 週。患者必須已具有絕對嗜中性白血球計數

$\geq 1500/\mu\text{L}$ 、血紅蛋白 $\geq 9\text{ d/dL}$ 、血小板計數 $\geq 100,000/\mu\text{L}$ 、總膽紅素 $\leq 1.5\times\text{ULN}$ 、天冬胺酸轉胺酶(AST)及丙胺酸轉胺酶(ALT) $\leq 2.5\times\text{ULN}$ 、血清肌酸酐 $\leq 1.5\text{ mg/dL}$ 。距最後一次生長因子支持至少 14 天必須已評定絕對嗜中性白血球計數；距先前輸血時間至少 14 天必須已評定血紅蛋白及血小板計數。患者必須已具有國際標準化比值(INR) ≤ 1.5 及活化部分凝血活酶時間(aPTT) $\leq 1.5\times\text{ULN}$ 。

【0397】 若患者當前具有由先前療法所致之 >1 級毒性(脫髮及厭食症除外)或由任何原因所致之 >1 級神經病，則將其排除。另外，若患者先前已用 MUC16 靶向療法進行治療，則不允許其參與。若患者在第一天之前四週內進行過抗腫瘤療法、進行過利用含 MMAE 之 ADC 的先前治療、具有 HbA1c $\geq 7.5\%$ 、在第一天之前兩週內進行過針對骨轉移之緩解性輻射、進行過針對肺野之先前輻射、在第一天之前四週內進行過重大手術程序、在第一循環第一天之前四週內有過已知活性細菌、病毒、真菌、分枝桿菌、寄生蟲或其他感染、有顯著不受控併發疾病之證據、臨床上顯著之肺症狀及病徵、臨床上顯著之肝臟疾病史、在最近五年內有其他惡性病、未治療或活性 CNS 轉移、對單株抗體療法之嚴重過敏或過敏反應史、懷孕或正在哺乳、不能夠順應研究及追蹤程序或患有任何其他疾病、代謝功能障礙、導致合理懷疑患有忌使用研究藥物之疾病或病狀的身體檢查發現或臨床實驗室發現，則不允許其參與。

抗 NaPi2b-ADC 研究之研究設計

【0398】 此為在鉑抗性卵巢癌患者中評估 DNIB0600A (抗 NaPi2b-ADC) 之安全性及活性的 II 期隨機化多中心開放標記研究。每三週(q3w)對該等患者投與靜脈內(IV) DNIB0600A (Genentech Inc.) 2.4 mg/kg 以評估

DNIB0600A 之安全性、耐受性及藥物動力學性質，且在具有高 NaPi2b 腫瘤之患者中以及總體患者群體中評定總體反應率及反應持續時間。

抗 NaPi2b-ADC 研究之患者

【0399】 卵巢癌患者必須已簽署知情同意書，18 歲以上，具有至少 12 週之壽命預期，具有 0 或 1 之 ECOG 體能狀態，且具有上皮卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌之組織學記錄。該等患者必須已可提供且願意提供充足檔案腫瘤樣品。該等患者必須已患有在最近用含鉑化學療法方案進行治療期間或之後六個月內已進展或復發之晚期上皮卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌。必須已依據 RECIST v1.1 準則放射照相記錄先前基於鉑之化學療法的進展或復發。患者必須已患有具有至少一個可根據 RECIST v1.1 準則在至少一個維度上準確量測之病變的可量測疾病。允許用於治療鉑抗性卵巢癌之不超過一種先前細胞毒性化學療法方案及不超過兩種總方案。患者必須已具有絕對嗜中性白血球計數 $\geq 1500/\mu\text{L}$ 、血紅蛋白 $\geq 9 \text{ g/dL}$ 、血小板計數 $\geq 100,000/\mu\text{L}$ 、總膽紅素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 、天冬胺酸轉胺酶(AST)及丙胺酸轉胺酶(ALT) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ 、血清肌酸酐 $\leq 2.5 \text{ mg/dL}$ 。患者必須已具有國際標準化比值(INR) ≤ 1.5 及活化部分凝血活酶時間(aPTT) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 。患者必須已願意且能夠進行 PRO 調查。

【0400】 若患者在第一線含鉑化學療法方案期間或兩個月內患有定義為疾病進展之原發性鉑難治性疾病，則將其排除。若患者在第一天之前四週內已接受抗腫瘤療法或在第一天之前兩週內已接受緩解性輻射，則將其排除。若患者在第一天之前四週內進行過先前蔥環類療法、利用 NaPi2b 或 SCL34A2 靶向療法之先前治療或重大手術程序，則將其排除。若患者當前具有由先前療法所致之 >1 級毒性(脫髮及厭食症除外)或由任何原因所致之 >1 級神經病，則將其排除。若患者之由多時間造影或超音波心電圖定義之

左心室射血分數低於正常機構下限，則將其排除。若患者具有可能影響方案順應性或結果解讀之顯著不受控併發疾病之證據，則將其排除。若患者在第一循環第一天之前四週內有過已知活性細菌、病毒、真菌、分枝桿菌、寄生蟲或其他感染，或有過臨床上顯著之肝臟疾病史或經測試對 B 型肝炎或 C 型肝炎呈陽性，或有過已知 HIV 血清陽性狀態史，則將其排除。若患者在最近 5 年內患有其他惡性病，則將其排除，但若滿足所有以下準則，則受到充分治療之原位子宮頸癌、鱗狀皮膚癌、受到充分控制之限制性基底細胞皮膚癌或者同期原發性子宮內膜癌或先前原發性子宮內膜癌除外：階段≤IB、無血管或淋巴侵襲之淺表子宮肌層侵襲及無不良分化亞型(亦即，乳頭狀血清、透明細胞或其他婦產科醫學會聯盟[FIGO] 3 級病變)。若患者具有未治療或活性 CNS 轉移、對單株抗體療法之嚴重過敏或過敏反應史、懷孕或正在哺乳、具有已知 NaPi2b 缺乏史或患有任何其他疾病、代謝功能障礙、導致合理懷疑患有忌使用研究藥物之疾病或病狀的身體檢查發現或臨床實驗室發現，則將其排除。

臨床活性

【0401】 評估患有可依據 RECIST 規範量測之疾病的患者的治療(使用抗 MUC16-TDC)反應率。如依據 RECIST v1.1 所量測，將患者鑑定為具有部分反應(PR)、穩定疾病(SD)或漸進性疾病(PD)。客觀反應定義為完全或部分反應，如依據研究者評定所確定及藉由在初次記錄之後重複評定≥4 週所證實。客觀反應之持續時間定義為自初次完全或部分反應之時間至疾病進展或死亡之時間。

MUC16 免疫組織化學(IHC)

【0402】 為了測定經甲醛固定經石蠟包埋之檔案組織中的 MUC16 蛋白表現，使用抗 MUC16 (3A5.3)小鼠單株一級抗體及 Ventana ultraView DAB IHC 偵測來開發全自動 IHC 分析法。

【0403】 根據以下算法對 MUC16 膜染色水準進行評分，其中為了定量為陽性，各類別中必須有至少 10%腫瘤細胞受到染色；IHC=3+，主要染色強度為 3+表示主要強染色；IHC=2+：主要中度染色；IHC=1+，主要弱染色；IHC=0，>90%腫瘤細胞中存在極弱或無染色。使用 H 評分進行 HE4 免疫組織化學半定量。基於 HE4 染色強度水準，對各患者指定介於 0 至 300 範圍內之 H 評分。

血清 HE4 之評定

【0404】 量測在各治療循環之前收集的血清樣品中的循環人類副睪蛋白 4 (HE4)。在 ARCHITECT i 系統(Abbott)上使用 HE4 化學發光微粒免疫分析法來分析 HE4 水準。

結果

【0405】 為了評估血清 HE4 作為對抗 MUC16-TDC 治療之反應性的替代生物標記物的效用，在每一次投與抗 MUC16-TDC 療法(劑量介於 1.0 與 5.6 mg/kg 之間的範圍內)之前量測鉑抗性卵巢癌患者之血清 HE4 水準。針對各患者計算血清 HE4 水準之最大變化百分比並且繪圖，且與該患者在投與抗 MUC16-TDC 療法之後的 RECIST 反應及 SLD 變化相比較(圖 8 及圖 9)。在臨床試驗終點，23 名患者維持穩定疾病，而兩名患者對治療具有部分反應。額外六名患者在研究過程中的某一點對治療顯示部分反應。研究總結時，在十名患者中觀察到漸進性疾病。令人驚訝的是，在投與抗 MUC16-TDC 之後顯示約 25%以上之最大 HE4 血清水準降低的患者對治療具有部分響應

或具有穩定疾病，表明此血清 HE4 水準降低可充當對抗 MUC16-TDC 治療之反應性的替代生物標記物。

【0406】 另外，對各患者之 SLD 最佳變化百分比進行繪圖並且與該患者之 RECIST 反應及血清 HE4 水準最大降低相比較(圖 10)。按照以上所描述之結果，血清 HE4 水準大幅降低與對抗 MUC16-TDC 治療之臨床反應有所改良相關。

【0407】 為了表徵基線 HE4 水準與 SLD 量測值之間是否存在相關性，對參與以下三項臨床研究之卵巢癌患者的基線 SLD 量測值及血清 HE4 水準進行繪圖：接受抗 MUC16-ADC 之卵巢癌患者(圖 11A)、接受抗 MUC16-TDC 之卵巢癌患者(圖 11B)及接受抗 NaPi2b-ADC 之卵巢癌患者(圖 11C)。對於參與此等研究之卵巢癌患者僅觀察到基線 SLD 量測值與血清 HE4 水準之間的低相關性，與在基線腫瘤大小與血清 HE4 水準之間觀察到的強相關性相反(圖 6A)。基線 SLD 與血清 HE4 水準之間的低相關性可部分得到解釋，此係因為 SLD 為用於確定臨床反應之目的的特定患者之腫瘤的量度，且因而未必體現該患者之總腫瘤負擔。令人感興趣的是，儘管在卵巢癌患者之基線 SLD 量測值與血清 HE4 水準之間僅觀察到低相關性，但投與抗 MUC16-TDC 之後的 HE4 水準降低(尤其降低 25%以上)與臨床反應改良強相關(圖 8 至圖 10)。

【0408】 總而言之，此資料表明血清 HE4 最大降低與較高抗 MUC16-TDC 劑量相關，而對抗 MUC16-TDC 之臨床反應改良與循環 HE4 水準大幅降低相關(圖 8 至圖 10)。儘管在基線 SLD 與血清 HE4 水準之間僅觀察到低相關性(圖 11A 至圖 11C)，但資料指示循環 HE4 水準降低至少 25% 與卵巢癌患者中所見之疾病穩定或部分放射照相反應相關，表明此血清 HE4 水準降低可充當對抗 MUC16-TDC 治療之反應性的替代生物標記物。

實例 4：評估血清 HE4 水準與抗 MUC16-TDC 之劑量或暴露時間之間的相關性

【0409】 在卵巢癌患者及胰臟癌患者中使用抗 MUC16 THIOMAB™抗體藥物結合物(TDC)進行研究。在治療之前及期間量測患者血清中的 HE4 及 CA125 之循環水準，接著將循環 CA125 及 HE4 水準之變化與抗 MUC16-TDC 劑量水準及治療時間相關聯。

方法

抗 MUC16-TDC 研究之研究設計

【0410】 設計此 I 期多中心開放標記劑量遞增研究以確定 DMUC4064A (抗 MUC16-TDC)在鉑抗性上皮卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌患者及局部晚期或轉移性胰臟癌患者中之推薦 II 期劑量(RP2D)。該研究採用傳統 3+3 劑量遞增設計來確定最大耐受劑量(MTD)，且每三週(q3w)對患者投與靜脈內(IV) DMUC4064A (Genentech Inc.) 1.0-5.6 mg/kg 以評估 DMUC4064A 之安全性、耐受性及藥物動力學性質，直至疾病進展。患者進行研究之時段介於 25 天至 400 天之範圍內。

抗 MUC16-TDC 研究之患者

【0411】 卵巢癌患者患有在最近用含鉑化學療法方案進行治療之後 6 個月內進展或復發之晚期上皮卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌。患者具有依據血清 CA125 $\geq 2 \times$ 正常值上限或顯示 MUC16 表現之檔案腫瘤組織活體檢查而記錄之 MUC16 表現。依據 RECIST v1.1 記錄先前基於鉑之化學療法的進展或復發。允許患者進行 ≤ 2 種先前化學療法方案。

【0412】 胰臟癌患者具有由不可切除型胰臟導管腺癌組成之不可治癒性、局部晚期或轉移性疾病的組織學記錄(亦即，被視為不適於在治癒意圖下進行手術切除術之患有局部晚期或轉移性疾病之患者)，包括先前切除之疾病

的復發。患者具有依據檔案或新鮮腫瘤組織記錄之 MUC16 表現。在輔助或晚期/轉移性情形下已投與不超過兩種先前化學療法方案以用於治療胰臟癌。

【0413】 卵巢癌患者及胰臟癌患者均必須已簽署知情同意書，18 歲以上，具有至少 12 週之壽命預期，具有 0 或 1 之美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態，患有 CT 或 MRI 掃描上之至少一個二維可量測非淋巴結病變之長進出直徑 ≥ 1 cm 或者 CT 或 MRI 掃描上之至少一個二維可量測淋巴結之短進出直徑量測為 ≥ 1.5 cm 的可量測疾病。需要抗糖尿病藥物治療之患者必須維持穩定劑量及方案 $\geq$ 四週。患者必須已具有絕對嗜中性白血球計數 $\geq 1500/\mu\text{L}$ 、血紅蛋白 ≥ 9 d/dL、血小板計數 $\geq 100,000/\mu\text{L}$ 、總膽紅素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 、天冬胺酸轉胺酶 (AST) 及丙胺酸轉胺酶 (ALT) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ 、血清肌酸酐 ≤ 1.5 mg/dL。距最後一次生長因子支持至少 14 天必須已評定絕對嗜中性白血球計數；距先前輸血時間至少 14 天必須已評定血紅蛋白及血小板計數。患者必須已具有國際標準化比值 (INR) ≤ 1.5 及活化部分凝血活酶時間 (aPTT) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 。

【0414】 若患者當前具有由先前療法所致之 >1 級毒性(脫髮及厭食症除外)或由任何原因所致之 >1 級神經病，則將其排除。另外，若患者先前已用 MUC16 靶向療法進行治療，則不允許其參與。若患者在第一天之前四週內進行過抗腫瘤療法、進行過利用含 MMAE 之 ADC 的先前治療、具有 HbA1c $\geq 7.5\%$ 、在第一天之前兩週內進行過針對骨轉移之緩解性輻射、進行過針對肺野之先前輻射、在第一天之前四週內進行過重大手術程序、在第一循環第一天之前四週內有過已知活性細菌、病毒、真菌、分枝桿菌、寄生蟲或其他感染、有顯著不受控併發疾病之證據、臨床上顯著之肺症狀及病徵、臨床上顯著之肝臟疾病史、在最近五年內有其他惡性病、未治療或

活性 CNS 轉移、對單株抗體療法之嚴重過敏或過敏反應史、懷孕或正在哺乳、不能夠順應研究及追蹤程序或患有任何其他疾病、代謝功能障礙、導致合理懷疑患有忌使用研究藥物之疾病或病狀的身體檢查發現或臨床實驗室發現，則不允許其參與。

血清 CA125 及 HE4 之評定

【0415】 量測在治療時段結束時收集之血清樣品中的循環人類副睪蛋白 4 (HE4)。在 ARCHITECT i 系統(Abbott)上使用 HE4 化學發光微粒免疫分析法來分析 HE4 水準。

【0416】 量測在治療時段結束時收集之血清樣品中的循環癌抗原 125 (CA125)。在 ARCHITECT i 系統(Abbott)上使用 CA125 II™化學發光微粒免疫分析法來分析 CA125 水準。

結果

【0417】 在投與抗 MUC16-TDC 療法(劑量介於 1.0 與 5.6 mg/kg 之間的範圍內)之後量測鉑抗性卵巢癌患者之血清 HE4 水準，且與血清 CA125 水準相比較。計算血清 CA125 及 HE4 水準中之最低劑量後水準佔基線之百分比且對各患者進行繪圖(圖 12)。如圖 12A 及圖 12B 中所示，血清 CA125 及 HE4 水準在治療之後的最大降低看似並不依賴於抗 MUC16-TDC 之劑量。

【0418】 另外，患者之治療後血清 CA125 及 HE4 水準與進行抗 MUC16-TDC 治療之時長的比較指示治療時長與血清 CA125 及 HE4 水準降低之間存在相關性(圖 13A 及圖 13B)。CA125 之斯皮爾曼等級相關係數經計算為 0.54 且 CA125 之 p 值經計算為 $p < 0.0001$ (圖 13A)。HE4 之斯皮爾曼等級相關係數經計算為 0.53 且 HE4 之 p 值經計算為 $p < 0.0001$ (圖 13B)。

【0419】 此外，用抗 MUC16-TDC 治療超過五個月(超過 150 天)之患者的血清 CA125 及 HE4 水準降低顯著低於用抗 MUC16-TDC 治療不足五個月之

患者的血清 CA125 及 HE4 水準降低(圖 14A 及圖 14B)。使用雙尾 t 檢驗來確定統計顯著性。用抗 MUC16-TDC 治療超過五個月之患者的血清 CA125 水準降低的「p 值」為 $p=0.0017$ (圖 14A)，而用抗 MUC16-TDC 治療超過五個月之患者的血清 HE4 水準降低的「p 值」為 $p=0.0001$ (圖 14B)。

【0420】 總而言之，此等數據表明血清 HE4 水準降低與進行抗 MUC16-TDC 療法之時長正相關。儘管血清 HE4 水準降低與血清 CA125 水準降低一致，但不同於 CA125，劑量後血清樣品中之 HE4 水準的量測不因存在 MUC16 靶向劑而受影響。

參考文獻

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
2. Bloss JD, Liao SY, Buller RE, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993;50:347-51.
3. Schneider C, Wright E, Perucchini D, et al. Primary carcinoma of the fallopian tube: a report of 19 cases with literature review. *Eur J Gynecol Oncol* 2000;21:578-82.
4. Martin LP, Schilder RJ. Management of recurrent ovarian carcinoma: current status and future directions. *Semin Oncol* 2009;36:112-25.
5. Pujade-Lauraine D, Paraiso D, Cure H, et al. Predicting the effectiveness of chemotherapy (Cx) in patients with recurrent ovarian cancer (ROC): a GINECO study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21(abstr 829).
6. Shaib Y, Davila J, Naumann C, et al. The impact of curative intent surgery on the survival of pancreatic cancer patients: a U.S. population-based study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1377-82.
7. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10.
8. Bast RC Jr, Feeney ME, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68:1331-7.
9. O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, et al. The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences. *Tumour Biol* 2001;22:348-66

10. Yin BWT, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem* 2001;276:27371-5.
11. Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:267-77.
12. Thériault C, Pinard M, Comamala M, et al. MUC16 (CA125) regulates epithelial ovarian cancer cell growth, tumorigenesis and metastasis. *Gynecol Oncol*. 2011 121(3):434-43.
13. Haglund C. Tumor marker antigen CA125 in pancreatic cancer: a comparison with CA19-9 and CEA. *Br. J. Cancer* 1986;54:897-901.
14. Macdonald F, Downing R. and W.H. Allum. Expression of CA125 in pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. *Br J Cancer* 1988;58:505-6.
15. Bafna S, Kaur, S, Batra SK. Membrane-bound mucins: the mechanistic basis for alterations in the growth and survival of cancer cells. *Oncogene* 2010;29:2893-904
16. Vergote I, Rustin GJS, Eisenhauer EA, et al. Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer]. *JNCI* 2000;92:1534-5.
17. Bai RL, Petit GR, Hamel E. Binding of dolastatin 10 to tubulin at a distinct site for peptide antimitotic agents near the exchangeable nucleotide and vinca alkaloid sites. *J Biol Chem* 1990;265:17141-9.
18. Bloss JD, Liao SY, Buller RE, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993;50:347-51.

19. Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
20. Chen Y, Clark S, Wong T, et al. Armed antibodies targeting the mucin repeats of the ovarian cancer antigen, MUC16, are highly efficacious in animal tumor models. *Cancer Res* 2007;67:4924-32.
21. DeGeorge JJ, Ahn C-H, Andrews PA, et al. Regulatory considerations for preclinical development of anticancer drugs. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;48:173-85.
22. Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. *Nat Biotechnol* 2003;21:778-84.
23. Fanale M, Barlett NL, Forero-Torres A, et al. The antibody-drug conjugate brentuximab vedotin (SGN-35) induced multiple objective responses in patients with relapsed or refractory CD30-positive lymphomas in a Phase 1 weekly dosing study. *Blood* 2009;114:abstract 2731.
24. Francisco JA, Cervený CG, Meyer DL, et al. cAC10-vcMMAE, an anti CD30 monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* 2003;102:1458-65.
25. Haisma HJ, Battaile A, Stradtman EW, et al. Antibody-antigen complex formation following injection of OC125 monoclonal antibody in patients with ovarian cancer. *Int J Cancer* 1987;40:758-62.
26. Hamid O, Sznol M, Pavlick AC, et al. Frequent dosing and GPNMB expression with DCX-011 (CRO11-vcMMAE), an antibody-drug conjugate

- (ADC), in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2010;28: abstract 8525.
27. McQuarrie SA, Riauka T, Baum RP, et al. The effects of circulating antigen on the pharmacokinetics and radioimmunoscentigraphic properties of ^{99m}Tc labelled monoclonal antibodies in cancer patients. *J Pharm Pharmaceut Sci* 1998;1:115-25.
 28. Monk BJ, Herzog, TJ, Kay SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;29:3107-14.
 29. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A Phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1960-66.
 30. Pastuskovas C, Mallet W, Clark S, et al. Effect of immune complex formation on the distribution of a novel antibody to the ovarian tumor antigen CA125. *Drug Metab Dispos* 2010;38:2309-19.
 31. Tolcher AW, Ochoa L, Hammond LA, et al. Catuzumab mertasine, a maytansinoid immunoconjugate directed to the CanAg antigen: a Phase I, pharmacokinetic, and biologic correlative study. *J Clin Oncol* 2003;21:211-22.
 32. Yin BWT, Dinistrian A, Lloyd KO, et al. Ovarian cancer antigen CA125 is encoded by the MUC16 mucin gene. *Int J Cancer* 2002;98:737-40.

【符號說明】

無

【序列表】

- <110> 美商建南德克公司
雷克仁, 馬克
馬斯萊爾, 丹尼爾
王, 宇雷
達保尼, 沃特
亨克, 艾瑞克
- <120> 人類副睪蛋白 4 (HE4)用於評定對癌症治療之反應性的用途
- <130> 146392033241
- <140> 尚未指定
- <141> 與此同時
- <150> US 62/360, 027
- <151> 2016-07-08
- <160> 18
- <170> FastSEQ Windows 版本 4.0
- <210> 1
- <211> 11
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成構建體
- <400> 1
- Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala
- 1 5 10
- <210> 2
- <211> 8
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>

<223> 合成構建體

<400> 2
Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr
1 5

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 3
Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 4
Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 5
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 5
Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 6
Ala Arg Trp Thr Ser Gly Leu Asp Tyr
1 5

<210> 7
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 7
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp Leu Ile His Asn Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 8
<211> 116

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 8
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp
20 25 30
Tyr Ala Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Val Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Thr Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 9
Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr
1 5

<210> 10
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 10

Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
1 5 10 15

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 11

Ala Arg Trp Asp Gly Gly Leu Thr Tyr
1 5

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 12

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

<210> 13
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 13
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Asn Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp
20 25 30
Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45
Met Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80
Leu His Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Asp Gly Gly Leu Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ala
115

<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 14
Ala Arg Trp Ala Ser Gly Leu Asp Tyr
1 5

<210> 15
<211> 116
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 15

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp
20 25 30
Tyr Ala Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Val Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Ala Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 16

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

<210> 17

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 17

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp
          20           25           30
Tyr Ala Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
          35           40           45
Val Gly Tyr Ile Asn Tyr Ala Gly Tyr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
          50           55           60
Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Arg Trp Ala Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
          100          105          110
Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 18

<211> 124

<212> PRT

<213> 智人

<400> 18

```

Met Pro Ala Cys Arg Leu Gly Pro Leu Ala Ala Ala Leu Leu Leu Ser
 1           5           10           15
Leu Leu Leu Phe Gly Phe Thr Leu Val Ser Gly Thr Gly Ala Glu Lys
          20           25           30
Thr Gly Val Cys Pro Glu Leu Gln Ala Asp Gln Asn Cys Thr Gln Glu
          35           40           45
Cys Val Ser Asp Ser Glu Cys Ala Asp Asn Leu Lys Cys Cys Ser Ala
          50           55           60
Gly Cys Ala Thr Phe Cys Ser Leu Pro Asn Asp Lys Glu Gly Ser Cys
65           70           75           80
Pro Gln Val Asn Ile Asn Phe Pro Gln Leu Gly Leu Cys Arg Asp Gln
          85           90           95
Cys Gln Val Asp Ser Gln Cys Pro Gly Gln Met Lys Cys Cys Arg Asn
          100          105          110
Gly Cys Gly Lys Val Ser Cys Val Thr Pro Asn Phe
          115          120

```

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種 MUC16 拮抗劑之用途，其用於製備治療有需要之個體之 MUC16 陽性癌症或延遲其進展之藥劑，其中該 MUC16 拮抗劑包含抗 MUC16 抗體，且其中該治療包括：

(a) 量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4) 表現量，其中該第一時間點係在對該個體投與該 MUC16 拮抗劑之前；

(b) 對該個體投與治療有效量之該 MUC16 拮抗劑；及

(c) 量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現量，其中該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後，且

其中若該第二時間點之 HE4 表現量比該第一時間點之 HE4 表現量低至少 25%，則對該個體投與一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑。

【請求項 2】 如請求項 1 之用途，其中該治療進一步包含步驟(d)： 當該第二時間點之 HE4 表現量比該第一時間點之 HE4 表現量低至少 25%時，對該個體投與一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑。

【請求項 3】 如請求項 1 或 2 之用途，其中該個體未曾接受過該 MUC16 拮抗劑。

【請求項 4】 如請求項 1 或 2 之用途，其中該個體正用 MUC16 拮抗劑進行治療。

【請求項 5】 一種 MUC16 拮抗劑之用途，其用於製備治療患有 MUC16 陽性癌症之個體之藥劑，其中該 MUC16 拮抗劑包含抗 MUC16 抗體，且其中該治療包括：

(a) 量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4) 表現量，其中該第一時間點係在對該個體投與該 MUC16 拮抗劑之前；

- (b) 對該個體投與治療有效量之該 MUC16 拮抗劑；
- (c) 量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現量，其中該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後；及
- (d) 基於該第一時間點與該第二時間點之間的 HE4 表現量變化來對該個體調節該 MUC16 拮抗劑之投與量。

【請求項 6】 一種用於選擇患有 MUC16 陽性癌症之個體以使用 MUC16 拮抗劑進行治療或傳達患有 MUC16 陽性癌症之個體對 MUC16 拮抗劑之反應可能性之方法，其中該 MUC16 拮抗劑包含抗 MUC16 抗體，該方法包括：

- (a) 量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4) 表現量，其中該第一時間點係在向該個體投與該 MUC16 拮抗劑之前；
- (b) 量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現量，其中該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後；及若第二時間點之 HE4 表現量比該第一時間點之 HE4 表現量低至少 25%，該方法進一步包含：
- (c) 選擇該個體以使用一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑進行治療，或
- (c') 向治療提供者傳達該第二時間點之 HE4 表現量比該第一時間點之 HE4 表現量低至少 25%，其中該治療提供者基於該傳達對該個體投與一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑或選擇該個體以使用一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑進行治療。

【請求項 7】 一種 MUC16 拮抗劑之用途，其用於製備治療有需要之個體之 MUC16 陽性癌症或延遲其進展之藥劑，該治療包括對該個體投與一或多個治療有效量之該 MUC16 拮抗劑，其中該 MUC16 拮抗劑包含抗

MUC16 抗體，其中該 MUC16 拮抗劑之初始治療有效量係在投與該一或多個治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前投與，且：

其中經測定，投與初始治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之後獲自該個體之樣品具有的副睪蛋白 4 (HE4)表現量比投與該初始治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前獲自該個體之樣品中的 HE4 表現量低至少 25%；或

其中基於投與初始治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之後獲自該個體之樣品具有的副睪蛋白 4 (HE4)表現量比投與該初始治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前獲自該個體之樣品中的 HE4 表現量低至少 25%的測定結果而選擇該個體以便進行治療；或

其中治療係基於投與初始治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之後該個體之樣品之副睪蛋白 4 (HE4)表現量比投與該初始治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前獲自該個體之樣品中的 HE4 表現量低至少 25%；或

其限制條件為已發現投與初始治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之後該個體之樣品表現副睪蛋白 4 (HE4)之量比投與該初始治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前獲自該個體之樣品中的 HE4 表現量低至少 25%。

【請求項 8】 一種評定患有 MUC16 陽性癌症之個體對 MUC16 拮抗劑治療之反應性或評定患有 MUC16 陽性癌症之個體之腫瘤負擔的方法，其中該 MUC16 拮抗劑包含抗 MUC16 抗體，該方法包括：

(a) 量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4)表現量；及

(b) 量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現量，

其中：

該第一時間點係在向該個體投與該 MUC16 拮抗劑之前，該第二時間點係在向該個體投與該 MUC16 拮抗劑之後，且該 HE4 表現量自該第一

時間點至該第二時間點降低至少 25%指示該個體對該 MUC16 拮抗劑有反應；或

該 HE4 表現量自該第一時間點至該第二時間點有所增加與該個體之腫瘤負擔增加相關。

【請求項 9】 如請求項 1、2、5 及 7 中任一項之用途或如請求項 6 或 8 之方法，其中該治療或方法進一步包括對該個體投與第二治療療法。

【請求項 10】 一種評定患有 MUC16 陽性癌症之個體之無進展存活時間或預測癌症進展的方法，其中該 MUC16 拮抗劑包含抗 MUC16 抗體，該方法包括：

(a) 量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4) 表現量，其中該第一時間點係在對該個體投與該 MUC16 拮抗劑之前；

(b) 量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現量，其中該第二時間點係在投與該 MUC16 拮抗劑之後，

其中：

該 HE4 表現量自該第一時間點至該第二時間點降低至少 25%指示該 MUC16 拮抗劑增加無進展存活時間，或

該 HE4 表現量自該第一時間點至該第二時間點降低少於 25%指示該個體患有可能進展之癌症。

【請求項 11】 如請求項 1、2、5 及 7 中任一項之用途或如請求項 6、8 及 10 中任一項之方法，其中：

該第一時間點發生於投與該治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前至少 3 天、之前至少 1 天、之前至少 12 小時、之前至少 4 小時、之前至少 1 小時、之前不足 1 小時或立即投與該治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之前；及/或

該第二時間點發生於投與該治療有效量之該 MUC16 拮抗劑之後至少 1 小時、之後至少 4 小時、之後至少 12 小時、之後至少 1 天、之後至少 3 天、之後至少 5 天、之後至少 1 週、之後至少 2 週或之後至少 3 週。

【請求項 12】 如請求項 1、2、5 及 7 中任一項之用途或如請求項 6、8 及 10 中任一項之方法，其中該樣品為血液樣品、血清樣品或細胞樣品。

【請求項 13】 如請求項 1、2、5 及 7 中任一項之用途或如請求項 6、8 及 10 中任一項之方法，其中該 HE4 表現量為 HE4 蛋白之循環量、HE4 蛋白之表現量或 HE4 之 RNA 轉錄量。

【請求項 14】 如請求項 1、2、5 及 7 中任一項之用途或如請求項 6、8 及 10 中任一項之方法，其中若該第二時間點之 HE4 表現量比該第一時間點之 HE4 表現量低至少 40%，則對該個體投與一或多個額外治療有效量之該 MUC16 拮抗劑。

【請求項 15】 如請求項 1、2、5 及 7 中任一項之用途或如請求項 6、8 及 10 中任一項之方法，其中該 MUC16 陽性癌症係選自由以下組成之群：卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌及非小細胞肺癌。

【請求項 16】 如請求項 1、2、5 及 7 中任一項之用途或如請求項 6、8 及 10 中任一項之方法，其中該 MUC16 陽性癌症為無法手術切除型胰臟癌。

【請求項 17】 如請求項 1、2、5 及 7 中任一項之用途或如請求項 6、8 及 10 中任一項之方法，其中該 MUC16 陽性癌症為選自由以下組成之群的卵巢癌：原發性腹膜癌、上皮卵巢癌、轉移性卵巢癌、輸卵管癌及鉑抗性卵巢癌。

【請求項 18】 如請求項 1、2、5 及 7 中任一項之用途或如請求項 6、8 及 10 中任一項之方法，其中該抗 MUC16 抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域或該輕鏈可變域或兩者包含以下 HVR：

- (a) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4；
- (b) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5；
- (c) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6；
- (d) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1；
- (e) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2；及
- (f) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3。

【請求項 19】 如請求項 1、2、5 及 7 中任一項之用途或如請求項 6、8 及 10 中任一項之方法，其中該抗 MUC16 抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之重鏈可變區或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之輕鏈可變區或兩者。

【請求項 20】 如請求項 1、2、5 及 7 中任一項之用途或如請求項 6、8 及 10 中任一項之方法，其中該抗 MUC16 抗體為選自 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 或 F(ab')₂ 之抗體片段。

【請求項 21】 如請求項 1、2、5 及 7 中任一項之用途或如請求項 6、8 及 10 中任一項之方法，其中一或多個胺基酸殘基經具有介於 0.6 至 1.0 之範圍內的硫醇反應性的一或多個游離半胱胺酸胺基酸置換。

【請求項 22】 如請求項 21 之方法或用途，其中該抗體在選自以下之一或多個位置包含半胱胺酸：根據 Kabat 編號慣例，該輕鏈之 15、43、110、144、149、168 及 205；以及根據 EU 編號慣例，該重鏈之 41、88、115、118、120、171、172、282、375 及 400。

【請求項 23】 如請求項 1、2、5 及 7 中任一項之用途或如請求項 6、8 及 10 中任一項之方法，其中該抗 MUC16 抗體與細胞毒性劑共價連接。

【請求項 24】 如請求項 23 之方法或用途，其中該抗 MUC16 抗體經由連接子與細胞毒性劑共價連接且該連接子包含以下各項中之一或多者：6-馬來醯亞胺基己醯基(MC)、馬來醯亞胺基丙醯基(MP)、纈胺酸-瓜胺酸(val-cit)、丙胺酸-苯丙胺酸(ala-phe)、對胺基苯甲氧基羰基(PAB)、4-(2-吡啶基硫)戊酸 N-琥珀醯亞胺酯(SPP)、4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸 N-琥珀醯亞胺酯(SMCC)、(4-碘-乙醯基)胺基苯甲酸 N-琥珀醯亞胺酯(SIAB)及 6-馬來醯亞胺基己醯基-纈胺酸-瓜胺酸-對胺基苯甲氧基羰基(MC-vc-PAB)。

【請求項 25】 如請求項 24 之方法或用途，其中該連接子經由該抗體上之硫醇基與該抗體連接。

【請求項 26】 如請求項 23 之方法或用途，其中該細胞毒性劑為單甲基奧里斯他汀 E (MMAE)或單甲基奧里斯他汀 F (MMAF)。

【請求項 27】 一種抗癌劑之用途，其用於製備治療有需要之個體之選自由卵巢癌、子宮內膜癌、三陰性乳癌、胰臟癌及非小細胞肺癌組成之群之 MUC16 陽性癌症或者延遲其進展的藥劑，其中該治療包括：

(a) 量測在第一時間點獲自該個體之樣品中的人類副睪蛋白 4 (HE4) 表現量，其中該第一時間點係在對該個體投與該抗癌劑之前；

(b) 對該個體投與治療有效量之該抗癌劑；

(c) 量測在第二時間點獲自該個體之樣品中的 HE4 表現量，其中該第二時間點係在投與該抗癌劑之後，且

其中若該第二時間點之 HE4 表現量比該第一時間點之 HE4 表現量低至少 25%，則對該個體投與一或多個額外治療有效量之該抗癌劑。

【請求項 28】 一種診斷 MUC16 陽性癌症的方法，該方法包括：

(a) 自人類患者獲得樣品且偵測該樣品中之人類副睪蛋白 4 (HE4) 表現量；

(b) 藉由對該患者投與治療有效量之抗 MUC16 抗體且偵測投與該抗 MUC16 抗體之後獲自該患者之樣品中的 HE4 表現量來偵測該患者之 HE4 表現量在用該抗 MUC16 抗體進行治療之後是否降低，

其中該抗 MUC16 抗體包含重鏈可變域及輕鏈可變域，

其中該重鏈可變域及該輕鏈可變域包含以下 HVR：

(i) HVR-H1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4；

(ii) HVR-H2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5；

(iii) HVR-H3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6；

(iv) HVR-L1，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 1；

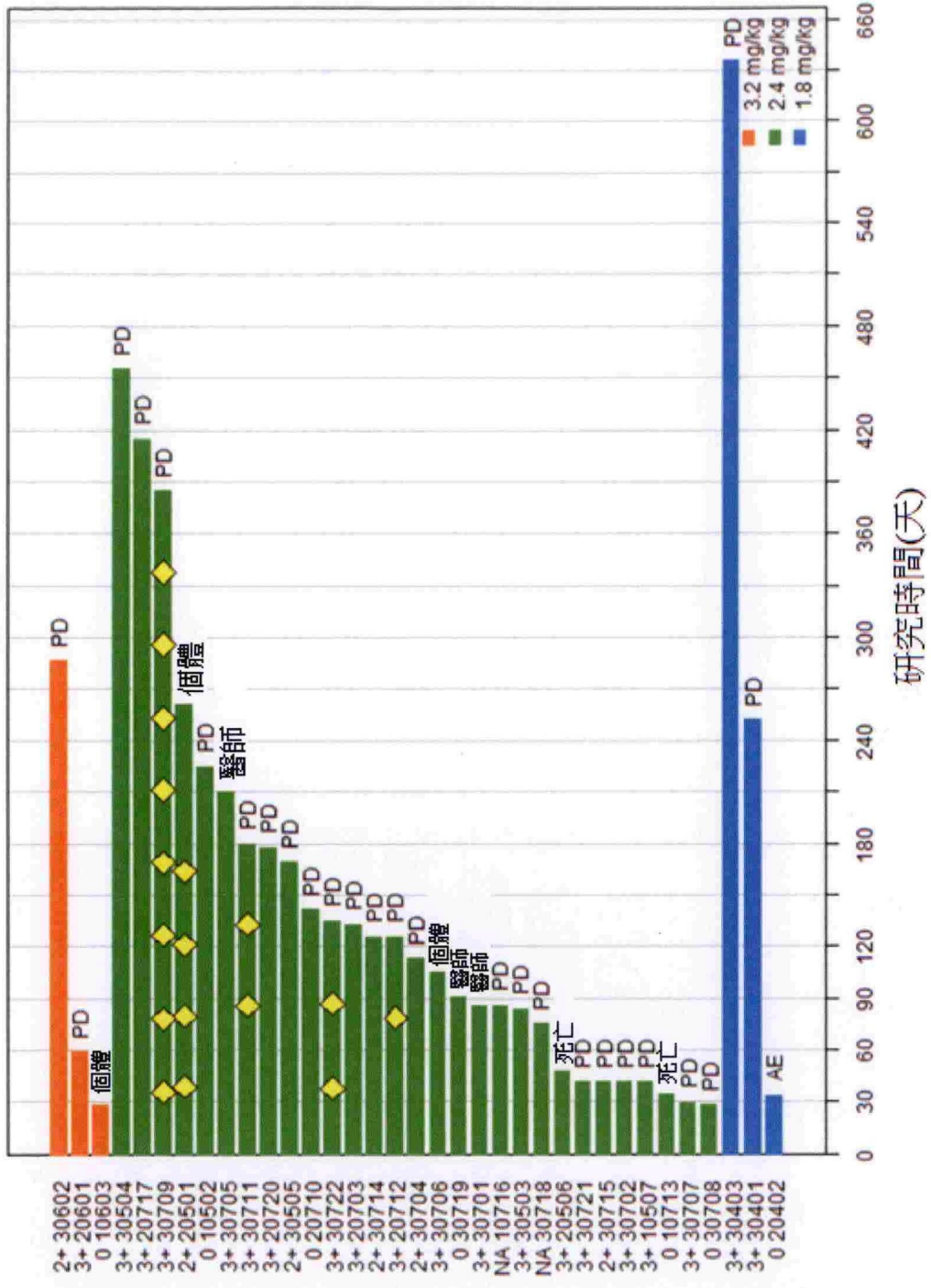
(v) HVR-L2，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2；及

(vi) HVR-L3，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3；以及

(c) 當投與該抗 MUC16 抗體之後的 HE4 表現量比投與該抗 MUC16 抗體之前的 HE4 表現量低至少 25%時，診斷該患者患有 MUC16 陽性癌症。

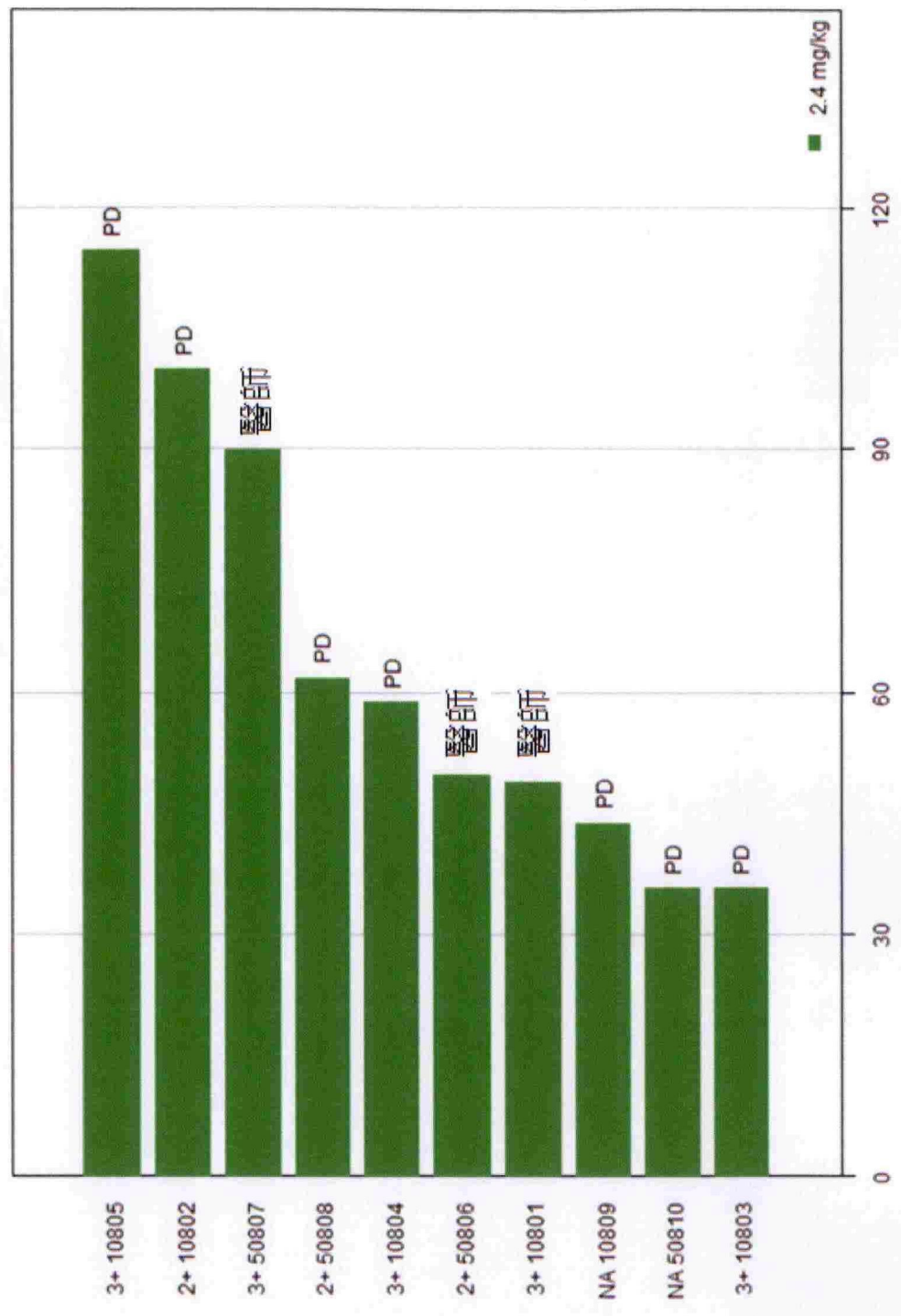
【發明圖式】

DGR4980g卵巢癌q3w研究時間



【圖 1A】

DGR4980g胰臟癌q3w研究時間



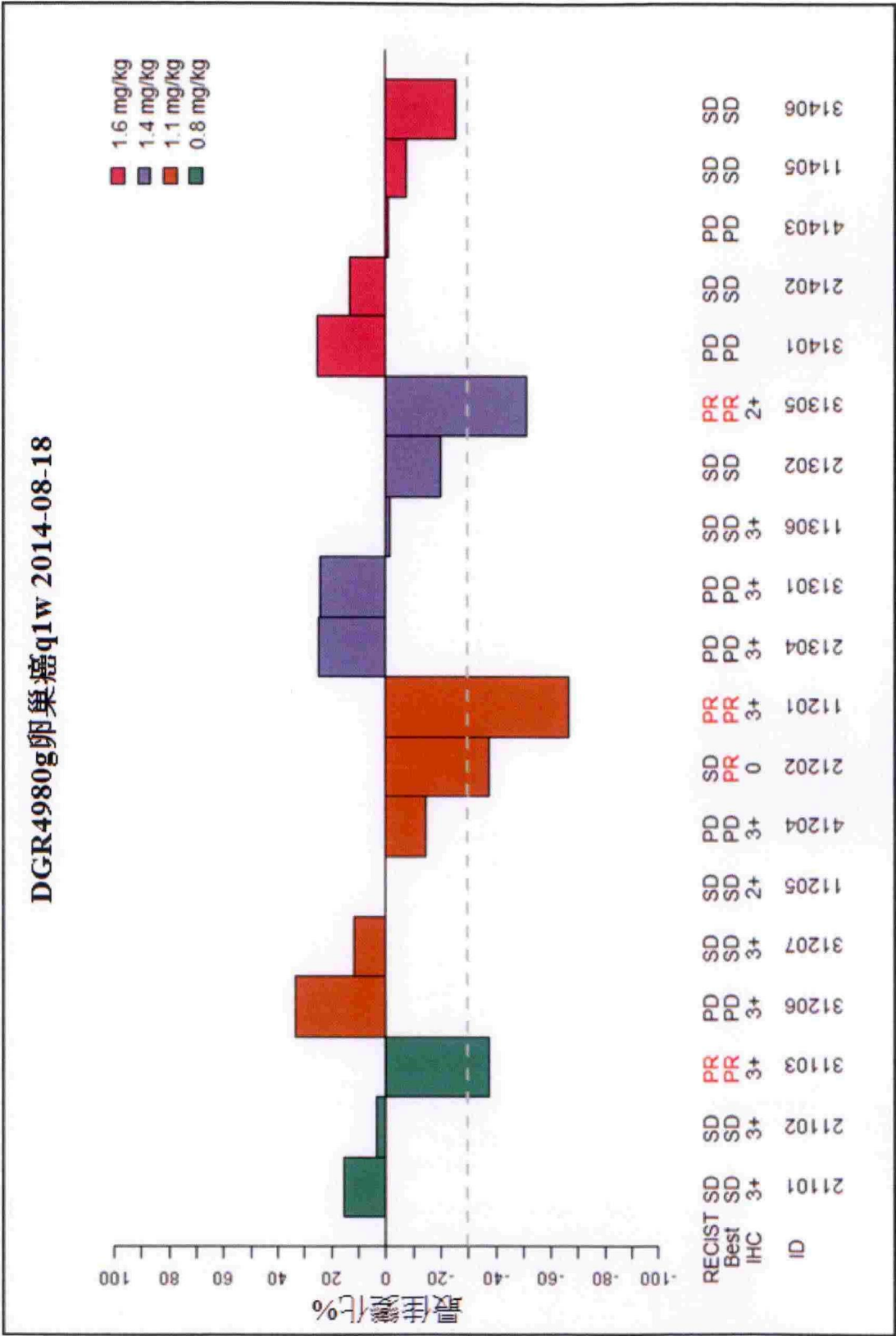
研究時間(天)

【圖 1 B】

IHC Category	Best SLD Change (%)
IHC 0	-35
IHC 2+	-10
IHC 3+	95
IHC NA	10

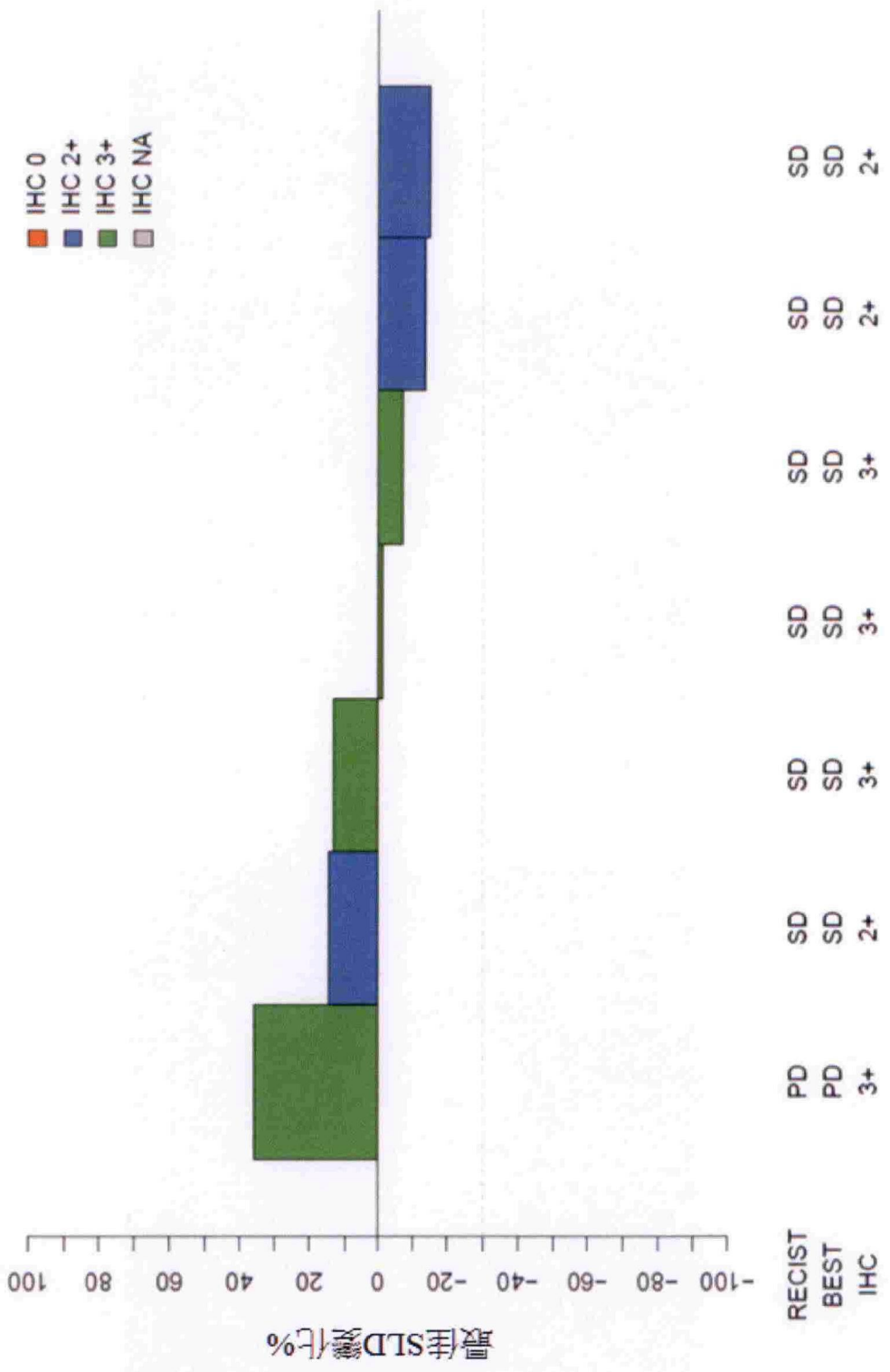
RECIST	PD	PD	PD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	PD	SD	SD	SD	SD	SD	PR	PR	PR	SD	CR
BEST	PD	PD	PD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	PD	SD	SD	SD	SD	SD	PR	PR	PR	PR	CR
IHC	3+	0	2+	3+ 2+	0	3+	0	2+	3+	0	3+	2+	3+	3+	3+	3+	3+	PR	PR	PR	2+	3+

【圖 2A】



【圖 2B】

胰臟癌患者2.4 mg/kg q3w



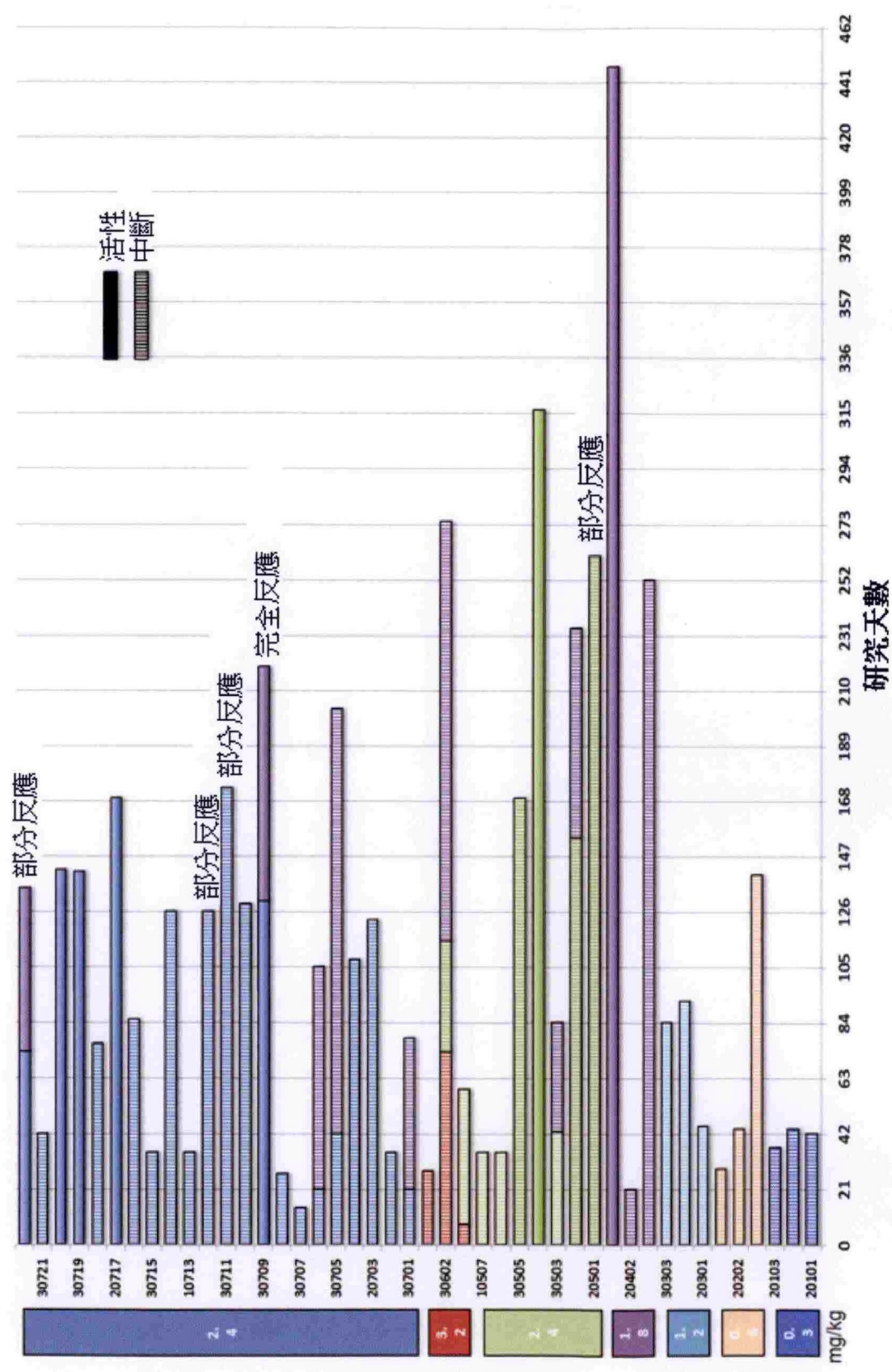
【圖 2C】



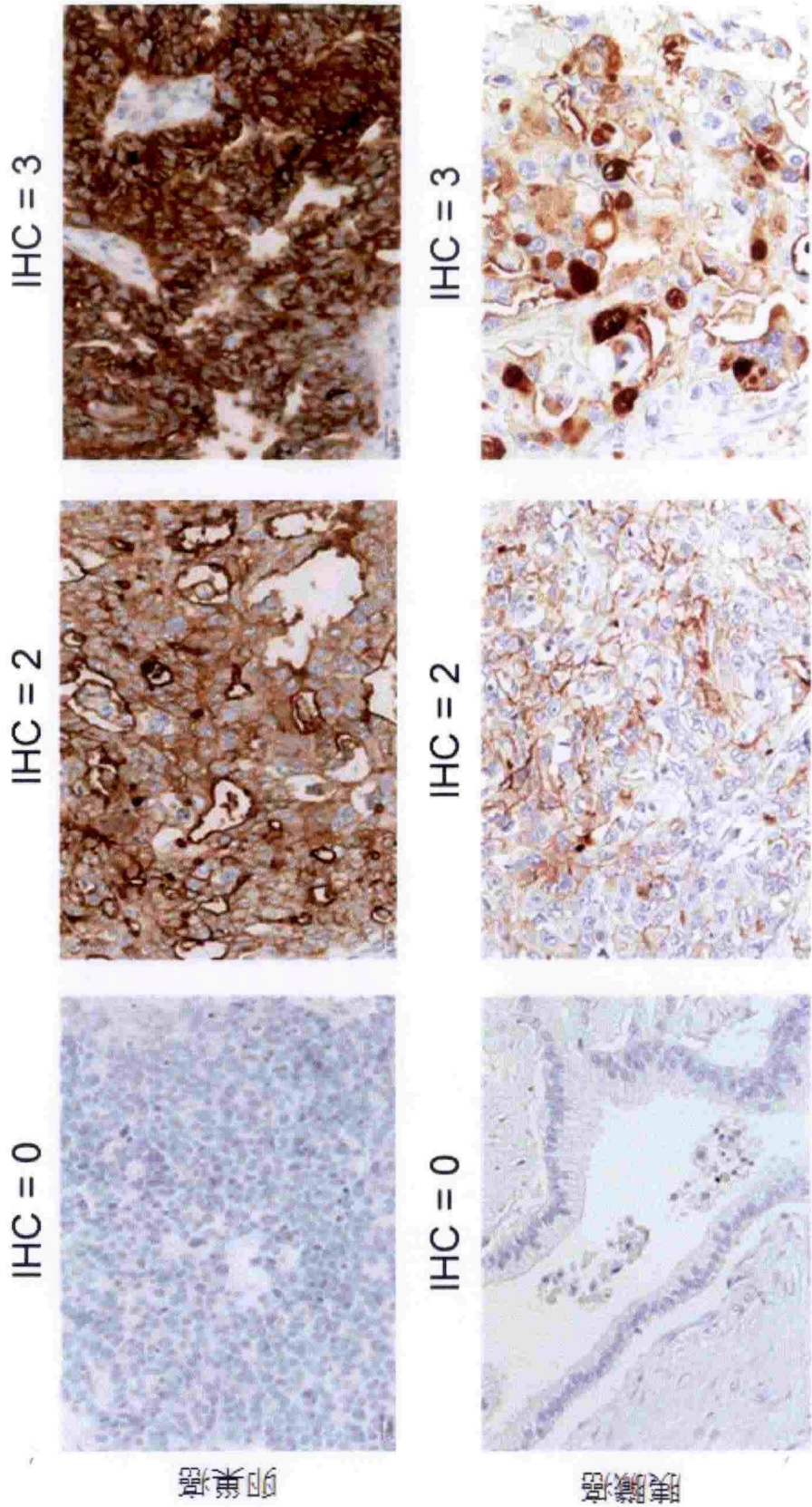
【圖 3A】



【圖 3B】

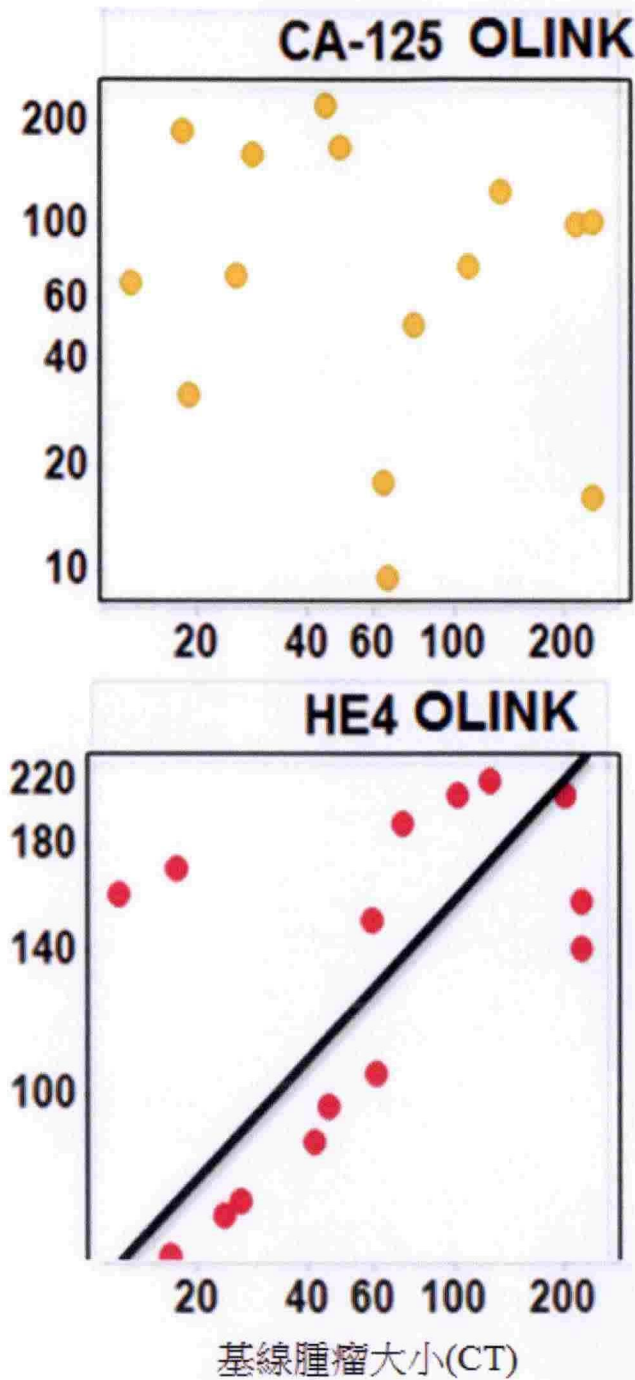


【圖 4】



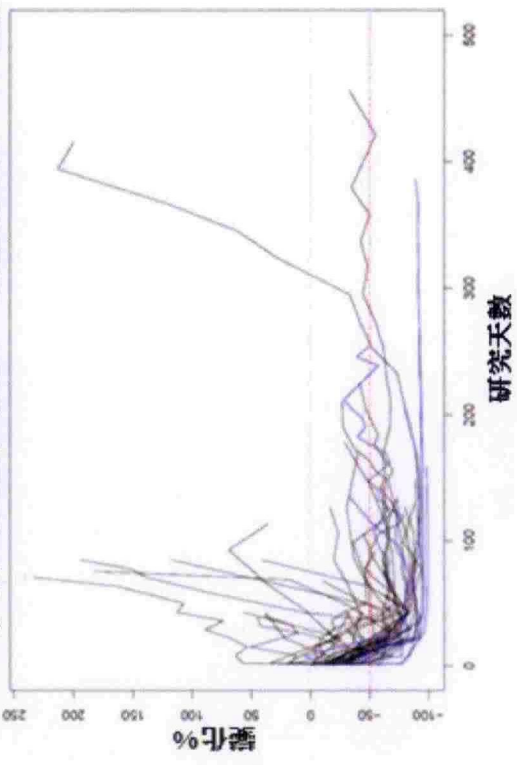
【圖 5】

循環生物標記物水準

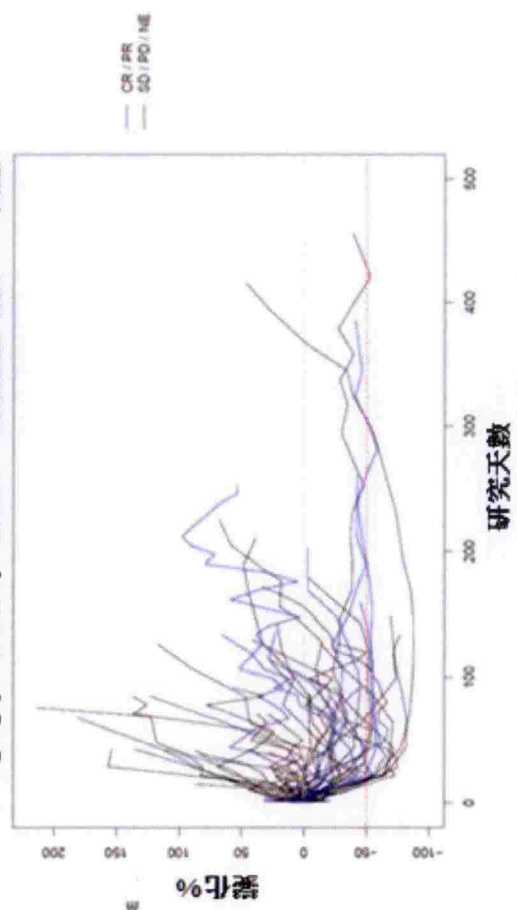


【圖 6A】

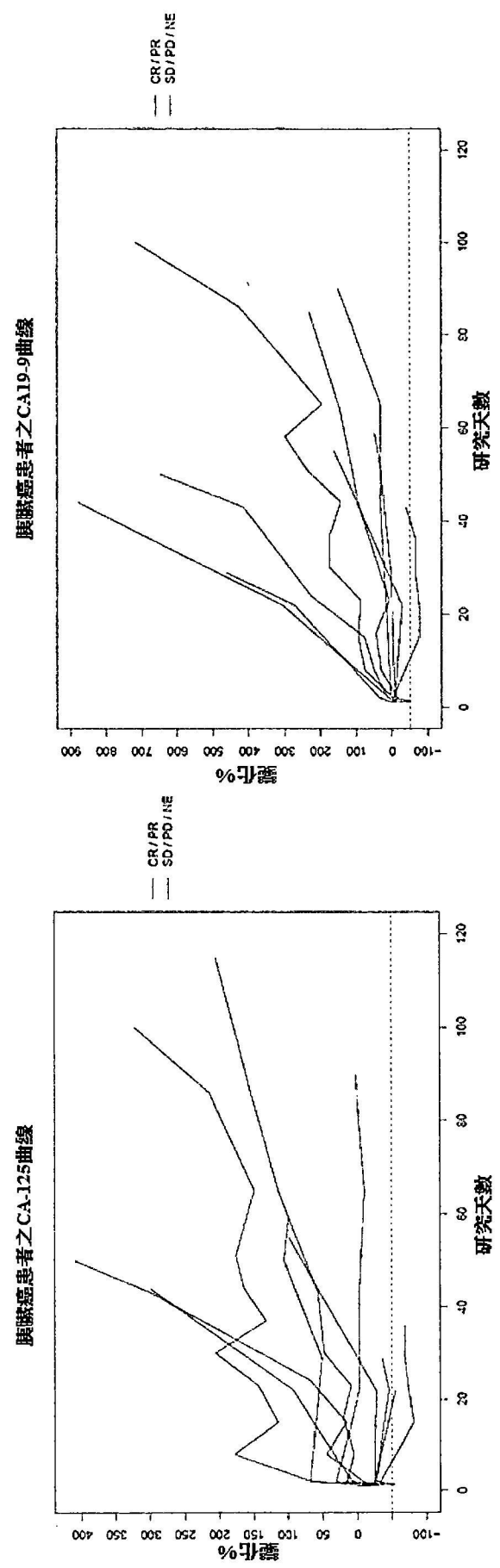
2.4 mg/kg q3w 群组及 q1w 群组中之卵巢癌患者的CA-125 曲线



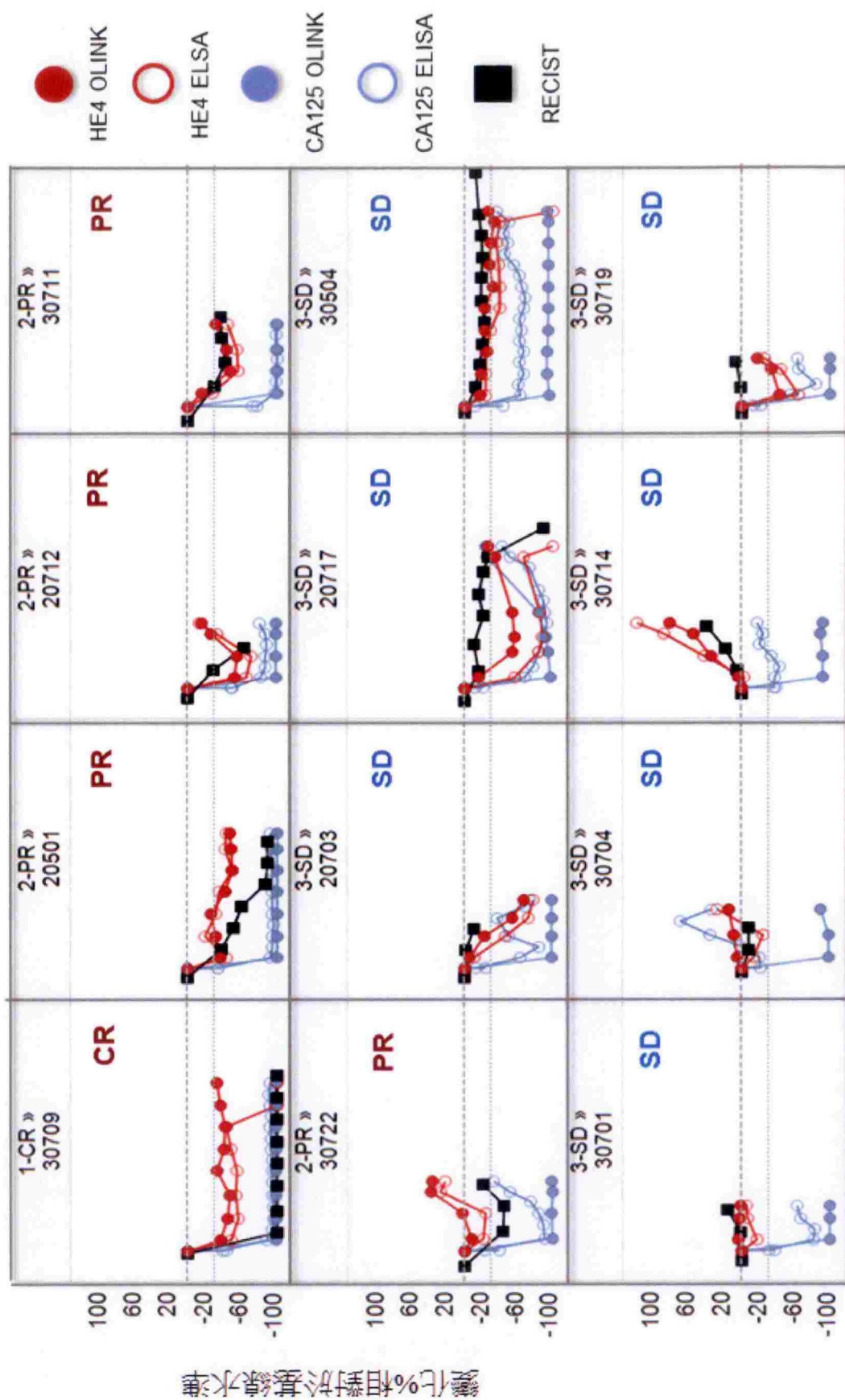
2.4 mg/kg q3w 群组及 q1w 群组中之卵巢癌患者的HE-4 曲线



【圖 6B】

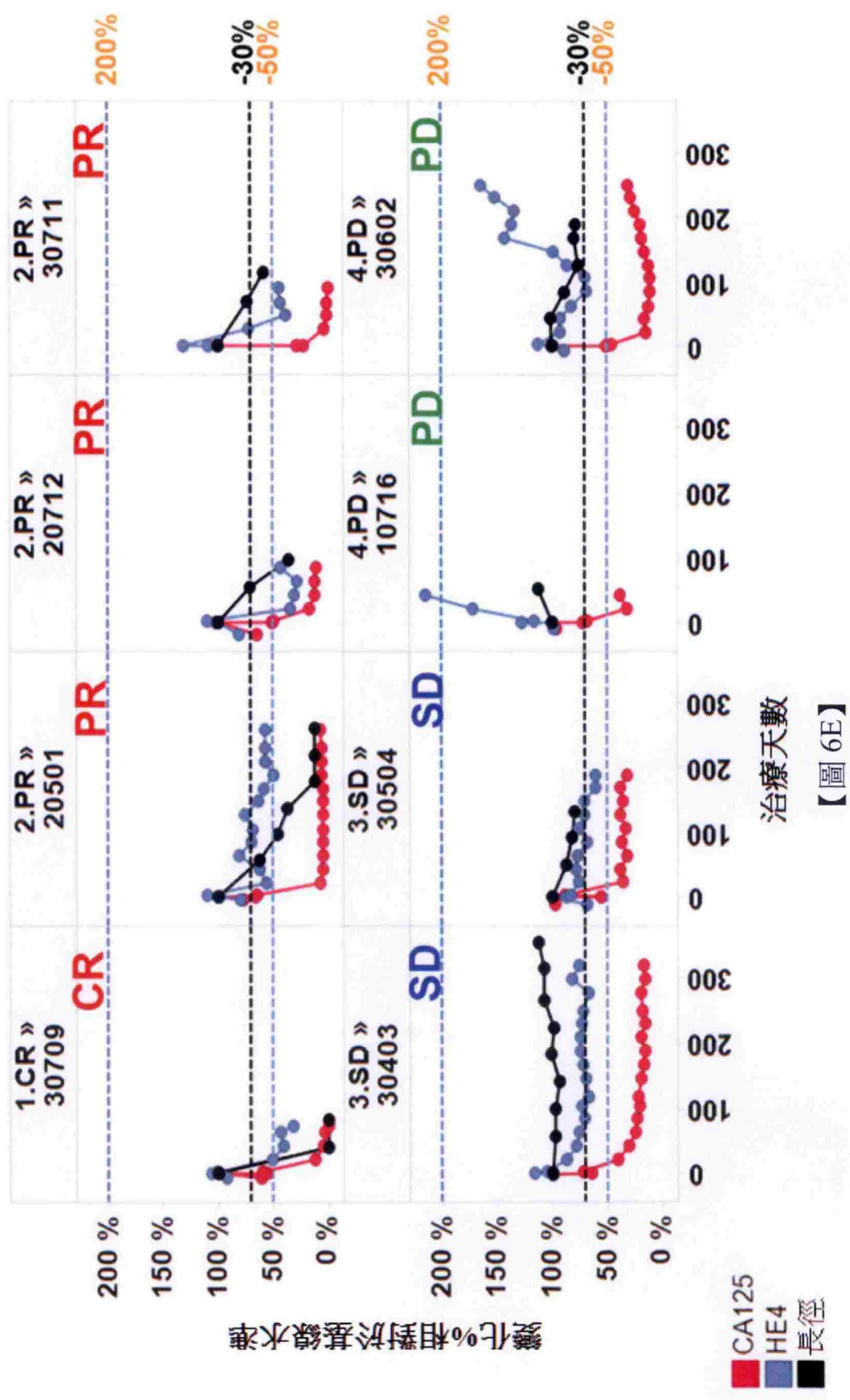


【圖 6C】

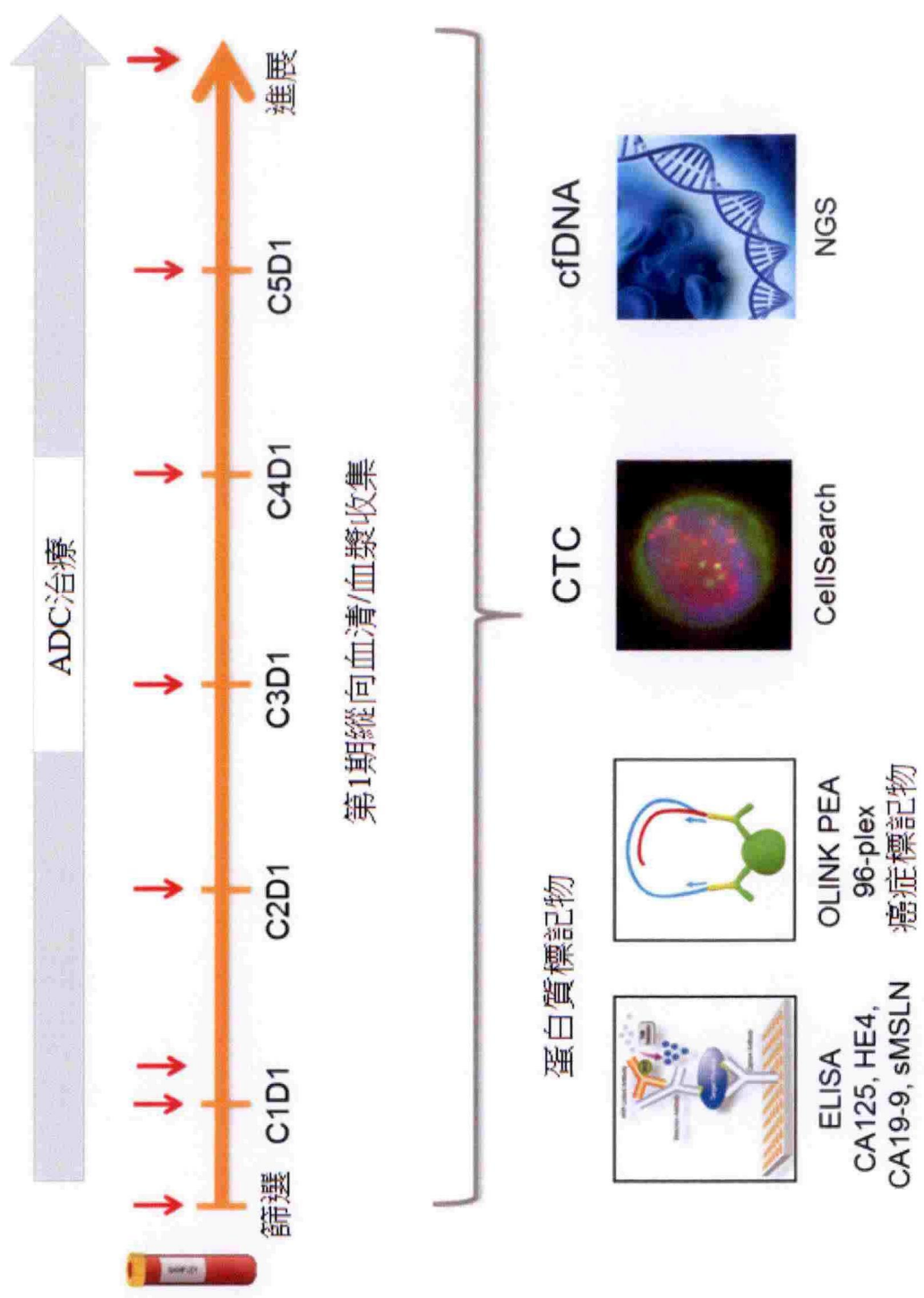


治療天數

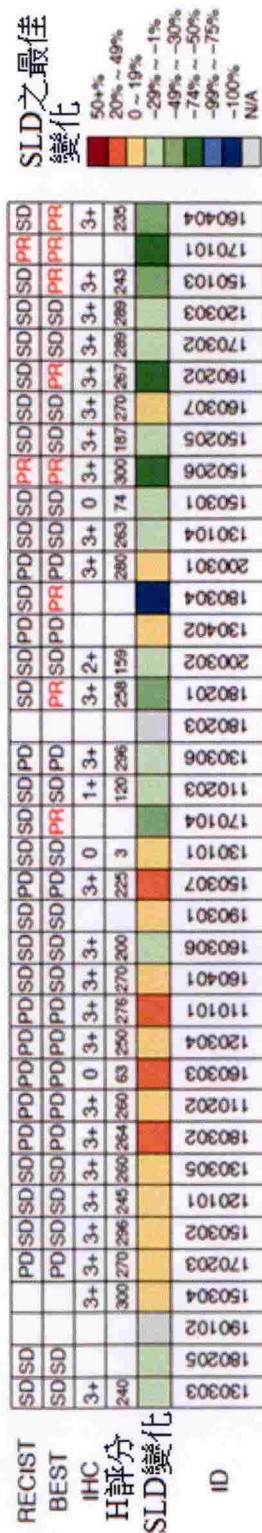
【圖 6D】



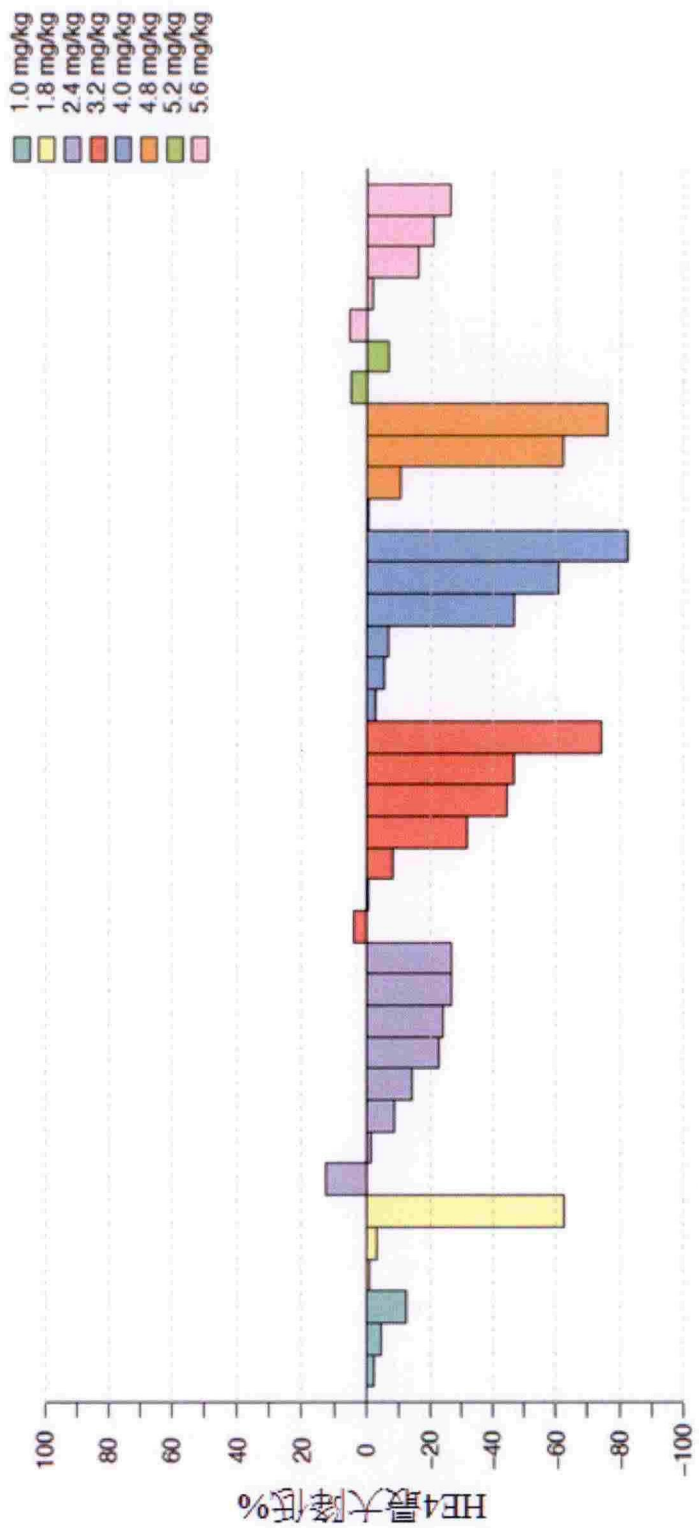
【圖 6E】



【圖 7】

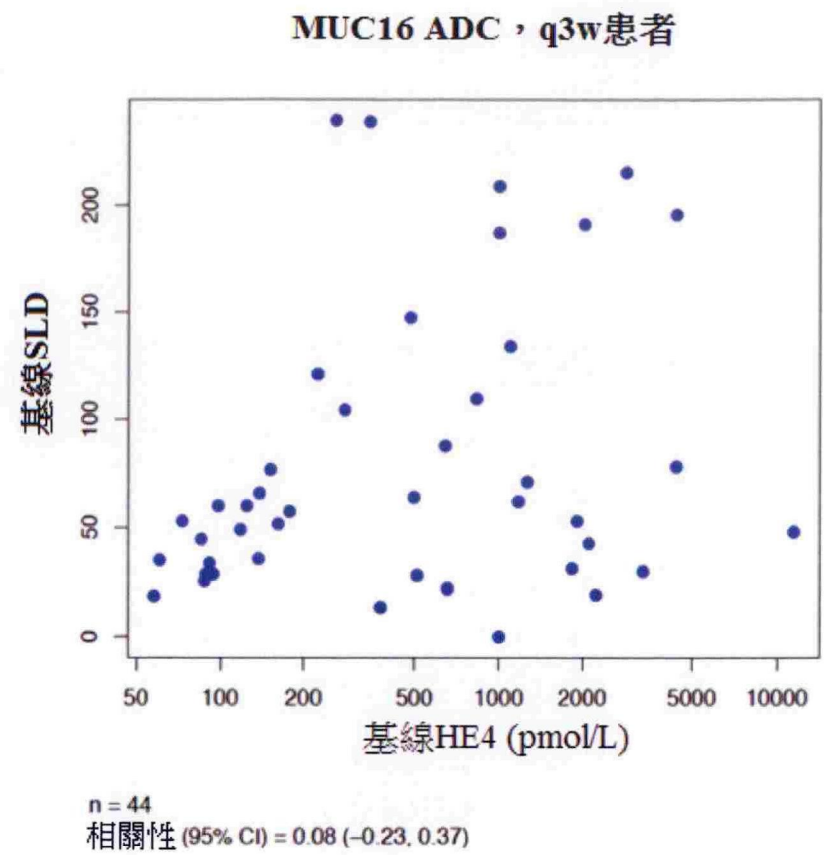


【∞回】

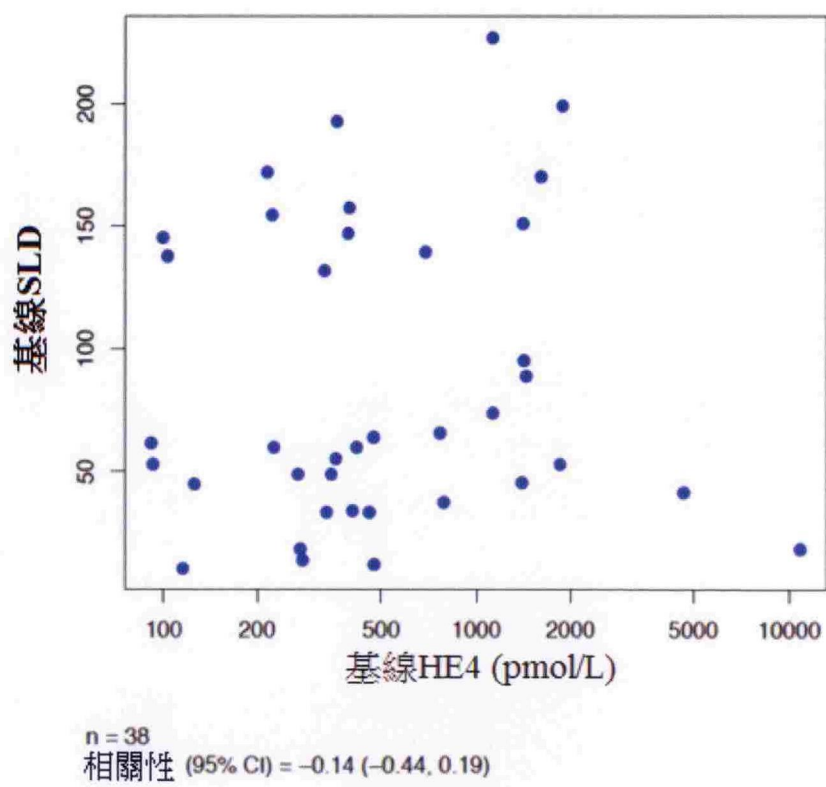
[illegible]

【6】



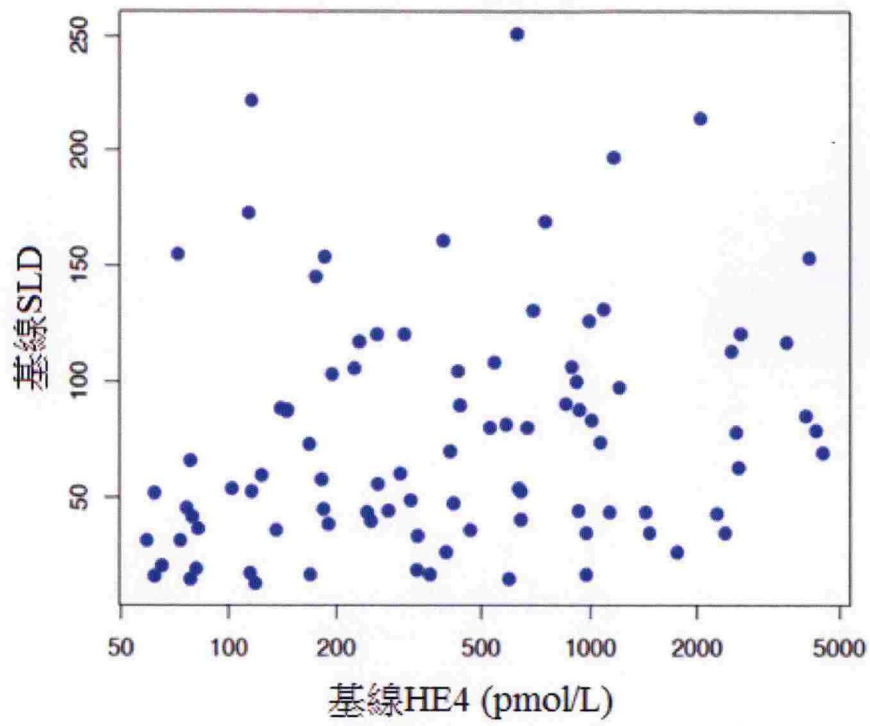


【圖 11A】
MUC16 TDC, 所有患者



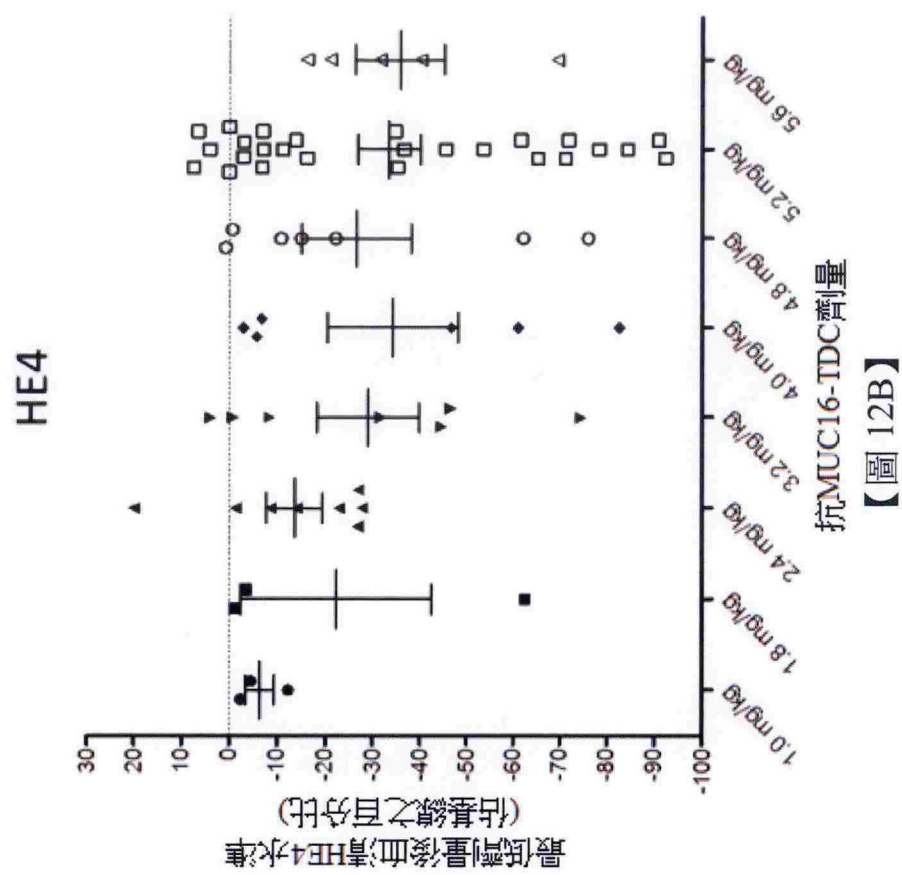
【圖 11B】

Napi2b第II期，所有患者

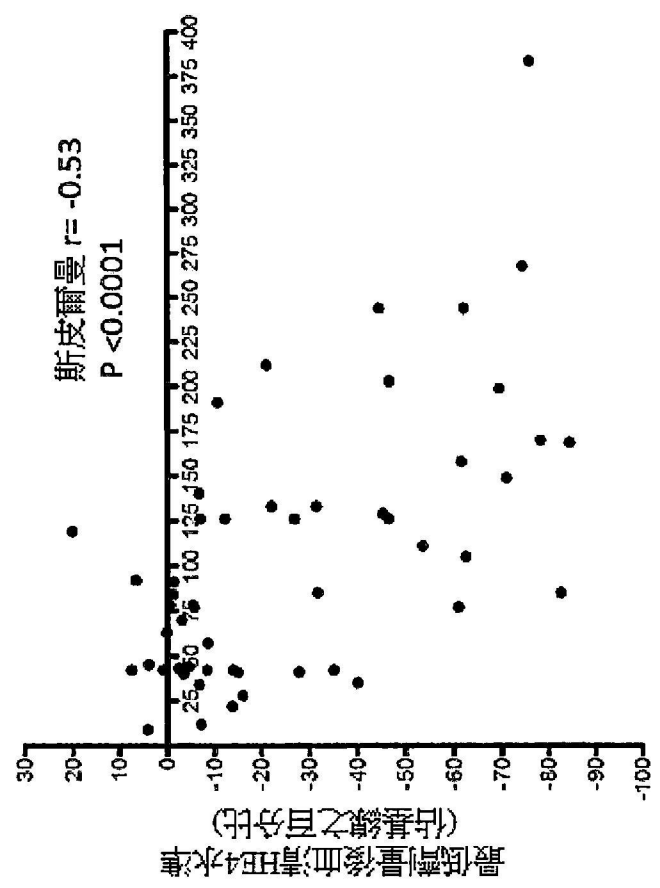


n = 91
 相關性 (95% CI) = 0.17 (-0.04, 0.36)

【圖 11C】

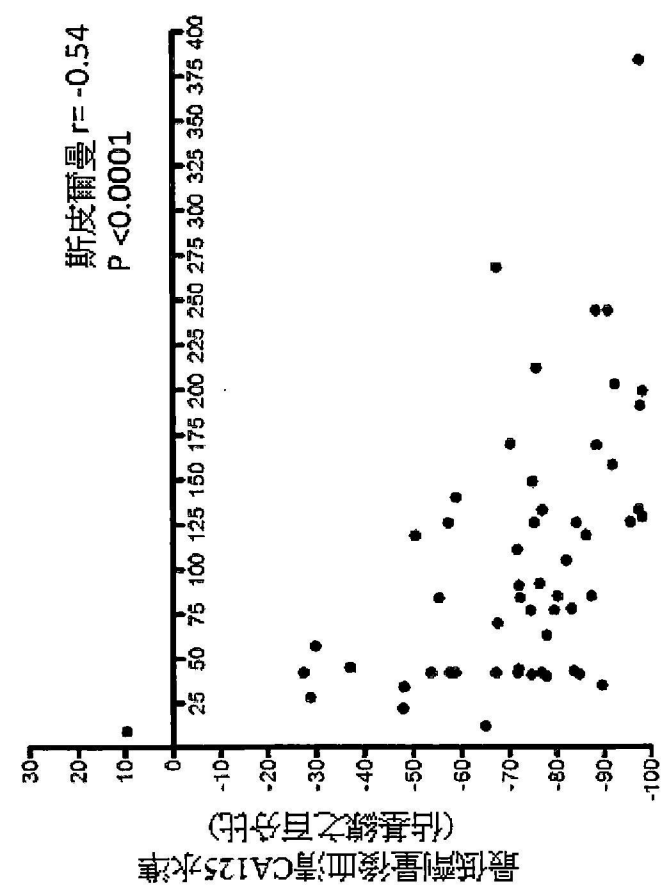


HE4



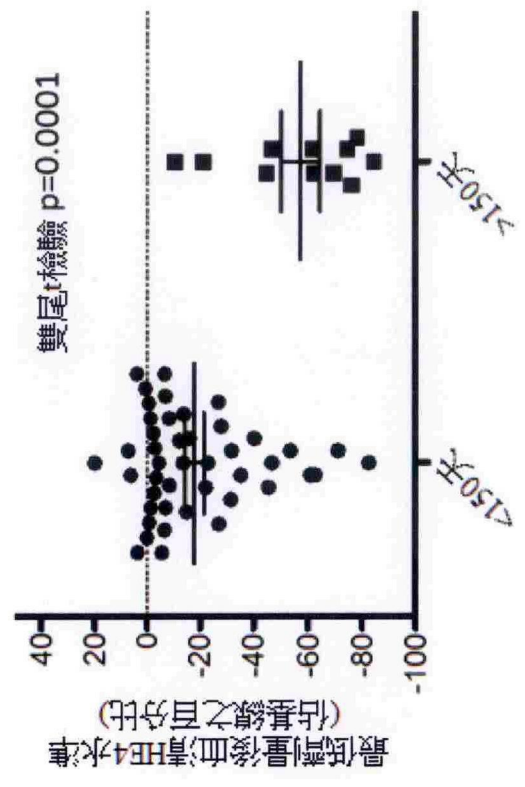
【圖 13B】

CA125



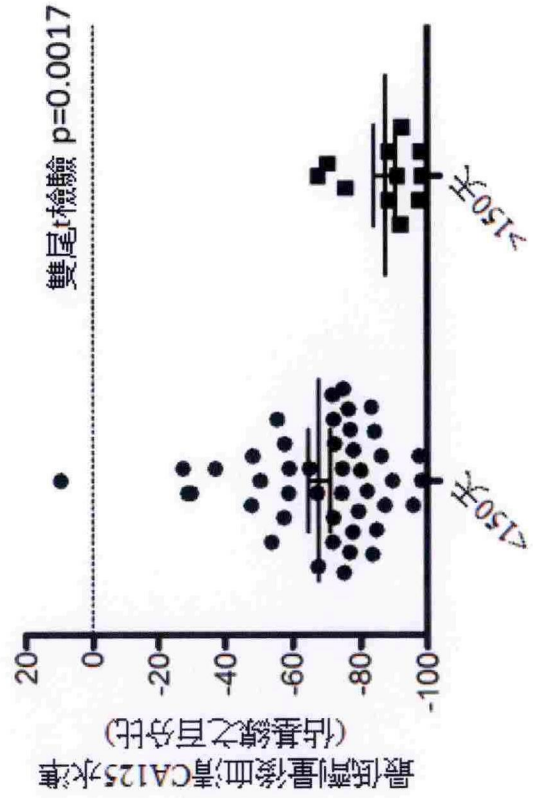
【圖 13A】

HE4



【圖 14B】

CA125



【圖 14A】