



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I874719 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：110140854

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

C07K16/46 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/11/04 美國

63/109,863

2021/05/14 美國

63/188,545

(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)；班登 布蘭登 克里斯蒂安 BENDER, BRENDAN CHRISTIAN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201827075A

期刊 Stephen J Schuster, et al., "Mosunetuzumab Induces Complete Remissions in Poor Prognosis Non-Hodgkin Lymphoma Patients, Including Those Who Are Resistant to or Relapsing After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies, and Is Active in Treatment through Multiple Lines", Blood Vol. 134, Issue Supplement_1 13 November 2019 Page 6, <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123742>

期刊 Lorenzo Falchi, et al., "An Evidence-based Review of Anti-CD20 Antibody-containing Regimens for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Diffuse Large B-cell Lymphoma, or Follicular Lymphoma", Clin Lymphoma Myeloma Leuk Vol. 18, No.8 23 May 2018 pages 508-518

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：98 項 圖式數：13 共 314 頁

(54)名稱

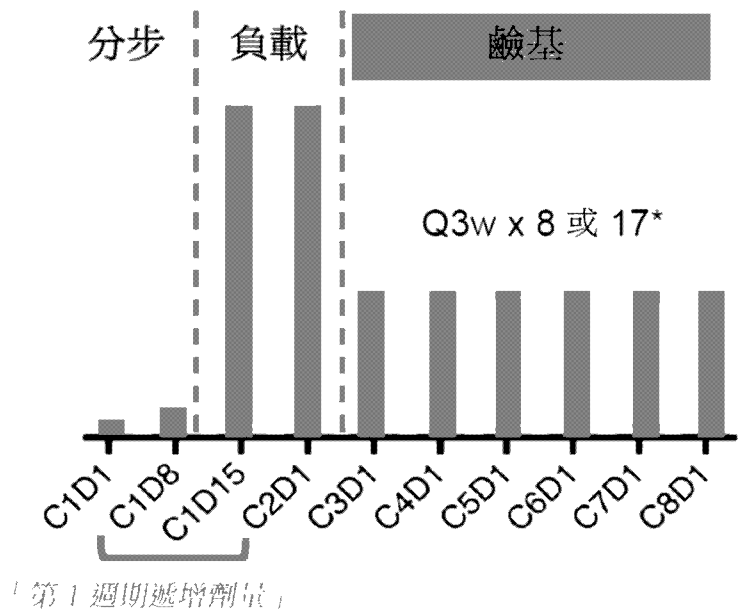
用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療之給藥

(57)摘要

本發明涉及治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調，如非何杰金氏淋巴瘤）之個體。更具體而言，本發明係有關藉由靜脈內投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗）治療具有 B 細胞增生性失調之個體。

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 B cell proliferative disorder by intravenous administration of an anti-CD20/anti-CD3 bispecific antibody (e.g., mosunetuzumab).

指定代表圖：



* 對於 8 個治療週期後未達成 CR 的患者

圖 1



I874719

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療之給藥

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

CD3 BISPECIFIC ANTIBODIES

【中文】本發明涉及治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調，如非何杰金氏淋巴瘤）之個體。更具體而言，本發明係有關藉由靜脈內投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗）治療具有 B 細胞增生性失調之個體。

【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 B cell proliferative disorder by intravenous administration of an anti-CD20/anti-CD3 bispecific antibody (e.g., mosunetuzumab).

【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療之給藥

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

【技術領域】

【0001】 本發明係關於 CD20 陽性細胞增生性失調的治療。更具體而言，本發明係關於藉由投予與抗分化簇 20 (CD20) 及抗分化簇 3 (CD3) 結合之雙特異性抗體來治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體。

【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。因此，癌症護理是一項巨大且日益沉重的社會負擔。

【0003】 CD20 陽性細胞增生性失調，諸如 B 細胞增生性失調係癌症相關死亡之主要原因。例如，非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 進展迅速，且若不治療則將會致命。在美國，B 細胞淋巴瘤約佔所有 NHL 病例之 80%-85%。瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 係最常見的 NHL 類型，約佔所有 NHL 診斷之 30%-40%，其次係濾泡性淋巴瘤 (FL；佔所有 NHL 診斷之 20%-25%) 及被套細胞淋巴瘤 (MCL；佔所有 NHL 診斷之 6%-10%)。B 細胞慢性淋巴球性白血病 (CLL)

係成人中最常見的白血病，美國每年約有 15,000 例新病例 (美國癌症協會，2015)。

【0004】雙特異性抗體能夠同時結合細胞毒性細胞 (例如 T 細胞，經由與分化簇 3 (CD3) 結合) 及癌細胞 (例如 B 細胞，經由與 CD20 結合) 上之細胞表面抗原，目的為結合的細胞毒性細胞將破壞結合的癌細胞。然而，此類基於抗體之免疫療法的使用可能會受到不利作用的限制，包括細胞激素驅動之毒性 (例如細胞激素釋放症候群 (CRS))、輸注相關反應 (IRR)、嚴重腫瘤溶解症候群 (TLS) 及中樞性神經系統 (CNS) 毒性。

【0005】因此，在該領域中對開發達成更有利受益-風險特徵的用於治療 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如 B 細胞增生性失調) 之治療性雙特異性抗體 (例如，與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體) 的有效給藥方法存在未滿足的需求。

【發明內容】

【0006】本發明係關於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如 B 細胞增生性失調) 之個體的方法，該等方法藉由投予 (例如靜脈內投予) 結合抗分化簇 20 (CD20) 及抗分化簇 3 (CD3)、降低不利副作用 (諸如細胞激素驅動之毒性，諸如 CRS) 風險的雙特異性抗體。

【0007】本發明部分基於以下發現：涉及在多個給藥週期 (例如，其中第一給藥週期為遞增的、分次給藥週期) 內投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體 (例如，莫蘇妥珠單抗 (mosunetuzumab)) 的給藥方案可有效治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如 B 細胞增生性失調) 的個體，同時降低毒性 (例如細胞激素釋放症候群)，該等給藥週期包括相對較高的第三劑量 (C1D3) 及/或第二

給藥週期 (C2D1) 的量大於第三給藥週期 (C3D1) 及/或額外給藥週期的劑量 (「基礎劑量」) 的劑量 (「負載劑量」)。負載劑量可在關鍵的第 0-42 天時段內 (在此期間患者可能存在先前療法中殘留的抗 CD20 單株抗體) 並且對於彼等具有高腫瘤負荷之患者提高療效。遞增給藥降低細胞激素釋放症候群之毒性，且投予低於負載劑量之基礎劑量可潛在地降低慢性毒性 (例如，嗜中性球減少症、感染等)。

【0008】 在一個態樣中，本發明提供一種治療具有 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、濾泡性淋巴瘤 (FL；例如 1 級 FL、2 級 FL、3 級 FL (例如 3a 級 FL 或 3b 級 FL)、或轉化 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、或復發性或難治性 MZL) 或復發性或難治性 CLL) 之個體的方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg (例如約 0.02 至約 1.8 mg、約 0.02 至約 1.6 mg、約 0.02 至約 1.4 mg、約 0.02 至約 1.2 mg、約 0.05 至約 1.8 mg、約 0.1 至約 1.8 mg、約 0.4 至約 1.8 mg、約 0.6 至約 1.8 mg、約 0.8 至約 1.8 mg、約 0.5 至約 1.5 mg、約 0.8 至約 1.2 mg；例如約 1 mg)，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg (例如約 0.05 至約 3.5 mg、約 0.05 至約 3.0 mg、約 0.05 至約 2.5 mg、約 0.05 至約 2.2 mg、約 0.1 至約 3.5 mg、約 0.5 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.5 mg、約 1.5 至約 3.5 mg、約 1.8 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.0 mg、

約 1.5 至約 2.5 mg；例如約 2 mg)，且 C1D3 為大於約 50 mg；以及 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)。

【0009】 在一些實施例中，C1D3 為 50 mg 至 200 mg (例如 50 mg 至 175 mg、50 mg 至 150 mg、50 mg 至 125 mg、50 mg 至 100 mg、50 mg 至 75 mg、50 mg 至 70 mg、52 mg 至 100 mg、52 mg 至 75 mg、50 mg 至 180 mg、55 mg 至 150 mg、55 mg 至 100 mg、55 mg 至 70 mg、55 mg 至 65 mg、58 mg 至 62 mg；例如約 60 mg)。在一些實施例中，C1D3 為約 60 mg。在一些實施例中，C1D1 為約 1 mg。在一些實施例中，C1D2 為約 2 mg。在一些實施例中，C2D1 約與 C1D3 等量。

【0010】 在一些實施例中，分別在或約在第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天向個體投予 C1D1、C1D2 及 C1D3。在一些實施例中，在第二給藥週期之第 1 天向個體投予 C2D1。

【0011】 在一些實施例中，第一給藥週期及第二給藥週期為 21 天給藥週期。在一些實施例中，第二給藥週期為 28 天給藥週期。

【0012】 在一些實施例中，除了第二給藥週期外，給藥方案進一步包含一個或多個額外給藥週期。在一些實施例中，除了第二給藥週期外，給藥方案包含六至十五個額外給藥週期 (例如，六至十個額外給藥週期 (例如，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)。在一些實施例中，額外給藥週期為 21 天給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期為 28 天給藥週期。

【0013】 在一些實施例中，一個或多個額外給藥週期包含雙特異性抗體之額外單一劑量。在一些實施例中，在各額外給藥週期之第 1 天向個體投予雙特異性抗體之額外單一劑量。

【0014】 在一些實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量 (例如基礎劑量) 大於 C1D1 且小於 C1D3 及/或 C2D1 (例如負載劑量)。在一些實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量 (例如基礎劑量) 為 C1D3 及/或 C2D1 (例如負載劑量) 之 20% 至 80% (例如 20% 至 70%、20% 至 60%、20% 至 55%、30% 至 80%、30% 至 70%、40% 至 70%、45% 至 70%、40% 至 60%、45% 至 55%、48% 至 52%；例如約 50%)。在一些實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量為 C1D3 及/或 C2D1 (例如負載劑量) 之約 50%。

【0015】 在一些實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量為約 30 mg。

【0016】 在另一態樣中，本發明提供一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體的方法，該方法包含以包含至少第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期之給藥方案向個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：

(a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg (例如約 0.02 至約 1.8 mg、約 0.02 至約 1.6 mg、約 0.02 至約 1.4 mg、約 0.02 至約 1.2 mg、約 0.05 至約 1.8 mg、約 0.1 至約 1.8 mg、約 0.4 至約 1.8 mg、約 0.6 至約 1.8 mg、約 0.8 至約 1.8 mg、約 0.5 至約 1.5 mg、約 0.8 至約 1.2 mg；例如約 1 mg)，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg (例如約 0.05 至約 3.5 mg、約 0.05 至約 3.0 mg、約 0.05 至約 2.5 mg、約 0.05 至約 2.2 mg、約 0.1 至約 3.5 mg、約 0.5 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.5 mg、約 1.5 至約 3.5 mg、約 1.8 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.0 mg、約 1.5 至約 2.5 mg；例如約 2 mg)，且 C1D3 為大於約 20 mg；(b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 約與 C1D3 等量；及 (c)

第三給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中 C3D1 大於 C1D1 且小於 C2D1。

【0017】 在一些實施例中，C1D3 及 C2D1 (例如負載劑量) 各自為 20 mg 至 200 mg (例如 20 mg 至 175 mg、20 mg 至 150 mg、20 mg 至 100 mg、20 mg 至 75 mg、30 mg 至 175 mg、40 mg 至 175 mg、45 mg 至 175 mg、50 mg 至 175 mg、30 mg 至 150 mg、40 mg 至 100 mg、45 mg 至 75 mg、50 mg 至 70 mg、55 mg 至 65 mg、58 mg 至 62 mg；約 20 mg、約 30 mg、約 45 mg 或例如約 60 mg)。在一些實施例中，C1D3 及 C2D1 各自為約 60 mg。在一些實施例中，C3D1 為 C2D1 之約 20% 至約 80% (例如約 20% 至約 70%、約 20% 至約 60%、約 20% 至約 55%、約 30% 至約 80%、約 30% 至約 70%、約 40% 至約 70%、約 45% 至約 70%、約 40% 至約 60%、約 45% 至約 55%，或約 48% 至約 52%；例如約 40%、約 45%、約 50%、約 55% 或約 60%)。在一些實施例中，C3D1 為 C2D1 之約 50%。在一些實施例中，C3D1 為約 12 mg 至約 48 mg (例如約 12 mg 至約 42 mg、約 12 mg 至約 36 mg、約 12 mg 至約 30 mg、約 18 mg 至約 48 mg、約 18 mg 至約 42 mg、約 24 mg 至約 42 mg、約 27 mg 至約 42 mg、約 24 mg 至約 36 mg、約 27 mg 至約 33 mg、約 28 mg 至約 32 mg；例如約 24 mg、約 27 mg、約 30 mg、約 33 mg 或約 36 mg)。在一個特定實施例中，C3D1 為約 30mg。

【0018】 在一些實施例中，C3D1 為約 30 mg。在一些實施例中，C1D1 為約 1 mg。在一些實施例中，C1D2 為約 2 mg。

【0019】 在一些實施例中，分別在或約在第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天向個體投予 C1D1、C1D2 及 C1D3。在一些實施例中，在第二給藥週期之第 1 天向個體投予 C2D1，且在第三給藥週期之第 1 天向個體投予

C3D1。在一些實施例中，第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期為 21 天給藥週期。在一些實施例中，第二及/或第三給藥週期為 28 天給藥週期。

【0020】 在一些實施例中，給藥方案進一步包含超出第三給藥週期之一個或多個額外給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包含超出第三給藥週期之五至十四個額外給藥週期 (例如，五至十個額外給藥週期 (例如，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 11-14 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))。在一些實施例中，額外給藥週期為 21 天給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期為 28 天給藥週期。

【0021】 在一些實施例中，一個或多個額外給藥週期包含雙特異性抗體之額外單一劑量 (例如基礎劑量)。在一些實施例中，在各額外給藥週期之第 1 天向個體投予雙特異性抗體之額外單一劑量。在一些實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量約與 C3D1 等量。

【0022】 在另一態樣中，本發明提供一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體的方法，該方法包含以包含八個或更多個給藥週期之給藥方案向個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg (例如約 0.02 至約 1.8 mg、約 0.02 至約 1.6 mg、約 0.02 至約 1.4 mg、約 0.02 至約 1.2 mg、約 0.05 至約 1.8 mg、約 0.1 至約 1.8 mg、約 0.4 至約 1.8 mg、約 0.6 至約 1.8 mg、約 0.8 至約 1.8 mg、約 0.5 至約 1.5 mg、約 0.8 至約 1.2 mg；例如約 1 mg)，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg (例如約 0.05 至約 3.5 mg、約 0.05 至約 3.0 mg、約 0.05 至約 2.5 mg、約 0.05 至約 2.2 mg、約 0.1 至約 3.5 mg、約 0.5 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.5 mg、

約 1.5 至約 3.5 mg、約 1.8 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.0 mg、約 1.5 至約 2.5 mg；例如約 2 mg)，且 C1D3 為大於約 20 mg；(b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 之量與 C1D3 大約相等；(c) 第三給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中 C3D1 大於 C1D1 且小於 C2D1；(d) 第四給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；(e) 第五給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；(f) 第六給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；(g) 第七給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及 (h) 第八給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，其中 C3D1-C8D1 (例如基礎劑量) 約為等量。

【0023】 在一些實施例中，C1D3 及 C2D1 (例如負載劑量) 各自為 20 mg 至 200 mg (例如 20 mg 至 175 mg、20 mg 至 150 mg、20 mg 至 100 mg、20 mg 至 75 mg、30 mg 至 175 mg、40 mg 至 175 mg、45 mg 至 175 mg、50 mg 至 175 mg、30 mg 至 150 mg、40 mg 至 100 mg、45 mg 至 75 mg、50 mg 至 70 mg、55 mg 至 65 mg、58 mg 至 62 mg；例如約 60 mg)。在一些實施例中，C1D3 及 C2D1 各自為約 60 mg。

【0024】 在一些實施例中，C3D1 為 C2D1 之約 20% 至約 80% (例如約 20% 至約 70%、約 20% 至約 60%、約 20% 至約 55%、約 30% 至約 80%、約 30% 至約 70%、約 40% 至約 70%、約 45% 至約 70%、約 40% 至約 60%、約 45% 至約 55%，或約 48% 至約 52%；例如約 40%、約 45%、約 50%、約 55% 或約 60%)。在一些實施例中，C3D1 為 C2D1 之約 50%。在一些實施例中，C3D1 為約 12 mg 至約 48 mg (例如約 12 mg 至約 42 mg、約 12 mg 至約 36 mg、約 12 mg 至約 30 mg、約 18 mg 至約 48 mg、約 18 mg 至約 42 mg、約 24 mg 至約 42 mg、約 27 mg 至約 42 mg、約 24 mg 至約 36 mg、約 27 mg 至約 33

mg、約 28 mg 至約 32 mg；例如約 24 mg、約 27 mg、約 30 mg、約 33 mg 或約 36 mg)。在一個特定實施例中，C3D1 為約 30mg。

【0025】 在一些實施例中，其中 C3D1 為約 30 mg。在一些實施例中，C1D1 為約 1 mg。在一些實施例中，C1D2 為約 2 mg。

【0026】 在一些實施例中，分別在或約在第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天向個體投予 C1D1、C1D2 及 C1D3。在一些實施例中，C2D1-C8D1 各自分別在第二給藥週期至第八給藥週期之第 1 天投予個體。在一些實施例中，給藥週期為 21 天給藥週期。在一些實施例中，第一給藥週期之後的給藥週期為 28 天給藥週期。

【0027】 在一些實施例中，給藥方案包含超出第八給藥週期之一個或多個額外給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期為 21 天給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期為 28 天給藥週期。

【0028】 在一些實施例中，一個或多個額外給藥週期包含雙特異性抗體之額外單一劑量。在一些實施例中，在各額外給藥週期之第 1 天向個體投予雙特異性抗體之額外單一劑量。在一些實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量約與 C3D1-C8D1 (例如基礎劑量) 中之任一者等量。

【0029】 在另一態樣中，本發明提供一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體的方法，該方法包含以包含八個或更多個 21 天或 28 天給藥週期之給藥方案向個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：(a) 第一個 21 天給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 1 mg，C1D2 為約 2 mg，且 C1D3 為約 60 mg；(b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 60 mg；(c) 第三給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；(d) 第四給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；(e) 第五給藥週期包含雙特異性抗體之單一

劑量 (C5D1)；(f) 第六給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；(g) 第七給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及 (h) 第八給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，其中 C3D1-C8D1 (例如基礎劑量) 各自為約 30 mg。在一些實施例中，第一給藥週期之後的給藥週期為 28 天給藥週期。

【0030】 在一些實施例中，個體已經接受了針對 CD20 陽性細胞增生性失調的在先全身性療法。在一些實施例中，個體已經接受了針對 CD20 陽性細胞增生性失調的一線全身性療法及二線全身性療法。在一些實施例中，個體在在先全身性療法之 24 個月內表現出 CD20 陽性細胞增生性失調的進展。

【0031】 在一些實施例中，在先全身性療法包含抗 CD20 抗體。於一些實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。於一些實施例中，抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗。

【0032】 在一些實施例中，在先全身性療法包含化學治療劑。在一些實施例中，化學治療劑為烷化劑。在一些實施例中，烷化劑為苯達莫司汀。在一些實施例中，化學治療劑為來那度胺。

【0033】 在一些實施例中，在先全身性療法包含放射免疫療法。在一些實施例中，放射免疫療法為替伊莫單抗 (ibritumomab tiuxetan)。

【0034】 在一些實施例中，在先全身性療法包含磷脂肌醇 3-激酶抑制劑。在一些實施例中，磷脂肌醇 3-激酶抑制劑選自艾代拉里斯 (idelalisib)、艾培昔布 (alpelisib)、考班昔布 (copanlisib) 及杜維昔布 (duvelisib)。

【0035】 在一些實施例中，在先全身性療法包含 CAR-T 療法。

【0036】 在一些實施例中，該個體為人。

【0037】 在本發明之任何方法的一些實施例中，雙特異性抗體係經靜脈內投予。

【0038】在另一態樣中，本發明提供一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體的方法，該方法包含以包含至少第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg (例如約 0.02 至約 1.8 mg、約 0.02 至約 1.6 mg、約 0.02 至約 1.4 mg、約 0.02 至約 1.2 mg、約 0.05 至約 1.8 mg、約 0.1 至約 1.8 mg、約 0.4 至約 1.8 mg、約 0.6 至約 1.8 mg、約 0.8 至約 1.8 mg、約 0.5 至約 1.5 mg、約 0.8 至約 1.2 mg；例如約 1 mg)，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg (例如約 0.05 至約 3.5 mg、約 0.05 至約 3.0 mg、約 0.05 至約 2.5 mg、約 0.05 至約 2.2 mg、約 0.1 至約 3.5 mg、約 0.5 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.5 mg、約 1.5 至約 3.5 mg、約 1.8 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.0 mg、約 1.5 至約 2.5 mg；例如約 2 mg)，且 C1D3 為大於 50 mg；以及 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)。

【0039】在一些實施例中，C1D3 為 50 mg 至 200 mg (例如 50 mg 至 175 mg、50 mg 至 150 mg、50 mg 至 125 mg、50 mg 至 100 mg、50 mg 至 75 mg、50 mg 至 70 mg、52 mg 至 100 mg、52 mg 至 75 mg、50 mg 至 180 mg、55 mg 至 150 mg、55 mg 至 100 mg、55 mg 至 70 mg、55 mg 至 65 mg、58 mg 至 62 mg；例如約 60 mg)。

【0040】在另一態樣中，本發明提供一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體的方法，該方法包含以包含至少第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期之給藥方案向個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg (例如約 0.02 至約 1.8 mg、約 0.02 至約 1.6 mg、約 0.02 至約 1.4 mg、約 0.02 至約 1.2 mg、約 0.05 至

約 1.8 mg、約 0.1 至約 1.8 mg、約 0.4 至約 1.8 mg、約 0.6 至約 1.8 mg、約 0.8 至約 1.8 mg、約 0.5 至約 1.5 mg、約 0.8 至約 1.2 mg；例如約 1 mg)，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg (例如約 0.05 至約 3.5 mg、約 0.05 至約 3.0 mg、約 0.05 至約 2.5 mg、約 0.05 至約 2.2 mg、約 0.1 至約 3.5 mg、約 0.5 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.5 mg、約 1.5 至約 3.5 mg、約 1.8 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.0 mg、約 1.5 至約 2.5 mg；例如約 2 mg)，且 C1D3 為大於約 20 mg；(b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 約與 C1D3 等量；及 (c) 第三給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中 C3D1 大於 C1D1 且小於 C2D1。

【0041】在另一態樣中，本發明提供一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體的方法，該方法包含以包含八個或更多個給藥週期之給藥方案向個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg (例如約 0.02 至約 1.8 mg、約 0.02 至約 1.6 mg、約 0.02 至約 1.4 mg、約 0.02 至約 1.2 mg、約 0.05 至約 1.8 mg、約 0.1 至約 1.8 mg、約 0.4 至約 1.8 mg、約 0.6 至約 1.8 mg、約 0.8 至約 1.8 mg、約 0.5 至約 1.5 mg、約 0.8 至約 1.2 mg；例如約 1 mg)，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg (例如約 0.05 至約 3.5 mg、約 0.05 至約 3.0 mg、約 0.05 至約 2.5 mg、約 0.05 至約 2.2 mg、約 0.1 至約 3.5 mg、約 0.5 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.5 mg、約 1.5 至約 3.5 mg、約 1.8 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.0 mg、約 1.5 至約 2.5 mg；例如約 2 mg)，且 C1D3 為大於約 20 mg；(b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 之量與 C1D3 大約相等；(c) 第三給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中 C3D1 大於 C1D1 且小於 C2D1；(d) 第四給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；(e) 第五給藥

週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；(f) 第六給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；(g) 第七給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及 (h) 第八給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，其中 C3D1-C8D1 (例如基礎劑量) 約為等量。

【0042】 在一些實施例中，C1D3 及 C2D1 (例如負載劑量) 各自為 20 mg 至 200 mg (例如 20 mg 至 175 mg、20 mg 至 150 mg、20 mg 至 100 mg、20 mg 至 75 mg、30 mg 至 175 mg、40 mg 至 175 mg、45 mg 至 175 mg、50 mg 至 175 mg、30 mg 至 150 mg、40 mg 至 100 mg、45 mg 至 75 mg、50 mg 至 70 mg、55 mg 至 65 mg、58 mg 至 62 mg；例如約 20 mg、約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg)。在一些實施例中，C1D3 及 C2D1 各自為約 60 mg。

【0043】 在另一態樣中，本發明提供一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體的方法，該方法包含以包含八個或更多個 21 天或 28 天給藥週期之給藥方案向個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：(a) 第一個 21 天給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 1 mg，C1D2 為約 2 mg，且 C1D3 為約 60 mg；(b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 60 mg；(c) 第三給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；(d) 第四給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；(e) 第五給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；(f) 第六給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；(g) 第七給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及 (h) 第八給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，其中 C3D1-C8D1 (例如基礎劑量) 各自為約 30 mg。在一些實施例中，第一給藥週期之後的給藥週期為 28 天給藥週期。

【0044】 在一些實施例中，完全緩解率為至少約 15% (例如約 15% 至約 30%、約 15% 至約 40%、約 15% 至約 50%、約 15% 至約 60%、約 15% 至約 75%、約 15% 至約 80%、約 15% 至約 90%、約 15% 至約 100%、約 20% 至約 100%、約 20% 至約 75%、約 20% 至約 50%、約 25% 至約 100%、約 25% 至約 75%、約 25% 至約 50%、約 30% 至約 75 %、約 30% 至約 100% 或約 30% 至約 50%；例如約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40% 或約 45 %)。在一些實施例中，完全緩解率為至少約 45% (例如約 45% 至約 60%、約 45% 至約 70%、約 45% 至約 80%、約 45% 至約 95%、約 45% 至約 100%、約 50% 至約 100%、約 50% 至約 95% 或約 50% 至約 75%；例如約 45%、約 50%、約 55% 或約 60%)。

【0045】 在一些實施例中，客觀緩解率為至少約 60% (例如約 60% 至約 70%、約 60% 至約 80%、約 60% 至約 90% 或約 60% 至約 100%；例如約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80% 或約 85%)。在一些實施例中，治療開始後約 20 個月之客觀緩解率為至少約 70% (例如約 70% 至約 80%、約 70% 至約 90%、約 70% 至約 95% 或約 70% 至約 100%；例如約 70%、約 75%、約 80%、約 85% 或約 90%)。

【0046】 在一些實施例中，治療開始後約 24 個月之客觀緩解率為至少約 75% (例如約 75% 至約 80%、約 75% 至約 90%、約 75% 至約 95%、約 75% 至約 100%、約 80% 至約 100% 或約 90% 至約 100%；例如約 75%、約 80%、約 85% 或約 90%)。

【0047】 在一些實施例中，中位緩解持續時間 (mDOR) 為至少約 12 個月 (例如至少約 14 個月、至少約 16 個月、至少約 18 個月；例如約 12 至約 14 個月、約 12 至約 16 個月、約 12 至約 18 個月或約 12 至約 20 個月；例如約 12 個月、約 14 個月、約 16 個月或約 18 個月)。在一些實施例中，mDOR 為至少

約 20 個月 (例如至少約 22 個月、至少約 24 個月、至少約 26 個月、至少約 28 個月、至少約 30 個月、至少約 32 個月，至少約 34 個月或至少約 36 個月；例如約 20 至約 24 個月、約 20 至約 30 個月、約 20 至約 36 個月、約 20 至約 48 個月、約 20 至約 60 個月、約 20 至約 72 個月、約 24 至約 36 個月、約 24 至約 48 個月、約 24 至約 60 個月、約 36 至約 48 個月或約 36 個月至約 60 個月；例如約 20 個月、約 24 個月、約 28 個月、約 32 個月、約 36 個月、約 40 個月、約 48 個月、約 56 個月或約 60 個月)。在一些實施例中，個體群體具有於該群體中具有至少 12 個月 DOR 之個體的比率，且其中該群體中具有至少 12 個月 DOR 之個體的比率為至少約 60% (例如約 60% 至約 70%、約 60% 至約 80%、約 60% 至約 90% 或約 60% 至約 100%；例如約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90% 或約 95%)。

【0048】 在一些實施例中，個體群體在投予雙特異性抗體後表現出細胞激素釋放症候群，且其中個體群體中之細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 25% (例如小於或等於約 23%、小於或等於約 20%、小於或等於約 18%、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%；例如約 1% 至約 25%、約 5% 至約 25%、約 10% 至約 25%、約 15% 至約 25%、約 20% 至約 25%、約 5% 至約 15%、約 5% 至約 10%、約 1% 至約 15% 或約 1% 至約 10%；例如約 24%、約 22%、約 20%、約 18%、約 16%、約 14%、約 12%、約 10%、約 8%、約 6%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1% 或約 0%)。在一些實施例中，個體群體中之細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 10%。

【0049】 在一些實施例中，具有 2 級或更高級別 (如美國移植及細胞治療學會，2018；ASTCT 所定義；例如 2 至 5 級，例如 2、3、4 或 5 級) 之細胞激

素釋放症候群的比率為小於或等於約 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%、小於或等於約 1%；例如約 0.1% 至約 10%、約 0.5% 至約 10%、約 1% 至約 10%、約 1% 至約 7%、約 1% 至約 5%、約 1% 至約 3% 或約 5% 至約 10%；例如約 10%、約 8%、約 6%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1% 或約 0%)。在一些實施例中，具有 2 級或更高級別 (如由 ASTCT 所定義) 之細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 5% (例如小於或等於約 4%、小於或等於約 3%、小於或等於約 2%、小於或等於約 1%；例如約 0% 至約 5%、約 1% 至約 5%、約 2% 至約 5%、約 3% 至約 5%、約 4% 至約 5%、約 1% 至約 3%、約 2% 至約 5% 或約 0% 至約 2%；例如約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1% 或約 0%)。在一些實施例中，具有 3 級或更高級別 (如由 ASTCT 所定義，例如 3 至 5 級，例如 3、4 或 5 級) 之細胞激素釋放症候群的比率為約 0。

【0050】 在一些實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。在一些實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調為復發性或難治性 B 細胞增生性失調。在一些實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調為非何杰金式淋巴瘤 (NHL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL)。在一些實施例中，NHL 為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)。在一些實施例中，DLBCL 為里希特氏轉化。在一些實施方案中，NHL 為濾泡性淋巴瘤 (FL)。在一些實施例中，FL 為 1 級、2 級、3a 級或 3b 級 FL。在一些實施例中，FL 為轉化 FL。在一些實施例中，NHL 為被套細胞淋巴瘤 (MCL) 或邊緣區淋巴瘤 (MZL)。

【0051】 在一些實施例中，該雙特異性抗體包含抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂包含第一結合域，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (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 VVYYSNSYWFYFDV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYM (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。

【0052】 在一些實施例中，該雙特異性抗體包含抗 CD20 臂，該臂包含第一結合域，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% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【0053】 在一些實施例中，該第一結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。

【0054】 在一些實施例中，該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含以下六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 NYYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【0055】 在一些實施例中，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: 15 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: 16 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。

【0056】 在一些實施例中，該第二結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0057】 在一些實施例中，雙特異性抗體包含 (a) 抗 CD20 臂，其包含 (i) 包含與 SEQ ID NO: 51 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: 52 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: 53 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: 54 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。在一些抗體中，(a) 抗 CD20 臂包含：包含 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列的輕鏈，及 (b) 抗 CD3 臂包含：包含 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列的輕鏈。

【0058】 在一些實施例中，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。

【0059】 在一些實施例中，雙特異性抗體為結合 CD20 及 CD3 之抗體片段。在一些實施例中，該抗體片段選自由 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及 (Fab')₂ 片段組成之群組。

【0060】 在一些實施例中，雙特異性抗體為全長抗體。

【0061】 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 IgG1 抗體。

【0062】 在一些實施例中，IgG 抗體在胺基酸殘基 N297 (EU 編號) 處包含導致醮基化缺失的突變。在一些實施例中，胺基酸殘基 N297 處之突變為取

代突變。在一些實施例中，胺基酸殘基 N297 處之突變降低 Fc 區之效應功能。在一些實施例中，突變為 N297G 或 N297A 突變。

【0063】 在一些實施例中，雙特異性抗體在 Fc 區中包含降低效應功能之突變。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，取代突變選自由以下所組成之群組：L234A、L235A、D265A 及 P329G。

【0064】 在一些實施例中，雙特異性抗體包含一個或多個重鏈恆定域，其中該一個或多個重鏈恆定域選自：第一 CH1 (CH1₁) 域、第一 CH2 (CH2₁) 域、第一 CH3 (CH3₁) 域、第二 CH1 (CH1₂) 域、第二 CH2 (CH2₂) 域及第二 CH3 (CH3₂) 域。在一些實施例中，該一個或多個重鏈恆定域中之至少一個與另一個重鏈恆定域配對。

【0065】 在一些實施例中，CH3₁ 及 CH3₂ 域各自包含一個隆凸或腔窩，且其中 CH3₁ 域中的隆凸或腔窩分別位於 CH3₂ 域的腔窩或隆凸中。在一些實施例中，該 CH3₁ 域及該 CH3₂ 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。

【0066】 在一些實施例中，雙特異性抗體之抗 CD20 臂進一步包含 T366W 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。在一些實施例中，雙特異性抗體之抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 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 及 N297G 取代突變，且 (b) 抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。

【0067】 在一些實施例中，給藥方案進一步包含向個體投予 PD-1 軸結合拮抗劑。在一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑以約 1100 mg 至約 1300 mg 之間 (例如，約 1150 mg 至約 1250 mg 之間、約 1175 mg 至約 1225 mg 之間、約 1190 mg 至約 1210 mg 之間；例如 1200 mg ± 5mg，例如 1200 ± 2.5 mg，例如 1200 ± 1.0 mg，例如 1200 ± 0.5 mg；例如約 1200 mg) 之劑量投予。在特定實施

例中，PD-1 軸結合拮抗劑以約 1200 mg 之劑量投予。在一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑在包含投予雙特異性抗體之第一給藥週期之後的各給藥週期之第 1 天 (± 1 天) 投予。在一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑為阿替利珠單抗。在一些實施例中，該個體為人。

【圖式簡單說明】

【0068】 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 為示出莫蘇妥珠單抗分步負荷基礎給藥之概述的示意圖。垂直條表示投予之莫蘇妥珠單抗的相對量。描述的是 1/2/60/30 (mg) 之分步負荷基礎給藥。在第 1 週期第 1 天 (C1D1) 向患者投予約 1 mg 莫蘇妥珠單抗之第一分步劑量，然後在第 1 週期第 8 天 (C1D8) 投予約 2 mg 莫蘇妥珠單抗之第二分步劑量。接著在第 1 週期第 15 天 (C1D15) 向患者投予約 60 mg 莫蘇妥珠單抗之第一分步劑量，然後在第 2 週期第 1 天 (C2D1) 投予約 60 mg 莫蘇妥珠單抗之第二分步劑量。此後，在每個後續週期的第 1 天向患者投予約 30 mg 莫蘇妥珠單抗的基礎劑量。最初在第 3 週期第 1 天 (C3D1) 至第 8 週期第 1 天 (C8D1) 向患者投予 6 個基礎劑量。在 8 個治療週期後未達成 CR 的患者繼續接受約 30 mg 莫蘇妥珠單抗的基礎劑量，持續 8 或 17 個額外治療週期。基礎 = 基礎劑量；C = 週期；CR = 完全緩解 (complete response)；D = 天；負載 = 負載劑量；Q3w = 每個給藥週期給藥一次，亦即大約每三週一次；分步 = 分步劑量。

圖 2 為示出以莫蘇妥珠單抗之分步負荷基礎給藥 (亦即，1/2/60/30 給藥) 投予的患者相對於基線的腫瘤變化 % 的圖。箭頭表示代表病情進展 (PD) 或部分緩解

(partial response) (PR) 患者的線。黑線代表病情穩定的患者。剩餘的線代表完全緩解 (CR) 的患者。

圖 3 為示出 GO29781 研究的劑量遞增部分的設計的示意圖。最初，莫蘇妥珠單抗在每個週期的第 1 天 (組 A) 以單一非分次靜脈內 (IV) 劑量給予。第 1 週期給藥隨後被修改，使得組 A 劑量遞增停止並且莫蘇妥珠單抗劑量遞增如下進行：組 B：使用第 1 週期遞增 IV 給藥方案進行莫蘇妥珠單抗劑量遞增；及組 E：使用第 1 週期遞增 IV 給藥方案進行莫蘇妥珠單抗劑量遞增，同時投予阿替利珠單抗 (抗 PD-L1 單株抗體 (mAb))，從第 2 週期開始，藉由 IV 輸注；供參考。A = 阿替利珠單抗；C = 週期；D = 天；DL = 劑量水平；MAD = 最大評估劑量。

圖 4 為示出 GO29781 研究之非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 擴展群組及慢性淋巴球性白血病 (CLL) 劑量遞增/擴展群組之設計的示意圖。DLBCL = 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤；FL = 濾泡性淋巴瘤；MCL = 被套細胞淋巴瘤；NHL = 非何杰金氏淋巴瘤；RP2D = 推薦的 II 期劑量；R/R = 復發性/難治性；trFL = 轉化濾泡性淋巴瘤。^a可測試基於組 A、B 及 E 劑量遞增的多個擴展群組。^bR/R

DLBCL/trFL 的擴展群組招募了至多約 20 名患者，基於組 B RP2D 的擴展群組除外，該群組招募了至多約 80 名患者。^cR/R FL 的擴展群組招募了至多約 20 名患者，基於組 B RP2D 的擴展群組除外，該群組招募了至多約 80 名患者。^d僅測試基於組 B 劑量遞增的擴展群組。^e劑量遞增與 NHL 類似地進行 (見圖 3)。^f可測試基於組 B 劑量遞增的多個擴展群組。

圖 5 為示出 GO29781 研究之組 B 之例示性劑量遞增進程的示意圖。列出的劑量僅用於說明目的。AE = 不良事件；DLT = 劑量限制性毒性；HLH = 噬血細胞性淋巴組織細胞增生症；MTD = 最大耐受劑量。劑量水平以毫克 (mg) 為單位。^a方案允許組 A 遞增至最大 12.8 mg；此處顯示的是 2.8 mg 為組 A 中最高

清除的 C1 劑量。^b確定 C1D1 劑量的標準提供於實例中。^c與莫蘇妥珠單抗之已確定或潛在風險相關的不良事件，例如細胞激素釋放症候群 (CRS)、HLH、神經毒性、腫瘤溶解症候群 (TLS)、嗜中性球減少症、血小板減少症及肝酵素升高。

圖 6A 為示出 GO29781 研究中之第 1 週期劑量遞增 (組 B) 之劑量限制性毒性 (DLT) 評估窗口的示意圖。窗口 A：C1D1 至 C1D8，投予莫蘇妥珠單抗；窗口 B：C1D8 至 C1D15，投予莫蘇妥珠單抗；窗口 C：C1D15 至 C1D21。

圖 6B 為示出在 GO29781 研究中在第 1 週期劑量遞增 (組 B) 中觀察 DLT 之三個例示性場景的一組示意圖。圖表代表了說明在 6 名患者之劑量遞增群組中兩個 DLT 之時間安排的實例，且不代表所有可能的情况。^aDLT 可評估患者是接受 C1D1、C1D8 及 C1D15 劑量或發生 DLT 的患者。

圖 7 為示出 GO29781 研究之組 E 評估窗口的示意圖。

圖 8 為示出 GO29781 研究之組 E 之例示性劑量遞增進程的示意圖。列出的劑量僅用於說明目的。劑量水平以 mg 為單位。^a給定組 E 群組的啟動取決於組 B 遞增中的以下情況：1) 清除第 1 週期 DLT 評估期；及 2) 證明第 2 週期的安全性及耐受性。^b在不存在構成莫蘇妥珠單抗潛在風險的 DLT 及 ≥ 2 級不良事件的情況下，第 2 週期莫蘇妥珠單抗遞增遵循相應的組 B 劑量。^c在 $<17\%$ 的患者中，第 2 週期 DLT 導致相比於之前的第 2 週期第 1 天莫蘇妥珠單抗劑量水平，第 2 週期劑量遞增增量降低至 $\leq 50\%$ 。在此實例中，若組 B 劑量遞增規則允許 100% 劑量遞增增量，則第 2 週期劑量遞增不需要與組 B 中相應的第 2 週期劑量水平保持一致。^d一旦達到第 2 週期 MTD，第 2 週期劑量水平可能不會進一步遞增。可使用最高清除的第 2 週期莫蘇妥珠單抗劑量水平與阿替利珠單抗組合測試基於組 B 遞增的更高的第 1 週期劑量水平。

圖 9 為示出 GO29781 研究中之初始研究治療之持續時間及再治療或繼續研究治療之選擇的示意圖。CR = 完全緩解；PD = 病情進展；PR = 部分緩解；SD = 病情穩定。^a 允許遵循初始治療之治療流程進行額外輪次的再治療。^b 遵循莫蘇妥珠單抗 + 阿替利珠單抗初始治療之治療流程。^c 應安排掃描以盡可能避免/最小化第 8 週期與第 9 週期之間的任何劑量延遲。

圖 10 為一組圖，其示出來自組 A、B 及 E 之患者以不同給藥方案投予莫蘇妥珠單抗後血漿樣品中的 IL-6 水平。在第 1 週期之第 1、8 及 15 天 (分別標記為「C1D1」、「C1D8」及「C1D15」) 在投予 C1D1、C1D2 及 C1D3 劑量後 0 小時 (立即)、4 小時、10 小時及 24 小時，以及在投予 C2D1 及 C4D1 劑量後 0 小時 (立即) 及 4 小時不同地採集血漿樣品。血漿 IL-6 水平以 pg/mL 為單位報告。

圖 11 為示出投予不同劑量之莫蘇妥珠單抗之組 B 患者中任何級別、2 級及 3+ 級細胞激素釋放症候群 (CRS) 之比 (x 軸) 的圖。AE = 不良事件，亦即 CRS。

圖 12 為報告組 A 患者經歷的不良事件的表格，按莫蘇妥珠單抗劑量分組。AE = 不良事件；PD = 病情進展。

圖 13 為報告組 B 患者經歷的不良事件的表格，按莫蘇妥珠單抗劑量分組。AE = 不良事件；PD = 病情進展。

【實施方式】

序列表

【0069】 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，且以全文引用方式併入本文。該 ASCII 複本創建於 2021 年 10 月 29 日，

命名為 50474-234TW3_Sequence_Listing_10_29_21_ST25，且大小為 35,298 位元組。

【0070】 本發明涉及治療具有 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、濾泡性淋巴瘤 (FL；例如 1 級 FL、2 級 FL、3 級 FL (例如 3a 級 FL 或 3b 級 FL)、或轉化 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、或復發性或難治性 (MZL)) 或復發性或難治性 CLL) 之個體 (或個體群體) 的方法，其藉由以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體 (例如莫蘇妥珠單抗)。在一些實例中，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg，且 C1D3 為大於約 50 mg。在一些實例中，第二給藥週期包括雙特異性抗體之單次劑量 (C2D1)。在一些實例中，C1D3 及 C2D1 統稱為「負載劑量」。

【0071】 在一些實例中，本發明提供以至少包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期之給藥方案向個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體 (例如莫蘇妥珠單抗)，其中第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg，且 C1D3 為大於約 20 mg；第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 約與 C1D3 等量；且第三給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中 C3D1 大於 C1D1 且小於 C2D1。

【0072】如前所述，本發明部分基於以下發現：涉及在多個給藥週期 (例如，其中第一給藥週期為遞增的、分次給藥週期) 內投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體 (例如，莫蘇妥珠單抗 (mosunetuzumab)) 的給藥方案可有效治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如 B 細胞增生性失調) 的個體，同時降低毒性 (例如細胞激素釋放症候群)，該等給藥週期包括相對較高的第三劑量 (C1D3) 及/或第二給藥週期 (C2D1) 的劑量 (「負載劑量」)，其量大於第三給藥週期 (C3D1) 及/或額外給藥週期的劑量 (「基礎劑量」)。負載劑量可在關鍵的第 0-42 天時段內 (在此期間患者可能存在先前療法中殘留的抗 CD20 單株抗體) 並且對於彼等具有高腫瘤負荷之患者提高療效。遞增給藥降低細胞激素釋放症候群之毒性，且投予低於負載劑量之基礎劑量可潛在地降低慢性毒性 (例如，嗜中性球減少症、感染等)。

【0073】I. 一般技術

【0074】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習用方法來實施的，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) 。

【0075】 II.界定

【0076】 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」。

【0077】 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。

【0078】 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。

【0079】 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。癌症之實例包括但不限於血液學癌症，諸如

成熟 B 細胞癌，不包括何杰金氏淋巴瘤，但包括非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)，諸如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)，其可為復發性或難治性 DLBCL。癌症可為 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)，濾泡性淋巴瘤 (FL；例如 1 級 FL、2 級 FL、3 級 FL (例如 3a 級 FL 或 3b 級 FL) 或轉化 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，或復發性或難治性 MZL) 或復發或難治性 CLL。在一些實例中，癌症之具體實例包括生發中心 B 細胞樣 (GCB) 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、活化 B 細胞樣 (ABC) DLBCL、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性淋巴球性白血病 (CLL)、邊緣區淋巴瘤 (MZL)、高級 B 細胞淋巴瘤、原發性縱隔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)、小淋巴球白血病 (SLL)、淋巴漿細胞性淋巴瘤 (LL)、瓦氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom macroglobulinemia, WM)、中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)、伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma, BL)、B 細胞幼淋巴球白血病、脾邊緣區淋巴瘤、毛細胞白血病、脾淋巴瘤/白血病、無法分類、脾瀰漫性紅髓小 B 細胞淋巴瘤、變異型毛細胞白血病、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)、淋巴結邊緣區淋巴瘤、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/組織細胞之大 B 細胞淋巴瘤、CNS 之原發性 DLBCL、原發性皮膚 DLBCL、腿型、老年人 EBV 陽性 DLBCL、與慢性炎症相關之 DLBCL、淋巴瘤樣肉芽腫、原發性縱隔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤、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、HHV8 相關多中心卡斯特萊曼病

(Castleman disease) 引起的大 B 細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤：B 細胞淋巴瘤，無法分類，具有介於 DLBCL 與伯基特氏淋巴瘤之間的特徵，以及 B 細胞淋巴瘤，無法分類，具有介於 DLBCL 與經典霍奇金氏淋巴瘤之間的特徵。癌症之另外的實例包括但不限於癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴惡性病，包括 B 細胞淋巴瘤。此類癌症之更具體實例包括但不限於多發性骨髓瘤 (MM)；低級/濾泡性 NHL；小淋巴球 (SL) NHL；中級/濾泡性 NHL；中級瀰漫性 NHL；高級免疫母細胞 NHL；高級淋巴母細胞 NHL；高級小非截切細胞 NHL；大塊病 NHL；AIDS 相關淋巴瘤；及急性淋巴母細胞白血病 (ALL)；慢性骨髓胚細胞性白血病；及移植後淋巴增生性失調 (PTLD)。

【0080】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。

【0081】如本文中所提及，術語「癌症」、「癌性」、「細胞增生性失調」、「增生性失調」及「腫瘤」不相互排斥。

【0082】「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。

【0083】術語「細胞增殖性病變」及「增殖性病變」係指與某種程度的異常細胞增殖相關之病變。在一個具體實例中，細胞增殖性病變為癌症。在另一實施例中，細胞增生性失調為腫瘤。

【0084】術語「B 細胞增生性失調」或「B 細胞惡性病變」係指與某種程度之異常 B 細胞增殖相關之疾病，且包括例如淋巴瘤、白血病、骨髓瘤及骨髓化生不良症候群。在一個實施例中，B 細胞增生性失調為淋巴瘤，諸如非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)，包括例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) (例如復發性或難治性 DLBCL 或里希特氏轉化)、FL (例如復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、邊緣區淋巴瘤 (MZL)、高級 B 細胞淋巴瘤或

PMLBCL)。在另一實施例中，B 細胞增生性失調為白血病，例如慢性淋巴球性白血病 (CLL)。

【0085】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，本發明抗體用於延遲疾病之發展或減緩疾病之進展。

【0086】如本文所用，病症或疾病的「延遲進展」意指延緩、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) 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。

【0087】「降低或抑制」意指引起總體減少的能力，較佳為 20% 或更大、更佳為 50% 或更大、最佳為 75%、85%、90%、95% 或更大。在某些實施例中，減少或抑制可指在使用本發明之分次、劑量遞增給藥方案用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體治療後，相對於雙特異性抗體之靜脈內投予減少或抑制不希望的事件，諸如細胞激素驅動之毒性 (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、肝酵素升高及/或中樞神經系統 (CNS) 毒性。在其他實施例中，降低或抑制可涉及經抗體 Fc 區介導的抗體效應功能，此類效應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)。

【0088】如本文所用，「投予」係指給予個體一定劑量的化合物 (例如雙特異性抗體) 或組成物 (例如醫藥組成物，例如包括雙特異性抗體的醫藥組成物) 的方法。在本文描述之方法中使用的化合物及/或組成物可靜脈內投予 (例如藉由靜脈內輸注)。

【0089】本文之治療劑 (例如，雙特異性抗體) 之「固定」或「統一」劑量係指在不考慮患者之體重或體表面積 (BSA) 下向患者投予的劑量。因此，固定或統一劑量不以 mg/kg 劑量或 mg/m² 劑量提供，而以治療劑的絕對量 (例如，mg) 提供。

【0090】「個體」或「受試者」為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於靈長類動物 (例如人類及非人類靈長類動物，諸如猴子)、馴養動物 (例如牛、羊、貓、狗及馬)、兔及嚙齒動物 (例如小鼠及老鼠)。在某些實施例中，個體或受試者為人類。

【0091】「個體緩解」或「緩解」可使用任何表明對個體有益的指標來評估，包括但不限於：(1) 在某種程度上抑制疾病進展 (例如 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 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 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、濾泡性淋巴瘤 (FL；例如 1 級 FL、2 級 FL、3 級 FL (例如 3a 級 FL 或 3b 級 FL) 或轉化 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 或復發或難治性 MZL) 或復發或難治性 CLL 的進展)，包括減慢及完全停止；(2) 腫瘤大小縮小；(3) 抑制 (亦即減少、減緩或完全停止) 癌細胞向鄰近外周器官及/或組織的浸潤；(4) 抑制 (亦即減少、減緩或完全停止) 轉移；(5) 在一定程度上緩解與 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調相關

的一種或多種症狀；(6) 增加或延長存活期，包括總存活期及無進展存活期的時長；及/或 (7) 降低治療後的給定時間點的死亡率。

【0092】如本文所用，「完全緩解」或「CR」係指所有靶病灶 (亦即，所有疾病跡象) 消失。

【0093】如本文所用，「部分緩解」或「PR」係指以基線目標病灶之最長直徑總和 (SLD) 為參考，SLD 至少減少 30%，或以基線目標病灶之直徑乘積 (SPD) 為參考，SPD 減少至少 50%。

【0094】如本文所用，「客觀緩解率」(ORR) 係指完全緩解 (CR) 率與部分緩解 (PR) 率之和。

【0095】如本文所用，「客觀緩解持續時間」或「緩解持續時間」(DOR) 被定義為從記錄的對疾病進展的客觀緩解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。

【0096】「持續緩解」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。

【0097】對藥物治療和類似措詞產生的個體的「有效緩解」或個體的「緩解」係指賦予具有或患有疾病或疾患（諸如癌症）風險的個體的臨床或治療獲益。在一個實施例中，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)；產生客觀緩解 (包括晚期緩解或部分緩解)；或改善癌症之徵象或症候。

【0098】對治療「無有效緩解」之個體係指不具有以下項中任一者之個體：延長存活期 (包括總存活期和疾病無惡化存活期)、產生客觀緩解 (包括晚期緩解或部分緩解)；或改善癌症之徵象或症候。

【0099】如本文所用，「存活期」係指患者仍存活，包括總存活期以及無惡化存活期。

【0100】如本文所用，「總存活率 (overall survival)」(OS) 係指一組個體在特定時間段 (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。

【0101】如本文所用，「無進展存活期」(PFS) 係指治療期間及之後的時間長度，其間正在治療的疾病 (例如 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如 B 細胞增生性失調 (例如復發或難治性 B 細胞增生性失調)，例如非何杰金氏淋巴瘤 (NHL；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、濾泡性淋巴瘤 (FL；例如 1 級 FL、2 級 FL、3 級 FL (例如 3a 級 FL 或 3b 級 FL) 或轉化 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 或復發性或難治性 MZL) 或復發性或難治性 CLL) 不會惡化。疾病無惡化存活期可包括患者發生完全緩解或部分緩解的時間以及患者疾病無變化的時間。

【0102】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。

【0103】如本文所用，「病情進展」或「PD」係指以最小 SLD 為參考，目標病變的 SLD 至少增加 20%，或以最小 SPD 為參考，目標病變的 SPD 至少增加 50%，從治療開始或出現一個或多個新病變以來記錄。

【0104】如本文所用，病症或疾病的「延遲進展」意指延緩、阻礙、減緩、延遲、穩定及/或推遲疾病或失調 (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 (例如復發性及/或難治性 DLBCL 或

里希特氏轉化)、FL (例如復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL)、MCL、MZL、高級 B 細胞淋巴瘤或 PMLBCL) 或 CLL)) 的發展。該延緩可具有不同之時間長度，取決於疾病及/或被治療之個體的病史。如本領域技術人員所顯而易見者，充分或顯著之延緩實際上可涵蓋預防，蓋因該個體未發展出疾病。例如，在晚期癌症中，中樞神經系統 (CNS) 轉移的發展可能發生延緩。

【0105】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。

【0106】「減少或抑制」係指導致總體降低 20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或更大的能力。減少或抑制可指正在治療的失調 (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 (例如復發性及/或難治性 DLBCL 或里希特氏轉化)、FL (例如復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL)、MCL、MZL、高級 B 細胞淋巴瘤或 PMLBCL) 或 CLL)) 的症狀、轉移瘤的存在或大小、或原發腫瘤的大小。

【0107】「延長存活期」係指接受治療的患者相對於未經治療的患者 (例如，相對於未經藥物治療的患者)、或相對於未以指定水平表現生物標記的患者及/或相對於接受已批准的抗腫瘤藥物治療的患者，總存活期或無進展存活期增加。客觀緩解係指可測量的反應，包括完全緩解 (CR) 或部分緩解 (PR)。

【0108】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。

【0109】「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、雙功能抗體、線性抗體、單鏈抗體分子 (例如 scFv) 及自抗體片段形成的多特異性抗體。

【0110】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或具有含有如本文中所定義的 Fc 區域的重鏈之抗體。

【0111】「結合域」意指與目標抗原決定位、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、雙功能抗體、微抗體、scFv-Fc、親合體 (affibody)、奈米抗體及抗體之 VH 域及/或 VL 域)、受體、配體、適體、及具有確定結合配偶體的其他分子。

【0112】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 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)。

【0113】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，且該等種類中之若干種可進一步分為亞類 (同型)，例如 IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁ 及 IgA₂。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。

【0114】如本文所用，術語 IgG「同型」或「亞類」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類。

【0115】「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。

【0116】「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* (第五版，NIH Publication 91-3242，Bethesda MD (1991)，第 1-3 卷) 中所述之亞組。在一個實施例中，對於 VL，亞組是如 Kabat 等人在上述文獻中所述之亞組 κ I。在一個實施例中，對於 VH，亞組為如 Kabat 等人在上述文獻中所述之亞組 III。

【0117】就本文目的而言，「接受者人骨架 (acceptor human framework)」為包含衍生自人免疫球蛋白骨架或人共通骨架的輕鏈可變域 (VL) 骨架或重鏈可變域 (VH) 骨架的胺基酸序列的骨架，如下定義。「衍生自 (derived from)」人免疫球蛋白骨架或人共通骨架的受體人骨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 受體人類骨架與 VL 人類免疫球蛋白骨架序列或人類共通骨架序列的序列相同。

【0118】「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，人源化抗體將包括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。

【0119】 「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 及 Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks 等人, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991)。亦可用於製備人單株抗體之方法描述於：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 及 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001)。人類抗體可藉由向基因轉殖動物投予抗原來製備，該基因轉殖動物已經改良而產生對抗原攻擊起反應之此類抗體，但其內源性基因座已失能，例如經免疫之異種小鼠 (參見例如關於 XENOMOUSE™技術之美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號)。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)。

【0120】 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骨架區 (FR) 及三個高度可變區 (HVR)。(參見例如 Kindt 等人, *Kuby Immunology*, 第 6 版, W.H. Freeman and Co., 第 91 頁 (2007))。單個 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)。

【0121】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」）及/或形成結構上定義的環（「高度可變環」）及/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)，且三個在 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) 處 (Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第 5 版 Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda, MD (1991))；

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

【0122】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，*同上* 文編號。

【0123】「免疫結合物」為結合至一個或多個異源分子之抗體，其包括但不限於細胞毒性劑。

【0124】當用於描述本文所揭示之各種抗體時，術語「單離抗體」係指已經從表現它的細胞或細胞培養物中鑑定、分離及/或回收之抗體。其自然環境中之污染物成分通常干擾多肽之診斷或治療用途，並可能包括酶、激素以及其他蛋白質或非蛋白質溶質。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)。在較佳實施例中，將抗體純化 (1) 到足以藉由使用轉杯定序儀獲得至少 15 個 N 端或內部胺基酸序列殘基之程度，或 (2) 藉由 SDS-PAGE 在還原性或還原性條件下使用考馬斯藍或較佳的是銀染色劑得到均勻之結果。分離抗體包括重組細胞內之原位抗體，因為不存在多肽天然環境中之至少一種成分。但是，通常，分離多肽將藉由至少一個純化步驟來製備。

【0125】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及/或結合相同的抗原決定位，除了例如含有天然生成之突變或於單株抗體製劑產生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。

【0126】「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 對於其搭配物 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。

【0127】「親和力成熟」抗體係指在一個或多個高度可變區 (HVR) 中具有一種或多種變化之抗體，與不具有此等變化之親代抗體相比，此類變化引起該抗體對抗原之親和力的改善。

【0128】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，結合至 CD3 之抗體的解離常數 (K_d) 為 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{ nM}$ 、 $\leq 10\text{ nM}$ 、 $\leq 1\text{ nM}$ 、 $\leq 0.1\text{ nM}$ 、 $\leq 0.01\text{ nM}$ 、或 $\leq 0.001\text{ nM}$ (例如 10^{-8} M 或更低，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M ，例如 10^{-9} 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，其不同物種之 CD3 是保守性。

【0129】除非另有說明，否則如本文所用，術語「分化簇 3」或「CD3」係指來自任何脊椎動物來源，包括哺乳動物，例如靈長類動物(例如人類)及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)的任何天然 CD3，包括例如 CD3 ϵ 、CD3 γ 、CD3 α 及 CD3 β 鏈。該術語涵蓋「全長」、未處理之 CD3 (例如未處理或未修飾之 CD3 ϵ

或 CD3 γ) 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 CD3 ϵ 蛋白 (NCBI RefSeq No. NP_000724) 及長度為 182 個胺基酸的人類 CD3 γ 蛋白 (NCBI RefSeq No. NP_000064)。

【0130】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 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 之抗體的解離常數 (Kd) 為 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 、或 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (例如， 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M ，例如， 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。在某些實施例中，抗 CD20 抗體結合至 CD20 之抗原決定位，其不同物種之 CD20 是保守性。

【0131】除非另有說明，否則如本文所使用之術語「分化簇 20」或「CD20」係指來自任何脊椎動物來源，包括哺乳動物，諸如靈長類動物 (例如，人類) 及嚙齒動物 (例如，小鼠及大鼠) 的任何天然 CD20。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 編號 NP_068769.2 及 NP_690605.1)，其長度為 297 個胺基酸且可例如從缺少 5' UTR 之一部分的變異 mRNA 轉錄本 (參見例如 NCBI RefSeq 編號 NM_021950.3) 或更長的變異 mRNA 轉錄本 (參見例如 NCBI RefSeq 編號 NM_152866.2) 產生。

【0132】術語「抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體」、「雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體」及「結合 CD20 及 CD3 之抗體」或其變化形式係指多特異性抗體 (例如雙特異性抗體)，其能夠以足夠的親和力結合 CD20 及 CD3，使得該抗

體可用作靶向 CD20 及/或 CD3 之診斷及/或治療劑。在一個實施例中，結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體與無關的非 CD3 蛋白及/或非 CD20 蛋白的結合程度小於該抗體與 CD3 及/或 CD20 之結合的約 10%，例如藉由放射免疫測定 (RIA) 所測量。在某些實施例中，結合至 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體的解離常數 (K_d) 為 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 、或 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (例如， 10^{-8} 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，結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體結合在來自不同物種的 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。抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的實例在下文「治療方法-結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體」中討論。在一個實施例中，結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體為莫蘇妥珠單抗。

【0133】如本文所用，術語「莫蘇妥珠單抗」係指具有國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 117 (WHO 藥品資訊，第 31 卷，第 2 期，2017 年，第 303 頁) 或 CAS 登記號 1905409-39-3 的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體。

【0134】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（可為抗原決定位）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。在一個實施例中，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。在某些實施例中，與靶標特異性結合之抗體具有 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 或 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 之解離常數 (K_D)。在某些實施例中，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。在另一個實施例中，特異性結合可包括但不要求專一結合。如本文所用之

該術語可展示為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。

【0135】 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留取代作為序列同一性之一部分。為確定百分比胺基酸序列同一性之目的而進行的比對可以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®) 軟體。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。

【0136】 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：

$$100 \text{ 乘以分數 } X/Y$$

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。

【0137】 術語「醫藥調配物」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，並且不包含對調配物將投予之個體具有不可接受之毒性的其他組分。

【0138】 「醫藥上可接受之載劑」係指醫藥調配物中除對個體無毒之活性成分以外的成分。醫藥上可接受之載劑包括但不限於緩衝液、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0139】 如本文所用，術語「化學治療劑」係指可用於治療癌症之化合物，該癌症諸如 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、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 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)。化學治療劑之實例包括 EGFR 抑制劑 (包括小分子抑制劑 (例如得舒緩 (TARCEVA®，建南德克

/OSI Pharm.)；PD 183805 (CI 1033，2-丙烯醯胺，N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(4-嗎啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-，二鹽酸鹽，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-(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺) (Wyeth)；AG1478(Pfizer)；AG1571(SU 5271；Pfizer)；及雙重 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 受體酪胺酸激酶之口服選擇性抑制劑(Pfizer 及 OSI)；雙重 HER 抑制劑，諸如 EKB-569 (可從 Wyeth 獲得)，其優先結合 EGFR 但同時抑制 HER2 及 EGFR 過度表現細胞；PKI-166 (Novartis)；泛 HER 抑制劑，諸如卡那替尼 (CI-1033；Pharmacia)；Raf-1 抑制劑，諸如反義劑 ISIS-5132 (ISIS Pharmaceuticals)，其抑制 Raf-1 傳訊；非 HER 靶向酪胺酸激酶抑制劑，諸如甲磺酸伊馬替尼 (GLEEVEC®, Glaxo SmithKline)；多靶點酪胺酸激酶抑制劑，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)喹唑啉；吡啶并嘧啶；嘧啶并嘧啶；吡咯并嘧啶，諸如 CGP 59326、CGP 60261 及 CGP 62706；吡啶并嘧啶，4-(苯基胺

基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；薑黃素(二阿魏醯甲烷，4,5-雙(4-氟苯胺基)鄰苯二甲醯亞胺)；含有硝基噻吩部分的酪胺酸；PD-0183805 (Warner-Lambers)；反義分子(例如，與 HER 編碼核酸結合之彼等)；喹口喹啉(美國專利號 5,804,396)；色胺酸(美國專利號 5,804,396)；ZD6474 (Astra Zeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；泛 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)；Semaxinib (Pfizer)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787(Novartis/Schering AG)；INC-1C11 (Imclone)；及雷帕黴素(西羅莫司，RAPAMUNE®)；蛋白酶體抑制劑，諸如硼替佐米 (VELCADE®，Millennium Pharm.)；雙硫崙；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；乳酸脫氫酶 A (LDH-A)；氟維司群 (FASLODEX®，AstraZeneca)；利妥唑 (FEMARA®，Novartis)，菲那舒那 (finasunate) (VATALANIB®，Novartis)；奧沙利鉑 (ELOXATIN®，Sanofi)；5-FU (5-氟尿嘧啶)；亞葉酸；洛那米布 (SCH 66336)；索拉非尼 (NEXAVAR®，Bayer Labs)；AG1478，烷化劑，諸如噻替哌及 CYTOXAN® 環磷醯胺；烷基磺酸鹽，諸如硫酸布他卡因、英丙舒凡及哌泊舒凡；氮丙啶，諸如苯佐替派、卡波醌、美妥替派和烏瑞替派；乙烯亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、三仲乙基三聚氰胺、三仲乙基磷醯胺、三仲乙基硫代磷醯胺及三甲基三聚氰胺；多聚乙醯(尤其是布拉他辛及布拉他西酮)；喜樹鹼(包括拓撲替康及抗癌妥)；苔蘚抑素；卡拉汀 (Callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新、卡折來新和比折來新合成類似物)；隱藻素 (特別是隱藻素 1 及隱藻素 8)；腎上腺皮質激素(包括潑尼松及培尼皮質醇)；醋酸環丙孕酮；5 α -還原酶，包括非那雄胺及度他雄胺)；伏立諾他、羅米地辛、帕比司他、丙戊酸、莫西司他多拉司他 (mocetinostat dolastatin)；阿地白介素、滑石倍癌黴素 (包括合成類似物，KW-

2189 及 CB1-TM1)；五加素；水鬼蕉鹼；匍枝珊瑚醇；海綿抑素；氮芥類，諸如氮芥苯丁酸、萘氮芥、氯磷醯胺、雌莫司汀、異環磷醯胺、二氯甲基二乙胺、鹽酸甲氧氮芥、黴法蘭、新氮芥、苯芥膽甾醇 (phenesterine)、潑尼莫司汀、曲磷胺、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲類，諸如卡莫司汀、氯脲黴素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀及雷莫司汀；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如加利車黴素，特別是加利車黴素 $\gamma 1$ 及加利車黴素 $\omega 1$)；蔥環抗生素，包括蔥環抗生素 A；雙膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽；埃斯培拉黴素；以及新制癌素生色團及相關色蛋白烯二炔抗生素生色團)、阿克拉黴素、放線菌素、氮苄黴素、重氮絲胺酸、放線菌素 C、卡拉比星、洋紅黴素、嗜癌黴素、色黴素、放線菌素 D、地托比星、6-二氮-5-氧-L-正白胺酸、嗎啉基代阿黴素、氰基嗎啉基代阿黴素、2-吡咯并-阿黴素及脫氧阿黴素)、表柔比星、依索比星、伊達比星、麻西羅黴素、絲裂黴素諸如絲裂黴素 C、黴酚酸、諾拉黴素、橄欖黴素、培洛黴素、泊非黴素、嘌呤黴素、三鐵阿黴素、羅多比星、鏈黑黴素、鏈佐星、殺結核菌素、烏苯美司、淨司他丁、佐柔比星；抗代謝物類諸如胺甲喋呤及 5-氟尿嘧啶 (5-Fu)；葉酸類似物諸如二甲葉酸、胺甲喋呤、蝶羅呤、三甲曲沙；嘌呤類似物諸如氟達拉濱、6-巰基嘌呤、硫脒嘌呤、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物諸如安西他濱、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、雙脫氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱、氟尿苷；雄激素類諸如卡魯甾酮、丙酸屈他雄酮、環硫雄醇、美雄烷、甾內酯；抗腎上腺素類諸如氨魯米特、米托坦、曲洛司坦；葉酸補充劑諸如亞葉酸；醋葡醛內酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶、安吖啶；阿莫司汀；比生群；依達曲沙；地磷醯胺；地美可辛；地吖醌；伊佛米新；依利醋鉍；埃博黴素；依托格魯；硝酸鎂；羥基脲；香菇多醣；洛尼達明；美登素類生物鹼類 諸如美登素及安絲菌素；米托胍脲；米托蔥醌；莫哌達醇；二胺硝吖啶；噴司他丁；蛋氮氮芥；吡柔比星；洛索蔥醌；鬼臼酸；2-乙基醯肼；丙卡

巴肼；PSK® 多醣複合物 (JHS Natural Products)；雷佐生；根黴素；西索菲蘭；螺旋鏑；細交鏈孢菌酮酸；三亞胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢菌素類 (特別是 T-2 毒素、疣孢菌素 A、桿孢菌素 A 及蛇行菌素)；烏拉坦；長春地辛；達卡巴嗪；甘露醇氮；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」)；環磷醯胺、塞替派；苯丁酸氮芥；GEMZAR® (吉西他濱)；6-硫鳥嘌呤；巯嘌呤；胺甲喋呤；依托泊苷 (VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；諾凡酮；替尼泊苷；依達曲沙；道諾黴素；胺基喋呤；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)；類視色素諸如視黃酸；以及任何上述物質的醫藥學上可接受之鹽、酸、前驅藥及衍生物。

【0140】化學治療劑亦包括 (i) 對腫瘤具有調節或抑制激素作用的抗激素劑，諸如抗雌激素及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、艾多昔芬、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛西芬、LY117018、奧那司酮及 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，例如 4(5)-咪唑、胺基戊二醯亞胺、MEGASE® (醋酸甲地孕酮)、AROMASIN® (伊析美斯坦；Pfizer)、Formestanie、Fadrozole、RIVISOR® (伏洛唑)、FEMARA® (利妥唑；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、柳普林及戈舍瑞林；布舍瑞林、Tripterelin、甲經孕酮醋酸酯、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 (1,3-二氧胞嘧啶核苷類似物)；(iv) 蛋白激酶抑制劑；(v) 脂質激酶抑制劑；(vi) 反義寡核苷酸，特別是彼等抑制與異常細胞增殖有關的信號路徑中的基因表現的寡核苷酸，諸如 PKC-Alpha、Ralf 及 H-Ras；(vii) 核酶，諸如 VEGF 表現抑制劑 (例如

ANGIOZYME®) 及 HER2 表現抑制劑；(viii) 疫苗，諸如基因療法疫苗，例如 ALLOVECTIN®、LEUVECTIN® 及 VAXID®；(ix) 生長抑制劑，包括長春花 (例如長春新鹼及長春花鹼)、NAVELBINE® (溫諾平)、紫杉烷 (例如紫杉醇、白蛋白結合型紫杉醇及多西紫杉醇)、拓撲異構酶 II 抑制劑 (例如阿黴素、表柔比星、柔紅黴素、依托泊苷及博來黴素) 及 DNA 烷化劑 (例如他莫昔津、達卡巴嗪、二氯甲基二乙胺、順鉑、胺甲喋呤、5-氟尿嘧啶及 ara-C)；及 (x) 上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸、前驅藥及衍生物。

【0141】如本文所用，術語「細胞毒性劑」係指對細胞有害 (例如，引起細胞死亡、抑制增殖或以其他方式阻礙細胞功能) 的任何試劑。細胞毒性劑包括但不限於放射性同位素 (例如，At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹² 及 Lu 的放射性同位素)；化學治療劑；酵素及其片段，例如核酸酶；及毒素，例如小分子毒素或細菌、真菌、植物或動物來源的酶活性毒素，包括其片段及/或變異體。例示性細胞毒性劑可選自抗微管劑、鉑配位複合物、烷化劑、抗生素、拓撲異構酶 II 抑制劑、抗代謝物、拓撲異構酶 I 抑制劑、激素和激素類似物、信號轉導途徑抑制劑、非受體酪胺酸激酶血管生成抑制劑、免疫治療劑、促凋亡劑、LDH-A 抑制劑、脂肪酸生物合成抑制劑、細胞週期信號傳導抑制劑、HDAC 抑制劑、蛋白酶體抑制劑及癌症代謝抑制劑。在一個實例中，細胞毒性劑是鉑類化學治療劑 (例如，卡鉑或順鉑)。在一個實例中，細胞毒性劑為 EGFR 拮抗劑，例如，N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺 (例如，得舒緩)。在一個實例中，細胞毒性劑為 RAF 抑制劑，例如，BRAF 及/或 CRAF 抑制劑。在一個實例中，RAF 抑制劑為維羅非尼。在一個實例中，細胞毒性劑為 PI3K 抑制劑。

【0142】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 信號軸傳

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、標靶細胞毒殺)。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。

【0143】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配偶體 (諸如 PD-L1、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 及/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 及/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。在具體方面，PD-1 結合拮抗劑為 MDX-1106 (納武利尤單抗 (nivolumab))。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為帕博利珠單抗 (原名蘭洛利珠單抗 (lambrolizumab) (MK-3475))。在另一具體方面，PD-1 結合拮抗劑為 AMP-224。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為 MDX-1106 (納武利尤單抗)。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為 MK-3475 (帕博利珠單抗)。在一些具體實例中，PD-1 結合拮抗劑為 MED1-0680。在一些實例中，PD-1 結合拮抗劑為 PDR001 (斯巴達珠單抗)。在一些實例中，PD-1 結合拮抗劑為 REGN2810 (西米普利單抗)。在一些實例中，PD-1 結合拮抗劑為 BGB-108。在其他實例中，PD-1 結合拮抗劑為普羅格單抗、卡瑞利珠單抗、信迪利單抗、替雷利珠單抗或特瑞普利單抗。

【0144】 PD-1 軸結合拮抗劑的更多實例包括西米普利單抗、普羅格單抗、卡瑞利珠單抗、信迪利單抗、替雷利珠單抗、特瑞普利單抗、多塔利單抗、瑞弗利單抗、斯巴達珠單抗、薩善利單抗、派安普利單抗、CS1003、HLX10、SCT-I10A、SHR-1316、CS1001、恩沃利單抗、TQB2450、ZKAB001、LP-002、辛貝利單抗、巴替利單抗、杰諾單抗、BI 754091、西利單抗、YBL-006、BAT1306、HX008、CX-072、IMC-001、KL-A167、布格利單抗、CX-188、JTX-4014、609A、Sym021、LZM009、F520、SG001、APL-502、考西利單抗、洛達利單抗、GS-4224、INCB086550、FAZ053、TG-1501、BGB-A333、BCD-135、AK-106、LDP、GR1405、HLX20、MSB2311、MAX-10181、RC98、BION-004、AM0001、CB201、ENUM 244C8、ENUM 388D4、AUNP-012、STI-1110、ADG104、AK-103、LBL-006、hAb21、AVA-004、PDL-GEX、INCB090244、KD036、KY1003、LYN192、MT-6035、VXM10、YBL-007、ABSK041、GB7003、JS-003 及 HS-636。

【0145】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 與其中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 及/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 與其中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。在一個具體實施例中，抗 PD-L1 抗體為阿替利珠單抗，亦稱為 MPDL3280A。在另一具體實施例中，抗 PD-L1 抗體為 MDX-1105。在另一具體態樣中，抗 PD-L1 抗體為 MEDI4736。

【0146】 如本文所用，術語「阿替利珠單抗」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。

【0147】 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) 之相互作用引起的訊息轉導。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) 之相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)。於一些實施例中，PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏附素。

【0148】 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。

【0149】 III.治療方法

【0150】 本文提供治療具有 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、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 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、或復發性或難治性 MZL) 或復發性或難治性 CLL) 之個體的方法，其藉由以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期 (例如第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期) 之給藥方案向個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體 (例如莫蘇妥珠單抗)。

【0151】 本文亦提供治療具有 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、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 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、或復發性或難治性 MZL) 或復發性或難治性 CLL) 之個體群體的方法，其藉由以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期 (例如第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期) 之給藥方案向一或多個個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體 (例如莫蘇妥珠單抗)。

【0152】 在一些實例中，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg，且 C1D3 為大於約 50 mg。在一些實例中，第二給藥週期包括雙特異性抗體之單次劑量 (C2D1)。在一些實例中，本發明提供以至少包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期之給藥方案向個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體 (例如莫蘇妥珠單抗)，其中第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量

(C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg，且 C1D3 為大於約 20 mg；第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 約與 C1D3 等量；且第三給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中 C3D1 大於 C1D1 且小於 C2D1。在本發明之任何方法的一些實例中，給藥方案提供細胞激素釋放症候群比率的降低。

【0153】 首先討論給藥方案，然後討論抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體。然後討論抗體之各種形式及特性，以及可用於所揭示之方法中的額外治療劑。

【0154】 A.給藥方案

【0155】 在一些實例中，本發明提供一種治療具有 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、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 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、或復發性或難治性 MZL) 或復發性或難治性 CLL) 之個體的方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體 (例如莫蘇妥珠單抗)，其中：(a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg (例如約 0.02 至約 1.8 mg、約 0.02 至約 1.6 mg、約 0.02 至約 1.4 mg、約 0.02 至約 1.2 mg、約 0.05 至約 1.8 mg、約 0.1 至約 1.8 mg、約 0.4 至約 1.8 mg、約 0.6 至約 1.8 mg、約 0.8 至約 1.8 mg、約 0.5 至約 1.5 mg、約 0.8 至約 1.2 mg；例如約 1 mg)，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg (例如約 0.05 至約 3.5 mg、約 0.05 至約 3.0 mg、約 0.05 至約 2.5 mg、約 0.05 至約 2.2 mg、約 0.1 至

約 3.5 mg、約 0.5 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.5 mg、約 1.5 至約 3.5 mg、約 1.8 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.0 mg、約 1.5 至約 2.5 mg；例如約 2 mg)，且 C1D3 為大於約 50 mg；以及 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)。

【0156】 在一些實例中，C1D3 為 50 mg 至 200 mg (例如 50 mg 至 175 mg、50 mg 至 150 mg、50 mg 至 125 mg、50 mg 至 100 mg、50 mg 至 75 mg、50 mg 至 70 mg、52 mg 至 100 mg、52 mg 至 75 mg、50 mg 至 180 mg、55 mg 至 150 mg、55 mg 至 100 mg、55 mg 至 70 mg、55 mg 至 65 mg、58 mg 至 62 mg；例如約 60 mg)。在一些實施例中，C1D3 為約 60 mg。在一些實施例中，C1D1 為約 1 mg，及/或 C1D2 為約 2 mg。在一些實施例中，C2D1 約與 C1D3 等量。

【0157】 在一些實例中，分別在或約在第一給藥週期 (例如 21 天給藥週期) 之第 1 天、第 8 天及第 15 天向個體投予 C1D1、C1D2 及 C1D3。在一些實施例中，在第二給藥週期 (例如 21 或 28 天給藥週期) 之第 1 天向個體投予 C2D1。

【0158】 在一些實例中，除了第二給藥週期外，給藥方案進一步包括一個或多個額外給藥週期。舉例而言，在一些實施例中，除了第二給藥週期外，給藥方案包含六至十五個額外給藥週期 (例如，六至十個額外給藥週期 (例如，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)。

【0159】 在一些實施例中，一個或多個額外給藥週期包含雙特異性抗體 (例如莫蘇妥珠單抗) 之額外單一劑量。在一些實施例中，在各額外給藥週期之第 1 天向個體投予雙特異性抗體之額外單一劑量。

【0160】 在一些實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量大於 C1D1 且小於 C1D3 及/或 C2D1。在一些實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量為 C1D3 及/或 C2D1 之 20% 至 80% (例如 20% 至 70%、20% 至 60%、20% 至 55%、30% 至 80%、30% 至 70%、40% 至 70%、45% 至 70%、40% 至 60%、45% 至 55%、48% 至 52%；例如約 50%)。在特定實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量為 C1D3 及/或 C2D1 之約 50%。

【0161】 在一些實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量為約 30 mg。

【0162】 在一些實施例中，本發明提供一種治療具有 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、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 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、或復發性或難治性 MZL) 或復發性或難治性 CLL) 之個體的方法，其藉由以至少包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期之給藥方案向個體投予 (例如靜脈內投予) 結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體 (例如莫蘇妥珠單抗)，其中：(a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg (例如約 0.02 至約 1.8 mg、約 0.02 至約 1.6 mg、約 0.02 至約 1.4 mg、約 0.02 至約 1.2 mg、約 0.05 至約 1.8 mg、約 0.1 至約 1.8 mg、約 0.4 至約 1.8 mg、約 0.6 至約 1.8 mg、約 0.8 至約

1.8 mg、約 0.5 至約 1.5 mg、約 0.8 至約 1.2 mg；例如約 1 mg)，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg (例如約 0.05 至約 3.5 mg、約 0.05 至約 3.0 mg、約 0.05 至約 2.5 mg、約 0.05 至約 2.2 mg、約 0.1 至約 3.5 mg、約 0.5 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.5 mg、約 1.5 至約 3.5 mg、約 1.8 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.0 mg、約 1.5 至約 2.5 mg；例如約 2 mg)，且 C1D3 為大於約 20 mg；(b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 約與 C1D3 等量；及 (c) 第三給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中 C3D1 大於 C1D1 且小於 C2D1。在一些實例中，C1D3 及 C2D1 各自為 20 mg 至 200 mg (例如 20 mg 至 175 mg、20 mg 至 150 mg、20 mg 至 100 mg、20 mg 至 75 mg、30 mg 至 175 mg、40 mg 至 175 mg、45 mg 至 175 mg、50 mg 至 175 mg、30 mg 至 150 mg、40 mg 至 100 mg、45 mg 至 75 mg、50 mg 至 70 mg、55 mg 至 65 mg、58 mg 至 62 mg；例如約 20 mg、約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg)。在一些實施例中，C1D3 及 C2D1 各自為約 60 mg。在一些實施例中，C3D1 為 C2D1 之 20% 至 80% (例如 20% 至 70%、20% 至 60%、20% 至 55%、30% 至 80%、30% 至 70%、40% 至 70%、45% 至 70%、40% 至 60%、45% 至 55%，或 48% 至 52%；例如約 40%、約 45%、約 50%、約 55% 或約 60%)。在一些實施例中，C3D1 為 C2D1 之約 50%。在一些實施例中，C3D1 為約 12 mg 至約 48 mg (例如約 12 mg 至約 42 mg、約 12 mg 至約 36 mg、約 12 mg 至約 30 mg、約 18 mg 至約 48 mg、約 18 mg 至約 42 mg、約 24 mg 至約 42 mg、約 27 mg 至約 42 mg、約 24 mg 至約 36 mg、約 27 mg 至約 33 mg、約 28 mg 至約 32 mg；例如約 24 mg、約 27 mg、約 30 mg、約 33 mg 或約 36 mg)。在一個特定實施例中，C3D1 為約 30mg。

【0163】 在一些實例中，C3D1 為約 30 mg。在一些實施例中，C1D1 為約 1 mg。在一些實施例中，C1D2 為約 2 mg。例如，在特定實例中，C1D1 為約 1 mg，C1D2 為約 2 mg，且 C1D3 為約 30 mg。

【0164】 在一些實例中，分別在或約在第一給藥週期 (例如 21 天給藥週期) 之第 1 天、第 8 天及第 15 天向個體投予 C1D1、C1D2 及 C1D3。在一些實施例中，在第二給藥週期之第 1 天向個體投予 C2D1，且在第三給藥週期之第 1 天向個體投予 C3D1 (例如，其中第二給藥週期及第三給藥週期為 21 天或 28 天給藥週期)。

【0165】 在一些實施例中，除第三給藥週期外，本發明之給藥方案進一步包含一個或多個額外給藥週期。例如，在一些實例中，除第三給藥週期外，給藥方案包含五至十四個額外給藥週期 (例如，五至十個額外給藥週期 (例如，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 11-14 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))。

【0166】 在一些實施例中，一個或多個額外給藥週期包含雙特異性抗體之額外單一劑量。在一些實施例中，在各額外給藥週期之第 1 天向個體投予雙特異性抗體之額外單一劑量。在一些實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量約與 C3D1 等量。

【0167】 本發明亦提供一種治療具有 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、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 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、或復發性或難治性 MZL) 或復發性或難治性 CLL) 之個體的方法，其藉由以包含八個或更多個給藥週期之給藥方案向個體投予 (例如靜脈內投予) 結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體 (例如莫蘇妥珠單抗)，其中：(a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg (例如約 0.02 至約 1.8 mg、約 0.02 至約 1.6 mg、約 0.02 至約 1.4 mg、約 0.02 至約 1.2 mg、約 0.05 至約 1.8 mg、約 0.1 至約 1.8 mg、約 0.4 至約 1.8 mg、約 0.6 至約 1.8 mg、約 0.8 至約 1.8 mg、約 0.5 至約 1.5 mg、約 0.8 至約 1.2 mg；例如約 1 mg)，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg (例如約 0.05 至約 3.5 mg、約 0.05 至約 3.0 mg、約 0.05 至約 2.5 mg、約 0.05 至約 2.2 mg、約 0.1 至約 3.5 mg、約 0.5 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.5 mg、約 1.5 至約 3.5 mg、約 1.8 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.0 mg、約 1.5 至約 2.5 mg；例如約 2 mg)，且 C1D3 為大於約 20 mg；(b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 約與 C1D3 等量；(c) 第三給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中 C3D1 大於 C1D1 且小於 C2D1；(d) 第四給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；(e) 第五給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；(f) 第六給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；(g) 第七給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及 (h) 第八給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，其中 C3D1-C8D1 約為等量。

【0168】 在一些實例中，C1D3 及 C2D1 各自為 20 mg 至 200 mg (例如 20 mg 至 175 mg、20 mg 至 150 mg、20 mg 至 100 mg、20 mg 至 75 mg、30 mg 至 175 mg、40 mg 至 175 mg、45 mg 至 175 mg、50 mg 至 175 mg、30 mg 至 150 mg、40 mg 至 100 mg、45 mg 至 75 mg、50 mg 至 70 mg、55 mg 至 65 mg、58

mg 至 62 mg；例如約 20 mg、約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg)。在一些實施例中，C1D3 及 C2D1 各自為約 60 mg。在一些實施例中，C3D1 為 C2D1 之 20% 至 80% (例如 20% 至 70%、20% 至 60%、20% 至 55%、30% 至 80%、30% 至 70%、40% 至 70%、45% 至 70%、40% 至 60%、45% 至 55%，或 48% 至 52%；例如約 40%、約 45%、約 50%、約 55% 或約 60%)。在一些實施例中，C3D1 為 C2D1 之約 50%。在一些實施例中，C3D1 為約 12 mg 至約 48 mg (例如約 12 mg 至約 42 mg、約 12 mg 至約 36 mg、約 12 mg 至約 30 mg、約 18 mg 至約 48 mg、約 18 mg 至約 42 mg、約 24 mg 至約 42 mg、約 27 mg 至約 42 mg、約 24 mg 至約 36 mg、約 27 mg 至約 33 mg、約 28 mg 至約 32 mg；例如約 24 mg、約 27 mg、約 30 mg、約 33 mg 或約 36 mg)。在特定實施例中，C3D1 為約 30 mg。在一些實施例中，C1D1 為約 1 mg。在一些實施例中，C1D2 為約 2 mg。

【0169】 在一些實施例中，分別在或約在第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天向個體投予 C1D1、C1D2 及 C1D3。在一些實施例中，C2D1-C8D1 各自分別在第二給藥週期至第八給藥週期之第 1 天投予個體。在一些實施例中，給藥週期為 21 天或 28 天給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包含超出第八給藥週期之一個或多個額外給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期為 21 天給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期為 28 天給藥週期。

【0170】 在一些實施例中，一個或多個額外給藥週期包括雙特異性抗體之額外單一劑量。在一些實施例中，在各額外給藥週期之第 1 天向個體投予雙特異性抗體之額外單一劑量。在一些實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量約與 C3D1-C8D1 中之任一者等量。

【0171】 在一些實施例中，給藥方案進一步包含向個體投予 PD-1 軸結合拮抗劑。在一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑以約 1100 mg 至約 1300 mg 之間

(例如，約 1150 mg 至約 1250 mg 之間、約 1175 mg 至約 1225 mg 之間、約 1190 mg 至約 1210 mg 之間；例如 $1200 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ ，例如 $1200 \pm 2.5 \text{ mg}$ ，例如 $1200 \pm 1.0 \text{ mg}$ ，例如 $1200 \pm 0.5 \text{ mg}$ ；例如約 1200 mg) 之劑量投予。在特定實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑以約 1200 mg 之劑量投予。在一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑在包含投予雙特異性抗體之第一給藥週期之後的各給藥週期之第 1 天 (± 1 天) 投予。在一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑為阿替利珠單抗。在一些實施例中，該個體為人。

【0172】 本發明進一步提供治療具有 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、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 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、或復發性或難治性 MZL) 或復發性或難治性 CLL) 之個體的方法，其藉由以包含八個或更多個 21 天或 28 天給藥週期之給藥方案向個體投予 (例如靜脈內投予) 結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體 (例如莫蘇妥珠單抗)，其中：(a) 第一個 21 天給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 1 mg，C1D2 為約 2 mg，且 C1D3 為約 60 mg；(b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 60 mg；(c) 第三給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；(d) 第四給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；(e) 第五給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；(f) 第六給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；(g) 第七給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及 (h) 第八給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，其

中 C3D1-C8D1 各自為約 30 mg。在一些實施例中，第一給藥週期之後的給藥週期為 28 天給藥週期。

【0173】 在任何前述方法的一些實例中，個體已接受針對 CD20 陽性細胞增生性失調的在先全身性療法 (例如，針對 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、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 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) 的在先全身性療法。在一些實例中，個體已接受針對 CD20 陽性細胞增生性失調的一線全身性療法及二線全身性療法 (例如，本文提供之給藥方案可為三線療法)。在一些實施例中，個體在任何在先全身性療法之 24 個月內表現出 CD20 陽性細胞增生性失調的進展。

【0174】 在一些實例中，在先全身性療法包含抗 CD20 抗體 (例如，利妥昔單抗或奧比妥珠單抗)。在一些實例中，在先全身性療法包括化學治療劑，例如烷化劑 (例如苯達莫司汀)。在一些實例中，在先全身性療法包括來那度胺。在一些實例中，在先全身性療法包括放射免疫療法 (例如替伊莫單抗)。在一些實例中，在先全身性療法包括磷脂肌醇 3-激酶抑制劑 (例如，艾代拉里斯、艾培昔布、考班昔布或杜維昔布)。在一些實例中，在先全身性療法包括 CAR-T 療法。

【0175】 本發明亦提供治療具有 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、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 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、或復發性或難治性 (MZL)) 或復發性或難治性 CLL) 之個體群體的方法，其藉由以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向一個或多個個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體 (例如莫蘇妥珠單抗)，其中：(a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg (例如約 0.02 至約 1.8 mg、約 0.02 至約 1.6 mg、約 0.02 至約 1.4 mg、約 0.02 至約 1.2 mg、約 0.05 至約 1.8 mg、約 0.1 至約 1.8 mg、約 0.4 至約 1.8 mg、約 0.6 至約 1.8 mg、約 0.8 至約 1.8 mg、約 0.5 至約 1.5 mg、約 0.8 至約 1.2 mg；例如約 1 mg)，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg (例如約 0.05 至約 3.5 mg、約 0.05 至約 3.0 mg、約 0.05 至約 2.5 mg、約 0.05 至約 2.2 mg、約 0.1 至約 3.5 mg、約 0.5 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.5 mg、約 1.5 至約 3.5 mg、約 1.8 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.0 mg、約 1.5 至約 2.5 mg；例如約 2 mg)，且 C1D3 為大於 50 mg；以及 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)。

【0176】 在其他特定實例中，本發明包括一種治療具有 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、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 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、或復發性或難治性 MZL) 或復發性或難治性 CLL) 之個體群體的方法，其藉由以至少包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期之給藥方案向一個或多個個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體 (例如莫蘇妥珠單抗)，其中：(a) 第一給藥週期包

含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg (例如約 0.02 至約 1.8 mg、約 0.02 至約 1.6 mg、約 0.02 至約 1.4 mg、約 0.02 至約 1.2 mg、約 0.05 至約 1.8 mg、約 0.1 至約 1.8 mg、約 0.4 至約 1.8 mg、約 0.6 至約 1.8 mg、約 0.8 至約 1.8 mg、約 0.5 至約 1.5 mg、約 0.8 至約 1.2 mg；例如約 1 mg)，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg (例如約 0.05 至約 3.5 mg、約 0.05 至約 3.0 mg、約 0.05 至約 2.5 mg、約 0.05 至約 2.2 mg、約 0.1 至約 3.5 mg、約 0.5 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.5 mg、約 1.5 至約 3.5 mg、約 1.8 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.0 mg、約 1.5 至約 2.5 mg；例如約 2 mg)，且 C1D3 為大於約 20 mg；(b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 約與 C1D3 等量；及 (c) 第三給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中 C3D1 大於 C1D1 且小於 C2D1。

【0177】 本文亦提供一種治療具有 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、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 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、或復發性或難治性 MZL) 或復發性或難治性 CLL) 之個體群體的方法，其藉由以包含八個或更多個給藥週期之給藥方案向一個或多個個體投予結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg (例如約 0.02 至約 1.8 mg、約 0.02 至約 1.6 mg、約 0.02 至約 1.4 mg、約 0.02 至約 1.2 mg、約 0.05 至約 1.8 mg、約 0.1 至約 1.8 mg、約 0.4 至約 1.8 mg、約 0.6 至約 1.8 mg、約 0.8 至約

1.8 mg、約 0.5 至約 1.5 mg、約 0.8 至約 1.2 mg；例如約 1 mg)，C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg (例如約 0.05 至約 3.5 mg、約 0.05 至約 3.0 mg、約 0.05 至約 2.5 mg、約 0.05 至約 2.2 mg、約 0.1 至約 3.5 mg、約 0.5 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.5 mg、約 1.5 至約 3.5 mg、約 1.8 至約 3.5 mg、約 1.0 至約 3.0 mg、約 1.5 至約 2.5 mg；例如約 2 mg)，且 C1D3 為大於約 20 mg；(b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 約與 C1D3 等量；(c) 第三給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中 C3D1 大於 C1D1 且小於 C2D1；(d) 第四給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；(e) 第五給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；(f) 第六給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；(g) 第七給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及 (h) 第八給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，其中 C3D1-C8D1 約為等量。

【0178】本發明之方法亦包括治療具有 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、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 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、或復發性或難治性 MZL) 或復發性或難治性 CLL) 之個體群體的方法，其藉由以包含八個或更多個 21 天或 28 天給藥週期之給藥方案向一個或多個個體投予 (例如靜脈內投予) 結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體 (例如莫蘇妥珠單抗)，其中：(a) 第一個 21 天給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 1 mg，C1D2 為約 2 mg，且 C1D3 為約 60 mg；(b) 第二給藥週期包

含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 60 mg；(c) 第三給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；(d) 第四給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；(e) 第五給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；(f) 第六給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；(g) 第七給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及 (h) 第八給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，其中 C3D1-C8D1 各自為約 30 mg。在一些實施例中，第一給藥週期之後的給藥週期為 28 天給藥週期。

【0179】 在一些實施例中，具有 2 級或更高級別 (如美國移植及細胞治療學會，2018；ASTCT 所定義) 之細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 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%、小於或等於約 1%；例如約 0.1% 至約 10%、約 0.5% 至約 10%、約 1% 至約 10%、約 1% 至約 7%、約 1% 至約 5%、約 1% 至約 3% 或約 5% 至約 10%；例如約 9%、約 8%、約 7%、約 6%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1% 或約 0%)。在一些實施例中，具有 2 級或更高級別 (如由 ASTCT 所定義) 之細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 5% (例如小於或等於約 4%、小於或等於約 3%、小於或等於約 2%、小於或等於約 1%；例如約 0% 至約 5%、約 1% 至約 5%、約 2% 至約 5%、約 3% 至約 5%、約 4% 至約 5%、約 1% 至約 3%、約 2% 至約 5% 或約 0% 至約 2%；例如約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1% 或約 0%)。在一些實施例中，具有 3 級或更高級別 (如由 ASTCT 所定義) 之細胞激素釋放症候群的比率為約 0。

【0180】 本文所述之任何方法可涉及監測個體之細胞激素釋放症候群 (CRS)，例如在開始上述任何方法之後的 CRS 事件。目前的臨床管理側重於治療個體病徵及症狀，提供支持性照護，且嘗試使用高劑量皮質類固醇來抑制發

炎反應。然而，此方法並非總是成功的，尤其在後期干預的情況下。本文所述之方法使用的 CRS 分級標準由美國移植及細胞治療學會 (ASTCT) 發布，用於定義輕度、中度、重度或危及生命的 CRS，且協調跨臨床試驗的報告，以便快速識別及治療 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，且更準確地對 CRS 之嚴重程度進行分類。修訂後的 CRS 分級系統如下表 1 所示。

【0181】 表 1.CRS 分級系統

CRS 參數	1 級	2 級	3 級	4 級
發燒	體溫 ≥ 38°C	體溫 ≥ 38°C	體溫 ≥ 38°C	體溫 ≥ 38°C
		其中，		
低血壓	無	不需要升壓藥	需要有或沒有升壓素的升壓藥	需要多種升壓藥 (不包括升壓素)
		及/或		
低氧	無	需要低流量鼻插管或漏氣	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、插管及機械通氣)

ASTCT = 美國移植及細胞治療學會； 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 = 不良事件通用術語標準。

【0182】 發燒定義為體溫 ≥ 38°C，不可歸因於任何其他原因。對於接著解熱或抗細胞激素療法 (諸如托珠單抗或類固醇) 之 CRS 個體，不再需要發燒來對後續 CRS 嚴重程度進行分級。在此情況下，CRS 分級由低血壓及/或缺氧確定。

【0183】 CRS 級別由更嚴重事件確定：不可歸因於任何其他原因之低血壓或缺氧。例如，39.5°C 之體溫、需要 1 種升壓藥之低血壓及需要低流量鼻插管之缺氧被歸為 3 級 CRS。

【0184】低流量鼻插管定義為以 ≤ 6 L/分鐘輸送氧氣。低流量亦包括漏氧輸送，有時用於兒科。高流量鼻插管定義為以 >6 L/分鐘輸送氧氣。

【0185】CRS 與多種細胞激素的升高，包括 $\text{IFN}\gamma$ 、IL-6 及 $\text{TNF-}\alpha$ 含量的顯著升高相關。新出現的證據表明 IL-6 尤其為 CRS 之中心介質。IL-6 為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。無論何種激發劑，CRS 均與高水平的 IL-6 相關 (Nagorsen 等人, *Cytokine*.25(1): 31-5, 2004；Lee 等人, *Blood*.124(2): 188-95, 2014)；Doesegger 等人, *Clin. Transl. Immunology*.4(7): e39, 2015)，且 IL-6 與 CRS 之嚴重程度相關，與未經歷 CRS 或經歷較輕 CRS (0-3 級) 的個體相比，經歷 4 級或 5 級 CRS 事件的個體具有更高的 IL-6 水平 (Chen 等人, *J. Immunol. Methods*.434:1-8, 2016)。

【0186】因此，使用抑制 IL-6 介導之傳訊的藥劑阻斷 IL-6 之炎症作用以控制在兩步分次、劑量遞增給藥方案期間在個體中觀察到的 CRS 是類固醇治療的替代方案，預計其不會對 T 細胞功能產生負面影響或降低抗 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。

【0187】托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®) 係一種針對可溶性及膜結合 IL-6R 之重組人源化抗人單株抗體，其抑制 IL-6 介導的傳訊 (參見例如 WO 1992/019579，其以全文引用方式併入本文)。

【0188】若個體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個體投予有效量的介白素 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。在一些實例中，托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投予該個

體。可替代托珠單抗或與其組合使用之其他抗 IL-6R 抗體包括沙立蘆人單抗 (sarilumab)、沃巴利珠單抗 (vobarilizumab) (ALX-0061)、SA-237 及其變異體。

【0189】若個體之 CRS 事件在投予 IL-6R 拮抗劑以治療 CRS 事件之症狀的 24 小時內未消退或惡化，則該方法可進一步包含向個體施用一個或多個額外劑量之 IL-6R 拮抗劑 (例如抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗) 來管理 CRS 事件。若投予 IL-6R 拮抗劑不能管理 CRS 事件，則可向個體投予皮質類固醇，諸如甲基培尼皮質醇或地塞米松。

【0190】CRS 事件的管理可根據 CRS 的階段及合併症的存在進行定制。例如，若個體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具有 2 級細胞激素釋放症候群 (CRS) 事件，則該方法可進一步包括治療 2 級 CRS 事件的症狀。同時中止用雙特異性抗體治療。若隨後至少連續三天 2 級 CRS 事件消退為 ≤ 1 級 CRS 事件，則該方法可進一步包括在不改變劑量之情況下恢復用雙特異性抗體治療。另一方面，若 2 級 CRS 事件在治療 2 級 CRS 事件之症狀的 24 小時內未消退或惡化為 ≥ 3 級 CRS 事件，則該方法可進一步包括向個體投予有效量之介白素 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。在一些實例中，托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投予該個體。可替代托珠單抗或與其組合使用之其他抗 IL-6R 抗體包括沙立蘆人單抗 (sarilumab)、沃巴利珠單抗 (vobarilizumab) (ALX-0061)、SA-237 及其變異體。

【0191】若在投予雙特異性抗體後個體在存在廣泛合併症的情況下具有 2、3 或 4 級 CRS 事件，則該方法可進一步包括本領域已知的減輕 CRS 事件的方法，諸如向個體投予第一劑 IL-6R 拮抗劑 (例如抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®)) 來管理 CRS 事件，同時中止用雙特異性抗體治療。可替代托珠單抗或與其組合使用之其他抗 IL-6R 抗體包括沙立蘆人單

抗 (sarilumab)、沃巴利珠單抗 (vobarilizumab) (ALX-0061)、SA-237 及其變異體。在一些實例中，該方法進一步包括向個體投予有效量之皮質類固醇，諸如甲基培尼皮質醇或地塞米松。

【0192】 在一些實例中，本發明方法產生至少約 15% (例如 15% 至 30%、15% 至 40%、15% 至 50%、15% 至 60%、15% 至 75%、15% 至 80%、15% 至 90%、15% 至 100%、20% 至 100%、20% 至 75%、20% 至 50%、25% 至 100%、25% 至 75%、25% 至 50%、30% 至 75%、30% 至 100% 或 30% 至 50%；例如約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40% 或約 45%) 的完全緩解率。在一些實施例中，完全緩解率為至少約 45% (例如 45% 至 60%、45% 至 70%、45% 至 80%、45% 至 95%、45% 至 100%、50% 至 100%、50% 至 95% 或 50% 至 75%；例如約 45%、約 50%、約 55% 或約 60%)。在一些實施例中，客觀緩解率為至少約 60% (例如 60% 至 70%、60% 至 80%、60% 至 90% 或 60% 至 100%；例如約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80% 或約 85%)。在一些實施例中，治療開始後約 20 個月之客觀緩解率為至少約 70% (例如 70% 至 80%、70% 至 90%、70% 至 95% 或 70% 至 100%；例如約 70%、約 75%、約 80%、約 85% 或約 90%)。在一些實施例中，治療開始後約 24 個月之客觀緩解率為至少約 75% (例如 75% 至 80%、75% 至 90%、75% 至 95%、75% 至 100%、80% 至 100% 或 90% 至 100%；例如約 75%、約 80%、約 85% 或約 90%)。在一些實施例中，中位緩解持續時間 (mDOR) 為至少約 12 個月 (例如至少約 14 個月、至少約 16 個月、至少約 18 個月；例如 12 至 14 個月、12 至 16 個月、12 至 18 個月或 12 至 20 個月；例如約 12 個月、約 14 個月、約 16 個月或約 18 個月)。在一些實施例中，mDOR 為至少約 20 個月 (例如至少約 22 個月、至少約 24 個月、至少約 26 個月、至少約 28 個月、至少約 30 個月、至少約 32 個月，至少約 34 個月或至少約 36 個月；例如

20 至 24 個月、20 至 30 個月、20 至 36 個月、20 至 48 個月、20 至 60 個月、20 至 72 個月、24 至 36 個月、24 至 48 個月、24 至 60 個月、36 至 48 個月或 36 至 60 個月；例如約 20 個月、約 24 個月、約 28 個月、約 32 個月、約 36 個月、約 40 個月、約 48 個月、約 56 個月或約 60 個月)。在一些實施例中，個體群體具有於該群體中具有至少 12 個月 DOR 之個體的比率，且其中該群體中具有至少 12 個月 DOR 之個體的比率為至少約 60% (例如 60% 至 70%、60% 至 80%、60% 至 90% 或 60% 至 100%；例如約 60%、約 65%、約 70 %、約 75%、約 80%、約 85%、約 90% 或約 95%)。

【0193】 在一些實施例中，個體群體在投予雙特異性抗體後表現出細胞激素釋放症候群，且其中個體群體中之細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 25% (例如小於或等於約 23%、小於或等於約 20%、小於或等於約 18%、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% 或小於或等於約 10%；例如約 1% 至約 25%、約 5% 至約 25%、約 10% 至約 25%、約 15% 至約 25%、約 20% 至約 25%、約 5% 至約 15%、約 5% 至約 10%、約 1% 至約 15% 或約 1% 至約 10%；例如約 5%、約 10%、約 15%、約 20% 或約 25%)。在一些實施例中，個體群體之細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 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%；例如約 0.1% 至約 10%、約 0.5% 至約 10%、約 1% 至約 10%、約 1% 至約 7%、約 1% 至約 5%、約 1% 至約 3% 或約 5% 至約 10%；例如約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 6%、約 7% 或約 8%)。

【0194】 在一些實例中，本發明之給藥方案使得個體群體之中位無進展存活期 (PFS) 為大於四個月 (例如至少 4.5 個月、至少 5 個月、至少 5.5 個月、

至少 6 個月、至少 6.5 個月、至少 7 個月、至少 7.5 個月、至少 8 個月、至少 8.5 個月、至少 9.0 個月、至少 9.5 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 13 個月、至少 14 個月、至少 15 個月、至少 16 個月、至少 17 個月、至少 18 個月、至少 20 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月、至少 42 個月、至少 48 個月、至少 54 個月或更長時間；例如約 4 個月至約 48 個月、約 4 個月至約 36 個月、約 4 個月至約 24 個月、約 4 個月至約 12 個月、約 4 個月至約 10 個月；約 4 個月至約 8 個月、約 8 個月至約 24 個月、約 12 個月至約 24 個月或約 8 個月至約 16 個月；例如約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、約 6 個月、約 6.5 個月、約 7 個月、約 7.5 個月、約 8 個月、約 8.5 個月、約 9.0 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更長時間)。

【0195】 在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 FL (例如復發性及/或難治性 FL) 之個體群體之中位 PFS 為大於四個月 (例如至少 4.5 個月、至少 5 個月、至少 5.5 個月、至少 6 個月、至少 6.5 個月、至少 7 個月、至少 7.5 個月、至少 8 個月、至少 8.5 個月、至少 9.0 個月、至少 9.5 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 13 個月、至少 14 個月、至少 15 個月、至少 16 個月、至少 17 個月、至少 18 個月、至少 20 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月、至少 42 個月、至少 48 個月、至少 54 個月或更長時間；例如約 4 個月至約 48 個月、約 4 個月至約 36 個月、約 4 個月至約 24 個月、約 4 個月至約 12 個月、約 4 個月至約 10 個月；約 4 個月至約 8 個月、約 8 個月至約 24 個月、約 12 個月至約 24 個月或約 8 個月至約 16 個月；例如約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、約 6 個月、約 6.5 個月、約 7 個

月、約 7.5 個月、約 8 個月、約 8.5 個月、約 9.0 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更長時間)。

【0196】 在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之中位 PFS 為大於或等於兩個月 (例如至少 2 個月、至少 2.5 個月、至少 3 個月、至少 3.5 個月、至少 4 個月、至少 4.5 個月、至少 5 個月、至少 5.5 個月、至少 6 個月、至少 6.5 個月、至少 7 個月、至少 7.5 個月、至少 8 個月、至少 8.5 個月、至少 9.0 個月、至少 9.5 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 13 個月、至少 14 個月、至少 15 個月、至少 16 個月、至少 17 個月、至少 18 個月、至少 20 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月、至少 42 個月、至少 48 個月、至少 54 個月或更長時間；例如約 2 個月至約 48 個月、約 2 個月至約 36 個月、約 2 個月至約 24 個月、約 2 個月至約 12 個月、約 2 個月至約 10 個月；約 2 個月至約 8 個月、約 2 個月至約 6 個月、約 2 個月至約 4 個月、約 4 個月至約 12 個月、約 8 個月至約 12 個月或約 4 個月至約 8 個月；例如約 2.5 個月、約 3 個月、約 3.5 個月、約 4 個月、約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、約 6 個月、約 6.5 個月、約 7 個月、約 7.5 個月、約 8 個月、約 8.5 個月、約 9.0 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更長時間)。

【0197】 在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之中位 PFS 為大於 6.3 個月 (例如至少 6.5 個月、至少 6.7 個月、至少 7 個月、至少 7.3 個月、至少 7.5 個月、至少 8 個

月、至少 8.5 個月、至少 9.0 個月、至少 9.5 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 13 個月、至少 14 個月、至少 15 個月、至少 16 個月、至少 17 個月、至少 18 個月、至少 20 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月、至少 42 個月、至少 48 個月、至少 54 個月或更長時間；例如約 6 個月至約 48 個月、約 6 個月至約 36 個月、約 6 個月至約 24 個月、約 6 個月至約 12 個月、約 6 個月至約 10 個月；約 6 個月至約 8 個月、約 8 個月至約 24 個月、約 12 個月至約 24 個月或約 8 個月至約 16 個月；例如約 6.3 個月、約 6.5 個月、約 7 個月、約 7.5 個月、約 8 個月、約 8.5 個月、約 9.0 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更長時間)。在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之中位 PFS 為至少 6.7 個月。在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之中位 PFS 為至少 7.3 個月。在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之中位 PFS 為至少 8.0 個月。

【0198】 在一些實例中，本發明之給藥方案使得個體群體之中位總存活期 (OS) 為大於 9.5 個月 (例如至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 13 個月、至少 14 個月、至少 15 個月、至少 16 個月、至少 17 個月、至少 18 個月、至少 20 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月、至少 42 個月、至少 48 個月、至少 54 個月或更長時間；例如約 9 個月至約 48 個月、約 9 個月至約 36 個月、約 9 個月至約 24 個月、約 9 個月至約 12 個月、約 10 個月至約 18 個月；約 12 個月至約 24 個月、約 18 個月至約 36 個月、約 12 個月至

約 36 個月或約 24 個月至約 48 個月；例如約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更長時間)。

【0199】 在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 FL (例如復發性及/或難治性 FL) 之個體群體之中位 OS 為大於 9.5 個月 (例如至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 13 個月、至少 14 個月、至少 15 個月、至少 16 個月、至少 17 個月、至少 18 個月、至少 20 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月、至少 42 個月、至少 48 個月、至少 54 個月或更長時間；例如約 9 個月至約 48 個月、約 9 個月至約 36 個月、約 9 個月至約 24 個月、約 9 個月至約 12 個月、約 10 個月至約 18 個月；約 12 個月至約 24 個月、約 18 個月至約 36 個月、約 12 個月至約 36 個月或約 24 個月至約 48 個月；例如約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更長時間)。

【0200】 在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之中位 OS 為大於 9.5 個月 (例如至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 13 個月、至少 14 個月、至少 15 個月、至少 16 個月、至少 17 個月、至少 18 個月、至少 20 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月、至少 42 個月、至少 48 個月、至少 54 個月或更長時間；例如約 9 個月至約 48 個月、約 9 個月至約 36 個月、約 9 個月至約 24 個月、約 9 個月至約 12 個月、約 10 個月至約 18 個月；約 12 個月至約 24 個月、約 18 個月至約 36 個月、約 12 個月至約 36 個月或約 24 個月至約 48 個月；例如約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約

15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更長時間)。

【0201】 在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之中位 OS 為大於 12.5 個月 (例如至少 13 個月、至少 14 個月、至少 14.6 個月、至少 15 個月、至少 15.8 個月、至少 16 個月、至少 17 個月、至少 17.3 個月、至少 18 個月、至少 20 個月、至少 24 個月、至少 30 個月、至少 36 個月、至少 42 個月、至少 48 個月、至少 54 個月或更長時間；例如約 13 個月至約 48 個月、約 13 個月至約 36 個月、約 13 個月至約 24 個月、約 16 個月至約 60 個月、約 24 個月至約 36 個月；約 12 個月至約 24 個月、約 18 個月至約 36 個月、約 24 個月至約 36 個月、約 24 個月至約 48 個月；例如約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更長時間)。在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之中位 OS 為大於 14.6 個月。在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之中位 OS 為大於 15.8 個月。在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之中位 OS 為大於 17.3 個月。

【0202】 在一些實例中，本發明之給藥方案使得個體群體之完全緩解 (CR) 率為至少約 42% (例如至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%或更大，例如約 42% 至 45%、45% 至 50%、50% 至 55%、55% 至 60%、60% 至 65%、65% 至 70%、70% 至 75%或更大，例如約

42%、約 45%、約 50%、約 55%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95% 或更大)。

【0203】 在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 FL (例如復發性及/或難治性 FL) 之個體群體之 CR 率為至少約 50%。在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 FL (例如復發性及/或難治性 FL) 之個體群體之 CR 率為至少約 55% (例如至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%或更大，例如約 55% 至 60%、60% 至 65%、65% 至 70%、70% 至 75%或更大，例如約 42%、約 45%、約 50%、約 55%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95% 或更大)。

【0204】 在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之 CR 率為至少約 20% (例如至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%)。在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之 CR 率為至少約 42% (例如至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%或更大，例如約 42% 至 45%、45% 至 50%、50% 至 55%、55% 至 60%、60% 至 65%、65% 至 70%、70% 至 75%或更大，例如約 42%、約 45%、約 50%、約 55%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95% 或更大)。

【0205】 在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之 CR 率為至少約 50% (例如至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%或更大，例如約 50% 至 55%、

55% 至 60%、60% 至 65%、65% 至 70%、70% 至 75%或更大，例如約 42%、約 45%、約 50%、約 55%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95% 或更大)。在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之 CR 率為至少約 55%。在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之 CR 率為至少約 60%。在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之 CR 率為至少約 65%。在一些實例中，本發明之給藥方案使得具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 之個體群體之 CR 率為至少約 20%。

【0206】 B.結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體

【0207】 本發明提供結合 CD20 及 CD3 之雙特異性抗體 (亦即抗 CD20/抗 CD3 抗體)，其可用於治療 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調 (例如 B 細胞增生性失調 (例如復發或難治性 B 細胞增生性失調)，例如非何杰金氏淋巴瘤 (NHL；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、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 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，或復發性或難治性 MZL 或復發性或難治性 MZL) 或復發性或難治性 CLL)。

【0208】 在一些實例中，本發明提供雙特異性抗體，其包括具有第一結合域之抗 CD20 臂，該第一結合域包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高度可變區 (HVR)：(a) 包含 GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包含 AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包含 VVYYSNSYWFYFDV (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；及 (f) 包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列的 HVR-L3。在一些實例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 17-20 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 21-24 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。在一些實例中，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) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 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) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 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) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。因此，在一些實例中，第一結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

【0209】 在一些實例中，本發明提供雙特異性抗體，其包括具有第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高度可變區 (HVR)：(a) 包含 NYIYH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列的 HVR-L2；及 (f) 包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列的 HVR-L3。在一些實例

中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 25-28 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 29-32 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。在一些實例中，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 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 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) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 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) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。因此，在一些實例中，第二結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0210】 在一些實例中，本發明提供雙特異性抗體，其包括 (1) 具有第一結合域之抗 CD20 臂，該第一結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之 HVR：a) 包含 GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包含 AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包含 VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包含 RASSSVSYM H (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包含 APSNLAS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列的 HVR-L2；及 (f) 包含 QQWSFNPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列的 HVR-L3，及 (2) 具有第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之 HVR：(a) 包含 NYIIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列的 HVR-

H2；(c) 包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列的 HVR-L2；及 (f) 包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列的 HVR-L3。在一些實例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 分別包含 SEQ ID NO: 17-20 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 21-24 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及 (2) 分別包含 SEQ ID NO: 25-28 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 29-32 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。

在一些實例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 抗 CD20 臂，該臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 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) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 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) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域；及 (2) 抗 CD3 臂，該臂包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 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) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 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) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在一些實例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 第一結合域，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，及 (2) 第二結合域，該第二結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列，及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0211】 在一些實例中，抗體為莫蘇妥珠單抗，其具有國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 117 (WHO 藥品資訊，第 31 卷，第 2 期，2017 年，第 303 頁) 或 CAS 登記號 1905409-39-3。在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 抗 CD20 臂，該臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列具有至少 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) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列；(b) 輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 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) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之重鏈及如 (b) 中之輕鏈；及 (2) 抗 CD3 臂，該臂包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列具有至少 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) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列；(b) 輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 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) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之重鏈及如 (b) 中之輕鏈。在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 抗 CD20 臂，該臂包含第一結合域，該第一結合域

包含重鏈，其包含 SEQ ID NO:51 之胺基酸序列，及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列，及 (2) 抗 CD3 臂，該臂包含第二結合域，該第二結合域包含重鏈，其包含 SEQ ID NO:53 之胺基酸序列，及輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列。

【0212】 莫蘇妥珠單抗之胺基酸序列在下表 2 中提供。

【0213】 表 2.莫蘇妥珠單抗之序列標識

序列標識 (莫蘇妥珠單抗)			
CD3 臂		CD20 臂	
SEQ ID NO:	說明	SEQ ID NO:	說明
9	CD3 HVR-H1	1	CD20 HVR-H1
10	CD3 HVR-H2	2	CD20 HVR-H2
11	CD3 HVR-H3	3	CD20 HVR-H3
12	CD3 HVR-L1	4	CD20 HVR-L1
13	CD3 HVR-L2	5	CD20 HVR-L2
14	CD3 HVR-L3	6	CD20 HVR-L3
15	CD3 VH	7	CD20 VH
16	CD3 VL	8	CD20 VL
53	CD3 重鏈	51	CD20 重鏈
54	CD3 輕鏈	52	CD20 輕鏈

【0214】 抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可使用重組方法及組成物產生，例如，如美國專利第 4,816,567 號中所述。

【0215】 在一些實例中，根據上述任一上述實施例之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可單獨地或組合地併入任何特徵，如下文 C 部分中所述。

【0216】 C. 抗體型式及特性

【0217】 本文所述之方法可進一步包括上述任何抗體，其中該抗體單獨或組合包含如下所述的任何特徵。

【0218】 1.抗體親和力

【0219】 在某些實例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之解離常數 (K_D) 為 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 或 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (例如， 10^{-8} M 或更小，例如， 10^{-8} M 至 10^{-13} M ，例如， 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。

【0220】 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，使用所關注抗體及其抗原之 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 抗體包被之平板捕獲結合抗原，來測量 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))。為確定測定的條件，用溶於 50 mM 碳酸鈉 (pH 9.6) 中的 5 $\mu\text{g/ml}$ 捕獲抗 Fab 抗體 (Cappel Labs) 將 MICROTITER® 多孔板 (Thermo Scientific) 塗布隔夜，然後在室溫 (約 23 °C) 下用溶於 PBS 中的 2% (w/v) 牛血清白蛋白封閉二至五小時。在非吸附板 (Nunc #269620) 中，將 100 pM 或 26 pM [^{125}I]-抗原與所關注 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)。然後將所關注 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，將混合物轉移之捕獲板上，在室溫下進行孵育 (例如，孵化一小時)。然後移除溶液，且用含 0.1% 聚山梨糖醇酯 20 (TWEEN-20®) 之 PBS 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。

【0221】 根據另一實例， K_D 係使用 BIACORE® 表面電漿子共振測定測得。例如，使用 BIACORE®-2000 或 BIACORE®-3000 (BIAcore®, Inc., Piscataway, NJ) 的測定係在 25°C 下用固定的抗原 CM5 晶片以約 10 個反應單位 (RU) 進行。在一個實例中，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 乙酸钠 (pH 4.8) 將抗原稀釋至 5 µg/ml (約 0.2 µM)，然後以 5 µl/min 之流速注入，以獲得大約 10 個反應單位 (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% 聚山梨糖醇酯 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)。若藉由上述表面電漿子共振測定測得的締合速率 (on-rate) 超過 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ，則可使用螢光淬滅技術確定締合速率，該技術可測量 25°C 下 PBS (pH 7.2) 中的 20 nM 抗原抗體 (Fab 形式) 在濃度遞增之抗原存在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)，該螢光發射強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。

【0222】 2. 抗體片段

【0223】 在某些實例中，本文提供之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為抗體片段。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。關於某些抗體片段之綜述，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抗原決定位殘基並具有增加的活體內半衰期，參見美國專利號 5,869,046。

【0224】 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。

【0225】 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。在某些實例中，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 B1)。

【0226】 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。

【0227】 3.嵌合和人源化抗體

【0228】 在某些實例中，本文提供之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利第 4,816,567 號；及 Morrison 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，81:6851-6855 (1984) 中。在一個實例中，嵌合抗體包含非人可變區 (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。在另一個實例中，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。

【0229】 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。

【0230】 人源化抗體及其製備方法綜述於例如 Almagro 及 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008) 中，且進一步描述於例如：Riechmann 等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；Queen 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；美國專利第 5,821,337 號、第 7,527,791 號、第 6,982,321 號及第 7,087,409 號；Kashmiri 等人，*Methods* 36:25-34 (2005) (具體描述了決定區 (SDR) 接枝)；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)。

【0231】 可以用於人源化的人抗體骨架區包括但不限於：使用「最佳匹配」方法選擇的骨架區 (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通序列的骨架區 (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) 骨架區或人種系骨架區 (參見例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；以及來源於篩選 FR 庫的骨架區 (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))。

【0232】 4. 人抗體

【0233】 在某些實例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為人抗體。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 及

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

【0234】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。

【0235】人類抗體也可透過基於融合瘤的方法進行製備。用於產生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)。)經由人類 B 細胞融合瘤技術產生的人類抗體亦描述於 Li 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) 中。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 (描述了由融合瘤細胞系產生單株人 IgM 抗體)，及 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (描述了人-人雜交瘤)。人融合瘤技術 (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)。

【0236】 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。

【0237】 5. 來源於文庫之抗體

【0238】 本發明之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可藉由篩選具有一種或多種所需活性之抗體的組合文庫來分離。例如，本領域中所公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結合特性的抗體。此類方法綜述於例如：Hoogenboom 等人，*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)。

【0239】 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融合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。

【0240】 從人抗體文庫中分離的抗 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。

【0241】 6. 抗體變異體

【0242】 在某些實例中，考慮了本發明之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的胺基酸序列變異體。如本文所詳述，可基於所需的結構及功能特性優化抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體。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。此等修飾包括例如抗體之胺基酸序列中的殘基的缺失及/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。

【0243】 a. 取代、插入及缺失變異體

【0244】 在某些實例中，提供了具有一個或多個胺基酸取代之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體。取代誘變的所關注位點包括 HVR 和 FR。保留取代列於表 3 之「優選取代」標題下。表 3 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

代引入所關注抗體中，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。

【0245】 表 3.例示性和優選胺基酸取代

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
Trp (W)	Tyr ; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp ; Phe ; Thr ; Ser	Phe
Val (V)	Ile ; Leu ; Met ; Phe ; Ala ; 正白胺酸	Leu

【0246】 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。

【0247】 非保留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。

【0248】 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 (例如提高親和力、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。例示性取代變異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)。

【0249】 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。藉由構建二級文庫並從其中重新選擇以實現親和力成熟描述於例如 Hoogenboom 等人，*Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人編，Human Press，Totowa，NJ，(2001)) 中。在親和力成熟之某些實例中，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。

【0250】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，本文所提供之保留取代)。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。

【0251】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敏感性。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。可篩選變異體以確定它們是否包含所欲之特性。

【0252】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多肽，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。

【0253】*b. 糖基化變異體*

【0254】 在某些實例中，可改變本發明之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體以增加或減少抗體醣基化之程度。本發明之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體中添加或缺失醣基化位點可藉由改變胺基酸序列以使得產生或去除一個或多個醣基化位點而方便地實現。

【0255】 當抗體包含 Fc 區域時，可改變與其相連的碳水化合物。由哺乳動物細胞產生的天然抗體通常包含分支的雙觸角寡醣，該寡醣通常藉由 N-鍵聯附接至 Fc 區之 CH2 域的 Asn297。參見例如 Wright 等人，*TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡醣可包括各種碳水化合物，例如甘露醣、N-乙醯基葡糖胺 (GlcNAc)、半乳糖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醣進行修飾，以產生具有某些改善之特性的抗體變異體。

【0256】 在一個實例中，提供具有缺少 (直接或間接地) 連接至 Fc 區之岩藻醣之碳水化合物結構的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體。例如，此等抗體中的岩藻醣含量可為 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 Asn 297 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，例如如 WO 2008/077546 中所述。Asn297 係指位於 Fc 區域位置 297 附近之天冬醯胺酸殘基 (Fc 區域殘基的 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號 US 2003/0157108 (Presta, L.)；US 2004/0093621 (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) ; 及剔除細胞株 , 諸如剔除 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) 。

【0257】鑑於上述 , 在一些實例中 , 本發明之方法包括在分次、劑量遞增給藥方案的背景下向個體投予包含無醣基化位點突變的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體。在一些實例中 , 配醣基化位點突變降低抗體之效應功能。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 , 其降低了效應功能。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 , 取代突變選自由以下所組成之群組 : 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。在一個優選實例中 , 取代突變為 N297A 。

【0258】在一些實施例中 , 抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之抗 CD20 臂進一步包含 T366W 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。在一些實施例中 , 抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 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 及 N297G 取代突變，且 (b) 抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。

【0259】 進一步提供具有二等分之寡醣的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體，例如其中連接至抗體之 Fc 區的雙觸角寡醣被 GlcNAc 一分為二。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如 WO 2003/011878 (Jean-Mairet 等人)；美國專利第 6,602,684 號 (Umana 等人)；及 US 2005/0123546 (Umana 等人) 中。還提供了在寡醣上具有至少一個連接至 Fc 區域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 (Patel 等人)、WO 1998/58964 (Raju, S.) 及 WO 1999/22764 (Raju, S.) 中。

【0260】 *c.Fc* 區變異體

【0261】 在某些實例中，將一個或多個胺基酸修飾引入本發明之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的 Fc 區中，從而產生 Fc 區變異體 (參見例如 US 2012/0251531)。Fc 區變異體可包含人 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)。

【0262】 在某些實例中，本發明考慮了一種具有一部分但非全部效應功能的抗 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：其中抗體活體內半衰期很重要，但某些效應功能 (諸如補體及 ADCC) 為不必要或有害的。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/耗乏。舉例而言，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 之主要細胞 NK 細胞僅表現 FcγRIII，而單核球表現 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII。FcR 在造血細胞上之表現匯總於 Ravetch 和 Kinet 的論文 (*Annu. Rev.*

Immunol. 9:457-492 (1991)) 之第 464 頁的表 3 中。用於評估所關注分子之 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 (參見例如 Hellstrom, I. 等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 及 Hellstrom, I 等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985) ; 5,821,337 (參見 Bruggemann, M. 等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)) 中。可選地, 可採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; and CYTOTOX 96® 非放射性細胞毒性測定 (Promega, Madison, WI))。用於此等分析的有用的效應細胞包括周邊血單核細胞 (PBMC) 及自然殺手 (NK) 細胞。替代地或另外地, 可在例如 Clynes 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998) 中揭示的動物模型中在活體內評估所關注分子之 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。例如參見 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中的 C1q 及 C3c 結合 ELISA。為了評估補體活化, 可進行 CDC 分析 (參見例如 Gazzano-Santoro 等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996) ; Cragg, M.S. 等人, *Blood*.101:1045-1052 (2003) ; 及 Cragg, M.S. 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))。

【0263】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 變異體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 及 327 中之兩個或更多個取代的 Fc 變異體, 包括所謂的「DANA」Fc 變異體, 其中殘基 265 及 297 被丙胺酸取代 (美國專利號 7,332,581 及 8,219,149)。

【0264】在某些實例中，抗體中野生型人 Fc 區 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 之脯胺酸 329 及 Fc γ RIII 之色胺酸殘基 Trp 87 及 Trp 110 之間 (Sondermann 等人：Nature 406，267-273 (2000 年 7 月 20 日))。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。

【0265】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，美國專利號 6,737,056；WO 2004/056312 及 Shields 等人，*J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)。)

【0266】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。

【0267】在一些實例中，在 Fc 區中進行修改，得到修改 (即改善或減少) 的 C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性 (CDC)，例如，美國專利號 6,194,551、WO 99/51642 及 Idusogie 等人，*J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000) 中所述。

【0268】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) 及 Kim 等人，*J. Immunol.* 24:249 (1994)) 之結合的抗體描述於 US 2005/0014934 A1 (Hinton 等人) 中。那些抗體包含其中具有一個或多個取代之 Fc 區域，其改善了 Fc 區域與 FcRn 之結合。此等 Fc 變異體包括在一個或多個 Fc 區域殘基上發生取代之

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 區殘基 434 之取代 (美國專利號 7,371,826)。

【0269】亦參見 Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第 5,648,260 號；美國專利第 5,624,821 號；及 WO 94/29351，其中涉及 Fc 區變異體之其他實例。

【0270】在一些態樣中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 Fc 區，該 Fc 區域包含 N297G 突變 (EU 編號)。

【0271】在一些實例中，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 (CH1₁) 域、第一 CH2 (CH2₁) 域、第一 CH3 (CH3₁) 域、第二 CH1 (CH1₂) 域、第二 CH2 (CH2₂) 域及第二 CH3 (CH3₂) 域。在一些實例中，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，CH3₁ 和 CH3₂ 結構域分別包含一個突起或空腔，其中，CH3₁ 結構域中的突起或空腔分別位於 CH3₂ 結構域的空腔或突起中。在一些實例中，CH3₁ 和 CH3₂ 結構域在該隆凸和空腔之間的界面處相接。在一些實例中，CH2₁ 和 CH2₂ 結構域分別包含一個突起或空腔，其中，CH2₁ 結構域中的突起或空腔分別位於 CH2₂ 結構域的空腔或突起中。在其他實例中，CH2₁ 和 CH2₂ 結構域在該隆凸和空腔之間的界面處相接。在一些實例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為 IgG1 抗體。

【0272】*d. 半胱胺酸工程化抗體變異體*

【0273】在某些實例中，需要創建半胱胺酸工程化的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體，例如「thioMAb」，其中抗體之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。透過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 (例如藥物部分或連接子-藥物部分) 結合，以形成免疫結合物，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。

【0274】 *e. 抗體衍生物*

【0275】 在某些實例中，本文提供之抗 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獲得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、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙基吡咯啉酮、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) 以及葡聚糖或聚(n-乙基吡咯啉酮) 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及/或類型可基於以下考慮因素來確定，該等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。

【0276】 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結合物。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。

【0277】 7.重組產生方法

【0278】 本發明之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可使用重組方法及組成物產生，例如，如以全文引用之方式併入本文的美國專利第 4,816,567 號中所述。

【0279】 對於抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之重組產生，分離編碼抗體之核酸且將其插入一種或多種載體中以在宿主細胞中進一步選殖及/或表現。此等核酸可藉由習用方法 (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。

【0280】 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 效用功能的情況下。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。

【0281】 除原核生物以外，真核微生物 (如絲狀真菌或酵母菌) 亦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，從而產生具有部分或完全人醣基化模式的抗體。參見：Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)；及 Li 等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0282】 用於表現糖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。

【0283】植物細胞培養物亦可以用作宿主。參見例如美國專利號 5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978 及 6,417,429 (描述了在基因轉殖植物中生產抗體的 PLANTIBODIES™ 技術)。

【0284】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)；幼倉鼠腎細胞 (BHK)；小鼠睪丸支持細胞 (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產生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)。

【0285】 8. 免疫結合物

【0286】本發明亦提供包含本發明之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的免疫結合物，該雙特異性抗體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。

【0287】在一些實例中，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復合，該藥物包括但不限於美登木素生物鹼 (參見美

國專利號 5,208,020 和 5,416,064 及歐洲專利 EP 0 425 235 B1)；澳瑞他汀諸如單甲基澳瑞他汀藥物部分 DE 和 DF (MMAE 和 MMAF) (參見美國專利號 5,635,483、5,780,588 和 7,498,298)；尾海兔素；加利車黴素(calicheamicin)或其衍生物 (參見美國專利號 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；Hinman 等人, *Cancer Res.* 53: 3336-3342 (1993)；及 Lode 等人, *Cancer Res.* 58: 2925-2928 (1998))；蔥環類藥物，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)；及美國專利號 6,630,579)；胺甲喋呤；長春地辛；紫杉烷類，諸如多西紫杉醇、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。

【0288】在另一實例中，免疫結合物包含抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體，其結合至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 (來源於綠膿桿菌)、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 及 PAP-S)、苦瓜抑制因子、薑黃素、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、伊諾黴素及單端孢黴烯族毒素。

【0289】在另一實例中，免疫結合物包含與放射性原子結合以形成放射性結合物的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體。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}Sm 、 ^{212}Bi 、 ^{32}P 、 ^{212}Pb 及 Lu 之放射性同位素。當放射性結合物用於偵測時，其可包含用於閃爍

顯像研究之放射性原子，例如 ^{99m}Tc 或 ^{123}I ，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，諸如再次的碘-123、碘-131、銥-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釷、錳或鐵。

【0290】 抗體和細胞毒性劑之結合物可使用多種雙功能蛋白偶合劑進行製備，該雙功能蛋白偶合劑例如，N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基雙硫代)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)。舉例而言，蓖麻毒蛋白免疫毒素可如 Vitetta 等人，*Science* 238:1098 (1987) 中所闡述進行製備。用於將放射性核苷酸結合至抗體的一種例示性螯合劑為碳-14 標記的 1-異硫氰酸苄基-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、光不穩定之連接基、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)。

【0291】 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可商購獲得 (例如從 Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL, U.S.A 商購獲得) 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-乙烯基)苯甲酸酯)。

【0292】 D. 額外治療劑

【0293】 在一些實例中，本文所述之方法包括與額外治療劑 (例如，抗體-藥物結合物 (ADC) 及/或另外的化學治療劑及/或) 組合投予雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體。在一些實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與一種或多種選自環磷醯胺、阿黴素、利妥昔單抗及培尼皮質醇的另外的化學治療劑共投予。在一些實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與 CHOP 共投予，其中長春新鹼被 ADC 替代。在一些實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與抗 CD19 抗體藥物結合物、抗 CD22 抗體藥物結合物、抗 CD45 抗體藥物結合物或抗 CD32 抗體藥物結合物共投予。

【0294】 在一些實例中，額外治療劑為抗 CD79b ADC，例如以全文引用的方式併入本文中之美國專利第 8,088,378 號中描述的任何抗 CD79b 抗體藥物結合物。在一些實例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物包括抗 CD79b 結合域，該結合域包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高度可變區 (HVR)：(a) 包含 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列的 HVR-L2；及 (f) 包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列的 HVR-L3。在一些實例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物包括抗 79b 結合域，該結合域包含以下所有六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列。在一些實例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物包含分別包含 SEQ ID NO: 39-42 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO:

43-46 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。在一些實例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物包含：(a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含 SEQ ID NO: 47 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: 48 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；或 (c) 如 (a) 中的 VH 域及 (b) 中的 VL 域。因此，在一些實例中，第一結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 47 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列。

【0295】 在一些實例中，抗 CD79b 抗體與諸如單甲基澳瑞他汀 E (MMAE，亦即維多汀 (vedotin)) 之毒素連接。在一些實例中，抗 CD79b 抗體藥物結合物為帕羅托珠單抗 (免疫球蛋白 G1- κ 奧瑞他汀 E 結合物，抗-[智人 CD79B (免疫球蛋白相關 CD79 β)]，與奧瑞他汀 E 結合的人源化單株抗體； γ 1 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') -帶有 κ 輕鏈的二硫化物 (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")-雙二硫化物；經由可截切的馬來醯亞胺己醯基-纈胺醯基-瓜胺醯基-對胺基苄氧羰基 (mc-val-cit-PABC) 型連接子，以平均 3 至 4 個半胱胺醯基，與單甲基奧瑞他汀 E (MMAE) 結合；亦稱為 RG-7596 或 RO5541077-000))，如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，第 443 頁) 所定義。帕羅托珠單抗亦稱為 IUPHAR/BPS 編號 8404、

KEGG 編號 D10761 或 CAS 登記號 1313206-42-6。帕羅托珠單抗 (Polatuzumab vedotin-piiq) 亦可互換地稱為「帕羅托珠單抗 (polatuzumab vedotin-piiq)」, 「huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE」或「DCDS4501A」。在一些實例中, 抗 CD79b 抗體或抗 CD79b ADC 包括 SEQ ID NO: 49 之重鏈序列及 SEQ ID NO: 50 之輕鏈序列。

【0296】 在一些實例中, 額外治療劑為生物調節劑。在一個實例中, 雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與選自以下的一種或多種生物修飾劑共投予: BCL-2 抑制劑 (諸如 GDC-0199/ABT-199)、來那度胺 (REVLIMID®)、PI3K-δ 抑制劑 (諸如艾代拉里斯 (ZYDELIG®))、PI3K 抑制劑 (諸如艾培昔布、考班昔布或杜維昔布)、PD-1 軸結合拮抗劑、曲美木單抗 (亦稱為替西木單抗或 CP-675,206、烏瑞蘆單抗 (亦稱為 BMS-663513)、MGA271、一種針對 TGFβ 的拮抗劑, 例如美特木單抗 (亦稱為 CAT-192)、弗雷木單抗 (亦稱為 GC1008)、LY2157299k, 以及表現嵌合抗原受體 (CAR) 的 T 細胞 (例如細胞毒性 T 細胞或 CTL) 的授受性轉移, 例如包含顯性失活 TGFβ 受體, 例如顯性抑制 TGFβ II 型受體的 T 細胞的授受性轉移。

【0297】 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。例如, 在特定情況下, 雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體可與奧比妥珠單抗 (GAZYVA®) 或托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®) 共投予, 其中首先向個體投予奧比妥珠單抗 (GAZYVA®) 或托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®), 且接著分開投予雙特異性抗 CD20 / 抗 CD3 抗體 (例如, 個體用奧比妥珠單抗 (GAZYVA®) 或托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®) 進行預治療)。在一些實例中, 將托珠單抗作為額外治療劑投予是為了減少與 CRS 相關的某些不良反應的影響。在一些實例中, 個體用托珠單抗預治療, 作

為針對 CRS 的預防方法。在一些實例中，針對 CRS 的預防性治療包括投予托珠單抗及/或阿達木單抗。

【0298】 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。在一些實例中，抗 PD-1 抗體為單株抗體。在一些實例中，抗 PD-1 抗體為選自由以下所組成之群組的抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、scFv 及 (Fab')₂ 片段。在一些實例中，抗 PD-1 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 (斯巴達珠單抗 (spartalizumab))、REGN2810 (西米普利單抗 (cemiplimab))、BGB-108、普羅格單抗 (prolgolimab)、卡瑞利珠單抗 (camrelizumab)、信迪利單抗 (sintilimab)、替雷利珠單抗 (tisilelizumab)、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 及 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。在一些實例中，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。

【0299】 在其他實例中，PD-1 結合拮抗劑為一種免疫黏附素 (例如，包含與恆定區 (例如，免疫球蛋白序列的 Fc 區) 融合的 PD-L1 或 PD-L2 的胞外或 PD-1 結合部分的免疫黏附素)。在其他實例中，PD-1 結合拮抗劑為 AMP-224。AMP-224，亦稱為 B7-DCIg，為 PCT 公開號 WO 2010/027827 及 WO 2011/066342 所述之 PD-L2-Fc 融合可溶性受體。

【0300】 在一些實例中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 抗體。本文涵蓋且描述多種抗 PD-L1 抗體。在本文的任意實例中，分離的抗 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 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。在一些實例中，抗 PD-L1 抗體為單株抗體。在一些實例中，抗 PD-L1 抗體為選自由以下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 抗體為人源化抗體。在一些實例中，抗 PD-L1 抗體為人抗體。例示性抗 PD-L1 抗體包括阿替利珠單抗、MDX-1105、MEDI4736 (德瓦魯單抗 (durvalumab))、MSB0010718C (阿維魯單抗)、SHR-1316、CS1001、恩沃利單抗 (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) 及 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）及/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。

【0301】 在其他實例中，PD-L2 結合拮抗劑為抗 PD-L2 抗體（例如人、人源化或嵌合抗 PD-L2 抗體）。在一些實例中，PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏附素。

【0302】 有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑（例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體（例如，阿替利珠單抗））為每三週（Q3W）介於約 80 mg 至約 2000 mg 之間的固定劑量（例如介於約 100 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 200 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 300 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 400 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 500 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 600 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 700 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 800 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 900 mg 至約 1500 mg 之間，例如介於約 1000 mg 至約 1400 mg 之間，例如介於約 1050 mg 至約 1350 mg 之間，例如介於約 1100 mg 至約 1300 mg 之間，例如介於約 1150 mg 至約 1250 mg 之間，例如介於約 1175 mg 至約 1225 mg 之間，例如介於約 1190 mg 至約 1210 mg 之間，例如 1200 mg $\pm$ 5 mg，例如 1200 $\pm$ 2.5 mg，例如 1200 $\pm$ 1.0 mg，例如 1200 $\pm$ 0.5 mg，例如 1200 mg）。在一些實例中，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑（例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體（例如阿替利珠單抗））為每三週約 1200 mg 的固定劑量（例如每三週 1200 mg $\pm$ 10 mg，例如 1200 $\pm$ 6 mg，例如 1200 $\pm$ 5 mg，例如 1200 $\pm$ 3 mg，例如 1200 $\pm$ 1 mg，例如 1200 $\pm$ 0.5 mg，例如 1200 mg）。在一些實例中，

PD-1 軸結合拮抗劑 (例如抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿替利珠單抗)) 以每三週約 200 mg 至約 1400 mg 的劑量 (例如，以每三週約 200 mg 至約 1200 mg，例如每三週約 200 mg 至約 1000 mg，例如每三週約 200 mg 至約 800 mg，例如每三週約 200 mg 至約 600 mg，例如每三週約 200 mg 至約 500 mg，例如每三週約 200 mg 至約 450 mg，例如每三週約 250 mg 至約 450 mg 的劑量) 投予。

【0303】 在一些實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與利妥昔單抗及一種或多種化學治療劑共投予。在一個實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與利妥昔單抗及 CHOP 共投予。在一個實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與利妥昔單抗及 ADC 共投予。在一個實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與利妥昔單抗及 CHOP 共投予，其中長春新鹼被 ADC 替代。在一個實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與選自抗 CD19 抗體藥物結合物、抗 CD22 抗體藥物結合物、抗 CD45 抗體藥物結合物及抗 CD32 藥物結合物的 ADC 共投予。

【0304】 在一些實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與利妥昔單抗及選自以下的一種或多種生物修飾劑共投予：BCL-2 抑制劑 (諸如 GDC-0199/ABT-199)、來那度胺 (REVLIMID®)、PI3K- δ 抑制劑 (諸如艾代拉里斯 (ZYDELIG®))、PI3K 抑制劑 (諸如艾培昔布、考班昔布或杜維昔布)、PD-1 軸結合拮抗劑、曲美木單抗 (亦稱為替西木單抗或 CP-675,206、烏瑞蘆單抗 (亦稱為 BMS-663513)、MGA271、一種針對 TGF β 的拮抗劑，例如美特木單抗 (亦稱為 CAT-192)、弗雷木單抗 (亦稱為 GC1008)、LY2157299k，以及表現嵌合抗原受體 (CAR) 的 T 細胞 (例如細胞毒性 T 細胞或 CTL) 的授受性轉移，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 細胞的授受性轉移。

【0305】 在一些實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與利妥昔單抗、一種或多種化學治療劑及選自以下的一種或多種生物修飾劑共投予：BCL-2 抑

制劑 (諸如 GDC-0199/ABT-199)、來那度胺 (REVLIMID®)、PI3K- δ 抑制劑 (諸如艾代拉里斯 (ZYDELIG®))、PD-1 軸結合拮抗劑曲美木單抗 (亦稱為替西木單抗或 CP-675,206、烏瑞蘆單抗 (亦稱為 BMS-663513)、MGA271、一種針對 TGF β 的拮抗劑，例如美特木單抗 (亦稱為 CAT-192)、弗雷木單抗 (亦稱為 GC1008)、LY2157299k，以及表現嵌合抗原受體 (CAR) 的 T 細胞 (例如細胞毒性 T 細胞或 CTL) 的授受性轉移，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 細胞的授受性轉移。

【0306】 在一些實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與奧比妥珠單抗及一種或多種化學治療劑共投予。在一些實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與奧比妥珠單抗及 CHOP 共投予。在一些實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與奧比妥珠單抗及 ADC 共投予。在一個實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與奧比妥珠單抗及 CHOP 共投予，其中長春新鹼被 ADC 替代。在一個實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與選自以下的 ADC 共投予：抗 CD79b 抗體藥物結合物 (諸如 US 8,088,378 及/或 US 2014/0030280 任一者中所述的抗 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 抗體藥物結合物及抗 CD32 藥物結合物。在一個實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與奧比妥珠單抗及選自以下的一種或多種生物修飾劑共投予：BCL-2 抑制劑 (諸如 GDC-0199/ABT-199)、來那度胺 (REVLIMID®)、PI3K- δ 抑制劑 (諸如艾代拉里斯 (ZYDELIG®))、PI3K 抑制劑 (諸如艾培昔布、考班昔布或杜維昔布)、PD-1 軸結合拮抗劑、曲美木單抗 (亦稱為替西木單抗或 CP-675,206、烏瑞蘆單抗 (亦稱為 BMS-663513)、MGA271、一種針對 TGF β 的拮抗劑，例如美特木單抗 (亦稱為 CAT-192)、弗雷木單抗 (亦稱為 GC1008)、LY2157299k，以及表現嵌合抗原受體 (CAR) 的 T 細胞 (例如細胞毒性 T 細胞或 CTL) 的授受性轉

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 細胞的授受性轉移。

【0307】 在一些實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與奧比妥珠單抗及選自以下的一種或多種生物修飾劑共投予：BCL-2 抑制劑 (諸如 GDC-0199/ABT-199)、來那度胺 (REVLIMID®)、PI3K- δ 抑制劑 (諸如艾代拉里斯 (ZYDELIG®))、PI3K 抑制劑 (諸如艾培昔布、考班昔布或杜維昔布)、PD-1 軸結合拮抗劑、曲美木單抗 (亦稱為替西木單抗或 CP-675,206、烏瑞蘆單抗 (亦稱為 BMS-663513)、MGA271、一種針對 TGF β 的拮抗劑，例如美特木單抗 (亦稱為 CAT-192)、弗雷木單抗 (亦稱為 GC1008)、LY2157299k，以及表現嵌合抗原受體 (CAR) 的 T 細胞 (例如細胞毒性 T 細胞或 CTL) 的授受性轉移，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 細胞的授受性轉移。

【0308】 在一些實例中，額外療法包括烷化劑。在一個實例中，烷化劑為 4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-1-甲基苯並咪唑-2-基]丁酸及其鹽。在一個實例中，烷化劑為苯達莫司汀。

【0309】 在一些實例中，額外療法包括 BCL-2 抑制劑。在一個實施例中，BCL-2 抑制劑為 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺及其鹽。在一個實例中，BCL-2 抑制劑為維奈托克 (CAS 編號：1257044-40-8)。

【0310】 在一些實例中，額外療法包含磷脂肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制劑。在一個實例中，PI3K 抑制劑抑制 δ 同功型 PI3K (亦即 P110 δ)。在一些實例中，PI3K 抑制劑為 5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(7H-嘌呤-6-基胺基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮及其鹽。在一些實例中，PI3K 抑制劑為艾代拉里斯 (CAS 編號：870281-82-6)。在一個實例中，PI3K 抑制劑抑制 PI3K 的 α 及 δ 同功型。在一些實例中，

PI3K 抑制劑為 2-{3-[2-(1-異丙基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5,6-二氫苯並[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮雜環庚烷-9-基]-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙醯胺及其鹽。在一些實例中，PI3K 抑制劑為他賽昔布 (CAS 編號：1282512-48-4)。在一些實例中，PI3K 抑制劑為 2-胺基-N-[2,3-二氫-7-甲氧基-8-[3-(4-嗎咻基)丙氧基]咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基]-5-嘧啶甲醯胺及其鹽。在一些實例中，PI3K 抑制劑為考班昔布 (CAS 編號：1032568-63-0)。在一些實例中，PI3K 抑制劑為 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。在一些實例中，PI3K 抑制劑為杜維昔布 (CAS 編號：1201438-56-3)。在一些實例中，PI3K 抑制劑為 (2S)-N1-[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-吡咯啶二甲醯胺及其鹽。在一些實例中，PI3K 抑制劑為艾培昔布 (CAS 編號：1217486-61-7)。在一些實例中，PI3K 抑制劑為 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-苯並呋喃-4-酮及其鹽。在一些實例中，PI3K 抑制劑為烏帕昔布 (CAS 編號：1532533-67-7)。

【0311】 在本發明之另一態樣中，額外療法包含布魯頓酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑。在一個實例中，BTK 抑制劑為 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。在一個實例中，BTK 抑制劑為依魯替尼 (CAS 編號：936563-96-1)。在一些實例中，BTK 抑制劑為 (7S)-4,5,6,7-四氫-7-[1-(1-側氧基-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。在一些實例中，BTK 抑制劑為澤布替米 (CAS 編號：1691249-45-2)。在一些實例中，BTK 抑制劑為 4-[8-胺基-3-[(2S)-1-(1-側氧基-2-丁炔-1-基)-2-吡咯啶基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-N-2-吡啶基-苯甲醯胺及其鹽。在一些實例中，BTK 抑制劑為阿卡替尼 (CAS 編號：1420477-60-6)。

【0312】 在一些實例中，額外療法包含沙利度胺或其衍生物。在一個實例中，沙利度胺或其衍生物為 (RS)-3-(4-胺基-1-側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮及其鹽。在一個實例中，沙利度胺或其衍生物為來那度胺 (CAS 編號：191732-72-6)。

【0313】 在本文所述之方法涉及組合療法，諸如上文提及之特定組合療法的實例中，組合療法包括雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與一種或多種額外治療劑之投予，且此類共投予可為組合投予 (其中兩種或更多種治療劑包含在相同或獨立調配物中) 或獨立投予，在此情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之投予可發生在投予一種或多種額外治療劑之前、與其同時及/或在其之後。在一個實施例中，投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體投予額外治療劑或接受放射療法可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。在特定實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體可與奧比妥珠單抗 (GAZYVA®) 共投予，其中首先向個體投予奧比妥珠單抗 (GAZYVA®)，且接著分開投予雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體 (例如，個體用奧比妥珠單抗 (GAZYVA®) 預治療)。在另一特定實例中，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體及抗 CD79b ADC 可與托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®) 共投予，其中首先向個體投予托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®)，且接著分開投予雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體 (例如，個體用托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®) 預治療)。在一些實例中，將托珠單抗作為額外治療劑投予是為了減少與 CRS 相關的某些不良反應的影響。在一些實例中，個體用托珠單抗預治療，作為針對 CRS 的預防方法。在一些實例中，針對 CRS 的預防性治療包括投予托珠單抗及/或阿達木單抗。

【0314】 對於具有用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體治療的 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；例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL；例如里希特氏轉化)、濾泡性淋巴瘤 (FL；例如 1 級 FL、2 級 FL、3 級 FL (例如 3a 級 FL 或 3b 級 FL)、或轉化 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、或復發性或難治性 MZL) 或復發性或難治性 CLL 的個體，本文所述之方法可改善受益-風險特徵。在一些實例中，相對於用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體使用非分次給藥方案進行治療，使用本文描述的導致在分次、劑量遞增給藥方案的背景下授予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的方法進行治療導致在用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體使用本發明之分次、劑量遞增給藥方案治療後，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、嚴重腫瘤溶解症候群 (TLS)、嗜中性球減少症、血小板減少症、肝酵素升高及/或肝毒性經減少 (例如 20% 或更多、25% 或更多、30% 或更多、35% 或更多、40% 或更多、45% 或更多、50% 或更多、55% 或更多、60% 或更多、65% 或更多、70% 或更多、75% 或更多、80% 或更多、85% 或更多、90% 或更多、95% 或更多、96% 或更多、97% 或更多、98% 或更多、或 99% 或更多；例如 20% 至 100%、20% 至 90%、20% 至 80%、20% 至 70%、20% 至 60%、20% 至 50%、20% 至 40%、20% 至 30%、40% 至 100%、60% 至 100%、80% 至 100%、30% 至 70%、40% 至 60%、30% 至 50%、50% 至 80%、或 90% 至 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)。

【0315】對於本文所述之所有方法，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體係以符合良好醫學實踐之方式調配、給藥及投予。在此情況下，考慮的因素包括待治療的具體失調、待治療的具體哺乳動物、個別個體的臨床病症、失調的原因、遞送藥物的部位、投予方法、投予時程及醫療從業者已知的其他因素。抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體不必但視情況與一種或多種目前用於預防或治療所討論之失調的藥劑一起調配。此類其他藥劑之有效量取決於調配物中存在之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的量、失調或治療之類型以及上述其他因素。抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可經一系列治療適當地投予個體。

【0316】在一些實例中，可用於本發明之額外治療劑包括治療性抗體，諸如阿崙單抗 (CAMPATH®)、貝伐珠單抗 (AVASTIN®, 建南德克)；西妥昔單抗 (ERBITUX®, Imclone)；帕尼單抗 (VECTIBIX®, Amgen)、利妥昔單抗 (RITUXAN®, 建南德克/Biogen Idec)、帕妥珠單抗 (OMNITARG®, 2C4, 建南德克)、曲妥珠單抗 (HERCEPTIN®, 建南德克) 及托西莫單抗 (BEXXAR®, Corixa)。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)、布雷努單抗 (briakinumab)、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)、斯夫西珠單抗 (cidfusituzumab)、斯珠單抗 (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)、吉妥單抗奧佐米星 (gemtuzumab ozogamicin)、伊珠單抗奧佐米星 (inotuzumab ozogamicin)、伊匹單抗 (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)、莫托維珠單抗 (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)、坦昔妥單抗
 (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 (urtloxazumab)、烏司奴單抗 (ustekinumab) 及維西珠單
 抗 (visilizumab)。

【0317】 IV.醫藥組成物及調配物

【0318】 本文所述之任何抗體 (例如，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體)可
 用於醫藥組成物及調配物。可藉由將具有所需純度之一種、兩種或所有三種試
 劑與一種或多種視情況選用之醫藥上可接受之載劑混合來製備本文所述之抗體
 及/或其他試劑的醫藥組成物及調配物 (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第
 16 版, Osol, A. 編 (1980))，以凍乾調配物或水溶液的形式製備。醫藥上可接受
 之載劑在採用的劑量和濃度下通常對受體無毒，其包括但不限於：緩衝劑，例
 如，磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸和甲硫胺酸；
 防腐劑 (例如，十八烷基二甲基苄基氯化銨；氯化六甲雙銨；氯化苯銨；氯化

本索寧；苯酚、丁醇或苧醇；對羥基苯甲酸烷基酯，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-戊醇和間甲酚)；低分子量(小於約 10 個殘基)多肽；蛋白質，例如，血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，例如，聚乙烯吡咯烷酮；胺基酸，例如，甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑(例如，EDTA)；糖，例如，蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，例如，鈉；金屬錯合物(例如，鋅蛋白錯合物)；及/或非離子界面活性劑，例如，聚乙二醇(PEG)。

【0319】 例示性凍乾抗體調配物如美國專利號 6,267,958 所述。水性抗體調配物包括美國專利號 6,171,586 及 WO 2006/044908 中所描述者，後一種調配物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝液。

【0320】 本文所述之調配物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附加治療劑(例如，化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑及/或抗激素劑，諸如本文上文所述的那些)。此等活性成分適宜地以對預期目的有效的量組合存在。

【0321】 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)。

【0322】 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。

【0323】 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。

【0324】 V. 套組及製品

【0325】 在本發明之另一態樣中，提供含有可用於治療、預防及/或診斷上述失調之材料的套組或製品。該套組或製品包含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。該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、預防及/或診斷症狀的另一組成物組合使用，並可能具有無菌入口 (例如，容器可為具有可藉由皮下注射針頭刺穿之塞子的小瓶)。組成物中之至少一種活性劑為本文所述之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體。標籤或藥品說明書表明該組成物用於治療選擇的失調 (例如 B 細胞增生性失調，例如非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)，例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)，例如復發性或難治性 DLBCL)，並進一步包括與本文所述之至少一種給藥方案相關的資訊。此外，該套組或製品可包含 (a) 其中含有組成物之第一容器，其中該組成物包含本文所述之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體；及 (b) 其中含有組成物之第二容器，其中該組成物包含另一細胞毒性劑或其他治療劑。替代地或另外地，套組或製品可進一步包含第二 (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、林格氏溶液及葡萄糖溶液。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。

【0326】 VI. 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：

1.一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案投予該個體與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 50 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)。

2.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，該雙特異性抗體用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體，其中該雙特異性抗體被調配成用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向個體投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 50 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)。

3.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體供治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之用途，其中該雙特異性抗體被調配成用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向個體投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 50 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)。

4.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造藥物中之用途，該藥物用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體，其中該雙特異性抗體被調配成用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向個體投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 50 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)。

5.如實施例 1 至 4 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D3 為 50 mg 至 200 mg。

6.如實施例 5 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D3 為約 60 mg。

7.如實施例 1 至 6 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D1 為約 1 mg。

8.如實施例 1 至 7 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D2 為約 2 mg。

9.如實施例 1 至 8 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量。

10.如實施例 1 至 9 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中分別在或將在該第一給藥週期的第 1 天、第 8 天及第 15 天向該個體投予該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3。

11.如實施例 1 至 10 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中在或將在該第二給藥週期之第 1 天向該個體投予該 C2D1。

12.如實施例 1 至 11 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期及第二給藥週期為 21 天給藥週期。

13.如實施例 1 至 12 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期為 21 天給藥週期且該第二給藥週期為 28 天給藥週期。

14.如實施例 1 至 13 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中除了該第二給藥週期外，該給藥方案進一步包含一個或多個額外給藥週期。

15.如實施例 14 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中除了該第二給藥週期外，該給藥方案包含六至十五個額外給藥週期。

16.如實施例 14 或 15 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該等額外給藥週期為 21 天給藥週期。

17.如實施例 15 或 16 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該等額外給藥週期為 28 天給藥週期。

18.如實施例 14 至 17 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該等額外給藥週期中的一個或多個包含該雙特異性抗體之額外單一劑量。

19.如實施例 18 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中在或將在每個額外給藥週期之第 1 天向該個體投予該雙特異性抗體之該額外單一劑量。

20.如實施例 18 或 19 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量係大於該 C1D1 且小於該 C1D3 及/或該 C2D1。

21.如實施例 18 至 20 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為該 C1D3 及/或該 C2D1 的 20% 至 80%。

22.如實施例 21 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為該 C1D3 及/或該 C2D1 的約 50%。

23.如實施例 18 至 22 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 30 mg。

24.一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期之給藥方案投予該個體與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；以及

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1。

25.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，該雙特異性抗體用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體，其中該雙特異性抗體被調配成用於以至少包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期之給藥方案向個體投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；以及

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1。

26.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體供治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之用途，其中該雙特異性抗體被調配成用於以至少包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期之給藥方案向個體投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；以及

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1。

27.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造藥物中之用途，該藥物用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體，其中該雙特異性抗體被調配成用於以至少包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期之給藥方案向個體投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；以及

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1。

28.如實施例 24 至 27 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D3 及該 C2D1 各自為 20 mg 至 200 mg。

29.如實施例 28 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D3 及該 C2D1 各自為約 60 mg。

30.如實施例 24 至 29 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C3D1 為該 C2D1 之 20% 至 80%。

31.如實施例 30 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C3D1 為該 C2D1 之約 50%。

32.如實施例 24 至 31 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C3D1 為約 30 mg。

33.如實施例 24 至 32 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D1 為約 1 mg。

34.如實施例 24 至 33 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D2 為約 2 mg。

35.如實施例 24 至 34 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中分別在或將在該第一給藥週期的第 1 天、第 8 天及第 15 天向該個體投予該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3。

36.如實施例 24 至 35 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中在或將在該第二給藥週期之第 1 天向該個體投予該 C2D1 且在或將在該第三給藥週期之第 1 天向該個體投予該 C3D1。

37.如實施例 24 至 36 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期為 21 天給藥週期。

38.如實施例 24 至 36 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期為 21 天給藥週期且該第二給藥週期及第三給藥週期為 28 天給藥週期。

39.如實施例 24 至 38 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中除了該第三給藥週期外，該給藥方案進一步包含一個或多個額外給藥週期。

40.如實施例 39 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中除了該第三給藥週期外，該給藥方案包含五至十四個額外給藥週期。

41.如實施例 39 或 40 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該等額外給藥週期為 21 天給藥週期。

42.如實施例 39 或 40 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該等額外給藥週期為 28 天給藥週期。

43.如實施例 39 至 42 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該等額外給藥週期中的一個或多個包含該雙特異性抗體之額外單一劑量。

44.如實施例 43 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中在或將在每個額外給藥週期之第 1 天向該個體投予該雙特異性抗體之該額外單一劑量。

45.如實施例 43 或 44 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量約與該 C3D1 等量。

46.一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含以包含八個或更多個給藥週期之給藥方案投予該個體與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1；

(d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及

(h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，

其中該 C3D1 至該 C8D1 約為等量的。

47.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，該雙特異性抗體用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含八個或更多個給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1；

(d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及

(h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，

其中該 C3D1 至該 C8D1 約為等量的。

48.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體供治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之用途，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含八個或更多個給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1；

(d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及

(h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，其中該 C3D1 至該 C8D1 約為等量的。

49.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造藥物中之用途，該藥物用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含八個或更多個給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1；

(d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及

(h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，

其中該 C3D1 至該 C8D1 約為等量的。

50.如實施例 46 至 49 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D3 及該 C2D1 各自為 20 mg 至 200 mg。

51.如實施例 50 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D3 及該 C2D1 各自為約 60 mg。

52.如實施例 46 至 51 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C3D1 為該 C2D1 之 20% 至 80%。

53.如實施例 52 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C3D1 為該 C2D1 之約 50%。

54.如實施例 46 至 53 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C3D1 為約 30 mg。

55.如實施例 46 至 54 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D1 為約 1 mg。

56.如實施例 46 至 55 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D2 為約 2 mg。

57.如實施例 46 至 56 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中分別在或將在該第一給藥週期的第 1 天、第 8 天及第 15 天向該個體投予該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3。

58.如實施例 46 至 57 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中分別在該第二給藥週期至第八給藥週期之第 1 天各向該個體投予該 C2D1-C8D1。

59.如實施例 46 至 58 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中給藥週期為 21 天給藥週期。

60.如實施例 46 至 58 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期為 21 天給藥週期且該第二給藥週期至第八給藥週期為 28 天給藥週期。

61.如實施例 46 至 60 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中除了該第八給藥週期外，該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

62.如實施例 61 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該等額外給藥週期為 21 天給藥週期。

63.如實施例 61 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該等額外給藥週期為 28 天給藥週期。

64.如實施例 61 至 63 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該等額外給藥週期中的一個或多個包含該雙特異性抗體之額外單一劑量。

65.如實施例 64 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中在或將在每個額外給藥週期之第 1 天向該個體投予該雙特異性抗體之該額外單一劑量。

66.如實施例 64 或 65 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量約與該 C3D1-C8D1 中之任一者等量。

67.一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含以包含八個或更多個 21 天給藥週期之給藥方案投予該個體與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；
- (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；
- (c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；
- (d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；
- (e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；
- (f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

- (g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及
 - (h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，
- 其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

68.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，該雙特異性抗體用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含八個或更多個 21 天給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；
 - (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；
 - (c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；
 - (d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；
 - (e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；
 - (f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；
 - (g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及
 - (h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，
- 其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

69.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體供治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之用途，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含八個或更多個 21 天給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；

(d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及

(h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，

其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

70.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造藥物中之用途，該藥物用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含八個或更多個 21 天給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

(a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；

(d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及

(h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，

其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

71.一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含以包含 21 天給藥週期及七個或更多個 28 天給藥週期之給藥方案投予該個體與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；
 - (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；
 - (c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；
 - (d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；
 - (e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；
 - (f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；
 - (g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及
 - (h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，
- 其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

72.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，該雙特異性抗體用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含一個 21 天給藥週期及七個或更多個 28 天給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；

(d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及

(h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，

其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

73.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體供治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之用途，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含一個 21 天給藥週期及七個或更多個 28 天給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

(a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；

(d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及

(h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，

其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

74.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造藥物中之用途，該藥物用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含一個 21 天給藥週期及七個或更多個 28 天給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；
 - (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；
 - (c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；
 - (d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；
 - (e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；
 - (f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；
 - (g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及
 - (h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，
- 其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

75.如實施例 1 至 74 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體已接受針對該 CD20 陽性細胞增生性失調之在先全身性療法。

76.如實施例 75 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體已接受針對該 CD20 陽性細胞增生性失調之第一線全身性療法及第二線全身性療法。

77.如實施例 75 或 76 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體在該在先全身性療法的 24 個月內已表現出該 CD20 陽性細胞增生性失調之進展。

78.如實施例 75 至 77 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該在先全身性療法包含抗 CD20 抗體。

79.如實施例 78 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。

80.如實施例 78 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗。

81.如實施例 75 至 80 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該在先全身性療法包含化學治療劑。

82.如實施例 81 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該化學治療劑為烷化劑。

83.如實施例 82 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該烷化劑為苯達莫司汀。

84.如實施例 81 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該化學治療劑為來那度胺。

85.如實施例 75 至 84 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該在先全身性療法包含放射免疫療法。

86.如實施例 85 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該放射免疫療法為替伊莫單抗。

87.如實施例 75 至 86 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該在先全身性療法包含磷脂肌醇 3-激酶抑制劑。

88.如實施例 87 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該磷脂肌醇 3-激酶抑制劑係選自由艾代拉里斯 (idelalisib)、艾培昔布 (alpelisib)、考班昔布 (copanlisib) 及杜維昔布 (duvelisib) 所組成之群組。

89.如實施例 75 至 88 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該在先全身性療法包含 CAR-T 療法。

90.如實施例 1 至 89 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體為人類。

91.如實施例 1 至 90 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體係經靜脈內投予。

92.一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案投予該等個體與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

- (a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於 50 mg；以及
- (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)。

93.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，該雙特異性抗體用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體，其中該雙特異性抗體被調配成用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

- (a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於 50 mg；以及
- (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)。

94.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體供治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之用途，其中該雙特異性抗體被調配成用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

- (a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於 50 mg；以及
- (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)。

95.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，其用於製造供治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體用的藥物，其中該雙特異性抗體被調配成用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

- (a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於 50 mg；以及
- (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)。

96.如實施例 91 至 95 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D3 及該 C2D1 各自為 50 mg 至 200 mg。

97.一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期之給藥方案投予該等個體與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

- (a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；以及

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1。

98.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，該雙特異性抗體用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體，其中該雙特異性抗體被調配成用於以至少包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；以及

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1。

99.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體供治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之用途，其中該雙特異性抗體被調配成用於以至少包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；以及

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1。

100. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，其用於製造供治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體用的藥物，其中該雙特異性抗體被調配成用於以至少包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；以及

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1。

101. 一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之方法，其包含以包含八個或更多個給藥週期之給藥方案投予該等個體與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1；

(d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

- (e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；
 - (f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；
 - (g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及
 - (h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，
- 其中該 C3D1 至該 C8D1 約為等量的。

102.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，該雙特異性抗體用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含八個或更多個給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

- (a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；
 - (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；
 - (c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1；
 - (d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；
 - (e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；
 - (f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；
 - (g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及
 - (h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，
- 其中該 C3D1 至該 C8D1 約為等量的。

103.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體供治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之用途，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含八個或更多個給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1；

(d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及

(h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，

其中該 C3D1 至該 C8D1 約為等量的。

104.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，其用於製造供治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體用的藥物，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含八個或更多個給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 0.02 mg 至約 2.0 mg，該 C1D2 為約 0.05 mg 至約 4.0 mg 及該 C1D3 為大於約 20 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 約與該 C1D3 等量；

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 係大於該 C1D1 且小於該 C2D1；

- (d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；
- (e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；
- (f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；
- (g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及
- (h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，

其中該 C3D1 至該 C8D1 約為等量。105.如實施例 97 至 104 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D3 及該 C2D1 各自為 20 mg 至 200 mg。

106.一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之方法，其包含以包含八個或更多個 21 天給藥週期之給藥方案投予該等個體與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；

(c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；

(d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及

(h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，

其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

107.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，該雙特異性抗體用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含八個或更多個 21 天給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；
- (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；
- (c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；
- (d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；
- (e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；
- (f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；
- (g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及
- (h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

108.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體供治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之用途，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含八個或更多個 21 天給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；
- (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；

- (c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；
 - (d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；
 - (e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；
 - (f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；
 - (g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及
 - (h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，
- 其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

109.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，其用於製造供治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體用的藥物，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含八個或更多個 21 天給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；
 - (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；
 - (c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；
 - (d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；
 - (e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；
 - (f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；
 - (g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及
 - (h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，
- 其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

110.一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之方法，其包含以包含 21 天給藥週期及七個或更多個 28 天給藥週期之給藥方案投予該等個體與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；
 - (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；
 - (c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；
 - (d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；
 - (e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；
 - (f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；
 - (g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及
 - (h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，
- 其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

111.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，該雙特異性抗體用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含一個 21 天給藥週期及七個或更多個 28 天給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；
- (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；

- (c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；
 - (d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；
 - (e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；
 - (f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；
 - (g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及
 - (h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，
- 其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

112.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體供治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之用途，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含一個 21 天給藥週期及七個或更多個 28 天給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；
 - (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；
 - (c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；
 - (d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；
 - (e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；
 - (f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；
 - (g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及
 - (h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，
- 其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

113.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體之用途，其用於製造供治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體用的藥物，其中該雙特異性抗體被調配成用於以包含一個 21 天給藥週期及七個或更多個 28 天給藥週期之給藥方案投予個體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為約 1 mg，該 C1D2 為約 2 mg 及該 C1D3 為約 60 mg；
 - (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 60 mg；
 - (c) 該第三給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；
 - (d) 該第四給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；
 - (e) 該第五給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；
 - (f) 該第六給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；
 - (g) 該第七給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及
 - (h) 該第八給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，
- 其中該 C3D1 至該 C8D1 各為約 30 mg。

114.如實施例 92 至 113 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有完全緩解率，其中該完全緩解率為該群體中具有完全緩解之個體的比率，且其中該完全緩解率為至少約 15%。

115.如實施例 114 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該完全緩解率為至少約 25%。

116.如實施例 115 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該完全緩解率為至少約 35%。

117.如實施例 116 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該完全緩解率為至少約 45%。

118.如實施例 92 至 117 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有客觀緩解率，其中該客觀緩解率為該群體中具有客觀緩解之受試之個體的比率，且其中該客觀緩解率為至少約 60%。

119.如實施例 92 至 118 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中在開始治療後約 20 個月的該客觀緩解率為至少約 70%。

120.如實施例 92 至 119 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中在開始治療後約 24 個月的該客觀緩解率為至少約 75%。

121.如實施例 92 至 120 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有中位緩解持續時間 (mDOR)，其中該 mDOR 為該群體中的個體之反應持續時間的中位數，且其中該 mDOR 為至少約 12 個月。

122.如實施例 121 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 mDOR 為至少約 20 個月。

123.如實施例 92 至 122 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有該群體中具有至少 12 個月 mDOR 之個體的比率，且其中該群體中具有至少 12 個月 mDOR 之個體的比率為至少約 60%。

124.如實施例 92 至 123 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體在投予該雙特異性抗體後表現出細胞激素釋放症候群，且其中該個體群體中的該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 40%。

125.如實施例 124 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體中的該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 10%。

126.如實施例 92 至 125 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中具有 2 或更高級別的細胞激素釋放症候群的比率 (如美國移植與細胞療法學會 (ASTCT) 所定義，2018) 為小於或等於約 20%。

127.如實施例 126 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中具有 2 或更高級別的細胞激素釋放症候群的比率 (如 ASTCT 所定義) 為小於或等於約 5%。

128.如實施例 92 至 127 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中具有 3 或更高級別的細胞激素釋放症候群的比率 (如 ASTCT 所定義) 為約 0%。

129.如實施例 92 至 128 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體係經靜脈內投予。

130.如實施例 1 至 128 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。

131.如實施例 1 至 130 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為復發性或難治性 B 細胞增生性失調。

132.如實施例 1 至 131 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL)。

133.如實施例 132 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 NHL 為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)。

134.如實施例 133 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 DLBCL 為里希特氏轉化。

135.如實施例 134 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 NHL 為濾泡性淋巴瘤 (FL)。

136.如實施例 135 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 FL 為 1、2、3a 或 3b 級 FL。

137.如實施例 135 或 136 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 FL 為轉化 FL。

138.如實施例 135 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 NHL 為被套細胞淋巴瘤 (MCL) 或邊緣區淋巴瘤 (MZL)。

139.如實施例 1 至 138 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含抗 CD20 臂，該臂包含第一結合域，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (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 RASSSVSYM (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；以及

(f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。

140.如實施例 1 至 139 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含抗 CD20 臂，該臂包含第一結合域，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% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

141.如實施例 140 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，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；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。

142.如實施例 1 至 141 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該臂包含第二結合域，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 NYIYH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；
以及

(f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

143.如實施例 1 至 142 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該臂包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 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: 16 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。

144.如實施例 143 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該第二結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。

145.如實施例 1 至 144 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含：(a) 抗 CD20 臂，其包含 (i) 含有與 SEQ ID NO: 51 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) 含有與 SEQ ID NO: 52 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；以及 (b) 抗 CD3 臂，其包含 (i) 含有與 SEQ ID NO: 53 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) 含有與 SEQ ID NO: 54 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。

146.如實施例 145 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中 (a) 抗 CD20 臂包含：包含 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列的輕鏈，以及 (b) 抗 CD3 臂包含：包含 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列的輕鏈。

147.如實施例 1 至 146 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體為人源化抗體。

148.如實施例 1 至 147 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體為嵌合抗體。

149.如實施例 1 至 148 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體為結合 CD20 及 CD3 之抗體片段。

150.如實施例 149 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，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。

151.如實施例 1 至 148 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體為全長抗體。

152.如實施例 1 至 148 及 151 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體為 IgG 抗體。

153.如實施例 152 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 IgG 抗體為 IgG₁ 抗體。

154.如實施例 152 或 153 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 IgG 抗體包含在胺基酸殘基 N297 (EU 編號) 處之突變，該突變導致糖基化缺失。

155.如實施例 154 之方法、所使用之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。

156.如實施例 154 或 155 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該在胺基酸殘基 N297 處之突變降低 Fc 區的效應功能。

157.如實施例 154 至 156 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該突變為 N297G 或 N297A 突變。

158.如實施例 153 至 155 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含在 Fc 區中的降低效應功能之突變。

159.如實施例 158 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該突變為取代突變。

160.如實施例 159 之方法、所使用之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)。

161.如實施例 160 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該取代突變係選自由 L234A、L235A、D265A 及 P329G 所組成之群組。

162.如實施例 1 至 148 及 151 至 161 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，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 (CH1₁) 域、第一 CH2 (CH2₁) 域、第一 CH3 (CH3₁) 域、第二 CH1 (CH1₂) 域、第二 CH2 (CH2₂) 域及第二 CH3 (CH3₂) 域。

163.如實施例 162 之方法、所使用之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重鏈恆定域配對。

164.如實施例 162 或 163 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 CH3₁ 域及該 CH3₂ 域各自包含一個隆凸或腔窩，且其中該 CH3₁ 域中之該隆凸或腔窩分別可位於該 CH3₂ 域之該腔窩或隆凸中。

165.如實施例 164 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該 CH3₁ 域及該 CH3₂ 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。

166.如實施例 140 或 141 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該抗 CD20 臂進一步包含 T366W 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。

167.如實施例 143 或 144 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。

168.如實施例 145 或 146 之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中 (a) 該抗 CD20 臂進一步包含 T366W 及 N297G 取代突變及 (b) 該抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。

169.如實施例 1 至 138 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體為莫蘇妥珠單抗。

170.如實施例 1 至 169 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體為人類。

171.如實施例 1、5 至 24、28 至 46、50 至 67、71 及 75 至 91 中任一項之方法，其進一步包含向個體投予 PD-1 軸結合拮抗劑。

172.如實施例 171 之方法，其中 PD-1 軸結合拮抗劑係以約 1100 mg 至約 1300 mg 的劑量投予。

173.如實施例 172 之方法，其中 PD-1 軸結合拮抗劑係以約 1200 mg 的劑量投予。

174.如實施例 172 之方法，其中 PD-1 軸結合拮抗劑在包含投予雙特異性抗體之第一給藥週期之後的各給藥週期之第 1 天投予。

175.如實施例 2 至 23、25 至 45、47 至 66、68 至 70 及 72 至 91 中任一項之所使用之雙特異性抗體或用途，其中雙特異性抗體被調配成用於與 PD-1 軸結合拮抗劑一起使用。

176.如實施例 171 之所使用之雙特異性抗體或用途，其中 PD-1 軸結合拮抗劑係以 1100 mg 至約 1300 mg 的劑量投予。

177.如實施例 172 之所使用之雙特異性抗體或用途，其中 PD-1 軸結合拮抗劑係以約 1200 mg 的劑量投予。

178.如實施例 172 之所使用之雙特異性抗體或用途，其中 PD-1 軸結合拮抗劑在包含投予雙特異性抗體之第一給藥週期之後的各給藥週期之第 1 天投予。

179.如實施例 171 至 178 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中 PD-1 軸結合拮抗劑為阿替利珠單抗。

180.如實施例 171 至 179 中任一項之方法、所使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體為人類。

【0328】 VII. 實例

【0329】 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。

【0330】 實例 1.莫蘇妥珠單抗之逐步負荷基礎給藥

【0331】 本研究評估了莫蘇妥珠單抗在復發性或難治性 (R/R) 非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 及慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者中的安全性、耐受性及藥物動力學。在第 1 週期之前兩個劑量期間給予患者分步劑量，接著給予作為第 1 週期之第三劑量及第 2 週期之第一劑量的兩個負載劑量，且接著在隨後的週期中給予基礎劑量。

【0332】 圖 1 描繪了該研究之給藥方案的概述。在第 1 週期第 1 天向患者投予約 1 mg 莫蘇妥珠單抗之第一分步劑量，然後在第 1 週期第 8 天投予約 2 mg 莫蘇妥珠單抗之第二分步劑量。接著在第 1 週期第 15 天向患者投予約 60 mg 莫蘇妥珠單抗之第一分步劑量，然後在第 2 週期第 1 天投予約 60 mg 莫蘇妥珠單抗之第二分步劑量。此後，在每個後續週期的第 1 天向患者投予約 30 mg 莫蘇妥珠單抗的基礎劑量。最初在第 3 週期第 1 天至第 8 週期第 1 天向患者投予 6 個基礎劑量。在 8 個治療週期後未達成 CR 之患者繼續接受約 30 mg

莫蘇妥珠單抗的基礎劑量，持續 6 或 15 個額外的治療週期 (分別為總共 8 或 17 個額外的週期)。

【0333】 莫蘇妥珠單抗之逐步負荷基礎給藥 (例如，C1D1：1 mg，C1D8：2 mg，C1D15：60 mg，C2：60 mg，C3+：30 mg) 的安全性及耐受性係在復發性或難治性 (R/R) 非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 患者中進行評估 (n = 153)。結果概述於下表 4 中：

【0334】 表 4.莫蘇妥珠單抗分步負荷基礎給藥之安全性及耐受性

CRS	第 1 周期			第 2 周期 (n = 126)	第 3+ 週期 (n = 94)
	D1-7 (n = 153)	D8-14 (n = 142)	D15-21 (n = 133)		
任何級別	22 (14.4%)	10 (7%)	39 (29.3%)	6 (4.8%)	2 (2.1%)
1 級	14 (9.2%)	7 (4.9%)	22 (16.5%)	3 (2.4%)	1 (1.1%)
2 級	8 (5.2%)	3 (2.1%)	15 (11.3%)	1 (0.8%)	1 (1.1%)
3 級	0	0	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0
4 級	0	0	1 (0.8%)	0	0

Lee 2014 標準：Lee 等人, *Blood*, 124: 188-195, 2014。

【0335】 第一 CRS 事件之中位發病時間為 16 天 (範圍為 1 至 29 天)。CRS 事件之中位持續時間為 3 天 (範圍為 1 至 19 天)。

【0336】 在三名患者中觀察到四次 3 級或以上 CRS 事件，其中一人經歷了 2 次此類事件。兩名患者均具有增加嚴重 CRS 之風險的疾病特徵，且在 C1D1 之 1 mg 劑量後經歷了 CRS (2 級)。第一位經歷 4 級 CRS 事件之患者具有 30% 的骨髓浸潤、脾腫大，且處於白血病期，基線時循環惡性細胞為 48%。在研究第 23 天，在輸注計劃的 60 mg 劑量中之 11 mg 後發生了 4 級 CRS (C1D15，由於發燒而延遲給藥 8 天)。該事件在 7 天內解決。在因 PD 停止治療之前，患者接受了兩個額外的週期 (與 C2D1 9 mg 劑量相關之 3 級 CRS；已解決)。第二位經歷了 3 級 CRS 事件之患者在基線時有 30% 的骨髓浸潤、脾腫大及循環異常淋巴細胞。在研究第 28 天，發生了 3 級 CRS (在研究第 26 天投予

C2D1 60 mg 劑量，由於十二指腸梗阻而延遲給藥 4 天)。CRS 事件之特徵為 4 級轉胺酶升高，無缺氧或低血壓。事件得以解決，患者繼續研究治療，在進行同種異體幹細胞移植之前達成了部分緩解。在以登記劑量治療之所有 153 名 R/R NHL 患者中，153 名患者中之 3 名 (2%) 發生了 3 級或以上 CRS。

【0337】基於 1/2/60/30 mg 劑量下腫瘤大小的變化，評估了莫蘇妥珠單抗分步負荷基礎給藥的效果。結果在圖 2 中示出。平均而言，在第 2 週期結束時 (亦即第 42 天或第一次腫瘤掃描結束時)，在緩解者中兩次 60 mg 劑量後觀察到腫瘤大小減少 > 50%。推薦的負載劑量後 30 mg 基礎劑量之劑量方案最大限度地減少了患者隨時間推移不必要的高 PK 暴露，並降低了慢性或累積毒性的潛在風險。

【0338】實例 2.一項開放標籤、多中心、I/Ib 期試驗，評估遞增劑量的莫蘇妥珠單抗 (BTCT4465A) 作為單一藥劑及與阿替利珠單抗組合用於復發性或難治性 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤及慢性淋巴球性白血病的安全性、療效及藥物動力學

【0339】此實例描述了 GO29781，一項莫蘇妥珠單抗之 I/Ib 期、多中心、開放標籤、劑量遞增研究，該莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑及與阿替利珠單抗組合向具有預期表現 CD20 之 R/R 血液系統惡性腫瘤，包括 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 及慢性淋巴球性白血病 (CLL) 的患者投予。該研究在全球約 45-50 個研究地點在劑量遞增階段期間招募了大約 130-226 名患者 (100-166 名 NHL 患者及 30-60 名 CLL 患者)，且在擴展階段期間招募了大約 290-520 名患者。

【0340】A. 目標

【0341】 此研究評估莫蘇妥珠單抗在復發性或難治性 (R/R) 非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 及慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者中的安全性、耐受性及藥物動力學，如下所述：

- 按第 1 週期非分次劑量排程作為單一藥劑靜脈內 (IV) 投予 (組 A)；
- 按第 1 週期遞增劑量排程作為單一藥劑 IV 投予 (組 B)；
- 按第 1 週期遞增劑量排程作為單一藥劑 IV 投予，且從第 2 週期開始同時投予阿替利珠單抗 (組 E)。

【0342】 此研究確定了莫蘇妥珠單抗在 R/R NHL 及 CLL 患者中的最大耐受劑量 (MTD) 及劑量限制性毒性 (DLT)，如下所述：

- 按第 1 週期非分次劑量排程 IV 投予 (組 A)；
- 按第 1 週期遞增劑量排程 IV 投予 (組 B)；
- 按第 1 週期遞增劑量排程作為單一藥劑 IV 投予，且從第 2 週期開始同時投予阿替利珠單抗 (組 E)。

【0343】 此研究根據安全性、藥物動力學 (PK) 及藥效學資料確定了莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑及與阿替利珠單抗組合用於 R/R NHL 及 CLL 患者的推薦 II 期劑量及排程。此外，此研究評估莫蘇妥珠單抗使用第 1 週期遞增給藥排程，作為單一藥劑 (組 B) 及與阿替利珠單抗組合 (組 E) 用於具有 R/R 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 及轉化濾泡性淋巴瘤 (FL) 之患者以及 R/R FL 患者的療效，如根據標準 NHL 緩解標準，藉由獨立審查機構評估的完全緩解 (CR) 率所測量。

【0344】 此研究評估了針對莫蘇妥珠單抗及阿替利珠單抗 (與莫蘇妥珠單抗組合給予時) 之抗藥物抗體 (ADA) 的發生率，以及它們與相關臨床結果的關係。

【0345】 當評估莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑及與阿替利珠單抗組合的療效不是上述的主要目標時，此研究對莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑及與阿替利珠單抗組合用於 R/R NHL 及 CLL 患者的抗腫瘤活性進行了初步評估。

【0346】 B. 研究設計

【0347】 研究描述

【0348】 圖 3 提供了該研究之劑量遞增部分的概述，且圖 4 描繪了劑量擴展階段。最初，莫蘇妥珠單抗在每個週期的第 1 天以單一非分次 IV 劑量給予 (組 A)。第 1 週期給藥隨後被修改，使得組 A 劑量遞增停止並且莫蘇妥珠單抗劑量遞增如下進行：

- 莫蘇妥珠單抗劑量遞增採用第 1 週期遞增 IV 給藥方案 (組 B)。

【0349】 招入遞增組 B 可能不一定同時開始。

【0350】 莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗組合的劑量遞增 (組 E) 亦基於在組 B 遞增中測試的莫蘇妥珠單抗劑量水平而進行。

【0351】 在確定了單一藥劑莫蘇妥珠單抗及莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗組合的推薦 II 期劑量 (RP2D) 及排程後，在適應症特異性擴展群組中進行莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑及與阿替利珠單抗組合之臨床活性的進一步評估 (圖 4)。

【0352】 除了 NHL 中的劑量遞增及擴展之外，亦可進行 CLL 中的單獨遞增及擴展。劑量遞增及劑量擴展的規則與對於 NHL 遞增及擴展描述的規則相同。

【0353】 劑量遞增階段

【0354】 研究的劑量遞增階段評估藉由 IV 輸注投予之的莫蘇妥珠單抗的安全性、耐受性及藥物動力學。最多可以招募五個劑量遞增組 (圖 3)：

- **組 A:** 第 1 週期非分次單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增，IV 輸注 (已停止招入劑量遞增組 A 以優先評估莫蘇妥珠單抗之其他給藥排程及途徑)；
- **組 B:** 第 1 週期遞增單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增，IV 輸注；
- **組 E:** 第 1 週期遞增單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增，同時投予阿替利珠單抗，從第 2 週期開始，IV 輸注。

【0355】劑量遞增組 C (在單一劑量之奧比妥珠單抗後的第 1 週期非分次單一藥劑莫蘇妥珠單抗；IV 輸注) 已被移除。

【0356】最初，組 A 中的劑量遞增群組由 1 名患者組成。轉換為標準 3 + 3 設計係基於本文提供的標準進行。隨後，除非根據標準 3 + 3 設計，在招募第三名患者之前在前 2 名患者中觀察到 DLT，否則劑量遞增群組至少由 3 名患者組成。

【0357】組 B 及組 E 之劑量遞增群組從一開始便基於標準 3 + 3 設計。

【0358】對於每個劑量遞增群組，第一劑莫蘇妥珠單抗的治療係錯開的，以便第二名患者在第一名患者接受第一劑莫蘇妥珠單抗後至少 72 小時接受莫蘇妥珠單抗，以評估任何嚴重及意外的急性藥物或輸注/注射相關毒性；每個群組中後續患者的給藥與先前患者給藥結束至少錯開 24 小時。在已證明不超過 MTD 之劑量水平下，招募額外患者以獲得額外安全性及藥效學資料，不需要交錯的患者招募。

【0359】表現出可接受安全性及臨床受益證據 (如本文定義) 的患者可以每 21 天繼續接受莫蘇妥珠單抗或莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗之組合最多 8 或 17 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。基於因初始治療的臨床緩解，用莫蘇妥珠單抗或莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗之組合再治療詳述於本文中。

【0360】 先前在血液系統惡性腫瘤中的臨床試驗經驗表明，根據所治療的患者群體，可能會觀察到不同的毒性特徵。具體而言，由於存在大量循環腫瘤細胞及/或總體疾病負擔的差異，莫蘇妥珠單抗對 CLL 患者的毒性可能與對 NHL 患者的毒性不同。由於 CLL 患者毒性特徵及/或 MTD 之此潛在差異，為 NHL 及 CLL 患者提供了單獨的劑量遞增。初始劑量遞增係在 NHL 患者中進行。在 CLL 患者中啟動劑量遞增由發起人自行決定並遵循適用的組 B 劑量遞增規則。CLL 中累積的第 1 週期起始劑量水平至少比相應 NHL 劑量遞增中已清除 DLT 評估窗口的最高累積第 1 週期劑量低一個劑量水平。

【0361】 莫蘇妥珠單抗劑量水平與患者體重無關 (固定/統一給藥)。50 µg 之起始劑量係基於人類的最小預期生物效應水平 (MABEL)。

【0362】 劑量限制性毒性之定義

【0363】 儘管 CRS 係根據改良的細胞激素釋放症候群分級系統 (表 5) 分級的，但對於劑量遞增決定，與 CRS 相關的 DLT 係根據美國國家癌症研究院不良事件通用術語 (NCI CTCAE) v4.0 根據個體體徵及症狀以及實驗室資料定義的。劑量限制性毒性 (DLT) 係根據臨床實踐進行治療，且經由其解決方案進行監測。所有不良事件均應被認為與莫蘇妥珠單抗有關，除非研究者明確將此類事件歸因於另一明確可鑑定的原因 (例如，記錄的疾病進展、伴隨用藥或先前存在的醫療狀況)。B 細胞減少、由於 B 細胞減少導致的淋巴球減少症及/或白血球減少症將不被視為 DLT，因為它們是莫蘇妥珠單抗治療的預期藥效學結果。

【0364】 表 5.改良的細胞激素釋放症候群分級系統

等級	改良的細胞激素釋放症候群分級系統
1 級	症狀不會危及生命，且僅需要對症治療 (例如發燒、噁心、疲勞、頭痛、肌痛、不適)
2 級	症狀需要適度干預且因其而緩解 需氧量 <40%；或

	因輸液或低劑量之一種升壓藥而緩解的低血壓；或 2 級器官毒性
3 級	症狀需要積極干預且因其而緩解 需氧量 $\geq 40\%$ ；或 需要高劑量或多種升壓藥的低血壓；或 3 級器官毒性或 4 級轉胺酶升高
4 級	危及生命的症狀 需要通氣支持或 4 級器官毒性 (不包括轉胺酶升高)
5 級	死亡

Lee 2014 標準：Lee 等人, *Blood*, 124: 188-195, 2014。

【0365】低劑量升壓藥：低於表 6 所示劑量之單一升壓藥。高劑量升壓藥：如表 6 中所定義。

【0366】表 6.高劑量升壓藥

高劑量升壓藥 (持續時間 ≥ 3 小時)	
加壓藥	劑量
去甲腎上腺素單一療法	$\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$
多巴胺單一療法	$\geq 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
去腎上腺素單一療法	$\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$
腎上腺素單一療法	$\geq 10 \mu\text{g}/\text{min}$
若服用升壓素	升壓素 + 去甲腎上腺素當量 $\geq 10 \mu\text{g}/\text{min}$
若服用組合或升壓藥 (非升壓素)	去甲腎上腺素當量 $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}^a$

min = 分鐘；VASST = 升壓素及敗血性休克試驗。

【0367】VASST 升壓藥當量方程式：去甲腎上腺素當量劑量 = [去甲腎上腺素($\mu\text{g}/\text{min}$)] + [多巴胺 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) $\div 2$] + [腎上腺素 ($\mu\text{g}/\text{min}$)] + [去腎上腺素 ($\mu\text{g}/\text{min}$) $\div 10$]。

【0368】出於劑量遞增的目的，DLT 評估期由以下時段定義，取決於指定的劑量遞增組：

- 組 A 及 B：第 1 週期第 1 天至第 1 週期第 21 天。

- 對於治療組 B，21 天 DLT 評估期細分為三個窗口，如本文所述。

– 對於治療組 B，在 C1D8 及/或 C1D15 給藥劑量延遲的情況下，DLT 評估期相應延長至 C1D15 投予日期後 7 天。

- **組 E：**第 2 週期第 1 天至第 2 週期第 21 天

【0369】 DLT 被定義為在 DLT 評估期間發生的以下任何不良事件：

- 任何未被研究者認為可歸因於另一明確可鑒定的原因之 4 級不良事件，但以下情況除外：

–4 級嗜中性球減少症，不伴有體溫升高 (呈單次口腔溫度 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) 或口腔溫度 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) 持續 ≥ 1 小時的形式) 並在 1 週內改善為 ≤ 2 級 (或 $\geq$ 基線值的 80%，以較低者為準)。

–4 級淋巴球減少症，其為療法之預期結果。

–4 級白血球減少症，其為療法之預期結果。

–僅針對 CLL 患者：嗜中性球減少症係根據國家癌症研究所贊助的工作組 (NCI-WG) 的定義進行分級 (Hallek 等人, *Blood*, 111: 5446-5456, 2008)；由於研究治療前的骨髓侵犯，嗜中性球絕對計數 (ANC) $< 1000/\text{mm}^3$ 無法根據 ANC 來評估 DLT

– 僅針對 CLL 患者：血小板減少症係根據 NCI-WG 定義進行分級 (Hallek 等人, *Blood*, 111: 5446-5456, 2008)；由於研究治療前的骨髓受侵襲，血小板計數 $< 20,000/\mu\text{L}$ 將無法根據血小板計數來評估 DLT。

–僅針對 CLL 患者：貧血係根據 NCI-WG 定義進行分級 (Hallek 等人, *Blood*, 111: 5446-5456, 2008)；在不輸注紅血球 (RBC) 的情況下在 1 週內改善至 3 級，並在另一週內進一步改善至 2 級的 4 級貧血將不是 DLT。

- 任何未被研究者認為可歸因於另一明確可鑒定的原因之 3 級血液學不良事件，但以下情況除外：

-3 級淋巴球減少症，其為療法之預期結果。

-3 級白血球減少症，其為療法之預期結果。

-3 級嗜中性球減少症，不伴有體溫升高 (呈單次口腔溫度 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) 或口腔溫度 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) 持續 ≥ 1 小時的形式) 並在 1 週內改善為 ≤ 2 級 (或 $\geq$ 基線值的 80%，以較低者為準)。

僅針對 CLL 患者：嗜中性球減少症係根據 NCI-WG 慢性淋巴球性白血病分級量表進行分級 (Hallek 等人, *Blood*, 111: 5446-5456, 2008)；由於研究治療前的骨髓受侵襲，ANC $< 1000/\text{mm}^3$ 無法根據 ANC 來評估 DLT。

-3 級血小板減少症，未輸血小板而在 1 週內改善至 ≤ 2 級 (或基線值之 $\geq 80\%$ ，以較低者為準)，且與研究者認為臨床顯著的出血無關。

- 僅針對 CLL 患者：血小板減少症係根據 NCI-WG 定義進行分級 (Hallek 等人, *Blood*, 111: 5446-5456, 2008)；由於研究治療前的骨髓侵犯，血小板計數 $< 20,000/\mu\text{L}$ 將無法根據血小板計數來評估 DLT。

-僅針對 CLL 患者：3 級貧血 (根據 NCI-WG 慢性淋巴球性白血病分級量表 (Hallek 等人, *Blood*, 111: 5446-5456, 2008)，在不輸注 RBC 的情況下在 1 週內改善至 2 級。

● 任何未被研究者認為可歸因於另一明確可鑑定的原因之 3 級非血液學不良事件，但以下情況除外：

- 未預先用藥的情況下，出現 3 級噁心或嘔吐，，或 24 小時內可透過口服或 IV 止吐藥緩解至 ≤ 2 級。不排除需要全胃腸外營養或住院的 3 級噁心或嘔吐，且應將其視為 DLT。

-持續 ≤ 3 天之 3 級疲勞。

-在 ≤ 2 級 CRS (表 5) 之背景下發生並持續 < 3 天之 CRS 的 3 級 (NCI CTCAE v4) 個體體徵及症狀將不被視為 DLT。

-無症狀且研究者認為在臨床上無明顯意義的 3 級實驗室異常。

- 如下定義的任何肝功能異常：

-天冬胺酸轉胺酶 (AST) 或丙胺酸轉胺酶 (ALT) $> 3 \times$ 正常上限 (ULN) 及總膽紅素 $> 2 \times$ ULN。任何 AST 或 ALT $3 \times$ ULN 及總膽紅素 $> 2 \times$ ULN，其中無個別實驗室值超過 3 級且持續時間 < 3 天將不被視為 DLT。

-任何 3 級 AST 或 ALT 升高，但以下情況除外：任何持續 < 3 天的 3 級 AST 或 ALT 升高將不被視為 DLT。

【0370】劑量遞增規則及最大耐受劑量的測定

【0371】組 A、B 及 E 劑量遞增的具體規則詳述如下。個別組劑量遞增的啟動由發起人自行決定。在每次劑量遞增決定之前，均會審查相關的人口統計學、AE、實驗室、給藥劑量以及可用的 PK 及藥效學資料 (例如，血清細胞激素及 T 細胞活化標記)。

【0372】根據以下規則確定患者是否可進行 DLT 評估：

- 接受研究治療並經由 DLT 評估窗口繼續研究的患者被視為可評估 DLT。
- 在完成 DLT 評估窗口之前由於 DLT 以外的原因停止單一藥劑莫蘇妥珠單抗或莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗組合治療的患者被認為無法評估劑量遞增決定及 MTD 測定，並被另一名相同劑量水平的患者替換。
- 僅對於招入 B 組的患者：對於非 DLT 不良事件，在計劃的 C1D1、C1D8 或 C1D15 劑量後劑量延遲超過 7 天的患者可能無法評估 DLT，且可

能會被替換。對於劑量延遲為 7 天或更少的患者，DLT 窗口將延長至實際 C1D15 劑量後的 7 天。

- 僅針對組 E 患者：若入組患者經歷任何在第 2 週期組合治療開始前未完全恢復至基線水平的治療出現的毒性，則該患者被認為無法評估劑量遞增決定及 MTD 測定，並被另一名相同劑量水平及排程的患者替換。

- 可能會替換在 DLT 評估窗口期間接受混淆 DLT 評估之支持性照護 (不包括本文作為 DLT 定義之一部分描述的支持性治療) 的患者。

【0373】基於對即時安全性治療及可用的初步 PK 資料的審查，可在認為適當時停止或修改劑量遞增。

【0374】為獲得額外安全性及藥效學資料以更好地充分告知 RP2D，可在以下劑量水平下招募更多患者：基於上述劑量遞增標準已顯示不超過 MTD，且存在抗腫瘤活性及/或藥效學生物標記調節的證據。每個劑量水平最多可另外招募約三名患者。出於劑量遞增決定的目的，此等患者將不包括在 DLT 可評估群體中。

【0375】C. 入選標準

【0376】患者滿足以下研究入組標準：

- 年齡 ≥ 18 歲
- 根據研究者的判斷，能夠依從研究方案
- 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態為 0 或 1
- 預期壽命至少 12 週
- 下列經組織學證實的預計會表現 CD20 抗原的血液系統惡性腫瘤之一的病史，在至少一種在先全身性治療方案後復發或未能緩解，且無預期可提高存活率的可用療法 (例如標準化療、自體幹細胞移植 (SCT)、CAR-T)：

- 劑量遞增：

- 1-3b 級 FL；邊緣區淋巴瘤 (包括脾、結節及結節外)；轉化和緩性 NHL；里希特氏轉化；DLBCL；原發性縱隔 B 細胞淋巴瘤；小淋巴球性淋巴瘤；或被套細胞淋巴瘤。

- 劑量擴展：

- DLBCL/轉化 FL 群組：患者在至少兩種在先全身性治療方案 (包括至少一種含有蔥環類藥物的在先方案，以及至少一種含有抗 CD20 定向療法的在先方案) 後復發或未能緩解。招入研究之轉化 FL 患者的數量可能有限。轉化 FL 係招入 DLBCL 群組的合格診斷，但對轉化 FL 的標準療法而言為復發性或難治性的。

- FL 群體：1、2、3a 或 3b 級 FL；患者在接受至少兩種在先全身性治療後復發或未能緩解，且接受過抗 CD20 定向療法及烷化劑的在先治療。FL 擴展群組中的患者可能難以用抗 CD20 定向療法及烷化劑治療。

- MCL 群組：患者在至少一種包含經批准的布魯頓酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑的在先治療方案後復發或未能緩解。若在參與臨床試驗期間接受了 BTK 抑制劑，則患者已接受治療劑量水平的治療。

- 里希特氏轉化群組：患者在至少一種在先全身性治療方案後復發或未能緩解。患者在在先治療方案中接受了蔥環類藥物及抗 CD20 定向療法。

- CLL：

- 在不存在 DLT 之 NHL 劑量遞增群組中觀察到藥效學生物標記調節及/或抗腫瘤活性的證據後，發起人可自行決定在 CLL 患者

中啟動單獨的劑量遞增。具有里希特氏轉化的 CLL 係 CLL 遞增群組的合格診斷。

- NHL 患者至少有一個二維可測量病灶 (藉由電腦斷層掃描 (CT) 掃描或磁共振成像 (MRI)，淋巴結病灶最大尺寸 $> 1.5\text{ cm}$ ，或淋巴結外病灶最大尺寸 $> 1.0\text{ cm}$)。

- 對於 DLBCL 或轉化 FL 患者，提供初始組織病理學診斷的病理報告 (若有)。轉化 FL 的患者亦應提供疾病轉化時的病理報告 (若有)。若完成，將提供在初始診斷時對組織進行的所有測試的結果，包括但不限於評估起源細胞、B 細胞淋巴瘤 2 及 MYC 異常的測試。

- 同意如下提供腫瘤樣品：

- 對於具有多個二維可測量病灶 (藉由 CT 掃描或 MRI，淋巴結病灶最大尺寸 $> 1.5\text{ cm}$ ，或淋巴結外病灶最大尺寸 $> 1.0\text{ cm}$) 的 NHL 患者，同意根據研究者的決定從安全可及的部位進行活檢。在上次在先抗癌療法的最後一個劑量與莫蘇妥珠單抗的第一劑量之間的任何時間獲得的活檢可能是可接受的。

- 對於 CLL 患者：骨髓活檢及抽吸。

- 無法進行活檢程序的患者可能有資格參加研究。在此類情況下，應提供存檔的腫瘤組織樣品 (石蠟塊或至少 15 張未染色的載玻片)。

- 在先抗癌療法的不良事件解決為 ≤ 1 級。

- 僅 CLL 患者：循環淋巴球計數 $> 5000/\mu\text{L}$ 血液。不需要藉由 CT 掃描可測量的疾病。

- 如下之實驗室值：

- 肝功能

AST 及 ALT ≤ 3 倍正常值上限 (ULN)

總膽紅素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ；有記錄的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

在第一劑莫蘇妥珠單抗之前 14 天內未輸血之情況下血小板計數 $\geq 75,000/\text{mm}^3$

ANC $\geq 1000 / \text{mm}^3$

莫蘇妥珠單抗之第一劑量前 21 天內未輸血的總血紅素 $\geq 10 \text{ g/dL}$ 。

由於 NHL/CLL 廣泛的骨髓侵犯及/或疾病相關的血球減少症 (例如免疫性血小板減少症)，不符合血液學功能標準的患者可以參加研究。

- 根據 Cockcroft-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 $\leq \text{ULN}$ 或估計的肌酐 CL $\geq 60 \text{ mL/min}$ 。

- 在首次莫蘇妥珠單抗投予前 6 個月內接受過阿崙單抗、氟達拉濱、克拉屈濱或噴司他汀治療的患者僅在經醫學監察員確認後才能入組。

【0377】D. 排除標準

- 符合以下任何標準的患者將從研究排除：

- 無法遵守方案規定的住院及活動限制

- 懷孕或哺乳期，或打算在研究期間或在最後一劑莫蘇妥珠單抗後 3 個月內及最後一劑托珠單抗後 3 個月內懷孕 (若適用)

- 非絕經後 (≤ 12 個月的非治療引起的閉經) 或手術不育 (切除卵巢及/或子宮) 的女性必須在開始研究藥物前 14 天內的血清妊娠測試結果為陰性。

若在接受首次研究治療前 14 天內未進行血清妊娠試驗，則必須提供陰性尿妊娠測試結果 (在研究治療前 7 天內進行)。

- 首次莫蘇妥珠單抗投予前 4 週內使用過任何單株抗體、放射免疫結合物或抗體-藥物結合物
- 在首次莫蘇妥珠單抗投予前 12 週或五個半衰期 (以較短時間為準) 內曾用全身性免疫治療劑治療，該等免疫治療劑之作用機制涉及 T 細胞，包括但不限於細胞激素療法及抗 CTLA-4、抗 PD-1 及抗 PD-L1 治療性抗體
- 與在先免疫治療劑 (例如免疫查核點抑制劑治療) 相關的治療出現的免疫相關不良事件如下：
 - ≥ 3 級不良事件，用替代療法治療之 3 級內分泌病除外
 - 治療中止後未消退至基線的 1-2 級不良事件
 - 對於某些先前的治療，例如 CAR-T 細胞療法，在與醫學監察員討論並確認後，可允許先前有免疫相關 ≥ 3 級不良事件 (例如 CRS) 的患者入組。
- 在第一次莫蘇妥珠單抗輸注之前的 4 週或藥物之五個半衰期 (以較短者為準) 內用任何化學治療劑治療或用任何其他抗癌劑 (研究性或其他) 治療。
- 在首次莫蘇妥珠單抗投予前 2 週內接受過放射療法治療。
- 若患者在首次莫蘇妥珠單抗投予前 4 週內接受過放射治療，則患者必須在放射野外至少有一個可測量病灶。僅有一個先前接受過照射但隨後進展之可測量病灶的患者符合條件。
- 首次莫蘇妥珠單抗投予前 100 天內的自體 SCT
- 首次莫蘇妥珠單抗投予前 30 天內的在先 CAR-T 療法治療
- R/R DLBCL 或 R/R 轉化的 FL 患者目前有資格進行自體 SCT
- 先前的同種異體 SCT

- 先前實體器官移植

- 自體免疫疾病病史，包括但不限於心肌炎、肺炎、重症肌無力、肌炎、自體免疫性肝炎、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、發炎性腸病、與抗磷脂症候群相關之血管血栓形成、韋格納肉芽腫病 (Wegener's granulomatosis)、修格連症候群 (Sjögren's syndrome)、格林-巴利症候群 (Guillain-Barré syndrome)、多發性硬化症、血管炎或腎絲球腎炎

- 有遠期病史或自體免疫疾病控制良好的患者，在與醫療監督員討論並確認後，可能有資格入組。接受胰島素治療的 1 型糖尿病受控患者有資格進行研究。

- 有自體免疫相關甲狀腺功能低下病史且接受穩定劑量甲狀腺替代激素治療之患者可能有資格參加此研究。

- 有疾病相關免疫性血小板減少性紫癜或自體免疫溶血性貧血病史的患者可能有資格參加本研究。

- 僅滿足以下所有條件的濕疹、乾癬、單純性扁平苔蘚或白斑病具有皮膚病學表現的患者（例如，排除牛皮癬性關節炎的患者）才有資格參加研究：

皮疹必須覆蓋身體表面積的 < 10%。

疾病在基線時得到了很好的控制，僅需使用低效的外用皮質類固醇

在過去的 12 個月內，未發生需要補骨脂素加紫外線 A 輻射、胺甲喋呤、類視色素、生物製劑、口服鈣調神經磷酸酶抑制劑、高效藥或口服皮質類固醇的基礎疾病的急性加重。

- 有巨噬細胞活化症候群 (MAS)/噬血細胞淋巴組織細胞增生症 (HLH) 病史的患者

- 有確診為進行性多灶性白質腦病病史的患者
- 對單株抗體療法 (或重組抗體相關融合蛋白) 之嚴重過敏或過敏性反應史
- 可能影響方案順應性或結果解釋的其他惡性病變病史

- 允許有根治性皮膚基底癌或鱗狀細胞癌或子宮頸原位癌病史的患者。

- 若惡性病變在第一次莫蘇妥珠單抗投予之前 ≥ 2 年未治療而處於緩解期，則亦將允許患有已接受治癒性治療之惡性病變的患者。

- 當前或既往 CNS 淋巴瘤病史

- 當前或既往 CNS 疾病史，諸如中風、癲癇、CNS 血管炎或神經退化性疾病

- 允許有中風病史，在過去 2 年內未經歷中風或短暫性腦缺血發作，且根據研究者之判斷不具有殘留神經功能缺損的患者。

- 有癲癇病史，在過去 2 年內無癲癇發作且未接受任何抗癲癇藥物治療的患者僅允許進入擴展群組。

- 重大心血管疾病，諸如紐約心臟協會 III 級或 IV 級心臟病、最近 6 個月內的心肌梗塞、不穩定心律失常或不穩定心絞痛)

- 重大活動性肺病 (例如支氣管痙攣及/或慢性阻塞性肺病)

- 研究登記時的已知活動性細菌、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)，或首次莫蘇妥珠單抗投予之前 4 週內的任何需要 IV 抗生素治療或住院治療的重大感染事件 (與抗生素療程完成有關)

- 已知或疑似慢性活動性艾司坦-巴爾病毒感染

- 首次莫蘇妥珠單抗投予前 4 週內的最近大手術

- 允許方案規定的程序 (例如，腫瘤活檢及骨髓活檢)。

- 急性或慢性 B 型肝炎病毒 (HBV) 感染的血清學或聚合酶鏈反應 (PCR)

測試結果呈陽性

- 無法藉由血清學測試結果

(www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/serologicchartv8.pdf) 確定 HBV 感染狀態的患者必須藉由 PCR 確定為 HBV 陰性才有資格參與研究。

急性或慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 感染

- HCV 抗體陽性患者必須藉由 PCR 確定為 HCV 陰性才有資格參與研究。

- HIV 感染的陽性血清學測試結果

- 在研究治療之第一劑量前 4 週內投予過減毒活疫苗或預期在研究期間將需要此類減毒活疫苗

- 在 B 細胞恢復到正常範圍之前，患者在接受研究治療期間或最後一次給藥後不得接受減毒活疫苗 (例如 FluMist®)。應在研究治療之第一劑量前至少 4 週給予減活疫苗或類毒素，以產生足夠的免疫力。

- 應僅在流感季節接種減活流感疫苗。

- 研究者應審查本研究中考慮的潛在研究患者之疫苗接種狀況，並在研究前遵循美國疾病控制及預防中心關於成人接種任何其他旨在預防傳染病的非活疫苗的指南。

【0378】藥品

【0379】莫蘇妥珠單抗

【0380】莫蘇妥珠單抗使用與體重無關的均一劑量。每位患者之莫蘇妥珠單抗劑量將取決於方案中詳述的劑量水平分配。

【0381】莫蘇妥珠單抗使用標準醫用注射器及注射泵或適用的 IV 袋藉由 IV 輸注向患者投予。相容性測試表明，莫蘇妥珠單抗在延伸裝置及聚丙烯注射器中係穩定的。當 IV 投予時，藥品藉由注射泵經由 IV 輸液器或 IV 袋輸送，最終莫蘇妥珠單抗體積由劑量決定。

【0382】 莫蘇妥珠單抗在可立即接觸到訓練有素的重症監護人員及設施的環境中投予，該等人員及設施能夠應對及管理醫療緊急情況。

【0383】 莫蘇妥珠單抗用於含水充足的患者。由地塞米松 20 mg IV 或甲基培尼皮質醇 80 mg IV 組成的皮質類固醇前置用藥在投予每個莫蘇妥珠單抗劑量前 1 小時投予。根據研究者的評估，對於組 B 患者的第 3 週期及以後的週期或組 E 患者的第 4 週期及以後的週期，投予此皮質類固醇前置用藥可能是可選的。但是，若患者出現 CRS，則在後續劑量中投予類固醇預先用藥，直至未觀察到額外的 CRS 事件。此外，在投予莫蘇妥珠單抗之前，可按照標準機構實踐投予口服對乙醯胺基酚或撲熱息痛 (例如 500-1000 mg) 及/或 50-100 mg 苯海拉明預先用藥。將根據 IMC 的建議作出修改皮質類固醇前置用藥要求的決定。

【0384】 推薦的 CRS 管理詳見表 7。

【0385】 表 7.接受莫蘇妥珠單抗之患者之細胞激素釋放症候群的管理

CRS 級	當前莫蘇妥珠單抗輸注的行動	支持性照護	抗 IL-6/皮質類固醇療法	下一個莫蘇妥珠單抗劑量的行動
1 級症狀不危及生命，且僅需要對症治療	● 緩慢輸注至 ≤ 50% 或中斷輸注直至症狀消失；以相同的速率重新開始。 ● 若重新用藥後症狀復發，則中斷研究治療，不要恢復，並按照 2 級進行管理。	● 全身症狀的對症管理。 ● 考慮經驗性廣譜抗生素。 ● 若嗜中性球減少，則考慮 G-CSF。 ● 維持 IV 輸液，用於水合作用。 ● 考慮住院治療，直至症狀完全消失。	● 對於有顯著症狀及/或合併症 (根據研究者的判斷，例如心血管功能受損、肺儲備減少) 之患者的 CRS 延長 (> 2 天)，考慮按照 2 級使用托珠單抗及皮質類固醇。	● 投予下一劑量的預先用藥。 ● 考慮 50% (或更低) 的輸注速率用於第 1 週期中的下一個遞增劑量，或者若下一劑量為相同的劑量水平 (除第 1 週期外)，則考慮 50% 的輸注速率。 ● 考慮住院接受下一劑量

2 級 症狀需要適度干預且因其而緩解 O ₂ 需求 < 40% 或 因輸液或低劑量之一種升壓藥而緩解的低血壓或 2 級器官毒性	● 保持進一步的研究治療直至症狀消退；考慮以 50% 的速率重新開始輸注。 ● 若以降低的輸注速率再刺激後症狀復發，則中斷研究治療，不要恢復，並按照 3 級進行管理。	● 全身症狀及器官毒性的對症管理。 ● 考慮入住 ICU 進行血流動力學監測。 ● 對於低血壓：根據需要進行 IV 推注輸液；對於持續難治性低血壓 (例如，在兩次推注輸液及抗 IL-6 療法後)，開始使用血管加壓藥並按照 3 級進行管理。 ● 排除其他可以模擬嚴重 CRS 的發炎病況 (例如，感染/敗血症)。 ● 考慮經驗性廣譜抗生素。 ● 若在 24 小時內未改善，則開始檢查並評估 HLH 的體徵及症狀。	● 考慮托珠單抗。 ● 對於 1-2 劑抗 IL-6 療法後的持續難治性低血壓，考慮每 6 小時 10 mg IV 地塞米松 (或等效物)。 ● 若在開始托珠單抗後 24 小時內未改善，則按照 3 級管理。	● 若症狀在連續 3 天內消退至 ≤ 1 級，並且經醫學監察員批准，則可接受下一劑莫蘇妥珠單抗。 ● 考慮為下一劑加強預先用藥。 ● 考慮 50% (或更低) 的輸注速率用於第 1 週期中的下一個遞增劑量，或者若下一劑量為相同的劑量水平 (除第 1 週期外)，則考慮 50% 的輸注速率。 ● 考慮住院接受下一劑量。
3 級 症狀需要積極干預且因其而緩解 O ₂ 需求 ≥ 40% 或 需要高劑量或多種升壓藥的低血壓或 3 級器官毒性或 4 級轉胺酶升高	● 停止輸注，不要恢復。	● 器官毒性的對症管理，入住 ICU 進行血流動力學監測。 ● 對於低血壓：根據需要使用 IV 推注輸液及升壓藥。 ● 排除其他可以模擬嚴重 CRS 的發炎病況 (例如，感染/敗血症)。 ● 考慮經驗性廣譜抗生素。 ● 若在 24 小時內未改善，則開	● 投予托珠單抗。 ● 每 6 小時 10 mg IV 地塞米松 (或等效物)。如難治，則按照 4 級進行管理。 ● 若在第二劑托珠單抗後 18-24 小時內未改善，則按照 4 級進行管理。	● 若 CRS 事件因治療而緩解 (亦即在托珠單抗/皮質類固醇投予後 8-12 小時內臨床改善) 並且症狀在連續 3 天內消退至 ≤ 1 級且經醫學監察員批准，則可接受下一劑莫蘇妥珠單抗： -加強下一劑量的預先用藥 - 將第 1 週期中的下一個遞增劑量的輸注速率降低至 50% (或更低)，或者若下一劑量為相同的劑量水平 (除

		始檢查並評估 HLH 的體徵及症狀。		第 1 週期外)，則將輸注速率降低至 50%。 -住院接受下一劑量 -下一劑量應減少到在先於劑量遞增期間清除的下一個較低劑量水平。後續劑量在降低的劑量下可能不會因 3 級或更高 CRS 的體徵/症狀而重新遞增。 -若可耐受降低的劑量而無 3 級或更高 CRS 的體徵/症狀，則患者可能會恢復到在先於劑量遞增期間清除的下一個更高劑量。 ● 若 3 級 CRS 隨後續劑量復發，則永久停用莫蘇妥珠單抗。
4 級 危及生命的症狀需要呼吸機支持或 4 級器官毒性 (不包括轉胺酶升高)	● 停止輸注，不要恢復。	● 入住 ICU 及血流動力學監測。 ● 根據需要進行機械通氣。 ● 根據需要使用 IV 輸液及升壓藥。 ● 器官毒性的對症管理。 ● 排除其他可以模擬嚴重 CRS 的發炎病況 (例如，感染/敗血症) ● 考慮經驗性廣譜抗生素。 ● 若在 24 小時內未改善，則開始檢查並評估 HLH 的體徵及症狀。	● 投予托珠單抗。 ● 對於難以用托珠單抗治療的患者，根據研究者的判斷，考慮使用斯妥昔單抗 (siltuximab)、阿那白滯素 (anakinra) 及埃帕魯單抗 (emapalumab)。 ● 每 6 小時 10 mg IV 地塞米松 (或等效物)。 ● 若難治，則考慮甲基培尼皮質醇 1000 mg/天 IV。	● 永久停用莫蘇妥珠單抗。

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；G-CSF = 顆粒球集落刺激因子；HLH = 噬血細胞性淋巴組織細胞增生症。

【0386】 根據 Lee 等人, *Blood*, 124: 188-195, 2014 進行 CRS 分級。

【0387】 托珠單抗應以 8 mg/kg IV 的劑量投予 (僅體重 $\geq$ 30 kg 的參與者為 8 mg/kg；體重 $<$ 30 kg 的參與者為 12 mg/kg；不建議每次輸注超過 800 mg 的劑量)；根據需要每 8 小時重複一次 (最多 4 劑)。

【0388】 對於接受類固醇治療 CRS 的患者，應強烈考慮抗真菌預防。

【0389】 例如，甲基培尼皮質醇 IV 1000 mg/天，持續 3 天，然後快速減量，每 12 小時 250 mg，持續 2 天，每 13 小時 125 mg，持續 2 天，及每 12 小時 60 mg，持續 2 天。

【0390】 若在第 1 週期第 1 天或第 1 週期第 8 天莫蘇妥珠單抗投予後在遞增給藥群組中發生 3 級 CRS，則應與醫學監察員討論下一個莫蘇妥珠單抗劑量，並應考慮降低劑量。根據個人風險受益評估，可考慮重複相同的遞增劑量的例外情況。

【0391】 對於正在獲益並已從不良事件中完全康復的患者，可考慮恢復使用莫蘇妥珠單抗。僅在研究者 (或適當的代表) 及醫學監察員均記錄批准後，患者才能再次用莫蘇妥珠單抗進行刺激。除非滿足以下所有標準，否則不會考慮進一步治療：

- 主要研究者/治療醫師的個人風險受益評估有利於繼續治療；
- 患者已從在先的毒性中恢復，並有足夠的器官功能/儲備接受後續劑量；
- 患者已充分同意與繼續治療相關的風險，並決定接受後續劑量；
- 與發起人討論了上述風險受益評估及患者評估；
- 後續劑量計劃良好並採取預防措施，包括降低劑量、將輸液速率減慢至 50% 或更低、強制住院及加強預先用藥。

【0392】 對於 IV 莫蘇妥珠單抗投予，最初，莫蘇妥珠單抗在 4 小時 ± 15 分鐘內輸注。對於出現輸注相關症狀的患者，輸注可能會減慢或中斷。在每個莫蘇妥珠單抗劑量後，對患者觀察至少 90 分鐘的發燒、受寒、僵直、低血壓、噁心或 CRS 的其他體徵及症狀。在不存在輸注相關不良事件的情況下，第 2 週期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。接受患者內劑量遞增的患者應在至少 4 小時內接受第一次更高劑量的莫蘇妥珠單抗輸注。下表 8 列出了處理注射部位反應的管理指南。

【0393】 表 8.注射部位反應的管理指南

等級	管理
1 級	● 考慮用局部類固醇治療。 ● 在隨後的週期中繼續使用莫蘇妥珠單抗。
2 級	● 開始用局部類固醇治療。 ● 若 24 小時後出現進展，可考慮使用培尼皮質醇或等效物 10-30 mg/天。 ● 在改善至 ≤ 1 級後，在後續週期中繼續使用莫蘇妥珠單抗。
3 級	● 暫停莫蘇妥珠單抗。 ● 開始培尼皮質醇 1 mg/kg/天或等效量。 ● 諮詢皮膚科。 ● 改善至 ≤ 1 級後減量類固醇。 ● 在改善至 ≤ 1 級後，在後續週期中繼續使用莫蘇妥珠單抗。
4 級	● 管理與 3 級相同。 ● 永久停用 SC 莫蘇妥珠單抗。 ● 考慮在醫學監察員批准後繼續用 IV 莫蘇妥珠單抗進行研究治療。

【0394】 阿替利珠單抗及托珠單抗

【0395】 在此研究中，阿替利珠單抗的劑量水平為在第 2 週期的第 1 天及每個後續 21 天週期的第 1 天藉由 IV 輸注投予 1200 mg。

【0396】 托珠單抗係根據標準方法調配、製備及處理的。

【0397】 莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗組合的劑量、投予及依從性

【0398】 當莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗組合投予時，應如上所述地投予莫蘇妥珠單抗。阿替利珠單抗輸注應在莫蘇妥珠單抗輸注完成後至少 1 小時

開始。在此研究中，阿替利珠單抗的劑量水平為在第 2 週期的第 1 天及每個後續 21 天 (Q3W) 的第 1 天藉由 IV 輸注投予 1200 mg。

【0399】 最初，當在第 2 週期中與阿替利珠單抗組合給予時，在 4 小時 ± 15 分鐘內輸注莫蘇妥珠單抗。從第 3 週期開始，在不存在輸注相關不良事件的情況下，莫蘇妥珠單抗的輸注時間可能會減少至 2 小時 ± 15 分鐘。

【0400】 阿替利珠單抗投藥均在受監控的環境中進行，其中可立即獲得訓練有素的人員及足夠的設備和藥物以控制可能發生的嚴重反應。按照表 9 中概述的說明投予阿替利珠單抗輸注液。

【0401】 表 9.首次和後續阿替利珠單抗輸注之投予

首次輸注	後續輸注
● 在阿替利珠單抗輸注之前，不允許採用任何預先用藥。 ● 應記錄輸注之前 60 分鐘內的生命徵象 (脈搏數、呼吸頻率、血壓和體溫)。 ● 應在 60 (± 15) 分鐘內輸注阿替利珠單抗。 ● 如有臨床指徵，則應在輸注期間的 15、30、45 及 60 分鐘 (所有時間點均為 ± 5 分鐘) 及輸注後 30 (± 10) 分鐘記錄生命徵象。 ● 告知患者輸注後症狀延遲的可能性，並且如果患者出現此等症狀，應要求患者與其研究醫師聯繫。	● 若患者在任何先前輸注中發生 IRR，則研究者可決定使用抗組織胺藥、退熱藥及/或止痛藥進行預先用藥。 ● 應記錄輸注之前 60 分鐘內的生命徵象。 ● 若對先前的輸注耐受性良好，未有 IRR，則應在 30 (± 10) 分鐘內輸注阿替利珠單抗，或者若患者在先前的輸注中發生 IRR，則應在 60 (± 15) 分鐘內完成輸注。 ● 若患者在上次輸注時發生 IRR 或若有臨床指徵，則應在輸注期間在 15、30、45 及 60 (± 5) 分鐘的輸注期間所有時間點及輸注後 30 (± 5) 分鐘時記錄生命體徵。

IRR=輸注相關反應。

【0402】 下面提供了特定不良事件的管理指南。下面提供了治療中斷或中止的指南。不允許對阿替利珠單抗進行劑量調整。

【0403】 E. 聯合療法

【0404】 伴隨治療包括患者從篩選前 7 天到研究完成/中止訪視期間使用的任何藥物 (例如，處方藥、非處方藥、草藥或順勢療法、營養補充劑)。

【0405】 使用口服避孕藥、激素替代療法或其他維持療法的患者應繼續使用。

【0406】 從篩選期開始到 DLT 評估期完成，在不存在 DLT 的情況下，不應開始同時使用造血生長因子，諸如促紅血球生成素、顆粒球/巨噬細胞集落刺激因子 (沙格司亭) 或血小板生成素 (奧瑞維金、艾曲波帕) 或增加劑量。DLT 評估期結束後或 DLT 被記錄後，允許根據藥品說明書、機構實踐及/或已發布的指南中提供的說明對造血生長因子進行啟用或劑量及排程修改。

【0407】 G-CSF (非格司亭、聚乙二醇非格司亭) 的預防性及治療性使用係根據藥品說明書、機構實踐及/或已發布的指南 (Smith 等人，2015) 中提供的說明允許的。當絕對嗜中性球計數 (ANC) $<500 / \text{mm}^3$ 時應開始生長因子支持，除非有醫學禁忌；若禁用生長因子，則應與醫學監察員討論。

【0408】 允許對病毒、真菌、細菌或肺孢子蟲感染進行抗感染預防，並應根據機構實踐進行。

【0409】 經歷莫蘇妥珠單抗輸注相關症狀的患者可如本文所述進行對症治療。允許根據已發布的建議及/或機構實踐治療嚴重 CRS 或 HLH。

【0410】 鑑於莫蘇妥珠單抗的預期藥理學，細胞激素的瞬時釋放可能會抑制 CYP450 酶並引起藥物-藥物相互作用。根據非臨床模型，在第一週期的前 24 小時內，細胞激素水平可能最高。在隨後的週期中，隨著 CD20+ 細胞數量的減少，預計細胞激素水平將顯著降低。可能具有最高的藥物-藥物相互作用風險的患者是接受作為 CYP450 受質並具有窄治療指數的伴隨藥物的患者 (表 10)。應監測此類伴隨藥物的毒性，並相應調整劑量。

【0411】 表 10.敏感的活體內 CYP 受質及治療範圍窄的 CYP 受質的實例

CYP 酵素	敏感的受質	治療範圍窄的受質

CYP1A2	阿洛司瓊、咖啡因、度洛西汀、褪黑激素、雷美替安、他克林、替扎尼定	茶鹼、替扎尼定
CYP2B6	安非他酮、依法韋侖	
CYP2C8	瑞格列奈	紫杉醇
CYP2C9	塞來昔布	華法林、苯妥英
CYP2C19	蘭索拉唑、奧美拉唑、S-美芬妥英	S-美芬妥英
CYP3A	阿芬太尼、阿瑞匹坦、布地奈德、丁螺環酮、考尼伐坦、達非那新、地瑞那韋、達沙替尼、決奈達隆、依曲普坦、依普利酮、依維莫司、非洛地平、茚地那韋、氟替卡松、洛匹那韋、洛伐他汀、西羅莫司、托伐普坦、替拉那韋、三唑侖、伐地那非	阿芬太尼、阿司咪唑、西沙必利、環孢菌素、二氫麥角胺、麥角胺、芬太尼、匹莫齊特、奎尼丁、西羅莫司、他克莫司、特非那定
CYP2D6	托莫西汀、地昔帕明、右美沙芬、美托洛爾、奈比洛爾、奮乃靜、托特羅定、文拉法辛	硫利達嗪

AUC = 濃度-時間曲線下面積； P-g = P-糖蛋白。

【0412】 敏感的 CYP 受質係指與已知的 CYP 抑制劑共投予時，血漿 AUC 值已顯示增加 5 倍或更高的藥物。

【0413】 治療範圍窄的 CYP 受質係指其暴露-反應關係 (exposure-response relationship) 表明其暴露水平藉由伴隨使用 CYP 抑制劑的小幅增加可能會導致嚴重的安全問題 (例如，尖端扭轉性心室搏動過速 (Torsades de Pointes)) 的藥物。

【0414】 使用 CYP2B6 抑制劑時，此等受質之 AUC 未增加 5 倍或更多，但其代表了迄今為止評估的可用抑制劑研究的最敏感受質。

【0415】 瑞格列奈亦為 OATP1B1 的受質，僅在研究藥物對 OATP1B1 的抑制作用已被排除的情況下，其才適合作為 CYP2C8 受質。

【0416】 因為許多 CYP3A 受質 (例如地瑞納韋、馬拉韋羅) 亦為 P-gp 的受質，所以觀察到的暴露增加可能係由於 CYP3A 及 P-gp 的抑制。

【0417】 肝臟中的 CYP450 酵素被感染及炎症刺激下調，包括細胞激素，諸如 IL-6。與未接受托珠單抗治療的患者相比，接受托珠單抗治療的類風濕性關節炎患者抑制 IL-6 傳訊可能會使 CYP450 活性恢復至更高水平，從而使得作為 CYP450 受質之藥物的代謝增加。活體外研究表明，托珠單抗有可能影響多種 CYP 酵素的表現，該等酵素包括 CYP1A2、CY2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及 CYP3A4。托珠單抗對 CYP2C8 或載體蛋白的影響尚未知曉。奧美拉唑 (經 CYP2C19 及 CYP3A4 代謝) 及辛伐他汀 (經 CYP3A4 代謝) 的活體內研究顯示，托珠單抗之單一劑量後 1 週，暴露量分別下降至多 28% 及 57%。

【0418】 托珠單抗對 CYP 酵素的影響可能與治療指數窄的 CYP450 受質臨床相關 (表 10)，其中劑量經單獨調整：

【0419】 在接受此等類型藥品治療的患者中開始或停止使用托珠單抗後，應進行療效 (例如華法林) 或藥物濃度 (例如環孢素或茶鹼) 的治療監測，並根據需要調整藥物的個別劑量。

【0420】 當托珠單抗與有效性降低不合需要的 CYP3A4 受質藥物 (例如，口服避孕藥、洛伐他汀、阿托伐他汀) 共投予時，處方者應謹慎行事。

【0421】 托珠單抗對 CYP450 酵素活性的影響可能在停止治療後持續數週。

【0422】 F. 使用改良的 CRS 評分標準的基本原理

【0423】 在此研究中，莫蘇妥珠單抗治療引起的 CRS 不良事件的分級及治療係基於 Lee 等人, *Blood*, 124: 188-195, 2014 的已公佈標準，並在表 5 中進行了描述。對於劑量遞增決策，根據 NCI CTCAE v4.0，基於個體體徵及症狀以及實驗室資料定義與 CRS 相關的 DLT。

【0424】 NCI CTCAE v4.0 CRS 分級量表係基於用單株抗體治療後 CRS 的特徵 (Lee 等人, *Blood*, 124: 188-195, 2014)。T 細胞定向療法，包括雙特異性藥物 (諸如莫蘇妥珠單抗) 及授受細胞療法 (諸如表現 CAR 之工程化 T 細胞) 導致 T 細胞活化釋放的細胞激素的藥效學特徵與習知單株抗體相關之彼等不同。因此，NCI CTCAE v4.0 定義之 CRS 的臨床特徵可能不適用於 T 細胞定向療法後的患者。

【0425】 已經提出且發布了幾種替代分級量表，其專門用於評估 T 定向療法之 CRS (Davila 等人, *Sci Transl Med*, 6:224ra25, 2014；Lee 等人, *Blood*, 124: 188-195, 2014；Porter 等人, *Sci Transl Med*, 7: 303ra139, 2015)。Lee 等人之分級系統係基於由 CD19 定向 CAR-T 細胞及博納吐單抗 (blinatumomab) 治療產生的 CRS。其為對 NCI CTCAE v4.0 之修改，提供了進一步的診斷細節，包括考慮在 CRS 環境中可能發生的肝轉胺酶瞬時升高。除了診斷標準外，實例 8C 亦提供且引用基於嚴重程度之 CRS 管理建議，包括使用皮質類固醇及/或抗細胞激素療法進行早期干預。因此，納入 CRS 分級量表允許使已公佈及廣泛采用之報告與管理指南保持一致。

【0426】 G. 結果量度

【0427】 安全結果量度

【0428】 使用以下主要安全結果量度評估莫蘇妥珠單抗的安全性及耐受性：

- 當莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑 IV 或 SC 給予時 DLT 的發生率及性質。
- 當莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗組合給予時，DLT 的發生率及性質。

【0429】 另外使用以下次要安全結果量度評估安全性及耐受性：

- 不良事件 (AE) 的發生率、性質及嚴重程度。
- 針對莫蘇妥珠單抗及阿替利珠單抗之抗藥物抗體 (ADA) 的發生率及其與臨床結果的關係。
- 生命體徵及臨床實驗室值的變化。

【0430】藥物動力學結果量度

【0431】在資料允許的適當情況下，以下 PK 參數源自投予後莫蘇妥珠單抗的血清濃度-時間曲線：

- 總接受量 (濃度-時間曲線下面積 (AUC))
- 最大血清濃度 (C_{max})
- 最小血清濃度 (C_{min})
- 清除率 (CL)
- 穩態分佈容積 (V_{ss})。

【0432】在適用的情況下，對阿替利珠單抗及托珠單抗的血清谷值濃度及最大濃度進行了匯總，視情況而定並在資料允許的情況下進行。可考慮房室、非房室及/或群體方法。亦可計算其他參數，諸如蓄積比、t_{1/2} 及劑量比例。

【0433】活性結果量度

【0434】此研究之活性結果量度如下：

- 研究者評估之客觀緩解，定義為部分緩解 (PR) 或完全緩解 (CR)，由研究者使用 NHL (Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586 2007) 及 CLL (Hallek 等人, *Blood*, 111: 5446-5456, 2008) 的規範標準評估。
- 研究者評估的客觀緩解持續時間，定義為首次出現記錄的客觀緩解，直至研究者評估的病情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。

- 研究者評估的 PFS，定義為從第一次研究治療至研究者評估的首次出現病情進展或任何原因導致的死亡的時間，以先發生者為準。

【0435】 組 B 及組 E R/R DLBCL 及轉化 FL 擴展群組以及 R/R FL 擴展群組中的其他活性結果量度如下：

- 獨立審查機構 (IRF) 的客觀反應，定義為 PR 或 CR，由 IRF 使用 NHL 的規範標準進行評估 (Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586 2007)。
- IRF 評估的客觀緩解持續時間，定義為首次出現記錄的客觀緩解，直至 IRF 評估的病情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。
- IRF 評估的 CR 持續時間，定義為首次出現記錄的 CR，直至 IRF 評估的病情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。
- 研究者評估的 CR 持續時間，定義為首次出現記錄的 CR 直至研究者評估的病情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。
- IRF 評估的 PFS，定義為從第一次研究治療至 IRF 評估的首次出現病情進展或任何原因導致的死亡的時間，以先發生者為準。
- OS，定義為從第一次研究治療至任何原因導致死亡的日期的時間。

【0436】 患者報告結果量度

【0437】 NHL 擴展群組中用於評估患者報告結果 (PRO) 的健康相關生活品質 (HRQoL) 及健康狀況量度如下：

- 基於歐洲癌症研究及治療組織生活品質調查表核心 30 (EORTC QLQ-C30) 的 HRQoL 匯總統計資料及自基線之變化。
- 基於癌症療法-淋巴瘤功能評估 (FACT-Lym) 子量表的疾病相關症狀的匯總統計資料及自基線之變化。
- 患者參與研究期間的 EQ-5D-5L 資料的描述性結果。

【0438】 實例 3.研究設計**【0439】 組 A: 第 1 週期非分次、單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增 (IV 輸注)**

【0440】 招入 GO29781 研究之劑量遞增組 A 的患者在每個 21 天週期的第 1 天藉由 IV 輸注接受莫蘇妥珠單抗。莫蘇妥珠單抗投予應在每個週期的第 1 天進行，但出於後勤/計劃原因，可在計劃日期最多 ± 2 天 (亦即，兩個劑量之間至少間隔 19 天) 給予。

【0441】 基於 MABEL，組 A 之莫蘇妥珠單抗的起始劑量為 50 μg 。劑量遞增取決於 DLT 評估窗口期間的臨床觀察。

【0442】 組 A 劑量遞增繼續直至達到不高於約 12.8 mg 的劑量水平或達到在 ≥ 6 名患者中之 $\geq 17\%$ 中觀察到 DLT 的劑量水平，以較低者為準。

【0443】 根據累積的安全性資料，並優先評估第 1 週期遞增劑量以減輕細胞激素驅動的毒性，組 A 劑量遞增已停止招入，且隨後接受單一藥劑莫蘇妥珠單抗治療的患者將被招入劑量遞增組 B。

【0444】 組 B：第 1 週期遞增，單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增 (IV 輸注)

【0445】 招入 GO29781 研究之劑量遞增組 B 的患者在第 1 週期的第 1、8 及 15 天藉由 IV 輸注接受莫蘇妥珠單抗。在第 2 週期及以後，莫蘇妥珠單抗在每個 21 天週期的第 1 天給予，其中第 2 週期的第 1 天係第 1 週期第 15 天劑量後 7 天。出於後勤/計劃安排原因，莫蘇妥珠單抗可在第 2 週期的預定日期最多 ± 1 天 (亦即，第 1 週期第 15 天給藥後至少 6 天)，以及第 3 週期及以後的計劃日期 ± 2 天 (亦即，兩個劑量之間至少間隔 19 天) 給予。

【0446】 組 B 第 1 週期累積起始劑量比組 A 第 1 週期最高清除劑量水平高 50%。第 1 週期第 1 天、第 8 天及第 15 天的起始劑量水平係基於組 A 劑量遞增中評估的第 1 週期最高清除劑量，並在表 11 中指明，其中第 1 週期第 15

天起始劑量對應於組 A 第 1 週期最高清除劑量。第 1 週期第 15 天劑量係在後續週期 (第 2 週期及以後) 的第 1 天投予的劑量水平。

【0447】 組 B 的劑量遞增採用標準的 3 + 3 設計。組 B 劑量遞增進程的一個實例在圖 5 中說明。圖中列出的劑量僅用於說明目的。根據以下描述的規則 (亦參見圖 6A 及 6B 以及表 12 及 13) 開始第 1 週期的劑量水平且隨後對在第 1 週期的第 1、8 及 15 天投予的莫蘇妥珠單抗的劑量進行調整。在審查即時安全性資料及初步 PK 資料的基礎上，可根據需要停止或修改劑量遞增。基於對劑量遞增及擴展的全部資料的審查，IMC 可能會建議將劑量遞增增加到先前劑量水平的 100%。

【0448】 表 11.莫蘇妥珠單抗劑量遞增：分步遞增的起始劑量水平 (組 B)

	組 B				
組 A: C1 最高清除 劑量 (mg)	C1 起始累積 劑量 (mg)	第 1 週期第 1 天起始劑 量 (mg)	第 1 週期第 8 天起始劑 量 (mg)	第 1 週期第 15 天起始劑 量 (mg)	C2 及以後的 第 1 天起始 劑量 (mg)
1.2	1.8	0.2	0.4	1.2	1.2
1.6	2.4	0.4	0.4	1.6	1.6
2.0	3.0	0.4	0.6	2.0	2.0
2.4	3.6	0.4	0.8	2.4	2.4
2.8	4.2	0.4	1.0	2.8	2.8
3.2	4.8	0.4	1.2	3.2	3.2
3.6	5.4	0.4	1.4	3.6	3.6

C = 週期； D = 天。

【0449】 本文提供了確定第 1 週期第 1 天劑量的標準。第 1 週期第 15 天劑量水平係在第 2 週期及以後的第 1 天投予的劑量水平。

【0450】 表 12.第 1 週期遞增莫蘇妥珠單抗遞增的劑量遞增規則，IV 輸注 (組 B)：在給定群組中 <17% 的 ≥ 3 名 DLT 可評估患者中觀察到 DLT

安全事件	安全事件時 序	累積 C1 劑 量遞增	C1D1 劑量 遞增	C1D8 劑量 遞增	C1D15 劑量 遞增
≤34%的 ≥ 3 名 DLT 可評估	DLT 評估期 間的任何時 間 (窗口 A- 窗口 C)	累積 C1 劑 量遞增增量 ≤ 先前累積	若先前未固 定， 則繼續劑量 遞增，	繼續劑量遞 增，增量為 先前 C1D8	繼續劑量 遞增，

患者中的 ≥ 2 級非 DLT AE 且無 DLT		C1 劑量的 100%	增量為先前 C1D1 劑量的 ≤ 100%	劑量的 ≤ 100%	增量為先前 C1D15 劑量的 ≤ 100%
> 34% 的 ≥ 3 名 DLT 可評估患者中的 ≥ 2 級非 DLT AE 或 < 17% 的 ≥ 6 名 DLT 可評估患者中的 DLT	若在窗口 A 期間發生 > 1 例 ≥ 2 級非 DLT AE	累積 C1 劑量遞增增量降低至先前累積 C1 劑量的 ≤ 50%	若先前未固定，則在隨後的群組中，C1D1 劑量可固定在先前測試的 C1D1 劑量，而不會發生安全事件	繼續 C1D8 劑量遞增，增量為增量為先前 C1D8 劑量的 ≤ 50%	繼續 C1D15 劑量遞增，增量為先前 C1D15 劑量的 ≤ 50%
	若在窗口 A 期間發生 > 1 例 ≥ 2 級非 DLT AE		若先前未固定，C1D1 劑量遞增，增量為增量為先前 C1D1 劑量的 ≤ 50%		

AE = 不良事件；C = 週期；D = 天。

【0451】劑量調整係在每個群組的基礎上進行的。

【0452】與莫蘇妥珠單抗潛在風險相關的不良事件，例如 CRS、HLH、肝酵素升高 (例如，天冬胺酸轉胺酶 (AST)、丙胺酸轉胺酶 (ALT) 或總膽紅素升高，其同時發生與 CRS 或 HLH 一致的體徵或症狀且在 72 小時內未消退，且不被研究者認為可歸因於另一明確可鑑定的原因)、神經毒性、TLS、嗜中性球減少症及/或血小板減少症惡化。

【0453】C1D1 劑量可基於來自組 A 遞增的資訊進行固定。

【0454】C1D1 劑量可基於來自組 A 遞增的資訊或基於在組 B 遞增中評估的群組中的 C1D1 與 C1D7 之間觀察到的安全性、PK 及藥效學資料的總體進行固定。

【0455】此規則的唯一例外是 C1D1 劑量的初始遞增，若第 1 週期的累積劑量增量 $\leq 100\%$ ，則可以從 0.4 mg 的起始劑量遞增至 1.0 mg 的劑量；隨後的 C1D1 劑量遞增增量不得超過先前 C1D1 劑量水平的 100%。

【0456】此規則的唯一例外是 C1D1 劑量的遞增，若第 1 週期的累積劑量增量 $\leq 50\%$ ，則可以從 0.4 mg 的起始劑量遞增至 1.0 mg 的劑量；隨後的 C1D1 劑量-遞增增量不得超過先前 C1D1 劑量水平的 50%。

【0457】DLT 可評估患者是接受 C1D1、C1D8 及 C1D15 劑量的患者。在完成 C1 給藥之前停止研究治療的患者無法評估 DLT。

【0458】基於對劑量遞增及擴展的全部資料的審查，IMC 可能會建議將劑量遞增增加到先前劑量水平的 100%。

【0459】場景描述於圖 6B 中。AE=不良事件；C=週期；D=天。劑量調整係在每個群組的基礎上進行的。圖式說明了 6 名患者的劑量遞增群組中的兩個 DLT 的時序。

【0460】DLT 可評估患者是接受 C1D1、C1D8 及 C1D15 劑量或出現 DLT 的患者。在無 DLT 的情況下在完成 C1 給藥之前停止研究治療的患者無法評估 DLT。若患者在完成 C1 給藥之前出現 DLT 並停止研究治療，並且 C1D1 及 C1D8 組合的 MTD 尚未超過，則可招募另一名患者以評估累積的 C1 MTD。

【0461】藉由後驗機率方法 (Thall 及 Simon, *Biometrics*, 50(2): 337-349, 1994)。例如，若在 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 名患者中觀察到 DLT，則真實 DLT 率 $\geq 20\%$ 的機率 $\geq 80\%$ 。

【0462】基於對劑量遞增及擴展的全部資料的審查，IMC 可能會建議將劑量遞增增加到先前劑量水平的 100%。下表 13 中概述了劑量遞增的指南。

【0463】 表 13.第 1 週期遞增莫蘇妥珠單抗遞增的劑量遞增規則，IV 輸注 (組

B)：在給定群組中 ≥17% 的 ≥ 3 名 DLT 可評估患者中觀察到 DLT

安全事件/ 安全事件的時序	C1D1 劑量遞增/劑量確定	C1D8 劑量遞增/劑量確定	C1D15 劑量遞增/劑量確定
方案 1	● 若未超過 C1D1 MTD，則可繼續 C1D1 劑量遞增，增量為先前 C1D1 劑量的 $\leq 50\%$。 ● 若在窗口 A 期間所有適用群組中具有 C1D1 劑量水平的 DLT 的數量有 $\geq 80\%$ 的機率使真實 DLT 率 $\geq 20\%$，則已超過 C1D1 MTD。 ● 若未超過 C1D1 MTD，則可繼續 C1D1 劑量遞增，增量為先前 C1D1 劑量的 $\leq 50\%$。 ● 若超過 MTD 的 C1D1 劑量水平為先前 C1D1 劑量水平的 $\geq 25\%$，則可測試中間 C1D1 劑量。	若已超過 C1D1 MTD，則用未超過 C1D1 MTD 的 C1D1 劑量評估 C1D8 劑量；否則，繼續 C1D15 劑量遞增，增量為先前 C1D8 劑量的 $\leq 50\%$ 。	若已超過 C1D1 MTD，則用未超過 C1D1 MTD 的 C1D1 劑量評估 C1D15 劑量；否則，繼續 C1D15 劑量遞增，增量為先前 C1D15 劑量的 $\leq 50\%$ 。
方案 2	● 若在窗口 A 期間所有適用群組中具有 C1D1 劑量水平的 DLT 的數量有 $\geq 80\%$ 的機率使真實 DLT 率 $\geq 20\%$，則已超過 C1D1 MTD。 ● 若在窗口 B 期間所有適用群組中具有 C1D1 及 C1D8 劑量組合的 DLT 數量有 $\geq 80\%$ 的機率使真實 DLT 率 $\geq 20\%$，則已超過 C1D1 及 C1D8 組合 MTD。 ○ 若未超過 C1D1 及 C1D8 組合 MTD，則可繼續 C1D1 及 C1D8 遞增，增量為先前 C1D1 及 C1D8 劑量的 $\leq 50\%$。 ● 若超過 MTD 的累積 C1D1 及 C1D8 劑量水平為累積 C1D1 及 C1D8 劑量水平的 $\geq 25\%$，並且未超過 C1D1 MTD，則可測試中間累積 C1D1 及 C1D8 劑量。	若已超過 C1D1 及 C1D8 組合 MTD，則用未超過 C1D1 及 C1D8 組合 MTD 的 C1D1 及 C1D8 劑量評估 C1D15 劑量；否則，繼續 C1D15 劑量遞增，增量為先前 C1D15 劑量的 $\leq 50\%$ 。	
方案 3	● 個別 C1D1、C1D8 及 C1D15 劑量未進一步遞增。 ● 若發現劑量水平超過 MTD，則另外 3 名患者將在先前測試的劑量水平下進行 DLT 評估，以將其評估為 MTD，除非已在該劑量水平下評估了 6 名患者。		

	● 若超過 MTD 的累積 C1 劑量水平為先前累積 C1 劑量水平的 $\geq 25\%$ 且 C1D1 劑量水平不超過 C1D1 MTD，則可測試中間 C1D1、C1D8 及 C1D15 劑量。

【0464】 第 1 週期劑量遞增根據基於 3+3 劑量遞增設計的以下規則發生，並概述於圖 6A 及 6B 以及表 12 及 13 中：

- 每個群組最初至少招入 3 名患者，除非前 2 名招入的患者經歷了方案定義的 DLT，在此情況下，終止招入群組。

- 若在 DLT 評估窗口期間滿足以下條件，則劑量遞增可能會以前一個累積第 1 週期劑量的 $\leq 100\%$ 的累積第 1 週期劑量繼續：

- 在任何患者中均未觀察到未被研究者認為可歸因於另一明確可鑑定原因的 DLT；

- 在 $\leq 34\%$ 的至少 3 名患者中觀察到 2 級或以上不良事件，該等事件基於其已知作用機制 (例如 CRS、HLH、肝酵素升高 (例如，天冬胺酸轉胺酶 (AST)、丙胺酸轉胺酶 (ALT) 或總膽紅素升高，其同時發生與 CRS 或 HLH 一致的體徵或症狀且在 72 小時內未消退，且研究者不認為其可歸因於另一明確可識別的原因)、神經毒性、TLS、嗜中性球減少症及/或血小板減少症惡化) 構成可歸因於莫蘇妥珠單抗的潛在風險。

- 第 1 週期第 1 天、第 1 週期第 8 天及第 1 週期第 15 天劑量中之每一者均可以前一個對應劑量水平的 $\leq 100\%$ 的劑量增量遞增，前提條件為累積週期劑量增量保持在 $\leq 100\%$ 。

- 此規則的唯一例外是第 1 週期第 1 天劑量的初始遞增，其可從 0.4 mg 的起始劑量 (表 11) 遞增至 1.0 mg 的劑量，前提條件為第 1 週期累積劑量增量為 $\leq 100\%$ ；隨後的第 1 週期第 1 天劑量遞增增量不得超過前一個第 1 週期第 1 天劑量水平的 100%。

- 第 1 週期第 1 天劑量可固定於滿足第 1 週期第 1 天組 A 劑量遞增安全性資料的以下標準的劑量：

第 1 週期第 1 天劑量不高於任何患者在 DLT 評估窗口 (第 1 週期的第 1-21 天) 期間沒有 DLT 的組 A 中的最高劑量。

第 1 週期第 1 天劑量不高於組 A 中的最高劑量，該最高劑量使 $\leq 34\%$ 的至少 3 名患者經歷 ≥ 2 級 AE，該等 AE 基於其已知作用機制 (例如 CRS、HLH、肝酵素升高 (例如，天冬胺酸轉胺酶 (AST)、丙胺酸轉胺酶 (ALT) 或總膽紅素升高，其同時發生與 CRS 或 HLH 一致的體徵或症狀且在 72 小時內未消退，且研究者不認為其可歸因於另一明確可識別的原因)、神經毒性、TLS、嗜中性球減少症及/或血小板減少症惡化) 構成可歸因於莫蘇妥珠單抗的潛在風險。

– 第 1 週期第 8 天及第 1 週期第 15 天劑量的遞增可酌情繼續。

● 若在 $\geq 34\%$ 的至少 3 名患者觀察到 2 級或以上不良事件，該等不良事件基於其作用機制 (例如 CRS、HLH、肝酵素升高 (例如，天冬胺酸轉胺酶 (AST)、丙胺酸轉胺酶 (ALT) 或總膽紅素升高，其同時發生與 CRS 或 HLH 一致的體徵或症狀且在 72 小時內未消退，且研究者不認為其可歸因於另一明確可識別的原因)、神經毒性、TLS、嗜中性球減少症及/或血小板減少症惡化) 構成可歸因於莫蘇妥珠單抗的潛在風險，則：

– 連續群組之間的時間累積第 1 週期增加將為前一個累積第 1 週期劑量水平的 $\leq 50\%$ 。

– 連續群組之間的個別第 1 週期第 1 天、第 1 週期第 8 天及第 1 週期第 15 天劑量水平的間隔增加將為先前相應劑量水平的 $\leq 50\%$ 。

此規則的唯一例外是第 1 週期第 1 天劑量的初始遞增，其可從 0.4 mg 的起始劑量 (表 11) 遞增至 1.0 mg 的劑量，前提條件為不超

過一個上述的 ≥ 2 級 AE 發生在第 1 週期第 1 天與第 1 週期第 7 天之間，並且第 1 週期累積劑量增量為 $\leq 50\%$ 。

後續第 1 週期第 1 天劑量遞增增量不得超過前一個第 1 週期第 1 天劑量水平的 50% 。

- 若在第 1 週期第 1 天與第 1 週期第 7 天之間觀察到不良事件，並且先前未固定第 1 週期第 1 天劑量，則在隨後的群組中，第 1 週期第 1 天劑量可固定於先前測試的第 1 週期第 1 天劑量水平，其中在第 1 週期第 1 天與第 1 週期第 7 天之間未觀察到此類定義的不良事件。第 1 週期第 8 天及第 1 週期第 15 天劑量的遞增可酌情繼續。

● 如果前 3 位 DLT 可評估的患者中有 1 位經歷了 DLT，則該同類群組將擴展到 6 位患者。在作出任何劑量遞增決定之前，對所有患者進行 DLT 評估。

- 若在給定群組中 $< 17\%$ 的患者中觀察到 DLT (例如，在 6 個 DLT 可評估患者中的 1 個中觀察到 DLT)，則可根據圖 6A 及表 12 中描述的劑量遞增規則繼續進行下一個群組的招募。

- 若在給定群組中 $\geq 17\%$ 的患者中觀察到 DLT，則圖 6B 及表 13 中描述的劑量遞增規則將適用。

● 累積 MTD 定義為在第 1 週期第 15 天與第 1 週期第 21 天 (圖 6B 中詳述的窗口 C) 之間的期間，在 $< 17\%$ 的最少 6 名患者中導致 DLT 的最高累積第 1 週期劑量水平。

- 若發現第 1 週期累積劑量超過 MTD，則另外 3 名患者在先前測試的第 1 週期累積劑量下進行 DLT 評估，以將其評估為 MTD，除非已在該劑量下評估了 6 名患者。

- 若超過 MTD 的第 1 週期累積劑量水平比先前測試的第 1 週期累積劑量高 $\geq 25\%$ ，則至少 6 名患者之額外劑量群組可按第 1 週期中間累積劑量進行評估，以作為 MTD 進行評估。

第 1 週期第 1 天劑量不得超過第 1 週期第 1 天 MTD。

【0465】 組 E：第 1 週期遞增，單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增，同時投予阿替利珠單抗，從第 2 週期開始 (IV 輸注)

【0466】 隨著相應的組 B 劑量遞增群組完成其第 1 週期 DLT 評估期 (圖 6A 及 6B) 且根據 IMC 審查顯示在第 2 週期為安全且可耐受的，繼續進行 GO29781 研究中的組 E 劑量遞增。組 E 遞增中之第 1 週期第 1 天、第 8 天及第 15 天莫蘇妥珠單抗劑量水平與組 B 遞增中之相應群組之彼等劑量水平相同。組 E 遞增中之第 2 週期莫蘇妥珠單抗劑量不得超過組 B 遞增之第 1 週期第 15 天最高清除劑量。

【0467】 基於組 B 遞增所述的第 1 週期遞增排程，莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑藉由 IV 輸注投予。從第 2 週期第 1 天及每個後續週期的第 1 天開始，阿替利珠單抗與莫蘇妥珠單抗在同一天投予。莫蘇妥珠單抗劑量最初等於第 1 週期第 15 天的莫蘇妥珠單抗劑量。首先投予莫蘇妥珠單抗，接著投予阿替利珠單抗，在莫蘇妥珠單抗輸注完成後至少 1 小時開始阿替利珠單抗輸注。出於後勤/計劃原因，莫蘇妥珠單抗及阿替利珠單抗的第 2 週期第 1 天投予可在第 2 週期的計劃日期最多 ± 1 天 (亦即在第 1 週期第 15 天給藥後至少 6 天)，以及第 3 週期及以後的計劃日期 ± 2 天 (亦即，兩個劑量之間至少間隔 19 天) 給予。

【0468】 下面列出了組 E 劑量遞增的劑量遞增規則，並總結在圖 7 及表 14 中。組 E 劑量遞增進程的一個實例在圖 8 中說明；此圖中列出的劑量僅用於說明目的。

【0469】 與莫蘇妥珠單抗的已確定或潛在風險相關的不良事件，例如 CRS、HLH、肝酵素升高 (例如，天冬胺酸轉胺酶 (AST)、丙胺酸轉胺酶 (ALT) 或總膽紅素升高，其與與 CRS 或 HLH 一致的體徵或症狀同時發生且在 72 小時內未消退且研究者不認為其可歸因於另一明確可識別的原因)、神經毒性、TLS、嗜中性球減少症及/或血小板減少症惡化。

【0470】 表 14.第 1 週期遞增莫蘇妥珠單抗遞增及從第 2 週期開始同時投予阿替利珠單抗，IV 輸注 (組 E) 的劑量遞增規則

時間間隔	事件	莫蘇妥珠單抗劑量遞增修改 (組 E)
在 C1D1 與 C1D21 之間 (X, Y)	截至 C2D1 不能完全消退至基線水平的治療出現的毒性	對於劑量遞增決定及 MTD 測定，患者將被視為無法評估，並被相同劑量水平及排程的另一患者替換。
組合投予後 (C2, Z)	≤ 34% 的 ≥ 3 名患者有 ≥ 2 級非 DLT AE 且無 DLT	繼續劑量遞增，增量為先前劑量水平的 ≤ 100% 。
	> 34% 的 ≥ 3 名患者有 ≥ 2 級非 DLT AE	繼續劑量遞增，增量為先前劑量水平的 ≤ 50% 。
	首次觀察到的 DLT	將群組擴展到 ≥ 6 名患者。 若 <17% 的 ≥ 6 名患者有 DLT，則繼續劑量遞增，增量為先前劑量水平的 ≤ 50% 。
	≥ 17% 的 ≥ 6 名患者有 DLT	將在先前測試的第 2 週期劑量下對另外 3 名患者進行 DLT 評估，除非 6 名患者已在該劑量下進行了評估。 若超過 MTD 的第 2 週期劑量比前一個第 2 週期劑量高 ≥ 25%，則可評估至少 6 名患者的額外中間劑量群組。 可使用第 2 週期莫蘇妥珠單抗最高清除劑量水平與阿替利珠單抗的組合測試在組 B 遞增中已清除的較高累積第 1 週期劑量水平。

窗口如圖 7 所提供。AE = 不良事件；C = 週期；CRS = 細胞激素釋放症候群；D = 天；DLT = 劑量限制性毒性；HLH = 噬血細胞性淋巴組織細胞增生症；IMC = 內部監督委員會；MTD = 最大耐受劑量；TLS = 腫瘤溶解症候群。註：劑量調整係在每個群組的基礎上進行的。

【0471】 IMC 可根據對全部資料的審查建議劑量遞增增量，只要推薦的劑量水平比組 B 莫蘇妥珠單抗最大評估劑量低不超過一個劑量水平。

- 莫蘇妥珠單抗的起始劑量為先前在組 B 遞增中測試過的劑量，已完成第 1 週期 DLT 評估期，並且在第 2 週期中已被證明係安全且可耐受的。阿替利珠單抗在第 2 週期第 1 天首次與 莫蘇妥珠單抗組合投予。

- DLT 評估期從第 2 週期第 1 天延伸至第 2 週期第 21 天。若入組患者在第 1 週期 (單獨使用莫蘇妥珠單抗) 期間經歷任何治療出現的毒性，在第 2 週期第 1 天 (研究第 22 天) 計劃開始組合治療之前未完全消退至基線水平，則該患者將被視為無法評估劑量遞增決定及 MTD 測定，並被另一名相同劑量水平及排程的患者替換。組 E 第 1 週期期間報告的不良事件不直接用於組 B 劑量遞增決定。然而，基於全部的可用安全性資料，組 B 劑量及排程可能會根據組 E 第 1 週期遞增中的第 1 週期治療出現的毒性進行修改。

- 隨著相應的組 B 劑量遞增群組完成其第 1 週期 DLT 評估期 (圖 6) 並基於 IMC 審查顯示在第 2 週期中為安全及可耐受的，將繼續進行組 E 中的莫蘇妥珠單抗劑量遞增。組 E 遞增中之第 2 週期莫蘇妥珠單抗劑量不得超過組 B 遞增之第 1 週期第 15 天最高清除劑量。

【0472】 組 E 中的劑量遞增最初遵循組 B 規則。IMC 可根據對劑量遞增及擴展中的全部安全性資料的審查而建議在先前的劑量水平上增加劑量，只要推薦的劑量水平比組 B 莫蘇妥珠單抗最大評估劑量低不超過一個劑量水平。

【0473】 MTD 定義為在 <17% 的至少 6 名患者中導致 DLT 的第 2 週期最高劑量水平。若發現第 2 週期劑量超過 MTD，則另外 3 名患者在先前測試的第 2 週期劑量下進行 DLT 評估，以將其評估為 MTD，除非已在該劑量下評估了 6 名患者。

- 若超過 MTD 的第 2 週期劑量比先前測試的第 2 週期累積劑量高 $\geq 25\%$ ，則至少 6 名患者之額外劑量群組可按第 2 週期中間劑量進行評估，以作為 MTD 進行評估。

- 若發現首個測試的第 2 週期劑量超過 MTD，則可測試莫蘇妥珠單抗的較低劑量。將根據 IMC 對累積安全性資料的審查，決定測試較低的莫蘇妥珠單抗劑量與阿替利珠單抗的組合。

- 若在組 B 遞增中清除了更高的第 1 週期累積劑量水平，則可使用最高清除的第 2 週期莫蘇妥珠單抗劑量水平與阿替利珠單抗的組合來測試該第 1 週期劑量水平及排程。

- 在測試的組 E 遞增中最高的個別莫蘇妥珠單抗劑量不得超過在組 B 遞增中鑑定為 MTD 的最高個別劑量。

【0474】 實例 4.患者內劑量遞增及持續給藥

【0475】 A. 患者內劑量遞增

【0476】 為了最大限度地收集相關劑量的資訊並最大限度地減少患者接受的次優劑量的莫蘇妥珠單抗，可允許患者內劑量遞增。在每個指定的劑量遞增組內，個別患者的莫蘇妥珠單抗劑量可增加至完成群組在至少一個莫蘇妥珠單抗投予週期內耐受的最高清除劑量水平。患者能夠在以其最初指定的劑量水平完成至少兩個週期後進行患者內劑量遞增。在無任何符合 DLT 定義或需要投予後住院之不良事件的任何隨後更高的清除劑量水平的至少一個週期後，可能會發生隨後的患者內劑量遞增。

【0477】 一旦宣布 MTD 並確定 RP2D，對於繼續進行研究並繼續耐受莫蘇妥珠單抗的患者，允許直接將患者內劑量遞增至 RP2D。

【0478】 對於組 B 劑量遞增的患者，允許從第 3 週期開始 (在第 1 週期中的分次給藥及第 2 週期中的非分次給藥後) 進行患者內劑量遞增。對於組 E 患

者，允許從第 4 週期開始 (在第 1 週期中的莫蘇妥珠單抗單一藥劑給藥以及第 2 及 3 週期中與阿替利珠單抗組合給藥後) 進行莫蘇妥珠單抗的患者內劑量遞增。不允許阿替利珠單抗遞增。

【0479】 B. 劑量限制性毒性觀察期後繼續給藥的規則

【0480】 在 DLT 觀察期內未經歷 DLT 之患者有資格接受如下額外的研究治療週期：

- 對於招入劑量遞增組 A 的患者，每 21 天經由相同的投予途徑以相同的劑量水平給予莫蘇妥珠單抗 (投予日為每個週期的第 1 天)。

- 對於招入劑量遞增組 B 的患者，從第 1 週期第 15 天劑量後 7 天 (研究第 22 天) 開始，每 21 天以與第 1 週期第 15 天劑量相同的劑量水平給予莫蘇妥珠單抗 (輸注日為每個週期的第 1 天)。

- 對於招入劑量遞增組 E 的患者，每 21 天給予莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗的組合 (輸注日為每個週期的第 1 天)。

- 在每個治療組內，發起人保留在第 3 週期第 1 天或之後測試較低劑量水平的選項，以確定後期週期中的較低劑量是否足以維持臨床療效。

【0481】 若滿足以下標準，可給予額外劑量的莫蘇妥珠單抗：

- 持續的臨床受益：患者無病情進展 (PD) 的臨床體徵或症狀；不需要在 DLT 窗口結束時進行放射學腫瘤評估，以盡量減少不必要的輻射暴露。在每個週期的第 1 天對患者的病情進展進行臨床評估。

- 對於 NHL 患者，病情進展應藉由放射學成像確認，如修訂的惡性淋巴瘤緩解標準 (Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007) 所定義。在完成研究治療期之前，放射學病情進展的 NHL 患者通常無資格接受進一步的莫蘇妥珠單抗治療。然而，在有限的情況下，可允許在明顯的放射學病情進展後進行治療。

-在完成研究治療期之前經歷 NCI-WG 指南 (Hallek 等人, *Blood*, 111(12): 5446-5456, 2008) 定義的病情進展的 CLL 患者無資格接受進一步的莫蘇妥珠單抗治療。

- 可接受的毒性：經歷 4 級非血液學不良事件 (4 級腫瘤溶解症候群 (TLS) 可能除外) 的患者應停止研究治療，且不得進行再治療。經歷 4 級 TLS 之患者可考慮繼續研究治療。到下一次給藥時，在先研究治療藥物投予引起的所有其他研究治療藥物相關不良事件已降至 ≤ 1 級或基線等級。在研究者與患者仔細評估及討論受益-風險並獲得醫學監察員的批准後，可允許基於正在進行的總體臨床受益的例外情況。若根據本文概述的規則確定可維持臨床受益，則可允許莫蘇妥珠單抗的劑量降低。

【0482】 表現出上述可接受的安全性及臨床受益證據的患者可繼續接受本文所述的研究治療。在無病情進展的情況下完成研究治療的患者將繼續接受監測，包括定期安排的腫瘤評估，直至中止治療後訪視 (例如，由於進展)。如本文所述，患者可選擇再治療出現的復發性疾病。

【0483】 實例 5.病情進展後的治療

【0484】 A. 病情進展後非何杰金氏淋巴瘤的治療

【0485】 實性瘤癌症免疫療法的經驗表明，由於免疫細胞的流入，緩解的腫瘤最初可能會增大，此現象被稱為「假性進展」 (Wolchok 等人, *Clin Can Res*, 15(23): 7412-7420, 2009)。在淋巴瘤免疫療法的背景下尚未描述假性進展，但莫蘇妥珠單抗及/或阿替利珠單抗療法最初可能藉由誘導 T 細胞流入腫瘤來增加腫瘤大小及代謝活性。有鑑於此，若觀察到臨床病情進展，則強烈鼓勵重複腫瘤活檢。此外，若研究者認為 NHL 患者儘管存在由修訂的惡性淋巴瘤緩解標準 (Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007) 定義的病情進展的放射學證

據，但仍在獲得臨床受益，則該患者可在滿足以下標準之前提下繼續研究治療：

- 不存在表明明確病情進展的症狀及體徵 (包括實驗室值的惡化)。
- 美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態未下降。
- 在包括中央氣道、大血管及其他器官或組織在內的關鍵解剖部位不存在腫瘤進展，在此等器官或組織中，預計繼發於腫瘤進展的功能受損將導致嚴重及/或不可逆轉的殘疾或死亡。

【0486】強烈鼓勵儘管放射學進展明顯但仍繼續研究治療的患者進行重複腫瘤活檢，以評估腫瘤體積的增加係由於免疫細胞浸潤抑或腫瘤增生所致，前提條件為此類活檢可以安全地對非目標病變進行。若根據研究者的判斷、臨床因素或與腫瘤增殖一致的活檢結果懷疑有真正進展，或者若在隨後的腫瘤評估中確認放射學病情進展，則患者無資格接受當前分配治療組的進一步研究治療。使用單一藥劑莫蘇妥珠單抗的患者可考慮本文所述的阿替利珠單抗組合治療。

【0487】 B. 莫蘇妥珠單抗/阿替利珠單抗治療持續時間及病情進展後的再治療

【0488】根據對初始治療的抗腫瘤反應，最初由於作為單一藥劑或與阿替利珠單抗組合的莫蘇妥珠單抗而緩解或病情穩定的患者可能會從研究治療的最初八個週期後的額外週期中受益。此外，在接受單一藥劑莫蘇妥珠單抗治療時出現病情進展的患者可能會從添加阿替利珠單抗中受益。

【0489】為了驗證此等假設，患者有資格進行莫蘇妥珠單抗再治療或在最初八個週期後繼續研究治療，無論作為單一藥劑或與阿替利珠單抗組合，如本文所述。研究再治療劑量及排程為先前已在劑量遞增中證明安全的劑量，前提條件為滿足以下標準：

- 在重新開始莫蘇妥珠單抗治療時滿足相關的資格標準，但以下情況除外：

- 允許使用莫蘇妥珠單抗的在先療法
- 除非有臨床指徵，否則無需重複血清學測試以證明人類免疫缺陷病毒 (HIV)、C 型肝炎病毒 (HCV) 及 B 型肝炎病毒 (HBV) 狀態。重複 EBV 及細胞巨大病毒 (CMV) 定量聚合酶鏈反應 (PCR)。

- 初始研究治療之可管理及可逆的免疫相關不良事件係允許的，且不構成自體免疫疾病的排除病史。

- 在初始研究治療期間，患者未經歷過研究者不認為可歸因於另一明確可鑑定原因的 4 級非血液學不良事件，TLS 可能除外。

- 在初始治療期間經歷了研究者不認為可歸因於另一個明確可鑑定原因的 2 級或 3 級 AE 的患者已將此等毒性消退至 ≤ 1 級。

- 第一次再治療投藥後，患者可能需要住院治療。

- 在完成初始研究治療與重新開始研究治療之間未進行干預性全身性抗癌療法。

【0490】 強烈鼓勵在病情進展後進行再治療的患者在安全可及的部位進行重複腫瘤活檢以評估：1) CD20 表現狀態及 2) 腫瘤及免疫微環境的變化/狀態。提供書面知情同意書但在病情進展時無適合活檢的病變的患者在研究者及醫學監察員討論後仍可考慮進行研究藥物再治療。

【0491】 對接受再治療的患者投予的研究治療的劑量及排程由醫學監察員確定，並採用已完成 DLT 觀察期的先前測試的劑量及排程。

【0492】 圖 9 中描述了初始研究治療的持續時間及在研究治療的最初八個週期後再治療或繼續研究治療的選擇。表 12 中描述了基於研究治療的性質及時序的莫蘇妥珠單抗與或不與阿替利珠單抗一起投予的劑量及排程/途徑。

【0493】對於最初接受單一藥劑莫蘇妥珠單抗的患者：

- 除非在完成八個週期前觀察到 PD 或不可接受的毒性，否則莫蘇妥珠單抗給予八個週期。若觀察到 PD，則考慮用莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗的組合來治療患者。

- 6 個月 ($\pm$ 2 週) 時的腫瘤評估應安排在第 8 週期第 1 天之後但在第 9 週期第 1 天之前，以確定研究治療的持續時間。

- 在接受八個治療週期後達成完全緩解 (CR) 的患者不接受任何額外的莫蘇妥珠單抗週期並接受監測；若在完成初始單一藥劑莫蘇妥珠單抗治療後觀察到 PD，則可開始單一藥劑莫蘇妥珠單抗再治療。用莫蘇妥珠單抗治療可繼續至少八個額外週期。

- 除非觀察到 PD 或不可接受的毒性，否則在接受八個治療週期後達成 PR 或保持病情穩定 (SD) 的患者繼續接受單一藥劑莫蘇妥珠單抗，最多持續總共 17 個週期。

- 若在 17 個治療週期後達成 CR，則按照對使用莫蘇妥珠單抗達成 CR 的患者所述進行監測。

- 若在 17 個治療週期後達成 PR 或 SD，則繼續監測患者。

- 若觀察到 PD，則考慮用莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗的組合來治療患者。

【0494】對於最初接受莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗的組合 (作為初始治療或作為單一藥劑莫蘇妥珠單抗 PD 後的再治療) 的患者：

- 除非在完成八個週期前觀察到 PD 或不可接受的毒性，否則組合治療給予八個週期。若觀察到 PD，則患者將停止研究治療。

- 6 個月 ($\pm$ 2 週) 時的腫瘤評估應安排在第 8 週期第 1 天之後但在第 9 週期第 1 天之前，以確定研究治療的持續時間。

- 在接受八個治療週期後達成 CR 的患者不再接受任何額外的組合治療週期並受到監測。若在組合治療完成後觀察到 PD，則可開始組合再治療。
- 除非觀察到 PD 或不可接受的毒性，否則在接受八個治療週期後達成 PR 或維持 SD 的患者繼續接受組合治療，最多持續總共 17 個週期。
 - 若在 17 個治療週期後達成 CR，則按照對使用莫蘇妥珠單抗達成 CR 的患者所述進行監測。
 - 若完成總共 17 個週期時達成 PR 或 SD，則繼續監測患者。
 - 若在組合治療中觀察到 PD，則患者將停止研究治療。

【0495】對於不可接受的毒性，可隨時停止研究治療。根據醫學監察員的判斷並與研究者協商，患者可能有資格接受額外的研究再治療，前提條件為繼續滿足上述再治療標準。

【0496】接受再治療的患者的評估排程遵循目前在劑量遞增或擴展中實施的評估排程。例如，遵循第 1 週期雙步分次排程再治療的患者遵循組 B 評估排程。

【0497】研究治療持續時間及再治療的規則適用於劑量遞增及劑量擴展群組。

【0498】表 15.莫蘇妥珠單抗治療/再治療：投予劑量及排程/途徑

初始治療		初始治療病情進展 (PD) 後的再治療		
藥劑	投予途徑	無治療間期	藥劑	劑量/排程
莫蘇妥珠單抗	IV	≥ 6 週	莫蘇妥珠單抗	組 B 最高清除劑量/排程，包括第 1 週期遞增給藥
莫蘇妥珠單抗	IV	< 6 週	莫蘇妥珠單抗	每 21 天的組 B 第 2 週期最高清除劑量；無莫蘇妥珠單抗遞增給藥
莫蘇妥珠單抗	IV	≥ 6 週	莫蘇妥珠單抗 + 阿替利珠單抗	組 B 最高清除劑量/排程，包括第 1 週期單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增給藥

莫蘇妥珠單抗	IV	< 6 週	莫蘇妥珠單抗 + 阿替利珠單抗	每 21 天組 E 第 2 週期最高清除劑量；無單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增給藥
莫蘇妥珠單抗 + 阿替利珠單抗	IV	≥ 6 週	莫蘇妥珠單抗 + 阿替利珠單抗	組 E 第 2 週期最高清除劑量/排程，包括第 1 週期單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增給藥
莫蘇妥珠單抗 + 阿替利珠單抗	IV	< 6 週	莫蘇妥珠單抗 + 阿替利珠單抗	每 21 天組 E 第 2 週期最高清除劑量；無單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增給藥

【0499】 實例 6.劑量擴展階段

【0500】 此研究的劑量擴展階段旨在獲得研究治療劑量達至 MTD/最大評估劑量 (MAD) 的額外安全性、耐受性、PK 及初步臨床活性資料。

【0501】 來自擴展群組的所有可用安全性資料均會在持續的基礎上進行評估，以評估所研究劑量水平的耐受性。在擴展階段研究的莫蘇妥珠單抗劑量水平在任何時候都不會超過在劑量遞增階段有資格作為 MTD 的最高劑量水平。此外，對於每個擴展群組，均進行了中期分析，以指導在出現過度毒性時可能的提前停止招募。

【0502】 如方案中描述的表現出可接受安全性及臨床受益證據的患者可繼續每 21 天接受一次莫蘇妥珠單抗，最多 8 或 17 個週期 (見圖 9)，直至記錄到客觀病情進展或不可接受的毒性，以先發生者為準。

【0503】 根據評估排程進行安全性及療效評估。對於因病情進展以外的原因停止研究治療的患者，包括完成初始莫蘇妥珠單抗治療的患者，在研究治療的最終劑量後進行額外評估，如治療後評估排程中所概述。完成研究治療的患者繼續進行腫瘤評估直至病情進展並且有資格進行本文所述的莫蘇妥珠單抗再治療。

【0504】 A. NHL 的單一藥劑莫蘇妥珠單抗劑量擴展

【0505】 招募患者進入以下單獨的適應症特異性擴展群組中接受莫蘇妥珠單抗：

- R/R DLBCL 及轉化 FL：可招募測試劑量等於或低於來自組 A 及 B 遞增之 MTD 的擴展群組。假設本文定義的安全性及活性性足夠，每個群組最多可招募約 20 名患者，但基於組 B RP2D 的擴展群組可招募約 80 名患者。

- R/R FL：可招募測試劑量等於或低於來自組 A 及 B 遞增之 MTD 的擴展群組。假設本文定義的安全性及活性性足夠，每個群組最多可招募約 20 名患者，但基於組 B RP2D 的擴展群組可招募約 80 名患者。

- R/R MCL：可招募測試劑量等於或低於來自組 A 及 B 遞增之 MTD 的擴展群組。假設本文定義的安全性及活性足夠，每個群組最多可招募約 20 名患者。

- R/R 里希特氏轉化：可招募測試劑量等於或低於來自組 B 遞增之 MTD 的擴展群組。假設本文定義的安全性及活性足夠，該群組可招募約 10-20 名患者。

【0506】 在審查劑量遞增中的累積安全性資料後，劑量遞增中評估的莫蘇妥珠單抗劑量及排程由 IMC 與研究者協商確定 (若從時序角度有必要及可能)。可評估超過一種莫蘇妥珠單抗劑量水平及排程。在鑑定 RP2D 之前，可以先前確定為安全並在劑量遞增期間證明臨床活性證據的劑量開始擴展群組。發起人可基於正在進行的臨床資料審查來決定啟動或暫停任何給定擴展群組的招募 (圖 4)。

【0507】 B. 在 NHL 中使用莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗的組合的劑量擴展

【0508】 患者被招入擴展群組，將接受劑量低於組 E 遞增中確定的莫蘇妥珠單抗第 2 週期 MTD 的阿替利珠單抗及莫蘇妥珠單抗。以下適應症特異性擴展群組的規模與單一藥劑莫蘇妥珠單抗相似：

- R / R DLBCL 及轉化 FL：可招募測試劑量等於或低於第 2 週期 MTD 的擴展群組。假設本文定義的安全性及活性足夠，每個群組可招募約 20 名患者，但基於組 E RP2D 的擴展群組可招募約 80 名患者。

- R/R FL：可招募測試劑量等於或低於第 2 週期 MTD 的擴展群組。假設本文定義的安全性及活性足夠，每個群組可招募約 20 名患者，但基於組 E RP2D 的擴展群組可招募約 80 名患者。

- R/R MCL：可招募測試組 E 劑量等於或低於第 2 週期 MTD 的擴展群組。假設本文定義的安全性及活性足夠，每個群組最多可招募約 20 名患者。

【0509】 在審查劑量遞增中的累積安全性資料後，劑量遞增中評估的莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗的組合的劑量及排程係基於 IMC 建議且與研究者協商確定 (若從時序角度有必要及可能)。可評估超過一種與阿替利珠單抗組合的莫蘇妥珠單抗劑量水平及排程。在鑑定 RP2D 之前，可以先前確定為安全並在劑量遞增期間證明臨床活性證據的劑量開始擴展群組。發起人可基於正在進行的臨床資料審查來決定啟動或暫停任何給定擴展群組的招募 (圖 4)。

【0510】 C. CLL 中的劑量遞增及擴展

【0511】 CLL 患者的劑量遞增規則與 NHL 患者使用的規則相同。CLL 患者的起始劑量比相應 NHL 劑量遞增中已清除 DLT 評估窗口的劑量低不超過一個劑量水平。

【0512】 可以被確定為安全並證明在 CLL 組 B 劑量遞增期間具有臨床活性的劑量測試最多約 10 名患者的擴展群組，以評估 CLL 中的莫蘇妥珠單抗。CLL 擴展群組獨立進行，並且可能採用與 NHL 患者不同的劑量及排程。

【0513】 實例 7.安全評估

【0514】 以下描述安全問題管理的資訊係基於預期的藥理學及作用機制、非臨床研究的結果、單一藥劑劑量遞增研究的初步安全性發現、類似分子的已發佈資料以及阿替利珠單抗的既定安全性。

【0515】 採取措施以確保參與本試驗的患者的安全，包括使用嚴格的入選及排除標準以及密切監測，如下所述。用於 DLT 評估目的的患者的招募係錯開的，以便每個劑量遞增群組中的前 2 名患者相隔 ≥ 72 小時投予各自的第 1 週期第 1 天治療。每個群組中的後續患者係錯開的，以便相隔 ≥ 24 小時投予其第 1 週期第 1 天治療。

【0516】 密切監測所有患者的毒性。除非另有說明，否則在每個劑量前使用 NCI CTCAE v4.0 分級量表對患者進行臨床毒性評估。CRS 嚴重程度根據改良的細胞激素釋放症候群分級系統進行分級 (表 5)。所有不良事件及嚴重不良事件均在試驗期間以及最後一劑研究治療後最多 90 天或直至開始另一次全身性抗癌療法 (以先發生者為準) 進行記錄。為了至少部分減輕潛在的未知風險，除第 1 週期以外的給藥僅限於未表現出不可接受的毒性或令人信服的病情進展證據的患者。

【0517】 本文描述了與投予莫蘇妥珠單抗及阿替利珠單抗相關的特定預期或潛在毒性，以及此試驗中旨在避免或最小化此類毒性而採取的措施。

【0518】 A. 莫蘇妥珠單抗及阿替利珠單抗投予及住院治療

【0519】 莫蘇妥珠單抗及阿替利珠單抗的投予係在臨床環境中進行的，在該臨床環境中可立即接近加護病房及經過培訓以監測及應對醫療緊急情況的工作人員。神經病學諮詢服務應隨時可用，以解決可能因莫蘇妥珠單抗治療而引起的任何神經系統不良事件，並且應隨時提供具有急性透析能力的腎病學諮詢服務，以解決可能伴隨腫瘤溶解症候群 (TLS) 的任何腎毒性。

【0520】在首次莫蘇妥珠單抗投予至第 1 週期第 1 天完成莫蘇妥珠單抗投予後至少 72 小時內，所有招入組 A 劑量遞增的患者均需要住院監測，包括在莫蘇妥珠單抗投予期間或之後的住院治療。

【0521】所有招入組 B 劑量遞增群組以按雙步分次排程接受莫蘇妥珠單抗的患者均需要住院監測，包括在莫蘇妥珠單抗投予期間或之後，從莫蘇妥珠單抗輸注至超過任何先前測試的劑量水平的任何單獨劑量的莫蘇妥珠單抗輸注完成後至少 72 小時住院。

【0522】此劑量通常對應於第 1 週期第 15 天投予的莫蘇妥珠單抗的劑量。除非研究者酌情決定並與醫學監察員協商有臨床指徵，否則無需因投予先前評估的劑量而住院治療。可能需要此類住院治療的實例包括但不限於在相同或相似的劑量下在先觀察到的可能歸因於莫蘇妥珠單抗的 ≥ 2 級不良事件 (例如 CRS、HLH、肝酵素升高 (例如，天冬胺酸轉胺酶 (AST)、丙胺酸轉胺酶 (ALT) 或總膽紅素升高，其與與 CRS 或 HLH 一致的體徵或症狀同時發生且在 72 小時內未消退，且不被研究者認為可歸因於另一個明確可鑑定的原因)、神經毒性、TLS、嗜中性球減少症及/或血小板減少症惡化) 相同或相似的劑量，及 TLS 監測及預防。

【0523】基於現有的臨床安全性資料，對於接受經測試安全且可耐受的劑量水平的莫蘇妥珠單抗的患者，在任何給藥日後均不強制住院。此適用於招入組 B 劑量遞增回填槽、組 B 擴展群組的患者，以及適用於需要住院接受研究的患者，並且患者應在莫蘇妥珠單抗投予後在有臨床指徵時住院。

【0524】從第 2 週期開始，所有招入組 E 劑量遞增以接受莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗的組合的患者均接受住院監測，包括在莫蘇妥珠單抗投予期間或之後，從第 2 週期第 1 天的莫蘇妥珠單抗及阿替利珠單抗輸注至莫蘇妥珠單抗及阿替利珠單抗輸注完成後至少 72 小時住院。

【0525】後續週期期間的住院要求係基於第一週期 (或對於組 E 為第二週期) 的臨床病程確定；在第 1 週期或組 E 的第 2 週期期間出現 3 級 CRS、注射部位反應或 TLS 的患者亦可能住院至後續劑量投予結束後至少 72 小時，並考慮如本文所述的劑量降低。

【0526】對於所有治療組，基於 IMC 的建議並與研究者協商 (若從時序角度有必要及可能)，作出修改或停止擴展群組的住院要求的決定。

【0527】B. 劑量及時間表修改

【0528】僅當患者的臨床評估及實驗室測試值可接受時，才會進行莫蘇妥珠單抗及阿替利珠單抗 (如適用) 給藥。若計劃給藥與排除給藥的假期重合，則給藥應在最近的下一個日期開始，隨後的給藥按適用的 21 天排程繼續。

【0529】研究治療可能會因毒性管理而適當延遲。單一藥劑莫蘇妥珠單抗及阿替利珠單抗組合療法劑量修改的具體指南如下所述。

【0530】本文描述了管理指南，包括針對特定不良事件之研究治療劑量及排程修改。

【0531】莫蘇妥珠單抗劑量及排程修改

- 對於在莫蘇妥珠單抗之第一劑量時出現 CRS 或在後續劑量時出現 CRS 復發風險增加的患者，輸注時間可延長至 8 小時。
- 經歷符合 DLT 定義的不良事件、3 級不良事件或嚴重不良事件的患者允許將莫蘇妥珠單抗給藥延遲最多 2 週，以從毒性中恢復。
 - 在組 B 及 E 的第 1 週期雙步分次期間，若不存在臨床顯著症狀，儘管有血液學實驗室異常，仍可投予莫蘇妥珠單抗；對於貧血及血小板減少症，不需要輸血。

- 對於未被研究者認為可歸因於另一明確可鑑定原因之彼等不良事件 (例如，記錄的病情進展、伴隨用藥或預先存在的醫療狀況)，患者可繼續接受額外劑量的莫蘇妥珠單抗，前提條件為

在上述時段內，毒性已消退至 ≤ 1 級。

對於降低的實驗室值，異常應已消退至 ≤ 1 級的下限，或恢復至基線值的 $\geq 80\%$ ，以較低者為準。

對於嗜中性球減少症，ANC 應消退至 ≤ 2 級或恢復至基線值的 $\geq 80\%$ ，以較低者為準。

對於增加的實驗室值，異常應已消退至 ≤ 1 級的上限，或恢復至基線值的 $\geq 120\%$ ，以高者為準。

在此類患者中隨後投予莫蘇妥珠單抗的劑量通常應降低，例如降低至劑量遞增期間評估的下一個最高清除劑量水平。若降低至無莫蘇妥珠單抗藥效學活性證據，例如無血清細胞激素水平變化證據的劑量水平，則患者可停止研究治療。

- 應在研究者與患者仔細評估及討論風險與受益，並獲得醫學監察員的批准後，決定在 DLT 或其他研究治療相關的 3 級毒性後以降低的劑量繼續進行治療，但以下情況除外：

若 AST 或 ALT 升高 $> 3 \times \text{ULN}$ 及/或總膽紅素升高 $> 2 \times \text{ULN}$ ，但無個別實驗室值超過 3 級，發生在持續 < 3 天的 ≤ 2 級 CRS (表 5) 的背景下，則可經醫學監察員批准繼續莫蘇妥珠單抗給藥而無需降低劑量。

對於 3 級 CRS (表 5)，應降低下一個莫蘇妥珠單抗劑量，且若耐受較低劑量，則可增加後續劑量。若在第 1 週期第 1 天或第 1 週期第 8 天莫蘇妥珠單抗投予後在遞增給藥群組中發生 3 級 CRS，則

應與醫學監察員討論下一個莫蘇妥珠單抗劑量，並應考慮降低劑量(表 7)。

對於在持續 < 3 天的 ≤ 2 級 CRS (表 5) 的背景下發生的 3 級 (NCI CTCAE v4) 個別 CRS 體徵及症狀，可經醫學監察員批准繼續莫蘇妥珠單抗給藥而不降低劑量。

對於招入擴展群組的患者，在研究者進行個別受益-風險評估並與醫學監察員協商後，作出有關劑量及排程修改的決定。

任何在劑量降低時再次出現類似毒性之患者均應停止進一步的莫蘇妥珠單抗治療。

患者不得以發生不良事件時的莫蘇妥珠單抗劑量再次治療，除非不良事件歸因於另一明確可鑑定的原因。

- 在額外 2 週後不滿足給藥標準的患者停止研究治療並追蹤安全結果。在研究者評估風險與受益並獲得醫學監督員的批准後，可允許基於持續臨床受益的例外情況。在研究者評估風險與受益並獲得醫學監察員的批准後，可能不需要因非莫蘇妥珠單抗所致的毒性而延遲療法。

- 對於組 B 患者，若劑量延遲導致 6 週或更長時間的無治療間期，則需要在劑量延遲後的第一週期的第 1、8 及 15 天對莫蘇妥珠單抗進行雙步分次。

- 對於組 E 患者，若劑量延遲導致 6 週或更長時間的無治療間期，則需要在劑量延遲後的第一週期的第 1、8 及 15 天對莫蘇妥珠單抗進行雙步分次，且繼續用阿替利珠單抗治療應在劑量延遲後的第二週期開始。

- 對於以第 1 週期遞增排程 (組 B 及 E 遞增或擴展) 接受莫蘇妥珠單抗的患者，若在第 1 週期第 1 天、第 1 週期第 8 天及/或第 1 週期第 15 天

給藥之後發生嚴重不良事件或特別關注的不良事件，則莫蘇妥珠單抗 (及適用的阿替利珠單抗) 的治療延遲最多 14 天及/或隨後的莫蘇妥珠單抗劑量的修改可由醫學監察員在與治療研究醫師協商後自行決定。

若患者在第 1 週期出現毒性，需要中斷莫蘇妥珠單抗 > 7 天，則應通知醫學監察員，並且患者可能需要在恢復計劃的治療排程之前以先前耐受的最低劑量重複使用莫蘇妥珠單抗。

因 PD 以外的原因停止研究治療的患者應繼續訪視。

【0532】莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗組合的劑量及排程修改

- 下文概述了在特定不良事件後延遲或停止阿替利珠單抗治療的指南。
- 在第 2 週期及以後，出現明顯歸因於莫蘇妥珠單抗或阿替利珠單抗的 3-4 級不良事件的患者可在不良事件初步改善後並在與醫學監察員討論並獲得批准後繼續使用其他藥劑進行治療。

【0533】C. 與莫蘇妥珠單抗相關的風險

【0534】 根據迄今為止使用莫蘇妥珠單抗的臨床資料，下文描述了以下已知及疑似風險。

【0535】與莫蘇妥珠單抗相關的已知風險細胞激素釋放症候群

【0536】 莫蘇妥珠單抗之作用機制為針對 CD20 陽性細胞的免疫細胞活化；因此，可能會發生一系列事件，包括輸注相關反應 (IRR)、標靶介導之細胞激素釋放，及/或過敏反應，伴有或未伴有緊急 ADA。其他 CD20 定向療法及免疫調節療法與 IRR、細胞激素釋放症候群 (CRS) 及/或過敏反應有關 (RITUXAN® 美國藥品說明書 (USPI)；GAZYVA® USPI；BLINCYTO® USPI)。研究 GO29781 中報告了莫蘇妥珠單抗投予後的 CRS。

【0537】雖然 CRS 為與莫蘇妥珠單抗相關的已知風險，但隨著臨床資料的積累，正在進行全面的表徵。迄今為止，使用莫蘇妥珠單抗觀察到的 CRS 的嚴重程度大多為輕度至中度，且包括諸如發燒、頭痛及肌痛等症狀，並且因根據指示使用鎮痛藥、解熱藥及抗組胺藥對症治療而緩解。

【0538】嚴重或危及生命的 CRS 表現，諸如低血壓、心搏過速、呼吸困難或胸部不適，應根據指示積極採用支持性及復甦性措施進行治療，包括使用托珠單抗及/或高劑量皮質類固醇、IV 輸液及根據機構慣例之其他支持性措施。嚴重 CRS 可能與其他臨床後遺症有關，諸如播散性血管內凝血、毛細血管滲漏症候群或可能表現為噬血細胞性淋巴組織細胞增生症 (HLH)。基於免疫的單株抗體療法導致的嚴重或危及生命的 CRS 的照護標準尚未建立；CD19 CAR-T 的病例報告及建議已經公佈 (Teachey 等人, *Blood*, 121(26): 5154-5157, 2013；Lee 等人, *Blood*, 124(2): 188-195, 2014；Maude 等人, *New Engl J Med*, 371(16): 1507-1517, 2014；Neelapu 等人, *Nat Rev Clin Oncol*, 15: 47-62, 2018；另見 FDA 批准的兩種描述 CRS 風險管理的產品 (YESCARTA® USPI；KYMRIA® USPI))。

【0539】可能與嵌合抗原受體 (CAR)-T 細胞療法及因此潛在的其他 T 細胞參與療法後嚴重 CRS 風險增加相關的疾病相關因素包括 (但不限於) 淋巴瘤骨髓侵犯、結外疾病、里希特氏轉化、B 細胞淋巴球增多症及循環周邊惡性細胞的存在。

【0540】為將 CRS 的風險及後遺症降至最低，在臨床環境中至少在 4 小時內投予莫蘇妥珠單抗。如本文所述地投予皮質類固醇前置用藥。遵循莫蘇妥珠單抗的 CRS 管理指南總結於表 7 中，CRS 分級遵循表 5 中描述的改良的分級量表。鑑於莫蘇妥珠單抗的作用機制，IRR 及 CRS 可能無法區分，因此其評估及治療係相同的。治療研究者與醫學監察員應立即討論 ≥ 3 級 CRS 的管

理。如表 7 所示，即使患有廣泛合併症之患者出現中度 CRS 表現亦應密切監測，且考慮入住 ICU 及投予托珠單抗。

【0541】 接受莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗組合治療的患者發生的輸注相關反應/細胞激素釋放症候群

【0542】 在接受莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗組合治療的患者中，根據 IRR/CRS 事件的時序，可能無法將 IRR/CRS 事件歸因於莫蘇妥珠單抗或阿替利珠單抗。因此，對於經歷 IRR 或 CRS 事件的患者，管理，包括在後續週期中對劑量的任何修改將遵循以下一般指南：

- 在第 1 週期(單一藥劑莫蘇妥珠單抗投予)期間，經歷 3 級 CRS 事件(表 7)的患者可經醫學監察員批准繼續在第 2 週期及以後接受組合治療。如本文所述，應降低後續週期的莫蘇妥珠單抗劑量。對於遞增給藥群組，若 3 級 CRS 事件發生在第 1 週期第 1 天或第 1 週期第 8 天，則應與醫學監察員討論莫蘇妥珠單抗的下一劑量，並應考慮降低劑量。莫蘇妥珠單抗輸注應至少在 4 小時內投予。

- 在第 2 週期及以後，經歷 3 級 CRS 事件患者可在研究醫師與醫學監察員討論後在隨後的週期中接受莫蘇妥珠單抗，該事件在莫蘇妥珠單抗輸注期間或之後但在阿替利珠單抗輸注之前開始，且因此僅歸因於莫蘇妥珠單抗。莫蘇妥珠單抗的下一劑量應如本文所述地降低。

在第 2 週期及以後，對於經歷 4 級 CRS 事件的患者，應根據表 7 永久停用莫蘇妥珠單抗，該事件在莫蘇妥珠單抗輸注期間或之後但在阿替利珠單抗輸注之前開始，且因此僅歸因於莫蘇妥珠單抗。在毒性完全消退並經醫學監察員批准後，在此情況下可繼續投予單一藥劑阿替利珠單抗。

- 在第 2 週期及以後，經歷無法區分歸因於莫蘇妥珠單抗或阿替利珠單抗的 3 級 CRS 事件的患者可在後續週期中繼續治療，並在研究醫師與醫學監察員討論後降低莫蘇妥珠單抗劑量。
- 在第 2 週期及以後，對於經歷無法區分歸因於莫蘇妥珠單抗或阿替利珠單抗的 4 級 CRS 事件的患者，應永久停用阿替利珠單抗及莫蘇妥珠單抗。

【0543】嗜中性球減少症

【0544】嗜中性球減少症具有與其他 CD20 定向療法以及博納吐單抗 (BLINCYTO® USPI) 相關的已知類別效應，並且是莫蘇妥珠單抗的已知風險。在研究 GO29781 中觀察到莫蘇妥珠單抗治療後出現可逆性嗜中性球減少症。一些發生嗜中性球減少症的患者已接受生長因子支持及/或臨時治療。

【0545】應密切監測經歷 3-4 級嗜中性球減少症的患者，並酌情進行更頻繁的評估。對於 3 級或更高級別の治療出現的嗜中性球減少症事件，應考慮如本文所述的劑量延遲及/或劑量調整。

【0546】與莫蘇妥珠單抗相關的潛在風險噬血細胞淋巴組織細胞增生症

【0547】已在博納吐單抗以及 CAR 授受性 T 細胞療法中報導了具有成人發病繼發性或反應性巨噬細胞活化症候群/噬血細胞性淋巴組織細胞增生症 (MAS/HLH) 特徵的 CRS (BLINCYTO® USPI ; Teachey 等人, *Blood*, 121(26): 5154-5157, 2013 ; Lee 等人, *Blood*, 124(2): 188-195, 2014)。(注意：就 GO29781 方案而言，MAS 及 HLH 被視為同義詞)。研究 GO29781 報告了一例致命的繼發性 HLH 病例，患者有慢性活動性 EBV 感染的證據 (藉由 EBV 編碼的小 RNA 原位雜交評估為 EBV 陽性)。

【0548】雖然嚴重的 CRS 及繼發性 HLH 具有重疊的表現及症狀，但繼發性 HLH 可能由其他病況，包括感染、自體免疫疾病及惡性腫瘤引起 (Ramos-Casals 等人, *Lancet*, 383: 1503-1516, 2014)。此等病況在研究患者群體中的流行使得區分嚴重 CRS 及 HLH 以及鑑定誘發因素具有挑戰性。例如，在一個系列中，B 細胞惡性腫瘤係與反應性 HLH 相關的最常見惡性腫瘤 (Rivière 等人, *Am J Med*, 127: 1118-1125, 2014)。此外，EBV 活動性感染係 HLH 最常見的感染原因之一 (Hashemi-Sadraei 等人, *Case Rep Hematol* 2015, 491567, 2015；Schram 及 Berliner, *Blood*, 125: 2908-2914, 2015)，而再激活潛伏 EBV 可能發生在 CLL 患者中 (Rath 等人, *Haematologica*, 93: 1424-1426, 2008)，其反過來又可能導致 HLH (Lim 等人, *Leuk Lymphoma*, 55: 2938-2941, 2014)。尚不清楚莫蘇妥珠單抗治療是否會進一步增加具有其他危險因素的患者發生 HLH 的風險。

【0549】在包括莫蘇妥珠單抗的 T 細胞參與療法的環境中，與繼發性 HLH 相比，CRS 的可能性大得多。考慮到症狀的重疊表現，對此等患者的管理應主要集中在 CRS 的治療上 (見表 7)。

【0550】在非典型病例，例如遲發性 CRS (過去完成了莫蘇妥珠單抗的遞增給藥) 或難治性 CRS 中，應開始對 HLH 進行檢查。

【0551】HLH 的支持性治療大體上與 CRS 相似。HLH 的具體診斷、監測及管理指南如下所述。

【0552】若滿足以下八項標準中的五項，則患者應被歸類為具有 HLH：

- 發燒 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
- 脾腫大
- 由以下中的至少兩者組成的周邊血液血球減少症：
- 血紅素 $< 90 \text{ g/L}$ (9 g/dL) (< 4 週齡嬰兒為 $< 100 \text{ g/L}$ (10 g/dL))
- 血小板計數 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ ($100,000/\mu\text{L}$)

- $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ (1000/ μL)
- 空腹三酸甘油酯 $> 2.992 \text{ mmol/L}$ (265 mg/dL) 及/或纖維蛋白原 $< 1.5 \text{ g/L}$ (150 mg/dL)
- 骨髓、脾臟、淋巴結或肝臟中的噬血作用
- 自然殺手細胞活性低或不存在
- 鐵蛋白 $> 500 \text{ mg/L}$ (500 ng/mL)
- 相比於年齡調整的實驗室特定標準，可溶性介白素 2 (IL-2) 受體 (可溶性 CD25) 升高 ≥ 2 個標準差

【0553】 患者住院時應採取以下診斷及監測措施：

- 頻繁 (例如每 4 小時) 生命體徵及體格檢查，包括評估脾腫大；
- 連續 (至少每天) 監測血清化學、全血球計數、肝功能測試 (LFT)、鐵蛋白、PT/PTT、纖維蛋白原、D-二聚體及三酸甘油酯；
- 考慮骨髓及/或淋巴結活檢以評估噬血作用及活動性感染，包括評估 T/B/NK 細胞中的 EBV 蛋白定位；
- 完整的傳染病檢查包括：
 - 血培養 (細菌及真菌)
 - 尿液培養及尿液分析
 - 放射學評估 (例如胸部 X 射線或 CT 掃描)
 - 評估活動性病毒感染，包括但不限於 EBV 及 CMV
- 若可用，評估可溶性 CD25 及評估 NK 細胞功能
- 應考慮使用 DNA 對可能與 HLH 相關的突變進行探索性基因測試，例如 PRF1、MUNC13-4、STXBP2 (Zhang 等人, *Blood*, 118: 5794-5798, 2011)。

【0554】 疑似 HLH 的患者應根據表 16 中的指南進行治療。在確診為 HLH 的情況下，應永久停止研究治療。

【0555】 表 16.疑似噬血細胞性淋巴組織細胞增生症的管理指南

事件	管理
疑似 HLH	● 暫停研究治療。 ● 考慮將患者轉診給血液科醫生。 ● 若機構指南有指示，則啟動支持性照護，包括加護監測。 ● 考慮用適當的療法治療 HLH。
確認的 HLH	● 永久停止研究治療。 ● 將患者轉診給血液科醫生。 ● 若機構指南有指示，則進行適當的支持性照護，包括加護監測。 ● 根據機構標準或已發佈的參考文獻 (Schram 及 Berliner, <i>Blood</i>, 125: 2908-2914, 2015 ; Vallurupalli 及 Berliner, <i>Blood</i>, 134(21): 1783-1786, 2019) 用適當的 HLH 療法進行治療。

【0556】 注射部位反應

【0557】 已經觀察到 SC 投予抗 CD20 單株抗體利妥昔單抗後的局部注射部位反應 (Assouline 等人, *Lancet Haematol*, c128-338, 2016)。其中大多數的嚴重程度為輕度至中度 (MABTHERA® European Medicines Agency , Summary of Product Characteristics (EMA SPC))。由於 CD4+ 及 CD8+ T 細胞 (Mueller 等人, *Frontiers in Immunology*, 332, 2014) 以及 B 細胞 (Egbuniwe 等人, *Trends Immunol*, 36: 102-111, 2015) 存在於皮膚中，因此莫蘇妥珠單抗 SC 投予後可能發生局部反應。因此，莫蘇妥珠單抗注射部位反應的風險未知。SC 投予莫蘇妥珠單抗後經歷局部注射部位反應的患者應根據表 8 中詳述的指南進行管理。

【0558】 神經毒性

【0559】 在莫蘇妥珠單抗治療後出現 CRS 及/或肝功能測試 (LFT) 升高的背景下，已觀察到腦病。

【0560】 在投予莫蘇妥珠單抗的食蟹猴中報告了神經毒性，並經常在接受博納吐單抗及 CD19 CAR T 細胞療法治療的患者中報告 (BLINCYTO®

USPI；Kochenderfer 等人, *J Clin Oncol*，2014 年 8 月 25 日印刷前在線公佈；Maude 等人, *New Engl J Med*, 371(16): 1507-1517, 2014)。接受博納吐單抗或 CAR T 細胞療法的患者報告的症狀包括頭痛、意識模糊、失語、腦病、震顫、癲癇發作及其他神經事件。在此等情況下，毒性的病因尚不確定，且可能不因細胞激素定向療法（諸如托珠單抗）而緩解，但隨著治療的中斷及皮質類固醇的使用，通常會有所改善 (BLINCYTO® USPI；Viardot 等人, *American Society of Hematology Annual Meeting 2010*, Abstract 2880, 2010；Kochenderfer 等人, *J Clin Oncol*，2014 年 8 月 25 日印刷前在線公佈)。在接受博納吐單抗治療的 B 細胞 ALL 患者中，在約 50% 的患者中觀察到神經毒性；在約 15% 的患者中觀察到 ≥ 3 級神經毒性。大多數神經系統不良事件在博納吐單抗中斷後消退，一些患者需要停止治療 (BLINCYTO® USPI)。基於可用的臨床資料，使用莫蘇妥珠單抗觀察到的神經系統不良事件的嚴重程度較輕，且發病早。最常見的神經系統事件包括頭痛、頭暈及失眠。

【0561】腫瘤溶解症候群

【0562】腫瘤溶解症候群 (TLS) 為抗腫瘤療法在血液系統惡性腫瘤 (包括 NHL) 中的已知藥效學效應。在博納吐單抗、CAR T 細胞療法及其他 CD20 定向療法中報告了 TLS (BLINCYTO® USPI；GAZYVA® USPI；RITUXAN® USPI；Porter 等人, *N Engl J Med*, 365(8): 725-733, 2011)。TLS 的固有風險取決於所治療的惡性腫瘤及個別患者特徵 (Coiffier 等人, *J Clin Oncol*, 26: 2767-2778, 2008)。若使用莫蘇妥珠單抗治療導致大量腫瘤細胞快速破壞，則理論上存在 TLS 風險。

【0563】在 NHL 患者中，莫蘇妥珠單抗發生 TLS 的風險預計在具有大塊病變 (在 TLS 的背景下定義為篩查 CT 掃描中任何 ≥ 10 cm 的病變) 及治療前乳酸脫氫酶 (LDH) 水平升高的患者中最高，特別是在存在脫水或腎功能受損的

情況下。在 CLL 患者中，莫蘇妥珠單抗發生 TLS 的風險預計在絕對淋巴球計數 $\geq 25 \times 10^9/L$ 或任何淋巴結病變 $\geq 10\text{ cm}$ 的患者中最高，尤其是在存在脫水或腎功能受損的情況下。雖然與濾泡性淋巴瘤、邊緣性淋巴瘤及小細胞淋巴瘤相比，DLBCL、轉化淋巴瘤及 MCL 可能具有更高的 TLS 風險 (Cairo 等人, *Br J Haematol*, 149: 578-586, 2010)，但任何基於腫瘤類型的風險分層均將與治療效果一起考慮 (Howard 等人, *New Engl J Med*, 364(19), 1844-1854, 2011)。

【0564】 由於莫蘇妥珠單抗具有強大的 B 細胞毒殺潛力，因此所有患者均將根據以下預防指南接受 TLS 預防。

【0565】 在因第 1 週期研究治療投予 (或對於組 E 為第 2 週期) 入院或在劑量遞增後住院時，應獲取並審查患者的血清化學及血液學實驗室樣品，並根據下述指南啟動預防措施。

【0566】 所有患者將在在每次莫蘇妥珠單抗投予前接受 TLS 預防治療，組 A 為 C1D1，組 B 及 E 為 C1D1、C1D8、C1D15，以及組 E 為 C2D1 輸注。預防指南包括以下內容：

- 水合作用，其由在莫蘇妥珠單抗第一劑量前 24-48 小時開始攝入約 2-3 升/天的液體組成。
 - 若患者因投予研究治療而住院，則應在莫蘇妥珠單抗投予結束時開始以 150-200 mL/小時的速率進行 IV 水合，並在此後持續至少 24 小時。
 - 若患者在門診接受研究治療，則在莫蘇妥珠單抗投予後至少 24 小時內，液體攝入量應保持在 2-3 L/天。
 - 對於有特殊醫療需求的個體，應考慮調整補液率。
- 投予降尿酸藥劑：

- 別嘌呤醇 (例如，在給藥前 72 小時開始口服 300 mg/天，且隨後持續 3-7 天)，用於根據研究者的判斷判定為發生 TLS 的風險低或中等的患者。
- 對於在莫蘇妥珠單抗治療前尿酸水平升高的患者，或被認為具有 TLS 高風險的患者：應投予拉布立酶 (例如，在莫蘇妥珠單抗之第一劑量前 30 分鐘內 0.2 mg/kg IV，且之後每天投予，持續最多 5 天)，除非有禁忌 (ELITEK® USPI)。
- 使用別嘌呤醇/拉布立酶治療應按上述規定繼續，或者若觀察到 TLS 的實驗室證據，則直至血清尿酸或其他實驗室參數正常化。
- 若研究者認為使用別嘌呤醇或拉布立酶治療是禁忌的或另外不合適的，則應聯繫醫學監察員以獲得進一步的指導。

【0567】 感染

【0568】 由於莫蘇妥珠單抗預期的作用方式會導致嚴重 B 細胞耗乏，因此莫蘇妥珠單抗可能與感染風險增加相關。在接受其他 CD20 定向療法以及博納吐單抗 (BLINCYTO® USPI；GAZYVA® USPI；RITUXAN® USPI) 的患者中報告了感染。因此，不應在存在活動性嚴重感染的情況下使用莫蘇妥珠單抗。

【0569】 研究者在考慮將莫蘇妥珠單抗用於有復發性或慢性感染史或有可能使患者易受感染的潛在病況的患者時應謹慎行事。在開始抗生素或其他治療之前，感染的體徵及症狀應進行迅速評估及適當採樣用於細菌學調查。

【0570】 應特別注意在先接受過顯著免疫抑制治療 (諸如高劑量化療) 的患者。進行性多灶性白質腦病 (PML) 與用 CD20 定向療法 (包括利妥昔單抗及奧比妥珠單抗) 進行治療相關。任何出現新發神經系統表現的患者均應考慮 PML 的診斷，並應諮詢神經科醫生，並應根據臨床指徵進行包括腦部 MRI 及

腰椎穿刺在內的診斷程序。然而，應注意，莫蘇妥珠單抗之初始劑量後新發的神經系統不良事件更有可能是由於莫蘇妥珠單抗的急性作用，因為與利妥昔單抗相關的 PML 通常發生在長期暴露後 (Carson 等人, *Blood*, 113(20): 4834-4840, 2009)。

【0571】血小板減少症

【0572】血小板減少症與其他 CD20 定向療法以及博納吐單抗 (BLINCYTO® USPI) 相關。在研究 GO29781 中觀察到莫蘇妥珠單抗治療後出現可逆性血小板減少症。

【0573】在食蟹猴的莫蘇妥珠單抗非臨床試驗中，血液學發現包括在莫蘇妥珠單抗暴露的第一天內 WBC、淋巴球、單核球、嗜酸性球、嗜鹼性球及血小板計數短暫減少，隨後在第 4-8 天之間恢復或反彈恢復。

【0574】應密切監測患者的血小板減少症；應定期進行實驗室測試，直至事件解決。根據機構實踐輸注血液製品 (例如，輸注血小板) 由主治醫師酌情決定。亦應考慮使用所有可能使血小板減少症相關事件惡化的伴隨療法，諸如血小板抑制劑及抗凝劑。

【0575】對於 3 級或更高級別的治療出現的血小板減少症事件，應考慮劑量延遲及/或劑量調整。

【0576】肝酵素升高及肝臟事件

【0577】據報告，使用博納吐單抗 (BLINCYTO® USPI) 時肝酵素升高，通常但不僅限於 CRS 的情況下。在 CRS 的情況之外，約 6% 的患者發生了 ≥ 3 級肝酵素升高。幾乎所有肝酵素升高均在博納吐單抗治療中斷或繼續治療時消退。一些肝酵素升高已消退的患者被成功再激發，表明係首劑效應而非直接毒性 (BLINCYTO® Drug Approval Package)。在莫蘇妥珠單抗治療後，已觀察到 2 級 CRS 之情況下的瞬時 3 級 AST 升高以及 3 級肝性腦病/LFT 4 級升高。

【0578】在食蟹猴的非臨床試驗中，觀察到血清總膽紅素以及 CRP、纖維蛋白原、PT 及 aPTT 呈劑量依賴性增加，與莫蘇妥珠單抗誘導的細胞激素釋放及急性期蛋白反應一致，凝血系統活化程度最低。肝臟中可能與藥物相關的顯微鏡檢查結果包括單細胞肝細胞變性/壞死及門管區免疫細胞浸潤。所有結果均表明可逆性的證據。

【0579】 免疫原性 (抗藥物抗體)

【0580】與任何重組抗體一樣，莫蘇妥珠單抗可能引發免疫反應，且患者可能會產生針對該分子的抗體。密切監測患者對莫蘇妥珠單抗的任何潛在免疫反應，其可能影響該藥劑的受益-風險特徵。

【0581】 腫瘤炎症/爆發

【0582】研究 GO29781 中報告了與腫瘤炎症/爆發相關的不良事件。與莫蘇妥珠單抗的作用機制一致，腫瘤爆發很可能是由於在莫蘇妥珠單抗投予後 T 細胞流入腫瘤部位，並且可能與假性進展有關。迄今為止觀察到的與腫瘤爆發相關的不良事件在初始莫蘇妥珠單抗投予後發作的時間很短。在病情進展後再次接受莫蘇妥珠單抗治療的患者中亦可能出現腫瘤爆發。基於新出現的安全性資料，腫瘤爆發已表現為腫瘤疼痛、藉由臨床或放射學評估已知的淋巴結或結外病變的大小增加，以及新的或惡化的胸腔積液。此外，根據腫瘤大小及解剖位置，腫瘤爆發可能會對重要結構造成大量影響，該等重要結構包括氣道、主要血管、胃腸道 (穿孔及出血的風險) 及/或主要器官。若此類表現在時間上與早期莫蘇妥珠單抗給藥相關，則治療醫師/研究者應將此等事件視為腫瘤爆發並報告為「腫瘤爆發」或「腫瘤炎症」。對於在關鍵解剖部位有腫瘤的患者，治療醫師/研究者應在莫蘇妥珠單抗治療前聯繫醫學監察員討論風險評估及緩解策略，並應密切監測患者的腫瘤爆發。

【0583】 D. 評估不良事件的嚴重程度及因果關係

【0584】 除非另有說明，否則 NCI CTCAE (v4.0) 的不良事件嚴重程度分級量表用於評估不良事件的嚴重程度。表 17 用於評估 NCI CTCAE 中未具體列出的不良事件的嚴重程度。

【0585】 表 17.NCI CTCAE 中未具體列出的事件的不良事件嚴重程度分級量表

等級	嚴重程度
1	輕度；無症狀或輕度症狀；僅臨床或診斷性觀察；或未指示干預
2	中度；指示進行最小、局部或非侵襲性干預；或與限制年齡相適應的日常生活之工具性活動
3	重度或具有醫學意義，但不會立即危及生命；指示住院治療或延長住院時間；致殘；或限制日常生活之自我照護活動 指示有危及生命之後果或亟需介入

NCI CTCAE = 美國國家癌症研究院不良事件通用術語標準。註：基於最新版本的 NCI CTCAE (v5.0)。

【0586】 日常生活的工具性活動係指準備飯菜買雜貨或衣服使用電話管理錢財等。

【0587】 日常生活中之自我保健活動的實例包括洗澡、穿衣服及脫衣服、自己進食、上廁所及服藥，均由非臥床不起的患者進行。

【0588】 研究者應利用他們對患者的了解、事件周圍的情況以及對任何潛在替代原因的評估來確定不良事件是否被認為與研究藥物有關，相應地指出「是」或「否」。應考慮以下指南 (另見表 18)：

- 事件發生與開始研究藥物的時間關係
- 事件的過程，特別考慮劑量降低、研究藥物停用或重新引入研究藥物 (如適用) 的影響
- 事件與研究藥物或類似治療的已知關聯
- 事件與所研究疾病的已知關聯

- 患者存在風險因素或使用已知會增加事件發生率的伴隨用藥
- 存在已知與事件發生相關的非治療相關因素

【0589】 表 18.因果歸因指導

是否基於事實、證據、科學依據及臨床判斷懷疑不良事件由研究藥物引起？	
是	不良事件的發生與研究藥物的投予之間存在合理的時間關係，並且不良事件不能容易地用患者的臨床狀態、並發疾病或伴隨療法來解釋；及/或不良事件遵循研究藥物的已知緩解模式；及/或不良事件在停止研究藥物或降低劑量後減輕或解決，並且若適用，在重新用藥時再次出現。
否	不良事件被認為是相關的，除非其滿足以下指定的標準。 有證據表明不良事件的病因與研究藥物不同 (例如，既往疾病、基礎疾病、並發疾病或伴隨用藥)；及/或不良事件與研究藥物的投予無合理的時間關係 (例如，在研究藥物第一次給藥後 2 天診斷出癌症)。

對於接受組合療法的患者，針對每個方案規定的療法單獨評估因果關係。

【0590】 實例 8.統計考慮及分析計劃

【0591】 A. 樣本大小的確定

【0592】 GO29781 試驗的樣本量基於本文所述的劑量遞增規則。該研究的計劃招募在劑量遞增階段約有 130-226 名患者 (100-166 名 NHL 患者及 30-60 名 CLL 患者) 且在擴展階段約有 290-520 名患者。組 B 及組 E 的 R/R DLBCL/trFL 及 R/R FL 擴展群組各招入約 80 名患者。

【0593】 B. 劑量遞增階段

【0594】 該研究的劑量遞增階段主要設計用於評估安全性、耐受性及藥物動力學。該試驗最初使用單一患者劑量遞增群組，但轉換為基於上述標準的標準 3 + 3 設計。鑑於不同的潛在 DLT 率，表 19 提供了在 3 名患者中未觀察到 DLT 或在 6 名患者中觀察到 ≤ 1 個 DLT 的概率。例如，若真實潛在 DLT 率為 20%，則在 3 名患者中未觀察到 DLT 的機率為 51%，且在 6 名患者中觀察到 ≤ 1 個 DLT 的機率為 66%。

【0595】 表 19.觀察到具有不同潛在 DLT 率之 DLT 的概率

真實潛在 DLT 率	在 3 名患者中未觀察到 DLT 之機率	在 6 名患者中觀察到 ≤ 1 例 DLT 之機率
0.10	0.73	0.89
0.20	0.51	0.66
0.33	0.30	0.36
0.40	0.22	0.23
0.50	0.13	0.11
0.60	0.06	0.04

【0596】 C. 劑量擴展階段

【0597】 該研究的劑量擴展階段設計用於評估安全性及療效訊息。表 20 提供了當不良事件的真實潛在機率範圍為 1%-20% 時，在 10、20、40 及 80 名患者中觀察到至少一個不良事件的機率。例如，若真實潛在不良事件發生率為 5%，則在 40 名患者中觀察到至少一個不良事件的機率為 87%，且在 80 名患者中為 98%。

【0598】 對於組 B 及組 E 的 R/R DLBCL/trFL 及 R/R FL 擴展群組，將估計完全緩解率，以及 Clopper-Pearson 精確 95% CI。

【0599】 對於組 B 及組 E 的 R/R DLBCL/trFL 擴展群組：觀察到的 CR 率為 30% 及 35%，80 名患者的樣本量將分別產生 (20%，41%) 及 (25%，46%) 的 95% CI，亦即排除低於 20% 的真實 CR 率。此外，在 5% 的雙側顯著性水平下，80 名患者將提供 85% 的功效來偵測 CR 率從 20% 增加至 35% 的 15% 增加。

【0600】 對於組 B 及組 E 的 R/R FL 擴展群組：觀察到的 CR 率為 24% 及 28%，80 名患者的樣本量將分別產生 (15%，35%) 及 (18%，39%) 的 95% CI，亦即排除低於 14% 的真實 CR 率。此外，在 5% 的雙側顯著性水平下，80 名患者將提供 83% 的功效來偵測 CR 率從 14% 增加至 28% 的 14% 增加。

【0601】 對於組 B 及組 E 的 R/R FL 擴展群組：觀察到的 CR 率為 24% 及 28%，80 名患者的樣本量將分別產生 (15%，35%) 及 (18%，39%) 的 95%

CI，亦即排除低於 14% 的真實 CR 率。此外，在 5% 的雙側顯著性水平下，80 名患者將提供 83% 的功效來偵測 CR 率從 14% 增加至 28% 的 14% 增加。

【0602】 發起人可在組 B 及組 E 的 R/R FL 擴展群組中招募超過 80 名患者，以從至少 60 名難以用 CD20 療法及烷化劑兩者治療的 R/R FL 患者中獲得資料以進行統計分析。觀察到的 CR 率為 25%，60 名患者的樣本量將產生 (15%，38%) 的 95% CI；亦即排除低於 8% 的真實 CR 率。

【0603】 將在研究的擴展階段進行期中分析，以出於不可接受的毒性及無效性而暫停或停止患者招募。總之，在每個擴展群組中至少進行一次持續安全監測，並定期針對無效性進行期中分析。若在擴展群組中出現不可接受的毒性或緩解率低於預期，則可能會停止招募。

【0604】 表 20.10、20、40 及 80 名患者的擴展群組的安全訊息偵測機率

AE 之真實潛在 機率	在 10 名患者中 觀察到至少 1 例 AE 之機率 (%)	在 20 名患者中 觀察到至少 1 例 AE 之機率 (%)	在 40 名患者中 觀察到至少 1 例 AE 之機率 (%)	在 80 名患者中 觀察到至少 1 例 AE 之機率 (%)
0.01	10	18	33	55
0.05	40	64	87	98
0.1	65	88	99	> 99
0.15	80	96	> 99	> 99
0.2	89	99	> 99	> 99

【0605】 D. 治療組可比性總結

【0606】 人口統計學及基線特徵 (諸如年齡、性別、體重、惡性腫瘤類型、惡性腫瘤持續時間及基線 ECOG 體能狀態) 係使用連續變量的均值、標準差、中位數及範圍以及分類變量的比例進行總結。所有總結均整體且按劑量水平及組呈現。

【0607】 研究藥物投予資料按劑量水平及組進行總結。

【0608】最終分析基於直至研究中止時收集的患者資料。所有分析均基於安全性可評估群體，定義為接受任何量之研究治療的患者。所有總結均根據指定的劑量水平呈現。

【0609】E. 安全性分析

【0610】安全性分析包括接受任何量之研究治療的所有患者。

【0611】經由不良事件的總結、實驗室測試結果的變化、ECG 的變化、ADA 的變化及生命體徵的變化來評估安全性。

【0612】所有收集的不良事件資料均按指定的劑量水平及患者數量列出。在第 1 週期第 1 天治療時或治療後發生的所有不良事件按映射術語、適當的詞庫水平及 NCI CTCAE v4.0 毒性等級進行總結。此外，單獨列出並總結了所有嚴重不良事件 (包括死亡)。導致治療中斷之 DLT 及不良事件亦單獨列出。

【0613】F. 藥物動力學分析

【0614】莫蘇妥珠單抗的個別及平均血清濃度相對於時間的資料係按劑量水平製表及繪圖。藉由估計總 AUC、 C_{max} 、 C_{min} 、CL 及 V_{ss} (適於收集的資料) 來總結莫蘇妥珠單抗的藥物動力學。此等參數的估計被製成表格並總結。評估患者間的變異性及藥物蓄積。

【0615】在適用的情況下，對阿替利珠單抗及托珠單抗的血清谷值濃度及最大濃度進行了匯總，視情況而定並在資料允許的情況下進行。可考慮房室、非房室及/或群體方法。酌情進行額外的 PK 分析。

【0616】G. 活性分析

【0617】由研究者評估的反應評估資料、PFS 及反應持續時間按劑量水平、排程及組對所有患者進行總結。估計了客觀緩解率 (ORR)。研究者評估的客觀緩解定義為 CR 或 PR，如由使用規範標準的研究者評估確定。缺少或無緩解評估的患者被歸類為無緩解者。

【0618】 在研究者評估的客觀緩解的患者中，緩解持續時間定義為從初始 CR 或 PR 至研究者確定的病情進展或死亡的時間。若患者在研究結束前未經歷任何原因引起的病情進展或死亡，則緩解持續時間在最後一次腫瘤評估當天進行審查。

【0619】 研究者評估的 PFS 定義為從研究治療的第一天 (第 1 週期第 1 天) 至研究者確定的病情進展或死亡的時間，以先發生者為準。若患者未經歷 PD 或死亡，則 PFS 在最後一次腫瘤評估當天進行審查。

【0620】 **H. R/R DLBCL 及轉化 FL 擴展群組，以及 R/R FL 擴展群組在組 B RP2D 及組 E RP2D 的活性分析**

【0621】 **主要療效終點**

【0622】 主要療效終點是獨立審查機構 (IRF) 評估的 CR 率，定義為基於使用 NHL 規範標準之 IRF 評估，最佳總體緩解為 CR 之患者的比例 (Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007)。缺少或無緩解評估的患者被歸類為不完全緩解者。

【0623】 測試了治療患者群體與歷史對照之間關於 CR 率的比較。假設 R/R DLBCL 及轉化 FL 擴展群組的對照 CR 率為 20% (歷史對照見表 21)，且假設 R/R FL 擴展群組的對照 CR 率為 14% (歷史對照見表 22)。

【0624】 **表 21.R/R DLBCL/轉化 FL 患者的臨床試驗資料總結**

治療方案 (n = 用於療效評估的患者 數量)	ORR (%)	CR (%)	NHL 緩解標準
利妥昔單抗加吉西他濱及 奧沙利鉑 (n = 48)	61%	CR = 23% CRu = 21%	國際工作組標準 (Cheson 等人, <i>J Clin Oncol</i> , 17: 1244, 1999)
比生群 (n = 64)	41%	CR/CRu = 23%	國際工作組標準 (Cheson 等人, <i>J Clin Oncol</i> , 17: 1244, 1999)
利妥昔單抗加苯達莫司汀 (n = 137)	48%	CR = 17%	Cheson 等人, <i>J Clin Oncol</i> , 25: 579-586, 2007
博納吐單抗 (n = 21)	43%	CR = 19%	Cheson 等人, <i>J Clin Oncol</i> , 25: 579-586, 2007
博納吐單抗 (n = 11)	55%	CR/CRu = 36%	國際工作組標準 (Cheson 等人, <i>J Clin Oncol</i> , 17: 1244, 1999)
阿基仑賽 (Axicabtagene ciloleucel) (n = 101)	72%	51%	Cheson 等人, <i>J Clin Oncol</i> , 25: 579-586, 2007
帕羅托珠單抗加 苯達莫司汀與利妥昔單抗 (n = 40)	63%	50%	經修訂之 Lugano 2014

CR：完全緩解，作為最佳緩解；CRu：未確認的完全緩解，作為最佳緩解；
CT：電腦斷層掃描；DLBCL：瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤；FL：濾泡性淋巴瘤；
NHL：非何杰金氏淋巴瘤；ORR：客觀緩解率；PET：正電子發射斷層掃描；
PR：部分緩解；R/R DLBCL：復發性/難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤。

【0625】 利妥昔單抗加吉西他濱及奧沙利鉑的資料來自 Mounier 等人, *Haematologica*, 98: 1726-1731, 2013。比生群的資料包括 53 名 DLBCL 患者、10 名轉化和緩性淋巴瘤患者及 1 名 3 級 FL 患者 (Pettengell 等人, *Lancet Oncol*, 13: 696-706, 2012)。利妥昔單抗加苯達莫司汀的資料來自 Dang 等人, *Br J Haematol*, doi: 10.1111/bjh.14820 [電子版先於印刷版], 2017。博納吐單抗的資料來自 Viardot 等人, *Blood*, 127: 1410-1416, 2016 及 Goebeler 等人, *J Clin Oncol*, 34: 1104-1111, 2016。阿基仑賽的資料來自 Neelapu 等人, *Blood*, 128: LBA-6, 2016。帕羅托珠單抗加苯達莫司汀與利妥昔單抗的資料來自 POLIVY™ USPI。

【0626】 表 22.既往用兩種或更多種全身性療法治療之 R/R FL 患者的臨床試驗資料匯總

治療方案 (n = 用於療效評估 的患者數量)	ORR (%)	CR (%)	mDOR	中位 PFS	致命及嚴重的 治療出現的 不良事件
艾代拉里斯 (n = 72)	54%	8%	中位數 不可評 估	11.0 個 月	● 肝毒性，11%-18% ● 腹瀉/結腸炎，14%-19% ● 肺炎，4% ● 感染，21%-36% ● 腸穿孔
考班昔布 (n = 104)	59%	14%	12.2 個 月	11.2 個 月	● 感染，19% ● 高血糖，41% ● 高血壓，26% ● 肺炎，5% ● 嗜中性球減少症，24%

CR：完全緩解，作為最佳緩解；mDOR：緩解持續時間的中位數；FL：濾泡性淋巴瘤；ORR：客觀緩解率；mPFS：無進展存活期的中位數。

【0627】 基於總體緩解率，艾代拉里斯 (ZYDELIG®；Gopal 等人, *N Engl J Med*, 370: 1008-1018, 2014) 及考班昔布 (ALIQOPA™；Dreyling 等人, *Ann Oncol*, 25: 76-82, 2017) 加速獲批用於此適應症。持續獲批用於此適應症可能取決於驗證性試驗中對臨床受益的驗證及描述。

【0628】 以下假設係在組 B RP2D 及組 E RP2D 的每個 R/R DLBCL 及轉化 FL 擴展群組中以 0.05 的顯著性水平進行測試：

H_0 ：CR 率 = 20% 相對於 H_a ：CR 率 $\neq$ 20%

【0629】 以下假設係在組 B RP2D 及組 E RP2D 的每個 R/R FL 擴展群組中以 0.05 的顯著性水平進行測試：

H_0 ：CR 率 = 14% 相對於 H_a ：CR 率 $\neq$ 14%

【0630】 提供了使用 Clopper-Pearson 方法計算 CR 率的精確 95% 置信區間。精確二項式檢驗用於評估組 B RP2D 的單一藥劑莫蘇妥珠單抗治療或組 E

RP2D 的莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗的組合是否導致 CR 率的統計學顯著增加。

【0631】次要療效終點

【0632】次要療效終點包括：

- 研究者評估的 CR 率，定義為基於使用 NHL 規範標準之研究者評估，最佳總體緩解為 CR 之患者的比例 (Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007)。提供了使用 Clopper-Pearson 方法計算 CR 率的精確 95% 置信區間。
- ORR，定義為使用 NHL 規範標準，最佳總體緩解為 PR 或 CR 之患者的比例 (Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007)。ORR 由 IRF 及研究者評估。提供了使用 Clopper-Pearson 方法計算 ORR 的精確 95% 置信區間。
- 完全緩解的持續時間，定義為從最初出現記錄的 CR 直至記錄的任何原因引起的病情進展或死亡的時間，以先發生者為準。完全緩解的持續時間將由 IRF 及研究者使用 NHL 規範標準進行評估。提供了 Kaplan-Meier 估計值。Brookmeyer-Crowley 方法用於構建完全緩解的中位持續時間的 95% 置信區間。
- 緩解的持續時間，定義為從最初出現記錄的 PR 或 CR 直至記錄的任何原因引起的病情進展或死亡的時間，以先發生者為準。緩解的持續時間由 IRF 及研究者使用 NHL 規範標準進行評估。將提供 Kaplan-Meier 估計值。Brookmeyer-Crowley 方法用於構建緩解的中位持續時間的 95% 置信區間。
- PFS，定義為從第一次研究治療至第一次出現任何原因引起的病情進展或死亡的時間，以先發生者為準。PFS 由 IRF 及研究者使用 NHL 規範

標準進行評估。提供了 Kaplan-Meier 估計值。Brookmeyer-Crowley 方法用於構建中位 PFS 的 95% 置信區間。Kaplan-Meier 方法用於估計 6 個月 PFS 及 1 年 PFS，以及使用格林伍德公式 (Greenwood's formula) 的標準誤差及相應的 95% CI。

- OS，定義為從第一次研究治療至任何原因導致死亡的日期的時間。提供了 Kaplan-Meier 估計值。Brookmeyer-Crowley 方法用於構建中位 OS 的 95% 置信區間。Kaplan-Meier 方法用於估計 6 個月 OS 及 1 年 OS，以及使用格林伍德公式 (Greenwood's formula) 的標準誤差及相應的 95% CI。

【0633】 I. 患者報告結果分析

【0634】 對於所有調查表，患者報告結果 (PRO 可評估群體包括 NHL 擴展群組中具有基線評估及至少一個基線後評估的所有患者。EORTC QLQ-C30 及 FACT-Lym 分量表根據使用者手冊進行評分。計算所有時間點的匯總統計資料及相對於基線分數的變化。重複測量混合模型用於檢查每個群組的縱向剖面。每個群組中還報告了自基線達到或超過每項測量的最小重要差異的患者比例。對於 EQ-5D-5L，根據 VAS 及指標效用得分相對於基線的變化計算了健康狀態的匯總統計資料。結果用於更完整的衛生經濟資料分析。

【0635】 J. 探索性藥效學分析

【0636】 探索性藥效學分析包括在可用時評估腫瘤組織及血液中的藥效學生物標記。酌情進行額外的藥效學分析。

【0637】 K. 期中分析

【0638】 對研究的擴展部分進行持續安全監測及期中分析，以指導在任何給定擴展群組中出現不可接受的毒性或擴展群組中的緩解率低於預期的情況下可能的提前停止招募。

【0639】 後驗機率方法 (Thall 及 Simon, *Biometrics*, 50(2): 337-349, 1994)

用於評估擴展群組中的毒性，包括在劑量遞增群組的 DLT 評估期間發生的 DLT 率。若在任何擴展群組中的任何時間，觀察到的 DLT 數量表明真實 DLT 率 $\geq 20\%$ 的機率約為 80%，則可能會暫停對群組的累積，且 IMC 將開會以確定是否應停止該群組的進一步招募及/或提供本文所述的其他建議。

【0640】 在每個擴展群組中，亦定期進行至少一次針對無效性的期中分析。若期中分析表明研究治療的 ORR 低於歷史對照，則可能會停止招入擴展群組。具體而言，若使用具有非資訊先驗的後驗機率方法，真實 ORR $\leq 25\%$ 的機率約為 80%，則可停止招募。在所有情況下，基於無效性而停止招入擴展群組的決定均在與研究者協商後作出。

【0641】 L. 免疫原性分析

【0642】 在使用莫蘇妥珠單抗及阿替利珠單抗治療之前、期間及之後，採用經過驗證的篩選、滴定及確證分析來評估 ADA。免疫原性分析群體由至少具有一項 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。若患者在基線時呈 ADA 陽性，但無任何基線後滴度至少比基線樣本的滴度高 4 倍的基線後樣本，則認為患者未受治療影響。若患者在基線時呈 ADA 陰性或缺失資料，然後在研究藥物投予後出現 ADA 反應，則認為患者具有治療誘導的 ADA 反應。若患者在基線時呈 ADA 陽性並且一個或多個基線後樣本的滴度至少比基線樣本的滴度高 4 倍 (亦即至少 0.60 滴度單位)，則認為患者具有治療增強的 ADA 反應。

【0643】 ADA 狀態與安全性、療效、PK 及生物標記終點之間的關係亦可酌情評估，並經由亞組分析以描述性方式報告。

【0644】 實例 9.莫蘇妥珠單抗臨床資料總結

【0645】研究 GO29781 中莫蘇妥珠單抗的評估正在進行中。在此研究中，根據組 A、B 及 E 中的以下給藥排程對莫蘇妥珠單抗進行了研究 (注：沒有組 C)。

- 按第 1 週期非分次劑量排程作為單一藥劑靜脈內投予 (組 A)。
- 在第 1 週期遞增劑量排程中作為單一藥劑靜脈內投予，遞增第 1 週期第 1 天、第 1 週期第 8 天及第 1 週期第 15 天劑量水平，然後在後續週期的第 1 天投予最高劑量水平 (組 B)。
- 按第 1 週期遞增劑量排程作為單一藥劑靜脈內投予，且從第 2 週期開始同時投予阿替利珠單抗 (組 E)。

【0646】A. 安全性

【0647】已在組 A 給藥排程中測試了 0.05 mg 至 2.8 mg 的劑量。組 E 給藥排程的劑量遞增正在進行中。基於劑量遞增組中的任何給藥排程，尚未達到莫蘇妥珠單抗的最大耐受劑量 (MTD)。

【0648】截至 2020 年 1 月 21 日，研究 GO29781 中共有 432 名患者接受了莫蘇妥珠單抗治療。最常觀察到的與莫蘇妥珠單抗相關的不良事件是 CRS，發生在 31% 的安全性可評估患者中。大多數此等事件為使用改良的 CRS 分級系統 (Lee 等人, Blood, 124(2): 188-195, 2014) 的 1-2 級，除了在組 B 中以 1.0/2.0/13.5 mg、1.0/2.0/27.0 mg 及 1.0/2.0/60.0/30.0 mg 治療的患者中觀察到的四個 3 級事件，以及在組 B 中以 1.0/2.0/60.0/30.0 mg 治療的患者中觀察到的一個 4 級事件。174 名患者 (40%) 報告了嚴重不良事件；在 90 名患者 (21%) 中，研究者評估的嚴重不良事件與莫蘇妥珠單抗有關。五十名患者經歷了具有致命後果的不良事件：45 名患者經歷了惡性腫瘤進展 (報告為不良事件)，1 名患者具有噬血細胞性淋巴組織細胞增生症 (HLH)，1 名患者具有肺炎，2 名患者具有敗血症，且 1 名患者具有念珠菌敗血症。

【0649】莫蘇妥珠單抗引起血漿 IL-6 的短暫升高，大多數患者在第 1 週期第 1 天劑量的 4 至 6 小時內出現峰值水平，並在 24 小時時返回至基線 (圖 10)。在研究 GO29781 的組 A 中，患者在所有週期接受單一劑量水平的莫蘇妥珠單抗，對 IL-6 增加的幅度無明顯的劑量依賴性。在組 B 及 E 中，在第一劑量後觀察到最高水平的 IL-6，即使隨後在雙步分次期間及以後的週期中投予更高劑量的莫蘇妥珠單抗亦如此。IL-6 相對於基線的動力學以及倍數變化與 AE 的發生率相關，最顯著的是 CRS。經歷 CRS 的患者在第一週期內表現出更高的 IL-6 峰值水平；然而，具有及不具有 CRS 的患者之間存在顯著的重疊。IL-6 緩解與安全性特徵相結合，表明可使用遞增劑量方案投予可耐受且可能更有效的更高劑量的莫蘇妥珠單抗。

【0650】截至 2020 年 1 月 21 日，在研究 GO29781 中治療的組 B 患者中，未觀察到治療相關 AE 或 3 級 AE 患者與莫蘇妥珠單抗劑量水平之間的明顯關聯，其中使用第 1 週期遞增給藥方案以單一藥劑形式投予莫蘇妥珠單抗。在組 B 患者中測試的不同劑量水平下觀察到的 CRS 發生率提供於圖 11 中。此表明遞增給藥可能是一種有效的安全緩解策略，其亦可提供非劑量依賴性暴露安全特徵。組 A 及 B 中的所有不良事件的總結可分別在圖 12 及 13 中找到。

【0651】此外，在組 E 中觀察到的不良事件表明，當皮下投予或與阿替利珠單抗組合投予莫蘇妥珠單抗時，總體安全性特徵並不比組 B 中在迄今為止測試的劑量水平下觀察到的安全性特徵更差。基於目前的資料，在組 E 中未觀察到與單一藥劑莫蘇妥珠單抗顯著不同的出乎意料或無法管理的毒性或與阿替利珠單抗相關的已知毒性。

【0652】基於整體安全性、有效性及 PK 特徵，組 B 第 1 天的莫蘇妥珠單抗劑量水平已固定為 1 mg，第 8 天的劑量水平已固定為 2 mg，且僅第 15 天

的劑量水平繼續劑量遞增。截至 2019 年 5 月 6 日，1 mg/2 mg/60 mg 劑量水平已完成劑量限制性毒性 (DLT) 評估期。

【0653】 B. 活性

【0654】 在截至 2020 年 1 月 21 日的臨床截止日期的 GO29781 研究中，在所有治療組的主要療效群體的 415 名患者中，60 名患者 (39%) 具有研究者評估的客觀緩解 (CR 或部分緩解 (PR))。總體而言，110 名患者 (27%) 具有 CR，76 名患者 (18%) 具有 PR，52 名患者 (13%) 病情穩定 (SD)，且 160 名患者 (39%) 病情進展 (PD)，作為研究者使用修訂的惡性淋巴瘤緩解標準 (Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007) 評估的最佳總體緩解。在組 A (第 1 週期固定莫蘇妥珠單抗給藥；n = 33 名患者) 中，5 名患者 (15.2%) 具有 CR，1 名患者 (3%) 具有 PR，6 名患者 (18.2%) 病情穩定 (SD)，且 20 名患者 (60.6%) 病情進展 (PD)。在組 B (第 1 週期遞增莫蘇妥珠單抗給藥；n = 336 名患者) 中，92 名患者 (27%) 具有 CR，63 名患者 (19%) 具有 PR，41 名患者 (12%) 病情穩定 (SD)，且 124 名患者 (37%) 病情進展 (PD)。在組 E (第 1 週期遞增莫蘇妥珠單抗給藥及第 2+ 週期莫蘇妥珠單抗 + 阿替利珠單抗給藥；n = 24 名患者) 中，8 名患者 (33%) 具有 CR，2 名患者 (8%) 具有 PR，4 名患者 (17%) 病情穩定 (Sd)，且 10 名患者 (42%) 病情進展 (PD)。在和緩性及侵襲性 NHL 組織學中觀察到客觀緩解，包括 FL、DLBCL、原發性縱隔 B 細胞淋巴瘤 (PMBCL)、里希特氏轉化、MCL、邊緣區淋巴瘤 (MZL)、小淋巴球性淋巴瘤 (SLL)、轉化 FL 及其他轉化和緩性 NHL。

【0655】 C. 臨床藥物動力學及免疫原性

【0656】 來自組 A (0.05 至 2.8 mg 固定劑量，每 3 週 (Q3W) 給藥) 及組 B (第 1/8/15 天的 0.4/1/2.8 至 1/2/60 mg 第 1 週期遞增劑量，然後是 Q3W 給藥) 的臨床 PK 資料在正在進行的 I/Ib 期 (GO29781) 研究中進行了分析。

【0657】莫蘇妥珠單抗血清藥物濃度在輸注結束時(約 4 小時)達到 $C_{\max}$ 並以多期方式下降， α 半衰期約為 3-4 天，且表觀半衰期 ($t_{1/2}$) 約為 6 至 11 天。表觀 $t_{1/2}$ 估計值比 IgG1 抗體 21 天的典型 $t_{1/2}$ 短，且可能反映了在所有測試劑量水平下由於靶標介導的藥物處置對藥物清除的影響。在測試的劑量範圍內，莫蘇妥珠單抗 PK 暴露以近似劑量成比例的方式增加。觀察到中等藥物動力學變異性。藉由具有時間依賴性清除率的 2 室 PK 模型很好地描述了莫蘇妥珠單抗 IV 投予後的群體 PK。當與阿替利珠單抗組合給藥時，莫蘇妥珠單抗的 PK 保持相似。

【0658】在迄今為止接受測試的 352 名患者中，1 名患者偵測到針對莫蘇妥珠單抗的抗藥物抗體 (ADA)。此患者完成了 8 個週期的莫蘇妥珠單抗 SC 治療並且在此期間呈 ADA 陰性。病情進展後，患者接著再接受莫蘇妥珠單抗與阿替利珠單抗的組合治療額外的 13 個週期，且患者在組合治療期間在第 2、3、4、6、8 及 12 週期出現莫蘇妥珠單抗 ADA。針對莫蘇妥珠單抗的 ADA 的存在對藥物暴露及安全性無明顯影響。此患者的阿替利珠單抗抗體測試呈陰性。

【0659】VIII.其他實施例

【0660】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制本發明的範圍。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> 美商建南德克公司（GENENTECH INC.）

<120> 用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療之給藥

<130> 50474-234TW3

<150> US 63/188,545

<151> 2021-05-14

<150> US 63/109,863

<151> 2020-11-04

<160> 54

<170> PatentIn 版本 3.5

<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> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 9

Asn Tyr Tyr Ile His
1 5

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

<220>
<223> 合成構建體

<400> 10

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

Gly

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

<220>
<223> 合成構建體

<400> 11

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

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

<220>
<223> 合成構建體

<400> 12

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

Ala

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 13

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 14
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 14

Thr Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

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

<220>
<223> 合成構建體

<400> 15

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

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

<220>
<223> 合成構建體

<400> 16

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

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

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

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

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> 17
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 17

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> 18
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 18

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

<210> 19
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 19

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

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

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 20

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

<210> 21
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 21

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 22
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 22

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

<210> 23
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 23

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

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

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 24

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

<210> 25
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<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
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 33

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Ile Glu
1 5 10

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

<220>
<223> 合成構建體

<400> 34

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

Lys Gly

<210> 35
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 35

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 36

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 36

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Phe Leu Asn
1 5 10 15

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 37

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 38

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Leu Thr

15

<210> 39
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 39

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
151015

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
2025

<210> 40
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 40

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
1510

<210> 41
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 41

Arg Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
151015

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

202530

<210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 42

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1510

<210> 43
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 43

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 44
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 44

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
151015

<210> 45

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 45

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> 46
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 46

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

<210> 47
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 47

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> 48
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 48

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

65707580

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
859095

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100105110

<210> 49
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
151015

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
202530

Trp Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
354045

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe
505560

Lys Gly Arg Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65707580

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100105110

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> 50
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 50

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> 51

<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 51

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> 52
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 52

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

<210> 53
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 53

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> 54
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 54

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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種與 CD20 及 CD3 結合之全長雙特異性抗體的用途，其係用於調配用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之藥物，其中該全長雙特異性抗體係經調配以給藥方案投予至該個體，該給藥方案包含至少第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該全長雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為 1 mg，該 C1D2 為 2 mg 及該 C1D3 為 60 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為 60 mg；且

(c) 該第三給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 為 30 mg；且

其中該全長雙特異性抗體包含：

包含第一結合域之抗 CD20 臂，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (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 RASSSVSYM (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；以

及

(f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；

及

包含第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10)

之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序

列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之

胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；

以及

(f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項2】

如請求項 1 之用途，其中該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 係經調配用於分別在該第一給藥週期的第 1 天、第 8 天及第 15 天投予至該個體。

【請求項3】

如請求項 1 之用途，其中該 C2D1 係經調配用於在該第二給藥週期之第 1 天投予至該個體。

【請求項4】

如請求項 1 之用途，其中該第一給藥週期、第二給藥週期及該第三給

藥週期為 21 天給藥週期。

【請求項5】

如請求項 1 之用途，其中該第一給藥週期為 21 天給藥週期且該第二給藥週期及該第三給藥週期為 28 天給藥週期。

【請求項6】

如請求項 1 之用途，其中除了該第三給藥週期外，該給藥方案進一步包含一個或多個額外給藥週期。

【請求項7】

如請求項 6 之用途，其中除了該第三給藥週期外，該給藥方案包含五至十四個額外給藥週期。

【請求項8】

如請求項 6 之用途，其中該等額外給藥週期為 21 天給藥週期。

【請求項9】

如請求項 6 之用途，其中該等額外給藥週期為 28 天給藥週期。

【請求項10】

如請求項 6 之用途，其中該等額外給藥週期中的一個或多個包含該全長雙特異性抗體之額外單一劑量。

【請求項11】

如請求項 10 之用途，其中該全長雙特異性抗體之該額外單一劑量係經調配用於在每個額外給藥週期之第 1 天投予至該個體。

【請求項12】

如請求項 11 之用途，其中該全長雙特異性抗體之該額外單一劑量為 30 mg。

【請求項13】

一種與 CD20 及 CD3 結合之全長雙特異性抗體的用途，其係用於調配用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之藥物，其中該全長雙特異性抗體係經調配以給藥方案投予至該個體，該給藥方案包含八個或更多個給藥週期，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該全長雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為 1 mg，該 C1D2 為 2 mg 及該 C1D3 為 60 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為 60 mg；

(c) 該第三給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；

(d) 該第四給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以

及

(h) 該第八給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，

其中該 C3D1 至該 C8D1 各自 30 mg，且

其中該全長雙特異性抗體包含：

包含第一結合域之抗 CD20 臂，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (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 VVYYSNSYWFYFDV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYM (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；以及

(f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；及

包含第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；以及

(f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項14】

如請求項 13 之用途，其中該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 係經調配用於分別在該第一給藥週期的第 1 天、第 8 天及第 15 天投予至該個體。

【請求項15】

如請求項 13 之用途，其中各該 C2D1 至該 C8D1 係分別在該第二給

藥週期至第八給藥週期之第 1 天投予至該個體。

【請求項16】

如請求項 13 之用途，其中給藥週期為 21 天給藥週期。

【請求項17】

如請求項 13 之用途，其中該第一給藥週期為 21 天給藥週期且該第二給藥週期至第八給藥週期為 28 天給藥週期。

【請求項18】

如請求項 13 之用途，其中除了該第八給藥週期外，該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

【請求項19】

如請求項 18 之用途，其中該等額外給藥週期為 21 天給藥週期。

【請求項20】

如請求項 18 之用途，其中該等額外給藥週期為 28 天給藥週期。

【請求項21】

如請求項 18 之用途，其中該等額外給藥週期中的一個或多個包含該全長雙特異性抗體之額外單一劑量。

【請求項22】

如請求項 21 之用途，其中該全長雙特異性抗體之該額外單一劑量係經調配用於在每個額外給藥週期之第 1 天投予至該個體。

【請求項23】

如請求項 21 之用途，其中該全長雙特異性抗體之該額外單一劑量為 30 mg。

【請求項24】

一種與 CD20 及 CD3 結合之全長雙特異性抗體的用途，其係用於調

配用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之藥物，其中該全長雙特異性抗體係經調配以給藥方案投予至該個體，該給藥方案包含八個或更多個 21 天給藥週期，其中：

(a) 該第一個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為 1 mg，該 C1D2 為 2 mg 及該 C1D3 為 60 mg；

(b) 該第二個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為 60 mg；

(c) 該第三個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；

(d) 該第四個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及

(h) 該第八個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，

其中該 C3D1 至該 C8D1 各為 30 mg；且

其中該全長雙特異性抗體包含：

包含第一結合域之抗 CD20 臂，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (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 VVYYSNSYWFYFDV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYM (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；以及

(f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；及

包含第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；以及

(f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項25】

一種與 CD20 及 CD3 結合之全長雙特異性抗體的用途，其係用於調配用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之藥物，其中該全長雙特異性抗體係經調配以給藥方案投予至該個體，該給藥方案包含 21 天給藥週期及七個或更多個 28 天給藥週期，其中：

(a) 該第一給藥週期為 21 天給藥週期，該 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為 1 mg，該 C1D2 為 2 mg 及該 C1D3 為 60 mg；

(b) 該第二給藥週期為 28 天給藥週期，該 28 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為 60 mg；

(c) 該第三給藥週期為 28 天給藥週期，該 28 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；

(d) 該第四給藥週期為 28 天給藥週期，該 28 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五給藥週期為 28 天給藥週期，該 28 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六給藥週期為 28 天給藥週期，該 28 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七給藥週期為 28 天給藥週期，該 28 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及

(h) 該第八給藥週期為 28 天給藥週期，該 28 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，

其中該 C3D1 至該 C8D1 各為 30 mg；且

其中該全長雙特異性抗體包含：

包含第一結合域之抗 CD20 臂，該第一結合域包含以下六個高度可變

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 RASSSVSYM (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；以及

(f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；及

包含第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；以及

(f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項26】

如請求項 1、13、24 及 25 中任一項之用途，其中該個體已接受針對該 CD20 陽性細胞增生性失調之在先全身性療法。

【請求項27】

如請求項 26 之用途，其中該個體已接受針對該 CD20 陽性細胞增生性失調之第一線全身性療法及第二線全身性療法。

【請求項28】

如請求項 26 之用途，其中該個體在該在先全身性療法的 24 個月內已表現出該 CD20 陽性細胞增生性失調之進展。

【請求項29】

如請求項 26 之用途，其中該在先全身性療法包含抗 CD20 抗體。

【請求項30】

如請求項 29 之用途，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗 (rituximab)。

【請求項31】

如請求項 29 之用途，其中該抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗 (obinutuzumab)。

【請求項32】

如請求項 26 之用途，其中該在先全身性療法包含化學治療劑。

【請求項33】

如請求項 32 之用途，其中該化學治療劑為烷化劑。

【請求項34】

如請求項 33 之用途，其中該烷化劑為苯達莫司汀 (bendamustine)。

【請求項35】

如請求項 32 之用途，其中該化學治療劑為來那度胺 (lenalidomide)。

【請求項36】

如請求項 26 之用途，其中該在先全身性療法包含放射免疫療法。

【請求項37】

如請求項 36 之用途，其中該放射免疫療法為替伊莫單抗 (ibritumomab tiuxetan)。

【請求項38】

如請求項 26 之用途，其中該在先全身性療法包含磷脂肌醇 3-激酶抑制劑。

【請求項39】

如請求項 38 之用途，其中該磷脂肌醇 3-激酶抑制劑係選自由艾代拉里斯 (idelalisib)、艾培昔布 (alpelisib)、考班昔布 (copanlisib) 及杜維昔布 (duvelisib) 所組成之群組。

【請求項40】

如請求項 26 之用途，其中該在先全身性療法包含 CAR-T 療法。

【請求項41】

如請求項 1、13、24 及 25 中任一項之用途，其中該個體為人。

【請求項42】

如請求項 1、13、24 及 25 中任一項之用途，其中該全長雙特異性抗體係經靜脈內投予。

【請求項43】

一種與 CD20 及 CD3 結合之全長雙特異性抗體的用途，其係用於調配用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之藥物，其中該全長雙特異性抗體係經調配以給藥方案投予至該群體之各個體，該給藥方案包含至少第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該全長雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為 1 mg，該 C1D2 為 2 mg 及該 C1D3 為 60 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為 60 mg；以及

(c) 該第三給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)，其中該 C3D1 為 30 mg；且

其中該全長雙特異性抗體包含：

包含第一結合域之抗 CD20 臂，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (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 VVYYSNSYWFYFDV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYM (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；以及

(f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；及

包含第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；以及

(f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項44】

一種與 CD20 及 CD3 結合之全長雙特異性抗體的用途，其係用於調配用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之藥物，其中該全長雙特異性抗體係經調配以給藥方案投予至該群體之各個體，該給藥方案包含八個或更多個給藥週期，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該全長雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為 1 mg，該 C1D2 為 2 mg 及該 C1D3 為 60 mg；

(b) 該第二給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為 60 mg；

(c) 該第三給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；

(d) 該第四給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以

及

(h) 該第八給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1) ,

其中該 C3D1 至該 C8D1 各為 30 mg ; 且

其中該全長雙特異性抗體包含 :

包含第一結合域之抗 CD20 臂, 該第一結合域包含以下六個高度可變區 (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 VVYYSNSYWFYFDV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列 ;

(d) HVR-L1, 其包含 RASSSVSYM (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 ; 以及

(f) HVR-L3, 其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列 ; 及

包含第二結合域之抗 CD3 臂, 該第二結合域包含以下六個 HVR :

(a) HVR-H1, 其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列 ;

(b) HVR-H2, 其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列 ;

(c) HVR-H3, 其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列 ;

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；
以及

(f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項45】

一種與 CD20 及 CD3 結合之全長雙特異性抗體的用途，其係用於調配用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之藥物，其中該全長雙特異性抗體係經調配以給藥方案投予至該群體之各個體，該給藥方案包含八個或更多個 21 天給藥週期，其中：

(a) 該第一個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為 1 mg，該 C1D2 為 2 mg 及該 C1D3 為 60 mg；

(b) 該第二個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為 60 mg；

(c) 該第三個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；

(d) 該第四個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量

(C7D1)；以及

(h) 該第八個 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，

其中該 C3D1 至該 C8D1 各為 30 mg；且

其中該全長雙特異性抗體包含：

包含第一結合域之抗 CD20 臂，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (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 RASSSVSYM (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；以及

(f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；及

包含第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序

列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；
以及

(f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項46】

一種與 CD20 及 CD3 結合之全長雙特異性抗體的用途，其係用於調配用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之藥物，其中該全長雙特異性抗體係經調配以給藥方案投予至該群體之各個體，該給藥方案包含21 天給藥週期及七個或更多個 28 天給藥週期，其中：

(a) 該第一給藥週期為 21 天給藥週期，該 21 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 為 1 mg，該 C1D2 為 2 mg 及該 C1D3 為 60 mg；

(b) 該第二給藥週期為 28 天給藥週期，該 28 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為 60 mg；

(c) 該第三給藥週期為 28 天給藥週期，該 28 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C3D1)；

(d) 該第四給藥週期為 28 天給藥週期，該 28 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C4D1)；

(e) 該第五給藥週期為 28 天給藥週期，該 28 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C5D1)；

(f) 該第六給藥週期為 28 天給藥週期，該 28 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C6D1)；

(g) 該第七給藥週期為 28 天給藥週期，該 28 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C7D1)；以及

(h) 該第八給藥週期為 28 天給藥週期，該 28 天給藥週期包含該全長雙特異性抗體之單一劑量 (C8D1)，

其中該 C3D1 至該 C8D1 各為 30 mg；且

其中該全長雙特異性抗體包含：

包含第一結合域之抗 CD20 臂，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (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 VVYYSNSYWFYFDV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYM (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；以及

(f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；及

包含第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；以及

(f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項47】

如請求項 43 至 46 中任一項之用途，其中該個體群體具有完全緩解率(complete response rate)，其中該完全緩解率為該群體中具有完全緩解之個體的比率，且其中該完全緩解率為至少 15%。

【請求項48】

如請求項 47 之用途，其中該完全緩解率為至少 25%。

【請求項49】

如請求項 48 之用途，其中該完全緩解率為至少 35%。

【請求項50】

如請求項 49 之用途，其中該完全緩解率為至少 45%。

【請求項51】

如請求項 43 至 46 中任一項之用途，其中該群體具有客觀緩解率(objective response rate)，其中該客觀緩解率為該群體中具有客觀緩解之個體的比率，且其中該客觀緩解率為至少 60%。

【請求項52】

如請求項 51 之用途，其中在開始治療後 20 個月的該客觀緩解率為至少 70%。

【請求項53】

如請求項 51 之用途，其中在開始治療後 24 個月的該客觀緩解率為至少 75%。

【請求項54】

如請求項 43 至 46 中任一項之用途，其中該個體群體具有中位緩解持續時間 (median duration of response ; mDOR)，其中該 mDOR 為該群體中的個體之緩解持續時間的中位數，且其中該 mDOR 為至少 12 個月。

【請求項55】

如請求項 54 之用途，其中該 mDOR 為至少 20 個月。

【請求項56】

如請求項 43 至 46 中任一項之用途，其中該個體群體具有於該群體中具有至少 12 個月 DOR 之個體的比率，且其中該群體中具有至少 12 個月 DOR 之個體的比率為至少 60%。

【請求項57】

如請求項 43 至 46 中任一項之用途，其中該個體群體在投予該全長雙特異性抗體後表現出細胞激素釋放症候群，且其中該個體群體中的該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於 40%。

【請求項58】

如請求項 57 之用途，其中該個體群體中的該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於 10%。

【請求項59】

如請求項 57 之用途，其中具有 2 或更高級別的細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於 20%，其中該級別係由美國移植與細胞療法學會，2018；ASTCT 所定義。

【請求項60】

如請求項 59 之用途，其中具有 2 或更高級別的細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於 5%，其中該級別係由美國移植與細胞療法學會，2018；ASTCT 所定義。

【請求項61】

如請求項 57 之用途，其中具有 3 或更高級別的細胞激素釋放症候群的比率為 0%，其中該級別係由美國移植與細胞療法學會，2018；ASTCT 所定義。

【請求項62】

如請求項 43 至 46 中任一項之用途，其中該全長雙特異性抗體係經調配用於靜脈內投予。

【請求項63】

如請求項 1、13、24、25 及 43 至 46 中任一項之用途，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64】

如請求項 1、13、24、25 及 43 至 46 中任一項之用途，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為復發性或難治性 B 細胞增生性失調。

【請求項65】

如請求項 1、13、24、25 及 43 至 46 中任一項之用途，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL)。

【請求項66】

如請求項 65 之用途，其中該 NHL 為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)。

【請求項67】

如請求項 66 之用途，其中該 DLBCL 為里希特氏轉化 (Richter's transformation)。

【請求項68】

如請求項 65 之用途，其中該 NHL 為濾泡性淋巴瘤 (FL)。

【請求項69】

如請求項 68 之用途，其中該 FL 為 1、2、3a 或 3b 級 FL。

【請求項70】

如請求項 68 之用途，其中該 FL 為轉化 FL。

【請求項71】

如請求項 65 之用途，其中該 NHL 為被套細胞淋巴瘤 (MCL) 或邊緣區淋巴瘤 (MZL)。

【請求項72】

如請求項 1、13、24、25 及 43 至 46 中任一項之用途，其中該全長雙特異性抗體包含含有第一結合域之抗 CD20 臂，該第一結合域包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列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73】

如請求項 72 之用途，其中該第一結合域包含含有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列的 VL 域。

【請求項74】

如請求項 1、13、24、25 及 43 至 46 中任一項之用途，其中該全長

雙特異性抗體包含含有第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 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: 16 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75】

如請求項 74 之用途，其中該第二結合域包含含有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列的 VL 域。

【請求項76】

如請求項 1、13、24、25 及 43 至 46 中任一項之用途，其中該第一結合域包含含有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列的 VL 域，且該第二結合域包含含有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列的 VL 域。

【請求項77】

如請求項 1、13、24、25 及 43 至 46 中任一項之用途，其中該全長雙特異性抗體包含：(a) 抗 CD20 臂，其包含 (i) 含有與 SEQ ID NO: 51 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) 含有與 SEQ ID NO: 52 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；以及 (b) 抗 CD3 臂，其包含 (i) 含有與 SEQ ID NO: 53 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) 含有與 SEQ ID NO: 54 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78】

如請求項 77 之用途，其中 (a) 該抗 CD20 臂包含含有 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列的重鏈及含有 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列的輕鏈，以

及 (b) 該抗 CD3 臂包含含有 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列的重鏈及含有 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項79】

如請求項 1、13、24、25 及 43 至 46 中任一項之用途，其中該全長雙特異性抗體為人源化抗體。

【請求項80】

如請求項 1、13、24、25 及 43 至 46 中任一項之用途，其中該全長雙特異性抗體為嵌合抗體。

【請求項81】

如請求項 1、13、24、25 及 43 至 46 中任一項之用途，其中該全長雙特異性抗體為 IgG 抗體。

【請求項82】

如請求項 81 之用途，其中該 IgG 抗體為 IgG₁ 抗體。

【請求項83】

如請求項 81 之用途，其中該 IgG 抗體包含在胺基酸殘基 N297 處之突變，該突變導致醮基化缺失，其中該編號係根據 EU 編號。

【請求項84】

如請求項 83 之用途，其中在胺基酸殘基 N297 處之該突變降低 Fc 區的效應功能 (effector function)。

【請求項85】

如請求項 83 之用途，其中該突變為 N297G 或 N297A 突變。

【請求項86】

如請求項 81 之用途，其中該全長雙特異性抗體包含在 Fc 區中的降低效應功能之突變，其中該突變位於胺基酸殘基 L234、L235、D265 及/或

P329 處，其中該編號係根據 EU 編號。

【請求項87】

如請求項 86 之用途，其中該突變為取代突變，其係選自由 L234A、L235A、D265A 及 P329G 所組成之群組。

【請求項88】

如請求項 1、13、24、25 及 43 至 46 中任一項之用途，其中該全長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係選自第一 CH1 (CH1₁) 域、第一 CH2 (CH2₁) 域、第一 CH3 (CH3₁) 域、第二 CH1 (CH1₂) 域、第二 CH2 (CH2₂) 域及第二 CH3 (CH3₂) 域。

【請求項89】

如請求項 88 之用途，其中該一個或多個重鏈恆定域中之至少一者與另一重鏈恆定域配對。

【請求項90】

如請求項 88 之用途，其中該 CH3₁ 域及該 CH3₂ 域各包含隆凸或腔窩，且其中該 CH3₁ 域中之該隆凸或腔窩分別可位於該 CH3₂ 域之該腔窩或隆凸中。

【請求項91】

如請求項 90 之用途，其中該 CH3₁ 域及該 CH3₂ 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。

【請求項92】

如請求項 88 之用途，其中該 CH2₁ 域及該 CH2₂ 域各包含隆凸 (protuberance) 或腔窩 (cavity)，且其中該 CH2₁ 域中之該隆凸或腔窩分別可位於該 CH2₂ 域之該腔窩或隆凸中。

【請求項93】

如請求項 92 之用途，其中該 CH2₁ 域及該 CH2₂ 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。

【請求項94】

如請求項 1、13、24、25 及 43 至 46 中任一項之用途，其中該抗 CD20 臂進一步包含 T366W 及 N297G 取代突變，其中該編號係根據 EU 編號。

【請求項95】

如請求項 1、13、24、25 及 43 至 46 中任一項之用途，其中該抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變，其中該編號係根據 EU 編號。

【請求項96】

如請求項 1、13、24、25 及 43 至 46 中任一項之用途，其中 (a) 該抗 CD20 臂進一步包含 T366W 及 N297G 取代突變及 (b) 該抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變，其中該編號係根據 EU 編號。

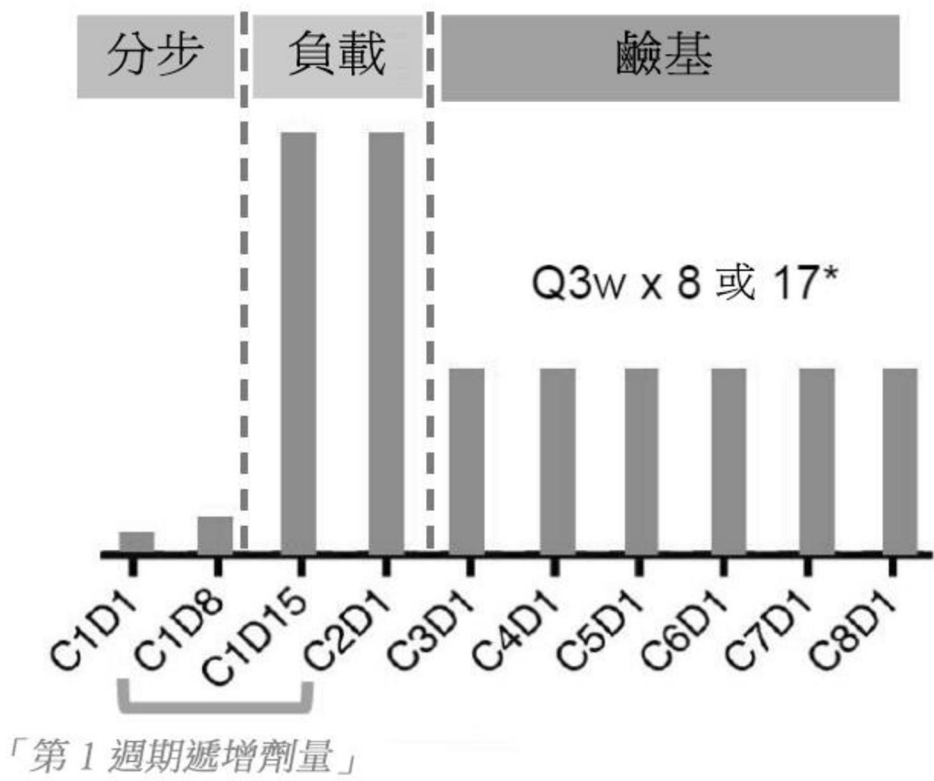
【請求項97】

如請求項 1、13、24、25 及 43 至 46 中任一項之用途，其中該全長雙特異性抗體為莫蘇妥珠單抗 (mosunetuzumab)。

【請求項98】

如請求項 43 至 46 中任一項之用途，其中該個體為人。

【發明圖式】



* 對於 8 個治療週期後未達成 CR 的患者

圖 1

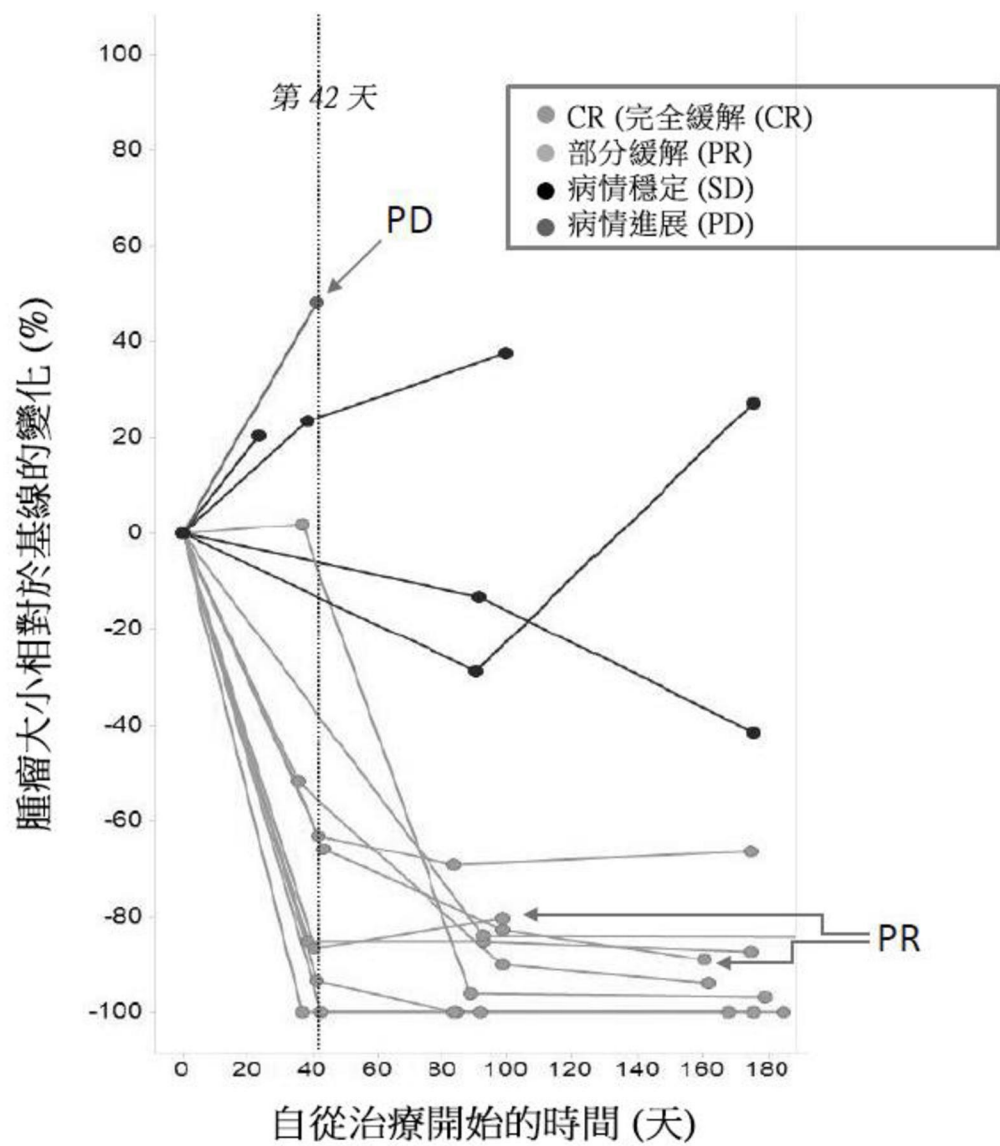


圖 2

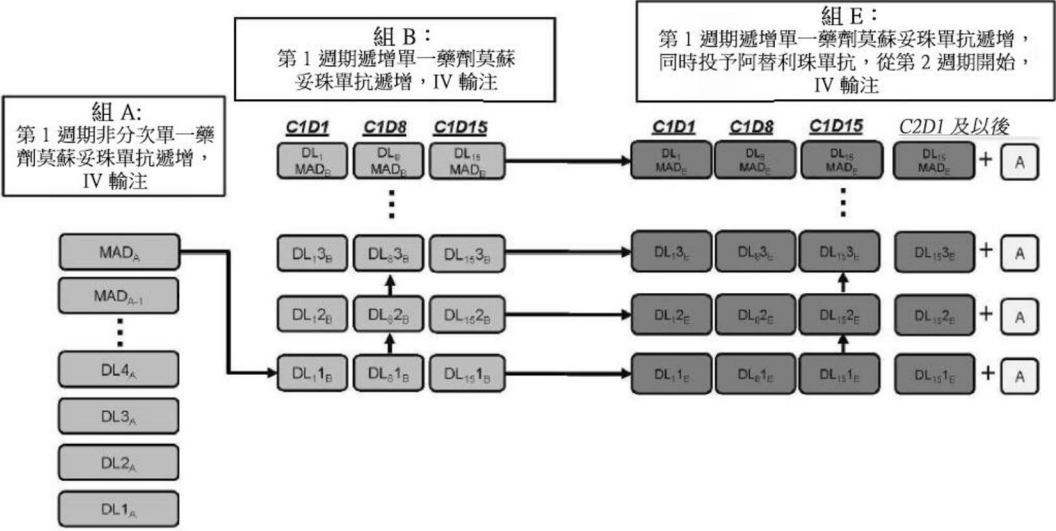


圖 3

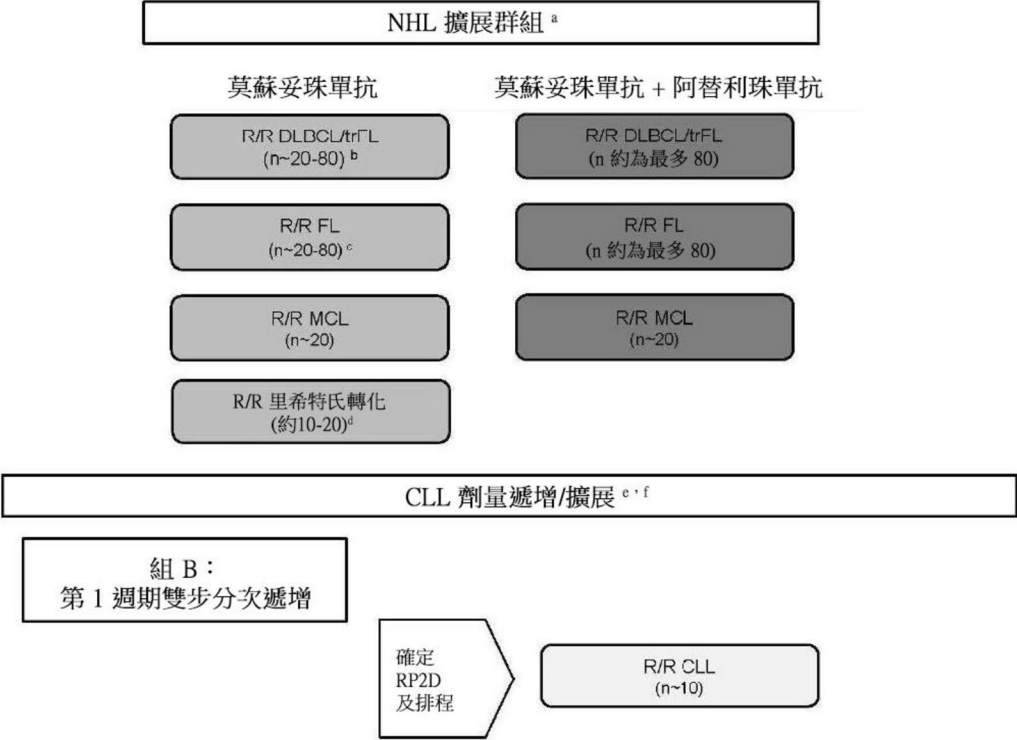


圖 4

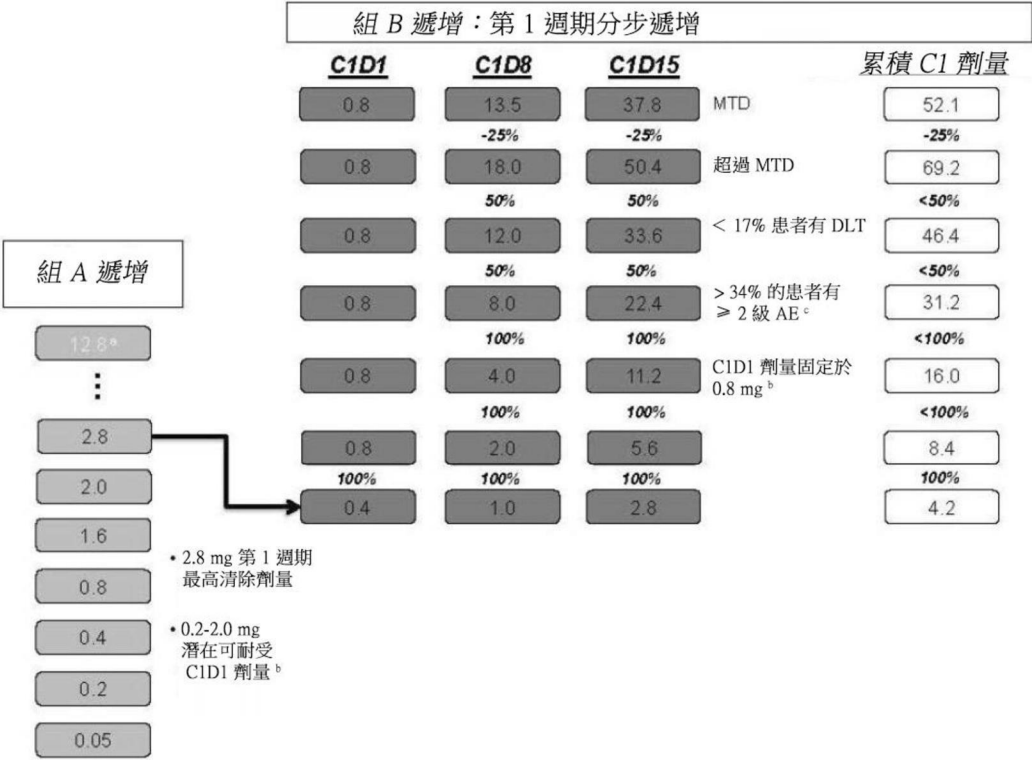


圖 5

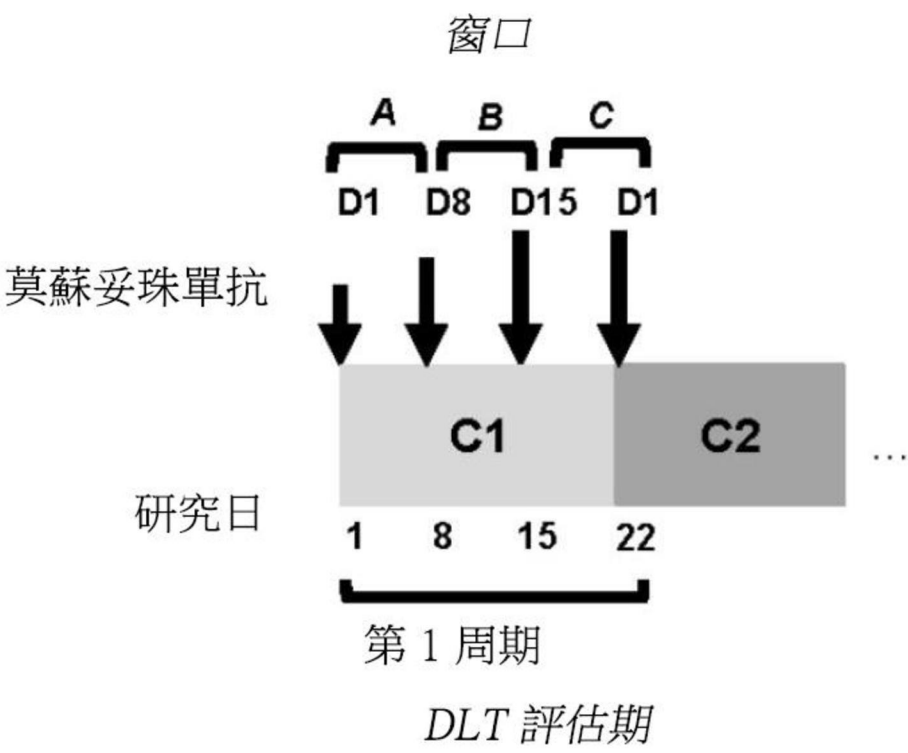


圖 6A

安全事件/安全事件的時序		累積 C1MTD 確定																																																														
場景 1：≥17% 的 DLT 可評估患者^a 在窗口 A 期間發生 DLT 事件 <table><tr><td>DLT</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>DLT</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>A</td><td>B</td><td>C</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">窗口</td></tr></table>	DLT				DLT					A	B	C		窗口			未確定累積 C1 MTD																																															
	DLT																																																															
	DLT																																																															
	A	B	C																																																													
	窗口																																																															
場景 2：在窗口 B-C 期間發生至少一個 DLT 事件，且 <17% 的 DLT 可評估患者^a 在窗口 C 期間發生 DLT 事件 ≥ 6 名 DLT 可評估患者中的 ≥ 17% 有 DLT^a <table><tr><td>DLT</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>DLT</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>A</td><td>B</td><td>C</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">窗口</td></tr></table><table><tr><td>DLT</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>DLT</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>A</td><td>B</td><td>C</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">窗口</td></tr></table><table><tr><td>DLT</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>DLT</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>A</td><td>B</td><td>C</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">窗口</td></tr></table><table><tr><td>DLT</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>DLT</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>A</td><td>B</td><td>C</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">窗口</td></tr></table>	DLT				DLT					A	B	C		窗口			DLT				DLT					A	B	C		窗口			DLT				DLT					A	B	C		窗口			DLT				DLT					A	B	C		窗口		
DLT																																																																
DLT																																																																
	A	B	C																																																													
	窗口																																																															
DLT																																																																
DLT																																																																
	A	B	C																																																													
	窗口																																																															
DLT																																																																
DLT																																																																
	A	B	C																																																													
	窗口																																																															
DLT																																																																
DLT																																																																
	A	B	C																																																													
	窗口																																																															
場景 3：≥17% 的 DLT 可評估患者^a 在窗口 C 期間發生 DLT 事件 <table><tr><td>DLT</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>DLT</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>A</td><td>B</td><td>C</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">窗口</td></tr></table>	DLT				DLT					A	B	C		窗口			超過累積 C1 MTD																																															
DLT																																																																
DLT																																																																
	A	B	C																																																													
	窗口																																																															

圖 6B

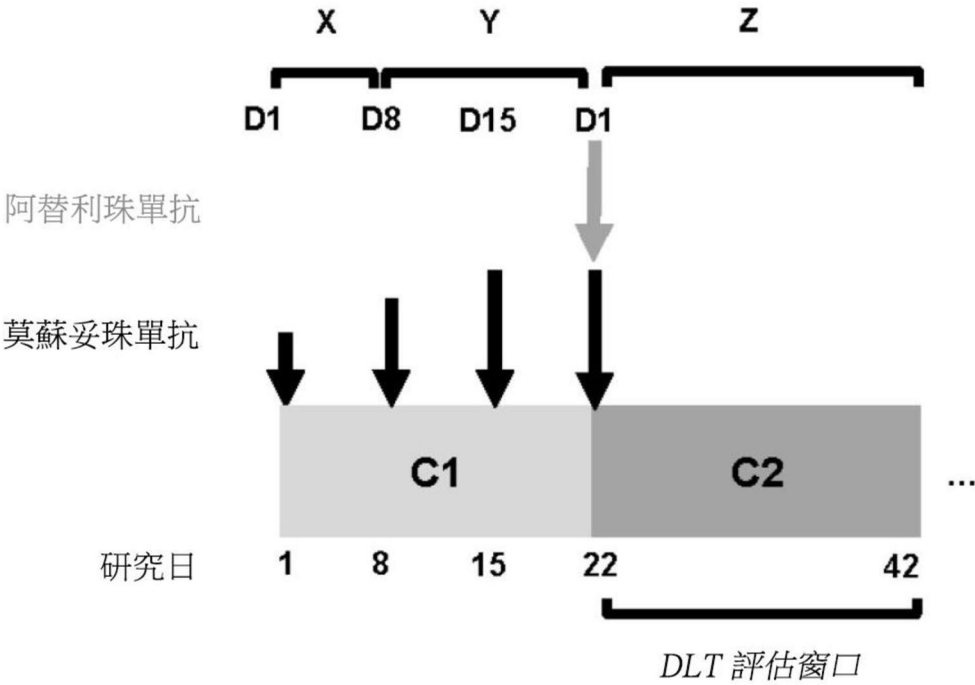


圖 7

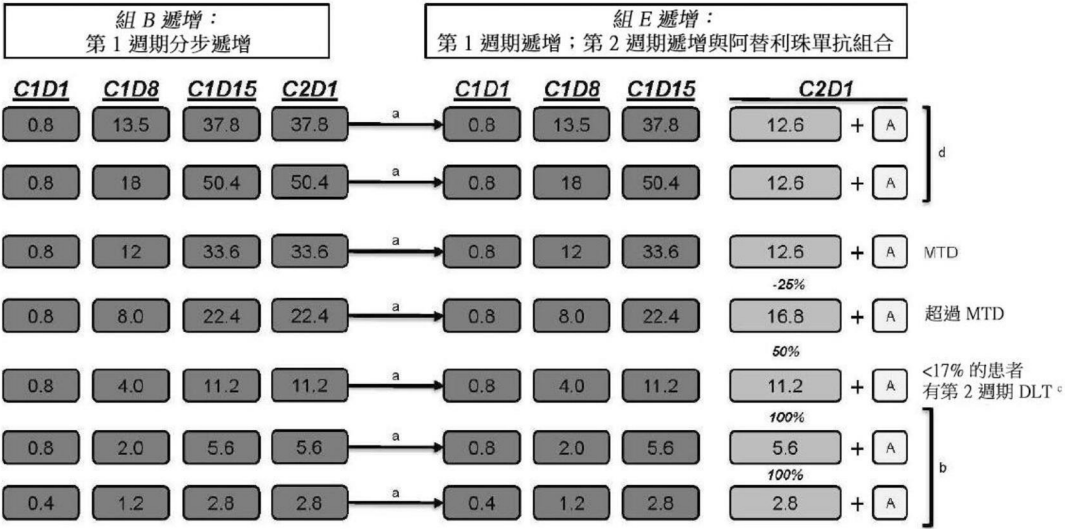


圖 8

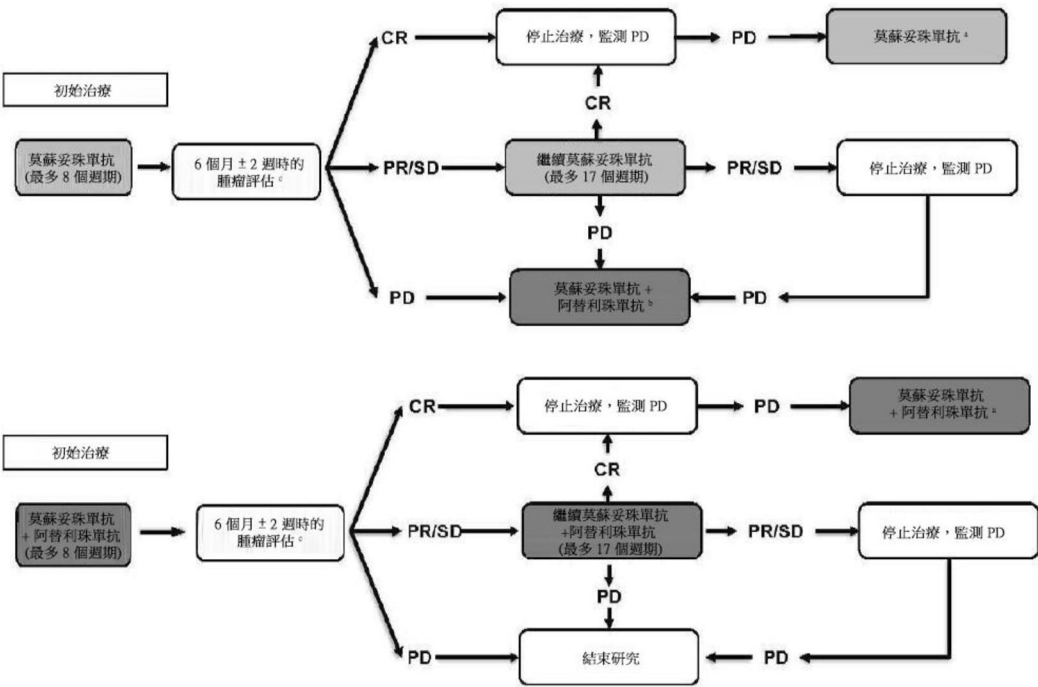


圖 9

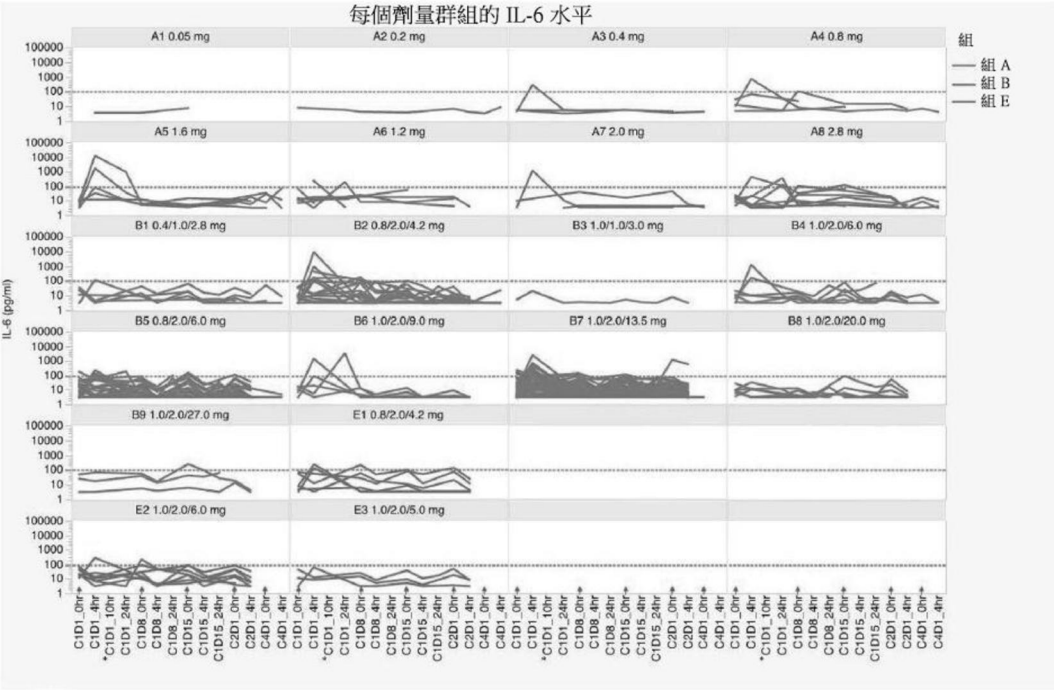


圖 10

劑量群組中的細胞激素釋放症候群發生率，組 B，安全性可評估個體方案 GO29781

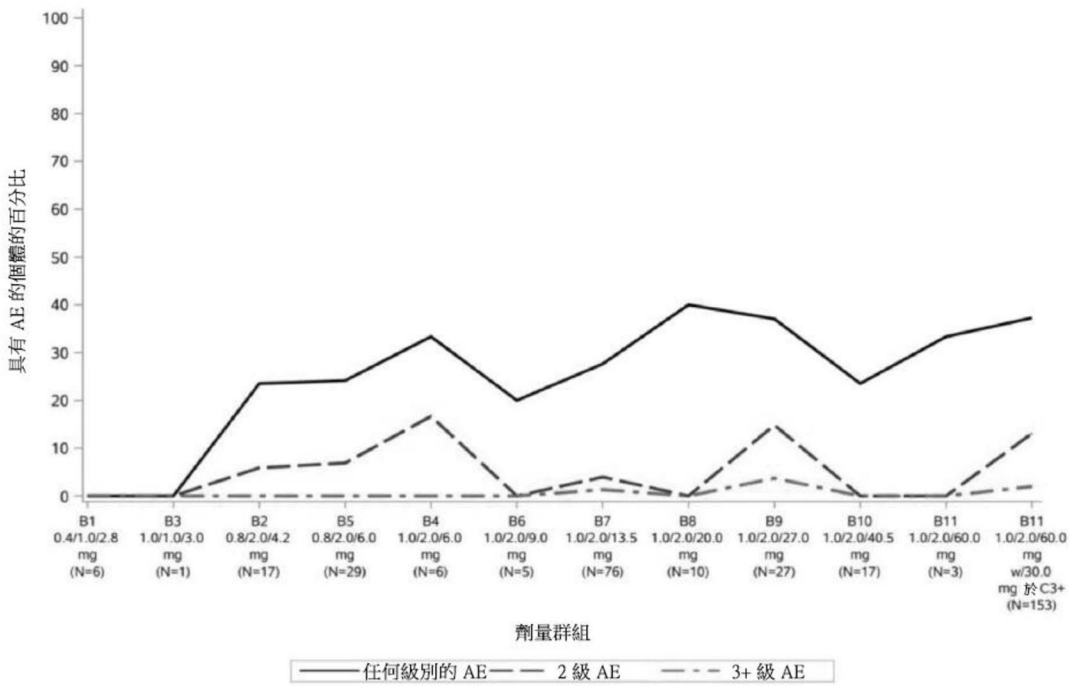


圖 11

組 A BTCT4465A 第 1 周期 非分次									
	0.05 mg (N=1)	0.2 mg (N=1)	0.4 mg (N=3)	0.8 mg (N=4)	1.2 mg (N=7)	1.6 mg (N=6)	2.0 mg (N=3)	2.8 mg (N=8)	小計 (N=33)
發生至少一例 不良事件的 患者總數	1 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	7 (100.0%)	6 (100.0%)	2 (66.7%)	8 (100.0%)	32 (97.0%)
事件總數	1	9	15	36	58	62	41	76	298
死亡總數	1 (100.0%)	0	2 (66.7%)	2 (50.0%)	3 (42.9%)	2 (33.3%)	1 (33.3%)	5 (62.5%)	16 (48.5%)
因 AE 而退出研究的 個體總數	0	0	0	0	0	0	0	0	0
具有至少有一個									
致命 AE 的個體總數	0	0	0	1 (25.0%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	0	2 (25.0%)	5 (15.2%)
致命 AE (不包括 PD)	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (3.0%)
嚴重 AE	0	0	0	2 (50.0%)	2 (28.6%)	2 (33.3%)	0	3 (37.5%)	9 (27.3%)
嚴重 AE (不包括 PD)	0	0	0	2 (50.0%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	0	2 (25.0%)	7 (21.2%)
導致退出莫蘇妥珠單抗 治療的嚴重 AE	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (3.0%)

使用 MedDRA 22.1 版編碼的 AE 之調查員文本。百分比係基於欄標題中之 N。
僅考慮治療出現的 AE。
資料截止日期 - 2020 年 1 月 21 日

圖 12

組 B BTCT4465A 第 1 周期 雙步 分次						
	0.4/1.0/2.8 mg (N=6)	1.0/1.0/3.0 mg (N=1)	0.8/2.0/4.2 mg (N=17)	0.8/2.0/6.0 mg (N=29)	1.0/2.0/6.0 mg (N=6)	1.0/2.0/9.0 mg (N=5)
發生至少一例 不良事件的 患者總數	6 (100.0%)	1 (100.0%)	17 (100.0%)	28 (96.6%)	6 (100.0%)	5 (100.0%)
事件總數	43	7	191	275	56	74
死亡總數	2 (33.3%)	1 (100.0%)	6 (35.3%)	16 (55.2%)	2 (33.3%)	0
因 AE 而退出研究的 個體總數	0	0	0	0	0	0
具有至少有一個						
致命 AE 的個體總數	0	0	2 (11.8%)	6 (20.7%)	1 (16.7%)	0
致命 AE (不包括 PD)	0	0	0	1 (3.4%)	0	0
嚴重 AE	2 (33.3%)	0	9 (52.9%)	10 (34.5%)	3 (50.0%)	1 (20.0%)
嚴重 AE (不包括 PD)	2 (33.3%)	0	7 (41.2%)	7 (24.1%)	3 (50.0%)	1 (20.0%)
導致退出莫蘇妥珠單抗 治療的嚴重 AE	0	0	1 (5.9%)	1 (3.4%)	0	0

	1.0/2.0/13.5 mg (N=76)	1.0/2.0/20.0 mg (N=10)	1.0/2.0/27.0 mg (N=27)	1.0/2.0/40.5 mg (N=17)	1.0/2.0/60.0 mg (N=3)	1.0/2.0/60.0 mg w/30.0 mg 於 C3+ (N=153)
發生至少一例 不良事件的 患者總數	75 (98.7%)	10 (100.0%)	27 (100.0%)	17 (100.0%)	3 (100.0%)	145 (94.8%)
事件總數	745	103	273	125	10	1311
死亡總數	19 (25.0%)	6 (60.0%)	15 (55.6%)	7 (41.2%)	1 (33.3%)	23 (15.0%)
因 AE 而退出研究的 個體總數	0	0	0	0	0	0
具有至少有一個						
致命 AE 的個體總數	10 (13.2%)	1 (10.0%)	6 (22.2%)	3 (17.6%)	0	12 (7.8%)
致命 AE (不包括 PD)	1 (1.3%)	0	0	1 (5.9%)	0	1 (0.7%)
嚴重 AE	32 (42.1%)	5 (50.0%)	14 (51.9%)	8 (47.1%)	0	64 (41.8%)
嚴重 AE (不包括 PD)	26 (34.2%)	5 (50.0%)	12 (44.4%)	6 (35.3%)	0	58 (37.9%)
導致退出莫蘇妥珠單抗 治療的嚴重 AE	4 (5.3%)	0	0	1 (5.9%)	0	5 (3.3%)

使用 MedDRA 22.1 版編碼的 AE 之調查員文本。百分比係基於欄標題中之 N。
僅考慮治療出現的 AE。
資料截止日期 - 2020 年 1 月 21 日

圖 13