



(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 I865521 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 11 日

(21) 申請案號：109114329 (22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 29 日

(51) Int. Cl. : **C07K16/28 (2006.01)** **C07K16/30 (2006.01)**
A61K39/395 (2006.01) **A61P35/00 (2006.01)**

(30) 優先權：2019/04/29 美國 62/839,974
2019/06/12 美國 62/860,598

(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：亞當斯 莎琳 ADAMS, SHARLENE (US)；史洛斯 卡倫 SLOSS, CALLUM
(US)；史韋德麥凱 派崔克 ZWEIDLER-MCKAY, PATRICK (US)

(74) 代理人：林志剛

(56) 參考文獻：
US 2019/0106498A1 WO 2018/223002A1

審查人員：吳思嫻

申請專利範圍項數：32 項 圖式數：11 共 184 頁

(54) 名稱

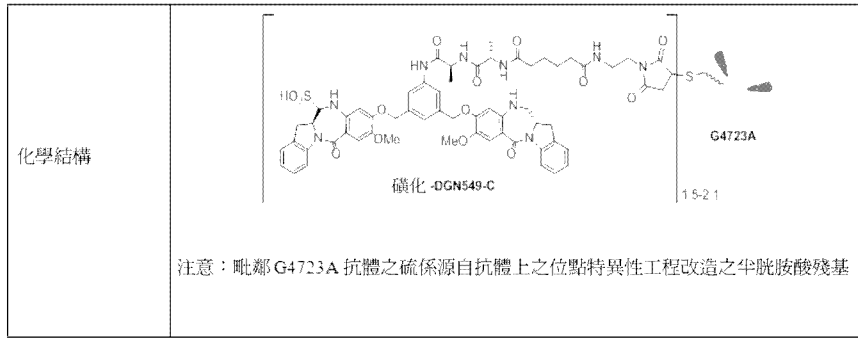
包含抗 CD 1 2 3 免疫結合物之治療組合

(57) 摘要

本文提供結合至 CD123 之免疫結合物(例如，IMGN632)與 BCL-2 抑制劑(例如，維奈托克 (venetoclax))及/或低甲基化劑(例如，阿紫胞苷(azacitidine)或地西他濱(decitabine))的治療組合。亦提供投與該等組合以臨床效能及/或降低之毒性治療血液惡性腫瘤的方法。亦提供使用結合至 CD123 之免疫結合物(例如，IMGN632)治療作為微量殘存疾病存在之血液惡性腫瘤的方法。

Therapeutic combinations of immunoconjugates that bind to CD123 (e.g., IMGN632) with BCL-2 inhibitors (e.g., venetoclax), and/or a hypomethylating agent (e.g., azacitidine or decitabine) are provided. Methods of administering the combinations to treat hematological malignancies with clinical efficacy and/or decreased toxicity are also provided. Methods of treating hematological malignancies present as minimal residual disease using immunoconjugates that bind to CD123 (e.g., IMGN632) are also provided.

指定代表圖：



【圖 1A】



I865521

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含抗 C D 1 2 3 免疫結合物之治療組合

【英文發明名稱】

THERAPEUTIC COMBINATIONS COMPRISING ANTI-CD123
IMMUNOCONJUGATES

【中文】

本文提供結合至 CD123 之免疫結合物(例如，IMGN632)與 BCL-2 抑制劑(例如，維奈托克(venetoclax))及/或低甲基化劑(例如，阿紮胞苷(azacitidine)或地西他濱(decitabine))的治療組合。亦提供投與該等組合以臨床效能及/或降低之毒性治療血液惡性腫瘤的方法。亦提供使用結合至 CD123 之免疫結合物(例如，IMGN632)治療作為微量殘存疾病存在之血液惡性腫瘤的方法。

【英文】

Therapeutic combinations of immunoconjugates that bind to CD123 (e.g., IMGN632) with BCL-2 inhibitors (e.g., venetoclax), and/or a hypomethylating agent (e.g., azacitidine or decitabine) are provided. Methods of administering the combinations to treat hematological malignancies with clinical efficacy and/or decreased toxicity are also provided. Methods of treating hematological malignancies present as minimal residual disease using immunoconjugates that bind to CD123 (e.g., IMGN632) are also provided.

【指定代表圖】第(1A)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】

包含抗 C D 1 2 3 免疫結合物之治療組合

【英文發明名稱】

THERAPEUTIC COMBINATIONS COMPRISING ANTI-CD123
IMMUNOCONJUGATES

【技術領域】

【0001】本發明之領域概言之係關於抗 CD123 免疫結合物與低甲基化劑 (HMA) 及 / 或 B 細胞白血病 / 淋巴瘤 -2 (BCL-2) 拮抗劑之組合，該等組合用於治療血液惡性腫瘤。

【先前技術】

【0002】癌症係發達國家中死亡之主要原因之一，其中僅在美國，每年即有超過一百萬人被診斷患有癌症及 500,000 人死亡。總之，估計 3 人中超過 1 人在其壽命內將發生某種形式之癌症。

【0003】CD123 係介白素 -3 受體之 α -亞單位 (IL-3R α)。CD123 在正常造血幹細胞上之表現低 (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，該等血液惡性腫瘤包括急

性骨髓性白血病(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)、處於母細胞危象/期之慢性骨髓性白血病(BP-CML)及母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅瘤(BPDCN) (Testa 2014)。介白素-3係由活化之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該等造血細胞之存活(Testa 2014)。正常造血幹細胞上之CD123水準極低，但早期共同髓系前驅細胞(early common myeloid progenitor)表現較高之CD123水準(Testa 2014, Jordan 2000)。正常組織上之CD123之中等至高表現限於稀少的白血球群體(諸如漿細胞樣樹突細胞及嗜鹼性球)(Jordan 2000, Testa 2014)。

【0004】急性骨髓性白血病係成人中急性白血病之最常見形式，且在美國佔白血病死之最大數量。2017年，估計每年21,380人被診斷患有AML且10,590名患者死於該疾病(Siegel等人，*CA Cancer J Clin.* 2017；67(1):7-30 (2017))。診斷之中值年齡係66歲。據報導，AML之前線化學療法在70%-80%之60歲或更年輕之患者中以及在大約50%之老年患者中誘導完全反應(CR)。「適合」患者被判斷為能夠耐受強化治療，通常更年輕(<60歲)，且通常接受一至兩個週期之「7+3」誘導，該「7+3」為阿糖胞苷(cytarabine)與蒽環(通常為道諾黴素(daunorubicin))之組合。在此之後，該等適合患者可接受高劑量之阿糖胞苷一或多個週期，且可接受幹細胞移植。標準誘導及誘導後療法產生大約一年之中值緩解持續時間，且在25%-35%之患

者中可能治癒。通常更年長之「不適合」患者通常接受維奈托克(venetoclax)、阿紫胞苷(azacitidine)(一種低甲基化劑)。大多數AML患者最終會復發，且AML補救方案提供具有顯著毒性之不良結果。因此，需要在此復發群體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係一種源自骨髓樹突細胞前體之罕見的侵襲性血液惡性腫瘤，除了淋巴結、血液及骨髓累及之外，其通常表現為皮膚病灶。以CD4、CD56及CD123表現以及其他標記為特徵，BPDCN母細胞表現高水準之CD123。不幸的是，對於前線治療中所用之急性淋巴母細胞性白血病(ALL)及AML方案二者，皆無用於BPDCN之標準護理。儘管在前線疾病中CR率為47%-86%，但中值總體存活期為大約12-16個月。在無標準治療選擇之情況下，大多數BPDCN患者最終會復發。

【0006】急性淋巴母細胞性白血病係一種源自淋巴前體之罕見的侵襲性血液惡性腫瘤，其通常表現為淋巴結、血液及骨髓累及。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母細胞類似之水準表現CD123。儘管初始緩解率高，但在小於60歲之患者中長期存活率為35%-40%，且老年患者小於10%(Goldstone 2008)。患有復發性ALL之患者具有幾種化學治療選擇，以及利用美國食品藥品管理局批准之抗CD19雙特異性布利莫單抗(blinatumomab)之免疫療法。然而，該等患者之長期存活仍然很差。

【0007】鑒於目前可用之治療劑不能治療許多血液惡性腫瘤，需要更有效介入。

【發明內容】

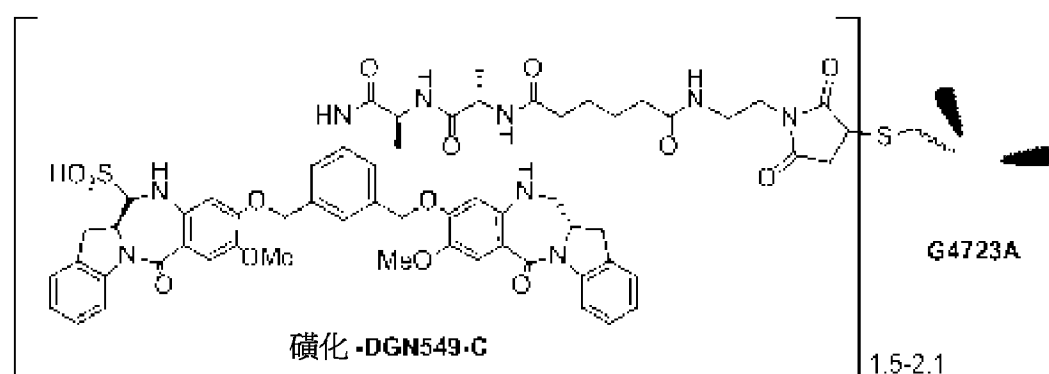
【0008】本文提供抗CD123免疫結合物（例如IMGN632）與BCL-2抑制劑及/或低甲基化劑之組合。本文亦提供使用該組合治療患有癌症之患者的方法。

【0009】在某些情況下，治療個體之血液惡性腫瘤的方法包括向有需要之個體投與結合至CD123之免疫結合物，其中該免疫結合物包含抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包括包含胺基酸序列SEQ ID NO: 5之重鏈可變區CDR1、包含胺基酸序列SEQ ID NO: 6之重鏈可變區CDR2及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 7之重鏈可變區CDR3，及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 8之輕鏈可變區CDR1、包含胺基酸序列SEQ ID NO: 9之輕鏈可變區CDR2及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 10之輕鏈可變區CDR3；及BCL-2抑制劑、低甲基化劑或其組合。在某些情況下，免疫結合物與BCL-2抑制劑組合投與。在某些情況下，免疫結合物與低甲基化劑組合投與。在某些情況下，免疫結合物與BCL-2抑制劑及低甲基化劑組合投與。

【0010】在某些情況下，抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO:1中所示之胺基酸序列的VH及/或包含SEQ ID NO: 2中所示之胺基酸序列的VL。在某些情況下，抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區及/或輕鏈恆定區。在某

些情況下，抗體或抗原結合片段包括包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的重鏈及/或包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈。

【0011】在某些情況下，免疫結合物包含細胞毒素。在某些情況下，細胞毒素係DNA烷基化劑。在某些情況下，DNA烷基化劑係吡啶基-苯并二氮吡(IGN) DNA烷基化劑。在某些情況下，免疫結合物包含肽連接體。在某些情況下，免疫結合物係IMGN632。在某些情況下，免疫結合物係在包含具有以下結構之免疫結合物的醫藥組合物中投與：



其中

G4723A包括包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈。

【0012】在某些情況下，投與係前線療法。在某些情況下，靜脈內投與免疫結合物。

【0013】在某些情況下，免疫結合物與BCL-2抑制劑、低甲基化劑或其組合之投與產生協同效應。在某些情況下，免疫結合物及BCL-2抑制劑之投與所產生之毒性不比單獨免疫結合物或單獨BCL-2抑制劑之投與所產生的毒

性大。在某些情況下，免疫結合物及低甲基化劑之投與所產生之毒性不比單獨免疫結合物或單獨低甲基化劑之投與所產生的毒性大。在某些情況下，免疫結合物、BCL-2抑制劑及低甲基化劑之投與所產生之毒性不比免疫結合物、BCL-2抑制劑及/或低甲基化劑之投與所產生的毒性大。

【0014】在某些情況下，免疫結合物在21天週期中投與一次。在某些情況下，免疫結合物在21天週期中以約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg之劑量投與一次。在某些情況下，免疫結合物在21天週期中以約0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg之劑量投與一次。在某些情況下，劑量係約0.015 mg/kg、約0.045 mg/kg或約0.09 mg/kg。在某些情況下，劑量係約0.015 mg/kg、約0.045 mg/kg或約0.135 mg/kg。在某些情況下，劑量係約0.045 mg/kg。在某些情況下，劑量係約0.03 mg/kg。

【0015】在某些情況下，免疫結合物在21天週期中投與三次。在某些情況下，21天週期中所投與之免疫結合物的總量係約0.045 mg/kg、約0.09 mg/kg或約0.18 mg/kg。在某些情況下，21天週期中所投與之免疫結合物的總量係約0.135 mg/kg。在某些情況下，在21天週期中之三次中之每一者時投與約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg之免疫結合物。在某些情況下，在21天週期中之三次中之每一者時投與約0.015 mg/kg、約0.03 mg/kg或約0.06 mg/kg。在某些情況下，在21天週期中之三次中之每一者時投與約0.045 mg/kg。在某些情況下，免疫結合物之第一次投與係在21

天週期之第7天。在某些情況下，免疫結合物之第二次投與係在21天週期之第10天。在某些情況下，第三次投與係在21天週期之第14天。在某些情況下，第一次投與、第二次投與及第三次投與分別係在21天週期之第7天、第10天及第14天。

【0016】在某些情況下，BCL-2抑制劑係維奈托克。在某些情況下，BCL-2抑制劑以400 mg之劑量投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑係維奈托克。在某些情況下，BCL-2抑制劑以200 mg之劑量投與。

【0017】在某些情況下，BCL-2抑制劑在21天週期中每日投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在21天週期之第1天以100 mg之劑量、在21天週期之第2天以200 mg之劑量且在21天週期之第3-21天以400 mg之劑量投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在21天週期之第1天以100 mg之劑量、在21天週期之第2天以200 mg之劑量且在21天週期之第3-7天或第3-14天以400 mg之劑量投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在21天週期之第1天以100 mg之劑量投與，且在21天週期之第2-21、2-14或2-7天以200 mg之劑量投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在21天週期之第1-7天投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在21天週期之第1-8天投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在21天週期之第1-14天投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在21天週期之第1-18天投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在21天週期之第1-21天投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑經口投與。

【0018】在某些情況下，在BCL-2抑制劑之投與起始後六天，起始免疫結合物之投與。

【0019】在某些情況下，免疫結合物在28天週期中投與一次。在某些情況下，免疫結合物在28天週期中以約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg之劑量投與一次。在某些情況下，免疫結合物在28天週期中以約0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg之劑量投與一次。在某些情況下，劑量係約0.015 mg/kg、約0.045 mg/kg或約0.09 mg/kg。在某些情況下，劑量係約0.015 mg/kg、約0.045 mg/kg或約0.135 mg/kg。在某些情況下，劑量係約0.045 mg/kg。在某些情況下，劑量係約0.03 mg/kg。

【0020】在某些情況下，免疫結合物在28天週期中投與三次。在某些情況下，28天週期中所投與之免疫結合物的總量係約0.045 mg/kg、約0.09 mg/kg或約0.18 mg/kg。在某些情況下，28天週期中所投與之免疫結合物的總量係約0.135 mg/kg。在某些情況下，在28天週期中之三次中之每一者時投與約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg之免疫結合物。在某些情況下，在28天週期中之三次中之每一者時投與約0.015 mg/kg、約0.03 mg/kg或約0.06 mg/kg之免疫結合物。在某些情況下，在28天週期中之三次中之每一者時投與約0.135 mg/kg之免疫結合物。在某些情況下，免疫結合物之第一次投與係在28天週期之第7天。在某些情況下，免疫結合物之第二次投與係在28天週期之第10天。在某些情況下，免疫結合物之第三次投與係在28天週期之第

14天。在某些情況下，免疫結合物之第一次投與、第二次投與及第三次投與分別係在28天週期之第7天、第10天及第14天。

【0021】在某些情況下，BCL-2抑制劑係維奈托克。在某些情況下，BCL-2抑制劑以400 mg之劑量投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑以200 mg之劑量投與。

【0022】在某些情況下，BCL-2抑制劑在28天週期中每日投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在28天週期之第1天以100 mg之劑量、在28天週期之第2天以200 mg之劑量且在28天週期之第3-28天以400 mg之劑量投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在28天週期之第1天以100 mg之劑量、在28天週期之第2天以200 mg之劑量且在28天週期之第3-7天或第3-14天以400 mg之劑量投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在28天週期之第1天以100 mg之劑量投與，且在28天週期之第2-28、2-14或2-7天以200 mg之劑量投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在28天週期之第1-7天投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在28天週期之第1-8天投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在28天週期之第1-14天投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在28天週期之第1-18天投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在28天週期之第1-21天投與。在某些情況下，BCL-2抑制劑在28天週期之第1-28天投與。

【0023】在某些情況下，BCL-2抑制劑經口投與。在某些情況下，在BCL-2抑制劑之投與起始後六天，起始免

疫結合物之投與。

【0024】在某些情況下，低甲基化劑係阿紮胞苷。在某些情況下，在28天週期中投與阿紮胞苷。在某些情況下，阿紮胞苷在28天週期之第1-7天每日投與一次。在某些情況下，阿紮胞苷在28天週期之第3-7天每日投與一次。在某些情況下，阿紮胞苷在28天週期之第1-5天每日投與一次。在某些情況下，阿紮胞苷以約75 mg/m²之劑量投與。在某些情況下，阿紮胞苷皮下投與。在某些情況下，阿紮胞苷靜脈內投與。

【0025】在某些情況下，低甲基化劑係地西他濱(decitabine)。在某些情況下，地西他濱靜脈內投與。

【0026】在某些情況下，血液惡性腫瘤作為微量殘存疾病(MRD)存在於個體中。

【0027】在某些情況下，治療人類個體中作為微量殘存疾病存在之血液惡性腫瘤的方法包括向該個體投與包含連接至細胞毒性劑之抗CD123抗體或其抗原結合片段的抗CD123免疫結合物。在某些情況下，免疫結合物以約0.045 mg/kg至約0.18 mg/kg之劑量投與。在某些情況下，投與給個體約0.045 mg/kg、約0.09 mg/kg、約0.135 mg/kg或約0.18 mg/kg。在某些情況下，投與給個體約0.045 mg/kg。在某些情況下，投與給個體約0.03 mg/kg。在某些情況下，靜脈內投與免疫結合物。在某些情況下，血液惡性腫瘤係白血病。在某些情況下，免疫結合物在21天週期中投與給個體一次。

【0028】在某些情況下，投與持續一個週期。在某些情況下，投與持續超過一個週期。在某些情況下，投與持續至少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。在某些情況下，投與持續約2-4個週期、約2-6個週期、約2-8個週期、約2-10個週期或約2-12個週期。

【0029】在某些情況下，該方法進一步包括在個體中發生劑量限制性毒性且已經降低至基線或 ≤ 2 級之後投與降低劑量之免疫結合物。

【0030】在某些情況下，進一步投與免疫結合物作為維持療法。

【0031】在某些情況下，維持療法包括在21天週期中投與免疫結合物一次。在某些情況下，維持療法包括在21天週期中投與約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg之劑量的免疫結合物一次。在某些情況下，維持療法包括在21天週期中投與約0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg之劑量的免疫結合物一次。在某些情況下，維持療法包括在21天週期中投與0.015 mg/kg之劑量的免疫結合物一次。在某些情況下，維持療法包括在21天週期中投與約0.045 mg/kg之劑量的免疫結合物一次。在某些情況下，維持療法包括在21天週期中投與約0.03 mg/kg之劑量的免疫結合物一次。在某些情況下，維持療法包括在21天週期中投與約0.09 mg/kg之劑量的免疫結合物一次。在某些情況下，維持療法包括在21天

週期中投與約0.135 mg/kg之劑量的免疫結合物一次。在某些情況下，維持療法包括在21天週期中投與免疫結合物三次。在某些情況下，在維持療法期間，21天週期中所投與之免疫結合物的總量係約0.045 mg/kg、約0.09 mg/kg或約0.18 mg/kg。在某些情況下，在維持療法期間，21天週期中所投與之免疫結合物的總量係約0.135 mg/kg。在某些情況下，在維持療法期間，在21天週期中之三次中之每一者時投與約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg之免疫結合物。在某些情況下，在維持療法期間，在21天週期中之三次中之每一者時投與約0.015 mg/kg之免疫結合物。在某些情況下，在維持療法期間，在21天週期中之三次中之每一者時投與約0.03 mg/kg之免疫結合物。在某些情況下，在維持療法期間，在21天週期中之三次中之每一者時投與約0.045 mg/kg之免疫結合物。在某些情況下，在維持療法期間，在21天週期中之三次中之每一者時投與約0.06 mg/kg之免疫結合物。

【0032】 在某些情況下，血液惡性腫瘤係復發性血液惡性腫瘤。在某些情況下，血液惡性腫瘤係難治性血液惡性腫瘤。在某些情況下，血液惡性腫瘤係急性骨髓性白血病(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)、處於母細胞危象/期之慢性骨髓性白血病(BP-CML)及母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅瘤(BPDCN)。在某些情況下，血液惡性腫瘤係AML。在某些情況下，AML係復發性AML。在某些情況下，AML係難治

性 AML。在某些情況下，血液惡性腫瘤係 BPDCN。在某些情況下，BPDCN 係復發性 BPDCN。在某些情況下，BPDCN 係難治性 BPDCN。在某些情況下，血液惡性腫瘤係 ALL。在某些情況下，ALL 係復發性 ALL。在某些情況下，ALL 係難治性 ALL。在某些情況下，血液惡性腫瘤係慢性骨髓單核球形白血病 (CMML)。在某些情況下，CMML 係復發性 CMML。在某些情況下，CMML 係難治性 CMML。在某些情況下，血液惡性腫瘤係骨髓纖維化 (MF)。在某些情況下，MF 係復發性 MF。在某些情況下，MF 係難治性 MF。在某些情況下，血液惡性腫瘤係骨髓發育不良症候群 (MDS)。在某些情況下，MDS 係復發性 MDS。在某些情況下，MDS 係難治性 MDS。

【0033】 在某些情況下，血液惡性腫瘤係表現 CD123 之血液惡性腫瘤。在某些情況下，在投與之前，已在自血液惡性腫瘤獲得之樣品中偵測到 CD123。在某些情況下，使用流式細胞術偵測 CD123。在某些情況下，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。

【0034】 在某些情況下，血液惡性腫瘤中至少 80% 之細胞表現 CD123。在某些情況下，在投與之前，已在自血液惡性腫瘤獲得之樣品中的至少 80% 之細胞中偵測到 CD123。在某些情況下，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的至少 80% 之細胞中之 CD123。

【0035】在某些情況下，血液惡性腫瘤對IMGN632具有抗性。

【0036】在某些情況下，血液惡性腫瘤表現多重抗藥性1 (MDR1)。在某些情況下，血液惡性腫瘤表現P-糖蛋白 (P-gp)。在某些情況下，個體具有大於500/ μ L之絕對嗜中性球計數。

【0037】在某些情況下，個體接受至少一線先前療法。在某些情況下，個體接受至少兩線先前療法。在某些情況下，個體接受至少三線先前療法。在某些情況下，癌症先前經維奈托克治療。在某些情況下，癌症先前未經維奈托克治療。在某些情況下，先前經低甲基化劑治療。在某些情況下，癌症先前未經低甲基化劑治療。

【0038】在某些情況下，在投與免疫結合物之前，個體已經皮質類固醇預治療。在一些情況下，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。在某些情況下，皮質類固醇係苯海拉明(diphenhydramine)、乙醯胺酚(acetaminophen)、對乙醯胺基酚(paracetamol)、地塞米松(dexamethasone)或其組合。

【0039】在某些情況下，免疫結合物及BCL-2抑制劑、低甲基化劑或其組合在單獨醫藥組合物中投與。

【0040】在某些情況下，免疫結合物及BCL-2抑制劑、低甲基化劑或其組合在單獨醫藥組合物中投與。

【0041】在某些情況下，個體係人類。

【0042】在某些情況下，治療人類個體之血液惡性腫

瘤的方法包括在21天週期中向有需要之個體投與IMGN632及維奈托克，其中IMGN632在週期之第7天以約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg之劑量靜脈內投與(視情況地，其中劑量係約0.015 mg/kg、約0.045 mg/kg或約0.09 mg/kg)，且其中維奈托克在週期之第1天以100 mg之劑量、在週期之第2天以200 mg之劑量及在週期之第3-21天以400 mg之劑量經口投與。

【0043】 在某些情況下，治療人類個體之血液惡性腫瘤的方法包括在21天週期中向有需要之個體投與IMGN632及維奈托克，其中IMGN632在週期之第7天以約0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg之劑量靜脈內投與(視情況地，其中劑量係約0.135 mg/kg)，且其中維奈托克在週期之第1天以100 mg之劑量、在週期之第2天以200 mg之劑量及在週期之第3-21天以400 mg之劑量經口投與。

【0044】 在某些情況下，治療人類個體之血液惡性腫瘤的方法包括在21天週期中向有需要之個體投與IMGN632及維奈托克，其中IMGN632在週期之第7天以約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg之劑量靜脈內投與(視情況地，其中劑量係約0.015 mg/kg、約0.045 mg/kg或約0.09 mg/kg)，且其中維奈托克以400 mg之經口日劑量投與。

【0045】 在某些情況下，治療人類個體之血液惡性腫瘤的方法包括在21天週期中向有需要之個體投與IMGN632及維奈托克，其中IMGN632在週期之第7天以約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg之劑量靜脈內投與，且其中維奈托克

以 400 mg 之經口日劑量投與。在某些情況下，維奈托克在 21 天週期之第 1-7 天投與。在某些情況下，維奈托克在 21 天週期之第 1-8 天投與。在某些情況下，維奈托克在 21 天週期之第 1-14 天投與。在某些情況下，維奈托克在 21 天週期之第 1-18 天投與。在某些情況下，維奈托克在 21 天週期之第 1-21 天投與。在某些情況下，IMGN632 以約 0.045 mg/kg 之劑量投與。在某些情況下，IMGN632 以約 0.03 mg/kg 之劑量投與。在某些情況下，IMGN632 以約 0.015 mg/kg 之劑量投與。

【0046】在某些情況下，治療人類個體之血液惡性腫瘤的方法包括在 21 天週期中向有需要之個體投與 IMGN632 及維奈托克，其中 IMGN632 在週期之第 7 天以約 0.015 mg/kg 至約 0.135 mg/kg 之劑量靜脈內投與(視情況地，其中劑量係約 0.135 mg/kg)，且其中維奈托克以 400 mg 之經口日劑量投與。

【0047】在某些情況下，治療人類個體之血液惡性腫瘤的方法包括在 21 天週期中向有需要之個體投與 IMGN632 及維奈托克，其中 IMGN632 在週期之第 7、10 及 14 天以約 0.015 mg/kg 至約 0.06 mg/kg 之劑量靜脈內投與(視情況地，其中劑量係約 0.015 mg/kg、約 0.03 mg/kg 或約 0.06 mg/kg)，且其中維奈托克在週期之第 1 天以 100 mg 之劑量、在週期之第 2 天以 200 mg 之劑量及在週期之第 3-21 天以 400 mg 之劑量經口投與。

【0048】在某些情況下，治療人類個體之血液惡性腫

瘤的方法包括在21天週期中向有需要之個體投與IMGN632及維奈托克，其中IMGN632在週期之第7、10及14天以約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg之劑量靜脈內投與(視情況地，其中劑量係約0.015 mg/kg、約0.03 mg/kg或約0.06 mg/kg)，且其中維奈托克以400 mg之經口日劑量投與。

【0049】在某些情況下，治療人類個體之血液惡性腫瘤的方法包括在28天週期中向有需要之個體投與IMGN632及阿紮胞苷，其中IMGN632在週期之第7天以約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg之劑量靜脈內投與，視情況地其中劑量係約0.015 mg/kg、約0.045 mg/kg或約0.09 mg/kg，且其中阿紮胞苷在週期之第1-7天以75 mg/m²之劑量皮下或靜脈內投與。

【0050】在某些情況下，治療人類個體之血液惡性腫瘤的方法包括在28天週期中向有需要之個體投與IMGN632及阿紮胞苷，其中IMGN632在週期之第7天以約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg之劑量靜脈內投與，視情況地其中劑量係約0.015 mg/kg、約0.03mg/kg、約0.045 mg/kg或約0.09 mg/kg，且其中阿紮胞苷以75 mg/m²之劑量皮下或靜脈內投與。在某些情況下，阿紮胞苷在週期之第1-7天投與。在某些情況下，阿紮胞苷在週期之第1-5天投與。在某些情況下，IMGN632以約0.045 mg/kg之劑量投與。在某些情況下，IMGN632以約0.03 mg/kg之劑量投與。

【0051】在某些情況下，治療人類個體之血液惡性腫瘤的方法包括在28天週期中向有需要之個體投與IMGN632

及阿紫胞苷，其中 IMG N632 在週期之第 7 天以約 0.015 mg/kg 至約 0.135 mg/kg 之劑量靜脈內投與，視情況地其中劑量係約 0.135 mg/kg，且其中阿紫胞苷在週期之第 1-7 天以 75 mg/m² 之劑量皮下或靜脈內投與。

【0052】在某些情況下，治療人類個體之血液惡性腫瘤的方法包括在 28 天週期中向有需要之個體投與 IMG N632 及阿紫胞苷，其中 IMG N632 在週期之第 7、10 及 14 天以約 0.015 mg/kg 至約 0.06 mg/kg 之劑量靜脈內投與，視情況地其中劑量係約 0.015 mg/kg、約 0.03 mg/kg 或約 0.06 mg/kg，且其中阿紫胞苷在週期之第 1-7 天以 75 mg/m² 之劑量皮下或靜脈內投與。

【0053】在某些情況下，治療人類個體之血液惡性腫瘤的方法包括在 28 天週期中向有需要之個體投與 IMG N632 及阿紫胞苷，其中 IMG N632 在週期之第 7、10 及 14 天以約 0.015 mg/kg 至約 0.06 mg/kg 之劑量靜脈內投與，且其中阿紫胞苷以 75 mg/m² 之劑量皮下或靜脈內投與。在某些情況下，阿紫胞苷在週期之第 1-7 天投與。在某些情況下，阿紫胞苷在週期之第 1-5 天投與。在某些情況下，IMG N632 以約 0.045 mg/kg 之劑量投與。在某些情況下，IMG N632 以約 0.03 mg/kg 之劑量投與。

【0054】在某些情況下，該方法進一步包括投與維奈托克。在某些情況下，維奈托克在 28 天週期之第 1-7 天投與。在某些情況下，維奈托克在 28 天週期之第 1-8 天投與。在某些情況下，維奈托克在 28 天週期之第 1-14 天投與。

與。在某些情況下，維奈托克在28天週期之第1-18天投與。在某些情況下，維奈托克在28天週期之第1-21天投與。在某些情況下，維奈托克在28天週期之第1-28天投與。

【0055】在某些情況下，該方法進一步包括在週期之第1天以100 mg之劑量、在週期之第2天以200 mg之劑量及在週期之第3-28天以400 mg之劑量經口投與維奈托克。在某些情況下，該方法進一步包括以400 mg之經口日劑量投與維奈托克。

【0056】在某些情況下，血液惡性腫瘤係AML。在某些情況下，血液惡性腫瘤係BPDCN。在某些情況下，血液惡性腫瘤係ALL。在某些情況下，血液惡性腫瘤係慢性骨髓單核球性白血病(CMML)。在某些情況下，血液惡性腫瘤係骨髓纖維化(MF)。在某些情況下，血液惡性腫瘤係骨髓發育不良症候群(MDS)。

【圖式簡單說明】

【0057】[圖1A]顯示IMGN632之化學結構。IMGN632係包含免疫結合物之組合物，該等免疫結合物含有在亞硫酸氫鈉中與細胞毒性酬載DGN549-C連接之抗CD123 G4723A抗體。組合物中之大多數免疫結合物呈圖1A中所示之磺化形式。

【0058】[圖1B]顯示含有與細胞毒性酬載DGN549-C(單亞胺結構)連接之抗CD123 G4723A抗體之免疫結合物的

未磺化形式，該細胞毒性酬載 DGN549-C 亦可存在於 IMG N632 組合物中。

【0059】 [圖 2A] 顯示寬範圍劑量之 IMG N632 針對三種急性骨髓性白血病 (AML) (EOL-1、MV4-11、KG-1) 細胞株之抗腫瘤活性。

【0060】 [圖 2B] 顯示寬範圍劑量之維奈托克針對三種 AML (EOL-1、MV4-11、KG-1) 細胞株之抗腫瘤活性。

【0061】 [圖 2C] 顯示較窄範圍劑量之 IMG N632 針對四種 AML (EOL-1、MV4-11、KG-1、Molm-13) 細胞株之抗腫瘤活性。

【0062】 [圖 2D] 顯示較窄範圍劑量之維奈托克針對四種 AML (EOL-1、MV4-11、KG-1、Molm-13) 細胞株之抗腫瘤活性。

【0063】 [圖 3A] 顯示 IMG N632 及增加劑量之維奈托克 (0.625 nM、1.25nM、2.5nM、5nM、10nM、20nM) 針對 EOL-1 細胞株之抗腫瘤活性。

【0064】 [圖 3B] 顯示 IMG N632 及增加劑量之維奈托克 (0.625 nM、1.25nM、2.5nM、5nM、10nM、20nM) 在 MV4-11 細胞株中之抗腫瘤活性。

【0065】 [圖 3C] 顯示 IMG N632 及增加劑量之維奈托克 (0.625 nM、1.25nM、2.5nM、5nM、10nM、20nM) 在 KG-1 細胞株中之抗腫瘤活性。

【0066】 [圖 3D] 顯示 IMG N632 及增加劑量之維奈托克 (0.625 nM、1.25nM、2.5nM、5nM、10nM、20nM) 在

Molm-13細胞株中之抗腫瘤活性。

【0067】[圖4A]顯示EOL-1細胞株中IMGN632與維奈托克之組合隨劑量變化之組合效能讀出。

【0068】[圖4B]顯示EOL-1細胞株中IMGN632與維奈托克之組合隨治療效應變化之組合效能讀出。

【0069】[圖4C]顯示EOL-1細胞株中IMGN632與維奈托克之組合相對於正規化尺度之預計劑量效應的組合效能讀出。

【0070】[圖4D]顯示MV4-11細胞株中IMGN632與維奈托克之組合隨劑量變化之組合效能讀出。

【0071】[圖4E]顯示MV4-11細胞株中IMGN632與維奈托克之組合隨治療效應變化之組合效能讀出。

【0072】[圖4F]顯示MV4-11細胞株中IMGN632與維奈托克之組合相對於正規化尺度之預計劑量效應的組合效能讀出。

【0073】[圖4G]顯示KG-1細胞株中IMGN632與維奈托克之組合隨劑量變化之組合效能讀出。

【0074】[圖4H]顯示KG-1細胞株中IMGN632與維奈托克之組合隨治療效應變化之組合效能讀出。

【0075】[圖4I]顯示KG-1細胞株中IMGN632與維奈托克之組合相對於正規化尺度之預計劑量效應的組合效能讀出。

【0076】[圖4J]顯示Molm-13細胞株中IMGN632與維奈托克之組合隨劑量變化之組合效能讀出。

【0077】[圖4K]顯示 Molm-13 細胞株中 IMG N632 與 維奈托克之組合隨治療效應變化之組合效能讀出。

【0078】[圖4L]顯示 Molm-13 細胞株中 IMG N632 與 維奈托克之組合相對於正規化尺度之預計劑量效應的組合效能讀出。

【0079】[圖5]藉由繪製中值腫瘤體積(mm^3)隨 EOL-1 細胞株接種後天數變化的曲線顯示單一劑量之單獨 IMG N632 ($1\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$)、單獨維奈托克(QDx28 ; $100\text{ mg}/\text{kg}$)及 IMG N632 ($1\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$)與維奈托克(QDx28 ; $100\text{ mg}/\text{kg}$)之組合的活體內效能。

【0080】[圖6]藉由繪製中值腫瘤體積(mm^3)隨 KG-1 細胞株接種後天數變化的曲線顯示單獨 IMG N632 (QWx3 ; $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 $10\mu\text{g}/\text{kg}$)、單獨維奈托克(QDx28 ; $100\text{ mg}/\text{kg}$)及 IMG N632 (QWx3 ; $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 $10\mu\text{g}/\text{kg}$)與維奈托克(QDx28 ; $100\text{ mg}/\text{kg}$)之組合的活體內效能。

【0081】[圖7]顯示隨 Molm-3 腫瘤細胞接種後時間變化之小鼠的存活率。根據三個不同投藥時間表，小鼠接受單獨 IMG N632 (QWx3 ; $0.3\mu\text{g}/\text{kg}$)、單獨阿紮胞苷(QDx5 ; $3.5\text{ mg}/\text{kg}$)或 IMG N632 (QWx3 ; $0.3\mu\text{g}/\text{kg}$)與阿紮胞苷(QDx5 ; $3.5\text{ mg}/\text{kg}$)之組合。

【0082】[圖8]顯示隨 Molm-3 腫瘤細胞接種後時間變化之小鼠的存活率。根據三個不同投藥時間表，小鼠接受單獨 IMG N632 (QWx3 ; $0.3\mu\text{g}/\text{kg}$)、單獨西他濱(QDx5 ; $0.75\text{ mg}/\text{kg}$)或 IMG N632 (QWx3 ; $0.3\mu\text{g}/\text{kg}$)與西他濱

(QDx5 ; 0.75 mg/kg)之組合。

【0083】[圖9]藉由繪製中值腫瘤體積(mm³)隨EOL-1細胞株接種後天數變化的曲線顯示單一劑量之單獨IMGN632 (1µg/kg)、維奈托克(QDx28 ; 100 mg/kg)及阿紮胞苷(QDx5 ; 3 mg/kg)或IMGN632 (1µg/kg)與維奈托克(QDx28 ; 100 mg/kg)及阿紮胞苷(QDx5 ; 3 mg/kg)之組合的活體內效能。

【0084】[圖10A及圖10B]顯示隨Molm-3腫瘤細胞接種後時間變化之小鼠的存活率。小鼠接受單獨IMGN632 (QWx3)、維奈托克(QDx28)及阿紮胞苷(QDx5)或IMGN632 (QWx3)與維奈托克(QDx28)及阿紮胞苷(QDx5)之組合。

【0085】[圖11]顯示隨MV4-11腫瘤細胞接種後時間變化之小鼠的存活率。小鼠接受單獨IMGN632 (QWx3)、維奈托克(QDx28)及阿紮胞苷(QDx5)或IMGN632 (QWx3)與維奈托克(QDx28)及阿紮胞苷(QDx5)之組合。

【實施方式】

【0086】本發明提供抗CD123免疫結合物與低甲基化劑(HMA)及/或B細胞白血病/淋巴瘤-2 (BCL-2)拮抗劑之組合及該等組合用於治療血液惡性腫瘤之用途。本發明亦提供抗CD123免疫結合物(視情況地與HMA及/或BCL-2拮抗劑組合)，該等抗CD123免疫結合物用於治療作為微量殘存疾病存在之血液惡性腫瘤。

I. 定義

【0087】為便於理解本發明，下文定義多個術語及片語。

【0088】除非另有指示，否則本文中互換使用之術語「IL-3R α 」、「介白素-3受體 α 」及「CD123」係指哺乳動物CD123多肽，包括但不限於天然CD123多肽及CD123多肽之同種型。該等術語涵蓋未經處理之「全長」CD123多肽以及自細胞內處理產生之任何形式的CD123多肽。該術語亦涵蓋CD123之天然變異體，例如由剪接變異體及等位基因變異體編碼之彼等CD123多肽。本文所述CD123多肽可自多種來源、例如自人類組織類型或自另一來源分離出，或藉由重組或合成方法製備。若明確指示，「CD123」可用於指編碼CD123多肽之核酸。已知人類CD123序列且包括(例如)與NCBI參考號NP_002174及NM_002183(人類CD123變異體1之蛋白質及核酸序列)以及NP_001254642及NM_001267713(人類CD123變異體2之蛋白質及核酸序列)相關的彼等序列。如本文所用術語「人類CD123」係指包含序列SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:12之CD123。

MVLLWLTL LL IALPCLLQTK EDPNPPITNL RMKAKAQQLT WDLNRNVTDI ECVKDADYSM
PAVNNSYCQF GAISLCEVTN YTVRVANPPF STWILFPENS GKPWAGAENL TCWIHDVDFL
SCSWAVGPGA PADVQYDLYL NVANRRQQYE CLHYKTDAQG TRIGCRFDDI SRLSSGSQSS
HILVRGRSAA FGIPCTDKFV VFSQIEILTP PNMTAKCNKT HSEMHWKMRS HFNRKFRYEL
QIQKRMQPVI TEQVRDRTSF QLLNPGTYTV QIRARERVYE FLSAWSTPQR FECDQEEGAN
TRAWRTSLLI ALGTL LALVC VVICRRYL V MQR LFPRI PH MKDPIGDSFQ NDKLVVWEAG
KAGLEECLVT EVQVVQKT (SEQ ID NO:11)

MVLLWLTL LL IALPCLLQTK EGGKPWAGAE NLTCWIHDVD FLSCSWAVGP GAPADVQYDL
YLVNANRRRQQ YECLHYKTDA QGTRIGCRFD DISRLSSGSQ SSHILVRGRS AAFGIPCTDK
FVVFSQIEIL TPPNMTAKCN KTHSFMHWKM RSHFNKFRY ELQIQKRMQP VITEQVRDRT
SFQLLNPGTY TVQIRARERV YEFLSAWSTP QRFECDQEEG ANTRAWRTSL LIALGTLLAL
VCVFVICRRY LVMQRLFPRI PHMKDPIGDS FQNDKLVVWE AGKAGLEECL VTEVQVVQKT
(SEQ ID NO:12)

【0089】術語「抗體」意指經由免疫球蛋白分子之可變區內之至少一個抗原識別位點識別且特異性結合靶標(諸如蛋白質、多肽、肽、碳水化合物、多核苷酸、脂質或前述之組合)之免疫球蛋白分子。如本文所用術語「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屬性(分別稱作 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ)可為5個主要類別之免疫球蛋白中之任一者：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM或其亞類(同型)(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)。不同類別之免疫球蛋白具有不同且眾所周知之亞單位結構及三維組態。抗體可為裸露的或結合至其他分子，諸如毒素、放射性同位素等。

【0090】術語「抗CD123抗體」或「結合至CD123之抗體」係指能夠以足夠親和力結合CD123之抗體，使得該抗體可用作靶向CD123之診斷劑及/或治療劑(例如，IMGN632中之抗體)。例如藉由放射免疫分析(RIA)所量測，抗CD123抗體與不相關之非CD123蛋白之結合程度可小於抗體與CD123之結合的約10%。

【0091】術語「抗體片段」係指具有足夠正電荷以結合至陽離子交換樹脂之完整抗體的一部分。「抗原結合片段」係指結合至抗原且具有足夠正電荷以結合至陽離子交換樹脂的完整抗體之一部分。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。

【0092】術語「半胱胺酸工程改造之」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之輕鏈或重鏈之給定殘基處。該等Cys亦可稱為「工程改造之Cys」，可使用任何習用分子生物學或重組技術(例如，藉由用Cys之編碼序列置換靶殘基處非Cys殘基之編碼序列)進行工程改造。舉例而言，若初始殘基係具有5'-UCU-3'之編碼序列之Ser，則該編碼序列可突變(例如，藉由定點誘變)成編碼Cys之5'-UGU-3'。在某些實施例中，Cys工程改造之抗體或其抗原結合片段在重鏈中具有工程改造之Cys。在某些實施例中，工程改造之Cys在重鏈之CH3結構域中或附近。在某些實施例中，工程改造之Cys在重鏈之殘基442處(EU/OU編號；EU索引，Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，NIH出版物編號91-3242，1991，其全部內容以引用方式併入本文中)。在某些實施例中，Fc區在如藉由EU索引編號之位置239、282、289、297、312、324、330、335、337、339、356、359、361、383、384、398、400、440、

422及442中之一或多者處包含半胱胺酸。在某些實施例中，以下殘基中之任一或多者可經半胱胺酸取代：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。半胱胺酸工程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中所述產生。

【0093】「單株」抗體或其抗原結合片段係指參與單一抗原決定子或抗原決定基之高度特異性識別及結合的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子之不同抗體的多株抗體形成對比。術語「單株」抗體或其抗原結合片段涵蓋完整單株抗體及全長單株抗體二者以及抗體片段(諸如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之免疫球蛋白分子。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。

【0094】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，該等形式為含有最小非人類(例如，鼠類)序列之特異性免疫球蛋白鏈、嵌合免疫球蛋白或其片段。通常，人類化抗體或其抗

原結合片段係人類免疫球蛋白，其中來自互補決定區(CDR)之殘基由具有期望特異性、親和力及能力之非人類物種(例如，小鼠、大鼠、兔、倉鼠)之CDR的殘基置換(「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、親和力及能力之非人類物種之抗體或片段中的相應殘基置換。人類化抗體或其抗原結合片段可藉由取代Fv框架區中及/或經置換之非人類殘基內之額外殘基來進一步修飾，以改進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全部之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全部或實質上全部對應於非人類免疫球蛋白之CDR區，而全部或實質上全部FR區係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恆定區或結構域(Fc)之至少一部分，通常為人類免疫球蛋白之恆定區或結構域。用於產生人類化抗體之方法之實例闡述於以下中：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)。在一些實施例中，「人類化抗體」係表面重塑抗體。

【0095】抗體之「可變區」係指單獨或組合之抗體輕

鏈之可變區或抗體重鏈之可變區。重鏈及輕鏈之可變區各自由四個框架區(FR)組成，該等框架區由三個亦稱為超變區之互補決定區(CDR)連接。每條鏈中之CDR藉由FR緊密地保持在一起，且與來自另一條鏈之CDR一起促成抗體之抗原結合位點之形成。存在至少兩種用於確定CDR之技術：(1)基於跨物種序列變異性之方法(亦即，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-抗體複合物之晶體學研究之方法(Al-Lazikani等人，*J. Molec. Biol.* 273:927-948 (1997))。此外，該兩種方法之組合在本領域中有時用於確定CDR。

【0096】在提及可變結構域中之殘基(大約輕鏈之殘基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」))。

【0097】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」)中之抗體編譯中用於重鏈可變結構域或輕鏈可變結構域的編號系統。使用此編號系統，實際線性胺基酸序列可含有更少或額外對應於可變結構域之FR或CDR之縮短或插入的胺基酸。舉例而言，重鏈可變結構域可包括在H2之殘基52

之後之單一胺基酸插入(根據 Kabat, 殘基 52a)及在重鏈 FR 殘基 82 之後之插入之殘基(例如根據 Kabat, 殘基 82a、82b 及 82c 等)。可藉由在抗體序列之同源性之區與「標準」Kabat 編號序列之比對來確定給定抗體之殘基的 Kabat 編號。相反, Chothia 係指結構環之位置(Chothia 及 Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))。在使用 Kabat 編號慣例編號時, Chothia CDR-H1 環之末端端視環之長度在 H32 與 H34 之間變化(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, 則環於 32 處終止; 若僅存在 35A, 則環於 33 處終止; 若 35A 及 35B 二者皆存在, 則環於 34 處終止)。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
H ₂	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

【0098】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, 或具有與由人類產生之抗體或其抗原結合片段相對應之胺基酸序列的抗體或其抗原結合片段, 該等抗體或其抗原結合片段係使用業內已

知之任何技術製得。人類抗體或其抗原結合片段之此定義包括完整抗體或全長抗體及其片段。

【0099】術語「嵌合」抗體或其抗原結合片段係指其中胺基酸序列源自兩個或更多個物種之抗體或其抗原結合片段。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的可變區，而恆定區與源自另一種哺乳動物(通常人類)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。

【0100】術語「抗原決定基」或「抗原決定子」在本文中可互換使用，且係指能夠被特定抗體識別及特異性結合之抗原的部分。在抗原係多肽時，抗原決定基可由鄰接胺基酸及非鄰接胺基酸形成，該等鄰接胺基酸及非鄰接胺基酸藉由蛋白質之三級摺疊而並置。由鄰接胺基酸形成之抗原決定基在蛋白質變性時通常得以保留，而藉由三級摺疊形成之抗原決定基在蛋白質變性時通常丟失。抗原決定基通常包括至少3個且更通常至少5個或8-10個呈獨特空間構形之胺基酸。

【0101】「結合親和力」通常指分子(例如抗體)之單一結合位點與其結合搭配物(例如抗原)之間之非共價相互作用之總和的強度。除非另有說明，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相互作用的固有結合親和力。分子X對其搭配物Y之親和力通常可由解離常數(K_d)表示。親和力可藉由業內

已知之常見方法(包括本文所述之彼等方法)來量測。低親和力抗體通常緩慢地結合抗原且傾向於容易解離，而高親和力抗體通常更快地結合抗原且傾向於保持更長時間地結合。多種量測結合親和力之方法為業內已知，其任一者皆可用於本揭示案之目的。以下闡述具體闡釋性實施例。

【0102】「或更佳」在本文中用於指結合親和力時，係指分子與其結合搭配物之間更強結合。「或更佳」在本文中使用时係指由較小之 K_d 數值表示的更強之結合。舉例而言，對抗原具有「0.6 nM或更佳」之親和力之抗體，抗體對抗原之親和力 < 0.6 nM，亦即 0.59 nM、0.58 nM、0.57 nM等，或小於 0.6 nM 之任何值。

【0103】「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，且該結合需要抗原結合結構域與抗原決定基之間之一些互補性。根據此定義，在抗體經由其抗原結合結構域結合至抗原決定基比其結合至隨機之不相關之抗原決定基更容易時，據稱該抗體「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種抗體與某種抗原決定基結合之相對親和力。舉例而言，可認為抗體「A」對給定抗原決定基之特異性高於抗體「B」，或據稱抗體「A」以比其對相關抗原決定基「D」所具有更高之特異性結合至抗原決定基「C」。

【0104】「優先結合」意指抗體特異性結合至抗原決定基比其結合至相關、相似、同源或類似抗原決定基更容易。因此，「優先結合」至給定抗原決定基之抗體結合至

該抗原決定基將比結合至相關抗原決定基的可能性更大，即使該抗體可與相關抗原決定基交叉反應。

【0105】術語「多肽」、「肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用，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，且其可雜有非胺基酸。該術語亦涵蓋已經天然或藉由介入修飾之胺基酸聚合物；例如二硫鍵形成、醯基化、脂化、乙醯化、磷酸化或任何其他操作或修飾，諸如與標記組分結合。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)以及業內已知之其他修飾的多肽亦包括在該定義內。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，多肽可作為單鏈或締合鏈存在。

【0106】如本文所用之術語「免疫結合物」或「結合物」係指與細胞結合劑(亦即，抗CD123抗體或其片段)連接之化合物或其衍生物且由以下通式定義： $C-A$ ，其中C=細胞毒素(例如，諸如吡啶啉基-苯并二氮呋(IGN)DNA烷基化劑(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地含有連接體且由通式 $C-L-A$ 定義，其中C=細胞毒素，L=連接體，且A=抗體或其抗原結合片段，例如抗CD123抗體或抗體片段。免疫結合物亦可藉由相反順序之通式定義： $C-A$ 或 $A-L-C$ 。免疫結合物亦可每抗體或其抗原結合片段(A)含有多個細胞毒素(C)，或每個抗體或其抗原結合片段(A)含有多個細胞毒素(C)及連接體(L)。

【0107】「連接體」係能夠以穩定之共價方式將化合物(通常藥物，諸如IGN DNA烷基化劑)連接至細胞結合劑(諸如抗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，連接體可對酸誘導之裂解、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。適宜連接體為業內眾所周知，且包括(例如)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。連接體亦包括如本文所述及業內已知之帶電連接體及其親水形式。在本文揭示之一些實施例中，連接體係肽連接體。

【0108】術語「IMGN632」係指圖6A及6B中所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，其中每個huCD123-6Gv4.7(「G4723A」)抗體包含平均1.5至2.1個DGN549-C細胞毒性劑(圖1A)。免疫結合物組合物亦可包含未磺化之免疫結合物(圖1B中所示之單亞胺結構)。

【0109】術語「BCL-2抑制劑」係指能夠抑制B細胞白血病/淋巴瘤-2(「BCL-2」)之活性之劑。舉例而言，BCL-2抑制劑可結合至BCL-2且減少BCL-2與促凋亡蛋白(例如，僅BH3蛋白)之相互作用。維奈托克係示例性BCL-2抑制劑。

【0110】術語「低甲基化劑」或「HMA」係指抑制DNA甲基化之劑。舉例而言，HMA可藉由抑制DNA甲基轉

移酶而起作用。阿紮胞苷及地西他濱係示例性HMA。

【0111】術語「癌症」及「癌性」係指或闡述哺乳動物中之生理疾患，其中細胞群體之特徵在於不受調節之細胞生長。癌症之實例包括(但不限於)癌、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤及白血病。「腫瘤」及「贅瘤」係指由過度細胞生長或增殖導致之一或多種細胞，良性(非癌性)或惡性(癌性)，包括癌前病灶。本文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)急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓發育不良症候群(MDS)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)(諸如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)、處於母細胞危象/期之慢性骨髓性白血病(BP-CML)及母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅瘤(BPDCN)。

「癌症」之額外實例包括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，諸如B細胞慢性淋巴球性白血病(CLL)/小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、B細胞前淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤(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、柏基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、漿細胞瘤、漿細胞骨髓瘤、移植後淋巴增殖性病變、瓦登斯特隆巨球

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」)。

【0112】術語「癌細胞」、「腫瘤細胞」及語法等同物係指源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之大部分之非致瘤細胞及致瘤幹細胞(癌幹細胞)。如本文所用術語「腫瘤細胞」在僅指缺乏更新及分化能力之彼等腫瘤細胞時，將由術語「非致瘤」修飾，以區分彼等腫瘤細胞與癌幹細胞。

【0113】「難治性」癌症係即使向癌症患者投與抗癌治療(諸如化學療法)亦進展之癌症。癌症可在治療開始時為抗性的，或可在治療期間變成抗性。

【0114】「原發性難治性」癌症係在患者接受2個週期之強化化學療法後未實現完全緩解(CR)或完全緩解且恢復不完全(CR_i)之癌症。

【0115】「復發性」癌症係其中癌症或癌症之體征及症狀在改善一段時間後復發之癌症。

【0116】如本文所用術語「適合AML」係指適合強化療法之患有AML之個體。用於確定患有適合AML之個體之量度包括(例如)身體體能(如藉由(例如)美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態(ECOG PS)、Karnofsky體能狀態(KPS)及簡易身體體能量表(SPPB)確定)、共病疾患(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)確定)、認知功能及預後模型(包括但不限於細胞

遺傳組、年齡、白血球計數、LDH、AML類型)。在一些情形下，適合AML個體係60歲或60歲以下之個體。

【0117】如本文所用術語「不適合AML」係指不適合強化療法之患有AML之個體。用於確定患有不適合AML之個體之量度包括(例如)身體體能(如藉由(例如)美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態(ECOG PS)、Karnofsky體能狀態(KPS)及簡易身體體能量表(SPPB)確定)、共病疾患(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)確定)、認知功能及預後模型(包括但不限於細胞遺傳組、年齡、白血球計數、LDH、AML類型)。在一些情形下，不適合AML個體係超過60歲之個體。

【0118】術語特定腫瘤、組織或細胞樣品中之「增加之表現」或「過表現」CD123係指CD123以比相同類型或來源之健康或未患病(天然、野生型)組織或細胞中存在之水準更高之水準存在。

【0119】術語諸如「治療」(「treating」或「treatment」或「to treat」)或「緩和」(「alleviating」或「to alleviate」)係指治癒、減慢、減輕經診斷之病理疾患或病症之症狀及/或停止經診斷之病理疾患或病症之進展的治療措施。因此，需要治療之彼等患者包括已經診斷患有或懷疑患有病症之彼等患者。

【0120】術語「治療有效量」係指有效「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的量。在癌症之情形下，治療有效量之藥物可減少癌細胞

之數量；減小腫瘤大小或負荷；抑制(亦即，在一定程度上減慢且在某一實施例中停止)癌細胞浸潤至外周器官中；在一定程度上減輕與癌症相關之一或多種症狀；及/或產生有利的反應，諸如完全緩解(CR)、完全緩解且恢復不完全(CRi)；完全緩解且伴有部分血液學恢復(CRh)；CR而無微量殘存疾病(CRMRD-)；臨床完全緩解(CRc)；形態學無白血病狀態(MLFS)；部分緩解(PR)；反應持續時間(DOR)；及進行性疾病(PD)之減少。

【0121】術語「有利地反應」通常係指在個體中引起有益狀態。關於癌症治療，該術語係指對個體提供治療效應。癌症中之正治療效應可以許多方式量測(參見W.A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009))。有利的反應可(例如)藉由完全緩解(CR)、完全緩解且恢復不完全(CRi)、CR而無微量殘存疾病(CRMRD-)、臨床完全緩解(CRc)、形態學無白血病狀態、部分緩解(PR)、進行性疾病(PD)之減少或其任一組合來評價。

【0122】「完全反應」或「完全緩解」或「CR」指示腫瘤或癌症之所有體征因應治療而消失。此並不總是意味著癌症已經治癒。「CRi」係指形態學上完全緩解，伴有不完全之血液學(血細胞計數)恢復。「CRMRD-」係指完全恢復而無可量測之殘存疾病。

【0123】「微量殘存疾病」、「MRD」或「MRD+」係指治療後癌(例如，白血病)細胞在低於形態學偵測水準之持久性。MRD可使用(例如)中央流式細胞術進行評價。

MRD+狀態係復發之預測因子，且其與AML患者中存活之降低相關。

【0124】「部分反應」或「PR」係指因應治療，體內一或多個腫瘤或病灶之大小或體積或癌症程度之減少。

【0125】「進行性疾病」係指一或多個新病灶或腫瘤之出現及/或現有非靶病灶之明確進展。進行性疾病亦可指自從治療開始以來超過20%之腫瘤生長，此係由於腫瘤質量或擴散之增加。

【0126】術語「治療線」或「療法線」係指可包括(但不限於)手術、放射療法、化學療法、分化療法、生物療法、免疫療法、誘導療法、鞏固療法、移植、維持療法或一或多種抗癌劑(例如細胞毒性劑及/或抗增殖化合物)之投與的治療方案。

【0127】術語「一線治療」、「一線療法」及「前線療法」係指用於特定疾患之較佳及標準初始治療，例如誘導療法、鞏固療法、移植、維持療法。該等治療不同於「二線」療法，在一線療法不能充分工作時，嘗試該等二線療法。在一線療法及二線療法不能充分工作時，嘗試「三線」療法。「補救療法」或「補救方案」係在癌症對其他治療無反應時嘗試之治療。

【0128】舉例而言，本文提供之CD123免疫結合物(例如IMGN632)與BCL-2抑制劑及/或HMA的組合可作為一線療法、二線療法或三線療法給予。本文提供之CD123免疫結合物(例如IMGN632)與BCL-2抑制劑及/或HMA的組合在

用本文提供之 CD123 免疫結合物 (例如 IMG632) 與 BCL-2 抑制劑及 / 或 HMA 之組合治療之前已接受至少 1 線、至少 2 線或至少 3 線療法 (例如，前線療法及一種補救療法) 的患者中可作為療法線給予。在一些實施例中，本文提供之 CD123 免疫結合物 (例如 IMG632) 與 BCL-2 抑制劑及 / 或 HMA 之組合在已接受不超過 1 線、不超過 2 線、不超過 3 線、不超過 4 線、不超過 5 線或不超過 6 線療法之患者中可作為療法線給予。

【0129】 術語「維持療法」係指給予以幫助防止癌症在其在初始療法後消失後復發的療法。

【0130】 片語「醫藥學上可接受之」指示物質或組合物必須與構成調配物之其他成分及 / 或用其治療之哺乳動物在化學上及 / 或毒理學上相容。

【0131】 術語「醫藥調配物」係指如下製劑：其所呈現形式允許其中活性成分之生物活性有效，且不含對將投與該調配物之個體具有不可接受毒性的其他組分。調配物可為無菌的。

【0132】 術語「個體」係指任何動物 (例如哺乳動物)，包括但不限於人類、非人類靈長類動物、嚙齒類動物及諸如此類，其係特定治療之接受者。通常，術語「個體」及「患者」在本文中關於人類個體可互換使用。

【0133】 「與一或多種其他治療劑組合」投與包括同時 (並行) 投與或以任何順序連續投與。

【0134】 組合療法可提供「協同作用」且證明「協同

性」，亦即，在一起使用活性成分時所達成之效應大於單獨使用化合物所產生效應之總和。在活性成分如下時獲得協同效應：(1) 在組合單位劑量調配物中共調配且同時投與或遞送；(2) 作為單獨調配物連續、交替或平行遞送；或(3) 藉由一些其他方案。在以交替療法遞送時，在依序投與或遞送(例如，藉由單獨注射器中之不同注射)化合物時可獲得協同效應。

【0135】術語「指導」係指藉由任何方式、例如以書面形式、諸如以包裝插頁或其他書面宣傳材料之形式，提供適用療法、藥物、治療、治療方案及諸如此類之引導。

【0136】如本文所揭示之抗體、免疫結合物或其他藥物之「有效量」係足以實施具體陳述之目的量。「有效量」可根據經驗及以常規方式關於所陳述目的確定。

【0137】「分離之」多肽、抗體、多核苷酸、載體、細胞或組合物係在自然界中未發現之形式之多肽、抗體、多核苷酸、載體、細胞或組合物。分離之多肽、抗體、多核苷酸、載體、細胞或組合物包括已純化至其不再呈其在自然界中所發現之形式之程度的彼等多肽、抗體、多核苷酸、載體、細胞或組合物。在一些實施例中，分離之抗體、多核苷酸、載體、細胞或組合物係實質上純的。

【0138】如本文所用「實質上純」係指至少50%純(亦即，不含污染物)、至少90%純、至少95%純、至少98%純或至少99%純之材料。

【0139】除非上下文另外清楚地指明，否則如本揭示

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。

【0140】應理解，無論本文中在哪裡以語言「包含」闡述實施例，亦提供以「由……組成」及/或「基本上由……組成」闡述之其他類似實施例。

【0141】如本文片語諸如「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，如片語諸如「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)。

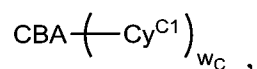
II. 抗CD123免疫結合物

【0142】本文闡述與其他劑組合投與特異性結合CD123之免疫結合物(例如，IMGN632)的方法。特異性結合至CD123之免疫結合物在本文中稱作「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)可藉由連接體連接至抗CD123抗體或其抗原結合片段。

【0143】在一些實施例中，抗CD123抗體或其抗原結合片段係人類化抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，人類化抗體或片段係表面重塑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係完全人類

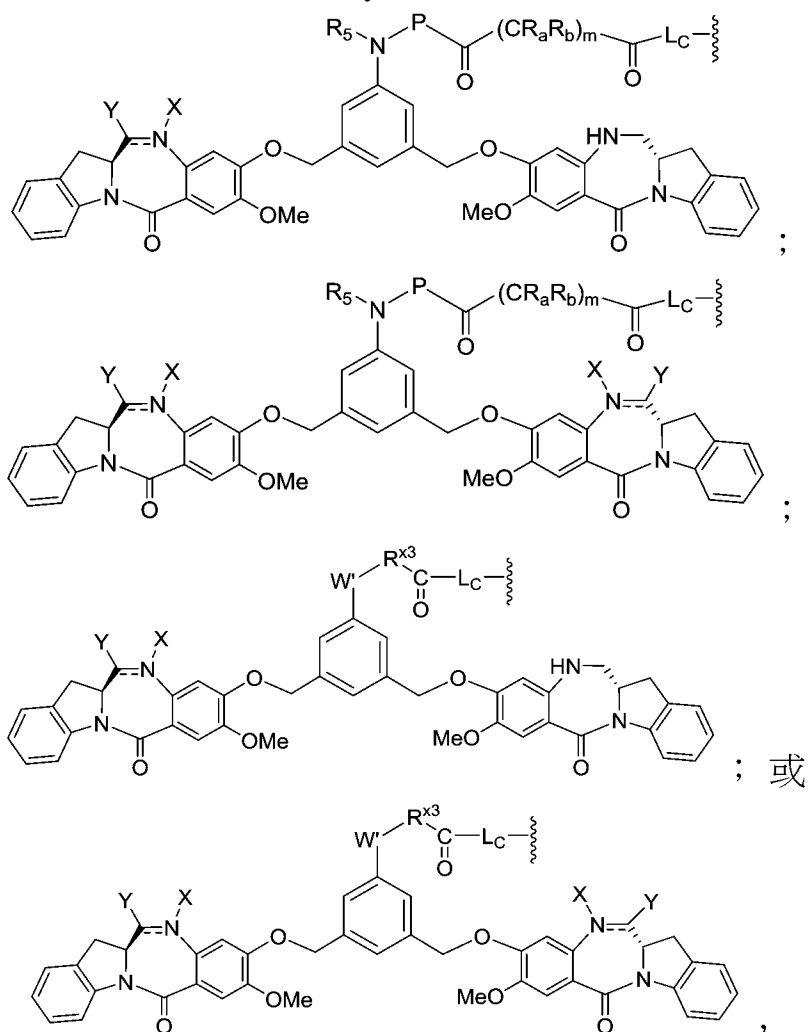
抗體或其抗原結合片段。

【0144】在一個實施例中，免疫結合物由下式表示：



其中 CBA 係經由半胱胺酸殘基共價連接至 CyC1 之抗 CD123 抗體或抗原結合片段或多肽；且 WC 係 1 或 2。

【0145】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，條件係在其係雙鍵時，X 不存在且 Y 係 -H 或 (C1-C4) 烷基；且在其係單鍵時，X 係 -H 或胺保護部分，Y 係 -OH 或 -SO₃M，且 M 係 H⁺ 或陽離子；

R_5 係 -H 或 (C_1-C_3) 烷基；

P 係胺基酸殘基或含有 2 至 20 個胺基酸殘基之肽；

R_a 及 R_b 在每次出現時獨立係 -H、 (C_1-C_3) 烷基或帶電取代基或可電離基團 Q；

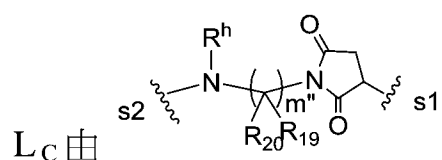
W' 係 $-NR^{e'}$ ，

$R^{e'}$ 係 $-(CH_2-CH_2-O)_n-R^k$ ；

n 係 2 至 6 之整數；

R^k 係 -H 或 -Me；

R^{x3} 係 (C_1-C_6) 烷基；且，



R_{19} 及 R_{20} 在每次出現時獨立係 -H 或 (C_1-C_3) 烷基；

m'' 係介於 1 與 10 之間之整數；且

R^h 係 -H 或 (C_1-C_3) 烷基。

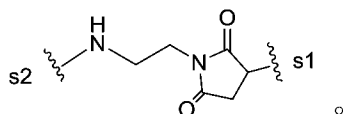
【0146】在某些實施例中， R_a 及 R_b 二者皆係 H；且 R_5 係 H 或 Me。

【0147】在某些實施例中，P 係含有 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- N^9 -甲磺醯基-Arg、Phe- N^9 -硝基-Arg、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Leu-Ala-Leu、Ile-Ala-Leu、

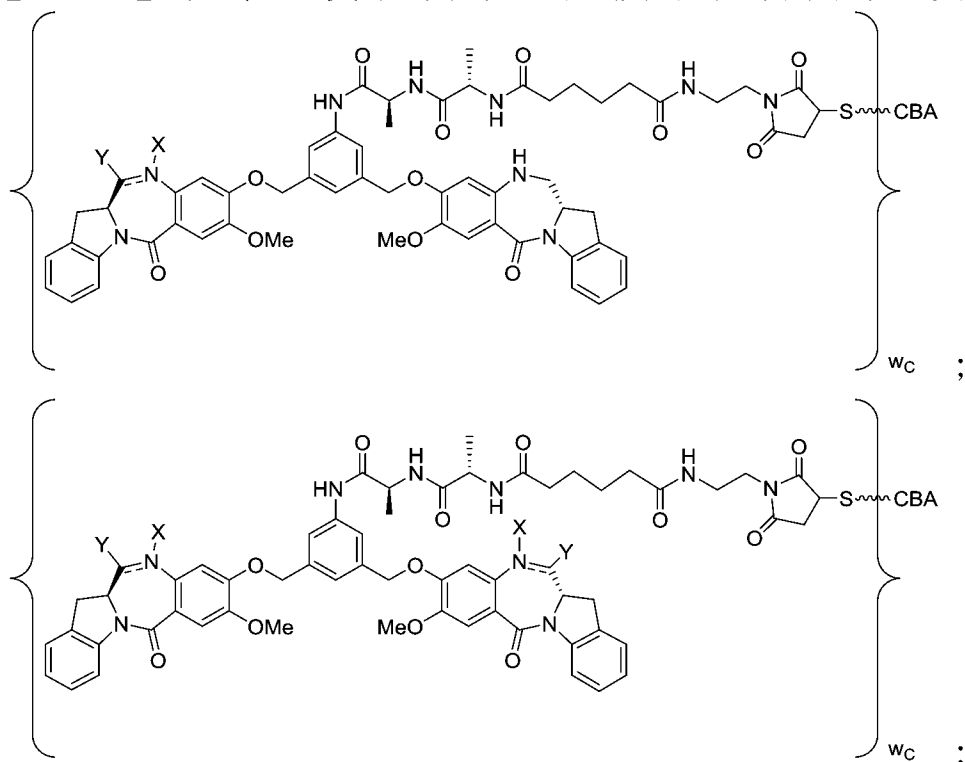
Val-Ala-Val、Ala-Leu-Ala-Leu、 β -Ala-Leu-Ala-Leu、Gly-Phe-Leu-Gly、Val-Arg、Arg-Val、Arg-Arg、Val-D-Cit、Val-D-Lys、Val-D-Arg、D-Val-Cit、D-Val-Lys、D-Val-Arg、D-Val-D-Cit、D-Val-D-Lys、D-Val-D-Arg、D-Arg-D-Arg、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala、D-Ala-D-Ala、Ala-Met及Met-Ala。在某些實施例中，P係Gly-Gly-Gly、Ala-Val、Ala-Ala、Ala-D-Ala、D-Ala-Ala或D-Ala-D-Ala。在某些實施例中，Q係-SO₃M。

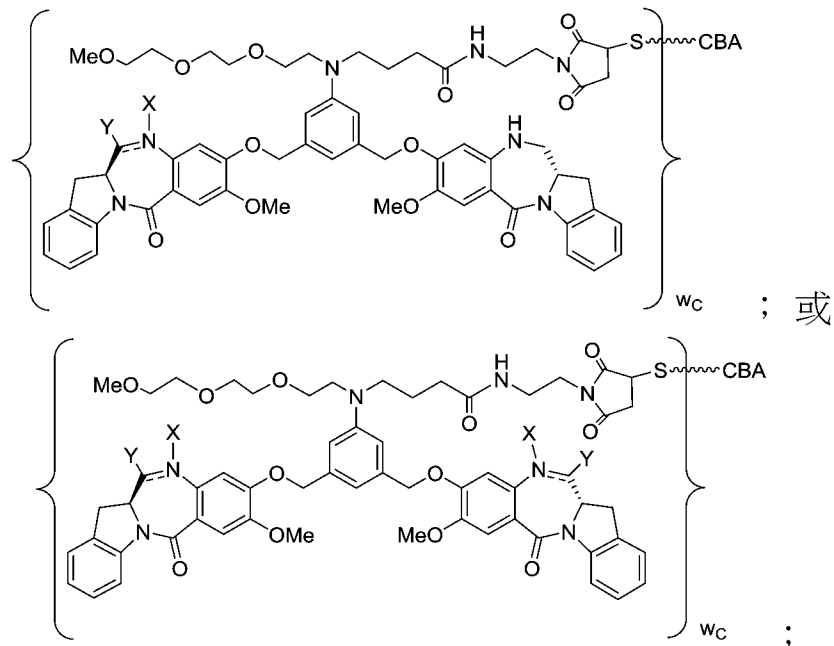
【0148】在某些實施例中，R₁₉及R₂₀二者皆係H；且m''係1至6之整數。

【0149】在某些實施例中，-L_C-由下式表示：



【0150】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，條件係在其係雙鍵時，X不存在且Y係-H，且在其係單鍵時，X係-H，且Y係-OH或-SO₃M。

【0151】舉例而言，抗CD123抗體或其抗原結合片段可在本發明方法中所用之免疫結合物中。已闡述抗CD123抗體或其抗原結合片段(例如，參見美國專利第10,077,313 B2號，該專利之內容係以引用方式整體併入本文中)。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，該等案件之每一者之內容係以引用方式整體併入本文中)或可含有G4723A抗體之序列，例如如下文表1-3中所示。舉例而言，用於本文提供之方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可包含分別包含序列SEQ ID NO: 5、6及7之可變重鏈CDR-1、CDR-2及CDR-3，及/或分別包含序列SEQ ID NO: 8、9及10之可變輕鏈CDR-

1、CDR-2及CDR-3。用於本文提供之方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可包括包含SEQ ID NO:1中所示之序列的可變重鏈結構域。用於本文提供之方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可包括包含SEQ ID NO:2中所示之序列的可變輕鏈結構域。用於本文提供之方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可包括包含SEQ ID NO:1中所示之序列的可變重鏈結構域及包含SEQ ID NO:2中所示之序列的可變輕鏈結構域。用於本文提供之方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可包括包含SEQ ID NO:3中所示之序列的重鏈。用於本文提供之方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可包括包含SEQ ID NO:4中所示之序列的輕鏈。用於本文提供之方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可包括包含SEQ ID NO:3中所示之序列的重鏈及包含SEQ ID NO:4中所示之序列的輕鏈。

表 1. huCD123-6Gv4.7 重鏈及輕鏈可變區

名稱	序列
huCD123-6Gv7 重鏈可變區	QVQLVQSGAEVKKKPGASVKVSCKASGYIFT <u>SSIMHWVR</u> QAPGQGLEWIG <u>YIKPYNDGTYNEKFKGRATLTS</u> DRST STAYMELSSLRSEDTAVYYCARE <u>EGGNDYYDTMDYWG</u> QGTLTVSS (SEQ ID NO:1)
huCD123-6Gv4 輕鏈可變區	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDINSYLSWFQQK PGKAPKTLIYR <u>VNRLVDGVPSRFSGSGSGNDYTLT</u> ISSLQ PEDFATYYC <u>LOYDAFPYTFGQGTKVEIKR</u> (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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFT <u>SSIMH</u> WVR QAPGQGLEWIG <u>YIKPYNDGTTYNEKFKGR</u> ATLTSDRST STAYMELSSLRSEDVAVYYCARE <u>EGGNDYYDTMDY</u> WG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLCLSPG (SEQ ID NO:3)
huCD123-6Gv4 全長輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC <u>RASQDINSYLS</u> WFQQK PGKAPKTLIY <u>RVNRLVD</u> GVPSRFSGSGSGNDYTLTISSLQ PEDFATYYC <u>LQYDAFPYT</u> FGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (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	YIKPYNDGTTYNEKFKG (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)

【0152】用於本文提供之方法中之抗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內的抗原決定基。

【0153】用於本文提供之方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可重組產生。舉例而言，用於本文提供之方法中之抗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。

【0154】用於本文提供之方法中之抗CD123抗體或其抗原結合片段可為半胱胺酸工程改造之抗體或片段。半胱胺酸工程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。

【0155】如本文所用，表述「連接至細胞結合劑」或「連接至抗CD123抗體或片段」係指包含經由適宜連接基團或其前體結合至細胞結合劑(例如抗CD123抗體或片段)之至少一種細胞毒性劑的結合物分子。連接體包括(例如)肽連接體。

【0156】免疫結合物可含有結合至抗體或其抗原結合片段之多種細胞毒性劑。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。在一態樣中，免疫結合物包含每抗體或其抗原結合片段1、2或3個細胞毒性劑。

【0157】包含免疫結合物之組合物可含有每抗體或其抗原結合片段結合之細胞毒性劑之數量變化的免疫結合物。因此，包含免疫結合物之組合物可含有平均數量之每抗體或其抗原結合片段結合之細胞毒性劑。在一態樣中，包含抗CD123免疫結合物之醫藥組合物包含每抗CD123抗體或其抗原結合片段約1至約3個細胞毒性劑、每抗CD123抗體或其抗原結合片段約1.5至約2.5個細胞毒性劑、每抗CD123抗體或其抗原結合片段約1.5至約2.1個細胞毒性劑，或每抗CD123抗體或其抗原結合片段約1.5至約2.0個細胞毒性劑。

【0158】在某些情況下，用於本文提供之方法中之醫藥組合物包含抗CD123免疫結合物，該等抗CD123免疫結合物包含每抗體或其抗原結合片段約1至約3個細胞毒性劑，例如其中每抗體或其抗原結合片段之細胞毒性劑之平均數量係約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）。

【0159】在某些情況下，用於本文提供之方法中之醫藥組合物包含抗CD123免疫結合物，其中每抗體或其抗原結合片段連接平均約 1 ± 0.2 、約 1.1 ± 0.2 、約 1.2 ± 0.2 、約 1.3 ± 0.2 、約 1.4 ± 0.2 、約 1.5 ± 0.2 、約 1.6 ± 0.2 、約 1.7 ± 0.2 、約 1.8 ± 0.2 、約 1.9 ± 0.2 、約 2.0 ± 0.2 、約 2.1 ± 0.2 、 2.2 ± 0.2 、 2.3 ± 0.2 、 2.4 ± 0.2 、 2.5 ± 0.2 或 2.6 ± 0.2 個藥物分子（例如，細胞毒性劑）。在某些態樣中，本文提供之醫藥組合物包含抗CD123免疫結合物，其中每抗體平均約1.5至2.1個藥物分子（例如，細胞毒性劑）。

【0160】用於本揭示案之抗體或其抗原結合片段可經由（例如）與Lys側鏈胺基、Cys側鏈硫醇基團或氧化N-末端Ser/Thr之鍵聯連接至細胞毒性劑。細胞毒性劑包括（例如）DNA烷基化劑，諸如吲哚啉基-苯并二氮呋（IGN）DNA烷基化劑。在某些情況下，細胞毒性劑係吲哚啉基-苯并二氮呋假二聚體。在某些情況下，用於本揭示案之抗CD123免疫結合物包含DGN549-C。

III. BCL-2抑制劑

【0161】本文闡述與BCL-2抑制劑組合投與抗CD123免疫結合物(諸如IMGN632)之方法。BCL-2之過表現已經在CLL及AML細胞中得到展現，其中其介導腫瘤細胞存活且已經與對化學治療劑之抗性相關。BCL-2抑制劑可(例如)藉由促進細胞凋亡來逆轉此效應。

【0162】BCL-2抑制劑包括(例如)維奈托克(Venclexta®)、GX15-070 (GeminX)、AT-101 (Ascenta)及ABT-263 (Navitoclax ; Abbott)。

【0163】維奈托克(亦稱為4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}六氫吡嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺))係BCL-2之選擇性抑制劑。據信維奈托克藉由直接結合至BCL-2蛋白、置換促細胞凋亡蛋白(如BIM)、觸發粒線體外膜可滲透化及半胱天冬酶之活化來幫助恢復細胞凋亡過程。維奈托克係Venclexta®中之活性成分，該Venclexta®作為錠劑提供用於經口投與。

【0164】在一些實施例中，BCL-2抑制劑係小分子。在一些實施例中，BCL-2抑制劑係維奈托克。

IV. 低甲基化劑

【0165】本文闡述與低甲基化劑(例如，阿紮胞苷或地西他濱)組合投與抗CD123免疫結合物(諸如IMGN632)之

方法。

【0166】阿紫胞苷(亦稱為「4-胺基-1-β-D-呋喃核糖基-s-三嗪-2(1H)-酮」或「5-胞苷」)係嘧啶核苷類似物。認為其經由兩種機制誘導抗腫瘤活性：低劑量下抑制DNA甲基轉移酶，從而導致DNA低甲基化，以及高劑量下經由將其結合至DNA及RNA中而在骨髓中之異常造血細胞中產生直接細胞毒性，從而導致細胞死亡。阿紫胞苷係Vidaza®中之活性成分，該Vidaza®以無菌形式提供用於重構為用於皮下注射之懸浮液或重構為用於靜脈內投與之進一步稀釋之溶液。

【0167】地西他濱(亦稱為4-胺基-1-(2-去氧-β-D-赤-呋喃戊糖基)-1,3,5-三嗪2(1H)-酮)係核苷2'-去氧胞苷之類似物。據信其在磷酸化及直接結合至DNA中及抑制DNA甲基轉移酶後引起DNA之低甲基化及細胞分化或細胞凋亡，從而發揮其抗腫瘤效應。地西他濱係Dacogen®中之活性成分，該Dacogen®作為無菌凍乾粉末提供用於重構用於靜脈內投與。

【0168】HMA與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)組合投與可降低達成相同效能所需之HMA之量及/或頻率，從而降低療法之毒性。HMA與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)組合投與亦可增加療法之效能。

【0169】在一些實施例中，HMA係小分子。在一些實施例中，HMA係阿紫胞苷。在一些實施例中，HMA係地西他濱。

VI. 醫藥組合物及套組

【0170】如本文提供之抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)可與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及/或低甲基化劑(HMA)(例如，阿紮胞苷或地西他濱)組合用於治療癌症。

【0171】在一些實施例中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)包含於同一醫藥組合物內。在一些實施例中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)包含於單一套組內之兩個單獨醫藥組合物內。在其他實施例中，套組包含抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及投與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)之說明書。在其他實施例中，套組包含BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及投與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)之說明書。

【0172】在一些實施例中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及HMA(例如，阿紮胞苷或地西他濱)包含於同一醫藥組合物內。在一些實施例中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及HMA(例如，阿紮胞苷或地西他濱)包含於單一套組內之兩個單獨醫藥組合物內。在其他實施例中，套組包含抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及投與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及

HMA (例如，阿紮胞苷或地西他濱)之說明書。在其他實施例中，套組包含HMA (例如，阿紮胞苷或地西他濱)及投與HMA (例如，阿紮胞苷或地西他濱)及抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)之說明書。

【0173】在一些實施例中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)、BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及HMA(例如，阿紮胞苷或地西他濱)包含於同一醫藥組合物內。在一些實施例中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)、BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及HMA(例如，阿紮胞苷或地西他濱)包含於單一套組內之兩個或三個單獨醫藥組合物內。

【0174】在其他實施例中，套組包含抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及投與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及HMA(例如，阿紮胞苷或地西他濱)之說明書。在其他實施例中，套組包含BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及投與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及HMA(例如，阿紮胞苷或地西他濱)之說明書。在其他實施例中，套組包含HMA(例如，阿紮胞苷或地西他濱)及投與HMA(例如，阿紮胞苷或地西他濱)與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)之說明書。

【0175】在其他實施例中，套組包含抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)、BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)

及投與抗 CD123 免疫結合物 (例如, IMG N632) 及 BCL-2 抑制劑 (例如, 維奈托克) 與 HMA (例如, 阿紮胞苷或地西他濱) 之說明書。在其他實施例中, 套組包含抗 CD123 免疫結合物 (例如, IMG N632)、HMA (例如, 阿紮胞苷或地西他濱) 及投與抗 CD123 免疫結合物 (例如, IMG N632) 及 HMA (例如, 阿紮胞苷或地西他濱) 與 BCL-2 抑制劑 (例如, 維奈托克) 之說明書。在其他實施例中, 套組包含 BCL-2 抑制劑 (例如, 維奈托克)、HMA (例如, 阿紮胞苷或地西他濱) 及投與抗 BCL-2 抑制劑 (例如, 維奈托克)、HMA (例如, 阿紮胞苷或地西他濱) 與抗 CD123 免疫結合物 (例如, IMG N632) 之說明書。

【0176】在某些實施例中, 本文提供之醫藥組合物包含抗 CD123 免疫結合物 (例如, IMG N632)、BCL-2 抑制劑 (例如, 維奈托克) 及 / 或 HMA (例如, 阿紮胞苷或地西他濱) 及醫藥學上可接受之媒劑。該等醫藥組合物在個體 (例如, 人類患者) 中可用於抑制腫瘤生長及治療癌症。

【0177】如本文所提供使用之醫藥組合物可具有在生理上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑中之具有期望純度之抗 CD123 免疫結合物 (例如, IMG N632)、BCL-2 抑制劑 (例如, 維奈托克) 及 / 或 HMA (例如, 阿紮胞苷或地西他濱) (Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA)。所採用劑量及濃度下之可接受之載劑、賦形劑或穩定劑對接受者無毒。(例如, 參見 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。此易於經由(例如)無菌過濾膜過濾來完成。

【0178】在某些實施例中，包含抗 CD123 免疫結合物(例如，IMGN632)及/或 HMA (例如，阿紮胞苷或地西他濱)之醫藥組合物經調配用於非經腸(例如，靜脈內)投與。

【0179】在某些實施例中，包含 BCL-2 抑制劑(例如，維奈托克)之醫藥組合物經調配用於經口投與，例如作為錠劑。

VII. 使用方法

【0180】如本文提供之抗 CD123 免疫結合物(例如，IMGN632)可與 BCL-2 抑制劑及/或低甲基化劑(HMA)組合用於治療血液癌。

VII(A). 癌症選擇

【0181】可藉由本文提供之方法治療之癌症包括血液癌。在某些實施例中，血液惡性腫瘤係骨髓來源。在某些實施例中，血液惡性腫瘤係淋巴來源。在某些實施例中，血液惡性腫瘤係骨髓及淋巴兩種來源。在某些實施例中，

血液惡性腫瘤係B細胞惡性腫瘤。在某些實施例中，血液惡性腫瘤係表現CD123之血液惡性腫瘤。

【0182】在某些實施例中，血液惡性腫瘤係選自由以下組成之群：急性骨髓性白血病(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)、處於母細胞危象/期之慢性骨髓性白血病(BP-CML)及母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅瘤(BPDCN)。在某些實施例中，血液惡性腫瘤係慢性骨髓單核球性白血病(CMML)。在某些實施例中，血液惡性腫瘤係骨髓纖維化(MF)。

【0183】在某些實施例中，血液惡性腫瘤係復發性血液惡性腫瘤。在某些實施例中，血液惡性腫瘤係難治性血液惡性腫瘤。

【0184】在某些實施例中，血液惡性腫瘤係AML。在某些實施例中，AML係復發性AML。在某些實施例中，AML係難治性AML。在某些實施例中，AML並非繼發性AML。在某些實施例中，AML係適合AML。在某些實施例中，AML係不適合AML。

【0185】在某些實施例中，血液惡性腫瘤係BPDCN。在某些實施例中，BPDCN係復發性BPDCN。在某些實施例中，BPDCN係難治性BPDCN。

【0186】在某些實施例中，血液惡性腫瘤係ALL。在某些實施例中，ALL係復發性ALL。在某些實施例中，

ALL係難治性ALL。

【0187】在某些實施例中，血液惡性腫瘤係MDS。在某些實施例中，MDS係高風險MDS。

【0188】在某些實施例中，血液惡性腫瘤係慢性骨髓單核球性白血病(CMML)。

【0189】在某些實施例中，血液惡性腫瘤係骨髓纖維化(MF)。

【0190】在某些實施例中，血液惡性腫瘤具有化學療法抗性。

【0191】在某些實施例中，血液惡性腫瘤具有化學療法敏感性。

【0192】在某些實施例中，血液惡性腫瘤表現多重抗藥性1 (MDR1)。在某些實施例中，血液惡性腫瘤表現多重抗藥性(MDR)相關之P-糖蛋白(P-gp)。在某些實施例中，血液惡性腫瘤過表現MDR1及P-gp。

【0193】在某些實施例中，血液惡性腫瘤或患有血液惡性腫瘤之個體具有FLT3-ITD突變。在某些實施例中，血液惡性腫瘤或患有血液惡性腫瘤之個體不具有FLT3-ITD突變。

【0194】在某些實施例中，血液惡性腫瘤作為微量殘存疾病(MRD)存在於個體中。在某些實施例中，MRD+患者患有適合AML。在某些實施例中，MRD+患者患有不適合AML。本文提供之方法可將MRD+患者轉化為MRD-患者。本文提供之方法亦可延長MRD+患者之無復發存活時

間(例如，中值無復發存活時間)。

【0195】在一些實施例中，至少約80%之血液惡性腫瘤細胞係CD123+ (例如，如藉由局部流式細胞術或免疫組織化學所確定)。

【0196】在一些實施例中，在投與之前已確定至少80%之血液惡性腫瘤細胞係CD123陽性(例如，如藉由局部流式細胞術或免疫組織化學所確定)。

【0197】在某些情況下，癌症先前未經治療。

【0198】在某些情況下，人類個體已接受至少一個用於癌症之先前治療方案。在某些情況下，人類個體已接受一個用於癌症之先前治療方案。在某些情況下，人類個體已接受兩個用於癌症之先前治療方案。在某些情況下，人類個體已接受兩個用於癌症之先前治療方案。在某些情況下，人類個體已接受不超過六個用於癌症之先前治療方案。在某些情況下，人類個體已接受至少一次先前治療，但不超過六個用於癌症之先前治療方案。

【0199】在一種情況下，癌症先前已經BCL-2抑制劑治療。在一種情況下，癌症先前未經BCL-2抑制劑治療(亦即，患者「未接受過BCL-2抑制劑」)。

【0200】在一種情況下，癌症先前已經維奈托克治療。在一種情況下，癌症先前未經維奈托克治療(亦即，患者「未接受過維奈托克」)。

【0201】在一種情況下，癌症先前已經低甲基化劑治療。在一種情況下，癌症先前未經低甲基化劑治療(亦

即，患者「未接受過低甲基化劑」)。

【0202】在一種情況下，癌症先前已經阿紮胞苷治療。在一種情況下，癌症先前未經阿紮胞苷治療(亦即，患者「未接受過阿紮胞苷」)。

【0203】在一種情況下，癌症先前已經地西他濱治療。在一種情況下，癌症先前未經地西他濱治療(亦即，患者「未接受過地西他濱」)。

VII(B). 投藥

【0204】如本文提供之抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)可以特定劑量及/或以特定時間間隔投與。抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)之投與可為(例如)靜脈內投與。

【0205】在某些實施例中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)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，IMGN632)在三週週期中投與三次，例如，其中第一次投與在21天週期之第一天(例如，第1天)，其中第二次投與在21天週期之第一次投與後三天(例如，第4天)，且其中第三次投與在21天週期之第二次投與後四天(例如第7天)。舉例而言，在免疫結合物(例如，IMGN632)之第一次投與在21天週期之第7天時(例如，在免疫結合物與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)組合投與時)，免疫結合物(例如，IMGN632)可在21天週期之第7天、第10天及第14天投與。

【0206】在某些實施例中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在四週(28天)週期中投與一次。在某些實施例中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在四週週期中投與三次，例如，其中第一次投與在28天週期之第一天(例如，第1天)，其中第二次投與在28天週期之第一次投與後三天(例如，第4天)，且其中第三次投與在28天週期之第二次投與後四天(例如第7天)。舉例而言，在免疫結合物(例如，IMGN632)之第一次投與在28天週期之第7天時(例如，在免疫結合物與HMA(例如，阿紫胞苷)或與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及HMA(例如，阿紫胞苷)組合投與時)，免疫結合物(例如，IMGN632)可在28天週期之第7天、第10天及第14天投與。

【0207】在某些實施例中，一個治療週期係治療有效的。在某些實施例中，兩個治療週期係治療有效的。在某些實施例中，一至四個治療週期係治療有效的。在某些實施例中，二至十二個治療週期係治療有效的。

【0208】在一些實施例中，可治療患者一個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物在該週期中投與一次或在該週期中投與三次。在一些實施例中，可治療患者至少兩個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者至少三個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者至少四

個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者至少五個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者至少六個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者至少七個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者至少八個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者至少九個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者至少十個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者至少十一個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者至少十二個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。

【0209】 在一些實施例中，可治療患者一至十個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療

患者二至十個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者三至十個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者四至十個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者五至十個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。

【0210】 在一些實施例中，可治療患者一至十二個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者二至十二個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者三至十二個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者四至十二個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。在一些實施例中，可治療患者五至十二個週期(例如，21天週期或28天週期)，例如其中免疫結合物每週期投與一次或每週期投與三次。

【0211】 在某些實施例中，約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在三週(21天)

週期中投與一次。在某些實施例中，約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在四週(28天)週期中投與一次。在某些實施例中，約0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在三週(21天)週期中投與一次。在某些實施例中，約0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在四週(28天)週期中投與一次。

【0212】在某些實施例中，0.015 mg/kg至約0.045 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在三週(21天)週期中投與一次。在某些實施例中，約0.03 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在三週(21天)週期中投與一次。在某些實施例中，0.015 mg/kg至約0.045 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在四週(28天)週期中投與一次。在某些實施例中，約0.03 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在四週(28天)週期中投與一次。

【0213】在某些實施例中，0.045 mg/kg至約0.09 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在三週(21天)週期中投與一次。在某些實施例中，0.045 mg/kg至約0.09 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在四週(28天)週期中投與一次。

【0214】在某些實施例中，0.045 mg/kg至約0.135 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在三週(21天)週期中投與一次。在某些實施例中，0.045 mg/kg至約

0.135 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在四週(28天)週期中投與一次。

【0215】在某些實施例中，約0.015 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在三週(21天)或四週(28天)週期中投與一次。在某些實施例中，約0.03 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在三週(21天)或四週(28天)週期中投與一次。在某些實施例中，約0.045 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在三週(21天)或四週(28天)週期中投與一次。在某些實施例中，約0.09 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在三週(21天)或四週(28天)週期中投與一次。在某些實施例中，約0.135 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)在三週(21天)或四週(28天)週期中投與一次。

【0216】在某些實施例中，在三週週期或四週週期之過程中投與0.045 mg/kg至約0.18 mg/kg之總劑量之抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，其中將總劑量分成三次單獨投與(例如，在週期之第1、4及8天或第7、10及14天)。因此，在某些實施例中，在三週週期或四週週期中、例如在週期之第1、4及8天或第7、10及14天，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，IMGN632)。在某些實施例中，在三週週期或四週週期中、例如在週期之第1、4及8天或第7、10及14天，投與三次約0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)。在某些實施例中，在三週週期或4週

週期中、例如在週期之第1、4及8天或第7、10及14天，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，IMGN632)。在某些實施例中，在三週週期或四週週期中、例如在週期之第1、4及8天或第7、10及14天，投與三次約0.015 mg/kg至約0.03 mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)。在某些實施例中，在三週週期或四週週期中、例如在週期之第1、4及8天或第7、10及14天，投與三次約0.03 mg/kg至約0.06 mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)。

【0217】在某些實施例中，在三週週期或四週週期中、例如在週期之第1、4及8天或第7、10及14天，投與三次約0.015 mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)。在某些實施例中，在三週週期或四週週期中、例如在週期之第1、4及8天或第7、10及14天，投與三次約0.03 mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)。在某些實施例中，在三週週期或四週週期中、例如在週期之第1、4及8天或第7、10及14天，投與三次約0.06 mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)。在某些實施例中，在三週週期或四週週期中、例如在週期之第1、4及8天或第7、10及14天，投與三次約0.09 mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)。在某些實施例中，在三週週期或四週週期中、例如在週期之第1、4及8天或第7、10及14天，投與三次約0.135 mg/kg之抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)。

【0218】如本文提供之BCL-2抑制劑可以特定劑量及/或以特定時間間隔投與。BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)之投與可為(例如)經口投與(例如，以錠劑形式)。

【0219】在某些實施例中，BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)以400 mg之日劑量投與。在某些實施例中，BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)以200 mg之日劑量投與。

【0220】在某些實施例中，在21天週期中投與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)。BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)可(例如)在21天週期之第1-7天、第1-8天、第1-14天、第1-18天或第1-21天投與。在某些實施例中，在28天週期中投與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)。BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)可(例如)在28天週期之第1-7天、第1-8天、第1-14天、第1-18天、第1-21天或第1-28天投與。

【0221】在某些實施例中，例如，在第一週期中，BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)在第1天以100 mg、在第2天以200 mg及在週期之所有隨後之天(例如21天週期之第3-21天或28天週期之第3-28天)以400 mg經口(PO)投與。

【0222】在某些實施例中，例如，在第一週期中，BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)在21天週期或28天週期之第1天以100 mg、在第2天以200 mg及在3-18天以400 mg經口(PO)投與。在某些實施例中，例如，在第一週期中，BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)在21天週期或28天週期之第1天以100 mg、在第2天以200 mg及在第3-14天以400 mg經口(PO)投與。在某些實施例中，例如，在第一週期中，

BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)在21天週期或28天週期之第1天以100 mg、在第2天以200 mg及在第3-8天以400 mg經口(PO)投與。在某些實施例中，例如，在第一週期中，BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)在21天週期或28天週期之第1天以100 mg、在第2天以200 mg及在第3-7天以400 mg經口(PO)投與。

【0223】在某些實施例中，例如，在第一週期中，BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)在第1天以100 mg及在週期之所有隨後之天(例如21天週期之第2-21天或28天週期之第2-28天)以200 mg經口(PO)投與。在某些實施例中，例如，在第一週期中，BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)在21天週期或28天週期之第1天以100 mg及在第2-18天以200 mg經口(PO)投與。在某些實施例中，例如，在第一週期中，BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)在21天週期或28天週期之第1天以100 mg及在第2-14天以200 mg經口(PO)投與。在某些實施例中，例如，在第一週期中，BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)在21天週期或28天週期之第1天以100 mg及在第2-8天以200 mg經口(PO)投與。在某些實施例中，例如，在第一週期中，BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)在21天週期或28天週期之第1天以100 mg及在第2-7天以200 mg經口(PO)投與。

【0224】在某些實施例中，在第七BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)劑量後之第7天起始抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)之投與。

【0225】抗CD123免疫結合物及BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)之投與之週期(例如，21天週期或28天週期)可重複(例如)2-12個週期。

【0226】在某些實施例中，每日投與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)。在某些實施例中，經口投與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)。在某些實施例中，每日經口投與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)。

【0227】在某些實施例中，每日投與400 mg BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)。在某些實施例中，經口投與400 mg BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)。在某些實施例中，每日經口投與400 mg BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)。

【0228】在投與抗CD123免疫結合物及BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)之後，可投與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)作為維持療法。

【0229】如本文提供之HMA可以特定劑量及/或以特定時間間隔投與。HMA(例如，阿紮胞昔或地西他濱)之投與可為(例如)皮下或靜脈內投與。

【0230】在某些實施例中，阿紮胞昔可以75 mg/m²皮下(SC)或靜脈內(IV)投與。在某些實施例中，阿紮胞昔可以75 mg/m²每日皮下(SC)或靜脈內(IV)投與，連續7天。在某些實施例中，在28天週期中，阿紮胞昔可以75 mg/m²每日皮下(SC)或靜脈內(IV)投與，連續7天。在某些實施例中，阿紮胞昔可以75 mg/m²每日皮下(SC)或靜脈內(IV)投與，連續5天。在某些實施例中，在28天週期中，阿紮胞

昔可以 75 mg/m²每日皮下 (SC)或靜脈內 (IV)投與，連續 5 天。

【0231】在某些實施例中，HMA (例如，阿紮胞昔)以 75 mg/m²之劑量投與。在某些實施例中，HMA (例如，阿紮胞昔)以 100 mg/m²之劑量投與。

【0232】在某些實施例中，每 4 週持續 7 天每日投與 HMA (例如，阿紮胞昔)。在某些實施例中，每 4 週持續 5 天每日投與 HMA (例如，阿紮胞昔)。

【0233】在某些實施例中，每 4 週持續 7 天每日投與 75 mg/m² HMA (例如，阿紮胞昔)。在某些實施例中，每 4 週持續 7 天每日投與 100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞昔)。在某些實施例中，每 4 週持續 5 天每日投與 75 mg/m² HMA (例如，阿紮胞昔)。在某些實施例中，每 4 週持續 5 天每日投與 100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞昔)。

【0234】在某些實施例中，每 4 週持續 7 天每日皮下或靜脈內投與 75 mg/m² HMA (例如，阿紮胞昔)。在某些實施例中，每 4 週持續 7 天每日皮下或靜脈內投與 100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞昔)。在某些實施例中，每 4 週持續 5 天每日皮下或靜脈內投與 75 mg/m² HMA (例如，阿紮胞昔)。在某些實施例中，每 4 週持續 5 天每日皮下或靜脈內投與 100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞昔)。

【0235】在投與抗 CD123 免疫結合物及 HMA (例如，阿紮胞昔)後，可投與抗 CD123 免疫結合物 (例如，IMGN632)作為維持療法。

【0236】在某些實施例中，HMA (例如，地西他濱)以 15 mg/m²之劑量投與。在某些實施例中，HMA (例如，地西他濱)以 20 mg/m²之劑量投與。

【0237】在某些實施例中，HMA (例如，地西他濱)在 3 小時內藉由靜脈內輸注投與，每 8 小時重複一次持續 3 天，且每六週重複一次。在某些實施例中，HMA (例如，地西他濱)在 1 小時內藉由靜脈內輸注投與，持續 5 天且每四週重複一次。

【0238】在某些實施例中，15 mg/m² HMA (例如，地西他濱)在 3 小時內藉由靜脈內輸注投與，每 8 小時重複一次持續 3 天，且每六週重複一次。在某些實施例中，20 mg/m² HMA (例如，地西他濱)在 1 小時內藉由靜脈內輸注投與，持續 5 天且每四週重複一次。

【0239】在投與抗 CD123 免疫結合物及 HMA (例如，地西他濱)後，可投與抗 CD123 免疫結合物 (例如，IMGN632) 作為維持療法。

【0240】在某些實施例中，每三週或四週投與一次 0.015 mg/kg 至約 0.09 mg/kg (例如，0.015、0.045 或 0.09 mg/kg) 抗 CD123 免疫結合物 (例如，IMGN632) 且每日投與 400 mg BCL-2 抑制劑 (例如，維奈托克)。在某些實施例中，每三週或四週投與一次 0.03 mg/kg 抗 CD123 免疫結合物 (例如，IMGN632) 且每日投與 400 mg BCL-2 抑制劑 (例如，維奈托克)。在某些實施例中，每三週或四週靜脈內投與一次 0.015 mg/kg 至約 0.09 mg/kg (例如，0.015、0.045

或 0.09 mg/kg) 抗 CD123 免疫結合物 (例如, IMG N632) 且每日經口投與 400 mg BCL-2 抑制劑 (例如, 維奈托克)。在某些實施例中, 每三週或四週靜脈內投與一次 0.03 mg/kg 抗 CD123 免疫結合物 (例如, IMG N632) 且每日經口投與 400 mg BCL-2 抑制劑 (例如, 維奈托克)。BCL-2 抑制劑 (例如, 維奈托克) 可在 21 天 (三週) 週期之第 1-7 天、第 1-8 天、第 1-14 天、第 1-18 天或第 1-21 天每日投與。BCL-2 抑制劑 (例如, 維奈托克) 可在 28 天 (四週) 週期之第 1-7 天、第 1-8 天、第 1-14 天、第 1-18 天、第 1-21 天或第 1-28 天每日投與。

【0241】 在某些實施例中, 每三週或四週投與一次 0.015 mg/kg 至約 0.135 mg/kg (例如, 0.135 mg/kg) 抗 CD123 免疫結合物 (例如, IMG N632) 且每日投與 400 mg BCL-2 抑制劑 (例如, 維奈托克)。在某些實施例中, 每三週或四週投與一次 0.03 mg/kg 抗 CD123 免疫結合物 (例如, IMG N632) 且每日投與 400 mg BCL-2 抑制劑 (例如, 維奈托克)。在某些實施例中, 每三週或四週靜脈內投與一次 0.015 mg/kg 至約 0.135 mg/kg (例如, 0.135 mg/kg) 抗 CD123 免疫結合物 (例如, IMG N632) 且每日經口投與 400 mg BCL-2 抑制劑 (例如, 維奈托克)。在某些實施例中, 每三週或四週靜脈內投與一次 0.03 mg/kg 抗 CD123 免疫結合物 (例如, IMG N632) 且每日經口投與 400 mg BCL-2 抑制劑 (例如, 維奈托克)。在某些實施例中, 每三週或四週靜脈內投與一次 0.03 mg/kg 抗 CD123 免疫結合物 (例如, IMG N632) 且每日經口投與 400 mg BCL-2 抑制劑 (例如, 維奈托克)。

(例如，維奈托克)可在21天(三週)週期之第1-7天、第1-8天、第1-14天、第1-18天或第1-21天每日投與。BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)可在28天(四週)週期之第1-7天、第1-8天、第1-14天、第1-18天、第1-21天或第1-28天每日投與。

【0242】在某些實施例中，在三週週期之過程中投與0.045 mg/kg至約0.18 mg/kg之總劑量之抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，其中將總劑量分成三次單獨投與(例如，在週期之第1、4及8天或第7、10及14天)，且每日投與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)。因此，在某些實施例中，在21天週期中(例如，在21天週期之第7、10及14天)投與三次約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg(例如，0.015、0.03、或0.06 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，每日投與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)。在某些實施例中，在21天週期中(例如，在21天週期之第7、10及14天)靜脈內投與三次約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg(例如，0.015、0.03、或0.06 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，且每日經口投與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)。BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)可以100 mg、200 mg及/或400 mg之劑量投與。BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)可在21天週期(例如，第一個21天週期)之第1天以100 mg之劑量、在第2天以200 mg之劑量及在第3-21天以400 mg之劑量投與。BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)可在21天週期(例如，第一個21天週期)之第1天以100 mg之劑量

及在第2-21天以200 mg之劑量投與。BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)可在21天週期之所有天(例如，第1-21天)作為400 mg之每日經口劑量投與。BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)可在21天週期之所有天(例如，第1-21天)作為200 mg之每日經口劑量投與。

【0243】在某些實施例中，每四週投與一次0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg (例如，0.015、0.045或0.09mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)且每4週持續7天每日投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。在某些實施例中，每四週投與一次0.03 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)且每4週持續7天每日投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。在某些實施例中，每四週靜脈內投與一次0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg (例如，0.015、0.045或0.09 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)且每4週持續7天每日皮下或靜脈內投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。在某些實施例中，每四週靜脈內投與一次0.03 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)且每4週持續7天每日皮下或靜脈內投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。

【0244】在某些實施例中，每四週投與一次0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg (例如，0.015、0.045或0.09 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)且每4週持續5天每日投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。在某些實施例中，每四週投與一次0.03 mg/kg抗CD123免疫

結合物(例如, IMG N632)且每4週持續5天每日投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA(例如, 阿紮胞苷)。在某些實施例中, 每四週靜脈內投與一次0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg(例如, 0.015、0.045或0.09 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如, IMG N632)且每4週持續5天每日皮下或靜脈內投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA(例如, 阿紮胞苷)。在某些實施例中, 每四週靜脈內投與一次0.03 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如, IMG N632)且每4週持續5天每日皮下或靜脈內投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA(例如, 阿紮胞苷)。

【0245】在某些實施例中, 每四週投與一次0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg(例如, 0.135 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如, IMG N632)且每4週持續7天每日投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA(例如, 阿紮胞苷)。在某些實施例中, 每四週靜脈內投與一次0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg(例如, 0.135 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如, IMG N632)且每4週持續7天每日皮下或靜脈內投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA(例如, 阿紮胞苷)。

【0246】在某些實施例中, 每四週投與一次0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg(例如, 0.135 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如, IMG N632)且每4週持續5天每日投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA(例如, 阿紮胞苷)。在某些實施例中, 每四週靜脈內投與一次0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg(例如, 0.135 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如, IMG N632)且每4週持續5天每日皮下或靜脈內投與75

mg/m²或100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。

【0247】在某些實施例中，在四週週期之過程中投與0.045 mg/kg至約0.18 mg/kg之總劑量之抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，其中將總劑量分成三次單獨投與(例如，在週期之第1、4及8天或第7、10及14天)，且每4週持續7天每日投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。在某些實施例中，在28天週期中(例如，在28天週期之第7、10及14天)投與三次約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg (例如，0.015、0.03或0.06 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)且每4週持續7天每日投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。在某些實施例中，在28天週期中(例如，在28天週期之第7、10及14天)靜脈內投與三次約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg (例如，0.015、0.03或0.06 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)且每4週持續7天每日皮下或靜脈內投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。

【0248】在某些實施例中，每三週投與一次約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg (例如，0.015、0.045或0.09 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，且在3小時內投與15 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，每8小時重複一次持續3天，且每六週重複一次。在某些實施例中，每三週投與一次約0.03 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，且在3小時內投與15 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，每8小時重複一次持續3天，且每六週重複一次。在某些實施例

中，每三週靜脈內投與一次約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg (例如，0.015、0.045或0.09 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，且在3小時內藉由靜脈內輸注投與15 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，每8小時重複一次持續3天，且每六週重複一次。在某些實施例中，每三週靜脈內投與一次約0.03 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，且在3小時內藉由靜脈內輸注投與15 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，每8小時重複一次持續3天，且每六週重複一次。

【0249】在某些實施例中，每三週投與一次約0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg (例如，0.135 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，且在3小時內投與15 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，每8小時重複一次持續3天，且每六週重複一次。在某些實施例中，每三週靜脈內投與一次約0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg (例如，0.135 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，且在3小時內藉由靜脈內輸注投與15 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，每8小時重複一次持續3天，且每六週重複一次。

【0250】在某些實施例中，在四週週期之過程中投與0.045 mg/kg至約0.18 mg/kg之總劑量之抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，其中將總劑量分成三次單獨投與(例如，在週期之第1、4及8天或第7、10及14天)，且在3小時內投與15 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，每8小時重複一次持續3天，且每六週重複一次。在某些實施例中，在21

天週期中(例如，在21天週期之第7、10及14天)投與三次約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg (例如，0.015、0.03或0.06 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)且在3小時內投與15 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，每8小時重複一次持續3天，且每六週重複一次。在某些實施例中，在21天週期中(例如，在21天週期之第7、10及14天)投與三次約0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg (例如，0.135 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)且在3小時內投與15 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，每8小時重複一次持續3天，且每六週重複一次。在某些實施例中，在21天週期中(例如，在21天週期之第7、10及14天)靜脈內投與三次約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg (例如，0.015、0.045或0.09 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)且在3小時內藉由靜脈內輸注投與15 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，每8小時重複一次持續3天，且每六週重複一次。

【0251】在某些實施例中，每四週投與一次約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg (例如，0.015、0.045或0.09 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，且在1小時內投與20 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，持續5天，且每四週重複一次。在某些實施例中，每四週投與一次約0.03 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，且在1小時內投與20 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，持續5天，且每四週重複一次。在某些實施例中，每四週靜脈內投與一次約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg (例如，0.015、0.045或0.09

mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，且在1小時內藉由靜脈內輸注投與20 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，持續5天，且每四週重複一次。在某些實施例中，每四週靜脈內投與一次約0.03 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，且在1小時內藉由靜脈內輸注投與20 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，持續5天，且每四週重複一次。

【0252】在某些實施例中，每四週投與一次約0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg (例如，0.135 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，且在1小時內投與20 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，持續5天，且每四週重複一次。在某些實施例中，每四週靜脈內投與一次約0.015 mg/kg至約0.135 mg/kg (例如，0.135 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，且在1小時內藉由靜脈內輸注投與20 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，持續5天，且每四週重複一次。

【0253】在某些實施例中，在四週週期之過程中投與0.045 mg/kg至約0.18 mg/kg之總劑量之抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，其中將總劑量分成三次單獨投與(例如，在週期之第1、4及8天或第7、10及14天)，且在1小時內投與20 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，持續5天，且每四週重複一次。在某些實施例中，在28天週期中(例如，在28天週期之第7、10及14天)投與三次約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg (例如，0.015、0.03或0.06 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，且在1小時內投與20 mg/m²

HMA (例如，地西他濱)，持續5天，且每四週重複一次。在某些實施例中，在28天週期中(例如，在28天週期之第7、10及14天)靜脈內投與三次約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg (例如，0.015、0.03或0.06 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，且在1小時內藉由靜脈內輸注投與20 mg/m² HMA (例如，地西他濱)，持續5天，且每四週重複一次。

【0254】在某些實施例中，每四週投與一次0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg (例如，0.015、0.045或0.09 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，每日投與100、200及/或400 mg BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)(例如，在週期1之第1天100 mg、在第2天200 mg及在第3-28天400 mg及在隨後之週期中之第1-28天每日400 mg)，且每日(例如，在第1-7天)投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。在某些實施例中，每四週投與一次0.03 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，每日投與100、200及/或400 mg BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)(例如，在週期1之第1天100 mg、在第2天200 mg及在第3-28天400 mg及在隨後之週期中之第1-28天每日400 mg)，且每日(例如，在第1-7天)投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。在某些實施例中，每四週靜脈內投與一次0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg (例如，0.015、0.045或0.09 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，每日經口投與100、200及/或400 mg BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)(例

如，在週期1之第1天100 mg、在第2天200 mg及在第3-28天400 mg及在隨後之週期中之第1-28天每日400 mg)，且持續7天(例如，在第1-7天)每日皮下或靜脈內投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。在某些實施例中，每四週靜脈內投與一次0.03 mg/kg抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，每日經口投與100、200及/或400 mg BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)(例如，在週期1之第1天100 mg、在第2天200 mg及在第3-28天400 mg及在隨後之週期中之第1-28天每日400 mg)，且持續7天(例如，在第1-7天)每日皮下或靜脈內投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。

【0255】在某些實施例中，每四週投與一次0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg (例如，0.015、0.03、0.045或0.09 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，每日投與100、200及/或400 mg BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)(例如，在週期1之第1天100 mg、在第2天200 mg及在第3-7、3-8、3-14、3-18或3-21或3-28天400 mg及在隨後之週期中之第1-7、1-8、1-14、1-18、1-21或1-28天每日400 mg)，且每日(例如，在第1-5或1-7天)投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。在某些實施例中，每四週靜脈內投與一次0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg (例如，0.015、0.03、0.045或0.09 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，每日經口投與100、200及/或400 mg BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)(例如，在週期1之第1天100 mg、

在第2天 200 mg及在第3-7、3-8、3-14、3-18或3-21或3-28天 400 mg及在隨後之週期中之第1-7、1-8、1-14、1-18、1-21或1-28天每日 400 mg)，且每日(例如，在第1-5或1-7天)皮下或靜脈內投與 75 mg/m²或 100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。

【0256】在某些實施例中，每四週投與一次 0.015 mg/kg至約 0.135 mg/kg (例如，0.135 mg/kg)抗 CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，每日投與 100、200及/或 400 mg BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)(例如，在週期1之第1天 100 mg、在第2天 200 mg及在第3-28天 400 mg及在隨後之週期中之第1-28天每日 400 mg)，且每日(例如，在第1-7天)投與 75 mg/m²或 100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。在某些實施例中，每四週靜脈內投與一次 0.015 mg/kg至約 0.135 mg/kg (例如，0.135 mg/kg)抗 CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，每日經口投與 100、200及/或 400 mg BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)(例如，在週期1之第1天 100 mg、在第2天 200 mg及在第3-28天 400 mg及在隨後之週期中之第1-28天每日 400 mg)，且持續7天(例如，在第1-7天)每日皮下或靜脈內投與 75 mg/m²或 100 mg/m² HMA (例如，阿紮胞苷)。

【0257】在某些實施例中，在四週週期之過程中投與 0.045 mg/kg至約 0.18 mg/kg之總劑量之抗 CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，其中將總劑量分成三次單獨投與(例如，在週期之第1、4及8天或第7、10及14天)；每日投與

100、200及/或400 mg BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)(例如，在週期1之第1天100 mg、在第2天200 mg及在第3-28天400 mg及在隨後之週期中之第1-28天每日400 mg)，且持續7天每日(例如，在第1-7天)投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA(例如，阿紮胞昔)。在某些實施例中，在28天週期中(例如，在28天週期之第7、10及14天)投與三次約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg(例如，0.015、0.03或0.06 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，每日投與100、200及/或400 mg BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)(例如，在週期1之第1天100 mg、在第2天200 mg及在第3-28天400 mg及在隨後之週期中之第1-28天每日400 mg)，且持續7天每日(例如，在第1-7天)投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA(例如，阿紮胞昔)。在某些實施例中，在28天週期中(例如，在28天週期之第7、10及14天)靜脈內投與三次約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg(例如，0.015、0.03或0.06 mg/kg)抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)，每日經口投與100、200及/或400 mg BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)(例如，在週期1之第1天100 mg、在第2天200 mg及在第3-28天400 mg及在隨後之週期中之第1-28天每日400 mg)，且持續7天(例如，在第1-7天)每日皮下或靜脈內投與75 mg/m²或100 mg/m² HMA(例如，阿紮胞昔)。

【0258】 在投與抗CD123免疫結合物、BCL-2抑制劑及HMA(例如，阿紮胞昔或地西他濱)後，可投與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)作為維持療法。

【0259】在一種情況下，同時投與結合至CD123之免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑。在一種情況下，在單獨醫藥組合物中投與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑。在一種情況下，依序投與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑。在一種情況下，在投與(同時或依序)BCL-2抑制劑及抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)二者後，投與BCL-2抑制劑達一段時間。在該等情況下，HMA可視情況地與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)或BCL-2抑制劑同時投與(在同一醫藥組合物或單獨醫藥組合物中)或依序投與。

【0260】在一種情況下，同時投與結合至CD123之免疫結合物(例如，IMGN632)及HMA。在一種情況下，在同一醫藥組合物中投與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及HMA。在一種情況下，在單獨醫藥組合物中投與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及HMA。在一種情況下，依序投與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及HMA。在一種情況下，在投與(同時或依序)HMA及抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)二者後，投與HMA達一段時間。在該等情況下，BCL-2抑制劑可視情況地與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)或HMA同時或依序投與。

VII(C). 評價及監測

【0261】在某些實施例中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑及/或HMA之組合可用於抑制腫瘤生長。在某些實施例中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑及/或HMA之組合可用於減小腫瘤體積。在某些實施例中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑及/或HMA之組合可用於延長存活期。

【0262】舉例而言，在一些實施例中，用抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑及/或HMA之組合之治療產生小於約50%、小於約45%、小於約40%、小於約35%、小於約30%、小於約25%、小於約20%、小於約15%、小於約10%、或小於約5%之%T/C值。

【0263】在某些實施例中，在EOL-1皮下異種移植物模型中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑及/或HMA之組合可抑制腫瘤生長。在某些實施例中，在KG-1皮下異種移植物模型中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑及/或HMA之組合可抑制腫瘤生長。

【0264】在某些實施例中，在MOLM-1播散性異種移植物模型中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑及/或HMA之組合可延長存活期。在某些實施例中，在MV4-11播散性異種移植物模型中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑及/或HMA之組合可延長存活期。

【0265】在某些實施例中，抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑及/或HMA之組合可產生協同效應。

【0266】在某些實施例中，投與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑及/或HMA之組合不會產生比投與BCL-2抑制劑及/或HMA大之毒性。在一些實施例中，投與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑及/或HMA之組合不會產生比投與抗CD123免疫結合物大之毒性。在一些實施例中，投與抗CD123免疫結合物(例如，IMGN632)及BCL-2抑制劑及/或HMA之組合不會產生比投與抗CD123免疫結合物或BCL-2抑制劑及/或HMA大之毒性。

VII(D). 額外療法

【0267】在一些實施例中，接受如本文揭示之抗CD123免疫結合物與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及/或低甲基化劑(HMA)(例如，阿紮胞昔或地西他濱)之組合的患者已接受皮質類固醇預治療。因此，在一些實施例中，本文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：普賴松(prednisone)、普賴蘇濃(prednisolone)、甲基普賴蘇濃(methylprednisolone)、倍氯米松(beclamethasone)、倍他米松(betamethasone)、地塞米松、氟可體松(fludrocortisone)、氫化可體松

(hydrocortisone)及曲安西龍(triamcinolone)。在某些情況下，靜脈內投與皮質類固醇。在某些情況下，經口投與類固醇。

【0268】舉例而言，在一些實施例中，接受如本文揭示之抗CD123免疫結合物與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及/或低甲基化劑(HMA)(例如，阿紮胞苷或地西他濱)之組合的患者已接受苯海拉明預治療。在一些實施例中，接受如本文揭示之抗CD123免疫結合物與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及/或低甲基化劑(HMA)(例如，阿紮胞苷或地西他濱)之組合的患者已接受25-50 mg苯海拉明預治療。在一些實施例中，靜脈內給予苯海拉明。在一些實施例中，經口給予苯海拉明。因此，在一些實施例中，本文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。

【0269】在一些實施例中，接受如本文揭示之抗CD123免疫結合物與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及/或低甲基化劑(HMA)(例如，阿紮胞苷或地西他濱)之組合的患者已接受乙醯胺酚預治療。在一些實施例中，接受如本文揭示之抗CD123免疫結合物與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及/或低甲基化劑(HMA)(例如，阿紮胞苷或地西他濱)之組合的患者已接受325-650 mg乙醯胺酚預治療。在一些實施例中，靜脈內給予乙醯胺酚。在一些實施例中，經口給予乙醯胺酚。因此，在一些實施例中，本文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。

【0270】 在一些實施例中，接受如本文揭示之抗CD123免疫結合物與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及/或低甲基化劑(HMA) (例如，阿紮胞苷或地西他濱)之組合的患者已接受對乙醯胺基酚預治療。在一些實施例中，接受如本文揭示之抗CD123免疫結合物與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及/或低甲基化劑(HMA) (例如，阿紮胞苷或地西他濱)之組合的患者已接受325-650 mg對乙醯胺基酚預治療。在一些實施例中，靜脈內給予對乙醯胺基酚。在一些實施例中，經口給予對乙醯胺基酚。因此，在一些實施例中，本文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。

【0271】 在一些實施例中，接受如本文揭示之抗CD123免疫結合物與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及/或低甲基化劑(HMA) (例如，阿紮胞苷或地西他濱)之組合的患者已接受地塞米松預治療。在一些實施例中，接受如本文揭示之抗CD123免疫結合物與BCL-2抑制劑(例如，維奈托克)及/或低甲基化劑(HMA) (例如，阿紮胞苷或地西他濱)之組合的患者已接受8 mg地塞米松預治療。在一些實施例中，靜脈內給予地塞米松。在一些實施例中，經口給予地塞米松。因此，在一些實施例中，本文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。

【0272】 本揭示案之實施例可藉由參照以下非限制性

實例進一步定義。熟習此項技術者將明瞭，可在不背離本揭示案之範疇之情況下實踐對材料及方法兩者之許多修改。

實例

【0273】 應理解，本文所述之實例及實施例僅用於闡釋性目的，且將向熟習此項技術者建議鑒於本文所述之實例及實施例之各種修改或變化，且該等修改或變化包括在本申請案之精神及範疇內。

實例 1

AML細胞株中IMGN632與維奈托克之組合之活體外研究

【0274】 在四種不同急性骨髓性白血病(AML)細胞株EOL-1、KG-1、Molm-13及MV4-11中，在活體外細胞毒性分析中研究單獨IMGN632、單獨維奈托克及IMGN632與維奈托克之組合之活性。

【0275】 以低傳代(10代以下)獲得EOL-1、KG-1、Molm-13及MV4-11細胞株，且如其供應商所推薦維持細胞培養物。在對數生長期自細胞培養物收集細胞，藉由自動血球計計數，且均勻分佈至96孔板中之孔中，使得每一孔將含有五千個活細胞/孔。每一孔含有Fc受體阻斷、非哺乳動物靶向之chKTI單株抗體，使得最終孔體積(200 μ L)將含有100 nM之chKTI。接著在適合於所分析之細胞株之培養基中製備單獨IMGN632、單獨維奈托克及IMGN632 + 維

奈托克(在維奈托克之情形下，連同各別DMSO對照)之劑量範圍。

【0276】製備稀釋液，且接著在細胞鋪板的同一天添加至96孔板中之細胞中。添加細胞及藥物，使得最終孔體積始終為200 μ L。對於每次分析運行，一式三份製備每一處理條件。將經處理之96孔板在90%濕度及10% CO₂下在黑暗的37°C培育器中靜置4天(EOL-1、Molm-13；MV4-11)或5天(KG-1)。在第4天或第5天，將20 μ L WST-8添加至每一孔中，且在培育器中更換96孔板以便進行2小時(EOL-1；Molm-13)至7小時(MV4-11；KG-1)顯影。顯影後，在分光光度計中讀取板，讀數係在650 nm下之吸光度。每一劑量發現分析運行實施一次。每一組合分析運行重複三次(EOL-1；Molm-13；MV4-11)或四次(KG-1)。

【0277】對收集之數據實施兩步計算。自其中具有細胞之每一條件中減去僅培養基之對照吸光度平均值，且將背景校正之吸光度與其未處理之對照對應體之平均背景校正之吸光度相關聯。該等計算值在GraphPad Prism中繪製為生物重複分析運行中之技術重複的平均值及標準偏差。進一步處理輸入至GraphPad中之相同的最終計算值，以經由CalcuSyn評估協同作用。自1中減去來自每一條件之平均「存活分數」，以獲得來自每一條件之平均「受影響分數」(Fa)。該等Fa值與藥物劑量一起輸入CalcuSyn (NB：僅可使用 $0 < x < 1$ 之值「x」)。輸入值用於計算量度藥物之觀察效應對預計效應之組合指數(CI)及用於組合治療等

效線圖中之正規化分數效應值。

【0278】單獨IMGN632及維奈托克之活體外細胞毒性分析的結果示於圖2A-2D中。針對三種AML細胞株(EOL-1、MV4-11、KG-1)測試IMGN632(圖2A)及維奈托克(圖2B)劑量之寬劑量範圍的功效。選擇接近該等靈敏度曲線拐點之劑量用於IMGN632及維奈托克組合分析。運行IMGN632(圖2C)及維奈托克(圖2D)劑量之較窄範圍作為組合研究之單劑對照，且該等劑量代表藥物功效之動態範圍。圖3A-3D顯示在四種AML細胞株EOL-1(圖3A)、MV4-11(圖3B)、KG-1(圖3C)及Molm-13(圖3D)中評價之IMGN632及維奈托克之組合的結果。在評價之四種AML細胞株中之每一者中，IMGN632及維奈托克之組合以劑量依賴性方式比單獨IMGN632殺死更多細胞。圖4A-4L顯示IMGN632及維奈托克之組合的組合效能讀出，該等組合效能讀出比較圖3A-3D之觀察組合結果與基於圖2C及圖2D之單劑治療結果之預計組合結果。對於每一IMGN632及維奈托克劑量配對產生組合指數值及正規化相對效應值。將結果繪圖以顯示：隨藥物劑量變化之組合效能(圖4A、圖4D、圖4G及圖4J)、隨治療效應變化之組合效能(圖4B、圖4E、圖4H及圖4K)，以及相對於正規化尺度之預計劑量效應之組合效能(圖4C、圖4F、圖4I及圖4L)。每行代表來自單一細胞株之結果：EOL-1(圖4A-4C)、MV4-11(圖4D-4F)、KG-1(圖4G-4I)或Molm-13(圖4J-4L)。

【0279】用IMGN632及維奈托克處理之AML細胞株之

活體外細胞毒性分析的結果指示該組合之相加-至-協同組合細胞毒性效應。

實例 2

用於皮下及播散性異種移植物模型之材料及方法

【0280】對於所有皮下異種移植物模型，每週稱重小鼠兩次且在整個研究期間監測臨床體征。在出現後腿麻痺、體重降低了治療前體重之20%以上、發生腫瘤潰瘍時，或在可見任何痛苦體征時，將動物安樂死。

【0281】使用測徑器每週一次至兩次三維量測皮下異種移植物模型中之腫瘤體積。腫瘤體積使用式 $V = \text{長度} \times \text{寬度} \times \text{高度} \times \frac{1}{2}$ 以 mm^3 表示 (Tomayko 及 Reynolds, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 24: 148-54 (1989))。如 Bissery 等人, *Cancer Res.* 51: 4845-52 (1991) 中所述評價活性。

【0282】在皮下異種移植物模型中使用下式評價腫瘤生長抑制(T/C值)： $T/C(\%) = (\text{經治療之中值腫瘤體積} / \text{對照之中值腫瘤體積}) \times 100\%$ 。在媒劑對照之腫瘤體積達到預定大小時，同時測定經治療(T)及媒劑對照(C)組之腫瘤體積 (Bissery 等人, *Cancer Res.* 51: 4845-52 (1991))。測定每一治療組之每日中值腫瘤體積，包括無腫瘤小鼠(0 mm^3)。根據國家癌症研究所(NCI)標準， $T/C \leq 42\%$ 係抗腫瘤活性之最低水準。將 $T/C < 10\%$ 視為高抗腫瘤活性水準。

【0283】對於所有播散性異種移植物模型，每週稱重小鼠兩次，且在整個研究期間監測臨床體征。量測之終點

係存活。在出現後腿麻痺、體重降低了治療前體重之20%以上、出現可見腫瘤或可見任何痛苦體征時，將動物安樂死。在觀察到自發死亡時記錄下來。

【0284】播散性異種移植模型中之腫瘤生長延遲計算為T-C，其中T係治療組之中值存活時間(以天計)，且C係媒劑對照組之中值存活時間(以天計)。使用下式計算播散模型之壽命延長百分比(ILS%)： $ILS\%=(T-C)/C\times 100\%$ 。按照播散模型之NCI標準評估抗腫瘤活性：ILS<25%係無活性，ILS≥25%係最小活性，ILS>40%係有活性，且ILS≥50%係高度活性。

實例3

*EOL-1*皮下模型中IMGN632 (單劑量)及維奈托克(QDx28)之組合的活體內效能

【0285】為了測試IMGN632、維奈托克或該兩種劑之組合在活體內降低腫瘤負荷之能力的效能，使用如下文方案中所述之皮下腫瘤模型。

【0286】雌性無胸腺裸小鼠各自在右脅皮下接種100 μl 50% Matrigel : 50%無血清培養基(v/v)中之 1×10^7 個EOL-1細胞(人類AML細胞株)。在第9天(即對於接受結合物治療(單獨或與維奈托克組合)之組，投與結合物之前24小時)，該等治療組中之所有小鼠腹膜內注射150 mg/kg非靶向chKTI抗體，以阻斷EOL-1 AML細胞上之Fc受體，從而防止結合物之非特異性攝取。在EOL-1接種後第9天，基於

腫瘤體積將小鼠隨機分入研究組。

【0287】在EOL-1接種後第10天，小鼠在側尾靜脈接受單次靜脈內注射媒劑或1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （對於DGN549；對於huCD123Ab，0.080 mg/kg）IMGN632或0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （對於DGN549；對於huCD123Ab，0.040 mg/kg）IMGN632。在第10天亦起始維奈托克投與，且在細胞植入後第10-37天之每一天（包括第10天及第37天）給予接受維奈托克之小鼠100 mg/kg維奈托克之單次經口劑量，總共連續28次每日投與。在組合組中，如上所概述，小鼠接受IMGN632及維奈托克二者之投與。

【0288】結果報告在表4（下文）及圖5中。

【0289】單劑量1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之IMGN632分別產生10.7%（有活性）或45.0%（無活性）之T/C值，且在研究結束時（第85天）分別產生2/6或0/6長期完全消退（無腫瘤存活者，TFS）。

【0290】100 mg/kg維奈托克、每天一次（QD）持續28天（x28）之方案係無活性的，在第85天時產生69.1%之T/C及1/6 TFS。

【0291】單劑量1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IMGN632及維奈托克之QDx28方案的組合係高度活性的，在第85天產生0%之T/C及4/6 TFS，此比用IMGN632單一劑治療獲得之多2個TFS，展現組合治療之額外益處。單劑量0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IMGN632及維奈托克之QDx28方案的組合係有活性的，在第85天產生21.1%之T/C及1/6 TFS，此係比單獨0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IMGN632產生之

T/C%值(45%)或單獨維奈托克產生之T/C%值(69.1%)更低之T/C%值，指示組合能夠比任一相應單一療法更大地減緩腫瘤生長。

表 4：EOL-1 皮下模型中 IMG N632 及維奈托克之組合的結果

組/治療	治療日	T/C% (第 20 天)	PR	CR	無腫瘤存 活者 (第 85 天)	結果
A) 媒劑	-----	-----	2/6	2/6	2/6	-----
B) IMG N632，單劑 量，對於 DGN549，1 µg/kg	第 10 天	10.7	2/6	2/6	2/6	有活性
C) IMG N632，單劑 量，對於 DGN549，0.5 µg/kg	第 10 天	45.0	0/6	0/6	0/6	無活性
D) 維奈托克，每日 x 28，100 mg/kg	第 10 至 37 天 (總共 28 天)	69.1	1/6	1/6	0/6	無活性
E) IMG N632 (單劑 量，對於 DGN549，1 µg/kg) 及 維奈托克(每日 x 28，100 mg/kg)	IMG N632：第 10 天，及 維奈托克：第 10 至 37 天 (總共 28 天)	0	4/6	4/6	4/6	高度活性
F) IMG N632 (單劑 量，對於 DGN549，1 µg/kg) 及 維奈托克(每日 x 28，100 mg/kg)	IMG N632：第 10 天，及 維奈托克：第 10 至 37 天 (總共 28 天)	21.1	1/6	1/6	1/6	有活性

實例 4

KG-1 皮下模型中 IMG N632 (QWx3) 及維奈托克(QD x 28) 之組合的活體內效能

【0292】為了測試 IMG N632、維奈托克或該兩種劑之組合在活體內降低腫瘤負荷之能力的效能，使用如下文方案中所述之皮下腫瘤模型。

【0293】雌性 C. B17 SCID 小鼠各自在右脅皮下接種 100 μ l 50% Matrigel : 50% 無血清培養基 (v/v) 中之 1×10^7 個 KG-1 細胞 (相對 IMG632 抗性之人類 AML 細胞株)。在第 17、24 及 31 天 (即對於接受結合物治療 (單獨或與維奈托克組合) 之組，每一結合物投與日之前 24 小時)，該等治療組中之所有小鼠腹膜內注射 150 mg/kg 非靶向 chKTI 抗體，以阻斷 KG-1 AML 細胞上之 Fc 受體，從而防止結合物之非特異性攝取。在 KG-1 接種後第 17 天，基於腫瘤體積將小鼠隨機分入研究組。

【0294】在 KG-1 接種後第 18、25 及 32 天，小鼠在側尾靜脈接受單次靜脈內注射媒劑、3 μ g/kg (對於 DGN549；對於 huCD123 Ab，0.24 mg/kg) IMG632 或 10 μ g/kg (對於 DGN549；對於 huCD123 Ab，0.80 mg/kg) IMG632。在第 18 天亦起始維奈托克投與，且在連續 28 天 (第 18 至 45 天) 之每一天給予接受維奈托克之小鼠 100 mg/kg 維奈托克之單次經口劑量。在組合組中，如上所概述，小鼠接受 IMG632 及維奈托克二者之投與。

【0295】結果報告在表 5 (下文) 及圖 6 中。

【0296】3 μ g/kg IMG632 之 QW_{x3} 方案在本研究中係無活性的，在研究結束時 (第 56 天) 產生 78% 之 T/C 值及 0/6 長期完全消退 (無腫瘤存活者，TFS)。類似地，10 μ g/kg IMG632 之 QW_{x3} 方案在本研究中係無活性的，產生 73% 之 T/C 值及 0/6 TFS。100 mg/kg 維奈托克、每天一次 (QD) 持續 28 天 (x28) 之方案亦係無活性的，產生 82% 之 T/C 及 0/6

TFS。

【0297】3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IMGN632 (QWx3)及維奈托克之 QDx28 方案的組合亦係無活性的，產生 76% 之 T/C 及 0/6 TFS。然而，10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IMGN632 (QWx3)及維奈托克之 QDx28 方案的組合係有活性的，產生 40% 之 T/C 及 0/6 TFS。該等結果展現，即使其中任一單獨劑係無活性的，組合治療亦可有效。

表 5：KG-1 皮下模型中 IMGN632 及維奈托克之組合的結果

組/治療	治療日	T/C% (第 35 天)	PR	CR	無腫瘤存 活者 (第 56 天)	結果
A) 媒劑	-----	-----	0/6	0/6	0/6	-----
B) IMGN632， QWx3，對於 DGN549，3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	第 18、25、32 天	78	0/6	0/6	0/6	無活性
C) IMGN632， QWx3，對於 DGN549，10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	第 18、25、32 天	73	0/6	0/6	0/6	無活性
D) 維奈托克，每日 x 28，100 mg/kg	第 18 至 45 天 (總共 28 天)	82	0/6	0/6	0/6	無活性
E) IMGN632 (QWx3，對於 DGN549，3 $\mu\text{g}/\text{kg}$)及 維奈托克(每日 x 28， 100 mg/kg)	IMGN632：第 18、25、32 天； 及 維奈托克： 第 18 至 45 天 (總共 28 天)	76	0/6	0/6	0/6	無活性
F) IMGN632 (QWx3， 對於 DGN549，10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)及 維奈托克(每日 x 28， 100 mg/kg)	IMGN632：第 18、25、32 天； 及 維奈托克： 第 18 至 45 天 (總共 28 天)	40	0/6	0/6	0/6	有活性

【0298】總之，IMGN632及維奈托克之組合展現活體外協同細胞毒性及更大之腫瘤生長抑制以及活體內延長之

存活。

實例 5

Molm-13 播散模型中 *IMGN632* (QWx3) 及阿紮胞苷(QDx5)之組合的活體內效能

【0299】 為了測試 *IMGN632*、阿紮胞苷或該兩種劑之組合在活體內降低腫瘤負荷之能力的效能，使用如下文方案中所述之播散性腫瘤模型。

【0300】 用 150 mg/kg 環磷醯胺預處理雌性 NOD SCID 小鼠以部分去除骨髓，從而改善 *Molm-13* 細胞之移植。將環磷醯胺 (Sigma, C0768，批號 MKBX1822V) 溶解於 0.9% NaCl 中且在第 0 天接種 *Molm-13* 細胞之前於第 -2 天經腹膜內投與小鼠。

【0301】 在如上所述之環磷醯胺處理後，在本研究之第 0 天，小鼠各自在側尾靜脈中靜脈內注射 100 μ l 無血清培養基中之 2×10^5 個 *Molm-13* 細胞 (人類 AML 細胞株)。在 *Molm-13* 接種後第 6 天，基於體重將小鼠隨機分入研究組。對於接受結合物處理 (單獨或與阿紮胞苷組合) 之所有組，在每次結合物投與之前 24 小時，向小鼠腹膜內注射 150 mg/kg 非靶向 chKTI 抗體，以阻斷 *Molm-13* AML 細胞上之 Fc 受體，從而防止結合物之非特異性攝取。

【0302】 根據三個不同 *IMGN632* 投藥時間表，小鼠接受 0.3 μ g/kg (對於 DGN549；對於 huCD123 Ab，0.024 mg/kg) 之劑量之 *IMGN632*，每週一次 (QW) 達三個劑量

(x3)，該 IMG632 單獨或與阿紫胞苷組合。該三個不同 IMG632 投藥時間表係：i) 第 7、14 及 21 天 (對於 IMG632 稱為「第 7 天」)；ii) 第 11、18 及 25 天 (對於 IMG632 稱為「第 11 天」)；及 iii) 第 14、21 及 28 天 (對於 IMG632 稱為「第 14 天」)，其中在研究時間線中，IMG632 治療之所述起始日逐漸遠離第 0 天 (接種 Molm-13 之日)。

【0303】阿紫胞苷以 3.5 mg/kg 之劑量每天一次 (QD) 給予，連續 5 天 (x5；第 7、8、9、10 及 11 天；「第 7 天」時間表)，單獨或與 IMG632 組合。

【0304】根據用於組合兩種藥物之三個不同投藥時間表之一，用 IMG632 (QWx3) 及 3.5 mg/kg 阿紫胞苷 (QDx5) 之組合方案處理小鼠：i) 用於 IMG632 之第 7 天時間表及用於阿紫胞苷之第 7 天時間表 (組 F)，ii) 用於 IMG632 之第 11 天時間表及用於阿紫胞苷之第 7 天時間表 (組 G)，以及 iii) 用於 IMG632 之第 14 天時間表及用於阿紫胞苷之第 7 天時間表 (組 H)。

【0305】結果表示於表 6 (下文) 及圖 7 中。

【0306】根據第 7 天時間表，以 3.5 mg/kg、QDx5 投與之阿紫胞苷單一劑 (B 組) 在本研究中係極低活性的，與媒劑治療相比，產生 6 天之腫瘤生長延遲 (T-C 值)，及 30% 之 ILS (壽命延長)。在本研究中，單一劑 IMG632 之三個不同治療時間表係高度活性的 (「第 7 天」或「第 11 天」) 或極低活性的 (「第 14 天」)，產生以下 T-C 值及 ILS%：i) IMG632 之第 7 天時間表 (C 組) 產生 >101 天之 T-C 及 >505%

之 ILS (高度活性)；ii) IMG N632 之第 11 天時間表 (D 組) 產生 9.5 天之 T-C 及 47.5% ILS (高度活性)；及 iii) IMG N632 之第 14 天時間表 (E 組) 產生 6.5 天之 T-C 及 32.5% ILS (極低活性)。

【0307】上文概述之三種不同之阿紮胞苷加 IMG N632 組合療法方案產生以下抗腫瘤活性：i) 對於 IMG N632 第 7 天時間表加阿紮胞苷之組合 (組 F)，23.5 天之 T-C 值及 117.5% 之 ILS (高度活性)；ii) 對於 IMG N632 第 11 天時間表加阿紮胞苷之組合 (組 G)，60.5 天之 T-C 值及 302.5% 之 ILS (高度活性)；及 iii) 對於 IMG N632 第 14 天時間表加阿紮胞苷之組合 (組 H)，37 天之 T-C 值及 185% 之 ILS (高度活性)。比較所有三個組合時間表，產生最高 ILS% 之組合時間表為 G 組 (302.5% ILS)，其中 IMG N632 治療在最後之阿紮胞苷給藥日 (第 11 天) 開始。

【0308】值得注意的是，儘管測試之所有三個 IMG N632 加阿紮胞苷組合藥物投與時間表皆產生高度活性之組合，但僅組 G (302.5% ILS) 及組 H (185% ILS) 時間表所產生之 ILS% 比相應 IMG N632 單一劑方案 (分別組 D，「第 11 天」：47.5% ILS，及組 E，「第 14 天」：32.5% ILS) 更大，其中組 G 及組 H 時間表中 IMG N632 治療之開始相對於阿紮胞苷治療之開始延遲。相比之下，組 F 藥物組合投與時間表 (其對於 IMG N632 及阿紮胞苷使用相同之起始日，第 7 天) 產生 117.5% 之 ILS，儘管高度活性，但該 ILS 明顯低於相應 IMG N632 單一劑組之 ILS (組 C，「第 7 天」，其產

生 >505% 之 ILS)。

表 6：Molm-13 播散模型中來自 IMG N632 及阿紮胞苷之組合之結果

組/治療	治療日	中值存活時間(天)	腫瘤生長延遲 (T-C, 天)	壽命延長% (ILS)	結果
A) 媒劑	如下文	20	----	----	----
B) 阿紮胞苷, 每日 x 5, 3.5 mg/kg (「第 7 天」)	第 7、8、9、10、11 天	26	6	30	極低活性
C) IMG N632, QWx3, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg (「第 7 天」)	第 7、14、21 天	>121	>101	>505	高度活性
D) IMG N632, QWx3, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg (「第 11 天」)	第 11、18、25 天	29.5	9.5	47.5	高度活性
E) IMG N632, QWx3, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg (「第 14 天」)	第 14、21、28 天	26.5	6.5	32.5	極低活性
F) IMG N632, QWx3, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg (「第 7 天」)及阿紮胞苷, 每日 x 5, 3.5 mg/kg (「第 7 天」)	IMG N632: 第 7、14、21 天; 及阿紮胞苷: 第 7、8、9、10、11 天	43.5	23.5	117.5	高度活性
G) IMG N632, QWx3, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg (「第 11 天」)及阿紮胞苷, 每日 x 5, 3.5 mg/kg (「第 7 天」)	IMG N632: 第 11、18、25 天; 及阿紮胞苷: 第 7、8、9、10、11 天	80.5	60.5	302.5	高度活性
H) IMG N632, QWx3, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg (「第 14 天」)及阿紮胞苷, 每日 x 5, 3.5 mg/kg (「第 7 天」)	IMG N632: 第 14、21、28 天; 及阿紮胞苷: 第 7、8、9、10、11 天	57	37	185	高度活性

實例 6

Molm-13 播散模型中 IMG N632 (QWx3) 及地西他濱 (QDx5) 之組合的活體內效能

【0309】為了測試 IMG N632、地西他濱或該兩種劑之組合在活體內降低腫瘤負荷之能力的效能，使用如下文方

案中所述之播散性腫瘤模型。

【0310】用150 mg/kg環磷醯胺預處理雌性NOD SCID小鼠以部分去除骨髓，從而改善Molm-13細胞之移植。將環磷醯胺(Sigma, C0768，批號MKBX1822V)溶解於0.9% NaCl中且在第0天接種Molm-13細胞之前於第-2天經腹膜內投與小鼠。

【0311】在如上所述之環磷醯胺處理後，在本研究之第0天，小鼠各自在側尾靜脈中靜脈內注射100 µl無血清培養基中之 2×10^5 個Molm-13細胞(人類AML細胞株)。在Molm-13接種後第5天，基於體重將小鼠隨機分入研究組。對於接受結合物處理(單獨或與地西他濱組合)之所有組，在每次結合物投與之前24小時，向小鼠腹膜內注射150 mg/kg非靶向chKTI抗體，以阻斷Molm-13 AML細胞上之Fc受體，從而防止結合物之非特異性攝取。

【0312】根據三個不同IMGN632投藥時間表，小鼠接受0.3 µg/kg (對於DGN549；對於huCD123 Ab，0.024 mg/kg)之劑量之IMGN632，每週一次(QW)達三個劑量(x3)，該IMGN632單獨或與地西他濱組合。該三個不同IMGN632投藥時間表係：i)第7、14及21天(對於IMGN632稱為「第7天」)；ii)第11、18及25天(對於IMGN632稱為「第11天」)；及iii)第14、21及28天(對於IMGN632稱為「第14天」)，其中在研究時間線中，IMGN632治療之所述起始日逐漸遠離第0天(接種Molm-13之日)。

【0313】地西他濱以0.75 mg/kg之劑量每天一次(QD)

給予，連續5天(x5；第7、8、9、10及11天；「第7天」時間表)，單獨或與IMGN632組合。

【0314】根據用於組合兩種藥物之三個不同投藥時間表之一，用IMGN632 (QWx3)及0.75 mg/kg地西他濱(QDx5)之組合方案處理小鼠：i)用於IMGN632之第7天時間表及用於地西他濱之第7天時間表(組F)，ii)用於IMGN632之第11天時間表及用於地西他濱之第7天時間表(組G)，或iii)用於IMGN632之第14天時間表及用於地西他濱之第7天時間表(組H)。

【0315】結果表示於表7(下文)及圖8中。

【0316】根據第7天時間表，以0.75 mg/kg、QDx5投與之地西他濱單一劑(B組)在本研究中係極低活性的，與媒劑治療相比，產生6天之腫瘤生長延遲(T-C值)，及28.6%之ILS(壽命延長)。在本研究中，單一劑IMGN632之三個不同治療時間表係高度活性的(「第7天」或「第11天」)或無活性的(「第14天」)，產生以下T-C值及ILS%：i) IMGN632之第7天時間表(C組)產生49.5天之T-C及235.7%之ILS(高度活性)；ii) IMGN632之第11天時間表(D組)產生20天之T-C及95.2% ILS(高度活性)；及iii) IMGN632之第14天時間表(E組)產生0天之T-C及0% ILS(無活性)。

【0317】上文概述之三種不同之地西他濱加IMGN632組合療法方案產生以下抗腫瘤活性：i) 對於IMGN632第7天時間表加地西他濱之組合(組F)，34天之T-C值及161.9%

之 ILS (高度活性)； ii)對於 IMG N632 第 11 天時間表加地西他濱之組合(組 G)，38.5 天之 T-C 值及 183.3% 之 ILS (高度活性)；及 iii)對於 IMG N632 第 14 天時間表加地西他濱之組合(組 H)，22 天之 T-C 值及 104.8% 之 ILS (高度活性)。比較所有三個組合時間表，產生最高 ILS% 之組合時間表用於 G 組 (183.3% ILS)，其中 IMG N632 治療在最後之地西他濱給藥日(其係第 11 天)開始。

【 0318 】 值得注意的是，儘管測試之所有三個 IMG N632 加地西他濱組合藥物投與時間表皆產生高度活性之組合，但僅組 G (183.3% ILS) 及組 H (104.8% ILS) 時間表所產生之 ILS% 比相應 IMG N632 單一劑方案(分別組 D，「第 11 天」：95.2% ILS，及組 E，「第 14 天」：0% ILS) 更大，其中組 G 及組 H 時間表中 IMG N632 治療之開始相對於地西他濱治療之開始延遲。相比之下，組 F 藥物組合投與時間表(其對於 IMG N632 及地西他濱使用相同之起始日，第 7 天)產生 161.9% 之 ILS，儘管高度活性，但該 ILS 明顯低於相應 IMG N632 單一劑組之 ILS (組 C，「第 7 天」，其產生 235.7% 之 ILS)。

表 7：Molm-13 播散模型中來自 IMG N632 及地西他濱之組合之結果

組/治療	治療日	中值存活時間 (天)	腫瘤生長延遲 (T-C, 天)	壽命延長 % (ILS)	結果
A) 媒劑	如下文	21	----	----	----
B) 地西他濱, 每日 x 5, 0.75 mg/kg (「第 7 天」)	第 7、8、9、 10、11 天	27	6	28.6	極低活性
C) IMG N632, QWx3, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg (「第 7 天」)	第 7、14、21 天	70.5	49.5	235.7	高度活性
D) IMG N632, QWx3, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg (「第 11 天」)	第 11、18、25 天	41	20	95.2	高度活性
E) IMG N632, QWx3, 對 於 DGN549, 0.3 µg/kg (「第 14 天」)	第 14、21、28 天	19.5	0	0	無活性
F) IMG N632, QWx3, 對 於 DGN549, 0.3 µg/kg (「第 7 天」)及 地西他濱, 每日 x 5, 0.75 mg/kg (「第 7 天」)	IMG N632: 第 7、14、21 天; 及地西他 濱: 第 7、8、 9、10、11 天	55	34	161.9	高度活性
G) IMG N632, QWx3, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg (「第 11 天」)及 地西他濱, 每日 x 5, 0.75 mg/kg (「第 7 天」)	IMG N632: 第 11、18、25 天; 及地西他 濱: 第 7、8、 9、10、11 天	59.5	38.5	183.3	高度活性
H) IMG N632, QWx3, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg (「第 14 天」)及 地西他濱, 每日 x 5, 0.75 mg/kg (「第 7 天」)	IMG N632: 第 14、21、28 天; 及地西他 濱: 第 7、8、 9、10、11 天	43	22	104.8	高度活性

實例 7

EOL-1 皮下模型中 IMG N632 (單劑量) 及阿紮胞苷 (QDx5) 及維奈托克 (QDx28) 之組合的活體內效能

【0319】為了測試 IMG N632、阿紮胞苷與維奈托克之組合或該三種劑之組合在活體內降低腫瘤負荷之能力的效能，使用如下文方案中所述之皮下腫瘤模型。

【0320】雌性無胸腺裸小鼠各自在右脅皮下接種 100 μ l 50% Matrigel : 50% 無血清培養基(v/v)中之 1×10^7 個 EOL-1 細胞(人類 AML 細胞株)。在第 12 天(即對於接受結合物治療(單獨或與阿紮胞苷加維奈托克組合)之組，投與結合物之前 24 小時)，該等治療組中之所有小鼠腹膜內注射 150 mg/kg 非靶向 chKTI 抗體，以阻斷 EOL-1 AML 細胞上之 Fc 受體，從而防止結合物之非特異性攝取。在 EOL-1 接種後第 12 天，基於腫瘤體積將小鼠隨機分入研究組。

【0321】在 EOL-1 接種後第 13 天，小鼠在側尾靜脈接受單次靜脈內注射媒劑或 1 μ g/kg (對於 DGN549；對於 huCD123Ab，0.080 mg/kg) 之 IMG632。在第 13 天亦起始維奈托克投與，且在細胞植入後第 13-40 天中之每一天(包括第 13 天及第 40 天)給予接受維奈托克之小鼠 100 mg/kg 維奈托克之單次經口劑量，總共連續 28 次(x28)每日(QD)投與。在第 13 天亦起始阿紮胞苷投與，且在連續 5 天(x5)中之每一天，每日(QD)給予接受阿紮胞苷之小鼠 3 mg/kg 阿紮胞苷之單次腹膜內劑量。在組合組中，如上所概述，小鼠接受 IMG632 及維奈托克加阿紮胞苷或僅阿紮胞苷之投與。

【0322】結果表示於表 8 及圖 9 中。

【0323】在研究結束時(第 77 天)，單劑量之單一劑 1 μ g/kg 之 IMG632 產生 64% 之 T/C 值(無活性)及 2/6 長期完全消退(無腫瘤存活者，TFS)。3 mg/kg 阿紮胞苷、每天一次(QD)持續 5 天(x 5)之單一劑方案係無活性的，在第 77 天產

生 96% 之 T/C 及 0/6 TFS。阿紮胞苷 (QDx5) 及 維奈托克 (QDx28) 之兩種藥物組合係無活性的，在第 77 天產生 46% 之 T/C 及 1/6 TFS。

【0324】IMGN632、阿紮胞苷及維奈托克之三種藥物組合係高度活性的，在研究結束時產生 0% 之 T/C 及 5/6 TFS。三種藥物組合產生之 T/C% (0%) 小於 IMGN632 單一劑產生之 T/C% (64%) 或阿紮胞苷加維奈托克之兩種藥物組合產生之 T/C% (46%)，指示三種藥物組合在減緩腫瘤生長方面比單獨 IMGN632 或阿紮胞苷加維奈托克之兩種藥物組合更有效。

【0325】IMGN632 及阿紮胞苷之兩藥物組合亦係高度活性的，在研究結束時產生 0% 之 T/C 及 4/6 TFS。IMGN632 及阿紮胞苷之兩種藥物組合產生之 T/C% (0%) 小於由 IMGN632 單一劑產生之 T/C% (64%) 或阿紮胞苷單一劑產生之 T/C% (96%)，指示兩種藥物組合在減緩腫瘤生長方面比相應單一劑治療更有效。

表 8：EOL-1 模型中來自 IMG N632、阿紮胞苷、維奈托克之組合的結果

組/治療	治療日	T/C% (第 21 天)	PR	CR	無腫瘤存 活者 (第 77 天)	結果
A) 媒劑	-----	-----	1/6	1/6	1/6	-----
B) IMG N632，對於 DGN549，1 µg/kg，單劑量	第 13 天	64	2/6	2/6	2/6	無活性
C) 阿紮胞苷，3 mg/kg，每日 x5，及維奈托克，100 mg/kg，每日 x28	阿紮胞苷：第 13、14、15、16、17 天；維奈托克：第 13 至 40 天(總共 28 天)	46	1/6	1/6	1/6	無活性
D) IMG N632，對於 DGN549，1 µg/kg，單劑量，及阿紮胞苷，3 mg/kg，每日 x5，及維奈托克，100 mg/kg，每日 x28	IMG N632：第 13 天； 阿紮胞苷：第 13、14、15、16、17 天；維奈托克：第 13 至 40 天(總共 28 天)	0	5/6	5/6	5/6	高度活性
E) 阿紮胞苷，3 mg/kg，每日 x5	第 13、14、15、16、17 天	96	1/6	1/6	0/6	無活性
F) IMG N632，對於 DGN549，1 µg/kg，單劑量，及阿紮胞苷，3 mg/kg，每日 x5	IMG N632：第 13 天； 阿紮胞苷：第 13、14、15、16、17 天	0	4/6	4/6	4/6	高度活性

實例 8

Molm-13 播散模型中 IMG N632 (QWx3)、阿紮胞苷(QDx5)及維奈托克(QDx28)之組合的活體內效能

【0326】為了測試 IMG N632、維奈托克、阿紮胞苷加維奈托克之組合、IMG N632 加維奈托克之組合或 IMG N632、阿紮胞苷及維奈托克之三重組合在活體內降低腫瘤負荷之能力的效能，使用如下文方案中所述之播散性腫瘤模型。

【0327】用 150 mg/kg 環磷醯胺預處理雌性 NOD SCID

小鼠以部分去除骨髓，從而改善 Molm-13 細胞之移植。將環磷醯胺 (Sigma, C0768, 批號 MKBX1822V) 溶解於 0.9% NaCl 中且在第 0 天接種 Molm-13 細胞之前於第 -2 天經腹膜內投與小鼠。

【0328】在如上所述之環磷醯胺處理後，在本研究之第 0 天，小鼠各自在側尾靜脈中靜脈內注射 100 μ l 無血清培養基中之 2×10^5 個 Molm-13 細胞 (人類 AML 細胞株)。對於接受結合物處理 (單獨或與維奈托克組合或與阿紫胞苷加維奈托克組合) 之所有組，在每次結合物投與之前 24 小時，向小鼠腹膜內注射 150 mg/kg 非靶向 chKTI 抗體，以阻斷 Molm-13 AML 細胞上之 Fc 受體，從而防止結合物之非特異性攝取。

【0329】在 Molm-13 接種後第 11、18 及 25 天，小鼠在側尾靜脈接受單次靜脈內注射媒劑或 0.3 μ g/kg (對於 DGN549；對於 huCD123Ab, 0.024 mg/kg) 之 IMG632。在細胞接種後第 7 天起始維奈托克投與，且在第 7-34 天中之每一天 (包括第 7 天及第 34 天) 給予接受維奈托克之小鼠 100 mg/kg 維奈托克之單次經口劑量，總共連續 28 次 (x28) 每日 (QD) 投與。在第 7 天亦起始阿紫胞苷投與，且在連續 5 天 (x5) 中之每一天，每日 (QD) 給予接受阿紫胞苷之小鼠 3.5 mg/kg 阿紫胞苷之單次腹膜內劑量。在阿紫胞苷及維奈托克之組合組中或在所有三種劑之三重組合組中，如上文所概述，小鼠接受 IMG632、維奈托克及阿紫胞苷之投與。

【0330】腫瘤細胞接種後長達 80 天之結果表示於表 9A

(下文)及圖 10A 中。

【0331】與媒劑治療相比，IMGN632 單一劑治療(組 B)產生 >59.5 天之腫瘤生長延遲(T-C 值)，且產生 >277% 之壽命延長(ILS%)。維奈托克單一劑治療(組 E)產生 11.5 天之 T-C 及 53.5% 之 ILS (高度活性)。阿紮胞昔及維奈托克之兩種藥物組合(組 C)產生 14.5 天之 T-C 及 67.4% 之 ILS (高度活性)。IMGN632 及維奈托克之兩種藥物組合(組 F)產生 >59.5 天之 T-C 及 >277% 之 ILS (高度活性)，該等 T-C 值及 ILS% 值大於由單獨之維奈托克產生之 T-C 值及 ILS% 值，指示與維奈托克單一劑治療相比，向維奈托克中添加 IMGN632 提供額外益處。IMGN632 及阿紮胞昔及維奈托克之三種藥物組合(組 D)產生 >59.5 天之 T-C 及 >277% 之 ILS (高度活性)，該等 T-C 值及 ILS% 值大於由阿紮胞昔及維奈托克之兩種藥物組合產生之 T-C 值及 ILS% 值，指示與僅用阿紮胞昔及維奈托克治療相比，向阿紮胞昔及維奈托克之兩種藥物組合中添加 IMGN632 提供額外益處。

表 9A：Molm-13 模型中來自 IMG632、阿紮胞苷及維奈托克之組合的 80 天
結果

組/治療	治療日	中值存活時間 (天)	腫瘤生長延遲 (T-C, 天)	壽命延長 % (ILS)	結果
A) 媒劑	如下文	21.5	----	----	----
B) IMG632, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg, 每週 x 3	第 11、18、25 天	> 81	>59.5	>277	高度活性
C) 阿紮胞苷, 3.5 mg/kg, 每日 x 5; 及 維奈托克, 100 mg/kg, 每日 x 28	阿紮胞苷: 第 7、 8、9、10、11 天; 及維奈托克: 第 7-34 天 (總共 28 天)	36	14.5	67.4	高度活性
D) IMG632, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg, 每週 x 3; 及 阿紮胞苷, 3.5 mg/kg, 每日 x 5; 及 維奈托克, 100 mg/kg, 每日 x 28	IMG632: 第 11、18、25 天; 及阿紮胞苷: 第 7、8、9、10、11 天; 及維奈托克: 第 7-34 天 (總共 28 天)	>81	>59.5	>277	高度活性
E) 維奈托克, 100 mg/kg, 每日 x 28	維奈托克: 第 7- 34 天 (總共 28 天)	33	11.5	53.4	高度活性
F) IMG632, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg, 每週 x 3; 及 維奈托克, 100 mg/kg, 每日 x 28	IMG632: 第 11、18、25 天; 及維奈托克: 第 7-34 天 (總共 28 天)	>81	>59.5	>277	高度活性

【0332】腫瘤細胞接種後長達 109 天之結果表示於表 9B (下文)及圖 10B 中。與媒劑治療相比，IMG632 單一劑治療 (組 B) 產生 >87.5 天之腫瘤生長延遲 (T-C 值)，且產生 >407% 之壽命延長 (ILS%)。維奈托克單一劑治療 (組 E) 產生 11.5 天之 T-C 及 53.5% 之 ILS (高度活性)。阿紮胞苷及維奈托克之兩種藥物組合 (組 C) 產生 14.5 天之 T-C 及 67.4% 之 ILS (高度活性)。IMG632 及維奈托克之兩種藥物組合 (組 F) 產生 >87.5 之 T-C 及 >407% 之 ILS (高度活性)，該等 T-C 值及

ILS%值大於由單獨之維奈托克產生之T-C值及ILS%值，指示與維奈托克單一劑治療相比，向維奈托克中添加IMGN632提供額外益處。IMGN632及阿紮胞苷及維奈托克之三種藥物組合(組D)產生>87.5天之T-C及>407%之ILS(高度活性)，該等T-C值及ILS%值大於由阿紮胞苷及維奈托克之兩種藥物組合產生之T-C值及ILS%值，指示與僅用阿紮胞苷及維奈托克治療相比，向阿紮胞苷及維奈托克之兩種藥物組合中添加IMGN632提供額外益處。

表 9B：Molm-13 模型中來自 IMGN632、阿紮胞苷及維奈托克之組合的 109 天結果

組/治療	治療日	中值存活時間(天)	腫瘤生長延遲(T-C, 天)	壽命延長%(ILS)	結果
A) 媒劑	如下文	21.5	----	----	----
B) IMGN632, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg, 每週 x 3	第 11、18、25 天	> 109	>87.5	>407	高度活性
C) 阿紮胞苷, 3.5 mg/kg, 每日 x5; 及維奈托克, 100 mg/kg, 每日 x 28	阿紮胞苷: 第 7、8、9、10、11 天; 及維奈托克: 第 7-34 天 (總共 28 天)	36	14.5	67.4	高度活性
D) IMGN632, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg, 每週 x 3; 及阿紮胞苷, 3.5 mg/kg, 每日 x5; 及維奈托克, 100 mg/kg, 每日 x 28	IMGN632: 第 11、18、25 天; 及阿紮胞苷: 第 7、8、9、10、11 天; 及維奈托克: 第 7-34 天 (總共 28 天)	>109	>87.5	>407	高度活性
E) 維奈托克, 100 mg/kg, 每日 x 28	維奈托克: 第 7-34 天 (總共 28 天)	33	11.5	53.4	高度活性
F) IMGN632, 對於 DGN549, 0.3 µg/kg, 每週 x 3; 及維奈托克, 100 mg/kg, 每日 x 28	IMGN632: 第 11、18、25 天; 及維奈托克: 第 7-34 天 (總共 28 天)	>109	>87.5	>407	高度活性

實例9

MV4-11 播散模型中 *IMGN632* (QWx3)、阿紮胞苷(QDx5)及維奈托克(QDx28)之組合的活體內效能

【0333】為了測試 *IMGN632*、阿紮胞苷與維奈托克之組合或該三種劑之組合在活體內降低腫瘤負荷之能力的效能，使用如下文方案中所述之播散性腫瘤模型。

【0334】用 150 mg/kg 環磷醯胺預處理雌性 NOD SCID 小鼠以部分去除骨髓，從而改善 *MV4-11* 細胞之移植。將環磷醯胺 (Sigma, C0768，批號 MKBX1822V) 溶解於 0.9% NaCl 中且在第 0 天接種 *MV4-11* 細胞之前於第 -3 及 -2 天經腹膜內投與小鼠。

【0335】在如上所述之環磷醯胺處理後，在本研究之第 0 天，小鼠各自在側尾靜脈中靜脈內注射 100 μ l 無血清培養基中之 3×10^6 個 *MV4-11* 細胞 (人類 AML 細胞株)。在 *MV4-11* 接種後第 3 天，基於體重將小鼠隨機分入研究組。對於接受結合物處理 (單獨或與阿紮胞苷及維奈托克組合) 之所有組，在每次結合物投與之前 24 小時，向小鼠腹膜內注射 150 mg/kg 非靶向 chKTI 抗體，以阻斷 *MV4-11* AML 細胞上之 Fc 受體，從而防止結合物之非特異性攝取。

【0336】在 *MV4-11* 接種後第 25、32 及 39 天，小鼠在側尾靜脈接受單次靜脈內注射媒劑或 1 μ g/kg (對於 DGN549；對於 huCD123Ab，0.080 mg/kg) 之 *IMGN632*。在細胞接種後第 21 天起始維奈托克投與，且在第 21-48 天中之每一天 (包括第 21 天及第 48 天) 給予接受維奈托克之小鼠

100 mg/kg維奈托克之單次經口劑量，總共連續28次(x28)每日(QD)投與。在第21天亦起始阿紫胞苷投與，且在連續5天(x5)中之每一天，每日(QD)給予接受阿紫胞苷之小鼠4.5 mg/kg或3 mg/kg阿紫胞苷之單次腹膜內劑量。在阿紫胞苷加維奈托克之組合組中或在三種劑之三重組合組中，如上文所概述，小鼠接受IMGN632、維奈托克及阿紫胞苷之投與。

【0337】結果表示於表10及圖11中。

【0338】與媒劑治療相比，IMGN632單一劑治療(組B)產生>81天之腫瘤生長延遲(T-C值)，且產生>180%之壽命延長(ILS%)。阿紫胞苷(4.5 mg/kg)及維奈托克之兩種藥物組合(組C)產生28天之T-C及62.2%之ILS(高度活性)。IMGN632及阿紫胞苷(4.5 mg/kg)及維奈托克之三種藥物組合(組D)產生64天之T-C及>142.2%之ILS(高度活性)，該等T-C值及ILS%值大於由阿紫胞苷(4.5 mg/kg)及維奈托克之兩種藥物組合產生之T-C值及ILS%值，指示與僅用阿紫胞苷及維奈托克治療相比，向阿紫胞苷及維奈托克之兩種藥物組合中添加IMGN632提供額外益處。

【0339】阿紫胞苷(3 mg/kg)及維奈托克之兩種藥物組合(組E)產生20天之T-C及44.4%之ILS(活性)。IMGN632及阿紫胞苷(3 mg/kg)及維奈托克之三種藥物組合(組D)產生76天之T-C及168.9%之ILS(高度活性)，該等T-C值及ILS%值大於由阿紫胞苷(3 mg/kg)及維奈托克之兩種藥物組合產生之T-C值及ILS%值，指示與僅用阿紫胞苷及維奈托克治

療相比，向阿紮胞苷及維奈托克之兩種藥物組合中添加 IMG N632 提供額外益處。

表 10：MV4-11 模型中來自 IMG N632、阿紮胞苷及維奈托克之組合的結果

組/治療	治療日	中值存活時間 (天)	腫瘤生長延遲 (T-C, 天)	壽命延長% (ILS)	結果
A) 媒劑	如下文	45	----	----	----
B) IMG N632, 對於 DGN549, 1 µg/kg, 每週 x 3	第 25、32、39 天	>126	>81	>180	高度活性
C) 阿紮胞苷, 4.5 mg/kg, 每日 x 5; 及維奈托克, 100 mg/kg, 每日 x 28	阿紮胞苷: 第 21、22、23、24、25 天; 及維奈托克: 第 21-48 天(總共 28 天)	73	28	62.2	高度活性
D) IMG N632, 對於 DGN549, 1 µg/kg, 每週 x 3; 及阿紮胞苷, 4.5 mg/kg, 每日 x 5; 及維奈托克, 100 mg/kg, 每日 x 28	IMG N632: 第 25、32、39 天; 及阿紮胞苷: 第 21、22、23、24、25 天; 及維奈托克: 第 21-48 天(總共 28 天)	109	64	142.2	高度活性
E) 阿紮胞苷, 3 mg/kg, 每日 x 5; 及維奈托克, 100 mg/kg, 每日 x 28	阿紮胞苷: 第 21、22、23、24、25 天; 及維奈托克: 第 21-48 天(總共 28 天)	65	20	44.4	活性
F) IMG N632, 對於 DGN549, 1 µg/kg, 每週 x 3; 及阿紮胞苷, 3 mg/kg, 每日 x 5; 及維奈托克, 100 mg/kg, 每日 x 28	IMG N632: 第 25、32、39 天; 及阿紮胞苷: 第 21、22、23、24、25 天; 及維奈托克: 第 21-48 天(總共 28 天)	121	76	168.9	高度活性

實例 10：

向人類投與 IMG N632 組合

【0340】以 IMG N632 單一療法之推薦 2 期劑量 (RP2D)，以 0.045 mg/kg 每 21 天週期一次 (Q3W) 治療不適合前線及

復發性/難治性BPDCN及復發性/難治性ALL患者。基於上述實驗，選擇以下三個投藥時間表用於投與給人類個體：

時間表A：IMGN632 + 阿紮胞苷：

【0341】IMGN632及阿紮胞苷之週期係28天。在此28天週期中，在第1至7天每日皮下(SC)或靜脈內(IV)給予75 mg/m²之阿紮胞苷。或者，可在第1-5天每日皮下(SC)或靜脈內(IV)給予75 mg/m²之阿紮胞苷。在最後一個阿紮胞苷劑量後第7天起始IMGN632之投與。IMGN632每28天週期以0.015 mg/kg、0.045 mg/kg、0.09 mg/kg或0.18 mg/kg之總劑量投與。舉例而言，IMGN632以0.015 mg/kg、0.045 mg/kg或0.09 mg/kg之劑量每28天週期投與一次(亦即，在第7天)。IMGN632亦可以0.03 mg/kg之劑量每28天週期投與一次(例如，在第7天)。或者，IMGN632以0.015 mg/kg、0.03 mg/kg或0.06 mg/kg之劑量每28天週期投與三次(亦即，在第7、10及14天)。

【0342】若在週期1之後，患者經歷與阿紮胞苷相關之毒性(例如，血球減少症)，則藉由在第1及2天省略治療且在隨後之週期中之第3至7天投與阿紮胞苷，可將阿紮胞苷投藥減少至5天。

【0343】總共可投與2-12個週期。接著，IMGN632可作為維持療法每三週給予一次(例如，在21天週期之第1天以0.015 mg/kg、0.045 mg/kg或0.09 mg/kg之劑量)或每三週給予三次(例如，在21天週期之第1、4及8天以0.015 mg/kg、0.03 mg/kg或0.06 mg/kg之劑量)。

IMGN632 Q4W + 阿紮胞苷投藥時間表：

天	1	2	3	4	5	6	7
阿紮胞苷	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0.015、 0.045 或 0.09 mg/kg
天	8	9	10	11	12	13	14
阿紮胞苷	0	0	0	0	0	0	0
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0
天	15	16	17	18	19	20	21
阿紮胞苷	0	0	0	0	0	0	0
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0
天	22	23	24	25	26	27	28
阿紮胞苷	0	0	0	0	0	0	0
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0

IMGN632 第 7、10 及 14 天+ 阿紮胞苷投藥時間表：

天	1	2	3	4	5	6	7
阿紮胞苷	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0.015、0.03 或 0.06 mg/kg
天	8	9	10	11	12	13	14
阿紮胞苷	0	0	0	0	0	0	0
IMGN632	0	0	0.015、 0.03 或 0.06 mg/kg	0	0	0	0.015、0.03 或 0.06 mg/kg
天	15	16	17	18	19	20	21
阿紮胞苷	0	0	0	0	0	0	0
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0
天	22	23	24	25	26	27	28
阿紮胞苷	0	0	0	0	0	0	0
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0

時間表 B：IMGN632 + 維奈托克

【0344】IMGN632及維奈托克之週期係21天。在第一個週期中，藉由經口(PO)在第1天以100 mg、在第2天以200 mg且在所有隨後之天(第3-21天)以400 mg給予維奈托克；在隨後之週期中，以最大劑量(例如，在所有天中400 mg)投與維奈托克。在維奈托克之第七劑量後第7天起始IMGN632之投與。IMGN632每21天週期以0.015 mg/kg、

0.045 mg/kg、0.09 mg/kg或0.18 mg/kg之總劑量投與。舉例而言，IMGN632以0.015 mg/kg、0.045 mg/kg或0.09 mg/kg之劑量每21天週期投與一次(例如在第7天)。IMGN632亦可以0.03 mg/kg之劑量每28天週期投與一次(例如，在第7天)。或者，IMGN632以0.015 mg/kg、0.03 mg/kg或0.06 mg/kg之劑量每21天週期投與三次(亦即，在第7、10及14天)。

【0345】按照維奈托克FDA標籤，避免強細胞色素P450 (CYP)3A抑制劑，例如伏立康唑(voriconazole)及泊沙康唑(posaconazole)。若患者服用中度CYP3A抑制劑(例如，Cresemba)，則維奈托克劑量之上限為200 mg。

【0346】若在週期1後，患者經歷與維奈托克相關之毒性(例如，血球減少症)，則可將維奈托克投藥減少至第1至14天(或第1至7天)。亦可將維奈托克投藥減少至第1至8天。

【0347】總共可投與2-12個週期。接著，IMGN632可作為維持療法每三週給予一次(例如，在21天週期之第1天以0.015 mg/kg、0.045 mg/kg或0.09 mg/kg之劑量)或每三週給予三次(例如，在21天週期之第1、4及8天以0.015 mg/kg、0.03 mg/kg或0.06 mg/kg之劑量)。

IMGN632 Q3W + 維奈托克投藥時間表：

天	1	2	3	4	5	6	7
維奈托克	100 mg (週期 1) 400 mg (週期 ≥2)	200 mg (週期 1) 400 mg (週 期 ≥2)	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0.015、0.045 或 0.09 mg/kg
天	8	9	10	11	12	13	14
維奈托克	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0
天	15	16	17	18	19	20	21
維奈托克	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0

IMGN632 第 7、10 及 14 天 + 維奈托克投藥時間表：

天	1	2	3	4	5	6	7
維奈托克	100 mg (週期 1) 400 mg (週期 ≥2)	200 mg (週期 1) 400 mg (週期 ≥2)	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0.015、0.03 或 0.06 mg/kg
天	8	9	10	11	12	13	14
維奈托克	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0.015、0.03 或 0.06 mg/kg	0	0	0	0.015、0.03 或 0.06 mg/kg
天	15	16	17	18	19	20	21
維奈托克	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0

時間表 C：IMGN632 + 阿紮胞苷 + 維奈托克

【0348】IMGN632、阿紮胞苷及維奈托克之週期係 28 天。在此 28 天週期中，在第 1 至 7 天每日皮下 (SC) 或靜脈內 (IV) 給予 75 mg/m² 之阿紮胞苷。或者，可在第 1-5 天每日皮下 (SC) 或靜脈內 (IV) 給予 75 mg/m² 之阿紮胞苷。

【0349】在第一個週期中，藉由經口 (PO) 在第 1 天以 100 mg、在第 2 天以 200 mg 且在所有隨後之天 (第 3-28 天) 以

400 mg 給予維奈托克；在隨後之週期中，藉由經口(PO)投與最大劑量(例如，在所有天中 400 mg)之維奈托克。或者，維奈托克可在 28 天週期之第 1 天以 100 mg、在第 2 天以 200 mg 且在隨後之第 3-8 天、第 3-14 天或第 3-21 天以 400 mg 給予；且在隨後之週期中，在 28 天週期之第 1-8 天、第 1-14 天、第 1-18 天或第 1-21 天藉由經口(PO)以最大劑量(例如，400 mg)給予。

【0350】 例如在維奈托克及阿紮胞苷之第七劑量後第 7 天起始 IMGN632 之投與。IMGN632 每 28 天週期以 0.015 mg/kg、0.045 mg/kg、0.09 mg/kg 或 0.18 mg/kg 之總劑量投與。舉例而言，IMGN632 每 28 天週期以 0.015 mg/kg、0.045 mg/kg 或 0.09 mg/kg 之劑量投與一次(例如在第 7 天)。IMGN632 亦可以 0.03 mg/kg 之劑量每 28 天週期投與一次(例如，在第 7 天)。或者，IMGN632 以 0.015 mg/kg、0.03 mg/kg 或 0.06 mg/kg 之劑量每 28 天週期投與三次(亦即，在第 7、10 及 14 天)。

【0351】 總共可投與 2-12 個週期。接著，IMGN632 可作為維持療法每三週給予一次(例如，在 21 天週期之第 1 天以 0.015 mg/kg、0.045 mg/kg 或 0.09 mg/kg 之劑量)或每三週給予三次(例如，在 21 天週期之第 1、4 及 8 天以 0.015 mg/kg、0.03 mg/kg 或 0.06 mg/kg 之劑量)。IMGN632 亦可作為維持療法每三週給予一次(例如，在 21 天週期之第 1 天以 0.03 mg/kg 之劑量)。

IMGN632 Q3W + 阿紫胞苷 + 維奈托克投藥時間表

天	1	2	3	4	5	6	7
阿紫胞苷	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
維奈托克	100 mg (週期 1) 400 mg (週期≥2)	200 mg (週期 1) 400 mg (週期≥2)	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0.015、 0.045 或 0.09 mg/kg
天	8	9	10	11	12	13	14
阿紫胞苷	0	0	0	0	0	0	0
維奈托克	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0
天	15	16	17	18	19	20	21
阿紫胞苷	0	0	0	0	0	0	0
維奈托克	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0
天	22	23	24	25	26	27	28
阿紫胞苷	0	0	0	0	0	0	0
維奈托克	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0

IMGN632 第 7、10 及 14 天 + 阿紮胞苷 + 維奈托克投藥時間表

天	1	2	3	4	5	6	7
阿紮胞苷	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
維奈托克	100 mg (週期 1) 400 mg (週期≥2)	200 mg (週期 1) 400 mg (週期≥2)	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0.015、 0.03 或 0.06 mg/kg
天	8	9	10	11	12	13	14
阿紮胞苷	0	0	0	0	0	0	0
維奈托克	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0.015、 0.03 或 0.06 mg/kg	0	0	0	0.015、 0.03 或 0.06 mg/kg
天	15	16	17	18	19	20	21
阿紮胞苷	0	0	0	0	0	0	0
維奈托克	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0
天	22	23	24	25	26	27	28
阿紮胞苷	0	0	0	0	0	0	0
維奈托克	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
IMGN632	0	0	0	0	0	0	0

實例 11：

患有微量殘存疾病之人類患者之 IMGN632 投與

【0352】設計 IMGN632 之研究以評估在患有微量殘存疾病 (MRD) 之成人白血病患者中靜脈內投與 IMGN632 的效應。患者包括適合及不適合患者。MRD 患者之白血病負荷比其他患者低，且因此可具有較少 CD123。因此，在該等患者中 IMGN632 對 CD123 之比率高於其他患者，因此低劑量 (例如，15-45 mcg/kg) 可為有效的。

【0353】入選本研究之患者必須完全緩解 (CR/CRi) 且在強化誘導/鞏固治療後為 MRD+，而無適當標準照護療法可用。使用基於中央流式細胞術之測試來評價 MRD 狀態。

【0354】患者可在每次IMGN632輸注之前接受術前用藥方案。該術前用藥包括(i) 25-50 mg 苯海拉明(IV或經口[PO])；(ii) 325-650 mg 乙醯胺酚或對乙醯胺基酚(IV或PO)及/或(iii) 8 mg 地塞米松(PO或IV)。若個體患者需要更強化的或替代治療以防止輸注反應(例如，不同之皮質類固醇、不同劑量之任何劑)，則可根據標準機構實踐來修改方案。

【0355】IMGN632以0.015 mg/kg、0.045 mg/kg、0.09 mg/kg、0.135 mg/kg或0.18 mg/kg之劑量每三週(21天)投與一次。

【0356】治療由兩個週期(亦即，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。對於自此方案獲益之患者，可投與額外週期，例如總共高達10個或更多個週期。

【0357】藉由量測MRD+至MRD-之轉化率展現抗白血病活性。亦評價無復發存活(RFS)及無事件存活(EFS)以顯示抗腫瘤活性。

本文提供之示例性情況

【0358】在本文提供之一種情況(I1)下，治療個體之血液惡性腫瘤的方法包括向有需要之該個體投與結合至CD123之免疫結合物，其中該免疫結合物包含抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包括包含胺基酸序列SEQ ID NO: 5之重鏈可變區CDR1、包含胺基酸序列SEQ

ID NO: 6之重鏈可變區CDR2及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 7之重鏈可變區CDR3，及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 8之輕鏈可變區CDR1、包含胺基酸序列SEQ ID NO: 9之輕鏈可變區CDR2及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 10之輕鏈可變區CDR3；及BCL-2抑制劑、低甲基化劑或其組合。

【0359】在I1之一種情況(I2)下，免疫結合物與BCL-2抑制劑組合投與。在I1之一種情況(I3)下，免疫結合物與低甲基化劑組合投與。在I1之一種情況(I4)下，免疫結合物與BCL-2抑制劑及低甲基化劑組合投與。

【0360】在I1-I4中之任一者之一種情況(I5)下，抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO:1中所示之胺基酸序列的VH及/或包含SEQ ID NO: 2中所示之胺基酸序列的VL。在I5之一種情況(I6)下，抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區及/或輕鏈恆定區。

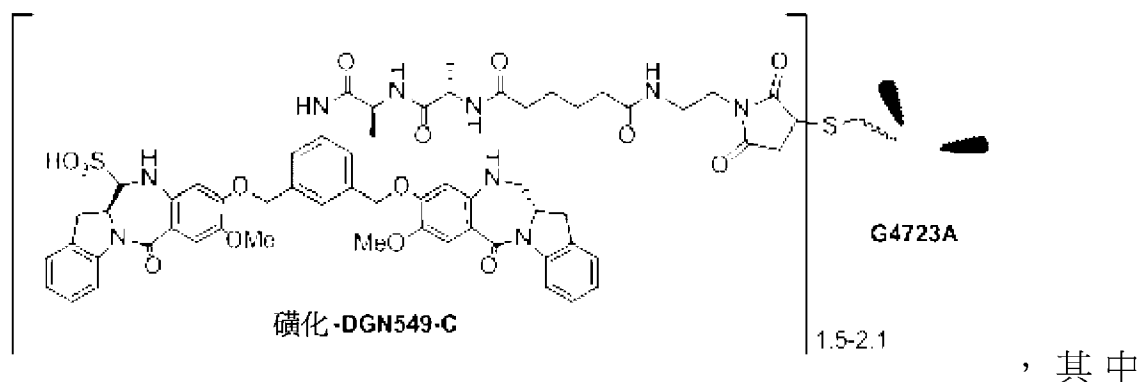
【0361】在I1-I4中之任一者之一種情況(I7)下，抗體或抗原結合片段包括包含SEQ ID NO:3中所示之胺基酸序列的重鏈及/或包含SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列的輕鏈。

【0362】在I1-I7中之任一者之一種情況(I8)下，免疫結合物包含細胞毒素，視情況地其中該細胞毒素係DNA烷基化劑。在I1-I8中之任一者之一種情況(I9)下，該DNA烷基化劑係吡啶基-苯并二氮呋(IGN) DNA烷基化劑。

【0363】在I1-I9中之任一者之一種情況(I10)下，該免疫結合物包含肽連接體。

【0364】在 I1-I10 中之任一者之一種情況 (I11) 下，該免疫結合物係 IMG N632。

【0365】在 I1-I10 中之任一者之一種情況 (I12) 下，該免疫結合物係在包含具有以下結構之免疫結合物的醫藥組合物中投與：



G4723A 包括包含 SEQ ID NO:3 中所示之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO:4 中所示之胺基酸序列的輕鏈。

【0366】在 I1-I12 中之任一者之一種情況 (I13) 下，該投與係前線療法。

【0367】在 I1-I13 中之任一者之一種情況 (I14) 下，該免疫結合物係靜脈內投與。

【0368】在 I1-I14 中之任一者之一種情況 (I15) 下，該免疫結合物與該 BCL-2 抑制劑、該低甲基化劑或其組合之投與產生協同效應。

【0369】在 I1、I2 及 I4-I15 中之任一者之一種情況 (I16) 下，該免疫結合物及該 BCL-2 抑制劑之投與所產生之毒性不比單獨該免疫結合物或單獨該 BCL-2 抑制劑之投與所產生的毒性大。在 I1 及 I3-I15 中之任一者之一種情況 (I17) 下，該免疫結合物及該低甲基化劑之投與所產生之毒

性不比單獨該免疫結合物或單獨該低甲基化劑之投與所產生的毒性大。在 I1 及 I4-I15 中之任一者之一種情況 (I18) 下，該免疫結合物、該 BCL-2 抑制劑及該低甲基化劑之投與所產生之毒性不比該免疫結合物、該 BCL-2 抑制劑及/或該低甲基化劑之投與所產生的毒性大。

【 0370 】 在 I1、I2 及 I5-I18 中之任一者之一種情況 (I19) 下，該免疫結合物在 21 天週期中投與一次。在 I19 之一種情況 (I20) 下，該免疫結合物在該 21 天週期中以約 0.015 mg/kg 至約 0.09 mg/kg 之劑量投與一次，視情況地其中該劑量係約 0.015 mg/kg、約 0.045 mg/kg 或約 0.09 mg/kg。

【 0371 】 在 I1-I18 中之任一者之一種情況 (I21) 下，該免疫結合物在 21 天週期中投與三次。在 I21 之一種情況 (I22) 下，該 21 天週期中所投與之免疫結合物的總量係約 0.045 mg/kg、約 0.09 mg/kg 或約 0.18 mg/kg。在 I22 之一種情況 (I23) 下，在該 21 天週期中之三次中之每一者時投與約 0.015 mg/kg 至約 0.06 mg/kg 之該免疫結合物，視情況地其中在該 21 天週期中之三次中之每一者時投與約 0.015 mg/kg、約 0.03 mg/kg 或約 0.06 mg/kg 之該免疫結合物。在 I21-I23 中之任一者之一種情況 (I24) 下，該免疫結合物之第一次投與係在該 21 天週期之第 7 天。在 I21-I24 中之任一者之一種情況 (I25) 下，該免疫結合物之第二次投與係在該 21 天週期之第 10 天。在 I21-I25 中之任一者之一種情況 (I26) 下，該免疫結合物之第三次投與係在該 21 天週期之第

14天。在 I21-I26中之任一者之一種情況 (I27)下，該第一次投與、該第二次投與及該第三次投與分別係在該 21天週期之第 7天、第 10天及第 14天。

【 0372 】 在 I1、I2及 I4-I27中之任一者之一種情況 (I28)下，該 BCL-2抑制劑係維奈托克。

【 0373 】 在 I1、I2及 I4-I28中之任一者之一種情況 (I29)下，該 BCL-2抑制劑以 400 mg之劑量投與。在 I1、I2及 I4-I28中之任一者之一種情況 (I30)下，該 BCL-2抑制劑以 200 mg之劑量投與。

【 0374 】 在 I1、I2及 I4-I30中之任一者之一種情況 (I31)下，該 BCL-2抑制劑在 21天週期中每日投與。在 I1、I2及 I4-I28中之任一者之一種情況 (I32)下，該 BCL-2抑制劑在 21天週期之第 1天以 100 mg之劑量、在該 21天週期之第 2天以 200 mg之劑量及在該 21天週期之第 3-21天以 400 mg之劑量投與。在 I1、I2及 I4-I28中之任一者之一種情況 (I33)下，該 BCL-2抑制劑在 21天週期之第 1天以 100 mg之劑量、在該 21天週期之第 2天以 200 mg之劑量及在該 21天週期之第 3-7天或第 3-14天以 400 mg之劑量投與。在 I1、I2及 I4-I28中之任一者之一種情況 (I34)下，該 BCL-2抑制劑在 21天週期之第 1天以 100 mg之劑量及在該 21天週期之第 2-21、2-14或 2-7天以 200 mg之劑量投與。

【 0375 】 在 I1、I2及 I4-I34中之任一者之一種情況 (I35)下，該 BCL-2抑制劑經口投與。

【 0376 】 在 I1、I2及 I4-I35中之任一者之一種情況

(I36)下，在該 BCL-2抑制劑之該投與起始後六天，起始該免疫結合物之投與。

【 0377 】 在 I1 及 I3-I18 中之任一者之一種情況 (I37) 下，該免疫結合物在 28 天週期中投與一次。在 I37 之一種情況 (I38) 下，該免疫結合物在該 28 天週期中以約 0.015 mg/kg 至約 0.09 mg/kg 之劑量投與一次，視情況地其中該劑量係約 0.015 mg/kg、約 0.045 mg/kg 或約 0.09 mg/kg。

【 0378 】 在 I1-I18 中之任一者之一種情況 (I39) 下，該免疫結合物在 28 天週期中投與三次。在 I39 之一種情況 (I40) 下，該 28 天週期中所投與之免疫結合物的總量係約 0.045 mg/kg、約 0.09 mg/kg 或約 0.18 mg/kg。在 I40 之一種情況 (I41) 下，在該 28 天週期中之三次中之每一者時投與約 0.015 mg/kg 至約 0.06 mg/kg 之該免疫結合物，視情況地其中在該 28 天週期中之三次中之每一者時投與約 0.015 mg/kg、約 0.03 mg/kg 或約 0.06 mg/kg 之該免疫結合物。在 I39-I41 中之任一者之一種情況 (I42) 下，該免疫結合物之第一次投與係在該 28 天週期之第 7 天。在 I39-I42 中之任一者之一種情況 (I43) 下，該免疫結合物之第二次投與係在該 28 天週期之第 10 天。在 I39-I43 中之任一者之一種情況 (I44) 下，該免疫結合物之第三次投與係在該 28 天週期之第 14 天。在 I39-I44 中之任一者之一種情況 (I45) 下，該第一次投與、該第二次投與及該第三次投與分別係在該 28 天週期之第 7 天、第 10 天及第 14 天。

【 0379 】 在 I37-I45 中之任一者之一種情況 (I46) 下，

該 BCL-2 抑制劑係維奈托克。在 I37-I46 中之任一者之一種情況 (I47) 下，該 BCL-2 抑制劑以 400 mg 之劑量投與。在 I37-I46 中之任一者之一種情況 (I48) 下，該 BCL-2 抑制劑以 200 mg 之劑量投與。在 I37-I48 中之任一者之一種情況 (I49) 下，該 BCL-2 抑制劑在 28 天週期中每日投與。在 I37-I46 中之任一者之一種情況 (I50) 下，該 BCL-2 抑制劑在 28 天週期之第 1 天以 100 mg 之劑量、在該 28 天週期之第 2 天以 200 mg 之劑量且在該 28 天週期之第 3-28 天以 400 mg 之劑量投與。在 I37-I46 中之任一者之一種情況 (I51) 下，該 BCL-2 抑制劑在 28 天週期之第 1 天以 100 mg 之劑量、在該 28 天週期之第 2 天以 200 mg 之劑量且在該 28 天週期之第 3-7 天或第 3-14 天以 400 mg 之劑量投與。在 I37-I46 中之任一者之一種情況 (I52) 下，該 BCL-2 抑制劑在該 28 天週期之第 1 天以 100 mg 之劑量且在該 28 天週期之第 2-28、2-14 或 2-7 天以 200 mg 之劑量投與。在 I37-I52 中之任一者之一種情況 (I53) 下，該 BCL-2 抑制劑經口投與。在 I37-I53 中之任一者之一種情況 (I54) 下，在該 BCL-2 抑制劑之該投與起始後六天，起始該免疫結合物之投與。

【0380】在 I1、I3-I18 及 I37-I54 中之任一者之一種情況 (I55) 下，該低甲基化劑係阿紮胞苷。在 I55 之一種情況 (I56) 下，該阿紮胞苷在 28 天週期中投與。在 I55 或 I56 之一種情況 (I57) 下，該阿紮胞苷在 28 天週期之第 1-7 天每日投與一次。在 I55 或 I56 之一種情況 (I58) 下，該阿紮胞苷在 28 天週期之第 3-7 天每日投與一次。在 I56-I58 中之任一者之

一種情況(I59)下，該阿紮胞苷以約75 mg/m²之劑量投與。在I56-I59中之任一者之一種情況(I60)下，該阿紮胞苷係皮下或靜脈內投與。

【0381】在I1及I3-I54中之任一者之一種情況(I61)下，該低甲基化劑係地西他濱。在I61之一種情況(I62)下，該地西他濱係靜脈內投與。

【0382】在I1-I62中之任一者之一種情況(I63)下，該血液惡性腫瘤作為微量殘存疾病(MRD)存在於該個體中。

【0383】在一種情況(I64)下，治療人類個體中作為微量殘存疾病存在之血液惡性腫瘤的方法包括向該個體投與包含連接至細胞毒性劑之抗CD123抗體或其抗原結合片段的抗CD123免疫結合物。在I64之一種情況(I65)下，該免疫結合物以約0.045 mg/kg至約0.18 mg/kg之劑量投與。在I64或I65之一種情況(I66)下，投與給該個體約0.045 mg/kg、約0.09 mg/kg、約0.135 mg/kg或約0.18 mg/kg。在I64-I66中之任一者之一種情況(I67)下，該免疫結合物係靜脈內投與。在I64-I67中之任一者之一種情況(I68)下，該血液惡性腫瘤係白血病。在I64-I68中之任一者之一種情況(I69)下，該免疫結合物在21天週期中投與給該個體一次。

【0384】在I20-I63或I69中之任一者之一種情況(I70)下，該投與持續一個週期。在I20-I63或I69中之任一者之一種情況(I71)下，該投與持續超過一個週期。在I20-I63或I69中之任一者之一種情況(I72)下，該投與持續至少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I20-I63或I69中之任一者之一種情況(I73)下，該投與持續約2-4個週期、約2-6個週期、約2-8個週期、約2-10個週期或約2-12個週期。

【0385】 在I1-I73中之任一者之一種情況(I74)下，該方法進一步包括在個體中發生劑量限制性毒性且已經降低至基線或 ≤ 2 級之後投與降低劑量之該免疫結合物。

【0386】 在I1-I73中之任一者之一種情況(I75)下，進一步投與該免疫結合物作為維持療法。在I75之一種情況(I76)下，該維持療法包括在21天週期中投與該免疫結合物一次。在I76之一種情況(I77)下，該維持療法包括在該21天週期中投與約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg之劑量之該免疫結合物一次，視情況地其中該劑量係約0.015 mg/kg、約0.045 mg/kg或約0.09 mg/kg。在I75之一種情況(I78)下，該維持療法包括在21天週期中投與該免疫結合物三次。在I78之一種情況(I79)下，在該維持療法期間，該21天週期中所投與之免疫結合物的總量係約0.045 mg/kg、約0.09 mg/kg或約0.18 mg/kg。在I79之一種情況(I80)下，在該維持療法期間，在該21天週期中之三次中之每一者時投與約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg之該免疫結合物，視情況地其中在該21天週期中之三次中之每一者時投與約0.015 mg/kg、約0.03 mg/kg或約0.06 mg/kg之該免疫結合物。在I78-I80中之任一者之一種情況(I81)下，在該維持療法期

間，該第一次投與、該第二次投與及該第三次投與分別係在該21天週期之第1天、第4天及第8天。

【0387】在I1-I12、I14-I62及I69-I81中之任一者之一種情況(I82)下，該血液惡性腫瘤係復發性血液惡性腫瘤。

【0388】在I1-I82中之任一者之一種情況(I83)下，該血液惡性腫瘤係急性骨髓性白血病(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)、處於母細胞危象/期之慢性骨髓性白血病(BP-CML)及母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅瘤(BPDCN)。

【0389】在I1-I82中之任一者之一種情況(I84)下，該血液惡性腫瘤係AML。在I84之一種情況(I85)下，該AML係復發性AML。在I84或I85之一種情況(I86)下，該AML係難治性AML。

【0390】在I1-I82中之任一者之一種情況(I87)下，該血液惡性腫瘤係BPDCN。在I87之一種情況(I88)下，該BPDCN係復發性BPDCN。在I87或I88之一種情況(I89)下，該BPDCN係難治性BPDCN。

【0391】在I1-I82中之任一者之一種情況(I90)下，該血液惡性腫瘤係ALL。在I90之一種情況(I91)下，該ALL係復發性ALL。在I90或I91之一種情況(I92)下，該ALL係難治性ALL。

【0392】在I1-I82中之任一者之一種情況(I93)下，該血液惡性腫瘤係慢性骨髓性白血病(CMML)。在I93之一種情況(I94)下，該CMML係復發性CMML。在I93或I94之一

種情況(I95)下，該 CMML係難治性 CMML。

【 0393】在 I1-I82中之任一者之一種情況(I96)下，該血液惡性腫瘤係骨髓纖維化(MF)。在 I96之一種情況(I97)下，該 MF係復發性 MF。在 I96或 I97之一種情況(I98)下，該 MF係難治性 MF。

【 0394】在 I1-I82中之任一者之一種情況(I99)下，該血液惡性腫瘤係骨髓發育不良症候群(MDS)。在 I99之一種情況(I100)下，該 MDS係復發性 MDS。在 I99或 I100之一種情況(I101)下，該 MDS係難治性 MDS。

【 0395】在 I1-I101中之任一者之一種情況(I102)下，該血液惡性腫瘤係表現 CD123之血液惡性腫瘤。

【 0396】在 I1-I102中之任一者之一種情況(I103)下，在投與之前，已在自該血液惡性腫瘤獲得之樣品中偵測到 CD123。在 I103之一種情況(I104)下，使用流式細胞術偵測該 CD123。

【 0397】在 I1-I104中之任一者之一種情況(I105)下，該方法進一步包括在投與之前偵測自該血液惡性腫瘤獲得之樣品中之 CD123。

【 0398】在 I1-I105中之任一者之一種情況(I106)下，該血液惡性腫瘤中至少 80%之細胞表現 CD123。在 I1-I106中之任一者之一種情況(I107)下，在投與之前，已在自該血液惡性腫瘤獲得之樣品中的至少 80%之細胞中偵測到 CD123。

【 0399】在 I1-I107中之任一者之一種情況(I108)下，

該方法進一步包括在投與之前偵測自該血液惡性腫瘤獲得之樣品中的至少80%之細胞中之CD123。

【0400】在I1-I63及I69-I108中之任一者之一種情況(I109)下，該血液惡性腫瘤對IMGN632具有抗性。

【0401】在I1-I109中之任一者之一種情況(I110)下，該血液惡性腫瘤表現多重抗藥性1(MDR1)。在I1-I110中之任一者之一種情況(I111)下，該血液惡性腫瘤表現P-糖蛋白(P-gp)。在I1-I111中之任一者之一種情況(I112)下，該個體具有大於500/ μ L之絕對嗜中性球計數。

【0402】在I1-I12及I14-I112中之任一者之一種情況(I113)下，該個體接受至少一線先前療法。在I1-I12及I14-I112中之任一者之一種情況(I114)下，該個體接受至少兩線先前療法。在I1-I12及I14-I112中之任一者之一種情況(I115)下，該個體接受至少三線先前療法。

【0403】在I1-I12及I14-I115中之任一者之一種情況(I116)下，癌症先前經維奈托克治療。在I1-I115中之任一者之一種情況(I117)下，癌症先前未經維奈托克治療。

【0404】在I1-I12及I14-I117中之任一者之一種情況(I118)下，癌症先前經低甲基化劑治療。在I1-I117中之任一者之一種情況(I119)下，癌症先前未經低甲基化劑治療。

【0405】在I1-I119中之任一者之一種情況(I120)下，在投與該免疫結合物之前，該個體已經皮質類固醇預治療。在I1-I119中之任一者之一種情況(I121)下，該方法進

一步包括在投與該免疫結合物之前用皮質類固醇預治療該個體。在 I120 或 I121 之一種情況 (I122) 下，該皮質類固醇係苯海拉明、乙醯胺酚、對乙醯胺基酚、地塞米松或其組合。

【0406】在 I1-I63 及 I69-I122 中之任一者之一種情況 (I123) 下，該免疫結合物及該 BCL-2 抑制劑、該低甲基化劑或其組合在單獨醫藥組合物中投與。

【0407】在 I1-I123 中之任一者之一種情況 (I124) 下，該個體係人類。

【0408】在一種情況 (I125) 下，治療人類個體之血液惡性腫瘤的方法包括在 21 天週期中向有需要之該個體投與 IMG N632 及維奈托克，其中該 IMG N632 在該週期之第 7 天以約 0.015 mg/kg 至約 0.09 mg/kg 之劑量靜脈內投與，視情況地其中該劑量係約 0.015 mg/kg、約 0.045 mg/kg 或約 0.09 mg/kg，且其中該維奈托克在該週期之第 1 天以 100 mg 之劑量、在該週期之第 2 天以 200 mg 之劑量及在該週期之第 3-21 天以 400 mg 之劑量經口投與。

【0409】在一種情況 (I126) 下，治療人類個體之血液惡性腫瘤的方法包括在 21 天週期中向有需要之該個體投與 IMG N632 及維奈托克，其中該 IMG N632 在該週期之第 7 天以約 0.015 mg/kg 至約 0.09 mg/kg 之劑量靜脈內投與，視情況地其中該劑量係約 0.015 mg/kg、約 0.045 mg/kg 或約 0.09 mg/kg，且其中該維奈托克以 400 mg 之經口日劑量投與。

【0410】在一種情況 (I127) 下，治療人類個體之血液

惡性腫瘤的方法包括在21天週期中向有需要之該個體投與 IMG N632及維奈托克，其中在該週期之第7、10及14天中之每一天靜脈內投與約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg之劑量之該 IMG N632，視情況地其中在該等天中之每一天投與約0.015 mg/kg、約0.03 mg/kg或約0.06 mg/kg，且其中該維奈托克在該週期之第1天以100 mg之劑量、在該週期之第2天以200 mg之劑量且在該週期之第3-21天以400 mg之劑量經口投與。

【0411】在一種情況(I128)下，治療人類個體之血液惡性腫瘤的方法包括在21天週期中向有需要之該個體投與 IMG N632及維奈托克，其中在該週期之第7、10及14天中之每一天靜脈內投與約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg之劑量之該 IMG N632，視情況地其中在該等天中之每一天投與約0.015 mg/kg、約0.03 mg/kg或約0.06 mg/kg，且其中該維奈托克以400 mg之經口日劑量投與。

【0412】在一種情況(I129)下，治療人類個體之血液惡性腫瘤的方法包括在28天週期中向有需要之該個體投與 IMG N632及阿紮胞苷，其中該 IMG N632在該週期之第7天以約0.015 mg/kg至約0.09 mg/kg之劑量靜脈內投與，視情況地其中該劑量係約0.015 mg/kg、約0.045 mg/kg或約0.09 mg/kg，且其中該阿紮胞苷在該週期之第1-7天以75 mg/m²之劑量皮下或靜脈內投與。

【0413】在一種情況(I130)下，治療人類個體之血液惡性腫瘤的方法包括在28天週期中向有需要之該個體投與

IMGN632及阿紮胞苷，其中在該週期之第7、10及14天中之每一天靜脈內投與約0.015 mg/kg至約0.06 mg/kg之劑量之該IMGN632，視情況地其中在該等天中之每一天投與約0.015 mg/kg、約0.03 mg/kg或約0.06 mg/kg，且其中該阿紮胞苷在該週期之第1-7天以75 mg/m²之劑量皮下或靜脈內投與。

【0414】在I129或I130之一種情況(I131)下，該方法進一步包括在該週期之第1天以100 mg之劑量、在該週期之第2天以200 mg之劑量及在該週期之第3-28天以400 mg之劑量經口投與維奈托克。

【0415】在I129或I130之一種情況(I132)下，該方法進一步包括以400 mg之經口日劑量投與維奈托克。

【0416】在I125-I132中之任一者之一種情況(I133)下，該血液惡性腫瘤係AML。在I125-I132中之任一者之一種情況(I134)下，該血液惡性腫瘤係BPDCN。在I125-I132中之任一者之一種情況(I135)下，該血液惡性腫瘤係慢性骨髓性白血病(CMML)。在I125-I132中之任一者之一種情況(I136)下，該血液惡性腫瘤係骨髓纖維化(MF)。在I125-I132中之任一者之一種情況(I137)下，該血液惡性腫瘤係骨髓發育不良症候群(MDS)。

* * *

【0417】應理解，實施方式部分而非發明內容及摘要部分意欲用於解釋申請專利範圍。發明內容及摘要部分闡述發明人所預期之本發明之一或多個、但非全部示例性實

施例，因此，且不意欲以任何方式限制本發明及所附申請專利範圍。

【0418】 上文已藉助闡釋特定功能及其關係之實施之功能構建塊闡述了本發明。為了便於說明，本文任意定義該等功能性構建塊之邊界。只要適當地實施指定功能及其關係，即可定義替代邊界。

【0419】 具體實施例之上述說明將如此充分地揭示本發明之一般性質，以致其他人可藉由應用業內技術人員之知識，在不偏離本發明之一般概念之情況下，在不進行過度實驗之情況下，容易地修改及/或調整該等具體實施例以用於各種應用。因此，基於本文所呈現之教示及指導，此類調整及修改意欲在所揭示之實施例之等效物的含義及範圍內。應理解，本文之措辭或術語係為了闡述而非限制目的，使得本說明書之術語或措辭由熟習此項技術者根據教示及指導來解釋。

【0420】 本發明之廣度及範圍不應由任何上述示例性實施例限制，而應僅根據以下申請專利範圍及其等效物來定義。

【序列表】

<110> 美商免疫遺傳股份有限公司(IMMUNOGEN, INC.)

<120> 包含抗 CD123 免疫結合物之治療組合

<140> TW 109114329

<141> 2020-04-29

<150> US 62/839,974

<151> 2019-04-29

<150> US 62/860,598

<151> 2019-06-12

<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

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
290 300

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】一種結合 CD123 之免疫結合物與維奈托克 (venetoclax) 及阿紫胞苷 (azacitidine) 之組合於製造藥物或套組之用途，該藥物或套組係用於治療個體之急性骨髓性白血病 (AML)，其中該免疫結合物包含連接至 DNA 烷基化劑之抗體或其抗原結合片段，且其中該抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 5 之重鏈可變區 CDR1、SEQ ID NO: 6 之重鏈可變區 CDR2、SEQ ID NO: 7 之重鏈可變區 CDR3、SEQ ID NO: 8 之輕鏈可變區 CDR1、SEQ ID NO: 9 之輕鏈可變區 CDR2 及 SEQ ID NO: 10 之輕鏈可變區 CDR3。

【請求項 2】一種結合 CD123 之免疫結合物與維奈托克 (venetoclax) 或阿紫胞苷 (azacitidine) 之組合於製造藥物或套組之用途，該藥物或套組係用於治療個體之急性骨髓性白血病 (AML)，其中該免疫結合物包含連接至 DNA 烷基化劑之抗體或其抗原結合片段，且其中該抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 5 之重鏈可變區 CDR1、SEQ ID NO: 6 之重鏈可變區 CDR2、SEQ ID NO: 7 之重鏈可變區 CDR3、SEQ ID NO: 8 之輕鏈可變區 CDR1、SEQ ID NO: 9 之輕鏈可變區 CDR2 及 SEQ ID NO: 10 之輕鏈可變區 CDR3。

【請求項 3】如請求項 1 或 2 之用途，其中該抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 1 之重鏈可變區 (VH) 及 SEQ ID NO: 2 之輕鏈可變區 (VL)。

【請求項 4】如請求項 1 或 2 之用途，其中該抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 3 之重鏈及 SEQ ID NO: 4 之

輕鏈。

【請求項 5】如請求項 1 或 2 之用途，其中該 DNA 烷基化劑係吲哚啉基-苯并二氮呋 (IGN) DNA 烷基化劑。

【請求項 6】如請求項 1 或 2 之用途，其中該免疫結合物係 IMG N632。

【請求項 7】如請求項 1 或 2 之用途，其中該治療 AML 係前線療法。

【請求項 8】如請求項 1 或 2 之用途，其中該治療 AML 包含該免疫結合物在 28 天週期中投與一次。

【請求項 9】如請求項 8 之用途，其中該免疫結合物在該 28 天週期中以約 0.015 mg/kg 至約 0.09 mg/kg 之劑量投與一次。

【請求項 10】如請求項 9 之用途，其中該免疫結合物以約 0.015 mg/kg、約 0.045 mg/kg 或約 0.09 mg/kg 之劑量投與。

【請求項 11】如請求項 8 之用途，其中該免疫結合物在該 28 天週期中以約 0.045 mg/kg 之劑量投與一次。

【請求項 12】如請求項 1 或 2 之用途，其中該治療 AML 包含以 200 或 400 mg 之劑量投與維奈托克。

【請求項 13】如請求項 10 之用途，其中在該週期之第 1-14 天每日投與維奈托克。

【請求項 14】如請求項 1 或 2 之用途，其中該治療 AML 包含在 28 天週期中投與阿紮胞苷。

【請求項 15】如請求項 14 之用途，其中在該 28 天週期

之第 1-7 天每日投與阿紮胞苷一次。

【請求項 16】如請求項 14 之用途，其中以約 75 mg/m² 之劑量投與阿紮胞苷。

【請求項 17】如請求項 1 或 2 之用途，其中該 AML 作為微量殘存疾病 (MRD) 存在於該個體中。

【請求項 18】如請求項 1 或 2 之用途，其中該治療 AML 係維持療法。

【請求項 19】如請求項 1 或 2 之用途，其中在自該 AML 獲得之樣品中的至少 80% 之細胞已偵測到 CD123。

【請求項 20】如請求項 19 之用途，其中使用流式細胞術偵測該 CD123。

【請求項 21】如請求項 1 或 2 之用途，其中該 AML 對 IMG N632 具有抗性。

【請求項 22】如請求項 1 或 2 之用途，其中該 AML 表現多重抗藥性 1 (MDR1) 及 / 或 P-糖蛋白 (P-gp)。

【請求項 23】如請求項 1 或 2 之用途，其中該個體具有大於 500 嗜中性球 / μ L 之絕對嗜中性球計數。

【請求項 24】如請求項 1 或 2 之用途，其中該個體接受至少一線先前療法。

【請求項 25】如請求項 1 或 2 之用途，其中該個體接受至少兩線先前療法。

【請求項 26】如請求項 1 或 2 之用途，其中該個體接受至少三線先前療法。

【請求項 27】如請求項 1 或 2 之用途，其中在投與該免

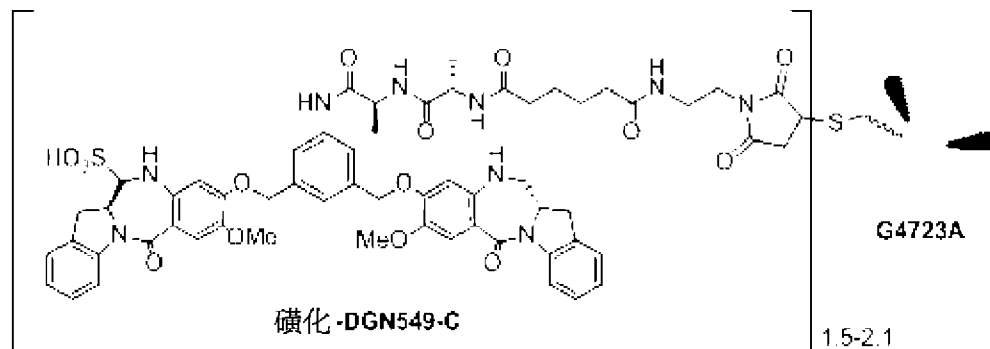
疫結合物之前，該個體已經皮質類固醇預治療。

【請求項 28】如請求項 27 之用途，其中該皮質類固醇係 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。

【請求項 29】如請求項 1 或 2 之用途，其中該治療 AML 包含投與在單獨醫藥組合物中之該免疫結合物、該維奈托克、該阿紮胞苷及 / 或其組合。

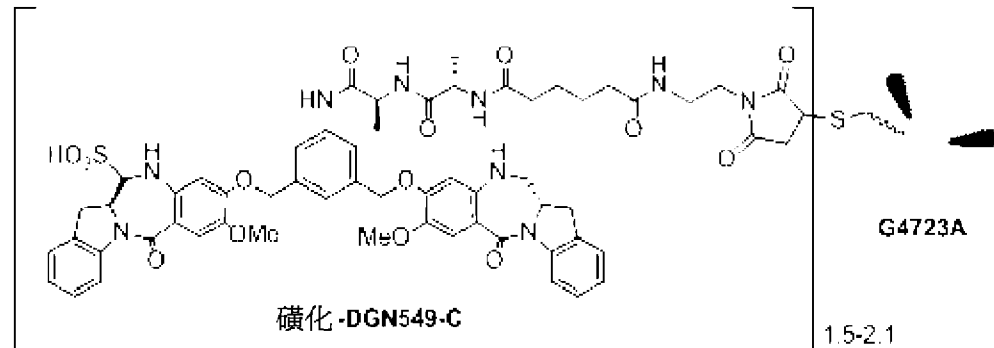
【請求項 30】如請求項 1 或 2 之用途，其中該個體係人類。

【請求項 31】如請求項 1 或 2 之用途，其中該免疫結合物具有以下結構：



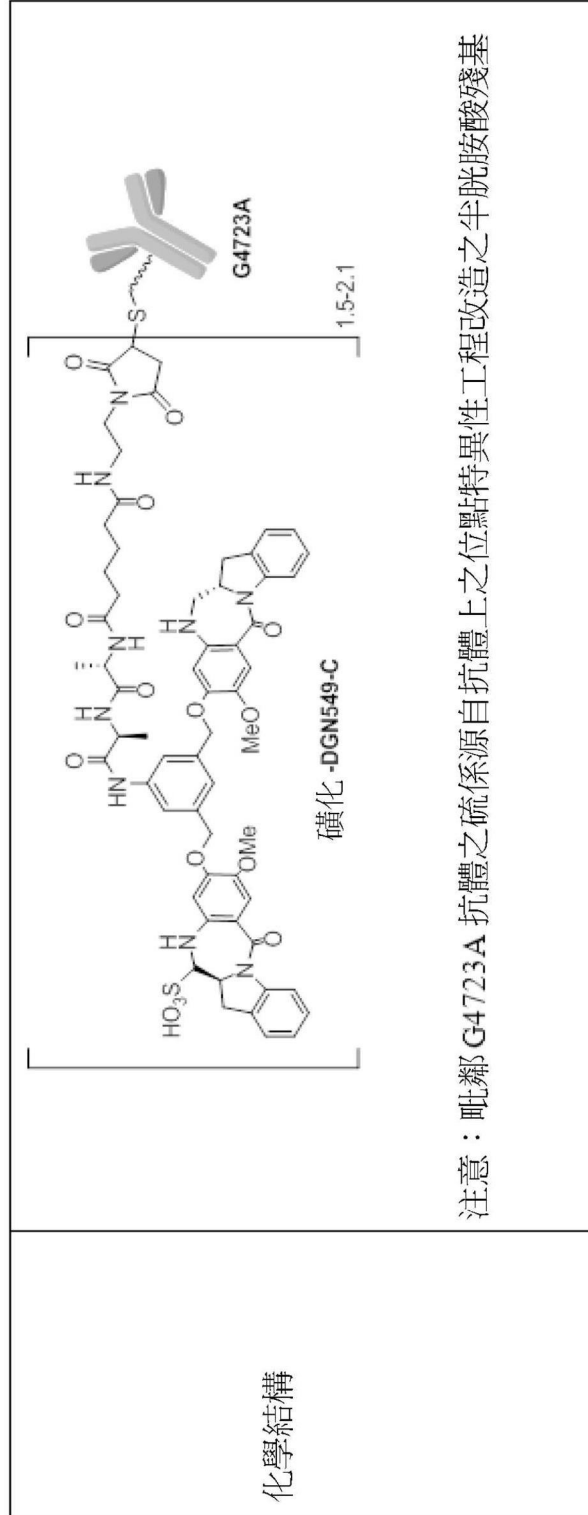
其中 G4723A 包含 SEQ ID NO: 3 之重鏈及 SEQ ID NO: 4 之輕鏈，其中該治療 AML 包含在 28 天週期中投與該免疫結合物、維奈托克及 / 或阿紮胞苷，其中該免疫結合物之投與係在該週期之第 7 天以 0.045 mg/kg 之劑量靜脈內投與，其中該維奈托克之投與係在該週期之第 1-14 天經口投與，且其中該阿紮胞苷之投與係在該週期之第 1-7 天皮下或靜脈內投與。

【請求項 32】如請求項 1 或 2 之用途，其中該免疫結合物具有以下結構：

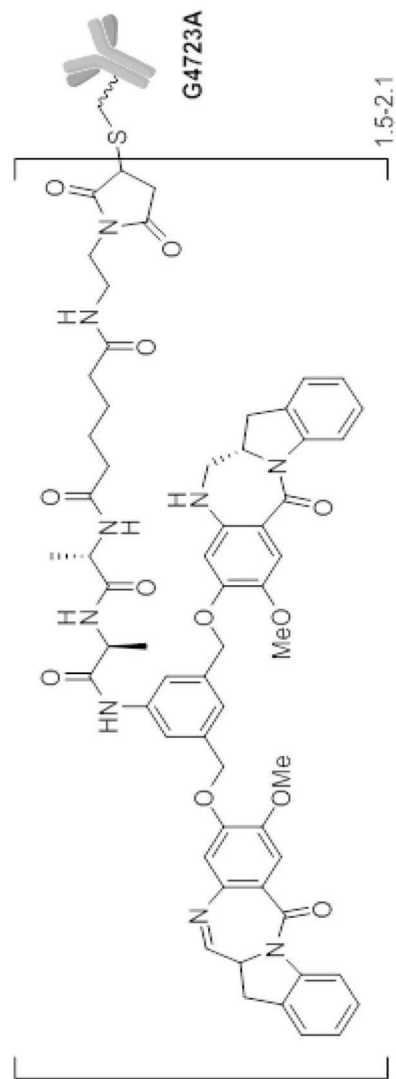


其中 G4723A 包含 SEQ ID NO: 3 之重鏈及 SEQ ID NO: 4 之輕鏈，其中該治療 AML 包含在 28 天週期中投與該免疫結合物、維奈托克及 / 或阿紮胞苷，其中該免疫結合物之投與係在該週期之第 7 天以 0.045 mg/kg 之劑量靜脈內投與，其中該維奈托克之投與係在該週期之第 1-14 天經口投與，且其中該阿紮胞苷之投與係在該週期之第 1-7 天以 75 mg/m² 之劑量皮下或靜脈內投與。

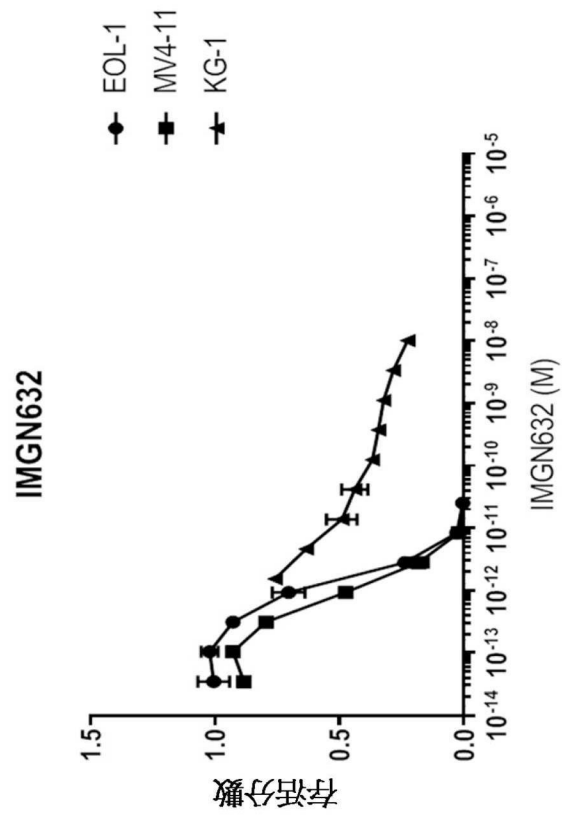
【發明圖式】



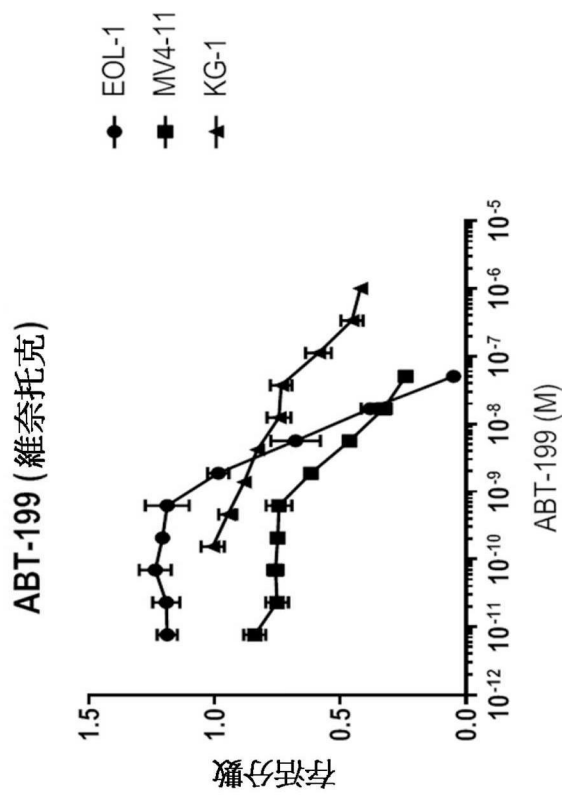
【圖 1A】



【圖 1B】



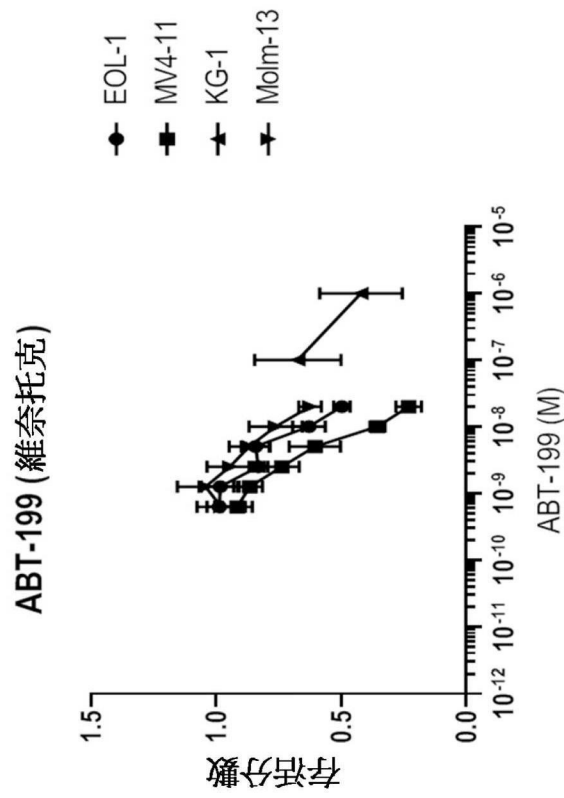
【圖 2A】



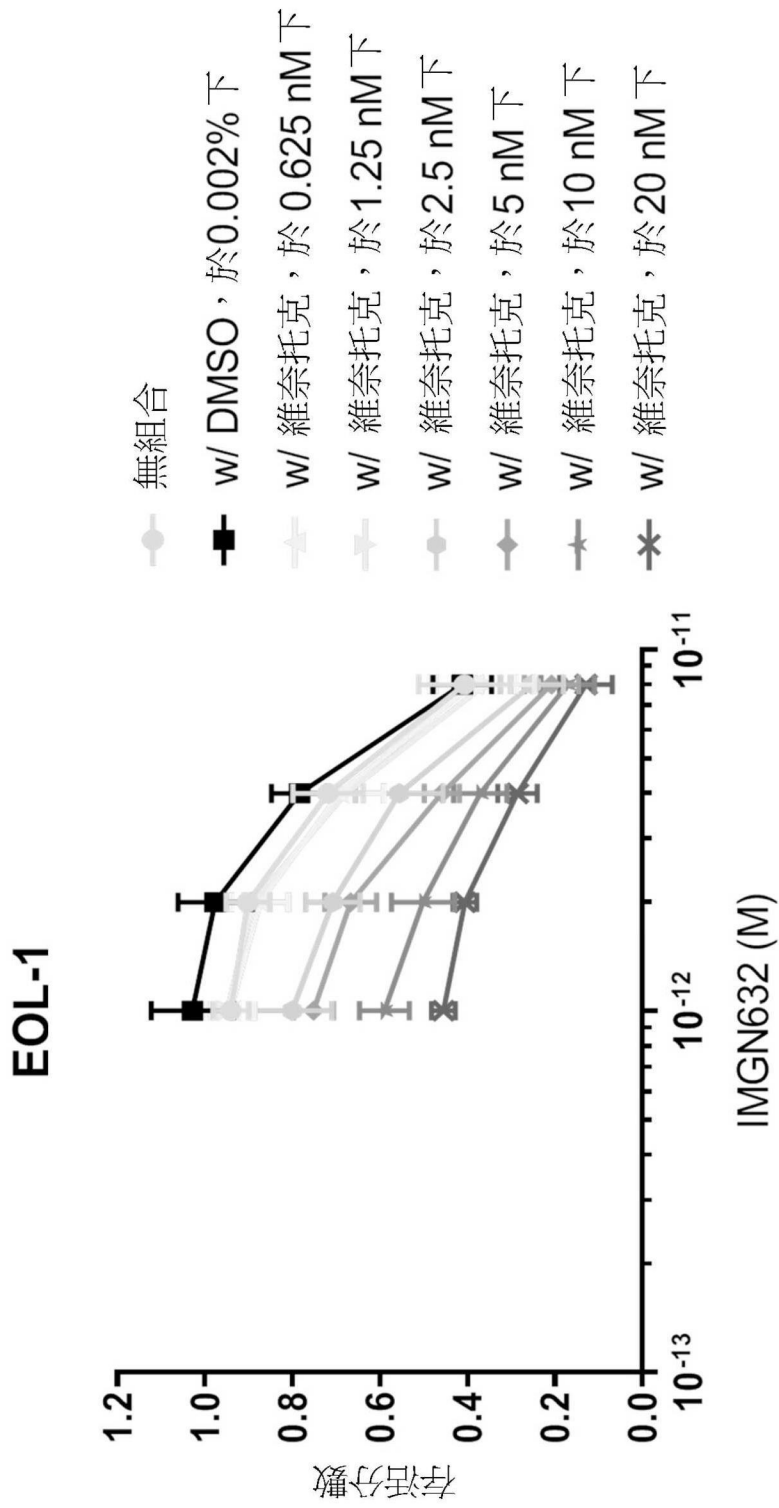
【圖 2B】



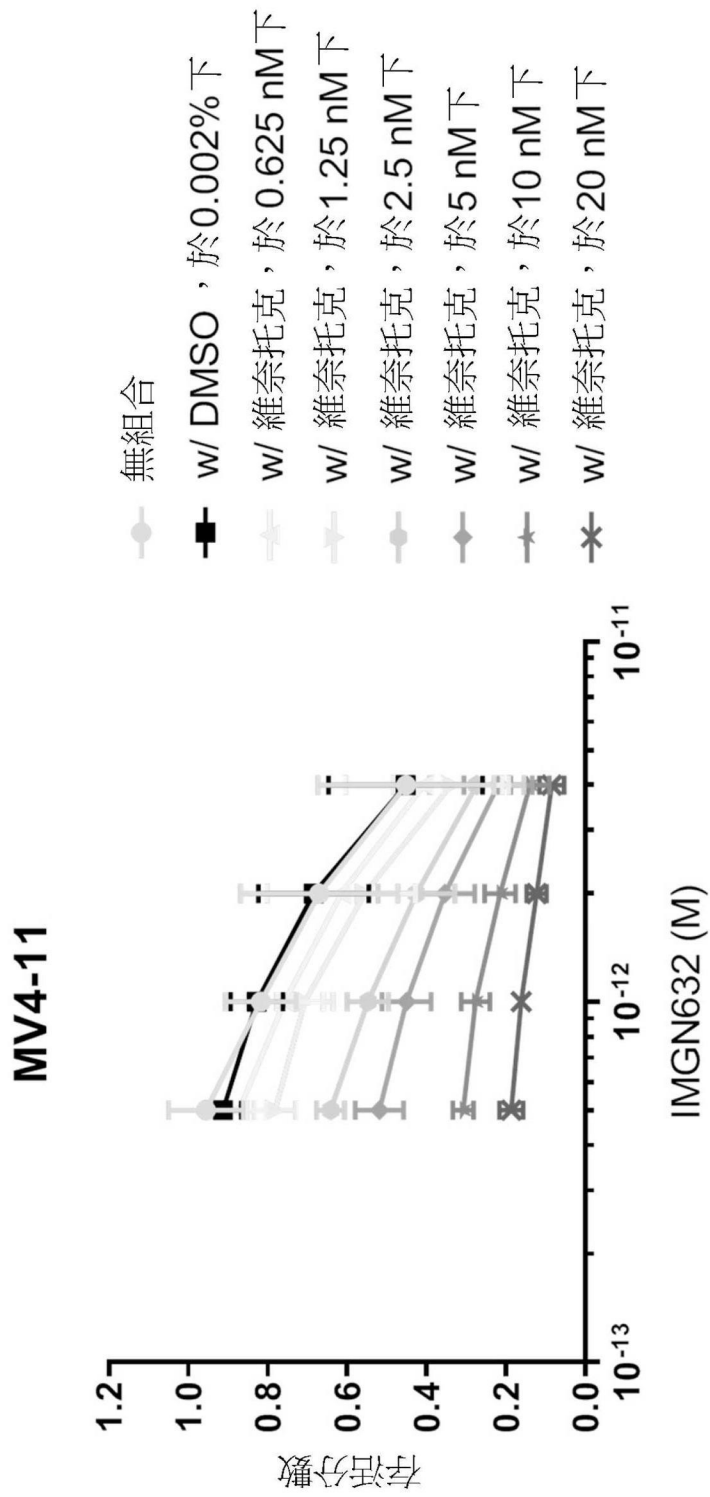
【圖 2C】



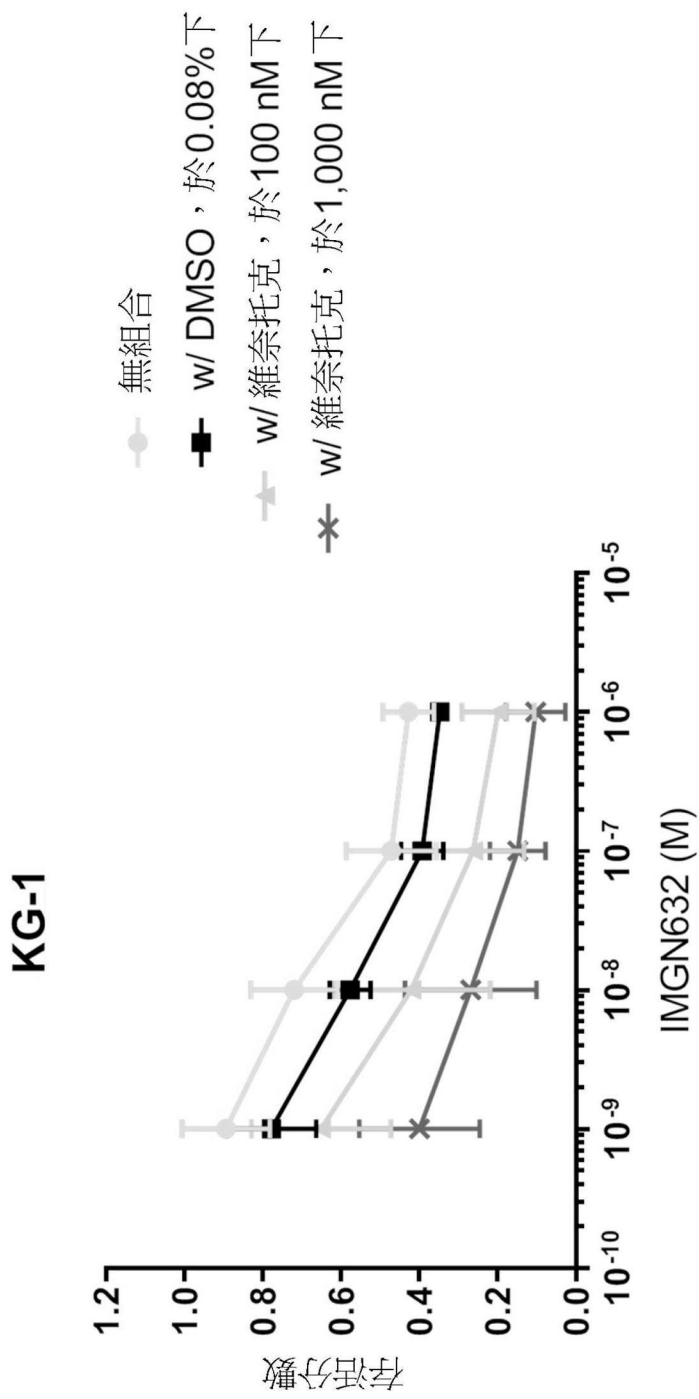
【圖 2D】



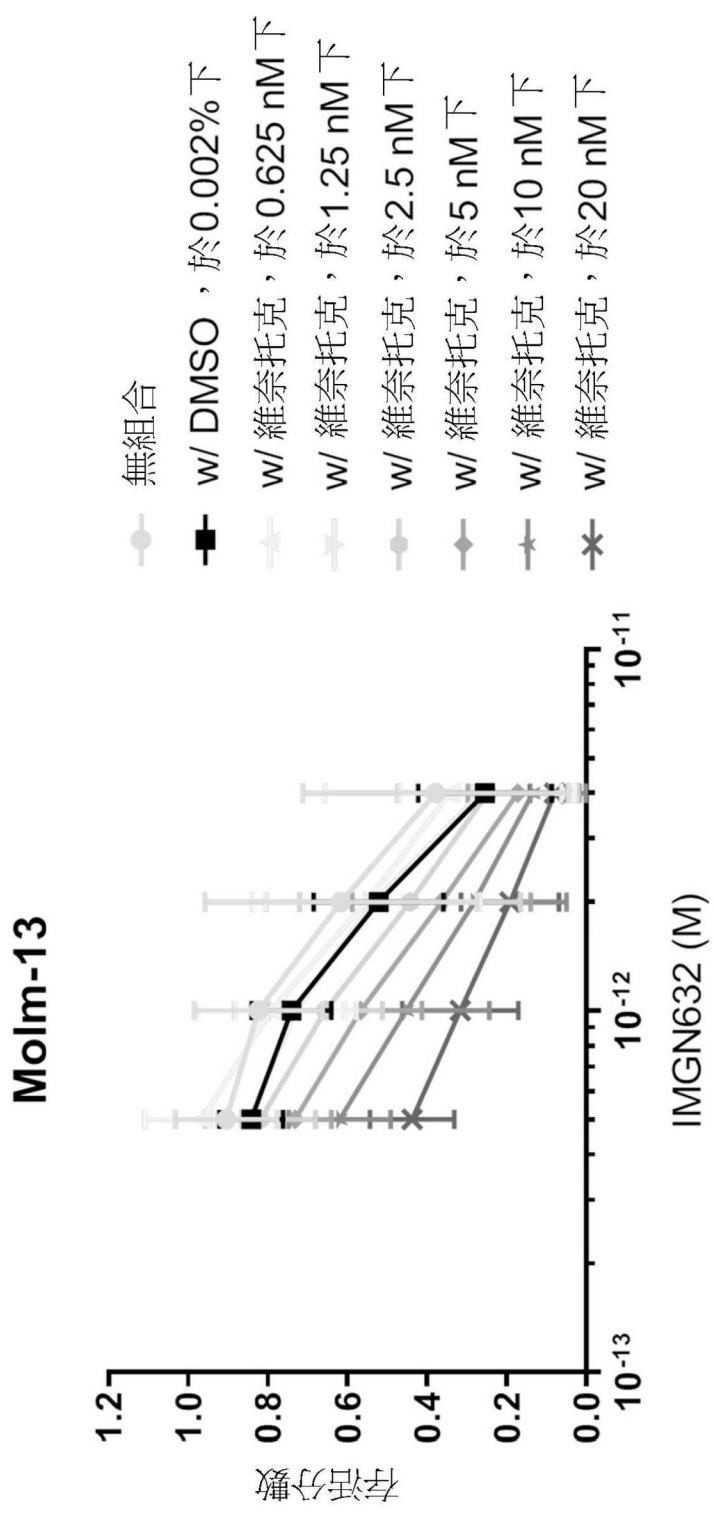
【圖 3A】



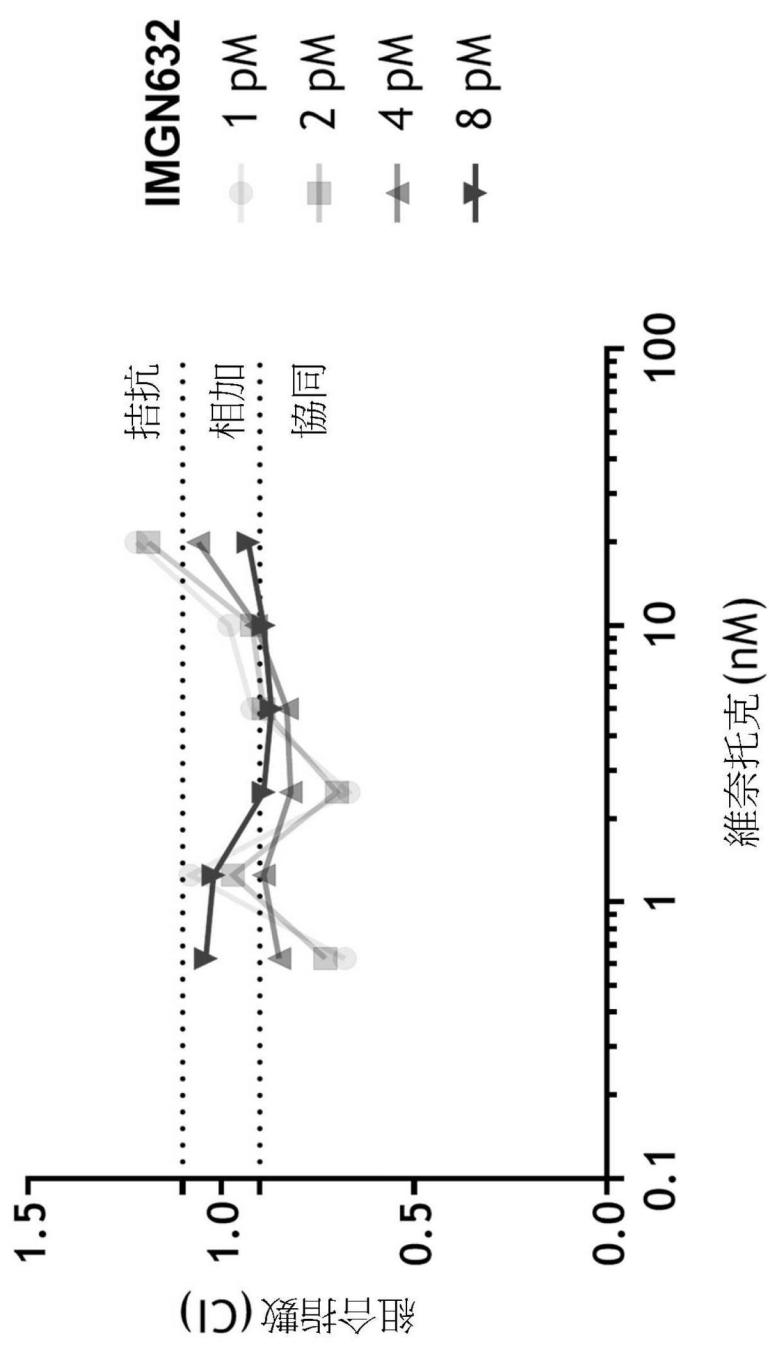
【圖 3B】



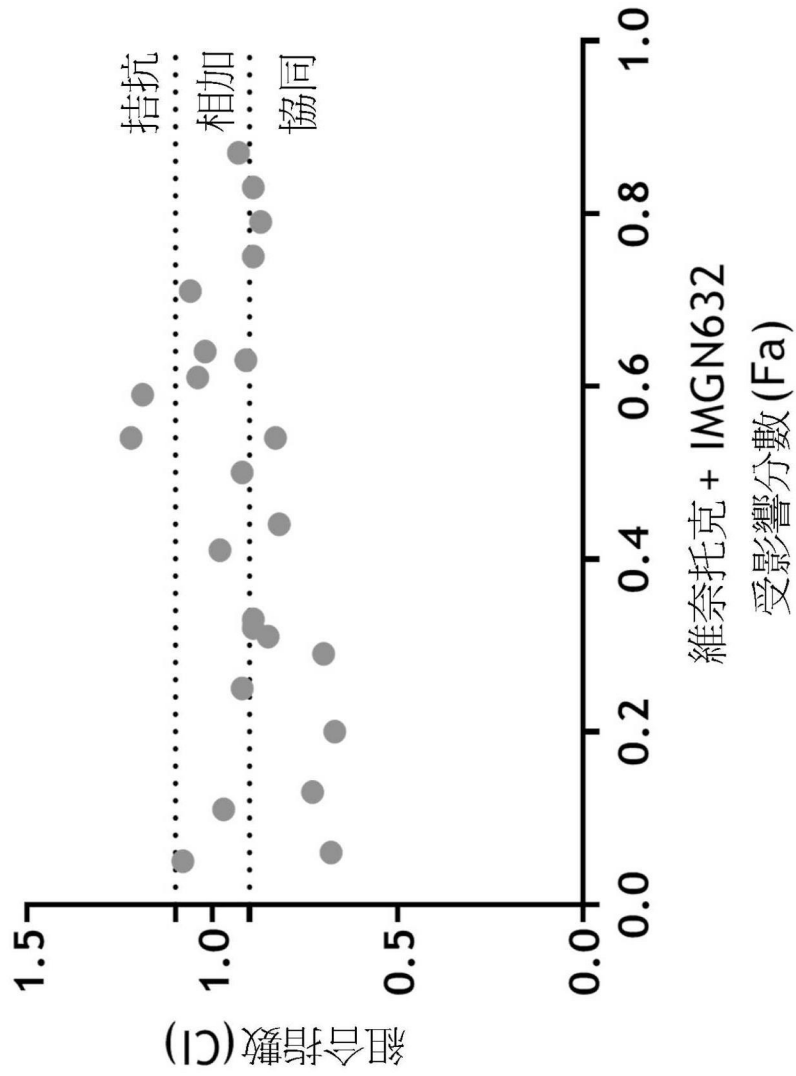
【圖 3C】



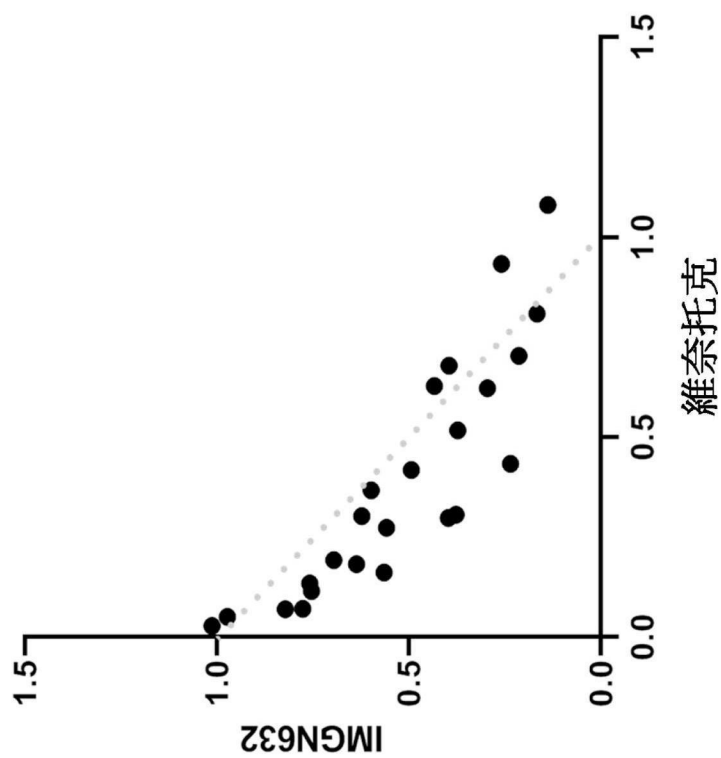
【圖 3D】



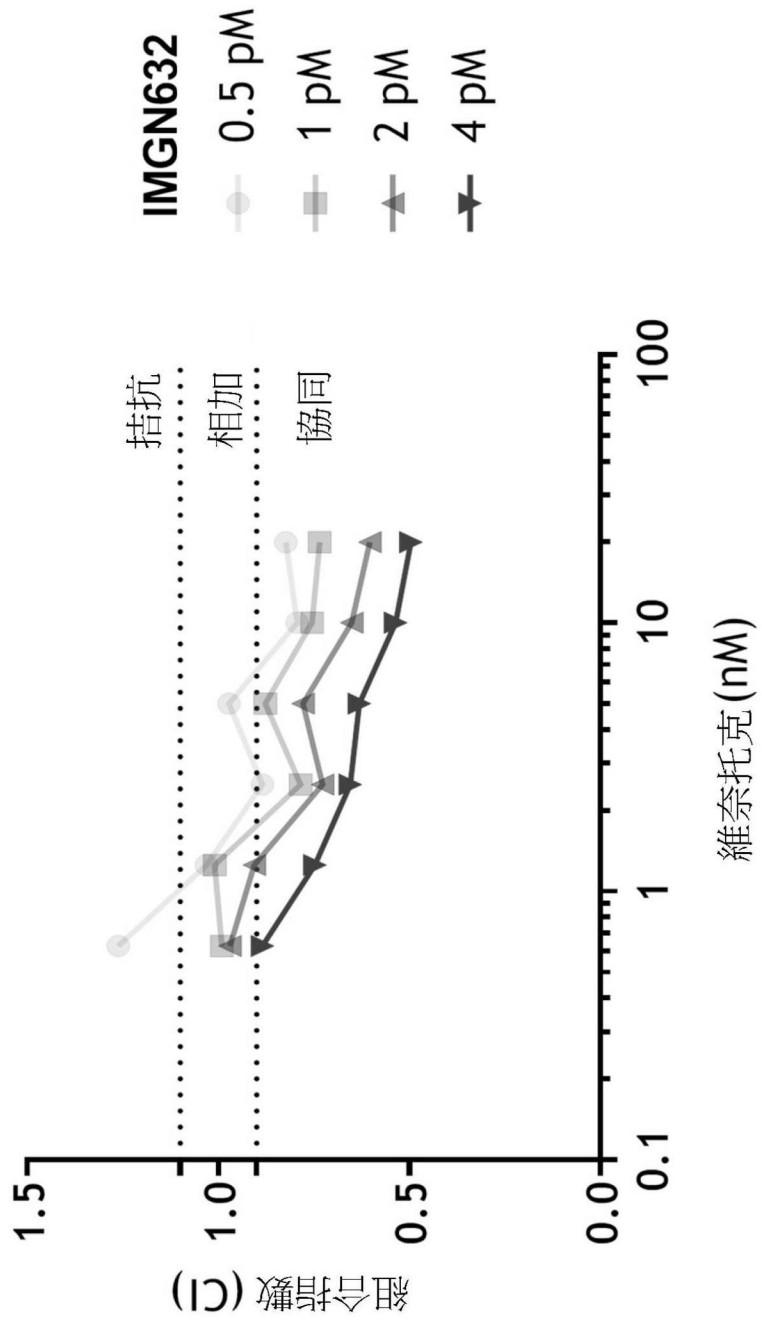
【圖 4A】



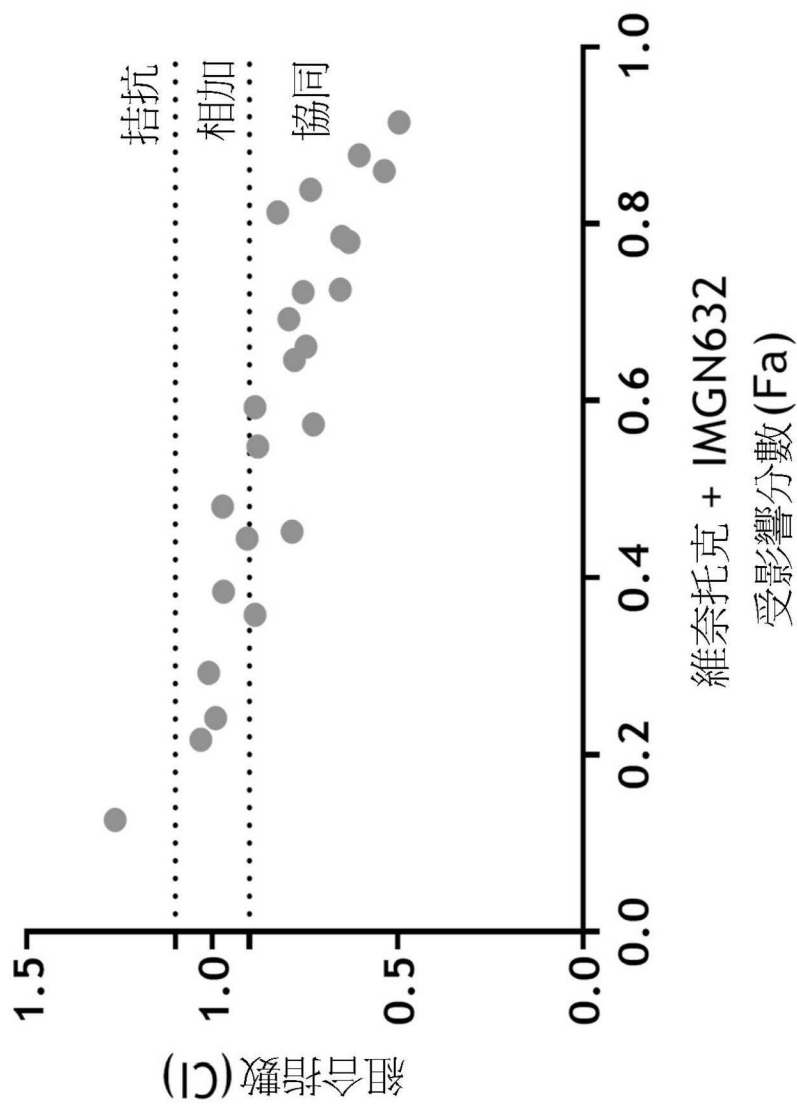
【圖 4B】



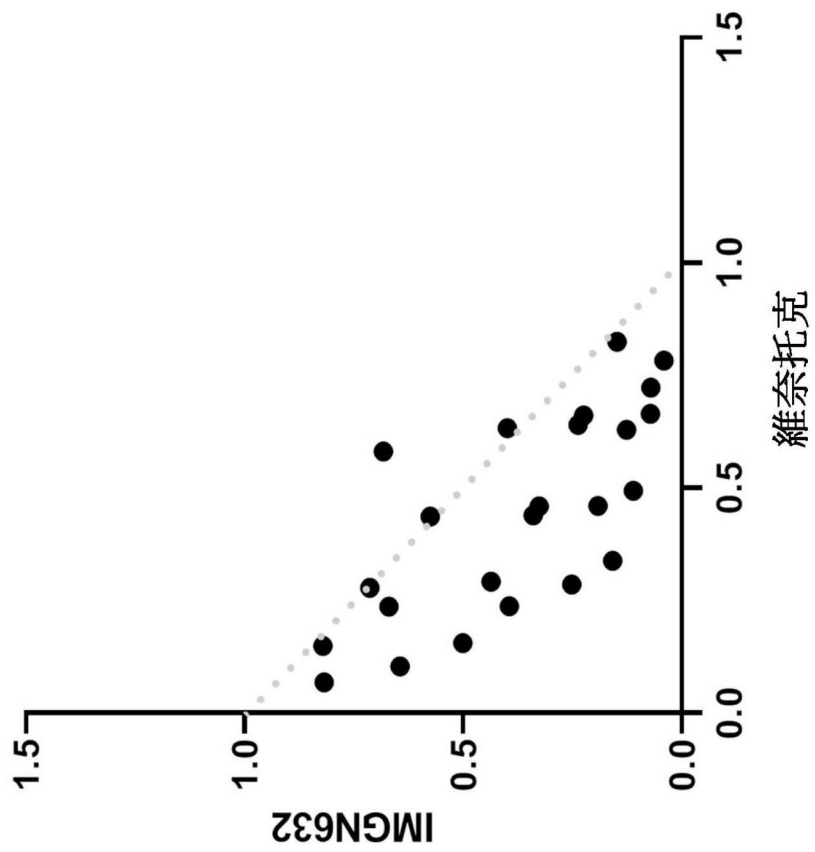
【圖 4C】



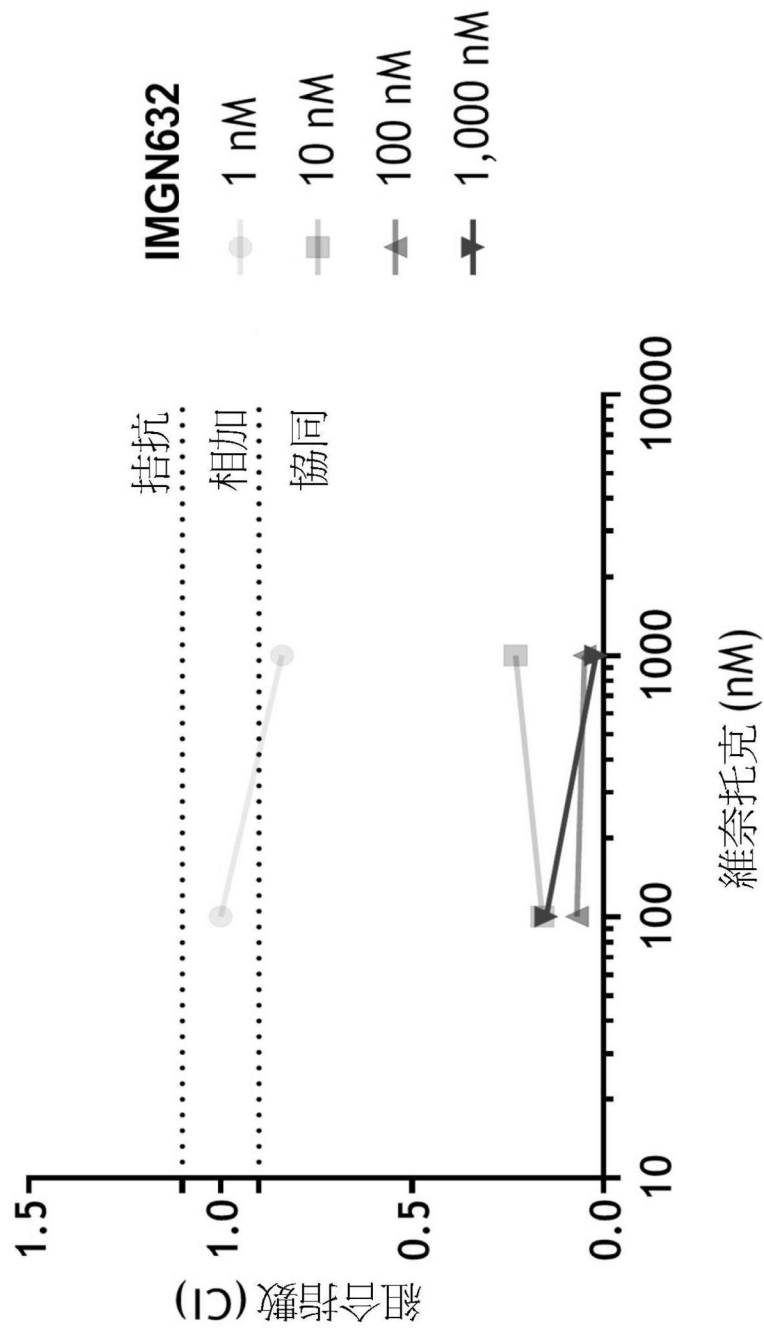
【圖 4D】



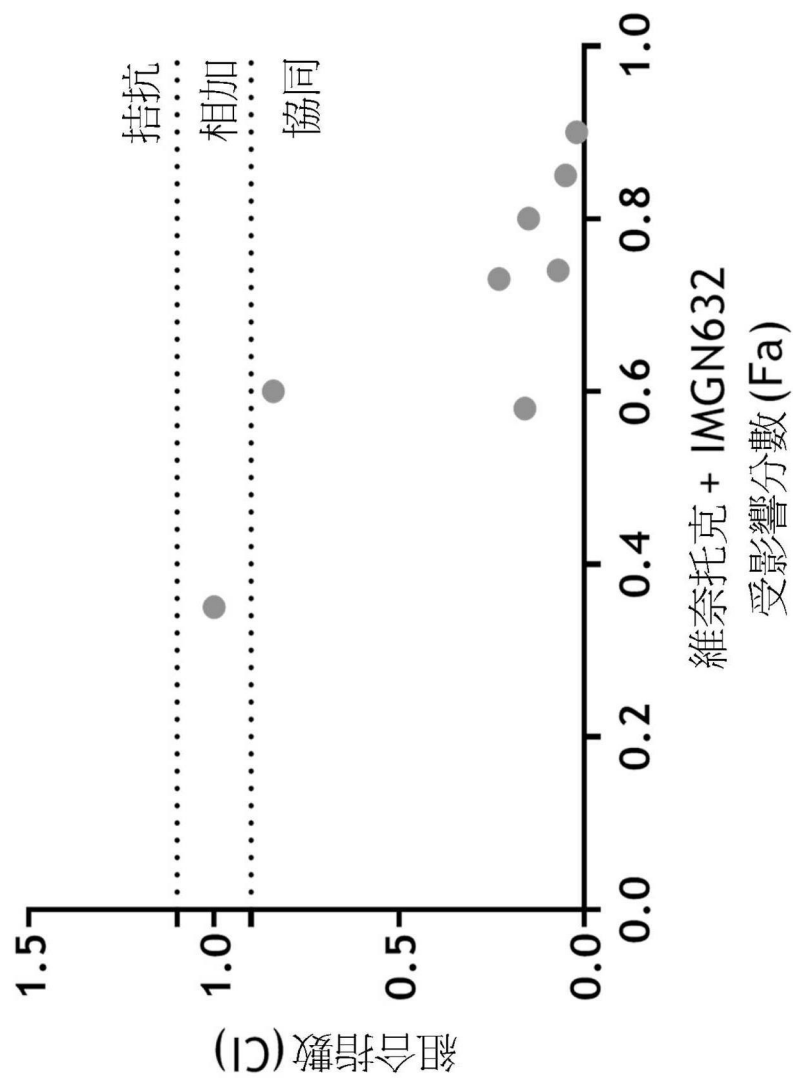
【圖 4E】



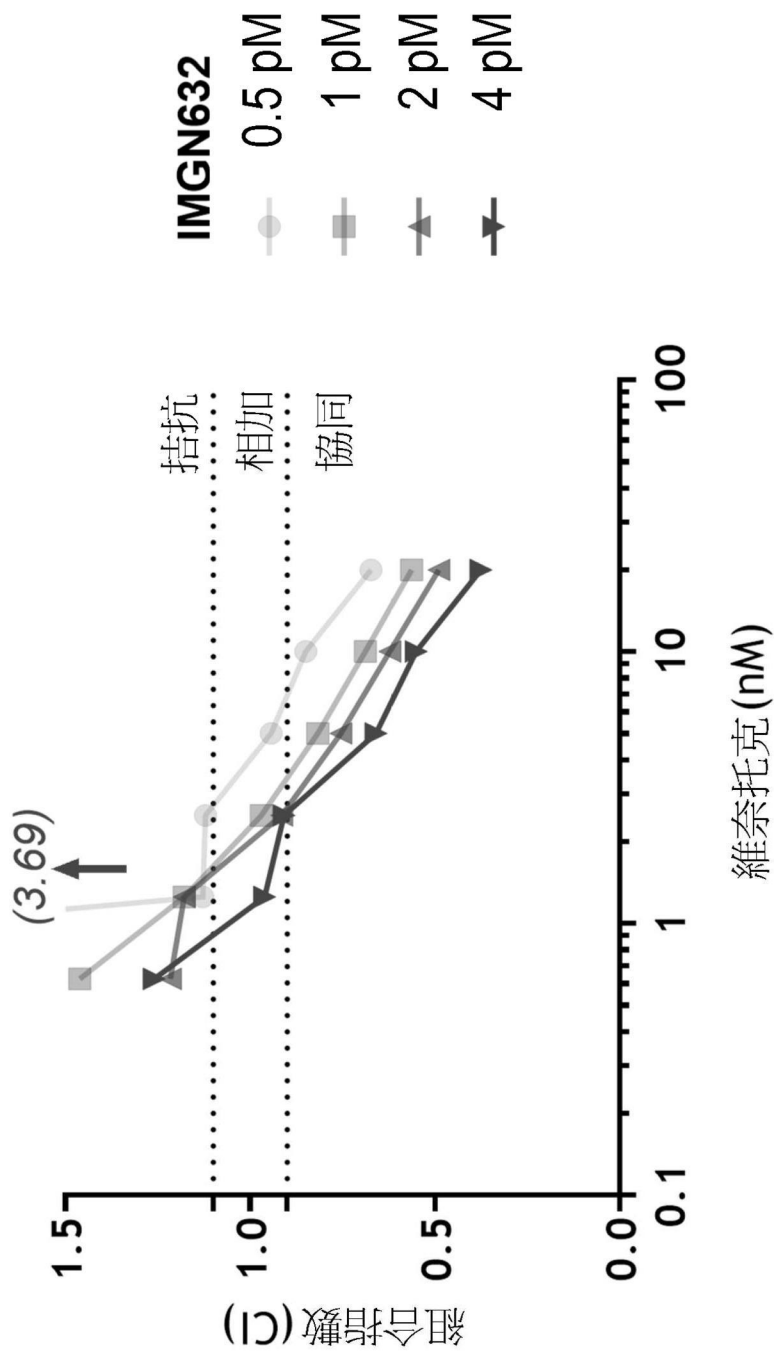
【圖 4F】



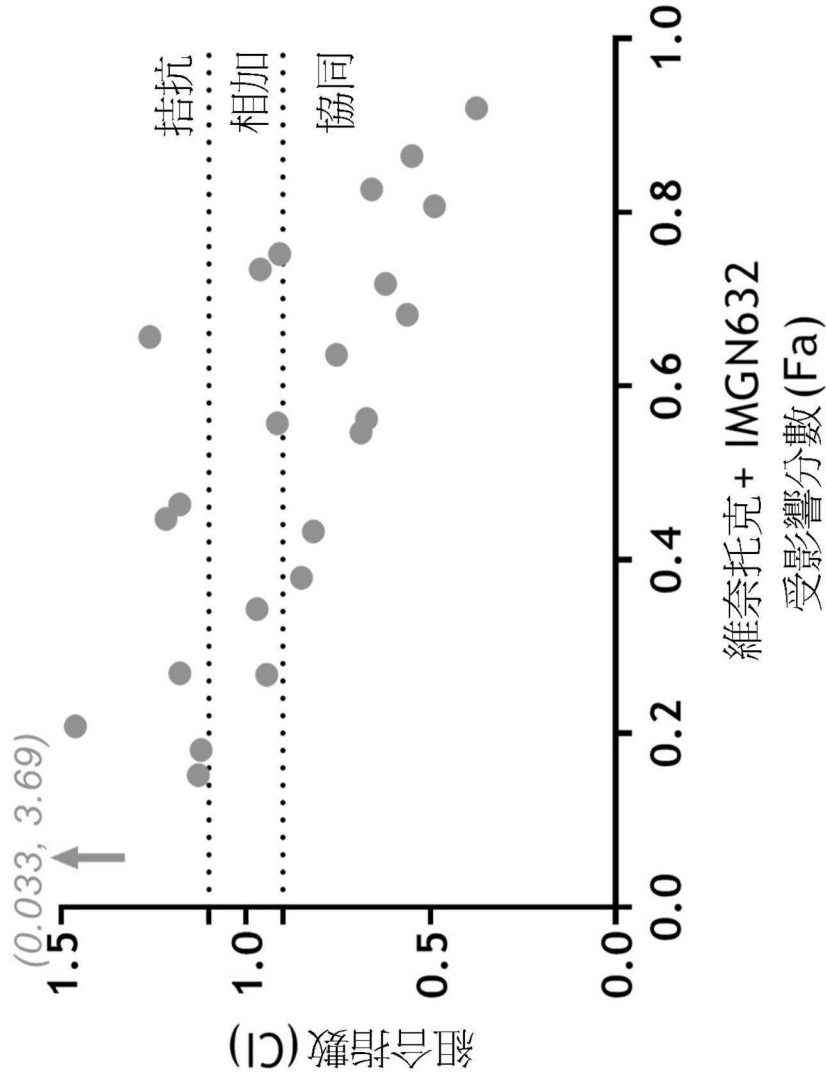
【圖 4G】



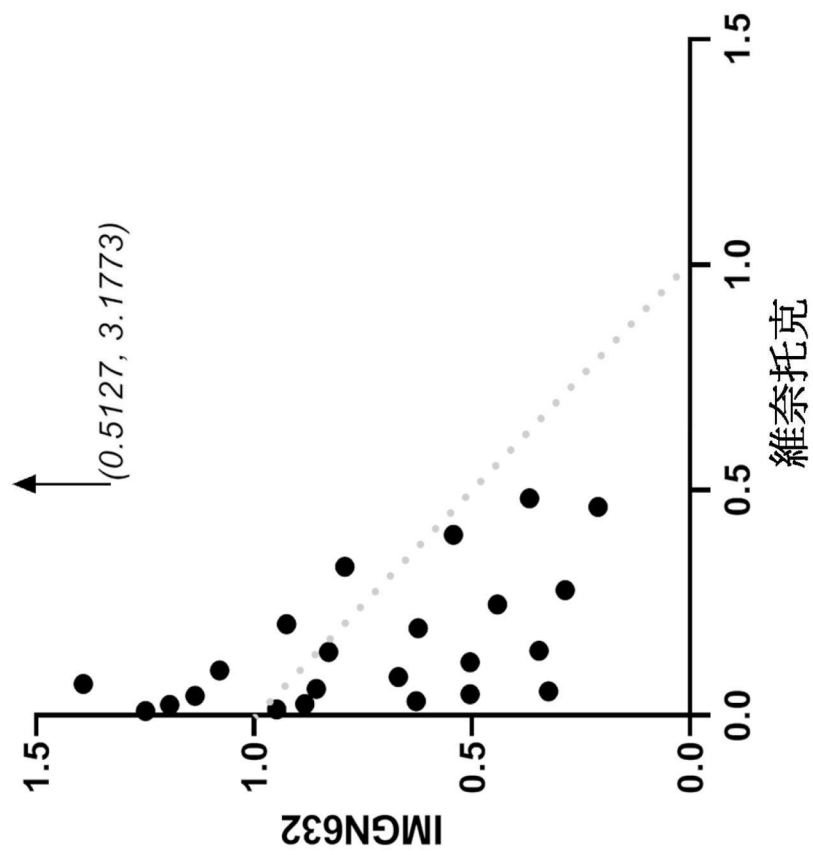
【圖 4H】



【圖 4J】

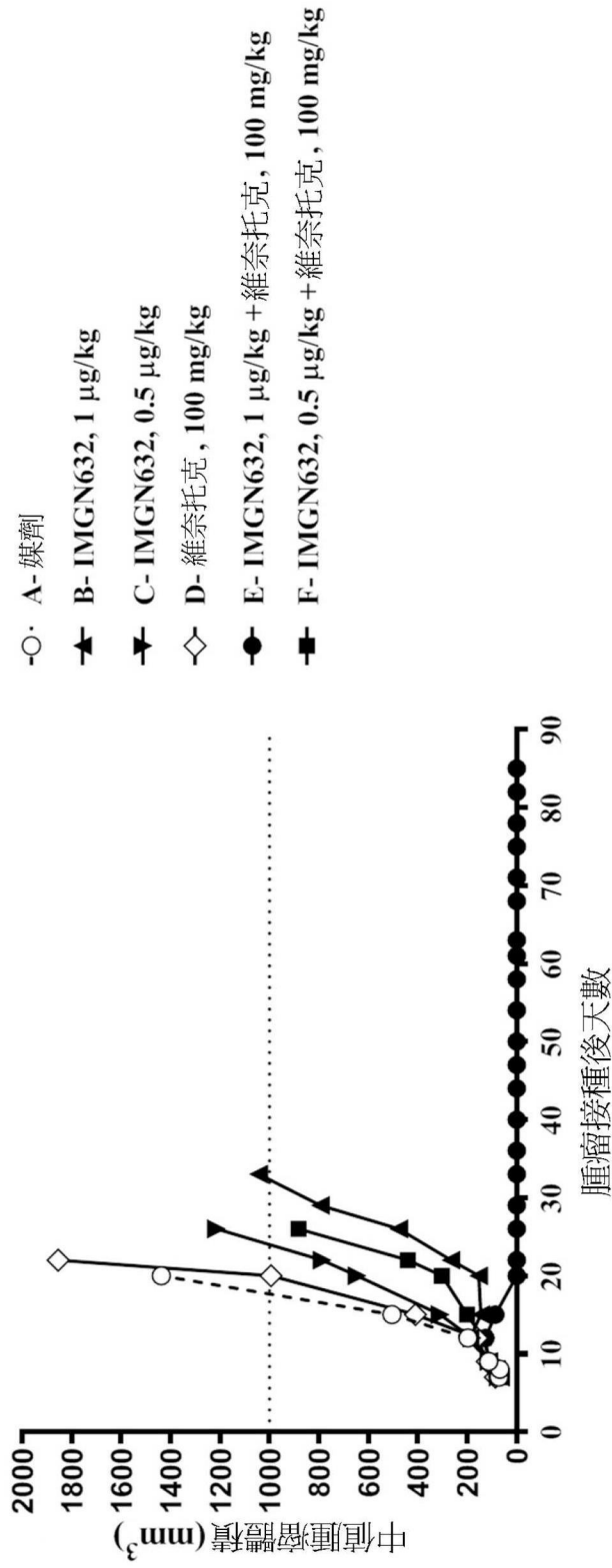


【圖 4K】



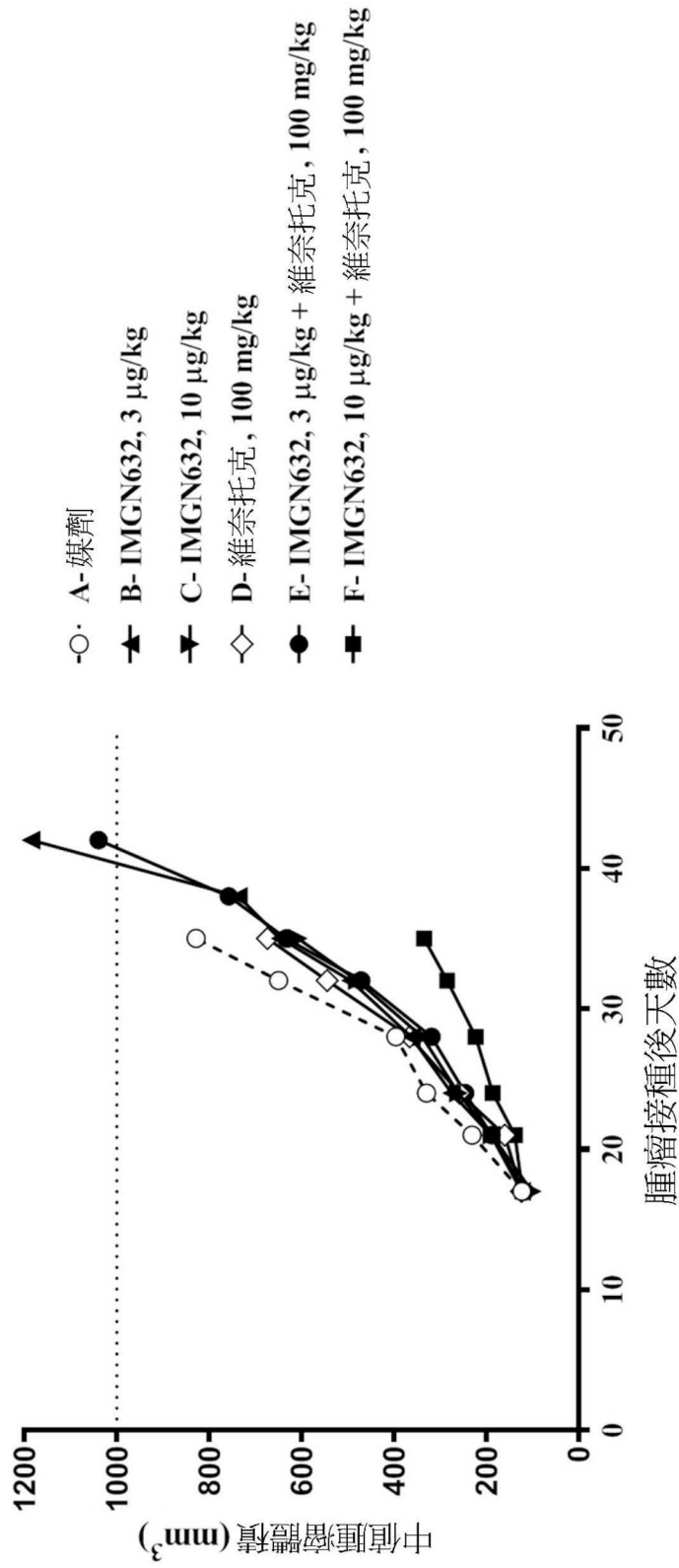
【圖 4L】

EOL-1 皮下模型中IMGN632 (單一劑量)及維奈托克(QDx28) 之組合的活體內效能



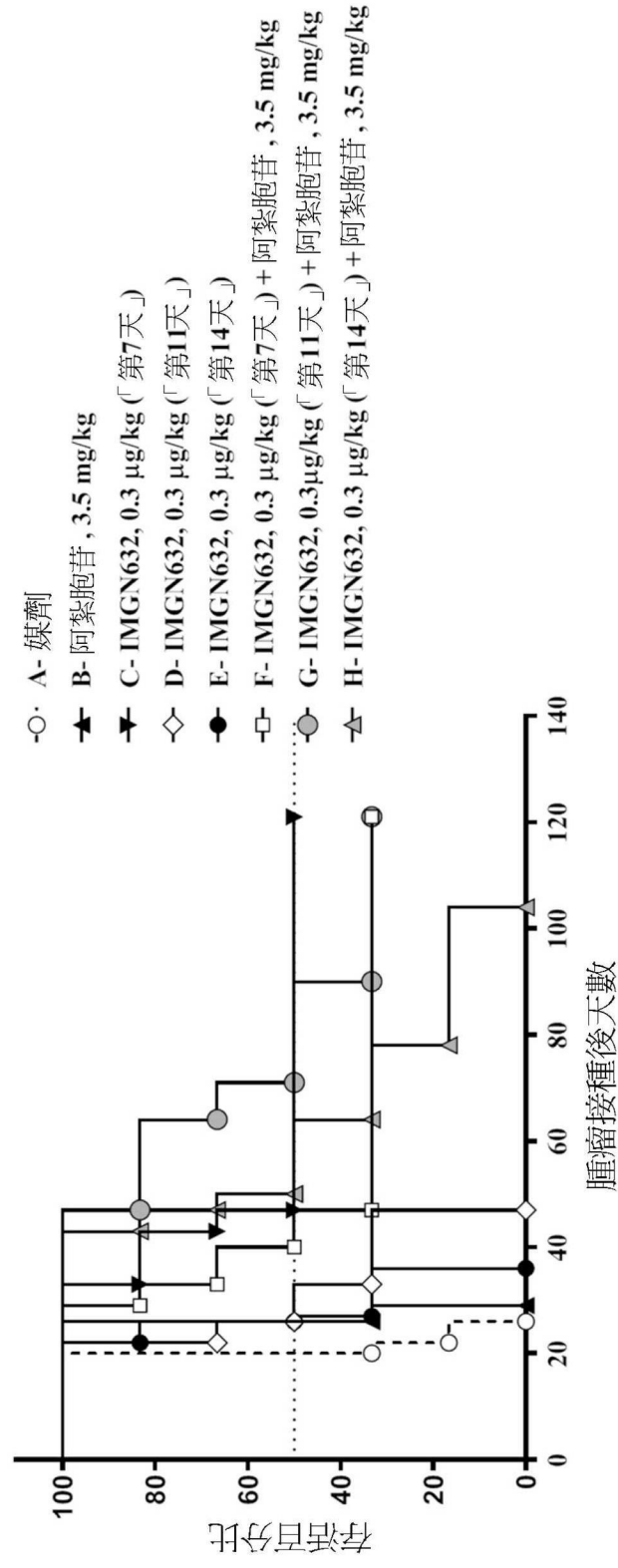
【圖 5】

KG-1皮下模型中IMGN632 (QWx3)及維奈托克 (QDx28)之組合的活體內效能



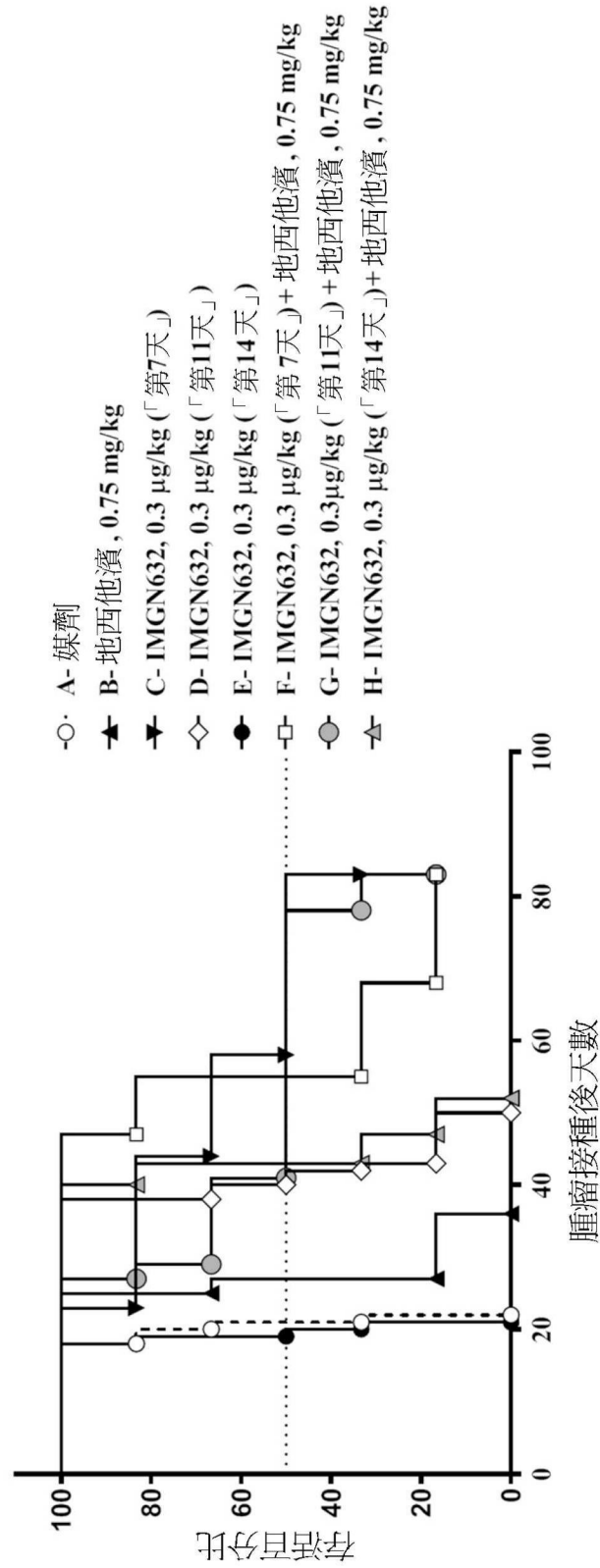
【圖 6】

Molm-13 播散模型中 IMGN632 (QWx3) 及阿紫胞苷 (QDx5) 之組合的活體內效能



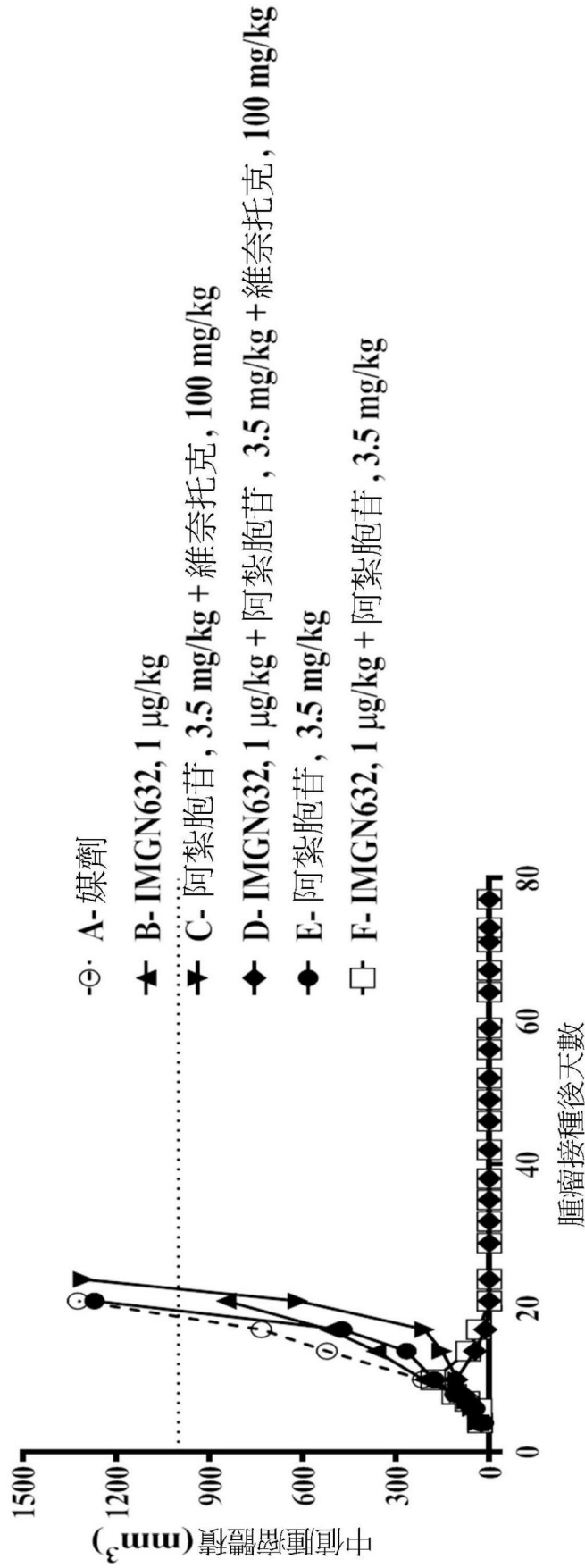
【圖 7】

Molm-13 播散模型中IMGNG632 (QWx3) 及地西他濱 (QDx5) 之組合的活體內效能



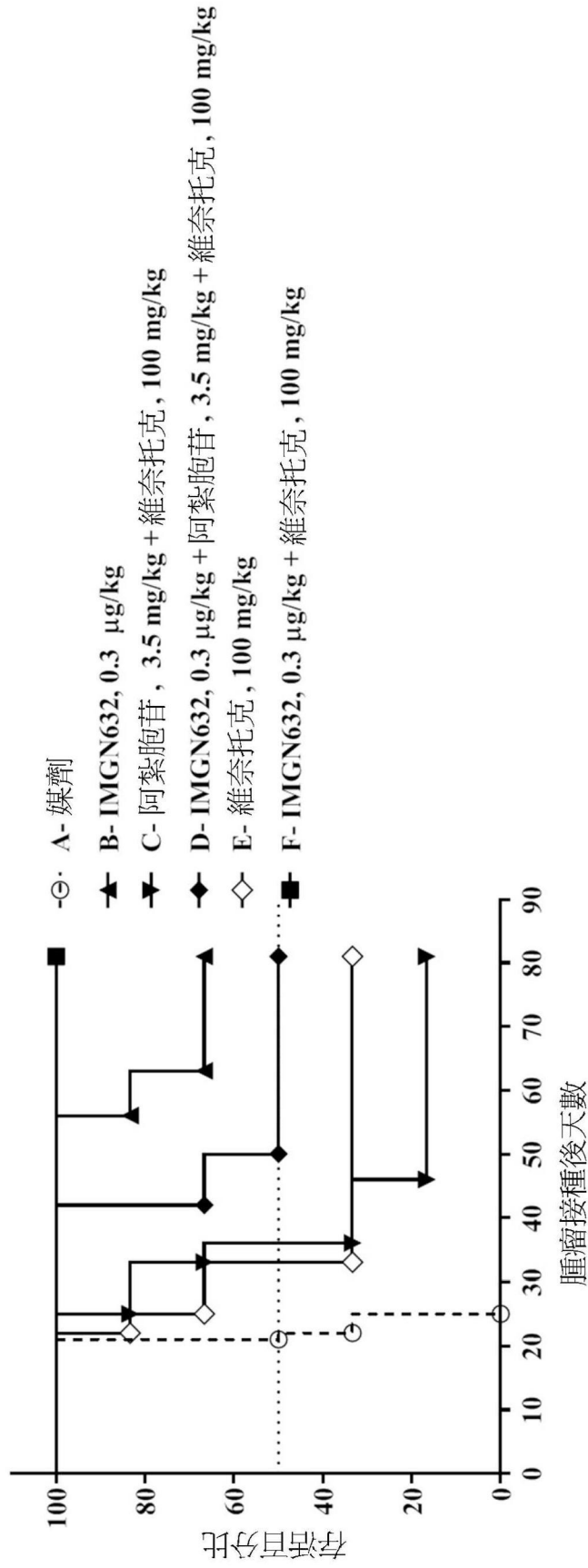
【圖 8】

EOL-1 皮下模型中 IMG N632(單一劑量)及阿紫胞苷(QDx5)
及維奈托克(QDx28)之組合的活體內效能



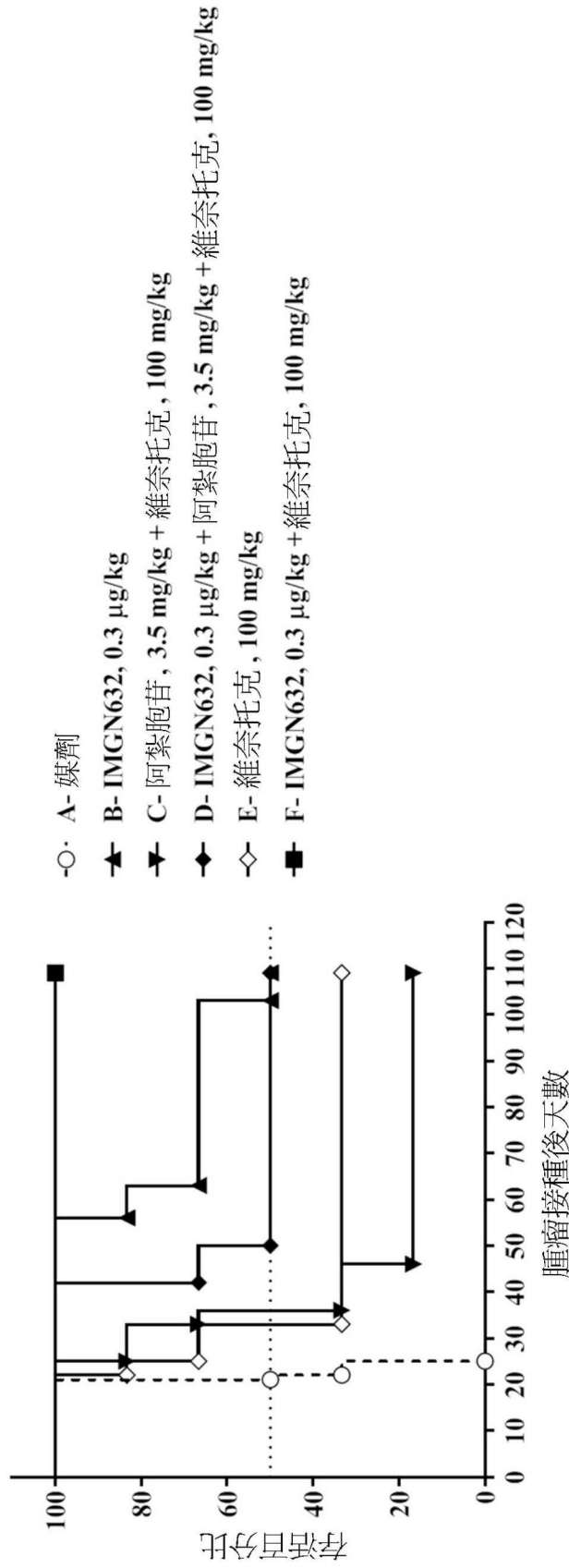
【圖 9】

Molm-13 播散模型中 IMG N632 (QWx3) 及阿紫胞苷 (QDx5)
及維奈托克 (QDx28) 之組合的活體內效能



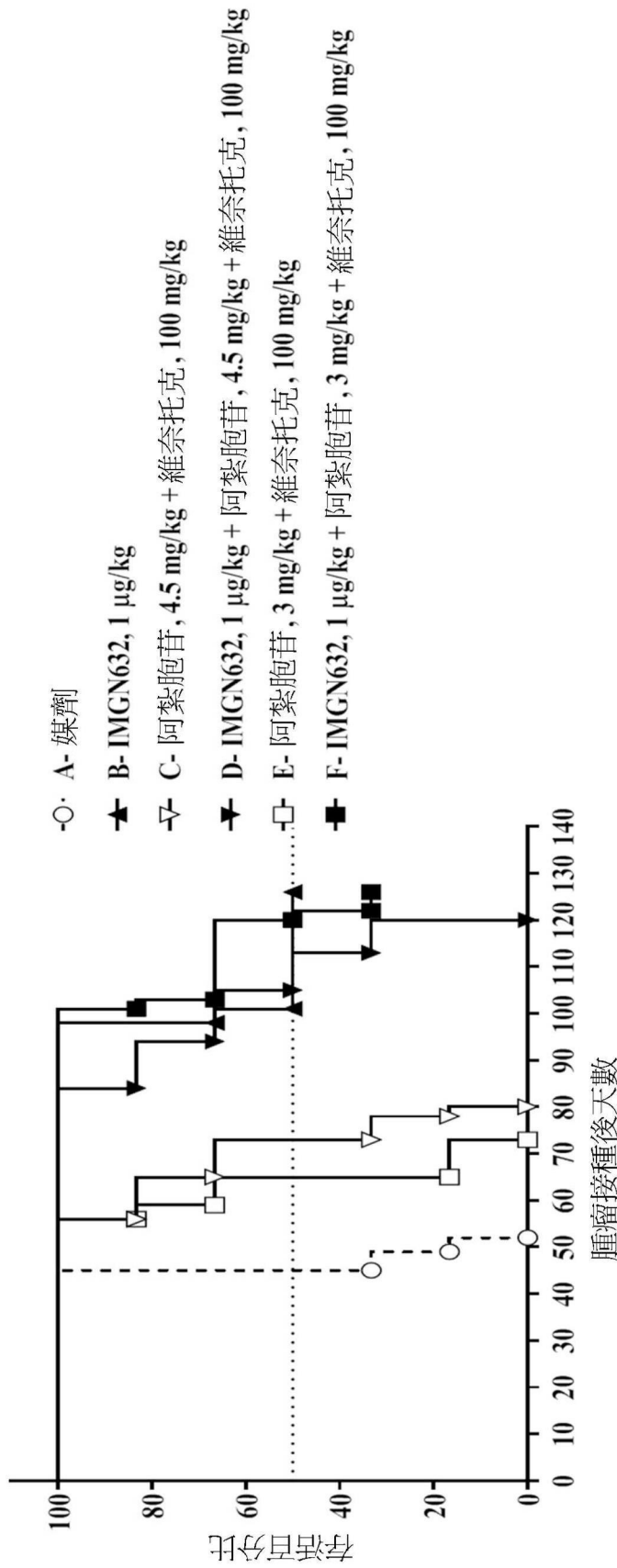
【圖 10A】

Molm-13 播散模型中 IMG N632 (QWx3) 及阿紫胞苷 (QDx5) 及維奈托克 (QDx28) 之組合的活體內效能



【圖 10B】

MV4-11 播散模型中 IMGN632 (QWx3) 及阿紫胞苷 (QDx5) 及維奈托克 (QDx28) 之組合的活體內效能



【圖 11】