



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118593725 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 06

(21) 申请号 202410595127.6

A61K 39/395 (2006.01)

(22) 申请日 2022.05.11

A61K 31/454 (2006.01)

(30) 优先权数据

G07K 16/28 (2006.01)

63/187,858 2021.05.12 US

A61P 35/00 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

202280034833.2 2022.05.11

(71) 申请人 基因泰克公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 平田春江 L·L·缪吉克

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int. Cl.

A61K 47/68 (2017.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

权利要求书2页 说明书144页

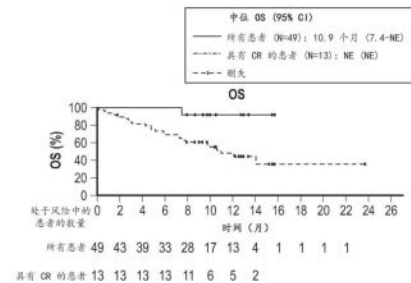
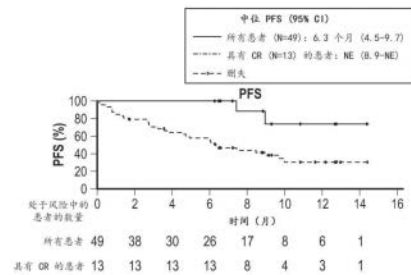
序列表(电子公布) 附图7页

(54) 发明名称

使用抗CD79B免疫缀合物治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的方法

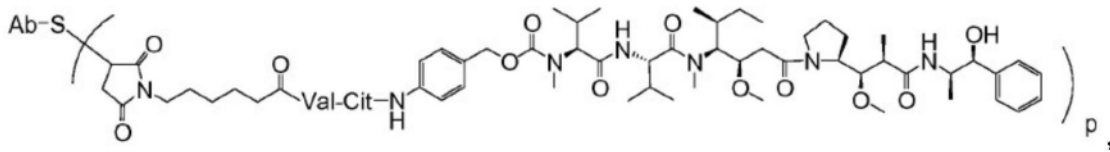
(57) 摘要

本文提供了将包含抗CD79b抗体的免疫缀合物与免疫调节剂(诸如来那度胺)和抗CD20抗体(诸如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)组合使用以治疗B细胞增殖性疾病(诸如弥漫性大B细胞淋巴瘤“DLBCL”)的方法。



1. 一种用于治疗有此需要的人的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法, 所述方法包括向所述人施用有效量的:

(a) 免疫缀合物, 其包含式:



其中Ab为抗CD79b抗体, 其包含: (i) 高变区H1 (HVR-H1), 其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列; (ii) HVR-H2, 其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列; (iii) HVR-H3, 其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列; (iv) HVR-L1, 其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列; (v) HVR-L2, 其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列; 以及 (vi) HVR-L3, 其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列, 并且

其中p在1与8之间,

(b) 免疫调节剂, 以及

(c) 抗CD20抗体, 并且

其中所述人在用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗期间或之后达到至少完全缓解。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 在经治疗的多人中, 至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗期间或之后达到完全缓解。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的方法, 其中, 在经治疗的多人中, 至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗期间或之后达到最佳总体缓解。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法, 其中, 在经治疗的多人中, 至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗期间或之后达到最佳完全缓解。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中, 在经治疗的多人中, 至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗期间或之后达到客观缓解。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法, 其中所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长, 从第一次出现所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法, 其中所述人存活至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾病进展, 从开始用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗进行评定。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法, 其中所述人存活至少约7个月、至少约8个

月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗进行评定。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

## 使用抗CD79B免疫缀合物治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的方法

[0001] 本申请是申请号为202280034833.2的中国专利申请(申请日:2022年5月11日,发明名称:使用抗CD79B免疫缀合物治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的方法)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2021年5月12日提交的美国临时申请第63/187,858号的权益,该美国临时申请通过引用整体并入本文。

[0004] 以ASCII文本文件提交序列列表

[0005] 以下提交的ASCII文本文件的内容全文以引用方式并入本文:序列列表的计算机可读格式(CRF)(文件名:146392054040SEQLIST.TXT,记录日期:2021年5月4日,大小:64KB)。

### 技术领域

[0006] 本公开涉及通过将包含抗CD79b抗体的免疫缀合物与免疫调节剂(例如,来那度胺(lenalidomide))和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)或利妥昔单抗(rituximab))组合施用以治疗B细胞增殖性疾病(例如弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))的方法。

### 背景技术

[0007] 非霍奇金淋巴瘤(NHL)是全世界范围内最常见的血液系统恶性肿瘤,并且在总的最常见癌症中居第十三位(Bray等人,(2018)CA Cancer J Clin,68:394-424)。弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是NHL的侵袭性亚型,占有NHL病例的大约32.5%。DLBCL起源于成熟的B细胞,并且在未经治疗患者中的中位存活期为<1年(Rovira等人,(2015)Ann Hematol,378:1396-1407)。大多数DLBCL细胞表达CD20,这是一种对于细胞周期启动和分化而言非常重要的膜抗原(Anderson等人,(1984)Blood,63:1424-1433)。

[0008] DLBCL的一线治疗包括与多药化疗组合的抗CD20单克隆抗体治疗(国家综合癌症网络2018;Shen等人,(2018)Lancet第5卷,e264)。对于一线疗法未治愈的患者,高剂量化疗后进行自体干细胞移植为长期缓解提供了第二次机会。对于由于年龄、共病或其他因素而不适合进行干细胞移植的复发性/难治性(R/R)DLBCL患者,存在不同的治疗选择,包括各种化学免疫疗法。但是,这些化学免疫疗法出于缓解病情而非长期存活的目的而使用。最近获批的针对R/R DLBCL情况的治疗包括CAR-T疗法和维泊妥珠单抗(polatuzumab vedotin)-piiq与苯达莫司汀(bendamustine)和利妥昔单抗组合。

[0009] 大约一半的患有复发性DLBCL的患者因为难治性疾病而未能对二线疗法产生应答(Gisselbrecht等人,(2010)J Clin Oncol,28:4184-4190)。因为难治性疾病或虚弱而在干细胞移植后复发或不符合干细胞移植条件的患者具有不良结果。此外,大量的复发性/难治性患者由于年龄、共病或其他因素而不符合激进疗法的条件。虽然针对复发性或难治性DLBCL的挽救疗法在疗法缓解率方法显示出令人鼓舞的结果,但患有复发性或难治性DLBCL的患者的长期存活仍然有限(Lopez等人,(2007)European J of Haematology 80:127-32;Gnaoui等人,(2007)Ann Oncol 18:1363-68;Mounier等人,(2013)Haematologica 98(11)

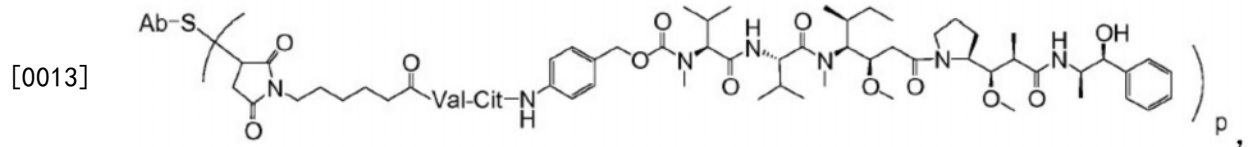
1726-31)。

[0010] 因此,本领域中对于针对患有复发性或难治性DLBCL的患者的新治疗方法存在需求。

[0011] 本文引用的所有参考文献(包括专利申请及公布)在此全部以引用的方式并入。

### 发明内容

[0012] 在一些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人施用有效量的:(a)免疫缀合物,其包含式:



[0014] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,(b)免疫调节剂,和(c)抗CD20抗体;并且其中该人在用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗期间或之后达到至少完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗期间或之后达到完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗期间或之后达到最佳总体缓解。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗期间或之后达到最佳完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗期间或之后达到客观缓解。在一些实施例中,完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长,从第一次出现完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。在一些实施例中,人存活至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾病进展,从开始用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗进行评定。在一些实施例中,,人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗进行评定。

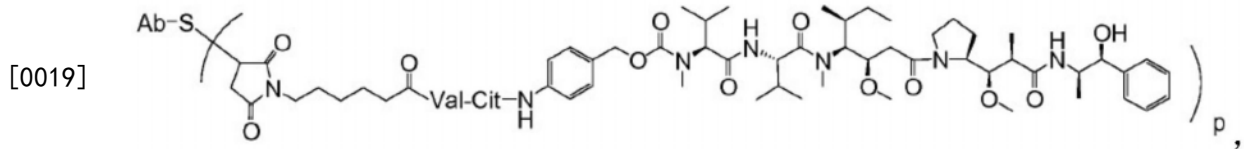
[0015] 在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列,和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为维泊妥珠单抗。在一些实

施例中,免疫调节剂为来那度胺。在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,以约1.8mg/kg的剂量施用维泊妥珠单抗,以约10mg与约20mg之间的剂量施用来那度胺,并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用利妥昔单抗。

[0016] 在一些实施例中,在28天周期中的诱导阶段期间施用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗,其中:在每个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用维泊妥珠单抗,在每个28天周期的第1至21天以约10mg与约20mg之间的剂量口服施用来那度胺,并且在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗;任选地,其中诱导阶段包括至少六个28天周期。在一些实施例中,依次施用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在每个28天周期的第1天,在利妥昔单抗之前施用来那度胺,并且在维泊妥珠单抗之前施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到最佳总体缓解。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到最佳完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到客观缓解。在一些实施例中,完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长,从第一次出现完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。在一些实施例中,人存活至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾病进展,从开始用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗治疗进行评定。在一些实施例中,人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗治疗进行评定。

[0017] 在一些实施例中,在诱导阶段的第六个28天周期之后的巩固阶段期间进一步施用来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用来那度胺,并且在巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用来那度胺持续最多6个月。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间依次施用来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天,在利妥昔单抗之前施用来那度胺。

[0018] 在另一方面,本文提供了用于治疗有此需要的人的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人施用有效量的:(a)免疫缀合物,其包含式:



[0020] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,(b)免疫调节剂,和(c)抗CD20抗体;并且其中该人在开始用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗之后至少约4个月内没有表现出疾病进展。在一些实施例中,在经治疗的多个人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗期间或之后达到完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多个人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗期间或之后达到最佳总体缓解。在一些实施例中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗期间或之后达到最佳完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗期间或之后达到客观缓解。在一些实施例中,完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长,从第一次出现完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。在一些实施例中,人存活至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾病进展,从开始用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗进行评定。在一些实施例中,,人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗进行评定。

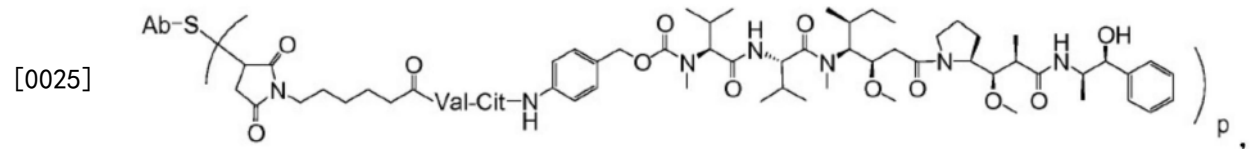
[0021] 在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列,和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为维泊妥珠单抗。在一些实施例中,免疫调节剂为来那度胺。在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,以约1.8mg/kg的剂量施用维泊妥珠单抗,以约10mg与约20mg之间的剂量施用来那度胺,并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用利妥昔单抗。

[0022] 在一些实施例中,在28天周期中的诱导阶段期间施用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗,其中:在每个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用维泊妥珠单抗,在每个28天周期的第1至21天以约10mg与约20mg之间的剂量口服施用来那度胺,并且在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗;任选地,其中诱导阶段

包括至少六个28天周期。在一些实施例中,依次施用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在每个28天周期的第1天,在利妥昔单抗之前施用来那度胺,并且在维泊妥珠单抗之前施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到最佳总体缓解。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到最佳完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到客观缓解。在一些实施例中,完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长,从第一次出现完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。在一些实施例中,人存活至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾病进展,从开始用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗治疗进行评定。在一些实施例中,人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗治疗进行评定。

[0023] 在一些实施例中,在诱导阶段的第六个28天周期之后的巩固阶段期间进一步施用来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用来那度胺,并且在巩固阶段的每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用来那度胺持续最多6个月。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间依次施用来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天,在利妥昔单抗之前施用来那度胺。

[0024] 在另一方面,本文提供了一种治疗有此需要的人的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人施用有效量的:(a)免疫缀合物,其包含式:



[0026] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列,并且其中p在2与5之间,(b)来那度胺,和(c)利妥昔单抗,其中以约1.8mg/kg的剂量施用免疫缀合物,以约10mg与约20mg之间的剂量施用来那度胺,并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用利妥昔单抗;并且其中该人在用免疫缀合物、来那度胺和利妥昔单抗治疗期间或之后达到至少完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约

30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物、来那度胺和利妥昔单抗治疗期间或之后达到完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多个人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物、来那度胺和利妥昔单抗治疗期间或之后达到最佳总体缓解。在一些实施例中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物、来那度胺和利妥昔单抗治疗期间或之后达到最佳完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物、来那度胺和利妥昔单抗治疗期间或之后达到客观缓解。在一些实施例中,完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长,从第一次出现完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。在一些实施例中,人存活至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾病进展,从开始用免疫缀合物、来那度胺和利妥昔单抗治疗进行评定。在一些实施例中,人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用免疫缀合物、来那度胺和利妥昔单抗治疗进行评定。

[0027] 在一些实施例中,p在3与4之间。在一些实施例中,抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列,和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为维泊妥珠单抗。

[0028] 在一些实施例中,在28天周期中的诱导阶段期间施用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗,其中:在每个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用维泊妥珠单抗,在每个28天周期的第1至21天以约10mg与约20mg之间的剂量口服施用来那度胺,并且在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗;任选地,其中诱导阶段包括至少六个28天周期。在一些实施例中,依次施用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在每个28天周期的第1天,在利妥昔单抗之前施用来那度胺,并且在维泊妥珠单抗之前施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在经治疗的多个人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多个人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到最佳总体缓解。在一些实施例中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到最佳完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到客观缓解。在一些实施例中,完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长,从第一次出现完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。在一些实施例中,人存活至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、

至少约10个月或更长而没有疾病进展,从开始用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗治疗进行评定。在一些实施例中,人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗治疗进行评定。

[0029] 在一些实施例中,在诱导阶段的第六个28天周期之后的巩固阶段期间进一步施用来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用来那度胺,并且在巩固阶段的每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用来那度胺持续最多6个月。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间依次施用来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天,在利妥昔单抗之前施用来那度胺。

[0030] 在另一方面,本文提供了一种治疗有此需要的人的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 来那度胺;和(c) 利妥昔单抗,该施用是在28天周期中的诱导阶段期间,其中在诱导阶段期间以约1.8mg/kg的剂量施用维泊妥珠单抗,以约20mg的剂量施用来那度胺,并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用利妥昔单抗,并且其中该人在诱导阶段期间或之后达到完全缓解。在一些实施例中,诱导阶段包括至少六个28天周期。在一些实施例中,在每个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用维泊妥珠单抗,在每个28天周期的第1至21天以约20mg的剂量口服施用来那度胺,并且在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,依次施用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在每个28天周期的第1天,在利妥昔单抗之前施用来那度胺,并且在维泊妥珠单抗之前施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到最佳总体缓解。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到最佳完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到客观缓解。在一些实施例中,完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长,从第一次出现完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。在一些实施例中,人存活至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾病进展,从开始用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗治疗进行评定。在一些实施例中,人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗治疗进行评定。

[0031] 在一些实施例中,诱导阶段接着是巩固阶段,其中在巩固阶段期间,以约10mg的剂

量施用来那度胺,并且以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约 $10\text{mg}$ 的剂量口服施用来那度胺,并且在巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用来那度胺持续最多6个月。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间依次施用来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天,在利妥昔单抗之前施用来那度胺。

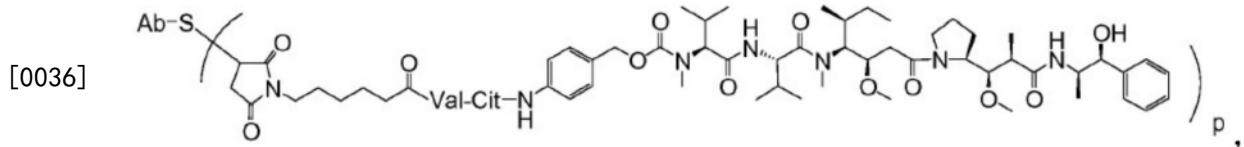
[0032] 在另一方面,本文提供了一种治疗有此需要的多个人的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向这些人施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 来那度胺;(c) 利妥昔单抗,该施用是在28天周期中的诱导阶段期间,其中在诱导阶段期间以约 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量施用维泊妥珠单抗,以约 $20\text{mg}$ 的剂量施用来那度胺,并且以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用利妥昔单抗,并且其中在该多个人中,至少约25%的人在诱导阶段期间或之后达到完全缓解。在一些实施例中,诱导阶段包括至少六个28天周期。在一些实施例中,在每个28天周期的第1天以约 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉内施用维泊妥珠单抗,在每个28天周期的第1至21天以约 $20\text{mg}$ 的剂量口服施用来那度胺,并且在每个28天周期的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,依次施用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在每个28天周期的第1天,在利妥昔单抗之前施用来那度胺,并且在维泊妥珠单抗之前施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在多个人中,至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到完全缓解。在一些实施例中,在多个人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到最佳总体缓解。在一些实施例中,在多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到最佳完全缓解。在一些实施例中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在六个28天周期之后达到客观缓解。在一些实施例中,完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长,从第一次出现完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。

[0033] 在一些实施例中,诱导阶段接着是巩固阶段,其中在巩固阶段期间,以约 $10\text{mg}$ 的剂量施用来那度胺,并且以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约 $10\text{mg}$ 的剂量口服施用来那度胺,并且在巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用来那度胺持续最多6个月。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间依次施用来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天,在利妥昔单抗之前施用来那度胺。

[0034] 在本文提供的任何方面或实施例中的一些实施例中,人或多个人中的人已经接受过用于DLBCL的至少一种先前疗法。在一些实施例中,人或多个人中的人已经接受过用于

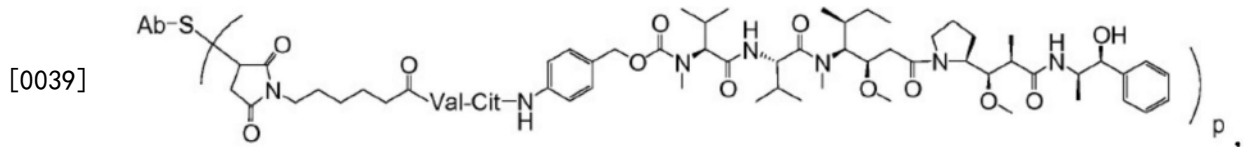
DLBCL的至少两种先前疗法。在一些实施例中,人或多个人中的人已经接受过用于DLBCL的先前疗法,该先前疗法包括包含抗CD20抗体的化学免疫疗法。在一些实施例中,人或多个人中的人已经施用过用于DLBCL的先前骨髓移植。在一些实施例中,人或多个人中的人已经施用过用于DLBCL的先前嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法。在一些实施例中,人或多个人中的人患有DLBCL,该DLBCL对于施用于该人或该多个人中的人的用于DLBCL的第一次先前治疗是难治的。在一些实施例中,人或多个人中的人患有DLBCL,该DLBCL对于用于DLBCL的最近的先前疗法是难治的。在一些实施例中,DLBCL为复发性/难治性DLBCL。在一些实施例中,DLBCL为用至少一种包含抗CD20抗体的先前化学免疫疗法方案治疗之后的复发性/难治性DLBCL。在一些实施例中,人或多个人中的人在用高剂量化疗和自体干细胞移植治疗之后经历了疾病进展。在一些实施例中,DLBCL为CD20阳性DLBCL。在一些实施例中,DLBCL为正电子发射断层扫描(PET)阳性淋巴瘤。在一些实施例中,该人或多个人中的人不符合自体干细胞移植条件。在一些实施例中,人或多个人中的人不患有中枢神经系统(CNS)淋巴瘤或软脑膜浸润。在一些实施例中,人或多个人中的人具有至少一个二维可测量的病变。在一些实施例中,该至少一个二维可测量的病变的最大尺寸大于1.5cm,通过计算机断层(CT)扫描或磁共振成像(MRI)评定。在一些实施例中,人或多个人中的人未接受过先前异基因干细胞移植(SCT)。在一些实施例中,人或多个人中的人不具有惰性疾病转化为DLBCL的病史。在一些实施例中,人或多个人中的人不患有2级或更高级别神经病。在一些实施例中,人或多个人中的人具有的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分为0、1或2。在一些实施例中,人或多个人中的人患有具有Ann Arbor III或IV期的DLBCL。在一些实施例中,人或多个人中的人患有国际预后指数为3与5之间的DLBCL。

[0035] 在另一方面,本文提供了一种包括免疫缀合物的试剂盒,该免疫缀合物包含式:



[0037] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,用于根据本文提供的方法中的任一项与免疫调节剂和抗CD20抗体组合以用于治疗患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的有此需要的人。在一些实施例中,p在3与4之间。在一些实施例中,抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列,和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,DLBCL为复发性/难治性DLBCL。

[0038] 在另一方面,本文提供了一种包括免疫缀合物的试剂盒,该免疫缀合物包含式:



[0040] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列,并且其中p





的剂量施用免疫缀合物,以约10mg与约20mg之间的剂量施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗)。在一些实施例中,以约1.4mg/kg与约1.8mg/kg之间的剂量施用免疫缀合物,以约10mg与约20mg之间的剂量施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且以约1000mg的剂量施用抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗)。在一些实施例中,个体在用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗期间或之后达到至少稳定疾病(SD)的缓解(诸如至少SD、至少部分缓解(PR)或完全缓解(response)/完全缓解(remission)(CR))。

[0061] 在一些实施例中,个体在用免疫缀合物、免疫调节剂和抗CD20抗体治疗期间或之后达到客观缓解、最佳总体缓解、最佳完全缓解、最佳部分缓解或完全缓解。

[0062] I. 一般技术

[0063] 除非另外指出,否则本发明的实施将采用分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学及免疫学的常规技术,其在本领域的技术范围内。以下文献中充分解释了此类技术,诸如“Molecular Cloning:A Laboratory Manual”,第2版(Sambrook等人,1989);“Oligonucleotide Synthesis”(M.J.Gait编,1984);“Animal Cell Culture”(R.I.Freshney编,1987);“Methods in Enzymology”(Academic Press,Inc.);“Current Protocols in Molecular Biology”(F.M.Ausubel等人编,1987,以及定期更新);“PCR:The Polymerase Chain Reaction”(Mullis等人编,1994);“A Practical Guide to Molecular Cloning”(Perbal Bernard V.,1988);“Phage Display:ALaboratory Manual”(Barbas等人,2001)。

[0064] II. 定义

[0065] 在详细描述本发明之前,应当理解,本发明不限于特定的组合物或生物学系统,这些组合物或生物学系统当然可以变化。另外应当了解,本文使用的术语只是为了描述特定实施例的目的,并非旨在进行限制。

[0066] 如在本说明书和所附权利要求中所用,除非上下文另外明确规定,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物。因此,例如,对“分子”的提及任选地包括两个或更多此类分子的组合等。

[0067] 如本文所用,术语“约”是指为此技术领域中的技术人员容易知晓的相应值的常见误差范围。在本文中提及“约”值或参数包括(且描述)涉及该值或参数本身的实施例。

[0068] 应当理解,本文所述的发明的方面和实施例包括“包含”、“由以下组成”及“基本上由以下组成”所指的方面和实施例。

[0069] 除非另外指明,否则如本文所用,术语“CD79b”是指来自任何脊椎动物来源的任何天然CD79b,该脊椎动物来源包括哺乳动物诸如灵长类动物(例如,人、食蟹猴(“cyno”))和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。人CD79b在本文中也称为“Igβ”、“B29”、“DNA225786”或“PR036249”。一种包含信号序列的示例性CD79b序列如SEQ ID NO:1中所示。一种不含信号序列的示例性CD79b序列如SEQ ID NO:2中所示。术语“CD79b”涵盖“全长”的未加工CD79b,以及通过细胞中加工产生的任何形式的CD79b。该术语还涵盖CD79b的天然存在的变体,例如,剪接变体、等位基因变体和同种型。本文所述的CD79b多肽可分离自多种来源,诸如分离自人类组织类型或其他来源,或者通过重组或合成方法制备。“天然序列CD79b多肽”包含与来源于自然的相应的CD79b多肽具有相同的氨基酸序列的多肽。此类天然序列CD79b多肽可

从自然界分离或者可通过重组或合成方式产生。术语“天然序列CD79b多肽”具体地涵盖具体CD79b多肽的天然存在的截短或分泌形式(例如,细胞外结构域序列)、天然存在的变体形式(例如,替代性地剪接形式)和该多肽的天然存在的等位基因变体。

[0070] 如本文所用,“CD20”是指人B淋巴细胞抗原CD20(也称为CD20、B淋巴细胞表面抗原B1、Leu-16、Bp35、BM5和LF5;序列的特征在于SwissProt数据库条目P11836),其为位于前B和成熟B淋巴细胞上的分子量约35kD的疏水性跨膜蛋白。(Valentine, M.A.等人, *J. Biol. Chem.* 264 (19) (1989) 11282-11287; Tedder, T.F.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85 (1988) 208-12; Stamenkovic, I.等人, *J. Exp. Med.* 167 (1988) 1975-80; Einfeld, D.A.等人, *EMBO J.* 7 (1988) 711-7; Tedder, T.F., 等人, *J. Immunol.* 142 (1989) 2560-8)。对应的人类基因为跨膜4结构域、亚家族A成员1,也称为MS4A1。该基因编码跨膜4A基因家族的成员。该新生蛋白家族的成员的特征在于共同的结构特征和相似的内含子/外显子剪接边界,并且在造血细胞和非淋巴组织中表现出独特的表达模式。该基因编码B淋巴细胞表面分子,该分子在B细胞发育和分化为浆细胞的过程中起作用。该家族成员在家族成员的簇中定位于11q12。该基因的替代性的剪接产生两种编码相同蛋白质的转录物变体。

[0071] 术语“CD20”和“CD20抗原”在本文中可互换使用,并且包括由细胞天然表达或在经CD20基因转染的细胞上表达的人CD20的任何变体、同种型和物种同源物。本发明的抗体与CD20抗原的结合通过灭活CD20而介导表达CD20的细胞(例如,肿瘤细胞)的杀伤。表达CD20的细胞的杀伤可通过以下机制中的一者或多者而发生:细胞死亡/凋亡诱导、ADCC和CDC。如本领域所公认的,CD20的别名包括B淋巴细胞抗原CD20、B淋巴细胞表面抗原B1、Leu-16、Bp35、BM5和LF5。

[0072] 术语“CD20抗原的表达”旨在表示CD20抗原在细胞(例如,T细胞或B细胞)中的显著水平的表达。在一个实施例中,待根据本发明的方法治疗的患者在B细胞肿瘤或癌症上表达显著水平的CD20。患有“表达CD20的癌症”的患者可通过本领域已知的标准测定法来确定。例如,CD20抗原表达使用免疫组织化学(IHC)检测、FACS或经由基于PCR的相应mRNA的检测来测量。

[0073] “亲和力”是指分子(例如,抗体)的单个结合位点与其结合配偶体(例如,抗原)之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另有说明,否则如本文所用,“结合亲和力”是指在结合亲和力,其反映了结合对的成员(例如,抗体和抗原)之间的1:1相互作用。分子X对其配偶体Y的亲和力一般可以由解离常数(Kd)表示。亲和力可以通过本领域已知的常规方法测量,包括本文所述的那些方法。下文描述用于测量结合亲和力的具体说明性和示例性实施例。

[0074] “亲和力成熟的”的抗体是指在一个或多个高变区(HVR)中具有一个或多个改变的抗体,与不具有此类改变的亲本抗体相比,此类改变导致了抗体对抗原的亲和力的改善。

[0075] 本文的术语“抗体”以最广泛的含义使用,并且涵盖各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)和抗体片段,只要它们表现出所需的抗原-结合活性即可。

[0076] “抗体片段”是指除了完整抗体以外的分子,其包含完整抗体的一部分且结合完整抗体结合的抗原。抗体片段的实例包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>; 双体抗

体;线性抗体;单链抗体分子(例如scFv);以及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0077] 与参考抗体“结合至相同表位的抗体”是指在竞争测定中阻断参考抗体与其抗原的结合达50%或更高的抗体,反之,参考抗体在竞争测定中阻断该抗体与其抗原的结合达50%或更高。本文提供了一种示例性竞争测定。

[0078] 术语“表位”是指抗体结合的抗原分子上的特定位点。

[0079] 术语“嵌合”抗体是指这样的抗体,在该抗体中重链和/或轻链的一部分来源于特定来源或物种,而重链和/或轻链的其余部分来源于不同的来源或物种。

[0080] 抗体的“类别”是指抗体的重链所具有的恒定结构域或恒定区的类型。存在五大类抗体:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且这些抗体中的一些可以进一步分为亚类(同种型),例如IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>、IgA<sub>1</sub>和IgA<sub>2</sub>。对应于不同类别的免疫球蛋白的重链恒定结构域分别称为 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 和 $\mu$ 。

[0081] 术语“抗CD79b抗体”和“结合CD79b的抗体”是指这样的抗体,其能够以足够的亲和力结合CD79b,使得所述抗体可用作靶向CD79b的诊断和/或治疗剂。优选地,例如通过放射免疫测定(RIA)所测量的,抗CD79b抗体与不相关的非CD79b蛋白的结合程度小于该抗体与CD79b的结合程度的约10%。在某些实施例中,与CD79b结合的抗体具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 或 $\leq 0.1\text{nM}$ 的解离常数(Kd)。在某些实施例中,抗CD79b抗体与CD79b的表位结合,该表位在来自不同物种的CD79b中是保守的。

[0082] 根据本发明的术语“抗CD20抗体”是指这样的抗体,其能够以足够的亲和力结合CD20,使得该抗体可用作靶向CD20的诊断和/或治疗剂。优选地,例如通过放射免疫测定(RIA)所测量的,抗CD20抗体与不相关的非CD20蛋白的结合程度小于该抗体与CD20的结合程度的约10%。在某些实施例中,与CD20结合的抗体具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 或 $\leq 0.1\text{nM}$ 的解离常数(Kd)。在某些实施例中,抗CD20抗体与CD20的表位结合,该表位在来自不同物种的CD20中是保守的。

[0083] “分离的”抗体为已从其自然环境的组分中分离的抗体。在一些实施例中,如通过例如电泳(例如,SDS-PAGE、等电聚焦(isoelectric focusing, IEF)、毛细管电泳)或色谱(例如,离子交换或反相HPLC)方法测定的,将抗体纯化至大于95%或99%的纯度。关于评定抗体纯度的方法的综述,参见例如,Flatman等人, J.Chromatogr.B 848:79-87(2007)。抗体的“可变区”或“可变结构域”是指抗体的重链或轻链的氨基末端结构域。重链的可变结构域可称为“VH”。轻链的可变结构域可称为“VL”。这些结构域通常是抗体中最可变的部分,并且含有抗原结合位点。

[0084] “编码抗CD79b抗体的分离的核酸”是指编码抗体重链和轻链(或其片段)的一个或多个核酸分子,包括在单一载体或单独的载体中的此类核酸分子,以及存在于宿主细胞中一个或多个位置的此类核酸分子。

[0085] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体群体获得的抗体,即,除了可能的变异抗体(例如,含有天然存在的突变或在单克隆抗体制剂的生产期间产生,此类变体通常以少量存在)之外,包含该群体的个体抗体是相同的和/或结合相同的表位。与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相反,单克隆抗体制剂中的每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。因此,修饰语“单克隆”表示抗体的特征是从基本上同质的抗体群体获得的,并且不应解释为需要通过任何特定方法生产抗体。例如,待根据

本发明使用的单克隆抗体可以通过多种技术制备,包括但不限于杂交瘤方法、重组DNA方法、噬菌体展示方法以及利用含有全部或部分人免疫球蛋白基因座的转基因动物的方法,在本文中描述了用于制备单克隆抗体的此类方法和其他示例性方法。

[0086] “裸抗体”是指不缀合至异源部分(例如,细胞毒性部分)或放射性标记的抗体。裸抗体可存在于医药制剂中。

[0087] “天然抗体”是指具有不同结构的天然存在的免疫球蛋白分子。例如,天然IgG抗体是约150,000道尔顿的异四聚体糖蛋白,由经二硫键合的两条相同轻链和两条相同重链构成。从N末端至C末端,每条重链均具有可变区(VH),亦称为可变重链结构域或重链可变结构域,随后为三个恒定结构域(CH1、CH2和CH3)。类似地,自N末端至C末端,各轻链具有可变区(VL),也称为可变轻链结构域或轻链可变结构域,继之以恒定轻链(CL)结构域。抗体的轻链基于其恒定结构域的氨基酸序列,可以归属于两种类型中的一种,所述两种类型称为卡帕( $\kappa$ )和兰姆达( $\lambda$ )。

[0088] 本文的术语“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链的C末端区,该C末端区包含恒定区的至少一部分。该术语包括天然序列Fc区和变体Fc区。在一个实施例中,人IgG重链Fc区从Cys226或从Pro230延伸至重链的羧基末端。然而,Fc区的C末端赖氨酸(Lys447)可以存在或不存在。除非本文另外规定,否则Fc区或恒定区中氨基酸残基的编号是根据EU编号系统,EU编号系统也称为EU索引,如在Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD,1991中所述。

[0089] “框架”或“FR”是指除高变区(HVR)残基之外的可变结构域残基。可变结构域的FR通常由以下四个FR结构域组成:FR1、FR2、FR3和FR4。因此,HVR和FR序列通常在VH(或VL)中以如下序列出现:FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

[0090] 出于本文目的的“受体人框架”是这样的框架,其包含来源于如下所定义的人免疫球蛋白框架或人共有框架的轻链可变结构域(VL)框架或重链可变结构域(VH)框架的氨基酸序列。“来源于”人免疫球蛋白框架或人共有框架的受体人框架可包含与前述人免疫球蛋白框架或人共有框架相同的氨基酸序列,或者其可以包含氨基酸序列变化。在一些实施例中,氨基酸变化的数量为10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少,或2个或更少。在一些实施例中,VL受体人框架在序列上与VL人免疫球蛋白框架序列或人共有框架序列相同。

[0091] 术语“全长抗体”、“完整抗体”及“全抗体”在本文中可互换地用于指代具有基本上类似于天然抗体结构的结构或具有含有如本文所定义的Fc区的重链的抗体。

[0092] 术语“宿主细胞”、“宿主细胞系”和“宿主细胞培养物”可互换使用,并且是指外源核酸已被引入其中的细胞,包括此类细胞的子代。宿主细胞包括“转化体”和“转化细胞”,其包括原代转化细胞和来源于所述原代转化细胞的子代,不考虑传代次数。子代可能与亲本细胞的核酸内容物完全一致,而是可能含有突变。本文包括如在原始转化细胞中筛选或选择的具有相同功能或生物活性的突变子代。

[0093] “人抗体”是这样的抗体,该抗体具有的氨基酸序列对应于由人或人细胞产生的抗体的氨基酸序列,或来源于利用人抗体全套库或其他人抗体编码序列的非人来源的抗体的氨基酸序列。人抗体的该定义特别地排除了包含非人抗原结合残基的人源化抗体。

[0094] “人共有框架”是这样的框架,其表示在人免疫球蛋白VL或VH框架序列的选择中最常存在的氨基酸残基。一般而言,人免疫球蛋白VL或VH序列的选择来自于可变结构域序列的亚组。一般而言,序列的亚组是如Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), 第1-3卷中所述的亚组。在一个实施例中,对于VL,该亚组是如Kabat等人,出处同上中的亚组κI。在一个实施例中,对于VH,该亚组是如Kabat等人,出处同上中的亚组III。

[0095] “人源化”抗体是指这样的嵌合抗体,其包含来自非人HVR的氨基酸残基和来自人FR的氨基酸残基。在某些实施例中,人源化抗体将基本上包含所有的至少一个,通常两个可变结构域,其中所有或基本上所有HVR(例如CDR)对应于非人抗体的HVR,并且所有或基本上所有的FR对应于人抗体的FR。人源化抗体任选地可以包含来源于人抗体的抗体恒定区的至少一部分。“人源化形式”的抗体,例如非人抗体,是指已经进行过人源化的抗体。

[0096] 如本文所用,术语“高变区”或“HVR”是指在序列上高变和/或形成结构上限定的环(“高变环”)的抗体可变结构域区域中的任一个。通常,天然四链抗体包含六个HVR:三个在VH中(H1、H2、H3),三个在VL中(L1、L2、L3)。HVR通常包含来自高变环和/或来自“互补决定区”(CDR)的氨基酸残基,来自“互补决定区”(CDR)的氨基酸残基具有最高的序列可变性和/或参与抗原识别。在氨基酸残基26-32(L1)、50-52(L2)、91-96(L3)、26-32(H1)、53-55(H2)和96-101(H3)处存在示例性高变环(Chothia和Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917(1987))。在氨基酸残基24-34(L1)、50-56(L2)、89-97(L3)、31-35B(H1)、50-65(H2)和95-102(H3)处存在示例性CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3)(Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))。除VH中的CDR1外,CDR通常包含形成高变环的氨基酸残基。CDR还包含“特异性决定残基”或“SDR”,其是与抗原接触的残基。SDR包含在被称为缩短CDR或a-CDR的CDR区域内。示例性a-CDR(a-CDR-L1、a-CDR-L2、a-CDR-L3、a-CDR-H1、a-CDR-H2和a-CDR-H3)发生在L1的氨基酸残基31-34、L2的氨基酸残基50-55、L3的氨基酸残基89-96、H1的氨基酸残基31-35B、H2的氨基酸残基50-58,以及H3的氨基酸残基95-102处。(参见Almagro和Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633(2008))。除非另外指明,否则可变结构域中的HVR残基和其他残基(例如,FR残基)在本文中根据Kabat等人,出处同上编号。

[0097] 术语“可变区”或“可变结构域”是指抗体重链或轻链的参与抗体与抗原结合的结构域。天然抗体的重链和轻链的可变结构域(分别为VH和VL)通常具有相似的结构,其中每个结构域包含四个保守框架区(FR)和三个高变区(HVR)(参见,例如,Kindt等人, *Kuby Immunology*, 第6版, W.H. Freeman and Co., 第91页(2007))。单个VH或VL结构域可足以赋予抗原结合特异性。此外,结合特定抗原的抗体可分别使用来自结合该抗原的抗体的VH或VL结构域来进行分离,以筛选互补VL或VH结构域的文库。参见,例如,Portolano等人, *J. Immunol.* 150:880-887(1993); Clarkson等人, *Nature* 352:624-628(1991)。

[0098] “效应子功能”是指可归因于抗体的Fc区、随着抗体同种型的变化而变化的那些生物学活性。抗体效应子功能的实例包括:C1q结合和补体依赖性细胞毒性(CDC);Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;细胞表面受体(例如,B细胞受体)的下调;和B细胞活化。

[0099] “CD79b多肽变体”意指如本文所定义的CD79b多肽(优选活性CD79b多肽),其与本文所公开的全长天然序列CD79b多肽序列、缺乏如本文所公开的信号肽的CD79b多肽、包含或不包含如本文所公开的信号肽的CD79b多肽的细胞外结构域或如本文所公开的全长CD79b多肽序列的任何其他片段(诸如由仅占全长CD79b多肽的完整编码序列的一部分的核酸所编码的那些)具有至少约80%的氨基酸序列同一性。此类CD79b多肽变体包括例如这样的CD79b多肽,其中在全长天然氨基酸序列的N末端或C末端添加或缺失一个或多个氨基酸残基。通常,CD79b多肽变体将与如本文所公开的全长天然序列CD79b多肽序列、缺乏如本文所公开的信号肽的CD79b多肽、包含或不包含如本文所公开的信号肽的CD79b多肽的细胞外结构域或如本文所公开的全长CD79b多肽序列的任何其他片段具有至少约80%的氨基酸序列同一性,替代性地具有至少约81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列同一性。通常,CD79b变体多肽变体多肽的长度为至少约10个氨基酸,替代性地,长度为至少约20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600个氨基酸或更多。任选地,与天然CD79b多肽序列相比,CD79b变体多肽将具有不超过一个保守性氨基酸取代,替代性地与天然CD79b多肽序列相比,包含不超过2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个保守性氨基酸取代。

[0100] 相对于参照多肽序列的“氨基酸序列同一性百分比(%)”被定义为在比对候选序列与参考多肽序列并引入空位(如果必要的话)以实现最大的序列同一性百分比之后,并且在不考虑将任何保守取代作为序列同一性的组成部分的情况下,候选序列中的氨基酸残基与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的百分比。用于确定氨基酸序列同一性百分比的比对可以以本领域技术范围内的各种方式实现,例如使用可公开获得的计算机软件,诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或MegaAlign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可确定用于比对序列的适当参数,包括在所比较的序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。然而,为了本文的目的,使用序列比较计算机程序ALIGN-2来生成氨基酸序列同一性%的值。ALIGN-2序列比较计算机程序由基因泰克公司(Genentech, Inc.)编写,并且源代码已经与用户文档一起提交到U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559,在那里以美国版权登记号TXU510087注册。ALIGN-2程序可从基因泰克公司(Genentech, Inc., South San Francisco, California)公开获得,或者可以从该源代码编译。ALIGN-2程序应经编译以在UNIX操作系统上使用,该UNIX操作系统包括数字UNIX V4.0D。所有序列比较参数均由ALIGN-2程序设置并且不变。

[0101] 在采用ALIGN-2进行氨基酸序列比较的情况下,给定氨基酸序列A与给定氨基酸序列B的氨基酸序列同一性%(其可以替代性地表达为给定氨基酸序列A具有或包含与给定氨基酸序列B的某一氨基酸序列同一性%)计算如下:

[0102]  $100 \times \text{分数} X/Y$

[0103] 其中X是由序列比对程序ALIGN-2在该程序对A和B的比对中评分为相同匹配的氨基酸残基的数目,而其中Y是B中氨基酸残基的总数。应当理解,在氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度的情况下,A与B的氨基酸序列同一性%将不等于B与A的氨基酸序列

同一性%。除非另外特别指明,否则本文所使用的所有氨基酸序列同一性%的值是如前一段中所述使用ALIGN-2计算机程序获得的。

[0104] 如本文所用,术语“载体”是指能够载运与其相连的另一核酸的核酸分子。该术语包括作为自我复制核酸结构的载体,以及并入其已被引入的宿主细胞的基因组中的载体。某些载体能够指导与其可操作地连接的核酸的表达。此类载体在本文中称为“表达载体”。

[0105] “免疫缀合物”是与一种或多种异源分子(包括但不限于细胞毒性剂)缀合的抗体。

[0106] 在本文所提供的式的上下文中,“p”是指每个抗体的药物部分的平均数,其可在例如约每个抗体约1至约20个药物部分的范围内,并且在某些实施例中,在每个抗体1至约8个药物部分的范围内。本发明包括一种组合物,该组合物包含式I的抗体-药物化合物的混合物,其中每个抗体的平均载药量为约2至约5、或约3至约4(例如,约3.4或约3.5)。

[0107] 如本文所用,术语“细胞毒性剂”是指抑制或阻止细胞功能和/或导致细胞死亡或破坏的物质。细胞毒性剂包括但不限于放射性同位素(例如,At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>和Lu的放射性同位素);化疗剂或药物(例如氨甲蝶呤、阿霉素、长春花生物碱(长春新碱、长春花碱、依托泊苷)、多柔比星、美法仑、丝裂霉素C、苯丁酸氮芥、柔红霉素或其他嵌入剂);生长抑制剂;酶及其片段诸如溶核酶;抗生素;毒素诸如细菌、真菌、植物或动物来源的小分子毒素或酶活性毒素,包括其片段和/或变体;以及以下公开的各种抗肿瘤或抗癌药。

[0108] 术语“癌症”和“癌性”是指或描述哺乳动物中通常以细胞生长不受控制为特征的生理状况。癌症的实例包括但不限于:B细胞淋巴瘤(包括轻度/滤泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞(SL)NHL;中度/滤泡性NHL;中度弥漫性NHL;高度免疫母细胞性NHL;高度淋巴细胞NHL;高度小无核裂细胞NHL;巨块病变NHL;套细胞淋巴瘤;AIDS相关淋巴瘤;以及瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom'sMacroglobulinemia));慢性淋巴细胞性白血病(CLL);急性淋巴细胞性白血病(ALL);毛细胞白血病;慢性粒细胞性白血病;和移植后淋巴增生性病症(PTLD);以及与斑痣性错构瘤病、水肿(诸如与脑肿瘤有关的疾病)、梅格斯综合征(Meigs'syndrome)相关的异常血管增生。更具体的实例包括但不限于:复发性或难治性NHL、一线低级NHL、III/IV期NHL、化疗耐药性NHL、前体B淋巴母细胞白血病和/或淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、B细胞慢性淋巴细胞白血病和/或前淋巴细胞性和/或小淋巴细胞性淋巴瘤、B细胞前淋巴细胞性淋巴瘤、免疫细胞瘤和/或淋巴浆细胞性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤、脾脏边缘区淋巴瘤、结外边缘区—MALT淋巴瘤、淋巴结边缘区淋巴瘤、毛细胞白血病、浆细胞瘤和/或浆细胞骨髓瘤、低度/滤泡性淋巴瘤、中度/滤泡性NHL、套细胞淋巴瘤、滤泡中心淋巴瘤(滤泡性)、滤泡性淋巴瘤(例如,复发性/难治性滤泡性淋巴瘤)、中度弥漫性NHL、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL,例如,复发性/难治性DLBCL)、侵袭性NHL(包括侵袭性前线NHL和侵袭性复发性NHL)、自体干细胞移植后复发或难治性NHL、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、原发性淋巴瘤、高度免疫母细胞性NHL、高度淋巴细胞性NHL、高度非核裂小细胞NHL、巨块病变NHL、伯基特淋巴瘤、前体(外周)大颗粒淋巴细胞白血病、蕈状真菌病和/或Sezary综合征、皮肤(影响皮肤的)淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、血管中心性淋巴瘤。

[0109] “个体”或“受试者”是哺乳动物。哺乳动物包括但不限于驯养的动物(例如牛、绵羊、猫、犬和马)、灵长类动物(例如人和非人灵长类动物,诸如猴)、兔以及啮齿类动物(例如

小鼠和大鼠)。在某些实施例中,该个体或受试者为人。

[0110] 药剂(例如,药物制剂)的“有效量”是指在必要的剂量和时间段下有效达到所期望的治疗或预防结果的量。

[0111] 术语“药物制剂”是指处于允许包含在其中的活性成分的生物活性有效的形式,并且不含对于将被施用制剂的受试者具有不可接受的毒性的另外组分的制剂。

[0112] “药用载体”是指药物制剂中除活性成分外的对受试者无毒的成分。药用载体包括但不限于缓冲液、赋形剂、稳定剂,或防腐剂。

[0113] 如本文所用,“治疗(treatment)”(及其语法变型,诸如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指试图改变所治疗个体的自然进程的临床干预,并且可以是为了预防或在临床病理学的进程期间进行。治疗的期望效果包括但不限于减少游离轻链、预防疾病的发生或反复、减轻症状、削弱疾病的任何直接或间接病理学后果、降低疾病进展的速率、改善或减轻疾病状态以及缓解或改善预后。在一些实施例中,本文所述的方法用于延迟疾病的发展或减缓疾病的进展。

[0114] 术语“CD79b阳性细胞”是指包含在其表面表达CD79b的细胞的癌症。在一些实施例中,例如以诸如免疫组织化学、FACS等方法,使用针对CD79b的抗体来确定细胞表面上CD79b的表达。替代性地,CD79bmRNA表达被视为与细胞表面上的CD79b表达相关,并且可以通过选自原位杂交和RT-PCR(包括定量RT-PCR)的方法来确定。

[0115] 如本文所用,“与...结合(in conjunction with)”是指除一种治疗方式之外还施用另一种治疗方式。这样,“与...结合”是指在向个体施用一种治疗方式之前,期间或之后施用另一种治疗方式。

[0116] “化疗剂”是用于治疗癌症的化学化合物。化疗剂的实例包括厄洛替尼(TARCEVA<sup>®</sup>, Genentech/OSIPharm.)、硼替佐米(VELCADE<sup>®</sup>, Millennium Pharm.)、双硫仑、表没食子儿茶素没食子酸酯、盐孢子酰胺A、卡非佐米、17-AAG(格尔德霉素)、根赤壳菌素、乳酸脱氢酶A(LDH-A)、氟维司群(FASLODEX<sup>®</sup>, 阿斯利康(AstraZeneca))、舒尼替布(SUTENT<sup>®</sup>, 辉瑞(Pfizer)/Sugen)、来曲唑(FEMARA<sup>®</sup>, 诺华(Novartis))、甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC<sup>®</sup>, 诺华)、非那沙酯(VATALANIB<sup>®</sup>, 诺华)、奥沙利铂(ELOXATIN<sup>®</sup>, 赛诺菲(Sanofi))、5-FU(5-氟尿嘧啶)、亚叶酸、雷帕霉素(西罗莫司, RAPAMUNE<sup>®</sup>, 惠氏(Wyeth))、拉帕替尼(TYKERB<sup>®</sup>, GSK572016, 葛兰素史克(Glaxo Smith Kline))、罗纳法米(Lonafamib)(SCH 66336)、索拉非尼(NEXAVAR<sup>®</sup>, 拜耳实验室(Bayer Labs))、吉非替尼(IRESSA<sup>®</sup>, 阿斯利康)、AG1478; 烷基化剂诸如噻替派和CYTOXAN<sup>®</sup>环磷酰胺; 烷基磺酸盐, 诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡; 氮杂环丙烷类, 诸如苯佐替派(benzodopa)、卡波醌、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa); 乙酰胺类和甲基蜜胺类, 包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三甲甲基蜜胺; 番荔枝内酯类(尤其是布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone)); 喜树碱(包括拓扑替康和伊立替康); 苔藓抑素; 卡利他汀(callystatin); CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来

新(bizelesin)合成类似物);念珠藻素(cryptophycin)(特别是念珠藻素1和念珠藻素8);肾上腺皮质类固醇(包括泼尼松和泼尼松龙);醋酸环丙孕酮;5 $\alpha$ -还原酶(包括非那雄胺和度他雄胺);伏立诺他、罗米地辛、泛比司他、丙戊酸、莫西司他(mocetinostat)、多拉他汀(dolastatin);阿地白介素、滑石、杜卡霉素(包括合成类似KW-2189和CB1-TM1);五加苷素(eleutherobin);水鬼蕉碱;匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑素;氮芥类,诸如苯丁酸氮芥、氯苯嘧啶、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、甲氮芥、盐酸甲氧氮芥、美法仑、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇、泼尼氮芥、曲洛磷胺(trofosfamide)、乌拉莫司汀(uracil mustard);亚硝基脲,诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫斯汀、尼莫斯汀和拉尼莫斯汀;抗生素,诸如烯二炔抗生素(例如加利车霉素(calicheamicin),尤其是加利车霉素 $\gamma$ 1I和加利车霉素 $\omega$ 1I(Angew Chem.Intl.Ed.Engl.1994 33:183-186));达内霉素(dynemicin),包括达内霉素A;双膦酸盐,诸如氯膦酸盐;艾司米星;和新抑癌菌素(neocarzinostatin)发色团和有关的发色蛋白烯二炔类抗生素发色团;阿克拉霉素(aclacinomycin)、放线菌素(actinomycin)、氨基霉素(authramycin)、偶氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素、放线菌素(cactinomycin)、卡柔比星(carubicin)、洋红霉素(caminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycinis)、更生霉素、道诺霉素、地托比星(detorubicin)、6-叠氮-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN<sup>®</sup>(阿霉素)、吗啉代-阿霉素、氰基吗啉代-阿霉素、2-吡咯啉合-阿霉素和脱氧阿霉素、表柔比星、伊索比星、依维莫司、Sotrataurin、伊达比星、马塞罗霉素(marcellomycin);丝裂霉素,诸如丝裂霉素C、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、甲基丝裂霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素、链脲佐菌素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他汀、佐柔比星;抗代谢物,诸如氨甲蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-Fu);叶酸类似物,诸如二甲叶酸(denopterin)、氨甲蝶呤、喋罗呤(pteropterin)、三甲蝶呤;嘌呤类似物,诸如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,诸如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、多西氟啶、依诺他宾、氟尿苷;雄激素,诸如卡普睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺素类药物,诸如氨鲁米特、米托坦、曲洛斯坦;叶酸补充剂,诸如亚叶酸;醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶;安吡啶;倍曲布西(bestrabucil);比生群;依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺;亚胺醌;依洛尼塞(elfomithine);依利醋铵;埃博霉素;乙环氧啶;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明(lonidainine);美登木素生物碱,诸如美登素和安丝菌素;米托胍脲;米托蒽醌;莫哌达醇(mopidamnol);二胺硝吡啶(nitraerine);喷司他丁;蛋氨酸(phenamet);吡柔比星;洛索蒽醌(losoxantrone);鬼臼酸;2-乙基胍;甲基胍;PSK<sup>®</sup>多糖复合物(美国俄勒冈州尤金市的JHS天然产物公司(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.));雷佐生;根霉素(rhizoxin);裂裨菌素(sizofuran);锗螺胺;细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2,2',2''-三氯三乙胺;单端孢霉烯族毒素(尤其是T-2毒素、维拉库林A(verracurin A)、漆斑菌素A和蛇形菌素(anguidine));尿烷;长春地辛;达卡巴嗪;甘露醇氮芥;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加西托星(gacytosine);阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;紫杉烷类,例如TAXOL(紫杉醇);新泽西州普林斯顿的百时美施贵宝癌症专科(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE<sup>®</sup>(不含氯化蓖

麻油 (Cremophor))、紫杉醇的白蛋白工程化纳米颗粒制剂 (伊利诺伊州邵伯克的美国制药伙伴公司 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)) 和 **TAXOTERE<sup>®</sup>** (多西紫杉醇、多西他赛; 赛诺菲-安万特 (Sanofi-Aventis)); 苯丁酸氮芥; **GEMZAR<sup>®</sup>** (吉西他滨); 6-硫鸟嘌呤; 硫醇嘌呤; 氨甲蝶呤; 铂类似物, 诸如顺铂和卡铂; 长春碱; 依托泊苷 (VP-16); 异环磷酰胺; 米托蒽醌; 长春新碱; **NAVELBINE<sup>®</sup>** (长春瑞滨); 诺万隆 (novantrone); 替尼泊苷; 依达曲塞; 道诺霉素; 氨基蝶呤; 卡培他滨 (**XELODA<sup>®</sup>**); 伊班膦酸盐; CPT-11; 拓扑异构酶抑制剂 RFS2000; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO); 维甲酸类, 诸如视黄酸; 以及以上任一项的药用盐、酸和衍生物; 以及上述两种或多种的组合, 诸如 CHOP (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松龙的组合疗法的缩写); 和 FOLFOX (奥沙利铂 (ELOXATIN<sup>™</sup>) 与 5-FU 和亚叶酸钙组合治疗方案的缩写)。化疗剂的另外的实例包括苯达莫司汀 (或盐酸苯达莫司汀) (**TREANDA<sup>®</sup>**)、依鲁替尼 (ibrutinib)、来那度胺和/或艾代拉利司 (idelalisib) (GS-1101)。

[0117] 化疗剂的其他实例包括抗激素剂, 其作用是调控、减少、阻断或抑制可促进癌症生长的激素的作用, 且通常是系统性或全身治疗的形式。它们可能是激素本身。实例包括: 抗雌激素药和选择性雌激素受体调节剂 (SERM), 包括例如他莫昔芬 (包括 **NOLVADEX<sup>®</sup>** 他莫昔芬)、雷洛昔芬 (**EVISTA<sup>®</sup>**)、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛昔芬、LY117018、奥那司酮和托瑞米芬 (**FARESTON<sup>®</sup>**); 抗孕酮药物; 雌激素受体下调剂 (ERD); 雌激素受体拮抗剂, 诸如氟维司群 (**FASLODEX<sup>®</sup>**); 对于卵巢抑制或关闭有作用的药物, 例如促黄体素释放激素 (LHRH) 拮抗剂, 诸如醋酸亮丙瑞林 (**LUPRON<sup>®</sup>** 和 **ELIGARD<sup>®</sup>**)、醋酸戈舍瑞林 (goserelin acetate)、醋酸布舍瑞林 (buserelin acetate) 和曲普瑞林 (tripterelin); 抗雄激素药, 诸如氟他胺、尼鲁米特和比卡鲁胺; 以及可抑制芳香酶进而调节肾上腺中雌激素产生的芳香酶抑制剂, 例如 4(5)-咪唑类、氨鲁米特、醋酸甲地孕酮 (**MEGASE<sup>®</sup>**)、依西美坦 (**AROMASIN<sup>®</sup>**)、福美司坦 (formestane)、法曲唑 (fadrozole)、伏氯唑 (**RIVISOR<sup>®</sup>**)、来曲唑 (**FEMARA<sup>®</sup>**) 和阿那曲唑 (**ARIMIDEX<sup>®</sup>**)。此外, 此类化疗剂的定义包括: 双膦酸盐, 诸如氯膦酸盐 (例如 **BONEFOS<sup>®</sup>** 或 **OSTAC<sup>®</sup>**)、依替膦酸盐 (**DIDROCAL<sup>®</sup>**)、NE-58095、唑来膦酸/唑来膦酸盐 (**ZOMETA<sup>®</sup>**)、阿仑膦酸盐 (**FOSAMAX<sup>®</sup>**)、帕米膦酸盐 (**AREDIA<sup>®</sup>**)、替洛膦酸盐 (**SKELID<sup>®</sup>**) 或利塞膦酸盐 (**ACTONEL<sup>®</sup>**); 以及曲沙他滨 (1,3-二氧戊环胞嘧啶核苷类似物); 反义寡核苷酸, 特别是那些在涉及异常细胞增殖的信号通路中抑制基因的表达的反义寡核苷酸, 诸如例如 PKC- $\alpha$ 、Raf、H-Ras 和表皮生长因子受体 (EGF-R); 疫苗, 诸如 **THERATOPE<sup>®</sup>** 疫苗和基因治疗疫苗 (例如 **ALLOVECTIN<sup>®</sup>** 疫苗、**LEUVECTIN<sup>®</sup>** 疫苗和 **VAXID<sup>®</sup>** 疫苗)。

[0118] 在一些实施例中, 化疗剂包括拓扑异构酶 1 抑制剂 (例如, **LURTOTECAN<sup>®</sup>**); 抗雌激素诸如氟维司群; 试剂盒抑制剂, 例如伊马替尼或 EXEL-0862 (一种酪氨酸激酶抑制剂); EGFR 抑制剂, 诸如厄洛替尼或西妥昔单抗; 抗 VEGF 抑制剂, 诸如贝伐珠单抗;

arinotecan;rmRH(例如, **ABARELIX®**);拉帕替尼和拉帕替尼二甲苯磺酸盐(一种ErbB-2和EGFR双重酪氨酸激酶小分子抑制剂,也称为GW572016);17AAG(作为热休克蛋白(Hsp)90毒物的格尔德霉素衍生物),以及任何上述项的药用盐、酸和衍生物。

[0119] 化疗剂还包括抗体,诸如阿仑单抗(Campath)、贝伐珠单抗(**AVASTIN®**,基因泰克(Genentech));西妥昔单抗(**ERBITUX®**,Imclone);帕尼单抗(**VECTIBIX®**,安进(Amgen))、利妥昔单抗(**RITUXAN®**,基因泰克/百健艾迪(Biogen Idec))、乌妥昔单抗(ublrituximab)、奥法木单抗(ofatumumab)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、帕妥珠单抗(**OMNITARG®**,2C4,基因泰克)、曲妥珠单抗(**HERCEPTIN®**,基因泰克)、托西莫单抗(Bexxar,Corixa)和抗体药缀合物吉妥珠单抗奥佐米星(**MYLOTARG®**,惠氏(Wyeth))。与本公开的化合物或药剂组合作为药剂具有治疗潜力的另外的人源化单克隆抗体包括:阿泊珠单抗(apolizumab)、阿塞珠单抗(aselizumab)、阿替珠单抗(atlizumab)、巴匹珠单抗(bapineuzumab)、莫比伐珠单抗(bivatuzumab mertansine)、莫坎妥珠单抗(cantuzumab mertansine)、西地珠单抗(cedelizumab)、聚乙二醇结合赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、cidfusituzumab、cidtuzumab、达利珠单抗(daclizumab)、依库珠单抗(eculizumab)、依法珠单抗(efalizumab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、厄立珠单抗(erlizumab)、泛维珠单抗(felvizumab)、芳妥珠单抗(fontolizumab)、吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、奥英妥珠单抗奥佐米星(inotuzumab ozogamicin)、伊匹单抗(ipilimumab)、拉贝珠单抗(labetuzumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、美泊利单抗(mepolizumab)、莫维珠单抗(motavizumab)、莫托维珠单抗(motovizumab)、那他珠单抗、尼妥珠单抗、诺维珠单抗(nolovizumab)、努维珠单抗(numavizumab)、奥卡利珠单抗(ocrelizumab)、奥马珠单抗、帕利珠单抗、帕考珠单抗、派弗西妥珠单抗(pecfusituzumab)、帕妥珠单抗(pectuzumab)、培克珠单抗(pexelizumab)、来利珠单抗(ralivizumab)、兰尼单抗(ranibizumab)、来丝利维珠单抗(reslivizumab)、瑞利珠单抗(reslizumab)、resyvizumab、罗维珠单抗(rovelizumab)、卢利珠单抗(ruplizumab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、西利珠单抗(siplizumab)、索土珠单抗(sontuzumab)、他珠单抗四西坦(tacatuzumab tetraxetan)、他度珠单抗(tadocizumab)、他利珠单抗(talizumab)、替非珠单抗(tefibazumab)、托珠单抗(tocilizumab)、托利珠单抗(toralizumab)、西莫白介素单抗(tucotuzumab celmoleukin)、土库西妥珠单抗(tucusituzumab)、乌玛珠单抗(umavizumab)、乌珠单抗(urtoxazumab)、优特克单抗(ustekinumab)、维西珠单抗(visilizumab)和抗白介素12(ABT-874/J695,Wyeth Research and Abbott Laboratories),这是一种经基因修饰以识别白介素12p40蛋白的重组的专门用于人类序列的全长IgG1 $\lambda$ 抗体。

[0120] 术语“包装插页”用于指治疗产品的商业包装中通常包括的说明书,其含有涉及此类治疗产品的使用的有关适应症、用法、剂量、施用、组合疗法、禁忌和/或警告的信息。

[0121] “烷基”为含有正、仲、叔或环状碳原子的C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>烃。实例为甲基(Me, -CH<sub>3</sub>)、乙基(Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-丙基(n-Pr, n-丙基, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-丙基(i-Pr, i-丙基, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、1-丁基(n-Bu, n-丁基, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-甲基-1-丙基(i-Bu, i-丁基, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-丁基(s-Bu, s-丁基, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-甲基-2-丙基(t-Bu, t-丁基, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1-戊基(n-戊基、-

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-己基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-己基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-己基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))、2-甲基-2-戊基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-甲基-3-戊基(-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)。

[0122] 如本文所用,术语“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基”是指具有1至8个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和和烃。代表性“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基”基团包括但不限于,-甲基、-乙基、-n-丙基、-n-丁基、-n-戊基、-n-己基、-n-庚基、-n-辛基、-n-壬基和-n-癸基;而支链C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基包括但不限于,-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基丁基;不饱和C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基包括但不限于,-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-异丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己基、2-己基、3-烯基、-乙炔基、-丙炔基、-1-丁炔基、-2-丁炔基、-1-戊炔基、-2-戊炔基、-3-甲基-1-丁炔基。C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基基团可以未被取代或被一个或多个基团取代,该一个或多个基团包括但不限于:-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'、-SO<sub>3</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>和-CN;其中每个R'独立地选自H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和芳基。

[0123] 如本文所用,术语“C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基”是指具有1至12个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和和烃。C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基基团可以未被取代或被一个或多个基团取代,该一个或多个基团包括但不限于:-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'、-SO<sub>3</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>和-CN;其中每个R'独立地选自H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和芳基。

[0124] 如本文所用,术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和和烃。代表性“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”基团包括但不限于,-甲基、-乙基、-n-丙基、-n-丁基、-n-戊基和n-己基;而支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基包括但不限于,-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基和2-甲基丁基;不饱和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基包括但不限于,-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基和-异丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己基、2-己基和3-己基。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基基团可未被取代或被一个或多个基团取代,如上文针对C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基基团所述。

[0125] 如本文所用,术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基”是指具有1至4个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和和烃。代表性“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基”基团包括但不限于,-甲基、-乙基、-n-丙基、-n-丁基;而支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基包括但不限于,-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基;不饱和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基包括但不限于,-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基和-异丁烯基。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基基团可未被取代或被一个或多个基团取代,如上文针对C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基基团所述。

[0126] “烷氧基”是与氧单键键合的烷基。示例性烷氧基包括但不限于甲氧基(-OCH<sub>3</sub>)和乙氧基(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。“C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷氧基”为具有1至5个碳原子的烷氧基基团。烷氧基可未被取代或被一个或多个基团取代,如上文针对烷基基团所述。

[0127] “烯基”为含有正、仲、叔或环状碳原子并且具有至少一个不饱和位点(即碳-碳sp<sup>2</sup>

双键)的C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>烃。实例包括但不限于:乙烯或乙烯基(-CH=CH<sub>2</sub>)、烯丙基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、环戊烯基(-C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>)和5-己烯基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)。“C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基”为含有2至8个正、仲、叔或环状碳原子并且具有至少一个不饱和位点(即碳-碳sp<sup>2</sup>双键)的烃。

[0128] “炔基”为含有正、仲、叔或环状碳原子并且具有至少一个不饱和位点(即碳-碳sp<sup>3</sup>三键)的C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>烃。实例包括但不限于:炔属(-C≡CH)和炔丙基(-CH<sub>2</sub>C≡CH)。“C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基”为含有2至8个正、仲、叔或环状碳原子并且具有至少一个不饱和位点(即碳-碳sp<sup>3</sup>三键)的烃。

[0129] “亚烷基”是指具有1-18个碳原子的饱和、支链或直链或环状烃基团,其具有通过从母体烷烃的相同或两个不同碳原子上移去两个氢原子得到的两个单价自由基中心。典型的亚烷基包括但不限于:亚甲基(-CH<sub>2</sub>-)、1,2-乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,3-丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,4-丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)等。

[0130] “C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基”为具有式-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-的直链饱和烃基。C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基的实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、亚壬基和亚癸基。

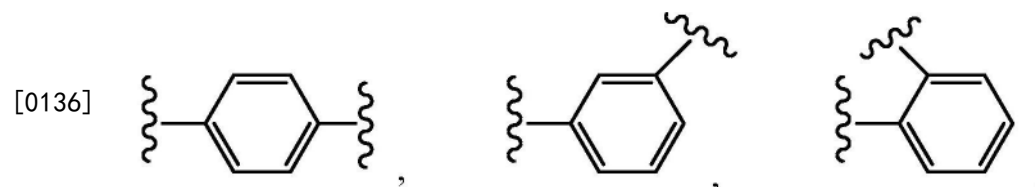
[0131] “亚烯基”是指具有2-18个碳原子的不饱和、支链或直链或环状烃基团,其具有通过从母体烯烃的相同或两个不同碳原子上移去两个氢原子得到的两个单价自由基中心。典型的亚烯基包括但不限于:1,2-乙烯(-CH=CH-)。

[0132] “亚炔基”是指具有2-18个碳原子的不饱和、支链或直链或环状烃基团,其具有通过从母体炔烃的相同或两个不同碳原子上移去两个氢原子得到的两个单价自由基中心。典型的亚炔基包括但不限于:乙炔(-C≡C-)、炔丙基(-CH<sub>2</sub>C≡C-)和4-戊炔基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-)。

[0133] “芳基”是指碳环芳基。芳基基团的实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。碳环芳基或杂环芳基可以未被取代或被一个或多个基团取代,该一个或多个基团包括但不限于:-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>和-CN;其中每个R'独立地选自H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和芳基。

[0134] “C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>芳基”为碳环芳环中具有5至20个碳原子的芳基基团。C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>芳基基团的实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>芳基基团可被取代或未被取代,如上文针对芳基基团所述。“C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>芳基”为碳环芳环中具有5至14个碳原子的芳基基团。C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>芳基基团的实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>芳基基团可被取代或未被取代,如上文针对芳基基团所述。

[0135] “亚芳基”为具有两个共价键并且可处于邻位、间位或对位构型的芳基基团,如以下结构所示:



[0137] 其中苯基基团可以未被取代或被多达四个基团取代,这些基团包括但不限于:-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>和-CN;其中每个R'独立地选自H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和芳基。

[0138] “芳基烷基”是指无环烷基,其中与碳原子键合的氢原子之一(通常是末端或 $sp^3$ 碳原子)被芳基取代。典型的芳基烷基基团包括但不限于苄基、2-苯基乙烷-1-基、2-苯基乙烯-1-基、萘基甲基、2-萘基乙烷-1-基、2-萘基乙烯-1-基、萘并苄基、2-萘并苯乙烷-1-基等。芳基烷基基团包含6至20个碳原子,例如,芳基烷基基团的烷基部分(包括烷基、烯基或炔基基团)具有1至6个碳原子,并且芳基部分具有5至14个碳原子。

[0139] “杂芳基烷基”是指无环烷基,其中与碳原子键合的氢原子之一(通常是末端或 $sp^3$ 碳原子)被杂芳基取代。典型的杂芳基烷基基团包括但不限于2-苯并咪唑基甲基、2-咪喃基乙基等。杂芳基烷基基团包含6至20个碳原子,例如,杂芳基烷基基团的烷基部分(包括烷基、烯基或炔基基团)具有1至6个碳原子,并且杂芳基部分具有5至14个碳原子和1至3个选自N、O、P和S的杂原子。杂芳基烷基基团的杂芳基部分可为具有3至7个环成员(2至6个碳原子)的单环或具有7至10个环成员(4至9个碳原子和1至3个选自N、O、P和S的杂原子)的双环,例如:双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]体系。

[0140] “取代的烷基”、“取代的芳基”和“取代的芳基烷基”分别意指烷基、芳基和芳基烷基,其中一个或多个氢原子各自独立地被取代基取代。典型的取代基包括但不限于, $-X$ 、 $-R$ 、 $-O^-$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S^-$ 、 $-NR_2$ 、 $-NR_3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $NC(=O)R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-OP(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(OR)_2$ 、 $-PO_3^-$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(=S)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-C(=S)OR$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=S)SR$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $C(=S)NR_2$ 、 $C(=NR)NR_2$ ,其中,每个X独立地为卤素:F、Cl、Br或I;并且,每个R独立地为-H、 $C_2$ - $C_{18}$ 烷基、 $C_6$ - $C_{20}$ 芳基、 $C_3$ - $C_{14}$ 杂环、保护基团或前药部分。如上所述的亚烷基、亚烯基和亚炔基也可以类似地被取代。

[0141] “杂芳基”和“杂环”是指其中一个或多个环原子为杂原子(例如,氮、氧和硫)的环体系。杂环基包含3至20个碳原子和1至3个选自N、O、P和S的杂原子。杂环可为具有3至7个环成员(2至6个碳原子和1至3个选自N、O、P和S的杂原子)的单环或具有7至10个环成员(4至9个碳原子和选自N、O、P和S的1至3个杂原子),例如:双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]体系。

[0142] 示例性杂环描述于例如以下文献中:Paquette, Leo A, “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W.A. Benjamin, New York, 1968), 尤其是第1、3、4、6、7和9章; “The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950至今), 尤其是第13、14、16、19和28卷; 和J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566。

[0143] 杂环的实例以举例的方式但非限制性地包括吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基(哌啶基)、噻唑基、四氢噻吩基、硫氧化的四氢噻吩基、嘧啶基、咪喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并咪喃基、噻萘基(thianaphthalenyl)、吲哚基、吲哚烯基(indolenyl)、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基(4-piperidonyl)、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、吡咯啉基、四氢咪喃基、双-四氢咪喃基、四氢吡喃基、双-四氢吡喃基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、八氢异喹啉基、吡辛因基(azocinyl)、三嗪基、6H-1,2,5-噻二嗪基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、噻吩基、噻蒎基、吡喃基、异苯并咪喃基、色烯基、咕吨基、吩噻嗪基、2H-吡咯基、异噻唑基、异噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、吲哚嗪基、异吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、萘啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、4aH-咪唑基、咪唑基、 $\beta$ -咪唑基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、咪喃

基、吩噁嗪基、异色满基、色满烷基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌嗪基、吡啶基、吡啶啉基、异吡啶啉基、喹环烷基、吗啉基、噁唑烷基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、羟吡啶基、苯并恶唑啉基和靛红酰基(isatinoyl)。

[0144] 举例但非限制性地来说,碳键合的杂环键合在以下位置:吡啶的2、3、4、5或6位,哒嗪的3、4、5或6位,嘧啶的2、4、5或6位,吡嗪的2、3、5或6位,呋喃、四氢呋喃、噻吩、噻吩吡咯或四氢吡咯环的2、3、4或5位,噁唑、咪唑或噻唑的2、4或5位,异噁唑、吡唑或异噻唑的3、4或5位,氮丙啶的2或3位,氮杂环丁烷的2、3或4位,喹啉的2、3、4、5、6、7或8位,或异喹啉的1、3、4、5、6、7或8位。更典型地,碳键合的杂环包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

[0145] 举例但非限制性地来说,氮键合的杂环键合在以下位置:氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吡啶、二氢吡啶、1H-吡啶的1位;异吡啶或异吡啶啉酮的2位;吗啉的4位;和咔唑的9位或 $\beta$ -咔啉。更典型地,氮键合的杂环包括1-氮杂环丙烷基(1-aziridyl)、1-氮杂环丁二烯基(1-azetedylyl)、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基和1-哌啶基。

[0146] “ $C_3-C_8$ 杂环”是指芳族或非芳族 $C_3-C_8$ 碳环,其中环碳原子中的1至4个独立地被选自O、S和N的杂原子取代。 $C_3-C_8$ 杂环的代表性实例包括但不限于苯并呋喃基、苯并噻吩、吡啶基、苯并吡啶基、香豆素基、异喹啉基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、喹啉基、嘧啶基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、哒嗪基、异噻唑基、异噁唑基和四唑基。 $C_3-C_8$ 杂环可未被取代或被多达七个基团取代,这些基团包括但不限于: $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-芳基$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $-卤素$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和 $-CN$ ;其中每个 $R'$ 独立地选自H、 $-C_1-C_8$ 烷基和芳基。

[0147] “ $C_3-C_8$ 杂环”是指如上文所定义的 $C_3-C_8$ 杂环基团,其中杂环基团的氢原子中的一个被键取代。 $C_3-C_8$ 杂环可未被取代或被多达六个基团取代,这些基团包括但不限于: $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-芳基$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $-卤素$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和 $-CN$ ;其中每个 $R'$ 独立地选自H、 $-C_1-C_8$ 烷基和芳基。

[0148] “ $C_3-C_{20}$ 杂环”是指芳族或非芳族 $C_3-C_8$ 碳环,其中环碳原子中的一至四个独立地被选自O、S和N的杂原子取代。 $C_3-C_{20}$ 杂环可未被取代或被多达七个基团取代,这些基团包括但不限于: $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-芳基$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $-卤素$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和 $-CN$ ;其中每个 $R'$ 独立地选自H、 $-C_1-C_8$ 烷基和芳基。

[0149] “ $C_3-C_{20}$ 杂环”是指如上文所定义的 $C_3-C_{20}$ 杂环基团,其中杂环基团的氢原子中的一个被键取代。

[0150] “碳环”意指饱和或不饱和环,其为具有3至7个碳原子的单环或具有7至12个碳原子的双环。单环碳环具有3至6个环原子,更典型地具有5或6个环原子。双环碳环具有7至12个环原子,例如,排列为双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]体系,或排列为双环[5,6]或[6,6]体系的9或10个环原子。单环碳环的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环

戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环庚基和环辛基。

[0151] “C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环”为3-、4-、5-、6-、7-或8-元饱和或不饱和非芳族碳环。代表性C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环包括但不限于-环丙基、-环丁基、-环戊基、-环戊二烯基、-环己基、-环己烯基、-1,3-环己二烯基、-1,4-环己二烯基、-环庚基、-1,3-环庚二烯基、-1,3,5-环庚三烯基、-环辛基和-环辛二烯基。C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环基团可未被取代或被一个或多个基团取代,该一个或多个基团包括但不限于:-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>-NHC(O)R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>和-CN;其中每个R'独立地选自H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和芳基。

[0152] “C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环”是指如上文所定义的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环基团,其中碳环基团的氢原子之一被键取代。

[0153] “接头”是指包含共价键或原子链的化学部分,其将抗体共价连接至药物部分。在各种实施例中,接头包括二价基团,诸如烷基二基、芳基二基、杂芳基二基,部分诸如:-(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,烷氧基(例如,聚亚乙基氧基、PEG、聚亚甲氧基)和烷基氨基(例如,聚亚乙基氨基、Jeffamine™)的重复单元;以及二酸酯和酰胺,包括琥珀酸酯、琥珀酰胺、乙二醇酸酯、丙二酸酯和己酰胺。在各种实施例中,接头可包含一个或多个氨基酸残基,诸如缬氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸和高赖氨酸。

[0154] 术语“手性”是指具有与镜像配偶体不重叠性的分子,而术语“非手性”是指与其镜像配偶体可重叠的分子。

[0155] 术语“立体异构体”是指具有相同化学组成,但原子或基团在空间的排列不同的化合物。

[0156] “非对映异构体”表示具有两个或更多个手性中心并且其分子并非彼此镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理特性,例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。非对映异构体的混合物可以在高分辨率分析程序(诸如电泳和色谱法)下分离。

[0157] “对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,所述两种立体异构体是彼此不可重叠的镜像。

[0158] 本文中所述的立体化学定义和约定大致遵循:S.P.Parker编辑,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;以及 Eliel,E.和 Wilen,S.,Stereochemistry of Organic Compounds(1994)John Wiley&Sons, Inc.,New York。许多有机化合物以旋光活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子围绕其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物对平面偏振光的旋转的符号,其中(-)或l表示该化合物是左旋的。带有(+)或d前缀的化合物是右旋的。对于既定化学结构,这些立体异构体除了互为镜像外,是完全相同的。特定的立体异构体也可以被称为对映异构体,并且此类异构体的混合物通常被称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋物,其可能在化学反应或过程中没有立体选择或立体特异性的情况下发生。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”是指两种无旋光活性的对映体种类的等摩尔混合物。

[0159] “离去基团”是指可被另一个官能团取代的官能团。某些离去基团是本领域中众所周知的,并且实例包括但不限于卤化物(例如,氯化物、溴化物、碘化物)、甲磺酰基(甲磺



[0168] 在一些实施例中,免疫调节剂为来那度胺。

[0169] 在一些实施例中,抗CD20抗体为人源化B-Ly1抗体。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体为奥滨尤妥单抗。在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,抗CD20抗体为奥法木单抗 (ofatumumab)、乌妥昔单抗 (ublituximab) 和/或替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan)。

[0170] 在一些实施例中,根据本公开的方法中的任一项对个体(例如人)的治疗在治疗期间或之后(例如,在本文所述的治疗方案期间或之后)产生至少稳定疾病(SD)的缓解(诸如至少SD、至少部分缓解(PR)或完全缓解(response)/完全缓解(remission)(CR))。在一些实施例中,根据本公开的方法中的任一项对个体(例如人)的治疗在治疗期间或之后(例如,在本文所述的治疗方案期间或之后)产生客观缓解、最佳总体缓解、最佳完全缓解、最佳部分缓解或完全缓解。下文提供了关于客观缓解、最佳总体缓解、最佳完全缓解、最佳部分缓解、完全缓解和其他治疗缓解的另外的细节。

[0171] A. 给药和施用

[0172] 本文提供的用于本文所述的治疗方法中的任一项的抗CD79b免疫缀合物和另外的治疗剂(例如,免疫调节剂和抗CD20剂)将以符合良好医疗实践的方式配制、给药和施用。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。免疫缀合物不是必须的,而是任选地与一种或多种目前用于预防或治疗所讨论的疾患的制剂共同配制。抗CD79b免疫缀合物和另外的治疗剂(例如,免疫调节剂和抗CD20剂)的量和共同施用的时间将取决于所治疗的患者的类型(物种、性别、年龄、体重等)和状况以及所治疗疾病或病症的严重程度。抗CD79b免疫缀合物和另外的治疗剂(例如,免疫调节剂和抗CD20剂)适当地一次或经一系列治疗共同施用于患者,例如,根据如下面所述的治疗方案中的任一项。

[0173] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥单抗)的剂量在约1.4mg/kg至5mg/kg、1.4mg/kg至4mg/kg、1.4mg/kg至3.2mg/kg、1.4mg/kg至2.4mg/kg或1.4mg/kg至1.8mg/kg中的任一者之间。在方法中的任一者的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量约为1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.2、2.4、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.6、3.8、4.0、4.2、4.4、4.6和/或4.8mg/kg中的任一者。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约1.4mg/kg。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约1.8mg/kg。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约2.4mg/kg。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约3.2mg/kg。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约3.6mg/kg。在方法中的任一项的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物以q3w(即,每3周一次)的方式施用。在方法中的任一项的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物以q4w(即,每4周一次)的方式施用。在方法中的任一项的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物以每月一次的方式施用。在方法中的任一项的一些实施例中,一个月为28天。在方法中的任一项的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物以每28天一次的方式施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物通过静脉内输注施用。在一些实施例中,经由输注施用的剂量在每剂约1mg至约1,500mg的范围内。替代性地,剂量范围为约1mg至约1,500mg、约1mg至约1,000mg、约400mg至约1200mg、约600mg至约1000mg、约10mg至约500mg、约10mg至约300mg、约10mg至约200mg、和约

1mg至约200mg。在一些实施例中,经由输注施用的剂量在每剂约 $1\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $10,000\mu\text{g}/\text{m}^2$ 的范围内。替代性地,剂量范围为约 $1\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $1000\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $800\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $600\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、约 $10\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $500\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、约 $10\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $300\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、约 $10\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ 以及约 $1\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ 。剂量可以每天一次、每周一次、每周多次但少于每天一次、每月多次但少于每天一次、每月多次但少于每周一次、每月一次、每28天一次或间歇性地施用,以缓解或减轻疾病的症状。在一些实施例中,免疫缀合物的剂量为 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ ,在每个28天周期的第1天或每个月的第1天施用,其中一个月为28天。可以采用本文所公开的任何间隔继续施用,直至肿瘤或治疗的B细胞增殖性疾病的症状得到缓解。在实现症状缓解或减轻后,在通过继续施用可延长此类缓解或减轻的情况下,可继续施用。

[0174] 在一些实施例中,抗CD20剂(例如,抗CD20抗体,诸如利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)的剂量在约300至 $1600\text{mg}/\text{m}^2$ 和/或在300至2000mg之间。在一些实施例中,抗CD20抗体的剂量为约300、375、600、1000或 $1250\text{mg}/\text{m}^2$ 和/或300、1000或2000mg中的任一者。在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗,并且施用的剂量为 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗,并且施用的剂量为1000mg。在一些实施例中,抗CD20抗体以q3w(即,每3周)的方式施用。在一些实施例中,抗CD20抗体以q4w(即,每4周一次)的方式施用。在一些实施例中,抗CD20抗体以每月一次的方式施用。在一些实施例中,一个月为28天。在一些实施例中,抗CD20抗体以每28天一次的方式施用。在一些实施例中,去岩藻糖基化抗CD20抗体(优选地为去岩藻糖基化人源化B-Ly1抗体)的剂量可以为在3至6周剂量周期的第1、8、15天的800至1600mg(在一个实施例中800至1200mg,诸如1000mg)并且然后在多达九个3至4周剂量周期的第1天以400至1200mg(在一个实施例中800至1200mg)的剂量。在一些实施例中,剂量为三周剂量计划中的固定1000mg剂量,并且可以在第二周进行另外的1000mg固定剂量的周期。在一些实施例中,利妥昔单抗的剂量为 $375\text{mg}/\text{m}^2$ ,在每个月的第1天或每两个月的第1天施用。在一些实施例中,利妥昔单抗的剂量为 $375\text{mg}/\text{m}^2$ ,在每个28天周期的第1天或每两个月的第1天施用,其中一个月为28天。在一些实施例中,抗CD20抗体经由静脉内输注施用。

[0175] 在一些实施例中,免疫调节剂,例如来那度胺的剂量在约5mg与约10mg之间、约10mg与约15mg之间或约15mg与约20mg之间。在一些实施例中,免疫调节剂,例如来那度胺的剂量在约10mg与约20mg之间。在一些实施例中,免疫调节剂,例如来那度胺的剂量为约5mg、约10mg、约15mg或约20mg。在一些实施例中,免疫调节剂,例如来那度胺的剂量为约5mg。在一些实施例中,免疫调节剂,例如来那度胺的剂量为约10mg。在一些实施例中,免疫调节剂,例如来那度胺的剂量为约15mg。在一些实施例中,免疫调节剂,例如来那度胺的剂量为约20mg。在一些实施例中,免疫调节剂,例如来那度胺,例如以胶囊(例如包含2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg或25mg的免疫调节剂的胶囊)的形式口服施用。在一些实施例中,每天施用(例如,每天一次)免疫调节剂,例如来那度胺。在一些实施例中,可以在治疗方案,例如本文所述的治疗方案的每个28天周期的第1至21天以约5mg、约10mg、约15mg或约20mg的剂量每天施用(例如每天一次)免疫调节剂,例如来那度胺。在一些实施例中,可以在治疗方案,例如本文所述的治疗方案期间的每个月的第1至21天以约5mg、约10mg、约15mg或约20mg的剂量每天施用(例如每天一次)免疫调节剂,例如来那度胺。

[0176] 用于抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)和

一种或多种另外的治疗剂的组合疗法的示例性给药方案包括以约1.4mg/kg至5mg/kg的剂量q4w施用的抗CD79免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量q4w施用的利妥昔单抗以及在每个28天周期的第1至21天(例如,第1至21天中的每一天,q4w)以约10mg至20mg的剂量施用的免疫调节剂(例如,来那度胺)。用于抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)和一种或多种另外的治疗剂的组合疗法的另一示例性给药方案包括以约1.4mg/kg至5mg/kg的剂量每28天一次(例如,在每个28天周期的第1天)施用的抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量每28天一次(例如,在每个28天周期的第1天)施用的利妥昔单抗以及在每个28天周期的第1至21天以约10mg至20mg的剂量施用的免疫调节剂(例如,来那度胺)。在一些实施例中,以约1.4mg/kg,1.8mg/kg,2.0mg/kg,2.2mg/kg,2.4mg/kg,3.2mg/kg或4.0mg/kg中的任一者的剂量施用抗CD79b免疫缀合物。在一些实施例中,以约1.4mg/kg的剂量施用抗CD79b免疫缀合物。在一些实施例中,以约1.8mg/kg的剂量施用抗CD79b免疫缀合物。在一些实施例中,以约2.4mg/kg的剂量施用抗CD79b免疫缀合物。在一些实施例中,以约10mg的剂量施用免疫调节剂(例如,来那度胺)。在一些实施例中,以约15mg的剂量施用免疫调节剂(例如,来那度胺)。在一些实施例中,以约20mg的剂量施用免疫调节剂(例如,来那度胺)。

[0177] 用于抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)和一种或多种另外的治疗剂的组合疗法的另一示例性给药方案包括以约1.4mg/kg至5mg/kg的剂量q4w施用的抗CD79免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),以约1000mg的剂量q4w施用的奥滨尤妥珠单抗以及在每个28天周期的第1至21天(例如,第1至21天中的每一天,q4w)以约10mg至20mg的剂量施用的免疫调节剂(例如,来那度胺)。用于抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)和一种或多种另外的治疗剂的组合疗法的另一示例性给药方案包括每28天一次(例如,在每个28天周期的第1天)以约1.4mg/kg至5mg/kg的剂量施用的抗CD79免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),每28天一次(例如,在每个28天周期的第1天)或在每28天周期的第1、8和15天以约1000mg的剂量施用的奥滨尤妥珠单抗以及在每个28天周期的第1至21天以约10mg至20mg的剂量施用的免疫调节剂(例如,来那度胺)。在一些实施例中,以约1.4mg/kg,1.8mg/kg,2.0mg/kg,2.2mg/kg,2.4mg/kg,3.2mg/kg或4.0mg/kg中的任一者的剂量施用抗CD79免疫缀合物。在一些实施例中,以约1.4mg/kg的剂量施用抗CD79b免疫缀合物。在一些实施例中,以约1.8mg/kg的剂量施用抗CD79b免疫缀合物。在一些实施例中,以约2.4mg/kg的剂量施用抗CD79b免疫缀合物。在一些实施例中,以约10mg的剂量施用免疫调节剂(例如,来那度胺)。在一些实施例中,以约15mg的剂量施用免疫调节剂(例如,来那度胺)。在一些实施例中,以约20mg的剂量施用免疫调节剂(例如,来那度胺)。

[0178] 关于两种或更多种治疗剂,诸如抗CD79b免疫缀合物和至少一种另外的治疗剂(例如,免疫调节剂和抗CD20剂)的施用的术语“共同施用(co-administration)”、“共同施用(co-administering)”、“组合(combination)”或“组合(in combination)”是指将两种或更多种治疗剂作为两种(或更多种)单独制剂施用,或者作为包含两种或更多种治疗剂的一种单一制剂施用。在使用单独制剂的情况下,共同施用可以同时(即,在同一时间)或以任何顺序依次进行,其中优选地存在所有活性剂同时发挥其生物学活性的时间段。在一些实施例

中,同时或依次共同施用两种或更多种治疗剂。在一些实施例中,当所有治疗剂依次共同施用时,每种药剂的剂量在两次或更多次单独施用中在同一天施用,或者药剂中的一种在第1天施用,其他药剂在随后的几天共同施用,例如根据本文所述的治疗方案中的任一项。

[0179] 用于在本文所述的治疗方法中的任一项中使用的本文提供的免疫缀合物(以及任何另外的治疗剂,例如,免疫调节剂和抗CD20剂)可以通过任何合适的方式施用,这些方式包括肠胃外、肺内和鼻内,并且如果需要的话用于局部治疗、病变内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。给药可以通过任何合适的途径进行,例如通过注射,诸如静脉内或皮下注射,部分取决于施用是短暂的还是长期的。本文考虑了各种给药计划,包括但不限于在各个时间点处的单次或多次施用、推注施用以及脉冲输注。可以通过相同的施用途径或通过不同的施用途径施用抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(诸如来那度胺)和抗CD20抗体(诸如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物通过静脉内、肌肉内、皮下、局部、口服、透皮、腹膜内、眶内、通过植入、通过吸入、鞘内、心室内或鼻内施用。在一些实施例中,通过静脉内、肌肉内、皮下、局部、口服、透皮、腹膜内、眶内、通过植入、通过吸入、鞘内、心室内或鼻内施用免疫调节剂(诸如来那度胺)。在一些实施例中,抗CD20抗体(诸如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)通过静脉内、肌肉内、皮下、局部、口服、透皮、腹膜内、眶内、通过植入、通过吸入、鞘内、心室内或鼻内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物和抗CD20抗体(诸如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)各自经由静脉内输注施用,并且免疫调节剂(诸如来那度胺)经口服施用。可以施用有效量的抗CD79b免疫缀合物、免疫调节剂(诸如来那度胺)和抗CD20抗体(诸如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)以预防或治疗疾病,例如R/R DLBCL。

#### [0180] (i) 诱导阶段

[0181] 在一些实施例中,在诱导阶段期间施用抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。“诱导阶段”是指其中将抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)施用于个体,例如人的治疗阶段。

[0182] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,以28天周期施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(诸如来那度胺)和抗CD20抗体(诸如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。在一些实施例中,诱导阶段包括少于一个完整的28天周期。在一些实施例中,诱导阶段包括在一个与六个之间(例如,1、2、3、4、5或6中的任一者)的28天周期。在一些实施例中,诱导阶段包括至少六个28天周期。

[0183] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在第一个28天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第一个28天周期的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗并且在第一个28天周期的第1、8和15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗;并且在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一

个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0184] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在第一个28天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第一个28天周期的第1至21天中的每一天以约15mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗并且在第一个28天周期的第1、8和15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗;并且在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1至21天中的每一天以约15mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0185] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在第一个28天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第一个28天周期的第1至21天中的每一天以约20mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗并且在第一个28天周期的第1、8和15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗;并且在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1至21天中的每一天以约20mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0186] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在第一个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第一个28天周期的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗并且在第一个28天周期的第1、8和15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗;并且在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0187] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在第一个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第一个28天周期的第1至21天中的每一天以约15mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗并且在第一个28天周期的第1、8和15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗;并且在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1至21天中的每一天以约15mg的剂量口服施用免疫调节

剂(例如,来那度胺),并且在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0188] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在第一个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第一个28天周期的第1至21天中的每一天以约20mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗并且在第一个28天周期的第1、8和15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗;并且在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1至21天中的每一天以约20mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且在第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0189] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在每个28天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在每个28天周期的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0190] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在每个28天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在每个28天周期的第1至21天中的每一天以约15mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0191] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在每个28天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在每个28天周期的第1至21天中的每一天以约20mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0192] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在每个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在每个28天周期的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0193] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在每个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在每个28天周期的第1至21天中的每一天以约15mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0194] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在每个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在每个28天

周期的第1至21天中的每一天以约20mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0195] 在一些实施例中,施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)持续至少一个28天周期。在一些实施例中,施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)持续1、2、3、4、5、6或更多个28天周期。在一些实施例中,施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)持续多达六个28天周期。在一些实施例中,免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)施用六个28天周期。

[0196] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0197] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1至21天中的每一天以约15mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0198] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1至21天中的每一天以约20mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0199] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静

脉内施用利妥昔单抗。

[0200] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1至21天中的每一天以约15mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0201] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗),在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中的每一个周期的第1至21天中的每一天以约20mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0202] 下表A至L提供了示例性诱导阶段的给药和施用时间表:

[0203] 表A至L:示例性诱导阶段的给药和施用时间表

表 A		
药物	第 1 周期 (28 天)	第 2 至 6 周期 (每个 28 天)
抗 CD79b 免疫缀合物 (维泊妥珠单抗)	1.4 mg/kg, 在第 1 天	1.4 mg/kg, 在第 1 天

表 A		
药物	第 1 周期 (28 天)	第 2 至 6 周期 (每个 28 天)
免疫调节剂 (来那度胺)	10 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天	10 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 在第 1、8 及 15 天中的每一天	1000 mg, 在第 1 天

表 B		
药物	第 1 周期 (28 天)	第 2 至 6 周期 (每个 28 天)
抗 CD79b 免疫缀合物 (维泊妥珠单抗)	1.4 mg/kg, 在第 1 天	1.4 mg/kg, 在第 1 天
免疫调节剂 (来那度胺)	15 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天	15 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 在第 1、8 及 15 天中的每一天	1000 mg, 在第 1 天

[0204]

表 C		
药物	第 1 周期 (28 天)	第 2 至 6 周期 (每个 28 天)
抗 CD79b 免疫缀合物 (维泊妥珠单抗)	1.4 mg/kg, 在第 1 天	1.4 mg/kg, 在第 1 天
免疫调节剂 (来那度胺)	20 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天	20 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 在第 1、8 及 15 天中的每一天	1000 mg, 在第 1 天

表 D		
药物	第 1 周期 (28 天)	第 2 至 6 周期 (每个 28 天)
抗 CD79b 免疫缀合物 (维泊妥珠单抗)	1.8 mg/kg, 在第 1 天	1.8 mg/kg, 在第 1 天
免疫调节剂 (来那度胺)	10 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天	10 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 在第 1、8 及 15 天中的每一天	1000 mg, 在第 1 天

表 E		
药物	第 1 周期 (28 天)	第 2 至 6 周期 (每个 28 天)
抗 CD79b 免疫缀合物 (维泊妥珠单抗)	1.8 mg/kg, 在第 1 天	1.8 mg/kg, 在第 1 天
免疫调节剂 (来那度胺)	15 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天	15 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 在第 1、8 及 15 天中的每一天	1000 mg, 在第 1 天

表 F		
药物	第 1 周期 (28 天)	第 2 至 6 周期 (每个 28 天)
抗 CD79b 免疫缀合物 (维泊妥珠单抗)	1.8 mg/kg, 在第 1 天	1.8 mg/kg, 在第 1 天
免疫调节剂 (来那度胺)	20 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天	20 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 在第 1、8 及 15 天中的每一天	1000 mg, 在第 1 天

[0205]

表 G	
药物	第 1 至 6 周期 (每个 28 天)
抗 CD79b 免疫缀合物 (维泊妥珠单抗)	1.4 mg/kg, 在第 1 天
免疫调节剂 (来那度胺)	10 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (利妥昔单抗)	375 mg/m <sup>2</sup> , 在第 1 天

表 H	
药物	第 1 至 6 周期 (每个 28 天)
抗 CD79b 免疫缀合物 (维泊妥珠单抗)	1.4 mg/kg, 在第 1 天
免疫调节剂 (来那度胺)	15 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天

表 H	
药物	第 1 至 6 周期 (每个 28 天)
抗 CD20 抗体 (利妥昔单抗)	375 mg/m <sup>2</sup> , 在第 1 天

表 I	
药物	第 1 至 6 周期 (每个 28 天)
抗 CD79b 免疫缀合物 (维泊妥珠单抗)	1.4 mg/kg, 在第 1 天
免疫调节剂 (来那度胺)	20 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (利妥昔单抗)	375 mg/m <sup>2</sup> , 在第 1 天

[0206]

表 J	
药物	第 1 至 6 周期 (每个 28 天)
抗 CD79b 免疫缀合物 (维泊妥珠单抗)	1.8 mg/kg, 在第 1 天
免疫调节剂 (来那度胺)	10 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (利妥昔单抗)	375 mg/m <sup>2</sup> , 在第 1 天

表 K	
药物	第 1 至 6 周期 (每个 28 天)
抗 CD79b 免疫缀合物 (维泊妥珠单抗)	1.8 mg/kg, 在第 1 天
免疫调节剂 (来那度胺)	15 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (利妥昔单抗)	375 mg/m <sup>2</sup> , 在第 1 天

表 L	
药物	第 1 至 6 周期 (每个 28 天)
抗 CD79b 免疫缀合物 (维泊妥珠单抗)	1.8 mg/kg, 在第 1 天
免疫调节剂 (来那度胺)	20 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天

表 L	
药物	第 1 至 6 周期 (每个 28 天)
[0207] 抗 CD20 抗体 (利妥昔单抗)	375 mg/m <sup>2</sup> , 在第 1 天

[0208] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,例如在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个以及第六个28天周期中,依次施用抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。在一些实施例中,在抗CD20抗体(例如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)之前施用免疫调节剂(例如,来那度胺),并且在免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)之前施用抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。在一些实施例中,在每个28天周期的第1天,在抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)之前施用免疫调节剂(例如,来那度胺)并且在免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)之前施用抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。

[0209] (ii) 巩固阶段

[0210] 在一些实施例中,在本文所述的诱导阶段之后,例如在最后一个28天周期之后,例如,在本文所述的诱导阶段的第六个28天周期之后的巩固阶段期间,进一步施用免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。“巩固阶段”是指诱导阶段之后的治疗阶段。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段结束之后立即开始。在一些实施例中,诱导阶段与巩固阶段相隔一定时间间隔。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段结束之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的最后一个周期的第1天之后约7、约8或约9个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的最后一个周期的第1天之后约8个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的第六个28天周期的第1天之后约7、约8或约9个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的第六个28天周期的第1天之后约8个周开始。

[0211] 在一些实施例中,在巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约10mg与约20mg之间的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗,并且在巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗,并且在巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约15mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗,并且在巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约20mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗,并且在巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,一个月包括28天。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用免疫调节剂(例如,来那度胺)持续1、2、3、4、5、6或更多个月中的任一者。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用免疫调节剂(例如,来那度胺)持续多达6个月。在一些实施例中,从巩固阶段的第1个月开始施用抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗)。在一些实施例

中,在巩固阶段期间的第1、3和5个月中的每个月的第1天施用抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗)。

[0212] 在一些实施例中,在巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约10mg与约20mg之间的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),抗CD20抗体为利妥昔单抗,并且在巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),抗CD20抗体为利妥昔单抗,并且在巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约15mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),抗CD20抗体为利妥昔单抗,并且在巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约20mg的剂量口服施用免疫调节剂(例如,来那度胺),抗CD20抗体为利妥昔单抗,并且在巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,一个月包括28天。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用免疫调节剂(例如,来那度胺)持续1、2、3、4、5、6或更多个月中的任一者。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用免疫调节剂(例如,来那度胺)持续多达6个月。在一些实施例中,从巩固阶段的第1个月开始施用抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗)。在一些实施例中,在巩固阶段的第1、3和5个月中的每一个月的第1天施用抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗)。

[0213] 在一些实施例中,在巩固阶段期间依次施用免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。在一些实施例中,在巩固阶段期间,在抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)之前施用免疫调节剂(例如,来那度胺)。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天,在抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)之前施用免疫调节剂(例如,来那度胺)。

[0214] 下表M至R提供了示例性巩固阶段的给药和施用时间表:

[0215] 表M至R:示例性巩固阶段的给药和施用时间表

表 M	
药物	施用剂量和频率
免疫调节剂 (来那度胺)	10 mg, 在每个月的第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 在每隔一个月的第 1 天

[0216]

表 N	
药物	施用剂量和频率
免疫调节剂 (来那度胺)	15 mg, 在每个月的第 1 至 21 天中的每一天

表 N	
药物	施用剂量和频率
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 在每隔一个月的第 1 天

表 O	
药物	施用剂量和频率
免疫调节剂 (来那度胺)	20 mg, 在每个月第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 在每隔一个月的第 1 天

[0217]

表 P	
药物	施用剂量和频率
免疫调节剂 (来那度胺)	10 mg, 在每个月第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (利妥昔单抗)	375 mg/m <sup>2</sup> , 在每隔一个月的第 1 天

表 Q	
药物	施用剂量和频率
免疫调节剂 (来那度胺)	15 mg, 在每个月第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (利妥昔单抗)	375 mg/m <sup>2</sup> , 在每隔一个月的第 1 天

表 R	
药物	施用剂量和频率
免疫调节剂 (来那度胺)	20 mg, 在每个月第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (利妥昔单抗)	375 mg/m <sup>2</sup> , 在每隔一个月的第 1 天

[0218] B. 示例性治疗方案

[0219] 本文所述的或在表A至L中示出的任何一个示例性诱导阶段之后可以是本文所述的或在表M至R中示出的任何一个示例性巩固阶段。

[0220] 在一些实施例中, 本文提供的用于治疗有此需要的个体 (例如人) 的弥漫性大B细



单抗。在一些实施例中,在28天周期中的诱导阶段期间施用免疫缀合物、免疫调节剂和利妥昔单抗,其中:在每个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,在每个28天周期的第1至21天以约10mg与约20mg之间的剂量口服施用免疫调节剂,并且在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,以约20mg的剂量施用免疫调节剂。在一些实施例中,诱导阶段包括少于一个完整的28天周期。在一些实施例中,诱导阶段包括在一个与六个之间(例如,1、2、3、4、5或6中的任一者)的28天周期。在一些实施例中,诱导阶段包括至少六个28天周期。在一些实施例中,诱导阶段包括六个28天周期。在一些实施例中,依次施用免疫缀合物、免疫调节剂和利妥昔单抗。在一些实施例中,在每个28天周期的第1天,在利妥昔单抗之前施用免疫调节剂,并且在免疫缀合物之前施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在诱导阶段的第六个28天周期之后的巩固阶段期间进一步施用免疫调节剂和利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用免疫调节剂,并且在巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用免疫调节剂持续最多6个月。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间依次施用免疫调节剂和利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天,在利妥昔单抗之前施用免疫调节剂。在一些实施例中,巩固阶段期间的一个月包括28天。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段结束之后立即开始。在一些实施例中,诱导阶段与巩固阶段相隔一定时间间隔。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段结束之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的最后一个周期的第1天之后约7、约8或约9个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的最后一个周期的第1天之后约8个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的第六个28天周期的第1天之后约7、约8或约9个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的第六个28天周期的第1天之后约8个周开始。

[0231] 在一些实施例中,免疫缀合物为维泊妥珠单抗。在一些实施例中,免疫调节剂为来那度胺。在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,以约1.8mg/kg的剂量施用维泊妥珠单抗,以约10mg与约20mg之间的剂量施用来那度胺,并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用利妥昔单抗。在一些实施例中,以约20mg的剂量施用来那度胺。在一些实施例中,以约10mg的剂量施用来那度胺。在一些实施例中,在28天周期中的诱导阶段期间施用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗,其中:在每个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用维泊妥珠单抗,在每个28天周期的第1至21天以约10mg与约20mg之间的剂量口服施用来那度胺,并且在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,以约20mg的剂量施用来那度胺。在一些实施例中,诱导阶段包括少于一个完整的28天周期。在一些实施例中,诱导阶段包括在一个与六个之间(例如,1、2、3、4、5或6中的任一者)的28天周期。在一些实施例中,诱导阶段包括至少六个28天周期。在一些实施例中,诱导阶段包括六个28天周期。在一些实施例中,依次施用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在每个28天周期的第1天,在利妥昔单抗之前施用来那度胺,并且在维泊妥珠单抗之前施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在诱导阶段的第六个28天周期之后的巩固阶段期间进一步施用来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段

期间的每个月的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用来那度胺,并且在巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用来那度胺持续最多6个月。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间依次施用来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天,在利妥昔单抗之前施用来那度胺。在一些实施例中,巩固阶段期间的一个月包括28天。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段结束之后立即开始。在一些实施例中,诱导阶段与巩固阶段相隔一定时间间隔。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段结束之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的最后一个周期的第1天之后约7、约8或约9个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的最后一个周期的第1天之后约8个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的第六个28天周期的第1天之后约7、约8或约9个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的第六个28天周期的第1天之后约8个周开始。

[0232] 在一些实施例中,用于治疗有此需要的个体(例如人)的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法包括向该个体施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 来那度胺;和(c) 利妥昔单抗。在一些实施例中,以28天周期,在诱导阶段,例如本文所述的诱导阶段期间施用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,诱导阶段包括少于一个完整的28天周期。在一些实施例中,诱导阶段包括在一个与六个之间(例如,1、2、3、4、5或6中的任一者)的28天周期。在一些实施例中,诱导阶段包括至少六个28天周期。在一些实施例中,诱导阶段包括六个28天周期。在一些实施例中,在每个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用维泊妥珠单抗,在每个28天周期的第1至21天中的每一天以约10mg与约20mg之间的剂量口服施用来那度胺,并且在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,以约20mg的剂量施用来那度胺。在一些实施例中,依次施用维泊妥珠单抗、来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在每个28天周期的第1天,在利妥昔单抗之前施用来那度胺,并且在维泊妥珠单抗之前施用利妥昔单抗。在一些实施例中,诱导阶段接着是巩固阶段,其中在巩固阶段期间,以约10mg的剂量施用来那度胺,并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用来那度胺,并且在巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用来那度胺持续最多6个月。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间依次施用来那度胺和利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天,在利妥昔单抗之前施用来那度胺。在一些实施例中,巩固阶段期间的一个月包括28天。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段结束之后立即开始。在一些实施例中,诱导阶段与巩固阶段相隔一定时间间隔。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段结束之后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的最后一个周期的第1天之后约7、约8或约9个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的最后一个周期的第1天之后约8个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的第六个28天周期的第1天之后约7、约8或约9个周开始。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段的第六个28

天周期的第1天之后约8个周开始。

[0233] C. 缓解

[0234] 在一些实施例中,根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的人在用以下治疗期间或之后达到至少稳定疾病(SD)(例如,至少SD、至少部分缓解(PR)或完全缓解(CR)):免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。在一些实施例中,根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的人在用以下治疗期间或之后达到至少部分缓解(PR)(例如,至少PR或完全缓解(CR)):免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。在一些实施例中,根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的人在用以下治疗期间或之后达到完全缓解(CR):免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。在一些实施例中,根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的人在开始用以下治疗之后的至少约4个月内未表现出疾病进展:免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。在一些实施例中,与用包含单一药剂的治疗,例如仅用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)的治疗、仅用免疫调节剂(例如,来那度胺)的治疗或仅用抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)的治疗进行治疗的人相比,根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的人达到改善的缓解。在一些实施例中,与用包含免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)和免疫调节剂(例如,来那度胺)的双重组合的治疗进行治疗的人相比,根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的人达到改善的缓解。在一些实施例中,与用包含免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)的双重组合的治疗进行治疗的人相比,根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的人达到改善的缓解。在一些实施例中,与用包含免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)的双重组合的治疗进行治疗的人相比,根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的人达到改善的缓解。

[0235] 在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的多个人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后达到稳定疾病。

[0236] 在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的多个人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后达到部分缓解。

[0237] 在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的多个人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少

约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后达到完全缓解。

[0238] 在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的多个人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后达到最佳总体缓解。

[0239] 在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后达到客观缓解。

[0240] 在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后达到最佳部分缓解。

[0241] 在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后达到最佳完全缓解。

[0242] 在一些实施例中,缓解的持续时间(即,稳定疾病缓解、部分缓解、完全缓解、客观缓解、最佳总体缓解、最佳完全缓解或最佳部分缓解的持续时间)为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长。

[0243] 在一些实施例中,根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的人存活至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾病进展,从开始用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗进行评定。

[0244] 在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的多个人中,中位无进展存活期(PFS)为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长。

[0245] 在一些实施例中,根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗进行评定。

[0246] 在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项进行治疗的多个人中,中位总存活期为至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更

长,从开始用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗进行评定。

[0247] 在一些实施例中,根据本文所述的方法中的任一项用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗不会导致人的肿瘤溶解综合征。

[0248] 在一些实施例中,根据本文所述的方法中的任一项用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗不会导致人的第二恶性肿瘤。

[0249] 在一些实施例中,根据本文所述的诱导阶段进行治疗的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后,例如在诱导阶段期间或之后,诸如在少于一个28天周期之后或在至少1、2、3、4、5、6个或更多个28天周期中的任一者之后达到至少稳定疾病(SD)(例如,至少SD、至少部分缓解(PR)或完全缓解(CR))。在一些实施例中,根据本文所述的诱导阶段进行治疗的人在六个28天周期之后达到至少稳定疾病(SD)(例如,至少SD、至少部分缓解(PR)或完全缓解(CR))。在一些实施例中,根据本文所述的诱导阶段进行治疗的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后,例如,在诱导阶段期间或之后,诸如在少于一个28天周期之后或在至少1、2、3、4、5、6个或更多个28天周期中的任一者之后达到至少部分缓解(PR)。在一些实施例中,根据本文所述的诱导阶段进行治疗的人在六个28天周期之后达到至少部分缓解(PR)。在一些实施例中,根据本文所述的诱导阶段进行治疗的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后,例如在诱导阶段期间或之后,诸如在少于一个28天周期之后或在至少1、2、3、4、5、6个或更多个28天周期中的任一者之后达到完全缓解(CR)。在一些实施例中,根据本文所述的诱导阶段进行治疗的人在六个28天周期之后达到至少完全缓解(CR)。在一些实施例中,根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的人在开始用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗之后至少约4个月内未表现出疾病进展。在一些实施例中,与用包含单一药剂的治疗,例如仅用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)的治疗、仅用免疫调节剂(例如,来那度胺)的治疗或仅用抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)的治疗进行治疗的人相比,根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的人达到改善的缓解。在一些实施例中,与用包含免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)和免疫调节剂(例如,来那度胺)的双重组合的治疗进行治疗的人相比,根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的人达到改善的缓解。在一些实施例中,与用包含免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)的双重组合的治疗进行治疗的人相比,根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的人达到改善的缓解。在一些实施例中,与用包含免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)的双重组合的治疗进行治疗的人相比,根据本文所述的任何诱导阶段进

行治疗的人达到改善的缓解。

[0250] 在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后,例如在诱导阶段期间或之后,诸如在少于一个28天周期之后或在至少1、2、3、4、5、6个或更多个28天周期中的任一者之后达到稳定疾病。在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗六个28天周期之后达到稳定疾病。

[0251] 在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后,例如在诱导阶段期间或之后,诸如在少于一个28天周期之后或在至少1、2、3、4、5、6个或更多个28天周期中的任一者之后达到部分缓解。在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗六个28天周期之后达到部分缓解。

[0252] 在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后,例如在诱导阶段期间或之后,诸如在少于一个28天周期之后或在至少1、2、3、4、5、6个或更多个28天周期中的任一者之后达到完全缓解。在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗六个28天周期之后达到完全缓解。

[0253] 在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后,例如在诱导阶段期间或之后,诸如在少于一个28天周期之后或在至少1、2、3、4、5、6个或更多个28天周期中的任一者之后达到最佳总体缓

解。在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗六个28天周期后达到最佳总体缓解。

[0254] 在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后,例如在诱导阶段期间或之后,诸如在少于一个28天周期之后或在至少1、2、3、4、5、6个或更多个28天周期中的任一者之后达到客观缓解。在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗六个28天周期之后达到客观缓解。

[0255] 在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后,例如在诱导阶段期间或之后,诸如在少于一个28天周期之后或在至少1、2、3、4、5、6个或更多个28天周期中的任一者之后达到最佳部分缓解。在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗六个28天周期之后达到最佳部分缓解。

[0256] 在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后,例如在诱导阶段期间或之后,诸如在少于一个28天周期之后或在至少1、2、3、4、5、6个或更多个28天周期中的任一者之后达到最佳完全缓解。在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的人在用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗六个28天周期之后达到最佳完全缓解。

[0257] 在一些实施例中,缓解的持续时间(即,稳定疾病缓解、部分缓解、完全缓解、客观缓解、最佳总体缓解、最佳完全缓解或最佳部分缓解的持续时间)为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长。

[0258] 在一些实施例中,根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的人存活至少约4个月、

至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾病进展,从开始用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗进行评定。

[0259] 在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,中位无进展存活期(PFS)为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长。

[0260] 在一些实施例中,根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗进行评定。

[0261] 在一些实施例中,在根据本文所述的任何诱导阶段进行治疗的多个人中,中位总存活期为至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗进行评定。

[0262] 在一些实施例中,根据本文所述的任何诱导阶段用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗不会导致人的肿瘤溶解综合征。

[0263] 在一些实施例中,根据本文所述的任何诱导阶段用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗不会导致人的第二恶性肿瘤。

[0264] 在一些实施例中,缓解(例如,稳定疾病缓解、部分缓解、完全缓解、客观缓解、最佳总体缓解、最佳完全缓解、最佳部分缓解、存活期、无进展存活期或总存活期)是根据以下评定的:经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准(Modified Lugano Response Criteria for Malignant Lymphoma)(Cheson等人(2014)“Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma:The Lugano Classification.”J.Clin.Oncol.32:1-9)。在一些实施例中,经修订的卢加诺缓解标准包括:使用正电子发射断层扫描和计算机断层扫描(PET-CT)对完全缓解(CR)的指定需要骨髓受累的人的在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前的形态学上的正常骨髓(如果通过形态学不能确定,则免疫组织化学[IHC]应该为阴性的)。在一些实施例中,经修订的卢加诺缓解标准包括:对基于PET-CT的部分缓解(PR)的指定需要除了针对PR的基于PET-CT的缓解标准之外还满足针对CR或PR的基于CT的缓解标准。在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准(Cheson等人,2014)评定治疗缓解,如本文实例1中所述。

[0265] 在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准(Cheson等人,2014)的基于正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT)的完全缓解包括以下中的一者或全部:(i)在淋巴结和淋巴外部位处以5分制(5PS)评分为1、2或3,有或没有残留肿块。许多患者的评分为3表明标准治疗预后良好,尤其是在中期扫描时(例如,治疗期间)。然而,在涉及PET的试验中,在研究降阶梯的情况下,最好将评分为3视为缓解不足(以避免治疗不足)。测

量的显性病变:选择多达六个最大的显性淋巴结、淋巴结肿块和结外病变,在两个直径上清晰测量。淋巴结最好来自身体的不同区域,并且在适用的情况下应包括纵隔和腹膜后区域。非淋巴结病变包括实体器官(例如肝、脾、肾、肺)、GI受累、皮肤病变的那些或触诊发现的那些。非测量病变:任何未选择测量的疾病;显性疾病和真正可评估的疾病应视为未测量。这些部位包括未被选为显性或可测量的或不符合可测量要求但仍被视为异常的任何淋巴结、淋巴结肿块和结外部位,以及真正可评估的疾病,即难以测量追踪的任何疑似疾病的部位,包括胸腔积液、腹水、骨病变、软脑膜病、腹部肿块及其他影像学无法证实和追踪的病变。在Waldeyer环或结外部位(例如,胃肠道、肝脏、骨髓),FDG摄取可能大于纵隔,具有完全代谢缓解,但不应高于周围的正常生理摄取(例如,化疗或骨髓生长因子导致骨髓活化)。已经认识到,在具有高生理摄取或者在脾脏或骨髓内活化(例如,使用化疗或骨髓集落刺激因子)的Waldeyer环或结外部位,摄取可能大于正常纵隔和/或肝脏。在这种情况下,如果初始受累部位处的摄取不大于周围正常组织,即使组织具有高生理摄取,也可以推断出完全代谢缓解;PET 5PS:1=没有摄取高于背景;2=摄取 $\leq$ 纵隔;3=摄取 $>$ 纵隔但 $\leq$ 肝脏;4=摄取适度 $>$ 肝脏;5=摄取明显高于肝脏和/或新病变;X=新的摄取区域不太可能与淋巴瘤有关;(ii)没有新病变;以及(iii)在骨髓中,没有骨髓中FDG-avid疾病的证据。在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准(Cheson等人,2014)的基于PET-CT的完全缓解被称为完全代谢缓解。在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准(Cheson等人,2014)的基于计算机断层扫描(CT)的完全缓解包括以下全部:(i)在淋巴结和淋巴外部位处,目标淋巴结/淋巴结肿块在病变的最长横径(LDi)上必须消退至 $\leq 1.5\text{cm}$ ;(ii)在淋巴结和淋巴外部位处,没有淋巴外部位疾病;(iii)不存在非测量病变;(iv)器官肿大消退至正常;(v)没有新病变;以及(vi)形态学上的正常骨髓;如果不能确定,则IHC呈阴性。在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准(Cheson等人,2014)的基于CT的完全缓解被称为完全放射学缓解。在一些实施例中,使用正电子发射断层扫描和计算机断层扫描(PET-CT)对完全缓解的指定,需要骨髓受累的人在基线时的形态学上的正常骨髓(如果通过形态学不能确定,则免疫组织化学应为阴性)。

[0266] 在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准(Cheson等人,2014)的基于正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT)的稳定疾病的缓解包括以下中的一者或全部:(i)评分为4或5,在目标淋巴结/淋巴结肿块、结外病变处,氟脱氧葡萄糖(FDG)摄取相对于开始治疗之前没有显著变化;PET 5分制(5PS):1=没有摄取高于背景;2=摄取 $\leq$ 纵隔;3=摄取 $>$ 纵隔但 $\leq$ 肝脏;4=摄取适度 $>$ 肝脏;5=摄取明显高于肝脏和/或新病变;X=新的摄取区域不太可能与淋巴瘤有关;(ii)没有新病变;以及(iii)骨髓相对于基线没有变化。在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准(Cheson等人,2014)的基于PET-CT的稳定疾病的缓解被称为无代谢缓解。在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准(Cheson等人,2014)的基于计算机断层扫描(CT)的稳定疾病的缓解包括以下中的一者或全部:(i)多达6个显性可测量淋巴结和结外部位的多个垂直直径乘积之和(SPD)相对于基线降低 $< 50\%$ ,并且在目标淋巴结/淋巴结肿块、结外病变处不满足进展性疾病的标准;(ii)非测量病变处没有与进展一致的增加;(iii)没有与器官肿大的进展一致的增加;以及(iv)没有新病变。在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准(Cheson等人,2014)的基于CT的稳定疾病的缓解被称为稳定疾病。

[0267] 在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准 (Cheson等人,2014)的基于正电子发射断层扫描-计算机断层扫描 (PET-CT)的部分缓解包括以下中的一者或全部:(i)评分为4或5,与治疗之前任何大小的肿块或者与淋巴结和淋巴外部位处的残留肿块相比摄取减少(在治疗期间,这些结果表明对疾病有应答;在治疗结束时,这些结果表明有残留疾病);PET 5PS:1=没有摄取高于背景;2=摄取 $\leq$ 纵隔;3=摄取 $>$ 纵隔但 $\leq$ 肝脏;4=摄取适度 $>$ 肝脏;5=摄取明显高于肝脏和/或新病变;X=新的摄取区域不太可能与淋巴瘤有关;(ii)没有新病变;以及(iii)在骨髓中,残留摄取高于正常骨髓中的摄取,但与治疗之前相比有所减少(允许与化疗引起的反应性变化相容的弥漫性摄取)。如果在淋巴结缓解的背景下骨髓中存在持续的局灶性变化,则考虑使用MRI或活检或间隔扫描进行进一步评估。在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准 (Cheson等人,2014)的基于PET-CT的部分缓解被称为部分代谢缓解。在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准 (Cheson等人,2014)的基于计算机断层扫描 (CT)的部分缓解包括以下全部:(i)淋巴结和淋巴外部位的多达6个目标可测量淋巴结和结外部位的SPD降低 $\geq 50\%$ (当病变太小而无法在CT上测量时,将 $5\text{mm} \times 5\text{mm}$ 指定为默认值;当病变不再可见时,指定为 $0 \times 0\text{mm}$ ;对于 $>5\text{mm} \times 5\text{mm}$ 但小于正常的节,使用实际测量结果进行计算);(ii)不存在的/正常的或消退的非测量病变,但非测量病变没有增加;(iii)脾脏的长度必须比正常情况消退 $>50\%$ ;以及(iv)没有新病变。在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准 (Cheson等人,2014)的基于CT的部分缓解(response)被称为部分缓解(remission)。在一些实施例中,基于PET-CT的对部分缓解的指定除了针对部分缓解的基于PET-CT的缓解标准之外,还需要满足针对完全缓解或部分缓解的基于CT的缓解标准。

[0268] 在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准 (Cheson等人,2014)的基于正电子发射断层扫描-计算机断层扫描 (PET-CT)的疾病进展包括以下中的一者或全部:(i)评分为4或5,在单个目标淋巴结/淋巴结肿块处,摄取强度相对于治疗之前有所增加,和/或在结外病变处,在治疗期间或治疗结束时,新的FDG-avid病灶(foci)与淋巴瘤一致;PET 5PS:1=没有摄取高于背景;2=摄取 $\leq$ 纵隔;3=摄取 $>$ 纵隔但 $\leq$ 肝脏;4=摄取适度 $>$ 肝脏;5=摄取明显高于肝脏和/或新病变;X=新的摄取区域不太可能与淋巴瘤有关;(ii)新的FDG-avid病灶与淋巴瘤而非其他病因(例如感染、炎症)一致,如果关于新病变的病因不确定,可以考虑活检或间隔扫描;以及(iii)在骨髓中,新发或反复性FDG-avid病灶。在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准 (Cheson等人,2014)的基于PET-CT的疾病进展被称为进展性代谢疾病。在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准 (Cheson等人,2014)的基于计算机断层扫描 (CT)的疾病进展包括以下中的至少一者:(i)在单个目标淋巴结/淋巴结肿块处的LDi与垂直直径(PPD)叉积的进展;(ii)在结外病变处,单个淋巴结/病变必须具有以下异常:LDi $>1.5\text{cm}$ ,并且相对于PPD最低点增加 $\geq 50\%$ ,并且LDi或垂直于LDi的最短轴线(SDi)相对于最低点增加, $\leq 2\text{cm}$ 的病变增加 $0.5\text{cm}$ , $> 2\text{cm}$ 的病变增加 $1.0\text{cm}$ ;(iii)在脾肿大的情况下,脾长度必须增加 $>$ 其先前超过基线的增加程度的 $50\%$ (例如, $15\text{cm}$ 的脾脏必须增加至 $>16\text{cm}$ )。如果之前没有脾肿大,则必须相对于基线增加至少 $2\text{厘米}$ ;(iv)新发或反复性脾肿大;(v)先前存在的非测量病变的新的或明显的进展;(vi)先前已消退的病变的重新生长;(vii)任何轴线上 $>1.5\text{cm}$ 的新淋巴结;(viii)任何轴线上 $>1.0\text{cm}$ 的新结外部位;如果任何轴线上新结外部位 $<1.0\text{厘米}$ ,则其存在必须为明

确的并且必须归因于淋巴瘤；(ix)明确归因于淋巴瘤的任何大小的、可评定疾病的新病变；(x)在骨髓处,新发或反复性受累。在一些实施例中,根据经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准(Cheson等人,2014)的基于CT的疾病进展被称为进展性疾病。在一些实施例中,疾病进展仅基于CT扫描或因任何原因造成的死亡来确定。

[0269] 在一些实施例中,最佳总体缓解是指在根据本文所述的方法中的任一项进行治疗期间或之后的完全缓解或部分缓解的最佳缓解。因此,达到最佳总体缓解的人在根据本文所述的方法中的任一项进行治疗期间或之后已经达到完全缓解的最佳缓解(即,最佳完全缓解)或部分缓解的最佳缓解(即,最佳部分缓解)。在一些实施例中,根据本文所述的用于评定完全缓解的标准来评定最佳完全缓解。在一些实施例中,根据本文所述的用于评定部分缓解的标准来评定最佳部分缓解。

[0270] 在一些实施例中,客观缓解是指根据本文所述的方法中的任一项进行治疗期间或之后的完全缓解或部分缓解。因此,达到客观缓解的人在根据本文所述的方法中的任一项进行治疗期间或之后已经达到完全缓解或部分缓解。在一些实施例中,根据本文所述的用于评定完全缓解或部分缓解的标准来评定客观缓解。

[0271] 在一些实施例中,缓解的持续时间(即,稳定疾病缓解、部分缓解、完全缓解、客观缓解、最佳总体缓解、最佳完全缓解或最佳部分缓解的持续时间)从以下评定:第一次出现缓解(即,稳定疾病缓解、部分缓解、完全缓解、客观缓解、最佳总体缓解、最佳完全缓解或最佳部分缓解)的时间到发生一种或全部治疗失败(包括疾病进展或复发、开始新的抗淋巴瘤疗法和/或因任何原因导致的死亡(以先发生者为准))的时间。

[0272] 在一些实施例中,无进展存活期(PFS)或没有疾病进展被评定为从根据本文提供的方法开始治疗到第一次出现疾病进展或复发或者因任何原因导致的死亡的时间。

[0273] 在一些实施例中,存活期被评定为从根据本文提供的方法开始治疗到因任何原因导致的死亡的时间。在一些实施例中,总存活期被评定为从根据本文提供的方法开始治疗到因任何原因导致的死亡的时间。

[0274] 关于淋巴瘤诸如DLBCL的临床分期和缓解标准的进一步细节提供于以下文献中:例如, Van Heertum等人(2017) *Drug Des. Devel. Ther.* 11:1719-1728; Cheson等人(2016) *Blood*. 128:2489-2496; Cheson等人(2014) *J. Clin. Oncol.* 32(27):3059-3067; Barrington等人(2017) *J. Clin. Oncol.* 32(27):3048-3058; Gallamini等人(2014) *Haematologica*. 99(6):1107-1113; Barrinton等人(2010) *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 37(10):1824-33; Moskwitz(2012) *Hematology Am Soc. Hematol. Educ. Program* 2012:397-401; 和 Follows等人(2014) *Br. J. Haematology* 166:34-49。可以通过本领域已知的技术监测本文所提供的治疗方法中的任何一种的进展。

[0275] 在一些实施例中,人为成人。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人已经接受了一种用于DLBCL的疗法。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人已经接受了至少一种用于DLBCL的疗法。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人已经接受了至少两种用于DLBCL的疗法。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人已经接受了用于DLBCL的疗法,该疗法包括包含抗CD20抗体的化学免疫疗法。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,已经对该人施用用于DLBCL的先前骨

髓移植。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,已经对该人施用用于DLBCL的嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人患有DLBCL,该DLBCL对于施用于该人的用于DLBCL的第一次治疗是难治的。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人患有DLBCL,该DLBCL对于用于DLBCL的最近的先前疗法是难治的。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人患有DLBCL,该DLBCL对于用于DLBCL的最近的先前疗法不是难治的。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人具有的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分为0、1或2。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人患有具有Ann Arbor III或IV期的DLBCL。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人患有国际预后指数为3与5之间的DLBCL。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人患有复发性或难治性DLBCL(R/R DLBCL)。在一些实施例中,该人患有巨块病变(例如,≥7cm)。在一些实施例中,该人患有源细胞(COO)为生发中心B细胞(GCB)的DLBCL。在一些实施例中,该人患有源细胞(COO)为经活化的B细胞(ABC)的DLBCL。在一些实施例中,使用本领域已知的任何合适的方法评定COO,诸如基因表达谱分析(例如,使用微阵列)、免疫组织化学或数字基因表达谱分析(例如,NanoString)。在一些实施例中,该人患有过表达B细胞淋巴瘤2(BCL-2)的DLBCL。在一些实施例中,该人患有过表达MYC的DLBCL。在一些实施例中,该人患有过表达MYC和BCL-2(即,双表达或DEL)的DLBCL。在一些实施例中,该人不患有双表达DLBCL。在一些实施例中,使用本领域已知的任何合适的方法,诸如ELISA、免疫印迹、流式细胞术、质谱法或免疫组织化学来评定MYC和/或BCL-2的表达。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人在用至少一种包含抗CD20抗体(例如,单克隆抗CD20抗体)的先前化学免疫疗法方案治疗之后患有R/R DLBCL。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人患有R/R DLBCL并且不符合自体干细胞移植条件。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人在用高剂量化疗加自体干细胞移植治疗之后患有R/R DLBCL并且经历疾病进展。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人患有组织学记录的CD20阳性B细胞淋巴瘤。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人患有氟脱氧葡萄糖(FDG)-avid淋巴瘤(即,PET阳性淋巴瘤)。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人具有至少一个二维可测量的病变(例如,通过计算机断层扫描[CT]或磁共振成像[MRI],其最大尺寸大于1.5cm)。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不患有3b级滤泡性淋巴瘤。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不具有惰性疾病转化为DLBCL的病史。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人在复发或进展时不具有已知的CD20阴性状态。在一些实施例中,该人不患有中枢神经系统淋巴瘤或软脑膜浸润。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不具有异基因干细胞移植(SCT)。在一些实施例中,该人在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前的100天内未完成自体SCT。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不具有对来那度胺的耐药史。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不具有持续时间少于1年的对来那度胺治疗的缓解病史。在一些实施例

中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前的12个月内,该人没有服用或尚未施用来那度胺、氟达拉滨或阿仑单抗。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前的12周内,该人没有服用或尚未施用放射性免疫缀合物。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前的5个半衰期内或4周内,该人没有接受或尚未施用单克隆抗体或抗体-药物缀合物(ADC)疗法。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前的2周内,该人没有接受或尚未施用放射疗法、化疗、激素疗法或靶向小分子疗法。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不具有来自先前疗法的尚未消退至 $\leq 2$ 级(根据NCI CTCAE,版本4.0)的临床显著毒性(脱发症除外)。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前的2周内,该人没有服用或尚未施用全身性免疫抑制药物,例如泼尼松、硫唑嘌呤、氨甲蝶呤、沙利度胺或抗肿瘤坏死因子药剂。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不具有对人源化或鼠单克隆抗体的严重过敏或过敏性反应的病史。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人对鼠类产品或利妥昔单抗、维泊妥珠单抗或来那度胺制剂的任何组分不具有已知的敏感性或过敏。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不具有在用免疫调节衍生物诸如沙利度胺和来那度胺进行先前治疗之后的多形性红斑、 $\geq 3$ 级皮疹或脱屑(起泡)的病史。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不具有活性细菌、病毒、真菌或其他感染。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人对乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、总乙型肝炎核心抗体(HBcAb)或丙型肝炎病毒(HCV)抗体不呈阳性。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不具有已知的HIV阳性状态病史。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,尚未对该人施用活病毒疫苗的疫苗接种。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不具有进展性多灶性白质脑病病史。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不具有血栓栓塞(TE)预防治疗的禁忌症。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不患有 $\geq 2$ 级神经病。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不患有血液功能不足(例如,血红蛋白 $< 9\text{g/dL}$ ;绝对中性粒细胞计数(ANC) $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ;和/或血小板计数 $< 75 \times 10^9/\text{L}$ ),除非由于潜在的淋巴瘤。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不具有 $< 50\text{mL/min}$ 的经计算的肌酐清除率(使用Cockcroft-Gault公式),除非由于潜在的淋巴瘤。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不具有 $> 2.5 \times$ 正常上限(ULN)的天冬氨酸转氨酶(AST)或丙氨酸转氨酶(ALT),除非由于潜在的淋巴瘤。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不具有 $> 1.5 \times$ ULN的血清总胆红素(或对于患有Gilbert综合征的人为 $> 3 \times$ ULN),除非由于潜在的淋巴瘤。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人在不存在治疗性抗凝的情况下,不具有 $> 1.5 \times$ ULN的国际标准化比值(INR)或凝血酶原时间(PT),除非由于潜在的淋巴瘤。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人未证明患有重大的、不受控制的伴随疾病,包括重大的心血管疾病(例如,诸如纽约心脏协会III级或IV级心脏病、先前6个月内的心肌梗塞、不稳定的心律失常或不稳定的心绞痛)或重大的肺部疾病(例如,阻塞性肺病或支气管痉挛病史)。在一些实施例中,在

根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人不患有其他恶性肿瘤,但以下情况除外:经治愈性治疗的原位子宫颈癌、预后良好的乳腺原位导管癌、基底或鳞状细胞皮肤癌、I期黑色素瘤、低级别和早期局限性前列腺癌、或任何先前经过治疗并且在本文所述的方法中的任一项开始治疗之前 $\geq 2$ 年未经治疗而已处于缓解的恶性肿瘤。在一些实施例中,在根据本文所述的方法中的任一项开始治疗之前,该人在不存在狼疮抗凝剂的情况下,不具有 $> 1.5 \times \text{ULN}$ 的部分凝血活酶时间(PTT)或活化部分凝血活酶时间(aPTT),除非由于潜在的淋巴瘤。

[0276] IV. 包含抗CD79b抗体和药物/细胞毒性剂的免疫缀合物(“抗CD79b免疫缀合物”)

[0277] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含:靶向癌细胞(诸如弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)细胞)的抗CD79b抗体、药物部分(D),以及将Ab附接至D的接头部分(L)。在一些实施例中,抗CD79b抗体通过一个或多个氨基酸残基,诸如赖氨酸和/或半胱氨酸附接至接头部分(L)。在一些式Ab-(L-D)<sub>p</sub>中,其中:(a) Ab为抗CD79b抗体,其与癌细胞(例如,DLBCL细胞)表面上的CD79b结合;(b) L为接头;(c) D为细胞毒性剂;并且(d) p在1至8的范围内。

[0278] 一种示例性抗CD79b免疫缀合物包含式I:

[0279] (I) Ab-(L-D)<sub>p</sub>

[0280] 其中p为1至约20(例如,1至15、1至10、1至8、2至5或3至4)。在一些实施例中,可缀合至抗CD79b抗体的药物部分的数量受限于游离半胱氨酸残基的数量。在一些实施例中,游离半胱氨酸残基通过本文其他地方所述的方法引入抗体氨基酸序列中。式I的示例性抗CD79b免疫缀合物包含但不限于以下抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含1、2、3或4个工程化半胱氨酸(Lyon, R.等人(2012) *Methods in Enzym.* 502:123-138)。在一些实施例中,在不使用工程化的情况下的,一个或多个游离半胱氨酸残基已存在于抗CD79b抗体中,在这种情况下,现有游离半胱氨酸残基可用于将抗CD79b抗体缀合至药物/细胞毒性剂。在一些实施例中,在将抗CD79b抗体缀合至药物/细胞毒性剂之前,使该抗体暴露于还原条件,以便生成一个或多个游离半胱氨酸残基。

[0281] A. 示例性接头

[0282] “接头”(L)为可用于将一个或多个药物部分(D)连接至抗CD79b抗体(Ab)以形成式I的抗CD79b免疫缀合物的双官能或多官能部分。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物可使用具有反应性官能团以共价附接至药物和抗CD79b抗体的接头来制备。例如,在一些实施例中,抗CD79b抗体(Ab)的半胱氨酸硫醇可与接头或药物-接头中间体的反应性官能团形成键以制备抗CD79b免疫缀合物。

[0283] 在一个方面,接头具有能够与抗CD79b抗体上存在的游离半胱氨酸反应以形成共价键的官能团。示例性的反应性官能团包括但不限于例如:马来酰亚胺、卤代乙酰胺、 $\alpha$ -卤代乙酰基、活化酯诸如琥珀酰亚胺酯、4-硝基苯酯、五氟苯酯、四氟苯酯、酸酐、酰氯、磺酰氯、异氰酸酯和异硫氰酸酯。参见例如,Klussman等人(2004), *Bioconjugate Chemistry* 15(4):765-773的第766页的缀合方法,以及本文的实例。

[0284] 在一些实施例中,接头具有能够与抗CD79b抗体上存在的亲电基团反应的官能团。示例性亲电基团包括但不限于例如:醛和酮羰基基团。在一些实施例中,接头的反应性官能团的杂原子可与抗体上的亲电基团反应,并形成与抗体单元的共价键。示例性反应性官能团包括但不限于例如:酰肼、肟、氨基、肼、氨硫脲、肼甲酸苄酯和芳基酰肼。

[0285] 在一些实施例中,接头包含一个或多个接头组分。示例性接头组分包括例如6-马来酰亚氨基己酰基(“MC”)、马来酰亚氨基丙酰基(“MP”)、缬氨酸-瓜氨酸(“val-cit”或“vc”)、丙氨酸-苯丙氨酸(“ala-phe”)、对氨基苄氧基羰基(“PAB”)、N-琥珀酰亚氨基4-(2-吡啶硫基)戊酸酯(“SPP”)和4-(N-马来酰亚氨基甲基)环己烷-1羧酸酯(“MCC”)。各种接头组分在本领域中是已知的,其中一些如下文所述。

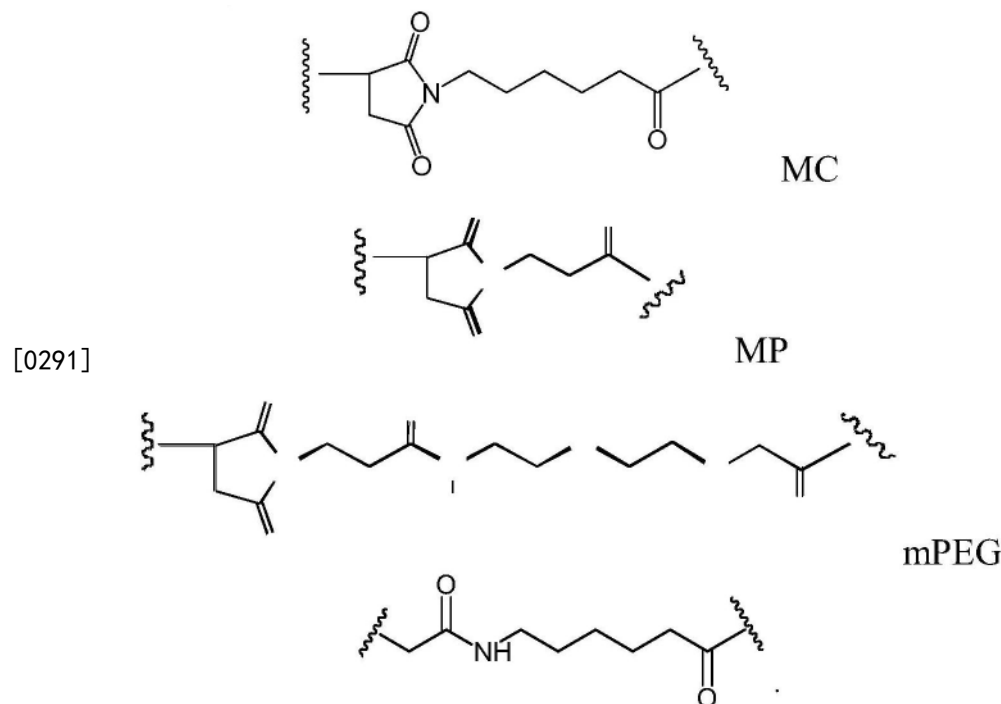
[0286] 在一些实施例中,接头为促进药物释放的“可切割接头”。非限制性示例性可切割接头包括酸不稳定的接头(例如,包含脞)、蛋白酶敏感的(例如,肽酶敏感的)接头、光不稳定的接头或含二硫化物的接头(Chari等人,Cancer Research 52:127-131(1992);US 5208020)。

[0287] 在某些实施例中,接头(L)具有下式II:

[0288] (II) —Aa-Ww-Yy

[0289] 其中A为“拉伸单元”,并且a为0至1的整数;W为“氨基酸单元”,并且w为0至12的整数;Y为“间隔单元”,并且y为0、1或2;并且Ab、D和p如上文针对式I所定义。此类接头的示例性实施例描述于美国专利号7,498,298中,该专利明确地以引用方式并入本文。

[0290] 在一些实施例中,接头组分包含将抗体与另一接头组分或药物部分连接的“拉伸单元”。非限制性示例性拉伸单元如下所示(其中波浪线表示与抗体、药物或其他接头组分共价附接的位点):

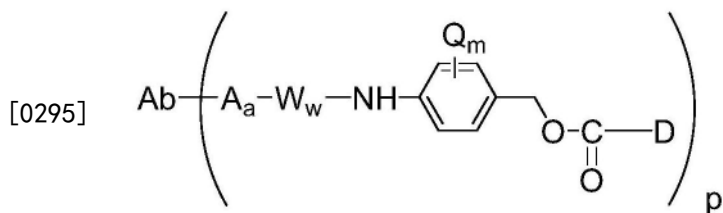


[0292] 在一些实施例中,接头组分包含“氨基酸单元”。在一些此类实施例中,氨基酸单元使蛋白酶能够切割接头,从而促进药物/细胞毒性剂在暴露于细胞内蛋白酶诸如溶酶体酶后从抗CD79b免疫缀合物中释放出来(Doronina等人(2003)Nat. Biotechnol. 21:778-784)。示例性氨基酸单元包括但不限于氨基酸、三肽、四肽和五肽。示例性二肽包括但不限于缬氨酸-瓜氨酸(vc或val-cit)、丙氨酸-苯基丙氨酸(af或ala-phe);苯基丙氨酸-赖氨酸(fk或phe-lys);苯基丙氨酸-高赖氨酸(phe-homolys);以及N-甲基-缬氨酸-瓜氨酸(Me-val-cit)。示例性三肽包括但不限于甘氨酸-缬氨酸-瓜氨酸(gly-val-cit)和甘氨酸-甘氨酸-

甘氨酸(gly-gly-gly)。氨基酸单元可以包括天然存在的氨基酸残基和/或次要氨基酸和/或非天然存在的氨基酸类似物,诸如瓜氨酸。氨基酸单元可经过设计和优化,以通过特定的酶(例如,肿瘤相关的蛋白酶、组织蛋白酶B、C和D或纤溶酶蛋白酶)进行酶切。

[0293] 在一些实施例中,接头组分包含“间隔”单元,该“间隔”单元直接或通过拉伸单元和/或氨基酸单元间接地将抗体连接至药物部分。间隔单元可为“自消除”或“非自消除”的。“非自消除”间隔单元是其中间隔单元的一部分或全部在切割ADC后保持与药物部分结合的间隔单元。非自消除间隔单元的实例包括但不限于甘氨酸间隔单元和甘氨酸-甘氨酸间隔单元。在一些实施例中,包含甘氨酸-甘氨酸间隔单元的ADC被肿瘤细胞相关蛋白酶酶切,导致甘氨酸-甘氨酸-药物部分从ADC的其余部分释放出来。在一些此类实施例中,甘氨酸-甘氨酸-药物部分在肿瘤细胞中经过水解步骤,从而将甘氨酸-甘氨酸间隔单元从药物部分上切割下来。

[0294] “自消除”间隔单元可释放药物部分。在某些实施例中,接头的间隔单元包含对氨基苄基单元。在一些此类实施例中,对氨基苯甲醇通过酰胺键附接至氨基酸单元,并且在苄醇和药物之间形成氨基甲酸酯、甲基氨基甲酸酯或碳酸酯(Hamann等人(2005) *Expert Opin. Ther. Patents* (2005) 15:1087-1103)。在一些实施例中,间隔单元为对氨基苄氧基羰基(PAB)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含自消除接头,该接头包含以下结构:

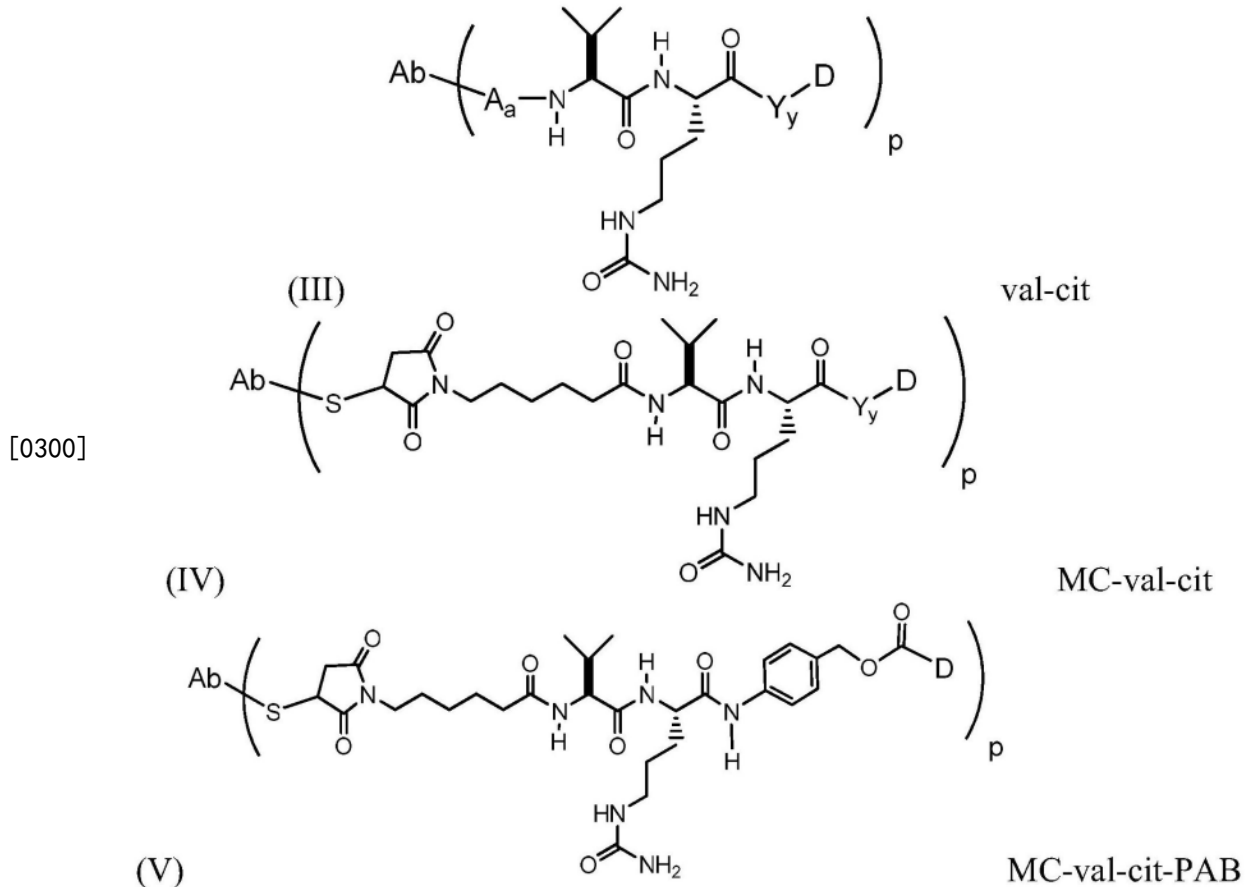


[0296] 其中Q为-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、-卤素、-硝基或-氰基;m为0至4范围内的整数;并且p在1至约20的范围内。在一些实施例中,p在1至10、1至7、1至5或1至4的范围内。

[0297] 自消除间隔基的其他实例包括但不限于在电子上与PAB基团类似的芳族化合物,诸如2-氨基咪唑-5-甲醇衍生物(美国专利号7,375,078;Hay等人(1999) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237)和邻或对氨基苄基缩醛。在一些实施例中,可使用在酰胺键水解时发生环化的间隔基,诸如取代和未取代的4-氨基丁酸酰胺(Rodrigues等人(1995) *Chemistry Biology* 2:223)、适当取代的双环[2.2.1]和双环[2.2.2]环体系(Storm等人(1972) *J. Amer. Chem. Soc.* 94:5815)和2-氨基苯基丙酸酰胺(Amsberry等人(1990) *J. Org. Chem.* 55:5867)。药物与甘氨酸残基的α-碳的连接为可用于ADC中的自消除间隔基的另一实例(Kingsbury等人(1984) *J. Med. Chem.* 27:1447)。

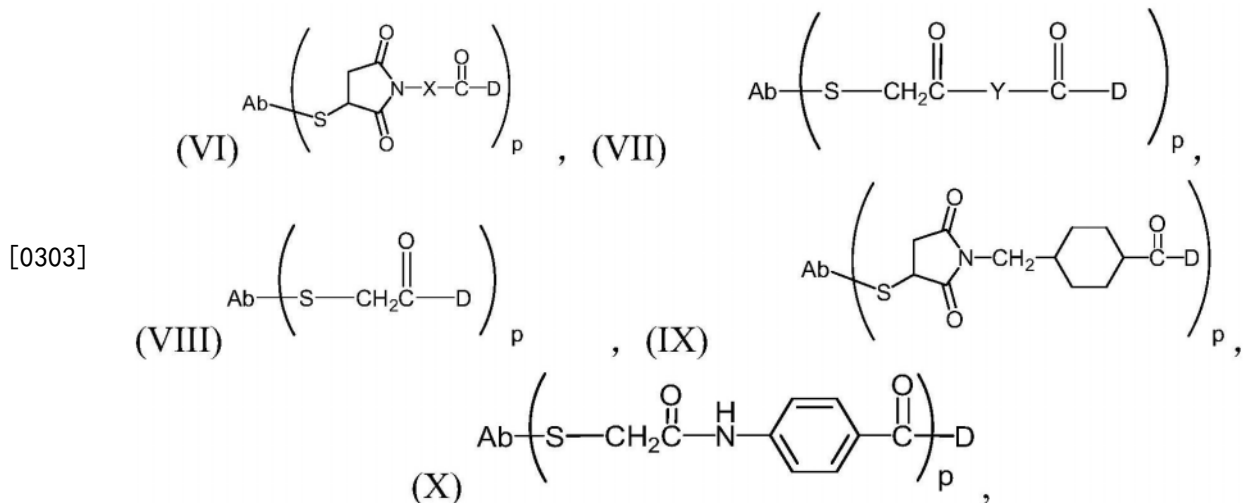
[0298] 在一些实施例中,接头L可为用于通过支化多官能接头部分将多于一个药物部分共价附接至抗体的树枝型接头(Sun等人(2002) *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters* 12:2213-2215;Sun等人(2003) *Bioorganic&Medicinal Chemistry* 11:1761-1768)。树枝状接头可增加药物与抗体的摩尔比,即负载量,其与ADC的功效有关。因此,在抗体仅带有一个反应性半胱氨酸硫醇基团的情况下,可通过树枝状接头附接大量药物部分。

[0299] 以下在式III、IV、V的抗CD79免疫缀合物的上下文中示出了非限制性示例性接头:

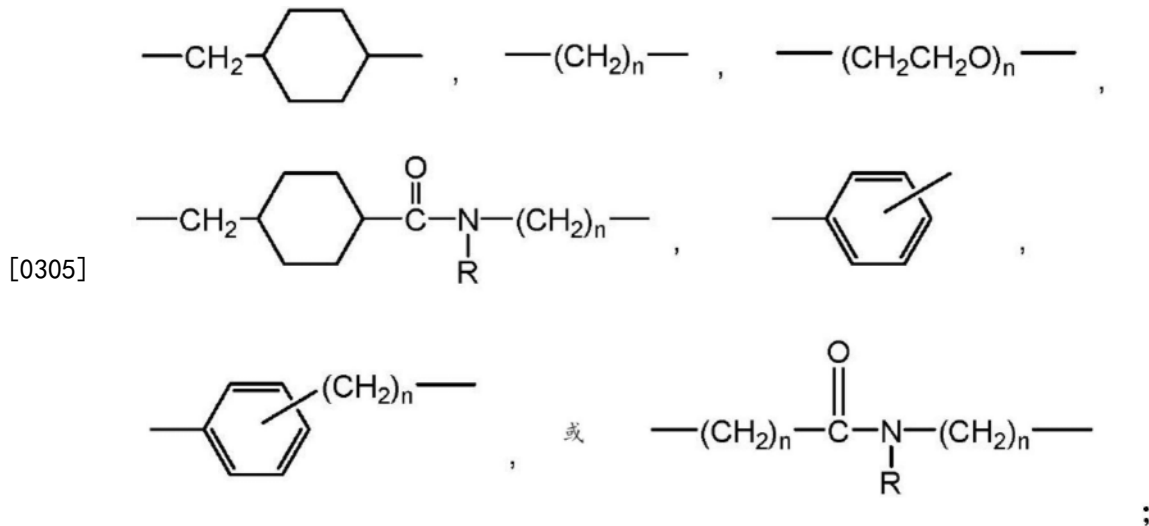


[0301] 其中(Ab)为抗CD79b抗体,(D)为药物/细胞毒性剂,“Val-Cit”为缬氨酸-瓜氨酸二肽,MC为6-马来酰亚胺基己酰基,PAB为对氨基苄氧基羰基,并且p为1至约20(例如,1至15、1至10、1至8、2至5或3至4)。

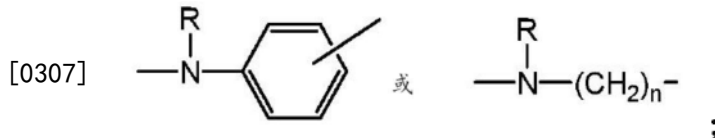
[0302] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含以下式VI-V中的任一者所示的结构:



[0304] 其中X为:



[0306] Y为:



[0308] 每个R独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;n为1至12。

[0309] 通常,肽型接头可通过在两个或更多个氨基酸和/或肽片段之间形成肽键来制备。此类肽键可以例如根据液相合成方法来制备(例如,E.Schröder和K.Lübke(1965)“The Peptides”,第1卷,第76至136页,Academic Press)。

[0310] 在一些实施例中,接头被调节溶解度和/或反应性的基团取代。作为非限制性实例,带电的取代基诸如磺酸盐(-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>)或铵可以增加接头试剂的水溶性,并且促进接头试剂与抗体和/或药物部分的偶合反应,或者促进Ab-L(抗CD79b抗体-接头中间体)与D的偶合反应或D-L(药物/细胞毒性剂-接头中间体)与Ab的偶合反应,取决于制备抗CD79b免疫缀合物所采用的合成路线。在一些实施例中,接头的一部分与抗体偶联并且接头的一部分与药物偶联,然后抗CD79b Ab-(接头部分)<sup>a</sup>与药物/细胞毒性剂-(接头部分)<sup>b</sup>偶联,以形成式I的抗CD79b免疫缀合物。在一些此类实施例中,抗CD79b抗体包含多于一个(接头部分)<sup>a</sup>取代基,使得多于一种药物/细胞毒性剂偶联至式I的抗CD79b免疫缀合物中的抗CD79b抗体。

[0311] 本文提供的抗CD79b免疫缀合物明确考虑但不限于用以下接头试剂制备的抗CD79b免疫缀合物:双-马来酰亚胺基-三氧乙二醇(BMPEO)、N-(β-马来酰亚胺基丙氧基)-N-羟基琥珀酰亚胺酯(BMPS)、N-(ε-马来酰亚胺基己酰氧基)琥珀酰亚胺酯(EMCS)、N-[γ-马来酰亚胺基丁酰氧基]琥珀酰亚胺酯(GMBS)、1,6-己烷-双-乙烯基砜(HBVS)、琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧基-(6-酰胺己酸酯)(LC-SMCC)、间马来酰亚胺苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯(MBS)、4-(4-N-马来酰亚胺苯基)丁酸酞肼(MPBH)、琥珀酰亚胺基3-(溴乙酰氨基)丙酸酯(SBAP)、琥珀酰亚胺基碘乙酸酯(SIA)、琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(SIAB)、N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)、N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基)戊酸酯(SPP)、琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-甲酸酯(SMCC)、琥珀酰亚胺基4-(对马来酰亚胺苯基)丁酸酯(SMPB)、琥珀酰亚胺基6-[β-马来酰亚胺基丙酰胺]己酸酯(SMPH)、亚氨基四氢噻吩(IT)、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、



疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列;和HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列。

[0317] 在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含选自以下项的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含选自以下项的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[0318] 在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含(a) VH结构域,其包含选自以下项的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;和(iii)HVR-H3,其包含选自SEQ ID NO:23的氨基酸序列;以及(b) VL结构域,其包含选自以下项的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(i)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(ii)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(iii)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含以下项中的至少一者:(i)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和/或(ii)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。

[0319] 在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含以下项中的至少一者:HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和/或HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[0320] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含人源化抗CD79b抗体。在一些实施例中,

抗CD79b抗体包含本文提供的实施例中的任一者中的HVR,并且进一步包含人受体框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。在一些实施例中,人受体框架是人VL $\kappa$ 1 (VL $\kappa$ 1) 框架和/或VH框架VH $\text{III}$ 。在一些实施例中,人源化抗CD79b抗体包含:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,人源化抗CD79b抗体包含:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[0321] 在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含与SEQ ID NO:19的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性的重链可变结构域(VH)序列。在一些实施例中,VH序列与SEQ ID NO:19的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同一性,含有相对于参考序列的取代(例如保守取代)、插入或缺失,但是包含该序列的抗CD79b免疫缀合物保留了与CD79b结合的能力。在一些实施例中,在SEQ ID NO:19中,总共有1至10个氨基酸被取代、插入和/或缺失。在一些实施例中,在SEQ ID NO:19中,总共有1至5个氨基酸被取代、插入和/或缺失。在一些实施例中,取代、插入或缺失发生在HVR之外的区域(即,在FR中)。在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含SEQ ID NO:19的VH序列,其包括该序列的翻译后修饰。在一些实施例中,VH包含选自以下项的一个、两个或三个HVR:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列,(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列,以及(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列。

[0322] 在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含与SEQ ID NO:20的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性的轻链可变结构域(VL)。在某些实施例中,VL序列与SEQ ID NO:20的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同一性,包含相对于参考序列的取代(例如保守取代)、插入或缺失,但是包含该序列的抗CD79b免疫缀合物保留了与CD79b结合的能力。在某些实施例中,在SEQ ID NO:20中,总共有1至10个氨基酸被取代、插入和/或缺失。在某些实施例中,在SEQ ID NO:20中,总共有1至5个氨基酸被取代、插入和/或缺失。在某些实施例中,该取代、插入或缺失发生在HVR之外的区域(即,在FR中)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含SEQ ID NO:20的VL序列,其包括该序列的翻译后修饰。在一些实施例中,VL包含选自以下项的一个、两个或三个HVR:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,VL包含选自以下项的一个、两个或三个HVR:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[0323] 在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含抗CD79b抗体,该抗

CD79b抗体包含如本文提供的实施例中的任一者中的VH以及如本文提供的实施例中的任一者中的VL。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体分别包含SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20的VH和VL序列,其包括那些序列的翻译后修饰。

[0324] 在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体与本文所述的抗CD79b抗体结合至相同的表位。例如,在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体与包含SEQ ID NO:19的VH序列和SEQ ID NO:20的VL序列的抗CD79b抗体结合至相同的表位。

[0325] 在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体为单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体或人抗体。在一些实施例中,免疫缀合物包含本文所述的抗CD79b抗体的抗原结合片段,例如,Fv、Fab、Fab'、scFv、双体抗体或F(ab')<sub>2</sub>片段。在一些实施例中,免疫缀合物包含基本上全长的抗CD79b抗体,例如IgG1抗体或本文其他地方所述的其他抗体类别或同种型。

[0326] 在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;并且其中轻链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。

[0327] 在一些实施例中,免疫缀合物为维泊妥珠单抗,如WHO Drug Information,第26卷,第4期,2012中所述,(拟定的INN:清单108),其全部内容通过引用明确地并入本文。如WHO Drug Information,第26卷,第4期,2012中所示,维泊妥珠单抗具有以下结构:免疫球蛋白G1-κ奥瑞他汀(auristatin)E缀合物,抗[智人CD79B(免疫球蛋白相关的CD79β)],与奥瑞他汀E结合的人源化单克隆抗体;γ1重链(1-447)[人源化VH(智人IGHV3-66\*01(79.60%)-(IGHD)-IGHJ4\*01)[8.8.13](1-120)-智人IGHG1\*03(CH1 R120>K(214)(121-218),铰链(219-233)、CH2(234-343)、CH3(344-448)、CHS(449-450))(121-450)],(220-218')-二硫键(如果未缀合),具有κ轻链(1'-218')[人源化V-KAPPA(智人IGKV1-39\*01(80.00%)-IGKJ1\*01)[11.3.9](1'-112')-智人IGKC\*01(113'-218')];二聚体(226-226":229-229")-双二硫键;经由可裂解的马来酰亚胺己酰基-戊酰基-瓜胺酸基-对氨基苄基氨基甲酸酯(mc-val-cit-PABC)接头,以平均3至4个半胱氨酰基与单甲基奥瑞他汀E(MMAE)结合;维泊妥珠单抗的重链具有以下序列:

- EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA  
PGKGLEWIGE 50
- ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED  
TAVYYCTRRV 100
- PIRLDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA  
ALGCLVKDYF 150
- PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS  
SSLGTQTYIC 200
- [0328] NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV  
FLFPPKPKDT 250
- LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK  
PREEQYNSTY 300
- RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK  
GQPREPQVYT 350
- LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN  
YKTTTPVLDS 400
- DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK  
447 (SEQ ID NO: 56);
- [0329] 维泊妥珠单抗的轻链具有以下序列：  
DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQSVD YEGDSFLNWy  
QKPGKAPKL 50
- LIYAASNLES GVPSRFGSG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEDPL  
100
- TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL  
NNFYPREAKV 150
- QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY  
EKHKVYACEV 200
- THQGLSSPVT KSFNRGEC 218 (SEQ ID NO: 35);
- [0330] 二硫键的位置为：
- [0331] H内:22-96 144-200 261-321 367-425
- [0332] 22”-96” 147”-203” 261”-321” 367”-425”
- [0333] L内:23’-92’ 138’-198’
- [0334] 23”’-92”’ 138””-198””
- [0335] H-L间\*220-218’ 220”-218””
- [0336] H-H间\*226-226” 229-229”’
- [0337] \*不存在两个或三个链间二硫键,该抗体经由硫醚键缀合至每个平均3与4个药物

接头;

[0338] N-糖基化位点为H CH2 N84.4:297,297”,但缺少碳水化合物;

[0339] 并且其他转译后修饰为:缺少H链C末端赖氨酸。因此,在一些实施例中,维泊妥珠单抗的重链具有SEQ ID NO:36的序列。

[0340] C. 药物/细胞毒性剂

[0341] 抗CD79免疫缀合物包含抗CD79b抗体(例如,本文所述的抗CD79b抗体),该抗CD79b抗体缀合至一种或多种药物/细胞毒性剂,诸如化疗剂或药物、生长抑制剂、毒素(例如细菌、真菌、植物或动物来源的蛋白质毒素、酶活性毒素或它们的片段)或放射性同位素(即放射性缀合物)。此类免疫缀合物靶向化学治疗分子,其通过将有效的细胞毒性药物靶向表达抗原的癌细胞(诸如肿瘤细胞),结合了抗体与细胞毒性药物的特性(Teicher, B.A. (2009) *Current Cancer Drug Targets* 9:982-1004),从而通过使功效最大化并且使脱靶毒性最小化来提高治疗指数(Carter, P.J. 和 Senter P.D. (2008) *The Cancer Jour.* 14(3):154-169; Chari, R.V. (2008) *Acc. Chem. Res.* 41:98-107)。即,抗CD79免疫缀合物选择性地将有效剂量的药物递送至癌细胞/组织,从而在提高治疗指数(“治疗窗”)的同时实现更高的选择性,即降低有效剂量(Polakakis P. (2005) *Current Opinion in Pharmacology* 5:382-387)。

[0342] 用于本文所提供的方法中的抗CD79免疫缀合物包括具有抗癌活性的那些。在一些实施例中,抗CD79免疫缀合物包含缀合(即共价附接)至药物部分的抗CD79b抗体。在一些实施例中,抗CD79b抗体通过接头共价附接至药物部分。抗CD79免疫缀合物的药物部分(D)可以包括具有细胞毒性或细胞抑制作用的任何化合物、部分或基团。药物部分可通过以下机制赋予其细胞毒性和细胞抑制作用,这些机制包括但不限于微管蛋白结合、DNA结合或嵌入以及对RNA聚合酶、蛋白质合成和/或拓扑异构酶的抑制。示例性药物部分包括但不限于美登木素类、多拉司他汀、奥瑞他汀、加利车霉素、葱环类、杜卡霉素、长春花生物碱类、紫杉烷、单端孢菌素、CC1065、喜树碱、依利奈法德及其具有细胞毒性的立体异构体、等排体、类似物和衍生物。

[0343] (i) 美登素和美登木素类

[0344] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体缀合至一个或多个美登木素类分子。美登木素类是美登素的衍生物,并且是通过抑制微管蛋白聚合而起作用的有丝分裂抑制剂。美登素首先从东非灌木(Maytenus serrata)分离出来(美国专利号3896111)。随后,发现某些微生物也产生美登木素类,诸如美登醇和C-3美登醇酯(美国专利号4,151,042)。例如,美国专利号4,137,230;4,248,870;4,256,746;4,260,608;4,265,814;4,294,757;4,307,016;4,308,268;4,308,269;4,309,428;4,313,946;4,315,929;4,317,821;4,322,348;4,331,598;4,361,650;4,364,866;4,424,219;4,450,254;4,362,663;和4,371,533中公开了合成美登素。

[0345] 美登木素类药物部分是抗体-药物缀合物中有吸引力的药物部分,因为它们:(i) 相对容易通过发酵或者发酵产物的化学修饰或衍生化来制备,(ii) 易于用适合通过非二硫键与抗体缀合的官能团衍生化,(iii) 在血浆中稳定,和(iv) 有效抗多种肿瘤细胞系。

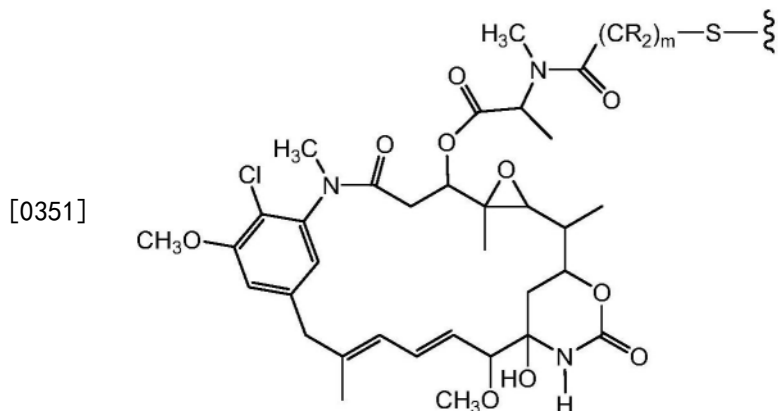
[0346] 适合用作美登木素类药物部分的某些美登木素类是本领域已知的,并且可根据已知方法从天然来源中分离或使用基因工程技术来生产(参见,例如Yu等人(2002) *PNAS* 99:7968-7973)。美登木素类也可以根据已知方法合成制得。

[0347] 示例性美登木素类药物部分包括但不限于具有经修饰的芳环的那些,诸如:C-19-脱氯(美国专利号4256746)(例如,通过安那托霉素(ansamycin)P2的氢化铝锂还原制备);C-20-羟基(或C-20-去甲基)+/-C-19-脱氯(美国专利号4361650和4307016)(例如,通过使用链霉菌属或放线菌属的去甲基化或使用LAH脱氯来制备);和C-20-去甲氧基、C-20-酰氧基(-OCOR)、+/-脱氯(美国专利号4,294,757)(例如,通过使用酰氯进行酰化来制备)以及在芳环的其他位置处具有修饰的那些。

[0348] 示例性美登木素类药物部分还包括具有如下修饰的那些,诸如:C-9-SH(美国专利号4424219)(例如,通过使美登醇与 $H_2S$ 或 $P_2S_5$ 反应来制备);C-14-烷氧基甲基(去甲氧基/ $CH_2OR$ )(US 4331598);C-14-羟甲基或酰氧基甲基( $CH_2OH$ 或 $CH_2OAc$ )(美国专利号4450254)(例如,由诺卡氏菌属制备);C-15-羟基/酰氧基(US 4364866)(例如通过用链霉菌属转化美登醇来制备);C-15-甲氧基(美国专利号4313946和4315929)(例如,分离自滑桃(*Trewia nudiflora*));C-18-N-去甲基(美国专利号4362663和4322348)(例如,通过用链霉菌属对美登醇进行去甲基化来制备);和4,5-脱氧(US 4371533)(例如,通过美登醇的三氯化钛/LAH还原来制备)。

[0349] 美登木素类化合物上的许多位置可用作连接位置。例如,可以使用常规的偶联技术通过与羟基基团反应形成酯键。在一些实施例中,反应可以在具有羟基的位置C-3、经羟甲基修饰的位置C-14、经羟基修饰的位置C-15和具有羟基的位置C-20处进行。在一些实施例中,在美登醇或美登醇类似物的位置C-3处形成连接。

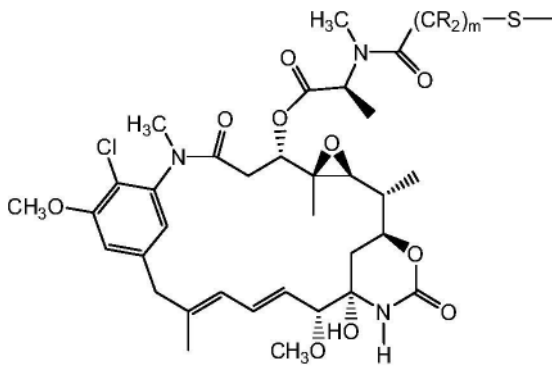
[0350] 美登木素类药物部分包括具有以下结构的那些:



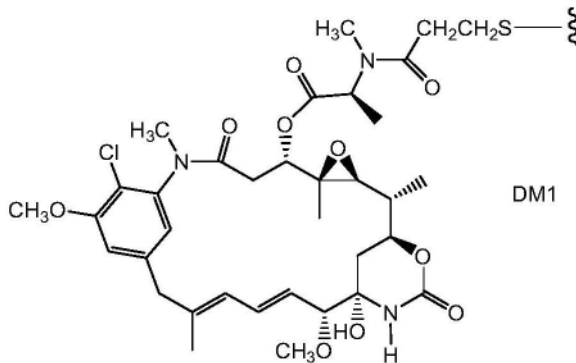
[0352] 其中波浪线表示美登木素类药物部分的硫原子与抗CD79b免疫缀合物的接头的共价附接。每个R可独立地为H或 $C_1-C_6$ 烷基。将酰氨基附接至硫原子的亚烷基链可为甲基、乙烷基或丙基,即,m为1、2或3(US 633410;US 5208020;Chari等人(1992)Cancer Res.52:127-131;Liu等人(1996)Proc.Natl.Acad.Sci USA 93:8618-8623)。

[0353] 美登木素类药物部分的所有立体异构体均考虑用于本文提供的方法中使用的抗CD79b免疫缀合物,即手性碳上R和S构型的任意组合(US 7276497;US 6913748;US 6441163;US 633410(RE39151);US 5208020;Widdison等人(2006)J.Med.Chem.49:4392-4408,其全文以引用方式并入本文)。在一些实施例中,美登木素类药物部分具有以下立体化学结构:

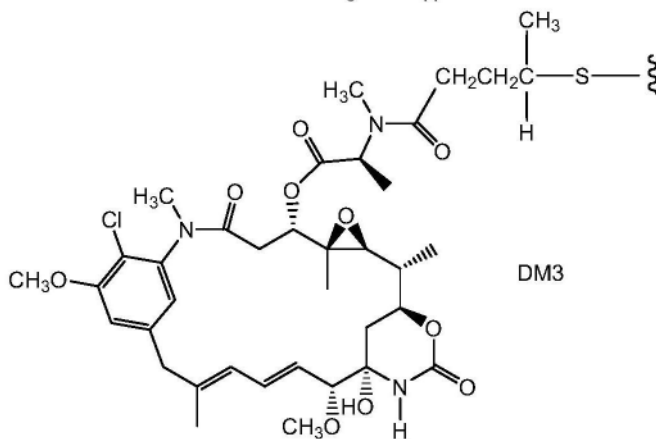
[0354]



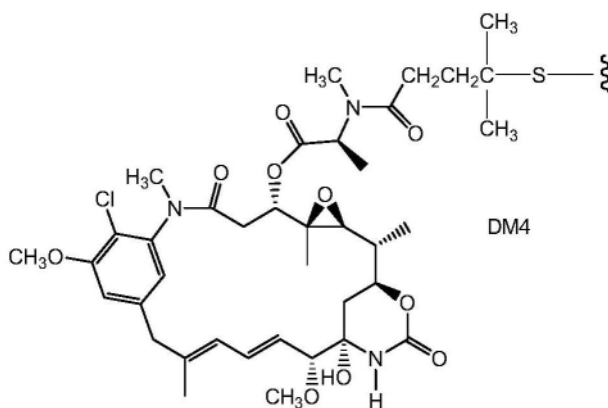
[0355] 美登木素类药物部分的示例性实施例包括但不限于DM1;DM3;和DM4,其具有以下结构:



[0356]

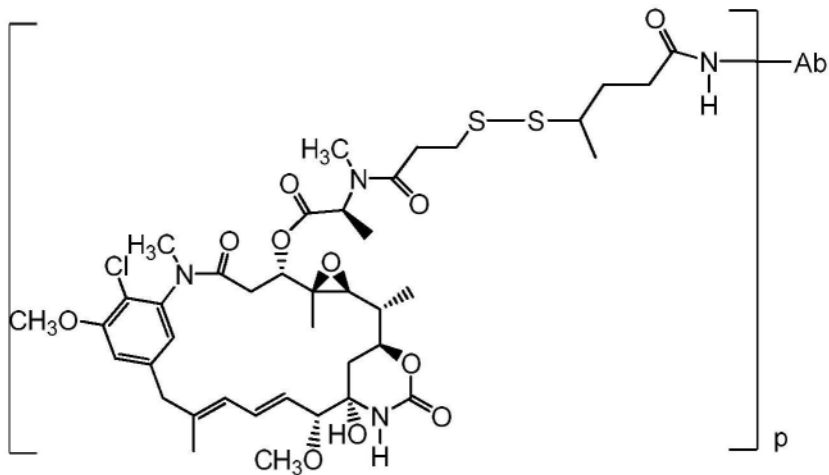


[0357]



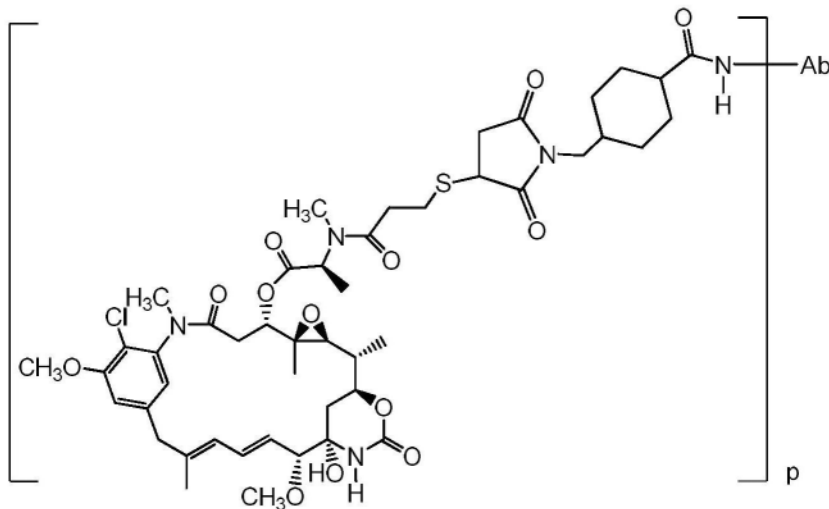
[0358] 其中波浪线表示药物的硫原子与抗CD79b免疫缀合物的接头(L)的共价附接。

[0359] 其他示例性美登木素类抗CD79b免疫缀合物具有以下结构和缩写(其中Ab为抗CD79b抗体,并且p为1至约20。在一些实施例中,p为1至10,p为1至7,p为1至5,或p为1至4):



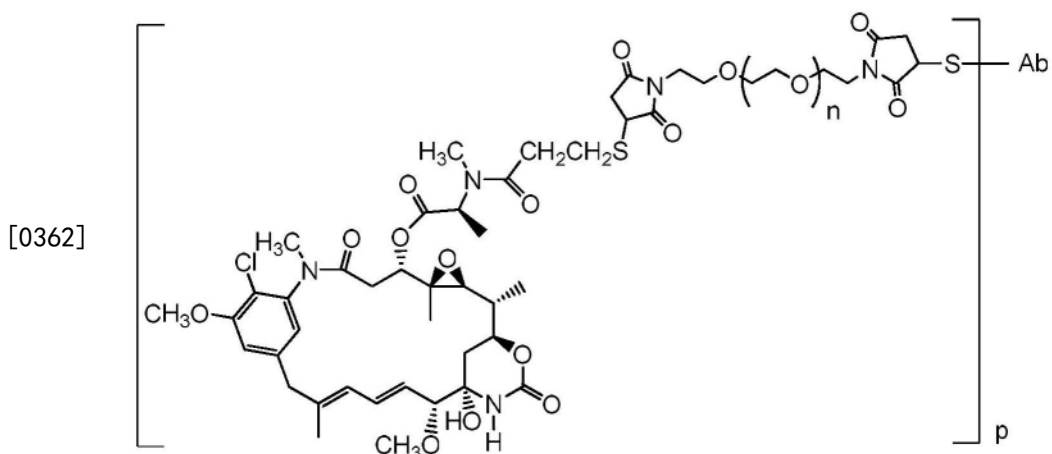
Ab-SPP-DM1

[0360]



Ab-SMCC-DM1

[0361] 其中DM1通过BMPEO接头与抗体的硫醇基团连接的示例性抗体-药物缀合物具有以下结构和缩写：



[0363] 其中Ab为抗CD79b抗体；n为0、1或2；并且p为1至约20。在一些实施例中，p为1至10，p为1至7，p为1至5，或p为1至4。

[0364] 包含美登木素类的免疫缀合物、其制备方法及其治疗用途公开于例如美国专利号5,208,020和5,416,064；US2005/0276812 A1；和欧洲专利EP 0 425 235B1中，这些专利的

公开内容以引用方式明确并入本文。另参见:Liu等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA 93:8618-8623(1996);和Chari等人Cancer Research 52:127-131(1992)。

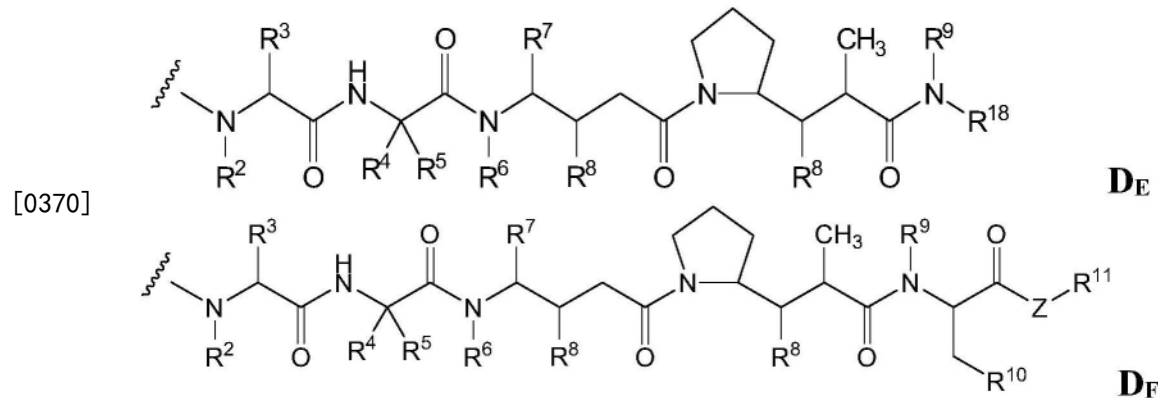
[0365] 在一些实施例中,抗CD79b抗体-美登木素类缀合物可通过将抗CD79b抗体与美登木素类分子化学连接来制备,而不会显著降低抗体或美登木素类分子的生物学活性。参见,例如美国专利号5,208,020(其公开内容以引用方式明确地并入本文)。在一些实施例中,每个抗体分子平均缀合3-4个美登木素类分子的抗CD79b免疫缀合物已表现出增强靶细胞的细胞毒性而对抗体的功能或溶解度无负面影响的功效。在某些情况下,预计即使一个毒素/抗体分子也比使用裸抗CD79b抗体具有更强的细胞毒性。

[0366] 用于制备抗体-美登木素类缀合物的示例性连接基团包括,例如,本文所述的那些以及以下文献中公开的那些:美国专利号5208020;EP专利0 425 235B1;Chari等人Cancer Research 52:127-131(1992);US 2005/0276812A1;和US2005/016993 A1,它们的公开内容以引用方式明确地并入本文。

[0367] (2) 奥瑞他汀和多拉司他汀

[0368] 药物部分包括多拉司他汀、奥瑞他汀及其类似物和衍生物(US 5635483;US 5780588;US 5767237;US 6124431)。奥瑞他汀为海洋软体动物化合物多拉司他汀-10的衍生物。虽然不希望受任何特定理论的约束,但已显示多拉司他汀和奥瑞他汀干扰微管动力学、GTP水解以及核和细胞分裂(Woyke等人(2001)Antimicrob.Agents and Chemother.45(12):3580-3584),并且具有抗癌活性(US 5663149)和抗真菌活性(Pettit等人(1998)Agents Chemother.42:2961-2965)。多拉司他汀/奥瑞他汀药物部分可通过肽药物部分的N(氨基)末端或C(羧基)末端附接至抗体(WO 02/088172;Doronina等人(2003)Nature Biotechnology21(7):778-784;Francisco等人(2003)Blood 102(4):1458-1465)。

[0369] 示例性奥瑞他汀实施例包括US 7498298和US 7659241中公开的N末端连接的单甲基奥瑞他汀药物部分D<sub>E</sub>和D<sub>F</sub>,其公开内容全文以引用方式明确地并入本文:



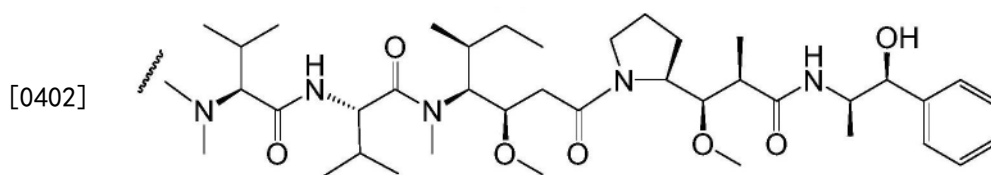
[0371] 其中D<sub>E</sub>和D<sub>F</sub>的波浪线表示与抗体或抗体接头组分的共价附接位点,并且在每个位置处独立地:

[0372] R<sup>2</sup>选自H和C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;

[0373] R<sup>3</sup>选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环、芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环)、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>杂环和C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>杂环);

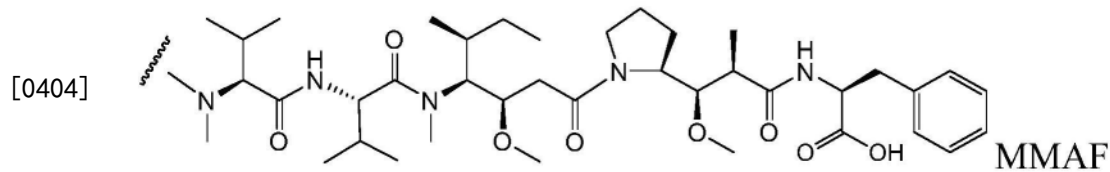
[0374] R<sup>4</sup>选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环、芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环)、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>杂环和C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>杂环);

- [0375]  $R^5$ 选自H和甲基;
- [0376] 或者 $R^4$ 和 $R^5$ 联合形成碳环,并且具有式 $-(CR^aR^b)_n-$ ,其中 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自H、 $C_1-C_8$ 烷基,并且 $C_3-C_8$ 碳环和n选自2、3、4、5和6;
- [0377]  $R^6$ 选自H和 $C_1-C_8$ 烷基;
- [0378]  $R^7$ 选自H、 $C_1-C_8$ 烷基、 $C_3-C_8$ 碳环、芳基、 $C_1-C_8$ 烷基-芳基、 $C_1-C_8$ 烷基- $(C_3-C_8$ 碳环)、 $C_3-C_8$ 杂环和 $C_1-C_8$ 烷基- $(C_3-C_8$ 杂环);
- [0379] 每个 $R^8$ 独立地选自H、OH、 $C_1-C_8$ 烷基、 $C_3-C_8$ 碳环和O- $(C_1-C_8$ 烷基);
- [0380]  $R^9$ 选自H和 $C_1-C_8$ 烷基;
- [0381]  $R^{10}$ 选自芳基或 $C_3-C_8$ 杂环;
- [0382] Z为O、S、NH或 $NR^{12}$ ,其中 $R^{12}$ 为 $C_1-C_8$ 烷基;
- [0383]  $R^{11}$ 选自H、 $C_1-C_{20}$ 烷基、芳基、 $C_3-C_8$ 杂环、 $-(R^{13}O)_m-R^{14}$ 或 $-(R^{13}O)_m-CH(R^{15})_2$ ;
- [0384] m为1-1000范围内的整数;
- [0385]  $R^{13}$ 为 $C_2-C_8$ 烷基;
- [0386]  $R^{14}$ 为H或 $C_1-C_8$ 烷基;
- [0387]  $R^{15}$ 在每次出现时独立地为H、COOH、 $-(CH_2)_n-N(R^{16})_2$ 、 $-(CH_2)_n-SO_3H$ 或 $-(CH_2)_n-SO_3-C_1-C_8$ 烷基;
- [0388]  $R^{16}$ 在每次出现时独立地为H、 $C_1-C_8$ 烷基或 $-(CH_2)_n-COOH$ ;
- [0389]  $R^{18}$ 选自 $-C(R^8)_2-C(R^8)_2$ -芳基、 $-C(R^8)_2-C(R^8)_2$ - $(C_3-C_8$ 杂环)和 $-C(R^8)_2-C(R^8)_2$ - $(C_3-C_8$ 碳环);并且
- [0390] n为0至6范围内的整数。
- [0391] 在一个实施例中, $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^7$ 独立地为异丙基或仲丁基,并且 $R^5$ 为-H或甲基。在一个示例性实施例中, $R^3$ 和 $R^4$ 各自为异丙基, $R^5$ 为-H,并且 $R^7$ 为仲丁基。
- [0392] 在又一个实施例中, $R^2$ 和 $R^6$ 各自为甲基,并且 $R^9$ 为-H。
- [0393] 在又一个实施例中, $R^8$ 在每次出现时为 $-OCH_3$ 。
- [0394] 在一个示例性实施例中, $R^3$ 和 $R^4$ 各自为异丙基, $R^2$ 和 $R^6$ 各自为甲基, $R^5$ 为-H, $R^7$ 为仲丁基, $R^8$ 在每次出现时为 $-OCH_3$ ,并且 $R^9$ 为-H。
- [0395] 在一个实施例中,Z为-O-或-NH-。
- [0396] 在一个实施例中, $R^{10}$ 为芳基。
- [0397] 在一个示例性实施例中, $R^{10}$ 为苯基。
- [0398] 在一个示例性实施例中,当Z为-O-时, $R^{11}$ 为-H、甲基或t-丁基。
- [0399] 在一个实施例中,当Z为-NH时, $R^{11}$ 为 $-CH(R^{15})_2$ ,其中 $R^{15}$ 为 $-(CH_2)_n-N(R^{16})_2$ ,并且 $R^{16}$ 为 $C_1-C_8$ 烷基或 $-(CH_2)_n-COOH$ 。
- [0400] 在另一个实施例中,当Z为-NH时, $R^{11}$ 为 $-CH(R^{15})_2$ ,其中 $R^{15}$ 为 $-(CH_2)_n-SO_3H$ 。
- [0401] 式D<sub>E</sub>的一个示例性奥瑞他汀实施列为MMAE,其中波浪线表示与抗CD79b免疫缀合物的接头(L)的共价衔接:



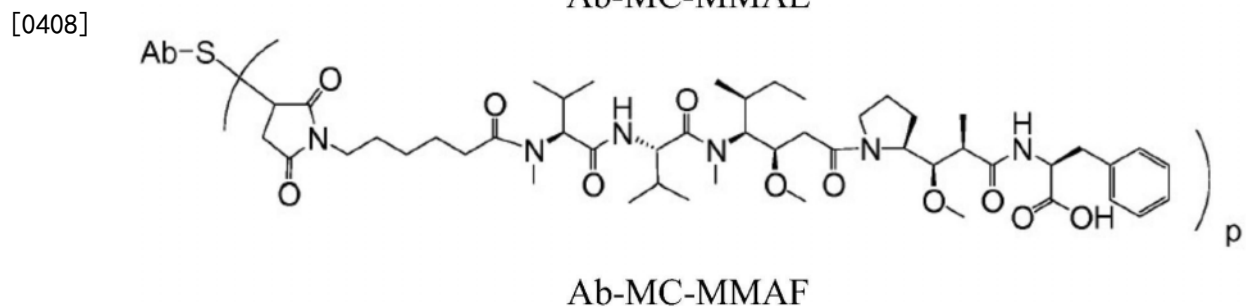
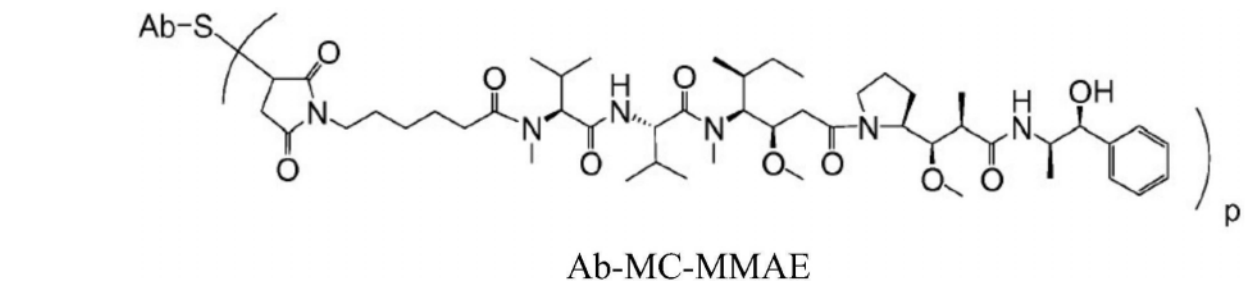
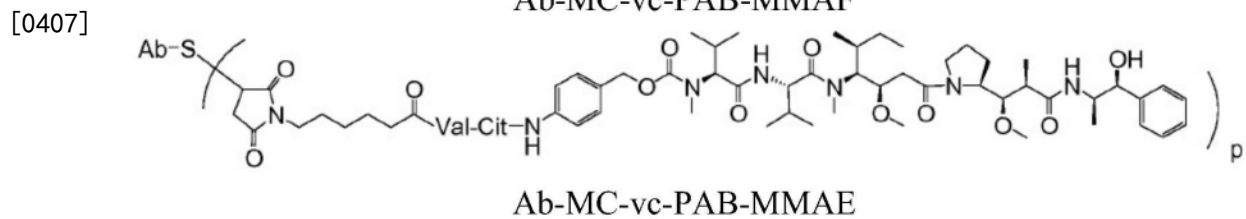
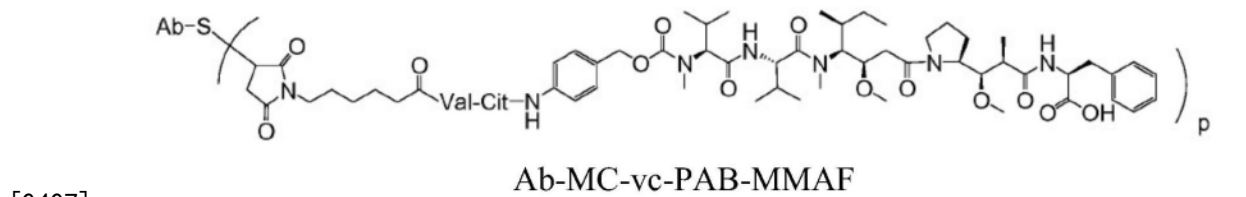
MMAE

[0403] 式D<sub>F</sub>的一个示例性奥瑞他汀实施例为MMAF,其中波浪线表示与抗CD79b免疫缀合物的接头(L)的共价衔接:



[0405] 其他示例性实施例包括在五肽奥瑞他汀药物部分的C末端具有苯丙氨酸羧基修饰的单甲基缬氨酸化合物(WO 2007/008848)以及在五肽奥瑞他汀药物部分的C末端具有苯丙氨酸侧链修饰的单甲基缬氨酸化合物(WO 2007/008603)。

[0406] 包含MMAE或MMAF和各种接头组分的式I的抗CD79b免疫缀合物的非限制性示例性实施例具有以下结构和缩写(其中“Ab”为抗CD79b抗体;p为1至约8;“Val-Cit”为缬氨酸-瓜氨酸二肽;并且“S”为硫原子):



[0409] 在某些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含Ab-MC-vc-PAB-MMAE的结构,其中p为例如约1至约8;约2至约7;约3至约5;约3至约4;或约3.5。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE,例如,抗CD79b免疫缀合物包含MC-vc-PAB-MMAE的结构,其中p为例如约1至约8;约2至约7;约3至约5;约3至约4;或约3.5,其中抗CD79抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;并且其中轻链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为维泊妥珠单抗(CAS编号1313206-42-6)。维泊妥珠单

抗具有IUPHAR/BPS编号8404、KEGG编号D10761、INN编号9714,并且也可以称为“DCDS4501A”或“RG7596”。

[0410] 包含MMAF和各种接头组分的式I的抗CD79b免疫缀合物非限制性示例性实施例进一步包括Ab-MC-PAB-MMAF和Ab-PAB-MMAF。包含通过不可蛋白水解切割的接头附接至抗体的MMAF的免疫缀合物已被证明具有与包含通过可蛋白水解切割的接头附接至抗体的MMAF的免疫缀合物相当的活性(Doronina等人(2006) *Bioconjugate Chem.* 17:114-124)。在一些此类实施例中,据信药物释放受细胞中抗体降解的影响。

[0411] 通常,基于肽的药物部分可通过在两个或更多个氨基酸和/或肽片段之间形成肽键来制备。此类肽键可以例如根据液相合成方法来制备(参见,例如,E. Schröder 和K. Lübke, “The Peptides”, 第1卷,第76至136页,1965, Academic Press)。在一些实施例中,奥瑞他汀/多拉司他汀药物部分可以根据以下方法制备:US 7498298;US 5635483;US 5780588; Pettit等人(1989) *J. Am. Chem. Soc.* 111:5463-5465; Pettit等人(1998) *Anti-Cancer Drug Design* 13:243-277; Pettit, G. R. 等人 *Synthesis*, 1996, 719-725; Pettit等人(1996) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 5:859-863; 和Doronina(2003) *Nat. Biotechnol.* 21(7):778-784。

[0412] 在一些实施例中,式D<sub>p</sub>的奥瑞他汀/多拉司他汀药物部分(诸如MMAE)和式D<sub>p</sub>的奥瑞他汀/多拉司他汀药物部分(诸如MMAF)及其药物-接头中间体和衍生物(诸如MC-MMAF、MC-MMAE、MC-vc-PAB-MMAF和MC-vc-PAB-MMAE)可以使用以下文献中所述的方法来制备:US 7498298;Doronina等人(2006) *Bioconjugate Chem.* 17:114-124; 和Doronina等人(2003) *Nat. Biotech.* 21:778-784,然后缀合至目的抗体。

[0413] (3) 加利车霉素

[0414] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体缀合至一个或多个加利车霉素分子。加利车霉素家族的抗生素及其类似物能够产生亚皮摩尔浓度的双链DNA断裂(Hinman等人,(1993) *Cancer Research* 53:3336-3342; Lode等人,(1998) *Cancer Research* 58:2925-2928)。加利车霉素具有细胞内作用位点,但在某些情况下,不容易穿过细胞质膜。因此,在一些实施例中,通过抗体介导的内化对这些药剂的细胞摄取可大幅增强其细胞毒性作用。制备包含加利车霉素药物部分的抗CD79b抗体免疫缀合物的非限制性示例性方法描述于例如US 5712374;US 5714586;US 5739116; 和US 5767285中。

[0415] (4) 其他药物部分

[0416] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含格尔德霉素(Mandler等人(2000) *J. Nat. Cancer Inst.* 92(19):1573-1581; Mandler等人(2000) *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 10:1025-1028; Mandler等人(2002) *Bioconjugate Chem.* 13:786-791); 和/或其酶活性毒素或其片段,该酶活性毒素或其片段包括但不限于白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A链(来自铜绿假单胞菌)、蓖麻毒蛋白质A链、相思豆毒蛋白质A链、蒴莲根毒素A链、 $\alpha$ -帚曲霉素、油桐蛋白、石竹黄素蛋白、美洲商陆抗病毒蛋白(PAPI、PAPII和PAP-S)、苦瓜抑制剂、姜黄素、巴豆素、肥皂草抑制剂、明胶、米托菌素、局限曲霉素、酚霉素、依诺霉素和单端孢菌素。参见,例如WO 93/21232。

[0417] 药物部分还包括具有溶核活性的化合物(例如,核糖核酸酶或DNA核酸内切酶)。

[0418] 在某些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含高放射性原子。多种放射性同位素可用

于生产放射性缀合抗体。实例包括At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>和Lu的放射性同位素。在一些实施例中,当抗CD79b免疫缀合物用于检测时,其可以包含用于闪烁显像研究的放射性原子,例如Tc<sup>99</sup>或I<sup>123</sup>,或用于核磁共振(NMR)成像(也称为磁共振成像,MRI)的自旋标志物,诸如锆-89、碘-123、碘-131、铟-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、钆、锰或铁。锆-89可以与各种金属螯合剂络合,并且与抗体缀合,以例如用于PET成像(WO 2011/056983)。

[0419] 可通过已知的方式将放射性标记或其他标记掺入抗CD79b免疫缀合物中。例如,可使用合适的氨基酸前体(包含例如一个或多个氟-19原子代替一个或多个氢原子)生物合成或化学合成肽。在一些实施例中,标记诸如Tc<sup>99</sup>、I<sup>123</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>和In<sup>111</sup>可经由抗CD79b抗体中的半胱氨酸残基附接。在一些实施例中,铟-90可经由抗CD79b抗体的赖氨酸残基附接。在一些实施例中,可使用IODOGEN方法(Fraker等人(1978) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 80: 49-57)掺入碘-123。“Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy”(Chatal, CRC Press 1989)描述了某些其他方法。

[0420] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物可包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体与前药活化酶缀合。在一些此类实施例中,前药活化酶将前药(例如,肽基化疗剂,参见WO 81/01145)转化为活性药物诸如抗癌药。在一些实施例中,此类免疫缀合物可用于抗体依赖性酶介导的前药疗法(“ADEPT”)。可与抗CD79b抗体缀合的酶包括但不限于碱性磷酸酶,其可用于将含磷酸盐的前药转化为游离药物;芳基硫酸酯酶,可用于将含硫酸盐的前药转化为游离药物;胞嘧啶脱氨酶,可用于将无毒5-氟胞嘧啶转化为抗癌药物5-氟尿嘧啶;蛋白酶,诸如沙雷氏蛋白酶、嗜热菌蛋白酶、枯草杆菌蛋白酶、羧肽酶和组织蛋白酶(诸如组织蛋白酶B和L),其可用于将含肽的前药转化为游离药物;D-丙氨酰基羧肽酶,可用于转化含有D-氨基酸取代基的前药;碳水化合物裂解酶,诸如 $\beta$ -半乳糖苷酶和神经氨酸酶,可用于将糖基化前药转化为游离药物; $\beta$ -内酰胺酶,可用于将用 $\beta$ -内酰胺衍生的药物转化为游离药物;和青霉素酰胺酶,诸如青霉素V酰胺酶和青霉素G酰胺酶,其可用于将在其胺氮处衍生化成具有苯氧基乙酰基或苯基乙酰基的药物分别转化为游离药物。在一些实施例中,酶可通过本领域所熟知的重组DNA技术与抗体共价结合。参见,例如Neuberger等人, *Nature* 312:604-608(1984)。

#### [0421] D. 载药量

[0422] 载药量用p表示,即式I的分子中每个抗CD79b抗体的药物部分的平均数量。每个抗体的载药量范围为1至20个药物部分(D)。式I的抗CD79b免疫缀合物包括与1至20范围内的药物部分缀合的抗CD79b抗体集合。通过缀合反应得到的抗CD79b免疫缀合物中每个抗CD79b抗体的药物部分的平均数量可通过常规方法诸如质谱、ELISA测定和HPLC进行表征。也可以测定以p表示的抗CD79b免疫缀合物的定量分布。在一些情况下,在其中p为由具有其他载药量的抗CD79b免疫缀合物得到的特定值的同质抗CD79b免疫缀合物的分离、纯化和表征可通过诸如反相HPLC或电泳等方法实现。

[0423] 对于某些抗CD79b免疫缀合物,p可能受抗CD79b抗体上附接位点数量的限制。例如,在附接为半胱氨酸硫醇的情况下,如上述某些示例性实施例中所述,抗CD79b抗体可仅具有一个或几个半胱氨酸硫醇基,或者可仅具有一个或几个具有足够高的反应性的硫醇基团,通过这些基团可附接接头。在某些实施例中,较高的载药量,例如p>5,可能导致某些抗

CD79b免疫缀合物的聚集、不溶性、毒性或细胞通透性丧失。在某些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的平均载药量范围为1至约8;约2至约6;约3至约5;或约3至约4。实际上,已有研究表明,对于某些抗体-药物缀合物,每个抗体的药物部分的最佳比例可小于8,并且可能为约2至约5 (US 7498298)。在某些实施例中,每个抗体的药物部分的最佳比例为约3至约4。在某些实施例中,每个抗体的药物部分的最佳比例为约3.5。

[0424] 在某些实施例中,在缀合反应期间,数量少于理论最大值的药物部分与抗CD79b抗体缀合。抗体可包含例如与药物-接头中间体或接头试剂不发生反应的赖氨酸残基,如下文所述。通常,抗体不含可能与药物部分相连的许多游离和反应性半胱氨酸硫醇基团;实际上,抗体中的大多数半胱氨酸硫醇残基均以二硫键形式存在。在某些实施例中,可在部分或全部还原的条件下,用还原剂诸如二硫苏糖醇 (DTT) 或三巯基乙基膦 (TCEP) 还原抗CD79b抗体,生成反应性半胱氨酸硫醇基团。在某些实施例中,抗CD79b抗体经变性处理以显示出反应性亲核基团诸如赖氨酸或半胱氨酸。

[0425] 抗CD79b免疫缀合物的载药量(药物/抗体比)可通过不同方式进行控制,这些方式例如:(i)限制药物-接头中间体或接头试剂相对于抗体的摩尔过量,(ii)限制缀合反应时间或温度,以及(iii)部分或限制半胱氨酸硫醇修饰的还原条件。

[0426] 应当理解,当多于一个亲核基团与药物-接头中间体或接头试剂反应时,则所得产物为抗CD79b免疫缀合物化合物的混合物,该混合物具有附接至抗CD79b抗体的一个或多个药物部分的分布。每个抗体中药物的平均数量可通过双重ELISA抗体测定法由混合物计算得出,该方法对抗体具有特异性并且对药物具有特异性。混合物中的单个抗CD79b免疫缀合物分子可以通过质谱法进行鉴定,并且可以通过HPLC例如疏水相互作用色谱法进行分离(参见,例如,McDonagh等人(2006) *Prot. Engr. Design&Selection* 19(7):299-307; Hamblett等人(2004) *Clin. Cancer Res.* 10:7063-7070; Hamblett, K.J.等人“Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate”,摘要编号624,美国癌症研究协会,2004年年会,2004年3月27日至31日, AACR论文集,第45卷,2004年3月; Alley, S.C.等人“Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates”,摘要编号627,美国癌症研究协会,2004年年会,2004年3月27日至31日, AACR论文集,第45卷,2004年3月)。在某些实施例中,具有单一载药量的同质抗CD79b免疫缀合物可通过电泳或色谱法从缀合混合物中分离出来。

[0427] E. 制备抗CD79b免疫缀合物的方法

[0428] 式I的抗CD79b免疫缀合物可以通过多种路线采用本领域技术人员已知的有机化学反应、条件和试剂进行制备,这些路线包括但不限于例如:(1)抗CD79b抗体的亲核基团与二价接头试剂反应,经由共价键形成Ab-L,之后与药物部分D反应;以及(2)药物部分的亲核基团与二价接头试剂反应,经由共价键形成D-L,之后与抗CD79b抗体的亲核基团反应。通过后一种路线制备式I的抗CD79b免疫缀合物的示例性方法描述于US 7498298中,该专利明确地以引用方式并入本文。

[0429] 抗体上的亲核基团包括但不限于:(i) N-末端胺基,(ii) 侧链胺基,例如赖氨酸,(iii) 侧链硫醇基,例如半胱氨酸,和(iv) 其中抗体发生糖基化的糖羟基或氨基。胺基、硫醇基和羟基为亲核基团,能够与接头部分和接头试剂上的亲电基团反应形成共价键,所述亲

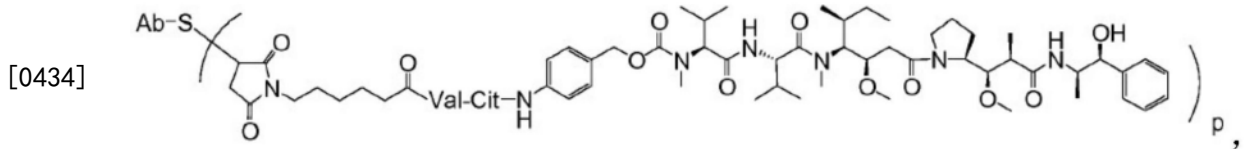
电基团包括：(i) 活性酯类，诸如NHS酯、HOBt酯、卤甲酸酯和酰基卤；(ii) 烷基和苄基卤化物，诸如卤乙酰胺；以及(iii) 醛类、酮类、羧基和马来酰胺基团。某些抗体具有可还原的链间二硫键，即半胱氨酸桥。通过用还原剂诸如DTT(二硫苏糖醇)或三羰基乙基膦(TCEP)进行处理，可以使抗CD79b抗体与接头试剂发生缀合反应，导致该抗CD79b抗体完全或部分被还原。因此，每个半胱氨酸桥在理论上将形成两个反应性硫醇亲核试剂。可以通过修饰赖氨酸残基将另外的亲核基团引入抗CD79b抗体中，例如，通过使赖氨酸残基与2-亚氨基硫杂环戊烷(Traut试剂)反应，将胺转化为硫醇。也可以通过引入一个、两个、三个、四个或更多个半胱氨酸残基将反应性硫醇基引入抗CD79b抗体中(例如，通过制备包含一个或多个非天然半胱氨酸氨基酸残基的变异抗体来实现)。

[0430] 本文所述的抗CD79b免疫缀合物也可通过抗CD79b抗体上的亲电基团诸如例如醛或酮羰基基团与接头试剂或药物上的亲核基团之间的反应制得。接头试剂上可用的亲核基团包括但不限于酰肼、肟、氨基、肼、硫代氨基脲、肼羧酸酯和芳基酰肼。在一个实施例中，抗CD79b抗体经过修饰，以引入能够与接头试剂或药物上的亲核取代基反应的亲电部分。在另一实施例中，糖基化抗CD79b抗体的糖可以被氧化，例如用高碘酸盐氧化试剂氧化，以形成醛或酮基，其可以与接头试剂或药物部分的胺基反应。所得的亚胺席夫碱基团可以形成稳定的连接，或者可以被还原，例如通过硼氢化物试剂还原以形成稳定的胺键。在一个实施例中，糖基化抗CD79b抗体的碳水化合物部分与半乳糖氧化酶或偏高碘酸钠的反应可在抗CD79b抗体中生成羰基(醛和酮)基团，这些基团可与药物的适当基团发生反应(Hermanson, *Bioconjugate Techniques*)。在另一个实施例中，包含N末端丝氨酸或苏氨酸残基的抗CD79b抗体可与偏高碘酸钠反应，从而产生醛以代替第一个氨基酸(Geoghegan和Stroh (1992) *Bioconjugate Chem.* 3:138-146; US 5362852)。此类醛可与药物部分或接头亲核试剂发生反应。

[0431] 药物部分上的示例性亲核基团包括但不限于：胺、硫醇、羟基、酰肼、肟、肼、硫代氨基脲、肼羧酸酯和芳基酰肼基团，它们能够与接头部分和接头试剂上的亲电基团反应形成共价键，接头试剂包括：(i) 活性酯类，诸如NHS酯、HOBt酯、卤甲酸酯和酰基卤；(ii) 烷基和苄基卤化物，诸如卤乙酰胺；(iii) 醛类、酮类、羧基和马来酰胺基团。

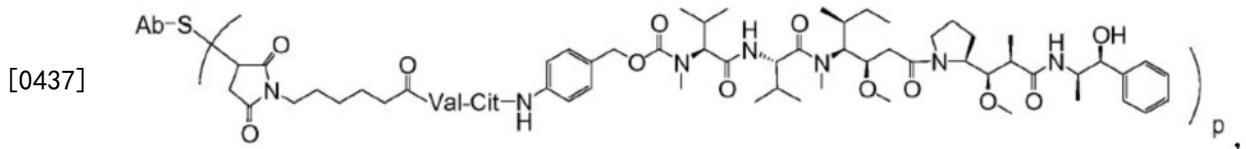
[0432] 可用于制备抗CD79b免疫缀合物的非限制性示例性交联剂描述于本文中标题为“示例性接头”的部分。使用此类交联剂连接两个部分(包括蛋白质部分和化学部分)的方法是本领域已知的。在一些实施例中，可以例如通过重组技术或肽合成来制备包含抗CD79b抗体和细胞毒性剂的融合蛋白。重组DNA分子可包含编码抗体和缀合物的细胞毒性部分的区域，这些区域彼此相邻或被编码不破坏缀合物的所需性质的接头肽的区域分开。在又一实施例中，抗CD79b抗体可以与“受体”(诸如链霉亲和素)缀合以用于肿瘤预靶向，其中将抗体-受体缀合物施用于患者，随后使用清除剂从循环中除去未结合的缀合物，然后施用与细胞毒性剂(例如药物或放射性核苷酸)缀合的“配体”(例如亲和素)。美国专利号8545850和WO/2016/049214中提供了有关抗CD79b免疫缀合物的更多细节，其全文以引用方式明确并入本文。

[0433] 在一些实施例中，本文提供了一种包含下式的免疫缀合物



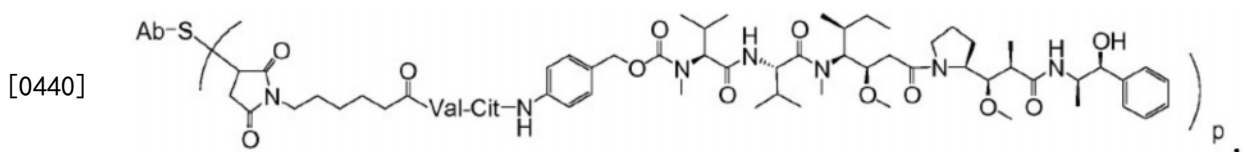
[0435] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,该免疫缀合物用于在治疗有此需要的个体(人类个体)的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),例如复发性/难治性DLBCL的方法中使用,该方法包括向该个体施用有效量的免疫缀合物、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。在一些实施例中,该个体在用免疫缀合物、免疫调节药物(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后达到至少稳定疾病(SD)(例如,至少SD、至少部分缓解(PR)或完全缓解(CR))。在一些实施例中,免疫缀合物用于在本文所述的方法中使用。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)VH,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)VL,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为维泊妥珠单抗。

[0436] 在一些实施例中,本文提供了一种包含下式的免疫缀合物的用途



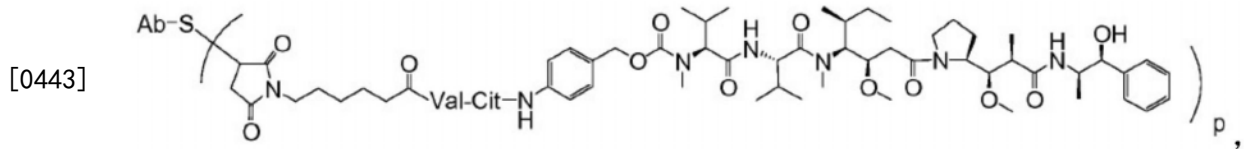
[0438] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,该免疫缀合物用于制造治疗有此需要的个体(人类个体)的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),例如复发性/难治性DLBCL的药物,其中该药物用于(例如,经配制用于)与免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)组合施用。在一些实施例中,该个体在用药物、免疫调节药物(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)治疗期间或之后达到至少稳定疾病(SD)(例如,至少SD、至少部分缓解(PR)或完全缓解(CR))。在一些实施例中,药物(即,包含免疫缀合物的药物)用于在本文所述的方法中使用。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)VH,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)VL,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为维泊妥珠单抗。

[0439] 在一些实施例中,本文提供了一种包含下式的免疫缀合物



[0441] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i) VH,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,和(ii) VL,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列,并且其中p在2与5之间,该免疫缀合物用于在治疗有此需要的个体(人类个体)的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),例如复发性/难治性DLBCL的方法中使用,该方法包括向该个体施用有效量的(a)免疫缀合物,(b)来那度胺,和(c)奥滨尤妥珠单抗,其中以约1.4mg/kg与约1.8mg/kg之间的剂量施用免疫缀合物,以约10mg与20mg之间的剂量施用来那度胺,并且以1000mg的剂量施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,该个体在用免疫缀合物、来那度胺和奥滨尤妥珠单抗治疗期间或之后达到至少稳定疾病(SD)(例如,至少SD、至少部分缓解(PR)或完全缓解(CR))。在一些实施例中,免疫缀合物用于根据本文所述的方法使用。在一些实施例中,p在3与4之间。在一些实施例中,p为3.5。在一些实施例中,p为3.4。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;并且其中轻链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79抗体,该抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79抗体,该抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为维泊妥珠单抗。

[0442] 在一些实施例中,本文提供了一种包含下式的免疫缀合物



[0444] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i) VH,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii) VL,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列,并且其中p在2与5之间,该免疫缀合物用于在治疗有此需要的个体(人类个体)的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),例如复发性/难治性DLBCL的方法中使用,该方法包括向该个体施用有效量的(a)免疫缀合物,(b)来那度胺,和(c)利妥昔单抗,其中以约1.4mg/kg与约1.8mg/kg之间的剂量施用免疫缀合物,以约10mg与约20mg的剂量施用来那度胺,并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用利妥昔单抗。在一些实施例中,该个体在用免疫缀合物、来那度胺和利妥昔单抗治疗期间或之后达到至少稳定疾病(SD)(例如,至少SD、至少部分缓解(PR)或完全缓解(CR))。在一些实施例中,免疫缀合物用于根据本文所述的方法使用。在一些实施例中,p在3与4之间。在一些实施例中,p为3.5。在一些实施例中,p为3.4。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;并且其中轻链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79抗体,该抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79抗体,该抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为维泊妥珠单抗。

[0445] 在一些实施例中,本文提供了一种包含下式的免疫缀合物

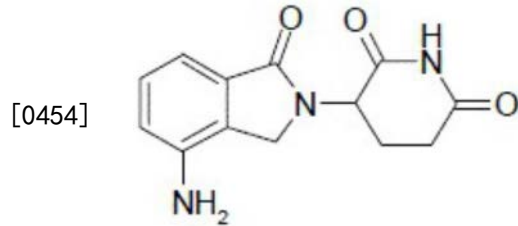


合物为维泊妥珠单抗。

[0451] V. 免疫调节剂

[0452] 免疫调节剂(例如沙利度胺、来那度胺和泊马度胺,也作为“IMiD®”众所周知)是一类表现出多效性的口服抗肿瘤或抗癌药物。例如,免疫调节剂刺激NK细胞和T细胞活性并且表现出抗血管生成、抗炎、促凋亡和抗增殖作用。免疫调节药物发挥其作用的作用机制尚未充分表征。

[0453] 来那度胺是在本文所述的方法中使用的示例性免疫调节剂。来那度胺的化学名称为3-(4-氨基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮,并且来那度胺具有以下化学结构:



[0455] 来那度胺(CAS登记号#191732-72-6)具有以下分子式: $C_{13}H_{13}N_3O_3$ ,并且分子量为259.261g/mol。来那度胺也作为CC-5103, IMiD3 cdp众所周知。它可以商品名REVLIMID® 商购获得用于治疗用途,并且以2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg和25mg胶囊的形式提供。来那度胺可以以例如2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg或25mg的剂量提供。

[0456] VI. 抗CD20药剂

[0457] 根据抗CD20抗体与CD20抗原的结合特性和生物学活性,可以根据Cragg, M.S.等人, Blood 103(2004) 2738-2743;和Cragg, M.S.等人, Blood101(2003) 1045-1052区分两种类型的抗CD20抗体(I型和II型抗CD20抗体),参见表S。

[0458] 表S: I型和II型抗CD20抗体

[0459]

I型抗CD20抗体	II型抗CD20抗体
I型CD20表位	II型CD20表位
将CD20定位至脂筏	不将CD20定位至脂筏
提高CDC(对于IgG1同种型)	降低CDC(对于IgG1同种型)
ADCC活性(对于IgG1同种型)	ADCC活性(对于IgG1同种型)
完全结合能力	结合能力下降
同型聚合	更强的同型聚合
交联后的细胞凋亡诱导	无交联的强细胞死亡诱导

[0460] I型抗CD20抗体的实例包括例如利妥昔单抗、HI47 IgG3(ECACC, 杂交瘤)、2C6 IgG1(如WO 2005/103081中所公开)、2F2 IgG1(如WO 2004/035607和WO 2005/103081中所公开)和2H7 IgG1(如WO 2004/056312中所公开)。

[0461] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体包含利妥昔单抗的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3(根据Kabat等人的方法编号)。在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体包含利妥昔单抗的VH和VL。在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体包含利妥昔单抗的重链和轻链。如本

文所用,术语“利妥昔单抗”是指具有CAS登记号174722-31-7的抗CD20抗体。在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,利妥昔单抗(参考抗体;I型抗CD20抗体的实例)为经基因工程化的嵌合人 $\gamma$ 1鼠恒定结构域,其包含针对人CD20抗原的单克隆抗体。但是,该抗体未经糖工程化,并且未经去岩藻糖基化,因此岩藻糖的含量为至少85%。该嵌合抗体包含人 $\gamma$ 1恒定结构域,并且在1998年4月17日发布的授予IDEC Pharmaceuticals Corporation的US 5,736,137 (Andersen等人)中以名称“C2B8”来鉴定。利妥昔单抗获准用于治疗复发性或难治性低度或滤泡性、CD20阳性B细胞非霍奇金氏淋巴瘤。体外作用机制研究表明,利妥昔单抗表现出人补体依赖性细胞毒性(CDC) (Reff, M.E.等人, Blood 83 (2) (1994) 435-445)。此外,它在测量抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的测定中表现出活性。

[0462] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体为去岩藻糖基化抗CD20抗体。

[0463] II型抗CD20抗体的实例包括例如人源化B-Ly1抗体IgG1(如WO 2005/044859中所公开的嵌合人源化IgG1抗体)、11B8 IgG1(如WO 2004/035607中所公开)和AT80 IgG1。通常,IgG1同种型的II型抗CD20抗体表征出特征CDC特性。II型抗CD20抗体相比于IgG1同种型的I型抗体具有降低的CDC(对于IgG1同种型)。在一些实施例中,II型抗CD20抗体(例如,GA101抗体)具有增加的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。在一些实施例中,II型抗CD20抗体,更优选地去岩藻糖基化人源化B-Ly1抗体,如WO 2005/044859和WO 2007/031875中所述。

[0464] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体为GA101抗体。在一些实施例中,如本文所用,GA101抗体是指结合人CD20的以下抗体中的任一者:(1)抗体,该抗体包含:HVR-H1,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;HVR-H2,其包含SEQ ID NO:6氨基酸序列;HVR-H3,其包含SEQ ID NO:7氨基酸序列;HVR-L1,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;HVR-L2,其包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;和HVR-L3,其包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;(2)抗体,该抗体包含:VH结构域,其包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;和VL结构域,其包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列;(3)抗体,该抗体包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列和SEQ ID NO:14的氨基酸序列;(4)称为奥滨尤妥单抗的抗体;或(5)抗体,该抗体包含与SEQ ID NO:13的氨基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性的氨基酸序列并且包含与SEQ ID NO:14的氨基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性的氨基酸序列。在一个实施例中,GA101抗体为IgG1同种型抗体。

[0465] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体为人源化B-Ly1抗体。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体是指如WO 2005/044859和WO 2007/031875中所公开的人源化B-Ly1抗体,其由鼠单克隆抗CD20抗体B-Ly1(鼠重链可变区(VH):SEQ ID NO:3;鼠轻链可变区(VL):SEQ ID NO:4-参见Poppema, S.和Visser, L, Biotest Bulletin 3(1987) 131-139)被来自IgG1的人恒定结构域嵌合并且随后人源化来获得(参见WO 2005/044859和WO 2007/031875)。人源化B-Ly1抗体详细公开于WO 2005/044859和WO 2007/031875中。

[0466] 在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体具有选自SEQ ID NO:15-16和SEQ ID NO:40-54(对应于WO 2005/044859和WO 2007/031875的B-HH2至B-HH9和B-HL8至B-HL17)的组的重链可变区(VH)。在一些实施例中,可变结构域选自由SEQ ID NO:15、16、42、44、46、48和50(对应于WO 2005/044859和WO 2007/031875的B-HH2、BHH-3、B-HH6、B-HH8、B-HL8、B-HL11和

B-HL13)组成的组。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体具有SEQ ID NO:55(对应于WO 2005/044859和WO 2007/031875的B-KV1)的轻链可变区(VL)。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体具有SEQ ID NO:42(对应于WO 2005/044859和WO 2007/031875的B-HH6)的重链可变区(VH)和SEQ ID NO:55(对应于WO 2005/044859和WO 2007/031875的B-KV1)的轻链可变区(VL)。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体为IgG1抗体。此类去岩藻糖基化人源化B-Ly1抗体根据WO 2005/044859、WO 2004/065540、WO 2007/031875、Umana, P. 等人, Nature Biotechnol. 17(1999) 176-180和WO 99/154342中所述的程序在Fc区经过糖工程化(GE)。在一些实施例中,去岩藻糖基化的糖工程化的人源化B-Ly1为B-HH6-B-KV1 GE。在一些实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗(建议INN,WHO Drug Information,第26卷,第4卷,2012,第453页)。如本文所用,奥滨尤妥珠单抗与GA101或R05072759同义。它可以商品名GAZYVA®商购获得,用于治疗用途,并且以1000mg/40mL (25mg/mL)单剂量小瓶的形式提供。其替换所有之前的版本(例如,第25卷,第1期,2011,第75至76页),并且原来称为阿托珠单抗(afutuzumab)(建议INN,WHO Drug Information,第23卷,第2期,2009,第176页;第22卷,第2期,2008,第124页)。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体为以下抗体,该抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;或此类抗体的抗原结合片段。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体包含:重链可变区,其包含SEQ ID NO:17的三个重链CDR;和轻链可变区,其包含SEQ ID NO:18的三个轻链CDR。

[0467] 在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体为去岩藻糖基化的糖工程化人源化B-Ly1。此类糖工程化的人源化B-Ly1抗体在Fc区具有改变的糖基化模式,优选地具有降低的岩藻糖残基水平。在一些实施例中,岩藻糖的量为Asn297处寡糖总量的约60%或更少(在一个实施例中,岩藻糖的量在约40%与约60%之间;在另一个实施例中,岩藻糖的量为约50%或更少;并且在又一个实施例中,岩藻糖的量为约30%或更少)。在一些实施例中,将Fc区的寡糖两分。这些糖工程化的人源化B-Ly1抗体具有增加的ADCC。

[0468] 在采用Raji细胞(ATCC-No.CCL-86)的FACS测定(Becton Dickinson)中,使用与Cy5缀合的所述抗CD20抗体和与Cy5缀合的利妥昔单抗通过直接免疫荧光测量(测量平均荧光强度(MFI))来确定“抗CD20抗体相比于利妥昔单抗对Raji细胞(ATCC-No.CCL-86)上的CD20的结合能力比”,如实例2中所述,并且计算公式如下:

$$\text{与 Raji 细胞 (ATCC-No. CCL-86) 上的 CD20 的结合能力比} = \frac{\text{MFI (Cy5-抗 CD20 抗体)}}{\text{MFI (Cy5-利妥昔单抗)}} \times \frac{\text{Cy5-标记比 (Cy5-利妥昔单抗)}}{\text{Cy5-标记比 (Cy5-抗 CD20 抗体)}}$$

[0470] MFI为平均荧光强度。如本文所用,“Cy5标记比”意指每个分子抗体的Cy5标记分子的数量。

[0471] 通常,所述II型抗CD20抗体与利妥昔单抗相比,所述第二抗CD20抗体对Raji细胞(ATCC-No.CCL-86)上的CD20的结合能力比为0.3至0.6,在一个实施例中为0.35至0.55,在又一个实施例中为0.4至0.5。

[0472] 如本文所定义的术语“具有增加的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的抗体”意指具有通过本领域普通技术人员已知的任何合适方法测得的增加的ADCC的抗体。

[0473] 一种示例性接受的体外ADCC如下所述:

- [0474] 1) 该测定使用已知表达由抗体的抗原结合区识别的靶抗原的靶细胞;
- [0475] 2) 该测定使用从随机选择的健康供体的血液中分离的人外周血单核细胞 (PBMC) 作为效应细胞;
- [0476] 3) 该测定根据以下方案进行:
- [0477] i) PBMC使用标准密度离心程序分离,并且以 $5 \times 10^6$ 个细胞
- [0478] /ml的密度悬浮于RPMI细胞培养基中;
- [0479] ii) 靶细胞通过标准组织培养方法生长,从指数生长期收获,细胞活力高于90%,在RPMI细胞培养基中洗涤,用100微居里的 $^{51}\text{Cr}$ 标记,用细胞培养基洗涤两次,并且以 $10^5$ 个细胞
- [0480] /ml的密度重悬于细胞培养基中;
- [0481] iii) 将100微升上述最终靶细胞悬浮液转移至96孔微量滴定板的各个孔中;
- [0482] iv) 将抗体用细胞培养基中从4000ng/ml连续稀释至0.04
- [0483] ng/ml,然后将50微升所得抗体溶液加入96孔微量滴定板中的靶细胞中,一式三份检测涵盖上述整个浓度范围的各种抗体浓度;
- [0484] v) 对于最大释放 (MR) 对照,在包含标记靶细胞的板中的另外3个孔中接受50微升2% (VN) 非离子型洗涤剂 (Nonidet,
- [0485] Sigma, St. Louis) 的水溶液代替抗体溶液 (上文第iv点);
- [0486] vi) 对于自发释放 (SR) 对照,在包含标记靶细胞的板中的另外3个孔中接受50微升RPMI细胞培养基代替抗体溶液 (上文第iv点);
- [0487] vii) 然后将96孔微量滴定板以 $50 \times g$ 离心1分钟并且在 $4^\circ\text{C}$ 孵育1小时;
- [0488] viii) 将50微升PBMC悬浮液 (上文第i点) 加入各个孔中,以得到25:1的效应物:靶细胞比,并且将板在 $37^\circ\text{C}$ 置于5%
- [0489]  $\text{CO}_2$ 气氛的培养箱中培养4小时;
- [0490] ix) 收获来自每个孔的无细胞上清液,并且使用 $\gamma$ 计数器测定实验释放的放射性 (ER);
- [0491] x) 根据公式  $(\text{ER} - \text{MR}) / (\text{MR} - \text{SR}) \times 100$  计算各抗体浓度下的特异性裂解百分比,其中ER为定量测得的该抗体浓度下的平均放射性 (见上文第ix点),MR为定量测得的MR对照
- [0492] (见上文第V点) 的平均放射性 (见上文第ix点),SR为定量测得的SR对照 (见上文第vi点) 的平均放射性 (见上文第ix点);
- [0493] 4) “增加的ADCC”被定义为在上述检测的抗体浓度范围内观察到的特异性裂解的最大百分比的增加,和/或达到在上述检测的抗体浓度范围内所观察到的特异性裂解的最大百分比的一半所需的抗体浓度降低。在一个实施例中,ADCC的增加相对于ADCC而言,其使用上述测定法测量,由相同的抗体介导,由相同类型的宿主细胞产生,使用相同的标准生产、纯化、配制和储存方法,这些方法是本领域技术人员已知的,不同之处在于比较抗体 (缺乏增加的ADCC) 并非由经工程化为过表达GnTIII和/或经工程化为具有降低的岩藻糖基转移酶8 (FUT8) 基因表达 (例如包括为FUT8敲除而设计) 的宿主细胞产生。
- [0494] 在一些实施例中,“增加的ADCC”可通过例如所述抗体的突变和/或糖工程化获得。在一些实施例中,抗CD20抗体经糖工程化以具有附接至被GlcNAc两分的抗体的Fc区的双触角寡糖。在一些实施例中,抗CD20抗体经糖工程化以通过在蛋白质岩藻糖基化缺陷的宿主

细胞(例如,Lec13 CHO细胞,或 $\alpha$ -1,6-岩藻糖基转移酶基因(FUT8)缺失或FUT基因表达被敲低的细胞)中表达抗体,在衔接至Fc区的碳水化合物上缺乏岩藻糖。在一些实施例中,抗CD20抗体序列已在其Fc区经过工程化以增强ADCC。在一些实施例中,此类工程化抗CD20抗体变体包含在Fc区的位置298、333和/或334(残基的EU编号)处具有一个或多个氨基酸取代的Fc区。

[0495] 在一些实施例中,术语“补体依赖性细胞毒性(CDC)”是指在补体存在下本发明的抗体使人癌症靶细胞裂解。CDC可通过在补体存在下用根据本发明的抗CD20抗体处理CD20表达细胞制剂来测得。如果浓度为100nM的抗体在4小时后诱导20%或更多的肿瘤细胞裂解(细胞死亡),则发现CDC。在一些实施例中,用经<sup>51</sup>Cr或Eu标记的肿瘤细胞和释放的<sup>51</sup>Cr或Eu的测量结果来执行测定。对照包括不含抗体的情况下将肿瘤靶细胞与补体共孵育。

[0496] 在一些实施例中,抗CD20抗体为单克隆抗体,例如人抗体。在一些实施例中,抗CD20抗体为抗体片段,例如,Fv、Fab、Fab'、scFv、双体抗体或F(ab')<sub>2</sub>片段。在一些实施例中,抗CD20抗体为基本上全长的抗体,例如本文定义的IgG1抗体、IgG2a抗体或其他抗体类别或同种型。

[0497] VII. 抗体

[0498] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)可以单独或组合地结合任何特征,如下文所述。

[0499] A. 抗体亲和力

[0500] 在某些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 50\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 5\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 、 $\leq 0.1\text{nM}$ 、 $\leq 0.01\text{nM}$ 或 $\leq 0.001\text{nM}$ 并且任选地 $\geq 10^{-13}\text{M}$ (例如 $10^{-8}\text{M}$ 或更少,例如 $10^{-8}\text{M}$ 至 $10^{-13}\text{M}$ ,例如 $10^{-9}\text{M}$ 至 $10^{-13}\text{M}$ )的解离常数(Kd)。

[0501] 在一个实施例中,通过用如以下测定所述的Fab形式的目的抗体及其抗原进行放射性标记的抗原结合测定(RIA)来测量Kd。通过在一系列未标记的抗原滴定存在下用最小浓度(<sup>125</sup>I)标记的抗原平衡Fab,然后用抗Fab抗体包被的板捕获结合的抗原,来测量Fab对抗原的溶液结合亲和力(参见,例如,Chen等人,J.Mol.Biol.293:865-881(1999))。为了确定用于测定法的条件,用在50mM碳酸钠(pH 9.6)中的5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 捕获抗Fab抗体(Cappel Labs)包被MICROTITER<sup>®</sup>多孔板(Thermo Scientific)过夜,并且随后在室温(大约23 $^{\circ}\text{C}$ ),用在PBS中的2% (w/v)牛血清白蛋白阻断二至五小时。在非吸附板(Nunc#269620)中,将100pM或26pM [<sup>125</sup>I]-抗原与目的Fab的连续稀释液(例如,遵循在Presta等人,Cancer Res.57:4593-4599(1997)中抗VEGF抗体(Fab-12)的评定)混合。然后将目的Fab孵育过夜;然而,孵育可以持续更长时间(例如,约65小时)以确保达到平衡。此后,将混合物转移至捕获板以在室温下孵育(例如,一小时)。然后去除溶液并用在PBS中的0.1%聚山梨醇酯20(TWEEN-20<sup>®</sup>)洗涤该板八次。当板已干燥时,添加150 $\mu\text{l}$ /孔的闪烁体(MICROSCINT-20<sup>™</sup>; Packard),并且在TOPCOUNT<sup>™</sup>  $\gamma$ 计数器(Packard)上对板计数十分钟。选择给出小于或等于20%最大结合的各Fab的浓度以用于竞争性结合测定中。

[0502] 根据另一实施例,在25 $^{\circ}\text{C}$ ,用经固定化的抗原CM5芯片,在大约10响应单位(RU)下,使用BIAcore<sup>®</sup>-2000或BIAcore<sup>®</sup>-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ),通过表

面等离子体共振测定来测量Kd。简而言之,根据供应商说明书,用N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亚胺盐酸盐(EDC)和N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)活化羧甲基化的葡聚糖生物传感器芯片(CM5, BIACORE, Inc.)。将抗原用10mM醋酸钠pH 4.8稀释至5 $\mu$ g/ml(约0.2 $\mu$ M),之后以5 $\mu$ l/分钟的流量进行注射以获得大约10响应单位(RU)的偶联蛋白。注射抗原之后,注射1M乙醇胺以阻断未反应的基团。关于动力学测量,在25 $^{\circ}$ C,以约25 $\mu$ l/min的流速,注射在含有0.05%聚山梨酯20(TWEEN-20<sup>TM</sup>)表面活性剂(PBST)的PBS中的Fab的两倍连续稀释液(0.78nM至500nM)。通过同时拟合缔合和解离传感图,使用简单的一对一朗缪尔结合模型(BIACORE<sup>®</sup>评估软件3.2版)计算缔合速率(k<sub>on</sub>)和解离速率(k<sub>off</sub>)。平衡解离常数(Kd)被计算为比率k<sub>off</sub>/k<sub>on</sub>。参见,例如,Chen等人,J.Mol.Biol.293:865-881(1999)。如果通过上述表面等离子体共振测定得出缔合速率超过10<sup>6</sup>M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>,则可通过使用荧光淬灭技术测定缔合速率,即如在分光计诸如配备止流装置的分光光度计(Aviv Instruments)或8000系列SLM-AMINCO<sup>TM</sup>分光光度计(ThermoSpectronic)中用搅拌比色杯所测得的,在浓度渐增的抗原存在下,测量在25 $^{\circ}$ C PBS pH 7.2中的20nM抗抗原抗体(Fab形式)的荧光发射强度(激发=295nm;发射=340nm,16nm带通)的增加或减少。

#### [0503] B. 抗体片段

[0504] 在某些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)为抗体片段。抗体片段包括但不限于Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、和scFv片段,以及下文描述的其他片段。关于某些抗体片段的综述,参见Hudson等人Nat.Med.9:129-134(2003)。关于scFv片段的综述,参见,例如,Pluckthün, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,第113卷,Rosenburg和Moore编,(Springer-Verlag, New York),第269至315页(1994)中;另参见WO 93/16185;以及美国专利号5,571,894和5,587,458。关于对包含补救受体结合表位残基并具有增加的体内半衰期的Fab和F(ab')<sub>2</sub>片段的讨论,参见美国专利号5,869,046。

[0505] 双体抗体是具有两个抗原结合位点的抗体片段,其可以是二价或双特异性的。参见,例如,EP 404,097;WO 1993/01161;Hudson等人,Nat.Med.9:129-134(2003);和Hollinger等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993)。在Hudson等人,Nat.Med.9:129-134(2003)中也描述了三体抗体和四体抗体。

[0506] 单结构域抗体为包含抗体的全部或部分重链可变结构域或者全部或部分轻链可变结构域的抗体片段。在某些实施例中,单结构域抗体是人单结构域抗体(Domantis, Inc., Waltham, MA;参见,例如,美国专利号6,248,516B1)。

[0507] 抗体片段可以通过各种技术制备,包括但不限于完整抗体的蛋白水解消化以及由重组宿主细胞(例如,大肠杆菌或噬菌体)产生,如本文所述。

#### [0508] C. 嵌合抗体和人源化抗体

[0509] 在某些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)为嵌合抗体。某些嵌合抗体描述于,例如,美国专利号4,816,567和Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851-6855(1984)中。在一个实例中,嵌合抗体包含非人可变区(例如,源自小鼠、大鼠、仓鼠、兔或非人灵长类动物(诸如猴)的可变区)和人恒定区。在另一个实例中,嵌合抗体为其中类别或亚类已经与亲本抗体的类别或亚类改变的“类别转换”抗体。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

[0510] 在某些实施例中,嵌合抗体是人源化抗体。通常,将非人抗体人源化以减少对人的免疫原性,同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。通常,人源化抗体包含一个或多个可变结构域,其中HVR,例如CDR(或其部分)源自非人抗体,而FR(或其部分)源自人抗体序列。人源化抗体任选地还将包含人恒定区的至少一部分。在一些实施例中,人源化抗体中的一些FR残基被来自非人抗体(例如,HVR残基所来源于的抗体)的相应残基取代,例如以恢复或改善抗体特异性或亲和力。

[0511] 人源化抗体及其制备方法在例如Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008)中综述,并且进一步描述于例如Riechmann等人,Nature 332:323-329(1988);Queen等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 86:10029-10033(1989);美国专利号5,821,337、7,527,791、6,982,321和7,087,409;Kashmiri等人,Methods 36:25-34(2005)(描述了SDR(a-CDR)移植);Padlan,Mol.Immunol.28:489-498(1991)(描述了“表面再塑”);Da11'Acqua等人,Methods 36:43-60(2005)(描述了“FR改组”);和Osborn等人,Methods 36:61-68(2005)和Klimka等人,Br.J.Cancer,83:252-260(2000)(描述了用于FR改组的“指导选择”方法)。

[0512] 可以用于人源化的人框架区包括但不限于:使用“最佳匹配”方法选择的框架区(参见,例如Sims等人,J.Immunol.151:2296(1993));来源于具有轻链或重链可变区的特定子组的人抗体的共有序列的框架区(参见,例如Carter等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,89:4285(1992);和Presta等人,J.Immunol.,151:2623(1993));人成熟(体细胞突变)框架区或人类种系框架区(参见,例如Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008));以及来源于筛选FR文库的框架区(参见,例如Baca等人,J.Biol.Chem.272:10678-10684(1997)和Rosok等人,J.Biol.Chem.271:22611-22618(1996))。

#### [0513] D. 人抗体

[0514] 在某些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)为人抗体。可以使用本领域已知的各种技术来产生人抗体。人抗体一般描述于van Dijk和van de Winkel,Curr.Opin.Pharmacol.5:368-74(2001)以及Lonberg,Curr.Opin.Immunol.20:450-459(2008)中。

[0515] 可以通过以下方式来制备人抗体:将免疫原施用于转基因动物,所述转基因动物已被修饰以响应于抗原激发而产生具有人可变区的完整人抗体或完整抗体。此类动物通常含有全部或部分人免疫球蛋白基因座,所述全部或部分人免疫球蛋白基因座替代内源性免疫球蛋白基因座,或者在动物的染色体外存在或随机整合至动物的染色体中。在此类转基因小鼠中,内源性免疫球蛋白基因座通常已被灭活。关于从转基因动物获得人抗体的方法的综述,参见Lonberg,Nat.Biotech.23:1117-1125(2005)。另参见,例如描述XENOMOUSE™技术的美国专利号6,075,181和6,150,584;描述HuMab®技术的美国专利号5,770,429;描述K-MMOUSE®技术的美国专利号7,041,870,以及描述VelociMouse®技术的美国专利申请公开号US 2007/0061900)。可以进一步修饰来自此类动物产生的完整抗体的人可变区,例如通过与不同的人恒定区组合。

[0516] 人抗体也可以通过基于杂交瘤的方法制备。已经描述了用于产生人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人杂交骨髓瘤细胞系。(参见,例如Kozbor J.Immunol.,133:3001(1984);Brodeur等人,Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications,第51至

63页 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 和Boerner等人, *J. Immunol.*, 147:86 (1991)。) 经由人B细胞杂交瘤技术产生的人抗体也如Li等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) 所述。另外的方法包括例如在美国专利号7,189,826 (描述了从杂交瘤细胞系产生单克隆人IgM抗体) 和Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (描述了人-人杂交瘤) 中描述的那些方法。人类杂交瘤技术 (Trioma技术) 也描述于Vollmers和Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) 和Vollmers和Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005) 中。

[0517] 人抗体还可以通过分离选自人源噬菌体展示文库的Fv克隆可变结构域序列产生。然后将此类可变结构域序列与预期的人恒定结构域结合。从抗体文库中选择人抗体的技术描述如下。

#### [0518] E. 源自文库的抗体

[0519] 在一些实施例中, 用于本文所提供的治疗方法中的抗体 (例如, 抗CD79b抗体或抗CD20抗体) 可以通过筛选组合文库中具有一个或多个所需活性的抗体来分离。例如, 本领域已知多种方法用于产生噬菌体展示文库并筛选此类文库以获得具有所需结合特征的抗体。此类方法在, 例如, Hoogenboom等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人, 编, Human Press, Totowa, NJ, 2001) 中综述并且进一步描述于以下文献中: 例如, McCafferty等人, *Nature* 348:552-554; Clackson等人, *Nature* 352:624-628 (1991); Marks等人, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1992); Marks和Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo编, Human Press, Totowa, NJ, 2003) 中; Sidhu等人, *J. Mol. Biol.* 338(2):299-310 (2004); Lee等人, *J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004); 和Lee等人, *J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132 (2004)。

[0520] 在某些噬菌体展示方法中, 将VH和VL基因的所有组成成分通过聚合酶链式反应 (PCR) 单独克隆, 并在噬菌体文库中随机重组, 然后可以从该噬菌体文库中筛选抗原结合噬菌体, 如在Winter等人, *Ann. Rev. Immunol.*, 12:433-455 (1994) 中所描述的。噬菌体通常将抗体片段展示为单链Fv (scFv) 片段或Fab片段。来自经免疫的来源的文库提供针对免疫原的高亲和力抗体, 而无需构建杂交瘤。替代性地, 可以克隆所有天然组成成分 (例如, 来自人的所有天然组成成分) 以提供针对广泛的非自身抗原和自身抗原的抗体的单一来源, 而无需任何免疫, 如Griffiths等人, *EMBO J.*, 12:725-734 (1993) 所描述的。最后, 还可通过以下方式来制得天然文库: 克隆来自干细胞的未重排的V基因区段; 以及使用含有随机序列的PCR引物来编码高度可变的CDR3区域并完成体外重排, 如由Hoogenboom和Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381-388 (1992) 所述。描述人抗体噬菌体文库的专利出版物包括, 例如: 美国专利号5,750,373, 和美国公开号2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936和2009/0002360。

[0521] 在本文中从人抗体文库分离出的抗体或抗体片段被认为是人抗体或人抗体片段。

#### [0522] F. 多特异性抗体

[0523] 在某些实施例中, 用于本文所提供的治疗方法中的抗体 (例如, 抗CD79b抗体或抗CD20抗体) 为多特异性抗体, 例如双特异性抗体。多特异性抗体是对至少两个不同位点具有

结合特异性的单克隆抗体。在某些实施例中,结合特异性中的一者针对一种抗原(例如,CD79b或CD20),并且另一者针对任何其他抗原。在某些实施例中,结合特异性中的一者针对一种抗原(例如,CD79b或CD20),并且另一者针对CD3。参见,例如,美国专利号5,821,337。在某些实施例中,双特异性抗体可以结合至单一抗原(例如,CD79b或CD20)的两个不同表位。双特异性抗体也可以用于将细胞毒性剂定位于表达抗原(例如,CD79b或CD20)的细胞。可以将双特异性抗体制成全长抗体或抗体片段。

[0524] 制备多特异性抗体的技术包括但不限于具有不同特异性的两个免疫球蛋白重链-轻链对的重组共表达(参见Milstein和Cuellar,Nature 305:537(1983)),WO 93/08829和Trauneker等人,EMBO J.10:3655(1991)),和“杵臼”改造(参见,例如,美国专利号5,731,168)。多特异性抗体也可以通过以下技术制备:工程化静电操纵效应以制备抗体Fc-异二聚体分子(WO 2009/089004A1);将两种或更多种抗体或片段交联(参见,例如,美国专利号4,676,980和Brennan等人,Science 229:81(1985));使用亮氨酸拉链来产生双特异性抗体(参见,例如,Kostelny等人,J.Immunol.148(5):1547-1553(1992));使用“双体抗体”技术制造双特异性抗体片段(参见,例如,Hollinger等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993));以及使用单链Fv(sFv)二聚体(参见,例如,Gruber等人,J.Immunol.152:5368(1994));以及按照例如Tutt等人J.Immunol.147:60(1991)中的描述制备三特异性抗体。

[0525] 本文还包括具有三个或更多个功能性抗原结合部位的工程化抗体,包括“章鱼抗体”(参见,例如,US2006/0025576A1)。

[0526] 本文的抗体或片段还包括“双重作用Fab”或“DAF”,其包含与CD79b以及其他不同抗原结合的抗原结合位点(例如参见,US 2008/0069820)。

#### [0527] G. 抗体变体

[0528] 在某些实施例中,考虑用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)的氨基酸序列变体。例如,可能需要改善抗CD79b抗体或抗CD20抗体的结合亲和力和/或其他生物学特性。抗体的氨基酸序列变体可以通过向编码抗体的核苷酸序列中引入适当的修饰或通过肽合成来制备。此类修饰包括例如抗体氨基酸序列内残基的缺失、和/或插入和/或取代。可以进行缺失、插入和取代的任何组合以实现最终构建体,前提条件是最终构建体具有所需特征,例如抗原结合。

#### [0529] (i) 取代、插入和缺失变体

[0530] 在某些实施例中,提供了具有一或多个氨基酸取代的抗体变体。用于取代诱变的目的位点包括HVR和FR。保守取代在表T中的“优选取代”标题下示出。更多实质性改变提供于表T的“示例性取代”标题下,并且在下文参考氨基酸侧链类别进行了进一步描述。可以将氨基酸取代引入目的抗体中,并对产物进行所需活性(例如保留/改善的抗原结合、降低的免疫原性,或改善的ADCC或CDC)筛选。

#### [0531] 表T

原始残基	示例性取代	优选取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp、Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正亮氨酸	Leu
Leu (L)	正亮氨酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile

[0532]

[0533]

原始残基	示例性取代	优选取代
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正亮氨酸	Leu

[0534] 可根据共同的侧链特性将氨基酸分组：

[0535] (1) 疏水性：正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

[0536] (2) 中性亲水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

[0537] (3) 酸性：Asp、Glu；

[0538] (4) 碱性：His、Lys、Arg；

[0539] (5) 影响链取向的残基：Gly、Pro；

[0540] (6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

[0541] 非保守性取代将需要用这些类别中的一个的成员交换另一类别。

[0542] 一种类型的取代变体涉及取代亲本抗体（例如，人源化抗体或人抗体）的一个或多个高变区残基。通常，相对于亲本抗体，选为用于进一步研究的一个或多个所得变体将在某些生物学特性方面（例如，亲和力增加、免疫原性降低）有改变（例如，改善）和/或将基本上保留亲本抗体的某些生物学特性。示例性取代变体是亲和力成熟抗体，其可例如使用诸如

本文所述的那些基于噬菌体展示的亲合力成熟技术方便地生成。简言之,将一个或多个HVR残基突变并且将变体抗体展示在噬菌体上并针对特定生物活性(例如结合亲和力)进行筛选。

[0543] 例如,可改变(例如,取代)HVR,以改善抗体亲和力。此类改变可以发生于HVR“热点”中,即,由体细胞成熟过程期间发生高频突变的密码子编码的残基中(参见,例如,Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))和/或SDR(a-CDR)(检测所得变体VH或VL的结合亲和力)。通过构建并自二级文库重新选择而实现的亲和力成熟已被例如Hoogenboom等人在 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人编, Human Press, Totowa, NJ, (2001)) 中进行描述。在亲和力成熟的一些实施例中,利用多种方法(例如,易错PCR、链改组或寡核苷酸定点诱变基因)中的任一种将多样性引入选择用于成熟的可变基因中。然后创建一个二级文库。随后对该文库进行筛选以鉴别具有所需亲和力的任何抗体变体。引入多样性的另一种方法涉及HVR定向方法,其中将若干HVR残基(例如,每次4至6个残基)随机化。参与抗原结合的HVR残基可例如使用丙氨酸扫描诱变或建模来特异性地鉴定。具体而言,常常靶向CDR-H3和CDR-L3。

[0544] 在某些实施例中,取代、插入或缺失可发生在一个或多个HVR内,只要此类改变基本上不降低抗体的抗原结合能力即可。例如,可在HVR中进行基本上不降低结合亲和力的保守性改变(例如,如本文提供的保守性取代)。此类改变可在HVR“热点”或SDR之外。在上文提供的变体VH和VL序列的某些实施例中,每个HVR保持不变,或包含不超过一个、两个或三个氨基酸取代。

[0545] 可用于鉴别可被靶向诱变的抗体残基或区域的方法称作“丙氨酸扫描诱变”,如Cunningham和Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085所述。在此方法中,鉴别残基或一组靶残基(例如,带电残基,诸如arg、asp、his、lys和glu)并用中性或带负电的氨基酸(例如,丙氨酸或多丙氨酸)替换以确定抗体与抗原的相互作用是否受到影响。可在对初始取代展示功能敏感性的氨基酸位置引入其他取代。替代性地或另外地,抗原-抗体复合物的晶体结构用于鉴别抗体和抗原之间的接触点。可靶向或消除作为取代的候选的此类接触残基和相邻残基。可筛选变体以确定它们是否具备期望的特性。

[0546] 氨基酸序列插入包括长度范围为一个残基至含有一百个或更多个残基的多肽的氨基和/或羧基末端融合,以及一个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的实例包括具有N末端甲硫氨酰残基的抗体。抗体分子的其他插入变体包括与增加抗体的血清半衰期的酶(例如,对于ADEPT)或多肽的抗体的N末端或C末端的融合。

[0547] (ii) 糖基化变体

[0548] 在某些实施例中,改变用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)以增加或降低该抗体糖基化的程度。糖基化位点向抗体的添加或缺失可通过改变氨基酸序列以产生或去除一个或多个糖基化位点而方便地实现。

[0549] 当抗体包含Fc区时,附接于其上的碳水化合物可以被改变。由哺乳动物细胞产生的天然抗体通常包含支链的双触角寡糖,该双触角寡糖通常通过N-键合附接至Fc区的CH2结构域的Asn297。参见,例如,Wright等人 *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡糖可包括各种碳水化合物,例如,甘露糖、N-乙酰基葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖和唾液酸,以及附接于双触角寡糖结构的“主干”中的GlcNAc的岩藻糖。在一些实施例中,可以对本发明的抗体中的寡糖进行

修饰,以便产生具有某些改善的特性的抗体变体。

[0550] 在一个实施例中,提供了抗体变体,其具有缺乏附接(直接或间接)至Fc区的岩藻糖的碳水化合物结构。例如,此类抗体中岩藻糖的含量可以为1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。岩藻糖的量为通过计算相对于通过MALDI-TOF质谱测得的与Asn 297附接的所有糖结构(例如,复合、杂合和高甘露糖结构)的总和,糖链中在Asn297处的岩藻糖的平均量,确定,如WO 2008/077546中所述。Asn297是指位于Fc区中约位置297处的天冬酰胺残基(Fc区残基的Eu编号);然而,由于抗体中的微小序列变化,Asn297也可位于位置297上游或下游约±3个氨基酸,即在位置294与位置300之间。此类岩藻糖基化变体可具有改善的ADCC功能。参见,例如,美国专利公开号US2003/0157108(Presta, L.);US2004/0093621(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。有关“去岩藻糖化”或“岩藻糖缺陷型”抗体变体的出版物的实例包括:US2003/0157108;WO 2000/61739;WO 2001/29246;US2003/0115614;US2002/0164328;US 2004/0093621;US2004/0132140;US2004/0110704;US2004/0110282;US2004/0109865;WO 2003/085119;WO 2003/084570;WO 2005/035586;WO 2005/035778;WO2005/053742;WO2002/031140;Okazaki等人, *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249(2004); Yamane-Ohnuki等人, *Biotech. Bioeng.* 87:614(2004)。能够产生去岩藻糖基化抗体的细胞系的实例包括:蛋白岩藻糖基化缺陷的Lec13 CHO细胞(Ripka等人 *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545(1986);美国专利申请号US2003/0157108A1, Presta, L;和WO 2004/056312 A1, Adams等人,特别是实例11),和敲除细胞系,诸如敲除 $\alpha$ -1,6-岩藻糖基转移酶基因FUT8的CHO细胞(参见,例如, Yamane-Ohnuki等人 *Biotech. Bioeng.* 87:614(2004); Kanda, Y. 等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688(2006);和WO2003/085107)。

[0551] 进一步提供了包含两分型寡糖的抗体变体,例如,其中附接至抗体的Fc区的双角寡糖被G1cNAc两分。此类抗体变体可具有减少的岩藻糖基化和/或改善的ADCC功能。此类抗体变体的实例描述于例如WO 2003/011878(Jean-Mairet等人)、美国专利号6,602,684(Umana等人)和US2005/0123546(Umana等人)中。还提供了在附接至Fc区的寡糖中具有至少一个半乳糖残基的抗体变体。这样的抗体变体可以具有改善的ADCC功能。此类抗体变体描述于例如WO 1997/30087(Patel等人);WO 1998/58964(Raju, S.);以及WO 1999/22764(Raju, S.)中。

[0552] (iii)Fc变体

[0553] 在某些实施例中,可以将一个或多个氨基酸修饰引入用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)的Fc区中,从而产生Fc区变体。Fc区变体可包含人Fc区序列(例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区),其在一个或多个氨基酸位置处包含氨基酸修饰(例如取代)。

[0554] 在某些实施例中,本发明考虑了具有一些但不是全部效应子功能的抗体变体,这使其成为应用的期望候选物,其中体内的抗体的半衰期为重要的而某些效应子功能(诸如补体和ADCC)为不必要的或有害的。可以进行体外和/或体内细胞毒性测定,以确认ADCC和/或ADCC活性的降低/耗尽。例如,可以进行Fc受体(FcR)结合测定以确保抗体缺乏Fc $\gamma$ R结合(因此可能缺乏ADCC活性),但是保留FcRn结合能力。介导ADCC的原代细胞NK细胞仅表达Fc(RIII,而单核细胞表达Fc(RI、Fc(RII和Fc(RIII。造血细胞上的FcR表达总结在Ravetch和Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492(1991)的第464页的表3中。用于评定目的分子的ADCC

活性的体外测定法的非限制性实例描述于美国专利号5,500,362中(参见,例如Hellstrom, I.等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 83:7059-7063(1986))和Hellstrom,I等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 82:1499-1502(1985);5,821,337(参见Bruggemann,M.等人,J.Exp.Med.166:1351-1361(1987))。替代性地,可以使用非放射性测定方法(参见,例如,用于流式细胞术的ACTI™非放射性细胞毒性测定(CellTechnology,Inc.Mountain View,CA);以及CytoTox 96®非放射性细胞毒性测定(Promega, Madison, WI))。用于此类测定的有效效应细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。替代性地或另外地,可以例如在诸如在Clynes等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 95:652-656(1998)中公开的动物模型中体内评定目的分子的ADCC活性。也可以进行C1q结合测定以确认抗体不能结合C1q,因此缺乏CDC活性。参见,例如WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为了评定补体活化,可以执行CDC测定(参见,例如Gazzano-Santoro等人,J.Immunol.Methods202:163(1996);Cragg, M.S.等人,Blood 101:1045-1052(2003);以及Cragg, M.S.和M.J.Glennie,Blood 103:2738-2743(2004))。FcRn结合和体内清除/半衰期测定也可以使用本领域已知的方法执行(参见,例如,Petkova, S.B.等人,Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769(2006))。

[0555] 具有降低的效应子功能的抗体包括具有Fc区残基238、265、269、270、297、327和329中的一者或多者的取代的那些(美国专利号6,737,056)。此类Fc突变体包括在氨基酸位置265、269、270、297和327处的两个或更多个处具有取代的Fc突变体,包括所谓的“DANA”Fc突变体,其残基265和297被取代为丙氨酸(美国专利号7,332,581)。

[0556] 描述了具有改善的或降低的与FcR的结合的某些抗体变体。(参见,例如美国专利号6,737,056;WO 2004/056312;和Shields等人,J.Biol.Chem.9(2):6591-6604(2001)。

[0557] 在某些实施例中,抗体变体包含具有一个或多个改善ADCC的氨基酸取代的Fc区,例如,在Fc区的位置298、333和/或334(残基的EU编号)处的取代。

[0558] 在一些实施例中,在Fc区中作出改变,导致改变的(即,改善的或减少的)C1q结合和/或补体依赖性细胞毒性(CDC),例如,如美国专利号6,194,551,WO 99/51642和Idusogie等人J.Immunol.164:4178-4184(2000)所述。

[0559] 具有延长的半衰期和改善的新生儿Fc受体(FcRn)结合、负责将母体IgG转移至胎儿(Guyer等人,J.Immunol.117:587(1976);以及Kim等人,J.Immunol.24:249(1994))的抗体描述于US2005/0014934A1(Hinton等人)中。那些抗体包含Fc区,该Fc区中具有改善Fc区与FcRn的结合的一个或多个取代。此类Fc变体包括在以下Fc区残基中的一处或多处具有取代的Fc变体:238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434,例如对Fc区残基434的取代(美国专利号7,371,826)。

[0560] 有关Fc区变体的其他实例,另参见:Duncan和Winter,Nature322:738-40(1988);美国专利号5,648,260;美国专利号5,624,821;以及WO 94/29351。

[0561] (iv) 经半胱氨酸工程化的抗体变体

[0562] 在某些实施例中,可能期望产生经半胱氨酸工程化的抗体,例如“thioMab”,其中用于本文所提供的治疗方法中的抗CD79b抗体或抗CD20抗体的一个或多个残基被半胱氨酸残基取代。在特定实施例中,取代的残基存在于抗体的可接近位点处。如本文进一步描述的,通过用半胱氨酸取代那些残基,从而将反应性硫醇基团定位于抗体的可接近部位处,并

且可以用于将抗体与其他部分(诸如药物部分或接头-药物部分)缀合,以产生免疫缀合物。在某些实施例中,可用半胱氨酸取代下列残基中的任何一个或多个:轻链的V205(Kabat编号);重链的A118(EU编号);以及重链Fc区的S400(EU编号)。可如例如美国专利号7,521,541中所述生成经半胱氨酸工程化的抗体。

#### [0563] (v) 抗体衍生物

[0564] 在某些实施例中,可以进一步修饰用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)以包含本领域已知并且容易获得的另外的非蛋白质部分。适合于抗体衍生化的部分包括但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性实例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊环、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或随机共聚物)和葡聚糖或聚(n-乙基吡咯烷酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇以及它们的混合物。由于其在水中的稳定性,聚乙二醇丙醛在制造中可具有优势。聚合物可具有任何分子量,并且可以具有支链或不具有支链。附接至抗体的聚合物的数目可变,并且如果附接了多于一个聚合物,那么它们可以为相同或不同的分子。通常,可基于以下考虑因素测定用于衍生化的聚合物的数目和/或类型,包括但不限于抗体待改善的特定特性或功能、抗体衍生物是否将用于限定条件下的疗法等。

[0565] 在另一个实施例中,提供了抗体和可通过暴露于辐射而选择性地加热的非蛋白质部分的缀合物。在一个实施例中,非蛋白质性部分为碳纳米管(Kam等人, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 102:11600-11605(2005))。辐射可具有任何波长,并且包括但不限于对普通细胞没有伤害、但是将非蛋白质性部分加热至抗体-非蛋白质性部分近端的细胞被杀死的温度的波长。

#### [0566] H. 重组方法和组合物

[0567] 可以使用重组方法和组合物来产生抗体,例如,如在美国专利号4816567中所述。在一个实施例中,提供了编码本文所述的抗体的分离的核酸。此类核酸可编码包含抗体的VL的氨基酸序列和/或包含抗体的VH(例如,抗体的轻链和/或重链)的氨基酸序列。在进一步的实施例中,提供一或多个包含此类核酸的载体(例如,表达载体)。在进一步的实施例中,提供包含此类核酸的宿主细胞。在一个此类实施例中,宿主细胞包含(例如,已经用以下各物转化):(1)包含核酸的载体,该核酸编码包含抗体的VL的氨基酸序列和包含抗体的VH的氨基酸序列;或(2)第一载体和第二载体,该第一载体包含核酸,该核酸编码包含抗体的VL的氨基酸序列,该第二载体包含核酸,该核酸编码包含抗体的VH的氨基酸序列。在一个实施例中,宿主细胞为真核细胞,例如,中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或淋巴细胞(例如,Y0、NS0、Sp20细胞)。在一个实施例中,提供了一种制备抗体的方法,其中该方法包括在适于表达抗体的条件下培养包含如上提供的编码该抗体的核酸的宿主细胞,以及任选地从宿主细胞(或宿主细胞培养基)中回收该抗体。

[0568] 对于抗体的重组生产,将编码抗体的核酸(例如,如上所述)分离并插入至一个或多个载体中以用于在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。可以使用常规程序来容易地对此类核酸进行分离和测序(例如,通过使用能够与编码抗体的重链和轻链的基因特异性结合的寡核苷酸探针)。

[0569] 用于克隆或表达编码抗体的载体的合适宿主细胞包括本文所述的原核或真核细胞。例如,可以在细菌中产生抗体,特别是当不需要糖基化和Fc效应子功能时。有关抗体片段和多肽在细菌中的表达,参见,例如美国专利号5,648,237、美国专利号5,789,199和美国专利号5,840,523。(另参见Charlton, *Methods in Molecular Biology*, 第248卷(B.K.C.Lo编, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), 第245-254页,其描述抗体片段在大肠杆菌中的表达。)抗体可在表达后在可溶性级分中从细菌细胞糊中分离,并且可以进一步纯化。

[0570] 除了原核生物外,诸如丝状真菌或酵母等真核微生物也是用于编码抗体的载体的合适克隆或表达宿主,该真核微生物包括这样的真菌和酵母菌株:其糖基化途径已经“人源化”,从而使得产生具有部分或完全人糖基化模式的抗体。参见Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414(2004)和Li等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215(2006)。

[0571] 用于表达糖基化抗体的合适宿主细胞也来源于多细胞生物(无脊椎动物和脊椎动物)。无脊椎动物细胞的实例包括植物细胞和昆虫细胞。已经鉴定出了许多可以与昆虫细胞一起使用的杆状病毒株,特别是用于转染草地夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)细胞。

[0572] 植物细胞培养物也可用作宿主。参见,例如美国专利号5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978和6,417,429(描述了用于在转基因植物中产生抗体的PLANTIBODIES™技术)。

[0573] 脊椎动物细胞也可用作宿主。例如,适于在悬浮液中生长的哺乳动物细胞系可能是有用的。有用的哺乳动物宿主细胞系的其他实例为由SV40转化的猴肾CV1系(COS-7);人胚肾系(293或293细胞,如例如在Graham等人, *J. Gen. Virol.* 36:59(1977)中所述);幼仓鼠肾细胞(BHK);小鼠塞尔托利氏细胞(TM4细胞,如例如在Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251(1980)中所述);猴肾细胞(CV1);非洲绿猴肾细胞(VERO-76);人宫颈癌细胞(HELA);犬肾细胞(MDCK);布法罗大鼠肝细胞(BRL 3A);人肺细胞(W138);人肝细胞(Hep G2);小鼠乳腺肿瘤细胞(MMT 060562);TRI细胞(如例如在Mather等人, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68(1982)中所述);MRC 5细胞;以及FS4细胞。其他有用的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,其包括DHFR<sup>-</sup>CHO细胞(Urlaub等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216(1980));以及骨髓瘤细胞系诸如Y0、NS0和Sp2/0。关于适用于抗体产生的某些哺乳动物宿主细胞系的综述,参见,例如Yazaki和Wu, *Methods in Molecular Biology*, 第248卷(B.K.C.Lo编, Humana Press, Totowa, NJ), 第255至268页(2003)。

[0574] I. 测定

[0575] 用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)的物理/化学性质和/或生物学活性可以通过本领域已知的各种测定法进行鉴定、筛选或表征。

[0576] 在一个方面,通过诸如ELISA、BIACore<sup>®</sup>、FACS或蛋白质印迹等已知方法来检测用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)。

[0577] 在另一方面,可使用竞争测定法鉴定与本文所述的任何抗体竞争结合至靶抗原的抗体。在某些实施例中,此类竞争抗体结合至由本文所述的抗体结合的共同表位(例如,线性或构象表位)。关于映射抗体所结合的表位的详细示例性方法提供于 *Methods in Molecular Biology* 第66卷(Humana Press, Totowa, NJ)中的Morris(1996)“Epitope Mapping Protocols”中。

[0578] 在示例性竞争测定中,将固定化抗原在包含与抗原结合的第一标记抗体(例如,本

文所述的任何抗体)和正在检测其与第一抗原结合分子竞争结合抗原的能力的第二未标记抗体的溶液中孵育。该第二抗体可存在于杂交瘤上清液中。作为对照,将固定化抗原在包含第一标记抗体而非包含第二未标记抗体的溶液中孵育。在容许第一抗体与抗原结合的条件下孵育之后,去除过量未结合的抗体,并且测量与固定化抗原缔合的标记的量。如果相对于对照样品,测试样品中与固定化的抗原缔合的标记的量大幅减少,则表明该第二抗体在与该第一抗体竞争以结合到抗原。参见Harlow和Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual*第14章(Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

#### [0579] VIII. 药物制剂

[0580] 用于在如本文所述的方法中的任一项中使用的本文所述的药剂中的任一者(例如,抗CD79b免疫缀合物、抗CD20药剂和免疫调节剂)的药物制剂通过混合具有所需纯度的此类药剂与一种或多种任选的药用载体(Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 第16版, Osol, A. 编(1980))而制备成冻干制剂或水溶液的形式。药用载体在所采用的剂量和浓度下通常对受体无毒,包括但不限于:缓冲剂,例如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵;六甲基氯化铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚,丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯,例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖,二糖和其它碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成盐的抗衡离子,例如钠;金属络合物(例如锌蛋白络合物);和/或非离子表面活性剂,例如聚乙二醇(PEG)。本文的示例性药用载体进一步包括间质药物分散剂诸如可溶性中性活性透明质酸酶糖蛋白(sHASEGP),例如,人可溶性PH-20透明质酸酶糖蛋白,诸如rHuPH20 (HYLENEX<sup>®</sup>, Baxter International, Inc.)。某些示例性sHASEGP和使用方法(包括rHuPH20)描述于美国专利公开号2005/0260186和2006/0104968中。在一个方面,将sHASEGP与一种或多种另外的糖胺聚糖酶(诸如软骨素酶)组合。

[0581] 示例性的冻干抗体或免疫缀合物制剂描述于美国专利号6,267,958中。水性抗体或免疫缀合物包括在美国专利号6,171,586和WO2006/044908中描述的那些,后一者中的制剂包含组氨酸-乙酸盐缓冲剂。

[0582] 本文的制剂还可含有多于一种对于所治疗的特定适应症是必需的活性成分,优选是具有不会彼此不利地影响的互补活性的活性成分。

[0583] 活性成分可以包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合而制备的微胶囊(例如,分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中;包埋在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米粒子和纳米胶囊)中;或包埋在粗乳液中。此类技术公开于Remington's *Pharmaceutical Sciences*第16版, Osol, A. 编(1980)中。

[0584] 可以制备缓释制备物。缓释制备物的合适实例包括含有抗体或免疫缀合物的固态疏水聚合物的半透性基质,这些基质是例如膜或微胶囊等成型制品的形式。

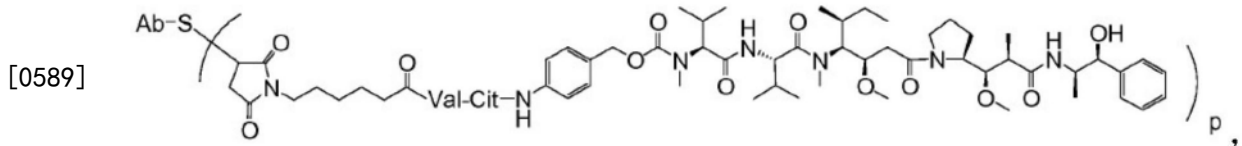
[0585] 用于体内施用的制剂通常是无菌的。例如,无菌可以通过无菌过滤膜过滤而容易地实现。

[0586] WO 2009/099728中提供了有关包含抗CD79免疫缀合物的药物制剂的更多细节,其

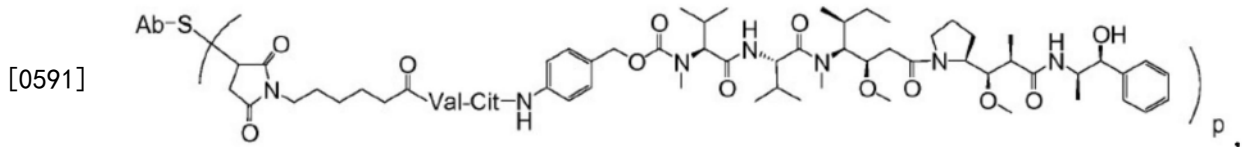
全文以引用方式明确并入本文。

[0587] IX. 试剂盒和制品

[0588] 在另一个实施例中,提供了一种包含抗CD79b免疫缀合物(诸如本文所述)和至少一种另外的药剂的制品或试剂盒。在一些实施例中,至少一种另外的药剂为免疫调节剂(诸如来那度胺)和抗CD20抗体(诸如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。在一些实施例中,制品或试剂盒进一步包括包装插页,该包装插页包括将抗CD79b免疫缀合物与至少一种另外的试剂诸如免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)一起使用以治疗个体的B细胞增殖性疾病(例如,DLBCL,诸如复发性/难治性DLBCL)或延缓其进展的说明。本领域已知或本文所述的任何抗CD79b免疫缀合物、免疫调节剂和/或抗CD20抗体,以及任选地一种或多种另外的抗癌剂可以包括在制品或试剂盒中。在一些实施例中,试剂盒包括免疫缀合物,该免疫缀合物包含式



[0590] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间。在一些实施例中,试剂盒包括免疫缀合物,该免疫缀合物包含式



[0592] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)重链,其包含VH,该VH包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含VL,该VL包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列,并且其中p在2与5之间。在一些实施例中,p在3与4之间,例如3.4或3.5。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在某些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含Ab-MC-vc-PAB-MMAE的结构。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为维泊妥珠单抗(CAS编号1313206-42-6)。在一些实施例中,至少一种另外的药剂为免疫调节剂(诸如来那度胺)和抗CD20抗体(诸如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。在一些实施例中,试剂盒用于根据本文提供的方法治疗个体,诸如人(例如,具有本文所述的一种或多种特征的人)的DLBCL,例如,R/R DLBCL。

[0593] 在一些实施例中,抗CD79免疫缀合物、免疫调节剂(例如,来那度胺)和抗CD20抗体(诸如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)在同一容器中或单独的容器中。合适的容器包括例如瓶、小瓶、袋子和注射器。容器可以由多种材料形成,例如玻璃、塑料(诸如聚氯乙烯或聚烯烃)或金属合金(诸如不锈钢或哈氏合金)。在一些实施例中,容器容纳该制剂,并且在该容器上的或该容器相关的标签可以指示使用说明。制品或试剂盒还可以包括从商业和用户角度出发期望的其它材料,包括其它缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头、注射器和带有使用说明的

包装插页。在一些实施例中,制品还包括一种或多种其他药剂(例如化疗剂和抗肿瘤剂)。用于一种或多种药剂的合适容器包括例如瓶、小瓶、袋子和注射器。

[0594] 表U:氨基酸序列

名称	序列	SEQ ID NO
人 CD79b 前体; Acc. No. NP_000617.1; 信号序列 = 氨基酸 1 至 28	RFIARKRGFT VKMHCYMNSA SGNVSWLWKQ EMDENPQQLK LEKGRMEESQ NESLATLTIQ GIRFEDNGIY FCQQKCNNTS EVYQGCSTEL RVMGFSTLAQ LKQRNTLKDG IIMIQTLLII LFIIVPIFLL LDKDDSKAGM EEDHTYEGLD IDQTATYEDI VTLRTGEVKW SVGEHPGQE	1
人成熟 CD79b, 无信号序列; 氨基酸 29 至 229	AR SEDRYRNPKG SACSRIWQSP RFIARKRGFT VKMHCYMNSA SGNVSWLWKQ EMDENPQQLK LEKGRMEESQ NESLATLTIQ GIRFEDNGIY FCQQKCNNTS EVYQGCSTEL RVMGFSTLAQ LKQRNTLKDG IIMIQTLLII LFIIVPIFLL LDKDDSKAGM EEDHTYEGLD IDQTATYEDI VTLRTGEVKW SVGEHPGQE	2
[0595] mMAb 抗 CD20 抗体 B-Ly1 的 VH	Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Lys Leu Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala	3
mMAb 抗 CD20 抗体 B-Ly1 的 VL	Asn Pro Val Thr Leu Gly Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	4
GA101 HVR-H1	Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr	5
GA101 HVR-H2	Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp	6
GA101 HVR-H3	Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr	7
GA101 HVR-L1	Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr	8
GA101 HVR-L2	Gln Met Ser Asn Leu Val Ser	9
GA101 HVR-L3	Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr	10

[0596]

GA101 VH	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	11
GA101 VL	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val	12

[0597]

GA101 重链

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

13

[0598]

GA101 轻链	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	14
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH2)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	15
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH3)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	16

[0599]

人源化 B-Ly1 重链	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR IFPGDGDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSQVH TTPAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPV VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KLSLSLSPG	17
人源化 B-Ly1 轻链	DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSL HSNGITYLYW YLQKPGQSPQ LLIYQMSNLV SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCAQNLELP YTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSTSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC	18
huMA79bv28 重链可变区	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV PIRLDYWGQG TLVTVSS	19
huMA79bv28 轻链可变区	DIQLTQSPSS LSASVGRVT ITCKASQSDV YEGDSFLNWFY QKPKGKAPKL LIYAASNLES GVPSRFSGSG SGTDFLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEDPL TFGQGTKVEI KR	20
huMA79bv28 HVR H1	GYTFSSYWIE	21
huMA79bv28 HVR H2	GEILPGGGDTNYNEIFKG	22
huMA79bv28 HVR H3	TRRVPIRLDY	23
huMA79bv28 HVR L1	KASQSDYEGDSFLN	24
huMA79bv28 HVR L2	AASNLES	25
huMA79bv28 HVR L3	QQSNEDPLT	26
huMA79bv28 重链 (HC) 框架区 (FR) 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	27

	huMA79bv28 HC FR2	WVRQAPGKGLEWI	28
	huMA79bv28 HC FR3	RATFSADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC	29
	huMA79bv28 HC FR4	WGQGTTLVTVSS	30
	huMA79bv28 轻 链 (LC) FR1	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC	31
	huMA79bv28 LC FR2	WYQQKPGKAPKLLIY	32
	huMA79bv28 LC FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	33
	huMA79bv28 LC FR4	FGQGTKVEIKR	34
[0600]	huMA79bv28 轻 链 (Igc)	DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQSVD YEGDSFLNWX QKPKGAPKL LIYAASNLES GVPSRFSGSG SGTDFLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEDPL TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	35
	huMA79bv28 重 链 (IgG1)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV PIRLDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKHTCPPCP APELLGGSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG	36

	<p>huMA79bv28 A118C 经半胱氨酸工程化的重链 (IgG1)</p> <p>EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV PIRLDYWGQG TLVTVSSCST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDG DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSV MHE ALHNHYTQKS LSLSPG</p>	37
[0601]	<p>huMA79bv28 V205C 经半胱氨酸工程化的轻链 (Igκ)</p> <p>DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQSVD YEGDSFLNWFY QKPKGKAPKL LIYAASNLES GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEDPL TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPCT KSFNRGEC</p>	38
	<p>huMA79bv28 S400C 经半胱氨酸工程化的重链 (IgG1)</p> <p>EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV PIRLDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDG DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSV MHE ALHNHYTQKS LSLSPGK</p>	39

[0602]

人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH4)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	40
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH5)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	41
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH6)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	42
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH7)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	43

[0603]

人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH8)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	44
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH9)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	45
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL8)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	46
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL10)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	47

[0604]

人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL11)	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	48
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL12)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	49
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL13)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	50
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL14)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Lys Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	51

人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL15)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Ser Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	52
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL16)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	53
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL17)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	54
人源化 B-Ly1 抗体的 VL (B-KVI)	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val	55

[0606] 本说明书被认为足以使本领域的技术人员能够实施本发明。除了本文中示出和描述的之外,本发明的各种修改对于根据说明书前文的本领域技术人员而言将变得显而易见,并且落入所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0607] 实例

[0608] 以下是本公开的方法和组合物的实例。应当理解,在给出以上提供的一般描述的情况下,可以实践各种其他实施例。

[0609] 实例1:抗CD79b免疫缀合物与抗CD20抗体和免疫调节剂组合在复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 中的Ib/II期研究。

[0610] 本实例描述了Ib/II期研究,该研究评估抗CD20抗体(利妥昔单抗;本文中也称为“R”)与抗CD79b免疫缀合物(维泊妥珠单抗;本文中也称为“Pola”)和免疫调节剂(来那度胺;本文中也称为“Len”)组合在患有复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(R/R DLBCL)患者中的安全性和功效。

[0611] I. 研究目标和终点

[0612] 本研究评估以下的安全性、功效和药代动力学:在患有R/R DLBCL的患者中进行包含利妥昔单抗与维泊妥珠单抗和来那度胺的组合(R+Pola+Len)的诱导治疗,随后在诱导结束(EOI)时达到完全缓解(CR)或部分缓解(PR)的患有DLBCL的患者中用利妥昔单抗加来那度胺(R+Len;称为巩固)进行诱导后治疗。

[0613] A. 安全性目标

[0614] 本研究的安全性目标如下:

[0615] • 基于以下终点确定来那度胺与固定剂量的维泊妥珠单抗和利妥昔单抗组合给予时的建议的II期剂量(RP2D):

[0616] o在研究治疗的第一个周期期间,剂量限制性毒性(DLT)的发生率。

[0617] • 基于以下终点评估R+Pola+Len的安全性和耐受性:

[0618] o不良事件(包括DLT)的性质、频率、严重程度和时间。

[0619] o研究治疗施用期间和之后生命体征、心电图(ECG)和临床实验室结果的变化。

[0620] B. 主要和次要功效目标

[0621] 本研究的主要功效目标是基于以下终点评估使用R+Pola+Len的诱导治疗在R/R DLBCL中的功效:

[0622] • 由IRC基于PET-CT扫描确定的EOI时的CR。

[0623] 本研究的次要功效目标是基于以下终点评估使用R+Pola+Len的诱导治疗和使用R+Len的巩固治疗在R/R DLBCL中的功效:

[0624] • 由研究人员基于PET-CT扫描确定的EOI时的CR。

[0625] • 由IRC和研究人员基于单独CT扫描确定的EOI时的CR。

[0626] • 由IRC和研究人员基于PET-CT扫描确定的EOI时的客观缓解(定义为CR或PR)。

[0627] • 由IRC和研究人员基于单独CT扫描确定的EOI时的客观缓解(定义为CR或PR)。

[0628] • 由研究人员基于单独CT扫描确定的研究期间CR或PR的最佳缓解。

[0629] 基于正电子发射断层扫描(PET)和计算机断层(CT)扫描或基于单独CT扫描,使用经修正的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准(Revised Lugano Response Criteria for Malignant Lymphoma)(Cheson等人,2014)(以下称为Lugano 2014标准)(参见,表8)确定缓解。缓解由独立审查委员会(IRC)和研究人员确定。

[0630] C. 探索性功效目标

[0631] 本研究的探索性功效目标为基于以下终点评估R+Pola+Len的长期功效:

[0632] • 对于EOI时PET扫描呈阳性的患者:

[0633] o由IRC和研究人员基于PET-CT扫描确定的巩固结束(EOC)时的CR。

[0634] • 无进展存活期(PFS),定义为从研究治疗开始到第一次出现疾病进展或复发(由研究人员确定)或因任何原因导致的死亡的时间。

[0635] • 无事件存活期(EFS),定义为从研究治疗开始到任何治疗失败的时间,治疗失败

包括由研究人员确定(例如,基于单独CT扫描)的疾病进展或复发、开始新的抗淋巴瘤疗法或因任何原因导致的死亡(以先发生者为准)。

[0636] • 无疾病存活期(DFS),在达到CR的患者中定义为:从第一次出现有记录的CR到由研究人员确定(例如,基于单独CT扫描)的复发或因任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的时间。

[0637] • 总存活期(OS),定义为从研究治疗开始到因任何原因导致的死亡的时间。

[0638] D. 药代动力学目标

[0639] 本研究的药代动力学(PK)目标是基于以下终点表征利妥昔单抗、维泊妥珠单抗和来那度胺组合给予时的PK谱:

[0640] • 所观察的血浆/血清利妥昔单抗浓度。

[0641] • 所观察的维泊妥珠单抗和相关分析物(总抗体(Tab)、抗体缀合的单甲基奥瑞他汀(auristatin)E(acMMAE)和未缀合的MMAE)的血浆/血清浓度。

[0642] • 所观察的血浆/血清来那度胺浓度。

[0643] E. 免疫原性目标

[0644] 本研究的免疫原性目标是基于以下终点评估对利妥昔单抗和对维泊妥珠单抗的免疫应答:

[0645] • 相对于基线时的人抗嵌合抗体(HACA)的盛行率,研究期间针对利妥昔单抗的HACA发生率。

[0646] • 相对于基线时的抗治疗抗体(ATA)的盛行率,研究期间针对维泊妥珠单抗的ATA发生率。

[0647] 本研究的探索性免疫原性目标是基于以下终点评估HACA与ATA之间的潜在关系:

[0648] • HACA与ATA的状态与相应功效、安全性、生物标志物或PK终点之间的相关性。

[0649] F. 生物标志物目标

[0650] 本研究的探索性生物标志物目标是鉴定非遗传性生物标志物,该生物标志物可预测对于研究治疗的应答(即,预测性生物标志物),与病情进展至更严重的疾病状态相关联(即,预后性生物标志物),与对于研究治疗的获得性抗性相关联,与发生不良事件的易感性相关联,可以提供研究治疗活性的证据,可以增加对淋巴瘤生物学或研究治疗作用机制的知识和了解,或者可以有助于改善诊断测定方法,基于以下终点进行鉴定:

[0651] • 非遗传性生物标志物(参见,表9)与功效、安全性、药代动力学或免疫原性终点之间的关联。

[0652] II. 研究设计

[0653] 本研究包括初始剂量递增阶段,接着是扩展阶段,在此期间维泊妥珠单抗和来那度胺以其RP2D给予。图1中提供了研究的概述。

[0654] A. 剂量递增阶段

[0655] 剂量递增阶段的目的是鉴定当与1.8mg/kg的维泊妥珠单抗和375mg/m<sup>2</sup>的利妥昔单抗组合作为患有R/R DLBCL的患者中的诱导治疗时,来那度胺的RP2D。

[0656] 如表1所示,进入DLBCL-剂量递增阶段的患者都接受了以28天周期施用的诱导治疗。当在同一天给予研究治疗时,按以下顺序依次施用:来那度胺、利妥昔单抗和维泊妥珠单抗。

[0657] 表1. 剂量递增阶段的诱导治疗。

循环	R + Pola + Len (28 天周期)
第 1 至第 6 周期	-来那度胺 10 mg、15 mg 或 20 mg, PO, 在第 1 至 21 天每天一次。 -利妥昔单抗 375 mg/m <sup>2</sup> , IV, 在第 1 天。 -维泊妥珠单抗 1.8 mg/kg, IV, 在第 1 天。
IV = 静脉内; PO = 口服。	

[0659] 在E0I时达到CR或PR的患者接受了R+Len巩固治疗,如下表2中所述。维泊妥珠单抗不作为巩固治疗给予。巩固治疗在第6周期的第1天之后8周(±1周)开始,并且持续6个月,直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

[0660] 表2. 剂量递增阶段的巩固治疗。

患者群体	方案
患有 DLBCL 的患者	巩固治疗由以下组成, 施用持续大约 6 个月 (从第 1 至 6 个月): -来那度胺 10 mg, PO, 在每个月第 1 至 21 天每天一次持续最多 6 个月。 -利妥昔单抗 375 mg/m <sup>2</sup> , IV, 从第 1 个月开始在每隔一个月 (即, 每 2 个月, 即, 第 1、3、5 个月) 的第 1 天。 一个月定义为 28 天。按以下顺序依次施用治疗: 来那度胺, 接着是利妥昔单抗。

[0662] 如图2所示,使用标准3+3剂量递增方案。利妥昔单抗和维泊妥珠单抗剂量水平在剂量递增阶段期间保持固定,并且仅将来那度胺剂量递增。剂量递增队列A至C描述于表3中。

[0663] 表3. 剂量递增队列。

队列	利妥昔单抗	维泊妥珠单抗	来那度胺
A	375 mg/m <sup>2</sup>	1.8 mg/kg	10 mg
B	375 mg/m <sup>2</sup>	1.8 mg/kg	15 mg
C	375 mg/m <sup>2</sup>	1.8 mg/kg	20 mg

[0665] 利妥昔单抗在诱导的每个 28 天周期的第 1 天, 以 375 mg/m<sup>2</sup> 的剂量 IV 施用。  
维泊妥珠单抗在诱导的每个 28 天周期的第 1 天, 以 1.8 mg/kg 的剂量 IV 施用。  
来那度胺在每个 28 天周期的第 1 至 21 天, 以 10 mg、15 mg 或 20 mg 的剂量每天 PO 施用一次。

[0666] 如果队列A剂量被认为是安全并且可耐受的,则随着队列B的进入继续递增。如果队列B的剂量被认为是安全并且可耐受的,则随着队列C的进入继续递增。

[0667] B. 扩展阶段

[0668] 扩展阶段被设计为进一步评定当与固定剂量的利妥昔单抗和维泊妥珠单抗组合时,来那度胺在DLBCL患者中的安全性和功效。

[0669] 如表4所示,所有进入扩展阶段的患者都接受了诱导治疗。当在同一天给予研究治疗时,按以下顺序依次施用:来那度胺、利妥昔单抗和维泊妥珠单抗。在扩展阶段期间,患者接受了RP2D的利妥昔单抗和维泊妥珠单抗与来那度胺的组合。

[0670] 表4. 扩展阶段的诱导治疗。

循环	R + Pola + Len (28 天周期)
[0671] 第 1 至第 6 周期	-来那度胺 10 mg、15 mg 或 20 mg, PO, 在第 1 至 21 天每天一次。 -利妥昔单抗 375 mg/m <sup>2</sup> , IV, 在第 1 天。 -维泊妥珠单抗 1.8 mg/kg, IV, 在第 1 天。

[0672] 如表5所示,在E0I时达到CR或PR的患者接受了用利妥昔单抗和来那度胺的诱导后治疗(称为巩固)。在诱导后阶段期间,不给予维泊妥珠单抗。诱导后治疗在最后一个诱导周期的第1天之后8周(±1周)开始,并且持续至疾病进展或出现不可接受的毒性,巩固治疗持续多达6个月。

[0673] 表5. 扩展阶段的巩固治疗。

患者群体	方案
[0674] 患有 DLBCL 的患者	巩固治疗由以下组成,施用持续大约 6 个月(第 1 至 6 个月): -来那度胺 10 mg, PO, 在每个月第 1 至 21 天每天一次持续最多 6 个月。 -利妥昔单抗 375 mg/m <sup>2</sup> , IV, 从第 1 个月开始在每隔一个月(即,每 2 个月,即,第 1、3、5 个月)的第 1 天。 一个月定义为 28 天。按以下顺序依次施用治疗: 来那度胺,接着是利妥昔单抗。

[0675] C. 给药和施用

[0676] 图3提供了本研究中使用的诱导和诱导后治疗方案的概述。

[0677] 利妥昔单抗

[0678] 在诱导治疗期间的第1至6周期的第1天以及在巩固治疗期间的每隔一个月(即每2个月)的第1天,以375mg/m<sup>2</sup>的剂量通过IV输注施用利妥昔单抗。

[0679] 如果患者的输注相关反应(高肿瘤负荷或高外周淋巴细胞计数)的风险增加,则在2天内分次输注利妥昔单抗。对于在利妥昔单抗输注期间经历不良事件的患者,如果需要,可以在次日继续施用利妥昔单抗。如果将利妥昔单抗的剂量在2天内分开给药,则两次输注均使用适当的前驱用药同时进行并且以第一输注速率进行。利妥昔单抗通过专用线作为慢速IV输注施用。

[0680] 根据表6中的说明施用利妥昔单抗输注。

[0681] 表6. 利妥昔单抗首次和后续输注的施用。

首次输注（第 1 周期的第 1 天）	后续输液
<p>[0682] -以 50 mg/hr 的初始速率开始输注。</p> <p>-如果未发生输注相关反应或超敏反应，则以每 30 分钟 50 mg/hr 的增量增加输注速率，至最高值 400 mg/hr。</p> <p>-如果发生反应，则停止或减慢输注。施用药物和支持性护理。如果反应已消退，则以减少 50% 的速率（即，发生反应时使用的速率的 50%）重新开始输注。</p>	<p>-如果患者在先前输注期间经历输注相关反应或超敏反应，则使用完整的前驱用药，包括 100 mg 泼尼松/泼尼松龙或 80 mg 甲泼尼龙或等效物（直到没有进一步的输注相关反应发生）；以 50 mg/hr 的初始速率开始输注；并且遵循关于首次输注的说明。</p> <p>-如果患者对先前输注耐受性良好（定义为在 <math>\geq 100</math> mg/hr 的最终输注速率期间不存在 2 级反应），则以 100 mg/hr 的速率开始输注。</p> <p>-如果没有发生反应，则以每 30 分钟 100 mg/hr 的增量增加输注速率，至最高值 400 mg/hr。</p> <p>-如果发生反应，则停止或减慢输注。施用药物和支持性护理。如果反应已消退，则以减少 50% 的速率（即，发生反应时使用的速率的 50%）重新开始输注。</p>

[0683] 需要使用皮质类固醇、镇痛/退热药和抗组胺剂进行前驱用药，以减少输注相关反应 (IRR) 的发生率和严重性。

[0684] 维泊妥珠单抗

[0685] 在剂量递增阶段和扩展阶段期间，维泊妥珠单抗的剂量固定为 1.8mg/kg。仅在诱导治疗期间，在每个周期的第 1 天通过 IV 输注施用维泊妥珠单抗。

[0686] 在 90 ( $\pm 10$ ) 分钟内向充分水化的患者施用初始剂量。在施用维泊妥珠单抗之前，可以向个体患者施用前驱用药（例如，500mg 至 1000mg 的口服对乙酰氨基酚或扑热息痛和 50mg 至 100mg 苯海拉明）。由主治医师酌情决定是否允许施用皮质类固醇。如果在没有前驱用药的情况下在首次输注时观察到 IRR，则在后续剂量之前先施用前驱用药。

[0687] 对于经历输注相关症状的患者，减慢或中断维泊妥珠单抗输注。在初始剂量后，观察患者在 90 分钟内是否出现发热、发冷、寒颤、低血压、恶心或其他输注相关症状。如果对先前输注耐受性良好，则在 30 ( $\pm 10$ ) 分钟内施用后续剂量的维泊妥珠单抗，然后在输注后紧接 30 分钟观察期。

[0688] 来那度胺

[0689] 在诱导治疗期间的第 1 至 6 周期 (28 天周期) 的第 1 至 21 天以及在巩固期间的每个月第 1 至 21 天，每天口服施用一次来那度胺。在剂量递增阶段期间，以 10mg、15mg 或 20mg 的剂量施用来那度胺。允许剂量逐渐降低至 5mg。在扩展阶段期间，来那度胺在诱导治疗期间以 RP2D 施用，并且在巩固治疗期间以 10mg 施用。

[0690] 来那度胺会增加血栓栓塞 (TE) 的风险。所有患者在来那度胺治疗期间均需每天服用阿司匹林 (75mg 至 100mg) 以预防 TE，直至最后一剂来那度胺之后 28 天。无法耐受阿司匹林

的患者、有TE病史的患者以及TE高风险患者接受华法林或低分子肝素 (LMWH)。

[0691] 表7提供本研究中施用的前驱用药的概述。

[0692] 表7. 前驱用药。

时间点	需要前驱用药的患者	前驱用药	施用
[0693] 第1周期 第1天	所有患者	口服皮质类固醇 <sup>a</sup>	在利妥昔单抗输注之前≥1小时完成。
[0694] 第2周期 以及 以后, 第1天	所有患者	抗组胺药 <sup>b</sup> 口服镇痛/解热药 <sup>c</sup>	在利妥昔单抗输注之前≥30分钟施用。
	有 TLS 风险的患者 (例如, 由于巨块病变或肾功能损害 [肌酐清除率 < 70 mL/min])。	别嘌醇或合适的替代物, 诸如拉布立酶, 以及充足的水化。	在利妥昔单抗输注之前施用。
	在先前输注期间没有 IRR 的患者。	口服镇痛/解热药 <sup>c</sup>	研究人员可以酌情省略前驱用药。
	在先前输注期间出现 1 级或 2 级 IRR 的患者。	抗组胺药 <sup>b</sup> 口服镇痛/解热药 <sup>c</sup>	在利妥昔单抗输注之前≥30分钟施用。
	-在先前输注期间有 3 级 IRR、喘息、荨麻疹或其他过敏性反应症状的患者。 -巨块病变患者。	口服皮质类固醇 <sup>a</sup>  抗组胺药 <sup>b</sup> 口服镇痛/解热药 <sup>c</sup>	在利妥昔单抗输注之前≥1小时完成。  在利妥昔单抗输注之前≥30分钟施用。
仍有 TLS 风险的患者。	别嘌醇或合适的替代物, 诸如拉布立酶, 以及充足的水化。	在利妥昔单抗输注之前施用。	
<sup>a</sup> 用 100 mg 泼尼松或泼尼松龙, 20 mg 地塞米松或 80 mg 甲泼尼龙治疗。不应使用氢化可的松, 因为它不能有效降低 IRR 率。 <sup>b</sup> 例如, 50 mg 苯海拉明。 <sup>c</sup> 例如, 1000 mg 乙酰胺苯酚/扑热息痛。			

[0695] 伴随疗法

[0696] 如上所述施用TE预防治疗和前驱用药。

[0697] 允许施用造血生长因子。根据美国临床肿瘤学会 (ASCO)、EORTC以及欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 指南 (Smith等人, J Clin Oncol (2006) 24:3187-205) 或根据机构标准, G-CSF已被允许在疗法的每个周期中作为中性粒细胞减少症的主要预防措施而施用。

[0698] 因为服用来那度胺的患者发生TE的风险增加, 因此谨慎使用促红细胞生成剂或可能增加血栓形成风险的其他药剂, 诸如含雌激素的疗法 (例如, 口服避孕药)。

[0699] 使用可能加重血小板减少症相关事件的伴随药物 (例如, 血小板抑制剂和抗凝剂) 的患者可能面临更大的出血风险。在可能的情况下, 在第1周期的第1天之前用LMWH替代先前的维生素K拮抗剂疗法。

[0700] 由于与来那度胺的潜在药物相互作用,因此正在接受地高辛的患者定期监测地高辛血浆水平。建议接受华法林治疗的患者密切监测国际标准化比值 (INR) 和凝血酶原时间 (PT)。

[0701] 当他汀类药物与来那度胺 (来那度胺可能只是添加剂) 同时施用,横纹肌溶解症的风险会增加。在必要时加强临床和实验室监测,特别是在治疗的前几周期间。

[0702] 密切监测接受强效CYP3A4抑制剂或P-糖蛋白 (P-gp) 抑制剂与维泊妥单抗组合治疗的患者的不良反应 (如果有的话)。

[0703] 按照标准做法施用抗生素进行预防性治疗。

[0704] III. 研究参与者

[0705] 将满足以下资格标准的患有DLBCL的患者纳入本研究中。

[0706] A. 纳入和排除标准

[0707] 将满足以下纳入标准的患者纳入在本研究之中:

[0708] • 成人,18岁或以上。

[0709] • 东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态评分为0、1或2。

[0710] • 在不符合自体干细胞移植条件或用高剂量化疗加自体干细胞移植治疗后经历疾病进展的患者中用至少一种先前化学免疫疗法方案 (包括抗CD20单克隆抗体) 治疗后的复发性或难治性DLBCL (R/R DLBCL)。

[0711] • 组织学记录的CD20阳性B细胞淋巴瘤。

[0712] • 氟脱氧葡萄糖 (FDG) -avid淋巴瘤 (即,PET阳性淋巴瘤)。

[0713] • 至少一个二维可测量的病变 (通过CT扫描或磁共振成像 [MRI] 测得其最大尺寸 > 1.5cm)。

[0714] 将满足以下排除标准中的任一者的患者排除在研究之外:

[0715] • 惰性疾病转化为DLBCL的病史。

[0716] • 复发或进展时已知的CD20阴性状态。

[0717] • 中枢神经系统淋巴瘤或软脑膜浸润。

[0718] • 先前的异基因干细胞移植 (SCT)。

[0719] • 在第1周期的第1天之前100天内完成自体SCT。

[0720] • 来那度胺耐药史或缓解持续时间 < 1年 (针对对先前含来那度胺方案有缓解的患者)。

[0721] • 如下指定的先前标准或研究抗癌疗法:

[0722] ○ 第1周期的第1天之前12个月内施用来那度胺、氟达拉滨或阿仑单抗;在第1周期的第1天之前12周内施用放射性免疫缀合物;在第1周期的第1天之前5个半衰期或4周内 (以较长者为准) 施用单克隆抗体或抗体-药物缀合物 (ADC) 疗法;在第1周期的第1天之前2周内施用放射疗法、化疗、激素疗法或靶向小分子疗法。

[0723] • 在第1周期的第1天之前,尚未消退至 ≤ 2级 (根据NCICTCAE,版本4.0) 的来自先前疗法的临床显著毒性 (脱发症除外)。

[0724] • 在第1周期的第1天之前2周内使用全身性免疫抑制药物治疗,包括但不限于泼尼松、硫唑嘌呤、氨甲蝶呤、沙利度胺和抗肿瘤坏死因子药剂。允许使用吸入性皮质类固醇和盐皮质激素治疗。如果在开始研究治疗之前迫切需要皮质类固醇治疗以控制淋巴瘤症

状,则给予多达100mg/天的泼尼松或等效物,持续多达5天,但所有肿瘤评定都在开始进行皮质类固醇治疗之前完成。

[0725] • 对人源化或鼠单克隆抗体有严重过敏或过敏性反应的病史;对鼠类产品或利妥昔单抗、维泊妥珠单抗或来那度胺制剂的任何组分的已知的敏感性或过敏。

[0726] • 在先前使用诸如沙利度胺和来那度胺等免疫调节衍生物治疗之后,有多形性红斑、 $\geq 3$ 级皮疹或脱屑(起泡)的病史。

[0727] • 活性细菌、病毒、真菌或其他感染;筛选时对乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、总乙型肝炎核心抗体(HBcAb)或丙型肝炎病毒(HCV)抗体呈阳性;已知的HIV阳性状态病史;在第1周期的第1天之前28天内接种活病毒疫苗。

[0728] • 进展性多灶性白质脑病的病史。

[0729] • 有可能影响方案依从性或结果解释的其他恶性肿瘤病史,但以下情况除外:

[0730] o 经治愈性治疗的原位子宫颈癌;预后良好的乳腺原位导管癌;基底或鳞状细胞皮肤癌;I期黑色素瘤;或低级别、早期局限性前列腺癌。

[0731] o 任何先前经过治疗并且在进入之前 $\geq 2$ 年未经治疗而处于缓解的恶性肿瘤。

[0732] • 血栓栓塞(TE)预防治疗的禁忌症。

[0733] •  $\geq 2$ 级神经病。

[0734] • 有证据表明存在可能影响方案依从性或结果解释的严重、不受控制的伴随疾病中的任一者,包括严重心血管疾病(诸如纽约心脏协会III或IV级心脏病,先前6个月内发生过心肌梗塞,不稳定型心律失常,或不稳定型心绞痛)或严重肺部疾病(诸如阻塞性肺病或支气管痉挛病史)。

[0735] • 在第1周期的第1天之前28天内进行除诊断之外的重大外科手术,或者在研究过程期间预期进行重大外科手术。

[0736] • 肾脏、肝脏或血液功能不足(除非由于潜在淋巴瘤),定义如下:血红蛋白 $< 9\text{g/dL}$ ;绝对中性粒细胞计数(ANC) $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ;血小板计数 $< 75 \times 10^9/\text{L}$ 。

[0737] • 以下任何异常实验室数值(除非由于潜在淋巴瘤):

[0738] o 经计算的肌酐清除率(使用Cockcroft-Gault公式) $< 50\text{mL/min}$ ;天冬氨酸转氨酶(AST)或丙氨酸转氨酶(ALT) $> 2.5 \times$ 正常上限(ULN);血清总胆红素 $> 1.5 \times$ ULN(或对于患有Gilbert综合征的患者为 $> 3 \times$ ULN);在没有抗凝治疗的情况下,国际标准化比值(INR)或凝血酶原时间(PT) $> 1.5 \times$ ULN;在没有狼疮抗凝剂的情况下,部分凝血活酶时间(PTT)或活化部分凝血活酶时间(aPTT) $> 1.5 \times$ ULN。

[0739] IV. 研究评估

[0740] A. 临床参数

[0741] 筛选时记录以下与疾病史、诊断和预后指标相关的临床参数:

[0742] • ECOG体能状态。

[0743] • Ann Arbor分期。

[0744] • 国际预后指数

[0745] • B症状(不明原因发烧 $> 38^\circ\text{C}$ 、夜间盗汗、以及6个月内不明原因体重减轻超过体重的 $> 10\%$ )

[0746] • 先前抗淋巴瘤治疗线以及对先前疗法的缓解,相对于先前疗法开始日期的疾病

进展日期,以及先前疗法的最后剂量日期。

[0747] B. 肿瘤和缓解评估

[0748] IRC和研究人员使用Lugano 2014标准基于PET和CT扫描评定缓解,并且考虑筛选时具有骨髓受累的患者骨髓检查结果。

[0749] 在这项研究中,对针对基于PET-CT的CR的Lugano 2014标准略作修订,要求在筛选时具有骨髓受累患者的正常骨髓。如果不能通过形态学检查不能确定,则免疫组织化学应为阴性。此外,基于PET-CT的对PR的指定除了针对PR的基于PET-CT的缓解标准之外,还需要满足针对CR或PR的基于CT的缓解标准。

[0750] 表8提供经修订的Lugano标准的汇总。

[0751] 表8. 经修订的卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准 (Cheson等人,2014年)。

	<b>缓解和部位</b>	<b>基于 PET-CT 的缓解</b>	<b>基于 CT 的缓解</b>
[0752]	完全	完全代谢缓解	完全放射缓解 (以下所有)。

	<b>缓解和部位</b>	<b>基于 PET-CT 的缓解</b>	<b>基于 CT 的缓解</b>
[0753]	淋巴结和淋巴外部位	评分为 1、2 或 3 <sup>a</sup> , 有或没有残留肿块, 以 5PS <sup>b</sup> 。  人们认识到, 在具有高生理摄取或者在脾脏或骨髓内具有活化 (例如, 用化疗或骨髓集落刺激因子) 的 Waldeyer 环或结外部位中, 摄取可能高于正常纵隔和/或肝脏。在这种情况下, 如果初始受累部位的摄取不大于周围正常组织, 即使该组织具有高生理摄取, 也可以推断出完全代谢缓解。	目标淋巴结/淋巴结肿块在 LDi 上必须消退至 ≤ 1.5 cm。  无淋巴外疾病部位。
	非测量病变	不适用	不存在
	器官肿大	不适用	消退至正常
	新病变	无	无
	骨髓	骨髓中无 FDG-avid 疾病的证据	形态学上正常; 如果不能确定, 则 IHC 呈阴性。
	<b>部分</b>	部分代谢缓解	部分缓解 (以下所有)。

[0754]

缓解和部位	基于 PET-CT 的缓解	基于 CT 的缓解
淋巴结和淋巴外部位	<p>评分为 4 或 5<sup>b</sup>，与基线相比摄取减少，并且有任何大小的残留肿块。</p> <p>在中期，这些发现表明对疾病有应答。</p> <p>在治疗结束时，这些发现表明残留病。</p>	<p>多达 6 个目标可测量淋巴结和结外部位的 SPD 降低 <math>\geq 50\%</math>。</p> <p>当病变太小而无法在 CT 上测量时，将 5 mm <math>\times</math> 5 mm 指定为默认值。</p> <p>当不再可见时，指定为 0 <math>\times</math> 0 mm。</p> <p>对于 &gt; 5 mm <math>\times</math> 5 mm 但小于正常值的淋巴结，使用实际测量结果进行计算。</p>
非测量病变	不适用	不存在/正常，已消退，但没有增加。
器官肿大	不适用	脾脏的长度必须比正常情况消退 > 50%。
新病变	无	无
骨髓	残留摄取高于正常骨髓中的摄取，但与基线相比有所降低（允许与化疗引起的反应性变化相容的弥散性摄取）。如果在淋巴结应答的背景下骨髓中存在持续的局灶性变化，则应考虑使用 MRI 或活检或间隔扫描进行进一步评估。	不适用
<b>无缓解或稳定疾病</b>	无代谢缓解	稳定疾病
目标淋巴结/淋巴结肿块，结外病变	评分为 4 或 5 <sup>b</sup> ，在治疗中期或结束时，FDG 摄取相对于基线无明显变化	与基线相比，多达 6 个显性、可测量淋巴结和结外部位的 SPD 降低 < 50%；不满足进展性疾病的标准。
非测量病变	不适用	没有与进展一致的增加。

缓解和部位	基于 PET-CT 的缓解	基于 CT 的缓解
器官肿大	不适用	没有与进展一致的增加。
新病变	无	无
骨髓	从基线无变化	不适用
<b>进展性疾病</b>	进展性代谢疾病	进展性疾病至少需要以下 1 项：
单个目标淋巴结/淋巴结肿块	评分为 4 或 5 <sup>b</sup> ，并且摄取强度相对于基线增加；和/或	PPD 进展
结外病变	在中期或治疗结束评定时与淋巴瘤一致的新的 FDG-avid 病灶。	<p>单个淋巴结/病变必须具有以下异常：</p> <p>LDi &gt; 1.5 cm 并且相对于 PPD 最低点增加 ≥ 50%，并且 LDi 或 SDi 相对于最低点增加</p> <p>对于 ≤ 2 cm 的病变，增加 0.5 cm</p> <p>对于 &gt; 2 cm 的病变，增加 1.0 cm</p> <p>在脾肿大的情况下，脾长度必须增加 &gt; 其先前超过基线的增加程度的 50%（例如，15 cm 脾脏必须增加至 &gt; 16 cm）。如果之前没有脾肿大，则必须相对于基线增加至少 2 厘米。</p> <p>新发或反复性脾肿大</p> <p>先前存在的非测量病变的新的或明确的进展。</p>

[0755]

缓解和部位	基于 PET-CT 的缓解	基于 CT 的缓解
新病变	新的 FDG-avid 病灶与淋巴瘤而不是其他病因（例如感染、炎症）一致；如果不确定新病变的病因，可以考虑活检或间隔扫描。	<p>先前已解决的病变再生长。</p> <p>任何轴上的新淋巴结 &gt; 1.5 cm。</p> <p>新的结外部位在任何轴线上 &gt; 1.0 cm；如果在任何轴线上 &lt; 1.0 cm，则其存在必须明确并且必须归因于淋巴瘤。</p> <p>可以明确归因于淋巴瘤的任何尺寸的可评定疾病。</p>
骨髓	新发或反复性 FDG-avid 病灶。	新发或复发性受累。

[0756] 5PS = 5 分制；FDG = 氟脱氧葡萄糖；LDi = 病变的最长横径；PPD = LDi 和垂直直径的叉积；SDi = 垂直于 LDi 的最短轴线；SPD = 多个病变的垂直直径乘积之和。

<sup>a</sup>许多患者的评分为 3 表明标准治疗预后良好，尤其是在中期扫描时。然而，在涉及 PET 的试验中，在研究降阶梯的情况下，最好将评分为 3 视为缓解不足（以避免治疗不足）。测量的显性病变：选择多达六个最大的显性淋巴结、淋巴结肿块和结外病变，在两个直径上清晰测量。淋巴结最好来自身体的不同区域，并且在适用的情况下应包括纵隔和腹膜后区域。非淋巴结病变包括实体器官（例如肝、脾、肾、肺）、GI 受累、皮肤病变的那些或触诊发现的那些。非测量病变：任何未选择测量的疾病；显性疾病和真正可评估的疾病应视为未测量。这些部位包括未选为显性或可测量或不满足可测量性要求但仍被认为是异常的任何淋巴结、淋巴结肿块和结外部位，以及真正可评定的疾病，即任何难以进行定量的疑似疾病部位，包括胸腔积液、腹水、骨病变、软脑膜疾病、腹部肿块以及其他影像学无法确诊和追踪的病变。在 Waldeyer 环或结外部位（例如，胃肠道、肝脏、骨髓），FDG 摄取可能大于纵隔，具有完全代谢缓解，但不应高于周围的正常生理摄取（例如，化疗或骨髓生长因子导致骨髓活化）。

<sup>b</sup>PET 5PS：1 = 没有摄取高于背景；2 = 摄取 ≤ 纵隔；3 = 摄取 > 纵隔但 ≤ 肝脏；4 = 摄取适度 > 肝脏；5 = 摄取明显高于肝脏和/或新病变；X = 新的摄取区域不太可能与淋巴瘤有关。

[0757] C. 放射线摄影评定

[0758] PET扫描包括颅底到大腿中部区域。在临床上适当时进行全身PET扫描。口服和IV造影剂的CT扫描包括胸部、腹部和骨盆扫描。如果临床上有指示（即，如果体检时发现疾病的证据），则包括颈部CT扫描；如果基线时有疾病受累，则在整个研究过程中重复进行CT扫描。如果医学上禁止使用造影剂（例如，患有造影剂过敏症或肾功能不全的患者），则需要对胸部、腹部和骨盆进行MRI扫描（如果临床上有指示，则需要进行颈部扫描），并且对胸部进行非造影CT扫描。如果无法获得MRI扫描，则允许进行无造影剂的CT扫描，只要这允许在研究治疗期间对靶向病变进行一致并且精确的测量结果即可。所有缓解评估均使用相同的放射线摄影评定方式。当怀疑疾病进展或复发时，将进行完整的肿瘤评定，包括放射线摄影评

定。

#### [0759] D. 骨髓评定

[0760] 出于分期的目的,所有患者都需要在筛选时进行骨髓检查,并且应在第1周期的第1天之前约3个月内进行检查。如果筛选时存在骨髓浸润,则对所有可能已达到CR的患者,在EOI缓解评定中都要求进行骨髓活检。在具有PR并且持续骨髓受累的患者中,使用后续的骨髓检查以在后来的时间点确认CR。

#### [0761] E. 实验室评定

[0762] 对用于以下实验室测试的样品进行了分析:

[0763] • 血液学:血红蛋白、血容比、血小板计数、红细胞(RBC)计数、白细胞(WBC)计数以及百分比或绝对值WBC分类计数(中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、其他细胞)。

[0764] • 化学检查(血清或血浆):钠、钾、葡萄糖、BUN或尿素、肌酐、经计算的肌酐清除率、钙、总胆红素、直接胆红素、总蛋白、白蛋白、ALT、AST、碱性磷酸酶、LDH、尿酸、糖基化血红蛋白(HbA1c)、淀粉酶和脂肪酶(仅在诱导期间检查淀粉酶和脂肪酶)。

[0765] • 促甲状腺激素、三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素

[0766] •  $\beta$ 2微球蛋白。

[0767] • 凝血:INR、aPTT(或PTT)和PT。

[0768] • 病毒血清学:乙型肝炎检测包括HBsAg和总HBcAb;丙型肝炎检测包括HCV抗体;HIV检测。

[0769] • 定量免疫球蛋白:IgA、IgG和IgM。

[0770] • 使用经过验证的测定法进行利妥昔单抗PK分析的血清样品。

[0771] • 使用经过验证的测定法对进行维泊妥珠单抗PK分析的血清和血浆样品。

[0772] • 使用经过验证的测定法进行来那度胺PK分析的血浆样品。

[0773] • 使用经过验证的测定法进行利妥昔单抗HACA评定的血清样品。

[0774] • 使用经过验证的测定法进行维泊妥珠单抗ATA评定的血清样品。

[0775] • 肿瘤组织样品(在开始DLBCL的研究治疗之前6个月内获得)和相应的病理报告,用于DLBCL诊断的回顾性集中确认和评定候选生物标志物。

[0776] • 在进展时获得的用于评定候选生物标志物的肿瘤活检样品。

[0777] • 用于评定候选生物标志物的血浆和全血样品。

[0778] • 用于淋巴细胞免疫表型分析的全血。

#### [0779] F. 生物标志物评定

[0780] 本研究评定的生物标志物包括DLBCL源细胞预后亚组(ABC和GCB)、Bcl-2过表达、Myc阳性、BCL2重排、Bcl-2和Myc过表达、CD79b表达和微小残留病(MR)。此外,评定与疾病生物学相关的生物标志物(免疫基因表达谱和疾病亚型基因表达模式和相关突变,即MYD88和CD79b)、研究药物的作用机制(即,包括但不限于来那度胺的受调节底物,即、CRBN、MYC、IRF4或免疫组库特征)以及抗性机制。

[0781] 表9提供了本研究中包括的生物标志物的汇总。

[0782] 表9. 非遗传性生物标志物。

[0783] 

样品类型	时间	非遗传性生物标志物
------	----	-----------

<p>存档或新鲜的预处理以及进展肿瘤组织。</p>	<p>在研究之前（存档）或基线（新鲜）和疾病进展时</p>	<p>-DLBCL 源细胞亚型（ABC 与 GCB）、BCL2、MYC。 -靶标表达 BCL2 和 CD79b、免疫浸润、小脑蛋白 (cereblon)（和替代物）。 -淋巴瘤相关遗传变化 (DNA) 以及基因表达 (mRNA) 或蛋白质表达 (与缓解或潜在抗性相关联的 IHC)。 • 微小残留病 (MRD) 中的淋巴瘤指数克隆。</p>
<p>[0784] 从全血中分离的血浆。</p>	<p>基线和治疗期间的后续时间点（仅处于扩展阶段的患者）。</p>	<p>循环淋巴瘤细胞和/或无细胞循环肿瘤 DNA（微小残留病的检测）。</p>
<p>全血</p>	<p>基线以及治疗期间和之后的后续时间点。</p>	<p>淋巴球免疫表型，包括 B 细胞计数 (CD19)、T 细胞计数 (CD3、CD4 和 CD8) 以及 NK 细胞计数 (CD16 和 CD56)。</p>
<p>血浆</p>	<p>基线（给药前和给药后）以及治疗期间的后续时间点（给药前）。</p>	<p>T 细胞活化和来那度胺活性的细胞因子特征（例如，IL-8 和 IFN<math>\gamma</math>）。</p>
<p>ABC = 活化的 B 细胞样；GCB = 生发中心 B 细胞样；IHC = 免疫组织化学；NK 细胞 = 自然杀伤细胞。</p>		

[0785] G. 安全性评定

[0786] 不良事件基于美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI CTCAE, 版本4.0) 进行评定。NCI CTCAE中未明确列出的不良事件分级如下：

[0787] • 1级:轻度;无症状或轻度症状;仅临床或诊断观察;或者不要求干预。

[0788] • 2级:中度;要求进行最小、局部或非侵入性干预;或限制日常生活中适合年龄的工具性活动。

[0789] • 3级:严重或医学上显著,但不立即危及生命;要求住院或延长住院时间;致残;或限制日常生活中的自理活动。

[0790] • 4级:危及生命的后果或要求紧急干预。

[0791] • 5级:与不良事件相关的死亡。

[0792] H. 研究群体

[0793] 定义了以下群体：

[0794] • 主要安全性和功效群体包括接受至少一种剂量的治疗组合中任何组分的患者。

[0795] • 意向治疗群体包括入选研究的患者。

[0796] V. 不良事件、剂量调整/减少和毒性管理

[0797] A. 具体不良事件和剂量调整/减少

## [0798] 维泊妥珠单抗

[0799] 中性粒细胞减少症和周围神经病变是维泊妥珠单抗的已鉴定的风险。维泊妥珠单抗的潜在风险包括感染、PML、输注相关反应、肿瘤溶解综合征、骨髓毒性、免疫原性、生殖毒性、胃肠道毒性、高血糖和肝毒性。

[0800] 由于神经毒性,维泊妥珠单抗的剂量仅根据表10所示的剂量减少步骤基于起始剂量而减少。

[0801] 表10. 维泊妥珠单抗剂量减少步骤。

起始剂量	剂量减少	
	步骤 1	步骤 2
1.8 mg/kg	1.4 mg/kg	无
1.4 mg/kg	无	无

## [0803] 来那度胺

[0804] 与来那度胺相关的风险包括胚胎-胎儿毒性、中性粒细胞减少症、血小板减少症、静脉和动脉血栓栓塞、肿瘤耀斑反应 (TFR)、严重皮肤反应、肿瘤溶解综合征、肝毒性、肾功能损害、甲状腺疾病、周围神经病变、第二原发性恶性肿瘤、心血管疾病反应、心脏毒性和干细胞动员受损。

[0805] 在诱导期间或诱导后,来那度胺的剂量以5mg增量减少一到两次,取决于起始剂量,如表11所示。每个治疗周期的剂量减少发生不超过一次。如果诱导期间来那度胺剂量减少至5mg,则诱导后巩固剂量允许从10mg开始递增。在所有其他情况下,如果减少来那度胺剂量,则不允许重新递增剂量。

[0806] 表11. 来那度胺剂量减少步骤。

起始剂量	剂量减少	
	步骤 1	步骤 2
20 mg	15 mg	10 mg
15 mg	10 mg	5 mg
10 mg	5 mg	无

[0809] 如果在来那度胺治疗期间(即周期的第21天之前)发生来那度胺相关毒性,则暂停来那度胺直至满足恢复标准(即,改善至<2级或基线值)。如果在周期的第15天之前或当天观察到恢复,则在周期的剩余时间内以相同剂量恢复来那度胺(直到第21天;错过的剂量未补足)。如果在周期内以相同剂量恢复来那度胺对患者来说存在不可接受的风险,则以减少的剂量恢复来那度胺或在周期的剩余时间内暂停来那度胺。对于随后的周期,以减少的剂量恢复来那度胺。如果在周期的第15天之后观察到恢复,则当前周期不会恢复来那度胺。对于随后的周期,以减少的剂量恢复来那度胺。

## [0810] 利妥昔单抗

[0811] 以下不良事件被认为是与利妥昔单抗相关或潜在相关的重要风险:IRR、感染(包括严重感染)、进展性多灶性白质脑病(PML)、乙型肝炎再活化、中性粒细胞减少症(包括长期中性粒细胞减少症)、肿瘤溶解综合征(TLS)、免疫应答受损、严重皮肤反应(史蒂文斯-约翰逊综合征[SJS]/中毒性表皮坏死松解症[TEN])和胃肠道(GI)穿孔。

[0812] 利妥昔单抗的剂量没有减少。

[0813] 肿瘤溶解综合征预防

[0814] 被认为患有高肿瘤负荷 (例如,淋巴细胞计数  $\geq 25 \times 10^9/L$  或巨块淋巴结肿大) 和被认为有肿瘤溶解风险的患者接受了肿瘤溶解预防 (例如,在研究治疗前 12 至 24 小时开始,口服别嘌醇  $\geq 300mg/天$  或合适的替代治疗), 并且在第 1 周期的第 1 天开始研究治疗之前充分水化。在每次后续输注之前,患者继续通过别嘌醇和充足水化接受重复的预防。

[0815] B. 诱导治疗期间的毒性管理

[0816] 诱导期间血液学毒性的管理

[0817] 血液学毒性定义为中性粒细胞减少症、贫血或血小板减少症。淋巴细胞减少症不被视为血液学毒性,而是疗法的预期结果。表 12 提供诱导治疗期间发生的血液学毒性的管理指南。

[0818] 表 12. 诱导治疗期间发生的血液学毒性的管理指南。

事件	待采取的行动
3 或 4 级血液学毒性 <sup>a,b</sup>	<p>对于已经过一次或没有经过先前来那度胺剂量减少的、来那度胺剂量 <math>\geq 10 mg</math> 的患者:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂停研究治疗。<sup>a</sup></li> <li>• 根据需要施用 RBC 或血小板。</li> <li>• 如果患者尚未启动 G-CSF, 则在当前和后续周期启动预防性 G-CSF。</li> <li>• 对于接受 LMWH 时血小板计数 <math>&lt; 20,000/\mu L</math> 的患者, 减低 LMWH 剂量。对于接受血小板抑制剂时血小板计数 <math>&lt; 20,000/\mu L</math> 的患者, 考虑暂停血小板抑制剂。</li> <li>• 如果发生以下任何事件, 则永久停止研究治疗:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 导致严重出血的 3 级或 4 级血小板减少症。</li> <li>- 尽管使用 G-CSF 并且在经过一次来那度胺剂量减少之后, 与持续 <math>&gt; 5</math> 天的 <math>&gt; 38^\circ C</math> 发热或有记录的感染相关的复发性 3 级或 4 级中性粒细胞减少症。</li> <li>- 尽管使用 G-CSF (针对中性粒细胞减少症) 并且在经过一次来那度胺剂量减少之后, 持续 <math>&gt; 7</math> 天的反复性 4 级中性粒细胞减少症或血小板减少症。</li> </ul> </li> <li>• 如果在下一个周期的计划日期之后 <math>\leq 14</math> 天内改善至 <math>\leq 2</math> 级或基线, 则以全剂量恢复利妥昔单抗和维泊妥单抗, 并且以当前剂量恢复来那度胺。</li> <li>• 如果在下一个周期的计划日期之后 15 至 21 天内改善至 <math>\leq 2</math> 级或基线, 则在当前和后续周期中, 以全剂量恢复利妥昔单抗和维泊妥单抗, 并且以减少剂量<sup>a,b</sup> 恢复来那度胺。</li> <li>• 如果研究治疗暂停 <math>&gt; 21</math> 天, 则永久停止研究治疗。</li> </ul> <p>对于已有经过两次先前剂量减少的患者: 永久停止研究治疗。</p>
<p>G-CSF = 粒细胞集落刺激因子; LMWH = 低分子量肝素。  <sup>a</sup> 治疗延迟适用于所有毒性; 剂量调整仅适用于被认为与任何研究治疗组分有关的毒性。在周期期间发生并且在下一个周期之前消退的毒性, 不应触发建议的剂量调整。  <sup>b</sup> 如果认为血细胞减少症主要是由骨髓的 B 细胞淋巴瘤浸润引起的, 则可以不减少来那度胺剂量。</p>	

[0820] 诱导期间的非血液学毒性

[0821] 表13提供诱导治疗期间发生的非血液学毒性的管理指南。

[0822] 表13. 诱导期间发生的非血液学毒性的管理指南。

事件	待采取的行动
一般治疗指南 延迟和停止	-如果由于可归因于研究治疗的毒性而暂停研究治疗 > 21 天，则永久停止研究治疗。 -当由于该方案的任何组分引起的毒性导致治疗周期延迟时，则保持所有研究治疗并且一起恢复，以保持同步。 -如果停用一种药物，则对于经历临床获益的患者可以继续使用其他两种药物进行治疗。
IRR 和过敏反应	-IRR 按本文所述进行管理。 -如果出现过敏反应，应永久停止研究治疗。
肾毒性	-如下所概述，调整来那度胺的剂量 <sup>a</sup> ： • 如果肌酐清除率 ≥ 30 mL/min 但 < 50 mL/min，则来那度胺应以 10 mg/天的剂量给予。 • 如果肌酐清除率 < 30 mL/min 并且不需要透析，则来那度胺应以 10 mg 的剂量每隔一天给予一次。 • 如果肌酐清除率 < 30 mL/min 并且需要透析，则来那度胺应以 5 mg/天的剂量给予。在透析日，剂量应在透析后施用。
临床肿瘤溶解综合征 (TLS) <sup>b</sup>	-暂停研究治疗。 -纠正电解质异常，监测肾功能和体液平衡，并且进行支持性护理，包括所指示的透析。可以根据需要施用拉布立酶 (Rasburicase) 疗法以减少高尿酸血症。 -如果症状完全消退，则在当前和后续周期中，以全剂量恢复利妥昔单抗和维泊妥珠单抗，并且以如本文所述的减少剂量恢复来那度胺。 -在重新开始使用来那度胺后的第一周，每隔一天进行一次化学检查 (chemistry panel)。
实验室 TLS <sup>b</sup>	-暂停研究治疗。 -纠正电解质异常，监测肾功能和体液平衡，并且按临床指示进行支持性护理。 -如果实验室异常已完全消退，则在当前和后续周期中，以全剂量恢复利妥昔单抗和维泊妥珠单抗，并且以如本文所述的减少剂量恢复来那度胺。
新发神经系统表现 提示 PML	-暂停研究治疗。 <sup>a</sup> -如果排除 PML，则以全剂量恢复利妥昔单抗并且以当前剂量恢复维泊妥珠单抗和来那度胺。 -如果确认为 PML，则永久停止研究治疗。
AST、ALT 或胆红素升高： ≥ 3 级（或者对于肝脏受累患者，≥ 10 × ULN）	-暂停研究治疗并且至少每 7 天监测一次肝酶。 -如果改善至 ≤ 1 级，则在当前和后续周期中，以全剂量恢复利妥昔单抗和维泊妥珠单抗，并且以如本文所述的减少剂量恢复来那度胺。 -对于危及生命的肝脏毒性，永久停止研究治疗。

[0824]

[0825]

肿瘤耀斑反应， 3级至4级 <sup>c</sup>	-暂停研究治疗。 -施用皮质类固醇、NSAID 和/或麻醉镇痛药。 -如果改善至≤1级，则在当前和后续周期中，以全剂量恢复利妥昔单抗和维泊妥珠单抗，并且以如本文所述的减少剂量恢复来那度胺。
肿瘤耀斑反应， 1级至2级 <sup>c</sup>	-继续研究治疗。 -施用皮质类固醇、NSAID 和/或麻醉镇痛药。
神经毒性，4级	-永久停止维泊妥珠单抗以及所有其他研究治疗药物。
神经毒性，2级或3级	-暂停研究治疗。 <sup>a</sup> -如果在21天内改善至≤1级，则恢复当前和后续周期的研究，如下： -以全剂量恢复利妥昔单抗。 -对于以1.8 mg/kg 开始的患者，以如本文所述的1.4 mg/kg 的减少剂量恢复维泊妥珠单抗；对于以1.4 mg/kg 开始的患者，永久停止维泊妥珠单抗。 <sup>a</sup> -以如本文所述的减少剂量恢复来那度胺。
皮肤毒性， 3级（起泡）或4级	-永久停止研究治疗。
皮肤毒性， 2级或3级（无起泡）	第一次出现： -暂停研究治疗并且至少每7天评估一次患者。 -可能需要局部或肠胃外皮质类固醇。 -如果改善至≤1级，则在当前和后续周期中，以全剂量恢复利妥昔单抗和维泊妥珠单抗，并且考虑以如本文所述的减少剂量 <sup>a</sup> 恢复来那度胺或继续当前剂量。 -在血管性水肿、剥脱性大疱性皮炎，或者疑似SJS或TEN的情况下，永久停用所有药物。 第二次出现： -永久停止研究治疗。
静脉血栓或栓塞	-暂停来那度胺。 -开始抗凝治疗。 -当患者使用抗凝剂稳定下来并且血栓栓塞事件的任何并发症得到管理后，可以根据获益-风险评定以当前剂量恢复来那度胺。 -在来那度胺治疗过程期间，应继续使用抗凝剂。
其他3级或4级非血液学毒性（即，上文未描述），脱发、恶心和呕吐除外	4级事件： -永久停止研究治疗。 3级事件： -暂停研究治疗。 -在当前和后续周期中，如果改善至≤1级或基线，则以全剂量恢复利妥昔单抗，如果认为事件与来那度胺有关，则以如本文所述的减少剂量恢复来那度胺。 -允许不超过两次的来那度胺的剂量减少。

[0826]	其他 2 级非血液学毒性 (即, 上文未描述), 脱发、恶心和呕吐除外	-暂停研究治疗。 -如果改善至 ≤ 1 级或基线, 则在当前和后续周期中, 以全剂量恢复利妥昔单抗和维泊妥珠单抗, 并且考虑以如本文所述的减少剂量 <sup>a</sup> 恢复来那度胺或继续当前剂量。
<sup>a</sup> 剂量调整仅适用于被认为与来那度胺相关的事件。 <sup>b</sup> 根据 Cairo-Bishop 分类系统。 <sup>c</sup> 根据 NCI CTCAE, 版本 3.0 分级。		

[0827] C. 巩固治疗期间的毒性管理

[0828] 表14提供巩固治疗期间发生的毒性的管理指南。

[0829] 表14. 巩固治疗期间发生的毒性的管理指南。

事件	待采取的行动
[0830] 血液学毒性: 3 或 4 级	-暂停利妥昔单抗和来那度胺。 -针对中性粒细胞减少症, 施用 G-CSF。 -根据需要施用 RBC 或血小板。 -如果改善至 ≤ 2 级, 则以相同剂量恢复利妥昔单抗和来那度胺。来那度胺剂量可以减少一个剂量水平。 -如果研究治疗暂停持续 > 42 天, 则永久停止研究治疗。
非血液学毒性: ≥ 2 级	-暂停利妥昔单抗和来那度胺。 -如果改善至 ≤ 1 级或基线, 则以全剂量施用研究治疗。来那度胺剂量可以减少一个剂量水平。 -如果研究治疗暂停持续 > 42 天, 则永久停止研究治疗。

[0831] 实例2: 抗CD79b免疫缀合物与抗CD20抗体和免疫调节剂组合在复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 中的Ib/II期研究的初步分析。

[0832] 本实例描述了实例1中所述的Ib/II期研究的初步分析, 该研究评估抗CD20抗体 (利妥昔单抗; 本文中也称为“R”) 与抗CD79b免疫缀合物 (维泊妥珠单抗; 本文中也称为“Po1a”) 和免疫调节剂 (来那度胺; 本文中也称为“Len”) 组合在患有复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤 (R/R DLBCL) 患者中的安全性和功效。

[0833] I. 方法

[0834] 如实例1中详细描述, 患有R/R DLBCL的患者接受了以六个28天治疗周期的诱导治疗, 其中维泊妥珠单抗、利妥昔单抗和来那度胺 (Po1a-R-Len) 施用如下:

[0835] • 在第1至6周期的第1天, 以1.8mg/kg的剂量静脉内施用维泊妥珠单抗。

[0836] • 在第1至6周期的第1天, 以375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0837] • 在第1至21天中的每一天, 以10mg与20mg之间的剂量 (剂量递增阶段期间) 或以建议的II期剂量 (RP2D) 口服施用来那度胺。

[0838] 在诱导结束 (EOI) 时达到缓解的患者接受6个月的巩固治疗, 其中在每2个月的第1天以375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗, 并且在每个月的第1至21天以10mg的剂量口服施用来那度胺。

[0839] 图4提供了研究设计的概述。

[0840] 本研究的主要终点是安全性和耐受性,以及EOI时的正电子发射断层扫描(PET)-完全缓解(CR)率,由独立审查委员会(IRC)使用经修订的Lugano标准进行评定。

[0841] 该Ib/II期研究的初步分析结果如下所述。

[0842] II. 结果

[0843] 在初步分析中,57例患者进入该研究。图5提供初步分析研究群体的概述。

[0844] A. 患者特征

[0845] 表15提供了患者特征的汇总。

[0846] 表15. 患者特征。

特征	安全性可评估 (N=57)	功效可评估 (N=49)
年龄 (岁), 中位数 (范围)	71 (28-92)	72 (28-92)
男性, n (%)	38 (67)	31 (63)
基线 ECOG PS 2	4 (7)	4 (8)
Ann Arbor III/IV 期, n (%)	49 (86)	41 (84)
进入时 IPI $\geq 3$ , n (%)	34 (60)	31 (63)
先前疗法的次数, 中位数 (范围)	2 (1-8)	2 (1-7)
1, n (%)	22 (39)	21 (43)
2, n (%)	16 (28)	13 (27)
$\geq 3$ , n (%)	19 (33)	15 (31)
[0847] 先前 CAR-T 疗法, n (%)	3 (5)	3 (6)
巨块病变 ( $\geq 7\text{cm}$ ), n (%)	30 (53)	26 (53)
先前骨髓移植, n (%)	6 (11)	6 (12)
难治性, n (%)		
最后一次先前疗法 *	37 (65)	31 (63)
原发性难治性 <sup>†</sup>	28 (52) <sup>‡</sup>	24 (51) <sup>¶</sup>
ECOG PS, 东部肿瘤协作组体能状态; IPI, 国际预后指数; CAR-T, 嵌合抗原受体 T 细胞疗法。 * 定义为在最后一次抗淋巴瘤疗法结束日期后的 6 个月内无缓解或进展或复发。 † 定义为在最后一次抗淋巴瘤疗法结束日期后的 6 个月内无缓解或进展或复发。 ‡ 显示的值为 54 例患者中的 28 例 (三例患者的难治性状态未知); ¶ 显示的值为 47 例患者中的 24 例 (两例患者的难治性状态未知)。		

[0848] B. 安全性

[0849] 总体而言,56例患者(98%)在研究期间经历了 $\geq 1$ 种不良事件(AE)。一例患者(2%)报告了发热性中性粒细胞减少症。10例患者(18%)发生周围神经病变;所有病例都为1级或2级。表16提供了在 $\geq 15\%$ 的患者中发生的AE的汇总。

[0850] 表16. 在 $\geq 15\%$ 的患者中发生的AE。

[0851]	AE, n (%)	安全性可评估 (N=57)		
		全级别	3-4 级	
[0852]	血液学 AE	中性粒细胞减少症	35 (61)	33 (58)
		贫血	21 (37)	6 (11)
		血小板减少症	14 (25)	8 (14)
	非血液学 AE	感染*	29 (51)	8 (14)
		腹泻	17 (30)	1 (2)
		便秘	12 (21)	0
		皮疹	12 (21)	1 (2)
		发热	10 (18)	0
		周围神经病变 <sup>†</sup>	10 (18)	0
		乏力	9 (16)	0
*按系统器官类 (SOC) 报告; <sup>†</sup> 根据标准化 MedDRA 查询报告。AE, 不良事件。				

[0853] 43例患者(75%)经历了3至4级AE。最常见的3-4级AE为中性粒细胞减少症(58%)、血小板减少症(14%)和感染(14%)。二十二例患者(39%)经历了严重的AE。六例患者(11%)发生5级AE,其中一项与治疗相关(中性粒细胞减少性败血症)。导致治疗停止、延迟/中断或任何药物剂量减少的AE分别发生在6例(11%)、38例(67%)和15例(26%)患者中。

[0854] AE分别导致25%和63%的患者中的来那度胺剂量减少或中断。报告了一起5级治疗相关AE或中性粒细胞减少性败血症。

### [0855] C. 功效

[0856] 总共有49例患者以RP2D接受了剂量为1.8mg/kg的维泊妥珠单抗和剂量为20mg的来那度胺治疗。

[0857] 由IRC基于经修订的Lugano标准评定的EOI时的PET-CR率为29%。由研究人员(INV)评定的最佳总体缓解(BOR)见于36/49(74%)例患者中,其中17/49(35%)例患者达到CR。在达到CR的患者中,14/17(82%)例仍处于缓解状态。

[0858] 在用Pola-R-Len治疗的患者中观察到持久缓解(图6)。

[0859] 无进展存活期(PFS)和总存活期(OS)的Kaplan-Meier存活曲线示于图7中。在EOI时(由研究人员评定)达到CR的13例患者中,11例(85%)仍处于缓解状态。

[0860] 缓解的中位持续时间为8.1个月(95%置信区间[CI]:4.7-不可评估[NE])。在9.5个月(范围为0.1-23.7)的中位随访时间后,中位无进展存活期(PFS)和总存活期(OS)分别为6.3个月(95% CI:4.5-9.7)和10.9个月(95% CI:7.4-NE)。

[0861] 表17提供了功效结果的汇总。

[0862] 表17. 功效结果的汇总。

缓解, n (%)	功效可评估 (N=49)			
	经修订的 Lugano 2014*		Lugano 2014	
	IRC	INV	IRC	INV
客观缓解	17 (35)	19 (39)	19 (39)	19 (39)
完全缓解	14 (29)	13 (27)	14 (29)	13 (27)
部分缓解	3 (6)	6 (12)	5 (10)	6 (12)
稳定疾病	2 (4) <sup>†</sup>	0	0	0
疾病进展	15 (31)	21 (43)	15 (31)	21 (43)
缺失/不可评估	15 (31) <sup>‡¶</sup>	9 (18) <sup>¶</sup>	15 (31) <sup>‡¶</sup>	9 (18) <sup>¶</sup>
<b>经 INV 评定</b>				
中位 DOR, 月 (95% CI)		8.1 (4.7-NE)		
中位 PFS, 月 (95% CI)		6.3 (4.5-9.7)		
中位 OS, 月 (95% CI)		10.9 (7.4-NE)		
DOR, 缓解持续时间; EOI, 诱导结束; INV, 研究人员评定; IRC, 独立审查委员会评定; NE, 未评估; OS, 总存活期; PFS, 无进展存活期。*经修订的 Lugano 需要阴性骨髓活检以确认 PET-CR, 并且 PET-PR 还必须满足 CT-PR 标准; <sup>†</sup> 根据经修订的 Lugano 标准, IRC 将两例 PET-PR 降级为 SD; <sup>‡</sup> 一例患者由 INV 评定为 CR 并且被 IRC 认为不可评估; <sup>¶</sup> 两例患者具有基于 CT 的 CR, 但由于 COVID-19 的限制而无法进行 PET 扫描; 没有缓解由于缺少骨髓活检而被降级。				

[0864] 在所有源细胞 (COO) 和双表达淋巴瘤 (DEL) 亚组中观察到活性, 特别是在具有活化的 B 细胞 (ABC) 亚型的患者中 (表 18)。

[0865] 表 18. 生物标志物分析。

缓解	总计 (N=49)	COO, 通过 NanoString		通过 IHC 测定的 BCL2 和 MYC 蛋白质表达		
		GCB (N=27)	ABC (N=14)	BCL-2 (N=14)	DEL (N=22)	非 DEL (N=23)
[0866]						



氨基酸序列; (ii) HVR-H2, 其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列; (iii) HVR-H3, 其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列; (iv) HVR-L1, 其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列; (v) HVR-L2, 其包含SEQ ID

[0879] NO:25的氨基酸序列; 以及 (vi) HVR-L3, 其包含SEQ ID

[0880] NO:26的氨基酸序列, 并且

[0881] 其中p在1与8之间,

[0882] (b) 免疫调节剂, 以及

[0883] (c) 抗CD20抗体, 并且

[0884] 其中所述人在用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗期间或之后达到至少完全缓解。

[0885] 2. 根据项1所述的方法, 其中, 在经治疗的多个人中, 至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗期间或之后达到完全缓解。

[0886] 3. 根据项1或项2所述的方法, 其中, 在经治疗的多个人中, 至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗期间或之后达到最佳总体缓解。

[0887] 4. 根据项1至3中任一项所述的方法, 其中, 在经治疗的多个人中, 至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗期间或之后达到最佳完全缓解。

[0888] 5. 根据项1至4中任一项所述的方法, 其中, 在经治疗的多个人中, 至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗期间或之后达到客观缓解。

[0889] 6. 根据项1至5中任一项所述的方法, 其中所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长, 从第一次出现所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。

[0890] 7. 根据项1至6中任一项所述的方法, 其中所述人存活至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾病进展, 从开始用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗进行评定。

[0891] 8. 根据项1至7中任一项所述的方法, 其中所述人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长, 从开始用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗进行评定。

[0892] 9. 根据项1至8中任一项所述的方法, 其中所述抗CD79b抗体包含:

[0893] (i) 重链可变结构域 (VH), 其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列; 和

[0894] (ii) 轻链可变结构域 (VL), 其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。

[0895] 10. 根据项1至9中任一项所述的方法, 其中所述抗CD79b抗体包含:

[0896] (i) 重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[0897] 11. 根据项1至10中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物为维泊妥珠单抗。

[0898] 12. 根据项1至11中任一项所述的方法,其中所述免疫调节剂为来那度胺。

[0899] 13. 根据项1至12中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为利妥昔单抗。

[0900] 14. 根据项13所述的方法,其中以约1.8mg/kg的剂量施用所述维泊妥珠单抗,以约10mg与约20mg之间的剂量施用所述来那度胺,并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用所述利妥昔单抗。

[0901] 15. 根据项14所述的方法,其中在28天周期中的诱导阶段期间施用所述维泊妥珠单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗,其中:

[0902] 在每个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述维泊妥珠单抗,

[0903] 在每个28天周期的第1至21天中的每一天以约10mg与约20mg之间的剂量口服施用所述来那度胺,并且

[0904] 在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗;

[0905] 任选地,其中所述诱导阶段包括至少六个28天周期。

[0906] 16. 根据项15所述的方法,其中依次施用所述维泊妥珠单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗。

[0907] 17. 根据项16所述的方法,其中在每个28天周期的第1天,在所述利妥昔单抗之前施用所述来那度胺,并且在所述维泊妥珠单抗之前施用所述利妥昔单抗。

[0908] 18. 根据项15至17中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在六个28天周期之后达到完全缓解。

[0909] 19. 根据项15至18中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%

[0910] 的所述人在六个28天周期之后达到最佳总体缓解。

[0911] 20. 根据项15至19中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在六个28天周期之后达到最佳完全缓解。

[0912] 21. 根据项15至20中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或

[0913] 100%的所述人在六个28天周期之后达到客观缓解。

[0914] 22. 根据项18至21中任一项所述的方法,其中所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长,从第一次出现所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。

[0915] 23. 根据项15至22中任一项所述的方法,其中所述人存活至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾病进展,从开始用所述维泊妥珠单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗治疗进行评定。

[0916] 24. 根据项15至23中任一项所述的方法,其中所述人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用所述维泊妥单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗治疗进行评定。

[0917] 25. 根据项15至24中任一项所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个28天周期之后的巩固阶段期间进一步施用所述来那度胺和所述利妥昔单抗。

[0918] 26. 根据项25所述的方法,其中:

[0919] 在所述巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用所述来那度胺,并且

[0920] 在所述巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗。

[0921] 27. 根据项26所述的方法,其中在所述巩固阶段期间施用所述来那度胺持续最多6个月。

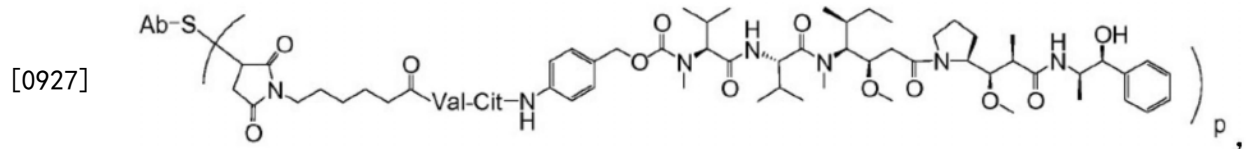
[0922] 28. 根据项26或项27所述的方法,其中在所述巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天施用所述利妥昔单抗。

[0923] 29. 根据项25至28中任一项所述的方法,其中在所述巩固阶段期间依次施用所述来那度胺和所述利妥昔单抗。

[0924] 30. 根据项29所述的方法,其中在所述巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天,在所述利妥昔单抗之前施用所述来那度胺。

[0925] 31. 一种用于治疗有此需要的人的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人施用有效量的:

[0926] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[0928] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i) 高变区H1 (HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii) HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii) HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv) HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v) HVR-L2,其包含SEQ ID

[0929] NO:25的氨基酸序列;以及(vi) HVR-L3,其包含SEQ ID

[0930] NO:26的氨基酸序列,并且

[0931] 其中p在1与8之间,

[0932] (b) 免疫调节剂,以及

[0933] (c) 抗CD20抗体,并且

[0934] 其中所述人在开始用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗之后至少约4个月内未表现出疾病进展。

[0935] 32. 根据项31所述的方法,其中,在经治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治

疗期间或之后达到完全缓解。

[0936] 33. 根据项31或项32所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗期间或之后达到最佳总体缓解。

[0937] 34. 根据项31至33中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗期间或之后达到最佳完全缓解。

[0938] 35. 根据项31至34中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗期间或之后达到客观缓解。

[0939] 36. 根据项32至35中任一项所述的方法,其中所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长,从第一次出现所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。

[0940] 37. 根据项31至36中任一项所述的方法,其中所述人存活至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾病进展,从开始用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗进行评定。

[0941] 38. 根据项31至37中任一项所述的方法,其中所述人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用所述免疫缀合物、所述免疫调节剂和所述抗CD20抗体治疗进行评定。

[0942] 39. 根据项31至38中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。

[0943] 40. 根据项31至39中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[0944] 41. 根据项31至40中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物为维泊妥珠单抗。

[0945] 42. 根据项31至41中任一项所述的方法,其中所述免疫调节剂为来那度胺。

[0946] 43. 根据项31至42中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为利妥昔单抗。

[0947] 44. 根据项43所述的方法,其中以约1.8mg/kg的剂量施用所述维泊妥珠单抗,以约10mg与约20mg之间的剂量施用所述来那度胺,并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用所述利妥昔单抗。

[0948] 45. 根据项44所述的方法,其中在28天周期中的诱导阶段期间施用所述维泊妥珠单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗,其中:

[0949] 在每个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述维泊妥珠单抗,

[0950] 在每个28天周期的第1至21天中的每一天以约10mg与约20mg之间的剂量口服施用所述来那度胺,并且

[0951] 在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗;

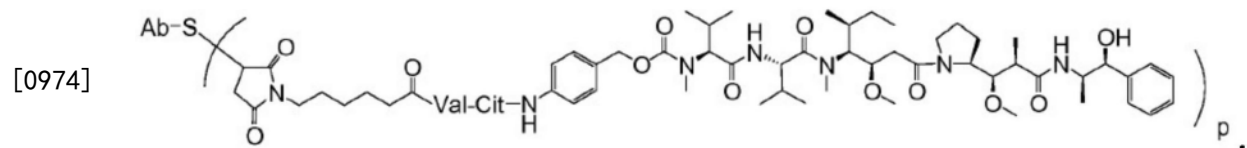
- [0952] 任选地,其中所述诱导阶段包括至少六个28天周期。
- [0953] 46.根据项45所述的方法,其中依次施用所述维泊妥珠单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗。
- [0954] 47.根据项46所述的方法,其中在每个28天周期的第1天,在所述利妥昔单抗之前施用所述来那度胺,并且在所述维泊妥珠单抗之前施用所述利妥昔单抗。
- [0955] 48.根据项45至47中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在六个28天周期之后达到完全缓解。
- [0956] 49.根据项45至48中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%
- [0957] 的所述人在六个28天周期之后达到最佳总体缓解。
- [0958] 50.根据项45至49中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在六个28天周期之后达到最佳完全缓解。
- [0959] 51.根据项45至50中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或
- [0960] 100%的所述人在六个28天周期之后达到客观缓解。
- [0961] 52.根据项48至51中任一项所述的方法,其中所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长,从第一次出现所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。
- [0962] 53.根据项45至52中任一项所述的方法,其中所述人存活至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾病进展,从开始用所述维泊妥珠单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗治疗进行评定。
- [0963] 54.根据项45至53中任一项所述的方法,其中所述人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用所述维泊妥珠单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗治疗进行评定。
- [0964] 55.根据项45至54中任一项所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个28天周期之后的巩固阶段期间进一步施用所述来那度胺和所述利妥昔单抗。
- [0965] 56.根据项55所述的方法,其中:
- [0966] 在所述巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用所述来那度胺,并且
- [0967] 在所述巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗。
- [0968] 57.根据项56所述的方法,其中在所述巩固阶段期间施用所述来那度胺持续最多6个月。
- [0969] 58.根据项56或57所述的方法,其中在所述巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天施用所述利妥昔单抗。

[0970] 59. 根据项55至58中任一项所述的方法,其中在所述巩固阶段期间依次施用所述来那度胺和所述利妥昔单抗。

[0971] 60. 根据项59所述的方法,其中在所述巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天,在所述利妥昔单抗之前施用所述来那度胺。

[0972] 61. 一种治疗有此需要的人的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人施用有效量的:

[0973] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[0975] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列,并且

[0976] 其中p在2与5之间,

[0977] (b) 来那度胺,和

[0978] (c) 利妥昔单抗,

[0979] 其中以约1.8mg/kg的剂量施用所述免疫缀合物,以约10mg与约20mg之间的剂量施用所述来那度胺,并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用所述利妥昔单抗,并且

[0980] 其中所述人在用所述免疫缀合物、所述来那度胺和所述利妥昔单抗治疗期间或之后达到至少完全缓解。

[0981] 62. 根据项61所述的方法,其中,在经治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述来那度胺和所述利妥昔单抗治疗期间或之后达到完全缓解。

[0982] 63. 根据项61或项62所述的方法,其中,在经治疗的多人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述来那度胺和所述利妥昔单抗治疗期间或之后达到最佳总体缓解。

[0983] 64. 根据项61至63中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述来那度胺和所述利妥昔单抗治疗期间或之后达到最佳完全缓解。

[0984] 65. 根据项61至64中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在用所述免疫缀合物、所述来那度胺和所述利妥昔单抗治疗期间或之后达到客观缓解。

[0985] 66. 根据项61至65中任一项所述的方法,其中所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长,从第一次出现所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。

[0986] 67. 根据项61至66中任一项所述的方法,其中所述人存活至少约4个月、至少约5个

月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾病进展,从开始用所述免疫缀合物、所述来那度胺和所述利妥昔单抗治疗进行评定。

[0987] 68. 根据项61至67中任一项所述的方法,其中所述人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用所述免疫缀合物、所述来那度胺和所述利妥昔单抗治疗进行评定。

[0988] 69. 根据项61至68中任一项所述的方法,其中p在3与4之间。

[0989] 70. 根据项61至69中任一项所述的方法,其中所述抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[0990] 71. 根据项61至70中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物为维泊妥珠单抗。

[0991] 72. 根据项71所述的方法,其中在28天周期中的诱导阶段期间施用所述维泊妥珠单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗,其中:

[0992] 在每个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述维泊妥珠单抗,

[0993] 在每个28天周期的第1至21天中的每一天以约10mg与约20mg之间的剂量口服施用所述来那度胺,并且

[0994] 在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗;

[0995] 任选地,其中所述诱导阶段包括至少六个28天周期。

[0996] 73. 根据项72所述的方法,其中依次施用所述维泊妥珠单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗。

[0997] 74. 根据项73所述的方法,其中在每个28天周期的第1天,在所述利妥昔单抗之前施用所述来那度胺,并且在所述维泊妥珠单抗之前施用所述利妥昔单抗。

[0998] 75. 根据项72至74中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在六个28天周期之后达到完全缓解。

[0999] 76. 根据项72至75中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%

[1000] 的所述人在六个28天周期之后达到最佳总体缓解。

[1001] 77. 根据项72至76中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在六个28天周期之后达到最佳完全缓解。

[1002] 78. 根据项72至77中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或

[1003] 100%的所述人在六个28天周期之后达到客观缓解。

[1004] 79. 根据项75至78中任一项所述的方法,其中所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长,从第一次出现所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。

[1005] 80. 根据项72至79中任一项所述的方法,其中所述人存活至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾

病进展,从开始用所述维泊妥珠单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗治疗进行评定。

[1006] 81. 根据项72至80中任一项所述的方法,其中所述人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用所述维泊妥珠单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗治疗进行评定。

[1007] 82. 根据项72至81所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个28天周期之后的巩固阶段期间进一步施用所述来那度胺和所述利妥昔单抗。

[1008] 83. 根据项82所述的方法,其中:

[1009] 在所述巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用所述来那度胺,并且

[1010] 在所述巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗。

[1011] 84. 根据项83所述的方法,其中在所述巩固阶段期间施用所述来那度胺持续最多6个月。

[1012] 85. 根据项83或项84所述的方法,其中在所述巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天施用所述利妥昔单抗。

[1013] 86. 根据项82至85中任一项所述的方法,其中在所述巩固阶段期间依次施用所述来那度胺和所述利妥昔单抗。

[1014] 87. 根据项86所述的方法,其中在所述巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天,在所述利妥昔单抗之前施用所述来那度胺。

[1015] 88. 一种治疗有此需要的人的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方

[1016] 法,所述方法包括向所述人施用有效量的:

[1017] (a) 维泊妥珠单抗;

[1018] (b) 来那度胺;以及

[1019] (c) 利妥昔单抗,

[1020] 所述施用是在28天周期中的诱导阶段期间,

[1021] 其中在所述诱导阶段期间,以约1.8mg/kg的剂量施用所述维泊妥珠单抗,以约20mg的剂量施用所述来那度胺,并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用所述利妥昔单抗,并且

[1022] 其中所述人在所述诱导阶段期间或之后达到完全缓解。

[1023] 89. 根据项88所述的方法,其中所述诱导阶段包括至少六个28天周期。

[1024] 90. 根据项88或项89所述的方法,其中:

[1025] 在每个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述维泊妥珠单抗,

[1026] 在每个28天周期的第1至21天中的每一天以约20mg的剂量口服施用所述来那度胺,并且

[1027] 在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗。

[1028] 91. 根据项90所述的方法,其中依次施用所述维泊妥珠单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗。

[1029] 92. 根据项91所述的方法,其中在每个28天周期的第1天,在所述利妥昔单抗之前施用所述来那度胺,并且在所述维泊妥珠单抗之前施用所述利妥昔单抗。

[1030] 93. 根据项88至92中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多人中,至少约25%、

至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在六个28天周期之后达到完全缓解。

[1031] 94. 根据项88至93中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%

[1032] 的所述人在六个28天周期之后达到最佳总体缓解。

[1033] 95. 根据项88至94中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在六个28天周期之后达到最佳完全缓解。

[1034] 96. 根据项88至95中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或

[1035] 100%的所述人在六个28天周期之后达到客观缓解。

[1036] 97. 根据项88至96中任一项所述的方法,其中所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长,从第一次出现所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。

[1037] 98. 根据项88至97中任一项所述的方法,其中所述人存活至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月或更长而没有疾病进展,从开始用所述维泊妥珠单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗治疗进行评定。

[1038] 99. 根据项88至98中任一项所述的方法,其中所述人存活至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更长,从开始用所述维泊妥珠单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗治疗进行评定。

[1039] 100. 根据项88至99中任一项所述的方法,其中所述诱导阶段接着是巩固阶段,其中在所述巩固阶段期间,以约10mg的剂量施用所述来那度胺,并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用所述利妥昔单抗。

[1040] 101. 根据项100所述的方法,其中:在所述巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用所述来那度胺,并且

[1041] 在所述巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗。

[1042] 102. 根据项100或项101所述的方法,其中在所述巩固阶段期间施用所述来那度胺持续最多6个月。

[1043] 103. 根据项100至102中任一项所述的方法,其中在所述巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天施用所述利妥昔单抗。

[1044] 104. 根据项100至103中任一项所述的方法,其中在所述巩固阶段期间依次施用所述来那度胺和所述利妥昔单抗。

[1045] 105. 根据项104所述的方法,其中在所述巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天,在所述利妥昔单抗之前施用所述来那度胺。

[1046] 106. 一种治疗有此需要的多个人的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,所述方法包括向所述人施用有效量的:

- [1047] (a) 维泊妥珠单抗;
- [1048] (b) 来那度胺;以及
- [1049] (c) 利妥昔单抗,
- [1050] 所述施用是在28天周期中的诱导阶段期间,
- [1051] 其中在所述诱导阶段期间,以约1.8mg/kg的剂量施用所述维泊妥珠单抗,以约20mg的剂量施用所述来那度胺,并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用所述利妥昔单抗,并且
- [1052] 其中在所述多个人中,至少约25%的所述人在所述诱导阶段期间或之后达到完全缓解。
- [1053] 107. 根据项106所述的方法,其中所述诱导阶段包括至少六个28天周期。
- [1054] 108. 根据项106或项107所述的方法,其中:
- [1055] 在每个28天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述维泊妥珠单抗,
- [1056] 在每个28天周期的第1至21天中的每一天以约20mg的剂量口服施用所述来那度胺,并且
- [1057] 在每个28天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗。
- [1058] 109. 根据项106至108中任一项所述的方法,其中依次施用所述维泊妥珠单抗、所述来那度胺和所述利妥昔单抗。
- [1059] 110. 根据项109所述的方法,其中在每个28天周期的第1天,在所述利妥昔单抗之前施用所述来那度胺,并且在所述维泊妥珠单抗之前施用所述利妥昔单抗。
- [1060] 111. 根据项106至110中任一项所述的方法,其中在所述多个人中,至少约27%、至少约29%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在六个28天周期之后达到完全缓解。
- [1061] 112. 根据项106至111中任一项所述的方法,其中在所述多个人中,至少约70%、至少约74%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在六个28天周期之后达到最佳总体缓解。
- [1062] 113. 根据项106至112中任一项所述的方法,其中在所述多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在六个28天周期之后达到最佳完全缓解。
- [1063] 114. 根据项106至113中任一项所述的方法,其中,在经治疗的多个人中,至少约30%、至少约35%、至少约39%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%的所述人在六个28天周期之后达到客观缓解。
- [1064] 115. 根据项106至114中任一项所述的方法,其中所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的持续时间为至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月或更长,从第一次出现所述完全缓解、最佳完全缓解、客观缓解或最佳总体缓解的时间进行评定。
- [1065] 116. 根据项106至115中任一项所述的方法,其中所述诱导阶段接着是巩固阶段,其中在所述巩固阶段期间,以约10mg的剂量施用所述来那度胺,并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用所述利妥昔单抗。
- [1066] 117. 根据项116所述的方法,其中:
- [1067] 在所述巩固阶段期间的每个月的第1至21天中的每一天以约10mg的剂量口服施用

所述来那度胺,并且

[1068] 在所述巩固阶段期间的每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗。

[1069] 118.根据项116或项117所述的方法,其中在所述巩固阶段期间施用所述来那度胺持续最多6个月。

[1070] 119.根据项116至118中任一项所述的方法,其中在所述巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天施用所述利妥昔单抗。

[1071] 120.根据项116至119中任一项所述的方法,其中在所述巩固阶段期间依次施用所述来那度胺和所述利妥昔单抗。

[1072] 121.根据项120所述的方法,其中在所述巩固阶段期间的第一个月、第三个月和第五个月中的每一个月的第1天,在所述利妥昔单抗之前施用所述来那度胺。

[1073] 122.根据项1至121中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中的人已经接受过用于DLBCL的至少一种先前疗法。

[1074] 123.根据项1至122中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中的人已经接受过用于DLBCL的至少两种先前疗法。

[1075] 124.根据项1至123中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中的人已经接受过用于DLBCL的先前疗法,所述先前疗法包括包含抗CD20抗体的化学免疫疗法。

[1076] 125.根据项1至124中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中的人已经施用过用于DLBCL的先前骨髓移植。

[1077] 126.根据项1至125中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中的人已经施用过用于DLBCL的先前嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法。

[1078] 127.根据项122至126中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中的人患有DLBCL,所述DLBCL对于施用于所述人或所述多个人中的人的用于DLBCL的第一次先前治疗是难治的。

[1079] 128.根据项122至127中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中的人患有DLBCL,所述DLBCL对于用于DLBCL的最近的先前治疗是难治的。

[1080] 129.根据项1至128中任一项所述的方法,其中所述DLBCL为复发性/难治性DLBCL。

[1081] 130.根据项1至129中任一项所述的方法,其中所述DLBCL为用至少一种包含抗CD20抗体的先前化学免疫疗法方案治疗之后的复发性/难治性DLBCL。

[1082] 131.根据项122至130中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中的人在用高剂量化疗和自体干细胞移植治疗之后经历了疾病进展。

[1083] 132.根据项1至131中任一项所述的方法,其中所述DLBCL为CD20

[1084] 阳性DLBCL。

[1085] 133.根据项1至132中任一项所述的方法,其中所述DLBCL为正电子

[1086] 发射断层扫描(PET)阳性淋巴瘤。

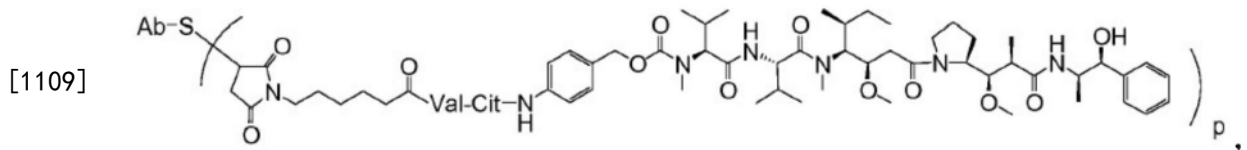
[1087] 134.根据项1至133中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中

[1088] 的人不符合自体干细胞移植的条件。

[1089] 135.根据项1至134中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中

[1090] 的人不患有中枢神经系统(CNS)淋巴瘤或软脑膜浸润。

- [1091] 136. 根据项1至135中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中
- [1092] 的人具有至少一个二维可测量的病变。
- [1093] 137. 根据项136所述的方法,其中所述至少一个二维可测量的病变的最
- [1094] 大尺寸大于1.5cm,通过计算机断层(CT)扫描或磁共振成像(MRI)
- [1095] 进行评定。
- [1096] 138. 根据项1至137中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中
- [1097] 的人未接受过先前异基因干细胞移植(SCT)。
- [1098] 139. 根据项1至138中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中
- [1099] 的人不具有惰性疾病转化为DLBCL的病史。
- [1100] 140. 根据项1至139中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中
- [1101] 的人不患有2级或更高级别神经病。
- [1102] 141. 根据项1至139中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中
- [1103] 的人具有的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分为0、1或2。
- [1104] 142. 根据项1至141中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中
- [1105] 的人患有具有Ann Arbor III或IV期的DLBCL。
- [1106] 143. 根据项1至142中任一项所述的方法,其中所述人或所述多个人中
- [1107] 的人患有国际预后指数为3与5之间的DLBCL。
- [1108] 144. 一种试剂盒,其包括包含下式的免疫缀合物:

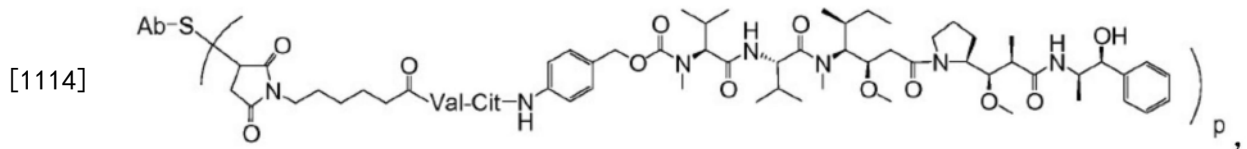


[1110] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且

[1111] 其中p在1与8之间,

[1112] 用于根据项1至60和122至143中任一项所述的方法,与免疫调节剂和抗CD20抗体组合使用以用于治疗有此需要的患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的人。

[1113] 145. 一种试剂盒,其包括包含下式的免疫缀合物:



[1115] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列,并且

[1116] 其中p在2与5之间,

[1117] 用于根据项61至88和122至143中任一项所述的方法,与来那度胺和利妥昔单抗组合使用以用于治疗有此需要的患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的人。

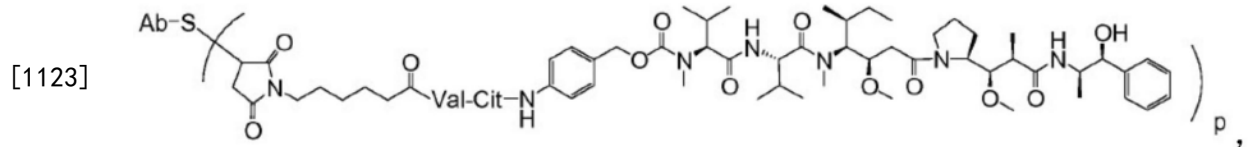
[1118] 146. 根据项144或项145所述的试剂盒,其中p在3与4之间。

[1119] 147. 根据项144至146中任一项所述的试剂盒,其中所述抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[1120] 148. 一种试剂盒,其包括维泊妥珠单抗,用于根据项88至143中任一项所述的方法,与来那度胺和利妥昔单抗组合使用以用于治疗有此需要的患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的人。

[1121] 149. 根据项144至148中任一项所述的试剂盒,其中所述DLBCL为复发性/难治性DLBCL。

[1122] 150. 一种免疫缀合物,其包含式:



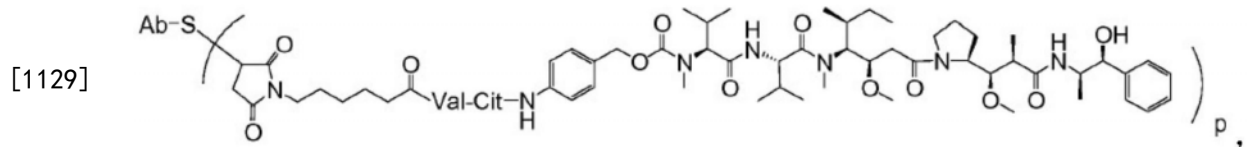
[1124] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且

[1125] 其中p在1与8之间,

[1126] 用于根据项1至60和122至143中的任一项在治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法中使用。

[1127] 151. 根据项150所述的免疫缀合物,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。

[1128] 152. 一种免疫缀合物,其包含式:



[1130] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列,并且

[1131] 其中p在2与5之间,

[1132] 用于根据项61至88和122至143中的任一项在治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法中使用。

[1133] 153. 根据项150至152中任一项所述的免疫缀合物,其中p在3与4之间。

[1134] 154. 根据项150至153中任一项所述的免疫缀合物,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[1135] 155. 一种用于根据项88至143中的任一项在治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法中使用的维泊妥珠单抗。

[1136] 156. 根据项150至154中任一项所述使用的免疫缀合物,或根据项155所述使用的维泊妥珠单抗,其中所述DLBCL为复发性/难治性DLBCL。

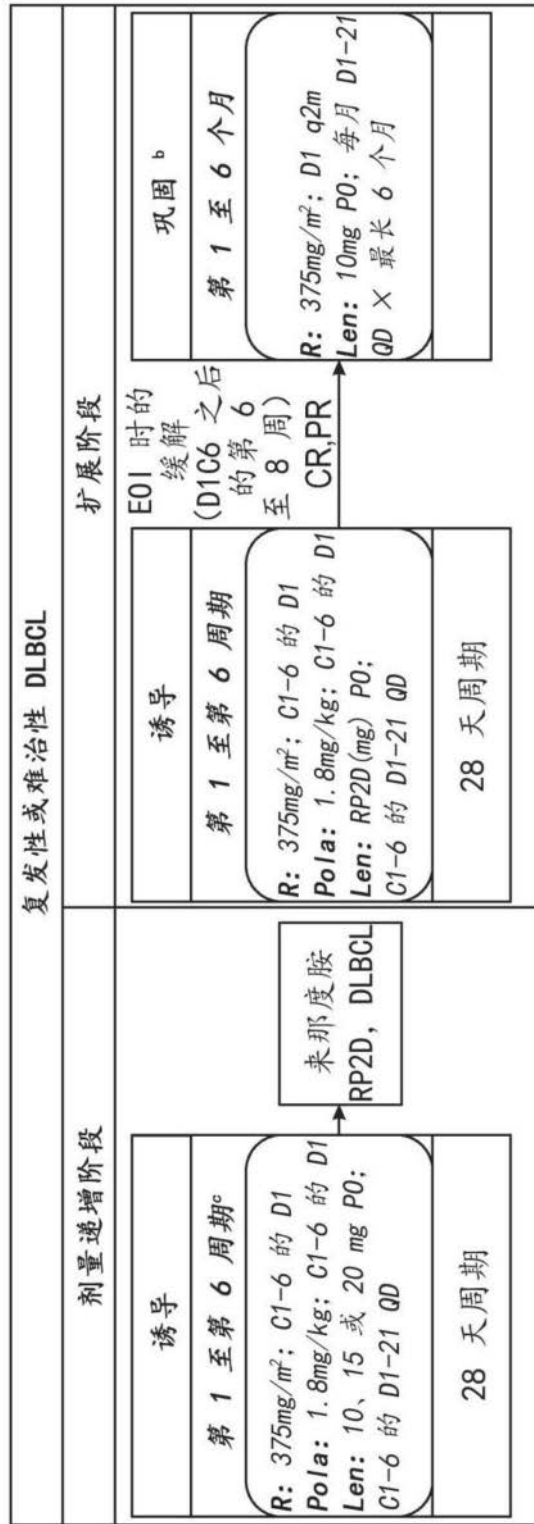


图1

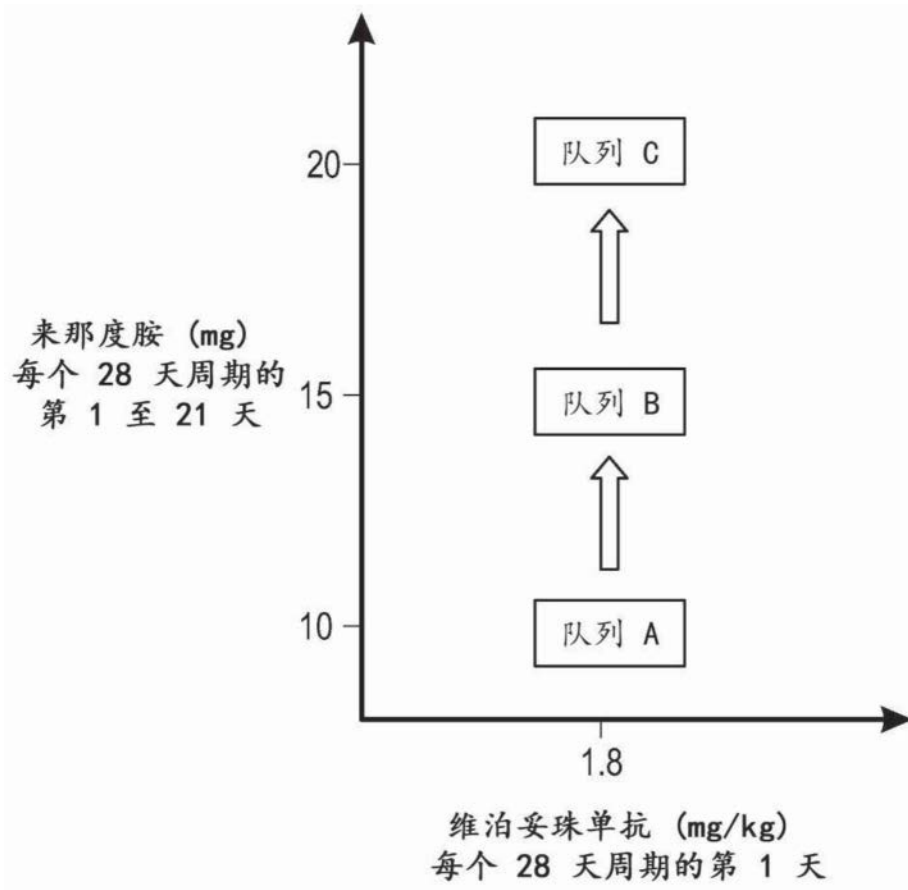


图2

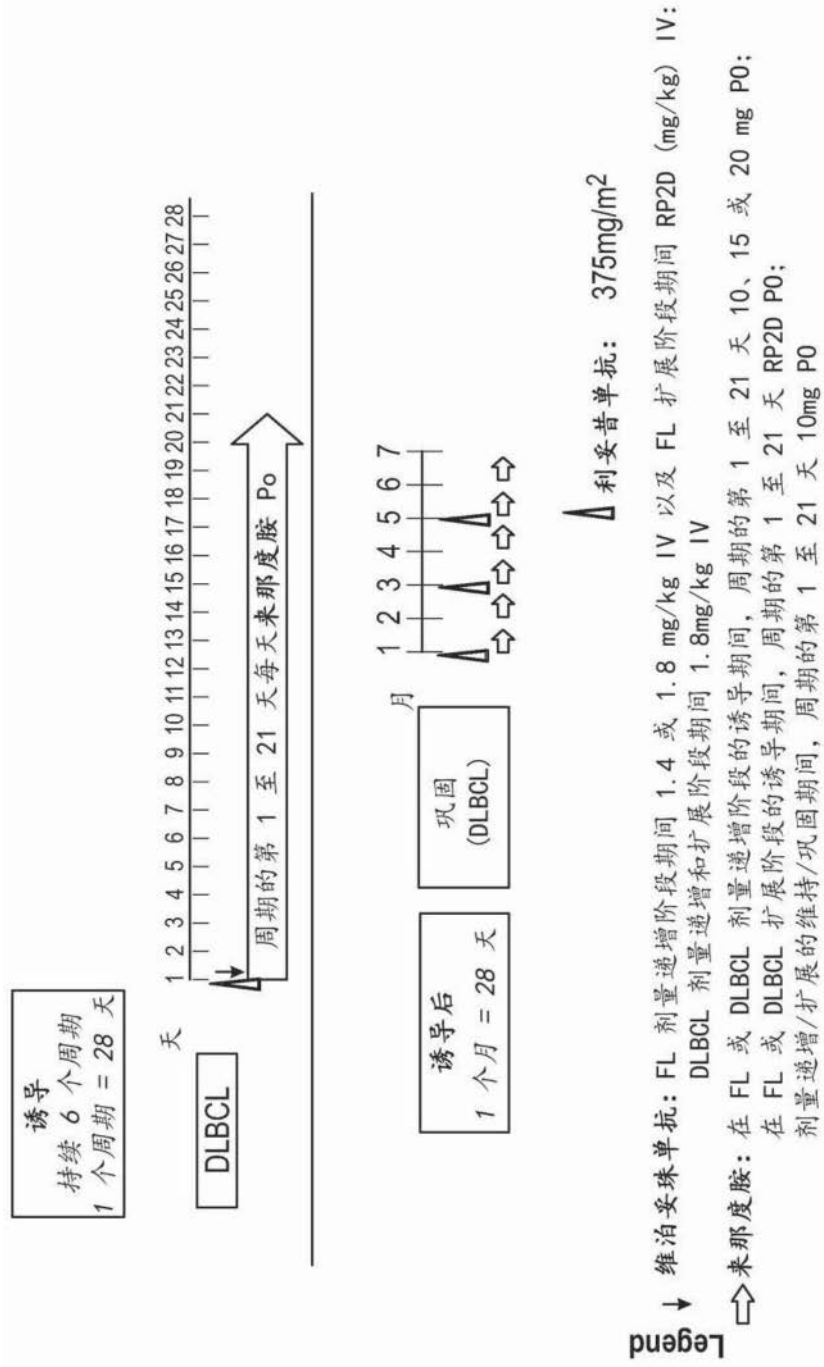


图3

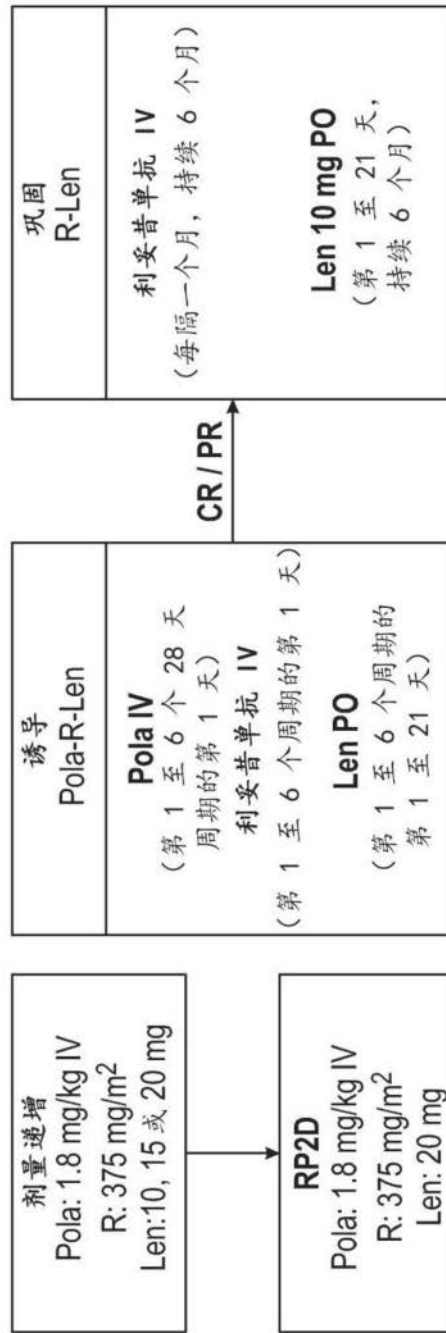


图4

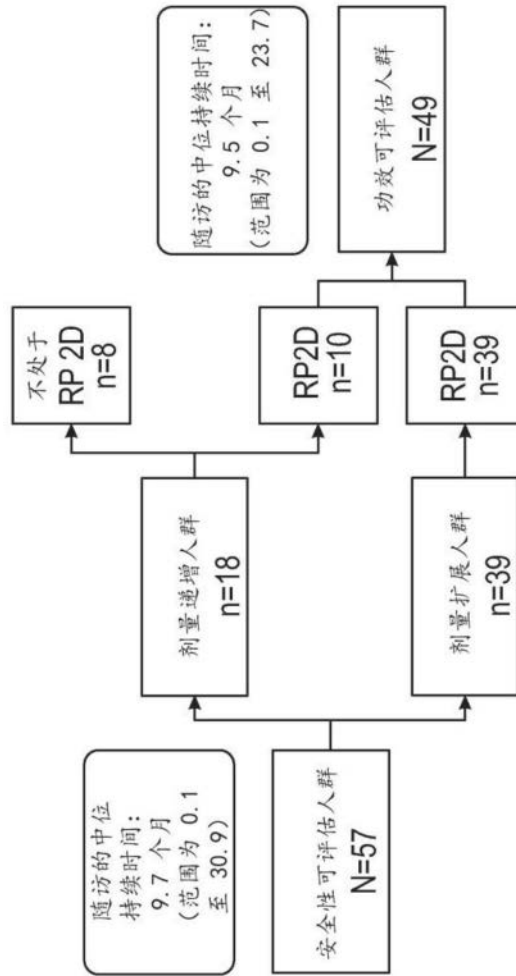


图5

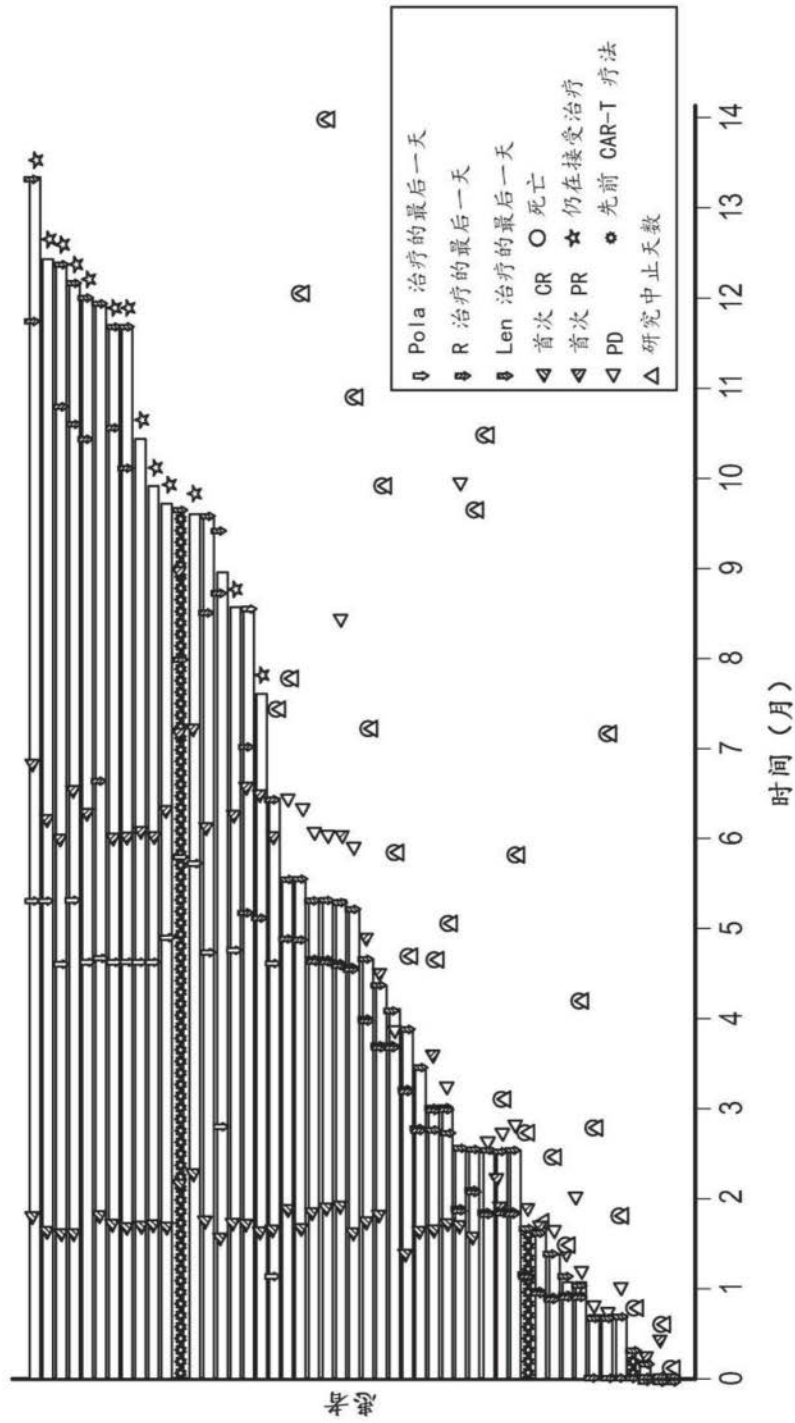


图6

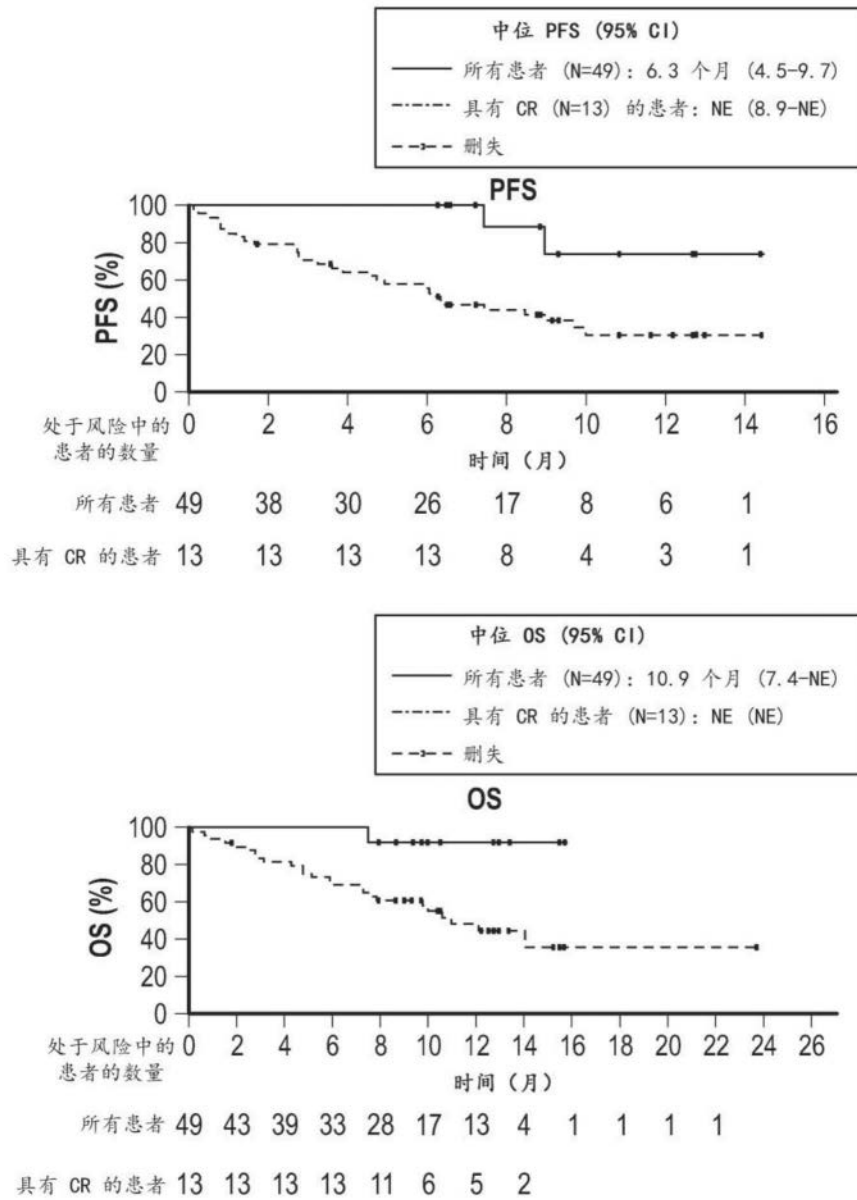


图7