202432189

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202432189 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：113115913 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl.： *A61K47/68 (2017.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
C07K16/28 (2006.01) *C07K16/46 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/11/04 美國 63/109,781
2021/05/14 美國 63/188,695

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

(72)發明人：李 奇中 LI, CHI-CHUNG (US)；歐海爾 卡羅 伊萊恩 O'HEAR, CAROL ELAINE (US)；西姆科 史蒂芬 詹姆士 三世 SIMKO, STEPHEN JAMES, III (US)；圖艾瑞思 崔恩圖恩甘 TO, IRIS TRANTHUYNGAN (US)；托特帕爾 克拉拉 TOTPAL, KLARA (HU)；王 紅 WANG, HONG (US)；魏 麥可 C WEI, MICHAEL C. (US)；尹深 YIN, SHEN (CN)；班登 布蘭登 克里斯蒂安 BENDER, BRENDAN CHRISTIAN (US)；陳曦 CHEN, XI (CN)；朱 宇維 CHU, YU-WAYE (US)；喜瑞斯提普勒斯 瑪麗亞 HRISTOPOULOS, MARIA (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：177 項 圖式數：13 共 400 頁

(54)名稱

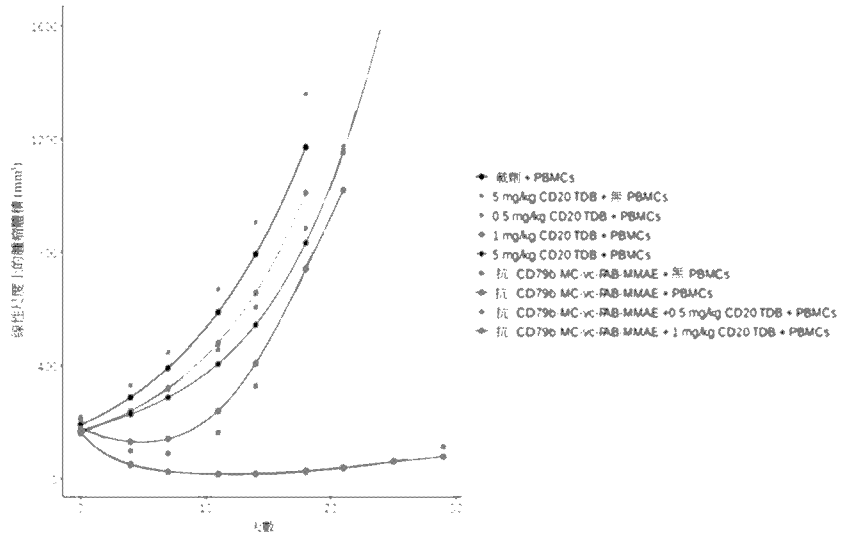
以抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79B 抗體藥物結合物治療的給藥方法

(57)摘要

本發明涉及患有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如 B 細胞增生性失調，諸如非何杰金氏淋巴瘤) 之受試者的治療。更特別地，本發明關於藉由投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物之組合來治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如 B 細胞增生性失調) 之受試者。

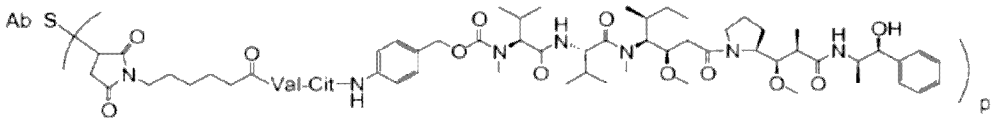
The present invention relates to the treatment of subjects having CD20-positive cell proliferative disorders (e.g., B cell proliferative disorders, such as non-Hodgkin's lymphomas). More specifically, the invention pertains to the treatment of subjects having a CD20-positive cell proliferative disorder (e.g., B cell proliferative disorder) by administering a combination of an anti-CD20/anti-CD3 bispecific antibody and an anti-CD79b antibody drug conjugate.

指定代表圖：


載劑 + PBMCs
5 mg/kg CD20 TDB + 無 PBMCs
0.5 mg/kg CD20 TDB + PBMCs
1 mg/kg CD20 TDB + PBMCs
5 mg/kg CD20 TDB + PBMCs
抗 CD79b MC-vc-PAB-MMAE + 無 PBMCs
抗 CD79b MC-vc-PAB-MMAE + PBMCs
抗 CD79b MC-vc-PAB-MMAE +0.5 mg/kg CD20 TDB + PBMCs
抗 CD79b MC-vc-PAB-MMAE + 1 mg/kg CD20 TDB + PBMCs

【圖1】

特徵化學式：


Ab
S
O
N
O
O
Val-Cit
N
H
O
H
N
O
N
O
O
N
O
O
H
N
OH
p

20243[illegible]
202[illegible]
專利案號：113115913
原申請案號：110140844

【發明摘要】

【中文發明名稱】 以抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79B 抗體藥物結合物治療的給藥方法

【英文發明名稱】 DOSING FOR TREATMENT WITH ANTI-CD20/ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODIES AND ANTI-CD79B ANTIBODY DRUG CONJUGATES

【中文】本發明涉及患有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如 B 細胞增生性失調，諸如非何杰金氏淋巴瘤) 之受試者的治療。更特別地，本發明關於藉由投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物之組合來治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如 B 細胞增生性失調) 之受試者。

【英文】The present invention relates to the treatment of subjects having CD20-positive cell proliferative disorders (e.g., B cell proliferative disorders, such as non-Hodgkin's lymphomas). More specifically, the invention pertains to the treatment of subjects having a CD20-positive cell proliferative disorder (e.g., B cell proliferative disorder) by administering a combination of an anti-CD20/anti-CD3 bispecific antibody and an anti-CD79b antibody drug conjugate.

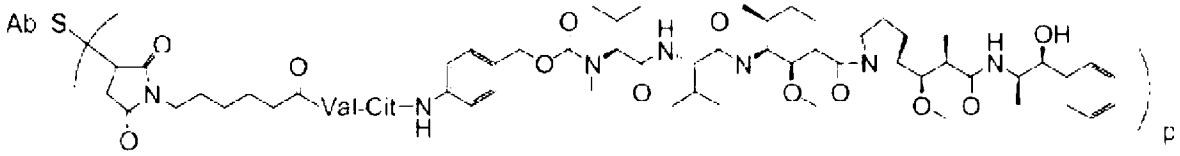
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 以抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79B 抗體藥物結合物治療的給藥方法

【英文發明名稱】 DOSING FOR TREATMENT WITH ANTI-CD20/ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODIES AND ANTI-CD79B ANTIBODY DRUG CONJUGATES

【技術領域】

【0001】 本發明涉及 B 細胞增生性失調的治療。更具體而言，本發明涉及使用抗分化簇 20 (CD20)/抗分化簇 3 (CD3) 雙特異性抗體組合抗分化簇 79b (CD79b) 抗體藥物結合物對患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的人類受試者進行特異性治療。

【先前技術】

【0002】 癌症的特徵在於細胞亞族群不受控制的生長。癌症是發達國家的主要死亡原因，並且是發展中國家的第二大死亡原因，每年診斷出的新癌症病例超過 1400 萬例，並且癌症死亡人數超過 800 萬。隨著老年人口的增長，癌症的發病率也同時上升，因為七十歲以後罹患癌症的可能性要高出兩倍多。因此，癌症護理是一項巨大且日益沉重的社會負擔。

【0003】 特定而言血液系統癌症是癌症相關死亡的第二主要原因。血液系統癌症包括 B 細胞增生性失調，諸如非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)（例如，彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL) 和被套細胞淋巴瘤

(MCL)），該等疾病進展迅速且如果不治療便會致命。儘管用單株抗 CD20 抗體利妥昔單抗來治療會導致復發性 DLBCL 患者減少，但治療那些復發性或難治性 DLBCL 患者變得越來越具有挑戰性。對於此類患者，替代或二級治療方式，諸如基於雙特異性抗體的免疫療法，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，經由與 CD3 結合）和癌細胞（例如，B 細胞，經由與 CD20 結合）上的細胞表面抗原，目的是結合的細胞毒性細胞將破壞結合的癌細胞。抗體藥物結合物能夠與細胞表面抗原決定位結合（例如，靶向 CD79b）以促進結合的藥物結合物的內化，從而靶向遞送細胞毒性劑。然而，此種基於抗體和基於抗體藥物結合物的免疫療法可能會受到不良影響的限制，該等不良影響包括細胞激素引起的毒性（例如，細胞激素釋放症候群(CRS)）、輸注相關反應 (IRR)、嚴重的腫瘤溶解症候群(TLS) 和肝毒性。

【0004】 因此，在該領域存在開發使用治療性雙特異性抗體（例如，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體）和抗體藥物結合物（例如，抗 CD79b 抗體藥物結合物）的組合給藥的有效方法的需求，以用於治療 B 細胞增生性失調，該等方法達成更有利的效益-風險特徵。

【發明內容】

【0005】 本發明提供了藉由在多週期給藥方案中投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體的組合來治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調（例如 NHL，例如 DLBCL、FL 或 MCL））的受試者的方法，該多週期給藥方案包括在第一給藥週期中分級、遞增劑量的雙特異性抗體。

【0006】在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的受試者的方法，該方法包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，向受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg、1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），並且雙特異性抗體的 C1D3 是 約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg、或約 60 mg；和 (b) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 等於或大於 C1D3。

【0007】在一些實施例中，雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg，雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg。在一些實施例中，雙特異性抗體的 C2D1 為約 9 mg。

【0008】在一些實施例中，雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg，雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 13.5 mg。在一些實施例中，雙特異性抗體的 C2D1 為約 13.5 mg。

【0009】在一些實施例中，雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg，雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 20 mg。在一些實施例中，雙特異性抗體的 C2D1 為約 20 mg。

【0010】在一些實施例中，雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg，雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 40 mg。在一些實施例中，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約 40 mg。

【0011】在一些實施例中，第一給藥週期包含單次劑量 C1D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C1D1 為約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg（例如，介於約 0.5 mg/kg 至約 9 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 8 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 7 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 6 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 4 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 0.5mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、介於約 0.75 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg至約 10 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、或約 1.8 mg/kg）。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C1D1 為約 1.8 mg/kg。在一些實施例中，第二給藥週期包含單次劑量

C2D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C2D1 為約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg（例如，介於約 0.5 mg/kg 至約 9 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 8 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 7 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 6 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 4 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 0.5mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、介於約 0.75 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg至約 10 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、或約 1.8 mg/kg）。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C2D1 為約 1.8 mg/kg。

【0012】 在一些實施例中，分別在第一給藥週期的第 1 天、第 8 天和第 15 天或大約第 1 天、第 8 天和第 15 天向受試者投予 C1D1 的雙特異性抗體、C1D2 的雙特異性抗體和 C1D3 的雙特異性抗體。在一些實施例中，在第二給藥週期的第 1 天向受試者投予 C2D1 的雙特異性抗體。在一些實施例中，在第一給藥週期的第 1 天向受試者投予 C1D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或在第二給藥週期的第 1 天向受試者投予 C2D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，第一給藥週期和第二給藥週期是 21 天給藥週期。在一個實施例中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包含四至 15 個額外給藥週期（例如，四至十個額外給藥週期（例如，四個額外給藥週期、五個額外給藥週期、六個額外給藥週期、七個額外給藥週期、八個額外給藥週期、九個額外給藥週期或十個額外給藥週期）或 11-15 個額外給藥週期（例如，11 個額外給藥週期、12 個額外給藥週期、13 個額外給藥週期、14

個額外給藥週期或 15 個額外給藥週期））。在特定實施例中，給藥方案包含四個額外給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期是 21天 給藥週期。

【0013】 在一些實施例中，額外給藥週期中之一或多者包含額外單次劑量的雙特異性抗體和額外單次劑量的抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的額外單次劑量在量上與抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C2D1 相等。在一些實施例中，在包含額外劑量的抗 CD79b 抗體藥物結合物的各額外給藥週期的第 1 天向受試者投予額外單次劑量的抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，額外給藥週期中之一者或多者包含額外單次劑量的雙特異性抗體，而不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，雙特異性抗體的額外單次劑量在量上與雙特異性抗體的 C2D1 相等。在一些實施例中，在包含額外劑量的雙特異性抗體的各額外給藥週期的第 1 天向受試者投予額外單次劑量的雙特異性抗體。在一些實施例中，給藥方案包含六個或更多個額外給藥週期，其中六個或更多個額外給藥週期中之每一者包含單次劑量的雙特異性抗體，並且其中六個或更多個額外給藥週期中之不超過四者包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物。

【0014】 在另一態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的受試者的方法，該方法包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，向受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(ii) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中 C1D1 和 C1D2 的雙特異性抗體各自在 C1D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物之後向受試者投予，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0

mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），且雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg）；且 (b) 第二個給藥週期包含：(i) 單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；和 (ii) 單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 大於或等於 C1D2。在一些實施例中，雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg 且雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg。在一些實施例中，雙特異性抗體的 C2D1 為約 9mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg或約 60 mg。

【0015】在一些實施例中，第一給藥週期包含單次劑量 C1D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C1D1 為約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C1D1 為約 1.8 mg/kg。在一些實施例中，第二給藥週期包含單次劑量 C2D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，抗 CD79b

抗體藥物結合物的單次劑量 C2D1 為約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C2D1 為約 1.8 mg/kg。

【0016】 在一些實施例中，分別在第一給藥週期的第 8 天和第 15 天或大約第 8 天和第 15 天向受試者投予 C1D1 的雙特異性抗體和 C1D2 的雙特異性抗體。在一些實施例中，在第二給藥週期的第 1 天向受試者投予 C2D1 的雙特異性抗體。在一些實施例中，在第一給藥週期的第 1 天向受試者投予 C1D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物和在第二給藥週期的第 1 天向受試者投予 C2D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，第一給藥週期和第二給藥週期是 21 天給藥週期。

【0017】 在一個實施例中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包含四至 15 個額外給藥週期（例如，四至十個額外給藥週期（例如，四個額外給藥週期、五個額外給藥週期、六個額外給藥週期、七個額外給藥週期、八個額外給藥週期、九個額外給藥週期或十個額外給藥週期）或 11-15 個額外給藥週期（例如，11 個額外給藥週期、12 個額外給藥週期、13 個額外給藥週期、14 個額外給藥週期或 15 個額外給藥週期））。在特定實施例中，給藥方案包含四個額外給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期是 21天 給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期中之一或多者包含額外單次劑量的雙特異性抗體和額外單次劑量的抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的額外單次劑量在量上與抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C2D1 相等。在一些實施例中，在包含額外劑量的抗 CD79b 抗體藥物結合物的各額外給藥週期的第 1 天向受試者投予額外單次劑量的抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，額外給藥週期中之一者或多者包含額外單次劑量的雙特異性抗體，而不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，雙特異性抗體的額外單次劑量在量上與雙特異性抗體的 C2D1 相

等。在一些實施例中，在包含額外劑量的雙特異性抗體的各額外給藥週期的第1天向受試者投予額外單次劑量的雙特異性抗體。在一些實施例中，給藥方案包含六個或更多個額外給藥週期，其中六個或更多個額外給藥週期中之每一者包含單次劑量的雙特異性抗體，並且其中六個或更多個額外給藥週期中之不超過四者包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物。

【0018】 在又一態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的受試者的方法，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg、1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35

mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），且雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg或約 60 mg；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(b) 第二給藥週期包含單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(c) 第三給藥週期包含單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(d) 第四給藥週期包含單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(e) 第五給藥週期包含單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(f) 第六給藥週期包含單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(g) 第七給藥週期包含單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物；且 (h) 第八給藥週期包含單次劑量 (C8D1)的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中各單次劑量 C2D1-C8D1 的雙特異性抗體等於或大於 C1D3。

【0019】 在一些實施例中，雙特異性抗體的 C1D3 和 C2D1-C8D1 的量大約相等。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1-C6D1 的量大約相等。

【0020】 在又一態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的受試者的方法，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約

0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg、1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），且雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg或約 60 mg；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(b) 第二給藥週期包含單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(c) 第三給藥週期包含單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(d) 第四給藥週期包含單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(e) 第五給藥週期包含單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(f) 第六給藥週期包含單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(g) 第七給藥週期包含單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物；且 (h) 第八給藥週期包含單次劑量 (C8D1)的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中單次劑量 C2D1 的量約等於 C1D3，且各單次劑量 C3D1-

C8D1 的雙特異性抗體小於 C1D3。在一些實施例中，雙特異性抗體的各單次劑量 C3D1-C8D1 是介於約 10 mg 和約 45 mg 之間（例如，介於約 10 mg 和約 40 mg 之間、介於約 10 mg 和約 35 mg 之間、介於約 15 mg 和約 45 mg 之間、介於約 20 mg 和約 45 mg 之間、或介於約 25 mg 和約 45 mg 之間；例如約 30 mg）。

【0021】在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1-C6D1 中之每一者為約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg（例如，介於約 0.5 mg/kg 至約 9 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 8 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 7 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 6 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 4 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 0.5mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、介於約 0.75 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg至約 10 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、或約 1.8 mg/kg）。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1-C6D1 中之每一者為約 1.8 mg/kg。

【0022】在一些實施例中，分別在第一給藥週期的第 1 天、第 8 天和第 15 天或大約第 1 天、第 8 天和第 15 天向受試者投予 C1D1 的雙特異性抗體、C1D2 的雙特異性抗體和 C1D3 的雙特異性抗體。在一些實施例中，在各給藥週期的第 1 天向受試者投予 C1D1-C8D1 的雙特異性抗體。在一些實施例中，在各給藥週期的第 1 天向受試者投予 C1D1-C6D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，各給藥週期是 21 天給藥週期。

【0023】在又一態樣中，本發明提供一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的受試者的方法，該方法包含在包含八個或更

多個給藥週期的給藥方案中，向受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg、1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg或約 60 mg；(b) 第二給藥週期包含單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(c) 第三給藥週期包含單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(d) 第四給藥週期包含單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(e) 第五給藥週期包含單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(f) 第六給藥週期包含單次劑量

(C6D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(g) 第七給藥週期包含單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體並且不包括投予抗CD79b 抗體藥物結合物；且 (h) 第八給藥週期包含單次劑量(C8D1)的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中各單次劑量 C2D1-C8D1 的雙特異性抗體等於或大於 C1D3。

【0024】 在一些實施例中，雙特異性抗體的 C1D3 和 C2D1-C8D1 的量大約相等。

【0025】 在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C2D1-C6D1 的量大約相等。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C2D1-C6D1 中之每一者為約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg（例如，介於約 0.5 mg/kg 至約 9 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 8 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 7 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 6 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 4 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 0.5mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、介於約 0.75 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg至約 10 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、或約 1.8 mg/kg）。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C2D1-C6D1 中之每一者為約 1.8 mg/kg。

【0026】 在一些實施例中，分別在第一給藥週期的第 1 天、第 8 天和第 15 天或大約第 1 天、第 8 天和第 15 天向受試者投予 C1D1 的雙特異性抗體、C1D2 的雙特異性抗體和 C1D3 的雙特異性抗體。在一些實施例中，在各給藥週期的第 1 天向受試者投予 C1D1 和 C2D1-C8D1 的雙特異性抗體。在一些實

施例中，在各給藥週期的第 1 天向受試者投予 C2D1-C6D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，各給藥週期是 21 天給藥週期。

【0027】 在另一態樣中，本發明提供一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的受試者的方法，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，向受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 第一劑量 (C1D1) 和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），且 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg）；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(b) 第二給藥週期包含：(i) 單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約 9mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；和 (ii) 單次劑量 (C2D1) 的抗

CD79b 抗體藥物結合物；(c) 第三給藥週期包含單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(d) 第四個給藥週期包含單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(e) 第五個給藥週期包含單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(f) 第六給藥週期包含單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(g) 第七給藥週期包含單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物；且 (h) 第八給藥週期包含單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 大於 C1D2。

【0028】 在一些實施例中，雙特異性抗體的 C2D1-C8D1 的量大約相等。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1-C6D1 的量大約相等。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1-C6D1 中之每一者為約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg（例如，介於約 0.5 mg/kg 至約 9 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 8 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 7 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 6 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 4 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 0.5mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、介於約 0.75 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg至約 10 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、或約 1.8 mg/kg）。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1-C6D1 中之每一者為約 1.8 mg/kg。在一些實施例中，在 C1D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物

之後投予 C1D1 的雙特異性抗體。在一些實施例中，在 C1D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物之後約七天投予 C1D1 的雙特異性抗體。

【0029】 在一些實施例中，分別在第一給藥週期的第 8 天和第 15 天或大約第 8 天和第 15 天向受試者投予 C1D1 的雙特異性抗體和 C1D2 的雙特異性抗體。在一些實施例中，在各給藥週期的第 1 天向受試者投予 C2D1-C8D1 的雙特異性抗體。在一些實施例中，在各給藥週期的第 1 天向受試者投予 C1D1-C6D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，各給藥週期是 21 天給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包含包含單次劑量的雙特異性抗體的一個或多個額外給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包含包含單次劑量的雙特異性抗體的一至九個額外給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期中之每一者不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實施例中，額外給藥週期中之每一者是 21 天給藥週期。

【0030】 在一些實施例中，當與單獨的雙特異性抗體或抗 CD79b 抗體藥物結合物相比時，雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物在小鼠 NSG:人 WSU-DLCL2 模型系統中具有協同作用。

【0031】 在上述任一態樣之一些實施例中，該方法進一步包含向受試者投予一種或多種額外治療劑。在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑是皮質類固醇或 IL-R6 拮抗劑。在一些實施例中，IL-R6 拮抗劑為托珠單抗。在一些實施例中，托珠單抗以約 8 mg/kg 的單次劑量靜脈內投予受試者，並且其中單次劑量不超過 800 mg。在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑是皮質類固醇。在一些實施例中，皮質類固醇是地塞米松、強體松或甲基培尼皮質醇。在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑包含一種或多種化學治療劑。在一些實施例中，該一種或多種化學治療劑包含環磷醯胺或阿黴素。

【0032】在另一態樣中，本發明提供了一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調）的受試者群體中的細胞激素釋放症候群的發生率的方法，該受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中該方法包含根據本文所述實施例中之任一者的方法向群體中之一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體。

【0033】在另一態樣中，本發明提供了降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調）的受試者群體中的細胞激素釋放症候群的發生率的方法，該受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，該方法包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向群體中之一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg、1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約

10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），並且雙特異性抗體的 C1D3 是 約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg、或約 60 mg；和 (b) 第二給藥週期包含單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 等於或大於 C1D3，其中與沒有投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者的參考群體相比，受試者群體中的不良事件的發生率降低。

【0034】 在進一步的態樣中，本發明提供了一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調）的受試者群體中的細胞激素釋放症候群的發生率的方法，該受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，該方法包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向群體中之一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(ii) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中 C1D1 和 C1D2 的雙特異性抗體各自在 C1D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物之後向受試者投予，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），且雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0

mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg）；且 (b) 第二給藥週期包含：(i) 單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；和 (ii) 單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 大於或等於雙特異性抗體的 C1D2，其中與沒有投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者參考群體相比，受試者群體中的不良事件的發生率降低。

【0035】 在又一態樣中，本發明提供了一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調）的受試者群體中的細胞激素釋放症候群的發生率的方法，該受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，向群體中之一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、

約 2 mg、或約 5 mg），雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg、1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），且雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg或約 60 mg；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(b) 第二給藥週期包含單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(c) 第三給藥週期包含單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(d) 第四給藥週期包含單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(e) 第五給藥週期包含單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(f) 第六給藥週期包含單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(g) 第七給藥週期包含單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物；且 (h) 第八給藥週期包含單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中各單次劑量 C2D1-C8D1 的雙特異性抗體等於或大於 C1D3，並且其中與沒有投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者參考群體相比，受試者群體中的不良事件的發生率降低。

【0036】在又一態樣中，本發明提供了一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調）的受試者群體中的細胞激素釋放症候群的發生率的方法，該受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，向群體中之一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg、1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），且雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg或約 60 mg；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(b) 第二給藥週期包含單次劑量 (C2D1)

的雙特異性抗體和單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(c) 第三給藥週期包含單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(d) 第四給藥週期包含單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(e) 第五給藥週期包含單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(f) 第六給藥週期包含單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(g) 第七給藥週期包含單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物；且 (h) 第八給藥週期包含單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中單次劑量 C2D1 的量約等於 C1D3，且各單次劑量 C3D1-C8D1 的雙特異性抗體小於 C1D3，並且其中與沒有投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者參考群體相比，受試者群體中的不良事件的發生率降低。在一些實施例中，雙特異性抗體的各單次劑量 C3D1-C8D1 是介於約 10 mg 和約 45 mg 之間（例如，介於約 10 mg 和約 40 mg 之間、介於約 10 mg 和約 35 mg 之間、介於約 15 mg 和約 45 mg 之間、介於約 20 mg 和約 45 mg 之間、或介於約 25 mg 和約 45 mg 之間；例如約 30 mg）。

【0037】 在又一態樣中，本發明提供了一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調）的受試者群體中的細胞激素釋放症候群的發生率的方法，該受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，向群體中之一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約

5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg、1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg或約 60 mg；(b) 第二給藥週期包含單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(c) 第三給藥週期包含單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(d) 第四給藥週期包含單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(e) 第五給藥週期包含單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(f) 第六給藥週期包含單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(g) 第七給藥週期包含單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體並且不包括投予抗 CD79b抗體藥物結合物；且 (h) 第八給藥週期包含單次劑量 (C8D1)的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中各單次劑量 C2D1-C8D1 的雙特異性抗體等於或大於

C1D2，並且其中與沒有投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者參考群體相比，受試者群體中的不良事件的發生率降低。

【0038】在另一態樣中，本發明提供了一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調）的受試者群體中的細胞激素釋放症候群的發生率的方法，該受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，向群體中之一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 第一劑量 (C1D1) 和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），且 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg）；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(b) 第二給藥週期包含：(i) 單次劑量

(C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約 9mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；和 (ii) 單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(c) 第三個給藥週期包含單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(d) 第四個給藥週期包含單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(e) 第五個給藥週期包含單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(f) 第六給藥週期包含單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(g) 第七給藥週期包含單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物；且 (h) 第八給藥週期包含單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或大於 C1D2，並且其中與沒有投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者參考群體相比，受試者群體中的不良事件的發生率降低。

【0039】 在一些實施例中，受試者群體中細胞激素釋放症候群的發生率小於或等於約 20%（例如，小於或等於約 18%、小於或等於約 15%、小於或等於至約 14%、小於或等於約 13%、小於或等於約 12%、小於或等於約 11%、小於或等於約 10%、小於或等於約 9%、小於或等於約 8%、小於或等於約 7%、小於或等於約 6%、小於或等於約 5%、小於或等於約 4%、小於或等於約3%、小於或等於約2%、小於或等於約1%；例如，在約 0% 至約 20% 之間、在約 1% 至約 20% 之間、在約 5% 至約 20% 之間、在約 10% 至約 20% 之間、在約 15% 至約 20% 之間、在約 0% 至約 5% 之間、在約 1% 至約 5% 之間、在約 1% 至約 10% 之間、在約 5% 至約 10% 之間、在約 10% 至約 15% 之間或在約 5% 至約 15% 之間；例如，約 20%、約 15%、約 10%、約 7%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1% 或約 0%）。在一些實施例中，受試者群體中細胞激素釋放

症候群的發生率小於或等於約 10%（例如，小於或等於約 9%、小於或等於約 8%、小於或等於約 7%、小於或等於約 6%、小於或等於約 5%、小於或等於約 4%、小於或等於約 3%、小於或等於約 2%、或小於或等於約1%；例如在約 0.1% 至約 10% 之間、在約 0.5% 和約 10% 之間、在約 1% 和約 10% 之間、在約 1% 和約 7% 之間、在約 1% 和約 5%之間、在約 1% 和約 3% 之間、或在約 5% 和約 10% 之間；例如，約 10%、約 7%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1%、或約 0%）。在一些實施例中，受試者群體中細胞激素釋放症候群的發生率小於或等於約 5%（例如，約 1% 至約 5%、約 2% 至約 5%、約 3% 至約 5%、約 4% 至約 5%、約 0% 至約 4%、約 1% 至約 4%、約 2% 至約 4%、約 3% 至約 4%、約 0% 至約 3%、約 1% 至約 3%、約 2% 至約 3%、約 0% 至約 2%、約 1% 至約 2%、或約 0% 至約 1%；例如，約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1%、或約 0%）。在一些實施例中，受試者群體中細胞激素釋放症候群的發生率小於或等於約 3%。在一些實施例中，具有 2 級或更高的細胞激素釋放症候群（由美國移植和細胞治療學會（ASTCT）所定義，2019）的發生率小於或等於約 20%（例如，小於或等於約 18%、小於或等於約 15%、小於或等於至約 14%、小於或等於約 13%、小於或等於約 12%、小於或等於約 11%、小於或等於約 10%、小於或等於約 9%、小於或等於約 8%、小於或等於約 7%、小於或等於約 6%、小於或等於約 5%、小於或等於約 4%、小於或等於約3%、小於或等於約2%、小於或等於約1%；例如，在約 0% 至約 20% 之間、在約 1% 至約 20% 之間、在約 5% 至約 20% 之間、在約 10% 至約 20% 之間、在約 15% 至約 20% 之間、在約 0% 至約 5% 之間、在約 1% 至約 5% 之間、在約 1% 至約 10% 之間、在約 5% 至約 10% 之間、在約 10% 至約 15% 之間或在約 5% 至約 15% 之間；例如，約 20%、約 15%、約 10%、約 7%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1%、或約 0%）。在一些實施例中，具有 2 級或更高的細胞激

素釋放症候群（由 ASTCT 定義）的發生率小於或等於約 5%（例如，約 1% 至約 5%、約 2% 至約 5%、約 3% 至約 5%、約 4% 至約 5%、約 0% 至約 4%、約 1% 至約 4%、約 2% 至約 4%、約 3% 至約 4%、約 0% 至約 3%、約 1% 至約 3%、約 2% 至約 3%、約 0% 至約 2%、約 1% 至約 2%、或約 0% 至約 1%；例如，約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1%、或約 0%）。在一些實施例中，具有 2 級或更高（由 ASTCT 定義）的細胞激素釋放症候群的發生率為約 0%。

【0040】 在一些實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調是 B 細胞增生性失調。在一些實施例中，B 細胞增生性失調是非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)、慢性淋巴球性白血病 (CLL) 或中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)。在一些實施例中，NHL 是彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤（ high-grade B cell lymphoma）、原發性縱隔（胸腺）大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)、彌漫型 B 細胞淋巴瘤、小淋巴細胞淋巴瘤，邊緣區淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤。在一些實施例中，NHL 為復發性或難治性 NHL。在一些實施例中，NHL 為 FL。在一些實施例中，NHL 為 DLBCL。在一些實施例中，NHL 為 MCL。在一些實施例中，DLBCL 為復發性或難治性 DLBCL。在一些實施例中，DLBCL 為里希特轉化。在一些實施例中，FL 為復發性或難治性 FL。在一些實施例中，FL 為轉化的 FL。在一些實施例中，MCL 為復發性或難治性 MCL。在一些實施例中，B 細胞增生性失調是復發性及/或難治性的。

【0041】 在上述任一態樣之一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物是帕羅托珠單抗或抗 CD79b-MC-vc-PAB-MMAE。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物是帕羅托珠單抗。

【0042】 在上述任一態樣之一些實施例中，雙特異性抗體包含抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂包含含有以下六個高度可變區 (HVR) 的第一結合域：(a)

HVR-H1，其包含 GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 APSNLAS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。在一些實施例中，雙特異性抗體包含抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) 重鏈可變 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中所述之 VH 結構域和如 (b) 中所述之 VL 結構域。在一些實施例中，第一結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

【0043】 在上述任一態樣之一些實施例中，雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含含有以下六個 HVR 的第二結合域：(a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 17) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 18) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 19) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列；和 (f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列。在一些實施例中，雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) VH 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95% 的

序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中所述之 VH 結構域和如 (b) 中所述之 VL 結構域。在一些實施例中，第二結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。

【0044】 在一些實施例中，雙特異性抗體包含 (a) 抗 CD20 臂，其包含 (i) 重鏈，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列，和 (ii) 輕鏈，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；以及 (b) 抗 CD3 臂，其包含 (i) 重鏈，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 83 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列，和 (ii) 輕鏈，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列。在一些抗體中，(a) 抗 CD20 臂包含含有 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列的重鏈和含有 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列的輕鏈，且 (b) 抗 CD3 臂包含含有 SEQ ID NO: 83 之胺基酸序列的重鏈和含有 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列的輕鏈。

【0045】 在上述任一態樣之一些實施例中，雙特異性抗體為人源化抗體。在一些實施例中，雙特異性抗體為嵌合抗體。在一些實施例中，雙特異性抗體是結合 CD20 和 CD3 的抗體片段。在一些實施例中，該抗體片段選自由 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及 $(Fab')_2$ 片段所組成之群組。在一些實施例中，雙特異性抗體為全長抗體。在一些實施例中，雙特異性抗體為 IgG 抗體。在一些實施例中，IgG 抗體為 IgG_1 抗體。在一些實施例中，IgG 抗體在胺基酸殘基 N297（EU 編號）處包含導致醣基化缺失的突變。在一些實施例中，胺基酸殘基 N297 處的突變是取代突變。在一些實施例中，胺基酸殘基 N297 處的突變降低 Fc 區的效用 (effector) 功能。在一些實施例中，突變為 N297G 或 N297A 突變。在一些實施例中，雙特異性抗體在 Fc 區中包含減少效用功能的突變。在一些實施例中，該突變為取代突變。在一些實施例中，取代突變位於胺基酸

殘基 L234、L235、D265 及/或 P329（EU 編號）處。在一些實施例中，取代突變選自由下列所組成之群組：L234A、L235A、D265A 和 P329G。

【0046】 在上述任一態樣之一些實施例中，雙特異性抗體包含一個或多個重鏈恆定域，其中，所述一個或多個重鏈恆定域選自：第一 CH1 ($CH1_1$) 結構域、第一 CH2 ($CH2_1$) 結構域、第一 CH3 ($CH3_1$) 結構域、第二 CH1 ($CH1_2$) 結構域、第二 CH2 ($CH2_2$) 結構域及第二 CH3 ($CH3_2$) 結構域。在一些實施例中，該一個或多個重鏈恆定域中之至少一者與另一個重鏈恆定域配對。在一些實施例中，$CH3_1$ 和 $CH3_2$ 結構域分別包含一個隆凸或空腔，其中，$CH3_1$ 結構域中的隆凸或空腔分別位於 $CH3_2$ 結構域的空腔或隆凸中。在一些實施例中，$CH3_1$ 和 $CH3_2$ 結構域在該隆凸和空腔之間的界面處相接。在一些實施例中，$CH2_1$ 和 $CH2_2$ 結構域分別包含一個隆凸或空腔，其中，$CH2_1$ 結構域中的隆凸或空腔分別位於 $CH2_2$ 結構域的空腔或隆凸中。在一些實施例中，$CH2_1$ 和 $CH2_2$ 結構域在該隆凸和空腔之間的界面處相接。

【0047】 在一些實施例中，雙特異性抗體的抗 CD20 臂進一步包含 T366W 和 N297G 取代突變（EU 編號）。在一些實施例中，雙特異性抗體的抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 和 N297G 取代突變（EU 編號）。在一些實施例中，(a) 抗 CD20 臂進一步包含 T366W 和 N297G 取代突變，並且 (b) 抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 和 N297G 取代突變（EU 編號）。

【0048】 在另一態樣中，本發明提供了一種治療患有 NHL 的受試者的方法，該方法包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予帕羅托珠單抗和莫蘇妥珠單抗，其中：(a) 第一給藥週期包含第一劑量 (C1D1) 的莫蘇妥珠單抗、第二劑量 (C1D2) 的莫蘇妥珠單抗和第三劑量 (C1D3) 的莫蘇妥珠單抗，其中莫蘇妥珠單抗的 C1D1 為約 1 mg，莫蘇妥珠單抗的

C1D2 為約 2 mg，且莫蘇妥珠單抗的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg或約 60 mg；且 (b) 第二給藥週期包含單次劑量 (C2D1) 的莫蘇妥珠單抗，其中莫蘇妥珠單抗的 C2D1 等於或大於 C1D3。

【0049】 在又一態樣中，本發明提供了一種治療患有 NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL）的受試者的方法，該方法包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予帕羅托珠單抗和莫蘇妥珠單抗，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 單次劑量 (C1D1) 的帕羅托珠單抗；和 (ii) 第一劑量 (C1D1) 的莫蘇妥珠單抗和第二劑量 (C1D2) 的莫蘇妥珠單抗，其中莫蘇妥珠單抗的 C1D1 和 C1D2 各自在 C1D1 的帕羅托珠單抗之後向受試者投予，其中莫蘇妥珠單抗的 C1D1 為約 1 mg，莫蘇妥珠單抗的 C1D2 為約 2 mg；且 (b) 第二給藥週期包含：(i) 單次劑量 (C2D1) 的帕羅托珠單抗；和 (ii) 單次劑量 (C2D1) 的莫蘇妥珠單抗，其中莫蘇妥珠單抗的 C2D1 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg，並且帕羅托珠單抗的 C1D1 和 C2D2 各自為約 1.8 mg/kg。

【0050】 在進一步的態樣中，本發明提供了一種治療患有 NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL）的受試者的方法，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，向受試者投予帕羅托珠單抗和莫蘇妥珠單抗，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 第一劑量 (C1D1) 的莫蘇妥珠單抗、第二劑量 (C1D2) 的莫蘇妥珠單抗和第三劑量 (C1D3) 的莫蘇妥珠單抗，其中莫蘇妥珠單抗的 C1D1 為約 1 mg，莫蘇妥珠單抗的 C1D2 為約 2 mg，並且莫蘇妥珠單抗的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg或約 60 mg；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的帕羅托珠單抗；(b) 第二給藥週期包含單次劑量 (C2D1) 的莫蘇妥珠單抗和單次劑量 (C2D1) 的帕羅托珠單抗；(c) 第三給藥週期包含單次劑量 (C3D1) 的莫蘇妥珠單抗和單次劑量 (C3D1) 的帕羅托珠單抗；(d) 第四

給藥週期包含單次劑量 (C4D1) 的莫蘇妥珠單抗和單次劑量 (C4D1) 的帕羅托珠單抗；(e) 第五給藥週期包含單次劑量 (C5D1) 的莫蘇妥珠單抗和單次劑量 (C5D1) 的帕羅托珠單抗；(f) 第六給藥週期包含單次劑量 (C6D1) 的莫蘇妥珠單抗和單次劑量 (C6D1) 的帕羅托珠單抗；(g) 第七給藥週期包含單次劑量 (C7D1) 的莫蘇妥珠單抗，並且不包含投予帕羅托珠單抗；且 (h) 第八給藥週期包含單次劑量 (C8D1) 的莫蘇妥珠單抗，並且不包含投予帕羅托珠單抗，其中莫蘇妥珠單抗的各單次劑量 C2D1-C8D1 約等於或小於 C1D3，並且帕羅托珠單抗的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【0051】 在又一態樣中，本發明提供了一種治療患有 NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL）的受試者的方法，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，向受試者投予帕羅托珠單抗和莫蘇妥珠單抗，其中：(a) 第一給藥週期包含第一劑量 (C1D1) 的莫蘇妥珠單抗、第二劑量 (C1D2) 的莫蘇妥珠單抗和第三劑量的莫蘇妥珠單抗，其中莫蘇妥珠單抗的 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），C1D2 介於約 0.05 mg至約 10.0 mg之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg

至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），並且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；(b) 第二給藥週期包含單次劑量 (C2D1) 的莫蘇妥珠單抗和單次劑量 (C2D1) 的帕羅托珠單抗； (c) 第三給藥週期包含單次劑量 (C3D1) 的莫蘇妥珠單抗和單次劑量 (C3D1) 的帕羅托珠單抗； (d) 第四給藥週期包含單次劑量 (C4D1) 的莫蘇妥珠單抗和單次劑量 (C4D1) 的帕羅托珠單抗； (e) 第五給藥週期包含單次劑量 (C5D1) 的莫蘇妥珠單抗和單次劑量 (C5D1)帕羅托珠單抗； (f) 第六給藥週期包含單次劑量 (C6D1) 的莫蘇妥珠單抗和單次劑量 (C6D1) 的帕羅托珠單抗； (g) 第七給藥週期包含單次劑量 (C7D1) 的莫蘇妥珠單抗，並且不包含投予帕羅托珠單抗；且 (h) 第八給藥週期包含單次劑量 (C8D1) 的莫蘇妥珠單抗並且不包含投予帕羅托珠單抗，其中莫蘇妥珠單抗的各單次劑量 C2D1-C8D1 約等於或小於 C1D3 並且各單次劑量帕羅托珠單抗的 C2D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【0052】 在又一態樣中，本發明提供了一種治療患有 NHL 的受試者的方法，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，向受試者投予帕羅托珠單抗和莫蘇妥珠單抗，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 第一劑量 (C1D1) 和第二劑量 (C1D2) 的莫蘇妥珠單抗，其中莫蘇妥珠單抗的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），並且 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg

至約 10.0 mg、 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg）；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的帕羅托珠單抗；(b) 第二個給藥週期包含：(i) 單次劑量 (C2D1) 的莫蘇妥珠單抗，其中莫蘇妥珠單抗的 C2D1 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg或約 60 mg；和 (ii) 單次劑量 (C2D1) 的帕羅托珠單抗；(c) 第三給藥週期包含單次劑量 (C3D1) 的莫蘇妥珠單抗和單次劑量 (C3D1) 的帕羅托珠單抗；(d) 第四給藥週期包含單次劑量 (C4D1) 的莫蘇妥珠單抗和單次劑量 (C4D1) 的帕羅托珠單抗；(e) 第五給藥週期包含單次劑量 (C5D1) 的莫蘇妥珠單抗和單次劑量 (C5D1) 的帕羅托珠單抗；(f) 第六給藥週期包含單次劑量 (C6D1) 的莫蘇妥珠單抗和單次劑量 (C6D1) 的帕羅托珠單抗；(g) 第七給藥週期包含單次劑量 (C7D1) 的莫蘇妥珠單抗，並且不包含投予帕羅托珠單抗；且 (h) 第八給藥週期包含單次劑量 (C8D1) 的莫蘇妥珠單抗，並且不包含投予帕羅托珠單抗，其中莫蘇妥珠單抗的各單次劑量 C2D1-C8D1 約等於或小於 C1D3，並且帕羅托珠單抗的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【0053】 在一些實施例中，NHL 是侵襲性 NHL（例如，新生（de novo）DLBCL、轉化的 FL 或3b 級 FL）。在一些實施例中，NHL 為 DLBCL。在一些實施例中，NHL 為 R/R MCL。

【0054】在一個態樣中，本發明提供一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體的方法，該方法包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 2.0 mg 之間（例如，介於約 0.05 mg 至約 2 mg 之間、介於約 0.1 mg 至約 2 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 2 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 1.5 mg 之間、介於約 0.8 mg 至約 1.2 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 1 mg 之間或介於約 1 mg 至約 2 mg 之間，例如約 0.5 mg、約 0.8 mg、約 0.9 mg、約 1 mg、約 1.1 mg、約 1.2 mg、約 1.5 mg、或約 2 mg），雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 5 mg 之間（例如，介於約 0.1 mg 至約 5 mg 之間、介於約 0.1 mg 至約 4 mg 之間、介於約 0.1 mg 至約 3 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 3 mg 之間、介於約 1 mg 至約 3 mg 之間、介於約 1.5 mg 至約 2.5 mg 之間、介於約 1.8 mg 至約 2.2 mg 之間、介於約 3 mg 至約 5 mg 之間、介於約 2 mg 至約 4 mg 之間或介於約 1 mg 至約 5 mg 之間；例如約 0.5 mg、約 1 mg、約 1.5 mg、約 1.8 mg、約 1.9 mg、約 2 mg、約 2.1 mg、約 2.2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 4 mg、或約5 mg），且雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；且 (b) 第二給藥週期包含：(i) 單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 在量上與 C1D3 大約相等；和 (ii) 單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1 和抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C2D1 各自為約 1.8 mg/kg。

【0055】在另一態樣中，本發明提供一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體的方法，該方法包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg，雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；且 (b) 第二給藥週期包括：(i) 單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 在量上與 C1D3 大約相等；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1 和抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C2D1 各自為約 1.8 mg/kg。

【0056】在另一態樣中，本發明提供一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體的方法，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，向受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 2.0 mg 之間（例如，介於約 0.05 mg 至約 2 mg 之間、介於約 0.1 mg 至約 2 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 2 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 1.5 mg 之間、介於約 0.8 mg 至約 1.2 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 1 mg、或介於約 1 mg 至約 2 mg 之間，例如約 0.5 mg、約 0.8 mg、約 0.9 mg、約 1 mg、約 1.1 mg、約 1.2 mg、約 1.5 mg、或約 2 mg），雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 5 mg 之間（例如，介於約 0.1 mg 至約 5 mg 之間、介於約 0.1 mg 至約 4 mg 之間、介於約 0.1 mg 至約

3 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 3 mg、介於約 1 mg 至約 3 mg 之間、介於約 1.5 mg 至約 2.5 mg 之間、介於約 3 mg 至約 5 mg 之間、介於約 2 mg 至約 4 mg 之間或介於 1 mg 至約 5 mg 之間；例如，約 0.5 mg、約 1 mg、約 1.5 mg、約 1.8 mg、約 1.9 mg、約 2 mg、約 2.1 mg、約 2.2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 4 mg 或約 5 mg），且雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(b) 第二給藥週期包含單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(c) 第三給藥週期包含單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(d) 第四給藥週期包含單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(e) 第五給藥週期包含單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(f) 第六給藥週期包含單次劑量 (C6D1) 雙特異性抗體和單次劑量 (C6D1) 抗 CD79b 抗體藥物結合物；(g) 第七給藥週期包含單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物；且 (h) 第八給藥週期包含單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 在量上大約等於 C1D3，並且其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【0057】 在另一態樣中，本發明提供一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體的方法，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，向受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體和第三劑量的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，C1D2 是介於約 0.05 mg 至約

60 mg 之間，並且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40mg；(b) 第二給藥週期包含單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(c) 第三給藥週期包含單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(d) 第四給藥週期包含單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(e) 第五給藥週期包含單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(f) 第六給藥週期包含單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(g) 第七給藥週期包含單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物；且 (h) 第八給藥週期包含單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 在量上大約等於 C1D3，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【0058】 在一些實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調是 NHL。在一些實施例中，總體反應率為至少 55%（例如，至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%；例如，介於 55% 和 100% 之間、介於 55% 和 90% 之間、介於 55% 和 80% 之間、介於 55% 和 70% 之間、介於 55% 和 65% 之間、介於 55% 和 60% 之間、介於 60% 和 65% 之間、介於 60% 和 70% 之間、介於 60% 和 90% 之間、或介於 70% 和 90% 之間；例如，約 55%、約 60%、約 65%、約 66%、約 67 %、約 68%、約 69%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、或約 95%）。在一些實施例中，總體反應率為至少 65%。在一些實施例中，完全反應率為至少 45%（例如，至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%；例如，介於 45% 和 100% 之間、介於 45%

和 80% 之間、介於 45% 和 60% 之間、介於 45% 和 55% 之間、介於 45% 和 50% 之間、介於 50% 和 55% 之間、介於 50% 和 65% 之間、介於 50% 和 70% 之間、介於 60% 和 70% 之間、或介於 70% 和 90% 之間；例如，約 45%、約 50%、約 53%、約 54%、約 55%、約 56%、約 57、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、或約 95%）。在一些實施例中，完全反應率為至少 55%。

【0059】在一些實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調是侵襲性 NHL（例如，新生 DLBCL、轉化的 FL 或 3b 級 FL）。在一些實施例中，總體反應率為至少 50%（例如，至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%；例如介於 50% 和 100% 之間、介於 50% 和 80% 之間、介於 50% 和 60% 之間、介於 50% 和 55% 之間、介於 55% 和 60% 之間、介於 55% 和 65% 之間、介於 50% 和 70% 之間、介於 60% 和 70%、或介於 70% 和 90% 之間；例如約 50%、約 55%、約 60%、約 61%、約 62%、約 63%、約 64%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、或約 95%）。在一些實施例中，總體反應率為至少 60%。在一些實施例中，完全反應率為至少 35%（例如，至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、或至少 90%；例如，介於 35% 和 100% 之間、介於 35% 和 80% 之間、介於 35% 和 60% 之間、介於 35% 和 55% 之間、介於 35% 和 50% 之間、介於 35% 和 45% 之間、介於 40% 和 60% 之間、介於 45% 和 50% 之間、介於 45% 和 55% 之間、介於 45% 和 60% 之間、或介於 50% 和 70% 之間；例如，約 35%、約 40%、約 45% 、約 46%、約 47%、約 48%、約 49%、約 50%、約 55%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、或約 95%）。在一些實施例中，完全反應率為至少 45%。

【0060】在一些實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調是 NHL，並且其中受試者群體是 CAR-T 後受試者（例如，在投予第一研究治療（例如，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體及/或抗 CD79b 抗體藥物結合物；例如，莫蘇妥珠單抗及/或帕羅托珠單抗）之前至少 30 天用 CAR-T 療法治療的患者）。在一些實施例中，總體反應率為至少 50%（例如，至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%；例如介於 50% 和 100% 之間、介於 50% 和 80% 之間、介於 50% 和 60% 之間、介於 50% 和 55% 之間、介於 55% 和 60% 之間、介於 55% 和 65% 之間、介於 50% 和 70% 之間、介於 60% 和 70%、或介於 70% 和 90% 之間；例如約 50%、約 55%、約 56%、約 57%、約 58%、約 59%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、或約 95%）。在一些實施例中，總體反應率為至少 55%。在一些實施例中，完全反應率為至少 20%（例如，至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、或至少 90%；例如，介於 20% 和 100% 之間、介於 20% 和 80% 之間、介於 20% 和 60% 之間、介於 20% 和 40% 之間、介於 20% 和 30% 之間、介於 20% 和 25% 之間、介於 25% 和 30% 之間、介於 25% 和 35% 之間、介於 25% 和 50% 之間、介於 30% 和 60% 之間、或介於 50% 和 70% 之間；例如，約 20%、約 25%、約 26% 、約 27%、約 28%、約 29%、約 30%、約 31%、約 35%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%）。在一些實施例中，完全反應率為至少 25%。

【0061】在一些實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調是 FL。在一些實施例中，總體反應率為至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 98%、或至少 99%；例如，介於 80% 和 100% 之間、介於 80% 和 95% 之間、介於 80% 和 90% 之間、介於 80% 和 85% 之間、介於 85% 和

95% 之間、介於 90% 和 100% 之間或介於 95% 和 100% 之間；例如、約 80%、約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、或約100%）。在一些實施例中，總體反應率為至少 90%。在一些實施例中，完全反應率為至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 98%、或至少 99%；例如，介於 80% 和 100% 之間、介於 80% 和 95% 之間、介於 80% 和 90% 之間、介於 80% 和 85% 之間、介於 85% 和 95% 之間、介於 90% 和 100% 之間或介於 95% 和 100% 之間；例如、約 80%、約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、或約 100%）。在一些實施例中，完全反應率為至少 90%。

【0062】 在一些實施例中，雙特異性抗體是莫蘇妥珠單抗。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物是帕羅托珠單抗。

【0063】 在任一上述態樣之一些實施例中，該受試者為人。

【圖式簡單說明】

【0064】 本申請文件中包含至少一張彩色附圖。專利局將根據要求提供帶有彩色附圖的本專利或專利申請的副本並收取必要的費用。

圖 1 是示出在補充有人周邊血單核細胞 (PBMC) 的 NSG 小鼠中抗 CD20/抗 CD3 T 細胞依賴性雙特異性 (TDB) 抗體 (CD20 TDB)+/-抗 CD79b (SN8v28)-MC-vc-PAB-MMAE (anti-CD79b-MC-v-PAB-MMAE) 對抗 WSU-DLCL2 B 細胞淋巴瘤細胞的組合療效的圖。從最左上方至最右下方，線條的順序是 5 mg/kg CD20 TDB + 無 PBMC、載劑 + PBMC、1 mg/kg CD20 TDB + PBMC、0.5 mg/kg CD20 TDB + PBMC，5 mg/kg CD20 TDB + PBMC、抗 CD79b-MC-v-

PAB-MMAE + PBMC、抗 CD79b-MC-v-PAB-MMAE + 無 PBMC、抗 CD79b-MC-v-PAB- MMAE + 0.5 mg/kg CD20 TDB + PBMC、和抗 CD79b-MC-v-PAB-MMAE + 1 mg/kg CD20 TDB + PBMC。

圖 2 是示出如實例 1 中所述治療的個體小鼠的腫瘤體積隨時間變化的一系列圖。特定而言，子圖 1 對應於載劑 + PBMC；子圖 2 對應於 5 mg/kg CD20 TDB + 無 PBMC；子圖 3 對應於 0.5 mg/kg CD20 TDB + PBMC；子圖 4 對應於 1 mg/kg CD20 TDB + PBMC；子圖 5 對應於 5 mg/kg CD20 TDB + PBMC；子圖 6 對應於抗 CD79b-MC-v-PAB-MMAE + 無 PBMC；子圖 7 對應於抗 CD79b-MC-v-PAB-MMAE + PBMC；子圖 8 對應於抗 CD79b-MC-v-PAB-MMAE + 0.5 mg/kg CD20 TDB + PBMC；且子圖 9 對應於抗 CD79b-MC-v-PAB-MMAE + 1 mg/kg CD20 TDB + PBMC。子圖 2-9 中的虛線是指參考擬合（子圖 1 中的載劑 + PBMC 的參考擬合）。子圖 2-9 中的黑色實線是指資料與每個相應子圖的擬合。

圖 3 提供描繪實例 2 中所述研究設計的概覽的影像。2L+ = 二線或之後；approx. = 大約； BR = 苯達莫司汀加利妥昔單抗；DLBCL = 彌漫型大 B 細胞淋巴瘤；FL = 濾泡性淋巴瘤；Pola =帕羅托珠單抗；R = 隨機化；R/R = 復發性的或難治性的。

圖 4 是描繪如實例2中所述的反應評估排程的概覽的影像。BR = 苯達莫司汀加利妥昔單抗；CT = 電腦斷層攝影（掃描）；PET-CT = 正電子發射斷層攝影術-電腦斷層攝影術（掃描）；Pola =帕羅托珠單抗。

圖 5 是描繪在組 A、B 和 C 的劑量遞增階段期間莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗的給藥的影像，如實例2中所述。DL_1-DL_3表示莫蘇妥珠單抗雙步分級劑量水平 1-3。C = 週期（參考組/組群「C」除外）； D=天；DL=劑量水平；DLT=劑量-限制毒性；PV=帕羅托珠單抗；MAD=最大評估劑量。

圖 6 是描繪組 A 的劑量限制性毒性 (DLT) 給藥和評估期的排程的流程圖，如實例2中所述。

圖 7 是描繪組 B 的 DLT 給藥和評估期的排程的流程圖，如實例2中所述。

圖 8 是描繪組 C 的 DLT 給藥和評估期的排程的流程圖，如實例2中所述。

圖 9 是描繪初始研究治療的持續時間的方案和在如實例 2 中所述研究治療的初始八個週期之後，使用單獨的莫蘇妥珠單抗或莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗再治療或繼續研究治療選項的流程圖。

圖 10 是表格，其報告在莫蘇妥珠單抗與帕羅托珠單抗組合治療研究的 22 個可安全評估的患者中與莫蘇妥珠單抗相關的所有不良事件的頻率。表格頂行中報告的劑量反映了莫蘇妥珠單抗的 C1D1、C1D2 和 C1D3 劑量。

圖 11 是表格，其報告在莫蘇妥珠單抗與帕羅托珠單抗組合治療研究的 22 個可安全評估的患者中與帕羅托珠單抗相關的所有不良事件的頻率。表格頂行中報告的劑量反映了莫蘇妥珠單抗的 C1D1、C1D2 和 C1D3 劑量。

圖 12A 和 12B 是描繪抗 CD20/CD3 組合治療後代表性細胞激素含量的系列圖。圖 12A 描繪了培養物上清液中的 IFNγ 含量，且圖 12B 描繪了培養物上清液中的 TNFα 含量。來自兩個健康供體（HD-1 和 HD-2）的經純化的 PBMC 用 100 ng/mL 的抗 CD20/CD3 雙特異性抗體和另一種如所示的測試品處理。帕羅托珠單抗、帕羅托珠單抗抗體或 gD-vcMMAE 的濃度為 μg/mL，而游離 MMAE 的濃度為 nM，如所標記的。測定進行了兩次；顯示出平均細胞激素含量。

圖 13 是描繪抗 CD20/CD3 組合治療後 T 細胞活化的一系列圖。來自兩個健康供體（HD-1 和 HD-2）的經純化的 PBMC 用 100 ng/mL 的抗 CD20/CD3 雙特異性抗體和另一種如所示的測試品處理。帕羅托珠單抗、帕羅托珠單抗抗體或 gD-vcMMAE 的濃度為 μg/mL，而游離 MMAE 的濃度為 nM。T 細胞活化被量

化為 CD69+/CD25+ 細胞 在總 CD8+ T 細胞中的百分比。測定進行了兩次；顯示出平均值。

【實施方式】

序列表

【0065】本申請包含序列表，該序列表已經以 ASCII 格式以電子方式提交，並以引用方式以其全部內容併入本文。該 ASCII 複本創建於 2021 年 10 月 29 日，命名為 50474-227TW3_Sequence_Listing_10_29_21_ST25，且大小為 36,330 位元組。

I. 一般技術

【0066】本文所述或引用之技術和程序為本領域中的技術人員一般眾所周知並通常使用常規方法來實施的，例如，以下文獻中所述之得到廣泛應用的方法：Sambrook 等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press，Cold Spring Harbor，N.Y.；*Current Protocols in Molecular Biology*（F.M.Ausubel 等人主編 (2003)）；叢書 *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.)：*PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson，B.D.Hames 和 G.R.Taylor 主編 (1995))，Harlow 和 Lane 主編 (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*，及 *Animal Cell Culture* (R.I.Freshney 主編 (1987))；*Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait 主編，1984)；*Methods in Molecular Biology*，Humana Press；*Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E.Cellis 主編，1998) Academic Press；*Animal Cell Culture* (R.I.Freshney 主編，1987)；*Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather 和 P.E.Roberts，1998) Plenum Press；*Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle，

J.B.Griffiths 和 D.G.Newell 主編，1993-8) J. Wiley and Sons；*Handbook of Experimental Immunology* (D.M.Weir 和 C.C.Blackwell 主編)；*Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M.Miller 和 M.P. Calos 主編，1987)；*PCR: The Polymerase Chain Reaction* (Mullis 等人主編，1994)；*Current Protocols in Immunology* (J.E.Coligan 等人主編，1991)；*Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999)；*Immunobiology* (C.A.Janeway 和 P. Travers，1997)；*Antibodies* (P. Finch，1997)；*Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty. 主編，IRL Press，1988-1989)；*Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd 和 C. Dean 主編，Oxford University Press，2000)；*Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow 和 D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press，1999)；*The Antibodies* (M. Zanetti 和 J. D. Capra 主編，Harwood Academic Publishers，1995)；及 *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T.DeVita 等人主編，J.B.Lippincott Company，1993)。

II.界定

【0067】 應當理解，本文所述之本發明的方面和實施例包括「包含」方面和實施例、「由其組成」和「基本上由其組成」。如本文所用，單數形式的「一種 (a)」、「一個 (an)」和「該 (the)」包括複數指示內容，除非上下文指出。

【0068】 如本文所用，術語「約」係指本技術領域技術人員易於知曉的各個值的通常誤差範圍。本文提及「約」值或參數包括 (和描述) 針對該值或參數本身的實施例。

【0069】 在本文中可互換使用的生物標記在生物樣本中的「含量」、「水平」或「表現水平」為可偵檢水平。「表現」通常係指將訊息 (例如，基因編碼及/或表觀遺傳之訊息) 轉換為細胞中存在並在其中起作用之結構的過

程。因此，如本文所用，「表現」可以指轉錄為多核苷酸、轉譯為多肽或甚至多核苷酸和/或多肽修飾（例如，多肽的轉譯後修飾）。經轉錄之多核苷酸、經轉譯之多肽或多核苷酸和/或多肽修飾（例如，多肽的轉譯後修飾）的片段也應視為已得到表現，無論它們來源於藉由選擇性剪接或降解的轉錄本生成的轉錄本，還是來源於多肽的轉譯後加工（例如，藉由蛋白水解實現）。「表現出之基因」包括那些以 mRNA 的形式轉錄成多核苷酸，然後轉譯成多肽的基因，以及那些轉錄成 RNA 但未被轉譯成多肽的基因（例如，轉移和核糖體 RNA）。表現水平可藉由本領域的技術人員已知並且在本文中揭示的方法進行測量。

【0070】 在樣本中，本文所述之各種生物標記的存在及/或表現水平/含量可藉由多種方法進行分析，其中，許多方法是本領域中已知的並且得到技術人員的理解，包括但不限於：免疫組織化學 (「IHC」)、西方墨點分析、免疫沉澱、分子結合測定、ELISA、ELIFA、螢光活化細胞分選 (「FACS」)、MassARRAY、蛋白質體學、基於血液的定量測定 (例如，血清 ELISA)、生化酶活性測定、原位雜交、螢光原位雜交 (FISH)、Southern 分析、Northern 分析、全基因體定序、大規模平行 DNA 定序 (例如，次世代定序)、NANOSTRING®、包括定量實時 PCR 的聚合酶鏈鎖反應 (PCR) (qRT-PCR) 及其他擴增類型的檢測方法 (例如，分支 DNA、SISBA、TMA 等)、RNA-seq、微陣列分析、基因表現譜分析及/或基因表現系列分析 (「SAGE」) 以及可藉由蛋白質、基因及/或組織陣列分析進行的多種測定中的任一種。也可使用多重免疫測定，例如，可從 Rules Based Medicine 或 Meso Scale Discovery (「MSD」) 獲得的那些測定法。

【0071】 術語「癌症」和「癌性」係指或描述哺乳動物中通常以不受調控的細胞生長為特徵的生理狀況。癌症的實例包括但不限於血液癌症，例如成熟 B 細胞癌，諸如非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)，其可能是復發性及/或難治性

NHL，例如彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)，其可能是復發性及/或難治性 DLBCL，濾泡性淋巴瘤 (FL)，其可能是復發性及/或難治性 FL 及/或轉化 FL，以及被套細胞淋巴瘤 (MCL)，其可能是復發性及/或難治性 MCL。DLBCL 包括里希特轉化、生發中心 B 細胞樣 (GCB) DLBCL 和活化 B 細胞樣 DLBCL。癌症的其他具體實例包括急性髓性白血病 (AML)、慢性淋巴性白血病 (CLL)、邊緣區淋巴瘤 (MZL)、小淋巴細胞白血病 (SLL)、淋巴漿細胞性淋巴瘤 (LL)、華氏巨球蛋白血症 (WM)、中樞神經系統淋巴瘤(CNSL)、伯基特淋巴瘤 (BL)、B 細胞幼淋巴球性白血病、脾邊緣區淋巴瘤、毛細胞白血病、無法分類的脾淋巴瘤/白血病、脾彌漫型紅髓小 B 細胞淋巴瘤、毛細胞白血病變異體、重鏈病、α 重鏈病、γ 重鏈病、μ 重鏈病、漿細胞骨髓瘤、骨孤立性漿細胞瘤、骨外漿細胞瘤、黏膜相關淋巴組織結外邊緣區淋巴瘤（MALT 淋巴瘤）、結邊緣區淋巴瘤、小兒淋巴結邊緣區淋巴瘤、小兒濾泡性淋巴瘤、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤、富含 T 細胞/組織細胞的大 B 細胞淋巴瘤、中樞神經系統的原發性 DLBCL、原發性皮膚 DLBCL，腿型、老年人 EBV 陽性 DLBCL、慢性炎症相關的 DLBCL、淋巴瘤樣肉芽腫、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、漿母細胞淋巴瘤淋巴瘤、HHV8 相關多中心 Castleman 病中出現的大 B 細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤：無法分類且具有介於 DLBCL 和 伯基特淋巴瘤之間的特徵的 B 細胞淋巴瘤、以及無法分類且具有介於 DLBCL 和典型何杰金氏淋巴瘤之間的特徵的 B 細胞淋巴瘤。癌症的進一步實例包括但不限於癌、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴樣惡性腫瘤，包括 B 細胞淋巴瘤。此類癌症的更具體實例包括但不限於多發性骨髓瘤 (MM)；低惡性度/濾泡性 NHL；小淋巴細胞 (SL) NHL；中惡性度/濾泡性 NHL；中惡性度彌漫型 NHL；高惡性度免疫母細胞 NHL；高惡性度淋巴母細胞 NHL；高惡性度小非裂解細胞 NHL；大塊病

NHL；愛滋病相關淋巴瘤；和急性淋巴母細胞白血病（ALL）；慢性骨髓母細胞白血病；和移植後淋巴組織增生性病症 (PTLD)。在一些實施例中，NHL 可以包括侵襲性 NHL，包括新生 DLBCL、轉化的 FL 和 3b 級 FL。

【0072】 如本文所用，術語「腫瘤」係指所有贅生性細胞生長及增殖，無論惡性或良性，及所有癌前及癌性細胞及組織。如本文中所提及，術語「癌症」、「癌性」、「細胞增生性失調」、「增生性病症」及「腫瘤」不相互排斥。

【0073】 「病症」為將受益於治療之任何病況，其包括但不限於包括使哺乳動物易患相關病症的病理性病況之慢性及急性病症或疾病。

【0074】 術語「細胞增殖性病症」及「增殖性病症」係指與某種程度的異常細胞增殖相關之病症。在一個具體實例中，細胞增殖性病症為癌症。在另一實施例中，細胞增生性失調為腫瘤。

【0075】 術語「B 細胞增生性失調」或「B 細胞惡性腫瘤」是指與某種程度的異常 B 細胞增殖相關的疾病，包括例如淋巴瘤、白血病、骨髓瘤和骨髓增生異常症候群。在一個實施例中，B 細胞增生性失調是淋巴瘤，諸如非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)，包括例如復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如復發性或難治性 DLBCL）、FL（例如復發性或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發或難治性 MCL）。在另一實施例中，B 細胞增生性失調是白血病，諸如慢性淋巴細胞白血病 (CLL)。在又一實施例中，B 細胞增生性失調是中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)。

【0076】 如本文中所使用的「治療 (treatment)」（及其語法變異體，諸如「治療 (treat)」或「治療 (treating)」），係指試圖改變受治療個體之疾病自然病程的臨床干預，並且可進行預防或在臨床病理過程中執行。期望之治療效果包括但不限於預防疾病之發生或複發、減輕症狀、減輕疾病之任何直接或間接

病理後果、預防轉移、降低疾病進展之速度、改善或減輕疾病狀態、緩解或改善預後。在一些實施例中，本發明可延遲疾病之發展或減慢疾病之進展。

【0077】 如本文所用，「投予」係指給予受試者一定劑量的化合物（例如，抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體）或組成物（例如，醫藥組成物，例如包含抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的醫藥組成物）的方法。本文所述之方法中所用的化合物及/或組成物可藉由例如，靜脈內（例如，藉由靜脈內輸注）、皮下、肌內、皮內、經皮、動脈內、腹膜內、病灶內、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、外用、瘤內、腹膜、結膜下、囊內、黏膜、心包內、臍內、眼內、口服、外用、局部、經吸入、經注射、經輸注、經連續輸注、經局部直接灌注浴靶細胞、經導管、經灌洗、經乳脂或經脂質組成物進行投予。投予方法可以根據多種因素而變化（例如，投予之化合物或組成物以及待治療之病狀、疾病或疾患的嚴重程度）。

【0078】 本文所述之治療劑的「固定」或「統一」劑量（例如，抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體）係指無需考慮患者的體重或體表面積 (BSA)，即對受試者投予的劑量。因此，固定或統一劑量不以 mg/kg 或 mg/m^2 的劑量提供，而以治療劑的絕對量（例如，mg）提供。

【0079】 「受試者」、「患者」或「個體」為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於靈長類動物（例如人類和非人類靈長類動物諸如猴子）、馴養動物（例如牛、羊、貓、狗和馬）、兔和嚙齒動物（例如小鼠和大鼠）。在某些實施例中，受試者、患者或個體為人類。

【0080】 「CAR-T 後之受試者」或「CAR-T 後之患者」是先前已接受 CAR-T（嵌合抗原受體 T 細胞）療法治療的受試者或患者。通常，受試者或患者在投予隨後的非 CAR-T 治療之前也經歷了最短的等待期。在一些實施例

中，CAR-T 後之受試者或患者在首次投予非 CAR-T 治療前至少 30 天接受 CAR-T 治療。在一些實施例中，非 CAR-T 治療是抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗）、抗 CD79b 抗體藥物結合物（例如，帕羅托珠單抗）或其組合。

【0081】 如本文所用，「完全反應」或「CR」係指所有靶病灶（即，所有疾病跡象）消失。

【0082】 如本文所用，「部分反應」或「PR」是指靶病灶的最長直徑 (SLD) 之和相比於基線 SLD 減小至少 30%，或靶病灶的直徑之乘積 (SPD) 相比於基線 SPD 減小至少 50%。

【0083】 如本文所用，「客觀反應率」(ORR) 係指完全反應 (CR) 率與部分反應 (PR) 率之和。

【0084】 如本文所用，「客觀反應持續時間」(DOR) 被定義為從記錄的對疾病進展的客觀反應首次出現到發生疾病進展或末次接受治療後 30 天內因任何原因死亡 (以先到者為準) 的時間。

【0085】 「持續反應」係指停止治療後對減少腫瘤生長的持續作用。例如，與投予階段開始時的尺寸相比，腫瘤尺寸可保持不變或減小。於一些實施例中，持續反應的持續時間至少與治療持續時間相同，或為治療持續時間的至少 1.5 倍、2.0 倍、2.5 倍或 3.0 倍。

【0086】 對藥物治療和類似措詞產生的受試者的「有效反應」或受試者的「反應」係指賦予具有或患有疾病或疾患（諸如癌症）風險的受試者的臨床或治療獲益。於一個實施例中，此類益處包括以下一項或多項：延長存活期 (包括總存活期及疾病無惡化存活期)；產生客觀反應 (包括晚期反應或部分反應)；或改善癌症之徵象或症候。

【0087】 對治療「無有效反應」之受試者係指不具有以下項中任一者之受試者：延長存活期 (包括總存活期和疾病無惡化存活期)、產生客觀反應 (包括晚期反應或部分反應)；或改善癌症之徵象或症候。

【0088】 如本文所用，「存活期」係指受試者仍存活，包括總存活期以及無惡化存活期。

【0089】 如本文所用，「總存活率 (overall survival)」(OS) 係指一組受試者在特定時間段 (例如，從診斷或治療開始算起的 1 年或 5 年) 後仍然存活的百分比。

【0090】 如本文所用，「無惡化存活期」 (PFS) 係指在治療期間和之後待治療的疾病未惡化的時間長度。無惡化存活期可包括受試者發生完全反應或部分反應的時間以及受試者疾病無變化的時間。

【0091】 如本文所用，「疾病無變化」或「SD」係指以治療開始以來的最小 SLD 為參考，標靶病徵既未萎縮至滿足 PR 的要求又未增大至滿足 PD 的要求。

【0092】 如本文所用，「疾病進展」或「PD」係指從治療開始以來記錄的靶病灶的 SLD 之和相比於最小 SLD 增加至少 20%，或靶病灶的 SPD 之和相比於最小 SPD 增加至少 50% 或出現一個或多個新病灶。

【0093】 如本文所使用，病症或疾病的「延遲進展」意旨延緩、阻礙、減緩、延遲、穩定及/或推遲疾病或病症（例如 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調，例如 NHL（例如 DLBCL、FL、或 MCL））） 的發展。此延緩可具有不同時間長度，視所治療之疾病及/或個體之病史而定。如熟習此項技術者顯而易見，充分或顯著延遲可實際上涵蓋預防，使得該個體不發展該疾病。舉例而言，可延緩晚期癌症，諸如癌轉移發展。

【0094】「減少或抑制」係指導致總體降低例如 20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或更大的能力。在某些實施例中，減少或抑制可以指相對於使用非分級給藥方案用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療，使用本發明的分級劑量遞增給藥方案用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療後，減少或抑制不希望的事件，諸如細胞激素驅動的毒性（例如，細胞激素釋放症候群 (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)、嗜中性球減少症、血小板減少症、肝酶升高及/或中樞神經系統 (CNS) 毒性。在其他實施例中，減少或抑制可涉及經抗體 Fc 區介導的抗體效用功能，此類效用功能具體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-依賴性細胞吞噬作用 (ADCP)。

【0095】如本文所用，術語「減少或抑制癌症復發」係指減少或抑制腫瘤或癌症復發或腫瘤或癌症進展。

【0096】「延長存活期」係指接受治療的受試者相對於未經治療的受試者（例如，相對於未經藥物治療的受試者）、或相對於未以指定水平表現生物標記的受試者及/或相對於接受已批准的抗腫瘤藥物治療的受試者，總存活期或無惡化存活期增加。客觀反應係指可測量的反應，包括完全反應或部分反應。

【0097】除非另有說明，否則如本文所使用之術語「蛋白質」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然蛋白質，該脊椎動物包括哺乳動物，諸如靈長類動物（例如，人類）和嚙齒動物（例如，小鼠和大鼠）。該術語涵蓋「全長」未經加工的蛋白質以及在細胞中加工產生的任何形式的蛋白質。該術語亦涵蓋天然生成之蛋白質變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。

【0098】本文中的術語「抗體」以最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，只要其等展示出預期抗原結合活性即可。

【0099】「抗體片段」係指除完整抗體以外的分子，其包含結合完整抗體所結合抗原之完整抗體的一部分。抗體片段之實例包括(但不限於) Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、二價抗體、線性抗體、單鏈抗體分子（例如scFv）及自抗原片段形成的多特異性抗體。

【0100】術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用，係指具有與天然抗體結構實質上類似的結構之抗體或具有含有本文定義的 Fc 區的重鏈之抗體。

【0101】「結合域」意指與目標表位、抗原、配體或受體特異性結合的化合物或分子的一部分。結合域包括但不限於抗體（例如，單株、多株、重組、人源化及嵌合抗體）、抗體片段或其部分（例如，Fab 片段，Fab'_2、scFv抗體、SMIP、域抗體、雙抗體、微抗體、scFv-Fc、親合體 (affibody)、奈米抗體及抗體之 VH 結構域及/或 VL 結構域）、受體、配體、適體、及具有確定結合配偶體的其他分子。

【0102】本文中的術語「Fc 區域」，用於定義包含至少一部分恆定區域的免疫球蛋白重鏈的 C 端區域。該術語包括天然序列 Fc 區域和變異體 Fc 區域。在一個實施例中，人 IgG 重鏈 Fc 區域從 Cys226 或 Pro230 延伸至重鏈之羧基端。然而，Fc 區域的 C 端離胺酸 (Lys447) 可以存在或可以不存在。除非本文另有說明，否則 Fc 區域或恆定區中胺基酸殘基之編號根據 EU 編號系統 (也稱為 EU 指數) 進行，如 Kabat 等人所述 (Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991) (另見上文)。

【0103】抗體之「類別 (class)」係指為其重鏈所具有的恆定域或恆定區之類型。有五大類抗體： IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且彼等中的幾種可進一步分為次類 (同型 (isotype))，例如 IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1 及 IgA_2。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定域分別稱為 α、δ、ε、γ 及 μ。

【0104】如本文所用，術語 IgG「同功型」或「亞型」係指由其恆定區的化學和抗原特性所定義之免疫球蛋白的任何亞型。

【0105】「骨架 (framework)」或「FR」係指除高度可變區 (hypervariable region) (HVR) 殘基之外的可變域殘基。可變域之 FR 通常由四個 FR 域組成：FR1、FR2、FR3、及 FR4。因此，HVR 及 FR 序列通常以如下順序出現在 VH (或 VL) 中： FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0106】「人共通骨架」是代表一系列人免疫球蛋白 VL 或 VH 骨架序列中最常見的胺基酸殘基的骨架。通常，人免疫球蛋白 VL 或 VH 序列的選擇來自可變域序列的次群組。通常，序列的亞組是如 Kabat 等人在 *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (第 5 版，NIH Publication 91-3242，Bethesda MD (1991)，第 1-3 卷) 中所述之亞組。在一實施例中，對於 VL 而言，亞組為如 Kabat 等人*在上述文獻中*所述之亞組 κ I。於一個實施例中，對於 VH，亞組為如 Kabat 等人在上述文獻中所述之亞組 III。

【0107】「受體人框架 (acceptor human framework)」為本文中之目的是如下述定義的衍生自人免疫球蛋白框架或人共有框架、包含輕鏈可變域 (VL) 框架或重鏈可變域 (VH) 框架的胺基酸序列之框架。「衍生自 (derived from)」人免疫球蛋白框架或人共有框架的受體人框架可包含與此等為相同的胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列的變更。在一些實施例中，胺基酸變化數為 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 受體人類框架與 VL 人類免疫球蛋白框架序列或人類共同框架序列的序列相同。

【0108】「人源化 (humanized)」抗體係指包含來自非人 HVR 之胺基酸殘基及來自人 FR 之胺基酸殘基之嵌合抗體。在某些實施例中，人源化抗體可包含實質上所有至少一個（且通常兩個）可變域，其中所有或實質上所有 HVR (例如 CDR) 對應於非人抗體之其等，及所有或實質上所有 FR 對應對於人抗體之其等。人源化抗體視情況可包含衍生自人抗體之抗體恆定區之至少一部分。抗體 (例如非人抗體) 之「人源化形式 (humanized form)」係指已經歷人源化之抗體。

【0109】「人抗體 (human antibody)」為具有胺基酸序列之抗體，該胺基酸序列對應於由人或人體細胞產生或自利用人抗體譜系 (antibody repertoire) 或其他人抗體編碼序列之非人來源衍生之抗體之胺基酸序列。人抗體的該定義特定地排除包含非人抗原結合殘基之人源化抗體。人抗體可使用本領域中已知的各種技術（包括噬菌體顯示庫）來生產。Hoogenboom 和 Winter，*J. Mol. Biol.*，227: 381 (1991)；Marks 等人，*J. Mol. Biol.*，222: 581 (1991)。可用於製備人單株抗體之方法也描述於：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)。另見 van Dijk 和 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.,* 5: 368-74 (2001)。可藉由將抗原投予轉基因動物來製備人抗體，該轉基因動物已被改造以反應於抗原攻擊而產生此等抗體，但其內源基因座已失去功能，例如，異源小鼠（參見例如關於 XENOMOUSE™ 技術之美國第 6,075,181 和 6,150,584 號專利）。關於藉由人 B 細胞融合瘤技術產生之人抗體，另見例如，Li 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)。

【0110】 術語"嵌合"抗體是指其中重鏈和/或輕鏈的一部分源自特定來源或物種，而重鏈及/或輕鏈的其餘部分源自不同來源或物種的抗體。

【0111】 術語「可變區 (variable region)」或「可變域 (variable domain)」係指參與抗體與抗原結合的抗體重鏈或輕鏈之域。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的結構，且每個域均包含四個保守性框架區 (FR) 及三個高度可變區 (HVR)。（例如參見 Kindt 等人，*Kuby Immunology*，第6 版，W.H. Freeman and Co.，第 91 頁 (2007)。） 單個 VH 或 VL 域可能足以賦予抗原結合特異性。此外，可以使用 VH 或 VL 域從結合抗原的抗體中分離結合特定抗原的抗體，以分別篩選互補 VL 或 VH 域的文庫。參見，例如，Portolano 等人，*J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson 等人，*Nature* 352:624-628 (1991)。

【0112】 如本申請所用，術語「高度可變區」或「HVR」是指抗體可變域的每個區域，該區域在序列中是個高度變異的（「互補性決定區」或「CDR」）和/或形成結構上定義的環（「高度可變環」）和/或包含抗原接觸殘基（「抗原接觸處」）。一般而言，抗體包含六個 HVR；三個在 VH 中（H1、H2、H3），及三個在 VL 中（L1、L2、L3）。在本文中，例示性 HVR 包括：

(a) 高度可變環存在於胺基酸殘基 26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)、及 96-101 (H3) 處 (Chothia 及 Lesk，*J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))；

(b) CDR 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) (Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第 5 版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))；

(c) 抗原接觸處存在於胺基酸殘基 27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2) 及 93-101 (H3) (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)。

【0113】 除非另有說明，否則可變域中之 HVR 殘基及其他殘基 (例如 FR 殘基) 在本文中係根據 Kabat 等人（同前述）編號。

【0114】 「免疫結合物」是與一個或多個異源分子結合之抗體，其包括但不限於細胞毒性劑。在某些實施例中，免疫結合物是抗體藥物結合物。在某些實施例中，抗體藥物結合物是抗 CD79b 抗體藥物結合物，諸如帕羅托珠單抗、抗 CD79b-MC-vc-PAB-MMAE、或 US 8,088,378 及/或 US 2014/0030280 中所述之抗 CD79b 抗體藥物結合物。

【0115】 「分離的」抗體是從其自然環境的組分中分離出來之抗體。在一些實施例中，將抗體純化至大於 95% 或 99% 純度，藉由 (例如) 電泳 (例如 SDS-PAGE、等電位聚焦 (IEF)、毛細管電泳) 或層析 (例如，離子交換或反相 HPLC) 來測定。關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)。

【0116】 如本文所用的術語「單株抗體」係指獲自實質上同源抗體群體之抗體，即包含群體的個體抗體是相同的和/或結合相同的表位，除了例如含有天然生成之突變或於單株抗體製劑生產過程中產生的可能的變異體抗體之外，此等變異體通常係以少量存在。與通常包括針對不同決定位 (抗原決定基) 之不同抗體之多株抗體製劑相反，單株抗體製劑之每個單株抗體係針對於抗原上的單一決定位。因此，修飾詞「單株」表示抗體之特徵係獲自實質上同質之抗體

群體，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。例如，意欲根據本發明使用的單株抗體可藉由多種技術來製造，包括但不限於融合瘤方法、重組 DNA 方法、噬菌體展示方法、及利用包含全部或部分人免疫球蛋白基因座之轉殖基因動物之方法，本文描述此等方法及用於製備單株抗體之其他例示性方法。

【0117】「裸抗體」係指未與異源部分 (例如，細胞毒性部分) 或放射性標記結合之抗體。裸抗體可存在於醫藥製劑中。

【0118】「天然抗體」係指具有不同結構的天然生成之免疫球蛋白分子。例如，Ig 天然 IgG 抗體為約 150,000 道耳頓、由二條相同的輕鏈及二條相同的重鏈經二硫鍵鍵合所構成之異四聚體醣蛋白。從 N 端至 C 端，每條重鏈具有可變區 (VH)，亦稱為可變重鏈域或重鏈可變域，接著係三個恆定域 (CH1、CH2 及 CH3)。類似地，從 N 端至 C 端，每條輕鏈具有可變區 (VL)，亦稱為可變輕鏈域或輕鏈可變域，接著係輕鏈恆定 (CL) 域。基於其恆定域之胺基酸序列，抗體之輕鏈可被歸類為兩種類型中的一種，稱為卡帕 (κ) 及蘭姆達 (λ)。

【0119】「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) 之間的非共價交互作用總和的強度。除非另有說明，否則如本文中所使用的「結合親和力」，係指反映結合對成員 (例如抗體及抗原) 之間 1:1 交互作用之內在結合親和力。分子 X 對於其配偶體 Y 之親和力通常可藉由解離常數 (K_D) 來表示。可以藉由本領域已知的常規方法測量親和力，包括彼等本文所述之方法。下面描述了用於測量結合親和力的具體的說明性和示例性實施例。

【0120】術語「親和力成熟」之抗體是指在一或多個高度可變區 (HVR) 中具有一種或多種變化之抗體，與不具有此等變化之親本抗體相比，此類變化引起該抗體對抗原之親和力的改善。

【0121】術語「抗 CD3 抗體」及「結合至 CD3 之抗體」是指能夠以足夠親和力結合 CD3，從而使得該抗體可用作靶向 CD3 之診斷劑及/或治療劑之抗體。在一個實施例中，抗 CD3 拮抗劑抗體與無關、非 CD3 蛋白質結合之程度低於該抗體與 CD3 結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定 (RIA) 所量測。在某些實施例中，結合 CD3 的抗體具有解離常數 (K_D) 為 ≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或 ≤ 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）。在某些實施例中，抗 CD3 拮抗劑抗體結合至 CD3 之抗原決定位，其在不同物種之 CD3 是保守性。

【0122】術語「抗 CD20 抗體」及「結合至 CD20 之抗體」是指能夠以足夠親和力結合 CD20，從而使得該抗體可用作靶向 CD20 之診斷劑及/或治療劑之抗體。在一個實施例中，抗 CD20 拮抗劑抗體與無關、非 CD20 蛋白質結合之程度低於該抗體與 CD20 結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定 (RIA) 所量測。在某些實施例中，結合至 CD20 之抗體之解離常數 (K_D) 是 ≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或≤ 0.001 nM（例如 10^{-8} M 或更低，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，或例如 10^{-9} 至 10^{-13} M）。在某些實施例中，抗 CD20 拮抗劑抗體結合至 CD20 之抗原決定位，其在不同物種之 CD20 是保守性。

【0123】術語「抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (anti-CD20/anti-CD3 bispecific antibody)」、「雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體 (bispecific anti-CD20/anti-CD3 antibody)」及「與 CD20 和 CD3 結合之抗體 (antibody that binds to CD20 and CD3)」或其變異體是指能夠以足夠親和力與 CD20 及 CD3 結合，從而使得該抗體可用作靶向 CD20 及/或 CD3 之診斷劑及/或治療劑之多特異性抗體（例如，雙特異性抗體）。在一個實施例中，抗 CD20/抗CD3 雙特異性抗體與無關、非 CD3 蛋白質及/或非 CD20 蛋白質結合之程度低於該抗體與 CD3

及/或 CD20 結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定法 (RIA) 所測量。在某些實施例中，與 CD20 和 CD3 結合之抗體之解離常數 (K_D) 是 ≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或≤ 0.001 nM（例如 10^{-8} M 或更低，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，或例如 10^{-9} 至 10^{-13} M）。在某些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體與在來自不同物種的 CD3 之間保守的 CD3 抗原決定位及/或在來自不同物種的 CD20 之間保守的 CD20 抗原決定位結合。在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體是莫蘇妥珠單抗（也稱為 BTCT4465A 或 RG 7828），如國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 117（WHO 藥物資訊，第 31 卷，第 2 號，2017 年，第 304-305 頁）所定義的。

【0124】 如本文所用，術語「結合」、「特異性結合」或「特定於」係指可測量且可重現之交互作用，諸如靶標與抗體之間之結合，其取決於異種分子（包括生物分子）群體存在下是否存在靶標。例如，與靶標 (可為表位) 特異性結合之抗體是與該靶標結合之親和力、結合性或容易程度及/或持續時間優於與其他靶標結合之親和力、結合性或容易程度及/或持續時間的抗體。於一個實施例中，抗體與無關靶標結合之程度低於靶標結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定 (RIA) 所量測。於某些實施例中，與靶標特異性結合之抗體具有 ≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM 或 ≤ 0.1 nM 之解離常數 (K_D)。於某些實施例中，抗體特異性結合至不同物種蛋白質中保守的蛋白質上之抗原決定位。於另一個實施例中，特異性結合可包括但不要求專一結合。如本文所用之該術語可藉由以下方法展示，例如：分子對靶標具有 10^{-4} M 或者 10^{-5} M 或更低、或者 10^{-6} M 或更低、或者 10^{-7} M 或更低、或者 10^{-8} M 或更低、或者 10^{-9} M 或更低、或者 10^{-10} M 或更低、或者 10^{-11} M 或更低、或者 10^{-12} M 或更低之 K_D 或在 10^{-4} M 至 10^{-6} M 或 10^{-6} M 至 10^{-10} M 或 10^{-7} M 至 10^{-9} M 範圍內之 K_D。本領域之技術人員將理解，親和力與 K_D 值成反比。對抗原之高親和力藉由低 K_D 值來

測量。在一個實施例中，術語「特異性結合」是指分子結合至特定多肽或特定多肽上之抗原決定位而基本上不結合任何其他多肽或多肽抗原決定位之結合。

【0125】 相對於參考多肽序列之「百分比 (%) 胺基酸序列同一性」，係指候選序列中胺基酸殘基與參考多肽序列中之胺基酸殘基相同之百分比，在比對序列並引入差異後（如有必要），可實現最大的序列同一性百分比，並且不考慮將任何保守性替換作為序列同一性之一部分。為確定胺基酸序列同一性百分比之目的而進行的比對可透過本領域中技術範圍內之各種方式實現，例如，使用公眾可取得的電腦軟體諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign (DNASTAR) 軟件。本領域之技術人員可確定用於比對序列之合適參數，包括在所比較之序列全長上實現最大比對所需之任何演算法。然而，出於本文的目的，使用序列比較電腦程式 ALIGN-2 產生 % 胺基酸序列同一性值。ALIGN-2 序列比較電腦程式由建南德克公司 (Genentech，Inc.) 編寫，原始程式碼已與用戶文檔一起存檔於美國版權局，華盛頓特區，20559，並以美國版權註冊號 TXU510087 進行註冊。ALIGN-2 程式可從加利福尼亞南三藩市的建南德克公司 (Genentech，Inc.) 公眾可取得，亦可以從原始程式碼進行編譯。ALIGN-2 程式應編譯為在 UNIX 作業系統（包括數位 UNIX V4.0D）上使用。所有序列比較參數均由 ALIGN-2 程式設置，並且沒有變化。

【0126】 在使用 ALIGN-2 進行胺基酸序列比較的情況下，既定胺基酸序列 A 對、與、或相對於既定胺基酸序列 B 的 % 胺基酸序列同一性（其視情況表述為既定胺基酸序列 A，其對、與、或相對於既定胺基酸序列 B 具有或包含一定 % 的胺基酸序列同一性）計算如下：

100 乘以分數 X/Y

其中 X 是序列比對程式 ALIGN-2 在 A 與 B 程式比對中評分為同一匹配的胺基酸殘基數，Y 是 B 中胺基酸殘基的總數。應當理解的是，在胺基酸序列 A

的長度不等於胺基酸序列 B 的長度的情況下，A 與 B 的 % 胺基酸序列同一性將不等於 B 與 A 的 % 胺基酸序列同一性。除非另有特別說明，否則如前一段所述，使用 ALIGN-2 電腦程式獲得本文使用的所有 % 胺基酸序列同一值。

【0127】 術語「藥物製劑」係指以下製劑，其形式為允許其中所含之活性成分的生物活性有效，並且不包含對製劑將投予之受試者具有不可接受之毒性的其他組分。

【0128】 「醫藥上可接受之載體」係指醫藥製劑中除對受試者無毒之活性成分以外的成分。醫藥上可接受之載體包括但不限於緩沖劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0129】 如本文所用，術語「化學治療劑」是指可用於治療癌症的化合物，癌症為諸如 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調（例如，復發性或難治性 B 細胞增生性失調），例如，非何杰金氏淋巴瘤（NHL；例如，彌漫型大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL；例如，里希特轉化）、濾泡性淋巴瘤（FL；例如，1 級 FL、2 級 FL、3 級 FL（例如 3a 級 FL、3b 級 FL）或轉化的 FL）、被套細胞淋巴瘤（MCL）或邊緣區淋巴瘤 (MZL)）或慢性淋巴球性白血病 (CLL)，例如復發性或難治性 NHL（例如，復發性或難治性 DLBCL、復發性或難治性 FL、復發性或難治性 MCL 或邊緣區淋巴瘤 (MZL)）或復發性或難治性 CLL）。化學治療劑的實例包括 EGFR 抑制劑（包括小分子抑制劑（例如埃羅替尼 (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.)；PD 183805（CI 1033，2-丙烯醯胺、N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(4-味啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-、二氫氯化物，Pfizer Inc.）；ZD1839，吉非替尼 (IRESSA®) 4-(3’-氯-4’-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉代丙氧基)喹唑啉，AstraZeneca）；ZM 105180（(6-胺基-4-(3-甲基苯基-胺基)-喹唑啉，Zeneca）；BIBX-1382（N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺，Boehringer Ingelheim）；PKI-

166（(R)-4-[4-[(1-苯基乙基)胺基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚）；(R)-6-(4-羥苯基)-4-[(1-苯基乙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶）；CL-387785（N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-6-喹唑啉基]-2-丁炔醯胺）；EKB-569（N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲胺基)-2-丁烯醯胺）(Wyeth)；AG1478 (Pfizer)；AG1571（SU 5271；Pfizer）；和雙重 EGFR/HER2 酪胺酸激酶抑制劑，諸如拉帕替尼（TYKERB®，GSK572016 或 N-[3-氯-4-[(3氟苯基)甲氧基]苯基]-6[5[[[2甲基磺醯基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺)）；酪胺酸激酶抑制劑（例如 EGFR 抑制劑；小分子 HER2 酪胺酸激酶抑制劑，諸如 TAK165 (Takeda)；CP-724,714，ErbB2 受體酪胺酸激酶的口服選擇性抑制劑（Pfizer 和 OSI）；優先結合 EGFR 但同時抑制 HER2 和 EGFR 過表現細胞的雙重 HER 抑制劑，諸如 EKB-569（商購自 Wyeth）；PKI-166 (Novartis)；pan-HER 抑制劑，諸如卡奈替尼 (CI-1033; Pharmacia)；抑制 Raf-1 訊號傳導的 Raf-1 抑制劑，諸如反義藥劑 ISIS-5132 (ISIS Pharmaceuticals)；非 HER 靶向的酪胺酸激酶抑制劑，諸如伊碼替尼甲磺酸酯 (GLEEVEC®, Glaxo SmithKline)；多重靶向的酪胺酸激酶抑制劑，諸如舒尼替尼 (SUTENT®, Pfizer)；VEGF 受體酪胺酸激酶抑制劑，諸如瓦他拉尼 (PTK787/ZK222584, Novartis/Schering AG)；MAPK 細胞外調節激酶 I 抑制劑 CI-1040 (Pharmacia)；喹唑啉，諸如 PD 153035,4-(3-氯苯胺基)喹唑啉；吡啶并嘧啶；嘧啶并嘧啶；吡咯并嘧啶，諸如 CGP 59326、CGP 60261 和 CGP 62706；吡咯并嘧啶p、4-(苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；姜黃素（二阿魏醯基甲烷， 4,5-雙(4-氟苯胺基)鄰苯二甲醯亞胺)；含有硝基噻吩部分的 tyrphostine；PD-0183805 (Warner-Lamber)；反義分子（例如與 HER 編碼的核酸結合的 HER）；喹噁啉（美國專利第 5,804,396 號）；tryphostins（美國專利第 5,804,396 號）；ZD6474 (Astra Zeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；pan-HER 抑制劑，諸如 CI-1033 (Pfizer)；Affinitac

(ISIS 3521; Isis/Lilly)；PKI 166 (Novartis)；GW2016 (Glaxo SmithKline)；CI-1033 (Pfizer)；EKB-569 (Wyeth)；賽瑪西尼 (Pfizer)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；INC-1C11 (Imclone)；和雷帕黴素 (sirolimus, RAPAMUNE®)）；蛋白酶體抑制劑，諸如硼替佐米 (VELCADE®, Millennium Pharm.)；戒酒硫；表沒食子兒茶素沒食子酸酯；鹽孢菌素 A；卡非佐米；17-AAG（格爾德黴素）；根赤殼菌素；乳酸去氫酶 A (LDH-A)；氟維司群 (FASLODEX®, AstraZeneca)；來曲唑 (FEMARA®, Novartis)；非那舒酸 (VATALANIB®, Novartis)；奧沙利鉑 (ELOXATIN®, Sanofi)；5-FU (5-氟尿嘧啶)；亞葉酸 (SCH 66336)；索拉非尼 (NEXAVAR®, Bayer Labs)；AG1478，烷化劑，諸如噻替哌和 CYTOXAN® 環磷醯胺；烷基磺酸酯，諸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡；氮丙啶，諸如苯佐替派、卡波醌、美妥替派和烏瑞替派；乙烯亞胺和甲基三聚氰胺，包括六甲密胺、三乙烯密胺、三乙烯磷醯胺、三乙烯硫代磷醯胺和三甲基密胺；番茄枝內酯（具體而言，布拉他辛和布拉他辛酮）；喜樹鹼（包括拓撲替康和伊立替康）；苔蘚蟲素；卡利他汀；CC-1065（包括其阿多來新、卡折來新和比折來新合成類似物）；念珠藻素（特定而言為念珠藻素 1 和念珠藻素 8）；腎上腺皮質類固醇（包括強體松和潑尼松龍）；乙酸環丙孕酮；5α-還原酶，包括（非那雄胺和度他雄胺）；伏立諾他、羅米地辛、帕比司他、丙戊酸、莫西汀多司他丁（mocetinostat dolastatin）；阿地白介素，滑石粉多卡黴素（包括 合成類似物，KW-2189 和 CB1-TM1）；五加素；水鬼蕉鹼；匍枝珊瑚醇；海綿生長抑制素；氮芥類，諸如苯丁酸氮芥、氯丙胺嗪、氯膦醯胺、雌莫司汀、異環磷醯胺、氮芥、鹽酸氧氮芥、美法侖、諾維比辛、苯甾胺（phenesterine）、潑尼莫司汀、曲磷胺、烏拉莫司汀；亞硝基脲，諸如卡莫司汀、氯脲黴素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀；抗生素，諸如烯二炔抗生素（例如卡奇黴素，具體而言卡奇黴素 γ1 和 卡

奇黴素 ω1）；達內黴素，包括達內黴素 A；二磷酸鹽，諸如氯膦酸鹽；埃斯培拉黴素；以及新制癌菌素發色團和相關色蛋白烯二炔抗生素發色團）、阿克拉黴素、放線菌素、安曲黴素、重氮絲胺酸、放線菌素 C、卡拉比星、洋紅黴素、嗜癌菌素、色黴素、放線菌素 D、地托比星、6-重氮-5-側氧-L-正亮胺酸、嗎啉代-阿黴素、氰基嗎啉代-阿黴素、2-吡咯啉并-阿黴素和脫氧阿黴素）、表柔比星、伊索比星、伊達比星、麻西羅黴素、絲裂黴素，例如絲裂黴素 C、黴酚酸、諾加黴素、橄欖黴素、培洛黴素、甲基絲裂黴素、嘌呤黴素、三鐵阿黴素、羅多比星、鏈黴黑素、鏈脲黴素、殺結核黴素、烏苯美司、淨司他丁、佐柔比星；抗代謝物，例如甲胺喋呤和 5-氟尿嘧啶 (5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸、甲胺喋呤、蝶羅呤、三甲曲沙；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6-巰嘌呤、硫咪嘌呤、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如環胞苷、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖孢苷、二去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱、氟尿苷；雄激素，諸如卡普睾酮、曲他雄酮丙酸酯、環硫雄醇、美雄烷、睾內酯；抗腎上腺素，例如胺魯米特、米托坦、曲洛司坦；葉酸補充物，諸如亞葉酸；醋葡醛內酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶；安吖啶；貝塔布辛；比生群；依達曲沙；地磷醯胺；秋水仙胺；亞絲醌；依洛尼塞；依利醋銨；埃博黴素；乙環氧啶；硝酸鎵；羥基脲；香菇多糖；氯尼達明；美登醇，諸如美登素和安絲菌素；米托胍腙；米托蒽醌；莫哌達醇（mopidamnol）；二胺硝吖啶；噴司他丁；蛋胺氮芥；吡柔比星；洛索蒽醌；鬼臼酸；2-乙基醯肼；甲基苄肼；PSK® 多糖類複合物 (JHS Natural Products)；雷佐生；利索新；西佐喃；鍺螺胺；細格孢氮雜酸；三亞胺醌；2,2’,2’’-三氯三乙胺；單端孢黴烯（尤其是 T-2 黴素、疣孢菌素 A、杆孢菌素 A 和 蛇形菌素）；尿烷；長春地辛；達卡巴嗪；甘露莫司汀；二溴甘露醇；二溴衛矛醇；哌泊溴烷；加西托星；阿拉伯糖苷（「Ara-C」）；噻替派；苯丁酸氮芥；GEMZAR®（吉西他濱）；6-硫鳥嘌

吟；甕嘌吟；甲胺蝶吟；依託泊苷 (VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；能滅瘤；替尼泊苷；依達曲沙；道諾黴素；胺喋吟；卡培他濱 (XELODA®)；伊班膦酸鹽；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸 (DMFO)；維甲酸，諸如視黃酸；和上述任何一者的醫藥上可接受之鹽類、酸、前驅藥、和衍生物。

【0130】 化學治療劑還包括 (i) 對腫瘤具有調節或抑制激素作用的抗激素劑，諸如抗雌激素和選擇性雌激素受體調節劑 (SERM)，包括例如他莫昔芬（包括 NOLVADEX®；他莫昔芬檸檬酸鹽）、雷洛昔芬、屈洛昔芬、因得昔芬（Iodoxyfene）、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛西芬、LY117018、奧那司酮和 FARESTON®（檸檬酸托瑞米芬）；(ii) 抑制酶芳香化酶的芳香化酶抑制劑，其酶調節腎上腺的雌激素生成，諸如例如，4(5)-咪唑、胺基戊二醯亞胺、MEGASE®（乙酸甲地孕酮）、AROMASIN®（依西美坦；Pfizer）、Formestanie、Fadrozole、RIVISOR®（伏洛唑）、FEMARA®（來曲唑；Novartis）和 ARIMIDEX®（阿那曲唑；AstraZeneca）；(iii) 抗雄激素，諸如氟他胺、尼魯米特、比卡魯胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林；布舍瑞林、曲普瑞林（Tripterelin）、甲羥孕酮乙酸酯、己二烯雌酚、普力馬、氟甲孕酮、所有反式維甲酸、芬太尼以及曲沙西他濱 (1,3-二氧嘧啶核苷)；(iv) 蛋白激酶抑制劑；(v) 脂質激酶抑制劑；(vi) 反義寡核苷酸，特定而言那些抑制與異常細胞增殖有關的訊號路徑中的基因表現的寡核苷酸，諸如 PKC-Alpha、Ralf 和 H-Ras；(vii) 核酶，諸如 VEGF 表現抑制劑 (例如，ANGIOZYME®) 和 HER2 表現抑制劑；(viii) 疫苗，諸如基因治療疫苗，例如 ALLOVECTIN®、LEUVECTIN® 和 VAXID®；(ix) 生長抑制劑，包括長春新鹼（例如長春新鹼和長春鹼）、NAVELBINE®（長春瑞濱）、紫杉烷類（例如紫杉醇、nab 紫杉醇和多西他賽）、拓撲異構酶 II 抑制劑（例如阿黴素、表柔比星、道諾黴素、依託泊苷和

博來黴素）和 DNA 烷化劑（例如他莫昔芬、達卡巴嗪、氮芥、順鉑、甲胺蝶呤、5-氟尿嘧啶和 ara-C）；以及 (x) 上述任何一者的醫藥上可接受之鹽類、酸、前驅藥和衍生物。

【0131】術語「PD-1 軸結合拮抗劑」係指一種分子，其抑制 PD-1 軸結合配偶體與其一個或多個結合配偶體的交互作用，從而消除由 PD-1 訊號軸的訊號傳導引起的 T 細胞功能障礙，其結果是恢復或增強 T 細胞功能（例如，增殖、細胞激素產生及/或靶細胞毒殺）。如本文所用，PD-1 軸結合拮抗劑包括 PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑和 PD-L2 結合拮抗劑。

【0132】術語「PD-1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與其一種或多種結合伴侶 (例如 PD-L1 或 PD-L2) 之交互作用引起的訊息轉導。於一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抑制 PD-1 與其一種或多種結合配偶體之結合的分子。在具體方面，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 和/或 PD-L2 之結合。例如，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、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與 PD-L1 和/或 PD-L2 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所媒介或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-1 媒介的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。於一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 抗體。在一具體實施例中，PD-1 結合拮抗劑為 MDX-1106（納武利尤單抗 (nivolumab)）。在另一具體實施例中，PD-1 結合拮抗劑為 MK-3475（帕博麗珠單抗，先前稱為派姆單抗 (lambrolizumab)）。在另一具體實施例中，PD-1 結合拮抗劑為 AMP-224。在另一實施例中，PD-1 拮抗劑抗體是 MEDI-0680 (AMP-514)、PDR001（斯巴達珠

單抗）、REGN2810（西米普利單抗）、BGB-108、普羅戈利單抗、卡瑞利珠單抗、信迪利單抗、替雷利珠單抗或特瑞普利單抗。

【0133】術語「PD-L1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其一種或多種結合伴侶 (例如 PD-1 或 B7-1) 之交互作用引起的訊息轉導。於一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抑制 PD-L1 與其結合配偶體之結合的分子。在具體方面，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 和/或 B7-1 之結合。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、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其一種或多種結合伴侶 (例如 PD-1 或 B7-1) 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所媒介或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-L1 媒介的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。於一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 抗體。在一具體實施例中，抗 PD-L1 抗體為阿托珠單抗（atezolizumab）（CAS 登記號：1422185-06-5），也稱為 MPDL3280A。在另一具體實施例中，抗 PD-L1 抗體為 MDX-1105。在又一具體態樣中，抗 PD-L1 抗體為 MEDI4736。

【0134】如本文所用，術語「阿托珠單抗」係指具有國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 112 (WHO 藥品信息，第 28 卷，第 4 期，2014 年，第 488 頁) 或 CAS 登記號 1380723-44-3 之抗 PD-L1 拮抗劑抗體。

【0135】術語「PD-L2 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其任一種或多種結合配偶體（諸如 PD-1）之交互作用引起的訊號轉導。於一些實施例中，PD-L2 結合拮抗劑為抑制 PD-L2 與其一種或多種結合配偶體之結合的分子。在具體方面，PD-L2 結合拮抗劑抑制 PD-L2 與 PD-1 之結合。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、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-1) 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L2 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所媒介或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-L2 媒介的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。在一些情況下，PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏附素。

【0136】 如本文所用，術語「分化簇 3」或「CD3」涉及來自任何脊椎動物來源的任何天然 CD3，包括哺乳動物，諸如靈長類動物 (例如人類) 和嚙齒動物 (例如小鼠及大鼠)，除非另有說明，包括例如 CD3ε、CD3γ、CD3α 及 CD3β 鏈。該術語涵蓋「全長」、未處理之 CD3 (例如未處理或未修飾之 CD3ε 或 CD3γ) 以及在細胞處理中得到的任何形式的 CD3。該術語亦涵蓋天然生成之 CD3 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。CD3 包括例如長度為 207 個胺基酸的人類 CD3ε 蛋白 (NCBI RefSeq No. NP_000724) 及長度為 182 個胺基酸的人類 CD3γ 蛋白 (NCBI RefSeq No. NP_000064)。

【0137】 除非另有說明，如本文所使用之術語「分化群 20」或「CD20」是指來自任何脊椎動物來源之任何天然 CD20，該脊椎動物包括哺乳動物，諸如靈長類動物 (例如，人類) 和嚙齒類動物 (例如，小鼠和大鼠)。術語涵蓋「全長」未經加工的 CD20 以及在細胞中加工所產生的任何形式之 CD20。該術語亦涵蓋天然生成之 CD20 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。CD20 包括例如人 CD20 蛋白（參見例如 NCBI RefSeq Nos.NP_068769.2 和 NP_690605.1），其長度為 297 個胺基酸並且可以例如從缺少 5' UTR 的一部分的變異體 mRNA 轉錄物產生（參見，例如，NCBI RefSeq No. NM_021950.3）或更長的變異體 mRNA 轉錄物（參見，例如，NCBI RefSeq No. NM_152866.2）。

【0138】除非另有說明，如本文所使用之術語「分化群 79b」或「CD79b」是指來自任何脊椎動物來源之任何天然 CD79b，該脊椎動物包括哺乳動物，諸如靈長類動物 (例如，人類) 和嚙齒類動物 (例如，小鼠和大鼠)。術語涵蓋「全長」未經加工的 CD79b 以及在細胞中加工所產生的任何形式之 CD79b。該術語亦涵蓋天然生成之 CD79b 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。CD79b 包括例如人類 CD79b 蛋白 (NCBI RefSeq No. NP_000617)，其長度為 229 個胺基酸。

【0139】術語「抗 CD79b 抗體」及「結合至 CD79b 之抗體」是指能夠以足夠親和力結合 CD79b，從而使得該抗體可用作靶向 CD79b 之診斷劑及/或治療劑之抗體。在一個實施例中，抗 CD79b 抗體與無關、非 CD79b 蛋白質結合之程度低於該抗體與 CD79b 結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定 (RIA) 所量測。在某些實施例中，結合至 CD79b 之抗體之解離常數 (K_D) 為 ≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或≤ 0.001 nM（例如 10^{-8} M 或更低，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，或例如 10^{-9} 至 10^{-13} M）。在某些實施例中，抗 CD79b 拮抗劑抗體結合至 CD79b 之抗原決定位，其在不同物種之 CD79b 是保守性。

【0140】如本文所使用之術語「細胞毒性劑」是指抑制或阻止細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞的物質。細胞毒性劑包括（但不限於）放射性同位素 (例如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)；化學治療劑或藥物（例如甲胺蝶呤 (methotrexate)、阿黴素 (adriamicin)、或長春花生物鹼 (vinca alkaloid)（長春新鹼 (vincristine)、長春鹼 (vinblastine)、或依託泊苷 (etoposide)）、阿黴素 (doxorubicin)、黴法蘭 (melphalan)、絲裂黴素 C(mitomycin C)、氯芥苯丁酸 (chlorambucil)、道諾黴素 (daunorubicin) 或其他嵌入劑)；生長抑制劑；酶及其片段，諸如核酸酶；抗生

素；毒素，諸如小分子毒素或細菌、真菌、植物或動物來源之酶促活性毒素，包括其片段及/或變異體；及下文所揭示之各種抗腫瘤或抗癌劑。

【0141】「效用功能 (effector function)」，係指歸因於抗體的 Fc 區域的那些生物活性，其隨抗體同型而變化。抗體效用功能的實例包括：C1q 結合和補體依賴性細胞毒性 (CDC)；Fc 受體結合；抗體依賴性細胞媒介之細胞毒性 (ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體 (例如 B 細胞受體) 的下調；以及 B 細胞活化。

【0142】化合物，例如抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20 /抗 CD3 雙特異性抗體或其組成物（例如醫藥組成物）的「有效量」是達成期望的治療結果，諸如特定疾病（例如，CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調，例如NHL（例如，DLBCL、FL 或 MCL））的可測量的改善）所需的至少最小量。本文中之有效量可根據諸如以下因素而變化：受試者之疾病病況、年齡、性別及體重，以及抗體引發個體發生所需反應之能力。有效量亦係該治療之任意毒性或有害效應被治療有益效應超過的量。對於防治用途而言，有益或所需結果包括諸如以下之結果：消除或降低疾病之風險、減輕疾病之嚴重程度，或延緩疾病發作，疾病包括疾病、其併發症及在疾病發展期間所呈現之中間病理學表型之生物化學、組織學及/或行為症狀。對於治療用途而言，有益或所需結果包括諸如以下之臨床結果：減少由疾病引起之一種或多種症狀、提高患病者之生活品質、降低治療疾病所需之其他藥物的劑量、增強另一藥劑之作用（諸如經由靶向）、延緩疾病進展及/或延長存活期。就癌症或腫瘤而言，有效量之藥物可具有以下效果：減少癌細胞數；減小腫瘤尺寸；抑制 (亦即，在一定程度上減緩或在理想情況下終止) 癌細胞浸潤入週邊器官中；抑制 (亦即，在一定程度上減緩或在理想情況下終止) 腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；及/或在一定程度上減輕與該疾患相關之症狀中的一者或多者。有效

量可於一次或多次投藥中投予。出於本發明的目的，藥物、化合物或醫藥組成物的有效量為足以直接或間接完成治療性治療的量。如在臨床背景中理解，藥物、化合物或藥物組成物之有效量可與或不與另一藥物、化合物或醫藥組成物聯合而達成。因此，在投予一種或多種治療劑之背景中可慮及「有效量」，並且若單藥與一種或多種其他劑聯合而可達成或已經達成所欲結果，則該單藥可視為以有效量給出。

【0143】 如本文所用，術語「細胞激素釋放症候群」（縮寫為「CRS」）是指在治療劑投予期間或之後不久受試者的血液中，細胞激素，特定而言腫瘤壞死因子 α (TNF-α)、干擾素 γ (IFN-γ)、白介素-6 (IL-6)、白介素-10 (IL-10)、白介素-2 (IL-2) 及/或白介素-8 (IL-8) 含量的增加，從而導致不良症狀。在一些情況下，例如在投予 CAR-T 細胞後，CRS 也可能會在稍後發生，例如在 CAR-T 細胞擴增投予之後數天。發生率和嚴重程度通常隨著後續輸注而降低。症狀可能從症狀性不適到致命事件，並且可能包括發燒、寒顫、頭暈、高血壓、低血壓、呼吸困難、煩躁、出汗、潮紅、皮疹、心跳過速、呼吸急促、頭痛、腫瘤痛、噁心、嘔吐及/或器官衰竭。技術人員應該認識到 CRS 可以藉由許多不同的已公佈 CRS 分級系統進行分級，該等分級系統包括但不限於該些概述於美國移植和細胞治療協會 (ASTCT) 共識分級標準 (Lee 等人，*Biology of Blood and Marrow Transplantation*.25(4): 625-638, 2019)、美國國家癌症研究所 (NCI) 不良事件通用術語標準 (CTCAE) v4.03、NCI CTCAE v5.0 和 Lee 標準 (Lee等人.,*Blood*.2014.124:188-195)。除非另有說明，本文所述之 CRS 分級遵循 ASTCT 共識分級標準。

【0144】 術語「包裝插頁」用於指涉通常包含在治療性產品的商業包裝中的說明，該說明包含有關使用此等治療性產品的適應症、用法、劑量、投予途徑、聯合治療、禁忌症及/或警告等資訊。

【0145】如本文所用，「一周」是 7 天 ± 2 天。

III.治療方法

【0146】本文提供之方法藉由提供治療 CD20 陽性疾病的方法而使患者受益，同時達成更有利的效益-風險特徵。因此，本文提供了用於藉由在多週期給藥方案中投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體的組合來治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調（例如，非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)（例如，復發性及/或難治性 NHL、彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、濾泡性淋巴瘤 (FL)（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL），或被套細胞淋巴瘤 (MCL)（例如，復發性及/或難治性 MCL）、慢性淋巴球性白血病 (CLL) 或中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)））之受試者的方法，該多週期給藥方案包括在第一給藥週期中分級遞增劑量的雙特異性抗體。特別地，由本文所述之方法提供的雙步分級可以是用於抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的劑量遞增給藥方案的有效安全緩解策略。此外，T 細胞募集抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可以促進 T 細胞識別腫瘤細胞，而抗 CD79b ADC 可以誘導腫瘤細胞毒殺，從而可以導致腫瘤特異性新抗原的釋放，該等抗原可能引發額外抗腫瘤適應性免疫反應。每種藥劑靶向不同的細胞表面抗原（CD20、CD79b），從而可以減輕對單一藥劑的抗性的抗原丟失逃避機制。本文提供的方法可以減少或抑制不需要的治療效果，該等效果包括細胞激素驅動的毒性（例如，細胞激素釋放症候群 (CRS)）、輸注相關反應 (IRR)、巨噬細胞活化症候群 (MAS)、神經毒性、嚴重的腫瘤溶解症候群 (TLS)、嗜中性球減少症、血小板減少症、肝酶升高及/或肝毒性。特別地，本文提供的方法可以減少兩種抗體重疊毒性潛在惡化，包括與先前未用單一藥劑治療確定的組合相關的毒性及/或相較於用個別藥劑觀察到的毒性更嚴重或更頻繁的毒性。

A. 抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC的給藥治療方法

【0147】本發明提供了用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調（例如，非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)（例如，復發性及/或難治性 NHL、彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、濾泡性淋巴瘤 (FL)（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或被套細胞淋巴瘤 (MCL)（例如，復發性或難治性 MCL））、慢性淋巴球性白血病 (CLL) 或中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)））），包括例如在分級、劑量遞增給藥方案中向受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體。在一些情況下，本發明方法用於治療患有復發性及/或難治性 NHL（例如，侵襲性 NHL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL、復發性及/或難治性 FL、或復發性及/或難治性 MCL））的受試者。在一些情況下，在記錄的反應歷史（例如，完全反應或部分反應）為治療結束後持續至少 6 個月之後，受試者已經復發至一種或多種（例如，一種、兩種、三種或更多種）先前療法（例如，一種或多種先前全身療法，例如一種或多種先前全身化學療法（例如，一種或多種包括投予蒽環類藥物的先前全身療法）、一種或多種先前幹細胞療法、或一種或多種先前 CAR-T 細胞療法）。在一些情況下，受試者對任何先前療法都是難治的（例如，對先前療法沒有反應，或在完成最後一劑療法後的 6 個月內出現進展）。因此，在一些實施例中，本發明給藥方案是二線療法。在一些實施例中，本發明給藥方案是三線療法。在一些實施例中，受試者俱有轉化的 FL，其對於轉化的 FL 的標準療法是難治的。在一些實施例中，FL 是分級 FL（例如，1、2、3a 或3b 級 FL）。

【0148】在一些情況下，本發明涉及藉由在包括至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調（例如，NHL

（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL））的受試者，其中：(a) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），並且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約20mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；且 (b) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中 C2D1 大於或等於 C1D3。

【0149】 用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或

MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者的方法包括在包括至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中 C1D3 大於或等於 C1D2 和 C1D1，並且 C1D2 大於或等於 C1D1，並且其中 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），且 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），並且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg、或約 60 mg；且 (b) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中 C2D1 大於或等於 C1D3 並且為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約45 mg、或約 60 mg。

【0150】在一些情況下，(a) C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5 mg 之間，C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg、1 mg 至約 10.0mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg 或約 45 mg），且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約45 mg 或約 60 mg，並且 (b) C2D1 大於或等於 C1D3。在一些情況下，(a) C1D1 為約 1 mg，C1D2 為約 2 mg，並且 C1D3 為約 9 mg，並且 (b) C2D1 大於或等於 C1D3。在一些情況下，(a) C1D1 為約 1 mg，C1D2 為約 2 mg，C1D3 為約 9 mg，且 (b) C2D1 為約 9 mg。在一些情況下，(a) C1D1 為約 1 mg，C1D2 為約 2 mg，且 C1D3 為約 13.5 mg，並且 (b) C2D1 大於或等於 C1D3。在一些情況下，(a) C1D1 為約 1 mg，C1D2 為約 2 mg，C1D3 為約 13.5 mg，且 (b) C2D1 為約 13.5 mg。在一些情況下，(a) C1D1 為約 1 mg，C1D2 為約 2 mg，且 C1D3 為約 20 mg，並且 (b) C2D1 大於或等於 C1D3。在一些情況下，(a) C1D1 約為 1 mg，C1D2 為約 2 mg，C1D3 為約 20 mg，且 (b) C2D1 為約 20 mg。在其他情況下，(a) C1D1 為約 1 mg，C1D2 為約 2 mg，C1D3 為約 40 mg，且 (b) C2D1 大於或等於 C1D3。在一些情況下，(a) C1D1 約為 1 mg，C1D2 為約 2 mg，C1D3 為約 40 mg，且 (b) C2D1 為約 40 mg。在其他情況下，(a) C1D1 為約 1 mg，C1D2 為約 2 mg，C1D3 為約 60 mg，且 (b) C2D1 大於或等於

C1D3。在一些情況下，(a) C1D1 為約 1 mg，C1D2 為約 2 mg，且 C1D3 為約 60 mg，並且 (b) C2D1 為約 60 mg。在其他情況下，(a) C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 15 mg，且 C1D3 為約 45 mg，並且 (b) C2D1 為約 45 mg。在一些情況下，(a) C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 45 mg，且 C1D3 為約 45 mg，並且 (b) C2D1 為約 45 mg。

【0151】在上述方法的一些情況下，第一給藥週期包括向受試者投予單次劑量 C1D1 的抗 CD79b ADC。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的單次劑量 C1D1 是介於約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間（例如，介於約 0.5 mg/kg 至約 9 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 8 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 7 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 6 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 4 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 0.5mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、介於約 0.75 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg至約 10 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、或約 1.8 mg/kg）。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的單次劑量 C1D1 為約 1.8 mg/kg。在一些情況下，第二給藥週期可包括向受試者投予單次劑量 C2D1 的抗 CD79b ADC。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的單次劑量 C2D1 是介於約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間（例如，介於約 0.5 mg/kg 至約 9 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 8 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 7 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 6 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 4 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 0.5mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、介於約 0.75 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg至約 10 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之

間、介於約1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、或約 1.8 mg/kg）。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的單次劑量 C2D1 為約 1.8 mg/kg。

【0152】在一些情況下，本文所述之方法可包括為約 14 至 28 天（例如，14 天、15 天、16 天、17 天、18 天、19 天、20 天、21 天、22 天、23 天、24 天、25 天、26 天、27 天或 28 天）的第一給藥週期。在一些情況下，第一給藥週期之長度為約三週或 21 天。在一些情況下，該等方法可以包括分別在第一給藥週期的第 1 天、第 8 天和第 15 天（例如，分別在第 1 ± 3 天、第 8 ± 3 天和第 15 ± 3 天）或前後向受試者投予 C1D1 的雙特異性抗體、C1D2 的雙特異性抗體和 C1D3 的雙特異性抗體。

【0153】在一些情況下，本文所述之方法可包括為約 14 至 28 天（例如，14 天、15 天、16 天、17 天、18 天、19 天、20 天、21 天、22 天、23 天、24 天、25 天、26 天、27 天或 28 天）的第二給藥週期。在一些情況下，第二給藥週期之長度為約三週或 21 天。在一些情況下，該等方法可以包括在第二給藥週期的第 1 天或前後（例如，第 1 ± 3 天）向受試者投予 C2D1 的雙特異性抗體。

【0154】在一些情況下，上述方法可以包括一個或多個額外給藥週期（例如，除了第一給藥週期和第二給藥週期之外）。在一些情況下，給藥方案包括 1 至 15 個額外給藥週期（例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 個額外給藥週期；即，給藥方案包括一個或多個附加給藥週期 C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16 和 C17）。在一些情況下，給藥方案包括 6 至 15 個額外給藥週期（例如，6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 個額外週期）。在一些情況下，該一個或

多個額外給藥週期中之每一者之長度為 7 天、14 天、21 天或 28 天（例如，分別為 7 ± 3 天、14 ± 3 天、21 ± 3 天或 28 ± 3 天）。在一些情況下，該一個或多個額外給藥週期中之每一者之長度為三週或 21 天。在一些情況下，該一個或多個額外給藥週期中之每一者包含額外單次劑量的雙特異性抗體和額外單次劑量的抗 CD79b ADC。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的每個額外單次劑量在量上與雙特異性抗體的 C2D1 相等。在一些情況下，所提供之方法包括在該一個或多個額外給藥週期中之每一者的第 1 天或前後向受試者投予額外單次劑量的抗 CD79b ADC。在一些情況下，額外給藥週期中之每一者僅包括額外單次劑量的雙特異性抗體，而不包括額外劑量的抗 CD79b ADC。在一些情況下，雙特異性抗體的每個額外單次劑量在量上與雙特異性抗體的 C2D1 相等。在一些情況下，所提供之方法包括在該一個或多個額外給藥週期中之每一者的第 1 天或前後向受試者投予額外單次劑量的雙特異性抗體。在一些情況下，上述給藥方案可以包括六個或更多個額外給藥週期，其中該六個或更多個額外給藥週期中之每一者包括額外單次劑量的雙特異性抗體，並且其中該六個或更多個額外給藥週期中之不超過四個給藥週期包括額外單次劑量的抗 CD79b ADC。

【0155】 本發明另外提供了用於藉由在包括至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予抗 CD79b ADC 以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性及/或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者的方法，其中：(a)(i) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1) 的抗 CD79 ADC；(a)(ii) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1) 和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg

至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg）；(b)(i) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b ADC；且 (b)(ii) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 大於或等於雙特異性抗體的 C1D2。

【0156】 本發明還提供用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性及/或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者的方法，該等方法包括在包括至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予抗 CD79b ADC 以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a)(i) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1) 的抗 CD79b ADC；(a)(ii) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特

異性抗體，並且雙特異性抗體的 C1D2 大於或等於雙特異性抗體的 C1D1，並且其中 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），且 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg）；(b)(i) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b ADC；且 (b)(ii) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 大於或等於雙特異性抗體的 C1D2 並且為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

【0157】 在一些情況下，例如，(a) 雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5 mg 之間，且雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg、1 mg 至約 10.0mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約5.0 mg、約 1 mg

至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg 或約 45 mg），且 (b) 雙特異性抗體的 C2D1 大於或等於雙特異性抗體的 C1D2。在一些情況下，(a) 雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg，雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，且 (b) 雙特異性抗體的 C2D1 大於或等於雙特異性抗體的 C1D2。在一些情況下，(a) 雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg 且雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，並且 (b) 雙特異性抗體的 C2D1 為約 9 mg。在一些情況下，(a) 雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg 且雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，並且 (b) 雙特異性抗體的 C2D1 為約 13.5 mg。在一些情況下，(a) 雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg 且雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，並且 (b) 雙特異性抗體的 C2D1 為約 20 mg。在一些情況下，(a) 雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg 且雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，並且 (b) 雙特異性抗體的 C2D1 為約 40 mg。在其他情況下，(a) C1D1 為約 1 mg，C1D2 為約 2 mg，且 (b) C2D1 大於或等於 C1D3。在某些情況下，(a) C1D1 為約 1 mg，且 C1D2 為約 2 mg，並且 (b) C2D1 為約 60 mg。在其他情況下，(a) C1D1 為約 5 mg，且 C1D2 為約 15 mg，並且 (b) C2D1 為約 45 mg。在一些情況下，(a) C1D1 為約 5 mg，且 C1D2 為約 45 mg，並且 (b) C2D1 為約 45 mg。

【0158】 在任何上述情況下，給藥方案可包括第一給藥週期和第二給藥週期，其中：(a) 第一給藥週期包括 C1D1 和 C1D2 的雙特異性抗體，且 (b) 第二給藥週期包括 C2D1 的雙特異性抗體。在任何上述情況下，給藥方案可包括

至少第一給藥週期和第二給藥週期，其中：(a) 第一給藥週期包括 C1D1 和 C1D2 的雙特異性抗體，且 (b) 第二給藥週期包括 C2D1 的雙特異性抗體。

【0159】在上述方法的一些情況下，第一給藥週期可以包括向受試者投予單次劑量 C1D1 的抗 CD79b ADC。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的單次劑量 C1D1 是介於約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間（例如，介於約 0.5 mg/kg 至約 9 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 8 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 7 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 6 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 4 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 0.5mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、介於約 0.75 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg至約 10 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、或約 1.8 mg/kg）。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的單次劑量 C1D1 為約 1.8 mg/kg。在一些情況下，第二給藥週期可包括向受試者投予單次劑量 C2D1 的抗 CD79b ADC。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的單次劑量 C2D1 是介於約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間（例如，介於約 0.5 mg/kg 至約 9 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 8 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 7 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 6 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 4 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 0.5mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、介於約 0.75 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg至約 10 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、或

約 1.8 mg/kg）。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的單次劑量 C2D1 為約 1.8 mg/kg。

【0160】在一些情況下，上述方法可包括為約 14 至 28 天（例如，14 天、15 天、16 天、17 天、18 天、19 天、20 天、21 天、22 天、23 天、24 天、25 天、26 天、27 天或 28 天）的第一給藥週期。在一些情況下，第一給藥週期之長度為約三週或 21 天。在一些情況下，該等方法可以包括分別在第一給藥週期的第 8 天和第 15 天（例如，分別在第 8 ± 3 天和第 15 ± 3 天）或前後向受試者投予 C1D1 的雙特異性抗體和 C1D2 的雙特異性抗體。

【0161】在一些情況下，上述方法可包括為約 14 至 28 天（例如，14 天、15 天、16 天、17 天、18 天、19 天、20 天、21 天、22 天、23 天、24 天、25 天、26 天、27 天或 28 天）的第二給藥週期。在一些情況下，第二給藥週期之長度為約三週或 21 天。在一些情況下，該等方法可以包括在第二給藥週期的第 1 天或前後（例如，第 1 ± 3 天）向受試者投予 C2D1 的雙特異性抗體。

【0162】在一些情況下，上述方法可包括一個或多個額外給藥週期。在一些情況下，給藥方案包括 1 至 15 個額外給藥週期（例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 個額外給藥週期；即，給藥方案包括一個或多個附加給藥週期 C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16 和 C17）。在一些情況下，給藥方案包括 6 至 15 個額外給藥週期（例如，6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 個額外週期）。在一些情況下，該一個或多個額外給藥週期中之每一者之長度為 7 天、14 天、21 天或 28 天（例如，分別為 7 ± 3 天、14 ± 3 天、21 ± 3 天或 28 ± 3 天）。在一些情況下，該一個或多個額外給藥週期中之每一者之長度為三週或 21 天。在一些情況下，該一個或多個額外給藥週期中之每一者包含額外單次劑量的雙特

異性抗體和額外單次劑量的抗 CD79b ADC。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的每個額外單次劑量在量上與雙特異性抗體的 C2D1 相等。在一些情況下，所提供之方法包括在該一個或多個額外給藥週期中之每一者的第 1 天或前後向受試者投予額外單次劑量的抗 CD79b ADC。在一些情況下，額外給藥週期中之每一者僅包括額外單次劑量的雙特異性抗體，而不包括額外劑量的抗 CD79b ADC。在一些情況下，雙特異性抗體的每個額外單次劑量在量上與雙特異性抗體的 C2D1 相等。在一些情況下，所提供之方法包括在該一個或多個額外給藥週期中之每一者的第 1 天或前後向受試者投予額外單次劑量的雙特異性抗體。在一些情況下，上述給藥方案可以包括六個或更多個額外給藥週期，其中該六個或更多個額外給藥週期中之每一者包括額外單次劑量的雙特異性抗體，並且其中該六個或更多個額外給藥週期中之不超過四個給藥週期包括額外單次劑量的抗 CD79b ADC。

【0163】 本發明另外提供用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者的方法，該等方法包括在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予抗 CD79b ADC 以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a)(i) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1

mg、約 2 mg、或約 5 mg），C1D2 介於約 0.05 mg至約 10.0 mg之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），並且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；(a)(ii) 第一給藥週期包括單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b ADC；(b) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體；(c) 第三給藥週期包括單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體；(d) 第四給藥週期包括單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體；(e) 第五給藥週期包括單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體；(f) 第六給藥週期包括單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體；(g) 第七給藥週期包括單次劑量 (C7D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體；且 (h) 第八給藥週期包括單次劑量 (C8D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1、C3D1、C4D1、C5D1、C6D1、C7D1 和 C8D1 各自大於或等於雙特異性抗體的 C1D3。

【0164】 本發明還提供用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，DLBCL（例如，復發性及/或難治性

DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者的方法，該等方法包括在包括至少八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a)(i) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，雙特異性抗體的 C1D3 大於或等於雙特異性抗體的 C1D2 和 C1D1，並且雙特異性抗體的 C1D2 大於或等於雙特異性抗體的 C1D1，並且其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），C1D2 介於約 0.05 mg至約 10.0 mg之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；(a)(ii) 第一給藥週期包括單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b ADC；(b) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體；

(c) 第三給藥週期包括單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體；(d) 第四給藥週期包括單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體；(e) 第五給藥週期包括單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體；(f) 第六給藥週期包括單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體；(g) 第七給藥週期包括單次劑量 (C7D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體；且 (h) 第八給藥週期包括單次劑量 (C8D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1、C3D1、C4D1、C5D1、C6D1、C7D1 和 C8D1各自大於或等於雙特異性抗體的 C1D3 並且各自為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

【0165】 在一些情況下，雙特異性抗體的 C1D3 和 C2D1-C8D1 在量上大約相等。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的 C1D1-C6D1 在量上大約相等。

【0166】 本發明另外提供用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者的方法，該等方法包括在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予抗 CD79b ADC 以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a)(i) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1

mg、約 2 mg、或約 5 mg），C1D2 介於約 0.05 mg至約 10.0 mg之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），並且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；(a)(ii) 第一給藥週期包括單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b ADC；(b) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體；(c) 第三給藥週期包括單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體；(d) 第四給藥週期包括單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體；(e) 第五給藥週期包括單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體；(f) 第六給藥週期包括單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體；(g) 第七給藥週期包括單次劑量 (C7D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體；且 (h) 第八給藥週期包括單次劑量 (C8D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體，其中 C1D3 和 C2D1 在量上大約相等，且雙特異性抗體的 C3D1、C4D1、C5D1、C6D1、C7D1 和 C8D1 各自小於雙特異性抗體的 C1D3。

【0167】 本發明還提供用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，DLBCL（例如，復發性及/或難治性

DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者的方法，該等方法包括在包括至少八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a)(i) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，雙特異性抗體的 C1D3 大於或等於雙特異性抗體的 C1D2 和 C1D1，並且雙特異性抗體的 C1D2 大於或等於雙特異性抗體的 C1D1，並且其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），C1D2 介於約 0.05 mg至約 10.0 mg之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；(a)(ii) 第一給藥週期包括單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b ADC；(b) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體；

(c) 第三給藥週期包括單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體；(d) 第四給藥週期包括單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體；(e) 第五給藥週期包括單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體；(f) 第六給藥週期包括單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體；(g) 第七給藥週期包括單次劑量 (C7D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體；且 (h) 第八給藥週期包括單次劑量 (C8D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體，其中 C3D1 和 C2D1 在量上大約相等，且雙特異性抗體的 C3D1、C4D1、C5D1、C6D1、C7D1 和 C8D1 各自小於雙特異性抗體的 C1D3，並且各自介於約 10 mg 和約 45 mg 之間（例如，介於約 10 mg 和約 40 mg 之間、介於約 10 mg 和約 35 mg 之間、介於約 15 mg 和約 45 mg 之間、介於約 20 mg 和約 45 mg 之間、或介於約 25 mg 和約 45 mg 之間；例如約 30 mg）。在一 些情況下，C3D1-C8D1 中之每一者為約 30 mg。

【0168】 在一些情況下，在上述方法中，抗 CD79b ADC 的各單次劑量 C1D1-C6D1 是介於約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間（例如，介於約 0.5 mg/kg 至約 9 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 8 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 7 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 6 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 4 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 0.5mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、介於約 0.75 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg至約 10 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、或約 1.8 mg/kg）。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【0169】在一些情況下，上述方法可包括為約 14 至 28 天（例如，14 天、15 天、16 天、17 天、18 天、19 天、20 天、21 天、22 天、23 天、24 天、25 天、26 天、27 天或 28 天）的第一給藥週期。在一些情況下，第一給藥週期之長度為約三週或 21 天。在一些情況下，該等方法可以包括分別在第一給藥週期的第 1 天、第 8 天和第 15 天（例如，分別在第 1 ± 3 天、第 8 ± 3 天和第 15 ± 3 天）或前後向受試者投予 C1D1 的雙特異性抗體、C1D2 的雙特異性抗體和 C1D3 的雙特異性抗體。在一些情況下，在每個給藥週期的第 1 天（例如，第 1 ± 3 天）向受試者投予各單次劑量 C1D1-C8D1 的雙特異性抗體。在一些情況下，在每個給藥週期的第 1 天（例如，第 1 ± 3 天）向受試者投予各單次劑量 C1D1-C6D1 的抗 CD79b ADC。在一些情況下，該一個或多個額外給藥週期中之每一者之長度為 7 天、14 天、21 天或 28 天（例如，分別為 7 ± 3 天、14 ± 3 天、21 ± 3 天或 28 ± 3 天）。在一些情況下，該一個或多個額外給藥週期中之每一者之長度為三週或 21 天。

【0170】本發明另外提供用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者的方法，該等方法包括在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予抗 CD79b ADC 以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5

mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），C1D2 介於約 0.05 mg至約 10.0 mg之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），並且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；(b) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體；(c) 第三給藥週期包括單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體；(d) 第四給藥週期包括單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體；(e) 第五給藥週期包括單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體；(f) 第六給藥週期包括單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體；(g) 第七給藥週期包括單次劑量 (C7D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體；且 (h) 第八給藥週期包括單次劑量 (C8D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1、C3D1、C4D1、C5D1、C6D1、C7D1 和 C8D1 各自大於或等於雙特異性抗體的 C1D3。

【0171】 本發明還提供用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例

如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性及/或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者的方法，該等方法包括在包括至少八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，雙特異性抗體的 C1D3 大於或等於雙特異性抗體的 C1D2 和 C1D1，並且雙特異性抗體的 C1D2 大於或等於雙特異性抗體的 C1D1，並且其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），C1D2 介於約 0.05 mg至約 10.0 mg之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；(b) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體；(c) 第三給藥週期包括單次劑量 (C3D1) 的

抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體；(d) 第四給藥週期包括單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體；(e) 第五給藥週期包括單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體；(f) 第六給藥週期包括單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體；(g) 第七給藥週期包括單次劑量 (C7D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體；且 (h) 第八給藥週期包括單次劑量 (C8D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1、C3D1、C4D1、C5D1、C6D1、C7D1 和 C8D1 各自大於或等於雙特異性抗體的 C1D3 並且各自為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

【0172】 在一些情況下，雙特異性抗體的 C1D3 和 C2D1-C8D1 在量上大約相等。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的 C2D1-C6D1 在量上大約相等。

【0173】 在一些情況下，在上述方法中，抗 CD79b ADC 的各單次劑量 C2D1-C6D1 是介於約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間（例如，介於約 0.5 mg/kg 至約 9 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 8 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 7 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 6 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 4 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 0.5mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、介於約 0.75 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg至約 10 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、或約 1.8 mg/kg）。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的各單次劑量 C2D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【0174】在一些情況下，上述方法可包括三週或 21 天的第一給藥週期。在一些情況下，該等方法可以包括分別在第一給藥週期的第 1 天、第 8 天和第 15 天或前後向受試者投予 C1D1 的雙特異性抗體、C1D2 的雙特異性抗體和 C1D3 的雙特異性抗體。在一些情況下，在每個給藥週期的第 1 天向受試者投予各單次劑量 C1D1-C8D1 的雙特異性抗體。在一些情況下，在各給藥週期的第 1 天向受試者投予各單次劑量 C2D1-C6D1 的抗 CD79b ADC。在一些情況下，該一個或多個額外給藥週期中之每一者之長度為 7 天、14 天、21 天或 28 天（例如，分別為 7 ± 3 天、14 ± 3 天、21 ± 3 天或 28 ± 3 天）。在一些情況下，該一個或多個額外給藥週期中之每一者之長度為三週或 21 天。

【0175】本發明另外提供用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性及/或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者的方法，該等方法包括在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予抗 CD79b ADC 以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a)(i) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1) 和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg至約 10.0 mg之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、

約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg）；(a)(ii) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1) 的抗 CD79 ADC；(b)(i) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b ADC；(b)(ii) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 大於或等於雙特異性抗體的 C1D3；(c) 第三給藥週期包括單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體；(d) 第四給藥週期包括單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體；(e) 第五給藥週期包括單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體；(f) 第六給藥週期包括單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體；(g) 第七給藥週期包括單次劑量 (C7D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體；且 (h) 第八給藥週期包括單次劑量 (C8D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體。在一些情況下，雙特異性抗體的 C2D1、C3D1、C4D1、C5D1、C6D1、C7D1 和 C8D1 各自大於雙特異性抗體的 C1D2。

【0176】 本發明還提供用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者的方法，該等方法包括在包括至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案

中向受試者投予抗 CD79b ADC 以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a)(i) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，且雙特異性抗體的 C1D2 大於或等於雙特異性抗體的 C1D1，並且其中 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），C1D2 介於約 0.05 mg至約 10.0 mg之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg）；(a)(ii) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1) 的抗 CD79b ADC；(b)(i) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b ADC；且 (b)(ii) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中 C2D1 為約9mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；(c) 第三給藥週期包括單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體；(d) 第四給藥週期包括單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體；(e) 第五給藥週期包括單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量

(C5D1) 的雙特異性抗體；(f) 第六給藥週期包括單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體；(g) 第七給藥週期包括單次劑量 (C7D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體；且 (h) 第八給藥週期包括單次劑量 (C8D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 大於或等於雙特異性抗體的 C1D2，其中雙特異性抗體的 C3D1、C4D1、C5D1、C6D1、C7D1 和 C8D1 各自大於雙特異性抗體的 C1D2，並且各自為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 45 mg、或約 60 mg。

【0177】 在一些情況下，雙特異性抗體的 C2D1-C8D1 在量上大約相等。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的 C1D1-C6D1 在量上大約相等。

【0178】 在一些情況下，抗 CD79b ADC 的各單次劑量 C1D1-C6D1 是介於約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間（例如，介於約 0.5 mg/kg 至約 9 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 8 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 7 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 6 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 4 mg/kg 之間、介於約 0.5 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 0.5mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、介於約 0.75 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg至約 10 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 之間、介於約1 mg/kg 至約 5 mg/kg 之間、介於約 1 mg/kg 至約 3 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg 之間、介於約 1.5 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間、或約 1.8 mg/kg）。在一些情況下，抗 CD79b ADC 的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【0179】 在一些情況下，雙特異性藥物的 C1D1 可以在 C1D1 的抗 CD79b ADC 之後投予受試者。在一些情況下，雙特異性藥物的 C1D1 可以在 C1D1 的抗 CD79b ADC 後約一周或約 7 天（例如，7 ± 3 天）投予受試者。

【0180】在一些情況下，該等方法可以包括分別在第一給藥週期的第 8 天和第 15 天（例如，分別在第 8 ± 3 天和第 15 ± 3 天）或前後向受試者投予 C1D1 的雙特異性抗體和 C1D2 的雙特異性抗體。在一些情況下，在每個給藥週期的第 1 天（例如，第 1 ± 3 天）向受試者投予各單次劑量 C2D1-C8D1 的雙特異性抗體。在一些情況下，在每個給藥週期的第 1 天（例如，第 1 ± 3 天）向受試者投予各單次劑量 C1D1-C6D1 的抗 CD79b ADC。在一些情況下，該一個或多個額外給藥週期中之每一者之長度為 7 天、14 天、21 天或 28 天（例如，分別為 7 ± 3 天、14 ± 3 天、21 ± 3 天或 28 ± 3 天）。在一些情況下，該一個或多個額外給藥週期中之每一者之長度為三週或 21 天。

【0181】在一些情況下，上述方法可包括給藥方案，其中一個或多個額外給藥週期中之每一者包括單次劑量的雙特異性抗體。在一些情況下，給藥方案可以包括一個至九個額外給藥週期，其中每個額外給藥週期不包括向受試者投予抗 CD79b ADC。在一些情況下，該一個或多個額外給藥週期中之每一者之長度為 7 天、14 天、21 天或 28 天（例如，分別為 7 ± 3 天、14 ± 3 天、21 ± 3 天或 28 ± 3 天）。在一些情況下，該一個或多個額外給藥週期中之每一者之長度為三週或 21 天。

【0182】在以上提供的方法中，抗 CD79b 抗體藥物結合物包括抗 CD79b-MC-vc-PAB-MMAE、US 8,088,378 及/或 US 2014/0030280 中之任一者所述之抗 CD79b 抗體藥物結合物、或帕羅托珠單抗。在一些情況下，抗 CD79b ADC 為帕羅托珠單抗。在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 在小鼠 NSG:人 WSU-DLCL2 模型系統（參見，例如，WO 2013/059944）中相較於雙特異性抗體或單獨的抗 CD79b 抗體藥物結合物表現出協同效果。WSU-DLCL2 是從 41 歲白種男性（Leibnitz Institute-DSMZ，Cat.#ACC 575）的

胸腔積液中分離的人 DLBCL 細胞系。NSG 小鼠可以從 Jackson Labs（The Jackson Laboratory；儲備號 005557）達成。

【0183】 在一些情況下，上述方法包括將抗-CD79b ADC 和雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與進一步的化學治療劑及/或抗體-藥物結合物 (ADC) 一起投予。在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與選自環磷醯胺和阿黴素的一種或多種額外化學治療劑共同投予。在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與 ADC 共同投予。在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與 CHOP 共同投予，其中長春新鹼被 ADC 替代。

【0184】 在一些情況下，上述方法包括將抗 CD79b ADC 和雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與皮質類固醇一起投予。在一些情況下，皮質類固醇為 地塞米松 (CAS#: 50-02-2)、強體松 (CAS#: 53-03-2)、或甲基培尼皮質醇（CAS#：83-43-2)。

【0185】 本文所述之本發明的任何方法可用於治療 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調/惡性腫瘤。具體而言，適合根據本文所述之方法用雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體治療的 B 細胞增生性失調包括但不限於非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)，包括彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)，其可能是復發性或難治性 DLBCL；以及其他癌症，包括生發中心 B 細胞樣 (GCB) 彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、活化 B 細胞樣 (ABC) DLBCL、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、急性髓性白血病 (AML)、慢性淋巴性白血病 (CLL)、邊緣區淋巴瘤 (MZL)、小淋巴球性白血病 (SLL)、淋巴漿細胞性淋巴瘤 (LL)、華氏巨球蛋白血症 (WM)、中樞神經系統淋巴瘤(CNSL)、伯基特淋巴瘤 (BL)、B 細胞幼淋巴球性白血病、脾邊緣區淋巴瘤、毛細胞白血病、無法分類的脾淋巴瘤/白血病、脾彌漫型紅髓小 B 細胞淋巴瘤、毛細胞白血病變異體、重鏈病、α 重鏈病、γ 重鏈病、μ 重鏈病、漿細胞骨髓瘤、骨孤立性漿細胞瘤、骨外

漿細胞瘤、黏膜相關淋巴組織結外邊緣區淋巴瘤（MALT 淋巴瘤）、結邊緣區淋巴瘤、小兒淋巴結邊緣區淋巴瘤、小兒濾泡性淋巴瘤、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤、富含 T 細胞/組織細胞的大 B 細胞淋巴瘤、中樞神經系統的原發性 DLBCL、原發性皮膚 DLBCL，腿型、老年人 EBV 陽性 DLBCL、慢性炎症相關的 DLBCL、淋巴瘤樣肉芽腫、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、漿母細胞淋巴瘤淋巴瘤、HHV8 相關多中心卡斯爾曼氏病（Castleman）中出現的大 B 細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤：無法分類且具有介於 DLBCL 和 伯基特淋巴瘤之間的特徵的 B 細胞淋巴瘤、以及無法分類且具有介於 DLBCL 和典型何杰金氏淋巴瘤之間的特徵的 B 細胞淋巴瘤。B 細胞增生性失調的其他實例包括但不限於多發性骨髓瘤 (MM)；低惡性度/濾泡性 NHL；小淋巴細胞 (SL) NHL；中惡性度/濾泡性 NHL；中惡性度彌漫型 NHL；高惡性度免疫母細胞 NHL；高惡性度淋巴母細胞 NHL；高惡性度小非裂解細胞 NHL；大塊病 NHL；愛滋病相關淋巴瘤；和急性淋巴母細胞白血病（ALL）；慢性骨髓母細胞白血病；和移植後淋巴組織增生性病症 (PTLD)。在特定情況下，B 細胞增生性失調可以是 NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）。在一些情況下，NHL 是侵襲性 NHL（例如，新生 DLBCL、轉化的 FL 或3b 級 FL）。在一些情況下，NHL 為 DLBCL。在一些情況下，NHL 為 R/R MCL。

【0186】本文所述之本發明的任何方法可用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體。在一些情況下，本發明提供用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復

發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者群體的方法，該等方法包括在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 2.0 mg 之間（例如，介於約 0.05 mg 至約 2 mg 之間、介於約 0.1 mg 至約 2 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 2 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 1.5 mg 之間、介於約 0.8 mg 至約 1.2 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 1 mg 之間或介於約 1 mg 至約 2 mg 之間，例如約 0.5 mg、約 0.8 mg、約 0.9 mg、約 1 mg、約 1.1 mg、約 1.2 mg、約 1.5 mg、或約 2 mg），雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 5 mg 之間（例如，介於約 0.1 mg 至約 5 mg 之間、介於約 0.1 mg 至約 4 mg 之間、介於約 0.1 mg 至約 3 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 3 mg 之間、介於約 1 mg 至約 3 mg 之間、介於約 1.5 mg 至約 2.5 mg 之間、介於約 1.8 mg 至約 2.2 mg 之間、介於約 3 mg 至約 5 mg 之間、介於約 2 mg 至約 4 mg 之間或介於約 1 mg 至約 5 mg 之間；例如約 0.5 mg、約 1 mg、約 1.5 mg、約 1.8 mg、約 1.9 mg、約 2 mg、約 2.1 mg、約 2.2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 4 mg、或約5 mg），且雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；且 (b) 第二給藥週期包含：(i) 單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 在量上與 C1D3 大約相等；和 (ii) 單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1 和抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C2D1 各自為約 1.8 mg/kg。

【0187】本發明還提供用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者群體的方法，該等方法包括在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg，雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；且 (b) 第二給藥週期包括：(i) 單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 在量上與 C1D3 大約相等；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1 和抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C2D1 各自為約 1.8 mg/kg。

【0188】本發明還提供用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者群體的方法，該等方法包括在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含：(i) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 2.0 mg 之間（例如，介於約 0.05 mg 至

約 2 mg 之間、介於約 0.1 mg 至約 2 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 2 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 1.5 mg 之間、介於約 0.8 mg 至約 1.2 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 1 mg、或介於約 1 mg 至約 2 mg 之間，例如約 0.5 mg、約 0.8 mg、約 0.9 mg、約 1 mg、約 1.1 mg、約 1.2 mg、約 1.5 mg、或約 2 mg），雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 5 mg 之間（例如，介於約 0.1 mg 至約 5 mg 之間、介於約 0.1 mg 至約 4 mg 之間、介於約 0.1 mg 至約 3 mg 之間、介於約 0.5 mg 至約 3 mg、介於約 1 mg 至約 3 mg 之間、介於約 1.5 mg 至約 2.5 mg 之間、介於約 3 mg 至約 5 mg 之間、介於約 2 mg 至約 4 mg 之間或介於 1 mg 至約 5 mg 之間；例如，約 0.5 mg、約 1 mg、約 1.5 mg、約 1.8 mg、約 1.9 mg、約 2 mg、約 2.1 mg、約 2.2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 4 mg 或約 5 mg），且雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；和 (ii) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(b) 第二給藥週期包含單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(c) 第三給藥週期包含單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(d) 第四給藥週期包含單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(e) 第五給藥週期包含單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(f) 第六給藥週期包含單次劑量 (C6D1) 雙特異性抗體和單次劑量 (C6D1) 抗 CD79b 抗體藥物結合物；(g) 第七給藥週期包含單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物；且 (h) 第八給藥週期包含單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 在量上大約等於 C1D3，並且其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【0189】本發明進一步提供用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者群體的方法，該等方法包括在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體和第三劑量的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，並且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40mg；(b) 第二給藥週期包含單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(c) 第三給藥週期包含單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(d) 第四給藥週期包含單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(e) 第五給藥週期包含單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(f) 第六給藥週期包含單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體和單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；(g) 第七給藥週期包含單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物；且 (h) 第八給藥週期包含單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體並且不包含投予抗 CD79b 抗體藥物結合物，其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 在量上大約等於 C1D3，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【0190】在一些實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調是 NHL。在一些實施例中，總體反應率為至少 55%（例如，至少 60%、至少 65%、至少 70%、

至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%；例如，介於 55% 和 100% 之間、介於 55% 和 90% 之間、介於 55% 和 80% 之間、介於 55% 和 70% 之間、介於 55% 和 65% 之間、介於 55% 和 60% 之間、介於 60% 和 65% 之間、介於 60% 和 70% 之間、介於 60% 和 90% 之間、或介於 70% 和 90% 之間；例如，約 55%、約 60%、約 65%、約 66%、約 67 %、約 68%、約 69%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、或約 95%）。在一些實施例中，總體反應率為至少 65%。在一些實施例中，完全反應率為至少 45%（例如，至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%；例如，介於 45% 和 100% 之間、介於 45% 和 80% 之間、介於 45% 和 60% 之間、介於 45% 和 55% 之間、介於 45% 和 50% 之間、介於 50% 和 55% 之間、介於 50% 和 65% 之間、介於 50% 和 70% 之間、介於 60% 和 70% 之間、或介於 70% 和 90% 之間；例如，約 45%、約 50%、約 53%、約 54%、約 55%、約 56%、約 57%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、或約 95%）。在一些實施例中，完全反應率為至少 55%。

【0191】在一些實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調是侵襲性 NHL（例如，新生 DLBCL、轉化的 FL 或 3b 級 FL）。在一些實施例中，總體反應率為至少 50%（例如，至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%；例如介於 50% 和 100% 之間、介於 50% 和 80% 之間、介於 50% 和 60% 之間、介於 50% 和 55% 之間、介於 55% 和 60% 之間、介於 55% 和 65% 之間、介於 50% 和 70% 之間、介於 60% 和 70%、或介於 70% 和 90% 之間；例如約 50%、約 55%、約 60%、約 61%、約 62%、約 63%、約 64%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、或約 95%）。在一些實施例中，總體反應率為至少 60%。在一

些實施例中，完全反應率為至少 35%（例如，至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、或至少 90%；例如，介於 35% 和 100% 之間、介於 35% 和 80% 之間、介於 35% 和 60% 之間、介於 35% 和 55% 之間、介於 35% 和 50% 之間、介於 35% 和 45% 之間、介於 40% 和 60% 之間、介於 45% 和 50% 之間、介於 45% 和 55% 之間、介於 45% 和 60% 之間、或介於 50% 和 70% 之間；例如，約 35%、約 40%、約 45% 、約 46%、約 47%、約 48%、約 49%、約 50%、約 55%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、或約 95%）。在一些實施例中，完全反應率為至少 45%。

【0192】在一些實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調是 NHL，並且其中受試者群體是 CAR-T 後受試者（例如，在投予第一研究治療（例如，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體及/或抗 CD79b 抗體藥物結合物；例如，莫蘇妥珠單抗及/或帕羅托珠單抗）之前至少 30 天用 CAR-T 療法治療的患者）。在一些實施例中，總體反應率為至少 50%（例如，至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少 95%；例如介於 50% 和 100% 之間、介於 50% 和 80% 之間、介於 50% 和 60% 之間、介於 50% 和 55% 之間、介於 55% 和 60% 之間、介於 55% 和 65% 之間、介於 50% 和 70% 之間、介於 60% 和 70%、或介於 70% 和 90% 之間；例如約 50%、約 55%、約 56%、約 57%、約 58%、約 59%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、或約 95%）。在一些實施例中，總體反應率為至少 55%。在一些實施例中，完全反應率為至少 20%（例如，至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、或至少 90%；例如，介於 20% 和 100% 之間、介於 20% 和 80% 之間、介於 20% 和 60% 之間、介於 20% 和 40% 之間、介於 20% 和 30% 之間、介於 20% 和 25% 之間、介於 25% 和 30% 之間、介於 25% 和 35% 之間、介於 25% 和 50% 之間、介於

30% 和 60% 之間、或介於 50% 和 70% 之間；例如，約 20%、約 25%、約 26% 、約 27%、約 28%、約 29%、約 30%、約 31%、約 35%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、或約 95%）。在一些實施例中，完全反應率為至少 25%。

【0193】 在一些實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調是 FL。在一些實施例中，總體反應率為至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 98%、或至少 99%；例如，介於 80% 和 100% 之間、介於 80% 和 95% 之間、介於 80% 和 90% 之間、介於 80% 和 85% 之間、介於 85% 和 95% 之間、介於 90% 和 100% 之間或介於 95% 和 100% 之間；例如、約 80%、約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、或約100%）。在一些實施例中，總體反應率為至少 90%。在一些實施例中，完全反應率為至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 98%、或至少 99%；例如，介於 80% 和 100% 之間、介於 80% 和 95% 之間、介於 80% 和 90% 之間、介於 80% 和 85% 之間、介於 85% 和 95% 之間、介於 90% 和 100% 之間或介於 95% 和 100% 之間；例如、約 80%、約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、或約 100%）。在一些實施例中，完全反應率為至少 90%。

【0194】 在一些情況下，雙特異性抗體是莫蘇妥珠單抗。在一些情況下，抗 CD79b 抗體藥物結合物是帕羅托珠單抗。

【0195】 本文所述之方法在用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）或 MCL（例如，復發性或難治

性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者的情況下，可得到改進的效益-風險特徵。在一些情況下，在使用本發明的分級、劑量遞增給藥方案用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療後，相對於使用非分級給藥方案用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療，使用本文所述導致在分級、劑量遞增給藥方案的背景下投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之方法進行治療導致不希望的事件，諸如細胞激素引起的毒性（例如，細胞激素釋放症候群 (CRS)）、輸注相關反應 (IRR)、巨噬細胞活化症候群 (MAS)、神經系統毒性、嚴重腫瘤溶解症候群 (TLS)、嗜中性球減少症、血小板減少症、肝酶升高及/或中樞神經系統 (CNS) 毒性減少（例如，20%或更高、25% 或更高、30% 或更高、35% 或更高、40% 或更高、45% 或更高、50% 或更高、55% 或更高、60% 或更高、65% 或更高、70% 或更高、75% 或更高、80% 或更高、85% 或更高、90% 或更高、95% 或更高、96% 或更高、97% 或更高、98% 或更高、或 99% 或更高；例如，介於 20% 和 100% 之間、介於 20% 和 90% 之間、介於 20% 和 80% 之間、介於 20% 和 70% 之間、介於 20% 和 60% 之間、介於 20% 和 50% 之間、介於 20% 和 40% 之間、介於 20% 和 30% 之間、介於 40% 和 100% 之間、介於 60% 和 100% 之間、介於 80% 和 100% 之間、介於 30% 和 70% 之間、介於 40% 和 60% 之間、介於 30% 和 50% 之間、介於 50% v 80%、或介於 90% 和 100%；例如，約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85% 、約 90%、約 95%、約 97%、約 99%、或約 100%）或完全抑制（100% 減少）。

B. 用於降低 CRS 發生率的治療方法

【0196】本文所述之方法和用途可用於降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如復發性及/或難治性 FL

或轉化的 FL）或 MCL（例如復發性及/或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL），且投予抗 CD79b ADC 和雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體的受試者群體中細胞激素釋放症候群的發病率及/或嚴重程度。

【0197】本發明提供了用於降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性及/或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者群體中細胞激素釋放症候群的發病率的方法，該等方法包括相較於未投予抗 CD79b ADC 的受試者群體而言，在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向群體中之一個或多個受試者投予抗 CD79b ADC 以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，C1D3 大於或等於 C1D2 和 C1D1，並且 C1D2 大於或等於 C1D1，並且其中 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），且 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15

mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），並且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg、或約 60 mg；且 (b) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中 C2D1 大於或等於 C1D3 並且為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約45 mg、或約 60 mg。

【0198】 本發明提供了用於降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性及/或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者群體中細胞激素釋放症候群的發病率的方法，該等方法包括相較於未投予抗 CD79b ADC 的受試者群體而言，在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向群體中之一個或多個受試者投予抗 CD79b ADC 以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a)(i) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1) 的抗 CD79b ADC；(a)(ii) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，並且雙特異性抗體的 C1D2 大於或等於雙特異性抗體的 C1D1，並且其中 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），且 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0

mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg 至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg）；(b)(i) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b ADC；且 (b)(ii) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約 9mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg、或約 60 mg。

【0199】 本發明提供了用於降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性及/或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者群體中細胞激素釋放症候群的發病率的方法，該等方法包括相較於未投予抗 CD79b ADC 的受試者群體而言，在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向群體中之一個或多個受試者投予抗 CD79b ADC 以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a)(i) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，雙特異性抗體的 C1D3 大於或等於雙特異性抗體的 C1D2 和 C1D1，並且雙特異性抗體的 C1D2 大於或等於雙特異性抗體的 C1D1，並且其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0

mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），C1D2 介於約 0.05 mg至約 10.0 mg之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、或約 45 mg；(a)(ii) 第一給藥週期包括單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b ADC；(b) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體；(c) 第三給藥週期包括單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體；(d) 第四給藥週期包括單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體；(e) 第五給藥週期包括單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體；(f) 第六給藥週期包括單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體；(g) 第七給藥週期包括單次劑量 (C7D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體；且 (h) 第八給藥週期包括單次劑量 (C8D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1、C3D1、C4D1、C5D1、

C6D1、C7D1 和 C8D1各自大於或等於雙特異性抗體的 C1D3 並且各自為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

【0200】 本發明提供了用於降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性及/或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者群體中細胞激素釋放症候群的發病率的方法，該等方法包括相較於未投予抗 CD79b ADC 的受試者群體而言，在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向群體中之一個或多個受試者投予抗 CD79b ADC 以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 和第三劑量 (C1D3) 的雙特異性抗體，雙特異性抗體的 C1D3 大於或等於雙特異性抗體的 C1D2 和 C1D1，並且雙特異性抗體的 C1D2 大於或等於雙特異性抗體的 C1D1，並且其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），C1D2 介於約 0.05 mg至約 10.0 mg之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50

mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg），並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；(b) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體；(c) 第三給藥週期包括單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體；(d) 第四給藥週期包括單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體；(e) 第五給藥週期包括單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體；(f) 第六給藥週期包括單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗體；(g) 第七給藥週期包括單次劑量 (C7D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體；且 (h) 第八給藥週期包括單次劑量 (C8D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1、C3D1、C4D1、C5D1、C6D1、C7D1 和 C8D1 各自大於或等於雙特異性抗體的 C1D3 並且各自為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

【0201】 本發明提供了用於降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）、或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者群體中細胞激素釋放症候群的發病率的方法，該等方法包括相較於未投予抗 CD79b ADC 的受試者群體而言，在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向群體中之一個或多個受試者投予抗 CD79b ADC 以及與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a)(i) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗

體、第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，且雙特異性抗體的 C1D2 大於或等於雙特異性抗體的 C1D1，並且其中 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間（例如，約 0.05 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 5.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 2 mg 至約 5.0 mg、約 3 mg 至約 5.0 mg、約 0.05 mg 至約 4.0 mg、約 0.05 mg 至約 3.0 mg、約 0.05 mg 至約 2.0 mg、約 0.1 mg 至約 2.0 mg、約 0.5 mg 至約 2.0 mg、約 2 mg 至約 4.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg），C1D2 介於約 0.05 mg至約 10.0 mg之間（例如，約 0.1 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 10.0 mg, 1 mg 至約 10.0 mg、約 2 mg 至約 3.0 mg、約 5 mg 至約 10.0 mg、約 8 mg 至約 10.0 mg、約 0.5 mg 至約 7.0 mg、約 0.5 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 5.0 mg、約 1 mg 至約 3.0 mg、約 3 mg 至約 8.0 mg、約 1 mg、約 2 mg、或約 5 mg）或介於約 10 mg至約 60 mg 之間（例如，約 10 mg 至約 50 mg、約 10 mg 至約 40 mg、約 10 mg 至約 30 mg、約 10 mg 至約 20 mg、約 10 mg 至約 15 mg、約 20 mg 至約 50 mg、約 30 mg 至約 50 mg、約 40 mg 至約 50 mg、約 45 mg 至約 50 mg、約 13 mg 至約 17 mg、約 43 mg 至約 48 mg、約 15 mg 至約 35 mg、約 25 mg 至約 45 mg、約 15 mg、約 30 mg、或約 45 mg）；(a)(ii) 第一給藥週期包括第一劑量 (C1D1) 的抗 CD79b ADC；(b)(i) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b ADC；且 (b)(ii) 第二給藥週期包括單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中 C2D1 為約9mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；(c) 第三給藥週期包括單次劑量 (C3D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C3D1) 的雙特異性抗體；(d) 第四給藥週期包括單次劑量 (C4D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C4D1) 的雙特異性抗體；(e) 第五給藥週期包括單次劑量 (C5D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C5D1) 的雙特異性抗體；(f) 第六給藥週期包括單次劑量 (C6D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C6D1) 的雙特異性抗

體；(g) 第七給藥週期包括單次劑量 (C7D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C7D1) 的雙特異性抗體；且 (h) 第八給藥週期包括單次劑量 (C8D1) 的抗 CD79b ADC 和單次劑量 (C8D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 大於或等於雙特異性抗體的 C1D2，其中雙特異性抗體的 C3D1、C4D1、C5D1、C6D1、C7D1 和 C8D1 各自大於雙特異性抗體的 C1D2，並且各自為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg、或約 60 mg。

【0202】 本文所述之方法可用於降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）或 MCL（例如復發性及/或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL），且投予雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體的受試者群體中細胞激素釋放症候群的發病率。在一些情況下，患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）且投予抗 CD79b ADC 和雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體的受試者群體中細胞激素釋放症候群的發生率可能低於患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）或 MCL（例如，復發性及/或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）且投予雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體但未投予抗 CD79b ADC 的受試者群體中細胞激素釋放症候群的發生率。在一些情況下，在患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）或 MCL

（例如復發性及/或難治性 MCL））、CLL或 CNSL）且投予抗 CD79b ADC 和雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體的受試者群體中細胞激素釋放症候群的發生率可能小於或等於約 20%（例如，小於或等於約 19%、小於或等於約 18%、小於或等於約 17%、小於或等於約 16%、小於或等於約 15%、小於或等於約 14%、小於或等於約 13%、小於或等於約 12%、小於或等於約 11%、小於或等於約 10%、小於或等於約 9%、小於或等於約 8%、小於或等於約 7%、小於或等於約 6%、小於或等於約 5%、小於或等於約 4%、小於或等於約 3%、小於或等於約 2%、或小於或等於約 1%；例如，介於約 0% 至約 20% 之間、介於約 1% 至約 20% 之間、介於約 5% 至約 20% 之間、介於約 10% 至約 20% 之間、介於約 15% 至約 20% 之間、介於約 0% 至約 5% 之間、介於約 1% 至約 5% 之間、介於約 1% 至約 10% 之間、介於約 5% 至約 10% 之間、介於約 10% 至約 15% 之間、或介於約 5% 至約 15% 之間；例如，約 20%、約 15%、約 10%、約 7%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1%、或約 0%）。在一些其他情況下，在患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）或 MCL（例如復發性及/或難治性 MCL））、CLL或 CNSL）且投予抗 CD79b ADC 和雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體的受試者群體中由 ASTCT 定義的 2 級或更高的細胞激素釋放症候群的發生率可能小於或等於約 20%（例如，小於或等於約 19%、小於或等於約 18%、小於或等於約 17%、小於或等於約 16%、小於或等於約 15%、小於或等於約 14%、小於或等於約 13%、小於或等於約 12%、小於或等於約 11%、小於或等於約 10%、小於或等於約 9%、小於或等於約 8%、小於或等於約 7%、小於或等於約 6%、小於或等於約 5%、小於或等於約 4%、小於或等於約 3%、小於或等於約 2%、或小於或等於約 1%；例如，介於約 0% 至約 20% 之間、介於

約 1% 至約 20% 之間、介於約 5% 至約 20% 之間、介於約 10% 至約 20% 之間、介於約 15% 至約 20% 之間、介於約 0% 至約 5% 之間、介於約 1% 至約 5% 之間、介於約 1% 至約 10% 之間、介於約 5% 至約 10% 之間、介於約 10% 至約 15% 之間、或介於約 5% 至約 15% 之間；例如，約 20%、約 15%、約 10%、約 7%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1%、或約 0%）。

【0203】本文所述之任何方法可包括監測受試者的細胞激素釋放症候群 (CRS)，例如在開始上述任何方法後的 CRS 事件。目前的臨床管理側重於治療個體徵象和症狀，從而提供支持性照護，並嘗試使用高劑量皮質類固醇來抑制炎症反應。然而，此種方法並不總是成功的，尤其是在後期干預的情況下。本文所述方法使用的 CRS 分級標準由美國移植和細胞治療學會 (ASTCT) 發布，用於定義輕度、中度、重度或危及生命的 CRS，並協調跨臨床試驗的報告，以便快速識別和治療 CRS（Lee 等人，*Biology of Blood and Marrow Transplantation*.25(4): 625-638, 2019)。ASTCT 標準旨在客觀、易於應用，並且更準確地對 CRS 的嚴重程度進行分類。此種修訂的 CRS 分級系統如下表 1 所示。

表 1. CRS 分級系統

CRS 參數	1 級	2 級	3 級	4 級
發燒	溫度 ≥ 38°C	溫度 ≥ 38°C	溫度 ≥ 38°C	溫度 ≥ 38°C
		其中，		
低血壓	無	不需要血管加壓劑	需要帶有或沒有血管加壓素的血管加壓劑	需要多種血管加壓劑（不包括血管加壓素）
		及/或		

低氧	無	需要低光鼻插管或吹氣管	需要高流量鼻插管、面罩、非循環呼吸器面罩或文丘里面罩	需要正壓（例如，CPAP、BiPAP、插管和機械通氣）

ASTCT = 美國移植和細胞治療學會；BiPAP = 雙水平氣道正壓； CPAP = 持續氣道正壓； CRS = 細胞激素釋放症候群； CTCAE = 不良事件的通用術語標準。

【0204】 發燒被定義為體溫 ≥ 38°C，不能歸因於任何其他原因。在患有 CRS 的受試者隨後接受解熱或抗細胞激素療法（諸如托珠單抗或類固醇）時，不再需要發燒來對後續的 CRS 嚴重程度進行分級。在此種情況下，CRS 分級由低血壓及/或缺氧決定。

【0205】 CRS 等級由不能歸因於任何其他原因的更嚴重的事件、低血壓或缺氧決定。例如，體溫為 39.5°C、低血壓需要 1 種血管加壓劑且缺氧需要低-流量鼻插管的受試者被歸類為 3 級 CRS。

【0206】 低流量鼻插管被定義為以≤ 6 L/分鐘的速度輸送氧氣。低流量還包括藉由氧氣輸送吹氣-，有時用於兒科。高-流量鼻插管被定義為以 > 6 L/分鐘輸送氧氣。

【0207】 CRS 與多種細胞激素的升高有關，包括 IFNγ、IL-6 和 TNF-α 含量的顯著升高。新出現的證據表明 IL-6 特定而言作為 CRS 的中心介質。IL-6 是由多種細胞類型產生的促炎性多功能細胞激素，其已被證明參與多種生理過程，包括 T 細胞活化。無論激發劑如何，CRS 都與高 IL-6 含量相關（Nagorsen 等人，*Cytokine*.25(1): 31-5, 2004；Rosen 等人，*Blood*.124(2): 188-95, 2014）；Doesegger 等人，*Clin. Transl.Immunology*.4(7): e39, 2015），並且 IL-6 與 CRS 的嚴重程度相關，相較於未經歷 CRS 或經歷較輕 CRS（等級 0-3）的受試者而

言，經歷 4 級或 5 級 CRS 事件的受試者具有更高的 IL-6 含量（Chen 等人，*J. Immunol. Methods*.434:1-8, 2016）。

【0208】 因此，使用抑制 IL-6 介導的訊號傳導的藥劑阻斷 IL-6 的炎症作用，以管理在兩步分級、劑量遞增給藥方案期間在受試者中觀察到的 CRS，此種阻斷是類固醇治療的替代方案，該類固醇治療將不期望負面影響 T 細胞功能或降低抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體療法在治療 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）中的療效或臨床益處。

【0209】 托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®) 是重組人源化抗人單株抗體，針對可溶性和膜結合 IL-6R，其抑制 IL-6 介導的訊號傳導（參見，例如，WO 1992/019579，其全文以引用方式併入本文）。

【0210】 如果受試者在投予雙特異性抗體後發生細胞激素釋放症候群 (CRS) 事件，則該方法可進一步包括向受試者投予有效量的白介素 6 受體 (IL-6R) 拮抗劑（例如抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®)）來管理事件。在一些情況下，托珠單抗以約 8 mg/kg 的單次劑量靜脈內投予受試者，但每單次劑量不超過 800 mg。可替代托珠單抗或與托珠單抗組合使用的其他抗 IL-6R 抗體包括 sarilumab、vobarilizumab (ALX-0061)、satralizumab (SA-237) 及其變異體。在一些情況下，托珠單抗可以作為預防措施（即在 CRS 症狀出現之前及/或不存在時）投予正在接受雙特異性抗體（例如 TDB）治療的患者。

【0211】 如果受試者患有在投予 IL-6R 拮抗劑以治療 CRS 事件的症狀 24 小時內沒有消退或惡化的 CRS 事件，則該方法可以進一步包括向受試者投予一個或多個額外劑量的 IL-6R 拮抗劑（例如抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗）來管理 CRS 事件。如果 CRS 事件未藉由投予 IL-6R 拮抗劑來管理，則可以向受試者投予皮質類固醇，諸如甲基培尼皮質醇或地塞米松。

【0212】 CRS 事件的管理可以根據 CRS 的階段和合併症的存在進行定制。例如，如果受試者在投予雙特異性抗體後不存在合併症或存在最小合併症的情況下患有 2 級細胞激素釋放症候群 (CRS) 事件，則該方法可以進一步包括治療 2 級 CRS 事件的症狀同時暫停用雙特異性抗體進行治療。如果隨後至少連續三天 2 級 CRS 事件解決為 ≤ 1 級 CRS 事件，則該方法可以進一步包括在不改變劑量的情況下恢復用雙特異性抗體進行治療。另一態樣中，如果 2 級 CRS 事件在治療 2 級 CRS 事件的症狀 24 小時內沒有消退或惡化為 ≥ 3 級 CRS 事件，則該方法可以進一步包括向受試者投予有效量的白介素 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，托珠單抗以約 8 mg/kg的單次劑量靜脈內投予受試者。可替代托珠單抗或與托珠單抗組合使用的其他抗 IL-6R 抗體包括 sarilumab、vobarilizumab (ALX-0061)、satralizumab (SA-237) 及其變異體。

【0213】 如果在投予雙特異性抗體後受試者在存在廣泛合併症的情況下患有 2、3 或 4 級 CRS 事件，則該方法可以進一步包括本領域理解的減輕 CRS 事件的方法，諸如向受試者投予第一劑量的 IL-6R 拮抗劑（例如抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®)）以管理 CRS 事件，同時暫停用雙特異性抗體進行治療。可替代托珠單抗或與托珠單抗組合使用的其他抗 IL-6R 抗體包括 sarilumab、vobarilizumab (ALX-0061)、satralizumab (SA-237) 及其變異體。在一些情況下，該方法進一步包括向受試者投予有效量的皮質類固醇，諸如甲基培尼皮質醇或地塞米松。

【0214】 在一些情況下，將雙特異性抗體皮下投予受試者。在該實施例中，雙特異性抗體可以以介於約 0.5 mg 至約 40 mg 之間的劑量投予。可替代地，在該實施例中，雙特異性抗體可以以介於 40 mg 至約 60 mg之間的劑量投

予。在一些實施例中，雙特異性抗體以介於約 1.0 至約 20 mg 之間、介於約 1.0 至約 10 mg 之間或介於約 1.0 至約 5 mg 之間的劑量投予。在其他實施例中，雙特異性抗體以介於約 50 mg 至約 60 mg 之間、介於約 40 mg 至約 50 mg 之間、介於約 45 mg 至約 55 mg 之間、介於約 55 mg 至約 60 mg 之間的劑量投予。在一個實施例中，雙特異性抗體以約 1.6 mg 的劑量投予。在另一個實施例中，雙特異性抗體以約 5 mg 的劑量投予。在一個實施例中，雙特異性抗體以約 15 mg 的劑量投予。在另一個實施例中，雙特異性抗體以約 45 mg 的劑量投予。在又一個實施例中，雙特異性抗體以約 60 mg 的劑量投予。後續劑量可以以等於初始皮下劑量的量投予。

IV.用於本發明之方法的治療劑

【0215】 本文描述了用於根據本發明的方法治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）或 MCL（例如，復發性及/或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者的示例性抗 CD79b 抗體藥物結合物和抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體。

A.抗 CD79b 抗體藥物結合物

【0216】 可用於本文所述方法（例如，用於治療 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如 NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的抗 CD79b 抗體藥物結合物包括美國專利第 8,088,378 號中描述之任何抗 CD79b 抗體藥物結合物，該專利以引用方式全文併入本文。在一些情況下，抗 CD79b 抗體藥物結合物包含含有選自以下各項之至少一個、兩個、三

個、四個、五個、或六個高度可變區 (HVR) 的抗 CD79b 結合域：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列。在一些情況下，抗 CD79b 抗體藥物結合物包括抗 CD79b 結合域，其包含以下所有六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 GYTFSSYWIE (SEQ ID NO: 65) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 GEILPGGGDTNYNEIFKG (SEQ ID NO: 66) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 TRRVPIRLDY (SEQ ID NO: 67) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KASQSVDYEGDSFLN (SEQ ID NO: 68) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 AASNLES (SEQ ID NO: 69) 之胺基酸序列；和 (f) HVR-L3，其包含 QQSNEDPLT (SEQ ID NO: 70) 之胺基酸序列。在一些情況下，抗 CD79b 抗體藥物結合物包含分別含有 SEQ ID NO：73-76 之序列的重鏈框架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 和 FR-H4 中之至少一者（例如 1、2、3 或 4 者），及/或分別含有 SEQ ID NOs：77-80 之序列的輕鏈框架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 和 FR-L4 中之至少一者（例如 1、2、3 或 4 者）。在一些情況下，抗 CD79b 抗體藥物結合物包含：(a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含 SEQ ID NO：71 之胺基酸序列或與該序列具有至少 90% 序列同一性（例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性）之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含 SEQ ID NO：72 之胺基酸序列或與該序列具有至少 90% 序列同一性（例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性）之胺基酸序列；(c) 如 (a) 中的 VH 結構域和 (b) 中的 VL 結構域。因此，在一些情況下，第一結合域包含 VH 域，其包含

SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列。

【0217】 抗 CD79b 抗體帕羅托珠單抗的序列總結在下表2 中。

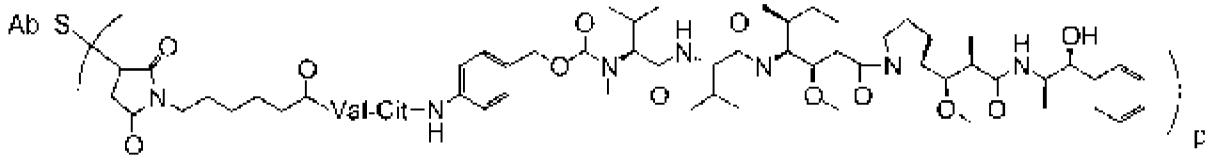
表 2.抗 CD79b 抗體帕羅托珠單抗的序列 ID

重鏈		輕鏈	
SEQ ID NO:	說明	SEQ ID NO:	說明
65	HVR-H1	68	HVR-L1
66	HVR-H2	69	HVR-L2
67	HVR-H3	70	HVR-L3
71	VH	72	VL
81	重鏈	82	輕鏈

【0218】 在一些情況下，抗 CD79b 抗體與諸如單甲基奧瑞他汀 E（MMAE，即 vedotin）的毒素連接。在一些情況下，抗 CD79b 抗體藥物結合物是帕羅托珠單抗（免疫球蛋白 G1-κ 奧瑞他汀 (auristatin) E，抗 [智人 CD79b（免疫球蛋白相關之 CD79β）]，與奧瑞他汀 E 結合之人源化單株抗體；γ1 重鏈 (1-447) [人源化 VH（智人 IGHV3-23*04 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01）[8.8.10] (1-117) – 智人 IGHG1*03 (CH1 R120>K (214) (118-215)，鉸鏈 (216-230)、CH2 (231-340)、CH3 (341-445)、CHS (446-447)) (118-447)]，(220-218')-二硫鍵，具有 κ 輕鏈 (1'-218') [人源化 V-KAPPA（智人 IGKV1-39*01 (85.90%) -IGKJ1*01）[10.3.9] (1'-111') -智人 IGKC*01 (112'-218')]；二聚體 (226-226":229-229")-雙二硫鍵；以平均 3 至 4 個半胱胺醯基，經由可裂解之馬來醯亞胺己醯基-纈胺醯基-瓜胺酸基-對胺基苄氧基羰基 (mc-val-cit-PABC) 型連接子，結合至單甲基奧瑞他汀 E (MMAE)；也稱爲 RG-7596 或 RO5541077-

000）），如由國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 110（WHO 藥品資訊，第 27 卷，第 4 期，2016 年，第 443 頁）所定義的。帕羅托珠單抗也稱為 IUPHAR/BPS 編號 8404、KEGG 編號 D10761 或 CAS 登記編號 1313206-42-6。帕羅托珠單抗亦可互換地稱為「帕羅托珠單抗」、「huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE」或「DCDS4501A」。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體（抗 CD79b ADC）包含 SEQ ID NO: 81 之重鏈序列以及 SEQ ID NO: 82 之輕鏈序列。

【0219】 在一些情況下，抗 CD79b 抗體藥物結合物包含下式：



其中 Ab 為抗 CD79b 抗體，其包含：(i) 高度可變區-H1 (HVR-H1)，其包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列；(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列；(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；(iv) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；(v) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；以及 (vi) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列，並且其中 p 介於 1 與 8 之間。

【0220】 在一些實施例中，抗體藥物結合物包含抗 CD79b 抗體，該抗體包含：(a) VH 域，其包含選自下列之至少一個、至少兩個或全部三個 VH HVR 序列：(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列，以及 (iii) HVR-H3，其包含選自 SEQ ID NO:67 之胺基酸序列；以及 (b) VL 域，其包含選自下列之至少一個、至少兩個或全部三個 VL HVR 序列：(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列，以及 (iii) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體藥物結合物包含

抗 CD79b 抗體，該抗體包含以下至少一者：(i) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列，及/或 (ii) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體藥物結合物包含抗 CD79b 抗體，該抗體包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體藥物結合物包含以下至少一者：HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列，及/或 HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體藥物結合物包含抗 CD79b 抗體，該抗體包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列。

【0221】 在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物包含人源化抗 CD79b 抗體。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體包含如本文所提供之任一實施例中的 HVR，並且進一步包含人受體框架，例如，人免疫球蛋白框架或人共有骨架。在一些實施例中，人受體骨架為人 VL κ 1 (VLKI) 骨架及/或 VH 骨架 VHIII。於一些實施例中，人源化抗 CD79b 抗體包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列。於一些實施例中，人源化抗 CD79b 抗體包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸

序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列。

【0222】 在一些實施例中，抗體藥物結合物（例如，抗 CD79b 抗體藥物結合物）包含抗 CD79 抗體，該抗體包含重鏈可變域 (VH) 序列，該序列與 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。在一些實施例中，與 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 同一性的 VH 序列包含相對於參比序列的取代 (例如，保守取代)、插入或缺失，但是包含該序列的抗 CD79b 抗體藥物結合物保留與 CD79b 結合之能力。於一些實施例中，在 SEQ ID NO: 71 中，共有 1 至 10 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。於一些實施例中，在 SEQ ID NO: 71 中，共有 1 至 5 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 以外的區域（亦即，在 FR，例如 SEQ ID NOs: 73-76 中）。在一些實施例中，抗體藥物結合物（例如，抗 CD79b 抗體藥物結合物）包含 SEQ ID NO: 71 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。於一些實施例中，VH 包含選自下列之一個、兩個或三個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列。

【0223】 在一些實施例中，抗體藥物結合物（例如，抗 CD79b 抗體藥物結合物）包含抗 CD79b 抗體，該抗體包含輕鏈可變域 (VL)，該輕鏈可變域與 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的序列同一性。在某些實施例中，與 SEQ ID

NO: 72 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 同一性的 VL 序列包含相對於參比序列的取代（例如，保守取代）、插入或缺失，但是包含該序列的抗 CD79b 抗體藥物結合物保留與 CD79b 結合之能力。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 72 中，共有 1 至 10 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。於某些實施例中，在 SEQ ID NO: 72 中，共有 1 至 5 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入、或缺失發生在 HVR 以外的區域中（亦即在 FR，例如 SEQ ID NOs: 77-80 中）。在一些實施例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物包含抗 CD79b 抗體，該抗體包含 SEQ ID NO: 72 之 VL 序列，其包括該序列的轉譯後修飾。於一些實施例中，VL 包含選自下列之一個、兩個或三個 HVR：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列。於一些實施例中，VL 包含選自下列之一個、兩個或三個 HVR：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列。

【0224】 在一些實施例中，抗體藥物結合物（例如，抗 CD79b 抗體藥物結合物）包含抗 CD79b 抗體，該抗體包含如本文提供之任何實施例中的 VH 及如本文提供之任何實施例中的 VL。在一些實施例中，抗體藥物結合物包含抗 CD79b 抗體，該抗體包含分別爲 SEQ ID NO: 71 及 SEQ ID NO: 72 之 VH 及 VL 序列，其包括那些序列之轉譯後修飾。

【0225】 在一些實施例中，抗體藥物結合物（例如，抗 CD79b 抗體藥物結合物）包含與本文所述之抗 CD79b 抗體結合相同抗原決定位的抗 CD79b 抗體。例如，在一些實施例中，抗體藥物結合物（例如，抗 CD79b 抗體藥物結合

物）包含與包含 SEQ ID NO: 71 之 VH 序列及 SEQ ID NO: 72 之 VL 序列的抗 CD79b 抗體結合相同抗原決定位的抗 CD79b 抗體。

【0226】 在一些實施例中，抗體藥物結合物包含抗 CD79b 抗體，該抗體為單株抗體、嵌合抗體、人源化抗體或人抗體。在一些實施例中，抗體藥物結合物包含本文所述之抗 CD79b 抗體的抗原結合片段，例如，Fv、Fab、Fab'、scFv、雙抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在一些實施例中，抗體藥物結合物包含基本上全長之抗 CD79b 抗體，例如，IgG1 抗體或如本文其他各處所述之其他抗體類型或同功型。可以使用重組方法和組成物來產生抗 CD79b 抗體藥物結合物，例如，如美國專利第 4,816,567 號中所述。

【0227】 在一些情況下，根據上述任何實施例的抗 CD79b 抗體藥物結合物可單獨或以組合的方式併入如以下第 C 節所述之任何特徵。

B. 抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體

【0228】 可用於本文所述方法（例如，用於治療 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如 NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）且與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體（即抗 CD20/抗 CD3 抗體）包括具有抗 CD3 結合域和至少一個抗 CD20 結合域（例如，具有一個抗 CD20 結合域（例如，莫蘇妥珠單抗））的雙特異性抗體。

【0229】 在一些情況下，雙特異性抗體包括抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂具有選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個、或六個高度可變區 (HVR) 的第一結合域：(a) HVR-H1，其包含 GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO:3) 之胺

基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 APSNLAS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。在一些情況下，雙特異性抗體包括抗 CD20 臂，其具有包含以下所有六個 HVR 的第一結合域：(a) HVR-H1，其包含 GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 APSNLAS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；和 (f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含分別含有 SEQ ID NO：9-12 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 和 FR-H4 中之至少一者（例如 1、2、3 或 4 者），及/或分別含有 SEQ ID NOs：13-16 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 和 FR-L4 中之至少一者（例如 1、2、3 或 4 者）。在一些情況下，雙特異性抗體包含抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂包含含有以下之第一結合域：(a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含 SEQ ID NO：7 之胺基酸序列或與該序列具有至少 90% 序列同一性（例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性）之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含 SEQ ID NO：8 之胺基酸序列或與該序列具有至少 90% 序列同一性（例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性）之胺基酸序列；(c) 如 (a) 中的 VH 結構域和 (b) 中的 VL 結構域。因此，在一些情況下，第一結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

【0230】在一些情況下，雙特異性抗體包括抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂具有選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個、或六個 HVR 的第二結合域：(a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 17) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 18) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO:19) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列。在一些情況下，雙特異性抗體包括抗 CD3 臂，其具有包含以下所有六個 HVR 的第二結合域：(a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 17) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 18) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 19) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列；和 (f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列。在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含分別含有 SEQ ID NO：25-28 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 和 FR-H4 中之至少一者（例如 1、2、3 或 4 者），及/或分別含有 SEQ ID NOs：29-32 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 和 FR-L4 中之至少一者（例如 1、2、3 或 4 者）。在一些情況下，雙特異性抗體包括抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含含有以下之第二結合域：(a) VH 結構域，其包含 SEQ ID NO：23 之胺基酸序列或與該序列具有至少 90% 序列同一性（例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性）之胺基酸序列；(b) VL 結構域，其包含 SEQ ID NO：24 之胺基酸序列或與該序列具有至少 90% 序列同一性（例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%、或 99% 序列同一性）之胺基酸序列；(c) 如 (a) 中的 VH 結構域和 (b) 中的 VL 結構域。因此，在一些情況下，第二結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。

【0231】 在一些情況下，雙特異性抗體包括 (1) 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 HVR，其選自 (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 RASSSVSYMH (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；和 (f) 包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列的 HVR-L3；以及 (2) 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 HVR，其選自 (a) 包含 NYYIH (SEQ ID NO: 17) 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 18) 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 19) 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包含 WASTRES (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列的 HVR-L2；和 (f)包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列的 HVR-L3。在一些情況下，雙特異性抗體包括 (1) 抗 CD20 臂，其具有包含以下所有六個 HVR 的第一結合域：(a) HVR-H1，其包含 GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 APSNLAS

(SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；和 (f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；以及 (2) 抗 CD3 臂，其具有包含以下所有六個 HVR 的第二結合域：(a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 17) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 18) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 19) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列；和 (f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列。在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 分別包含 SEQ ID NO: 9-12 之序列的至少一個（例如，1、2、3 或 4 個）重鏈框架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3、和 FR-H4，及/或分別包含 SEQ ID NO: 13-16 之序列的至少一個（例如，1、2、3 或 4 個）輕鏈框架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 和 FR-L4；以及 (2) 分別包含 SEQ ID NO: 25-28 之序列的至少一個（例如，1、2、3 或 4 個）重鏈框架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 和 FR-H4，及/或分別包含 SEQ ID NO：29-32 之序列的至少一個（例如，1、2、3 或 4 個）輕鏈框架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 和 FR-L4。在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 包含第一結合域的抗 CD20 臂，該第一結合域包含 (a) VH 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之序列具有至少 90% 的序列同一性（例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性）或 具有該序列的胺基酸序列；(b) VL 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 8之序列具有至少 90% 的序列同一性（例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性）或具有該序列的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中的 VH 結構域和如 (b) 中的 VL 結構域，以及 (2) 包含第二結合域的抗 CD3 臂，該第二結合域包含 (a) VH 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 23 之序列具有至少 90% 的序列同一性（例如，至少

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性）或具有該序列的胺基酸序列；(b) VL 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 24 之序列具有至少 90% 的序列同一性（例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性）或具有該序列的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中的 VH 結構域和如 (b) 中的 VL 結構域。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 結構域和含有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列的 VL 結構域；以及 (2) 第二結合域，其包含含有 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列的 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列的 VL 結構域。

【0232】 在一些情況下，雙特異性抗體為 IgG 抗體，例如 IgG_1 抗體。在一些情況下，IgG 抗體在胺基酸殘基 N297（EU 編號）處包含導致醣基化缺失的突變。在一些情況下，胺基酸殘基 N297 處的突變是取代突變。在一些情況下，胺基酸殘基 N297 處的突變降低 Fc 區的效用功能。在一些情況下，突變為 N297G 或 N297A 突變。在一些情況下，雙特異性抗體在 Fc 區中包含減少效用功能的突變。在一些情況下，突變是取代突變，例如胺基酸殘基 L234、L235、D265 及/或 P329（EU 編號）處的取代突變。在特定情況下，取代突變選自由下列所組成之群組：L234A、L235A、D265A 和 P329G。

【0233】 在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的抗 CD20 臂進一步包含 T366W 和 N297G 取代突變（EU 編號）。在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 和 N297G 取代突變（EU 編號）。在一些實施例中，(a) 抗 CD20 臂進一步包含 T366W 和 N297G 取代突變，並且 (b) 抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 和 N297G 取代突變（EU 編號）。

【0234】 可用於本發明方法的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包括在國際專利公開第 WO 2015/09539 號中描述之任何抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體，其以引用方式全文併入本文。在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體是莫蘇妥珠單抗（也稱為 BTCT4465A 或 RG 7828），如國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 117（WHO 藥物資訊，第 31 卷，第 2 號，2017 年，第 304-305 頁）所定義的。在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 包含第一結合域的抗 CD20 臂，該第一結合域包含 (a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 85 之序列具有至少 90% 的序列同一性（例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性）或 具有該序列的胺基酸序列；(b) 輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 86之序列具有至少 90% 的序列同一性（例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性）或具有該序列的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中的重鏈和如 (b) 中的輕鏈，以及 (2) 包含第二結合域的抗 CD3 臂，該第二結合域包含 (a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 83 之序列具有至少 90% 的序列同一性（例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性）或具有該序列的胺基酸序列；(b) 輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 84 之序列具有至少 90% 的序列同一性（例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性）或具有該序列的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中的重鏈和如 (b) 中的輕鏈。在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 含有第一結合域的抗 CD20 臂，該第一結合域包含含有 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列的重鏈和含有 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列的輕鏈；以及 (2) 包含第二結合域的抗 CD3 臂，該第二結合域包含含有 SEQ ID NO: 83 之胺基酸序列的重鏈和含有 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列的輕鏈。

【0235】 包含莫蘇妥珠單抗的胺基酸序列總結於下表 3 中。

表 3.莫蘇妥珠單抗的序列 ID

CD3 臂		CD20 臂	
SEQ ID NO:	說明	SEQ ID NO:	說明
17	CD3 HVR-H1	1	CD20 HVR-H1
18	CD3 HVR-H2	2	CD20 HVR-H2
19	CD3 HVR-H3	3	CD20 HVR-H3
20	CD3 HVR-L1	4	CD20 HVR-L1
21	CD3 HVR-L2	5	CD20 HVR-L2
22	CD3 HVR-L3	6	CD20 HVR-L3
23	CD3 VH	7	CD20 VH
24	CD3 VL	8	CD20 VL
83	CD3 重鏈	85	CD20 重鏈
84	CD3 輕鏈	86	CD20 輕鏈

【0236】 可以使用重組方法和組成物來產生抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體，例如，如美國專利第 4,816,567 號中所述。

【0237】 在一些情況下，根據上述任何實施例的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可單獨或以組合的方式併入如以下第 C 節所述之任何特徵。

C. 抗體型式及特性

1. 抗體親和力

【0238】 在某些情況下，抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之解離常數 (K_D) 是 ≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或≤ 0.001 nM（例如 10^{-8} M 或更低，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，或例如 10^{-9} 至 10^{-13} M）。

【0239】在一個實例中，K_D 藉由放射性標記的抗原結合測定 (RIA) 進行測量。在一個實例中，使用目標抗體及其抗原之 Fab 版執行 RIA。例如，藉由在滴定系列之無標記抗原的存在下用最小濃度的 (^{125}I) 標記的抗原平衡 Fab，然後用抗 Fab 抗體被覆之平板捕獲結合抗原，藉此測量 Fab 對抗原之溶液結合親和力（參見例如，Chen 等人，J. Mol. Biol. 293: 865-881(1999)）。為了建立檢定條件，將 MICROTITER® 多孔板 (Thermo Scientific) 用在 50 mM 碳酸鈉 (pH 9.6) 中的 5 μg/ml 捕獲抗 Fab 抗體 (Cappel Labs) 塗覆過夜，然後用在室溫 (大約 23°C) 下，將在 PBS 中 2% (w/v) 的牛血清白蛋白封阻二至五小時。在非吸附板 (Nunc #269620) 中，將 100 pM 或 26 pM [^{125}I]-抗原與目標 Fab 的連續稀釋液混合（例如，與 Presta 等人在 Cancer Res. 57: 4593-4599 (1997) 中所述之抗 VEGF 抗體 Fab-12 的評估結果一致）。然後將目標 Fab 過夜孵育；但是，可繼續孵育更長時間 (例如約 65 小時)，以確保達到平衡。此後，將混合物轉移至捕獲板上，在室溫下進行孵育 (例如，孵育 1 小時)。然後除去溶液，用溶於 PBS 中的 0.1% 聚山梨醇酯 20 (TWEEN-20®) 將板洗滌八次。當板乾燥後，將閃爍劑（MICROSCINT-20™；Packard）以 150 μL/孔的量加入，並利用 TOPCOUNT™ 伽瑪計數器 (Packard) 進行十分鐘計數。選擇提供小於或等於最大結合濃度的 20% 的各種 Fab 的濃度以用於競爭性結合測定中。

【0240】根據另一情況，K_D 使用 BIACORE® 表面電漿共振測定法測得。例如，使用 BIACORE®-2000 或 BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) 的測定，是以固定的抗原 CM5 晶片在約 10 個反應單位 (RU) 於 25°C 下進行。在一種情況下，根據供應商的說明，用 N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)-碳二亞胺鹽酸鹽 (EDC) 和 N-羥基丁二醯亞胺 (NHS) 活化羧甲基化葡聚糖生物感測器晶片 (CM5, BIACORE, Inc.)。用 10 mM 乙酸鈉 (pH 4.8) 將抗原稀釋至 5 μg/ml (約 0.2 μM)，然後以 5 μL/min的流速注入，以達成大約 10 反應單

位 (RU) 的偶合蛋白。注入抗原後，注入 1 M 乙醇胺以封閉未反應的基團。在動力學測量中，將 Fab 之兩倍連續稀釋液 (0.78 nM 至 500 nM) 在 25 °C 下以約 25 μL/min 的流速注入含 0.05% 聚山梨醇酯 20 (TWEEN-20™) 界面活性劑 (PBST) 的 PBS 中。透過同時擬合結合和解離感測圖，使用簡單的一對一 Langmuir 結合模型 (BIACORE® 評估軟體版本 3.2) 計算結合速率 (k_{on}) 和解離速率 (k_{off})。平衡解離常數 (K_D) 藉由 k_{off}/k_{on} 比率計算得出。參見例如：Chen 等人，J. Mol. Biol. 293: 865-881 (1999)。如果藉由表面電漿共振測定法測得的締合速率 (on-rate) 超過 $10^6 M^{-1}s^{-1}$，則可以使用螢光淬滅技術測定締合速率，該技術可測量 25 °C 下 PBS (pH 7.2) 中的 20 nM 抗原抗體 (Fab 形式) 在存在濃度升高的抗原的情況下螢光發射強度的增加或減少 (激發波長 = 295 nm；發射波長 = 340 nm，帶通 16 nm)，該抗原濃度可藉由分光光度計諸如停流分光光度計 (Aviv Instruments) 或帶有攪拌比色皿的 8000 系列 SLM-AMINCO™ 分光光度計 (ThermoSpectronic) 測得。

2. 抗體片段

【0241】 在某些情況下，本文提供的抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體是抗體片段。抗體片段包括但不限於 Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv 和 scFv 片段以及下文所述之其他片段。關於某些抗體片段的綜述，參見 Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。關於 scFv 片段的綜述，參見例如 Pluckthün，*The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第 113 卷，Rosenburg 及 Moore 編，Springer-Verlag，New York，第 269-315 頁 (1994)；亦可參見 WO 93/16185；及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。為了討論 Fab 和 $F(ab')_2$片段，該片段包含挽救受體結合表位殘基並具有增加的體內半衰期，參見美國專利號 5,869,046。

【0242】 雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點 (其可係二價或雙特異性的) 之抗體片段。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)。Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003) 中亦描述三抗體及四抗體。

【0243】 單域抗體為包含抗體之全部或部分重鏈可變域或抗體之全部或部分輕鏈可變域的抗體片段。在某些情況下，單域抗體為人單域抗體（Domantis, Inc.，Waltham, MA；參見例如，美國專利號 6,248,516）。

【0244】 抗體片段可藉由各種技術製造，包括但不限於如本文公開的完整抗體之蛋白水解消化以及重組宿主細胞（例如，大腸桿菌或噬菌體）之產生。

3. 嵌合和人源化抗體

【0245】 在某些情況下，本文提供的抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體是嵌合抗體。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。在一個實例中，嵌合抗體包含非人可變區 (例如，來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物如猴的可變區) 及人恆定區。在又一個實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類或子類相比於其親代抗體已發生變更。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0246】 在某些實例中，嵌合抗體為人源化抗體。通常，非人抗體為人源化抗體以降低對人的免疫原性，同時保留親代非人抗體之特異性及親和力。通常，人源化抗體包含一個或多個可變域，其中 HVR 如 CDR (或其部分) 來源於非人抗體，並且 FR (或其部分) 來源於人抗體序列。人源化抗體視情況將包含人恆定區之至少一部分。在一些實例中，人源化抗體中的一些 FR 殘基經來

自非人抗體（例如，衍生 HVR 殘基之抗體）之對應殘基取代，以例如，恢復或改善抗體特異性或親和力。

【0247】 人源化抗體及其製備方法綜述於例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008) 中，並且進一步描述於例如：Riechmann 等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；Queen 等人，*Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；U.S.專利第 5,821,337、7,527,791、6,982,321 和 7,087,409 號；Kashmiri 等人，*Methods* 36:25-34 (2005) (具體描述了決定區 (SDR) 移植)；Padlan，*Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述了「表面重塑」)；Dall'Acqua 等人，*Methods* 36:43-60 (2005) (描述了「FR 改組」)；Osbourn 等人，*Methods* 36:61-68 (2005)；及 Klimka 等人，*Br. J. Cancer*，83:252-260 (2000) (描述了 FR 改組的「導向選擇」法)。

【0248】 可以用於人源化的人框架區域包括但不限於： 使用「最佳匹配」方法選擇的框架區 (參見例如 Sims 等人 *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於輕鏈或重鏈可變區的特定子群的人抗體的共有序列的框架區（參見例如：Carter 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，89: 4285 (1992)；及 Presta 等人 *J. Immunol.*，151: 2623 (1993)）；人成熟的 (體細胞突變) 框架區或人種系框架區 (參見例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13: 1619-1633 (2008))；以及來源於篩選 FR 庫的框架區（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. 人抗體

【0249】 在某些情況下，抗 CD79b 抗體（例如，作為抗 CD79b 抗體藥物結合物的一部分）及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體是人抗體。可使用此領域中所公知的各種技術生產人抗體。人抗體一般性描述於：van Dijk 和 van de

Winkel，*Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)；及 Lonberg，*Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)。

【0250】 可透過對轉基因動物投予免疫原來製備人抗體，該轉基因動物已被修飾以響應於抗原攻擊而產生完整的人抗體或具有人可變區的完整抗體。此等動物通常包含全部或部分人免疫球蛋白基因座，其取代內源性免疫球蛋白基因座，或存在於染色體外或隨機整合到動物的染色體中。在此等轉基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座通常已被滅活。有關從轉基因動物中獲得人抗體的方法的綜述，參見 Lonberg，*Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。另見例如：美國專利號 6,075,181 和 6,150,584 (描述了 XENOMOUSE™ 技術)；美國專利號 5,770,429 (描述了 HuMab® 技術)；美國專利號 7,041,870 (描述了 K-M MOUSE® 技術)；及美國專利申請公開號 US 2007/0061900 (描述了 VelociMouse® 技術)。由此等動物產生的來源於完整抗體的人可變區可被進一步修飾，例如透過與不同的人恆定區結合來修飾。

【0251】 人類抗體也可透過基於融合瘤的方法進行製備。用於生產人單株抗體的人骨髓瘤和小鼠-人異源骨髓瘤細胞系已有描述。(參見例如：Kozbor *J. Immunol.*，133: 3001 (1984)；Brodeur 等人，*Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*，pp. 51-63 (Marcel Dekker，Inc.，New York，1987)；及 Boerner 等人，*J. Immunol.*，147: 86 (1991)。) 透過人類 B 細胞雜交瘤技術產生的人類抗體也描述於 Li 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，103:3557-3562，2006。其他方法包括描述於例如以下文獻中的那些：美國專利號 7,189,826 (描述了由雜交瘤細胞系生產單克隆人 IgM 抗體)，及 Ni，*Xiandai Mianyixue*，26(4):265-268 (2006) (描述了人-人雜交瘤)。人雜交瘤技術 (Trioma 技術) 也描述於以下文獻中：Vollmers 和 Brandlein，*Histology and*

Histopathology，20(3):927-937 (2005)；及 Vollmers 和 Brandlein，*Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*，27(3):185-91 (2005)。

【0252】 人抗體也可以藉由分離選自人源性噬菌體展示庫的 Fv 選殖株可變域序列來產生。然後可以將此等可變域序列與所需的人恆定域結合。下文描述了從抗體文庫中選擇人抗體的技術。

5. 來源於文庫之抗體

【0253】 本發明之抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可藉由篩選組合庫中具有所需活性的抗體進行分離。例如，此領域中所習知的多種方法用於產生噬菌體展示文庫並篩選此等文庫中具有所需之結合特性的抗體。此等方法綜述於例如：Hoogenboom 等人，收錄於 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人主編，Human Press，Totowa，NJ，2001) 中，並且進一步描述於例如：McCafferty 等人 *Nature* 348:552-554；Clackson 等人 *Nature* 352: 624-628 (1991)；Marks 等人 *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；Marks 和 Bradbury，收錄於 *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo 主編，Human Press，Totowa，NJ，2003)；Sidhu 等人 *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee 等人 *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004)；及 Lee 等人 *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004)。

【0254】 在某些噬菌體展示方法中，透過聚合酶鏈鎖反應 (PCR) 分別選殖 VH 和 VL 基因庫，並在噬菌體庫中隨機重組，然後可按照以下文獻所述之方法篩選抗原結合噬菌體：Winter 等人，*Ann. Rev. Immunol.*，12: 433-455 (1994)。噬菌體通常以單鏈 Fv (scFv) 片段或 Fab 片段展示抗體片段。來自免疫源的文庫無需構建雜交瘤即可向免疫原提供高親和性抗體。可替代地，可以在不進行任何免疫作用的情況下選殖天然譜系 (例如，來自人) 以向各種非自身以

及自身抗原提供抗體的單一來源，如 Griffiths 等人在 *EMBO J.* 12: 725-734 (1993) 中所述。最後，還可以透過選殖幹細胞中未重排的 V 基因片段，並使用包含隨機序列的 PCR 引子來編碼高變異性 CDR3 區域並在體外完成重排，由此合成天然庫，如 Hoogenboom 和 Winter 在 *J. Mol. Biol.*，227: 381-388 (1992) 中所述。描述人抗體噬菌體庫的專利公開包括例如：美國第 5,750,373 號專利及美國專利公開號 2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936、and 2009/0002360。

【0255】 從人抗體庫中分離得到的抗 CD79b 抗體及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體或抗體片段在本文中被視為人抗體或人抗體片段。

6.抗體變異體

【0256】 在某些情況下，考慮了本發明的抗 CD79b 抗體（或其抗體藥物結合物）及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的胺基酸序列變異體。如本文所詳述，可基於期望的結構和功能特性來優化抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑抗體（例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體）及/或抗 VEGF 抗體。例如，可能希望改善抗體的結合親和力及/或其他生物學特性。可藉由將適當的修飾引入編碼抗體的核苷酸序列中，或藉由肽合成來製備抗體之胺基酸序列變異體。此類修飾包括例如在抗體之胺基酸序列內的殘基之刪除及/或插入及/或取代。可實施缺失、插入和取代之任意組合以得到最終構建體，前提條件是最終構建體具有所需之特徵，例如，抗原結合特徵。

a. 取代、插入和缺失變異體

【0257】 在某些情況下，提供了具有一個或多個胺基酸取代的抗 CD79b 抗體及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體。取代誘變的目標位點包括 HVR 和 FR。保守性替換列於表 4 之「較佳取代」標題下。表 4 中之「例示性

取代」標題下提供了更多實質性變更，並且下文將參考胺基酸側鏈類別進行進一步描述。可將胺基酸取代引入目標抗體中，並篩選具有所需活性之產物，例如，保留/改善的抗原結合特徵、降低的免疫原性或改善的 ADCC 或 CDC。

表 4. 例示性和較佳胺基酸取代

原始 殘基	例示性 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

原始 殘基	例示性 取代	較佳 取代
Trp (W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正白胺酸	Leu

【0258】胺基酸可根據常見的側鏈特性進行分組：

(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) 芳香族：Trp，Tyr，Phe。

【0259】非保守取代需要將這些類別中之一類的成員交換為另一類的成員。

【0260】一種類型的取代變異體涉及取代親代抗體（例如，人源化或人類抗體）之一個或多個高度可變區殘基。通常，選擇用於進一步研究之所得變異體將相對於親代抗體在某些生物學特性（例如提高親和性、降低免疫原性）上具有修飾（例如，改善）及/或基本上保留親代抗體之某些生物學特性。例示性取代變體是親和性成熟的抗體，其可以方便地產生，例如，使用基於噬菌體展示的親和性成熟技術，例如本文所述的那些。簡言之，一個或多個 HVR 殘基發生突變，並且變異體抗體在噬菌體上展示並篩選出特定的生物學活性（例如，結合親和性）。

【0261】可以在 HVR 中進行更改（例如，取代），以改善抗體親和力。此等修改可以在 HVR 「熱點」中進行，即由密碼子編碼的殘基在體細胞成熟過程中經歷發生突變 (參見例如，Chowdhury，*Methods Mol. Biol.* 207: 179-196 (2008)) 及/或與抗原接觸的殘基，並測試所得變異體 VH 或 VL 之結合親和力。藉由構建並從二級文庫中重新選擇以實現親和力成熟，例如 Hoogenboom 等人在 *Methods in Molecular Biology* 178: 1-37 (O'Brien 等人主編，Human Press，Totowa，NJ (2001)) 中所述。在親和力成熟之某些實例中，藉由多種方法（例如，易錯 PCR、鏈改組或寡核苷酸定點突變）將多樣性引入選擇用於成熟的變異基因中。然後創建第二庫。然後篩選該庫，以識別具有所需之親和力的任何抗體變異體。引入多樣性的另一種方法是 HVR 定向方法，其中將若干 HVR 殘基（例如，每次 4-6 個殘基）隨機分組。可藉由例如，丙胺酸掃描誘變或建模以特異性識別參與抗原結合的 HVR 殘基。特別地，CDR-H3 和 CDR-L3 經常成為靶點。

【0262】在某些實例中，在一個或多個 HVR 內可能發生取代、插入或缺失，只要此等修改不顯著降低抗體以結合抗原的能力即可。例如，可在 HVR 中實施基本上不降低結合親和力的保守修改 (例如，本文所提供之保守性替換)。例如，此等修改可能在 HVR 中之抗原接觸殘基之外。在上文提供之 VH 和 VL 序列變異體的某些實例中，每個 HVR 均未改變，或包括不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0263】如 Cunningham 和 Wells (1989) (*Science*，244: 1081-1085) 所述，用於識別可能誘變的抗體殘基或區域的一種有用的方法稱為「丙胺酸掃描誘變」。在該方法中，識別殘基或目標殘基組（例如，帶電荷的殘基，如 Arg、Asp、His、Lys 和 Glu)，並用中性或帶負電荷的胺基酸（例如，丙胺酸或聚丙胺酸）取代以確定抗體與抗原之交互作用是否受到影響。可在胺基酸位置引入

更多取代，表明對初始取代具有良好的功能靈敏度。可替代地或另外地，可使用抗原-抗體複合物之晶體結構來識別抗體與抗原之間的接觸點。此等接觸殘基和鄰近殘基可靶向或消除為取代的候選物。可篩選變異體以測定它們是否包含所需之特性。

【0264】 胺基酸序列插入包括胺基及/或羧基末端融合體之長度，從一個殘基到包含一百個或更多殘基之序列，以及單個或多個胺基酸殘基的序列內插入。末端插入的實例包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基的抗體。抗體分子之其他插入變異體包括與抗體的 N 端或 C 端融合的酶（例如，對於 ADEPT）或提高抗體血清半衰期之多肽。

b. 醣基化變異體

【0265】 在某些情況下，可修改本發明之抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體以提高或降低抗體醣基化程度。向本發明之抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體中添加或去除醣基化位點可便於藉由修改胺基酸序列以產生或去除一個或多個醣基化位點來完成。

【0266】 當抗體包含 Fc 區域時，可改變與其相連的碳水化合物。哺乳動物細胞產生的天然抗體通常包含支化的雙天線型寡醣，其通常透過 N 鍵連接至 Fc 區 CH2 域之 Asn297。例如參見 Wright 等人，*TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡醣可包括各種碳水化合物，例如甘露醣、N-乙醯基葡醣胺 (GlcNAc)、半乳醣及唾液酸以及在雙觸角寡醣結構之「莖」中附接至 GlcNAc 的岩藻醣。在一些實例中，對本發明之抗體中的寡糖進行修飾，以產生具有某些改善之特性的抗體變異體。

【0267】 在一種情況下，提供了具有缺少（直接或間接地）連接至 Fc 區的岩藻糖的碳水化合物結構之抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3

雙特異性抗體變異體。例如，此等抗體中的岩藻糖含量可為 1% 至 80%、1% 至 65%、5% 至 65% 或 20% 至 40%。藉由計算 Asn297 醣鏈中岩藻醣的平均含量來測定岩藻醣相對於藉由 MALDI-TOF 質譜術測得的連接至 Asn297 的所有醣結構（例如，複合物、雜合和高甘露醣結構）的總和之含量，例如，WO 2008/077546 中所述。Asn297 係指位於 Fc 區位置 297 附近之天冬醯胺殘基（Fc 區殘基的 EU 編號）；但是，Asn297 也可以位於位置 297 上游或下游大約 ±3 個胺基酸處，即由於抗體之微小序列變化而介於位置 294 和 300 之間。此類岩藻醣基化變異體可具有改善的 ADCC 功能。參見例如美國專利公開第 US 2003/0157108 (Presta, L.)；US 2004/0093621 號 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。與「去岩藻醣基化」或「岩藻醣缺乏」抗體變異體相關的出版物示例包括：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；WO 2005/053742；WO 2002/031140；Okazaki 等人，*J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki 等人，*Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)。能夠產生去岩藻醣基化抗體之細胞株的實例包括缺乏蛋白質岩藻醣基化之 Lec13 CHO 細胞（Ripka 等人，*Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利申請號 US 2003/0157108 A1，Presta, L；及 WO 2004/056312 A1，Adams 等人，尤其是在實例 11 中）；和敲除細胞株，諸如敲除 α-1,6-岩藻醣基轉移酶基因 *FUT8* 的 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 WO 2003/085107）。

【0268】 鑑於上述，在一些情況下，本發明的方法包括在分級、劑量遞增給藥方案的背景下向受試者投予包含無醣基化位點突變的抗 CD79b 抗體藥物

結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體。在一些實例中，配醣基化位點突變減少抗體之效應子功能。在一些實例中，配醣基化位點突變為取代突變。在一些實例中，抗體包含 Fc 區域的一個取代突變，其減少了效應子功能。在一些實例中，取代突變位於胺基酸殘基 N297、L234、L235 及/或 D265 (EU 編號) 處。在一些實例中，取代突變選自由下列所組成之群組：N297G、N297A、L234A、L235A、D265A 和 P329G。在一些實例中，取代突變位於胺基酸殘基 N297 處。在一個較佳實例中，取代突變為 N297A。

【0269】 進一步提供了具有二等分之寡糖的抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體，例如，其中連接至抗體之 Fc 區的雙天線型寡糖被 GlcNAc 平分。此等抗體變異體可具有減少的岩藻醣基化及/或改善的 ADCC 功能。此等抗體變異體的實例描述於例：WO 2003/011878；美國專利第 6,602,684 號；及第 US 2005/0123546 號。還提供了在寡醣上具有至少一個連接至 Fc 區之半乳糖殘基的抗體變異體。此等抗體變異體可具有改善的 CDC 功能。此等抗體變異體描述於例如 WO 1997/30087、WO 1998/58964 及 WO 1999/22764 中。

c. Fc 區變異體

【0270】 在某些情況下，將一個或多個胺基酸修飾引入本發明的抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的 Fc 區，從而產生 Fc 區變異體（參見例如，US 2012/0251531）。Fc 區域變異體可包含人 Fc 區域序列（例如，人 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區域），其在一個或多個胺基酸位置包含胺基酸修飾（例如，取代）。

【0271】 在某些情況下，本發明考慮了一種具有一部分但非全部效用功能的抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體，使其成為以下應用中所需之候選抗體：其中抗體體內半衰期很重要，但某些效用

功能 (諸如補體和 ADCC) 是不必要或有害的。可實施活體外及/或活體內細胞毒性檢定以證實 CDC 及/或 ADCC 活性之下降/耗竭。例如，可實施 Fc 受體 (FcR) 結合測定，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。介導 ADCC 之初代細胞 NK 細胞僅表現 Fc(RIII，而單核細胞則表現 Fc(RI、Fc(RII 及 Fc(RIII。FcR 在造血細胞上之表達匯總於 Ravetch 和 Kinet 的論文 (*Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)) 之第 464 頁的表 3 中。用於評估目標分子之 ADCC 活性的*體外*分析方法的非限制性實例描述於美國專利號 5,500,362 中（參見例如 Hellstrom, I. 等人，*Proc. Natl Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)） 和 Hellstrom, I 等人，*Proc. Natl Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；5,821,337（參見 Bruggemann, M. 等人，*J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)）。可替代地，可采用非放射性分析方法 (參見例如：用於流式細胞分析技術的 ACTI™ 非放射性細胞毒性測定 (CellTechnology，Inc. Mountain View，CA)；及 CYTOTOX 96® 非放射性細胞毒性測定 (Promega，Madison，WI))。用於此等測定的有用的效應細胞包括外周血單核細胞 (PBMC) 及自然殺手 (NK) 細胞。*可替代地或另外地*，可在諸如 Clynes *等人*在 *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998) 中揭示的動物模型中在體內評估目標分子之 ADCC 活性。還可實施 C1q 結合測定以確認該抗體無法結合 C1q 並因此缺乏 CDC 活性。參見例如 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中的 C1q 和 C3c 結合 ELISA。為了評估補體活化，可以進行 CDC 測定（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. 和 M.J. Glennie *Blood.*103:2738-2743 (2004))。亦可使用本技術領域已知方法來實施 FcRn 結合及*活體內*清除率/半衰期測定(例如參見 Petkova, S.B.等人，*Int'l. Immunol.* 18(12): 1759-1769 (2006))。

【0272】效用功能下降的抗體包括一個或多個 Fc 區域殘基 238、265、269、270、297、327 和 329 被取代之抗體 (美國專利號 6,737,056 和 8,219,149)。此等 Fc 突變異體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 和 327 中的兩個或更多個取代的 Fc 突變異體，包括所謂的「DANA」 Fc 突變異體，其中殘基 265 和 297 被丙胺酸取代（美國專利第 7,332,581 號和第 8,219,149 號）。

【0273】在某些情況下，抗體中野生型人 Fc 區域 329 位的脯胺酸被甘胺酸或精胺酸或胺基酸殘基取代，足以破壞脯胺酸在 Fc/Fc.γ 受體界面內的脯胺酸夾心結構，該界面形成於 Fc 的脯胺酸 329 和 FcγRIII 的色胺酸殘基 Trp87 和 Trp110 之間（Sondermann 等人，Nature 406, 267-273 (2000 年 7 月 20)）。在某些實例中，抗體包含至少一個更多胺基酸取代。在一個實例中，更多胺基酸取代為 S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D 或 P331S，並且在另一個實例中，至少一個更多胺基酸取代為 IgG1 Fc 區域的 L234A 和 L235A 或人 IgG4 Fc 區域的 S228P 和 L235E (參見如 US 2012/0251531)；並且在另一個實例中，至少一個更多胺基酸取代為人 IgG1 Fc 區域的 L234A 和 L235A 及 P329G。

【0274】其中描述了某些與 FcR 的結合能力得到改善或減弱的抗體變異體。參見例如，美國專利第 6,737,056 號；第 WO 2004/056312 號及Shields 等人，*J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)。

【0275】在某些實例中，抗體變異體包含具有一個或多個胺基酸取代的 Fc 區域，這些取代改善了 ADCC，例如，Fc 區域的位置 298、333 及/或 334 (殘基的 EU 編號) 處之取代。

【0276】在一些情況下，在 Fc 區域中進行修改，得到修改（*即*改善或減少）之 C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性 (CDC)，例如，美國專利第

6,194,551 號、第 WO 99/51642 號及 Idusogie 等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000) 所述。

【0277】 具有更長半衰期並改善了與新生兒 Fc 受體 (FcRn) (其負責將母體 IgG 轉移給胎兒，見 Guyer 等人 *J. Immunol.* 117: 587 (1976) 和 Kim 等人 *J. Immunol.* 24: 249 (1994)) 之結合的抗體描述於 US2005/0014934A1 (Hinton 等人) 中。那些抗體包含其中具有一個或多個取代之 Fc 區，其改善了 Fc 區與 FcRn 之結合。此等 Fc 變異體包括在一個或多個 Fc 區殘基上發生取代之 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 區域殘基 434 之取代（美國專利第 7,371,826 號）。

【0278】 另參見 Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利號 5,648,260；美國專利號 5,624,821；及 WO 94/29351 涉及 Fc 區變異體的其他實例。

【0279】 在一些態樣中，抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含含有 N297G 突變（EU 編號）的 Fc 區。

【0280】 在一些情況下，抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含一個或多個重鏈恆定域，其中該一個或多個重鏈恆定域選自：第一 CH1 ($CH1_1$) 結構域、第一 CH2 ($CH2_1$) 結構域、第一 CH3 ($CH3_1$) 結構域、第二 CH1 ($CH1_2$) 結構域、第二 CH2 ($CH2_2$) 結構域及第二 CH3 ($CH3_2$) 結構域。在一些實例中，所述一個或多個重鏈恆定域中的至少一個與另一個重鏈恆定域配對。在一些實例中，$CH3_1$ 和 $CH3_2$ 結構域分別包含一個突起或空腔，其中，$CH3_1$ 結構域中的突起或空腔分別位於 $CH3_2$ 結構域的空腔或突起中。在一些實例中，$CH3_1$ 和 $CH3_2$ 結構域在該隆凸和空腔之間的界面處相接。在一些實例中，$CH2_1$ 和 $CH2_2$ 結構域分別包含一個突起或空腔，其中，$CH2_1$

結構域中的突起或空腔分別位於 $CH2_2$ 結構域的空腔或突起中。在其他實例中，$CH2_1$ 和 $CH2_2$ 結構域在該隆凸和空腔之間的界面處相接。在一些情況下，抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體是 IgG1 抗體。

d. 半胱胺酸工程化抗體變異體

【0281】 在某些情況下，希望產生半胱胺酸工程化抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體，例如，「thioMAbs」，其中抗體的一個或多個殘基被半胱胺酸殘基取代。在特定實例中，取代殘基出現在抗體之可進入的位點。藉由用半胱胺酸取代那些殘基，反應性硫醇基團由此被定位在抗體之可進入的位點，並可用於使抗體與其他部分 (諸如藥物部分或連接子-藥物部分) 結合，以形成免疫結合物或抗體藥物結合物，如本文進一步所述。在某些實例中，以下任何一個或多個殘基被半胱胺酸取代： 輕鏈的 V205 (Kabat 編號)；重鏈的 A118 (EU 編號)；及重鏈 Fc 區的 S400 (EU 編號)。半胱胺酸工程化抗體可按照例如，美國專利號 7,521,541 所述之方法產生。

e. 抗體衍生物

【0282】 在某些情況下，本文提供的抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體被進一步修飾以包含本領域已知且容易達成的額外非蛋白質部分。適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/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、葡聚醣、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啶酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸（均聚物或隨機共聚物）以及葡聚醣或聚(n-乙烯基吡咯啶酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇 (例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由於其水中之穩定性而可能在製造中具有優勢。該聚合物可具有任何分子量，且可聚支鏈或無支鏈。連接至抗體的聚合物之數量可以變化，並且

如果連接的聚合物超過一種，則它們可以為相同或不同之分子。通常，用於衍生化的聚合物之數量和/或類型可基於以下考慮因素來確定，這些考慮因素包括但不限於待改善之抗體的特定性質或功能、抗體衍生物是否將用於指定條件下的治療中等。

【0283】 在另一個實例中，提供了可藉由暴露於輻射而選擇性加熱之抗體和非蛋白質部分的共軛體。在一個實例中，非蛋白質部分是碳奈米管 (Kam 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。輻射可具有任何波長，並且包括但不限於不損害普通細胞但是將非蛋白質部分加熱至接近抗體-非蛋白質部分的細胞被殺死之溫度的波長。

f. 重組生產方法

【0284】 本發明的抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可以使用重組方法和組成物產生，例如，如美國專利第 4,816,567 號中所述，該專利以引用方式全文併入本文。

【0285】 為了重組產生抗 CD79b 抗體藥物結合物及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體，分離編碼抗體的核酸，並將其插入載體中，以在宿主細胞中進一步選殖及/或表現。此等核酸可藉由常規方法 (例如，使用能夠與編碼抗體重鏈和輕鏈的基因特異性結合的寡核苷酸探針) 輕易地分離並定序。

【0286】 適用於選殖或表現編碼抗體之載體的宿主細胞包括本文所述之原核或真核細胞。例如，抗體可能在細菌中產生，特別是在無需醣基化和 Fc 效應功能的情況下。有關抗體片段和多肽在細菌中之表現，參見例如美國第 5,648,237、5,789,199 和 5,840,523 號專利。(另見 Charlton，*Methods in Molecular Biology，第 248 卷* (B.K.C. Lo 主編，Humana Press，Totowa，NJ，2003)，第 245-254 頁，其中描述了抗體片段在*大腸桿菌*中之表現。) 在表現後，抗體可與細菌細胞糊中的可溶性部分分離，並可經過進一步純化。

【0287】 除原核生物以外，真核微生物（諸如絲狀真菌或酵母菌）也為合適的抗體編碼載體的選殖或表現宿主，包括其醣基化途徑已被「人源化」的真菌和酵母菌株，從而導致具有部分或完全人醣基化模式的抗體的產生。參見：Gerngross，*Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)；及 Li 等人，*Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0288】 用於表現醣基化抗體的合適的宿主細胞也來源於多細胞生物 (無脊椎動物和脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑別出許多桿狀病毒毒株，其可與昆蟲細胞聯合使用，尤其用於轉染草地貪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) 細胞。

【0289】 植物細胞培養物亦可以用作宿主。參見例如，美國專利第 5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978 及 6,417,429 號（描述在基因轉殖植物中生產抗體的 PLANTIBODIES™ 技術）。

【0290】 脊椎動物細胞也可用作宿主。例如，可使用適於在懸浮液中生長的哺乳動物細胞系。可用的哺乳動物宿主細胞株的其他實例包括：由 SV40 (COS-7) 轉化的猴腎 CV1 系；人胚胎腎系 (如 Graham 等人，*J. Gen Virol.* 36:59 (1977) 中所述之 293 或 293 細胞)；幼地鼠腎細胞 (BHK)；小鼠睾丸支持細胞 (如 Mather，*Biol. Reprod.* 23: 243-251 (1980) 中所述之 TM4 細胞)；猴腎細胞 (CV1)；非洲綠猴腎細胞 (VERO-76)；人子宮頸癌細胞 (HELA)；犬腎細胞 (MDCK)；Buffalo 大鼠肝細胞 (BRL 3A)；人肺細胞 (W138)；人肝細胞 (Hep G2)；小鼠乳腺腫瘤 (MMT 060562)；TRI 細胞 (如 Mather 等人，*Annals N.Y.Acad. Sci*. 383:44-68 (1982) 所述)；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他可用的哺乳動物宿主細胞系包括中華倉鼠卵巢 (CHO) 細胞，包括 $DHFR^-$ CHO 細胞 (Urlaub 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞系，例如 Y0、NS0 和 Sp2/0。有關某些適用於抗體生產的哺乳動物宿主細胞系的綜

述，參見例如：Yazaki 和 Wu，*Methods in Molecular Biology，第 248 卷* (B.K.C. Lo 主編，Humana Press，Totowa, NJ)，第 255-268 頁 (2003)。

g. 免疫結合物

【0291】本發明還提供了包含本發明之抗 CD79b 抗體及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的免疫結合物或抗體藥物結合物，其結合至一種或多種細胞毒性劑，諸如化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素（例如來源於細菌、真菌、植物或動物之蛋白毒素、酶活性毒素或其片段）或放射性同位素。

【0292】在一些情況下，免疫結合物是一種抗體-藥物結合物 (ADC)，其中抗體與一種或多種藥物結合，該等藥物包括但不限於澳瑞他汀諸如單甲基澳瑞他汀藥物部分 DE 和 DF（MMAE (vedotin) 和 MMAF）（參見美國專利第 5,635,483、5,780,588、7,498,298 和 8,088,378 號）；美登木素生物鹼（參見美國專利第 5,208,020、5,416,064 號和歐洲專利 EP 0 425 235 B1）；尾海兔素 (dolastatin)；加利車黴素(calicheamicin)或其衍生物（參見美國專利第 5,712,374、5,714,586、5,739,116、5,767,285、5,770,701、5,770,710、5,773,001 和 5,877,296 號；Hinman 等人, *Cancer Res.* 53: 3336-3342 (1993)；及 Lode 等人，*Cancer Res.* 58: 2925-2928 (1998)）；蒽環類藥物，諸如道諾黴素或阿黴素（參見 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）；甲胺蝶呤；長春地辛；紫杉烷類，諸如多西他賽、紫杉醇、拉洛紫杉醇、特賽紫杉醇及奧他紫杉醇；單端孢黴烯；及 CC1065。

【0293】在另一種情況下，免疫結合物包括結合至酶活性毒素或其片段的抗 CD79b 抗體或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體，該酶活性毒素或其片段包括但不限於白喉 A 鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素 A 鏈（來源於*銅綠假單胞菌*）、蓖麻毒蛋白 A 鏈、相思子毒素 A 鏈、莫迪素 A 鏈、α-八疊球菌、*油桐*蛋白、香石竹毒蛋白、*美洲商陸*蛋白 (PAPI、PAPII 和 PAP-S)、*苦瓜*抑制劑、瀉果素、巴豆毒素、*肥皂草*抑制劑、白樹毒素、米托菌素、局限曲菌素、酚黴素、伊諾黴素和單端孢黴烯族毒素。

【0294】在另一種情況下，免疫結合物 (immunoconjugate) 包含結合至放射性原子以形成放射性結合物的本文所述之抗 CD79b 抗體及/或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體。在另一個實施例中，多種放射性同位素可用於產生放射性結合物。實例包括 ^{211}At、^{131}I、^{125}I、^{90}Y、^{186}Re、^{188}Re、^{153}Re、^{212}Bi、^{32}P、^{212}Pb 的放射性同位素。當放射性共軛體用於檢測時，它可能包含用於閃爍掃描研究之放射性原子，例如，tc99m 或 I123，或用於核磁共振 (NMR) 成像 (亦稱為磁共振成像，mri) 之自旋標記物，例如，碘-123、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵。

【0295】抗體和細胞毒性劑之複合體可使用多種雙功能蛋白偶聯劑進行製備，該雙功能蛋白偶聯劑例如 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-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯 (SMCC)、亞胺基硫烷 (IT)、亞胺基酸酯的雙功能衍生物 (例如己二酸二甲酯鹽酸鹽 (HCl))、活性酯 (例如雙琥珀醯亞胺辛二酸)、醛 (例如戊二醛)、雙疊氮化合物 (例如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物 (例如雙-(對重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯 (例如甲苯 2,6-二異氰酸酯) 和雙活性氟化合物 (例如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。例如，蓖麻毒蛋白免疫毒素可按照 Vitetta 等人 (*Science* 238:1098 (1987)) 所述的方法進行製備。用於將放射性核苷酸結合至抗體的一種

示例性螯合劑為碳-14 標記的 1-異硫氰酸根合苄基-3-甲基二亞乙基三胺五乙酸 (MX-DTPA)。參見 WO94/11026。連接子可以為促進細胞中細胞毒性藥物釋放的「可切割連接子」。例如，可使用酸不穩定之連接子、對肽酶敏感之連接子、光不穩定之連接子、二甲基連接子或含二硫鍵之連接子 (Chari 等人，*Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國專利號 5,208,020)。

【0296】 本文之免疫結合物或 ADC 明確考慮但不限於此等用交聯劑製得之結合物，該交聯劑包括但不限於市售可得（例如從 Pierce Biotechnology, Inc. (Rockford, IL., U.S.A) 市售可得）之 BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC 和磺基-SMPB 以及 SVSB（琥珀醯亞胺基-(4-乙烯碸)苯甲酸酯）。

【0297】 可替代地，本文所述之任何抗體（例如，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體）可以是裸抗體。

D. 額外治療劑

【0298】 在一些情況下，本文所述之方法包括將雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 與額外治療劑（例如，進一步化學治療劑及/或抗體-藥物結合物 (ADC)）一起投予。在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 與選自環磷醯胺和阿黴素的一種或多種額外化學治療劑共同投予。在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 與皮質類固醇共同投予。在一些情況下，皮質類固醇為 地塞米松 (CAS#: 50-02-2)、強體松 (CAS#: 53-03-2)、或甲基培尼皮質醇（CAS#：83-43-2)。在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 與 CHOP 共同投予，其中長春新鹼被 ADC 替代。在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗

CD79b ADC 與抗 CD19 抗體藥物結合物、抗 CD22 抗體藥物結合物、抗 CD45 抗體藥物結合物和抗 CD32 抗體藥物結合物共同投予。

【0299】 在一些情況下，額外治療劑是生物修飾劑。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 與選自以下的一種或多種生物修飾劑共同投予：BCL-2 抑制劑（諸如 GDC-0199/ABT-199）、來那度胺 (REVLIMID®)、泊馬度胺、沙利度胺、PI3K-δ 抑制劑（諸如 idelalisib (ZYDELIG®; CAS#: 936563-96-1))、PI3K 抑制劑（諸如 taselisib (CAS#: 1282512-48-4)、copanlisib (CAS#: 1032568-63-0)、duvelisib (CAS#: 1201438-56-3)、alpelisib (CAS#: 1217486-61-7) 和 umbralisib (CAS#: 1532533-67-7)）、PD-1 軸結合拮抗劑、曲美木單抗（也稱為替西木單抗 或 CP-675,206、烏洛單抗（也稱為 BMS-663513）、MGA271，針對 TGF β 的拮抗劑，例如，美替木單抗（也稱為 CAT-192）、蘇木單抗（也稱為 GC1008）、LY2157299k 和表現嵌合抗原受體 (CAR) 的 T 細胞（例如細胞毒性 T 細胞或 CTL）的過繼轉移，例如包含顯性抑制 TGF β 受體，例如顯性抑制 TGF β II 型受體的 T 細胞的過繼轉移。

【0300】 在本文所述之一些方法中，給藥方案可包括投予一種或多種額外治療劑。在此類情況下，該方法可以包括在給藥方案的背景下投予一種或多種額外治療劑。例如，在特定情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物可以與奧濱尤妥珠單抗 (GAZYVA®) 或托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®) 共同投予，其中受試者首先被投予奧濱尤妥珠單抗 (GAZYVA®) 或托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®)，然後分別投予雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體（例如，受試者用奧濱尤妥珠單抗 (GAZYVA®) 或托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®))進行預處理）。在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑可以降低細胞激素釋放症候群 (CRS) 的發生率或

嚴重程度。在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑可以預防與 CRS 相關的症狀。在特定實施例中，用於降低 CRS 的發生率或嚴重程度或預防與 CRS 相關的症狀的額外治療劑是皮質類固醇（例如地塞米松或甲基培尼皮質醇）或 IL-R6 拮抗劑（例如托珠單抗、沙利魯單抗、沃巴利珠單抗 (ALX-0061)、薩特利珠單抗 (SA-237) 及其變異體）。

【0301】在一些實例中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 抗體。多種抗 PD-1 抗體可用於本文公開的方法和用途。在本文之任意實例中，PD-1 抗體可以結合人 PD-1 或其變異體。在一些實例紅，抗 PD-1 拮抗劑抗體為單株抗體。在一些實例中，抗 PD-1 拮抗劑抗體為選自由下列所組成之群組的抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、scFv 和 $(Fab')_2$ 片段。在一些實例中，抗 PD-1 拮抗劑抗體為人源化抗體。在其他實例中，抗 PD-1 抗體為人抗體。例示性抗 PD-1 拮抗劑抗體包括納武利尤單抗 (nivolumab)、帕博利珠單抗、MEDI-0680、PDR001 (spartalizumab)、REGN2810（西米普利單抗，cemiplimab）、BGB-108、普羅格利單抗 (prolgolimab)、卡瑞利珠單抗 (camrelizumab)、信迪利單抗 (sintilimab)、替雷利珠單抗 (tislelizumab)、特瑞普利單抗 (toripalimab)、多塔利單抗 (dostarlimab)、瑞弗利單抗 (retifanlimab)、薩善利單抗 (sasanlimab)、派安普利單抗 (penpulimab)、CS1003、HLX10、SCT-I10A、zimberelimab、巴替利單抗 (balstilimab)、杰諾單抗 (genolimzumab)、BI 754091、西利單抗 (cetrelimab)、YBL-006、BAT1306、HX008、布格利單抗 (budigalimab)、CX-188、JTX-4014、609A、Sym021、LZM009、F520、SG001、AM0001、ENUM 244C8、ENUM 388D4、STI-1110、AK-103 和 hAb21。在一些實例中，抗 PD-1 抗體為納武利尤單抗（CAS 登錄號：946414-94-4)。納武利尤單抗 (Bristol-Myers Squibb/Ono)，亦稱為 MDX-1106-04、MDX-1106、ONO-4538、BMS-936558 和 OPDIVO®，是 WO 2006/121168 中所述之抗 PD-1 抗體。在一些實例

中，抗 PD-1 抗體為帕博利珠單抗（CAS 登錄號：1374853-91-4)。帕博利珠單抗 (Merck)，亦稱為 MK-3475、Merck 3475、派姆單抗、SCH-900475 和 KEYTRUDA®，是 WO 2009/114335 所述之抗 PD-1 抗體。在一些實例中，抗 PD-1 抗體是 MEDI-0680 (AMP-514; AstraZeneca)。MEDI-0680 是人源化 IgG4 抗 PD-1 抗體。在一些實例中，抗 PD-1 抗體是 PDR001（CAS 註冊號 1859072-53-9；Novartis）。PDR001 是人源化 IgG4 抗 PD-1 抗體，可阻斷 PD-L1 和 PD-L2 與 PD-1 之結合。在一些實例中，抗 PD-1 抗體為 REGN2810 (Regeneron)。REGN2810 是人抗 PD-1 抗體。在一些實例中，抗 PD-1 抗體為 BGB-108 (BeiGene)。在一些實例中，抗 PD-1 抗體為 BGB-A317 (BeiGene)。在一些實例中，抗 PD-1 抗體為 JS-001 (Shanghai Junshi)。JS-001 是人源化抗 PD-1 抗體。在一些實例中，抗 PD-1 抗體為 STI-A1110 (Sorrento)。STI-A1110 是人抗 PD-1 抗體。在一些實例中，抗 PD-1 抗體為 INCSHR-1210 (Incyte)。INCSHR-1210 是人 IgG4 抗 PD-1 抗體。在一些實例中，抗 PD-1 抗體為 PF-06801591 (Pfizer)。在一些實例中，抗 PD-1 抗體是 TSR-042（亦稱為 ANB011；Tesaro/AnaptysBio）。在一些實例中，抗 PD-1 抗體為 AM0001 (ARMO Biosciences)。在一些實例中，抗 PD-1 抗體是 ENUM 244C8 (Enumeral Biomedical Holdings)。ENUM 244C8 是抗 PD-1 抗體，可抑制 PD-1 功能而不阻斷 PD-L1 與 PD-1 之結合。在一些實例中，抗 PD-1 抗體是 ENUM 388D4 (Enumeral Biomedical Holdings)。ENUM 388D4 是抗 PD-1 抗體，可競爭性抑制 PD-L1 與 PD-1 之結合。在一些情況下，抗 PD-1 抗體包含 WO 2015/112800、WO 2015/112805、WO 2015/112900、US 20150210769、WO2016/089873、WO 2015/035606、WO 2015/085847、WO 2014/206107、WO 2012/145493、US 9,205,148、WO 2015/119930、WO 2015/119923、WO 2016/032927、WO 2014/179664、WO 2016/106160 和 WO 2014/194302 所述之抗 PD-1 抗體的六個

HVR 序列（例如，三個重鏈 HVR 和三個輕鏈 HVR）及/或重鏈可變域和輕鏈可變域。

【0302】在其他情況下，PD-1 結合拮抗劑是一種免疫黏附素（例如，包含與恆定區（例如，免疫球蛋白序列的 Fc 區域）融合的 PD-L1 或 PD-L2 的胞外或 PD-1 結合部分序列的免疫黏附素）。在其他情況下，PD-1 結合拮抗劑為 AMP-224。AMP-224，亦稱為 B7-DCIg，是 PCT 公開第 WO 2010/027827 和 WO 2011/066342 號所述之 PD-L2-Fc 融合可溶性受體。

【0303】在一些實例中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 抗體。本文考慮並描述了多種抗 PD-L1 抗體。在本文的任意實例中，單離的抗 PD-L1 抗體可以結合人 PD-L1，例如，UniProtKB/Swiss-Prot 登錄號 Q9NZQ7-1 中所示的人 PD-L1，或其變異體。在一些實例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體能夠抑制 PD-L1 和 PD-1 之間及/或 PD-L1 和 B7-1 之間的結合。在一些實例紅，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為單株抗體。在一些實例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為選自由下列所組成之群組的抗體片段：Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 和 $(Fab')_2$ 片段。在一些實例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為人源化抗體。在一些實例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為人抗體。例示性抗 PD-L1 抗體包括阿特柔珠單抗、MDX-1105、MEDI4736（度伐利尤單抗）、MSB0010718C（阿維魯單抗，avelumab）、SHR-1316、CS1001、恩弗利單抗 (envafolimab)、TQB2450、ZKAB001、LP-002、CX-072、IMC-001、KL-A167、APL-502、柯希利單抗 (cosibelimab)、洛達利單抗 (lodapolimab)、FAZ053、TG-1501、BGB-A333、BCD-135、AK-106、LDP、GR1405、HLX20、MSB2311、RC98、PDL-GEX、KD036、KY1003、YBL-007、HS-636、LY3300054 (Eli Lilly)、STI-A1014 (Sorrento) 和 KN035 (Suzhou Alphamab)。在一些實例中，抗 PD-L1 抗體包含可切割部分或連接子，當被切割時（例如，藉由腫瘤微環境中的蛋白酶），該部分或連接子活化抗體抗原結

合結構域以使其能夠結合其抗原，例如，藉由除去非結合的空間部分。在一些實例中，抗 PD-L1 抗體是 CX-072 (CytomX Therapeutics)。在一些實例中，抗 PD-L1 抗體包含 US 20160108123、WO 2016/000619、WO 2012/145493、美國專利號 9,205,148、WO 2013/181634 或 WO 2016/061142 所述之抗 PD-L1 抗體的六個 HVR 序列（例如，三個重鏈 HVR 和三個輕鏈 HVR）和/或重鏈可變域和輕鏈可變域。可用於本發明方法的抗 PD-L1 抗體的實例及其製備方法描述於國際專利申請公開號 WO 2010/077634 和美國專利號 8,217,149，其各自藉由引用的方式以其整體併入本文。

【0304】 在其他情況下，PD-L2 結合拮抗劑為抗 PD-L2 抗體 (例如，人類抗 PD-L2 抗體、人源化抗 PD-L2 抗體或嵌合抗 PD-L2 抗體)。在一些情況下，PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏附素。

【0305】 在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 與一種或多種化學治療劑共同投予。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 與 CHOP 共同投予。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 與 ADC 共同投予。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 與 CHOP 共同投予，其中長春新鹼被 ADC 替代。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 與選自抗 CD19 抗體藥物結合物、抗 CD22 抗體藥物結合物、抗 CD45 抗體藥物結合物和抗 CD32 藥物結合物的 ADC 共同投予。

【0306】 在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 與選自以下的一種或多種生物修飾劑共同投予：BCL-2 抑制劑（諸如 GDC-0199/ABT-199）、來那度胺 (REVLIMID®)、泊馬度胺、沙利度胺、PI3K-δ 抑制劑（諸如 idelalisib (ZYDELIG®; CAS#: 936563-96-1))、PI3K 抑制劑（諸如 taselisib (CAS#: 1282512-48-4)、copanlisib (CAS#: 1032568-63-0)、duvelisib

(CAS#: 1201438-56-3)、alpelisib (CAS#: 1217486-61-7) 和 umbralisib (CAS#: 1532533-67-7)）、PD-1 軸結合拮抗劑、曲美木單抗（也稱為替西木單抗 或 CP-675,206、烏洛單抗（也稱為 BMS-663513）、MGA271，針對 TGF β 的拮抗劑，例如，美替木單抗（也稱為 CAT-192）、蘇木單抗（也稱為 GC1008）、LY2157299k 和表現嵌合抗原受體 (CAR) 的 T 細胞（例如細胞毒性 T 細胞或 CTL）的過繼轉移，例如包含顯性抑制 TGF β 受體，例如顯性抑制 TGF β II 型受體的 T 細胞的過繼轉移。

【0307】 在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 與一種或多種化學治療劑和選自以下的一種或多種生物修飾劑共同投予：BCL-2 抑制劑（諸如 GDC-0199/ABT-199）、來那度胺 (REVLIMID®)、泊馬度胺、沙利度胺、PI3K-δ 抑制劑（諸如 idelalisib (ZYDELIG®; CAS#: 936563-96-1))、PI3K 抑制劑（諸如 taselisib (CAS#: 1282512-48-4)、copanlisib (CAS#: 1032568-63-0)、duvelisib (CAS#: 1201438-56-3)、alpelisib (CAS#: 1217486-61-7) 和 umbralisib (CAS#: 1532533-67-7)）、PD-1 軸結合拮抗劑、曲美木單抗（也稱為替西木單抗 或 CP-675,206、烏洛單抗（也稱為 BMS-663513）、MGA271，針對 TGF β 的拮抗劑，例如，美替木單抗（也稱為 CAT-192）、蘇木單抗（也稱為 GC1008）、LY2157299k 和表現嵌合抗原受體 (CAR) 的 T 細胞（例如細胞毒性 T 細胞或 CTL）的過繼轉移，例如包含顯性抑制 TGF β 受體，例如顯性抑制 TGF β II 型受體的 T 細胞的過繼轉移。

【0308】 在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 與選自以下的一種或多種生物修飾劑共同投予：BCL-2 抑制劑（諸如 GDC-0199/ABT-199）、來那度胺 (REVLIMID®)、泊馬度胺、沙利度胺、PI3K-δ 抑制劑（諸如 idelalisib (ZYDELIG®; CAS#: 936563-96-1))、PI3K 抑制劑（諸如 taselisib (CAS#: 1282512-48-4)、copanlisib (CAS#: 1032568-63-0)、duvelisib

(CAS#: 1201438-56-3)、alpelisib (CAS#: 1217486-61-7) 和 umbralisib (CAS#: 1532533-67-7)）、PD-1 軸結合拮抗劑、曲美木單抗（也稱為替西木單抗 或 CP-675,206、烏洛單抗（也稱為 BMS-663513）、MGA271，針對 TGF β 的拮抗劑，例如，美替木單抗（也稱為 CAT-192）、蘇木單抗（也稱為 GC1008）、LY2157299k 和表現嵌合抗原受體 (CAR) 的 T 細胞（例如細胞毒性 T 細胞或 CTL）的過繼轉移，例如包含顯性抑制 TGF β 受體，例如顯性抑制 TGF β II 型受體的 T 細胞的過繼轉移。

【0309】 在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 與奧濱尤妥珠單抗和一種或多種化學治療劑共同投予。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與奧濱尤妥珠單抗和 CHOP 共同投予。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與奧濱尤妥珠單抗和 ADC 共同投予。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與奧濱尤妥珠單抗和 CHOP 共同投予，其中長春新鹼被 ADC 替代。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與選自抗 CD79b 抗體藥物結合物（諸如 US 8,088,378 及/或 US 2014/0030280 中任一項所述之抗 CD79b-MC-vc-PAB-MMAE 或抗 CD79b 抗體藥物結合物或帕羅托珠單抗）、抗 CD19 抗體藥物結合物、抗 CD22 抗體藥物結合物、抗 CD45 抗體藥物結合物和抗 CD32 藥物結合物的 ADC 共同投予。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與奧濱尤妥珠單抗和選自以下的一種或多種生物修飾劑共同投予：BCL-2 抑制劑（諸如 GDC-0199/ABT-199）、來那度胺 (REVLIMID®)、泊馬度胺、沙利度胺、PI3K-δ 抑制劑（諸如 idelalisib (ZYDELIG®; CAS#: 936563-96-1))、PI3K 抑制劑（諸如 taselisib (CAS#: 1282512-48-4)、copanlisib (CAS#: 1032568-63-0)、duvelisib (CAS#: 1201438-56-3)、alpelisib (CAS#: 1217486-61-7) 和 umbralisib (CAS#: 1532533-67-7)）、PD-1 軸結合拮抗劑、曲美木單抗（也稱為替西木單抗 或 CP-675,206、烏洛單抗（也

稱為 BMS-663513）、MGA271，針對 TGF β 的拮抗劑，例如，美替木單抗（也稱為 CAT-192）、蘇木單抗（也稱為 GC1008）、LY2157299k 和表現嵌合抗原受體 (CAR) 的 T 細胞（例如細胞毒性 T 細胞或 CTL）的過繼轉移，例如包含顯性抑制 TGF β 受體，例如顯性抑制 TGF β II 型受體的 T 細胞的過繼轉移。

【0310】 在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 與奧濱尤妥珠單抗和選自以下的一種或多種生物修飾劑共同投予：BCL-2 抑制劑（諸如 GDC-0199/ABT-199）、來那度胺 (REVLIMID®)、泊馬度胺、沙利度胺、PI3K-δ 抑制劑（諸如 idelalisib (ZYDELIG®; CAS#: 936563-96-1)）、PI3K 抑制劑（諸如 taselisib (CAS#: 1282512-48-4)、copanlisib (CAS#: 1032568-63-0)、duvelisib (CAS#: 1201438-56-3)、alpelisib (CAS#: 1217486-61-7) 和 umbralisib (CAS#: 1532533-67-7)）、PD-1 軸結合拮抗劑、曲美木單抗（也稱為替西木單抗 或 CP-675,206、烏洛單抗（也稱為 BMS-663513）、MGA271，針對 TGF β 的拮抗劑，例如，美替木單抗（也稱為 CAT-192）、蘇木單抗（也稱為 GC1008）、LY2157299k 和表現嵌合抗原受體 (CAR) 的 T 細胞（例如細胞毒性 T 細胞或 CTL）的過繼轉移，例如包含顯性抑制 TGF β 受體，例如顯性抑制 TGF β II 型受體的 T 細胞的過繼轉移。

【0311】 在一些情況下，額外療法包括 BCL-2 抑制劑。在一個實施例中，BCL-2 抑制劑包含 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啡-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其鹽。在一種情況下，BCL-2 抑制劑是維奈托克 (CAS#: 1257044-40-8)。

【0312】 在一些情況下，額外療法包括磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制劑。在一種情況下，PI3K 抑制劑抑制 PI3K 的 δ 同種型（即 P110δ）。在一些情況

下，PI3K 抑制劑是 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。在某些情況下，PI3K 抑制劑是 idelalisib (CAS#: 870281-82-6)。在一種情況下，PI3K 抑制劑抑制 PI3K 的 α 和 δ 同種型。在某些情況下，PI3K 抑制劑是 2-{3-[2-(1-異丙基-3-甲基-1H-1,2-4-三唑并-5-基)-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮呼-9-基]-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙醯胺及其鹽。在某些情況下，PI3K 抑制劑是 taselisib (CAS#: 1282512-48-4)。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 2-胺基-N-[2,3-二氫-7-甲氧基-8-[3-(4-味啉基)丙氧基]咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-5-嘧啶甲醯胺及其鹽。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 copanlisib (CAS#: 1032568-63-0)。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 8-氯-2-苯基-3-[(1S)-1-(9H-嘌呤-6-基胺基)乙基]-1(2H)-異喹啉酮及其鹽。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 duvelisib (CAS#: 1201438-56-3)。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 (2S)-N^1-[4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-4-吡啶基]-2-噻唑基]-1,2-吡咯烷二甲醯胺及其鹽。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 alpelisib (CAS#: 1217486-61-7)。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 2-[(1S)-1-[4-胺基-3-[3-氟-4-(1-甲基乙氧基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基]-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-1-苯並吡喃-4-酮及其鹽。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 umbralisib (CAS#: 1532533-67-7)。

【0313】 在本發明的進一步態樣中，額外療法包括布魯頓酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑。在一種情況下，BTK 抑制劑是 1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[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 抑制劑是依魯替尼 (CAS#: 936563-96-1)。在一些情況下，BTK 抑制劑是 (7S)-4,5,6,7-四氫-7-[1-(1-側氧-2-丙烯-1-基)-4-哌啶基]-2-(4-苯氧基苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及其鹽。在一些情況下，BTK 抑制劑是 zanubrutimib (CAS#: 1691249-45-2)。在一些情況下，BTK 抑制劑是 4-[8-胺基-3-[(2S)-1-(1-側

氧-2-丁炔-1-基)-2-吡咯烷基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-N-2-吡啶基-苯甲醯胺及其鹽。在某些情況下，BTK 抑制劑是 acalabrutinib (CAS#: 1420477-60-6)。

【0314】 在一些情況下，額外療法包括沙利度胺或其衍生物。在一種情況下，沙利度胺或其衍生物是 (RS)-3-(4-胺基-1-側氧-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是來那度胺 (CAS#: 191732-72-6)。

【0315】 在本文描述之方法包括組合療法，諸如上文提到的特定組合療法的情況下，組合療法包括投予雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 以及一種或多種額外治療劑，並且此類共同投予可以是組合投予（其中兩種或更多種治療劑包括在相同或單獨的製劑中）或單獨投予，在此種情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC 可以在投予一種或多種額外治療劑之前、同時及/或之後發生。在一個實施例中，投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC 及投予額外治療劑或暴露於放射性療法彼此發生在約一個月內，或發生在約一週、兩週或三週內，或發生在約一天、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 抗體和抗 CD79b ADC 可與奧濱尤妥珠單抗 (GAZYVA®) 共同投予，其中受試者被首先投予奧濱尤妥珠單抗 (GAZYVA®)，然後分別投予雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體（例如，受試者用奧濱尤妥珠單抗 (GAZYVA®) 預處理）。在另一種特定情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 可以與托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®) 共同投予，其中受試者首先被投予托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®))，然後單獨投予雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體（例如，受試者用托珠單抗 (ACTEMRA®/RoACTEMRA®) 預處理）。

【0316】 本文所述之方法在用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC 治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，

NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL 或 CNSL）的受試者的情況下，可得到改進的效益-風險特徵。在一些情況下，在使用本發明之分級、劑量遞增給藥方案用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC 治療後，相對於使用非分級給藥方案用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC 進行治療而言，使用本文所述導致在分級、劑量遞增給藥方案的背景下投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC 的方法進行治療導致不良事件，諸如細胞激素驅動的毒性（例如，細胞激素釋放症候群 (CRS)）、輸注相關反應 (IRR)、巨噬細胞活化症候群 (MAS)、神經系統毒性、嚴重的腫瘤溶解症候群 (TLS)、嗜中性球減少症、血小板減少症、肝酶升高及/或肝毒性減少（例如，減少 20% 或更高、25% 或更高、30% 或更高、35% 或更高、40% 或更高、45% 或更高、50% 或更高、55% 或更高、60% 或更高、65% 或更高、70% 或更高、75% 或更高、80% 或更高、85% 或更高、90% 或更高、95% 或更高、96% 或更高、97% 或更高、98% 或更高、或 99% 或更高）或完全抑制（100% 減少）。

【0317】 該方法可以包括藉由任何合適的方式，包括腸胃外、肺內和鼻內，以及如果需要局部治療、病灶內投予，投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC（及/或任何額外治療劑）。腸胃外輸注包括靜脈內、皮下、肌肉內、動脈內和腹膜內投予途徑。在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC 藉由靜脈內輸注來投予。在其他情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC 皮下投予。在其他情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體皮下投予，且抗 CD79b ADC 藉由靜脈內輸注來投予。在一些情況下，藉由靜脈內輸注投予的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC 在受試者中表現出較藉由皮下輸注投予的相同抗 CD20/抗 CD3 雙特異性

抗體和抗 CD79b ADC 更小的毒性反應（即，更少的不需要的效果）。在一些情況下，在受試者中相較于藉由靜脈內輸注投予的相同抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC 而言，當皮下投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體同時靜脈內投予抗 CD79b ADC 時，觀察到更小的毒性反應。

【0318】 對於本文所述之所有方法，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC 將以符合良好醫療實踐的方式調配、給藥和投予。在此種情況下，考慮的因素包括待治療的具體障礙、待治療的具體哺乳動物、個體受試者的臨床病症、障礙的原因、遞送藥物的部位、投予方法、投予日程及醫療從業者已知的其他因素。抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC 並非必須、但可視情況與一種或多種目前用於預防或治療所論述疾病之藥劑一起調配。該等其他藥劑的有效量取決於存在於製劑中的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC 量、疾病或治療的類型以及上文所論述的其他因素。抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b ADC 可以透過一系列治療適本地投予受試者。

【0319】 在一些情況下，可用於本發明中的額外治療劑包括治療性抗體諸如阿崙單抗 (CAMPATH®)、貝伐單抗 (AVASTIN®，Genentech)、西妥昔單抗 (ERBITUX®，Imclone)、帕尼單抗 (VECTIBIX®，Amgen)、利妥昔單抗 (RITUXAN®，Genentech /Biogen Idec)、帕妥珠單抗 (OMNITARG®，2C4，Genentech)、曲妥珠單抗 (HERCEPTIN®，Genentech)、托西莫單抗 (BEXXAR®，Corixia)，以及抗體藥物結合物諸如吉妥單抗 (MYLOTARG®, Wyeth)。與本發明所述之化合物相結合的具有治療潛力的其他人源化單株抗體包括：阿波珠單抗 (apolizumab)、阿塞珠單抗 (aselizumab)、阿替珠單抗 (atlizumab)、巴匹珠單抗 (bapineuzumab)、比伐單抗美登醇 (bivatuzumab mertansine)、坎珠單抗美登醇 (cantuzumab mertansine)、西利珠單抗

(cedelizumab)、塞妥珠單抗聚乙二醇 (certolizumab pegol)、西弗絲妥珠單抗 (cidfusituzumab)、西地妥珠單抗 (cidtuzumab)、達利珠單抗 (daclizumab)、依庫珠單抗 (eculizumab)、依法利珠單抗 (efalizumab)、依帕珠單抗 (epratuzumab)、厄利珠單抗 (erlizumab)、泛維珠單抗 (felvizumab)、芳妥珠單抗 (fontolizumab)、伊珠單抗奧佐米星 (inotuzumab ozogamicin)、伊匹木單抗 (ipilimumab)、伊妥木單抗 (labetuzumab)、林妥珠單抗 (lintuzumab)、馬妥珠單抗 (matuzumab)、美泊珠單抗 (mepolizumab)、莫維珠單抗 (motavizumab)、motovizumab、那他珠單抗 (natalizumab)、尼妥珠單抗 (nimotuzumab)、諾維珠單抗 (nolovizumab)、努維珠單抗 (numavizumab)、奧卡利珠單抗 (ocrelizumab)、奧馬佐單抗 (omalizumab)、帕利珠單抗 (palivizumab)、帕考珠單抗 (pascolizumab)、派弗西妥珠單抗 (pecfusituzumab)、派妥珠單抗 (pectuzumab)、培克珠單抗 (pexelizumab)、來利珠單抗 (ralivizumab)、蘭尼單抗 (ranibizumab)、來絲利維珠單抗 (reslivizumab)、來絲利珠單抗 (reslizumab)、來西維珠單抗 (resyvizumab)、羅維珠單抗 (rovelizumab)、盧利珠單抗 (ruplizumab)、西羅珠單抗 (sibrotuzumab)、希普利珠單抗 (siplizumab)、索土珠單抗 (sontuzumab)、他珠單抗四西坦 (tacatuzumab tetraxetan)、他西珠單抗 (tadocizumab)、tafasitamab、他利珠單抗 (talizumab)、特菲巴珠單抗 (tefibazumab)、托珠單抗 (tocilizumab)、托利珠單抗 (toralizumab)、土考妥珠單抗西莫白介素 (tucotuzumab celmoleukin)、土庫西妥珠單抗 (tucusituzumab)、恩維珠單抗 (umavizumab)、烏珠單抗 (urtoxazumab)、烏司奴單抗 (ustekinumab)、維西珠單抗 (visilizumab)、和佈雷奴單抗 (briakinumab)。

V. 醫藥組成物和製劑

【0320】 本文所述之任何抗 CD79b 抗體藥物結合物、抗- CD20/抗 CD3 雙特異性抗體及/或額外治療劑可用於醫藥組成物和製劑。抗 CD79b 抗體藥物

結合物、抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體及/或一種或多種額外治療劑（例如，一種或多種化學治療劑）的醫藥組成物和製劑可以藉由以下製備成凍乾製劑或水溶液的形式：將具有所需純度的一種或多種藥劑與一種或多種任選的醫藥上可接受之載體混合（*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版，Osol, A. Ed. (1980)）。醫藥上可接受之載體在所採用之劑量及濃度下一般對受體無毒，且包括但不限於：緩衝劑，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 (諸如十八烷基二甲基苯甲基氯化銨；氯化六烴季銨；苯紮氯銨；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，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、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、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物 (例如， 鋅-蛋白錯合物)；及/或非離子介面活性劑，諸如聚乙二醇 (PEG)。本文中之例示性醫藥上可接受之載體進一步包括間質藥物分散劑，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.)。某些例示性 sHASEGP 及使用方法 (包括 rHuPH20) 敘述於美國專利公開號 2005/0260186 和 2006/0104968 中。在一方面，sHASEGP 與一種或多種附加的醣胺聚醣酶諸如軟骨素酶結合在一起。

【0321】 例示性凍乾抗體製劑如美國專利號 6,267,958 所述。水性抗體製劑包括美國專利第 6,171,586 及 WO 2006/044908 號中所描述者，後者之製劑包括組織胺酸-乙酸鹽緩衝液。

【0322】本文所述之製劑亦可包含適合於所治療的特定適應症的多於一種活性成分，較佳地，為彼等相互無不利影響的具有互補活性成分。例如，可能期望進一步提供額外治療劑 (例如，化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑及/或抗激素劑，諸如本文所述的那些)。此等活性成分適宜地以對預期目的有效的量組合存在。

【0323】活性成分可以包載在例如透過凝聚技術或透過介面聚合製備的微囊 (例如，分別為羥甲基纖維素微囊或明膠微囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微囊) 中、膠體藥物遞送系統 (例如脂質體、白蛋白微球、微乳、奈米顆粒和奈米囊 (nanocapsule)) 中或粗滴乳狀液中。此等技術揭示於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (第 16 版，Osol, A. 主編，1980)。

【0324】可以製備緩釋製劑。持續釋放製劑的適宜的實例包括含有抗體的固體疏水聚合物的半透性基質，該基質是成形物品的形式，例如，膜或微囊。

【0325】用於活體內投予的調配物通常是無菌的。無菌性可易於例如藉由無菌濾膜過濾來實現。

VI.套組及製品

【0326】在本發明之另一態樣中，提供含有可用於治療、預防及/或診斷上述疾病之材料的套組或製品。該套組或製品包括容器及容器上或與容器相關的標籤或藥品說明書。合適的容器包括例如瓶、小瓶、注射器、IV 溶液袋等。容器可以由多種材料例如玻璃或塑膠形成。該容器可容納組成物，該組成物本身或與有效治療、預防和/或診斷症狀的另一組成物結合使用，並可能具有無菌入口 (例如，容器可為具有可透過皮下注射針頭穿孔的塞子的靜脈內溶液袋或小管)。組成物中的至少一種活性劑是抗 CD79b 抗體藥物結合物或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體。標籤或包裝插頁表明該組成物用於治療選擇的病症（例如

CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如 NHL（例如，復發性及/或難治性 NHL）、DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）、FL（例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化的 FL）或 MCL（例如，復發性或難治性 MCL））、CLL，或 CNSL））並且進一步包括與本文所述之給藥方案中之至少一者相關的資訊。套組或製品可包含其中含有組成物的容器，其中組成物包含本文所述之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗）或本文所述結合的抗 CD79b 抗體藥物（例如，帕羅托珠單抗）。可替代地，套組或製品可包含 (a) 其中含有組成物的第一容器，其中組成物包含本文所述之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體、本文所述結合的抗 CD79b 抗體藥物、或結合抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物兩者；及/或 (b) 其中含有組成物的第二容器，其中組成物包含額外治療劑（例如，進一步細胞毒性劑或其他治療劑）。可替代地或另外地，套組或製品可以進一步包含第二 (或第三) 容器，該容器包含醫藥上可接受之緩衝劑，例如抑菌注射用水 (BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、Ringer 溶液和葡萄糖溶液。從商業和使用者的角度來看，它可以進一步包含其他材料，其中包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭和注射器。

VII.實施例

【0327】 可根據以下任何編號之實施例來定義本文所述之技術的一些實施例：

1. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者之方法，其包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體

的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 等於或大於該 C1D3。

2. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體，其與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 等於或大於該 C1D3。

3. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 等於或大於該 C1D3。

4. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體在製造醫藥中之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 等於或大於該 C1D3。

5. 如實施例 1-4 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg，雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 9 mg。

6. 如實施例 5 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約 9mg。

7. 如實施例 1-4 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg，雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 13.5 mg。

8. 如實施例 7 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約 13.5 mg。

9. 如實施例 1-4 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg，雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 20 mg。

10. 如實施例 9 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約 20 mg。

11. 如實施例 1-4 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg，雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 40 mg。

12. 如實施例 8 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約 40 mg。

13. 如實施例 1-4 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C1D1 為約 5 mg，雙特異性抗體的 C1D2 為約 15 mg，並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 45 mg。

14. 如實施例 13 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約 45 mg。

15. 如實施例 1-4 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C1D1 為約 5 mg，雙特異性抗體的 C1D2 為約 45 mg，並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 45 mg。

16. 如實施例 15 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約 45 mg。

17. 如實施例 1-4 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg，雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg，並且雙特異性抗體的 C1D3 為約 60 mg。

18. 如實施例 14 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約 60 mg。

19. 如實施例 1-18 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中第一給藥週期包括單次劑量 C1D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物。

20. 如實施例 19 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C1D1 為約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg。

21. 如實施例 20 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C1D1 為約 1.8 mg/kg。

22. 如實施例 1-21 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中第二給藥週期包括單次劑量 C2D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物。

23. 如實施例 22 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C2D1 為約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg。

24. 如實施例 23 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C2D1 為約 1.8 mg/kg。

25. 如實施例 1-24 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 C1D1 的雙特異性抗體、C1D2 的雙特異性抗體 和 C1D3 的雙特異性抗體分別在第一給藥週期的第 1、8 和 15 天或前後被投予或將被投予受試者。

26. 如實施例 1-19 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 C2D1 的雙特異性抗體在第二給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者。

27. 如實施例 1-26 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 C1D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物在第一給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者及/或 C2D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物在第二給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者。

28. 如實施例 1-27 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中第一給藥週期和第二給藥週期是 21 天給藥週期。

29. 如實施例 1-28 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中給藥方案包括一個或多個額外給藥週期。

30. 如實施例 29 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中給藥方案包括 4 至 15 個額外給藥週期。

31. 如實施例 29 或 30 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中額外給藥週期是 21 天給藥週期。

32. 如實施例 29-31 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中額外給藥週期中之一者或多者包括額外單次劑量的雙特異性抗體和額外單次劑量的抗 CD79b 抗體藥物結合物。

33. 如實施例 32 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中額外單次劑量的抗 CD79b 抗體藥物結合物在量上與抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C2D1 相等。

34. 如實施例 32 或 33 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中額外單次劑量的抗 CD79b 抗體藥物結合物在包括額外劑量的抗 CD79b 抗體藥物結合物的各額外給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者。

35. 如實施例 29-34 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中額外給藥週期中之一者或多者包括額外單次劑量的雙特異性抗體並且不包括投予抗 CD79b 抗體藥物結合物。

36. 如實施例 32-35 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的額外單次劑量在量上與雙特異性抗體的 C2D1 相等。

37. 如實施例 32-35 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的額外單次劑量小於雙特異性抗體的 C2D1。

38. 如實施例 32-37 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中額外單次劑量的雙特異性抗體在包括額外劑量的雙特異性抗體的各額外給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者。

39. 如實施例 29-38 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中給藥方案包括六個或更多個額外給藥週期，其中該六個或更多個額外給藥週期中之每一者包含單次劑量的雙特異性抗體，並且其中該六個或更多個額外給藥週期中之不超過四個包括投予抗 CD79b 抗體藥物結合物。

40. 如實施例 29-38 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中給藥方案包括四個或更多個額外給藥週期，其中該四個或更多個額外給藥週期中之每一者包含單次劑量的雙特異性抗體，並且其中該四個或更多個額外給藥週期中之不超過四個包括投予抗 CD79b 抗體藥物結合物。

41. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或大於 C1D3。

42. 一種與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或大於 C1D3。

43. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2

在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或大於 C1D3。

44. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體在製造醫藥中之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或大於 C1D3。

45. 如實施例 41-44 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C1D3 和 C2D1-C8D1 在量上大約相等。

46. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或少於 C1D3。

47. 一種與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或少於該 C1D3。

48. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或少於該 C1D3。

49. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體在製造醫藥中之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或少於該 C1D3。

50. 如實施例 46-49 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C1D3 和 C2D1 在量上大約相等並且雙特異性抗體的 C3D1-C8D1 中之每一者都小於 C1D3。

51. 如實施例 46-50 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C3D1-C8D1 中之每一者是 C1D3 的約一半。

52. 如實施例 41-51 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1-C6D1 在量上大約相等。

53. 如實施例 52 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1-C6D1 中之每一者為約 0.5 mg/kg 至約 10mg/kg。

54. 如實施例 53 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1-C6D1 中之每一者為約 1.8mg/kg。

55. 如實施例 41-54 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 C1D1 的雙特異性抗體、C1D2 的雙特異性抗體 和 C1D3 的雙特異性抗體分別在第一給藥週期的第 1、8 和 15 天或前後被投予或將被投予受試者。

56. 如實施例 41-55 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C1D1-C8D1 在各給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者。

57. 如實施例 41-56 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1-C6D1 在各給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者。

58. 如實施例 41-57 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中各給藥週期是 21 天給藥週期。

59. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或大於 C1D3。

60. 一種與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或大於 C1D3。

61. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或大於 C1D3。

62. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體在製造醫藥中之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或大於 C1D3。

63. 如實施例 59-62 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C1D3 和 C2D1-C8D1 在量上大約相等。

64. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的該 C2D1 在量上相當於該 C1D3，且該 C3D1-C8D1 各少於該 C1D3。

65. 一種與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的該 C2D1 在量上相當於該 C1D3，且該 C3D1-C8D1 各少於該 C1D3。

66. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的該 C2D1 在量上相當於該 C1D3，且該 C3D1-C8D1 各少於該 C1D3。

67. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體在製造醫藥中之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的該 C2D1 在量上相當於該 C1D3，且該 C3D1-C8D1 各少於該 C1D3。

68. 如實施例 59-67 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C2D1-C6D1 在量上大約相等。

69. 如實施例 59-68 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C2D1-C6D1 中之每一者為約 0.5mg/kg 至約 10mg/kg。

70. 如實施例 69 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C2D1-C6D1 中之每一者為約 1.8mg/kg。

71. 如實施例 59-70 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 C1D1 的雙特異性抗體、C1D2 的雙特異性抗體 和 C1D3 的雙特異性抗體分別在第一給藥週期的第 1、8 和 15 天或前後被投予或將被投予受試者。

72. 如實施例 59-71 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C1D1 和 C2D1-C8D1 在各給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者。

73. 如實施例 59-72 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C2D1-C6D1 在各給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者。

74. 如實施例 59-73 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中各給藥週期是 21 天給藥週期。

75. 如實施例 41-74 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中給藥方案包括包含單次劑量的雙特異性抗體的一個或多個額外給藥週期。

76. 如實施例 75 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中給藥方案包括包含單次劑量的雙特異性抗體的一個至九個額外給藥週期。

77. 如實施例 75 或 76 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中各額外給藥週期不包括投予抗 CD79b 抗體藥物結合物。

78. 如實施例 75-77 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中各額外給藥週期是 21 天給藥週期。

79. 如實施例 1-78 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中當與單獨的雙特異性抗體或抗 CD79b 抗體藥物結合物相比時，雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物在小鼠 NSG:人 WSU-DLCL2 模型系統中具有協同作用。

80. 如實施例 1-79 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該方法進一步包含向受試者投予一種或多種額外治療劑。

81. 如實施例 80 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑是皮質類固醇或 IL-R6 拮抗劑。

82. 如實施例 81 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 IL-R6 拮抗劑是托珠單抗。

83. 如實施例 82 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中托珠單抗以約 8 mg/kg 的單次劑量靜脈內投予受試者，並且其中單次劑量不超過 800 mg。

84. 如實施例 81 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑是皮質類固醇。

85. 如實施例 84 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中皮質類固醇是地塞米松、強體松或甲基培尼皮質醇。

86. 如實施例 80 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑包含一種或多種化學治療劑。

87. 如實施例 86 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種化學治療劑包含環磷醯胺或阿黴素。

88. 一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體中的細胞激素釋放症候群的發生率的方法，該等受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中該方法包括根據實施例 1-87 中之任一者的方法、使用的雙特異性抗體或用途向群體中之一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物和與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體。

89. 一種與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其用於與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合使用以降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體中的細胞激素釋放症候群的發生率，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於根據實施例 1-87 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途向群體中之一個或多個受試者投予。

90. 一種與 CD20 和 CD3 的雙特異性抗體的用途，其與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體中的細胞激

素釋放症候群的發生率，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於根據實施例 1-87 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途向群體中之一個或多個受試者投予。

91. 一種與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體在製造醫藥中的用途，其與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體中的細胞激素釋放症候群的發生率，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於根據實施例 1-87 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途向群體中之一個或多個受試者投予。

92. 一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調之受試者群體中細胞激素釋放症候群之比率的方法，該等受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，該方法包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該群體的一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 等於或大於該 C1D3，

其中與未投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者參考群體相比，該受試者群體中該細胞激素釋放症候群之比率降低。

93. 一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調之受試者群體中細胞激素釋放症候群之比率的方法，該等受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合

CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該群體的一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或大於該 C1D3，且其中與未投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者參考群體相比，該受試者群體中的該細胞激素釋放症候群之比率降低。

94. 一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調之受試者群體中細胞激素釋放症候群之比率的方法，該等受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該群體的一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的該單次劑量 C2D1 在量上相當於該 C1D3，且該雙特異性抗體的各單次劑量 C3D1-C8D1 少於該 C1D3，且其中與未投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者參考群體相比，該受試者群體中的該細胞激素釋放症候群之比率降低。

95. 一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調之受試者群體中細胞激素釋放症候群之比率的方法，該等受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該群體的一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或大於該 C1D3，且其中與未投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者參考群體相比，該受試者群體中的該細胞激素釋放症候群之比率降低。

96. 一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調之受試者群體中細胞激素釋放症候群之比率的方法，該等受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該群體的一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的該單次劑量 C2D1 在量上相當於該 C1D3，且該雙特異性抗體的各單次劑量 C3D1-C8D1 少於該 C1D3，且其中與未投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者參考群體相比，該受試者群體中的該細胞激素釋放症候群之比率降低。

97. 如實施例 88-96 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中受試者群體在投予雙特異性抗體後表現出細胞激素釋放症候群，其中受試者群體中的細胞激素釋放症候群的發生率小於或等於約 20%。

98. 如實施例 97 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中受試者群體中的細胞激素釋放症候群的發生率小於或等於約 10%。

99.如實施例 98 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中受試者群體中的細胞激素釋放症候群的發生率小於或等於約 5%。

100.如實施例 99 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中受試者群體中的細胞激素釋放症候群的發生率小於或等於約 3%。

101.如實施例 88-100 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中具有 2 級或更高（如美國移植和細胞治療學會（ASTCT）所定義，2019）的細胞激素釋放症候群的發生率小於或等於約 20%。

102.如實施例 101 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中具有 2 級或更高（如 ASTCT 所定義）的細胞激素釋放症候群的發生率小於或等於約 5%。

103.如實施例 102 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中具有 2 級或更高（如 ASTCT 所定義）的細胞激素釋放症候群的發生率為約 0%。

104. 如實施例 1-103 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 CD20 陽性細胞增生性失調是 B 細胞增生性失調。

105. 如實施例 104 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 B 細胞增生性失調是非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)、慢性淋巴球性白血病 (CLL) 或中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)。

106. 如實施例 105 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 NHL 是彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、高級 B 細胞淋巴瘤、原發性縱隔（胸腺）大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)、彌漫型 B 細胞淋巴瘤、小淋巴細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤 (MZL)、伯基特淋巴瘤或淋巴漿細胞淋巴瘤。

107. 如實施例 105 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 NHL 是復發性或難治性 NHL。

108. 如實施例 106 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 NHL 是 DLBCL。

109. 如實施例 108 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 DLBCL 是復發性或難治性 DLBCL。

110. 如實施例 108 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 DLBCL 是里希特轉化。

111. 如實施例 106 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 NHL 是 FL。

112. 如實施例 111 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 FL 是復發性或難治性 FL。

113. 如實施例 111 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 FL 是轉化的 FL。

114. 如實施例 106 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 NHL 是 MCL。

115. 如實施例 114 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 MCL 是復發性或難治性 MCL。

116. 如實施例 104 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 B 細胞增生性失調是復發性及/或難治性的。

117. 如實施例 1-116 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物是帕羅托珠單抗或抗 CD79b-MC-vc-PAB-MMAE。

118. 如實施例 117 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物是帕羅托珠單抗。

119. 如實施例 1-118 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中所述雙特異性抗體包含抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂包含含有以下六個高度可變區 (HVR) 的第一結合域：

(a) HVR-H1，其包含 GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 APSNLAS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。

120. 如實施例 1-119 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體包含抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) 重鏈可變 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中所述之 VH 結構域和如 (b) 中所述之 VL 結構域。

121. 如實施例 120 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中第一結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

122. 如實施例 1-121 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途其中所述雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含含有以下六個 HVR 的第二結合域：

(a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 17) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 18) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 19) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列。

123. 如實施例 1-122 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) VH 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中所述之 VH 結構域和如 (b) 中所述之 VL 結構域。

124. 如實施例 123 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中第二結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。

125. 如實施例 1-124 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體包含 (a) 抗 CD20 臂，其包含 (i) 重鏈，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列，和 (ii) 輕鏈，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；以及 (b) 抗 CD3 臂，其包含 (i) 重鏈，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 83 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列，和 (ii) 輕鏈，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列。

126. 如實施例 125 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 (a) 抗 CD20 臂包含含有 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列的重鏈和含有 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列的輕鏈，且 (b) 抗 CD3 臂包含含有 SEQ ID NO: 83 之胺基酸序列的重鏈和含有 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列的輕鏈。

127. 如實施例 1-126 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體是莫蘇妥珠單抗。

128. 如實施例 1-127 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體是人源化抗體。

129. 如實施例 1-127 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體是嵌合抗體。

130. 如實施例 1-129 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體是與 CD20和 CD3 結合的抗體片段。

131. 如實施例 130 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗體片段選自由 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及 $(Fab')_2$ 片段所組成之群組。

132. 如實施例 1-131 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體是全長抗體。

133. 如實施例 1-129 和 132 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體是 IgG 抗體。

134. 如實施例 133 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 IgG 抗體是 IgG_1 抗體。

135. 如實施例 133 或 134 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 IgG 抗體在胺基酸殘基 N297（EU編號）處包含導致醣基化缺失的突變。

136. 如實施例 135 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中在胺基酸殘基 N297 處之該突變為取代突變。

137. 如實施例 135 或 136 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中在胺基酸殘基 N297 處之該突變降低 Fc 區的效用功能。

138. 如實施例 135-137 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該突變是 N297G 或 N297A 突變。

139. 如實施例 134-138 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體在 Fc 區中包含降低效用功能的突變。

140. 如實施例 139 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該突變是取代突變。

141. 如實施例 140 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該取代突變位於胺基酸殘基 L234、L235、D265 及/或 P329 (EU 編號)。

142. 如實施例 141 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中取代突變選自由 L234A、L235A、D265A 和 P329G 所組成之群組。

143. 如實施例 1-129 及實施例 132-142 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體包含一個或多個重鏈恆定域，其中，所述一個或多個重鏈恆定域選自：第一 CH1 ($CH1_1$) 結構域、第一 CH2 ($CH2_1$) 結構域、第一 CH3 ($CH3_1$) 結構域、第二 CH1 ($CH1_2$) 結構域、第二 CH2 ($CH2_2$) 結構域及第二 CH3 ($CH3_2$) 結構域。

144. 如實施例 143 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該一個或多個重鏈恆定域中之至少一者與另一個重鏈恆定域配對。

145. 如實施例 142 或 144 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 $CH3_1$ 和 $CH3_2$ 結構域分別包含一個隆凸或空腔，其中，$CH3_1$ 結構域中的隆凸或空腔分別位於 $CH3_2$ 結構域的空腔或隆凸中。

146. 如實施例 145 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 $CH3_1$ 及 $CH3_2$ 結構域在隆凸與空腔之間的界面處相接。

147. 如實施例 143-146 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中$CH2_1$ 和 $CH2_2$ 結構域分別包含一個隆凸或空腔，且其中，$CH2_1$ 結構域中的隆凸或空腔分別位於 $CH2_2$ 結構域的空腔或隆凸中。

148. 如實施例 147 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 $CH2_1$ 及 $CH2_2$ 結構域在該隆凸與空腔之間的界面處相接。

149. 如實施例 120 或 121 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD20 臂進一步包含 T366W 和 N297G 取代突變（EU 編號）。

150. 如實施例 123 或 124 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 和 N297G 取代突變（EU 編號）。

151. 如實施例 125 或 126 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 (a) 抗 CD20 臂進一步包含 T366W 和 N297G 取代突變，並且 (b) 抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 和 N297G 取代突變（EU 編號）。

152. 如實施例 1-151 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物包含抗 CD79b 抗體，該抗 CD79b 抗體包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 GYTFSSYWIE (SEQ ID NO: 65) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 GEILPGGGDTNYNEIFKG (SEQ ID NO: 66) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 TRRVPIRLDY (SEQ ID NO: 67) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KASQSVDYEGDSFLN (SEQ ID NO: 68) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 AASNLES (SEQ ID NO: 69) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 QQSNEDPLT (SEQ ID NO: 70) 之胺基酸序列。

153. 如實施例 1-152 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物包含抗 CD79b 抗體，該抗 CD79b 抗體包含 (a) VH 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中所述之 VH 結構域和如 (b) 中所述之 VL 結構域。

154. 如實施例 153 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體包含 VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列；及 VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列。

155. 如實施例 1-154 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物包含抗 CD79b 抗體，該抗 CD79b 抗體包含 (a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 81 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；和 (b) 輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 82 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性的胺基酸序列。

156. 如實施例 155 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體包含重鏈，其包含 SEQ ID NO: 81 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 82 之胺基酸序列。

157. 一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 1 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 2

mg，且該莫蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C2D1 等於或大於該 C1D3。

158. 一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 單次劑量 (C1D1) 的帕羅托珠單抗；和

(ii) 第一劑量 (C1D1) 的莫蘇妥珠單抗和第二劑量 (C1D2) 的莫蘇妥珠單抗，其中莫蘇妥珠單抗的 C1D1 和 C1D2 各自在 C1D1 的帕羅托珠單抗之後向受試者投予，其中莫蘇妥珠單抗的 C1D1 為約 1 mg，莫蘇妥珠單抗的 C1D2 為約 2 mg；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 單次劑量 (C2D1) 的帕羅托珠單抗；和

(ii) 單次劑量 (C2D1) 的莫蘇妥珠單抗，其中莫蘇妥珠單抗的 C2D1 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、或約 40 mg，並且帕羅托珠單抗的 C1D1 和 C2D2 各自為約 1.8 mg/kg。

159. 一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 1 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 2 mg，且該莫

蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C3D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C4D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C5D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C6D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗；及

(h) 第八給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗，

其中該莫蘇妥珠單抗的各單次劑量 C2D1-C8D1 約等於或少於該 C1D3，且該帕羅托珠單抗的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

160. 一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該

莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 5 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 15 mg，且該莫蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 45 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C2D1 等於或大於該 C1D3。

161. 一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 5 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 15 mg，且該莫蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 45 mg；及

(ii) 該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C3D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C4D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C5D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C6D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗；及

(h) 第八給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗，

其中該莫蘇妥珠單抗的各單次劑量 C2D1-C8D1 約等於該 C1D3，且該帕羅托珠單抗的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

162. 一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 5 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 45 mg，且該莫蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 45 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C2D1 等於或大於該 C1D3。

163. 一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 5 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 45 mg，且該莫蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 45 mg；及

(ii) 該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C3D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C4D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C5D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C6D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗；及

(h) 第八給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗，

其中該莫蘇妥珠單抗的各單次劑量 C2D1-C8D1 約等於該 C1D3，且該帕羅托珠單抗的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

164. 一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 1 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 2 mg，且該莫蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 60 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C2D1 在量上約等於該 C1D3。

165. 一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 1 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 2 mg，且該莫蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C2D1)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C2D1 為約 60 mg；

(c) 第三給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C3D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C4D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C5D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C6D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗；及

(h) 第八給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗，

其中該莫蘇妥珠單抗的各單次劑量 C3D1-C8D1 為約 30 mg，且該帕羅托珠單抗的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

166. 一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 第一給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C3D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C4D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C5D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C6D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗；及

(h) 第八給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗，

其中該莫蘇妥珠單抗的各單次劑量 C2D1-C8D1 約等於或少於該 C1D3，且該帕羅托珠單抗的各單次劑量 C2D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

167. 如實施例 153-166 中任一項之方法，其中 NHL 是侵襲性 NHL。

168. 如實施例 153-166 中任一項之方法，其中 NHL 是 DLBCL。

169. 如實施例 153-166 中任一項所述之方法，其中 NHL 是 R/R MCL。

170. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體之方法，其包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該等受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 2.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 5 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；且

(b) 該第二給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 在量上約相當於該 C1D3；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)，

其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C1D1 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1 各自為約 1.8 mg/kg。

171. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體，其與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體，其中雙特

異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 2.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 5 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；且

(b) 該第二給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 在量上約相當於該 C1D3；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)，

其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C1D1 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1 各自為約 1.8 mg/kg。

172. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 2.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2

在約 0.05 mg 至約 5 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；且

(b) 該第二給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 在量上約相當於該 C1D3；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)，

其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C1D1 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1 各自為約 1.8 mg/kg。

173. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體在製造醫藥中之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 2.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 5 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；且

(b) 該第二給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 在量上約相當於該 C1D3；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)，

其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C1D1 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1 各自為約 1.8 mg/kg。

174. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體之方法，其包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該等受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 為約 1 mg，該雙特異性抗體的該 C1D2 為約 2 mg，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；且

(b) 該第二給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 在量上約相當於該 C1D3；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)，

其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C1D1 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1 各自為約 1.8 mg/kg。

175. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體，其與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 為約 1 mg，該雙特異性抗體的該 C1D2 為約 2 mg，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；且

(b) 該第二給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 在量上約相當於該 C1D3；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)，

其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C1D1 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1 各自為約 1.8 mg/kg。

176. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 為約 1 mg，該雙特異性抗體的該 C1D2 為約 2 mg，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；且

(b) 該第二給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 在量上約相當於該 C1D3；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)，

其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C1D1 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1 各自為約 1.8 mg/kg。

177. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體在製造醫藥中之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 為約 1 mg，該雙特異性抗體的該 C1D2 為約 2 mg，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；且

(b) 該第二給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 在量上約相當於該 C1D3；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)，

其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C1D1 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1 各自為約 1.8 mg/kg。

178.一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該等受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 2.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 5 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 在量上約相當於該 C1D3，且其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

179.一種與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 2.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 5 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 在量上約相當於該 C1D3，且其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

180.一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 2.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 5 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 在量上約相當於該 C1D3，且其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

181.一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體在製造醫藥中之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 2.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 5 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 在量上約相當於該 C1D3，且其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

182. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該等受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 在量上約相當於該 C1D3，且其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

183. 一種與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 在量上約相當於該 C1D3，且其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

184. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗

體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 在量上約相當於該 C1D3，且其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

185. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體在製造醫藥中之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 在量上約相當於該 C1D3，且其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

186. 如實施例 170-185 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 CD20 陽性細胞增生性失調是 NHL。

187. 如實施例 186 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中總體反應率為至少 55%。

188. 如實施例 187 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中總體反應率為至少 65%。

189. 如實施例 186 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中完全反應率為至少 45%。

190. 如實施例 189 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中完全反應率為至少 55%。

191. 如實施例 170-185 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 CD20 陽性細胞增生性失調是侵襲性 NHL。

192. 如實施例 191 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中總體反應率為至少 50%。

193. 如實施例 192 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中總體反應率為至少 60%。

194. 如實施例 191 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中完全反應率為至少 35%。

195. 如實施例 194 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中完全反應率為至少 45%。

196. 如實施例 170-185 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 CD20 陽性細胞增生性失調是 NHL，並且其中群體的受試者是 CAR-T 後之受試者。

197. 如實施例 196 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中總體反應率為至少 50%。

198. 如實施例 197 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中總體反應率為至少 55%。

199. 如實施例 196 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中完全反應率為至少 20%。

200. 如實施例 199 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中完全反應率為至少 25%。

201. 如實施例 170-185 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 CD20 陽性細胞增生性失調是 FL。

202. 如實施例 201 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中總體反應率為至少 80%。

203. 如實施例 202 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中總體反應率為至少 90%。

204. 如實施例 201 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中完全反應率為至少 80%。

205. 如實施例 204 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中完全反應率為至少 90%。

206. 如實施例 170-205 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體是莫蘇妥珠單抗。

207. 如實施例 170-205 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物是帕羅托珠單抗。

208. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者之方法，其包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(ii) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中在 C1D1 的抗 CD79b 抗體之後分別向受試者投予 C1D1 和 C1D2 的雙特異性抗體藥物結合物，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，並且雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間；和

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(ii) 單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 大於 C1D2。

209. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體，其與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(ii) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中在 C1D1 的抗 CD79b 抗體之後分別向受試者投予 C1D1 和 C1D2 的雙特異性抗體藥物結合物，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，並且雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間；和

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(ii) 單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 大於 C1D2。

210. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(ii) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中在 C1D1 的抗 CD79b 抗體之後分別向受試者投予 C1D1 和 C1D2 的雙特異性抗體藥物結合物，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，並且雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間；和

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(ii) 單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 大於 C1D2。

211. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體在製造醫藥中之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 單次劑量 (C1D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(ii) 第一劑量 (C1D1) 的雙特異性抗體和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中在 C1D1 的抗 CD79b 抗體之後分別向受試者投予 C1D1 和 C1D2 的雙特異性抗體藥物結合物，其中雙特異性抗體的 C1D1 是介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，並且雙特異性抗體的 C1D2 是介於約 0.05 mg 至約 10.0 mg 之間；和

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 單次劑量 (C2D1) 的抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(ii) 單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 大於 C1D2。

212. 如實施例 208-211 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C1D1 為約 1 mg，且雙特異性抗體的 C1D2 為約 2 mg。

213. 如實施例 208-212 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約 9mg、約 13.5 mg、約 20 mg或約 40 mg。

214. 如實施例 208-213 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中第一給藥週期包括單次劑量 C1D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物。

215. 如實施例 214 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C1D1 為約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg。

216. 如實施例 215 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C1D1 為約 1.8 mg/kg。

217. 如實施例 208-216 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中第二給藥週期包括單次劑量 C2D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物。

218. 如實施例 217 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C2D1 為約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg。

219. 如實施例 218 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C2D1 為約 1.8 mg/kg。

220. 如實施例 208-219 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 C1D1 的雙特異性抗體和 C1D2 的雙特異性抗體分別在第一給藥週期的第 8 和 15 天或前後被投予或將被投予受試者。

221. 如實施例 208-220 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 C2D1 的雙特異性抗體在第二給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者。

222. 如實施例 208-221 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 C1D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物在第一給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者及 C2D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物在第二給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者。

223. 如實施例 208-222 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中第一給藥週期和第二給藥週期是 21 天給藥週期。

224. 如實施例 208-223 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中給藥方案包括一個或多個額外給藥週期。

225. 如實施例 224 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中給藥方案包括 6 至 15 個額外給藥週期。

226. 如實施例 224 或 225 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中額外給藥週期是 21 天給藥週期。

227. 如實施例 224-226 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中額外給藥週期中之一者或多者包括額外單次劑量的雙特異性抗體和額外單次劑量的抗 CD79b 抗體藥物結合物。

228. 如實施例 227 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中額外單次劑量的抗 CD79b 抗體藥物結合物在量上與雙特異性抗體的 C2D1 大約相等。

229. 如實施例 227 或 228 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中額外單次劑量的抗 CD79b 抗體藥物結合物在包括額外劑量的抗 CD79b 抗體藥物結合物的各額外給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者。

230. 如實施例 224-229 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中額外給藥週期中之一者或多者包括額外單次劑量的雙特異性抗體並且不包括投予抗 CD79b 抗體藥物結合物。

231. 如實施例 227-230 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的額外單次劑量在量上與雙特異性抗體的 C2D1 相等。

232. 如實施例 227-231 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中額外單次劑量的雙特異性抗體在包括額外劑量的雙特異性抗體的各額外給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者。

233. 如實施例 224-232 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中給藥方案包含六個或更多個額外給藥週期，其中該六個或更多個額外給藥週期中之每一者包含單次劑量的雙特異性抗體，並且其中該八個或更多個額外給藥週期中之不超過四者包括投予抗 CD79b 抗體藥物結合物。

234. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 第一劑量 (C1D1) 和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，且 C1D2 介於約 0.05 mg 至約 60 mg 之間；和

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；和

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 大於 C1D2。

235. 一種與 CD20 和 CD3 結合的雙特異性抗體，其與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 第一劑量 (C1D1) 和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，且 C1D2 介於約 0.05 mg 至約 60 mg 之間；和

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；和

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 大於 C1D2。

236. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 第一劑量 (C1D1) 和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，且 C1D2 介於約 0.05 mg 至約 60 mg 之間；和

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；和

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 大於 C1D2。

237. 一種與 CD20 和 CD3 結合之雙特異性抗體在製造醫藥中之用途，該雙特異性抗體與抗 CD79b 抗體藥物結合物組合用於治療患有 CD20 陽性細胞增

生性失調的受試者，其中雙特異性抗體和抗 CD79b 抗體藥物結合物被調配用於在包括八個或更多個給藥週期的給藥方案中向受試者投予，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 第一劑量 (C1D1) 和第二劑量 (C1D2) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C1D1 介於約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，且 C1D2 介於約 0.05 mg 至約 60 mg 之間；和

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 單次劑量 (C2D1) 的雙特異性抗體，其中雙特異性抗體的 C2D1 為約9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；和

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 大於 C1D2。

238. 如實施例 234-237 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C2D1-C8D1 在量上大約相等。

239. 如實施例 234-238 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1-C6D1 在量上大約相等。

240. 如實施例 234-239 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1-C6D1 中之每一者為約 0.5mg/kg 至約 10mg/kg。

241. 如實施例 240 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1-C6D1 中之每一者為約 1.8mg/kg。

242. 如實施例 234-241 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中在 C1D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物之後投予 C1D1 的雙特異性抗體。

243. 如實施例 242 之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中在 C1D1 的抗 CD79b 抗體藥物結合物之後約 7 天投予或將投予 C1D1 的雙特異性抗體。

244. 如實施例 234-243 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中 C1D1 的雙特異性抗體和 C1D2 的雙特異性抗體分別在第一給藥週期的第 8 和 15 天或前後被投予或將被投予受試者。

245. 如實施例 234-244 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體的 C2D1-C8D1 在各給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者。

246. 如實施例 234-245 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中抗 CD79b 抗體藥物結合物的 C1D1-C6D1 在各給藥週期的第 1 天投予或將投予受試者。

247. 如實施例 234-246 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中各給藥週期是 21 天給藥週期。

248. 如實施例 1-247 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該受試者為人類。

VIII.實例

【0328】 以下為本發明之方法的實例。應當理解，鑒於上文給出的一般描述，可以實施各種其他實施例。

實例 1. 在 NSG 雌性小鼠中，抗 CD20/抗 CD3 TDB 組合抗 CD79b (SN8v28)-MC-vc-PAB-MMAE 相對於 WSU-DLCL2 +/- PBMC 的活體內療效

材料與方法

【0329】 所有動物研究均依 NIH 的實驗室動物照護和使用指南進行，並獲得建南德克公司 (Genentech, Inc.) 的實驗動物照護及使用委員會 (IACUC) 核准。將 1000 萬個 WSU-DLCL2 細胞（於體積為 0.1 mL 的 HBSS/基質膠中）接種到總計 68 隻 8-10 週齡的 NSG 雌性小鼠（Jackson Laboratory；庫存號 005557）的右側單側胸廓中。一天後，向 16 個小鼠腹膜內注射在非活化條件下培養過夜的 10×10^6 人 PBMC。

【0330】 當平均腫瘤大小達到所需體積 (92-290 mm^3) 時，將動物隨機分為 9 組，每組 n = 7-8，每組具有相似的平均腫瘤大小，並透過尾靜脈接受單次靜脈注射劑量的載劑或抗 CD20/抗 CD3 TDB 或抗 CD79b (SN8v28)-MC-vc-PAB-MMAE或兩種抗體（稱為第 0 天）。將兩種抗體均在載劑溶液（20 mM 組織胺酸-乙酸鹽、240 mM 蔗糖、0.02% Tween-20、pH 5.5 緩衝液）中調配。抗 CD20/抗 CD3 TDB 和載劑也在第 7 天和第 14 天投予。

【0331】 在研究過程中每週記錄一次或兩次腫瘤大小和小鼠重量。小鼠體重的變化以相對於第 0 天起始體重的百分比報告。

測試材料

【0332】 抗 CD20/抗 CD3 TDB 抗體 K&H (hu Anti-CD20 2H7v16) x (hu Anti-CD3 40G5c N297G)由建南德克公司 (Genentech, Inc.) (South San Francisco, CA) 生產並提供濃度為 1 mg/mL 的澄清液體形式，並在 4°C-8°C 下儲存。

【0333】 帕羅托珠單抗以澄清液體的形式提供，濃度為 10.6 mg/mL，並在向動物投予之前在組織胺酸緩衝液（20 mM 組織胺酸-乙酸鹽、240 mM 蔗糖和 0.02% 聚山梨醇酯-20，pH 5.5；批號 21000-MP10）中稀釋。Hu Anti-huCD79b SN8v28 MC vc PAB MMAE 是由建南德克公司 (Genentech, Inc.) (South San Francisco, CA) 生產的人類抗 CD79B IgG1 抗體，並以澄清液體形式提供，濃度為 10.6 mg /mL，並在 4°C-8°C 下儲存。

載劑

【0334】 組織胺酸緩衝液 8（20 mM his-乙酸鹽、0.02% 聚山梨醇酯 20、240 mM 蔗糖，pH 5.5）用作載劑，也用作兩種抗體的稀釋劑。載劑儲存在冰箱中，該冰箱被設置為保持 4°C 至 8°C 的溫度範圍。

細胞株

【0335】 人彌漫型大 B-細胞淋巴瘤細胞株 WSU-DLCL2 獲自德國生物材料資源中心 DSMZ（德國布倫瑞克）。使用 RPMI 1640 培養基，在 5% CO_2培養箱中，在 37°C 下，每週將細胞傳代培養兩次，該培養基補充有 10% FBS（胎牛血清）和 2 mM L-麩醯胺酸。對於體內實驗，在接種到動物體內之前，將細胞以 1 億個細胞/mL 的濃度收集、離心並重新懸浮在漢克平衡鹽溶液（HBSS；Thermo Fisher Scientific；Waltham，MA）中。

PBMC 製備和轉移至 NSG 小鼠

【0336】 藉由使用淋巴細胞分離培養基（MP Biomedical，LLC；Salon，Ohio）從健康供體的血液中純化人周邊單核細胞 (PBMC) 並在 80°C 下冷凍保存。在轉移至荷瘤小鼠之前，將 PBMC 解凍並在含有 RPMI 1640 培養基、2

mM L-麩醯胺酸的 10% FBS（胎牛血清）中在 37°C 下在 5% CO_2 培養箱中培養過夜。在腫瘤細胞接種一天後，在 100 μL 漢克平衡鹽溶液 (HBSS) 緩衝液中，以每個小鼠 10×10^6 個細胞的濃度腹膜內接種 PBMC。

物種

【0337】 120 雌性 NOD.Cg-*Prkdc*^{scid}*Il2rg*^{tm1Wjl}/SzJ（通用名稱 NOD *scid* γ；NSG；JAX: 005557) 小鼠獲自 The Jackson Laboratory (Sacramento, CA)。

結果

【0338】 在 PBMC存在或不存在的情況下，抗 CD20/抗 CD3 TDB 的活性作為單一藥劑或與抗 CD79b (SN8v28)-MC-vc-PAB-MMAE (帕羅托珠單抗) 組合進行評估。結果總結在圖 1 和圖 2 中。具有已測定的 WSU-DLCL2 腫瘤（平均體積180.9mm^3）的小鼠之前接種了 PBMC（第 2 組和第 6 組除外）。第 1 組作為對照，因為小鼠接種了 PBMC，並在第 0 天僅用載劑處理。第 2 組是額外對照，動物用 5 mg/kg 抗 CD20/抗 CD3 TDB 處理，且 PBMC 不存在。第 1 組和第 2 組中的動物均未顯示腫瘤消退的跡象，表明療效取決於 PBMC 和抗體兩者的存在。第 6 組也用作對照，動物用 2 mg/kg 抗 CD79b (SN8v28)-MC-vc-PAB-MMAE 處理但未接種 PBMC。經證實，PBMC 的存在並未如預期般影響抗 CD79b (SN8v28)-MC-vc-PAB-MMAE 的活性。在第 7 組中，動物用 2 mg/kg 抗 CD79b (SN8v28)-MC-vc-PAB-MMAE 處理 並接種 PBMC。第 6 組和第 7 組的表現相似，第 0-7 天腫瘤開始消退，第 10 天腫瘤完全再生。第 3 至 5 組用 0.5-1 mg/kg 的 抗 CD20/抗 CD3 TDB 劑量處理，所有動物均未出現腫瘤消退。第 8 組和第 9 組分別用 2 mg/kg 的抗 CD79b (SN8v28)-MC-vc-PAB-MMAE 以及 0.5 和 1 mg/kg 的抗 CD20/抗 CD3 TDB 處理。在 WSU-DLCL2 腫瘤模型中，相較於載劑組（TTD 分別為 24.5 且 > 27 天）而言，兩種組合均導致腫瘤生長得到明顯抑制，TTD 為 18.5 天，且腫瘤生長抑制 (TGI) 為 96%。使用 0.5-5 mg/kg

的抗 CD20/抗 CD3 TDB 或使用 2 mg/kg 的抗 CD79b (SN8v28)-MC-vc-PAB-MMAE，未觀察到單一藥劑療效。2 mg/kg 的抗 CD79b (SN8v28)-MC-vc-PAB-MMAE 以及 0.5 和 1 mg/kg 的抗 CD20/抗 CD3 TDB 的組合導致腫瘤生長得到明顯抑制。綜上所述，此項研究表明，相較於作為單一藥劑的莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗而言，組合治療具有顯著的體內益處。

實例 2. 開放標籤、隨機、多中心、Ib/II 期試驗，評估莫蘇妥珠單抗 (BTCT4465A) 與帕羅托珠單抗組合治療患有 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的患者的安全性、耐受性、藥物動力學和療效

【0339】本研究評估了莫蘇妥珠單抗組合帕羅托珠單抗在患有 B 細胞 NHL 的患者中的安全性、耐受性、藥物動力學和療效。表 5 概述了研究的具體目標及相應終點。

表 5. 目標和終點

目標	相應終點
安全性目標：	
評估莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗在患有 R/R DLBCL 或 FL 的患者中的安全性和耐受性，包括估計 MTD、測定 RP2D 和表徵 DLT（Ib 期） 評估莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗（I 組）在患有 R/R FL（II 期）的患者中的安全性 評估莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗（J 組）在患有 R/R DLBCL（II 期）的患者中的安全性 評估莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗（F 組）與單用莫蘇妥珠單抗（E 組）以	不良事件的發生和嚴重程度，包括 DLT，嚴重程度根據 NCI CTCAE v5.0 測定；對於 CRS，嚴重程度根據 ASTCT CRS 共識分級標準測定 目標生命徵象相較於基線的變化 目標臨床實驗室檢查結果相較於基線的變化

目標	相應終點
及與帕羅托珠單抗加苯達莫司汀和利妥昔單抗（D 組）相比在患有 R/R DLBCL（II 期）的患者中的安全性	
療效目標：	
初步評估莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗（Ib 期）的抗腫瘤活性	在 PRA 時基於 PET 及/或 CT 掃描的 CR 率，由研究者使用 Lugano 2014 標準測定
評估莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗（I 組）在患有 R/R FL（II 期）的患者中的療效	在 PRA 時基於 PET 及/或 CT 掃描的 ORR，被定義為 CR 或 PR，由研究者和 IRC 使用 Lugano 2014 標準測定
評估莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗（J 組）在患有 R/R DLBCL（II 期）的患者中的療效	基於 PET 及/或 CT 掃描的研究的最佳 ORR（任何時間的 CR 或 PR），由研究者使用 Lugano 2014 標準測定
評估莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗（F 組）與單用莫蘇妥珠單抗（E 組）以及與帕羅托珠單抗加苯達莫司汀和利妥昔單抗（D 組）相比在患有 R/R DLBCL 的（II 期）患者中的療效	DOR，被定義為自檔案化客觀反應首次出現至研究者使用 Lugano 2014 標準測定的疾病進展或復發或任何原因造成的死亡的時間，以先發生者為準。 PFS，被定義為自隨機分組至由研究者和 IRC 使用 Lugano 2014 標準測定的首次出現疾病進展或復發或任何原因導致的死亡的時間，以先發生者為準 EFS，被定義為自隨機分組至由研究者和 IRC 使用 Lugano 2014 標準測定的首次出現疾病進展或復發、NALT 開始或任何原因導致的死亡的時間，以先發生者為準 OS 定義為從隨機分組到任何原因造成之死亡的的時間。 EORTC QLQ-C30 身體機能和疲勞以及 FACT Lym 分量表的惡化時間

目標	相應終點
	在研究期間有資格接受 SCT 的患者比例 在研究時實現反應後接受 SCT 的患者比例 在 EORTC QLQ-C30 身體機能和疲勞以及 FACT-Lym 分量表中實現有意義改善的患者比例 EORTC QLQ-C30 治療相關症狀率和 FACT/GOG-Ntx 周圍神經病變率 EORTC QLQ-C30、FACT Lym 分量表和 FACT/GOG-Ntx 周圍神經病變的所有量表
藥物動力學目標：	
相較於歷史資料而言，評估帕羅托珠單抗組合苯達莫司汀和利妥昔單抗的藥物動力學（II 期） 表徵作為單一藥劑（E 組）的莫蘇妥珠單抗和與帕羅托珠單抗組合投予（A、B 和 C 組；I、J 和 F 組）（Ib 和 II 期）時的藥物動力學 表徵藥物動力學與安全性、生物標記物或療效之間的關係（Ib 和 II 期） 評估莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗之間的潛在 PK 相互作用（Ib 和 II 期）	對於作為單一藥劑的莫蘇妥珠單抗、作為單一藥劑的帕羅托珠單抗（II 期）或莫蘇妥珠單抗與帕羅托珠單抗組合（Ib 和 II 期）的藥物動力學（Ib 和 II 期）： C_{max} C_{min} 總暴露量 (AUC)、CL 和分佈體積，由群體 PK 建模來估計，視情況而定，並由資料支持 藥物動力學與安全性、生物標記物或療效終點之間的關係（視情況而定） 相較於作為單一藥劑給予的莫蘇妥珠單抗而言，根據歷史資料，與帕羅托珠單抗組合投予時莫蘇妥珠單抗的濃度 相較於作為單一藥劑的帕羅托珠單抗而言，基於歷史資料，帕羅托珠單抗分析物與莫蘇妥珠單抗組合投予時的濃度
免疫原性目標：	

目標	相應終點
評估莫蘇妥珠單抗的 ADA 的發生率（Ib 和 II 期） 評估帕羅托珠單抗的 ADA 的發生率（Ib 和 II 期）	ADA 狀態與療效、安全性、藥物動力學和生物標記物之間的關係。
生物標記物目標	
鑑定可預測對莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗反應的生物標記物（即預測性生物標記物），與進展為更嚴重的疾病狀態相關（即，預後生物標記物），與對莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗後天抗性相關，與發生不良事件的易感性相關，可以提供莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗活性的證據，或者可以增加對疾病生物學的知識和理解（Ib 和 II 期） 初步評估在 NHL 的不同臨床和生物學預後亞組中對莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗的反應（Ib 和 II 期） 初步評估在作為單一藥劑（E 組）和組合帕羅托珠單抗（A、B 和 C 組；I、J 和 F 組）（Ib 和 II 期）的莫蘇妥珠單抗治療後的 MRD 狀態	預後亞型、探索性生物標記物和 PET-CT CR 率、ORR、DOR、PFS 和 EFS 終點之間的關聯 藉由成像測量 ctDNA 與腫瘤負荷之間隨時間的關係
健康狀態效用目標	
評估患者的健康狀況	健康狀況 (EQ-5D-5L)

ADA = 抗藥抗體；ASTCT = 美國移植和細胞治療學會；AUC = 濃度-時間曲線下的面積；CL = 清除率；C_{max}= 最大血清濃度；C_{min}= 最低血清濃度；CR = 完全反應；CRS = 細胞激素釋放症候群；CT = 電腦斷層攝影（掃描）；ctDNA = 循環腫瘤 DNA；DLBCL = 彌漫型大 B 細胞淋巴瘤；DLT = 劑量限

制性毒性；DOR = 反應持續時間；EFS = 無事件生存期；EORTC QLQ-C30 = 歐洲癌症研究和治療組織生活質量-核心 30 問卷；EQ-5D-5L = EuroQol 5-維度, 5-級（問卷）；FACT/GOG-Ntx = 癌症治療/婦科腫瘤組-神經毒性的功能評估；FACT-Lym = 癌症治療-淋巴瘤的功能評估（分量表）；FL = 濾泡性淋巴瘤；IRC = 獨立審查委員會；MRD = 微小殘留病灶；MTD = 最大耐受劑量；NALT = 新的抗淋巴瘤治療；NCI CTCAE v5.0 = 美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準，5.0 版；NHL = 非何杰金氏淋巴瘤；ORR = 客觀反應率；OS = 總生存期；PET = 正子斷層攝影（掃描）；PET-CR = 基於正子斷層攝影的完全反應；PET-CT = 正電子發射斷層攝影術-電腦斷層攝影術（掃描）；PFS = 無惡化存活期；PK = 藥物動力學；PR = 部分反應；PRA = 主要反應評估；RP2D = 推薦的 II 期劑量；R/R = 復發性或難治性；SCT = 幹細胞移植。

研究設計

【0340】 此項 Ib/II 期開放標籤多中心研究旨在評估在預期表現 CD20 的 R/R FL 和 DLBCL 患者中，莫蘇妥珠單抗組合帕羅托珠單抗劑量遞增的安全性、耐受性、藥物動力學、藥效學和療效；測定莫蘇妥珠單抗組合帕羅托珠單抗的推薦的 II 期劑量 (RP2D) 和排程；並評估莫蘇妥珠單抗組合帕羅托珠單抗的療效。

【0341】 圖 3 是顯示對於患有 R/R DLBCL 和 2L+ R/R FL 的二線或之後 (2L+) 患者，Ib 期劑量遞增階段之後是 II 期單組擴展階段的流程圖。此外，對於患有 (2L+) R/R DLBCL II 期患者，可以根據來自單-組擴展階段的資料包括隨後的隨機擴展階段。預計在全球約 40 個調查點約 89-122 個患者將被納入本研究。如果隨後的隨機擴展階段開放，那麼總計有 229-262 個患者可能會被納入本研究。

【0342】在整個研究過程中以及在研究治療之最後劑量之後至少 90 天或直到開始另一種抗癌劑之前（以先發生者為準），對所有患者進行不良事件的密切監測。不良事件根據美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 5.0 版 (NCI CTCAE v5.0) 進行分級，但 CRS 事件除外，該等 CRS 事件根據 ASTCT CRS 共識分級標准進行分級。內部監測委員會 (IMC) 負責在整個研究過程中監測患者的安全。

【0343】在研究治療投予之前和期間的不同時間點採集血樣以進行生物標記物分析並表徵莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗的 PK 特性，以及莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗組合給藥時的免疫原性。

【0344】研究的 II 期部分的反應由 IRC 和研究者使用惡性淋巴瘤的 Lugano 反應標準（Cheson 等人，*J Clin Oncol*.2014.32(27): 3059-3067），以下簡稱「Lugano 2014 標準」來測定。在第 4 週期的第 15 天和第 4 週期的第 21 天之間（週期 5 之前）評估中期反應。對於遵循 A 組或 C 組給藥方案的患者，在第 8 週期結束時（C8D21 ± 1 週），或對於遵循 B 組給藥方案的患者在第 9 週期結束時（C9D21 ± 1 週），所有用莫蘇妥珠單抗治療的小組的初級反應評估（PRA）。在第 6 週期後 5 至 7 週，評估用泊拉妥珠單抗加苯達莫司汀和利妥昔單抗治療的小組的 PRA。

【0345】在 C1D1 後的第一年，每 3 個月（± 2 週），然後每 6 個月（± 2 週），直到疾病進展、死亡、撤回同意，或開始另一種抗癌療法（圖 4），藉由電腦斷層攝影 (CT) 掃描或正子斷層攝影 (PET)-CT 對患者進行評估。進行腫瘤評估以確認臨床疑似復發或疾病進展。

【0346】研究治療每 21 天投予一次，每 21 天週期包括一個週期。莫蘇妥珠單抗被投予 8-17 個週期。帕羅托珠單抗被投予 6 個週期。利妥昔單抗在每

個週期的第 1 天投予，達 6 個週期。苯達莫司汀在第 1 週期的第 2 天和第 3 天，然後在每個後續週期的第 1 天和第 2 天投予，達 6 個週期。

【0347】表 6 概述了活動時間表。

表 6. 活動時間表

篩選、第 1-3 週期和中期反應								
	第 4-6 週期		中期反應（在 C4D15 和 C4D21 之間）	第 7 周期	第 8 周期	初級反應	第 9 週期及以後	研究藥物完成/提前終止
	D1	D2		D1	D1		D1	
ECOG PS	x		x	x	x	x	x	x
B 症狀	x		x	x	x	x	x	x
合併用藥	x	x	x	x	x	x	x	x
不良事件	x	x	x	x	x	x	x	x
生命徵象	x		x	x	x	x	x	x
身高、BSA 和體重	x			x	x	x	x	x
針對性體格檢查	x		x	x	x	x	x	x
單 12 導聯 ECG								x
PET-CT			x			x		
PET-CT 或僅 CT							在 9 個月、12 個月，然後每 6 個月	
骨髓穿刺和生檢						x		
生物標記物的腫瘤生檢			x					(x)
EORTC QLQ-C30、FACT-Lym 分量表、FACT/GOG-Ntx 和 EQ-5D-5L（D、E 和 F 組）	x				x		每 3 個月	x
移植資格狀態評估						x		x

	第 4-6 週期		中期反應（在 C4D15 和 C4D21 之間）	第 7 周期	第 8 周期	初級反應	第 9 週期及以後	研究藥物完成/提前終止
	D1	D2		D1	D1		D1	
生存和新抗-癌療法隨訪-								完成後每 3 個月/中止治療
研究藥物管理局								
A 組								
帕羅托珠單抗	x							
莫蘇妥珠單抗	x			x	x		x	
B 組								
帕羅托珠單抗	x							
莫蘇妥珠單抗	x			x	x		x	
C 組								
帕羅托珠單抗	x			x				
莫蘇妥珠單抗	x			x	x		x	
D 組								
利妥昔單抗	x							
帕羅托珠單抗	x							
苯達莫司汀	x	x						
E 組								
莫蘇妥珠單抗	x			x	x		x	
I、J 和 F 組								
帕羅托珠單抗	遵循 A、B 或 C 組（從劑量遞增階段選擇）的排程。							
莫蘇妥珠單抗								
本地實驗室								
血液學	x			x	x	x	x	x
化學（血清）[v]	x			x	x	x	x	x
C 反應蛋白和血清鐵蛋白	x			x	x	x	x	x
妊娠試驗	x			x	x		x	x

	第 4-6 週期		中期反應（在 C4D15 和 C4D21 之間）	第 7 周期	第 8 周期	初級反應	第 9 週期及以後	研究藥物完成/提前終止
	D1	D2		D1	D1		D1	
總 IgA、IgG、IgM	每 6 個月（在最近的相應訪問時收集）							
中央實驗室								
藉由定量 PCR 檢測血液的病毒感染	見下文							

藉由研究藥物完成/提前中止的第 4-9 週期及以後															
	篩選（-14 天）	*第 1 周期*								第 2 周期				第 3 周期	
		D1	*D2*	*D3*	*D4*	*D8*	*D9*	*D11*	*D15*	D1	D2	D8	D15	D1	D2
知情同意	x														
人口統計資料	x														
一般病史和基線條件	x														
FLIPI、FLIPI2（用於 FL）和 IPI（用於 DLBCL）	x														
移植資格狀態評估	x														
ECOG PS	x	x								x				x	
B 症狀	x	x				x			x	x		x	x	x	
合併用藥	x	x	x	x		x			x	x	x	x	x	x	x
不良事件	x	x	x	x		x			x	x	x	x	x	x	x
生命徵象	x	x				x			x	x		x	x	x	
身高、BSA 和體重	x	x								x				x	

完整的身體和神經系統檢查	x														
針對性體格檢查		x				x			x	x		x	x	x	
單 12 導聯 ECG	x														
腦部 MRI	x														
PET-CT	x														
骨髓穿刺和生檢	x														
腫瘤生檢生物標記物	x												x		
RBR 的血液樣本（任選）		x													
EORTC QLQ-C30、FACT-Lym 分量表、FACT/GOG-Ntx 和 EQ-5D-5L（D、E 和 F 組）		x								x					
研究藥物管理局															
A 組															
帕羅托珠單抗		x								x				x	
莫蘇妥珠單抗		x				x			x	x				x	
B 組															
帕羅托珠單抗		x								x				x	
莫蘇妥珠單抗						x			x	x				x	
C 組															
帕羅托珠單抗										x				x	

莫蘇妥珠單抗		x				x			x	x				x	
D 組															
利妥昔單抗		x								x				x	
帕羅托珠單抗			x							x				x	
苯達莫司汀			x	x						x	x			x	x
E 組															
莫蘇妥珠單抗		x				x			x	x				x	
I、J 和 F 組															
帕羅托珠單抗		遵循 A、B 或 C 組（從劑量遞增階段選擇）的排程													
莫蘇妥珠單抗															
本地實驗室															
HBV、HCV 和 HIV 篩選	x														
藉由 PCR 檢測血液的 EBV 和 CMV 效價	x									x					
血液學	x	x				x			x	x		x	x	x	
化學（血清）	x	x				x			x	x		x	x	x	
β-2 微球蛋白	x														
C 反應蛋白和血清鐵蛋白	x	x				x			x	x		x	x	x	
凝血（aPTT、PT、INR）	x	x				x			x	x		x	x		
妊娠試驗	x									x				x	
總 IgA、IgG、IgM	x	每 6 個月（在最近的相應訪問時收集）													
中央實驗室															
藉由定量 PCR 檢測血液的病毒感染	x									x					

ADA = 抗藥抗體；BSA = 體表面積；C = 週期；CMV = 巨細胞病毒；CR = 完全反應；CRu = 完全反應，未確認；CT = 電腦斷層攝影（掃描）；D = 天；DLBCL = 彌漫型大 B 細胞淋巴瘤；EBV = 愛潑斯坦-巴爾病毒；ECOG PS = 東部腫瘤合作組體能狀態；eCRF = 電子病例報告表；EORTC QLQ-C30 = 歐洲癌症研究和治療組織生活質量-核心 30 問卷；EQ-5D-5L = EuroQol 5-維度, 5-級（問卷）；FACT/GOG-Ntx = 癌症治療/婦科腫瘤組-神經毒性的功能評估；FACT-Lym = 癌症治療-淋巴瘤的功能評估（分量表）；FL = 濾泡性淋巴瘤；FLIPI = 濾泡性淋巴瘤國際預後指數；GGT = γ-麩胺酸轉移酶；HBcAb = B型肝炎核心抗體；HBsAb = B型肝炎表面抗體；HBsAg =B型肝炎表面抗原；HBV =B型肝炎病毒；HCV = C型肝炎病毒；IMC = 內部監督委員會；IPI = 國際預後指數；IRR = 輸注相關反應；LDH = 乳酸去氫酶；mo = 月；MRI = 磁共振造影；PCR = 聚合酶鏈反應；PET = 正子斷層攝影（掃描）；PET-CT = 正子斷層攝影-電腦斷層攝影（掃描）；PK = 藥物動力學；PR = 部分反應；PRO = 患者報告的結果；RBR = 研究生物樣本庫；wk = 週。

【0348】 對於在接受至少兩個週期的研究治療後沒有臨床顯著毒性的患者，經醫療監督員批准可以省略標記為「(x)」的訪問/評估。

【0349】 除非另有說明，否則將在研究藥物輸注之前進行評估。在研究治療輸注前 0-24 小時抽取輸注前實驗室樣本。

【0350】 莫蘇妥珠單抗被投予至多 17 個週期；帕羅托珠單抗（如果適用）被投予至多 6 個週期。再治療的篩查評估遵循與初始篩查評估相同的排程。

【0351】 篩查和預處理測試和評估在研究治療的第一劑量前 14 天內進行（預處理生檢、放射線腫瘤評估（包括腦部 MRI）以及骨髓穿刺和生檢（如果

適用）除外，其在研究藥物的第一劑量之前可進行至多 28 天，前提是在此期間未投予抗腫瘤療法）。此外，在研究治療的第一劑量前 7 天內進行血清妊娠試驗。可以使用在達成知情同意之前和在上述篩選窗口內進行的標準照護測試或檢查的結果；這些測試不會重複進行篩查。

【0352】 參加 A 組劑量遞增的患者在 C1D1 上完成莫蘇妥珠單抗投予後至少住院 72 小時，且在 C2D1 上至少住院 24 小時。參加 B 組劑量遞增的患者在 C1D8 上完成莫蘇妥珠單抗投予後住院至少 72 小時，並在 C2D1 上至少住院 24 小時。參加 C 組劑量遞增的患者在 C2D1 上完成莫蘇妥珠單抗投予後至少住院 72 小時。

【0353】 對於 B 組以及 I、J 和 F 組，當使用 B 組給藥方案時：在第 3 週期及以後，研究藥物輸注發生在每個 21 天週期的第 1 天，但出於邏輯/排程原因，可能會在預定日期後最多 ± 2 天（兩次劑量之間至少間隔 19 天）進行輸注。除非另有說明，否則從第 3 週期開始的其他研究訪問發生在預定日期的 ± 2 天內。對於 A 組和 C 組、D 組和 E 組以及 I、J 和 F 組，當使用 A 組或 C 組給藥方案時：對於第 2 週期，研究藥物輸注發生在該週期的第 1 天，但可以從預定日期開始最多 ± 1 天（C1D15 給藥後至少 6 天）。對於第 3 週期及以後，研究藥物輸注發生在每個 21 天週期的第 1 天，但出於邏輯/排程原因，可能會在預定日期後最多 ± 2 天（兩次劑量之間至少間隔 19 天）進行輸注。除非另有說明，否則從第 2 週期開始的其他研究訪問發生在預定日期的 ± 2 天內。

【0354】 合併用藥（例如，處方藥、非處方藥、疫苗、草藥或順勢療法藥物、營養補品）是由患者從開始研究藥物前 7 天到研究完成/中止訪問，除方案中規定的治療外所用的那些藥物。

【0355】 在達成知情同意後但在開始研究藥物之前，僅報告由方案規定的干預引起的嚴重不良事件。在開始研究藥物後，所有不良事件都被記錄到最

後一劑研究治療或開始另一種抗癌藥物後 90 天，以先發生者為準。在此期間之後，如果研究者發現在不良事件報告期結束後發生的任何嚴重不良事件（如果被認為與先前的研究藥物治療有關），則通知申辦者。研究者追蹤每一例不良事件，直到事件消退至基線級或更高水平、事件被研究者評估為穩定、患者失訪或患者撤回同意為止。盡量應隨訪所有與研究藥物或與試驗相關的程序相關的嚴重不良事件，直到可報告最終結果為止。

【0356】 當患者處於坐位或半仰臥位時，生命徵象包括收縮壓和舒張壓、呼吸頻率、脈搏血氧飽和度、脈搏率和體溫。在一般病史和基線病狀 eCRF 上記錄基線觀察到的異常。在後續訪問期間，在不良事件 eCRF 上記錄新發或惡化的有臨床意義的異常。針對患者住院的莫蘇妥珠單抗輸註記錄生命徵象（A 組 C1D1 和 C2D1；B 組 C1D8 和 C2D1；C 組 C2D1，或 IMC 推薦的其他時間）：在輸注前、輸注期間每 30 (± 10) 分鐘、輸注結束時，然後每 60 (± 10) 分鐘，直至輸注結束後 6 小時檢查生命徵象。此後，每 4 小時檢查生命徵象，直至出院或出診所。對於所有其他第 1 週期和第 2 週期莫蘇妥珠單抗輸注，在輸注前、輸注期間每 30 (± 10) 分鐘、輸注結束時和輸注後 2 小時檢查生命徵象。對於耐受第 1 週期和第 2 週期莫蘇妥珠單抗輸注而未發生 IRR 的患者，在後續週期中，在輸注前、輸注期間每 60 (± 15) 分鐘和輸注結束後 2 小時評估生命徵象。對於在第 1 週期中經歷 IRR 的患者，在輸注前、輸注期間每 30 (± 10) 分鐘和輸注結束後 2 小時評估生命徵象。在帕羅托珠單抗投予期間，在輸注開始前、輸注期間每 15 (± 5) 分鐘、輸注結束時和在第 1 週期完成給藥後 90 分鐘內每 30 (± 10) 分鐘和在後續週期中完成給藥後每 30 (± 10) 分鐘評估生命徵象。在第 1 週期投予利妥昔單抗期間，在輸注利妥昔單抗之前、然後在輸注開始後、大約每 15 (± 5) 分鐘持續 90 分鐘、然後每 30 (± 10) 分鐘直至輸注結束後 1 小時達成生命徵象。在後續週期中投予利妥昔單抗期間，在利妥昔單

抗輸注前、然後在輸注開始後以及直至輸注結束後 1 小時大約每 30 (± 10) 分鐘記錄生命徵象。

【0357】 僅在 C1D1 的 96 小時內篩查時需要身高和 BSA，除非自上次 BSA 評估以來體重變化 > 10%，在這種情況下，將重新計算 BSA 並記錄在 eCRF 中。

【0358】 全面體格檢查包括對頭部、眼睛、耳朵、鼻和喉嚨以及心血管、皮膚病學、肌肉骨骼、呼吸道、胃腸道、泌尿生殖道和神經系統的評估。執行完整的神經系統檢查，包括評估精神狀態、顱神經、肌肉力量、感覺和協調性，並記錄在患者病歷中。在一般病史和基線病狀 eCRF 上記錄基線觀察到的異常。在後續訪問時，在不良事件 eCRF 上記錄新發或惡化的有臨床意義的異常。

【0359】 針對性體格檢查僅限於主要相關係統（即心血管、呼吸系統、神經系統和任何可能與腫瘤評估或潛在藥物相關毒性相關的系統[例如，接受帕羅托珠單抗的患者周圍神經病變的臨床評估]）。在不良事件 eCRF 上記錄新發或惡化的有臨床意義的異常。對於輸注-前時間點，除非另有說明，否則可在研究治療投予前 96 小時內進行針對性體格檢查。

【0360】 在篩選和治療結束時達成單次 ECG 記錄。當任何有臨床意義的心功能不全的跡像或症狀的證據或疑似的患者有臨床指徵時，也進行 ECG。篩選後的 ECG 盡可能接近預定的血清和血漿 PK 樣本。如果未在該時間點計劃的 PK 樣本，則將獲得計劃外的 PK 樣本。

【0361】 使用基於影像-的評估反應評估是使用標準 Lugano 2014 進行的。在篩選、中期反應評估和 PRA 訪問時需要進行 PET 和診斷質量 CT 掃描。在 C1D1 後 9 個月（± 2 週）、C1D1 後 12 個月（± 2 週）和之後每 6 個月（± 2 週）的隨訪期間，在有或沒有 PET 的情況下進行 CT 掃描，直至疾病進

展或研究中止，以先發生者為準。在達到代謝完全反應之前，建議繼續進行 PET 掃描和診斷質量 CT 掃描。當疑似疾病進展或復發時，必須進行完整的腫瘤評價，包括放射線攝影評估。如果在 PRA 之前疑似疾病進展或復發，則進行 PET 和診斷質量 CT 掃描以評估腫瘤。

【0362】 骨髓檢查包括形態學生檢和局部血液學抽吸（血流研究是任選的）。如果篩選時有骨髓浸潤，或者如果疑似骨髓受累導致疾病復發或轉化，則需要重複骨髓檢查以確認基於 CT 的反應的 CR。額外（計劃外的）骨髓檢查可以由研究者自行決定進行。相關的血液病理學報告在可用時提交。對於 DLBCL 患者，PET/CT 掃描可用於評估骨髓受累情況；除非有臨床指徵，否則不需要進行骨髓檢查。

【0363】 預處理、治療中和再治療腫瘤組織生檢是強制性的。新鮮的預處理生檢是較佳的，但如果不能滿足新鮮生檢的條件並且達成醫療監督員的批准，則可以接受存檔組織。對於劑量遞增組 A、B 和 C，在 C2D15 和 C2D21 之間達成治療中生檢。對於擴展小組（D-J 組），在中期評估時達成治療中生檢。在疾病進展後進行再治療的患者需要完成篩查評估以重新確認資格，包括從安全可及的部位進行重複腫瘤生檢。在研究調查者和醫療監督員討論後，在疾病進展時沒有適合生檢的病灶的患者仍可考慮接受研究藥物再-治療。額外腫瘤生檢是任選的，並且可以由研究者自行決定進行（例如，確認疾病復發或進展或確認替代組織學診斷）。所有生檢，無論是新鮮的還是存檔的，都必須附有相關的病理報告。腫瘤組織樣本由石蠟塊（較佳）或至少 20 個未染色載玻片中的代表性腫瘤標本組成。

【0364】 RBR 的血樣不適用於尚未達成 RBR 採樣監管批准的中心。僅對提供書面知情同意參與並在研究治療之前達成的患者在參與中心進行採樣。

【0365】需要 HBsAg、HBsAb、HBcAb、HCV 抗體和 HIV 抗體血清學。B型肝炎血清學結果不能排除急性或慢性 HBV 感染的患者必須藉由 PCR 檢測為 HBV 陰性才有資格參加研究。HCV 抗體陽性的患者必須藉由 PCR 檢測為 HCV 陰性才有資格參加研究。

【0366】用於檢測活性 EBV 和 CMV 的定量 PCR 在篩選、C2D1 以及根據本地實驗室要求對周邊血樣本進行臨床指徵時進行。在同一時間點還收集血樣用於中心實驗室評估。如果本地實驗室評估無法用於活性 EBV 和 CMV 的定量 PCR 檢測，則僅在收集樣本用於病毒感染的中心實驗室評估時，才能免除本地實驗室收集。如果檢測到 EBV 或 CMV DNA 含量（陽性），則聯係醫療監督員以達成額外建議，且每週重複定量 PCR 監測，直到 DNA 含量降低，然後在每個週期繼續藉由定量 PCR 監測，直到連續兩次陰性（檢測不到）結果。

【0367】化學組（血清）包括鈉、鉀、氯、碳酸氫鹽、葡萄糖、BUN 或尿素、肌酐、鈣、鎂、磷、總膽紅素和直接膽紅素、總蛋白、白蛋白、ALT、AST、ALP、GGT、LDH 和尿酸。

【0368】用於病毒感染的定量 PCR 檢測，可能包括但不限於 EBV 和 CMV。在篩選時，C2D1 前-劑量和在有臨床指徵時的其他時間點，除了本地實驗室評估外，還將血樣送至中心實驗室評估。

【0369】在以下情況下進行主要反應評估：對於 A 組和 C 組、E 組（以及 I、J 和 F 組，如果遵循 A 組或 C 組給藥方案），在 C9D1 之前的第 8 週期結束時（C8D21 ± 1 週）；在 B 組（以及 I、J 和 F 組，如果遵循 B 組給藥方案）的 C10D1 之前的第 9 週期結束時（C9D21 ± 1 週）；或在 D 組第 6 週期 (C6D21) 結束後 5-7 週，以告知研究治療的持續時間。在以下情況下進行主要反應評估：對於 A 組和 C 組、E 組（以及 I、J 和 F 組，如果遵循 A 組或 C 組給藥方案），在 C9D1 之前的第 8 週期結束時（C8D21 ± 1 週）；在 B 組（以

及 I、J 和 F 組，如果遵循 B 組給藥方案）的 C10D1 之前的第 9 週期結束時（C9D21 ± 1 週）；或在 D 組第 6 週期 (C6D21) 結束後 5-7 週，以告知研究治療的持續時間。

【0370】 B 組在 C9D1 上包括一個預定劑量的莫蘇妥珠單抗。符合莫蘇妥珠單抗延長治療條件的患者可以接受至多總計 17 個週期的莫蘇妥珠單抗治療。

【0371】 完成治療期的患者在最後一劑研究藥物後 30 (± 7) 天內返回診所進行治療完成訪問。中止研究治療的患者在最後一劑研究藥物後 30 (± 7) 天提前返回診所接受治療中止訪問。反應評估顯示疾病進展的訪問可用作治療中止訪問。

【0372】 完成/中止治療後，大約每 3 個月經由電話、患者病歷及/或診所就診對患者進行生存隨訪和新抗癌療法直至死亡（除非患者撤回同意，或申辦者終止研究）。如果患者退出研究，則中心的工作人員僅可以使用公共資訊源（例如，縣記錄）獲取有關存活狀態的資訊。

劑量遞增

【0373】 大約 9-42 個患有 R/R DLBCL 或 FL 的患者被納入最多三個劑量遞增治療組，如圖 5 所示，以確定當與固定劑量的帕羅托珠單抗 (1.8 mg/kg) 組合給藥時莫蘇妥珠單抗的 RP2D 和排程。莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗均藉由 IV 輸注投予。劑量遞增組 A、B 和 C 可由申辦者自行決定按順序或併行運行。劑量遞增是根據修改後的 3 + 3 設計進行的，並且每組由至少 3 個患者組成，除非在第三個患者入組之前在前 2 個患者中觀察到 DLT。對於每組，治療是交錯的，以便第二個入組患者在第一個入組患者接受第一劑研究治療後至少 72 小時接受第一劑研究治療，以評估任何嚴重或意外的急性藥物或輸注相關毒性。在擴展階段之前，大約 6-12 個患者在 RP2D 和莫蘇妥珠單抗與帕羅托珠單

抗組合方案中接受治療。申辦者與 IMC 協商後，可以根據總體安全性概況優先考慮或暫停任何劑量遞增組 A、B 或 C。表現出可接受的安全性和臨床益處的患者可以繼續每 21 天接受一次研究治療，對於莫蘇妥珠單抗最多 8-17 個週期，且對於帕羅托珠單抗最多 6 個週期，直至確認客觀疾病進展或不可接受的毒性，以先發生者為準。

【0374】 莫蘇妥珠單抗劑量水平與患者體重無關（平給藥）。對於 A、B 和 C 組中的每個初始小組，基於來自研究 GO29781 的初步資料，兩步分級莫蘇妥珠單抗的起始劑量水平為 1 mg（DL_1，針對所有排程固定）、2 mg（DL_2，針對所有排程固定，在DL_1 後 7 天給予）和 9 mg（DL_3，初始莫蘇妥珠單抗測試劑量，在 DL_2 後 7 天給藥）。劑量遞增組 A、B 和 C 可由申辦者自行決定按順序或併行運行。

【0375】 在 A、B 和 C 組中的劑量探索期間，僅 DL_3測試劑量可以根據以下詳細討論的規則遞增或遞減。如果四捨五入前後的差異在 15% 以內（例如，13.5 可四捨五入為 14 mg，且 27 mg 可四捨五入為 30 mg），則莫蘇妥珠單抗劑量水平可以四捨五入。表 7 顯示了劑量遞增和遞減的實例，但列出的特定劑量僅用於說明目的。

表 7. A、B 和 C 組的劑量遞增和遞減的實例

組	族群	DL_1 (mg)	DL_2 (mg)	DL_3 (mg)
A	小組 A3（遞增）	1.0	2.0	40.0
	小組 A2（遞增）	1.0	2.0	20.0
	小組 A1（初始小組）	1.0	2.0	9.0
	小組 A0（遞減）	1.0 不允許 DL_1 遞減；評估備用排程。	2.0 不允許 DL_2 遞減；評估備用排程。	6.0
B	小組 B3（遞增）	1.0	2.0	40.0

	小組 B2（遞增）	1.0	2.0	20.0
	小組 B1（初始小組）	1.0	2.0	9.0
	小組 B0（遞減）	1.0 不允許 DL_1 遞減；評估備用排程。	2.0 不允許 DL_2 遞減；評估備用排程。	6.0
C	小組 C3（遞增）	1.0	2.0	40.0
	小組 C2（遞增）	1.0	2.0	20.0
	小組 C1（初始小組）	1.0	2.0	9.0
	小組 C0（遞減）	1.0 不允許 DL_1 遞減。	2.0 不允許 DL_2 遞減。	6.0

DL = 劑量水平。

A 組–第 1 週期雙步分級莫蘇妥珠單抗遞增，從第 1 週期開始同時投予帕羅托珠單抗

【0376】 A 組評估從 C1D1 開始同時給予的莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗。參與劑量探索組 A 的患者藉由 IV 輸注在 C1D1 上接受莫蘇妥珠單抗 1 mg（DL_1），在 C1D8 上接受 2 mg（DL_2），以及在 C1D15 上接受第一 DL_3 測試劑量。在第 2 週期及以後（最多 8-17 個週期），在每個 21 天週期的第 1 天給予莫蘇妥珠單抗 DL_3 劑量，第 2 週期的第 1 天是 C1D15 劑量後 7 天。

【0377】 患者在每個 21 天週期的第 1 天藉由 IV 輸注從 C1D1 開始接受帕羅托珠單抗 1.8 mg/kg，至多 6 個週期。

【0378】 莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗的排程和劑量水平見表 8。

表 8. 莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗方案（A 組）

			第 1 周期			週期 2-6	週期 7-8	週期 9-17 [a]
藥劑	劑量	途徑	第 1 天	第 8 天	第 15 天	第 1 天	第 1 天	第 1 天

帕羅托珠單抗	1.8 mg/kg	IV	x			x		
莫蘇妥珠單抗	DL_1	IV	x					
	DL_2	IV		x				
	DL_3	IV			x	x	x	x

DL = 劑量水平。

【0379】 出於邏輯/排程原因，莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗可從第 2 週期的預定日期起被給予最多 ± 1 天（即，在 C1D15 給藥後至少 6 天），以及從第 3 週期及以後的預定日期起 ± 2 天（即，兩次劑量之間至少間隔 19 天）。

【0380】 A 組中的劑量遞增使用修改後的 3 + 3 設計。A 組的 DLT 評估期為 C1D1 至 C1D21（圖 6）。單獨使用莫蘇妥珠單抗 DL_3 的劑量遞增是基於 IMC 對基於設定遞增規則的每個連續小組的建議。每個小組至少有 3 個患者入組，除非前 2 個入組患者經歷了協議定義的 DLT，在這種情況下，入組將被終止。如果前 3 個可進行 DLT 評估的患者均未發生 DLT，則可以繼續以下一個最高劑量水平入組下一個小組。如果前 3 個可進行 DLT 評估的患者中有 1 個經歷了 DLT，則小組擴展至 6 個患者，並且在任何劑量-遞增決定之前，對所有 6 個患者進行 DLT 評估。如果在 6 個可進行 DLT 評估的患者中沒有其他患者經歷 DLT，則可以進行以下一個最高劑量水平入組下一個小組。

【0381】 否則，如果小組擴展至 6 個患者，則在 2 種情況下可能會超過小組的累積 MTD。在第一種情況下，因為 DL1 和 DL2 對於每組中的每個小組都是固定的，並且在劑量遞增期間對每個小組進行評估，與這兩個劑量相關的 MTD 評估會審查在投予第一 DL3 測試劑量之前跨組內的所有小組發生的所有 DLT。如果藉由後驗概率法跨所有適用小組投予第一 DL3 測試劑量前的 DLT 數量有 ≥ 80%的機會使真實 DLT 率 ≥ 20%，則超過了 MTD (Thall and Simon *Controlled Clinical Trials.*1994.15(6): 463-81)。例如，如果在 2/4、2/5、2/6、

3/7、3/8、3/9、3/10、4/11、4/12、4/13、4/14 或 5/15 個患者中觀察到 DLT，則存在 ≥ 80% 的機會使真實 DLT 率 ≥ 20%。如果基於在投予第一 DL_3測試劑量之前發生的 DLT 已超過 MTD，則不允許 DL_1 或 DL_2 減少劑量。相反，測試其他組中的替代排程。在第二種情況下，如果 6 個可進行 DLT 評估的患者中有 2 個或更多個在投予第一 DL_3 測試劑量後出現 DLT，則認為已超過 MTD，且劑量遞增停止。額外 3 個患者在之前的劑量水平接受 DLT 評估，除非 6 個患者已經在該水平接受過評估。但是，如果超過 MTD 的劑量水平比先前的劑量水平高 ≥ 25%，則可以以中等劑量水平評估 6 例患者。

【0382】 如果在任何劑量水平超過 MTD，則在 6 個可進行 DLT 評估患者中少於 2 個（即 < 33%）在投予第一 DL_3 測試劑量後經歷 DLT 的最高劑量被視為 MTD。如果在任何劑量水平均未超過 MTD，則本研究中投予的最高劑量被視為最大評估劑量。如果初始莫蘇妥珠單抗 DL_3 測試劑量與帕羅托珠單抗組合高於 MTD（即 6 個可進行 DLT 評估患者中 ≥ 33% 在投予第一 DL_3 測試劑量後經歷 DLT），可在 3 至 6 個患者的額外小組中評估降低至少 25% 的降低的 DL_3 劑量水平。如果該劑量水平再次高於 MTD，則可以在 3- 6 個患者的隨後小組中評估先前 DL_3 劑量的 > 25% 的進一步 DL_3 劑量減少。在 6 個可進行 DLT 評估患者中少於 2 個（即 < 33%）經歷 DLT 的最高劑量水平被視為 MTD。

B 組–第 1 週期帕羅托珠單抗，具有延遲啟動週期 1 雙步分級莫蘇妥珠單抗遞增

【0383】 B 組評估了帕羅托珠單抗和莫蘇妥珠單抗的替代方案，帕羅托珠單抗從 C1D1 開始，且莫蘇妥珠單抗雙步分級劑量從 C1D8 開始。參與劑量-遞增組 B 中的患者在每個 21 天週期的第 1 天藉由 IV 輸注從 C1D1 開始接受帕羅托珠單抗 1.8 mg/kg，至多 6 個週期。

【0384】 患者藉由 IV 輸注在 C1D8 上接受莫蘇妥珠單抗 1 mg（DL_1），在 C1D15 上接受 2 mg（DL_2），以及在 C2D1 上接受第一 DL_3 測試劑量。在第 3 週期及以後（最多 9-17 個週期），在每個週期的第 1 天給予莫蘇妥珠單抗 DL_3 劑量。

【0385】 莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗的排程和劑量水平見表 9。

表 9. 莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗方案（B 組）

藥劑	劑量	途徑	第 1 周期			週期 2-6	週期 7-9	週期 10-17
			第 1 天	第 8 天	第 15 天	第 1 天	第 1 天	第 1 天
帕羅托珠單抗	1.8 mg/kg	IV	x			x		
莫蘇妥珠單抗	DL_1	IV		x				
	DL_2	IV			x			
	DL_3	IV				x	x	x

DL = 劑量水平。

【0386】 出於邏輯/排程原因，莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗可從第 3 週期及以後的預定日期起最多 ± 2 天（即，兩次劑量之間至少間隔 19 天）給予。

【0387】 B 組中的劑量遞增使用與 A 組相同的修改後的 3 + 3 設計以及劑量遞增和 遞-減規則。B 組的 DLT 評估期為 C1D8 至 C2D21（圖 7）。A 組和 B 組劑量遞增規則之間的主要區別在於第一 DL_3 測試劑量的投予時間，這發生在 B 組的 C2D1 上。

C 組–第 1 週期雙步分級莫蘇妥珠單抗遞增，從第 2 週期開始同時投予帕羅托珠單抗

【0388】 C 組評估帕羅托珠單抗和莫蘇妥珠單抗的替代方案，從 C1D1 開始以雙步分級方案給予莫蘇妥珠單抗，且從 C2D1 開始給予帕羅托珠單抗。參

與 C 組的患者藉由 IV 輸注在 C1D1 上接受莫蘇妥珠單抗 1 mg（DL_1），在 C1D8 上接受 2 mg（DL_2），以及在 C1D15 上 接受 DL_3 測試劑量。在第 2 週期及以後（最多 8-17 個週期）在每個 21 天週期的第 1 天給予莫蘇妥珠單抗 DL_3 劑量。

【0389】 患者在每個週期的第 1 天藉由 IV 輸注從 C2D1 開始接受帕羅托珠單抗 1.8 mg/kg，至多 6 個週期。

【0390】 莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗的排程和劑量水平見表 10。

表 10. 莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗方案（C 組）

			第 1 周期			週期 2-7	第 8 周期	週期 9-17
藥劑	劑量	途徑	第 1 天	第 8 天	第 15 天	第 1 天	第 1 天	第 1 天
帕羅托珠單抗	1.8 mg/kg	IV				x		
莫蘇妥珠單抗	DL_1	IV	x					
	DL_2	IV		x				
	DL_3	IV			x	x	x	x

DL = 劑量水平。

【0391】 出於邏輯/排程原因，莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗的 C2D1 投予可從第 2 週期的預定日期起被給予最多 ± 1 天（即，在 C1D15 給藥後至少 6 天），以及從第 3 週期及以後的預定日期起 ± 2 天（兩次劑量之間至少間隔 19 天）。

【0392】 C 組的劑量遞增採用 3 + 3 設計。C 組中的 DLT 評估窗口是從 C2D1 至 C2D21（圖 8），因為從 C2D1 開始，帕羅托珠單抗與莫蘇妥珠單抗組合給藥。在 C1D1 和 C1D21 之間，如果患者出現治療中出現的毒性，但不能藉由 C2D1 完全恢復到基線水平，則該患者可能被認為無法進行劑量遞增決策和

MTD 測定，並由相同劑量和排程的額外患者替代。單獨使用莫蘇妥珠單抗 DL_3 的劑量遞增是基於 IMC 對基於設定遞增規則的每個連續小組的建議。每個小組至少有 3 個患者入組，除非前 2 個入組患者經歷了協議定義的 DLT，在這種情況下，入組將被終止。如果前 3 個可進行 DLT 評估的患者均未發生 DLT，則可以繼續以下一個最高劑量水平入組下一個小組。如果前 3 個可進行 DLT 評估的患者中有 1 個經歷了 DLT，則小組擴展至 6 個患者，並且在任何劑量-遞增決定之前，對所有 6 個患者進行 DLT 評估。如果在 6 個可進行 DLT 評估的患者中沒有其他患者經歷 DLT，則可以進行以下一個最高劑量水平入組下一個小組。

【0393】 否則，如果小組擴展至 6 個患者且 6 個可進行 DLT 評估的患者中有 2 個或更多個在投予第一 DL_3 測試劑量後出現 DLT，則認為已超過 MTD，且劑量遞增停止。然後額外 3 個患者在之前的劑量水平接受 DLT 評估，除非 6 個患者已經在該水平接受過評估。但是，如果超過 MTD 的劑量水平比先前的劑量水平高 ≥ 25%，則可以以中等劑量水平評估 6 例患者。

【0394】 如果在任何劑量水平超過 MTD，則在 6 個可進行 DLT 評估患者中少於 2 個（即 < 33%）在投予第一 DL_3 測試劑量後經歷 DLT 的最高劑量被視為 MTD。如果在任何劑量水平均未超過 MTD，則本研究中投予的最高劑量被視為最大評估劑量。如果初始莫蘇妥珠單抗 DL_3 測試劑量與帕羅托珠單抗組合高於 MTD（即 6 個可進行 DLT 評估患者中 ≥ 33% 在投予第一 DL_3 測試劑量後經歷 DLT），可在 3 至 6 個患者的額外小組中評估降低至少 25% 的降低的 DL_3 劑量水平。如果該劑量水平再次高於 MTD，則可以在 3- 6 個患者的隨後小組中評估先前 DL_3 劑量的 > 25% 的進一步 DL_3 劑量減少。在 6 個可進行 DLT 評估患者中少於 2 個（即 < 33%）經歷 DLT 的最高劑量水平被視為

MTD。表 7 顯示了劑量遞增和遞減的實例，但列出的特定劑量僅用於說明目的。

在 DLT 評估期之後繼續給藥

【0395】如果患者沒有疾病進展的臨床徵象或症狀並且沒有經歷過 4 級非血液學不良事件，且 4 級 TLS 可能除外，則在 DLT 評估期之後每 21 天（輸注日為每個週期的第 1 天），患者有資格接受額外週期的研究治療，其中莫蘇妥珠單抗與帕羅托珠單抗組合給藥。經歷 4 級 TLS 的患者可以考慮繼續研究治療，前提是 TLS 在 14 天內完全解決並達成醫療監督員批准。來自先前研究治療的所有其他研究治療相關的不良事件必須在下一次投予之前降低至 ≤ 1 級或基線級。在由研究調查者仔細評估和與患者討論效益-風險並達成醫療監督員的批准後，可以允許基於持續總體臨床獲益的例外。任何不歸因於研究治療的毒性的治療延遲可能不需要停止研究治療，但必須得到醫療監督員的批准。在每個治療組內，可以在第 3 週期或後續週期的第 1 天投予較低的劑量水平，以評估相較於前兩個週期中投予的莫蘇妥珠單抗 DL_3 更低的劑量是否足以在以後的週期中維持臨床療效。一旦視為 RP2D，IMC 可能允許接受劑量低於 RP2D 的莫蘇妥珠單抗的患者將劑量升級至 RP2D。如果之前沒有發生過 DLT 或劑量減少，並且主治醫師認為這種劑量遞增符合患者的最佳利益，則可以將患者的劑量遞增至 RP2D。根據治療後隨訪的排程監測完成研究治療而沒有疾病進展的患者，包括定期安排的腫瘤評估，直至從治療後隨訪中止（例如，由於進展）。

擴展期

【0396】在擴展期（II 期），大約 80 個患者在單組擴展期接受莫蘇妥珠單抗加帕羅托珠單抗治療，大約 40 個 R/R FL（1-3a 級）患者被分配給 I 組，且大約 40 個 R /R DLBCL、轉化的 FL 或 3b 級 FL 患者被分配給 J 組。根據單

組擴展期的安全性和療效資料，可以啟動隨機化擴展期，其中大約 140 個 R/R DLBCL、轉化的 FL 或 3b 級 FL 患者被隨機分配給三個治療組之一。三個治療組由具有約 40 個接受帕羅托珠單抗加苯達莫司汀和利妥昔單抗治療的患者的 D 組、具有約 20 個接受莫蘇妥珠單抗治療的患者的 E 組和具有約 80 個接受莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗治療的患者的 F 組組成。

【0397】 對於 I、J 和 F 組，莫蘇妥珠單抗的劑量水平和排程遵循 RP2D 和從 A、B 和 C 組之一中選擇的排程，且類似地，帕羅托珠單抗的排程遵循從 A、B 或 C 選擇的排程（分別參見表 8、9 和 10）。對於 E 組，單一藥劑莫蘇妥珠單抗的劑量水平和排程遵循根據所有已完成和正在進行的莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑的臨床研究的結果評估為安全和有效的劑量以及表 11 的排程。

表 11. 單一藥劑莫蘇妥珠單抗方案（E 組）

藥劑	劑量	途徑	第 1 周期			週期 2-8	週期 9-17
			第 1 天	第 8 天	第 15 天	第 1 天	第 1 天
莫蘇妥珠單抗	DL_1	IV	x				
	DL_2	IV		x			
	DL_3	IV			x	x	x

DL = 劑量水平。對於超過第 8 週期的莫蘇妥珠單抗治療持續時間，參見下文或表 6。

【0398】 對於 D 組，帕羅托珠單抗組合苯達莫司汀和利妥昔單抗的劑量水平和排程遵循表 12 的劑量水平和排程。

表 12：帕羅托珠單抗加苯達莫司汀和利妥昔單抗方案（D 組）

藥劑	劑量	途徑	第 1 周期			第 2-6 週期	
			第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 1 天	第 2 天
利妥昔單抗	375 mg/m^2	IV	x			x	
帕羅托珠單抗	1.8 mg/kg	IV		x		x	
苯達莫司汀	90 mg/m^2	IV		x	x	x	x

莫蘇妥珠單抗治療持續時間和疾病進展後的再治療

【0399】 根據對初始治療的抗腫瘤反應，最初對莫蘇妥珠單抗組合帕羅托珠單抗或莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑有反應或有 SD 的患者可能會受益於超過最初 8 個莫蘇妥珠單抗治療週期的額外週期。

【0400】 將向接受再-治療的患者投予的研究治療劑量和排程由醫療監督員確定，並且是已通過 DLT 評估期先前測試的劑量和排程。初始研究治療的持續時間的方案以及在研究治療的最初 8 個週期之後再治療或繼續研究治療的選擇在圖 9 中描述。下文描述了基於研究治療的性質和時間在具有或不具有帕羅托珠單抗的情況下投予莫蘇妥珠單抗的劑量和排程。

【0401】 對於最初接受莫蘇妥珠單抗組合帕羅托珠單抗的患者（A、B 和 C 組；I、J 和 F 組），除非在 6 個週期完成之前觀察到疾病進展或不可接受的毒性，否則在再治療期間給予帕羅托珠單抗 6 個週期。此外，除非在 8 個週期完成從而停止研究治療前觀察到疾病進展或不可接受的毒性，否則將給予 8 個週期的莫蘇妥珠單抗。在莫蘇妥珠單抗治療 8 個週期後在 PRA 達到 CR 的患者不會接受任何額外週期的莫蘇妥珠單抗，而是根據治療後隨訪排程進行監測。如果在完成組合治療後觀察到疾病進展，並且患者有 ≤ 1 級周圍神經病變，則可以啟動莫蘇妥珠單抗組合帕羅托珠單抗再治療。如果在組合治療完成後觀察到疾病進展，並且患者有持續的 > 1 級周圍神經病變或醫生選擇的其他情況，則可以開始單一藥劑莫蘇妥珠單抗再治療。除非觀察到疾病進展或不可接受的毒性，否則在接受 8 個週期的莫蘇妥珠單抗治療後在 PRA 達到 PR 或保持 SD 的患者可以繼續單一藥劑莫蘇妥珠單抗至多總計 17 個週期。PRA 在第 8 週期結束時（C8D21 ± 1 週）在 A 組和 C 組（以及 I、J 和 F 組，如果遵循 A 組或 C 組給藥方案）的 C9D1 治療之前或在第 9 週期（C9D21 ± 1 週）結束時在 B 組（以及 I、J 和 F 組，如果遵循 B 組給藥方案）的 C10D1 治療之前進行，以

告知研究治療的持續時間。如果完成總計 17 個週期後達到 CR、PR 或 SD，則根據治療後隨訪排程對患者進行監測。如果在額外週期的莫蘇妥珠單抗治療時觀察到疾病進展，則停止研究治療。

【0402】 對於最初接受單一藥劑莫蘇妥珠單抗治療的患者（E 組），除非在 8 個週期完成前觀察到疾病進展或不可接受的毒性，否則給予單一藥劑莫蘇妥珠單抗的初始治療和再治療 8 個週期。如果觀察到疾病進展，則停止研究治療。在治療 8 個週期後在 PRA 達到 CR 的患者接受任何額外週期的莫蘇妥珠單抗，且根據治療後隨訪排程進行監測。如果在完成初始單一藥劑莫蘇妥珠單抗治療後觀察到疾病進展，則可以開始單一藥劑莫蘇妥珠單抗再治療。可以繼續使用莫蘇妥珠單抗治療至少 8 個額外週期。　　除非觀察到疾病進展或不可接受的毒性，否則在接受 8 個週期的治療後在 PRA 達到 PR 或保持 SD 的患者可以繼續單一藥劑的莫蘇妥珠單抗至多總計 17 個週期。PRA 在第 8 週期結束時（C8D21 ± 1 週）在 C9D1 治療之前進行，以告知研究治療的持續時間。如果在 17 個週期的治療後達到 CR、PR 或 SD，則根據治療後隨訪排程對患者進行監測。如果觀察到疾病進展，則停止研究治療。

【0403】 下表 13 中概述了治療後隨訪排程：

表 13. 治療後隨訪排程

評估/程序	治療後隨訪
EORTC QLQ-C30、FACT-Lym 分量表、FACT/GOG-Ntx 和 EQ-5D-5L（D、E、F 組）	每 3 個月
針對性體格檢查	每 3 個月
生命徵象（血壓、脈搏率和體溫）	每 3 個月
ECOG PS	每 3 個月
B 症狀	每 3 個月
腫瘤評估	在 9 個月、12 個月，然後每 6 個月
總 IgA、IgG、IgM	每 6 個月

血液學	每 3 個月 × 2 然後每 6 個月
血清化學	每 3 個月 × 2 然後每 6 個月
骨髓生檢和抽吸	根據需要確認復發
生物標記物的腫瘤生檢（任選的）	在疾病進展時
莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗的血清 PK 樣本和血清 ADA 樣本	一次，≥ 90 天後 研究藥物管理局

ADA = 抗藥抗體；C = 週期；CT = 電腦斷層攝影（掃描）；ECOG PS = 東部腫瘤合作組體能狀況；eCRF = 電子病例報告表；EORTC QLQ-C30 = 歐洲癌症研究和治療組織生活質量-核心 30 問卷；EQ-5D-5L = EuroQol 5-維度，5 級（問卷）；FACT/GOG-Ntx = 癌症治療/婦科腫瘤組-神經毒性的功能評估；FACT-Lym = 癌症治療-淋巴瘤的功能評估（分量表）；GGT = γ-麩胺酸轉移酶；LDH = 乳酸去氫酶；NK = 自然殺手（細胞）；PET = 正子斷層攝影（掃描）；PK = 藥物動力學。

【0404】 排程僅對應於完成或停止研究治療但仍在研究中而沒有疾病進展的患者的訪問時間點。患者按照從研究藥物完成/提前停止訪問計時的此排程進行隨訪。前兩次訪問發生在預定日期的 ± 7 天內，而後續訪問發生在預定日期的 ± 14 天內。其他評估/程序可以在較早的時間點進行，以與腫瘤評估訪問保持一致。進行評估直至疾病復發/進展（在疾病復發/進展發生時的最後一次訪問進行評估）、開始新的抗癌治療或退出研究參與，以先發生者為準。

【0405】 問卷由患者在任何其他研究評估（實驗室採血除外）之前完成。

【0406】 針對性體格檢查僅限於主要相關係統（即心血管、呼吸系統、神經系統和任何可能與腫瘤評估相關的系統 [例如淋巴結、肝臟和脾臟以及與症狀相關的系統]，或潛在藥物相關毒性 [例如，接受帕羅托珠單抗的患者周圍

神經病變的臨床評估]）。基線異常的變化記錄在患者記錄本中。關於不良事件eCRF，將新發或惡化的有臨床意義的異常記錄為不良事件。

【0407】B 症狀包括過去 6 個月不明原因的體重減輕 > 10%、發燒（> 38°C/100.4°F）及/或夜間盜汗。

【0408】使用標準 Lugano 2014 標準，使用基於影像-的評估來評估反應。在 C1D1 後 9 個月（± 1 週）、C1D1 後 12 個月（± 1 週）和之後每 6 個月的隨訪期間，在有或沒有 PET 的情況下進行 CT 掃描，直至疾病進展或研究中止，以先發生者為準。在達到代謝完全反應之前，建議繼續進行 PET 掃描和診斷質量 CT 掃描。任何時候在隨訪期間疑似疾病進展或復發時，都必須進行完整的腫瘤評估，包括使用有或沒有 PET 的 CT 掃描進行放射學評估。掃描是根據提供給所有位點的成像手冊中的指南進行的。

【0409】血液學包括 CBC（包括血紅蛋白、血比容、RBC、WBC）、血小板計數、ANC、絕對淋巴細胞計數和其他細胞。

【0410】化學組（血清）包括鈉、鉀、氯、碳酸氫鹽、葡萄糖、BUN 或尿素、肌酐、鈣、鎂、磷、總膽紅素和直接膽紅素、總蛋白、白蛋白、ALT、AST、ALP、GGT、LDH 和尿酸。

【0411】僅當臨床疑似骨髓疾病復發時才需要進行骨髓檢查（生檢和抽吸形態學）。不成功的骨髓穿刺嘗試不被視為違反規程。對於 DLBCL 患者，PET/CT 掃描可用於評估骨髓受累情況；除非有臨床指徵，否則不需要進行骨髓檢查。

【0412】任選的腫瘤生檢可以在疾病進展時進行，並由研究者自行決定（例如，確認疾病復發或進展或確認替代組織學診斷）。腫瘤組織樣本由石蠟塊（較佳）或至少 20 個未染色載玻片中的代表性腫瘤標本組成。

【0413】遵循所描述的再治療規則，允許在有或沒有帕羅托珠單抗的情況下使用莫蘇妥珠單抗進行額外輪次的再治療。

【0414】如果初始治療的最後一劑和再治療的第一劑（包括分步劑量）之間的時間 ≥ 6 週，則按照先前的排程（包括 1 週期雙步分級）投予莫蘇妥珠單抗。如果初始治療的最後一劑和再治療的第一劑（包括分步劑量）之間的時間 < 6 週，則莫按照先前排程第 2 週期劑量每 21 天投予蘇妥珠單抗；不需要莫蘇妥珠單抗雙步分級。

入選標準

【0415】患者符合以下標準：

- 簽署知情同意書
- 簽署知情同意書年齡 ≥ 18 歲
- 根據研究者的判斷，能夠依從研究方案和程序
- ECOG PS 為 0、1 或 2
- 預期壽命至少 12 週
- 根據 2016 年 WHO 淋巴腫瘤分類，從以下診斷經組織學證實為 FL 或 DLBCL：
  - FL（包括原位濾泡瘤和十二指腸型 FL）
  - 小兒型 FL
  - DLBCL，未另作規定 (NOS)（包括生發中心 B-細胞類型和活化 B 細胞類型）
  - 富含 T 細胞/組織細胞的大 B 細胞淋巴瘤
  - 具有 *MYC* 和 *BCL-2* 及/或 *BCL-6* 重排的高惡性度 B 細胞淋巴瘤
  - EBV+ DLBCL, NOS
  - HHV8+ DLBCL, NOS

- 高惡性度 B 細胞淋巴瘤，NOS
- 間變性淋巴瘤激酶 (ALK)+ 大 B 細胞淋巴瘤

• 必須接受過至少一種先前的全身治療方案，其中包含針對 DLBCL 或 FL 的抗 CD20-定向療法。患者已經復發或對如下定義的先前治療方案變得難治：

- R/R FL
  - 在記錄的反應歷史（CR、未確認 的 CR [CRu] 或 PR）從完成方案起持續 ≥ 6 個月後復發到先前的方案
  - 對任何先前的治療方案均難治，定義為對先前的治療無反應，或在完成最後一劑治療後 6 個月內出現進展
  - 3b 級 FL 患者不符合納入 FL 擴展小組的條件。
- R/R DLBCL
  - 在記錄的反應歷史（CR、CRu 或 PR）從完成方案起持續 ≥ 6 個月後復發到先前的方案
  - 對任何先前的治療方案均難治，定義為對先前的治療無反應，或在完成最後一劑治療後 6 個月內出現進展
  - 轉化的 FL 是參與 DLBCL 小組的合格診斷，但必須針對轉化的 FL 標準療法是 R/R。

    申辦人可以保留限制參與研究的轉化的 FL 患者數量的選擇權。
  - 3b 級 FL 是參與 DLBCL 小組的合格診斷，但必須針對侵襲性 NHL 標準療法是 R/R。

    申辦者可以保留限制參與研究的 3b 級 FL 患者數量的選擇權。

- 可測量的疾病，定義為至少一個二維可測量的淋巴結病灶，其最長尺寸定義為 > 1.5 cm，或至少一個二維可測量的結外病灶，定義為最長尺寸 > 1.0 cm
- 必須提供初始組織病理學診斷的病理報告和進入研究前的最新組織病理學診斷。

轉化的 FL 患者還必須提供疾病轉化時的病理報告。

如果完成，將提供在初始診斷時對組織進行的所有測試的結果，該等測試包括但不限於評估起源細胞、*BCL2* 和 *MYC* 異常的測試。

- 腫瘤可進行生檢
- 先前抗癌治療的不良事件解決為 ≤ 1 級
- 實驗室值如下：

肝功能

- AST 和 ALT ≤ 2.5 × ULN。
- 總膽紅素 ≤ 1.5 × ULN

有吉爾伯特症候群病史且總膽紅素升高伴有間接膽紅素升高的患者符合條件。

血液學功能

- 在研究治療的第一劑量前 14 天內未輸血的血小板計數 ≥ 75,000/mm^3
- ANC ≥ 1000/mm^3
- 研究治療的第一劑量前 21 天內未輸血的總血紅蛋白 ≥ 10 g/dL
- 在不存在治療性抗凝的情況下，INR > 1.5 × ULN

- 在不存在治療性抗凝的情況下，PTT 或 aPTT ≤ 1.5 × ULN。
- 由於 NHL 廣泛的骨髓受累及/或疾病相關的血細胞減少症（例如免疫性血小板減少症）而不符合血液學功能標準的患者可以在與醫療監督員討論並批准後納入研究

- 藉由 Cockroft-Gault 方法或其他機構標準方法，例如，基於核醫學腎掃描，血清肌酐 ≤ ULN 或估計肌酐 CL ≥ 60 mL/min
- 對於有生育能力的女性：同意禁欲 (避免異性性交) 或使用避孕措施，並且同意不捐贈卵子
- 對於男性而言：同意保持禁慾 (避免異性性交) 或使用避孕套，並且同意不捐贈精子

排除標準

【0416】符合以下任何標準的患者被排除：

- 無法遵守協議規定的住院和活動限制
- 懷孕或哺乳，或在研究期間或打算在最後一劑莫蘇妥珠單抗後 3 個月內、最後一劑帕羅托珠單抗後 12 個月、最後一劑利妥昔單抗後 12 個月、最後一劑苯達莫司汀後 3 個月、以及最後一劑托珠單抗後 3 個月（如適用）內懷孕。

有生育能力的女性必須在開始研究治療之前的 7 天內血清妊娠試驗結果呈陰性。

- 先前使用莫蘇妥珠單抗或其他 CD20 定向雙特異性抗體治療
- 先前使用帕羅托珠單抗治療
- 當前 > 1 級周邊神經病變

- 研究治療的第一劑量前 4 週內使用過任何單株抗體、放射免疫結合物或 ADC
- 在研究治療的第一劑量之前的 4 週內或藥物的 5 個半衰期（以較短者為準）內使用任何化學治療劑進行治療，或使用任何其他抗癌劑（研究性或其他方式）進行治療
- 在研究治療的第一劑量前 2 週內接受過放射治療

如果患者在第一研究治療投予前 4 週內接受過放射治療，則患者必須在放射照野外有至少一個可測量的病灶。僅有一個可測量的病灶且先前接受過照射但隨後出現進展的患者符合條件。

- 第一研究治療投予前 100 天內自體 SCT
- 在第一研究治療投予前 30 天內接受過 CAR-T 療法的先前治療
- 目前符合 R/R DLBCL、R/R 轉化的 FL 或 R/R 3b 級 FL 患者自體 SCT 的資格
- 先前的同種異體 SCT
- 先前的實體器官移植
- 有確診進行性多灶性白質腦病 (PML) 病史的患者
- 對單株抗體治療（或重組抗體相關融合蛋白）的嚴重過敏或過敏反應史
- 可能影響方案依從性或結果解釋的其他惡性腫瘤病史

允許有經根治性治療的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌或宮頸原位癌病史的患者。

如果惡性腫瘤在第一研究治療投予前 2 年內處於反應期而未治療，則也將允許患有已接受治愈性治療的惡性腫瘤患者。

- 當前或過去的 CNS 淋巴瘤病史

- 當前或過去的 CNS 疾病史，諸如中風、癲癇、CNS 血管炎或神經退行性疾病

允許有中風病史並且在過去 2 年內沒有中風或短暫性腦缺血發作，並且根據研究者的判斷沒有殘留的神經功能缺損的患者。

有癲癇病史且在過去 2 年內沒有癲癇發作但未接受任何抗癲癇藥物治療的患者僅允許進入擴展小組。

- 重大心血管疾病，諸如紐約心臟協會 III 或 IV 類心髒病、過去 6 個月內的心肌梗塞、不穩定性心律失常或不穩定性心絞痛
- 嚴重的活動性肺病（例如支氣管痙攣及/或阻塞性肺病）
- 研究登記時已知活性細菌、病毒、真菌、分枝桿菌、寄生蟲或其他感染（不包括甲床真菌感染），或在第一研究治療投予前 4 週內需要 IV 抗生素治療或住院治療（與抗生素療程完成有關）的任何重大感染發作
- 已知或疑似慢性活性 EBV 感染
- 在第一研究治療投予前 4 週內的最近重大手術

允許協議規定的程序（例如，腫瘤生檢和骨髓生檢）。

- 慢性B型肝炎感染的陽性檢測結果（定義為B型肝炎表面抗原 [HBsAg] 血清學陽性）

如果在篩選時無法檢測到 HBV DNA，則可能包括隱匿性或既往B型肝炎感染（定義為陽性總B型肝炎核心抗體和陰性 HBsAg）的患者。這些患者必須願意接受每月的 DNA 檢測和適當的抗病毒治療。

- 急性或慢性 HCV 感染

HCV 抗體陽性的患者必須藉由 PCR 檢測為 HCV 陰性才有資格參加研究。

- HIV 感染的陽性血清學檢測結果

- 在第一劑量的研究治療投予之前 4 週內投予減毒活疫苗，或預期研究期間將需要這種減毒活疫苗

在接受研究治療期間和最後劑量後，患者不得接受減毒活疫苗（例如 FluMist®），直至 B 細胞恢復到正常範圍。應在第一劑量的研究治療前至少 4 週給予滅活疫苗或類毒素，以產生足夠的免疫力。

滅活流感疫苗應僅在本地流感季節進行。

研究人員應審查被考慮參加本研究的潛在研究患者的疫苗接種狀況，並在研究前遵循美國疾病控制和預防中心關於成人接種任何其他非活疫苗以預防傳染病的指南。

- 自身免疫性疾病的病史，包括但不限於重症肌無力，肌炎，自身免疫性肝炎，系統性紅斑性狼瘡，類風濕性關節炎，炎症性腸病，與抗磷脂症候群、Wegener 肉芽腫病、Sjögren 症候群、Guillain-Barré 症候群相關血栓形成，多發性硬化症，血管炎或腎小球腎炎

具有對穩定劑量的甲狀腺替代激素產生自身免疫相關甲狀腺功能減退病史的患者可能具有資格。

接受胰島素治療的 1 型糖尿病受控患者有資格進行研究。

有疾病相關免疫性血小板減少性紫癜、自身免疫性溶血性貧血或其他穩定的自身免疫性疾病病史的患者，經醫療監督員審查和批准後，可能具有資格。

- 在第一劑量的研究治療前 2 週內接受全身免疫抑制藥物（包括但不限於環磷醯胺、硫唑嘌呤、甲胺蝶呤、沙利度胺和抗腫瘤壞死因子藥劑），皮質類固醇治療 ≤ 10 毫克/天強體松或同等治療除外

與醫療監督員討論並批准後，接受急性、低劑量、全身性免疫抑制劑藥物（例如，用於噁心或 B 型症狀的地塞米松的單次劑量）的患者可入組研究。

允許使用吸入性皮質類固醇。

允許使用礦皮質素治療直立性低血壓。

允許使用生理劑量的皮質類固醇治療腎上腺功能不全。

- 肝臟疾病的臨床顯著病史，包括病毒性肝炎或其他肝炎，當前酗酒或肝硬化。
- 根據研究者或醫療監督員的判斷，妨礙患者安全參與和完成研究，或可能影響遵守方案或解釋結果的任何嚴重的醫學狀況或臨床實驗室檢查異常

投予方法

【0417】根據指定的治療方案，莫蘇妥珠單抗與帕羅托珠單抗組合或作為單一藥劑藉由 IV 輸注投予。莫蘇妥珠單抗被投予水分-充足的患者。由地塞米松 20 mg IV 或甲基培尼皮質醇 80 mg IV 組成的皮質類固醇預先用藥在投予每種莫蘇妥珠單抗劑量前 1 小時投予。此外，在投予莫蘇妥珠單抗之前，可以按照標準機構慣例投予口服乙醯胺基酚（acetaminophen）或撲熱息痛（paracetamol）（例如，500-1000 mg）及/或 50-100 mg 苯海拉明的預先用藥。最初，在 4 小時 ± 15 分鐘內輸注莫蘇妥珠單抗。對於經歷輸注相關症狀的患者，可減慢或中斷輸注。各莫蘇妥珠單抗劑量之後，觀察患者至少 90 分鐘，是否有發燒、發冷、僵直、低血壓、噁心或其他 IRR 徵象和症狀。在沒有輸注相關不良事件的情況下，在諮詢醫療監督員後。第 2 週期（A 組和 E 組）或第 3 週期（B 組和 C 組）及以後的莫蘇妥珠單抗的輸注時間可減少至 2 小時（± 15 分鐘）。

【0418】根據指定的治療方案，將帕羅托珠單抗與莫蘇妥珠單抗或苯達莫司汀和利妥昔單抗組合藉由 IV 輸注投予。每個患者的帕羅托珠單抗劑量為 1.8 mg/kg。每個患者的帕羅托珠單抗總劑量取決於患者在 C1D1 時（或在 C1D1 前 96 小時內）的體重。如果在給定治療週期的第 1 天之前 96 個小時內患者的體重相對於篩查過程中達成之體重增加或減少 > 10%，則使用新的體重來計算劑量。觸髮劑量調整的體被視爲將來劑量調整的新參考體重。所有後續劑量均相應地進行修改。初始劑量在 90 (± 10) 分鐘內投予水分充足的患者。在投予帕羅托珠單抗之前，可以向個體患者投予預先用藥（例如，按照機構標準慣例，500-1000 mg 口服乙醯胺苯酚或對乙醯胺酚以及 50-100 mg 苯海拉明）。主治醫生可酌情允許投予皮質類固醇。初始劑量之後，觀察患者 90 分鐘，是否有發燒、發冷、僵直、低血壓、噁心或其他與輸注相關的症狀。如果對於先前輸注耐受良好，則可在 30 (± 10) 分鐘內投予後續劑量的帕羅托珠單抗，然後在輸注後進行 30 分鐘的觀察期。帕羅托珠單抗輸注結束與莫蘇妥珠單抗輸注開始之間的時間間隔為至少 60 分鐘。

【0419】將利妥昔單抗與帕羅托珠單抗和苯達莫司汀組合藉由靜脈輸注投予。利妥昔單抗 375 mg/m^{2}藉由 IV 輸注投予。不允許對利妥昔單抗進行劑量調整。利妥昔單抗投予在其他研究治療投予前至少 30 分鐘完成。如果患者的 IRR（高腫瘤負荷或高周邊淋巴球計數）風險增加，則利妥昔單抗的輸注可分兩天進行。如果需要，對於在輸注利妥昔單抗期間發生不良事件的患者，第二天可以繼續投予利妥昔單抗。如果將利妥昔單抗的劑量分 2 天給藥，那麼兩次輸注皆必須與適當預先用藥同時進行並且以第一輸注速率進行。所有利妥昔單抗輸注均在口服對乙醯胺基酚（例如 650-1000 mg）和抗組織胺藥，諸如鹽酸苯海拉明（50-100 mg）的預先用藥後、每次輸注開始前 30-60 分鐘（除非有禁忌症）投予。研究人員可自行決定是否允許使用額外醣皮質激素（例如，100

mg IV 強體松或潑尼松龍或等效物）。對於先前輸注時未出現輸注相關症狀的患者，研究者可自行省略後續輸注時的預先用藥。在治療期間，利妥昔單抗必須在可以立即使用完整的緊急復甦設施的環境中投予患者。利妥昔單抗透過專用線作為慢速 IV 輸注投予。IV 輸注泵（諸如 Braun Infusomat Space）用於控制利妥昔單抗的輸注速度。第一次輸注結束後， IV 管線或中心靜脈導管留在原位 ≥ 2 小時，以便在必要時投予 IV 藥物。

【0420】 將苯達莫司汀與帕羅托珠單抗和利妥昔單抗組合藉由 IV 輸注投予。苯達莫司汀劑量為 90 mg/m^2 IV，連續兩天超過 60 分鐘。苯達莫司汀的投予在任何利妥昔單抗和帕羅托珠單抗投予之後進行。可以根據機構指南使用止吐藥進行預先用藥。根據美國臨床腫瘤學會指南或每個位點的機構標準，顆粒性白血球群落-刺激因子 (G-CSF) 可在每個治療週期中作為初級預防投予。

【0421】 必要時投予托珠單抗。任何過量或不正確的托珠單抗投予都會在研究藥物管理局 eCRF 中註明。在不良事件 eCRF 上記錄與用藥過量或研究藥物投予不正確有關的不良事件。

評估與監測

【0422】 在整個研究過程中，密切監測患者的安全性和耐受性。為 FL 患者收集在診斷和入組時達成的 FLIPI 和 FLIPI2 臨床因素。為 DLBCL 或轉化的 FL 患者收集診斷和入組時的 IPI 臨床因素。在篩查時記錄所有可評估或可量測的疾病，並在隨後的每次腫瘤評估中重新評價。IRC 和研究者根據體格檢查、CT 掃描、PET-CT 掃描和骨髓檢查（如果適用）使用 Lugano 2014 標準評估反應。

【0423】 在篩選、中期反應評估和 PRA 訪問時需要進行 PET 和診斷質量 CT 掃描。此外，如果在 PRA 之前疑似疾病進展或復發，則使用 Lugano 2014 標准進行 PET 和診斷質量 CT 掃描以進行腫瘤評估，從而評估對研究治療的總

體反應。PET-CT 掃描包括顱底至大腿中部。在臨床上適當時進行全身 PET-CT 掃描。口腔和 IV 攝影 CT 掃描包括胸部、腹部和盆腔掃描；如果有臨床指徵，則進行頸部 CT 掃描。僅在本地監管機構要求時，用於反應評估的 CT 掃描可能僅限於先前涉及的領域。除非醫學上禁忌作為基線神經系統評估的一部分，否則所有患者都會達成使用釓攝影劑的基線腦部 MRI。

【0424】 在篩選 FL 患者進行分期時需要進行骨髓檢查。對於 DLBCL 患者，篩查 PET/CT 掃描可用於評估骨髓受累情況；除非有臨床指徵，否則不需要進行骨髓檢查。可在研究治療開始前 28 天內達成篩查骨髓。此外，基於 CT 反應的 CR 定義需要清除先前浸潤的骨髓。骨髓檢查包括形態學生檢和局部血液學抽吸（局部血流研究是任選的）。如果篩查時或在復發或轉化時（如果疑似骨髓受累）出現骨髓浸潤，則需要在 PRA 訪問時對基於 CT 反應達到 CR 的患者進行重複骨髓檢查。在具有 PR 且持續骨髓侵犯的患者中，可能需要進行後續之骨髓檢查以在後來的時間點針對基於 CT 的反應確認 CR。對於 DLBCL 患者，PET/CT 掃描可用於評估骨髓受累情況；且除非有臨床指徵，否則不需要重複骨髓檢查。

實驗室、生物標記及其他生物樣本

【0425】 腫瘤組織和血液中的探索性生物標記物研究可能包括但不限於分析與腫瘤免疫生物學相關的基因或基因特徵、與對莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗的反應相關的預後或預測標記物、與免疫細胞及其亞群的 T 細胞活化、定位、和活化狀態相關的標記物，並且可能涉及 DNA 提取、循環腫瘤 DNA 或 RNA、體細胞突變分析和下一代測序 (NGS) 的使用。用於探索性分析的測定包括但不限於 IHC、免疫螢光和 RNA 測序。基於臨床和非臨床資料，可以評估其他探索性生物標記物。

【0426】將接受以下實驗室檢查的樣本送至研究中心的本地實驗室進行分析：

- 血液學：CBC（包括血紅蛋白、血比容、RBC、WBC）、血小板計數、ANC、絕對淋巴細胞計數和其他細胞
- 凝血：aPTT、PT、INR 和纖維蛋白原（例如，在監測全身性免疫活化事件（例如 MAS/HLH、嚴重 CRS）時收集）
- 定量 Igs（IgA、IgG 和 IgM）
- 血清化學：鈉、鉀、氯化物、碳酸氫鹽、葡萄糖、BUN 或尿素、肌酐、鈣、鎂、磷、總膽紅素和直接膽紅素、總蛋白、白蛋白、ALT、AST、ALP、γ-麩胺酸轉移酶、LDH 和尿酸
- β-2 微球蛋白
- C 反應蛋白
- 血清鐵蛋白
- 病毒血清學和檢測（例如B型肝炎（HBsAg、B型肝炎表面抗體 [HBsAb] 和B型肝炎核心抗體 [HBcAb]；如果血清學結果不能排除急性或慢性 HBV 感染，則藉由 PCR 檢測 HBV DNA [www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/serologicchartv8.pdf]），HCV 抗體；如果患者為 HCV 抗體陽性，則藉由 PCR 檢測 HCV RNA，及/或使用周邊血樣本藉由定量 PCR 檢測 EBV 和 CMV，HIV 血清學）
- 妊娠試驗
- 所有有生育能力的婦女在篩選時（在 C1D1 前 7 天內）進行血清妊娠試驗。在指定的後續訪視中進行尿液或血清妊娠試驗。如果尿液妊娠試驗結果呈陽性，則必須藉由血清妊娠試驗進行確認。

- 將用於以下實驗室測試之樣本送至一個或幾個中心實驗室，或者送至試驗委託者或指定人員處進行分析：
- 用於流式細胞術和 PBMC 分離的全血樣本
- 血漿（例如，對於細胞激素，包括但不限於 IL-6 和 IFN-γ、循環 CD20）用於評估微小殘留疾病狀態（僅限擴展小組）
- 使用經驗證的 PK 測定法來測量莫蘇妥珠單抗、帕羅托珠單抗、利妥昔單抗、奧濱尤妥珠單抗及/或托珠單抗濃度的血清樣本
- 帕羅托珠單抗 acMMAE 和未結合 MMAE 的鋰血漿，使用經驗證的 PK 測定
- 採集血液樣本進行病毒感染檢測，用於定量 PCR 檢測病毒感染，該病毒感染可能包括但不限於 EBV 和 CMV
- 使用經驗證的測定法來測量針對莫蘇妥珠單抗、帕羅托珠單抗及/或托珠單抗的 ADA 的血清樣本
- 來自安全可及的腫瘤部位的腫瘤生檢（即，根據研究者的評估，沒有不可接受的主要手術並發症風險）。較佳的是經由切除式、空芯針生檢或切除式、切開式、鑽取式或鉗取式生檢收集樣本。標本必須包含足夠的可評估腫瘤細胞（切除生檢 ≥ 20%，且核心生檢 ≥ 50%）。在以下時間點需要進行腫瘤生檢：預處理、治療中和再治療。

統計

【0427】 人口統計學和基線特徵，諸如年齡、性別、種族/民族、惡性腫瘤的持續時間和基線 ECOG PS 藉由使用連續變量的均值、標準差、中位數和範圍以及分類變量的比例進行總結。所有總結均按治療組和劑量水平整體呈現。

療效分析

【0428】 主要療效終點是由 IRC 評估的 PRA PET-CT 掃描測定的 CR 率。主要分析是對 R/R DLBCL 小組中被分配接受莫蘇妥珠單抗組合帕羅托珠單抗治療的患者（J 組）和 R/R FL 小組中被分配接受莫蘇妥珠單抗組合帕羅托珠單抗治療的患者（I 組）的 CR 率的估計。

【0429】 對於 DLBCL II 期隨機擴展小組，主要分析是由 IRC 在隨機接受帕羅托珠單抗組合苯達莫司汀和利妥昔單抗治療的患者（D 組）和隨機接受莫蘇妥珠單抗組合帕羅托珠單抗治療的患者（F 組）中評估的在 PRA 下 CR 率的估計。為了分離莫蘇妥珠單抗的個體貢獻，次要分析是在 R/R DLBCL 小組中隨機接受單用莫蘇妥珠單抗治療的患者（E 組）在 PRA 下的 CR 率的估計，以及 E 組和 F 組之間 CR 率的差異。對於治療組中的 20、40 或 80 個患者，用於估計真實 CR 率的 95% 精確 Clopper-Pearson 置信區間 (Cis) 的誤差幅度分別不超過 ±24.3%、± 16.7% 或 ± 11.6%。20、40 和 80 樣本量的詳細 CI 和 30% 至 80% 的觀察 CR 在下表 14 中概述。

表 14. 基於 20、40 和 80 個患者的樣本量，觀察到的 CR 率的 Clopper-Pearson 精確 95% 置信區間

觀察到的 CR 率	CR 患者數量（率的 95% CI）		
	N = 20	N = 40	N = 80
80%	16 (56.3%, 94.3%)	32 (64.4%, 90.9%)	64 (69.6%, 88.1%)
75%	15 (50.9%, 91.3%)	30 (58.8%, 87.3%)	60 (64.1%, 84.0%)
70%	14 (45.7%, 88.1%)	28 (53.5%, 83.4%)	56 (58.7%, 79.7%)
65%	13 (40.8%, 84.6%)	26 (48.3%, 79.4%)	52 (53.5%, 75.3%)
60%	12 (36.1%, 80.9%)	24 (43.3%, 75.1%)	48 (48.4%, 70.8%)
55%	11 (31.5%, 76.9%)	22 (38.5%, 70.7%)	44 (43.5%, 66.2%)

50%	10 (27.2%, 72.8%)	20 (33.8%, 66.2%)	40 (38.6%, 61.4%)
45%	9 (23.1%, 68.5%)	18 (29.3%, 61.5%)	36 (33.8%, 56.5%)
40%	8 (19.1%, 63.9%)	16 (24.9%, 56.7%)	32 (29.2%, 51.6%)
35%	7 (15.4%, 59.2%)	14 (20.6%, 51.7%)	28 (24.7%, 46.5%)
30%	6 (11.9%, 54.3%)	12 (16.6%, 46.5%)	24 (20.3%, 41.3%)

CR = 完全反應

安全性分析

【0430】關於安全性評估，提出了點估計。表 15 提供了在 20、40 和 80 個患者中看到至少一個不良事件的概率，真實不良事件頻率範圍為 1% 至 20%。

表 15. 基於 20、40 和 80 個患者的樣本量的安全訊號檢測概率

真實基礎概率 AE 的	在 20 個患者中觀察到至少 1 次 AE 的概率	在 40 個患者中觀察到至少 1 次 AE 的概率	在 80 個患者中觀察到至少 1 次 AE 的概率
1%	18%	33%	55%
5%	64%	87%	98%
10%	88%	99%	> 99%
15%	96%	> 99%	> 99%
20%	99%	> 99%	> 99%

AE = 不良事件。

藥物動力學分析

【0431】將莫蘇妥珠單抗的個體和平均血清濃度與時間資料製成表格並按劑量水平作圖。總結了莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗的 C_{max} 和 C_{min}。對於採用密集 PK 採樣方案的患者，視情況而定根據收集的資料計算額外 PK 參數，包括面積 AUC、CL 和 V_{ss}。這些參數的估計值被製成表格並匯總。在適用的情況下，匯總了利妥昔單抗的血清穀值和最大濃度，視情況而定並在資料允許的

情況下進行。可以考慮房室、非-房室及/或群體方法。總結了接受過先前利妥昔單抗或 奧濱尤妥珠單抗治療的患者的劑量前利妥昔單抗和奧濱尤妥珠單抗濃度。可以視情況而定進行額外 PK 分析。

免疫原性分析

【0432】 在使用莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗治療之前、期間和之後，採用經過驗證的篩選、滴定和確證測定來評估 ADA。免疫原性分析群體由具有至少一項 ADA 評估的所有患者組成。如果患者在所有時間點均呈 ADA 陰性，則認為患者對 ADA 呈陰性。如果患者在基線時呈 ADA 陽性，但沒有任何基線後效價至少比基線樣本的效價高 4 倍的基線後樣本，則認為患者未受治療影響。如果患者在基線時呈 ADA 陰性或資料缺失，然後在研究藥物給藥後出現 ADA 應答，則認為患者具有治療誘導的 ADA 應答。如果患者在基線時呈 ADA 陽性並且一個或多個基線後樣本的效價至少比基線樣本的效價高 4 倍（即至少 0.60 效價單位），則認為患者俱有治療增強的 ADA 應答。可以視情況評估 ADA 狀態與安全性、療效、PK 和生物標記物終點之間的關係，並經由亞組分析以描述性方式進行報告。

生物標記分析

【0433】 對與腫瘤和疾病生物學相關的生物標記物以及帕羅托珠單抗和莫蘇妥珠單抗的作用機制進行了探索性分析。探索候選生物標記物與 PET-CT CR 率及療效和安全性的其他量度（有治療和無治療）之間的關聯，以分別評估潛在的預測和預後價值。使用單變量及/或多變量統計方法（諸如 Cox 回歸和邏輯回歸）評估基線預後特徵（包括 NHL 亞型和突變譜）對療效的影響。探索性 PD 分析可能包括對細胞激素、T 細胞活化和增殖、NK 細胞、B 細胞的評估以及對腫瘤組織和血液中生物標記物的其他評估（如果可用）。

實例 3. 莫蘇妥珠單抗 (BTCT4465A) 劑量遞增研究組合帕羅托珠單抗在 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤患者（A 組）中的安全性、耐受性、藥物動力學和療效

【0434】 A 組（如上所述）的劑量遞增正在進行中，其中莫蘇妥珠單抗和帕羅托珠單抗的組合在第 1 週期開始，並且莫蘇妥珠單抗在 C1D1 (1 mg)、C1D8 (2 mg) 和 C1D15（小組 A1 中為 9 mg，小組 A2 中為 20 mg，且小組 A3 中為 40 mg）時藉由 IV 輸注使用第 1 週期遞增 IV 給藥方案來投予。此外，在小組 A4 中，莫蘇妥珠單抗在 C1D1 (1 mg)、C1D8 (2 mg) 和 C1D15 (60 mg) 時以第 1 週期遞增劑量投予，然後在第 2 週期的第 1 天投予 60 mg，且在第 3 週期及以後的第 1 天投予 30 mg。已將 A 組（第 1 週期遞增 IV 給藥）的最大評估劑量 (MAD) 確定為 1/2/60/30 mg 莫蘇妥珠單抗；在臨床截止日期 (CCOD) 時，該給藥小組（小組 A4）的招募仍在進行中。尚未確定推薦的 II 期劑量 (RP2D)。未達到最大耐受劑量 (MTD)。患者特徵總結在下表 16 中。

表 16. 莫蘇妥珠單抗劑量遞增研究中的患者特徵（A 組）

中位年齡，年 (範圍)	70 (38 - 81)
男性，n (%)	11 (50%)
基線時的 ECOG 評分，n (%)	
0	10 (45.5%)
1	12 (54.5%)
2	0
研究開始時的 NHL 組織學，n (%)	
新發彌漫型大 B 細胞淋巴瘤	12 (54.5%)
由 FL (trFL) 引起的 DLBCL	4 (18.2%)
FL 3B 級	3 (13.6%)
FL 1-3A 級	3 (13.6%)
先前治療線數，中位數（範圍）	3 (1 - 10)
僅 1 個先前線，n (%)	4 (18.2%)

對最新先前方案的難治狀態，n (%) 難治 復發	17 (77.3%) 5 (22.7%)
對任何先前 CD20 方案的難治狀態，n (%) 難治 復發	19 (86.4%) 3 (13.6%)
先前 CAR-T 療法，n (%)	7 (31.8%)
自上次治療以來的時間（月），中位數（範圍） < 3 個月，n (%)	6.3 (0.3 - 72) 9 (40.9%)
自上次 CD20 治療以來的時間（月），中位數（範圍）	8.8 (1.3 - 69)
大塊病灶，至少一個病灶，≥ 10 cm，n (%)	1 (4.5%)
研究開始時的安娜堡（Ann Arbor）階段 I II III IV	 1 (4.5%) 3 (13.6%) 9 (40.9%) 9 (40.9%)

【0435】截至 CCOD，已報告了 3 級新發房顫的 1 劑量限制性毒性 (DLT)。所有 22 個安全性可評估患者都經歷了至少 1 個任何級別的不良事件 (AE)。在 18 個患者 (82%) 中報告了由研究者評估的與莫蘇妥珠單抗相關的總計 108 個 AE。五個患者 (23%) 經歷了至少嚴重不良事件 (SAE)。三個患者均出現 AE，均具有致命結果（5 級惡性疾病進展、5 級心臟驟停和 5 級呼吸衰竭），均與莫蘇妥珠單抗治療無關。截至 CCOD，被認為與莫蘇妥珠單抗相關的最常見 AE 是疲勞，發生在 8 個 (36%) 安全性可評估患者中，其次是嗜中性白血球計數下降，發生在 6 個患者 (27%) 中，且然後是腹瀉、噁心、瘙癢和發熱，各發生在四個患者 (18%) 中。此外，6 個患者 (27%) 出現感染，且 2 個患者 (9%) 出現 CRS，均為 1 級。首次 CRS 發作的中位時間為 2 天，且中位 CRS

持續時間為 1 天。所有 CRS 均使用退熱藥治療，並且未給予托珠單抗。此外，在研究中的 22 個患者中，任何人都沒有發生免疫效用細胞相關神經毒性症候群 (ICANS) 事件。與莫蘇妥珠單抗相關的所有 AE 的詳細訊息可以在圖 10 中找到。

【0436】 在 19 個患者 (86.4%) 中報告了由研究者評估的與帕羅托珠單抗相關的總計 109 個 AE。截至 CCOD，被認為與帕羅托珠單抗相關的最常觀察到的 AE 是疲勞，發生在 8 個 (36%) 安全性可評估患者中，其次是嗜中性白血球計數減少，發生在 7 個患者 (32%) 中，然後是噁心，發生在 6 個患者 (27%) 中，其次是腹瀉和周圍感覺神經病變，均發生在 4 個患者 (18%) 中。與帕羅托珠單抗相關的所有 AE 的詳細訊息可以在圖 11 中找到。

【0437】 使用莫蘇妥珠單抗劑量遞增組合帕羅托珠單抗 (1.8 mg/kg IV)（A 組）的治療療效總結在下表 17 中。為了測定下面的反應率，PET-CT 結果在可用時使用，且如果 PET 掃描不可用，則使用僅 CT 結果。侵襲性 NHL 包括新發 DLBCL、轉化的 FL 和 3b 級 FL。CAR-T 後患者是在第一研究治療（例如，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體及/或抗 CD79b 抗體藥物結合物；例如，莫蘇妥珠單抗及/或帕羅托珠單抗）投予之前至少 30 天，用 CAR-T 療法治療的患者。

表 17.莫蘇妥珠單抗劑量遞增 +帕羅托珠單抗研究中患者的反應率

反應率，n (%)	**所有患者 (N = 22)**	**所有侵襲性 NHL (aNHL) 患者 (n = 19)**	**CAR-T 後患者（n = 7）**	**所有 FL 患者 (N = 3)**
總體反應率 (95% CI)	**15 (68%)** (45, 86)	**12 (63%)** (38, 84)	**4 (57%)** (18, 90)	**3 (100%)** (29, 100)
完全反應率 (95% CI)	**12 (55%)** (32, 76)	**9 (47%)** (25, 71)	**2 (29%)** (4, 71)	**3 (100%)** (29, 100)

實例 4. 抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體組合抗 CD79b (SN8v28)-MC-vc-PAB-MMAE（帕羅托珠單抗）與單獨抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體、抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體組合帕羅托珠單抗（非 ADC 抗 CD79b 抗體）、gD-vcMMAE（具有與帕羅托珠單抗相同的連接子和有效載荷的非靶向 ADC）或與游離有效載荷 MMAE 的體外研究。

材料與方法

【0438】 抗 CD20/抗 CD3 (2H7v16/38E4.v1) 以 4.86 mg/mL 濃度的液體形式提供。帕羅托珠單抗，批號 DCDS4501A，以 10 mg/mL 濃度的液體形式提供。帕羅托珠單抗抗體，批號 PUR22571，以 20.4 mg/mL 濃度的液體形式提供。gD-vcMMAE，批號 CNJ4680，以 9.26 mg/mL 濃度的液體形式提供。使用前，將上述所有材料儲存在冰箱中，冰箱被設置成保持 4°C-8°C MMAE 的溫度範圍，批號 G00060245.1-8，以 1 mM 濃度的 DMSO 液體形式提供；使用前，將其儲存在 -20°C 的冰箱中。

【0439】 藉由 Ficoll® 密度梯度離心（GE Healthcare Bio Sciences; Pittsburgh, PA）從健康供體的全血製備人周邊血單核細胞 (PBMC)。分離後，將 PBMC 重新懸浮在測定培養基（補充有 10% 熱滅活胎牛血清的 RPMI 1640）中，並以 3.0×10^5 個細胞/孔分配到 96 孔 U 底組織培養板中，體積為 50 µL。孵育 1 小時後，將 50 µL 每種處理的系列稀釋液加入板中，並在 37°C 下再孵育 20 小時。在此孵育之後，將培養物上清液留出以使用具有 Luminex® 技術的人細胞激素 MILLIPLEX® 測定 (MilliporeSigma; Burlington, MA) 進行分析。剩餘細胞用來自 BioLegend (San Diego, CA) 的抗 CD4-APC/Fire750（選殖株 RPA-T4）、抗 CD8a-BV421（選殖株 RPA-T8）、抗 CD14-FITC（選殖株 HCD14）、抗 CD25-APC（選殖株 BC96）染色，和抗 CD69-PE（選殖株 FN50）染色 30 分鐘。兩次洗滌步驟後，將細胞重新懸浮在含有 7-胺基放線菌

素 D（7 AAD；BioLegend）、0.5% 牛血清白蛋白和 0.05% 疊氮化鈉的磷酸鹽緩衝生理食鹽水 (PBS) 中。流式細胞術在配備有用於資料採集的 BD FACSDiva® 軟體（BD Biosciences; San Jose, CA）的 BD FACSymphony® 流式細胞儀上進行。使用 FlowJo 軟體 (FlowJo, LLC; Ashland, OR) 分析達成的資料。藉由計算 CD8+/CD69+/CD25+ 細胞在總 CD8+T 細胞中的百分比來量化 CD8+T 細胞的活化。

結果

【0440】 在 I 期臨床試驗中，相較於單獨使用莫蘇妥珠單抗而言，接受帕羅托珠單抗和莫蘇妥珠單抗組合治療的患者表現出較少的細胞激素釋放症候群 (CRS)。為了深入了解這一有趣的臨床觀察結果，我們進行了基於細胞的測定，以查看是否可以在體外重現類似的發現，並確定可能的促成因素。

【0441】 來自兩個健康供體的 PBMC 用濃度為 100 ng/mL 的單一藥劑抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體治療，或用帕羅托珠單抗、帕羅托珠單抗抗體（抗 CD79b 抗體、無連接子和有效載荷的帕羅托珠單抗）、gD-vcMMAE（具有與帕羅托珠單抗相同的連接子和有效載荷的非靶向 ADC）或游離有效載荷 MMAE共同治療。注意，具有相同抗 CD20 臂但不同抗 CD3 臂且對 CD3 具有更高結合親和力的雙特異性抗體被用作莫蘇妥珠單抗的替代物。孵育 20 小時後，測量了 T 細胞活化和 CRS 相關細胞激素的含量。相較於單一藥劑抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體治療而言，在增加帕羅托珠單抗或帕羅托珠單抗抗體濃度的組合治療中觀察到主要 CRS 相關細胞激素含量諸如 IFNγ 和 TNFα的劑量依賴性降低（參見圖 12A 和圖 12B）。在與非靶向 gD-vcMMAE 或游離有效載荷 MMAE 的組合治療中未觀察到顯著差異。以類似的方式，僅在與帕羅托珠單抗或帕羅托珠單抗抗體組合時才觀察到 T 細胞活化的降低（參見圖 13）。這些結果表明，在基於細胞的條件下，細胞激素釋放和 T 細胞活化的減少可能與基於

抗 CD79b 抗體的機制有關，但與細胞毒性有效載荷 MMAE 無關。此外，當用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體組合帕羅托珠單抗或帕羅托珠單抗抗體但不組合 gD- vcMMAE 或游離 MMAE（資料未顯示）治療時，也觀察到兩種巨噬細胞相關細胞激素 GM-CSF 和 MIP-1α 的含量降低。

VIII. 其他實施例

【0442】 儘管為了清楚理解起見，藉由圖示和實例的方式對上述發明進行了詳細描述，但是這些描述和實例不應被解釋為限製本發明的範圍。本文引用的所有專利和科學文獻的揭示內容均以引用的方式明確納入其全部內容。

【序列表】

<110> 建南德克公司 (Genentech, Inc.)

<120> 以抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體和抗 CD79B 抗體藥物結合物治療的給藥方法

<130> 110140844

<150> US 63/109,781
<151> 2020-11-04

<150> US 63/188,695
<151> 2021-05-14

<160> 86

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<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> 合成構建體

<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> 合成構建體

<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> 合成構建體

<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> 合成構建體

<400> 5

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<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> 合成構建體

<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> 合成構建體

<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> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 9

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
20 25

<210> 10
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 10

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

<210> 11
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 11

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> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 12

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

<210> 13
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 13

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> 14
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 14

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

<210> 15
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 15

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> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 16

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

<210> 17
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 17

Asn Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 18

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

Gly

<210> 19
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 19

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

<210> 20
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 20

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

Ala

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 21

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 22

Thr Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 23
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 23

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> 24

<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 24

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

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

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

<210> 25
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<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> 合成構建體

<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> 合成構建體

<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> 合成構建體

<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> 合成構建體

<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> 合成構建體

<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> 合成構建體

<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> 合成構建體

<400> 32

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

<210> 33

<400> 33
000

<210> 34

<400> 34
000

<210> 35

<400> 35
000

<210> 36

<400> 36
000

<210> 37

<400> 37
000

<210> 38

<400> 38
000

<210> 39

<400> 39
000

<210> 40

<400> 40
000

<210> 41

<400> 41
000

<210> 42

<400> 42
000

<210> 43

<400> 43
000

<210> 44

<400> 44
000

<210> 45

<400> 45
000

<210> 46

<400> 46
000

<210> 47

<400> 47
000

<210> 48

<400> 48
000

<210> 49

<400> 49
000

<210> 50

<400> 50
000

<210> 51

<400> 51
000

<210> 52

<400> 52
000

<210> 53

<400> 53
000

<210> 54

<400> 54
000

<210> 55

<400> 55
000

<210> 56

<400> 56
000

<210> 57

<400> 57
000

<210> 58

<400> 58
000

<210> 59

<400> 59
000

<210> 60

<400> 60
000

<210> 61

<400> 61
000

<210> 62

<400> 62
000

<210> 63

<400> 63
000

<210> 64

<400> 64
000

<210> 65
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 65

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Ile Glu
1 5 10

<210> 66
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 66

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 67
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 67

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 68
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 68

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Phe Leu Asn
1 5 10 15

<210> 69
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 69

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 70

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 70

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 71
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 71

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 Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Ala Thr Phe 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

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 72
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 72

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

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

Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

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

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 73
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 73

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
20 25

<210> 74
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 74

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

<210> 75
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 75

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

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

<210> 76
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 76

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

<210> 77
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 77

Asp Ile Gln Leu 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> 78
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 78

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

<210> 79
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 79

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> 80
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 80

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

<210> 81
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 81

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 Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Ala Thr Phe 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

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

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

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 82
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 82

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

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

Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

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

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 83
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 83

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 84
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 84

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

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

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

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 85
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 85

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 Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 86
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 86

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 Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Asn Arg Gly Glu Cys
210

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者之方法，其包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 等於或大於該 C1D3。

【請求項2】

如請求項 1 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 為約 1 mg，該雙特異性抗體的該 C1D2 為約 2 mg，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg。

【請求項3】

如請求項 2 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 為約 9 mg。

【請求項4】

如請求項 1 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 為約 1 mg，該雙特異性抗體的該 C1D2 為約 2 mg，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 13.5 mg。

【請求項5】

如請求項 4 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 為約 13.5 mg。

【請求項6】

如請求項 1 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 為約 1 mg，該雙特異性抗體的該 C1D2 為約 2 mg，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 20 mg。

【請求項7】

如請求項 6 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 為約 20 mg。

【請求項8】

如請求項 1 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 為約 1 mg，該雙特異性抗體的該 C1D2 為約 2 mg，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 40 mg。

【請求項9】

如請求項 8 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 為約 40 mg。

【請求項10】

如請求項 1 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 為約 5 mg，該雙特異性抗體的該 C1D2 為約 15 mg，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 45 mg。

【請求項11】

如請求項 10 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 為約 45 mg。

【請求項12】

如請求項 1 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 為約 5 mg，該雙特異性抗體的該 C1D2 為約 45 mg，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 45 mg。

【請求項13】

如請求項 12 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 為約 45 mg。

【請求項14】

如請求項 1 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 為約 1 mg，該雙特異性抗體的該 C1D2 為約 2 mg，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 60 mg。

【請求項15】

如請求項 12 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 為約 60 mg。

【請求項16】

如請求項 1 至 15 中任一項之方法，其中該第一給藥週期包含該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C1D1。

【請求項17】

如請求項 16 之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該單次劑量 C1D1 為約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg。

【請求項18】

如請求項 17 之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該單次劑量 C1D1 為約 1.8 mg/kg。

【請求項19】

如請求項 1 至 18 中任一項之方法，其中該第二給藥週期包含該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 C2D1。

【請求項20】

如請求項 19 之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該單次劑量 C2D1 為約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg。

【請求項21】

如請求項 20 之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該單次劑量 C2D1 為約 1.8 mg/kg。

【請求項22】

如請求項 1 至 21 中任一項之方法，其中在或約在該第一給藥週期的第 1 天、第 8 天及第 15 天分別對該受試者投予該雙特異性抗體的該 C1D1、該雙特異性抗體的該 C1D2 及該雙特異性抗體的該 C1D3。

【請求項23】

如請求項 1 至 16 中任一項之方法，其中在該第二給藥週期的第 1 天對該受試者投予該雙特異性抗體的該 C2D1。

【請求項24】

如請求項 1 至 23 中任一項之方法，其中在該第一給藥週期的第 1 天對該受試者投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C1D1 及/或在該第二給藥週期的第 1 天對該受試者投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1。

【請求項25】

如請求項 1 至 24 中任一項之方法，其中該第一給藥週期及該第二給藥週期為 21 天的給藥週期。

【請求項26】

如請求項 1 至 25 中任一項之方法，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

【請求項27】

如請求項 26 之方法，其中該給藥方案包含 4 至 15 個額外給藥週期。

【請求項28】

如請求項 26 或 27 之方法，其中該等額外給藥週期為 21 天的給藥週期。

【請求項29】

如請求項 26 至 28 中任一項之方法，其中該等額外給藥週期中之一個或多個包含該雙特異性抗體的額外單次劑量及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的額外單次劑量。

【請求項30】

如請求項 29 之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該額外單次劑量在量上相當於該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1。

【請求項31】

如請求項 29 或 30 之方法，其中在包含該抗 CD79b 抗體藥物結合物的額外劑量之各額外給藥週期的第 1 天，對該受試者投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該額外單次劑量。

【請求項32】

如請求項 26 至 31 中任一項之方法，其中該等額外給藥週期中之一個或多個包含該雙特異性抗體的額外單次劑量，且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物。

【請求項33】

如請求項 29 至 32 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體的該額外單次劑量在量上相當於該雙特異性抗體的該 C2D1。

【請求項34】

如請求項 29 至 32 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體的該額外單次劑量少於該雙特異性抗體的該 C2D1。

【請求項35】

如請求項 29 至 34 中任一項之方法，其中在包含該雙特異性抗體的額外劑量之各額外給藥週期的第 1 天，對該受試者投予該雙特異性抗體的

該額外單次劑量。

【請求項36】

如請求項 26 至 35 中任一項之方法，其中該給藥方案包含六個或更多個額外給藥週期，其中該等六個或更多個額外給藥週期的各給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量，且其中該等六個或更多個額外給藥週期中不多於四個給藥週期包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物。

【請求項37】

如請求項 26 至 35 中任一項之方法，其中該給藥方案包含四個或更多個額外給藥週期，其中該等四個或更多個額外給藥週期的各給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量，且其中該等四個或更多個額外給藥週期中不多於四個給藥週期包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物。

【請求項38】

一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗

CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或大於該 C1D3。

【請求項39】

如請求項 38 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C1D3 及 C2D1-C8D1 在量上約相等。

【請求項40】

一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二

劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或少於該 C1D3。

【請求項41】

如請求項 40 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C1D3 及 C2D1 在量

上約相等，且該雙特異性抗體的該 C3D1-C8D1 中之各者少於該 C1D3。

【請求項42】

如請求項 40 或 41 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C3D1-C8D1 中之各者為約該 C1D3 的一半。

【請求項43】

如請求項 38 至 42 中任一項之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C1D1-C6D1 在量上約相等。

【請求項44】

如請求項 43 之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C1D1-C6D1 中之各者為約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg。

【請求項45】

如請求項 44 之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C1D1-C6D1 中之各者為約 1.8 mg/kg。

【請求項46】

如請求項 38 至 45 中任一項之方法，其中在或約在該第一給藥週期的第 1 天、第 8 天及第 15 天分別對該受試者投予該雙特異性抗體的該 C1D1、該雙特異性抗體的該 C1D2 及該雙特異性抗體的該 C1D3。

【請求項47】

如請求項 38 至 46 中任一項之方法，其中在各給藥週期的第 1 天對該受試者投予該雙特異性抗體的該 C1D1-C8D1。

【請求項48】

如請求項 38 至 47 中任一項之方法，其中在各給藥週期的第 1 天對該受試者投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C1D1-C6D1。

【請求項49】

如請求項 38 至 48 中任一項之方法，其中各給藥週期為 21 天的給藥週期。

【請求項50】

一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包

含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或大於該 C1D3。

【請求項51】

如請求項 50 之方法，其中該雙特異性抗體的該 C1D3 及 C2D1-C8D1 在量上約相等。

【請求項52】

一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗

CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的該 C2D1 在量上相當於該 C1D3，且該 C3D1-C8D1 中之各者少於該 C1D3。

【請求項53】

如請求項 50 至 52 中任一項之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1-C6D1 在量上約相等。

【請求項54】

如請求項 50 至 53 中任一項之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1-C6D1 中之各者為約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg。

【請求項55】

如請求項 54 之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1-C6D1 中之各者為約 1.8 mg/kg。

【請求項56】

如請求項 50 至 55 中任一項之方法，其中在或約在該第一給藥週期的第 1 天、第 8 天及第 15 天分別對該受試者投予該雙特異性抗體的該 C1D1、該雙特異性抗體的該 C1D2 及該雙特異性抗體的該 C1D3。

【請求項57】

如請求項 50 至 56 中任一項之方法，其中在各給藥週期的第 1 天對該受試者投予該雙特異性抗體的該 C1D1 及 C2D1-C8D1。

【請求項58】

如請求項 50 至 57 中任一項之方法，其中在各給藥週期的第 1 天對該受試者投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1-C6D1。

【請求項59】

如請求項 50 至 58 中任一項之方法，其中各給藥週期為 21 天的給藥週期。

【請求項60】

如請求項 50 至 59 中任一項之方法，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期，該等一個或多個額外給藥週期包含該雙特異性抗體之單次劑量。

【請求項61】

如請求項 60 之方法，其中該給藥方案包含一個至九個額外給藥週期，該等一個至九個額外給藥週期包含該雙特異性抗體之單次劑量。

【請求項62】

如請求項 60 或 61 之方法，其中該等額外給藥週期中之各者並不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物。

【請求項63】

如請求項 60 至 62 中任一項之方法，其中該等額外給藥週期中之各者均為 21 天的給藥週期。

【請求項64】

如請求項 1 至 63 中任一項之方法，其中當與單獨的該雙特異性抗體或該抗 CD79b 抗體藥物結合物比較時，該雙特異性抗體與該抗 CD79b 抗體藥物結合物在小鼠 NSG:人類 WSU-DLCL2 模型系統中具有增效作用。

【請求項65】

如請求項 1 至 64 中任一項之方法，其中該方法進一步包含對該受試

者投予一種或多種額外治療劑。

【請求項66】

如請求項 65 之方法，其中該等一種或多種額外治療劑為皮質類固醇或 IL-R6 拮抗劑。

【請求項67】

如請求項 66 之方法，其中該 IL-R6 拮抗劑為托珠單抗(tocilizumab)。

【請求項68】

如請求項 67 之方法，其中以約 8 mg/kg 的單次劑量對該受試者靜脈內投予托珠單抗，且其中該單次劑量不超過 800 mg。

【請求項69】

如請求項 66 之方法，其中該等一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。

【請求項70】

如請求項 69 之方法，其中該皮質類固醇為地塞米松(dexamethasone)、強體松(prednisone)或甲基培尼皮質醇(methylprednisolone)。

【請求項71】

如請求項 65 之方法，其中該等一種或多種額外治療劑包含一種或多種化學治療劑。

【請求項72】

如請求項 71 之方法，其中該等一種或多種化學治療劑包含環磷醯胺或阿黴素(doxorubicin)。

【請求項73】

一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調之受試者群體中細胞激素釋放症候群之比率的方法，該等受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物

及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，其中該方法包含根據請求項 1 至 72 中任一項之方法對該群體的一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體。

【請求項74】

一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調之受試者群體中細胞激素釋放症候群之比率的方法，該等受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，該方法包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該群體的一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 等於或大於該 C1D3，

其中與未投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者參考群體相比，該受試者群體中該細胞激素釋放症候群之比率降低。

【請求項75】

一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調之受試者群體中細胞激素釋放症候群之比率的方法，該等受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該群體的一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗

體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或大於該

C1D3，且其中與未投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者參考群體相比，該受試者群體中該細胞激素釋放症候群之比率降低。

【請求項76】

一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調之受試者群體中細胞激素釋放症候群之比率的方法，該等受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該群體的一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的該單次劑量 C2D1 在量上相當於該 C1D3，且該雙特異性抗體的各單次劑量 C3D1-C8D1 少於該 C1D3，且其中與未投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者參考群體相比，該受試者群體中該細胞激素釋放症候群之比率降低。

【請求項77】

一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調之受試者群體中細胞激素釋放症候群之比率的方法，該等受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該群體的一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗

CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 等於或大於該 C1D3，且其中與未投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者參考群體相比，該受試者群體中該細胞激素釋放症候群之比率降低。

【請求項78】

一種降低患有 CD20 陽性細胞增生性失調之受試者群體中細胞激素釋放症候群之比率的方法，該等受試者被投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，該方法包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該群體的一個或多個受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 與 CD3 的雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、

約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的該單次劑量 C2D1 在量上相當於該 C1D3，且該雙特異性抗體的各單次劑量 C3D1-C8D1 少於該 C1D3，且其中與未投予抗 CD79b 抗體藥物結合物的受試者參考群體相比，該受試者群體中該細胞激素釋放症候群之比率降低。

【請求項79】

如請求項 73 至 78 中任一項之方法，其中該受試者群體在投予該雙特異性抗體後呈現細胞激素釋放症候群，其中該受試者群體中該細胞激素釋放症候群之比率小於或等於約 20%。

【請求項80】

如請求項 79 之方法，其中該受試者群體中該細胞激素釋放症候群之比率小於或等於約 10%。

【請求項81】

如請求項 80 之方法，其中該受試者群體中該細胞激素釋放症候群之比率小於或等於約 5%。

【請求項82】

如請求項 81 之方法，其中該受試者群體中該細胞激素釋放症候群之比率小於或等於約 3%。

【請求項83】

如請求項 73 至 82 中任一項之方法，其中具有第 2 級或以上之等級的細胞激素釋放症候群 (根據美國移植與細胞療法學會 (ASTCT) 定義，2019) 之比率小於或等於約 20%。

【請求項84】

如請求項 83 之方法，其中具有第 2 級或以上之等級的細胞激素釋放症候群 (根據 ASTCT 定義) 之比率小於或等於約 5%。

【請求項85】

如請求項 84 之方法，其中具有第 2 級或以上之等級的細胞激素釋放症候群 (根據 ASTCT 定義) 之比率為約 0%。

【請求項86】

如請求項 1 至 85 中任一項之方法，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。

【請求項87】

如請求項 86 之方法，其中該 B 細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma；NHL)、慢性淋巴球性白血病 (CLL) 或中樞神

經系統淋巴瘤 (CNSL)。

【請求項88】

如請求項 87 之方法，其中該 NHL 為彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤、原發性縱隔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)、瀰漫型 B 細胞淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤、緣帶淋巴瘤 (MZL)、柏基特氏淋巴瘤 (Burkitt lymphoma)或淋巴漿細胞淋巴瘤。

【請求項89】

如請求項 87 之方法，其中該 NHL 為復發性或難治性 NHL。

【請求項90】

如請求項 88 之方法，其中該 NHL 為 DLBCL。

【請求項91】

如請求項 90 之方法，其中該 DLBCL 為復發性或難治性 DLBCL。

【請求項92】

如請求項 90 之方法，其中該 DLBCL 為里克特氏轉化型(Richter's transformation)。

【請求項93】

如請求項 88 之方法，其中該 NHL 為 FL。

【請求項94】

如請求項 93 之方法，其中該 FL 為復發性或難治性 FL。

【請求項95】

如請求項 93 之方法，其中該 FL 為轉化型 FL。

【請求項96】

如請求項 88 之方法，其中該 NHL 為 MCL。

【請求項97】

如請求項 96 之方法，其中該 MCL 為復發性或難治性 MCL。

【請求項98】

如請求項 86 之方法，其中該 B 細胞增生性失調為復發性及/或難治性。

【請求項99】

如請求項 1 至 98 中任一項之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物為帕羅托珠單抗 (polatuzumab vedotin) 或抗 CD79b-MC-vc-PAB-MMAE。

【請求項100】

如請求項 99 之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物為帕羅托珠單抗。

【請求項101】

如請求項 1 至 100 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂包含第一結合域，該第一結合域包含下列六個高度可變區 (HVR)：

(a) HVR-H1，其包含 GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 APSNLAS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。

【請求項102】

如請求項 1 至 101 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂包含第一結合域，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% 序列同一性的胺基酸序列；(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% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【請求項103】

如請求項 102 之方法，其中該第一結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

【請求項104】

如請求項 1 至 103 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含下列六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 17) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 18) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 19) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列。

【請求項105】

如請求項 1 至 104 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【請求項106】

如請求項 105 之方法，其中該第二結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。

【請求項107】

如請求項 1 至 106 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含 (a) 抗 CD20 臂，其包含 (i) 包含與 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列的重鏈；及 (ii) 包含與 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列的輕鏈；及 (b) 抗 CD3 臂，其包含 (i) 包含與 SEQ ID NO: 83 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列的重鏈；及 (ii) 包含與 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項108】

如請求項 107 之方法，其中 (a) 該抗 CD20 臂包含含有 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列的重鏈及含有 SEQ ID NO: 86 之胺基酸序列的輕鏈，且

(b) 該抗 CD3 臂包含含有 SEQ ID NO: 83 之胺基酸序列的重鏈及含有 SEQ ID NO: 84 之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項109】

如請求項 1 至 108 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為莫蘇妥珠單抗 (mosunetuzumab)。

【請求項110】

如請求項 1 至 109 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為人源化抗體。

【請求項111】

如請求項 1 至 109 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為嵌合抗體。

【請求項112】

如請求項 1 至 111 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為結合 CD20 及 CD3 的抗體片段。

【請求項113】

如請求項 112 之方法，其中該抗體片段選自由 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及 $(Fab')_2$ 片段所組成之群組。

【請求項114】

如請求項 1 至 113 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為全長抗體。

【請求項115】

如請求項 1 至 111 及請求項 114 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為 IgG 抗體。

【請求項116】

如請求項 115 之方法，其中該 IgG 抗體為 IgG_1 抗體。

【請求項117】

如請求項 115 或116 之方法，其中該 IgG 抗體包含在胺基酸殘基 N297 (EU 編號) 處之突變，該突變導致醣基化缺失。

【請求項118】

如請求項 117 之方法，其中在胺基酸殘基 N297 處之該突變為取代突變。

【請求項119】

如請求項 117 或 118 之方法，其中在胺基酸殘基 N297 處之該突變減低 Fc 區的效應子功能。

【請求項120】

如請求項 117 至 119 中任一項之方法，其中該突變為 N297G 或 N297A 突變。

【請求項121】

如請求項 116 至 120 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含在減低效應子功能的 Fc 區中的突變。

【請求項122】

如請求項 121 之方法，其中該突變為取代突變。

【請求項123】

如請求項 122 之方法，其中該取代突變位於胺基酸殘基 L234、L235、D265 及/或 P329 (EU 編號) 處。

【請求項124】

如請求項 123 之方法，其中該取代突變選自由 L234A、L235A、D265A 及 P329G 所組成之群組。

【請求項125】

如請求項 1 至 111 及請求項 114 至 124 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含一個或多個重鏈恆定域，其中該一個或多個重鏈恆定域選自第一 CH1 ($CH1_1$) 域、第一 CH2 ($CH2_1$) 域、第一 CH3 ($CH3_1$) 域、第二 CH1 ($CH1_2$) 域、第二 CH2 ($CH2_2$) 域及第二 CH3 ($CH3_2$) 域。

【請求項126】

如請求項 125 之方法，其中該一個或多個重鏈恆定域中的至少一個與另一重鏈恆定域配對。

【請求項127】

如請求項 125 或 126 之方法，其中 該 $CH3_1$ 域及該 $CH3_2$ 域各自包含一個隆凸或腔窩，且其中在該 $CH3_1$ 域中的該隆凸或腔窩分別位於該 $CH3_2$ 域中的該腔窩或隆凸中。

【請求項128】

如請求項 127 之方法，其中該 $CH3_1$ 域及該 $CH3_2$ 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。

【請求項129】

如請求項 125 至 128 中任一項之方法，其中該 $CH2_1$ 域和 $CH2_2$ 域各自包含隆凸或腔窩，且其中該 $CH2_1$ 域中的該隆凸或腔窩分別位於該 $CH2_2$ 域中的該腔窩或隆凸中。

【請求項130】

如請求項 129 之方法，其中該 $CH2_1$ 域及該 $CH2_2$ 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。

【請求項131】

如請求項 102 或 103 之方法，其中該抗 CD20 臂進一步包含 T366W

及 N297G 取代突變 (EU 編號)。

【請求項132】

如請求項 105 或 106 之方法，其中該抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。

【請求項133】

如請求項 107 或 108 之方法，其中 (a) 該抗 CD20 臂進一步包含 T366W 及 N297G 取代突變，且 (b) 該抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。

【請求項134】

如請求項 1 至 133 中任一項之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物包含抗 CD79b 抗體，該抗 CD79b 抗體包含下列六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 GYTFSSYWIE (SEQ ID NO: 65) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 GEILPGGGDTNYNEIFKG (SEQ ID NO: 66) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 TRRVPIRLDY (SEQ ID NO: 67) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KASQSVDYEGDSFLN (SEQ ID NO: 68) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 AASNLES (SEQ ID NO: 69) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 QQSNEDPLT (SEQ ID NO: 70) 之胺基酸序列。

【請求項135】

如請求項 1 至 134 中任一項之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物包含抗 CD79b 抗體，該抗 CD79b 抗體包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【請求項136】

如請求項 135 之方法，其中該抗 CD79b 抗體包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 72 之胺基酸序列。

【請求項137】

如請求項 1 至 136 中任一項之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物包含抗 CD79b 抗體，該抗 CD79b 抗體包含 (a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 81 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；及 (b) 輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 82 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列。

【請求項138】

如請求項 137 之方法，其中該抗 CD79b 抗體包含：重鏈，其包含 SEQ ID NO: 81 之胺基酸序列；及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 82 之胺基酸序列。

【請求項139】

一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫

蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 1 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 2 mg，且該莫蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C2D1 等於或大於該 C1D3。

【請求項140】

一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 1 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 2 mg，且該莫蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C3D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C4D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C5D1) 及該帕

羅托珠單抗的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C6D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗；及

(h) 第八給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗，

其中該莫蘇妥珠單抗的各單次劑量 C2D1-C8D1 約等於或少於該 C1D3，且該帕羅托珠單抗的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【請求項141】

一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 5 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 15 mg，且該莫蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 45 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C2D1 等於或大於該 C1D3。

【請求項142】

一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 5 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 15 mg，且該莫蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 45 mg；及

(ii) 該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C3D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C4D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C5D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C6D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗；及

(h) 第八給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗，

其中該莫蘇妥珠單抗的各單次劑量 C2D1-C8D1 約等於該 C1D3，且該帕羅托珠單抗的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【請求項143】

一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含至少第一給藥週

期和第二給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 5 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 45 mg，且該莫蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 45 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C2D1 等於或大於該 C1D3。

【請求項144】

一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 5 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 45 mg，且該莫蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 45 mg；及

(ii) 該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C3D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C4D1) 及該帕

羅托珠單抗的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C5D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C6D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗；及

(h) 第八給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗，

其中該莫蘇妥珠單抗的各單次劑量 C2D1-C8D1 約等於該 C1D3，且該帕羅托珠單抗的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【請求項145】

一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 1 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 2 mg，且該莫蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 60 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C2D1 在量上約等於該 C1D3。

【請求項146】

一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給

藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量 (C1D3)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 為約 1 mg，該莫蘇妥珠單抗的該 C1D2 為約 2 mg，且該莫蘇妥珠單抗的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；及

(ii) 該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C2D1)，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C2D1 為約 60 mg；

(c) 第三給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C3D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C4D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C5D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C6D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗；及

(h) 第八給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗，

其中該莫蘇妥珠單抗的各單次劑量 C3D1-C8D1 為約 30 mg，且該帕羅托珠單抗的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【請求項147】

一種治療患有 NHL 的受試者之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該受試者投予帕羅托珠單抗及莫蘇妥珠單抗，其中：

(a) 第一給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的第一劑量 (C1D1)、該莫蘇妥珠單抗的第二劑量 (C1D2) 及該莫蘇妥珠單抗的第三劑量，其中該莫蘇妥珠單抗的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg、約 40 mg、約 45 mg 或約 60 mg；

(b) 第二給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C2D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C3D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C4D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C5D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C6D1) 及該帕羅托珠單抗的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該帕羅托珠單抗；及

(h) 第八給藥週期包含該莫蘇妥珠單抗的單次劑量 (C8D1) 且不包

含投予該帕羅托珠單抗，

其中該莫蘇妥珠單抗的各單次劑量 C2D1-C8D1 約等於或少於該 C1D3，且該帕羅托珠單抗的各單次劑量 C2D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【請求項148】

如請求項 139 至 147 中任一項之方法，其中該 NHL 為侵襲性 NHL。

【請求項149】

如請求項 139 至 147 中任一項之方法，其中該 NHL 為 DLBCL。

【請求項150】

如請求項 139 至 147 中任一項之方法，其中該 NHL 為 R/R MCL。

【請求項151】

一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體之方法，其包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該等受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 2.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 5 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；且

(b) 該第二給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 在量上約相當於該 C1D3；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)，

其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C1D1 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1 各自為約 1.8 mg/kg。

【請求項152】

一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體之方法，其包含在包含至少第一給藥週期和第二給藥週期的給藥方案中，對該等受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 為約 1 mg，該雙特異性抗體的該 C1D2 為約 2 mg，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；且

(b) 該第二給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體的該 C2D1 在量上約相當於該 C1D3；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)，

其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C1D1 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的該 C2D1 各自為約 1.8 mg/kg。

【請求項153】

一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該等受試者投予抗

CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量 (C1D3)，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 2.0 mg 之間，該雙特異性抗體的該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 5 mg 之間，且該雙特異性抗體的該 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；及

(ii) 該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C1D1)；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 在量上約相當於該 C1D3，且其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的各單次劑量 C1D1-

C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【請求項154】

一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的受試者群體之方法，其包含在包含八個或更多個給藥週期的給藥方案中，對該等受試者投予抗 CD79b 抗體藥物結合物及結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含該雙特異性抗體的第一劑量 (C1D1)、該雙特異性抗體的第二劑量 (C1D2) 及該雙特異性抗體的第三劑量，其中該雙特異性抗體的該 C1D1 在約 0.02 mg 至約 5.0 mg 之間，該 C1D2 在約 0.05 mg 至約 60 mg 之間，且 C1D3 為約 9 mg、約 13.5 mg、約 20 mg 或約 40 mg；

(b) 第二給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C2D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C2D1)；

(c) 第三給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C3D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C3D1)；

(d) 第四給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C4D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C4D1)；

(e) 第五給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C5D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C5D1)；

(f) 第六給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C6D1) 及該抗 CD79b 抗體藥物結合物的單次劑量 (C6D1)；

(g) 第七給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C7D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物；及

(h) 第八給藥週期包含該雙特異性抗體的單次劑量 (C8D1) 且不包含投予該抗 CD79b 抗體藥物結合物，

其中該雙特異性抗體的各單次劑量 C2D1-C8D1 在量上約相當於該 C1D3，且其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物的各單次劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

【請求項155】

如請求項 151 至 154 中任一項之方法，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 NHL。

【請求項156】

如請求項 155 之方法，其中總體反應率為至少 55%。

【請求項157】

如請求項 156 之方法，其中該總體反應率為至少 65%。

【請求項158】

如請求項 155 之方法，其中完全反應率為至少 45%。

【請求項159】

如請求項 158 之方法，其中該完全反應率為至少 55%。

【請求項160】

如請求項 151 至 154 中任一項之方法，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為侵襲性 NHL。

【請求項161】

如請求項 160 之方法，其中該總體反應率為至少 50%。

【請求項162】

如請求項 161 之方法，其中該總體反應率為至少 60%。

【請求項163】

如請求項 160 之方法，其中該完全反應率為至少 35%。

【請求項164】

如請求項 163 之方法，其中該完全反應率為至少 45%。

【請求項165】

如請求項 151 至 154 中任一項之方法，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 NHL，且其中該群體的該等受試者為 CAR-T 後受試者。

【請求項166】

如請求項 165 之方法，其中該總體反應率為至少 50%。

【請求項167】

如請求項 166 之方法，其中該總體反應率為至少 55%。

【請求項168】

如請求項 165 之方法，其中該完全反應率為至少 20%。

【請求項169】

如請求項 168 之方法，其中該完全反應率為至少 25%。

【請求項170】

如請求項 151 至 154 中任一項之方法，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 FL。

【請求項171】

如請求項 170 之方法，其中該總體反應率為至少 80%。

【請求項172】

如請求項 171 之方法，其中該總體反應率為至少 90%。

【請求項173】

如請求項 170 之方法，其中該完全反應率為至少 80%。

【請求項174】

如請求項 173 之方法，其中該完全反應率為至少 90%。

【請求項175】

如請求項 151 至 174 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為莫蘇妥珠單抗。

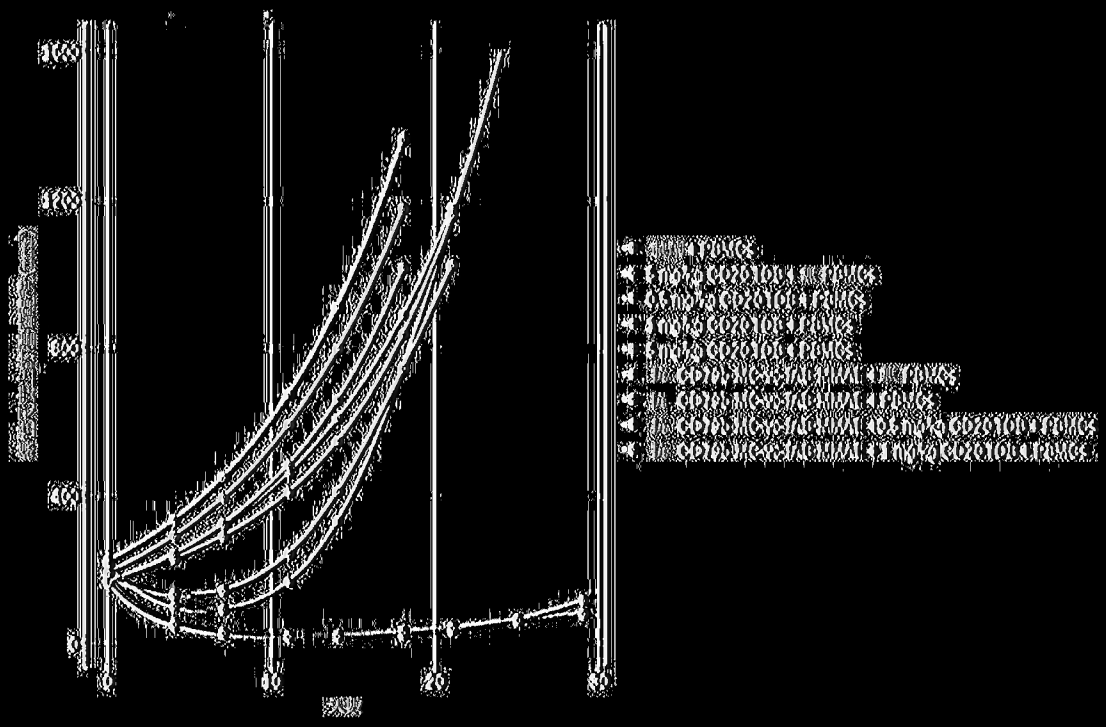
【請求項176】

如請求項 151 至 174 中任一項之方法，其中該抗 CD79b 抗體藥物結合物為帕羅托珠單抗。

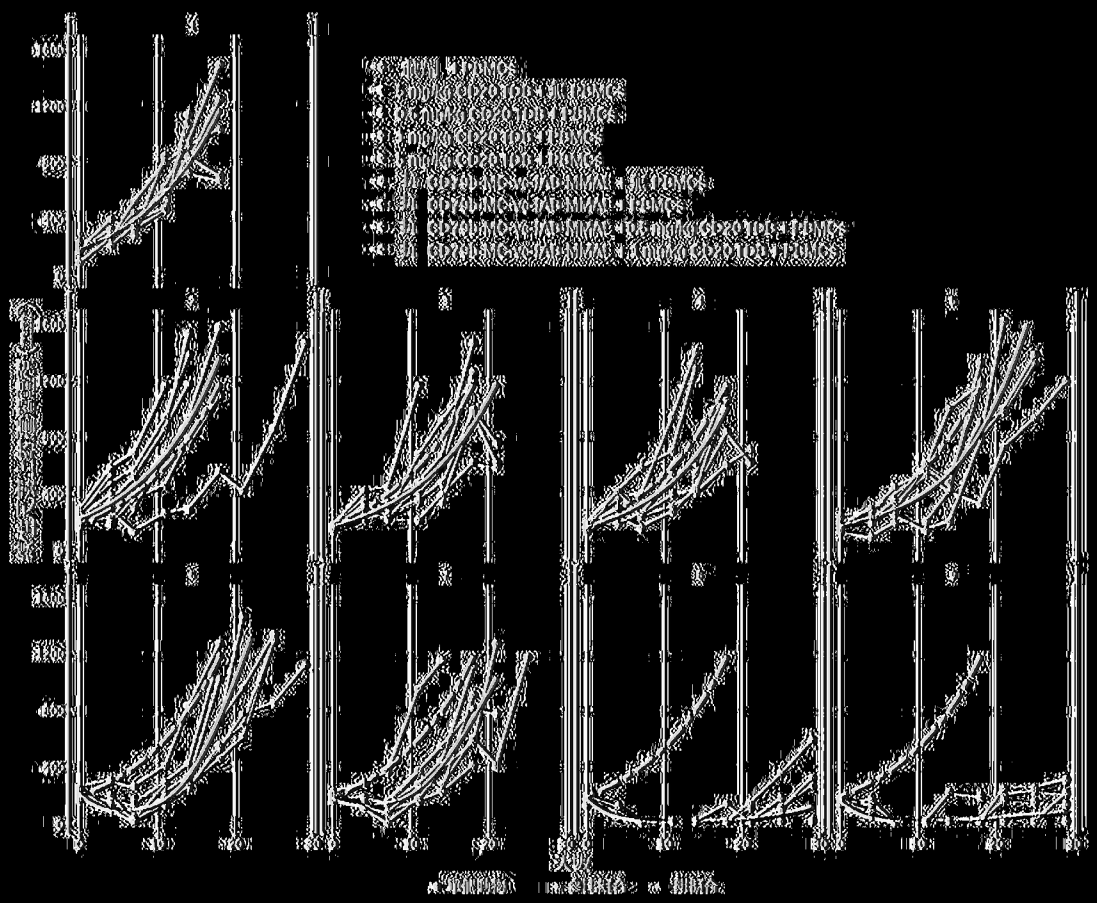
【請求項177】

如請求項 1 至 176 中任一項之方法，其中該受試者為人類。

[發明圖式]



[圖1]



[圖2]

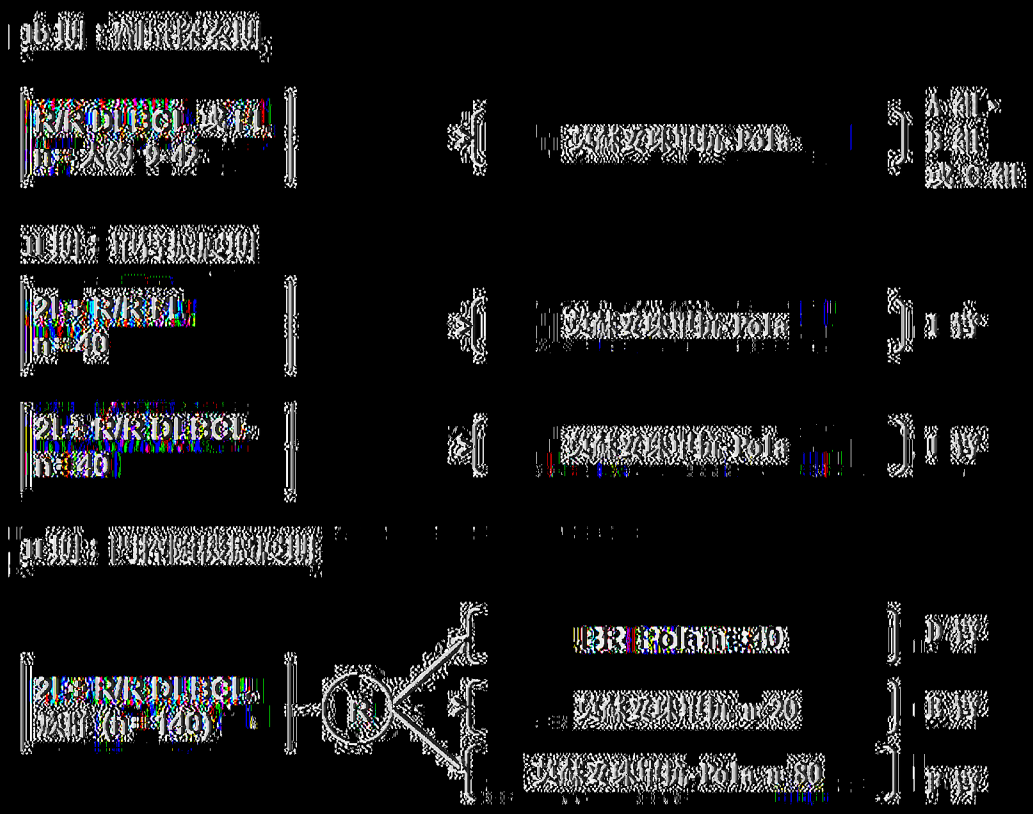


圖3

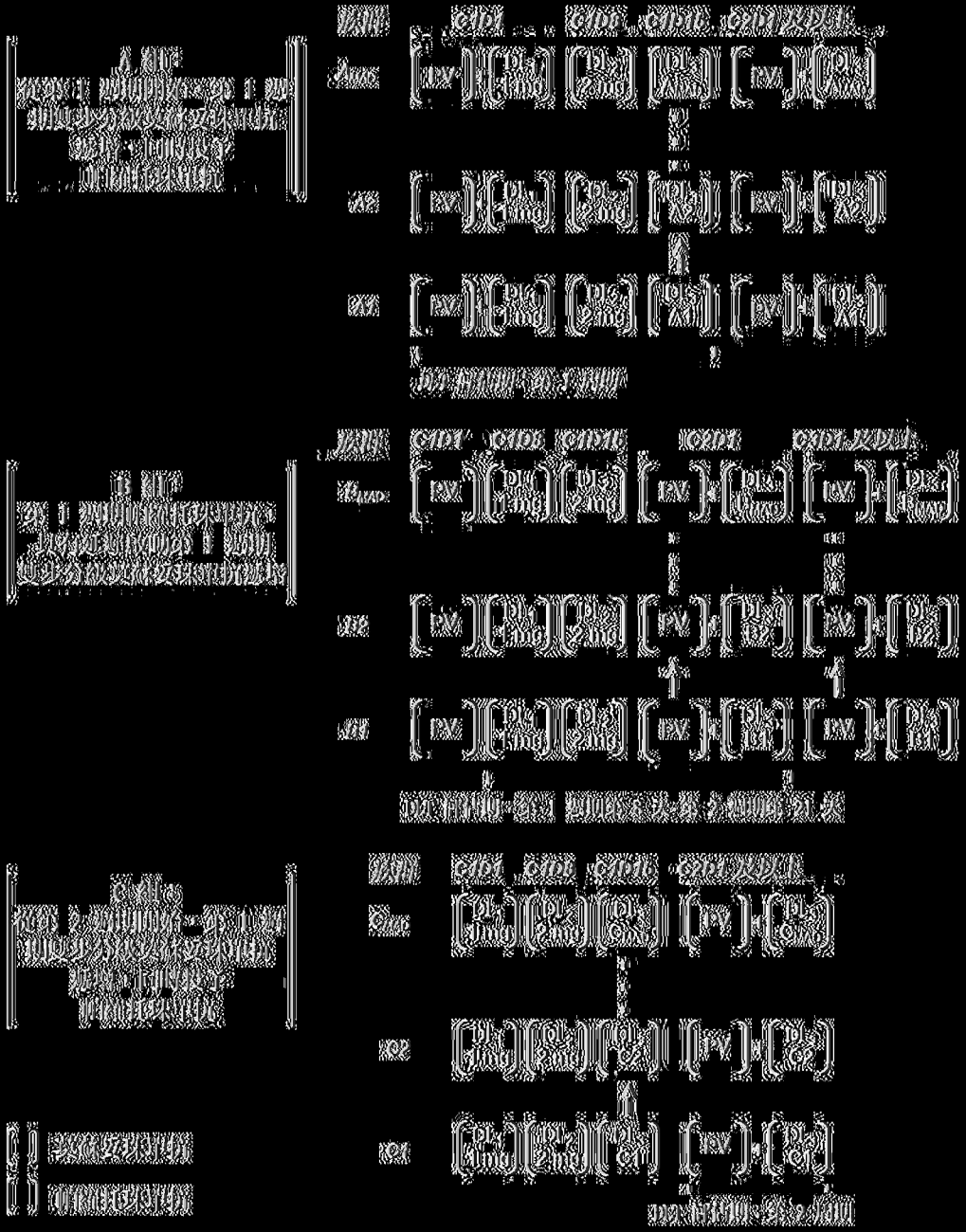
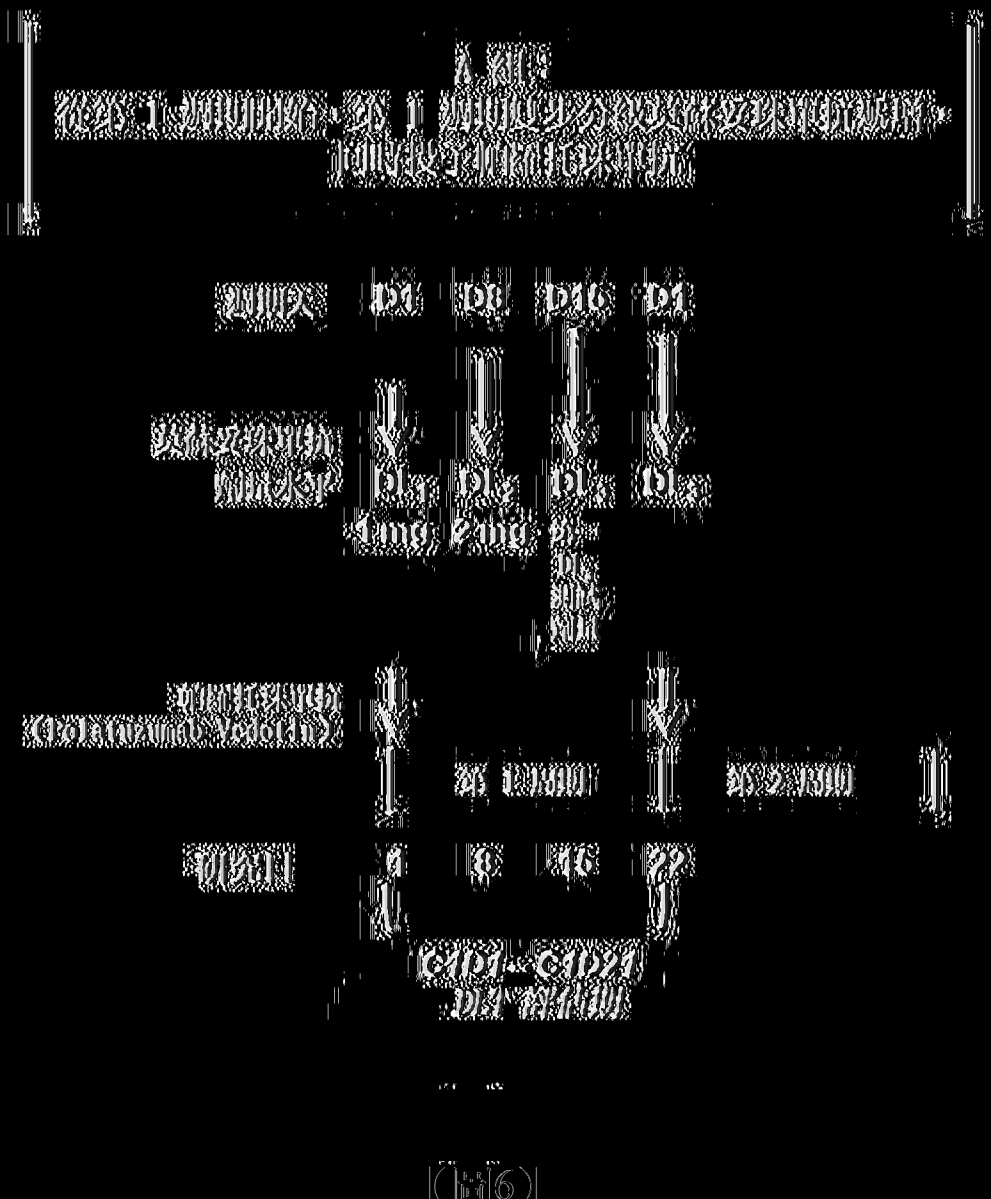
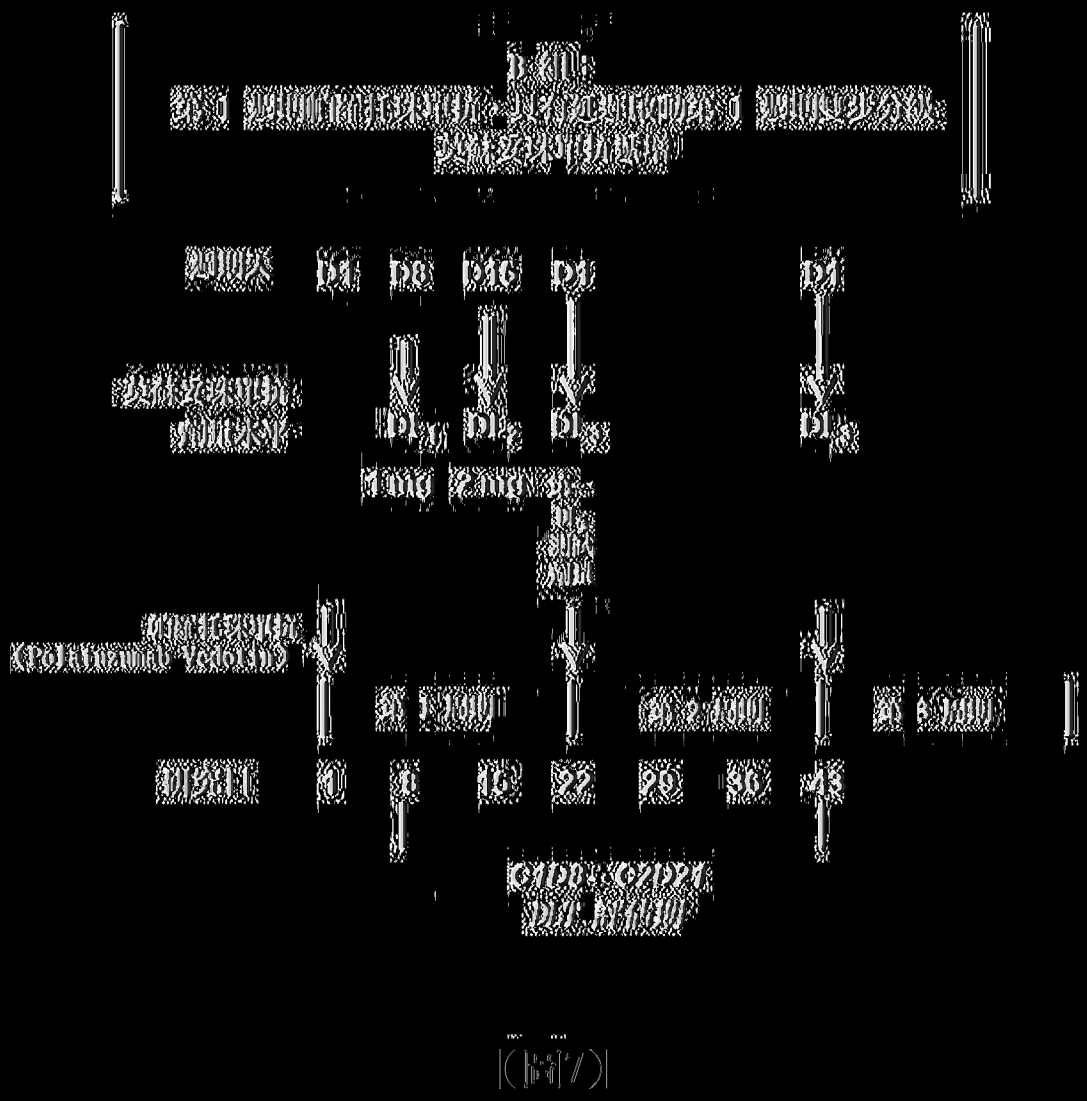


圖5



(圖6)



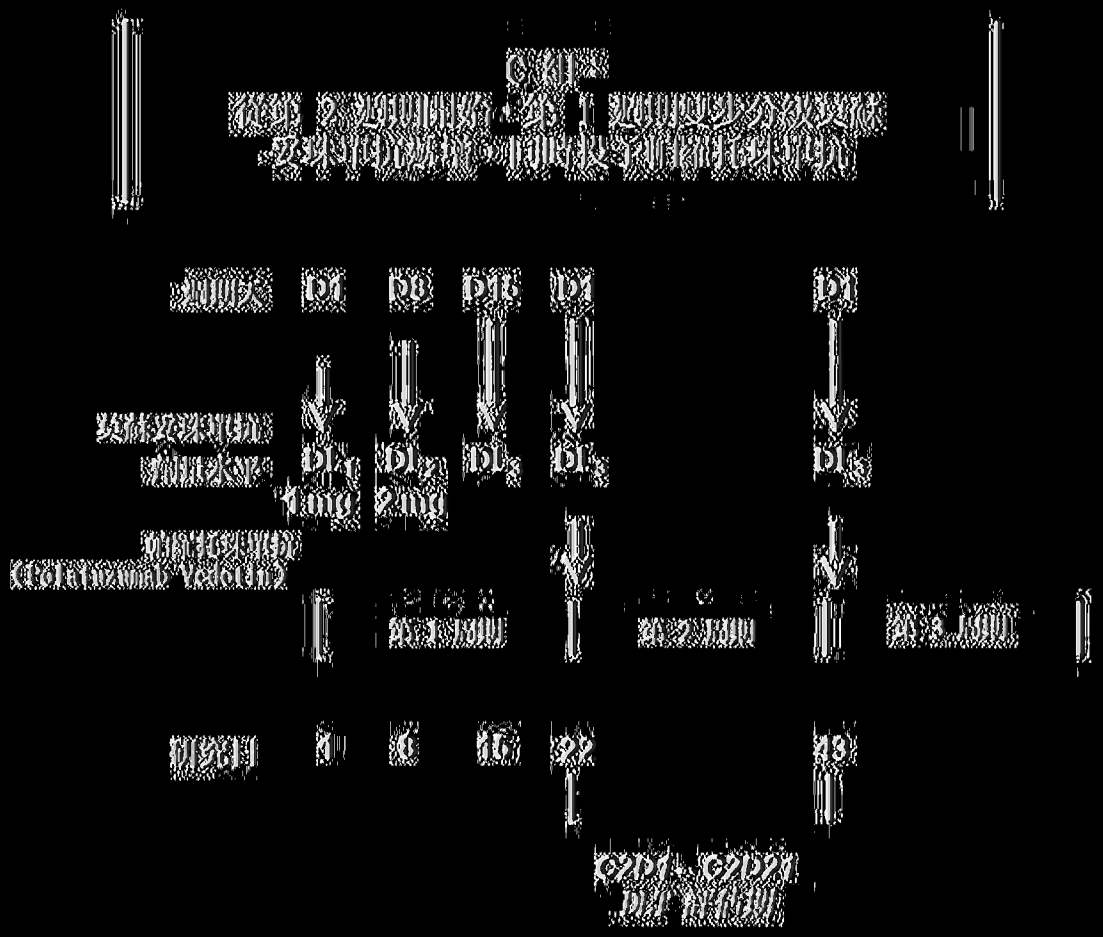
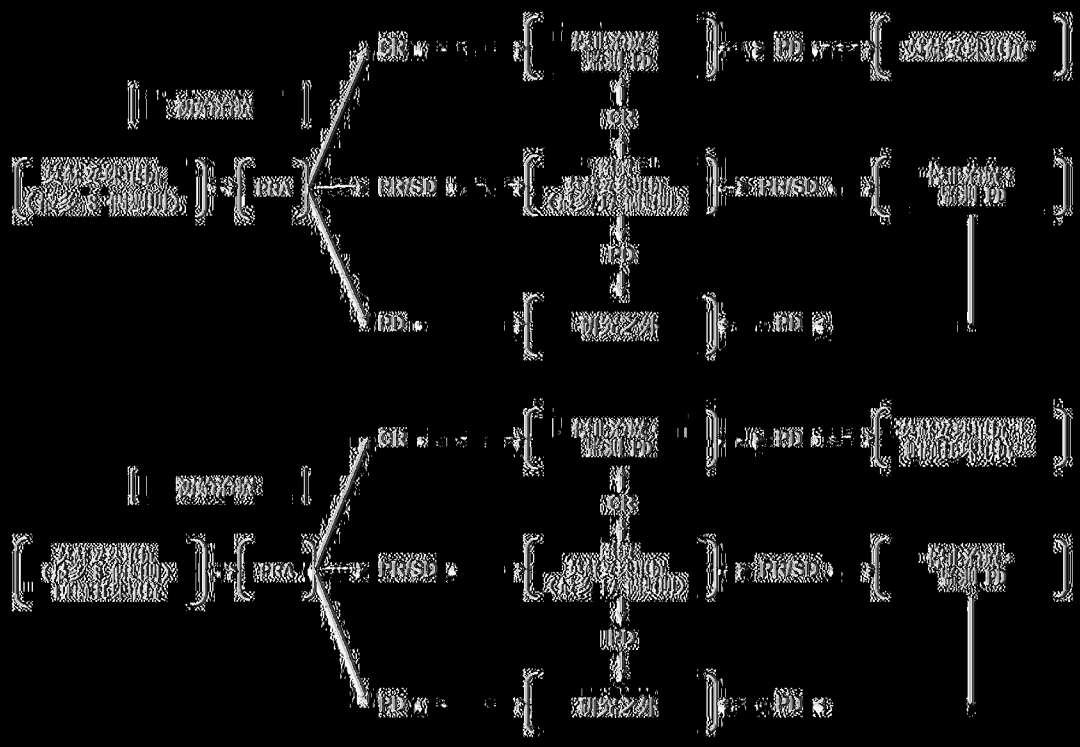


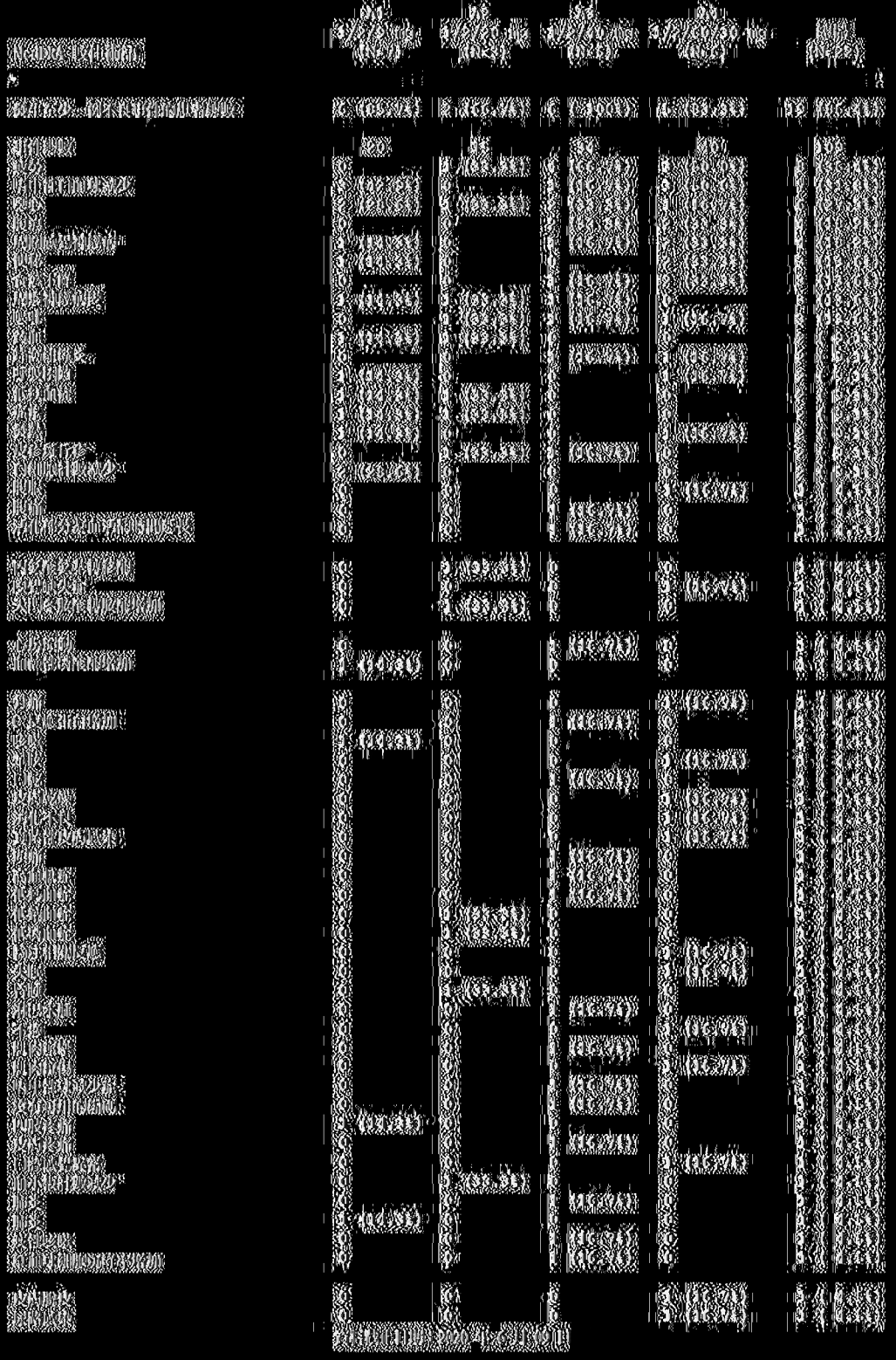
圖8



|(|9)|



|(圖10)|



[(圖11)]

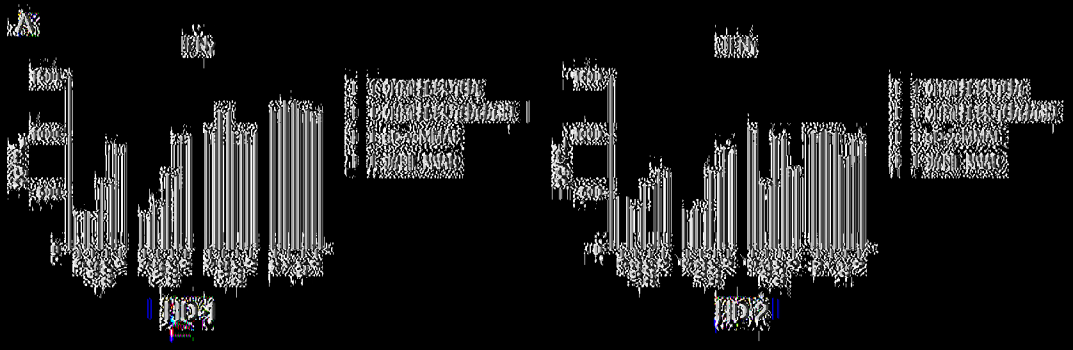




圖12





※ ※

圖13