



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201834687 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：107102069

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 17 日

(51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)*

A61K31/537 (2006.01)

C07D498/18 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

(30)優先權：2011/05/17 歐洲專利局

11290232.5

(71)申請人：法商賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)

法國

(72)發明人：莫拉里羅迪卡 MORARIU, RODICA (RO)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：44 項 圖式數：4 共 39 頁

(54)名稱

抗-CD19 類美登醇(MAYTANSINOID)免疫結合物抗體於治療 B-細胞惡性症狀之用途

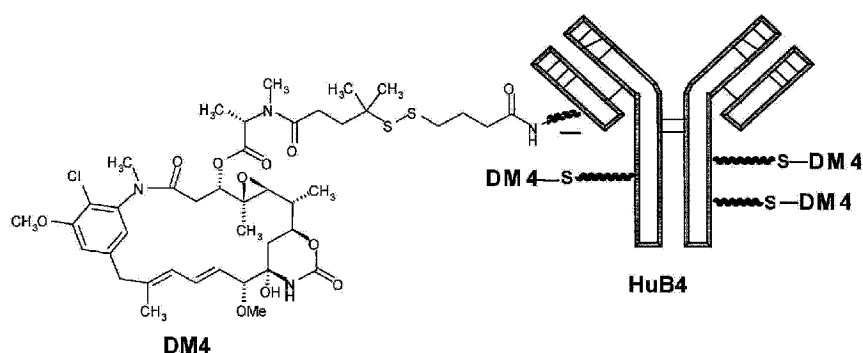
USE OF ANTI-CD19 MAYTANSINOID IMMUNOCONJUGATE ANTIBODY FOR THE TREATMENT OF B-CELL MALIGNANCIES SYMPTOMS

(57)摘要

本發明係關於抗-CD19 類美登醇(maytansinoid)免疫結合物，其係用於治療 B-細胞惡性症狀，特別是霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma)。

An anti-CD19 maytansinoid immunoconjugate is used for treating B-cell malignancies symptom, in particular Non-Hodgkin's lymphoma.

指定代表圖：



【圖1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗-CD19類美登醇(MAYTANSINOID)免疫結合物抗體於治療B-細胞惡性症狀之用途

【英文發明名稱】

USE OF ANTI-CD19 MAYTANSINOID IMMUNOCONJUGATE ANTIBODY FOR THE TREATMENT OF B-CELL MALIGNANCIES SYMPTOMS

【技術領域】

本發明係關於抗-CD19類美登醇(maytansinoid)免疫結合物於治療B-細胞惡性腫瘤症狀之用途。

【先前技術】

由B細胞表現的細胞表面分子及其等惡性對應物代表免疫療法的重要標靶。

CD19係B淋巴細胞譜系的最早分化抗原，在大多數B細胞上表現，但在漿細胞、幹細胞或在正常骨髓譜系上未檢測到。

因此，CD19係在除骨髓瘤以外的所有B細胞源性腫瘤(B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(Bcell non-Hodgkin's lymphoma)、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴細胞性白血病)的腫瘤細胞上表現。

B-細胞非霍奇金氏淋巴瘤(B-NHL)在美國係第五大最常見惡性病且其發病率繼續增長，尤其在老年病患中。雖然患有惡性血液病的病患在過去的10年間已受益於使用傳統藥物治療的治療最佳化，但大部份病患仍死於其等疾病且藥物治療仍保持高毒性。因此，開發新療法以改良淋巴瘤病

患之存活及生命品質的日後努力須包括特異性針對癌細胞的策略並顯示改良的安全性及功效。

HuB4-DM4係一種由人源化IgG1單株抗體huB4組成的抗體-藥物結合物，huB4特異性標靶CD19抗原，該結合物經由類美登醇衍生物DM4(一種有效的微管蛋白抑制物)的二硫鍵結合。該HuB4-DM4結合物SAR3419之結構揭示在圖1中及該抗體重鏈及輕鏈之序列係在附上的序列表中列出，該輕鏈具有以SEQ ID NO. 7表示的序列，及該重鏈具有以SEQ ID NO. 8表示的序列。

結合至CD19抗原後，該HuB4-DM4結合物發生內部化及細胞內釋放DM4。

在最初人體應用研究TED6828中，每3週對患有難治療/復發性CD19+NHL的病患靜脈內投與HuB4-DM4結合物SAR3419一次，持續6個循環(N=39)，檢測7組劑量值(10 mg/m²至270 mg/m²)。每3週最大耐受劑量(MTD)係160 mg/m²。劑量限制性毒性係可逆性角膜毒性。在43.5%的病患中觀察到最常見的藥物相關毒性係眼部(所有等級)，15.4%為等級3/4。該等毒性，主要包括與角膜上皮上的微囊沈積相關的視力模糊(角膜毒性)，在所有情況下係可逆的。

此試驗之初步結果發表在ASH 2009 (Younes等人，ASH ANNUAL Meeting Abstracts, 2009, 114(22):585)之摘要中。

現已發現以另一給藥方案投與HuB4-DM4結合物可降低HuB4-DM4結合物治療引起的毒性，特定言之眼毒性。

且顯示結合物SAR3419可治療患有B細胞非霍奇金氏淋巴瘤，特定言之瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)的病患。

【發明內容】

本發明係關於如文中揭示的方法、組合物及物件。

【圖式簡單說明】

圖1：HuB4-DM4結合物SAR3419之結構。

圖2：由劑量值引起的治療反應。

圖3：由組織學引起的治療反應。

圖4：在MTD下經時腫瘤收縮。

【實施方式】

在一態樣中，本發明提供一種對有此需要的病患治療CD19+ B細胞惡性腫瘤症狀之方法，該方法包括對該病患投與治療有效量之抗-CD19類美登醇(maytansinoid)免疫結合物。

在一特定實施例中，該方法包括以降低由該治療引起的眼毒性之給藥方案對該病患投與治療有效量之抗-CD19類美登醇免疫結合物。

在一實施例中，此毒性係由HuB4-DM4結合物治療引起。

在此方法的另一特定實施例中，與眼相關的不良事件(所有等級)之發生率係低於40%。

在此方法之另一特定實施例中，與眼相關的不良事件等級3或4之發生率係低於13%。

此方法安全且有效。

儘管本發明主要係關於對有此需要的病患之CD19+ B-細胞惡性腫瘤症狀之治療，但B-細胞惡性症狀(無論CD19在細胞中的表現程度如何)亦可治療。

因此在另一態樣中，本發明提供一種對有需要的病患治療B-細胞惡

性症狀之方法，該方法包括對該病患投與治療有效量之抗-CD19類美登醇免疫結合物。

此等治療方法可包括以下步驟：對病患投與約55 mg/m²初始劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物及對該病患投與多次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，其中該等隨後劑量在時間上彼此間隔約一週。

在此方法之一個特定實施例中，先投與初始劑量，接著投與至少6次劑量在時間上彼此間隔一週。在另一實施例中，先投與初始劑量，接著投與至少7或8次劑量在時間上彼此間隔約一週。

在此方法之另一特定實施例中，先投與初始劑量，接著投與6至14次劑量在時間上彼此間隔約一週。在另一實施例中，先投與初始劑量，接著投與7至13次或8至12次劑量。因此，在此特定實施例中，該方法包括以下步驟：

- 對病患投與約55 mg/m²初始劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，及
- 對該病患投與至少6次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，在時間上彼此間隔約一週。

此治療方法可包括另一步驟：投與約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，其中該等劑量在時間上彼此間隔約兩週。

在此方法之此特定實施例中，先投與初始劑量，接著投與至少3次劑量在時間上彼此間隔約一週，然後投與至少3次劑量在時間上彼此間隔約兩週。此實施例通常係指每週/每2週或qw/q2w或甚至本案中最佳時間表。

因此，在此特定實施例中，該方法包括以下步驟：

- 對病患投與約55 mg/m²初始劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，
- 對該病患投與至少3次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，該等隨後劑量在時間上彼此間隔約一週，及
- 對該病患投與至少3次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，該等隨後劑量在時間上彼此間隔約兩週。

將CD19+ B-細胞惡性腫瘤定義為表現CD19細胞表面抗原的任何惡性腫瘤。

該CD19+ B-細胞惡性腫瘤症狀可為白血病症狀，諸如急性淋巴母細胞白血病(ALL)症狀或淋巴瘤症狀，諸如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)症狀。

該非霍奇金氏淋巴瘤症狀可為瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)或Waldenström巨球蛋白血症(WM)。

在此方法之一特定實施例中，該非霍奇金氏淋巴瘤症狀係復發性或難治療的B-細胞非霍奇金氏淋巴瘤。

在此方法之另一特定實施例中，該非霍奇金氏淋巴瘤症狀係表現CD19之B-細胞非霍奇金氏淋巴瘤。

在此方法之另一特定實施例中，該病患已針對非霍奇金氏淋巴瘤症狀進行治療。尤其，該病患治療失敗，及特定言之化學療法或利妥昔單抗(rituximab)療法。

在此方法之另一特定實施例中，該非霍奇金氏淋巴瘤症狀係耐利妥昔單抗疾病。

在此方法之另一特定實施例中，該病患已接受自體或異體幹細胞移植。

在此方法之一特定實施例中，抗-CD19類美登醇免疫結合物包括特異性結合至CD19抗原的結合DM4的抗體。

特異性結合至CD19抗原的該抗體可經由可裂解連接體，特定言之N-琥珀醯亞胺基4-(2-吡啶基二硫基)丁酸酯(SPDB)連接體結合至DM4。

在此方法之一特定實施例中，該抗-CD19類美登醇免疫結合物包括經由SPDB結合至DM4之特異性結合至CD19抗原的抗體，其中約3.5個DM4分子係經由SPDB連接體結合至各huB4分子。

在一特定實施例中，該抗-CD19類美登醇免疫結合物具有圖1之結構式。

在一實施例中，該抗體包括六個互補決定區(CDR)，該CDR具有以SEQ ID NO. 1-6表示的序列。

在另一實施例中，該抗體包括輕鏈，其中該輕鏈序列與SEQ ID NO. 7表示的序列具有至少60%，至少75%，至少85%，至少95%或至少99%同一性。

在另一實施例中，該抗體包括重鏈，其中該重鏈序列與SEQ ID NO. 8表示的序列具有至少60%，至少75%，至少85%，至少95%或至少99%同一性。

在另一實施例中，本發明之抗體係Roguska等人(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91: 969-973, 1994)描述的人源化抗體huB4。根據本發明之抗體huB4包括輕鏈及重鏈，該輕鏈具有SEQ ID NO. 7表示的序列，及該重鏈具有SEQ ID NO. 8表示的序列，在一特定實施例中，該結合物係

HuB4-DM4結合物。

在一態樣中，本發明提供抗-CD19類美登醇免疫結合物，以採用包括以下步驟的方法來治療診斷患有CD19+ B-細胞惡性腫瘤症狀的人類病患：對該病患投與約55 mg/m²初始劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物；及對該病患投與複數次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，其中該等隨後劑量在時間上彼此間隔一週。

在一態樣中，本發明提供抗-CD19類美登醇免疫結合物，以採用包括以下步驟的方法來治療診斷患有CD19+ B-細胞惡性腫瘤症狀的人類病患：對該病患投與約55 mg/m²初始劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物；然後對該病患投與複數次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，其中該等隨後劑量在時間上彼此間隔一週，及在另一步驟中，投與複數次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，其中該等隨後劑量在時間上彼此間隔兩週。

在另一態樣中，本發明提供一製造物件，其包括：

- 包裝材料，
- 抗-CD19類美登醇免疫結合物，及
- 該包裝材料所包含的標籤或包裝插頁，其說明該抗-CD19類美登醇免疫結合物係以約55 mg/m²初始劑量，及複數次約55 mg/m²隨後劑量且該等隨後劑量在時間上彼此間隔一週投與至病患。

在另一態樣中，本發明提供一製造物件，其包括：

- 包裝材料，
- 抗-CD19類美登醇免疫結合物，及
- 該包裝材料所包含的標籤或包裝插頁，其說明該抗-CD19類美登

醇免疫結合物係以約55 mg/m²初始劑量，隨後以複數次約55 mg/m²隨後劑量且該等隨後劑量在時間上彼此間隔一週，及以複數次約55 mg/m²隨後劑量且該等隨後劑量在時間上彼此間隔兩週投與至病患。

在一態樣中，本發明提供一製造物件，其包括：

- 包裝材料，
- 抗-CD19類美登醇免疫結合物，及
- 該包裝材料所包含的標籤或包裝插頁，其說明該抗-CD19類美登醇免疫結合物係以約55 mg/m²之劑量投與至病患以最大程度地降低毒性風險，諸如後期及累積毒性及特定言之眼毒性的風險。

此包裝材料說明該抗-CD19類美登醇免疫結合物係以約55 mg/m²之劑量投與至病患(4次劑量在時間上彼此間隔一週，然後4次隨後劑量在時間上彼此間隔兩週)，以限制至少部分程度上認定為累積毒性或此等毒性(諸如，角膜毒性、周圍神經病變及感覺異常)嚴重程度增加的原因的藥物累積。

在一特定實施例中，該包裝材料所包含的標籤或包裝插頁說明眼相關不良事件(所有等級)之發生率係低於40%、30%或25%。

在一特定實施例中，該包裝材料所包含的標籤或包裝插頁說明等級3/4的眼相關不良事件之發生率係低於13%、10%或5%。

眼毒性之特徵在於在病患中觀察到眼疾。

該等眼疾定義在熟習此項技術者可能會提及的由 U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES 在2009年5月28日出版的名稱「Common Terminology Criteria for Adverse Events

(CTCAE)」的文獻的版本3.0中。

根據此文獻，該等眼疾係由根據其等嚴重度分級的不良事件(AE)分類。

CTCAE基於此一般準則以對各AE嚴重度的獨特臨床描述顯示等級1至5：

等級1輕度；無症狀或輕度症狀；僅臨床或診斷觀察即可；未顯示需干預。

等級2中度；顯示需極小、局部或非侵入式干預；限制適齡的器械性日常生活活動(ADL)。

等級3嚴重或醫藥上顯著但不直接威脅生命；顯示需住院或延長住院治療；殘疾；限制自理ADL。

等級4威脅生命的後果；顯示需緊急干預。

等級5AE相關的死亡。

該抗-CD19類美登醇免疫結合物可含在醫藥組合物中投與，該等醫藥組合物包括：

- 有效量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，及
- 醫藥上可接受的載體，其可為惰性或具生理活性。

如文中所用，「醫藥上可接受載體」包括生理上相容的任何及全部溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑及其等類似物。適宜載體、稀釋劑及/或賦形劑的實例包括水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、葡萄糖、甘油、乙醇及其類似物及其組合中一種或更多種。在許多情況中，該組合物較佳包含等滲劑，諸如糖、多元醇或氯化鈉。特別地，適宜載體的相關實例包括：(1)杜貝卡氏(Dulbecco's)磷酸鹽緩衝鹽水，pH~7.4，含有或不含

有約1 mg/ml至25 mg/ml的人血清白蛋白，(2)0.9%鹽水(0.9% w/v氯化鈉(NaCl))及(3)5%(w/v)葡萄糖，及亦可包含抗氧化劑(諸如，色胺)及穩定劑(諸如，吐溫20)。

在另一實施例中，抗-CD19類美登醇免疫結合物係經靜脈投與。然而非經腸投與之其他模式亦可使用：例如肌肉內、腹膜內或皮下。

當抗-CD19類美登醇免疫結合物係經靜脈投與時，其可以大丸劑(bolus)或藉由連續輸注一段時間(典型在10分鐘與4小時之間)投與。

在另一實施例中，其等係經肌肉內、皮下、關節內、滑膜內、瘤內、瘤周圍、病竈內或病竈周圍路徑注射以發揮局部及全身療效。其等亦可噴霧投與。

抗-CD19類美登醇免疫結合物可以多種形式投與。此等包括例如液態、半固態及固態劑型，但該形式取決於所欲投與方式及治療應用。典型組合物係呈可注射或可輸注溶液之形式。

非經腸投與之滅菌組合物可藉由抗-CD19類美登醇免疫結合物以所需量併入適宜溶劑中，接著微過濾滅菌而製備。就溶劑或媒劑而言，可使用水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、葡萄糖、甘油、乙醇及其類似物，及其組合。在許多情況中，組合物較佳包含等滲劑，諸如糖、多元醇或氯化鈉。此等組合物亦可含有佐劑，特別是潤濕劑、等滲劑、乳化劑、分散劑及穩定劑。非經腸投與之滅菌組合物亦可製備呈滅菌固態組合物形式，其可在使用時溶於滅菌水或任何其他可注射滅菌介質中。

如對所治療的特定病症必要，抗-CD19類美登醇免疫結合物可與另一治療劑(諸如化療劑)一起投與。較佳地，抗-CD19類美登醇免疫結合物及補充活性劑將具有互補活性，彼此無不利影響。

此化療劑可同時、半同時、分開或間隔一段時間投與以獲得共投與之最大效能；各投與期間可自快速投與至連續灌注變化。

熟習此項技術者可特別參考EP1651162以進行本發明。

以下實例說明根據本發明之組合。

實例1：對患有復發性/難治療的CD19-陽性B-細胞非霍奇金氏淋巴瘤的病患每週投與HuB4-DM4結合物(研究TED6829)

研究目標

主要：

.當對患有復發性或難治療的B-細胞NHL的病患每週一次以單劑經靜脈投與時，根據觀察到的劑量限制性毒性(DLT)確定SAR3419之最大耐受劑量(MTD)。

次要：

- .描繪SAR3419之整體安全概況。
- .評價SAR3419之藥物動力學(PK)概況。
- .進行藥效動力學(PD)評價。
- .評價SAR3419之潛在免疫原性。
- .評價抗淋巴瘤活性之初步證據。

方法

研究設計

- .招募患有難治療的或復發性表現CD19抗原的B-細胞NHL成人病患。
- .在3+3設計中劑量係基於安全性遞增。
- .劑量-遞增在最初的3週治療期間由預定義DLT的出現引導。在治療期間，後期或累積毒性亦可視為定義推薦劑量。

- . SAR3419藥品係以輸注溶液獲得，以在30 mL透明玻璃瓶中提供的活性實體而言的25 mg/25 mL(1 mg/mL)。
- . SAR3419係以單劑經靜脈投與，每週一次，共8劑。對病患具有臨床益處的任何其它治療可在研究者與發起者之間討論與協商。
- .每次輸注之前，需以苯海拉明50 mg經靜脈及乙醯胺基酚650 mg經口前驅給藥。

評價

- .在8劑量之後及最後治療(EOT)後42-49天，在研究開始時進行電腦斷層攝影(CT)及/或正子放射斷層攝影(PET)掃描。每3個月追蹤應答，長達1年。
- .在治療期間的特定時間點及在EOT時，使用在基線收集的血樣進行PK及免疫原性評價。

結果

結果係在下表1-7中概述。

表1.基線人口統計及疾病特徵	N	
治療	44	
劑量遞增/劑量擴大	28/16	
安全評價	44	
反應評價	43	
年齡，中間值(範圍)	67 (36-82)	
男性/女性	30/14	
組織學	初步診斷	研究開始*
	19 (43%)	15 (34%)
FL	16 (36%)	17 (39%)
DLBCL	3, 4, 1, 1	4, 0, 1, 1
MCL, MZL, SLL，混合		
研究開始時的階段III/IV	39 (89%)	
先前療法中間值	3 (1-8)	
採用先前利妥昔單抗療法的病患	43 (98%)	
患有耐利妥昔單抗疾病的病患	21 (48%)	
先前幹細胞移植自體/異體	18 (41%)/1 (2%)	

*在研究開始時丟失6位組織學。

表2.劑量遞增

劑量值 (mg/m ² /週)	招募病患 (所需劑量)	招募病患 (實際劑量)***	患有預定義DLT的病患	
			預定義DLT期	治療期
<10		1	0	0
10	3	3	0	0
14	3	3	0	0
20	4	4	0	0
28	3	3	0	0

40	3	5	0	0
55 **	22	21	0	0
70	6	4	1*	1*

*1位病患在2劑量後具有DLT：等級3嗜中性球減少症導致2週-劑量延遲。
以70 mg/m²治療的2位病患具有後期(>5劑量)等級2的明顯毒性：與角膜沈積及左束支傳導阻滯相關的視力模糊，及因角膜沈積及左束支傳導阻滯導致劑量遞增。

**該研究將55 mg/m²定義為MTD/RD(推薦劑量)。

***一研究點在每次研究藥物輸注時出現錯誤而未能沖洗靜脈管。未投與18 ml-死體積製劑，相當於18 mg研究藥物。將在此點招募的8名患者回顧性地再分配其等實際劑量值。所提供的研究結果係基於實際劑量值。

表3.非血液學相關的TEAE等級3-4

不良事件*	劑量值 (mg/m ² /週)							
	<10 (n=1)	10 (n=3)	14 (n=3)	20 (n=4)	28 (n=3)	40 (n=5)	55*** (n=21)	70 (n=4)
γ-麩胺醯基轉移酶增加							1	
膽汁鬱積	1					1		
視神經病變							1**	
感覺異常							2	
大葉性肺炎							1**	
過敏性肺泡炎							1**	
進行性多灶性白質腦病				1**				

*根據國家癌症研究所不良事件常用術語標準第3版將不良事件分級。
**總共報告5名SAE相關者，及4個為等級3-4。
***在MTD時，擴展隊列中2名病患在6-8次週劑量之後具有可逆等級3毒

性：視神經病變及感覺異常。將此等後期及累積毒性視為修改2010年七月的研究方案並改變投與時間表。

表4.血液毒性等級3-4

實驗室 原始數據	劑量值(mg/m ² /週)							
	<10 (n=1)	10 (n=3)	14 (n=3)	20 (n=4)	28 (n=3)	40 (n=5)	55 (n=21)	70 (n=4)
嗜中性球 減少症	1	1		1			3	1
白血球 減少症	1						3	1
血小板 減少症							3	
貧血							5	

表5.眼相關毒性

	劑量值(mg/m ² /週)							
	<10 (n=1)	10 (n=3)	14 (n=3)	20 (n=4)	28 (n=3)	40 (n=5)	55 (n=21)	70 (n=4)
眼疾等級1-2*			1			1	6	1
眼疾等級3**							1	

*包括視力模糊(5)、乾眼(3)、結膜炎(1)、複視(2)、眼刺激(1)、角膜沈積(1)、角膜炎(1)、角膜結膜炎(1)、盲點(1)。

**視神經病變(與等級3-4症狀視力模糊及眼刺激相關)係研究所報告的等級> 2的獨特眼毒性。

表6.抗淋巴瘤活性

在«活性劑量»(>10 mg//m ²)下的ORR (CR/PR)	12/40 (30%)
在MTD時的反應速率	7/21 (33%)
研究開始時的NHL亞型	
DLBCL	5/15
FL	6/15
反應持續時間(週)	[5; 55+]*

•在研究截止日期時仍有3名病患反應。

表7- 在按每週時間表重複性投與SAR3419 (8-12次劑量)後所觀察到的SAR3419血漿藥物動力學參數中值(CV %或最小值-最大值)

治療	10 mg/m ²	14 mg/m ²	20 mg/m ²	28 mg/m ²	40 mg/m ²	55 mg/m ²	70 mg/m ²
N	1	3	3	3	3	16	1
治療週數 (週)	8	8 (8-8)	8 (8-8)	8 (8-8)	12 (8-12)	8 (8-12)	8
劑量 (mg/m ²)	4.6	14.0 (14.0-16.9)	19.6 (19.6-20.0)	28.2 (27.2-30.4)	45.1 (40.0-45.1)	55.2 (53.2-61.9)	70.5
C _{最大} (µg/mL)	2.01	11.4 (30)	14.2 (31)	22.8 (31)	35.3 (30)	47.4 (33)	94.7
t _{最大} (天)	0.03	0.03 (0.02-0.06)	0.02 (0.02-0.19)	0.04 (0.03-0.05)	0.06 (0.04-3.89)	0.07 (0.06-1.00)	0.07
t _{最小} (天)	15.01	23.0 (22.0-42.0)	42.8 (14.80-48.11)	21.0 (6.89-38.9)	41.9 (6.89-43.95)	20.0 (2.93-48.0)	48.0
AUC ₀₋₇ (天, µg/mL)	8.07	50.7 (31)	67.3 (44)	84.6 (65)	155 (30)	219(44)	298
T _{1/2z} (天)	5.46	8.72 (9)	13.5 (70)	5.28 (73)	9.8(1)	7.93 (47)	13.0
CL _{ss} (L/天)	1.12	0.58 (34)	0.817 (0.435-1.20)	0.79 (75)	0.60 (0.507-0.32)	0.32 (49)	0.442
V _{ss} (L)	0.14	5.94 (1)	6.12 (5.96-6.29)	2.20 (95)	3.32 (0.04-6.55)	1.91 (66)	5.03

結論

SAR3419 按照每週時間表，投與8-12劑量，最大耐受劑量係55 mg/m²/週。

. SAR3419在無痛及侵襲性NHL中呈現促進活性，MTD時之ORR為33%。

.在25名(58%)病患中觀察到腫瘤收縮。

.整體上，SAR3419耐受性良好，每位病患之中值劑量為8，及MTD時的中值相對劑量強度為0.96。值得注意地，缺乏明顯的骨髓抑制，使得SAR3419(一種具吸引力的ADC)與傳統化療結合。在每週時間表中，眼毒性(所有等級)係22%(2%等級3/4)，而在3週投與方案中，眼毒性(所有等級)係43.5%及15.4%為等級3/4。

.成對的治療前及治療後活檢可顯示腫瘤中DM4累積，CD19蛋白表現水平降低及有絲分裂封閉，證實藥物作用機制。

.根據兩種等級3毒性(視神經病變及感覺異常)的臨床證據及在每週給藥之後顯示藥物累積的由PK數據支持的晚發性，修正該方案以評價最佳化時間表，其包括4次55 mg/m²劑量，每週一次，接著額外4次劑量，每2週一次。

實例2：對患有復發性/難治療的CD19-陽性B-細胞非霍奇金氏淋巴瘤病患每週及隨後每兩週投與HuB4-DM4結合物(qw/q2w時間表)(研究TED6829之修改版臨床試驗)

根據兩種後期毒性之臨床證據及顯示在3-4週治療後達到穩定狀態之由PK數據支持的晚發性，修正實例1中所述方案以評價最佳化時間表，該時間表包括4次55 mg/m²劑量，每週一次，接著額外4次劑量，每2週一次

(不間斷)。

該研究目標及方法係與實例1相同，除SAR3419單劑係以RD按照此時間表經靜脈投與：4次劑量，每週一次，然後4次劑量，每兩週一次。

另外，SAR3419藥品係以125 mg/25 mL(即5 mg/ml)輸注濃縮液獲得，以在30 mL透明玻璃瓶中提供的活性實體而言。

將實例1的研究延伸，以採用最佳化時間表治療25名病患。

結果

結果概述於下表8-12中。

表8.基線人口統計學及疾病特徵	N	
治療	25	
安全評價*	25	
反應評價*	25	
適於探索性生物標誌子研究 (研究開始時的活檢)	13	
年齡，中間值(範圍)	70 (37-85)	
男性/女性	12/13	
ECOG PS (0/1/2)	13/9/3	
組織學	初步診斷	研究開始
FL	6 (24%)	7 (28%)
DLBCL	11 (44%)	9 (38%)
MCL，MZL，其他	2, 1, 5	2, 2, 5
研究開始時Ann Arbor階段 III/IV	24 (96%)	
先前化療療法的中間值(範圍)	2 (1-8)	
先前基於利妥昔單抗治療的病患	24 (96%)	

最後療法難治療的病患**	7 (28%)
含有利妥昔單抗的最後療法	3
先前幹細胞移植自體	9 (38%)

*錯誤地使4位病患用藥劑量不足及接受40mg/m²；21位病患實際上未接受計劃劑量55 mg/m²。

**難治療的狀況=治療期間或治療結束後6個月內擴展。

表9.每位病患的臨床AE(>10%)，無論與研究藥物的關係(N=25)

	所有等級*	等級 3-4**
肌無力	7 (28.0%)	1
腹瀉	4 (16.0%)	1
腹痛/上部	4 (16.0%)	-
噁心	3 (12.0%)	-
便秘	3 (12.0%)	-
支氣管炎	3 (12.0%)	-
發熱	3 (12.0%)	-
肌痛	3 (12.0%)	-

*可逆等級1視力模糊及等級1感覺異常各在1位病患中報告。

**研究報告的其他等級3-4 (各1事件)：葡萄膜炎、腎盂腎炎、心肌梗塞、淋巴水腫。

表10.血液學毒性(N=25)

實驗室原始數據	所有等級	等級3	等級4
白血球減少症	18	2 (1)*	1
嗜中性球減少症	12	3 (2)*	3 (2)*
貧血	23	1	-
血小板減少症	16	3 (2)*	1 (0)*

* 2位病患接受另一抗癌治療，而未進行血液學報告審查。1位病患在研究開始時異常並包含在等級3嗜中性球減少症/白血球減少症中。

表11.qw/q2w時間表之抗-淋巴瘤活性

ORR (CR/PR)	7/25 (28%) 包括3 CRu*
DLBCL 亞型之ORR	3/9 (33%)
腫瘤收縮	64%
反應持續時間(週)	[8; 35+]**待更新

*一位最後方案難以治療的病患出現1 CRu

**x位病患研究截止日期時仍反應

表12.在第一及最後SAR3419劑量之後的平均(CV%) SAR3419 PK參數

	N	t _{最大} ^a (天)	C _{最大} (µg/mL)	AUC _{0-τ} ^b (µg.天/mL)	C _{平均} (µg/mL)	CL _{ss} (L/天)	V _{ss} (L)	t _{1/2z} (天)
第一次投與 SAR3419	20	0.06 [0.04-0.24]	28.6 (19)	107 (22)	15.3 (22)	NA	NA	NA
最後一次投與 SAR3419 (第5次至第 12次投與)	9	0.06 [0.06-0.22]	41.6 (26)	260 (31)	18.6 (31)	0.438 (56)	4.34 (28)	7.99 (27)

C_{最大}：觀察到的最大濃度； t_{最大}：達到 C_{最大}的第一次時間； AUC：濃度時間曲線下方區域； C_{平均}：給藥間隔期間的平均濃度； CL_{ss}：穩定狀態下的清除率； V_{ss}：穩定狀態下的分佈體積； t_{1/2z}：末端消除半衰期。

^a：中值 [最小-最大]， ^b：τ對應於給藥間隔 (分別在第1次及最後投與之後的7天及14天)；
NA：不適用

結論

所接受劑量之中間值為8，如計劃般在RD下以1.0 [0.8-1.0]之中間相對劑量強度。

在5(23.8%)位病患中(1事件等級3)最常見的相關TEAE係肌無力及在

7(33%)位病患中係胃腸病症。1位病患出現可逆等級1視力模糊/角膜事件。等級3-4血液學毒性最小。

在16位(64%)病患中觀察到腫瘤收縮。七位(28%)病患達到目標反應，包括1 CR及3完全反應(CRu)。反應速率在侵襲性疾病中實質上得以維持(3/9 DLBCL病患)。

結論是4次劑量，每週一次，隨後4次劑量，每兩週一次的時間表顯示出較先前測試時間表改良的安全概況，臨床療效在侵襲性淋巴瘤中實質上得以維持。

總結論

研究期間，SAR3419 MTD/RD確定為55 mg/m²(最大耐受劑量)而最大投與劑量(MAD)係70 mg/m²。

最佳化投與時間表(55 mg/m²每週/每兩週)顯示相對於先前檢測時間表改良的安全概況，ADC(角膜)/DM4(神經、消化及血液學)相關毒性之發生率及嚴重度的臨床控制明顯。

在兩種投與時間表中，觀察到抗淋巴瘤活性，約30%病患以55 mg/m² MTD/RD，尤其患有侵襲性組織學(DLBCL)的病患，以彼劑量，按照每週/每兩週推薦投與時間表。

【序列表】

<110> 法商賽諾菲公司

<120> 抗-CD19 類美登醇(MAYTANSINOID)免疫結合物抗體於治療 B-細胞惡性症狀之用途

<130> FR2011/031 PCT

<140> 101117628

<141> 2012/05/17

<150> 11290232.5

<151> 2011/05/17

<160> 8

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> 家鼠

<220>

<221> misc_feature

<223> CDR L1序列

<400> 1

Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met His

1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> 家鼠

<220>

<221> misc_feature

<223> CDR L2序列

<400> 2

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> 家鼠

<220>

<221> misc_feature

<223> CDR L3序列

<400> 3

His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> 家鼠

<220>

<221> misc_feature
<223> CDR H1序列

<400> 4

Ser Asn Trp Met His
1 5

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> 家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> CDR H2序列

<400> 5

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn
1 5 10

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> 家鼠

<220>
<221> misc_feature
<223> CDR H3序列

<400> 6

Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 7
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> huB4 輕鏈序列

<400> 7

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

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Arg Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu

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

Ala Arg Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450



【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗-CD19類美登醇(MAYTANSINOID)免疫結合物抗體於治療B-細胞惡性症狀之用途

【英文發明名稱】

USE OF ANTI-CD19 MAYTANSINOID IMMUNOCONJUGATE ANTIBODY FOR THE TREATMENT OF B-CELL MALIGNANCIES SYMPTOMS

【中文】

本發明係關於抗-CD19類美登醇(maytansinoid)免疫結合物，其係用於治療B-細胞惡性症狀，特別是非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma)。

【英文】

An anti-CD19 maytansinoid immunoconjugate is used for treating B-cell malignancies symptom, in particular Non-Hodgkin's lymphoma.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種對有需要病患治療CD19+ B細胞惡性症狀之方法，該方法包括對該病患投與治療有效量之抗-CD19類美登醇免疫結合物。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該免疫結合物係以降低治療所致毒性之給藥方案投與。

【第3項】

如請求項1及2中任一項之方法，其中該毒性係導致眼相關不良事件的眼毒性。

【第4項】

如請求項3之方法，其中所有等級的眼相關不良事件之發生率係低於40%。

【第5項】

如請求項3之方法，其中等級3或4的眼相關不良事件之發生率係低於13%。

【第6項】

一種對有需要病患治療CD19+ B細胞惡性症狀的方法，該方法包括以下步驟：對病患投與約55 mg/m²初始劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物；及對該病患投與多次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，其中該等隨後劑量在時間上彼此間隔約一週。

【第7項】

如請求項6之方法，其中初始劑量投與之後投與至少6次劑量，在時

間上彼此間隔約一週。

【第8項】

如請求項6及7中任一項之方法，其中初始劑量投與之後投與6次至14次劑量，在時間上彼此間隔約一週。

【第9項】

如請求項6及7中任一項之方法，其中該方法包括以下步驟：

對病患投與約55 mg/m²初始劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，及

對該病患投與至少6次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19，在時間上彼此間隔約一週。

【第10項】

如請求項6之方法，其中該方法包括另一步驟：投與約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，其中該等劑量在時間上彼此間隔約兩週。

【第11項】

如請求項6及10中任一項之方法，其中該方法包括以下步驟：

對病患投與約55 mg/m²初始劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，

對該病患投與至少3次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，在時間上彼此間隔約一週，及

對該病患投與至少3次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，在時間上彼此間隔約兩週。

【第12項】

如請求項1至11中任一項之方法，其中該CD19+ B細胞惡性症狀係白血病症狀或淋巴瘤症狀。

【第13項】

如請求項12之方法，其中該白血病症狀係非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)症狀。

【第14項】

如請求項12之方法，其中該淋巴瘤症狀係急性淋巴母細胞白血病(ALL)症狀。

【第15項】

如請求項13之方法，其中該非霍奇金氏淋巴瘤症狀係瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)或Waldenström巨球蛋白血症(WM)。

【第16項】

如請求項13之方法，其中該非霍奇金氏淋巴瘤症狀係復發性或難治療的B細胞非霍奇金氏淋巴瘤。

【第17項】

如請求項13之方法，其中該非霍奇金氏淋巴瘤症狀係表現CD19之B細胞非霍奇金氏淋巴瘤。

【第18項】

如請求項13之方法，其中該病患已針對非霍奇金氏淋巴瘤症狀進行治療。

【第19項】

如請求項13之方法，其中該病患的利妥昔單抗(rituxi-mab)治療失

敗。

【第20項】

如請求項13之方法，其中該非霍奇金氏淋巴瘤症狀係耐利妥昔單抗疾病。

【第21項】

如請求項13之方法，其中該病患已接受自體或異體幹細胞移植。

【第22項】

如請求項1至21中任一項之方法，其中該抗-CD19類美登醇免疫結合物係經靜脈投與。

【第23項】

如請求項1至22中任一項之方法，其安全且有效。

【第24項】

如請求項1至23中任一項之方法，其進一步包括同時或連續投與有效量的化療劑。

【第25項】

如請求項1至24中任一項之方法，其中該抗-CD19類美登醇免疫結合物包括特異性結合至CD19抗原的抗體與類美登醇家族之細胞毒素結合。

【第26項】

如請求項1至25中任一項之方法，其中該抗-CD19類美登醇免疫結合物包括特異性結合至CD19抗原的抗體與DM4結合。

【第27項】

如請求項1至26中任一項之方法，其中該抗-CD19類美登醇免疫結合物包括特異性結合至CD19抗原的抗體經由可裂解連接體與DM4結合。

【第28項】

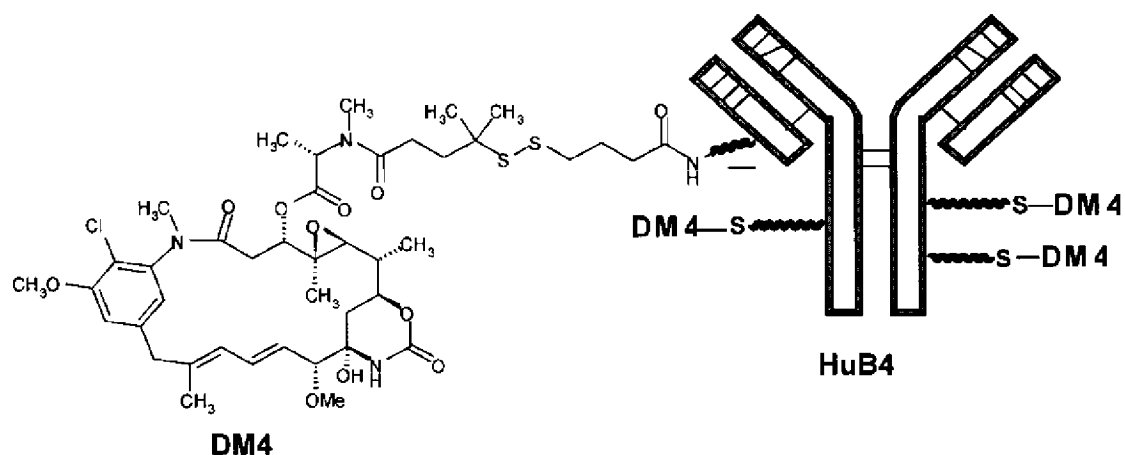
如請求項1至27中任一項之方法，其中該抗-CD19類美登醇免疫結合物包括特異性結合至CD19抗原的抗體經由SPDB與DM4結合。

【第29項】

如請求項1至28中任一項之方法，其中該抗-CD19類美登醇免疫結合物包括特異性結合至CD19抗原的抗體經由SPDB與DM4結合，其中約3.5個DM4分子係經由SPDB連接體結合至各huB4分子。

【第30項】

如請求項1至29中任一項之方法，其中該抗-CD19類美登醇免疫結合物具有下式：



【第31項】

如請求項1至30中任一項之方法，其中該抗-CD19類美登醇免疫結合物包括抗體且該抗體包括六個互補決定區(CDR)，該CDR具有SEQ ID NO 1至6表示的序列。

【第32項】

如請求項1至30中任一項之方法，其中該抗CD-19類美登醇免疫結合

物包括抗體且該抗體包括輕鏈，其中該輕鏈之序列與SEQ ID NO. 7顯示的序列具有至少60%，較佳至少75%，更佳至少85%，仍更佳95%及甚至更佳至少99%同一性。

【第33項】

如請求項1至30中任一項之方法，其中該抗-CD19類美登醇免疫結合物包括抗體且該抗體包括重鏈，其中該重鏈之序列與SEQ ID NO. 8顯示的序列具有至少60%，較佳至少75%，更佳至少85%，仍更佳95%及甚至更佳至少99%同一性。

【第34項】

如請求項1至30中任一項之方法，其中該抗-CD19類美登醇免疫結合物包括抗體且該抗體包括輕鏈及重鏈，該輕鏈具有SEQ ID NO. 7表示的序列，及該重鏈具有SEQ ID NO. 8表示的序列。

【第35項】

如請求項1至30中任一項之方法，其中該抗-CD19類美登醇免疫結合物包括HuB4抗體。

【第36項】

如請求項1至30中任一項之方法，其中該抗-CD19類美登醇免疫結合物係HuB4-DM4結合物。

【第37項】

如請求項2至30中任一項之方法，其中該給藥方案降低HuB4-DM4結合物治療所致的毒性。

【第38項】

一種抗-CD19類美登醇免疫結合物，其用於治療診斷患有CD19+細

胞惡性症狀之人類病患，以包括以下步驟的方法：對該病患投與約55 mg/m²初始劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物；及對該病患投與多次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，其中該等隨後劑量在時間上彼此間隔約一週。

【第39項】

一種抗-CD19類美登醇免疫結合物，其用於治療診斷患有CD19+細胞惡性症狀之人類病患，以包括以下步驟的方法：對該病患投與約55 mg/m²初始劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物；然後對該病患投與多次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，在時間上彼此間隔約一週；及在另一步驟中投與多次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，在時間上彼此間隔約兩週。

【第40項】

一種製造物件，其包括：

- a)包裝材料，
- b)抗-CD19類美登醇免疫結合物，及
- c)該包裝材料所包含的標籤或包裝插頁，其說明該抗-CD19類美登醇免疫結合物係以約55 mg/m²初始劑量，及多次約55 mg/m²隨後劑量在時間上彼此間隔約一週投與病患。

【第41項】

一種製造物件，其包括：

- a)包裝材料，
- b)抗-CD19類美登醇免疫結合物，及
- c)該包裝材料所包含的標籤或包裝插頁，其說明該抗-CD19類美

登醇免疫結合物係以約55 mg/m²初始劑量，隨後以多次約55 mg/m²隨後劑量在時間上彼此間隔約一週，及隨後以多次約55 mg/m²隨後劑量在時間上彼此間隔約兩週投與病患。

【第42項】

一種製造物件，其包括：

a)包裝材料，

b)抗-CD19類美登醇免疫結合物，及

c)該包裝材料所包含的標籤或包裝插頁，其說明該抗-CD19類美登醇免疫結合物係以約55 mg/m²之劑量投與病患以使毒性風險減至最小。

【第43項】

如請求項42之製造物件，其中眼相關不良事件(所有等級)之發生率係低於40%。

【第44項】

如請求項42之製造物件，其中等級3/4之眼相關不良事件之發生率係低於13%。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種對有需要病患治療CD19+ B細胞惡性症狀之方法，該方法包括對該病患投與治療有效量之抗-CD19類美登醇免疫結合物。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該免疫結合物係以降低治療所致毒性之給藥方案投與。

【第3項】

如請求項1及2中任一項之方法，其中該毒性係導致眼相關不良事件的眼毒性。

【第4項】

如請求項3之方法，其中所有等級的眼相關不良事件之發生率係低於40%。

【第5項】

如請求項3之方法，其中等級3或4的眼相關不良事件之發生率係低於13%。

【第6項】

一種對有需要病患治療CD19+ B細胞惡性症狀的方法，該方法包括以下步驟：對病患投與約55 mg/m²初始劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物；及對該病患投與多次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，其中該等隨後劑量在時間上彼此間隔約一週。

【第7項】

如請求項6之方法，其中初始劑量投與之後投與至少6次劑量，在時

間上彼此間隔約一週。

【第8項】

如請求項6及7中任一項之方法，其中初始劑量投與之後投與6次至14次劑量，在時間上彼此間隔約一週。

【第9項】

如請求項6及7中任一項之方法，其中該方法包括以下步驟：

對病患投與約55 mg/m²初始劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，及

對該病患投與至少6次約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19，在時間上彼此間隔約一週。

【第10項】

如請求項6之方法，其中該方法包括另一步驟：投與約55 mg/m²隨後劑量的抗-CD19類美登醇免疫結合物，其中該等劑量在時間上彼此間隔約兩週。