



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I791471 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：106139512

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 15 日

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

A61P35/00 (2006.01)

C07K16/28 (2006.01)

(30)優先權：2016/11/15 美國

62/422,391

2017/05/02 美國

62/500,217

(71)申請人：美商建南德克公司(美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：朱 宇雄 CHU, YU-WAYE (US)；荷賽尼 伊拉 HOSSEINI, IRAJ (IR)；拉門珍
薩羅潔 RAMANUJAN, SAROJA (US)；蓋德克 卡皮爾 GADKAR, KAPIL (IR)；
李奇中 LI, CHI-CHUNG (TW)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2015/0166661A1

期刊 Schuster, Friedhelm R., et al. "Immunotherapy with the
trifunctional anti-CD 20 x anti-CD 3 antibody FBTa 05 (Lymphomun)
in paediatric high-risk patients with recurrent CD 20-positive B
cell malignancies." British journal of haematology, 169.1, John
Wiley & Sons Ltd, 2015, p. 90-102.

期刊 Lee, Daniel W., et al. "Current concepts in the diagnosis and
management of cytokine release syndrome." Blood, 124.2, American
Society of Hematology, 2014, p. 188-195.

審查人員：吳珮諄

申請專利範圍項數：66 項 圖式數：0 共 114 頁

(54)名稱

用於用抗CD20/抗CD3雙特異性抗體進行治療之給藥

(57)摘要

本發明提供用於用抗分化簇 20(CD20)/抗分化簇 3(CD3)雙特異性抗體治療諸如 B 細胞增殖性病
症之癌症的給藥方法。

The invention provides methods of dosing for the treatment of cancers, such as B cell proliferative
disorders, with anti-cluster of differentiation 20 (CD20)/anti-cluster of differentiation 3 (CD3) bispecific
antibodies.

I791471

【發明摘要】**【中文發明名稱】** 用於用抗CD20/抗CD3雙特異性抗體進行治療之給藥**【英文發明名稱】** DOSING FOR TREATMENT WITH ANTI-CD20/ANTI-CD3
BISPECIFIC ANTIBODIES**【中文】**

本發明提供用於用抗分化簇20 (CD20)/抗分化簇3 (CD3)雙特異性抗體治療諸如B細胞增殖性病症之癌症的給藥方法。

【英文】

The invention provides methods of dosing for the treatment of cancers, such as B cell proliferative disorders, with anti-cluster of differentiation 20 (CD20)/anti-cluster of differentiation 3 (CD3) bispecific antibodies.

【指定代表圖】 無**【代表圖之符號簡單說明】**

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於用抗CD20/抗CD3雙特異性抗體進行治療之給藥

【英文發明名稱】DOSING FOR TREATMENT WITH ANTI-CD20/ANTI-CD3
BISPECIFIC ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於諸如 B 細胞增殖性病症之癌症的治療。更特定而言，本發明涉及使用抗分化簇 20 (CD20)/抗分化簇 3 (CD3)雙特異性抗體特異性治療具有 B 細胞增殖性病症之人類患者。

【先前技術】

【0002】 癌症之特徵為細胞亞群之生長不受控制。癌症在已開發國家中為主要死亡原因且在開發中國家中為第二主要死亡原因，已診斷出超過1400萬新的癌症病例且每年產生超過八百萬癌症死亡。國家癌症協會估計在2016年超過五十萬美國人將死於癌症，此解釋了該國中每四個死亡中之一個的原因。隨著老年群體不斷增長，癌症之發病率同時升高，因為在七十歲之後發展癌症之概率高超過兩倍。因此，癌症照護代表了顯著且不斷增加之社會負擔。

【0003】 特定而言，血液學癌症為癌症相關死亡之第二主要原因。血液學癌症包括B細胞增殖性病症，諸如非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL) (例如彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL))，其快速發展且若不治療則為致命的。雖然用單株抗分化簇20 (CD20)抗體利妥昔單抗(rituximab)治療已使得DLBCL患者較少復發，但治療具有復發性或難治性DLBCL之彼等患者已變得愈發具挑戰性。對於此類患者，替代或二級治療模式(諸如基於雙特異性抗體之免疫治療)可能特別有效。雙特異性抗體能夠同時結合細胞毒性細胞(例如T細胞，經由結合於分化簇3 (CD3))及癌細胞(例如B細胞，經由結合於CD20)上之細胞表面抗原，希望結合之細胞毒性細胞將破壞結合之癌細胞。然而，此類基於抗體

之免疫治療會受到不想要之效應的限制，該等不想要之效應包括細胞因子驅動之毒性(例如細胞因子釋放症候群(CRS))、輸注相關反應(IRR)、嚴重腫瘤溶解症候群(TLS)及中樞神經系統(CNS)毒性。

【0004】 因此，在該領域中對研發給予治療性雙特異性抗體(例如抗CD20/抗CD3雙特異性抗體)來治療癌症(例如B細胞增殖性病)從而達成更有利之效益-風險型態的有效方法存在未滿足之需要。

【發明內容】

【0005】 本發明係關於使用抗分化簇20 (CD20)/抗分化簇3 (CD3)雙特異性抗體治療具有癌症(例如B細胞增殖性病)之個體的方法。

【0006】 在一個態樣中，本發明以治療具有癌症(例如B細胞增殖性病)之個體的方法為特徵，該方法包括以一給藥方案向個體投與結合於CD20及CD3之雙特異性抗體，該給藥方案至少包括第一給藥週期及第二給藥週期，其中：(a)第一給藥週期包含第一劑量(C1D1)、第二劑量(C1D2)及第三劑量(C1D3)之雙特異性抗體，其中C1D1及C1D2各自不大於C1D3，且(b)第二給藥週期包含單一劑量(C2D1)之雙特異性抗體，其中C2D1等於或大於C1D3，其中C1D1、C1D2及C1D3具有累積劑量，該累積劑量比非分次、劑量遞增給藥方案之第一給藥週期中雙特異性抗體的最高明確劑量大約50%，且其中該最高明確劑量在約0.2 mg至約30 mg之間。在一些實施例中，C1D3等於非分次、劑量遞增給藥方案之第一給藥週期中雙特異性抗體之最高明確劑量。在一些實施例中，C1D2與C1D1相等。在一些實施例中，C1D2比C1D1大約50%至約250%。在一些實施例中，C1D3比C1D2大約150%至約300%。

【0007】 在另一態樣中，本發明以治療具有B細胞增殖性病之個體的方法為特徵，該方法包括以一給藥方案向個體投與結合於CD20及CD3之雙特異性抗體，該給藥方案至少包括第一給藥週期及第二給藥週期，其中：(a)第一給藥週

期包含第一劑量(C1D1)、第二劑量(C1D2)及第三劑量(C1D3)之雙特異性抗體，其中C1D1及C1D2各自不大於C1D3，且其中C1D1在約0.0056 mg至約12.50 mg之間，C1D2在約0.0125 mg至約20.00 mg之間，且C1D3在約0.0500 mg至約50.00 mg之間；且(b)第二給藥週期包含單一劑量之雙特異性抗體，其中C2D1等於或大於C1D3且在約0.0500 mg至約50.00 mg之間。在一些實施例中，(a) C1D1在約0.02 mg至約4.0 mg之間，C1D2在約0.05 mg至約20.0 mg之間，且C1D3在約0.2 mg至約50.0 mg之間，且(b) C2D1在約0.2 mg至約50.0 mg之間。在一些實施例中，(a) C1D1在約0.4 mg至約4.0 mg之間，C1D2在約1.0 mg至約20.0 mg之間，且C1D3在約3.0 mg至約50.0 mg之間，且(b) C2D1在約3.0 mg至約50.0 mg之間。在一些實施例中，(a) C1D1在約0.4 mg至約4.0 mg之間，C1D2在約1.0 mg至約20.0 mg之間，且C1D3在約3.0 mg至約20.0 mg之間，且(b) C2D1在約3.0 mg至約20.0 mg之間。在一些實施例中，(a) C1D1在約0.8 mg至約3.0 mg之間，C1D2在約1.0 mg至約6.0 mg之間，且C1D3在約3.0 mg至約50.0 mg之間，且(b) C2D1在約3.0 mg至約50.0 mg之間。在一些實施例中，(a) C1D1在約0.8 mg至約3.0 mg之間，C1D2在約1.0 mg至約6.0 mg之間，且C1D3在約3.0 mg至約20.0 mg之間，且(b) C2D1在約3.0 mg至約20.0 mg之間。在一些實施例中，(a) C1D1為約1.0 mg，C1D2為約2.0 mg，且C1D3在約3.0 mg至約50.0 mg之間(例如C1D3為約6.0 mg)，且(b) C2D1在約3.0 mg至約50.0 mg之間(例如C2D1為約6.0 mg)。在一些實施例中，(a) C1D1為約1.0 mg，C1D2為約2.0 mg，且C1D3在約3.0 mg至約50.0 mg之間，且(b) C2D1等於C1D3。在一些實施例中，(a) C1D1為約1.0 mg，C1D2為約2.0 mg，且C1D3為約6.0 mg，且(b) C2D1等於C1D3。在一些實施例中，(a) C1D1在約0.02 mg至約4.0 mg之間，C1D2在約0.05 mg至約20.0 mg之間，且C1D3在約0.2 mg至約20.0 mg之間，且(b) C2D1在約3.0 mg至約20.0 mg之間。在一些實施例中，(a) C1D1在約0.4 mg至約4.0 mg之間，C1D2在約1.0 mg至約20.0 mg之間，且C1D3在約3.0 mg至約20.0 mg之間，

且(b) C2D1在約3.0 mg至約20.0 mg之間。在一些實施例中，(a) C1D1在約0.8 mg至約3.0 mg之間，C1D2在約1.0 mg至約6.0 mg之間，且C1D3在約3.0 mg至約20.0 mg之間，且(b) C2D1在約3.0 mg至約20.0 mg之間。在一些實施例中，(a) C1D1在約0.8 mg至約3.0 mg之間，C1D2在約1.0 mg至約6.0 mg之間，且C1D3在約3.0 mg至約6.0 mg之間，且(b) C2D1在約3.0 mg至約6.0 mg之間。

【0008】 在一些實施例中，(a) C1D1為約0.8 mg，C1D2為約2.0 mg，且C1D3為約4.2 mg，且(b) C2D1為約4.2 mg。在一些實施例中，(a) C1D1為約1.0 mg，C1D2為約1.0 mg，且C1D3為約3.0 mg，且(b) C2D1為約3.0 mg。在一些實施例中，(a) C1D1為約1.0 mg，C1D2為約2.0 mg，且C1D3為約6.0 mg，且(b) C2D1為約6.0 mg。在一些實施例中，(a) C1D1為約0.8 mg，C1D2為約2.0 mg，且C1D3為約6.0 mg，且(b) C2D1為約6.0 mg。在以上態樣中之任一者的一些實施例中，第一給藥週期之持續時間為21天。在一些實施例中，該方法包括分別在或約在第一給藥週期之第1天、第8天及第15天向個體投與C1D1、C1D2及C1D3。

【0009】 在以上態樣中之任一者的一些實施例中，第二給藥週期之持續時間為21天。在一些實施例中，該方法包括在第二給藥週期之第1天向個體投與C2D1。

【0010】 在以上態樣中之任一者的一些實施例中，給藥方案包括一或多個其他給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包括1至14個其他給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包括一至六個其他給藥週期。在一些實施例中，該一或多個其他給藥週期中之每一者的持續時間為7天、14天、21天或28天。在一些實施例中，該一或多個其他給藥週期中之每一者的持續時間為21天。在一些實施例中，該一或多個其他給藥週期中之每一者包含單一劑量之雙特異性抗體。在一些實施例中，該方法包括在該一或多個其他給藥週期之第1天向個體投與該一或多個其他給藥週期之該單一劑量。

【0011】 在以上態樣中之任一者的一些實施例中，雙特異性抗體包含含有第一結合域之抗CD20臂，該第一結合域包含以下六個高變區(HVR)：(a)包含GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2)之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO: 3)之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含RASSSVSYM (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含APSNLAS (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，雙特異性抗體包含含有第一結合域之抗CD20臂，該第一結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其所包含之胺基酸序列與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列具有至少95%序列一致性；(b)輕鏈可變(VL)域，其所包含之胺基酸序列與SEQ ID NO: 8之胺基酸序列具有至少95%序列一致性；或(c)如(a)中之VH域及如(b)中之VL域。在一些實施例中，第一結合域包含含有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的VH域及含有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的VL域。在一些實施例中，雙特異性抗體包含含有第二結合域之抗CD3臂，該第二結合域包含以下六個HVR：(a)包含NYYIH (SEQ ID NO: 9)之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10)之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11)之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12)之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含WASTRES (SEQ ID NO: 13)之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含TQSFILRT (SEQ ID NO: 14)之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，雙特異性抗體包含含有第二結合域之抗CD3臂，該第二結合域包含(a) VH域，其所包含之胺基酸序列與SEQ ID NO: 15之胺基酸序列具有至少95%序列一致性；(b) VL域，其所包含之胺基酸序列與SEQ ID NO: 16之胺基酸序列具有至少95%序列一致性；或(c)如(a)

中之VH域及如(b)中之VL域。在一些實施例中，第二結合域包含含有SEQ ID NO: 15之胺基酸序列的VH域及含有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的VL域。

【0012】 在以上態樣中之任一者的一些實施例中，雙特異性抗體包含去糖基化位點突變。在一些實施例中，去糖基化位點突變降低雙特異性抗體之效應功能。在一些實施例中，去糖基化位點突變為取代突變。在一些實施例中，雙特異性抗體在Fc區中包含降低效應功能之取代突變。在一些實施例中，取代突變位於胺基酸殘基N297、L234、L235及/或D265 (EU編號)處。在一些實施例中，取代突變選自由以下組成之群：N297G、N297A、L234A、L235A、D265A及P329G。在一些實施例中，取代突變位於胺基酸殘基N297處。在一些實施例中，取代突變為N297A。

【0013】 在以上態樣中之任一者的一些實施例中，雙特異性抗體為人類化抗體。在以上態樣中之任一者的一些實施例中，雙特異性抗體為嵌合抗體。在以上態樣中之任一者的一些實施例中，雙特異性抗體為結合CD20及CD3之抗體片段。在一些實施例中，抗體片段選自由以下組成之群：Fab、Fab'-SH、Fv、scFv及(Fab')₂片段。在以上態樣中之任一者的一些實施例中，雙特異性抗體為全長抗體。在以上態樣中之任一者的一些實施例中，雙特異性抗體為IgG抗體。在一些實施例中，IgG抗體為IgG₁抗體。

【0014】 在以上態樣中之任一者的一些實施例中，雙特異性抗體包含一或多個重鏈恆定域，其中該一或多個重鏈恆定域選自第一CH1 (CH1₁)域、第一CH2 (CH2₁)域、第一CH3 (CH3₁)域、第二CH1 (CH1₂)域、第二CH2 (CH2₂)域及第二CH3 (CH3₂)域。在一些實施例中，該一或多個重鏈恆定域中之至少一者與另一重鏈恆定域配對。在一些實施例中，CH3₁及CH3₂域各自包含突起或空腔，且其中CH3₁域中之突起或空腔分別可安置於CH3₂域中之空腔或突起中。在一些實施例中，CH3₁及CH3₂域在突起與空腔之間的界面處相接。在一些實施例中，CH2₁

及CH₂₂域各自包含突起或空腔，且其中CH₂₁域中之突起或空腔分別可安置於CH₂₂域中之空腔或突起中。在一些實施例中，CH₂₁及CH₂₂域在該突起與空腔之間的界面處相接。

【0015】 在以上態樣中之任一者的一些實施例中，雙特異性抗體係以單一療法形式投與個體。

【0016】 在以上態樣中之任一者的其他實施例中，雙特異性抗體係以組合療法形式投與個體。在一些實施例中，雙特異性抗體係與另一治療劑(例如阿特珠單抗)同時投與個體。在其他實施例中，雙特異性抗體係在投與另一治療劑(例如阿特珠單抗)之前投與個體。在一些實施例中，另一治療劑為阿特珠單抗。在一些實施例中，該方法進一步包括在第二給藥週期之第1天與C2D1之雙特異性抗體同時向個體投與第一劑量之阿特珠單抗。在一些實施例中，該方法進一步包括在該一或多個其他給藥週期之第1天與該一或多個其他給藥週期之單一劑量之雙特異性抗體同時向個體投與阿特珠單抗。在一些實施例中，阿特珠單抗係僅與雙特異性抗體同時投與個體。在一些實施例中，阿特珠單抗之各劑量為約1200 mg。

【0017】 在其他實施例中，雙特異性抗體係在投與另一治療劑(例如奧妥珠單抗 (obinutuzumab) (GAZYVA®) 或 托珠單抗 (tocilizumab) (ACTEMRA®/RoACTEMRA®))之後投與個體。

【0018】 在以上態樣中之任一者的一些實施例中，B細胞增殖性病症為非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或慢性淋巴細胞性白血病(CLL)。在一些實施例中，NHL為瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些實施例中，DLBCL為復發性或難治性DLBCL。在一些實施例中，NHL為濾泡性淋巴瘤(FL)。在一些實施例中，NHL為原發性縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤(PMLBCL)。

【0019】 在以上態樣中之任一者的一些實施例中，該投與係藉由靜脈輸注來進行。

【0020】 在以上態樣中之任一者的一些實施例中，該投與為經皮下投與。

【0021】 在以上態樣中之任一者的一些實施例中，個體經歷細胞因子釋放症候群(CRS)事件，且該方法進一步包括向個體投與有效量之白介素-6受體(IL-6R)拮抗劑(例如抗IL-6R抗體，例如托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®))來管理CRS事件。

【0022】 在一些實施例中，托珠單抗係以約8 mg/kg之單一劑量靜脈內投與個體。

【0023】 在其他實施例中，在處理CRS事件之症狀之24小時內CRS事件未解決或變糟，且該方法進一步包括向個體投與一或多個其他劑量之IL-6R拮抗劑(例如抗IL-6R抗體，例如托珠單抗)來管理CRS事件。在一些實施例中，在處理CRS事件之症狀之24小時內CRS事件未解決或變糟，且該方法進一步包括向個體投與一或多個其他劑量之托珠單抗來管理CRS事件。在一些實施例中，該一或多個其他劑量之托珠單抗係以約8 mg/kg之劑量靜脈內投與個體。在一些實施例中，該方法進一步包括向個體投與有效量之皮質類固醇。在一些實施例中，皮質類固醇係靜脈內投與個體。在一些實施例中，皮質類固醇為甲基培尼皮質醇(methylprednisolone)。在一些實施例中，甲基培尼皮質醇係以每天約2 mg/kg之劑量投與。在其他實施例中，皮質類固醇為地塞米松(dexamethasone)。在一些實施例中，地塞米松係以約10 mg之劑量投與。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

I. 定義

【0024】 如本文所用之術語「約」係指相應值之此技術領域中之熟練人員容易知曉之通常的誤差範圍。在本文中提及「約」為一值或參數包括(且描述)關於彼值或參數本身之實施例。

【0025】 「受體人類構架」出於本文之目的為包含如下文所定義衍生自人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之輕鏈可變域(VL)構架或重鏈可變域(VH)構架之胺基酸序列的構架。「衍生自」人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之受體人類構架可包含其相同胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列變化。在一些實施例中，胺基酸之數目變化為10或更少、9或更少、8或更少、7或更少、6或更少、5或更少、4或更少、3或更少或2或更少。在一些實施例中，VL受體人類構架之序列與VL人類免疫球蛋白構架序列或人類共同構架序列相同。

【0026】 「親和力」係指分子(例如抗體)之單一結合位點與其結合配偶體(例如抗原)之間的非共價相互作用之總和強度。除非另有指示，否則如本文所用，「結合親和力」係指固有結合親和力，其反映結合對成員(例如抗體及抗原)之間的1:1相互作用。分子X對其配偶體Y之親和力通常可由解離常數(Kd)表示。親和力可藉由此項技術中已知之常用方法來量測，包括本文所描述之彼等方法。用於量測結合親和力之特定說明性及示例性實施例描述於下文中。

【0027】 「親和力成熟」抗體係指與不具有改變之親本抗體相比在一或多個高變區(HVR)中具有一或多個改變的抗體，此類改變引起抗體對抗原親和力之改良。

【0028】 術語「抗CD3抗體」及「結合於CD3之抗體」係指能夠以足夠之親和力結合CD3使得抗體適合在靶向CD3時作為診斷劑及/或治療劑的抗體。在一個實施例中，如例如藉由放射免疫分析(RIA)所量測，抗CD3抗體結合至不相關、非CD3蛋白質之程度不到該抗體結合至CD3之約10%。在某些實施例中，結合於CD3之抗體具有 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 或 $\leq$

0.001 nM (例如 10^{-8} M或更小，例如 10^{-8} M至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M至 10^{-13} M)之解離常數(Kd)。在某些實施例中，抗CD3抗體結合於CD3之在來自不同物種之CD3間保守的抗原決定基。

【0029】 術語「抗CD20抗體」及「結合於CD20之抗體」係指能夠以足夠之親和力結合CD20使得抗體適合在靶向CD20時作為診斷劑及/或治療劑的抗體。在一個實施例中，如例如藉由放射免疫分析(RIA)所量測，抗CD20抗體結合至不相關、非CD20蛋白質之程度不到該抗體結合至CD20之約10%。在某些實施例中，結合於CD20之抗體具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{ nM}$ 、 $\leq 10\text{ nM}$ 、 $\leq 1\text{ nM}$ 、 $\leq 0.1\text{ nM}$ 、 $\leq 0.01\text{ nM}$ 或 $\leq 0.001\text{ nM}$ (例如 10^{-8} M或更小，例如 10^{-8} M至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M至 10^{-13} M)之解離常數(Kd)。在某些實施例中，抗CD20抗體結合於CD20之在來自不同物種之CD20間保守的抗原決定基。

【0030】 術語「抗CD20/抗CD3抗體」及「結合於CD20及CD3之抗體」或其變異體係指能夠以足夠之親和力結合於CD20及CD3使得抗體在靶向CD20及/或CD3時適合作為診斷劑及/或治療劑的多特異性抗體(例如雙特異性抗體)。在一個實施例中，如例如藉由放射免疫分析(RIA)所量測，抗CD20/抗CD3抗體結合至不相關、非CD3蛋白質及/或非CD20蛋白質之程度不到該抗體結合至CD3及/或CD20之約10%。在某些實施例中，結合於CD20及CD3之抗體具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{ nM}$ 、 $\leq 10\text{ nM}$ 、 $\leq 1\text{ nM}$ 、 $\leq 0.1\text{ nM}$ 、 $\leq 0.01\text{ nM}$ 或 $\leq 0.001\text{ nM}$ (例如 10^{-8} M或更小，例如 10^{-8} M至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M至 10^{-13} M)之解離常數(Kd)。在某些實施例中，抗CD20/抗CD3抗體結合於CD3之在來自不同物種之CD3間保守的抗原決定基及/或CD20之在來自不同物種之CD20間保守的抗原決定基。

【0031】 術語「抗體」在本文中以廣義使用且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展現出所需抗原結合活性即可。

【0032】 「抗體片段」係指不是完整抗體且包含完整抗體中結合與完整抗體結合之抗原的部分之分子。抗體片段之實例包括但不限於Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；雙功能抗體；線性抗體；單鏈抗體分子(例如scFv)；及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0033】 「結合域」意謂化合物或分子中特異性結合於目標抗原決定基、抗原、配位體或受體之部分。結合域包括但不限於抗體(例如單株、多株、重組、人類化及嵌合抗體)、抗體片段或其部分(例如Fab片段、Fab'₂、scFv抗體、SMIP、域抗體、雙功能抗體，微型抗體、scFv-Fc、親和體、奈米抗體及抗體之VH及/或VL域)、受體、配位體、適配體及具有經鑑定之結合配偶體的其他分子。

【0034】 「化學治療劑」為適合用於治療癌症之化合物。化學治療劑之實例包括烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(CYTOXAN[®])；烷基磺酸鹽，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥多巴(meturedopa)及烏瑞多巴(uredopa)；乙烯亞胺及甲基蜜胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基蜜胺(trimethylomelamine)；多聚乙醯(acetogenin) (尤其布拉它辛(bullatacin)及布拉它辛酮(bullatacinone))； δ -9-四氫大麻酚(卓那比醇(dronabinol)、MARINOL[®])； β -拉帕醌(lapachone)；拉帕醇(lapachol)；秋水仙鹼；樺木酸；喜樹鹼(包括合成類似物拓撲替康(topotecan)(HYCAMTIN[®])、CPT-11 (伊立替康(irinotecan)、CAMPTOSAR[®])、乙醯基喜樹鹼、莨菪亭(scopolectin)及9-胺基喜樹鹼)；薯司他汀(bryostatin)；卡利他汀(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；鬼臼毒素；足葉草酸；替尼泊苷(teniposide)；克拉特非辛(cryptophycin) (特定而言為克拉特非辛1及克拉特非辛8)；多拉司他汀(dolastatin)；多卡黴素(duocarmycin) (包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；伊

斯羅賓(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素；氮芥，諸如氮芥苯丁酸(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、膽磷醯胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲基二氯乙胺(mechlorethamine)、甲基二氯乙胺氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新恩比興(novembichin)、膽固醇苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲黴素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如加利車黴素(calicheamicin)，尤其加利車黴素 γ II及加利車黴素 ω II (參見例如Nicolaou等人, *Angew. Chem Intl. Ed. Engl.*, 33: 183-186 (1994))；CDP323，一種口腔 α -4整合素抑制劑；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新制癌菌素及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、氮雜絲胺酸、博來黴素(bleomycin)、放線菌素C(cactinomycin)、卡拉比星(carabycin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、更生黴素(dactinomycin)、柔紅比星(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、阿黴素(doxorubicin) (包括ADRIAMYCIN®、嗎啉基-阿黴素、氰基嗎啉基-阿黴素、2-吡咯啉基-阿黴素、阿黴素HCl脂質體注射劑(DOXIL®)、脂質體阿黴素TLC D-99 (MYOCET®)、聚乙二醇化脂質體阿黴素(CAELYX®)及脫氧阿黴素)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin) (諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星

(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈佐星(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝產物，諸如胺甲蝶呤、吉西他濱(gemcitabine) (GEMZAR®)、替加氟(tegafur) (UFTORAL®)、卡培他濱(capecitabine) (XELODA®)、埃博黴素(epothilone)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；考布他汀(combretastatin)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸、胺甲蝶呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如環胞苷、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、雙脫氧尿苷(dideoxyuridine)、脫氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷；雄激素，諸如卡普甾酮(calusterone)、屈他雄酮丙酸鹽(dromostanolone propionate)、表硫雄醇(epitiostanol)、美雄酮(mepitiostane)、睪內酯(testolactone)；抗腎上腺劑，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(froinic acid)；乙醯葡醛酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；胺苯吡啶(amsacrine)；貝斯西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；多弗醯胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吡醌(diaziquone)；艾弗烏胺酸(elformithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；香菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；類美登素(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidanmol)；二胺硝吡啶(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；蛋氨酸芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；2-乙肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.)；雷佐生(razoxane)；根黴素(rhizoxin)；西佐喃(sizofuran)；

鍺螺胺 (spirogermanium) ; 細交鏈孢菌酮酸 (tenuazonic acid) ; 三亞胺醌 (triaziquone) ; 2,2',2'-三氯三乙胺 ; 單端孢黴烯 (尤其T-2毒素、疣孢菌素A (verracurin A)、桿孢菌素A及蛇形菌素(anguidine)) ; 胺基甲酸酯 ; 長春地辛 (vindesine) (ELDISINE®、FILDESIN®) ; 達卡巴嗪(dacarbazine) ; 甘露醇氮芥 (mannomustine) ; 二溴甘露醇(mitobronitol) ; 二溴衛矛醇(mitolactol) ; 哌泊溴烷 (pipobroman) ; 加西托星(gacytosine) ; 阿拉伯糖苷(「Ara-C」) ; 噻替派 ; 類紫杉醇 , 例如 帕西他賽 (paclitaxel) (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、白蛋白工程改造之帕西他賽奈米粒子調配物 (ABRAXANE™) 及多西他賽 (docetaxel) (TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France) ; 苯丁酸氮芥 ; 6-硫鳥嘌呤 ; 巯基嘌呤 ; 胺甲蝶呤 ; 鉑藥劑 , 諸如順鉑、奧沙利鉑 (oxaliplatin) (例如ELOXATIN®) 及卡鉑(carboplatin) ; 防止微管蛋白聚合形成微管的長春花屬(vinca), 包括長春花鹼(VELBAN®)、長春新鹼(ONCOVIN®)、長春地辛 (ELDISINE®、FILDESIN®) 及長春瑞濱 (NAVELBINE®) ; 依託泊苷 (etoposide) (VP-16) ; 異環磷醯胺 ; 米托蒽醌(mitoxantrone) ; 亞葉酸(leucovorin) ; 雙經蒽醌(novantrone) ; 依達曲沙 ; 道諾黴素 ; 胺基蝶呤 ; 依班膦酸鹽 (ibandronate) ; 拓撲異構酶抑制劑RFS 2000 ; 二氟甲基鳥胺酸(DMFO) ; 類視黃醇 , 諸如視黃酸 , 包括蓓薩羅丁(bexarotene) (TARGRETIN®) ; 雙膦酸鹽 , 諸如氯膦酸鹽 (例如 BONEFOS® 或 OSTAC®) 、依替膦酸鹽 (etidronate) (DIDROCAL®)、NE-58095、唑來膦酸(zoledronic acid)/唑來膦酸鹽(zoledronate) (ZOMETA®)、阿倫膦酸鹽(alendronate) (FOSAMAX®)、帕米膦酸鹽(pamidronate) (AREDIA®)、替魯膦酸鹽(tiludronate) (SKELID®)或利塞膦酸鹽(risedronate) (ACTONEL®) ; 曲沙他濱(troxacitabine) (1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物) ; 反義寡核苷酸 , 特定而言為抑制異常細胞增殖中所涉及之信號傳導路徑中之基因表現的彼等反義寡核苷酸 , 諸如PKC- α 、Raf、H-Ras及表皮生長因子受體

(EGF-R) (例如埃羅替尼(erlotinib) (TarcevaTM))；及VEGF-A，其減少細胞增殖；疫苗，諸如THERATOPE®疫苗及基因療法疫苗，例如ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗及VAXID®疫苗；拓撲異構酶1抑制劑(例如LURTOTECAN®)；rmRH(例如ABARELIX®)；BAY439006(索拉非尼(sorafenib)；Bayer)；SU-11248(舒尼替尼(sunitinib)，SUTENT®，Pfizer)；哌立福辛(perifosine)、COX-2抑制劑(例如塞來昔布(celecoxib)或依託昔布(etoricoxib))、蛋白體抑制劑(例如PS341)；硼替佐米(bortezomib)(VELCADE®)；CCI-779；替匹法尼(tipifarnib)(R11577)；索拉非尼(orafenib)、ABT510；Bcl-2抑制劑，諸如奧利默森鈉(oblimersen sodium)(GENASENSE®)；匹克生瓊(pixantrone)；EGFR抑制劑；酪胺酸激酶抑制劑；絲胺酸-蘇胺酸激酶抑制劑，諸如雷帕黴素(rapamycin)(西羅莫司(sirolimus)、RAPAMUNE®)；法尼基轉移酶(farnesyltransferase)抑制劑，諸如洛那法尼(lonafarnib)(SCH 6636、SARASARTM)；及以上物質中之任一者的醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物以及以上物質中之兩者或更多者的組合，諸如CHOP，其為環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼及培尼皮質醇之組合療法的縮寫；及FOLFOX，其為奧沙利鉑(ELOXATINTM)與5-FU及亞葉酸及以上物質中之任一者的醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物組合之治療方案的縮寫；以及以上物質中之兩者或更多者的組合。

【0035】如本文所定義之化學治療劑包括「抗激素劑」或「內分泌治療劑」，其發揮調控、降低、阻斷或抑制可能會促進癌症增長之激素效應的作用。其本身可為激素，包括但不限於：抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)(包括NOLVADEX®他莫昔芬)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、可莫昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及FARESTON.cndot.托瑞

米芬；抑制芳香酶之芳香酶抑制劑，其調控腎上腺中之雌激素產生，諸如4(5)-咪唑、胺魯米特、MEGASE®甲地孕酮乙酸鹽(megestrol acetate)、AROMASIN®依西美坦(exemestane)、福美斯坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、RIVISOR®伏羅唑(vorozole)、FEMARA®來曲唑(letrozole)及ARIMIDEX®阿那曲唑(anastrozole)；及抗雄激素，諸如氟他米特(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡米特(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；以及曲沙他濱(1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；反義寡核苷酸，特定而言為抑制異常細胞增殖中之信號傳導路徑所涉及之基因表現的彼等反義寡核苷酸，諸如PKC- α 、Raf及H-Ras；核糖酶，諸如VEGF表現抑制劑(例如ANGIOZYME®核糖酶)及HER2表現抑制劑；疫苗，諸如基因療法疫苗，例如ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗及VAXID®疫苗；PROLEUKIN® rIL-2；LURTOTECAN®拓撲異構酶1抑制劑；ABARELIX® rmRH；長春瑞濱及埃斯泊拉米星(Esperamicin)(參見美國專利第4,675,187號)及以上物質中之任一者的醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及以上物質中之兩者或更多者之組合。

【0036】 術語「嵌合」抗體係指重鏈及/或輕鏈之一部分衍生自特定來源或物種，而重鏈及/或輕鏈之其餘部分衍生自不同來源或物種的抗體。

【0037】 除非另外指出，否則如本文所用之術語「分化簇3」或「CD3」係指來自任何脊椎動物來源，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)之任何天然CD3，包括例如CD3 ϵ 、CD3 γ 、CD3 α 及CD3 β 鏈。該術語涵蓋「全長」、未加工之CD3(例如未加工或未修飾之CD3 ϵ 或CD3 γ)以及由細胞中之加工所產生的任何形式之CD3。該術語亦涵蓋天然存在之CD3變異體，包括例如剪接變異體或對偶變異體。CD3包括例如人類CD3 ϵ 蛋白質(NCBI RefSeq No. NP_000724)，其長度為207個胺基酸；及人類CD3 γ 蛋白質(NCBI RefSeq No. NP_000064)，其長度為182個胺基酸。

【0038】 除非另外指出，否則如本文所用之術語「分化簇20」或「CD20」係指來自任何脊椎動物來源，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)之任何天然CD20。該術語涵蓋「全長」、未加工之CD20以及由細胞中之加工產生的任何形式之CD20。該術語亦涵蓋天然存在之CD20變異體，包括例如剪接變異體或對偶變異體。CD20包括例如人類CD20蛋白質(參見例如NCBI RefSeq No. NP_068769.2及NP_690605.1)，其長度為297個胺基酸，且可例如由缺乏5'UTR之一部分的變異體mRNA轉錄物(參見例如NCBI RefSeq No. NM_021950.3)或較長變異體mRNA轉錄物(參見例如NCBI RefSeq No. NM_152866.2)產生。

【0039】 抗體之「類別」係指其重鏈所具有之恆定域或恆定區的類型。存在五種主要類別之抗體：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且此等類別中之若干可進一步劃分成諸多個子類(同型)，例如IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁及IgA₂。對應於不同類別之免疫球蛋白之重鏈恆定域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。

【0040】 應瞭解，本文所描述之本發明態樣及實施例包括「包含」態樣及實施例、「由其組成」及「基本上由其組成」。

【0041】 如本文所用之術語「細胞毒性劑」係指抑制或阻止細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞之物質。細胞毒性藥劑包括但不限於放射性同位素(例如At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²及Lu之放射性同位素)；化學治療劑或藥物(例如胺甲喋呤、亞德里亞黴素(adriamycin)、長春花生物鹼(長春新鹼、長春花鹼、依託泊苷)、阿黴素、美法侖、絲裂黴素C、氮芥苯丁酸、柔紅比星或其他插入劑)；生長抑制劑；酶及其片段，諸如核酸酵素酶；抗生素；毒素，諸如細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶活性毒素，包括其片段及/或變異體；及以下揭示之各種抗腫瘤或抗癌劑。

【0042】 「病症」為將受益於治療之任何病狀，包括但不限於包括使哺乳動物易患所討論之病症的彼等病理學條件的慢性及急性病症或疾病。

【0043】 術語「細胞增殖性病症」及「增殖性病症」係指與一定程度之異常細胞增殖相關的病症。在一個實施例中，細胞增殖性病症為癌症。在另一實施例中，細胞增殖性病症為腫瘤。

【0044】 術語「B細胞增殖性病症」或「B細胞惡性腫瘤」係指與一定程度之異常B細胞增殖相關的病症，且包括例如淋巴瘤、白血病、骨髓瘤及脊髓發育不良症候群。在一個實施例中，B細胞增殖性病症為淋巴瘤，諸如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，包括例如彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL) (例如復發性或難治性DLBCL)。在另一實施例中，B細胞增殖性病症為白血病，諸如慢性淋巴細胞性白血病(CLL)。

【0045】 術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物中典型地以無秩序細胞生長為特徵的生理條件。癌症之實例包括但不限於血液學癌症，諸如成熟B細胞癌症，排除霍奇金氏淋巴瘤，但包括非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，諸如彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)，其可為復發性或難治性DLBCL。癌症之其他特定實例亦包括生發中心B細胞樣(GCB)彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、活化B細胞樣(ABC) DLBCL、濾泡性淋巴瘤(FL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、小淋巴細胞性白血病(SLL)、淋巴漿細胞性淋巴瘤(LL)、沃爾德斯特羅姆巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia, WM)、中樞神經系統淋巴瘤(CNSL)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma, BL)、B細胞幼淋巴細胞性白血病、脾邊緣區淋巴瘤、毛細胞白血病、不可歸類脾淋巴瘤/白血病、脾彌漫性紅髓小B細胞淋巴瘤、變異型毛細胞白血病、沃爾德斯特羅姆巨球蛋白血症、重鏈病、 α 重鏈病、 γ 重鏈病、 μ 重鏈病、漿細胞骨髓瘤、骨孤立性漿細胞肉瘤、骨外漿細胞瘤、黏膜相

關淋巴組織之結外邊緣區淋巴瘤(MALT淋巴瘤)、結節邊緣區淋巴瘤、小兒結節邊緣區淋巴瘤、小兒濾泡性淋巴瘤、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤、富T細胞/組織細胞大B細胞淋巴瘤、CNS之原發性DLBCL、原發性皮膚DLBCL腿型、老年EBV陽性DLBCL、與慢性炎症相關之DLBCL、淋巴瘤樣肉芽腫病、原發性縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤(PMLBCL)、血管內大B細胞淋巴瘤、ALK陽性大B細胞淋巴瘤、漿母細胞性淋巴瘤、HHV8相關多中心卡斯特萊曼病(Castleman disease)中出現之大B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤：特徵介於DLBCL與伯基特淋巴瘤之間的不可歸類B細胞淋巴瘤及特徵介於DLBCL與經典霍奇金氏淋巴瘤之間的不可歸類B細胞淋巴瘤。癌症之其他實例包括但不限於癌瘤、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴系統惡性腫瘤，包括B細胞淋巴瘤。此類癌症之更特定實例包括但不限於多發性骨髓瘤(MM)；低級/濾泡性NHL；小淋巴細胞性(SL)NHL；中級/濾泡性NHL；中級彌漫性NHL；高級免疫母細胞性NHL；高級淋巴母細胞性NHL；高級小無核裂細胞NHL；大包塊病NHL；AIDS相關淋巴瘤；及急性淋巴母細胞性白血病(ALL)；慢性髓母細胞性白血病；及移植後淋巴組織增生性病變(PTLD)。

【0046】 如本文所用之「腫瘤」係指所有惡性或良性之贅生性細胞生長及增殖及所有癌前及癌性細胞及組織。術語「癌症」、「癌性」、「細胞增殖性病變」、「增殖性病變」及「腫瘤」在本文中提及時不互相排斥。

【0047】 如本文所用之術語「腫瘤抗原」可理解為存在於腫瘤細胞上之彼等抗原。此等抗原可存在於細胞表面上，且胞外部位常常與分子之跨膜及胞質部分組合。此等抗原有時僅可由腫瘤細胞呈現，而從不由正常細胞呈現。腫瘤抗原可排他地表現於腫瘤細胞上或可與正常細胞相比代表腫瘤特異性突變。在此情況下，其稱為腫瘤特異性抗原。更常見的為由腫瘤細胞及正常細胞呈現之腫瘤抗原，且其稱為腫瘤相關抗原。此等腫瘤相關抗原可與正常細胞相比為過表

現的，或歸因於腫瘤組織與正常組織相比較不緻密之結構而在腫瘤細胞中可用於抗體結合。在一個態樣中，腫瘤抗原為CD20。

【0048】 「效應功能」係指可歸因於抗體之Fc區的彼等生物活性，其隨抗體同型而變化。抗體效應功能之實例包括：C1q結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；噬菌作用；細胞表面受體(例如B細胞受體)之下調；及B細胞活化。

【0049】 例如抗CD20/抗CD3抗體或其組合物(例如醫藥組合物)等化合物之「有效量」至少為達成所需治療或預防結果，諸如特定病症(例如癌症，例如B細胞增殖性病症，例如NHL，例如DLBCL)之可量測的改良或預防所需的最小量。本文中之有效量可根據諸如患者之疾病狀態、年齡、性別及重量等因素及抗體在個體中引發所需反應之能力而變化。有效量亦為治療有益作用超過治療之任何毒性或有害作用的量。對於預防用途，有益或所需結果包括諸如以下之結果：消除或降低疾病，包括疾病之生物化學、組織及/或行為症狀；其在疾病發展期間存在之併發症及中間病理表型的危險、減輕其嚴重程度或延遲其發作。對於治療用途，有益或所需結果包括諸如以下之臨床結果：減輕由疾病產生之一或多種症狀、增加彼等罹患疾病者之生活品質、降低治療疾病所需之其他藥物的劑量、諸如經由靶向來增強另一藥物之作用、延遲疾病進展及/或延長存活。在癌症或腫瘤之情況下，有效量之藥物在減少癌細胞數目；減小腫瘤尺寸；抑制(亦即在某種程度上減慢或理想地停止)癌細胞浸潤至外周器官中；抑制(亦即在某種程度上減慢且理想地停止)腫瘤轉移；在某種程度上抑制腫瘤生長；及/或在某種程度上緩解與病症相關之一或多種症狀方面可具有作用。有效量可以一或多次投與來投與。出於本發明之目的，藥物、化合物或醫藥組合物之有效量為足以直接或間接實現預防性或治療性治療的量。如在臨床背景下所瞭解，藥物、化合物或醫藥組合物之有效量可能會或可能不會是結合另一藥物、

化合物或醫藥組合物來達成。因此，「有效量」可為在投與一或多種治療劑之背景下考慮，且若結合一或多種其他藥劑可達成或達成了所需結果，則單一藥劑可視為以有效量給出。

【0050】 術語「Fc區」在本文中用於定義免疫球蛋白重鏈之C端區，其含有恆定區之至少一部分。該術語包括天然序列Fc區及變異體Fc區。在一個實施例中，人類IgG重鏈Fc區自Cys226，或自Pro230延伸至重鏈之羧基端。然而，Fc區之C端離胺酸(Lys447)可能存在或可能不存在。除非另外指明，否則在本文中，Fc區或恆定區中之胺基酸殘基的編號係如Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991中所描述，根據EU編號系統(亦稱為EU索引)來進行。

【0051】 「構架」或「FR」係指除高變區(HVR)殘基外之可變域殘基。可變域之FR通常由四個FR域組成：FR1、FR2、FR3及FR4。因此，HVR及FR序列通常按以下順序出現在VH (或VL)中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0052】 術語「全長抗體」、「完整抗體」及「整個抗體」在本文中可互換地用於指結構實質上類似於天然抗體結構或重鏈含有如本文所定義之Fc區的抗體。

【0053】 「人類抗體」為具有如下胺基酸序列之抗體，該胺基酸序列對應於由人類或人類細胞產生或衍生自非人類來源之抗體的胺基酸序列，該非人類來源利用人類抗體譜或其他人類抗體-編碼序列。此人類抗體定義特定地排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。人類抗體可使用此項技術中已知之各種技術來製備，包括噬菌體-展示文庫。Hoogenboom及Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991)；Marks等人, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991)。描述於Cole等人, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, 第77頁(1985)；Boerner等人, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991)中之方法亦可用於製備人類單株抗體。亦參見van

Dijk及van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001)。人類抗體可藉由向轉基因動物投與抗原來製備，該轉基因動物已經改變以響應於抗原激發而產生此類抗體，但其內源性基因座已被禁用，例如經免疫之異種小鼠(xenomice) (關於XENOMOUSE™技術參見例如美國專利第6,075,181號及第6,150,584號)。關於經由人類B細胞雜交瘤技術產生之人類抗體亦參見例如Li等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)。

【0054】 「人類共同構架」為代表在人類免疫球蛋白VL或VH構架序列之選擇中最常出現之胺基酸殘基的構架。通常，人類免疫球蛋白VL或VH序列係選自可變域序列亞群。通常，序列亞群為如Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), 第1-3卷中之亞群。在一個實施例中，對於VL，該亞群為如Kabat等人，同上中之亞群κI。在一個實施例中，對於VH，該亞群為如Kabat等人，同上中之亞群III。

【0055】 「人類化」抗體係指包含來自非人類HVR之胺基酸殘基及來自人類FR之胺基酸殘基的嵌合抗體。在某些實施例中，人類化抗體將包含至少一個(且典型地兩個)可變域的實質上全部，其中所有或實質上所有HVR (例如CDR)對應於非人類抗體之彼等HVR，且所有或實質上所有FR對應於人類抗體之彼等FR。人類化抗體視情況可包含衍生自人類抗體之抗體恆定區的至少一部分。抗體(例如非人類抗體)之「人類化形式」係指已經歷人類化之抗體。

【0056】 如本文所用之術語「高變區」或「HVR」係指抗體可變域中序列高變(「互補決定區」或「CDR」)及/或形成在結構上確定之環(「高變環」)及/或含有抗原接觸殘基(「抗原接點」)之區中之每一者。通常，抗體包含六個HVR：三個在VH中(H1、H2、H3)，且三個在VL中(L1、L2、L3)。本文中之示例性HVR包括：

- (a) 存在於胺基酸殘基26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2) 及96-101 (H3)處之高變環(Chothia及Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))；
- (b) 存在於胺基酸殘基24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2) 及95-102 (H3)處之CDR (Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))；
- (c) 存在於胺基酸殘基27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)及93-101 (H3)處之抗原接點(MacCallum等人 *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996))；及
- (d)(a)、(b)及/或(c)之組合，包括HVR胺基酸殘基46-56 (L2)、47-56 (L2)、48-56 (L2)、49-56 (L2)、26-35 (H1)、26-35b (H1)、49-65 (H2)、93-102 (H3)及94-102 (H3)。

【0057】 除非另外指出，否則HVR殘基及可變域中之其他殘基(例如FR殘基)在本文中係根據Kabat等人，同上來編號。

【0058】 「免疫結合物」為抗體結合至一或多個異源分子，包括但不限於細胞毒性劑。

【0059】 「個體(subject/individual)」為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於馴養動物(例如牛、綿羊、貓、狗及馬)、靈長類動物(例如人類及非人類靈長類動物，諸如猴)、兔及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。在某些實施例中，個體為人類。

【0060】 「分離」之抗體為已與天然環境之組分分離的抗體。在一些實施例中，如藉由例如電泳(例如SDS-PAGE、等電聚焦(IEF)、毛細管電泳)或層析(例如離子交換或逆相HPLC)所測定，將抗體純化至大於95%或99%之純度。關於用於評估抗體純度之方法的綜述，參見例如Flatman等人, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。

【0061】 如本文所用之術語「單株抗體」係指獲自實質上均質之抗體群體(亦即構成群體之個別抗體為相同的及/或結合相同抗原決定基)的抗體，除了例如含有天然存在之突變或在單株抗體製劑之製備期間出現之可能的變異體抗體，此類變異體通常以微小量存在。與典型地包括針對不同決定位(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相比之下，單株抗體製劑之各單株抗體係針對抗原上之單一決定位。因此，修飾語「單株」指示抗體之特徵為獲自實質上均質之抗體群體，且不應視為需要藉由任何特定方法來製備抗體。舉例而言，要根據本發明使用之單株抗體可通過多種技術來製備，包括但不限於雜交瘤法、重組DNA法、噬菌體展示法及利用含有全部或部分之人類免疫球蛋白基因座之轉基因動物的方法，此類方法及用於製備單株抗體之其他示例性方法描述於本文中。

【0062】 「裸抗體」係指未結合至異源部分(例如細胞毒性部分)或放射性標記之抗體。裸抗體可存在於醫藥調配物中。

【0063】 「天然抗體」係指具有不同結構之天然存在之免疫球蛋白分子。舉例而言，天然IgG抗體為約150,000道耳頓之雜四聚醣蛋白，其由二硫鍵鍵結之兩個相同輕鏈及兩個相同重鏈組成。自N端至C端，各重鏈具有可變區(VH)，亦稱為可變重域或重鏈可變域，隨後為三個恆定域(CH1、CH2及CH3)。類似地，自N端至C端，各輕鏈具有可變區(VL)，亦稱為可變輕域或輕鏈可變域，隨後為恆定輕(CL)域。抗體之輕鏈可基於其恆定域之胺基酸序列分配給稱為 κ 及 λ 之兩種類型中之一者。

【0064】 術語「包裝插頁」用於指照例包括於治療劑產品之商業包裝中的說明書，其含有關於涉及此類治療劑產品之使用的適應征、用法、劑量、投與、組合療法、禁忌及/或警告的資訊。

【0065】 除非另外指出，否則如本文所用之術語「蛋白質」係指來自任何脊椎動物來源，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及嚙齒動物(例如小鼠

及大鼠)之任何天然蛋白質。該術語涵蓋「全長」、未加工之蛋白質以及由細胞中之加工產生的任何形式之蛋白質。該術語亦涵蓋天然存在之蛋白質變異體，例如剪接變異體或對偶變異體。

【0066】 相對於參考多肽序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」定義為在比對序列且在必要時引入間隙以達成最大序列一致性百分比之後，在候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基相同的胺基酸殘基之百分比，且不將任何保守取代視為序列一致性之一部分。出於測定胺基酸序列一致性百分比之目的而進行比對可以此項技術內之各種方式來達成，例如使用公共可獲得之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定用於比對序列之適當參數，包括在所比較之序列的整個長度上達成最大比對所需的任何算法。然而，出於本文中之目的，使用序列比較電腦程式ALIGN-2來產生胺基酸序列一致性%值。ALIGN-2序列比較電腦程式由Genentech, Inc.創作，且源代碼已與用戶文檔一起提交給美國版權局(U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559)，其登記在美國版權登記號TXU510087下。ALIGN-2程式為自Genentech, Inc., South San Francisco, California公共可獲得的，或可由源代碼編譯而來。ALIGN-2程式應經編譯用於在UNIX操作系統，包括數位UNIX V4.0D上使用。所有序列比較參數係藉由ALIGN-2程式設定且不改變。

【0067】 在採用ALIGN-2進行胺基酸序列比較之情況中，給定胺基酸序列A對、與或相對於給定胺基酸序列B之胺基酸序列一致性%(其可替代地用片語表述為給定胺基酸序列A對、與或相對於給定胺基酸序列B具有或包含某一胺基酸序列一致性%)係如下計算：

$$100 \times \text{分數} X/Y$$

【0068】 其中X為由序列比對程式ALIGN-2在該程式之A與B之比對中評為相同匹配之胺基酸殘基的數目，且其中Y為B中之胺基酸殘基的總數目。應瞭解，在胺基酸序列A之長度與胺基酸序列B之長度不同的情況下，A對B之胺基酸序列一致性%與B對A之胺基酸序列一致性%將不相等。除非另外特別陳述，否則本文中所有胺基酸序列一致性%值係如前一段落中所描述使用ALIGN-2電腦程式獲得。

【0069】 術語「醫藥調配物」係指一種製劑，其呈容許其中所含之活性成分的生物活性有效的形式，且其不含對將投與該調配物之個體具不可接受之毒性的其他組分。

【0070】 「醫藥學上可接受之載劑」係指醫藥調配物中除活性成分外之成分，其對個體為無毒的。醫藥學上可接受之載劑包括但不限於緩衝液、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0071】 如本文所用，「治療(treatment)」(及其語法變化型式，諸如「治療(treat)」或「治療(treating)」)係指臨床干預以求改變所治療個體之天然過程，且可為了預防或在臨床病理學過程期間進行。治療之所要效果包括但不限於防止疾病發生或復發、緩解症狀、消除疾病之任何直接或間接病理結果、防止轉移、降低疾病進展速率、改善或減緩疾病狀態及緩和或改良預後。在一些實施例中，本發明之抗體用於延遲疾病發展或用於減慢疾病進展。

【0072】 如本文所用，「延遲病症或疾病之進展」意謂延期、防礙、減慢、阻滯、穩定及/或推遲疾病或病症(例如B細胞增殖性病症，例如NHL，例如DLBCL)之發展。此延遲可視病史及/或所治療個體而定具有變化之時間長度。如熟習此項技術者顯而易見，充足或顯著延遲可事實上涵蓋預防，因為個體不發展該疾病。舉例而言，晚期癌症(諸如轉移之發展)可得以延遲。

【0073】 「降低」或「抑制」意謂引起例如20%或更大、50%或更大或75%、85%、90%、95%或更大之總體降低的能力。在某些實施例中，降低或抑制可指相對於使用非分次給藥方案用抗CD20/抗CD3雙特異性抗體治療，在使用本發明之分次、劑量遞增給藥方案用抗CD20/抗CD3雙特異性抗體治療之後意外事件之減少或抑制，該等意外事件為諸如細胞因子驅動之毒性(例如細胞因子釋放症候群(CRS))、輸注相關反應(IRR)、巨噬細胞活化症候群(MAS)、神經毒性、嚴重腫瘤溶解症候群(TLS)、中性白細胞減少、血小板減少、肝酶升高及/或中樞神經系統(CNS)毒性。在其他實施例中，降低或抑制可指抗體之由抗體Fc區介導之效應功能，此類效應功能特定地包括補體依賴性細胞毒性(CDC)、抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及抗體依賴性細胞噬菌作用(ADCP)。

【0074】 術語「可變區」或「可變域」係指抗體重鏈或輕鏈中參與抗體結合於抗原之結構域。天然抗體之重鏈及輕鏈(分別為VH及VL)之可變域通常具有類似結構，各結構域包含四個保守構架區(FR)及三個高變區(HVR)。(參見例如Kindt等人 *Kuby Immunology*, 第6版, W.H. Freeman and Co., 第91頁(2007)。)單一VH或VL域可足以賦予抗原結合特異性。此外，結合特定抗原之抗體可使用來自結合該抗原之抗體的VH或VL域分別篩選互補VL或VH域之文庫而加以分離。參見例如 Portolano 等人, *J. Immunol.* 150:880-887 (1993)；Clarkson 等人, *Nature* 352:624-628 (1991)。

【0075】 術語「PD-1軸結合拮抗劑」係指一種分子，其抑制PD-1軸結合配偶體與一或多個其結合配偶體之相互作用，以便去除由PD-1信號傳導軸上之信號傳導產生的T細胞功能障礙，結果為恢復或增強T細胞功能(例如增殖、細胞因子產生、目標細胞殺傷)。如本文所用，PD-1軸結合拮抗劑包括PD-1結合拮抗劑、PD-L1結合拮抗劑及PD-L2結合拮抗劑。

【0076】 術語「PD-1結合拮抗劑」係指降低、阻斷、抑制、消除或妨礙由PD-1與其結合配偶體中之一或多者(諸如PD-L1、PD-L2)之相互作用產生的信號轉導的分子。在一些實施例中，PD-1結合拮抗劑為抑制PD-1結合至其結合配偶體中之一或多者的分子。在特定態樣中，PD-1結合拮抗劑抑制PD-1結合至PD-L1及/或PD-L2。舉例而言，PD-1結合拮抗劑包括抗PD-1抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽及降低、阻斷、抑制、消除或妨礙由PD-1與PD-L1及/或PD-L2之相互作用產生的信號轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-1結合拮抗劑降低經由PD-1信號傳導介導之由T淋巴細胞介導或通過T淋巴細胞上所表現的細胞表面蛋白介導的陰性共刺激信號，從而使得功能障礙T細胞功能障礙程度較低(例如增強對抗原識別之效應反應)。在一些實施例中，PD-1結合拮抗劑為抗PD-1抗體。在一特定實施例中，PD-1結合拮抗劑為本文所描述之MDX-1106(納武單抗(nivolumab))。在另一特定實施例中，PD-1結合拮抗劑為本文所描述之MK-3475(拉姆布羅力珠單抗(lambrolizumab))。在另一特定實施例中，PD-1結合拮抗劑為本文所描述之CT-011(皮地利珠單抗(pidilizumab))。在另一特定實施例中，PD-1結合拮抗劑為本文所描述之AMP-224。

【0077】 術語「PD-L1結合拮抗劑」係指降低、阻斷、抑制、消除或妨礙由PD-L1與其結合配偶體中之一或多者(諸如PD-1、B7-1)之相互作用產生的信號轉導的分子。在一些實施例中，PD-L1結合拮抗劑為抑制PD-L1結合至其結合配偶體的分子。在特定態樣中，PD-L1結合拮抗劑抑制PD-L1結合至PD-1及/或B7-1。在一些實施例中，PD-L1結合拮抗劑包括抗PD-L1抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽及降低、阻斷、抑制、消除或妨礙由PD-L1與其結合配偶體中之一或多者(諸如PD-1或B7-1)之相互作用產生的信號轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L1結合拮抗劑降低經由PD-L1信號傳導介導之由T淋巴細胞介導或通過T淋巴細胞上所表現的細胞表面蛋白介導的陰性共刺激信號，從而使得功能障

礙T細胞功能障礙程度較低(例如增強對抗原識別之效應反應)。在一些實施例中，PD-L1結合拮抗劑為抗PD-L1抗體。在一特定實施例中，抗PD-L1抗體為阿特珠單抗(atezolizumab) (CAS登記號：1422185-06-5)，其亦稱為MPDL3280A且描述於本文中。在另一特定實施例中，抗PD-L1抗體為本文所描述之YW243.55.S70。在另一特定實施例中，抗PD-L1抗體為本文所描述之MDX-1105。在另一特定態樣中，抗PD-L1抗體為本文所描述之MEDI4736。

【0078】 術語「PD-L2結合拮抗劑」係指降低、阻斷、抑制、消除或妨礙由PD-L2與其結合配偶體中之一或多者(諸如PD-1)之相互作用產生的信號轉導的分子。在一些實施例中，PD-L2結合拮抗劑為抑制PD-L2結合至其結合配偶體中之一或多者的分子。在特定態樣中，PD-L2結合拮抗劑抑制PD-L2結合至PD-1。在一些實施例中，PD-L2拮抗劑包括抗PD-L2抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽及降低、阻斷、抑制、消除或妨礙由PD-L2與其結合配偶體中之一或多者(諸如PD-1)之相互作用產生的信號轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L2結合拮抗劑降低經由PD-L2信號傳導介導之由T淋巴細胞介導或通過T淋巴細胞上所表現的細胞表面蛋白介導的陰性共刺激信號，從而使得功能障礙T細胞功能障礙程度較低(例如增強對抗原識別之效應反應)。在一些實施例中，PD-L2結合拮抗劑為免疫黏附素。

【0079】 如本文所用，「週」為7天±2天。

【0080】 如本文所用，「投與」意謂給予個體一定劑量之化合物(例如抗CD20/抗CD3抗體)或組合物(例如醫藥組合物，例如包括抗CD20/抗CD3抗體之醫藥組合物)的方法。本文所描述之方法中所用的化合物及/或組合物可例如靜脈內(例如藉由靜脈輸注)、皮下、肌肉內、皮內、經皮、動脈內、腹膜內、病損內、顱內、關節內、前列腺內、胸膜內、氣管內、鼻內、玻璃體內、陰道內、直腸內、表面、腫瘤內、經腹腔、結膜下、血管內、經黏膜、心包內、臍內、眼內、經

口、表面、局部、藉由吸入、藉由注射、藉由輸注、藉由連續輸注、藉由局部灌注直接浸浴靶細胞、藉由導管、藉由灌洗、以霜劑形式或以脂質組合物形式投與。投藥方法可視各種因素(例如所投與之化合物或組合物及所治療之病狀、疾病或病症之嚴重程度)而變化。

II. 治療方法

【0081】 本發明部分係基於使用分次、劑量遞增給藥方案用抗分化簇20 (CD20)/抗分化簇3 (CD3)雙特異性抗體治療具有癌症(例如B細胞增殖性病變)之個體的方法。該等方法預期降低或抑制不想要之治療作用，其包括細胞因子驅動之毒性(例如細胞因子釋放症候群(CRS))、輸注相關反應(IRR)、巨噬細胞活化症候群(MAS)、神經毒性、嚴重腫瘤溶解症候群(TLS)、中性白細胞減少、血小板減少、肝酶升高及/或中樞神經系統(CNS)毒性。因此，該等方法適用於在達成更有利之效益-風險型態的同時治療個體。

【0082】 本發明提供適合用於治療具有癌症(例如B細胞增殖性病變，例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，例如彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL) (例如復發性或難治性DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)或原發性縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤(PMLBCL))之個體的方法，該等方法包括以分次、劑量遞增給藥方案向個體投與結合於CD20及CD3之雙特異性抗體(亦即抗CD20/抗CD3抗體)。

【0083】 本發明提供一種治療具有癌症(例如B細胞增殖性病變)之個體的方法，該方法包括以一給藥方案向個體投與結合於CD20及CD3之雙特異性抗體，該給藥方案至少包括第一給藥週期及第二給藥週期，其中：(a)第一給藥週期包含第一劑量(C1D1)、第二劑量(C1D2)及第三劑量(C1D3)之雙特異性抗體，其中C1D1及C1D2各自不大於C1D3，且(b)第二給藥週期包含單一劑量(C2D1)之雙特異性抗體，其中C2D1等於或大於C1D3，其中C1D1、C1D2及C1D3具有累積劑量，該累積劑量比非分次、劑量遞增給藥方案之第一給藥週期中雙特異性抗體

之最高明確劑量(亦即，不在患者中誘導不可接受之毒性的劑量)大約50%，且其中該最高明確劑量在約0.05 mg至約30 mg之間(例如在約0.05 mg至約25 mg之間，例如在約0.05 mg至約20 mg之間，例如在約0.05 mg至約15 mg之間，例如在約0.05 mg至約13 mg之間，例如在約0.1 mg至約13 mg之間，例如在約0.2 mg至約13 mg之間，例如在約0.2 mg至約10 mg之間，例如在約0.2 mg至約7.5 mg之間，例如在約0.4 mg至約7.5 mg之間，例如在約0.4 mg至約6 mg之間，例如在約0.4 mg至約5 mg之間，例如在約0.8 mg至約5 mg之間，例如在約1 mg至約5 mg之間，例如為約2.8 mg)。在一些實施例中，C1D3等於非分次、劑量遞增給藥方案之第一給藥週期中雙特異性抗體之最高明確劑量。在一些實施例中，C1D2及C1D1相等。在一些實施例中，C1D2比C1D1大約50%至約250% (例如C1D2比C1D1大約50%至約225%，例如C1D2比C1D1大約50%至約200%，例如C1D2比C1D1大約50%至約175%，例如C1D2比C1D1大約50%至約150%，例如C1D2比C1D1大約50%至約125%，例如C1D2比C1D1大約50%至約100%，例如C1D2比C1D1大約50%至約75%)。在一些實施例中，C1D3比C1D2大約150%至約300% (例如C1D3比C1D2大約150%至約275%，例如C1D3比C1D2大約150%至約250%，例如C1D3比C1D2大約150%至約233%，例如C1D3比C1D2大約150%至約225%，例如C1D3比C1D2大約150%至約200%，例如C1D3比C1D2大約150%至約180%，例如C1D3比C1D2大約150%至約175%，例如C1D3比C1D2大約150%至約167%，例如C1D3比C1D2大約150%至約157%)。

【0084】 本發明亦提供一種治療具有癌症(例如B細胞增殖性病變)之個體的方法，該方法包括以一給藥方案向個體投與結合於CD20及CD3之雙特異性抗體，該給藥方案至少包括第一給藥週期及第二給藥週期，其中：(a)第一給藥週期包含第一劑量(C1D1)、第二劑量(C1D2)及第三劑量(C1D3)之雙特異性抗體，其中C1D1及C1D2各自不大於C1D3，且其中C1D1在約0.0056 mg至約12.50 mg之

間(例如在約0.0075 mg至約12.50 mg之間，例如在約0.0075 mg至約12 mg之間，例如在約0.0075 mg至約10 mg之間，例如在約0.0075 mg至約8 mg之間，例如在約0.010 mg至約8 mg之間，例如在約0.010 mg至約7 mg之間，例如在約0.010 mg至約6 mg之間，例如在約0.010 mg至約5 mg之間，例如在約0.010 mg至約4 mg之間，例如在約0.010 mg至約3.5 mg之間，例如在約0.015 mg至約3.5 mg之間，例如在約0.020 mg至約3.5 mg之間，例如在約0.020 mg至約3.2 mg之間，例如為約0.8 mg或約1 mg)，C1D2在約0.0125 mg至約20.00 mg之間(例如在約0.0125 mg至約17.5 mg之間，例如在約0.0125 mg至約15 mg之間，例如在約0.020 mg至約15 mg之間，例如在約0.025 mg至約15 mg之間，例如在約0.030 mg至約15 mg之間，例如在約0.035 mg至約15 mg之間，例如在約0.040 mg至約15 mg之間，例如在約0.045 mg至約15 mg之間，例如在約0.050 mg至約15 mg之間，例如在約0.050 mg至約12.5 mg之間，例如在約0.050 mg至約10 mg之間，例如在約0.050 mg至約7.5 mg之間，例如在約0.050 mg至約5 mg之間，例如為約1 mg或約2 mg)，且C1D3在約0.0500 mg至約50 mg之間(例如在約0.055 mg至約50 mg之間，例如在約0.10 mg至約50 mg之間，例如在約1.0 mg至約50 mg之間，例如在約2 mg至約10 mg之間，例如在約3.0 mg至約6.0之間，例如為約3.0 mg、4.2 mg或6 mg)；且(b)第二給藥週期包含單一劑量(C2D1)之雙特異性抗體，其中C2D1等於或大於C1D3且在約0.0500 mg至約50 mg (例如0.0500 mg至約50 mg之間(例如在約0.055 mg至約50 mg之間，例如在約0.10 mg至約50 mg之間，例如在約1.0 mg至約50 mg之間，例如在約1.0 mg至約35 mg之間，例如在約2 mg至約10 mg之間，例如在約3.0 mg至約6.0 mg之間，例如為約3.0 mg、4.2 mg或6 mg)。在一些情況下，舉例而言，(a) C1D1在約0.02 mg至約4.0 mg之間，C1D2在約0.05 mg至約20.0 mg之間，且C1D3在約0.2 mg至約50.0 mg之間，且(b) C2D1在約3.0 mg至約50.0 mg之間。在一些情況下，(a) C1D1在約0.4 mg至約4.0 mg之間，C1D2在約1.0 mg至約20.0 mg

之間，且C1D3在約3.0 mg至約50.0 mg之間，且(b) C2D1在約3.0 mg至約50.0 mg之間。在一些情況下，(a) C1D1在約1.0 mg至約3.0 mg之間，C1D2在約2.0 mg至約6.0 mg之間，且C1D3在約6.0 mg至約50.0 mg之間，且(b) C2D1在約6.0 mg至約50.0 mg之間。在一些情況下，(a) C1D1為約1.0 mg，C1D2為約2.0 mg，且C1D3在約6.0 mg至約50.0 mg之間，且(b) C2D1在約6.0 mg至約50.0 mg之間。在一些情況下，(a) C1D1為約1.0 mg，C1D2為約2.0 mg，且C1D3在約6.0 mg至約50.0 mg之間，且(b) C2D1等於C1D3。在一些情況下，(a) C1D1為約1.0 mg，C1D2為約2.0 mg，且C1D3為約20.0 mg，且(b) C2D1等於C1D3。在一些情況下，舉例而言，(a) C1D1在約0.02 mg至約4.0 mg之間，C1D2在約0.05 mg至約20.0 mg之間，且C1D3在約0.2 mg至約20.0 mg之間，且(b) C2D1在約0.2 mg至約20.0 mg之間。在一些情況下，(a) C1D1在約0.4 mg至約4.0 mg之間，C1D2在約1.0 mg至約20.0 mg之間，且C1D3在約3.0 mg至約20.0 mg之間，且(b) C2D1在約3.0 mg至約20.0 mg之間。在其他情況下，(a) C1D1在約0.8 mg至約3.0 mg之間，C1D2在約1.0 mg至約6.0 mg之間，且C1D3為約3.0 mg至約20.0 mg，且(b) C2D1為約3.0 mg至約20.0 mg。在其他情況下，(a) C1D1在約0.8 mg至約3.0 mg之間，C1D2在約1.0 mg至約6.0 mg之間，且C1D3為約3.0 mg至約6.0 mg，且(b) C2D1為約3.0 mg至約6.0 mg。

【0085】 在一些實施例中，(a) C1D1為約0.8 mg，C1D2為約2.0 mg，且C1D3為約4.2 mg，且(b) C2D1為約4.2 mg。在一些實施例中，(a) C1D1為約1.0 mg，C1D2為約1.0 mg，且C1D3為約3.0 mg，且(b) C2D1為約3.0 mg。在一些實施例中，(a) C1D1為約1.0 mg，C1D2為約2.0 mg，且C1D3為約6.0 mg，且(b) C2D1為約6.0 mg。在一些實施例中，(a) C1D1為約0.8 mg，C1D2為約2.0 mg，且C1D3為約6.0 mg，且(b) C2D1為約6.0 mg。本發明亦提供一種治療具有癌症(例如B細胞增殖性病)之個體的方法，該方法包括以一給藥方案向個體投與結合於CD20及CD3之雙特異性抗體，該給藥方案包括第一給藥週期及視情況存在之第二給藥週期，

其中：(a)第一給藥週期包含第一劑量(C1D1)及第二劑量(C1D2)之雙特異性抗體，其中C1D1不大於C1D2劑量，且視情況(b)第二給藥週期包含單一劑量(C2D1)之雙特異性抗體，其中C2D1等於或大於C1D2，其中C1D1及C1D2具有累積劑量，該累積劑量比非分次、劑量遞增給藥方案之第一給藥週期中雙特異性抗體之最高明確劑量大約50%，且其中該最高明確劑量在約0.05 mg至約30 mg之間(例如在約0.05 mg至約25 mg之間，例如在約0.05 mg至約20 mg之間，例如在約0.05 mg至約15 mg之間，例如在約0.05 mg至約13 mg之間，例如在約0.1 mg至約13 mg之間，例如在約0.2 mg至約13 mg之間，例如在約0.2 mg至約10 mg之間，例如在約0.2 mg至約7.5 mg之間，例如在約0.4 mg至約7.5 mg之間，例如在約0.4 mg至約6 mg之間，例如在約0.4 mg至約5 mg之間，例如在約0.8 mg至約5 mg之間，例如在約1 mg至約5 mg之間，例如為約2.8 mg)。在一些實施例中，C1D2等於非分次、劑量遞增給藥方案之第一給藥週期中雙特異性抗體之最高明確劑量。在一些情況下，C1D2比C1D1大約50%至約250% (例如C1D2比C1D1大約50%至約225%，例如C1D2比C1D1大約50%至約200%，例如C1D2比C1D1大約50%至約175%，例如C1D2比C1D1大約50%至約150%，例如C1D2比C1D1大約50%至約125%，例如C1D2比C1D1大約50%至約100%，例如C1D2比C1D1大約50%至約75%)。

【0086】 在一些情況下，C1D1在約0.0056 mg至約12.50 mg之間(例如在約0.0075 mg至約12.50 mg之間，例如在約0.0075 mg至約12 mg之間，例如在約0.0075 mg至約10 mg之間，例如在約0.0075 mg至約8 mg之間，例如在約0.010 mg至約8 mg之間，例如在約0.010 mg至約7 mg之間，例如在約0.010 mg至約6 mg之間，例如在約0.010 mg至約5 mg之間，例如在約0.010 mg至約4 mg之間，例如在約0.010 mg至約3.5 mg之間，例如在約0.015 mg至約3.5 mg之間，例如在約0.020 mg至約3.5 mg之間，例如在約0.020 mg至約3.2 mg之間，例如為約0.8 mg或約1 mg)。在一些情況下，C1D2在約0.0125 mg至約19.44 mg之間(例如在約0.0125 mg至約17.5

mg之間，例如在約0.0125 mg至約15 mg之間，例如在約0.020 mg至約15 mg之間，例如在約0.025 mg至約15 mg之間，例如在約0.030 mg至約15 mg之間，例如在約0.035 mg至約15 mg之間，例如在約0.040 mg至約15 mg之間，例如在約0.045 mg至約15 mg之間，例如在約0.050 mg至約15 mg之間，例如在約0.050 mg至約12.5 mg之間，例如在約0.050 mg至約10 mg之間，例如在約0.050 mg至約7.5 mg之間，例如在約0.050 mg至約5 mg之間)。在一些情況下，C1D2在約0.0500 mg至約50 mg之間(例如在約0.055 mg至約50 mg之間，例如在約0.055 mg至約45 mg之間，例如在約0.055 mg至約40 mg之間，例如在約0.055 mg至約35 mg之間，例如在約0.055 mg至約30 mg之間，例如在約0.10 mg至約30 mg之間，例如在約0.15 mg至約30 mg之間，例如在約0.15 mg至約25 mg之間，例如在約0.15 mg至約20 mg之間，例如在約0.15 mg至約17.5 mg之間，例如在約0.15 mg至約15 mg之間，例如在約0.20 mg至約15 mg之間，例如在約0.20 mg至約12.8 mg之間，例如在約0.20 mg至約12.5 mg之間)。

【0087】 在一些情況下，C1D1在約0.0056 mg至約12.50 mg之間(例如在約0.0075 mg至約12.50 mg之間，例如在約0.0075 mg至約12 mg之間，例如在約0.0075 mg至約10 mg之間，例如在約0.0075 mg至約8 mg之間，例如在約0.010 mg至約8 mg之間，例如在約0.010 mg至約7 mg之間，例如在約0.010 mg至約6 mg之間，例如在約0.010 mg至約5 mg之間，例如在約0.010 mg至約4 mg之間，例如在約0.010 mg至約3.5 mg之間，例如在約0.015 mg至約3.5 mg之間，例如在約0.020 mg至約3.5 mg之間，例如在約0.020 mg至約3.2 mg之間，例如為約1.6 mg)，且C1D2在約0.0125 mg至約19.44 mg之間(例如在約0.0125 mg至約17.5 mg之間，例如在約0.0125 mg至約15 mg之間，例如在約0.020 mg至約15 mg之間，例如在約0.025 mg至約15 mg之間，例如在約0.030 mg至約15 mg之間，例如在約0.035 mg至約15 mg之間，例如在約0.040 mg至約15 mg之間，例如在約0.045 mg至約15 mg之間，例

如在約0.050 mg至約15 mg之間，例如在約0.050 mg至約12.5 mg之間，例如在約0.050 mg至約10 mg之間，例如在約0.050 mg至約7.5 mg之間，例如在約0.050 mg至約5 mg之間)。在一些情況下，C1D1在約0.0056 mg至約12.50 mg之間(例如在約0.0075 mg至約12.50 mg之間，例如在約0.0075 mg至約12 mg之間，例如在約0.0075 mg至約10 mg之間，例如在約0.0075 mg至約8 mg之間，例如在約0.010 mg至約8 mg之間，例如在約0.010 mg至約7 mg之間，例如在約0.010 mg至約6 mg之間，例如在約0.010 mg至約5 mg之間，例如在約0.010 mg至約4 mg之間，例如在約0.010 mg至約3.5 mg之間，例如在約0.015 mg至約3.5 mg之間，例如在約0.020 mg至約3.5 mg之間，例如在約0.020 mg至約3.2 mg之間，例如為約1.6 mg)，且C1D2在約0.0500 mg至約50 mg之間(例如在約0.055 mg至約50 mg之間，例如在約0.055 mg至約45 mg之間，例如在約0.055 mg至約40 mg之間，例如在約0.055 mg至約35 mg之間，例如在約0.055 mg至約30 mg之間，例如在約0.10 mg至約30 mg之間，例如在約0.15 mg至約30 mg之間，例如在約0.15 mg至約25 mg之間，例如在約0.15 mg至約20 mg之間，例如在約0.15 mg至約17.5 mg之間，例如在約0.15 mg至約15 mg之間，例如在約0.20 mg至約15 mg之間，例如在約0.20 mg至約12.8 mg之間，例如在約0.20 mg至約12.5 mg之間)。在以上情況中之任一者中，給藥方案可包括第一給藥週期及視情況存在之第二給藥週期，其中：(a)第一給藥週期由C1D1及C1D2之雙特異性抗體組成，且視情況(b)第二給藥週期包含C2D1之雙特異性抗體。在以上情況中之任一者中，給藥方案可至少包括第一給藥週期及第二給藥週期，其中：(a)第一給藥週期由C1D1及C1D2之雙特異性抗體組成，且(b)第二給藥週期由C2D1之雙特異性抗體組成。

【0088】 在一些情況下，上文所描述之方法可包括三週或21天之第一給藥週期。在一些情況下，該等方法可包括在或約在第一給藥週期之第1天、第8天及第15天向個體分別投與C1D1、C1D2及C1D3。

【0089】 在一些情況下，上文所描述之方法可包括三週或21天之第二給藥週期。在一些情況下，該等方法可包括在或約在第二給藥週期之第1天向個體投與C2D1。

【0090】 在一些情況下，上文所描述之方法可包括一或多個其他給藥週期。在一些情況下，給藥方案包括1至14個其他給藥週期(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14個其他給藥週期(亦即，給藥方案包括其他給藥週期C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15及C16中之一或多者)。在一些情況下，給藥方案包括一至六個其他給藥週期(亦即，給藥方案包括其他給藥週期C3、C4、C5、C6、C7及C8中之一或多者)。在一些實施例中，該一或多個其他給藥週期中之每一者的持續時間為7天、14天、21天或28天。在一些情況下，該一或多個其他給藥週期中之每一者的持續時間為三週或21天。在一些情況下，該一或多個其他給藥週期中之每一者包含單一劑量之雙特異性抗體。在一些情況下，該方法包括在或約在該一或多個其他給藥週期之第1天向個體投與該一或多個其他給藥週期之該單一劑量。

【0091】 在一些情況下，雙特異性抗體係皮下投與個體。在此實施例中，雙特異性抗體係以約0.5 mg至約40 mg之間的劑量投與。在一些實施例中，雙特異性抗體係以約1.0至約20 mg之間、約1.0至約10 mg之間或約1.0至約5 mg之間的劑量投與。在一個實施例中，雙特異性抗體係以1.6 mg之劑量投與。以等於初始皮下劑量之量投與後續劑量。

【0092】 在一些情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係以單一療法形式投與個體。

【0093】 在其他情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係以組合療法形式投與個體。舉例而言，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體可與一或多種其他治療劑共投與。在一種情況下，治療劑為靶向CD20之另一抗體。在一種情況下，雙特異性

抗CD20/抗CD3抗體係與一或多種選自嵌合單株CD20抗體利妥昔單抗(RITUXAN®)或單株CD20抗體奧妥珠單抗(GAZYVA®)之靶向CD20之抗體共投與。在一些情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與利妥昔單抗共投與。在一些情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與奧妥珠單抗共投與。在一些情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與奧妥珠單抗及利妥昔單抗共投與。在其他情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®)共投與。

【0094】 在一些情況下，上文所描述之方法包括在存在或不存在CD20單株抗體之情況下，與另一化學治療劑及/或抗體藥物結合物(ADC)一起投與雙特異性抗CD20/抗CD3抗體。在一些情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與一或多種選自以下之其他化學治療劑共投與：環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼及培尼皮質醇(CHOP)。在一些情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與ADC共投與。在一些情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與CHOP共投與，其中長春新鹼用ADC代替。在一些情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與選自以下之ADC共投與：抗CD79b抗體藥物結合物(諸如抗CD79b-MC-vc-PAB-MMAE或描述於U.S. 8,088,378及/或US 2014/0030280中任一者中之抗CD79b抗體藥物結合物或普拉土珠單抗(polatuzumab)維多汀(vedotin))、抗CD19抗體藥物結合物、抗CD22抗體藥物結合物、抗CD45抗體藥物結合物及抗CD32藥物結合物。

【0095】 在一些情況下，治療劑為生物修飾劑。在一種情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與一或多種選自以下之生物修飾劑共投與：BCL-2抑制劑(諸如GDC-0199/ABT-199)、來那度胺(lenalidomide) (REVLIMID®)、PI3K- δ 抑制劑(諸如艾代拉里斯(idelalisib) (ZYDELIG®))、PD-1軸結合拮抗劑、促效劑(例如促效劑抗體，其針對活化共刺激分子，例如CD40、CD226、CD28、OX40 (例如AgonOX)、GITR、CD137 (亦稱為TNFRSF9、4-1BB或ILA)、CD27 (例如

CDX-1127)、HVEM或CD127)、拮抗劑(例如拮抗劑抗體,其針對抑制共刺激分子,例如CTLA-4(亦稱為CD152)、PD-1、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、IDO(例如1-甲基-D-色胺酸(亦稱為1-D-MT))、TIGIT、MICA/B、GITR(例如TRX518)或精胺酸酶)、伊匹單抗(亦稱為MDX-010、MDX-101或YERVOY®)、曲美木單抗(tremelimumab)(亦稱為替西木單抗(ticilimumab)或CP-675,206、烏瑞魯單抗(urelumab)(亦稱為BMS-663513)、MGA271、針對TGFβ之拮抗劑(例如美替木單抗(metelimumab)(亦稱為CAT-192))、夫蘇木單抗(fresolimumab)(亦稱為GC1008)、LY2157299k及表現嵌合抗原受體(CAR)之T細胞(例如細胞毒性T細胞或CTL)的接受性轉移,例如包含顯性負性TGFβ受體(例如顯性負性TGFβII型受體)之T細胞的接受性轉移。

【0096】 在一些情況下,舉例而言,雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係以包括PD-1軸結合拮抗劑之組合療法的形式投與個體。PD-1軸結合拮抗劑可在雙特異性抗CD20/抗CD3抗體之前、之後及/或與其同時投與。在一些情況下,PD-1軸結合拮抗劑可為PD-1結合拮抗劑、PD-L1結合拮抗劑或PD-L2結合拮抗劑。

【0097】 在一些情況下,PD-1結合拮抗劑為抗PD-1抗體。舉例而言,在一些特定情況下,抗PD-L1抗體為阿特珠單抗(CAS登記號:1422185-06-5)。阿特珠單抗(Genentech)亦稱為MPDL3280A。

【0098】 阿特珠單抗包含:(a)分別GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 33)、AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 34)及RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 35)之HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3序列,及(b)分別RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 36)、SASFLYS (SEQ ID NO: 37)及QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 38)之HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3序列。

【0099】 阿特珠單抗包含重鏈及輕鏈序列,其中:(a)重鏈可變區序列包含以下胺基酸序列:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWI
 SPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP
 GGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 39)，且(b)輕鏈可變區序列包含以下胺基
 酸 序 列 ：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF
 LYSQVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGGTKVEI
 KR (SEQ ID NO: 40)。

【0100】 阿特殊單抗包含重鏈及輕鏈序列，其中：(a)重鏈包含以下胺基酸序
 列 ：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWI
 SPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP
 GGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
 VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
 SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
 TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
 KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 41)，且(b)輕鏈
 包 含 以 下 胺 基 酸 序 列 ：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF
 LYSQVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGGTKVEI
 KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
 SQESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
 RGEC (SEQ ID NO: 42)。

【0101】 因此，在一些情況下，該等方法包括在存在或不存在CD20單株抗體之情況下與阿特珠單抗一起投與雙特異性抗CD20/抗CD3抗體。在一些情況下，阿特珠單抗之劑量係在第二給藥週期之第1天與C2D1之雙特異性抗體同時投與。在一些情況下，第一劑量之阿特珠單抗係在第二給藥週期之第1天與C2D1之雙特異性抗體同時投與(亦即，在該給藥方案之背景下個體在同時給予C2D1之雙特異性抗CD20/抗CD3抗體之前不投與阿特珠單抗)。在一些情況下，該等方法進一步包括在該一或多種其他給藥週期之第1天與該一或多種其他給藥週期之單一劑量之雙特異性抗CD20/抗CD3抗體同時向個體投與阿特珠單抗。在一些情況下，阿特珠單抗係僅與雙特異性抗CD20/抗CD3抗體同時投與個體。在以上情況中之任一者中，阿特珠單抗之各劑量可為約1200 mg。

【0102】 因此，在一些情況下，本發明提供一種治療具有癌症(例如B細胞增殖性病徵)之個體的方法，該方法包括以一給藥方案向個體投與結合於CD20及CD3之雙特異性抗體，該給藥方案至少包含第一給藥週期及第二給藥週期，(a)第一給藥週期包含第一劑量(C1D1)、第二劑量(C1D2)及第三劑量(C1D3)之雙特異性抗體，其中C1D1及C1D2各自不大於C1D3，且C1D1在約0.02 mg至約4.0 mg之間(例如為約0.8或1.0 mg)，C1D2在約0.05 mg至約20.0 mg之間(例如為約1 mg或2 mg)，且C1D3在約0.2 mg至約50.0 mg之間(例如在約2 mg至約10 mg之間，例如為約3.0 mg、4.2 mg或6.0 mg)，且(b)第二給藥週期包含單一劑量(C2D1)之雙特異性抗體，其中C2D1近似等於或大於C1D3且在約0.2 mg至約50.0 mg之間(例如在約2 mg至約10 mg之間，例如為約3.0 mg、4.2 mg或6.0 mg)，且其中給藥方案之各給藥週期之持續時間為21天；C1D1、C1D2及C1D3分別係在或約在第一給藥週期之第1天、第8天及第15天投與；C2D1之雙特異性抗體係在第二給藥週期之第1天與第一劑量之約1200 mg之阿特珠單抗同時投與；且給藥方案視情況包括一至六個其他給藥週期，持續時間各為21天，且各自包括單一劑量之雙特異

性抗體，該單一劑量近似等於C2D1，其係在該一至六個其他給藥週期中之每一者的第1天與單一劑量之約1200 mg之阿特珠單抗同時投與。阿特珠單抗在給藥方案中可僅與雙特異性抗CD20/抗CD3抗體同時投與個體。在此類情況下，該方法可包括在給藥方案之背景下投與一或多種其他治療劑。舉例而言，在特定情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體可與奧妥珠單抗(GAZYVA®)或托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®)共投與，其中首先為患者投與奧妥珠單抗(GAZYVA®)或托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®)且然後分開地投與雙特異性抗CD20/抗CD3抗體(例如用奧妥珠單抗(GAZYVA®)或托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®)對患者進行預治療)。

【0103】 在一些情況下，PD-1結合拮抗劑為另一抗PD-1抗體，諸如抗PD-1抗體，其選自由以下組成之群：MDX-1106 (納武單抗)、MK-3475 (派姆單抗)、CT-011 (皮地利珠單抗)、MEDI-0680 (AMP-514)、PDR001、REGN2810及BGB-108。MDX-1106亦稱為MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558或納武單抗，為PCT公開案第WO 2006/121168號中所描述之抗PD-1抗體。MK-3475亦稱為派姆單抗或拉姆布羅力珠單抗，為PCT公開案第WO 2009/114335號中所描述之抗PD-1抗體。CT-011亦稱為hBAT、hBAT-1或皮地利珠單抗，為PCT公開案第WO 2009/101611號中所描述之抗PD-1抗體。在其他情況下，PD-1結合拮抗劑為免疫黏附素(例如包含PD-L1或PD-L2之融合至恆定區(例如免疫球蛋白序列之Fc區)之胞外或PD-1結合部分的免疫黏附素)。在其他情況下，PD-1結合拮抗劑為AMP-224。AMP-224亦稱為B7-DCIg，為PCT公開案第WO 2010/027827號及第WO 2011/066342號中所描述之PD-L2-Fc融合物可溶性受體。

【0104】 在其他情況下，抗PD-L1抗體選自YW243.55.S70、MDX-1105及MEDI4736 (德瓦魯單抗(durvalumab))及MSB0010718C (阿維單抗(avelumab))。抗體YW243.55.S70為PCT公開案第WO 2010/077634號中所描述之抗PD-L1。

MDX-1105亦稱為BMS-936559，為PCT公開案第WO 2007/005874號中所描述之抗PD-L1抗體。MEDI4736 (德瓦魯單抗)為PCT公開案第WO 2011/066389號及美國公開案第2013/034559號中所描述之抗PD-L1單株抗體。適合用於本發明之方法的抗PD-L1抗體及其製備方法之實例描述於PCT公開案第WO 2010/077634號、第WO 2007/005874號及第WO 2011/066389號中，且亦描述於美國專利第8,217,149號及美國公開案第2013/034559號中，該等專利以引用之方式併入本文中。

【0105】 在其他情況下，PD-L2結合拮抗劑為抗PD-L2抗體(例如人類、人類化或嵌合抗PD-L2抗體)。在一些情況下，PD-L2結合拮抗劑為免疫黏附素。

【0106】 在一些情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與利妥昔單抗及一或多種化學治療劑共投與。在一種情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與利妥昔單抗及CHOP共投與。在一種情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與利妥昔單抗及ADC共投與。在一種情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與利妥昔單抗及CHOP共投與，其中長春新鹼用ADC代替。在一種情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與選自以下之ADC共投與：抗CD79b抗體藥物結合物(諸如抗CD79b-MC-vc-PAB-MMAE或描述於U.S. 8,088,378及/或US 2014/0030280中之任一者中的抗CD79b抗體藥物結合物或普拉土珠單抗維多汀)、抗CD19抗體藥物結合物、抗CD22抗體藥物結合物、抗CD45抗體藥物結合物及抗CD32藥物結合物。

【0107】 在一些情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與利妥昔單抗及一或多種選自以下之生物修飾劑共投與：BCL-2抑制劑(諸如GDC-0199/ABT-199)、來那度胺(REVLIMID®)、PI3K- δ 抑制劑(諸如艾代拉里斯(ZYDELIG®))、PD-1軸結合拮抗劑、促效劑(例如促效劑抗體，其針對活化共刺激分子，例如CD40、CD226、CD28、OX40 (例如AgonOX)、GITR、CD137 (亦稱為TNFRSF9、4-1BB或ILA)、CD27 (例如CDX-1127)、HVEM或CD127)、拮抗劑(例如拮抗劑抗體，

其針對抑制共刺激分子，例如CTLA-4 (亦稱為CD152)、PD-1、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、IDO (例如1-甲基-D-色胺酸(亦稱為1-D-MT))、TIGIT、MICA/B、GITR (例如TRX518)或精胺酸酶)、伊匹單抗(亦稱為MDX-010、MDX-101或YERVOY®)、曲美木單抗(亦稱為替西木單抗或CP-675,206、烏瑞魯單抗(亦稱為BMS-663513)、MGA271、針對TGFβ之拮抗劑(例如美替木單抗(亦稱為CAT-192))、夫蘇木單抗(亦稱為GC1008)、LY2157299k及表現嵌合抗原受體(CAR)之T細胞(例如細胞毒性T細胞或CTL)的接受性轉移，例如包含顯性負性TGFβ受體(例如顯性負性TGFβII型受體)之T細胞的接受性轉移。

【0108】 在一些情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與利妥昔單抗、一或多種化學治療劑及一或多種選自以下之生物修飾劑共投與：BCL-2抑制劑(諸如GDC-0199/ABT-199)、來那度胺(REVLIMID®)、PI3K-δ抑制劑(諸如艾代拉里斯(ZYDELIG®))、PD-1軸結合拮抗劑、促效劑(例如促效劑抗體，其針對活化共刺激分子，例如CD40、CD226、CD28、OX40 (例如AgonOX)、GITR、CD137 (亦稱為TNFRSF9、4-1BB或ILA)、CD27 (例如CDX-1127)、HVEM或CD127)、拮抗劑(例如拮抗劑抗體，其針對抑制共刺激分子，例如CTLA-4 (亦稱為CD152)、PD-1、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、IDO (例如1-甲基-D-色胺酸(亦稱為1-D-MT))、TIGIT、MICA/B、GITR (例如TRX518)或精胺酸酶)、伊匹單抗(亦稱為MDX-010、MDX-101或YERVOY®)、曲美木單抗(亦稱為替西木單抗或CP-675,206、烏瑞魯單抗(亦稱為BMS-663513)、MGA271、針對TGFβ之拮抗劑(例如美替木單抗(亦稱為CAT-192))、夫蘇木單抗(亦稱為GC1008)、LY2157299k及表現嵌合抗原受體(CAR)之T細胞(例如細胞毒性T細胞或CTL)的接受性轉移，例如包含顯性負性TGFβ受體(例如顯性負性TGFβII型受體)之T細胞的接受性轉移。

【0109】 在一些情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與利妥昔單抗、ADC及一或多種選自以下之生物修飾劑共投與：BCL-2抑制劑(諸如GDC-0199/ABT-199)、來那度胺(REVLIMID®)、PI3K- δ 抑制劑(諸如艾代拉里斯(ZYDELIG®))、PD-1軸結合拮抗劑、促效劑(例如促效劑抗體，其針對活化共刺激分子，例如CD40、CD226、CD28、OX40(例如AgonOX)、GITR、CD137(亦稱為TNFRSF9、4-1BB或ILA)、CD27(例如CDX-1127)、HVEM或CD127)、拮抗劑(例如拮抗劑抗體，其針對抑制共刺激分子，例如CTLA-4(亦稱為CD152)、PD-1、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、IDO(例如1-甲基-D-色胺酸(亦稱為1-D-MT))、TIGIT、MICA/B、GITR(例如TRX518)或精胺酸酶)、伊匹單抗(亦稱為MDX-010、MDX-101或YERVOY®)、曲美木單抗(亦稱為替西木單抗或CP-675,206、烏瑞魯單抗(亦稱為BMS-663513)、MGA271、針對TGF β 之拮抗劑(例如美替木單抗(亦稱為CAT-192))、夫蘇木單抗(亦稱為GC1008)、LY2157299k及表現嵌合抗原受體(CAR)之T細胞(例如細胞毒性T細胞或CTL)的接受性轉移，例如包含顯性負性TGF β 受體(例如顯性負性TGF β II型受體)之T細胞的接受性轉移。

【0110】 在一些情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與奧妥珠單抗及一或多種化學治療劑共投與。在一種情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與奧妥珠單抗及CHOP共投與。在一種情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與奧妥珠單抗及ADC共投與。在一種情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與奧妥珠單抗及CHOP共投與，其中長春新鹼用ADC代替。在一種情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與選自以下之ADC共投與：抗CD79b抗體藥物結合物(諸如抗CD79b-MC-vc-PAB-MMAE或描述於U.S. 8,088,378及/或US 2014/0030280中之任一者中的抗CD79b抗體藥物結合物或普拉土珠單抗維多汀)、抗CD19抗體藥物結合物、抗CD22抗體藥物結合物、抗CD45抗體藥物結合物及抗CD32藥物結合物。

在一種情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與奧妥珠單抗及一或多種選自以下之生物修飾劑共投與：BCL-2抑制劑(諸如GDC-0199/ABT-199)、來那度胺(REVLIMID®)、PI3K- δ 抑制劑(諸如艾代拉里斯(ZYDELIG®))、PD-1軸結合拮抗劑、促效劑(例如促效劑抗體，其針對活化共刺激分子，例如CD40、CD226、CD28、OX40 (例如AgonOX)、GITR、CD137 (亦稱為TNFRSF9、4-1BB或ILA)、CD27 (例如CDX-1127)、HVEM或CD127)、拮抗劑(例如拮抗劑抗體，其針對抑制共刺激分子，例如CTLA-4 (亦稱為CD152)、PD-1、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、IDO (例如1-甲基-D-色胺酸(亦稱為1-D-MT))、TIGIT、MICA/B、GITR (例如TRX518)或精胺酸酶)、伊匹單抗(亦稱為MDX-010、MDX-101或YERVOY®)、曲美木單抗(亦稱為替西木單抗或CP-675,206、烏瑞魯單抗(亦稱為BMS-663513)、MGA271、針對TGF β 之拮抗劑(例如美替木單抗(亦稱為CAT-192))、夫蘇木單抗(亦稱為GC1008)、LY2157299k及表現嵌合抗原受體(CAR)之T細胞(例如細胞毒性T細胞或CTL)的接受性轉移，例如包含顯性負性TGF β 受體(例如顯性負性TGF β II型受體)之T細胞的接受性轉移。

【0111】 在一些情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體係與奧妥珠單抗、ADC及一或多種選自以下之生物修飾劑共投與：BCL-2抑制劑(諸如GDC-0199/ABT-199)、來那度胺(REVLIMID®)、PI3K- δ 抑制劑(諸如艾代拉里斯(ZYDELIG®))、PD-1軸結合拮抗劑、促效劑(例如促效劑抗體，其針對活化共刺激分子，例如CD40、CD226、CD28、OX40 (例如AgonOX)、GITR、CD137 (亦稱為TNFRSF9、4-1BB或ILA)、CD27 (例如CDX-1127)、HVEM或CD127)、拮抗劑(例如拮抗劑抗體，其針對抑制共刺激分子，例如CTLA-4 (亦稱為CD152)、PD-1、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、IDO (例如1-甲基-D-色胺酸(亦稱為1-D-MT))、TIGIT、MICA/B、GITR (例如TRX518)或精胺酸酶)、伊匹單抗(亦稱為MDX-010、MDX-101或YERVOY®)、曲美木單抗(亦稱為替西

木單抗或CP-675,206、烏瑞魯單抗(亦稱為BMS-663513)、MGA271、針對TGF β 之拮抗劑(例如美替木單抗(亦稱為CAT-192))、夫蘇木單抗(亦稱為GC1008)、LY2157299k及表現嵌合抗原受體(CAR)之T細胞(例如細胞毒性T細胞或CTL)的接受性轉移,例如包含顯性負性TGF β 受體(例如顯性負性TGF β II型受體)之T細胞的接受性轉移。

【0112】 在一些情況下,其他療法包括烷基化劑。在一種情況下,烷基化劑為4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-1-甲基苯并咪唑-2-基]丁酸及其鹽。在一種情況下,烷基化劑為苯達莫司汀(bendamustine)。

【0113】 在一些情況下,其他療法包含BCL-2抑制劑。在一個實施例中,BCL-2抑制劑為4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺及其鹽。在一種情況下,BCL-2抑制劑為維奈妥拉(venetoclax)(CAS#: 1257044-40-8)。

【0114】 在一些情況下,其他療法包含磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑。在一種情況下,PI3K抑制劑抑制 δ 同種型PI3K (亦即,P110 δ)。在一些情況下,PI3K抑制劑為5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(7H-嘌呤-6-基胺基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮及其鹽。在一些情況下,PI3K抑制劑為艾代拉里斯(CAS#: 870281-82-6)。在一種情況下,PI3K抑制劑抑制PI3K之 α 及 δ 同種型。在一些情況下,PI3K抑制劑為2-{3-[2-(1-異丙基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮雜卓-9-基]-1H-吡啶-1-基}-2-甲基丙醯胺及其鹽。

【0115】 在本發明之另一態樣中,其他療法包含布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制劑。在一種情況下,BTK抑制劑為1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮及其鹽。在一種情況下,BTK抑制劑為依魯替尼(ibrutinib)(CAS#: 936563-96-1)。

【0116】 在一些情況下，其他療法包含沙利度胺或其衍生物。在一種情況下，沙利度胺(thalidomide)或其衍生物為(RS)-3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮及其鹽。在一種情況下，沙利度胺或其衍生物為來那度胺(CAS#：191732-72-6)。

【0117】 在本文所描述之方法涉及組合療法(諸如上文提及之特定組合療法)之情況下，組合療法涵蓋共投與雙特異性抗CD20/抗CD3抗體與一或多種其他治療劑，且此類共投與可為組合投與(其中相同或分開的調配物中包括兩種或更多種治療劑)或分開投與，在此情況下，抗CD20/抗CD3雙特異性抗體之投與可發生在其他治療劑之投與之前、同時及/或之後。在一個實施例中，抗CD20/抗CD3雙特異性抗體之投與及另一治療劑之投與或暴露於放射療法可發生在彼此之約一個月內，或約一週、兩週或三週內，或約一天、兩天、三天、四天、五天或六天內。在特定情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體可與奧妥珠單抗(GAZYVA®)共投與，其中首先為患者投與奧妥珠單抗(GAZYVA®)且然後分開地投與雙特異性抗CD20/抗CD3抗體(例如用奧妥珠單抗(GAZYVA®)對患者進行預治療)。在另一特定情況下，雙特異性抗CD20/抗CD3抗體可與托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®)共投與，其中首先為患者投與托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®)且然後分開地投與雙特異性抗CD20/抗CD3抗體(例如用托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®)對患者進行預治療)。

【0118】 本文所描述之本發明方法中之任一者可適用於治療癌症，諸如血液學癌症，包括B細胞增殖性病變/惡性腫瘤。特定而言，適合根據本文所描述之方法用雙特異性抗CD20/抗CD3抗體治療之B細胞增殖性病變包括但不限於非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，包括彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)，其可為復發性或難治性DLBCL；以及其他癌症，包括生發中心B細胞樣(GCB)彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、活化B細胞樣(ABC) DLBCL、濾泡性淋巴瘤(FL)、套細胞淋巴瘤

(MCL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、小淋巴細胞性白血病(SLL)、淋巴漿細胞性淋巴瘤(LL)、沃爾德斯特羅姆巨球蛋白血症(WM)、中樞神經系統淋巴瘤(CNSL)、伯基特氏淋巴瘤(BL)、B細胞幼淋巴細胞性白血病、脾邊緣區淋巴瘤、毛細胞白血病、不可歸類脾淋巴瘤/白血病、脾彌漫性紅髓小B細胞淋巴瘤、變異型毛細胞白血病、沃爾德斯特羅姆巨球蛋白血症、重鏈病、 α 重鏈病、 γ 重鏈病、 μ 重鏈病、漿細胞骨髓瘤、骨孤立性漿細胞肉瘤、骨外漿細胞瘤、黏膜相關淋巴組織之結外邊緣區淋巴瘤(MALT淋巴瘤)、結節邊緣區淋巴瘤、小兒結節邊緣區淋巴瘤、小兒濾泡性淋巴瘤、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤、富T細胞/組織細胞大B細胞淋巴瘤、CNS之原發性DLBCL、原發性皮膚DLBCL腿型、老年EBV陽性DLBCL、與慢性炎症相關之DLBCL、淋巴瘤樣肉芽腫病、原發性縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤(PMLBCL)、血管內大B細胞淋巴瘤、ALK陽性大B細胞淋巴瘤、漿母細胞性淋巴瘤、HHV8相關多中心卡斯特萊曼病中出現之大B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤：特徵介於DLBCL與伯基特淋巴瘤之間的不可歸類B細胞淋巴瘤及特徵介於DLBCL與經典霍奇金氏淋巴瘤之間的不可歸類B細胞淋巴瘤。B細胞增殖性病變之其他實例包括但不限於多發性骨髓瘤(MM)；低級/濾泡性NHL；小淋巴細胞性(SL)NHL；中級/濾泡性NHL；中級彌漫性NHL；高級免疫母細胞性NHL；高級淋巴母細胞性NHL；高級小無核裂細胞NHL；大包塊病NHL；艾滋病相關淋巴瘤；及急性淋巴母細胞性白血病(ALL)；慢性髓母細胞性白血病；及移植後淋巴組織增生性病變(PTLD)。在特定情況下，B細胞增殖性病變可為NHL (例如DLBCL (例如復發性或難治性DLBCL)、PMLBCL或FL)或CLL。

【0119】 對於用抗CD20/抗CD3雙特異性抗體治療之具有癌症(例如B細胞增殖性病變，例如NHL，(例如DLBCL (例如復發性或難治性DLBCL)、PMLBCL或FL)或CLL)的患者，本文所描述之方法可產生改良之效益-風險型態。在一些

情況下，使用本文所描述之方法治療使得在分次、劑量遞增給藥方案之背景下投與抗CD20/抗CD3雙特異性抗體，使得相對於使用非分次給藥方案用抗CD20/抗CD3雙特異性抗體治療，在使用本發明之分次、劑量遞增給藥方案用抗CD20/抗CD3雙特異性抗體治療之後，諸如細胞因子驅動之毒性(例如細胞因子釋放症候群(CRS))、輸注相關反應(IRR)、巨噬細胞活化症候群(MAS)、神經毒性、嚴重腫瘤溶解症候群(TLS)、中性白細胞減少、血小板減少、肝酶升高及/或中樞神經系統(CNS)毒性之不想要之事件減少(例如20%或更多、25%或更多、30%或更多、35%或更多、40%或更多、45%或更多、50%或更多、55%或更多、60%或更多、65%或更多、70%或更多、75%或更多、80%或更多、85%或更多、90%或更多、95%或更多、96%或更多、97%或更多、98%或更多或99%或更多)或完成抑制(減少100%)。

【0120】 該等方法可涉及藉由任何合適之方法投與抗CD20/抗CD3雙特異性抗體(及/或任何其他治療劑)，包括非經腸、肺內及鼻內，且若需要局部治療，則為病損內投與。非經腸輸注包括靜脈內、皮下、肌肉內、動脈內及腹膜內投藥途徑。在一些實施例中，抗CD20/抗CD3雙特異性抗體係藉由靜脈輸注來投與。在其他情況下，抗CD20/抗CD3雙特異性抗體係經皮下投與。在一些情況下，藉由靜脈注射投與之抗CD20/抗CD3雙特異性抗體與藉由皮下注射投與之相同抗CD20/抗CD3雙特異性抗體相比在患者中展現出較小毒性反應(亦即，較少之不想要之效應)或反之亦然。

【0121】 對於所有本文所描述之方法，抗CD20/抗CD3雙特異性抗體將以與良好醫學實踐一致之方式來調配、給予及投與。此背景下考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症之病因、藥劑遞送部位、投藥方法、投藥時程及執業醫師已知之其他因素。抗CD20/抗CD3雙特異性抗體不需要，但視情況，與當前用以預防或治療所討論之病症的一或

多種藥劑一起調配。此類其他藥劑之有效量取決於存在於調配物中之抗CD20/抗CD3雙特異性抗體之量、病症或治療之類型及以上論述之其他因素。抗CD20/抗CD3雙特異性抗體可歷經一系列治療適當地向患者投與。

【0122】 在個體在上文所描述之方法中之任一者完成之後具有有害細胞因子釋放症候群(CRS)事件的情況下，該等方法可涉及用以處理CRS事件之其他措施。

【0123】 國家癌症協會(National Cancer Institute，NCI)有害事件常用術語準則(CTCAE) v4.0包括關於CRS之分級系統，其隨後由Lee等人(*Blood*. 124(2): 188-95, 2014)加以修正以定義輕度、中度、重度或危及生命之CRS，不管引發劑為何。此經修正CRS分級系統顯示於下表1中。

表1. CRS分級系統

級別	毒性
1級	症狀不危及生命且僅需要症狀處理，例如發熱、噁心、疲勞、頭痛、肌痛、不適
2級	症狀需要適度干預且對其起反應 氧需求< 40%或 低血壓對流體或低劑量之一種血管加壓藥有反應或2級器官毒性
3級	症狀需要侵入性干預且對其起反應 氧需求≥ 40%或 低血壓需要高劑量或多種血管加壓藥或 3級器官毒性或4級轉胺酶升高
4級	危及生命之症狀 需要呼吸器支持或 4級器官毒性(排除轉胺酶升高)
5級	死亡

【0124】 如表1中所示，CRS若管理失敗則可能會產生顯著殘疾或死亡。當前臨床管理集中於處理個別跡象及症狀、提供支持性照護及試圖使用高劑量之皮質類固醇來阻抑發炎反應。然而，此方法並不總是成功，尤其在干預晚之情況

下。在兩步分次、劑量遞增給藥方案期間在患者中觀測到之CRS可替代地得到管理。

【0125】 CRS與多種細胞因子之升高，包括IFN γ 、IL-6及TNF- α 含量之標記性升高有關。不斷出現之證據暗示特定而言IL-6在CRS中作為中心介體。IL-6為由多種細胞類型產生之促炎性、多官能性細胞因子，其已顯示參與各種生理學過程，包括T細胞活化。不管引發劑為何，CRS與高IL-6含量有關(Nagorsen等人 *Cytokine*. 25(1): 31-5, 2004；Lee等人 *Blood*. 124(2): 188-95, 2014)；Doesegger等人 *Clin. Transl. Immunology*. 4(7): e39, 2015)，且IL-6與CRS之嚴重程度有關，與未經歷CRS或經歷較輕的CRS (0-3級)之患者相比，經歷4級或5級CRS事件之患者具有高得多的IL-6含量(Chen等人 *J. Immunol. Methods*. 434:1-8, 2016)。因此，使用抑制IL-6介導之信號傳導的藥劑阻斷IL-6之炎性作用來管理在兩步分次、劑量遞增給藥方案期間在患者中所觀測到之CRS為類固醇治療之替代方案，其預期將不負面地影響T細胞功能或削弱抗CD20/抗CD3雙特異性抗體治療在B細胞增殖性病變之治療中的功效或臨床益處。

【0126】 托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®)為針對可溶性且膜結合性IL-6R之重組、人類化、抗人類單株抗體，其抑制IL-6介導之信號傳導(參見例如WO 1992/019579，其以全文引用之方式併入本文中)。

【0127】 若個體在投與雙特異性抗體之後具有細胞因子釋放症候群(CRS)事件，則該方法可進一步涉及向個體投與有效量之白介素-6受體(IL-6R)拮抗劑(例如抗IL-6R抗體，例如托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®))來管理該事件。在一些情況下，托珠單抗係以約8 mg/kg之單一劑量靜脈內投與個體。可替代托珠單抗或與其組合使用之其他抗IL-6R抗體包括沙里魯單抗(sarilumab)、vobarilizumab (ALX-0061)、SA-237及其變異體。

【0128】 若個體之CRS事件在投與IL-6R拮抗劑以處理CRS事件之症狀的24小時內未解決或變糟，則該方法可進一步包括向個體投與一或多個其他劑量之IL-6R拮抗劑(例如抗IL-6R抗體，例如托珠單抗)來管理CRS事件。若通過投與IL-6R拮抗劑CRS事件未得到管理，則可為個體投與皮質類固醇，諸如甲基培尼皮質醇或地塞米松。

【0129】 CRS事件之管理可基於CRS之階段及共病之存在來定製。舉例而言，若在雙特異性抗體投與之後個體在不存在共病之情況下或在存在最輕微共病之情況下具有2級細胞因子釋放症候群(CRS)事件，則該方法可進一步包括處理2級CRS事件之症狀，同時中止用雙特異性抗體治療。若隨後2級CRS事件解決至≤1級CRS事件持續至少三個連續日，則該方法可進一步包括恢復用雙特異性抗體治療而不改變劑量。另一方面，若在2級CRS事件之症狀處理24小時內2級CRS事件未解決或變糟至≥3級CRS事件，則該方法可進一步涉及向個體投與有效量之白介素-6受體(IL-6R)拮抗劑(例如抗IL-6R抗體，例如托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®))來管理2級或≥3級CRS事件。在一些情況下，托珠單抗係以約8 mg/kg之單一劑量靜脈內投與個體。可替代托珠單抗或與其組合使用之其他抗IL-6R抗體包括沙里魯單抗、vobarilizumab (ALX-0061)、SA-237及其變異體。

【0130】 若在投與雙特異性抗體之後個體在存在廣泛共病之情況下具有2級CRS事件，則該方法可進一步包括向個體投與第一劑量之IL-6R拮抗劑(例如抗IL-6R抗體，例如托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®))來管理2級CRS事件，同時中止用雙特異性抗體治療。在一些情況下，第一劑量之托珠單抗係以約8 mg/kg之劑量靜脈內投與個體。可替代托珠單抗或與其組合使用之其他抗IL-6R抗體包括沙里魯單抗、vobarilizumab (ALX-0061)、SA-237及其變異體。在一些情況下，若2級CRS事件在兩週內解決達到≤1級CRS事件，則該方法進一步包括

以降低之劑量恢復用雙特異性抗體治療。在一些情況下，降低之劑量為非分次、劑量遞增給藥方案之第一給藥週期中雙特異性抗體之下一個最高明確劑量。另一方面，若在處理2級CRS事件之症狀之24小時內2級CRS事件未解決或變糟至 ≥ 3 級CRS事件，則該方法可進一步包括向個體投與一或多個(例如一個、兩個、三個、四個或五個或更多個)其他劑量之IL-6R拮抗劑(例如抗IL-6R抗體，例如托珠單抗)來管理2級或 ≥ 3 級CRS事件。在一些特定情況下，在處理2級CRS事件之症狀之24小時內2級CRS事件未解決或變糟至 ≥ 3 級CRS事件，且該方法可進一步包括向個體投與一或多個其他劑量之托珠單抗來管理2級或 ≥ 3 級CRS事件。在一些情況下，一或多個其他劑量之托珠單抗係以約1 mg/kg至約15 mg/kg (例如約4 mg/kg至約10 mg/kg，例如約6 mg/kg至約10 mg/kg，例如約8 mg/kg)之劑量靜脈內投與個體。在一些情況下，該方法進一步包括向個體投與有效量之皮質類固醇。皮質類固醇可在一或多個其他劑量之托珠單抗或其他抗IL-6R抗體之前、之後或與其同時投與。在一些情況下，皮質類固醇係靜脈內投與個體。在一些情況下，皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。在一些情況下，甲基培尼皮質醇係以每天約1 mg/kg至每天約5 mg/kg (例如每天約2 mg/kg)之劑量投與。在一些情況下，皮質類固醇為地塞米松。在一些情況下，地塞米松係以約10 mg之劑量投與(例如以約10 mg之單一劑量靜脈內投與)。

【0131】 若在投與雙特異性抗體之後個體具有3級CRS事件，則該方法可進一步包括向個體投與第一劑量之IL-6R拮抗劑(例如抗IL-6R抗體，例如托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®))來管理3級CRS事件，同時中止用雙特異性抗體治療。在一些情況下，第一劑量之托珠單抗係以約8 mg/kg之劑量靜脈內投與個體。可替代托珠單抗或與其組合使用之其他抗IL-6R抗體包括沙里魯單抗、vobarilizumab (ALX-0061)、SA-237及其變異體。在一些情況下，3級CRS事件在兩週內解決達到 ≤ 1 級CRS事件，且該方法進一步包括以降低之劑量恢復用雙特

異性抗體治療。在一些情況下，降低之劑量為非分次、劑量遞增給藥方案之第一給藥週期中雙特異性抗體之下一個最高明確劑量。在其他情況下，若在處理3級CRS事件之症狀之24小時內3級CRS事件未解決或變糟至4級CRS事件，則該方法可進一步包括向個體投與一或多個(例如一個、兩個、三個、四個或五個或更多個)其他劑量之IL-6R拮抗劑(例如抗IL-6R抗體，例如托珠單抗)來管理3級或4級CRS事件。在一些特定情況下，在處理3級CRS事件之症狀之24小時內3級CRS事件未解決或變糟至4級CRS事件，且該方法進一步包括向個體投與一或多個其他劑量之托珠單抗來管理3級或4級CRS事件。在一些情況下，一或多個其他劑量之托珠單抗係以約1 mg/kg至約15 mg/kg (例如約4 mg/kg至約10 mg/kg，例如約6 mg/kg至約10 mg/kg，例如約8 mg/kg)之劑量靜脈內投與個體。在一些情況下，該方法進一步包括向個體投與有效量之皮質類固醇。皮質類固醇可在一或多個其他劑量之托珠單抗或其他抗IL-6R抗體之前、之後或與其同時投與。在一些情況下，皮質類固醇係靜脈內投與個體。在一些情況下，皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。在一些情況下，甲基培尼皮質醇係以每天約1 mg/kg至每天約5 mg/kg (例如每天約2 mg/kg)之劑量投與。在一些情況下，皮質類固醇為地塞米松。在一些情況下，地塞米松係以約10 mg之劑量投與(例如以約10 mg之單一劑量靜脈內投與)。

【0132】 4級CRS事件，則該方法可進一步包括向個體投與第一劑量之IL-6R拮抗劑(例如抗IL-6R抗體，例如托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®))來管理4級CRS事件且永久停止用雙特異性抗體治療。在一些情況下，第一劑量之托珠單抗係以約8 mg/kg之劑量靜脈內投與個體。可替代托珠單抗或與其組合使用之其他抗IL-6R抗體包括沙里魯單抗、vobarilizumab (ALX-0061)、SA-237及其變異體。在一些情況下，4級CRS事件可在處理4級CRS事件之症狀之24內解決。在其他情況下，若在處理4級CRS事件之症狀之24小時內4級CRS事件未解決，則該方

法可進一步包括向個體投與一或多個其他劑量之IL-6R拮抗劑(例如抗IL-6R抗體，例如托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®))來管理4級CRS事件。在一些特定情況下，在處理4級CRS事件之症狀之24小時內4級CRS事件未解決，且該方法進一步包括向個體投與一或多個(例如一個、兩個、三個、四個或五個或更多個)其他劑量之托珠單抗來管理4級CRS事件。在一些情況下，一或多個其他劑量之托珠單抗係以約1 mg/kg至約15 mg/kg (例如約4 mg/kg至約10 mg/kg，例如約6 mg/kg至約10 mg/kg，例如約8 mg/kg)之劑量靜脈內投與個體。在一些情況下，該方法進一步包括向個體投與有效量之皮質類固醇。皮質類固醇可在一或多個其他劑量之托珠單抗或其他抗IL-6R抗體之前、之後或與其同時投與。在一些情況下，皮質類固醇係靜脈內投與個體。在一些情況下，皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。在一些情況下，甲基培尼皮質醇係以每天約1 mg/kg至每天約5 mg/kg (例如每天約2 mg/kg)之劑量投與。在一些情況下，皮質類固醇為地塞米松。在一些情況下，地塞米松係以約10 mg之劑量投與(例如以約10 mg之單一劑量靜脈內投與)。

A. 抗CD20/抗CD3雙特異性抗體

【0133】 本文所描述之方法包括向具有癌症(例如B細胞增殖性病變，例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，例如瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)，例如復發性或難治性DLBCL)之個體投與結合於CD20和CD3的雙特異性抗體(亦即，抗CD20/抗CD3抗體)。

【0134】 在一些情況下，本文所描述之方法中之任一者可包括投與雙特異性抗體，該雙特異性抗體包括具有第一結合域的抗CD20臂，該第一結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下的高變區(HVR)：(a)包含GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2)之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含

VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列的HVR-H3；(d) 包含 RASSSVSYM (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列的HVR-L1；(e) 包含 APSNLAS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列的HVR-L2；及(f) 包含 QQWSFNPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列的HVR-L3。在一些情況下，抗CD20/抗CD3雙特異性抗體包含重鏈構架區FR-H1、FR-H2、FR-H3以及FR-H4中的至少一者(例如1、2、3或4者)，該等重鏈構架區分別包含SEQ ID NO: 17-20之序列；及/或輕鏈構架區FR-L1、FR-L2、FR-L3以及FR-L4中的至少一者(例如1、2、3或4者)，該等輕鏈構架區分別包含SEQ ID NO: 21-24之序列。在一些情況下，雙特異性抗體包含含有第一結合域之抗CD20臂，該第一結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其所包含之胺基酸序列與SEQ ID NO: 7之序列具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)，或包含SEQ ID NO: 7之序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其所包含之胺基酸序列與SEQ ID NO: 8之序列具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)，或包含SEQ ID NO: 8之序列；或(c)如(a)中之VH域及如(b)中之VL域。因此，在一些情況下，第一結合域包含含有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的VH域及含有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的VL域。

【0135】 在一些情況下，本文所描述之方法中之任一者可包括投與雙特異性抗體，該雙特異性抗體包括具有第二結合域的抗CD3臂，該第二結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下的HVR：(a) 包含 NYIIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列的HVR-H1；(b) 包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列的HVR-H2；(c) 包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列的HVR-H3；(d) 包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列的HVR-L1；(e) 包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列的HVR-L2；及(f) 包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列的HVR-L3。在一些情況下，抗

CD20/抗CD3雙特異性抗體包含重鏈構架區FR-H1、FR-H2、FR-H3以及FR-H4中的至少一者(例如1、2、3或4者)，該等重鏈構架區分別包含SEQ ID NO：25-28之序列；及/或輕鏈構架區FR-L1、FR-L2、FR-L3以及FR-L4中的至少一者(例如1、2、3或4者)，該等輕鏈構架區分別包含SEQ ID NO：29-32之序列。在一些情況下，雙特異性抗體包含含有第二結合域之抗CD3臂，該第二結合域包含(a) VH域，其所包含之胺基酸序列與SEQ ID NO: 15之序列具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)，或包含SEQ ID NO: 15之序列；(b) VL域，其所包含之胺基酸序列與SEQ ID NO: 16之序列具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)，或包含SEQ ID NO: 16之序列；或(c)如(a)中之VH域及如(b)中之VL域。因此，在一些情況下，第二結合域包含含有SEQ ID NO: 15之胺基酸序列的VH域及含有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的VL域。

【0136】 在一些情況下，本文所描述之方法中之任一者可包括投與雙特異性抗體，該雙特異性抗體包括(1)具有第一結合域之抗CD20臂，該第一結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下的HVR：(a)包含GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2)之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO: 3)之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含RASSSVSYM (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含APSNLAS (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列的HVR-L3；及(2)具有第二結合域之抗CD3臂，該第二結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下的HVR：(a)包含NYYYIH (SEQ ID NO: 9)之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10)之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11)之胺基酸

序列的HVR-H3；(d)包含KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12)之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含WASTRES (SEQ ID NO: 13)之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含TQSFILRT (SEQ ID NO: 14)之胺基酸序列的HVR-L3。在一些情況下，抗CD20/抗CD3雙特異性抗體包含(1)重鏈構架區FR-H1、FR-H2、FR-H3以及FR-H4中的至少一者(例如1、2、3或4者)，該等重鏈構架區分別包含SEQ ID NO：17-20之序列；及/或輕鏈構架區FR-L1、FR-L2、FR-L3以及FR-L4中的至少一者(例如1、2、3或4者)，該等輕鏈構架區分別包含SEQ ID NO：21-24之序列；以及(2)重鏈構架區FR-H1、FR-H2、FR-H3以及FR-H4中的至少一者(例如1、2、3或4者)，該等重鏈構架區分別包含SEQ ID NO：25-28之序列；及/或輕鏈構架區FR-L1、FR-L2、FR-L3以及FR-L4中的至少一者(例如1、2、3或4者)，該等輕鏈構架區分別包含SEQ ID NO：29-32之序列。在一些情況下，抗CD20/抗CD3雙特異性抗體包含(1)包含第一結合域之抗CD20臂，該第一結合域包含(a) VH域，其所包含之胺基酸序列與SEQ ID NO: 7之序列具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)，或包含SEQ ID NO: 7之序列；(b) VL域，其所包含之胺基酸序列與SEQ ID NO: 8之序列具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)，或包含SEQ ID NO: 8之序列；或(c)如(a)中之VH域及如(b)中之VL域；以及(2)包含第二結合域之抗CD3臂，該第二結合域包含(a) VH域，其所包含之胺基酸序列與SEQ ID NO: 15之序列具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)，或包含SEQ ID NO: 15之序列；(b) VL域，其所包含之胺基酸序列與SEQ ID NO: 16之序列具有至少90%序列一致性(例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)，或包含SEQ ID NO: 16之序列；或(c)如(a)中之VH域及如(b)中之VL域。在一些情況下，抗CD20/抗CD3雙特異性抗體包含(1)第一結合域，其包含含

有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的VH域及含有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的VL域；以及(2)第二結合域，其包含含有SEQ ID NO: 15之胺基酸序列的VH域及含有胺基酸序列之SEQ ID NO: 16的VL域。

【0137】 抗CD20/抗CD3雙特異性抗體可使用例如如美國專利第4,816,567號中所描述之重組方法及組合物來製備。

【0138】 在一些情況下，根據上文所描述之以上實施例中之任一者的抗CD20/抗CD3雙特異性抗體可單獨地或以組合形式並有如以下部分1-5中所描述的特徵中的任一者。

1. 抗體親和力

【0139】 在某些實施例中，本文所提供之雙特異性抗體相對於CD20、CD3或兩者具有 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 或 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (例如 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M ，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)之解離常數(Kd)。

【0140】 在一個實施例中，Kd係藉由經放射性標記之抗原結合分析(RIA)來量測。在一個實施例中，RIA係用Fab型式之相關抗體和其抗原來進行。舉例而言，Fab對抗原之溶液結合親和力係如下量測：在存在滴定系列之非標記抗原的情況下用最小濃度之(^{125}I)-標記抗原平衡Fab，然後用抗Fab抗體塗佈之板捕獲結合之抗原(參見例如Chen等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999))。為建立用於分析之條件，用含 $5 \mu\text{g/ml}$ 之捕獲抗Fab抗體(Cappel Labs)之 50 mM 碳酸鈉(pH 9.6)將MICROTITER®多孔板(Thermo Scientific)塗佈隔夜，且隨後在室溫(約 23°C)下用含2% (w/v)牛血清白蛋白之PBS阻斷二至五小時。在非吸附板(Nunc #269620)中，將 100 pM 或 26 pM [^{125}I]-抗原與相關Fab之連續稀釋液混合(例如與Presta等人, *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)中之抗VEGF抗體Fab-12之評估一致)。然後將相關Fab孵育隔夜；然而，該孵育可持續更長時間(例如約65小時)以確保達到平衡。其後，將混合物轉移至捕獲板以在室溫下孵育(例如持續一個小時)。然後移除溶

液且用0.1%聚山梨醇酯20 (TWEEN-20[®]) PBS溶液將板洗滌八次。當板已乾燥時，每孔添加150 μl 之閃爍劑(MICROSCINT-20[™]；Packard)，且在TOPCOUNT[™] γ 計數儀(Packard)上對板計數十分鐘。選擇各Fab之給出小於或等於最大結合之20%的濃度用於競爭性結合分析。

【0141】 BIACORE[®]表面電漿共振分析來量測Kd。舉例而言，在25 $^{\circ}\text{C}$ 下用經固定之抗原CM5晶片以約10個反應單位(RU)進行使用BIACORE[®]-2000或BIACORE[®]-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)之分析。在一個實施例中，根據供應商之說明書用N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)-碳二醯亞胺鹽酸鹽(EDC)及N-羥基丁二醯亞胺(NHS)活化羧基甲基化右旋糖酐生物感測器晶片(CM5，BIACORE, Inc.)。將抗原用10 mM乙酸鈉(pH 4.8)稀釋至5 $\mu\text{g/ml}$ (約0.2 μM)，然後以每分鐘5 μl 之流速注射，以達成約10個反應單位(RU)之偶合蛋白。在抗原注射之後，注射1 M乙醇胺以阻斷未反應之基團。對於動力學量測，在PBS中在25 $^{\circ}\text{C}$ 下以約25 $\mu\text{l/min}$ 之流速注射Fab之兩倍連續稀釋液(0.78 nM至500 nM)，以及0.05%聚山梨醇酯20 (TWEEN-20[™])表面活性劑(PBST)。締合速率($k_{\text{締合}}$)及解離速率($k_{\text{解離}}$)係使用簡單一對一朗繆爾結合模型(Langmuir binding model) (BIACORE[®]評估軟體版本3.2)藉由同時擬合締合及解離感測器圖來計算。平衡解離常數(Kd)係以比率 $k_{\text{解離}}/k_{\text{締合}}$ 形式來計算。參見例如Chen等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)。若藉由以上表面電漿共振分析締合速率超過 $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ，則締合速率可藉由使用螢光淬滅技術來測定，該螢光淬滅技術量測在25 $^{\circ}\text{C}$ 下，在如在分光計(諸如停-流裝備分光光度計(Aviv Instruments)或具有經攪拌比色皿之8000-系列SLM-AMINCO[™]分光光度計(ThermoSpectronic))中所量測存在增加濃度之抗原的情況下，20 nM抗原抗體(Fab形式)之PBS (pH 7.2)溶液之螢光發射強度(激發= 295 nm；發射= 340 nm，16 nm帶通)的增加或減小。

2. 抗體片段

【0142】 在某些實施例中，抗CD20/抗CD3雙特異性抗體為抗體片段，例如結合於CD20及CD3之抗體片段。抗體片段包括但不限於Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv及scFv片段及下文所描述之其他片段。關於某些抗體片段之綜述，參見Hudson等人 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。關於scFv片段之綜述，參見例如Pluckthün, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第 113 卷, Rosenberg 及 Moore 編, (Springer-Verlag, New York), 第269-315頁(1994)；亦參見WO 93/16185；及美國專利第5,571,894號及第5,587,458號。關於包含挽救受體結合抗原決定基殘基且具有增加之活體內半衰期的Fab及F(ab')₂片段之論述，參見美國專利第5,869,046號。

【0143】 雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點之抗體片段，該兩個抗原結合位點可為二價的或雙特異性的。參見例如EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson等人 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)；及Hollinger等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)。三功能抗體及四功能抗體亦描述於Hudson等人 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)中。

【0144】 單域抗體為包含抗體之重鏈可變域之全部或一部分或輕鏈可變域之全部或一部分的抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人類單域抗體 (Domantis, Inc., Waltham, MA；參見例如美國專利第6,248,516 B1號)。

【0145】 如本文所描述，抗體片段可藉由各種技術來製備，包括但不限於完整抗體之蛋白水解消化以及藉由重組宿主細胞(例如大腸桿菌(*E. coli*)或噬菌體)來製備。

3. 嵌合及人類化抗體

【0146】 在某些實施例中，用於根據本文所描述之方法中的抗CD20/抗CD3抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利第4,816,567號；及Morrison等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))中。在一個實例中，嵌合抗

體包含非人類可變區(例如衍生自小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物，諸如猴之可變區)及人類恆定區。在另一實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類別或子類已相較於親本抗體有所變化。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0147】 在某些實施例中，嵌合抗體為人類化抗體。典型地，非人類抗體經人類化以降低對人類之免疫原性，同時保留親本非人類抗體之特異性及親和力。通常，人類化抗體包含一或多個可變域，其中HVR (例如CDR) (或其部分)衍生自非人類抗體，而FR (或其部分)衍生自人類抗體序列。人類化抗體視情況亦將包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體中之一些FR殘基經非人類抗體(例如衍生出HVR殘基之抗體)之對應殘基取代，例如以恢復或改良抗體特異性或親和力。

【0148】 人類化抗體及其製備方法綜述於例如 Almagro 及 Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)中，且進一步描述於例如 Riechmann 等人, *Nature* 332:323-329 (1988)；Queen 等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；美國專利第5,821,337號、第7,527,791號、第6,982,321號及第7,087,409號；Kashmiri 等人, *Methods* 36:25-34 (2005) (描述特異性決定區(SDR)接枝)；Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述「表面重修(resurfacing)」)；Dall'Acqua 等人, *Methods* 36:43-60 (2005) (描述「FR改組(FR shuffling)」)；及 Osbourn 等人, *Methods* 36:61-68 (2005)及 Klimka 等人, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (描述對FR改組之「指導選擇」方法)中。

【0149】 可用於人類化之人類構架區包括但不限於：使用「最佳擬合」法選擇之構架區(參見例如 Sims 等人 *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；衍生自輕鏈或重鏈可變區之特定亞群之人類抗體共同序列的構架區(參見例如 Carter 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992)；及 Presta 等人 *J. Immunol.*, 151:2623 (1993))；人類成熟(體細胞突變)構架區或人類生殖系構架區(參見例如 Almagro 及 Fransson,

Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008))；及衍生自篩選FR文庫之構架區(參見例如 Baca等人, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)及Rosok等人, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

4. 杵臼雙特異性抗體工程改造

【0150】 抗CD20/抗CD3雙特異性抗體可製備成全長抗體或抗體片段。用於製備雙特異性抗體之技術包括但不限於具有不同特異性之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對之重組共表現(參見Milstein及Cuello, *Nature* 305: 537 (1983))、WO 93/08829及Traunecker等人, *EMBO J.* 10: 3655 (1991))及「杵臼」工程改造(參見例如美國專利第5,731,168號)。可利用雙特異性抗體之「杵臼」工程改造來產生含有杵之第一臂及含有臼之第二臂，第一臂之杵可結合至第二臂之臼中。在一個實施例中，雙特異性抗體之杵可位於抗CD3臂上。或者，本發明之雙特異性抗體之杵可位於抗CD20臂上。在一個實施例中，本發明之雙特異性抗體之臼可位於抗CD3臂上。或者，本發明之雙特異性抗體之臼可位於抗CD20臂上。在一些情況下，使用杵臼技術製備之抗CD20/抗CD3雙特異性抗體可包含一或多個重鏈恆定域，其中該一或多個重鏈恆定域選自第一CH1 (CH1₁)域、第一CH2 (CH2₁)域、第一CH3 (CH3₁)域、第二CH1 (CH1₂)域、第二CH2 (CH2₂)域及第二CH3 (CH3₂)域。在一些情況下，該一或多個重鏈恆定域中之至少一者與另一重鏈恆定域配對。在一些情況下，CH3₁及CH3₂域各自包含突起或空腔，且其中CH3₁域中之突起或空腔分別可安置於CH3₂域中之空腔或突起中。在一些情況下，CH3₁及CH3₂域在突起與空腔之間的界面處相接。在一些情況下，CH2₁及CH2₂域各自包含突起或空腔，且其中CH2₁域中之突起或空腔分別可安置於CH2₂域中之空腔或突起中。在一些情況下，CH2₁及CH2₂域在該突起與空腔之間的界面處相接。

【0151】 雙特異性抗體亦可使用免疫球蛋白交換(亦稱為Fab域交換或CrossMab模式)技術(參見例如WO2009/080253；Schaefer等人, *Proc. Natl. Acad.*

Sci. USA, 108:11187-11192 (2011))來工程改造。亦可如下製備多特異性抗體：藉由工程改造靜電操作作用(engineering electrostatic steering effect)以製備抗體Fc-雜二聚分子(WO 2009/089004A1)；交聯兩個或更多個抗體或片段(參見例如美國專利第4,676,980號及Brennan等人, *Science*, 229: 81 (1985))；使用白胺酸拉鏈來製備雙特異性抗體(參見例如Kostelny等人, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992))；使用用於製備雙特異性抗體片段之「雙功能抗體」技術(參見例如Hollinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993))；及使用單鏈Fv (sFv)二聚體(參見例如Gruber等人, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994))；及如例如Tutt等人 *J. Immunol.* 147: 60 (1991)中所描述製備三特異性抗體。

【0152】 抗CD20/抗CD3雙特異性抗體或其抗體片段亦可包括包含結合於CD3以及CD20之抗原結合位點的「雙效FAb」或「DAF」(參見例如美國公開案第2008/0069820號)。

5. 抗CD20/抗CD3雙特異性抗體變異體

【0153】 在一些情況下，設想上文所描述之抗CD20/抗CD3雙特異性抗體之胺基酸序列變異體。舉例而言，可能需要改良雙特異性抗體之結合親和力及/或其他生物特性。抗體之胺基酸序列變異體可藉由將適當修飾引入編碼抗體之核苷酸序列中，或藉由肽合成來製備。此類修飾包括例如抗體之胺基酸序列內的殘基的缺失及/或插入及/或取代。可進行缺失、插入及取代之任何組合以得到最終構築體，前提條件為該最終構建體具有所需特徵，例如抗原結合。

a. 取代、插入及缺失變異體

【0154】 在某些實施例中，提供具有一或多個胺基酸取代之抗體變異體。用於取代誘變之相關位點包括HVR及FR。保守取代顯示於表2中之項目「較佳取代」下。更多實質性變化提供於表2中之項目「示例性取代」下，且如下文關於胺基酸側鏈類別所進一步描述。可將胺基酸取代引入相關抗體中且關於所需活性(例

如保留/改良之抗原結合、降低之免疫原性或改良之ADCC或CDC)對產物進行篩選。

表2.示例性及較佳胺基酸取代

原始殘基	示例性取代	較佳取代
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 ; 正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸 ; Ile ; Val ; Met ; Ala ; Phe	Ile
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 ; 正白胺酸	Leu

【0155】 可根據常見側鏈特性對胺基酸進行分組：

- (1) 疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性：Asp、Glu；
- (4) 鹼性：His、Lys、Arg；
- (5) 影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；
- (6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0156】 非保守取代將需要將此等類別中之一者的成員換成另一類別。

【0157】 一種類型之取代變異體涉及取代親本抗體(例如人類化或人類抗體)之一或多個高變區殘基。通常，經選擇用於進一步研究之所得變異體將相對於親本抗體在某些生物特性方面具有改變(例如改良)(例如增加之親和力、降低之免疫原性)且/或將具有實質上保留之親本抗體之某些生物特性。示例性取代變異體為親和力成熟抗體，其可例如使用基於噬菌體展示之親和力成熟技術(諸如本文所描述之彼等技術)適宜地產生。簡單來說，使一或多個HVR殘基發生突變，且使變異體抗體展示於噬菌體上，且篩檢特定生物活性(例如結合親和力)。

【0158】 改變(例如取代)可在HVR中進行，例如以改良抗體親和力。可在HVR「熱點」(亦即，由密碼子編碼之在體細胞成熟過程期間以高頻率經歷突變的殘基(參見例如Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)))及/或接觸抗原之殘基，且對所得變異體VH或VL之結合親和力進行測試。藉由自二級文庫構築及選擇來實現親和力成熟已描述於例如Hoogenboom等人*Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人編, Human Press, Totowa, NJ, (2001)中。)在親和力成熟之一些實施例中，藉由多種方法中之任一者(例如易錯PCR、鏈改組或寡核苷酸定向誘變)將多樣性引入經選擇用於成熟之可變基因中。然後形成二級文庫。然後篩選該文庫以識別具有所需親和力之任何抗體變異體。引入多樣性之另一方法涉及HVR-定向方法，其中若干HVR殘基(例如一次4-6個殘基)經隨機化。例如使用丙胺酸掃描誘變或模型化可特定地識別參與抗原結合之HVR殘基。常常特定而言靶向CDR-H3及CDR-L3。

【0159】 在某些實施例中，可在一或多個HVR內發生取代、插入或缺失，只要此類改變不實質上降低抗體結合抗原之能力即可。舉例而言，可在HVR中實現不實質上降低結合親和力之保守改變(例如如本文所提供之保守取代)。此類改變可例如在HVR中之抗原接觸殘基以外。在以上提供之變異體VH及VL序列之某些實施例中，各HVR不變，或不含超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0160】 適用於識別抗體中可經靶向以進行誘變之殘基或區的方法如由Cunningham及Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085所描述稱為「丙胺酸掃描誘變」。在此方法中，識別殘基或目標殘基群(例如帶電荷殘基，諸如Arg、Asp、His、Lys及Glu)且用中性或帶負電荷之胺基酸(例如丙胺酸或聚丙胺酸)置換以確定抗體與抗原之相互作用是否受到影響。可在對初始取代展示功能敏感性之胺基酸位置引入其他取代。或者或另外，抗原-抗體複合物之晶體結構以識別抗體與抗原之間的接觸點。可靶向此類接觸殘基及相鄰殘基作為取代之候選者或將其清除。可篩選變異體以確定其是否含有所需特性。

【0161】 胺基酸序列插入包括長度在一個殘基至含有一百或更多個殘基之多肽範圍內的胺基末端及/或羧基末端融合，以及單個或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有N端甲硫胺基殘基之抗體。抗體分子之其他插入變異體包括抗體之N端或C端融合至酶(例如對於ADEPT)或多肽，此增加抗體之血清半衰期。

b. 糖基化變異體

【0162】 在一些情況下，本發明之方法涉及在分次、劑量遞增給藥方案之背景下向個體投與已經修飾以增加或降低雙特異性抗體糖基化程度的抗CD20/抗CD3雙特異性抗體變異體。本發明之抗CD20/抗CD3抗體之糖基化位點的添加或缺失可適宜地藉由改變胺基酸序列使得形成或移除一或多個糖基化位點來實現。

【0163】 在雙特異性抗體包含Fc區之情況下，可改變與其附接之碳水化合物。由哺乳動物細胞產生之天然抗體典型地包含分支雙觸角寡醣，其通常藉由N-鍵聯附接至Fc區之CH2域之Asn297。參見例如Wright等人 *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡醣可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及附接至雙觸角寡醣結構之「主幹」中的GlcNAc之海藻糖。

在一些實施例中，可對本發明之抗體中的寡糖進行修飾以形成具有某些改良特性之抗體變異體。

【0164】 在一些情況下，該等方法涉及投與具有缺乏附接(直接或間接)至Fc區之海藻糖的碳水化合物結構的抗CD20/抗CD3雙特異性抗體變異體。舉例而言，此類抗體中之海藻糖的量可為1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。海藻糖之量係如例如WO 2008/077546中所描述，藉由計算相對於如藉由MALDI-TOF質譜法所量測附接至Asn 297之所有糖結構(例如複合、雜合及高甘露糖結構)的總和，糖鏈內在Asn297處之海藻糖的平均量來確定。Asn297係指位於Fc區中約位置297 (Fc區殘基之EU編號)的天冬醯胺殘基；然而，歸因於抗體中之微小序列變化，Asn297亦可位於位置297上游或下游約 ± 3 個胺基酸處，亦即，位置294與300之間。此類海藻糖基化變異體可具有改良之ADCC功能。參見例如美國專利公開案第US 2003/0157108號(Presta, L.)；第US 2004/0093621號(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。與「去海藻糖基化」或「海藻糖缺陷型」抗體變異體有關之出版物的實例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；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)。能夠製備去海藻糖基化抗體之細胞株的實例包括缺乏蛋白質海藻糖基化之Lec13 CHO細胞(Ripka等人 *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利申請案第US 2003/0157108 A1號，Presta, L；及WO 2004/056312 A1，Adams等人，尤其在實例11)及敲出細胞株，諸如 α -1,6-海藻糖基轉移酶基因FUT8敲出CHO細胞(參見例如Yamane-Ohnuki等人 *Biotech.*

Bioeng. 87: 614 (2004) ; Kanda, Y.等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006) ; 及WO2003/085107)。

【0165】 鑒於以上內容，在一些情況下，本發明之方法涉及在分次、劑量遞增給藥方案之背景下向個體投與包含去糖基化位點突變之抗CD20/抗CD3雙特異性抗體變異體。在一些情況下，去糖基化位點突變降低雙特異性抗體之效應功能。在一些情況下，去糖基化位點突變為取代突變。在一些情況下，雙特異性抗體在Fc區中包含降低效應功能之取代突變。在一些情況下，取代突變位於胺基酸殘基N297、L234、L235及/或D265 (EU編號)處。在一些情況下，取代突變選自由以下組成之群：N297G、N297A、L234A、L235A、D265A及P329G。在一些情況下，取代突變位於胺基酸殘基N297處。在一較佳實施例中，取代突變為N297A。

【0166】 在其他情況下，根據本發明之方法使用具有二等分寡醣之雙特異性抗體變異體，例如其中附接至抗體Fc區之雙觸角寡醣由GlcNAc二等分。此類抗體變異體可具有降低之海藻糖基化及/或改良之ADCC功能。此類抗體變異體之實例描述於例如WO 2003/011878 (Jean-Mairet等人)；美國專利第6,602,684號 (Umana等人)；及US 2005/0123546 (Umana等人)中。亦提供在附接至Fc區之寡醣中具有至少一個半乳糖殘基之抗體變異體。此類抗體變異體可具有改良之CDC功能。此類抗體變異體描述於例如WO 1997/30087 (Patel等人)；WO 1998/58964 (Raju, S.)；及WO 1999/22764 (Raju, S.)中。

c. Fc區變異體

【0167】 在一些情況下，可根據本發明之方法向具有癌症(例如B細胞增殖病症)之個體投與具有引入雙特異性抗體之Fc區中之一或多個胺基酸修飾的抗CD20/抗CD3雙特異性抗體變異體(亦即，Fc區變異體(參見例如US

2012/0251531))。Fc區變異體可包含在一或多個胺基酸位置包含胺基酸修飾(例如取代)之人類Fc區序列(例如人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區)。

【0168】 在一些情況下，雙特異性Fc區抗體變異體具有一些但非所有效應功能，此使其成為抗體在活體內之半衰期重要而某些效應功能(諸如補體及ADCC)不必要或有害之應用的所需候選者。可進行活體外及/或活體內細胞毒性分析以證實CDC及/或ADCC活性之降低/減損。舉例而言，可進行Fc受體(FcR)結合分析以確保抗體缺乏FcγR結合(因此可能缺乏ADCC活性)，但保留FcRn結合能力。用於調節ADCC之原代細胞NK細胞僅表現FcγRIII，而單核細胞表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。造血細胞上之FcR表現概括於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)第464頁之表3中。用於評估相關分子之ADCC活性的活體外分析之非限制性實例描述於美國專利第5,500,362號中(參見例如Hellstrom, I.等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986))及Hellstrom, I等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；5,821,337 (參見Bruggemann, M.等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))。或者，可採用非放射性分析方法(參見例如用於流式細胞術之ACTITM非放射性細胞毒性分析(CellTechnology, Inc. Mountain View, CA；及CytoTox 96®非放射性細胞毒性分析(Promega, Madison, WI)。適用於此類分析之效應細胞包括外周血單核細胞(PBMC)及自然殺傷(NK)細胞。或者或另外，可在活體內，例如在動物模型，諸如揭示於Clynes等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中之動物模型中評估相關分子之ADCC活性。亦可進行C1q結合分析以證實抗體不能結合C1q且因此缺乏CDC活性。參見例如WO 2006/029879及WO 2005/100402中之C1q及C3c結合ELISA。為評估補體活化，可進行CDC分析(參見例如 Gazzano-Santoro等人 *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)；Cragg, M.S.等人 *Blood*. 101:1045-1052 (2003)；及Cragg, M.S.及M.J. Glennie *Blood*. 103:2738-2743 (2004))。亦可使用此項技術中已知之方法進行FcRn

結合及活體內清除率/半衰期測定(參見例如Petkova, S.B.等人 *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0169】 具有降低之效應功能的抗體包括具有Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者之取代的彼等抗體(美國專利第6,737,056號及第8,219,149號)。此類Fc突變體包括在胺基酸位置265、269、270、297及327中之兩處或更多處具有取代之Fc突變體，包括殘基265及297取代為丙胺酸的所謂「DANA」Fc突變體(美國專利第7,332,581號及第8,219,149號)。

【0170】 在某些情況下，在抗體中野生型人類Fc區之位置329處的脯胺酸經甘胺酸或精胺酸或足夠大的胺基酸殘基取代，以破壞夾在於Fc之脯胺酸329與FcγRIII之色胺酸殘基Trp 87及Trp 110之間形成的Fc/Fcγ受體界面內之脯胺酸(Sondermann等人 *Nature*. 406, 267-273 (2000))。在某些實施例中，雙特異性抗體包含至少一個其他胺基酸取代。在一個實施例中，其他胺基酸取代為S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D或P331S，且在另一實施例中，至少一個其他胺基酸取代為人類IgG1 Fc區之L234A及L235A或人類IgG4 Fc區之S228P及L235E(參見例如US 2012/0251531)，且在另一實施例中，至少一個其他胺基酸取代為人類IgG1 Fc區之L234A及L235A及P329G。

【0171】 描述了具有改良或削弱之FcR結合的某些抗體變異體。(參見例如美國專利第6,737,056號；WO 2004/056312及Shields等人, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)。)

【0172】 在某些情況下，抗CD20/抗CD3雙特異性抗體包含具有改良ADCC之一或多個胺基酸取代之Fc區，例如在Fc區之位置298、333及/或334 (殘基之EU編號)處之取代。

【0173】 在一些情況下，例如如美國專利第6,194,551號、WO 99/51642及Idusogie等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)中所描述，在Fc區中實現改變，從而產生改變(亦即，改良或削弱)之C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)。

【0174】 具有增加之半衰期及改良之對負責將母體IgG轉移至胎兒之新生兒Fc受體(FcRn) (Guyer等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))的結合的抗體描述於US2005/0014934A1 (Hinton等人)中。彼等抗體包含其中具有改良Fc區與FcRn之結合的一或多個取代之Fc區。此類Fc變異體包括在以下Fc區殘基中之一或多處具有取代之彼等Fc變異體：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Fc區殘基434之取代(美國專利第7,371,826號)。

【0175】 亦參見Duncan及Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號；美國專利第5,624,821號；及涉及Fc區變異體之其他實例的WO 94/29351。

d. 半胱胺酸工程改造抗體變異體

【0176】 在某些實施例中，可能需要形成半胱胺酸工程改造抗CD20/抗CD3雙特異性抗體，例如「硫基單抗(thioMAb)」，其中雙特異性抗體之一或多個殘基經半胱胺酸殘基取代。在特定實施例中，取代之殘基存在於抗體之可及位點處。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，由此將反應性硫醇基安置在雙特異性抗體之可及位點處，且可將其用於使抗體結合至其他部分，諸如藥物部分或連接子-藥物部分，以形成免疫結合物。在某些實施例中，以下殘基中之任何一或多者可經半胱胺酸取代：輕鏈之V205 (Kabat編號)；重鏈之A118 (EU編號)；及重鏈Fc區之S400 (EU編號)。可如例如美國專利第7,521,541號中所描述產生半胱胺酸工程改造之抗體。

【0177】 因此，特定而言涵蓋抗CD20/抗CD3雙特異性抗體結合至諸如以下之一或多種細胞毒性劑之免疫結合物：化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素(例如蛋白質毒素；細菌、真菌、植物或動物來源之酶活性毒素；或其片段)或放射性同位素。

【0178】 在一些情況下，免疫結合物為抗體-藥物結合物(ADC)，其中雙特異性抗體結合至一或多種藥物，包括但不限於類美登素(參見美國專利第5,208,020號、第5,416,064號及歐洲專利EP 0 425 235 B1)；澳瑞他汀(auristatin)，諸如單甲基澳瑞他汀藥物部分DE及DF (MMAE及MMAF) (參見美國專利第5,635,483號及第5,780,588號及第7,498,298號)；多拉司他汀；加利車黴素或其衍生物(參見美國專利第5,712,374號、第5,714,586號、第5,739,116號、第5,767,285號、第5,770,701號、第5,770,710號、第5,773,001號及第5,877,296號；Hinman等人, *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993)；及Lode等人, *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998))；蔥環類，諸如道諾黴素或阿黴素(Kratz等人, *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006)；Jeffrey等人, *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006)；Torgov等人, *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005)；Nagy等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000)；Dubowchik等人, *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002)；King等人, *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002)；及美國專利第6,630,579號)；胺甲喋呤；長春地辛；紫杉烷，諸如多西他賽、帕西他賽、拉洛他賽(larotaxel)、替司他賽(tesetaxel)及奧他賽(ortataxel)；單端孢黴烯；及CC1065。

【0179】 在一些情況下，免疫結合物包含結合至包括但不限于以下之酶活性毒素或其片段之雙特異性抗體：白喉A鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素A鏈(來自綠膿桿菌)、蓖麻毒素A鏈、相思豆毒素A鏈、葫蘆根毒素A鏈、 α -八疊球菌素、油桐(*Aleurites fordii*)蛋白質、石竹素蛋白、美洲商陸(*Phytolaca americana*)蛋白(PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜(*Momordica charantia*)抑制劑、麻風樹毒素、

巴豆毒素、肥阜草(*sapaonaria officinalis*)抑制劑、白樹毒素(gelonin)、絲林黴素(mitogellin)、侗限麴菌素(restrictocin)、酚黴素、伊諾黴素(enomycin)及單端孢黴烯。

【0180】 在另一實施例中，免疫結合物包含結合至放射性原子以形成放射性結合物之雙特異性抗體。多種放射性同位素可用於製備放射性結合物。實例包括 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 及Lu之放射性同位素。當放射性結合物用於偵測時，其可包含用於閃爍圖像研究之放射性原子，例如 tc99m 或 I123 ，或用於核磁共振(NMR)成像(亦稱為磁共振成像mri)之自旋標記，諸如再次碘-123、碘-131、銥-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釷、錳或鐵。

【0181】 抗CD20/抗CD3雙特異性抗體與細胞毒性劑之結合物可使用多種雙官能蛋白質偶合劑來製備，諸如N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)、琥珀醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯(SMCC)、亞胺基硫雜環戊烷(IT)、亞胺酸酯之雙官能衍生物(諸如二亞胺代己二酸二甲酯鹽酸鹽)、活性酯(諸如辛二酸二丁二醯亞胺酯)、醛(諸如戊二醛)、雙疊氮基化合物(諸如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物(諸如雙(對重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(諸如甲苯2,6-二異氰酸酯)及雙活性氟化合物(諸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。舉例而言，蓖麻毒素免疫毒素可如Vitetta等人, *Science* 238:1098 (1987)中所描述來製備。碳-14-標記之1-異硫氰酸苯甲基-3-甲基二伸乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)為用於使放射性核苷酸結合至抗體之示例性螯合劑。參見WO94/11026。連接子可為有助於細胞中細胞毒性藥物之釋放的「可裂解連接子」。舉例而言，可使用酸不穩定性連接子、肽酶敏感性連接子、光不穩性連接子、二甲基連接子或含二硫化物之連接子(Chari等人, *Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國專利第5,208,020號)。

【0182】 本文明確涵蓋免疫結合物或ADC，但不限於此類用包括但不限於以下之交聯劑試劑製備之結合物：BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、硫代EMCS、硫代GMBS、硫代KMUS、硫代MBS、硫代SIAB、硫代SMCC及硫代SMPB及SVSB(琥珀醯亞胺基-(4-乙炔基)苯甲酸酯)，其可商購獲得(例如自Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A)。

e. 其他抗體衍生物

【0183】 在一些情況下，抗CD20/抗CD3雙特異性抗體可經修飾以含有此項技術中已知且輕易可獲得之其他非蛋白質部分，且根據本文所描述之方法投與個體。適合用於抗體之衍生化的部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括但不限於聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇之共聚物、羧甲基纖維素、右旋糖酐、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚1,3-二氧雜環戊烷、聚1,3,6-三噁烷、伸乙基/順丁烯二酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)及右旋糖酐或聚(n-乙炔基吡咯啶酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙烯多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛歸因於其在水中之穩定性可在製造中具有優點。聚合物可具有任何分子量，且可為分支的或不分支的。附接至抗體之聚合物的數目可變化，且若附接超過一個聚合物，則其可為相同或不同分子。大體上，用於衍生化之聚合物之數目及/或類型可基於包括但不限於以下之考慮因素來確定：所要改良之特定抗體特性或功能、抗體衍生物是否將在所規定條件下用於治療等。

【0184】 在一些情況下，提供抗體及非蛋白質部分之結合物，其可藉由暴露於輻射而進行選擇性加熱。在一種情況下，非蛋白質部分為碳奈米管(carbon nanotube) (Kam等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。輻射可

具有任何波長，且包括但不限於如下波長，其不損害普通細胞，但其將非蛋白質部分加熱至使抗體-非蛋白質部分近端之細胞被殺死的溫度。

B. 醫藥組合物及調配物

【0185】 抗CD20/抗CD3雙特異性抗體之醫藥組合物及調配物可通過將具有所需純度之此類抗體與一或多種視情況存在之醫藥學上可接受之載劑混合來製備(*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第16版, Osol, A.編(1980))成凍乾調配物或水溶液形式。醫藥學上可接受之載劑通常在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒，且包括但不限於：緩衝液，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八基二甲基苯甲基銨；氯化六甲銨；苯紫氯銨；苄索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、繭蜜糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子表面活性劑，諸如聚乙二醇(PEG)。本文中之示例性醫藥學上可接受之載劑進一步包括間質(interstitial)藥物分散劑，諸如可溶性中性-活性透明質酸酶醣蛋白(sHASEGP)，例如人類可溶性pH-20透明質酸酶醣蛋白，諸如rHuPH20 (HYLENEX[®], Baxter International, Inc.)。某些示例性sHASEGP (包括rHuPH20) 及使用方法描述於美國專利公開案第2005/0260186號及第2006/0104968號中。在一個態樣中，sHASEGP與諸如軟骨素酶之一或多種其他葡糖胺聚糖酶組合。

【0186】 示例性凍乾抗體調配物描述於美國專利第6,267,958號中。水性抗體調配物包括描述於美國專利第6,171,586號及WO2006/044908中之彼等抗體調配物，後者之調配物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝液。

【0187】 本文中之調配物亦可含有超過一種為所治療之特定適應症所必需的活性成分，較佳為具有互補活性且不會不利地影響彼此之彼等活性成分。舉例而言，可能需要進一步提供另一治療劑(例如化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑及/或抗激素劑，諸如本文上文敘述之彼等治療劑)。此類活性成分適當地以對預定目標有效之量組合存在。

【0188】 活性成分可包埋於例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合製備之微膠囊(例如分別為羥甲基纖維素或明膠-微膠囊及聚(甲基甲基丙烯酸酯)微膠囊)中、膠態藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或巨乳液中。此類技術揭示於*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第16版, Osol, A. 編(1980)中。

【0189】 可製備持續釋放製劑。適合之持續釋放製劑實例包括含有抗體之固體疏水性聚合物之半滲透性基質，該等基質呈成形物品(例如膜或微膠囊)形式。

【0190】 要用於活體內投與之調配物通常為無菌的。無菌可例如藉由通過無菌過濾膜過濾而輕易地實現。

III. 製品

【0191】 在本發明之另一態樣中，提供一種含有適合用於治療、預防及/或診斷上文所描述之病症的材料的製品。該製品包含容器及在容器上或與容器締合之標籤或包裝插頁。適合之容器包括例如瓶、小瓶、注射器、IV溶液袋等。容器可由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成。容器容納單獨或與另一組合物組合有效治療、預防及/或診斷病狀的組合物，且可具有無菌存取孔(例如容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針頭刺穿之塞子的小瓶)。組合物中之至少一種活

性劑為本文所描述之抗CD20/抗CD3雙特異性抗體。標籤或包裝插頁表明組合物係用於治療所選病狀(例如B細胞增殖病症，例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，例如彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)，例如復發性或難治性DLBCL)且進一步包括與本文所描述之給藥方案中之至少一者有關的資訊。此外，製品可包括(a)一組合物含於其中之第一容器，其中該組合物包含本文所描述之抗CD20/抗CD3雙特異性抗體；及(b)一組合物含於其中之第二容器，其中該組合物包含另一細胞毒性或者治療劑。或者或另外，製品可進一步包括第二(或第三)容器，其包含醫藥學上可接受之緩衝液，諸如抑細菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。其可進一步包括由商業及用戶觀點來看所需之其他材料，包括其他緩衝液、稀釋劑、過濾器、針頭及注射器。

IV. 實例

【0192】 以下為本發明方法之實例。應瞭解，鑒於以上提供之總體描述，可實踐各種其他實施例。

實例1. 用抗分化簇20 (CD20)/抗分化簇3 (CD3)雙特異性抗體治療B細胞增殖病症之分次、劑量遞增給藥方案

【0193】 CD20與CD3兩者之全長、IgG1雙特異性抗體(參見例如美國專利第5,731,168號)。安全性及藥效動力學(PD)與其在食蟹猴中之毒理學研究中提出之作用機制一致。如藉由細胞因子含量及活化T細胞數目之PD變化所證實，與用抗CD20/抗CD3雙特異性抗體治療相關之毒性主要由對T細胞之刺激驅動。在重複劑量毒性研究中，在使用抗CD20/抗CD3雙特異性抗體之食蟹猴中，細胞因子含量增加、T細胞活化及急性劑量後觀測結果主要限於第一劑量，且在後續劑量之後降低或可忽略。因此，設計臨床策略以通過替代給藥方案來控制T細胞刺激之程度。

【0194】 在先前給藥研究中，在週期1期間以非分次方式給予抗CD20/抗CD3雙特異性抗體，在週期1第1天(C1D1)給予全部劑量。抗CD20/抗CD3雙特異性抗體之臨床前資料表明兩步分次進行具有降低細胞因子驅動之毒性的風險的潛能。因此，吾人將方案修改成在週期1中在兩步分次、劑量遞增給藥時間表之背景下投與抗CD20/抗CD3雙特異性抗體。

【0195】 為支持此抗CD20/抗CD3雙特異性抗體分次給藥時間表，在非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)患者中在使用抗CD20/抗CD3雙特異性抗體之各種給藥方案投與抗CD20/抗CD3雙特異性抗體作為單一藥劑之後，使用探索性定量系統藥理學(QSP)模型來模擬在週期1中全身性細胞因子(IL6)之時程及活化T細胞型態。使用在基於模型對用抗CD20/抗CD3雙特異性抗體作為單一藥劑治療的兩個週期之後血清細胞因子濃度及活化T細胞時間型態之預測來比較非分次及兩步分次劑量時間表。該模型化及模擬支持用抗CD20/抗CD3雙特異性抗體通過兩步分次、劑量遞增給藥方案來治療血液學癌症(諸如B細胞增殖病症，例如NHL，例如DLBCL)達成更有利之效益-風險型態。基於以上內容，兩步分次、劑量遞增給藥方案預期降低或抑制細胞因子驅動之毒性(例如細胞因子釋放症候群(CRS))、輸注相關反應(IRR)、巨噬細胞活化症候群(MAS)、神經毒性、嚴重腫瘤溶解症候群(TLS)、中性白細胞減少、血小板減少、肝酶升高及/或中樞神經系統(CNS)毒性。

【0196】 兩步分次、劑量遞增給藥方案以劑量遞增之第一給藥週期(C1)開始，其中患者在週期1之第1天、第8天及第15天(分別為C1D1、C1D8及C1D15)接受抗CD20/抗CD3雙特異性抗體。在週期2中及週期2外，僅在各21-天週期之第1天以單一劑量形式給予雙特異性抗體，週期2之第1天(C2D1)為C1D15劑量之後約7天。在僅在各21-天週期之第1天以單一劑量形式給予雙特異性抗體的週期2中及週期2外，雙特異性抗體可能在各21-天週期之第1天與阿特珠單抗同時投

與。出於邏輯/進度原因，可在距離進度日期長達 ± 2 天時給予抗CD20/抗CD3雙特異性抗體及阿特珠單抗(亦即，各劑量之間最少19天)。

【0197】 累積週期1劑量比非分次、劑量遞增給藥方案之第一週期的最高明確劑量大約50%，起始C1D15劑量對應於非分次、劑量遞增給藥方案之第一週期的最高明確劑量。C1D15劑量為在後續週期(週期2至終末給藥週期)之第1天投與之劑量水準。此劑量遞增使用標準3 + 3設計。

實例2. 用抗白介素-6受體(IL-6R)抗體管理細胞因子釋放症候群(CRS)

【0198】 在實例1中所描述之兩步分次、劑量遞增給藥方案之背景下投與抗CD20/抗CD3雙特異性抗體之患者中觀測到CRS之情況下，應適當管理所觀測到之CRS。

【0199】 若管理失敗，則CRS可能會產生顯著殘疾或死亡。當前臨床管理集中於處理個別跡象及症狀、提供支持性照護及試圖使用高劑量之皮質類固醇來阻抑發炎反應。然而，此方法並不總是成功，尤其在干預晚之情況下。在兩步分次、劑量遞增給藥方案期間在患者中觀測到之CRS可替代地得到管理。

【0200】 CRS與多種細胞因子之升高，包括IFN γ 、IL-6及TNF- α 含量之標記性升高有關。不斷出現之證據暗示特定而言IL-6在CRS中作為中心介體。IL-6為由多種細胞類型產生之促炎性、多官能性細胞因子，其已顯示參與各種生理學過程，包括T細胞活化。不管引發劑為何，CRS與高IL-6含量有關(Nagorsen等人 *Cytokine*. 25(1): 31-5, 2004；Lee等人 *Blood*. 124(2): 188-95, 2014)；Doesegger等人 *Clin. Transl. Immunology*. 4(7): e39, 2015)，且IL-6與CRS之嚴重程度有關，與未經歷CRS或經歷較輕的CRS (0-3級)之患者相比，經歷4級或5級CRS事件之患者具有多得多的IL-6含量(Chen等人 *J. Immunol. Methods*. 434:1-8, 2016)。因此，使用抑制IL-6介導之信號傳導的藥劑阻斷IL-6之炎性作用來管理在兩步分次、劑量遞增給藥方案期間在患者中所觀測到之CRS為類固醇治療之替代方案，其預期將不

負面地影響T細胞功能或削弱抗CD20/抗CD3雙特異性抗體治療在B細胞增殖性病徵之治療中的功效或臨床益處。

【0201】 托珠單抗(ACTEMRA®/RoACTEMRA®)為針對可溶性且膜結合性IL-6R之重組、人類化、抗人類單株抗體，其抑制IL-6介導之信號傳導(參見例如WO 1992/019579，其以全文引用之方式併入本文中)。

【0202】 倘若出現1級CRS事件，可不使用托珠單抗治療之情況下實現管理，CRS症狀按需要使用例如抗組織胺、退熱劑及/或止痛劑進行症狀處理。此外，處理發熱及中性白細胞減少(若存在)，且監測患者之體液平衡，且按臨床指示投與靜脈內流體。

【0203】 在不具有(或具有最低程度)共病之患者中藉由遵循用於1級CRS事件之管理方案來管理2級CRS事件，且即刻暫時中止(亦即，延遲給予)抗CD20/抗CD3雙特異性抗體治療，直至CRS症狀已解決達到 ≤ 1 級持續三個連續日，在此時，患者可在醫學監測者批准之情況下接受下一劑量之抗CD20/抗CD3雙特異性抗體而不降低劑量。在具有2級CRS之患者中小心地監測心臟及其他器官功能，且按需要在缺氧時給予氧氣。若在24小時內沒有臨床改良，則應通知醫學監測者且可以單一劑量形式以8 mg/kg向患者靜脈內投與托珠單抗。在具有大量共病之患者中藉由遵循下文所描述之用於3級CRS事件之管理方案來管理2級CRS事件。

【0204】 倘若出現3級CRS事件，即刻通知醫學監測者。監測心肺及器官功能，在缺氧時給予氧氣，且按需要提供血液動力學支持及其他支持性照護(例如對於發熱及/或中性白細胞減少)。此外，即刻中止抗CD20/抗CD3雙特異性抗體治療且以8 mg/kg為患者靜脈內投與托珠單抗。若在24小時內沒有臨床改良，則以8 mg/kg向患者靜脈內投與第二劑量之托珠單抗，視情況與開始靜脈內皮質類固醇治療(例如對於神經症狀2毫克/公斤/天之甲基培尼皮質醇或10 mg之地塞米

松)組合。可將抗CD20/抗CD3雙特異性抗體之給予延遲長達兩週以使患者自CRS毒性恢復。若在托珠單抗投與之後，在兩週內CRS症狀已解決達到≤1級，則以降低之劑量繼續給予抗CD20/抗CD3雙特異性抗體。抗CD20/抗CD3雙特異性抗體之降低之劑量為在劑量遞增期間(亦即，在非分次、劑量遞增給藥方案中)評估之下一個最高明確劑量水準。若在降低之劑量下觀測到類似毒性，則停止抗CD20/抗CD3雙特異性抗體治療。此外，若降低之劑量低於抗CD20/抗CD3雙特異性抗體之藥效動力學活性範圍，則亦可停止(亦即，永久停止)抗CD20/抗CD3雙特異性抗體治療。

【0205】 如上文關於3級CRS事件所描述來管理4級CRS事件，但即刻停止(亦即，永久停止)抗CD20/抗CD3雙特異性抗體治療。

其他實施例

【0206】 雖然已出於清楚理解之目的通過說明及實例較為詳細地描述了前述發明，但該等描述及實例不應被視為限制本發明之範疇。本文中所引用之所有專利及科學文獻之揭示內容明確地以全文引用之方式併入本文中。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商建南德克公司（GENENTECH, INC.）

<120> 用於用抗CD20/抗CD3雙特異性抗體進行治療之給藥

<130> 50474-150TW3

<140> TW 106139512

<141> 2017-11-15

<150> US 62/500,217

<151> 2017-05-02

<150> US 62/422,391

<151> 2016-11-15

<160> 42

<170> Patent In版本3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 1

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 2

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 3

Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 4

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 5

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 6

Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 7
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 7

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 8

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1			5					10					15		
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
		20					25					30			
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Pro	Leu	Ile	Tyr
		35					40				45				
Ala	Pro	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
65				70					75					80	
Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Phe	Asn	Pro	Pro	Thr
			85						90				95		
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys						
		100						105							

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 9

Asn Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 10

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

Gly

<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 11

Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 12
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 12

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 13

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 14
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 14

Thr Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 15
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 15

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 16
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 16

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

$\langle 220 \rangle$

<223> 合成構築體

<400> 19

Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

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

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 20

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 21

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 21

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 22

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 23

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 23

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 24

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 25

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 25

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

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

<210> 26
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 26

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 27
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 27

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 28

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 29
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 29

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
 20

<210> 30
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 30

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 31
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 31

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 32
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 32

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 33
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 33

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His
1 5 10

<210> 34
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 34

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 35
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 35

Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 36
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 36

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 37
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 37

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 38

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr
1 5

<210> 39

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 39

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30

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

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40

<211> 108

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 40

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 41
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 41

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

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Ser	
			20					25					30			
Trp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
Ala	Trp	Ile	Ser	Pro	Tyr	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
	50					55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
			85						90					95		
Ala	Arg	Arg	His	Trp	Pro	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	
			100					105					110			
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	
		115					120					125				
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	
	130					135					140					
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	
145					150					155					160	
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	
			165					170						175		
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	
			180					185					190			
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	
		195					200					205				
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	
	210					215						220				

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 42
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 42

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】

一種結合於 CD20 及 CD3 之全長雙特異性抗體的用途，其係用於製備治療具有 B 細胞增殖性病症之個體的藥物，其中該雙特異性抗體經調配用於以至少包含第一個 21 天給藥週期及第二個 21 天給藥週期之給藥方案投與至該個體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含第一劑量(C1D1)、第二劑量(C1D2)及第三劑量(C1D3)之該雙特異性抗體，其中該 C1D1 及該 C1D2 各自少於該 C1D3，且其中該 C1D1 在 0.8 mg 至 3.0 mg 之間，該 C1D2 在 1.0 mg 至 6.0 mg 之間，且該 C1D3 在 3.0 mg 至 50.0 mg 之間；且

(b) 該第二給藥週期包含單一劑量(C2D1)之該雙特異性抗體，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且在 3.0 mg 至 50.0 mg 之間，

其中該給藥方案包含在該第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天分別向該個體投與該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3，其中該第一給藥週期為兩步分次劑量遞增給藥時間表(double-step fractionated dose-escalation dosing schedule)，且其中該全長雙特異性抗體包含：

包含第一結合域之抗 CD20 臂，該第一結合域包含以下六個高變區(HVR)：

- (i) 包含 GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列的 HVR-H1；
- (ii) 包含 AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2)之胺基酸序列的 HVR-H2；
- (iii) 包含 VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO:3)之胺基酸序列的 HVR-H3；
- (iv) 包含 RASSSVSYM (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列的 HVR-L1；
- (v) 包含 APSNLAS (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列的 HVR-L2；及
- (vi) 包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列的 HVR-L3；及

包含第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含以下六個 HVR：

- (i) 包含 NYIIH (SEQ ID NO: 9)之胺基酸序列的 HVR-H1；
- (ii) 包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10)之胺基酸序列的 HVR-H2；
- (iii) 包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11)之胺基酸序列的 HVR-H3；
- (iv) 包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12)之胺基酸序列的 HVR-L1；
- (v) 包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13)之胺基酸序列的 HVR-L2；及
- (vi) 包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14)之胺基酸序列的 HVR-L3。

【請求項 2】

如請求項 1 之用途，其中該給藥方案包含將該 C2D1 在該第二給藥週期之第 1 天投與至該個體。

【請求項 3】

如請求項 1 之用途，其中該 C1D1 為約 1.0 mg，該 C1D2 為約 2.0 mg，該 C1D3 在 3.0 mg 至 50.0 mg 之間，且該 C2D1 在 3.0 mg 至 50.0 mg 之間。

【請求項 4】

如請求項 1 之用途，其中該給藥方案包含一或多個額外給藥週期。

【請求項 5】

如請求項 4 之用途，其中該給藥方案包含一至六個額外給藥週期。

【請求項 6】

如請求項 4 之用途，其中該一或多個額外給藥週期中之每一者的長度為 21 天或 28 天。

【請求項 7】

如請求項 4 之用途，其中該一或多個額外給藥週期中之每一者包含單一劑

量之該雙特異性抗體。

【請求項 8】

如請求項 7 之用途，其中該給藥方案包含將該一或多個其他給藥週期之該單一劑量在該一或多個其他給藥週期之第 1 天投與至該個體。

【請求項 9】

如請求項 8 之用途，其中該一或多個其他給藥週期之各該單一劑量之量與該 C2D1 相同。

【請求項 10】

如請求項 1 至 9 中任一項之用途，其中該第一結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。

【請求項 11】

如請求項 10 之用途，其中該第一結合域包含：包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列的 VH 域，及包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列的 VL 域。

【請求項 12】

如請求項 1 至 9 中任一項之用途，其中該第二結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。

【請求項 13】

如請求項 12 之用途，其中該第二結合域包含：包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列的 VH 域，及包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列的 VL 域。

【請求項 14】

如請求項 1 至 9 中任一項之用途，其中：

(i) 該第一結合域包含(a)重鏈可變(VH)域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b)輕鏈可變(VL)域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域；且

(ii) 該第二結合域包含(a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95%序列一致性之胺基酸序列；或(c)如(a)中之 VH 域及如(b)中之 VL 域。

【請求項 15】

如請求項 14 之用途，其中：

(i) 該第一結合域包含：包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列的 VH 域，及包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列的 VL 域；且

(ii) 該第二結合域包含：包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列的 VH 域，及包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列的 VL 域。

【請求項 16】

如請求項 1 至 9 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體包含去糖基化位點突變。

【請求項 17】

如請求項 16 之用途，其中該去糖基化位點突變降低該雙特異性抗體之效應功能。

【請求項 18】

如請求項 16 之用途，其中該去糖基化位點突變為取代突變。

【請求項 19】

如請求項 18 之用途，其中該雙特異性抗體在 Fc 區中包含降低效應功能之取代突變。

【請求項 20】

如請求項 19 之用途，其中該取代突變位於胺基酸殘基 N297、L234、L235、D265 及/或 P329 (EU 編號)處。

【請求項 21】

如請求項 20 之用途，其中該取代突變選自由以下組成之群：N297G、N297A、L234A、L235A、D265A 及 P329G。

【請求項 22】

如請求項 20 之用途，其中該取代突變位於胺基酸殘基 N297 處。

【請求項 23】

如請求項 22 之用途，其中該取代突變為 N297G。

【請求項 24】

如請求項 15 之用途，其中該雙特異性抗體在 Fc 區中包含 N297G 取代突變。

【請求項 25】

如請求項 1 至 9 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體為人類化抗體。

【請求項 26】

如請求項 1 至 9 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體為嵌合抗體。

【請求項 27】

如請求項 1 至 9 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體為 IgG 抗體。

【請求項 28】

如請求項 27 之用途，其中該 IgG 抗體為 IgG₁ 抗體。

【請求項 29】

如請求項 1 至 9 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體包含一或多個重鏈

恆定域，其中該一或多個重鏈恆定域選自第一 CH1 (CH1₁)域、第一 CH2 (CH2₁)域、第一 CH3 (CH3₁)域、第二 CH1 (CH1₂)域、第二 CH2 (CH2₂)域及第二 CH3 (CH3₂)域。

【請求項 30】

如請求項 29 之用途，其中該一或多個重鏈恆定域中之至少一者與另一重鏈恆定域配對。

【請求項 31】

如請求項 29 之用途，其中該 CH3₁域及該 CH3₂域各自包含突起或空腔，且其中該 CH3₁域中之該突起或空腔分別可安置於該 CH3₂域中之該空腔或突起中。

【請求項 32】

如請求項 31 之用途，其中該 CH3₁域及該 CH3₂域在該突起與該空腔之間的界面處相接。

【請求項 33】

如請求項 29 之用途，其中該 CH2₁域及該 CH2₂域各自包含突起或空腔，且其中該 CH2₁域中之該突起或空腔分別可安置於該 CH2₂域中之該空腔或突起中。

【請求項 34】

如請求項 33 之用途，其中該 CH2₁域及該 CH2₂域在該突起與該空腔之間的界面處相接。

【請求項 35】

如請求項 15 之用途，其中該雙特異性抗體包含杵臼(knob-in-hole)修飾，其中該抗 CD3 臂包含該臼，且該抗 CD20 臂包含該杵。

【請求項 36】

如請求項 1 至 9 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體經調配用於以單一療法形式向該個體投與。

【請求項 37】

如請求項 1 至 9 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體經調配用於以組合一或多種另一治療劑向該個體投與。

【請求項 38】

如請求項 37 之用途，其中該雙特異性抗體經調配用於與該一或多種另一治療劑同時投與該個體。

【請求項 39】

如請求項 37 之用途，其中該雙特異性抗體經調配用於在投與該一或多種另一治療劑之前投與該個體。

【請求項 40】

如請求項 39 之用途，其中該一或多種另一治療劑為阿特珠單抗 (atezolizumab)。

【請求項 41】

如請求項 1 至 9 中任一項之用途，其中該給藥方案包含在該第二給藥週期之第 1 天，將第一劑量之阿特珠單抗與該 C2D1 之該雙特異性抗體同時投與至該個體。

【請求項 42】

如請求項 41 之用途，其中該給藥方案包含在該一或多個其他給藥週期之第 1 天，將阿特珠單抗與該一或多個其他給藥週期之該單一劑量之該雙特異性抗體同時投與至該個體。

【請求項 43】

如請求項 42 之用途，其中阿特珠單抗僅與該雙特異性抗體同時投與至該個體。

【請求項 44】

如請求項 41 之用途，其中阿特珠單抗之各劑量為 1200 mg。

【請求項 45】

如請求項 37 之用途，其中該雙特異性抗體經調配用於在投與該一或多種另一治療劑之後向該個體投與。

【請求項 46】

如請求項 45 之用途，其中該一或多種另一治療劑為奧妥珠單抗(obinutuzumab)。

【請求項 47】

如請求項 45 之用途，其中該一或多種另一治療劑為托珠單抗(tocilizumab)。

【請求項 48】

如請求項 1 至 9 中任一項之用途，其中該 B 細胞增殖性病症為非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或慢性淋巴細胞性白血病(CLL)。

【請求項 49】

如申請項 48 之用途，其中該 NHL 為彌漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、原發性縱隔(胸腺)大 B 細胞淋巴瘤(PMLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)或濾泡性淋巴瘤(FL)。

【請求項 50】

如請求項 49 之用途，其中該 DLBCL 為復發性或難治性 DLBCL。

【請求項 51】

如請求項 1 至 9 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體經調配用於藉由靜脈輸注投與。

【請求項 52】

如請求項 1 至 9 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體經調配用於皮下投與。

【請求項 53】

如請求項 1 至 9 中任一項之用途，其中該個體具有細胞因子釋放症候群(CRS)事件，且該給藥方案進一步包含治療該 CRS 事件之症狀，同時中止用該雙特異性抗體治療。

【請求項 54】

如請求項 53 之用途，其中該給藥方案進一步包含向該個體投與有效量之托珠單抗來治療該 CRS 事件。

【請求項 55】

如請求項 54 之用途，其中將托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投與該個體。

【請求項 56】

如請求項 55 之用途，其中在治療該 CRS 事件之該等症狀之 24 小時內該 CRS 事件未解決或變糟，且該給藥方案進一步包含向該個體投與一或多個其他劑量之托珠單抗來管理該 CRS 事件。

【請求項 57】

如請求項 56 之用途，其中將該一或多個其他劑量之托珠單抗以約 8 mg/kg 之劑量經靜脈內投與該個體。

【請求項 58】

如請求項 56 之用途，其中該給藥方案進一步包含向該個體投與有效量之皮質類固醇。

【請求項 59】

如請求項 58 之用途，其中將該皮質類固醇經靜脈內投與該個體。

【請求項 60】

如請求項 58 之用途，其中該皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。

【請求項 61】

如請求項 60 之用途，其中以每天約 2 mg/kg 之劑量投與甲基培尼皮質醇。

【請求項 62】

如請求項 59 之用途，其中該皮質類固醇為地塞米松(dexamethasone)。

【請求項 63】

如請求項 62 之用途，其中以約 10 mg 之劑量投與地塞米松。

【請求項 64】

如請求項 37 之用途，其中該一或多種另一治療劑為抗體藥物結合物(ADC)。

【請求項 65】

如請求項 64 之用途，其中該 ADC 為抗 CD79b ADC。

【請求項 66】

如請求項 65 之用途，其中該抗 CD79b ADC 為普拉土珠單抗(polatuzumab)維多汀(vedotin)。