202346365

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202346365 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：112110710 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 22 日

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

(30)優先權：2022/03/23 美國 63/322,780
2022/08/30 美國 63/402,453

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士
美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：阿爾塔斯 貝西 藍 ALTHAUS, BETSY LANE (US)；卡力爾 大衛 CARLILE, DAVID (GB)；狄傑伯李 納西姆 DJEBLI, NASSIM (FR)；弗里波 弗萊 瑪麗亞 FILIPPOU-FRYE, MARIA (US)；鮑爾森 喬瑟夫 納撒尼爾 PAULSON, JOSEPH NATHANIEL (US)；皮喬內 格里芬 艾蜜莉 PICCIONE GRIFFIN, EMILY (US)；洛克 佩雷拉 李奧納多 ROQUE PEREIRA, LEONARDO (PT)；西姆科 史蒂芬 詹姆士 三世 SIMKO, STEPHEN JAMES, III (US)；司 肇婧 SY, JOHANNA (US)；田川晶子 TAGAWA, AKIKO (JP)；伍爾夫 貝雅特 WULFF, BEATE (DE)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：94 項 圖式數：8 共 570 頁

(54)名稱

抗ＣＤ２０／抗ＣＤ３雙特異性抗體及化學療法之組合治療

(57)摘要

本發明涉及藉由將抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體與抗 CD20 抗體 (例如奧比妥珠單抗或利妥昔單抗) 及一種或多種選自依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之化學治療劑組合投予來治療 B 細胞增生性失調，例如原發性難治性或復發性彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 之方法。

The present invention relates to methods of treating B-cell proliferative disorders, e.g., primary refractory or relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), by administering an anti-CD20/anti-CD3 bispecific antibody and in combination with an anti-CD20 antibody (e.g., obinutuzumab or rituximab) and one or more chemotherapeutic agents selected from ifosfamide, carboplatin, and/or etoposide.

指定代表圖：

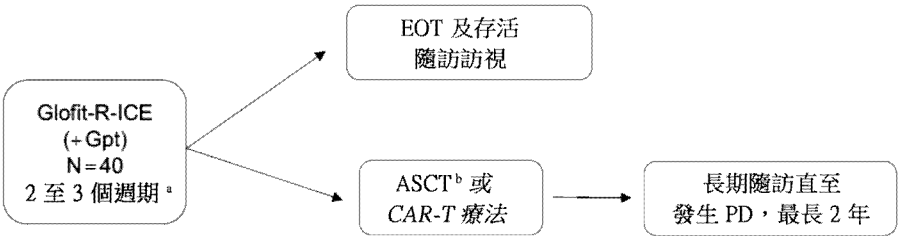

Glofit-R-ICE
(+Gpt)
N=40
2 至 3 個週期 a
EOT 及存活
隨訪訪視
ASCT b 或
CAR-T 療法
長期隨訪直至
發生 PD，最長 2 年

圖 3

202346565
專利案號：112110710

【發明摘要】

【中文發明名稱】　抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體及化學療法之組合治療

【英文發明名稱】　COMBINATION TREATMENT OF AN ANTI-CD20/ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODY AND CHEMOTHERAPY

【中文】本發明涉及藉由將抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體與抗 CD20 抗體 (例如奧比妥珠單抗或利妥昔單抗) 及一種或多種選自依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之化學治療劑組合投予來治療 B 細胞增生性失調，例如原發性難治性或復發性彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 之方法。

【英文】The present invention relates to methods of treating B-cell proliferative disorders, e.g., primary refractory or relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), by administering an anti-CD20/anti-CD3 bispecific antibody and in combination with an anti-CD20 antibody (e.g., obinutuzumab or rituximab) and one or more chemotherapeutic agents selected from ifosfamide, carboplatin, and/or etoposide.

【指定代表圖】

圖 3

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體及化學療法之組合治療

【英文發明名稱】　COMBINATION TREATMENT OF AN ANTI-CD20/ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODY AND CHEMOTHERAPY

【技術領域】

【0001】 本發明涉及藉由將抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體與抗 CD20 抗體 (例如，奧比妥珠單抗 (obinutuzumab) 或利妥昔單抗 (rituximab)) 及一種或多種選自依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之化學治療劑組合投予來治療 B 細胞增生性失調，例如原發性難治性或復發性彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 之方法。

【先前技術】

【0002】 非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 是世界上最常見之血液系統惡性腫瘤 (Bray 等人 2018)。最常見的 B 細胞來源的 NHL 亞型 (Sun 等人 *Am. J. Clin. Pathol.* 138:429-434, 2012；Al-Hamadani 等人 *Am. J. Hematol.*24:4785-4797, 2015) DLBCL 是一種侵襲性 NHL，未經治療之患者的中位存活期小於 1 年 (Rovira 等人 *Ann. Hematol.*94:803-812, 2015)。儘管其侵襲性病程，但大約 50% 至 70% 的患者可以用目前的照護標準治療治愈，該照護標準治療由利妥昔單抗 (一種靶向 CD20 的單株抗體) 與環磷醯胺、多柔比星 (doxorubicin)、長春新鹼及強體松的組合 (R-CHOP) 化學療法組成 (Flowers 等人 *CA Cancer J. Clin.*

60:393-408 2010；Tilly 等人 *Ann. Oncol.*26(Suppl 5):v116-125 2015；NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2020)。

【0003】 盡管如此，由於原發性難治性，已發現 R-CHOP 在 30% 至 50% 的患者中效果不佳，原發性難治性被定義為在使用利妥昔單抗加蒽環類進行一線治療後未能達到完全反應 (CR)) (Vardhana 等人 *Br. J. Haematol.*176:591-599, 2017) 或在達到 CR 後復發。對於藉由一線療法未治愈且在醫學上能夠耐受強化療法的患者，大劑量挽救性化學免疫療法後進行 ASCT 提供了第二次長期緩解的機會。大約一半患有復發性 DLBCL 的患者對挽救性化學免疫療法為難治性的 (Gisselbrecht 等人 *J. Clin. Oncol.*28:4184-4190, 2010)，因此無法進行 ASCT。此外，對於患有 DLBCL 的患者亞群，CAR-T 療法是一種可用的治療選擇，特別是對於患有原發性難治性疾病或在初始化學免疫療法後 12 個月內復發的患者 (Kamdar 等人 2022, Lancet 399, 2294-2308；Locke 等人 2022, N Engl J Med 386, 640-54)。鑑於在兩項研究中觀察到的中位 EFS 均小於 1 年，因此仍有機會繼續優化涉及 CAR-T 療法的治療方案。因此，對於患有復發性或難治性 (R/R) DLBCL 的患者，存在改進挽救性免疫化療方案的顯著臨床需求。

【0004】 將抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體與抗 CD20 抗體 (例如，奧比妥珠單抗 或利妥昔單抗) 和一種或多種選自依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷的化學治療劑組合，可提供對挽救性化學免疫療法的經改善之反應率，其最終可能轉化為更高比例之患者接受 ASCT 或 CAR-T 療法的最終治療，並在該治療環境中改善存活率。

【0005】 侵襲性成熟 B-NHL 大約佔所有兒童非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 病例的 60%。主要組織學亞型為伯基特淋巴瘤 (BL)、伯基特白血病 (BAL；類似

於成熟 B 細胞白血病 FAB L3)、瀰漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、原發性縱隔大 B 細胞淋巴瘤 (PMBCL) 及無法進一步分類的侵襲性成熟 B-NHL。雖然用強化化學療法加利妥昔單抗的一線療法對兒童非常有效，3 年無事件存活率為 94% (Minard-Colin 等人 *N. Eng. J. Med.* 382:2207-2219, 2020)，但針對首次患有 R/R 疾病的患者開發有效的挽救方案仍然是一項緊迫且高度未滿足的需求 (Pearson 等人 *Eur. J. Cancer*. 110:74-85, 2019)。在兒童、青少年及年輕成人中，R/R B-NHL 的存活概率非常低，1 年總存活 (OS) 率低於 30% (Cairo 等人 *Br. J. Haematol*.182:859-869, 2018；Woessmann 等人 *Blood*.135:1124-1132, 2020；Burkhardt 等人 *Cancers*.13:2075, 2021；Crombie 及 LaCasce *Blood*.137:743-750, 2021)。

【發明內容】

【0006】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，向該個體投予有效量之

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體；

(b) 抗 CD20 抗體；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺 (ifosfamide)、卡鉑 (carboplatin) 及/或依托泊苷 (etoposide)。

【0007】 在一個實施例中，個體的年齡為 18 歲或以上 (例如，20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105 或 110 歲或更大)。在一個實施例中，個體的年齡為 31 歲或以上。

【0008】在一個實施例中，第一給藥週期包含與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及該雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且該雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之 C2D1 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)、約 16 mg (例如，16 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 1.6 mg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。在一個實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0009】在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予個體。在一些實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天投予個體。

【0010】在一個實施例中，抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。在一個實施例中，第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。在一個實施例中，奧比妥珠單抗之單一劑量 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)，且利妥昔單抗之單一劑量為約

375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一個實施例中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天之奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含在第 1 天之利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0011】 在一個實施例中，步驟 c) 包含所有三種化學治療劑。在一個實施例中，第一給藥週期包含依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)、卡鉑之單一劑量 (C1D1) 以及依托泊苷之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；且第二週期各包含依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)、卡鉑之單一劑量 (C2D1) 以及依托泊苷之第一 (C2D1)、第二 (C2D2) 及第三 (C2D3) 劑量。在一個實施例中，依弗醯胺係以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)、約 4000 mg/m^2 (例如，4000 mg/m^2± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2 或 ± 400 mg/m^2) 或約 1666 mg/m^2 (例如，1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2) 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於約 5 mg/mL/min (例如，5 mg/mL/min ± 0.05 mg/mL/min、± 0.1 mg/mL/min、± 0.25 mg/mL/min 或 ± 0.5 mg/mL/min) 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 或 75 mg/m^2 (例如，0.5 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 7.5 mg/m^2) 之劑量投予。在一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5

mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2 之劑量投予。在一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。在一個實施例中，依弗醯胺及卡鉑係在第一及第二給藥週期之第 2 天投予，且依托泊苷係在第一及第二給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天中之各者投予。

【0012】 在一個實施例中，第一及第二給藥週期為 21 天給藥週期。

【0013】 在一個實施例中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一個實施例中，額外給藥週期為 21 天給藥週期。在一個實施例中，給藥方案包含總共三個給藥週期。

【0014】 在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期包含

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外單一劑量、卡鉑之額外單一劑量以及依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量。在一個實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0015】 在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期之抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一些實施例中，利妥昔單抗之該額外單一劑量係在額外給藥週期之第 1 天投予。

【0016】在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)、約 4000 mg/m^2 (例如，4000 mg/m^2± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2 或 ± 400 mg/m^2) 或約 1666 mg/m^2 (例如，1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2)，卡鉑之額外單一劑量為以 mg 計對於約 5 mg/mL/min (例如，5 mg/mL/min ± 0.05 mg/mL/min、± 0.1 mg/mL/min、± 0.25 mg/mL/min 或 ± 0.5 mg/mL/min) 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量，且依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量為 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 或 75 mg/m^2 (例如，0.5 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 7.5 mg/m^2)。在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2，卡鉑之額外單一劑量為以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量，且依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量為 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2。在一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。

【0017】在一個實施例中，依弗醯胺及卡鉑係在額外給藥週期之第 2 天投予，且依托泊苷係在額外給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天中之各者投予。

【0018】在一個實施例中，該方法進一步包含投予個體一種或多種額外治療劑。在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為托珠單抗(tocilizumab)。在一個實施例中，個體的體重大於或等於約 30 kg，且托珠單抗係以約 8 mg/kg (例如，8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg 或 ± 0.8 mg/kg) 之劑量投予。在一個實施例中，個體的體重小於 30 kg，且托珠單抗係以約 12 mg/kg (例如，12 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 0.75 mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 1.2 mg/kg) 之劑量投予。在一些實施例中，托珠單抗之最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)。

【0019】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。在一個實施例中，皮質類固醇包含強體松 (prednisone)、培尼皮質醇(prednisolone)、甲基培尼皮質醇 (methylprednisolone) 或地塞米松(dexamethasone)。在一個實施例中，地塞米松係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 20 mg (例如，20 mg ± 0.1 mg、± 0.25 mg、± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 2 mg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，地塞米松係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 20 mg (例如，20 mg ± 0.1 mg、± 0.25 mg、± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 2 mg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，其中甲基培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、

6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 80 mg (例如，80 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg 或 ± 8 mg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，甲基培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 80 mg (例如，80 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg 或 ± 8 mg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，強體松係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 之劑量口服投予。在一個實施例中，培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 之劑量靜脈內投予。

【0020】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為抗組織胺。在一個實施例中，抗組織胺為苯海拉明 (diphenhydramine)。在一個實施例中，苯海拉明係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 50 mg (例如，50 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg 或 ± 5 mg) 之劑量口服或靜脈內投予。

【0021】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑包含顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。在一個實施例中，G-CSF 係在利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之任意劑量投予後約一天與約兩天之間 (例如，24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46 或 48 小時) 投予。

【0022】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為退熱藥。在一個實施例中，退熱藥為乙醯胺酚或撲熱息痛 (paracetamol)。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 500 mg 至約 1000 mg 之間 (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之劑量口服投予。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 500 mg 至約 1000 mg 之間 (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之劑量口服投予。

【0023】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為美司鈉 (mesna)。在一個實施例中，美司鈉係以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)、約 4000 mg/m^2 (例如，4000 mg/m^2± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2 或 ± 400 mg/m^2) 或約 1666 mg/m^2 (例如，1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2) 之劑量靜脈內投予。

【0024】在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，向該個體投予有效量之

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體；

(b) 抗 CD20 抗體；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【0025】在一個實施例中，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之 C1D1 為約 0.03 mg/kg (例如，0.03 mg/ kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)、約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg) 或約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，該雙特異性抗體之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg) 或約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0026】在一個實施例中，(a) 個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中雙特異性抗體之 C1D1 為約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg)，雙特異性抗體之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg)，且雙特異性抗體之 C2D1 為約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg)；

(b) 個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 45 kg，且其中雙特異性抗體之 C1D1 為約 0.03 mg/kg (例如，0.03 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)，雙特異性抗體之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg)，雙特異性抗體之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)；或

(c) 個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中雙特異性抗體之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)，雙特異性抗體之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0027】在一個實施例中，雙特異性抗體之 C1D1 及雙特異性抗體之 C1D2 係分別在第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予個體。在一個實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 1 天投予個體。

【0028】在一個實施例中，抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。

【0029】在一個實施例中，第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 及奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)。在一個實施例中，(a) 個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 38 mg/kg (例如，38 mg /kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.8 mg/kg)；(b) 個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 20 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 28 mg/kg (例如，28 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.8 mg/kg)；(c) 個體的體重大於或等於約 20 kg 且小於約 32 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 23 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.3 mg/kg)；(d) 個體的體重大於或等於約 32 kg 且小於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 20 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 2 mg/kg)；(e) 個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)。

【0030】在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之 C1D2 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之九。在一個實施例中，(a) 個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 3.8 mg/kg (例如，3.8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、± 0.2 mg/kg、± 0.3 mg/kg

或 ± 0.38 mg/kg) 且奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 34.2 mg/kg (例如，34.2 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.42 mg/kg)；(b) 個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 20 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 2.8 mg/kg (例如，2.8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、± 0.2 mg/kg 或 ± 0.28 mg/kg)，奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 35.2 mg/kg (例如，35.2 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.52 mg/kg)；(c) 個體的體重大於或等於約 20 kg 且小於約 32 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 2.3 mg/kg (例如，2.3 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、± 0.2 mg/kg 或 ± 0.23 mg/kg)，奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 35.7 mg/kg (例如，35.7 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.57 mg/kg)；(d) 個體的體重大於或等於約 32 kg 且小於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 2.0 mg/kg (例如，2.0 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg 或 ± 0.2 mg/kg)，奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 36.0 mg/kg (例如，36.0 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.6 mg/kg)；(e) 個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 且奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 900 mg (例如，900 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 40 mg、± 50 mg、± 60 mg、± 70 mg、± 80 mg 或 ± 90 mg)。

【0031】 在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 係在第一給藥週期之第 1 天投予個體，且奧比妥珠單抗之 C1D2 係在第一給藥週期之第 2 天投予個體。

【0032】在一個實施例中，第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量(C2D1)。在一個實施例中，利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一個實施例中，利妥昔單抗係在第二給藥週期之第 5 天投予個體。

【0033】在一個實施例中，該方法包含向個體投予依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷。

【0034】在一個實施例中，第一給藥週期包含：

(a) 依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)、依弗醯胺之第二劑量 (C1D2) 及依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C1D1)、依托泊苷之第二劑量 (C1D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C1D3)；

且該第二週期包含：

(a) 依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)、依弗醯胺之第二劑量 (C2D2) 及依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C2D1)、依托泊苷之第二劑量 (C2D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C2D3)。

【0035】在一個實施例中，依弗醯胺係針對依弗醯胺之各劑量以約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2) 之劑量投予，卡鉑係以約 635 mg/m^2 (例如，635 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 60 mg/m^2 或 ± 63.5 mg/m^2) 之劑量投予，且依托泊苷係針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 (例如，100

mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 之劑量投予。在一個實施例中，(a) 依弗醯胺之 C1D1、C1D2 及 C1D3 係分別在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；(b) 卡鉑之 C1D1 係在第一給藥週期之第 3 天投予；(c) 依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 係分別在該第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；(d) 依弗醯胺之 C2D1、C2D2 及 C2D3 係分別在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予；(e) 卡鉑之 C2D1 係在第二給藥週期之第 6 天投予；且 (f) 依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 係分別在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予。

【0036】 在一個實施例中，第一及第二給藥週期各為 21 天給藥週期。在一個實施例中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期各為 21 天給藥週期。在一個實施例中，給藥方案包含總共三個給藥週期。

【0037】 在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期各包含：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量；卡鉑之額外單一劑量；以及依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量。在一個實施例中，(a) 個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中雙特異性抗體之額外單一劑量為約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg)；(b) 個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 45 kg，且其中雙特異性抗體之額外單一劑量為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02

mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)；(c) 個體的體重大於或等於約 45 千克，且其中雙特異性抗體之額外單一劑量為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0038】 在一個實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天投予個體。

【0039】 在一實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 5 天投予。

【0040】 在一個實施例中，依弗醯胺之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)，卡鉑之額外單一劑量為約 635 mg/m^2 (例如，635 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 60 mg/m^2 或 ± 63.5 mg/m^2)，且依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。在一個實施例中，(a) 依弗醯胺之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量係分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予個體；(b) 卡鉑之額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；且 (c) 依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量係分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予個體。

【0041】在一個實施例中，該方法進一步包含投予個體一種或多種額外治療劑。

【0042】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為托珠單抗。在一個實施例中，個體的體重大於或等於約 30 kg 且托珠單抗係以約 8 mg/kg (例如，8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg 或 ± 0.8 mg/kg) 之劑量投予，或個體的體重小於 30 kg 且托珠單抗係以約 12 mg/kg (例如，12 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 0.75 mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 1.2 mg/kg) 之劑量投予，且其中最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)。

【0043】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。在一個實施例中，皮質類固醇包含強體松、培尼皮質醇、甲基培尼皮質醇或地塞米松。

【0044】在一個實施例中，皮質類固醇為地塞米松。在一個實施例中，地塞米松係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg) 至約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。在一個實施例中，地塞米松係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 0.15 mg/kg (例如，0.15

mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg) 至約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。

【0045】在一個實施例中，皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。在一個實施例中，甲基培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間 (例如，1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9 或 2.0 mg/kg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，甲基培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間 (例如，1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9 或 2.0 mg/kg) 之劑量靜脈內投予。

【0046】在一些實施例中，皮質類固醇為強體松或培尼皮質醇。在一個實施例中，強體松或培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，強體松或培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或

更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。

【0047】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為抗組織胺。在一個實施例中，抗組織胺為苯海拉明。在一個實施例中，個體的年齡在 2 歲與 17 歲之間，且其中苯海拉明係以約 10 mg 至 20 mg 之間 (例如，10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 mg) 之劑量靜脈內投予，其最大單一劑量為約 1.25 mg/kg。在一個實施例中，個體的年齡小於兩歲，且其中苯海拉明係以約 20 mg (例如，20 mg ± 0.1 mg、± 0.25 mg、± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 2 mg) 之劑量經直腸投予。在一個實施例中，苯海拉明係在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 投予。

【0048】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑包含顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。在一個實施例中，G-CSF 係在利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之任意劑量投予後約一天與約兩天之間 (例如，24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46 或 48 小時) 投予。在一個實施例中，G-CSF 係以約 5 μg/kg/天 (例如，5 μg/kg/天 ± 0.05 μg/kg/天、± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.3 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.5 μg/kg/天) 或約 10 μg/kg/天 (例如，10 μg/kg/天 ± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.6 μg/kg/天、± 0.8 μg/kg/天、± 1 μg/kg/天) 之劑量靜脈內或皮下投予。在一個實施例中，G-CSF 在第一給藥週期係以約 5 μg/kg/天 (例如，5 μg/kg/天 ± 0.05 μg/kg/天、± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.3 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.5

μg/kg/天) 之劑量並在第二給藥週期及/或各額外給藥週期以約 10 μg/kg/天 (例如，10 μg/kg/天 ± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.6 μg/kg/天、± 0.8 μg/kg/天、± 1 μg/kg/天) 之劑量投予。

【0049】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為退熱藥。在一個實施例中，退熱藥為乙醯胺酚或撲熱息痛。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛係以在約 500 至約 1000 mg 之間 (例如，500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000 mg) 之劑量口服或靜脈內投予。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛係在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 投予。

【0050】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為美司鈉。在一個實施例中，美司鈉係以總量為 3000 mg/m^2 的五個劑量每天靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉係在依弗醯胺之任意劑量投予之前以約 600 mg/m^2 之第一劑量及約 600 mg/m^2 之四個重複劑量靜脈內投予，該等重複劑量各自分別在依弗醯胺之該第一劑量後約三小時、約六小時及約 12 小時。在一個實施例中，美司鈉係在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天、在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天及/或在各額外給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天每天投予個體。

【0051】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，向該個體投予有效量之

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體；

(b) 抗 CD20 抗體；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【0052】 在一個實施例中，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中雙特異性抗體之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中雙特異性抗體之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0053】 在一個實施例中，雙特異性抗體之 C1D1 及雙特異性抗體之 C1D2 係分別在第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予個體。

【0054】 在一個實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 1 天投予個體。

【0055】 在一個實施例中，抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。

【0056】 在一個實施例中，第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 及奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)。在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)。在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之 C1D2 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之

九。在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 且奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 900 mg (例如，900 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、±30 mg、± 40 mg、± 50 mg、± 60 mg、± 70 mg、± 80 mg 或 ± 90 mg)。在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 係在第一給藥週期之第 1 天投予個體，且奧比妥珠單抗之 C1D2 係在第一給藥週期之第 2 天投予個體。

【0057】 在一個實施例中，第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。在一個實施例中，利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一個實施例中，利妥昔單抗之 C2D1 係在第二給藥週期之第 5 天投予個體。

【0058】 在一個實施例中，該方法包含向個體投予依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷。在一個實施例中，第一給藥週期包含：

(a) 依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C1D1)、依托泊苷之第二劑量 (C1D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C1D3)；

且該第二週期包含：

(a) 依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C2D1)、依托泊苷之第二劑量 (C2D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C2D3)。

【0059】在一個實施例中，依弗醯胺係以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之劑量投予，卡鉑係以約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 之劑量投予。

【0060】在一個實施例中，(a) 個體為男性，且 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或 (b) 個體為女性，且 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。

【0061】在一個實施例中，(a) 個體具有 < 約 60 mL/min 的 CrCl，且依弗醯胺之各單一劑量減少至 4000 mg/m^2；以及/或者 (b) 個體具有 < 約 50 mL/min 的 CrCl，且其中依托泊苷之各劑量減少至 75 mg/m^2。

【0062】在一個實施例中，(a) 該 C1D1 依弗醯胺係在該第一給藥週期之第 3 天投予；

(b) 卡鉑之該 C1D1 係在該第一給藥週期之第 3 天投予；

(c) 依托泊苷之該 C1D1、C1D2 及 C1D3 係分別在該第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；

(d) 依弗醯胺之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 6 天投予；

(e) 卡鉑之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 6 天投予；且

(f) 依托泊苷之該 C2D1、C2D2 及 C2D3 係分別在該第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予。

【0063】在一個實施例中，第一及第二給藥週期各為 21 天給藥週期。在一個實施例中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期各為 21 天給藥週期。在一個實施例中，給藥方案包含總共三個給藥週期。

【0064】在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期各包含：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外單一劑量；卡鉑之額外單一劑量；及依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量。

【0065】在一個實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。在一個實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天投予個體。

【0066】在一實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 5 天投予。

【0067】在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，卡鉑之額外單一劑量為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量，且依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑

量各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0068】 在一個實施例中，(a) 個體為男性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或 (b) 個體為女性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。

【0069】 在一個實施例中，(a) 個體具有 < 約 60 mL/min 的 CrCl，且依弗醯胺之額外單一劑量減少至 4000 mg/m^2；以及/或者 (b) 個體具有 < 約 50 mL/min 的 CrCl，且其中依托泊苷之各額外劑量減少至 75 mg/m^2。

【0070】 在一個實施例中，(a) 依弗醯胺之額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；

(b) 卡鉑之額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；且

(c) 依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量係分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予個體。

【0071】 在一個實施例中，該方法進一步包含投予個體一種或多種額外治療劑。

【0072】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為托珠單抗。在一個實施例中，個體的體重大於或等於約 30 kg 且托珠單抗係以約 8 mg/kg (例如，8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg 或 ± 0.8 mg/kg) 之劑量投予，或個體的體重小於 30 kg 且托珠單抗係以約 12 mg/kg (例如，12 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 0.75

mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 1.2 mg/kg) 之劑量投予，且其中最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)。

【0073】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。

【0074】 在一個實施例中，皮質類固醇包含強體松、培尼皮質醇、甲基培尼皮質醇或地塞米松。

【0075】 在一個實施例中，皮質類固醇為地塞米松。在一個實施例中，地塞米松係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg) 至約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。在一個實施例中，地塞米松係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg) 至約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。

【0076】 在一個實施例中，皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。在一個實施例中，甲基培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、

11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間 (例如，1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9 或 2.0 mg/kg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，甲基培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間 (例如，1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9 或 2.0 mg/kg) 之劑量靜脈內投予。

【0077】 在一些實施例中，皮質類固醇為強體松或培尼皮質醇。在一個實施例中，強體松或培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，強體松或培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。

【0078】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為抗組織胺。在一個實施例中，抗組織胺為苯海拉明。在一個實施例中，苯海拉明係以約 50 mg (例如，50 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg 或 ± 5 mg) 之劑量口服或靜脈內投予。在一個實施例中，苯海拉明係在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分

鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 投予。

【0079】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑包含顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。在一個實施例中，G-CSF 係在利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之任意劑量投予後約一天與約兩天之間 (例如，24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46 或 48 小時) 投予。在一個實施例中，G-CSF 係以約 5 μg/kg/天 (例如，5 μg/kg/天 ± 0.05 μg/kg/天、± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.3 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.5 μg/kg/天) 或約 10 μg/kg/天 (例如，10 μg/kg/天 ± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.6 μg/kg/天、± 0.8 μg/kg/天、± 1 μg/kg/天) 之劑量靜脈內或皮下投予。在一個實施例中，G-CSF 在第一給藥週期係以約 5 μg/kg/天 (例如，5 μg/kg/天 ± 0.05 μg/kg/天、± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.3 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.5 μg/kg/天) 之劑量並在第二給藥週期及/或各額外給藥週期以約 10 μg/kg/天 (例如，10 μg/kg/天 ± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.6 μg/kg/天、± 0.8 μg/kg/天、± 1 μg/kg/天) 之劑量投予。

【0080】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為退熱藥。在一個實施例中，退熱藥為乙醯胺酚或撲熱息痛。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛係以在約 500 至約 1000 mg 之間 (例如，500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000 mg) 之劑量口服或靜脈內投予。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛係在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 投予。

【0081】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為美司鈉。在一個實施例中，美司鈉係以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉係在第一給藥週期之第 3 天、第二給藥週期之第 6 天及/或各額外給藥週期之第 6 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。在一個實施例中，美司鈉係與依弗醯胺之任意劑量同時投予。

【0082】在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗 (glofitamab) 之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

(b) 第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0083】在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及

第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(b) 第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；且

(c) 第三給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0084】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1)，其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之 C1D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 1 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之 C2D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0085】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1)，其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之 C1D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 1 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之 C2D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 1 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之 C3D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C3D1)，其中依弗醯胺之 C3D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之 C3D1、C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0086】 在一個實施例中，美司鈉係與依弗醯胺之任意劑量同時投予。在一個實施例中，美司鈉係以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉係在各給藥週期之第 2 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。

【0087】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包

含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 0.03 mg/kg (例如，0.03 mg /kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)、約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg) 或約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg /kg 或 ± 0.015 mg/kg) 或約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

(b) 第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0088】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 0.03 mg/kg (例如，0.03 mg /kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)、約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg) 或約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg /kg 或 ± 0.015 mg/kg) 或約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(b) 第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；且

(c) 第三給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0089】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包

含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 0.03 mg/kg (例如，0.03 mg /kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)、約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg) 或約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg /kg 或 ± 0.015 mg/kg) 或約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之 C1D2 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 38 mg/kg (例如，38 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.8 mg/kg)、約 28 mg/kg (例如，28 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.8 mg/kg)、約 23 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.3 mg/kg)、約 20 mg/kg 或約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)，其中依弗醯胺之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)；

(iv) 在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 635 mg/m^2 (例如，635 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 60 mg/m^2 或 ± 63.5 mg/m^2)；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)，其中依

弗醯胺之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0090】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg) 或約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg /kg 或 ± 0.015 mg/kg) 或約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之 C1D2 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 38 mg/kg (例如，38 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.8 mg/kg)、約 28 mg/kg (例如，28 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.8 mg/kg)、約 23 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.3 mg/kg)、約 20 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 2 mg/kg) 或約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)，其中依弗醯胺之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)；

(iv) 在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 635 mg/m^2 (例如，635 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 60 mg/m^2 或 ± 63.5 mg/m^2)；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)，其中依弗醯胺之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05

mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之 C3D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C3D1)，在第 7 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C3D2)，並在第 8 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C3D3)，其中依弗醯胺之 C3D1、C3D2 及 C3D3 各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之 C3D1、C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0091】 在一個實施例中，美司鈉係在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天、在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天及/或在各額外給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予個體。在一個實施例中，美司鈉係以總量為 3000 mg/m^2 的五個劑量每天靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉係在依弗醯胺之任意劑量投予之前以約 600 mg/m^2 之第一劑量及約 600 mg/m^2 之四個重複劑量靜脈內投予，該等重複劑量各自分別在依弗醯胺之該第一劑量後約三小時、約六小時及約 12 小時。

【0092】在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗 (glofitamab) 之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

(b) 第二給藥週期包含在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0093】在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(b) 第二給藥週期包含在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；且

(c) 第三給藥週期包含在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0094】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之 C1D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 3 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之 C2D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0095】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之 C1D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200

mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 3 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之 C2D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依

托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之 C3D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C3D1)，其中依弗醯胺之 C3D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之 C3D1、C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0096】 在一個實施例中，美司鈉係與依弗醯胺之任意劑量同時投予。在一個實施例中，美司鈉係以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉係在第一給藥週期之第 3 天、第二給藥週

期之第 6 天及/或各額外給藥週期之第 6 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。在一個實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調為復發性及/或難治性 DLBCL。在一個實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調為復發性及/或難治性成熟 B 細胞 NHL。

【0097】 在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：

(i) HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

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

【0098】 在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【0099】在一個實施例中，與 CD20 特異性結合之 Fab 分子包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

【0100】在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個 HVR：

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

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

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

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

(v) HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

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

【0101】在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【0102】在一個實施例中，與 CD3 特異性結合之 Fab 分子包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0103】在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體對 CD20 為雙價且對 CD3 為單價。在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含兩個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子及一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子。在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體為人源化抗體。在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體為格菲妥單抗。

【0104】在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體係經靜脈內投予。

【0105】在一個實施例中，抗 CD20 抗體係經靜脈內投予。

【0106】在一個實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。在一個實施例中，B 細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)。在一個實施例中，NHL 為彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、邊緣區淋巴瘤 (MZL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤、原發性縱膈腔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)、彌漫型 B 細胞淋巴瘤或小淋巴球淋巴瘤。在一個實施例中，NHL 為伯基特淋巴瘤 (BL) 或伯基特白血病 (BAL)。在一個實施例中，NHL 為侵襲性及/或成熟的。在一個實施例中，NHL 為復發性及/或難治性的。在一個實施例中，B 細胞增生性失調為復發性及/或難治性成熟 B 細胞 NHL。在一個實施例中，個體已接受過一種先前全身性療法。在一個實施例中，個體已接受過不超過一種先前全身性療法。在一個實施例中，先前全身性療法包含抗 CD20 抗體及蒽環類。

【0107】在一實施例中，個體為人。在一個實施例中，個體符合移植或 CAR-T 細胞療法之條件。

【0108】在一個實施例中，個體在完成如上所述之給藥方案後接受自體幹細胞移植 (ASCT)。在一個實施例中，ASCT 為自體造血幹細胞移植。在一個實施例中，個體在完成如上所述之給藥方案後接受同種異體造血幹細胞移植。在一個實施例中，個體在完成如上所述之給藥方案後接受 CAR-T 細胞療法。

【0109】在一個態樣中，本發明的特徵在於一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法中，其中與 CD20 及 CD3 結合的該雙特異性抗體係在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【0110】在一個實施例中，第一給藥週期包含與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中雙特異性抗體之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中雙特異性抗體之 C2D1 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)、約 16 mg (例如，16 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 1.6 mg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。在一個實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、±

1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。在一個實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天投予個體。

【0111】在一個實施例中，抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。在一個實施例中，第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。在一個實施例中，奧比妥珠單抗之單一劑量 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)，且利妥昔單抗之單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。

【0112】在一個實施例中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天之奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含在第 1 天之利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0113】在一個態樣中，本發明的特徵在於一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，該雙特異性抗體用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法中，其中與 CD20 及 CD3 結合的該雙特異性抗體係在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與抗 CD20 抗體、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予。

【0114】在一個實施例中，第一給藥週期包含依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)、卡鉑之單一劑量 (C1D1) 以及依托泊苷之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；且第二週期各包含依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)、卡鉑之單一劑量 (C2D1) 以及依托泊苷之第一 (C2D1)、第二 (C2D2) 及第三 (C2D3) 劑

量。在一個實施例中，依弗醯胺係以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)、約 4000 mg/m^2 (例如，4000 mg/m^2± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2 或 ± 400 mg/m^2) 或約 1666 mg/m^2 (例如，1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2) 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於約 5 mg/mL/min (例如，5 mg/mL/min ± 0.05 mg/mL/min、± 0.1 mg/mL/min、± 0.25 mg/mL/min 或 ± 0.5 mg/mL/min) 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 或 75 mg/m^2 (例如，0.5 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 7.5 mg/m^2) 之劑量投予。在一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2 之劑量投予。在一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。在一個實施例中，依弗醯胺及卡鉑係在第一及第二給藥週期之第 2 天投予，且依托泊苷係在第一及第二給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天中之各者投予。

【0115】 在一個實施例中，第一及第二給藥週期為 21 天給藥週期。

【0116】 在一個實施例中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一個實施例中，額外給藥週期為 21 天給藥週期。

【0117】在一個實施例中，給藥方案包含總共三個給藥週期。

【0118】在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期包含

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量

(c) 依弗醯胺之額外單一劑量、卡鉑之額外單一劑量以及依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量。

【0119】在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0120】在一實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一些實施例中，利妥昔單抗之該額外單一劑量係在額外給藥週期之第 1 天投予。

【0121】在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)、約 4000 mg/m^2 (例如，4000 mg/m^2± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2 或 ± 400 mg/m^2) 或約 1666 mg/m^2 (例如，1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2)，卡鉑之額外單一劑量為以 mg 計對於約 5 mg/mL/min (例如，5 mg/mL/min ± 0.05 mg/mL/min、± 0.1 mg/mL/min、± 0.25 mg/mL/min 或 ± 0.5 mg/mL/min) 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量，且依托泊苷之額外第一、第二及第

三劑量為 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 或 75 mg/m^2 (例如，0.5 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 7.5 mg/m^2)。在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2，卡鉑之額外單一劑量為以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量，且依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量為 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2。

【0122】 在一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。

【0123】 在一個實施例中，其中依弗醯胺及卡鉑係在額外給藥週期之第 2 天投予，且依托泊苷係在額外給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天中之各者投予。

【0124】 在一個實施例中，該方法進一步包含投予個體一種或多種額外治療劑。在一個實施例中，雙特異性抗體係與一種或多種額外治療劑組合使用。在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為托珠單抗。在一個實施例中，個體的體重大於或等於約 30 kg，且托珠單抗係以約 8 mg/kg (例如，8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg 或 ± 0.8 mg/kg) 之劑量投予。在一個實施例中，個體的體重小於 30 kg，且托珠單抗係以約 12 mg/kg (例如，12 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 0.75 mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 1.2 mg/kg) 之劑量投予。在一些實施例中，托珠單抗之最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)。

【0125】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。

【0126】在一個實施例中，皮質類固醇包含強體松、培尼皮質醇、甲基培尼皮質醇或地塞米松。在一個實施例中，地塞米松係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 20 mg (例如，20 mg ± 0.1 mg、± 0.25 mg、± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 2 mg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，地塞米松係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 20 mg (例如，20 mg ± 0.1 mg、± 0.25 mg、± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 2 mg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，其中甲基培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 80 mg (例如，80 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg 或 ± 8 mg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，甲基培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 80 mg (例如，80 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg 或 ± 8 mg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，強體松係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或

± 10 mg) 之劑量口服投予。在一個實施例中，培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 之劑量靜脈內投予。

【0127】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為抗組織胺。

【0128】 在一個實施例中，抗組織胺為苯海拉明。在一個實施例中，苯海拉明係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 50 mg (例如，50 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg 或 ± 5 mg) 之劑量口服或靜脈內投予。

【0129】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑包含 G-CSF。在一個實施例中，G-CSF 係在利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之任意劑量投予後約一天與約兩天之間 (例如，24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46 或 48 小時) 投予。

【0130】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為退熱藥。在一個實施例中，退熱藥為乙醯胺酚或撲熱息痛。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 500 mg 至約 1000 mg 之間之劑量口服投予。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、

6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 500 mg 至約 1000 mg 之間之劑量口服投予。

【0131】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為美司鈉。在一個實施例中，美司鈉係以約 5000 mg/m^2、約 4000 mg/m^2 或約 1666 mg/m^2 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉係在各給藥週期之第 2 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。在一個實施例中，美司鈉係與依弗醯胺之任意劑量同時投予。

【0132】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，該雙特異性抗體用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法中，其中將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【0133】 在一個實施例中，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之 C1D1 為約 0.03 mg/kg (例如，0.03 mg/ kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)、約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg) 或約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，該雙特異性抗體之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg)

或約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0134】 在一個實施例中，(a) 個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中雙特異性抗體之 C1D1 為約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg)，雙特異性抗體之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg)，且雙特異性抗體之 C2D1 為約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg)；

【0135】 (b) 個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 45 kg，且其中雙特異性抗體之 C1D1 為約 0.03 mg/kg (例如，0.03 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)，雙特異性抗體之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg)，雙特異性抗體之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)；或

【0136】(c) 個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中雙特異性抗體之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)，雙特異性抗體之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0137】在一個實施例中，雙特異性抗體之 C1D1 及雙特異性抗體之 C1D2 將分別在第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予個體。在一個實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 將在第二給藥週期之第 1 天投予個體。

【0138】在一個實施例中，抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。

【0139】在一個實施例中，第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 及奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)。在一個實施例中，(a) 個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 38 mg/kg (例如，38 mg /kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.8 mg/kg)；(b) 個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 20 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 28 mg/kg (例如，28 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.8 mg/kg)；(c) 個體的體重大於或等於約 20 kg 且小於約 32 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 23 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.3 mg/kg)；(d) 個體的體重大於或等於約 32 kg 且小於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 20 mg/kg (例如，

23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 2 mg/kg)；(e) 個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)。

【0140】在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之 C1D2 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之九。在一個實施例中，(a) 個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 3.8 mg/kg (例如，3.8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、± 0.2 mg/kg、± 0.3 mg/kg 或 ± 0.38 mg/kg) 且奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 34.2 mg/kg (例如，34.2 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.42 mg/kg)；(b) 個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 20 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 2.8 mg/kg (例如，2.8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、± 0.2 mg/kg 或 ± 0.28 mg/kg)，奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 35.2 mg/kg (例如，35.2 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.52 mg/kg)；(c) 個體的體重大於或等於約 20 kg 且小於約 32 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 2.3 mg/kg (例如，2.3 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、± 0.2 mg/kg 或 ± 0.23 mg/kg)，奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 35.7 mg/kg (例如，35.7 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.57 mg/kg)；(d) 個體的體重大於或等於約 32 kg 且小於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 2.0 mg/kg (例如，2.0 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg 或 ± 0.2 mg/kg)，奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 36.0 mg/kg (例如，36.0 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.6

mg/kg)；(e) 個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 且奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 900 mg (例如，900 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 40 mg、± 50 mg、± 60 mg、± 70 mg、± 80 mg 或 ± 90 mg)。

【0141】 在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 將在第一給藥週期之第 1 天投予個體，且奧比妥珠單抗之 C1D2 將在第一給藥週期之第 2 天投予個體。

【0142】 在一個實施例中，第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。在一個實施例中，利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一個實施例中，利妥昔單抗將在第二給藥週期之第 5 天投予個體。

【0143】 在一個實施例中，該方法包含向個體投予依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷。

【0144】 在一個實施例中，第一給藥週期包含：

(a) 依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)、依弗醯胺之第二劑量 (C1D2) 及依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C1D1)、依托泊苷之第二劑量 (C1D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C1D3)；

且該第二週期包含：

(a) 依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)、依弗醯胺之第二劑量 (C2D2) 及依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C2D1)、依托泊苷之第二劑量 (C2D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C2D3)。

【0145】 在一個實施例中，依弗醯胺將針對依弗醯胺之各劑量以約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2) 之劑量投予，卡鉑將以約 635 mg/m^2 (例如，635 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 60 mg/m^2 或 ± 63.5 mg/m^2) 之劑量投予，且依托泊苷將針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 之劑量投予。在一個實施例中，(a) 依弗醯胺之 C1D1、C1D2 及 C1D3 將分別在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；(b) 卡鉑之 C1D1 將在第一給藥週期之第 3 天投予；(c) 依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 將分別在該第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；(d) 依弗醯胺之 C2D1、C2D2 及 C2D3 將分別在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予；(e) 卡鉑之 C2D1 將在第二給藥週期之第 6 天投予；且 (f) 依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 將分別在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予。

【0146】 在一個實施例中，第一及第二給藥週期各為 21 天給藥週期。在一個實施例中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期各為 21 天給藥週期。在一個實施例中，給藥方案包含總共三個給藥週期。

【0147】在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期各包含：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量；卡鉑之額外單一劑量；以及依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量。在一個實施例中，(a) 個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中雙特異性抗體之額外單一劑量為約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg)；(b) 個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 45 kg，且其中雙特異性抗體之額外單一劑量為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)；(c) 個體的體重大於或等於約 45 千克，且其中雙特異性抗體之額外單一劑量為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0148】在一個實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天投予個體。

【0149】在一實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 5 天投予。

【0150】在一個實施例中，依弗醯胺之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)，卡鉑之額外單一劑量為約 635 mg/m^2 (例如，635 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、±

60 mg/m^2 或 ± 63.5 mg/m^2)，且依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。在一個實施例中，(a) 依弗醯胺之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量將分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予個體；(b) 卡鉑之額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；且 (c) 依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量將分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予個體。

【0151】 在一個實施例中，該方法進一步包含投予個體一種或多種額外治療劑。

【0152】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為托珠單抗。在一個實施例中，個體的體重大於或等於約 30 kg 且托珠單抗將以約 8 mg/kg (例如，8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg 或 ± 0.8 mg/kg) 之劑量投予，或個體的體重小於 30 kg 且托珠單抗將以約 12 mg/kg (例如，12 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 0.75 mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 1.2 mg/kg) 之劑量投予，且其中最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)。

【0153】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。在一個實施例中，皮質類固醇包含強體松、培尼皮質醇、甲基培尼皮質醇或地塞米松。

【0154】 在一個實施例中，皮質類固醇為地塞米松。在一個實施例中，地塞米松將在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一

小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg) 至約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。在一個實施例中，地塞米松將在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg) 至約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。

【0155】在一個實施例中，皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。在一個實施例中，甲基培尼皮質醇將在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間 (例如，1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9 或 2.0 mg/kg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，甲基培尼皮質醇將在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間 (例如，1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9 或 2.0 mg/kg) 之劑量靜脈內投予。

【0156】在一些實施例中，皮質類固醇為強體松或培尼皮質醇。在一個實施例中，強體松或培尼皮質醇將在距離雙特異性抗體之任意劑量投予至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，強體松或培尼皮質醇將在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。

【0157】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為抗組織胺。在一個實施例中，抗組織胺為苯海拉明。在一個實施例中，個體的年齡在 2 歲與 17 歲之間，且其中苯海拉明將以約 10 mg 至 20 mg 之間 (例如，10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 mg) 之劑量靜脈內投予，其最大單一劑量為約 1.25 mg/kg。在一個實施例中，個體的年齡小於兩歲，且其中苯海拉明將以約 20 mg (例如，20 mg ± 0.1 mg、± 0.25 mg、± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 2 mg) 之劑量經直腸投予。在一個實施例中，苯海拉明將在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 投予。

【0158】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑包含顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。在一個實施例中，G-CSF 將在利妥昔單抗、依弗醯

胺、卡鉑及/或依托泊苷之任意劑量投予後約一天與約兩天之間 (例如，24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46 或 48 小時) 投予。在一個實施例中，G-CSF 將以約 5 μg/kg/天 (例如，5 μg/kg/天 ± 0.05 μg/kg/天、± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.3 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.5 μg/kg/天) 或約 10 μg/kg/天 (例如，10 μg/kg/天 ± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.6 μg/kg/天、± 0.8 μg/kg/天、± 1 μg/kg/天) 之劑量靜脈內或皮下投予。在一個實施例中，G-CSF 將在第一給藥週期將以約 5 μg/kg/天 (例如，5 μg/kg/天 ± 0.05 μg/kg/天、± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.3 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.5 μg/kg/天) 之劑量並在第二給藥週期及/或各額外給藥週期以約 10 μg/kg/天 (例如，10 μg/kg/天 ± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.6 μg/kg/天、± 0.8 μg/kg/天、± 1 μg/kg/天) 之劑量投予。

【0159】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為退熱藥。在一個實施例中，退熱藥為乙醯胺酚或撲熱息痛。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛將以在約 500 至約 1000 mg 之間 (例如，500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000 mg) 之劑量口服或靜脈內投予。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛將在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 投予。

【0160】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為美司鈉。在一個實施例中，美司鈉將以總量為 3000 mg/m^2 的五個劑量每天靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉將在依弗醯胺之任意劑量投予之前以約 600 mg/m^2 之第一劑量及約 600 mg/m^2 之四個重複劑量靜脈內投予，該等重複劑量各自分別在依弗

醯胺之該第一劑量後約三小時、約六小時及約 12 小時。在一個實施例中，美司鈉將在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天、在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天及/或在各額外給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天每天投予個體。

【0161】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，該雙特異性抗體用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法中，其中將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在包括至少第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【0162】 在一個實施例中，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中雙特異性抗體之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中雙特異性抗體之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0163】 在一個實施例中，雙特異性抗體之 C1D1 及雙特異性抗體之 C1D2 將分別在第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予個體。

【0164】 在一個實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 將在第二給藥週期之第 1 天投予個體。

【0165】在一個實施例中，抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。

【0166】在一個實施例中，第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 及奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)。在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)。在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之 C1D2 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之九。在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 且奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 900 mg (例如，900 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、±30 mg、± 40 mg、± 50 mg、± 60 mg、± 70 mg、± 80 mg 或 ± 90 mg)。在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 將在第一給藥週期之第 1 天投予個體，且奧比妥珠單抗之 C1D2 將在第一給藥週期之第 2 天投予個體。

【0167】在一個實施例中，第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。在一個實施例中，利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一個實施例中，利妥昔單抗之 C2D1 將在第二給藥週期之第 5 天投予個體。

【0168】在一個實施例中，該方法包含向個體投予依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷。在一個實施例中，第一給藥週期包含：

(a) 依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C1D1)、依托泊苷之第二劑量 (C1D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C1D3)；

且該第二週期包含：

(a) 依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C2D1)、依托泊苷之第二劑量 (C2D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C2D3)。

【0169】 在一個實施例中，依弗醯胺將以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之劑量投予，卡鉑將以約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷將針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 之劑量投予。

【0170】 在一個實施例中，(a) 個體為男性，且 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或 (b) 個體為女性，且 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。

【0171】 在一個實施例中，(a) 個體具有 < 約 60 mL/min 的 CrCl，且依弗醯胺之各單一劑量減少至 4000 mg/m^2；以及/或者 (b) 個體具有 < 約 50 mL/min 的 CrCl，且其中依托泊苷之各劑量減少至 75 mg/m^2。

【0172】 在一個實施例中，(a) C1D1 依弗醯胺將在第一給藥週期之第 3 天投予；

(b) 卡鉑之 C1D1 將在第一給藥週期之第 3 天投予；

(c) 依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 將分別在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；

(d) 依弗醯胺之 C2D1 將在第二給藥週期之第 6 天投予；

(e) 卡鉑之該 C2D1 將在第二給藥週期之第 6 天投予；且

(f) 依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 將分別在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予。

【0173】 在一個實施例中，第一及第二給藥週期各為 21 天給藥週期。在一個實施例中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期各為 21 天給藥週期。在一個實施例中，給藥方案包含總共三個給藥週期。

【0174】 在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期各包含：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外單一劑量；卡鉑之額外單一劑量；及依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量。

【0175】 在一個實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。在一個實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天投予個體。

【0176】 在一實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10

mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 5 天投予。

【0177】 在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，卡鉑之額外單一劑量為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量，且依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0178】 在一個實施例中，(a) 個體為男性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或 (b) 個體為女性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。

【0179】 在一個實施例中，(a) 個體具有 < 約 60 mL/min 的 CrCl，且依弗醯胺之額外單一劑量減少至 4000 mg/m^2；以及/或者 (b) 個體具有 < 約 50 mL/min 的 CrCl，且其中依托泊苷之各額外劑量減少至 75 mg/m^2。

【0180】 在一個實施例中，(a) 依弗醯胺之額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；

(b) 卡鉑之額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；且

(c) 依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量將分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予個體。

【0181】在一個實施例中，該方法進一步包含投予個體一種或多種額外治療劑。

【0182】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為托珠單抗。在一個實施例中，個體的體重大於或等於約 30 kg 且托珠單抗將以約 8 mg/kg (例如，8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg 或 ± 0.8 mg/kg) 之劑量投予，或個體的體重小於 30 kg 且托珠單抗將以約 12 mg/kg (例如，12 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 0.75 mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 1.2 mg/kg) 之劑量投予，且其中最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)。

【0183】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。

【0184】在一個實施例中，皮質類固醇包含強體松、培尼皮質醇、甲基培尼皮質醇或地塞米松。

【0185】在一個實施例中，皮質類固醇為地塞米松。在一個實施例中，地塞米松將在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg) 至約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。在一個實施例中，地塞米松將在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 0.15 mg/kg (例如，0.15

mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg) 至約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。

【0186】在一個實施例中，皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。在一個實施例中，甲基培尼皮質醇將在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間 (例如，1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9 或 2.0 mg/kg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，甲基培尼皮質醇將在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間 (例如，1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9 或 2.0 mg/kg) 之劑量靜脈內投予。

【0187】在一些實施例中，皮質類固醇為強體松或培尼皮質醇。在一個實施例中，強體松或培尼皮質醇將在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，強體松或培尼皮質醇將在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或

更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。

【0188】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為抗組織胺。在一個實施例中，抗組織胺為苯海拉明。在一個實施例中，苯海拉明將以約 50 mg (例如，50 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg 或 ± 5 mg) 之劑量口服或靜脈內投予。在一個實施例中，苯海拉明將在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 投予。

【0189】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑包含顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。在一個實施例中，G-CSF 將在利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之任意劑量投予後約一天與約兩天之間 (例如，24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46 或 48 小時) 投予。在一個實施例中，G-CSF 將以約 5 μg/kg/天 (例如，5 μg/kg/天 ± 0.05 μg/kg/天、± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.3 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.5 μg/kg/天) 或約 10 μg/kg/天 (例如，10 μg/kg/天 ± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.6 μg/kg/天、± 0.8 μg/kg/天、± 1 μg/kg/天) 之劑量靜脈內或皮下投予。在一個實施例中，G-CSF 將在第一給藥週期將以約 5 μg/kg/天 (例如，5 μg/kg/天 ± 0.05 μg/kg/天、± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.3 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.5 μg/kg/天) 之劑量並在第二給藥週期及/或各額外給藥週期以約 10 μg/kg/天 (例如，10 μg/kg/天 ± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.6 μg/kg/天、± 0.8 μg/kg/天、± 1 μg/kg/天) 之劑量投予。

【0190】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為退熱藥。在一個實施例中，退熱藥為乙醯胺酚或撲熱息痛。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛將以在約 500 至約 1000 mg 之間 (例如，500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000 mg) 之劑量口服或靜脈內投予。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛將在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 投予。

【0191】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為美司鈉。在一個實施例中，美司鈉將以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉將在第一給藥週期之第 3 天、第二給藥週期之第 6 天及/或各額外給藥週期之第 6 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。在一個實施例中，美司鈉將與依弗醯胺之任意劑量同時投予。

【0192】在一個態樣中，本發明之特徵在於在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗 (glofitamab) 之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如

10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

(b) 第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0193】 在一個態樣中，本發明之特徵在於在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(b) 第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；且

(c) 第三給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0194】 在一個態樣中，本發明之特徵在於在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在至少包含第

一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1)，其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之 C1D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 1 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之 C2D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0195】 在一個態樣中，本發明之特徵在於在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5

mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1)，其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之 C1D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 1 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之 C2D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 1 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之 C3D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C3D1)，其中依弗醯胺之 C3D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之 C3D1、C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0196】 在一個實施例中，美司鈉將與依弗醯胺之任意劑量同時投予。在一個實施例中，美司鈉將以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉將在各給藥週期之第 2 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。

【0197】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 0.03 mg/kg (例如，0.03 mg /kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)、約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg) 或約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg /kg 或 ± 0.015 mg/kg) 或約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

(b) 第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0198】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 0.03 mg/kg (例如，0.03 mg /kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)、約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg) 或約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg /kg 或 ± 0.015 mg/kg) 或約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(b) 第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01

mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；且

(c) 第三給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0199】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 0.03 mg/kg (例如，0.03 mg /kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)、約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg) 或約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg /kg 或 ± 0.015 mg/kg) 或約 10 mg (例如，10

mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之 C1D2 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 38 mg/kg (例如，38 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.8 mg/kg)、約 28 mg/kg (例如，28 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.8 mg/kg)、約 23 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.3 mg/kg)、約 20 mg/kg 或約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)，其中依弗醯胺之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)；

(iv) 在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 635 mg/m^2 (例如，635 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 60 mg/m^2 或 ± 63.5 mg/m^2)；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)，其中依弗醯胺之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0200】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量

之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg) 或約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg /kg 或 ± 0.015 mg/kg) 或約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之 C1D2 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 38 mg/kg (例如，38 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.8 mg/kg)、約 28 mg/kg (例如，28 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.8 mg/kg)、約 23 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.3 mg/kg)、約 20 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 2 mg/kg) 或約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)，其中依弗醯胺之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)；

(iv) 在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 635 mg/m^2 (例如，635 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 60 mg/m^2 或 ± 63.5 mg/m^2)；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)，其中依

弗醯胺之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之 C3D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C3D1)，在第 7 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C3D2)，並在第 8 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C3D3)，其中依弗醯胺之 C3D1、C3D2 及 C3D3 各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之 C3D1、C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0201】 在一個實施例中，美司鈉將在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天、在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天及/或在各額外給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予個體。在一個實施例中，美司鈉將以總量為 3000 mg/m^2 的五個劑量每天靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉將在依弗醯胺之任意劑量投予之前以約 600 mg/m^2 之第一劑量及約 600 mg/m^2 之四個重複劑量靜脈內投予，該等重複劑量各自分別在依弗醯胺之該第一劑量後約三小時、約六小時及約 12 小時。

【0202】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗 (glofitamab) 之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

(b) 第二給藥週期包含在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0203】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(b) 第二給藥週期包含在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；且

(c) 第三給藥週期包含在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0204】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之 C1D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 3 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之 C2D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0205】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5

mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之 C1D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 3 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之 C2D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之 C3D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C3D1)，其中依弗醯胺之 C3D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之 C3D1、C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0206】 在一個實施例中，美司鈉將與依弗醯胺之任意劑量同時投予。在一個實施例中，美司鈉將以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉將在第一給藥週期之第 3 天、第二給藥週期之第 6 天及/或各額外給藥週期之第 6 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。在一個實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調為復發性及/或難治性 DLBCL。在一個實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調為復發性及/或難治性成熟 B 細胞 NHL。

【0207】 在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：

(i) HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

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

【0208】 在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在一個實施例中，與 CD20 特異性結合之 Fab 分子包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

【0209】 在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個 HVR：

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

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

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

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

(v) HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

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

【0210】 在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含 (a) 重鏈可變 (VH)

域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【0211】 在一個實施例中，與 CD3 特異性結合之 Fab 分子包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0212】 在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體對 CD20 為雙價且對 CD3 為單價。在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含兩個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子及一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子。

【0213】 在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體為人源化抗體。在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體為格菲妥單抗。

【0214】 在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體係經靜脈內投予。

【0215】 在一個實施例中，抗 CD20 抗體係經靜脈內投予。

【0216】 在一個實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。在一個實施例中，B 細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)。在一個實施例中，NHL 為彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、邊緣區淋巴瘤 (MZL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤、原發性縱膈腔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)、彌漫型 B 細胞淋巴瘤或小淋巴球淋巴瘤。在一個實施例中，NHL

為伯基特淋巴瘤 (BL) 或伯基特白血病 (BAL)。在一個實施例中，NHL 為侵襲性及/或成熟的。在一個實施例中，NHL 為復發性及/或難治性的。在一個實施例中，B 細胞增生性失調為復發性及/或難治性成熟 B 細胞 NHL。在一個實施例中，個體已接受過不超過一種先前全身性療法。

【0217】 在一個實施例中，先前全身性療法包含抗 CD20 抗體及蒽環類。在一實施例中，個體為人。在一個實施例中，個體符合移植或 CAR-T 細胞療法之條件。在一個實施例中，個體在完成上述方法的給藥方案後接受自體幹細胞移植 (ASCT)。在一個實施例中，ASCT 為自體造血幹細胞移植。在一個實施例中，個體在完成如上所述之給藥方案後接受同種異體造血幹細胞移植。在一個實施例中，個體在完成如上所述之給藥方案後接受 CAR-T 細胞療法。

【0218】 本發明之進一步態樣涉及如本文所述之發明。

【0219】 除非上下文另外明確指出，否則可以合併各實施例。除非上下文另外明確指出，否則各實施例可以應用於本發明的各個態樣。

【0220】 藉由以下針對某些較佳實施例和申請專利範圍的更詳細描述，本發明的特定實施例將變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0221】

圖 1A 至圖 1N 係顯示示例性抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之組態的示意圖。

圖 2 係顯示格菲妥單抗之結構的示意圖。

圖 3 係提供如實例 1 中所揭示之研究概述的圖。ASCT = 自體幹細胞移植；CAR-T = 嵌合抗原受體 T 細胞；CR = 完全反應；DLBCL = 瀰漫型大 B 細胞淋

巴瘤；EOT = 治療結束；Glofit-R-ICE = 格菲妥單抗與利妥昔單抗加依弗醯胺、卡鉑、依托泊苷之組合；Gpt = 奧比妥珠單抗 (GAZYVA®) 預治療；PD = 病情進展；PR = 部分反應；R/R = 復發性或難治性；SD = 疾病穩定。[a]：2 至 3 個週期，具體取決於機構標準。[b]：符合機構標準的 ASCT 調理方案及支持性照護。

圖 4 為示出如實例 1 中所述之研究的給藥方案的示意圖。D = 天。[a]：卡鉑劑量以對於 5 mg/mL/min 之目標 AUC 的 mg 計。

圖 5 為示出實例 2 中第 1 部分及第 2 部分之研究方案的示意圖。B-NHL = B 細胞非何杰金氏淋巴瘤；Glofit = 格菲妥單抗；Ped = 兒科；PK = 藥物動力學；R-ICE = 利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷；Rec = 推薦；R/R = 復發性/難治性；RR = 反應率。在研究的第 1 部分中，起始劑量的安全性導入係基於群體 PK 建模並匹配成年人暴露與遞增給藥。在宣佈推薦的兒科第 2 部分劑量之前，對至少 3 例參與者進行安全性及藥物動力學評估。在第 2 部分開始之前，至少有 10 例兒科參與者接受推薦兒科劑量的早期功效評估。在研究的第 2 部分期間，開放入組對象包括 30 歲以下 (含) 的年輕成人參與者，但他們不計入 45 例的樣本量。

圖 6 為示出如實例 2 中所述之格菲妥單抗與 R-ICE 組合的給藥方案的示意圖。C = 週期；CR = 完全反應；D = 天；G = 奧比妥珠單抗；CR = 完全反應；FD = 全劑量；G-CSF = 顆粒性白血球群落刺激因子；Glofit = 格菲妥單抗；GpT = 奧比妥珠單抗預治療；HSCT = 造血幹細胞移植；ICE = 依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷；PD = 病情進展；R-ICE = 利妥昔單抗加依弗醯胺、卡鉑、依托泊苷；SUD = 遞增劑量。[a] 奧比妥珠單抗預治療將分為第一給藥週期 (第 1 週期) 之第 1 天之全劑量的十分之一及第 1 週期之第 2 天之全劑量的十分之九。

圖 7 為示出實例 2 中兒科患者 (年齡為 6 個月至 17 歲) 的治療投予時間表的示意圖。*：箭頭指示強制啟動顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF) 療法。**：

患有 CNS 疾病且具有任何組織學特徵的參與者在第 1 週期之第 3 天、第 10 天及第 17 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 5 天、第 12 天及第 19 天接受鞘內 (IT) 療法。患有大 B 細胞淋巴瘤且呈 CNS 陰性的參與者僅在第 1 週期之第 3 天接受 IT 療法。奧比妥珠單抗預治療之單一劑量分為第 1 週期之第 1 天之全劑量的十分之一及第 1 週期之第 2 天之全劑量的十分之九。患有伯基特淋巴瘤 (BL) 且呈 CNS 陰性的參與者在第 1 週期之第 3 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 5 天接受 IT 療法。格菲妥單抗係在第 1 週期之第 8 天及第 15 天以兩個遞增劑量給予，並在第 2 週期及第 3 週期之第 1 天以全劑量投予。

圖 8 為示出實例 2 中年輕成年患者 (年齡為 18 歲至 30 歲) 的治療投予時間表的示意圖。*：箭頭指示強制啟動 G-CSF 療法。**：患有 CNS 疾病且具有任何組織學特徵的參與者在第 1 週期之第 3 天、第 10 天及第 17 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 5 天、第 12 天及第 19 天接受 IT 療法。患有大 B 細胞淋巴瘤且呈 CNS 陰性的參與者僅在第 1 週期之第 3 天接受 IT 療法。奧比妥珠單抗預治療之單一劑量分為第 1 週期之第 1 天之全劑量的十分之一及第 1 週期之第 2 天之全劑量的十分之九。患有 BL 且呈 CNS 陰性的參與者在第 1 週期之第 3 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 5 天接受 IT 療法。G-CSF = 顆粒性白血球聚落刺激因子。格菲妥單抗係在第 1 週期之第 8 天及第 15 天以兩個遞增劑量給予，並在第 2 週期及第 3 週期之第 1 天以全劑量投予。

【實施方式】

【0222】 本發明提供用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如 B 細胞增生性失調 (例如，非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) (例如，復發性及/或難治性 NHL、彌漫型大 B細胞淋巴瘤 (DLBCL) (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、

濾泡性淋巴瘤 (FL) (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或被套細胞淋巴瘤 (MCL) (例如，復發性或難治性 MCL)) 或中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL))) 的個體之方法，該等方法包括向個體投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體與抗 CD20 抗體與一種或多種選自依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷的化學治療劑之組合。

(i) 一般技術

【0223】除非另有說明，否則本發明之實踐將採用分子生物學（包括重組技術）、微生物學、細胞生物學、生物化學和免疫學之常規技術，該等技術處於本領域技術範圍內。此等技術於諸如下列之文獻中完整闡述：《分子克隆：實驗室手冊（第二版）》（「Molecular Cloning: Laboratory Manual」，Sambrook 等人，1989 年）；《寡核苷酸合成》（「Oligonucleotide Synthesis」，M.J.Gait 編輯，1984 年）；《動物細胞培養》（「Animal Cell Culture」，R. I. Freshney 編輯，1987 年）；《酶學方法》（「Methods in Enzymology」，美國學院出版公司 (Academic Press, Inc.)）；《分子生物學實驗指南》（「Current Protocols in Molecular Biology」，F. M. Ausubel 等人編輯，1987 年，以及定期更新）；《PCR：聚合酶連鎖反應》（「PCR: The Polymerase Chain Reaction」，Mullis 等人編輯，1994 年）；《分子克隆實用指南》（「A Practical Guide to Molecular Cloning」，Perbal Bernard V.，1988 年）；《噬菌體展示：實驗室手冊》（「Phage Display: A Laboratory Manual」，Barbas 等人，2001 年）。

(ii) 定義

【0224】定義除非在下文中另外定義，否則本文所用的術語為本技術領域中的一般使用。

【0225】除非另有說明，否則如本文所使用之術語「分化簇 20」或「CD20」是指來自任何脊椎動物來源之任何天然 CD20，該脊椎動物包括哺乳動物，諸如靈長類動物 (例如，人類) 及嚙齒類動物 (例如，小鼠和大鼠)。CD20 (亦稱為 B-淋巴球抗原 CD20、B-淋巴球表面抗原 B1、Leu-16、Bp35、BM5 及 LF5；人蛋白描述於 UniProt 資料庫登記號 P11836 中) 為分子量大為約 35 kD 且表現於前-B 及成熟 B 淋巴球上之疏水性跨膜蛋白 (Valentine, M.A.等人, *J. Biol. Chem*. 264 (1989) 11282-11287；Tedder, T.F. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*.85 (1988) 208-212；Stamenkovic, I. 等人, *J. Exp. Med*. 167 (1988) 1975-1980；Einfeld, D.A. 等人, EMBO J. 7 (1988) 711-717；Tedder, T.F. 等人, *J. Immunol*.142 (1989) 2560-2568)。相應的人基因是跨膜域 4、次家族 A、成員 1，也被稱為 MS4A1。此基因編碼跨膜 4A 基因家族的成員。該新生蛋白家族的成員的特徵在於共同的結構特徵和相似的內含子/外顯子剪接邊界，並在造血細胞和非淋巴組織之間顯示出獨特的表現模式。該基因編碼 B 淋巴球表面分子，該分子在 B 細胞發育和分化為漿細胞中起作用。該家庭成員位於 11q12，在一簇家庭成員中。術語涵蓋「全長」未經加工的 CD20 以及在細胞中加工所產生的任何形式之 CD20。該術語亦涵蓋天然 CD20 變異體，例如剪接變異體或等位基因變異體。該基因的選擇式剪接導致編碼相同蛋白質的兩個轉錄本變異體。在一實施例中，CD20 為人 CD20。

【0226】術語「抗 CD20 抗體」及「結合至 CD20 之抗體」係指能夠以足夠親和力結合 CD20，從而使得該抗體可用作靶向 CD20 之診斷劑及/或治療劑之抗體。在一個實施例中，抗 CD20 抗體與無關、非 CD20 蛋白質結合之程度低於該抗體與 CD20 結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定 (RIA) 所量測。在

某些實施例中，與 CD20 結合的抗體之解離常數 (K_D) 為 ≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或 ≤ 0.001 nM (例如，10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如，10^{-9} M 至 10^{-13} M)。在某些實施例中，抗 CD20 抗體結合至 CD20 之抗原決定位，其在不同物種之 CD20 是保守性。

【0227】「第 II 型抗 CD20 抗體」指代具有第 II 型抗 CD20 抗體之結合特性及生物學活性的抗 CD20抗體，如 Cragg 等人，*Blood* 103 (2004) 2738-2743；Cragg 等人，*Blood* 101 (2003) 1045-1052；Klein 等人，mAbs 5 (2013), 22-33 中所揭示，並總結在下表 1 中。

【0228】**表 1.第 I 型和第 II 型抗 CD20 抗體的特性**

第 I 型抗 CD20 抗體	**第 II 型抗 CD20 抗體**
結合第 I 類 CD20 抗原決定位	結合第 II 類 CD20 抗原決定位
將 CD20 定位在脂膜筏	不將 CD20 定位在脂膜筏
高 CDC *	低 CDC *
ADCC 活性 *	ADCC 活性 *
完全能夠與 B 細胞結合	與 B 細胞之結合能力大約減半
較弱同型聚集	同型聚集
低細胞死亡誘導	強烈細胞死亡誘導

* 若為 IgG_1 同型

【0229】第 II 型抗 CD20 抗體之示例包括例如奧比妥珠單抗 (GA101)、托西木單抗 (tositumumab) (B1)、人源化 B-Ly1 抗體 IgG1（如 WO 2005/044859 中所揭露之嵌合人源化 IgG1 抗體）、11B8 IgG1（如 WO 2004/035607 中所揭露）以及 AT80 IgG1。

【0230】第 I 型抗 CD20 抗體之示例包括例如利妥昔單抗、奧法木單抗 (ofatumumab)、維妥珠單抗 (veltuzumab)、奧卡妥珠單抗 (ocaratuzumab)、奧瑞珠單抗 (ocrelizumab)、PRO131921、烏妥昔單抗 (ublituximab)、HI47 IgG3 (ECACC，融合瘤)、2C6 IgG1（如 WO 2005/103081 中所揭露）、2F2 IgG1

（如 WO 2004/035607 及 WO 2005/103081 中所揭露）以及 2H7 IgG1（如 WO 2004/056312 中所揭露）。

【0231】 除非另有說明，否則「CD3」指代源自任何脊椎動物的任何天然 CD3，該脊椎動物包括哺乳動物，諸如靈長類動物 (例如人)、非人靈長類動物 (例如食蟹獼猴) 及嚙齒動物 (例如小鼠及大鼠)。術語涵蓋「全長」未經加工的 CD3 以及在細胞中加工所產生的任何形式之 CD3。該術語亦涵蓋天然 CD3 變異體，例如剪接變異體或等位基因變異體。在一實施例中，CD3 是人類 CD3，特別是人類 CD3 的 ε 次單元 (CD3ε)。人類 CD3ε 的胺基酸序列顯示於 UniProt (www.uniprot.org) 登錄號 P07766 (版本 144) 或 NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov/) RefSeq NP_000724.1。食蟹獼猴 [*Macaca fascicularis*] CD3ε 的胺基酸序列顯示於 NCBI GenBank 號 BAB71849.1。

【0232】 術語「抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體」及「與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體」之地能夠以足夠親和力結合 CD20 及 CD3 兩者，從而使得該抗體可用作靶向 CD20 及/或 CD3 之診斷劑及/或治療劑之雙特異性抗體。在一實施例中，與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體與無關、非 CD3 蛋白及/或非 CD20 蛋白結合之程度低於該抗體與 CD3 及/或 CD20 之結合的約 10%，如例如藉由放射免疫分析 (RIA) 所測量。在某些實施例中，與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體的解離常數 (K_D) 為 ≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或≤ 0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更低，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} 至 10^{-13} M)。在某些實施例中，與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體與在來自不同物種之 CD3 之間保守之 CD3 抗原決定基及/或在來自不同物種之 CD20 之間保守之 CD20 抗原決定基結合。抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體

的一個實例為格菲妥單抗 (WHO 藥物資訊 (藥物物質之國際非專利名稱)，推薦 INN：清單 83，2020 年，第 34 卷，第 1 期，第 39 頁；擬定 INN：List 121 WHO Drug Information, Vol. 33, No. 2, 2019, 第 276 頁，亦稱為 CD20-TCB、RO7082859 或 RG6026；CAS #: 2229047-91-8)。

【0233】 如本文所用，術語「細胞激素的釋放」或「細胞激素釋放」與「細胞激素風暴」或「細胞激素釋放症候群」（縮寫為「CRS」）同義，指代在治療劑投予期間或之後不久（例如，在1天內），子啊個體的血液中，細胞激素特別是腫瘤壞死因子 α (TNF-α)、干擾素 γ (IFN-γ)、介白素-6 (IL-6)、介白素-10 (IL-10)、介白素-2 (IL-2) 及/或介白素-8 (IL-8) 水平的增加，導致不良症候。細胞激素釋放係定義為在施予任何免疫療法後導致內源性或輸注的 T 細胞及/或其他免疫效應細胞活化或參與的超生理反應。症候可能是進行性的，開始時總是發燒，並且可能包括低血壓、毛細血管滲漏（缺氧）和終末器官功能障礙（Lee 等人，2019）。在一些情況下，例如在投予 CAR-T 細胞後，CRS 亦可能在投予之後數天在 CAR-T 細胞擴增時發生。發生率及嚴重程度通常隨著後續輸注而降低。症候可能從症候性不適到致命事件，並且可能包括發燒、寒顫、頭暈、高血壓、低血壓、呼吸困難、煩躁、出汗、潮紅、皮疹、心動過速、呼吸急促、頭痛、腫瘤痛、噁心、嘔吐和/或器官衰竭。

【0234】 如本文所用的術語「胺基酸突變」，意指涵蓋胺基酸取代、缺失、插入和修飾。可實施取代、缺失、插入及修飾之任何組合以得到最終構築體，條件係最終構築體具有期望特性，例如減少與 Fc 受體之結合。胺基酸序列缺失和插入包括胺基酸之胺基及/或羧基末端之缺失和插入。特定之胺基酸突變為胺基酸取代。為改變例如 Fc 區之結合特徵，特佳係非保守胺基酸取代，

亦即，將一種胺基酸取代為具有不同結構及/或化學性質之另一種胺基酸。胺基酸取代包括用二十種標準胺基酸之非天然存在之胺基酸或天然存在之胺基酸衍生物（例如，4-羥基脯胺酸、3-甲基組胺酸、鳥胺酸、高絲胺酸、5-羥基離胺酸）替換。可使用本領域中熟知的遺傳或化學方法產生胺基酸突變。遺傳方法可包括定點誘變、PCR、基因合成等。預期透過遺傳工程以外之方法諸如化學修飾改變胺基酸之側鏈基團的方法也可能有用。本文可使用各種名稱指示同一胺基酸突變。舉例而言，Fc 區之位置 329 處之脯胺酸取代為甘胺酸可表示為 329G、G329、G_{329}、P329G 或 Pro329Gly。

【0235】「親和力」係指分子 (例如受體) 之單個結合位點與其結合搭配物 (例如配位體) 之間的非共價相互作用總和的強度。除非另外指示，否則如本文中所使用，「結合親和力」係指反映結合對成員 (例如受體及配體) 之間之 1:1 相互作用的內在結合親和力。分子 X 對其搭配物 Y 之親和力通常可以解離常數 (K_D)表示，其係解離速率常數與締合速率常數 (分別為 k_{off} 及 k_{on}) 之比。因此，等效親和力可包括不同速率常數，只要速率常數比保持相同即可。可藉由本技術領域已知的既定方法測量親和力。用於測定親和力之特定方法為表面電漿子共振 (SPR)。

【0236】「親和力成熟」抗體係指在一個或多個高度可變區 (HVR) 中具有一種或多種變化之抗體，與不具有此等變化之親代抗體相比，此類變化引起該抗體對抗原之親和力的改善。

【0237】如本文中所使用的術語「抗原結合部分 (antigen binding moiety)」，係指特異性結合抗原決定位之多肽分子。在一個實施例中，抗原結合部分能夠將其所附接之實體（例如，細胞激素或第二抗原結合部分）引導至

標靶位點，例如引導至載有抗原決定位的特定類型之腫瘤細胞或腫瘤基質。抗原結合部分包括如本文進一步定義的抗體及其片段。較佳抗原結合部分包括抗體之抗原結合域，其包含抗體重鏈可變區及抗體輕鏈可變區。在某些實施例中，抗原結合部分可包括如本文進一步所定義及本技術領域已知之抗體恆定區。可用之重鏈恆定區包括五種同型 (isotype) 中之任一者：α、δ、ε、γ 或 μ。可用之輕鏈恆定區包括二種同型中之任一者：κ 及 λ。

【0238】「結合」、「特異性結合」或「對於...具特異性」意指結合對抗原具有選擇性且可區分出非所欲或非特定之相互作用。抗原結合部分結合特異性抗原決定位之能力可藉由酶聯免疫吸附檢定 (ELISA) 或熟習此項技術者熟悉的其他技術，例如表面電漿子共振技術 (於 BIAcore 儀器上分析) (Liljeblad 等人, *Glyco J*.17, 323-329 (2000)) 及傳統的結合檢定 (Heeley, *Endocr Res*.28, 217-229 (2002))。在一個實施例中，抗原結合部分結合不相關的蛋白質之程度小於抗原結合部分結合抗原的約 10%，例如藉由 SPR 測定。在某些實施例中，與抗原結合之抗原結合部分或包含該抗原結合部分之抗原結合分子的解離常數 (K_D) 為 ≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或 ≤ 0.001 nM（例如，10^{-8} M 或更小，例如，10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如，10^{-9} M 至 10^{-13} M）。

【0239】「減少結合」，例如減少結合 Fc 受體，指代例如藉由 SPR 所量測的各自相互作用之親和力降低。為清楚起見，該術語亦包括將親和力降低至零（或低於分析方法的檢測限度），亦即，相互作用完全廢除。相反，「增加結合」係指各自相互作用之結合親和性增加。

【0240】如本文中所使用的術語「抗原結合分子」，在其最寬廣意義上係指特異性結合抗原決定位之分子。抗原結合分子之示例為免疫球蛋白及其衍生物（例如片段）。

【0241】如本文所使用，術語「抗原決定位」與「抗原」及「抗原決定基」同義，且指代多肽大分子上與抗原結合部分結合，形成抗原結合部分-抗原複合物的位點（例如，胺基酸之相鄰延伸或由非相鄰胺基酸之不同區域組成的構形組態）。舉例而言，可用抗原決定子可發現於腫瘤細胞之表面上、受病毒感染之細胞之表面上、其他患病細胞之表面上，不存在於血清中及/或存在於細胞外基質 (ECM) 中。除非另有說明，否則本文中稱為抗原的蛋白質（例如，CD3）可以為來自任何脊椎動物來源的任何天然形式的蛋白質，該脊椎動物包括哺乳動物，例如靈長類動物（例如人）及嚙齒類動物（例如小鼠和大鼠）。在特定實施例中，該抗原為人蛋白質。在本文中提及特定蛋白質的情況下，該術語涵蓋「全長」、未處理之蛋白質及由在細胞中處理所產生之任何蛋白質形式。該術語亦涵蓋天然生成之蛋白質變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。可用作抗原之一實例性人蛋白為 CD3、特定而言 CD3 之 ε 次單元 (參見 UniProt 編號 P07766 (第 130 版)、NCBI RefSeq 編號 NP_000724.1，此係針對人序列；或 UniProt 編號 Q95LI5 (第 49 版)、NCBI 基因庫編號 BAB71849.1，此係針對獼猴 [食蟹獼猴 (Macaca fascicularis)] 序列)。在某些實施例中，本文所揭示之 T 細胞活化雙特異性抗原結合分子與在來自不同物種之 CD3 或標靶細胞抗原之間保守之 CD3 或標靶細胞抗原之抗原決定基結合。

【0242】如本文所用，術語「多肽」是指由透過醯胺鍵 (也稱為胜肽鍵) 線性連接的單體 (胺基酸) 所組成的分子。該術語「多肽」是指兩個或多個胺基

酸的任何鏈，並不表示產物的特定長度。因此，在「多肽」的定義中包括肽、二肽、三肽、寡肽、「蛋白質」、「胺基酸鏈」或用於指代兩個或多個胺基酸之鏈的任意其他術語，並且可以使用「多肽」代替此等術語中的任意術語或與其互換。該術語「多肽」亦指多肽的表現後修飾的產物，包括但不限於醣基化、乙醯化、磷酸化、醯胺化、透過已知保護/阻斷基團衍生化、蛋白水解或非天然出現的胺基酸修飾。多肽可以源自天然生物來源或透過重組技術產生，但不一定是從指定的核酸序列翻譯而來的。它可以以任何方式產生，包括透過化學合成。本發明之多肽之大小可為約 3 個或更多個、5 個或更多個、10 個或更多個、20 個或更多個、25 個或更多個、50 個或更多個、75 個或更多個、100 個或更多個、200 個或更多個、500 個或更多個、1,000 個或更多個或 2,000 個或更多個胺基酸。多肽可以具有確定的三維結構，儘管它們不一定具有此類結構。具有確定的三維結構的多肽稱為折疊的，而不具有確定的三維結構但可以採用大量不同構形的多肽稱為未折疊的。

【0243】「分離的」多肽或其變異體或衍生物是指非天然環境中的多肽。不需要特定純化水平。例如，一個分離的多肽可自其天然或自然環境中移除。出於本發明之目的，在宿主細胞中表現的重組產生之抗體和蛋白質被視作經分離的，視為已透過任何適宜技術分離、分級、或部分或實質上純化之天然或重組多肽。

【0244】相對於參考多肽序列所述之「百分比 (%) 胺基酸序列同一性」，定義為候選序列中胺基酸殘基與參考多肽序列中之胺基酸殘基相同之百分比，在比對序列並引入差異後 (如有必要)，可實現最大的序列同一性百分比，並且不考慮將任何保守取代作為序列同一性之一部分。為確定百分比胺基

酸序列同一性之目的而進行的比對可透過本領域中技術範圍內之各種方式實現，例如，使用公眾可取得的電腦軟體諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign (DNASTAR) 軟體。本領域之技術人員可確定用於比對序列之合適參數，包括在所比較之序列全長上實現最大比對所需之任何算法。然而，出於本文的目的，使用序列比較電腦程式 ALIGN-2 產生 % 胺基酸序列同一性值。ALIGN-2 序列比較電腦程式由建南德克公司編寫，原始程式碼已與用戶文檔一起存檔於美國版權局，華盛頓特區，20559，並以美國版權註冊號 TXU510087 進行註冊。ALIGN-2 程式可從加利福尼亞南三藩市的建南德克公司公眾可取得，亦可以從原始程式碼進行編譯。ALIGN-2 程式應編譯為在 UNIX 作業系統 (包括數位 UNIX V4.0D) 上使用。所有序列比較參數均由 ALIGN-2 程式設置，並且沒有變化。在使用 ALIGN-2 進行胺基酸序列比較的情況下，既定胺基酸序列 A 對、與、或相對於既定胺基酸序列 B 的 % 胺基酸序列同一性（其可替代性地表述為既定胺基酸序列 A，其對、與、或相對於既定胺基酸序列 B 具有或包含一定 % 的胺基酸序列同一性）計算如下：

100 乘以分數 X/Y

其中 X 是序列比對程式 ALIGN-2 在 A 與 B 程式比對中評分為同一匹配的胺基酸殘基數，Y 是 B 中胺基酸殘基的總數。應當理解的是，在胺基酸序列 A 的長度不等於胺基酸序列 B 的長度的情況下，A 與 B 的 % 胺基酸序列同一性將不等於 B 與 A 的 % 胺基酸序列同一性。除非另有特別說明，否則如前一段所述，使用 ALIGN-2 電腦程式獲得本文使用的所有 % 胺基酸序列同一值。

【0245】本文中的術語「抗體」以最廣義使用且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體（例如雙特異性抗體）及抗體片段，只要其等展示出預期抗原-結合活性即可。

【0246】術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用，係指具有與天然抗體結構實質上類似的結構之抗體或具有含有本文定義的 Fc 區的重鏈之抗體。

【0247】「抗體片段」係指除完整抗體以外的分子，其包含結合完整抗體所結合抗原之完整抗體的一部分。抗體片段之示例包括但不限於 Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、雙抗體、線性抗體、單鏈抗體分子（例如 scFv）及自抗原片段形成的多特異性抗體。本文所用之術語「抗體片段」亦涵蓋單域抗體。

【0248】術語「免疫球蛋白分子 (immunoglobulin molecule)」係指具有天然生成之抗體之結構之蛋白質。例如，IgG 類的免疫球蛋白為約 150,000 道耳頓、由二條輕鏈及二條重鏈經二硫鍵鍵合所構成之異四聚體糖蛋白。從 N 端至 C 端，每條重鏈具有可變區 (VH)，亦稱為可變重域或重鏈可變域，接著為三個恆定域 (CH1、CH2 及 CH3)，亦稱為重鏈恆定區。類似地，自 N 端至 C 端，每條輕鏈具有可變區 (VL)，亦稱為可變輕鏈域或輕鏈可變域；接著為輕鏈恆定 (CL) 域，亦稱為輕鏈恆定區。免疫球蛋白之重鏈可被歸類為五個類別中之一者，稱為 α (IgA)、δ (IgD)、ε (IgE)、γ (IgG) 或 μ (IgM)，其中一些可進一步分為亞類，例如γ_1 (IgG_1)、γ_2 (IgG_2)、γ_3 (IgG_3)、γ_4 (IgG_4)、α_1 (IgA_1) 及 α_2 (IgA_2)。基於其恆定域之胺基酸序列，免疫球蛋白之輕鏈可被歸類為兩種類型中的一

種，稱為卡帕 (κ) 及蘭姆達 (λ)。免疫球蛋白基本上由經由免疫球蛋白鉸鏈區連接的二個 Fab 分子及一個 Fc 域組成。

【0249】 術語「抗原結合域 (antigen binding domain)」係指抗體之部分，其包含特異性結合抗原之部分或全部且與其互補之區域。抗原結合域可由例如一個或多個抗體可變域 (亦稱為抗體可變區) 提供。較佳的是，抗原結合域包含抗體輕鏈可變區 (VL) 及抗體重鏈可變區 (VH)。

【0250】 術語「可變區 (variable region)」或「可變域 (variable domain)」係指參與抗體與抗原結合的抗體重鏈或輕鏈之域。天然抗體之重鏈及輕鏈 (分別為 VH 及 VL) 之可變域通常具有類似的結構，且每個域均包含四個保守性骨架區 (FR) 及三個高度可變區 (HVR)。例如參見 Kindt 等人，*Kuby Immunology*，第 6 版，W.H. Freeman and Co.，第 91 頁 (2007)。單個 VH 或 VL 域可能足以賦予抗原結合特異性。

【0251】 「人抗體 (human antibody)」為具有胺基酸序列之抗體，該胺基酸序列對應於由人或人體細胞產生或自利用人抗體譜系 (antibody repertoire) 或其他人抗體編碼序列之非人來源衍生之抗體之胺基酸序列。人抗體的該定義特定地排除包含非人抗原結合殘基之人源化抗體。

【0252】 「人源化 (humanized)」抗體係指包含來自非人 HVR 之胺基酸殘基及來自人 FR 之胺基酸殘基之嵌合抗體。在某些實施例中，人源化抗體將包括實質上所有至少一個 (且通常兩個) 變異域，其中所有或實質上所有 HVR (例如 CDR) 對應於非人抗體之其等，及所有或實質上所有 FR 對應對於人抗體之其等。人源化抗體視情況可包含衍生自人抗體之抗體恆定區之至少一部分。抗

體 (例如非人抗體) 之「人源化形式 (humanized form)」係指已經歷人源化之抗體。

【0253】 如本申請所用，術語「高度可變區」或「HVR」是指抗體可變域的每個區域，該區域在序列中是個高度變異的（「互補性決定區」或「CDR」）和/或形成結構上定義的環（「高度可變環」）和/或包含抗原接觸殘基（「抗原接觸處」）。通常，抗體包含六個 HVR；三個在 VH 中（H1、H2、H3），且三個在 VL 中（L1、L2、L3）。在本文中，例示性 HVR 包括：

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

(b) CDR 存在於胺基酸殘基 24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2)、及 95-102 (H3)處 (Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第 5 版 Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda, MD (1991))；

(c) 抗原接觸存在於胺基酸殘基 27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)、及 93-101 (H3) 處 (MacCallum 等人 *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996))；及

(d) (a)、(b) 及/或 (c) 之組合，包括 HVR 胺基酸殘基 46-56 (L2)、47-56 (L2)、48-56 (L2)、49-56 (L2)、26-35 (H1)、26-35b (H1)、49-65 (H2)、93-102 (H3)、及 94-102 (H3)。

【0254】 除非另有說明，否則可變域中之 HVR 殘基及其他殘基 (例如 FR 殘基) 在本文中係根據 Kabat 等人 (同前述) 編號。

【0255】「框架 (framework)」或「FR」係指除高度可變區 (hypervariable region) (HVR) 殘基之外的可變域殘基。可變域之 FR 通常由四個 FR 域組成：FR1、FR2、FR3、及 FR4。因此，HVR 及 FR 序列通常以如下順序出現在 VH (或 VL) 中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0256】「人共通骨架」是代表一系列人免疫球蛋白 VL 或 VH 骨架序列中最常見的胺基酸殘基的骨架。通常，人免疫球蛋白 VL 或 VH 序列的選擇來自可變域序列的次群組。通常，序列之亞群為如 Kabat 等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest，第五版，NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), 第 1-3 卷中之亞群。在一個實施例中，對於 VL，亞組係如 Kabat 等人在上述文獻中所述之亞組 κ I。在一個實施例中，對於 VH，亞組係如 Kabat 等人在上述文獻中所述之亞組 III。

【0257】「受體人框架」為本文中之目的是如下述定義的衍生自人免疫球蛋白框架或人共通骨架、包含輕鏈可變域 (VL) 框架或重鏈可變域 (VH) 框架的胺基酸序列之框架。「衍生自 (derived from)」人免疫球蛋白骨架或人共通骨架的受體人骨架可包含與此等為相同的胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列的變更。在一些實施例中，胺基酸變化數為 10 或更少、9 或更少、8 或更少、7 或更少、6 或更少、5 或更少、4 或更少、3 或更少、或 2 或更少。在一些實施例中，VL 受體人類骨架與 VL 人類免疫球蛋白骨架序列或人類共通骨架序列的序列相同。

【0258】抗體之「類別 (class)」係指為其重鏈所具有的恆定域或恆定區之類型。有五大類抗體：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且該等種類中之若干種可

進一步分為亞類 (同型)，例如 IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1 及 IgA_2。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定域分別稱為 α、δ、ε、γ 及 μ。

【0259】 如本文所用，術語 IgG「同功型」或「亞型」係指由其恆定區的化學和抗原特性所定義之免疫球蛋白的任何亞型。

【0260】 本文中的術語「Fc 域」或「Fc 區域」，用於定義包含至少一部分恆定區的免疫球蛋白重鏈的 C 端區域。該術語包括天然序列 Fc 區域和變異體 Fc 區域。儘管 IgG 重鏈之 Fc 區域之邊界可能略有變化，但通常將人 IgG 重鏈之 Fc 區域定義為從 Cys226 或 Pro230 延伸至該重鏈之羧基端。但是，由宿主細胞產生的抗體可能經歷重鏈 C 端的一種或多種，特別是一種或兩種胺基酸之轉譯後切割。因此，由宿主細胞透過表現編碼全長重鏈的特定核酸分子而產生的抗體可包括全長重鏈，或者可包括全長重鏈的裂解的變異體 (在本文中也稱為「裂解的變異體重鏈」)。這可能是重鏈之最後兩個 C 端胺基酸為甘胺酸 (G446) 及離胺酸（K447，EU 編號）的情況。因此，可以存在或可以不存在 Fc 區域之 C 端離胺酸 (Lys447) 或 C 端甘胺酸 (Gly446) 及離胺酸 (K447)。除非本文另有說明，否則 Fc 區或恆定區中胺基酸殘基之編號根據 EU 編號系統（亦稱為 EU 索引）進行，如 Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第 5 版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991 所述（亦參閱上文）。如本文所使用之 Fc 域之「次單元」，指代形成二聚體 Fc 域之兩個多肽之一，即包含能夠穩定自締合之免疫球蛋白重鏈之 C 端恆定區之多肽。例如，IgG Fc 域之次單元包含 IgG CH2 及 IgG CH3 恆定域。

【0261】 「促進 Fc 域之第一次單元及第二次單元之締合之修飾」係對胜肽主鏈的操作或對 Fc 域次單元之轉譯後修飾，其減少或阻止包含 Fc 域次單元

之多肽與相同多肽之締合形成同源二聚體。本文所用之促進締合之修飾，特別包括對期望締合之兩個 Fc 域次單元（亦即 Fc 域之第一次單元及第二次單元）中的各所進行之單獨修飾，其中，該修飾彼此互補，以便促進兩個 Fc 域次單元之締合。例如，促進締合之修飾可改變一個或兩個 Fc 域次單元之結構或電荷，以分別使其在空間或靜電上有利。因此，（雜）二聚化發生在包含第一 Fc 域次單元之多肽與包含第二 Fc 域次單元之多肽之間，其就進一步融合到每個次單元（例如，抗原結合部分）的組分而言可能有所不同。在一些實施例中，促進締合之修飾包括 Fc 域中之胺基酸突變，特別是胺基酸取代。在一個特定實施例中，促進締合之修飾包括 Fc 域之兩個次單元的每一個中之單獨的胺基酸突變，特別是胺基酸取代。

【0262】「活化 Fc 受體」為在與抗體之 Fc 區接合之後引發刺激攜帶受體之細胞執行效應子功能之信號傳導事件的 Fc 受體。活化 Fc 受體包括 FcγRIIIa (CD16a)、FcγRI (CD64)、FcγRIIa (CD32) 及 FcαRI (CD89)。

【0263】術語「效應子功能」在用於提及抗體時係指歸因於抗體的 Fc 區的彼等生物活性，其隨抗體同種型而變化。抗體效用功能的實例包括：C1q 結合及補體依賴性細胞毒性 (CDC)、Fc 受體結合、抗體依賴型細胞媒介的細胞毒性 (ADCC)、抗體依賴型細胞吞噬作用 (ADCP)、細胞激素分泌、抗原呈現細胞攝取之免疫複合物媒介抗原、細胞表面受體 (例如，B 細胞受體) 下調及 B 細胞活化。

【0264】如本文所用，術語「效應細胞」指代在其表面展示效應部分受體（例如，細胞激素受體）及/或 Fc 受體的淋巴球群體，它們透過此等受體來結合效應部分（例如，細胞激素）及/或抗體的 Fc 區並有助於破壞標靶細胞，

例如腫瘤細胞。效應子細胞可例如介導細胞毒性或吞噬反應。效應細胞包括但不限於效應 T 細胞，諸如 $CD8^+$ 細胞毒性 T 細胞、$CD4^+$ 輔助 T 細胞、γδ T 細胞、NK 細胞、淋巴激素活化的殺手細胞 (LAK) 細胞和巨噬細胞/單核細胞。

【0265】 如本文所使用之術語「工程改造 (engineer、engineered、engineering)」係視為包括對胜肽主鏈的任何操作或天然存在的或重組的多肽或其片段的轉譯後修飾。工程改造包括修改胺基酸序列、醣基化模式、或單個胺基酸的側鏈基團，以及這些方法的組合。「工程改造」（特別是帶有前綴「醣基」）以及術語「醣基化工程改造」，包括細胞醣基化機制的代謝工程改造，包括寡糖合成途徑的遺傳操作，以達成在細胞內表現之醣蛋白的改變醣基化。另外，醣基化改造包括突變及細胞環境對醣基化之反應。在一實施例中，醣基化改造係改變醣基轉移酶活性。在一特定實施例中，該改造會改變葡萄糖胺基轉移酶活性及/或岩藻糖基轉移酶活性。醣基化工程改造可用於獲得「具有增加之 GnTIII 活性的宿主細胞」（例如，已被操縱以表現增加水平之一種或多種具有 β(1,4)-N-乙醯葡糖胺基轉移酶 III (GnTIII) 活性的多肽的宿主細胞）、「具有增加之 ManII 活性的宿主細胞」（例如，已被操縱以表現增加水平之一種或多種具有 α-甘露糖苷酶 II (ManII) 活性的多肽的宿主細胞）、或「具有降低之 α(1,6)-岩藻糖基轉移酶活性的宿主細胞」（例如，已被操縱以表現降低水平之 α(1,6) 糖岩藻基轉移酶的宿主細胞）。

【0266】 術語「宿主細胞」、「宿主細胞系」及「宿主細胞培養物」可互換使用，指代已向其中引入外源核酸的細胞，包括此等細胞的子代細胞。宿主細胞包括「轉化子」和「轉化細胞」，其包括原代轉化細胞及由其衍生的子代細胞，而與傳代次數無關。子代細胞之核酸含量可能與親代細胞不完全相

同，但可能含有突變。本文中包括具有與原始轉化細胞中篩選或選擇的功能或生物活性相同的功能或生物活性的突變子代細胞。宿主細胞為可用於生成用於本發明之蛋白質之任何類型的細胞系統。在一實施例中，改造宿主細胞以容許產生具有經修飾寡醣之抗體。在某些實施例中，宿主細胞已經操作以表現增加含量之一種或多種具有 β(1,4)-N-乙醯基葡萄糖胺基轉移酶 III (GnTIII) 活性的多肽。在某些實施例中，宿主細胞已進一步經操作以表現增加含量之一種或多種具有 α-甘露糖苷酶 II (ManII) 活性的多肽。宿主細胞包括培養細胞，例如，哺乳動物培養細胞，諸如 CHO 細胞、BHK 細胞、NS0 細胞、SP2/0 細胞、YO 骨髓瘤細胞、P3X63 小鼠骨髓瘤細胞、PER 細胞、PER.C6 細胞或融合瘤細胞、酵母細胞、昆蟲細胞及植物細胞，僅舉數例，但亦包含基因轉殖動物、基因轉殖植物或培養植物或動物組織內所含的細胞。

【0267】 如本文所用，術語「具有 GnTIII 活性的多肽」指代能夠催化將 β-1,4 鍵聯中之 N-乙醯葡糖胺 (GlcNAc) 殘基加成至 N-聯鎖寡醣之三甘露糖核的 β-聯鎖甘露糖苷。此術語包括表現出類似於但未必相同於 β(1,4)-N-乙醯基葡萄糖胺基轉移酶 III (亦稱為 β-1,4-甘露糖基-醣蛋白 4-β-N-乙醯基葡萄糖胺基-轉移酶 (EC 2.4.1.144)，根據 Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB)) 之活性之酶促活性 (如在特定生物分析中所測量且具有或不具有劑量依賴性) 的融合多肽。在確實存在劑量依賴性的情況下，它不需要與 GnTIII 的相同，而是與 GnTIII 相比與給定活性的劑量依賴性基本相似（亦即，相對於 GnTIII，候選多肽將展現出更大的活性或少了不超過約 25 倍、較佳少了不超過約十倍、最佳少了不超過約三倍的活性）。在某些實施例中，具有 GnTIII 活性之多肽為包含 GnTIII 之催化域及異

源性高爾基 (Golgi) 駐留多肽之高爾基定位域的融合多肽。特定而言，高爾基定位域為甘露糖苷酶 II 或 GnTI 之定位域，最特定地為甘露糖苷酶 II 之定位域。或者，高爾基定位域係選自由以下所組成之群組：甘露糖苷酶 I 之定位域、GnTII 之定位域及 α1,6 核心岩藻糖基轉移酶之定位域。生成該等融合多肽及使用其產生具有增加之反應功能之抗體的方法揭示於 WO2004/065540、美國臨時專利申請案第 60/495,142 號及美國專利申請公開案第 2004/0241817 號中，該等案件之全部內容以引用方式明確併入本文中。

【0268】 如本文所用，術語「高基氏體定位域」指代高基氏體駐留多肽的胺基酸序列，其負責將多肽錨定到高基氏體複合物中的位置處。通常，定位域包含酶之胺基末端「尾部」。

【0269】 如本文所用，術語「具有 ManII 活性的多肽」指代能夠催化 N-聯鎖寡醣的分支鏈 $GlcNAcMan_5GlcNAc_2$ 甘露糖中間產物中的末端 1,3- 及 1,6-聯鎖 α-D-甘露糖殘基之水解的多肽。此術語包括表現出類似於但未必相同於高爾基 α-甘露糖苷酶 II (亦稱為甘露糖基寡醣 1,3-1,6-α-甘露糖苷酶 II (EC 3.2.1.114)，根據 Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB)) 之活性之酶促活性的多肽。

【0270】 抗體依賴性細胞介導的細胞毒性 (ADCC) 為一種免疫機制，其導致免疫效應子細胞裂解抗體包被的標靶細胞。標靶細胞為包含 Fc 區之抗體或其片段所特異性結合的細胞，該結合通常係經由 Fc 區之 N 端蛋白質部分來進行。如本文所用，術語「增加/減少之 ADCC」係定義為，藉由上文定義之 ADCC 機制在給定時間內以標靶細胞周圍之培養基中給定濃度的抗體裂解的標靶細胞數量的增加/減少，及/或藉由 ADCC 機制在給定時間內達成給定數量的

標靶細胞之裂解所需的標靶細胞周圍之培養基中抗體濃度的減少/增加。ADCC的增加/減小係相對於使用相同標準產生、純化、調配及儲存方法 (本技術領域具有通常知識者已知之方法) 由相同類型之宿主細胞所產生的相同抗體 (但尚未改造) 所介導的 ADCC。例如，相對於藉由相同類型之未工程改造宿主細胞所產生之相同抗體媒介的 ADCC，藉由經本文所揭示之方法工程改造為具有改變的醣基化模式（例如，以表現糖基轉移酶、GnTIII 或其他糖基轉移酶）的宿主細胞所產生的抗體媒介之 ADCC 增加。

【0271】「具有增加之抗體依賴性細胞媒介之細胞毒性 (ADCC) 的抗體」意指如本文所定義之抗體，其具有藉由具有本領域普通技藝者已知的任何合適方法測定的增加/減少之 ADCC。一種可接受之*活體外* ADCC 分析如下所述：

1) 該檢定法使用已知表現標靶抗原的標靶細胞，該標靶抗原被抗體的抗原結合區識別；

2) 該檢定法使用從隨機選擇的健康供體之血液中分離的人周邊血液單核細胞 (PBMC) 作為效應細胞；

3) 根據以下操作方案實施該檢定法：

i) 使用標準密度離心規程分離 PBMC，並以 5 x 10^6 個細胞/mL 的濃度懸浮在 RPMI 細胞培養基中；

ii) 藉由標準組織培養方法生長標靶細胞，從指數生長期收穫，存活率高於 90%，在 RPMI 細胞培養基中洗滌，用 100 微居里的 ^{51}Cr 標記，再用細胞培養基洗滌兩次，並以 10^5 個細胞/mL 的密度重懸於細胞培養基中；

iii) 將 100 微升的上述最終標靶細胞懸浮液轉移至 96 孔微量滴定板的每個孔中；

iv) 在細胞培養基中將抗體從 4000 ng/mL 連續稀釋至 0.04 ng/mL，並將 50 微升所得抗體溶液添加到 96 孔微量滴定板中的標靶細胞中，一式三份地測試各種抗體濃度覆蓋上述整個濃度範圍；

v) 對於最大釋放 (MR) 對照，在板中含有經標記之標靶細胞的其他 3 個孔中，加入 50 微升 2% (V/V) 非離子清潔劑水溶液 (Nonidet, Sigma, St. Louis) 以替換抗體溶液 (上述第 iv 點)；

vi) 對於自發釋放 (SR) 對照，在板中包含經標記之標靶細胞的另外 3 個孔中，加入 50 微升 RPMI 細胞培養基，代替抗體溶液（上述第 iv 點）；

vii) 然後將 96 孔微孔盤以 50 × g 離心 1 分鐘，並在 4°C 下培育 1 小時；

viii) 將 50 微升 PBMC 懸浮液（上述第 i 點）添加到每個孔中，以使效應子:標靶細胞的比率為 25:1，並將板置於 5% CO_2 氣氛的培養箱中，在 37°C 下放置 4 小時；

ix) 收集每個孔的無細胞上清液，並使用伽瑪計數器對實驗釋放的放射性 (ER) 進行定量；

x) 根據公式 (ER-MR)/(MR-SR) × 100 計算每種抗體濃度的特異性裂解百分比，其中 ER 為針對該抗體濃度量化的平均放射性 (參見上文第 ix 點)，MR 為針對 MR 對照 (參見上文第 v 點) 量化的平均放射性 (參見上文第 ix 點)，而 SR 為 SR 對照 (參見上文第 vi 點) 量化的平均放射性 (參見上文第 ix 點)；

4) 「增加/減少之 ADCC」定義為在上述測試的抗體濃度範圍內觀察到的特異性裂解最大百分比的增加/減少，及/或在上述測試之抗體濃度範圍內達成所觀察到的特異性裂解最大百分比之一半所需抗體濃度的減少/增加。ADCC 的增加/減小係相對於使用相同標準產生、純化、調配及儲存方法 (本技術領域具有通常知識者已知的方法) 由相同類型的宿主細胞所產生的相同抗體 (但尚未改造) 所介導的 ADCC (使用上述分析測量)。

【0272】 如本文中所使用的術語「單株抗體 (monoclonal antibody)」，指代獲自實質上同質抗體群體之抗體，即群體中包含的個別抗體為相同的及/或結合相同抗原決定基，但不包括 (例如) 含有天然生成之突變或產生於單株抗體製劑生產過程中的可能的變異抗體，此等變異體通常以少量存在。與通常包括針對不同決定位 (抗原決定基) 之不同抗體之多株抗體製劑相反，單株抗體製劑之每個單株抗體係針對於抗原上的單一決定位。因此，修飾詞「單株」表示抗體之特徵係獲自實質上同質之抗體群體，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。例如，意欲根據本發明使用的單株抗體可藉由多種技術來製造，包括但不限於融合瘤方法、重組 DNA 方法、噬菌體展示方法、及利用包含全部或部分人免疫球蛋白基因座之轉殖基因動物之方法，本文描述此等方法及用於製備單株抗體之其他例示性方法。

【0273】 「裸抗體」係指未與異源部分 (例如，細胞毒性部分) 或放射性標記結合之抗體。裸抗體可存在於醫藥製劑中。

【0274】 「天然抗體」係指具有不同結構的天然生成之免疫球蛋白分子。例如，Ig 天然 IgG 抗體為約 150,000 道耳頓、由二條相同的輕鏈及二條相同的重鏈經二硫鍵鍵合所構成之異四聚體醣蛋白。從 N 端至 C 端，每條重鏈具

有可變區 (VH)，亦稱為變異重鏈域或重鏈可變域，接著係三個恆定域（CH1、CH2 及 CH3）。類似地，從 N 端至 C 端，每條輕鏈具有可變區 (VL)，亦稱為變異輕鏈域或輕鏈可變域，接著係輕鏈恆定 (CL) 域。基於其恆定域之胺基酸序列，抗體之輕鏈可被歸類為兩種類型中的一種，稱為卡帕 (κ) 及蘭姆達 (λ)。

【0275】 如本文所用，關於抗原結合部分或域的術語「第一」、「第二」或「第三」等，係用於當存在多於一個部分或域時方便區分每一類型之部分或域。除非明確說明，否則使用此等術語並非旨在賦予特定之順序或方向。

【0276】 術語「多特異性」及「雙特異性」意指，抗原結合分子能夠特異性結合至至少二個不同的抗原決定子。通常，雙特異性抗原結合分子包含二個抗原結合位點，各該抗原結合位點對不同抗原決定位具有特異性。在某些實施例中，雙特異性抗原結合分子能夠同時結合二個抗原決定位，特別是在二種不同細胞上表現之二個抗原決定位。

【0277】 如本文所使用之術語「化合價」或「價態」，表示抗原結合分子中存在指定數量之抗原結合位點。因此，術語「單價結合抗原 (monovalent binding to an antigen)」表示抗原結合分子中存在對抗原具有特異性之一個 (且不超過一個) 抗原結合位點。

【0278】 「抗原結合位點」指代提供與抗原相互作用的抗原結合分子之位點，亦即一個或多個胺基酸殘基。例如，抗體之抗原結合位點包含來自互補決定區 (CDR) 之胺基酸殘基。未處理之 (native) 免疫球蛋白分子通常具有二個抗原結合位點，Fab 分子通常具有單個抗原結合位點。

【0279】 本文所用之「活化 T 細胞抗原」係指藉由 T 淋巴球 (特定而言為細胞毒性 T 淋巴球) 表現的抗原決定子，其能夠在與抗原結合分子相互作用時

誘導或增強 T 細胞活化。具體而言，抗原結合分子與活化 T 細胞抗原之相互作用可藉由觸發 T 細胞受體複合體之傳訊級聯來誘導 T 細胞活化。例示性的活化 T 細胞抗原為 CD3。在一特定實施例中，活化 T 細胞抗原為 CD3，特定而言為 CD3 之 ε 次單元 (參見 UniProt 編號 P07766 (第 130 版)、NCBI RefSeq 編號 NP_000724.1，此係針對人序列；或 UniProt 編號 Q95LI5 (第 49 版)、NCBI 基因庫編號 BAB71849.1，此係針對獼猴 [食蟹獼猴] 序列)。

【0280】 如本文中所使用的「T 細胞活化」，係指 T 淋巴細胞 (特定而言細胞毒性 T 淋巴細胞) 之一或多種細胞反應，選自：增殖、分化、細胞激素分泌、細胞毒性效應子分子釋放、細胞毒性活性及活化標誌物之表現。用於本發明中之 T 細胞活化治療劑能夠誘導 T 細胞活化。量測 T 細胞活化之適宜的測定為本文所述之本領域中所已知。

【0281】 如本文中所使用的「標靶細胞抗原 (target cell antigen)」，係指存在於標靶細胞 (例如腫瘤中的細胞，諸如癌細胞或腫瘤基質之細胞) 之表面上之抗原決定位。在一特定實施例中，該標靶細胞抗原為 CD20，特定而言人 CD20（參見 UniProt 編號 P11836）。

【0282】 本文所用之「B 細胞抗原」係指呈現於 B 淋巴球、特定而言惡性 B 淋巴球 (在該情形下，抗原亦稱為「惡性 B 細胞抗原」) 之表面上的抗原決定子。

【0283】 本文所用之「T 細胞抗原」係指呈現於 T 淋巴球、特定而言細胞毒性 T 淋巴球之表面上的抗原決定子。

【0284】 「Fab 分子」係指由重鏈 (「Fab 重鏈」)之 VH 及 CH1 域及免疫球蛋白之輕鏈 (「Fab 輕鏈」)之 VL 及 CL 域組成之蛋白質。

【0285】「融合」意指組分（例如 Fab 分子及 Fc 域次單元）經肽鍵直接或經由一或多個肽連接基連接。

【0286】藥劑之「有效量」係指在其所投予的細胞或組織中引起生理變化所需的量。

【0287】藥劑例如醫藥組成物的「治療有效量」指代在所需之給藥劑量和時間段內有效達成所欲之治療或預防效果的量。治療有效量的藥劑例如消除、減少、延遲、最小化或防止疾病的不利影響。

【0288】「治療劑」指代例如醫藥組成物的活性成分，其被投予個體以試圖改變被治療個體之疾病的自然過程，並且可以用於預防或在臨床病理學過程期間執行。「免疫治療劑」指代投予個體以試圖恢復或增強個體之免疫反應的治療劑，例如對腫瘤的免疫反應。

【0289】術語「醫藥組成物」係指以下製劑，其形式為允許其中所含之活性成分的生物活性有效，並且不含對組成物將投予之個體具有不可接受之毒性的其他組分。

【0290】「醫藥上可接受之載劑」係指醫藥組成物中除對個體無毒之活性成分以外的成分。醫藥上可接受之載劑包括但不限於緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0291】術語「包裝插頁」或「使用說明」用於係指通常包括在治療性產品的商業包裝中的說明，該等說明包含有關使用該等治療性產品的適應症、用法、劑量、投予、組合療法、禁忌症及/或警告之資訊。

【0292】如本文所述，術語「組合治療」涵蓋組合投予 (其中兩種或更多種治療劑包括在相同或分開的調配物中)；及分開投予，在該情況下，投予如本

文所報告的抗體可在投予其他的一種或多種治療劑 (較佳為一種或多種抗體) 之前、同時及/或之後發生。

【0293】「交換型」Fab 分子 (亦稱為「Crossfab」) 意指 Fab 分子，其中 Fab 重鏈及 Fab 輕鏈之可變域或恆定域被交換（亦即彼此替換），亦即，交換型 Fab 分子包含由輕鏈可變域 VL 及重鏈恆定域 1 CH1 組成之肽鏈（VL-CH1，在 N 端至 C 端方向）、及由重鏈可變域 VH 及輕鏈恆定域 CL 組成之肽鏈（VH-CL，在 N 端至 C 端方向）。為清楚起見，在 Fab 輕鏈及 Fab 重鏈之可變域被交換之交換型 Fab 分子中，包含重鏈恆定域 1 CH1 之肽鏈在本文中稱為 (交換型) Fab 分子之「重鏈」。相反地，在 Fab 輕鏈及 Fab 重鏈之恆定域被交換之交換型 Fab 分子中，包含重鏈可變域 VH 之肽鏈在本文中稱為 (交換型) Fab 分子之「重鏈」。

【0294】與此相反，「習用」Fab 分子意指其自然形式（亦即包含由重鏈可變域及恆定域組成之重鏈（VH-CH1，在 N 端至 C 端方向）及由輕鏈可變域及恆定域組成之輕鏈（VL-CL，在 N 端至 C 端方向））之 Fab 分子。

【0295】術語「多核苷酸」指代經分離之核酸分子或構建體，例如信使 RNA (mRNA)、病毒來源的 RNA 或質體 DNA (pDNA)。多核苷酸可包含習知的磷酸二酯鍵或非習知的鍵（例如醯胺鍵，諸如肽核酸 (PNA) 中所見）。術語「核酸分子」指代任何存在於多核苷酸中之一個或多個核酸片段，例如 DNA 或 RNA 片段。

【0296】「經單離之」核酸分子或多核苷酸，係指已從其天然環境中分離出之核酸分子 (DNA 或 RNA)。例如，就本發明而言，編碼載體中所含之多肽的重組多核苷酸被視為是經分離。經分離之多核苷酸之更多實例包括在異源

性宿主細胞中保持之重組多核苷酸或溶液中經純化之 (部分或基本上) 多核苷酸。經分離之多核苷酸包括通常包含多核苷酸分子之細胞中所含之多核苷酸分子，但是多核苷酸分子存在於染色體外或與自然染色體位置不同之染色體位置。分離的 RNA 分子包括本發明之活體內或活體外 RNA 轉錄物，以及正股及負股形式，及雙股形式。根據本發明之經分離之多核苷酸或核酸進一步包括合成產生之此等分子。此外，多核苷酸或核酸可以為或可包括調控元件，諸如啟動子、核醣體結合位點或轉錄終止子。

【0297】 藉由與本發明的參考核苷酸序列具有至少例如 95% 的「同一性」的核苷酸序列的核酸或多核苷酸，意指該多核苷酸的核苷酸序列與參考序列具有同一性，除了參考核苷酸序列的每 100 個核苷酸，多核苷酸序列最多可包括五個點突變。換言之，為了獲得與參考核苷酸序列具有至少 95% 的同一性的核苷酸序列的多核苷酸，可以刪除參考序列中最多 5% 的核苷酸或用另一個核苷酸取代，或者將參考序列中核苷酸總數最多 5% 的核苷酸數插入到參考序列中。參考序列的這些改變可能發生在參考核苷酸序列的 5’ 端或 3’ 端位置或這些末端位置之間的任何位置，既散佈在參考序列的殘基之間，也散佈在參考序列內的一個或多個連續基團中。實際上，任何特定的多核苷酸序列是否與本發明的核苷酸序列具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性可以使用已知的電腦程式常規地確定，諸如如上討論用於多肽的程式（例如，ALIGN-2）。

【0298】 術語「表現卡匣」係指重組或合成產生之多核苷酸，其具有一系列允許特定核酸在標靶細胞中轉錄之特定核酸元件。重組表現匣可被引入質體、染色體、粒線體 DNA、色素體 DNA、病毒或核酸片段中。通常，表現載

體之重組表現匣部分除其他序列外還包括待轉錄之核酸序列和啟動子。在某些實施例中，本發明之表現卡匣包含編碼本發明之雙特異性抗原結合分子或其片段的多核苷酸序列。

【0299】術語「載體」或「表現載體」與「表現構築體」同義，且係指用於引入特定基因並引導該基因表現的 DNA 分子，該 DNA 分子與該基因在標靶細胞中可操作地連接。該術語包括作為自我複製核酸結構之載體以及併入已引入該宿主細胞的基因體中的載體。本發明之表現載體包含表現匣。表現載體轉錄大量穩定的 mRNA。一旦表現載體進入標靶細胞內，則藉由細胞轉錄及/或轉譯機構產生由該基因編碼的核糖核酸分子或蛋白質。在一個實施例中，本發明之表現載體包含表現匣，該表現匣包含編碼本發明之雙特異性抗原結合分子或其片段的多核苷酸序列。

【0300】如本文所用，術語「約」係指本技術領域技術人員易於知曉的各個值的通常誤差範圍。本文提及「約」值或參數包括 (和描述) 針對該值或參數本身的實施例。

【0301】「B 細胞增生性失調」意指如下疾病：其中患者中之 B 細胞數量大於健康個體中之B 細胞數量，且特定而言其中 B 細胞數量之增加係疾病的病因或標誌。「CD20 陽性 B 細胞增生性失調」為其中 B 細胞、特定而言惡性 B 細胞 (除正常 B 細胞外) 表現 CD20 之 B 細胞增生性失調。

【0302】示例性 B 細胞增生性失調包括非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL；例如，未另作說明的復發性或難治性 DLBCL (NOS)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤（HGBCL；例如 HGBCL NOS，雙打擊 HGBCL 及三打擊 HGBCL）、原發性縱隔大 B 細胞淋巴瘤 (PMBCL) 及由 FL

引起的 DLBCL（轉化 FL；trFL））；濾泡性淋巴瘤 (FL)，包含 1-3b 級 FL；被套細胞淋巴瘤 (MCL)；邊緣區淋巴瘤 (MZL)，包括脾臟、淋巴結或結外 MZL。在一個實施例中，CD20 陽性 B 細胞增生性失調為伯基特淋巴瘤 (BL)；伯基特白血病 (BAL；成熟 B 細胞白血病 FAB L3)；DLBCL 或 PMBCL。在一個實施例中，CD20 陽性 B 細胞增生性失調為復發性或難治性 NHL（例如，復發性或難治性 DLBCL、復發性或難治性 FL、或復發性或難治性 MCL）。在一個實施例中，BL、BAL、DLBCL 或 PMBCL 為復發性及/或難治性的。在一個實施例中，BL、BAL、DLBCL 或 PMBCL 在一線照護標準化學免疫療法後已復發或難治。

【0303】「難治性疾病」定義為未能達到對一線療法之完全緩解，包括定義為未能達到對一線療法之完全反應，包括：

- 病情進展 (PD) 作為對一線療法之最佳反應
- 疾病穩定 (SD) 作為至少 4 個週期之一線療法 (例如，4 個週期之 R-CHOP) 後之最佳反應
- 部分反應 (PR) 作為至少 6 個週期後之最佳反應且有經生檢證實的殘存疾病或後續疾病進展。

【0304】「復發性疾病」定義為一線療法完全反應。在一實施例中，藉由生檢證實疾病復發。在一實施例中，患者在至少兩種在先全身性治療方案 (包括至少一種含有蒽環之先前方案及至少一種含有抗 CD20 導向療法者) 之後復發或無反應。

【0305】「受試者」或「個體」為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於馴養的動物 (例如牛、綿羊、貓、狗和馬)、靈長類動物 (例如人及非人類靈長類

動物諸如猴)、兔以及嚙齒動物 (例如小鼠及大鼠)。較佳的是，受試者或個體為人。在一種情況下，個體群體中之各個體皆為人。在一種情況下，個體參考群體中之各個體皆為人。在一個實施例中，若兒科患者小於 18 歲 (亦即，17 歲或更小)，則個體被認為是兒科患者。在一個實施例中，兒科患者的年齡在 6 個月與 17 歲之間。在一個實施例中，若年輕成人患者的年齡在 18 歲與 30 歲之間，則個體被認為是年輕成人患者。

【0306】「符合移植條件」之個體或「符合自體幹細胞移植 (SCT) 條件」之個體為符合 SCT 條件、推薦或可接受 SCT 之個體。在一個實施例中，「符合移植條件」被定義為在醫學上符合強化鉑類挽救療法隨後進行自體幹細胞移植 (ASCT) 之條件。在一個實施例中，符合移植條件之個體達到客觀反應以及動員至少 2,000,000 個 CD34+ 造血幹細胞/kg 之目標劑量。在一個實施例中，「符合移植條件」被定義為在醫學上符合使用 R-ICE 及格菲妥單抗進行兩至三個週期的挽救療法以達到 CR，然後進行同種異體或自體造血幹細胞移植 (HSCT) 之條件。

【0307】「符合 CAR-T 細胞療法條件」之個體或「符合 CAR-T 細胞療法條件」之個體為符合嵌合抗原受體 (CAR) T 細胞療法之條件、推薦或可接受 CAR-T 細胞療法之個體。

【0308】如本文中所使用的「治療」(及其語法變異體，諸如「治療過程」或「治療中」)，係指試圖改變受治療個體之疾病自然病程的臨床干預，並且可進行預防或在臨床病理過程中執行。期望之治療效果包括但不限於預防疾病之發生或複發、減輕症狀、減輕疾病之任何直接或間接病理後果、預防轉移、降低疾病進展之速度、改善或減輕疾病狀態、緩解或改善預後。在一些實

施例中，本發明之方法用於延遲疾病之發展或減緩疾病之進展。在一個實施例中，正在治療之疾病為 CD20 陽性 B 細胞增生性失調，例如伯基特淋巴瘤 (BL)；伯基特白血病 (BAL；成熟 B 細胞白血病 FAB L3)；DLBCL 或 PMBCL。

【0309】 如本文所使用，疾患或疾病的「延遲進展」意指延緩、阻礙、減緩、延遲、穩定及/或推遲疾病或疾患 (例如，CD20 陽性 B 細胞增生性失調，例如 NHL，例如 DLBCL，例如伯基特淋巴瘤 (BL)；例如伯基特白血病 (BAL；成熟 B 細胞白血病 FAB L3)，或例如 PMBCL) 之發展。端視所治療之疾病及/或受試者之病史，此延遲可具有不同時間長度。如熟習此項技術者顯而易見，充分或顯著延遲可實際上涵蓋預防，使得該受試者不發展該疾病。例如，在晚期癌症中，中樞神經系統 (CNS) 轉移的發展可能發生延遲。

【0310】 「減少」或「抑制」意指導致總體降低例如 20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或更多的能力。為清楚起見，該術語亦包括降低至零（或低於分析方法之檢測限值），亦即完全廢除或消除。在某些實施例中，減少或抑制可係指相對於使用雙特異性抗體之標靶劑量的不變性預定給藥，在使用本發明之遞增給藥方案利用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體治療後可減少或抑制不期望事件，例如細胞激素驅動性毒性 (例如細胞激素釋放症候群 (CRS))、輸注相關反應 (IRR)、巨噬球活化症候群 (MAS)、神經毒性、嚴重腫瘤溶解症候群 (TLS)、嗜中性球減少症、血小板減少症、肝酶升高及/或中樞神經系統 (CNS) 毒性。在其他實施例中，減少或抑制可係指由抗體 Fc 區介導的抗體效用子功能，此類效用子功能具體包括補體依賴性細胞毒性 (CDC)、抗體依賴性細胞毒性 (ADCC) 及抗體依賴性細胞吞噬作用

(ADCP)。於其他實施例中，減少或抑制可以指代正在治療之 CD20 陽性 B 細胞增生性失調（例如 NHL（例如 DLBCL）、FL（例如復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL）、MCL、高惡性度 B 細胞淋巴瘤或 PMLBCL 的症候）、轉移灶之存在或大小、或原發腫瘤的大小。在一個實施例中，正在治療之 CD20 陽性 B 細胞增生性失調為伯基特淋巴瘤 (BL)；伯基特白血病 (BAL；成熟 B 細胞白血病 FAB L3)；DLBCL 或 PMBCL。

【0311】 如本文所用，「投予」意指投予個體給定劑量之化合物（例如，抗CD20/抗 CD3 雙特異性抗體）或組成物（例如醫藥組成物，例如包括抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的醫藥組成物）的方法。可經靜脈內 (例如藉由靜脈內輸注) 投予本文所闡述方法中所利用之化合物及/或組成物。

【0312】 本文之治療劑 (例如雙特異性抗體) 之「固定」或「統一」劑量係指在不考慮患者之體重或體表面積 (BSA) 下投予患者的劑量。因此，固定或統一劑量不以 mg/kg 劑量或 mg/m^2 劑量提供，而係以治療劑的絕對量 (例如 mg) 來提供。

【0313】 本文中之「標靶劑量」指代達成治療效果，亦即達成所欲之臨床功效的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的劑量。發現對於格菲妥單抗，可能的目標劑量為 16 mg 或30 mg。在一個實施例中，兒科個體 (亦即，年齡為 6 個月至 17 歲) 之目標劑量為 0.5 mg/kg 或 0.4 mg/kg，具體取決於個體的體重。在特定實施例中，目標劑量對於體重 7.5 kg 至 < 13 kg 的兒科個體為 0.5 mg/kg，對於體重 ≥ 13 kg 至 < 45 kg 的兒科個體為 0.4 mg/kg，且對於體重 ≥ 45 kg 的兒科個體為 30 mg 固定劑量。

【0314】「使用標靶劑量之不變或預定給藥」及「不使用遞增給藥方案之治療方案」係指在第一及第二週期亦及視情況任何後續治療週期中使用相同劑量之給藥排程，此不同於遞增給藥，後者在前幾個治療週期中使用較低劑量且僅在第二或後續治療週期中達到標靶劑量。

【0315】本文所用之術語「治療週期」或「週期」(縮寫為：「C」) 意指以規則排程重複之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之一個或多個劑量的過程，且期間視情況具有休息期 (無治療)。在本發明之一個方面，第一治療週期包含抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之第一劑量及第二劑量，隨後係休息期。在一個此類實施例中，第一治療週期包含在第一週期之第 8 天的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之第一劑量以及在第一週期之第 15 天的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之第二劑量，隨後休息 6 天。在一個實施例中，第二週期及任何後續週期包含在該週期之第 8 天既定之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的一個劑量，隨後休息 13 天。在一實施例中，一個治療週期包含 21 天。於另一個實施例中，一個治療週期包含 14 天。根據本發明之治療時間表可包含 2 個或更多個治療週期，特定而言 3 個治療週期。在一些實施例中，治療週期被稱為「給藥週期」。

【0316】可使用任何指示個體益處之終點來評估「個別反應」或「反應」，該終點包括但不限於 (1) 在一定程度上抑制疾病進展 (例如 CD20 陽性 B 細胞增生性失調、例如非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 之進展)，包括減緩及完全阻止；(2) 減小腫瘤大小；(3) 抑制 (亦即減小、減緩或完全停止) 癌細胞向毗鄰周邊器官及/或組織之浸潤；(4) 抑制 (亦即減小、減緩或完全停止) 轉移；(5) 在一定程度上減輕一種或多種與 CD20 陽性 B 細胞增生性失調、例如 B 細胞增生性

失調有關之症狀；(6) 增加或延長存活 (包括整體存活及無進展存活) 之期間；及/或 (7) 降低治療後既定時間點之死亡率。

【0317】 如本文所用，「完全反應」或「CR」係指所有靶病灶消失。在一實施例中，評估標準 NHL 反應準則以測定 CR。（盧加諾 (Lugano) 分類，Cheson 等人 *J Clin Oncol*.2014 Sep 20; 32(27): 3059–3067.）。在一個實施例中，CR 率定義為在 glofit-R-ICE 的三個週期內達到 CR 的參與者比例，如研究者根據盧加諾標準 (Lugano criteria) 所確定。在一個實施例中，CR 被定義為完全代謝反應，如藉由淋巴結及淋巴外位點之 PET/CT 所確定，分數為 1、2 或 3，在 5PS 上有或沒有殘餘腫塊，其中 PET 5PS：1 = 沒有高於背景之吸收；2 = 吸收 > 縱隔；3 = 吸收 > 縱隔，但 ≤ 肝臟；4 = 吸收 > 肝臟；5 = 吸收明顯高於肝臟及/或新病灶；X = 不太可能與淋巴瘤有關的新的吸收區域。在一個實施例中，CR 被定義為藉由淋巴結及淋巴外位點之 CT 所確定之完全放射學反應，其中標靶標靶結節/結節性腫塊在 LDi (病變的最長橫向直徑) 中必須縮減到 ≤ 1.5 cm 且無淋巴外疾病位點仍然存在。對於兒科個體 (年齡 < 18 歲)，CR 係使用國際兒科 NHL 反應標準進行評定 (Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL 等人. International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.*J. Clin. Oncol*.33:2106-2111, 2015)。

【0318】 如本文所使用，「部分反應」或「PR」係指藉由淋巴結及淋巴外位點之 PET/CT 所確定之部分代謝反應及/或藉由淋巴結及淋巴外位點之 CT 所確定之部分緩解。在一個實施例中，部分代謝反應由分數 4 或 5b 定義，與基線相比吸收減少，且任何大小的殘餘腫塊藉由淋巴結及淋巴外位點之 PET/CT 確定，其中 PET 5PS: 1 = 沒有高於背景之吸收；2 = 吸收 > 縱隔；3 =

吸收 > 縱隔，但 ≤ 肝臟；4 = 吸收 > 肝臟；5 = 吸收明顯高於肝臟及/或新病灶；X = 不太可能與淋巴瘤有關的新的吸收區域。在一個實施例中，部分緩解定義為最多 6 個標靶可測量結節及結節外位點的直徑乘積 (SPD) 至少減少 50%，以基線 SPD 作為參考。對於兒科個體 (年齡 < 18 歲)，PR 係使用國際兒科 NHL 反應標準進行評定 (Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL 等人.

International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.*J. Clin. Oncol*.33:2106-2111, 2015)。

【0319】 對藥物治療和類似措詞產生的個體的「有效反應」或個體的「反應」係指賦予具有或患有疾病或疾患（諸如癌症）風險的個體的臨床或治療獲益。在一個實施例中，此類益處包括以下一項或多項：延長存活期 (包括總存活期及疾病無惡化存活期)；產生客觀反應 (包括晚期反應或部分反應)；或改善癌症之徵象或症候。

【0320】 「完全反應持續時間 (DOCR)」係定義為由研究者根據盧加諾標準 (Lugano criteria) 確定自檔案化完全反應首次出現至疾病進展或復發或任何原因造成的死亡的時間 (以先發生者為準) (Cheson 等人 *J Clin Oncol*.2014 Sep 20; 32(27): 3059–3067.）。CR 係由研究者使用針對小於 18 歲之兒科個體的國際兒科 NHL 反應標準進行評定 (Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL 等人.

International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.*J. Clin. Oncol*.33:2106-2111, 2015)。

【0321】 「客觀反應持續時間 (DOR)」係定義為由研究者根據盧加諾標準 (Lugano criteria) 確定自檔案化客觀反應 (CR 或 PR) 首次出現至疾病進展或復發或任何原因造成的死亡的時間 (以先發生者為準) (Cheson 等人 *J Clin*

Oncol.2014 Sep 20; 32(27): 3059–3067.）。CR 及/或 PR 係由研究者使用針對年齡 < 18 歲之兒科個體的國際兒科 NHL 反應標準進行評定 (Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL 等人. International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.*J. Clin. Oncol*.33:2106-2111, 2015)。

【0322】「無進展存活期」(PFS) 定義為自首次使用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體治療至首次發生由任何原因引起之疾病進展或死亡 (以先發生者為準) 的時間。在一個實施例中，PFS 係基於盧加諾分類進行評估（Cheson 等人*J Clin Oncol*.2014 Sep 20; 32(27): 3059–3067.）。PFS 係由研究者使用針對小於 18 歲之兒科個體的國際兒科 NHL 反應標準進行評定 (Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL 等人. International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.*J. Clin. Oncol*.33:2106-2111, 2015)。

【0323】「整體存活期」(OS) 定義為自首次使用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體治療至由任何原因引起之死亡時的時間。

【0324】如本文所使用，「無事件存活」(EFS) 定義為從首次用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體治療到研究者根據盧加諾標準 (Lugano criteria) 確定的疾病進展首次出現、開始新的抗淋巴瘤療法 (不包括計劃 ASCT) 或任何原因所致之死亡的時間 (以先發生者為準)。EFS 係由研究者使用針對小於 18 歲之兒科個體的國際兒科 NHL 反應標準進行評定 (Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL 等人. International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.*J. Clin. Oncol*.33:2106-2111, 2015)。

【0325】如本文所使用，「客觀反應率 (ORR)」定義為部分反應 (PR) 率與完全反應 (CR) 率之總和。在一個實施例中，ORR 係基於盧加諾分類進行評

估（Cheson 等人*J Clin Oncol*.2014 Sep 20; 32(27): 3059–3067）。在一個實施例中，ORR 定義為在其中所述之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如，格菲妥單抗) + R-ICE 治療方案的三個週期內達到 CR 或 PR 的參與者的比例。CR 及/或 PR 係由研究者使用針對年齡 < 18 歲之兒科個體的國際兒科 NHL 反應標準進行評定 (Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL 等人. International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.*J. Clin. Oncol*.33:2106-2111, 2015)。

【0326】 如本文所用，「疾病無變化」或「SD」係指以治療開始以來的最小 SLD 為參考，標靶病徵既未萎縮至滿足 PR 的要求又未增大至滿足 PD 的要求。

【0327】 如本文所用，「病情進展」或「PD」指代以治療開始以來記錄到的最小 SLD 為參考，標靶病灶的 SLD 增加至少 20%，或以治療開始以來記錄到的最小 SPD 為參考，標靶病灶的 SPD 增加至少 50%，或出現一個或多個新病灶。

【0328】 如本文所用，「輸注相關反應」、「IRR」或輸注相關不良事件為患者或個體在藥物 (例如，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體，例如，格菲妥單抗；或抗 CD20 抗體，例如，奧比妥珠單抗或利妥昔單抗) 投予期間或之後 24 小時內發生的不良事件。根據例如 NCI CTCAE v.4，IRR 可分級為 1-5 級。

【0329】 「經動員調整之反應率 (MARR)」定義為達到客觀反應以及 2,000,000 個 CD34+ 造血幹細胞/kg 之目標劑量之動員 (通常作為 ASCT 之最低要求) 的患者百分比。

【0330】如本文所用，術語「R-ICE」係指利妥昔單抗加依弗醯胺、卡鉑、依托泊苷或磷酸依托泊苷。如本文所用，術語「ICE」係指依弗醯胺、卡鉑、依托泊苷或磷酸依托泊苷。

(iii) 抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體與抗 CD20 抗體及化學療法之組合治療

【0331】本發明提供用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如 B 細胞增生性失調 (例如，非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) (例如，復發性及/或難治性 NHL、彌漫型大 B細胞淋巴瘤 (DLBCL) (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL) (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或被套細胞淋巴瘤 (MCL) (例如，復發性或難治性 MCL)) 或中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL))) 的個體之方法，該等方法包括向個體投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體與抗 CD20 抗體與一種或多種選自依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷的化學治療劑之組合。

【0332】在一些情況下，本方法用於治療患有復發性及/或難治性 NHL（例如，侵襲性 NHL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL、復發性及/或難治性 FL、或復發性及/或難治性 MCL））之個體。在一些情況下，個體在一種或多種（例如，一種、兩種、三種、四種、五種或更多種）在先療法（例如，一種或多種在先全身性療法，例如一種或多種在先全身性化療（例如，一種或多種包含投予蒽環類藥物的在先全身性療法）、一種或多種在先幹細胞療法、或一種或多種在先 CAR-T 細胞療法）之後，在有記錄之自該療法結束起持續至少 6 個月的反應歷史（例如，完全反應或部分反應）之後復發。在一些情況下，個體對任何在先療法皆為難治性（例如，對在先療法沒有反應，或在完成療法之最後一個劑量後的 6 個月內出現進展）。因此，在一些實施例中，本給藥方案為二線療法。在一些實施例中，本給藥方案為三線療法。在一些實施例中，個

體患有轉化FL，其對於轉化 FL 的標準療法為難治性。在一些實施例中，FL 為分級 FL（例如，1、2、3a 或 3b 級 FL）。

【0333】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向個體投予有效量之：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體；

(b) 抗 CD20 抗體；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【0334】 在一個實施例中，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且該雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之 C2D1 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)、約 16 mg (例如，16 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 1.6 mg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。在特定實施例中，雙特異性抗體之

C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 且雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)。在特定實施例中，C2D1 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)。在特定實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 為約 16 mg (例如，16 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 1.6 mg)。在特定實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0335】 在一個實施例中，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且該雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0336】 在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天或前後 (± 1 天) 及第 15 天或前後 (± 1 天) 投予個體。

【0337】 在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天及第 15 天投予個

體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後 (± 1 天) 投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後投予個體。

【0338】 在一個實施例中，抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。在一個實施例中，第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0339】 在一個實施例中，奧比妥珠單抗之單一劑量 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)，且利妥昔單抗之單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。

【0340】 在一個實施例中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天之奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含在第 1 天之利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0341】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、±

0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷；

並在第二給藥週期向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體的約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (C2D1)；

(b) 利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【0342】 在一個實施例中，奧比妥珠單抗之單一劑量 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)，且利妥昔單抗之單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。

【0343】 在一個實施例中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天之奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含在第 1 天之利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0344】 在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天或前後 (± 1 天) 及第 15 天或前後 (± 1 天) 投予個體。

【0345】 在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天及第 15 天投予個

體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後 (± 1 天) 投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後投予個體。

【0346】 在如上所提供之方法的一個實施例中，步驟 c) 包含所有三種化學治療劑。

【0347】 在一個實施例中，第一給藥週期包含依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)、卡鉑之單一劑量 (C1D1) 以及依托泊苷之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；且第二週期各包含依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)、卡鉑之單一劑量 (C2D1) 以及依托泊苷之第一 (C2D1)、第二 (C2D2) 及第三 (C2D3) 劑量。

【0348】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)、卡鉑之單一劑量 (C1D1) 以及依托泊苷之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二給藥週期向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體的約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (C2D1)；

(b) 利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)、卡鉑之單一劑量 (C2D1) 以及依托泊苷之第一 (C2D1)、第二 (C2D2) 及第三 (C2D3) 劑量。

【0349】 在一個實施例中，奧比妥珠單抗之單一劑量 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)，且利妥昔單抗之單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。

【0350】 在一個實施例中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天之奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含在第 1 天之利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0351】 在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天或前後 (± 1 天) 及第 15 天或前後 (± 1 天) 投予個體。

【0352】 在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天及第 15 天投予個

體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後 (± 1 天) 投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後投予個體。

【0353】 在如上所提供之方法的一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2 之劑量投予。在如上所提供之方法的一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2 之劑量投予。在如上所提供之方法的一個實施例中，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予。在如上所提供之方法的一個實施例中，依托泊苷係以 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2 之劑量投予。在如上所提供之方法的一個實施例中，依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。

【0354】 在如上所提供之方法的一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2 之劑量投予。

【0355】 在如上所提供之方法的一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。

【0356】 在一個實施例中，依弗醯胺係以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)、約 4000 mg/m^2 (例如，4000 mg/m^2± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2 或 ± 400 mg/m^2) 或約 1666 mg/m^2 (例如，

1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2) 之劑量投予，卡鉑係以約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 或 75 mg/m^2 (例如，0.5 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 7.5 mg/m^2) 之劑量投予。在一個實施例中，(a) 個體為男性，且 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或 (b) 個體為女性，且 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。在一個實施例中，(a) 個體具有 < 約 60 mL/min 的 CrCl，且依弗醯胺之各單一劑量減少至 4000 mg/m^2；以及/或者 (b) 個體具有 < 約 50 mL/min 的 CrCl，且其中依托泊苷之各劑量減少至 75 mg/m^2。在一個實施例中，個體係在門診環境中經投予或將經投予依弗醯胺，且依弗醯胺係以約 1666 mg/m^2 (例如，1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2) 之劑量投予。

【0357】 在一個實施例中，依弗醯胺及卡鉑係在第一及第二給藥週期之第 2 天投予，且依托泊苷係在第一及第二給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天中之各者投予。

【0358】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二給藥週期向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體的約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (C2D1)；

(b) 利妥昔單抗之約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量。

【0359】在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在第一給藥週期之第 8 天之約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 之第一劑量 (C1D1)，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在第 15 天之約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 之第二劑量 (C1D2)，以及在第二給藥週期之第 8 天之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之第一劑量 (C2D1)；

(b) 奧比妥珠單抗在第一給藥週期之第 1 天之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)，以及利妥昔單抗在第二給藥週期之第 1 天之約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺在第一及第二給藥週期之第 2 天之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑在第一及第二給藥週期之第 2 天之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷在第一及第二給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量。

【0360】在一些實施例中，第一及第二給藥週期為 14 天（例如，14 ± 3 天）給藥週期。在一些實施例中，第一及第二給藥週期為 21 天（例如，21 ± 3 天）給藥週期。在特定實施例中，第一及第二給藥週期為 21 天給藥週期。

【0361】在一些實施例中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包含總共三個給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期為 14 天（例如，14 ± 3 天）給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期為 21 天（例如，21 ± 3 天）給藥週期。在一個實施例中，本文所提供之方法包含三個 21 天給藥週期。

【0362】在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期包含：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外單一劑量、卡鉑之額外單一劑量以及依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量。

【0363】在一個實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0364】在一實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一些實施例中，利妥昔單抗之該額外單一劑量係在額外給藥週期之第 1 天投予。

【0365】在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400

mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)、約 4000 mg/m^2 (例如，4000 mg/m^2± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2 或 ± 400 mg/m^2) 或約 1666 mg/m^2 (例如，1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2)，卡鉑之額外單一劑量為以 mg 計對於約 5 mg/mL/min (例如，5 mg/mL/min ± 0.05 mg/mL/min、± 0.1 mg/mL/min、± 0.25 mg/mL/min 或 ± 0.5 mg/mL/min) 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量，且依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量為 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 或 75 mg/m^2 (例如，0.5 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 7.5 mg/m^2)。在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2，卡鉑之額外單一劑量為以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量，且依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量為 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2。在一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。

【0366】 在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)、約 4000 mg/m^2 (例如，4000 mg/m^2± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2 或 ± 400 mg/m^2) 或約 1666 mg/m^2 (例如，1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2) 之劑量投予，卡鉑之額外單一劑量為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl))

mg 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量，且依托泊苷之額外單一劑量為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 或 75 mg/m^2 (例如，0.5 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 7.5 mg/m^2)。在一個實施例中，(a) 個體為男性，且 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或 (b) 個體為女性，且 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。在一個實施例中，(a) 個體具有 < 約 60 mL/min 的 CrCl，且依弗醯胺之額外單一劑量減少至 4000 mg/m^2；以及/或者 (b) 個體具有 < 約 50 mL/min 的 CrCl，且依托泊苷之額外單一劑量減少至 75 mg/m^2。在一個實施例中，個體係在門診環境中經投予或將經投予依弗醯胺之額外單一劑量，且依弗醯胺之額外單一劑量為約 1666 mg/m^2 (例如，1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2)。

【0367】 在一個實施例中，依弗醯胺及卡鉑係在額外給藥週期之第 2 天投予，且依托泊苷係在額外給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天中之各者投予。

【0368】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)、卡鉑之單一劑量 (C1D1) 以及依托泊苷之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二及第三給藥週期向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；

(b) 利妥昔單抗之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)、卡鉑之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1) 以及依托泊苷之第一 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)、第二 (第 2 週期中之 C2D2 及第 3 週期中之 C3D2) 及第三 (第 2 週期中之 C2D3 及第 3 週期中之 C3D3) 劑量。

【0369】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二及第三給藥週期向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；

(b) 利妥昔單抗之約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)，及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (第

2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)、第二 (第 2 週期中之 C2D2 及第 3 週期中之 C3D2) 及第三 (第 2 週期中之 C2D3 及第 3 週期中之 C3D3) 劑量。

【0370】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在第一給藥週期之第 8 天之約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 之第一劑量 (C1D1)，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在第 15 天之約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 之第二劑量 (C1D2)，以及在第二及第三給藥週期之第 8 天之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之第一劑量 (C2D1)；

(b) 奧比妥珠單抗在第一給藥週期之第 1 天之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)，以及利妥昔單抗在第二及第三給藥週期之第 1 天之約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺在第一及第二給藥週期之第 2 天之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑在所有三個給藥週期之第 2 天之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑

量 (C1D1)，以及依托泊苷在所有三個給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量。

【0371】在一些實施例中，給藥週期為 14 天（例如，14 ± 3 天）給藥週期。在一些實施例中，給藥週期為 21 天（例如，21 ± 3 天）給藥週期。在特定實施例中，給藥週期為 21 天給藥週期。

【0372】在一些實施例中，本發明特徵化之方法進一步包含投予個體一種或多種額外治療劑。在一些實施例中，一種或多種額外治療劑為托珠單抗。在一個實施例中，個體的體重大於或等於約 30 kg，且托珠單抗係以約 8 mg/kg (例如，8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg 或 ± 0.8 mg/kg) 之劑量投予。在一個實施例中，個體的體重小於 30 kg，且托珠單抗係以約 12 mg/kg (例如，12 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 0.75 mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 1.2 mg/kg) 之劑量投予。在一些實施例中，托珠單抗之最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)。

【0373】在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。在一些實施例中，皮質類固醇包含強體松 (prednisone)、培尼皮質醇 (prednisolone)、甲基培尼皮質醇 (methylprednisolone) 或地塞米松 (dexamethasone)。在一個實施例中，地塞米松係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 20 mg (例如，20 mg ± 0.1 mg、± 0.25 mg、± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 2 mg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，地塞米松係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之

前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 20 mg (例如，20 mg ± 0.1 mg、± 0.25 mg、± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 2 mg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，其中甲基培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 80 mg (例如，80 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg 或 ± 8 mg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，甲基培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 80 mg (例如，80 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg 或 ± 8 mg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，強體松係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 之劑量口服投予。在一個實施例中，培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 之劑量靜脈內投予。

【0374】 在一些實施例中，一種或多種額外治療劑為抗組織胺。在一些實施例中，抗組織胺為苯海拉明。在一個實施例中，苯海拉明係在雙特異性抗

體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 50 mg (例如，50 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg 或 ± 5 mg) 之劑量口服或靜脈內投予。

【0375】 在一些實施例中，一種或多種額外治療劑包含異嘌呤醇及拉布立酶 (rasburicase)。

【0376】 在一些實施例中，一種或多種額外治療劑為退熱劑。在一個實施例中，退熱藥為乙醯胺酚或撲熱息痛。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 500 mg 至約 1000 mg 之間 (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之劑量口服投予。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 500 mg 至約 1000 mg 之間 (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之劑量口服投予。

【0377】 在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑包含顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。在一個實施例中，G-CSF 係在利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之任意劑量投予後約一天與約兩天之間 (例如，24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46 或 48 小時) 投予。

【0378】在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑為美司鈉 (mesna)。在一個實施例中，美司鈉係以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)、約 4000 mg/m^2 (例如，4000 mg/m^2± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2 或 ± 400 mg/m^2) 或約 1666 mg/m^2 (例如，1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2) 之劑量靜脈內投予。

【0379】在一個實施例中，雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：

(i) HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

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

【0380】在一個實施例中，雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【0381】在一個實施例中，與 CD20 特異性結合之 Fab 分子包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

【0382】在一個實施例中，雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個 HVR：

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

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

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

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

(v) HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

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

【0383】在一個實施例中，雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【0384】在一個實施例中，與 CD3 特異性結合之 Fab 分子包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0385】在一個實施例中，雙特異性抗體對於 CD20 為雙價且對於 CD3 為單價。在一個實施例中，雙特異性抗體包含兩個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子及一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子。在一個實施例中，雙特異性抗體為人源化抗體。

【0386】在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向個體投予有效量之：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：

(i) HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(vi) HVR-L3，其包含 AQNLELPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；及/或

及至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個 HVR：

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

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

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

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

(v) HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

(vi) HVR-L3，其包含 ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列；

(b) 抗 CD20 抗體；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【0387】 在一個實施例中，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且該雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之 C2D1 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)、約 16 mg (例如，16 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 1.6 mg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。在特定實施例中，雙特異性抗體之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 且雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例

如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)。在特定實施例中，C2D1 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)。在特定實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 為約 16 mg (例如，16 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 1.6 mg)。在特定實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0388】 在一個實施例中，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且該雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0389】 在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天或前後 (± 1 天) 及第 15 天或前後 (± 1 天) 投予個體。

【0390】 在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天及第 15 天投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前

後 (± 1 天) 投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後投予個體。

【0391】 在一個實施例中，抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。在一個實施例中，第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0392】 在一個實施例中，奧比妥珠單抗之單一劑量 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)，且利妥昔單抗之單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。

【0393】 在一個實施例中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天之奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含在第 1 天之利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0394】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、±

0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷；

並在第二給藥週期向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體的約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (C2D1)；

(b) 利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷，其中與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：

(i) HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(vi) HVR-L3，其包含 AQNLELPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；

及至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個 HVR：

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

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

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

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

(v) HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

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

【0395】 在一個實施例中，奧比妥珠單抗之單一劑量 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)，且利妥昔單抗之單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。

【0396】 在一個實施例中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天之奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含在第 1 天之利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0397】 在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天或前後 (± 1 天) 及第 15 天或前後 (± 1 天) 投予個體。

【0398】 在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天及第 15 天投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前

後 (± 1 天) 投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後投予個體。

【0399】 在如上所提供之方法的一個實施例中，步驟 c) 包含所有三種化學治療劑。

【0400】 在一個實施例中，第一給藥週期包含依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)、卡鉑之單一劑量 (C1D1) 以及依托泊苷之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；且第二週期各包含依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)、卡鉑之單一劑量 (C2D1) 以及依托泊苷之第一 (C2D1)、第二 (C2D2) 及第三 (C2D3) 劑量。

【0401】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)、卡鉑之單一劑量 (C1D1) 以及依托泊苷之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二給藥週期向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體的約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (C2D1)；

(b) 利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)、卡鉑之單一劑量 (C2D1) 以及依托泊苷之第一 (C2D1)、第二 (C2D2) 及第三 (C2D3) 劑量，

其中與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：

(i) HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(vi) HVR-L3，其包含 AQNLELPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列，

及至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個 HVR：

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

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

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

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

(v) HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

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

【0402】在一個實施例中，奧比妥珠單抗之單一劑量 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)，且利妥昔單抗之單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。

【0403】在一個實施例中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天之奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含在第 1 天之利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0404】在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天或前後 (± 1 天) 及第 15 天或前後 (± 1 天) 投予個體。

【0405】在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天及第 15 天投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後 (± 1 天) 投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後投予個體。

【0406】在如上所提供之方法的一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2 之劑量投予。在如上所提供之方法的一個實

施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2 之劑量投予。在如上所提供之方法的一個實施例中，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予。在如上所提供之方法的一個實施例中，依托泊苷係以 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2 之劑量投予。在如上所提供之方法的一個實施例中，依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。

【0407】 在如上所提供之方法的一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2 之劑量投予。

【0408】 在如上所提供之方法的一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。

【0409】 在一個實施例中，依弗醯胺及卡鉑係在第一及第二給藥週期之第 2 天投予，且依托泊苷係在第一及第二給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天中之各者投予。

【0410】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二給藥週期向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體的約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (C2D1)；

(b) 利妥昔單抗之約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量，

其中與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：

(i) HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(vi) HVR-L3，其包含 AQNLELPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列，

及至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個 HVR：

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

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

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

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

(v) HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

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

【0411】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難

治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在第一給藥週期之第 8 天之約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 之第一劑量 (C1D1)，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在第 15 天之約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 之第二劑量 (C1D2)，以及在第二給藥週期之第 8 天之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之第一劑量 (C2D1)；

(b) 奧比妥珠單抗在第一給藥週期之第 1 天之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)，以及利妥昔單抗在第二給藥週期之第 1 天之約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺在第一及第二給藥週期之第 2 天之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑在第一及第二給藥週期之第 2 天之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷在第一及第二給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量，

其中與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：

(i) HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(vi) HVR-L3，其包含 AQNLELPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；

及至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個 HVR：

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

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

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

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

(v) HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

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

【0412】在一些實施例中，第一及第二給藥週期為 14 天（例如，14 ± 3 天）給藥週期。在一些實施例中，第一及第二給藥週期為 21 天（例如，21 ± 3 天）給藥週期。在特定實施例中，第一及第二給藥週期為 21 天給藥週期。

【0413】在一些實施例中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包含總共三個給藥週期。在一些實施例中，額外給藥

週期為 14 天（例如，14 ± 3 天）給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期為 21 天（例如，21 ± 3 天）給藥週期。在一個實施例中，本文所提供之方法包含三個 21 天給藥週期。

【0414】在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期包含：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外單一劑量、卡鉑之額外單一劑量以及依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量，

其中與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：

(i) HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(vi) HVR-L3，其包含 AQNLELPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列，

及至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個 HVR：

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

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

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

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

(v) HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

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

【0415】在一個實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0416】在一實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一些實施例中，利妥昔單抗之該額外單一劑量係在額外給藥週期之第 1 天投予。

【0417】在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)、約 4000 mg/m^2 (例如，4000 mg/m^2± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2 或 ± 400 mg/m^2) 或約 1666 mg/m^2 (例如，1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2)，卡鉑之額外單一劑量為以 mg 計對於約 5 mg/mL/min (例如，5 mg/mL/min ± 0.05 mg/mL/min、± 0.1 mg/mL/min、± 0.25 mg/mL/min 或 ± 0.5 mg/mL/min) 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量，且依托泊苷之額外第一、第二及第

三劑量為 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 或 75 mg/m^2 (例如，0.5 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 7.5 mg/m^2)。在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2，卡鉑之額外單一劑量為以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量，且依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量為 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2。在一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。

【0418】 在一個實施例中，依弗醯胺及卡鉑係在額外給藥週期之第 2 天投予，且依托泊苷係在額外給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天中之各者投予。

【0419】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)、卡鉑之單一劑量 (C1D1) 以及依托泊苷之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二及第三給藥週期向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；

(b) 利妥昔單抗之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)、卡鉑之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1) 以及依托泊苷之第一 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)、第二 (第 2 週期中之 C2D2 及第 3 週期中之 C3D2) 及第三 (第 2 週期中之 C2D3 及第 3 週期中之 C3D3) 劑量，其中與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：

(i) HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(vi) HVR-L3，其包含 AQNLELPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列，

及至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個 HVR：

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

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

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

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

(v) HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

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

【0420】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二及第三給藥週期向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；

(b) 利妥昔單抗之約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)，及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)、第二 (第 2 週期中之 C2D2 及第 3 週期中之 C3D2) 及第三 (第 2 週期中之 C2D3 及第 3 週期中之 C3D3) 劑量，

其中與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：

(i) HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(vi) HVR-L3，其包含 AQNLELPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；

及至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個 HVR：

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

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

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

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

(v) HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

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

【0421】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在第一給藥週期之第 8 天之約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、±

0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 之第一劑量 (C1D1)，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在第 15 天之約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 之第二劑量 (C1D2)，以及在第二及第三給藥週期之第 8 天之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之第一劑量 (C2D1)，其中與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：

(i) HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(vi) HVR-L3，其包含 AQNLELPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列，

及至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個 HVR：

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

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

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

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

(v) HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

(vi) HVR-L3，其包含 ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列；

(b) 奧比妥珠單抗在第一給藥週期之第 1 天之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)，以及利妥昔單抗在第二及第三給藥週期之第 1 天之約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺在第一及第二給藥週期之第 2 天之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑在所有三個給藥週期之第 2 天之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷在所有三個給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天之約 100 mg/m2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量。

【0422】 在一些實施例中，給藥週期為 14 天（例如，14 ± 3 天）給藥週期。在一些實施例中，給藥週期為 21 天（例如，21 ± 3 天）給藥週期。在特定實施例中，給藥週期為 21 天給藥週期。

【0423】 在一些實施例中，本發明特徵化之方法進一步包含投予個體一種或多種額外治療劑。在一些實施例中，一種或多種額外治療劑為托珠單抗。在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。在一些實施例中，皮質類固醇包含強體松、培尼皮質醇、甲基培尼皮質醇或地塞米松。在一些實施例中，一種或多種額外治療劑為抗組織胺。在一些實施例中，抗組織胺為苯海拉明。在一些實施例中，一種或多種額外治療劑包含異噁唑醇及拉布立酶。在一些實施例中，一種或多種額外治療劑為退熱劑。在一些實施例中，該一種

或多種額外治療劑包含顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑為美司鈉。

【0424】 在一個實施例中，雙特異性抗體對於 CD20 為雙價且對於 CD3 為單價。在一個實施例中，雙特異性抗體包含兩個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子及一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子。在一個實施例中，雙特異性抗體為人源化抗體。

【0425】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向個體投予有效量之：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體包含：

至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，以及

至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；

(b) 抗 CD20 抗體；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【0426】在一個實施例中，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且該雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之 C2D1 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)、約 16 mg (例如，16 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 1.6 mg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。在特定實施例中，雙特異性抗體之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 且雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)。在特定實施例中，C2D1 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)。在特定實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 為約 16 mg (例如，16 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 1.6 mg)。在特定實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0427】在一個實施例中，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之 C1D1 為

約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且該雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0428】 在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天或前後 (± 1 天) 及第 15 天或前後 (± 1 天) 投予個體。

【0429】 在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天及第 15 天投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後 (± 1 天) 投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後投予個體。

【0430】 在一個實施例中，抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。在一個實施例中，第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0431】 在一個實施例中，奧比妥珠單抗之單一劑量 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)，且利妥昔單抗之單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。

【0432】在一個實施例中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天之奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含在第 1 天之利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0433】在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷；

並在第二給藥週期向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體的約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (C2D1)

(b) 利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷，

其中該雙特異性抗體包含：

至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，以及

至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0434】 在一個實施例中，奧比妥珠單抗之單一劑量 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)，且利妥昔單抗之單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。

【0435】 在一個實施例中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天之奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含在第 1 天之利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0436】 在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天或前後 (± 1 天) 及第 15 天或前後 (± 1 天) 投予個體。

【0437】 在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天及第 15 天投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後 (± 1 天) 投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後投予個體。

【0438】在如上所提供之方法的一個實施例中，步驟 c) 包含所有三種化學治療劑。

【0439】在一個實施例中，第一給藥週期包含依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)、卡鉑之單一劑量 (C1D1) 以及依托泊苷之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；且第二週期各包含依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)、卡鉑之單一劑量 (C2D1) 以及依托泊苷之第一 (C2D1)、第二 (C2D2) 及第三 (C2D3) 劑量。

【0440】在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)、卡鉑之單一劑量 (C1D1) 以及依托泊苷之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二給藥週期向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體的約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (C2D1)；

(b) 利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)、卡鉑之單一劑量 (C2D1) 以及依托泊苷之第一 (C2D1)、第二 (C2D2) 及第三 (C2D3) 劑量，

其中該雙特異性抗體包含：

至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，以及

至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0441】 在一個實施例中，奧比妥珠單抗之單一劑量 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)，且利妥昔單抗之單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。

【0442】 在一個實施例中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天之奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含在第 1 天之利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0443】在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天或前後 (± 1 天) 及第 15 天或前後 (± 1 天) 投予個體。

【0444】在一個實施例中，雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天及第 15 天投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後 (± 1 天) 投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後投予個體。

【0445】在如上所提供之方法的一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2 之劑量投予。在如上所提供之方法的一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2 之劑量投予。在如上所提供之方法的一個實施例中，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予。在如上所提供之方法的一個實施例中，依托泊苷係以 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2 之劑量投予。在如上所提供之方法的一個實施例中，依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。

【0446】在如上所提供之方法的一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2 之劑量投予。

【0447】在如上所提供之方法的一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積

(AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。

【0448】 在一個實施例中，依弗醯胺及卡鉑係在第一及第二給藥週期之第 2 天投予，且依托泊苷係在第一及第二給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天中之各者投予。

【0449】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)；以及

(b) 奧比妥珠單抗之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二給藥週期向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體的約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (C2D1)；

(b) 利妥昔單抗之約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

其中該雙特異性抗體包含：

至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，以及

至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0450】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在第一給藥週期之第 8 天之約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 之第一劑量 (C1D1)，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在第 15 天之約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 之第二劑量 (C1D2)，以及在第二給藥週期之第 8 天之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之第一劑量 (C2D1)；

(b) 奧比妥珠單抗在第一給藥週期之第 1 天之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)，以及利妥昔單抗在第二給藥週期之第 1 天之約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺在第一及第二給藥週期之第 2 天之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑在第一及第二給藥週期之第 2 天之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷在第一及第二給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

其中該雙特異性抗體包含：

至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，以及

至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0451】在一些實施例中，第一及第二給藥週期為 14 天（例如，14 ± 3 天）給藥週期。在一些實施例中，第一及第二給藥週期為 21 天（例如，21 ± 3 天）給藥週期。在特定實施例中，第一及第二給藥週期為 21 天給藥週期。

【0452】在一些實施例中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包含總共三個給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期為 14 天（例如，14 ± 3 天）給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期為 21 天（例如，21 ± 3 天）給藥週期。在一個實施例中，本文所提供之方法包含三個 21 天給藥週期。

【0453】在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期包含

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，其中該雙特異性抗體包含：

至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，以及

至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量；以及

(c) 依弗醯胺之額外單一劑量、卡鉑之額外單一劑量以及依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量。

【0454】在一個實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0455】在一實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一些實施例中，利妥昔單抗之該額外單一劑量係在額外給藥週期之第 1 天投予。

【0456】在一個實施例中，依弗醯胺之額外劑量為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)、約 4000 mg/m^2 (例如，4000 mg/m^2± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2 或 ± 400 mg/m^2) 或約 1666 mg/m^2 (例如，1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2)，卡鉑之額外單一劑量為以 mg 計對於約 5 mg/mL/min (例如，5 mg/mL/min ± 0.05 mg/mL/min、± 0.1 mg/mL/min、± 0.25 mg/mL/min 或 ± 0.5 mg/mL/min) 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量，且依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量為 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 或 75 mg/m^2 (例如，0.5 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 7.5 mg/m^2)。在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2，卡鉑之額外單一劑量為以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量，且依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量為 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2。在一個實施例中，依弗醯胺係以

5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。

【0457】在一個實施例中，依弗醯胺及卡鉑係在額外給藥週期之第 2 天投予，且依托泊苷係在額外給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天中之各者投予。

【0458】在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)、卡鉑之單一劑量 (C1D1) 以及依托泊苷之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二及第三給藥週期向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；

(b) 利妥昔單抗之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)、卡鉑之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1) 以及依托泊苷之第一 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D2)、第二 (第 2 週期中之 C2D2 及第 3 週期中之 C3D2) 及第三 (第 2 週期中之 C2D3 及第 3 週期中之 C3D3) 劑量；

其中該雙特異性抗體包含：

至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，以及

至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0459】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、±

0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二及第三給藥週期向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；

(b) 利妥昔單抗之約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)，及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)、第二 (第 2 週期中之 C2D2 及第 3 週期中之 C3D2) 及第三 (第 2 週期中之 C2D3 及第 3 週期中之 C3D3) 劑量，

其中該雙特異性抗體包含：

至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，以及

至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0460】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含向個體投予：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在第一給藥週期之第 8 天之約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 之第一劑量 (C1D1)，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在第 15 天之約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 之第二劑量 (C1D2)，以及在第二及第三給藥週期之第 8 天之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之第一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體包含：

至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，以及

至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，其包含：(a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；

(b) 奧比妥珠單抗在第一給藥週期之第 1 天之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)，以及利妥昔單抗在第二及第三給藥週期之第 1 天之約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺在第一及第二給藥週期之第 2 天之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑在所有三個給藥週期之第 2 天之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷在所有三個給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量。

【0461】 在一些實施例中，給藥週期為 14 天（例如，14 ± 3 天）給藥週期。在一些實施例中，給藥週期為 21 天（例如，21 ± 3 天）給藥週期。在特定實施例中，給藥週期為 21 天給藥週期。

【0462】 在一些實施例中，本發明特徵化之方法進一步包含投予個體一種或多種額外治療劑。在一些實施例中，一種或多種額外治療劑為托珠單抗。在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。在一些實施例中，皮質類固醇包含強體松、培尼皮質醇、甲基培尼皮質醇或地塞米松。在一些實施例中，一種或多種額外治療劑為抗組織胺。在一些實施例中，抗組織胺為苯海拉明。在一些實施例中，一種或多種額外治療劑包含異噁唑醇及拉布立酶。

在一些實施例中，一種或多種額外治療劑為退熱劑。在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑包含顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑為美司鈉。

【0463】 在一個實施例中，雙特異性抗體對於 CD20 為雙價且對於 CD3 為單價。在一個實施例中，雙特異性抗體包含兩個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子及一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子。在一個實施例中，雙特異性抗體為人源化抗體。在一個實施例中，雙特異性抗體為格菲妥單抗。

【0464】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向個體投予有效量之：

(a) 格菲妥單抗；

(b) 抗 CD20 抗體；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【0465】 在一個實施例中，第一給藥週期包含格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 及格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；第二給藥週期包含格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 10 mg

(例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)、約 16 mg (例如，16 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 1.6 mg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。在特定實施例中，格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)。在特定實施例中，C2D1 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)。在特定實施例中，格菲妥單抗之 C2D1 為約 16 mg (例如，16 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 1.6 mg)。在特定實施例中，格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0466】在一個實施例中，第一給藥週期包含格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 及格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；第二給藥週期包含格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0467】在一個實施例中，格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 及格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天或前後 (± 1 天) 及第 15 天或前後 (± 1 天) 投予個體。

【0468】在一個實施例中，格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 及格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予個體。在一些實施例中，格菲妥單抗之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後 (± 1 天) 投予個體。在一些實施例中，格菲妥單抗之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後投予個體。

【0469】在一個實施例中，抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。在一個實施例中，第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0470】在一個實施例中，奧比妥珠單抗之單一劑量 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)，且利妥昔單抗之單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。

【0471】在一個實施例中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天之奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含在第 1 天之利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0472】在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難

治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷；

並在第二給藥週期向個體投予：

(a) 格菲妥單抗之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (C2D1)

(b) 利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【0473】 在一個實施例中，奧比妥珠單抗之單一劑量 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)，且利妥昔單抗之單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。

【0474】 在一個實施例中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天之奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含在第 1 天之利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0475】在一個實施例中，格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 及格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天或前後 (± 1 天) 及第 15 天或前後 (± 1 天) 投予個體。

【0476】在一個實施例中，格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 及格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予個體。在一些實施例中，格菲妥單抗之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後 (± 1 天) 投予個體。在一些實施例中，格菲妥單抗之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後投予個體。

【0477】在如上所提供之方法的一個實施例中，步驟 c) 包含所有三種化學治療劑。

【0478】在一個實施例中，第一給藥週期包含依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)、卡鉑之單一劑量 (C1D1) 以及依托泊苷之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；且第二週期各包含依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)、卡鉑之單一劑量 (C2D1) 以及依托泊苷之第一 (C2D1)、第二 (C2D2) 及第三 (C2D3) 劑量。

【0479】在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 及約 10

mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)、卡鉑之單一劑量 (C1D1) 以及依托泊苷之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二給藥週期向個體投予

(a) 格菲妥單抗之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (C2D1)；

(b) 利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)、卡鉑之單一劑量 (C2D1) 以及依托泊苷之第一 (C2D1)、第二 (C2D2) 及第三 (C2D3) 劑量。

【0480】 在一個實施例中，奧比妥珠單抗之單一劑量 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)，且利妥昔單抗之單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。

【0481】 在一個實施例中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天之奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且第二給藥週期包含在第 1 天之利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【0482】 在一個實施例中，格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 及格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之約第 8 天或前後 (± 1 天) 及第 15 天或前後 (± 1 天) 投予個體。

【0483】在一個實施例中，格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 及格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2) 係分別在第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予個體。在一些實施例中，格菲妥單抗之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後 (± 1 天) 投予個體。在一些實施例中，格菲妥單抗之 C2D1 係在第二給藥週期之第 8 天或前後投予個體。

【0484】在如上所提供之方法的一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2 之劑量投予。在如上所提供之方法的一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2 之劑量投予。在如上所提供之方法的一個實施例中，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予。在如上所提供之方法的一個實施例中，依托泊苷係以 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2 之劑量投予。在如上所提供之方法的一個實施例中，依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。

【0485】在如上所提供之方法的一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2 之劑量投予。

【0486】在如上所提供之方法的一個實施例中，依弗醯胺係以 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。

【0487】在一個實施例中，依弗醯胺及卡鉑係在第一及第二給藥週期之第 2 天投予，且依托泊苷係在第一及第二給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天中之各者投予。

【0488】在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二給藥週期向個體投予：

(a) 格菲妥單抗之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (C2D1)；

(b) 利妥昔單抗之約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量。

【0489】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含向個體投予：

(a) 格菲妥單抗在第一給藥週期之第 8 天之約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 之第一劑量 (C1D1)，格菲妥單抗在第 15 天之約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 之第二劑量 (C1D2)，以及在第二給藥週期之第 8 天之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之第一劑量 (C2D1)；

(b) 奧比妥珠單抗在第一給藥週期之第 1 天之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)，以及利妥昔單抗在第二給藥週期之第 1 天之約 375 mg/m^2 (例如，

375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺在第一及第二給藥週期之第 2 天之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑在第一及第二給藥週期之第 2 天之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷在第一及第二給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量。

【0490】 在一些實施例中，第一及第二給藥週期為 14 天（例如，14 ± 3 天）給藥週期。在一些實施例中，第一及第二給藥週期為 21 天（例如，21 ± 3 天）給藥週期。在特定實施例中，第一及第二給藥週期為 21 天給藥週期。

【0491】 在一些實施例中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包含總共三個給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期為 14 天（例如，14 ± 3 天）給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期為 21 天（例如，21 ± 3 天）給藥週期。在一個實施例中，本文所提供之方法包含三個 21 天給藥週期。

【0492】 在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期包含：

(a) 格菲妥單抗之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外單一劑量、卡鉑之額外單一劑量以及依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量。

【0493】在一個實施例中，格菲妥單抗之額外單一劑量為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0494】在一實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一些實施例中，利妥昔單抗之該額外單一劑量係在額外給藥週期之第 1 天投予。

【0495】在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)、約 4000 mg/m^2 (例如，4000 mg/m^2± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2 或 ± 400 mg/m^2) 或約 1666 mg/m^2 (例如，1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2)，卡鉑之額外單一劑量為以 mg 計對於約 5 mg/mL/min (例如，5 mg/mL/min ± 0.05 mg/mL/min、± 0.1 mg/mL/min、± 0.25 mg/mL/min 或 ± 0.5 mg/mL/min) 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量，且依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量為 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 或 75 mg/m^2 (例如，0.5 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 7.5 mg/m^2)。在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為 5000 mg/m^2、4000 mg/m^2 或 1666 mg/m^2，卡鉑之額外單一劑量為以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量，且依托泊苷之額外第一、第二及第三劑量為 100 mg/m^2 或 75 mg/m^2。在一個實施例中，依弗醯胺係以

5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係以 100 mg/m^2 之劑量投予。

【0496】在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)、約 4000 mg/m^2 (例如，4000 mg/m^2± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2 或 ± 400 mg/m^2) 或約 1666 mg/m^2 (例如，1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2) 之劑量投予，卡鉑之額外單一劑量為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量，且依托泊苷之額外單一劑量為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 或 75 mg/m^2 (例如，0.5 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 7.5 mg/m^2)。在一個實施例中，(a) 個體為男性，且 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或 (b) 個體為女性，且 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。在一個實施例中，(a) 個體具有 < 約 60 mL/min 的 CrCl，且依弗醯胺之額外單一劑量減少至 4000 mg/m^2；以及/或者 (b) 個體具有 < 約 50 mL/min 的 CrCl，且依托泊苷之額外單一劑量減少至 75 mg/m^2。在一個實施例中，個體係在門診環境中經投予或將經投予依弗醯胺之額外單一劑量，且依弗醯胺之額外單一劑量為約 1666 mg/m^2 (例如，1666 mg/m^2 ± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2 或 ± 166.6 mg/m^2)。

【0497】在一個實施例中，依弗醯胺及卡鉑係在額外給藥週期之第 2 天投予，且依托泊苷係在額外給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天中之各者投予。

【0498】在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)、卡鉑之單一劑量 (C1D1) 以及依托泊苷之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二及第三給藥週期向個體投予：

(a) 格菲妥單抗之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；

(b) 利妥昔單抗之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；以及

(c) 依弗醯胺之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)、卡鉑之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1) 以及依托泊苷之第

一 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)、第二 (第 2 週期中之 C2D2 及第 3 週期中之 C3D2) 及第三 (第 2 週期中之 C2D3 及第 3 週期中之 C3D3) 劑量。

【0499】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含在第一給藥週期向個體投予：

(a) 約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 作為格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 及約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 作為與 CD20 及 CD3 結合的格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)；

(b) 奧比妥珠單抗之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量；

並在第二及第三給藥週期向個體投予：

(a) 格菲妥單抗之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；

(b) 利妥昔單抗之約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)；以及

(c) 依弗醯胺之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)，卡鉑之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)，及依托泊苷之約 100 mg/m^2 之第一 (第 2 週期中之 C2D1 及第 3 週期中之 C3D1)、第二 (第 2 週期中之 C2D2 及第 3 週期中之 C3D2) 及第三 (第 2 週期中之 C2D3 及第 3 週期中之 C3D3) 劑量。

【0500】 在一個實施例中，卡鉑係以約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量的劑量投予。在一個實施例中，(a) 個體為男性，且 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或 (b) 個體為女性，且 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。

【0501】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調例如 B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，復發性及/或難治性 NHL、DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL) 或 MCL (例如，復發性或難治性 MCL)) 或 CNSL) 的個體之方法，該方法包含向個體投予：

(a) 格菲妥單抗在第一給藥週期之第 8 天之約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg) 之第

一劑量 (C1D1)，格菲妥單抗在第 15 天之約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg) 之第二劑量 (C1D2)，以及在第二及第三給藥週期之第 8 天之約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg) 之第一劑量 (C2D1)；

(b) 奧比妥珠單抗在第一給藥週期之第 1 天之約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg) 之單一劑量 (C1D1)，以及利妥昔單抗在第二及第三給藥週期之第 1 天之約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2) 之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依弗醯胺在第一及第二給藥週期之第 2 天之約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之單一劑量 (C1D1)，卡鉑在所有三個給藥週期之第 2 天之以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有 750 mg 之最大劑量的單一劑量 (C1D1)，以及依托泊苷在所有三個給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天之約 100 mg/m^2 之第一 (C1D1)、第二 (C1D2) 及第三 (C1D3) 劑量。

【0502】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，向該個體投予有效量之：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體；

(b) 抗 CD20 抗體；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【0503】在一個實施例中，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之 C1D1 為約 0.03 mg/kg (例如，0.03 mg/ kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)、約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg) 或約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，該雙特異性抗體之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg) 或約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0504】在一個實施例中，(a) 個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中雙特異性抗體之 C1D1 為約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg)，雙特異性抗體之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg)，且雙

特異性抗體之 C2D1 為約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg)；

(b) 個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 45 kg，且其中雙特異性抗體之 C1D1 為約 0.03 mg/kg (例如，0.03 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)，雙特異性抗體之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg)，雙特異性抗體之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)；或

(c) 個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中雙特異性抗體之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)，雙特異性抗體之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0505】 在一個實施例中，雙特異性抗體之 C1D1 及雙特異性抗體之 C1D2 係分別在第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予個體。在一個實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 1 天投予個體。

【0506】 在一個實施例中，抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。

【0507】 在一個實施例中，第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 及奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)。在一個實施例中，(a) 個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 38 mg/kg (例如，38 mg /kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、±

2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.8 mg/kg)；(b) 個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 20 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 28 mg/kg (例如，28 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.8 mg/kg)；(c) 個體的體重大於或等於約 20 kg 且小於約 32 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 23 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.3 mg/kg)；(d) 個體的體重大於或等於約 32 kg 且小於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 20 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 2 mg/kg)；(e) 個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)。

【0508】 在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之 C1D2 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之九。在一個實施例中，(a) 個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 3.8 mg/kg (例如，3.8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、± 0.2 mg/kg、± 0.3 mg/kg 或 ± 0.38 mg/kg) 且奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 34.2 mg/kg (例如，34.2 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.42 mg/kg)；(b) 個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 20 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 2.8 mg/kg (例如，2.8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、± 0.2 mg/kg 或 ± 0.28 mg/kg)，奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 35.2 mg/kg (例如，35.2 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.52 mg/kg)；(c) 個體的體重大於

或等於約 20 kg 且小於約 32 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 2.3 mg/kg (例如，2.3 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、± 0.2 mg/kg 或 ± 0.23 mg/kg)，奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 35.7 mg/kg (例如，35.7 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.57 mg/kg)；(d) 個體的體重大於或等於約 32 kg 且小於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 2.0 mg/kg (例如，2.0 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg 或 ± 0.2 mg/kg)，奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 36.0 mg/kg (例如，36.0 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.6 mg/kg)；(e) 個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 且奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 900 mg (例如，900 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 40 mg、± 50 mg、± 60 mg、± 70 mg、± 80 mg 或 ± 90 mg)。

【0509】 在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 係在第一給藥週期之第 1 天投予個體，且奧比妥珠單抗之 C1D2 係在第一給藥週期之第 2 天投予個體。

【0510】 在一個實施例中，第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。在一個實施例中，利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一個實施例中，利妥昔單抗係在第二給藥週期之第 5 天投予個體。

【0511】 在一個實施例中，該方法包含向個體投予依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷。

【0512】 在一個實施例中，第一給藥週期包含：

(a) 依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)、依弗醯胺之第二劑量 (C1D2) 及依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C1D1)、依托泊苷之第二劑量 (C1D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C1D3)；

且該第二週期包含：

(a) 依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)、依弗醯胺之第二劑量 (C2D2) 及依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C2D1)、依托泊苷之第二劑量 (C2D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C2D3)。

【0513】 在一個實施例中，依弗醯胺係針對依弗醯胺之各劑量以約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2) 之劑量投予，卡鉑係以約 635 mg/m^2 (例如，635 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 60 mg/m^2 或 ± 63.5 mg/m^2) 之劑量投予，且依托泊苷係針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 之劑量投予。在一個實施例中，(a) 依弗醯胺之 C1D1、C1D2 及 C1D3 係分別在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；(b) 卡鉑之 C1D1 係在第一給藥週期之第 3 天投予；(c) 依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 係分別在該第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；(d) 依弗醯胺之 C2D1、C2D2 及 C2D3 係分別在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予；(e) 卡鉑之 C2D1 係在第二給藥週期之第 6

天投予；且 (f) 依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 係分別在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予。

【0514】 在一個實施例中，第一及第二給藥週期各為 21 天給藥週期。在一個實施例中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期各為 21 天給藥週期。在一個實施例中，給藥方案包含總共三個給藥週期。

【0515】 在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期各包含：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量；卡鉑之額外單一劑量；以及依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量。在一個實施例中，(a) 個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中雙特異性抗體之額外單一劑量為約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg)；(b) 個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 45 kg，且其中雙特異性抗體之額外單一劑量為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)；(c) 個體的體重大於或等於約 45 千克，且其中雙特異性抗體之額外單一劑量為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0516】 在一個實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天投予個體。

【0517】 在一實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10

mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 5 天投予。

【0518】 在一個實施例中，依弗醯胺之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)，卡鉑之額外單一劑量為約 635 mg/m^2 (例如，635 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 60 mg/m^2 或 ± 63.5 mg/m^2)，且依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。在一個實施例中，(a) 依弗醯胺之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量係分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予個體；(b) 卡鉑之額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；且 (c) 依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量係分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予個體。

【0519】 在一個實施例中，該方法進一步包含投予個體一種或多種額外治療劑。

【0520】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為托珠單抗。在一個實施例中，個體的體重大於或等於約 30 kg 且托珠單抗係以約 8 mg/kg (例如，8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg 或 ± 0.8 mg/kg) 之劑量投予，或個體的體重小於 30 kg 且托珠單抗係以約 12 mg/kg (例如，12 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 0.75

mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 1.2 mg/kg) 之劑量投予，且其中最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)。

【0521】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。在一個實施例中，皮質類固醇包含強體松、培尼皮質醇、甲基培尼皮質醇或地塞米松。

【0522】 在一個實施例中，皮質類固醇為地塞米松。在一個實施例中，地塞米松係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg) 至約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。在一個實施例中，地塞米松係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg) 至約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。

【0523】 在一個實施例中，皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。在一個實施例中，甲基培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、

11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間 (例如，1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9 或 2.0 mg/kg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，甲基培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間 (例如，1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9 或 2.0 mg/kg) 之劑量靜脈內投予。

【0524】 在一些實施例中，皮質類固醇為強體松或培尼皮質醇。在一個實施例中，強體松或培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，強體松或培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 或至少約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。

【0525】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為抗組織胺。在一個實施例中，抗組織胺為苯海拉明。在一個實施例中，個體的年齡在 2 歲與 17 歲之間，且其中苯海拉明係以約 10 mg 至 20 mg 之間 (例如，10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 mg) 之劑量靜脈內投予，其最大單一劑量為約 1.25 mg/kg。在一個實施例中，個體的年齡小於兩歲，且其中苯海拉明係

以約 20 mg (例如，20 mg ± 0.1 mg、± 0.25 mg、± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg 或 ± 2 mg) 之劑量經直腸投予。在一個實施例中，苯海拉明係在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 投予。

【0526】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑包含顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。在一個實施例中，G-CSF 係在利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之任意劑量投予後約一天與約兩天之間 (例如，24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46 或 48 小時) 投予。在一個實施例中，G-CSF 係以約 5 μg/kg/天 (例如，5 μg/kg/天 ± 0.05 μg/kg/天、± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.3 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.5 μg/kg/天) 或約 10 μg/kg/天 (例如，10 μg/kg/天 ± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.6 μg/kg/天、± 0.8 μg/kg/天、± 1 μg/kg/天) 之劑量靜脈內或皮下投予。在一個實施例中，G-CSF 在第一給藥週期係以約 5 μg/kg/天 (例如，5 μg/kg/天 ± 0.05 μg/kg/天、± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.3 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.5 μg/kg/天) 之劑量並在第二給藥週期及/或各額外給藥週期以約 10 μg/kg/天 (例如，10 μg/kg/天 ± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.6 μg/kg/天、± 0.8 μg/kg/天、± 1 μg/kg/天) 之劑量投予。

【0527】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為退熱藥。在一個實施例中，退熱藥為乙醯胺酚或撲熱息痛。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛係以在約 500 至約 1000 mg 之間 (例如，500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000 mg) 之劑量口服或靜脈內投予。在一個實施

例中，乙醯胺酚或撲熱息痛係在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 投予。

【0528】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為美司鈉。在一個實施例中，美司鈉係以總量為 3000 mg/m^2 的五個劑量每天靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉係在依弗醯胺之任意劑量投予之前以約 600 mg/m^2 之第一劑量及約 600 mg/m^2 之四個重複劑量靜脈內投予，該等重複劑量各自分別在依弗醯胺之該第一劑量後約三小時、約六小時及約 12 小時。在一個實施例中，美司鈉係在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天、在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天及/或在各額外給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天每天投予個體。

【0529】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，向該個體投予有效量之：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體；

(b) 抗 CD20 抗體；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【0530】 在一個實施例中，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中雙特異性抗體之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且雙特異性抗體之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中雙特異性抗體之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0531】在一個實施例中，雙特異性抗體之 C1D1 及雙特異性抗體之 C1D2 係分別在第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予個體。

【0532】在一個實施例中，雙特異性抗體之 C2D1 係在第二給藥週期之第 1 天投予個體。

【0533】在一個實施例中，抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。

【0534】在一個實施例中，第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 及奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)。在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)。在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之 C1D2 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之九。在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 且奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 900 mg (例如，900 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、±30 mg、± 40 mg、± 50 mg、± 60 mg、± 70 mg、± 80 mg 或 ± 90 mg)。在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 係在第一給藥週期之第 1 天投予個體，且奧比妥珠單抗之 C1D2 係在第一給藥週期之第 2 天投予個體。

【0535】在一個實施例中，第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量(C2D1)。在一個實施例中，利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一個實施例中，利妥昔單抗之 C2D1 係在第二給藥週期之第 5 天投予個體。

【0536】在一個實施例中，該方法包含向個體投予依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷。在一個實施例中，第一給藥週期包含：

(a) 依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C1D1)、依托泊苷之第二劑量 (C1D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C1D3)；

且該第二週期包含：

(a) 依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C2D1)、依托泊苷之第二劑量 (C2D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C2D3)。

【0537】在一個實施例中，依弗醯胺係以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之劑量投予，卡鉑係以約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2) 之劑量投予。

【0538】在一個實施例中，(a) 個體為男性，且 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或 (b) 個體為女性，且 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。

【0539】在一個實施例中，(a) 個體具有 < 約 60 mL/min 的 CrCl，且依弗醯胺之各單一劑量減少至 4000 mg/m^2；以及/或者 (b) 個體具有 < 約 50 mL/min 的 CrCl，且其中依托泊苷之各劑量減少至 75 mg/m^2。

【0540】在一個實施例中，(a) 該 C1D1 依弗醯胺係在該第一給藥週期之第 3 天投予；

(b) 卡鉑之該 C1D1 係在該第一給藥週期之第 3 天投予；

(c) 依托泊苷之該 C1D1、C1D2 及 C1D3 係分別在該第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；

(d) 依弗醯胺之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 6 天投予；

(e) 卡鉑之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 6 天投予；且

(f) 依托泊苷之該 C2D1、C2D2 及 C2D3 係分別在該第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予。

【0541】在一個實施例中，第一及第二給藥週期各為 21 天給藥週期。在一個實施例中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期各為 21 天給藥週期。在一個實施例中，給藥方案包含總共三個給藥週期。

【0542】在一個實施例中，該一個或多個額外給藥週期各包含：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外單一劑量；卡鉑之額外單一劑量；及依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量。

【0543】 在一個實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。在一個實施例中，雙特異性抗體之額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天投予個體。

【0544】 在一實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)。在一個實施例中，利妥昔單抗之額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 5 天投予。

【0545】 在一個實施例中，依弗醯胺之額外單一劑量為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，卡鉑之額外單一劑量為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg (例如，750 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 75 mg) 之最大劑量，且依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0546】 在一個實施例中，(a) 個體為男性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或 (b) 個體為女性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。

【0547】在一個實施例中，(a) 個體具有 < 約 60 mL/min 的 CrCl，且依弗醯胺之額外單一劑量減少至 4000 mg/m^2；以及/或者 (b) 個體具有 < 約 50 mL/min 的 CrCl，且其中依托泊苷之各額外劑量減少至 75 mg/m^2。

【0548】在一個實施例中，(a) 依弗醯胺之額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；

(b) 卡鉑之額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；且

(c) 依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量係分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予個體。

【0549】在一個實施例中，該方法進一步包含投予個體一種或多種額外治療劑。

【0550】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為托珠單抗。在一個實施例中，個體的體重大於或等於約 30 kg 且托珠單抗係以約 8 mg/kg (例如，8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg 或 ± 0.8 mg/kg) 之劑量投予，或個體的體重小於 30 kg 且托珠單抗係以約 12 mg/kg (例如，12 mg/kg ± 0.05 mg/kg、± 0.1 mg/kg、± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 0.75 mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 1.2 mg/kg) 之劑量投予，且其中最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)。

【0551】在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。

【0552】在一個實施例中，皮質類固醇包含強體松、培尼皮質醇、甲基培尼皮質醇或地塞米松。

【0553】在一個實施例中，皮質類固醇為地塞米松。在一個實施例中，地塞米松係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg) 至約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。在一個實施例中，地塞米松係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg) 至約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。

【0554】在一個實施例中，皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。在一個實施例中，甲基培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間 (例如，1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9 或 2.0 mg/kg) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，甲基培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以在約 1 mg/kg 至約 2

mg/kg 之間 (例如，1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9 或 2.0 mg/kg) 之劑量靜脈內投予。

【0555】 在一些實施例中，皮質類固醇為強體松或培尼皮質醇。在一個實施例中，強體松或培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，強體松或培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時 (亦即，至少一小時 ± 6 分鐘；例如，至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 以約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6 mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。

【0556】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為抗組織胺。在一個實施例中，抗組織胺為苯海拉明。在一個實施例中，苯海拉明係以約 50 mg (例如，50 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 3 mg、± 4 mg 或 ± 5 mg) 之劑量口服或靜脈內投予。在一個實施例中，苯海拉明係在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 投予。

【0557】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑包含顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。在一個實施例中，G-CSF 係在利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之任意劑量投予後約一天與約兩天之間 (例如，24、

26、28、30、32、36、38、40、42、44、46 或 48 小時) 投予。在一個實施例中，G-CSF 係以約 5 μg/kg/天 (例如，5 μg/kg/天 ± 0.05 μg/kg/天、± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.3 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.5 μg/kg/天) 或約 10 μg/kg/天 (例如，10 μg/kg/天 ± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.6 μg/kg/天、± 0.8 μg/kg/天、± 1 μg/kg/天) 之劑量靜脈內或皮下投予。在一個實施例中，G-CSF 在第一給藥週期係以約 5 μg/kg/天 (例如，5 μg/kg/天 ± 0.05 μg/kg/天、± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.3 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.5 μg/kg/天) 之劑量並在第二給藥週期及/或各額外給藥週期以約 10 μg/kg/天 (例如，10 μg/kg/天 ± 0.1 μg/kg/天、± 0.2 μg/kg/天、± 0.4 μg/kg/天、± 0.6 μg/kg/天、± 0.8 μg/kg/天、± 1 μg/kg/天) 之劑量投予。

【0558】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為退熱藥。在一個實施例中，退熱藥為乙醯胺酚或撲熱息痛。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛係以在約 500 至約 1000 mg 之間 (例如，500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000 mg) 之劑量口服或靜脈內投予。在一個實施例中，乙醯胺酚或撲熱息痛係在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘 (亦即，至少 30 分鐘 ± 3 分鐘；例如，至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更多) 投予。

【0559】 在一個實施例中，該一種或多種額外治療劑為美司鈉。在一個實施例中，美司鈉係以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉係在第一給藥週期之第 3 天、第二給藥週期

之第 6 天及/或各額外給藥週期之第 6 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。在一個實施例中，美司鈉係與依弗醯胺之任意劑量同時投予。

【0560】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗 (glofitamab) 之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

(b) 第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0561】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、±

0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(b) 第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；且

(c) 第三給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0562】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1)，其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之 C1D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200

mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 1 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之 C2D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依

托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0563】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1)，其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之 C1D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依

托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 1 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之 C2D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 1 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之 C3D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C3D1)，其中依弗醯胺之 C3D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之 C3D1、C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0564】 在一個實施例中，美司鈉係與依弗醯胺之任意劑量同時投予。在一個實施例中，美司鈉係以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉係在各給藥週期之第 2 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。

【0565】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 0.03 mg/kg (例如，0.03 mg /kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)、約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg) 或約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg /kg 或 ± 0.015 mg/kg) 或約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

(b) 第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0566】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 0.03

mg/kg (例如，0.03 mg /kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)、約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg) 或約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg /kg 或 ± 0.015 mg/kg) 或約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(b) 第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；且

(c) 第三給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0567】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包

含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 0.03 mg/kg (例如，0.03 mg /kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)、約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg) 或約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg /kg 或 ± 0.015 mg/kg) 或約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之 C1D2 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 38 mg/kg (例如，38 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.8 mg/kg)、約 28 mg/kg (例如，28 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.8 mg/kg)、約 23 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.3 mg/kg)、約 20 mg/kg 或約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)，其中依弗醯胺之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)；

(iv) 在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 635 mg/m^2 (例如，635 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 60 mg/m^2 或 ± 63.5 mg/m^2)；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)，其中依

弗醯胺之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0568】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg) 或約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg /kg 或 ± 0.015 mg/kg) 或約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之 C1D2 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 38 mg/kg (例如，38 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.8 mg/kg)、約 28 mg/kg (例如，28 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.8 mg/kg)、約 23 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.3 mg/kg)、約 20 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 2 mg/kg) 或約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)，其中依弗醯胺之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)；

(iv) 在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 635 mg/m^2 (例如，635 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 60 mg/m^2 或 ± 63.5 mg/m^2)；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)，其中依弗醯胺之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)、約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05

mg/kg) 或約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之 C3D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C3D1)，在第 7 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C3D2)，並在第 8 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C3D3)，其中依弗醯胺之 C3D1、C3D2 及 C3D3 各為約 3000 mg/m^2 (例如，3000 mg/m^2 ± 40 mg/m^2、± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2 或 ± 300 mg/m^2)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之 C3D1、C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0569】 在一個實施例中，(a) 個體的體重大於或等於約7.5 kg 且小於約 13 kg，且格菲妥單抗之 C1D1 為約 0.04 mg/kg (例如，0.04 mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg、± 0.003 mg/kg 或 ± 0.004 mg/kg)，格菲妥單抗之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg)，格菲妥單抗之 C2D1 及/或 C3D1 為約 0.5 mg/kg (例如，0.5 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg、± 0.04 mg/kg 或 ± 0.05 mg/kg)；(b) 個體的體重大於等於約 13 kg 且小於約 45 kg，格菲妥單抗之 C1D1 為約 0.03 mg/kg (例如，0.03

mg/kg ± 0.0005 mg/kg、± 0.001 mg/kg、± 0.002 mg/kg 或 ± 0.003 mg/kg)，格菲妥單抗之 C1D2 為約 0.15 mg/kg (例如，0.15 mg/kg ± 0.001 mg/kg、± 0.0025 mg/kg、± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg 或 ± 0.015 mg/kg)，且格菲妥單抗之 C2D1 及/或 C3D1 為約 0.4 mg/kg (例如，0.4 mg/kg ± 0.005 mg/kg、± 0.01 mg/kg、± 0.02 mg/kg、± 0.03 mg/kg 或 ± 0.04 mg/kg)；(c) 個體的體重大於或等於約 45 公斤，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (例如，10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)，且格菲妥單抗之 C2D1 及/或 C3D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0570】 在一個實施例中，(a) 個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 38 mg/kg (例如，38 mg /kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.8 mg/kg)；(b) 個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 20 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 28 mg/kg (例如，28 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.8 mg/kg)；(c) 個體的體重大於或等於約 20 kg 且小於約 32 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 23 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg、± 2 mg/kg 或 ± 2.3 mg/kg)；(d) 個體的體重大於或等於約 32 kg 且小於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 20 mg/kg (例如，23 mg/kg ± 0.25 mg/kg、± 0.5 mg/kg、± 1 mg/kg 或 ± 2 mg/kg)；(e) 個體的體重大於或等於約 45 kg，且其

中奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)。

【0571】在一個實施例中，奧比妥珠單抗之 C1D1 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之 C1D2 為奧比妥珠單抗之 C1D1 及 C1D2 之總和之量的約十分之九。在一個實施例中，(a) 個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 3.8 mg/kg (例如，3.8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、± 0.2 mg/kg、± 0.3 mg/kg 或 ± 0.38 mg/kg) 且奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 34.2 mg/kg (例如，34.2 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.42 mg/kg)；(b) 個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 20 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 2.8 mg/kg (例如，2.8 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、± 0.2 mg/kg 或 ± 0.28 mg/kg)，奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 35.2 mg/kg (例如，35.2 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.52 mg/kg)；(c) 個體的體重大於或等於約 20 kg 且小於約 32 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 2.3 mg/kg (例如，2.3 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、± 0.2 mg/kg 或 ± 0.23 mg/kg)，奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 35.7 mg/kg (例如，35.7 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.57 mg/kg)；(d) 個體的體重大於或等於約 32 kg 且小於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 2.0 mg/kg (例如，2.0 mg/kg ± 0.05 mg/kg、0.1 mg/kg 或 ± 0.2 mg/kg)，奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 36.0 mg/kg (例如，36.0 mg/kg ± 0.5 mg/kg、1 mg/kg、± 2 mg/kg、± 3 mg/kg 或 ± 3.6 mg/kg)；(e) 個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之 C1D1 為約 100 mg (例如，100 mg ± 0.5 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg、± 4 mg、± 6

mg、± 8 mg 或 ± 10 mg) 且奧比妥珠單抗之 C1D2 為約 900 mg (例如，900 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 40 mg、± 50 mg、± 60 mg、± 70 mg、± 80 mg 或 ± 90 mg)。

【0572】 在一個實施例中，美司鈉係在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天、在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天及/或在各額外給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予個體。在一個實施例中，美司鈉係以總量為 3000 mg/m^2 的五個劑量每天靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉係在依弗醯胺之任意劑量投予之前以約 600 mg/m^2 之第一劑量及約 600 mg/m^2 之四個重複劑量靜脈內投予，該等重複劑量各自分別在依弗醯胺之該第一劑量後約三小時、約六小時及約 12 小時。

【0573】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗 (glofitamab) 之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；且

(b) 第二給藥週期包含在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0574】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(b) 第二給藥週期包含在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；且

(c) 第三給藥週期包含在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)。

【0575】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之 C1D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 3 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之 C2D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0576】 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，該方法包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 2.5 mg (例如，2.5 mg ± 0.01 mg、± 0.02 mg、± 0.03 mg、± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg 或 ± 0.25 mg)，且格菲妥單抗之 C1D2 為約 10 mg (如 10 mg ± 0.05 mg、± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg 或 ± 1 mg)；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 1000 mg (例如，1000 mg ± 5 mg、± 10 mg、± 20 mg、± 30 mg、± 50 mg、± 75 mg 或 ± 100 mg)；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之 C1D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 3 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之 C2D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之 C2D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之 C2D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之 C3D1 為約 30 mg (例如，30 mg ± 0.1 mg、± 0.2 mg、± 0.3 mg、± 0.5 mg、± 0.75 mg、± 1 mg、± 1.5 mg、± 2 mg 或 ± 3 mg)；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之 C3D1 為約 375 mg/m^2 (例如，375 mg/m^2 ± 5 mg/m^2、± 10 mg/m^2、± 25 mg/m^2 或 ± 37.5 mg/m^2)；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C3D1)，其中依弗醯胺之 C3D1 為約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2)，其最大劑量為約 800 mg (例如，800 mg ± 10 mg、± 25 mg、± 50 mg 或 ± 80 mg)；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之 C3D1、C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2 (例如，100 mg/m^2 ± 1 mg/m^2、± 2.5 mg/m^2、± 5 mg/m^2 或 ± 10 mg/m^2)。

【0577】 在一個實施例中，美司鈉係與依弗醯胺之任意劑量同時投予。在一個實施例中，美司鈉係以約 5000 mg/m^2 (例如，5000 mg/m^2 ± 50 mg/m^2、± 100 mg/m^2、± 200 mg/m^2、± 300 mg/m^2、± 400 mg/m^2 或 ± 500 mg/m^2) 之劑量靜脈內投予。在一個實施例中，美司鈉係在第一給藥週期之第 3 天、第二給藥週期之第 6 天及/或各額外給藥週期之第 6 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。在一個實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調為復發性及/或難治性 DLBCL。在一個實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調為復發性及/或難治性成熟 B 細胞 NHL。

【0578】 在一些實施例中，給藥週期為 14 天（例如，14 ± 3 天）給藥週期。在一些實施例中，給藥週期為 21 天（例如，21 ± 3 天）給藥週期。在特定實施例中，給藥週期為 21 天給藥週期。

【0579】 在一些實施例中，本發明特徵化之方法進一步包含投予個體一種或多種額外治療劑。在一些實施例中，一種或多種額外治療劑為托珠單抗。

在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。在一些實施例中，皮質類固醇包含強體松、培尼皮質醇、甲基培尼皮質醇或地塞米松。在一些實施例中，一種或多種額外治療劑為抗組織胺。在一些實施例中，抗組織胺為苯海拉明。在一些實施例中，一種或多種額外治療劑包含異噁唑醇及拉布立酶。在一些實施例中，一種或多種額外治療劑為退熱劑。在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑包含顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。在一些實施例中，該一種或多種額外治療劑為美司鈉。

【0580】 在一個實施例中，抗 CD20 抗體 (例如，格菲妥單抗) 係經靜脈內投予。

【0581】 在一個實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。在一個實施例中，B 細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)。

【0582】 在一個實施例中，NHL 為彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、邊緣區淋巴瘤 (MZL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤、原發性縱膈腔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)、彌漫型 B 細胞淋巴瘤或小淋巴球淋巴瘤。在一個實施例中，NHL 為伯基特淋巴瘤 (BL) 或伯基特白血病 (BAL)。在一個實施例中，NHL 為侵襲性及/或成熟的。在一個實施例中，NHL 為復發性及/或難治性的。在一個實施例中，B 細胞增生性失調為復發性及/或難治性成熟 B 細胞 NHL。

【0583】 在一個實施例中，個體已接受過一種先前全身性療法。在一個實施例中，個體已接受過不超過一種先前全身性療法。在一個實施例中，先前全身性療法包含抗 CD20 抗體及蒽環類。在一實施例中，個體為人。在一個實

施例中，個體符合移植或 CAR-T 細胞療法之條件。在一個實施例中，個體在完成上述之給藥方案後接受自體幹細胞移植 (ASCT)。在一個實施例中，ASCT 為自體造血幹細胞移植。在一個實施例中，個體在完成如上所述之給藥方案後接受同種異體造血幹細胞移植。在一個實施例中，個體在完成上述之給藥方案後接受 CAR-T 細胞療法。

【0584】 在一個實施例中，利妥昔單抗可以與格菲妥單抗在同一天給予。在一個實施例中，個體先前未接受過使用利妥昔單抗之 IRR 或使用格菲妥單抗之 CRS。

【0585】 在一個實施例中，磷酸依托泊苷可以被相同劑量之依托泊苷替代。

【0586】 在一個實施例中，在第一週期中，奧比妥珠單抗係在 ICE 之前投予。在一個實施例中，ICE (第 1 週期) 之啟動延遲一天以促進奧比妥珠單抗投予之完成。

【0587】 在一個實施例中，個體實現客觀反應以及 2,000,000 個 CD34+ 造血幹細胞/kg 之目標劑量之動員 (通常作為 ASCT 之最低要求)。

(iv) 用於本發明之方法中的治療劑

A. 抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體

【0588】 本發明提供抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體與抗 CD20 抗體以及一種或多種選自依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之化學治療劑的新組合治療。在一個實施例中，抗體為單株抗體。在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為多株抗體。在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為人抗體。在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為人源化抗體。在一實施例中，抗

CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為嵌合抗體。在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為全長抗體。在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為 IgG 類抗體、特定而言IgG1 亞類抗體。在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為重組抗體。

【0589】 在某些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含抗體片段。抗體片段包括但不限於 Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv 和 scFv 片段以及下文所述之其他片段。關於某些抗體片段的綜述，參見 Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。關於 scFv 片段的綜述，例如參見 Pluckthün，*The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第 113卷，Rosenburg 及 Moore 編輯，Springer-Verlag，New York，第 269-315 頁 (1994)；亦參見 WO 93/16185；及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。關於包含補救受體結合抗原決定位殘基且具有增加的活體內半衰期之 Fab 及 $F(ab')_2$ 片段的論述，參見美國第 5,869,046 號專利。在一實施例中，抗體片段為 Fab 片段或 scFv 片段。

【0590】 雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點 (其可係二價或雙特異性的) 之抗體片段。參見例如 EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)；及 Hollinger 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)。Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003) 中亦描述三功能抗體及四功能抗體。

【0591】 單域抗體為包含抗體之重鏈可變域之全部或部分或抗體之輕鏈可變域之全部或部分之抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人單域抗體（Domantis, Inc.，Waltham, MA；參閱例如美國專利第 6,248,516 B1 號）。

【0592】抗體片段可藉由各種技術製造，包括但不限於如本文公開的完整抗體之蛋白水解消化以及重組宿主細胞（例如，*大腸桿菌*或噬菌體）之產生。

【0593】在某些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利號 4,816,567；及 Morrison 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)。在一個實例中，嵌合抗體包含非人可變區 (例如，來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物如猴的可變區) 及人恆定區。在又一個實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類或子類相比於其親代抗體已發生變更。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0594】在某些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為人源化抗體。通常，非人抗體為人源化抗體以降低對人的免疫原性，同時保留親代非人抗體之特異性及親和力。通常，人源化抗體包含一個或多個可變域，其中 HVR 如 CDR (或其部分) 來源於非人抗體，並且 FR (或其部分) 來源於人抗體序列。人源化抗體視情況將包含人恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人源化抗體中的一些 FR 殘基經來自非人抗體 (例如衍生 HVR 殘基之抗體) 之對應殘基取代，以例如恢復或改善抗體特異性或親和力。

【0595】人源化抗體及其製備方法綜述於例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008) 中，並且進一步描述於例如：Riechmann 等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；Queen 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；US 專利號 5,821,337、7,527,791、6,982,321 和 7,087,409；Kashmiri 等人，*Methods* 36:25-34 (2005) (具體描述了決定區 (SDR) 接枝)；Padlan，*Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述了「表面重塑」)；

Dall'Acqua 等人，*Methods* 36:43-60 (2005) (描述了「FR 改組」)；Osbourn 等人，*Methods* 36:61-68 (2005)；及 Klimka 等人，*Br. J. Cancer*，83:252-260 (2000) (描述了 FR 改組的「導向選擇」法)。

【0596】 可以用於人源化的人框架區域包括但不限於：使用「最佳匹配」方法選擇的框架區域 (參見例如 Sims 等人 *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於輕鏈或重鏈變異區的特定亞組的人抗體的共有序列的框架區域 (參見例如：Carter 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，89:4285 (1992)；及 Presta 等人 *J. Immunol.*，151:2623 (1993))；人成熟的 (體細胞突變) 框架區域或人種系框架區域 (參見例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；以及來源於篩選 FR 文庫的框架區域 (參見例如：Baca 等人，*J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)；及 Rosok 等人，*J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

【0597】 在某些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為人抗體。可使用此領域中所公知的各種技術生產人抗體。人抗體一般性描述於：van Dijk 和 van de Winkel，*Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)；及 Lonberg，*Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)。

【0598】 可透過對轉基因動物投予免疫原來製備人抗體，該轉基因動物已被修飾以響應於抗原攻擊而產生完整的人抗體或具有人可變區的完整抗體。此等動物通常包含全部或部分人免疫球蛋白基因座，其取代內源性免疫球蛋白基因座，或存在於染色體外或隨機整合到動物的染色體中。在此等轉基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座通常已被滅活。有關從轉基因動物中獲得人抗體的方法的綜述，參見 Lonberg，*Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。另見例如：美國專利號 6,075,181 和 6,150,584 (描述了 XENOMOUSE™ 技術)；美國專利號

5,770,429 (描述了 HuMab® 技術)；美國專利號 7,041,870 (描述了 K-M MOUSE® 技術)；及美國專利申請公開號 US 2007/0061900 (描述了 VelociMouse® 技術)。由此等動物產生的來源於完整抗體的人可變區可被進一步修飾，例如透過與不同的人恆定區結合來修飾。

【0599】 人抗體也可透過基於融合瘤的方法進行製備。用於生產人單株抗體的人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤細胞株已有描述。(參見例如：Kozbor *J. Immunol.*，133: 3001 (1984)；Brodeur 等人，*Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*，pp. 51-63 (Marcel Dekker，Inc.，New York，1987)；及 Boerner 等人，*J. Immunol.*，147: 86 (1991)。)經由人 B 細胞融合瘤技術生成的人抗體亦闡述於 Li 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)中。其他方法包括描述於例如以下文獻中的那些：美國專利號 7,189,826 (描述了由融合瘤細胞株生產單株人 IgM 抗體)，及 Ni，*Xiandai Mianyixue*，26(4):265-268 (2006) (描述了人-人融合瘤)。人融合瘤技術 (Trioma 技術) 也描述於以下文獻中：Vollmers 和 Brandlein，*Histology and Histopathology*，20(3):927-937 (2005)；及 Vollmers 和 Brandlein，*Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*，27(3):185-91 (2005)。

【0600】 人抗體也可以藉由分離選自人源性噬菌體展示庫的 Fv 選殖株可變域序列來產生。然後可以將此等可變域序列與所需的人恆定域結合。下文描述了從抗體文庫中選擇人類抗體的技術。

【0601】 包含在抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體中的結合域可以藉由篩選具有所欲活性之結合部分的組合文庫來分離。例如，此領域中所公知的多種方法用於產生噬菌體展示庫並篩選此等庫中具有所需之結合特性的抗體。此等方

法綜述於例如：Hoogenboom 等人，收錄於 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人主編，Human Press，Totowa，NJ，2001) 中，並且進一步描述於例如：McCafferty 等人 *Nature* 348:552-554；Clackson 等人 *Nature* 352: 624-628 (1991)；Marks 等人 *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；Marks 和 Bradbury，收錄於 *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo 主編，Human Press，Totowa，NJ，2003)；Sidhu 等人 *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee 等人 *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004)；及 Lee 等人 *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004)。

【0602】 在某些噬菌體展示方法中，透過聚合酶鏈鎖反應 (PCR) 分別選殖 VH 和 VL 基因庫，並在噬菌體庫中隨機重組，然後可按照以下文獻所述之方法篩選抗原結合噬菌體：Winter 等人，*Ann. Rev. Immunol.*，12: 433-455 (1994)。噬菌體通常以單鏈 Fv (scFv) 片段或 Fab 片段展示抗體片段。來自免疫源的文庫無需構建融合瘤即可向免疫原提供高親和性抗體。或者，可以在不進行任何免疫作用的情況下選殖天然譜系（例如，來自人）以向各種非自身以及自身抗原提供抗體的單一來源，如 Griffiths 等人在 *EMBO J.* 12: 725-734 (1993) 中所述。最後，還可以透過選殖幹細胞中未重排的 V 基因片段，並使用包含隨機序列的 PCR 引子來編碼高變異性 CDR3 區域並在*體外*完成重排，由此合成天然庫，如 Hoogenboom 和 Winter 在 *J. Mol. Biol.*，227: 381-388 (1992) 中所述。描述人抗體噬菌體庫的專利公開包括例如：美國第 5,750,373 號專利及美國專利公開號 2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936 和 2009/0002360。

【0603】從人抗體庫分離的抗體或抗體片段在本文中被視作人抗體或人抗體片段。

【0604】製備雙特異性抗體的技術包括但不限於具有不同特異性之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對的重組共表現（參閱：Milstein 等人，*Nature* 305: 537 (1983)；WO 93/08829；及 Traunecker 等人，*EMBO J.* 10: 3655，1991）和「杵臼」工程改造（參閱例如美國專利第 5,731,168 號）。多特異性抗體亦可藉由以下方法製備：用於製備抗體 Fc-異二聚體分子的工程靜電轉向效應 (WO 2009/089004A1)；交聯兩個或更多個抗體或片段（參閱，例如，美國專利第 4,676,980 號；及 Brennan 等人，*Science*, 229: 81 (1985)）；使用白胺酸拉鏈產生雙特異性抗體（參閱，例如，Kostelny 等人，*J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)）；使用「雙抗體」技術製備雙鏈抗體片段（參閱，例如，Hollinger 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)）；以及使用單鏈 Fv (scFv) 二聚體（參閱，例如，Gruber 等人，*J. Immunol.*, 152:5368 (1994)）；以及按照例如 Tutt 等人，*J. Immunol.* 147: 60 (1991) 中所揭示之方法製備三特異性抗體。

【0605】本文還包括具有三個或更多個抗原結合位點之工程化抗體，包括「章魚抗體」(Octopus antibodies) (參見例如 US 2006/0025576A1)。

【0606】本文之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體亦包括「雙重作用 FAb」或「DAF」，其包含與兩種不同抗原結合的抗原結合位點（例如，參閱 US 2008/0069820）。

【0607】「Crossmab」抗體亦包括在本文中（參閱例如 WO2009080251、WO2009080252、WO2009080253、WO2009080254）。

【0608】用於製備雙特異性抗體片段之另一技術為「雙特異性 T 細胞銜接」或 BiTE®方式 (例如參見 WO2004/106381、WO2005/061547、WO2007/042261 及 WO2008/119567)。此方式利用排列於單一多肽上之兩個抗體可變域。舉例而言，單一多肽鏈包括兩個單鏈 Fv (scFv) 片段，每一片段具有由多肽連接子隔開之可變重鏈 (VH) 域及可變輕鏈 (VL) 域，該多肽連接子之長度足以容許在該兩個域之間進行分子內締合。此單一多肽進一步在兩個 scFv 片段之間包括多肽間隔體序列。每個 scFv 識別不同的抗原決定基，並且此等抗原決定基可能對不同的細胞類型具有特異性，因此當每個 scFv 與其同源抗原決定基接合時，兩種不同細胞類型的細胞會靠近或被束縛。此方式之一特定實施例包括識別由免疫細胞表現之細胞表面抗原 (例如 T 細胞上之 CD3 多肽) 的 scFv，該 scFv 連接至另一識別由標靶細胞 (例如惡性或腫瘤細胞) 表現之細胞表面抗原的 scFv。

【0609】因係單一多肽，故可使用本技術領域已知之任何原核或真核細胞表現系統 (例如 CHO 細胞株) 來表現雙特異性 T 細胞銜接劑。然而，可能需要特定純化技術 (例如參見 EP1691833) 來分離單體雙特異性 T 細胞銜接劑與其他多聚體物質，該其他多聚體物質可具有除預期單體活性外之生物活性。在一實例性純化方案中，首先使含有經分泌多肽之溶液經歷金屬親和層析，且使用咪唑濃度梯度溶析多肽。使用陰離子交換層析進一步純化此溶析液，且使用氯化鈉濃度梯度溶析多肽。最後，使此溶析液經歷粒徑篩析層析以分離單體與多聚體物質。

【0610】在某些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可進一步經修飾以包含此項技術中已知且容易獲得之額外非蛋白質部分。適用於抗 CD20/抗

CD3 雙特異性抗體之衍生化的部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括但不限於聚乙二醇 (PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、葡聚醣、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啶酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸（均聚物或隨機共聚物）以及葡聚醣或聚(n-乙烯基吡咯啶酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇（例如甘油）、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由於其水中之穩定性而可能在製造中具有優勢。該聚合物可具有任何分子量，且可係分支或不分支。連接至抗體的聚合物之數量可以變化，並且如果連接的聚合物超過一種，則它們可以為相同或不同之分子。通常，用於衍生化的聚合物之數量及/或類型可基於以下考慮因素來確定，此等考慮因素包括但不限於待改善之抗體的特定性質或功能、抗體衍生物是否將用於指定條件下的治療中等。

【0611】 抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體亦可結合至一種或多種細胞毒性劑，諸如化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素（例如來源於細菌、真菌、植物或動物之蛋白毒素、酶活性毒素或其片段），或放射性同位素。

【0612】 在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含抗體-藥物結合物 (ADC)，其中抗體與一種或多種藥物結合，該等藥物包括但不限於美登素類化合物 (maytansinoid)（參閱美國專利第 5,208,020 號、第 5,416,064 號及歐洲專利 EP 0 425 235 B1）；澳瑞他汀 (auristatin)，例如單甲基澳瑞他汀藥物部分 DE 及 DF（MMAE 及 MMAF）（參閱美國專利第 5,635,483 號及第 5,780,588 號及第 7,498,298 號）；尾海兔素 (dolastatin)；卡利奇黴素 (calicheamicin) 或其衍生物（參閱美國專利第 5,712,374 號、第 5,714,586 號、

第 5,739,116 號、第 5,767,285 號、第 5,770,701 號、第 5,770,710 號、第 5,773,001 號、及第 5,877,296 號；Hinman 等人，*Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993)；及 Lode 等人，*Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998)）；蒽環類藥物，例如道諾黴素 (daunomycin) 或阿黴素 (doxorubicin)（參閱 Kratz 等人，*Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006)；Jeffrey 等人，*Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006)；Torgov 等人，*Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005)；Nagy 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000)；Dubowchik 等人，*Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002)；King 等人，*J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002)；及美國專利第 6,630,579 號）；胺甲喋呤；長春地辛 (vindesine)；紫杉烷類，諸如多西他賽 (docetaxel)、紫杉醇 (paclitaxel)、拉洛紫杉醇 (larotaxel)、特賽紫杉醇 (tesetaxel)、及奧他紫杉醇 (ortataxel)；單端孢黴烯 (trichothecene)；及 CC1065。

【0613】 於另一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體結合至酶活性毒素或其片段，該酶活性毒素或其片段包括但不限於白喉 A 鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素 A 鏈（來源於銅綠假單胞菌）、蓖麻毒蛋白 A 鏈、相思子毒素 A 鏈、莫迪素 A 鏈、α-八疊球菌、油桐蛋白、香石竹毒蛋白、美洲商陸蛋白（PAPI、PAPII 及 PAP-S）、苦瓜抑制劑、薑黃素、巴豆毒素、肥皂草抑制劑、白樹毒素、米托菌素、侷限麴菌素、酚黴素、伊諾黴素及單端孢黴烯族毒素。

【0614】 於另一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體結合至放射性原子以形成放射性結合物。多種放射性同位素可用於產生放射性結合物。實例包括 At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212} 及 Lu 之放

射性同位素。當放射性結合物用於檢測時，它可包含用於閃爍顯像研究之放射性原子，例如 Tc^{99m} 或 I^{123}，或用於核磁共振 (NMR) 成像 (亦稱為磁共振成像，mri) 之自旋標記物，例如碘-123 (再次)、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵。

【0615】 抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體與細胞毒性劑之結合物可使用多種雙功能蛋白偶合劑進行製備，該等雙功能蛋白偶合劑為例如 N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯 (SPDP)、琥珀醯亞胺基-4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯 (SMCC)、亞胺基硫烷 (IT)、亞胺基酸酯的雙功能衍生物（例如己二酸二甲酯 HCl）、活性酯（例如雙琥珀醯亞胺辛二酸）、醛（例如戊二醛）、雙疊氮化合物（例如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺）、雙重氮衍生物（例如雙-(對重氮苯甲醯基)-乙二胺）、二異氰酸酯（例如甲苯 2,6-二異氰酸酯）及雙活性氟化合物（例如1,5-二氟-2,4-二硝基苯）。舉例而言，蓖麻毒蛋白免疫毒素可如 Vitetta 等人，*Science* 238:1098 (1987) 中所闡述進行製備。用於將放射性核苷酸結合至抗體的一種例示性螯合劑為碳-14 標記的 1-異硫氰酸苄基-3-甲基二伸乙基三胺五乙酸 (MX-DTPA)。參見 WO94/11026。連接子可以為促進細胞中細胞毒性藥物釋放的「可切割連接子」。例如，可使用酸不穩定之連接子、對肽酶敏感之連接子、光不穩定之連接子、二甲基連接子或含雙硫鍵之連接子 (Chari 等人，*Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國專利第 5,208,020 號)。

【0616】 在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體指定用於治療癌症。在一實施例中，癌症為 B 細胞增生性失調。在一實施例中，癌症為 CD20 陽性B 細胞增生性失調。在一實施例中，癌症為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)。在

一個實施例中，NHL 為彌漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤 (HGBCL)、源自 FL 的 DLBCL [轉化 FL；trFL]、原發性縱隔大 B 細胞淋巴瘤 (PMBCL) 或邊緣區淋巴瘤 (MZL)。MZL 可分類為脾 MZL、結節 MZL 及結節外 MZL。在一實施例中，NHL 為被套細胞淋巴瘤 (MCL)。在一個實施例中，NHL 為 1-3a 級濾泡性淋巴瘤 (FL)。在一個實施例中，CD20 陽性 B 細胞增生性失調為復發性或難治性 B 細胞增生性失調。在一個實施例中，復發性或難治性 B 細胞增生性失調為復發性或難治性 NHL（例如，復發性或難治性 DLBCL、復發性或難治性 FL、或復發性或難治性 MCL）。

【0617】 在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體與 CD3ε 特異性結合。

【0618】 在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可以與抗體 H2C (PCT 公開號 WO2008/119567)、抗體 V9 (Rodrigues 等人, *Int J Cancer Suppl.*7, 45-50 (1992) 及美國專利第 6,054,297 號)、抗體 FN18 (Nooij 等人, *Eur J Immunol.*19, 981-984 (1986))、抗體 SP34 (Pessano 等人, *EMBO J.*4, 337-340 (1985))、抗體 OKT3 (Kung 等人, Science 206, 347-349 (1979))、抗體 WT31 (Spits 等人, *J Immunol.* 135, 1922 (1985))、抗體 UCHT1 (Burns 等人, *J Immunol.* 129, 1451-1457 (1982))、抗體 7D6 (Coulie 等人, *Eur J Immunol.* 21, 1703-1709 (1991)) 或抗體 Leu-4。在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體亦可包含如下列中所揭示之與 CD3 特異性地結合的抗原結合部分：WO 2005/040220、WO 2005/118635、WO 2007/042261、WO 2008/119567、WO 2008/119565、WO 2012/162067、WO 2013/158856、WO 2013/188693、WO 2013/186613、WO 2014/110601、WO 2014/145806、WO 2014/191113、WO

2014/047231、WO 2015/095392、WO 2015/181098、WO 2015/001085、WO 2015/104346、WO 2015/172800、WO 2016/020444 或 WO 2016/014974。

【0619】在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可包含來自利妥昔單抗、奧比妥珠單抗、奧瑞珠單抗、奧法木單抗、奧卡妥珠單抗 (ocaratuzumab)、維妥珠單抗 (veltuzumab) 及烏妥昔單抗 (ublituximab) 的抗體或抗原結合部分。

【0620】在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為 XmAb®13676。在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為 REGN1979。在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為 FBTA05 (Lymphomun)。在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為格菲妥單抗。

【0621】在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可包含本文所命名之一般、生物類似或非可比生物抗體形式。

【0622】在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性地結合之抗原結合域，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含

(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及

(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；

及輕鏈可變區，其包含

(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；

(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及

(iii) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0623】在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性地結合之抗原結合域，其包含重鏈可變區序列及輕鏈餓扁去序列，該重鏈可變區序列與 SEQ ID NO: 7 為至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同，且該與輕鏈可變區序列相同與 SEQ ID NO: 8 序列為至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同。於進一步之實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性地結合之抗原結合域，其包含 SEQ ID NO: 7 之重鏈可變區序列和 SEQ ID NO: 8 之輕鏈可變區序列。

【0624】在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性地結合之抗原結合域，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

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

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

及輕鏈可變區，其包含

(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；

(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；及

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

【0625】在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性地結合之抗原結合域，其包含重鏈可變區序列及輕鏈餓扁去序列，該重鏈可變區序列與 SEQ ID NO: 15 為至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同，且該與輕鏈可變區序列相同與 SEQ ID NO: 16 序列為至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 相同。於進一

步之實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性地結合之抗原結合域，其包含 SEQ ID NO: 15 之重鏈可變區序列和 SEQ ID NO: 16 之輕鏈可變區序列。

【0626】在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含

(i) 至少一個與 CD20 特異性地結合之抗原結合域，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；

b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及

c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；

以及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含：

a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；

b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及

c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及

(ii) 至少一個與 CD3 特異性地結合之抗原結合域，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；及

c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；以及

輕鏈可變區，其包含：

a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；

b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；及

c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

【0627】在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含

(i) 至少一個與 CD20 特異性地結合之抗原結合域，其包含 SEQ ID NO: 7 之重鏈可變區序列及 SEQ ID NO: 8 之輕鏈可變區序列，以及

(ii) 至少一個與 CD3 特異性地結合之抗原結合域，其包含 SEQ ID NO: 15 之重鏈可變區序列及 SEQ ID NO: 16 之輕鏈可變區序列。

【0628】在一個實施例中，與抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之 CD3 特異性地結合的抗原結合域為抗體片段，特別是 Fab 分子或 scFv 分子，更特別是 Fab 分子。於特定實施例中，與抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之 CD3 特異性地結合的抗原結合域為交換型 Fab 分子，其中 Fab 重鏈及 Fab 輕鏈的可變域或恆定域被交換（亦即彼此替換）。

【0629】在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性地結合的抗原結合域和一個與 CD3 特異性地結合的抗原結合域。在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含與 CD3 特異性地結合的第一抗原結合域以及與 CD20 特異性地結合的第二及第三抗原結合域。在一個實施例中，第一抗原結合域為交換型 Fab 分子，而第二及第三抗原結合域各自為習用 Fab 分子。在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體進一步包含 Fc 域。抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可在Fc 區及/或如本文所闡述之抗原結合域中包含修飾。在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含含有一個或多個降低與 Fc 受體之結合及/或效應子功能之胺基酸取代的 IgG1 Fc 域。在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 IgG1 Fc 域，該域包含胺基酸取代 L234A、L235A 及 P329G（EU 編號）。

【0630】在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含

(i) 與 CD3 特異性地結合之抗原結合域，其在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域之第一次單元的 N 端；

(ii) 與 CD20 特異性地結合之第一抗原結合域，其在 Fab 重鏈之 C 端融合至與 CD3 特異性地結合之抗原結合域的 Fc 重鏈之 N 端；以及

(iii) 與 CD20 特異性結合之第二抗原結合域，其在 Fab 重鏈的 C 端融合至 Fc 域的第二次單元的 N 端。

【0631】在一個特定實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含

a) 第一 Fab 分子，其與 CD3、特定而言為與 CD3 ε 特異性結合；並且其中 Fab 輕鏈及 Fab 重鏈的可變域 VL 及 VH 彼此替換；

b) 第二 Fab 及第三 Fab 分子，其與 CD20 特異性地結合，其中在第二 Fab 及第三 Fab 分子之恆定域 CL 中，處於位置 124 處之胺基酸被離胺酸 (K) 取代（根據 Kabat 編號），且處於位置 123 處之胺基酸被離胺酸 (K) 或精胺酸 (R)（特別是精胺酸 (R)）取代（根據 Kabat 編號），以及，其中在第二 Fab 及第三 Fab 分子之恆定域 CH1 中，處於位置 147 處之胺基酸被麩胺酸 (E) 取代（EU 編號），且處於位置 213 處之胺基酸被麩胺酸 (E) 取代（EU 編號）；以及

c) Fc 域，其由能夠穩定締合之第一次單元及第二次單元構成。

【0632】在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含兩個與 CD20 特異性結合之抗原結合域及一個與 CD3 特異性結合之抗原結合域。在一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體對 CD20 為二價且對為 CD3 單價。

【0633】在一實施例中，a) 下之第一 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至 c) 下之 Fc 域中之一個次單元的 N 端，b) 下之第二 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端

融合至 a) 下之第一 Fab 分子之重鏈的 N 端，且 b) 下之第三 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至 c) 下之 Fc 域之另一次單元的 N 端。在一實施例中，a) 下之第一 Fab 分子包含：重鏈可變區，其與 SEQ ID NO: 15 之序列至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同；及輕鏈可變區，其與 SEQ ID NO: 16 之序列至少約 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同。

【0634】 在另一實施例中，a) 下之第一 Fab 分子包含 SEQ ID NO: 15 之重鏈可變區序列及 SEQ ID NO: 16 之輕鏈可變區序列。

【0635】 在一實施例中，b) 下之第二 Fab 分子及第三 Fab 分子各自包含：重鏈可變區，其與 SEQ ID NO: 7 之序列至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同；及輕鏈可變區，其與 SEQ ID NO: 8 之序列至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同。

【0636】 在一實施例中，b) 下之第二 Fab 分子及第三 Fab 分子各自包含 SEQ ID NO: 7 之重鏈可變區序列及 SEQ ID NO: 8 之輕鏈可變區序列。

【0637】 在一個特定實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含：與 SEQ ID NO: 17 之序列為至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的多肽；與 SEQ ID NO: 18 之序列為至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的多肽；與 SEQ ID NO: 19 之序列為至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的多肽；及與 SEQ ID NO: 20 之序列為至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 相同的多肽。於一個進一步之實施例中，雙特異性抗體包含 SEQ ID NO:17 之多肽序列、SEQ ID NO:18 之多肽序列、SEQ ID NO:19 之多肽序列及 SEQ ID NO:20 之多肽序列。在一進一步特定實施例中，雙特異性抗體包含一條包含 SEQ ID NO:

17 的多肽鏈、一條包含 SEQ ID NO: 18 的多肽鏈、一條包含 SEQ ID NO: 19 的多肽鏈及兩條包含 SEQ ID NO: 20 的多肽鏈。

【0638】 特定之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體描述於 PCT 公開號 WO 2016/020309 及歐洲專利申請號 EP15188093 及 EP16169160（各自藉由引用整體併入本文）。

【0639】 *格菲妥單抗*

【0640】 在一個實施例中，可用於本文提供之方法的抗 CD20/抗 CD3雙特異性抗體為格菲妥單抗。Cevostamab (WHO 藥物資訊 (藥物物質之國際非專利名稱)，推薦 INN：清單 83，2020 年，第 34 卷，第 1 期，第 39 頁；擬定 INN：List 121 WHO Drug Information, Vol. 33, No. 2, 2019, 第 276 頁，亦稱為 CD20-TCB、RO7082859 或 RG6026；CAS #: 2229047-91-8）係一種新型 T 細胞接合雙特異性 (TCB) 全長抗體，具有 2:1 之分子組態，可與 B 細胞上之 CD20 進行雙價結合，並與 T 細胞上之 CD3（特別是 CD3 ε 鏈 (CD3e)）進行單價結合。其 CD3 結合區以頭-對尾方式經由撓性連接子融合至 CD20 結合區中之一者。這種結構賦予格菲妥單抗優於其他具有 1:1 組態之 CD20-CD3 雙特異性抗體的體外效力，並在臨床前 DLBCL 模型中產生顯著的抗腫瘤功效。CD20 二價在競爭性抗 CD20 抗體存在下保留了這種效力，為使用此等藥物進行預治療或共同治療提供了機會。格菲妥單抗包含一個工程改造之異二聚體 Fc 區，與 FcgR 及 C1q 的結合完全消失。藉由與表現人類 CD20 的腫瘤細胞及 T 細胞上的 T 細胞受體 (TCR) 複合物之 CD3e 同時結合，除了 T 細胞活化、增生及細胞激素釋放外，它也誘導腫瘤細胞裂解。由格菲妥單抗介導之 B 細胞溶解為 CD20 特異性，且在不存在 CD20 表現下或在不存在 T 細胞與 CD20 表現細胞

的同時結合 (交聯) 下不會發生。除殺死外，T 細胞亦因 CD3 交聯而發生活化，如藉由 T 細胞活化標記物 (CD25 及 CD69) 之增加、細胞激素釋放 (IFNγ、TNFα、IL-2、IL-6、IL-10)、細胞毒性顆粒釋放 (顆粒酶 B) 及 T 細胞增生所檢測。格菲妥單抗之分子結構示意圖如圖 2 所示。格菲妥單抗之序列匯總於表 2 中。

表 2.格菲妥單抗之序列 ID

格菲妥單抗之序列 ID			
CD3 重鏈		CD3 輕鏈	
SEQ ID NO:	說明	SEQ ID NO:	說明
9	HVR-H1 (Kabat)	12	HVR-L1 (Kabat)
10	HVR-H2 (Kabat)	13	HVR-L2 (Kabat)
11	HVR-H3 (Kabat)	14	HVR-L3 (Kabat)
15	VH	16	VL
CD20 重鏈		CD20 輕鏈	
1	HVR-H1 (Kabat)	4	HVR-L1 (Kabat)
2	HVR-H2 (Kabat)	5	HVR-L2 (Kabat)
3	HVR-H3 (Kabat)	6	HVR-L3 (Kabat)
7	VH	8	VH
全長抗體			
17	HC-杵	18	HC-臼
19	LC-CD3	20	LC-CD20

B. 抗體形式

1. 抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體

【0641】 可用於本文所提供之方法中的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之各組分可以各種組態彼此融合。示例性組態如圖 1 所示。

【0642】 在特定實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體中所包含之抗原結合部分為 Fab 分子。於此等實施例中，第一抗原結合部分、第二抗原結合部分、第三抗原結合部分等在本文中可分別稱為第一 Fab 分子、第二 Fab 分子、第三 Fab 分子等。另外，在特定實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含由能夠穩定締合之第一次單元及第二次單元構成的 Fc 域。

【0643】在一些實施例中，第一 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域的第一次單元或第二次單元之 N 端。

【0644】在一個此類實施例中，第二 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至第一 Fab 分子的 Fab 重鏈之 N 端。在一具體此類實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體基本上由第一 Fab 分子及第二 Fab 分子、由第一次單元及第二次單元構成之 Fc 域及視情況一個或多個肽連接子組成，其中第一 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域的第一次單元或第二次單元之 N 端，並且第二 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至第一 Fab 分子的 Fab 重鏈之 N 端。圖 1G 及 1K 中示意性地描繪了此類組態。另外，視情況，第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈和第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可彼此融合。

【0645】在另一實施例中，第二 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域的第一次單元或第二次單元之 N 端。在一具體此類實施例中，該抗體基本上由第一 Fab 分子及第二 Fab 分子、由第一次單元及第二次單元構成之 Fc 域以及視情況一個或多個肽連接子組成，其中第一 Fab 分子及第二 Fab 分子各自在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域的次單元中之一者的 N 端。此一組態示意性地繪示於圖 1A 及 1D 中。第一 Fab 分子及第二 Fab 分子可直接或透過胜肽連接子與 Fc 域融合。在一個特定實施例中，第一 Fab 分子及第二 Fab 分子各自透過免疫球蛋白鉸鏈區與 Fc 域融合。在一個具體實施例中，免疫球蛋白鉸鏈區為人 IgG_1 鉸鏈區，特別地，其中 Fc 域為 IgG_1 Fc 域。

【0646】在其他實施例中，第二 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域的第一次單元或第二次單元之 N 端。在一個此類實施例中，第一 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至第二 Fab 分子的 Fab 重鏈之 N 端。在一具體此類實施例

中，該抗體基本上由第一 Fab 分子及第二 Fab 分子、由第一次單元及第二次單元構成之 Fc 域以及視情況一個或多個肽連接子組成，其中第一 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至第二 Fab 分子的 Fab 重鏈之 N 端，並且第二 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域的第一次單元或第二次單元之 N 端。此一組態示意性地繪示於圖 1H 及 1L 中。另外，視情況，第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈和第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可彼此融合。

【0647】 Fab 分子可與 Fc 域直接彼此融合，或者經由肽連接子與 Fc 域融合，該肽連接子包含一個或多個胺基酸且通常具有約 2-20 個胺基酸。胜肽連接子為本領域中所公知的並且如本文所述。合適的非免疫原性肽連接子包括例如 $(G_4S)_n$ (SEQ ID NO: 21)、$(SG_4)_n$ (SEQ ID NO: 22) 或 $G_4(SG_4)_n$ (SEQ ID NO: 23) 肽連接子。「N」通常為 1 至 10 的整數，特別為 2 至 4。在一個實施例中，該胜肽連接子的長度為至少 5 個胺基酸；在一個實施例中，長度為 5 至 100 個胺基酸；在另一個實施例中，長度為 10 至 50 個胺基酸。在一個實施例中，該肽連接子為 $(GxS)_n$ 或 $(GxS)_nG_m$ 其中 G = 甘胺酸，S = 絲胺酸，且 (x = 3，n = 3、4、5 或 6，且 m = 0、1、2 或 3) 或 (x = 4，n = 2、3、4 或 5，且 m = 0、1、2 或 3)，在一個實施例中，x = 4 且 n = 2 或 3，在另一個實施例中，x = 4 且 n = 2 (SEQ ID NO: 25 至 SEQ ID NO: 56)。在一個實施例中，該肽連接子為 $(G_4S)_2$ (SEQ ID NO 29)。一種用於使第一 Fab 分子及第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈彼此融合的特別合適的肽連接子為 $(G_4S)_2$ (SEQ ID NO: 29)。一種適用於連接第一 Fab 片段及第二 Fab 片段之 Fab 重鏈的示例性肽連接子包含序列 (D)-$(G_4S)_2$ (SEQ ID NO: 29 及 SEQ ID NO: 57)。另一個適合的此等連接子包含序列 $(G_4S)_4$ (SEQ ID NO: 24)。另外，連接子可包含免疫球蛋白鉸鏈區 (的一部分)。特定而言，在其

中 Fab 分子與 Fc 域次單元之 N 端融合的情況下，可透過包含附加的胜肽連接子或不含附加的胜肽連接子的免疫球蛋白鉸鏈區或其一部分融合。

【0648】 可使用能夠與標靶細胞抗原特異性地結合之具有單個抗原結合部分 (諸如 Fab 分子) 的抗體 (例如，如圖 1A、1D、1G、1H、1K 及 1L 所示)，特別是在預期高親和性抗原結合部分結合後標靶細胞抗原發生內在化的情況下。在此等情況下，針對特定標靶細胞抗原的一種以上之抗原結合部分的存在可增強標靶細胞抗原的內在化，從而降低其可用性。

【0649】 但是，在多種其他情況下，具有包含兩個或更多個對特定標靶細胞抗原具特異性之抗原結合部分 (諸如 Fab 分子) 的抗體 (例如，如圖 1B、1C、1E、1F、1I、1J、1M 或 1N 所示) 將係有利，例如有利於優化對標靶位點的靶向或使標靶細胞抗原交聯。

【0650】 據此，於特定實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含兩個抗 CD20 結合部分，例如，兩個靶向 CD20 的 Fab 分子。在一實施例中，兩個靶向 CD20 之 Fab 分子為習用 Fab 分子。在一個實施例中，兩個靶向 CD20 的 Fab 分子包含相同的重鏈和輕鏈胺基酸序列，並且具有相同的域排列（亦即，習用或交換型）。

【0651】 於替代性實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含兩個抗 CD3 結合部分，例如，兩個靶向 CD3 的 Fab 分子。在一個此類實施例中，兩個靶向 CD3 之 Fab 分子皆為交叉型 Fab 分子(一個 Fab 分子，其中 Fab 重鏈及輕鏈的可變域 VH 及 VL 或恆定域 CL 及 CH1 彼此交換/替換)。於一個此類實施例中，兩個靶向 CD3 的 Fab 分子包含相同的重鏈和輕鏈胺基酸序列，並且具有相同的域排列（亦即，習用或交換型）。

【0652】在一個實施例中，第三 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端與 Fc 域的第一次單元或第二次單元之 N 端融合。

【0653】在特定實施例中，第二 Fab 分子及第三 Fab 分子各自在 Fab 重鏈之 C 端與 Fc 域的次單元中之一者的 N 端融合，並且第一 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端與第二 Fab 分子的 Fab 重鏈之 N 端融合。在一具體此類實施例中，該抗體基本上由第一 Fab 分子、第二 Fab 分子及第三 Fab 分子、由第一次單元及第二次單元構成之 Fc 域以及視情況一個或多個肽連接子組成，其中第一 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至第二 Fab 分子的 Fab 重鏈之 N 端，並且第二 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域的第一次單元之 N 端，且其中，第三 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域的第二次單元之 N 端。此類組態示意性地於圖 1B 及圖 1E (實施例，其中第三 Fab 分子為習用 Fab 分子且與第二 Fab 分子相同) 以及圖 1I 及圖 1M (實施例，其中第三 Fab 分子為交換型 Fab 分子且較佳地與第一 Fab 分子相同) 中描繪。第二 Fab 分子及第三 Fab 分子可直接或透過胜肽連接子與 Fc 域融合。在一個特定實施例中，第二 Fab 分子及第三 Fab 分子各自透過免疫球蛋白鉸鏈區與 Fc 域融合。在一個具體實施例中，免疫球蛋白鉸鏈區為人 IgG_1 鉸鏈區，特別地，其中 Fc 域為 IgG_1 Fc 域。另外，視情況，第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈和第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可彼此融合。

【0654】在另一實施例中，第二 Fab 分子及第三 Fab 分子各自在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域的次單元中之一者的 N 端，並且第一 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至第二 Fab 分子的 Fab 重鏈之 N 端。在一具體此類實施例中，該抗體基本上由第一 Fab 分子、第二 Fab 分子及第三 Fab 分子、由第一次單元及第二次單元構成之 Fc 域以及視情況一個或多個肽連接子組成，其中第一 Fab

分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至第二 Fab 分子的 Fab 重鏈之 N 端，並且第二 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域的第一次單元之 N 端，且其中，第三 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端融合至 Fc 域的第二次單元之 N 端。此類組態示意性地於圖 1C 及圖 1F (實施例，其中第三 Fab 分子為習用 Fab 分子且與第二 Fab 分子相同) 以及圖 1J 及圖 1N (實施例，其中第三 Fab 分子為交換型 Fab 分子且與第一 Fab 分子相同) 中描繪。第一 Fab 分子及第三 Fab 分子可直接或透過胜肽連接子與 Fc 域融合。在一個特定實施例中，第二 Fab 分子及第三 Fab 分子各自透過免疫球蛋白鉸鏈區與 Fc 域融合。在一個具體實施例中，免疫球蛋白鉸鏈區為人 IgG_1 鉸鏈區，特別地，其中 Fc 域為 IgG_1 Fc 域。另外，視情況，第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈和第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可彼此融合。

【0655】 在其中 Fab 分子在 Fab 重鏈之 C 端經由免疫球蛋白鉸鏈區融合至 Fc 域的次單元中的每一者之 N 端的抗體組態中，兩個 Fab 分子、鉸鏈區及 Fc 域基本上形成免疫球蛋白分子。於特定實施例中，免疫球蛋白分子為 IgG 類免疫球蛋白。於甚至更具體之實施例中，免疫球蛋白為 IgG_1 亞類免疫球蛋白。於另一個實施例中，免疫球蛋白為 IgG_4 亞類免疫球蛋白。於進一步之特定實施例中，免疫球蛋白為人免疫球蛋白。於其他實施例中，免疫球蛋白為嵌合免疫球蛋白或人源化免疫球蛋白。

【0656】 在一些抗體中，第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈彼此融合，視情況經由肽連接子融合。根據第一 Fab 分子及第二 Fab 分子的構型不同，第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈可在其 C 端與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈之 N 端融合，或第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可在其 C 端與第一 Fab 分子之 Fab 輕

鏈之 N 端融合。第一 Fab 分子與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈的融合進一步減少了不匹配 Fab 重鏈與輕鏈之錯配，並且亦減少了表現一些抗體所需的質體數量。

【0657】在某些實施例中，抗體包含：多肽，其中，第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第一 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈可變區被輕鏈可變區替換），其繼而與 Fc 域次單元共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-CH2-CH3(-CH4))；及多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 重鏈與 Fc 域次單元共享羧基端肽鍵 ($VH_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-CH2-CH3(-CH4))。在一些實施例中，抗體進一步包含：多肽，其中，第一 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$)，並且與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$)。在某些實施例中，多肽例如藉由二硫鍵共價連接。

【0658】在某些實施例中，抗體包含：多肽，其中，第一 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第一 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈恆定區被輕鏈恆定區替換），其繼而與 Fc 域次單元共享羧基端肽鍵 ($VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$-CH2-CH3(-CH4))；及多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 重鏈與 Fc 域次單元共享羧基端肽鍵 ($VH_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-CH2-CH3(-CH4))。在一些實施例中，抗體進一步包含：多肽，其中，第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CH1_{(1)}$)，且與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$)。在某些實施例中，多肽藉由例如二硫鍵共價連結。

【0659】在一些實施例中，抗體包含多肽，其中，第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第一

Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈可變區被輕鏈可變區替換），其繼而與第二 Fab 分子之 Fab 重鏈共享羧基端肽鍵，其繼而與 Fc 域次單元共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VH_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-CH2-CH3(-CH4))。於其他實施例中，抗體包含多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 重鏈與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區共享羧基端肽鍵，其繼而與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第一 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈可變區被輕鏈可變區替換），其繼而與 Fc 域次單元共享羧基端肽鍵 ($VH_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-$VL_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-CH2-CH3(-CH4))。

【0660】 於此等實施例中的一些中，抗體進一步包含：第一 Fab 分子之交換型 Fab 輕鏈多肽，其中，第一 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$)，且與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$)。於此等實施例中的其他者中，抗體進一步包含：多肽，其中，第一 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵，其繼而與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$-$VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$)；或多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區共享羧基端肽鍵，其繼而與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$)（在適當情況下）。

【0661】 根據該等實施例之抗體可進一步包含 (i) Fc 域次單元多肽 (CH2-CH3(-CH4))，或 (ii) 多肽，其中第三 Fab 分子之 Fab 重鏈與 Fc 域次單元共用羧基端肽鍵 ($VH_{(3)}$-$CH1_{(3)}$-CH2-CH3(-CH4))，且與第三 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共用羧基端肽鍵 ($VL_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。在某些實施例中，多肽藉由例如二硫鍵共價連結。

【0662】在一些實施例中，抗體包含多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第一 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈恆定區被輕鏈恆定區替換），其繼而與第二 Fab 分子之 Fab 重鏈共享羧基端肽鍵，其繼而與 Fc 域次單元共享羧基端肽鍵 ($VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$-$VH_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-CH2-CH3(-CH4))。於其他實施例中，抗體包含多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 重鏈與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區共享羧基端肽鍵，其繼而與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第一 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈恆定區被輕鏈恆定區替換），其繼而與 Fc 域次單元共享羧基端肽鍵 ($VH_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$-CH2-CH3(-CH4))。

【0663】於此等實施例中的一些中，抗體進一步包含：第一 Fab 分子之交換型 Fab 輕鏈多肽，其中，第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CH1_{(1)}$)，且與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$)。於此等實施例中的其他者中，抗體進一步包含：多肽，其中，第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵，其繼而與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$)；或多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區共享羧基端肽鍵，其繼而與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$)（在適當情況下）。

【0664】根據該等實施例之抗體可進一步包含 (i) Fc 域次單元多肽 (CH2-CH3(-CH4))，或 (ii) 多肽，其中第三 Fab 分子之 Fab 重鏈與 Fc 域次單元共用羧

基端肽鍵 ($VH_{(3)}$-$CH1_{(3)}$-CH2-CH3(-CH4))，且與第三 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共用羧基端肽鍵 ($VL_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。在某些實施例中，多肽例如藉由二硫鍵共價連接。

【0665】在某些實施例中，抗體包含多肽，其中，第一 Fab 分子之 Fab 重鏈與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區共享羧基端肽鍵，其繼而與第二 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第二 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈可變區被輕鏈可變區替換）($VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$)。在一些實施例中，抗體一步包含：多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$)，並且與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。

【0666】在某些實施例中，抗體包含多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區與第二 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第二 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈可變區被輕鏈可變區替換），其繼而與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈共享羧基端肽鍵 ($VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$)。在一些實施例中，抗體一步包含：多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$)，並且與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。

【0667】在某些實施例中，抗體包含多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第二 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈可變區被輕鏈可變區替換），其繼而與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈共享羧基端肽鍵 ($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$)。在一些實施例中，抗體一步包含：多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區與

第二 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$)，並且與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。

【0668】在某些實施例中，抗體包含多肽，其中，第三 Fab 分子之 Fab 重鏈與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈共享羧基端肽鍵，其繼而與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區共享羧基端肽鍵，其繼而與第二 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第二 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈可變區被輕鏈可變區替換）($VH_{(3)}$-$CH1_{(3)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$)。在一些實施例中，抗體一步包含：多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$)，並且與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些實施例中，抗體進一步包含第三 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽 ($VL_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。

【0669】在某些實施例中，抗體包含多肽，其中，第三 Fab 分子之 Fab 重鏈與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈共享羧基端肽鍵，其繼而與第二 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區共享羧基端肽鍵，其繼而與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第二 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈恆定區被輕鏈恆定區替換）($VH_{(3)}$-$CH1_{(3)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$)。在一些實施例中，抗體一步包含：多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區與第二 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$)，並且與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些實施例中，抗體進一步包含第三 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽 ($VL_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。

【0670】在某些實施例中，抗體包含多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區與第二 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第二

Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈可變區被輕鏈可變區替換），其繼而與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈共享羧基端肽鍵，其繼而與第三 Fab 分子之 Fab 重鏈共享羧基端肽鍵 ($VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VH_{(3)}$-$CH1_{(3)}$)。在一些實施例中，抗體一步包含：多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$)，並且與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些實施例中，抗體進一步包含第三 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽 ($VL_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。

【0671】在某些實施例中，抗體包含多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第二 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈恆定區被輕鏈恆定區替換），其繼而與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈共享羧基端肽鍵，其繼而與第三 Fab 分子之 Fab 重鏈共享羧基端肽鍵 ($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VH_{(3)}$-$CH1_{(3)}$)。在一些實施例中，抗體一步包含：多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區與第二 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$)，並且與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些實施例中，抗體進一步包含第三 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽 ($VL_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。

【0672】在某些實施例中，抗體包含多肽，其中，第一 Fab 分子之 Fab 重鏈與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區共享羧基端肽鍵，其繼而與第二 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第二 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈可變區被輕鏈可變區替換），其繼而與第三 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區共享羧基端肽鍵，其繼而與第三 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第三 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈可變區被輕鏈

可變區替換）($VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-$VL_{(3)}$-$CH1_{(3)}$)。在一些實施例中，抗體一步包含：多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$)，並且與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些實施例中，抗體進一步包含多肽，其中，第三 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第三 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VH_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。

【0673】在某些實施例中，抗體包含多肽，其中，第一 Fab 分子之 Fab 重鏈與第二 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區共享羧基端肽鍵，其繼而與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第二 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈恆定區被輕鏈恆定區替換），其繼而與第三 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區共享羧基端肽鍵，其繼而與第三 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第三 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈恆定區被輕鏈恆定區替換）($VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$-$VH_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。在一些實施例中，抗體一步包含：多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區與第二 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$)，並且與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些實施例中，抗體進一步包含多肽，其中，第三 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區與第三 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VL_{(3)}$-$CH1_{(3)}$)。

【0674】在某些實施例中，抗體包含多肽，其中，第三 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區與第三 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第三 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈可變區被輕鏈可變區替換），其繼而與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區共享羧基端肽鍵，其繼而與第二 Fab 分子

之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第二 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈可變區被輕鏈可變區替換），其繼而與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈共享羧基端肽鍵 ($VL_{(3)}$-$CH1_{(3)}$-$VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$)。在一些實施例中，抗體一步包含：多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$)，並且與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些實施例中，抗體進一步包含多肽，其中，第三 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第三 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VH_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。

【0675】 在某些實施例中，抗體包含多肽，其中，第三 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區與第三 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第三 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈恆定區被輕鏈恆定區替換），其繼而與第二 Fab 分子之 Fab 重鏈可變區共享羧基端肽鍵，其繼而與第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈恆定區共享羧基端肽鍵（亦即，第二 Fab 分子包含交換型 Fab 重鏈，其中，重鏈恆定區被輕鏈恆定區替換），其繼而與第一 Fab 分子之 Fab 重鏈共享羧基端肽鍵 ($VH_{(3)}$-$CL_{(3)}$-$VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$)。在一些實施例中，抗體一步包含：多肽，其中，第二 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區與第二 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$)，並且與第一 Fab 分子之 Fab 輕鏈多肽共享羧基端肽鍵 ($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些實施例中，抗體進一步包含多肽，其中，第三 Fab 分子之 Fab 輕鏈可變區與第三 Fab 分子之 Fab 重鏈恆定區共享羧基端肽鍵 ($VL_{(3)}$-$CH1_{(3)}$)。

【0676】 根據上述任何實施例，抗體的組分（例如 Fab 分子、Fc 域）可直接融合或透過各種連接基融合，特定而言透過本文所述或本領域中習知之包

含一個或多個胺基酸（通常約 2 至 20 個胺基酸）的肽連接基進行融合。適合的非免疫原性肽連接子包括例如 $(G_4S)_n$ (SEQ ID NO 21)、$(SG_4)_n$ (SEQ ID NO 22) 或 $G_4(SG_4)_n$ (SEQ ID NO 23) 肽連接子，其中 n 通常為 1 至 10、通常 2 至 4 之整數。

2. Fc 域

【0677】 可用於如本文所提供之方法中的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可包含由一對多肽鏈組成的 Fc 域，該多肽鏈包含抗體分子的重鏈域。例如，免疫球蛋白 G (IgG) 分子之 Fc 域為二聚體，其每個次單元包含 CH2 及 CH3 IgG 重鏈恆定域。Fc 域之兩個次單元能夠彼此穩定締合。

【0678】 在一實施例中，Fc 域為 IgG Fc 域。在一個特定實施例中，Fc 域為 IgG_1 Fc 域。在另一個實施例中，Fc 域為 IgG_4 Fc 域。在一更具體實施例中，Fc 域為 IgG_4 Fc 域，其在位置 S228 (Kabat 編號) 包含胺基酸取代、特定而言胺基酸取代 S228P。該胺基酸取代減少活體內 IgG_4 抗體之 Fab 臂交換（參閱 Stubenrauch 等人，*Drug Metabolism and Disposition* 38, 84-91 (2010)）。於進一步之特定實施例中，Fc 域為人 Fc 域。

(i) 促進異源二聚化的 Fc 域修飾

【0679】 可用於如本文所提供之方法中的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可包含不同的組分 (例如，抗原結合域)，該等組分融合至 Fc 域的兩個次單元中之一者或另一者，因此 Fc 域之兩個次單元典型地包含在兩條不同的多肽鏈中。這些多肽的重組共表達及隨後的二聚化導致兩種多肽具有若干可能的組合。為改善重組生產該等抗體之產率及純度，由此在抗體之 Fc 域中引入促進期望多肽之締合之修飾將為有利的。

【0680】據此，在特定實施例中，Fc 域包含促進 Fc 域之第一次單元與第二次單元之締合的修飾。人 IgG Fc 域之兩個次單元之間最廣泛的蛋白質-蛋白質相互作用位點在 Fc 域之 CH3 域中。因此，在一個實施例中，該修飾在 Fc 域之 CH3 域中。

【0681】若干種對 Fc 域之 CH3 域進行修飾以便增強異源二聚化之方法很好地揭示於例如 WO 96/27011、WO 98/050431、EP 1870459、WO 2007/110205、WO 2007/147901、WO 2009/089004、WO 2010/129304、WO 2011/90754、WO 2011/143545、WO 2012058768、WO 2013157954、WO 2013096291 中。通常，在所有此等方法中，Fc 域之第一次單元的 CH3 域及 Fc 域之第二次單元的 CH3 域均以互補的方式進行工程改造，以使每個 CH3 域 (或包含 CH3 域的重鏈) 不再能夠與自身發生同源二聚化，而是被迫與經互補工程改造之其他 CH3 域進行異源性二聚化 (使得第一 CH3 域及第二 CH3 域異源性二聚化，並且在兩個第一 CH3 域或兩個第二 CH3 域之間不形成同源二聚體)。此等用於改善重鏈異源二聚化之不同方法被視為與重鏈-輕鏈修飾（例如，Fab 臂中之可變區或恆定區交換/替換，或在 CH1/CL 界面中引入帶有相反電荷之帶電胺基酸的取代基）結合之不同選擇，其減少了輕鏈錯配及 Bence Jones 型副產物。

【0682】在一個具體實施例中，該促進 Fc 域之第一次單元及第二次單元的締合的修飾為所謂的「杵臼」修飾，其包括在 Fc 域之兩個次單元中的一個的「杵」修飾及 Fc 域之兩個次單元中的另一個的「臼」修飾。

【0683】「杵臼」技術揭示於例如：US 5,731,168；US 7,695,936；Ridgway 等人, *Prot Eng*. 9, 617-621 (1996) 及 Carter, *J Immunol Meth*.248, 7–15

(2001)。通常，該方法包括在第一多肽之界面處引入一個突起 (「杵」)，並且在第二多肽之界面中引入一個對應的空腔 (「臼」)，以使該突起可定位於空腔中，從而促進異源二聚體形成並阻礙同源二聚體形成。藉由用較大側鏈 (例如酪胺酸或色胺酸) 替換第一多肽界面上之較小的胺基酸側鏈來構建突起。藉由將較大胺基酸側鏈替換為較小的胺基酸側鏈 (例如丙胺酸或蘇胺酸)，在第二多肽之界面中形成與突起具有相同或相近大小的互補空腔。

【0684】 據此，在特定實施例中，在該 Fc 域之該第一次單元的 CH3 域中，將胺基酸殘基替換為具有較大側鏈體積的胺基酸殘基，從而在該第一次單元的 CH3 域內產生突起，該突起可定位在該第二次單元的 CH3 域內的空腔中，並且在該 Fc 域之該第二次單元的 CH3 域中，將胺基酸殘基替換為具有較小側鏈體積的胺基酸殘基，從而在該第二次單元的 CH3 域內產生空腔，該第一次單元的 CH3 域內的突起可定位在該空腔內。

【0685】 較佳地，該具有較大側鏈體積的胺基酸殘基係選自由以下所組成之群組：精胺酸 (R)、苯丙胺酸 (F)、酪胺酸 (Y) 及色胺酸 (W)。

【0686】 較佳地，該具有較小側鏈體積的胺基酸殘基係選自由以下所組成之群組：丙胺酸 (A)、絲胺酸 (S)、蘇胺酸 (T) 及纈胺酸 (V)。

【0687】 可藉由改變編碼多肽的核酸 (例如藉由針對特定位點之突變或藉由胜肽合成) 來製備突起和空腔。

【0688】 在一個具體實施例中，在 Fc 域之第一次單元之 CH3 域 (「杵」次單元) 中，在位置 366 處的蘇胺酸殘基被替換為色胺酸殘基 (T366W)，且在 Fc 域之第二次單元之 CH3 域 (「臼」次單元) 中，在位置 407 處的酪胺酸殘基被替換為纈胺酸殘基 (Y407V) (EU 編號)。在一個實施例中，另外在 Fc 域之第

二次單元中，位置 366 處之蘇胺酸殘基被替換為絲胺酸殘基 (T366S)，且位置 368 處之白胺酸殘基被替換為丙胺酸殘基 (L368A)（EU 編號）。

【0689】 於又進一步之實施例中，另外在 Fc 域之第一次單元中，於位置 354 處的絲胺酸殘基被替換為半胱胺酸殘基 (S354C) 或於位置 356 處的麩胺酸殘基被替換為半胱胺酸殘基 (E356C)，且另外在 Fc 域之第二次單元中，於位置 349 處的酪胺酸殘基被替換為半胱胺酸殘基 (Y349C)（EU 編號）。引入這兩個半胱胺酸殘基導致在 Fc 域之兩個次單元之間形成二硫鍵，從而進一步穩定二聚體 (Carter，J Immunol Methods 248，7-15 (2001))。

【0690】 於特定實施例中，Fc 域之第一次單元包含胺基酸取代 S354C 及 T366W，且 Fc 域之第二次單元包含胺基酸取代 Y349C、T366S、L368A 及 Y407V（EU 編號）。

【0691】 於特定實施例中，本文所揭示之 CD3 抗原結合部分融合至 Fc 域之第一次單元（包含「杵」修飾）。不期望受限於理論，CD3 抗原結合部分與該 Fc 域的含杵的次單元的融合將 (進一步) 最小化包含兩個 CD3 抗原結合部分的雙特異性抗體的生成 (兩個含杵的多肽之立體衝突)。

【0692】 可以設想將用於強制異源二聚化之 CH3 修飾的其他技術作為本發明之替代方案，並且此等技術揭示於例如 WO 96/27011、WO 98/050431、EP 1870459、WO 2007/110205、WO 2007/147901、WO 2009/089004、WO 2010/129304、WO 2011/90754、WO 2011/143545、WO 2012/058768、WO 2013/157954、WO 2013/096291 中。

【0693】 在一個實施例中，替代性地使用 EP 1870459 A1 中所揭示之異源二聚化方法。該方法基於在 Fc 域之兩個次單元之間的 CH3/CH3 域界面的特定

胺基酸位置引入帶有相反電荷的胺基酸。一個較佳實施例為 (Fc 域的) 兩個 CH3 域之一者中的胺基酸突變 R409D 及 K370E；及 Fc 域的兩個 CH3 域之另一者中的胺基酸突變 D399K 及 E357K (EU 編號)。

【0694】在另一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可包含 Fc 域之第一次單元之 CH3 域中的胺基酸突變 T366W 以及 Fc 域之第二次單元之 CH3 域中的胺基酸突變 T366S、L368A 及 Y407V，以及另外地，Fc 域之第一次單元之 CH3 域中的胺基酸突變 R409D 及 K370E 以及 Fc 域之第二次單元之 CH3 域中的胺基酸突變 D399K 及 E357K (EU 編號)。

【0695】在另一實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 Fc 域之第一次單元之 CH3 域中的胺基酸突變 S354C 及 T366W 以及 Fc 域之第二次單元之 CH3 域中的胺基酸突變 Y349C、T366S、L368A 及 Y407V，或者抗體包含 Fc 域之第一次單元之 CH3 域中的胺基酸突變 Y349C 及 T366W 以及 Fc 域之第二次單元之 CH3 域中的胺基酸突變 S354C、T366S、L368A 及 Y407V，以及另外地，Fc 域之第一次單元之 CH3 域中的胺基酸突變 R409D 及 K370E 以及 Fc 域之第二次單元之 CH3 域中的胺基酸突變 D399K 及 E357K (全部為 EU 編號)。

【0696】在一個實施例中，可替換使用 WO 2013/157953 中所述之異源二聚化方法。在一個實施例中，第一 CH3 域包含胺基酸突變 T366K，並且第二 CH3 域包含胺基酸突變 L351D（EU 編號）。在一進一步實施例中，第一 CH3 域包含胺基酸突變 L351K (EU 編號)。於進一步之實施例中，第二 CH3 域進一步包含選自 Y349E、Y349D 及 L368E 的胺基酸突變（較佳係 L368E）（EU 編號）。

【0697】在一個實施例中，可替換使用 WO 2012/058768 中所述之異源二聚化方法。在一個實施例中，第一 CH3 域包含胺基酸突變 L351Y、Y407A，並且第二 CH3 域包含胺基酸突變 T366A 及 K409F (EU 編號)。於進一步之實施例中，第二 CH3 域包含位置 T411、D399、S400、F405、N390 或 K392 的進一步之胺基酸突變，所述突變選自例如：a) T411N、T411R、T411Q、T411K、T411D、T411E 或 T411W；b) D399R、D399W、D399Y 或 D399K；c) S400E、S400D、S400R 或 S400K；d) F405I、F405M、F405T、F405S、F405V 或 F405W；e) N390R、N390K 或 N390D；或 f) K392V、K392M、K392R、K392L、K392F 或 K392E（EU 編號）。在一進一步實施例中，第一 CH3 域包含胺基酸突變 L351Y 及 Y407A，並且第二 CH3 域包含胺基酸突變 T366V 及 K409F (EU 編號)。在一進一步實施例中，第一 CH3 域包含胺基酸突變 Y407A，並且第二 CH3 域包含胺基酸突變 T366A 及 K409F (EU 編號)。於進一步之實施例中，第二 CH3 域進一步包含胺基酸突變 K392E、T411E、D399R 及 S400R（EU 編號）。

【0698】在一個實施例中，可替代性地使用 WO 2011/143545 中所揭示之異源二聚化方法，例如，在選自 368 及 409（EU 編號）的位置處進行胺基酸修飾。

【0699】在一個實施例中，可替換使用 WO 2011/090762 中所述之異源二聚化方法，該方法同樣使用上述之「杵臼」技術。在一個實施例中，第一 CH3 域包含胺基酸突變 T366W，並且第二 CH3 域包含胺基酸突變 Y407A（EU 編號）。在一個實施例中，第一 CH3 域包含胺基酸突變 T366Y，並且第二 CH3 域包含胺基酸突變 Y407T（EU 編號）。

【0700】在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體或抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之 Fc 域屬於 IgG_2 亞類，且可使用 WO 2010/129304 中所闡述之異源二聚化方式。

【0701】於一個替代性實施例中，促進 Fc 域之第一次單元及第二次單元之締合的修飾包含媒介靜電轉向作用的修飾，例如 PCT 公開 WO 2009/089004 中所揭示。通常，此方法涉及用帶電荷的胺基酸殘基取代兩個 Fc 域次單元界面上的一個或多個胺基酸殘基，從而使同源二聚體形成在靜電上不利，但異源二聚化在靜電上有利。於一個此類實施例中，第一 CH3 域包含帶負電荷之胺基酸對 K392 及 N392 之胺基酸取代（例如麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D)，較佳係 K392D 或 N392D），並且第二 CH3 域包含帶正電荷之胺基酸對 D399、E356、D356 或 E357 之胺基酸取代（例如離胺酸 (K) 或精胺酸 (R)，較佳係 D399K、E356K、D356K 或 E357K 且更佳係 D399K 及 E356K）。於進一步之實施例中，第一 CH3 域進一步包含帶負電荷之胺基酸對 K409 或 R409 之胺基酸取代（例如麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D)，較佳係 K409D 或 R409D）。在進一步之實施例中，第一 CH3 域進一步或替代性地包含帶負電荷之胺基酸（例如麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D)）對 K439 及/或 K370 之胺基酸取代（EU 編號）。

【0702】在又一個實施例中，可替代地使用 WO 2007/147901 中所述之異源二聚化方法。在一個實施例中，第一 CH3 域包含胺基酸突變 K253E、D282K 及 K322D，且第二 CH3 域包含胺基酸突變 D239K、E240K 及 K292D（EU 編號）。

【0703】於又一個實施例中，可使用 WO 2007/110205 中所揭示之異源二聚化方法。

【0704】在一個實施例中，Fc 域之第一次單元包含胺基酸取代 K392D 及 K409D，且 Fc 域之第二次單元包含胺基酸取代 D356K 及 D399K（EU 編號）。

(ii) 減少 Fc 受體結合及/或效應功能之 Fc 域修飾

【0705】Fc 域賦予抗體 (諸如抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體) 有利的藥物代謝動力學性質，包括較長之血清半衰期，其有助於在標靶組織中獲得良好累積及有利的組織-血液分配比。然而，與此同時，此可導致不希望地將抗體靶向表現 Fc 受體之細胞，而非靶向較佳攜帶抗原的細胞。此外，Fc 受體信號傳導路徑的共活化可能導致細胞激素釋放，其中在與抗體可具有之其他免疫刺激性質及抗體的長半衰期相組合的情況下，導致在全身性投予後細胞激素受體的過度活化及嚴重副作用。

【0706】據此，在特定實施例中，與天然 IgG_1 Fc 域相比，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之 Fc 域對 Fc 受體表現出下降的結合親和力及/或降低的效應子功能。於一個此類實施例中，與天然 IgG_1 Fc 域（或包含天然 IgG_1 Fc 域的相應分子）相比，該 Fc 域（或包含該 Fc 域的分子，例如抗體）表現出小於 50%，較佳地小於 20%，更較佳地小於 10% 且最較佳地小於 5% 的對 Fc 受體的結合親和性，及/或與天然 IgG_1 Fc 域（或包含天然 IgG_1 Fc 域的相應分子）相比，表現出小於 50%，較佳地小於 20%，更較佳地小於 10% 且最較佳地小於 5% 的效應功能。在一個實施例中，Fc 域（或包含該 Fc 域之分子，例如抗體）實質上不與 Fc 受體結合及/或誘導效應功能。在一個特定實施例中，Fc 受體為 Fcγ 受體。在一個實施例中，Fc 受體為人 Fc 受體。在一個實施例中，Fc 受體為活化 Fc 受體。在一個具體實施例中，Fc 受體為活化人 Fcγ 受體，更具

體地為人 FcγRIIIa、FcγRI 或 FcγRIIa，最具體地為 FcγRIIIa。在一個實施例中，效應功能為選自 CDC、ADCC、ADCP 及細胞激素分泌所組成之群組之一者或多者。在一個特定實施例中，效應功能為 ADCC。在一個實施例中，與天然 IgG_1 Fc 域相比，Fc 域對新生 Fc 受體 (FcRn) 展現出基本類似的結合親和性。當 Fc 域（或包含該 Fc 域的分子，例如抗體）展現出大於約 70%、特別是大於約 80%、更特別是大於約 90% 的天然 IgG_1 Fc 域（或包含 IgG_1 Fc 域的相應分子）對 FcRn 的結合親和性時，達成與 FcRn 的基本上類似的結合。

【0707】 在某些實施例中，與非工程改造 Fc 域相比，經工程改造之 Fc 域具有降低的與 Fc 受體之結合親和性及/或降低的效應功能。在特定實施例中，Fc 域包含一種或多種胺基酸突變，該等突變降低 Fc 域對 Fc 受體的結合親和力及/或效應子功能。通常，在 Fc 域之兩個次單元中的每個中都存在相同的一個或多個胺基酸突變。在一個實施例中，胺基酸突變降低了 Fc 域與 Fc 受體的結合親和性。在一個實施例中，胺基酸突變將 Fc 域與 Fc 受體的結合親和性降低至少 2 倍、至少 5 倍或至少 10 倍。在存在多於一種降低胺基酸對 Fc 受體的結合親和性的胺基酸突變的實施例中，這些胺基酸突變的組合可使 Fc 域對 Fc 受體的結合親和性降低至少 10 倍、至少 20 倍或甚至至少 50 倍。在一些實施例中，與包含非工程改造的 Fc 域之相應分子相比，包含工程改造的 Fc 域之分子（例如，抗體）展現出小於 20%、特別是小於 10%、更特別是小於 5% 的與 Fc 受體之結合親和性。在一個特定實施例中，Fc 受體為 Fcγ 受體。在一些實施例中，Fc 受體為人 Fc 受體。在一些實施例中，Fc 受體為活化 Fc 受體。在一個具體實施例中，Fc 受體為活化人 Fcγ 受體，更具體地為人 FcγRIIIa、FcγRI 或 FcγRIIa，最具體地為 FcγRIIIa。較佳地，減少與這些受體中的每個之

結合。在一些實施例中，也降低了與互補成分的結合親和性，即與 C1q 的特異性結合親和性。在一個實施例中，不降低與新生 Fc 受體 (FcRn) 之結合親和性。當 Fc 域（或包含該 Fc 域的分子，例如抗體）展現出大於約 70% 的非工程改造形式之 Fc 域（或包含該非工程改造形式之 Fc 域的相應分子）與 FcRn 之結合親和力時，達成基本上類似的與 FcRn 之結合，亦即，Fc 域與該受體的結合親和力得以保持。Fc 域或包含該 Fc 域的分子（例如，抗體）可展現出大於約 80% 及甚至大於約 90% 的此類親和性。在某些實施例中，Fc 域經工程改在以具有突變，其相比於非工程改在 Fc 域，具有降低的效應功能。降低的效應子功能可包括但不限於以下一種或多種：降低補體依賴性細胞毒性 (CDC)、降低抗體依賴性細胞介導的細胞毒性 (ADCC)、降低抗體依賴性細胞吞噬作用 (ADCP)、減少細胞激素分泌、減少抗原呈遞細胞的免疫複合體介導的抗原攝取、減少與 NK 細胞的結合、減少與巨噬細胞的結合、減少與單核細胞的結合、減少與多形核細胞的結合、減少直接傳訊誘導的細胞凋亡、減少標靶結合抗體的交聯、降低樹突狀細胞成熟度或減少 T 細胞引發。在一個實施例中，降低的效應功能選自降低的 CDC、降低的 ADCC、降低的 ADCP 和減少的細胞因子分泌中的一種或多種。在一個特定實施例中，降低的效應功能為降低的 ADCC。在一實施例中，降低的 ADCC 係小於未改造 Fc 域 (或包含未改造 Fc 域之相應分子) 誘導的 ADCC 的 20%。

【0708】 在一個實施例中，降低 Fc 域與 Fc 受體的結合親和性和/或效應功能的胺基酸突變為胺基酸取代。在一個實施例中，Fc 域包含在選自由 E233、L234、L235、N297、P331 及 P329（EU 編號）所組成之群組的位置處的胺基酸取代。於更具體之實施例中，Fc 域包含在選自由 L234、L235 及 P329

（EU 編號）所組成之群組的位置處的胺基酸取代。在一些實施例中，Fc 域包含胺基酸取代 L234A 及 L235A（EU 編號）。在一個此等實施例中，Fc 域為 IgG_1 Fc 域，特別為人 IgG_1 Fc 域。在一個實施例中，Fc 域包含在位置 P329 的胺基酸取代。於更具體之實施例中，胺基酸取代為 P329A 或 P329G，特別是 P329G（EU 編號）。在一個實施例中，Fc 域包含在位置 P329 處的胺基酸取代，以及在選自 E233、L234、L235、N297 及 P331（EU 編號）的位置處的進一步之胺基酸取代。於更具體之實施例中，該進一步之胺基酸取代為 E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D 或 P331S。於特定實施例中，Fc 域包含在位置 P329、L234 及 L235（EU 編號）處的胺基酸取代。於更特定之實施例中，Fc 域包含胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G（「P329G LALA」）。在一個此等實施例中，Fc 域為 IgG_1 Fc 域，特別為人 IgG_1 Fc 域。胺基酸取代的「P329G LALA」組合幾乎完全消除了人 IgG_1 Fc 域的 Fcγ 受體（以及補體）結合，如 PCT 公開號 WO 2012/130831 所述，其全文以引用方式併入本文。WO 2012/130831 還描述了用於製備此等突變 Fc 域的方法及確定其性質 (例如 Fc 受體結合或效應子功能) 的方法。

【0709】 IgG_4 抗體與 IgG_1 抗體相比，表現出與 Fc 受體的降低的結合親和性和降低的效應子功能。因此，在一些實施例中，Fc 域為 IgG_4 Fc 域，特定而言為人 IgG_4 Fc 域。在一個實施例中，IgG_4 Fc 域包含在位置 S228 處的胺基酸取代，具體地為胺基酸取代 S228P（EU 編號）。為進一步降低其與 Fc 受體的結合親和性及/或其效應功能，在一個實施例中，IgG_4 Fc 域包含在位置 L235 處的胺基酸取代，具體地為胺基酸取代 L235E（EU 編號）。於另一個實施例中，IgG_4 Fc 域包含在位置 P329 處的胺基酸取代，具體地為胺基酸取代 P329G

（EU 編號）。於特定實施例中，IgG_4 Fc 域包含在位置 S228、L235 及 P329 處的胺基酸取代，具體地為胺基酸取代 S228P、L235E 及 P329G（EU 編號）。此等 IgG_4 Fc 域變異體及其 Fcγ 受體結合性質描述於 PCT 公開號 WO 2012/130831中，其全文以引用方式併入本文。

【0710】 於特定實施例中，與天然 IgG_1 Fc 域相比，展現出降低的與 Fc 受體之結合親和性及/或降低的效應功能的 Fc 域為包含胺基酸取代 L234A、L235A 及視情況包含 P329G 的人 IgG_1 Fc 域或為包含胺基酸取代 S228P、L235E 及視情況包含 P329G（EU 編號）的人 IgG_4 Fc 域。

【0711】 在某些實施例中，已消除 Fc 域的 N-糖基化。於一個此類實施例中，Fc 域包含在位置 N297 處的胺基酸突變，特別是天冬醯胺酸被替換為丙胺酸 (N297A) 或天冬胺酸 (N297D) 或甘胺酸 (N297G) 之胺基酸取代（EU 編號）。

【0712】 除上文及 PCT 公開號 WO 2012/130831 中所揭示之 Fc 域以外，具有降低的 Fc 受體結合及/或效應功能的 Fc 域亦包括彼等在 Fc 域殘基 238、265、269、270、297、327 及 329 中之一者或多者處具有取代者（美國專利第 6,737,056 號）（EU 編號）。此等 Fc 變異體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 及 327 中之兩者或更多者處具有取代的 Fc 變異體，包括所謂「DANA」Fc 變異體，其中殘基 265 及 297 被丙胺酸取代（美國專利第 7,332,581 號）。

【0713】 可使用此領域中所公知遺傳或化學方法，透過胺基酸缺失、取代、插入或修飾來製備變異體 Fc 域。遺傳方法可包括編碼 DNA 序列的位點特異性誘變、PCR、基因合成等。可透過例如測序來驗證核苷酸變化是否正確。

【0714】與 Fc 受體之結合可易於透過 ELISA 確定，或透過表面電漿子共振 (SPR) 使用標準儀器例如 BIAcore 儀器 (GE Healthcare) 進行確定，並且 Fc 受體可透過例如重組表現來獲得。或者，Fc 域或包含Fc 域的分子對 Fc 受體之結合親和力可使用已知表現特定 Fc 受體的細胞株 (例如表現 FcγIIIa 受體的人 NK 細胞) 進行評估。

【0715】Fc 域或包含 Fc 域之分子（例如，抗體）的效應功能可藉由此領域中習知之方法量測之。本文揭示了用於量測 ADCC 的合適分析法。用以評估感興趣之分子的 ADCC 活性的體外檢定的其他示例於下列文獻中揭示：美國專利第 5,500,362 號；Hellstrom 等人 *Proc Natl Acad Sci USA*.83, 7059-7063 (1986) 及 Hellstrom 等人*Proc Natl Acad Sci USA*.82, 1499-1502 (1985)；美國專利第 5,821,337 號；Bruggemann 等人，*J Exp Med* 166, 1351-1361 (1987)。替代性地，可采用非放射性檢定方法（參閱例如：用於流式細胞術的 ACTI™ 非放射性細胞毒性檢定（CellTechnology，Inc. Mountain View，CA）；及 CytoTox 96® 非放射性細胞毒性檢定 (Promega, Madison, WI)）。用於此等測定的有用的效應細胞包括外周血單核細胞 (PBMC) 及自然殺手 (NK) 細胞。替代性地或另外地，例如，可在動物模型諸如 Clynes 等人，*Proc Natl Acad Sci USA* 95, 652-656 (1998) 中揭露者中評估目標分子之 ADCC 活性。

【0716】在一些實施例中，減少 Fc 域與補體成分之結合，具體地減少與 C1q 之結合。因此，在一些實施例中，其中，Fc 域被工程化為具有降低的效應功能，該降低的效應功能包括降低的 CDC。可實施 C1q 結合檢定以確定 Fc 域或包含 Fc 域的分子（例如，抗體）能否結合 C1q 並因此具有 CDC 活性。參見例如 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中的 C1q 和 C3c 結合 ELISA。為評

估補體活化，可實施 CDC 檢定（參閱例如：Gazzano-Santoro 等人，*J Immunol Methods* 202, 163 (1996)；Cragg 等人，*Blood* 101, 1045-1052 (2003)；和 Cragg and Glennie, *Blood* 103, 2738-2743 (2004)）。

3. 取代、插入和缺失

【0717】在某些情況下，提供了用於本文所提供之治療方法的具有一個或多個胺基酸取代的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體。取代誘變的目標位點包括 HVR 和 FR。保留取代列於表 3 之「優選取代」標題下。表 3 中之「例示性取代」標題下提供了更多實質性變更，並且下文將參考胺基酸側鏈類別進行進一步描述。可將胺基酸取代引入所關注抗體中，並篩選具有所需活性之產物，例如，保留/改善的抗原結合特徵、降低的免疫原性或改善的 ADCC 或 CDC。

表 3.例示性和優選胺基酸取代

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Ala (A)	Val；Leu；Ile	Val
Arg (R)	Lys；Gln；Asn	Lys
Asn (N)	Gln；His；Asp；Lys；Arg	Gln
Asp (D)	Glu；Asn	Glu
Cys (C)	Ser；Ala	Ser
Gln (Q)	Asn；Glu	Asn
Glu (E)	Asp；Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn；Gln；Lys；Arg	Arg
Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe	Ile
Lys (K)	Arg；Gln；Asn	Arg
Met (M)	Leu；Phe；Ile	Leu
Phe (F)	Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr	Tyr

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val；Ser	Ser
Trp (W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正白胺酸	Leu

【0718】胺基酸可根據常見的側鏈特性進行分組：

(1) 疏水性：正白胺酸，Met，Ala，Val，Leu，Ile；

(2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3) 酸性：Asp，Glu；

(4) 鹼性：His，Lys，Arg；

(5) 影響鏈取向之殘基：Gly，Pro；

(6) 芳香族：Trp，Tyr，Phe。

【0719】非保守取代需要將這些類別中之一類的成員交換為另一類的成員。

【0720】一種類型的取代變異體涉及取代親代抗體 (例如，人源化或人抗體) 之一個或多個高度可變區殘基。通常，選擇用於進一步研究之所得變異體將相對於親代抗體在某些生物學特性 (例如提高親和性、降低免疫原性) 上具有修飾 (例如，改善) 及/或基本上保留親代抗體之某些生物學特性。例示性取代變異體是親和性成熟的抗體，其可以方便地產生，例如，使用基於噬菌體展示的親和性成熟技術，例如本文所述的那些。簡言之，一個或多個 HVR 殘基發生突變，並且變異體抗體在噬菌體上展示並篩選出特定的生物學活性（例如，結合親和性）。

【0721】 可以在 HVR 中進行更改（例如，取代），以改善抗體親和力。此等修改可以在 HVR「熱點」中進行，即由密碼子編碼的殘基在體細胞成熟過程中經歷高頻率突變（參閱例如 Chowdhury，*Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)）及/或與抗原接觸的殘基，並測試所得變異體 VH 或 VL 之結合親和力。藉由構建二級文庫並從中重新選擇進行的親和力成熟已經在例如 Hoogenboom 等人 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37（O'Brien 等人主編，Human Press，Totowa，NJ (2001)）中揭示。在親和力成熟之某些實例中，藉由多種方法（例如，易錯 PCR、鏈改組或寡核苷酸定點突變）將多樣性引入選擇用於成熟的變異基因中。然後創建第二文庫。然後篩選該文庫，以識別具有所需之親和性的任何抗體變異體。引入多樣性的另一種方法是 HVR 定向方法，其中將若干 HVR 殘基 (例如，每次 4-6 個殘基) 隨機化。可通過例如丙胺酸掃描誘變或建模以特異性識別參與抗原結合的 HVR 殘基。特別地，CDR-H3 和 CDR-L3 經常成為靶點。

【0722】 在某些實例中，在一個或多個 HVR 內可能發生取代、插入或缺失，只要此等修改不顯著降低抗體以結合抗原的能力即可。例如，可在 HVR 中實施基本上不降低結合親和力的保守修改（例如，本文所提供之保守性替換）。例如，此等修改可能在 HVR 中之抗原接觸殘基之外。在上文提供之 VH 和 VL 序列變異體的某些實例中，每個 HVR 均未改變，或包括不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0723】 如 Cunningham 和 Wells (1989) (*Science*，244:1081-1085) 所述，用於識別可能誘變的抗體殘基或區域的一種有用的方法稱為「丙胺酸掃描誘變」。在該方法中，識別殘基或目標殘基組 (例如，帶電荷的殘基，如 Arg、

Asp、His、Lys 及 Glu)，並用中性或帶負電荷的胺基酸 (例如，丙胺酸或聚丙胺酸) 取代以確定抗體與抗原之交互作用是否受到影響。可在胺基酸位置引入更多取代，表明對初始取代具有良好的功能敏感性。可替代地或另外地，可使用抗原-抗體複合物之晶體結構來識別抗體與抗原之間的接觸點。此等接觸殘基和鄰近殘基可靶向或消除為取代的候選物。可篩選變異體以確定它們是否含有所需之特性。

【0724】 胺基酸序列插入包括胺基及/或羧基末端融合體之長度，從一個殘基到包含一百個或更多殘基之多肽，以及單個或多個胺基酸殘基的序列內插入。末端插入的實例包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基的抗體。抗體分子之其他插入變異體包括與抗體的 N 端或 C 端融合的酶（例如，對於 ADEPT）或提高抗體血清半衰期之多肽。

4. 醣基化

【0725】 在某些實例中，可改變本發明之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體以增加或減少抗體醣基化之程度。本發明之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體中添加或缺失醣基化位點可藉由改變胺基酸序列以使得產生或去除一個或多個醣基化位點而方便地實現。

【0726】 當抗體包含 Fc 區域時，可改變與其相連的碳水化合物。由哺乳動物細胞產生的天然抗體通常包含分支的雙觸角寡醣，該寡醣通常藉由 N-鍵聯附接至 Fc 區之 CH2 域的 Asn297。參見例如 Wright 等人，*TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡醣可包括各種碳水化合物，例如甘露醣、N-乙醯基葡醣胺 (GlcNAc)、半乳醣及唾液酸以及在雙觸角寡醣結構之「莖」中附接至 GlcNAc

的岩藻醣。在一些實例中，對本發明之抗體中的寡醣進行修飾，以產生具有某些改善之特性的抗體變異體。

【0727】在一個實例中，提供具有缺少 (直接或間接地) 連接至 Fc 區之岩藻醣之碳水化合物結構的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體。例如，此類抗體中的岩藻糖含量可以為 1% 至 80%、1% 至 65%、5% 至 65% 或 20% 至 40%。藉由計算 Asn297 醣鏈中岩藻醣的平均含量來測定岩藻醣相對於藉由 MALDI-TOF 質譜術測得的連接至 Asn297 的所有醣結構（例如，複合物、雜合和高甘露醣結構）的總和之含量，例如，WO 2008/077546 中所揭示。Asn297 係指位於 Fc 區域位置 297 附近之天冬醯胺酸殘基 (Fc 區域殘基的 EU 編號)；但是，Asn297 也可以位於位置 297 上游或下游大約 ±3 個胺基酸處，即由於抗體之微小序列變化而介於位置 294 和 300 之間。此類岩藻醣基化變異體可具有改善的 ADCC 功能。參見例如美國專利公開號 US 2003/0157108 (Presta, L.)；US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。與「去岩藻醣基化」或「岩藻醣缺乏」抗體變異體相關的出版物示例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO 2005/053742；WO 2002/031140；Okazaki 等人，*J. Mol. Biol.* 336:1239-1249，2004；Yamane-Ohnuki 等人，*Biotech. Bioeng.* 87: 614，2004。能夠產生去岩藻醣基化抗體之細胞株的示例包括缺乏蛋白質岩藻醣基化之 Lec13 CHO 細胞（Ripka 等人，*Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利申請號 US 2003/0157108 A1，Presta, L；及 WO 2004/056312 A1，Adams

等人，尤其是在實例 11 中）；和敲除細胞株，諸如敲除 α-1,6-岩藻醣基轉移酶基因 *FUT8* 之 CHO 細胞（參閱例如 Yamane-Ohnuki 等人，*Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y. 等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)；及 WO 2003/085107）。

【0728】 鑑於上述，在一些實例中，本發明之方法包括在分次、劑量遞增給藥方案的背景下向個體投予包含無醣基化位點突變的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體。在一些實例中，配醣基化位點突變降低抗體之效應功能。在一些實例中，配醣基化位點突變為取代突變。在一些實例中，抗體包含 Fc 區域的一個取代突變，其降低了效應功能。在一些實例中，取代突變位於胺基酸殘基 N297、L234、L235 及/或 D265 (EU 編號) 處。在一些實例中，取代突變選自由以下所組成之群組：N297G、N297A、L234A、L235A、D265A 和 P329G。在一些實例中，取代突變位於胺基酸殘基 N297 處。在一個優選實例中，取代突變為 N297A。

【0729】 進一步提供具有二等分之寡醣的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體，例如其中連接至抗體之 Fc 區的雙觸角寡醣被 GlcNAc 一分為二。此類抗體變異體可具有減少的岩藻醣基化及/或改善的 ADCC 功能。此等抗體變異體的示例揭示於例如 WO 2003/011878；美國專利第 6,602,684 號；及 U.S. 2005/0123546 中。亦提供了在寡醣上具有至少一個連接至 Fc 區域之半乳糖殘基的抗體變異體。此等抗體變異體可具有改善的 CDC 功能。此等抗體變異體揭示於例如 WO 1997/30087、WO 1998/58964 及 WO 1999/22764 中。

5. 抗體衍生物

【0730】在某些情況下，如本文所提供之治療方法之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體被進一步修飾以包含本領域已知且容易獲得的額外非蛋白質部分。適用於抗體之衍生化的部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括但不限於聚乙二醇 (PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、葡聚醣、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啶酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸 (均聚物或隨機共聚物) 以及葡聚醣或聚(n-乙烯基吡咯啶酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇 (例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由於其水中之穩定性而可能在製造中具有優勢。該聚合物可具有任何分子量，且可聚支鏈或無支鏈。連接至抗體的聚合物之數量可以變化，並且如果連接的聚合物超過一種，則它們可以為相同或不同之分子。通常，用於衍生化的聚合物之數量及/或類型可基於以下考慮因素來確定，此等考慮因素包括但不限於待改善之抗體的特定性質或功能、抗體衍生物是否將用於指定條件下的治療中等。

【0731】在另一個實例中，提供了可藉由暴露於輻射而選擇性加熱之抗體和非蛋白質部分的結合物。在一個實例中，非蛋白質部分是碳奈米管 (Kam 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。輻射可具有任何波長，並且包括但不限於不損害普通細胞但是將非蛋白質部分加熱至接近抗體-非蛋白質部分的細胞被殺死之溫度的波長。

6. 免疫結合物

【0732】本發明亦提供包含抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之免疫結合物或抗體藥物結合物，其結合至一種或多種細胞毒性劑，諸如化學治療劑或藥

物、生長抑制劑、毒素 (例如，來源於細菌、真菌、植物或動物之蛋白毒素、酶活性毒素或其片段) 或放射性同位素。

【0733】 在一些情況下，免疫結合物為抗體-藥物結合物 (ADC)，其中抗體結合至一種或多種藥物，該藥物包括但不限於澳瑞他汀諸如單甲基澳瑞他汀藥物部分 DE 及 DF（MMAE 及 MMAF）（參閱美國專利第 5,635,483 號、第 5,780,588 號、第 7,498,298 號和第 8,088,378 號）；美登素類化合物（參閱美國專利第 5,208,020 號和 5,416,064 號及歐洲專利 EP 0 425 235 B1）；尾海兔素；卡利奇黴素 (calicheamicin) 或其衍生物（參閱美國專利第5,712,374 號、第 5,714,586 號、第 5,739,116 號、第 5,767,285 號、第 5,770,701 號、第 5,770,710 號、第 5,773,001 號及第 5,877,296 號；Hinman 等人，*Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993)；及 Lode 等人*Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998)）；蒽環類藥物，諸如道諾黴素或阿黴素（參閱 Kratz 等人*Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006)；Jeffrey 等人，*Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006)；Torgov 等人，*Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005)；Nagy 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000)；Dubowchik 等人，*Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002)；King 等人，*J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002)；及美國專利第 6,630,579 號）；胺甲蝶呤；長春地辛；紫杉烷類，諸如多西他賽、紫杉醇、拉洛紫杉醇 (larotaxel)、特賽紫杉醇 (tesetaxel) 及奧他紫杉醇 (ortataxel;)；單端孢黴烯 (trichothecene)；及 CC1065。

【0734】 在另一種情況下，免疫結合物包含與酶活性毒素或其片段結合之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體，該酶活性毒素或其片段包括但不限於白喉 A 鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素 A 鏈 (來源於*銅綠假單胞菌*)、蓖麻毒

蛋白 A 鏈、相思子毒素 A 鏈、莫迪素 A 鏈 (modeccin A chain)、α-八疊球菌、*油桐*蛋白、香石竹毒蛋白、*美洲商陸*蛋白 (PAPI、PAPII 及 PAP-S)、*苦瓜*抑制劑、瀉果素 (curcin)、巴豆毒素 (crotin)、肥皂草抑制劑 (*Sapaonaria officinalis* inhibitor)、白樹毒素 (gelonin)、米托菌素 (mitogellin)、局限曲菌素 (restrictocin)、酚黴素 (phenomycin)、伊諾黴素 (enomycin) 及新月毒素。

【0735】 在另一實例中，免疫結合物包含與放射性原子結合以形成放射性結合物的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體。多種放射性同位素可用於產生放射性結合物。示例包括 ^{211}At、^{131}I、^{125}I、^{90}Y、^{186}Re、^{188}Re、^{153}Re、^{212}Bi、^{32}P、^{212}Pb 及 Lu 之放射性同位素。當放射性結合物用於檢測時，它可包含用於閃爍顯像研究之放射性原子，例如 tc99m 或 I123，或用於核磁共振 (NMR) 成像（亦稱為磁共振成像，mri）之自旋標記物，例如碘-123 (再次)、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵。

【0736】 抗體和細胞毒性劑之複合體可使用多種雙功能蛋白偶聯劑進行製備，該雙功能蛋白偶聯劑例如 N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯 (SPDP)、琥珀醯亞胺基-4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯 (SMCC)、亞胺基硫烷 (IT)、亞胺基酸酯的雙功能衍生物 (例如己二酸二甲酯鹽酸鹽 (HCl))、活性酯 (例如雙琥珀醯亞胺辛二酸)、醛 (例如戊二醛)、雙疊氮化合物 (例如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物 (例如雙-(對重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯 (例如甲苯 2,6-二異氰酸酯) 和雙活性氟化合物 (例如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。舉例而言，蓖麻毒蛋白免疫毒素可如 Vitetta 等人，*Science* 238:1098 (1987) 中所闡述進行製備。用於將放射性核苷酸結合至抗體的一種例示性螯合劑為碳-14 標記的 1-異硫氰酸苄基-3-甲基二亞乙基三胺五乙酸 (MX-

DTPA)。參見 WO94/11026。連接子可以為促進細胞中細胞毒性藥物釋放的「可切割連接子」。例如，可使用酸不穩定之連接子、對肽酶敏感之連接子、光不穩定之連接基、二甲基連接子或含二硫鍵之連接子 (Chari 等人，*Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國專利號 5,208,020)。

【0737】 本文之免疫結合物或 ADC 明確考慮但不限於該等使用交聯劑製得之結合物，該交聯劑包括但不限於市面有售（例如購自 Pierce Biotechnology, Inc. (Rockford, IL., U.S.A)）之 BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC 及磺基-SMPB 以及 SVSB（琥珀醯亞胺基-(4-乙烯碸)苯甲酸酯）。

【0738】 替代性地，本文所揭示之任何抗體（例如，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體）可以為裸抗體。

C. 重組產生方法

【0739】 可用於本發明之組合治療之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可以使用重組方法和組成物產生，例如，如美國專利第 4,816,567 號中所述，該專利以引用方式全文併入本文。

【0740】 對於抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之重組產生，分離編碼抗體之核酸且將其插入一種或多種載體中以在宿主細胞中進一步選殖及/或表現。此等核酸可藉由習知方法 (例如，使用能夠與編碼抗體重鏈和輕鏈的基因特異性結合的寡核苷酸探針) 輕易地分離並定序。

【0741】 適用於選殖或表現編碼抗體之載體的宿主細胞包括本文所述之原核或真核細胞。例如，抗體可能在細菌中產生，特別是在無需醣基化和 Fc

效應子功能的情況下。有關抗體片段和多肽在細菌中之表現，參見例如美國第5,648,237、5,789,199 和 5,840,523 號專利。(另見 Charlton，*Methods in Molecular Biology，第 248 卷* (B.K.C. Lo 主編，Humana Press，Totowa，NJ，2003)，第 245-254 頁，其中描述了抗體片段在*大腸桿菌*中之表現。)在表現後，抗體可與細菌細胞糊中的可溶性部分分離，並可經過進一步純化。

【0742】 除原核生物以外，真核微生物（諸如絲狀真菌或酵母菌）也為合適的抗體編碼載體的選殖或表現宿主，包括其醣基化途徑已被「人源化」的真菌和酵母菌株，從而導致具有部分或完全人醣基化模式的抗體的產生。參見：Gerngross，*Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)；及 Li 等人，*Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0743】 用於表現醣基化抗體的合適的宿主細胞也來源於多細胞生物 (無脊椎動物和脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑別出許多桿狀病毒毒株，其可與昆蟲細胞聯合使用，尤其用於轉染草地貪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) 細胞。

【0744】 植物細胞培養物亦可以用作宿主。參閱例如，美國專利第5,959,177 號、第 6,040,498 號、第 6,420,548 號、第 7,125,978 號及第 6,417,429 號（揭示在基因轉殖植物中生產抗體的 PLANTIBODIES™ 技術）。

【0745】 脊椎動物細胞也可用為宿主。例如，可使用適於在懸浮液中生長的哺乳動物細胞株。可用的哺乳動物宿主細胞株的其他實例包括：由 SV40 (COS-7) 轉化的猴腎 CV1 系；人胚胎腎系 (如 Graham 等人，*J. Gen Virol.* 36:59 (1977) 中所述之 293 或 293 細胞)；幼地鼠腎細胞 (BHK)；小鼠睾丸支持細胞 (如 Mather，*Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980) 中所述之 TM4 細胞)；猴腎細胞

(CV1)；非洲綠猴腎細胞 (VERO-76)；人子宮頸癌細胞 (HELA)；犬腎細胞 (MDCK)；Buffalo 大鼠肝細胞 (BRL 3A)；人肺細胞 (W138)；人肝細胞 (Hep G2)；小鼠乳腺腫瘤 (MMT 060562)；TRI 細胞，如 Mather 等人，*Annals N.Y.Acad. Sci.* 383:44-68 (1982) 所述；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他可用的哺乳動物宿主細胞株包括中華倉鼠卵巢 (CHO) 細胞，包括 $DHFR^-$ CHO 細胞 (Urlaub 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞株，例如 Y0、NS0 和 Sp2/0。有關某些適用於抗體生產的哺乳動物宿主細胞株的綜述，參見例如：Yazaki 和 Wu，*Methods in Molecular Biology，第 248 卷* (B.K.C. Lo 主編，Humana Press，Totowa, NJ)，第 255-268 頁 (2003)。

(v) CRS 風險減輕策略

【0746】 本發明涉及抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體與抗 CD20 抗體以及一種或多種選自依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之化學治療劑的新組合治療。

【0747】 涉及 T 細胞活化之雙特異性抗體治療劑伴有細胞激素釋放症候群 (CRS)。CRS 為一種潛在地危及生命之複合症狀，其係因為在擴大及持續免疫反應期間細胞激素由免疫效應子或標靶細胞過度釋放所引起。CRS 可由各種因素 (包括有毒病原體感染) 或由活化或增強免疫反應以產生明顯及持續之免疫反應的藥劑所觸發。

【0748】 不管何種誘發因素，嚴重或危及生命之 CRS 皆為醫學緊急情況。若不能成功管控，則其可產生顯著失能或致命結果。目前的臨床管理側重於治療個體體徵及症狀，提供支持性照護，且嘗試使用高劑量皮質類固醇來抑制炎症反應。然而，此方式並不總是成功，尤其係在後期干預之情形下。此

外，類固醇可負面地影響 T 細胞功能，此可減弱免疫調節療法在癌症治療中之臨床益處。

A. CRS 症候及分級

【0749】CRS 可根據 Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014 或 Lee 等人, *Biol Blood Marrow Transplant*, 25(4): 625-638, 2019 建立的改良細胞激素釋放症候群分級系統進行分級，如表 4 中所揭示。除診斷準則外，基於嚴重程度之推薦 CRS 管控 (包括使用皮質類固醇及/或抗細胞激素療法之早期干預) 亦提供及提及於表 4 及 5 中。

表 4.細胞激素釋放症候群分級系統

等級	修正細胞激素釋放症候群分級系統	ASTCT 共識分級系統
第 1 級	症狀不會危及生命，且僅需要對症治療 (例如發燒、噁心、疲勞、頭痛、肌痛、不適)	體溫 ≥ 38°C 無低血壓 無低氧
第 2 級	症狀需要適度干預且對其具有反應 氧需求 < 40%；或 因輸注或低劑量 [a] 之一種升壓藥而反應的低血壓；或 2 級器官毒性	體溫 ≥ 38°C* 伴以 不需要升壓藥之低血壓及/或[†] 需要低流量鼻插管[‡] 或吹氣之缺氧
第 3 級	症狀需要侵襲性干預且對其具有反應 需氧量 ≥ 40%；或 需要高劑量[b] 或多種升壓藥的低血壓；或 3 級器官毒性或 4 級轉胺酶炎	體溫 ≥ 38°C* 伴以需要血管升壓劑且需要或不需要血管加壓素之低血壓及/或[†] 需要高流量鼻套管[‡]、面罩、非再呼吸面罩或文丘裡面罩 (Venturi mask)之低氧
第 4 級	危及生命之症狀 需要通風支持或 4 級器官毒性 (排除轉胺酶炎)	體溫 ≥ 38°C* 伴以需要多種血管升壓劑 (排除血管加壓素) 之低血壓及/或[†]需要正壓 (例如 CPAP、BiPAP、插管及機械通風) 之低氧
第 5 級	死亡	死亡

Lee 2014 準則：等人，*Blood,* 124: 188-195, 2014。
ASTCT 共識分級：Lee 等人，*Biol Blood Marrow Transplant*, 25(4): 625-638, 2019。
[a]低劑量血管升壓劑：單一血管升壓劑，其劑量低於表 4 中所展示者。
[b]高劑量血管升壓劑：如表 4 中所定義。
* 發燒定義為體溫 ≥ 38°C，不可歸因於任何其他原因。在然後接受退熱或抗細胞激素療法 (例如托珠單抗 (tocilizumab) 或類固醇) 之 CRS 患者中，不再需要發熱對後續 CRS 嚴重程度進行分級。在此情形下，CRS 分級係由低血壓及/或低氧來驅動。

†CRS 級別由更嚴重事件確定：不可歸因於任何其他原因之低血壓或缺氧。舉例而言，將體溫為 39.5 ℃、具有需要 1 種血管升壓劑之低血壓且具有需要低流量鼻套管之低氧的患者分類為 3 級 CRS。
‡低流量鼻插管定義為以 ≤ 6L/分鐘輸送氧氣。低流量亦包括偶爾用於兒科中之吹氣式氣氧遞送。高流量鼻插管定義為以 >6 L/分鐘輸送氧氣。

表 5.高劑量血管升壓劑

高劑量升壓藥 (持續時間 ≥ 3 小時)	
升壓劑	**劑量**
去甲腎上腺素單一療法	≥ 20 μg/min
多巴胺 (dopamine) 單一療法	≥ 10 μg /kg/min
苯福林 (phenylephrine) 單一療法	≥ 200 μg/min
腎上腺素單一療法	≥ 10 μg/min
若使用血管加壓素	則血管加壓素 + 去甲腎上腺素等效物 ≥ 10 μg/min [a]
若使用組合或血管升壓劑 (非血管加壓素)	則去甲腎上腺素等效物 ≥ 20 μg/min [a]

min = 分鐘；VASST = 血管加壓素及敗血性休克試驗。
[a] VASST 血管升壓劑當量方程式：去甲腎上腺素等效劑量 = [去甲腎上腺素 (μg /min)] + [多巴胺 (μg /kg/min) ÷ 2] + [腎上腺素 (μg /min)] + [苯福林 (μg /min) ÷ 10]。

【0750】 CRS 及/或輸注相關反應 (IRR) 之輕度至中度表現可包括諸如發熱、頭痛及肌痛等症狀，且可使用所指示之止痛劑、退熱劑及抗組織胺劑進行症狀性治療。CRS 及/或 IRR 之嚴重或危及生命之表現 (例如低血壓、心跳過速、呼吸困難或胸部不適) 應使用所指示之支持性及復甦性措施進行侵襲性治療，包括使用高劑量皮質類固醇、靜脈輸液、入住加護病房及其他支持性措施。嚴重 CRS 可與其他臨床後遺症 (例如瀰慢性血管內凝血、毛細管洩漏症候群或巨噬球活化症候群 (MAS)) 有關。基於免疫之療法所致之嚴重或危及生命的 CRS 的照護標準尚未確定；已經公布了使用抗細胞激素療法 (諸如托珠單抗) 之病例報告及建議 (Teachey 等人, *Blood*, 121: 5154-5157, 2013；Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014；Maude 等人, *New Engl J Med*, 371: 1507-1517, 2014)。

B. 用托珠單抗預治療或管理 CRS 相關症狀

【0751】 CRS 與高 IL-6 含量有關 (Panelli 等人，*J Transl Med*>, 2: 17, 2004；Lee 等人，*Blood,* 124: 188-195, 2014；Doessegger 及 Banholzer，*Clin*

Transl Immunology, 4: e39, 2015)，且 IL-6 與 CRS 之嚴重程度相關，其中與未經歷CRS 或經歷較溫和 CRS 反應 (NCI CTCAE 0-3 級) 的患者相比，經歷嚴重或危及生命之 CRS (NCI CTCAE 4 或 5 級) 之患者之 IL-6 含量要高得多 (Chen 等人，*J Immunol Methods*, 434: 1-8, 2016)。

【0752】托珠單抗 (ACTEMRA®/ROACTEMRA®) 為針對可溶性及膜結合 IL-6R 之重組、人源化、抗人單株抗體，其抑制 IL-6 介導之傳訊 (例如參見 WO 1992/019579，其全部內容以引用方式併入本文中)。托珠單抗已由美國食品藥物監督管理局 (U.S. Food and Drug Administration) 核準用於治療成人以及 2 歲及更年長兒科患者的嚴重或危及生命之 CAR-T 細胞誘導性 CRS。最初之臨床資料 (Locke 等人，*Blood*, 130: 1547, 2017) 表明，托珠單抗預防可藉由在細胞激素釋放之前阻斷 IL-6 受體之傳訊來減小 CAR-T 細胞誘導性 CRS 的嚴重程度。因此，托珠單抗前置用藥亦可減小與雙特異性抗體療法有關之 CRS 之頻率或降低其嚴重程度。可與托珠單抗組合使用之其他抗 IL-6R 抗體包括撒裡路單抗(sarilumab)、維巴麗珠單抗 (vobarilizumab) (ALX-0061)、SA-237 及其變異體。

【0753】在其他方面，有效量之托珠單抗作為前驅用藥投予，例如在投予雙特異性抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之前投予個體。以前置用藥形式投予托珠單抗可減小 CRS 之頻率或嚴重程度。在一些方面，托珠單抗作為前驅用藥在第 1 週期中投予，例如在雙特異性抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及/或第三劑量 (C1D3) 之前投予。在一些方面，將托珠單抗以約 1 mg/kg 至約 15 mg/kg (例如約 4 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 6 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 8 mg/kg) 之單一劑量形式經靜脈內投予個體。在

一些方面，以約 8 mg/kg 之單一劑量形式將托珠單抗經靜脈內投予個體。可與托珠單抗組合使用之其他抗 IL-6R 抗體包括撒裡路單抗(sarilumab)、維巴麗珠單抗 (vobarilizumab) (ALX-0061)、SA-237 及其變異體。

【0754】 例如，一方面，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體與托珠單抗 (ACTEMRA® / ROACTEMRA®) 共同投予，其中首先投予個體托珠單抗 (ACTEMRA® / ROACTEMRA®)，且雙特異性抗體隨後單獨投予（例如，個體用托珠單抗 (ACTEMRA® / ROACTEMRA®) 預治療）。

【0755】 另一方面，在用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體治療之個體中，投予托珠單抗以治療或減輕與 CRS 相關的症候。若個體在投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體後具有存在廣泛共病之 2 級或更高級別之 CRS 事件，則該方法可進一步包括投予個體 IL-6R 拮抗劑（例如，抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗 (ACTEMRA® / ROACTEMRA®)）之第一劑量來管理 2 級或更高級別之 CRS 事件，同時中止用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體進行的治療。在一些情況下，以約 8 mg/kg 之劑量向個體經靜脈內投予托珠單抗之第一劑量。可與托珠單抗組合使用之其他抗 IL-6R 抗體包括撒裡路單抗(sarilumab)、維巴麗珠單抗 (vobarilizumab) (ALX-0061)、SA-237 及其變異體。在一些情況下，若 2 級 CRS 事件在兩週內消退為 ≤ 1 級 CRS 事件，則該方法進一步包括重新開始用降低劑量之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療。在一些情況下，若事件發生於輸注期間或其 24 小時內，則較小劑量為前一週期之初始輸注速率的 50%。另一方面，若 2 級或更高級別 CRS 事件在治療 2 級或更高級別 CRS 事件之症狀24 小時內並不消退或惡化至 ≥ 3 級 CRS 事件，則該方法可進一步包括向個體投予一個或多個 (例如一種、兩個、三個、四個或五個或更多個) 額外劑量之

IL-6R 拮抗劑 (例如抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗) 以管控 2 級或 ≥ 3 級 CRS 事件。在一些特定情況下，2 級或更高級別 CRS 事件在治療 2 級或更高級別 CRS 事件之症狀 24 小時內並不消退或惡化至 ≥ 3 級 CRS 事件，且該方法可進一步包括向個體投予一個或多個額外劑量之托珠單抗以管控 2 級或 ≥ 3 級 CRS 事件。在一些情況下，以約 1 mg/kg 至約 15 mg/kg (例如約 4 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 6 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 8 mg/kg) 之劑量向個體經靜脈內投予托珠單抗之一個或多個額外劑量。

C. 用於 CRS 風險減輕的其他預治療

【0756】 在一個實施例中，本文所提供之治療方案進一步包含在投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之前投予前置用藥。在一個實施例中，前驅用藥包含皮質類固醇（諸如，例如培尼皮質醇、地塞米松或甲基培尼皮質醇）、乙醯胺酚/對乙醯胺基酚及/或抗組織胺（例如，苯海拉明）。在一個實施例中，在抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之投予之前至少 60 分鐘 (例如，至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更長時間) 投予前置用藥。在一實施例中，治療方案進一步包含在投予格菲妥單抗之前投予前置用藥。於實施例中，前驅用藥包含皮質類固醇（諸如，例如培尼皮質醇、地塞米松或甲基培尼皮質醇）、退熱劑（諸如，例如乙醯胺酚/對乙醯胺基酚）及/或抗組織胺（例如，苯海拉明）。在一實施例中，個體在抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之前接受皮質類固醇前置用藥。已證實，相對於甲基培尼皮質醇，使用地塞米松之前置用藥減小了使用地塞米松預治療之小鼠中格菲妥單抗誘導性細胞激素的含量。因此，在一個實施例中，皮質類固醇為地塞米松。在一個實施例中，在格菲妥單抗之投予之前至少 60 分鐘 (例如，至少 2、3、4、5、6、7、

8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更長時間) 投予前置用藥。在一個實施例中，在格菲妥單抗之每次投予之前至少 60 分鐘 (例如，至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更長時間) 投予前置用藥。於另一個實施例中，用皮質類固醇進行之前驅用藥係在第一週期之第一劑量 (C1D1) 及第二劑量 (C1D2) 之前、在第二 (C2D1) 及第三 (C3D1) 週期之第一劑量之前投予，並且對於其中標靶劑量對於先前週期中沒有 CRS 的患者而言已經達到並被耐受兩個劑量的後續週期，該前驅用藥可視情況選用。

【0757】 在一個實施例中，在用抗 CD20 抗體 (特定而言奧比妥珠單抗) 的預治療之投予之前至少 60 分鐘 (例如，至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48 小時或更長時間) 投予前置用藥。

【0758】 在一個實施例中，投予皮質類固醇以管理在抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體（例如，格菲妥單抗）投予之後出現的任何相關不良事件。

(vi) 抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之投予

【0759】 方法可涉及藉由任何合適的方式投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (及/或任何額外治療劑)，包括腸胃外、肺內及鼻內，且若需要局部治療，則包括病灶內投予。腸胃外輸注包括靜脈內、皮下、肌肉內、動脈內及腹膜內投予途徑。在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體藉由靜脈內輸注投予。

【0760】 在一個實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體（特別是格菲妥單抗）之輸注時間為至少 4 小時（例如，約 4 小時、約 4.5 小時、約 5 小時、約 5.5 小時或約 6 小時）。於特定實施例中，格菲妥單抗之輸注持續時間為約 4 小時。在一個實施例中，可以減少或延長抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體

之輸注時間。在一個實施例中（例如，在輸注相關不良事件不存在下），後續週期中格菲妥單抗之輸注時間減少到 2 小時 ± 15 分鐘。在一個實施例中，輸注時間增加到至多 8 小時（例如，約 4 小時、約 5 小時、約 6 小時、約 7 小時或約 8 小時）（例如，對於具有經歷 CRS 之高風險個體）。在一個實施例中，例如，對於 CRS 之風險可能增加的患者、在其先前劑量的格菲妥單抗中經歷 IRR 或 CRS 的患者或在後續劑量下再次發生 IRR/CRS 之風險增加的患者，格菲妥單抗的輸注時間延長到 8 小時。

【0761】 對於本文所述之所有方法，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體將以符合良好醫學實踐之方式調配、給藥及投予。在此情況下，考慮的因素包括待治療的具體失調、待治療的具體哺乳動物、個別個體的臨床病症、失調的原因、遞送藥物的部位、投予方法、投予時程及醫療從業者已知的其他因素。抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體不必但視情況與目前用於預防或治療所討論之失調的一種或多種藥劑一起調配。此類其他藥劑之有效量取決於調配物中存在之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的量、失調或治療之類型以及上述其他因素。抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可經一系列治療適當地投予個體。

【0762】 本發明之進一步態樣涉及如前文所述之發明。

實施例

【0763】 可根據以下任何編號之實施例來定義本文所述之技術的一些實施例：

1. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體的方法，其包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，向該個體投予有效量之：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體；

(b) 抗 CD20 抗體；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

2. 如實施例 1 之方法，其中該個體的年齡為 18 歲或以上。

3. 如實施例 2 之方法，其中該個體的年齡為 31 歲或以上。

4. 如實施例 1 至 3 中任一項之方法，其中

該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及該雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 2.5 mg，且該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 10 mg；且

該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 10 mg、約 16 mg 或約 30 mg。

5. 如實施例 4 之方法，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 30 mg。

6. 如實施例 4 或 5 之方法，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 及該雙特異性抗體之該 C1D2 係分別在該第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予該個體。

7. 如實施例 4 至 6 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 8 天投予該個體。

8. 如實施例 1 至 7 中任一項之方法，其中該抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。

9. 如實施例 8 之方法，其中該第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且該第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

10. 如實施例 9 之方法，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 1000 mg 且利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2。

11. 如實施例 9 或 10 之方法，其中在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予該抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天向該個

體投予奧比妥珠單抗之該 C1D1；且該第二給藥週期包含在第 1 天向該個體投予利妥昔單抗之該 C2D1。

12. 如實施例 1 至 11 中任一項之方法，其中該方法包含向該個體投予依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷。

13. 如實施例 12 之方法，其中該第一給藥週期包含依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)；卡鉑之單一劑量 (C1D1)；以及依托泊苷之第一劑量 (C1D1)、依托泊苷之第二劑量 (C1D2) 以及依托泊苷之第三劑量 (C1D3)；且該第二週期包含依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)；卡鉑之單一劑量 (C2D1)；以及依托泊苷之第一劑量 (C2D1)、依托泊苷之第二劑量 (C2D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C2D3)。

14. 如實施例 13 之方法，其中依弗醯胺係以約 5000 mg/m^2、約 4000 mg/m^2 或約 1666 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於約 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 或約 75 mg/m^2 之劑量投予。

15. 如實施例 14 之方法，其中依弗醯胺係以約 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於約 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 之劑量投予。

16. 如實施例 13 之方法，其中卡鉑係以約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg 之最大劑量的劑量投予。

17. 如實施例 16 之方法，其中

(a) 該個體為男性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或

(b) 該個體為女性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。

18. 如實施例 13 至 17 中任一項之方法，其中依弗醯胺及卡鉑係在該第一及第二給藥週期之第 2 天投予，且依托泊苷之該 C1D1 至 C1D3 及 C2D1 至 C2D3 係分別在該第一及第二給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天投予。

19. 如實施例 1 至 18 中任一項之方法，其中該第一及第二給藥週期各為 21 天給藥週期。

20. 如實施例 1 至 19 中任一項之方法，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

21. 如實施例 20 之方法，其中該一個或多個額外給藥週期各為 21 天給藥週期。

22. 如實施例 20 或 21 之方法，其中該給藥方案包含總共三個給藥週期。

23. 如實施例 20 至 22 中任一項之方法，其中該一個或多個額外給藥週期各包含：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外單一劑量、卡鉑之額外單一劑量及依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量。

24. 如實施例 23 之方法，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 30 mg。

25. 如實施例 23 或 24 之方法，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 8 天投予該個體。

26. 如實施例 23 至 25 中任一項之方法，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。

27. 如實施例 26 之方法，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量為約 375 mg/m^2。

28. 如實施例 26 或 26 之方法，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天投予。

29. 如實施例 23 至 27 中任一項之方法，其中依弗醯胺之該額外單一劑量為約 5000 mg/m^2、約 4000 mg/m^2 或約 1666 mg/m^2，卡鉑之該額外單一劑量為以 mg 計對於約 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg 之最大劑量，且依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量各為約 100 mg/^{2} 或約 75 mg/m^2。

30. 如實施例 29 之方法，其中依弗醯胺係以約 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以 mg 計對於約 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 之劑量投予。

31. 如實施例 23 至 27 中任一項之方法，其中卡鉑之該額外單一劑量為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg 之最大劑量。

32. 如實施例 31 之方法，其中

(a) 該個體為男性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或

(b) 該個體為女性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。

33. 如實施例 23 至 32 中任一項之方法，其中依弗醯胺及卡鉑係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 2 天投予，且依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量係分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天、第 2 天及第 3 天投予。

34. 如實施例 1 至 33 中任一項之方法，其中該方法進一步包含向該個體投予一種或多種額外治療劑。

35. 如實施例 34 之方法，其中該一種或多種額外治療劑為托珠單抗。

36. 如實施例 35 之方法，其中該個體的體重大於或等於約 30 kg 且托珠單抗係以約 8 mg/kg 之劑量投予，或該個體的體重小於 30 kg 且托珠單抗以約 12 mg/kg 之劑量投予，且其中最大劑量為約 800 mg。

37. 如實施例 34 之方法，其中該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。

38. 如實施例 37 之方法，其中該皮質類固醇包含強體松 (prednisone)、培尼皮質醇 (prednisolone)、甲基培尼皮質醇 (methylprednisolone) 或地塞米松 (dexamethasone)。

39. 如實施例 38 之方法，其中該皮質類固醇為地塞米松。

40. 如實施例 39 之方法，其中地塞米松係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 20 mg 之劑量靜脈內投予。

41. 如實施例 39 之方法，其中地塞米松係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時以約 20 mg 之劑量靜脈內投予。

42. 如實施例 38 之方法，其中該皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。

43. 如實施例 42 之方法，其中甲基培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 80 mg 之劑量靜脈內投予。

44. 如實施例 42 之方法，其中甲基培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時以約 80 mg 之劑量靜脈內投予。

45. 如實施例 38 之方法，其中該皮質類固醇為強體松。

46. 如實施例 45 之方法，其中強體松係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 100 mg 之劑量口服投予。

47. 如實施例 38 之方法，其中該皮質類固醇為培尼皮質醇。

48. 如實施例 47 之方法，其中培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 100 mg 之劑量靜脈內投予。

49. 如實施例 34 之方法，其中該一種或多種額外治療劑為抗組織胺。

50. 如實施例 49 之方法，其中該抗組織胺為苯海拉明 (diphenhydramine)。

51. 如實施例 50 之方法，且其中苯海拉明係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘以約 50 mg 之劑量口服或靜脈內投予。

52. 如實施例 34 之方法，其中該一種或多種額外治療劑包含顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。

53. 如實施例 52 之方法，其中 G-CSF 係在利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之任意劑量投予後約一天與約兩天之間投予。

54. 如實施例 34 之方法，其中該一種或多種額外治療劑為退熱藥。

55. 如實施例 54 之方法，其中該退熱藥為乙醯胺酚或撲熱息痛。

56. 如實施例 55 之方法，其中乙醯胺酚或撲熱息痛係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘以約 500 mg 至約 1000 mg 之間之劑量口服投予。

57. 如實施例 55 之方法，其中乙醯胺酚或撲熱息痛係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘以約 500 mg 至約 1000 mg 之間之劑量口服投予。

58. 如實施例 34 之方法，其中該一種或多種額外治療劑為美司鈉 (mesna)。

59. 如實施例 58 之方法，其中美司鈉係以約 5000 mg/m^2、約 4000 mg/m^2 或約 1666 mg/m^2 之劑量靜脈內投予。

60. 如實施例 59 之方法，其中美司鈉係在各給藥週期之第 2 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。

61. 如實施例 59 或 60 之方法，其中美司鈉係與依弗醯胺之任意劑量同時投予。

62. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，其包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，向該個體投予有效量之：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體；

(b) 抗 CD20 抗體；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

63. 如實施例 62 之方法，其中

該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及該雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；且

該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg。

64. 如實施例 63 之方法，其中：

(a) 該個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 0.04 mg/kg，該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg，且該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 0.5 mg/kg；

(b) 該個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 45 kg，且其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg，該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg，且該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg；或

(c) 該個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 2.5 mg，該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 10 mg，且該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 30 mg。

65. 如實施例 63 或 64 之方法，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 及該雙特異性抗體之該 C1D2 係分別在該第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予該個體。

66. 如實施例 63 至 65 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 1 天投予該個體。

67. 如實施例 62 至 66 中任一項之方法，其中該抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。

68. 如實施例 67 之方法，其中該第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 及奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)。

69. 如實施例 68 之方法，其中：

(a) 該個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 38 mg/kg；

(b) 該個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 20 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 28 mg/kg；

(c) 該個體的體重大於或等於約 20 kg 且小於約 32 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 23 mg/kg；

(d) 該個體的體重大於或等於約 32 kg 且小於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 20 mg/kg；或

(e) 該個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 1000 mg。

70. 如實施例 68 或 69 之方法，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九。

71. 如實施例 68 至 70 中任一項之方法，其中：

(a) 該個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 3.8 mg/kg 且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為約 34.2 mg/kg；

(b) 該個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 20 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 2.8 mg/kg 且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為約 35.2 mg/kg；

(c) 該個體的體重大於或等於約 20 kg 且小於約 32 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 2.3 mg/kg 且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為約 35.7 mg/kg；

(d) 該個體的體重大於或等於約 32 kg 且小於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 2.0 mg/kg 且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為約 36.0 mg/kg；或

(e) 該個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約100 mg 且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為約 900 mg。

72. 如實施例 68 至 71 中任一項之方法，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 係在該第一給藥週期之第 1 天投予該個體，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 係在該第一給藥週期之第 2 天投予該個體。

73. 如實施例 67 之方法，其中該第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

74. 如實施例 73 之方法，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2。

75. 如實施例 73 或 74 之方法，其中利妥昔單抗係在該第二給藥週期之第 5 天投予該個體。

76. 如實施例 62 至 75 中任一項之方法，其中該方法包含向該個體投予依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷。

77. 如實施例 76 之方法，其中該第一給藥週期包含：

(a) 依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)、依弗醯胺之第二劑量 (C1D2) 及依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C1D1)、依托泊苷之第二劑量 (C1D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C1D3)；

且該第二週期包含：

(a) 依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)、依弗醯胺之第二劑量 (C2D2) 及依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C2D1)、依托泊苷之第二劑量 (C2D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C2D3)。

78. 如請求實施例 77 之方法，其中依弗醯胺係針對依弗醯胺之各劑量以約 3000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以約 635 mg/m^2 之劑量投予，且依托泊苷係針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 之劑量投予。

79. 如實施例 77 或 78 之方法，其中：

(a) 依弗醯胺之該 C1D1、C1D2 及 C1D3 係分別在該第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；

(b) 卡鉑之該 C1D1 係在該第一給藥週期之第 3 天投予；

(c) 依托泊苷之該 C1D1、C1D2 及 C1D3 係分別在該第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；

(d) 依弗醯胺之該 C2D1、C2D2 及 C2D3 係分別在該第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予；

(e) 卡鉑之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 6 天投予；且

(f) 依托泊苷之該 C2D1、C2D2 及 C2D3 係分別在該第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予。

80. 如實施例 62 至 79 中任一項之方法，其中該第一及第二給藥週期各為 21 天給藥週期。

81. 如實施例 62 至 80 中任一項之方法，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

82. 如實施例 81 之方法，其中該一個或多個額外給藥週期各為 21 天給藥週期。

83. 如實施例 81 或 82 之方法，其中該給藥方案包含總共三個給藥週期。

84. 如實施例 81 至 83 中任一項之方法，其中該一個或多個額外給藥週期各包含：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量；卡鉑之額外單一劑量；以及依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量。

85. 如實施例 84 之方法，其中：

(a) 該個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 0.5 mg/kg；

(b) 該個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 45 kg，且其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 0.4 mg/kg；或

(c) 該個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 30 mg。

86. 如實施例 84 或 85 之方法，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天投予該個體。

87. 如實施例 84 至 86 中任一項之方法，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。

88. 如實施例 87 之方法，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量為約 375 mg/m^2。

89. 如實施例 87 或 88 之方法，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 5 天投予。

90. 如實施例 81 至 89 中任一項之方法，其中依弗醯胺之該額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量各為約 3000 mg/m^2，卡鉑之該額外單一劑量為約 635 mg/m^2，且依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量各為約 100 mg/m^2。

91. 如實施例 81 至 90 中任一項之方法，其中：

(a) 依弗醯胺之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量係分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予該個體；

(b) 卡鉑之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；且

(c) 依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量係分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予該個體。

92. 如實施例 62 至 91 中任一項之方法，其中該方法進一步包含向該個體投予一種或多種額外治療劑。

93. 如實施例 92 之方法，其中該一種或多種額外治療劑為托珠單抗。

94. 如實施例 93 之方法，其中該個體的體重大於或等於約 30 kg 且托珠單抗係以約 8 mg/kg 之劑量投予，或該個體的體重小於 30 kg 且托珠單抗以約 12 mg/kg 之劑量投予，且其中最大劑量為約 800 mg。

95. 如實施例 92 之方法，其中該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。

96. 如實施例 95 之方法，其中該皮質類固醇包含強體松、培尼皮質醇、甲基培尼皮質醇或地塞米松。

97. 如實施例 96 之方法，其中該皮質類固醇為地塞米松。

98. 如實施例 97 之方法，其中地塞米松係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 0.15 mg/kg 至約 0.5 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。

99. 如實施例 97 之方法，其中地塞米松係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時以約 0.15 mg/kg 至約 0.5 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。

100. 如實施例 96 之方法，其中該皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。

101. 如實施例 100 之方法，其中甲基培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予。

102. 如實施例 100 之方法，其中甲基培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時以約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予。

103. 如實施例 96 之方法，其中該皮質類固醇為強體松或培尼皮質醇。

104. 如實施例 103 之方法，其中強體松或培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 100 mg 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。

105. 如實施例 103 之方法，其中強體松或培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時以約 100 mg 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。

106. 如實施例 92 之方法，其中該一種或多種額外治療劑為抗組織胺。

107. 如實施例 106 之方法，其中該抗組織胺為苯海拉明 (diphenhydramine)。

108. 如實施例 107 之方法，其中該個體的年齡在 2 歲與 17 歲之間，且其中苯海拉明係以約 10 mg 至 20 mg 之間之劑量靜脈內投予，其最大單一劑量為約 1.25 mg/kg。

109. 如實施例 107 之方法，其中該個體的年齡小於兩歲，且其中苯海拉明係以約 20mg 之劑量經直腸投予。

110. 如實施例 108 或 109 之方法，其中苯海拉明係在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘投予。

111. 如實施例 92 之方法，其中該一種或多種額外治療劑包含顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。

112. 如實施例 111 之方法，其中 G-CSF 係在利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之任意劑量投予後約一天與約兩天之間投予。

113. 如實施例 112 之方法，其中 G-CSF 係以約 5 μg/kg/天或約 10 μg/kg/天之劑量靜脈內或皮下投予。

114. 如實施例 113 之方法，其中 G-CSF 在第一給藥週期中以約 5 μg/kg/天之劑量投予，並在第二給藥週期及/或各額外給藥週期中以約 10 μg/kg/天之劑量投予。

115. 如實施例 92 之方法，其中該一種或多種額外治療劑為退熱藥。

116. 如實施例 115 之方法，其中該退熱藥為乙醯胺酚或撲熱息痛。

117. 如實施例 116 之方法，其中乙醯胺酚或撲熱息痛係以約 500 mg 至約 1000 mg 之間之劑量口服或靜脈內投予。

118. 如實施例 117 之方法，其中乙醯胺酚或撲熱息痛係在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘投予。

119. 如實施例 92 之方法，其中該一種或多種額外治療劑為美司鈉 (mesna)。

120. 如實施例 119 之方法，其中美司鈉係以總量為 3000 mg/m^2 的五個劑量每天靜脈內投予。

121. 如實施例 120 之方法，其中美司鈉係在依弗醯胺之任意劑量投予之前以約 600 mg/m^2 之第一劑量及約 600 mg/m^2 之四個重複劑量靜脈內投予，該等重複劑量各自分別在依弗醯胺之該第一劑量後約三小時、約六小時及約 12 小時。

122. 如實施例 120 或 121 之方法，其中美司鈉係在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天、在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天及/或在各額外給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天每天投予該個體。

123. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，其包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，向該個體投予有效量之：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體；

(b) 抗 CD20 抗體；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

124. 如實施例 123 之方法，其中

該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及該雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 2.5 mg，且該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 10 mg；且

該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 30 mg。

125. 如實施例 124 之方法，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 及該雙特異性抗體之該 C1D2 係分別在該第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予該個體。

126. 如實施例 124 或 125 之方法，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 1 天投予該個體。

127. 如實施例 123 至 126 中任一項之方法，其中該抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。

128. 如實施例 127 之方法，其中該第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 及奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)。

129. 如實施例 128 之方法，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 1000 mg。

130. 如實施例 128 或 129 之方法，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九。

131. 如實施例 128 至 130 中任一項之方法，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 100 mg 且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為約 900 mg。

132. 如實施例 128 至 131 中任一項之方法，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 係在該第一給藥週期之第 1 天投予該個體，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 係在該第一給藥週期之第 2 天投予該個體。

133. 如實施例 127 之方法，其中該第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

134. 如實施例 133 之方法，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2。

135. 如實施例 133 或 134 之方法，其中利妥昔單抗之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 5 天投予該個體。

136. 如實施例 133 至 135 中任一項之方法，其中該方法包含向該個體投予依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷。

137. 如實施例 136 之方法，其中該第一給藥週期包含：

(a) 依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C1D1)、依托泊苷之第二劑量 (C1D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C1D3)；

且該第二週期包含：

(a) 依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C2D1)、依托泊苷之第二劑量 (C2D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C2D3)。

138. 如實施例 137 之方法，其中依弗醯胺係以約 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷係針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 之劑量投予。

139. 如實施例 138 之方法，其中：

(a) 該個體為男性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或

(b) 該個體為女性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。

140. 如實施例 138 或 139 之方法，其中：

(a) 該個體具有 < 約 60 mL/min 的 CrCl，且其中依弗醯胺之各單一劑量減少至 4000 mg/m^2；以及/或者

(b) 該個體具有 < 約 50 mL/min 的 CrCl，且其中依托泊苷之各劑量減少至 75 mg/m^2。

141. 如實施例 137 至 140 中任一項之實施例之方法，其中：

(a) 該 C1D1 依弗醯胺係在該第一給藥週期之第 3 天投予；

(b) 卡鉑之該 C1D1 係在該第一給藥週期之第 3 天投予；

(c) 依托泊苷之該 C1D1、C1D2 及 C1D3 係分別在該第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；

(d) 依弗醯胺之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 6 天投予；

(e) 卡鉑之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 6 天投予；且

(f) 依托泊苷之該 C2D1、C2D2 及 C2D3 係分別在該第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予。

142. 如實施例 123 至 141 中任一項之方法，其中該第一及第二給藥週期各為 21 天給藥週期。

143. 如實施例 123 至 142 中任一項之方法，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

144. 如實施例 143 之方法，其中該一個或多個額外給藥週期各為 21 天給藥週期。

145. 如實施例 143 或 144 之方法，其中該給藥方案包含總共三個給藥週期。

146. 如實施例 143 至 145 中任一項之方法，其中該一個或多個額外給藥週期各包含：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外單一劑量；卡鉑之額外單一劑量；及依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量。

147. 如實施例 146 之方法，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 30 mg。

148. 如實施例 146 或 147 之方法，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天投予該個體。

149. 如實施例 146 至 148 中任一項之方法，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。

150. 如實施例 149 之方法，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量為約 375 mg/m^2。

151. 如實施例 149 或 150 之方法，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 5 天投予。

152. 如實施例 146 至 151 中任一項之方法，其中依弗醯胺之該額外單一劑量為約 5000 mg/m^2，卡鉑之該額外單一劑量為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg 之最大劑量，且依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量各為約 100 mg/m^2。

153. 如實施例 152 之方法，其中：

(a) 該個體為男性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或

(b) 該個體為女性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。

154. 如實施例 152 或 153 之方法，其中：

(a) 該個體具有 < 約 60 mL/min 的 CrCl，且其中依弗醯胺之額外單一劑量減少至 4000 mg/m^2；以及/或者

(b) 該個體具有 < 約 50 mL/min 的 CrCl，且其中依托泊苷之各額外劑量減少至 75 mg/m^2。

155. 如實施例 146 至 154 中任一項之方法，其中：

(a) 依弗醯胺之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；

(b) 卡鉑之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；且

(c) 依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量係分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予該個體。

156. 如實施例 123 至 155 中任一項之方法，其中該方法進一步包含向該個體投予一種或多種額外治療劑。

157. 如實施例 156 之方法，其中該一種或多種額外治療劑為托珠單抗。

158. 如實施例 157 之方法，其中該個體的體重大於或等於約 30 kg 且托珠單抗係以約 8 mg/kg 之劑量投予，或該個體的體重小於 30 kg 且托珠單抗以約 12 mg/kg 之劑量投予，且其中最大劑量為約 800 mg。

159. 如實施例 156 之方法，其中該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。

160. 如實施例 159 之方法，其中該皮質類固醇包含強體松、培尼皮質醇、甲基培尼皮質醇或地塞米松。

161. 如實施例 160 之方法，其中該皮質類固醇為地塞米松。

162. 如實施例 161 之方法，其中地塞米松係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 0.15 mg/kg 至約 0.5 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。

163. 如實施例 161 之方法，其中地塞米松係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時以約 0.15 mg/kg 至約 0.5 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。

164. 如實施例 160 之方法，其中該皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。

165. 如實施例 164 之方法，其中甲基培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予。

166. 如實施例 164 之方法，其中甲基培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時以約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予。

167. 如實施例 160 之方法，其中該皮質類固醇為強體松或培尼皮質醇。

168. 如實施例 167 之方法，其中強體松或培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 100 mg 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。

169. 如實施例 167 之方法，其中強體松或培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時以約 100 mg 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。

170. 如實施例 156 之方法，其中該一種或多種額外治療劑為抗組織胺。

171. 如實施例 170 之方法，其中該抗組織胺為苯海拉明 (diphenhydramine)。

172. 如實施例 171 之方法，其中苯海拉明係以約 50 mg 之劑量口服或靜脈內投予。

173. 如實施例 172 之方法，其中苯海拉明係在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘投予。

174. 如實施例 156 之方法，其中該一種或多種額外治療劑包含顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。

175. 如實施例 174 之方法，其中 G-CSF 係在利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之任意劑量投予後約一天與約兩天之間投予。

176. 如實施例 175 之方法，其中 G-CSF 係以約 5 μg/kg/天或約 10 μg/kg/天之劑量靜脈內或皮下投予。

177. 如實施例 176 之方法，其中 G-CSF 在第一給藥週期中以約 5 μg/kg/天之劑量投予，並在第二給藥週期及/或各額外給藥週期中以約 10 μg/kg/天之劑量投予。

178. 如實施例 152 之方法，其中該一種或多種額外治療劑為退熱藥。

179. 如實施例 178 之方法，其中該退熱藥為乙醯胺酚或撲熱息痛。

180. 如實施例 179 之方法，其中乙醯胺酚或撲熱息痛係以約 500 mg 至約 1000 mg 之間之劑量口服或靜脈內投予。

181. 如實施例 180 之方法，其中乙醯胺酚或撲熱息痛係在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘投予。

182. 如實施例 156 之方法，其中該一種或多種額外治療劑為美司鈉 (mesna)。

183. 如實施例 182 之方法，其中美司鈉係以約 5000 mg/m^2 之劑量靜脈內投予。

184. 如實施例 183 之方法，其中美司鈉係在第一給藥週期之第 3 天、第二給藥週期之第 6 天及/或各額外給藥週期之第 6 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。

185. 如實施例 183 或 184 之方法，其中美司鈉係與依弗醯胺之任意劑量同時投予。

186. 如實施例 1 至 185 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：

(i) HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

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

187. 如實施例 1 至 186 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

188. 如實施例 187 之方法，其中與 CD20 特異性結合之該 Fab 分子包含 (a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；以及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

189. 如實施例 1 至 188 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個 HVR：

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

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

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

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

(v) HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

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

190. 如實施例 1 至 189 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

191. 如實施例 190 之方法，其中與 CD3 特異性結合之該 Fab 分子包含 (a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；以及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

192. 如實施例 1 至 191 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體對 CD20 為雙價且對 CD3 為單價。

193. 如實施例 1 至 192 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含兩個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子及一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子。

194. 如實施例 1 至 193 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為人源化抗體。

195. 如實施例 1 至 194 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為格菲妥單抗 (glofitamab)。

196. 如實施例 1 至 195 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體係經靜脈內投予。

197. 如實施例 1 至 196 中任一項之方法，其中該抗 CD20 抗體係經靜脈內投予。

198. 如實施例 1 至 197 中任一項之方法，其中依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷係經靜脈內投予。

199. 如實施例 1 至 198 中任一項之方法，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。

200. 如實施例 199 之方法，其中該 B 細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)。

201. 如實施例 200 之方法，其中該 NHL 為彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、邊緣區淋巴瘤 (MZL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤、原發性縱膈腔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)、彌漫型 B 細胞淋巴瘤或小淋巴球淋巴瘤。

202. 如實施例 200 之方法，其中該 NHL 為伯基特淋巴瘤 (BL) 或伯基特白血病 (BAL)。

203. 如實施例 200 至 202 中任一項之方法，其中該 NHL 為復發性及/或難治性的。

204. 如實施例 200 至 203 中任一項之方法，其中該 NHL 為侵襲性及/或成熟的。

205. 如實施例 200 之方法，其中該 B 細胞增生性失調為復發性及/或難治性成熟 B 細胞 NHL。

206. 如實施例 203 之方法，其中該個體已接受過一種先前全身性療法。

207. 如實施例 206 之方法，其中該個體已接受過不超過一種先前全身性療法。

208. 如實施例 206 或 207 之方法，其中該先前全身性療法包含抗 CD20 抗體及蒽環類 (anthracycline)。

209. 如實施例 1 至 208 中任一項之方法，其中該個體為人。

210. 如實施例 1 至 209 中任一項之方法，其中該個體符合移植或 CAR-T 細胞療法之條件。

211. 如實施例 210 之方法，其中該個體在完成如實施例 1 至 209 中任一項之給藥方案後接受自體幹細胞移植 (ASCT)。

212. 如實施例 211 之方法，其中該 ASCT 為自體造血幹細胞移植。

213. 如實施例 210 之方法，其中該個體在完成如實施例 1 至 209 中任一項之給藥方案後接受同種異體造血幹細胞移植。

214. 如實施例 210 之方法，其中該個體在完成如實施例 1 至 209 中任一項之給藥方案後接受 CAR-T 細胞療法。

215. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg。

216. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(b) 該第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；且

(c) 該第三給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg。

217. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 1000 mg；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 在第 1 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 100 mg/m^2。

218. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效

量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 1000 mg；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 在第 1 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 100 mg/m^2；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg；

(ii) 在第 1 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之該 C3D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 在第 2 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C3D1)，其中依弗醯胺之該 C3D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 在第 2 天投予卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 1 天投予依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，在第 2 天投予依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，並在第 3 天投予依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之該 C3D1、該 C3D2 及該 C3D3 各為約 100 mg/m^2。

219. 如實施例 215 至 218 中任一項之方法，其中美司鈉係與依弗醯胺之任意劑量同時投予。

220. 如實施例 219 之方法，其中美司鈉係以約 5000 mg/m^2 之劑量靜脈內投予。

221. 如實施例 220 之方法，其中美司鈉係在各給藥週期之第 2 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。

222. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，其包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中

向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg。

223. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，其包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；

(b) 該第二給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；且

(c) 該第三給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg。

224. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，其包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 38 mg/kg、約 28 mg/kg、約 23 mg/kg、約 20 mg/kg 或約 1000 mg；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)，其中依弗醯胺之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 在第 3 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 635 mg/m^2；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)，其中依弗醯胺之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 100 mg/m^2。

225. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，其包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 38 mg/kg、約 28 mg/kg、約 23 mg/kg、約 20 mg/kg 或約 1000 mg；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)，其中依弗醯胺之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 在第 3 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 635 mg/m^2；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)，其中依弗醯胺之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 100 mg/m^2；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之該 C3D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之第一劑量 (C3D1)，在第 7 天投予依弗醯胺之第二劑量 (C3D2)，並在第 8 天投予依弗醯胺之第三劑量 (C3D3)，其中依弗醯胺之該 C3D1、該 C3D2 及該 C3D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之該 C3D1、該 C3D2 及該 C3D3 各為約 100 mg/m^2。

226. 如實施例 222 至 225 中任一項之方法，其中美司鈉係在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天、在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天及/或在各額外給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予該個體。

227. 如實施例 226 之方法，其中美司鈉係以總量為 3000 mg/m^2 的五個劑量每天靜脈內投予。

228. 如實施例 227 之方法，其中美司鈉係在依弗醯胺之任意劑量投予之前以約 600 mg/m^2 之第一劑量及約 600 mg/m^2 之四個重複劑量靜脈內投予，該等重複劑量各自分別在依弗醯胺之該第一劑量後約三小時、約六小時及約 12 小時。

229. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，其包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg。

230. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，其包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(b) 該第二給藥週期包含在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；且

(c) 該第三給藥週期包含在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg。

231. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，其包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 1000 mg；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 在第 3 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 100 mg/m^2。

232. 一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，其包含在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中向該個體投予有效量之格菲妥單抗、奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在第 8 天投予格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 15 天投予格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 在第 1 天投予奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 並在第 2 天投予奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 1000 mg；

(iii) 在第 3 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 在第 3 天投予卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 3 天投予依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，在第 4 天投予依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，並在第 5 天投予依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 100 mg/m^2；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 在第 1 天投予格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg；

(ii) 在第 5 天投予利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之該 C3D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 在第 6 天投予依弗醯胺之單一劑量 (C3D1)，其中依弗醯胺之該 C3D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 在第 6 天投予卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；且

(v) 在第 6 天投予依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，在第 7 天投予依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，並在第 8 天投予依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之該 C3D1、該 C3D2 及該 C3D3 各為約 100 mg/m^2。

233. 如實施例 229 至 232 中任一項之方法，其中美司鈉係與依弗醯胺之任意劑量同時投予。

234. 如實施例 233 之方法，其中美司鈉係以約 5000 mg/m^2 之劑量靜脈內投予。

235. 如實施例 234 之方法，其中美司鈉係在第一給藥週期之第 3 天、第二給藥週期之第 6 天及/或各額外給藥週期之第 6 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。

236. 如實施例 215 至 221 中任一項之方法，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為復發性及/或難治性 DLBCL。

237. 如實施例 222 至 235 中任一項之方法，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為復發性及/或難治性成熟 B 細胞 NHL。

238. 一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體的方法中，其中在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

239. 一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在製造供治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體的藥物中之用途，其中在該治療中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

240. 一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之用途，其中在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

241. 如實施例 238 至 240 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該個體的年齡為 18 歲或以上。

242. 如實施例 241 之雙特異性抗體或用途，其中該個體的年齡為 31 歲或以上。

243. 如實施例 238 至 242 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及該雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 2.5 mg，且該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 10 mg；且

該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 10 mg、約 16 mg 或約 30 mg。

244. 如實施例 243 之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 30 mg。

245. 如實施例 243 或 244 之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 及該雙特異性抗體之該 C1D2 分別將在該第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予該個體。

246. 如實施例 243 至 245 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 將在該第二給藥週期之第 8 天投予該個體。

247. 如實施例 238 至 246 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗或利妥昔單抗。

248. 如實施例 247 之雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且該第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

249. 如實施例 248 之雙特異性抗體或用途，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 1000 mg 且利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2。

250. 如實施例 248 或 249 之雙特異性抗體或用途，其中該抗 CD20 抗體將以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案投予，其中該第一給藥週期包含將在第 1 天投予該個體的奧比妥珠單抗之 C1D1；且該第二給藥週期包含將在第 1 天投予該個體的利妥昔單抗之 C2D1。

251. 如實施例 238 至 250 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予。

252. 如實施例 251 之雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期包含依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)；卡鉑之單一劑量 (C1D1)；以及依托泊苷之第一劑量 (C1D1)、依托泊苷之第二劑量 (C1D2) 以及依托泊苷之第三劑量 (C1D3)；且該第二週期包含依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)；卡鉑之單一劑量 (C2D1)；以及依托泊苷之第一劑量 (C2D1)、依托泊苷之第二劑量 (C2D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C2D3)。

253. 如實施例 251 或 252 之雙特異性抗體或用途，其中依弗醯胺將以約 5000 mg/m^2、約 4000 mg/m^2 或約 1666 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑將以 mg 計對於約 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷將以約 100 mg/m^2 或約 75 mg/m^2 之劑量投予。

254. 如實施例 253 之雙特異性抗體或用途，其中依弗醯胺將以約 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑將以 mg 計對於約 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷將以約 100 mg/m^2 之劑量投予。

255. 如實施例 251 之雙特異性抗體或用途，其中卡鉑將以約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg 之最大劑量的劑量投予。

256. 如實施例 255 之雙特異性抗體或用途，其中

(a) 該個體為男性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或

(b) 該個體為女性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。

257. 如實施例 252 至 256 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中依弗醯胺及卡鉑將在該第一及第二給藥週期之第 2 天投予，且依托泊苷之該 C1D1 至 C1D3 及 C2D1 至 C2D3 將分別在該第一及第二給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天投予。

258. 如實施例 238 至 257 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該第一及第二給藥週期各為 21 天給藥週期。

259. 如實施例 238 至 258 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

260. 如實施例 259 之雙特異性抗體或用途，其中該一個或多個額外給藥週期各自為 21 天給藥週期。

261. 如實施例 259 或 260 之雙特異性抗體或用途，其中該給藥方案包含總共三個給藥週期。

262. 如實施例 259 至 261 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該一個或多個額外給藥週期各包含：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外單一劑量、卡鉑之額外單一劑量及依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量。

263. 如實施例 262 之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 30 mg。

264. 如實施例 262 或 263 之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 8 天投予該個體。

265. 如實施例 262 至 264 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。

266. 如實施例 265 之雙特異性抗體或用途，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量為約 375 mg/m^2。

267. 如實施例 265 或 266 之雙特異性抗體或用途，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天投予。

268. 如實施例 262 至 267 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中依弗醯胺之該額外單一劑量為約 5000 mg/m^2、約 4000 mg/m^2 或 1 約 666 mg/m^2，卡鉑之該額外單一劑量為以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg 之最大劑量，且依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量各為約 100 mg/m^2 或約 75 mg/m^2。

269. 如實施例 268 之雙特異性抗體或用途，其中依弗醯胺將以約 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑將以 mg 計對於 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC) 有約 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷將以約 100 mg/m^2 之劑量投予。

270. 如實施例 262 至 267 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中卡鉑之該額外單一劑量約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg 之最大劑量。

271. 如實施例 270 之雙特異性抗體或用途，其中

(a) 該個體為男性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或

(b) 該個體為女性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。

272. 如實施例 259 至 271 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中依弗醯胺及卡鉑將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 2 天投予，且依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量將分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天、第 2 天及第 3 天投予。

273. 如實施例 238 至 272 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與一種或多種額外治療劑組合投予。

274. 如實施例 273 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑為托珠單抗。

275. 如實施例 274 之雙特異性抗體或用途，其中該個體的體重大於或等於約 30 kg 且托珠單抗將以約 8 mg/kg 之劑量投予，或該個體的體重小於 30 kg 且托珠單抗將以約 12 mg/kg 之劑量投予，且其中最大劑量為約 800 mg。

276. 如實施例 273 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。

277. 如實施例 276 之雙特異性抗體或用途，其中該皮質類固醇包含強體松、培尼皮質醇、甲基培尼皮質醇或地塞米松。

278. 如實施例 277 之雙特異性抗體或用途，其中該皮質類固醇為地塞米松。

279. 如實施例 278 之雙特異性抗體或用途，其中地塞米松將在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 20 mg 之劑量靜脈內投予。

280. 如實施例 279 之雙特異性抗體或用途，其中地塞米松將在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時以約 20 mg 或約 80 mg 之劑量靜脈內投予。

281. 如實施例 277 之雙特異性抗體或用途，其中該皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。

282. 如實施例 281 之雙特異性抗體或用途，其中甲基培尼皮質醇將在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 80 mg 之劑量靜脈內投予。

283. 如實施例 281 之雙特異性抗體或用途，其中甲基培尼皮質醇將在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時以約 80 mg 之劑量靜脈內投予。

284. 如實施例 277 之雙特異性抗體或用途，其中該皮質類固醇為強體松。

285. 如實施例 284 之雙特異性抗體或用途，其中強體松將在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 100 mg 之劑量口服投予。

286. 如實施例 277 之雙特異性抗體或用途，其中該皮質類固醇為培尼皮質醇。

287. 如實施例 286 之雙特異性抗體或用途，其中培尼皮質醇將在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 100 mg 之劑量靜脈內投予。

288. 如實施例 273 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑為抗組織胺。

289. 如實施例 288 之雙特異性抗體或用途，其中該抗組織胺為苯海拉明。

290. 如實施例 289 之雙特異性抗體或用途，其中苯海拉明將在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘以約 50 mg 之劑量口服或靜脈內投予。

291. 如實施例 273 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑包含 G-CSF。

292. 如實施例 291 之雙特異性抗體或用途，其中 G-CSF 將在利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之任意劑量投予後約一天與約兩天之間投予。

293. 如實施例 273 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑為退熱藥。

294. 如實施例 293 之雙特異性抗體或用途，其中該退熱藥為乙醯胺酚或撲熱息痛。

295. 如實施例 294 之雙特異性抗體或用途，其中乙醯胺酚或撲熱息痛將在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘以約 500 mg 至約 1000 mg 之間之劑量口服或靜脈內投予。

296. 如實施例 294 之雙特異性抗體或用途，其中乙醯胺酚或撲熱息痛將在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘以約 500 mg 至約 1000 mg 之間之劑量口服或靜脈內投予。

297. 如實施例 273 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑為美司鈉。

298. 如實施例 297 之雙特異性抗體或用途，其中美司鈉將以約 5000 mg/m^2、約 4000 mg/m^2 或約 1666 mg/m^2 之劑量靜脈內投予。

299. 如實施例 298 之雙特異性抗體或用途，其中美司鈉將在各給藥週期之第 2 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。

300. 如實施例 298 或 299 之雙特異性抗體或用途，其中美司鈉將與依弗醯胺之任意劑量同時投予。

301. 一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法中，其中在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

302. 一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在製造供治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

303. 一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之用途，其中在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

304. 如實施例 301 至 303 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中

該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及該雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；且

該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg。

305. 如實施例 304 之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 該個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 0.04 mg/kg，該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg，且該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 0.5 mg/kg；

(b) 該個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 45 kg，且其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg，該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg，且該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg；或

(c) 該個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 2.5 mg，該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 10 mg，且該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 30 mg。

306. 如實施例 304 或 305 之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 及該雙特異性抗體之該 C1D2 分別將在該第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予該個體。

307. 如實施例 304 至 306 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 將在該第二給藥週期之第 1 天投予該個體。

308. 如實施例 301 至 307 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗或利妥昔單抗。

309. 如實施例 308 之雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 及奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)。

310. 如實施例 309 之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 該個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 38 mg/kg；

(b) 該個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 20 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 28 mg/kg；

(c) 該個體的體重大於或等於約 20 kg 且小於約 32 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 23 mg/kg；

(d) 該個體的體重大於或等於約 32 kg 且小於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 20 mg/kg；或

(e) 該個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 1000 mg。

311. 如實施例 309 或 310 之雙特異性抗體或用途，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九。

312. 如實施例 309 至 311 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 該個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 3.8 mg/kg 且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為約 34.2 mg/kg；

(b) 該個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 20 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 2.8 mg/kg 且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為約 35.2 mg/kg；

(c) 該個體的體重大於或等於約 20 kg 且小於約 32 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 2.3 mg/kg 且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為約 35.7 mg/kg；

(d) 該個體的體重大於或等於約 32 kg 且小於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 2.0 mg/kg 且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為約 36.0 mg/kg；或

(e) 該個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約100 mg 且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為約 900 mg。

313. 如實施例 309 至 312 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 將在該第一給藥週期之第 1 天投予該個體，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 將在該第一給藥週期之第 2 天投予該個體。

314. 如實施例 309 之雙特異性抗體或用途，其中該第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

315. 如實施例 314 之雙特異性抗體或用途，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2。

316. 如實施例 314 或 315 之雙特異性抗體或用途，其中利妥昔單抗之該 C2D1 將在該第二給藥週期之第 5 天投予該個體。

317. 如實施例 291 至 304 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予。

318. 如實施例 317 之雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期包含：

(a) 依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)、依弗醯胺之第二劑量 (C1D2) 及依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C1D1)、依托泊苷之第二劑量 (C1D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C1D3)；

且該第二週期包含：

(a) 依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)、依弗醯胺之第二劑量 (C2D2) 及依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C2D1)、依托泊苷之第二劑量 (C2D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C2D3)。

319. 如實施例 317 或 318 之雙特異性抗體或用途，其中依弗醯胺將針對依弗醯胺之各劑量以約 3000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑將以約 635 mg/m^2 之劑量投予，且依托泊苷將針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 之劑量投予。

320. 如實施例 318 或 319 之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 依弗醯胺之該 C1D1、C1D2 及 C1D3 將分別在該第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；

(b) 卡鉑之 C1D1 將在第一給藥週期之第 3 天投予；

(c) 依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 將分別在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；

(d) 依弗醯胺之該 C2D1、C2D2 及 C2D3 將分別在該第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予；

(e) 卡鉑之該 C2D1 將在第二給藥週期之第 6 天投予；且

(f) 依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 將分別在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予。

321. 如實施例 301 至 320 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該第一及第二給藥週期各為 21 天給藥週期。

322. 如實施例 301 至 321 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

323. 如實施例 322 之雙特異性抗體或用途，其中該一個或多個額外給藥週期各自為 21 天給藥週期。

324. 如實施例 322 或 323 之雙特異性抗體或用途，其中該給藥方案包含總共三個給藥週期。

325. 如實施例 322 至 324 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該一個或多個額外給藥週期各包含：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量；卡鉑之額外單一劑量；以及依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量。

326. 如實施例 325 之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 該個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 0.5 mg/kg；

(b) 該個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 45 kg，且其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 0.4 mg/kg；或

(c) 該個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 30 mg。

327. 如實施例 325 或 326 之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天投予該個體。

328. 如實施例 325 至 327 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。

329. 如實施例 328 之雙特異性抗體或用途，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量為約 375 mg/m^2。

330. 如實施例 328 或 329 之雙特異性抗體或用途，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 5 天投予。

331. 如實施例 322 至 330 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中依弗醯胺之該額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量各為約 3000 mg/m^2，卡鉑之該額外單一劑量為約 635 mg/m^2，且依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量各為約 100 mg/m^2。

332. 如實施例 322 至 331 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 依弗醯胺之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量將分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予該個體；

(b) 卡鉑之額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；且

(c) 依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量將分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予個體。

333. 如實施例 301 至 332 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與一種或多種額外治療劑組合投予。

334. 如實施例 333 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑為托珠單抗。

335. 如實施例 334 之雙特異性抗體或用途，其中該個體的體重大於或等於約 30 kg 且托珠單抗將以約 8 mg/kg 之劑量投予，或該個體的體重小於 30 kg 且托珠單抗將以約 12 mg/kg 之劑量投予，且其中最大劑量為約 800 mg。

336. 如實施例 333 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。

337. 如實施例 336 之雙特異性抗體或用途，其中該皮質類固醇包含強體松、培尼皮質醇、甲基培尼皮質醇或地塞米松。

338. 如實施例 337 之雙特異性抗體或用途，其中該皮質類固醇為地塞米松。

339. 如實施例 338 之雙特異性抗體或用途，其中地塞米松將在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 0.15 mg/kg 至約 0.5 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。

340. 如實施例 338 之雙特異性抗體或用途，其中地塞米松將在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時以約 0.15 mg/kg 至約 0.5 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。

341. 如實施例 337 之雙特異性抗體或用途，其中該皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。

342. 如實施例 341 之雙特異性抗體或用途，其中甲基培尼皮質醇將在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予。

343. 如實施例 341 之雙特異性抗體或用途，其中甲基培尼皮質醇將在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時以約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予。

344. 如實施例 337 之雙特異性抗體或用途，其中該皮質類固醇為強體松或培尼皮質醇。

345. 如實施例 344 之雙特異性抗體或用途，其中強體松或培尼皮質醇係在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 100 mg 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。

346. 如實施例 344 之雙特異性抗體或用途，其中強體松或培尼皮質醇係在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時以約 100 mg 或約 2 mg/kg 之劑量靜脈內投予。

347. 如實施例 333 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑為抗組織胺。

348. 如實施例 347 之雙特異性抗體或用途，其中該抗組織胺為苯海拉明。

349. 如實施例 348 之雙特異性抗體或用途，其中該個體的年齡在 2 歲與 17 歲之間，且其中苯海拉明將以約 10 mg 至 20 mg 之間之劑量靜脈內投予，其最大單一劑量為約 1.25 mg/kg。

350. 如實施例 348 之雙特異性抗體或用途，其中該個體的年齡小於兩歲，且其中苯海拉明將以約 20mg 之劑量經直腸投予。

351. 如實施例 349 或 350 之雙特異性抗體或用途，其中苯海拉明將在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘投予。

352. 如實施例 333 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑包含 G-CSF。

353. 如實施例 352 之雙特異性抗體或用途，其中 G-CSF 將在利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之任意劑量投予後約一天與約兩天之間投予。

354. 如實施例 353 之雙特異性抗體或用途，其中 G-CSF 將以約 5 μg/kg/天或約 10 μg/kg/天之劑量靜脈內或皮下投予。

355. 如實施例 354 之雙特異性抗體或用途，其中 G-CSF 將在第一給藥週期中以約 5 μg/kg/天之劑量投予，並在第二給藥週期及/或各額外給藥週期中以約 10 μg/kg/天之劑量投予。

356. 如實施例 333 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑為退熱藥。

357. 如實施例 356 之雙特異性抗體或用途，其中該退熱藥為乙醯胺酚或撲熱息痛。

358. 如實施例 357 之雙特異性抗體或用途，其中乙醯胺酚或撲熱息痛將以約 500 mg 至約 1000 mg 之間之劑量口服或靜脈內投予。

359. 如實施例 358 之雙特異性抗體或用途，其中乙醯胺酚或撲熱息痛將在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘投予。

360. 如實施例 333 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑為美司鈉。

361. 如實施例 360 之雙特異性抗體或用途，其中美司鈉將以總量為 3000 mg/m^2 的五個劑量每天靜脈內投予。

362. 如實施例 361 之雙特異性抗體或用途，其中美司鈉將在依弗醯胺之任意劑量投予之前以約 600 mg/m^2 之第一劑量及約 600 mg/m^2 之四個重複劑量靜脈內投予，該等重複劑量各自分別在依弗醯胺之該第一劑量後約三小時、約六小時及約 12 小時。

363. 如實施例 361 或 362 之雙特異性抗體或用途，其中美司鈉將在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天、在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天及/或在各額外給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天每天投予該個體。

364. 一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法中，其中在至少包含

第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

365. 一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在製造供治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

366. 一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之用途，其中在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

367. 如實施例 364 至 366 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中

該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及該雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 2.5 mg，且該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 10 mg；且

該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 30 mg。

368. 如實施例 367 之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 及該雙特異性抗體之該 C1D2 分別將在該第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予該個體。

369. 如實施例 367 或 368 之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 將在該第二給藥週期之第 1 天投予該個體。

370. 如實施例 364 至 369 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗或利妥昔單抗。

371. 如實施例 370 之雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 及奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)。

372. 如實施例 371 之雙特異性抗體或用途，奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 1000 mg。

373. 如實施例 371 或 372 之雙特異性抗體或用途，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九。

374. 如實施例 371 至 373 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 100 mg 且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為約 900 mg。

375. 如實施例 371 至 374 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 將在該第一給藥週期之第 1 天投予該個體，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 將在該第一給藥週期之第 2 天投予該個體。

376. 如實施例 370 之雙特異性抗體或用途，其中該第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

377. 如實施例 376 之雙特異性抗體或用途，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2。

378. 如實施例 376 或 377 之雙特異性抗體或用途，其中利妥昔單抗之該 C2D1 將在該第二給藥週期之第 5 天投予該個體。

379. 如實施例 364 至 378 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予。

380. 如實施例 379 之雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期包含：

(a) 依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C1D1)、依托泊苷之第二劑量 (C1D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C1D3)；

且該第二週期包含：

(a) 依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C2D1)、依托泊苷之第二劑量 (C2D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C2D3)。

381. 如實施例 379 或 380 之雙特異性抗體或用途，其中依弗醯胺將以約 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑將以約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg 之最大劑量的劑量投予，且依托泊苷將針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 之劑量投予。

382. 如實施例 381 之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 該個體為男性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或

(b) 該個體為女性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。

383. 如實施例 381 或 382 之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 該個體具有 < 約 60 mL/min 的 CrCl，且其中依弗醯胺之各單一劑量減少至 4000 mg/m^2；以及/或者

(b) 該個體具有 < 約 50 mL/min 的 CrCl，且其中依托泊苷之各劑量減少至 75 mg/m^2。

384. 如實施例 380 至 383 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 依弗醯胺之該 C1D1 將在該第一給藥週期之第 3 天投予；

(b) 卡鉑之 C1D1 將在第一給藥週期之第 3 天投予；

(c) 依托泊苷之 C1D1、C1D2 及 C1D3 將分別在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；

(d) 依弗醯胺之 C2D1 將在第二給藥週期之第 6 天投予；

(e) 卡鉑之該 C2D1 將在第二給藥週期之第 6 天投予；且

(f) 依托泊苷之 C2D1、C2D2 及 C2D3 將分別在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予。

385. 如實施例 364 至 384 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該第一及第二給藥週期各為 21 天給藥週期。

386. 如實施例 364 至 385 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

387. 如實施例 386 之雙特異性抗體或用途，其中該一個或多個額外給藥週期各自為 21 天給藥週期。

388. 如實施例 386 或 387 之雙特異性抗體或用途，其中該給藥方案包含總共三個給藥週期。

389. 如實施例 386 至 388 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該一個或多個額外給藥週期各包含：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外單一劑量、卡鉑之額外單一劑量及依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量。

390. 如實施例 389 之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 30 mg。

391. 如實施例 390 之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天投予該個體。

392. 如實施例 389 至 391 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。

393. 如實施例 392 之雙特異性抗體或用途，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量為約 375 mg/m^2。

394. 如實施例 392 或 393 之雙特異性抗體或用途，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 5 天投予。

395. 如實施例 375 至 380 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中依弗醯胺之該額外單一劑量為約 5000 mg/m^2，卡鉑之該額外單一劑量為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg 有約 750 mg 之最大劑量，且依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量各為約 100 mg/m^2。

396. 如實施例 395 之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 該個體為男性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算；或

(b) 該個體為女性，且其中 CrCl 係使用公式 CrCl = 0.85 × ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × [血清肌酸酐 (mg/dL)]) 進行計算。

397. 如實施例 395 或 396 之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 該個體具有 < 約 60 mL/min 的 CrCl，且其中依弗醯胺之額外單一劑量減少至 4000 mg/m^2；以及/或者

(b) 該個體具有 < 約 50 mL/min 的 CrCl，且其中依托泊苷之各額外劑量減少至 75 mg/m^2。

398. 如實施例 389 至 397 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 依弗醯胺之該額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；

(b) 卡鉑之額外單一劑量將在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；且

(c) 依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量將分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予個體。

399. 如實施例 364 至 398 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與一種或多種額外治療劑組合投予。

400. 如實施例 399 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑為托珠單抗。

401. 如實施例 400 之雙特異性抗體或用途，其中該個體的體重大於或等於約 30 kg 且托珠單抗將以約 8 mg/kg 之劑量投予，或該個體的體重小於 30 kg 且托珠單抗將以約 12 mg/kg 之劑量投予，且其中最大劑量為約 800 mg。

402. 如實施例 399 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑為皮質類固醇。

403. 如實施例 402 之雙特異性抗體或用途，其中該皮質類固醇包含強體松、培尼皮質醇、甲基培尼皮質醇或地塞米松。

404. 如實施例 403 之雙特異性抗體或用途，其中該皮質類固醇為地塞米松。

405. 如實施例 404 之雙特異性抗體或用途，其中地塞米松將在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 0.15 mg/kg 至約 0.5 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。

406. 如實施例 404 之雙特異性抗體或用途，其中地塞米松將在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時以約 0.15 mg/kg 至約 0.5 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予，且其中最大每日劑量為 10 mg。

407. 如實施例 403 之雙特異性抗體或用途，其中該皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。

408. 如實施例 407 之雙特異性抗體或用途，其中甲基培尼皮質醇將在雙特異性抗體之任意劑量投予之前至少約一小時以約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予。

409. 如實施例 407 之雙特異性抗體或用途，其中甲基培尼皮質醇將在奧比妥珠單抗之任意劑量投予之前至少約一小時以約 1 mg/kg 至約 2 mg/kg 之間之劑量靜脈內投予。

410. 如實施例 399 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑為抗組織胺。

411. 如實施例 410 之雙特異性抗體或用途，其中該抗組織胺為苯海拉明。

412. 如實施例 411 之雙特異性抗體或用途，其中苯海拉明將以約 50 mg 之劑量口服或靜脈內投予。

413. 如實施例 412 之雙特異性抗體或用途，其中苯海拉明將在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘投予。

414. 如實施例 399 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑包含 G-CSF。

415. 如實施例 414 之雙特異性抗體或用途，其中 G-CSF 將在利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷之任意劑量投予後約一天與約兩天之間投予。

416. 如實施例 415 之雙特異性抗體或用途，其中 G-CSF 將以約 5 μg/kg/天或約 10 μg/kg/天之劑量靜脈內或皮下投予。

417. 如實施例 415 之雙特異性抗體或用途，其中 G-CSF 將在第一給藥週期中以約 5 μg/kg/天之劑量投予，並在第二給藥週期及/或各額外給藥週期中以約 10 μg/kg/天之劑量投予。

418. 如實施例 399 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑為退熱藥。

419. 如實施例 418 之雙特異性抗體或用途，其中該退熱藥為乙醯胺酚或撲熱息痛。

420. 如實施例 419 之雙特異性抗體或用途，其中乙醯胺酚或撲熱息痛將以約 500 mg 至約 1000 mg 之間之劑量口服或靜脈內投予。

421. 如實施例 420 之雙特異性抗體或用途，其中乙醯胺酚或撲熱息痛將在雙特異性抗體及/或抗 CD20 抗體之任意劑量投予之前至少約 30 分鐘投予。

422. 如實施例 399 之雙特異性抗體或用途，其中該一種或多種額外治療劑為美司鈉。

423. 如實施例 422 之雙特異性抗體或用途，其中美司鈉將以約 5000 mg/m^2 之劑量靜脈內投予。

424. 如實施例 423 之雙特異性抗體或用途，其中美司鈉將在第一給藥週期之第 3 天、第二給藥週期之第 6 天及/或各額外給藥週期之第 6 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。

425. 如實施例 423 或 424 之雙特異性抗體或用途，其中美司鈉將與依弗醯胺之任意劑量同時投予。

426. 如實施例 238 至 425 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：

(i) HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

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

427. 如實施例 238 至 412 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

428. 如實施例 427 之雙特異性抗體或用途，其中與 CD20 特異性結合之該 Fab 分子包含 (a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；以及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

429. 如實施例 238 至 428 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個 HVR：

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

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

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

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

(v) HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

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

430. 如實施例 238 至 429 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

431. 如實施例 430 之雙特異性抗體或用途，其中與 CD3 特異性結合之該 Fab 分子包含 (a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；以及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

432. 如實施例 238 至 431 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體對 CD20 為雙價且對 CD3 為單價。

433. 如實施例 238 至 432 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含兩個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子及一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子。

434. 如實施例 238 至 433 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體為人源化抗體。

435. 如實施例 238 至 434 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體為格菲妥單抗。

436. 如實施例 238 至 435 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體將經靜脈內投予。

437. 如實施例 238 至 436 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該抗 CD20 抗體將經靜脈內投予。

438. 如實施例 238 至 437 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷將經靜脈內投予。

439. 如實施例 238 至 438 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。

440. 如實施例 439 之雙特異性抗體或用途，其中該 B 細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)。

441. 如實施例 440 之雙特異性抗體或用途，其中該 NHL 為彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、邊緣區淋巴瘤 (MZL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤、原發性縱膈腔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)、彌漫型 B 細胞淋巴瘤或小淋巴球淋巴瘤。

442. 如實施例 440 之雙特異性抗體或用途，其中該 NHL 為伯基特淋巴瘤 (BL) 或伯基特白血病 (BAL)。

443. 如實施例 440 至 442 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該 NHL 為復發性及/或難治性的。

444. 如實施例 440 至 443 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該 NHL 為侵襲性及/或成熟的。

445. 如實施例 439 之雙特異性抗體或用途，其中該 B 細胞增生性失調為復發性及/或難治性成熟 B 細胞 NHL。

446. 如實施例 443 之雙特異性抗體或用途，其中該個體已接受過一種先前全身性療法。

447. 如實施例 446 之雙特異性抗體或用途，其中該個體已接受過不超過一種先前全身性療法。

448. 如實施例 446 或 447 之雙特異性抗體或用途，其中該先前全身性療法包含抗 CD20 抗體及蒽環類。

449. 如實施例 238 至 448 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該個體為人。

450. 如實施例 238 至 449 中任一項之雙特異性抗體或用途，其中該個體符合移植或 CAR-T 細胞療法之條件。

451. 如實施例 450 之雙特異性抗體或用途，其中該個體在完成如實施例 238 至 449 中任一項之給藥方案後接受自體幹細胞移植 (ASCT)。

452. 如實施例 451 之雙特異性抗體或用途，其中該 ASCT 為自體造血幹細胞移植。

453. 如實施例 450 之雙特異性抗體或用途，其中該個體在完成如實施例 237 至 448 中任一項之給藥方案後接受同種異體造血幹細胞移植。

454. 如實施例 450 之雙特異性抗體或用途，其中該個體在完成如實施例 238 至 449 中任一項之給藥方案後接受 CAR-T 細胞療法。

455. 在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg。

456. 格菲妥單抗在製造用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg。

457. 格菲妥單抗用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之用途，其中格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg。

458. 在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(b) 該第二給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；且

(c) 該第三給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg。

459. 格菲妥單抗在製造用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(b) 該第二給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；且

(c) 該第三給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg。

460. 格菲妥單抗用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之用途，其中格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(b) 該第二給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；且

(c) 該第三給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg。

461. 在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 1000 mg；

(iii) 將在第 2 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 2 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 1 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 2 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 3 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 2 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 2 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 1 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 2 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 3 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2。

462. 格菲妥單抗在製造用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 1000 mg；

(iii) 將在第 2 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 2 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 1 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 2 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 3 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 2 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 2 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 1 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 2 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 3 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2。

463. 格菲妥單抗用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之用途，其中格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 1000 mg；

(iii) 將在第 2 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 2 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 1 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 2 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 3 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 2 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 2 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 1 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 2 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 3 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2。

464. 在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的

給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 1000 mg；

(iii) 將在第 2 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 2 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 1 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 2 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 3 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 2 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 2 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 1 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 2 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 3 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 100 mg/m^2；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之該 C3D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 2 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C3D1)，其中依弗醯胺之該 C3D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 2 天投予之卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之該 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 1 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，將在第 2 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，以及將在第 3 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之該 C3D1、該 C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2。

465. 格菲妥單抗在製造用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 1000 mg；

(iii) 將在第 2 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 2 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 1 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 2 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 3 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 2 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 2 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 1 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 2 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 3 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 100 mg/m^2；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之該 C3D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 2 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C3D1)，其中依弗醯胺之該 C3D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 2 天投予之卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之該 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 1 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，將在第 2 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，以及將在第 3 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之該 C3D1、該 C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2。

466. 格菲妥單抗用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之用途，其中格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 1000 mg；

(iii) 將在第 2 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 2 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 1 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 2 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 3 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 2 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 2 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 1 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 2 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 3 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 100 mg/m^2；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之該 C3D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 2 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C3D1)，其中依弗醯胺之該 C3D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 2 天投予之卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之該 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 1 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，將在第 2 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，以及將在第 3 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之該 C3D1、該 C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2。

467. 如實施例 455 至 466 中任一項之格菲妥單抗或用途，其中美司鈉將與依弗醯胺之任意劑量同時投予。

468. 如實施例 467 之格菲妥單抗或用途，其中美司鈉將以約 5000 mg/m^2 之劑量靜脈內投予。

469. 如實施例 468 之格菲妥單抗或用途，其中美司鈉將在各給藥週期之第 2 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。

470. 在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg。

471. 格菲妥單抗在製造用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg。

472. 格菲妥單抗用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之用途，其中格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg。

473. 在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該

C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；

(b) 該第二給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；且

(c) 該第三給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg。

474. 格菲妥單抗在製造用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；

(b) 該第二給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；且

(c) 該第三給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg。

475. 格菲妥單抗用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之用途，其中格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週

期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；

(b) 該第二給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；且

(c) 該第三給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg。

476. 在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 2 天投予之奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單

抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 38 mg/kg、約 28 mg/kg、約 23 mg/kg、約 20 mg/kg 或約 1000 mg；

(iii) 將在第 3 天投予之依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依弗醯胺之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)，其中依弗醯胺之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 將在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 635 mg/m^2；且

(v) 將在第 3 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依弗醯胺之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)，其中依弗醯胺之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2。

477. 格菲妥單抗在製造用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 2 天投予之奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 38 mg/kg、約 28 mg/kg、約 23 mg/kg、約 20 mg/kg 或約 1000 mg；

(iii) 將在第 3 天投予之依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依弗醯胺之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)，其中依弗醯胺之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 將在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 635 mg/m^2；且

(v) 將在第 3 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依弗醯胺之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)，其中依弗醯胺之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2。

478. 格菲妥單抗用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之用途，其中格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 2 天投予之奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單

抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 38 mg/kg、約 28 mg/kg、約 23 mg/kg、約 20 mg/kg 或約 1000 mg；

(iii) 將在第 3 天投予之依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依弗醯胺之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)，其中依弗醯胺之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 將在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 635 mg/m^2；且

(v) 將在第 3 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依弗醯胺之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)，其中依弗醯胺之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2。

479. 在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 2 天投予之奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 38 mg/kg、約 28 mg/kg、約 23 mg/kg、約 20/kg 或約 1000 mg；

(iii) 將在第 3 天投予之依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依弗醯胺之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)，其中依弗醯胺之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 將在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 635 mg/m^2；且

(v) 將在第 3 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依弗醯胺之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)，其中依弗醯胺之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 100 mg/m^2；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之該 C3D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之第一劑量 (C3D1)，將在第 7 天投予之依弗醯胺之第二劑量 (C3D2)，以及將在第 8 天投予之依弗醯胺之第三劑量 (C3D3)，其中依弗醯胺之該 C3D1、該 C3D2 及該 C3D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之該 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之該 C3D1、該 C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2。

480. 格菲妥單抗在製造用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 2 天投予之奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 38 mg/kg、約 28 mg/kg、約 23 mg/kg、約 20/kg 或約 1000 mg；

(iii) 將在第 3 天投予之依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依弗醯胺之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)，其中依弗醯胺之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 將在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 635 mg/m^2；且

(v) 將在第 3 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依弗醯胺之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)，其中依弗醯胺之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 100 mg/m^2；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之該 C3D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之第一劑量 (C3D1)，將在第 7 天投予之依弗醯胺之第二劑量 (C3D2)，以及將在第 8 天投予之依弗醯胺之第三劑量 (C3D3)，其中依弗醯胺之該 C3D1、該 C3D2 及該 C3D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之該 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之該 C3D1、該 C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2。

481. 格菲妥單抗用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之用途，其中格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 2 天投予之奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 38 mg/kg、約 28 mg/kg、約 23 mg/kg、約 20/kg 或約 1000 mg；

(iii) 將在第 3 天投予之依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依弗醯胺之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)，其中依弗醯胺之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 將在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 635 mg/m^2；且

(v) 將在第 3 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依弗醯胺之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)，其中依弗醯胺之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 100 mg/m^2；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之該 C3D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之第一劑量 (C3D1)，將在第 7 天投予之依弗醯胺之第二劑量 (C3D2)，以及將在第 8 天投予之依弗醯胺之第三劑量 (C3D3)，其中依弗醯胺之該 C3D1、該 C3D2 及該 C3D3 各為約 3000 mg/m^2；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之該 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之該 C3D1、該 C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2。

482. 如實施例 470 至 481 中任一項之格菲妥單抗或用途，其中美司鈉將在第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天、在第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天及/或在各額外給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天每天投予該個體。

483. 如實施例 482 之格菲妥單抗或用途，其中美司鈉將以總量為 3000 mg/m^2 的五個劑量每天靜脈內投予。

484. 如實施例 483 之格菲妥單抗或用途，其中美司鈉將在依弗醯胺之任意劑量投予之前以約 600 mg/m^2 之第一劑量及約 600 mg/m^2 之四個重複劑量靜脈內投予，該等重複劑量各自分別在依弗醯胺之該第一劑量後約三小時、約六小時及約 12 小時。

485. 在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg。

486. 格菲妥單抗在製造用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg。

487. 格菲妥單抗用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之用途，其中格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；且

(b) 該第二給藥週期包含將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg。

488. 在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(b) 該第二給藥週期包含將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；且

(c) 該第三給藥週期包含將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg。

489. 格菲妥單抗在製造用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑和依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(b) 該第二給藥週期包含將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；且

(c) 該第三給藥週期包含將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg。

490. 格菲妥單抗用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之用途，其中格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑和依托泊苷組合投予，其中

(a) 該第一給藥週期包含將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(b) 該第二給藥週期包含將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；且

(c) 該第三給藥週期包含將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg。

491. 在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 2 天投予之奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 1000 mg；

(iii) 將在第 3 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 3 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2。

492. 格菲妥單抗在製造用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 2 天投予之奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 1000 mg；

(iii) 將在第 3 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 3 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2。

493. 格菲妥單抗用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之用途，其中格菲妥單抗將在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 2 天投予之奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 1000 mg；

(iii) 將在第 3 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 3 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；且

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及 C2D3 各為約 100 mg/m^2。

494. 在治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法中使用的格菲妥單抗，其中格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 2 天投予之奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 1000 mg；

(iii) 將在第 3 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 3 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 100 mg/m^2；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之該 C3D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C3D1)，其中依弗醯胺之該 C3D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之該 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之該 C3D1、該 C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2。

495. 格菲妥單抗在製造用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑和依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 2 天投予之奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 1000 mg；

(iii) 將在第 3 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 3 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 100 mg/m^2；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之該 C3D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C3D1)，其中依弗醯胺之該 C3D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之該 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之該 C3D1、該 C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2。

496. 格菲妥單抗用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之用途，其中格菲妥單抗將在包含第一給藥週期、第二給藥週期及第三給藥週期的給藥方案中與奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑和依托泊苷組合投予，其中

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 將在第 8 天投予之格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 15 天投予之格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(ii) 將在第 1 天投予之奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 以及將在第 2 天投予之奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和之量的約十分之九，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之該總和為約 1000 mg；

(iii) 將在第 3 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)，其中依弗醯胺之該 C1D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 3 天投予之卡鉑之單一劑量 (C1D1)，其中卡鉑之該 C1D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 3 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C1D1)，將在第 4 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C1D2)，以及將在第 5 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C1D3)，其中依托泊苷之該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3 各為約 100 mg/m^2；

(b) 第二給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C2D1)，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)，其中依弗醯胺之該 C2D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C2D1)，其中卡鉑之該 C2D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C2D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C2D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C2D3)，其中依托泊苷之該 C2D1、該 C2D2 及該 C2D3 各為約 100 mg/m^2；且

(c) 第三給藥週期包含：

(i) 將在第 1 天投予之格菲妥單抗之單一劑量 (C3D1)，其中格菲妥單抗之該 C3D1 為約 30 mg；

(ii) 將在第 5 天投予之利妥昔單抗之第一劑量 (C3D1)，其中利妥昔單抗之該 C3D1 為約 375 mg/m^2；

(iii) 將在第 6 天投予之依弗醯胺之單一劑量 (C3D1)，其中依弗醯胺之該 C3D1 為約 5000 mg/m^2，最大劑量為約 800 mg；

(iv) 將在第 6 天投予之卡鉑之單一劑量 (C3D1)，其中卡鉑之該 C3D1 為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率) mg；以及

(v) 將在第 6 天投予之依托泊苷之第一劑量 (C3D1)，將在第 7 天投予之依托泊苷之第二劑量 (C3D2)，以及將在第 8 天投予之依托泊苷之第三劑量 (C3D3)，其中依托泊苷之該 C3D1、該 C3D2 及 C3D3 各為約 100 mg/m^2。

497. 如實施例 485 至 496 中任一項之格菲妥單抗或用途，其中美司鈉將與依弗醯胺之任意劑量同時投予。

498. 如實施例 497 之格菲妥單抗或用途，其中美司鈉將以約 5000 mg/m^2 之劑量靜脈內投予。

499. 如實施例 498 之格菲妥單抗或用途，其中美司鈉將在第一給藥週期之第 3 天、第二給藥週期之第 6 天及/或各額外給藥週期之第 6 天在約 24 小時內經由連續輸注投予。

500. 如實施例 455 至 469 中任一項之格菲妥單抗或用途，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為復發性及/或難治性 DLBCL。

501. 如實施例 470 至 499 中任一項之格菲妥單抗或用途，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為復發性及/或難治性成熟 B 細胞 NHL。

502. 如前文所述之本發明。

實例

【0764】 以下為本發明之方法和組成物的實例。應當理解，鑒於上文給出的一般描述，可以實施各種其他實施例。

實例 1. 評估格菲妥單抗與利妥昔單抗加依弗醯胺、卡鉑、磷酸依托泊苷之組合在患有復發性/難治性彌漫型 B 細胞淋巴瘤且符合移植或 CAR-T 療法條件的患者中之初步功效、安全性及藥物動力學的 IB 期、開放標籤、多中心、單臂研究

研究理由

【0765】 本研究的目的是評估格菲妥單抗 (glofit) 與利妥昔單抗加依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷 (R-ICE) 之組合在患有復發性或難治性 (R/R) 瀰漫型大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 的參與者中之初步功效、安全性及藥物動力學，該等參

與者先前接受包含抗分化簇 (CD) 20 抗體 (亦即，利妥昔單抗) 及蒽環類的一線療法失敗且符合移植或 CAR-T 療法之條件 (定義為在醫學上符合強化鉑類挽救性療法及隨後之自體幹細胞移植 (ASCT) 或 CAR-T 療法之條件)。

目標

【0766】 本研究的主要目標是評估格菲妥單抗與 R-ICE 之組合在患有 R/R DLBCL 的參與者中之初步功效、安全性及藥物動力學，該等參與者先前接受包含抗 CD20 抗體 (亦即，利妥昔單抗) 及蒽環類的一線療法失敗且符合移植或 CAR-T 療法之條件。

【0767】 在該方案中，「研究治療」係指作為本研究的一部分分配給參與者的治療的組合 (亦即，格菲妥單抗及 R-ICE)。表 6 概述了研究的具體目標及相應終點。

表 6.目標和終點

目標	**相應終點**
主要目標：	
• 評估 glofit-R-ICE 之初步功效	• 入組後的 ORR，定義為由研究者根據盧加諾標準 (Lugano criteria) 確定，在 glofit-R-ICE 的三個週期內達到 CR 或 PR 的參與者比例
次要目標：	
• 評估 glofit-R-ICE 之初步功效	• 入組後的 EFS，定義為從入組到研究者根據盧加諾標準 (Lugano criteria) 確定首次發生疾病進展、開始新的抗淋巴瘤療法 (不包括計劃的 ASCT 或 CAR-T 療法) 或任何原因所致之死亡的時間 (以先發生者為準) • 入組後的 PFS，定義為從入組到由研究者根據盧加諾標準 (Lugano criteria) 確定首次發生疾病進展或任何原因所致之死亡的時間 (以先發生者為準) • MARR，定義為在 glofit-R-ICE 的三個週期內達到達成 CR 或 PR 的 ASCT (由研究者根據盧加諾標準 (Lugano criteria) 確定)

	且對於 ASCT 另外達到至少 2,000,000 個 CD34+ 造血幹細胞/kg 之動員的參與者的比例 • 入組後的 OS，定義為從入組到任何原因所致之死亡的時間 • 入組後的 CR，定義為由研究者根據盧加諾標準 (Lugano criteria) 確定，在 glofit-R-ICE 的三個週期內達到 CR 的參與者比例 • DOR，定義為由研究者根據盧加諾標準 (Lugano criteria) 確定，自對任何原因導致的疾病進展或死亡 (以先發生者為準) 首次出現有記錄的客觀反應 (CR 或 PR) 以來的時間 • DOCR，定義為由研究者根據盧加諾標準 (Lugano criteria) 確定，自對任何原因導致的疾病進展或死亡 (以先發生者為準) 首次出現有記錄的完全反應以來的時間
• 評估 glofit-R-ICE 之安全性	• 不良事件的發生率及嚴重程度，其中嚴重程度根據 NCI CTCAE v5.0 確定 • 細胞激素釋放症候群的發生率和嚴重程度，其中嚴重程度根據 ASTCT 2019 標準確定 • 目標生命徵象相較於基線的變化 • 目標臨床實驗室檢查結果相較於基線的變化
• 確定與 R-ICE 一起投予時格菲妥單抗之 PK 行為	• 格菲妥單抗之最大及最小血清濃度
• 評估與 R-ICE 一起投予時格菲妥單抗之 ADA 發生率及盛行率	• 基線時針對格菲妥單抗的 ADA 之盛行率以及研究期間和隨訪期間 ADA 之發生率

ADA = 抗藥物抗體；CAR-T = 嵌合抗原受體 T 細胞；CR = 完全反應；CTCAE = 不良事件通用術語標準；ctDNA = 循環腫瘤 DNA；DOCR = 完全反應的持續時間；DOR = 反應持續時間；EFS = 無事件存活；glofit = 格菲妥單抗；MARR = 經動員調整後之反應率；ORR = 客觀反應率；OS = 總存活；PFS = 無進展存活；PK = 藥物動力學；PR = 部分反應；R-ICE = 利妥昔單抗加依弗醯胺、卡鉑、依托泊苷；NCI CTCAE = 美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準。

總體研究設計

【0768】 這是一項針對患有 R/R DLBCL 之患者的 Ib 期、開放標籤、多中心、單臂試驗，該等患者先前接受包含抗 CD20 抗體 (亦即，利妥昔單抗) 及

蒽環類的一線療法失敗且符合移植條件 (定義為在醫學上符合強化鉑類挽救性療法及隨後之 ASCT 或 CAR-T 療法之條件)。

【0769】 潛在參與者將在 28 天篩選期內接受資格篩選。將經由基於交互式語音或互聯網之反應系統 (IxRS) 招募大約 40 例參與者，以接收最多三個 21 天週期的 glofit-R-ICE。在第 1 週期期間，參與者在第 1 天接受奧比妥珠單抗 (Gazyva®) 預治療 (Gpt)，並在第 1 天至第 3 天接受 ICE，隨後在第 8 天接受格菲妥單抗 2.5 mg 並在第 15 天接受格菲妥單抗 10 mg 之遞增劑量。在第 2 週期及第 3 週期期間，參與者在第 1 天至第 3 天接受 R-ICE，並在第 8 天接受格菲妥單抗 30 mg。

【0770】 在 glofit-R-ICE 的二至三個週期後評估參與者的反應，具體取決於有關週期數的機構標準。在兩個週期後無疾病進展證據的參與者可根據研究者的判斷接受第三週期之 glofit-R-ICE 之治療。在任何時間點經歷疾病進展的參與者將中止研究療法。

【0771】 在完成使用 glofit-R-ICE 的研究療法後，達到 CR 或部分反應的參與者將按照機構標準定義的特定的預治療方案和照護計劃繼續接受 ASCT 或 CAR-T 療法。發生疾病穩定或病情進展的參與者接受如其主治醫師所定義之進一步療法。無論參與者是否進行移植、CAR-T 療法或開始新的抗淋巴瘤療法，皆對其存活情況進行隨訪。

【0772】 研究方案提供於圖 3 中，且給藥方案見圖 4 所示。

【0773】 *研究治療*

【0774】 本研究的試驗用藥 (IMP) 為格菲妥單抗 (RO7082859，「glofit」)、奧比妥珠單抗 (RO5072759) 及托珠單抗 (RO4877533)。

【0775】格菲妥單抗

【0776】格菲妥單抗係與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其包含兩個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該等 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：HVR-H1：YSWIN (SEQ ID NO: 1)；HVR-H2：RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2)；HVR-H3：NVFDGYWLVY (SEQ ID NO: 3)；HVR-L1：RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4)；HVR-L2：QMSNLVS (SEQ ID NO: 5)；及 HVR-L3：AQNLELPYT (SEQ ID NO: 6)，以及至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含以下六個高變區 (HVR)：HVR-H1：TYAMN (SEQ ID NO: 9)；HVR-H2：RIRSKYNNYATYYADSVKG (SEQ ID NO:10)；HVR-H3：HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 11)；HVR-L1：GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 12)；HVR-L2：GTNKRAP (SEQ ID NO: 13)；及 HVR-L3：ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 14)。

【0777】格菲妥單抗係以遞升給藥方案靜脈內投予，從第 1 週期之第 8 天之 2.5 mg 開始，增加至第 1 週期之第 15 天之 10 mg，隨後增加至第 2 週期及第 3 週期之第 8 天之 30 mg。

【0778】格菲妥單抗應向水分充足的參與者投予。需要使用地塞米松 20 mg IV 進行前置用藥，且應在格菲妥單抗投予之前 1 小時投予；口服乙醯胺酚或撲熱息痛 (500 mg 或 1000 mg) 及抗組胺藥諸如苯海拉明 (50 mg) 應在開始輸注之前大約 30 分鐘投予。

【0779】最初，格菲妥單抗係在第 1 週期之第 8 天及第 15 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 8 天在 4 小時 (± 15 分鐘) 內投予參與者。對於 CRS 風險可

能增加的參與者以及在先前格菲妥單抗劑量下經歷 CRS 或據研究者之判斷在後續劑量下具有增加之復發性 CRS 風險的參與者而言，輸注時間可延長至最長 8 小時。在不存在由利妥昔單抗或奧比妥珠單抗投予所引起之輸注相關不良事件或由格菲妥單抗所引起之 CRS 的情況下，根據研究者之判斷，第 3 週期中之格菲妥單抗之輸注時間可減小至 2 小時 (± 15 分鐘)。

【0780】 奧比妥珠單抗

【0781】 奧比妥珠單抗預治療係在第 1 週期之第 1 天藉由靜脈輸注以 1000 mg 之絕對 (固定) 劑量向所有參與者投予。奧比妥珠單抗應向水分充足的參與者投予。

【0782】 需要使用地塞米松 20 mg IV 或甲基培尼皮質醇 80 mg IV 進行前置用藥，且應在奧比妥珠單抗投予之前 1 小時投予；口服乙醯胺酚或撲熱息痛 (500 mg 或 1000 mg) 及抗組胺藥諸如苯海拉明 (50 mg) 應在開始輸注之前大約 30 分鐘投予。

【0783】 如果參與者的輸注相關反應 (IRR) 風險增加 (例如，由於高腫瘤負荷、高外周淋巴球計數) 或在輸注期間經歷不良事件，則奧比妥珠單抗的輸注可分 2 天進行。

【0784】 當方案中需要地塞米松時，若地塞米松不可用或參與者對地塞米松不耐受，則可以使用甲基培尼皮質醇、強體松或培尼皮質醇。對於 20 mg IV 劑量之地塞米松，可使用等效劑量之 80 mg IV 甲基培尼皮質醇、100 mg 強體松 PO 或藉由 IV 輸注 100 mg 培尼皮質醇。

【0785】 托珠單抗

【0786】托珠單抗在必要時作為救援試驗用藥 (IMP) 投予經歷 CRS 事件的參與者。托珠單抗係以 8 mg/kg 之劑量投予 ≥ 30 kg 的參與者，以 12 mg/kg 之劑量投予 < 30 kg 的參與者。不建議每次輸注劑量超過 800 mg。

【0787】利妥昔單抗

【0788】利妥昔單抗係在第 2 週期及第 3 週期之第 1 天與 ICE 一起以 375 mg/m^2 之劑量靜脈內投予。如果參與者完成所有 3 週期，則其總共接受 2 劑利妥昔單抗，若其僅完成 2 個週期，則接受 1 劑利妥昔單抗。

【0789】利妥昔單抗製備及投予係根據當地處方資訊進行，包括前置用藥。在該研究中不允許皮下投予利妥昔單抗。允許使用當地批准的照護標準生物類似藥利妥昔單抗。

【0790】若參與者的輸注相關反應 (IRR) (高腫瘤負荷或高周邊淋巴球計數) 風險增加，則利妥昔單抗的輸注可分 2 天進行。

【0791】ICE 化學療法 (依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷 (包含美司鈉))

【0792】ICE 化學療法由 IV 依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組成。按照研究者之判斷，允許住院或在門診投予。磷酸依托泊苷可替代相同劑量的依托泊苷。依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷化學療法將從第 1 週期之第 1 天開始投予，持續兩個或三個 21 天周期，如下所述：

- 依托泊苷：100 mg/m^2，在各週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天每天 IV 投予
    - 具有 < 50 mL/min 的肌酸酐廓清率 (CrCl) 的參與者應將劑量減少至計劃劑量的 75% (或按照機構標準降低)。
- 卡鉑：以 mg 計的劑量 = 5 mg/mL/min × (25 + CrCl)，上限為 750 mg，在各週期之第 2 天靜脈內輸注

- 應使用 Cockcroft-Gault 方程計算以 mL/min 計的 CrCl：

  男性：CrCl (mL/min) = [(140 - 年齡) × (體重 (kg))]/[72 × 血清肌酸酐 (mg/dL)]

  女性：CrCl (mL/min) = 0.85 × CrCl (男性)

  允許按照機構標準對超重/肥胖參與者 (BMI ≥ 25) 或具有異常低之肌酸酐的參與者進行體重調整。

- 依弗醯胺 (住院投予)：5000 mg/m^2 與美司鈉 5000 mg/m^2 混合，從各週期之第 2 天開始到各週期之第 3 天結束，在 24 小時內連續靜脈內輸注。輸注後美司鈉應根據機構標準進行靜脈內或口服投予。
  - 具有 < 60 mL/min 的 CrCl 的參與者應將劑量減少至計劃劑量的 80% (或按照機構標準降低)。
  - 門診環境的替代劑量：若在門診環境中使用 R-ICE，則允許在各週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天每天靜脈內投予依弗醯胺 1666 mg/m^2 混合美司鈉 1666 mg/m^2 (Hertzberg 等人 2006, Ann Oncol 17, iv25-30)。

在第 1 週期中，奧比妥珠單抗應在 ICE 之前投予。ICE (第 1 週期) 之啟動允許延遲一天以促進奧比妥珠單抗投予之完成。

對於第 2 週期及第 3 週期，利妥昔單抗應在 ICE 之前投予。若按照機構標准在 ICE 之前 1 天投予利妥昔單抗，或者若出現不良事件，則 ICE (第 2 週期及第 3 週期) 之啟動允許延遲 1 天。

應根據機構標准進行藥物投予及藥物相關毒性 (例如，過敏反應、出血性膀胱炎及神經毒性) 監測。

【0793】 顆粒性白血球群落刺激因子

【0794】 所有參與者皆接受顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。顆粒性白血球群落刺激因子應在 R-ICE 投予完成後 1 至 2 天開始。G-CSF 之劑量應遵循各研究中心的機構標準。

【0795】 *主要終點選擇的依據*

【0796】 鑑於本研究是一項評估 glofit-R-ICE 在符合 ASCT 或 CAR-T 療法條件的參與者中的初步功效的 Ib 期研究，是否繼續進行移植的決定取決於參與者的疾病對 glofit-R-ICE 組合是否有反應，且在具有較低疾病負荷的患者中觀察到 CAR-T 療法的優異結果，因此客觀反應率 (ORR) 是評定 glofit-R-ICE 初步活性的具有臨床意義的終點。ORR 定義為由研究者根據盧加諾標準 (Lugano criteria) 確定，在 glofit-R-ICE 的三個週期內達到 CR 或 PR 的參與者比例。

【0797】 *次要終點選擇的依據*

【0798】 次要終點包括 DLBCL 中使用的標準終點，以評定基於長期存活的終點 (包括 EFS、PFS 及 OS)，並且評定總體及完全反應的持續時間。此外，包括經動員調整之反應率 (MARR) 終點，以評定達到客觀反應以及 2,000,000 個 CD34+ 造血幹細胞/kg 之目標劑量之動員 (通常作為 ASCT 之最低要求) 的患者百分比。本研究中使用的 MARR 定義與 CORAL 研究中的研究終點相匹配 (Gisselbrecht 等人 2010, J Clin Oncol 28, 4184-90)。儘管未針對 ASCT 定義 CD34+ 造血幹細胞的最低劑量，但美國血液及骨髓移植學會的實踐指南指出，2,000,000 個 CD34+ 造血幹細胞/kg 之劑量係 ASCT 所需的「普遍接受的最低」幹細胞數量 (Duong 等人 2014, Biol Bone Marrow Transplant 20, 1262-73)。

【0799】 *研究持續時間*

【0800】 各個體參與研究的總持續時間預計為大約 2 年 6 個月。

研究群體

【0801】大約 40 例患有 DLBCL 的在一個先前療法線 (包含抗 CD20 抗體及蒽環類) 中失敗且符合移植或 CAR-T 條件的參與者將入組本研究。該研究將允許最多 20 例在診斷後 1 年內被診斷患有原發性 R/R DLBCL 的參與者。

【0802】不允許對招募和入組標準的方案偏離進行前瞻性批准，亦稱為方案豁免或免除。

入選標準

僅當滿足以下所有標準時，參與者才有資格被納入研究：

- 年齡 ≥ 18 歲的參與者
- 預期壽命 ≥ 12 週
- 經組織學證實的 B 細胞淋巴瘤，包括根據 2016 年 WHO 淋巴腫瘤分類的以下診斷中的一者，這些淋巴腫瘤可能是新發的，也可能是從惰性淋巴瘤轉化而來的：
  - DLBCL，未另行指定 (NOS) (包括艾司坦-巴爾病毒 [EBV]+ DLBCL)
  - 具有 MYC 及 B 細胞淋巴瘤 2 及/或 B 細胞淋巴瘤 6 重排之高惡性度 B 細胞淋巴瘤 (HGBCL)
  - HGBCL，NOS
- 接受一個先前全身性療法線，包括抗 CD20 單株抗體 (亦即，利妥昔單抗) 及蒽環類
- 一線化學免疫療法後的復發性或難治性疾病
  - 復發性疾病定義為一線療法完全緩解並在隨後發生經生檢證實之復發
  - 難治性疾病定義為對一線療法未能達到完全緩解，包括：

    PD 作為對一線療法之最佳反應

疾病穩定 (SD) 作為至少 4 個週期之一線療法 (例如，4 個週期之 R-CHOP) 後之最佳反應

PR 作為至少 6 個週期後之最佳反應且有經生檢證實之殘存疾病或後續疾病進展

- 參與者必須為高劑量化學療法及隨後 ASCT 或 CAR-T 療法的候選者
- 至少一個二維可測量 (≥ 1.5 cm) 之結節病灶，或一個二維可測量 ≥ 1 cm) 之結外病灶，如 CT 掃描所測量
- ECOG 體能狀態為 0 或 1
- 足夠的血液學功能 (除非可歸因於基礎疾病，由研究者藉由廣泛的骨髓侵犯或與 DLBCL 侵犯脾臟所繼發之高脾功能症關聯所確定)，定義如下：
  – 血紅蛋白 ≥ 9.0 g/dL (≥ 90 g/L)
  – ANC ≥ 1.0×10^9/L (≥ 1000/μL)

    可包括有良性族群嗜中性球減少症病史的以下參與者：ANC ≥ 0.75×10^9/L (≥ 750/μL)。
  – 血小板計數 ≥ 75×10^9/L (≥ 75,000/μL) 且在開始研究治療前一週內未輸血。
- 足夠的腎功能，定義為估計 CrCl 45 mL/min

排除標準

如果參與者符合下列標準中之任一者，則將其排除在研究之外：

- 參與者接受過針對 DLBCL 的多於一個先前的療法線。
  – 使用部分及完全一線治療方案 (亦即，利妥昔單抗、環磷醯胺、長春新鹼及強體松，隨後為 R-CHOP) 的治療將被計為一個療法線。
  – 使用類固醇單一療法作為最終治療的橋樑的治療將不計入先前的療法線。

– 局部療法 (亦即，放射療法) 將不被視為治療線。

- 原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤 (PMBCL)
- 對人源化或鼠類單株抗體 (或重組抗體相關融合蛋白) 有嚴重過敏或過敏性反應史，或已知對鼠類產品敏感或過敏
- 奧比妥珠單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、美司鈉、卡鉑、依托泊苷或托珠單抗之禁忌症
- 先前接受過格菲妥單抗或針對 CD20 及 CD3 兩者的其他雙特異性抗體之治療
- 入組時根據美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) v5.0 評定為 > 1 級的周邊神經病變
- 在首次研究治療前 2 週內接受過放射療法、化學療法、免疫療法、免疫抑制療法或任何以治療癌症為目的的試驗用藥物
- 在首次研究治療前 4 週內接受過以治療癌症為目的的單株抗體治療
- 入組時患有原發性或繼發性 CNS 淋巴瘤或有 CNS 淋巴瘤病史
- 當前患有 CNS 疾病或有 CNS 疾病史，諸如中風、癲癇、CNS 血管炎或神經退行性疾病

  – 允許有中風病史，在過去 2 年內未經歷中風或短暫性腦缺血發作，且根據研究者之判斷不具有殘留神經功能缺損的參與者。
- 以下任何異常實驗室值，除非按照研究者的判斷，異常實驗室值與潛在的淋巴瘤相關：

  – AST 或 ALT > 2.5 倍正常上限 (ULN)

  – 總膽紅素 ≥ 1.5 倍 ULN

  – 若有記錄的吉爾伯特病患者的總膽紅素 ≤ 3 倍 ULN，則可以入組

  – 在未進行治療性抗凝治療的情況下，INR 或 PT > 1.5 倍 ULN

– 在未進行治療性抗凝或狼瘡抗凝血劑治療的情況下，PTT 或 aPTT > 1.5 倍 ULN

- 可能影響方案依從性或結果解釋之其他惡性腫瘤病史，但以下情況除外：

  – 在入組之前任何時間有根治性皮膚基底癌或鱗狀細胞癌或子宮頸原位癌病史的參與者符合條件。

  – 在入組之前任何時間皆不需要治療的低惡性度、早期前列腺癌 (格里森分數 (Gleason score) 為 6 或以下，1 期或 2 期) 的參與者符合條件。

  – 接受以治愈為目的的適當治療並且在入組前 ≥ 2 年未接受治療的惡性腫瘤已處於緩解狀態的任何其他惡性腫瘤的參與者符合條件。

  – 在入組前 ≥ 2 年接受非轉移性激素受體陽性乳腺癌輔助內分泌治療的參與者符合條件。

- 可能影響對方案的依從性或結果解釋的重大、不受控制的伴隨疾病的證據，包括重大心血管疾病 (諸如紐約心臟協會 III 或 IV 級或客觀評定 C 或 D 級心臟病、先前 6 個月內之心肌梗塞、不穩定心律失常或不穩定心絞痛) 或重大肺部疾病 (包括阻塞性肺病)
- 研究入組時的已知活動性細菌、病毒、真菌、分枝桿菌、寄生蟲或其他感染 (不包括甲床真菌感染)，或在首次研究治療前 4 週內的任何重大感染事件 (如研究者所評估)
- 疑似或潛伏性結核病 (如藉由陽性干擾素 γ 釋放測定所確認)
- B 型肝炎病毒 (HBV) 感染的陽性檢測結果 (定義為 B 型肝炎表面抗原 [HBsAg] 血清學陽性)

  – 若無法檢測到 HBV DNA，則可以包括隱匿性或先前 HBV 感染 (定義為 HBsAg 陰性及 B 型肝炎核心抗體 [HBcAb] 陽性) 的參與者，前提是他們

願意在第 2 週期及第 3 週期之第 1 天接受 DNA 檢測，並在最後一個研究治療週期及適當的抗病毒治療後至少 12 個月內每三個月檢測一次。

- C 型肝炎病毒 (HCV) 抗體檢測結果呈陽性

  – 僅當聚合酶鏈反應 (PCR) 對於 HCV RNA 呈陰性時，HCV 抗體呈陽性的患者才符合條件。

- 已知或疑似慢性活動性艾司坦-巴爾病毒感染 (CAEBV)

  – CAEBV 定義為持續至少 3 個月的慢性疾病，其組織或血液中的 EBV 含量升高且缺乏已知潛在免疫缺陷的證據 (Kimura 及 Cohen，2017)。若不存在其他證據或病史提示 CAEBV，則不應排除患有 EBV+ DLBCL 的參與者。

- 已知或疑似有噬血細胞淋巴組織細胞增生症 (HLH) 病史
- 已知進行性多灶性白質腦病之病史
- 先前抗癌療法所產生的不良事件未消退至 1 級或更好 (脫髮及厭食或入選標準允許的其他情況除外)
- 在首次研究治療投予之前 4 週內投予減毒活疫苗，或預期研究期間將需要這種減毒活疫苗
- 在先實體器官移植
- 先前之同種異體幹細胞移植
- 先前針對淋巴瘤之 ASCT
- 距研究治療開始 5 年內因淋巴瘤以外的任何適應症之先前自體幹細胞移植
- 需要治療的活動性自體免疫疾病。

  – 具有對穩定劑量的甲狀腺替代激素的自體免疫相關甲狀腺低能症病史的參與者符合條件。

– 接受胰島素治療的 1 型糖尿病受控參與者符合進行研究之條件。

– 有自體免疫肝炎、全身性紅斑狼瘡、發炎性腸病、與抗磷脂質症候群相關的血管血栓形成、韋格納肉芽腫病 (Wegener granulomatosis)、薛格連氏症候群 (Sjögren syndrome)、多發性硬化症或腎絲球腎炎病史的參與者將被排除。

– 有免疫型血小板減少性紫斑症、自體免疫溶血性貧血、格林─巴利症候群 (Guillain-Barré syndrome)、重症肌無力、肌炎、類風濕關節炎、血管炎或其他自體免疫疾病病史的參與者將被排除，除非他們在過去 12 個月內無需全身性療法。

- 在研究治療的第一劑量之前 4 天內接受用全身性免疫抑制藥物 (包括但不限於環磷醯胺、胺甲喋呤、沙利度胺及抗腫瘤壞死因子藥劑) 的先前治療
- 持續使用皮質類固醇 > 30 mg/天之強體松或等效物。– 在第 1 週期第 1 天之前，接受以 ≤ 30 mg/天的強體松或等效物進行之皮質類固醇治療的患者必須有至少 4 週持續時間之在穩定劑量的記錄。– 在啟動研究療法以控制淋巴瘤相關症候之前，患者可能已經接受了短暫 (≤ 7 天) 的全身性類固醇療程 (每天 ≤ 100 mg 強體松當量)。

  – 允許使用吸入性皮質類固醇。

  – 允許使用礦皮質素管理體位性低血壓。

  – 允許使用生理劑量之皮質類固醇管理腎上腺功能不全。
- 除診斷以外，最近接受過重大手術 (在首次研究治療前 4 週內)
- 具有臨床意義的肝硬化病史
- 任何其他疾病、代謝功能障礙、體格檢查發現或臨床實驗室檢查發現均合理懷疑某種疾病或病狀，這些疾病或病狀禁止使用研究藥物或可能影響結果的解釋或使參與者處於發生治療並發症的高風險中

- 妊娠或哺乳，或打算在研究治療期間或在研究治療之第一劑量後 18 個月內妊娠

  – 有生育能力的女性必須在開始研究治療之前的 7 天內血清妊娠試驗結果呈陰性。

實例 2. 評估格菲妥單抗與化學免疫療法組合在患有復發性/難治性成熟 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的兒科及年輕成人患者中之安全性、耐受性、藥物動力學及抗腫瘤活性的 I/II 期、開放標籤、單臂、兩部分試驗

研究理由

【0803】 本研究的目的是評估格菲妥單抗 (一種新穎 CD20/CD3 雙特異性抗體) 作為單一療法以及與標準二線化學免疫療法方案 (利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷 (R-ICE)) 組合使用在患有復發性及難治性 (R/R) 成熟 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤 (B-NHL) 的兒科及年輕成人參與者中之安全性及功效。兒童、青少年及年輕成人的 R/R B-NHL 是一個存在高度未滿足之需求的領域，目前的 1 年總存活率 (OS) 低於 30%。T 細胞接合物已被確定為最有可能對兒科群體有益的藥品類別。將格菲妥單抗與 R-ICE 組合使用可改善對挽救化學免疫療法的反應率，並轉化為更高百分比的參與者接受使用 HSCT 的最終治療，並改善在該治療環境下的存活率。

目標和終點

【0804】 本研究評估單獨使用格菲妥單抗以及與 R-ICE 誘導方案及奧比妥珠單抗 預治療組合在患有 R/R B-NHL 的兒科及年輕成人參與者中之安全性、耐受性、藥物動力學及抗腫瘤活性。表 7 概述了研究的具體目標及相應終點。

表 7.目標和終點

目標	相應終點
主要目標：	
• 評估格菲妥單抗與 R-ICE 化學免疫療法組合之功效，如研究者所評定	• 研究者根據針對兒科參與者的國際兒科 NHL 反應標準及針對年輕成人參與者的盧加諾分類 (Lugano Classification) 確定在最多三個治療週期後達到 CR
• 評估格菲妥單抗與 R-ICE 化學免疫療法組合之安全性及耐受性	• 不良事件的發生率、屬性、頻率、嚴重程度及時機，其中嚴重程度根據 NCI CTCAE v5.0 確定 • 體格檢查結果相對於基線的變化 • 目標生命徵象相較於基線的變化 • 目標臨床實驗室檢查結果相較於基線的變化 • 目標 ECG 參數自基線之變化
• 確定格菲妥單抗與 R-ICE 化學免疫療法組合的藥物動力學	• 與 R-ICE 化學免疫療法組合的格菲妥單抗在特定時間點之 PK 參數 (在適當情況下) 及血清濃度
次要目標：	
• 評估格菲妥單抗與 R-ICE 化學免疫療法組合之抗腫瘤活性	• ORR，定義為在最多三個治療週期後達到 CR 或 PR 的參與者比例，如研究者根據針對兒科參與者的國際兒科 NHL 反應標準及針對年輕成人參與者的盧加諾分類 (Lugano Classification) 所確定 • DOCR，定義為從首次出現有記錄的 CR 到有記錄的疾病進展或任何原因所致之死亡的時間 (以先發生者為準)，如研究者根據針對兒科參與者的國際兒科 NHL 反應標準及針對年輕成人參與者的盧加諾分類 (Lugano Classification) 所確定 • 入組後 PFS，定義為從入組到首次發生疾病進展或任何原因所致之死亡 的時間 (以先發生者為準)，如研究者根據針對兒科參與者的國際兒科 NHL 反應標準及針對年輕成人參與者的盧加諾分類 (Lugano Classification) 所確定 • EFS，定義為從入組到首次發生疾病進展、任何原因所致之死亡或開始新的抗淋巴瘤療法 (不包括計劃的 HSCT) 的時間 • OS，定義為自首次研究治療到任何原因所致之死亡日期的時間 • 在最多三個治療週期後進行 HSCT 的患者百分比
• 確定奧比妥珠單抗及利妥昔單抗之藥物動力學	• 指定時間點的奧比妥珠單抗血清濃度 • 指定時間點的利妥昔單抗血清濃度

• 評估對格菲妥單抗之免疫反應	• 基線時的 ADA 患病率及研究期間的 ADA 發生率

ADA = 抗藥物抗體；CR = 完全反應；CTCAE = 不良事件通用術語標準；DOCR = 完全反應的持續時間；EFS = 無事件存活；HSCT = 造血幹細胞移植；NCI = 國家癌症研究所；NHL = 非何杰金氏淋巴瘤；ORR = 客觀反應率；OS = 總存活；PFS = 無進展存活；PK = 藥物動力學；PR = 部分反應；R-ICE = 利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷。
國際兒科 NHL 反應標準：Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL 等人. International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.*J. Clin. Oncol.*33:2106-2111, 2015.
NCI CTCAE v5.0：cancer.gov

總體設計

【0805】 這是一項評估格菲妥單抗與化學免疫療法組合在患有 R/R 成熟 B-NHL 且年齡為 6 個月至 < 18 歲的兒科參與者中之安全性、耐受性、藥物動力學及抗腫瘤活性的 I/II 期、兩部分、序貫、開放標籤、單臂、多中心試驗。

【0806】 該研究分為兩個部分 (見**圖 5**)：

【0807】 第 1 部分 – 安全性導入：

【0808】 評定格菲妥單抗與 R-ICE 化學免疫療法組合之安全性、耐受性及藥物動力學，以確定推薦的兒科格菲妥單抗劑量，並評估格菲妥單抗 + R-ICE 化學免疫療法在患有 R/R 成熟 B-NHL 且年齡為 6 個月至 < 18 歲的兒科參與者中之早期功效，並確認奧比妥珠單抗預治療之兒科劑量。在這部分研究期間，入組在 10 例與 15 例之間的年齡為 6 個月至 < 18 歲的參與者。在開始該研究的第 2 部分之前，至少 10 例參與者入組並評定推薦的兒科劑量下的早期功效。

【0809】 第 2 部分 – 群組擴展：

【0810】 若符合預定義的擴展功效標準，並在評定推薦的兒科格菲妥單抗劑量之安全性及耐受性資料後，至少入組 30 例 < 18 歲的新兒科參與者，以評估格菲妥單抗 + R-ICE 化學免疫療法在格菲妥單抗之推薦兒科劑量下的功

效。該研究第 2 部分的資格擴大到 18 至 30 歲的年輕成人參與者，且預計將有額外多達 10 例年輕成人入組。總共最多有 40 例參與者入組這部分研究。

【0811】 在第 1 部分及第 2 部分兩者中，最長治療持續時間將為格菲妥單抗及 R-ICE 的三個週期。

【0812】 該研究的概要如**圖 6** 中所示。

研究治療

【0813】 本研究的試驗用藥 (IMP) 為奧比妥珠單抗、格菲妥單抗、利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑、依托泊苷 (ICE) 及托珠單抗，它們皆經由靜脈內輸注投予。其他預治療及支持性照護藥物 (亦即，美司鈉、G-CSF、地塞米松及鞘內腔 (IT) 胺甲喋呤、阿糖胞苷、皮質醇 [或其他等效劑量之類固醇]) 被視為非試驗用藥 (NIMP)。治療係根據**圖 7** (年齡為 6 個月至 17 歲的兒科患者) 及**圖 8** (年齡為 18 歲至 30 歲的年輕成人患者) 投予。

【0814】 *奧比妥珠單抗*

【0815】 在本研究中，所有參與者都將接受一次全劑量之奧比妥珠單抗預治療，在第 1 週期期間及開始格菲妥單抗投予之前分成兩劑。奧比妥珠單抗預治療僅在第一給藥週期 (第 1 週期) 期間在 4 小時內藉由靜脈內 (IV) 輸注投予，對於年齡 < 18 歲的兒科參與者根據體重調整劑量，對於年齡為 18 至 30 歲的參與者使用 1000 mg 之固定劑量。在第 1 週期之第 1 天 (亦即，C1D1 劑量) 及第 1 週期之第 2 天 (亦即，C1D2 劑量)，奧比妥珠單抗係分別以總劑量之十分之一及十分之九 (亦即，以 100 mg 用作 C1D1 劑量並以 900 mg 用作 C1D2 劑量) 投予。使用相同的輸注和前置用藥指南，兩次投予 (C1D1 劑量及 C1D2 劑

量) 將在 4 小時內進行。對於年齡 < 18 歲的兒科參與者，將使用經體重調整之劑量 (見表 8)。

表 9.對於年齡 < 18 歲的患者，奧比妥珠單抗及格菲妥單抗的經體重調整之劑量

體重 (kg) [a]	奧比妥珠單抗預治療	格菲妥單抗首次 SUD	格菲妥單抗第二 SUD	格菲妥單抗 FD
7.5 kg 至 < 13 kg	38 mg/kg	0.04 mg/kg	0.15 mg/kg	0.5 mg/kg
≥ 13 kg 至 < 20 kg	28 mg/kg	0.03 mg/kg	0.15 mg/kg	0.4 mg/kg
≥ 20 kg 至 < 32 kg	23 mg/kg			
≥ 32 kg 至 < 45 kg	20 mg/kg			
≥ 45 kg [b, c]	1000 mg 固定劑量	2.5 mg 固定劑量	10 mg 固定劑量	30 mg 固定劑量

FD = 全劑量；SUD = 遞升劑量。

[a] 體重範圍係基於 CDC 生長圖表 (cdc.gov, 2000)。

[b] 所有年齡 ≥ 18 歲的參與者皆應被投予獨立於體重的推薦固定劑量。

[c] 針對 ≥ 45 kg 類別之劑量係基於推薦的成人 II 期劑量。

【0816】 *格菲妥單抗*

【0817】 格菲妥單抗係在第 1 個週期之第 8 天及第 1 個週期之第 15 天按遞升給藥方案藉由靜脈內輸注投予，隨後在第二給藥週期 (第 2 週期) 之第 1 天及第三給藥週期 (第 3 週期) 之第 1 天投予最多兩個後續全劑量。

【0818】 藉由靜脈內輸注使用專用輸注線及投予導管來向參與者投予格菲妥單抗。格菲妥單抗之首次投予 (第 1 週期之第 8 天) 將在 4 小時 ± 15 分鐘內投予 (有關輸注速率的詳細信息，參見藥房手冊)。遞升給藥群組中之參與者亦應在至少 4 小時內接受第 1 週期之第 15 天及第 2 週期之第 1 天之劑量。在不存在輸注相關不良事件下，根據研究者之判斷，後續週期中之格菲妥單抗的輸注時間可減小至 2 小時 ± 15 分鐘。對於 CRS 風險可能增加的患者、在其先前格菲妥單抗劑量下經歷輸注相關反應 (IRR) 或細胞激素釋放症候群 (CRS) 或在後續劑量下復發性 IRR 或 CRS 風險增加的患者，輸注時間可延長至最長 8 小時。從各週期之第 1 天起，所有參與者皆需要經歷住院。

【0819】 對於年齡 < 18 歲的兒科參與者，將使用經體重調整之劑量 (見表 8)。對於年齡為 18 至 30 歲的參與者，格菲妥單抗係以獨立於體重之劑量投予：從第 1 週期之第 8 天的 2.5 mg 開始，增加至第 1 週期之第 15 天的 10 mg，隨後增加至第 2 週期及第 3 週期之第 1 天的 30 mg。

【0820】 格菲妥單抗全劑量投予發生在第 2 週期及第 3 週期之第 1 天 (最多延遲 7 天)，且直到絕對嗜中性白血球計數 (ANC) > 1.00×10^9/L 且血小板計數 > 75×10^9/L 才開始。

【0821】 *利妥昔單抗*

【0822】 利妥昔單抗係在第 2 週期及第 3 週期之第 5 天以 375 mg/m^2 之劑量投予所有參與者。建議使用乙醯胺酚及苯海拉明進行前置用藥。在治療兒科 B-NHL 時，與在各 R-ICE 週期之第 1 天及第 3 天使用既定的雙倍劑量利妥昔單抗相反，僅在第 2 週期及第 3 週期之第 5 天給予利妥昔單抗，以便防止 CD20 受體被三種抗 CD20 抗體佔用過載，從而可能降低格菲妥單抗之功效。

【0823】 使用乙醯胺酚及苯海拉明進行前置用藥。若有 B 型肝炎再活化之證據，則暫緩給予利妥昔單抗。

【0824】 <u>首次輸注：</u>

– 第一小時的輸注速率應為 0.5 mg/kg/h，第一小時的最大速率為 50 mg/h。若未觀察到輸注相關事件，則輸注速率可按 0.5 mg/kg/h 增加 (最大以 50 mg/h 增加)。該速率可每 30 分鐘增加一次，直至達到 400 mg/h 的最大輸注速率。

– 若出現任何超敏反應或其他輸注相關症狀，則應停止輸注。可能需要給予額外的苯海拉明或其他藥物以治療發生的事件。一旦參與者好轉並

已根據臨床指示藉由臨床及/或實驗室手段排除肺部浸潤及 TLS，則輸注可以反應發生時的速率的 50% 重新開始。

【0825】 後續輸注：

– 若首次輸注時出現症狀，則按照「首次輸注」的指南進行後續輸注。若未出現任何症狀，則以 1 mg/kg/h 開始後續輸注，且第一小時的最大速率為 50 mg/h。該速率可 30 分鐘增加 1 mg/kg/h (最大增加 50 mg/h)，直至達到 400 mg/h 的最大輸注速率。

– 與初始輸注一樣，若觀察到任何輸注相關事件，則應停止輸注。一旦症狀改善，則輸注可以先前速率的一半重新開始。

【0826】 對利妥昔單抗的超敏反應：

若對利妥昔單抗出現超敏反應，則可給予乙醯胺酚及苯海拉明之額外劑量。可考慮對反應進行類固醇治療並且在後續劑量之前進行前置用藥。由於可能發生短暫性低血壓，因此在利妥昔單抗投予之前 12 小時暫緩抗高血壓藥物。

【0827】 *依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷 (ICE)*

【0828】 ICE 化學療法由 IV 依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組成。值得注意的是，在第 1 週期期間，將在奧比妥珠單抗預治療及首次格菲妥單抗遞升劑量之間投予 ICE (省去利妥昔單抗) 作為初始減瘤療法及額外 CRS 緩解策略。ICE 之投予從第 1 週期之第 3 天開始，持續兩個或三個 21 天週期，如下所述：

- 依弗醯胺

  < 18 歲之參與者：3 g/m^2/天，在第 1 週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天每天在 2 小時內 IV 投予。參見表 10。

≥ 18 歲之參與者：5 g/m^2，從第 1 週期之第 3 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 6 天開始在 24 小時內連續 IV 輸注 (包含美司鈉)。具有 < 60 ml/min 的肌酸酐廓清率 (CrCl) 的參與者將劑量減少至計劃劑量的 80% (或按照機構標準降低)。參見表 11。

- 卡鉑

  < 18 歲之參與者：635 mg/m^2 (無最大劑量)，在第 1 週期之第 3 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 6 天在 1 小時內 IV 投予。參見表 10。

  ≥ 18 歲之參與者：5 mg/mL/min × (25 + CrCl)，在第 1 週期之第 3 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 6 天 IV 輸注 (最大 750 mg)。參見表 11。

- 依托泊苷

  < 18 歲之參與者：100 mg/m^2/天，在第 1 週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天每天在 1 小時內 IV 投予。參見表 10。

  ≥ 18 歲之參與者：100 mg/m^2/天，在第 1 週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天在 1 小時內 IV 投予。具有 < 50 mL/min 的 CrCl 的參與者將劑量減少至計劃劑量的 75% (或按照機構標準降低)。參見表 11。

  磷酸依托泊苷可替代相同劑量的依托泊苷。

【0829】 R-ICE 化學免疫療法 (由利妥昔單抗、依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷組成) 係按照下表 10 及 11 中規定之劑量投予。美司鈉 (2-巯基乙烷磺酸鈉) 係作為支持性療法投予，以降低已知與依弗醯胺相關聯之出血性膀胱炎的風險。

表 10.針對年齡 < 18 歲的參與者的 R-ICE 治療方案之劑量及時間表

藥物	劑量及時間表
利妥昔單抗	375 mg/m^2，在第 2 週期及第 3 週期之第 5 天 IV 投予
依弗醯胺	3 g/m^2/天，在第 1 週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天每天在 2 小時內 IV 投予
卡鉑	635 mg/m^2 (無最大劑量)，在第 1 週期之第 3 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 6 天在 1 小時內 IV 投予
依托泊苷	100 mg/m^2/天，在第 1 週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天每天在 1 小時內 IV 投予
美司鈉	600 mg/m^2，在第 1 週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天在依弗醯胺開始前 15 分鐘內 IV 投予，然後在依弗醯胺開始後 3、6、9 及 12 小時 IV 投予

IV = 靜脈內

表 11.針對年齡 ≥ 18 歲的參與者的 R-ICE 治療方案之劑量及時間表

藥物	劑量及時間表
利妥昔單抗	375 mg/m^2，在第 2 週期及第 3 週期之第 5 天 IV 投予
依弗醯胺	5 g/m^2，在第 1 週期之第 3 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 6 天在 24 小時內連續 IV 輸注 (包含美司鈉) 具有 < 60 ml/min 的 CrCl[a] 的參與者應將劑量減少至計劃劑量的 80% (或按照機構標準降低)。
卡鉑	5 mg/mL/min × (25 + CrCl)，在第 1 週期之第 3 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 6 天 IV 輸注 (最大 750 mg)。
依托泊苷	100 mg/m^2/天，在第 1 週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天在 1 小時內 IV 投予 具有 < 50 mL/min 的 CrCl[a] 的參與者應將劑量減少至計劃劑量的 75% (或按照機構標準降低)。
美司鈉	5 g/m^2，在第 1 週期之第 3 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 6 天在 24 小時內連續 IV 輸注 (包含依弗醯胺)。輸注後美司鈉應根據機構標准經 IV 或 PO 投予。

CrCl = 肌酸酐廓清率；IV = 靜脈內，PO = 經口；口服。

[a] CrCl 應使用 Cockcroft-Gault 方程以 mL/min 為單位計算：

– 男性：CrCl (mL/min) = ([140 – 年齡] × [體重 (kg)]) / (72 × 血清肌酸酐 [mg/dL])

– 女性：CrCl (mL/min) = 0.85 × CrCl (男性)

允許按照機構標準對超重/肥胖參與者 (BMI ≥ 25) 或具有異常低之肌酸酐的參與者進行體重調整。

【0830】在第二給藥週期及第三給藥週期中，在格菲妥單抗之投予與 R-ICE 開始之間至少間隔 4 天。R-ICE 係在第二給藥週期及第三給藥週期之第 5 天投予，且不晚於前一個 R-ICE 方案開始後 34 天發生，諮詢醫療監察員後因感染導致治療延遲除外。

【0831】 *美司鈉*

【0832】 美司鈉係如表 10 及表 11 中所述投予。每日美司鈉總劑量等於每日依弗醯胺劑量的 100%。對於年齡小於 18 歲的患者，不鼓勵用口服美司鈉取代 IV 調配物。在出現顯微鏡下或肉眼血尿的情況下，美司鈉劑量應變更為連續 24 小時輸注。

【0833】 *托珠單抗*

【0834】 托珠單抗在必要時作為救援試驗用藥 (IMP) 投予經歷細胞激素釋放症候群的參與者。托珠單抗係以 8 mg/kg 之劑量靜脈內投予 ≥ 30 kg 的參與者，以 12 mg/kg 之劑量投予 < 30 kg 的參與者。必要時可每 8 小時重復投予一次 (最多四劑)，其中各劑量不超過 800 mg。

【0835】 *鞘內腔 (IT) 化學療法*

【0836】 所有鞘內腔化學療法應在任何奧比妥珠單抗及格菲妥單抗輸注前至少 24 小時或在這些輸注後 48 小時投予。

【0837】 患有 CNS 疾病 (具有任何組織學特徵) 的參與者在第 1 週期之第 3 天、第 10 天及第 17 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 5 天、第 12 天及第 19 天接受 IT 療法。患有大 B 細胞淋巴瘤且呈 CNS 陰性的參與者將僅在第 1 週期之第 3 天接受 IT 療法。患有伯基特淋巴瘤 (BL) 且呈 CNS 陰性的參與者將在第 1 週期之第 3 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 5 天接受 IT 療法。若參與者在篩選期間被給予 IT 療法，則可以省去第 1 週期之第 3 天的 IT 療法。

【0838】 使用胺甲喋呤、阿糖胞苷及皮質醇之 IT 療法將根據年齡依賴性劑量投予 (見表 12)。根據當地指南，IT 皮質醇可以用等效劑量的另一種 IT 類固醇 (例如，培尼皮質醇) 取代。

表 12.IT 胺甲喋呤、阿糖胞苷及皮質醇劑量

年齡 (歲)	胺甲喋呤	阿糖胞苷	氫化皮質酮
0 至 < 1	8 mg	15 mg	8 mg
1 至 < 3	10 mg	20 mg	10 mg
3 至 < 9	12 mg	25 mg	12 mg
≥ 9	15 mg	30 mg	15 mg

【0839】 *額外藥物*

【0840】 由於一些參與者可能對奧比妥珠單抗或格菲妥單抗產生超敏反應或其他 IRR，因此用口服或 IV 乙醯胺酚 (500 mg 至 1000 mg) 及抗組胺藥諸如苯海拉明的前置用藥 (10 至 20 mg 單一劑量 IV 投予 [對於 ≥ 2 歲的兒童，以最大單一劑量 1.25 mg/kg IV 輸注；對於 < 2 歲的兒童，經直腸投予 20 mg]) 必須在每次研究藥物輸注開始前至少 30 分鐘投予 (除非有禁忌症)。使用皮質類固醇 (0.15 至 0.5 mg/kg 地塞米松 IV [每日最大劑量 10 mg] 或單一 IV 劑量 1 至 2 mg/kg 甲基培尼皮質醇，或強體松的等效物 (100 mg 或約 2 mg/kg IV) 或培尼皮質醇 (100 mg 或約 2 mg/kg IV)) 應在奧比妥珠單抗及格菲妥單抗投予之前至少 60 分鐘投予。對於已耐受遞升劑量及格菲妥單抗之兩個全劑量而未經歷任何等級之 CRS 的參與者而言，基於研究者之評定，皮質類固醇前置用藥可視情況用於後續週期。然而，若參與者經歷 CRS，則需要在後續劑量中投予使用類固醇之前置用藥直至觀察不到其他 CRS 事件為止。

【0841】 改變該皮質類固醇方案需要有醫學依據，且可以在諮詢醫療監察員後實施。皮質醇不應用作前置用藥。詳見表 13。

【0842】 所有奧比妥珠單抗及格菲妥單抗劑量均向水分充足的參與者投予。

表 13.奧比妥珠單抗預治療及格菲妥單抗輸注前的前置用藥概述

時間點	需要前置用藥的參與者	預先用藥	投予
奧比妥珠單抗預治療第 1 週期之第 1 天	所有參與者	IV 皮質類固醇 [a]	奧比妥珠單抗前至少 60 分鐘輸注期間
		口服或 IV 鎮痛劑/退熱藥	在奧比妥珠單抗輸注之前至少 30 分鐘
		口服或 IV 抗組胺藥 [b]	
	有 TLS 風險的參與者 (例如，由於巨大腫塊或腎功能損害 [CrCl < 70 mL/min])	拉布立酶或適當的替代物以及足夠的水化	在奧比妥珠單抗輸注之前至少 2 天
格菲妥單抗從第 1 週期第 8 天開始；所有劑量	所有參與者	IV 皮質類固醇[a, c]	在格菲妥單抗輸注之前至少 60 分鐘
		口服或 IV 鎮痛劑/退熱藥	在奧比妥珠單抗輸注之前至少 30 分鐘
		口服或 IV 抗組胺藥 [b]	
	有 TLS 風險的參與者 (例如，由於巨大腫塊或腎功能損害 [CrCl < 70 mL/min])	拉布立酶或適當的替代物以及足夠的水化	在奧比妥珠單抗輸注之前至少 2 天

CrCl = 肌酸酐廓清率；CRS = 細胞激素釋放症候群；IV = 靜脈內；TLS = 腫瘤溶解症候群。

[a] 0.15-0.5 mg/kg IV 地塞米松 (每天最多 10 mg) 或 1 至 2 mg/kg/天甲基培尼皮質醇或等效劑量之 IV 強體松 (100 mg)；不應使用皮質醇，因為它不能有效降低輸注反應之速率。註：建議使用地塞米松而不是其他皮質類固醇作為格菲妥單抗之預治療。

[b] 例如，10 至 20 mg 單一劑量 IV 苯海拉明 (對於 > 2 歲的兒童：最大單一劑量 1.25 mg/kg IV 苯海拉明)，除非有禁忌症。

[c] 對於已耐受兩個標靶劑量之格菲妥單抗而未經歷 CRS 之參與者而言，基於研究者之評定視情況用於後續週期。

【0843】 *顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)*

【0844】 使用 G-CSF 投予生長因子支持是強制性的，應在 ICE 及/或 R-ICE 輸注結束後 24 至 48 小時開始，從第 1 週期之第 6 天或第 7 天以及第 2 週期及第 3 週期之第 9 天或第 10 天開始。將投予 G-CSF，直至絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 恢復，最低點後 ANC > 1.50×10^9/L 兩次或 > 5.00×10^9/L 一次。劑量為 5 μg/kg/天 IV 或皮下，除非在第 2 週期或第 3 週期後準備採集周邊血液幹細胞 (PBSC)，在這種情況下，劑量將提高至 10 μg/kg/天。

治療投予時間表

【0845】 年齡 < 18 歲的患者的治療投予時間表總結見**圖 7**。年齡在 18 歲與 30 歲之間的患者的治療投予時間表總結見**圖 8**。

【0846】 對於第 2 週期及第 3 週期，格菲妥單抗輸注發生於第 1 天，並且在 ANC ≥ 1.00 × 10^9/L 且血小板計數 ≥ 75 × 10^9/L 之前不應開始。若可能，在第 2 週期結束時達到完全反應 (CR) 的參與者將繼續進行造血幹細胞移植 (HSCT)。此類參與者亦可繼續第 3 週期，以彌補比預期更長的 HSCT 準備時間。在第 2 週期結束時未達到 CR 的參與者 (亦即，達到疾病穩定 (SD) 或部分反應 (PR) 的參與者) 繼續第 3 週期。所有接受第 3 週期的參與者皆於第 3 週期結束時重新評定。在第 2 週期或第 3 週期後發生病情進展的參與者退出研究。針對 CR 患者的後續 HSCT 以及針對 SD 及 PR 患者的後續潛在治療選擇係根據機構標准進行。在第 2 週期或第 3 週期期間考慮在計劃的自體 HSCT 的情況下進行自體幹細胞收取，並遵循當地指南。

【0847】 *感染預防*

【0848】 根據當地/機構指南，所有參與者皆需要進行抗肺囊蟲肺炎預防。

【0849】 嗜中性球減少參與者需要進行抗真菌及抗細菌預防。建議對嗜中性球減少參與者使用環丙沙星或其他適當的抗生素預防，並應根據當地/機構指南投予，直至嗜中性球恢復或直至投予 IV 抗生素治療 (以先發生者為準)。

【0850】 建議對嗜中性球減少參與者進行真菌預防，並應根據機構/當地指南進行預防，直至嗜中性球恢復或開始治療性抗真菌療法。允許使用氟康那唑 (fluconazole) 及棘白菌素 (caspofungin) (例如，卡泊芬淨 (caspofungin)、米卡

芬淨 (micafungin))。允許使用強 CYP3A 抑制劑，包括伏立康唑 (voriconazole) 及泊沙康唑 (posaconazole)，作為預防。

【0851】 *參與期限*

【0852】 各個體參與研究的總持續時間包括最長大約 9 週的治療 (最多三個週期)，隨後為治療結束後至少 1 年的後續隨訪評定。

研究群體

【0853】 本研究包括首次患有 R/R 成熟 B-NHL 的大約 40 至 45 例年齡 < 18 歲的參與者以及最多 10 例 18 至 30 歲的年輕成人參與者，以便考察格菲妥單抗與 R-ICE 化學免疫療法組合，並且將在首次患有 R/R 成熟 B-NHL 的兒科及年輕成人參與者中實施。

納入準則：

- 簽署研究第 1 部分的知情同意書時年齡為 6 個月至 < 18 歲，且簽署研究第 2 部分的知情同意書時年齡為 6 個月至 ≤ 30 歲
- 在首次 R/R (復發及/或難治性) 疾病時，在進入研究之前的組織學再次確認診斷為表現 CD20 的侵襲性成熟 B-NHL (B 細胞非何杰金氏淋巴瘤) (藉由免疫組織化學 (IHC) 再次確認)，包括 BL (伯基特淋巴瘤)、BAL (成熟 B 細胞白血病 FAB L3 或伯基特白血病)、DLBCL (瀰漫型大 B 細胞淋巴瘤) 及 PMBCL (原發性內側大 B 細胞淋巴瘤)
- 在一線照護標準化學免疫療法後的難治性或復發性疾病
- 可測量疾病，定義為
    - 至少一個二維可測量結節病灶 (定義為最長尺寸 > 1.5 cm) 或至少一個二維可測量結節外病灶 (定義為最長尺寸 > 1.0 cm)；或

- 藉由骨髓抽吸物之細胞形態學分析所定義的淋巴瘤細胞骨髓侵犯百分比

- 如根據 Lansky 或 Karnofsky 體能狀態量表所評定之適當的體能狀態：
  - < 16 歲之參與者：Lansky 體能狀態 ≥ 50% (Lansky 等人, *Cancer*. 60(7):1651-1656, 1987)
  - ≥ 16 歲之參與者：Karnofsky 體能狀態 ≥ 50% (Karnofsky 等人, *Cancer*. 1(4):634-656, 1948)
- 在開始研究藥物前 7 天內獲得由以下實驗室檢查結果所定義的足夠的骨髓功能：
  - 血紅蛋白 ≥ 8 g/dL (允許輸血)
  - 周邊絕對嗜中性球計數 (ANC) ≥ 0.75×10^9/L 且至少 24 小時無顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF) 支持
  - 血小板計數 ≥ 75×10^9/L
  - 若第 1 部分參與者的 ANC ≥ 0.5×10^9/L，則可以入組具有廣泛骨髓侵犯的 NHL 及/或疾病相關血細胞減少症 (例如，免疫性血小板減少症) 的參與者。對於第 2 部分參與者，無最低 ANC 要求。
- 血小板：未知對血小板輸注為難治性
- 足夠的肝功能：
  - ALT (丙胺酸轉胺酶) 或 AST (天門冬胺酸轉胺酶) ≤ 3 倍正常上限 (ULN) (或對於並發肝浸潤或 TLS 的參與者，≤ 5 倍 ULN)
  - 膽紅素 ≤ 1.5 倍相應年齡之 ULN (或對於並發肝浸潤的參與者，≤ 2.5 倍 ULN)
    - 有記錄的吉爾伯特症候群病史且總膽紅素升高伴有間接膽紅素升高的參與者符合條件

- 國際標準化比 (INR) ≤ 1.5 倍相應年齡之 ULN
- 部分凝血酶原形成時間 (PTT) 或活化部分凝血激酶時間 (aPTT) ≤ 1.5 倍相應年齡之 ULN

- 足夠的腎功能：血清肌酸酐 ≤ 1.5 倍 ULN；或如根據研究者所判斷，對於血清肌酸酐含量不能充分反映腎功能的參與者，肌酸酐廓清率 (CrCl) ≥ 50 mL/min (對於 ≥ 18 歲的參與者，根據 Cockcroft-Gault 公式計算 (Cockcroft 及 Gault, *Nephron.*16(1):31-41, 1976)；或對於 < 18 歲的參與者，根據 Schwartz 公式計算 (Mian and Schwartz, *Adv. Chronic Kidney Dis.* 24(6):348-356), 2017)
- 急性或慢性 B 型肝炎病毒 (HBV) 感染之血清學或聚合酶鏈反應 (PCR) 檢測結果呈陰性。註：HBV 感染狀態不能藉由血清學測試結果測定之參與者必須具有陰性 HBV PCR 以適用於研究參與。
- C 型肝炎病毒 (HCV) 檢測結果呈陰性。HCV 抗體陽性之參與者必須藉由 PCR 確定為 HCV 陰性符合進行研究之條件。
- HIV 檢測結果呈陰性。篩選時 HIV 呈陽性的個體在滿足以下前提時符合條件：他們在抗逆轉錄病毒療法上穩定，CD4 計數 ≥ 200/μL，且檢測不到病毒載量

排除標準 (如果符合以下任意一項，則參與者被排除)：

- 無全身性侵犯的成熟 B-NHL 的孤立性 CNS 疾病以及原發性 CNS 淋巴瘤
- 在研究入組之前接受格菲妥單抗
- 來自先前抗癌療法之持續不良事件未消退至 ≤ 1 級。例外：脫髮及 2 級周邊神經病變
- ≥ 3 級不良事件，用替代療法治療之 3 級內分泌病除外
- 在先實體器官移植

- 已知或疑似有噬血細胞淋巴組織細胞增生症 (HLH) 病史
- 已知或疑似慢性活動性艾司坦-巴爾病毒感染 (CAEBV)。CAEBV 定義為持續至少 3 個月的慢性疾病，其組織或血液中的艾司坦-巴爾病毒 (EBV) 含量升高且缺乏已知潛在免疫缺陷的證據 (Kimura 及 Cohen, *Front. Immunol.* 8:1867 2017)。若不存在其他證據或病史提示 CAEBV，則不應排除患有 EBV+ 淋巴瘤的參與者。
- 需要治療的活動性自體免疫疾病
    - 具有對穩定劑量的甲狀腺替代激素的自體免疫相關甲狀腺低能症病史的參與者符合條件。
    - 接受胰島素治療的 1 型糖尿病受控參與者符合進行研究之條件。
    - 有自體免疫肝炎、全身性紅斑狼瘡、發炎性腸病、與抗磷脂質症候群相關的血管血栓形成、韋格納肉芽腫病、薛格連氏症候群 (Sjögren syndrome)、多發性硬化症或腎絲球腎炎病史的參與者將被排除。
    - 有免疫型血小板減少性紫斑症、自體免疫溶血性貧血、格林─巴利症候群 (Guillain-Barré syndrome)、重症肌無力、肌炎、類風濕關節炎、血管炎或其他自體免疫疾病病史的參與者將被排除，除非他們在過去 12 個月內無需全身性療法。
    - 滿足以下所有條件的濕疹、乾癬、慢性單純苔癬或白癜風具有皮膚病學表現的參與者 (例如，排除牛皮癬性關節炎的參與者) 符合進行研究之條件：
        - 皮疹必須覆蓋身體表面積的 < 10%。
        - 疾病在基線時得到了很好的控制，僅需使用低效的外用皮質類固醇

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

- 對單株抗體療法 (或重組抗體相關融合蛋白) 有嚴重過敏或過敏性反應史，或已知對鼠類產品敏感或過敏，除非參與者在初次投予後能夠安全地接受試驗藥物 (考慮諮詢醫療監察員)
- 確診進行性多病灶腦白質病的病史
- 當前患有或過往之不受控的非惡性 CNS 病史，諸如中風、癲癇、CNS 血管炎或神經退化性疾病。註：允許有中風病史，在過去 2 年內未經歷中風或短暫性腦缺血發作，且根據研究者之判斷不具有殘留神經功能缺損的參與者。
- 有可能影響方案依從性或結果解釋的重大且不受控制的伴隨疾病的證據
- 在奧比妥珠單抗預治療輸注之前 < 28 天進行大手術或具有顯著創傷性損傷 (排除生檢) 或預計在研究治療期間需要大手術
- 在研究治療 (奧比妥珠單抗預治療) 開始前 4 週內或在研究治療期間任意時間及研究治療結束後 12 個月內投予減毒活疫苗
- 具有任何導致合理懷疑禁忌使用試驗性藥物之疾病或病狀的其他疾病、代謝功能障礙、體檢發現或臨床實驗室發現的參與者
- 在研究期間懷孕或母乳喂養，或打算懷孕。有生育能力的女性參與者必須在開始研究治療之前的 7 天內血清妊娠試驗結果呈陰性。
- 在研究入組前接受任何 R-ICE 化學免疫療法。允許在研究治療開始前最多 14 天接受全身類固醇治療及鞘內腔 (IT) 化學療法以控制高腫瘤負荷或 CNS 疾病。
- 接受多於一種先前照護標準 B-NHL 化學免疫療法線

- 先前同種異體或自體 SCT

【0854】 *研究終點*

【0855】 最終分析將基於直至研究中止時收集的參與者資料。所有分析皆將基於安全性可評估之群體。所有總結皆將根據指定之劑量水平介紹。

【0856】 *主要終點*

【0857】 主要功效終點為研究者所評定之 CR 率，其定義為群組 A (兒科及年輕成人兩者) 參與者的比例，其最佳總體反應為最多三個治療週期後之 CR。CR 將基於研究者使用針對年齡 < 18 歲的兒科參與者的國際兒科 NHL 反應標準及針對年齡 ≥ 18 歲且 < 30 歲的年輕成人參與者的盧加諾分類 (Lugano Classification) 對 PET CT/ MRI 掃描之評定。該分析將基於功效可評估之群體。缺少或無反應評定之參與者將歸類為無反應者。

【0858】 *次要終點*

【0859】 ORR，定義為最佳總體反應為 PR 或 CR 的參與者比例，其使用針對年齡 < 18 歲的兒科參與者的國際兒科 NHL 反應標準 (Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL 等人. International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.*J. Clin. Oncol*.33:2106-2111, 2015) 及針對年齡 ≥ 18 歲且 < 30 歲的年輕成人參與者的盧加諾分類 (Lugano Classification) (Lugano Classification, Cheson 等人. *J Clin Oncol*.Sep 20; 32(27): 3059–3067, 2014) 來確定。ORR 由研究者在最多三個治療週期後對 PET-CT/-MRI 掃描進行評定。

【0860】 完全反應持續時間 (DOCR)，定義為自首次發生有記載的 CR 至有記載的疾病進展或由任何原因引起之死亡 (以先發生者為準) 的時間。DOCR 由研究者使用針對年齡 < 18 歲的兒科參與者的國際兒科 NHL 反應標準及針對

年齡 ≥ 18 歲且 < 30 歲的年輕成人參與者的盧加諾分類 (Lugano Classification) 評定。

【0861】 無進展存活期 (PFS)，定義為自第一研究治療至疾病進展的首次發生或由任何原因引起之死亡 (以先發生者為準) 的時間。PFS 由研究者使用針對年齡 < 18 歲的兒科參與者的國際兒科 NHL 反應標準及針對年齡 ≥ 18 歲且 < 30 歲的年輕成人參與者的盧加諾分類 (Lugano Classification) 評定。

【0862】 無事件存活 (EFS)，定義為從首次研究治療到首次發生疾病進展、任何原因所致之死亡或開始新的抗淋巴瘤療法 (不包括計劃的 HSCT) 的時間 (以先發生者為準)。EFS 由研究者使用針對年齡 < 18 歲的兒科參與者的國際兒科 NHL 反應標準及針對年齡 ≥ 18 歲且 < 30 歲的年輕成人參與者的盧加諾分類 (Lugano Classification) 評定。

【0863】 OS，定義為自首次研究治療到任何原因所致之死亡日期的時間。

【0864】 在最多三個治療週期後進行 HSCT 的患者百分比。

首個結果

【0865】 在本文所述之研究中治療了首例患者。伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma) 首次復發的 14 歲男孩在使用格菲妥單抗及 R-ICE 進行兩個週期的化學免疫治療後達到完全緩解，並將進行幹細胞移植。

序列表

序列 ID No:1

長度：5

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Tyr Ser Trp Ile Asn

1 5

序列 ID No:2

長度：17

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

序列 ID No:3

長度：10

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr

1 5 10

序列 ID No:4

長度：16

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

序列 ID No:5

長度：7

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gln Met Ser Asn Leu Val Ser

1 5

序列 ID No:6

長度：9

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr

1 5

序列 ID No:7

長度：119

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

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

序列 ID No:8

長度：112

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

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

序列 ID No:9

長度：5

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Thr Tyr Ala Met Asn

1 5

序列 ID No:10

長度：19

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

序列 ID No:11

長度：14

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

序列 ID No:12

長度：14

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn

1 5 10

序列 ID No:13

長度：7

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro

1 5

序列 ID No:14

長度：9

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

序列 ID No:15

長度：125

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

序列 ID No:16

長度：109

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

序列 ID No:17

長度：672

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

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 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu

225 230 235 240

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly

245 250 255

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln

260 265 270

Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys

275 280 285

Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly

290 295 300

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu

305 310 315 320

Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly

325 330 335

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

340 345 350

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

355 360 365

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

370 375 380

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

385 390 395 400

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

405 410 415

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

420 425 430

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

435 440 445

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

450 455 460

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

465 470 475 480

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

485 490 495

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

500 505 510

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

515 520 525

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

530 535 540

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu

545 550 555 560

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

565 570 575

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

580 585 590

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

595 600 605

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

610 615 620

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

625 630 635 640

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

645 650 655

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

660 665 670

序列 ID No:18

長度：447

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

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 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Gly Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser

355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

序列 ID No:19

長度：232

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Val

115 120 125

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

130 135 140

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg

145 150 155 160

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

165 170 175

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys

195 200 205

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr

210 215 220

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

序列 ID No:20

長度：219

分子類型：蛋白質

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

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 Arg

115 120 125

Lys 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

序列 ID No:21

長度：5

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

序列 ID No:22

長度：5

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Ser Gly Gly Gly Gly

1 5

序列 ID No:23

長度：9

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5

序列 ID No:24

長度：20

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

序列 ID No:25

長度：12

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10

序列 ID No:26

長度：16

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

序列 ID No:27

長度：20

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

序列 ID No:28

長度：24

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

20

序列 ID No:29

長度：10

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

序列 ID No:30

長度：15

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

序列 ID No:31

長度：20

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

序列 ID No:32

長度：25

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

序列 ID No:33

長度：13

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10

序列 ID No:34

長度：17

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly

序列 ID No:35

長度：21

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly

20

序列 ID No:36

長度：25

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

20 25

序列 ID No:37

長度：11

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10

序列 ID No:38

長度：16

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

序列 ID No:39

長度：21

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly

20

序列 ID No:40

長度：26

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

20 25

序列 ID No:41

長度：14

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10

序列 ID No:42

長度：18

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly

序列 ID No:43

長度：22

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20

序列 ID No:44

長度：26

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25

序列 ID No:45

長度：12

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10

序列 ID No:46

長度：17

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly

序列 ID No:47

長度：22

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20

序列 ID No:48

長度：27

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25

序列 ID No:49

長度：15

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1 5 10 15

序列 ID No:50

長度：19

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly

序列 ID No:51

長度：23

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

20

序列 ID No:52

長度：27

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

20 25

序列 ID No:53

長度：13

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1 5 10

序列 ID No:54

長度：18

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly

序列 ID No:55

長度：23

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

20

序列 ID No:56

長度：28

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

20 25

序列 ID No:57

長度：11

分子類型：PRT

來源：人工序列

物種：合成構建體

序列：

Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

其他實施例

【0866】儘管為了清楚理解起見，藉由圖示及實例的方式對上述發明進行了詳細描述，但是此等描述及實例不應被解釋是限製本發明之範圍。本文引用的所有專利及科學文獻的揭露內容皆以引用的方式明確納入其所有內容。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C254462SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-07-
17">
 <ApplicantFileReference>P37449</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/322780</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-03-23</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商建南德克公司 (Genentech,
Inc.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Genentech, Inc.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="en">COMBINATION TREATMENT OF AN ANTI-CD20/ANTI-
CD3 BISPECIFIC ANTIBODY AND CHEMOTHERAPY</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="zh">抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體及化學療法之組合治
療</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>57</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YSWIN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIFPGDGDTDYNGKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NVFDGYWLVY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="4">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSKSLLHSNGITYLY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QMSNLVS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q12">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AQNLELPYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q14">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSYSWINWVRQAPGQGLEWMGRIFPGDGDTDYNG
KFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNVFDGYWLVYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q16">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLVSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q18">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TYAMN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q20">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIRSKYNNYATYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="11">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q22">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HGNFGNSYVSWFAY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q24">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GSSTGAVTTSNYAN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q26">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GTNKRAP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q28">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ALWYSNLWV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q30">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVSRIRSKYNNYATYY
ADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q32">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>672</INSDSeq_length>

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..672</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q34">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSYSWINWVRQAPGQGLEWMGRIFPGDGDTDYNG
KFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNVFDGYWLVYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVEDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSC
DGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLL
GGKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q36">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSYSWINWVRQAPGQGLEWMGRIFPGDGDTDYNG
KFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNVFDGYWLVYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVEDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</INSDSeq_seque
nce>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="19">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>232</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..232</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q38">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVSRIRSKYNNYATYY
ADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q40">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLVSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDRKLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="21">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q42">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q44">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SGGGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q46">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q48">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q50">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q52">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q54">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGGSGGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q56">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q58">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q60">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="31">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q62">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q64">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q66">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q68">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGGSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q70">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q72">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q74">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q76">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q78">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>26</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..26</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q80">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q82">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q84">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGGSGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q86">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>26</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..26</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q88">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q90">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q92">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q94">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q96">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q98">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q100">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGGSGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q102">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q104">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q106">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="54">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q108">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="55">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q110">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>28</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..28</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q112">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="57">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q114">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
 </ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體的方法，其包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，向該個體投予有效量之：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體；

(b) 抗 CD20 抗體；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺 (ifosfamide)、卡鉑 (carboplatin) 及/或依托泊苷 (etoposide)。

【請求項2】

如請求項 1 之方法，其中

該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及該雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 2.5 mg，且該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 10 mg；且

該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 10 mg、約 16 mg 或約 30 mg。

【請求項3】

如請求項 2 之方法，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 及該雙特異性抗體之該 C1D2 係分別在該第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予該個體。

【請求項4】

如請求項 2 或 3 之方法，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 8 天投予該個體。

【請求項5】

如請求項 1 至 4 中任一項之方法，其中該抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗 (obinutuzumab) 及/或利妥昔單抗 (rituximab)。

【請求項6】

如請求項 5 之方法，其中該第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之單一劑量 (C1D1)；且該第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【請求項7】

如請求項 6 之方法，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 1000 mg 且利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2。

【請求項8】

如請求項 6 或 7 之方法，其中在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中投予該抗 CD20 抗體，其中該第一給藥週期包含在第 1 天向該個體投予奧比妥珠單抗之該 C1D1；且該第二給藥週期包含在第 1 天向該個體投予利妥昔單抗之該 C2D1。

【請求項9】

如請求項 1 至 8 中任一項之方法，其中該方法包含向該個體投予依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷。

【請求項10】

如請求項 9 之方法，其中該第一給藥週期包含依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)；卡鉑之單一劑量 (C1D1)；以及依托泊苷之第一劑量 (C1D1)、依托泊苷之第二劑量 (C1D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C1D3)；且該第二週期包含依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)；卡鉑之單一劑量 (C2D1)；以及依托泊苷之第一劑量 (C2D1)、依托泊苷之第二劑量 (C2D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C2D3)。

【請求項11】

如請求項 10 之方法，其中依弗醯胺係以約 5000 mg/m^2、約 4000 mg/m^2 或約 1666 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑之投予劑量為以 mg 計達約 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC)，最大劑量約 750 mg，且依托泊苷係針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 或約 75 mg/m^2 之劑量投予。

【請求項12】

如請求項 10 或 11 之方法，其中依弗醯胺及卡鉑係在該第一及第二給藥週期之第 2 天投予，且依托泊苷之該 C1D1 至 C1D3 及 C2D1 至 C2D3 係分別在該第一及第二給藥週期之第 1 天、第 2 天及第 3 天投予。

【請求項13】

如請求項 1 至 12 中任一項之方法，其中該第一及第二給藥週期各為 21 天給藥週期。

【請求項14】

如請求項 1 至 13 中任一項之方法，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

【請求項15】

如請求項 14 之方法，其中該一個或多個額外給藥週期各為 21 天給藥週期。

【請求項16】

如請求項 14 或 15 之方法，其中該給藥方案包含總共三個給藥週期。

【請求項17】

如請求項 14 至 16 中任一項之方法，其中該一個或多個額外給藥週期各包含：

(a) 該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 該抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外單一劑量、卡鉑之額外單一劑量及依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量。

【請求項18】

如請求項 17 之方法，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 30 mg。

【請求項19】

如請求項 17 或 18 之方法，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 8 天投予該個體。

【請求項20】

如請求項 17 至 19 中任一項之方法，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。

【請求項21】

如請求項 20 之方法，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量為約 375 mg/m^2。

【請求項22】

如請求項 20 或 21 之方法，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天投予。

【請求項23】

如請求項 17 至 22 中任一項之方法，其中依弗醯胺之該額外單一劑量為約 5000 mg/m^2、約 4000 mg/m^2 或約 1666 mg/m^2，卡鉑之該額外單一劑量為以 mg 計達約 5 mg/mL/min 之目標曲線下方面積 (AUC)，最大劑量約 750 mg，且依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量各為約 100 mg/m^2 或約 75 mg/m^2。

【請求項24】

如請求項 17 至 23 中任一項之方法，其中依弗醯胺及卡鉑係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 2 天投予，且依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量係分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天、第 2 天及第 3 天投予。

【請求項25】

一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法，其包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，向該個體投予有效量之：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體；

(b) 抗 CD20 抗體；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【請求項26】

如請求項 25 之方法，其中

該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及該雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg、約 0.04 mg/kg 或約 2.5 mg，且該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg 或約 10 mg；且

該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg 或約 30 mg。

【請求項27】

如請求項 26 之方法，其中：

(a) 該個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 0.04 mg/kg，該雙特異性抗體之該

C1D2 為約 0.15 mg/kg，且該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 0.5 mg/kg；

(b) 該個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 45 kg，且其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 0.03 mg/kg，該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 0.15 mg/kg，且該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 0.4 mg/kg；或

(c) 該個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 2.5 mg，該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 10 mg，且該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 30 mg。

【請求項28】

如請求項 26 或 27 之方法，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 及該雙特異性抗體之該 C1D2 係分別在該第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予該個體。

【請求項29】

如請求項 26 至 28 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 1 天投予該個體。

【請求項30】

如請求項 25 至 29 中任一項之方法，其中該抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。

【請求項31】

如請求項 30 之方法，其中該第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 及奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)。

【請求項32】

如請求項 31 之方法，其中：

(a) 該個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 38 mg/kg；

(b) 該個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 20 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 28 mg/kg；

(c) 該個體的體重大於或等於約 20 kg 且小於約 32 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 23 mg/kg；

(d) 該個體的體重大於或等於約 32 kg 且小於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 20 mg/kg；或

(e) 該個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 1000 mg。

【請求項33】

如請求項 31 或 32 之方法，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 與 C1D2 之總和量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 與該 C1D2 之總和量的約十分之九。

【請求項34】

如請求項 31 至 33 中任一項之方法，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 係在該第一給藥週期之第 1 天投予該個體，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 係在該第一給藥週期之第 2 天投予該個體。

【請求項35】

如請求項 34 之方法，其中該第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【請求項36】

如請求項 35 之方法，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2。

【請求項37】

如請求項 35 或 36 之方法，其中利妥昔單抗係在該第二給藥週期之第 5 天投予該個體。

【請求項38】

如請求項 25 至 37 中任一項之方法，其中該方法包含向該個體投予依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷。

【請求項39】

如請求項 38 之方法，其中該第一給藥週期包含：

(a) 依弗醯胺之第一劑量 (C1D1)、依弗醯胺之第二劑量 (C1D2) 及依弗醯胺之第三劑量 (C1D3)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C1D1)、依托泊苷之第二劑量 (C1D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C1D3)；

且該第二週期包含：

(a) 依弗醯胺之第一劑量 (C2D1)、依弗醯胺之第二劑量 (C2D2) 及依弗醯胺之第三劑量 (C2D3)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C2D1)、依托泊苷之第二劑量 (C2D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C2D3)。

【請求項40】

如請求項 39 之方法，其中依弗醯胺係針對依弗醯胺之各劑量以約 3000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以約 635 mg/m^2 之劑量投予，且依托泊苷係針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 之劑量投予。

【請求項41】

如請求項 39 或 40 之方法，其中：

(a) 依弗醯胺之該 C1D1、C1D2 及 C1D3 係分別在該第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；

(b) 卡鉑之該 C1D1 係在該第一給藥週期之第 3 天投予；

(c) 依托泊苷之該 C1D1、C1D2 及 C1D3 係分別在該第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；

(d) 依弗醯胺之該 C2D1、C2D2 及 C2D3 係分別在該第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予；

(e) 卡鉑之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 6 天投予；且

(f) 依托泊苷之該 C2D1、C2D2 及 C2D3 係分別在該第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予。

【請求項42】

如請求項 25 至 41 中任一項之方法，其中該第一及第二給藥週期各為 21 天給藥週期。

【請求項43】

如請求項 25 至 42 中任一項之方法，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

【請求項44】

如請求項 43 之方法，其中該一個或多個額外給藥週期各為 21 天給藥週期。

【請求項45】

如請求項 43 或 44 之方法，其中該給藥方案包含總共三個給藥週期。

【請求項46】

如請求項 43 至 45 中任一項之方法，其中該一個或多個額外給藥週期各包含：

(a) 該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 該抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量；卡鉑之額外單一劑量；以及依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量。

【請求項47】

如請求項 46 之方法，其中：

(a) 該個體的體重大於或等於約 7.5 kg 且小於約 13 kg，且其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 0.5 mg/kg；

(b) 該個體的體重大於或等於約 13 kg 且小於約 45 kg，且其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 0.4 mg/kg；或

(c) 該個體的體重大於或等於約 45 kg，且其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 30 mg。

【請求項48】

如請求項 46 或 47 之方法，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天投予該個體。

【請求項49】

如請求項 46 至 48 中任一項之方法，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。

【請求項50】

如請求項 49 之方法，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量為約 375 mg/m^2。

【請求項51】

如請求項 49 或 50 之方法，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量係在

該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 5 天投予。

【請求項52】

如請求項 43 至 51 中任一項之方法，其中依弗醯胺之該額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量各為約 3000 mg/m^2，卡鉑之該額外單一劑量為約 635 mg/m^2，且依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量各為約 100 mg/m^2。

【請求項53】

如請求項 43 至 52 中任一項之方法，其中：

(a) 依弗醯胺之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量係分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予該個體；

(b) 卡鉑之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；且

(c) 依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量係分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予該個體。

【請求項54】

一種治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法，其包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，向該個體投予有效量之：

(a) 與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體；

(b) 抗 CD20 抗體；以及

(c) 一種或多種選自以下之化學治療劑：依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【請求項55】

如請求項 54 之方法，其中

該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及該雙特異性抗體之第二劑量 (C1D2)，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 為約 2.5 mg，且該雙特異性抗體之該 C1D2 為約 10 mg；且

該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 為約 30 mg。

【請求項56】

如請求項 55 之方法，其中該雙特異性抗體之該 C1D1 及該雙特異性抗體之該 C1D2 係分別在該第一給藥週期之第 8 天及第 15 天投予該個體。

【請求項57】

如請求項 55 或 56 之方法，其中該雙特異性抗體之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 1 天投予該個體。

【請求項58】

如請求項 54 至 57 中任一項之方法，其中該抗 CD20 抗體為奧比妥珠單抗及/或利妥昔單抗。

【請求項59】

如請求項 58 之方法，其中該第一給藥週期包含奧比妥珠單抗之第一劑量 (C1D1) 及奧比妥珠單抗之第二劑量 (C1D2)。

【請求項60】

如請求項 59 之方法，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 及該 C1D2 之總和為約 1000 mg。

【請求項61】

如請求項 59 或 60 之方法，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為奧比妥

珠單抗之該 C1D1 與該 C1D2 之總和量的約十分之一，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為奧比妥珠單抗之該 C1D1 與該 C1D2 之總和量的約十分之九。

【請求項62】

如請求項 59 至 61 中任一項之方法，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 為約 100 mg 且奧比妥珠單抗之該 C1D2 為約 900 mg。

【請求項63】

如請求項 59 至 62 中任一項之方法，其中奧比妥珠單抗之該 C1D1 係在該第一給藥週期之第 1 天投予該個體，且奧比妥珠單抗之該 C1D2 係在該第一給藥週期之第 2 天投予該個體。

【請求項64】

如請求項 58 之方法，其中該第二給藥週期包含利妥昔單抗之單一劑量 (C2D1)。

【請求項65】

如請求項 64 之方法，其中利妥昔單抗之該 C2D1 為約 375 mg/m^2。

【請求項66】

如請求項 64 或 65 之方法，其中利妥昔單抗之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 5 天投予該個體。

【請求項67】

如請求項 54 至 66 中任一項之方法，其中該方法包含向該個體投予依弗醯胺、卡鉑及依托泊苷。

【請求項68】

如請求項 67 之方法，其中該第一給藥週期包含：

(a) 依弗醯胺之單一劑量 (C1D1)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C1D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C1D1)、依托泊苷之第二劑量 (C1D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C1D3)；

且該第二週期包含：

(a) 依弗醯胺之單一劑量 (C2D1)；

(b) 卡鉑之單一劑量 (C2D1)；以及

(c) 依托泊苷之第一劑量 (C2D1)、依托泊苷之第二劑量 (C2D2) 及依托泊苷之第三劑量 (C2D3)。

【請求項69】

如請求項 68 之方法，其中依弗醯胺係以約 5000 mg/m^2 之劑量投予，卡鉑係以約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg ，最大劑量約 750 mg 的劑量投予，且依托泊苷係針對依托泊苷之各劑量以約 100 mg/m^2 之劑量投予。

【請求項70】

如請求項 68 或 69 之方法，其中：

(a) 該 C1D1 依弗醯胺係在該第一給藥週期之第 3 天投予；

(b) 卡鉑之該 C1D1 係在該第一給藥週期之第 3 天投予；

(c) 依托泊苷之該 C1D1、C1D2 及 C1D3 係分別在該第一給藥週期之第 3 天、第 4 天及第 5 天投予；

(d) 依弗醯胺之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 6 天投予；

(e) 卡鉑之該 C2D1 係在該第二給藥週期之第 6 天投予；且

(f) 依托泊苷之該 C2D1、C2D2 及 C2D3 係分別在該第二給藥週期之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予。

【請求項71】

如請求項 54 至 70 中任一項之方法，其中該第一及第二給藥週期各

為 21 天給藥週期。

【請求項72】

如請求項 54 至 71 中任一項之方法，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

【請求項73】

如請求項 72 之方法，其中該一個或多個額外給藥週期各為 21 天給藥週期。

【請求項74】

如請求項 72 或 73 之方法，其中該給藥方案包含總共三個給藥週期。

【請求項75】

如請求項 72 至 74 中任一項之方法，其中該一個或多個額外給藥週期各包含：

(a) 該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體之額外單一劑量，

(b) 該抗 CD20 抗體之額外單一劑量，以及

(c) 依弗醯胺之額外單一劑量；卡鉑之額外單一劑量；及依托泊苷之額外第一劑量、額外第二劑量及額外第三劑量。

【請求項76】

如請求項 75 之方法，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量為約 30 mg。

【請求項77】

如請求項 75 或 76 之方法，其中該雙特異性抗體之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 1 天投予該個體。

【請求項78】

如請求項 75 至 77 中任一項之方法，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔

單抗。

【請求項79】

如請求項 78 之方法，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量為約 375 mg/m^2。

【請求項80】

如請求項 78 或 79 之方法，其中利妥昔單抗之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 5 天投予。

【請求項81】

如請求項 75 至 80 中任一項之方法，其中依弗醯胺之該額外單一劑量為約 5000 mg/m^2，卡鉑之該額外單一劑量為約 5 × (25 + 肌酸酐廓清率 (CrCl)) mg ，最大劑量約 750 mg，且依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量各為約 100 mg/m^2。

【請求項82】

如請求項 75 至 81 中任一項之方法，其中：

(a) 依弗醯胺之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；

(b) 卡鉑之該額外單一劑量係在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天投予；且

(c) 依托泊苷之該額外第一劑量、該額外第二劑量及該額外第三劑量係分別在該一個或多個額外給藥週期中之各者之第 6 天、第 7 天及第 8 天投予該個體。

【請求項83】

如請求項 1 至 82 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含至少一個與 CD20 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含

(A) 以下六個高變區 (HVR)：

(i) HVR-H1，其包含 YSWIN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 RIFPGDGDTDYNGKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(iii) HVR-H3，其包含 NVFDGYWLVY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

(iv) HVR-L1，其包含 RSSKSLLHSNGITYLY (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(v) HVR-L2，其包含 QMSNLVS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(vi) HVR-L3，其包含 AQNLELPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；以及/或者

(B) (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【請求項84】

如請求項 1 至 83 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含至少一個與 CD3 特異性結合之 Fab 分子，該 Fab 分子包含

(A) 以下六個 HVR：

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

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

(iii) HVR-H3，其包含 HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 11) 之

胺基酸序列；

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

(v) HVR-L2，其包含 GTNKRAP (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

(vi) HVR-L3，其包含 ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列；以及/或者

(B) (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【請求項85】

如請求項 1 至 84 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為格菲妥單抗 (glofitamab)。

【請求項86】

如請求項 1 至 85 中任一項之方法，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。

【請求項87】

如請求項 86 之方法，其中該 B 細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma；NHL) 或中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)。

【請求項88】

一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體的方法中，其中在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與

抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【請求項89】

一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在製造供治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體的藥物中之用途，其中在該治療中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【請求項90】

一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之方法中，其中在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【請求項91】

一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在製造供治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 6 個月與 17 歲之間的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【請求項92】

一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其用於治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之方法中，其中在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【請求項93】

一種與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體在製造供治療患有 CD20 陽性細胞增生性失調的年齡在 18 歲與 30 歲之間的個體之藥物中之用途，其中在該治療中，在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案中，將該與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體與抗 CD20 抗體及一種或多種選自以下之化學治療劑組合投予：

依弗醯胺、卡鉑及/或依托泊苷。

【請求項94】

如前文所述之本發明。

[(發明圖式)]

第3圖
第2圖
第3結合之CD2
第3結合之CD3
第3結合之CD4
第3結合之CD5
第3結合之CD6
第3結合之CD7
第3結合之CD8
第3結合之CD9
第3結合之CD10
第3結合之CD11
第3結合之CD12
第3結合之CD13
第3結合之CD14
第3結合之CD15
第3結合之CD16
第3結合之CD17
第3結合之CD18
第3結合之CD19
第3結合之CD20
第3結合之CD21
第3結合之CD22
第3結合之CD23
第3結合之CD24
第3結合之CD25
第3結合之CD26
第3結合之CD27
第3結合之CD28
第3結合之CD29
第3結合之CD30
第3結合之CD31
第3結合之CD32
第3結合之CD33
第3結合之CD34
第3結合之CD35
第3結合之CD36
第3結合之CD37
第3結合之CD38
第3結合之CD39
第3結合之CD40
第3結合之CD41

每一ASC+細胞
用於治療患者
ASC+ 富含
CAR-T 細胞
EC 改造
細胞治療
ASC+ 富含
CAR-T 細胞
EC 改造
細胞治療

圖 3

圖 3 為本發明之

第3段R3
第2段R2
第1段R1
S1
S2
S3
S4
S5
S6
S7
S8
S9
S10
S11
S12
S13
S14
S15
S16
S17
S18
S19
S20
S21
S22
S23
S24
S25
S26
S27
S28
S29
S30
S31
S32
S33
S34
S35
S36
S37
S38
S39
S40

上殼體
下殼體
電池
電路板
電池蓋
電池蓋開關
電池蓋開關
電池蓋開關

21天
21天
21天
C1
C2
C3
C4
C5
C6
C7
C8
C9
C10
C11
C12
C13
C14
C15
C16
C17
C18
C19
C20
C21
C22
C23
C24
C25
C26
C27
C28
C29
C30
C31
C32
C33
C34
C35
C36
C37
C38
C39
C40

図 7

第3週班
第2週班
第1週班
天數：0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
星期 G-CCP
總...
發...
指...
參...
平...
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]

圖 8