



(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 I870363 B

(45) 公告日：中華民國 114 (2025) 年 01 月 21 日

(21) 申請案號：108139297

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 30 日

(51) Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2018/10/30 美國

62/752,832

2019/06/12 美國

62/860,565

2019/07/31 美國

62/881,137

(71) 申請人：美商免疫遺傳股份有限公司 (美國) IMMUNOGEN, INC. (US)

美國

(72) 發明人：史韋德麥凱 派崔克 ZWEIDLER-MCKAY, PATRICK (US)；卡姆莫德克 凱瑞
CULM-MERDEK, KERRY (US)；史洛斯 卡倫 SLOSS, CALLUM (US)；羅馬尼
利 安琪拉 ROMANELLI, ANGELA (CA)

(74) 代理人：林志剛

(56) 參考文獻：

TW 202021618A

US 2017/0152321A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：52 項 圖式數：6 共 96 頁

(54) 名稱

使用抗 CD 1 2 3 免疫結合物之治療方法

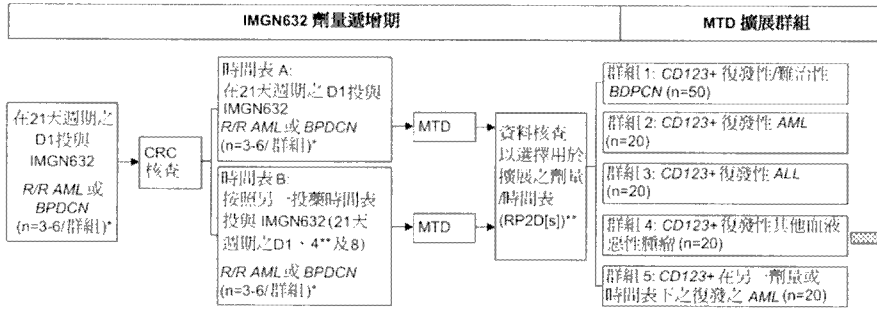
(57) 摘要

本發明提供投與結合至 CD123 之免疫結合物之方法。該等方法包含以可治療血液惡性腫瘤之治療有效之劑量方案向有需要之個體例如血液惡性腫瘤患者投與抗 CD123 免疫結合物(例如 IMG N632)。

Methods of administering immunoconjugates that bind to CD123 are provided. The methods comprise administering an anti-CD123 immunoconjugate (e.g., IMG N632) to a subject in need thereof, for example, a patient with a hematologic malignancy, at a therapeutically effective dose regimen that results in treatment of the hematologic malignancy.

指定代表圖：

研究設計方案



【圖 1】



I870363

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用抗 C D 1 2 3 免疫結合物之治療方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATMENT USING ANTI-CD123
IMMUNOCONJUGATES

【中文】

本發明提供投與結合至 CD123 之免疫結合物之方法。該等方法包含以可治療血液惡性腫瘤之治療有效之劑量方案向有需要之個體例如血液惡性腫瘤患者投與抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。

【英文】

Methods of administering immunoconjugates that bind to CD123 are provided. The methods comprise administering an anti-CD123 immunoconjugate (e.g., IMG N632) to a subject in need thereof, for example, a patient with a hematologic malignancy, at a therapeutically effective dose regimen that results in treatment of the hematologic malignancy.

【指定代表圖】第(1)圖。

【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】

使用抗 C D 1 2 3 免疫結合物之治療方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATMENT USING ANTI-CD123
IMMUNOCONJUGATES

【技術領域】

【0001】本申請案大抵關於抗CD123免疫結合物於治療疾病(例如癌症)之用途。本申請案提供使不欲之副作用最小化之治療有效之投藥方案。

【先前技術】

【0002】癌症為發達國家之主要死亡原因之一，僅在美國，每年就有100多萬人經診斷患有癌症，500,000人死亡。總體而言，據估計，超過三分之一的人一生中會患某種癌症。

【0003】CD123為介白素-3受體之 α 亞單位(IL-3R α)。CD123表現在正常造血幹細胞上較低(Testa等人，*Biomark Res.*, 10;2(1):4.(2014)；Jordan等人，*Leukemia*, 14(10):1777-84(2000))。然而，CD123在骨髓及淋巴來源之多種血液惡性腫瘤中過表現，包括急性骨髓樣白血病(AML)、骨髓發育不良症候群(MDS)、B細胞急性淋巴母細

胞性白血病(B-ALL)、急變期慢性骨髓樣白血病(BP-CML)及母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅瘤(BPDCN)(Testa 2014)。介白素-3由活化之T淋巴球產生。IL-3與其他生長因子一起刺激骨髓中多種造血細胞之發育且介導其存活(Testa 2014)。正常造血幹細胞上之CD123水準非常低，但早期普通骨髓樣祖細胞表現較高之CD123水準(Testa 2014、Jordan 2000)。CD123在正常組織上之中至高表現僅限於罕見之白血球群體，例如漿細胞樣樹突細胞及嗜鹼性球(Jordan 2000、Testa 2014)。

【0004】急性骨髓樣白血病為成人中最常見之急性白血病形式且在美國佔據最大的白血病死亡人數。2017年，估計每年將有21,380人經診斷患有AML，且有10,590名患者將死於該疾病(Siegel等人，*CA Cancer J Clin.* 2017; 67(1):7-30(2017))。診斷之中值年齡為66歲。據報導，AML之一線化學療法可在70%-80%之60歲或60歲以下之患者及大約50%之老年患者中誘導完全反應(CR)。「適用」患者經判斷能夠耐受強化治療，通常較年輕(<60歲)，且通常接受1至2個「7+3」(阿糖胞苷(cytarabine)及蒽環抗生素(anthracycline，通常為柔紅黴素(daunorubicin))之組合)誘導週期。在此之後，該等適用患者可接受一或多個週期之高劑量阿糖胞苷且可接受幹細胞移植。標準誘導及誘導後療法產生約一年之中值緩解持續時間且25%-35%之患者可能治癒。通常年齡較大之「不適用」患者通常接受阿紫胞苷(azacitidine)，阿紫胞苷為一種低甲基化劑。大多數

AML患者最終會復發，且AML挽救方案提供具有顯著毒性之較差結果。因此，需要在此復發人群中具有有限毒性之新穎療法。

【0005】 母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅瘤為罕見之侵襲性血液惡性腫瘤，來源於骨髓樣樹突細胞前體，除淋巴結、血液及骨髓受累外，通常表現為皮膚病灶。以CD4、CD56及CD123在其他標記物中之表現為特征，BPDCN母細胞表現高水準之CD123。不幸的是，對於BPDCN沒有標準之護理，且急性淋巴母細胞性白血病(ALL)及AML方案皆用於一線治療。儘管一線疾病之CR率為47%-86%，但中值總存活期約為12-16個月。大多數BPDCN患者最終會復發，沒有標準之治療選擇。

【0006】 急性淋巴母細胞性白血病為罕見之侵襲性血液惡性腫瘤，來源於淋巴樣前體，通常表現為淋巴結、血液及骨髓受累。B細胞急性淋巴母細胞性白血病及一些T細胞急性淋巴母細胞性白血病母細胞以與AML母細胞相似之水準表現CD123。儘管初始緩解率很高，但60歲以下患者之長期存活率為35%-40%，且老年患者之長期存活率不到10%(Goldstone 2008)。復發性ALL患者有若干化學療法選擇，以及使用美國食品及藥品管理局(United States Food and Drug Administration)批准之抗CD19雙特異性博納吐單抗(blinatumomab)之免疫療法。然而，該等患者之長期存活率仍然很低。

【0007】 鑒於目前可用之治療劑無法治療許多血液惡

性腫瘤，需要更有效之干預措施。

【發明內容】

【0008】本文提供用於治療人類個體之血液惡性腫瘤之方法，該方法包括向個體投與抗CD123免疫結合物，該抗CD123免疫結合物包含連接至細胞毒性劑之抗CD123抗體或其抗原結合片段，其中免疫結合物以約0.045mg/kg至小於0.3mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，將約0.045mg/kg至約0.09mg/kg之免疫結合物投與個體。在一些實施例中，將約0.045mg/kg之免疫結合物投與個體。在一些實施例中，將約0.09mg/kg之免疫結合物投與個體。在一些實施例中，將約0.135mg/kg之免疫結合物投與個體。在一些實施例中，將約0.18mg/kg之免疫結合物投與個體。在一些實施例中，免疫結合物在21天週期中向個體投與一次。

【0009】本文亦提供用於治療人類個體之血液惡性腫瘤之方法，該方法包括向個體投與抗CD123免疫結合物，該抗CD123免疫結合物包含連接至細胞毒性劑之抗CD123抗體或其抗原結合片段，其中在21天週期中投與三次約0.015mg/kg至約0.09mg/kg之免疫結合物。在一些實施例中，第一次投與在21天週期之第1天。在一些實施例中，第二次投與在21天週期之第4天。在一些實施例中，第三次投與在21天週期之第8天。在一些實施例中，第一、第二及第三次投與分別在21天週期之第1天、第4天及第8

天。在一些實施例中，在21天週期中投與三次約0.015mg/kg之免疫結合物。在一些實施例中，在21天週期中投與三次約0.045mg/kg之免疫結合物。在一些實施例中，在21天週期中投與三次約0.06mg/kg之免疫結合物。在一些實施例中，在21天週期中投與三次約0.09mg/kg之免疫結合物。

【0010】 在某些情況下，在21天週期中，三次中之每一次均投與約0.015mg/kg至約0.06mg/kg之免疫結合物。在一些實施例中，第一次投與在21天週期之第1天。在一些實施例中，第二次投與在21天週期之第4天。在一些實施例中，第三次投與在21天週期之第8天。在一些實施例中，第一、第二及第三次投與分別在21天週期之第1天、第4天及第8天。在一些實施例中，在21天週期中投與三次約0.015mg/kg之免疫結合物。在一些實施例中，在21天週期中投與三次約0.03mg/kg之免疫結合物。在一些實施例中，在21天週期中投與三次約0.06mg/kg之免疫結合物。

【0011】 本文亦提供用於治療人類個體之血液惡性腫瘤之方法，該方法包括向個體投與抗CD123免疫結合物，該抗CD123免疫結合物包含連接至細胞毒性劑之抗CD123抗體或其抗原結合片段，其中在21天週期中投與三次約0.015mg/kg至約0.135mg/kg之免疫結合物。在一些實施例中，第一次投與在21天週期之第1天。在一些實施例中，第二次投與在21天週期之第4天。在一些實施例中，第三次投與在21天週期之第8天。在一些實施例中，第一、第

二及第三次投與分別在21天週期之第1天、第4天及第8天。在一些實施例中，在21天週期中投與三次約0.135mg/kg之免疫結合物。

【0012】 本文亦提供用於治療人類個體之血液惡性腫瘤之方法，該方法包括向個體投與抗CD123免疫結合物，該抗CD123免疫結合物包含連接至細胞毒性劑之抗CD123抗體或其抗原結合片段，其中在21天週期中投與兩次約0.015mg/kg至約0.09mg/kg之免疫結合物。在一些實施例中，第一次投與在21天週期之第1天。在一些實施例中，第二次投與在21天週期之第8天。在一些實施例中，在21天週期中投與兩次約0.015mg/kg之免疫結合物。在一些實施例中，在21天週期中投與兩次約0.045mg/kg之免疫結合物。在一些實施例中，在21天週期中投與兩次約0.09mg/kg之免疫結合物。

【0013】 本文亦提供用於治療人類個體之血液惡性腫瘤之方法，該方法包括向個體投與抗CD123免疫結合物，該抗CD123免疫結合物包含連接至細胞毒性劑之抗CD123抗體或其抗原結合片段，其中在21天週期中投與兩次約0.015mg/kg至約0.135mg/kg之免疫結合物。在一些實施例中，第一次投與在21天週期之第1天。在一些實施例中，第二次投與在21天週期之第8天。在一些實施例中，在21天週期中投與兩次約0.135mg/kg之免疫結合物。

【0014】 在一些實施例中，投與免疫結合物達一個週期。

【0015】 在一些實施例中，投與免疫結合物達一個以上週期。在一些實施例中，投與免疫結合物達至少2個週期、至少3個週期、至少4個週期、至少5個週期、至少6個週期、至少7個週期、至少8個週期、至少9個週期或至少10個週期。在一些實施例中，投與免疫結合物達約2-4個週期、約2-6個週期、約2-8個週期或約2-10個週期。

【0016】 在一些實施例中，血液惡性腫瘤為復發性血液惡性腫瘤。在一些實施例中，復發為第一次復發。在一些實施例中，血液惡性腫瘤為難治性血液惡性腫瘤。在一些實施例中，血液惡性腫瘤為原發性難治性血液惡性腫瘤。在一些實施例中，血液惡性腫瘤為急性骨髓樣白血病(AML)、骨髓發育不良症候群(MDS)、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、急變期慢性骨髓樣白血病(BP-CML)及母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅瘤(BPDCN)。在一些實施例中，血液惡性腫瘤為AML。在一些實施例中，AML為復發性AML。在一些實施例中，AML為難治性AML。在一些實施例中，血液惡性腫瘤為BPDCN。在一些實施例中，BPDCN為復發性BPDCN。在一些實施例中，BPDCN為難治性BPDCN。在一些實施例中，BPDCN為第一線BPDCN。在一些實施例中，血液惡性腫瘤為ALL。在一些實施例中，ALL為復發性ALL。在一些實施例中，ALL為難治性ALL。在一些實施例中，血液惡性腫瘤為慢性骨髓單核球性白血病(CMML)。在一些實施例中，CMML為復發性CMML。在一些實施例中，CMML為難治性CMML。

在一些實施例中，血液惡性腫瘤為骨髓纖維化(MF)。在一些實施例中，MF為復發性MF。在一些實施例中，MF為難治性MF。在一些實施例中，血液惡性腫瘤為MDS。在一些實施例中，MDS為復發性MDS。在一些實施例中，MDS為難治性MDS。

【0017】 在一些實施例中，個體為兒科個體，例如患有BPDCN、ALL或AML之兒科個體。

【0018】 在一些實施例中，個體具有 ≤ 1 之東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)體能狀態。在一些實施例中，個體具有不利歐洲白血病網(European LeukemiaNet, ELN)遺傳風險分類，例如ASXL1、RUNX1及/或FLT3-ITD突變。在一些實施例中，個體先前未通過SL-401。在一些實施例中，血液惡性腫瘤為(CLAG-M)難治性的。

【0019】 在一些實施例中，血液惡性腫瘤為表現CD123之血液惡性腫瘤。在一些實施例中，CD123在投與之前已在自血液惡性腫瘤獲得之樣品中偵測到。在一些實施例中，CD123係使用流式細胞術來偵測。

【0020】 在一些實施例中，本文所揭示之方法進一步包括在投與之前偵測自血液惡性腫瘤獲得之樣品中之CD123。在一些實施例中，血液惡性腫瘤中至少80%之細胞表現CD123。在一些實施例中，在投與之前已在自血液惡性腫瘤獲得之樣品中之至少80%的細胞中偵測到CD123。在一些實施例中，本文所揭示之方法進一步包括

在投與之前偵測自血液惡性腫瘤獲得之樣品中之至少80%的細胞中之CD123。在一些實施例中，個體具有大於500/ μ L之絕對嗜中性球計數。

【0021】在一些實施例中，個體接受先前的至少一線治療。在一些實施例中，個體接受先前的至少兩線治療。在一些實施例中，個體接受先前的至少三線治療。在一些實施例中，個體已接受先前的不超過三線治療。在一些實施例中，個體已接受先前的四線治療。在一些實施例中，個體已接受先前的五線治療。在一些實施例中，個體已接受先前的不超過五線治療。在一些實施例中，個體先前已接受幹細胞移植。

【0022】在一些實施例中，投與使個體中之骨髓母細胞減少。

【0023】在一些實施例中，個體在投與免疫結合物之前已使用皮質類固醇預治療。在一些實施例中，本文所揭示之方法進一步包括在投與免疫結合物之前用皮質類固醇預治療個體。在一些實施例中，皮質類固醇為苯海拉明(diphenhydramine)、乙醯胺酚(acetaminophen)、對乙醯胺基酚(paracetamol)、地塞米松(dexamethasone)或其組合。

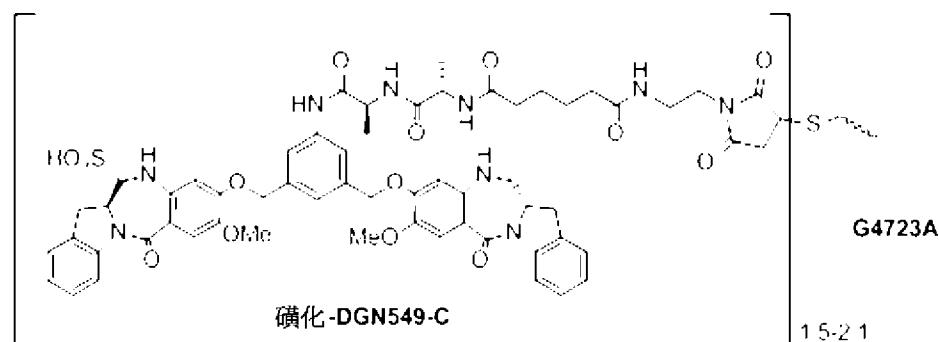
【0024】在一些實施例中，免疫結合物為靜脈內投與。

【0025】在一些實施例中，該方法進一步包括在個體中發生劑量限制性毒性且已降低至基線或 ≤ 2 級後，投與減少劑量之免疫結合物。

【0026】 在一些實施例中，免疫結合物中之抗CD123抗體或抗原結合片段包含：(a)重鏈可變區CDR1，包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列；重鏈可變區CDR2，包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列；及重鏈可變區CDR3，包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列；及(b)輕鏈可變區CDR1，包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列；輕鏈可變區CDR2，包含SEQ ID NO:9之胺基酸序列；及輕鏈可變區CDR3，包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:10。

【0027】 在一些實施例中，免疫結合物中之抗CD123抗體或抗原結合片段包含包括SEQ ID NO:1中所示之胺基酸序列之VH及/或包括SEQ ID NO:2中所示之胺基酸序列之VL。在一些實施例中，免疫結合物中之抗CD123抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區及/或輕鏈恆定區。在一些實施例中，重鏈恆定區包含人類免疫球蛋白IgG₁重鏈恆定區及/或其中輕鏈恆定區包含人類免疫球蛋白IgG_k輕鏈恆定區。在一些實施例中，免疫結合物中之抗CD123抗體或抗原結合片段包含包括SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列之重鏈及/或包括SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列之輕鏈。在一些實施例中，免疫結合物中之抗CD123抗體或抗原結合片段為全長抗體。在一些實施例中，免疫結合物中之抗CD123抗體或抗原結合片段為抗原結合片段。在一些實施例中，免疫結合物中之細胞毒性劑為DNA烷化劑。在一些實施例中，DNA烷化劑為吡啶并-苯二氮平(IGN) DNA烷化劑。在一些實施例中，IGN DNA烷化劑為DGN549-C。

在一些實施例中，免疫結合物包含肽連接子。在一些實施例中，免疫結合物以醫藥組合物投與，該醫藥組合物包含具有以下結構之免疫結合物：



，其中 G4723A 包含包括 SEQ ID NO:3 中所示之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO:4 中所示之胺基酸序列之輕鏈。

【0028】在一個實例 (I1) 中，用於治療人類個體之血液惡性腫瘤之方法包括向個體投與抗 CD123 免疫結合物，該抗 CD123 免疫結合物包含連接至細胞毒性劑之抗 CD123 抗體或其抗原結合片段，其中免疫結合物係以約 0.045mg/kg 至小於 0.3mg/kg 之劑量投與。

【0029】在 I1 之一個實例 (I2) 中，將約 0.045mg/kg 之免疫結合物投與個體。在 I1 之一個實例 (I3) 中，將約 0.09mg/kg 之免疫結合物投與個體。在 I1 之一個實例 (I4) 中，將約 0.135mg/kg 之免疫結合物投與個體。在 I1 之一個實例 (I5) 中，將約 0.18mg/kg 之免疫結合物投與個體。

【0030】在 I1-I5 中任一者之一個實例 (I6) 中，在 21 天週期中向個體投與一次免疫結合物。

【0031】在一個實例 (I7) 中，用於治療人類個體之血

液惡性腫瘤之方法包括向個體投與抗CD123免疫結合物，該抗CD123免疫結合物包含連接至細胞毒性劑之抗CD123抗體或其抗原結合片段，其中在21天週期中投與三次約0.015mg/kg至約0.09mg/kg之免疫結合物。

【0032】在I7之一個實例(I8)中，第一次投與係在21天週期之第1天。在I7或I8之一個實例(I9)中，第二次投與係在21天週期之第4天。在I7-I9中任一者之一個實例(I10)中，第三次投與係在21天週期之第8天。

【0033】在I7-I10中任一者之一個實例(I11)中，第一次、第二次及第三次投與分別在21天週期之第1天、第4天及第8天。

【0034】在I7-I11中任一者之一個實例(I12)中，在21天週期中投與三次約0.015mg/kg之免疫結合物。在I7-I11中任一者之一個實例(I13)中，在21天週期中投與三次約0.045mg/kg之免疫結合物。在I8-I11中任一者之一個實例(I14)中，在21天週期中投與三次約0.09mg/kg之免疫結合物。

【0035】在一個實例中(I15)，用於治療人類個體之血液惡性腫瘤之方法包括向個體投與抗CD123免疫結合物，該抗CD123免疫結合物包含連接至細胞毒性劑之抗CD123抗體或其抗原結合片段，其中在21天週期中投與兩次約0.015mg/kg至約0.09mg/kg之免疫結合物。

【0036】在I15之一個實例(I16)中，第一次投與係在21天週期之第1天。在I15或I16之一個實例(I17)中，第二

次投與係在21天週期之第8天。在I15-I17中任一者之一個實例(I18)中，在21天週期中投與兩次約0.015mg/kg之免疫結合物。在I15-I17中任一者之一個實例(I19)中，在21天週期中投與兩次約0.045mg/kg之免疫結合物。在I15-I17中任一者之一個實例(I20)中，在21天週期中投與兩次約0.09mg/kg之免疫結合物。

【0037】在I6-I20中任一者之一個實例(I21)中，投與免疫結合物達一個週期。在I6-I20中任一者之一個實例(I22)中，投與免疫結合物達一個以上週期。在I6-I20中任一者之一個實例(I23)中，投與免疫結合物達至少2個週期、至少3個週期、至少4個週期、至少5個週期、至少6個週期、至少7個週期、至少8個週期、至少9個週期或至少10個週期。在I6-I20中任一者之一個實例(I24)中，投與免疫結合物達約2-4個週期、約2-6個週期、約2-8個週期或約2-10個週期。

【0038】在I1-I24中任一者之一個實例(I25)中，血液惡性腫瘤為復發性血液惡性腫瘤。在I1-I24中任一者之一個實例(I26)中，血液惡性腫瘤為急性骨髓樣白血病(AML)、骨髓發育不良症候群(MDS)、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、急變期慢性骨髓樣白血病(BP-CML)或母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅瘤(BPDCN)。

【0039】在I1-I24中任一者之一個實例(I27)中，血液惡性腫瘤為AML。在I27之一個實例(I28)中，AML為復發性AML。在I27或I28之一個實例(I29)中，AML為難治性

AML。

【0040】在 I1-I24 中任一者之一個實例 (I30) 中，血液惡性腫瘤為 BPDCN。在 I30 之一個實例 (I31) 中，BPDCN 為復發性 BPDCN。在 I31 或 I32 之一個實例 (I32) 中，BPDCN 為難治性 BPDCN。

【0041】在 I1-I24 中任一者之一個實例 (I33) 中，血液惡性腫瘤為 ALL。在 I33 之一個實例 (I34) 中，ALL 為復發性 ALL。在 I33 或 I34 之一個實例 (I35) 中，ALL 為難治性 ALL。

【0042】在 I1-I24 中任一者之一個實例 (I36) 中，血液惡性腫瘤為慢性骨髓單核球性白血病 (CMML)。在 I36 之一個實例 (I37) 中，CMML 為復發性 CMML。在 I36 或 I37 之一個實例 (I38) 中，CMML 為難治性 CMML。

【0043】在 I1-I24 中任一者之一個實例 (I39) 中，血液惡性腫瘤為骨髓纖維化 (MF)。在 I39 之一個實例 (I40) 中，MF 為復發性 MF。在 I39 或 I40 之一個實例 (I41) 中，MF 為難治性 MF。

【0044】在 I1-I24 中任一者之一個實例 (I42) 中，血液惡性腫瘤為骨髓發育不良症候群 (MDS)。在 I42 之一個實例 (I43) 中，MDS 為復發性 MDS。在 I42 或 I43 之一個實例 (I44) 中，MDS 為難治性 MDS。

【0045】在 I1-I44 中任一者之一個實例 (I45) 中，血液惡性腫瘤為表現 CD123 之血液惡性腫瘤。

【0046】在 I1-I45 中任一者之一個實例 (I46) 中，

CD123在投與之前已在自血液惡性腫瘤獲得之樣品中偵測到。在I46之一個實例(I47)中，CD123係使用流式細胞術來偵測。

【0047】在I1-I47中任一者之一個實例(I48)中，該方法進一步包括在投與之前偵測自血液惡性腫瘤獲得之樣品中之CD123。

【0048】在I1-I48中任一者之一個實例(I49)中，血液惡性腫瘤中至少80%之細胞表現CD123。

【0049】在I1-I49中任一者之一個實例(I50)中，已在投與之前在自血液惡性腫瘤獲得之樣品中之至少80%之細胞中偵測到CD123。

【0050】在I1-I50中任一者之一個實例(I51)中，該方法進一步包括在投與之前偵測自血液惡性腫瘤獲得之樣品中之至少80%之細胞中之CD123。

【0051】在I1-I51中任一者之一個實例(I52)中，個體具有大於500/ μ L之絕對嗜中性球計數。

【0052】在I1-I52中任一者之一個實例(I53)中，個體接受先前的至少一線治療。在I1-I52中任一者之一個實例(I54)中，個體接受先前的至少二線治療。在I1-I52中任一者之一個實例(I55)中，個體接受先前的至少三線治療。

【0053】在I1-I55中任一者之一個實例(I56)中，在投與免疫結合物之前，個體已用皮質類固醇預治療。在I1-I55中任一者之一個實例(I57)中，該方法進一步包括在投與免疫結合物之前用皮質類固醇預治療個體。在I56或I57

之一個實例(I58)中，皮質類固醇為苯海拉明、乙醯胺酚、對乙醯胺基酚、地塞米松或其組合。

【0054】在I1-I58中任一者之一個實例(I59)中，免疫結合物為靜脈內投與。

【0055】在I1-I59中任一者之一個實例(I60)中，該方法進一步包括在個體中發生劑量限制性毒性且已降低至基線或 ≤ 2 級後，投與減少劑量之免疫結合物。

【0056】在I1-I60中任一者之一個實例(I61)中，免疫結合物中之抗CD123抗體或抗原結合片段包含：(a)重鏈可變區CDR1，包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列；重鏈可變區CDR2，包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列；及重鏈可變區CDR3，包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列；及(b)輕鏈可變區CDR1，包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列；輕鏈可變區CDR2，包含SEQ ID NO:9之胺基酸序列；及輕鏈可變區CDR3，包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO:10。在I61之一個實例(I62)中，免疫結合物中之抗CD123抗體或抗原結合片段包含包括SEQ ID NO:1中所示之胺基酸序列之VH及/或包括SEQ ID NO:2中所示之胺基酸序列之VL。

【0057】在I1-I62之一個實例(I63)中，免疫結合物中之抗CD123抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區及/或輕鏈恆定區。在I63之一個實例(I64)中，重鏈恆定區包含人類免疫球蛋白IgG₁重鏈恆定區及/或其中輕鏈恆定區包含人類免疫球蛋白IgG_κ輕鏈恆定區。

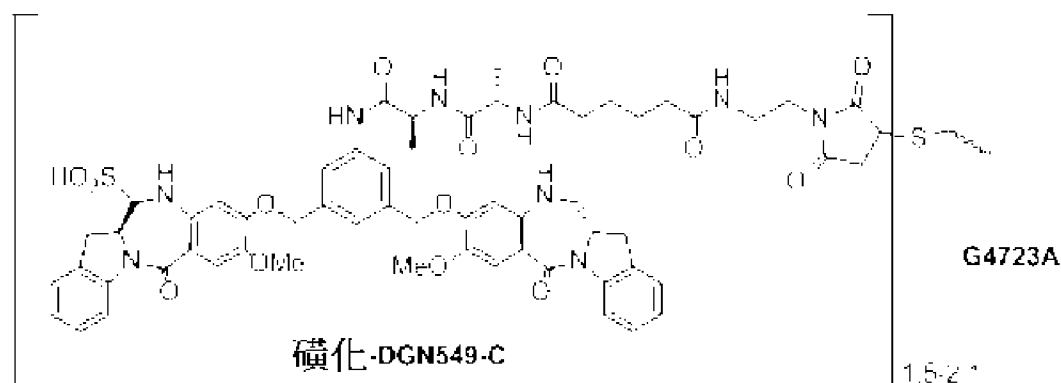
【0058】在 I1-I62 中任一者之一個實例 (I65) 中，免疫結合物中之抗 CD123 抗體或抗原結合片段包含包括 SEQ ID NO:3 中所示之胺基酸序列之重鏈及/或包括 SEQ ID NO:4 中所示之胺基酸序列之輕鏈。

【0059】在 I1-I65 中任一者之一個實例 (I66) 中，免疫結合物中之抗 CD123 抗體或抗原結合片段為全長抗體。在 I1-I65 中任一者之一個實例 (I67) 中，免疫結合物中之抗 CD123 抗體或抗原結合片段為抗原結合片段。

【0060】在 I1-I67 中任一者之一個實例 (I68) 中，免疫結合物中之細胞毒性劑為 DNA 烷化劑。在 I68 之一個實例 (I69) 中，DNA 烷化劑為吡啶啉并-苯二氮平 (IGN) DNA 烷化劑。在 I69 之一個實例 (I70) 中，IGN DNA 烷化劑為 DGN549-C。

【0061】在 I1-I70 中任一者之一個實例 (I71) 中，免疫結合物包含肽連接子。

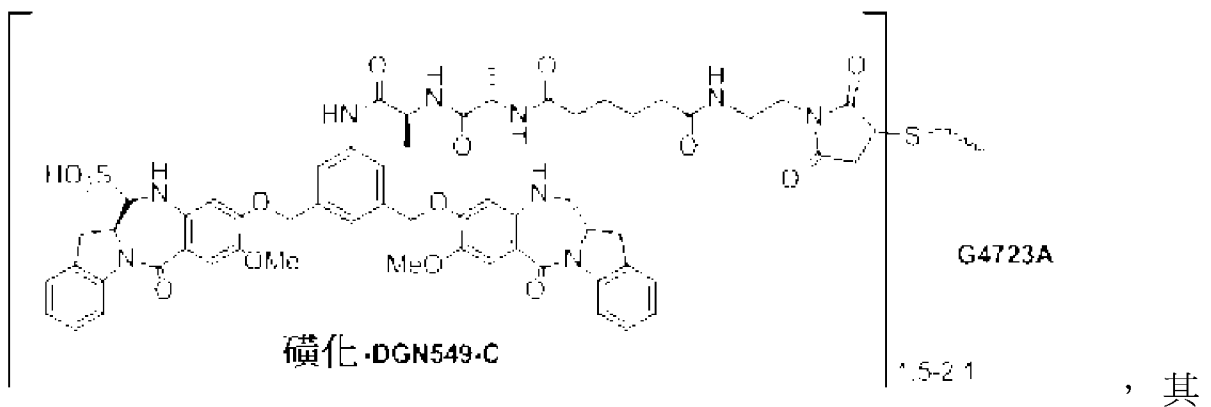
【0062】在 I1-I71 中任一者之一個實例 (I72) 中，免疫結合物係以醫藥組合物投與，該醫藥組合物包含具有以下結構之免疫結合物：



，其

中 G4723A 包含包括 SEQ ID NO:3 中所示之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO:4 中所示之胺基酸序列之輕鏈。

【0063】在一個實例 (I73) 中，用於治療人類個體之血液惡性腫瘤之方法包括向個體靜脈內投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含具有以下結構之免疫結合物：



中 G4723A 包含包括 SEQ ID NO:3 中所示之胺基酸序列之重鏈及包括 SEQ ID NO:4 中所示之胺基酸序列之輕鏈，其中在 21 天週期中免疫結合物係以約 0.045mg/kg 至小於 0.3mg/kg 之劑量投與一次。

【0064】在 I73 之一個實例 (I74) 中，將約 0.045mg/kg、約 0.09mg/kg、約 0.135mg/kg 或約 0.18mg/kg 之免疫結合物投與個體。在 I73 或 I74 之一個實例 (I75) 中，血液惡性腫瘤為急性骨髓樣白血病 (AML)、骨髓發育不良症候群 (MDS)、急變期慢性骨髓樣白血病 (BP-CML)、母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅瘤 (BPDCN)、慢性骨髓單核球形白血病 (CMML)、骨髓纖維化 (MF) 或急性淋巴母細胞性白血病 (ALL)，視情況地其中 ALL 為 B 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (B-ALL)。

【圖式簡單說明】

【0065】 [圖 1]顯示 IMG N632(一種抗 CD123 免疫結合物)在臨床試驗劑量遞增期及最大耐受劑量(MTD)擴展群組中之研究設計方案。R/R：復發性或難治性；AML：急性骨髓樣白血病；BPDCN：母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅瘤；CRC：臨床研究中心；RP2D：推薦的 2 期劑量；ALL：急性淋巴母細胞性白血病。

【0066】 [圖 2]顯示在用 IMG N632 治療之患者中骨髓母細胞之最佳變化百分比，該等患者達成進行性疾病(PD；方格框)、穩定疾病(SD；空白框)、完全緩解(CR)、完全緩解伴不完全恢復 CR/CRi；斜線框)、部分緩解(PR；反斜線框)及最少殘留疾病(MRD；灰色框)。每個條代表個別患者之骨髓母細胞之最佳變化百分比，且條上或條下之數值為患者所在之群組編號(參見表 5 及表 6)。

【0067】 [圖 3]顯示用 IMG N632 治療之患者中 CD123 陽性白血病細胞之百分比。

【0068】 [圖 4]顯示群組 1-6 中患者之 CD123 受體飽和度之百分比。

【0069】 [圖 5]顯示群組 1-6 中患者之 IMG N632 之濃度。

【0070】 [圖 6A]顯示 IMG N632 之化學結構。IMG N632 為包含亞硫酸氫鈉中之免疫結合物之組合物，該免疫結合物含有連接至細胞毒性酬載 DGN549-C 之抗 CD123 G4723A 抗體。組合物中之大部分免疫結合物呈圖 6A 中所顯示之磺

化形式。

【0071】 [圖 6B]顯示免疫結合物之未磺化形式，該免疫結合物含有連接至細胞毒性酬載 DGN549-C之抗 CD123 G4723A 抗體(單亞胺結構)，該免疫結合物亦可存在於 IMG632 組合物中。

【實施方式】

1 定義

【0072】術語「癌症」及「癌性」係指或闡述哺乳動物之細胞群體之特徵在於細胞生長不受調節之生理狀況。癌症之實例包括(但不限於)癌、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病。「腫瘤」及「贅瘤」係指一或多種由過度細胞生長或增殖導致之細胞，其係良性(非癌性)或惡性(癌性)，包括癌前病灶。如本文所揭示之癌症可為血液惡性腫瘤。血液惡性腫瘤之實例包括例如急性骨髓樣白血病(AML)、慢性骨髓樣白血病(CML)、骨髓發育不良症候群(MDS)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)(例如B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、T細胞急性淋巴母細胞性白血病(T ALL))、混合譜系白血病 ALL(MLL-ALL)、B細胞前體 ALL(BCP-ALL)、Ph+ALL、Ph樣 ALL、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急變期慢性骨髓樣白血病(BP-CML)及母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅瘤(BPDCN)。「癌症」之其他實例包括B細胞淋巴瘤(包括NHL)、前體B細胞淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤及成熟B細胞贅瘤(例如B細胞慢性淋巴球性白

血病 (CLL)/小淋巴球性淋巴瘤 (SLL)、B細胞幼淋巴球性白血病、淋巴漿細胞樣淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)(包括低級、中級及高級FL)、皮膚濾泡中心淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤 (MALT型、結節及脾型)、毛細胞白血病、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma)、漿細胞瘤、漿細胞骨髓瘤、移植後淋巴增生性病變、華氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia)及間變性大細胞淋巴瘤 (ALCL)。癌症可為表現CD123之癌症(「表現CD123之癌症」)。

【0073】術語「癌細胞」、「腫瘤細胞」及語法等同物係指衍生自腫瘤或癌前病灶之細胞之總群體，包括構成腫瘤細胞群體大部分之非致瘤細胞及致瘤幹細胞(癌症幹細胞)。如本文所用之術語「腫瘤細胞」在僅指缺乏更新及分化能力以將彼等腫瘤細胞與癌症幹細胞區分開之彼等腫瘤細胞時，將由術語「非致瘤」修飾。

【0074】「難治性」癌症為即使向癌症患者投與抗腫瘤治療(例如化學療法)仍進展之癌症。難治性癌症之實例為鉑難治性癌症。

【0075】「復發性」癌症為癌症或癌症之體征及症狀在一段時間之改善後又恢復之癌症。

【0076】「完全反應」或「完全緩解」或「CR」指示對治療有反應之所有腫瘤或癌症體征之消失。此並不總是意味著癌症已經治癒。「CRi」係指血液(血細胞計數)恢復不完全之形態學上完全之緩解。「CRMRD-」係指量

測不到殘留疾病之完全恢復。

【0077】「CRc」或「完全臨床緩解」指示無疾病證據，且一些皮膚變化並不指示活性疾病。「具有部分血液學恢復之CR」或「CRh」係指血液學恢復，其定義為患者不具白血病跡象，但一或多個血液計數(例如血小板及嗜中性球)尚未返回至正常水準(例如大於 $500/\mu\text{l}$ 之絕對嗜中性球計數(ANC)及大於 $50,000/\mu\text{l}$ 之血小板計數)。

【0078】「部分反應」或「PR」係指一或多個腫瘤或病灶之大小或體積或身體中癌症之程度因應治療而減少。

【0079】「進行性疾病」係指出現一或多個新的病灶或腫瘤及/或現有非靶病灶之明確進展。進行性疾病亦可指自治療開始以來，由於腫瘤之質量增加或擴散，腫瘤生長超過20%。

【0080】術語「抗體」意指經由免疫球蛋白分子可變區內之至少一個抗原識別位點識別並特異性結合至靶(例如蛋白質、多肽、肽、碳水化合物、多核苷酸、脂質或上述物質之組合)之免疫球蛋白分子。如本文所用之術語「抗體」涵蓋完整多株抗體、完整單株抗體、嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、包含抗體之融合蛋白及任何其他經修飾之免疫球蛋白分子，只要抗體展現期望生物活性即可。抗體基於其重鏈恆定結構域之一致性可為免疫球蛋白之五大類中之任一者：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM或其子類(同種型)(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)，該等重鏈恆定結構域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。不

同種類之免疫球蛋白具有不同且熟知之亞單位結構及三維構形。抗體可為裸露的或結合至其他分子，例如毒素、放射性同位素等。

【0081】術語「抗體片段」係指完整抗體中具有足夠之正電荷以結合至陽離子交換樹脂之一部分。「抗原結合片段」係指完整抗體中結合至抗原並具有足夠之正電荷以結合至陽離子交換樹脂之一部分。抗原結合片段可含有完整抗體之抗原決定可變區。抗體片段之實例包括(但不限於) Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段、線性抗體及單鏈抗體。

【0082】術語「半胱胺酸改造之」抗體或其抗原結合片段包括具有至少一個半胱胺酸(「Cys」)之抗體或其抗原結合片段，該半胱胺酸通常不存在於抗體或其抗原結合片段輕鏈或重鏈之給定殘基處。該Cys亦可稱為「經改造Cys」，可以使用任何習用分子生物學或重組技術來改造(例如，藉由用Cys之編碼序列替代靶殘基上非Cys殘基之編碼序列)。舉例而言，若原始殘基為具有5'-UCU-3'編碼序列之Ser，則編碼序列可突變(例如藉由定點誘變)為編碼Cys之5'-UGU-3'。在某些實施例中，Cys改造之抗體或其抗原結合片段在重鏈中具有改造之Cys。在某些實施例中，改造之Cys位於重鏈之CH3結構域中或其附近。在某些實施例中，改造之Cys位於重鏈之殘基442處(EU/OU編號；EU索引，Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，NIH公開案第91-3242號，1991，其整個內容皆以引用方式併入本文中)。在某些實施例中，Fc區包含位置239、

282、289、297、312、324、330、335、337、339、356、359、361、383、384、398、400、440、422及442中一或多者處之半胱胺酸，如藉由EU索引所編號。在某些實施例中，下列殘基中之任何一或多個可以用半胱胺酸取代：輕鏈之V205(Kabat編號)；重鏈之A118(EU編號)；及重鏈Fc區之S400(EU編號)。在某些實施例中，例如scFv之可變輕鏈結構域在Kabat位置100處具有半胱胺酸。在某些實施例中，例如scFv之可變重鏈結構域在Kabat位置44處具有半胱胺酸。半胱胺酸改造之抗體可如例如美國專利第7,521,541號、美國專利第7,855,275號、美國公開申請案第20110033378號及WO 2011/005481中所述生成。

【0083】「單株」抗體或其抗原結合片段係指參與單個抗原決定簇或抗原決定基之高度特異性識別及結合之均質抗體或抗原結合片段群體。此與通常包括針對不同抗原決定簇之不同抗體之多株抗體形成對比。術語「單株」抗體或其抗原結合片段涵蓋完整及全長單株抗體以及抗體片段(例如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv)、單鏈(scFv)突變體、包含抗體部分之融合蛋白及包含抗原識別位點之任何其他經修飾免疫球蛋白分子。此外，「單株」抗體或其抗原結合片段係指以任何數量之方式製備之該等抗體及其抗原結合片段，該等方式包括(但不限於)雜交瘤、噬菌體選擇、重組表現及基因轉殖動物。

【0084】術語「人類化」抗體或其抗原結合片段係指非人類(例如鼠類)抗體或抗原結合片段之形式，其為特異性

免疫球蛋白鏈、嵌合免疫球蛋白或其含有最少非人類(例如鼠類)序列之片段。通常，人類化抗體或其抗原結合片段為人類免疫球蛋白，其中來自互補決定區(CDR)之殘基由具有期望特異性、親和力及能力之來自非人類物種(例如小鼠、大鼠、兔、倉鼠)之CDR之殘基替代(「CDR移植」)(Jones等人，Nature 321:522-525(1986)；Riechmann等人，Nature 332:323-327(1988)；Verhoeyen等人，Science 239:1534-1536(1988))。在一些情況下，人類免疫球蛋白之Fv框架區(FR)殘基經具有期望特異性、親和力及能力之來自非人類物種之抗體或片段中之相應殘基替代。人類化抗體或其抗原結合片段可進一步藉由取代Fv框架區中及/或替代之非人類殘基內之額外殘基來修飾，以細化及優化抗體或其抗原結合片段之特異性、親和力及/或能力。一般而言，人類化抗體或其抗原結合片段將包含實質上所有的至少一個、且通常兩個或三個可變結構域，該等可變結構域含有對應於非人類免疫球蛋白之所有或實質上所有之CDR區，而所有或實質上所有之FR區為人類免疫球蛋白一致序列之彼等FR區。人類化抗體或其抗原結合片段亦可包含免疫球蛋白恒定區或結構域(Fc)(通常為人類免疫球蛋白之恒定區或結構域)之至少一部分。用於生成人類化抗體之方法之實例闡述於美國專利 5,225,539；Roguska等人，Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91(3):969-973(1994)；及Roguska等人，Protein Eng. 9(10):895-904(1996)中。在一些實施例中，「人類化抗體」為表面重構抗體。

【0085】抗體之「可變區」係指抗體輕鏈之可變區或抗體重鏈之可變區，單獨或呈組合形式。重鏈及輕鏈之可變區各自由四個框架區(FR)組成，該四個框架區由三個互補決定區(CDR，亦稱為超變區)連接。每條鏈中之CDR藉由FR緊密結合在一起，並與另一條鏈之CDR一起促進抗體之抗原結合位點之形成。至少有兩種用於確定CDR之技術：(1)基於跨物種序列可變性之方法(即，Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest,(第5版，1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.), 「Kabat」)；及(2)基於抗原-抗體複合物之結晶學研究之方法(Al-lazikani等人，J. Molec. Biol. 273:927-948(1997))。此外，此項技術中有時使用該兩種方法之組合來確定CDR。

【0086】當提及可變結構域中之殘基(大約為輕鏈之殘基1-107及重鏈之殘基1-113)時，通常使用Kabat編號系統(例如Kabat等人，Sequences of Immunological Interest.(第5版，1991, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)(「Kabat」)。

【0087】如Kabat中之胺基酸位置編號係指Kabat等人(Sequences of Immunological Interest.(第5版，1991, National Institutes of Health, Bethesda, Md.), 「Kabat」)中用於抗體編譯之重鏈可變結構域或輕鏈可變結構域之編號系統。使用此編號系統，實際之線性胺基酸序列可含有更少或額外之胺基酸，對應於可變結構域之FR或CDR之縮短或插入。舉例而言，重鏈可變結構域可包含H2之殘基52後之單個胺基酸插入(根據Kabat之殘基52a)及重鏈FR殘基82後之

插入殘基(例如根據 Kabat 之殘基 82a、82b 及 82c 等)。可藉由比對抗體序列與「標準」Kabat 編號序列之同源區域來確定給定抗體之殘基之 Kabat 編號。而 Chothia 係指結構環之位置(Chothia 及 Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917(1987))。當使用 Kabat 編號規則進行編號時，Chothia CDR-H1 環之末端在 H32 與 H34 之間變化，此端視環之長度而定(此乃因 Kabat 編號方案將插入置於 H35A 及 H35B 處；若 35A 及 35B 皆不存在，則環在 32 處結束；若僅存在 35A，則環在 33 處結束；若 35A 及 35B 皆存在，則環在 34 處結束)。AbM 超變區代表 Kabat CDR 與 Chothia 結構環之間之折衷，且由 Oxford Molecular 之 AbM 抗體建模軟體使用。

環	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B (Kabat 編號)	H26-H32..34
H1	H31-H35	H26-H35 (Chothia 編號)	H26-H32
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

【0088】術語「人類」抗體或其抗原結合片段意指由人類產生之抗體或其抗原結合片段或具有對應於由人類產生且使用此項技術中已知之任何技術製備之抗體或其抗原結合片段之胺基酸序列之抗體或其抗原結合片段。人類抗體或其抗原結合片段之此定義包括完整或全長抗體及其片段。

【0089】術語「嵌合」抗體或其抗原結合片段係指抗體或其抗原結合片段，其中胺基酸序列源自兩個或更多個物種。通常，輕鏈及重鏈之可變區對應於具有期望特異性、親和力及能力之源自一種哺乳動物(例如小鼠、大鼠、兔等)之抗體或其抗原結合片段之可變區，而恒定區與源自另一物種(通常為人類)之抗體或其抗原結合片段中之序列同源，以避免在該物種中引發免疫反應。

【0090】術語「抗原決定基」或「抗原決定簇」在本文中可互換使用且係指能夠由特定抗體識別並特異性結合之抗原部分。當抗原為多肽時，抗原決定基可由藉由蛋白質之三級折疊並列之連續胺基酸及非連續胺基酸形成。由連續胺基酸形成之抗原決定基通常在蛋白質變性時得以保留，而由三級折疊形成之抗原決定基通常在蛋白質變性時丟失。抗原決定基通常在獨特之空間構形中包含至少3個、且更通常至少5個或8-10個胺基酸。

【0091】「結合親和力」通常係指分子(例如抗體)之單個結合位點與其結合配偶體(例如抗原)之間之非共價相互作用之總和之強度。除非另有指示，否則如本文所用之「結合親和力」係指反映結合對成員(例如抗體及抗原)之間之1:1相互作用之內在結合親和力。分子X對其配偶體Y之親和力通常可由解離常數(K_d)來表示。親和力可藉由此項技術中已知之常用方法來量測，包括本文所述之彼等方法。低親和力抗體通常結合抗原較慢且往往易於解離，而高親和力抗體通常結合抗原較快且往往保持較長結合時

間。多種量測結合親和力之方法在此項技術中為已知的，其中任何一種均可用於本揭示案之目的。具體說明性實施例闡述於下文中。

【0092】「或更佳」在本文中用於指結合親和力時係指分子與其結合配偶體之間更強之結合。本文使用之「或更佳」係指更強之結合，由更小之數值Kd值表示。舉例而言，抗體對抗原之親和力為「0.6 nM或更佳」，抗體對抗原之親和力為<0.6 nM，即0.59 nM、0.58 nM、0.57 nM等或者小於0.6 nM之任何值。

【0093】「特異性結合」通常意指抗體經由其抗原結合結構域結合至抗原決定基，並且該結合需要抗原結合結構域與抗原決定基之間之某種互補性。根據此定義，當抗體經由其抗原結合結構域比其結合至隨機不相關抗原決定基更容易地結合至抗原決定基時，稱該抗體「特異性結合」至該抗原決定基。術語「特異性」在本文中用於限定某一抗體結合至某一抗原決定基之相對親和力。舉例而言，抗體「A」可視為對給定抗原決定基具有比抗體「B」更高之特異性，或者可稱抗體「A」以比對相關抗原決定基「D」更高之特異性結合至抗原決定基「C」。

【0094】「優先結合」意指抗體特異性結合至抗原決定基比結合至相關、相似、同源或類似之抗原決定基更容易。因此，「優先結合」至給定抗原決定基之抗體更有可能結合至該抗原決定基而非相關抗原決定基，即使該抗體可能與相關抗原決定基發生交叉反應。

【0095】術語「多肽」、「肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用且係指任何長度之胺基酸之聚合物。聚合物可為直鏈或具支鏈，其可包含經修飾之胺基酸，並且其可雜有非胺基酸。該等術語亦涵蓋天然或藉由干預修飾之胺基酸聚合物；例如二硫鍵形成、糖基化、脂化、乙醯化、磷酸化或任何其他操縱或修飾，例如與標記組分結合。該定義亦包括例如含有一或多種胺基酸類似物(包括例如非天然胺基酸等)以及此項技術中已知之其他修飾之多肽。應理解，由於本揭示案之多肽係基於抗體，故在某些實施例中，多肽可以單鏈或締合鏈出現。

【0096】如本文所用之術語「免疫結合物」或「結合物」係指連接至細胞結合劑(即，抗CD123抗體或其片段)且由通式：C-A定義之化合物或其衍生物，其中C =細胞毒素(例如吲哚啉并-苯二氮平(IGN) DNA烷化劑(例如DGN549-C))且A =抗體或其抗原結合片段，例如抗CD123抗體或抗體片段。免疫結合物可視情況含有連接子且由通式C-L-A定義，其中C =細胞毒素，L =連接子，且A =抗體或其抗原結合片段，例如抗CD123抗體或抗體片段。免疫結合物亦可由通式以相反之順序定義：C-A或A-L-C。免疫結合物亦可含有多種細胞毒素(C)/抗體或其抗原結合片段(A)或多種細胞毒素(C)及連接子(L)/抗體或其抗原結合片段(A)。

【0097】「連接子」為能夠以穩定、共價之方式將化合物(通常為藥物，例如IGN DNA烷化劑))連接至細胞結合

劑(例如抗CD123抗體或其片段)之任何化學部分。在化合物或抗體保持活性之條件下，連接子可對酸誘導之裂解、光誘導之裂解、肽酶誘導之裂解、酯酶誘導之裂解及二硫鍵裂解敏感或實質上具有抗性。合適之連接子為此項技術中所熟知且包括例如如本文所述及此項技術中已知之二硫化物基團、硫醚基團、酸不穩定基團、光不穩定基團、肽酶不穩定基團及酯酶不穩定基團。連接子亦包括帶電連接子及其親水形式。在本文所揭示之一些實施例中，連接子為肽連接子。

【0098】片語「醫藥學上可接受」指示物質或組合物必須在化學及/或毒理學上與構成調配物之其他成分及/或用其治療之哺乳動物相容。

【0099】術語「醫藥調配物」係指以下製劑：其形式允許活性成分之生物活性有效並且不含對將要投與該調配物之個體具有不可接受之毒性之額外組分。該調配物可為無菌的。

【0100】如本文所揭示之抗體、免疫結合物或其他藥物之「有效量」為足以實施具體陳述目的之量。相對於所述目的，「有效量」可根據經驗並以常規方式確定。

【0101】如本文所用之術語「適用AML」係指有資格進行強化治療之患有AML之個體。用於確定患有適用AML之個體之措施包括例如身體表現(如藉由例如東部腫瘤協作組體能狀態(ECOG PS)、Karnofsky體能狀態(KPS)及簡易體能量表(short physical performance battery, SPPB)所

測定)、共病狀況(如藉由 Charlson 共病指數(CCI)或造血細胞移植特異性共病指數(HCT-CI)所測定)、認知功能及預後模型(包括但不限於細胞生成群、年齡、白血球計數、LDH、AML 類型)。在一些情況下,適用 AML 個體為 60 歲或 60 歲以下之個體。

【0102】如本文所用之術語「不適用 AML」係指患有 AML 但沒有資格進行強化治療之個體。用於確定患有不適用 AML 之個體之措施包括例如體能(如藉由例如東部腫瘤協作組體能狀態(ECOG PS)、Karnofsky 體能狀態(KPS)及簡易體能量表(SPPB)所測定)、共病狀況(如藉由 Charlson 共病指數(CCI)或造血細胞移植特異性共病指數(HCT-CI)所測定)、認知功能及預後模型(包括但不限於細胞生成群、年齡、白血球計數、LDH、AML 類型)。在一些情況下,不適用 AML 個體為 60 歲以上之個體。

【0103】術語「治療有效量」係指可有效地「治療」個體或哺乳動物之疾病或病症之抗體、免疫結合物或其他藥物之量。在癌症之情況下,治療有效量之藥物可減少癌細胞之數量;減少腫瘤之大小或負荷;抑制(即,在一定程度上減慢且在某些實施例中停止)癌細胞浸潤至外周器官中;在一定程度上緩解一或多種與癌症相關之症狀;及/或產生有利反應,例如完全緩解(CR)、完全緩解伴不完全恢復(CRi);無最少殘留疾病之 CR(CRMRD-);完全臨床緩解(CRc);形態學無白血病狀態;部分緩解(PR);及進行性疾病(PD)減輕。參見本文中「治療」之定義。就該藥

物可阻止生長及/或殺死現有癌細胞之程度而言，其可具有細胞生長抑制性及/或細胞毒性。「預防有效量」係指在必要之劑量及時間段內可有效地達成期望預防結果之量。通常但不必，由於在疾病之前或早期之個體中使用預防劑量，故預防有效量將小於治療有效量。

【0104】術語「有利地反應」通常係指在個體中引起有益之狀態。關於癌症治療，該術語係指對個體提供治療效應。癌症之積極治療效應可用多種方法來量測(參見 W.A. Weber, *J. Nucl. Med.* 50:1S-10S(2009))。有利反應可例如藉由完全緩解(CR)、完全緩解伴不完全恢復(CR_i)；無最少殘留疾病之CR(CRM_{RD}-)；完全臨床緩解(CR_c)；形態學無白血病狀態；部分緩解(PR)；進行性疾病(PD)之減輕或其任一組合來評價。

【0105】除非另有指示，否則術語「IL-3R α 」、「介白素-3受體 α 」及「CD123」在本文中可互換使用且係指哺乳動物CD123多肽，包括(但不限於)天然CD123多肽及CD123多肽之同功型。該等術語涵蓋「全長」未經處理之CD123多肽以及源自細胞內處理之任一形式之CD123多肽。該術語亦涵蓋CD123之天然變異體，例如由剪切變異體及對偶基因變異體編碼之彼等變異體。本文所述之CD123多肽可自多種來源分離，例如自人類組織類型或自另一來源分離，或藉由重組或合成方法製備。在特別指示時，「CD123」可用於指編碼CD123多肽之核酸。人類CD123序列為已知且包括例如與NCBI參考編號NP_002174

與 NM_002183(人類 CD123 變異體 1 之蛋白質及核酸序列)以及 NP_001254642 與 NM_001267713(人類 CD123 變異體 2 之蛋白質及核酸序列)相關之彼等序列。如本文所用之術語「人類 CD123」係指包含序列 SEQ ID NO:11 或 SEQ ID NO:12 之 CD123。

```

1 MVLLWL TLLL IALPCLLQTK EDPNPPITNL RMKAKAQQLT WDLNRNVTDI ECVKDADYSM
61 PAVNNSY CQF GAISLCEVTN YTVRVANPPF STWILFPENS GKPWAGAENL TCWHDVDFL
121 SCSWAVGPGA PADVQYDLYL NVANRRQQYE CLHYKTDAQG TRIGCRFDDI
SRLSSGSQSS

```

```

181 HILVRGRSAA FGIPCTDKFV VFSQIEILTP PNMTAKCNKT HSFMHWKMRS HFNRKFRYEL
241 QIQKRMQPVI TEQVRDRTSF QLLNPGTYTV QIRARERVYE FLSAWSTPQR FECDQEEGAN
301 TRAWRTSLLI ALGTLLALVC VFVICRRYL V MQRLEFPRIH MKDPIGDSFQ NDKLVVWEAG
361 KAGLEECLVT EVQVVQKT (SEQ ID NO:11)

```

```

1 MVLLWL TLLL IALPCLLQTK EGGKPWAGAE NLTCWHDVD FLSCSWAVGP GAPADVQYDL
61 YLNVANRRQQ YECLHYKTDA QGTRIGCRFD DISRLSSGSQ SSHILVRGRS AAFGIPCTDK
121 FVFSQIEIL IPPNMTAKCN KTHSFMHWKM RSHFNKFRY ELQIQKRMQP VTEQVRDRT
181 SFQLNPGTY TVQIRARERV YEFSAWSTP QRFECDQEEG ANTRAWRTSL LIALGTLLAL
241 VCVVICRRY LVMQRLEPRI PHMKDPIGDS FQNDKLVVWE AGKAGLEECL
VTEVQVVQKT (SEQ ID NO:12)

```

【0106】術語「抗 CD123 抗體」或「結合至 CD123 之抗體」係指能夠以足夠之親和力結合 CD123、使得該抗體可用作靶向 CD123 之診斷及 / 或治療劑之抗體 (例如，IMGN632 中之抗體)。抗 CD123 抗體與不相關之非 CD123 蛋白結合之程度可以小於例如藉由放射免疫分析 (RIA) 量測之抗體與 CD123 結合之約 10%。

【0107】術語「IMGN632」係指圖 6A 及圖 6B 中所顯示之免疫結合物組合物。免疫結合物組合物包含呈磺化形式之免疫結合物，該等免疫結合物包含平均 1.5 至 2.1 個

DGN549-C細胞毒性劑/huCD123-6Gv4.7(「G4723A」)抗體(圖6A)。免疫結合物組合物亦可包含未磺化之免疫結合物(單亞胺結構顯示於圖6B中)。

【0108】除非上下文另有明確指示，否則如在本揭示案及申請專利範圍中所用之單數形式「一(a、an)」及「該」包括複數形式。

【0109】應理解，在本文中每當使用語言「包括(comprising)」闡述實施例時，亦提供用「由.....組成」及/或「基本上由.....組成」闡述之類似實施例。

【0110】如本文在片語(例如「A及/或B」)中使用之術語「及/或」意欲包括「A及B」、「A或B」、「A」及「B」。同樣，如在片語(例如「A、B及/或C」)中使用之術語「及/或」意欲涵蓋以下實施例中之每一者：A、B及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A(單獨)；B(單獨)；及C(單獨)。

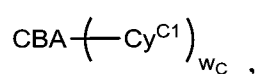
2 抗CD123免疫結合物

【0111】本文所述之方法提供投與特異性結合至CD123之免疫結合物之方法。該等劑在本文中稱為「CD123-免疫結合物」或「抗CD123-免疫結合物」。該等免疫結合物包含抗CD123抗體或其抗原結合片段及藥物(例如細胞毒性劑)。藥物(例如細胞毒性劑)可藉由連接子連接至抗CD123抗體或其抗原結合片段。

【0112】在一些實施例中，抗CD123抗體或其抗原結

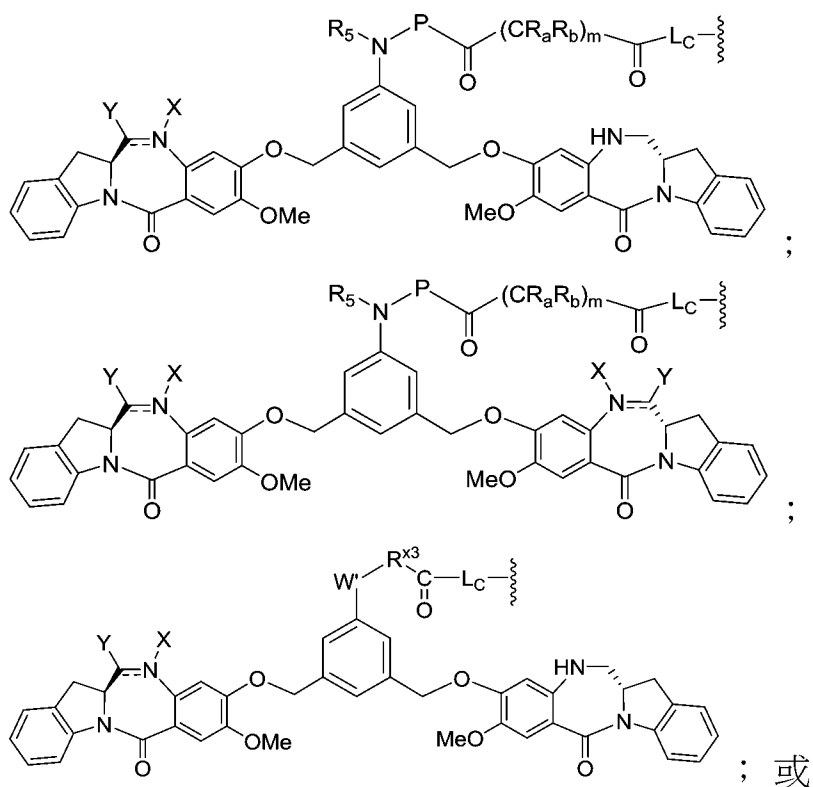
合片段為人類化抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，人類化抗體或片段為表面重構抗體或其抗原結合片段。在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段為完整人類抗體或其抗原結合片段。

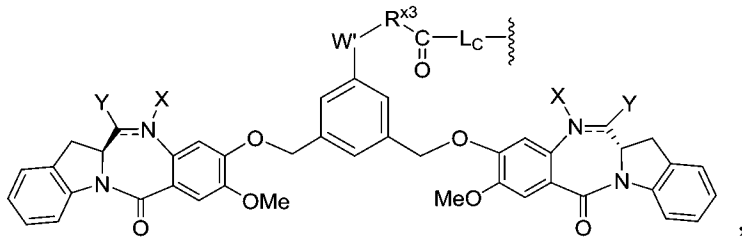
【0113】在一個實施例中，本文提供免疫結合物，由下式表示：



其中 CBA 為經由半胱胺酸殘基共價連接至 Cy^{C1} 之抗 CD123 抗體或抗原結合片段或多肽；且 Wc 為 1 或 2。

【0114】在上式中， Cy^{C1} 由下式表示：





或其醫藥學上可接受之鹽，其中N與C之間之雙線 = 表示單鍵或雙鍵，條件為當其為雙鍵時，X不存在且Y為-H或(C₁-C₄)烷基；且當其為單鍵時，X為-H或胺保護部分，Y為-OH或-SO₃M，且M為H⁺或陽離子；

R₅為-H或(C₁-C₃)烷基；

P為胺基酸殘基或含有2至20個胺基酸殘基之肽；

R_a及R_b在每次出現時彼此獨立地為-H、(C₁-C₃)烷基或帶電取代基或可電離基團Q；

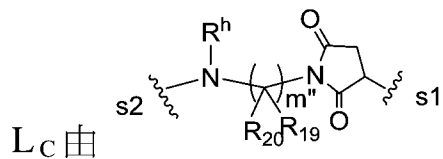
W'為-NR^{e'}，

R^{e'}為-(CH₂-CH₂-O)_n-R^k；

n為2至6之整數；

R^k為-H或-Me；

R^{x3}為(C₁-C₆)烷基；且



L_c由表示，s1為共價連接至CBA之位點，且s2為共價連接至Cy^{C1}上之-C(=O)-基團之位點；其中：

R₁₉及R₂₀在每次出現時彼此獨立地為-H或(C₁-C₃)烷基；

m''為介於1與10之間之整數；且

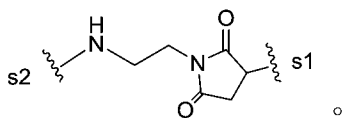
R^h 為 -H 或 (C_1-C_3) 烷基。

【0115】在某些實施例中， R_a 及 R_b 皆為 H；且 R_5 為 H 或 Me。

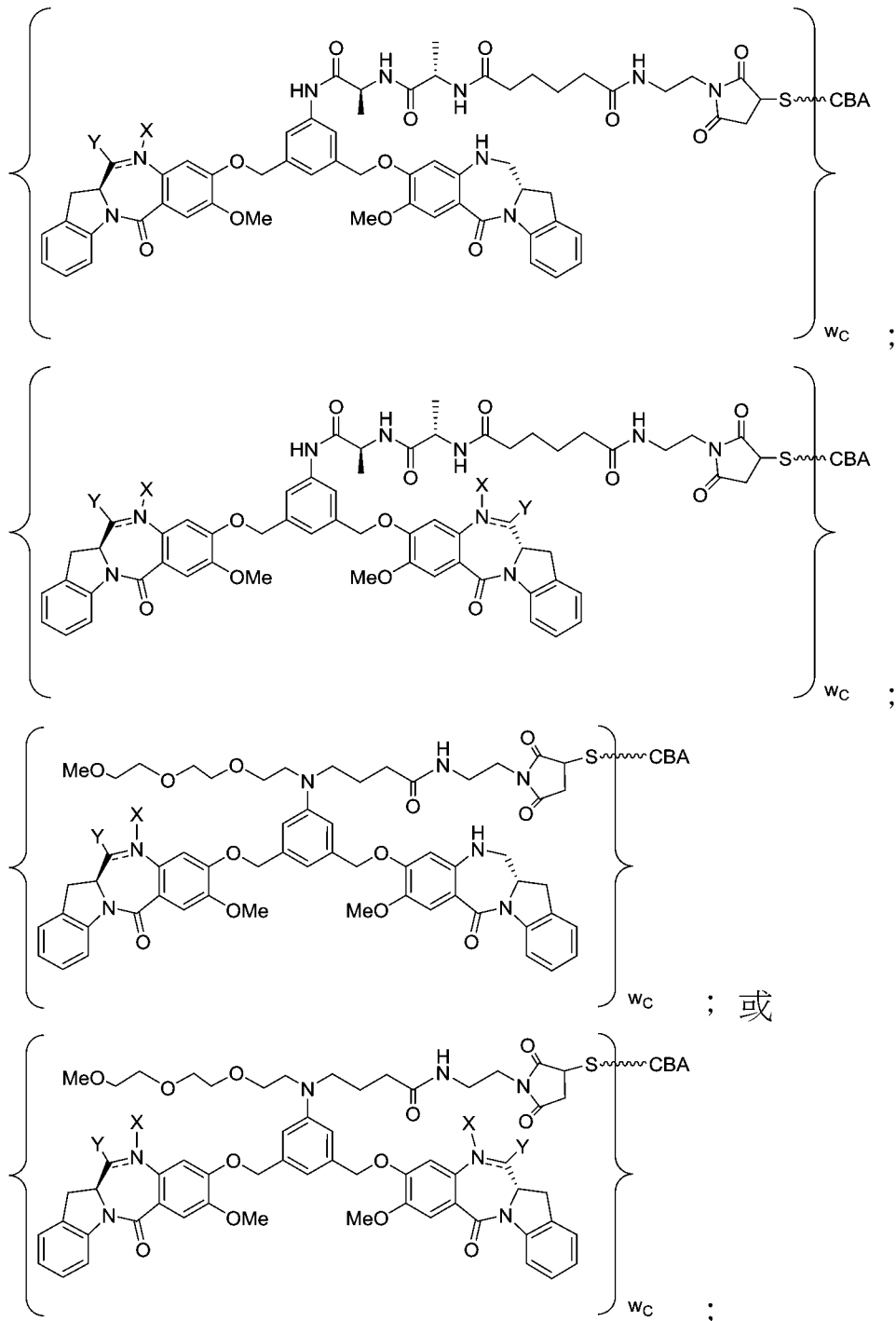
【0116】在某些實施例中，P 為含有 2 至 5 個胺基酸殘基之肽。舉例而言，P 可選自 Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Val-Ala、Val-Cit、Val-Lys、Phe-Lys、Lys-Lys、Ala-Lys、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp、Cit、Phe-Ala、Phe-N⁹-tosyl-Arg、Phe-N⁹-nitro-Arg、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、Val-Ala-Val、Ala-Leu-Ala-Leu、 β -Ala-Leu-Ala-Leu、Gly-Phe-Leu-Gly、Val-Arg、Arg-Val、Arg-Arg、Val-D-Cit、Val-D-Lys、Val-D-Arg、D-Val-Cit、D-Val-Lys、D-Val-Arg、D-Val-D-Cit、D-Val-D-Lys、D-Val-D-Arg、D-Arg-D-Arg、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、D-Ala-D-Ala、Ala-Met 及 Met-Ala。在某些實施例中，P 為 Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala 或 D-Ala-D-Ala。在某些實施例中，Q 為 $-SO_3M$ 。

【0117】在某些實施例中， R_{19} 及 R_{20} 皆為 H；且 m'' 為 1 至 6 之整數。

【0118】在某些實施例中， $-L_c$ 由下式表示：



【0119】在某些實施例中，免疫結合物由下式表示：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中N與C之間之雙線 = 表示單鍵或雙鍵，條件為當其為雙鍵時，X不存在且Y為-H，且當其為單鍵時，X為-H，且Y為-OH或-SO₃M。

【0120】舉例而言，抗CD123抗體或其抗原結合片段可處於本方法所用之免疫結合物中。已闡述抗CD123抗體

或其抗原結合片段(參見例如美國專利第10,077,313 B2號，其內容之全文皆以引用方式併入本文中)。抗CD123抗體或其抗原結合片段可為huCD123-6Gv4.7(「G4723A」)抗體(參見WO 2017/004025、WO 2017/004026及PCT/US2018/052212，其各自之內容之全文皆以引用方式併入本文中)或可含有G4723A抗體之序列，例如如下表1-3中所顯示。舉例而言，用於本文所提供方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可包含可變重鏈CDR-1、CDR-2及CDR-3，分別包含序列SEQ ID NO:5、6及7；及/或可變輕鏈CDR-1、CDR-2及CDR-3，分別包含序列SEQ ID NO:8、9及10。用於本文所提供方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可包含包括SEQ ID NO:1中所示之序列之可變重鏈結構域。用於本文所提供方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可包含包括SEQ ID NO:2中所示之序列之可變輕鏈結構域。用於本文所提供方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可包含包括SEQ ID NO:1中所示之序列之可變重鏈結構域及包括SEQ ID NO:2中所示之序列之可變輕鏈結構域。用於本文所提供方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可包含包括SEQ ID NO:3中所示之序列之重鏈。用於本文所提供方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可包含包括SEQ ID NO:4中所示之序列之輕鏈。用於本文所提供方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可包含包括SEQ ID NO:3中所示之序列之重鏈及包括SEQ ID NO:4中所示之序列之輕鏈。

表 1. huCD123-6Gv4.7 重鏈及輕鏈可變區

名稱	序列
huCD123-6Gv7 重鏈可變區	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSSI MHWVRQAPGQGLEWIGYIKPYNDGTTYNEKF KGRATLTSDRSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCA REGGNDYYDTMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1)
huCD123-6Gv4 輕鏈可變區	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINSYLS WFQQKPGKAPKTLIYRVNRLVDGVPSRFSGSGS GNDYTLTISSLQPEDFATYYCLQYDAFPYTFGQ GTKVEIKR (SEQ ID NO:2)

表 2. huCD123-6Gv4.7-C442 全長重鏈及輕鏈

名稱	序列
huCD123-6Gv7-C442 全長重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSSI MHWVRQAPGQGLEWIGYIKPYNDGTTYNEKF KGRATLTSDRSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCA REGGNDYYDTMDYWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLCLSPG (SEQ ID NO:3)
huCD123-6Gv4 全長輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINSYLS WFQQKPGKAPKTLIYRVNRLVDGVPSRFSGSGS GNDYTLTISSLQPEDFATYYCLQYDAFPYTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:4)

表 3. huCD123-6Gv4.7 可變重鏈及輕鏈互補決定區

名稱	序列
huCD123-6Gv7 可變重鏈 CDR1	SSIMH (SEQ ID NO:5)
huCD123-6Gv7 可變重鏈 CDR2	YIKPYNDGTKYNEKFKG (SEQ ID NO:6)
huCD123-6Gv7 可變重鏈 CDR3	EGGNDYYDTMDY (SEQ ID NO:7)
huCD123-6Gv4 可變輕鏈 CDR1	RASQDINSYLS (SEQ ID NO:8)
huCD123-6Gv4 可變輕鏈 CDR2	RVNRLVD (SEQ ID NO:9)
huCD123-6Gv4 可變輕鏈 CDR3	LQYDAFPYT (SEQ ID NO:10)

【0121】用於本文所提供方法中之抗 CD123 抗體或其抗原結合片段可結合至人類 CD123 之胺基酸 205 至 346 內之抗原決定基。

【0122】用於本文所提供方法中之抗 CD123 抗體或其抗原結合片段可重組產生。舉例而言，用於本文所提供方法中之抗 CD123 抗體或其抗原結合片段可在哺乳動物細胞株(例如 CHO 細胞)中產生。

【0123】用於本文所提供方法中之抗 CD123 抗體或其抗原結合片段可為半胱胺酸改造之抗體或片段。半胱胺酸改造之抗體可共價結合至相關細胞毒性劑以生成免疫結合物。

【0124】如本文所用之表述「連接至細胞結合劑」或「連接至抗 CD123 抗體或片段」係指包含至少一種經由適當連接基團結合至細胞結合劑(例如抗 CD123 抗體或片段)之細胞毒性劑之結合物分子，或其前體。連接子包括例如肽連接子。

【0125】免疫結合物可含有多種結合至抗體或其抗原結合片段之細胞毒性劑。如本文所提供，在某些情況下，

約1至約3個藥物分子(例如細胞毒性劑)連接至抗CD123抗體或其抗原結合片段。在一個態樣中，免疫結合物包含每種抗體或其抗原結合片段1種、2種或3種細胞毒性劑。

【0126】 包含免疫結合物之組合物可含有每種抗體或其抗原結合片段結合不同數量之細胞毒性劑之免疫結合物。因此，包含免疫結合物之組合物可含有每種抗體或其抗原結合片段結合平均數量之細胞毒性劑。在一個態樣中，包含抗CD123免疫結合物之醫藥組合物包含每種抗CD123抗體或其抗原結合片段約1至約3種細胞毒性劑、每種抗CD123抗體或其抗原結合片段約1.5至約2.5種細胞毒性劑、每種抗CD123抗體或其抗原結合片段約1.5至約2.1種細胞毒性劑或每種抗CD123抗體或其抗原結合片段約1.5至約2.0種細胞毒性劑。

【0127】 在某些情況下，用於本文所提供方法中之醫藥組合物包含抗CD123免疫結合物，該等抗CD123免疫結合物包含每種抗體或其抗原結合片段約1至約3種細胞毒性劑，例如，其中每種抗體或其抗原結合片段之細胞毒性劑之平均數為約1至約3(例如1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0)。

【0128】 在某些情況下，用於本文所提供方法中之醫藥組合物包含抗CD123免疫結合物，其中每種抗體或其抗原結合片段連接平均約 1 ± 0.2 個、約 1.1 ± 0.2 個、約 1.2 ± 0.2 個、約 1.3 ± 0.2 個、約 1.4 ± 0.2 個、約 1.5 ± 0.2 個、約 1.6 ± 0.2

個、約 1.7 ± 0.2 個、約 1.8 ± 0.2 個、約 1.9 ± 0.2 個、約 2.0 ± 0.2 個、約 2.1 ± 0.2 個、 2.2 ± 0.2 個、 2.3 ± 0.2 個、 2.4 ± 0.2 個、 2.5 ± 0.2 個或 2.6 ± 0.2 個藥物分子(例如細胞毒性劑)。在某些態樣中，本文所提供之醫藥組合物包含每種抗體平均約 1.5 至 2.1 個藥物分子(例如細胞毒性劑)之抗 CD123 免疫結合物。

【0129】 用於本揭示案中之抗體或其抗原結合片段可例如經由與 Lys 側鏈胺基、Cys 側鏈硫醇基或氧化 N 末端 Ser/Thr 鍵聯連接至細胞毒性劑。細胞毒性劑包括例如 DNA 烷化劑，例如吡啶并-苯并二氮平 (IGN) DNA 烷化劑。在某些情況下，用於本揭示案中之抗 CD123 免疫結合物包含 DGN549-C。

3 用途及方法

【0130】 抗 CD123 免疫結合物可用於例如治療血液惡性腫瘤。因此，本揭示案係關於向人類患者投與抗 CD123 免疫結合物(例如 IMG N632)來治療血液惡性腫瘤之劑量方案。治療可使骨髓母細胞減少。

【0131】 在某些實施例中，抗 CD123 免疫結合物(例如 IMG N632)在三週(21天)週期中投與一次。在某些實施例中，抗 CD123 免疫結合物(例如 IMG N632)在三週週期中投與三次，例如在 21 天週期之第 1 天、第 4 天及第 8 天投與。

【0132】 在某些實施例中，一個治療週期為治療有效的。在某些實施例中，兩個治療週期為治療有效的。在某

些實施例中，1至4個治療週期為治療有效的。

【0133】在一些實施例中，患者可治療一個三週(21天)之週期，例如，其中免疫結合物在三週週期中投與一次或三週週期中投與三次。在一些實施例中，患者可治療至少兩個三週(21天)之週期，例如，其中免疫結合物投與一次/三週週期或三次/三週週期。在一些實施例中，患者可治療至少三個三週(21天)之週期，例如，其中免疫結合物投與一次/三週週期或三次/三週週期。在一些實施例中，患者可治療至少四個三週(21天)之週期，例如，其中免疫結合物投與一次/三週週期或三次/三週週期。在一些實施例中，患者可治療至少五個三週(21天)之週期，例如，其中免疫結合物投與一次/三週週期或三次/三週週期。在一些實施例中，患者可治療至少六個三週(21天)之週期，例如，其中免疫結合物投與一次/三週週期或三次/三週週期。在一些實施例中，患者可治療至少七個三週(21天)之週期，例如，其中免疫結合物投與一次/三週週期或三次/三週週期。在一些實施例中，患者可治療至少八個三週(21天)之週期，例如，其中免疫結合物投與一次/三週週期或三次/三週週期。在一些實施例中，患者可治療至少九個三週(21天)之週期，例如，其中免疫結合物投與一次/三週週期或三次/三週週期。在一些實施例中，患者可治療至少十個三週(21天)之週期，例如，其中免疫結合物投與一次/三週週期或三次/三週週期。

【0134】在一些實施例中，患者可治療1至10個三週

(21天)週期，例如，其中免疫結合物投與一次/三週週期或三次/三週週期。在一些實施例中，患者可治療2至10個三週(21天)週期，例如，其中免疫結合物投與一次/三週週期或三次/三週週期。在一些實施例中，患者可治療3至10個三週(21天)週期，例如，其中免疫結合物投與一次/三週週期或三次/三週週期。在一些實施例中，患者可治療4至10個三週(21天)週期，例如，其中免疫結合物投與一次/三週週期或三次/三週週期。在一些實施例中，患者可治療5至10個三週(21天)週期，例如，其中免疫結合物投與一次/三週週期或三次/三週週期。

【0135】在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.015mg/kg至約1.0mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。

【0136】在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.015mg/kg至約0.18mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。

【0137】在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次0.045mg/kg至0.18mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。

【0138】在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.045mg/kg至0.3mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.045mg/kg至小於0.3mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與

一次至少 0.045mg/kg 至小於 0.3mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。在某些實施例中，在三週 (21 天) 週期中投與一次 0.045mg/kg 至 0.25mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。在某些實施例中，在三週 (21 天) 週期中投與一次 0.045mg/kg 至 0.2mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。在某些實施例中，在三週 (21 天) 週期中投與一次 0.045mg/kg 至 0.09mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。

【0139】 在某些實施例中，在三週 (21 天) 週期中投與一次約 0.18mg/kg 至 0.3mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。在某些實施例中，在三週 (21 天) 週期中投與一次約 0.18mg/kg 至小於 0.3mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。在某些實施例中，在三週 (21 天) 週期中投與一次至少 0.18mg/kg 至小於 0.3mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。在某些實施例中，在三週 (21 天) 週期中投與一次 0.18mg/kg 至 0.25mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。在某些實施例中，在三週 (21 天) 週期中投與一次 0.18mg/kg 至 0.2mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。

【0140】 在某些實施例中，在三週 (21 天) 週期中投與一次約 0.015mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。在某些實施例中，在三週 (21 天) 週期中投與一次約 0.045mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。在某些實施例中，在三週 (21 天) 週期中投與一次約

0.09mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.135mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.18mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.3mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.45mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.67mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約1.0mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。

【0141】 在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.19mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.2mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.21mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.22mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.23mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.24mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)。在某些實施例中，在三週(21天)週期中投與一次約0.25mg/kg

之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。在某些實施例中，在三週 (21 天) 週期中投與一次約 0.26 mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。在某些實施例中，在三週 (21 天) 週期中投與一次約 0.27 mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。在某些實施例中，在三週 (21 天) 週期中投與一次約 0.28 mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。在某些實施例中，在三週 (21 天) 週期中投與一次約 0.29 mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)。

【0142】在某些實施例中，在三週週期中投與三次約 0.015 mg/kg 至約 0.09 mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)，例如在 21 天週期之第 1 天、第 4 天及第 8 天投與。在某些實施例中，在三週週期中投與三次約 0.015 mg/kg 至約 0.045 mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)，例如在 21 天週期之第 1 天、第 4 天及第 8 天投與。在某些實施例中，在三週週期中投與三次約 0.015 mg/kg 至約 0.06 mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)，例如在 21 天週期之第 1 天、第 4 天及第 8 天投與。在某些實施例中，在三週週期中投與三次約 0.045 mg/kg 至約 0.09 mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)，例如在 21 天週期之第 1 天、第 4 天及第 8 天投與。

【0143】在某些實施例中，在三週週期中投與三次約 0.015 mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物 (例如 IMG N632)，例如在 21 天週期之第 1 天、第 4 天及第 8 天投與。在某些實施例中，在三週週期中投與三次約 0.03 mg/kg 之抗 CD123 免疫結

合物(例如 IMG N632)，例如在 21 天週期之第 1 天、第 4 天及第 8 天投與。在某些實施例中，在三週週期中投與三次約 0.045mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物(例如 IMG N632)，例如在 21 天週期之第 1 天、第 4 天及第 8 天投與。在某些實施例中，在三週週期中投與三次約 0.06mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物(例如 IMG N632)，例如在 21 天週期之第 1 天、第 4 天及第 8 天投與。在某些實施例中，在三週週期中投與三次約 0.09mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物(例如 IMG N632)，例如在 21 天週期之第 1 天、第 4 天及第 8 天投與。

【0144】在某些實施例中，在三週週期中投與三次約 0.015mg/kg 至約 0.135mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物(例如 IMG N632)，例如在 21 天週期之第 1 天、第 4 天及第 8 天投與。在某些實施例中，在三週週期中投與三次約 0.045mg/kg 至約 0.135mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物(例如 IMG N632)，例如在 21 天週期之第 1 天、第 4 天及第 8 天投與。在某些實施例中，在三週週期中投與三次約 0.135mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物(例如 IMG N632)，例如在 21 天週期之第 1 天、第 4 天及第 8 天投與。

【0145】在某些實施例中，在三週週期中投與兩次約 0.015mg/kg 至約 0.09mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物(例如 IMG N632)，例如在 21 天週期之第 1 天及第 8 天投與。在某些實施例中，在三週週期中投與兩次約 0.015mg/kg 至約 0.045mg/kg 之抗 CD123 免疫結合物(例如 IMG N632)，例如在 21 天週期之第 1 天及第 8 天投與。在某些實施例中，在三

週週期中投與兩次約0.045mg/kg至約0.09mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)，例如在21天週期之第1天及第8天投與。

【0146】在某些實施例中，在三週週期中投與兩次約0.015mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)，例如在21天週期之第1天及第8天投與。在某些實施例中，在三週週期中投與兩次約0.045mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)，例如在21天週期之第1天及第8天投與。在某些實施例中，在三週週期中投與兩次約0.09mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)，例如在21天週期之第1天及第8天投與。

【0147】在某些實施例中，在三週週期中投與兩次約0.015mg/kg至約0.135mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)，例如在21天週期之第1天及第8天投與。在某些實施例中，在三週週期中投與兩次約0.045mg/kg至約0.135mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)，例如在21天週期之第1天及第8天投與。在某些實施例中，在三週週期中投與兩次約0.135mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)，例如在21天週期之第1天及第8天投與。

【0148】本文所提供之投藥方案可用於治療人類個體之血液惡性腫瘤，例如在包括向個體(例如有需要之個體)投與治療有效量之CD123結合劑之方法中。在一些實施例中，血液惡性腫瘤為骨髓來源。在一些實施例中，血液惡性腫瘤為淋巴來源。在一些實施例中，血液惡性腫瘤為骨

髓及淋巴來源。在某些實施例中，血液惡性腫瘤為B細胞惡性腫瘤。在某些實施例中，血液惡性腫瘤為表現CD123之血液惡性腫瘤。在某些實施例中，血液惡性腫瘤係選自由以下組成之群：急性骨髓樣白血病(AML)、骨髓發育不良症候群(MDS)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)、T細胞急性淋巴母細胞性白血病(T ALL)、急變期慢性骨髓樣白血病(BP-CML)及母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅瘤(BPDCN)。

【0149】在某些實施例中，血液惡性腫瘤為復發性血液惡性腫瘤。在某些實施例中，復發為第一次復發。在某些實施例中，血液惡性腫瘤為難治性血液惡性腫瘤。在某些實施例中，血液惡性腫瘤為原發性難治性血液惡性腫瘤。

【0150】在某些實施例中，血液惡性腫瘤為AML。在某些實施例中，AML為復發性AML。在某些實施例中，AML為難治性AML。在某些實施例中，AML不為繼發性AML。在某些實施例中，患有AML之個體為兒科個體。

【0151】在某些實施例中，血液惡性腫瘤為BPDCN。在某些實施例中，BPDCN為復發性BPDCN。在某些實施例中，BPDCN為難治性BPDCN。在某些實施例中，BPDCN為第一線BPDCN。第一線(1L) BPDCN患者定義為(i)不適用於強化化學療法及/或(ii)沒有資格進行其他經批准的CD123靶向療法(例如SL-401)。在某些實施例中，患有BPDCN之個體為兒科個體。

【0152】在某些實施例中，血液惡性腫瘤為ALL。在某些實施例中，ALL為復發性ALL。在某些實施例中，ALL為難治性ALL。在某些實施例中，患有ALL之個體為兒科個體。

【0153】在某些實施例中，血液惡性腫瘤為MDS。在某些實施例中，MDS為高風險MDS。

【0154】在某些實施例中，血液惡性腫瘤為慢性骨髓單核球性白血病(CMML)。

【0155】在某些實施例中，血液惡性腫瘤為骨髓纖維化(MF)。

【0156】在一些實施例中，個體為兒科個體。兒科個體為小於18歲。在一些實施例中，兒科個體為至少2歲且小於18歲。

【0157】在一些實施例中，個體具有 ≤ 1 之東部腫瘤協作組(ECOG)體能狀態。

【0158】在一些實施例中，個體具有不利歐洲白血病網(ELN)遺傳風險分類，例如ASXL1、RUNX1及/或FLT3-ITD突變。在一些實施例中，個體先前未通過SL-401。在一些實施例中，血液惡性腫瘤為(CLAG-M)難治性的。

【0159】在某些實施例中，血液惡性腫瘤為化學療法抗性的。

【0160】在某些實施例中，血液惡性腫瘤為化學療法敏感的。

【0161】在一些實施例中，血液惡性腫瘤中至少約

80%之細胞為CD123+。

【0162】 在一些實施例中，在投與之前已確定血液惡性腫瘤中至少80%之細胞為CD123+。

【0163】 在某些情況下，人類個體已接受至少一種先前癌症治療方案。在某些情況下，人類個體已接受一種先前癌症治療方案。在某些情況下，人類個體已接受兩種先前癌症治療方案。在某些情況下，人類個體已接受兩種先前癌症治療方案。在某些情況下，人類個體已接受不超過六種先前癌症治療方案。在某些情況下，人類個體已接受至少一種先前治療、但不超過六種先前癌症治療方案。在某些情況下，人類個體已接受不超過三種先前癌症治療方案。在某些情況下，人類個體已接受至少一種先前治療、但不超過三種先前癌症治療方案。在一些實施例中，個體先前已接受幹細胞移植

【0164】 如本文所提供，抗CD123免疫結合物可於醫藥組合物中投與。在某些情況下，醫藥組合物包含抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)及醫藥學上可接受之媒劑。因此，本文提供投與醫藥組合物之方法，該等醫藥組合物包含於生理學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑中具有期望純度之其抗CD123免疫結合物(例如IMGN632)(Remington's Pharmaceutical Sciences(1990) Mack Publishing Co., Easton, PA)。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在所用劑量及濃度下對接受者無毒。(參見例如Gennaro, Remington:The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons:Drugfacts Plus，第20版(2003)；

Ansel等人，*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*，第7版，Lippencott Williams and Wilkins(2004)；Kibbe等人，*Handbook of Pharmaceutical Excipients*，第3版，Pharmaceutical Press(2000))。欲用於活體內投與之組合物可為無菌的。此容易地經由例如無菌過濾膜過濾來實現。

【0165】在一些實施例中，接受如本文所揭示之抗CD123免疫結合物之患者已接受用皮質類固醇預治療。因此，在一些實施例中，本文所提供之方法包括在向患者投與抗CD123免疫結合物之前向患者投與皮質類固醇。在某些情況下，皮質類固醇可選自由以下組成之群：普賴鬆(prednisone)、普賴鬆龍(prednisolone)、甲基普賴鬆龍、倍氯米鬆(beclamethasone)、倍他米鬆(betamethasone)、地塞米松、氟氫可的松(fludrocortisone)、氫化可的松(hydrocortisone)及曲安西龍(triamcinolone)。在某些情況下，皮質類固醇為靜脈內投與。在某些情況下，類固醇為經口投與。

【0166】舉例而言，在一些實施例中，接受如本文所揭示之抗CD123免疫結合物之患者已接受用苯海拉明預治療。在一些實施例中，接受如本文所揭示之抗CD123免疫結合物之患者已接受用25-50mg苯海拉明預治療。在一些實施例中，苯海拉明為靜脈內給予。在一些實施例中，苯海拉明為經口給予。因此，在一些實施例中，本文所提供之方法包括在向患者投與抗CD123免疫結合物之前向患者投與苯海拉明。

【0167】在一些實施例中，接受如本文所揭示之抗

CD123免疫結合物之患者已接受用乙醯胺酚預治療。在一些實施例中，接受如本文所揭示之抗CD123免疫結合物之患者已接受用325-650mg乙醯胺酚預治療。在一些實施例中，乙醯胺酚為靜脈內給予。在一些實施例中，乙醯胺酚為經口給予。因此，在一些實施例中，本文所提供之方法包括在向患者投與抗CD123免疫結合物之前向患者投與乙醯胺酚。

【0168】 在一些實施例中，接受如本文所揭示之抗CD123免疫結合物之患者已接受用對乙醯胺基酚預治療。在一些實施例中，接受如本文所揭示之抗CD123免疫結合物之患者已接受用325-650mg對乙醯胺基酚預治療。在一些實施例中，對乙醯胺基酚為靜脈內給予。在一些實施例中，對乙醯胺基酚為經口給予。因此，在一些實施例中，本文所提供之方法包括在向患者投與抗CD123免疫結合物之前向患者投與對乙醯胺基酚。

【0169】 在一些實施例中，接受如本文所揭示之抗CD123免疫結合物之患者已接受用地塞米松預治療。在一些實施例中，接受如本文所揭示之抗CD123免疫結合物之患者已接受用8mg地塞米松預治療。在一些實施例中，地塞米松為靜脈內給予。在一些實施例中，地塞米松為經口給予。因此，在一些實施例中，本文所提供之方法包括在向患者投與抗CD123免疫結合物之前向患者投與地塞米松。

實例

【0170】應理解，本文所述之實例及實施例僅出於說明之目的，並且將向熟習此項技術者建議根據該等實例及實施例之各種修改或變化，並且該等修改或變化將包括在本申請案之精神及範圍內。

1 實例 1：1期研究設計

【0171】IMGN632之1期多中心開放標籤研究旨在評估在患有再發或復發性CD123+AML及其他CD123+血液惡性腫瘤之成年患者中靜脈內投與IMGN632之效應。圖1提供1期研究方案。該試驗經設計以包括劑量遞增期以鑒定最大耐受劑量(MTD)，然後以MTD治療擴展群組。如下文更詳細闡述，劑量遞增期包括兩個投藥時間表。對於時間表A，每三週(Q3W)，在每21天週期之第1天，靜脈內投與IMGN632。對於時間表B，每三週靜脈內投與IMGN632兩次或三次，即在每21天週期之第1天及第8天或在每21天週期之第1天、第4天及第7天投與。

1.1 受試者

【0172】基於以下納入及排除準則，鑒定每個群組中患有再發或復發性CD123+AML或BPDCN之患者。

納入準則：

- 劑量遞增及所有擴展群組(第一次復發AML除外)中之

患者可能已接受先前的最多三線治療。復發性AML患者(僅劑量擴展)接受先前的最多兩線治療。

- 劑量遞增 - 基於世界衛生組織分類 (World Health Organization Classification)，復發性或難治性AML(不包括急性早幼粒細胞性白血病)或BPDCN。入選本研究之所有患者皆患有CD123+疾病。
- 劑量擴展群組編號1-患者復發CD123+BPDCN。允許使用先前CD123靶向劑之患者，只要母細胞仍具有可偵測到之CD123表現即可。
- 劑量擴展群組編號2-患者第一次復發CD123+AML。
- 劑量擴展群組編號3-患者復發CD123+ALL。
- 劑量擴展群組編號4-患者復發CD123+不包括在上述群組中之「其他」血液惡性腫瘤(例如高風險/極高風險MDS、MPN、CMML、CML急變)。可考慮其他CD123+惡性腫瘤。

排除準則：

- 排除具有可用標準護理療法之患者。
- 排除患有活動性中樞神經系統(CNS)疾病之AML患者。
- 排除具有肝靜脈阻塞疾病史之患者。
- 具有3-4級毛細血管滲漏症候群或非心臟級水腫病史之患者不合格，排除例如與SL-401或其他病因相關之患者。

- 排除入選前6個月內患心肌梗死或患紐約心臟協會 (New York Heart Association) III級或IV級心臟衰竭、不可控心絞痛、嚴重不可控室性心律失常或在研究進入前有急性缺血或活動性傳導系統異常心電圖證據之患者。
- 排除在本研究藥物投與前14天或5個半衰期(以較大者為準，經基脲除外)內，已接受任何抗癌療法(包括化學療法、免疫療法、放射療法、激素、生物劑或任何研究劑)之患者。

1.2 治療

【0173】患者在每次IMGN632輸注前接受預給藥方案。預給藥包括(i) 25-50mg苯海拉明(IV或口服[PO])；(ii) 325-650mg乙醯胺酚或對乙醯胺基酚(IV或PO)及/或(iii) 8mg地塞米松(PO或IV)。若個別患者需要更強或替代之治療來防止輸注反應(例如，不同之皮質類固醇、不同劑量之任何劑)，則可根據標準院內診療修改方案。

【0174】計畫之治療由兩個週期(即總共六週)組成，其中患者之第二劑量在其第一劑量後至少21天投與。可向受益於此方案之患者投與額外之週期，例如總共多達10個或更多個週期。

【0175】出於本研究之目的，安全觀察期自患者知情同意參與本研究之時間直至最終安全隨訪。因進行性疾病(PD)以外之原因而中斷治療之患者每12週(±三週)進行疾

病評價(骨髓抽吸或血液測試[差示全血計數])，直至記載PD、開始後續抗癌療法為止，或者持續自最後一次腫瘤評價時間起最多一年，以先到者為準。在記載PD或開始新抗癌療法後，每12週(±三週)聯繫患者，以便隨後使用抗癌療法以及自最後一個患者之第一劑量研究藥物(IMGN632)起存活一年。

1.3 藥代動力學評價

【0176】在預定之時間點收集血液樣品以評價IMGN632之藥代動力學(PK)、總抗體及游離酬載。亦評估IMGN632之代謝物。

1.4 安全性評價

【0177】藉由如所指示之報告/引發之不良事件(AE)、實驗室評價(包括血液學及血清化學、生命體征、體檢及心電圖/超音心動圖)來評價安全性。治療期出現的AE(TEAE)之評價包括嚴重AE(SAE)、導致研究藥物中斷之AE以及與研究藥物相關之AE。記錄自知情同意直至最後一次研究藥物投與後30天發生之所有AE，無論其嚴重性、嚴重程度抑或與研究藥物之關係。

【0178】若TEAE回復至基線或≤2級，則出現劑量限制性毒性(DLT)之患者可以降低的劑量水準(最少降低至少一個劑量水準)繼續治療。下表4中定義DLT。

表 4：劑量限制性毒性(DLT)及不良事件(AE)

毒性	準則
血液學	當骨髓在第一天 IMG632 後 42 天指示緩解時，未能恢復至絕對嗜中性球計數(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 及/或血小板計數 $\geq 25 \times 10^9/L$ 。 在第一天 IMG632 後 42 天內未恢復之再生障礙(即骨髓細胞數 $< 5\%$)。 經證實為活動性骨髓情況下之計數恢復缺乏並不視為 DLT。
胃腸	\geq 不良事件之通用術語準則(CTCAE) 3 級嘔吐或噁心，儘管使用了最佳止吐治療。 \geq CTCAE 3 級腹瀉，儘管使用了最佳抗腹瀉治療
腎	血清肌酸 $\geq 3.0 \times$ 正常上限[ULN] (孤立之升高除外-參見下文)
肝	膽紅素、丙胺酸胺基轉移酶(ALT)或天冬胺酸胺基轉移酶(AST) $\geq 5 \times$ ULN (孤立之升高除外-參見下文) 對於任何劑量限制性肝毒性，應進行評估以確定潛在病因並排除藥物引起之肝損傷(海氏定律(Hy's Law))。
不為 DLT 之不良事件	3 級疲勞、乏力、厭食、食欲不振或便秘 不需要管飼、全腸外營養(TPN)或住院治療之 3 級噁心、嘔吐或腹瀉 活動性白血病引起之 3 級或 4 級感染、出血或血球減少之其他預期直接併發症 3 級或 4 級發熱性嗜中性球減少症 在得到成功管控且在 72 小時內消退之情況下之 3 級輸注反應，包括細胞介素釋放症候群(CRS) 在得到成功臨床管控並在 7 天內消退，且無最終器官損傷情況下之 3 級或 4 級腫瘤溶解症候群(TLS)
其他不良事件	CTCAE ≥ 3 級之非血液毒性視為 DLT，但無相關臨床症狀之生物化學實驗室值中分離之 3 級升高在 ≤ 7 天內消退至 ≤ 1 級或基線的情況除外。此包括對醫療干預有反應之電解質異常。

1.5 抗腫瘤活性

【0179】在骨髓抽吸物中進行反應評價用於在第 1 週期之第 21 天 ± 7 天進行之差異及生物標記物評價。如臨床指示，隨後之骨髓抽吸大約每 1-2 個週期進行一次，並在 30 天隨訪時進行。在骨髓抽吸更頻繁之情況下收集資料。若

無反應(無最少殘留疾病之CR [CRM RD-]、CR、CR伴不完全恢復[CRi]、臨床CR [CRc；僅BPDCN]或部分緩解/反應[PR])或PD為自外周血測試明確診斷或者若研究者在任何時間點認為骨髓測試無貢獻，則不需要重複骨髓。

2 實例2：時間表A-在21天週期中投與一次IMG N632

【0180】時間表A中IMG N632之起始劑量為0.015mg/kg。如表5所概述鑒定自0.015mg/kg至1.0mg/kg之劑量。

表5：計劃之時間表A劑量遞增群組

劑量遞增群組	IMG N632 (mg/kg/劑量)	相對於先前劑量水準之劑量增加倍數
1	0.015	--
2	0.045	3
3	0.09	2
4	0.18	2
5	0.3	1.67
6	0.45	1.5
7	0.67	1.5
8	1.0	1.5

2.1 結果

2.1.1 AML及除BPDCN外之其他血紅素惡性腫瘤之反應準則

【0181】對於患有AML及除BPDCN外之其他血紅素惡性腫瘤之患者，將受試者評估為具有(i)無最少殘留疾病之完全緩解(CR)(CRM RD-)；(ii)完全緩解，(iii)完全緩解伴不完全恢復(CRi)；(iv)形態無白血病狀態；(v)部分緩解(PR)；(vi)完全反應後復發；(vii)穩定疾病(SD)；或(viii)進行性疾病(PD)。患者亦評估為具有CRh。

【0182】AML及除BPDCN之其他血紅素惡性腫瘤之完全緩解(CR)需要以下所有條件：形態學CR<5%母細胞；絕對嗜中性球計數>1,000/ μ L；血小板 \geq 100,000/ μ L；患者不依賴輸血；沒有活動性髓外疾病之殘留證據；及MRD+或未知。

【0183】AML及除BPDCN外之其他血紅素惡性腫瘤之無最小殘留疾病之CR(CRMRD-)包括藉由RT-qPCR對遺傳標記物呈陰性之CR或藉由多參數流式細胞術(MFC)呈陰性之CR之所有準則。

【0184】AML及除BPDCN外之其他血紅素惡性腫瘤之完全緩解伴不完全恢復(CRi)符合CR之要求，但ANC<1,000/ μ L或血小板<100,000/ μ L除外。

【0185】AML及除BPDCN外之其他血紅素惡性腫瘤之形態學無白血病狀態包括在具有針狀體之抽吸物中骨髓<5%母細胞；不含具有Auer棒之母細胞或不持續存在髓外疾病；且骨髓不應僅為「再生障礙性」；應計數至少200個細胞，或者細胞數應至少為10%。

【0186】如上所述，AML及除BPDCN外之其他血紅素惡性腫瘤之部分緩解(PR)包括骨髓抽吸物中母細胞百分比降低至少50%至5%至25%以及血細胞計數正常化。

【0187】AML及除BPDCN外之其他血紅素惡性腫瘤之完全反應後之復發定義為外周血中白血病母細胞之重新出現或骨髓中發現超過5%之母細胞，而非歸因於另一原因(例如鞏固療法後之骨髓再生(或髓外復發))。

【0188】 AML及除BPDCN外之其他血紅素惡性腫瘤之穩定疾病(SD)定義為不存在CRMRD-、CR、CRi、PR、MLFS；且不符合PD之準則。

【0189】 AML及除BPDCN外之其他血紅素惡性腫瘤之進行性疾病(PD)包括骨髓母細胞百分比增加及/或血液中絕對母細胞計數增加之證據：

- 增加或持續之骨髓疾病，ANC並未至少100%改善(即加倍)至絕對水準($> 0.5 \times 10^9/L$ [$500/\mu L$])，及/或血小板計數並未至少100%改善至 $> 50 \times 10^9/L$ [$50,000/\mu L$] (非輸註)：
 - (A) 骨髓母細胞比基線增加50%以上(在基線處母細胞 $< 30\%$ 之情況下，需要最少增加15個百分點)；或者
 - (B) 在至少3個月內持續骨髓母細胞百分比 $> 70\%$
- 外周母細胞(WBC \times 母細胞%)增加50%以上，達到 $> 25 \times 10^9/L$ ($> 25,000/\mu L$) (在沒有分化症候群之情況下)；或者
- 新的髓外疾病。

2.1.2 BPDCN之反應準則：

【0190】 對於BPDCN患者，將受試者評估為具有CR；CRi；完全臨床緩解(CRc)；PR；SD；及PD。患者亦評估為具有CRh。

【0191】 完全緩解(CR)包括外周血及骨髓之正常化；

正電子發射斷層掃描/電腦斷層掃描成像中沒有活動性疾病；正常之肝及脾大小且沒有活動性結節，並且沒有藉由先前受侵襲區域之檢查及生檢記載之皮膚受累。

【0192】CRi符合CR之要求，但ANC $<1,000/\mu\text{L}$ 或血小板 $<100,000/\mu\text{L}$ 除外。CRc符合CR之要求，但殘留顯微皮膚病除外。

【0193】PR包括骨髓母細胞減少50%以上(若母細胞 $>10\%$ 則進入研究)；最多六個最大優勢結節團(若在研究進入時存在)之直徑乘積之和(SPD)減少50%以上；其他淋巴結之大小沒有增加；脾或肝結節之SPD減少50%以上(若在研究進入時存在)；肝或脾之大小沒有增加；及皮膚病灶減少50%以上(若在研究進入時存在)。

【0194】SD包括沒有骨髓受累及沒有皮膚、淋巴結、肝或脾之疾病進展證據之患者未能達成至少一個PR。最後，PD包括任何新淋巴結或新皮膚病灶；OR自最低點增加任何單個先前受累之淋巴結或所評價淋巴結總質量之SPD之50%以上；或OR自肝或脾結節之SPD最低點增加50%以上，或肝或脾大小增加50%以上。

2.1.3 時間表A之結果

【0195】根據時間表A用IMGN632治療群組1-6中之患者。作為療效之量度，量測每個患者中骨髓母細胞之減少。如圖2所顯示，25名可評估患者中有5名具有形式反應(CR或CRi)，且2名患者具有非形式反應($>30\%$ 減少)。在

一些患者中，僅在1或2個週期後觀察到反應。在一些患者中，在2至4個治療週期之間反應得到改善(例如自CRi至CR)。

【0196】在群組1-6中，評估按照時間表A接受IMGN632之患者中之患者安全性。在一些患者中鑒定出與輸注相關之反應。特定而言，約50%之患者顯示1-2級輸注相關反應，此隨著類固醇預給藥而變化。在一些情況下，患者出現SUSAR，包括對於某些情況，例如心動過速/高血壓、發熱/頭痛。在一些患者中，鑒定出3級不良效應，包括發熱性嗜中性球減少症、肺部感染及ALT/AST升高。在群組5及6中觀察到劑量限制性毒性。在群組5中，在5名患者中之4名患者中亦觀察到骨髓抑制及感染相關毒性，並且觀察到1名長期嗜中性球減少症(>42天)。在DLT期後不久，因感染相關之併發症導致4人死亡。在群組6中，觀察到肝毒性(VOD)及嗜中性球減少症。群組5中在治療前具有超過5%母細胞之兩名患者清除了其骨髓(達成MRD<0.1%)，但兩者皆為低細胞(<5%)並在恢復前死亡。此提供IMGN632活性之證據，但在毒性過大之情況下。

【0197】表6提供在群組1-6中使用時間表A獲得之結果之匯總。

表 6：時間表 A 結果綜述

	群組 1	群組 2	群組 3	群組 4	群組 5	群組 6
劑量	0.015 mg/kg (Q3W)	0.045 mg/kg (Q3W)	0.09 mg/kg (Q3W)	0.18 mg/kg (Q3W)	0.3 mg/kg (Q3W)	0.45 mg/kg (Q3W)
患者數	3	12	8	7	5	2
結果	CRi	CR、 CRi、PR	CRi	CR	DLT：長期嗜 中性球減少 症；4 例感染 相關死亡	DLT：靜 脈阻塞性 疾病 (VOD)

【0198】在其他研究中，量測 CD123 水準。如圖 3 所顯示，大多數患者具有高 CD123 均勻度(即，大多數患者中至少 80% 之白血病細胞為 CD123+)。此外，量測平均 CD123 受體飽和度。如圖 4 所顯示，使用群組 3 及以上觀察到完全飽和，但在大多數患者中保持短暫。

【0199】亦量測 IMGN632 之藥代動力學(PK)參數。如圖 5 所示，在介於 0.015mg/kg 至 0.45mg/kg 範圍內之劑量下單次靜脈內輸注後之血漿抗體藥物結合物(ADC)量測指示 (i)在 ≥ 0.18 mg/kg 之劑量下輸注後持續暴露 48 小時；(ii)隨著劑量增加，最大濃度及暴露持續增加；及 (iii)在每個劑量群組內以及在多個劑量週期後之 PK 參數一致。

【0200】基於該等結果，對接受 0.045mg/kg IMGN632 Q3W、0.09mg/kg IMGN632 Q3W 及 0.18mg/kg IMGN632 Q3W 劑量之患者進行擴展群組研究。用 0.09mg/kg IMGN632 Q3W 治療 ANC < 500/ μ L 之患者，且用 0.18mg/kg IMGN632 Q3W 治療 ANC > 500/ μ L 之患者。

3 實例 3：時間表 B-在 21 天週期中投與多次 IMG N632

【0201】在時間表 B 中，IMG N632 在 21 天週期之三天內以相等之比例投與(即第 1 天、第 4 天及第 8 天各自投與總劑量之 1/3)。投與以下劑量。

表 7：計劃之時間表 B 劑量遞增群組

劑量遞增群組	每次投與之 IMG N632 劑量	投與日	21 天週期中之總劑量
B1	0.015 mg/kg	第 1 天、第 4 天及第 8 天	0.045mg/kg
B2	0.045 mg/kg	第 1 天、第 4 天及第 8 天	0.135 mg/kg
B3	0.09 mg/kg	第 1 天、第 4 天及第 8 天	0.27 mg/kg

【0202】可以在 pK 特徵不需要投藥之第 4 天取消第 4 天之投藥。因此，例如，可在第 1 天及第 8 天投與 0.015mg/kg，在 21 天週期中總劑量為 0.03mg/kg。此外，可在第 1 天及第 8 天投與 0.045mg/kg，在 21 天週期中總劑量為 0.09mg/kg。此外，可在第 1 天及第 8 天投與 0.09mg/kg，在 21 天週期中總劑量為 0.18mg/kg。

4 實例 4：IMG N632 之治療功效

【0203】74 名患者(67 名 AML、7 名 BPDCN)在兩個時間表的 9 個劑量遞增群組中接受了 IMG N632，其中在時間表 A 上劑量自 0.015mg/kg 遞增至 0.45mg/kg(n=61)且在時間表 B 的第 1 天、第 4 天及第 8 天劑量自 0.015mg/kg 遞增至 0.06 mg/kg(n=13)。患者之中值年齡為 69 歲(範圍為 33-83 歲)。

44%患有繼發性 AML，且 70%之可分類 AML 患者具有 ELN 不良風險 (32/46)。26%之患者對第一線治療為原發難治性的。32%首次復發，且 41%患有其他復發難治性疾病。68%之患者已接受先前強化治療，包括 19%中之幹細胞移植。

【0204】在可評價之 AML 人群 (n=66) 中，37 名 (55%) 之骨髓母細胞減少，且 13 名 (20%) 在多個劑量 (0.045 至 0.3mg/kg) 下達成客觀反應 (3 名為 CR、8 名為 CRi、2 名為形態學無白血病狀態 (MLFS))。值得注意的是，大多數反應者 (77%) 未能通過先前強化治療 (包括 3 名先前移植)，62% 具有不利的 ELN 風險分類 (包括複雜核型、ASXL1、RUNX1 及 FLT3-ITD 突變)，且 23% 為原發難治性的。

【0205】在 7 名復發/難治性 (R/R) BPDCN 患者中，3 名 (43%) 達成客觀反應 (CR、CRi、PR)，另外 2 名具有穩定疾病，且 2 名具有臨床進展。具有 CR 之患者之前對 SL-401 具有部分反應，對 CHOP 有反應，接受了移植且為地西他濱 (decitabine) 及 維奈托克 (venetoclax) 難治性的；在 IMG632 上，此患者用一個劑量清除骨髓 (28% 至 0%)，用兩個劑量清除皮膚 (生檢陰性) 及 CT 病變。具有 CRi 之患者係 SL-401、CLAG-M 及 CLAG 難治性的，且在一個 0.045mg/kg 劑量之 IMG632 後清除骨髓 (37% 至 0%)、皮膚及 CT 病變。具有 PR 之患者之前對 SL-401 具有部分反應；在 IMG632 上，此患者之骨髓母細胞完全清除 (87% 至 0%)，且使用一個劑量之 IMG632 可顯著改善皮膚及 CT 病

變。

* * *

【0206】本揭示案之範圍不受本文所述具體實施例之限制。事實上，根據前面之描述及附圖，除了所述修改之外，本揭示案之各種修改對於熟習此項技術者而言將變得顯而易見。該等修改意欲落入所附申請專利範圍之範圍內。

【0207】本文所引用之所有參考文獻(例如，公開案或專利或專利申請案)之全文皆以引用方式併入本文中，並且出於所有目的，其併入程度如同每個個別參考文獻(例如，公開案或專利或專利申請案)出於所有目的具體地及個別地指示為全文以引用方式併入本文中一般。

【0208】其他實施例在所附申請專利範圍內。

【序列表】

<110> 美商免疫遺傳股份有限公司(ImmunoGen, Inc.)

<120> 使用抗 CD123 免疫結合物之治療方法

<140> TW 108139297

<141> 2019-10-30

<150> US 62/881,137

<151> 2019-07-31

<150> US 62/860,565

<151> 2019-06-12

<150> US 62/752,832

<151> 2018-10-30

<160> 12

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> huCD123-6Gv7 重鏈可變區

<400> 1

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

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

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

Gly Tyr Ile Lys Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Arg Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Gly Asn Asp Tyr Tyr Asp Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 2
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> huCD123-6Gv4 輕鏈可變區

<400> 2

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 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
 35 40 45

Tyr Arg Val Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 3
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> huCD123-6Gv7-C442 全長重鏈

<400> 3

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

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

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

Gly Tyr Ile Lys Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Arg Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Gly Asn Asp Tyr Tyr Asp Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Cys Leu Ser

435

440

445

Pro Gly
450

<210> 4
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> huCD123-6Gv4 全長輕鏈

<400> 4

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 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
 35 40 45

Tyr Arg Val Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln 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> 5
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> huCD123-6Gv7 可變重鏈 CDR1

<400> 5

Ser Ser Ile Met His
 1 5

<210> 6
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> huCD123-6Gv7 可變重鏈 CDR2

<400> 6

Tyr Ile Lys Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 7
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> huCD123-6Gv7 可變重鏈 CDR3

<400> 7

Glu Gly Gly Asn Asp Tyr Tyr Asp Thr Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> huCD123-6Gv4 可變輕鏈 CDR1

<400> 8

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser
 1 5 10

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> huCD123-6Gv4 可變輕鏈 CDR2

<400> 9

Arg Val Asn Arg Leu Val Asp
 1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> huCD123-6Gv4 可變輕鏈 CDR3

<400> 10

Leu Gln Tyr Asp Ala Phe Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 11

<211> 378

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 11

Met Val Leu Leu Trp Leu Thr Leu Leu Leu Ile Ala Leu Pro Cys Leu
1 5 10 15

Leu Gln Thr Lys Glu Asp Pro Asn Pro Pro Ile Thr Asn Leu Arg Met
20 25 30

Lys Ala Lys Ala Gln Gln Leu Thr Trp Asp Leu Asn Arg Asn Val Thr
35 40 45

Asp Ile Glu Cys Val Lys Asp Ala Asp Tyr Ser Met Pro Ala Val Asn
50 55 60

Asn Ser Tyr Cys Gln Phe Gly Ala Ile Ser Leu Cys Glu Val Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Thr Val Arg Val Ala Asn Pro Pro Phe Ser Thr Trp Ile Leu Phe
85 90 95

Pro Glu Asn Ser Gly Lys Pro Trp Ala Gly Ala Glu Asn Leu Thr Cys
100 105 110

Trp Ile His Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Ala Val Gly Pro
115 120 125

Gly Ala Pro Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Val Ala Asn
130 135 140

Arg Arg Gln Gln Tyr Glu Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala Gln Gly
145 150 155 160

Thr Arg Ile Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ser Arg Leu Ser Ser Gly
165 170 175

Ser Gln Ser Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala Phe Gly
180 185 190

Ile Pro Cys Thr Asp Lys Phe Val Val Phe Ser Gln Ile Glu Ile Leu
195 200 205

Thr Pro Pro Asn Met Thr Ala Lys Cys Asn Lys Thr His Ser Phe Met
 210 215 220

His Trp Lys Met Arg Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr Glu Leu
 225 230 235 240

Gln Ile Gln Lys Arg Met Gln Pro Val Ile Thr Glu Gln Val Arg Asp
 245 250 255

Arg Thr Ser Phe Gln Leu Leu Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val Gln Ile
 260 265 270

Arg Ala Arg Glu Arg Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro
 275 280 285

Gln Arg Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Asn Thr Arg Ala Trp
 290 295 300

Arg Thr Ser Leu Leu Ile Ala Leu Gly Thr Leu Leu Ala Leu Val Cys
 305 310 315 320

Val Phe Val Ile Cys Arg Arg Tyr Leu Val Met Gln Arg Leu Phe Pro
 325 330 335

Arg Ile Pro His Met Lys Asp Pro Ile Gly Asp Ser Phe Gln Asn Asp
 340 345 350

Lys Leu Val Val Trp Glu Ala Gly Lys Ala Gly Leu Glu Glu Cys Leu
 355 360 365

Val Thr Glu Val Gln Val Val Gln Lys Thr
 370 375

<210> 12
 <211> 300
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 12

Met Val Leu Leu Trp Leu Thr Leu Leu Leu Ile Ala Leu Pro Cys Leu
 1 5 10 15

Leu Gln Thr Lys Glu Gly Gly Lys Pro Trp Ala Gly Ala Glu Asn Leu
 20 25 30

Thr Cys Trp Ile His Asp Val Asp Phe Leu Ser Cys Ser Trp Ala Val
 35 40 45

Gly Pro Gly Ala Pro Ala Asp Val Gln Tyr Asp Leu Tyr Leu Asn Val
 50 55 60

Ala Asn Arg Arg Gln Gln Tyr Glu Cys Leu His Tyr Lys Thr Asp Ala
 65 70 75 80

Gln Gly Thr Arg Ile Gly Cys Arg Phe Asp Asp Ile Ser Arg Leu Ser
 85 90 95

Ser Gly Ser Gln Ser Ser His Ile Leu Val Arg Gly Arg Ser Ala Ala
 100 105 110

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

Ile Leu Thr Pro Pro Asn Met Thr Ala Lys Cys Asn Lys Thr His Ser
 130 135 140

Phe Met His Trp Lys Met Arg Ser His Phe Asn Arg Lys Phe Arg Tyr
 145 150 155 160

Glu Leu Gln Ile Gln Lys Arg Met Gln Pro Val Ile Thr Glu Gln Val
 165 170 175

Arg Asp Arg Thr Ser Phe Gln Leu Leu Asn Pro Gly Thr Tyr Thr Val
 180 185 190

Gln Ile Arg Ala Arg Glu Arg Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser
 195 200 205

Thr Pro Gln Arg Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Asn Thr Arg
 210 215 220

Ala Trp Arg Thr Ser Leu Leu Ile Ala Leu Gly Thr Leu Leu Ala Leu
 225 230 235 240

Val Cys Val Phe Val Ile Cys Arg Arg Tyr Leu Val Met Gln Arg Leu
245 250 255

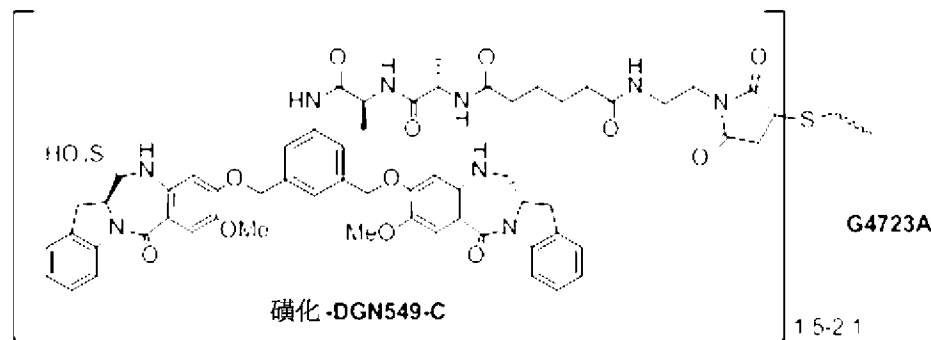
Phe Pro Arg Ile Pro His Met Lys Asp Pro Ile Gly Asp Ser Phe Gln
260 265 270

Asn Asp Lys Leu Val Val Trp Glu Ala Gly Lys Ala Gly Leu Glu Glu
275 280 285

Cys Leu Val Thr Glu Val Gln Val Val Gln Lys Thr
290 295 300

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種抗 CD123 免疫結合物於製備藥物之用途，該藥物係用於治療人類個體之血液惡性腫瘤，該抗 CD123 免疫結合物包含連接至細胞毒性劑之抗 CD123 抗體或其抗原結合片段，其中該免疫結合物係以 0.045mg/kg 至小於 0.3mg/kg 之劑量投與該人類個體，其中該藥物係醫藥組合物，該醫藥組合物包含具有以下結構之該免疫結合物：



其中 G4723A 包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列且該輕鏈包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列。

【請求項 2】一種包含抗 CD123 免疫結合物之組合物於製備藥物之用途，該藥物係用於治療人類個體之血液惡性腫瘤，該抗 CD123 免疫結合物包含連接至吡啶并-苯二氮平 (IGN) DNA 烷化劑之抗 CD123 抗體或其抗原結合片段，其中該組合物被投與該人類個體，其中該免疫結合物係以 0.045mg/kg 之劑量投與，其中該免疫結合物中之該抗 CD123 抗體或其抗原結合片段包含：

a. 重鏈可變區 CDR1，其包含 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列；重鏈可變區 CDR2，其包含 SEQ ID NO:6 之胺基酸序列

列；及，重鏈可變區 CDR3，其包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列；及

b. 輕鏈可變區 CDR1，其包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列；輕鏈可變區 CDR2，其包含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列；及，輕鏈可變區 CDR3，其包含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列，

其中該免疫結合物在 21 天週期中向該人類個體投與一次。

【請求項 3】如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 0.045mg/kg 至 0.09mg/kg 之該免疫結合物被投與該人類個體。

【請求項 4】如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 0.045mg/kg 之該免疫結合物被投與該人類個體。

【請求項 5】如申請專利範圍第 1 項之用途，其中 0.09mg/kg 之該免疫結合物被投與該人類個體。

【請求項 6】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該免疫結合物在 21 天週期中向該人類個體投與一次。

【請求項 7】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中投與該免疫結合物達一個以上週期。

【請求項 8】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中投與該免疫結合物達至少 2 個週期、至少 3 個週期、至少 4 個週期、至少 5 個週期、至少 6 個週期、至少 7 個週期、至少 8 個週期、至少 9 個週期或至少 10 個週期。

【請求項 9】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中投與該免疫結合物達 2-4 個週期、2-6 個週期、2-8 個週期或

2-10個週期。

【請求項 10】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該血液惡性腫瘤為復發性血液惡性腫瘤。

【請求項 11】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該血液惡性腫瘤為急性骨髓樣白血病 (AML)、骨髓發育不良症候群 (MDS)、B 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (B-ALL)、急變期慢性骨髓樣白血病 (BP-CML) 或母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅瘤 (BPDCN)。

【請求項 12】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該血液惡性腫瘤為 AML。

【請求項 13】如申請專利範圍第 12 項之用途，其中該 AML 為復發性 AML 及 / 或難治性 AML。

【請求項 14】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該血液惡性腫瘤為 BPDCN。

【請求項 15】如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該 BPDCN 為復發性 BPDCN 及 / 或難治性 BPDCN。

【請求項 16】如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該 BPDCN 為第一線 BPDCN。

【請求項 17】如申請專利範圍第 16 項之用途，其中該人類個體不適於強化性化學療法。

【請求項 18】如申請專利範圍第 16 項之用途，其中該人類個體不適格進行 SL-401 療法。

【請求項 19】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該血液惡性腫瘤為 ALL。

【請求項 20】如申請專利範圍第 19 項之用途，其中該 ALL 為復發性 ALL 及 / 或難治性 ALL。

【請求項 21】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該血液惡性腫瘤為慢性骨髓單核球形白血病 (CMML)。

【請求項 22】如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該 CMML 為復發性 CMML 及 / 或難治性 CMML。

【請求項 23】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該血液惡性腫瘤為骨髓纖維化 (MF)。

【請求項 24】如申請專利範圍第 23 項之用途，其中該 MF 為復發性 MF 及 / 或難治性 MF。

【請求項 25】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該血液惡性腫瘤為骨髓發育不良症候群 (MDS)。

【請求項 26】如申請專利範圍第 25 項之用途，其中該 MDS 為復發性 MDS 及 / 或難治性 MDS。

【請求項 27】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該人類個體為小兒個體。

【請求項 28】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該血液惡性腫瘤為表現 CD123 之血液惡性腫瘤。

【請求項 29】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中在該投與之前已在自該血液惡性腫瘤獲得之樣品中偵測到 CD123。

【請求項 30】如申請專利範圍第 29 項之用途，其中該 CD123 係經使用流式細胞術偵測。

【請求項 31】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中

在該投與之前自該血液惡性腫瘤獲得之樣品中偵測到 CD123。

【請求項 32】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該血液惡性腫瘤中至少 80% 之細胞表現 CD123。

【請求項 33】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中在該投與之前已在自該血液惡性腫瘤獲得之樣品中之至少 80% 的細胞中偵測到 CD123。

【請求項 34】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中在該投與之前自該血液惡性腫瘤獲得之樣品中之至少 80% 的細胞中偵測到 CD123。

【請求項 35】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該人類個體具有大於 500 個嗜中性球/ μL 之絕對嗜中性球計數。

【請求項 36】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該人類個體曾接受至少一線先前治療。

【請求項 37】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該人類個體曾接受至少兩線先前治療。

【請求項 38】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該人類個體曾接受至少三線先前治療、至少四線先前治療或至少五線先前治療。

【請求項 39】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中在投與該免疫結合物之前，該人類個體已經皮質類固醇預治療。

【請求項 40】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中

在投與該免疫結合物之前，該人類個體係經皮質類固醇預治療。

【請求項 41】如申請專利範圍第 39 項之用途，其中該皮質類固醇為普賴鬆(prednisone)、普賴鬆龍(prednisolone)、甲基普賴鬆龍、倍氯米鬆(beclamethasone)、倍他米鬆(betamethasone)、地塞米松(dexamethasone)、氟氫可的松(fludrocortisone)、氫化可的松(hydrocortisone)、曲安西龍(triamcinolone)或其組合。

【請求項 42】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該免疫結合物係經靜脈內投與。

【請求項 43】如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中在該人類個體已發生劑量限制性毒性且該劑量限制性毒性已降低至基線或 ≤ 2 級後，投與減少劑量之該免疫結合物。

【請求項 44】如申請專利範圍第 2 項之用途，其中該免疫結合物中之該抗 CD123 抗體或其抗原結合片段包含 VH 及/或 VL，該 VH 包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列且該 VL 包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列。

【請求項 45】如申請專利範圍第 2 項之用途，其中該免疫結合物中之該抗 CD123 抗體或其抗原結合片段包含重鏈恆定區及/或輕鏈恆定區。

【請求項 46】如申請專利範圍第 45 項之用途，其中該重鏈恆定區包含人類免疫球蛋白 IgG₁ 重鏈恆定區及/或其中該輕鏈恆定區包含人類免疫球蛋白 IgG_κ 輕鏈恆定區。

【請求項 47】如申請專利範圍第 2 項之用途，其中該免疫結合物中之該抗 CD123 抗體或其抗原結合片段包含重鏈及/或輕鏈，該重鏈包含 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列且該輕鏈包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列。

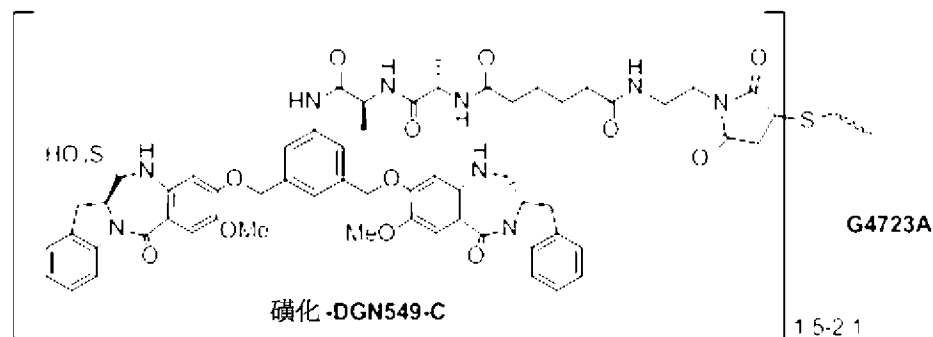
【請求項 48】如申請專利範圍第 2 項之用途，其中該免疫結合物中之該抗 CD123 抗體或其抗原結合片段為全長抗體。

【請求項 49】如申請專利範圍第 2 項之用途，其中該免疫結合物中之該抗 CD123 抗體或其抗原結合片段為抗原結合片段。

【請求項 50】如申請專利範圍第 2 項之用途，其中該 IGN DNA 烷化劑為 DGN549-C。

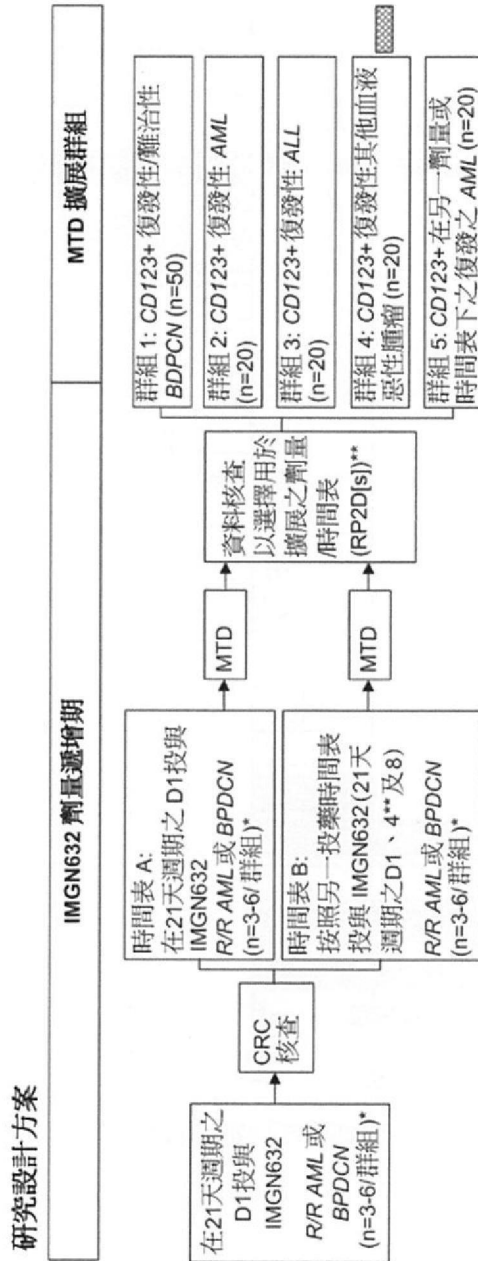
【請求項 51】如申請專利範圍第 2 項之用途，其中該免疫結合物包含肽連接子。

【請求項 52】如申請專利範圍第 2 項之用途，其中該組合物係醫藥組合物，該醫藥組合物包含具有以下結構之該免疫結合物：

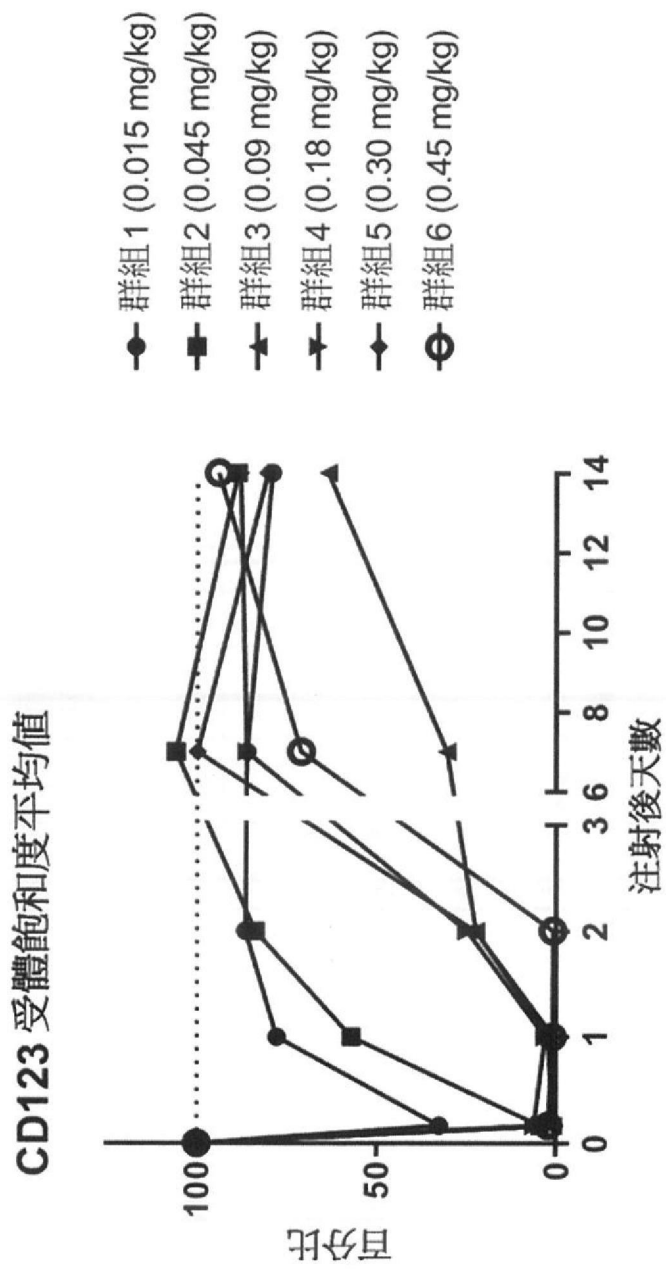


其中 G4723A 包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列且該輕鏈包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列。

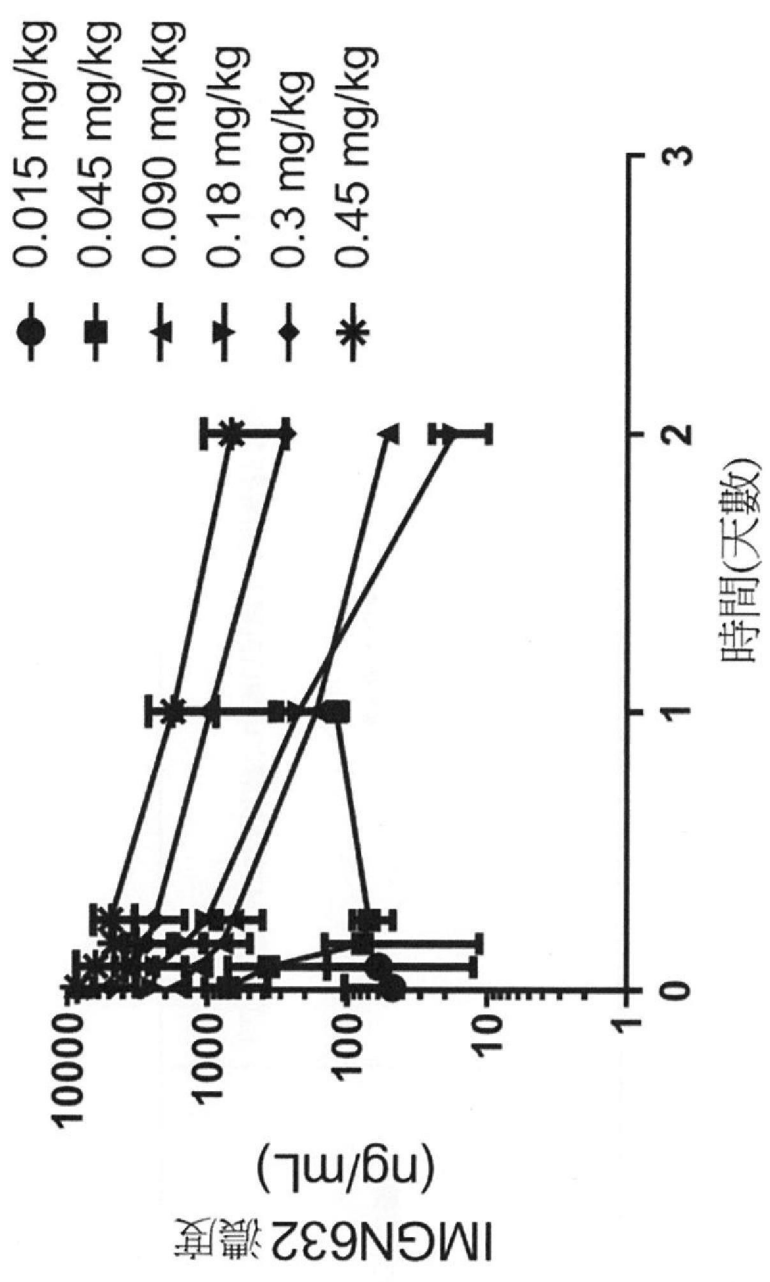
【發明圖式】



【圖 1】



【圖 4】



【圖 5】

