



(21)申請案號：109103279

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 02 月 03 日

(51)Int. Cl. :

A61K47/68 (2017.01)C07K16/28 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/02/01美國62/800,187

(71)申請人：美商維洛斯生物公司 (美國) VELOS BIO INC. (US)
美國

(72)發明人：米勒 蘭登 MILLER, LANGDON (US) ； 蘭努帝 布萊恩 LANNUTTI, BRIAN (US) ； 傑森 卡堤 JESSEN, KATTI (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：5 共 88 頁

(54)名稱

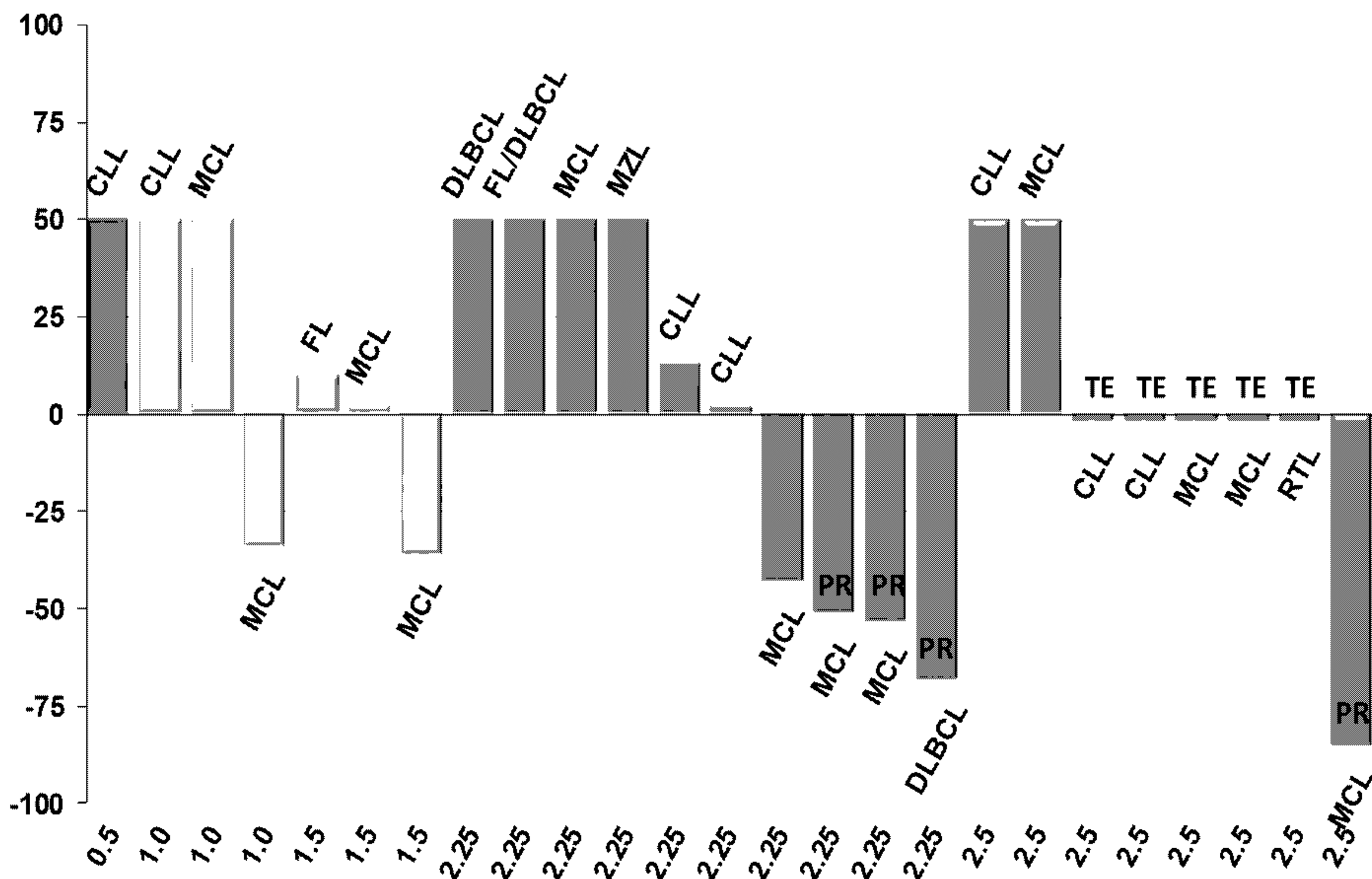
使用 ROR1 抗體免疫結合物之癌症治療

(57)摘要

本文提供使用免疫結合物治療癌症患者之方法，該等免疫結合物包含抗 ROR1 抗體或其抗原結合片段及藥物部分。

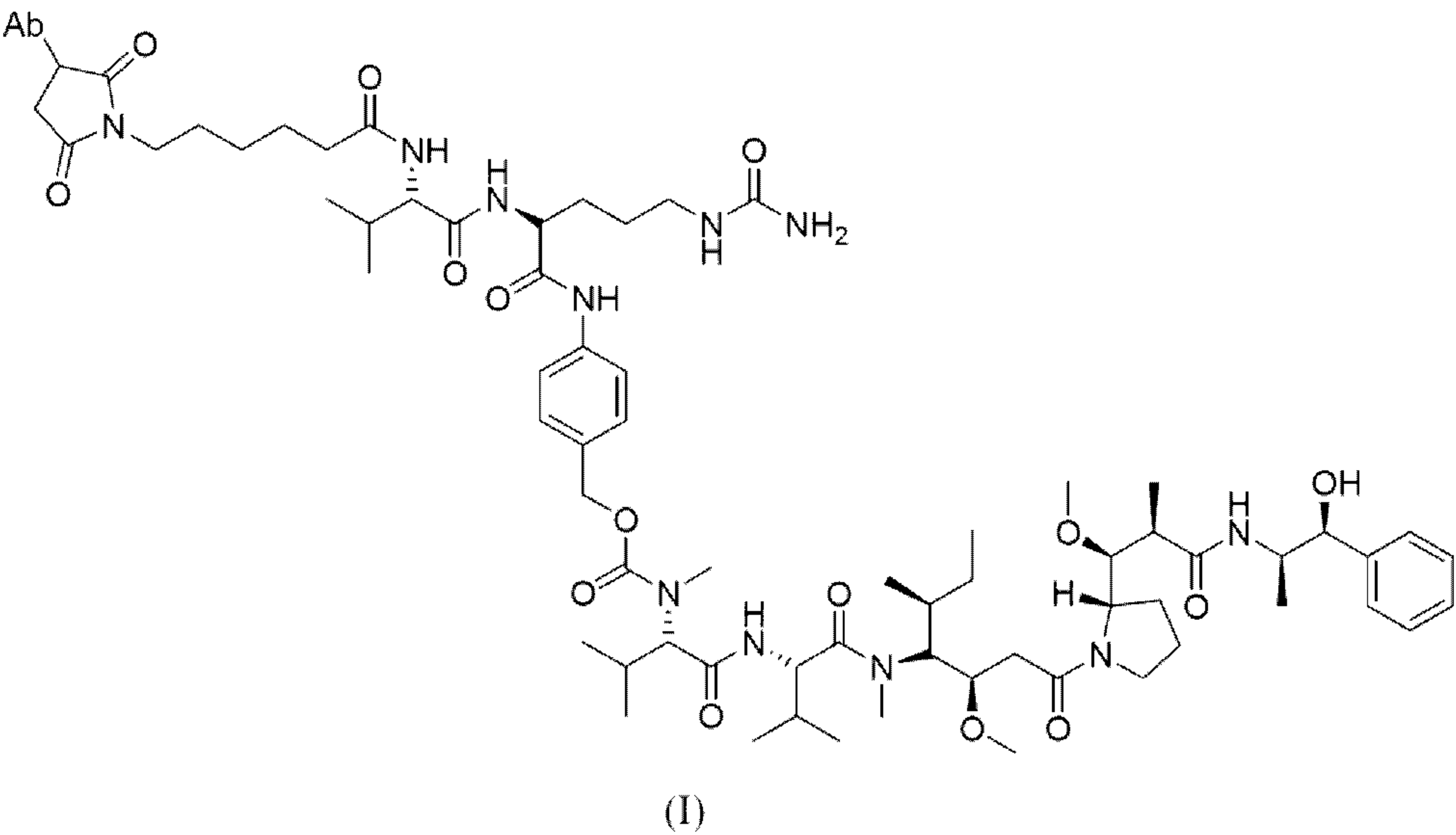
Provided herein are methods for treating a cancer patient with immunoconjugates comprising an anti-ROR1 antibody or an antigen-fragment thereof and a drug moiety.

指定代表圖：



【圖5】

特徵化學式：





202045209

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用ROR1抗體免疫結合物之癌症治療

【英文發明名稱】

CANCER TREATMENT WITH ROR1 ANTIBODY
IMMUNOCONJUGATES

【中文】

本文提供使用免疫結合物治療癌症患者之方法，該等免疫結合物包含抗ROR1抗體或其抗原結合片段及藥物部分。

【英文】

Provided herein are methods for treating a cancer patient with immunoconjugates comprising an anti-ROR1 antibody or an antigen-fragment thereof and a drug moiety.

【指定代表圖】

圖5

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用ROR1抗體免疫結合物之癌症治療

【英文發明名稱】

CANCER TREATMENT WITH ROR1 ANTIBODY
IMMUNOCONJUGATES

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 血液惡性病包含因免疫或造血器官中出現之轉化事件所引發的疾病。淋巴惡性病係因淋巴結及諸如血液、骨髓、脾及肝之器官中單株瘤性淋巴細胞之積聚而產生。此等癌症之變體包含非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)，包括慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、芮氏轉化淋巴瘤(Richter transformation lymphoma, RTL)、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)、淋巴漿細胞淋巴瘤(LPL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia, WM)、急性淋巴球性白血病(ALL)及若干種類之T細胞淋巴瘤。急性骨髓白血病(AML)係因骨髓、血液、中樞神經系統及其他器官中積聚瘤性骨髓胚細胞而產生。

【0002】 部分取決於起源細胞(B細胞或T細胞)，NHL患者可能經歷致殘性全身症狀、淋巴腺病及可引發威脅生命之器官功能障礙的器官肥大、骨髓抑制及可使患者易於感染及出血之免疫功能低下及/或疼痛、強烈瘙癢及毀容之皮膚表現。LPL/WM患者過度產生免疫球蛋白(Ig) M產生

性漿細胞，且因存在此循環單株IgM蛋白質(M-蛋白質)，可出現血漿黏性過大。對於ALL或AML患者，由白血病胚細胞之擴增性選殖導致的正常骨髓功能紊亂使其易於遭受威脅生命之感染及出血。

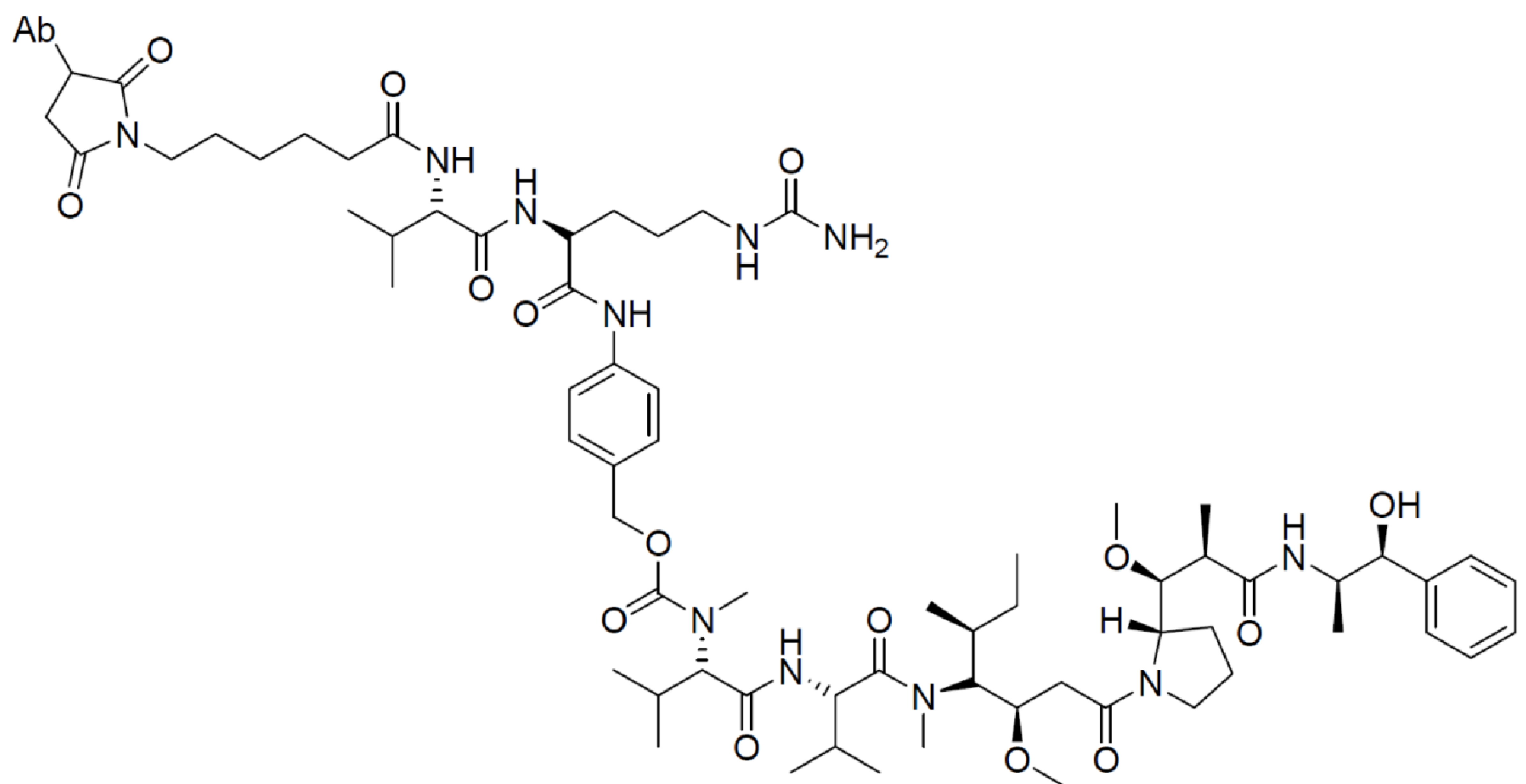
【0003】 此等疾病之治療旨在引發腫瘤消退、延緩腫瘤發展、控制疾病相關之併發症且延長壽命。通常向患者給予化療及/或免疫治療試劑。一線療法可長期緩解疾病。然而，許多患者最終將經歷疾病復發；使用進一步後續療法以嘗試控制疾病表現。儘管使用具有不同作用機制的試劑，但往往會發生進展性腫瘤抗性。患有多種復發性之進展性疾病的患者預後不良，且可能會死於其等癌症。因此，需要新穎作用機制以將新的治療選擇安全地提供給對現有療法具有抗性之血液性癌症患者。

【0004】 受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (ROR1)係調節來自其配位體分泌型醣蛋白Wnt5a之信號的細胞表面蛋白質。與ROR1在胚胎發生期間影響幹細胞命運之作用一致，在恢復為胚胎轉錄程序之侵襲性惡性病中可觀察到ROR1表現，但在正常成人組織中未觀察到。因此，ROR1提供作為治療目標之有利選擇性概況。ROR1通常表現於血液癌症患者之惡性細胞上，且同樣存在於多種實體腫瘤之細胞表面上，其中ROR1似乎為癌症幹細胞之標記。

【0005】 鑒於許多血液癌症及其他癌症患者之醫療需求遠未得到滿足以及ROR1在癌症中之作用，需要可經由靶向ROR1而改善患者結果之新穎療法，該等患者包括對現有療法無反應之患者。

【發明內容】

【0006】 本發明係關於一種使用具有如下顯示之結構的免疫結合物治療癌症患者之方法：



(式I)

其中Ab係特異性結合於人類受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (ROR1)的抗體，其中抗體之重鏈及輕鏈分別包含SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2之胺基酸序列；且其中以0.25至4.00 mg/kg之劑量向患者投與免疫結合物。如本文所用，上文式I並非旨在表示各Ab僅可與式中所示之藥物部分的一個複本結合。在一些實施例中，每個抗體之藥物部分的數量或複本(DAR)在1至7範圍內，其中各藥物部分係經由如式I中所示之連接子與抗體結合。

【0007】 在一些實施例中，根據本文所述之給藥方案投與(例如，靜脈內)免疫結合物。舉例而言，免疫結合物可以0.50、0.75、1.00、1.25、1.50、1.75、2.00、2.25、2.50、2.75或3.00 mg/kg之劑量投與。在特定實施例中，免疫結合物可在重複之三週週期(例如，於每個週期之第1日或第1日及第8日)內投與。在特定實施例中，免疫結合物可在重複之四週週期(例如，於每個週期之第1日、第8日及第15日)內投與。在一些實施例中，週期之數目總計可為3、6或更多。在特定實施例中，可如下投與免疫

結合物：於前三週、四週、六週或八週內每週投與一次，且隨後每三週投與一次；或於前三週、六週或九週內每三週投與一次，且隨後每週投與一次。

【0008】 在一些實施例中，免疫結合物係投與至患有諸如淋巴惡性病之血液癌症的患者。在特定實施例中，癌症係選自由以下組成之群：CLL、SLL、MCL、FL、MZL、DLBCL、RTL、BL、LPL、WM、T細胞NHL、ALL及AML。在特定實施例中，患者之前已接受癌症治療，且/或患有復發或難治性之癌症(例如，一或多種現有癌症治療，諸如所有現有治療)。

【0009】 在一些實施例中，使用免疫結合物之治療引發腫瘤消退(例如，引起腫瘤徹底根除)；延緩腫瘤發展；抑制癌症轉移；防止癌症復發或殘留疾病；減小結節或結節外瘤塊之尺寸；減少骨髓及周邊血液中之惡性細胞數目；減少惡性脾腫大或肝腫大；改善癌症相關之貧血、嗜中性白血球減少症或血小板減少症；改善皮膚表現；降低LPL/WM患者之黏性過大症狀的可能性；改善致殘性全身症狀；及/或延長存活時間。

【0010】 本揭示內容亦提供一種免疫結合物，其在本文所述之方法中用於治療患者之癌症。此外，本揭示內容提供免疫結合物之用途，其用於製造供在本文所述之方法中治療患者之癌症用的藥品。

【圖式簡單說明】

【0011】 圖1係顯示血漿濃度-時間曲線之圖式，其顯示總ADC-A(實線)及MMAE(虛線)血漿曝露。C：週期。D：天。LLQ：定量之下限。

【0012】 圖2係一組顯示兩個患有CLL之個體中隨著時間變化循環

血液癌症細胞上ROR1之ADC-A參與(上組)及ADC-A及MMAE血漿濃度(下組)的圖式。個體1：左。個體2：右。

【0013】 圖3係顯示未佔用之ROR1受體與ADC-A血漿濃度之關係的圖式。

【0014】 圖4係繪示使用Q1/3W、Q2/3W及Q3/4W給藥方案時隨著時間變化ADC-A血漿濃度之藥物動力學模擬的圖式。

【0015】 圖5係顯示藉由ADC-A初始劑量之腫瘤尺寸之最佳變化的圖式。TE：評估為時尚早。PR：部分反應。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0016】 本申請案主張2019年2月1日申請之美國臨時專利申請案62/800,187之優先權，該申請案之揭示內容係以全文引用的方式併入本文中。

序列表

【0017】 本申請案含有以ASCII格式電子提交之序列表，且其以全文引用的方式併入本文中。序列表之電子複本創建於2020年1月29日，命名為024651_WO003_SL.txt，且大小為9,833字節。

【0018】 本發明提供使用ROR1免疫結合物之治療方案。此等治療方案可用於治療各種癌症，諸如預期表現ROR1之彼等癌症。

1. 免疫結合物

【0019】 「抗體-藥物結合物」或「ADC」或「免疫結合物」係指使用或不使用連接子與一或多個生物活性分子共價或非共價連接的抗體分子或其抗原結合片段。本發明之免疫結合物包含特異性針對人類ROR1之

抗體或其片段，且因此其可用作將所結合之負載物傳遞至細胞(例如，ROR1陽性細胞)之極佳靶向部分。在特定實施例中，本發明之治療方案中所用免疫結合物係WO 2018/237335中所述之免疫結合物。

【0020】 下文顯示本文所述之免疫結合物中所用例示性抗ROR1抗體的重鏈及輕鏈互補決定區(HCDR及LCDR)、重鏈及輕鏈可變域(VH及VL)及重鏈及輕鏈(HC及LC)的胺基酸序列之SEQ ID NO：

HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH	HC	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VL	LC
5	6	7	3	1	8	9	10	4	2

【0021】 在一些實施例中，免疫結合物中之抗體或抗體片段特異性結合人類ROR1，且其重鏈及輕鏈分別包含：

- a) SEQ ID NO: 1中之HCDR1-3胺基酸序列，及SEQ ID NO: 2中之LCDR1-3胺基酸序列；
- b) 分別包含SEQ ID NO: 5-7之胺基酸序列的HCDR1-3，及分別包含SEQ ID NO: 8-10之胺基酸序列的LCDR1-3；
- c) 分別包含SEQ ID NO: 3之殘基26-33、51-58及97-105的HCDR1-3，及分別包含SEQ ID NO: 4之殘基27-32、50-52及89-97的LCDR1-3；
- d) 分別包含SEQ ID NO: 3之殘基26-32、52-57及99-105的HCDR1-3，及分別包含SEQ ID NO: 4之殘基24-34、50-56及89-97的LCDR1-3；或
- e) 分別包含SEQ ID NO: 3之殘基31-35、50-66及99-105的HCDR1-3，及分別包含SEQ ID NO: 4之殘基24-34、50-56及89-97的LCDR1-3。

【0022】 在本文所述之免疫結合物的特定實施例中，抗體可經由連接子與細胞毒性試劑結合。在一些實施例中，連接子係可裂解結合物。可裂解連接子係指包含可裂解部分且通常在活體內條件下易於裂解之連接子。在例示性實施例中，連接子可包含雙肽，諸如纈胺酸-瓜胺酸(val-cit

或VC)連接子。在特定實施例中，連接子係與抗體上的半胱胺酸殘基連接。

【0023】 在一些實施例中，連接子/負載物與抗體或片段之結合可經由與順丁烯二醯亞胺基團(其亦可稱為順丁烯二醯亞胺間隔基)之反應形成。在特定實施例中，順丁烯二醯亞胺基團係順丁烯二醯亞胺基己醯基(mc)；因此，連接子/負載物經由抗體或片段上之殘基與連接子前驅體中之mc基之間的反應與抗體或片段結合。

【0024】 在一些實施例中，連接子可包括苯甲酸或苯甲氧基或其衍生物。在一些實施例中，連接子包括對胺基-苯甲氧基羰基(PAB)。

【0025】 在一些實施例中，免疫結合物之Ab與負載物或藥物(D)組分之間的連接可經由該等組分與包含順丁烯二醯亞胺基、肽部分及/或苯甲酸(例如，PAB)基團的連接子以任意組合形式反應而形成。在特定實施例中，順丁烯二醯亞胺基係順丁烯二醯亞胺基己醯基(mc)。在特定實施例中，肽基團係Val-Cit (VC)。在特定實施例中，連接子包含Val-Cit-PAB基團。在特定實施例中，連接子與抗體或片段之結合可由mc-Val-Cit基團形成。在特定實施例中，抗體或片段與藥物部分之間的連接可由mc-Val-Cit-PAB基團形成。

【0026】 連接子可以多種方式與當前本發明之抗ROR1抗體及抗原結合片段結合。大體而言，連接子及細胞毒性部分經合成且結合，隨後與抗體連接。將連接子-藥物結合物與抗體連接的一個方法包括用二硫蘇糖醇(DTT)或參(2-羧乙基)膦(TCEP)還原暴露於溶劑之二硫鍵，隨後用含有順丁烯二醯亞胺之連接子-藥物部分(例如，6-順丁烯二醯亞胺基己醯基-纈胺酸-瓜胺酸-對胺基苄氧基羰基(mc-VC-PAB))修飾所得硫醇。天然抗體

含有4個鏈間二硫鍵及12個鏈內二硫鍵以及不成對的半胱胺酸。因此，以此方式修飾之抗體每抗體可包含大於一個連接子-藥物部分。在特定實施例中，免疫結合物各自包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連接子/藥物部分。在特定實施例中，免疫結合物各自包含一或多個(例如，1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3或1至2個)連接子/藥物部分。在其中連接子為分支鏈且可各自連接至多個藥物部分之情況下，藥物部分與抗體之比率將比使用非分支鏈連接子之情況下的高。

【0027】 在一些實施例中，用於本文所述之免疫結合物之合適細胞毒性試劑可為例如抗微管素試劑，諸如奧瑞他汀(auristatin)。在特定實施例中，細胞毒性試劑係單甲基奧瑞他汀E (MMAE)。

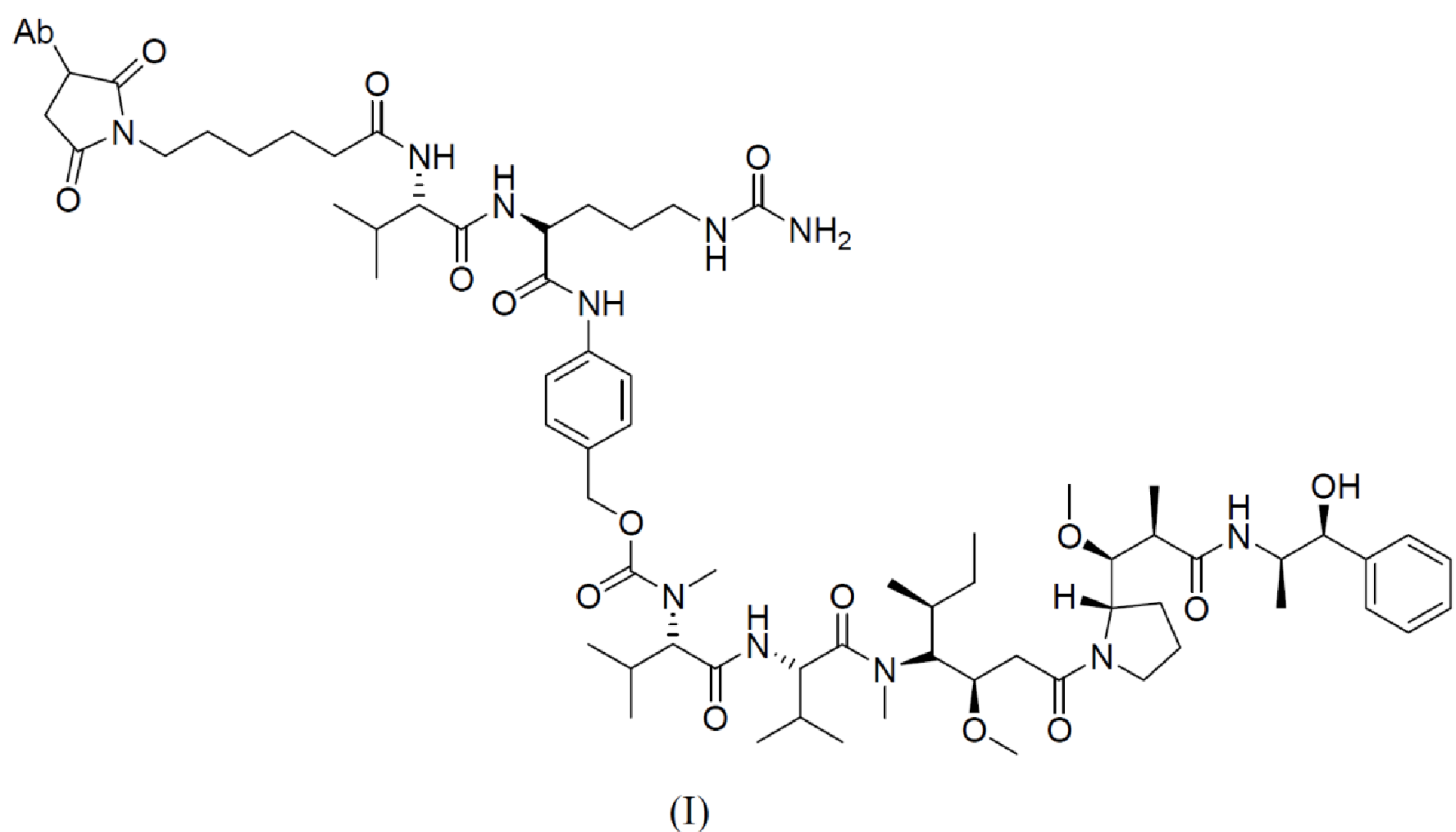
【0028】 在一些實施例中，本文所述之免疫結合物如下構成：

mAb	結合	連接子組分		負載物
抗ROR1抗體	MAL (mc)	VC	PAB	MMAE

*MAL：順丁烯二醯亞胺化學物(MAL)。

抗ROR1抗體可為本文所述之抗ROR1抗體，例如具有重鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 1及輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 2之抗體。

【0029】 在特定實施例中，本發明之治療方案中所用之免疫結合物具有以下結構(I)：



在一些實施例中，抗體係Ab1，其具有SEQ ID NO: 1之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 2之輕鏈胺基酸序列(Ab1)；此免疫結合物可具有3-6個DAR且在本文中稱為「ADC-A」。亦參見WO 2018/237335。負載物經由抗體多肽鏈中之半胱胺酸殘基結合至Ab1。

2. 治療方案

【0030】 在一些實施例中，本文所述之ROR1免疫結合物(例如，ADC-A)的投與劑量係0.25至10 mg/kg，例如，0.25至4 mg/kg。舉例而言，免疫結合物之投與劑量可為0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.25、4.5、4.75、5、5.5、6、6.5、7、8、9或10 mg/kg，或以其任意組合方式多次投與。在特定實施例中，免疫結合物之投與劑量係0.50、0.75、1.00、1.25、1.50、1.75、2.00、2.25、2.50、2.75或3.00 mg/kg。

【0031】 在一些實施例中，免疫結合物係以1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、14、15或16週之重複週期投與。在特定實施例中，免疫結合物係以三週週期投與。在特定實施例中，免疫結合物係以

四週週期投與。治療方案可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多個投與週期(例如，3或更多個週期，或4或更多個週期)。在特定實施例中，免疫結合物係在週期中投與一天、兩天、三天、四天、五天、六天或七天。投與天數可為連續的，或在其期間間隔一天、兩天、三天、四天、五天或六天、一週、兩週、三週或四週或其任意組合。在特定實施例中，免疫結合物僅在各週期(例如，三週週期)之第1天投與。在特定實施例中，免疫結合物係在各週期(例如，三週週期)之第1天及第8天投與。在特定實施例中，免疫結合物係在各週期(例如，四週週期)之第1天、第8天及第15天投與。

【0032】 免疫結合物最初可根據本文所述之劑量方案投與，且隨後根據本文所述之不同劑量方案投與(例如，以提高或降低投與頻率)。在一些實施例中，免疫結合物係在前1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12週期間每週投與一次，隨後每三週投與。在特定實施例中，免疫結合物係在前2、3、4、5或6週期間每週投與一次，且隨後每3週投與。在特定實施例中，免疫結合物係在前1、2、3、4、5或6週期間每週投與一次，且隨後每4週投與。免疫結合物可如下投與，例如：

- 前三週每週投與一次，且隨後每三週投與一次；
- 前四週每週投與一次，且隨後每三週投與一次；
- 前六週每週投與一次，且隨後每三週投與一次；
- 前八週每週投與一次，且隨後每三週投與一次；
- 前三週每三週投與一次，且隨後每週投與一次；
- 前六週每三週投與一次，且隨後每週投與一次；或
- 前九週每三週投與一次，且隨後每週投與一次。

【0033】 在一些實施例中，本文所述之劑量方案在患者中實現之免疫結合物血漿 $C_{\max}$ 係至少10、15、20、25、30、35、40、45、50、55或60 $\mu\text{g/mL}$ 。在一些實施例中，在濃度-時間曲線(AUC)下，本文所述之劑量方案在患者中實現之免疫結合物血漿區係至少500、750、1000、1250、1500、1750、2000、2250、2500、2750、3000、3250或3500 $\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$ 。

【0034】 在一些實施例中，本文所述之劑量方案在患者中保持之ROR1受體的免疫結合物佔用率係至少30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一些實施例中，本文所述之劑量方案保持至少50%之ROR1受體的免疫結合物佔用率持續至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%之時間。在一些實施例中，本文所述之劑量方案保持至少75%之ROR1受體的免疫結合物佔用率持續至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%之時間。在一些實施例中，本文所述之劑量方案保持至少90%之ROR1受體的免疫結合物佔用率持續至少0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%或5%之時間。

【0035】 免疫結合物可經由非經腸投與進行投與。如本文所用，免疫結合物之「非經腸投與」包括具有以下特徵之任何投與途徑：以物理方式破壞個體之組織且經由組織中之裂口投與免疫結合物，因此逐漸使其直接投與進入血流、進入肌肉或進入內臟。因此，非經腸投與包括(但不限於)藉由注射免疫結合物、藉由經由手術切口塗覆免疫結合物、藉由經由組織穿刺非手術傷口塗覆免疫結合物及類似方式投與免疫結合物。特定而言，非經腸投與預期包括(但不限於)：皮下、腹膜內、肌內、胸骨內、靜

脈內、動脈內、鞘內、心室內、尿道內、顱內、瘤內及滑膜內注射或輸液；及腎透析輸液技術。亦涵蓋區域灌注。在一些實施例中，可在初始劑量中藉由一個途徑(例如，靜脈內)進行輸液，且隨後在後續劑量中藉由另一途徑投與。

【0036】 在特定實施例中，免疫結合物係藉由靜脈(IV)輸液投與。IV輸液可在以下時間段內進行：約0.1至約4小時(例如，約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、120或180)。在特定實施例中，輸液時間係30分鐘。輸液時間可視需要延長以適應個體患者之治療耐受性。當在多於一次劑量中投與免疫結合物時，在一些實施例中，第一劑量之輸液時間長於後續劑量之輸液時間，或者，第一劑量之輸液時間短於後續劑量之輸液時間。

【0037】 在一些實施例中，免疫結合物係作為單療法投與。

【0038】 應理解，本發明之治療方案可為本文所述之治療方法、用於本文所述之治療方案之本文所述的免疫結合物或本文所述之免疫結合物在製造用於本文所述之治療方案的藥品中的用途。

3. 患者選擇

【0039】 本發明之治療方案可用於治療癌症患者。在一些實施例中，本發明之治療方案包括選擇患有本文所述之癌症的患者之步驟。在特定實施例中，患者之該癌症先前可能已經過治療，且/或患有復發之癌症或用該癌症之一或多種(或所有)現有療法難以診治。

【0040】 「治療」係指緩解或消除生物病症及/或其伴隨症狀中之至少一種的方法。如本文所用，「緩解」疾病、病症或病狀意指減少疾病、病症或病狀之症狀的嚴重度及/或出現頻率。此外，本文中對「治療」之

提及包括提及治癒性、緩解性及預防性治療。癌症之治療涵蓋抑制癌症生長(包括引起使癌症部分或完全消退)、抑制癌症進展或轉移、預防癌症復發或殘留疾病及/或延長患者之存活期。

【0041】 在一些實施例中，用本發明之治療方案治療之患者患有表現ROR1之癌症。表現ROR1之癌症可藉由任何確定基因或蛋白質表現之合適方法確定，例如藉由組織學、流動式細胞量測術、放射性藥物方法、RT-PCR或RNA-Seq。用於確定之癌細胞可經由腫瘤生檢或經由採集循環腫瘤細胞獲得。在特定實施例中，若使用基於抗體之分析，諸如流動式細胞測量術或免疫組織化學，則表現ROR1之癌症係任何具有顯示出大於同型對照抗體之抗ROR1抗體反應性之細胞的癌症。在特定實施例中，若使用基於RNA之分析，則表現ROR1之癌症係相較於陰性對照細胞或不表現ROR1之癌症，顯示出較高水準之ROR1 RNA的彼等癌症。

【0042】 在特定實施例中，患者具有血液惡性病，諸如淋巴惡性病。在特定實施例中，患者具有實體腫瘤。患者可能患有選自以下之癌症：例如，淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、邊緣細胞B細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(BL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、經歷芮氏轉化(Richter's transformation)之非霍奇金氏淋巴瘤、T細胞血液癌症、T細胞淋巴瘤(例如，T細胞非霍奇金氏淋巴瘤)、淋巴漿細胞淋巴瘤(LPL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM)、急性骨髓白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、毛細胞白血病(HCL)、骨髓瘤、多發性骨髓瘤(MM)、肉瘤(例如，骨肉瘤、尤文肉瘤(Ewing sarcoma)、橫紋肌肉瘤、軟組織肉瘤或子宮肉瘤)、腦癌、神經膠

質母細胞瘤、星狀細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、神經胚細胞瘤、頭頸癌、鼻咽癌、甲狀腺癌、乳癌(例如，ER/PR陽性乳癌、HER2陽性乳癌或三陰性乳癌)、肺癌(例如，非小細胞肺癌或小細胞肺癌)、惡性間皮瘤、膽管/膽囊癌(例如，膽管癌)、結腸癌、大腸直腸癌、食道癌、胃癌(stomach cancer/gastric cancer)、胃腸道間質瘤(GIST)、肝(幹細胞)癌、胰腺癌、腎細胞癌、膀胱癌、前列腺癌、子宮癌、子宮內膜癌、卵巢癌、睪丸癌、鱗狀上皮細胞癌、黑色素瘤、腎上腺皮質瘤、胃腸類腫瘤、胰島細胞腫瘤、胰腺神經內分泌腫瘤、皮膚神經內分泌瘤(梅克爾細胞瘤(Merkel cell carcinoma))及嗜鉻細胞瘤。在特定實施例中，患者患有其他療法難治性之癌症(例如，三陰性乳癌)。

【0043】 在特定實施例中，患者患有選自以下之癌症：CLL/SLL、MCL、FL、MZL、DLBCL、RTL、BL、LPL/WM、T細胞NHL、ALL及AML。在特定實施例中，患者可能已預先治療該癌症，且/或患有復發性或一或多種(例如，所有)針對該癌症之現有治療難治性之癌症。

【0044】 在一些實施例中，患者對使用以下之治療具有耐受性或已經復發：拉鐵尼伯(ibrutinib)、阿卡替尼(acalabrutinib)、自體造血幹細胞移植、苯達莫斯汀(bendamustine)、硼替佐米(bortezomib)、苯妥昔單抗、卡氮芥、嵌合抗原受體T (CAR-T)細胞、順鉑、庫潘尼希(copanlisib)、環磷醯胺、阿糖胞苷、達雷莫單抗(daratumumab)、地塞米松(dexamethasone)、阿黴素、依託泊苷(etoposide)、吉西他濱(gemcitabine)、艾代拉利司(idelalisib)、來那度胺(lenalidomide)、米爾法蘭(melphalan)、胺甲喋呤(methotrexate)、甲潑尼松(methylprednisolone)、莫蘇尼妥珠(mosunetuzumab)、阿托珠單抗

(obinutuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、帕尼妥珠單抗(pinatuzumab)、寶拉妥珠單抗(polatuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、普賴松(prednisone)、放射療法、維奈托克(venetoclax)、長春新鹼或其任何組合(例如，實例中所見之先前治療劑之任何組合)。

【0045】 在一些實施例中，將治療方案投與至人類患者，例如，成年患者(≥ 18 歲齡)、青少年患者(≥ 12 至 17 歲齡)或兒童患者(< 18 歲齡)，該等患者具有適當體能狀態及器官功能，其(i)患有組織學上確認之晚期血液癌症或實體腫瘤；且/或(ii)患有不可能對已知提供臨床效益之現有療法作出反應之惡性病，或對已知提供臨床效益之現有療法產生耐受性。在特定實施例中，患者同時滿足兩種標準。

4. 治療結果

【0046】 在一些實施例中，使用免疫結合物之治療引起以下之一或多者：

- 引發部分或完全腫瘤消退，其在一些情況下可能在最終治療劑量後得以維持；
- 延緩腫瘤進展(例如，藉由抑制腫瘤生長)；
- 預防癌症復發或殘留疾病；
- 減小結節或結節外腫塊之尺寸(該腫塊可使人痛苦、形體毀壞或遭受壓力)；
- 減少骨髓及周邊血液中之惡性細胞數目；
- 減小惡性脾腫大或肝腫大；
- 改善癌症相關之貧血、嗜中性白血球減少症或血小板減少症(其可分別使患者具有乏力、感染或出血之危險)；

- 改善皮膚表現(其可使人痛苦、強烈瘙癢或毀容)；
- 降低LPL/WM患者中黏性過大症候群之可能性；
- 減少致殘性全身症狀；且
- 延長存活期。

治療可引起上述結果之任意組合。

【0047】 在一些實施例中，本發明之治療方案減小患者中之腫瘤尺寸，垂直直徑之積的總和(SPD)至少減小10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些實施例中，本發明之治療方案減小患者中之腫瘤尺寸，目標病變之最長直徑的總和至少減小10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些實施例中，本發明之治療方案完全消除腫瘤。

【0048】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療CLL及/或SLL)引起以下之一或多者(例如，任意一者、兩者、三者、四者、五者、六者或七者)：

- a) 無證據顯示新疾病；
- b) 周邊血液中之絕對淋巴細胞數目係 $<4 \times 10^9/L$ ；
- c) 所有標準腫塊之最長直徑(LD)減小至 ≤ 15 mm；
- d) 根據成像，正常脾尺寸之最長垂直尺寸(LVD) ≤ 120 mm，且根據成像，正常肝尺寸之LVD ≤ 180 mm；
- e) 所有結節非指標疾病均退化至正常(例如，低於 ≤ 15 mm)，且所有可偵測之非結節、非指標疾病均消失；
- f) 形態學上陰性之骨髓定義為 $<30\%$ 之有核細胞係淋巴細胞，且在大齡正常細胞性骨髓樣本中無淋巴小結；且

g) 周邊血液滿足所有以下標準：

i) 在相關血細胞計數分析 ≤ 2 週前，絕對嗜中性球數目(ANC) $> 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 且無外源性生長因子；

ii) 在相關血細胞計數分析 ≤ 2 週前，血小板數目 $> 100 \times 10^9/\text{L}$ 且無外源性生長因子或血小板輸注；且

iii) 在相關血細胞計數分析 ≤ 2 週前，血紅素 $> 110 \text{ g/L}$ (11.0 g/dL)且無外源性生長因子或紅細胞輸注。

在特定實施例中，治療方案引起a)-g)中之所有者(「完全反應」)，且可能進一步引起骨髓抽吸之流動式細胞量測顯示 $\leq 1 \times 10^{-4}$ 之惡性細胞(「無可量測之殘留疾病的完全反應」)。在一些實施例中，本發明之治療方案引起以下之一或多者(「伴有不完全計數恢復之完全反應」)：

a) a)-f)、g)(ii)及g)(iii)，且絕對嗜中性球數目(ANC) $\leq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 或在相關血球計數分析 ≤ 2 週之前需要外源性生長因子以維持ANC $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ；

b) a)-f)、g)(i)及g)(iii)，且血小板數目 $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ 或在相關血球計數分析 ≤ 2 週之前需要外源性生長因子或血小板輸注以維持血小板數目 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ；且

c) a)-f)、g)(i)及g)(ii)，且血紅素 $\leq 110 \text{ g/L}$ (11.0 g/dL)或在相關血球計數分析 ≤ 2 週之前需要外源性生長因子或紅細胞輸注以維持血紅素 $\geq 110 \text{ g/L}$ (11.0 g/dL)。

【0049】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療CLL/SLL)引起以下中之一或多者(例如，任何一者、兩者、三者或四者)：

a) 無證據顯示新疾病；

b) 疾病狀態之變化滿足以下標準之兩者或更多者，但若篩查中僅存在淋巴腺病，則僅有淋巴腺病必須改善至下文詳述之程度：

i) 根據篩查，周邊血液中之絕對淋巴細胞數目(ALC)降低 $\geq 50\%$ ；

ii) 根據篩查，標準結節病變之直徑之積的總和(SPD)減小 $\geq 50\%$ ；

iii) 在篩查患有脾腫大個體中，根據成像，篩查中脾腫大之最長垂直直徑(LVD)減小 $\geq 50\%$ (最少減小20 mm)或減小至 ≤ 120 mm；

iv) 在篩查患有肝腫大個體中，根據成像，篩查中肝腫大之LVD減小 $\geq 50\%$ (最少減小20 mm)或減小至 ≤ 180 mm；且

v) 根據篩查，CLL/SLL骨髓滲透或B淋巴小結減小 $\geq 50\%$ ；

c) 惡化之指標疾病、脾病、肝病或非指標疾病未滿足明確進展性疾病(PD)之標準；且

d) 周邊血液滿足以下標準之一或多者：

i) 在相關血細胞計數分析 ≤ 2 週前，絕對嗜中性球數目(ANC) $> 1.5 \times 10^9/L$ 或在篩查期間增加 $\geq 50\%$ 且無外源性生長因子；

ii) 在相關血細胞計數分析 ≤ 2 週前，血小板數目 $> 100 \times 10^9/L$ 或在篩查期間增加 $\geq 50\%$ 且無外源性生長因子或血小板輸注；且

iii) 在相關血細胞計數分析 ≤ 2 週前，血紅素 > 110 g/L (11.0 g/dL)或在篩查期間增加 $\geq 50\%$ 且無外源性生長因子或紅細胞輸注。

在特定實施例中，治療方案引起a)-d)中之所有者(「部分反應」)。

在特定實施例中，治療方案引起a)、b)ii)-b)v)、c)及d)中之所有者(「伴有淋巴球增多症之部分反應」)。

【0050】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療

CLL/SLL)引起以下之一者或二者：

- a) 無證據顯示新疾病；且
- b) 無證據顯示腫瘤生長。

在特定實施例中，治療方案同時引起a)及b)（「穩定疾病」）。

【0051】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療CLL/SLL)未引起以下中之任一者(以下係「進展性疾病」之跡象)：

- a) 證據顯示任何新疾病，如藉由以下之一或多者確定：
 - i) 經量測，任意直徑 >15 mm之新結節，
 - ii) 在根據成像具有 ≤ 120 mm之最低正常脾LVD的個體中，根據成像，脾LVD >140 mm；
 - iii) 在根據成像具有 ≤ 180 mm之最低正常肝LVD的個體中，根據成像，肝LVD >200 mm；
 - iv) 組織學上確定之新的分子滲出、腹水或其他與CLL/SLL相關之器官異常；
 - v) >10 mm之新結節外病變；
 - vi) 與淋巴瘤而非另一病理學一致之新的親氟化去氧葡萄糖(FDG)關注點(例如，感染或發炎)；且
 - vii) 若先前PET或骨髓生檢針對淋巴瘤呈陰性，則根據PET或骨髓生檢，淋巴瘤中包含新的或復發的骨髓；
- b) 標準病變、脾或肝或非指標疾病之惡化證據，如藉由以下之一或多者確定：
 - i) 標準病變之直徑之積的總和(SPD)自最低值增加 $\geq 50\%$ ；
 - ii) 單個結節之最長直徑(LD)自最低值增加 $\geq 50\%$ ，或結節外腫塊現

具有 >15 mm之LD及 >10 mm之LPD；

iii) 在根據篩查患有脾腫大或脾臟處於最長垂直尺寸(LVD)最低值之個體中，脾腫大自最低值增加 $\geq 50\%$ (最少增加20 mm)；

iv) 在根據篩查患有肝腫大或肝臟處於LVD最低值之個體中，肝腫大自最低值增加 $\geq 50\%$ (最少增加20 mm)；

v) 分子滲出、腹水或其他與CLL/SLL相關之器官異常的尺寸明確增加；且

vi) 轉化為淋巴結生檢所確立之更具侵略性的組織學類型；

vii) 歸因於CLL/SLL之血小板數目或血紅素減少，其原因並非係自體免疫現象，且其藉由顯示克隆CLL/SLL細胞之滲透的骨髓生檢得以確定，其中

A) 當前血小板數目係 $\leq 100 \times 10^9/L$ ，且已自基線減少 $\geq 50\%$ ；且

B) 當前血紅素係 ≤ 110 g/L (11.0 g/dL)，且已自基線減少 >20 g/L (2 g/dL)。

在特定實施例中，治療未引起上述結果之任一者。

【0052】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療淋巴瘤)引起以下之一或多者(例如，任意一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者或八者)：

a) 無證據顯示新疾病；

b) 對於LDi，所有標準結節病變退化至 ≤ 15 mm；

c) 所有結節非指標疾病退化至 ≤ 15 mm；

d) 所有可偵測之結節外標準及非指標疾病消失；

e) 根據成像，正常脾尺寸之最長垂直尺寸(LVD) ≤ 130 mm；

f) 若進行PET，則無證據顯示殘留疾病-亦即，杜維爾5點量表(Deauville 5-point scale)上顯示1分(在上述背景下無吸收)、2分(吸收 $\leq$ 縱隔)或3分(吸收 $>$ 縱隔但 $\leq$ 肝)；

g) 對於親PET之腫瘤，根據PET或根據單方核心生檢之形態學分析顯示骨髓參與係陰性；若形態學難以確定骨髓生檢，則其根據免疫組織化學法應係陰性；且

h) 根據SIFE不存在血清M蛋白質(LPL/WM個體)。

在特定實施例中，治療方案引起a)-g)中之所有者(「完全反應」)或a)-h) (LPL/WM個體中之「完全反應」)，且可能進一步引起骨髓抽吸之流動式細胞量測顯示 $\leq 1 \times 10^{-4}$ 之惡性細胞(「無可量測之殘留疾病的完全反應」)。在特定實施例中，治療方案引起a)-h)中之所有者，同時血清M蛋白質濃度自基線降低 $\geq 90\%$ 。

【0053】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療淋巴瘤)引起以下之一或多者(例如，任意一者、兩者、三者或四者)：

a) 無證據顯示新疾病

b) 根據篩查，標準結節及結節外病變之SPD降低 $\geq 50\%$ ；

c) 非指標疾病之尺寸與最低值相比沒有增加；

d) 根據篩查患有脾腫大之個體中，根據篩查脾腫大在其最長垂直尺寸(LVD)上減小 $\geq 50\%$ (最少減小20 mm)或根據成像減小至 ≤ 130 mm；

e) 若進行PET：

i) 典型親FDG之淋巴瘤：若未篩查PET掃描或若治療前PET掃描呈陽性，則治療期間之PET在先前參與 ≥ 1 個部位呈陽性-亦即，在杜維爾5點量表上係4分(中等吸收 $>$ 肝)或5分(顯著吸收 $>$ 肝)，但相較於篩查，吸收較

低。若進行篩查PET且呈陰性，則沒有新的PET證據顯示疾病。較低吸收定義為 $\% \Delta \text{SUV}_{\text{max}}$ 降低 $\geq 25\%$ ；

ii) 親FDG之淋巴瘤無法確定/ FDG親和力未知：若未進行治療前PET掃描或若治療前PET掃描對淋巴瘤呈陰性，則在治療期間應在腫瘤分析中使用CT標準。若在療法前，PET掃描係陽性，則治療中的PET在先前受影響部位 ≥ 1 個係呈陽性；

f) 在滿足完全反應(CR)之放射照相標準之個體中維持骨髓參與；且

g) (LPL/WM個體中)血清M蛋白質濃度自基線減少 $\geq 50\%$ 但 $< 90\%$ 。

在特定實施例中，治療方案引起a)-f)中之所有者(「部分反應」)或a)-g)中之所有者(LPL/WM個體中之「部分反應」)。在特定實施例中，治療方案引起a)-f)中之所有者，同時血清M蛋白質濃度自基線降低 $\geq 25\%$ 但 $< 50\%$ (LPL/WM中之「輕微反應」)。

【0054】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療淋巴瘤)引起以下之一或多者：

a) 無證據顯示新疾病；

b) 無證據顯示腫瘤生長；且

c) (LPL/WM個體中)血清M蛋白質濃度自基線降低 $< 25\%$ 及提高 $< 25\%$ 。

在特定實施例中，本發明之治療方案引起a)及b)之二者(「穩定疾病」)或a)-c) (LPL/WM個體中之「穩定疾病」)。在特定實施例中，本發明之治療方案引起a)及b)之二者，且血清M蛋白質濃度自基線降低 $\geq 25\%$ 但 $< 50\%$ (LPL/WM中之「輕微反應」)。

【0055】 在一些實施例中，本發明之治療方案未引起以下之一或多

者(以下係「進展性疾病」之跡象)：

a) 證據顯示任何新疾病，如藉由以下之一或多者確定：

i) 經量測，任意直徑 >15 mm之新結節，

ii) 已解決之結節外病變的復發(亦即，先前已確定垂直直徑之積(PPD)係 0 mm^2)；

iii) >10 mm之新結節外病變；

iv) 明確歸因於淋巴瘤之任何尺寸之新的非指標疾病(例如，分子滲出、腹水或其他器官異常)(例如，如藉由PET、生檢、細胞檢查或其他非放射學分析確認)；

v) 與淋巴瘤而非另一病理學一致之新的親FDG關注點(例如，感染或發炎；若對新病變之病理學存在不確定性，則可考慮生檢或間隔掃描)；且

vi) 若作為本研究之部分進行之先前PET或骨髓生檢針對淋巴瘤呈陰性，則根據PET或骨髓生檢，淋巴瘤中包含新的或復發的骨髓；

b) 證據顯示結節或結節外標準病變惡化，如藉由以下之一或多者確定：

i) 標準病變之直徑之積的總和(SPD)自最低值增加 $\geq 50\%$ ；

ii) 個別標準淋巴結或結節塊之惡化證據在於，任何個別結節之PPD自最低值增加 $\geq 50\%$ ，若結節之LD現在係 >15 mm，則自最低PPD增加 $\geq 50\%$ ，且對於(LD或最小尺寸(SDi))量測值 ≤ 20 mm之病變，LD或SD自最低值增加 ≥ 5 mm，或對於(LD或SDi)量測值 >20 mm之病變，增加 ≥ 10 mm

iii) 非指標疾病之尺寸明確增加；且

iv) 對於根據成像最低脾LVD >130 mm之患者，脾腫大白最低值增加 $\geq 50\%$ (最少增加20 mm)，或對於根據成像最低脾LVD ≤ 130 mm之患者，根據成像脾LVD >150 mm；

c) 如藉由淋巴結生檢確定，轉化為更具侵略性之非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)組織類型；

d) 若進行PET，則在杜維爾5點量表上存在4分(中等吸收 $>$ 肝)或5分(顯著吸收 $>$ 肝)，且相較於最低值吸收有所提昇，同時與進展性疾病(PD)一致之病變尺寸在解剖學上有所增加。提昇之吸收定義為 $\% \Delta \text{SUV}_{\text{max}}$ 提昇 $\geq 50\%$ ；且

e) (LPL/WM個體中)血清M蛋白質濃度自最低值提高 $\geq 25\%$ 。

在特定實施例中，治療未引起a)-d)中之任一者，或未引起上述結果之任一者。

【0056】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療急性淋巴性白血病)引起以下之一或多者(例如，任意一者、兩者或三者)：

a) 血液癌症疾病狀態滿足所有以下要求：

i) $<5\%$ 骨髓胚細胞(基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)；

ii) 周邊血液中無胚細胞；且

iii) 無髓外疾病(包括淋巴腺病、脾腫大、皮膚/牙齦浸潤、睪丸腫塊及非中樞神經系統參與(亦即，達到CNS-1狀態(腦脊髓液中無胚細胞)))；

b) 周邊血液滿足所有以下要求：

i) $\text{ANC} \geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ；

ii) 血小板數目 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ；且

c) 如以放射線圖方式記錄，任何縱隔增大均顯示完全解決。在特定實施例中，治療方案引起a)-c)中之所有者(「完全反應」)，且可能進一步引起骨髓抽吸之流動式細胞量測顯示 $\leq 1 \times 10^{-4}$ 之惡性細胞(「無可量測之殘留疾病的完全反應」)。

【0057】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療急性淋巴性白血病)引起以下之一或多者(例如，任意一者、兩者或三者)：

a) 血液癌症疾病狀態滿足所有以下要求：

i) $< 5\%$ 骨髓胚細胞(基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)；

ii) 周邊血液中無胚細胞；且

iii) 無髓外疾病(包括淋巴腺病、脾腫大、皮膚/牙齦浸潤、睪丸腫塊及非中樞神經系統參與(亦即，達到CNS-1狀態(腦脊髓液中無胚細胞)))；

b) 周邊血液滿足所有以下要求：

i) $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ ；

ii) 血小板數目 $< 100 \times 10^9/L$ ；且

c) 如以放射線圖方式記錄，對於垂直直徑之積的總和(SPD)，任何縱隔腫大均已退化 $\geq 75\%$ 。

在特定實施例中，治療方案引起a)-c)中之所有者(「伴有不完全血球計數恢復之完全反應」及/或「未確定之完全反應」)。

【0058】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療急性淋巴性白血病)引起以下之一或多者(例如，任意一者、兩者或三者)：

a) 血液癌症疾病狀態滿足所有以下要求之任一者：

i) 骨髓胚細胞減少 $\geq 50\%$ 至 5% 至 25% (基於具有 ≥ 200 有核細胞且存

在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)；

ii) 周邊血液中無胚細胞；且

iii) 無新的或惡化性髓外疾病(包括淋巴腺病、脾腫大、皮膚/牙齦浸潤、睪丸腫塊及非中樞神經系統參與(例如，CNS-1狀態(腦脊髓液中無胚細胞)未轉化為CNS-2狀態($WBC < 5 \times 10^9/L$ ，且腦脊髓液中存在胚細胞)或轉化為CNS-3狀態($WBC \geq 5 \times 10^9/L$ ，且腦脊髓液中存在胚細胞)或轉化為面部神經癱瘓、腦/眼參與或下丘腦症候群之發展))；

b) 周邊血液滿足所有以下要求：

i) $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$ ；

ii) 血小板數目 $\geq 100 \times 10^9/L$ ；且

c) 如以放射線圖方式記錄，對於SPD，任何縱隔腫大均已退化 $\geq 50\%$ 。

在特定實施例中，治療方案引起a)-c)中之所有者(「部分反應」)。

【0059】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療急性淋巴性白血病)引起以下之一或多者(例如，一者、兩者或三者)：

a) ALL自基線之改善不足以滿足PR之資格，且ALL惡化之證據亦不足以滿足DRP之資格；

b) 無新的或惡化性髓外疾病(包括淋巴腺病、脾腫大、皮膚/牙齦浸潤、睪丸腫塊及非中樞神經系統參與(例如，CNS-1狀態(腦脊髓液中無胚細胞)未轉化為CNS-2狀態($WBC < 5 \times 10^9/L$ ，且腦脊髓液中存在胚細胞)或轉化為CNS-3狀態($WBC \geq 5 \times 10^9/L$ ，且腦脊髓液中存在胚細胞)或轉化為面部神經癱瘓、腦/眼參與或下丘腦症候群之發展))；

c) 無新縱隔腫大之發展，且現有縱隔腫大之SPD未增加 $> 25\%$ 。

在特定實施例中，本發明之治療方案引起a)-c)中之所有者(「穩定疾病」)。

【0060】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療急性淋巴性白血病)未引起以下之一或多者(例如，一者、兩者、三者、四者、五者或六者)(以下係疾病復發或進展「DRP」之跡象)：

- a) 在已經歷CR之個體中，重複出現骨髓胚細胞(至 $>5\%$)；
- b) 在已經歷CR之個體中，周邊血液中重複出現胚細胞；
- c) 骨髓胚細胞增加 $\geq 25\%$ 至 $\geq 20\%$ (基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)；
- d) 周邊血液中胚細胞增加 $\geq 25\%$ 至 $>1 \times 10^9/L$ ；
- e) 新的或惡化性現有髓外疾病之發展(包括淋巴腺病、脾腫大、皮膚/牙齦浸潤、睪丸腫塊或CNS參與(例如，CNS-1狀態(腦脊髓液中無胚細胞)轉化為CNS-2狀態($WBC < 5 \times 10^9/L$ ，且腦脊髓液中存在胚細胞)或轉化為CNS-3狀態($WBC \geq 5 \times 10^9/L$ ，且腦脊髓液中存在胚細胞)或轉化為面部神經癱瘓、腦/眼參與或下丘腦症候群之發展))；且
- f) 存在新縱隔腫大之發展，或現有縱隔腫大之SPD增加 $\geq 25\%$ 。

在特定實施例中，治療未引起a)-f)中之任一者。

【0061】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療急性淋巴性白血病)引起以下之一者或二者：

- a) 血液癌症疾病狀態滿足所有以下要求：
 - i) $<5\%$ 骨髓胚細胞(基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)；
 - ii) 周邊血液中無胚細胞；

iii) 不存在具有奧爾小體(Auer rod)之胚細胞；且

iv) 無髓外疾病；且

b) 周邊血液同時滿足以下要求：

i) $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$ ；

ii) 血小板數目 $\geq 100 \times 10^9/L$ 。

在特定實施例中，治療方案同時引起a)及b) (「完全反應」)，且可能進一步引起骨髓抽吸之流動式細胞量測顯示 $\leq 1 \times 10^{-4}$ 之惡性細胞(「無可量測之殘留疾病的完全反應」)。

【0062】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療急性骨髓性白血病)引起以下之一者或二者：

a) 血液癌症疾病狀態滿足所有以下要求：

i) $< 5\%$ 骨髓胚細胞(基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)；

ii) 周邊血液中無胚細胞；

iii) 不存在具有奧爾小體之胚細胞；且

iv) 無髓外疾病；且

b) 周邊血液僅滿足以下標準之一者：

i) $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$ ；且

ii) 血小板數目 $\geq 100 \times 10^9/L$ 。

在特定實施例中，治療方案同時引起a)及b) (「伴有不完全血球計數恢復之完全反應」)。

【0063】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療急性骨髓性白血病)引起以下之一者或二者：

a) 血液癌症疾病狀態滿足所有以下要求：

i) <5%骨髓胚細胞(基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)；

ii) 周邊血液中無胚細胞；

iii) 不存在具有奧爾小體之胚細胞；且

iv) 無髓外疾病；且

b) 周邊血液同時滿足以下標準：

i) $ANC \leq 1.0 \times 10^9/L$ ；且

ii) 血小板數目 $\leq 100 \times 10^9/L$ 。

在特定實施例中，治療方案引起a)及b)之二者(「形態上無血液癌症之狀態」)。

【0064】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療急性骨髓性白血病)引起以下之一者或二者：

a) 血液癌症疾病狀態滿足以下要求之一者：

i) 骨髓胚細胞減少 $\geq 50\%$ 至 5% 至 25% (基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)；

ii) <5%骨髓胚細胞，但存在奧爾小體(基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)；

iii) 周邊血液中無胚細胞；且

iv) 無新的或惡化性髓外疾病；且

b) 周邊血液同時滿足以下標準：

i) $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$ ；且

ii) 血小板數目 $\geq 100 \times 10^9/L$ 。

在特定實施例中，治療方案同時引起a)及b) (「部分反應」)。

【0065】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療急性骨髓性白血病)引起以下之一者或二者：

a) AML自基線之改善不足以滿足CR_{MRD-}、CR、CRi、MLFS或PR之資格，且AML惡化之證據亦不足以滿足DRP之資格；且

b) 無新的或惡化性髓外疾病。

在特定實施例中，本發明之治療方案同時引起a)及b) (「穩定疾病」)。

【0066】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療急性骨髓性白血病)未引起以下之一或多者(以下係疾病復發或進展之跡象，「DRP」)：

a) 在已經歷CR_{MRD-}、CR、CRi或MLFS之個體中，重複出現骨髓胚細胞(至>5%)；

b) 在已經歷CR_{MRD-}、CR、CRi、MLFS或PR之個體中，周邊血液中重複出現胚細胞；

c) 在已經歷PR之個體中，骨髓胚細胞絕對增長20%至>25% (基於具有≥200有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)；

d) 在已經歷PR之個體中，周圍胚細胞絕對增長20%至>25%；且

e) 新髓外疾病之發展或現有髓外疾病之惡化。

在特定實施例中，治療未引起a)-e)中之任一者。

【0067】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療實體腫瘤)引起以下之一或二者：

a) 所有目標病變均消失且無新的可量測病變(例如，根據使用5 mm

最小切片厚度之CT掃描，可以 ≥ 1 尺寸(待記錄之最長直徑)精確量測為 > 10 mm之病變)，或根據臨床測試卡尺量測值 > 10 mm，或根據胸腔X射線 > 20 mm；且

b) 任何病理性淋巴結之短軸減小至 < 10 mm，無論目標(例如，在藉由CT掃描(5 mm之最小切片厚度)分析時，短軸 ≥ 15 mm)或非目標(例如， ≥ 10 mm但 < 15 mm)均如此。

在特定實施例中，治療方案同時引起a)及b) (目標病變之「完全反應」)。

【0068】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療實體腫瘤)引起目標病變之直徑總和減小 $\geq 30\%$ ，此時將基線直徑總和作為參考，且包括任何可能自基線出現之新的可量測病變(目標病變之「部分反應」)。

【0069】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療實體腫瘤)引起目標病變之直徑總和增加 $\geq 30\%$ ，此時將基線直徑總和作為參考，且包括任何可能自基線出現之新的可量測病變(目標病變之「部分反應」)。

【0070】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療實體腫瘤)引起的縮小值不足以滿足部分反應之資格，此時將基線直徑總和作為參考，增加值亦不足以滿足進展性疾病之資格，此時將治療期間最小之直徑和作為參考(目標病變之「穩定疾病」)。

【0071】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療實體腫瘤)不會引起目標病變(包括任何新病變)之直徑總和增加 $\geq 20\%$ (及 ≥ 5 mm之絕對增量)，此時將最小基線後總和(最低腫瘤負載)或基線總和(若其

係治療期間之最小總和)作為參考(目標病變之「進展性疾病」)。

【0072】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療實體腫瘤)引起以下之一或多者：

- a) 所有非目標病變消失；
- b) 提高之腫瘤標記水準恢復正常；且
- c) 所有淋巴結具有非病理尺寸(短軸<10 mm)。

在特定實施例中，治療方案引起a)-c)中之所有者(非目標病變之「完全反應」)。在特定實施例中，治療方案引起b)及c)而非a)，或a)及c)而非b) (非目標病變之「非完全反應/非進展性疾病」)。

【0073】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療實體腫瘤)未引起現有非目標病變之明確進展(非目標病變之「進展性疾病」)。

【0074】 在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療實體腫瘤)引起以下全面反應：

-不存在目標病變及新的可量測病變；不存在非目標病變或腫瘤標記；且不存在新的非可量測病變(「完全反應」)；

-不存在目標病變及新的可量測病變；且存在穩定非目標病變或腫瘤標記(「部分反應」)；

-不存在目標病變及新的可量測病變；且存在非目標病變或腫瘤標記之明確進展(「部分反應」)；

-目標病變及新的可量測病變減少 $\geq 30\%$ ；非目標病變或腫瘤標記中不存在、存在穩定或明確進展(「部分反應」)；或

-目標病變及新的可量測病變減少<30%至減少<20%；且非目標病變

或腫瘤標記中不存在、存在穩定或明確進展(「穩定疾病」)。

在一些實施例中，本發明之治療方案(例如，用於治療實體腫瘤)未引起目標病變及新的可量測病變增加 $\geq 20\%$ ；且非目標病變或腫瘤標記中不存在、存在穩定或明確進展(「進展性疾病」)。

【0075】 在一些實施例中，本發明之治療方案引起以下結果之一或多者，例如，如上文或實例中所定義：

- CLL/SLL：CR、CRi、PR或PR-L；
- FL、MZL、MCL、DLBCL或BL：CR或PR；
- LPL/WM：CR、VGPR、PR或MR；
- ALL：CR、CRi/CRu或PR；
- AML：CR、CRi或PR；或
- 實體腫瘤：CR或PR。

【0076】 在一些實施例中，本發明之治療方案在治療之第一週期中未引起以下之一或多者(例如，任意一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者或十者)：

- a) ≥ 3 級發熱性嗜中性白血球減少症；
- b) ≥ 4 級嗜中性白血球減少症；
- c) 3級血小板減少症伴有 ≥ 3 級出血；
- d) ≥ 4 級血小板減少症；

e) 儘管預防充分，但在自開始後72小時期間，仍未解決之3級腫瘤溶解症候群(TLS)；

f) 儘管預防充分，仍存在 ≥ 4 級TLS；

g) 儘管提供推薦之(或等效)止吐支持，仍存在 ≥ 3 級嘔吐；

- h) 在72小時內未改善至 ≤ 1 級或基線之 ≥ 3 級非血液性實驗室異常；
- i) 其他 ≥ 3 級非血液性治療引發性不良事件(TEAE) (除了3級乏力)；

及

- j) 因藥物引發之TEAE，自週期之最後一劑免疫結合物直至 ≥ 21 天，未能恢復至基線，

其中使用5.0版本不良事件常用術語標準定義(CTCAE)所有級別。在特定實施例中，本發明之治療方案未引起該等結果之任一者。

【0077】 在一些實施例中，本發明之治療方案未引起以下之一或多者(例如，任意一者、兩者、三者、四者、五者或六者)：

- a) 任何因方案要求之程序(例如，靜脈穿刺術、ECG)而導致的併發症；

- b) 任何在藥物投與期間或因藥物投與而增加嚴重程度或改變性質之先存病況(例如，潛在癌症之惡化表現，諸如疼痛加劇、腫瘤閃爍反應、TLS等)；

- c) 任何損傷或意外；

- d) 任何生理學測試或物理測試中顯示需要臨床干預或進一步調查之異常(在安排一個重複或驗證性測試之後)；

- e) 任何獨立於需要臨床干預之潛在醫學病況的實驗室(例如，臨床化學、血液學、尿檢)或調查性(例如，ECG、X射線)異常，其導致進一步調查(在安排一個重複或驗證性測試之後)，或除非其與已報道之臨床事件相關，否則導致調查性醫藥產品中斷或中止；及

- f) 與妊娠或終止妊娠相關之併發症。

在特定實施例中，本發明之治療方案未引起該等結果之任一者。

【0078】 在一些實施例中，本發明之治療方案未引起以下之一或多者(例如，任意一者、兩者、三者、四者、五者或六者)：

- a) 死亡；
- b) 威脅生命之情況，伴有即時死亡風險；
- c) 住院治療或延長現有之住院治療；
- d) 持續性或嚴重性殘疾/失能；
- e) 接受免疫結合物之個體的後代出現先天異常/出生缺陷；及
- f) 醫學上嚴重之事件，其可能並非即時威脅生命或導致死亡或住院治療，但基於適當醫學或科學判斷，其可能危及個體或可能需要醫療或手術干預以預防上文所列之結果之一(例如，需要於急救室或居家進行強化治療之過敏性支氣管痙攣、新癌症或惡血質、未導致住院治療之痙攣或藥物依賴性或藥物濫用之發展)。

在特定實施例中，本發明之治療方案未引起該等結果之任一者。

【0079】 在一些實施例中，本發明之治療方案未引起以下之一或多者(例如，一者、兩者或三者)：

- a) ≥ 3 級輸液反應；
- b) 任何級別之腫瘤溶解症候群(TLS)；及
- c) ≥ 3 級周圍神經病變；

其中使用5.0版本之不良事件常用術語標準(CTCAE)定義所有等級。

在特定實施例中，本發明之治療方案未引起該等結果之任一者。

【0080】 在一些實施例中，本發明之治療方案未引起以下之一或多者(例如，任意一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者或九者)中的異常：尿液、血清、血液、收縮血壓、舒張血壓、脈搏、體溫、

血氧飽和度及心電圖(ECG)讀數。在特定實施例中，本發明之治療方案未引起上文之任一者的異常。

【0081】 在一些實施例中，本發明之治療方案未引起患者血清中可偵測含量之循環免疫結合物-反應性抗體。

【0082】 應理解，本文所述之治療方案可能係如本文所述之治療方法、用於本文所述之治療方案的如本文所述之免疫結合物、或如本文所述之免疫結合物在製造如本文所述之治療方案中使用之藥品的用途。

5. 前驅藥或同時使用之藥品

腫瘤溶解症候群預防

【0083】 在一些實施例中，使用以下標準分析使用本發明之治療方案治療之患者的腫瘤溶解症候群(TLS)風險：

CLL/SLL及NHL：

(i) 低風險：血清乳酸脫氫酶(LDH) $\leq$ 正常之上限(ULN)，所有可量測之淋巴結 <5 cm直徑，且ALC $<25 \times 10^9/L$ 。

(ii) 中等風險：血清LDH >1 至 $\leq 2 \times ULN$ ，直徑 ≥ 5 但 <10 cm之可量測之淋巴結 ≥ 1 ，或ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ 。

(iii) 高風險：血清LDH $>2 \times ULN$ ，直徑 ≥ 10 cm之可量測之淋巴結 ≥ 1 ，或具有直徑 ≥ 5 但 <10 cm之LD的可量測之淋巴結均 ≥ 1 ，且ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ 。

ALL：

(i) 低風險：白血球數目(WBC) $<20 \times 10^9/L$ 且血清LDH含量 $<2 \times ULN$

(ii) 中等風險：WBC $\geq 20 \times 10^9/L$ 至 $<100 \times 10^9/L$ 且血清LDH含量 <2

× ULN

(iii) 高風險：WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ 或血清LDH含量 $\geq 2 \times \text{ULN}$

AML：

(i) 低風險：血清LDH $< 2 \times \text{ULN}$ ，血清尿酸 $< 5.5 \text{ mg/dL}$ ，且WBC $< 25 \times 10^9/L$ 。

(ii) 中等風險：血清LDH $\geq 2 \times \text{ULN}$ ，或血清尿酸 $\geq 5.5 \text{ mg/dL}$ 且 $< 7 \text{ mg/dL}$ ，或WBC $\geq 25 \times 10^9/L$ 至 $< 100 \times 10^9/L$ 。

(iii) 高風險：血清尿酸 $\geq 7 \text{ mg/dL}$ 或WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ 。

【0084】 在一些實施例中，若患者之TLS處於中等或高風險，且/或若在治療期間觀測到TLS，則患者可能在治療之前或期間接受異噻呤醇及/或非布司他(febuxostat)。患有高尿酸血症之患者可能進一步接受拉布立酶(rasburicase)。舉例而言，患者可能根據下文所述之方案接受該(等)藥物：

(i) TLS之中等風險：自開始藥物療法之前 ≥ 24 至48小時開始，患者可能每8小時口服100至300 mg異噻呤醇；值得注意的是，最大每日異噻呤醇劑量係800 mg， $\leq 300 \text{ mg}$ 之劑量無需分開投與，且在腎功能不足之個體中，劑量應減少 $\geq 50\%$ 。可以每產品標識之投與用其他藥物(例如，非布司他)替代。此外，患有高尿酸血症之患者可能藉由IV輸液接受3至4.5 mg之拉布立酶。

(ii) TLS之高風險：自開始藥物療法之前 ≥ 24 至48小時開始，患者可能每8小時口服100至300 mg異噻呤醇；值得注意的是，最大每日異噻呤醇劑量係800 mg， $\leq 300 \text{ mg}$ 之劑量無需分開投與(但對於高危個體可能不夠充分)，且在腎功能不足之個體中，劑量應減少 $\geq 50\%$ 。可以每產品標識

之投與用其他藥物(例如，非布司他)替代。此外，高危患者可能藉由IV輸液接受3至4.5 mg之拉布立酶，此投與係在第一劑藥物之前3至4小時進行。

【0085】 在一些實施例中，使用生命體徵分析、AE及血清化學及血液學實驗室研究在週期1第1天(C1D1)至C1D3期間監測患者之TLS。

輸液反應預防

【0086】 在一些實施例中，在接受本發明之治療方案之前或期間，患者可能接受退熱劑及/或抗組織胺以減小輸液反應之發生率及嚴重性。在特定實施例中，可能藉由口服或IV途徑投與退熱劑，且退熱劑可能係例如650至1,000 mg或當量之乙醯胺酚(對乙醯胺基酚)。在特定實施例中，可能藉由口服或IV途徑投與抗組織胺，且抗組織胺可能係例如10 mg或當量之西替利嗪(cetirizine)。在一些實施例中，在各免疫結合物輸液之前提供30至60分鐘之一或兩種藥物。可能添加400至800 mg口服或當量之非類固醇類抗炎藥物(NSAID) (諸如布洛芬)或用其替代乙醯胺酚。亦可將100 mg或當量之皮質類固醇(諸如去氫皮質醇)視為前驅藥。

止吐預防

【0087】 在一些實施例中，在接受本發明之治療方案之前或期間，患者可能接受止吐劑以治療噁心及/或嘔吐。

嗜中性白血球減少症處理

【0088】 在一些實施例中，在接受本發明之治療方案之前或期間，患者可能接受G-CSF (例如，非格司亭(filgrastim)、弗拉司亭-SND (frastim-SND)、PEG-非格司亭或來格司亭(lenograstim))或GM-CSF (例如，沙格司亭(sargramostim))以預防或緩解疾病引發之嗜中性白血球低下

性併發症且提昇嗜中性球恢復。

高黏度症候群(HVS)處理

【0089】 HVS係因存在高含量之循環M蛋白質而存在於10%至30%之LPL/WM患者中之臨床特徵。症狀性HVS之當前療法通常係血漿清除術。在一些實施例中，在接受本發明之治療方案之前或期間，患者可能接受血漿清除術以預防或緩解HVS。

6. 製品及套組

【0090】 本發明亦提供製造之物品，例如，套組，其包含一或多個容器(例如，單用途或多用途容器)，其以本文所述之劑量含有本文所述之免疫結合物的藥物組合物、視情況存在之額外生物活性分子(例如，另一治療試劑)及根據本文所述之治療方案使用之說明書。免疫結合物及額外生物活性分子可一起或分開地封裝在適合包裝中，諸如由非反應性玻璃或塑膠製得之小瓶或安瓿。在一些實施例中，小瓶或安瓿瓶包含含有免疫結合物之液體或包含免疫結合物之凍乾粉末；液體或凍乾粉末可能視情況包括額外治療試劑或生物活性分子。在特定實施例中，小瓶或安瓿瓶包含集中的一批(例如，2×、5×、10×或更多)免疫結合物，且視情況存在生物活性分子。在特定實施例中，本文所述之免疫結合物的醫藥組合物(例如，ADC-A)包裝於單用途玻璃小瓶中，該小瓶含有50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg或300 mg免疫結合物(例如，以本文所述之劑量適用，諸如0.50、0.75、1.00、1.25、1.50、1.75、2.00、2.25、2.50、2.75或3.00 mg/kg)。在特定實施例中，諸如套組之製造物品包括用於投與免疫結合物及/或生物活性分子之醫療裝置(例如，注射器及針管)；及/或合適稀釋劑(例如，無菌水及生理鹽水)。本發明亦包括用於製造該等物品之

方法。

【0091】 除非上下文要求，否則在說明書及申請專利範圍內，「包含(comprise)」一詞及其衍生詞(諸如包含(comprises/comprising))，應理解為具有開放性、包含性意義，亦即理解為「包括(但不限於)」。除非上下文另外清晰指示，否則如本說明書及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個參考物。亦應注意，除非上下文明確規定，否則術語「或」一般以其包括「及/或」之含義而使用。如本文所用之術語「約」係指在特定用法之情況內自所陳述之數值加或減10%、5%或1%的數值範圍。另外，本文中所提供之標題僅為方便起見且不解釋所主張之實施例之範疇或含義。

【0092】 本文中所提及之所有公開案和專利均以全文引用之方式併入本文中，以達成描述及揭示例如該等公開案中所描述之概念及方法之目的，該等概念及方法可結合當前所描述之發明一起使用。本文中論述之公開案僅僅提供在本申請案之申請日之前的揭示內容。本文中論述之公開案僅僅提供在本申請案之申請日之前的揭示內容。不應將本文中之任何內容理解為承認由於先前發明或因任何其他原因，本發明之本發明人無權先於此類揭示內容。

【0093】 除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與本文中所描述之發明所屬之領域中一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。可使用類似或等效於本文中所描述之方法、裝置及材料的任何方法、裝置及材料來實踐或測試本文中所描述之發明。

實例

【0094】 以下實例說明本發明之代表性實施例且不意圖以任何方式

限制。

實例1：合成ADC-A

【0095】 Ab1與MC-VC-PAB-MMAE (ADC-A)之結合係在多種規模下進行(2 mg至200 g)且具有類似結果。在大規模下，用1.90當量(eq)之參(2-羧乙基)膦(TCEP，5 mM)處理大約200 g之Ab1 (大約40 mg/mL於50 mM檸檬酸鈉中、10 mg/mL海藻糖、0.05 mM EDTA、0.02%聚山梨醇酯80，pH 5.2)，且在20-24℃下保持330分鐘。接著，添加6.5 eq MC-VC-PAB-MMAE於N,N-二乙基乙醯胺(DMA)中，且在22-23℃下保持混合物持續額外60分鐘。使用30 kD UF薄膜盒藉由超過濾/滲濾(UF/DF)使用10 mM檸檬酸鈉(pH 4.8)交換該緩衝液。使用HIC-HPLC確定每抗體分子連接之MMAE藥物分子之數目(DAR)。來自HIC-HPLC、SEC-HPLC、RP-HPLC及UV/V之資料總結於下文表1中。所有規模得到一致結果，視所使用之方法而定，DAR平均處於3.89至5.09範圍內。

表1. ADC-A藥物-抗體比率(DAR)

規模	聚合(%)	恢復(%)	D0* (%)	DAR			
				UV	SEC	HIC	RP
2 mg	3.47	85.6	6.06	4.33	4.81	3.95	3.89
30 mg	3.50	86.1	4.75	4.44	5.09	4.21	4.09
350 mg	3.51	90.2	5.12	4.40	4.96	4.12	3.99
200 g	2.1	95.4	4.9			4.0	

* D0：未結合之抗體。

實例2：抗ROR1-MMAE免疫結合物之劑量提昇研究

【0096】 下文描述一種醫療方案，其用於在向患有先前治療且復發或難治性之CLL/SLL、MCL、FL、MZL、DLBCL、RTL、BL、LPL/WM、T細胞NHL、ALL或AML的個體投與時，在一系列劑量規模下，評估ROR1免疫結合物(ADC-A)之安全性、藥物動力學、藥物藥效

學、免疫原性及功效。如下靜脈內(IV)投與ADC-A：在重複之3週週期內，於各週期之第1天輸入藥物(Q1/3W [方案1])；在重複之3週週期內，於各週期之第1天及第8天輸入藥物(Q2/3W [方案2])；或在重複之4週週期內，於各週期之第1天、第8天及第15天輸入藥物(Q3/4W [方案3])，計劃輸液時間係約30分鐘。輸液時間可視需要延長以適應個體患者之治療耐受性。

表2. ADC-A給藥方案

方案	週期持續時間	週期內給藥日期	名稱
1	3週	第1天	Q1/3W
2	3週	第1天及第8天	Q2/3W
3	4週	第1天、第8天及第15天	Q3/4W

劑量水準

【0097】 將以0.50 mg/kg Q1/3W向最初一組個體開具ADC-A。此後，將相繼加入數組個體，以Q1/3W、Q2/3W或Q3/4W (表2及表3)投與逐漸增高初始劑量水準之ADC-A。可在Q1/3W方案中投與0.25 mg/kg之初始劑量，從而在個體經歷需要將劑量調整至低於初始水準之水準之TEAE時使劑量減少。

表3. ADC-A劑量水準

Q1/3W		Q2/3W		Q3/4W
0.50		0.75*		0.75*
1.00	初始水準	1.00	初始水準	1.00
1.50		1.25		1.25
2.25		1.50		1.50
2.50		1.75		1.75
2.75 [§]		2.00		2.00
3.00 [§]		2.25		2.25
* 初始劑量水準係1.00 mg/kg。若個體經歷需要將劑量調整至低於1.00 mg/kg之水準的治療引發不良事件(TEAE)，則提供0.75 mg/kg之劑量以使劑量減少。				
§ 若個體在先前劑量水準下對ADC-A療法有耐受性，則可進行投與。				

【0098】 計劃在以初始劑量水準使用Q1/3W方案之單一個體中加快劑量提昇。此後，將相繼加入3至6個個體之組別，評估使用標準3+3劑量-

增量設計以逐漸提高ADC-A劑量水準之方式的各投與方案。基於週期1中觀測之劑量限制毒性(DTL)模式，將繼續提高劑量，從而為可能處於耐受劑量範圍內之MTD (maximum-tolerated dose，最大耐受劑量)或較低劑量的各個投與方案界定MTD及建議之給藥方案(RDR)。MTD係 ≥ 6 各個體已接受治療之最高測試劑量水準，且其係與 $\leq 17\%$ 之個體中週期1劑量限制毒性(DLT)相關。RDR可能係MTD，或可能係耐受劑量範圍內之較低劑量。各RDR之選擇將基於短期及長期安全資訊以及可用藥物動力學、藥物藥效學及功效資料之考慮，且可能在將一定水準之輔助性護理(例如，止吐或造血預防)提供至個體以實現RDR之情況下進行界定。一旦確立各RDR，將考慮特定血液癌症及/或實體腫瘤中之進一步發展。

【0099】 預計根據提供之給藥方案向患者投與之ADC-A將實現總體反應(OR)，其係根據疾病類型界定為以下結果之成果：

- CLL/SLL：完全反應(CR)、伴有不完全血球計數恢復之完全反應(CR_i)、部分反應(PR)或伴有淋巴球增多症之部分反應(PR-L)；
- NHL：CR或PR；
- LPL/WM：CR、極佳部分反應(VGPR)、PR或輕微反應(MR)；
- ALL：CR、CR_i或未確定之完全反應(CR_u) (針對患有縱隔病之個體)或PR；及
- AML：CR、CR_i、形態上無血液癌症之狀態(MLFS)或PR。

無可量測之殘留疾病的CR (CR_{MRD}-)定義如下：在滿足所有其他CR標準之個體中，骨髓中達到 $\leq 1 \times 10^{-4}$ 個惡性細胞(如藉由流動式細胞量測術分析)。亦預期當根據本文提供之給藥方案提供ADC-A時，其將引起以下改良：腫瘤尺寸之百分比變化(定義為標準損傷之直徑積之總和(SPD)中

偏離基線之百分比變化)、無進展存活(PFS) (定義為研究療法之開始時間至首次呈現疾病進展/復發或因任何原因死亡之較早時間之間的時間)及總體存活(OS) (定義為研究療法之開始至因任何原因導致的死亡之間的時間)。

【0100】 ADC-A給藥方案亦可引起Wnt5a之血漿濃度變化(例如，提高或降低) (如藉由免疫分析進行分析)、循環ROR1之血漿濃度變化(例如，提高或降低) (如藉由免疫分析進行分析)及諸如循環B細胞、T細胞及自然殺手(NK)細胞之免疫細胞的數目變化(例如，增加或減少)或活性狀態變化(例如，提昇或降低)。

患者選擇

【0101】 在研究中，患者可為18歲或更大之成年患者；已確診患有CLL/SLL、MCL、FL、MZL、DLBCL、RTL、BL、LPL/WM、T細胞NHL、ALL或AML；之前已接受治療但在先前全身療法期間惡化或在治療後復發，或對已知提供臨床效益之現有療法不可能作出回應或對已知提供臨床效益之現有療法產生不耐受性；且在開始本研究療法之前已完成 ≥ 1 週針對癌症治療之所有先前療法(包括手術、放療、化療、免疫療法或研究性療法)

【0102】 進行除皮質類固醇外之免疫抑制療法的患者係排除在治療之外。在開始本研究療法時，個體可正使用全身性皮質類固醇(≤ 10 毫克/天之劑量的普賴松或當量)或外用、吸入式或關節內皮質類固醇。視需要(例如，用於併發醫療病況或止吐性預防)，在本研究療法期間，個體可使用全身性、腸性、外用、吸入式、或關節內皮質類固醇。

術前用藥

【0103】 為了預防腫瘤溶解症候群(TLS)，可在開始本研究藥物療法 ≥ 24 至48小時之前，每8小時向患者提供100至300 mg口服之異嘌呤醇。可替代之藥物(例如，非布索坦(febuxostat))可用每產品標識投與而取代。此外，患有高尿酸血症之患者可藉由IV輸液接受3至4.5 mg之拉布立酶(rasburicase)。此外，高危個體可藉由IV輸液接受3至4.5 mg之拉布立酶，其係在本研究藥物之第一劑量之前3至4小時進行投與。

【0104】 若觀測到輸液反應，則可在ADC-A輸液之前，用退熱藥及抗組織胺對個體進行前驅用藥以降低輸液反應之發生率及嚴重程度。該方案可未經口或IV退熱藥(乙醯胺酚[對乙醯胺基酚]，650至1,000 mg或當量)及經口或IV抗組織胺(西替利嗪，10 mg或當量)，二者均在各ADC-A輸液之前30至60分鐘提供。可添加非類固醇類抗炎藥物(NSAID) (口服布洛芬(ibuprofen)400至800 mg或當量)或用其取代乙醯胺酚。視需要，可將皮質類固醇(100 mg去氫皮質醇或當量)視為前驅藥。

功效分析

慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤

【0105】 反應將歸類為無可量測之殘留疾病的完全反應 (CR_{MRD-})、完全反應(CR)、伴有不完全血球計數恢復之完全反應(CRi)、部分反應(PR)、伴有淋巴球增多症之部分反應(PR-L)、穩定疾病(SD)或進展性疾病(PD)。此外，針對其中若具有足夠資訊則可對反應狀態進行歸類之情況，提供非可評估性(NE)反應類別。

【0106】 將確定最佳總體反應。最佳總體反應係治療開始至PD/復發期間記錄之最佳反應。將進行篩查量測作為確定反應之參考。將進行最低點量測作為PD之參考；此量測值構成記錄之最小量測值，若此為最小

量測值，則包括篩查量測值。當可獲得影像資料時，此等資料將在確定腫瘤狀態過程中取代體檢資料。

(1) 無可量測之殘留疾病的完全反應

為滿足CR_{MRD}-之標準，必須達到所有以下條件：

- 滿足所有CR標準
- 抽吸骨髓之流動式細胞量測術顯示 $\leq 1 \times 10^{-4}$ 之惡性細胞

(2) 完全反應

為滿足CR之標準，必須達到所有以下條件：

- 無證據顯示新疾病
- 周邊血液中之ALC係 $< 4 \times 10^9/L$
- 所有指標結節塊退化至LD ≤ 15 mm之正常尺寸
- 正常脾及肝尺寸
- 所有結節非指標疾病退化至常態，且所有可探測之非結節、非指標疾病均消失
- 形態學上陰性之骨髓定義為 $< 30\%$ 之有核細胞係淋巴細胞，且在大齡正常細胞性骨髓樣本中無淋巴小結
- 周邊血液滿足所有以下標準：
- 在相關血細胞計數分析 ≤ 2 週前，ANC $> 1.5 \times 10^9/L$ 且無外源性生長因子；
- 在相關血細胞計數分析 ≤ 2 週前，血小板數目 $> 100 \times 10^9/L$ 且無外源性生長因子或血小板輸注；且
- 在相關血細胞計數分析 ≤ 2 週前，血紅素 > 110 g/L (11.0 g/dL)且無外源性生長因子或紅細胞輸注。

(3) 伴有不完全計數恢復之完全反應

為了滿足CRi之標準，滿足所有CR標準，但存在以下條件之 ≥ 1 者：

- 在相關血細胞計數分析 ≤ 2 週前，ANC $\leq 1.5 \times 10^9/L$ 或需要外源性生長因子以保持ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$
- 在相關血細胞計數分析 ≤ 2 週前，血小板數目 $\leq 100 \times 10^9/L$ 或需要外源性生長因子或血小板輸注以保持血小板數目 $\geq 100 \times 10^9/L$
- 在相關血細胞計數分析 ≤ 2 週前，血紅素 $\leq 110 \text{ g/L}$ (11.0 g/dL)或需要外源性生長因子或紅細胞輸注以保持血紅素 $\geq 110 \text{ g/L}$ (11.0 g/dL)

(4) 部分反應

為滿足PR之標準，必須達到所有以下條件：

- 無證據顯示新疾病
- 疾病狀態之變化滿足以下標準之 ≥ 2 者，但若篩查中僅存在淋巴腺病，則僅有淋巴腺病必須改良至下文詳述之程度：
- 根據篩查，周邊血液ALC降低 $\geq 50\%$
- 根據篩查，標準結節病變之SPD減小 $\geq 50\%$
- 在篩查患有脾腫大($> 120 \text{ mm}$)之個體中，根據成像，篩查中脾腫大之LVD減小 $\geq 50\%$ (最少減小20 mm)或減小至 $\leq 120 \text{ mm}$
- 在篩查患有肝腫大($> 180 \text{ mm}$)之個體中，根據成像，篩查中肝腫大之LVD減小 $\geq 50\%$ (最少減小20 mm)或減小至 $\leq 180 \text{ mm}$
- 根據篩查，CLL/SLL骨髓滲透或B淋巴小結減小 $\geq 50\%$
- 惡化之指標疾病、脾病、肝病或非指標疾病未滿足明確PD之標準
- 周邊血液滿足以下標準之 ≥ 1 者：
- 在相關血細胞計數分析 ≤ 2 週前，ANC $> 1.5 \times 10^9/L$ 或根據篩查增

加 $\geq 50\%$ 且無外源性生長因子(例如，G-CSF)

- 在相關血細胞計數分析 ≤ 2 週前，血小板數目 $> 100 \times 10^9/L$ 或根據篩查增加 $\geq 50\%$ 且無外源性生長因子或血小板輸注

- 在相關血細胞計數分析 ≤ 2 週前，血紅素 $> 110 \text{ g/L}$ (11.0 g/dL)或根據篩查增加 $\geq 50\%$ 且無外源性生長因子(例如，紅細胞生成素)或紅細胞輸注

(5) 伴有淋巴球增多症之部分反應

為滿足PR-L之標準，必須達到所有以下條件：

- 無證據顯示新疾病
- 達到所有PR之標準，但根據篩查周邊血液ALC不會降低 $\geq 50\%$

(6) 穩定疾病

為滿足SD之標準，必須達到以下條件：

- 無證據顯示新疾病
- 不存在充分證據表明腫瘤縮小以滿足PR之資格，亦不存在充分證據表明腫瘤生長以滿足明確PD之資格

(7) 進展性疾病

出現以下事件之任一者均表示明確PD：

- 任何新疾病之證據：
- 經量測，任意直徑 $> 15 \text{ mm}$ 之新結節
- 在具有最低正常脾LVD (亦即，根據成像LVD $\leq 120 \text{ mm}$)之個體

中，根據成像，脾LVD $> 140 \text{ mm}$

- 在具有最低正常肝LVD (亦即，根據成像LVD $\leq 180 \text{ mm}$)之個體

中，根據成像，肝LVD $> 200 \text{ mm}$

- 新的非指標疾病(例如，分子滲出、腹水或其他與CLL/SLL相關之器官異常)
- 標準病變、脾或肝或非指標疾病之惡化證據：
- 根據標準病變之SPD的最低值，自最低值增加 $\geq 50\%$
- 單個結節之LD自最低值增加 $\geq 50\%$ ，或結節外腫塊現具有 >15 mm之LD及 >10 mm之LPD
- 在篩查具有脾腫大(>120 mm)之個體中，脾腫大自最低值增加 $\geq 50\%$ (最少增加20 mm)
- 在篩查具有肝腫大(>180 mm)之個體中，根據篩查自最低值增加 $\geq 50\%$ (最少增加20 mm)
- 非指標疾病(例如，分子滲出、腹水或其他與CLL/SLL相關之器官異常)之尺寸明確增加
- 轉化為淋巴結生檢(若個體不具有CLL/SLL進展之較早客觀文件，則將淋巴結生檢之日期視為CLL/SLL進展之日期)所確立之更具侵略性的組織學類型(例如，RTL)
- 歸因於CLL/SLL之血小板數目或血紅素減少，其原因並非係自體免疫現象，且其藉由顯示克隆CLL/SLL細胞之滲透的骨髓生檢得以確定
- 目前血小板數目係 $\leq 100 \times 10^9/L$ ，且相較於基線已減少 $\geq 50\%$
- 目前血紅素係 ≤ 110 g/L (11.0 g/dL)，且相較於基線已減少 >20 g/L (2 g/dL)

淋巴瘤

【0107】 反應將歸類為無可量測之殘留疾病的完全反應(CR_{MRD}-)、完全反應(CR)、極佳部分反應(VGPR；僅LPL/WM)、部分反應(PR)、輕

微反應(MR；僅LPL/WM)、穩定疾病(SD)或進展性疾病(PD)。此外，針對其中若具有足夠資訊則可對反應狀態進行歸類之情況，提供非可評估性(NE)反應類別。

【0108】 將確定最佳總體反應。最佳總體反應係治療開始至PD/復發期間根據篩查所記錄之最佳治療期反應。將進行篩查量測作為確定反應之參考。將進行最低點量測作為PD之參考；此量測值構成記錄之最小量測值，若此為最小量測值，則包括篩查量測值。針對親FDG之腫瘤，藉由PET-CT獲得之反應代謝標準將在分析CR時優於藉由對照CT獲得至反應解剖標準。

(1) 無可量測之殘留疾病的完全反應

為滿足CR_{MRD}-之標準，必須達到所有以下條件：

- 滿足所有CR標準
- 抽吸骨髓之流動式細胞量測術顯示 $\leq 1 \times 10^{-4}$ 之惡性細胞

(2) 完全反應

為滿足CR之標準，必須達到所有以下條件：

- 無證據顯示新疾病
- 對於LD，所有標準結節病變退化至 ≤ 15 mm
- 所有結節非指標疾病退化至 ≤ 15 mm
- 所有可偵測之結節外標準及非指標疾病消失
- 對於LVD，影像研究顯示 > 130 mm之正常脾尺寸
- 若進行PET，則無證據顯示殘留疾病-亦即，在杜維爾5點量表(Deauville 5-point scale)上顯示1分(在上述背景下無吸收)、2分(吸收 $\leq$ 縱隔)或3分(吸收 $>$ 縱隔但 $\leq$ 肝)

- 對於親PET之腫瘤，根據PET或根據單方核心生檢之形態學分析顯示骨髓參與係陰性；若形態學難以確定骨髓生檢，則其根據免疫組織化學法應係陰性

- 根據SIFE不存在血清M蛋白質(LPL/WM個體)

(3) 極佳部分反應(僅LPL/WM)

為滿足VGPR之標準，必須達到以下所有條件：

- 滿足所有CR之解剖標準
- 記錄血清M蛋白質濃度自基線降低 $\geq 90\%$

(4) 部分反應

為滿足PR之標準，必須達到以下所有條件：

- 無證據顯示新疾病
- 根據篩查，標準結節及結節外病變之SPD降低 $\geq 50\%$
- 對於非指標疾病之尺寸，在最低值上無增加
- 在根據篩查患有脾腫大之個體中，根據篩查脾腫大在其最長垂直尺寸(LVD)上減小 $\geq 50\%$ (最少減小20 mm)或根據成像減小至 ≤ 130 mm
- 若進行PET：
 - 通常親FDG之淋巴瘤：若不進行篩查PET掃描或若PET掃描在療法前呈陽性，則治療期間之PET在 ≥ 1 個先前參與之位點處呈陽性-亦即，在杜維爾5點量表上係4分(中等吸收>肝)或5分(顯著吸收>肝)，但相較於篩查，吸收較低。若進行篩查PET且呈陰性，則不存在新的PET證據顯示疾病。較低吸收定義為 $\% \Delta \text{SUV}_{\text{max}}$ 降低 $\geq 25\%$ 。
 - 親FDG之淋巴瘤無法確定/FDG親和力未知：若不進行治療前PET掃描或若治療前PET掃描對淋巴瘤呈陰性，則應在治療期間在腫瘤分析中

使用CT標準。若在療法前，PET掃描係陽性，則在 ≥ 1 個先前參與之位點中，治療期間之PET係陽性。

- 在滿足CR之放射照相標準之個體中維持骨髓參與
- (LPL/WM個體中)血清M蛋白質濃度自基線減少 $\geq 50\%$ 但 $< 90\%$

(5) 輕微反應(僅LPL/WM)

為了滿足MR之標準，必須達到所有以下條件：

- 滿足PR或SD之解剖疾病標準
- 記錄自基線降低 $\geq 25\%$ 但 $< 50\%$ 之血清M蛋白質濃度

(6) 穩定疾病

為滿足SD之標準，必須達到以下所有條件：

- 無證據顯示新疾病
- 根據篩查腫瘤縮小不足以滿足PR之資格，亦不存在充分證據表明

腫瘤生長以滿足明確PD之資格

- 若進行PET，杜維爾5點量表上結果顯示4分(中等吸收>肝)或5分(顯著吸收>肝)，同時相較於篩查不存在顯著吸收變化
- (LPL/WM個體中)血清M蛋白質濃度自基線降低 $< 25\%$ 及提高 $< 25\%$

(7) 進展性疾病

以下事件之任一者的發生均表示PD：

- 證據顯示篩查中未存在之任何新疾病：
- 經量測任意直徑 > 15 mm之新結節
- 已解決之結節外病變的復發(亦即，先前已確定PPD係 0 mm²)
- 新結節外病變 > 10 mm
- 明確歸因於淋巴瘤之任何尺寸之新的非指標疾病(例如，分子滲

出、腹水或其他器官異常) (常需要PET、生檢、細胞檢查或其他非放射學確認方式以確認可歸因於淋巴瘤之疾病)。

- 與淋巴瘤而非另一病理學一致之新的親FDG關注點(例如，感染、發炎)。若對新病變之病理學存在不確定性，則可考慮生檢或間隔掃描。
- 若作為本研究之部分進行之先前PET或骨髓生檢針對淋巴瘤呈陰性，則根據PET或骨髓生檢，淋巴瘤中包含新的或復發的骨髓
 - 證據顯示結節或結節外標準病變惡化：
 - 標準病變之SPD自最低值增加 $\geq 50\%$
 - 個別標準淋巴結或結節塊之惡化證據在於，任何個別結節之PPD自最低值增加 $\geq 50\%$ ，若結節之LD現在係 $>15\text{ mm}$ ，則自最低PPD增加 $\geq 50\%$ ，且LD或SDi自最低值增加：
 - 對於量測 $\leq 20\text{ mm}$ 之病變，增加 $\geq 5\text{ mm}$ (對於LD或SDi)，或
 - 對於量測 $> 20\text{ mm}$ 之病變，增加 $\geq 10\text{ mm}$ (對於LD或SDi)
 - 非指標疾病之尺寸明確增加
 - 對於根據成像最低脾LVD $>130\text{ mm}$ 之患者，脾腫大自最低值增加 $\geq 50\%$ (最少增加 20 mm)，或對於根據成像最低脾LVD $\leq 130\text{ mm}$ 之患者，根據成像脾LVD $>150\text{ mm}$ ；
 - 如藉由淋巴結生檢確定，轉化為更具侵略性之NHL組織類型
 - 若進行PET，則在杜維爾5點量表上存在4分(中等吸收 $>$ 肝)或5分(顯著吸收 $>$ 肝)，且相較於最低值吸收有所提昇，同時與PD一致之病變尺寸在解剖學上有所增加。提昇之吸收定義為 $\% \Delta \text{SUV}_{\text{max}}$ 提昇 $\geq 50\%$
 - (LPL/WM個體中)血清M蛋白質濃度自最低值提高 $\geq 25\%$

急性淋巴性白血病

【0109】反應將歸類為無可量測之殘留疾病的完全反應(CR_{MRD-})、完全反應(CR)、伴有不完全血球計數恢復之完全反應(CR_i) (對於患有縱隔病之個體，亦包括未確定之完全反應[CR_u])、部分反應(PR)、穩定疾病(SD)、治療失敗(TF)或疾病復發或進展(DRP)。此外，針對其中若具有足夠資訊則可對反應狀態進行歸類之情況，提供非可評估性(NE)反應類別。

【0110】將確定最佳總體反應。最佳總體反應係治療開始至DRP期間所記錄之偏離基線的最佳治療期反應。將進行基線量測作為確定反應之參考。將進行最低值量測作為DRP之參考；最佳研究期量測構成具有最少腫瘤參與度之量測，若基線量測滿足此標準，則包括基線量測。

(1) 無可量測之殘留疾病的完全反應

為滿足CR_{MRD-}之標準，必須達到所有以下條件：

- 滿足所有CR標準
- 抽吸骨髓之流動式細胞量測術顯示 $\leq 1 \times 10^{-4}$ 之惡性細胞

(2) 完全反應

為滿足CR之標準，必須達到所有以下條件：

- 血液癌症疾病狀態滿足所有以下要求：
 - <5%骨髓胚細胞(基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)
 - 周邊血液中無胚細胞
 - 無髓外疾病(包括淋巴腺病、脾腫大、皮膚/牙齦浸潤、睪丸腫塊及非中樞神經系統參與[亦即，達到CNS-1狀態{腦脊髓液中無胚細胞}])
- 周邊血液滿足所有以下需求：

- o $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$

- o 血小板數目 $\geq 100 \times 10^9/L$

- 如以放射線圖方式記錄，任何縱隔增大均顯示完全解決

(3) 伴有不完全血球計數恢復之完全反應及/或未確定之完全反應

為滿足CRi/Cru之標準，必須達到所有以下條件：

- 血液癌症疾病狀態滿足所有以下條件：

- o $<5\%$ 骨髓胚細胞(基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)

- o 周邊血液中無胚細胞

- o 無髓外疾病(包括淋巴腺病、脾腫大、皮膚/牙齦浸潤、睪丸腫塊及非中樞神經系統參與[亦即，達到CNS-1狀態{腦脊髓液中無胚細胞}])

- 周邊血液滿足所有需求之任一者：

- o $ANC < 1.0 \times 10^9/L$

- o 血小板數目 $< 100 \times 10^9/L$

- 如以放射線圖方式記錄，對於垂直直徑之積的總和(SPD)，任何縱隔腫大均已退化 $\geq 75\%$

(4) 部分反應

為滿足PR之標準，必須達到以下所有條件：

- 白血病疾病狀態滿足以下條件之任一者：

- o 骨髓胚細胞降低 $\geq 50\%$ 至 5% 至 25% (包括限值) (基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)

- o 周邊血液中無胚細胞

- o 無新的或惡化性髓外疾病(包括淋巴腺病、脾腫大、皮膚/牙齦浸

潤、睪丸腫塊或中樞神經系統參與[例如，CNS-1狀態{腦脊髓液中無胚細胞}未轉化為CNS-2狀態{WBC $<5 \times 10^9/L$ ，且腦脊髓液中存在胚細胞}或轉化為CNS-3狀態{WBC $\geq 5 \times 10^9/L$ ，且腦脊髓液中存在胚細胞}或轉化為面部神經癱瘓、涉及腦/眼或下丘腦症候群之發展)

- 周邊血液滿足所有需求：

- ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$

- 血小板數目 $\geq 100 \times 10^9/L$

- 如以放射線圖方式記錄，對於SPD，任何縱隔腫大均已退化 $\geq 50\%$

(5) 穩定疾病/治療失敗

為滿足SD之標準，必須達到以下所有條件：

- ALL自基線之改善不足以滿足PR之資格，且ALL惡化之證據亦不足以滿足DRP之資格

- 無新的或惡化性髓外疾病(包括淋巴腺病、脾腫大、皮膚/牙齦浸潤、睪丸腫塊或中樞神經系統參與[例如，CNS-1狀態{腦脊髓液中無胚細胞}未轉化為CNS-2狀態{WBC $<5 \times 10^9/L$ ，且腦脊髓液中存在胚細胞}或轉化為CNS-3狀態{WBC $\geq 5 \times 10^9/L$ ，且腦脊髓液中存在胚細胞}或轉化為面部神經癱瘓、腦/眼參與或下丘腦症候群之發展])

- 無新縱隔腫大之發展，且現有縱隔腫大之SPD未增加 $>25\%$

自本研究療法開始直至18週(針對方案1及方案2)或16週(針對方案3)未滿足CR_{MRD}、CR、CRi/Cru或PR資格之未患有DRP的個體將視為具有TF。

(6) 疾病復發或進展

出現以下事件之任一者均表示DRP：

- 在已經歷CR之個體中，重複出現骨髓胚細胞(至>5%)
- 在已經歷CR之個體中，周邊血液中重複出現胚細胞
- 骨髓胚細胞增加 $\geq 25\%$ 至 $\geq 20\%$ （基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本）
- 周邊血液中胚細胞增加 $\geq 25\%$ 至 $> 1 \times 10^9/L$ 。
- 新的或惡化性現有髓外疾病之發展(包括淋巴腺病、脾腫大、皮膚/牙齦浸潤、睪丸腫塊或CNS參與[例如，CNS-1狀態{腦脊髓液中無胚細胞}轉化為CNS-2狀態{WBC $< 5 \times 10^9/L$ ，且腦脊髓液中存在胚細胞}或轉化為CNS-3狀態{WBC $\geq 5 \times 10^9/L$ ，且腦脊髓液中存在胚細胞}或轉化為面部神經癱瘓、腦/眼參與或下丘腦症候群之發展]
- 存在新縱隔腫大之發展，或現有縱隔腫大之SPD增加 $\geq 25\%$

急性骨髓白血病

【0111】 反應將歸類為無可量測之殘留疾病的完全反應 (CR_{MRD}-)、完全反應(CR)、伴有不完全血球計數恢復之完全反應(CR_i)、形態上無血液癌症之狀態(MLFS)、部分反應(PR)、穩定疾病(SD)、治療失敗(TF)或疾病復發或發展(DRP)。此外，針對其中若具有足夠資訊則可對反應狀態進行歸類之情況，提供非可評估性(NE)反應類別。

【0112】 將確定最佳總體反應。最佳總體反應係治療開始至DRP或TF期間記錄之偏離基線的最佳治療期反應。基線狀態將作為確定反應之參考。最佳研究期量測將作為DRP之參考；最佳研究期量測構成具有最少腫瘤參與度之量測，若基線量測滿足此標準，則包括基線量測。

(1) 無可量測之殘留疾病的完全反應

為滿足CR_{MRD}-之標準，必須達到所有以下條件：

- 滿足所有CR標準
- 抽吸骨髓之流動式細胞量測術顯示 $\leq 1 \times 10^{-4}$ 之惡性細胞

(2) 完全反應

為滿足CR之標準，必須達到所有以下條件：

- 血液癌症疾病狀態滿足所有以下要求：
 - $<5\%$ 骨髓胚細胞(基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)
 - 周邊血液中無胚細胞
 - 不存在具有奧爾小體(Auer rod)之胚細胞
 - 無髓外疾病
- 周邊血液同時滿足以下要求：
 - $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$
 - 血小板數目 $\geq 100 \times 10^9/L$

(3) 伴有不完全血球計數恢復之完全反應

為滿足CRi之標準，必須達到所有以下條件：

- 血液癌症疾病狀態滿足所有以下要求：
 - $<5\%$ 骨髓胚細胞(基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)
 - 周邊血液中無胚細胞
 - 不存在具有奧爾小體之胚細胞
 - 無髓外疾病
- 周邊血液僅滿足以下標準中之1者：
 - $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$

- 血小板數目 $\geq 100 \times 10^9/L$

(4) 形態學上無血液癌症之狀態

未滿足MLFS之標準，必須達到所有以下條件：

- 血液癌症疾病狀態滿足所有以下要求：

- $<5\%$ 骨髓胚細胞(基於具有 ≥ 200 有核細胞、 $\geq 10\%$ 細胞性且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)

- 周邊血液中無胚細胞
- 不存在具有奧爾小體之胚細胞
- 無髓外疾病

- 周邊血液同時滿足以下標準：

- $ANC < 1.0 \times 10^9/L$
- 血小板數目 $< 100 \times 10^9/L$

(5) 部分反應

為滿足PR之標準，必須達到以下所有條件：

- 血液癌症疾病狀態滿足以下條件之任一者：

- 骨髓胚細胞減少 $\geq 50\%$ 至 5% 至 25% (包括限值) (基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)

- $<5\%$ 骨髓胚細胞，但存在奧爾小體(基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本)

- 周邊血液中無胚細胞
- 無新的或惡化性髓外疾病

- 周邊血液同時滿足以下標準：

- $ANC \geq 1.0 \times 10^9/L$

- 血小板數目 $\geq 100 \times 10^9/L$

(6) 穩定疾病/治療失敗

為滿足SD之標準，必須達到所有以下條件：

- AML自基線之改善不足以滿足CR_{MRD-}、CR、CRi、MLFS或PR之資格，且AML惡化之證據亦不足以滿足DRP之資格
- 無新的或惡化性髓外疾病

自本研究療法開始直至18週(針對方案1及方案2)或16週(針對方案3)未滿足CR_{MRD-}、CR、CRi、MLFS或PR資格之未患有DRP的個體將視為具有TF。

(7) 疾病復發或進展

出現以下事件中之任一者均顯示DRP：

- 在已經歷CR_{MRD-}、CR、CRi或MLFS之個體中，重複出現骨髓胚細胞至 $>5\%$
- 在已經歷CR_{MRD-}、CR、CRi、MLFS或PR之個體中，周邊血液中重複出現胚細胞
- 在已經歷PR之個體中，骨髓胚細胞絕對增長20%至 $>25\%$ （基於具有 ≥ 200 有核細胞且存在骨髓刺之骨髓抽吸/生檢樣本）
- 在已經歷PR之個體中，周圍胚細胞絕對增長20%至 $>25\%$
- 新髓外疾病之發展或現有髓外疾病之惡化

如藉由流動式細胞量測術分析，MRD之復發或惡化將不考慮納入DRP之定義，但將記錄下來。

實驗室分析及其他分析

【0113】 待獲得之樣本及待分析之參數顯示於表4中。

表4.待分析之實驗室及其他參數

測試或程序	參數
安全性(分析於當地臨床實驗室)	
尿分析	● 試紙檢查：比重、pH、蛋白質、葡萄糖、酮、膽紅素、尿膽素原、血液、亞硝酸鹽、白血球酯解酶 ● 顯微鏡檢查：白血球、紅血球、上皮細胞、細菌、圓柱體、晶體
血清病毒學	● 血清HIV抗體 ● 血清HBsAg抗體、HBc抗體(或PCR產生之血清HBV DNA) ● 血清HCV抗體(或PCR產生之血清HCV RNA)
血清妊娠試驗	● 血清β-HCG
血清化學	● 鈉、鉀、氯、重碳酸鹽、BUN、肌酸酐、葡萄糖、鈣、磷、鎂、總蛋白質、白蛋白、ALT、AST、ALP、CK、LDH、總膽紅素、尿酸、澱粉酶、脂酶
血液學	● 血容比、血紅素、紅血球數量 ● 白血球、嗜中性白血球、淋巴細胞、單核細胞、嗜酸性球、嗜鹼性球之絕對數量 ● 血小板數量
凝血	● PT ● aPTT
藥物動力學(分析於簽約實驗室)	
ADC-A 及 MMAE 藥物動力學	● 血漿ADC-A濃度(如藉由認證之生物分析方法分析)，包括： ○ 總ADC-A，定義為全部抗體-連接子- MMAE結合物(考慮平均DAR推導出總ADC-A值) ○ 總抗體，定義為總ADC-A加上任何未結合至MMAE之抗體 ● 血漿MMAE濃度(如藉由認證之生物分析方法分析) ● 保留血漿用於潛在代謝物分析
免疫原性(分析於簽約實驗室)	
用於ADC-A免疫原性之血清	● ADA之力價及中和能力(如藉由認證之生物分析方法分析) ● 保留血漿用於其他安全性參數分析
藥物藥效學(分析於簽約實驗室)	
血漿藥物藥效學	● 血漿Wnt5濃度(如使用免疫分析方法量測) ● 血漿ROR1濃度(如使用免疫分析方法量測) ● 趨化因子及細胞因子，可能包括(但不限於)：CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、CCL17、CCL19、CCL21、CCL22、CXCL12、CXCL13、CD40配位體及TNFα(如使用免疫分析方法量測) ● 保留血漿用於潛在額外細胞介素/趨化介素分析、ADC-A濃度分析或其他安全性參數分析
ROR1/ 其他標記 (CLL/SLL、MCL、T細胞 NHL、ALL 及	● 具有ROR1表現及其他細胞增殖/凋亡之記號(例如，Ki67、半胱天冬酶)之循環腫瘤細胞的數目(如使用流動式細胞量測術量測)

測試或程序	參數
AML)之血液	
T細胞、B細胞及NK細胞分析之血液	● 循環T細胞、B細胞、NK細胞及單核細胞子集之數目(如使用流動式細胞量測術量測)
疾病相關之生物記號(分析於簽約實驗室)	
用於ROR1/其他分析之腫瘤(來自周邊血液、骨髓或腫瘤生檢)	● ROR1之基線腫瘤蛋白質表現(如藉由免疫組織化學法分析) ● 基線腫瘤突變性、基因表現及/或蛋白質基因表現分析(如經由NanoString科技公司分析) ● 源細胞(僅DLBCL) (如藉由NanoString Lymph2Cx分析)
疾病相關之功效(分析於簽約實驗室或當地臨床實驗室(針對M蛋白質))	
骨髓生檢及抽吸(針對CLL/SLL或NHL個體)	● 骨髓生檢用於分析血液癌症疾病狀態(如藉由蘇木精及伊紅、免疫組織化學法及/或FISH分析 [如模糊疾病分析所需要]) ● 骨髓抽吸用於MRD狀態(如藉由流動式細胞量測術分析)
外圍血管抹片及骨髓生檢及抽吸(針對ALL或AML患者)	● 外圍血管抹片用於分析ALL/AML疾病狀態(胚細胞百分比、奧爾小體(Auer rod)之存在[AML]) (如藉由瑞氏染色(Wright stain)分析) ● 骨髓抽吸用於分析ALL/AML疾病狀態(胚細胞百分比、奧爾小體(Auer rod)之存在[AML]) (如藉由瑞氏染色分析)及MRD狀態(如藉由流動式細胞量測術分析) ● 骨髓生檢用於分析血液癌症疾病狀態(如藉由蘇木精及伊紅、免疫組織化學法及/或FISH分析 [如模糊疾病分析所需要])
M蛋白質之血清(針對LPL/WM個體)	● 血清免疫球蛋白濃度(如藉由SPEP及SIFE分析)
疾病相關之功效(分析於簽約放射成像設施)	
放射學檢查	● 使頸、胸、腹及盆骨成像(藉由適合疾病類型及腫瘤狀態之CT、PET/CT或MRI)
其他(當場分析-除ECG，ECG分析於簽約心臟病學設施)	
體重/身高	● 體重以公斤為單位，身高以公分為單位
體溫	● 體溫以攝氏度為單位
血壓	● 舒張及收縮血壓以mm Hg 為單位
氧飽和度	● 飽和度%
12-導聯ECG	● 心率、心臟間隔、波形異常、異位

縮寫：ADA=抗藥物抗體，ALL=急性淋巴性白血病，ALP=鹼性磷酸酶，ALT=丙胺酸轉胺酶，AML=急性骨髓白血病，aPTT=活化部分凝血激酶時間，AST=天門冬胺酸轉胺酶，BUN=血脲氮，CCL=趨化介素

(C-C motif)配位體，CD=分化簇，CK=肌胺酸激酶，CLL=慢性淋巴球性白血病，CT=電腦斷層攝影，CXCL=趨化介素(C-X-C motif)配位體，DAR=藥物-抗體比率，DLBCL=瀰漫性大型B細胞淋巴瘤，DNA=去氧核糖核酸，ECG=心電圖，FDG=氟化去氧葡萄糖，FISH=螢光原位雜交，HBc抗體=抗B型肝炎核抗體，HBsAg=B型肝炎表面抗原，HBV=B型肝炎病毒，HCV=C型肝炎病毒，HIV=人類免疫不全病毒，IFN γ =干擾素 γ ，IL=介白素，LDH=乳酸鹽脫氫酶，LPL/WM=淋巴漿細胞淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症，M蛋白質=單株免疫球蛋白M蛋白質，MMAE=單甲基奧瑞他汀E，MRD=可量測之殘餘疾病，MRI=核磁共振造影，NGS=新一代測序，NK=天然殺手(細胞)，PET=正子射出斷層掃描，PCR=聚合酶鏈反應，PT=凝血酶原時間，RNA=核糖核酸，ROR1=受體酪胺酸激酶樣孤兒受體-1，SIFE=血清免疫固定電泳，SPEP=血清蛋白質電泳，TNF α =腫瘤壞死因子， β -HCG= β -人類絨毛膜激性腺素

【0114】 如本文適用，不良事件嚴重程度之分級描述於下文表5中。

表5.不良事件嚴重程度之分級

分級	形容詞	描述
1級	輕微	存在跡象或症狀，但易於忍受，預計不會對個體之總體健康具有顯著臨床影響，不會干涉個體之正常功能，且不大可能需要醫療觀察。
2級	中度	跡象或症狀干涉正常活動或影響臨床狀態，且可能需要醫療干預。
3級	重度	跡象或症狀使人喪失機能或嚴重影響臨床狀態，且可能需要醫療干預及/或緊密跟進。
4級	威脅生命	跡象或症狀對生命產生潛在威脅。
5級	致命	跡象或症狀導致死亡。

結果

I. 安全性

【0115】 已自25個患有血液惡性病之個體中獲得資料，該等患者包括12個MCL個體、7個CLL/SLL個體、2個DLBCL個體、2個FL個體、1個MZL個體及1個RTL個體。使用平均4 (1-23之範圍)個優先全身化療方案在很大程度上預治療個體，該等方案包括對4個個體進行造血幹細胞移植(HSCT)，且對3個個體進行嵌合抗原受體(CAR)-T細胞或天然殺手(NK)療法。

【0116】 投與96劑ADC-A，包括以0.5 mg/kg劑量水準投與1劑，以1.0 mg/kg劑量水準投與9劑，以1.5 mg/kg劑量水準投與18劑，以2.25 mg/kg劑量水準投與46劑，且以2.5 mg/kg劑量水準投與22劑。接受之療法的週期數目範圍係1至10。所有個體均以Q1/3W投與方案(表2)接受ADC-A。

【0117】 使用ADC-A之治療通常耐受性較好，同時嗜中性白血球減少症係原發性急性毒性反應。在0.5、1.0及1.5 mg/kg之劑量下未觀測到DLT。在C1中，在接受ADC-A 2.25 mg/kg之7個個體中的1個中觀察到4級嗜中性白血球減少症之DLT。此外，在C1中，1個接受ADC-A 2.25 mg/kg之個體經歷3級嗜中性白血球減少症，且在C2中，1個接受ADC-A 2.25 mg/kg之個體經歷4級嗜中性白血球減少症。在此等個案例之各者中，大約在週期之第15天觀測到嗜中性白血球減少症。嗜中性白血球減少症對以反應方式提供或作為第二預防方式提供之顆粒性白血球聚落刺激因子(G-CSF)產生反應。未出現嗜中性白血球減少性發熱或感染。以ADC-A 2.5 mg/kg開始之個體在C1中經歷4級血小板減少症；然而，此個體具有血小板減少症之病史，包括基線水準之2級血小板減少症，其基線後血小

板異常與藥物不具有明確關係，且繼續以ADC-A 2.5 mg/kg接受C2及C3療法。

【0118】 一個個體在投與5週期之ADC-A 2.25 mg/kg後具有2級神經病變；治療延後1個週期且以1.5 mg/kg之劑量恢復療法。其他不良事件、實驗室異常及ECG結果級別較低，似乎與劑量或曝露程度無關，且原因可能在於潛伏性癌症、共存性病況、併發性疾病或伴隨性藥品。未觀測到輸液反應或腫瘤溶解症候群。

II. 藥物動力學

【0119】 針對16個投與ADC-A之患者，總ADC-A及MMAE隨時間變化之血漿濃度顯示於圖1中。對於ADC，平均T_{max}立刻出現於輸液結束後(30分鐘IV輸液開始後0.5至2小時)，且對於MMAE，出現於給藥後48至89小時。對應之藥物動力學(PK)參數顯示於表6中。

表6. ADC-A藥物動力學參數

劑量	參數	T _{max}	C _{max}	C _{max} /劑量	AUC _{last}	AUC _{last} /劑量	V _z	CL	t _{1/2}	ADC/ 抗體比率 [a]
	單位	小時	µg/mL		h*µg/mL		mL/kg	mL/min/kg	天	
0.5 mg/kg (n=1)	抗體	2	12.4	25	1280	2560	49.4	0.00589	4.0	0.43
	ADC	2	9.6	19	547	1094	82.4	0.01480	2.7	
	MMAE	48	0.00115	0.0023	0.271	0.5420				
1.0 mg/kg (n=3)	抗體	2.2	20.1	20	1863	1863	49.2	0.00974	3.2	0.53
	ADC	2	20.6	21	995	995	69.0	0.01700	2.1	
	MMAE	48	0.00266	0.0027	0.467	0.4673				
1.5 mg/kg (n=3)	抗體	3.3	29.5	20	3890	2593	66.0	0.00525	6.2	0.61
	ADC	1.7	31.3	21	2383	1589	63.4	0.01023	3.0	
	MMAE	88.7	0.00166	0.0011	0.390	0.2600				
2.25 mg/kg (n=9)	抗體	0.8	42.5	19	4020	1787	70.8	0.00935	4.4	0.66
	ADC	0.5	49.3	22	2660	1182	70.9	0.01621	2.4	
	MMAE	75.1	0.00443	0.0020	0.698	0.3102				
2.5 mg/kg (n=4)	抗體	2.1	48.025	19	4490.5	1796.2	68.0	0.00747	4.6	0.64
	ADC	1.3	43.25	17	2967.5	1187	67.0	0.01297	2.6	
	MMAE	78.5	0.00670	0.0027	0.99475	0.3979				

a 總ADC之AUC_{last}除以總抗體之AUC_{last}
縮寫：ADC=抗體-藥物結合物，AUC_{last}=達到最後可量測濃度之濃度-時間曲線下的區域，CL=間隙，C_{max}= 最大濃度，MMAE= 單甲基奧瑞他汀E，SD=標準差，t_{1/2}=半生期，T_{max}=到達最大濃度之時間，V_z=分佈體積

【0120】 對於ADC-A， C_{max} 及AUC中之提高通常與劑量成比例，且稍微低於針對MMAE之劑量比例。ADC-A之平均 $t_{1/2}$ 值之範圍係2.1至3.0天，其與投與之劑量無關。

【0121】 CLL個體之藥物藥效學資料顯示循環CLL細胞中隨濃度及時間而變的ROR1受體之ADC-A佔用率(圖2)。藉由聚蔗糖分離細胞，使用LIVE/Dead試劑染色，且隨後使用CD19、CD5、UC961-PE及4A5 AlexaFluor647染色。在1.0及2.25 mg/kg之各別ADC-A劑量下，僅22.7%及12.8%之ROR1受體在30分鐘IV輸液結束後未經佔用。未經佔用之受體顯示隨時間推移向基線回歸，其與ADC-A血漿濃度中之同步下降一致。在2.25 mg/kg劑量水準下，目標覆蓋率似乎在第8天減小，且在第15天消失，其與下降之血漿ADC曝露一致。

【0122】 如圖3中所示，未經佔用之ROR1受體與ADC-A血漿濃度之關係允許目標血漿濃度值之確立。保持50%受體佔用率(50%未經佔用之受體)需要1.7 $\mu\text{g/mL}$ 之ADC-A血漿濃度。保持75%受體佔用率(25%未經佔用之受體)需要5.8 $\mu\text{g/mL}$ 之ADC-A血漿濃度。保持90%受體佔用率(10%未經佔用之受體)需要35 $\mu\text{g/mL}$ 之ADC-A血漿濃度。

【0123】 進行藥物動力學模擬以進一步探究潛在ADC-A給藥方案。模擬指出，每週一次投與ADC-A可能相較於每三週投與一次效果更佳(圖4及表7)。每週一次給藥方案可能提供更連續之ADC-A曝露及ROR1目標佔用率，同時在下個治療週期之前允許骨髓恢復，且可能適用於先導方案(例如，Q2/3W或Q3/4W)後接投與頻率較低之維持方案(例如，Q1/3W)。

表7. 12週內ROR1佔用率之保持

每次輸液 之ADC-A 劑量， mg/kg	方案	週 期， n	總時長， 週	每12週時 間之總劑 量，n	12週內實現指定ROR1佔 用率之時間比例(%)		
					≥50%	≥75%	≥90%
1.25	D1, D8, D15 Q4W	3	12	9	78.1	41.5	0.0
1.50	D1, D8 Q3W	4	12	8	73.4	41.7	0.0
2.50	D1 Q3W	4	12	4	46.4	27.8	0.6

III.抗腫瘤反應

【0124】 在使用Q1/3W給藥方案用ADC-A治療時，在進行大量預治療之MCL個體(包括三個部分反應)及DLBCL個體(包括一個部分反應)中觀測到抗腫瘤活性(圖5)。

【0125】 一個MCL個體呈現廣泛先存之疾病，上顎、頸、胸、腹及骨盆中存在病變。個體已接受大量預先療法，該療法使用具有R/甲胺喋呤/阿糖胞苷之R-超-CVAD、利妥昔單抗、拉鐵尼伯(ibrutinib)、達雷莫單抗(daratumumab)、來那度胺-利妥昔單抗(lenalidomide-rituximab)及放療。個體對三週週期之2.25 mg/kg ADC-A治療顯示出客觀腫瘤反應之證據。所有量測之結節組均顯示腫瘤尺寸減小，同時SPD（垂直直徑之積的總和)減小53%。此外，上顎病變之尺寸及組織浸潤亦減少。反應之級別似乎滿足部分反應(PR)資格。個體未呈現任何藥物相關之血液或非血液毒性跡象。

【0126】 另一MCL個體呈現上顎腫塊及結節外疾病，且已接受大量預先療法，該療法使用利妥昔單抗、利妥昔單抗/硼替佐米(rituximab/bortezomib)、R-CHOP (利妥昔單抗、環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼及普賴松)、BR (苯達莫斯汀(bendamustine)及利妥昔單抗)、具有鞘內預防性之R-超-CVAD、拉鐵尼伯及莫蘇尼妥珠(mosunetuzumab)。在三個週期中，個體對使用2.5 mg/kg之ADC-A的治療顯示客觀性腫瘤反應

之證據。個體稱，其活性已得到提昇且乏力已大大改善；此外，上顎病變之尺寸減小85%。反應之級別似乎滿足部分反應(PR)之資格。

【0127】 另一MCL個體呈現眼眶病變及結節外疾病，且已接受大量預先療法，該療法使用R-CHOP、利妥昔單抗、拉鐵尼伯-利妥昔單抗及利妥昔單抗-BEAM（卡氮芥、阿糖胞苷、依託泊苷及米爾法蘭）。在六個週期中，個體對使用2.5 mg/kg之ADC-A的治療顯示客觀性腫瘤反應之證據，其中腫瘤病變之SPD減小51%。反應之級別似乎滿足部分反應(PR)之資格。

【0128】 一個DLBCL患者呈現結節外疾病，且已接受大量預先療法，該療法使用R-CHOP、R-ESHAP（利妥昔單抗、依託泊苷、甲基去氫皮質醇、阿糖胞苷及順鉑）、R-GEMOX（利妥昔單抗、吉西他濱(gemcitabine)及奧沙利鉑）、BEAM加自體移植、帕尼妥珠-利妥昔單抗(pinatuzumab-rituximab)、苯達莫斯汀-利妥昔單抗及受夫達拉濱(fludarabine)調節之CAR-T細胞。在六個週期中(第1週期2.25 mg/kg，第2週期劑量減少，第3週期-第5週期2.25 mg/kg，且第6週期及第7週期2.5 mg/kg)，個體對使用之ADC-A的治療顯示客觀性腫瘤反應之證據。兩個量測之結節組均顯示腫瘤尺寸減小，同時SPD減小68%。反應之級別似乎滿足部分反應(PR)之資格。

【0129】 雖然本文已展示且描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者應明白，此等實施例僅藉助於實例提供。在不脫離本發明之情況下，熟習此項技術者現將想到大量變體、變化及替代方案。應瞭解，本文所述之本發明實施例之各種替代方案均可用於實踐本發明。

【0130】 本文所述之胺基酸序列係列於下文表8中。

表8.序列表

SEQ	描述	序列
1	Ab1重鏈	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYAFTAYNIHWVRQAPGQ GLEWMGSFDPYDGGSSYNQKFKDRLTISKDTSKNQVVLMT NMDPVDTATYYCARGWYYFDYWGHGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2	Ab1輕鏈	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRASKSISKYLAWEYQQKPGQAP RLLIYSGSTLQSGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQ QHDESPYTFGEGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
3	Ab1 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYAFTAYNIHWVRQAPGQ GLEWMGSFDPYDGGSSYNQKFKDRLTISKDTSKNQVVLMT NMDPVDTATYYCARGWYYFDYWGHGTLVTVSS
4	Ab1 VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRASKSISKYLAWEYQQKPGQAP RLLIYSGSTLQSGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQ QHDESPYTFGEGTKVEIK
5	Ab1 HCDR1	GYAFTAYN
6	Ab1 HCDR2	FDPYDGG
7	Ab1 HCDR3	GWYYFDY
8	Ab1 LCDR1	KSISKY
9	Ab1 LCDR2	SGS
10	Ab1 LCDR3	QQHDESPY

*SEQ：SEQ ID NO。

202045209

【序列表】

<110> 美商維洛斯生物公司(VELOS BIO INC.)

<120> 使用ROR1抗體免疫結合物之癌症治療

<140>

<141>

<150> 62/800,187

<151> 2019-02-01

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

 $\langle 210 \rangle$ 1

$\langle 211 \rangle$ 446

<212> PRT

<213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成多肽

 $\langle 400 \rangle$ 1

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

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

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

Gly Ser Phe Asp Pro Tyr Asp Gly Gly Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val
65 70 75 80

Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala	Arg	Gly	Trp	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	His	Gly	Thr	Leu	Val	
		100						105					110			
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	
		115					120					125				
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	
	130					135					140					
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	
145					150					155					160	
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	
				165					170					175		
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	
		180						185					190			
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	
	195						200					205				
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	
	210					215					220					
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	
225					230					235					240	
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
				245					250					255		
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	
		260						265					270			
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	
	275						280					285				
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	

290					295					300					
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
305					310					315					320
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
				325					330					335	
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
			340						345				350		
Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
		355					360					365			
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
	370					375					380				
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
385					390					395					400
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
				405					410					415	
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
			420					425					430		
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys		
		435					440					445			

<210> 2
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 2
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln His Asp Glu Ser Pro Tyr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 3
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 3
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Ser Phe Asp Pro Tyr Asp Gly Gly Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val
65 70 75 80

Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly His Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 4
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 4

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln His Asp Glu Ser Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 5

Gly Tyr Ala Phe Thr Ala Tyr Asn
1 5

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 6
Phe Asp Pro Tyr Asp Gly Gly Ser
1 5

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 7
Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 8
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 8
Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
1 5

<210> 9
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 9
Ser Gly Ser
1

<210> 10
<211> 8
<212> PRT

202045209

<213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成肽

 $\langle 400 \rangle$ 10

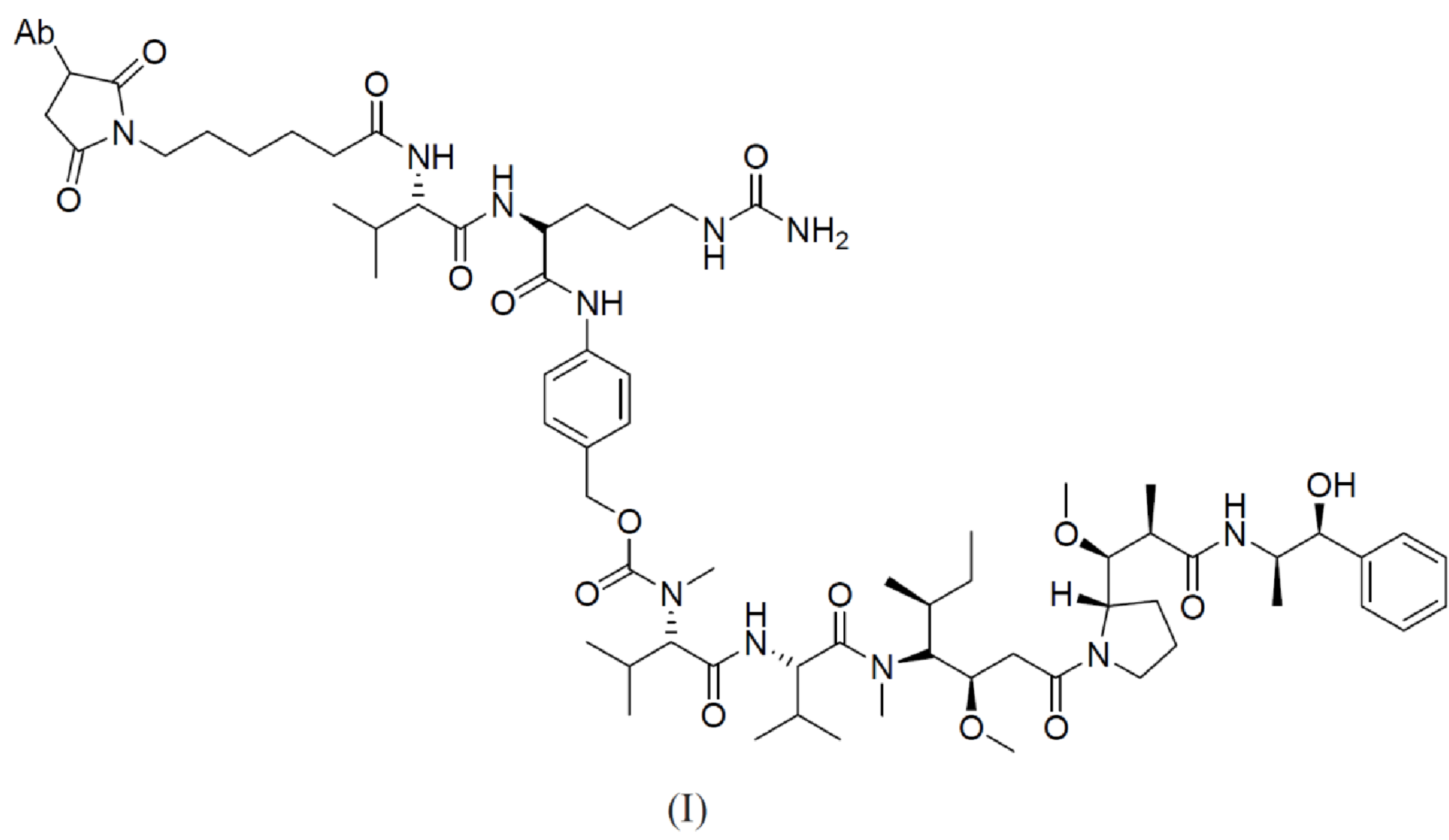
Gln Gln His Asp Glu Ser Pro Tyr

1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種使用免疫結合物治療癌症患者之方法，該免疫結合物包含結合至藥物部分之抗體，其中該藥物部分具有如下所示之式(I)結構：



其中式(I)中之Ab係該抗體，且其中該抗體之重鏈及輕鏈分別包含SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2之胺基酸序列；且
其中該免疫結合物係以0.25至4.00 mg/kg之劑量投與該患者。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中每抗體之該藥物部分的數目(DAR)範圍係1至7，視情況係3至5或3至6。

【請求項3】

如請求項1或2之方法，其中該劑量係0.50、0.75、1.00、1.25、1.50、1.75、2.00、2.25、2.50、2.75或3.00 mg/kg。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該免疫結合物係以三週週期投與，且係在各週期之第1天投與該劑量。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該免疫結合物係以三週週期投與，且係在各週期之第1天及第8天投與該劑量。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該免疫結合物係以四週週期投與，且係在各週期之第1天、第8天及第15天投與該劑量。

【請求項7】

如請求項4至6中任一項之方法，其中週期數目係3或更多。

【請求項8】

如請求項1至3中任一項之方法，其中如下投與該免疫結合物：

- a) 前三週每週投與一次，且隨後每三週投與一次；
- b) 前四週每週投與一次，且隨後每三週投與一次；
- c) 前六週每週投與一次，且隨後每三週投與一次；
- d) 前八週每週投與一次，且隨後每三週投與一次；
- e) 前三週每三週投與一次，且隨後每週投與一次；
- f) 前六週每三週投與一次，且隨後每週投與一次；或
- g) 前九週每三週投與一次，且隨後每週投與一次。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該免疫結合物係靜脈內投與。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該癌症係血液癌症。

【請求項11】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該癌症係實體腫瘤。

【請求項12】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、芮氏轉化淋巴瘤(Richter transformation lymphoma, RTL)、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)、淋巴漿細胞淋巴瘤(LPL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia, WM)、T細胞非霍奇金氏淋巴瘤(T cell non-Hodgkin lymphoma)、急性淋巴球性白血病(ALL)及急性骨髓白血病(AML)。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該患者先前已針對該癌症進行治療。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之方法，其中該癌症係經復發或係難治性的。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之方法，其中使用該免疫結合物之治療引起以下中之一或多者：

- a) 引發腫瘤消退；
- b) 延緩腫瘤發展；
- c) 抑制癌症轉移；

- d) 預防癌症復發或殘留疾病；
- e) 減小結節或結節外腫塊之尺寸；
- f) 減少骨髓及周邊血液中之惡性細胞數目；
- g) 減小惡性脾腫大或肝腫大；
- h) 改善癌症相關之貧血、嗜中性白血球減少症或血小板減少症；
- i) 改善皮膚表現；
- j) 降低LPL/WM患者中黏性過大症候群之可能性；
- k) 減少致殘性全身症狀；且
- l) 延長存活期。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之方法，其中使用該免疫結合物之治療導致腫瘤徹底根除。

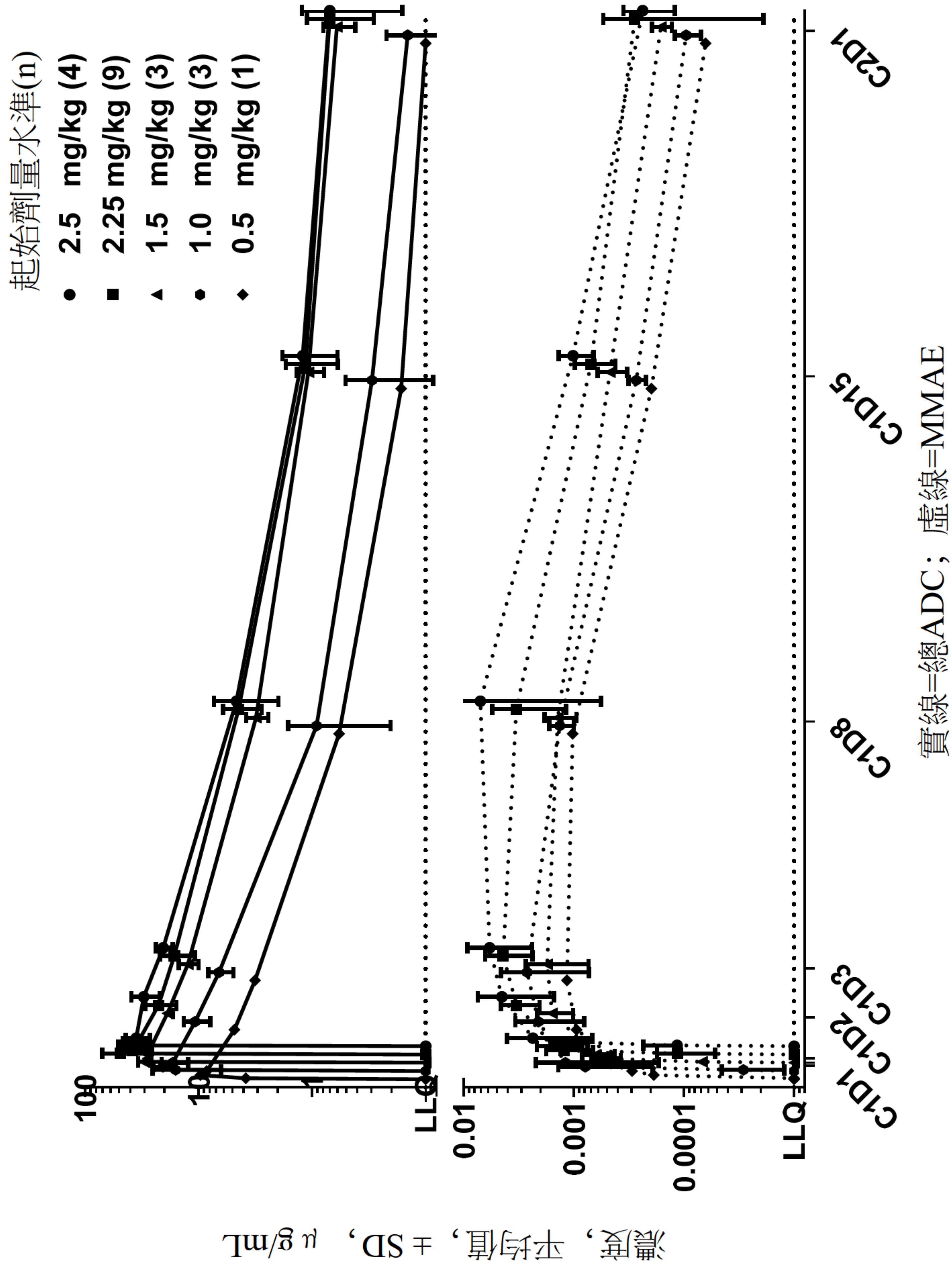
【請求項17】

一種免疫結合物，其用於在如請求項1至16中任一項之方法中治療患者之癌症。

【請求項18】

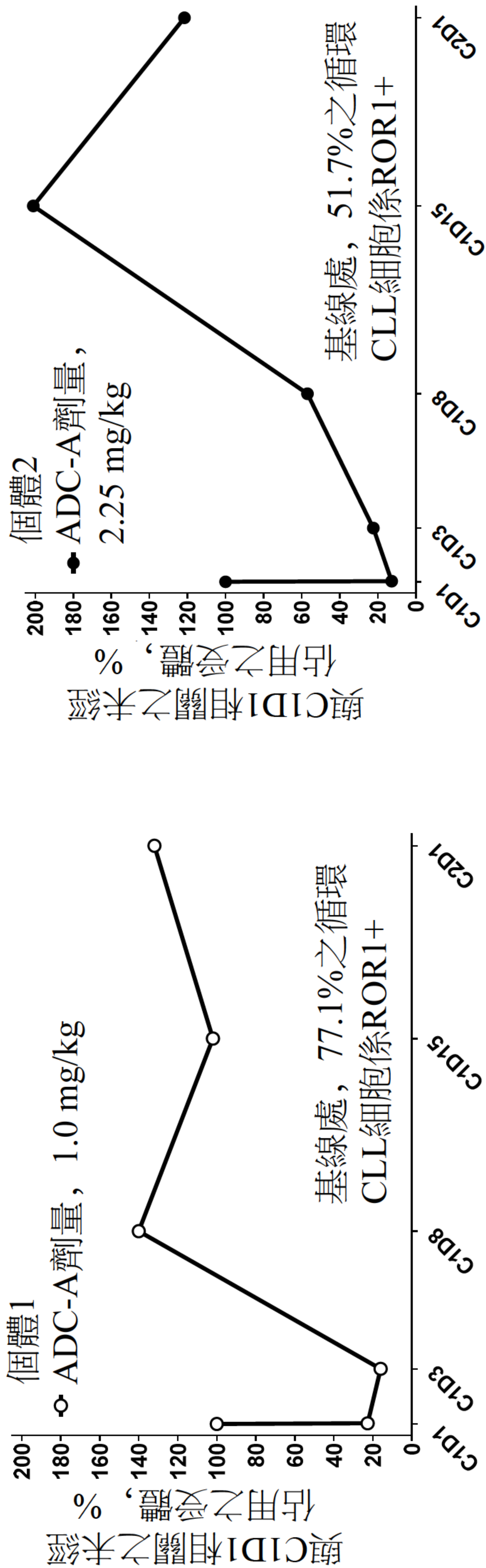
一種免疫結合物之用途，其用於製造供在如請求項1至16中任一項之方法中治療患者之癌症用的藥品。

【發明圖式】

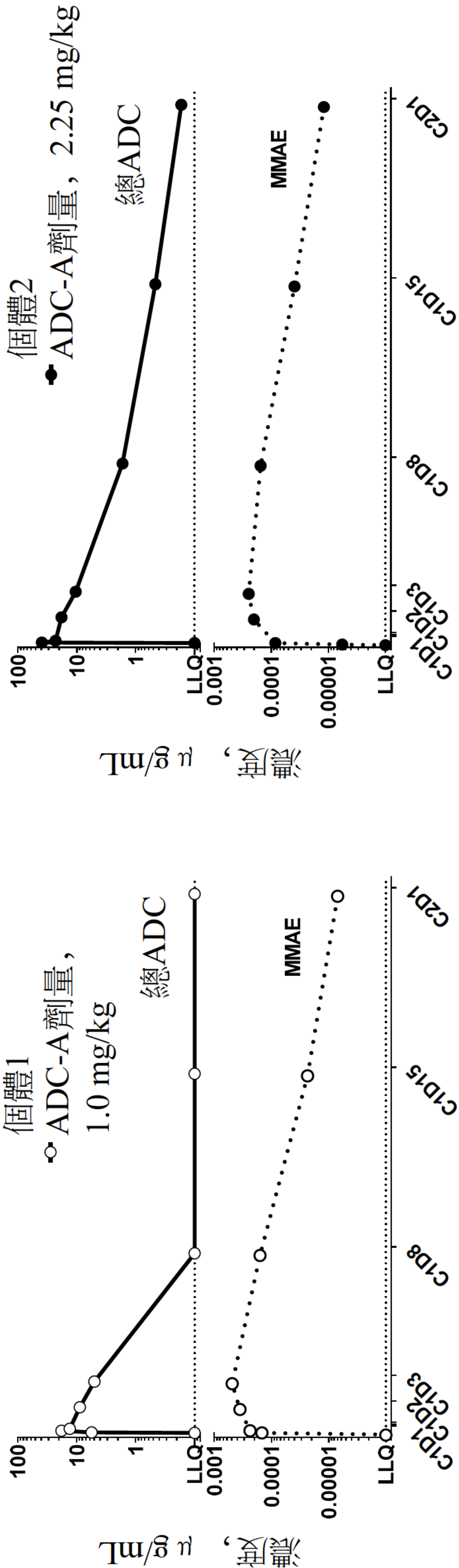


【圖1】

循環CLL細胞上ADC-A與ROR1之結合

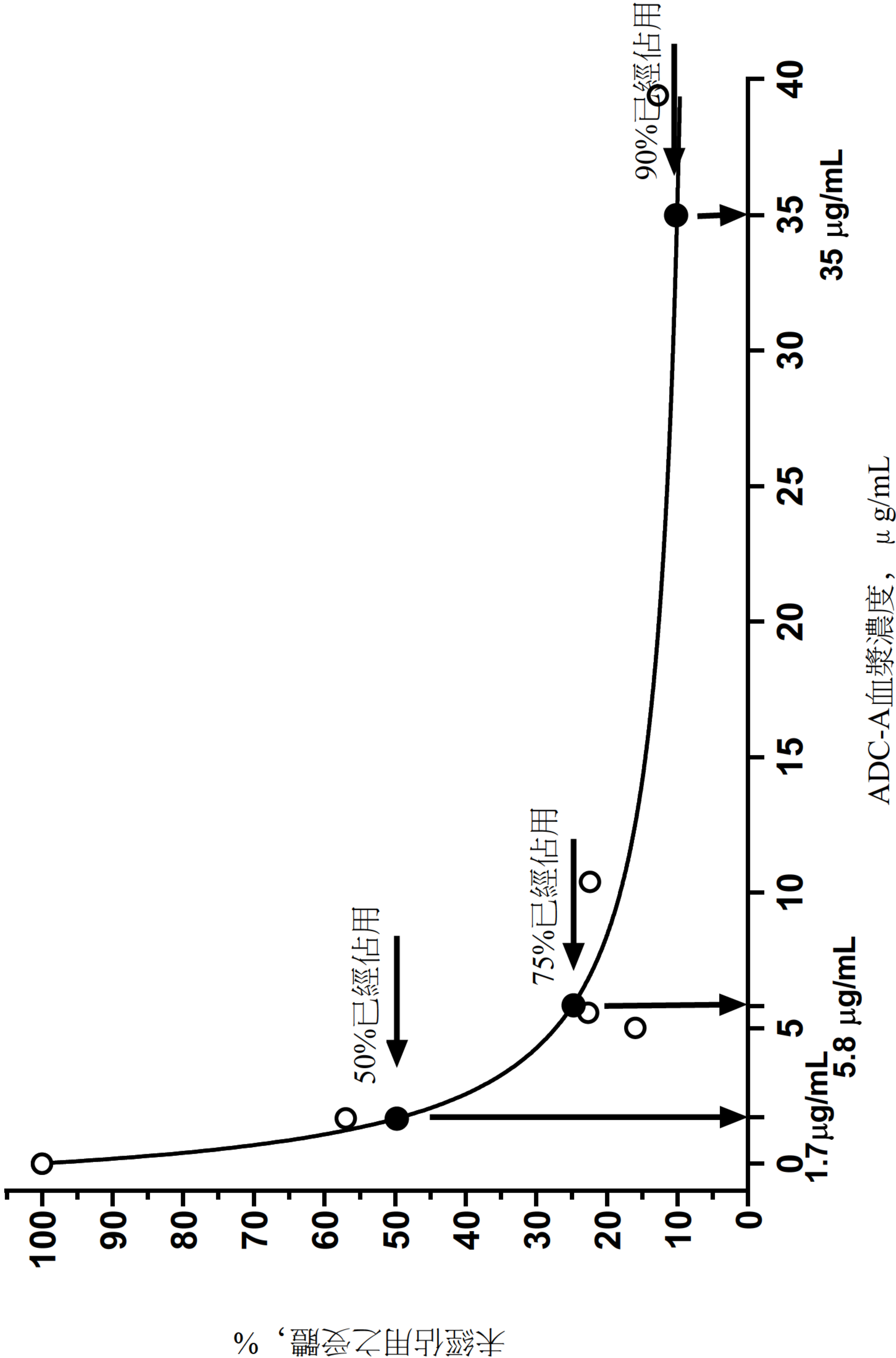


ADC-A及MMAE血漿濃度



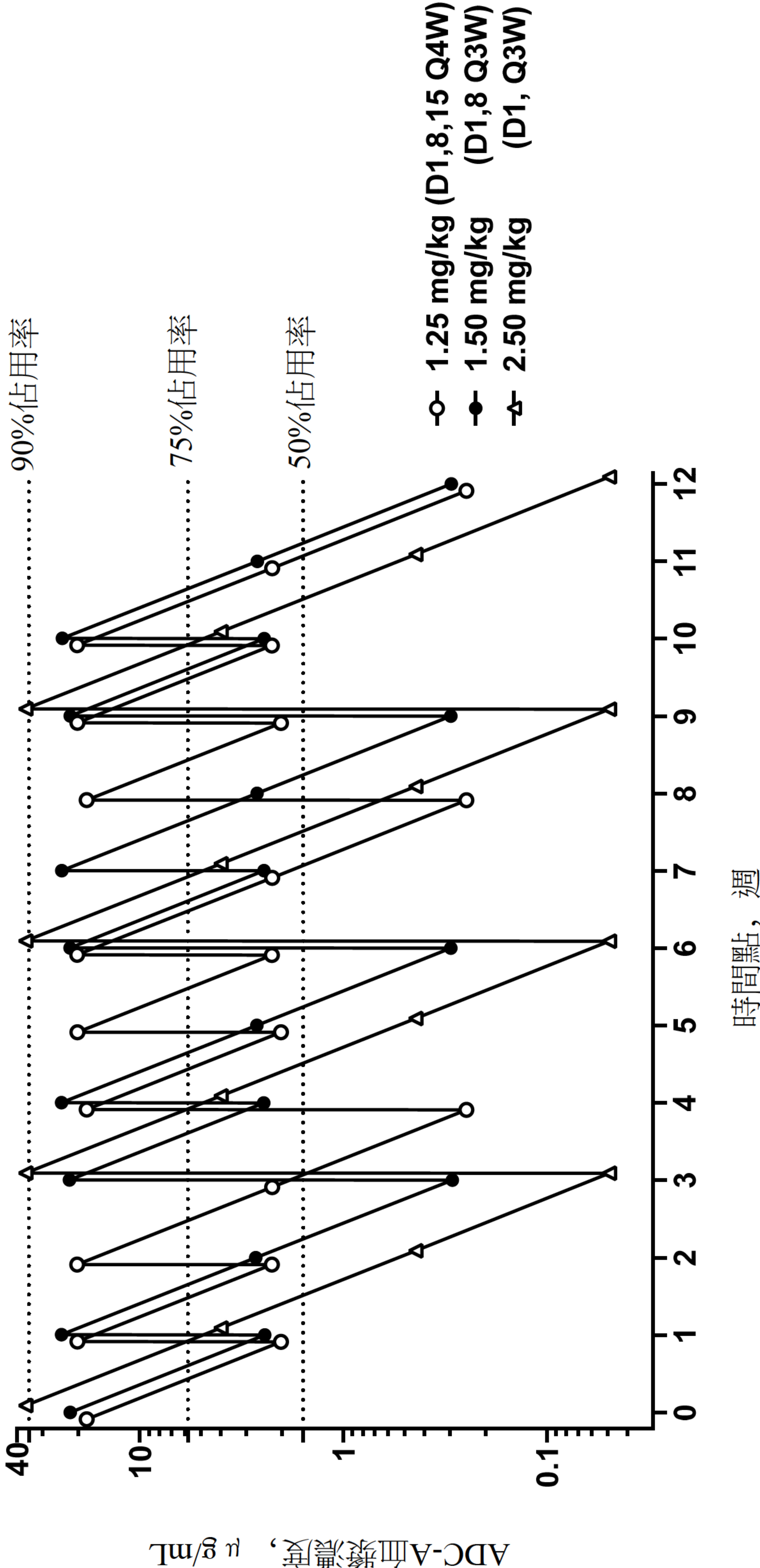
【圖2】

未經佔用之ROR1相對於ADC-A血漿濃度

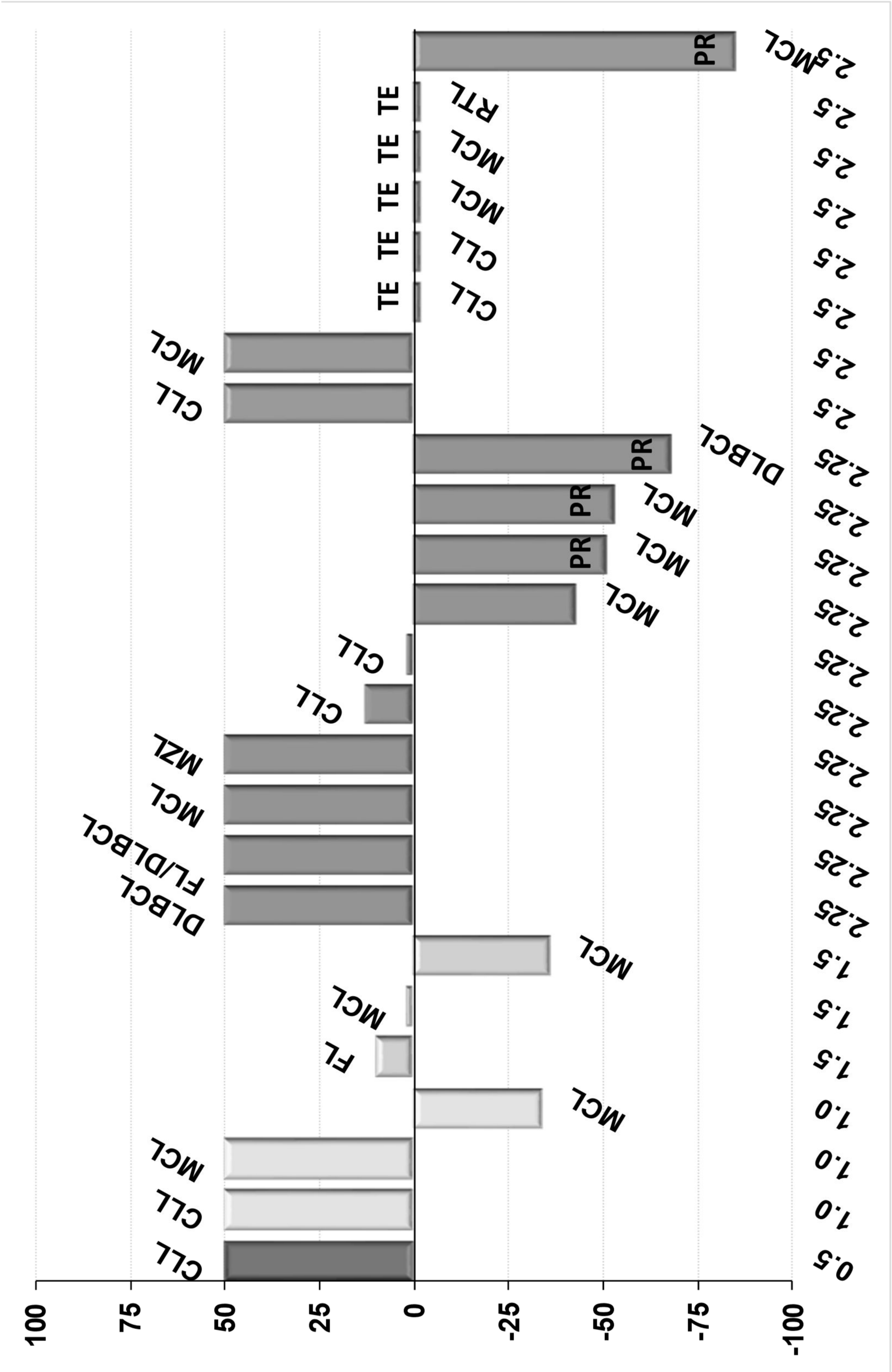


【圖3】

ADC血漿濃度根據給藥方案之模擬



【圖4】



【圖5】