



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115916822 A

(43) 申请公布日 2023.04.04

(21) 申请号 202180030558.2

(22) 申请日 2021.04.23

(30) 优先权数据

63/015,447 2020.04.24 US

63/024,322 2020.05.13 US

63/037,591 2020.06.10 US

63/108,806 2020.11.02 US

63/120,684 2020.12.02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.10.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/028921 2021.04.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/217051 EN 2021.10.28

(71) 申请人 基因泰克公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J·H·平田 L·穆西克

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int. Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

权利要求书30页 说明书176页

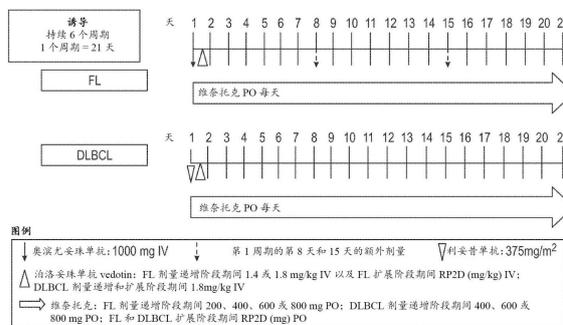
序列表35页 附图19页

(54) 发明名称

使用抗CD79b免疫缀合物的方法

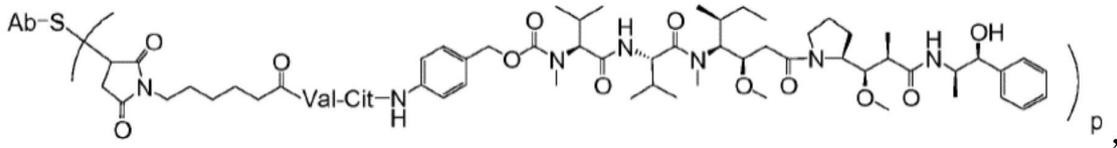
(57) 摘要

本文提供了使用包含抗CD79b抗体的免疫缀合物与Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)和抗CD20抗体(诸如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)组合以治疗B细胞增生性疾病(诸如滤泡性淋巴瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤)的方法。



1. 一种治疗有此需要的人的滤泡性淋巴瘤 (FL) 的方法, 所述方法包括向所述人施用有效量的:

(a) 免疫缀合物, 其包含式



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

其中p在1与8之间,

(b) 选择性Bcl-2抑制剂或其药用盐, 以及

(c) 抗CD20抗体,

其中所述人在施用所述免疫缀合物、所述选择性Bcl-2抑制剂或其药用盐、及所述抗CD20抗体期间或之后达到完全缓解 (CR)。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中p在3与4之间或2与5之间。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的方法, 其中所述抗CD79b抗体包含: (i) 重链可变结构域 (VH), 其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列; 和 (ii) 轻链可变结构域 (VL), 其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法, 其中所述抗CD79b抗体包含: (i) 重链, 其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列; 和 (ii) 轻链, 其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中所述免疫缀合物为泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法, 其中所述选择性Bcl-2抑制剂为维奈托克或其药用盐。

7. 根据权利要求6所述的方法, 其中所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq 以约1.8mg/kg的剂量施用, 并且所述维奈托克或其药用盐以约800mg的剂量施用。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法, 其中所述抗CD20抗体为利妥昔单抗。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法, 其中所述抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗。

10. 根据权利要求9所述的方法, 其中所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq 以约1.8mg/kg的剂量施用, 所述维奈托克或其药用盐以约800mg的剂量施用, 并且所述奥滨尤妥珠单抗以约1000mg的剂量施用。

11. 根据权利要求10所述的方法, 其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后完全缓解。

12. 根据权利要求10或权利要求11所述的方法, 其中所述完全缓解的持续时间为至少

约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更久。

13. 根据权利要求10至12中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约87%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后客观缓解。

14. 根据权利要求10至12中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约70%、至少约75%、至少约78%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后客观缓解。

15. 根据权利要求10至14中任一项所述的方法,其中施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗不在所述人中导致3级或更高级别的周围神经病。

16. 根据权利要求10至15中任一项所述的方法,其中施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗不在所述人中导致肿瘤溶解综合征。

17. 根据权利要求10至16中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗,导致约64%或更少的所述人中3级或4级不良事件。

18. 根据权利要求10至17中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗,导致约59%或更少的所述人中3级或4级不良事件。

19. 根据权利要求10至16中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗,导致约73%或更少的所述人中3级或4级不良事件。

20. 根据权利要求10至19中任一项所述的方法,其中在诱导阶段期间施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗,任选地,其中所述诱导阶段包含至少六个21天周期。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中

(i) 在第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq,在第一个21天周期的第1天至第21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且在第一个21天周期的第1天、第8天及第15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用所述奥滨尤妥珠单抗,并且

(ii) 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq,在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天至第21天中每一天以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用所述奥滨尤妥珠单抗。

22. 根据权利要求20或权利要求21所述的方法,其中在所述诱导阶段期间依次施用所

述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗。

23. 根据权利要求22所述的方法, 其中

(i) 在第一个21天周期的第1天, 所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用, 并且所述奥滨尤妥珠单抗于所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用; 并且在第一个21天周期的第8天及第15天, 所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用; 并且

(ii) 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天, 所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用, 并且所述奥滨尤妥珠单抗在所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。

24. 根据权利要求20至23中任一项所述的方法, 其中施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致所述人在所述六个21天周期之后完全缓解。

25. 根据权利要求20至24中任一项所述的方法, 其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后完全缓解。

26. 根据权利要求24或权利要求25所述的方法, 其中所述完全缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更久。

27. 根据权利要求20至26中任一项所述的方法, 其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约87%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后客观缓解。

28. 根据权利要求20至26中任一项所述的方法, 其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约70%、至少约75%、至少约78%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后客观缓解。

29. 根据权利要求20至28中任一项所述的方法, 其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后的维持阶段期间进一步施用所述维奈托克或其药用盐以及所述奥滨尤妥珠单抗, 其中在所述维持阶段期间每天一次以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐, 并且其中在所述维持阶段期间每两个月一次以约1000mg的剂量静脉内施用所述奥滨尤妥珠单抗。

30. 根据权利要求29所述的方法, 其中在所述维持阶段期间施用所述维奈托克或其药用盐最多8个月。

31. 根据权利要求29或权利要求30所述的方法, 其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的所述维持阶段期间施用所述奥滨尤妥珠单抗。

32. 根据权利要求29至31中任一项所述的方法, 其中在所述维持阶段期间施用所述奥滨尤妥珠单抗最多24个月。

33. 根据权利要求29至32中任一项所述的方法, 其中在所述维持阶段期间依次施用所述维奈托克或其药用盐以及所述奥滨尤妥珠单抗。

34. 根据权利要求33所述的方法, 其中在所述维持阶段期间第2、4、6、8、10、12、14、16、

18、20、22及24个月中每个月第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用。

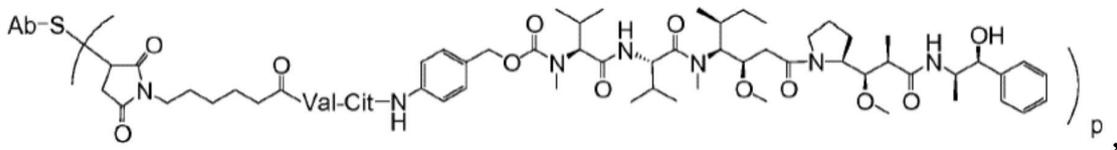
35. 根据权利要求1至3、权利要求6、或权利要求8至9中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

36. 根据权利要求1至3、权利要求6、或权利要求8至9中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。

37. 根据权利要求1至3、权利要求6、权利要求8至9、或权利要求35中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物为Iladatuzumab vedotin。

38. 一种治疗有此需要的人的滤泡性淋巴瘤 (FL) 的方法,所述方法包括向所述人施用有效量的:

(a) 约1.8mg/kg剂量的免疫缀合物,其中所述免疫缀合物包含式



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

其中p在1与8之间,

(b) 约800mg剂量的维奈托克或其药用盐,以及

(c) 约1000mg剂量的奥滨尤妥珠单抗。

39. 根据权利要求38所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后完全缓解。

40. 根据权利要求39所述的方法,其中所述完全缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更久。

41. 根据权利要求38至40中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约87%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后客观缓解。

42. 根据权利要求38至40中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约70%、至少约75%、至少约78%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后客观缓解。

43. 根据权利要求38至42中任一项所述的方法,其中施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗不在所述人中导致3级或更高级别的周围神经病。

44. 根据权利要求38至43中任一项所述的方法,其中施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗不在所述人中导致肿瘤溶解综合征。

45. 根据权利要求38至44中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗,导致约64%或更少的所述人中3级或4级不良事件。

46. 根据权利要求38至45中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗,导致约59%或更少的所述人中3级或4级不良事件。

47. 根据权利要求38至44中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗,导致约73%或更少的所述人中3级或4级不良事件。

48. 根据权利要求38至47中任一项所述的方法,其中p在3与4之间或2与5之间。

49. 根据权利要求38至48中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。

50. 根据权利要求38至49中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

51. 根据权利要求38至50中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物为泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq。

52. 根据权利要求51所述的方法,其中在诱导阶段期间施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗,任选地,其中所述诱导阶段包含至少六个21天周期。

53. 根据权利要求52所述的方法,其中

(i) 在第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq,在第一个21天周期的第1天至第21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且在第一个21天周期的第1天、第8天及第15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用所述奥滨尤妥珠单抗,并且

(ii) 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq,在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天至第21天中每一天以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用所述奥滨尤妥珠单抗。

54. 根据权利要求52或权利要求53所述的方法,其中在所述诱导阶段期间依次施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗。

55. 根据权利要求54所述的方法,其中

(i) 在第一个21天周期的第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用,并且所述奥滨尤妥珠单抗于所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq之前施用;并且在第一

个21天周期的第8天及第15天,所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用;并且

(ii) 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用,并且所述奥滨尤妥珠单抗在所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。

56. 根据权利要求52至55中任一项所述的方法,其中施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致所述人在所述六个21天周期之后完全缓解。

57. 根据权利要求52至56中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后完全缓解。

58. 根据权利要求56或权利要求57所述的方法,其中所述完全缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更久。

59. 根据权利要求52至58中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约87%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后客观缓解。

60. 根据权利要求52至58中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约70%、至少约75%、至少约78%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后客观缓解。

61. 根据权利要求52至60中任一项所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后的维持阶段期间进一步施用所述维奈托克或其药用盐以及所述奥滨尤妥珠单抗,其中在所述维持阶段期间每天一次以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且其中在所述维持阶段期间每两个月一次以约1000mg的剂量静脉内施用所述奥滨尤妥珠单抗。

62. 根据权利要求61所述的方法,其中在所述维持阶段期间施用所述维奈托克或其药用盐最多8个月。

63. 根据权利要求61或权利要求62所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的所述维持阶段期间施用所述奥滨尤妥珠单抗。

64. 根据权利要求61至63中任一项所述的方法,其中在所述维持阶段期间施用所述奥滨尤妥珠单抗最多24个月。

65. 根据权利要求61至64中任一项所述的方法,其中在所述维持阶段期间依次施用所述维奈托克或其药用盐以及所述奥滨尤妥珠单抗。

66. 根据权利要求65所述的方法,其中在所述维持阶段期间第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用。

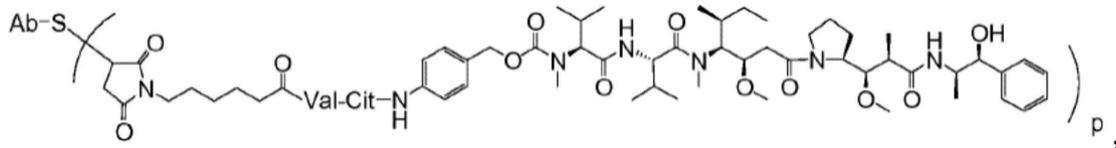
67. 根据权利要求38至49中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

68. 根据权利要求38至49中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。

69. 根据权利要求38至49或权利要求67中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物为Iladatuzumab vedotin。

70. 一种治疗有此需要的人的滤泡性淋巴瘤 (FL) 的方法,所述方法包括向所述人施用有效量的:

(a) 约1.8mg/kg剂量的免疫缀合物,其中所述免疫缀合物包含式



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

其中p在1与8之间,

(b) 约800mg剂量的维奈托克或其药用盐,以及

(c) 约1000mg剂量的奥滨尤妥珠单抗,

其中所述人在所述免疫缀合物、所述维奈托克以及所述奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后达到完全缓解 (CR)。

71. 根据权利要求70所述的方法,其中p在3与4之间或2与5之间。

72. 根据权利要求70或权利要求71所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后完全缓解。

73. 根据权利要求70至72中任一项所述的方法,其中所述完全缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更久。

74. 根据权利要求70至73中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约87%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后客观缓解。

75. 根据权利要求70至73中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约70%、至少约75%、至少约78%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后客观缓解。

76. 根据权利要求70至75中任一项所述的方法,其中施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗不在所述人中导致3级或更高级别的周围神经病。

77. 根据权利要求70至76中任一项所述的方法,其中施用所述免疫缀合物、所述维奈托

克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗不在所述人中导致肿瘤溶解综合征。

78. 根据权利要求70至77中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗,导致约64%或更少的所述人中3级或4级不良事件。

79. 根据权利要求70至78中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗,导致约59%或更少的所述人中3级或4级不良事件。

80. 根据权利要求70至77中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗,导致约73%或更少的所述人中3级或4级不良事件。

81. 根据权利要求70至80中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。

82. 根据权利要求70至81中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

83. 根据权利要求70至82中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物为泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq。

84. 根据权利要求83所述的方法,其中在诱导阶段期间施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗,任选地,其中所述诱导阶段包含至少六个21天周期。

85. 根据权利要求84所述的方法,其中

(i) 在第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq,在第一个21天周期的第1天至第21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且在第一个21天周期的第1天、第8天及第15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用所述奥滨尤妥珠单抗,并且

(ii) 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq,在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天至第21天中每一天以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用所述奥滨尤妥珠单抗。

86. 根据权利要求84或权利要求85所述的方法,其中在所述诱导阶段期间依次施用所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗。

87. 根据权利要求86所述的方法,其中

(i) 在第一个21天周期的第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用,并且所述奥滨尤妥珠单抗于所述泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq 之前施用;并且在第一个21天周期的第8天及第15天,所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用;并且

(ii) 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用,并且所述奥滨尤妥珠单抗在所述泊

洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。

88. 根据权利要求84至87中任一项所述的方法,其中施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致所述人在所述六个21天周期之后完全缓解。

89. 根据权利要求84至88中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后完全缓解。

90. 根据权利要求88或权利要求89所述的方法,其中所述完全缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更久。

91. 根据权利要求84至90中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约87%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后客观缓解。

92. 根据权利要求84至90中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约70%、至少约75%、至少约78%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后客观缓解。

93. 根据权利要求84至92中任一项所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后的维持阶段期间进一步施用所述维奈托克或其药用盐以及所述奥滨尤妥珠单抗,其中在所述维持阶段期间每天一次以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且其中在所述维持阶段期间每两个月一次以约1000mg的剂量静脉内施用所述奥滨尤妥珠单抗。

94. 根据权利要求93所述的方法,其中在所述维持阶段期间施用所述维奈托克或其药用盐最多8个月。

95. 根据权利要求93或权利要求94所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的所述维持阶段期间施用所述奥滨尤妥珠单抗。

96. 根据权利要求93至95中任一项所述的方法,其中在所述维持阶段期间施用所述奥滨尤妥珠单抗最多24个月。

97. 根据权利要求93至96中任一项所述的方法,其中在所述维持阶段期间依次施用所述维奈托克或其药用盐以及所述奥滨尤妥珠单抗。

98. 根据权利要求97所述的方法,其中在所述维持阶段期间第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用。

99. 根据权利要求70至81中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

100. 根据权利要求70至81中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。

101. 根据权利要求70至81或权利要求99中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物为Iladatuzumab vedotin。

102. 一种治疗有此需要的人的滤泡性淋巴瘤 (FL) 的方法, 所述方法包括在诱导阶段期间向所述人施用有效量的:

- (a) 约1.8mg/kg剂量的泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,
- (b) 约800mg剂量的维奈托克或其药用盐, 以及
- (c) 约1000mg剂量的奥滨尤妥珠单抗,

其中所述人在所述诱导阶段期间或之后达到完全缓解。

103. 根据权利要求102所述的方法, 其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述诱导阶段期间或之后完全缓解。

104. 根据权利要求102或权利要求103所述的方法, 其中所述完全缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更久。

105. 根据权利要求102至104中任一项所述的方法, 其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约87%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述诱导阶段期间或之后客观缓解。

106. 根据权利要求102至104中任一项所述的方法, 其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗导致至少约70%、至少约75%、至少约78%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述诱导阶段期间或之后客观缓解。

107. 根据权利要求102至106中任一项所述的方法, 其中施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗不在所述人中导致3级或更高级别的周围神经病。

108. 根据权利要求102至107中任一项所述的方法, 其中施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗不在所述人中导致肿瘤溶解综合征。

109. 根据权利要求102至108中任一项所述的方法, 其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗, 导致约64%或更少的所述人中3级或4级不良事件。

110. 根据权利要求102至109中任一项所述的方法, 其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗, 导致约59%或更少的所述人中3级或4级不良事件。

111. 根据权利要求102至108中任一项所述的方法, 其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗, 导致约73%或更少的所述人中3级或4级不良事件。

112. 根据权利要求102至111中任一项所述的方法, 其中所述诱导阶段包含至少六个21天周期。

113. 根据权利要求112所述的方法, 其中

(i) 在第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq, 在第一个21天周期的第1天至第21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用

所述维奈托克或其药用盐,并且在第一个21天周期的第1天、第8天及第15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用所述奥滨尤妥珠单抗,并且

(ii) 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天至第21天中每一天以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用所述奥滨尤妥珠单抗。

114. 根据权利要求102至113中任一项所述的方法,其中在所述诱导阶段期间依次施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述奥滨尤妥珠单抗。

115. 根据权利要求114所述的方法,其中

(i) 在第一个21天周期的第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用,并且所述奥滨尤妥珠单抗于所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用;并且在第一个21天周期的第8天及第15天,所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用;并且

(ii) 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用,并且所述奥滨尤妥珠单抗在所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。

116. 根据权利要求112至115中任一项所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后的维持阶段期间进一步施用所述维奈托克或其药用盐以及所述奥滨尤妥珠单抗,其中在所述维持阶段期间每天一次以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且其中在所述维持阶段期间每两个月一次以约1000mg的剂量静脉内施用所述奥滨尤妥珠单抗。

117. 根据权利要求116所述的方法,其中在所述维持阶段期间施用所述维奈托克或其药用盐最多8个月。

118. 根据权利要求116或权利要求117所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的所述维持阶段期间施用所述奥滨尤妥珠单抗。

119. 根据权利要求116至118中任一项所述的方法,其中在所述维持阶段期间施用所述奥滨尤妥珠单抗最多24个月。

120. 根据权利要求116至119中任一项所述的方法,其中在所述维持阶段期间依次施用所述维奈托克或其药用盐以及所述奥滨尤妥珠单抗。

121. 根据权利要求120所述的方法,其中在所述维持阶段期间第2、4、

6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述奥滨尤妥珠单抗之前施用。

122. 根据权利要求1至121中任一项所述的方法,其进一步包括施用针对肿瘤溶解综合征(TLS)的预防性治疗,其中所述针对肿瘤溶解综合征(TLS)的预防性治疗包括开始治疗之前的降尿酸剂及/或补水方案。

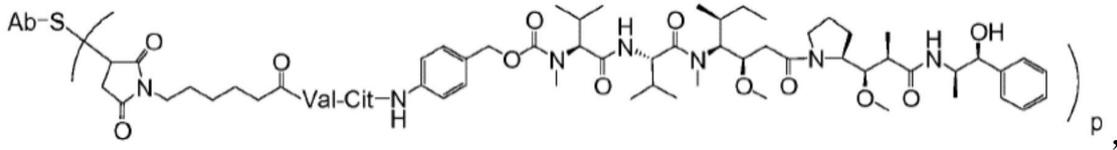
123. 根据权利要求122所述的方法,其中所述补水方案包括施用约2升至约3升/天的液体,其中所述液体在开始治疗之前约24小时至约48小时开始施用。

124. 根据权利要求123所述的方法,其中所述液体通过口服或静脉内施用。

125. 根据权利要求122至124中任一项所述的方法,其中所述降尿酸剂为别嘌呤醇。
126. 根据权利要求125所述的方法,其中在第一剂量的维奈托克或其药用盐之前约72小时开始以约300mg/天的剂量口服施用所述别嘌呤醇,并且其中别嘌呤醇的施用持续到施用所述第一剂量的维奈托克或其药用盐之后约3天至约7天之间。
127. 根据权利要求1至126中任一项所述的方法,其进一步包括如果发生3级或4级中性粒细胞减少症不良事件,则施用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。
128. 根据权利要求1至127中任一项所述的方法,其中所述人在开始治疗之前的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分为0、1或2。
129. 根据权利要求1至128中任一项所述的方法,其中所述FL对于针对FL的既往治疗为复发性或难治性。
130. 根据权利要求129所述的方法,其中所述针对FL的既往治疗包括包含抗CD20单克隆抗体的化学免疫疗法方案。
131. 根据权利要求1至130中任一项所述的方法,其中所述FL经组织学证明为CD20阳性。
132. 根据权利要求1至131中任一项所述的方法,其中所述FL为氟脱氧葡萄糖(FDG)-亲合FL。
133. 根据权利要求1至132中任一项所述的方法,其中所述FL为正电子发射断层扫描(PET)阳性FL。
134. 根据权利要求1至133中任一项所述的方法,其中所述人在治疗之前具有至少一个二维可量测的病变,其中通过计算机断层成像(CT)扫描或磁共振成像(MRI)测量的所述病变的最大尺寸为至少1.5厘米。
135. 根据权利要求1至134中任一项所述的方法,其中所述FL不是3b级FL。
136. 根据权利要求1至135中任一项所述的方法,其中所述人在治疗之前不具有大于1级的周围神经病。
137. 根据权利要求1至136中任一项所述的方法,其中所述FL在治疗之前的组织学分级为1、2或3a。
138. 根据权利要求1至137中任一项所述的方法,其中所述人在治疗之前患有伴有骨髓受累的FL。
139. 根据权利要求1至138中任一项所述的方法,其中所述人在治疗之前患有具有Ann Arbor分期为第1、2、3或4期的FL。
140. 根据权利要求1至139中任一项所述的方法,其中所述人在治疗之前患有具有滤泡性淋巴瘤国际预后指数(FLIPI)评分为0、1、2、3、4或5的FL。
141. 根据权利要求1至140中任一项所述的方法,其中所述人接受过至少一种针对FL的既往治疗。
142. 根据权利要求1至141中任一项所述的方法,其中所述人在治疗之前具有大于7厘米的巨块病变。
143. 根据权利要求1至142中任一项所述的方法,其中所述FL对于包含抗CD20剂的既往治疗为难治性。
144. 根据权利要求1至143中任一项所述的方法,其中所述FL在完成第一次针对FL的治

疗后24个月内进展。

145. 一种试剂盒,其包含免疫缀合物,所述免疫缀合物包含式

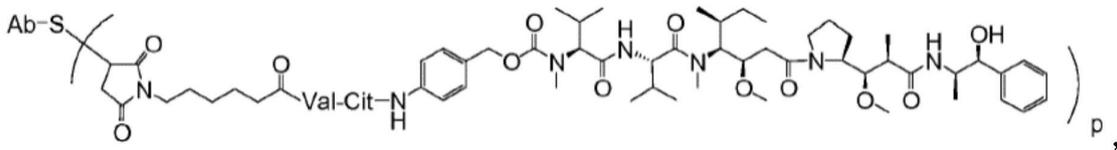


其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高度可变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且

其中p在1与8之间,

其用于根据权利要求1至144中任一项所述的方法,与选择性Bcl-2抑制剂或其药用盐以及抗CD20抗体组合以治疗有此需要的患有滤泡性淋巴瘤(FL)的人。

146. 一种试剂盒,其包含免疫缀合物,所述免疫缀合物包含式



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

其中p在1与8之间,

其用于根据权利要求1至144中任一项所述的方法,与维奈托克或其药用盐以及奥滨尤妥珠单抗组合以治疗有此需要的患有滤泡性淋巴瘤(FL)的人。

147. 根据权利要求145或权利要求146所述的试剂盒,其中p在3与4之间或2与5之间。

148. 根据权利要求145至147中任一项所述的试剂盒,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。

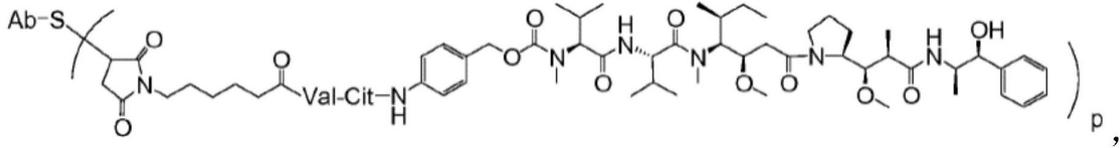
149. 根据权利要求145至148中任一项所述的试剂盒,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;

和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

150. 一种试剂盒,其包含泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,用于根据权利要求1至34、权利要求38至66、权利要求70至98或权利要求102至144中任一项所述的方法,与维奈托克或其药用盐以及奥滨尤妥珠单抗组合以治疗有此需要的患有滤泡性淋巴瘤(FL)的人。

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

(a) 免疫缀合物,其包含式



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

其中p在1与8之间,

(b)选择性Bcl-2抑制剂或其药用盐,以及

(c)抗CD20抗体,

其中所述人在施用所述免疫缀合物、所述选择性Bcl-2抑制剂或其药用盐、及所述抗CD20抗体期间或之后达到完全缓解(CR)。

152.根据权利要求151所述的方法,其中p在3与4之间或2与5之间。

153.根据权利要求151或权利要求152所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。

154.根据权利要求151至153中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

155.根据权利要求151至154中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq。

156.根据权利要求151至155中任一项所述的方法,其中所述选择性Bcl-2抑制剂为维奈托克或其药用盐。

157.根据权利要求156所述的方法,其中所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq以约1.8mg/kg的剂量施用,并且所述维奈托克或其药用盐以约800mg的剂量施用。

158.根据权利要求151至157中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为利妥昔单抗。

159.根据权利要求158所述的方法,其中所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq以约1.8mg/kg的剂量施用,所述维奈托克或其药用盐以约800mg的剂量施用,并且所述利妥昔单抗以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用。

160.根据权利要求159所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗施用期间或之后完全缓解。

161.根据权利要求159或权利要求160所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约35%、至少约38%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约

70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的最佳完全缓解率。

162. 根据权利要求159至161中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗施用期间或之后客观缓解。

163. 根据权利要求151至162中任一项所述的方法,其中所述完全缓解或所述客观缓解的持续时间为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。

164. 根据权利要求159至163中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗施用期间或之后最佳总缓解。

165. 根据权利要求159至164中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的六个月无进展生存率。

166. 根据权利要求159至165中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之后的疾病无进展生存期为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。

167. 根据权利要求159至166中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之后的生存期为至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更久。

168. 根据权利要求159至167中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致直径乘积的总和 (SPD) 与施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之前的SPD相比减小至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%或100%。

169. 根据权利要求159至168中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致约40%或更少、约37%或更少、约35%或更少、或约30%或更少的所述人严重不良事件。

170. 根据权利要求159至169中任一项所述的方法,其中在诱导阶段期间施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗,任选地,其中所述诱导阶段包含至少六个21天周期。

171. 根据权利要求170所述的方法,其中在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天至第21天中每一天以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗。

172. 根据权利要求170或权利要求171所述的方法,其中在所述诱导阶段期间依次施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗。

173. 根据权利要求172所述的方法,其中在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述利妥昔单抗之前施用,并且所述利妥昔单抗在所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。

174. 根据权利要求170至173中任一项所述的方法,其中施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在所述六个21天周期之后完全缓解。

175. 根据权利要求170至174中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后完全缓解。

176. 根据权利要求170至175中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约35%、至少约38%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的最佳完全缓解率。

177. 根据权利要求170至176中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后客观缓解。

178. 根据权利要求174至177中任一项所述的方法,其中所述完全缓解或所述客观缓解的持续时间为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。

179. 根据权利要求170至178中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后最佳总缓解。

180. 根据权利要求170至179中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的六个月无进展生存率。

181. 根据权利要求170至180中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之后的疾病无进展生存期为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。

182. 根据权利要求170至181中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之后的生存期为至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更久。

183. 根据权利要求170至182中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗所述六个21天周期后导致直径乘积的总和 (SPD) 与施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之前的SPD相比减小至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%或100%。

184. 根据权利要求170至183中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致约40%或更少、约37%或更少、约35%或更少、或约30%或更少的所述人在所述六个21天周期之后严重不良事件。

185. 根据权利要求170至184中任一项所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用所述维奈托克或其药用盐以及所述利妥昔单抗,其中在所述巩固阶段期间每天以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且其中在所述巩固阶段期间每两个月一次以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗。

186. 根据权利要求185所述的方法,其中在所述巩固阶段期间施用所述维奈托克或其药用盐和所述利妥昔单抗最多8个月。

187. 根据权利要求185或权利要求186所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的所述巩固阶段期间施用所述利妥昔单抗。

188. 根据权利要求185至187中任一项所述的方法,其中在所述巩固阶段期间依次施用所述维奈托克或其药用盐以及所述利妥昔单抗。

189. 根据权利要求188所述的方法,其中在所述巩固阶段期间第2、4、6及8个月中每个月的第一天,所述维奈托克或其药用盐在所述利妥昔单抗之前施用。

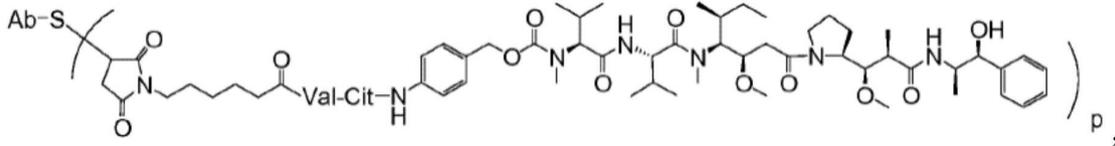
190. 根据权利要求151至153、权利要求156或权利要求158中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

191. 根据权利要求151至153、权利要求156或权利要求158中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。

192. 根据权利要求151至153、权利要求156、权利要求158或权利要求190中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物为Iladatuzumab vedotin。

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

(a) 约1.8mg/kg剂量的免疫缀合物,其中所述免疫缀合物包含式



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

其中p在1与8之间,

(b) 约800mg剂量的维奈托克或其药用盐,以及

(c) 约375mg/m<sup>2</sup>剂量的利妥昔单抗。

194. 根据权利要求193所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗施用期间或之后完全缓解。

195. 根据权利要求193或权利要求194所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约35%、至少约38%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的最佳完全缓解率。

196. 根据权利要求193至195中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗施用期间或之后客观缓解。

197. 根据权利要求194至196中任一项所述的方法,其中所述完全缓解或所述客观缓解的持续时间为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。

198. 根据权利要求193至197中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合

物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗施用期间或之后最佳总缓解。

199. 根据权利要求193至198中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的六个月无进展生存率。

200. 根据权利要求193至199中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之后的疾病无进展生存期为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。

201. 根据权利要求193至200中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之后的生存期为至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更久。

202. 根据权利要求193至201中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致直径乘积的总和 (SPD) 与施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之前的SPD相比减小至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%或100%。

203. 根据权利要求193至202中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致约40%或更少、约37%或更少、约35%或更少、或约30%或更少的所述人严重不良事件。

204. 根据权利要求193至203中任一项所述的方法,其中p在3与4之间或2与5之间。

205. 根据权利要求193至204中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:(i) 重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。

206. 根据权利要求193至205中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:(i) 重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

207. 根据权利要求193至206中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq。

208. 根据权利要求207所述的方法,其中在诱导阶段期间施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗,任选地,其中所述诱导阶段包含至少六个21天周期。

209. 根据权利要求208所述的方法,其中在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期

的第1天至第21天中每一天以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗。

210. 根据权利要求208或权利要求209所述的方法,其中在所述诱导阶段期间依次施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗。

211. 根据权利要求210所述的方法,其中在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述利妥昔单抗之前施用,并且所述利妥昔单抗在所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。

212. 根据权利要求208至211中任一项所述的方法,其中施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在所述六个21天周期之后完全缓解。

213. 根据权利要求208至212中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后完全缓解。

214. 根据权利要求208至213中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约35%、至少约38%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的最佳完全缓解率。

215. 根据权利要求208至214中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后客观缓解。

216. 根据权利要求212至215中任一项所述的方法,其中所述完全缓解或所述客观缓解的持续时间为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。

217. 根据权利要求208至216中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后最佳总缓解。

218. 根据权利要求208至217中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的六个月无进展生存率。

219. 根据权利要求208至218中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述泊洛妥珠单

抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之后的疾病无进展生存期为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。

220. 根据权利要求208至219中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之后的生存期为至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更久。

221. 根据权利要求208至220中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗所述六个21天周期后导致直径乘积的总和 (SPD) 与施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之前的SPD相比减小至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%或100%。

222. 根据权利要求208至221中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致约40%或更少、约37%或更少、约35%或更少、或约30%或更少的所述人在所述21天周期之后严重不良事件。

223. 根据权利要求208至222中任一项所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用所述维奈托克或其药用盐以及所述利妥昔单抗,其中在所述巩固阶段期间每天以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且其中在所述巩固阶段期间每两个月一次以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗。

224. 根据权利要求223所述的方法,其中在所述巩固阶段期间施用所述维奈托克或其药用盐和所述利妥昔单抗最多8个月。

225. 根据权利要求223或权利要求224所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的所述巩固阶段期间施用所述利妥昔单抗。

226. 根据权利要求223至225中任一项所述的方法,其中在所述巩固阶段期间依次施用所述维奈托克或其药用盐以及所述利妥昔单抗。

227. 根据权利要求226所述的方法,其中在所述巩固阶段期间第2、4、6及8个月中每个月第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述利妥昔单抗之前施用。

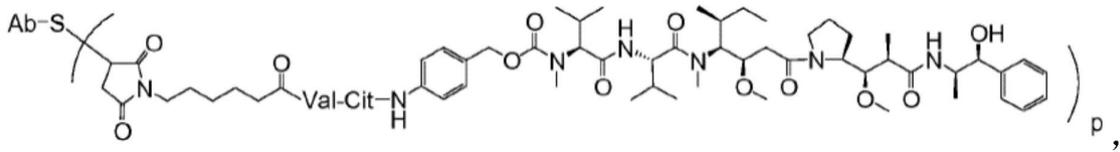
228. 根据权利要求193至205中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

229. 根据权利要求193至205中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。

230. 根据权利要求193至205或权利要求228中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物为Iladatuzumab vedotin。

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

(a) 约1.8mg/kg剂量的免疫缀合物,其中所述免疫缀合物包含式



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

其中p在1与8之间,

(b)约800mg剂量的维奈托克或其药用盐,以及

(c)约375mg/m<sup>2</sup>剂量的利妥昔单抗,

其中所述人在所述免疫缀合物、所述维奈托克以及所述利妥昔单抗施用期间或之后达到完全缓解(CR)。

232.根据权利要求231所述的方法,其中p在3与4之间或2与5之间。

233.根据权利要求231或权利要求232所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗施用期间或之后完全缓解。

234.根据权利要求231至233中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约35%、至少约38%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的最佳完全缓解率。

235.根据权利要求231至234中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗施用期间或之后客观缓解。

236.根据权利要求231至235中任一项所述的方法,其中所述完全缓解或所述客观缓解的持续时间为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。

237.根据权利要求231至236中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗施用期间或之后最佳总缓解。

238.根据权利要求231至237中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合

物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的六个月无进展生存率。

239. 根据权利要求231至238中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之后的疾病无进展生存期为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。

240. 根据权利要求231至239中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之后的生存期为至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更久。

241. 根据权利要求231至240中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致直径乘积的总和 (SPD) 与施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之前的SPD相比减小至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%或100%。

242. 根据权利要求231至241中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述免疫缀合物、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致约40%或更少、约37%或更少、约35%或更少、或约30%或更少的所述人严重不良事件。

243. 根据权利要求231至242中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:(i) 重链可变结构域 (VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii) 轻链可变结构域 (VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。

244. 根据权利要求231至243中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:(i) 重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii) 轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

245. 根据权利要求231至244中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq。

246. 根据权利要求245所述的方法,其中在诱导阶段期间施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗,任选地,其中所述诱导阶段包含至少六个21天周期。

247. 根据权利要求246所述的方法,其中在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天至第21天中每一天以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗。

248. 根据权利要求246或权利要求247所述的方法,其中在所述诱导阶段期间依次施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗。

249. 根据权利要求248所述的方法,其中在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及

第六个21天周期中每一个周期的第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述利妥昔单抗之前施用,并且所述利妥昔单抗在所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。

250. 根据权利要求246至249中任一项所述的方法,其中施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在所述六个21天周期之后完全缓解。

251. 根据权利要求246至250中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后完全缓解。

252. 根据权利要求246至251中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约35%、至少约38%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的最佳完全缓解率。

253. 根据权利要求246至252中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后客观缓解。

254. 根据权利要求250至253中任一项所述的方法,其中所述完全缓解或所述客观缓解的持续时间为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。

255. 根据权利要求246至254中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述六个21天周期之后最佳总缓解。

256. 根据权利要求246至255中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的六个月无进展生存率。

257. 根据权利要求246至256中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之后的疾病无进展生存期为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。

258. 根据权利要求246至257中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在施用所述

泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之后的生存期为至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更久。

259. 根据权利要求246至258中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗所述六个21天周期后导致直径乘积的总和 (SPD) 与施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之前的SPD相比减小至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%或100%。

260. 根据权利要求246至259中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致约40%或更少、约37%或更少、约35%或更少、或约30%或更少的所述人在所述六个21天周期之后严重不良事件。

261. 根据权利要求246至260中任一项所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用所述维奈托克或其药用盐以及所述利妥昔单抗,其中在所述巩固阶段期间每天以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且其中在所述巩固阶段期间每两个月一次以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗。

262. 根据权利要求261所述的方法,其中在所述巩固阶段期间施用所述维奈托克或其药用盐和所述利妥昔单抗最多8个月。

263. 根据权利要求261或权利要求262所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的所述巩固阶段期间施用所述利妥昔单抗。

264. 根据权利要求261至263中任一项所述的方法,其中在所述巩固阶段期间依次施用所述维奈托克或其药用盐以及所述利妥昔单抗。

265. 根据权利要求264所述的方法,其中在所述巩固阶段期间第2、4、6及8个月中每个月的第一天,所述维奈托克或其药用盐在所述利妥昔单抗之前施用。

266. 根据权利要求231至243中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

267. 根据权利要求231至243中任一项所述的方法,其中所述抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。

268. 根据权利要求231至243或权利要求266中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物为Iladatuzumab vedotin。

269. 一种治疗有此需要的人的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括在诱导阶段期间向所述人施用有效量的:

- (a) 约1.8mg/kg剂量的泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,
- (b) 约800mg剂量的维奈托克或其药用盐,以及
- (c) 约375mg/m<sup>2</sup>剂量的利妥昔单抗,

其中所述人在所述诱导阶段期间或之后达到完全缓解。

270. 根据权利要求269所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少

约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述诱导阶段期间或之后完全缓解。

271. 根据权利要求269或权利要求270所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约35%、至少约38%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的最佳完全缓解率。

272. 根据权利要求269至271中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述诱导阶段期间或之后客观缓解。

273. 根据权利要求269至272中任一项所述的方法,其中所述完全缓解或所述客观缓解的持续时间为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。

274. 根据权利要求269至273中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的所述人在所述诱导阶段期间或之后最佳总缓解。

275. 根据权利要求269至274中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的六个月无进展生存率。

276. 根据权利要求269至275中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之后的疾病无进展生存期为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。

277. 根据权利要求269至276中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致所述人在施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之后的生存期为至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更久。

278. 根据权利要求269至277中任一项所述的方法,其中向所述人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致直径乘积的总和(SPD)与施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗之前的SPD相比减小至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%或100%。

279. 根据权利要求269至278中任一项所述的方法,其中向多个人施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗导致约40%或更少、约37%或更少、约35%或更少、或约30%或更少的所述人严重不良事件。

280. 根据权利要求269至279中任一项所述的方法,其中所述诱导阶段包含至少六个21天周期。

281. 根据权利要求280所述的方法,其中在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天至第21天中每一天以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗。

282. 根据权利要求269至281中任一项所述的方法,其中在所述诱导阶段期间依次施用所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、所述维奈托克或其药用盐、以及所述利妥昔单抗。

283. 根据权利要求282所述的方法,其中在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述利妥昔单抗之前施用,并且所述利妥昔单抗在所述泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。

284. 根据权利要求280至283中任一项所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用所述维奈托克或其药用盐以及所述利妥昔单抗,其中在所述巩固阶段期间每天以约800mg的剂量口服施用所述维奈托克或其药用盐,并且其中在所述巩固阶段期间每两个月一次以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用所述利妥昔单抗。

285. 根据权利要求284所述的方法,其中在所述巩固阶段期间施用所述维奈托克或其药用盐和所述利妥昔单抗最多8个月。

286. 根据权利要求284或权利要求285所述的方法,其中在所述诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的所述巩固阶段期间施用所述利妥昔单抗。

287. 根据权利要求284至286中任一项所述的方法,其中在所述巩固阶段期间依次施用所述维奈托克或其药用盐以及所述利妥昔单抗。

288. 根据权利要求287所述的方法,其中在所述巩固阶段期间第2、4、6及8个月中每个月的第1天,所述维奈托克或其药用盐在所述利妥昔单抗之前施用。

289. 根据权利要求151至288中任一项所述的方法,其进一步包括施用针对肿瘤溶解综合征(TLS)的预防性治疗,其中所述针对肿瘤溶解综合征(TLS)的预防性治疗包括开始治疗之前的降尿酸剂及/或补水方案。

290. 根据权利要求289所述的方法,其中所述补水方案包括每天施用药液约2升至约3升的液体,其中所述液体在开始治疗之前约24小时至约48小时开始施用。

291. 根据权利要求290所述的方法,其中所述液体通过口服或静脉内施用。

292. 根据权利要求289至291中任一项所述的方法,其中所述降尿酸剂为别嘌呤醇。

293. 根据权利要求292所述的方法,其中在第一剂量的维奈托克或其药用盐之前约72小时开始以约300mg/天的剂量口服施用所述别嘌呤醇,并且其中别嘌呤醇的施用持续到施用所述第一剂量的维奈托克或其药用盐之后约3天至约7天之间。

294. 根据权利要求151至293中任一项所述的方法,其进一步包括如果发生3级或4级中

性粒细胞减少症不良事件,则施用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。

295. 根据权利要求151至294中任一项所述的方法,其进一步包括如果发生3级或4级血小板减少症不良事件,则施用血小板输注。

296. 根据权利要求151至295中任一项所述的方法,其中所述人的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分为0、1或2。

297. 根据权利要求151至296中任一项所述的方法,其中所述DLBCL对于针对DLBCL的既往治疗为复发性或难治性。

298. 根据权利要求297所述的方法,其中所述针对DLBCL的既往治疗包括包含抗CD20单克隆抗体的化学免疫疗法方案。

299. 根据权利要求151至298中任一项所述的方法,其中所述DLBCL经组织学证明为CD20阳性。

300. 根据权利要求151至299中任一项所述的方法,其中所述DLBCL为氟脱氧葡萄糖(FDG)-亲合DLBCL。

301. 根据权利要求151至300中任一项所述的方法,其中所述DLBCL为正电子发射断层扫描(PET)阳性DLBCL。

302. 根据权利要求151至301中任一项所述的方法,其中所述人在治疗之前具有至少一个二维可量测的病变,其中通过计算机断层成像(CT)扫描或磁共振成像(MRI)测量的所述病变的最大尺寸为至少1.5厘米。

303. 根据权利要求151至302中任一项所述的方法,其中所述人没有无痛疾病转变为DLBCL的病史。

304. 根据权利要求151至303中任一项所述的方法,其中所述人在治疗之前不具有大于1级的周围神经病。

305. 根据权利要求151至304中任一项所述的方法,其中所述人在治疗之前患有具有Ann Arbor分期为第1、2、3或4期的DLBCL。

306. 根据权利要求151至305中任一项所述的方法,其中所述人在治疗之前患有具有国际预后指数(IPI)评分为0、1、2、3、4或5的DLBCL。

307. 根据权利要求151至306中任一项所述的方法,其中所述人接受过至少一种针对DLBCL的既往治疗。

308. 根据权利要求307所述的方法,其中所述针对DLBCL的既往治疗包含针对DLBCL的嵌合抗原受体(CAR)T细胞治疗。

309. 根据权利要求151至308中任一项所述的方法,其中所述人在治疗之前具有7厘米或更大的巨块病变。

310. 根据权利要求151至309中任一项所述的方法,其中所述人患有结外疾病。

311. 根据权利要求151至310中任一项所述的方法,其中所述DLBCL对于包含抗CD20剂的既往治疗为难治性。

312. 根据权利要求151至311中任一项所述的方法,其中所述DLBCL在向所述人施用针对DLBCL的最后一次既往治疗之后约6个月内无缓解、进展或复发。

313. 根据权利要求151至312中任一项所述的方法,其中所述DLBCL在向所述人施用针对DLBCL的首次既往治疗之后约6个月内无缓解、进展或复发。

314. 根据权利要求151至313中任一项所述的方法,其中所述人患有起源细胞为活化B细胞(ABC)的DLBCL。

315. 根据权利要求151至313中任一项所述的方法,其中所述人患有起源细胞为生发中心B细胞(GCB)的DLBCL。

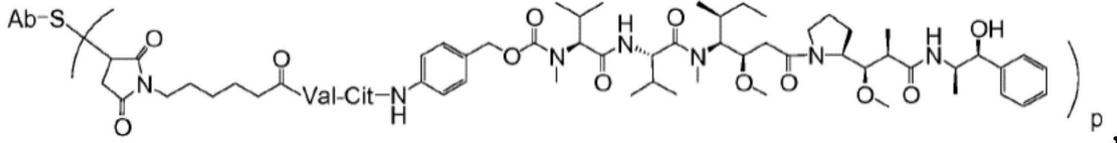
316. 根据权利要求151至313中任一项所述的方法,其中所述DLBCL为BCL2阳性DLBCL。

317. 根据权利要求151至313中任一项所述的方法,其中所述DLBCL为BCL2阴性DLBCL。

318. 根据权利要求151至313中任一项所述的方法,其中所述DLBCL为双表达DLBCL。

319. 根据权利要求151至313中任一项所述的方法,其中所述DLBCL不是双表达DLBCL。

320. 一种试剂盒,其包含免疫缀合物,所述免疫缀合物包含式

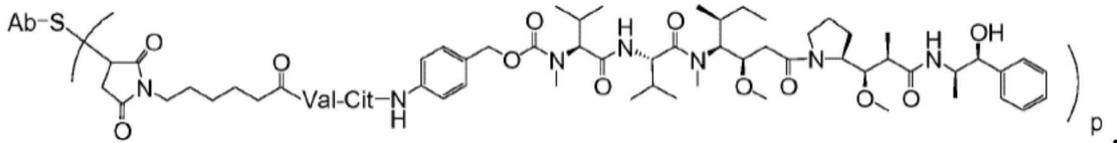


其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高度可变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且

其中p在1与8之间,

其用于根据权利要求151至319中任一项所述的方法,与选择性Bcl-2抑制剂或其药用盐以及抗CD20抗体组合以治疗有此需要的患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的人。

321. 一种试剂盒,其包含免疫缀合物,所述免疫缀合物包含式



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

其中p在1与8之间,

其用于根据权利要求151至319中任一项所述的方法,与维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗组合以治疗有此需要的患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的人。

322. 根据权利要求320或权利要求321所述的试剂盒,其中p在3与4之间或2与5之间。

323. 根据权利要求320至322中任一项所述的试剂盒,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。

324. 根据权利要求320至323中任一项所述的试剂盒,其中所述抗CD79b抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

325. 一种试剂盒,其包含泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,用于根据权利要求151至189、权

利要求193至227、权利要求231至265或权利要求269至319中任一项所述的方法,与维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗组合以治疗有此需要的患有弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的人。

## 使用抗CD79b免疫缀合物的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年4月24日提交的美国临时申请63/015,447、2020年5月13日提交的美国临时申请63/024,322、2020年6月10日提交的美国临时申请63/037,591、2020年11月2日提交的美国临时申请63/108,806和2020年12月2日提交的美国临时申请63/120,684的权益,这些临时申请各自通过引用整体并入本文。

[0003] 以ASCII文本文件提交序列列表

[0004] 以下提交的以ASCII文本文件的内容通过引用整体并入本文:序列列表的计算机可读格式(CRF)(文件名:146392050840SEQLIST.TXT,记录日期:2021年4月20日,大小:63KB)。

### 技术领域

[0005] 本公开涉及通过组合施用包含抗CD79b抗体的免疫缀合物与Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)和抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)来治疗B细胞增生性疾病(例如滤泡性淋巴瘤(FL)和弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))的方法。

### 背景技术

[0006] 非霍奇金淋巴瘤(NHL)是成年人中最常见的血液系统恶性肿瘤。NHL最常源自B细胞。这包括B细胞淋巴瘤的一系列不同的亚型,其大致分为惰性淋巴瘤及侵袭性淋巴瘤,每种都具有独特特征。

[0007] 滤泡性淋巴瘤(FL)是惰性B细胞淋巴瘤的最常见亚型,并且FL占有所有新诊断的B细胞淋巴瘤病例的约22%(Armitage et al.(1998)“New approach to classifying non-Hodgkin’s lymphomas:clinical features of the major histologic subtypes.Non-Hodgkin’s Lymphoma Classification Project.”J Clin Oncol.16:2780-95)。大约90%的病例发生t(14:18)易位,这使BCL2与IgH基因座并列,并导致Bcl-2的表达失调。FL仍然是目前可用疗法无法治愈的疾病。将利妥昔单抗(抗CD20单克隆抗体)添加到常用的诱导化疗中,包括CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松龙或泼尼松)、CVP(环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)、氟达拉滨或苯达莫司汀(Zelenetz等人(2014)“Non-Hodgkin’s lymphoma, Version 2.2014.”J Natl Compr Canc Netw.12:916-46;Dreyling et al.(2014)“Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma:ESMO clinical recommendations for diagnosis,treatment and follow-up.”Ann Oncol.25:iii76-82),随后进行利妥昔单抗维持疗法,导致延长的缓解和改善的患者结果(Salles et al.(2013)“Updated 6year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy.”Blood.Abstract 509)。然而,尽管使用化学免疫疗法作为一线治疗取得了显著治疗进展,但大多数患者最终仍复发。复发的特征在于难治性增加并且对后续治疗线的缓解持续时间减少。因此,FL仍然是具有未得到满足的迫切的医疗需求的疾病。

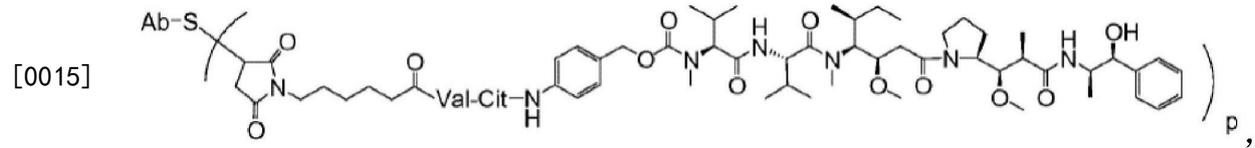
[0008] 弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的侵袭性NHL;其占每年诊断的全部NHL的



缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更久。在一些实施例中，向多个人施用泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及奥妥珠单抗导致至少约87%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及奥妥珠单抗施用期间或之后客观缓解。在一些实施例中，向多个人施用泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及奥妥珠单抗导致至少约70%、至少约75%、至少约78%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及奥妥珠单抗施用期间或之后客观缓解。在一些实施例中，施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗未在人中导致3级或更高级别的周围神经病。在一些实施例中，施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗未在人中导致肿瘤溶解综合征。在一些实施例中，向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗，导致约64%或更少的人中3级或4级不良事件。在一些实施例中，向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗，导致约59%或更少的人中3级或4级不良事件。在一些实施例中，向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗，导致约73%或更少的人中3级或4级不良事件。在一些实施例中，在诱导阶段期间施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗，任选地，其中该诱导阶段包括至少六个21天周期。在一些实施例中，(i) 在第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq，在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐，并且在第一个21天周期的第1、8及15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗，以及(ii) 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq，在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐，并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中，在诱导阶段期间依次施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中，(i) 在第一个21天周期的第1天，施用维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠单抗之前，并且奥滨尤妥珠单抗在泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用；并且在第一个21天周期的第8天及第15天，维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠单抗之前施用；以及(ii) 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天，维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠单抗之前施用，并且该奥滨尤妥珠单抗在泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。在一些实施例中，施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗使得在六个21天周期之后在该人中出现完全缓解。在一些实施例中，向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后完全缓解。在一些实施例中，完全缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更久。在一些实施例中，向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约87%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后在客观缓解。在一些实施例中，向多个人施

用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约70%、至少约75%、至少约78%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后客观缓解。在一些实施例中，在诱导阶段的第六个21天周期之后的维持阶段期间施用维奈托克或其药用盐以及奥滨尤妥珠单抗，其中在该维持阶段期间每天一次以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐，并且其中在该维持阶段期间每两个月一次以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中，在维持阶段期间施用维奈托克或其药用盐最多8个月。在一些实施例中，在诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的维持阶段期间施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中，在维持阶段期间施用奥妥珠单抗最多24个月。在一些实施例中，在维持阶段期间依次施用维奈托克或其药用盐以及奥妥珠单抗。在一些实施例中，在维持阶段期间的第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第1天，维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠单抗之前施用。在一些实施例中，抗CD79b抗体包含：重链，其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列；和轻链，其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中，抗CD79b抗体包含：重链，其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列；和轻链，其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。在一些实施例中，免疫缀合物为Iladatuzumab vedotin。

[0014] 在另一方面，本文提供用于治疗有此需要的人的滤泡性淋巴瘤 (FL) 的方法，该方法包括向该人施用有效量的：(a) 约1.8mg/kg剂量的免疫缀合物，其中该免疫缀合物包含式

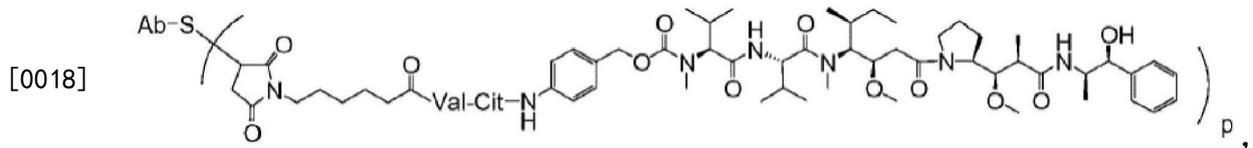


[0016] 其中Ab为抗CD79b抗体，其包含：(i) 高变区-H1 (HVR-H1)，其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列；(ii) HVR-H2，其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列；(iii) HVR-H3，其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列；(iv) HVR-L1，其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列；(v) HVR-L2，其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列；以及(vi) HVR-L3，其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列，并且其中p在1与8之间，(b) 约800mg的剂量的维奈托克或其药用盐，以及(c) 约1000mg的剂量的奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中，向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后完全缓解。在一些实施例中，完全缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更久。在一些实施例中，向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约87%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后客观缓解。在一些实施例中，向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约70%、至少约75%、至少约78%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后客观缓解。在一些实施例中，施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗未在人中导致3级或更高级别的周围神经病。在一些实施例中，施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗未在人中导致肿瘤溶解综

合征。在一些实施例中，向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗，导致约64%或更少的人中3级或4级不良事件。在一些实施例中，向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗，导致约59%或更少的人中3级或4级不良事件。在一些实施例中，向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗，导致约73%或更少的人中3级或4级不良事件。在一些实施例中，p在3与4之间或在2与5之间。在一些实施例中，抗CD79b抗体包含：(i) 重链可变域 (VH)，其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列，以及(ii) 轻链可变域 (VL)，其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中，抗CD79b抗体包含(i) 重链，其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列，和(ii) 轻链，其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中，免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq。在一些实施例中，在诱导阶段期间施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗，任选地，其中该诱导阶段包括至少六个21天周期。在一些实施例中，(i) 在第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq，在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐，并且在第一个21天周期的第1、8及15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗，以及(ii) 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq，在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐，并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中，在诱导阶段期间依次施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中，(i) 在第一个21天周期的第1天，施用维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠单抗之前，并且奥滨尤妥珠单抗在泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用；并且在第一个21天周期的第8天及第15天，维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠单抗之前施用；以及(ii) 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天，维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠单抗之前施用，并且该奥滨尤妥珠单抗在泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。在一些实施例中，施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗使得在六个21天周期之后在该人中出现完全缓解。在一些实施例中，向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后完全缓解。在一些实施例中，完全缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更久。在一些实施例中，向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约87%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后在客观缓解。在一些实施例中，向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约70%、至少约75%、至少约78%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后客观缓解。在一些实施例中，在诱导阶段的第六个21天周期之后的维持阶段期间施用维奈托克或其药用盐以及奥滨尤妥珠单抗，其中在该维持阶段期间每天一次以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐，并且其中在该维持阶段期间每两个月一次以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。在一

些实施例中,在维持阶段期间施用维奈托克或其药用盐最多8个月。在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的维持阶段期间施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,在维持阶段期间施用奥妥珠单抗最多24个月。在一些实施例中,在维持阶段期间依次施用维奈托克或其药用盐以及奥妥珠单抗。在一些实施例中,在维持阶段期间的第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第1天,维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠单抗之前施用。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为Iladatuzumab vedotin。

[0017] 在另一方面,本文提供用于治疗有此需要的人的滤泡性淋巴瘤(FL)的方法,该方法包括向该人施用有效量的:(a)约1.8mg/kg的剂量的免疫缀合物,其中该免疫缀合物包含式



[0019] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,(b)约800mg的剂量的维奈托克或其药用盐,以及(c)约1000mg的剂量的奥滨尤妥珠单抗,其中该人在免疫缀合物、维奈托克、以及奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后达到完全缓解(CR)。在一些实施例中,p在3与4之间或在2与5之间。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后完全缓解。在一些实施例中,完全缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更久。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约87%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后客观缓解。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约70%、至少约75%、至少约78%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗施用期间或之后客观缓解。在一些实施例中,施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗未在入中导致3级或更高级别的周围神经病。在一些实施例中,施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗未在入中导致肿瘤溶解综合征。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗,导致约64%或更少的人中3级或4级不良事件。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗,导致约59%或更少的人中3级或4级不良事件。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗,导致约73%或更少的人中3

级或4级不良事件。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链可变域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,以及(ii)轻链可变域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列,和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq。在一些实施例中,在诱导阶段期间施用泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗,任选地,其中该诱导阶段包括至少六个21天周期。在一些实施例中,(i)在第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq,在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐,并且在第一个21天周期的第1、8及15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗,以及(ii)在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq,在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,在诱导阶段期间依次施用泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,(i)在第一个21天周期的第1天,施用维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠单抗之前,并且奥滨尤妥珠单抗在泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq 之前施用;并且在第一个21天周期的第8天及第15天,维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠单抗之前施用;以及(ii)在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天,维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠单抗之前施用,并且该奥滨尤妥珠单抗在泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq 之前施用。在一些实施例中,施用泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗使得在六个21天周期之后在该人中出现完全缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后完全缓解。在一些实施例中,完全缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更久。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约87%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后在客观缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约70%、至少约75%、至少约78%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后客观缓解。在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后的维持阶段期间施用维奈托克或其药用盐以及奥滨尤妥珠单抗,其中在该维持阶段期间每天一次以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐,并且其中在该维持阶段期间每两个月一次以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,在维持阶段期间施用维奈托克或其药用盐最多8个月。在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的维持阶段期间施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,在维持阶段期间施用奥妥珠单抗最多24个月。在一些实施例中,在维持阶段期间依次施用维奈托克或其药用盐以及奥妥珠单抗。在一些实施例中,在维持阶段期间的第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第

1天,维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠单抗之前施用。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为Iladatuzumab vedotin。

[0020] 在另一方面,本文提供用于治疗有此需要的人的滤泡性淋巴瘤(FL)的方法,该方法包括在诱导阶段期间向该人施用有效量的:(a)约1.8mg/kg的剂量的泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,(b)约800mg的剂量的维奈托克或其药用盐,以及(c)约1000mg的剂量的奥滨尤妥珠单抗,其中该人在诱导阶段期间或之后达到完全缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在诱导阶段期间或之后完全缓解。在一些实施例中,完全缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更久。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约87%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在诱导阶段期间或之后客观缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗导致至少约70%、至少约75%、至少约78%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在诱导阶段或之后客观缓解。在一些实施例中,施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗未在人中导致3级或更高级别的周围神经病。在一些实施例中,施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗未在人中导致肿瘤溶解综合征。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗,导致约64%或更少的人中3级或4级不良事件。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗,导致约59%或更少的人中3级或4级不良事件。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗,导致约73%或更少的人中3级或4级不良事件。在一些实施例中,诱导阶段包含至少六个21天周期。在一些实施例中,(i)在第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐,并且在第一个21天周期的第1、8及15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗,以及(ii)在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,在诱导阶段期间依次施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,(i)在第一个21天周期的第1天,施用维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠单抗之前,并且奥滨尤妥珠单抗在泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用;并且在第一个21天周期的第8天及第15天,维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠单抗之前施用;以及(ii)在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天,维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠

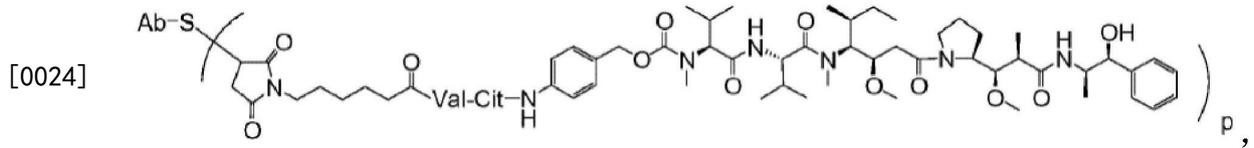
单抗之前施用,并且该奥滨尤妥珠单抗在泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后的维持阶段期间施用维奈托克或其药用盐以及奥滨尤妥珠单抗,其中在该维持阶段期间每天一次以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐,并且其中,在该维持阶段期间每两个月一次以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,在维持阶段期间施用维奈托克或其药用盐最多8个月。在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的维持阶段期间施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,在维持阶段期间施用奥妥珠单抗最多24个月。在一些实施例中,在维持阶段期间依次施用维奈托克或其药用盐以及奥妥珠单抗。在一些实施例中,在维持阶段期间的第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第1天,维奈托克或其药用盐在奥滨尤妥珠单抗之前施用。

[0021] 在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,该方法进一步包括施用针对肿瘤溶解综合征(TLS)的预防性治疗,其中该针对肿瘤溶解综合征(TLS)的预防性治疗包括开始治疗之前的降尿酸剂及/或补水方案。在一些实施例中,水分补充方案包括施用每天约2至约3升的液体,其中在开始治疗之前约24小时至约48小时开始施用该液体。在一些实施例中,液体为口服或静脉内施用。在一些实施例中,降尿酸剂为别嘌呤醇。在一些实施例中,在施用第一剂量的维奈托克或其药用盐之前约72小时开始以约300mg/天的剂量口服施用别嘌呤醇,并且其中,别嘌呤醇的施用持续到施用第一剂量的维奈托克或其药用盐之后约3天至约7天之间。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,该方法进一步包括,如果发生3级或4级中性粒细胞减少症不良事件,则施用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。

[0022] 在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,人在治疗开始之前的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分为0、1或2。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,FL为复发性的或对于针对FL的既往治疗为难治性的。在一些实施例中,针对FL的既往治疗包括包含抗CD20单克隆抗体的化学免疫疗法方案。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,FL在组织学上记录为呈CD20阳性。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,FL为氟脱氧葡萄糖(FDG)-avid FL。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,FL为正电子发射断层扫描(PET)阳性FL。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,人在治疗之前具有至少一个可二维测量的病灶,其中,通过计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)测量的病灶的最大尺寸为至少1.5厘米。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,FL不是3b级FL。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,人在治疗之前不具有级别高于1的周围神经病。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,FL在治疗之前的组织学级别为1、2或3a。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,人在治疗之前具有伴有骨髓受累的FL。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,人在治疗之前具有Ann Arbor分期为1、2、3或4的FL。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,人在治疗之前具有滤泡性淋巴瘤国际预后指数(FIPI)评分为0、1、2、3、4或5的FL。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,人已接受至少一种针对FL的既往治疗。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,人在治疗之前具有大于7厘米的巨块病变。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的

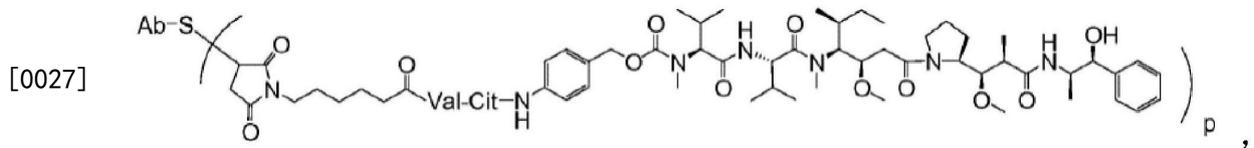
实施例中,FL对于包含抗CD20药剂的既往治疗为难治性的。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,FL在完成针对FL的第一次治疗后24个月内进展。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,在根据本文提供的方法进行治疗之前,该人具有用施用于该人的化学免疫疗法开始首次抗淋巴瘤治疗的约24小时内进展的FL。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,该人在根据本文提供的方法进行治疗之前具有用施用于该人的化学免疫疗法开始首次抗淋巴瘤治疗的约24小时内没有进展的FL。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,该人在根据本文提供的方法进行治疗之前已接受1或2系的抗淋巴瘤疗法。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,该人在根据本文提供的方法进行治疗之前已接受3或更多系的抗淋巴瘤疗法。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,该人在根据本文提供的方法进行治疗之前具有滤泡性淋巴瘤国际预后指数 (FLIPI) 评分为0至2的FL。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,该人在根据本文提供的方法进行治疗之前具有滤泡性淋巴瘤国际预后指数 (FLIPI) 评分为3至5的FL。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,该人在根据本文提供的方法进行治疗之前具有难治性FL。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,该人在根据本文提供的方法进行治疗之前具有非难治性FL。

[0023] 在另一方面,本文提供一种包含免疫缀合物的试剂盒,该免疫缀合物包含式



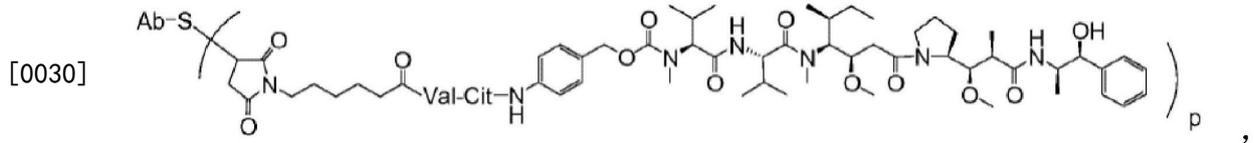
[0025] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,用于与选择性Bcl-2抑制剂或其药用盐以及抗CD20抗体组合,以用于根据本文所提供的方法中的任一者治疗患有滤泡性淋巴瘤 (FL) 的有此需要的人。

[0026] 在另一方面,本文提供一种包含免疫缀合物的试剂盒,该免疫缀合物包含式



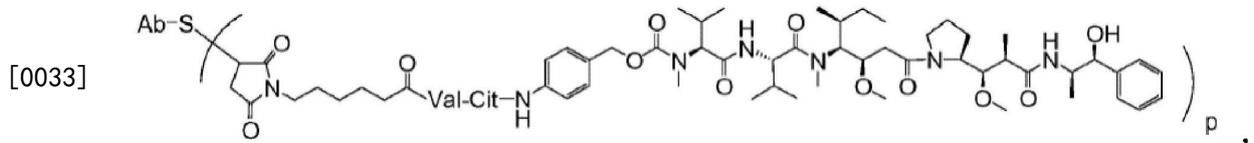
[0028] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,用于与维奈托克或其药用盐以及奥滨尤妥珠单抗组合,以用于根据本文所提供的方法中的任一者治疗患有滤泡性淋巴瘤 (FL) 的有此需要的人。

[0029] 在另一方面,本文提供一种免疫缀合物,其包含式



[0031] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,用于与维奈托克或其药用盐以及奥滨尤妥珠单抗组合,以用于根据本文所提供的方法中的任一者治疗患有滤泡性淋巴瘤(FL)的有此需要的人。

[0032] 在另一方面,本文提供一种免疫缀合物,其包含式



[0034] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,用于制造与维奈托克或其药用盐、以及奥滨尤妥珠单抗组合的药物,以用于根据本文所提供的方法中的任一者治疗患有滤泡性淋巴瘤(FL)的有此需要的人。

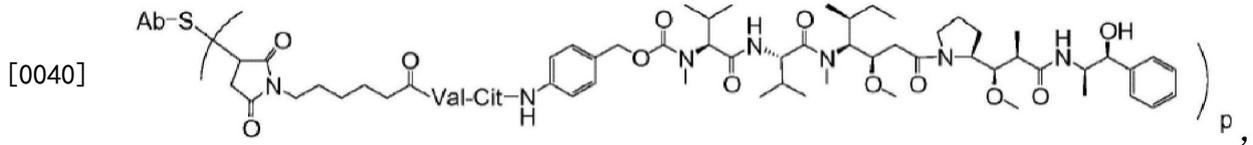
[0035] 在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,p在3与4之间或在2与5之间。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链可变域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,以及(ii)轻链可变域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列,以及(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[0036] 在另一方面,本文提供一种包含泊洛妥珠单抗vedotin-piiq的试剂盒,用于与维奈托克或其药用盐以及奥滨尤妥珠单抗组合,以用于根据本文所提供的方法中的任一者治疗患有滤泡性淋巴瘤(FL)的有此需要的人。

[0037] 在另一方面,本文提供泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,用于与维奈托克或其药用盐以及奥滨尤妥珠单抗组合,以用于根据本文所提供的方法中的任一者治疗患有滤泡性淋巴瘤(FL)的有此需要的人。

[0038] 在另一方面,本文提供泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,用于制造与维奈托克或其药用盐以及奥滨尤妥珠单抗组合的药物,以用于根据本文所提供的方法中的任一者治疗患有滤泡性淋巴瘤(FL)的有此需要的人。

[0039] 在另一方面,本文提供治疗有此需要的人的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人施用有效量的:(a)免疫缀合物,其包含式



[0041] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,(b)选择性Bcl-2抑制剂或其药用盐,以及(c)抗CD20抗体,其中该人在施用免疫缀合物、选择性Bcl-2抑制剂或其药用盐、以及抗CD20抗体期间或之后达到完全缓解(CR)。在一些实施例中,p在3与4之间或在2与5之间。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链可变域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,以及(ii)轻链可变域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列,和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq。在一些实施例中,选择性Bcl-2抑制剂为维奈托克或其药用盐。在一些实施例中,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq以约1.8mg/kg的剂量施用,并且维奈托克或其药用盐以约800mg的剂量施用。在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq以约1.8mg/kg的剂量施用,维奈托克或其药用盐以约800mg的剂量施用,并且利妥昔单抗以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗施用期间或之后完全缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约35%、至少约38%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的最佳完全缓解率。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗施用期间或之后客观缓解。在一些实施例中,完全缓解或客观缓解的持续时间为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗施用期间或之后最佳总缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至

少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的六个月无进展生存率。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致该人在施用泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之后的疾病无进展生存期为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致该人在施用泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之后的生存期为至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更久。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致直径相乘的总和 (SPD) 与施用泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之前的SPD相比减小至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%或100%。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗,导致约40%或更少、约37%或更少、约35%或更少、或约30%或更少的该人中重度不良事件。在一些实施例中,在诱导阶段期间施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗,任选地,其中该诱导阶段包括至少六个21天周期。在一些实施例中,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天至第21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在诱导阶段期间依次施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗。在一些实施例中,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天,维奈托克或其药用盐在利妥昔单抗之前施用,并且该利妥昔单抗在泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。在一些实施例中,施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致在六个21天周期之后在该人中出现完全缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后完全缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约35%、至少约38%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的最佳完全缓解率。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后客观缓解。在一些实施例中,完全缓解或客观缓解的持续时间为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例

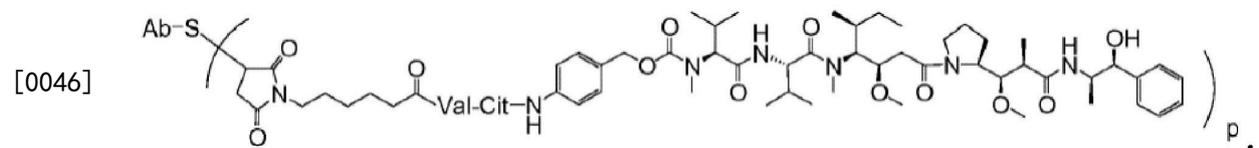


SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,(b)约800mg剂量的维奈托克或其药用盐,以及(c)约375mg/m<sup>2</sup>剂量的利妥昔单抗。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗施用期间或之后完全缓解。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约35%、至少约38%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的最佳完全缓解率。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗施用期间或之后客观缓解。在一些实施例中,完全缓解或客观缓解的持续时间为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗施用期间或之后最佳总缓解。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的六个月无进展生存率。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致该人在施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之后的疾病无进展生存期为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例中,向人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致该人在施用该免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之后的生存期为至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更久。在一些实施例中,向人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致直径相乘的总和(SPD)与施用该免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之前的SPD相比减小至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%或100%。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗,导致约40%或更少、约37%或更少、约35%或更少、或约30%或更少的该人中重度不良事件。在一些实施例中,p在3与4之间或在2与5之间。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链可变域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,以及(ii)轻链可变域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列,和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq。在一些实施例中,在诱导阶段期间施用泊洛妥珠

单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗,任选地,其中该诱导阶段包括至少六个21天周期。在一些实施例中,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天至第21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在诱导阶段期间依次施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗。在一些实施例中,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天,维奈托克或其药用盐在利妥昔单抗之前施用,并且该利妥昔单抗在泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。在一些实施例中,施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致在六个21天周期之后在该人中出现完全缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后完全缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约35%、至少约38%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的最佳完全缓解率。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后客观缓解。在一些实施例中,完全缓解或客观缓解的持续时间为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后最佳总缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的六个月无进展生存率。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致该人在施用泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之后的疾病无进展生存期为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致该人在施用泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之后的生存期为至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更久。在一些实施例中,向人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗

导致在六个21天周期之后直径相乘的总和 (SPD) 与施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之前的SPD相比减小至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%或100%。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致约40%或更少、约37%或更少、约35%或更少、或约30%或更少的该人在六个21天周期之后重度不良事件。在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗,其中在该巩固阶段期间每天以约800mg的剂量口服施用该维奈托克或其药用盐,并且其中,在该巩固阶段期间每两个月一次以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用该利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗最多8个月。在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的巩固阶段期间施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间依次施用维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间第2、4、6及8个月中每个月第1天,维奈托克或其药用盐在利妥昔单抗之前施用。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为Iladatuzumab vedotin。

[0045] 在另一方面,本文提供一种用于治疗有此需要的人的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人施用有效量的:(a)约1.8mg/kg剂量的免疫缀合物,其中该免疫缀合物包含式



[0047] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,(b)约800mg剂量的维奈托克或其药用盐,以及(c)约375mg/m<sup>2</sup>剂量的利妥昔单抗,其中该人在该免疫缀合物、维奈托克、以及利妥昔单抗施用期间或之后达到完全缓解(CR)。在一些实施例中,p在3与4之间或在2与5之间。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗施用期间或之后完全缓解。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约35%、至少约38%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的最佳完全缓解率。在一些实施例中,向多个人施用免疫缀合物、维奈

托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗施用期间或之后客观缓解。在一些实施例中，完全缓解或客观缓解的持续时间为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例中，向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗施用期间或之后最佳总缓解。在一些实施例中，向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的六个月无进展生存率。在一些实施例中，向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致该人在施用该免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之后的疾病无进展生存期为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例中，向人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致该人在施用该免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之后的生存期为至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更久。在一些实施例中，向人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致直径相乘的总和 (SPD) 与施用该免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之前的SPD相比减小至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%或100%。在一些实施例中，向多个人施用免疫缀合物、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗，导致约40%或更少、约37%或更少、约35%或更少、或约30%或更少的该人中重度不良事件。在一些实施例中，抗CD79b抗体包含：(i) 重链可变域 (VH)，其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列，以及(ii) 轻链可变域 (VL)，其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中，抗CD79b抗体包含(i) 重链，其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列，和(ii) 轻链，其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中，免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq。在一些实施例中，在诱导阶段期间施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗，任选地，其中该诱导阶段包括至少六个21天周期。在一些实施例中，在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq，在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天至第21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐，并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中，在诱导阶段期间依次施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗。在一些实施例中，在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天，维奈托克或其药用盐在利妥昔单抗之前施用，并且该利妥昔单抗在泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。在一些实施例中，施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致

在六个21天周期之后在该人中出现完全缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后完全缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约35%、至少约38%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的最佳完全缓解率。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后客观缓解。在一些实施例中,完全缓解或客观缓解的持续时间为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后最佳总缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的六个月无进展生存率。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致该人在施用泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之后的疾病无进展生存期为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致该人在施用泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之后的生存期为至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更久。在一些实施例中,向人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致在六个21天周期之后直径相乘的总和 (SPD) 与施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之前的SPD相比减小至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%或100%。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致约40%或更少、约37%或更少、约35%或更少、或约30%或更少的该人在六个21天周期之后重度不良事件。在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗,其中在该巩固阶段期间每天以约800mg的剂量口服施用该维奈托克或其药用盐,并且其中,在该巩固阶段期间每两个月一次以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用该利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗最多8个月。在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第一天开始的巩固阶段期间施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间依次施用

维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间第2、4、6及8个月中每个月的第一天,维奈托克或其药用盐在利妥昔单抗之前施用。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为Iladatuzumab vedotin。

[0048] 在另一方面,本文提供治疗有此需要的人的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括在诱导阶段期间向该人施用有效量的:(a)约1.8mg/kg剂量的泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,(b)约800mg剂量的维奈托克或其药用盐,以及(c)约375mg/m<sup>2</sup>剂量的利妥昔单抗,其中该人在诱导阶段期间或之后达到完全缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在诱导阶段期间或之后完全缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约35%、至少约38%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的最佳完全缓解率。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在诱导阶段期间或之后客观缓解。在一些实施例中,完全缓解或客观缓解的持续时间为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在诱导阶段期间或之后最佳总缓解。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的六个月无进展生存率。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致该人在施用泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之后的疾病无进展生存期为至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致该人在施用泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之后的生存期为至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或更久。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗导致直径相乘的总和(SPD)与施用泊洛妥珠单抗、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗之前的SPD相比减小至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约

80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%或100%。在一些实施例中,向多个人施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗,导致约40%或更少、约37%或更少、约35%或更少、或约30%或更少的该人中重度不良事件。在一些实施例中,诱导阶段包含至少六个21天周期。在一些实施例中,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天至第21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克或其药用盐,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在诱导阶段期间依次施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克或其药用盐、以及利妥昔单抗。在一些实施例中,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天,维奈托克或其药用盐在利妥昔单抗之前施用,并且该利妥昔单抗在泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗,其中在该巩固阶段期间每天以约800mg的剂量口服施用该维奈托克或其药用盐,并且其中,在该巩固阶段期间每两个月一次以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用该利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗最多8个月。在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的巩固阶段期间施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间依次施用维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间第2、4、6及8个月中每个月第1天,维奈托克或其药用盐在利妥昔单抗之前施用。

[0049] 在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,该方法进一步包括施用针对肿瘤溶解综合征(TLS)的预防性治疗,其中该针对肿瘤溶解综合征(TLS)的预防性治疗包括开始治疗之前的降尿酸剂及/或补水方案。在一些实施例中,水分补充方案包括施用每天约2至约3升的液体,其中在开始治疗之前约24小时至约48小时开始施用该液体。在一些实施例中,液体为口服或静脉内施用。在一些实施例中,降尿酸剂为别嘌呤醇。在一些实施例中,在施用第一剂量的维奈托克或其药用盐之前约72小时开始以约300mg/天的剂量口服施用别嘌呤醇,并且其中,别嘌呤醇的施用持续到施用第一剂量的维奈托克或其药用盐之后约3天以及约7天之间。

[0050] 在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,该方法进一步包括,如果发生3级或4级中性粒细胞减少症不良事件,则施用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。

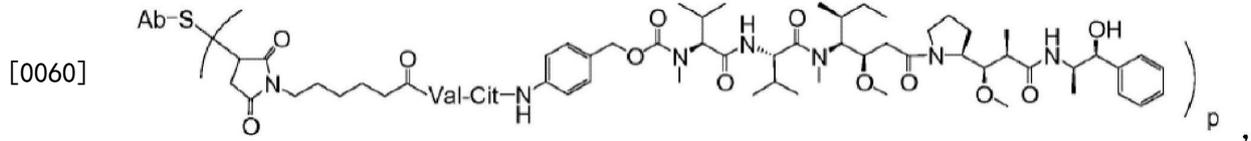
[0051] 在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,该方法进一步包括,如果发生3级或4级血小板减少症不良事件,则施用血小板输注。

[0052] 在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,人在治疗开始之前的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分为0、1或2。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,DLBCL为复发性的或对于针对DLBCL的既往治疗为难治性的。在一些实施例中,针对DLBCL的既往治疗包括包含抗CD20单克隆抗体的化学免疫疗法方案。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,DLBCL在组织学上记录为呈CD20阳性。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,DLBCL为氟脱氧葡萄糖(FDG)-avid DLBCL。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,DLBCL为正电子发射断



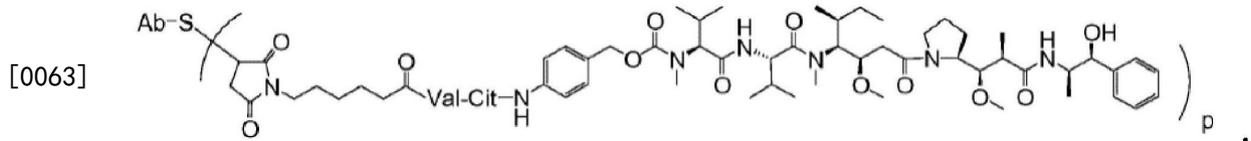
氨基酸序列；(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列；(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列；(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列；(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列；以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,用于与维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗组合,以用于根据如本文所提供的方法中的任一者治疗具有弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的有此需要的人。

[0059] 在另一方面,本文提供一种免疫缀合物,其包含式



[0061] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区-H1 (HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列；(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列；(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列；(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列；(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列；以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,用于与维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗组合,以用于根据如本文所提供的方法中的任一者治疗具有弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的有此需要的人。

[0062] 在另一方面,本文提供一种免疫缀合物,其包含式



[0064] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区-H1 (HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列；(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列；(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列；(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列；(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列；以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,用于制造与维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗组合的药物,以用于根据如本文所提供的方法中任一者治疗具有弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的有此需要的人。

[0065] 在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,p在3与4之间或在2与5之间。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链可变域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,以及(ii)轻链可变域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些可与前述方面或实施例中的任一者组合的实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列,以及(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[0066] 在另一方面,本文提供一种包含泊洛妥珠单抗vedotin-piiq的试剂盒,用于与维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗组合,以用于根据如本文所提供的方法中的任一者治疗具有弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的有此需要的人。

[0067] 在另一方面,本文提供一种泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,用于与维奈托克或其药用盐以及利妥昔单抗组合,以用于根据如本文所提供的方法中的任一者治疗具有弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的有此需要的人。

[0068] 在另一方面,本文提供一种泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,用于制造与维奈托克或

其药用盐以及利妥昔单抗组合的药物,以用于根据如本文所提供的方法中的任一者治疗具有弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的有此需要的人。

### 附图说明

[0069] 专利或申请文件含有至少一幅彩色附图。在提出请求并支付必要的费用后,专利局将提供带有一幅或多幅彩图的本专利或专利申请公布的拷贝。

[0070] 图1A至1B提供实例1中所述的研究的设计的示意图。图1A显示实例1中所述的研究的剂量递增阶段(第Ib期)的示意图。图1B显示实例1中所述的研究的扩展阶段(第II期)的示意图。在图1A至1B中,C=周期;CR=完全缓解;D=天;D1C6=第6周期的第1天;DLBCL=弥漫性大B细胞淋巴瘤;EOI=诱导结束;FL=滤泡性淋巴瘤;G=奥滨尤妥珠单抗;IV=静脉内;M=月;PO=经口;Pol1a=泊洛妥珠单抗vedotin;PR=部分缓解;QD=每天一次;R=利妥昔单抗;RP2D=建议的第II期剂量;SD=稳定疾病;V=维奈托克。<sup>a</sup>在诱导治疗完成之后,全部患者每天继续接受维奈托克治疗(第1个月内),直至EOI时评估缓解。如果在EOI时的缓解评估指示患者不符合诱导后治疗的条件,则停止维奈托克。

[0071] 图2A至2B提供用于实例1中所述的研究的给药方案的示意图。图2A显示具有FL和DLBCL的患者的诱导给药方案。图2B显示具有FL和DLBCL的患者的诱导后给药方案,分别称为“维持”和“巩固”。

[0072] 图3A至3B显示实例1中所述的研究的剂量递增阶段中使用的剂量递增方案的示意图。图3A为研究的FL剂量递增阶段中使用的剂量递增方案的示意图。剂量递增的泊洛妥珠单抗和维奈托克与固定剂量的奥滨尤妥珠单抗组合施用是使用3+3设计实施的。图3B为研究的DLBCL剂量递增阶段中使用的剂量递增方案的示意图。维奈托克的剂量如所指示递增。

[0073] 图4A至4B提供实例1中所述的研究中向FL的患者施用奥滨尤妥珠单抗输注的概括指南的示意图。图4A提供用于施用首次输注奥滨尤妥珠单抗的指南。<sup>a</sup>所有患者在首次奥滨尤妥珠单抗输注之前都接受口服皮质类固醇,抗组胺药和口服镇痛/解热药的全面术前用药。<sup>b</sup>支持性治疗包括乙酰氨基酚/扑热息痛和抗组胺药诸如苯海拉明(如果在前4小时内未施用)。可适应静脉输注生理盐水。发生支气管痉挛、荨麻疹或呼吸困难时,患者可能需要抗组胺药、氧气、皮质类固醇(例如,100mg口服泼尼松或等效物);及/或支气管扩张剂。IRR=输注相关反应;IV=静脉内。图4B提供用于施用第二次和后续的奥滨尤妥珠单抗输注的指南。<sup>a</sup>在奥滨尤妥珠单抗输注之前,患者接受口服皮质类固醇、抗组胺药和口服镇痛/解热药的全面术前用药。在复发3级IRR的情况下,可能会停止奥滨尤妥珠单抗。<sup>b</sup>出现喘息、荨麻疹或其他过敏反应症状的患者在所有后续剂量之前都接受全面术前用药。

[0074] 图5A至5B提供实例1中所述的研究的FL剂量递增阶段的功效结果。图5A显示初始筛选(左图)和诱导治疗结束时(右图)入组1的FL患者的PET/CT图像,这导致颈椎、腋窝、纵隔和腹部淋巴结的信号显著减少。图5B为瀑布图,该瀑布图总结诱导结束时通过CT扫描获得的垂直距离之和 (SPD) 与基线相比的百分比变化,按队列分隔。P=泊洛妥珠单抗vedotin(相关联的数字指示以mg/kg为单位的剂量),V=维奈托克(相关联的数字指示以mg为单位的剂量),O=奥滨尤妥珠单抗(相关联的数字指示以mg为单位的剂量)。

[0075] 图6提供描绘实例1至2中所述的研究的设计的示意图。提供了实例2中所述的中期分析中所包括的安全性和功效可评估群体中的患者的数量。RP2D=建议的II期剂量;Pol1a

=泊洛妥珠单抗vedotin;Ven=维奈托克;G=奥滨尤妥珠单抗;IV=静脉内;PO=口服;CR=完全缓解;PR=部分缓解;SD=稳定疾病。

[0076] 图7提供泳道图,该泳道图显示针对实例2中所述的中期分析中功效可评估群体中每个患者的到缓解出现的时间和缓解持续时间。研究人员根据经修订的Lugano 2014标准对缓解进行了评估。研究治疗开始之后的时间显示在x轴(月)上。每个水平条代表一位个体患者。图例中显示的符号指示奥滨尤妥珠单抗(G)治疗的最后一天、泊洛妥珠单抗(Pola)治疗的最后一天、维奈托克(Ven)治疗的最后一天、部分缓解(PR)的发生时间、以及完全缓解(CR)的发生时间。星指示仍在接受治疗的患者。

[0077] 图8提供实例3中所述的初步分析时实例1中所述的Ib/II期研究的研究群体的概述。RP2D=建议的II期剂量。

[0078] 图9提供实例1和3所述的Ib/II期研究中 $\geq 5\%$ 的患者发生的3至4级不良事件的总结。不良事件按首选术语报告。图中提供了在研究的诱导或巩固阶段期间施用G-CSF或血小板输注的患者的数量和百分比。SOC=系统器官类别。

[0079] 图10提供泳道图,该泳道图显示实例1和3中所述的Ib/II期研究中功效可评估群体中观察到的到缓解出现的时间和INV评估的缓解持续时间。每个条代表单个患者。从治疗开始起计数的月数提供在x轴上。

[0080] 图11显示实例1和3中所述的Ib/II期研究中患者的疾病无进展生存期(PFS)的分析。图中提供了中位PFS时间(月)和6个月PFS率。图下方提供了每个在x轴上指示的时间处于风险中的患者的数量。CI=置信区间;研究人员对PFS进行评估。

[0081] 图12显示实例1和3中所述的Ib/II期研究的患者在诱导结束(EOI)时直径乘积之和(SPD;由研究人员评估)的百分比变化。显示了针对每个患者使用经修订的Lugano标准评估的相应缓解。

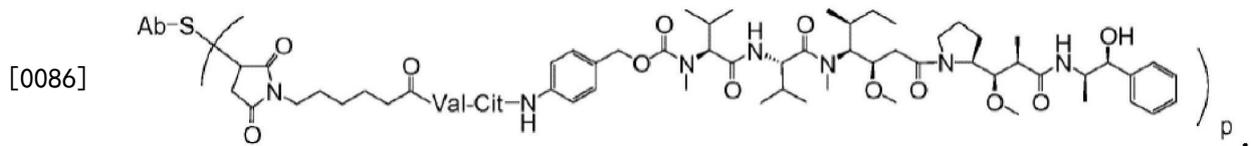
[0082] 图13提供描绘实例1、2和4中所述的研究的设计的示意图。\*21天周期。CR,完全缓解;G,奥滨尤妥珠单抗;IV,静脉内;PO,口服施用;Pola,泊洛妥珠单抗;PR,部分缓解;RP2D,建议的2期剂量;SD,稳定疾病;Ven,维奈托克。

[0083] 图14提供实例4中所述的初步分析群体的总结。

## 具体实施方式

[0084] 如本文所用,术语“泊洛妥珠单抗vedotin”是指具有IUPHAR/BPS编号8404、KEGG编号D10761或CAS登记号1313206-42-6的抗CD79b免疫缀合物。泊洛妥珠单抗vedotin-piiq也可互换地称为“泊洛妥珠单抗”、“huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE”、“DCDS4501A”或“RG7596”。

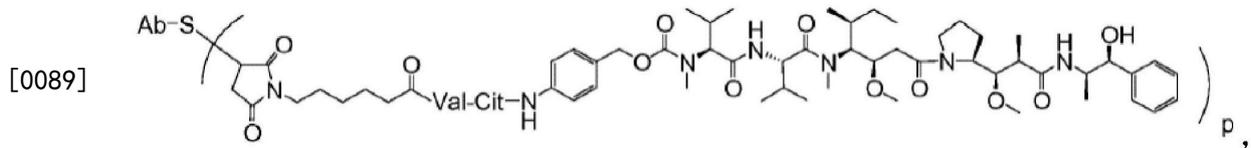
[0085] 本文提供用于治疗有此需要的人的滤泡性淋巴瘤(FL)的方法,该方法包括向该人施用有效量的:(a)免疫缀合物,其包含式



[0087] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含

SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,(b)Bcl-2抑制剂,以及(c)抗CD20抗体,其中该人在治疗期间或之后达到完全缓解(CR)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE。在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq(CAS登记号1313206-42-6)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE。在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq(CAS登记号1313206-42-6)。在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂为维奈托克。在一些实施例中,抗CD20抗体为人源化B-Ly1抗体。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体为奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,抗CD20抗体为奥法木单抗(ofatumumab)、乌妥昔单抗(ublrituximab)及/或替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)。

[0088] 本文还提供用于治疗有此需要的人的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人施用有效量的:(a)免疫缀合物,其包含式



[0090] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,(b)Bcl-2抑制剂,以及(c)抗CD20抗体,其中该人在治疗期间或之后达到完全缓解(CR)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE。在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq(CAS登记号1313206-42-6)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE。在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq(CAS登记号1313206-42-6)。在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂为维奈托克。在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,抗CD20抗体为奥法木单抗(ofatumumab)、乌妥昔单抗(ublrituximab)及/或替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)。

#### [0091] I. 一般技术

[0092] 除非另外指出,否则本发明的实施将采用分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学及免疫学的常规技术,其在本领域的技术范围内。以下文献中充分解释了此类技术,诸如“Molecular Cloning:A Laboratory Manual”,第2版(Sambrook等人,1989);“Oligonucleotide Synthesis”(M.J.Gait编,1984);“Animal Cell Culture”(R.I.Freshney编,1987);“Methods in Enzymology”(Academic Press,Inc.);“Current Protocols in Molecular Biology”(F.M.Ausubel等人编,1987,以及定期更新);“PCR:The Polymerase Chain Reaction”(Mullis等人编,1994);“A Practical Guide to Molecular Cloning”(Perbal Bernard V.,1988);“Phage Display:A Laboratory Manual”,Barbas等人,2001年。

#### [0093] II. 定义

[0094] 在详细描述本发明之前,应当理解,本发明不限于特定的组合物或生物学系统,这些组合物或生物学系统当然可以变化。另外应当了解,本文使用的术语只是为了描述特定实施例的目的,并非旨在进行限制。

[0095] 如在本说明书和所附权利要求中所用,单数形式“一个”、“一种”、“该”和“所述”包括复数指代物,除非上下文另外明确规定。因此,例如,对“分子”的提及任选地包括两个或更多此类分子的组合等。

[0096] 如本文所用的术语“约”是指为此技术领域中的技术人员容易知晓的相应值的常见误差范围。在本文中提及“约”值或参数包括(且描述)涉及该值或参数本身的实施例。

[0097] 应当理解,本文所述的发明的方面和实施例包括“包含”、“由以下组成”及“基本上由以下组成”所指的方面和实施例。

[0098] 除非另外指明,否则如本文所用的术语“CD79b”是指来自任何脊椎动物来源的任何天然CD79b,该脊椎动物来源包括哺乳动物诸如灵长类动物(例如,人、食蟹猴(“cyno”))和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。人CD79b在本文中也称为“Ig $\beta$ ”、“B29”、“DNA225786”或“PR036249”。一种包括信号序列的示例性CD79b序列如SEQ ID NO:1中所示。一种不含信号序列的示例性CD79b序列如SEQ ID NO:2中所示。术语“CD79b”涵盖“全长”的未加工CD79b,以及通过细胞中加工产生的任何形式的CD79b。该术语还涵盖CD79b的天然存在的变体,例如,剪接变体、等位基因变体和同种型。本文所述的CD79b多肽可分离自多种来源,诸如分离自人类组织类型或其他来源,或者通过重组或合成方法制得。“天然序列CD79b多肽”包含与来源于自然的相应的CD79b多肽具有相同的氨基酸序列的多肽。此类天然序列CD79b多肽可从自然界分离或者可通过重组或合成方式产生。术语“天然序列CD79b多肽”具体地涵盖具体CD79b多肽的天然存在的截短或分泌形式(例如,细胞外结构域序列)、天然存在的变体形式(例如,替代性地剪接形式)和该多肽的天然存在的等位基因变体。

[0099] 如本文所用,“CD20”是指人B淋巴细胞抗原CD20(也称为CD20、B淋巴细胞表面抗原B1、Leu-16、Bp35、BM5和LF5;序列的特征在于SwissProt数据库条目P11836),其为位于前B和成熟B淋巴细胞上的分子量约35kD的疏水性跨膜蛋白。(Valentine, M. A. 等人, *J. Biol. Chem.* 264 (19) (1989) 11282-11287; Tedder, T. F. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85 (1988) 208-12; Stamenkovic, I, 等人., *J. Exp. Med.* 167 (1988) 1975-80; Einfeld, D. A. 等人., *EMBO J.* 7 (1988) 711-7; Tedder, T. F., 等人., *J. Immunol.* 142 (1989) 2560-8)。对应的人类基因为跨膜4结构域、亚家族A成员1,也称为MS4A1。该基因编码跨膜4A基因家族的成员。该新生蛋白家族的成员的特征在于共同的结构特征和相似的内含子/外显子剪接边界,并且在造血细胞和非淋巴组织中表现出独特的表达模式。该基因编码B淋巴细胞表面分子,该分子在B细胞发育和分化为浆细胞的过程中起作用。该家族成员在家族成员的簇中定位于11q12。该基因的替代性的剪接产生两种编码相同蛋白质的转录物变体。

[0100] 术语“CD20”和“CD20抗原”在本文中可互换使用,并且包括由细胞天然表达或在经CD20基因转染的细胞上表达的人CD20的任何变体、同种型和物种同源物。本发明的抗体与CD20抗原的结合通过灭活CD20而介导杀伤表达CD20的细胞(例如,肿瘤细胞)。表达CD20的细胞的杀伤可通过以下机制中的一者或多者而发生:细胞死亡/凋亡诱导、ADCC和CDC。如本领域所公认的,CD20的别名包括B淋巴细胞抗原CD20、B淋巴细胞表面抗原B1、Leu-16、Bp35、

BM5和LF5。

[0101] 术语“CD20抗原的表达”旨在表示CD20抗原在细胞(例如,T细胞或B细胞)中的显著水平的表达。在一个实施例中,待根据本发明的方法治疗的患者在B细胞肿瘤或癌症上表达显著水平的CD20。患有“表达CD20的癌症”的患者可通过本领域已知的标准测定法来确定。例如,CD20抗原表达使用免疫组织化学(IHC)检测、FACS或通过基于PCR的相应mRNA的检测来测量。

[0102] “亲和力”是指分子(例如,抗体)的单个结合位点与其结合配偶体(例如,抗原)之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另有说明,否则如本文所用,“结合亲和力”是指内在结合亲和力,其反映了结合对的成员(例如,抗体和抗原)之间的1:1相互作用。分子X对其配偶体Y的亲和力一般可以由解离常数(Kd)表示。亲和力可以通过本领域已知的常规方法测量,包括本文所述的那些方法。下文描述用于测量结合亲和力的具体说明性和示例性实施例。

[0103] “亲和力成熟的”的抗体是指在一个或多个高变区(HVR)中具有一个或多个改变的抗体,与不具有此类改变的亲本抗体相比,此类改变导致了抗体对抗原的亲和力的改善。

[0104] 本文的术语“抗体”以最广泛的含义使用,并且包括各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)和抗体片段,只要它们表现出所需的抗原结合活性即可。

[0105] “抗体片段”是指除了完整抗体以外的分子,其包含完整抗体的一部分且结合完整抗体结合的抗原。抗体片段的实例包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>; 双体抗体; 线性抗体; 单链抗体分子(例如,scFv); 以及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0106] 与参考抗体“结合至相同表位的抗体”是指在竞争测定中阻断参考抗体与其抗原的结合达50%或更高的抗体,反之,参考抗体在竞争测定中阻断该抗体与其抗原的结合达50%或更高。本文提供一种示例性竞争测定。

[0107] 术语“表位”是指抗体结合的抗原分子上的特定位点。

[0108] 术语“嵌合”抗体是指这样的抗体,在该抗体中重链及/或轻链的一部分来源于特定来源或物种,而重链及/或轻链的其余部分来源于不同的来源或物种。

[0109] 抗体的“类别”是指抗体的重链所具有的恒定结构域或恒定区的类型。存在五大类抗体:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且这些抗体中的一些可以进一步分为亚类(同种型),例如,IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>、IgA<sub>1</sub>和IgA<sub>2</sub>。对应于不同类别的免疫球蛋白的重链恒定结构域分别称为 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 和 $\mu$ 。

[0110] 术语“抗CD79b抗体”和“结合CD79b的抗体”是指这样的抗体,其能够以足够的亲和力结合CD79b,导致所述抗体可用作靶向CD79b的诊断及/或治疗剂。优选地,例如通过放射免疫测定(RIA)所测量的,抗CD79b抗体与不相关的非CD79b蛋白的结合程度小于该抗体与CD79b的结合程度的约10%。在某些实施例中,与CD79b结合的抗体具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 或 $\leq 0.1\text{nM}$ 的解离常数(Kd)。在某些实施例中,抗CD79b抗体与CD79b的表位结合,该表位在来自不同物种的CD79b中是保守的。

[0111] 根据本发明的术语“抗CD20抗体”是指这样的抗体,其能够以足够的亲和力结合CD20,导致该抗体可用作靶向CD20的诊断及/或治疗剂。优选地,例如通过放射免疫测定(RIA)所测量的,抗CD20抗体与不相关的非CD20蛋白的结合程度小于该抗体与CD20的结合

程度的约10%。在某些实施例中,与CD20结合的抗体具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 或 $\leq 0.1\text{nM}$ 的解离常数(Kd)。在某些实施例中,抗CD20抗体与CD20的表位结合,该表位在来自不同物种的CD20中是保守的。

[0112] “分离的”抗体为已从其自然环境的组分中分离的抗体。在一些实施例中,通过例如电泳(例如,SDS-PAGE、等电聚焦(isoelectric focusing, IEF)、毛细管电泳)或色谱(例如,离子交换或反相HPLC)确定,将抗体纯化至大于95%或99%的纯度。关于评估抗体纯度的方法的综述,请参见例如Flatman等人, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。抗体的“可变区”或“可变结构域”是指抗体的重链或轻链的氨基末端结构域。重链的可变结构域可称为“VH”。轻链的可变结构域可称为“VL”。这些结构域通常是抗体中变化最大的部分,并且包含抗原结合位点。

[0113] “编码抗CD79b抗体的分离的核酸”是指编码抗体重链和轻链(或其片段)的一个或多个核酸分子,包括在单一载体或单独的载体中的此类核酸分子,以及存在于宿主细胞中一个或多个位置的此类核酸分子。

[0114] 如本文所使用,术语“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体群体获得的抗体,即,除了可能的变异抗体(例如,含有天然存在的突变或在单克隆抗体制剂的生产过程中产生,此类变体通常以少量存在)之外,包含该群体的各个抗体是相同的及/或结合相同的表位。与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相反,单克隆抗体制剂中的每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。因此,修饰语“单克隆”表示抗体的特征是从基本上同质的抗体群体获得的,并且不应解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如,根据本发明使用的单克隆抗体可通过多种技术制备,包括但不限于杂交瘤方法、重组DNA方法、噬菌体展示方法,以及利用含有全部或部分人免疫球蛋白基因座的转基因动物的方法,在本文中描述了用于制备单克隆抗体的此类方法和其他示例性方法。

[0115] “裸抗体”是指不与异源部分(例如,细胞毒性部分)或放射性标记缀合的抗体。裸抗体可存在于药物制剂中。

[0116] “天然抗体”是指具有不同结构的天然存在的免疫球蛋白分子。例如,天然IgG抗体是约150,000道尔顿的异四聚体糖蛋白,由经二硫键合的两条相同轻链和两条相同重链构成。从N端至C端,每条重链均具有可变区(VH),亦称为可变重链结构域或重链可变结构域,随后为三个恒定结构域(CH1、CH2和CH3)。类似地,自N末端至C末端,各轻链具有可变区(VL),也称为可变轻链结构域或轻链可变结构域,继之以恒定轻链(CL)结构域。抗体的轻链基于其恒定结构域的氨基酸序列,可以归属于两种类型中的一种,这两种类型称为卡帕( $\kappa$ )和兰姆达( $\lambda$ )。

[0117] 本文的术语“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链的C末端区,该C末端区包含恒定区的至少一部分。该术语包括天然序列Fc区和变体Fc区。在一个实施例中,人IgG重链Fc区从Cys226或从Pro230延伸至重链的羧基末端。然而,Fc区的C-末端赖氨酸(Lys447)可以存在或不存在。除非本文另外规定,否则Fc区或恒定区中氨基酸残基的编号是根据EU编号系统,EU编号系统也称为EU索引,如在Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991中所述。

[0118] “框架”或“FR”是指除高变区(HVR)残基之外的可变结构域残基。可变结构域的FR

通常由以下四个FR结构域组成:FR1、FR2、FR3和FR4。因此,HVR和FR序列通常在VH(或VL)中以如下序列出现:FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

[0119] 出于本文目的的“受体人框架”是这样的框架,其包含来源于如下所定义的人免疫球蛋白框架或人共有框架的轻链可变结构域(VL)框架或重链可变结构域(VH)框架的氨基酸序列。“来源于”人免疫球蛋白框架或人共有框架的受体人框架可包含与所述人免疫球蛋白框架或人共有框架相同的氨基酸序列,或者其可以包含氨基酸序列变化。在一些实施例中,氨基酸变化的数量为10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少,或2个或更少。在一些实施例中,VL受体人框架在序列上与VL人免疫球蛋白框架序列或人共有框架序列相同。

[0120] 术语“全长抗体”、“完整抗体”及“全抗体”在本文中可互换地用于指代具有基本上类似于天然抗体结构的结构或具有含有如本文所定义的Fc区的重链的抗体。

[0121] 术语“宿主细胞”、“宿主细胞系”和“宿主细胞培养物”可互换使用,并且是指外源核酸已被引入其中的细胞,包括此类细胞的子代。宿主细胞包括“转化体”和“转化细胞”,其包括原代转化细胞和来源于所述原代转化细胞的子代,不考虑传代次数。子代可能不与亲本细胞的核酸内容物完全一致,而是可能含有突变。本文包括如在原始转化细胞中筛选或选择的具有相同功能或生物活性的突变子代。

[0122] “人抗体”是这样的抗体,该抗体具有的氨基酸序列对应于由人或人细胞产生的抗体的氨基酸序列,或来源于利用人抗体全套库或其他人抗体编码序列的非人源的抗体的氨基酸序列。人抗体的该定义特别地排除了包含非人抗原结合残基的人源化抗体。

[0123] “人共有框架”是这样的框架,其表示在人免疫球蛋白VL或VH框架序列的选择中最常存在的氨基酸残基。一般而言,人免疫球蛋白VL或VH序列的选择来自于可变结构域序列的亚组。一般而言,序列的亚组是如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,NIH Publication 91-3242,Bethesda MD(1991),第1-3卷中所述的亚组。在一个实施例中,对于VL,该亚组是如Kabat等人,出处同上中的亚组κI。在一个实施例中,对于VH,该亚组是如Kabat等人,出处同上中的亚组III。

[0124] “人源化”抗体是指这样的嵌合抗体,其包含来自非人HVR的氨基酸残基和来自人FR的氨基酸残基。在某些实施例中,人源化抗体将基本上包含所有的至少一个,通常两个可变结构域,其中所有或基本上所有HVR(例如,CDR)对应于非人抗体的HVR,并且所有或基本上所有的FR对应于人抗体的FR。人源化抗体任选地可以包含来源于人抗体的抗体恒定区的至少一部分。“人源化形式”的抗体,例如,非人抗体,是指已经进行过人源化的抗体。

[0125] 如本文所用的术语“高变区”或“HVR”是指在序列上高变及/或形成结构上定义的环(“高变环”)的抗体可变结构域的每个区域。通常,天然四链抗体包含六个HVR:三个在VH中(H1、H2、H3),三个在VL中(L1、L2、L3)。HVR通常包含来自高变环及/或来自“互补决定区”(CDR)的氨基酸残基,来自“互补决定区”(CDR)的氨基酸残基具有最高的序列可变性及/或参与抗原识别。示例性高变环发生在氨基酸残基26-32(L1)、50-52(L2)、91-96(L3)、26-32(H1)、53-55(H2)和96-101(H3)处。(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987)。)示例性CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3)发生在L1的氨基酸残基24-34、L2的氨基酸残基50-56、L3的氨基酸残基89-97、H1的氨基酸残基31-35B、H2的氨基酸残基50-65,以及H3的氨基酸残基95-102处。(Kabat等人,Sequences of Proteins of

Immunological Interest,第5版,美国卫生与公众服务部,国立卫生研究院,Bethesda,MD (1991)。)除VH中的CDR1外,CDR通常包含形成高变环的氨基酸残基。CDR还包含“特异性决定残基”或“SDR”,其是与抗原接触的残基。SDR包含在被称为缩短CDR或a-CDR的CDR区域内。示例性a-CDR(a-CDR-L1、a-CDR-L2、a-CDR-L3、a-CDR-H1、a-CDR-H2和a-CDR-H3)发生在L1的氨基酸残基31-34、L2的氨基酸残基50-55、L3的氨基酸残基89-96、H1的氨基酸残基31-35B、H2的氨基酸残基50-58,以及H3的氨基酸残基95-102处。(参见Almagro和Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)。)除非另外指明,否则可变结构域中的HVR残基和其他残基(例如,FR残基)在本文中根据Kabat等人,出处同上编号。

[0126] 术语“可变区”或“可变结构域”是指抗体重链或轻链的参与抗体与抗原结合的结构域。天然抗体的重链和轻链的可变结构域(分别为VH和VL)通常具有相似的结构,其中每个结构域包含四个保守框架区(FR)和三个高变区(HVR)。(参见,例如,Kindt等人, *Kuby Immunology*,第6版,W.H.Freeman and Co.,第91页(2007)。)单个VH或VL结构域可足以赋予抗原结合特异性。此外,结合特定抗原的抗体可分别使用来自结合该抗原的抗体的VH或VL结构域来进行分离,以筛选互补VL或VH结构域的文库。参见,例如,Portolano等人, *J. Immunol.* 150:880-887 (1993);Clarkson等人, *Nature* 352:624-628 (1991)。

[0127] “效应子功能”是指可归因于抗体的Fc区、随着抗体同种型的变化而变化的那些生物学活性。抗体效应子功能的实例包括:C1q结合和补体依赖性细胞毒性(CDC);Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;细胞表面受体(例如,B细胞受体)的下调;以及B细胞活化。

[0128] “CD79b多肽变体”意指如本文所定义的CD79b多肽(优选活性CD79b多肽),其与本文所公开的全长天然序列CD79b多肽序列、缺乏如本文所公开的信号肽的CD79b多肽、包含或不包含如本文所公开的信号肽的CD79b多肽的细胞外结构域或如本文所公开的全长CD79b多肽序列的任何其他片段(诸如由仅占全长CD79b多肽的完整编码序列的一部分的核酸所编码的那些)具有至少约80%的氨基酸序列同一性。此类CD79b多肽变体包括例如这样的CD79b多肽,其中在全长天然氨基酸序列的N末端或C末端添加或缺失一个或多个氨基酸残基。通常,CD79b多肽变体将与如本文所公开的全长天然序列CD79b多肽序列、缺乏如本文所公开的信号肽的CD79b多肽、包含或不包含如本文所公开的信号肽的CD79b多肽的细胞外结构域或如本文所公开的全长CD79b多肽序列的任何其他片段具有至少约80%的氨基酸序列同一性,替代性地具有至少约81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列同一性。通常,CD79b变体多肽变体多肽的长度为至少约10个氨基酸,替代性地,长度为至少约20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590或600个氨基酸或更多。任选地,与天然CD79b多肽序列相比,CD79b变体多肽将具有不超过一个保守性氨基酸取代,替代性地与天然CD79b多肽序列相比,包含不超过2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个保守性氨基酸取代。

[0129] 相对于参照多肽序列的“氨基酸序列同一性百分比(%)”被定义为在比对候选序列与参考多肽序列并引入空位(如果必要的话)以实现最大的序列同一性百分比之后,并且

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

[0130] 在采用ALIGN-2进行氨基酸序列比较的情况下,给定氨基酸序列A与给定氨基酸序列B的氨基酸序列同一性%(其可以替代地表达为给定氨基酸序列A具有或包含与给定氨基酸序列B的某一氨基酸序列同一性%)计算如下:

[0131]  $100 \times \text{分数} X/Y$

[0132] 其中X是由序列比对程序ALIGN-2在该程序对A和B的比对中评分为相同匹配的氨基酸残基的数目,而其中Y是B中氨基酸残基的总数。应当理解,在氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度的情况下,A与B的氨基酸序列同一性%将不等于B与A的氨基酸序列同一性%。除非另外特别指明,否则本文所使用的所有氨基酸序列同一性%的值是如前一段中所述使用ALIGN-2计算机程序获得的。

[0133] 如本文所用的术语“载体”是指能够载运与其相连的另一核酸的核酸分子。该术语包括作为自我复制核酸结构的载体,以及并入其已被引入的宿主细胞的基因组中的载体。某些载体能够指导与其可操作地连接的核酸的表达。此类载体在本文中称为“表达载体”。

[0134] “免疫缀合物”是与一种或多种异源分子(包括但不限于细胞毒性剂)缀合的抗体。

[0135] 在本文所提供的式的上下文中,“p”是指每个抗体的药物部分的平均数,其可在例如约每个抗体约1至约20个药物部分的范围内,并且在某些实施例中,在每个抗体1至约8个药物部分的范围内。本发明包括一种组合物,该组合物包含式I所示的抗体-药物化合物的混合物,其中每个抗体的平均载药量为约2至约5、或约3至约4(例如,约3.5)。

[0136] 如本文所用,术语“细胞毒性剂”是指抑制或阻止细胞功能及/或导致细胞死亡或破坏的物质。细胞毒性剂包括但不限于放射性同位素(例如At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>和Lu的放射性同位素);化疗剂或药物(例如,甲氨蝶呤、阿霉素、长春花生物碱(长春新碱、长春花碱、依托泊苷)、多柔比星、美法仑、丝裂霉素C、苯丁酸氮芥、柔红霉素或其他嵌入剂);生长抑制剂;酶及其片段诸如溶核酶;抗生素;毒素诸如细菌、真菌、植物或动物来源的小分子毒素或酶活性毒素,包括其片段及/或变体;以及以下公开的各种抗肿瘤或抗癌药。

[0137] 术语“癌症”和“癌性”是指或描述哺乳动物中通常以细胞生长不受控制为特征的生理状况。癌症的实例包括但不限于:B细胞淋巴瘤(包括轻度/滤泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞(SL)NHL;中度/滤泡性NHL;中度弥漫性NHL;高度免疫母细胞性NHL;高度

淋巴细胞NHL;高度小无核裂细胞NHL;巨块病变NHL;套细胞淋巴瘤;AIDS相关淋巴瘤;以及瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia);慢性淋巴细胞性白血病(CLL);急性淋巴细胞性白血病(ALL);毛细胞白血病;慢性粒细胞性白血病;和移植后淋巴增生性疾病(PTLD);以及与斑痣性错构瘤病、水肿(诸如与脑肿瘤有关的疾病)、梅格斯综合征(Meigs'syndrome)相关的异常血管增生。更具体的实例包括但不限于:复发性或难治性NHL、一线低度NHL、III/IV期NHL、化疗耐药性NHL、前体B淋巴母细胞白血病及/或淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、B细胞慢性淋巴细胞白血病及/或前淋巴细胞性及/或小淋巴细胞性淋巴瘤、B细胞前淋巴细胞性淋巴瘤、免疫细胞瘤及/或淋巴浆细胞性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤、脾脏边缘区淋巴瘤、结外边缘区—MALT淋巴瘤、淋巴结边缘区淋巴瘤、毛细胞白血病、浆细胞瘤及/或浆细胞骨髓瘤、低度/滤泡性淋巴瘤、中度/滤泡性NHL、套细胞淋巴瘤、滤泡中心淋巴瘤(滤泡性)、滤泡性淋巴瘤(例如,复发性/难治性滤泡性淋巴瘤)、中度弥漫性NHL、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、侵袭性NHL(包括侵袭性前线NHL和侵袭性复发性NHL)、自体干细胞移植后复发或难治性NHL、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、原发性淋巴瘤、高度免疫母细胞性NHL、高度淋巴细胞性NHL、高度非核裂小细胞NHL、巨块病变NHL、伯基特淋巴瘤、前体(外周)大颗粒淋巴细胞白血病、蕈状真菌病及/或Sezary综合征、皮肤(影响皮肤的)淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、血管中心性淋巴瘤。

[0138] “个体”或“受试者”是哺乳动物。哺乳动物包括但不限于驯养的动物(例如,奶牛、绵羊、猫、犬和马)、灵长类动物(例如,人和非人灵长类动物,诸如猴)、兔以及啮齿类动物(例如,小鼠和大鼠)。在某些实施例中,该个体或受试者为人。

[0139] 药剂(例如,药物制剂)的“有效量”是指在必要的剂量和时间段下有效实现所需治疗或预防结果的量。

[0140] 术语“药物制剂”是指处于允许包含在其中的活性成分的生物活性有效的形式,并且不含对于将被施用制剂的受试者具有不可接受的毒性的另外组分的制剂。

[0141] “药用载体”是指药物制剂中除活性成分外的对受试者无毒的成分。药用载体包括但不限于缓冲剂、赋形剂、稳定剂,或防腐剂。

[0142] 如本文所用,“治疗(treatment)”(及其语法变型,诸如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指试图改变所治疗个体的自然进程的临床干预,并且可以是为了预防或在临床病理学的进程中进行。治疗的期望效果包括但不限于减少游离轻链、预防疾病的发生或复发、减轻症状、削弱疾病的任何直接或间接病理学后果、降低疾病进展的速率、改善或减轻疾病状态以及缓解或改善预后。在一些实施例中,本文所述的抗体用于延迟疾病的发展或减缓疾病的进展。

[0143] 术语“CD79b阳性细胞”是指包含在其表面表达CD79b的细胞的癌症。在一些实施例中,确定细胞表面上CD79b的表达,例如在诸如免疫组织化学、FACS等方法中使用针对CD79b的抗体来确定。替代性地,CD79b mRNA表达被视为与细胞表面上的CD79b表达相关,并且可通过选自原位杂交和RT-PCR(包括定量RT-PCR)的方法来确定。

[0144] 如本文所用,“与……联合”是指在一种治疗方式以外还施用另一种治疗方式。这样,“与……结合”是指在向个体施用一种治疗方式之前,之中或之后施用另一种治疗方式。

[0145] “化疗剂”是用于治疗癌症的化学化合物。化疗剂的示例包括厄洛替尼(TARCEVA<sup>®</sup>,Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(VELCADE<sup>®</sup>,Millennium Pharm.)、

双硫仑、表没食子儿茶素没食子酸酯、盐孢子酰胺A、卡非佐米、17-AAG (格尔德霉素)、根赤壳菌素、乳酸脱氢酶A (LDH-A)、氟维司群 (FASLODEX<sup>®</sup>, 阿斯利康 (AstraZeneca))、舒尼替布 (SUTENT<sup>®</sup>, 辉瑞 (Pfizer) / Sugen)、来曲唑 (FEMARA<sup>®</sup>, 诺华 (Novartis))、甲磺酸伊马替尼 (GLEEVEC<sup>®</sup>, 诺华)、非那沙酯 (VATALANIB<sup>®</sup>, 诺华)、奥沙利铂 (ELOXATIN<sup>®</sup>, 赛诺菲 (Sanofi))、5-FU (5-氟尿嘧啶)、亚叶酸、雷帕霉素 (西罗莫司, RAPAMUNE<sup>®</sup>, 惠氏 (Wyeth))、拉帕替尼 (TYKERB<sup>®</sup>, GSK572016, 葛兰素史克 (Glaxo Smith Kline))、罗纳法米 (Lonafamib) (SCH 66336)、索拉非尼 (NEXAVAR<sup>®</sup>, 拜耳实验室 (Bayer Labs))、吉非替尼 (IRESSA<sup>®</sup>, 阿斯利康)、AG1478; 烷基化剂诸如噻替派和CYTOXAN<sup>®</sup> 环磷酰胺; 烷基磺酸盐, 诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡; 氮杂环丙烷类, 诸如苯佐替派 (benzodopa)、卡波醌、美妥替哌 (meturedopa) 和乌瑞替哌 (uredopa); 乙亚胺类和甲基蜜胺类, 包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺; 番荔枝内酯类 (尤其是布拉他辛 (bullatacin) 和布拉他辛酮 (bullatacinone)); 喜树碱 (包括拓扑替康和伊立替康); 苔藓抑素; 卡利他汀 (callystatin); CC-1065 (包括其阿多来新 (adozelesin)、卡折来新 (carzelesin) 和比折来新 (bizelesin) 合成类似物); 念珠藻素 (cryptophycin) (特别是念珠藻素1和念珠藻素8); 肾上腺皮质类固醇 (包括泼尼松和泼尼松龙); 醋酸环丙孕酮; 5 $\alpha$ -还原酶 (包括非那雄胺和度他雄胺); 伏立诺他、罗米地辛、泛比司他、丙戊酸、莫西司他 (mocetinostat)、多拉他汀 (dolastatin); 阿地白介素、滑石、杜卡霉素 (包括合成类似KW-2189和CB1-TM1); 五加昔素 (eleutherobin); 水鬼蕉碱; 匍枝珊瑚醇 (sarcodictyin); 海绵抑素; 氮芥类, 诸如苯丁酸氮芥、氯苯哌嗪、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、甲氮芥、盐酸甲氧氮芥、美法仑、新氮芥 (novembichin)、苯芥胆甾醇、泼尼氮芥、曲洛磷胺 (trofosfamide)、乌拉莫司汀 (uracil mustard); 亚硝基脲, 诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫斯汀、尼莫斯汀和拉尼莫斯汀; 抗生素, 诸如烯二炔抗生素 (例如加利车霉素 (calicheamicin), 尤其是加利车霉素  $\gamma$  1 I 和加利车霉素  $\omega$  1 I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186); 达内霉素 (dynemicin), 包括达内霉素A; 双膦酸盐, 诸如氯膦酸盐; 艾司米星; 以及新抑癌菌素 (neocarzinostatin) 发色团和相关的发色蛋白烯二炔类抗生素发色团; 阿克拉霉素 (aclacinomycin)、放线菌素 (actinomycin)、氨茴霉素 (authramycin)、偶氮丝氨酸 (azaserine)、博来霉素、放线菌素 (cactinomycin)、卡柔比星 (carabycin)、洋红霉素 (caminomycin)、嗜癌素 (carzinophilin)、色霉素 (chromomycinis)、更生霉素、道诺霉素、地托比星 (detorubicin)、6-叠氮-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN<sup>®</sup> (阿霉素)、吗啉代-阿霉素、氰基吗啉代-阿霉素、2-吡咯啉合-阿霉素和脱氧阿霉素、表柔比星、伊索比星、依维莫司、Sotrataurin、伊达比星、马塞罗霉素 (marcellomycin); 丝裂霉素, 诸如丝裂霉素C、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、甲基丝裂霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素 (quelamycin)、罗多比星 (rodorubicin)、链黑菌素、链脲佐菌素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他汀、佐柔比星; 抗代谢物, 诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶 (5-Fu); 叶酸类似物, 诸如二甲叶酸 (denopterin)、甲氨蝶呤、喋罗呤 (pteropterin)、三甲蝶呤; 嘌呤类似物, 诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤 (thiamiprine)、硫鸟嘌呤; 嘧啶类似物, 诸如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、多西氟啶、

依诺他宾、氟尿苷；雄激素，诸如卡普睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯；抗肾上腺素类药物，诸如氨鲁米特、米托坦、曲洛斯坦；叶酸补充剂，诸如亚叶酸；醋葡醛内酯；醛磷酸胺糖苷；氨基乙酰丙酸；恩尿嘧啶；安吡啶；倍曲布西 (bestrabucil)；比生群；依达曲沙 (edatraxate)；地磷酰胺 (defofamine)；秋水仙胺；亚胺醌；依洛尼塞 (elfomithine)；依利醋铵；埃博霉素；乙环氧啶；硝酸镓；羟基脲；香菇多糖；氯尼达明 (lonidainine)；美登木素生物碱，诸如美登素和安丝菌素；米托胍脲；米托蒽醌；莫哌达醇 (mopidamol)；二胺硝吡啶 (nitraerine)；喷司他丁；蛋氨酸芥 (phenamet)；吡柔比星；洛索蒽醌 (losoxantrone)；鬼臼酸；2-乙基肼；甲基苄肼；PSK<sup>®</sup> 多糖复合物 (美国俄勒冈州尤金市的 JHS 天然产物公司 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.))；雷佐生；根霉素 (rhizoxin)；裂孢菌素 (sizofuran)；锗螺胺；细交链孢菌酮酸；三亚胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；单端孢霉烯族毒素 (尤其是 T-2 毒素、维拉库林 A (verracurin A)、漆斑菌素 A 和蛇形菌素 (anguidine))；尿烷；长春地辛；达卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴卫矛醇；哌泊溴烷；加西托星 (gacytosine)；阿拉伯糖苷 ("Ara-C")；环磷酰胺；噻替派；紫杉烷类，例如 TAXOL (紫杉醇；新泽西州普林斯顿的百时美施贵宝癌症专科 (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE<sup>®</sup> (不含氢化蓖麻油 (Cremophor))、紫杉醇的白蛋白工程化纳米颗粒制剂 (伊利诺伊州邵伯克的美国制药伙伴公司 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)) 和 TAXOTERE<sup>®</sup> (多西紫杉醇、多西他赛；赛诺菲-安万特 (Sanofi-Aventis))；苯丁酸氮芥；GEMZAR<sup>®</sup> (吉西他滨)；6-硫鸟嘌呤；巯基嘌呤；甲氨蝶呤；铂类似物，诸如顺铂和卡铂；长春碱；依托泊苷 (VP-16)；异环磷酰胺；米托蒽醌；长春新碱；NAVELBINE<sup>®</sup> (长春瑞滨)；诺万隆 (novantrone)；替尼泊苷；依达曲塞；道诺霉素；氨基蝶呤；卡培他滨 (XELODA<sup>®</sup>)；伊班膦酸盐；CPT-11；拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000；二氟甲基鸟氨酸 (DMFO)；维甲酸类，诸如视黄酸；以及以上任一项的药用盐、酸和衍生物；以及上述两种或多种的组合，诸如 CHOP (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松龙的组合疗法的缩写)；以及 FOLFOX (奥沙利铂 (ELOXATIN<sup>™</sup>) 与 5-FU 和亚叶酸钙组合治疗方案的缩写)。化疗剂的其他实例包括苯达莫司汀 (或盐酸苯达莫司汀) (TREANDA<sup>®</sup>)、依鲁替尼 (ibrutinib)、来那度胺及/或艾代拉利司 (idelalisib) (GS-1101)。

[0146] 化疗剂的其他实例包括抗激素剂，其用来调节、减少、阻断或抑制可促进癌症的生长激素的作用，并且通常采用系统性或全身治疗的形式。它们可能是激素本身。示例包括：抗雌激素药和选择性雌激素受体调节剂 (SERM)，包括例如他莫昔芬 (包括 NOLVADEX<sup>®</sup> 他莫昔芬)、雷洛昔芬 (EVISTA<sup>®</sup>)、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛昔芬、LY117018、奥那司酮和托瑞米芬 (FARESTON<sup>®</sup>)；抗孕酮药物；雌激素受体下调剂 (ERD)；雌激素受体拮抗剂，诸如氟维司群 (FASLODEX<sup>®</sup>)；对于卵巢抑制或关闭有作用的药物，例如促黄体素释放激素 (LHRH) 拮抗剂，诸如醋酸亮丙瑞林 (LUPRON<sup>®</sup> 和 ELIGARD<sup>®</sup>)、醋酸戈舍瑞林 (goserelin acetate)、醋酸布舍瑞林 (buserelin acetate) 和曲普瑞林 (tripterelin)；抗雄激素药，诸如氟他胺、尼鲁米特和比卡鲁胺；以及可抑制芳香酶进而调节肾上腺中雌激素产生的芳香酶抑制剂，例如 4(5)-咪唑类、氨鲁米特、醋酸甲地孕酮

(MEGASE®)、依西美坦(AROMASIN®)、福美司坦(formestanie)、法曲唑(fadrozole)、伏氯唑(RIVISOR®)、来曲唑(FEMARA®)和阿那曲唑(ARIMIDEX®)。此外,此类化疗剂的定义包括:双膦酸盐,诸如氯膦酸盐(例如BONEFOS®或OSTAC®)、依替膦酸盐(DIDROCAL®)、NE-58095、唑来膦酸/唑来膦酸盐(ZOMETA®)、阿仑膦酸盐(FOSAMAX®)、帕米膦酸盐(AREDIA®)、替洛膦酸盐(SKELID®)或利塞膦酸盐(ACTONEL®);以及曲沙他滨(1,3-二氧戊环胞嘧啶核苷类似物);反义寡核苷酸,特别是那些在涉及异常细胞增殖的信号通路中抑制基因的表达的反义寡核苷酸,诸如PKC- $\alpha$ 、Ralf、H-Ras和表皮生长因子受体(EGF-R);疫苗,诸如THERATOPE®疫苗和基因治疗疫苗(例如ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗和VAXID®疫苗)。

[0147] 在一些实施例中,化疗剂包括拓扑异构酶1抑制剂(例如,LURTOTECAN®);抗雌激素诸如氟维司群;试剂盒抑制剂,例如伊马替尼或EXEL-0862(一种酪氨酸激酶抑制剂);EGFR抑制剂,诸如厄洛替尼或西妥昔单抗;抗VEGF抑制剂,诸如贝伐珠单抗;arinotecan;rmRH(例如,ABARELIX®);拉帕替尼和拉帕替尼二甲苯磺酸盐(一种ErbB-2和EGFR双重酪氨酸激酶小分子抑制剂,也称为GW572016);17AAG(作为热休克蛋白(Hsp)90毒物的格尔德霉素衍生物),以及任何上述项的药用盐、酸和衍生物。

[0148] 化疗剂还包括抗体,诸如阿仑单抗(Campath)、贝伐珠单抗(AVASTIN®,基因泰克(Genentech));西妥昔单抗(ERBITUX®,Imclone);帕尼单抗(VECTIBIX®,安进(Amgen));利妥昔单抗(RITUXAN®,基因泰克/百健艾迪(Biogen Idec));帕妥珠单抗(OMNITARG®,2C4,基因泰克)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®,基因泰克)、托西莫单抗(Bexxar,Corixia)和抗体药缀合物吉妥珠单抗奥佐米星(MYLOTARG®,惠氏(Wyeth))。与化合物联合的具有治疗潜力的其他人源化单克隆抗体包括:阿泊珠单抗(apolizumab)、阿塞珠单抗、阿利珠单抗、巴比妥珠单抗、莫比伐珠单抗(bivatuzumab mertansine)、莫坎妥珠单抗(cantuzumab mertansine)、西利珠单抗(cedelizumab)、塞妥珠单抗(certolizumab pegol)、西孚昔珠单抗(cidfusituzumab)、西土珠单抗(cidtuzumab)、达利珠单抗、依库珠单抗(eculizumab)、依法珠单抗(efalizumab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、厄利珠单抗(erlizumab)、泛维珠单抗(felvizumab)、芳妥珠单抗(fontolizumab)、吉妥珠单抗奥唑米星、奥英妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin)、伊匹单抗、拉贝珠单抗(labetuzumab)、林妥珠单抗、马妥珠单抗、美泊利单抗、莫维珠单抗、莫妥维珠单抗(motovizumab)、那他珠单抗、尼妥珠单抗、诺罗维珠单抗(nolovizumab)、奴马维珠单抗(numavizumab)、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)、奥玛珠单抗、帕丽珠单抗、帕考珠单抗(pascalizumab)、培孚昔单抗(pecfusituzumab)、培土珠单抗(pectuzumab)、培克珠单抗(pexelizumab)、拉利维珠单抗(ralivizumab)、兰尼单抗、瑞丽维珠单抗(reslivizumab)、瑞利珠单抗(reslizumab)、瑞希维珠单抗(resyvizumab)、罗维珠单抗(rovelizumab)、卢丽珠单抗(ruplizumab)、西罗珠单抗、西利珠单抗、松妥珠单抗(Sontuzumab)、替珠单抗(tacatuzumab tetraxetan)、他度珠单抗(tadocizumab)、他利珠单抗、替非珠单抗(tefibazumab)、托珠单抗、托利珠单抗(toralizumab)、西莫白介素单抗(tucotuzumab)

celmoleukin)、土库昔珠单抗(tucusituzumab)、乌马维珠单抗(umavizumab)、乌珠单抗、尤特克单抗(ustekinumab)、维西珠单抗和抗白介素-12(ABT-874/J695,惠氏研究和雅培实验室)(抗白介素-12是一种重组的人特有序列全长IgG1 $\lambda$ 抗体,经基因修饰以识别白介素-12p40蛋白)。

[0149] 术语“包装插页”用于指治疗产品的商业包装中通常包括的说明书,其含有涉及此类治疗产品的使用的有关适应症、用法、剂量、施用、联合疗法、禁忌症及/或警告的信息。

[0150] “烷基”为含有正、仲、叔或环状碳原子的C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>烃。实例为甲基(Me, -CH<sub>3</sub>)、乙基(Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-丙基(n-Pr, n-丙基, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-丙基(i-Pr, i-丙基, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、1-丁基(n-Bu, n-丁基, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-甲基-1-丙基(i-Bu, i-丁基, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-丁基(s-Bu, s-丁基, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-甲基-2-丙基(t-Bu, t-丁基, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1-戊基(n-戊基, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-己基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-己基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-己基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))、2-甲基-2-戊基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-甲基-3-戊基(-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)。

[0151] 如本文所用的术语“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基”是指具有1至8个碳原子的直链或支化、饱和或不饱和和烃。代表性[C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基]基团包括但不限于,-甲基、-乙基、-n-丙基、-n-丁基、-n-戊基、-n-己基、-n-庚基、-n-辛基、-n-壬基和-n-癸基;而分支链C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基包括但不限于,-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基丁基;不饱和C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基包括但不限于,-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-异丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己基、2-己基、3-烯基、-乙炔基、-丙炔基、-1-丁炔基、-2-丁炔基、-1-戊炔基、-2-戊炔基、-3-甲基-1-丁炔基。C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基基团可未被取代或被一个或多个基团取代,所述一个或多个基团包括但不限于:-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>-NHC(O)R'、-SO<sub>3</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>和-CN;其中每个R'独立地选自H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和芳基。

[0152] 如本文所用的术语“C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基”是指具有1至12个碳原子的直链或支化、饱和或不饱和和烃。C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基基团可未被取代或被一个或多个基团取代,所述一个或多个基团包括但不限于:-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>-NHC(O)R'、-SO<sub>3</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>和-CN;其中每个R'独立地选自H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和芳基。

[0153] 如本文所用的术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支化、饱和或不饱和和烃。代表性“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”基团包括但不限于,-甲基、-乙基、-n-丙基、-n-丁基、-n-戊基和n-己基;而分支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基包括但不限于,-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基和2-甲基丁基;不饱和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基包括但不限于,-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基和-异丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己基、2-己基和3-己基。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基基团可未被取代或被一个或多个基团取代,如上文

针对 $C_1$ - $C_8$ 烷基基团所述。

[0154] 如本文所用的术语“ $C_1$ - $C_4$ 烷基”是指具有1至4个碳原子的直链或支化、饱和或不饱和和烃。代表性“ $C_1$ - $C_4$ 烷基”基团包括但不限于-甲基、-乙基、-n-丙基、-n-丁基；而支化 $C_1$ - $C_4$ 烷基包括但不限于-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基；不饱和 $C_1$ - $C_4$ 烷基包括但不限于-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基和-异丁烯基。 $C_1$ - $C_4$ 烷基基团可未被取代或被一个或多个基团取代，如上文针对 $C_1$ - $C_8$ 烷基基团所述。

[0155] “烷氧基”是与氧单键键合的烷基。示例性烷氧基包括但不限于甲氧基(-OCH<sub>3</sub>)和乙氧基(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。“ $C_1$ - $C_5$ 烷氧基”为具有1至5个碳原子的烷氧基基团。烷氧基可未被取代或被一个或多个基团取代，如上文针对烷基基团所述。

[0156] “烯基”为含有正、仲、叔或环状碳原子并且具有至少一个不饱和位点(即碳-碳sp<sup>2</sup>双键)的 $C_2$ - $C_{18}$ 烃。实例包括但不限于：乙烯或乙烯基(-CH=CH<sub>2</sub>)、烯丙基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、环戊烯基(-C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>)和5-己烯基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)。“ $C_2$ - $C_8$ 烯基”为含有2至8个正、仲、叔或环状碳原子并且具有至少一个不饱和位点(即碳-碳sp<sup>2</sup>双键)的烃。

[0157] “炔基”为含有正、仲、叔或环状碳原子并且具有至少一个不饱和位点(即碳-碳sp三键)的 $C_2$ - $C_{18}$ 烃。实例包括但不限于：炔属(-C≡CH)和炔丙基(-CH<sub>2</sub>C≡CH)。“ $C_2$ - $C_8$ 炔基”为含有2至8个正、仲、叔或环状碳原子并且具有至少一个不饱和位点(即碳-碳sp三键)的烃。

[0158] “亚烷基”是指具有1-18个碳原子的饱和、支化或直链或环状烃基团，其具有通过从母体烷烃的相同或两个不同碳原子上移去两个氢原子得到的两个单价自由基中心。典型的亚烷基包括但不限于：亚甲基(-CH<sub>2</sub>-)、1,2-乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,3-丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,4-丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)等。

[0159] “ $C_1$ - $C_{10}$ 亚烷基”为具有式-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-的直链饱和烃基。 $C_1$ - $C_{10}$ 亚烷基的实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、亚壬基和亚癸基。

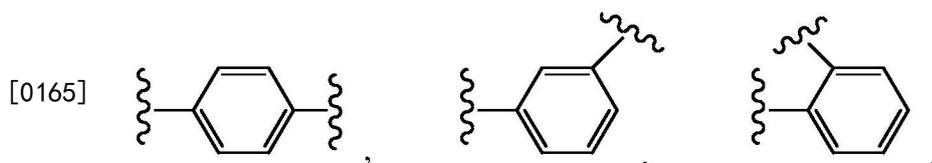
[0160] “亚烯基”是指具有2-18个碳原子的不饱和、支化或直链或环状烃基团，其具有通过从母体烯烃的相同或两个不同碳原子上移去两个氢原子得到的两个单价自由基中心。典型的亚烯基包括但不限于：1,2-乙烯(-CH=CH-)。

[0161] “亚炔基”是指具有2-18个碳原子的不饱和、支化或直链或环状烃基团，其具有通过从母体炔烃的相同或两个不同碳原子上移去两个氢原子得到的两个单价自由基中心。典型的亚炔基包括但不限于：乙炔(-C≡C-)、炔丙基(-CH<sub>2</sub>C≡C-)和4-戊炔基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-)。

[0162] “芳基”是指碳环芳基。芳基基团的实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。碳环芳基或杂环芳基可未被取代或被一个或多个基团取代，所述一个或多个基团包括但不限于： $C_1$ - $C_8$ 烷基、-O-( $C_1$ - $C_8$ 烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>-NHC(O)R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>和-CN；其中每个R'独立地选自H、 $C_1$ - $C_8$ 烷基和芳基。

[0163] “ $C_5$ - $C_{20}$ 芳基”为碳环芳环中具有5至20个碳原子的芳基基团。 $C_5$ - $C_{20}$ 芳基基团的实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。 $C_5$ - $C_{20}$ 芳基基团可被取代或未被取代，如上文针对芳基基团所述。“ $C_5$ - $C_{14}$ 芳基”为碳环芳环中具有5至14个碳原子的芳基基团。 $C_5$ - $C_{14}$ 芳基基团的实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。 $C_5$ - $C_{14}$ 芳基基团可被取代或未被取代，如上文针对芳基基团所述。

[0164] “亚芳基”为具有两个共价键并且可处于邻位、间位或对位构型的芳基基团，如下结构所示：



[0166] 其中苯基基团可未被取代或被多达四个基团取代，这些基团包括但不限于： $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8)$ 烷基、-芳基、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、-卤素、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和 $-CN$ ；其中每个 $R'$ 独立地选自 $H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基和芳基。

[0167] “芳基烷基”是指无环烷基，其中与碳原子键合的氢原子之一（通常是末端或 $sp^3$ 碳原子）被芳基取代。典型的芳基烷基基团包括但不限于苄基、2-苯基乙烷-1-基、2-苯基乙烯-1-基、萘基甲基、2-萘基乙烷-1-基、2-萘基乙烯-1-基、萘并苄基、2-萘并苯乙烷-1-基等。芳基烷基基团包含6至20个碳原子，例如，芳基烷基基团的烷基部分（包括烷基、烯基或炔基）具有1至6个碳原子，并且芳基部分具有5至14个碳原子。

[0168] “杂芳基烷基”是指无环烷基，其中与碳原子键合的氢原子之一（通常是末端或 $sp^3$ 碳原子）被杂芳基取代。典型的杂芳基烷基基团包括但不限于2-苯并咪唑基甲基、2-咪唑基乙基等。杂芳基烷基基团包含6至20个碳原子，例如，杂芳基烷基基团的烷基部分（包括烷基、烯基或炔基基团）具有1至6个碳原子，并且杂芳基部分具有5至14个碳原子和1至3个选自 $N$ 、 $O$ 、 $P$ 和 $S$ 的杂原子。杂芳基烷基基团的杂芳基部分可为具有3至7个环成员（2至6个碳原子）的单环或具有7至10个环成员（4至9个碳原子和1至3个选自 $N$ 、 $O$ 、 $P$ 和 $S$ 的杂原子）的双环，例如：双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]体系。

[0169] “取代的烷基”、“取代的芳基”和“取代的芳基烷基”分别意指烷基、芳基和芳基烷基，其中一个或多个氢原子各自独立地被取代基取代。典型的取代基包括但不限于， $-X$ 、 $-R$ 、 $-O^-$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S^-$ 、 $-NR_2$ 、 $-NR_3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $NC(=O)R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-OP(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(OR)_2$ 、 $-PO_3^-$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(=S)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-C(=S)OR$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=S)SR$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-C(=S)NR_2$ 、 $-C(=NR)NR_2$ ，其中，每个 $X$ 独立地为卤素： $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 或 $I$ ；以及，每个 $R$ 独立地为 $-H$ 、 $C_2-C_{18}$ 烷基、 $C_6-C_{20}$ 芳基、 $C_3-C_{14}$ 杂环、保护基团或前驱药物部分。如上所述之伸烷基、伸烯基及伸炔基也可以类似地被取代。如上所述的亚烷基、亚烯基和亚炔基也可以被类似地取代。

[0170] “杂芳基”和“杂环”是指其中一个或多个环原子为杂原子（例如，氮、氧和硫）的环体系。杂环基包含3至20个碳原子和1至3个选自 $N$ 、 $O$ 、 $P$ 和 $S$ 的杂原子。杂环可为具有3至7个环成员（2至6个碳原子和1至3个选自 $N$ 、 $O$ 、 $P$ 和 $S$ 的杂原子）的单环或具有7至10个环成员（4至9个碳原子和选自 $N$ 、 $O$ 、 $P$ 和 $S$ 的1至3个杂原子），例如：双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]体系。

[0171] 示例性杂环描述于例如以下文献中：Paquette, Leo A, “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W.A. Benjamin, New York, 1968), 尤其是第1、3、4、6、7和9章；“The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950至今), 尤其是第13、14、16、19和28卷；和J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:

5566。

[0172] 杂环的实例以举例的方式但非限制性地包括吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基(哌啶基)、噻唑基、四氢噻吩基、硫氧化的四氢噻吩基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并咪唑基、噻萘基(thianaphthalenyl)、吲哚基、吲哚烯基(indolenyl)、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基(4-piperidonyl)、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、吡咯啉基、四氢咪唑基、双-四氢咪唑基、四氢吡喃基、双-四氢吡喃基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、八氢异喹啉基、吡辛因基(azocinyl)、三嗪基、6H-1,2,5-噻二嗪基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、噻吩基、噻葱基、吡喃基、异苯并咪唑基、色烯基、咕吨基、吩噻嗪基、2H-吡咯基、异噻唑基、异噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、吲哚嗪基、异吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、萘啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、4aH-咪唑基、咪唑基、 $\beta$ -咪唑基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、咪唑基、吩噻嗪基、异色满基、色满烷基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌嗪基、吲哚啉基、异吲哚啉基、喹环烷基、吗啉基、噁唑烷基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、羟吲哚基、苯并恶唑啉基和靛红酰基(isatinoyl)。

[0173] 举例但非限制性地来说,碳键合的杂环键合在以下位置:吡啶的2、3、4、5或6位,哒嗪的3、4、5或6位,嘧啶的2、4、5或6位,吡嗪的2、3、5或6位,咪唑、四氢咪唑、噻咪唑、噻吩、吡咯或四氢吡咯环的2、3、4或5位,噁唑、咪唑或噻唑的2、4或5位,异噁唑、吡唑或异噻唑的3、4或5位,氮丙啶的2或3位,氮杂环丁烷的2、3或4位,喹啉的2、3、4、5、6、7或8位,或异喹啉的1、3、4、5、6、7或8位。更典型地,碳键合的杂环包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

[0174] 举例但非限制性地来说,氮键合的杂环键合在以下位置:氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑的1位;异吲哚或异吲哚啉酮的2位;吗啉的4位;和咪唑的9位或 $\beta$ -咪唑。更典型地,氮键合的杂环包括1-氮杂环丙烷基(1-aziridyl)、1-氮杂环丁二烯基(1-azetedylyl)、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基和1-哌啶基。

[0175] “ $C_3$ - $C_8$ 杂环”是指芳族或非芳族 $C_3$ - $C_8$ 碳环,其中环碳原子中的1至4个独立地被选自O、S和N的杂原子取代。 $C_3$ - $C_8$ 杂环的代表性实例包括但不限于苯并咪唑基、苯并噻吩、吲哚基、苯并吡唑基、香豆素基、异喹啉基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、喹啉基、嘧啶基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、哒嗪基、异噻唑基、异噁唑基和四唑基。 $C_3$ - $C_8$ 杂环可未被取代或被多达七个基团取代,这些基团包括但不限于: $-C_1$ - $C_8$ 烷基、 $-O$ -( $C_1$ - $C_8$ 烷基)、 $-芳基$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $-卤素$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和 $-CN$ ;其中每个 $R'$ 独立地选自H、 $-C_1$ - $C_8$ 烷基和芳基。

[0176] “ $C_3$ - $C_8$ 杂环”是指如上文所定义的 $C_3$ - $C_8$ 杂环基团,其中杂环基团的氢原子中的一个被键取代。 $C_3$ - $C_8$ 杂环可未被取代或被多达六个基团取代,这些基团包括但不限于: $-C_1$ - $C_8$ 烷基、 $-O$ -( $C_1$ - $C_8$ 烷基)、 $-芳基$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $-卤素$ 、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和 $-CN$ ;其中每个 $R'$ 独立地选自H、 $-C_1$ - $C_8$ 烷基和芳基。

[0177] “C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>杂环”是指芳族或非芳族C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环,其中环碳原子中的1至4个独立地被选自O、S和N的杂原子取代。C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>杂环可未被取代或被多达七个基团取代,这些基团包括但不限于:-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>-NHC(O)R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>和-CN;其中每个R'独立地选自H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和芳基。

[0178] “C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>杂环”是指如上文所定义的C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>杂环基团,其中杂环基团的氢原子中的一个被键取代。

[0179] “碳环”意指饱和或不饱和环,其为具有3至7个碳原子的单环或具有7至12个碳原子的双环。单环碳环具有3至6个环原子,更典型地具有5或6个环原子。双环碳环具有7至12个环原子,例如,排列为双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]体系,或排列为双环[5,6]或[6,6]体系的9或10个环原子。单环碳环的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环庚基和环辛基。

[0180] “C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环”为3-、4-、5-、6-、7-或8-元饱和或不饱和非芳族碳环。代表性C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环包括但不限于-环丙基、-环丁基、-环戊基、-环戊二烯基、-环己基、-环己烯基、-1,3-环己二烯基、-1,4-环己二烯基、-环庚基、-1,3-环庚二烯基、-1,3,5-环庚三烯基、-环辛基和-环辛二烯基。C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环基团可未被取代或被一个或多个基团取代,所述一个或多个基团包括但不限于:-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>-NHC(O)R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(R')、-N(R')<sub>2</sub>和-CN;其中每个R'独立地选自H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基和芳基。

[0181] “C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环”是指如上文所定义的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环基团,其中碳环基团的氢原子之一被键取代。

[0182] “连接基”是指包含共价键或原子链的化学部分,其将抗体共价连接至药物部分。在各种实施例中,连接基包括二价基团,诸如烷基二基、芳基二基、杂芳基二基,诸如:-(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,烷氧基(例如,聚亚乙基氧基、PEG、聚亚甲氧基)和烷基氨基(例如,聚亚乙基氨基、JeffamineTm)的重复单元;以及二酸酯和酰胺,包括琥珀酸酯、琥珀酰胺、乙二醇酸酯、丙二酸酯和己酰胺。在各种实施例中,连接基可包含一个或多个氨基酸残基,诸如缬氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸和高赖氨酸。

[0183] 术语“手性”是指具有与镜像配偶体不重叠性的分子,而术语“非手性”是指与其镜像配偶体可重叠的分子。

[0184] 术语“立体异构体”是指具有相同化学组成,但原子或基团在空间的排列不同的化合物。

[0185] “非对映异构体”表示具有两个或更多个手性中心并且其分子并非彼此镜像的立体异构体。非对映体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。非对映异构体的混合物可以在高分辨率分析程序(诸如电泳和色谱法)下分离。

[0186] “对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,所述两种立体异构体是彼此不可重叠的镜像。

[0187] 本文中所述的立体化学定义和约定大致遵循:S.P.Parker编辑,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;以及

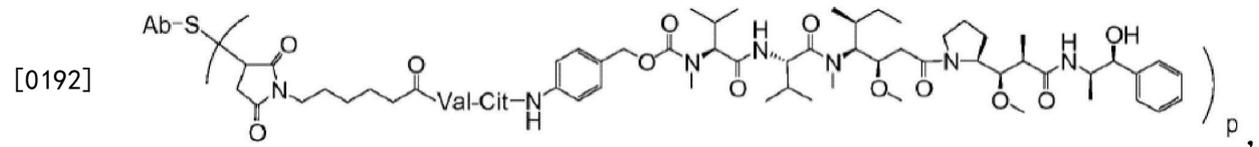
ElieI,E.和Wilens,S.,Stereochemistry of Organic Compounds(1994) John Wiley&Sons, Inc.,New York.许多有机化合物以旋光活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子围绕其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物对平面偏振光的旋转的符号,其中(-)或l表示该化合物是左旋的。带有(+)或d前缀的化合物是右旋的。对于既定化学结构,这些立体异构体除了互为镜像外,是完全相同的。特定的立体异构体也可以被称为对映异构体,并且此类异构体的混合物通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

[0188] “离去基团”是指可被另一个官能团取代的官能团。某些离去基团是本领域中众所周知的,并且实例包括但不限于卤化物(例如,氯化物、溴化物、碘化物)、甲磺酰基(甲磺酰)、对甲苯磺酰基(甲苯磺酰基)、三氟甲基磺酰基(三氟甲磺酸盐)和三氟甲基磺酸盐。

[0189] 术语“保护基团”是指通常用于在与化合物上的其他官能团反应的同时阻断或保护特定的官能团的取代基。例如,“氨基保护基团”是连接至氨基的取代基,其阻断或保护化合物中的氨基官能团。合适的氨基保护基团包括但不限于乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(CBZ)和9-芴基亚甲基氧羰基(Fmoc)。有关保护基团及其用途的常规说明,参见T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,New York,1991或更新版本。

[0190] III.用于治疗滤泡性淋巴瘤的方法

[0191] 本文提供用于治疗有此需要的人的滤泡性淋巴瘤(FL)的方法,该方法包括向该人施用有效量的:(a)免疫缀合物,其包含式



[0193] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,(b)Bcl-2抑制剂,以及(c)抗CD20抗体,其中该人在治疗期间或之后达到完全缓解(CR)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE。在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq(CAS登记号1313206-42-6)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE。在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq(CAS登记号1313206-42-6)。在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂为维奈托克。在一些实施例中,抗CD20抗体为人源化B-Ly1抗体。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体为奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,抗CD20抗体为奥法木单抗(ofatumumab)、乌妥昔单抗(ublrituximab)及/或替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)。

[0194] 术语“共同施用”或“共施用”是指将抗CD79b免疫缀合物、Bcl-2抑制剂和抗CD20抗

体以两种(或更多种)单独制剂(或作为一种包含抗CD79b免疫缀合物、Bcl-2抑制剂和抗CD20抗体的单一制剂)的形式施用。在使用单独制剂的情况下,共同施用可同时或以任何顺序依次进行,其中优选地存在所有活性剂同时发挥其生物学活性的时间段。抗CD79b免疫缀合物、Bcl-2抑制剂和抗CD20抗体可以同时或依次共同施用。

[0195] 本文提供的用于本文所述的治疗方法中的任一者的抗CD79b免疫缀合物和其他治疗剂(例如,Bcl-2抑制剂和抗CD20抗体)将以与良好医疗实践一致的方式配制、给药和施用。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。免疫缀合物不是必须的,而是任选地与一种或多种目前用于预防或治疗所讨论的疾患的制剂共同配制。

[0196] 共同施用的抗CD79b免疫缀合物和其他治疗剂和共同施用的时间将取决于所治疗患者的类型(物种、性别、年龄、体重等)和状况以及所治疗疾病或病症的严重性。将抗CD79b免疫缀合物、Bcl-2抑制剂和抗CD20抗体适合在一次或在一系列治疗中,例如在同一天或之后的第二天共同向患者施用。

[0197] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)的剂量在1.4-5mg/kg、1.4-4mg/kg、1.4-3.2mg/kg、1.4-2.4mg/kg或1.4-1.8mg/kg中的任一者之间。在方法中的任一者的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量约为1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.2、2.4、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.6、3.8、4.0、4.2、4.4、4.6及/或4.8mg/kg中的任一者。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约1.4mg/kg。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约1.8mg/kg。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约2.4mg/kg。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约3.2mg/kg。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约3.6mg/kg。在方法中的任一者的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物以q3wk(例如,在每个21天周期的第1天)的方式施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物通过静脉输注施用。在一些实施例中,经由输注施用的剂量在每剂约1mg至约1,500mg的范围内。另选地,剂量范围为约1mg至约1,500mg、约1mg至约1,000mg、约400mg至约1200mg、约600mg至约1000mg、约10mg至约500mg、约10mg至约300mg、约10mg至约200mg、和约1mg至约200mg。在一些实施例中,经由输注施用的剂量在每剂约 $1\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $10,000\mu\text{g}/\text{m}^2$ 的范围内。另选地,剂量范围为约 $1\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $1000\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $800\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $600\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、约 $1\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、约 $10\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $500\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、约 $10\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $300\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、约 $10\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、以及约 $1\mu\text{g}/\text{m}^2$ 至约 $200\mu\text{g}/\text{m}^2$ 。给药频率可为每天一次、每周一次、每周多次但少于每天一次、每月多次但少于每天一次、每月多次但少于每周一次、每月一次、每21天一次或间歇性地给药,以缓解或减轻疾病的症状。可采用本文所述的任何间隔和剂量继续施用,直至肿瘤或所治疗的B细胞增生性疾病的症状得到缓解。在实现症状缓解或减轻后,在通过继续施用可延长此类缓解或减轻的情况下,可继续施用。

[0198] 在一些实施例中,抗CD20抗体的剂量在约300-1600mg/ $\text{m}^2$ 及/或300-2000mg之间。在一些实施例中,抗CD20抗体的剂量为约300mg/ $\text{m}^2$ 、375mg/ $\text{m}^2$ 、600mg/ $\text{m}^2$ 、1000mg/ $\text{m}^2$ 或1250mg/ $\text{m}^2$ 及/或300mg、1000mg或2000mg中的任一者。在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗,并且施用的剂量为375mg/ $\text{m}^2$ 。在一些实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗,并

且施用的剂量为1000mg。在一些实施例中，抗CD20抗体以q1w(即，每周一次)的方式施用。在一些实施例中，在21天周期的第1、8和15天施用抗CD20抗体。在一些实施例中，抗CD20抗体以q3w(即，每3周或每21天一次)的方式施用。在一些实施例中，在21天周期的第1天施用抗CD20抗体。在一些实施例中，在第一个21天周期的第1、8和15天以及后续的21天周期的第1天(例如，在第2、3、4、5和6周期的第1天)施用抗CD20抗体。在一些实施例中，抗CD20抗体每两个月施用一次。在一些实施例中，经无岩藻醣化的抗CD20抗体(较佳为经无岩藻醣化的人源化B-Ly1抗体)的剂量可以为800至1600mg(在一个实施例中为800至1200mg，诸如1000mg)或400至1200mg(在一个实施例中为800至1200mg)。在一些实施例中，该剂量是在三周给药方案中(例如，每21天一次)的固定剂量1000mg。

[0199] 在一些实施例中，Bcl-2抑制剂(例如，维奈托克)的剂量在约100mg至约800mg之间(例如，约100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg或800mg中的任一者)。在一些实施例中，维奈托克以在约100mg至约800mg之间的剂量施用。在一些实施例中，维奈托克以约100mg的剂量施用。在一些实施例中，维奈托克以约200mg的剂量施用。在一些实施例中，维奈托克以约400mg的剂量施用。在一些实施例中，维奈托克以约600mg的剂量施用。在一些实施例中，维奈托克以约800mg的剂量施用。

[0200] 用于本文所述的治疗方法中的任一者中的本文提供的免疫缀合物(以及任何其他治疗剂，例如，Bcl-2抑制剂和抗CD20抗体)可以通过任何合适的方式施用，这些方式包括肠胃外、肺内和鼻内，并且如果需要的话用于局部治疗、病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。给药可以通过任何合适的途径进行，例如，通过注射，诸如静脉内或皮下注射，部分取决于施用是短暂的还是长期的。本文考虑了各种给药时间安排，包括但不限于在各个时间点的单次或多次施用、推注施用，以及脉冲输注。

[0201] 可以通过相同的施用途径或通过不同的施用途径施用抗CD79b免疫缀合物(例如，huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)、Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)以及抗CD20抗体(诸如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。在一些实施例中，抗CD79b免疫缀合物(例如，泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)通过静脉内、肌肉内、皮下、局部、口服、透皮、腹膜内、眶内、通过植入、通过吸入、鞘内、心室内或鼻内施用。在一些实施例中，免疫缀合物(例如，泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)通过静脉内输注施用。在一些实施例中，抗CD20抗体(诸如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)通过静脉内、肌肉内、皮下、局部、口服、透皮、腹膜内、眶内、通过植入、通过吸入、鞘内、心室内或鼻内施用。在一些实施例中，抗CD20抗体(例如，利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)通过静脉内输注施用。在一些实施例中，Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)通过静脉内、肌肉内、皮下、局部、口服、经皮、腹膜内、眶内、植入、吸入、鞘内、心室内或鼻内施用。在一些实施例中，Bcl-2抑制剂(例如，维奈托克)经口服施用，例如，以片剂、胶囊剂或本领域已知或本文所述的任何其他合适的口服方式施用。在一些实施例中，抗CD79b免疫缀合物以及抗CD20抗体(诸如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)各自经由静脉内输注施用，并且Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)经口服施用。可以施用有效量的抗CD79b免疫缀合物、Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)以及抗CD20抗体(诸如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)以预防或治疗疾病。

[0202] 在一些实施例中，抗CD79b免疫缀合物(例如，huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)以在约1.4mg/kg至约1.8mg/kg之间的剂量施用。在一些实施例中，

抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)以约1.4mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)以约1.8mg/kg的剂量施用。另选地或此外,在一些实施例中,Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)以在约200mg至约800mg之间的剂量施用。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)以约200mg的剂量施用。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)以约400mg的剂量施用。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)以约600mg的剂量施用。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)以约800mg的剂量施用。另选地或此外,在一些实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,奥滨尤妥珠单抗以约1000mg的剂量施用。另选地或此外,在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,利妥昔单抗以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用。

[0203] 在一些实施例中,在诱导阶段期间施用抗CD79b免疫缀合物(例如,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)、Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)以及抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。诱导阶段是指其中将抗CD79b免疫缀合物、Bcl-2抑制剂以及抗CD20抗体施用于人的治疗阶段。在一些实施例中,诱导阶段包括少于一个完整的21天周期。在一些实施例中,诱导阶段包括在一个至六个之间(例如,1、2、3、4、5或6中的任一者)的21天周期。在一些实施例中,诱导阶段包含至少六个21天周期。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物、Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)以及抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)被施用至少六个21天周期。

[0204] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约200mg的剂量口服施用维奈托克,以及抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约200mg的剂量口服施用维奈托克,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0205] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约200mg的剂量口服施用维奈托克,以及抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约200mg的剂量口服施用维奈托克,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0206] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约400mg的剂量口服施用维奈托克,以及抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗并且在第

一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗，并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物，在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约400mg的剂量口服施用维奈托克，并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0207] 在一些实施例中，在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物，Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约400mg的剂量口服施用维奈托克，以及抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗，并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物，在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约400mg的剂量口服施用维奈托克，并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0208] 在一些实施例中，在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物，Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约600mg的剂量口服施用维奈托克，以及抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗，并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物，在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约600mg的剂量口服施用维奈托克，并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0209] 在一些实施例中，在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物，Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约600mg的剂量口服施用维奈托克，以及抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗，并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物，在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约600mg的剂量口服施用维奈托克，并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0210] 在一些实施例中，在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物，Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克，以及抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗，并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物，在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天

周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0211] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,Bcl-2抑制剂为维奈托克,并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克,并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用抗CD20抗体,以及在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0212] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约200mg的剂量口服施用维奈托克,以及抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约200mg的剂量口服施用维奈托克,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0213] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约200mg的剂量口服施用维奈托克,以及抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约200mg的剂量口服施用维奈托克,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0214] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约400mg的剂量口服施用维奈托克,以及抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约400mg的剂量口服施用维奈托克,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0215] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量

静脉内施用免疫缀合物, Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约400mg的剂量口服施用维奈托克, 以及抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗, 并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物, 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约400mg的剂量口服施用维奈托克, 并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0216] 在一些实施例中, 在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物, Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约600mg的剂量口服施用维奈托克, 以及抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗, 并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物, 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约600mg的剂量口服施用维奈托克, 并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0217] 在一些实施例中, 在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物, Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约600mg的剂量口服施用维奈托克, 以及抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗, 并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物, 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约600mg的剂量口服施用维奈托克, 并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0218] 在一些实施例中, 在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物, Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克, 以及抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗, 并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物, 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克, 并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0219] 在一些实施例中, 在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物, Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克, 以及抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗, 并且在

第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0220] 下表A至L提供了示例性诱导阶段的给药和施用时间表:

[0221] 表A至L:示例性诱导阶段的给药和施用时间表

表 A		
药物	第 1 周期 (21 天)	第 2 至 6 周期 (每个 21 天)
[0222] 抗 CD79b 免疫缀合物 (泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq)	1.4 mg/kg, 在第 1 天	1.4 mg/kg, 在第 1 天
Bcl-2 抑制剂 (维奈托克)	200 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天	200 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 在第 1、8 及 15 天中的每一天	1000 mg, 在第 1 天

表 B		
药物	第 1 周期 (21 天)	第 2 至 6 周期 (每个 21 天)
[0223] 抗 CD79b 免疫缀合物	1.4 mg/kg, 在第 1 天	1.4 mg/kg, 在第 1 天

表 B		
药物	第 1 周期 (21 天)	第 2 至 6 周期 (每个 21 天)
[0224] (泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq)		
Bcl-2 抑制剂 (维奈托克)	400 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天	400 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 在第 1、8 及 15 天中的每一天	1000 mg, 在第 1 天

表 C		
药物	第 1 周期 (21 天)	第 2 至 6 周期 (每个 21 天)
[0225] 抗 CD79b 免疫缀合物 (泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq)	1.4 mg/kg, 在第 1 天	1.4 mg/kg, 在第 1 天
Bcl-2 抑制剂 (维奈托克)	600 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天	600 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 在第 1、8 及 15 天中的每一天	1000 mg, 在第 1 天

表 D		
药物	第 1 周期 (21 天)	第 2 至 6 周期 (每个 21 天)
[0226] 抗 CD79b 免疫缀合物 (泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq)	1.4 mg/kg, 在第 1 天	1.4 mg/kg, 在第 1 天
Bcl-2 抑制剂 (维奈托克)	800 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天	800 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天

表 D		
药物	第 1 周期 (21 天)	第 2 至 6 周期 (每个 21 天)
[0227] 抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 在第 1、8 及 15 天中的每一天	1000 mg, 在第 1 天

[0228]

表 E		
药物	第 1 周期 (21 天)	第 2 至 6 周期 (每个 21 天)
抗 CD79b 免疫缀合物 (泊洛妥珠单抗 抗 vedotin- piiq)	1.8 mg/kg, 在第 1 天	1.8 mg/kg, 在第 1 天
Bcl-2 抑制剂 (维奈托克)	200 mg, 在第 1 至 21 天中的 每一天	200 mg, 在第 1 至 21 天中的 每一天
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠 单抗)	1000 mg, 在第 1、8 及 15 天 中的每一天	1000 mg, 在第 1 天

[0229]

表 F		
药物	第 1 周期 (21 天)	第 2 至 6 周期 (每个 21 天)
抗 CD79b 免疫缀合物 (泊洛妥珠单抗 抗 vedotin- piiq)	1.8 mg/kg, 在第 1 天	1.8 mg/kg, 在第 1 天
Bcl-2 抑制剂 (维奈托克)	400 mg, 在第 1 至 21 天中的每 一天	400 mg, 在第 1 至 21 天中 的每一天
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠 单抗)	1000 mg, 在第 1、8 及 15 天中 的每一天	1000 mg, 在第 1 天

表 G		
药物	第 1 周期 (21 天)	第 2 至 6 周期 (每个 21 天)
[0230] 抗 CD79b 免疫缀合物 (泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq)	1.8 mg/kg, 在第 1 天	1.8 mg/kg, 在第 1 天
Bcl-2 抑制剂 (维奈托克)	600 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天	600 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 在第 1、8 及 15 天中的每一天	1000 mg, 在第 1 天

表 H		
药物	第 1 周期 (21 天)	第 2 至 6 周期 (每个 21 天)
[0231] 抗 CD79b 免疫缀合物 (泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq)	1.8 mg/kg, 在第 1 天	1.8 mg/kg, 在第 1 天
Bcl-2 抑制剂 (维奈托克)	800 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天	800 mg, 在第 1 至 21 天中的每一天
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 在第 1、8 及 15 天中的每一天	1000 mg, 在第 1 天

[0232] 在一些实施例中,在诱导阶段期间依次施用抗CD79b免疫缀合物、Bcl-2抑制剂以及抗CD20抗体。在一些实施例中,在第一个21天周期的第1天,Bcl-2抑制剂在抗CD20抗体之前施用,并且该抗CD20抗体在免疫缀合物之前施用,以及在第一个21天周期的第8天及第15天,Bcl-2抑制剂在抗CD20抗体之前施用;在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期的第1天,Bcl-2抑制剂在抗CD20抗体之前施用,并且该抗CD20抗体在免疫缀合物之前施用。

[0233] 在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗,并且Bcl-2抑制剂为维奈托克。在一些实施例中,在诱导阶段期间依次施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克、以及奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,在第一个21天周期的第1天,维奈托克在奥滨尤妥珠单抗之前施用,并且该奥滨尤妥珠单抗在泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用;并且在第一个21天周期的第8天及第15天,维奈托克在奥滨尤妥珠单抗之前施用;以及在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周

期的第1天,维奈托克在奥滨尤妥珠单抗之前施用,并且该奥滨尤妥珠单抗在泊洛妥珠单抗 vedotin-piiq之前施用。

[0234] 在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,抗CD20抗体为利妥昔单抗,并且Bcl-2抑制剂为维奈托克。在一些实施例中,在诱导阶段期间依次施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克和利妥昔单抗。在一些实施例中,在第一个21天周期的第1天,维奈托克在利妥昔单抗之前施用,并且该利妥昔单抗在泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用;并且在第一个21天周期的第8天及第15天,维奈托克在利妥昔单抗之前施用;以及在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天,维奈托克在利妥昔单抗之前施用,该利妥昔单抗并且在泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。

[0235] 在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,根据本文提供的任何诱导阶段,利妥昔单抗以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量与抗CD79b免疫缀合物和Bcl-2抑制剂联合。

[0236] 在一些实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,根据本文提供的任何诱导阶段,奥滨尤妥珠单抗以约1000mg的剂量与抗CD79b免疫缀合物和Bcl-2抑制剂联合。

[0237] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以在约1.4mg/kg至约1.8mg/kg之间(例如,1.4mg/kg或1.8mg/kg)的剂量静脉内施用免疫缀合物(例如,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq),Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以在约200mg至约800mg之间(例如,200mg、400mg、600mg或800mg中的任一者)的剂量口服施用维奈托克,以及抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以在约1.4mg/kg至约1.8mg/kg之间(例如,1.4mg/kg或1.8mg/kg)的剂量静脉内施用免疫缀合物,在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以在约200mg至约800mg之间(例如,200mg、400mg、600mg或800mg中的任一者)的剂量口服施用维奈托克,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0238] 在一些实施例中,在诱导阶段期间,(例如,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)在第一个21天周期的第1天以在约1.4mg/kg至约1.8mg/kg之间(例如,1.4mg/kg或1.8mg/kg)的剂量静脉内施用免疫缀合物,Bcl-2抑制剂为维奈托克并且在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以在约200mg至约800mg之间(例如,200mg、400mg、600mg或800mg中的任一者)的剂量口服施用该维奈托克,以及抗CD20抗体为利妥昔单抗并且在第一个21天周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以在约1.4mg/kg至约1.8mg/kg之间(例如,1.4mg/kg或1.8mg/kg)的剂量静脉内施用免疫缀合物,在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以在约200mg至约800mg之间(例如,200mg、400mg、600mg或800mg中的任一者)的剂量口服施用维奈托克,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0239] 在一些实施例中,根据本文提供的方法治疗的人在治疗期间或之后达到完全缓解

(CR)。在一些实施例中,该人在诱导治疗期间达到完全缓解。在一些实施例中,该人在诱导治疗结束时(例如,在六个21天周期之后)达到完全缓解。在一些实施例中,该人在六个21天周期之后达到完全缓解。在一些实施例中,该人在一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期之后达到完全缓解。

[0240] 在一些实施例中,在被治疗的多个人中,至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在治疗期间或之后达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多个人中,至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在诱导治疗期间达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多个人中,至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在诱导治疗结束时(例如,在六个21天周期之后)达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多个人中,至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的该个人中,至少约55%、至少约57%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期之后达到完全缓解。

[0241] 在一些实施例中,完全缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或更久。在一些实施例中,从完全缓解的首次发生(例如,如下文所述)到疾病进展(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)测量完全缓解的持续时间。在一些实施例中,从完全缓解的首次发生到复发(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)测量完全缓解的持续时间。在一些实施例中,从完全缓解的首次发生到疾病进展或复发(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)测量完全缓解的持续时间。在一些实施例中,从完全缓解的首次发生到疾病进展或复发(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)或因任何原因的死亡测量完全缓解的持续时间。

[0242] 在一些实施例中,在被治疗的多个人中,至少约70%、至少约71%、至少约72%、至少约73%、至少约74%、至少约75%、至少约76%、至少约77%、至少约78%、至少约79%、至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%的该人在治疗期间或之后达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多个人中,至少约70%、至少约71%、至少约72%、至少约73%、至少约74%、至少约75%、至少约76%、至少约77%、至少约78%、至少约79%、至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%的该人在诱导治疗期间达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多个人中,至少约70%、至少约71%、至少约72%、至少约73%、至少约74%、至少约75%、至少约76%、至少约77%、至少约78%、至少约79%、至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%的该人在诱导治疗期间达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多个人中,至少约70%、至少约71%、至少约72%、至少约73%、至少约74%、至少约75%、至少约76%、至少约77%、至少约78%、至少约79%、至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%的该人在诱导治疗期间达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多个人中,至少约70%、至少约71%、至少约72%、至少约73%、至少约74%、至少约75%、至少约76%、至少约77%、至少约78%、至少约79%、至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%的该人在诱导治疗期间达到客观缓解。

97%、至少约98%、至少约99%或100%的该人在诱导治疗结束时(例如,在六个21天周期之后)达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约70%、至少约71%、至少约72%、至少约73%、至少约74%、至少约75%、至少约76%、至少约77%、至少约78%、至少约79%、至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%的该人在六个21天周期之后达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约70%、至少约71%、至少约72%、至少约73%、至少约74%、至少约75%、至少约76%、至少约77%、至少约78%、至少约79%、至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%的该人在一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期之后达到客观缓解。

[0243] 如本文实例1中所述,根据经修订的Lugano 2014标准评估完全缓解。在一些实施例中,如本文实例1中所述,根据经修订的Lugano 2014标准,基于PET-CT扫描评估完全缓解。在一些实施例中,如本文实例1中所述,根据经修订的Lugano 2014标准,仅基于CT扫描评估完全缓解。

[0244] 如本文所用,如本文实例1中所述,客观缓解是指根据经修订的Lugano 2014标准评估的完全缓解或部分缓解。因此,如本文实例1中所述,根据本文提供的方法治疗的达成客观缓解的人达到了根据经修订的Lugano2014标准评估的完全缓解或部分缓解。

[0245] 在一些实施例中,如本文实例1中所述,根据经修订的Lugano 2014标准,基于PET-CT扫描评估客观缓解。在一些实施例中,如本文实例1中所述,根据经修订的Lugano 2014标准,仅基于CT扫描评估客观缓解。

[0246] 关于淋巴瘤诸如FL的临床分期和缓解标准的进一步细节提供于以下文献中:例如, Van Heertum等人(2017) *Drug Des. Devel. Ther.* 11:1719-1728; Cheson等人(2016) *Blood.* 128:2489-2496; Cheson等人(2014) *J. Clin. Oncol.* 32(27):3059-3067; Barrington等人(2017) *J. Clin. Oncol.* 32(27):3048-3058; Gallamini等人(2014) *Haematologica.* 99(6):1107-1113; Barrington等人(2010) *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 37(10):1824-33; Moskowitz(2012) *Hematology Am Soc. Hematol. Educ. Program* 2012:397-401; and Follows等人(2014) *Br. J. Haematology* 166:34-49。可以通过本领域已知的技术监测本文所提供的治疗方法中的任何一种的进展。

[0247] 在一些实施例中, Bcl-2抑制剂(例如, 维奈托克)和抗CD20抗体(例如, 奥滨尤妥单抗或利妥昔单抗)进一步在诱导后施用, 例如, 在第六个21天周期之后的维持阶段期间施用。维持阶段或“诱导后治疗”是指诱导阶段之后的治疗阶段。在一些实施例中, 维持阶段在诱导阶段结束之后立即开始。在一些实施例中, 诱导阶段与维持阶段相隔一定时间间隔。在一些实施例中, 维持阶段在诱导阶段结束后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周开始。

[0248] 在一些实施例中, 在维持阶段期间, 在诱导阶段的第六个21天周期之后, 每天一次以约200mg至约800mg的间的剂量口服施用Bcl-2抑制剂(例如, 维奈托克), 并且从诱导阶段的第六个21天周期之后2个月开始, 在每隔一个月的第1天以约1000mg或约375mg/m<sup>2</sup>的剂量

静脉内施用抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。在一些实施例中,在维持阶段期间施用Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)最多8个月。在一些实施例中,在维持阶段期间施用抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)最多24个月。

[0249] 在一些实施例中,在维持阶段期间,Bcl-2抑制剂为维奈托克,并且在诱导阶段的第六个21天周期之后以约200mg的剂量每天一次口服维奈托克最多8个月,以及抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗,并且从该诱导阶段的第六个21天周期之后2个月开始,在每隔一个月的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗最多24个月(例如,在第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第一天)。

[0250] 在一些实施例中,在维持阶段期间,Bcl-2抑制剂为维奈托克,并且在诱导阶段的第六个21天周期后,以约200mg的剂量每天一次口服维奈托克最多8个月,以及抗CD20抗体为利妥昔单抗,并且从诱导阶段的第六个21天周期之后2个月开始,在每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗最多24个月(例如,在第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第一天)。

[0251] 在一些实施例中,在维持阶段期间,Bcl-2抑制剂为维奈托克,并且在诱导阶段的第六个21天周期后以约400mg的剂量每天一次口服维奈托克最多8个月,以及抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗,并且从诱导阶段的第六个21天周期之后2个月开始,在每隔一个月的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗最多24个月(例如,在第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第一天)。

[0252] 在一些实施例中,在维持阶段期间,Bcl-2抑制剂为维奈托克,并且在诱导期的第六个21天周期后,以约400mg的剂量每天一次口服维奈托克最多8个月,以及抗CD20抗体为利妥昔单抗,并且从诱导阶段的第六个21天周期之后2个月开始,在每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗最多24个月(例如,在第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第一天)。

[0253] 在一些实施例中,在维持阶段期间,Bcl-2抑制剂为维奈托克,并且在诱导阶段的第六个21天周期后以约600mg的剂量每天一次口服维奈托克最多8个月,以及抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗,并且从诱导阶段的第六个21天周期之后2个月开始,在每隔一个月的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗最多24个月(例如,在第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第一天)。

[0254] 在一些实施例中,在维持阶段期间,Bcl-2抑制剂为维奈托克,并且在诱导期的第六个21天周期后,以约600mg的剂量每天一次口服维奈托克最多8个月,以及抗CD20抗体为利妥昔单抗,并且从诱导阶段的第六个21天周期之后2个月开始,在每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗最多24个月(例如,在第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第一天)。

[0255] 在一些实施例中,在维持阶段期间,Bcl-2抑制剂为维奈托克,并且在诱导阶段第六个21天周期后以约800mg的剂量每天一次口服维奈托克最多8个月,以及抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗,并且从诱导阶段的第六个21天周期之后2个月开始,在每隔一个月的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗最多24个月(例如,在第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第一天)。

[0256] 在一些实施例中,在维持阶段期间,Bcl-2抑制剂为维奈托克,并且在诱导阶段的

第六个21天周期后,以约800mg的剂量每天一次口服维奈托克最多8个月,以及抗CD20抗体为利妥昔单抗,并且从诱导阶段的第六个21天周期之后2个月开始,在每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗最多24个月(例如,在第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月第1天)。

[0257] 下表I至L提供了示例性维持阶段的给药和施用时间表:

[0258] 表I至L:示例性维持阶段的给药和施用时间表(一个月是指28天)。

表 I	
药物	施用剂量和频率
[0259] Bcl-2 抑制剂 (维奈托克)	每天一次 200 mg, 持续 8 个月 (第 1 至 8 个月)
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 从第 2 个月开始, 在 每隔一个月(即, 每 2 个月) (例如, 第 2、4、6、8 个月 等)的第 1 天, 持续 24 个月

表 J	
药物	施用剂量和频率
[0260] Bcl-2 抑制剂 (维奈托克)	每天一次 400 mg, 持续 8 个月 (第 1 至 8 个月)
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 从第 2 个月开始, 在 每隔一个月(即, 每 2 个月) (例如, 第 2、4、6、8 个月 等)的第 1 天, 持续 24 个月

表 K	
药物	施用剂量和频率
[0261] Bcl-2 抑制剂 (维奈托克)	每天一次 600 mg, 持续 8 个月 (第 1 至 8 个月)
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 从第 2 个月开始, 在 每隔一个月(即, 每 2 个月) (例如, 第 2、4、6、8 个月 等)的第 1 天, 持续 24 个月

表 I	
药物	施用剂量和频率
Bcl-2 抑制剂 (维奈托克)	每天一次 800 mg, 持续 8 个月 (第 1 至 8 个月)
抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗)	1000 mg, 从第 2 个月开始, 在 每隔一个月 (即, 每 2 个月) (例如, 第 2、4、6、8 个月 等) 的第 1 天, 持续 24 个月

[0262]

[0263] 在一些实施例中, 抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中, 利妥昔单抗以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用。在一些实施例中, 根据本文提供的任何维持阶段, 利妥昔单抗与Bcl-2抑制剂(例如, 维奈托克)联合。在一些实施例中, 在维持阶段期间, Bcl-2抑制剂为维奈托克, 并且在诱导阶段的第六个21天周期后, 以在约200mg至约800mg之间(例如, 约200mg、约400mg、约600mg或约800mg中的任一者)的剂量每天一次口服维奈托克最多8个月, 以及抗CD20抗体为利妥昔单抗, 并且从诱导阶段的第六个21天周期之后2个月开始, 在每隔一个月的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗最多8个月(例如, 在第2、4、6及8个月中每个月第1天)。

[0264] 在一些实施例中, 一个月包括28天。

[0265] 本文提供的任何示例性诱导阶段(例如, 表A至H中所示)之后可以是本文提供的任何示例性维持阶段(例如, 表I至L中所示)。

[0266] 在一些实施例中, 在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物, 在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克, 并且在第一个21天周期的第1、8及15天中的每一天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗, 并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用该免疫缀合物, 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用该维奈托克, 并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用该奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中, 在诱导阶段之后是维持阶段, 其中, 在维持阶段期间, 以约800mg的剂量施用维奈托克, 并且以约1000mg的剂量施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中, 在维持阶段期间第六个21天周期后每天一次以约800mg的剂量口服施用维奈托克最多8个月; 并且从诱导阶段的第六个21天周期后两个月开始, 在每隔一个月(即, 每两个月)的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗24个月。

[0267] 在一些实施例中, 在诱导阶段期间第一个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物, 在第一个21天周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克, 并且在第一个21天周期的第1、8和15天中的每一天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗, 并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用该免疫缀合物, 在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用

该维奈托克,并且在第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用该利妥昔单抗。在一些实施例中,在诱导阶段之后是维持阶段,其中,在维持阶段期间,以约800mg的剂量施用维奈托克,并且以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在维持阶段期间,在诱导阶段的第六个21天周期之后,每天一次以约800mg的剂量口服施用维奈托克8个月;并且从诱导阶段的第六个21天周期后两个月开始,在每隔一个月(即,每两个月)的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗24个月。

[0268] 在一些实施例中,在维持期间依次施用Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)和抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)。在一些实施例中,在维持阶段期间,在每隔一个月的第1天(例如,第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第1天),Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)在抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)之前施用。在一些实施例中,在维持阶段期间第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第1天,维奈托克在奥滨尤妥珠单抗之前施用。在一些实施例中,在维持阶段期间第2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22及24个月中每个月的第1天,维奈托克在利妥昔单抗之前施用。

[0269] 在一些实施例中,在维持阶段期间施用Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)最多8个月(例如,最多约1个月、最多约2个月、最多约3个月、最多约4个月、最多约5个月、最多约6个月、最多约7个月、或最多约8个月)。

[0270] 在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的维持阶段期间施用抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)。在一些实施例中,在维持阶段期间施用抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)最多24个月(例如,最多约1个月、最多约2个月、最多约3个月、最多约4个月、最多约5个月、最多约6个月、最多约7个月、最多约8个月、最多约9个月、最多约10个月、最多约11个月、最多约12个月、最多约13个月、最多约14个月、最多约15个月、最多约16个月、最多约17个月、最多约18个月、最多约19个月、最多约20个月、最多约21个月、最多约22个月、最多约23个月、或最多约24个月)。在一些实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗,并且在维持阶段期间施用奥滨尤妥珠单抗最多24个月(例如,最多约1个月、最多约2个月、最多约3个月、最多约4个月、最多约5个月、最多约6个月、最多约7个月、最多约8个月、最多约9个月、最多约10个月、最多约11个月、最多约12个月、最多约13个月、最多约14个月、最多约15个月、最多约16个月、最多约17个月、最多约18个月、最多约19个月、最多约20个月、最多约21个月、最多约22个月、最多约23个月、或最多约24个月)。在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗,并且在维持阶段期间施用利妥昔单抗最多8个月(例如,最多约1个月、最多约2个月、最多约3个月、最多约4个月、最多约5个月、最多约6个月、最多约7个月、或最多约8个月)。

[0271] 在一些实施例中,人的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分为0、1或2。在一些实施例中,个体在用至少1种包括抗CD20单克隆抗体的先前化学免疫治疗方案治疗后已具有复发性或难治性(R/R)FL。在一些实施例中,个体具有组织学上记录的CD20阳性非霍奇金淋巴瘤(例如,FL)。在一些实施例中,个体具有氟脱氧葡萄糖(FDG)-avid淋巴瘤(即,PET阳性淋巴瘤)。在一些实施例中,个体具有至少一个可二维测量的病灶(通过CT扫描或磁共振成像[MRI]测得其最大尺寸>1.5cm)。在一些实施例中,个体在疾病复发或进展时不具有已知的CD20阴性状态。在一些实施例中,个体尚未经历先前的异基因干细胞移植(SCT)。在一些

实施例中,根据本文提供的方法,个体在开始治疗之前的100天内未完成自体SCT。在一些实施例中,个体不具有3b级FL。在一些实施例中,个体没有无痛疾病转化为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的历史。在一些实施例中,个体不具有1级或更高级别的周围神经病变。在一些实施例中,个体不具有CNS淋巴瘤或软脑膜浸润。在一些实施例中,个体没有每天接受大于20mg的皮质类固醇,例如泼尼松。在一些实施例中,每天最多向个体施用100mg的皮质类固醇,例如泼尼松,最多5天。在一些实施例中,个体不接受华法林治疗。在一些实施例中,在开始根据本文提供的任何方法治疗之前的7天内,个体未使用强效或中效CYP3A抑制剂(诸如氟康唑、酮康唑和克拉霉素)或强效或中效CYP3A诱导剂(诸如利福平和卡马西平)。在一些实施例中,在开始根据本文提供的任何方法治疗之前的3天内,个体没有食用葡萄柚、葡萄柚产品、酸橙(Seville oranges)、酸橙产品(例如,含有酸橙的果酱)、杨桃或杨桃产品。在一些实施例中,个体没有进行性多灶性白质脑病(PML)病史。在一些实施例中,个体已接受至少一种针对FL的既往治疗,例如,1、2、3、4、5、6、7或更大数目中的任何一个数目的针对FL的既往治疗。在一些实施例中,个体具有组织学级别为1、2或3a的FL。在一些实施例中,个体具有伴随骨髓受累的FL。在一些实施例中,个体具有其Ann Arbor状态为在1与2之间或在3与4之间的FL。在一些实施例中,个体的滤泡性淋巴瘤国际预后指数(FIPI)评分为在约0至约5之间,例如,0、1、2、3、4或5中的任一者。在一些实施例中,个体具有巨块病变(例如,大于7cm)。在一些实施例中,个体对于用抗CD20剂的治疗是难治者(例如,在完成用抗CD20剂进行FL治疗后的6个月内,FL无缓解或进展或复发)。在一些实施例中,个体对于最后一次针对FL的既往治疗是难治者(例如,在最后一次先前FL治疗完成后6个月内无缓解或进展或复发)。在一些实施例中,个体在完成初始FL治疗后的24个月内具有疾病进展。在一些实施例中,个体在完成最后一次先前FL治疗后的24个月内具有疾病进展。在一些实施例中,个体在完成FL治疗后的24个月内具有疾病进展。

[0272] 在一些实施例中,根据本文提供的方法治疗的人没有经历3级或更高级别的周围神经病。在一些实施例中,在根据本文提供的方法治疗的多个人中,约64%或更少的该人经历3级或4级不良事件。在一些实施例中,在施用免疫缀合物、Bcl-2抑制剂和抗CD20抗体之后,该人没有经历3级或更高级别的周围神经病。在一些实施例中,在根据本文提供的方法治疗的多个个人中,约64%或更少(例如,64%或更少、60%或更少、55%或更少、50%或更少、45%或更少、40%或更少、35%或更少、30%或更少、25%或更少、20%或更少、15%或更少、10%或更少、5%或更少、2.5%或更少、2%或更少、或1%或更少中的任意数目)的该人经历了3级或4级不良事件。

[0273] 在一些实施例中,在根据本文提供的方法治疗的多个个人中,约59%或更少(例如,59%或更少、55%或更少、50%或更少、45%或更少、40%或更少、35%或更少、30%或更少、25%或更少、20%或更少、15%或更少、10%或更少、5%或更少、2.5%或更少、2%或更少、或1%或更少中的任意数目)的该人经历了3级或4级不良事件。

[0274] 在一些实施例中,在根据本文提供的方法治疗的多个个人中,约75%或更少(例如,75%或更少、70%或更少、65%或更少、60%或更少、55%或更少、50%或更少、45%或更少、40%或更少、35%或更少、30%或更少、25%或更少、20%或更少、15%或更少、10%或更少、5%或更少、2.5%或更少、2%或更少、或1%或更少中的任意数目)的该人经历了3级或4级不良事件。在一些实施例中,在根据本文提供的方法治疗的多个个人中,约73%或更少的该人

经历3级或4级不良事件。

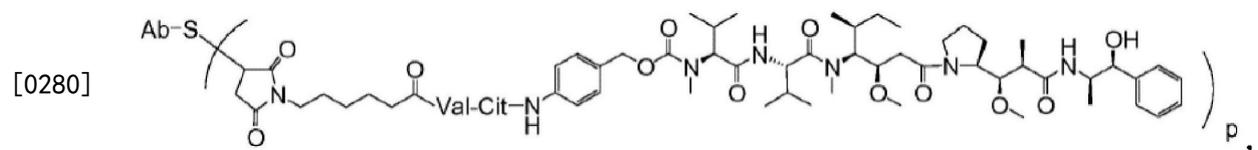
[0275] 在一些实施例中,在施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克、以及奥滨尤妥珠单抗后,该人没有经历3级或更高级别的周围神经病。在一些实施例中,在施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克、以及奥滨尤妥珠单抗之后,该人没有发展出肿瘤溶解综合征。在一些实施例中,在根据本文提供的方法使用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克、以及奥滨尤妥珠单抗治疗的多人中,约64%或更少的人经历了3级或4级不良事件。

[0276] 在一些实施例中,本文提供的治疗FL的方法进一步包括施用针对肿瘤溶解综合征(TLS)的预防性治疗,例如,如本文实例1中所述。在一些实施例中,针对肿瘤溶解综合征(TLS)的预防性治疗包括在治疗开始之前的降尿酸剂及/或补水方案。在一些实施例中,该水分补充方案包括施用每天约2升至约3升的液体(例如,水、生理盐水或其他合适的液体),其中在开始治疗之前约24小时至约48小时开始施用该液体。在一些实施例中,液体为口服或静脉内施用。在一些实施例中,该液体口服施用。在一些实施例中,该液经静脉内施用。在一些实施例中,降尿酸剂为别嘌呤醇。在一些实施例中,在施用第一剂量的维奈托克之前约72小时开始以约300mg/天的剂量口服施用别嘌呤醇,并且其中,该别嘌呤醇的施用持续到施用第一剂量的维奈托克之后约3天至约7天之间。在一些实施例中,针对肿瘤溶解综合征(TLS)的预防性治疗包括在治疗开始之前向具有高尿酸水平的人静脉内施用拉布立酶(rasburicase),其中,该拉布立酶的施用持续到血清尿酸正常化和TLS的其他证据(例如,实验室检查结果)为止。

[0277] 在一些实施例中,本文提供的治疗FL的方法进一步包括如本文实例1中所述的治疗或预防不良事件。在一些实施例中,本文提供的治疗FL的方法进一步包括如本文实例1中所述的治疗血液学不良事件的发生,例如,中性粒细胞减少症。在一些实施例中,本文提供的治疗FL的方法进一步包括,如果发生3级或4级中性粒细胞减少症不良事件,则施用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。

[0278] IV. 用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的方法

[0279] 本文还提供用于治疗有此需要的人的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人施用有效量的:(a)免疫缀合物,其包含式



[0281] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,(b)Bcl-2抑制剂,以及(c)抗CD20抗体,其中该人在治疗期间或之后达到完全缓解(CR)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE。在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq(CAS登记号1313206-42-6)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE。在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq(CAS登记号1313206-42-6)。在一些实施例中,免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂为维奈托克。在一些实施例中,

抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,抗CD20抗体为奥法木单抗(ofatumumab)、乌妥昔单抗(ublituximab)及/或替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)。

[0282] 术语“共同施用”或“共施用”是指将抗CD79b免疫缀合物、Bcl-2抑制剂和抗CD20抗体以两种(或更多种)单独制剂(或作为一种包含抗CD79b免疫缀合物、Bcl-2抑制剂和抗CD20抗体的单一制剂)的形式施用。在使用单独制剂的情况下,共同施用可同时或以任何顺序依次进行,其中优选地存在所有活性剂同时发挥其生物学活性的时间段。抗CD79b免疫缀合物、Bcl-2抑制剂和抗CD20抗体可以同时或依次共同施用。

[0283] 本文提供的用于本文所述的治疗方法中的任一者的抗CD79b免疫缀合物和其他治疗剂(例如,Bcl-2抑制剂和抗CD20抗体)将以与良好医疗实践一致的方式配制、给药和施用。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。免疫缀合物不是必须的,而是任选地与一种或多种目前用于预防或治疗所讨论的疾患的制剂共同配制。

[0284] 共同施用的抗CD79b免疫缀合物和其他治疗剂和共同施用的时间将取决于所治疗患者的类型(物种、性别、年龄、体重等)和状况以及所治疗疾病或病症的严重性。将抗CD79b免疫缀合物、Bcl-2抑制剂和抗CD20抗体适合在一次或在一系列治疗中,例如在同一天或之后的第二天共同向患者施用。

[0285] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)的剂量在1.4-5mg/kg、1.4-4mg/kg、1.4-3.2mg/kg、1.4-2.4mg/kg或1.4-1.8mg/kg中的任一者之间。在方法中的任一者的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量约为1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.2、2.4、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.6、3.8、4.0、4.2、4.4、4.6及/或4.8mg/kg中的任一者。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约1.4mg/kg。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约1.8mg/kg。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约2.4mg/kg。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约3.2mg/kg。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约3.6mg/kg。在任何方法的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物以q3wk或q3w(例如,在每个21天周期的第1天,每3周一次,或每21天一次)的方式施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物通过静脉输注施用。在一些实施例中,经由输注施用的剂量在每剂约1mg至约1,500mg的范围内。另选地,剂量范围为约1mg至约1,500mg、约1mg至约1,000mg、约400mg至约1200mg、约600mg至约1000mg、约10mg至约500mg、约10mg至约300mg、约10mg至约200mg、和约1mg至约200mg。在一些实施例中,经由输注施用的剂量在每剂约1 $\mu$ g/m<sup>2</sup>至约10,000 $\mu$ g/m<sup>2</sup>的范围内。另选地,剂量范围为约1 $\mu$ g/m<sup>2</sup>至约1000 $\mu$ g/m<sup>2</sup>、约1 $\mu$ g/m<sup>2</sup>至约800 $\mu$ g/m<sup>2</sup>、约1 $\mu$ g/m<sup>2</sup>至约600 $\mu$ g/m<sup>2</sup>、约1 $\mu$ g/m<sup>2</sup>至约400 $\mu$ g/m<sup>2</sup>、约10 $\mu$ g/m<sup>2</sup>至约500 $\mu$ g/m<sup>2</sup>、约10 $\mu$ g/m<sup>2</sup>至约300 $\mu$ g/m<sup>2</sup>、约10 $\mu$ g/m<sup>2</sup>至约200 $\mu$ g/m<sup>2</sup>、以及约1 $\mu$ g/m<sup>2</sup>至约200 $\mu$ g/m<sup>2</sup>。给药频率可为每天一次、每周一次、每周多次但少于每天一次、每月多次但少于每天一次、每月多次但少于每周一次、每月一次、每21天一次或间歇性地给药,以缓解或减轻疾病的症状。可采用本文所述的任何间隔和剂量继续施用,直至肿瘤或所治疗的B细胞增生性疾病的症状得到缓解。在实现症状缓解或减轻后,在通过继续施用可延长此类缓解或减轻的情况下,可继续施用。

[0286] 在一些实施例中,抗CD20抗体的剂量在约300-1600mg/m<sup>2</sup>及/或300-2000mg之间。在一些实施例中,抗CD20抗体的剂量为约300mg/m<sup>2</sup>、375mg/m<sup>2</sup>、600mg/m<sup>2</sup>、1000mg/m<sup>2</sup>或1250mg/m<sup>2</sup>及/或300mg、1000mg或2000mg中的任一者。在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗,并且施用的剂量为375mg/m<sup>2</sup>。在一些实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗,并且施用的剂量为1000mg。在一些实施例中,抗CD20抗体以q1w(即,每周一次)的方式施用。在一些实施例中,抗CD20抗体在21天周期的第1、8和15天使用。在一些实施例中,抗CD20抗体以q3w(即,每3周或每21天一次)的方式施用。在一些实施例中,在21天周期的第1天施用抗CD20抗体。在一些实施例中,在第一个21天周期的第1、8和15天以及后续的21天周期的第1天(例如,在第2、3、4、5和6周期的第1天)施用抗CD20抗体。在一些实施例中,抗CD20抗体每两个月施用一次。在一些实施例中,经无岩藻醣化的抗CD20抗体(较佳为经无岩藻醣化的人源化B-Ly1抗体)的剂量可以为800至1600mg(在一个实施例中为800至1200mg,诸如1000mg)或400至1200mg(在一个实施例中为800至1200mg)。在一些实施例中,该剂量是在三周给药方案中(例如,每21天一次)的1000mg的固定剂量。

[0287] 在一些实施例中,Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)的剂量在约100mg至约800mg之间(例如,约100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg或800mg中的任一者)。在一些实施例中,维奈托克以在约100mg至约800mg之间的剂量施用。在一些实施例中,维奈托克以约100mg的剂量施用。在一些实施例中,维奈托克以约200mg的剂量施用。在一些实施例中,维奈托克以约400mg的剂量施用。在一些实施例中,维奈托克以约600mg的剂量施用。在一些实施例中,维奈托克以约800mg的剂量施用。

[0288] 用于本文所述的治疗方法中的任一者中的本文提供的免疫缀合物(以及任何其他治疗剂,例如,Bcl-2抑制剂和抗CD20抗体)可以通过任何合适的方式施用,这些方式包括肠胃外、肺内和鼻内,并且如果需要的话用于局部治疗、病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。给药可以通过任何合适的途径进行,例如,通过注射,诸如静脉内或皮下注射,部分取决于施用是短暂的还是长期的。本文考虑了各种给药时间安排,包括但不限于在各个时间点的单次或多次施用、推注施用,以及脉冲输注。

[0289] 可以通过相同的施用途径或通过不同的施用途径施用抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)、Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)和抗CD20抗体(诸如利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)通过静脉内、肌肉内、皮下、局部、口服、透皮、腹膜内、眶内、通过植入、通过吸入、鞘内、心室内或鼻内施用。在一些实施例中,免疫缀合物(例如,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)通过静脉内输注施用。在一些实施例中,抗CD20抗体(诸如利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)通过静脉内、肌肉内、皮下、局部、口服、透皮、腹膜内、眶内、通过植入、通过吸入、鞘内、心室内或鼻内施用。在一些实施例中,抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)通过静脉内输注施用。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)通过静脉内、肌肉内、皮下、局部、口服、经皮、腹膜内、眶内、植入、吸入、鞘内、心室内或鼻内施用。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)经口服施用,例如,以片剂、胶囊剂或本领域已知或本文所述的任何其他合适的口服方式施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物和抗CD20抗体(诸如利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)各自经由静脉内输注施用,并且Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)经口服施用。可以施用有效量的抗CD79b免疫缀合物、Bcl-2

抑制剂(诸如维奈托克)和抗CD20抗体(诸如利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)以预防或治疗疾病。

[0290] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)以在约1.4mg/kg至约1.8mg/kg之间的剂量施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)以约1.4mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)以约1.8mg/kg的剂量施用。另选地或此外,在一些实施例中,Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)以在约200mg至约800mg之间的剂量施用。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)以约200mg的剂量施用。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)以约400mg的剂量施用。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)以约600mg的剂量施用。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克)以约800mg的剂量施用。另选地或此外,在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,利妥昔单抗以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用。另选地或此外,在一些实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,奥滨尤妥珠单抗以约1000mg的剂量施用。在一些实施例中,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq以约1.8mg/kg的剂量施用,维奈托克以约400mg、约600mg或约800mg的剂量施用,并且利妥昔单抗以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用。在一些实施例中,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq以约1.8mg/kg的剂量施用,维奈托克以约400mg、约600mg或约800mg的剂量施用,并且奥滨尤妥珠单抗以约1000mg的剂量施用。在一些实施例中,泊洛妥珠单抗以约1.8mg/kg的剂量施用,维奈托克以约400mg的剂量施用,并且利妥昔单抗以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用。在一些实施例中,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq以约1.8mg/kg的剂量施用,维奈托克以约400mg的剂量施用,并且奥滨尤妥珠单抗以约1000mg的剂量施用。在一些实施例中,泊洛妥珠单抗以约1.8mg/kg的剂量施用,维奈托克以约600mg的剂量施用,并且,利妥昔单抗以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用。在一些实施例中,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq以约1.8mg/kg的剂量施用,维奈托克以约600mg的剂量施用,并且奥滨尤妥珠单抗以约1000mg的剂量施用。在一些实施例中,泊洛妥珠单抗以约1.8mg/kg的剂量施用,维奈托克以约800mg的剂量施用,并且,利妥昔单抗以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量施用。在一些实施例中,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq以约1.8mg/kg的剂量施用,维奈托克以约800mg的剂量施用,并且奥滨尤妥珠单抗以约1000mg的剂量施用。

[0291] 在一些实施例中,在诱导阶段期间施用抗CD79b免疫缀合物(例如,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)、Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)以及抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)。诱导阶段是指其中将抗CD79b免疫缀合物、Bcl-2抑制剂以及抗CD20抗体施用于人的治疗阶段。在一些实施例中,诱导阶段包括少于一个完整的21天周期。在一些实施例中,诱导阶段包括在一个至六个之间(例如,1、2、3、4、5或6中的任一者)的21天周期。在一些实施例中,诱导阶段包含至少六个21天周期。

[0292] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用免疫缀合物,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>或约1000mg的剂量静脉内施用抗CD20抗体,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约400mg、约600mg或约800mg的剂

量口服施用Bcl-2抑制剂。

[0293] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约400mg、约600mg或约800mg的剂量口服施用维奈托克。

[0294] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约400mg、约600mg或约800mg的剂量口服施用维奈托克。

[0295] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约400mg的剂量口服施用维奈托克。

[0296] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约400mg的剂量口服施用维奈托克。

[0297] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约600mg的剂量口服施用维奈托克。

[0298] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约600mg的剂量口服施用维奈托克。

[0299] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-

piiq,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克。

[0300] 在一些实施例中,在诱导阶段期间第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗,并且在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1至21天中的每一天以约800mg的剂量口服施用维奈托克。

[0301] 在一些实施例中,在诱导阶段期间依次施用免疫缀合物、Bcl-2抑制剂和抗CD20抗体。在一些实施例中,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每个周期的第1天,Bcl-2抑制剂在抗CD20抗体之前施用,并且该抗CD20抗体在免疫缀合物之前施用。

[0302] 在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,根据本文提供的任何诱导阶段,利妥昔单抗以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量与抗CD79b免疫缀合物和Bcl-2抑制剂联合。

[0303] 在一些实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,根据本文提供的任何诱导阶段,奥滨尤妥珠单抗以约1000mg的剂量与抗CD79b免疫缀合物和Bcl-2抑制剂联合。

[0304] 在一些实施例中,在诱导阶段期间依次施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克和利妥昔单抗。在一些实施例中,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天,维奈托克在利妥昔单抗之前施用,并且该利妥昔单抗在泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。在一些实施例中,在诱导阶段期间依次施用泊洛妥珠单抗vedotin-piiq、维奈托克、以及奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个及第六个21天周期中每一个周期的第1天,维奈托克在奥滨尤妥珠单抗之前施用,并且该奥滨尤妥珠单抗在泊洛妥珠单抗vedotin-piiq之前施用。

[0305] 在一些实施例中,根据本文提供的方法治疗的人在治疗期间或之后达到完全缓解(CR)。在一些实施例中,该人在诱导治疗期间达到完全缓解。在一些实施例中,该人在诱导治疗结束时(例如,在六个21天周期之后)达到完全缓解。在一些实施例中,该人在六个21天周期之后达到完全缓解。在一些实施例中,该人在一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期之后达到完全缓解。

[0306] 在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在治疗期间或之后达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在诱导治疗期间达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少

约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在诱导治疗结束时(例如,在六个21天周期之后)达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期之后达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约29%的该人在治疗期间或之后达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约29%的该人在诱导治疗期间达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约29%的该人在诱导治疗结束时(例如,在六个21天周期之后)达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约29%的该人在六个21天周期之后达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约29%的该人在一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期之后达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约31%的该人在治疗期间或之后达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约31%的该人在诱导治疗期间达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约31%的该人在诱导治疗结束时(例如,在六个21天周期之后)达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约31%的该人在六个21天周期之后达到完全缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约31%的该人在一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期之后达到完全缓解。

[0307] 在一些实施例中,根据本文所提供的方法对多人进行治疗导致至少约35%、至少约38%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的最佳完全缓解率。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对多人进行治疗导致至少约38%的最佳完全缓解率。在一些实施例中,最佳完全缓解率是指在根据本文提供的方法治疗的多人中,在开始治疗后的任何时间达到完全缓解的人的比例。

[0308] 在一些实施例中,完全缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月或更久。在一些实施例中,完全缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例中,完全缓解的持续时间为至少约3个月或更久。在一些实施例中,完全缓解的持续时间为至少约4个月或更久。在一些实施例中,完全缓解的持续时间为至少约5个月或更久。在一些实施例中,完全缓解的持续时间为至少约6个月或更久。在一些实施例中,完全缓解的持续时间为至少约7个月或更久。在一些实施例中,从完全缓解的首次发生(例如,如下文所述)到疾病进展(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)测量完全缓解的持续时间。在一些实施例中,从完全缓解的首次发生到复发(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)测量完全缓解的持续时间。在一些实施例中,从完全缓解的首次发生到

疾病进展或复发(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)测量完全缓解的持续时间。在一些实施例中,从完全缓解的首次发生到疾病进展或复发(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)或因任何原因的死亡测量完全缓解的持续时间。

[0309] 在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在治疗期间或之后达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在诱导治疗期间达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在诱导治疗结束时(例如,在六个21天周期之后)达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在六个21天周期之后达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期之后达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约29%的该人在治疗期间或之后达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约29%的该人在诱导治疗期间达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约29%的该人在诱导治疗结束时(例如,在六个21天周期之后)达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约29%的该人在六个21天周期之后达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约29%的该人在一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期之后达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约42%的该人在治疗期间或之后达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约42%的该人在诱导治疗期间达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约42%的该人在诱导治疗结束时(例如,在六个21天周期之后)达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约42%的该人在六个21天周期之后达到客观缓解。在一些实施例中,在被治疗的多人中,至少约42%的该人在一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期之后达到客观缓解。

[0310] 如本文所用,如本文实例1中所述,客观缓解是指根据经修订的Lugano 2014标准评估的完全缓解或部分缓解。因此,如本文实例1中所述,根据本文提供的方法治疗的达成客观缓解的人达到了根据经修订的Lugano 2014标准评估的完全缓解或部分缓解。

[0311] 在一些实施例中,如本文实例1中所述,根据经修订的Lugano 2014标准,基于PET-CT扫描评估客观缓解。在一些实施例中,如本文实例1中所述,根据经修订的Lugano 2014标准,仅基于CT扫描评估客观缓解。

[0312] 在一些实施例中,客观缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月或更久。在一些实施例中,客观缓解的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例中,客观缓解的持续时间为至少约3个月或更久。在一些实施例中,客观缓解的持续时间为至少约4个月或更久。在一些实施例中,客观缓解的持续时间为至少约5个月或更久。在一些实施例中,客观缓解的持续时间为至少约6个月或更久。在一些实施例中,客观缓解的持续时间为至少约7个月或更久。在一些实施例中,从客观缓解的首次发生(例如,如本文所述)到疾病进展(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)测量客观缓解的持续时间。在一些实施例中,从客观缓解的首次发生到复发(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)测量客观缓解的持续时间。在一些实施例中,从客观缓解的首次发生到疾病进展或复发(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)测量客观缓解的持续时间。在一些实施例中,从客观缓解的首次发生到疾病进展或复发(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)或因任何原因的死亡测量客观缓解的持续时间。

[0313] 在一些实施例中,在被治疗的多个人中,至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在治疗期间或之后达到最佳总缓解(BOR)。在一些实施例中,在接受治疗之多个人中,至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在诱导治疗期间达到最佳总缓解(BOR)。在一些实施例中,在接受治疗的多个人中,至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在诱导治疗结束时(例如,在六个21天周期之后)达到最佳总缓解(BOR)。在一些实施例中,在接受治疗的多个人中,至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期之后达到最佳总缓解(BOR)。在一些实施例中,在接受治疗的多个人中,至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%的该人在一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期之后达到最佳总缓解(BOR)。在一些实施例中,在被治疗的多个人中,至少约65%的该人在治疗期间或之后达到最佳总缓解(BOR)。在一些实施例中,在被治疗的多个人中,至少约65%的该人在诱导治疗期间达到最佳总缓解(BOR)。在一些实施例中,在被治疗的多个人中,至少约65%的该人在诱导治疗结束时(例如,在六个21天周期之后)达到最佳总缓解(BOR)。在一些实施例中,在被治疗的多个人中,至少约65%的该人在六个21天周期之后达到最佳总缓解(BOR)。在一些实施例中,在被治疗的多个人中,至少约65%的该人在一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期之后达到最佳总缓解(BOR)。在一些实施例中,BOR的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月或更久。在一些实施例中,BOR的持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月或更久。在一些实施例中,BOR的持续时间为至少约3个月或更久。在一些实施例中,BOR的持续时间为至少约4个月或更久。在一些实施例中,BOR的持续时间为至少约5个月或更久。在一些实施例中,BOR的持续时间为至少约6个月或更久。在一些实施例中,BOR

的持续时间为至少约7个月或更久。在一些实施例中,从完全缓解或部分缓解的首次发生(例如,如下文所述)到疾病进展(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)测量BOR的持续时间。在一些实施例中,从完全缓解或部分缓解的首次发生到复发(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)测量BOR的持续时间。在一些实施例中,从完全缓解或部分缓解的首次发生到疾病进展或复发(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)测量BOR的持续时间。在一些实施例中,从完全缓解或部分缓解的首次发生到疾病进展或复发(例如,根据经修订的Lugano 2014标准)或因任何原因的死亡测量BOR的持续时间。

[0314] 在一些实施例中,如在本文实例1中所述,最佳总缓解(BOR)是指根据经修订的Lugano 2014标准评估的完全缓解或部分缓解(即,发生完全缓解或部分缓解)的最佳缓解。在一些实施例中,如本文实例1中所述,根据本文提供的方法治疗的达到最佳总缓解(BOR)的人达到了根据经修订的Lugano 2014标准评估的完全缓解或部分缓解。在一些实施例中,如本文实例1中所述,根据经修订的Lugano 2014标准,基于PET-CT扫描评估缓解。在一些实施例中,如本文实例1中所述,根据经修订的Lugano 2014标准,仅基于CT扫描评估缓解。

[0315] 如本文实例1中所述,根据经修订的Lugano 2014标准评估完全缓解。

[0316] 关于淋巴瘤诸如DLBCL的临床分期和缓解标准的进一步细节提供于以下文献中:例如, Van Heertum 等人(2017) *Drug Des. Devel. Ther.* 11:1719-1728; Cheson等人(2016) *Blood*. 128:2489-2496; Cheson等人(2014) *J. Clin. Oncol.* 32(27):3059-3067; Barrington等人(2017) *J. Clin. Oncol.* 32(27):3048-3058; Gallamini等人(2014) *Haematologica*. 99(6):1107-1113; Barrington等人(2010) *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 37(10):1824-33; Moskwitz(2012) *Hematology Am Soc. Hematol. Educ. Program* 2012:397-401; and Follows等人(2014) *Br. J. Haematology* 166:34-49。可以通过本领域已知的技术监测本文所提供的治疗方法中的任何一种的进展。

[0317] 在一些实施例中,根据本文提供的方法对多个人进行治疗,导致该多个人的六个月无进展生存率为至少约25%、至少约27%、至少约29%、至少约31%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或100%。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对多个人进行治疗导致该多个人的六个月无进展生存率为至少约27%。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对多个人进行治疗导致该多个人的六个月无进展生存率为至少约42%。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对多个人进行治疗导致该多个人的六个月无进展生存率为至少约57%。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对多个人进行治疗导致该多个人的六个月无进展生存率为至少约60%。

[0318] 在一些实施例中,疾病无进展生存率是指在根据本文提供的方法使用例如免疫缀合物(例如,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)、Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)和抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)治疗的多个人中,在开始治疗后六个月表现出疾病无进展生存的人的比例。在一些实施例中,疾病无进展生存期是指从开始用免疫缀合物(例如,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)、Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)和抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)开始治疗的时间到疾病进展或复发首次发生或因任何原因的死亡的时间。

[0319] 在一些实施例中,根据本文所提供的方法对人进行治疗导致该人的疾病无进展生

存期为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约12个月或更久。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对人进行治疗导致该人的疾病无进展生存期为至少约3个月或更久。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对人进行治疗导致该人的疾病无进展生存期为至少约4个月或更久。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对人进行治疗导致该人的疾病无进展生存期为至少约7个月或更久。

[0320] 在一些实施例中,根据本文所提供的方法对多个人进行治疗导致该多个人的中位疾病无进展生存期为至少约3个月或更久。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对多个人进行治疗导致该多个人的中位疾病无进展生存期为至少约4个月或更久。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对多个人进行治疗导致该多个人的中位疾病无进展生存期为至少约7个月或更久。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对多个人进行治疗导致该多个人的中位疾病无进展生存期在约3个月至约7个月之间或更久。

[0321] 在一些实施例中,根据本文提供的方法治疗的人的疾病无进展生存期是指从开始用免疫缀合物(例如,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)、Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)和抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)开始治疗的时间到疾病进展或复发首次发生或因任何原因的死亡的时间。

[0322] 在一些实施例中,根据本文所提供的方法对人进行治疗导致该人的生存期为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月或更久。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对人进行治疗导致该人的生存期为至少约6个月或更久。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对人进行治疗导致该人的生存期为至少约7个月或更久。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对人进行治疗导致该人的生存期为至少约11个月或更久。

[0323] 在一些实施例中,根据本文提供的方法治疗的人的生存期定义为从开始用免疫缀合物(例如,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)、Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)和抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)开始治疗的时间到因任何原因的死亡的时间。

[0324] 在一些实施例中,根据本文所提供的方法对多个人进行治疗导致该人的中位总生存期为至少约3个月或更久。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对多个人进行治疗导致该人的中位总生存期为至少约6个月或更久。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对多个人进行治疗导致该人的中位总生存期为至少约7个月或更久。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对多个人进行治疗导致该人的中位总生存期为至少约11个月或更久。在一些实施例中,根据本文所提供的方法对多个人进行治疗导致该人的中位总生存期为至少约12个月或更久。

[0325] 在一些实施例中,总生存期定义为从开始用免疫缀合物(例如,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)、Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)和抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)开始治疗的时间到因任何原因的死亡的时间。

[0326] 在一些实施例中,例如,与施用免疫缀合物(例如,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)、Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)和抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)之前相比,根据本文提供的方法对人进行治疗导致直径相乘的总和(SPD)的减小。在一些实施例

中,例如,与施用免疫缀合物(例如,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)、Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)和抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)之前相比,SPD的减少为至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约99%或100%。在一些实施例中,例如,与施用免疫缀合物(例如,泊洛妥珠单抗vedotin-piiq)、Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)和抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)之前相比,SPD的减少为至少约50%。

[0327] 在一些实施例中,在根据本文提供的方法治疗的多个人中,约40%或更少(例如,约40%或更少、约37%或更少、约35%或更少、约30%或更少、约25%或更少、约20%或更少、约15%或更少、约10%或更少、约5%或更少、约2.5%或更少、或约1%或更少中的任意数目)的该多个人经历了严重不良事件。在一些实施例中,根据针对NCI CTCAE (v4.0)的不良事件严重性级别量表评估不良事件。在一些实施例中,严重不良事件为造成或导致死亡、威胁生命、需要或延长住院治疗、导致持续或显著的残疾或能力丧失,根据本文提供的方法治疗的母亲所生的婴幼儿的先天性异常或出生缺陷及/或其他形式的重大医疗事件的任何不良事件。在一些实施例中,重大医学事件为危及个体或需要医学或外科手术干预以预防死亡、危及生命的状况、住院、长期住院、持续或显著的残疾或能力丧失、或根据本文提供的方法治疗的母亲所生的婴幼儿的先天性异常或出生缺陷的事件。

[0328] 在一些实施例中,在根据本文提供的方法治疗的多个人中,约79%或更少(例如,约79%或更少、约75%或更少、约70%或更少、约65%或更少、约60%或更少、约55%或更少、约50%或更少、约45%或更少、约40%或更少、约35%或更少、约30%或更少、约25%或更少、约20%或更少、约15%或更少、约10%或更少、约5%或更少、约2.5%或更少、或约1%或更少中任意数目)的该多个人经历了3级或4级不良事件。在一些实施例中,根据针对NCI CTCAE (v4.0)的不良事件严重性级别量表评估不良事件。

[0329] 在一些实施例中,Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)和抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗)进一步在诱导后施用,例如,在第六个21天周期之后的巩固阶段期间施用。巩固阶段或“诱导后治疗”是指诱导阶段之后的治疗阶段。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段结束之后立即开始。在一些实施例中,诱导阶段与巩固阶段相隔一定时间间隔。在一些实施例中,巩固阶段在诱导阶段结束后至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周开始。

[0330] 在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用Bcl-2抑制剂和抗CD20抗体,其中,在巩固阶段期间每天一次以约400mg、约600mg或约800mg的剂量口服施用Bcl-2抑制剂,并且其中,在巩固阶段期间每两个月一次以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用抗CD20抗体。

[0331] 在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用维奈托克和利妥昔单抗,其中,在巩固阶段期间每天一次以约400mg、约600mg或约800mg的剂量口服施用维奈托克,并且其中,在巩固阶段期间每两个月一次以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用维奈托克以及奥滨尤妥珠单抗,其中,在巩固阶段期间每天一次以约400mg、约600mg或约800mg的剂量口服施用维奈托克,并且其中,在巩固阶段期间每两个月一次以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0332] 在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用

维奈托克以及利妥昔单抗,其中,在巩固阶段期间每天一次以约400mg的剂量口服施用维奈托克,并且其中,在巩固阶段期间每两个月一次以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0333] 在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用维奈托克以及奥滨尤妥珠单抗,其中,在巩固阶段期间每天一次以约400mg的剂量口服施用维奈托克,并且其中,在巩固阶段期间每两个月一次以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0334] 在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用维奈托克以及利妥昔单抗,其中,在巩固阶段期间每天一次以约600mg的剂量口服施用维奈托克,并且其中,在巩固阶段期间每两个月一次以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0335] 在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用维奈托克以及奥滨尤妥珠单抗,其中,在巩固阶段期间每天一次以约600mg的剂量口服施用维奈托克,并且其中,在巩固阶段期间每两个月一次以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0336] 在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用维奈托克以及利妥昔单抗,其中,在巩固阶段期间每天一次以约800mg的剂量口服施用维奈托克,并且其中,在巩固阶段期间每两个月一次以约375mg/m<sup>2</sup>的剂量静脉内施用利妥昔单抗。

[0337] 在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后的巩固阶段期间进一步施用维奈托克以及奥滨尤妥珠单抗,其中,在巩固阶段期间每天一次以约800mg的剂量口服施用维奈托克,并且其中,在巩固阶段期间每两个月一次以约1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[0338] 在一些实施例中,在巩固阶段施用期间Bc1-2抑制剂最多8个月(例如,最多约1个月、最多约2个月、最多约3个月、最多约4个月、最多约5个月、最多约6个月、最多约7个月、或最多约8个月)。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用维奈托克最多8个月(例如,最多约1个月、最多约2个月、最多约3个月、最多约4个月、最多约5个月、最多约6个月、最多约7个月、或最多约8个月)。

[0339] 在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的巩固阶段期间施用抗CD20抗体。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用抗CD20抗体最多8个月(例如,最多约1个月、最多约2个月、最多约3个月、最多约4个月、最多约5个月、最多约6个月、最多约7个月、或最多约8个月)。

[0340] 在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的巩固阶段期间施用利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用利妥昔单抗最多8个月(例如,最多约1个月、最多约2个月、最多约3个月、最多约4个月、最多约5个月、最多约6个月、最多约7个月、或最多约8个月)。在一些实施例中,在诱导阶段的第六个21天周期之后第二个月的第1天开始的巩固阶段期间施用奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用奥滨尤妥珠单抗最多8个月(例如,最多约1个月、最多约2个月、最多约3个月、最多约4个月、最多约5个月、最多约6个月、最多约7个月、或最多约8个月)。

[0341] 在一些实施例中,在巩固阶段期间施用维奈托克和利妥昔单抗最多8个月(例如,最多约1个月、最多约2个月、最多约3个月、最多约4个月、最多约5个月、最多约6个月、最多约7个月、或最多约8个月)。在一些实施例中,在巩固阶段期间施用维奈托克和奥滨尤妥珠单抗最多8个月(例如,最多约1个月、最多约2个月、最多约3个月、最多约4个月、最多约5个月、最多约6个月、最多约7个月、或最多约8个月)。

[0342] 在一些实施例中,在巩固阶段期间依次施用抗CD20抗体和Bcl-2抑制剂。在一些实施例中,在巩固阶段期间第2、4、6及8个月中每个月的第一天,Bcl-2抑制剂在抗CD20抗体之前施用。

[0343] 在一些实施例中,在巩固阶段期间依次施用维奈托克和利妥昔单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间第2、4、6及8个月中每个月的第一天,维奈托克在利妥昔单抗之前施用。在一些实施例中,在巩固阶段期间依次施用维奈托克和奥滨尤妥珠单抗。在一些实施例中,在巩固阶段期间第2、4、6及8个月中每个月的第一天,维奈托克在奥滨尤妥珠单抗之前施用。

[0344] 在一些实施例中,一个月包括28天。

[0345] 在一些实施例中,人的美国东岸癌症研究合作小组体能状态为0、1或2。在一些实施例中,该人具有在用至少1种包括抗CD20单克隆抗体的先前化学免疫治疗方案的既往治疗后复发的或对于该治疗为难治性的DLBCL。在一些实施例中,DLBCL为组织学上记录的CD20阳性。在一些实施例中,DLBCL为氟脱氧葡萄糖-avid淋巴瘤(即,PET阳性淋巴瘤)。在一些实施例中,该人具有至少一个可二维测量的病灶(通过CT扫描或磁共振成像测得其最大尺寸>1.5cm)。在一些实施例中,该人在复发或进展时不具有已知的CD20阴性状态。在一些实施例中,个体尚未经过先前的异基因干细胞移植(SCT)。在一些实施例中,根据本文提供的方法,个体在开始治疗之前的100天内未完成自体SCT。在一些实施例中,个体不具有3b级FL。在一些实施例中,个体没有无痛疾病转化为DLBCL的病史。在一些实施例中,个体不具有1级或更高级别的周围神经病变。在一些实施例中,个体不具有CNS淋巴瘤或软脑膜浸润。在一些实施例中,个体没有每天接受大于20mg的皮质类固醇,例如泼尼松。在一些实施例中,在根据本文提供的方法开始治疗之前(例如,在第1周期的第1天之前),个体接受20mg/天或更少的稳定剂量的皮质类固醇至少约4周。在一些实施例中,在根据本文提供的方法开始治疗之前,每天最多向个体施用100mg的皮质类固醇,例如泼尼松,最多5天。在一些实施例中,个体不使用或不需要进行华法林治疗。在一些实施例中,在开始根据本文提供的方法开始治疗之前的7天内,个体未使用强效或中效CYP3A抑制剂(诸如氟康唑、酮康唑和克拉霉素)或强效或中效CYP3A诱导剂(诸如利福平和卡马西平)。在一些实施例中,在开始根据本文提供的方法治疗之前的3天内,个体没有食用葡萄柚、葡萄柚产品、酸橙(Seville oranges)、酸橙产品(例如,含有酸橙的果酱)、杨桃或杨桃产品。在一些实施例中,个体没有进行性多灶性白质脑病(PML)病史。在一些实施例中,在根据本文提供的方法开始治疗之前,个体没有显著的心血管或肝脏疾病。在一些实施例中,在根据本文提供的方法开始治疗之前,除非由于DLBCL,否则个体没有肾或肝功能不足。在一些实施例中,在根据本文提供的方法开始治疗之前,除非由于DLBCL,否则个体没有血液学功能不足。在一些实施例中,血液学功能不足定义为血红蛋白<9g/dL,绝对中性粒细胞计数(ANC)< $1.5 \times 10^9/L$ ,血小板计数< $75 \times 10^9/L$ 。在一些实施例中,除非由于潜在的DLBCL,否则该个体不具有以下中的任何一项:使用24

小时肌酐清除率或经修正的Cockcroft-Gault方程式 (eCCr; 使用理想体重 [IBM] 代替体重) :  $eCCr = ((140 - \text{年龄}) \cdot \text{IBM}(\text{kg}) \cdot [0.85, \text{女性}]) / (72 \cdot \text{血清肌酐}(\text{mg/dL}))$ , 或者如果血清肌酐以  $\mu\text{mol/L}$  计:  $eCCr = ((140 - \text{年龄}) \cdot \text{IBM}(\text{kg}) \cdot [1.23, \text{男性}; 1.04, \text{女性}]) / (\text{血清肌酐}(\mu\text{mol/L}))$  计算的肌酐清除率为  $<50\text{mL/min}$ ; 天冬氨酸转氨酶 (AST) 或丙氨酸转氨酶 (ALT)  $>2.5 \times$  正常上限 (ULN); 血清总胆红素  $>1.5 \times$  ULN (或者, 对于具有吉尔伯特综合征的患者,  $>3 \times$  ULN); 在未进行治疗性抗凝治疗的情况下, 国际标准化比 (INR) 或凝血酶原时间 (PT)  $>1.5 \times$  ULN; 或者, 在不存在狼疮抗凝剂的情况下, 部分凝血活酶时间 (PTT) 或活化PTT (aPTT)  $>1.5 \times$  ULN。在一些实施例中, 在根据本文提供的方法进行治疗之前, 个体具有Ann Arbor分期为1、2、3或4的DLBCL。在一些实施例中, 在根据本文提供的方法进行治疗之前, 个体的国际预后指数 (IPI) 评分为0、1、2、3、4或5。在一些实施例中, 个体已接受了至少一种 (例如, 至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7或更多种中的任一者) 针对DLBCL的既往治疗。在一些实施例中, 个体已接受了包括嵌合抗原受体 (CAR) T细胞疗法的针对DLBCL的既往治疗。在一些实施例中, 个体在根据本文提供的方法治疗之前患有淋巴结外疾病。在一些实施例中, 在根据本文提供的方法进行治疗之前, 个体具有7厘米或更大的巨块病变。在一些实施例中, 个体具有对于包含抗CD20剂的既往治疗为难治性的DLBCL。在一些实施例中, 个体具有DLBCL, 在根据本文提供的方法治疗之前, 该DLBCL在向该个体施用最后一次先前抗淋巴瘤疗法的结束日期后约6个月内没有反应, 或者恶化或复发。在一些实施例中, 个体具有DLBCL, 在根据本文提供的方法治疗之前, 该DLBCL在向该个体施用首次抗淋巴瘤疗法的结束日期后约6个月内没有反应, 或者恶化或复发。在一些实施例中, 个体在根据本文提供的方法进行治疗之前已接受了自体骨髓移植。在一些实施例中, 个体具有源细胞为经活化的B细胞 (ABC) 的DLBCL。在一些实施例中, 个体具有源细胞为生发中心B细胞 (GCB) 的DLBCL。可以使用本领域已知的任何方法评估源细胞, 诸如基于微阵列的方法 (例如, Lymphochip) 的免疫组织化学 (IHC)、基于定量核酸酶保护的测定 (例如, HTG EdgeSeq DLBCL COO测定)、NanoString测定法 (例如, 使用NanoString nCounter系统) 或Lymph2Cx 20基因测定。在一些实施例中, 使用NanoString测定法评估源细胞。在一些实施例中, 个体具有BCL2阳性的DLBCL。在一些实施例中, 个体具有BCL2阴性的DLBCL。在一些实施例中, 个体具有MYC阳性的DLBCL。在一些实施例中, 个体具有MYC阴性的DLBCL。在一些实施例中, 个体具有双重表现者DLBCL, 即, BCL2阳性且MYC阳性的DLBCL。在一些实施例中, 个体具有不是双重表现者DLBCL的DLBCL。在一些实施例中, 使用本领域已知的任何方法来评估BCL2及/或MYC的表现, 诸如蛋白质印迹、酶联免疫吸附测定 (ELISA)、质谱法, 基于微阵列的方法、RNA测序或免疫组织化学。在一些实施例中, 使用免疫组织化学 (IHC) 来评估BCL2及/或MYC的表现。在一些实施例中, 如Morschhauser F, 等人, Blood 2020中所述测定DLBCL为BCL2阳性 (BCL2+), 例如, 基于针对BCL2阳性染色的肿瘤细胞的百分比 (例如,  $\geq 50\%$  的肿瘤细胞) 以及基于使用IHC测定的肿瘤细胞染色强度。在一些实施例中, 如果使用IHC测定测得  $\geq 40\%$  的细胞显示出高于背景强度的MYC核染色, 则将DLBCL测定为MYC阳性 (MYC+)。

[0346] 在一些实施例中, 本文提供的治疗DLBCL的方法进一步包括施用针对肿瘤溶解综合征 (TLS) 的预防性治疗, 例如, 如本文实例1中所述。在一些实施例中, 针对肿瘤溶解综合征 (TLS) 的预防性治疗包括在治疗开始之前的降尿酸剂及/或补水方案。在一些实施例中, 该水分补充方案包括施用每天约2升至约3升的液体 (例如, 水、生理盐水或其他合适的液

体),其中在开始治疗之前约24小时至约48小时开始施用该液体。在一些实施例中,液体为口服或静脉内施用。在一些实施例中,该液体口服施用。在一些实施例中,该液经静脉内施用。在一些实施例中,降尿酸剂为别嘌呤醇。在一些实施例中,在施用第一剂量的维奈托克之前约72小时开始以约300mg/天的剂量口服施用别嘌呤醇,并且其中,该别嘌呤醇的施用持续到施用第一剂量的维奈托克之后约3天至约7天之间。在一些实施例中,针对肿瘤溶解综合征(TLS)的预防性治疗包括在治疗开始之前向具有高尿酸水平的人静脉内施用拉布立酶(rasburicase),其中,该拉布立酶的施用持续到血清尿酸正常化和TLS的其他证据(例如,实验室检查结果)为止。

[0347] 在一些实施例中,本文提供的治疗DLBCL的方法进一步包括如本文实例1中所述的治疗或预防不良事件。在一些实施例中,本文提供的治疗DLBCL的方法进一步包括如本文实例1中所述的治疗血液学不良事件的发生,例如,中性粒细胞减少症及/或血小板减少症。在一些实施例中,本文提供的治疗DLBCL的方法进一步包括,如果发生3级或4级中性粒细胞减少症不良事件,则施用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。在一些实施例中,本文提供的治疗DLBCL的方法进一步包括,如果发生3级或4级血小板减少症不良事件,则施用一次或多次血小板输注。可以根据本领域已知的方法并且以与良好医学实践一致的方式对患者进行血液学不良事件的治疗,诸如施用G-CSF及/或血小板输注。

[0348] V. 包含抗CD79b抗体和药物/细胞毒性剂的免疫缀合物(“抗CD79b免疫缀合物”)

[0349] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含:靶向癌细胞(诸如滤泡性淋巴瘤(FL)细胞)的抗CD79b抗体(Ab);药物部分(D);以及将Ab连接至D的连接基部分(L)。在一些实施例中,抗CD79b抗体通过一个或多个氨基酸残基诸如赖氨酸及/或半胱氨酸连接至连接基部分(L)。在一些式Ab-(L-D)<sub>p</sub>中,其中:(a) Ab为CD79b抗体,其与癌细胞(例如,FL细胞)表面上的CD79b结合;(b) L为连接基;(c) D为细胞毒性剂;并且(d) p为1至8的范围。

[0350] 一种示例性抗CD79b免疫缀合物包含式I:

[0351] (I) Ab-(L-D)<sub>p</sub>

[0352] 其中p为1至约20(例如,1至15、1至10、1至8、2至5或3至4)。在一些实施例中,可缀合至抗CD79b抗体的药物部分的数量受限于游离半胱氨酸残基的数量。在一些实施例中,游离半胱氨酸通过本文其他地方所述的方法引入抗体氨基酸序列中。式I的示例性抗CD79b免疫缀合物包含但不限于以下抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含1、2、3或4个工程化半胱氨酸(Lyon,R.等人(2012)Methods in Enzym.502:123-138)。在一些实施例中,在不使用工程化的情况下的,一个或多个游离半胱氨酸残基已存在于抗CD79b抗体中,在这种情况下,现有游离半胱氨酸残基可用于将抗CD79b抗体缀合至药物/细胞毒性剂。在一些实施例中,在将抗CD79b抗体缀合至药物/细胞毒性剂之前,使该抗体暴露于还原条件,以便生成一个或多个游离半胱氨酸残基。

[0353] A. 示例性连接基

[0354] “连接基”(L)为可用于将一个或多个药物部分(D)连接至抗CD79b抗体(Ab)以形成式I的抗CD79b免疫缀合物的双官能或多官能部分。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物可使用具有反应性官能团以共价附接至药物和抗CD79b抗体的连接基来制备。例如,在一些实施例中,抗CD79b抗体(Ab)的半胱氨酸硫醇可与连接基或药物-连接基中间体的反应性官能团形成键以制备抗CD79b免疫缀合物。

[0355] 在一个方面,连接基具有能够与抗CD79b抗体上存在的游离半胱氨酸反应以形成共价键的官能团。示例性的反应性官能团包括但不限于例如马来酰亚胺、卤代乙酰胺、 $\alpha$ -卤代乙酰基、活化酯如琥珀酰亚胺酯、4-硝基苯基酯、五氟苯基酯、四氟苯基酯、酸酐、酰氯、磺酰氯、异氰酸酯和异硫氰酸酯。参见例如, Klussman等人(2004), *Bioconjugate Chemistry* 15(4):765-773的第766页的缀合方法,以及本文的实例。

[0356] 在一些实施例中,连接基具有能够与抗CD79b抗体上存在的亲电基团反应的官能团。示例性亲电基团包括但不限于例如醛和酮羰基。在一些实施例中,连接基的反应性官能团的杂原子可与抗体上的亲电基团反应,并形成与抗体单元的共价键。示例性反应性官能团包括但不限于例如酰肼、肟、氨基、肼、硫代氨基脲、肼羧酸酯和芳基酰肼。

[0357] 在一些实施例中,连接基包含一个或多个连接基组分。示例性的连接基组分包括例如6-马来酰亚氨基己酰基(“MC”)、马来酰亚氨基丙酰基(“MP”)、缬氨酸-瓜氨酸(“val-cit”或“vc”)、丙氨酸-苯丙氨酸(“ala-phe”)、对氨基苄氧基羰基(“PAB”)、N-琥珀酰亚氨基4-(2-吡啶硫基)戊酸酯(“SPP”)和4-(N-马来酰亚氨基甲基)环己烷-1羧酸酯(“MCC”)。各种连接基组分在本领域中是已知的,其中一些如下文所述。

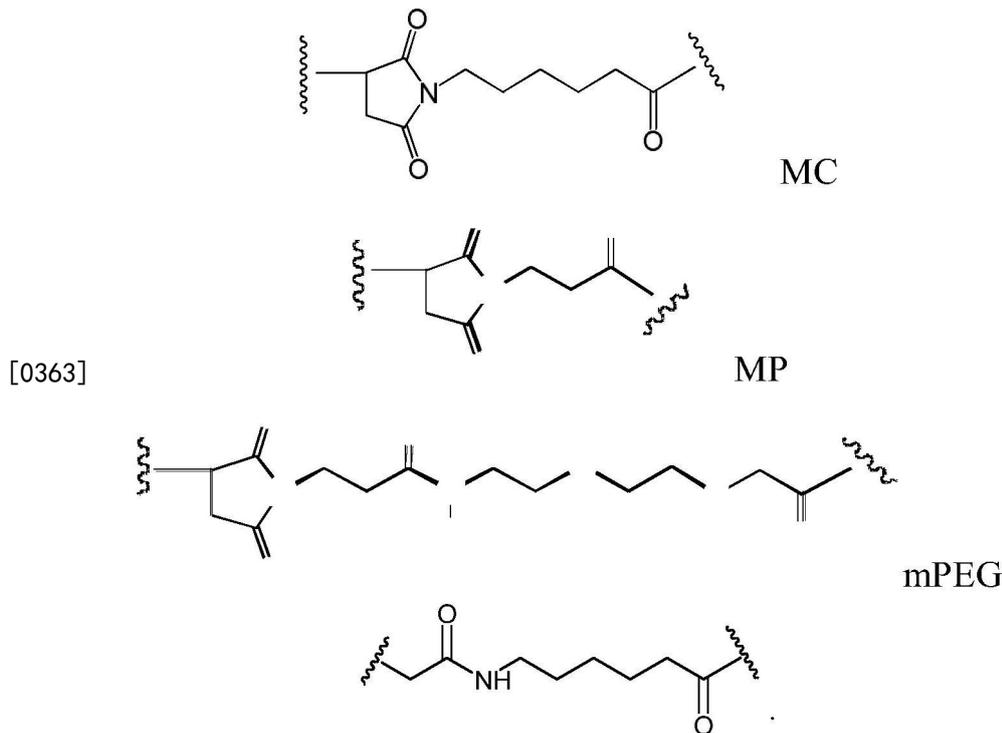
[0358] 在一些实施例中,连接基为促进药物释放的“可切割连接基”。非限制性示例性可切割连接基包括酸不稳定的连接基(例如,包含脞)、蛋白酶敏感的(例如,肽酶敏感的)连接基、光不稳定的连接基或含二硫化物的连接基(Chari等人, *Cancer Research* 52:127-131 (1992); US 5208020)。

[0359] 在某些实施例中,连接基(L)具有下式II:

[0360] (II)  $-A_a-W_w-Y_y-$

[0361] 其中A为“拉伸单元”,并且a为0至1的整数;W为“氨基酸单元”,并且w为0至12的整数;Y为“间隔单元”,并且y为0、1或2;并且Ab、D和p如上文针对式I所定义。此类连接基的示例性实施例描述于美国专利号7,498,298中,该专利明确地以引用方式并入本文。

[0362] 在一些实施例中,连接基组分包含将抗体与另一连接基组分或药物部分连接的“拉伸单元”。非限制性示例性拉伸单元如下所示(其中波浪线表示与抗体、药物或其他连接基组分共价连接的位点):

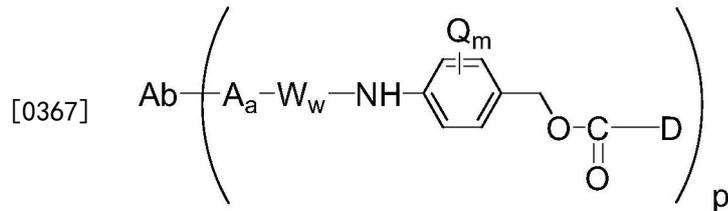


[0364] 在一些实施例中,连接基组分包含“氨基酸单元”。在一些此类实施例中,氨基酸单元使蛋白酶能够切割连接基,从而促进药物/细胞毒性剂在暴露于细胞内蛋白酶诸如溶酶体酶后从抗CD79b免疫缀合物中释放出来(Doronina等人(2003) Nat. Biotechnol. 21:778-784)。示例性氨基酸单元包括但不限于氨基酸、三肽、四肽和五肽。示例性二肽包括但不限于缬氨酸-瓜氨酸(vc或val-cit)、丙氨酸-苯基丙氨酸(af或ala-phe);苯基丙氨酸-赖氨酸(fk或phe-lys);苯基丙氨酸-高赖氨酸(phe-homolys);以及N-甲基-缬氨酸-瓜氨酸(Me-val-cit)。示例性三肽包括但不限于甘氨酸-缬氨酸-瓜氨酸(gly-val-cit)和甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸(gly-gly-gly)。氨基酸单元可以包括天然存在的氨基酸残基及/或次要氨基酸及/或非天然存在的氨基酸类似物,诸如瓜氨酸。氨基酸单元可经过设计和优化,以通过特定的酶(例如,肿瘤相关的蛋白酶、组织蛋白酶B、C和D或纤溶酶蛋白酶)进行酶促裂解。

[0365] 在一些实施例中,连接基组分包含“间隔”单元,该“间隔”单元直接或通过拉伸单元及/或氨基酸单元间接地将抗体连接至药物部分。间隔单元可为“自消除”或“非自消除”的。“非自消除”间隔单元是其中间隔单元的一部分或全部在切割ADC后保持与药物部分结合的间隔单元。非自消除间隔单元的实例包括但不限于甘氨酸间隔单元和甘氨酸-甘氨酸间隔单元。在一些实施例中,包含甘氨酸-甘氨酸间隔单元的ADC被肿瘤细胞相关蛋白酶酶切,导致甘氨酸-甘氨酸-药物部分从ADC的其余部分释放出来。在一些此类实施例中,甘氨酸-甘氨酸-药物部分在肿瘤细胞中经过水解步骤,从而将甘氨酸-甘氨酸间隔单元从药物部分上切割下来。

[0366] “自消除”间隔单元可释放药物部分。在某些实施例中,连接基的间隔单元包含对氨基苄基单元。在一些此类实施例中,对氨基苯甲醇通过酰胺键附接至氨基酸单元,并且在苄醇和药物之间形成氨基甲酸酯、甲基氨基甲酸酯或碳酸酯(Hamann等人(2005) Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15:1087-1103)。在一些实施例中,间隔单元为对氨基苄基氧羰基(PAB)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含自消除连接基,该连接基包含

以下结构：

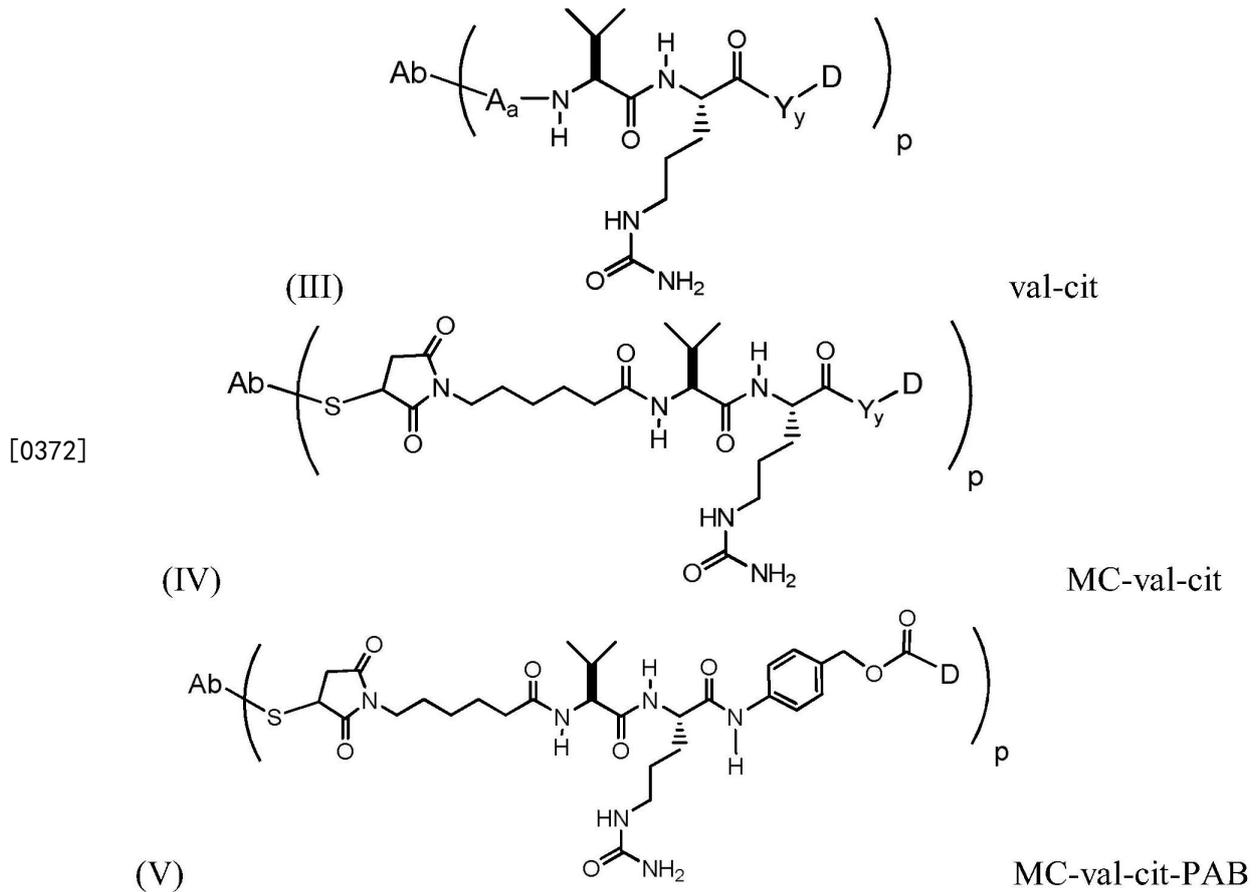


[0368] 其中Q为-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)、-卤素、-硝基或-氰基；m为0至4范围内的整数；并且p在1至约20的范围内。在一些实施例中，p在1至10、1至7、1至5或1至4的范围内。

[0369] 自消除间隔基的其他实例包括但不限于在电子上与PAB基团类似的芳族化合物，诸如2-氨基咪唑-5-甲醇衍生物（美国专利号7,375,078；Hay等人（1999）*Bioorg.Med.Chem.Lett.*9:2237）和邻或对氨基苄基缩醛。在一些实施例中，可使用在酰胺键水解时发生环化的间隔基，诸如取代和未取代的4-氨基丁酸酰胺（Rodrigues等人（1995）*Chemistry Biology* 2:223）、适当取代的双环[2.2.1]和双环[2.2.2]环体系（Storm等人（1972）*J.Amer.Chem.Soc.*94:5815）和2-氨基苯基丙酸酰胺（Amsberry等人（1990）*J.Org.Chem.*55:5867）。药物与甘氨酸残基的α-碳的连接为可用于ADC中的自消除间隔基的另一实例（Kingsbury等人（1984）*J.Med.Chem.*27:1447）。

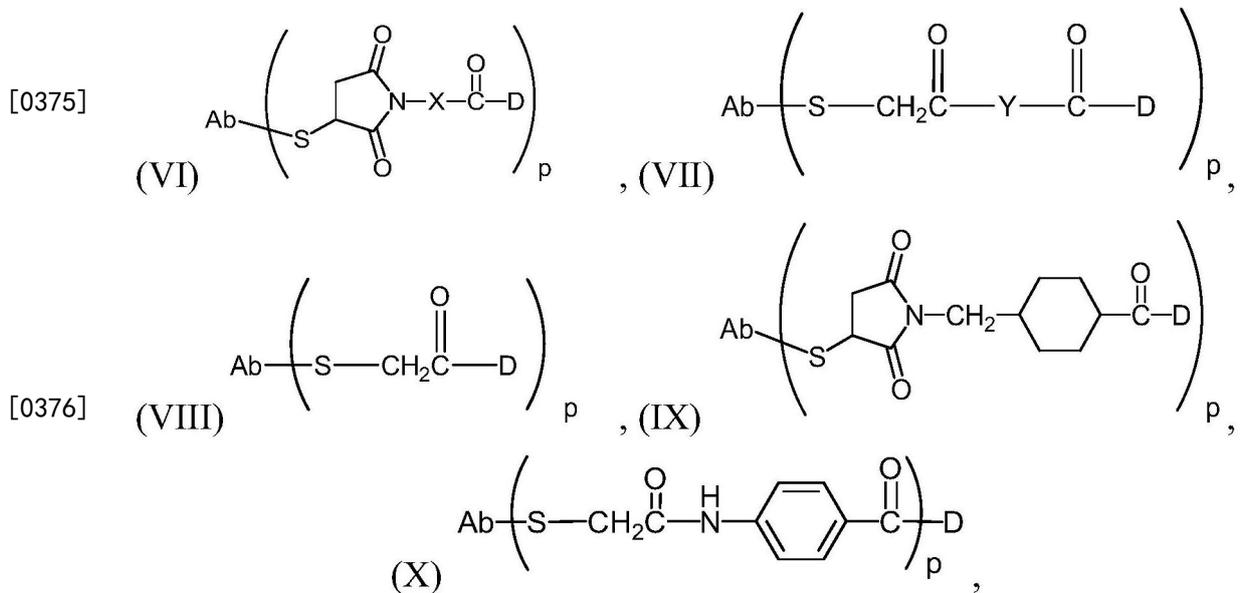
[0370] 在一些实施例中，连接基L可为用于通过支化多官能连接基部分将多于一个药物部分共价附接至抗体的树枝型连接基（Sun等人（2002）*Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters* 12:2213-2215；Sun等人（2003）*Bioorganic&Medicinal Chemistry* 11:1761-1768）。树枝状连接基可增加药物与抗体的摩尔比，即负载量，其与ADC的功效有关。因此，在抗体仅带有一个反应性半胱氨酸硫醇基团的情况下，可通过树枝状连接基附接大量药物部分。

[0371] 以下在式III、IV、V的抗CD79免疫缀合物的上下文中显示了非限制性示例性连接基：

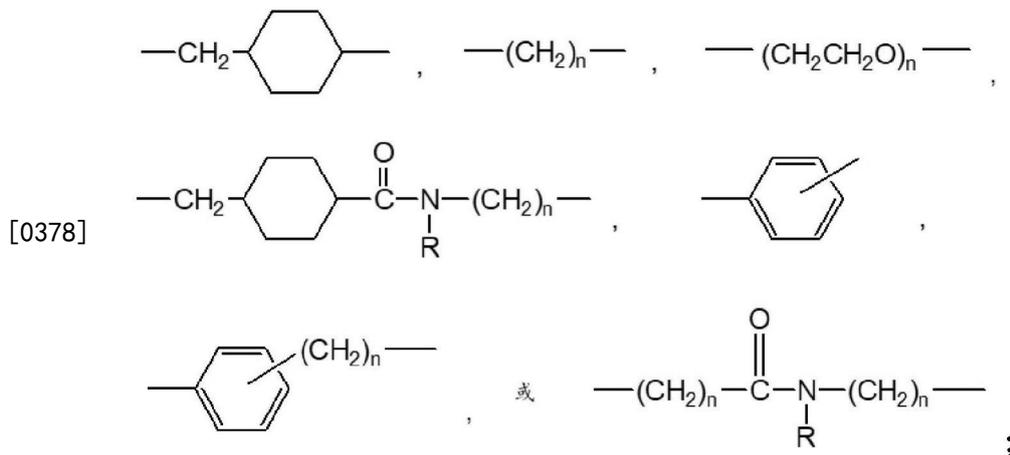


[0373] 其中(Ab)为抗CD79b抗体,(D)为药物/细胞毒性剂,“Val-Cit”为缬氨酸-瓜氨酸二肽,MC为6-马来酰亚胺己酰基,PAB为对氨基苄氧基羰基,并且p为1至约20(例如,1至15、1至10、1至8、2至5或3至4)。

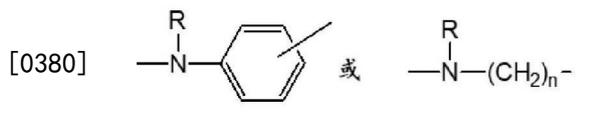
[0374] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含以下式VI-X中的任一者所示的结构:



[0377] 其中X为:



[0379] Y为:



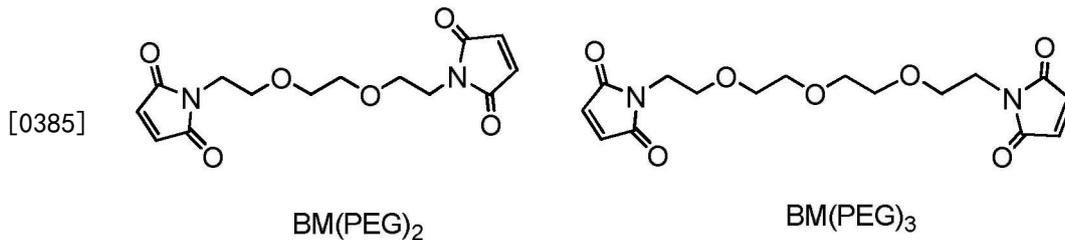
[0381] 每个R独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;n为1至12。

[0382] 通常,肽型连接基可通过在两个或更多个氨基酸及/或肽片段之间形成肽键来制备。此类肽键可例如根据液相合成方法来制备(例如,E. Schröder 和K. Lübke (1965),“The Peptides”,第1卷,第76-136页,Academic Press)。

[0383] 在一些实施例中,连接基被调节溶解度及/或反应性的基团取代。作为非限制性实例,带电取代基诸如磺酸盐(-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>)或铵可增加连接基试剂的水溶性,并且促进连接基试剂与抗体及/或药物部分的偶联反应,或者促进Ab-L(抗CD79b抗体-连接基中间体)与D或D-L(药物/细胞毒剂-连接基中间体)与Ab的以下物质的偶联反应,具体取决于用于制备抗CD79b免疫缀合物的合成路线。在一些实施例中,连接基的一部分与抗体偶联并且连接基的一部分与药物偶联,然后抗CD79b Ab-(连接基部分)<sup>a</sup>与药物/细胞毒性剂-(连接基部分)<sup>b</sup>偶联,以形成式I的抗CD79b免疫缀合物。在一些此类实施例中,抗CD79b抗体包含多于一个(连接基部分)<sup>a</sup>取代基,导致多于一种药物/细胞毒性剂偶联至式I的抗CD79b免疫缀合物中的抗CD79b抗体。

[0384] 本文提供的抗CD79b免疫缀合物明确考虑但不限于用以下连接基试剂制备的抗CD79b免疫缀合物:双-马来酰亚氨基-三氧乙二醇(BMPEO)、N-(β-马来酰亚氨基丙氧基)-N-羟基琥珀酰亚胺酯(BMPS)、N-(ε-马来酰亚氨基己酰氧基)琥珀酰亚胺酯(EMCS)、N-[γ-马来酰亚胺丁酰氧基]琥珀酰亚胺酯(GMBS)、1,6-己烷-双-乙烯基砜(HBVS)、琥珀酰亚氨基4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧基-(6-酰胺己酸酯)(LC-SMCC)、间马来酰亚胺苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯(MBS)、4-(4-N-马来酰亚胺苯基)丁酸酐(MPBH)、琥珀酰亚氨基3-(溴乙酰氨基)丙酸酯(SBAP)、琥珀酰亚胺碘乙酸酯(SIA)、琥珀酰亚氨基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(SIAB)、N-琥珀酰亚氨基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)、N-琥珀酰亚氨基-4-(2-吡啶硫基)戊酸酯(SPP)、琥珀酰亚氨基4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-甲酸酯(SMCC)、琥珀酰亚氨基4-(对马来酰亚胺苯基)丁酸酯(SMPB)、琥珀酰亚氨基6-[(β-马来酰亚氨基丙酰胺)己酸酯](SMPH)、亚氨基四氢噻吩(IT)、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC和磺基-SMPB以及琥珀酰亚氨基-(4-乙烯基砜)苯甲酸酯

(SVSB), 并且包括双马来酰亚胺试剂: 二硫代双马来酰亚胺乙烷 (DTME)、1,4-双马来酰亚胺丁烷 (BMB)、1,4-双马来酰亚胺氨基-2,3-二羟基丁烷 (BMDB)、双马来酰亚胺氨基己烷 (BMH)、双马来酰亚胺乙烷 (BMOE)、BM(PEG)<sub>2</sub> (如下所示) 和 BM(PEG)<sub>3</sub> (如下所示); 亚胺酯的双官能衍生物 (诸如己二亚胺酸二甲酯盐酸盐、活性酯 (诸如辛二酸二琥珀酰亚胺酯)、醛 (诸如戊二醛)、双叠氮化合物 (诸如双-(对叠氮基苯甲酰基) 己二胺)、双重氮衍生物 (诸如双-(对-重氮苯甲酰基)-乙二胺)、二异氰酸酯 (诸如甲苯2,6-二异氰酸酯) 和双活性氟化合物 (诸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。在一些实施例中, 双马来酰亚胺试剂使抗体中半胱氨酸的硫醇基团附接至含硫醇的药物部分、连接基或连接基-药物中间体。与硫醇基团反应的其他官能团包括但不限于碘乙酰胺、溴乙酰胺、乙烯基吡啶、二硫化物、吡啶基二硫化物、异氰酸酯和异硫氰酸酯。



[0386] 某些可用的连接基试剂可从各种商业来源诸如Pierce Biotechnology, Inc. (Rockford, IL)、Molecular Biosciences Inc. (Boulder, CO) 获得, 或根据本领域所述的程序来合成; 例如以下文献所述: Toki等人 (2002) J. Org. Chem. 67:1866-1872; Dubowchik, 等人 (1997) Tetrahedron Letters, 38:5257-60; Walker, M.A. (1995) J. Org. Chem. 60:5352-5355; Frisch等人 (1996) Bioconjugate Chem. 7:180-186; US 6214345; WO 02/088172; US 2003130189; US2003096743; WO 03/026577; WO 03/043583; 和WO 04/032828。

[0387] 碳-14标记的1-异硫氰基苄基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸 (MX-DTPA) 为一种示例性螯合剂, 用于将放射性核苷酸缀合至抗体。参见例如W094/11026。

[0388] B. 抗CD79b抗体

[0389] 在一些实施例中, 免疫缀合物 (例如, 抗CD79b免疫缀合物) 包含抗CD79b抗体, 该抗CD79b抗体包含选自以下项的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个HVR: (a) HVR-H1, 其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列; (b) HVR-H2, 其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列; (c) HVR-H3, 其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列; (d) HVR-L1, 其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列; (e) HVR-L2, 其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列; 和 (f) HVR-L3, 其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些此类实施例中, 免疫缀合物包含抗CD79b抗体, 该抗CD79b抗体包含以下项中的至少一者: (i) HVR-H3, 其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列; 及/或 (ii) HVR-L1, 其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。在一些实施例中, 免疫缀合物包含抗CD79b抗体, 该抗CD79b抗体包含以下项中的至少一者: (i) HVR-H3, 其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列; 及/或 (ii) HVR-L1, 其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。在一些实施例中, 免疫缀合物包含抗CD79b抗体, 该抗CD79b抗体包含选自以下项的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列: (a) HVR-H1, 其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列; (b) HVR-H2, 其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列; 和 (c) HVR-H3, 其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列。在一些实施例中, 免疫缀合物包含抗CD79b抗体, 该抗CD79b抗体包含: HVR-H3, 其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列。在一些实施例中, 免疫缀合物包含抗CD79b抗体, 该抗CD79b抗体包含: HVR-H3, 其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序

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

[0390] 在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含选自以下项的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(a) HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b) HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c) HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含选自以下项的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(a) HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b) HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c) HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含:(a) HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b) HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c) HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(a) HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b) HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c) HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[0391] 在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含(a) VH结构域,其包含至少含选自以下项的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(i) HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii) HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;和(iii) HVR-H3,其包含选自SEQ ID NO:23的氨基酸序列;以及(b) VL结构域,其包含至少含选自以下项的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(i) HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(ii) HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(iii) HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含以下项中的至少一者:(i) HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;及/或(ii) HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。

[0392] 在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(a) HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b) HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(c) HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(d) HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(e) HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(f) HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含以下项中的至少一者:HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;及/或HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(a) HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b) HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(c) HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(d) HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(e) HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(f) HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[0393] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含人源化抗CD79b抗体。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含本文提供的实施例中的任一者中的HVR,并且进一步包含人受体框架,例

如人免疫球蛋白框架或人共有框架。在一些实施例中,人受体框架是人VL $\kappa$ 1 (VL $\kappa$ 1) 框架及/或VH框架VH<sub>III</sub>。在一些实施例中,人源化抗CD79b抗体包含:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,人源化抗CD79b抗体包含:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[0394] 在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含与SEQ ID NO:19的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性的重链可变结构域(VH)序列。在一些实施例中,VH序列与SEQ ID NO:19的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同一性,包含相对于参考序列的取代(例如保守取代)、插入或缺失,但是包含该序列的抗CD79b免疫缀合物保留了结合CD79b的能力。在一些实施例中,在SEQ ID NO:19中,总共有1至10个氨基酸被取代、插入及/或缺失。在一些实施例中,在SEQ ID NO:19中,总共有1至5个氨基酸被取代、插入及/或缺失。在一些实施例中,取代、插入或缺失发生在HVR之外的区域(即,在FR中)。在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含SEQ ID NO:19的VH序列,其包括该序列的翻译后修饰。在一些实施例中,VH包含选自以下项的一个、两个或三个HVR:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:17or SEQ ID NO:23。

[0395] 在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含与SEQ ID NO:20的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性的轻链可变结构域(VL)。在某些实施例中,VL序列与SEQ ID NO:20的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同一性,包含相对于参考序列的取代(例如保守取代)、插入或缺失,但是包含该序列的抗CD79b免疫缀合物保留了结合CD79b的能力。在某些实施例中,在SEQ ID NO:20中,总共有1至10个氨基酸被取代、插入及/或缺失。在某些实施例中,在SEQ ID NO:20中,总共有1至5个氨基酸被取代、插入及/或缺失。在某些实施例中,该取代、插入或缺失发生在HVR之外的区域(即,在FR中)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含SEQ ID NO:20的VL序列,其包括该序列的翻译后修饰。在一些实施例中,VL包含选自以下项的一个、两个或三个HVR:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,VL包含选自以下项的一个、两个或三个HVR:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[0396] 在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含如本文提供的实施例中的任一者中的VH以及如本文提供的实施例中的任一

者中的VL。在一些实施例中，免疫缀合物包含抗CD79b抗体，该抗CD79b抗体分别包含SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20的VH和VL序列，其包括那些序列的翻译后修饰。

[0397] 在一些实施例中，免疫缀合物（例如，抗CD79b免疫缀合物）包含抗CD79b抗体，该抗CD79b抗体与本文所述的抗CD79b抗体结合至相同的表位。例如，在一些实施例中，免疫缀合物（例如，抗CD79b免疫缀合物）包含抗CD79b抗体，该抗CD79b抗体与包含SEQ ID NO:19的VH序列和SEQ ID NO:20的VL序列的抗CD79b抗体结合至相同的表位。

[0398] 在一些实施例中，免疫缀合物包含抗CD79b抗体，该抗CD79b抗体为单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体或人抗体。在一些实施例中，免疫缀合物包含本文所述的抗CD79b抗体的抗原结合片段，例如，Fv、Fab、Fab'、scFv、双体抗体或F(ab')<sub>2</sub>片段。在一些实施例中，免疫缀合物包含基本上全长的抗CD79b抗体，例如IgG1抗体或本文其他地方所述的其他抗体类别或同种型。

[0399] 在一些实施例中，免疫缀合物包含抗CD79b抗体，该抗CD79b抗体包含：重链，其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列；并且其中轻链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中，免疫缀合物包含抗CD79b抗体，该抗CD79b抗体包含：重链，其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列；和轻链，其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中，免疫缀合物包含抗CD79b抗体，该抗CD79b抗体包含：重链，其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列；和轻链，其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。

[0400] 在一些实施例中，免疫缀合物包含抗CD79b抗体，该抗CD79b抗体包含：重链，其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列；和轻链，其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中，免疫缀合物为Iladatuzumab vedotin。在某些实施例中，p在2与5之间。在某些实施例中，p为2。在一些实施例中，免疫缀合物以约1mg/kg至约5mg/kg的剂量施用。在一些实施例中，免疫缀合物以约1.2mg/kg、约1.8mg/kg、约2.4mg/kg、约3.6mg/kg或约4.8mg/kg的剂量施用。在一些实施例中，免疫缀合物以约1.8mg/kg的剂量施用。

[0401] 如本文所用，术语“Iladatuzumab vedotin”是指具有国际非专利药名（INN）编号10647或CAS登记号1906205-77-3的抗CD79b免疫缀合物。Iladatuzumab vedotin也可互换地称为“DCDS0780A”或“R07032005”。

[0402] 在一些实施例中，免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq，如WHO Drug Information，第26卷，第4期，2012中所述，（拟定的INN：清单108），其全部内容通过引用明确地并入本文。如WHO Drug Information，第26卷，第4期，2012中所示，泊洛妥珠单抗vedotin-piiq具有以下结构：免疫球蛋白G1-κ奥瑞他汀（auristatin）E缀合物，抗[智人CD79B（免疫球蛋白相关的CD79β）]，与奥瑞他汀E结合的人源化单克隆抗体；γ1重链（1-447）[人源化VH（智人IGHV3-66\*01（79.60%）-（IGHD）-IGHJ4\*01）[8.8.13]（1-120）-智人IGHG1\*03（CH1 R120>K（214）（121-218），铰链（219-233）、CH2（234-343）、CH3（344-448）、CHS（449-450）（121-450）]，（220-218'）-二硫键（如果未缀合），具有κ轻链（1'-218'）[人源化V-KAPPA（智人IGKV1-39\*01（80.00%）-IGKJ1\*01）[11.3.9]（1'-112'）-智人IGKC\*01（113'-218'）]；二聚体（226-226''：229-229''）-双二硫键；经由可裂解的马来酰亚胺己酰基-戊酰基-瓜胺酸基-对氨基苄基氨基甲酸酯（mc-val-cit-PABC）连接基，以平均3与4个半胱氨酰基与单甲基奥瑞他汀E（MMAE）结合；泊洛妥珠单抗（polatuzumab）的重链具有以下序列：

[0403] EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE 50

- [0404] ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV 100
- [0405] PIRLDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
- [0406] PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVVPS SSLGTQTYIC 200
- [0407] NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
- [0408] LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
- [0409] RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
- [0410] LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDL 400
- [0411] DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK447 (SEQ ID NO:56) ;
- [0412] 泊洛妥珠单抗的轻链具有以下序列:
- [0413] DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQSVD YEGDSFLNWF QKPKGKAPKL 50
- [0414] LIYAASNLES GVPSRFSGSG SGTDFLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEDPL 100
- [0415] TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV 150
- [0416] QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EKHKVYACEV 200
- [0417] THQGLSSPVT KSFNRGEC 218 (SEQ ID NO:35) ;
- [0418] 二硫键的位置为:
- [0419] H内:22-96 144-200 261-321 367-425
- [0420] 22''-96'' 147''-203'' 261''-321'' 367''-425''
- [0421] L内:23'-92'-138'-198'
- [0422] 23''-92''-138''-198''
- [0423] H-L间\*220-218'220''-218''
- [0424] H-H间\*226-226''229-229''
- [0425] \*不存在两个或三个链间二硫键,该抗体经由硫醚键缀合至每个平均3与4个药物连接基;
- [0426] N-糖基化位点为H CH2 N84.4:297,297'',但缺少碳水化合物;
- [0427] 并且其他转译后修饰为:缺少H链C末端赖氨酸。
- [0428] C. 药物/细胞毒性剂
- [0429] 抗CD79免疫缀合物包含抗CD79b抗体(例如,本文所述的抗CD79b抗体),该抗CD79b抗体缀合至一种或多种药物/细胞毒性剂,诸如化疗剂或药物、生长抑制剂、毒素(例如细菌、真菌、植物或动物来源的蛋白质毒素、酶活性毒素,或它们的片段)或放射性同位素(即放射性缀合物)。此类免疫缀合物靶向化学治疗分子,其通过将有效的细胞毒性药物靶向表达抗原的癌细胞(诸如肿瘤细胞),结合了抗体与细胞毒性药物的特性 (Teicher, B. A. (2009) *Current Cancer Drug Targets* 9:982-1004), 从而通过使功效最大化并且使脱靶毒性最小化来提高治疗指数 (Carter, P. J. 和 Senter P. D. (2008) *The Cancer Jour.* 14 (3) : 154-169; Chari, R. V. (2008) *Acc. Chem. Res.* 41:98-107)。即,抗CD79免疫缀合物选择性地将有有效剂量的药物递送至癌细胞/组织,从而在提高治疗指数(“治疗窗”)的同时实现更高的选择性,即降低有效剂量 (Polakis P. (2005) *Current Opinion in Pharmacology* 5:382-387)。
- [0430] 用于本文所提供的方法中的抗CD79免疫缀合物包括具有抗癌活性的那些。在一些实施例中,抗CD79免疫缀合物包含缀合(即共价附接)至药物部分的抗CD79b抗体。在一些实

施例中,抗CD79b抗体通过连接基共价附接至药物部分。抗CD79免疫缀合物的药物部分(D)可包括具有细胞毒性或细胞抑制作用的任何化合物、部分或基团。药物部分可通过以下机制赋予其细胞毒性和细胞抑制作用,这些机制包括但不限于微管蛋白结合、DNA结合或嵌入以及对RNA聚合酶、蛋白质合成及/或拓扑异构酶的抑制。示例性药物部分包括但不限于美登木素类、多拉司他汀、奥瑞他汀、加利车霉素、葱环类、杜卡霉素、长春花生物碱类、紫杉烷、单端孢菌素、CC1065、喜树碱、依利奈法德及其具有细胞毒性的立体异构体、等排体、类似物和衍生物。

[0431] (i) 美登素和美登木素类

[0432] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体缀合至一个或多个美登木素类分子。美登木素类是美登素的衍生物,并且通过抑制微管蛋白聚合而起作用的有丝分裂抑制剂。美登素首先从东非灌木(Maytenus serrata)分离出来(美国专利号3896111)。随后,发现某些微生物也产生美登木素类,诸如美登醇和C-3美登醇酯(美国专利号4,151,042)。例如,美国专利号4,137,230;4,248,870;4,256,746;4,260,608;4,265,814;4,294,757;4,307,016;4,308,268;4,308,269;4,309,428;4,313,946;4,315,929;4,317,821;4,322,348;4,331,598;4,361,650;4,364,866;4,424,219;4,450,254;4,362,663;和4,371,533中公开了合成美登素。

[0433] 美登木素类药物部分是抗体-药物缀合物中有吸引力的药物部分,因为它们:(i) 相对容易通过发酵或者发酵产物的化学修饰或衍生化来制备,(ii) 易于用适合通过非二硫键与抗体缀合的官能团衍生化,(iii) 在血浆中稳定,和(iv) 有效抗多种肿瘤细胞系。

[0434] 适合用作美登木素类药物部分的某些美登木素类是本领域已知的,并且可根据已知方法从天然来源中分离或使用基因工程技术来生产(参见例如Yu等人(2002)PNAS 99:7968-7973)。美登木素类也可以根据已知方法合成制得。

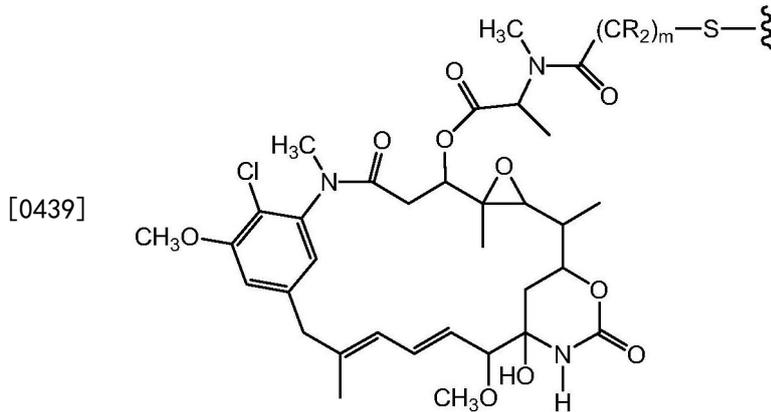
[0435] 示例性美登木素类药物部分包括但不限于具有经修饰的芳环的那些,诸如:C-19-脱氯(US 4256746)(例如,通过用氢化铝锂还原安那托霉素P2来制备);C-20-羟基(或C-20-去甲基)+/-C-19-脱氯(美国专利号4361650和4307016)(例如,通过使用链霉菌属或放线菌属去甲基化或使用LAH脱氯来制备);C-20-去甲氧基、C-20-酰氧基(-OCOR)、+/-脱氯(美国专利号4,294,757)(例如,通过使用酰氯进行酰化来制备)以及在芳环的其他位置具有修饰的那些。

[0436] 示例性美登木素类药物部分还包括具有如下修饰的那些,诸如:C-9-SH(美国专利号4424219)(例如,通过使美登醇与 $H_2S$ 或 $P_2S_5$ 反应来制备);C-14-烷氧基甲基(去甲氧基/ $CH_2OR$ )(US 4331598);C-14-羟甲基或酰氧基甲基( $CH_2OH$ 或 $CH_2OAc$ )(美国专利号4450254)(例如,由诺卡氏菌属制备);C-15-羟基/酰氧基(US 4364866)(例如通过用链霉菌属转化美登醇来制备);C-15-甲氧基(美国专利号4313946和4315929)(例如,分离自滑桃(*Trewia nudiflora*));C-18-N-去甲基(美国专利号4362663和4322348)(例如,通过用链霉菌属对美登醇进行去甲基化来制备);和4,5-脱氧(US 4371533)(例如,通过美登醇的三氯化钛/LAH还原来制备)。

[0437] 美登木素类化合物上的许多位置可用作连接位置。例如,可以使用常规的偶联技术通过与羟基基团反应形成酯键。在一些实施例中,反应可以在具有羟基的C-3位、经羟甲基修饰的C-14位、经羟基修饰的C-15位和具有羟基的C-20位进行。在一些实施例中,在美登

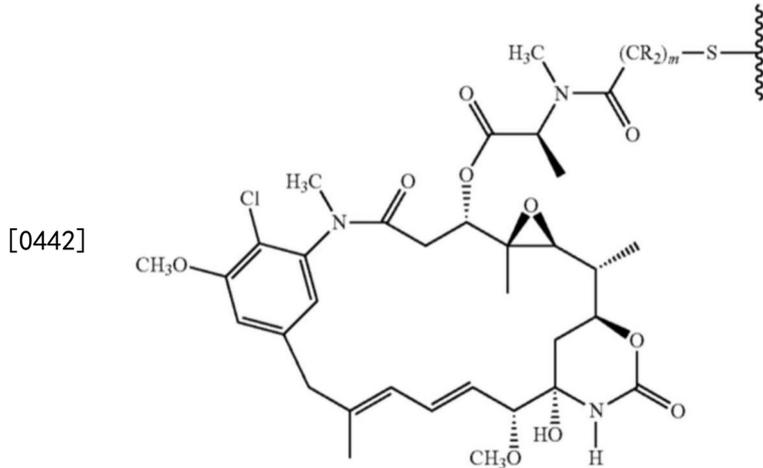
醇或美登醇类似物的C-3位形成连结。

[0438] 美登木素类药物部分包括具有以下结构的那些：



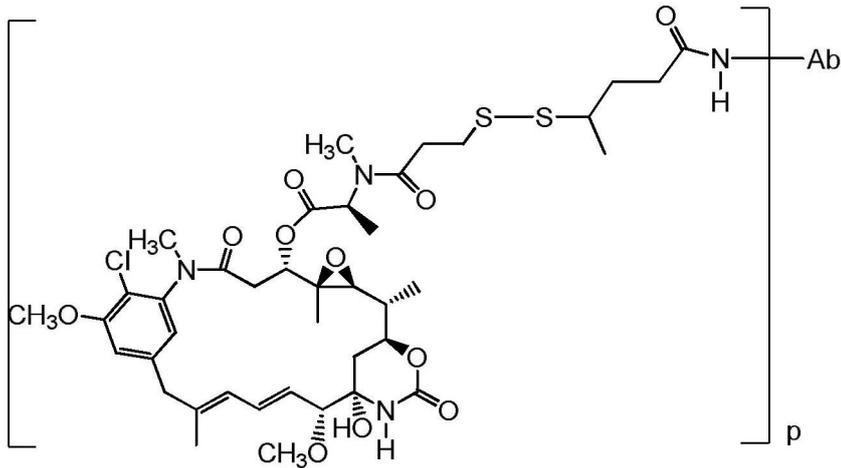
[0440] 其中波浪线表示美登木素类药物部分的硫原子与抗CD79b免疫缀合物的连接基的共价连接。每个R可独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。将酰氨基附接至硫原子的亚烷基链可为甲基、乙烷基或丙基,即,m为1、2或3(US 633410;US 5208020;Chari等人(1992)Cancer Res.52:127-131;Liu等人(1996)Proc.Natl.Acad.Sci USA 93:8618-8623)。

[0441] 美登木素类药物部分的所有立体异构体均考虑用于本文提供的方法中使用的抗CD79b免疫缀合物,即手性碳上R和S构型的任意组合(US 7276497;US 6913748;US 6441163;US 633410(RE39151);US 5208020;Widdison等人(2006)J.Med.Chem.49:4392-4408,其全文以引用方式并入本文)。在一些实施例中,美登木素类药物部分具有以下立体化学结构:



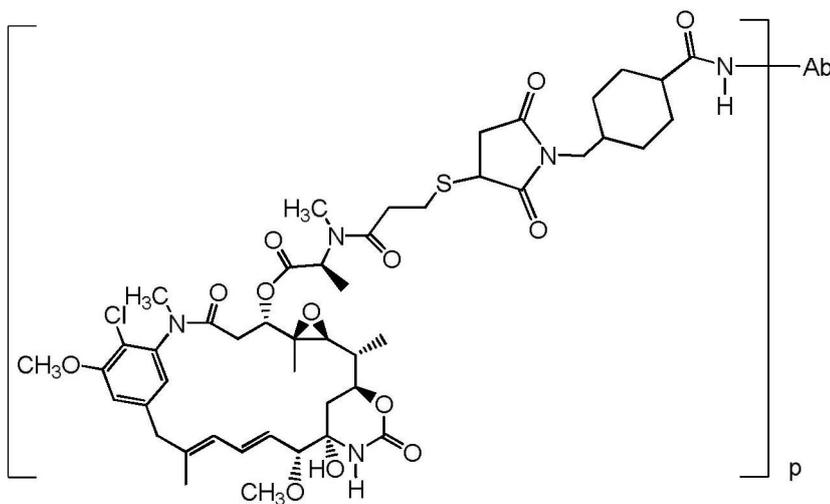
[0443] 美登木素类药物部分的示例性实施例包括但不限于DM1;DM3;和DM4,其具有以下结构:





Ab-SPP-DM1

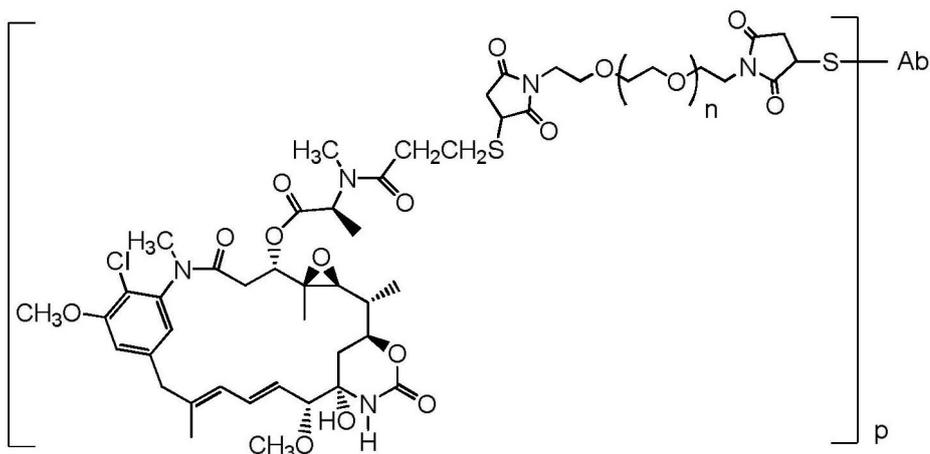
[0447]



Ab-SMCC-DM1

[0448] 其中DM1通过BMPEO连接基与抗体的硫醇基团连接的示例性抗体-药物缀合物具有以下结构和缩写：

[0449]



[0450] 其中Ab为抗CD79b抗体；n为0、1或2；并且p为1至约20。在一些实施例中，p为1至10，p为1至7，p为1至5，或p为1至4。

[0451] 包含美登木素类的免疫缀合物、其制备方法及其治疗用途公开于例如美国专利号5,208,020和5,416,064；US 2005/0276812 A1；和欧洲专利EP 0425 235B1中，这些专利的

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

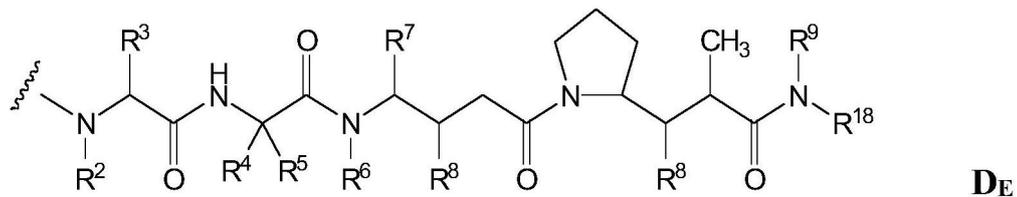
[0452] 在一些实施例中,抗CD79b抗体-美登木素类缀合物可通过将抗CD79b抗体与美登木素类分子化学连接来制备,而不会显著降低抗体或美登木素类分子的生物学活性。参见例如美国专利号5,208,020(其公开内容以引用方式明确地并入本文)。在一些实施例中,每个抗体分子平均缀合3-4个美登木素类分子的抗CD79b免疫缀合物已表现出增强靶细胞的细胞毒性而对抗体的功能或溶解度无负面影响的功效。在某些情况下,预计即使一个毒素/抗体分子也比使用裸抗CD79b抗体具有更强的细胞毒性。

[0453] 用于制备抗体-美登木素类缀合物的示例性连接基团包括,例如,本文所述的那些以及以下文献中公开的那些:美国专利号5208020;EP专利0425 235B1;Chari等人Cancer Research 52:127-131(1992);US2005/0276812A1;和US 2005/016993 A1,它们的公开内容以引用方式明确地并入本文。

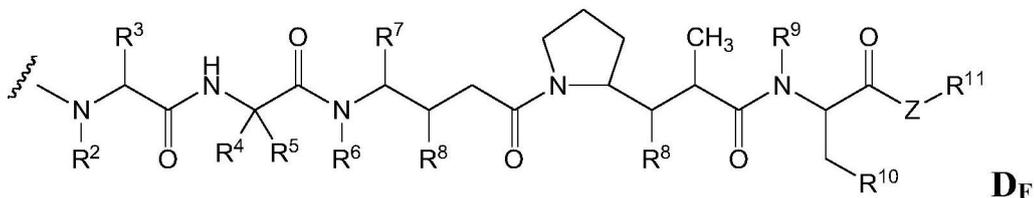
[0454] (2) 奥瑞他汀和多拉司他汀

[0455] 药物部分包括多拉司他汀、奥瑞他汀及其类似物和衍生物(US5635483;US 5780588;US 5767237;US 6124431)。奥瑞他汀为海洋软体动物化合物多拉司他汀-10的衍生物。虽然不希望受任何特定理论的约束,但已显示多拉司他汀和奥瑞他汀干扰微管动力学、GTP水解以及核和细胞分裂(Woyke等人(2001)Antimicrob.Agents and Chemother.45(12):3580-3584),并且具有抗癌活性(US 5663149)和抗真菌活性(Pettit等人(1998)Antimicrob.Agents Chemother.42:2961-2965)。多拉司他汀/奥瑞他汀药物部分可透过肽类药物部分的N(氨基)末端或C(羧基)末端与抗体连接(WO 02/088172;Doronina等人(2003)NatureBiotechnology 21(7):778-784;Francisco等人(2003)Blood 102(4):1458-1465)。

[0456] 示例性奥瑞他汀实施例包括US 7498298和US 7659241中公开的N末端连接的单甲基奥瑞他汀药物部分D<sub>E</sub>和D<sub>F</sub>,其公开内容全文以引用方式明确地并入本文:



[0457]



[0458] 其中D<sub>E</sub>和D<sub>F</sub>的波浪线表示与抗体或抗体连接基组分的共价附接位点,并且在每个位置处独立地:

[0459] R<sup>2</sup>选自H和C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;

[0460] R<sup>3</sup>选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环、芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环)、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>杂环和C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>杂环);

[0461] R<sup>4</sup>选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环、芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳环)、C<sub>3</sub>-

$C_8$ 杂环和 $C_1$ - $C_8$ 烷基- ( $C_3$ - $C_8$ 杂环) ;

[0462]  $R^5$ 选自H和甲基;

[0463] 或者 $R^4$ 和 $R^5$ 联合形成碳环,并且具有式- ( $CR^aR^b$ )<sub>n</sub>-,其中 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自H、 $C_1$ - $C_8$ 烷基,并且 $C_3$ - $C_8$ 碳环和n选自2、3、4、5和6;

[0464]  $R^6$ 选自H和 $C_1$ - $C_8$ 烷基;

[0465]  $R^7$ 选自H、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 碳环、芳基、 $C_1$ - $C_8$ 烷基-芳基、 $C_1$ - $C_8$ 烷基- ( $C_3$ - $C_8$ 碳环)、 $C_3$ - $C_8$ 杂环和 $C_1$ - $C_8$ 烷基- ( $C_3$ - $C_8$ 杂环) ;

[0466] 每个 $R^8$ 独立地选自H、OH、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 碳环和O- ( $C_1$ - $C_8$ 烷基) ;

[0467]  $R^9$ 选自H和 $C_1$ - $C_8$ 烷基;

[0468]  $R^{10}$ 选自芳基或 $C_3$ - $C_8$ 杂环;

[0469] Z为O、S、NH或 $NR^{12}$ ,其中 $R^{12}$ 为 $C_1$ - $C_8$ 烷基;

[0470]  $R^{11}$ 选自H、 $C_1$ - $C_{20}$ 烷基、芳基、 $C_3$ - $C_8$ 杂环、- ( $R^{13}O$ )<sub>m</sub>- $R^{14}$ 或- ( $R^{13}O$ )<sub>m</sub>-CH ( $R^{15}$ )<sub>2</sub>;

[0471] m为1-1000范围内的整数;

[0472]  $R^{13}$ 为 $C_2$ - $C_8$ 烷基;

[0473]  $R^{14}$ 为H或 $C_1$ - $C_8$ 烷基;

[0474]  $R^{15}$ 在每次出现时独立地为H、COOH、- ( $CH_2$ )<sub>n</sub>-N ( $R^{16}$ )<sub>2</sub>、- ( $CH_2$ )<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>H或- ( $CH_2$ )<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>- $C_1$ - $C_8$ 烷基;

[0475]  $R^{16}$ 在每次出现时独立地为H、 $C_1$ - $C_8$ 烷基或- ( $CH_2$ )<sub>n</sub>-COOH;

[0476]  $R^{18}$ 选自- C ( $R^8$ )<sub>2</sub>-C ( $R^8$ )<sub>2</sub>-芳基、- C ( $R^8$ )<sub>2</sub>-C ( $R^8$ )<sub>2</sub>- ( $C_3$ - $C_8$ 杂环) 和- C ( $R^8$ )<sub>2</sub>-C ( $R^8$ )<sub>2</sub>- ( $C_3$ - $C_8$ 碳环);并且

[0477] n为0至6范围内的整数。

[0478] 在一个实施例中, $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^7$ 独立地为异丙基或仲-丁基,并且 $R^5$ 为-H或甲基。在一个示例性实施例中, $R^3$ 和 $R^4$ 各自为异丙基, $R^5$ 为-H,并且 $R^7$ 为仲-丁基。

[0479] 在又一个实施例中, $R^2$ 和 $R^6$ 各自为甲基,并且 $R^9$ 为-H。

[0480] 在又一个实施例中, $R^8$ 在每次出现时为-OCH<sub>3</sub>。

[0481] 在一个示例性实施例中, $R^3$ 和 $R^4$ 各自为异丙基, $R^2$ 和 $R^6$ 各自为甲基, $R^5$ 为-H, $R^7$ 为仲-丁基, $R^8$ 在每次出现时为-OCH<sub>3</sub>,并且 $R^9$ 为-H。

[0482] 在一个实施例中,Z为-O-或-NH-。

[0483] 在一个实施例中, $R^{10}$ 为芳基。

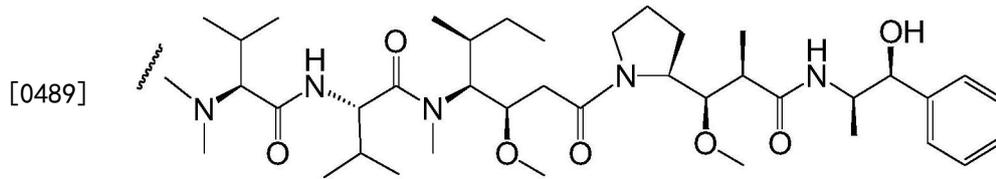
[0484] 在一个示例性实施例中, $R^{10}$ 为苯基。

[0485] 在一个示例性实施例中,当Z为-O-时, $R^{11}$ 为-H、甲基或t-丁基。

[0486] 在一个实施例中,当Z为-NH时, $R^{11}$ 为-CH ( $R^{15}$ )<sub>2</sub>,其中 $R^{15}$ 为- ( $CH_2$ )<sub>n</sub>-N ( $R^{16}$ )<sub>2</sub>,并且 $R^{16}$ 为- $C_1$ - $C_8$ 烷基或- ( $CH_2$ )<sub>n</sub>-COOH。

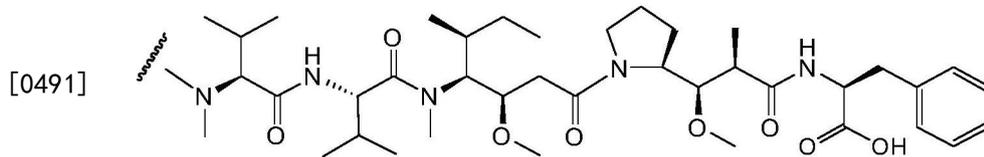
[0487] 在另一个实施例中,当Z为-NH时, $R^{11}$ 为-CH ( $R^{15}$ )<sub>2</sub>,其中 $R^{15}$ 为- ( $CH_2$ )<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>H。

[0488] 式D<sub>E</sub>的一个示例性奥瑞他汀实施例为MMAE,其中波浪线表示与抗CD79b免疫缀合物的连接基(L)的共价衔接:



MMAE

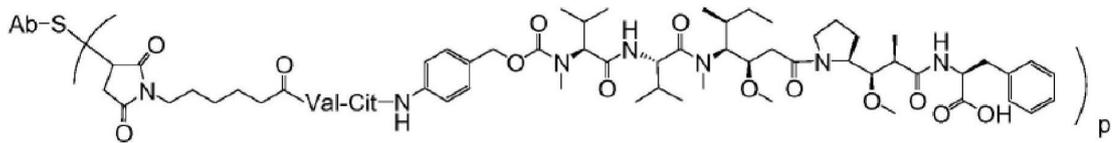
[0490] 式D<sub>F</sub>的一个示例性奥瑞他汀实施例为MMAF,其中波浪线表示与抗CD79b免疫缀合物的连接基(L)的共价衔接:



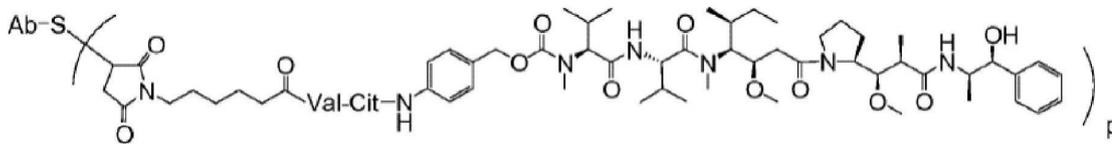
MMAF

[0492] 其他示例性实施例包括在五肽奥瑞他汀药物部分的C末端具有苯丙氨酸羧基修饰的单甲基缬氨酸化合物(WO 2007/008848)以及在五肽奥瑞他汀药物部分的C末端具有苯丙氨酸侧链修饰的单甲基缬氨酸化合物(WO2007/008603)。

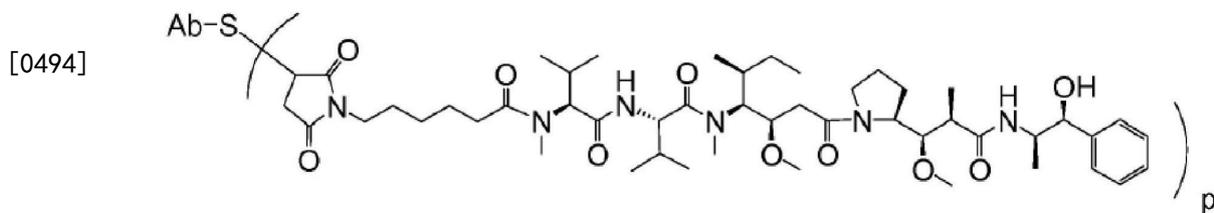
[0493] 包含MMAE或MMAF和各种连接基组分的式I的抗CD79b免疫缀合物的非限制性示例性实施例具有以下结构和缩写(其中“Ab”为抗CD79b抗体;p为1至约8;“Val-Cit”为缬氨酸-瓜氨酸二肽;并且“S”为硫原子):



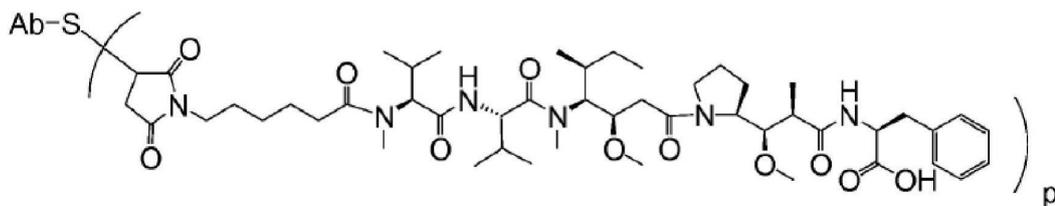
Ab-MC-vc-PAB-MMAF



Ab-MC-vc-PAB-MMAE



Ab-MC-MMAE



Ab-MC-MMAF

[0495] 在某些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含Ab-MC-vc-PAB-MMAE的结构,其中p为例

如约1至约8;约2至约7;约3至约5;约3至约4;或约3.5。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE,例如,抗CD79b免疫缀合物包含Ab-MC-vc-PAB-MMAE的结构,其中p为例如约1至约8;约2至约7;约3至约5;约3至约4;或约3.5,其中抗CD79抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;并且其中轻链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为泊洛妥珠单抗vedotin-piiq(CAS登记号1313206-42-6)。泊洛妥珠单抗vedotin-piiq具有IUPHAR/BPS编号8404、KEGG编号D10761、INN编号9714,并且也可称为“DCDS4501A”或“RG7596”。

[0496] 包含MMAF和各种连接基组分的式I的抗CD79b免疫缀合物非限制性示例性实施例进一步包括Ab-MC-PAB-MMAF和Ab-PAB-MMAF。包含通过不可蛋白水解切割的连接基附接至抗体的MMAF的免疫缀合物已被证明具有与包含通过可蛋白水解切割的连接基附接至抗体的MMAF的免疫缀合物相当的活性(Doronina等人(2006) *Bioconjugate Chem.* 17:114-124)。在一些此类实施例中,据信药物释放受细胞中抗体降解的影响。

[0497] 通常,基于肽的药物部分可通过在两个或更多个氨基酸及/或肽片段之间形成肽键来制备。此类肽键可例如根据液相合成方法来制备(参见例如,E. Schröder和K. Lübke, “The Peptides”,第1卷,第76-136页,1965,Academic Press)。在一些实施例中,奥瑞他汀/多拉司他汀药物部分可以根据以下方法制备:US 7498298;US 5635483;US 5780588;Pettit et al(1989) *J. Am. Chem. Soc.* 111:5463-5465;Pettit等人(1998) *Anti-Cancer Drug Design* 13:243-277;Pettit, G.R., 等人 *Synthesis*; 1996, 719-725;Pettit等人(1996) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 5:859-863;和Doronina(2003) *Nat. Biotechnol.* 21(7):778-784。

[0498] 在一些实施例中,式D<sub>p</sub>的奥瑞他汀/多拉司他汀药物部分(诸如MMAE)和式D<sub>p</sub>的奥瑞他汀/多拉司他汀药物部分(诸如MMAF)及其药物-连接基中间体和衍生物(诸如MC-MMAF、MC-MMAE、MC-vc-PAB-MMAF和MC-vc-PAB-MMAE)可使用以下文献中所述的方法来制备:US7498298;Doronina等人(2006) *Bioconjugate Chem.* 17:114-124;和Doronina et al.(2003) *Nat. Biotech.* 21:778-784,然后与目的抗体缀合。

[0499] (3) 加利车霉素

[0500] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体缀合至一个或多个加利车霉素分子。加利车霉素家族的抗生素及其类似物能够产生亚皮摩尔浓度的双链DNA断裂(Hinman等人,(1993) *Cancer Research* 53:3336-3342;Lode等人,(1998) *Cancer Research* 58:2925-2928)。加利车霉素具有细胞内作用位点,但在某些情况下,不容易穿过细胞质膜。因此,在一些实施例中,通过抗体介导的内化对这些药剂的细胞摄取可大幅增强其细胞毒性作用。制备包含加利车霉素药物部分的抗CD79b抗体免疫缀合物的非限制性示例性方法描述于例如US 5712374;US5714586;US 5739116;和US 5767285中。

[0501] (4) 其他药物部分

[0502] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含格尔德霉素(Mandler等人(2000) *J. Nat. Cancer Inst.* 92(19):1573-1581;Mandler等人(2000) *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 10:1025-1028;Mandler等人(2002) *Bioconjugate Chem.* 13:786-791);及/或其酶活性毒素或其片段,所述酶活性毒素或其片段包括但不限于白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A链(来自铜绿假单胞菌)、蓖麻毒蛋白质A链、相思豆毒蛋白质A

链、蒴莲根毒素A链、 $\alpha$ -帚曲霉素、油桐蛋白、石竹黄素蛋白、美洲商陆抗病毒蛋白(PAPI、PAPII和PAP-S)、苦瓜抑制剂、姜黄素、巴豆素、肥皂草抑制剂、明胶、米托菌素、局限曲霉素、酚霉素、依诺霉素和单端孢菌素。参见例如WO 93/21232。

[0503] 药物部分还包括具有溶核活性的化合物(例如,核糖核酸酶或DNA核酸内切酶)。

[0504] 在某些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含高放射性原子。多种放射性同位素可用于生产放射性缀合抗体。实例包括At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>和Lu的放射性同位素。在一些实施例中,当抗CD79b免疫缀合物用于检测时,其可以包含用于闪烁显像研究的放射性原子,例如Tc<sup>99</sup>或I<sup>123</sup>,或用于核磁共振(NMR)成像(也称为磁共振成像,MRI)的自旋标志物,诸如钆-89、碘-123、碘-131、铟-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、钆、锰或铁。钆-89可与各种金属螯合剂络合,并且与抗体缀合,以例如用于PET成像(WO 2011/056983)。

[0505] 可通过已知的方式将放射性标记或其他标记掺入抗CD79b免疫缀合物中。例如,可使用合适的氨基酸前体(包含例如一个或多个氟-19原子代替一个或多个氢原子)生物合成或化学合成肽。在一些实施例中,标记诸如Tc<sup>99</sup>、I<sup>123</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>和In<sup>111</sup>可经由抗CD79b抗体中的半胱氨酸残基衔接。在一些实施例中,铟-90可经由抗CD79b抗体的赖氨酸残基衔接。在一些实施例中,可使用IODOGEN方法(Fraker等人(1978) Biochem. Biophys. Res. Commun. 80: 49-57)掺入碘-123。“Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy”(Chatal, CRC Press 1989)描述了某些其他方法。

[0506] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物可包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体与前药活化酶缀合。在一些此类实施例中,前药活化酶将前药(例如,肽基化疗剂,参见WO 81/01145)转化为活性药物诸如抗癌药。在一些实施例中,此类免疫缀合物可用于抗体依赖性酶介导的前药治疗(“ADEPT”)。可与抗CD79b抗体缀合的酶包括但不限于碱性磷酸酶,其可用于将含磷酸盐的前药转化为游离药物;芳基硫酸酯酶,可用于将含硫酸盐的前药转化为游离药物;胞嘧啶脱氨酶,可用于将无毒5-氟胞嘧啶转化为抗癌药物5-氟尿嘧啶;蛋白酶,诸如沙雷氏蛋白酶、嗜热菌蛋白酶、枯草杆菌蛋白酶、羧肽酶和组织蛋白酶(诸如组织蛋白酶B和L),其可用于将含肽的前药转化为游离药物;D-丙氨酰基羧肽酶,可用于转化含有D-氨基酸取代基的前药;碳水化合物裂解酶,诸如 $\beta$ -半乳糖苷酶和神经氨酸酶,可用于将糖基化前药转化为游离药物; $\beta$ -内酰胺酶,可用于将用 $\beta$ -内酰胺衍生的药物转化为游离药物;和青霉素酰胺酶,诸如青霉素V酰胺酶和青霉素G酰胺酶,其可用于将在其胺氮处衍生化成具有苯氧基乙酰基或苯基乙酰基的药物分别转化为游离药物。在一些实施例中,酶可通过本领域所熟知的重组DNA技术与抗体共价结合。参见例如Neuberger等人, Nature 312:604-608 (1984)。

[0507] D. 载药量

[0508] 载药量用p表示,即式I的分子中每个抗CD79b抗体的药物部分的平均数量。每个抗体的载药量范围为1至20个药物部分(D)。式I的抗CD79b免疫缀合物包括与1至20范围内的药物部分偶联的抗CD79b抗体集合。通过偶联反应得到的抗CD79b免疫缀合物中每个抗CD79b抗体的药物部分的平均数量可通过常规方法诸如质谱、ELISA测定和HPLC进行表征。也可以测定以p表示的抗CD79b免疫缀合物的定量分布。在一些情况下,在其中p为由具有其他载药量的抗CD79b免疫缀合物得到的特定值的均相抗CD79b免疫缀合物的分离、纯化和表

征可通过反相HPLC或电泳等方法实现。

[0509] 对于某些抗CD79b免疫缀合物, p可能受抗CD79b抗体上结合位点数量的限制。例如, 在附接为半胱氨酸硫醇的情况下, 如上述某些示例性实施例所述, 抗CD79b抗体可仅具有一个或几个半胱氨酸硫醇基, 或者可仅具有一个或几个具有足够高的反应性的硫醇基团, 通过这些基团可附接连接基。在某些实施例中, 较高的载药量, 例如 $p > 5$ , 可能导致某些抗CD79b免疫缀合物的聚集、不溶性、毒性或细胞通透性下降。在某些实施例中, 抗CD79b免疫缀合物的平均载药量范围为1至约8; 约2至约6; 约3至约5; 或约3至约4。实际上, 已有研究表明, 对于某些抗体-药物缀合物, 每个抗体的药物部分的最佳比例可小于8, 并且可能为约2至约5 (US7498298)。在某些实施例中, 每个抗体的药物部分的最佳比例为约3至约4。在某些实施例中, 每个抗体的药物部分的最佳比例为约3.5。

[0510] 在某些实施例中, 在缀合反应过程中, 数量少于理论最大值的药物部分与抗CD79b抗体缀合。抗体可包含例如与药物-接头中间体或连接基试剂不发生反应赖氨酸残基, 如下文所述。通常, 抗体不含可能与药物部分相连的许多游离和反应性半胱氨酸硫醇基团; 实际上, 抗体中的大多数半胱氨酸硫醇残基均以二硫键形式存在。在某些实施例中, 可在部分或全部还原的条件下, 用还原剂诸如二硫苏糖醇 (DTT) 或三羰基乙基膦 (TCEP) 还原抗CD79b抗体, 生成反应性半胱氨酸硫醇基团。在某些实施例中, 抗CD79b抗体经变性处理以显示出反应性亲核基团诸如赖氨酸或半胱氨酸。

[0511] 抗CD79b免疫缀合物的载药量 (药物/抗体比) 可通过不同方式进行控制, 这些方式例如: (i) 限制药物-接头中间体或接头试剂相对于抗体的摩尔过量, (ii) 限制偶联反应时间或温度, 以及 (iii) 部分或限制半胱氨酸硫醇修饰的还原条件。

[0512] 应当理解, 当多于一个亲核基团与药物-连接基中间体与连接基试剂反应时, 则所得产物为抗CD79b免疫缀合物化合物的混合物, 该混合物具有附接至抗CD79b抗体的一个或多个药物部分的分布。每个抗体中药物的平均数量可通过双重ELISA抗体测定法由混合物计算得出, 该方法对抗体具有特异性并且对药物具有特异性。混合物中的单个抗CD79b免疫缀合物分子可通过质谱进行鉴定, 并且可通过HPLC例如疏水相互作用色谱法进行分离 (参见例如, McDonagh等人 (2006) *Prot. Engr. (Prot. Engr. Design&Selection)* 19 (7) :299-307; Hamblett等人 (2004), 《临床癌症研究》(*Clin. Cancer Res.*) 10:7063-7070; Hamblett, K.J. 等人, “载药量对抗CD30抗体药物偶联物的药理学、药代动力学和毒性的影响 (Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate)”, 摘要编号624, 美国癌症研究协会2004年年会, 2004年3月27日至31日, AACR论文集, 第45卷, 2004年3月; Alley, S.C. 等人呢, “控制抗体药物偶联物中药物连接物的位置”, 摘要编号627, 美国癌症研究协会2004年年会, 2004年3月27日至31日, AACR论文集, 第45卷, 2004年3月)。在某些实施例中, 具有单一载药量的均相抗CD79b免疫缀合物可通过电泳或色谱法从缀合混合物中分离出来。

[0513] E. 制备抗CD79b免疫缀合物的方法

[0514] 式I的抗CD79b免疫缀合物可通过多种路线采用本领域技术人员已知的有机化学反应、条件和试剂进行制备, 这些路线包括但不限于例如: (1) 抗CD79b抗体的亲核基团与二价连接基试剂反应, 通过共价键形成Ab-L, 然后与药物部分D反应; 以及 (2) 药物部分的亲核基团与二价连接基试剂反应, 通过共价键形成D-L, 然后与抗CD79b抗体的亲核基团反应。通

过后一种路线制备式I的抗CD79b免疫缀合物的示例性方法描述于US 7498298中,该专利明确地以引用方式并入本文。

[0515] 抗体上的亲核基团包括但不限于:(i) N末端氨基;(ii) 侧链氨基,例如赖氨酸;(iii) 侧链硫醇基,例如半胱氨酸;以及(iv) 其中抗体发生糖基化的糖羟基或氨基。氨基、硫醇基和羟基为亲核基团,能够与连接基部分和连接基试剂上的亲电基团反应形成共价键,所述亲电基团包括:(i) 活性酯类,诸如NHS酯、HOBt酯、卤甲酸酯和酰基卤;(ii) 烷基和苄基卤化物,诸如卤乙酰胺;以及(iii) 醛类、酮类、羧基和马来酰氨基团。某些抗体具有可还原的链间二硫键,即半胱氨酸桥。通过用还原剂诸如DTT(二硫苏糖醇)或三羰基乙基膦(TCEP)进行处理,可以使抗CD79b抗体与连接基试剂发生反应,导致该抗CD79b抗体完全或部分被还原。因此,每个半胱氨酸桥在理论上将形成两个反应性巯基亲核试剂。可通过修饰赖氨酸残基将附加的亲核基团引入抗CD79b抗体中,例如,通过使赖氨酸残基与2-亚氨基硫杂环戊烷(Traut试剂)反应,将胺转化为硫醇。也可以通过引入一个、两个、三个、四个或多个半胱氨酸残基将反应性巯基引入抗CD79b抗体中(例如,通过制备包含一个或多个非天然半胱氨酸氨基酸残基的变异抗体来实现)。

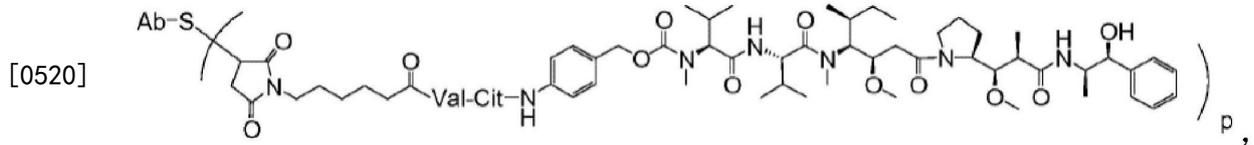
[0516] 本文所述的抗CD79b免疫缀合物也可通过抗CD79b抗体上的亲电基团诸如例如醛或酮羰基与连接基试剂或药物上的亲核基团之间的反应制得。连接基试剂上可用的亲核基团包括但不限于酰肼、肟、氨基、肼、硫代氨基脲、肼羧酸酯和芳基酰肼。在一个实施例中,抗CD79b抗体经过修饰,以引入能够与连接基试剂或药物上的亲核取代基反应的亲电部分。在另一实施例中,糖基化抗CD79b抗体的糖可以被氧化,例如用高碘酸盐氧化试剂氧化,以形成醛或酮基,其可以与连接基试剂或药物部分的氨基反应。所得的亚胺席夫碱基团可形成稳定的连接,或者可以被还原,例如通过硼氢化物试剂还原以形成稳定的胺键。在一个实施例中,糖基化抗CD79b抗体的碳水化合物部分与半乳糖氧化酶或偏高碘酸钠的反应可在抗CD79b抗体中生成羰基(醛和酮)基团,这些基团可与药物的适当基团发生反应(Hermanson, Bioconjugate Techniques)。在另一个实施例中,包含N末端丝氨酸或苏氨酸残基的抗CD79b抗体可与偏高碘酸钠反应,从而产生醛以代替第一个氨基酸(Geoghegan和Stroh (1992) Bioconjugate Chem.3:138-146;US 5362852)。此类醛可与药物部分或连接基亲核试剂发生反应。

[0517] 药物部分上的示例性亲核基团包括但不限于:胺、巯基、羟基、酰肼、肟、肼、硫代氨基脲、肼羧酸酯和芳基酰肼基团,它们能够与连接基部分和连接基试剂上的亲电基团反应形成共价键,所述连接基试剂包括:(i) 活性酯类,诸如NHS酯、HOBt酯、卤甲酸酯和酰基卤;(ii) 烷基和苄基卤化物,诸如卤乙酰胺;(iii) 醛类、酮类、羧基和马来酰氨基团。

[0518] 可用于制备抗CD79b免疫缀合物的非限制性示例性交联剂描述于本文中标题为“示例性连接基”的部分。使用此类交联剂连接两个部分(包括蛋白质部分和化学部分)的方法是本领域已知的。在一些实施例中,可例如通过重组技术或肽合成为来制备包含抗CD79b抗体和细胞毒性剂的融合蛋白。重组DNA分子可包含编码抗体和缀合物的细胞毒性部分的区域,这些区域彼此相邻或被编码不破坏缀合物的所需性质的连接基肽的区域分开。在又一实施例中,抗CD79b抗体可与“受体”(诸如链霉亲和素)缀合以用于肿瘤预靶向,其中将抗体-受体缀合物施用于患者,随后使用清除剂从循环中除去未结合的缀合物,然后施用与细胞毒性剂(例如药物或放射性核苷酸)缀合的“配体”(例如亲和素)。美国专利号8545850和

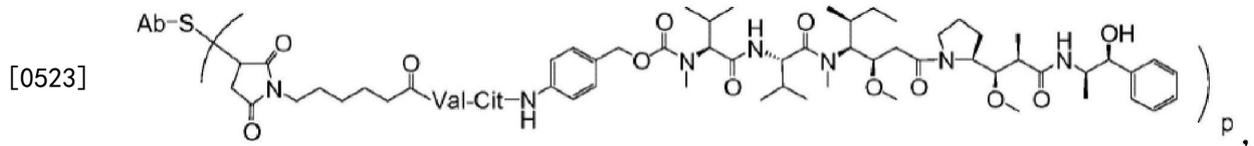
WO/2016/049214中提供了有关抗CD79b免疫缀合物的更多细节,其全文以引用方式明确并入本文。

[0519] 在一些实施例中,本文提供了包含下式的免疫缀合物:



[0521] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,用于与Bcl-2抑制剂以及抗CD20抗体组合,以用于根据如本文提供的任何治疗方法治疗具有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的有此需要的人。

[0522] 在一些实施例中,本文提供了包含下式的免疫缀合物:

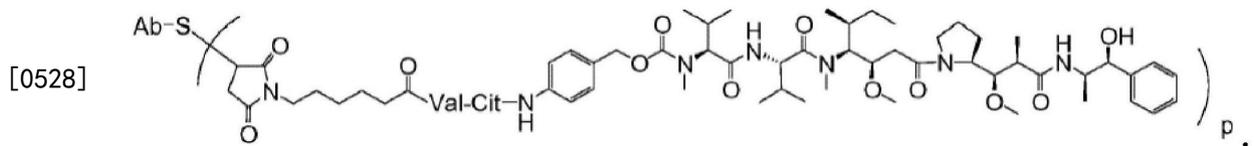


[0524] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,用于与维奈托克以及利妥昔单抗组合,以用于根据如本文提供的任何治疗方法治疗具有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的有此需要之人。

[0525] 在一些实施例中,p在3与4之间或在2与5之间。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链可变域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,以及(ii)轻链可变域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列,和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[0526] 本文还提供泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,用于与维奈托克以及利妥昔单抗组合以用于根据本文提供的任何治疗方法治疗具有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的有此需要的人。

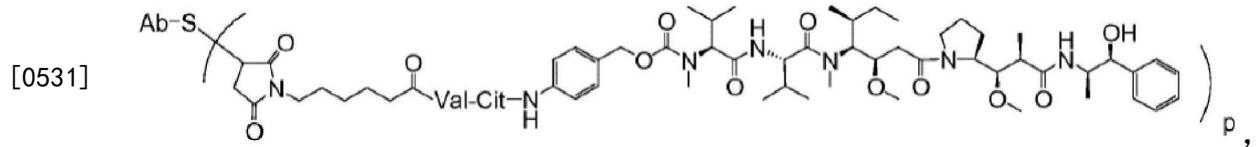
[0527] 在一些实施例中,本文提供了包含下式的免疫缀合物:



[0529] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,用于与Bcl-2抑制剂以及抗CD20抗体组合,以用于根据如本文提供的任何

治疗方法治疗具有滤泡性淋巴瘤 (FL) 的有此需要的人。

[0530] 在一些实施例中,本文提供了包含下式的免疫缀合物:



[0532] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,用于与维奈托克以及奥滨尤妥珠单抗组合,以用于根据如本文提供的任何治疗方法治疗具有滤泡性淋巴瘤 (FL) 的有此需要的人。

[0533] 在一些实施例中,p在3与4之间或在2与5之间。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链可变域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,以及(ii)轻链可变域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列,和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[0534] 本文还提供泊洛妥珠单抗vedotin-piiq,用于与维奈托克以及奥滨尤妥珠单抗组合以用于根据本文提供的任何治疗方法治疗具有滤泡性淋巴瘤 (FL) 的有此需要的人。

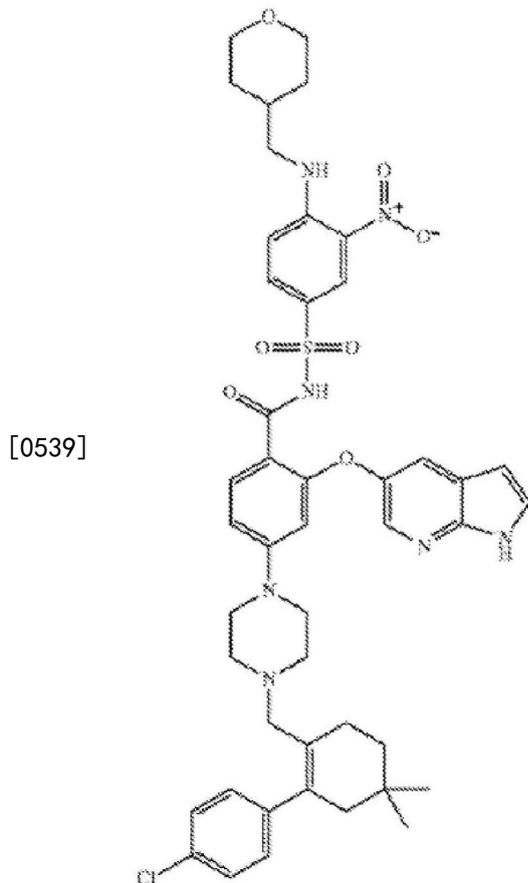
[0535] VI.Bcl-2抑制剂

[0536] 本文提供的方法涉及Bcl-2抑制剂的施用。在美国公开第2012/0129853号中揭露了使用Bcl-2抑制剂的治疗方法,其公开内容据此通过引用整体并入本文。在一些实施例中,本发明的联合疗法涉及施用选择性抑制Bcl-2蛋白质的Bcl-2抑制剂。例如,4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌-1-基)-N-{{3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺(视情况,也称为维奈托克或ABT-199/GDC-0199)。

[0537] 维奈托克为一种口服有效、高选择性的Bcl-2抑制剂,其为调节细胞凋亡的Bcl-2调节蛋白家族的成员。维奈托克以比Bcl-X<sub>L</sub>结合并引起缓解所需的浓度低得多的浓度选择性地结合Bcl-2蛋白质并引起缓解。因此,当将维奈托克施用于患者时,该抑制剂比Bcl-X<sub>L</sub>更易于抑制Bcl-2。维奈托克倾向于具有对Bcl-2的竞争结合亲和力(K<sub>i</sub>),其比对Bcl-X<sub>L</sub>的结合亲和力小至少约500倍、至少约1000倍、至少约2000倍、至少约2500倍、至少约3000倍、至少约3500倍以及至少约4000倍。因此,即使在低浓度(即,皮摩尔浓度)下,维奈托克也将结合并抑制Bcl-2蛋白质。

[0538] 在一些实施例中,Bcl-2抑制剂包含4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺(维奈托克或ABT-199/GDC-0199)或其药用盐。在一些实施例中,本公开的联合疗法涉及将治疗有效量的4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺(维奈托克或ABT-199/GDC-0199)或其药用盐施用于有此需要的哺乳动物,例如,人类患者。维奈托克具有以

下结构：



[0540] 维奈托克(或ABT-199/GDC-0199)可以配制为其母体化合物形式(即,作为游离碱)、化合物的药用盐形式、或者母体化合物形式与药用盐形式的组合。其他合适的形式包括ABT-199的水合物或溶剂化形式。在一些实施例中,ABT-199可以为适于掺入进一步包含药用赋形剂的药物组成物中的结晶多晶型物。

[0541] 在美国公开第2012/0157470号中揭露了ABT-199之盐及结晶形式,其公开内容据此通过引用整体并入本文。如本文所用,短语“药用盐”是指那些对于施用对患者而言安全有效的ABT-199的盐,这些盐不会不利地影响该化合物的治疗质量。

[0542] 药用盐包括存在于本发明化合物中的酸性或碱性基团的盐。可以在化合物的分离期间或纯化之后制备ABT-199的盐。

[0543] 酸加成盐为那些衍生自维奈托克(或ABT-199/GDC-0199)与酸反应的盐。例如,包括ABT-199的化合物的乙酸盐、酸式磷酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、碳酸氢盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐(besylate)、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、乙烷磺酸盐、乙烷二磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、龙胆酸酯、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、麸胺酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、异烟碱酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、均三甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、草酸盐、对甲苯磺酸盐、双羟萘酸盐(亦即,1,1'-伸甲基-双-(2-羟基-3-奶己酸盐))、泛酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、丙酸盐、葡萄糖二酸盐、柳酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、对甲苯磺酸盐和十一酸盐在内的盐可以用于

本发明的组合中。同样可以使用碱性加成盐,包括那些衍生自ABT-199与诸如铝、锂、钠、钾、钙、锌和镁的阳离子的碳酸氢盐、碳酸盐、氢氧化物或磷酸盐反应的盐。(关于药用盐的综述,参见例如Berge等人,66J.Pharm.Sci.,1-19(1977),通过引用整体并入本文)。

[0544] Bcl-2蛋白家族为一组对许多发育和体内稳态功能(诸如细胞凋亡(程序性细胞死亡))具有调节作用的蛋白质。Bcl-2家族包括其他蛋白质,包括Bcl-X<sub>L</sub>和Bcl-w。已显示,与其他Bcl-2家族蛋白诸如Bcl-X<sub>L</sub>和Bcl-w相比,Bcl-2抑制剂化合物对于Bcl-2的结合亲和力更高(通过较低的K<sub>i</sub>值证明)。此外,ABT-199为比本领域已知的一些Bcl-2抑制剂作用更强的Bcl-2抑制剂。

[0545] 对各种蛋白质的结合亲和力以K<sub>i</sub>值来测量,K<sub>i</sub>值代表将生理过程或化合物(诸如蛋白质)抑制50%所需的化合物的量。参见美国专利第2012/0129853号,其公开内容据此通过引用整体并入本文。用于本文提供的方法中的Bcl-2抑制剂对于Bcl-2的结合亲和力(K<sub>i</sub>)通常小于约1微摩尔、小于约500纳摩尔、小于约400纳摩尔、小于约300纳摩尔、小于约200纳摩尔、小于约100纳摩尔、小于约50纳摩尔、小于约25纳摩尔、小于约10纳摩尔、小于约5纳摩尔、小于约1纳摩尔、小于约900皮摩尔、小于约800皮摩尔、小于约700皮摩尔、小于约600皮摩尔、小于约500皮摩尔、小于约400皮摩尔、小于约300皮摩尔、小于约200皮摩尔或小于约100皮摩尔。

[0546] 在一些实施例中,用于根据本文提供的方法中的Bcl-2抑制剂为选择性Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)。就此来说,Bcl-2抑制剂为一种选择性结合Bcl-2家族内的特定蛋白质(例如,Bcl-2)的抑制剂。在一些实施例中,用于根据本文提供的方法中的选择性Bcl-2抑制剂为维奈托克。在一些实施例中,维奈托克选择性地结合Bcl-2家族内的特定蛋白质,例如,Bcl-2,例如,如上文所述。

[0547] VII. 抗CD20药剂

[0548] 根据抗CD20抗体与CD20抗原的结合特性和生物学活性,可根据Cragg, M.S.等人, Blood 103 (2004) 2738-2743; 和Cragg, M.S.等人, Blood 101 (2003) 1045-1052所述的方法区分两种类型的抗CD20抗体(I型和II型抗CD20抗体),参见表M。

[0549] 表M: I型和II型抗CD20抗体

[0550]

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

[0551] I型抗CD20抗体的实例包括例如利妥昔单抗、HI47 IgG3 (ECACC, 杂交瘤)、2C6 IgG1 (如WO 2005/103081中所公开)、2F2 IgG1 (如WO 2004/035607和WO 2005/103081中所公开)和2H7 IgG1 (如WO 2004/056312中所公开)。

[0552] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,利妥昔单抗(参考抗体; I型抗CD20抗体的实例)为经遗传工程改造的嵌合人

$\gamma$ 1鼠恒定结构域,其包含针对人CD20抗原的单克隆抗体。但是,该抗体未经糖工程化,并且未经去岩藻糖基化,因此岩藻糖的含量为至少85%。该嵌合抗体包含人 $\gamma$ 1恒定结构域,并且在1998年4月17日授予IDEC Pharmaceuticals Corporation的US 5,736,137 (Andersen等人)中以名称“C2B8”来标识。利妥昔单抗获准用于治疗复发性或难治性低度或滤泡性、CD20阳性B细胞非霍奇金氏淋巴瘤。体外作用机制研究表明,利妥昔单抗表现出人补体依赖性细胞毒性(CDC) (Reff, M.E.等人, Blood 83 (2) (1994) 435-445)。此外,它在测量抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的测定中表现出活性。

[0553] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体包含利妥昔单抗的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3(根据Kabat等人的方法编号)。在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体包含利妥昔单抗的VH和VL。在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体包含利妥昔单抗的重链和轻链。如本文所用,术语“利妥昔单抗”是指具有CAS登记号174722-31-7的抗CD20抗体。

[0554] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体为去岩藻糖基化抗CD20抗体。

[0555] II型抗CD20抗体的实例包括例如人源化B-Ly1抗体IgG1(如WO 2005/044859所公开的嵌合人源化IgG1抗体)、11B8 IgG1(如WO 2004/035607所公开)和AT80 IgG1。通常,IgG1同种型的II型抗CD20抗体表征出特征CDC特性。II型抗CD20抗体相比于IgG1同种型的I型抗体具有降低的CDC(对于IgG1同种型)。在一些实施例中,II型抗CD20抗体(例如,GA101抗体)具有提高的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。在一些实施例中,II型抗CD20抗体,更优选地去岩藻糖基化人源化B-Ly1抗体,如WO 2005/044859和WO 2007/031875中所述。

[0556] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体为GA101抗体。在一些实施例中,如本文所用的GA101抗体是指结合人CD20的以下抗体中的任一者:(1)抗体,该抗体包含:HVR-H1,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;HVR-H2,其包含SEQ ID NO:6氨基酸序列;HVR-H3,其包含SEQ ID NO:7氨基酸序列;HVR-L1,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;HVR-L2,其包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;和HVR-L3,其包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;(2)抗体,该抗体包含:VH结构域,其包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;和VL结构域,其包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列;(3)抗体,该抗体包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列和SEQ ID NO:14的氨基酸序列;(4)称为奥滨尤妥单抗的抗体;或(5)抗体,该抗体包含与SEQ ID NO:13的氨基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性的氨基酸序列并且包含与SEQ ID NO:14的氨基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性的氨基酸序列。在一个实施例中,GA101抗体为IgG1同种型抗体。

[0557] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体为人源化B-Ly1抗体。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体是指如WO 2005/044859和WO 2007/031875所公开的人源化B-Ly1抗体,其由鼠单克隆抗CD20抗体B-Ly1(鼠重链可变区(VH):SEQ ID NO:3;鼠轻链可变区(VL):SEQ ID NO:4-参见Poppema, S.和Visser, L, Biotest Bulletin 3(1987) 131-139)被来自IgG1的人恒定结构域嵌合并且随后人源化来获得(参见WO 2005/044859和WO 2007/031875)。人源化B-Ly1抗体详细公开于WO 2005/044859和WO 2007/031875中。

[0558] 在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体具有选自SEQ ID NO:15-16和SEQ ID NO:40-55(对应于WO 2005/044859和WO 2007/031875的B-HH2至B-HH9和B-HL8至B-HL17)的组的

重链可变区 (VH)。在一些实施例中,可变结构域选自由SEQ ID NO:15、16、42、44、46、48和50 (对应于WO 2005/044859和WO 2007/031875的B-HH2、BHH-3、B-HH6、B-HH8、B-HL8、B-HL11和B-HL13) 组成的组。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体具有SEQ ID NO:55 (对应于WO 2005/044859和WO 2007/031875的B-KV1) 的轻链可变区 (VL)。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体具有SEQ ID NO:42 (对应于WO 2005/044859和WO 2007/031875的B-HH6) 的重链可变区 (VH) 和SEQ ID NO:55 (对应于WO 2005/044859和WO 2007/031875的B-KV1) 的轻链可变区 (VL)。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体为IgG1抗体。此类去岩藻糖基化人源化B-Ly1抗体根据WO 2005/044859、WO 2004/065540、WO 2007/031875、Umana, P. 等人, Nature Biotechnol. 17 (1999) 176-180和WO 99/154342中所述的程序在Fc区经过糖工程化 (GE)。在一些实施例中,去岩藻糖基化的糖工程化的人源化B-Ly1为B-HH6-B-KV1 GE。在一些实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗 (建议INN, WHO Drug Information, 第26卷, 第4卷, 2012, 第453页)。如本文所用, 奥滨尤妥珠单抗与GA101或R05072759同义。它以商品名 **GAZYVA®** 商购获得, 用于治疗用途, 并且以1000 mg/40 mL (25 mg/mL) 单剂量小瓶的形式提供。其替换所有之前的版本 (例如, 第25卷, 第1期, 2011, 第75-76页), 并且原来称为 Afutuzumab (建议INN, WHO Drug Information, 第23卷, 第2期, 2009, 第176页; 第22卷, 第2期, 2008, 第124页)。在一些实施例中, 人源化B-Ly1抗体为以下抗体, 该抗体包含: 重链, 其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列; 和轻链, 其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列; 或此类抗体的抗原结合片段。在一些实施例中, 人源化B-Ly1抗体包含: 重链可变区, 其包含SEQ ID NO:17的三个重链CDR; 和轻链可变区, 其包含SEQ ID NO:18的三个轻链CDR。

[0559] 在一些实施例中, 人源化B-Ly1抗体为去岩藻糖基化的糖工程化人源化B-Ly1。此类糖工程化的人源化B-Ly1抗体在Fc区具有改变的糖基化模式, 优选地具有降低的岩藻糖残基水平。在一些实施例中, 岩藻糖的量为Asn297处寡糖总量的约60%或更少 (在一个实施例中, 岩藻糖的量在约40%与约60%之间; 在另一个实施例中, 岩藻糖的量为约50%或更少; 并且在又一个实施例中, 岩藻糖的量为约30%或更少)。在一些实施例中, 将Fc区的寡糖二等分。这些糖工程化的人源化B-Ly1抗体具有增加的ADCC。

[0560] 在采用Raji细胞 (ATCC-No. CCL-86) 的FACS测定 (Becton Dickinson) 中, 使用与Cy5缀合的所述抗CD20抗体和与Cy5缀合的利妥昔单抗通过直接免疫荧光测量 (测量平均荧光强度 (MFI)) 来确定“抗CD20抗体相比于利妥昔单抗对Raji细胞 (ATCC-No. CCL-86) 上的CD20的结合能力比”, 如实例2中所述, 并且计算公式如下:

[0561] 与Raji细胞 (ATCC-No. CCL-86) 上的CD20的结合能力比 =

$$[0562] \frac{\text{MFI (Cy5-抗 CD20 抗体)}}{\text{MFI (Cy5- 利妥昔单抗)}} \times \frac{\text{Cy5-标记比 (Cy5-利妥昔单抗)}}{\text{Cy5-标记比 (Cy5-抗 CD20 抗体)}}$$

[0563] MFI为平均荧光强度。如本文所用, “Cy5标记比”意指每个分子抗体的Cy5标记分子的数量。

[0564] 通常, 所述II型抗CD20抗体与利妥昔单抗相比, 所述第二抗CD20抗体对Raji细胞 (ATCC-No. CCL-86) 上的CD20的结合能力比为0.3至0.6, 在一个实施例中为0.35至0.55, 在又一个实施例中为0.4至0.5。

[0565] 如本文所定义的术语“具有增加的抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 的抗体”意指具有通过本领域普通技术人员已知的任何合适方法测得的增加的ADCC的抗体。

[0566] 一种示例性接受的体外ADCC如下所述：

[0567] 1) 该测定使用已知表达由抗体的抗原结合区识别的靶抗原的靶细胞；

[0568] 2) 该测定使用从随机选择的健康供体的血液中分离的人外周血单核细胞 (PBMC) 作为效应细胞；

[0569] 3) 该测定根据以下方案进行：

[0570] i) PBMC使用标准密度离心程序分离，并且以 $5 \times 10^6$ 个细胞/ml的密度悬浮于RPMI细胞培养基中；

[0571] ii) 靶细胞通过标准组织培养方法生长，从指数生长期收获，细胞活力高于90%，在RPMI细胞培养基中洗涤，用100微居里的 $^{51}\text{Cr}$ 标记，用细胞培养基洗涤两次，并且以 $10^5$ 个细胞/ml的密度重悬于细胞培养基中；

[0572] iii) 将100微升上述最终靶细胞悬液转移至96孔微量滴定板的各个孔中；

[0573] iv) 将抗体用细胞培养基中从4000ng/ml连续稀释至0.04ng/ml，然后将50微升所得抗体溶液加入96孔微量滴定板中的靶细胞中，一式三份检测涵盖上述整个浓度范围的各种抗体浓度；

[0574] v) 对于最大释放 (MR) 对照，在包含标记靶细胞的板中的另外3个孔中接受50微升2% (VN) 非离子型洗涤剂 (Nonidet, Sigma, St. Louis) 的水溶液代替抗体溶液 (上文第iv点)；

[0575] vi) 对于自发释放 (SR) 对照，在包含标记靶细胞的板中的另外3个孔中接受50微升RPMI细胞培养基代替抗体溶液 (上文第iv点)；

[0576] vii) 然后将96孔微量滴定板以 $50 \times g$ 离心1分钟并且在 $4^\circ\text{C}$ 下孵育1小时；

[0577] viii) 将50微升PBMC悬液 (上文第i点) 加入各个孔中，以得到25:1的效应物:靶细胞比，并且将板置于5% $\text{CO}_2$ 气氛和 $37^\circ\text{C}$ 的培养箱中培养4小时；

[0578] ix) 收获来自每个孔的无细胞上清液，并且使用伽马计数器定测量定实验释放的放射性 (ER)；

[0579] x) 根据公式  $(\text{ER} - \text{MR}) / (\text{MR} - \text{SR}) \times 100$  计算各抗体浓度下的特异性裂解百分比，其中ER为定测量得的该抗体浓度下的平均放射性 (见上文第ix点)，MR为定测量得的MR对照 (见上文第V点) 的平均放射性 (见上文第ix点)，SR为定测量得的SR对照 (见上文第vi点) 的平均放射性 (见上文第ix点)；

[0580] 4) “增加的ADCC”被定义为在上述检测的抗体浓度范围内观察到的特异性裂解的最大百分比的增加，及/或达到在上述检测的抗体浓度范围内所观察到的特异性裂解的最大百分比的一半所需的抗体浓度降低。在一个实施例中，ADCC的增加相对于ADCC而言，其使用上述测定法测量，由相同的抗体介导，由相同类型的宿主细胞产生，使用相同的标准生产、纯化、配制和储存方法，这些方法是本领域技术人员已知的，不同之处在于比较抗体 (缺乏增加的ADCC) 并非由经改造为过表达GnTIII及/或经改造为具有降低的岩藻糖基转移酶8 (FUT8) 基因 (例如包括专为FUT8敲低而设计) 表达的宿主细胞产生。

[0581] 在一些实施例中，“增加的ADCC”可通过例如所述抗体的突变及/或糖工程化获得。在一些实施例中，抗CD20抗体经糖工程化以具有附接至被GlcNAc二等分的抗体的Fc区的双触角寡糖。在一些实施例中，抗CD20抗体经糖工程化以通过在蛋白质岩藻糖基化缺陷的宿主细胞 (例如，Lec13CHO细胞，或 $\alpha$ -1,6-岩藻糖基转移酶基因 (FUT8) 缺失或FUT基因表达被

敲低的细胞)中表达抗体,在附着至Fc区的碳水化合物上缺乏岩藻糖。在一些实施例中,抗CD20抗体序列已在其Fc区进行经过工程化以增强ADCC。在一些实施例中,此类工程化抗CD20抗体变体包含在Fc区的位置298、333及/或334(残基的EU编号)处具有一个或多个氨基酸取代的Fc区。

[0582] 在一些实施例中,术语“补体依赖性细胞毒性(CDC)”是指在补体存在下本发明的抗体使人癌症靶细胞裂解。CDC可通过在补体存在下用根据本发明的抗CD20抗体处理CD20表达细胞制剂来测得。-如果浓度为100nM的抗体在4小时后诱导20%或更多的肿瘤细胞裂解(细胞死亡),则发现CDC。在一些实施例中,该测定使用<sup>51</sup>Cr或Eu标记的肿瘤细胞并且测量释放的<sup>51</sup>Cr或Eu。对照包括不含抗体的情况下将肿瘤靶细胞与补体共孵育。

[0583] 在一些实施例中,抗CD20抗体为单克隆抗体,例如人抗体。在一些实施例中,抗CD20抗体为抗体片段,例如,Fv、Fab、Fab'、scFv、双体抗体或F(ab')<sub>2</sub>片段。在一些实施例中,抗CD20抗体为基本上全长的抗体,例如IgG1抗体、IgG2a抗体或本文定义的其他抗体类型或同种型。

[0584] 在一些实施例中,抗CD20抗体为ABP 798(安进(Amgen),美国)、Zytux(AryoGen Pharmed,伊朗)、AcellBia/Usmal(Biocad,俄罗斯)、BI 695500(勃林格殷格翰,德国)、Truxima(Celltrion,韩国)、Blitzima(Celltrion,韩国)、Ritemvia(Celltrion,韩国)、Rituzena/Tuxella(Celltrion,韩国)、CT-P10(Celltrion,韩国)、Reditux(Dr Reddy's Laboratories,印度)、Maball(Hetero Group,印度)、MabTas(Intas Biopharmaceuticals,印度)、JHL1101(台湾喜康生物,中国)、Novex(RTXM83)(mAbxience/Laboratorio Elea,西班牙/阿根廷)、MabionCD20(Mabion,波兰;Mylan,印度)、PF-05280586(辉瑞(Pfizer),美国)、Kikuzubam(Probiomed,墨西哥)、利妥昔单抗(Zenotech Laboratories)、RituxiRel(Reliance Life Sciences,印度)、SAIT101(三星生物制剂(Samsung BioLogics),韩国)、Rixathon/Riximyo(GP2013)(Sand,瑞士)、HLX01(上海复宏汉霖生物科技公司,中国)、TL011(Teva Pharmaceutical Industries,以色列;Lonza,瑞士)或Redditux(TRPharma,土耳其)中的任一者。

[0585] VIII. 抗体

[0586] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)可单独或组合地结合任何特征,如下文所述。

[0587] A. 抗体亲和力

[0588] 在某些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 50\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 5\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 、 $\leq 0.1\text{nM}$ 、 $\leq 0.01\text{nM}$ 或 $\leq 0.001\text{nM}$ 并且任选地 $\geq 10^{-13}\text{M}$ (例如 $10^{-8}\text{M}$ 或更少,例如 $10^{-8}\text{M}$ 至 $10^{-13}\text{M}$ ,例如 $10^{-9}\text{M}$ 至 $10^{-13}\text{M}$ )的解离常数(Kd)。

[0589] 在一个实施例中,通过用Fab形式的目标抗体及其抗原进行放射性标记的抗原结合测定(RIA)来测量Kd,如以下测定所述。通过在一系列未标记的抗原滴定存在下用最小浓度(<sup>125</sup>I)标记的抗原平衡Fab,然后用抗Fab抗体包被的板捕获结合的抗原,来测量Fab对抗原的溶液结合亲和力(参见例如:Chen等人,J.Mol.Biol.293:865-881(1999))。为了确定用于测定法的条件,用在50mM碳酸钠(pH 9.6)中的5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 捕获抗Fab抗体(Cappel Labs)包被MICROTITER<sup>®</sup>多孔板(Thermo Scientific)过夜,并且随后在室温(大约23 $^{\circ}\text{C}$ ),用在

PBS中的2% (w/v) 牛血清白蛋白阻断二至五小时。在非吸附板 (Nunc#269620) 中, 将100pM或26pM [<sup>125</sup>I]-抗原与目标Fab的系列稀释液混合 (例如, 与Presta等人, *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997) 中抗VEGF抗体Fab-12的评估相一致)。然后将目的Fab孵育过夜; 然而, 孵育可以持续更长时间 (例如, 约65小时) 以确保达到平衡。此后, 将混合物转移至捕获板以在室温孵育 (例如, 一小时)。然后去除溶液并用在PBS中的0.1% 聚山梨酯20 (吐温-20<sup>®</sup>) 洗涤所述板八次。当板已干燥时, 添加150 $\mu$ l/孔的闪烁体 (MICROSCINT-20<sup>™</sup>; Packard), 并且在TOPCOUNT<sup>™</sup>  $\gamma$  计数器 (Packard) 上对板计数十分钟。选择给出小于或等于20% 最大结合的各Fab的浓度以用于竞争性结合测定中。

[0590] 根据另一实施例, 在25 $^{\circ}$ C, 用经固定化的抗原CM5芯片, 在大约10响应单位 (RU) 下, 使用BIAcore<sup>®</sup>-2000或BIAcore<sup>®</sup>-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ), 通过表面等离子体共振测定来测量Kd。简言之, 根据供应商说明书, 用N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亚胺盐酸盐 (EDC) 和N-羧基琥珀酰亚胺 (NHS) 活化羧甲基化的葡聚糖生物传感器芯片 (CM5, BIAcore, Inc.)。将抗原用10mM醋酸钠pH 4.8稀释至5 $\mu$ g/ml (约0.2 $\mu$ M), 之后以5 $\mu$ l/分钟的流量进行注射以获得大约10响应单位 (RU) 的偶联蛋白。注射抗原之后, 注射1M乙醇胺以阻断未反应的基团。关于动力学测量, 在25 $^{\circ}$ C, 以约25 $\mu$ l/min的流速注射在含有0.05% 聚山梨酯20 (TWEEN 20<sup>™</sup>) 表面活性剂 (PBST) 的PBS中的Fab的两倍连续稀释液 (0.78nM至500nM)。通过同时拟合缔合和解离传感图, 使用简单的一对一朗缪尔结合模型 (BIAcore<sup>®</sup>评估软件3.2版) 计算缔合速率 (kon) 和解离速率 (koff)。平衡解离常数 (Kd) 被计算为比率 $k_{off}/k_{on}$ 。参见例如, Chen等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)。若通过上述表面等离子体共振测定得出缔合速率超过 $10^6 M^{-1} s^{-1}$ , 则可通过使用荧光淬灭技术测定缔合速率, 即如在分光计诸如配备止流装置的分光光度计 (Aviv Instruments) 或8000系列SLM-AMINCO<sup>™</sup>分光光度计 (ThermoSpectronic) 中用搅拌比色杯所测得的, 在浓度渐增的抗原存在下, 测量在25 $^{\circ}$ C下PBS pH 7.2中的20nM抗抗原抗体 (Fab形式) 的荧光发射强度 (激发=295nm; 发射=340nm, 16nm带通) 的增加或减少。

#### [0591] B. 抗体片段

[0592] 在某些实施例中, 用于本文所提供的治疗方法中的抗体 (例如, 抗CD79b抗体或抗CD20抗体) 为抗体片段。抗体片段包括但不限于Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、和scFv片段, 以及下文描述的其他片段。关于某些抗体片段的综述, 参见Hudson等人*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。关于scFv片段的综述, 参见, 例如, Pluckthün, in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994); 另见W0 93/16185; 以及美国专利号5,571,894和5,587,458。关于对包含补救受体结合表位残基并具有增加的体内半衰期的Fab和F(ab')<sub>2</sub>片段的讨论, 请参见美国专利号5,869,046。

[0593] 双体抗体是具有两个抗原结合位点的抗体片段, 其可以是二价或双特异性的。参见, 例如, EP 404,097; W0 1993/01161; Hudson等人*Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 和Hollinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993)。三体抗体和四体抗体也在Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003) 中进行了描述。

[0594] 单结构域抗体为包含抗体的全部或部分重链可变结构域或全部或部分轻链可变

结构域的抗体片段。在某些实施例中,单结构域抗体是人单结构域抗体(Domantis, Inc., Waltham, MA; 参见,例如,美国专利号6,248,516B1)。

[0595] 抗体片段可以通过各种技术制备,包括但不限于完整抗体的蛋白质水解消化以及由重组宿主细胞(诸如大肠杆菌或噬菌体)产生,如本文所述。

[0596] C. 嵌合抗体和人源化抗体

[0597] 在某些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)为嵌合抗体。某些嵌合抗体描述于,例如,美国专利号4,816,567和Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851-6855(1984)中。在一个实例中,嵌合抗体包含非人可变区(例如,源自小鼠、大鼠、仓鼠、兔或非人灵长类动物(诸如猴)的可变区)和人恒定区。在另一实例中,嵌合抗体为其中类别或亚类已经与亲本抗体的类别或亚类改变的“类别转换”抗体。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

[0598] 在某些实施例中,嵌合抗体是人源化抗体。通常,将非人抗体人源化以减少对人的免疫原性,同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。通常,人源化抗体包含一个或多个可变结构域,其中HVR,例如CDR(或其部分)源自非人抗体,而FR(或其部分)源自人抗体序列。人源化抗体任选地还将包含人恒定区的至少一部分。在一些实施例中,人源化抗体中的一些FR残基被来自非人抗体(例如,HVR残基所来源的抗体)的相应残基取代,例如以恢复或改善抗体特异性或亲和力。

[0599] 人源化抗体及其制备方法综述于例如Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008)中,并且进一步描述于例如Riechmann等人,Nature332:323-329(1988); Queen等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:10029-10033(1989);美国专利号5,821,337、7,527,791、6,982,321和7,087,409;Kashmiri等人,Methods 36:25-34(2005)(描述了SDR(a-CDR)移植);Padlan,Mol.Immunol.28:489-498(1991)(描述了“表面再塑”);Dall'Acqua等人,Methods 36:43-60(2005)(描述了“FR改组”);以及Osborn等人,Methods 36:61-68(2005)和Klimka等人,Br.J.Cancer,83:252-260(2000)(描述了用于FR改组的“指导选择”方法)中。

[0600] 可用于人源化的人框架区包括但不限于:使用“最佳匹配”方法选择的框架区(参见例如Sims等人,J.Immunol.151:2296(1993));来源于具有轻链或重链可变区的特定子组的人抗体的共有序列的框架区(参见例如Carter等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,89:4285(1992);以及Presta等人,J.Immunol.,151:2623(1993));人成熟(体细胞突变)框架区或人类种系框架区(参见例如Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008));以及来源于筛选FR文库的框架区(参见例如Baca等人,J.Biol.Chem.272:10678-10684(1997)和Rosok等人,J.Biol.Chem.271:22611-22618(1996))。

[0601] D. 人抗体

[0602] 在某些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)为人抗体。可以使用本领域已知的各种技术来产生人抗体。人抗体一般描述于van Dijk和van de Winkel,Curr Opin Pharmacol.5:368-74(2001)和Lonberg,Curr Opin Immunol.20:450-459(2008)中。

[0603] 可以通过以下方式来制备人抗体:将免疫原施用于转基因动物,所述转基因动物已被修饰以响应于抗原激发而产生具有人可变区的完整人抗体或完整抗体。此类动物通常

含有全部或部分人免疫球蛋白基因座,所述全部或部分人免疫球蛋白基因座替代内源性免疫球蛋白基因座,或者在动物的染色体外存在或随机整合至动物的染色体中。在此类转基因小鼠中,内源性免疫球蛋白基因座通常已被灭活。关于从转基因动物获得人抗体的方法的综述,参见Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。还参见例如描述XENOMOUSE™技术的美国专利号6,075,181和6,150,584;描述HuMab®技术的美国专利号5,770,429;描述K-MMOUSE®技术的美国专利号7,041,870,以及描述VelociMouse®技术的美国专利申请公开号US2007/0061900)。可以进一步修饰来自此类动物产生的完整抗体的人可变区,例如通过与不同的人恒定区组合。

[0604] 人抗体也可以通过基于杂交瘤的方法制备。已经描述了用于产生人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人杂交骨髓瘤细胞系。(参见例如Kozbor *J. Immunol.*, 133:3001 (1984); Brodeur等人,《单克隆抗体生产技术及应用》(*Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*),第51-63页 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987);以及Boerner等人, *J. Immunol.*, 147:86 (1991)。)经由人B细胞杂交瘤技术产生的人抗体也如Li等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)所述。另外的方法包括例如在美国专利号7,189,826 (描述了从杂交瘤细胞系产生单克隆人IgM抗体)和Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26 (4):265-268 (2006) (描述了人-人杂交瘤)中描述的那些方法。人类杂交瘤技术(Trioma技术)也描述于Vollmers和Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20 (3):927-937 (2005)和Vollmers和Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27 (3):185-91 (2005)中。

[0605] 人抗体还可以通过分离选自人源噬菌体展示文库的Fv克隆可变结构域序列产生。然后将此类可变结构域序列与预期的人恒定结构域结合。从抗体文库中选择人抗体的技术描述如下。

[0606] E. 源自文库的抗体

[0607] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)可通过筛选组合文库中具有一个或多个所需活性的抗体来分离。例如,本领域已知多种方法用于产生噬菌体展示文库并筛选此类文库以获得具有所需结合特征的抗体。此类方法在,例如,Hoogenboom等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人,编, *Human Press, Totowa, NJ*, 2001)中综述并进一步描述于,例如,在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, in *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., *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);和Lee等人, *J. Immunol. Methods* 284 (1-2):119-132 (2004)中。

[0608] 在某些噬菌体展示方法中,将VH和VL基因的所有组成成分通过聚合酶链式反应(PCR)单独克隆,并在噬菌体文库中随机重组,然后可以从该噬菌体文库中筛选抗原结合噬菌体,如在Winter等人, *Ann. Rev. Immunol.*, 12:433-455 (1994)中所描述的。噬菌体通常将抗体片段展示为单链Fv(scFv)片段或Fab片段。来自经免疫的来源的文库提供针对免疫原的高亲和力抗体,而无需构建杂交瘤。替代性地,可以克隆初始组库(例如,来自人)以提供

针对广泛的非自身抗原和自身抗原的抗体的单一来源,而无需任何免疫,如Griffiths等人,EMBO J,12:725-734(1993)所描述的。最后,还可通过以下方式来制得初始文库:克隆来自干细胞的未重排的V基因区段;以及使用含有随机序列的PCR引物来编码高度可变的CDR3区域并完成体外重排,如由Hoogenboom和Winter,J.Mol.Biol.,227:381-388(1992)所述。描述人抗体噬菌体文库的专利出版物包括,例如:美国专利号5,750,373,和美国公开号2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936和2009/0002360。

[0609] 在本文中从人抗体文库分离出的抗体或抗体片段被认为是人抗体或人抗体片段。

[0610] F. 多特异性抗体

[0611] 在某些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)为多特异性抗体,例如双特异性抗体。多特异性抗体是对至少两个不同位点具有结合特异性的单克隆抗体。在某些实施例中,结合特异性中的一者针对一种抗原(例如,CD79b或CD20),并且另一者针对任何其他抗原。在某些实施例中,结合特异性中的一者针对一种抗原(例如,CD79b或CD20),并且另一者针对CD3。参见例如,美国专利号5,821,337。在某些实施例中,双特异性抗体可结合至单一抗原(例如,CD79b或CD20)的两个不同表位。双特异性抗体也可用于将细胞毒剂定位于表达抗原(例如,CD79b或CD20)的细胞。可以将双特异性抗体制成全长抗体或抗体片段。

[0612] 制备多特异性抗体的技术包括但不限于具有不同特异性的两个免疫球蛋白重链-轻链对的重组共表达(参见Milstein和Cuellar,Nature 305:537(1983)),WO 93/08829,和Traunecker等人,EMBO J.10:3655(1991)),和“杵臼”改造(参见,例如,美国专利号5,731,168)。多特异性抗体也可以通过以下技术制造:工程化静电操纵效应以制造抗体Fc-异二聚体分子(WO 2009/089004A1);将两种或更多种抗体或片段交联(参见例如,美国专利号4,676,980和Brennan等人,Science 229:81(1985));使用亮氨酸拉链来产生双特异性抗体(参见例如,Kostelny等人,J.Immunol.148(5):1547-1553(1992));使用“双体抗体”技术制造双特异性抗体片段(参见例如,Hollinger等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993));使用单链Fv(sFv)二聚体(参见例如,Gruber等人,J.Immunol.152:5368(1994));以及按照例如Tutt等人J.Immunol.147:60(1991)的描述制备三特异性抗体。

[0613] 具有三个或更多个功能性抗原结合位点的工程化抗体,包括“章鱼抗体”,也包括在本文中(参见例如,US 2006/0025576A1)。

[0614] 本文的抗体或片段还包括“双重作用Fab”或“DAF”,其包含与CD79b以及其他不同抗原结合的抗原结合位点(参见例如,US 2008/0069820)。

[0615] G. 抗体变体

[0616] 在某些实施例中,考虑用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)的氨基酸序列变体。例如,可能需要改善抗CD79b抗体或抗CD20抗体的结合亲和力及/或其他生物学特性。抗体的氨基酸序列变体可以通过向编码抗体的核苷酸序列中引入适当的修饰或通过肽合成来制备。此类修饰包括例如抗体氨基酸序列内残基的缺失、及/或插入及/或取代。可以进行缺失、插入和取代的任何组合以实现最终构建体,前提条件是最终构建体具有期望的特征,例如抗原结合。

[0617] (i) 取代、插入和删除性变体

[0618] 在某些实施例中,提供了具有一或多个氨基酸取代的抗体变体。用于取代突变的位点包括HVR和FR。保守取代在表N中的“优选取代”标题下示出。更多实质性改变提供于表N的“示例性取代”标题下,并且在下文参考氨基酸侧链类别进行了进一步描述。可以将氨基酸取代引入目标抗体中,并对产物进行所需活性(例如保留/改善的抗原结合、降低的免疫原性或改善的ADCC或CDC)筛选。

[0619] 表N

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

原始残基	示例性取代	优选的取代
Leu (L)	正亮氨酸; 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; 正亮氨酸	Leu

[0622] 可根据共同的侧链特性将氨基酸分组:

[0623] (1) 疏水性:正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;

[0624] (2) 中性亲水性:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;

[0625] (3) 酸性:Asp、Glu;

[0626] (4) 碱性:His、Lys、Arg;

[0627] (5) 影响链取向的残基:Gly,Pro;

[0628] (6) 芳族:Trp、Tyr、Phe。

[0629] 非保守性取代将需要用这些类别中的一个的成员交换另一类别。

[0630] 一种类型的取代变体涉及取代亲本抗体(例如,人源化抗体或人抗体)的一个或多个高可变区残基。通常,相对于亲本抗体,选为用于进一步研究的一个或多个所得变体将在某些生物学特性方面(例如,亲和力增加、免疫原性降低)有改变(例如,改善)及/或将基本上保留亲本抗体的某些生物学特性。示例性置换变体为亲和力成熟抗体,其可例如使用诸如本文所述的那些基于噬菌体展示的亲和力成熟技术方便地生成。简而言之,将一个或多个HVR残基突变并且将变体抗体展示在噬菌体上并针对特定生物活性(例如结合亲和力)进行筛选。

[0631] 可以在HVR中进行改变(例如取代),例如以改善抗体亲和力。此类改变可发生于HVR“热点”中,即由体细胞成熟过程中发生高频突变的密码子编码的残基中(参见例如,Chowdhury,Methods Mol.Biol.207:179-196(2008))及/或SDR(a-CDR(检测所得变体VH或VL的结合亲和力)。通过构建以及从二级文库中重新选择以实现亲和力成熟的方法已描述于例如Hoogenboom等人,Methods in Molecular Biology 178:1-37(O'Brien等人编,Human Press,Totowa,NJ,2001)中。在亲和力成熟的一些实施例中,通过多种方法(例如,易错PCR、链改组或寡核苷酸定向突变)中的任一个将多样性引入出于成熟目的而挑选的可变基因中。然后创建一个二级文库。随后对该文库进行筛选以鉴别具有所需亲和力的任何抗体变体。引入多样性的另一种方法涉及HVR定向方法,其中将若干HVR残基(例如,每次4-6个残基)随机化。参与抗原结合的HVR残基可例如使用丙氨酸扫描突变或建模来特异性地鉴定。具体而言,常常靶向CDR-H3和CDR-L3。

[0632] 在某些实施例中,取代、插入或缺失可发生在一个或多个HVR内,只要此类改变基本上不降低抗体的抗原结合能力即可。例如,可在HVR中进行基本上不降低结合亲和力的保守性改变(例如,如本文提供的保守性取代)。此类改变可在HVR“热点”或SDR之外。在上文提供的变体VH和VL序列的某些实施例中,每个HVR保持不变,或包含不超过一个、两个或三个氨基酸取代。

[0633] 可用于鉴别可被靶向诱变的抗体残基或区域的方法称作“丙氨酸扫描诱变”,如Cunningham和Wells(1989)Science,244:1081-1085所述。在此方法中,鉴别残基或一组靶残基(例如,带电残基,诸如Arg、Asp、His、Lys和Glu)并用中性或带负电的氨基酸(例如,丙氨酸或多丙氨酸)替换以确定抗体与抗原的相互作用是否受到影响。可在对初始取代展示功能敏感性的氨基酸位置引入其他取代。替代性地或另外地,抗原-抗体复合物的晶体结构用于鉴别抗体和抗原之间的接触点。可靶向或消除作为取代的候选的此类接触残基和相邻残基。可筛选变体以确定它们是否具备期望的特性。

[0634] 氨基酸序列插入包括长度范围为一个残基至含有一百个或更多个残基的多肽的氨基及/或羧基末端融合,以及一个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的实例包括具有N末端甲硫氨酰残基的抗体。抗体分子的其他插入变体包括与增加抗体的血清半衰期的酶(例如对于ADEPT)或多肽的抗体的N末端或C末端的融合。

[0635] (ii) 糖基化变体

[0636] 在某些实施例中,改变用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)以提高或降低该抗体糖基化的程度。糖基化位点向抗体的添加或缺失可通过改变氨基酸序列以产生或去除一个或多个糖基化位点而方便地实现。

[0637] 当抗体包含Fc区时,附接于其上的碳水化合物可以被改变。由哺乳动物细胞产生的天然抗体通常包含支链的、双触角寡糖,该双触角寡糖通常通过N-键结连接至Fc区的CH2结构域的Asn297。参见例如,Wright等人TIBTECH 15:26-32(1997)。寡糖可包括各种碳水化合物,例如,甘露糖、N-乙酰基葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖和唾液酸、以及附接于双触角寡糖结构的“主干”中的GlcNAc的岩藻糖。在一些实施例中,可以对本发明的抗体中的寡糖进行修饰,以便产生具有某些改善的特性的抗体变体。

[0638] 在一个实施例中,提供了抗体变体,其具有缺乏连接(直接或间接)至Fc区的岩藻糖的碳水化合物结构。例如,此类抗体中岩藻糖的含量可以为1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。岩藻糖的量通过计算相对于通过MALDI-TOF质谱测得的与Asn 297附接的所有糖结构(例如,复合、杂合和高甘露糖结构)的总和,糖链中在Asn297处的岩藻糖的平均量,确定,如WO 2008/077546中所述。Asn297是指位于Fc区中约297位的天冬酰胺残基(Fc区残基的Eu编号);然而,由于抗体中的微小序列变化,Asn297也可位于297位上游或下游约±3个氨基酸,即在294位和300位之间。此类岩藻糖基化变体可以具有改善的ADCC功能。参见例如,美国专利公开号US 2003/0157108(Presta,L.);US 2004/0093621(Kyowa Hakko Kogyo Co.,Ltd)。与“去岩藻糖基化”或“岩藻糖缺陷型”抗体变体有关的出版物的实例包括:US 2003/0157108;WO 2000/61739;WO 2001/29246;US 2003/0115614;US 2002/0164328;US 2004/0093621;US 2004/0132140;US 2004/0110704;US 2004/0110282;US 2004/0109865;WO 2003/085119;WO 2003/084570;WO 2005/035586;WO 2005/035778;WO2005/053742;WO2002/031140;Okazaki等人,J.Mol.Biol.336:1239-1249(2004);Yamane-Ohnuki等人,Biotech.Bioeng.87:614(2004)。能够产生去岩藻糖基化抗体的细胞系的示例包括蛋白岩藻糖基化缺陷的Lec13CHO细胞(Ripka等人Arch.Biochem.Biophys.249:533-545(1986);美国专利申请号US 2003/0157108 A1,Presta,L;和WO 2004/056312 A1,Adams等人,特别是实例11),和敲除细胞系,诸如α-1,6-岩藻糖基转移酶基因(FUT8)敲除的CHO细胞(参见,例如,Yamane-Ohnuki等人Biotech.Bioeng.87:614(2004);Kanda,Y.等人,Biotechnol.Bioeng.,94(4):680-688(2006);和WO2003/085107)。

[0639] 抗体还提供有二等分的寡糖,例如,其中附接于抗体的Fc区的双触角寡糖被GlcNAc二等分。此类抗体变体可以具有减少的岩藻糖基化及/或改善的ADCC功能。此类抗体变体的实例描述于,例如,WO 2003/011878(Jean-Mairet等人);美国专利号6,602,684(Umana等人);和US2005/0123546(Umana等人)。还提供了在连接于Fc区的寡糖中具有至少一个半乳糖残基的抗体变体。这样的抗体变体可以具有改善的CDC功能。此类抗体变体描述于例如WO 1997/30087(Patel等人);WO 1998/58964(Raju,S.);以及WO 1999/22764(Raju,S.)中。

[0640] (iii)Fc变体

[0641] 在某些实施例中,可以将一个或多个氨基酸修饰引入用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)的Fc区中,从而产生Fc区变体。Fc区变体可以

包含人Fc区序列(例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区),其在一个或多个氨基酸位置上包含氨基酸修饰(例如,取代)。

[0642] 在某些实施例中,本发明考虑了具有一些但不是全部效应子功能的抗体变体,这使其成为应用的期望候选物,其中体内的抗体的半衰期为重要的而某些效应子功能(诸如补体和ADCC)为不必要的或有害的。可以进行体外及/或体内细胞毒性测定,以确认CDC及/或ADCC活性的降低/耗尽。例如,可以进行Fc受体(FcR)结合测定以确保抗体缺乏Fc $\gamma$ R结合(因此可能缺乏ADCC活性),但是保留FcRn结合能力。介导ADCC的主要细胞NK细胞仅表达Fc(RIII,而单核细胞表达Fc(RI、Fc(RII和Fc(RIII。造血细胞上的FcR表达总结在Ravetch和Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991) 的第464页的表3中。用于评估目标分子的ADCC活性的体外测定法的非限制性实例描述于美国专利号5,500,362(参见例如Hellstrom, I. 等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 和Hellstrom, I 等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337(参见Bruggemann, M. 等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))。可替代地,可以使用非放射性测定方法(参见例如,用于流式细胞术的ACTI™非放射性细胞毒性测定(CellTechnology, Inc. Mountain View, CA); 以及CytoTox96®非放射性细胞毒性测定(Promega, Madison, WI))。用于此类测定的有效效应物细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。可替代地或附加地,可例如在诸如在Clynes等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998) 中公开的动物模型中体内评估感兴趣的分子的ADCC活性。也可以进行C1q结合测定以确认抗体不能结合C1q,因此缺乏CDC活性。参见例如WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为了评估补体活化,可以执行CDC测定(参见例如Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M. S. 等人, *Blood* 101:1045-1052 (2003); 以及Cragg, M. S. 和 M. J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004))。FcRn结合和体内清除/半衰期测定也可以使用本领域已知的方法执行(参见例如, Petkova, S. B. 等人, *Int'l. Immunol.* 18 (12):1759-1769 (2006))。

[0643] 具有降低的效应子功能的抗体包括具有Fc区残基238、265、269、270、297、327和329中一个或多个的取代的那些(美国专利号6,737,056)。此类Fc突变体包括在第265、269、270、297和327位氨基酸位置中的两个或多个处具有取代的Fc突变体,包括所谓的“DANA”Fc突变体,其残基265和297被取代为丙氨酸(美国专利号7,332,581)。

[0644] 描述了具有改善的或降低的与FcR的结合的某些抗体变体。(参见例如美国专利号6,737,056; WO 2004/056312; 以及Shields等人, *J. Biol. Chem.* 9 (2):6591-6604 (2001)。

[0645] 在某些实施例中,抗体变体包含具有改善ADCC的一个或多个氨基酸置换的Fc区,例如在Fc区的位置298、333及/或334处(残基根据EU编号)的置换。

[0646] 在一些实施例中,例如,如美国专利号6,194,551、WO 99/51642和Idusogie等人 *J. Immunol.* 164:4178-4184 (2000) 中所述,在Fc区中进行改变,导致改变(即,改善或减少)的C1q结合及/或补体依赖性细胞毒性(CDC)。

[0647] 具有延长的半衰期和改善的新生儿Fc受体(FcRn)结合、负责将母体IgG转移至胎儿(Guyer等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976); 以及Kim等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))的抗体描述于US2005/0014934A1 (Hinton等人)中。那些抗体包含这样的Fc区,所述Fc区中具有改善Fc区与FcRn的结合的一个或多个取代。此类Fc变体包括在以下Fc区残基中的一处或多

处具有取代的Fc变体:238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434,例如对Fc区残基434的取代(美国专利号7,371,826)。

[0648] 有关Fc区变体的其他实例,另外参见:Duncan和Winter,Nature322:738-40(1988);美国专利号5,648,260;美国专利号5,624,821;以及W094/29351。

[0649] (iv) 经半胱氨酸工程改造的抗体变体

[0650] 在某些实施例中,可期望产生经半胱氨酸工程改造的抗体,例如“thioMAbs”,其中用于本文所提供的治疗方法中的抗CD79b抗体或抗CD20抗体的一个或多个残基被半胱氨酸残基取代。在特定实施例中,取代的残基存在于抗体的可接近位点。如本文进一步描述的,通过用半胱氨酸取代那些残基,从而将反应性硫醇基团定位于抗体的可接近位点,并且可用于将抗体与其他部分(诸如药物部分或连接基-药物部分)缀合,以产生免疫缀合物。在某些实施例中,可用半胱氨酸取代下列残基中的任何一个或多个:轻链的V205(Kabat编号);重链的A118(EU编号);以及重链Fc区的S400(EU编号)。有关用于本文所述的方法中的示例性经半胱氨酸工程改造的抗CD79b抗体,参见例如WO 2009/012268。可如例如美国专利号7,521,541中所述生成经半胱氨酸工程改造的抗体。

[0651] (v) 抗体衍生物

[0652] 在某些实施例中,可进一步修饰用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)以包含本领域已知且容易获得的额外的非蛋白质部分。适合于抗体衍生化的部分包括但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性示例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊环、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或随机共聚物)和葡聚糖或聚(n-乙炔吡咯烷酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇以及它们的混合物。由于其在水中的稳定性,聚乙二醇丙醛在制造中可具有优势。聚合物可具有任何分子量,并且可以具有支链或不具有支链。附接至抗体的聚合物的数目可变,并且如果附接了多于一个聚合物,那么它们可以为相同或不同的分子。通常,可基于以下考虑因素测定用于衍生化的聚合物的数目及/或类型,包括但不限于抗体待改善的特定特性或功能、抗体衍生物是否将用于限定条件下的疗法等。

[0653] 在另一个实施例中,提供了抗体和可通过暴露于辐射而选择性地加热的非蛋白质部分的缀合物。在一个实施例中,非蛋白质部分是碳纳米管(Kam等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 102:11600-11605(2005))。辐射可具有任何波长,并且包括但不限于对普通细胞没有伤害、但是将非蛋白质性部分加热至抗体-非蛋白质性部分近端的细胞被杀死的温度的波长。

[0654] H. 重组方法和组合物

[0655] 可以使用重组方法和组合物来产生抗体,例如,如在美国专利号4,816,567中所述。在一个实施例中,提供了编码本文所述的抗体的分离的核酸。此类核酸编码可构成抗体的VL的氨基酸序列及/或构成抗体的VH的氨基酸序列(例如,抗体的轻链及/或重链)。在进一步实施例中,提供了包含此类核酸的一种或多种载体(例如表达载体)。在进一步的实施例中,提供了包括此类核酸的宿主细胞。在一个此类实施例中,宿主细胞包含以下(例如,已

被用以下转化)：(1) 包含核酸的载体，所述核酸编码包含抗体的VL的氨基酸序列和包含抗体的VH的氨基酸序列；或(2) 第一载体和第二载体，所述第一载体包含核酸，所述核酸编码抗体的VL的氨基酸序列，所述第二载体包含核酸，所述核酸编码包含抗体的VH的氨基酸序列。在一个实施例中，宿主细胞是真核细胞，例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或淋巴细胞(例如，Y0、NS0、Sp20细胞)。在一个实施例中，提供了一种制备抗体的方法，其中所述方法包括在适于表达抗体的条件下培养包括如上提供的编码所述抗体的核酸的宿主细胞，以及任选地从宿主细胞(或宿主细胞培养基)中回收所述抗体。

[0656] 对于抗体重组生产，将编码抗体的核酸(例如，如上所述)分离并插入至一个或多个载体中以用于在宿主细胞中进一步克隆及/或表达。可以使用常程序序来容易地对此类核酸进行分离和测序(例如，通过使用能够与编码抗体的重链和轻链的基因特异性结合的寡核苷酸探针)。

[0657] 用于克隆或表达编码抗体的载体的合适宿主细胞包括本文所述的原核或真核细胞。例如，可以在细菌中产生抗体，特别是当不需要糖基化和Fc效应子功能时。有关在细菌中抗体片段和多肽的表达，参见例如美国专利号5,648,237、美国专利号5,789,199和美国专利号5,840,523。(另请参见Charlton, *Methods in Molecular Biology*, 第248卷(B.K.C.Lo编, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), 第245-254页, 其描述抗体片段在大肠杆菌中的表达。)抗体可在表达后在可溶性级分中从细菌细胞糊中分离，并且可以进一步纯化。

[0658] 除了原核生物外，诸如丝状真菌或酵母等真核微生物也是用于编码抗体的载体的合适克隆或表达宿主，所述真核微生物包括这样的真菌和酵母菌株，其糖基化途径已经“人源化”，从而导致产生具有部分或完全人糖基化模式的抗体。参见Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004) 及Li等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

[0659] 用于表达糖基化抗体的合适宿主细胞也来源于多细胞生物(无脊椎动物和脊椎动物)。无脊椎动物细胞的实例包括植物细胞和昆虫细胞。已经鉴定出了许多可以与昆虫细胞一起使用的杆状病毒株，特别是用于转染草地夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)细胞。

[0660] 植物细胞培养物也可用作宿主。参见例如，美国专利号5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978和6,417,429(描述了用于在转基因植物中产生抗体的PLANTIBODIES™技术)。

[0661] 脊椎动物细胞也可用作宿主。例如，适于在悬浮液中生长的哺乳动物细胞系可能是有用的。有用的哺乳动物宿主细胞系的其他实例为由SV40转化的猴肾CV1系(COS-7)；人胚肾系(293或293细胞，如例如在Graham等人, *J. Gen. Virol.* 36:59 (1977) 中所述)；幼仓鼠肾细胞(BHK)；小鼠塞尔托利氏细胞(TM4细胞，如例如在Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980) 中所述)；猴肾细胞(CV1)；非洲绿猴肾细胞(VERO-76)；人宫颈癌细胞(HELA)；犬肾细胞(MDCK)；布法罗大鼠肝细胞(BRL 3A)；人肺细胞(W138)；人肝细胞(Hep G2)；小鼠乳腺肿瘤细胞(MMT 060562)；TRI细胞(如例如在Mather等人, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982) 中所述)；MRC 5细胞；以及FS4细胞。其他有用的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞，其包括DHFR<sup>-</sup>CHO细胞(Urlaub等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；以及骨髓瘤细胞系诸如Y0、NS0和Sp2/0。关于适用于抗体产生的某些哺乳动物宿主细胞系的综述，参见例如Yazaki和Wu, *Methods in Molecular Biology*, 第248卷(B.K.C.Lo编, Humana Press, Totowa, NJ), 第255-268页(2003)。

[0662] I. 测定

[0663] 用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)的物理/化学性质及/或生物学活性可通过本领域中已知的各种测定法进行鉴定、筛选或表征。

[0664] 在一个方面,通过例如ELISA、BIAcore<sup>®</sup>、FACS或蛋白质印迹等已知方法来检测用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)。

[0665] 在另一方面,可使用竞争测定法鉴定与本文所述的任何抗体竞争结合至靶抗原的抗体。在某些实施例中,此类竞争抗体结合至由本文所述的抗体结合的共同表位(例如,线性或构象表位)。用于定位抗体与之结合的表位的详细示例性方法提供于:Morris(1996),“Epitope Mapping Protocols”,收录于Methods in Molecular Biology第66卷(Humana Press,Totowa,NJ)。

[0666] 在示例性竞争测定中,将固定化抗原在包含与抗原结合的第一标记抗体(例如,本文所述的任何抗体)和正在检测其与第一抗原结合分子竞争结合抗原的能力的第二未标记抗体的溶液中孵育。该第二抗体可存在于杂交瘤上清液中。作为对照,将固定化抗原在包含第一标记抗体而非包含第二未标记抗体的溶液中孵育。在容许第一抗体与抗原结合的条件下孵育之后,去除过量未结合的抗体,并且测量与固定化抗原缔合的标记的量。如果相对于对照样品,测试样品中与固定化的抗原缔合的标记的量大幅减少,则表明该第二抗体在与该第一抗体竞争以结合到抗原。参见Harlow和Lane(1988)Antibodies:A Laboratory Manual第14章(Cold Spring Harbor Laboratory,Cold Spring Harbor,NY)。

[0667] IX. 药物制剂

[0668] 用于如本文所述方法中的任一者的本文所述的药剂中的任一者(例如,抗CD79b免疫缀合物、CD20药剂和Bcl-2抑制剂)的药物制剂通过混合具有所需纯度的此类药剂与一种或多种任选的药用载体制成(Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版,Osol,A.编(1980))冻干制剂或水溶液的形式。药用载体在所采用的剂量和浓度下通常对受体无毒,包括但不限于:缓冲剂,例如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵;六甲基氯化铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚,丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯,例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖,二糖和其它碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成盐的抗衡离子,例如钠;金属络合物(例如锌蛋白络合物);及/或非离子表面活性剂,例如聚乙二醇(PEG)。本文的示例性药用的载体还包括间质药物分散剂例如可溶性中性活性透明质酸酶糖蛋白(sHASEGP),诸如人可溶性PH-20透明质酸酶糖蛋白,例如rHuPH20(HYLENEX<sup>®</sup>, Baxter International, Inc.)。某些示例性sHASEGP和使用方法(包括rHuPH20)描述于美国专利公布号2005/0260186和2006/0104968中。在一个方面中,将sHASEGP与一种或多种另外的糖胺聚糖酶(诸如软骨素酶)组合。

[0669] 示例性的冻干抗体或免疫缀合物制剂描述于美国专利号6,267,958中。水性抗体或免疫缀合物包括在美国专利号6,171,586和W02006/044908中描述的那些,后一者中的制剂包含组氨酸-乙酸盐缓冲剂。

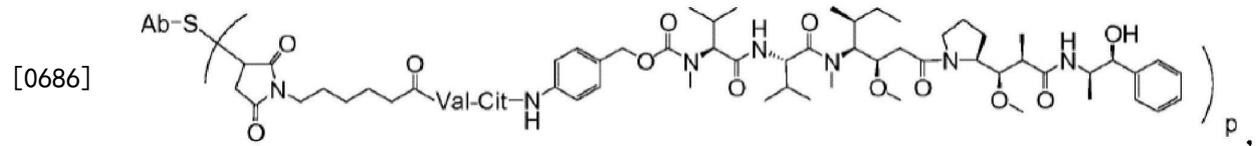


SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,用于与维奈托克以及利妥昔单抗组合,以用于根据本文提供的任何方法治疗具有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的有此需要的人。

[0683] 在一些实施例中,p在3与4之间或在2与5之间。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链可变域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,以及(ii)轻链可变域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列,和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

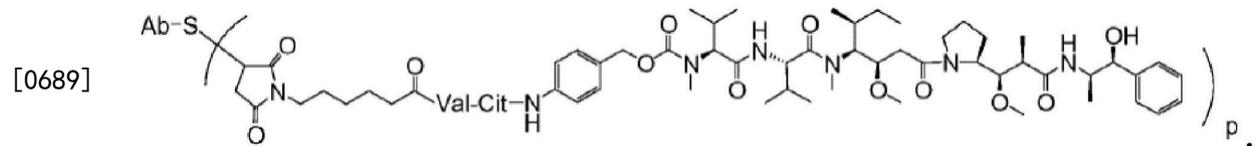
[0684] 在另一方面,本文还提供包含泊洛妥珠单抗vedotin-piiq的试剂盒,用于与奥妥珠单抗和利妥昔单抗组合以用于根据本文提供的任何方法治疗患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的有此需要的人。

[0685] 在一些实施例中,本文提供一种包含免疫缀合物的试剂盒,该免疫缀合物包含式



[0687] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,用于与Bcl-2抑制剂以及抗CD20抗体组合,以用于根据如本文提供的任何治疗方法治疗具有滤泡性淋巴瘤(FL)的有此需要的人。

[0688] 在一些实施例中,本文提供一种包含免疫缀合物的试剂盒,该免疫缀合物包含式



[0690] 其中Ab为抗CD79b抗体,其包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,用于与维奈托克以及奥滨尤妥珠单抗组合,以用于根据如本文提供的任何治疗方法治疗具有滤泡性淋巴瘤(FL)的有此需要的人。

[0691] 在一些实施例中,p在3与4之间或在2与5之间。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链可变域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,以及(ii)轻链可变域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列,和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[0692] 本文还提供包含泊洛妥珠单抗vedotin-piiq的试剂盒,用于与维奈托克和奥滨尤妥珠单抗组合以用于根据本文提供的治疗方法中的任一者治疗具有滤泡性淋巴瘤(FL)的有此需要的人。

[0693] 在一些实施例中,抗CD79免疫缀合物、Bcl-2抑制剂(例如,维奈托克)以及抗CD20

抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)在同一容器中或单独的容器中。合适的容器包括例如瓶、小瓶、袋子和注射器。容器可以由多种材料形成,例如玻璃、塑料(诸如聚氯乙烯或聚烯烃)或金属合金(诸如不锈钢或哈氏合金)。在一些实施例中,容器容纳制剂,容器上或与容器相关的标签可以指示使用说明。制品或试剂盒还可以包括从商业和用户角度出发期望的其它材料,包括其它缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头、注射器和带有使用说明的包装插页。在一些实施例中,制品还包括一种或多种其他试剂(例如化疗剂和抗肿瘤剂)。用于一种或多种试剂的合适容器包括例如瓶、小瓶、袋子和注射器。

[0694] 表0:氨基酸序列

名称	序列	SEQ ID NO
人 CD79b 前体; Acc. No. NP_000617.1; 信号序列 = 氨基酸 1 至 28	RFIARKRGFT VKMHCYMNSA SGNVSWLWKQ EMDENPQQLK LEKGRMEESQ NESLATLTIQ GIRFEDNGIY FCQQKCNNTS EVYQGCGETEL RVMGFSTLAQ LKQRNTLKDG IIMIQTLLII LFHIVPIFLL LDKDDSKAGM EEDHTYEGLD IDQTATYEDI VTLRTGEVKW SVGEHPGQE	1
人成熟 CD79b, 无信号序列; 氨基酸 29 至 229	AR SEDRYRNPKG SACSRIWQSP RFIARKRGFT VKMHCYMNSA SGNVSWLWKQ EMDENPQQLK LEKGRMEESQ NESLATLTIQ GIRFEDNGIY FCQQKCNNTS EVYQGCGETEL RVMGFSTLAQ LKQRNTLKDG IIMIQTLLII LFHIVPIFLL LDKDDSKAGM EEDHTYEGLD IDQTATYEDI VTLRTGEVKW SVGEHPGQE	2
[0695] mMAb 抗 CD20 抗体 B-Ly1 的 VH	Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Lys Leu Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala	3
mMAb 抗 CD20 抗体 B-Ly1 的 VL	Asn Pro Val Thr Leu Gly Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	4
GA101 HVR-H1	Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr	5
GA101 HVR-H2	Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp	6
GA101 HVR-H3	Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr	7
GA101 HVR-L1	Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr	8
GA101 HVR-L2	Gln Met Ser Asn Leu Val Ser	9

GA101 HVR-L3	Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr	10	
GA101 VH	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	11	
GA101 VL	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val	12	
[0696]	GA101 重链	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	13

[0697]

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

[0698]

	Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
人源化 B-Ly1 重链	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR IFPGDGDTDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG	17
人源化 B-Ly1 轻链	DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSL HSNGITYLYW YLQKPGQSPQ LLIYQMSNLV SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCAQNLELP YTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPR VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC	18
huMA79bv28 重链可变区	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV PIRLDYWGQG TLVTVSS	19
huMA79bv28 轻链可变区	DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQSVD YEGDSFLNWY QQKPGKAPKL LIYAASNLES GVPSRFSGSG SGTDFLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEDPL TFGQGTKVEI KR	20
huMA79bv28 HVR H1	GYTFSSYWIE	21

	huMA79bv28 HVR H2	GEILPGGGDTNYNEIFKG	22
	huMA79bv28 HVR H3	TRRVPIRLDY	23
	huMA79bv28 HVR L1	KASQSVDYEGDSFLN	24
	huMA79bv28 HVR L2	AASNLES	25
	huMA79bv28 HVR L3	QQSNEDPLT	26
	huMA79bv28 重链 (HC) 框架区 (FR) 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	27
	huMA79bv28 HC FR2	WVRQAPGKGLEWI	28
	huMA79bv28 HC FR3	RATFSADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC	29
	huMA79bv28 HC FR4	WGQGLTVTVSS	30
	huMA79bv28 轻链 (LC) FR1	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITC	31
	huMA79bv28 LC FR2	WYQQKPGKAPKLLIY	32
	huMA79bv28 LC FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	33
	huMA79bv28 LC FR4	FGQGTKVEIKR	34
[0699]	huMA79bv28 轻链 (Ig κ)	DIQLTQSPSS LSASVGDRTV ITCKASQSVD YEGDSFLNWIY QKPGKAPKL LIYAASNLES GVPSRFSGSG SGTDFLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEDPL TFGQGKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	35
	huMA79bv28 重链 (IgG1)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV PIRLDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG	36

	<p>huMA79bv28 A118C 经半胱氨酸工程改造 的重链 (IgG1)</p>	<p>EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV PIRLDYWGQG TLVTVSSCST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG</p>	37
[0700]	<p>huMA79bv28 V205C 经半胱氨酸工程改造 的轻链 (Ig κ)</p>	<p>DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQSVD YEGDSFLNWF QQKPGKAPKL LIYAASNLES GVPSRFSGSG SGTDFLTIS SLQPEDFATY YCQNSNEDPL TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPCT KSFNRGEC</p>	38
	<p>huMA79bv28 S400C 经半胱氨酸工程改造 的重链 (IgG1)</p>	<p>EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV PIRLDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDC DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK</p>	39

[0701]

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

[0702]

人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH8)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	44
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH9)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	45
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL8)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	46
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL10)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	47
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL11)	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly	48

[0703]

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

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

[0705] 该说明书被认为足以使本领域技术人员能够实施本发明。除了本文中示出和描述的之外，本发明的各种修改对于根据说明书前文的本领域技术人员而言将变得显而易见，并且落入所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0706] 实例

[0707] 以下是本公开的方法和组合物的实例。应当理解，在给出以上提供的一般描述的情况下，可以实践各种其他实施例。

[0708] 实例1:抗CD79b免疫缀合物(泊洛妥珠单抗Vedotin)与抗CD20抗体(奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)以及Bcl-2抑制剂(维奈托克)组合用于复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)或者复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[0709] 本实例描述Ib/II期研究,其评估奥滨尤妥珠单抗(G)与泊洛妥珠单抗vedotin(Pola)以及维奈托克(V)组合在复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(R/R FL)患者中的安全性及功效,以及利妥昔单抗(R)与泊洛妥珠单抗以及维奈托克组合在复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(R/R DLBCL)患者中的安全性及功效。

[0710] I. 研究目标

[0711] 本研究的安全性目标包括,基于研究治疗的第一周期中剂量限制性毒性(DLT)的发生率,确定在与固定剂量的奥滨尤妥珠单抗组合时的泊洛妥珠单抗vedotin以及维奈托克的建议的II期剂量(RP2D),以及在与固定剂量的泊洛妥珠单抗vedotin组合时的维奈托克的RP2D。安全性目标还包括基于不良事件的属性、频率、严重程度和时机(包括DLT)以及生命体征、ECG的变化以及研究治疗施用期间和之后的临床实验室结果,评估G+Pola+V以及R+Pola+V的安全性和耐受性。

[0712] 基于正电子发射断层扫描和计算机断层扫描(PET-CT)或基于单独CT扫描,使用Revised Lugano Response Criteria for Malignant Lymphoma(以下称为Lugano 2014标准)确定缓解。缓解由独立审查委员会(IRC)和研究人员确定。本研究的主要功效目标为,基于由IRC基于PET-CT扫描确定(根据经修订的Lugano 2014标准)的诱导结束(EOI)时的CR来评估G+Pola+V在R/R FL患者中的功效以及R+Pola+V在R/R DLBCL患者中的功效。

[0713] 本研究的次要功效目标包括基于以下终点评估G+Pola+V并且使用G+V进行维持治疗在R/R FL患者中的功效以及R+Pola+V并且使用R+V进行巩固治疗在R/R DLBCL患者中的功效:

[0714] • 由研究人员基于PET-CT扫描确定的EOI时的CR。

[0715] • 由IRC和研究人员基于单独CT扫描确定的EOI时的CR。

[0716] • 由IRC和研究人员基于PET-CT扫描确定的EOI时的客观缓解(定义为CR或PR)。

[0717] • 由IRC和研究人员基于单独CT扫描确定的EOI时的客观缓解(定义为CR或PR)。

[0718] • 由研究人员基于单独CT扫描确定的研究期间CR或PR的最佳缓解。

[0719] 本研究的探索性功效目标包括基于以下终点评估G+Pola+V以及R+Pola+V的长期功效:

[0720] • 对于EOI时PET扫描呈阳性的患者:由IRC和研究人员基于FL患者的PET-CT扫描确定的12个月CR;由IRC和研究人员基于DLBCL患者的PET CT扫描确定的巩固结束(EOC)时的CR。

[0721] • 疾病无进展生存期,定义为从研究治疗开始到首次发生疾病进展或复发(由研究人员确定)或因任何原因的死亡的时间。

[0722] • 无事件生存期,是指从研究治疗开始到治疗失败的时间,治疗失败包括研究人员确定的疾病进展或复发、开始新的抗淋巴瘤治疗或因任何原因的死亡(以先发生者为准)。

[0723] • 无病生存期,在达到CR的患者中定义为:从首次发生有记录的CR到研究人员确定的复发或因任何原因的死亡(以先发生者为准)的时间。

- [0724] • 总生存期,定义为从研究治疗开始到因任何原因的死亡的时间。
- [0725] 本研究的探索性目标包括生物标志物谱、药代动力学以及三重组合的免疫原性的表征。
- [0726] 本研究的药代动力学 (PK) 目标为根据以下终点确定奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、泊洛妥珠单抗vedotin以及维奈托克组合使用时的PK谱:
- [0727] • 在指定时间点观察到的奥滨尤妥珠单抗的血清浓度。
- [0728] • 在指定时间点观察到的利妥昔单抗的血清浓度。
- [0729] • 在指定的时间点观察到的泊洛妥珠单抗vedotin和相关分析物(总抗体、经抗体结合的单甲基奥瑞他汀E以及未结合的单甲基奥瑞他汀)的血清和血浆浓度。
- [0730] • 在指定时间点观察到的维奈托克的血浆浓度。
- [0731] 本研究的安全性目标为根据以下终点评估对于奥滨尤妥珠单抗的免疫缓解以及对于泊洛妥珠单抗vedotin的免疫缓解:
- [0732] • 相对于基线时的人抗人抗体 (HAHA) 的盛行率,研究期间对于奥滨尤妥珠单抗的HAHA发生率。
- [0733] • 相对于基线时的抗治疗剂抗体 (ATA) 的盛行率,研究期间对于泊洛妥珠单抗的ATA发生率。
- [0734] 本研究的探索性免疫原性目标为基于以下终点评估HAHA或ATA与其他终点之间的潜在关系:
- [0735] • HAHA或ATA状态与功效、安全性或PK终点之间的相关性。
- [0736] 本研究的探索性生物标志物目标为鉴定非遗传性生物标志物,该生物标志物预测对于研究治疗的缓解(即,预测性生物标志物),与病情进展至更严重的疾病状态相关联(即,预后性生物标志物),与对于研究治疗的获得性抗性相关联,与发生不良事件的易感性相关联,可以提供研究治疗活性的证据,可以增加对淋巴瘤生物学或研究治疗作用机制的知识和了解,或者可以有助于改善诊断测定方法,基于以下终点进行鉴定:非遗传性生物标志物与功效、安全性、PK或免疫原性终点之间的关联。
- [0737] II. 研究设计
- [0738] 这项Ib/II期、开放标记、多中心、非随机化研究评估奥滨尤妥珠单抗 (G)+泊洛妥珠单抗vedotin (Pola)+维奈托克 (V) 在R/R FL患者中以及利妥昔单抗 (R)+Pola+V在R/R DLBCL患者中的安全性、功效以及药代动力学。
- [0739] 本研究包括初始剂量递增阶段,然后是扩展阶段,在此期间将以建议的II期剂量 (RP2D) 施用泊洛妥珠单抗vedotin以及维奈托克。患者接受用奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗、泊洛妥珠单抗vedotin以及维奈托克进行的诱导治疗。在诱导结束 (EOI) 时达成CR、PR或稳定疾病的FL患者接受使用奥滨尤妥珠单抗以及维奈托克进行的诱导后治疗,而在EOI时达到CR或PR的DLBCL患者接受使用利妥昔单抗以及维奈托克进行的诱导后治疗。图1A至1B中显示了该研究的设计。
- [0740] A. 患者纳入标准
- [0741] 本研究纳入了符合以下纳入标准的患有R/R FL或R/R DLBCL的患者:
- [0742] • 东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态评分为0、1或2。
- [0743] • 对于G+Pola+V群组:用至少1种包括抗CD20单克隆抗体的先前化学免疫治疗方

案治疗后的复发或难治性 (R/R) F1, 并且没有其他更合适的治疗选择。

[0744] • 对于R+Pola+V群组: 用至少1种包括抗CD20单克隆抗体的先前化学免疫治疗方案治疗后的R/R DLBCL, 无治愈性选择。

[0745] • 组织学上记录的CD20阳性非霍奇金氏淋巴瘤。

[0746] • 氟脱氧葡萄糖 (FDG) -avid淋巴瘤 (即, PET阳性淋巴瘤)。

[0747] • 至少一个可二维测量的病灶 (通过计算机断层扫描 [CT] 或磁共振成像 [MRI] 测得其最大尺寸 >1.5cm)。

[0748] • 有可用于对FL或DLBCL的诊断进行回顾性中央确认的代表性肿瘤标本和相应病理报告。如果存档组织不可用或不可接受, 则需要进行处理核心、切除或切开的肿瘤活检。如果患者在最近一次可用的活检与开始研究治疗之间接受了抗淋巴瘤治疗, 则强烈建议进行芯针活检。

[0749] B. 患者排除标准

[0750] 将符合以下标准中的任一者的患者排除在本研究之外:

[0751] • 复发或进展时已知的CD20阴性状态。

[0752] • 先前的异基因干细胞移植 (SCT)。

[0753] • 在第1周期的第1天之前100天内完成自体SCT。

[0754] • 如下指定的先前标准或研究抗癌疗法:

[0755] ○ 在第1周期的第1天之前12周内施用放射性免疫缀合物。

[0756] ○ 在第1周期的第1天之前5个半衰期或4周内, 以较长时间为准, 进行单克隆抗体或抗体-药物缀合物 (ADC) 治疗。

[0757] ○ 在第1周期的第1天之前2周内进行放射疗法、化学疗法、激素疗法或靶向小分子疗法。

[0758] • 在第1周期的第1天之前未确定为级别 ≤ 2 (根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 [NCI CTCAE], 版本4.0) 的先前治疗产生的临床显著毒性 (除脱发症以外)。

[0759] • 3b级FL。

[0760] • 无痛疾病转化为DLBCL的病史。

[0761] • 当前级别 >1 的周围神经病变。

[0762] • 中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤或软脑膜浸润。

[0763] • 用大于20mg/天的泼尼松或等效物进行全身性皮质类固醇治疗。

[0764] ○ 出于非淋巴瘤治疗的原因, 接受 ≤ 20mg/天的泼尼松或等效物的皮质类固醇的患者在第1周期的第1天之前至少4周内处于稳定剂量。

[0765] ○ 如果在开始研究治疗之前迫切需要皮质类固醇治疗以控制淋巴瘤症状, 则给予至多100mg/天的泼尼松或等效物, 最多5天, 但所有肿瘤评估都在开始进行皮质类固醇治疗之前完成。

[0766] • 对人源化或鼠类单克隆抗体有严重过敏或过敏性 (allergic or anaphylactic) 反应的病史。

[0767] • 对鼠类产品或奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、泊洛妥珠单抗 vedotin 或维奈托克制剂的任何成分的已知敏感性或过敏性。

[0768] • 活性细菌、病毒、真菌或其他感染。

- [0769] • 需要华法林治疗。
- [0770] • 在首次给药维奈托克之前7天内用以下药剂治疗：
- [0771] ◦强效和中效CYP3A抑制剂诸如氟康唑、酮康唑以及克拉霉素。
- [0772] ◦强效和中效CYP3A诱导剂诸如利福平和卡马西平。
- [0773] • 在首次给药维奈托克之前3天内食用葡萄柚、葡萄柚产品、酸橙(包括包含酸橙的果酱)或杨桃。
- [0774] • 临床上显著的肝病史,包括病毒性肝炎或其他肝炎、当前酗酒或肝硬化。
- [0775] • 筛选时对于乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、总乙型肝炎核心抗体(HBcAb)或丙型肝炎病毒(HCV)抗体呈阳性。
- [0776] • 已知的HIV阳性状态的病史。
- [0777] • 进行性多灶性白质脑病(PML)的病史。
- [0778] • 在第1周期的第1天之前28天内,用活病毒疫苗接种疫苗。
- [0779] • 显著的心血管或肝脏疾病。
- [0780] • 肾或肝功能不全,除非由于潜在疾病。
- [0781] • 血液学功能不足(除非由于潜在淋巴瘤),定义如下：
- [0782] ◦血红蛋白<9g/dL。
- [0783] ◦ANC< $1.5 \times 10^9$ /L。
- [0784] ◦血小板计数< $75 \times 10^9$ /L。
- [0785] • 以下任何异常实验室数值(除非由于潜在淋巴瘤)：
- [0786] ◦使用24小时肌酐清除率或经修正的Cockcroft-Gault方程式(eCCr;使用理想体重[IBM]代替体重): $eCCr = ((140 - \text{年龄}) \cdot \text{IBM}(\text{kg}) \cdot [0.85, \text{女性}]) / (72 \cdot \text{血清肌酐}(\text{mg/dL}))$ ;或者
- [0787] ◦如果血清肌酐以 $\mu\text{mol/L}$ 计: $eCCr = ((140 - \text{年龄}) \cdot \text{IBM}(\text{kg})$
- [0788] •  $[1.23, \text{男性}; 1.04, \text{女性}]) / (\text{血清肌酐}(\mu\text{mol/L}))$ 计算的肌酐清除率为<50mL/min。
- [0789] ◦AST或ALT> $2.5 \times \text{ULN}$ 。
- [0790] ◦血清总胆红素> $1.5 \times \text{ULN}$ (或者,对于患有吉尔伯特综合征的患者,> $3 \times \text{ULN}$ )。
- [0791] ◦在没有治疗性抗凝治疗的情况下,INR或PT> $1.5 \times \text{ULN}$ 。
- [0792] ◦在没有治疗性抗凝的情况下,PTT或aPTT> $1.5 \times \text{ULN}$ 。
- [0793] C. 研究治疗
- [0794] 图2A至2B提供了对于该研究的诱导阶段和诱导阶段后的研究治疗方案的概述。
- [0795] (i) FL剂量递增阶段
- [0796] FL剂量递增阶段的目的是鉴定与固定剂量的奥滨尤妥珠单抗组合作为诱导治疗时,泊洛妥珠单抗vedotin的RP2D以及维奈托克的RP2D。剂量递增阶段仅包括FL患者。RP2D基于最大耐受剂量(MTD)以及泊洛妥珠单抗vedotin和维奈托克的总体资料。
- [0797] 如表1所示,所有进入剂量递增阶段的患者都接受了以21天周期施用的诱导治疗。
- [0798] 表1. 滤泡性淋巴瘤剂量递增阶段的诱导治疗。

	<b>G + Pola + V (21 天周期)</b>
[0799]	<p><b>第 1 周期</b></p> <p>维奈托克 200 mg、400 mg、600 mg 或 800 mg PO，在第 1 至 21 天每天一次。</p> <p>奥滨尤妥珠单抗 1000 mg IV，在第 1、8 和 15 天。</p>
	<p>泊洛妥珠单抗 vedotin 1.4 或 1.8 mg/kg IV，在第 1 天。</p>
[0800]	<p><b>第 2 至第 6 周期</b></p> <p>维奈托克 200 mg、400 mg、600 mg 或 800 mg PO，在第 1 至 21 天每天一次。</p> <p>奥滨尤妥珠单抗 1000 mg IV，在第 1 天。</p> <p>泊洛妥珠单抗 vedotin 1.4 或 1.8 mg/kg IV，在第 1 天。</p>
	<p>G = 奥滨尤妥珠单抗；IV = 静脉内；PO = 经口；Pola = 泊洛妥珠单抗 vedotin；V = 维奈托克。</p> <p>注：当在同一天给予研究治疗时，按以下顺序依次施用：维奈托克、奥滨尤妥珠单抗以及泊洛妥珠单抗 vedotin。</p>

[0801] 诱导治疗完成之后，患者继续每天接受维奈托克治疗（在第 1 个月期间），直到在 EOI 时评估缓解为止。在 EOI 时达到 CR、PR 或稳定疾病的患者接受使用奥滨尤妥珠单抗以及维奈托克进行的维持治疗。在维持治疗期间，以 200mg、400mg、600mg 或 800mg 的剂量每天一次 PO 施用维奈托克，持续 8 个月（第 1 至 8 个月），从第 2 个月开始，在每隔一个月（亦即，每 2 个月）（例如，第 2、4、6、8 个月等）的第 1 天，以约 1000mg 的剂量 IV 施用奥滨尤妥珠单抗，持续 24 个月。继续进行维持治疗最多 24 个月，直至疾病进展或无法接受的毒性。当在同一天给予研究治疗时，维奈托克在奥滨尤妥珠单抗之前施用。一个月定义为 28 天。

[0802] 如图 3A 所示，泊洛妥珠单抗 vedotin 以及维奈托克两者都以 3+3 设计递增，每个队列的每个臂中纳入  $\geq 3$  位患者。在剂量递增阶段期间，奥滨尤妥珠单抗的剂量保持固定在 1000mg。队列 1a 中的起始剂量对于泊洛妥珠单抗 vedotin 为 1.4mg/kg，对于维奈托克为 200mg。对于泊洛妥珠单抗 vedotin，有 2 种可能的剂量水平：1.4mg/kg 或 1.8mg/kg。对于维奈托克，有 4 种剂量水平：200mg、400mg、600mg 或 800mg。用于每个队列的剂量汇总于表 2 中。

[0803] 表 2. 滤泡性淋巴瘤剂量递增队列。

[0804]	队列	奥比努珠单抗	泊洛妥珠单抗 Vedotin	维奈托克
	1a	1000mg	1.4mg/kg	200mg
	1	1000mg	1.4mg/kg	400mg
	2	1000mg	1.8mg/kg	400mg
	3	1000mg	1.4mg/kg	600mg
	4	1000mg	1.8mg/kg	600mg
	5	1000mg	1.4mg/kg	800mg
	6	1000mg	1.8mg/kg	800mg

[0805] 基于第 1 周期的剂量限制性毒性 (DLT) 评估观察期。如果前三名可评估的患者都没有经历 DLT，则打开下一个剂量队列。如果在一例患者中观察到 DLT，则以该剂量水平纳入其他患者，直到  $\geq 6$  例可评估的患者已完成 DLT 观察窗或发生第二次 DLT。如果没有报告其他 DLT，则可以评估下一剂量。MTD 定义为在六例或更多例患者队列中少于三分之一的患者中产生 DLT 的最高剂量。如果达到 MTD，则这将为 RP2D。如果在任何队列中都没有超过 MTD，则可

以确认所施用的最高剂量组合为RP2D,在六例或更多例患者中验证。

[0806] (ii) FL扩展阶段

[0807] 扩展阶段被设计为进一步评估当与固定剂量的奥滨尤妥珠单抗组合用于FL患者时,泊洛妥珠单抗vedotin以及维奈托克在各自的RP2D时的安全性和功效。

[0808] 如表3所示,所有进入扩展阶段的患者都接受了以21天周期施用的诱导治疗。

[0809] 表3.滤泡性淋巴瘤扩展阶段的诱导治疗。

	<b>G + Pola + V (21 天周期)</b>
[0810] <b>第 1 周期</b>	维奈托克 RP2D (mg) PO, 在第 1 至 21 天每天一次 奥滨尤妥珠单抗 1000 mg IV, 在第 1、8 和 15 天。 泊洛妥珠单抗 vedotin RP2D (mg/kg) IV, 在第 1 天。
<b>第 2 至第 6 周期</b>	维奈托克 RP2D (mg) PO, 在第 1 至 21 天每天一次 奥滨尤妥珠单抗 1000 mg IV, 在第 1 天。 泊洛妥珠单抗 vedotin RP2D (mg/kg) IV, 在第 1 天。
G = 奥滨尤妥珠单抗; IV = 静脉内; PO = 经口; Pola = 泊洛妥珠单抗 vedotin; V = 维奈托克。 注: 当在同一天给予研究治疗时, 将它们按以下顺序依次施用: 维奈托克、奥滨尤妥珠单抗以及泊洛妥珠单抗 vedotin。	

[0811] 诱导治疗完成之后,患者继续每天接受维奈托克治疗(在第1个月期间),直到在EOI时评估缓解为止。在EOI时达成CR、PR或稳定疾病的FL患者接受使用奥滨尤妥珠单抗以及维奈托克进行的诱导后治疗(称为维持)。继续进行诱导后治疗,直至疾病进展或无法接受的毒性,进行长达24个月的维持治疗。在维持阶段期间,以RP2D(mg)的剂量每天一次PO施用维奈托克,持续8个月(第1至8个月),从第2个月开始,在每隔一个月(即,每2个月)(例如,第2、4、6、8个月等)的第1天,以1000mg的剂量IV施用奥滨尤妥珠单抗,持续24个月。当在同一天给予研究治疗时,按以下顺序依次施用:维奈托克、奥滨尤妥珠单抗。一个月定义为28天。

[0812] (iii) DLBCL剂量递增阶段

[0813] DLBCL剂量递增阶段的目的是鉴定当与1.8mg/kg的泊洛妥珠单抗以及375mg/m<sup>2</sup>的利妥昔单抗组合作为诱导治疗时,维奈托克在R/R DLBCL患者中的RP2D。

[0814] 进入DLBCL剂量递增阶段的患者接受以21天周期施用诱导治疗,最多施用六个周期。在第1至6周期中,在第1至21天每天一次以400mg、600mg或800mg的剂量PO施用维奈托克;在第1天以375mg/m<sup>2</sup>的剂量IV施用利妥昔单抗;并且在第1天以1.8mg/kg的剂量IV施用泊洛妥珠单抗vedotin。当在同一天给予研究治疗时,按以下顺序依次施用:维奈托克、利妥昔单抗以及泊洛妥珠单抗vedotin。

[0815] 在诱导治疗完成之后,患者继续每天接受维奈托克治疗(在第1个月期间),直到在EOI时评估缓解为止。在EOI时达到CR或PR的患者接受使用利妥昔单抗以及维奈托克进行的巩固治疗。继续进行巩固治疗长达8个月,直至疾病进展或无法接受的毒性。当在同一天给予研究治疗时,维奈托克在利妥昔单抗之前施用。在巩固治疗期间,以400mg、600mg或800mg的剂量每天一次PO施用维奈托克,持续8个月(第1至8个月),从第2个月开始,在每隔一个月(即,每2个月)(即,第2、4、6及8个月)的第1天,以375mg/m<sup>2</sup>的剂量IV施用利妥昔单抗,持续8

个月。按以下顺序依次施用治疗：维奈托克，然后是利妥昔单抗。

[0816] 使用标准的3+3剂量递增方案。利妥昔单抗以及泊洛妥珠单抗的剂量水平在剂量递增阶段期间保持固定，并且仅将维奈托克剂量递增。泊洛妥珠单抗的剂量为1.8mg/kg。图3B中显示了剂量递增计划。

[0817] 表4中显示了每个队列的研究治疗剂量。如果队列A剂量被认为是安全且可耐受的，则随着队列B的加入而继续递增。如果队列B的剂量被认为是安全且可耐受的，则随着队列C的加入而继续递增。

[0818] 表4. DLBCL剂量递增队列。

队列	利妥昔单抗	泊洛妥珠单抗 vedotin	维奈托克
[0819] A	375 mg/m <sup>2</sup>	1.8 mg/kg	400 mg
B	375 mg/m <sup>2</sup>	1.8 mg/kg	600 mg
C	375 mg/m <sup>2</sup>	1.8 mg/kg	800 mg

[0820] 剂量递增发生如下：每个队列初始最少要纳入3位患者。每个队列中的前3位患者依次入组，并至少间隔48小时给药。如果前3位DLT可评估的患者都没有经历DLT，则该队列中的剂量被认为是安全且可耐受的，并且会继续递增。如果前3位DLT可评估的患者中有1位经历了DLT，则该队列将扩展到6位患者。如果前6位DLT可评估的患者中没有进一步的DLT，则该队列中的剂量被认为是安全且可耐受的，并且会继续递增。如果在≥33%的患者中观察到DLT（例如，最多6位DLT可评估的患者中有2例或更多），则认为发生这种情况的剂量组合是无法忍受的，并且R+Pola+V治疗组合中的维奈托克超过了MTD。如果在任何队列中都超过了MTD，则将<33%的患者（例如，6位DLT可评估的患者中有2例）经历DLT的最高剂量组合宣布为组合MTD（即，R+Pola+V治疗组合中的维奈托克MTD）。如果在任何剂量水平下都没有超过MTD，则将本研究中施用的最高剂量组合宣布为R+Pola+V治疗组合中的泊洛妥珠单抗vedotin以及维奈托克的最大施用剂量。如果在任何队列中都超过了MTD，则会发生维奈托克剂量及/或泊洛妥珠单抗vedotin剂量的降阶梯及/或治疗方案的调整（例如，在第1至10天的维奈托克治疗）。在没有DLT的情况下，将另外的患者纳入特定队列，以获取研究扩展期适当剂量水平的其他安全性数据。

[0821] (iv) DLBCL扩展阶段

[0822] 扩展阶段被设计为进一步评估当与固定剂量的利妥昔单抗以及泊洛妥珠单抗vedotin组合时，维奈托克在DLBCL患者中的安全性和功效。

[0823] 纳入扩展阶段的全部患者都按以下的21天周期接受诱导治疗：在第1至6周期的第1至21天，每天一次以RP2D (mg) 的剂量PO施用维奈托克；在第1至6周期的第1天，以375mg/m<sup>2</sup>的剂量IV施用利妥昔单抗；在第1至6个周期的第1天，以1.8mg/kg的剂量IV施用泊洛妥珠单抗vedotin。当在同一天给予研究治疗时，按以下顺序依次施用：维奈托克、利妥昔单抗以及泊洛妥珠单抗vedotin。

[0824] 在诱导治疗完成之后，患者继续每天接受维奈托克治疗（在第1个月期间），直到在EOI时评估缓解为止。在EOI时达到CR或PR的DLBCL患者接受使用利妥昔单抗以及维奈托克进行的诱导后治疗（称为巩固）。如下所述，施用巩固治疗达8个月：以RP2D (mg) 的剂量每天一次PO施用维奈托克，持续8个月（第1至8个月），从第2个月开始，在每隔一个月（即，每2个

月) (即,第2、4、6及8个月)的第1天,以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量IV施用利妥昔单抗,持续8个月。继续进行诱导后治疗,直至疾病进展或无法接受的毒性,进行长达8个月的巩固治疗。当在同一天给予研究治疗时,维奈托克在利妥昔单抗之前施用。

[0825] (v) 治疗后和随访

[0826] 在治疗后的随访期间,每3个月对除疾病进展以外的原因完成治疗或中止治疗的患者进行评价,评价持续到疾病进展、开始新的抗淋巴瘤治疗或研究结束为止,以先发生者为准。每3个月评估经历疾病进展的患者的生存状态以及开始新的抗淋巴瘤治疗,直至研究结束为止。

[0827] (vi) 研究药物

[0828] 奥滨尤妥珠单抗作为单剂量无菌液体制剂供应,装在50mL玻璃小瓶中,该玻璃小瓶包含1000mg奥滨尤妥珠单抗。

[0829] 奥滨尤妥珠单抗通过专用线作为IV输注施用。奥滨尤妥珠单抗输注如图4A至4B所示施用。对于具有巨大淋巴结肿大的患者,可以在更长的时间内缓慢地给予输注,或者可以分剂量并在1天以上的时间内给予。不允许对奥滨尤妥珠单抗进行剂量调整。需要使用皮质类固醇、抗组胺药和镇痛/退热药进行术前用药,以减少与输注相关反应(IRR)的发生率和严重性。

[0830] 利妥昔单抗以10-mL (100-mg) 以50-mL (500-mg) 单剂量医药级玻璃小瓶包装,浓度为 $10\text{mg}/\text{mL}$ 的蛋白质。抗体被配制为在含有聚山梨醇酯80以及柠檬酸钠的氯化钠溶液(pH 6.5)中作为IV注射用无菌产品的形式。筛选时测定体表面积(BSA),并用于计算整个研究期间利妥昔单抗的剂量,除非患者体重在筛选中增加或减少 $>10\%$ ,在这种情况下,将重新计算BSA并用于后续给药。对于肥胖患者(定义为体重指数 $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ ),没有BSA上限,建议使用实际体重而非经调解的体重。肥胖患者的经验性剂量调整可根据机构指南进行。如果患者IRR(高肿瘤负荷或高外周淋巴细胞计数)风险高,则可以在2天内分次输注利妥昔单抗。对于在利妥昔单抗输注期间发生不良事件的患者,如果需要,可以在次日继续施用利妥昔单抗。如果利妥昔单抗的剂量分为2天施用,则两次输注都在包含术前用药和首次输注速率下进行。如果患者耐受研究治疗的第一个周期而没有明显的输注反应,则可以快速输注(在60至90分钟内)施用利妥昔单抗。利妥昔单抗通过专用线作为缓慢静脉输注施用。不允许对利妥昔单抗进行剂量调整。需要使用皮质类固醇、镇痛/退热药和抗组胺药进行术前用药,以减少IRR的发生率和严重性。

[0831] 利妥昔单抗的首次输注(第1周期的第1天)以 $50\text{mg}/\text{hr}$ 的初始速率开始。如果没有输注相关的反应或超敏反应发生,则输液速度每30分钟以 $50\text{mg}/\text{hr}$ 的增量增加,最高为 $400\text{mg}/\text{hr}$ 。如果发生反应,则停止或减慢输注速度,并进行药物治疗和支持性护理。如果反应已解决,则以降低50%的速率重新开始输注(即,发生反应时使用的速率的50%)。

[0832] 后续的利妥昔单抗输注如下进行:如果患者在先前输注过程中经历了与输注有关的反应或超敏反应,则使用完整的术前用药,包括 $100\text{mg}$ 泼尼松/泼尼龙或 $80\text{mg}$ 甲泼尼龙或等效物(直到没有进一步的IRR发生);输注的初始速率为 $50\text{mg}/\text{hr}$ ;并遵循关于首次输注的说明。如果患者对在先输注耐受性良好(定义为在 $\geq 100\text{mg}/\text{h}$ 的最终输注速率期间不存在2级反应),则以 $100\text{mg}/\text{h}$ 的速率开始输注。如果没有发生反应,则输注速度每30分钟以 $100\text{mg}/\text{hr}$ 的增量增加,最高为 $400\text{mg}/\text{hr}$ 。如果发生反应,则停止并减慢输注速度,并进行药物治疗

和支持性护理。如果反应已解决，则以降低50%的速率重新开始输注（即，发生反应时使用的速率的50%）。

[0833] 泊洛妥珠单抗vedotin在一次性小瓶中以无菌、白色至灰白色、不含防腐剂的冻干物形式提供。使用在筛选（第-28天至第-1天）期间获得的患者体重来确定全部治疗周期的剂量。如果在给定治疗周期的第1天之前96个小时内患者的体重相对于筛选过程中获得的体重变化>10%，则使用新的体重来计算剂量。触发剂量调整的体重为未来剂量调整的新的参考体重。用无菌注射用水（SWFI）复溶并稀释到装有等渗氯化钠溶液（0.9%NaCl）的静脉输液袋中之后，使用专用的标准施用套件（含0.2 $\mu$ m或0.22 $\mu$ m线内过滤器）以通过患者特异性剂量确定的泊洛妥珠单抗vedotin最终浓度通过IV输注施用。初始剂量施用于在90（ $\pm$ 10）分钟内水分补充良好的患者。在施用泊洛妥珠单抗之前，可以向个体患者施用术前用药（例如，500mg至1000mg的口服乙酰胺苯酚或扑热息痛以及50mg至100mg苯海拉明）。由主治医师酌情决定是否允许施用皮质类固醇。如果在没有术前用药的情况下在首次输注时观察到IRR，则在后续剂量之前先进行术前用药。对于经历输注相关症状的患者，可减慢或中断泊洛妥珠单抗vedotin的输注。在初始剂量后，观察患者在90分钟内是否出现发热、发冷、寒颤、低血压、恶心或其他输液相关症状。如果在先输注耐受性良好，则在30（ $\pm$ 10）分钟内施用后续剂量的泊洛妥珠单抗vedotin，然后在输注后采用30分钟的观察期。除神经毒性外，对于任何毒性，都不减低泊洛妥珠单抗vedotin的剂量。

[0834] 维奈托克以100mg强度的口服薄膜衣片形式提供在高密度聚乙烯塑料瓶中。维奈托克的剂量可以根据表5所示的剂量减低步骤基于起始剂量而减低。

[0835] 表5. 维奈托克剂量减低步骤。

<b>诱导期间的维奈托克剂量减低步骤</b>				
	<b>剂量减低</b>			
<b>起始剂量</b>	<b>步骤 1</b>	<b>步骤 2</b>		
<b>诱导期间的维奈托克剂量减低步骤</b>				
800 mg	600 mg	400 mg		
600 mg	400 mg	200 mg		
400 mg	200 mg	100 mg		
200 mg	100 mg	无		
<b>维持期间的维奈托克剂量减低步骤</b>				
	<b>剂量减低</b>			
<b>起始剂量</b>	<b>步骤 1</b>	<b>步骤 2</b>	<b>步骤 3</b>	<b>步骤 4</b>
800 mg	600 mg	400 mg	200 mg	100 mg
600 mg	400 mg	200 mg	100 mg	无
400 mg	200 mg	100 mg	无	无
200 mg	100 mg	无	无	无

[0837] 接受维奈托克的全部患者在启动G+Pola+V以及R+Pola+V组合治疗中维奈托克之前，都接受了针对肿瘤溶解综合征（TLS）的预防措施。具有高度TLS风险或肾功能受损的接受维奈托克的患者在第1周期的第一天住院。患者每天一次口服施用维奈托克片剂。早餐或一天中的第一餐结束后大约30分钟内，每天口服一次维奈托克，每次给药以约240mL的水送

服。建议一餐中包含大约30%的总脂肪热量,以确保充分吸收维奈托克。

[0838] (vii) 术前用药

[0839] 术前用药如表6中所示的施用。

[0840] 表6. 术前用药

时间点	需要术前用药的患者	术前用药	施用
第 1 周期的第 1 天	所有患者	口服皮质类固醇 <sup>a</sup>	在奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗输注之前 ≥ 1 小时的时间点完成。
	所有患者	抗组胺药 <sup>b</sup> 口服镇痛药/退热药 <sup>c</sup>	在奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗输注之前 ≥ 30 分钟的时间点施用。
	所有患者	别嘌醇或合适的替代物, 诸如拉布立酶, 以及足够的水分补充作用	在维奈托克之前施用。
[0841] 第 1 周期第 8 和 15 天: 第 2 周期和以后, 第 1 天	在上一次输注期间没有 IRR 的患者	口服镇痛药/退热药 <sup>c</sup>	在奥滨尤妥珠单抗输注之前 ≥ 30 分钟的时间点施用。对于接受利妥昔单抗的患者, 可以省略术前用药。
	在上一次输注间具有 1 级或 2 级 IRR 的患者	抗组胺药 <sup>b</sup> 口服镇痛药/退热药 <sup>c</sup>	在奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗输注之前 ≥ 30 分钟的时间点施用。
	在先前输注期间出现 3 级 IRR、喘息、荨麻疹或其他过敏反应症状的患者	口服皮质类固醇 <sup>a</sup>	在奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗输注之前 ≥ 1 小时的时间点完成。
		抗组胺药 <sup>b</sup> 口服镇痛药/退热药 <sup>c</sup>	在奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗输注之前 ≥ 30 分钟的时间点施用。
	巨块病变患者患者仍然处于肿瘤溶解综合征的风险下	别嘌醇或合适的替代物, 诸如拉布立酶, 以及足够的水分补充作用	在奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗输注之前施用。
IRR = 输注相关反应。 <sup>a</sup> 用 100 mg 泼尼松或泼尼龙, 20 mg 地塞米松或 80 mg 甲泼尼龙治疗。不应使用氢化可的松, 因为它不能有效降低 IRR 率。 <sup>b</sup> 例如, 50 mg 苯海拉明。			

[0842] <sup>c</sup> 例如, 1000 mg 乙酰胺苯酚/扑热息痛。

[0843] (viii) 伴随疗法

[0844] 使用口服避孕药、激素替代疗法或其他维持疗法的患者可以继续使用。在第1周期的第1天之前,将先前的维生素K拮抗剂疗法替换为低分子量肝素(LMWH)。允许施用造血生长因子。根据美国临床肿瘤学会(ASCO)、EORTC以及欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南(Smith等人2006),G-CSF可以在疗法的每个周期中作为中性粒细胞减少症的主要预防措施而施用,或在3至4级中性粒细胞减少症中施用。允许使用抗生素进行预防性治疗,例如针对病毒、真菌、细菌或肺孢子菌感染。在开始研究治疗以控制淋巴瘤相关症状之前,允许短暂( $\leq 5$ 天)的类固醇疗程(每天最多100mg泼尼松或等效物)。

[0845] (ix) 交叉毒性

[0846] 这项临床试验预计到了来自奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗、泊洛妥珠单抗vedotin以及维奈托克的组合施用的交叉毒性,并且在整个研究过程中密切监测并管理。

[0847] 在R/R FL或DLBCL患者中,利妥昔单抗安全地与泊洛妥珠单抗vedotin联合施用。3级或4级中性粒细胞减少症(21%)似乎是与此组合相关的最重要的血液学不良事件。

[0848] 当作为单一疗法给予以治疗R/R NHL患者时,奥滨尤妥珠单抗与3至4级中性粒细胞减少症的5%发生率相关联。因为使用奥滨尤妥珠单抗的中性粒细胞减少症发生率高于利妥昔单抗单一疗法,因此存在增加中性粒细胞减少症发生率的风险。

[0849] 维奈托克也已与血液学不良事件(包括中性粒细胞减少症)相关联。因此,预计奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗、泊洛妥珠单抗vedotin以及维奈托克的组合具有交叉的血液学毒性,并受到密切监测。

[0850] 已鉴定用奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗或维奈托克进行治疗存在TLS风险,并且使用泊洛妥珠单抗vedotin治疗存在理论风险,因为这些药剂可导致大量肿瘤细胞的快速崩解。因此,不能排除关于TLS的交叉毒性。

[0851] III. 研究评估

[0852] A. 患者特征

[0853] 病史包括具有临床意义的疾病、手术、生殖状况、吸烟史以及酗酒和吸毒。此外,记录患者在筛选阶段之前7天内使用的所有药物(例如处方药、非处方药、草药或顺势疗法药物、营养补充品)。人口统计数据包括年龄、性别和自我报告的种族/民族。筛选时记录以下与疾病史、诊断和预后指标相关的临床参数:初诊日期;ECOG体能状态;B症状(不明原因发烧 $>38^{\circ}\text{C}$ 、盗汗、6个月内原因不明的体重减轻超过体重的10%);Ann Arbor分级;适用于FL、滤泡性淋巴瘤国际预后指数(FIPI)和FIPI2的患者;用于DLBCL、IPI患者;抗淋巴瘤的先前治疗方法以及对于先前治疗的缓解,相对于先前治疗开始日期的疾病进展日期以及先前治疗的最后剂量日期。进行完整的体格检查并评估生命体征。进行心电图。进行多门采集扫描/超声心动图。

[0854] B. 肿瘤缓解评估

[0855] 在筛选时记录所有可评估或可测量的疾病,并在随后的每次肿瘤评估中重新评估。IRC和研究人员使用Lugano 2014标准根据身体检查以及PET及CT扫描评估缓解,并考虑筛选中具有骨髓受累患者的骨髓检查结果。

[0856] 在这项研究中,针对基于PET-CT的CR的Lugano 2014标准略作修订,要求在筛选时具有骨髓受累患者的骨髓形态学检查正常。如果不能通过形态学检查确定,则免疫组织化学应为阴性。此外,基于PET-CT的PR的指定除了要满足基于PR的PET-CT的缓解标准外,

还需要满足针对CR或PR的基于CT的缓解标准。表7提供了经修订的Lugano 2014标准 (Cheson等人,2014)。

[0857] 表7. 针对恶性淋巴瘤的经修订的Lugano缓解标准

针对缓解评估的修订后的标准		
应答和部位	基于 PET-CT 的应答	基于 CT 的应答
完全	完全代谢应答	完全放射应答 (以下所有)
[0858] 淋巴结和结外部位	评分 1、2 或 3 <sup>a</sup> , 在 5PS <sup>b</sup> 上有或没有残留质量。 已经认识到, 在具有高生理摄取或脾或骨髓内激活 (例如, 使用化疗或骨髓集落刺激因子) 的 Waldeyer 环或结外部位, 摄取可能大于正	靶淋巴结/淋巴结质量必须在 LDi 中回归到 $\leq 1.5$ cm  无淋巴外疾病部位

<p>非测量病灶</p> <p>器官增大</p> <p>新病灶</p> <p>骨髓</p>	<p>常纵隔及/或肝脏。在这种情况下，如果初始受累部位的摄取不大于周围正常组织，即使该组织具有高生理摄取，也可以推断出完全代谢应答。</p> <p>不适用</p> <p>不适用</p> <p>无</p> <p>骨髓中无 FDG-亲合疾病的证据</p>	<p>不存在</p> <p>消退到正常</p> <p>无</p> <p>形态学正常；如果不确定，IHC 阴性</p>
<p>部分</p> <p>淋巴结和结外部位</p> <p>[0859]</p> <p>非测量病灶</p> <p>器官增大</p> <p>新病灶</p> <p>骨髓</p>	<p>部分代谢应答</p> <p>评分 4 或 5<sup>b</sup>，与基线相比摄取减少，和任何大小的残留质量。</p> <p>在中期，这些发现表明对疾病有应答</p> <p>在治疗结束时，这些发现表明残留病。</p> <p>不适用</p> <p>不适用</p> <p>无</p> <p>残余摄取高于正常骨髓中的摄取，但与基线相比有所降</p>	<p>部分缓解（以下所有）</p> <p>多达 6 个靶标可测量淋巴结和结外部位的 SPD 降低 <math>\geq 50\%</math>。</p> <p>当病灶太小而无法在 CT 上测量时，指定 5 mm <math>\times</math> 5 mm 作为默认值。</p> <p>当不再可见时，0 <math>\times</math> 0 mm 对于 5 mm <math>\times</math> 5 mm 但小于正常值的淋巴结点，使用实际测量进行计算。</p> <p>不存在/正常，消退，但没有增加</p> <p>脾脏的长度必须比正常情况消退 <math>&gt; 50\%</math>。</p> <p>无</p>

[0860]

	低（允许与化疗引起的反应性变化相容的弥散摄取）。如果在淋巴结应答的背景下骨髓中存在持续的局灶性变化，则应考虑使用 MRI 或活检或间隔扫描进行进一步评估。	不适用
无应答或稳定疾病	无代谢应答	稳定疾病
靶淋巴结/淋巴结质量，结外病灶	评分为 4 或 5 <sup>b</sup> ，FDG 摄取在治疗中期或结束时，相对于基线无明显变化。	与基线相比，最多 6 个主要的、可测量的淋巴结和结外部位的 SPD 减少 < 50%；不符合进展性疾病的标准
非测量病灶	不适用	没有与进展一致的增加
器官增大	不适用	没有与进展一致的增加
新病灶	无	无
骨髓	从基线无变化	不适用
进展性疾病	进展性代谢疾病	进展性疾病至少需要以下 1 项
单个靶淋巴结/淋巴结质量	评分 4 或 5 <sup>b</sup> ，摄取强度从基线增加及/或	PPD 进展：
结外病灶	新的 FDG -avid 病灶，与治疗中期或结束时评估的淋巴瘤一致	单个淋巴结/病灶必须具有以下异常：LDi > 1.5 cm 以及 从 PPD 最低点增加 $\geq 50\%$ 以及 对于 $\leq 2$ cm 的病灶，LDi 或 SDi 从最低点增加 0.5 cm 对于 > 2 cm 的病灶，增加 1.0 cm。



非测量病灶：任何未选择测量的疾病；显性疾病和真正可评估的疾病应视为未测量。

这些部位包括未被选为显性或可测量的或不符合可测量要求但仍被视为异常的任何淋巴结、淋巴结质量和结外部位，以及真正可评估的疾病，即难以测量追踪的任何疑似疾病的部位，包括胸腔积液、腹水、骨病灶、软脑膜病、腹部肿块及其他影像学无法证实和追踪的病灶。在 Waldeyer 环或结外部位（例如，胃肠道、肝脏、骨髓），FDG 摄取可能大于纵隔，具有完全代谢应答，但不应高于周围的正常生理摄取（例如，化疗或骨髓生长因子导致骨髓激活）。

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

[0862]

[0863] C. 放射学评估

[0864] PET扫描包括颅底到大腿中部区域。在临床上适当时进行全身PET扫描。口服和IV造影CT包括胸部、腹部和骨盆扫描。如果临床上有指示(即,体检时发现疾病的证据),则包括颈部CT扫描;如果基线时有疾病涉及,则在整个研究过程中重复进行CT扫描。如果医学上禁止使用造影剂(例如,造影剂过敏症或肾功能不全的患者),则需对胸部、腹部和骨盆进行MRI扫描(如果临床上有指示,则需进行颈部扫描),并对胸部进行非造影CT扫描。如果无法获得MRI扫描,则允许进行无造影的CT扫描,只要这允许在研究治疗期间对靶向病灶进行一致且精确的测量即可。所有缓解评估都使用相同的放射学评估方式,以确保在不同时间点(包括计划外评估)的一致性。当怀疑疾病进展或复发时,将进行完整的肿瘤评估,包括放射学评估。

[0865] D. 骨髓评估

[0866] 出于分期的目的,所有患者都需在筛选时进行骨髓检查,并应在第1周期的第1天之前约3个月内进行检查。如果筛选时存在骨髓浸润,则对所有可能已达到CR的患者,在E0I缓解评估中都要求进行骨髓活检。在具有PR且持续骨髓受累的患者中,可能需要进行后续的骨髓检查以在后来的时间点确认CR。

[0867] E. 生物标志物评估

[0868] 探索性生物标志物,但不仅限于表8中列述的生物标志物。

[0869] 表8. 生物标志物

[0870]

样品类型	定时	拟定的非遗传生物标志物
------	----	-------------

	存档或新的预处理, 以及肿瘤组织的进展	研究之前 (存档) 或基线 (新鲜); 在疾病进展时	仅针对 DLBCL 患者: DLBCL 源细胞亚型 (ABC 与 GCB)、 <i>BCL2</i> 、 <i>MYC</i> 。 对于 DLBCL 患者和 FL 患者两者: 标靶表达 <i>BCL2</i> 和 <i>CD79b</i> 。 淋巴瘤相关的遗传变化 (DNA) 以及与缓解或潜在抗性相关联的基因表现 (mRNA) 或蛋白质表现 (IHC)。 MRD 中的淋巴瘤指数克隆。
[0871]	从全血中分离出的外周血单核细胞和血浆	基线, 治疗期间的后续时间点	循环淋巴瘤细胞及/或无细胞循环肿瘤 DNA (最小残留疾病的侦检)。
	全血	治疗期间和之后的基线以及后续时间点	淋巴球免疫表型, 包括 B 细胞计数 (CD19)、T 细胞计数 (CD3、CD4 和 CD8) 以及 NK 细胞计数 (CD16 和 CD56)。
ABC = 经活化的 B 细胞样; DLBCL = 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; FL = 滤泡性淋巴瘤; GCB = 生发中心 B 细胞样; IHC = 免疫组织化学; MRD = 最小残留疾病; mRNA = 信使 RNA; NK = 自然杀手。			

[0872] 进行对于与肿瘤生物学有关的生物标志物以及研究治疗作动机制的探索性分析。对于IRC和研究人员评估的结果,分析评估每种组织学亚型的候选生物标志物的预后及/或预测值。具体而言,探索候选生物标志物与PET-CT定义的CR率和OR率之间的关联,以及潜在的其他功效和安全性度量,以评估潜在的预后或预测值。

[0873] F. 安全性评估

[0874] 根据针对NCI CTCAE (v4.0) 不良事件严重性级别量表评估不良事件。特别关注的不良事件包括潜在的药物诱导的肝损伤病例,包括ALT或AST升高结合胆红素升高或临床黄疸(如海氏规律 (Hy's Law) 所定义);任何级别的肿瘤溶解综合征;4级血小板减少症;级别 ≥3 的感染;以及第二恶性肿瘤。对其执行其他分析的选定不良事件包括血小板减少症、乙型肝炎再活化、心脏事件、肿瘤溶解综合征、输注相关反应、所有感染、PML、中性粒细胞减少症、周围神经病变以及胃肠道穿孔。紧急治疗时ALT或AST>3×基线值结合总胆红素>2×ULN (其中 ≥35% 为直接胆红素) 结合或紧急治疗时ALT或AST>3×基线值结合临床黄疸的任何发现,被认为是不良事件。

[0875] 在这项研究中,剂量限制性毒性 (DLT) 定义为在治疗的第一个周期内发生的以下事件中的任一者,并且研究者认为该事件与研究治疗有关而非归因于疾病进展或其他明确鉴定的事件原因:

- [0876] • 导致在下一个治疗周期开始延迟超过14天的任何级别的任何不良事件。
- [0877] • 任何3级或4级非血液学不良事件,但以下情况除外:
  - [0878] ○ 3级或4级输注相关反应 (IRR)。
  - [0879] ○ 在72小时内响应治疗而产生的3级腹泻。
  - [0880] ○ 在没有术前用药的情况下发生3级恶心或呕吐,并且在72小时内对适当的治疗有

反应。

[0881] ○3级疲劳,可在7天内降至级别 $\leq 2$ 。

[0882] ○没有临床肿瘤溶解综合征表现的3级实验室肿瘤溶解综合征(即,肌酐 $\geq 1.5 \times$ 正常上限[ULN]及/或肾功能不全、心律不齐、癫痫发作或猝死),在7天内消失。

[0883] ○无症状且研究人员认为在临床上无明显意义的3级实验室异常。

[0884] ○满足以下标准的ALT或AST达到3级升高:

[0885] ■ALT或AST水平不大于 $8 \times$ ULN。

[0886] ■ALT或AST升高可在7天之内降至级别 $< 2$  ( $< 5 \times$ ULN)。

[0887] ■总胆红素和直接胆红素以及肝合成功能的其他实验室参数(例如,凝血酶原时间)正常。

[0888] ■没有肝损伤的临床体征或症状。

[0889] • 肝转氨酶 $> 3 \times$ 基线的任何增加以及直接胆红素 $> 2 \times$ ULN的增加,但没有胆汁淤积或黄疸或肝功能不全的任何发现,并且在不存在其他影响因素(例如,转移性疾病恶化或伴随暴露于已知的肝毒性药剂或已知的传染病因学证据),提示潜在的药物性肝损伤(根据海氏规律)。

[0890] • 在因肝转移而在基线时出现1级ALT或AST升高的患者中,只有也作为 $\geq 3$ 基线的3级升高持续 $> 7$ 天才将被视为DLT。

[0891] • 符合以下标准中的任一者的血液学不良事件:

[0892] ○在持续发烧 $> 38^\circ\text{C}$ (持续 $> 5$ 天)或有记录的感染的情况下发生3级或4级中性粒细胞减少症。

[0893] ○4级中性粒细胞减少症持续 $> 7$ 天。

[0894] ○导致严重出血的3级或4级血小板减少症。

[0895] ○4级血小板减少症持续 $> 7$ 天。

[0896] 在第一周期发生的其他与临床治疗相关且与研究治疗相关的毒性也可以视为DLT。

[0897] G. 统计学分析

[0898] 剂量递增阶段的数据按队列(分配的剂量水平)汇总。扩展阶段的数据按组织学亚型(即,FL或DLBCL)进行汇总。

[0899] 使用描述性统计数据(均值、标准偏差、中位数和范围)汇总每种研究治疗的剂量数、治疗周期、接受的平均剂量以及相对剂量强度。

[0900] 主要安全性和功效群体包括接受至少一种剂量的组合中任何成分的患者。

[0901] 意向治疗群体包括所有参与研究的患者。

[0902] 人口统计和基线特征,例如年龄、性别、种族和恶性肿瘤持续时间,使用连续变量的描述性统计量(均值、标准偏差、中位数和范围)以及分类变量的发生频率和百分比进行汇总。

[0903] 安全性分析包括所有接受治疗的患者(即,接受任何量的研究治疗的患者)。剂量递增阶段的患者按队列和组织学类型进行汇总,扩展阶段患者按组织学类型(FL或DLBCL)进行汇总。通过对不良事件和相对于基线实验室测试结果的变化、ECG发现的位移表以及生命体征的汇总来评估安全性。通过映像的术语、适当的索引典水平以及NCI CTCAE v4.0级

别,汇总了首次研究治疗时或之后发生的所有不良事件。汇总了所有严重不良事件、特殊关注的不良事件以及选定的不良事件。汇总了治疗期间和治疗后随访期间报告的死亡人数。按时间分析相关的实验室结果,并确定3和4级值。

#### [0904] H. 功效评估

[0905] 主要和次要功效分析包括扩展阶段入组患者的主要功效群体和意向治疗群体,并根据组织学亚型对患者进行分组,并按治疗组执行。此外,合并剂量递增期以RP2D接受泊洛妥珠单抗vedotin以及维奈托克治疗的FL患者和DLBCL患者,通过组织学分析与在扩展阶段以相同剂量水平治疗的患者进行组织学分析。使用Lugano 2014标准基于PET-CT扫描或仅CT扫描测定缓解。

[0906] 主要功效终点为IRC根据Lugano 2014基于PET-CT确定的在EOI时达到CR的患者比例。给出了点估计值以及相应的90%Clopper-Pearson精确CI。未进行基线后肿瘤评估的患者被视为无反应。

[0907] 次要功效分析包括评估达到以下每个终点的患者比例:

[0908] • 由研究人员基于PET-CT扫描确定的EOI时的CR。

[0909] • 由IRC和研究人员基于单独CT扫描确定的EOI时的CR。

[0910] • 由IRC和研究人员基于PET-CT扫描确定的EOI时的客观缓解(定义为CR或PR)。

[0911] • 由IRC和研究人员基于单独CT扫描确定的EOI时的客观缓解(定义为CR或PR)。

[0912] • 由研究人员基于单独CT扫描确定的研究期间CR或PR的最佳缓解。

[0913] 给出了点估计值以及相应的双侧90%Clopper-Pearson精确CI。未进行基线后肿瘤评估的患者被视为无反应。

[0914] 探索性功效分析包括评估达成以下每个终点的患者比例:

[0915] • 对于EOI时PET扫描呈阳性的患者:

[0916] ◦由IRC和研究人员基于PET-CT扫描在FL患者中确定的12个月时的CR。

[0917] ◦由IRC和研究人员基于PET-CT扫描在DLBCL患者中确定的巩固结束(EOC)时的CR。

[0918] 给出了点估计值以及相应的双侧90%Clopper-Pearson精确CI。未进行基线后肿瘤评估的患者被视为无反应。

[0919] 疾病无进展生存期(PFS)、无事件生存期(EFS)、无疾病生存期(DFS)以及总生存期(OS)。使用Kaplan-Meier方法(Kaplan和Meier 1958)描述性地汇总了PFS、EFS、DFS和OS。对于PFS、EFS和DFS分析,在最后一次肿瘤评价的日期对无关注事件患者的数据进行检查。对于未进行基线后肿瘤评估的患者,在研究治疗开始日期加1的日期对数据进行检查。对于OS分析,将在最后一次得知患者还活着的日期对尚未死亡的数据进行检查。如果达到中位数,则使用Brookmeyer好Crowley的方法(1982年)提供相应的估计中位数以及95%的置信区间。此外,还提供了对6个月、9个月、1年和2年无事件患者的比例的具有里程碑意义的估计,以及使用Greenwood公式计算标准误差的95%渐近Cis。

#### [0920] I. 药代动力学评估

[0921] 用于分析的药代动力学(PK)群体包括所有在给药后至少有一个可对至少一种分析物进行评估的PK样品的患者。将奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、泊洛妥珠单抗vedotin以及相关分析物以及维奈托克的血清或血浆浓度制成表格,并在适当分组后随时间作图。在适当分组之后,针对每个分析物的每个计划的采样时间,计算浓度资料的汇总统计量。适当

评估多次给药后的患者之间的变异性和药物积累情况。隔室、非隔室及/或群体方法被认为是适当的。通过探索性图形分析和PK药效学建模来探索PK变异性与药效学、功效以及安全性终点之间的潜在相关性。

[0922] J. 免疫原性

[0923] 免疫原性分析包括接受至少一种给药前以及一种给药后人抗人抗体 (HAHA) 或抗治疗性抗体 (ATA) 评估的患者, 并根据组织学对患者进行分组。按组织学群组汇总了在治疗和随访期间HAHA或ATA阳性患者以及HAHA或ATA阴性患者的数量和比例。如果患者在基线时为HAHA或ATA阴性但在施用研究药物后出现HAHA或ATA缓解 (治疗诱导的HAHA或ATA缓解), 或者如果他们在基线时为HAHA或ATA阳性并且1个或多个基线后样品的滴度至少比基线样品的滴度高4倍 (即,  $\geq 0.60$  滴度单位) (经治疗增强的HAHA或ATA缓解), 则认为患者为HAHA或ATA阳性。-如果患者在基线时为HAHA或ATA阴性并且所有基线后样本均为阴性, 或者如果他们在基线时为HAHA或ATA阳性但没有任何滴度至少比基线样品的滴度高4倍的基线后样品 (治疗无效), 则认为患者为HAHA或ATA阴性。经由亚组分析, 描述性地分析并报告了HAHA或ATA状态与安全性、功效、PK和生物标志物终点之间的关系。

[0924] K. 毒性

[0925] (i) 诱导期间的毒性

[0926] 血液学毒性定义为中性粒细胞减少症、贫血或血小板减少症。淋巴细胞减少症不被视为血液学毒性, 而是治疗的结果。表9提供了诱导治疗期间发生的用于血液学毒性的管理的指南, 第1周期的第8和15天除外。表10提供了当患者仅接受奥滨尤妥珠单抗治疗时, 第1周期的第8和15天发生的用于血液学毒性的管理的指南。

[0927] 表9. 诱导治疗期间发生的血液学毒性管理指南 (在第1周期的第8和15天接受奥滨尤妥珠单抗的患者除外)。

[0928]

事件	采取的行动
3 级或 4 级血液学毒性 <sup>a,b</sup>	<p><b>对于已有一次或没有先前维奈托克剂量减低的患者：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂缓研究治疗。<sup>a</sup></li> <li>• 根据需要施用 RBC 或血小板。</li> <li>• 如果患者尚未启动 G-CSF，则在当前和后续周期启动预防性 G-CSF。</li> <li>• 对于接受 LMWH 时血小板计数 &lt;20,000/<math>\mu</math>L 的患者，减低 LMWH 剂量。对于接受血小板抑制剂时血小板计数 &lt;20,000/<math>\mu</math>L 的患者，考虑暂时停用血小板抑制剂。</li> <li>• 如果在下一个周期的计划日期之后 7 天内出现级别 <math>\leq 2</math> 的改善或基线，以全剂量恢复奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗以及泊洛妥珠单抗 vedotin，并且以当前剂量恢复维奈托克。</li> <li>• 如果在下一个周期的计划日期之后 8 天至 14 天内出现级别 <math>\leq 2</math> 的改善或基线，在当前和后续周期中，以全剂量恢复奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗以及泊洛妥珠单抗 vedotin，并且以减低剂量<sup>a,b</sup>恢复维奈托克。在诱导期间，允许相对于维奈托克原始剂量减低不超过 2 剂量水平。</li> <li>• 如果研究治疗中止 &gt; 21 天，则永久停止研究治疗。</li> </ul> <p><b>对于经历两次先前维奈托克剂量减低的患者：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 永久停止研究治疗。</li> </ul>
<p>G-CSF = 粒细胞集落刺激因子；LMWH = 低分子量肝素。</p> <p><sup>a</sup> 治疗延迟适用于所有毒性；剂量调整仅适用于被认为与任何研究治疗成分有关的毒性。在周期内发生并且在下一个周期之前消退的毒性，不应触发建议的剂量调整。</p> <p><sup>b</sup> 如果认为血细胞减少症主要是由骨髓的 B 细胞淋巴瘤浸润引起的，则研究人员可以决定不减低维奈托克剂量。</p>	

[0929] 表10. 在第1周期的第8和15天接受奥滨尤妥珠单抗的患者发生的用于血液学毒性管理的指南

[0930]

事件	采取的行动
----	-------

	<p>发热性中性粒细胞减少症或伴有感染的中性粒细胞减少症</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂停奥滨尤妥珠单抗以及维奈托克，直到退烧且感染消退为止（如适用）。</li> <li>• 如果事件在第 2 周期的第 1 天进行，则遵循表 11 中的说明。注：对于无症状的中性粒细胞减少症，不禁止使用奥滨尤妥珠单抗以及维奈托克。</li> </ul>
<p>[0931]</p>	<p>严重血小板减少症<sup>a</sup>或出血</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂停奥滨尤妥珠单抗以及维奈托克，直到血小板计数 <math>\geq 50,000/\mu\text{L}</math> 并且出血消失为止。</li> <li>• 如果接受 LMWH，则减少剂量。</li> <li>• 如果接受血小板抑制剂，应考虑暂时停用血小板抑制剂。</li> <li>• 如果事件在第 2 周期的第 1 天进行，则遵循表 9 中的说明。</li> </ul>
<p>LMWH = 低分子量肝素。  <sup>a</sup> 严重血小板减少症定义为：未接受抗凝剂或血小板抑制剂的患者的血小板计数 <math>&lt; 10,000/\mu\text{L}</math>，而接受抗凝剂或血小板抑制剂的患者的血小板计数 <math>&lt; 20,000/\mu\text{L}</math>。</p>		

[0932] 表11提供了诱导治疗期间发生的用于非血液学毒性管理的指南。

[0933] 表11诱导期间发生的用于非血液学毒性管理的指南的。

事件	采取的行动
<p>一般治疗指南 延迟和停止</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 如果由于可归因于研究治疗的毒性而暂停研究治疗超过 21 天，则永久停止研究治疗。</li> <li>• 如果由于该方案的任何成分引起的毒性导致治疗周期延迟，则应保持所有研究治疗并一起恢复，以保持同步。</li> </ul>
<p>IRR 和过敏反应</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IRR 管理指南如上文关于奥滨尤妥珠单抗、泊洛妥珠单抗 vedotin 以及利妥昔单抗所述。过敏反应的程序如下所述。</li> </ul>
<p>[0934] 肿瘤溶解综合征</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂缓研究治疗。<sup>a</sup></li> <li>• 纠正电解质异常，监测肾功能和体液平衡，并进行支持性护理，包括所指示的透析。</li> <li>• 如果症状已完全消退，则以全剂量恢复奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗以及泊洛妥珠单抗 vedotin，并以当前剂量恢复维奈托克。</li> </ul>
<p>提示 PML 的新发神经系统表现</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂缓研究治疗。<sup>a</sup></li> <li>• 如果怀疑患有 PML，则咨询神经学家。</li> <li>• 如果排除 PML，则以全剂量恢复奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗以及泊洛妥珠单抗 vedotin，并以当前剂量恢复维奈托克。</li> </ul>

[0935]

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 如果确认为 PML，则永久停止研究治疗。</li> </ul>
AST、ALT 或胆红素升高： 级别 $\geq 3$ （或者对于肝脏受累患者， $\geq 10 \times \text{ULN}$ ）		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂缓研究治疗。<sup>a</sup></li> <li>• 如果改善至级别 <math>\leq 1</math>，则在当前和后续周期中，以全剂量恢复奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗以及泊洛妥珠单抗 vedotin，并以下一个较低的剂量<sup>a</sup>恢复维奈托克。在诱导期间，允许相对于维奈托克原始剂量减低不超过 2 剂量水平。先前已有两次剂量减低的患者应永久停止。</li> <li>• 对于危及生命的肝脏毒性，永久停止研究治疗。</li> </ul>
	4 级	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 永久停止泊洛妥珠单抗以及所有其他研究治疗药物。</li> </ul>
	2 或 3 级	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂缓研究治疗。<sup>a</sup></li> <li>• 如果在 21 天内改善至级别 <math>\leq 1</math>，则按以下步骤恢复当前和后续周期的研究治疗：                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– 以全剂量恢复奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗</li> <li>– 以当前剂量恢复维奈托克<sup>a</sup></li> <li>– 对于以 1.8 mg/kg 开始的患者，以 1.4 mg/kg 的永久性减低剂量恢复泊洛妥珠单抗 vedotin；对于以 1.4 mg/kg 开始的患者，永久停止泊洛妥珠单抗<sup>a</sup></li> </ul> </li> </ul>
	其他非血液学毒性（即，上文未描述），但脱发、恶心和呕吐除外	<p><b>对于没有先前维奈托克剂量减低的患者：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂缓研究治疗。<sup>a</sup></li> <li>• 如果改善至级别 <math>\leq 1</math> 或基线，则在当前和后续周期中，以全剂量恢复奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗以及泊洛妥珠单抗，并以下一个较低的剂量<sup>a</sup>恢复维奈托克 vedotin。</li> </ul> <p><b>对于已有一次先前剂量减低的患者：</b></p> <p>4 级事件：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 永久停止研究治疗。</li> </ul> <p>3 级事件：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂缓研究治疗。<sup>a</sup></li> <li>• 如果改善至级别 <math>\leq 1</math> 或基线，则在后续周期中，以全剂量恢复奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗以及泊洛妥珠单抗 vedotin，并以下一个较低的剂量<sup>a</sup>恢复维奈托克。在诱导期间，允许相对于维奈托克的原始剂量减低不超过两个剂量水平。</li> </ul> <p><b>对于已有两次先前剂量减低的患者：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 永久停止研究治疗。</li> </ul>

[0936]	2 级	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂缓研究治疗。<sup>a</sup></li> <li>• 如果改善至级别 ≤1 或基线，则以全剂量恢复奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗以及泊洛妥珠单抗 vedotin，并以当前剂量恢复维奈托克。</li> </ul>
<p>IRR = 输注相关反应；PML = 进行性多灶性白质脑病；TLS = 肿瘤溶解综合征；ULN = 正常上限。</p> <p><sup>a</sup> 治疗延迟适用于所有事件；剂量调整仅适用于被认为与任何研究治疗成分有关的事件。在周期内发生并且在下一个周期之前消退的毒性，不应触发建议的剂量调整。</p>		

[0937] (ii) 巩固或维持治疗期间的毒性

[0938] 表12提供了巩固或维持治疗期间发生的用于毒性管理的指南。

[0939] 表12. 巩固或维持治疗期间发生的用于毒性管理的指南。

事件	采取的行动
[0940] 血液学毒性： 3 级或 4 级	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂停奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗以及维奈托克。</li> <li>• 针对中性粒细胞减少症，施用 G-CSF。</li> <li>• 根据需要施用红细胞或血小板。</li> <li>• 如果改善至级别 ≤2，则在后续周期中，以全剂量恢复奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗，并以下一个较低的剂量恢复维奈托克。不符合进一步减低维奈托克剂量标准的患者应永久停止。</li> <li>• 如果研究治疗中止 &gt; 42 天，则永久停止研究治疗。</li> </ul>
非血液学毒性： 级别 ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂停奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗以及维奈托克。</li> <li>• 如果改善至级别 ≤1 或基线，则在后续周期中，以全剂量恢复奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗，并以下一个较低的剂量恢复维奈托克。不符合进一步减低维奈托克剂量标准的患者应永久停止。</li> <li>• 如果研究治疗中止 &gt; 42 天，则永久停止研究治疗。</li> </ul>

[0941] L. 过敏反应

[0942] 在研究治疗药物输注期间怀疑有过敏反应的情况下，执行以下程序：

[0943] • 停止研究治疗输注。

[0944] • 在注射部位附近应用止血带以减缓对研究治疗药物的全身性吸收。不要阻塞肢体的动脉流动。

[0945] • 保持足够的气道。

[0946] • 根据患者状态和主治医师的指示施用糖皮质激素、抗组胺药、肾上腺素或其他药物。

[0947] • 继续观察患者并记录观察结果。

[0948] IV. 剂量递增阶段的结果

[0949] FL剂量递增阶段的样品量估计是基于3+3递增规则以及六个可能的剂量水平，因此，为了建立RP2D，需要包括21至36名患者。安全性评估按队列描述性地进行汇总。主要安全性和功效群体包括接受至少一种剂量的组合中任何成分的所有患者。

## [0950] A. 患者特征

[0951] 这项研究纳入三十三例FL患者。所有患者都包括在安全性评估群体和功效评估群体两者中。

[0952] 表13显示了患者的人口统计学和基线特征。根据滤泡性淋巴瘤国际预后指数评分 (Solal-Céligny等人, 2004), 大多数患者具有Ann Arbor 3至4期疾病 (69.7%), 分别有9、11和13例患者患有低, 中和高风险疾病。八例患者 (24.2%) 在其初始淋巴瘤治疗后24个月内经历了疾病进展。在FL患者中, 初始治疗后24个月内疾病的进展是与不良生存率相关的公认的预后因素 (Casulo等人, 2015)。先前接受抗淋巴瘤治疗的中位数为三 (范围为一至七)。总体而言, 有60.6%的患者患有对于其最后一次淋巴瘤疗法为难治性的疾病, 并且48.5%对于利妥昔单抗为难治性。

[0953] 表13. 患者人口统计和基线特征。

特征	合计 (N=33)
平均年龄 (范围), 岁	60.2 (36-76)
性别, n (%)	
男	21 (63.6)
女	12 (36.4)
ECOG PS, n (%)	
0	21 (63.6)
1	12 (36.4)
组织学级别, n (%)	
1	7 (21.2)
2	21 (63.6)
3a	5 (15.2)
骨髓受累, n (%)	12 (36.4)
Ann Arbor 分期, n (%)	
1 至 2	10 (30.3)

[0954]

	3 至 4	23 (69.7)
	FLIPI 评分*, n (%)	
	0 至 1	9 (27.3)
	2	11 (33.3)
	3 至 5	13 (39.4)
	既往治疗的中位数 (范围)	3 (1-7)
	巨块病变 (>7 cm), n (%)	6 (18.2)
	对于任何线抗 CD20 都为难治性, n (%) <sup>†</sup>	18 (54.5)
[0955]	对于最后一次先前方案为难治性 *, n (%) <sup>††</sup>	16 (48.5)
	POD24, n (%)	8 (24.2)
<p>* FLIPI 评分指示根据以下各个风险因素分别给出一个分数的评分系统, 低 (0 或 1)、中 (2) 或高 (3 至 5) 风险: 年龄超过 60 岁、Ann Arbor III 或 IV 期疾病、血红蛋白水平低于 12 g/dL、超过四个受累淋巴结区域以及乳酸脱氢酶水平高于正常上限。</p> <p><sup>†</sup> 定义为在任何先前治疗方案中使用抗 CD20 剂治疗 6 个月内无缓解或进展或复发。</p> <p><sup>††</sup> 定义为在最后一次抗淋巴瘤治疗结束日期后的 6 个月内无缓解或进展或复发。</p> <p>ECOG PS = 东部肿瘤协作组体能状态; FLIPI = 滤泡性淋巴瘤国际预后指数; POD24 = 在完成初始淋巴瘤治疗后 24 个月内疾病进展。</p>		

[0956] B. 安全性

[0957] 在整个研究过程中,对实验室评估和不良事件(AE)进行了评估,并在第1周期的第1、8和15天,第2至6周期的第1天以及维持治疗期间每月执行全血细胞计数。AE使用最新版的药事管理医学辞典(Medical Dictionary for Regulatory Activities)进行编码,并根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准4.0版进行分级。

[0958] 首次输注奥滨尤妥单抗之前必须进行强制性术前用药,其中包括皮质类固醇、抗组胺药和镇痛/退热药。所有患者都接受针对肿瘤溶解综合征(TLS)的预防措施,包括在首次维奈托克给药之前72小时开始水分补充作用并口服施用尿酸减低剂(例如,别嘌醇)。还允许使用重组尿酸盐氧化酶(拉布立酶)。被认为具有TLS高风险(高肿瘤负荷或循环性淋巴瘤细胞)风险的患者需要住院治疗,以便在初次给药维奈托克期间进行更深入的预防和监测。允许采取支持性措施。

[0959] DLT窗口定义为第一个周期,并且包括被研究人员评估为与研究治疗有关的事件,这些事件不归因于疾病进展或其他明确原因。DLT包括导致在下一个治疗周期开始延迟超过14天的任何级别的任何AE。血液学DLT定义为持续发烧>38°C(持续>5天)或有感染记录的3至4级中性粒细胞减少症,导致严重出血的3/4级血小板减少症或4级中性粒细胞减少或血小板减少症持续>7天。非血液学DLT定义为归因于研究治疗的级别≥3的非血液学AE,但以下情况除外:3/4级输注相关反应;在72小时内响应治疗而产生的3级腹泻;在没有术前用药的情况下发生并且在72小时内响应适当治疗而产生的3级恶心或呕吐;3级疲劳,在7天内消退至级别≤2;没有临床TLS表现的3级实验室TLS;无症状且被认为不具有临床意义的3级实

实验室异常；丙氨酸或天冬氨酸转氨酶的3级升高，可在7天内消退，并且不包括肝损伤的临床体征或症状。根据海氏规律，药物性肝损伤也被视为DLT。对于3至4级血细胞减少症，必须延迟给药或减低剂量。

[0960] 队列1中的两名患者（泊洛妥珠单抗vedotin 1.4mg/kg以及维奈托克400mg）经历了DLT：一例经历了3级实验室肿瘤溶解综合征（TLS），一例经历了3级天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶升高。两种情况都未导致临床后遗症，两名患者都在支持性护理并将所有研究药物暂时中断的情况下康复。此外，两名患者都能够重新开始所有治疗并完成诱导疗法。基于这些事件的可预测性和可逆性，对DLT标准进行了修改，以允许无症状实验室TLS并将肝功能测试增加至正常上限的八倍，在7天内解决。向队列1a添加以使其包括1.4mg/kg的泊洛妥珠单抗vedotin以及200mg的较低剂量的维奈托克。

[0961] 在队列1a清除后，将另外三名患者纳入队列1；在该队列中未报告DLT。随后，队列4中的一名患者（泊洛妥珠单抗vedotin 1.8mg/kg和维奈托克600mg）经历了中性粒细胞减少性败血症DLT；然而，该患者在研究开始之前不久经历了独特的经肝线放置，以便抵达血管并进行化疗，这使临床表现混乱。

[0962] 将队列4扩展为包括三名患者，这些患者都未经历过DLT。因此，清除队列4，并打开队列6。将另外三位患者纳入队列6中，以确认在该剂量水平下的耐受性。未达到泊洛妥珠单抗vedotin与维奈托克组合的最大耐受剂量（MTD），并且该组合的RP2D被确定为泊洛妥珠单抗vedotin 1.8mg/kg以及维奈托克800mg，并且奥滨尤妥珠单抗的固定剂量为1,000mg。

[0963] 据报导，腹泻、恶心和血细胞减少症（包括中性粒细胞减少症及血小板减少症）的发生频率高于单一药剂或双重用药方案，这是由于交叉的毒性所预期的（参见表14）。这些不良事件可以使用医疗干预和中断剂量得到适当管理。

[0964] 表14.  $\geq 2$ 例患者中发生3至4级不良事件（n(%)）。

队列	队列 1a	队列 1	队列 2	队列 3	队列 4	队列 6	总计
Pola 剂量	1.4 mg/kg	1.4 mg/kg	1.8 mg/kg	1.4 mg/kg	1.8 mg/kg	1.8 mg/kg	
维奈托克剂量	200 mg	400 mg	400 mg	600 mg	600 mg	800 mg	
奥滨尤妥珠单抗剂量	1000 mg						
N	3	7	3	3	9	8	33
中性粒细胞减少症	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (44.4)	5 (62.5)	14 (42.4)
血小板减少症	0	1 (14.3)	2 (66.7)	0	0	4 (50.0)	7 (21.2)
[0965] 感染 (SOC)*	1 (14.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (11.1)	3 (37.5)	7 (21.2)
贫血	0	1 (14.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	3 (9.1)
AST 升高	0	2 (28.6)	0	0	0	0	2 (6.1)
发热性中性粒细胞减少症	0	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (6.1)
IRR	0	1 (14.3)	1 (33.3)	0	0	0	2 (6.1)
* 感染按系统器官分类报告, 并且包括蜂窝组织炎、难辨梭状芽胞杆菌肠炎、慢性阻塞性呼吸道疾病的感染性加重、肺部感染、中性粒细胞减少性败血症、肺炎、假单胞菌感染、鼻病毒感染、鼻窦炎和尿路感染。							
AST = 天冬氨酸转氨酶; IRR = 输注相关反应; Pola = 泊洛妥珠单抗 vedotin。							

[0966] 如表15所示,所有33例患者(100%)都经历了至少一次不良事件(AE)。所有队列的中位治疗持续时间为11.37个月(范围为0.2至26.0个月)。最常见的全级别AE为腹泻(63.6%)、疲劳(45.5%)和中性粒细胞减少症(45.5%)。21(63.6%)患者中报告了3至4级AE,主要为血细胞减少症,包括中性粒细胞减少(42.4%)、血小板减少症(21.2%)、贫血(9.1%)以及发热性中性粒细胞减少症(6.1%)。七例患者经历了3至4级感染,包括两例难辨梭状芽胞杆菌肠炎和肺炎。共有11例患者(33.3%)经历了严重AE(SAE)。报告的最常见的SAE类型为需要住院治疗的感染(六例患者,18.2%)。

[0967] 未报告因AE导致的死亡。

[0968] 表15. ≥10%的患者发生全级别不良事件(n(%))。

[0969]

队列	队列 1a	队列 1	队列 2	队列 3	队列 4	队列 6	总计
Pola 剂量	1.4 mg/kg	1.4 mg/kg	1.8 mg/kg	1.4 mg/kg	1.8 mg/kg	1.8 mg/kg	
维奈托克剂量	200 mg	400 mg	400 mg	600 mg	600 mg	800 mg	
奥滨尤妥珠单抗剂量	1000 mg						
N	3	7	3	3	9	8	33
具有 $\geq 1$ AE 的患者	3 (100)	7 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)	8 (100)	33 (100)
腹泻	2 (66.7)	3 (42.9)	3 (100)	2 (66.7)	5 (55.6)	6 (75.0)	21 (63.6)
疲乏	2 (66.7)	5 (71.4)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	3 (37.5)	15 (45.5)
中性粒细胞减少症	1 (33.3)	2 (28.6)	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (44.4)	5 (62.5)	15 (45.5)
恶心	1 (33.3)	2 (28.6)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	4 (50.0)	12 (36.4)
咳嗽	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (11.1)	4 (50.0)	11 (33.3)
IRR	0	3 (42.9)	2 (66.7)	0	4 (44.4)	1 (12.5)	10 (30.3)
血小板减少症	0	2 (28.6)	2 (66.7)	0	2 (22.2)	4 (50.0)	10 (30.3)
呕吐	0	2 (28.6)	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (11.1)	3 (37.5)	9 (27.3)
ALT 升高	1 (33.3)	3 (42.9)	0	2 (66.7)	1 (11.1)	1 (12.5)	8 (24.2)
URI	0	3 (42.9)	2 (66.7)	2 (66.7)	0	1 (12.5)	8 (24.2)
发热	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)	4 (50.0)	6 (18.2)
关节痛	0	2 (28.6)	1 (33.3)	0	1 (11.1)	1 (12.5)	5 (15.2)
AST 升高	0	2 (28.6)	0	2 (66.7)	0	1 (12.5)	5 (15.2)
低钾血症	0	2 (28.6)	1 (33.3)	0	0	2 (25)	5 (15.2)
失眠	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	5 (15.2)
LDH 升高	2 (66.7)	1 (14.3)	0	1 (33.3)	0	1 (12.5)	5 (15.2)
UTI	0	1 (14.3)	1 (33.3)	0	2 (22.2)	1 (12.5)	5 (15.2)
腹痛	0	1 (14.3)	1 (33.3)	0	0	2 (25.0)	4 (12.1)
上腹痛	0	0	0	1 (33.3)	3 (33.3)	0	4 (12.1)
脱发	1 (33.3)	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	4 (12.1)
贫血	0	1 (14.3)	1 (33.3)	0	0	2 (25.0)	4 (12.1)

[0970]	寒战	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (33.3)	0	0	0	4 (12.1)
	便秘	0	2 (28.6)	0	0	0	2 (25.0)	4 (12.1)
	口干	0	0	0	0	1 (11.1)	3 (37.5)	4 (12.1)
	胃食管反流病 (GERD)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (11.1)	1 (12.5)	4 (12.1)
	肌肉骨骼疼痛	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	4 (12.1)
	皮疹	1 (33.3)	0	0	0	2 (22.2)	1 (12.5)	4 (12.1)
	鼻窦炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (11.1)	1 (12.5)	4 (12.1)

ALT = 丙氨酸转氨酶; GERD = 胃食道反流病; IRR = 输注相关反应; LDH = 乳酸脱氢酶; Pola = 泊洛妥珠单抗 vedotin; URI = 上呼吸道感染; UTI = 尿路感染。

[0971] 如表16所示,队列1的一名患者在首次给药维奈托克后,在第1周期的第1天出现了实验室TLS,无临床后遗症。没有报告其他TLS案例。十一例患者(33%)经历了1或2级周围神经病变。对于任何患者,都未观察到严重程度高于2级的周围神经病。在所有队列以及泊洛妥珠单抗vedotin剂量水平中,发生率都相似。队列6中的一例患者由于2级周围神经病,需要在诱导期的五个循环之后,将泊洛妥珠单抗vedotin的剂量从1.8mg/kg减低至1.4mg/kg。

[0972] 表16. 选定的不良事件 (n(%))。

队列	队列 1a	队列 1	队列 2	队列 3	队列 4	队列 6	总计
Pola 剂量	1.4 mg/kg	1.4 mg/kg	1.8 mg/kg	1.4 mg/kg	1.8 mg/kg	1.8 mg/kg	
维奈托克剂量	200 mg	400 mg	400 mg	600 mg	600 mg	800 mg	
奥滨尤妥珠单抗剂量	1000 mg						
N	3	7	3	3	9	8	33
周围神经病变 SMQ-w	0	3 (42.9)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (33.3)	2 (25)	11 (33.3)
肿瘤溶解综合征	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (3.0)

SMQ-w = 药事管理医学辞典查询-w; Pola = 泊洛妥珠单抗 vedotin。

[0974] 总体而言,这些结果表明,泊洛妥珠单抗vedotin、奥滨尤妥珠单抗以及维奈托克的组合具有可接受的安全性特性。大多数患者对组合治疗的耐受性良好,全3至4级AE的总发生率为64%。血细胞减少症为最常见的304级AE,可通过调整剂量、延迟治疗和支持性护理来管理。

[0975] C. 功效

[0976] 研究人员和独立审查委员会对正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(PET/CT)进行评估。使用经修订的Lugano 2014标准确定对治疗的缓解。对于基线时具有骨髓受累的患者,使用基于PET/CT的缓解来指定CR需要形态上正常的骨髓。如果不能通过形态学检查确定,则免疫组织化学为阴性。此外,基于PET/CT的PR的指定除了要满足基于PR的PET/CT的缓

解标准外,还需要满足针对CR或PR的基于CT的缓解标准。

[0977] 在第3周期之前以及EOI时,通过临床评估和成像进行缓解评估。在筛选和EOI时必须进行PET/CT扫描,但在第3周期评估中可以使用诊断性CT。在维持治疗期间,每2个月进行一次临床评价,并在第12、18和24个月重复进行诊断性CT成像研究。如果患者在EOI时PET扫描呈阳性,则需要第12个月重复进行PET,否则在第12、18和24个月的缓解评估中接受诊断性CT扫描。治疗结束之后,每3个月进行一次临床评估,直到疾病进展或研究结束为止,并根据临床指示每6个月进行一次CT扫描,持续2年。

[0978] 在功效可评估的群体中纳入了三十三例患者。根据使用正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(PET/CT)获得的代谢缓解,使用经修订的Lugano标准评估缓解。

[0979] 随访的中位持续时间为17.74个月(范围为5.7至39个月)。

[0980] 如表17所示,功效可评估群体的总缓解率为75.8%,其中57.6%的患者达到完全缓解(CR)。以经鉴定的RP2D剂量组合治疗的队列6中的八名患者的总缓解率为100%,并且根据在EOI时的PET/CT扫描,他们都达到CR。

[0981] 表17. 研究人员通过经修订的Lugano标准对EOI时(在6个周期治疗后)评估的临床缓解率。

队列	队列 1a	队列 1	队列 2	队列 3	队列 4	队列 6	总计
Pola 剂量	1.4 mg/kg	1.4 mg/kg	1.8 mg/kg	1.4 mg/kg	1.8 mg/kg	1.8 mg/kg	
维奈托克 剂量	200 mg	400 mg	400 mg	600 mg	600 mg	800 mg	
奥滨尤妥 珠单抗剂 量	1000 mg						
N	3	7	3	3	9	8	33
ORR	3 (100.0)	4 (57.1)	2 (66.7)	2 (66.7)	6 (66.7)	8 (100.0)	25 (75.8)
CR	2 (66.7)	2 (28.6)	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (55.6)	8 (100.0)	19 (57.6)
PR	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (11.1)	0	6 (18.2)
SD	0	2 (28.6)	0	1 (33.3)*	2 (22.2)*	0	5 (15.2)
PD	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (3.0)
NE/遗失	0	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)	0	2 (6.1)
* 由于根据经修订的 Lugano 定义的 SD 的 CT 缓解, 队列 3 中的一例患者以及队列 4 中的一例患者从 PMR 降级为 NMR。							
MRI = 磁共振成像; NE = 不可评估; NMR = 无代谢缓解; ORR = 客观缓解率; PD = 疾病进展; Pola = 泊洛妥珠单抗 vedotin; PMR = 部分代谢缓解; PR = 部分缓解; SD = 稳定疾病。							

[0983] 图5A中显示了队列1中的在EOI时达成CR的患者的代表性PET/CT图像,并且他们在诱导治疗之后表现出显著减低的疾病负荷。具体而言,在诱导治疗结束时(右图),与初始筛选(左图)相比,宫颈、腋窝、纵隔和腹部淋巴结的信号明显减少。

[0984] 图5B显示通过计算机断层扫描(CT)确定的缓解,其为按同类队列分隔开的滤泡性淋巴瘤患者中从基线到诱导结束时垂直直径(SPD)之和相对于基线的变化百分比。这些结

果表明,大多数患者的肿瘤大小相对于基线减少了50%以上。

#### [0985] D. 讨论

[0986] 该实例中描述的研究为在复发/难治性FL患者中将泊洛妥珠单抗vedotin以及维奈托克与抗CD20抗体奥滨尤妥珠单抗组合的首次临床研究。1b期剂量发现研究鉴定,与维奈托克800mg以及奥滨尤妥珠单抗1,000mg组合的泊洛妥珠单抗vedotin的RP2D为1.8mg/kg。这种三重组合在大多数患者中耐受良好,并且具有可接受的安全性特性。由于单一药物的交叉毒性,最显著的安全性发现为血细胞减少症,随着维奈托克剂量的增加,趋向于发病率更高的中性粒细胞减少症和血小板减少症。然而,这种三重组合(Pola-G-Ven)中的成分彼此之间以及与NHL中使用的普通化疗药物之间具有最小限度的交叉剂量限制性毒性。可通过预防粒细胞集落刺激因子(G-CSF)预防措施、支持性措施以及剂量调整或延迟来管理泊洛妥珠单抗vedotin与维奈托克以及奥滨尤妥珠单抗组合的骨髓抑制作用。

[0987] 在其中大多数患者对其最后一线治疗都无缓解的接受过重度预治疗的复发性/难治性FL患者中,观察到泊洛妥珠单抗vedotin+维奈托克以及奥滨尤妥珠单抗三重组合的优异缓解率。这些结果与评估双重组合的研究中观察到的历史缓解率相比更为有利,该研究为诸如ROMULUS(泊洛妥珠单抗vedotin+奥滨尤妥珠单抗/利妥昔单抗)或CONTRALTO(维奈托克+利妥昔单抗)(Morschhauser等人Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). Lancet Haematol. 2019 May; 6 (5): e254-e265; Zinzani等人Efficacy and safety of venetoclax (Ven)+rituximab (R) or Ven+bendamustine (B)+R randomized versus B+R in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL): final analysis of Phase II CONTRALTO study. Blood 2018; 132 (Suppl 1): 1614; Phillips等人Polatuzumab vedotin combined with obinutuzumab for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: preliminary safety and clinical activity of a phase Ib/II study. Blood 2016; 128: 1), 该研究在复发性/难治性FL患者中的CR率分别为33%及17%。

[0988] 特别地,在接受泊洛妥珠单抗1.8mg/kg以及维奈托克800mg的患者(队列6)中,在仅两个治疗周期之后朝向早期CR/部分缓解(PR)率(87.5%)的趋势显著,并且不同于在较低剂量队列中观察到的缓解动力学。对于队列6中的患者,在诱导结束时,这理解为100%的CR率。

#### [0989] V. FL扩展阶段的结果

[0990] 进行了FL扩展阶段的中期分析。分析包括71例患者,包括FL剂量递增阶段(Ib期)以及扩展阶段(II期)

##### [0991] A. 患者特征

[0992] 患者中位年龄为63岁(范围为36至78岁)。55%的患者为男性。49%的患者的滤泡性淋巴瘤国际预后指数(FIPI)为3至5。73%的患者接受过≥2线先前疗法。52%的患者对于其最后治疗为难治性。16%的患者具有巨块病变(≥7cm)。

##### [0993] B. 安全性

[0994] 在初始剂量递增阶段之后,选择泊洛妥珠单抗vedotin 1.8mg/kg+维奈托克800mg

组合作为RP2D与1000mg奥滨尤妥珠单抗组合用于扩展。

[0995] 在剂量递阶段和扩展阶段,患者中最常见的全级别非血液学不良事件(AE)为感染、腹泻、恶心和疲劳。59%的患者报告了3/4级AE,最常见者:中性粒细胞减少症(31%)、血小板减少症(18%)、感染(13%)和贫血(6%)。41%的患者报告了周围神经病(PN),都为1或2级。四例患者需要减低泊洛妥珠单抗vedotin的剂量,并且2例患者由于周围神经病而停止泊洛妥珠单抗vedotin。导致维奈托克剂量减低或中断的AE分别发生在30%和47%的患者中,最常见的原因因为血细胞减少症。

[0996] 这些结果表明,泊洛妥珠单抗vedotin、奥滨尤妥珠单抗以及维奈托克的组合具有可接受的安全性特性。

[0997] C. 功效

[0998] 来自FL扩展期的15位功效可评估的患者的现有数据显示,独立审核委员会评估的根据经修订的Lugano 2014标准的缓解率为87%,CR率为60%。十四例患者继续接受维持治疗。在功效可评估的群体中,中位随访持续时间为7.4个月,尚未达到中位疾病无进展生存期。表18汇总了以RP2D治疗的疗效可评估群体在诱导结束时(EOI)的缓解。

[0999] 表18. 在诱导结束时的缓解(疗效可评估的群体;建议的II期剂量;N=15)。

诱导结束时的缓解, n(%)	经修订的 Lugano 标准	
	INV	IRC
[1000] 客观缓解率	14 (93)	13 (87)
CR	9 (60)	9 (60)
PR	5 (33)	4 (27)
SD	1 (7)	2 (13)
PD	0	0
[1001] 遗失/不可评估	0	0
*经修订的 Lugano 标准需要对阴性骨髓进行活检以确认 PET-CR, 并且 PET-PR 需要符合 CT-PR 标准。		

[1002] 这些结果显示,与现有R/R FL治疗相比,使用Pola-G-Ven进行的诱导结束时的缓解率令人鼓舞,且具有高CR率

[1003] 实例2:抗CD79b免疫缀合物(泊洛妥珠单抗Vedotin)与抗CD20抗体(奥滨尤妥珠单抗)以及Bcl-2抑制剂(维奈托克)组合在复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)中的Ib/II期研究的中期分析。

[1004] 本实例描述对实例1中所述的Ib/II期研究的安全性和功效结果的中期分析,评估奥滨尤妥珠单抗(G)与泊洛妥珠单抗vedotin(Pola)以及维奈托克(V)组合在复发性或难治性滤泡性淋巴瘤(R/R FL)患者中的安全性和功效。

[1005] A. 患者特征

[1006] 本实例中所述的中期分析中包括总计71例R/R FL患者。如图6所示,全部71例患者都包括在安全性可评估的群体中,其中的33例被纳入这项研究的剂量递增阶段,并且其中的38例被纳入这项研究的扩展阶段。在本研究的剂量扩展阶段完成了诱导治疗的十五例患

者被包括在功效可评估的群体中。

[1007] 表19提供了安全性可评估的群体中患者的基线患者人口统计学特征和疾病特征的汇总。

[1008] 表19. 基线特征

进入研究时的特征, n (%)	N=71
中位年龄, 岁 (范围)	63 (36-78)
男性	39 (55)
[1009] ECOG PS 0-1	69 (97)
Ann Arbor III/IV 期	58 (82)
巨块病变 ( $\geq 7\text{cm}$ )	11 (16)
骨髓受累	28 (39)
FLIPI 高 $\geq 3$	35 (49)
先前治疗线的数量*	
1	19 (27)
2	21 (30)
$\geq 3$	31 (44)
先前线的中位数 (范围)	2 (1-8)
[1010] 对于最后一次先前疗法为难治性 <sup>†</sup>	37 (52)
对于任何线抗 CD20 都为难治性 <sup>‡</sup>	35 (50)
一线治疗上之 POD24 <sup>¶</sup>	19 (27)
FLIPI = 滤泡性淋巴瘤国际预后指数; ECOG PS = 东部肿瘤协作组体能状态; POD24 = 诊断后 24 个月内 FL 的进展; * 先前化疗方案; <sup>†</sup> 定义为在最后一次抗淋巴瘤治疗结束日期后六个月内无缓解或进展或复发; <sup>‡</sup> 定义为在任何先前治疗方案中使用抗 CD20 剂治疗六个月内无缓解或进展或复发; <sup>¶</sup> 定义为在开始用化学免疫疗法进行首次抗淋巴瘤治疗后的 24 个月内疾病的进展。	

[1011] B. 安全性

[1012] 七十一例患者都包括在安全性可评估的群体中, 其中的33例被纳入这项研究的剂量递增阶段, 并且其中的38例被纳入这项研究的扩展阶段 (图6)。安全性可评估的群体的中位随访持续时间为8.11个月 (范围: 0.3-42.2)。在安全性可评估的群体中, 所有71例患者都经历了至少一次不良事件。最常见的AE为腹泻 (49%)、恶心 (39%) 和疲劳 (35%)。42例患者 (59%) 经历了3或4级AE, 并且17例患者 (24%) 经历了严重AE。最常见的3级或4级AE为中性

粒细胞减少症(35%)、血小板减少症(30%)和感染(13%)。两例患者报告了发热性中性粒细胞减少症(3%)。29例患者(41%)发生周围神经病;所有病例都为1级或2级。不良事件导致10例患者(14%)停止治疗,38例患者(54%)的任何研究药物延迟或中断,以及23例患者(32%)的任何研究药物剂量减低。没有报告5级AE。表20汇总了在 $\geq 20\%$ 的患者中最常见的AE。

[1013] 表20.  $\geq 20\%$ 的患者发生不良事件。

[1014]	不良事件 (按较佳术语)	安全性可评估的群体 (N=71)	
		全级别, n (%)	3级或4级, n (%)
	<b>血液和淋巴系统疾患</b>		
	中性粒细胞减少症	25 (35)	22 (31)
	血小板减少症	21 (30)	13 (18)
	贫血	10 (14)	4 (6)
	<b>非血液学事件</b>		
	感染 (按系统器官分类)	39 (55)	9 (13)
	腹泻	35 (49)	1 (1)
[1015]	恶心	28 (39)	3 (4)
	疲乏	25 (35)	1 (1)
	输注相关反应	20 (28)	2 (3)
	咳嗽	18 (25)	0
	呕吐	17 (24)	2 (3)
	周围神经病*	29 (41)	0
	头痛	15 (21)	0
	*周围神经病变标准 MedDRA 查询包括: 周围神经病、感觉异常、外周运动神经元病以及外周感觉神经病。		

[1016] C. 功效

[1017] 功效可评估的群体包括从该研究的剂量扩展阶段开始完成诱导治疗的15位患者(图6)。功效可评估的群体的中位随访持续时间为7.43个月(范围:5.6-8.3)。如表21所示,13例患者(87%)在诱导结束时达到完全缓解或部分缓解(IRC使用经修订的Lugano 2014标准评价),其中9例患者(60%)达到完全缓解。

[1018] 表21. 功效结果的汇总。

[1019]	功效可评估的群体 (N=15)			
	经修订的 Lugano 2014*		Lugano 2014	
EOI 缓解, n (%)	INV	IRC	INV	IRC
客观缓解	14 (93)	13 (87)	14 (93)	14 (93)
完全缓解 (CR)	9 (60)	9 (60) <sup>†</sup>	9 (60)	11 (73)
部分缓解 (PR)	5 (33)	4 (27)	5 (33)	3 (20)
稳定疾病 (SD)	1 (7)	2 (13) <sup>‡</sup>	1 (7)	1 (7)
疾病进展 (PD)	0	0	0	0
[1020]	<p>*经修订的 Lugano 2014 标准需要对阴性骨髓进行活检以确认 PET-CR, 并且 PET-PR 也必须符合 CT-PR 标准。</p> <p><sup>†</sup> 由于 2 例患者骨髓活检样品遗失, IRC 将 CR 降级为 PR。</p> <p><sup>‡</sup> 由于 IRC 将 1 例患者中评定为 CT-SD + PET-PMR, IRC 将 PR 降级为 SD。</p> <p>根据 Cheson 等人, 2014 制定的 Lugano 2014 标准。INV = 研究人员; IRC = 独立审核委员会; PMR = 部分代谢缓解; EOI = 诱导结束。</p>			

[1021] 图7提供了功效可评估的群体中到缓解的时间以及缓解的持续时间(由研究人员评价)。功效可评估的群体中有十四例患者仍在接受治疗。

[1022] D. 讨论

[1023] 本实例中描述的安全性结果表明, Pola-G-Ven 组合是可以耐受的, 并且其在 R/R FL 患者中的安全特性态与各个研究药物的已知特性一致。此外, 使用支持性护理可以管理不良事件。在本实例中描述的疗效结果表明, Pola-G-Ven 组合导致 87% 的患者在诱导结束时达到缓解, 并且 60% 的患者达到完全缓解。

[1024] 实例3: 抗CD79b免疫缀合物(泊洛妥珠单抗 Vedotin) 与抗CD20抗体(利妥昔单抗) 以及Bcl-2抑制剂(维奈托克) 组合在复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL) 中的 Ib/II 期研究的初步分析

[1025] 本实例描述对实例1中所述的 Ib/II 期研究的初步分析, 评估利妥昔单抗(R) 与泊洛妥珠单抗 Vedotin (Pola) 以及维奈托克 (V; Ven) 组合在复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤 (R/R DLBCL) 患者中的安全性和功效。

[1026] I. 研究概述

[1027] 如实例1中详细描述, 该研究为 R/R DLBCL 患者的一项开放标记的多中心研究, 这些患者先前接受过  $\geq 1$  次抗CD20化学免疫治疗方案, 并且具有组织学上记录的CD20+细胞以及至少一个可二维测量的病灶, 其最长尺寸  $\geq 1.5$  cm。

[1028] 最初将Pola-R-Ven组合的推荐的II期剂量 (RP2D) 定义为3+3剂量递增阶段, 然后扩展到II期。扩展队列中的患者接受六个21天周期的诱导治疗: 在第1至6周期的第1天以1.8mg/kg的剂量静脉内 (IV) 施用Pola; 每天口服800mg的剂量的维奈托克; 在第1至6周期的第1天以375mg/m<sup>2</sup>的剂量IV施用利妥昔单抗。响应者接受了8个月的巩固治疗 (每天接受800mg的剂量的维奈托克, 并且在每2个月的第1天接受375mg/m<sup>2</sup>的剂量的利妥昔单抗)。

[1029] 主要安全目标为确定与利妥昔单抗组合使用时Pola及Ven的RP2D, 并评估Pola-R-Ven组合的安全性和耐受性。

[1030] 如独立功效审查委员会 (IRC) 使用经修订的Lugano 2014缓解标准根据正电子发射断层扫描-计算机断层扫描 (PET-CT) 确定的, 主要功效终点为诱导结束 (EOI) 时的完全缓解 (CR)。次要目标包括EOI时的CR率和研究人员 (INV) 确定的最佳总缓解 (BOR)。探索性目标包括INV评估的疾病无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS) 以及生物标志物分析。

[1031] II. 主要功效和安全性分析

[1032] A. 患者特征

[1033] 图8提供了研究群体在本实例中描述的初步分析时间点的概述。纳入了来自Ib/II期群体的五十七例患者, 并接受了至少一种研究药物。随访的中位持续时间为7.0个月 (范围为0.2至30.4)。在安全性可评估的群体中, 患者的中位年龄为65岁。49%的患者为男性, 并且84%的患者患有Ann Arbor III至IV期疾病。54%的患者的国际预后指数评分为 $\geq 3$ 。先前治疗线的中位数为3, 并且83%的患者对最后一次治疗为难治性。65%的患者患有原发性难治性疾病。表22提供了基线患者特征的汇总。

[1034] 表22. 基线患者特征。

特征	Pola-R-Ven 安全性可评估的群体 (N=57)	Pola-R-Ven 功效可评估的群体 (N = 48)
年龄 (岁), 中位数 (范围)	65 (31-88)	65 (43-88)
男性, n (%)	28 (49)	25 (52)

[1036]	ECOG PS, n (%)		
	0-1	51 (89)	不适用
	2	6 (11)	4 (8)
	Ann Arbor III/IV 期疾病, n (%)	48 (84)	42 (88)
	纳入时的 IPI 3-5, n (%)	31 (54)	27 (56)
	骨髓受累, n (%)	4 (7)	不适用
	巨块病变 ( $\geq 7\text{cm}$ ), n (%)	18 (32)	不适用
	结外疾病, n (%)	36 (63)	不适用
	先前治疗的次数, 中位数 (范围)	3 (1-7)	3 (1-7)
	1	13 (23%)	10 (21)
	2	15 (26%)	14 (29)
	$\geq 3$	29 (51%)	24 (50)
	难治性, n (%)		
	最后一次先前疗法 *	47 (83)	32 (67)
原发性难治性 **	37 (65)	39 (81)	
先前的自体骨髓移植, n (%)	12 (21)	10 (21)	
先前的 CAR-T 疗法	2 (4)	2 (4)	
* 定义为在最后一次先前抗淋巴瘤治疗结束日期后的 6 个月内无缓解或进展或复发。			
** 定义为在第一次抗淋巴瘤治疗结束日期后的 6 个月内无缓解或进展或复发。			
ECOG PS = 东部肿瘤协作组体能状态; IPI = 国际预后指数。N/A = 不可用。			

[1037] 总体而言,基线患者特征表明这项研究中包括的患者已接受高度治疗,并且在基线时为难治性。

[1038] B. 安全性

[1039] 在I期患者中未观察到剂量限制性毒性。因此,选择最大剂量水平作为建议的II期剂量(RP2D)。

[1040] 除2例患者外,其他所有患者都经历了至少一次不良事件(AE)。21例患者(37%)具有严重AE,45例患者(79%)具有3至4级AE。最常见的3-4级AE为中性粒细胞减少症(30例患者,53%)、感染(9例患者,16%)以及贫血(6例患者,11%)。

[1041] 10例患者(18%)和35例患者(61%)中分别发生了导致剂量减低或任何研究药物中断的AE。大部分的剂量调整为改变维奈托克剂量。七例患者(12%)具有导致任何研究药物停止(Pola[n=5];Ven[n=7];R[n=6])的AE。

[1042] 报告了一例5级AE(肺炎)。然而,由于该患者在疾病进展后接受了新的抗淋巴瘤治疗,因此并未被认为与研究治疗药物相关。

[1043] 表23提供了 $\geq 10\%$ 的患者发生的不良事件、3至4级不良事件以及严重不良事件的概述。

[1044] 表23. $\geq 10\%$ 的患者中发生的不良事件、3至4级AE以及SAE。

[1045]

	安全性可评估 N=57		
	全级别	3 至 4 级	SAE
总计	55 (97) <sup>1</sup>	45 (79)	21 (37)
<b><u>血液学 AE</u></b>			
中性粒细胞减少症	30 (53)	30 (53)	3 (5)
贫血	13 (23)	6 (11)	1 (2)
血小板减少症	7 (12)	4 (7)	0
<b><u>非血液学 AE</u></b>			
感染和传染 <sup>2</sup>	26 (46)	9 (16)	6 (11)
腹泻	26 (46)	3 (5)	2 (4)
恶心	21 (37)	0	0
呕吐	17 (30)	0	0
疲乏	15 (26)	0	0
周围神经病 <sup>3</sup>	13 (23)	0	0
发热	13 (23)	2 (4)	2 (4)
食欲下降	13 (23)	0	0
咳嗽	12 (21)	0	0
低钾血症	11 (19)	3 (5)	0

[1046]	便秘	10 (18)	1 (2)	1 (2)
	体重降低	7 (12)	0	0
	低镁血症	6 (11)	0	0
	呼吸困难	6 (11)	2 (4)	1 (2)
	瘙痒	6 (11)	0	0
	输注相关反应	6 (11)	0	0
<p><sup>1</sup> 5级 AE：在疾病进展以及被认为与研究药物无关的新的抗淋巴瘤治疗（CAR-T 细胞疗法）后发生了一例 5 级 AE 肺炎。</p> <p><sup>2</sup> 感染以系统器官分类术语显示-所有其他 AE 均以‘较佳术语’报告。</p> <p><sup>3</sup> 周围神经病标准 MedDRA 查询包括：外周运动元神经病、外周感觉神经病、周围神经病、感觉异常、感觉不足以及神经痛。</p> <p>SAE = 严重不良事件。</p>				

[1047] 如表23所示,大多数不良事件为胃肠道相关的或血液以及淋巴系统相关的不良事件。毒性主要为血液学、胃肠道和感染,感染大多是低级别的。

[1048] 3至4级不良事件包括中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、发热性中性粒细胞减少症、白血细胞减少症、感染、低钾血症和腹泻。图9提供了由较佳术语报告的在≥5%的患者中发生的3至4级不良事件的概述。在诱导期间将G-CSF (非格司亭) 施用于36例患者(63%),在巩固期间将G-CSF (非格司亭) 施用于2例患者(4%)。在诱导阶段期间将血小板输注施用于4例患者(7%)。巩固期间没有患者接受血小板输注。

[1049] 表23a提供了监测不良事件以及特别关注的不良事件(AESI)的汇总。观察到的毒性可通过支持性护理以及剂量中断或减低来管理。周围神经病的发生率低,并且发生的事件的级别低。很少有发热性中性粒细胞减少症以及3至4级感染病例的情况。

[1050] 表23a. 监测不良事件和特别关注的不良事件(AESI)。

待监视的事件, n (%)	安全性可评估 (N=57)	
	[1051] 中性粒细胞减少症	全级别
3 级		13 (23)
4 级		17 (30)

	导致剂量减低	4 (7)	
	发热性中性粒细胞减少症	3 级	2 (5)
	血小板减少症	全级别	7 (12)
		3 级	2 (4)
		4 级	2 (4)
		导致剂量减低	0
[1052]	周围神经病 <sup>1</sup>	全级别	13 (23)
		2 级	3 (5)
		3 至 4 级	0
		导致剂量减低	2 (4)
	<b>AESI, n (%)</b>	<b>安全性可评估 N=57</b>	
	肿瘤溶解综合征	1 (2)	
	第二恶性肿瘤	0	
<sup>1</sup> 周围神经病变标准 MedDRA 查询。			

[1053] C. 功效

[1054] 中位随访持续时间为7.1个月(0.2-16.9)。在主要功效可评估的群体(n=48)中, IRC评估的根据经修订的Lugano在E0I时的CR率为29%, INV评估的E0I时的CR率为31%。表24提供了E0I时的主要功效结果的汇总。

[1055] 表24.E0I时的主要功效结果(PET/CT缓解)。

结果	Pola-R-Ven (N = 48)
完全缓解 (IRC)*, n (%)	14 (29)
完全缓解 (INV), n (%)	15 (31)
客观缓解 (IRC), n (%)	14 (29)
[1056] 客观缓解 (INV), n (%)	20 (42)
部分缓解 (IRC)*, n (%)	0
部分缓解 (INV):	5 (10)
稳定疾病 (IRC), n (%)	5 (10)
稳定疾病 (INV):	0
疾病进展 (IRC), n (%)	12 (25)

[1057]	疾病进展 (INV), n (%)	23 (48)
	遗失/不可评估 (IRC), n (%)	17 (35)
	遗失/不可评估 (INV), n (%)	5 (10)
	* 主要功效终点。INV = 研究人员; IRC = 独立审核委员会。根据经修订的 Lugano 标准报告的缓解。	

[1058] INV评价的最佳总缓解 (BOR) 率为65%。INV评价的总生存期中位数为11.0个月 (95%CI:6.7, 不可评估)。表25提供了INV评估的功效结果的汇总。

[1059] 表25. 研究人员评估的功效结果汇总。

结果		Pola-R-Ven (N = 48)
[1060]	BOR**, n (%)	31 (65)
	完全缓解	18 (38)
	部分缓解	13 (27)
	中位 DOR, 月 (95% CI)	5.8 (3.4, 6.7)
	中位 PFS, 月 (95% CI)	4.4 (3.0, 7.1)
	中位 OS, 月 (95% CI)	11.0 (6.7, NE)
** 定义为研究期间 CR 或部分缓解的最佳缓解; 根据综合结果: 经修订的 Lugano > Lugano PET-CT > Lugano 仅 CT。 BOR = 最佳总缓解; CI = 置信区间; DOR = 缓解持续时间; OS = 整体生存率; PFS = 疾病无进展生存期; NE = 不可评估。		

[1061] 图10提供泳道图, 该泳道图显示功效可评估群体中观察到的到缓解出现的时间以及INV评价的缓解持续时间。INV评价的缓解的中位持续时间为5.8个月 (95% 置信区间 [CI]:3.4、6.7)。

[1062] 如图11所示, INV评价的PFS中位数为4.4个月 (95%CI:3.0, 7.1), 并且6个月PFS为42.2% (CI:27.6, 56.9)。

[1063] 如图12所示, 由研究人员评估, 大多数患者的E0I时直径相乘的总和 (SPD) 降低了50%以上。

[1064] 根据源细胞 (C00) 和其他生物标志物亚组 (包括Bcl-2和Myc表现) 对功效结果进行了分析。使用NanoString测定法确定C00 (经活化的B细胞/生发中心B细胞)。使用抗Bcl-2 (124) 小鼠单克隆抗体通过免疫组织化学 (IHC) 评估Bcl-2蛋白质表现。Bcl-2 IHC评分并入了经阳性染色的肿瘤细胞的百分比 ( $\geq 50\%$  的如先前定义的肿瘤细胞; Morschhauser F, 等人, Blood2020) 以及肿瘤细胞染色的强度。使用克隆Y69 Epitomics抗体通过IHC评估Myc表现。如果 $\geq 40\%$  的细胞显示Myc核染色高于背景强度, 则将肿瘤分类为Myc IHC阳性。

[1065] 如表26所示, 功效在各个C00亚组中是一致的。此外, 研究群体中CR率高于DEL- 患者的双重表现者 (DEL+) 患者 (BCL2+, MYC+) 更为丰富。

[1066] 表26. 生物标志物分析。

缓解 (INV)	总计 (N = 48)	通过 NanoString 确定的源细胞 (COO)		通过 IHC 测定的 BCL2 和 MYC 蛋白质表现		
		GCB (N = 14)	ABC (N = 12)	BCL2- (N = 6)	DEL (N = 20)	非 DEL (N=10)
最佳 ORR, n (%) <sup>*</sup>	31 (65)	5 (36)	6 (50)	2 (33)	8 (40)	4 (40)
完全缓解	18 (38)	3 (21)	6 (50)	1 (17)	7 (35)	1 (10)
部分缓解	13 (27)	2 (14)	0 (0)	1 (17)	1 (5)	3 (30)
中位 PFS, 月 (95% CI)	4.4 (3.0, 7.1)	4.4 (4.0, NE)	5.7 (1.5, NE)	1.2 (0.8, NE)	4.6 (4.0, NE)	2.1 (1.0, NE)
中位 OS, 月 (95% CI)	11.0 (6.7, NE)	11.0 (6.9, NE)	6.7 (5.1, NE)	6.7 (6.1, NE)	9.8 (6.6, NE)	7.2 (6.1, NE)
<p><sup>*</sup>基于综合结果：经修订的 Lugano &gt; Lugano PET-CT &gt; Lugano 仅 CT。            ABC = 经活化的 B 细胞；BCL2 = B 细胞淋巴瘤 2；DEL = 双重表现者淋巴瘤；            GCB = 生发中心 B 细胞；IHC = 免疫组织化学；ORR = 客观缓解率。</p>						

## [1067] D. 结论

[1069] 本实例中描述的安全性结果表明, Pola-R-Ven 的新型组合具有良好的耐受性, 并且具有与各个药物的已知特性一致的安全性特性。特别地, 血液学和胃肠道毒性与个别药物的交叉毒性的特性相符, 并且在支持性护理和剂量中断/减低的情况下是可以管理的。血细胞减少症主要由中性粒细胞减少症驱动。

[1070] 此外, 三重组合在 R/R DLBCL 患者的经重度预治疗和难治性群体中表现出令人鼓舞的功效结果。

[1071] 实例4: 抗 CD79b 免疫缀合物 (泊洛妥珠单抗 Vedotin) 与抗 CD20 抗体 (奥滨尤妥珠单抗) 以及 Bcl-2 抑制剂 (维奈托克) 组合在复发性或难治性滤泡性淋巴瘤 (FL) 中的 Ib/II 期研究的初步分析

[1072] 本实例描述对实例1和2中所述的 Ib/II 期研究的安全性和功效结果的初步分析, 评估奥滨尤妥珠单抗 (G) 与泊洛妥珠单抗 (Pola) 以及维奈托克 vedotin (V) 组合在复发性或难治性滤泡性淋巴瘤 (R/R FL) 患者中的安全性和功效。

## [1073] I. 方法

[1074] 如实例1中详细描述, 患者 (包括具有 1a、2a 或 3a 级 R/R FL 的患者) 每 21 天接受诱导治疗, 共 6 个周期, 如下所示:

[1075] • 在第 1 天, 在剂量递增阶段期间以 1.4 至 1.8 mg/kg 的剂量或者以建议的 2 期剂量 (RP2D) 静脉内施用泊洛妥珠单抗 vedotin。

[1076] • 在第1周期的第1、8和15天以及第2至6周期的第1天,以1000mg的剂量静脉内施用奥滨尤妥珠单抗。

[1077] • 在第1至21天,以剂量递增阶段的200mg至800mg的剂量或以RP2D口服施用维奈托克。

[1078] 在诱导结束 (E0I) 时达到完全缓解、部分缓解或稳定疾病 (CR/PR/SD) 的患者接受24个月的使用奥滨尤妥珠单抗 (每2个月的第1天,1000mg) 进行的维持治疗以及持续8个月的维奈托克 (每天200mg至800mg)。

[1079] 这项研究的主要终点为E0I时的安全性、耐受性以及正电子发射断层扫描-计算机断层扫描 (PET-CT) -CR率,由独立审核委员会 (IRC) 使用经修订的Lugano 2014标准进行评估。

[1080] 图13提供了研究的设计的概述。

[1081] II. 结果

[1082] A. 患者特征

[1083] 在初步分析中,将74例患者纳入了该研究。表27提供了患者特征的汇总。

[1084] 表27. 患者特征

特征	值 (N = 74)
中位年龄 (范围)	64 岁 (范围 36 至 78)
男, n (%)	42 (57%)
Ann Arbor III 至 IV 期, n (%)	64 (86%)
FL 国际预后指数高风险 $\geq 3$ , n (%)	41 (55%)
巨块病变 $\geq 7\text{cm}$ , %	16%
先前治疗的次数, 中位数 (范围)	2 (1-9)
1, n (%)	19 (26%)
2, n (%)	20 (27%)
$\geq 3$ , n (%)	35 (47%)
先前治疗线 $\geq 2$ , %	74%
对于最后一次先前疗法为难治性 *, n (%)	38 (51%)
对任何先前抗 CD20 疗法都为难治性 †, n (%)	41 (55%)
基线 ECOG PS 2, n (%)	3 (4%)
骨髓受累, n (%)	29 (39%)
用一线治疗的 POD24	19 (26%)
* 定义为在最后一次抗淋巴瘤治疗结束日期后的 6 个月内无缓解或进展或复发。 † 定义为在任何先前治疗方案中使用抗 CD20 剂治疗 6 个月内无缓解或进展或复发。 POD24, 化学免疫疗法首次抗淋巴瘤治疗开始后 24 个月内 FL 进展。	

[1086] 图14提供了初步分析群体的概述。

[1087] B. 安全性

[1088] 所有患者都发生  $\geq 1$  次不良事件 (AE)。23例患者 (31%) 具有严重AE, 54例患者

(73%) 具有3至4级AE。最常见的3至4级AE为中性粒细胞减少症(39%)、血小板减少症(19%)以及感染(16%)，主要是肺炎。导致停药、延迟/中断或减低任何药物剂量的AE分别发生在14例(19%)、50例(68%)和28例(38%)患者中。大多数剂量减低或中断是对维奈托克剂量的调整。报告了一例致命的肺炎AE。在23例(31%)患者中发生严重的AE，主要是感染(16%；肺炎[7%])，输注相关反应[5%]以及发热性中性粒细胞减少症[4%])。报告了一例与治疗有关的5级AE(肺炎)，发生在新的抗淋巴瘤治疗(环磷酰胺、阿霉素和泼尼松)之后。33例(45%)患者报告周围神经病。

[1089] 表28提供在 $\geq 20\%$ 的患者中发生的AE的汇总。

[1090] 表28.  $\geq 20\%$ 的患者中发生的AE。

[1091]

AE, n (%)	安全性可评估 (N = 74)	
	全级别	3至4级
<b><u>血液学 AE</u></b>		
中性粒细胞减少症	31 (42)	29 (39)
血小板减少症	23 (31)	14 (19)
<b><u>非血液学 AE</u></b>		
感染 *	48 (65)	12 (16)
腹泻	41 (55)	4 (5)
恶心	35 (47)	3 (4)
周围神经病 †	33 (45)	0
疲乏	28 (38)	1 (1)
输注相关反应	25 (34)	3 (4)
咳嗽	22 (30)	0
呕吐	21 (28)	2 (3)
头痛	17 (23)	0
便秘	16 (22)	0
* 根据系统器官类别报告。 † 根据标准化 MedDRA 查询报告，并且包括周围神经病 (23%)、外周感觉神经病 (10%)、感觉异常 (10%)、肌肉无力 (3%)、神经痛 (1%) 以及外周运动神经元病 (1%)。		

[1092] 表29提供待监视的AE和特别关注的AE (AESI) 的汇总。

[1093] 表29. 待监视的AE和AESI。

[1094]	<b>安全性可评估</b>	
	<b>(N = 74)</b>	
	<b>待监视的 AE, n (%)</b>	
	全级别	33 (45)
	2 级	13 (18)
	3 级	0
	导致剂量减低	4 (5)
	<b>AESI, n (%)</b>	
[1095]	肿瘤溶解综合征	2 (3)
	赘生物, 良性、恶性和非特异性	6 (8)
	鳞状细胞癌	3 (4)
	眼内黑色素瘤	1 (1)
	骨髓增生异常综合征	1 (1)
	皮肤癌	1 (1)
	* 根据系统器官类别报告。 † 根据标准化 MedDRA 查询报告, 并且包括周围神经病 (23%)、外周感觉神经病 (10%)、感觉异常 (10%)、肌肉无力 (3%)、神经痛 (1%) 以及外周运动神经元病 (1%)。	

[1096] C. 功效

[1097] 49例患者接受了RP2D (Pola 1.8mg/kg+Ven 800mg+奥滨尤妥珠单抗1000mg) 治疗, 并且功效可评估。IRC评估的EOI时的PET-CR率为57%。由于骨髓活检样品遗失 (n=2), 以及由于在EOI后>28天时评估骨髓状态 (n=1), 因此有三例缓解降级。IRC将两例的PET-PR降为SD, 因为它们不符合经修订的Lugano标准的CT-PR要求。中位随访时间为13.3个月 (范围为8.2至19.0), 未达到中位疾病无进展生存期 (PFS)。在具有高风险疾病特征的患者中, IRC评估的EOI时总体缓解率基本一致。

[1098] 表30提供了功效结果的汇总。

[1099] 表30. EOI时的缓解 (RP2D; N=49)。

缓解, n (%)	功效可评估 (N = 49)			
	经修订的 Lugano 2014*		Lugano 2014	
	IRC	INV	IRC	INV
客观缓解	35 (71)	38 (78)	37 (76)	38 (78)
完全缓解	28 (57)	28 (57)	31 (63)	28 (57)
部分缓解	7 (14)	10 (20)	6 (10)	10 (20)
稳定疾病	8 (16)	6 (12)	6 (12)	6 (12)
疾病进展	4 (8)	3 (6)	4 (8)	3 (6)
遗失/不可评估	2 (4)	2 (4)	2 (4)	2 (4)
<p>* 经修订的 Lugano 需要对阴性骨髓进行活检以确认 PET-CR, 并且 PET-PR 也必须符合 CT-PR 标准。</p> <p>CR, 完全缓解; CT, 计算机断层扫描; EOI, 诱导结束; INV, 研究人员评估的; IRC, 独立审核委员会评估的; PET, 正电子发射断层扫描; PR, 部分缓解。</p>				

[1100]

[1101] D. 结论

[1102] Pola-G-Ven组合的安全性特性与单个药物的已知情况一致。AE可以用支持性护理来管理。在这种R/R FL患者群体中,使用Pola-G-Ven者在EOI时的大多数感染和周围神经病事件都为低缓解率是令人鼓舞的。

## 序列表

- <110> 基因泰克公司  
 <120> 使用抗 CD79b 免疫缀合物的方法  
 <130> 14639-20508.40  
 <140> 尚未分配  
 <141> 同时附上  
 <150> US 63/120,684  
 <151> 2020-12-02  
 <150> US 63/108,806  
 <151> 2020-11-02  
 <150> US 63/037,591  
 <151> 2020-06-10  
 <150> US 63/024,322  
 <151> 2020-05-13  
 <150> US 63/015,447  
 <151> 2020-04-24  
 <160> 56  
 <170> 用于 Windows 的 FastSEQ,4.0 版  
 <210> 1  
 <211> 179  
 <212> PRT  
 <213> 智人  
 <400> 1

```

Arg Phe Ile Ala Arg Lys Arg Gly Phe Thr Val Lys Met His Cys Tyr
1           5           10           15
Met Asn Ser Ala Ser Gly Asn Val Ser Trp Leu Trp Lys Gln Glu Met
           20           25           30
Asp Glu Asn Pro Gln Gln Leu Lys Leu Glu Lys Gly Arg Met Glu Glu
           35           40           45
Ser Gln Asn Glu Ser Leu Ala Thr Leu Thr Ile Gln Gly Ile Arg Phe
           50           55           60
Glu Asp Asn Gly Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Lys Cys Asn Asn Thr Ser
65           70           75           80
Glu Val Tyr Gln Gly Cys Gly Thr Glu Leu Arg Val Met Gly Phe Ser
           85           90           95
Thr Leu Ala Gln Leu Lys Gln Arg Asn Thr Leu Lys Asp Gly Ile Ile
           100          105          110
Met Ile Gln Thr Leu Leu Ile Ile Leu Phe Ile Ile Val Pro Ile Phe

```

115	120	125
Leu Leu Leu Asp Lys Asp Asp Ser Lys Ala Gly Met Glu Glu Asp His		
130	135	140
Thr Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp Gln Thr Ala Thr Tyr Glu Asp Ile		
145	150	155
Val Thr Leu Arg Thr Gly Glu Val Lys Trp Ser Val Gly Glu His Pro		
	165	170
		175
Gly Gln Glu		
<210> 2		
<211> 201		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 2		
Ala Arg Ser Glu Asp Arg Tyr Arg Asn Pro Lys Gly Ser Ala Cys Ser		
1	5	10
Arg Ile Trp Gln Ser Pro Arg Phe Ile Ala Arg Lys Arg Gly Phe Thr		
	20	25
		30
Val Lys Met His Cys Tyr Met Asn Ser Ala Ser Gly Asn Val Ser Trp		
	35	40
		45
Leu Trp Lys Gln Glu Met Asp Glu Asn Pro Gln Gln Leu Lys Leu Glu		
	50	55
		60
Lys Gly Arg Met Glu Glu Ser Gln Asn Glu Ser Leu Ala Thr Leu Thr		
65	70	75
		80
Ile Gln Gly Ile Arg Phe Glu Asp Asn Gly Ile Tyr Phe Cys Gln Gln		
	85	90
		95
Lys Cys Asn Asn Thr Ser Glu Val Tyr Gln Gly Cys Gly Thr Glu Leu		
	100	105
		110
Arg Val Met Gly Phe Ser Thr Leu Ala Gln Leu Lys Gln Arg Asn Thr		
	115	120
		125
Leu Lys Asp Gly Ile Ile Met Ile Gln Thr Leu Leu Ile Ile Leu Phe		
	130	135
		140
Ile Ile Val Pro Ile Phe Leu Leu Leu Asp Lys Asp Asp Ser Lys Ala		
145	150	155
		160
Gly Met Glu Glu Asp His Thr Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp Gln Thr		
	165	170
		175
Ala Thr Tyr Glu Asp Ile Val Thr Leu Arg Thr Gly Glu Val Lys Trp		
	180	185
		190
Ser Val Gly Glu His Pro Gly Gln Glu		
	195	200

<210> 3

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 3

Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys  
 1                   5                   10                   15  
 Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Lys Leu  
                   20                   25                   30  
 Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp  
                   35                   40                   45  
 Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr  
           50                   55                   60  
 Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr  
 65                   70                   75                   80  
 Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly  
                   85                   90                   95  
 Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
                   100                   105                   110

<210> 4

<211> 103

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 4

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

	85	90	95
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
	100		
<210> 5			
<211> 6			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成构建体			
<400> 5			
Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr			
1	5		
<210> 6			
<211> 8			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成构建体			
<400> 6			
Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp			
1	5		
<210> 7			
<211> 10			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成构建体			
<400> 7			
Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr			
1	5	10	
<210> 8			
<211> 16			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成构建体			
<400> 8			
Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr			
1	5	10	15

<210> 9  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成构建体  
 <400> 9  
 Gln Met Ser Asn Leu Val Ser  
 1                   5  
 <210> 10  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成构建体  
 <400> 10  
 Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr  
 1                   5  
 <210> 11  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成构建体  
 <400> 11  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1                   5                   10                   15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser  
                  20                   25                   30  
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                  35                   40                   45  
 Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe  
                  50                   55                   60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65                   70                   75                   80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                  85                   90                   95  
 Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
                  100                   105                   110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 12

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 12

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1                    5                    10                    15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20                    25                    30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35                    40                    45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro

50                    55                    60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65                    70                    75                    80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85                    90                    95

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100                    105                    110

Arg Thr Val

115

<210> 13

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 13

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1                    5                    10                    15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser

20                    25                    30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35                    40                    45

Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe

50	55	60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90
Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly		
	100	105
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
	115	120
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
	130	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
	165	170
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
	180	185
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
	195	200
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
	210	215
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
	245	250
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
	260	265
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
	275	280
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
	290	295
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
	325	330
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
	340	345
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
	355	360
		365

Cys Leu 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 Tyr 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  
 <210> 14  
 <211> 219  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成构建体  
 <400> 14  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser  
 20 25 30  
 Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45  
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro  
 50 55 60  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn  
 85 90 95  
 Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 115 120 125  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 130 135 140  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 15

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 15

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 16

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 16

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser



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 Asn 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 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
	355	360	365
Cys Leu 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 Tyr 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

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 219

<212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成构建体  
 <400> 18  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser  
                   20                   25                   30  
 Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
                   35                   40                   45  
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro  
                   50                   55                   60  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65                   70                   75                   80  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn  
                   85                   90                   95  
 Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
                   100                   105                   110  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
                   115                   120                   125  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
                   130                   135                   140  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 145                   150                   155                   160  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
                   165                   170                   175  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
                   180                   185                   190  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
                   195                   200                   205  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                   210                   215  
 <210> 19  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成构建体

<400> 19

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> 20

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 20

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu  
                   20                   25                   30  
 Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
                   35                   40                   45  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser  
                   50                   55                   60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65                   70                   75                   80  
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn  
                   85                   90                   95  
 Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
                   100                   105                   110

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 21

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Ile Glu

1                    5                    10

<210> 22

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 22

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe

1                    5                    10                    15

Lys Gly

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 23

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 24

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 24

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Phe Leu Asn

1                    5                    10                    15

<210> 25

<211> 7

<212> PRT



<220>

<223> 合成构建体

<400> 29

Arg	Ala	Thr	Phe	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	
Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
			20					25					30		

<210> 30

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 30

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

<210> 31

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 31

Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys									
			20												

<210> 32

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 32

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

<210> 33

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 33

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> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 34

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

<210> 35

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 35

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
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> 36		
<211> 446		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建体		
<400> 36		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
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
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
100	105	110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
115	120	125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
130	135	140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		

145	150	155	160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser			
	165	170	175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser			
	180	185	190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn			
	195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His			
210	215	220	
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val			
225	230	235	240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
	245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
	260	265	270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
	275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
	290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
305	310	315	320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile			
	325	330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
	340	345	350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
	355	360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
	370	375	380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
385	390	395	400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
	405	410	415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
	420	425	430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
	435	440	445

&lt;210&gt; 37

&lt;211&gt; 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 37

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	Cys	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  
 435 440 445  
 <210> 38  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成构建体  
 <400> 38  
 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



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 Cys  
 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> 40					
<211> 119					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成构建体					
<400> 40					
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala					
1	5		10		15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser					
	20		25		30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met					
	35		40		45
Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe					
	50		55		60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr					
65	70		75		80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
	85		90		95
Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly					
	100		105		110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
	115				
<210> 41					
<211> 119					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成构建体					
<400> 41					
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser					
1	5		10		15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser					
	20		25		30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met					
	35		40		45

Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 42

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 42

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser  
 20 25 30  
 Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 43

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 43

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1                   5                   10                   15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser  
                   20                   25                   30  
 Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                   40                   45  
 Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe  
                   50                   55                   60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65                   70                   75                   80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                   90                   95  
 Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
                   100                   105                   110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                   115

<210> 44

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 44

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1                   5                   10                   15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Ser  
                   20                   25                   30  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                   40                   45  
 Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe  
                   50                   55                   60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65                   70                   75                   80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                   90                   95  
 Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
                   100                   105                   110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser





1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser  
                          20                    25                    30  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                          35                    40                    45  
 Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe  
                          50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                          85                    90                    95  
 Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
                          100                    105                    110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                          115

<210> 49

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser  
                          20                    25                    30  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                          35                    40                    45  
 Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe  
                          50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                          85                    90                    95  
 Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
                          100                    105                    110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                          115

<210> 50

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 50

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Tyr	Ser
			20						25					30	
Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35				40							45	
Gly	Arg	Ile	Phe	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Lys	Phe
			50				55							60	
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65						70								75	80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
						85								90	95
Ala	Arg	Asn	Val	Phe	Asp	Gly	Tyr	Trp	Leu	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
						100								105	110
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
															115

<210> 51

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 51

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 52

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 52

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 53

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 53

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

Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser

	20		25		30												
Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met		
	35						40					45					
Gly	Arg	Ile	Phe	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Lys	Phe		
	50					55					60						
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65					70					75					80		
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
Ala	Arg	Asn	Val	Phe	Asp	Gly	Tyr	Trp	Leu	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly		
			100					105					110				
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115														

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成构建体

&lt;400&gt; 54

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly		
1				5						10				15			
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Tyr	Ser		
			20						25					30			
Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met		
	35						40					45					
Gly	Arg	Ile	Phe	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Asp	Tyr	Asn	Gly	Lys	Phe		
	50					55					60						
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65					70					75					80		
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
Ala	Arg	Asn	Val	Phe	Asp	Gly	Tyr	Trp	Leu	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly		
			100					105					110				
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115														

&lt;210&gt; 55

&lt;211&gt; 115

&lt;212&gt; PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 55

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser
			20					25						30	
Asn	Gly	Ile	Thr	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
			35					40						45	
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gln	Met	Ser	Asn	Leu	Val	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55							60	
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65						70					75				80
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Gln	Asn
						85								90	95
Leu	Glu	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
						100								105	110
Arg	Thr	Val													
															115

<210> 56

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 56

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											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									80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
						85									95

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu																			
			100						105						110				
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu																			
			115						120						125				
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys																			
			130						135						140				
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser																			
145									150						155				160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser																			
									165						170				175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser																			
			180						185						190				
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn																			
			195						200						205				
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His																			
			210						215						220				
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val																			
225									230						235				240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr																			
									245						250				255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu																			
			260						265						270				
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys																			
			275						280						285				
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser																			
			290						295						300				
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys																			
305									310						315				320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile																			
									325						330				335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro																			
			340						345						350				
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu																			
			355						360						365				
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn																			
			370						375						380				
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser																			
385									390						395				400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg																			

---

				405					410					415			
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu		
				420					425					430			
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys			
				435					440					445			

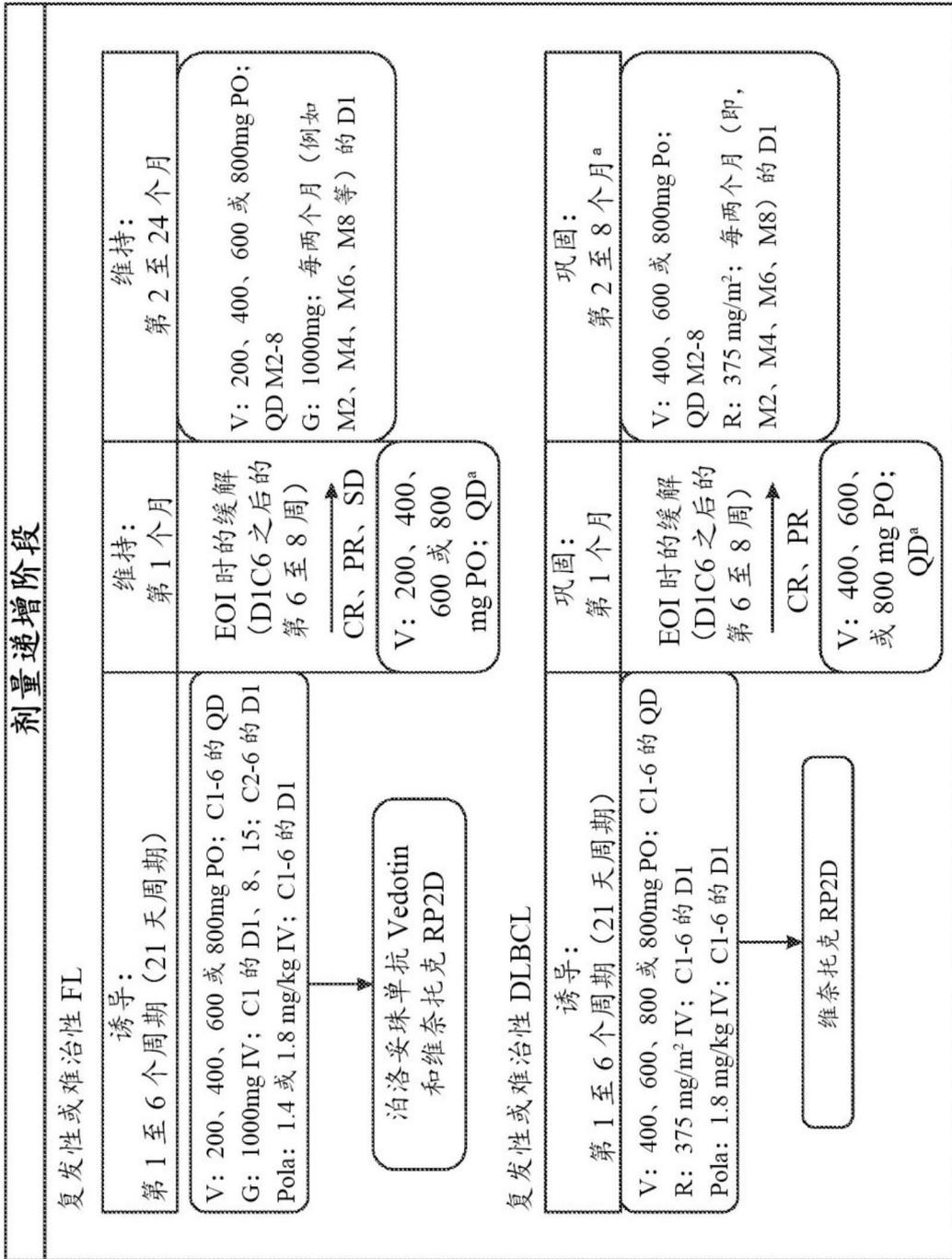


图1A

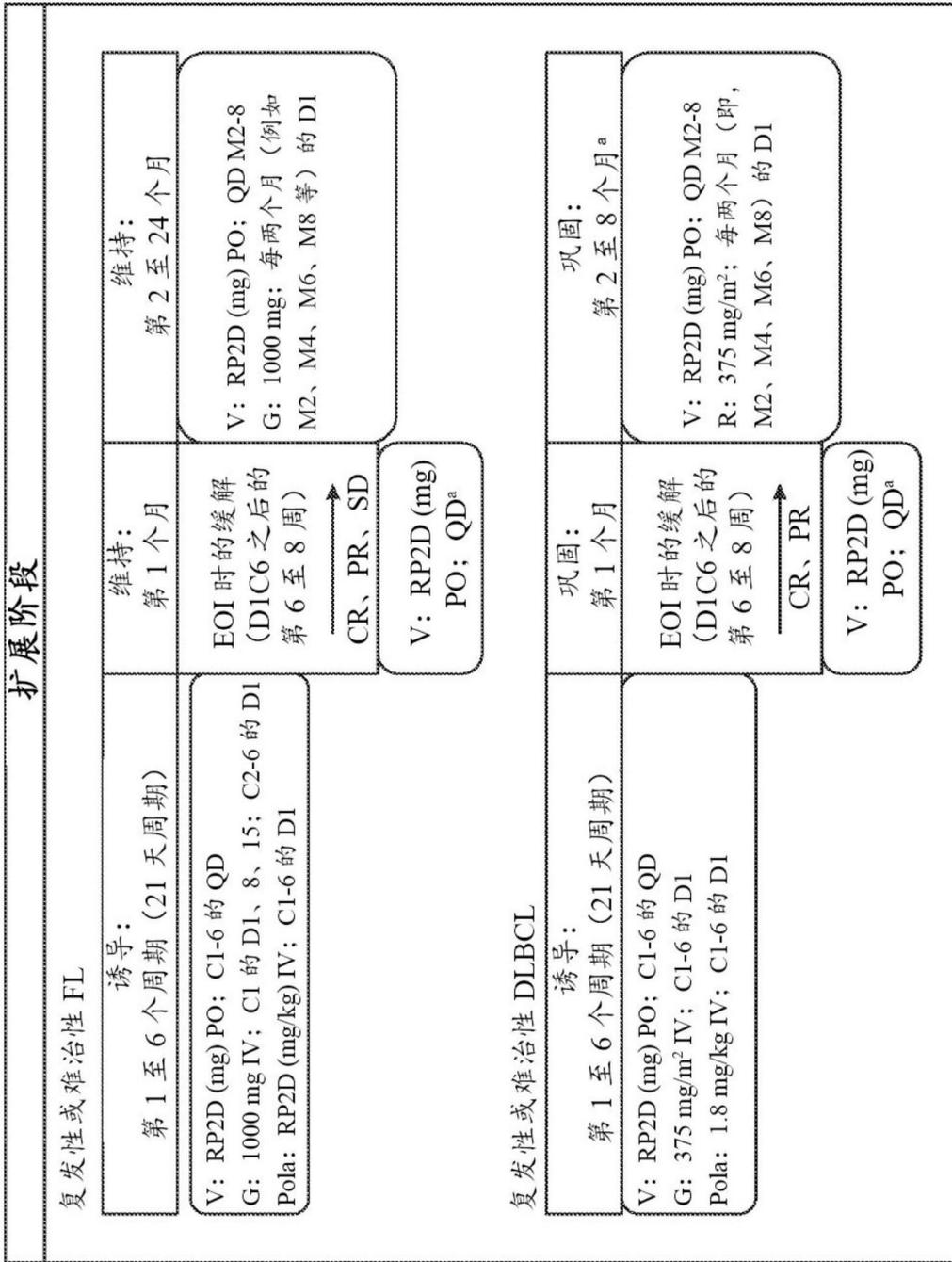


图1B

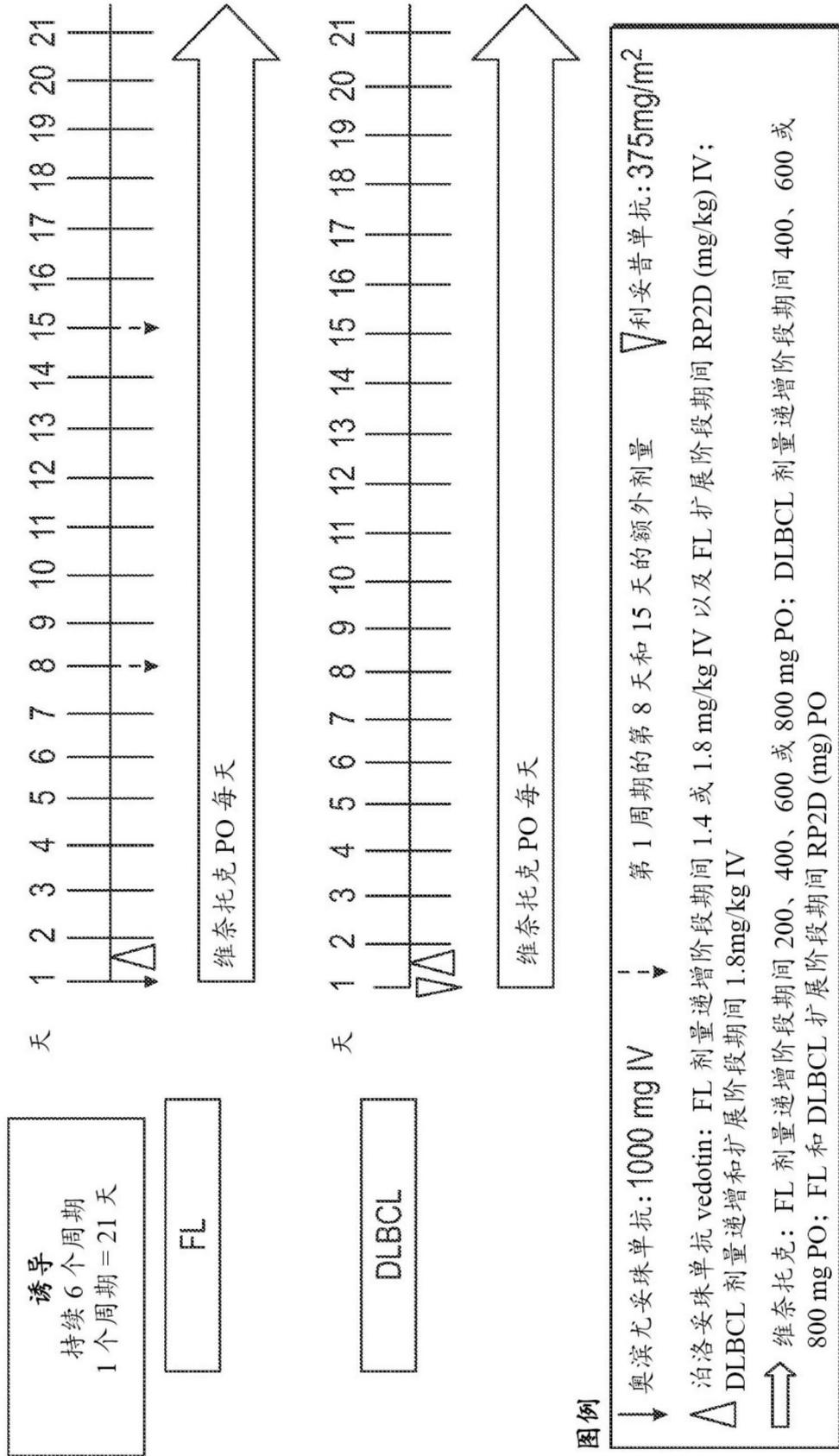


图2A

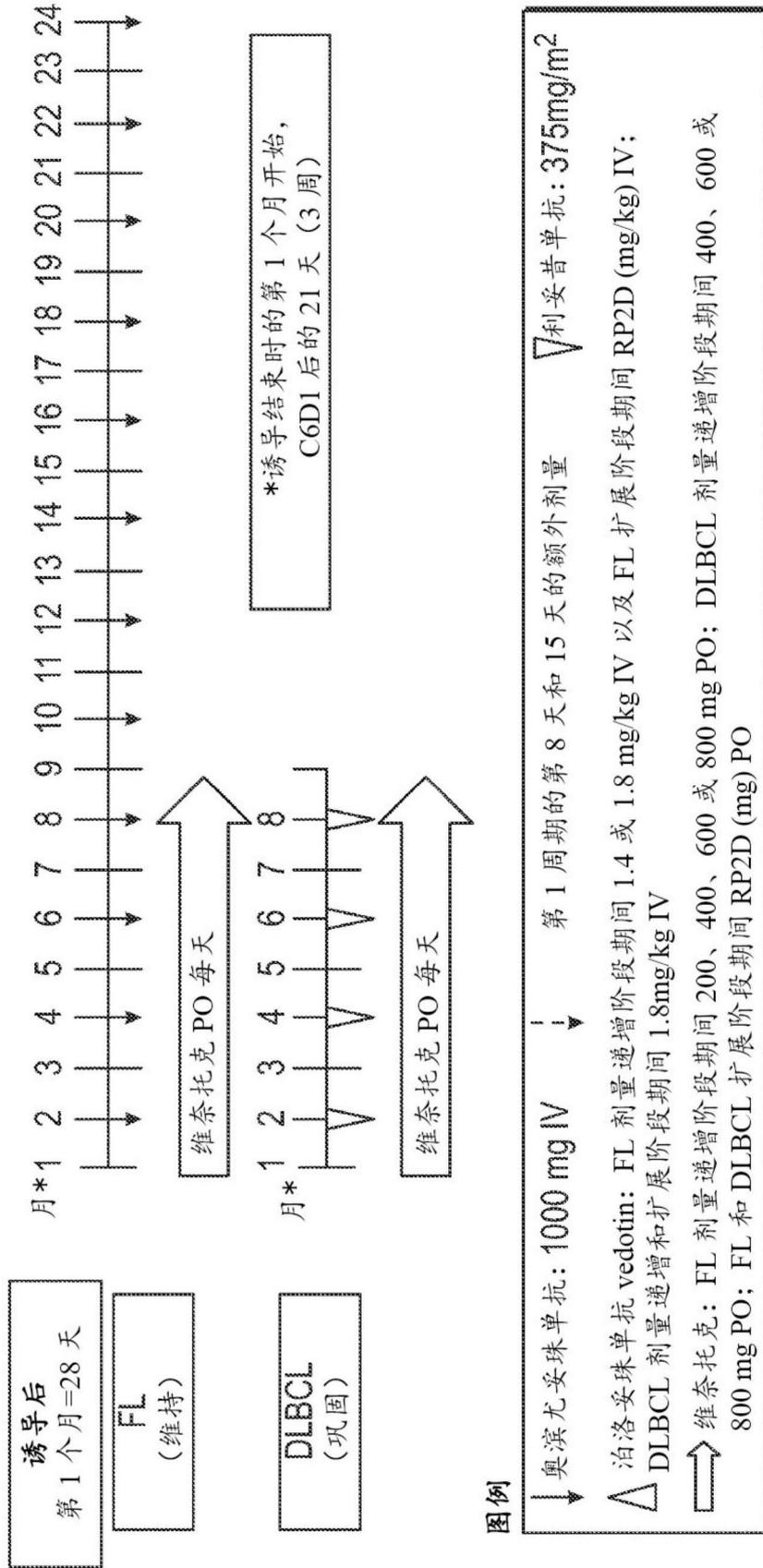


图2B

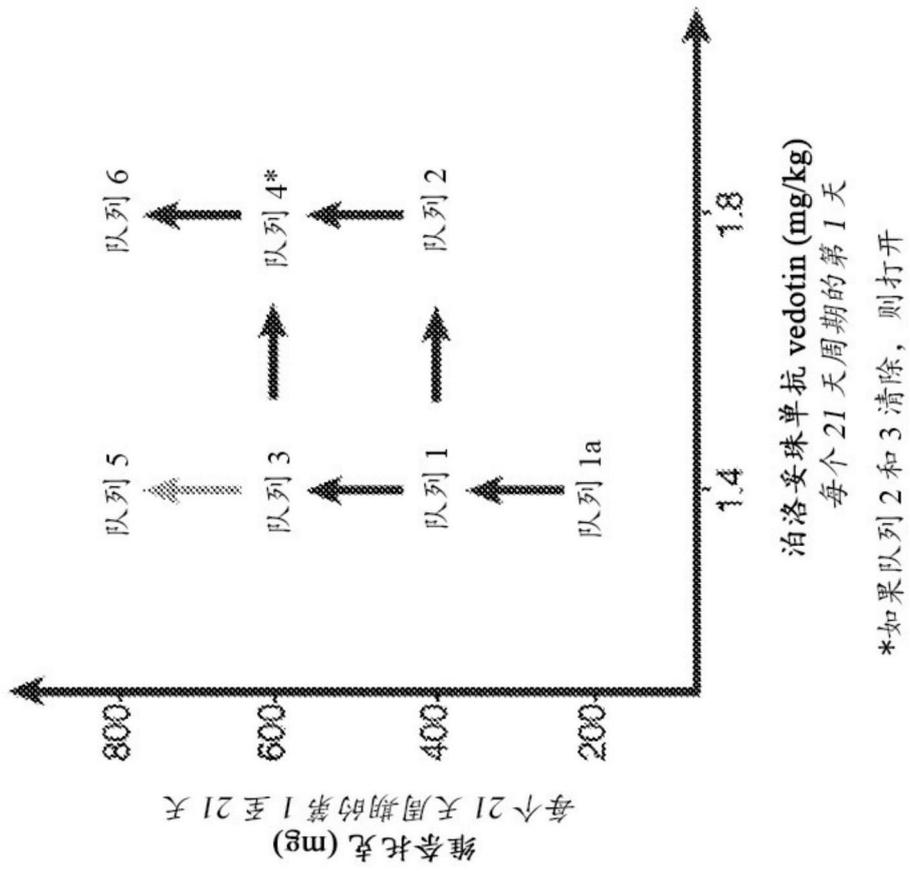


图3A

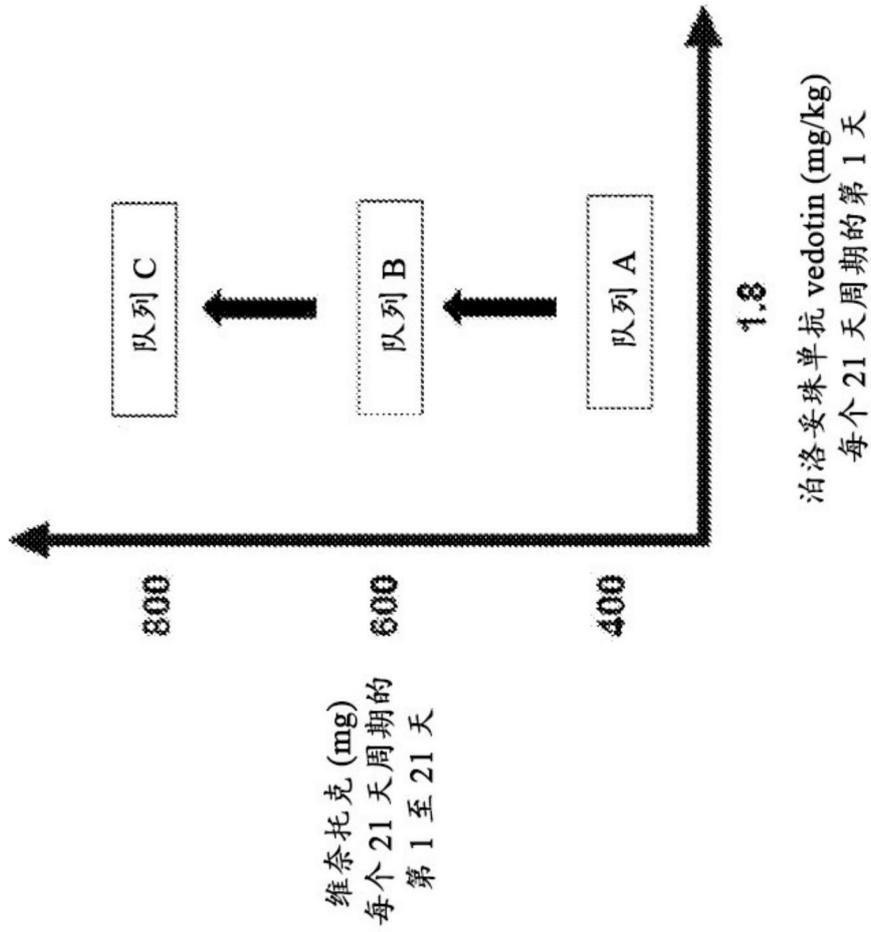


图3B

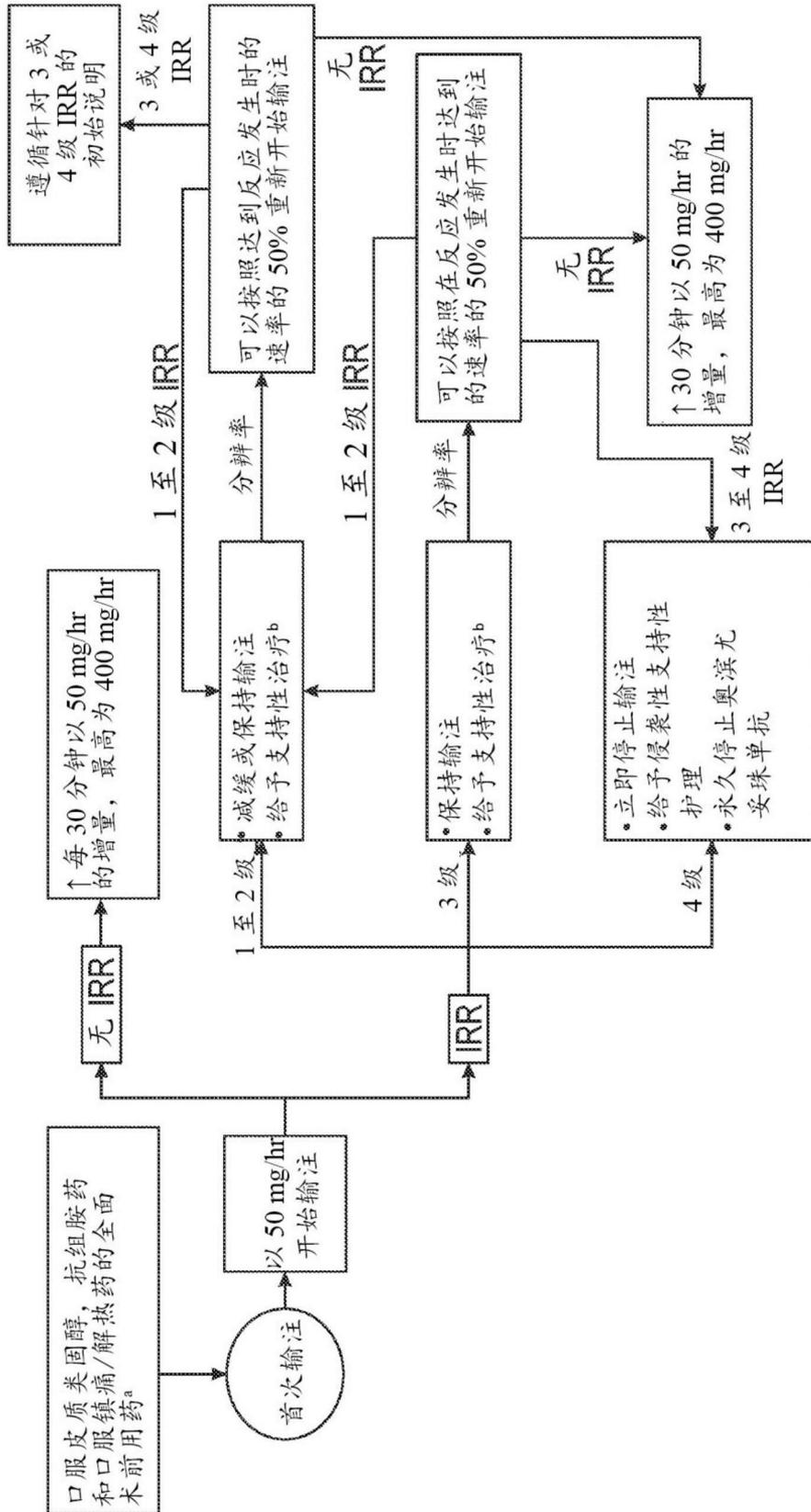


图4A

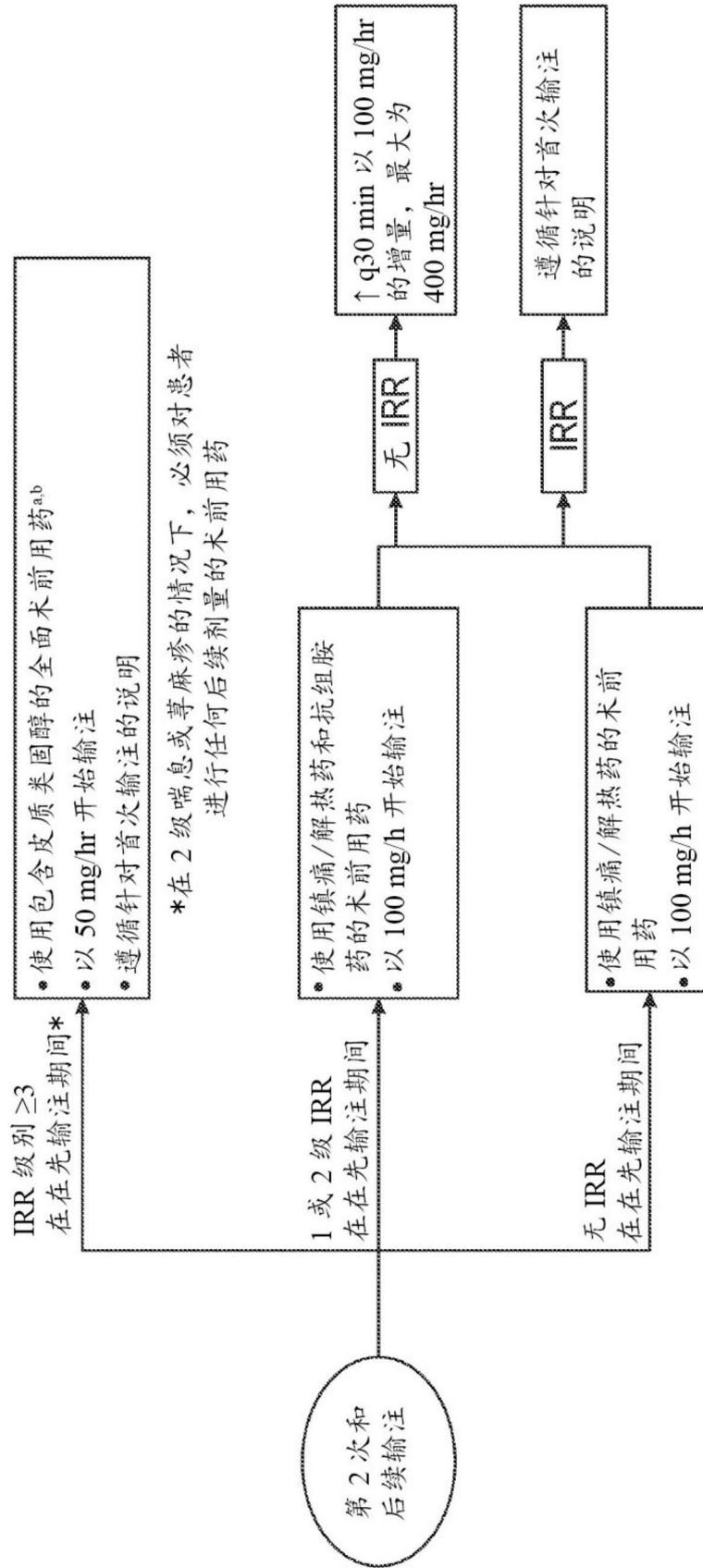


图4B

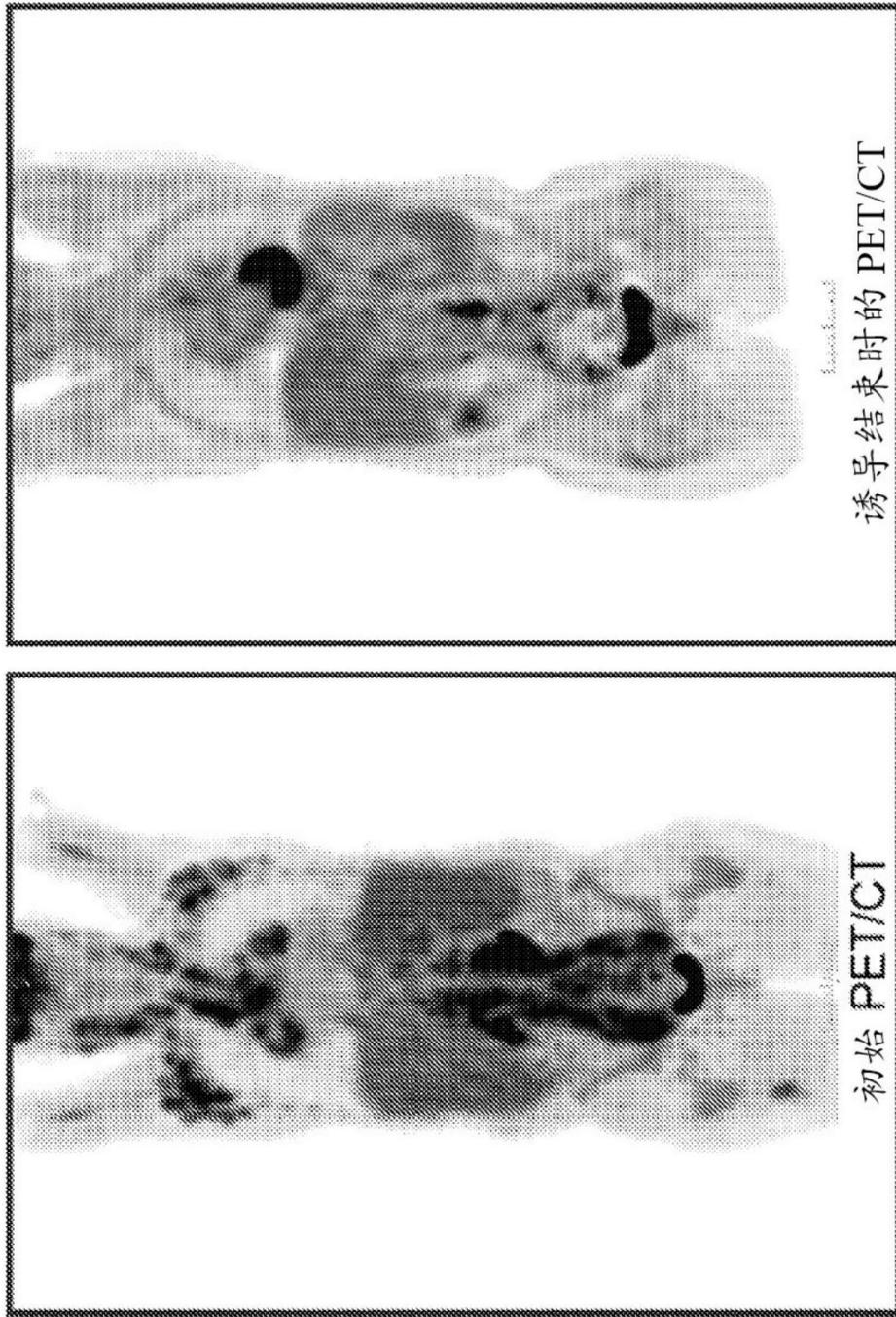


图5A

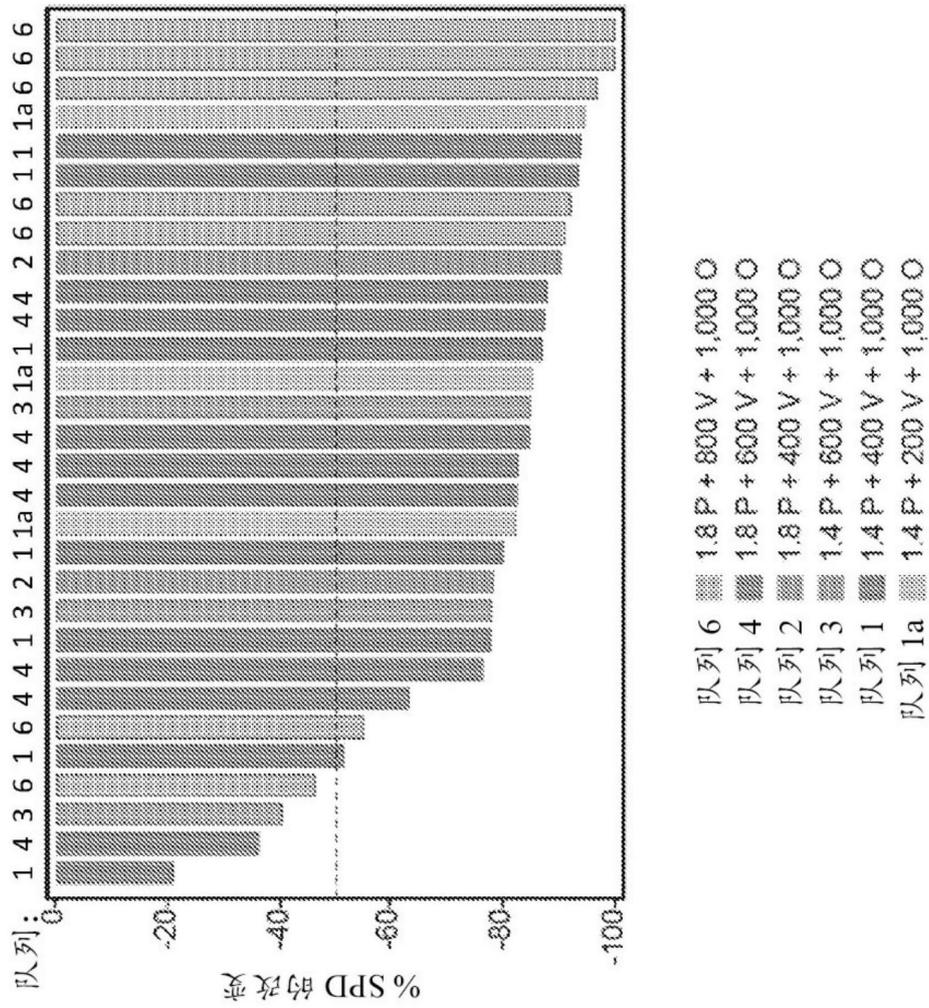


图5B

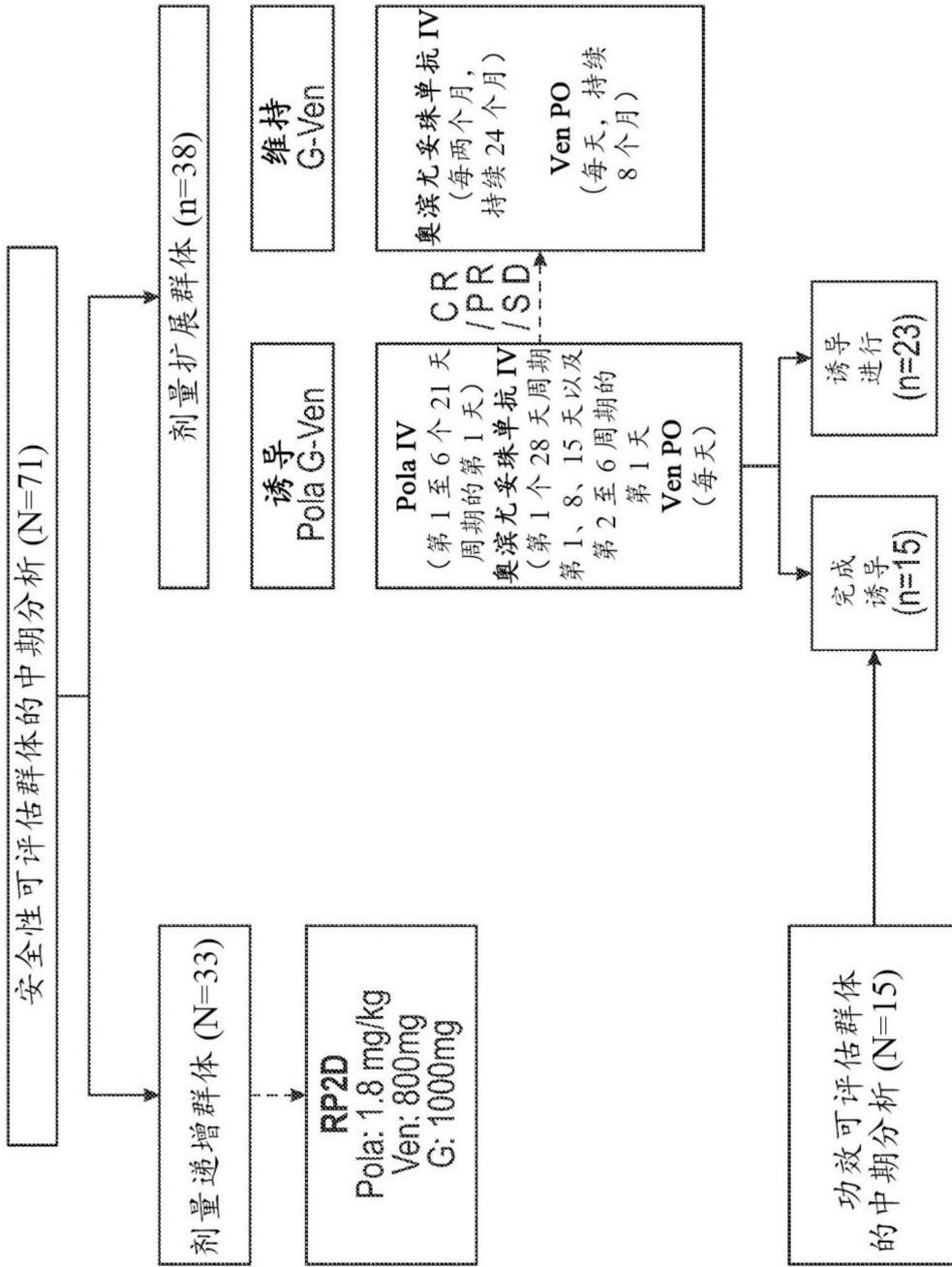


图6

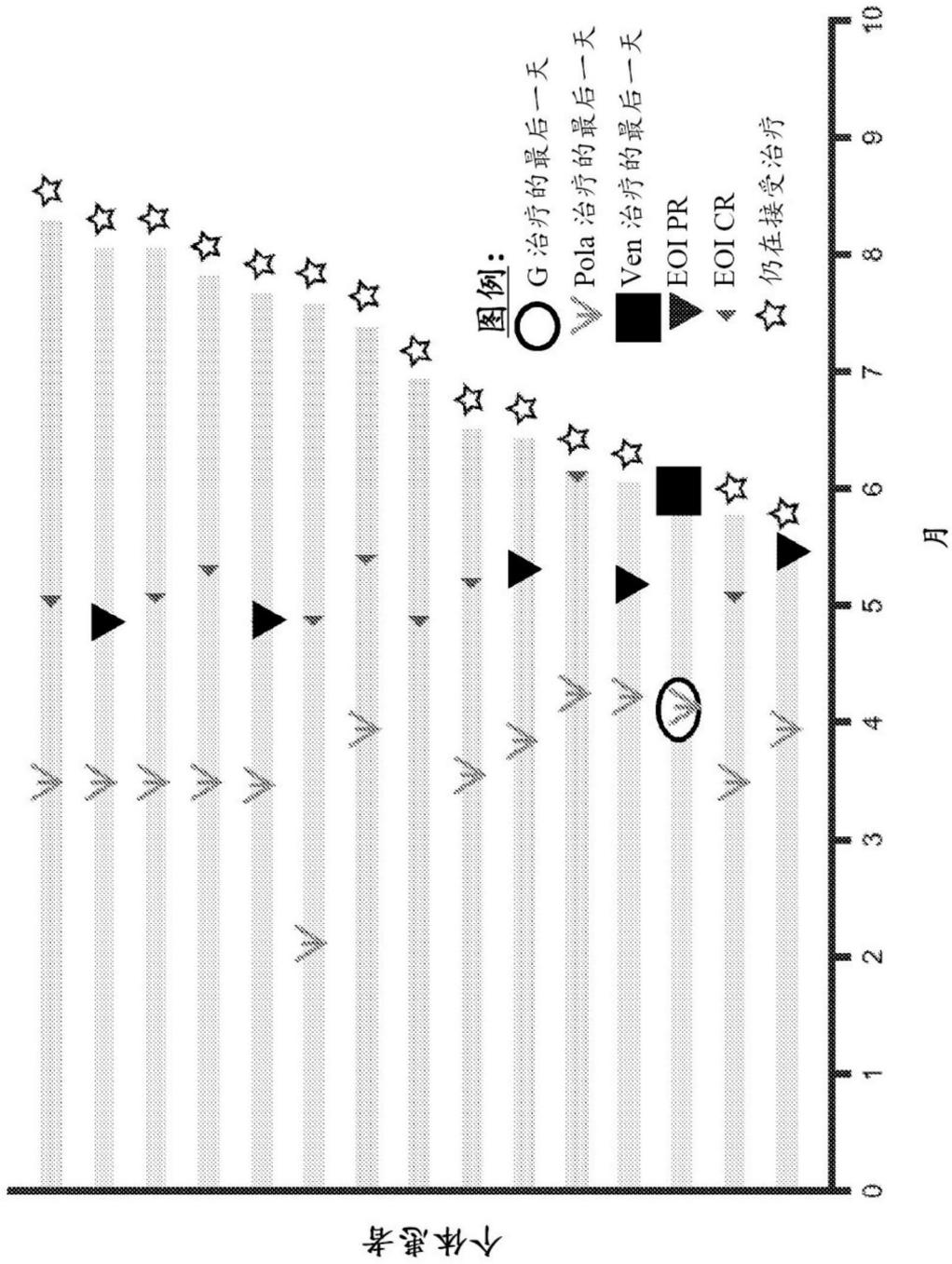


图7

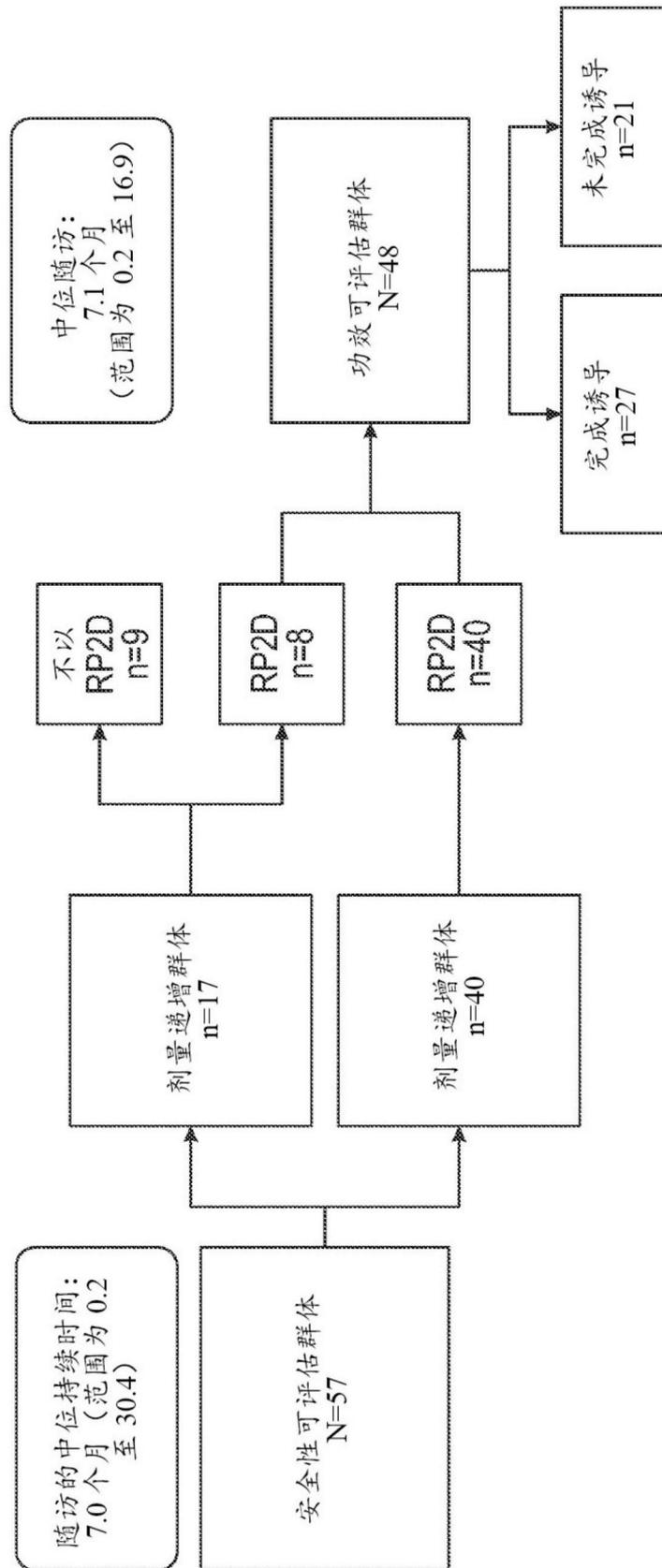


图8

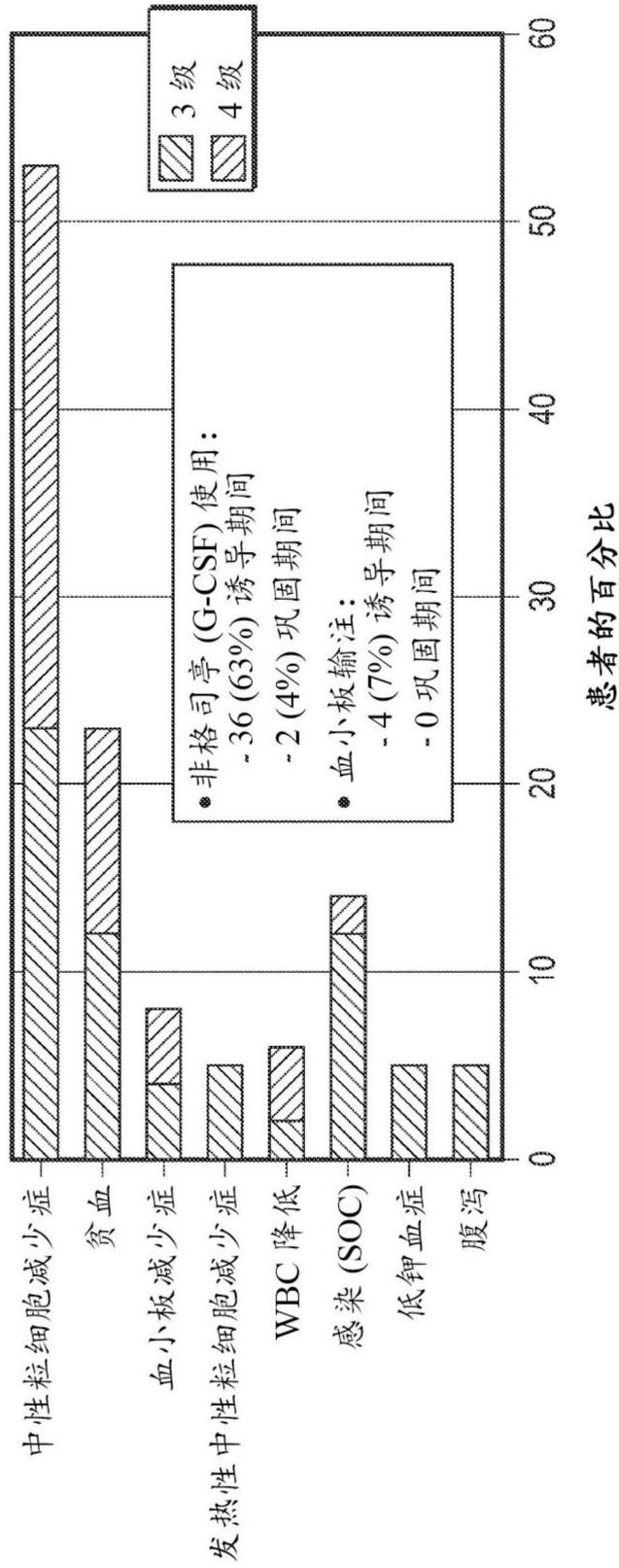


图9

到缓解的时间和缓解的持续时间 (由 INV) 的泳道图, DLBCL 患者, 功效可评估患者

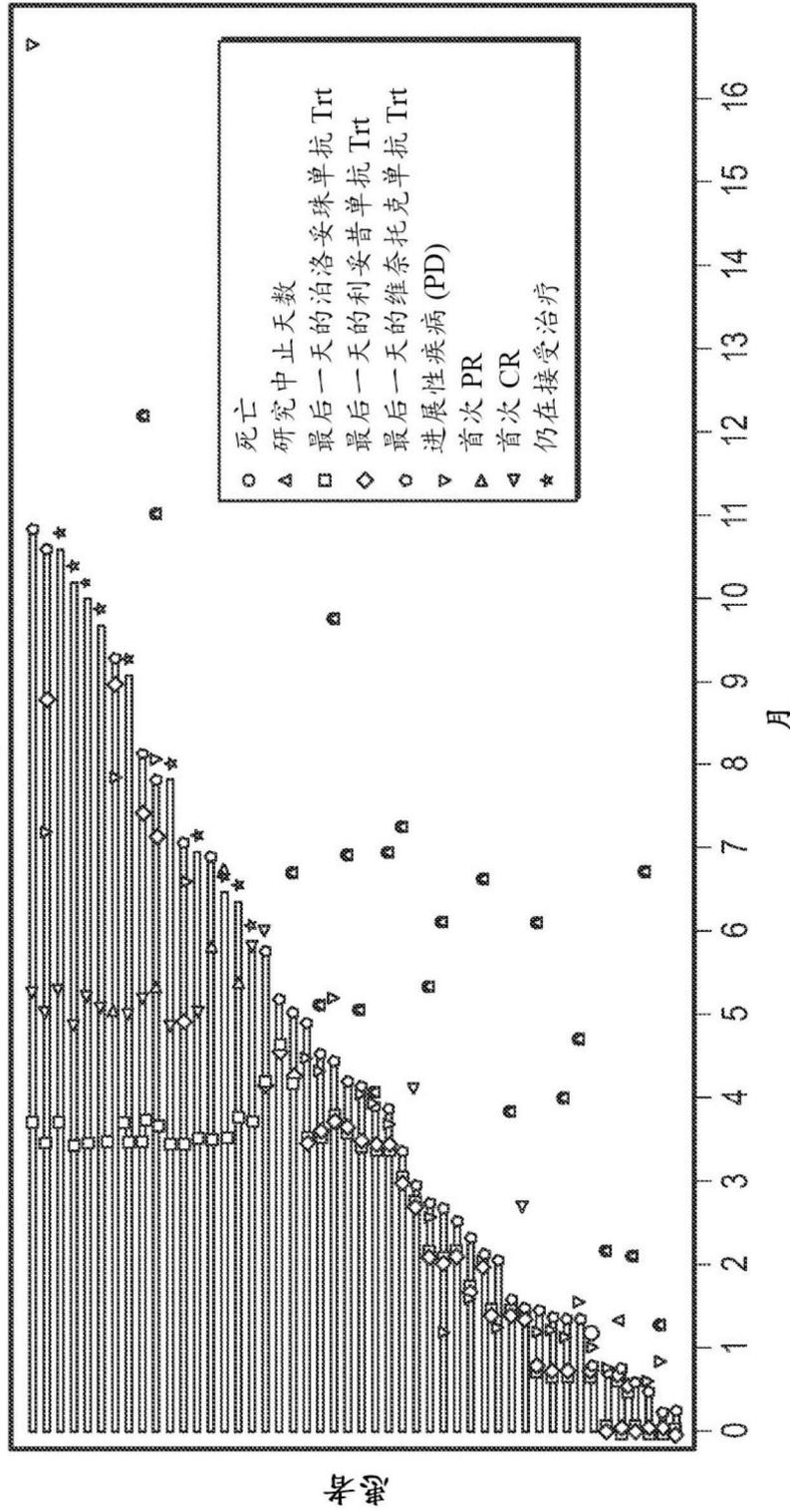


图10

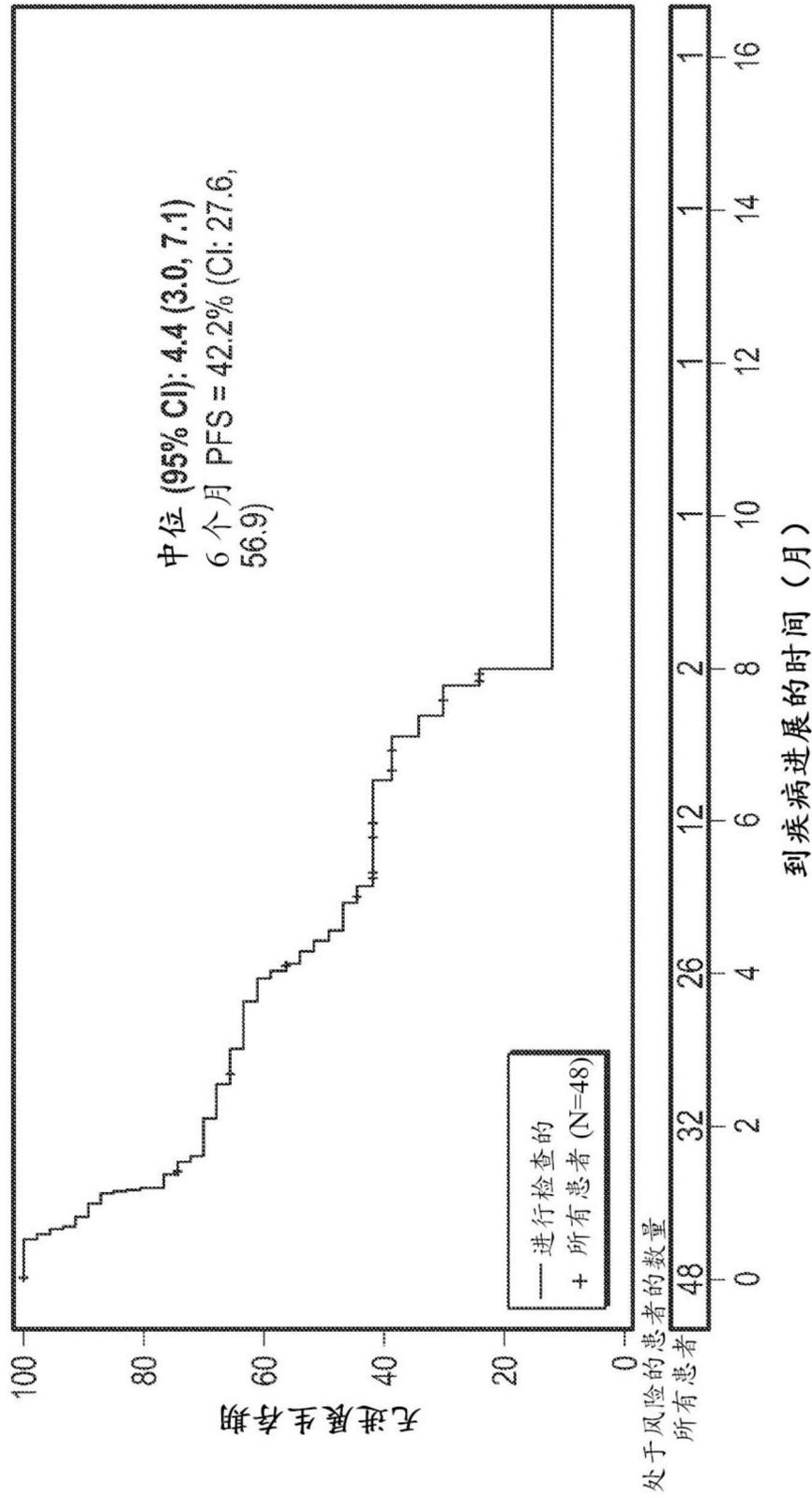


图11

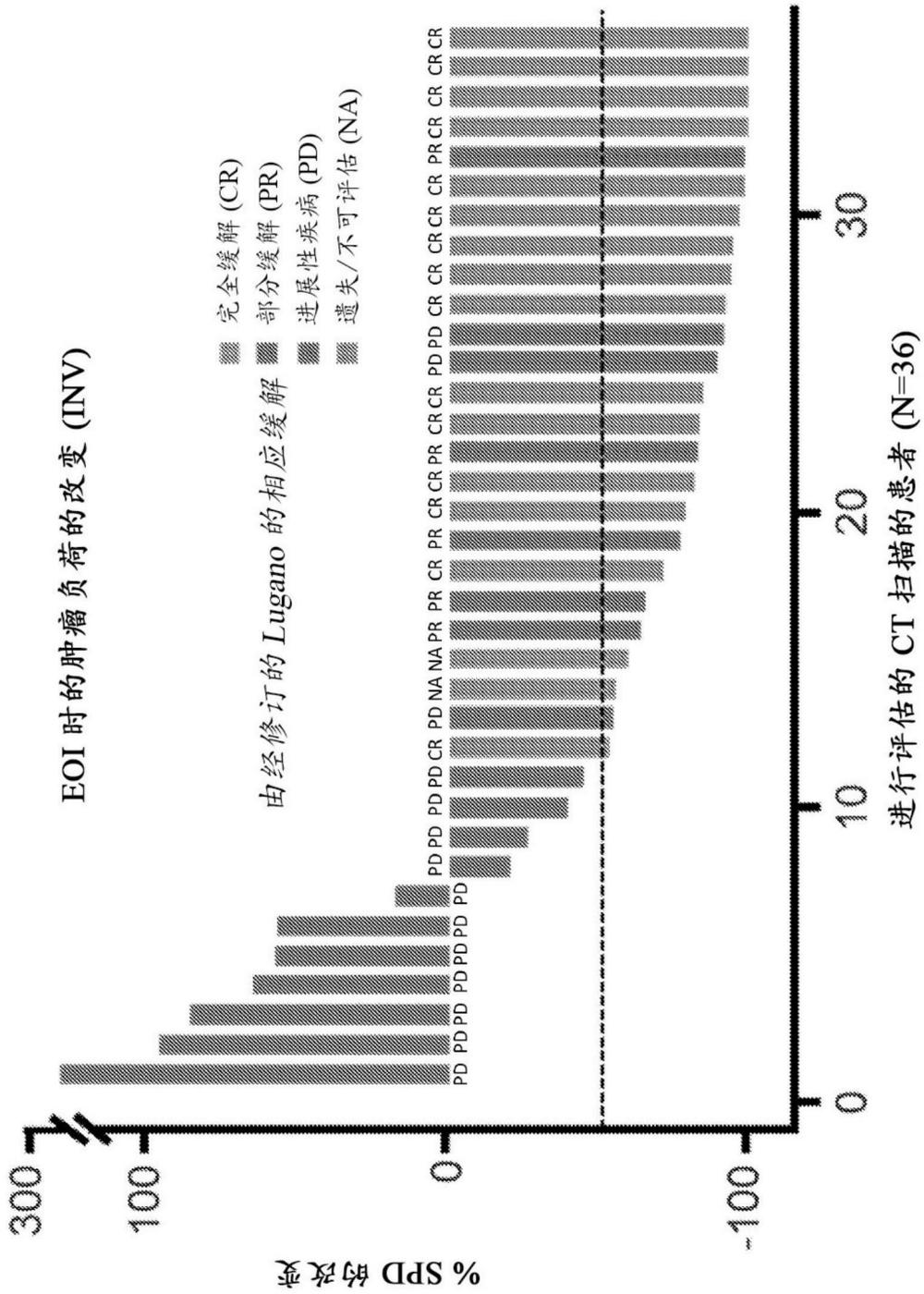


图12

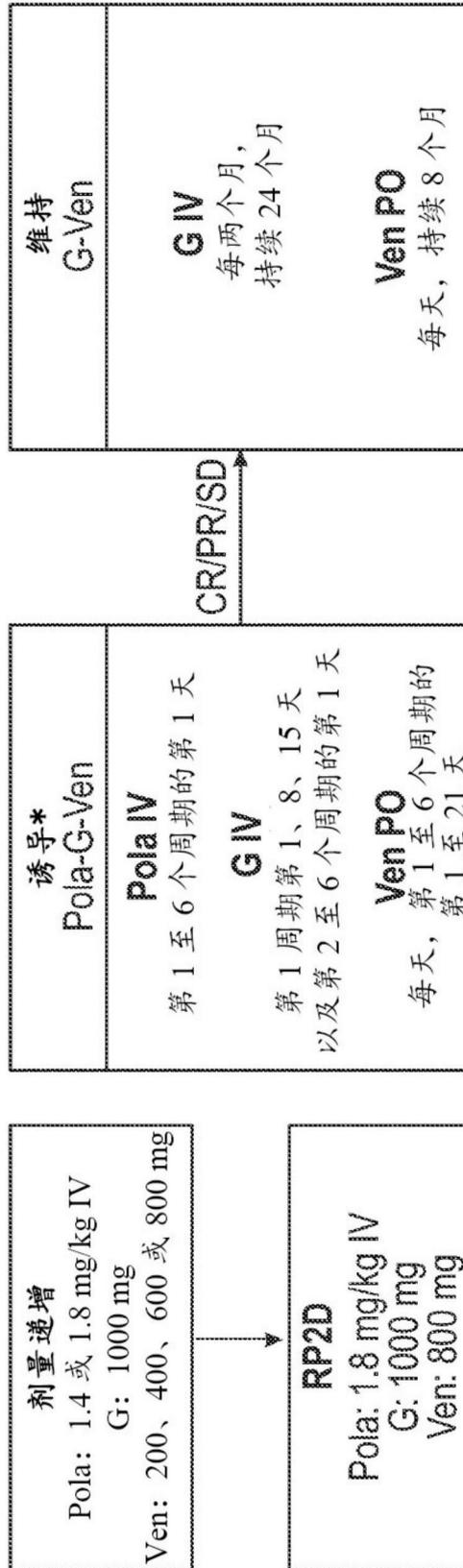


图13

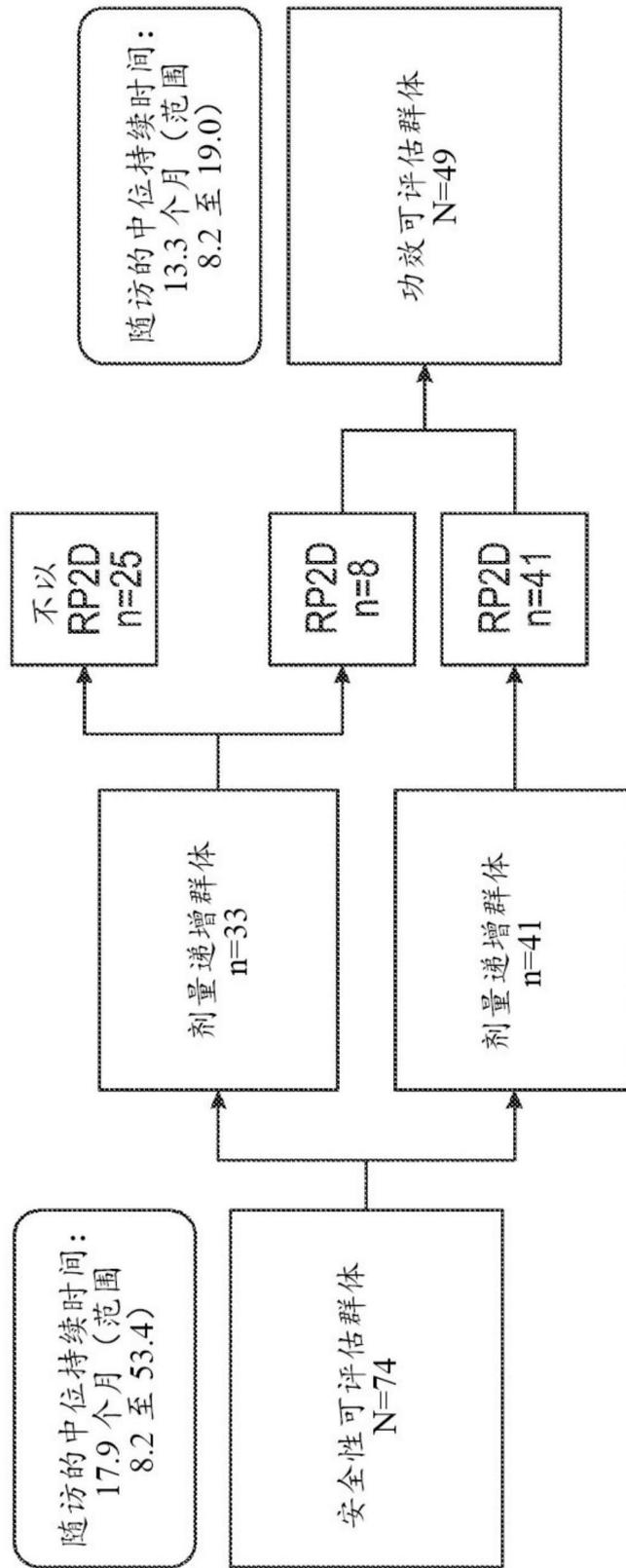


图14