



(21) 申請案號：110117374 (22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 13 日

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

(30) 優先權：2020/05/13 世界智慧財產權組織 PCT/CN2020/090073
 2020/06/04 世界智慧財產權組織 PCT/CN2020/094278
 2020/09/17 世界智慧財產權組織 PCT/CN2020/115795

(71) 申請人：瑞士商天演藥業公司 (瑞士) ADAGENE AG (CH)
 瑞士

(72) 發明人：羅 培志 LUO, PETER PEIZHI (US)；劉桂中 LIU, GUIZHONG (CN)；龔 常華 (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：70 項 圖式數：38 共 337 頁

(54) 名稱

用於治療癌症之組成物及方法

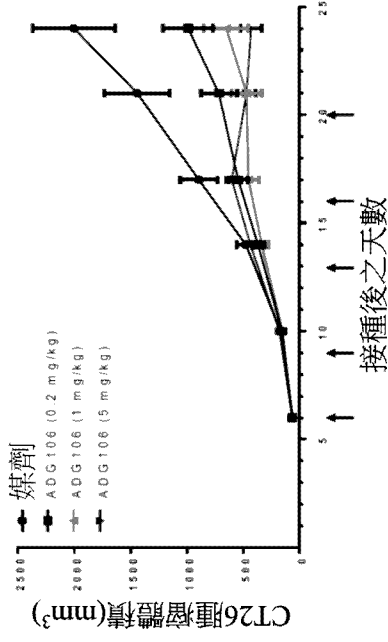
(57) 摘要

本申請案提供用於使用特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體來治療癌症的組成物及方法，該等癌症包括濾泡性淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤及腺樣囊性癌。在一些實施例中，提供包括抗 CD137 抗體及免疫檢查點抑制劑及/或化學治療劑之組合療法。亦提供用於本文所述之治療方法的生物標誌物，例如總 CD137、膜結合 CD137(mCD137)、可溶性 CD137(sCD137)、CD137 配體、Ki67、CD8+ 效應記憶 T(T_{em}) 細胞、調節性 T(T_{reg}) 細胞及自然殺傷分子(NK) 細胞水準。

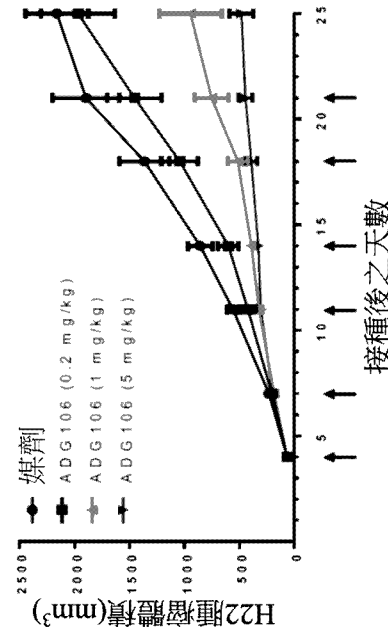
The present application provides compositions and methods for treating cancers, including follicular lymphoma, T cell lymphoma and adenoid cystic carcinoma, using an anti-CD137 antibody that specifically binds to an extracellular domain of human CD137. In some embodiment, combination therapies including the anti-CD137 antibody and an immune checkpoint inhibitor, and/or a chemotherapeutic agent are provided. Biomarkers such as total CD137, membrane bound CD137 (mCD137), soluble CD137 (sCD137), CD137 ligand, Ki67, CD8+ effector memory T (T_{em}) cells, regulatory T (T_{reg}) cells, and natural killer (NK) cell levels for the methods of treatment described herein are also provided.

指定代表圖：

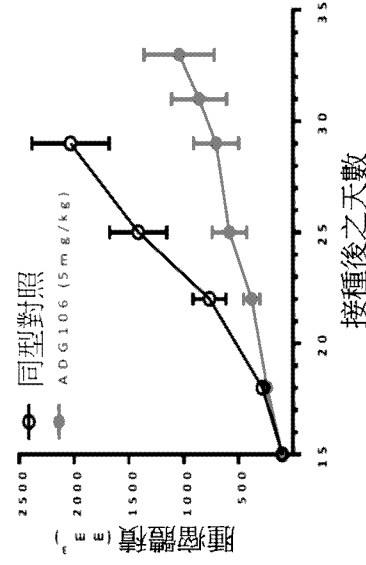
CT26結腸癌模型



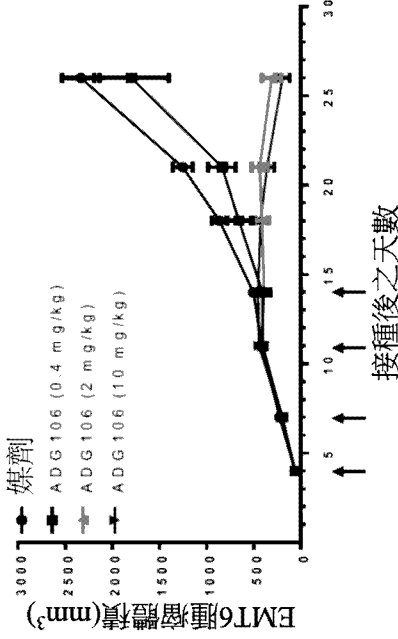
H22肝癌模型



A20 B細胞淋巴瘤模型



EMT6乳癌模型



【圖 36】



202200622

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於治療癌症之組成物及方法

【英文發明名稱】COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CANCER

【中文】

本申請案提供用於使用特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體來治療癌症的組成物及方法，該等癌症包括濾泡性淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤及腺樣囊性癌。在一些實施例中，提供包括抗 CD137 抗體及免疫檢查點抑制劑及/或化學治療劑之組合療法。亦提供用於本文所述之治療方法的生物標誌物，例如總 CD137、膜結合 CD137(mCD137)、可溶性 CD137(sCD137)、CD137 配體、Ki67、CD8+ 效應記憶 T(T_{em})細胞、調節性 T(T_{reg})細胞及自然殺傷分子(NK)細胞水準。

【英文】

The present application provides compositions and methods for treating cancers, including follicular lymphoma, T cell lymphoma and adenoid cystic carcinoma, using an anti-CD137 antibody that specifically binds to an extracellular domain of human CD137. In some embodiment, combination therapies including the anti-CD137 antibody and an immune checkpoint inhibitor, and/or a chemotherapeutic agent are provided. Biomarkers such as total CD137, membrane bound CD137 (mCD137), soluble CD137 (sCD137), CD137 ligand, Ki67, CD8+ effector memory T (T_{em}) cells, regulatory T (T_{reg}) cells, and natural killer (NK) cell levels for the methods of treatment described herein are also provided.

【指定代表圖】圖 36

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於治療癌症之組成物及方法

【英文發明名稱】COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CANCER

【技術領域】

【0001】 本申請案係處於癌症治療領域，且涉及用於使用與人 CD137 結合之抗體治療癌症之組成物及方法。

【先前技術】

【0002】 CD137(亦稱為 CD137 受體、4-1BB、TNFRSF9 等)為腫瘤壞死因子受體超家族(TNFR)之跨膜蛋白。目前對 CD137 之瞭解表明其表現通常為活化依賴性的，且存在於廣泛免疫細胞亞群中，包括經活化之 NK 及 NKT 細胞、調節性 T 細胞、樹突狀細胞(DC)、經刺激之肥胖細胞、分化髓樣細胞、單核球、嗜中性球及嗜伊紅球(Wang, 2009, Immunological Reviews 229: 192-215)。亦已在腫瘤脈管系統上(Broll, 2001, Amer. J. Clin. Pathol. 115(4):543-549；Seaman, 2007, Cancer Cell 11: 539-554)及發炎或動脈粥樣硬化內皮之部位(Drenkard, 2007 FASEB J. 21: 456-463；Olofsson, 2008, Circulation 117: 1292-1301)證實了 CD137 表現。刺激 CD137 之配體(亦即 CD137 配體(CD137L))在經活化之抗原呈遞細胞(APC)、骨髓祖細胞及造血幹細胞上表現。

【0003】 對鼠類及人類 T 細胞之大量研究表明，CD137 促進細胞增殖、存活及細胞介素產生增強(Croft, 2009, Nat Rev Immunol 9:271-285)。研究表明，某些 CD137 促效性 mAb 可增加共刺激分子之表現且顯著增強細胞溶解性 T 淋巴球之反應，從而在各種模型中產生抗腫瘤功效。CD137 促效性 mAb 已證明在預防及治療環境中有效。此外，CD137 單一療法及組合療法腫瘤模型已建立了持久抗腫瘤保護性 T 細胞記憶反應(Lynch, 2008, Immunol Rev. 22: 277-286)。在許多此項技術公認之自體免疫模型中，CD137 促效劑亦顯示出抑制自體免疫反應(Vinay,

2006, J Mol Med 84:726-736)。CD137 之此雙重活性具有提供抗腫瘤活性同時抑制自體免疫副作用之潛力，該等副作用可能與破壞免疫耐受之免疫療法相關。

【0004】 對於結合人 CD137 之抗體存在長期未滿足之需要，該等抗體增加經 CD137 介導之反應且由此提供用於治療各種疾病及病狀(包括癌症及自體免疫性疾病)之潛在治療劑。

【0005】 貫穿本揭示案引用之所有公佈案、專利、專利申請案及公佈之專利申請案之揭示內容均以引用方式整體併入本文。

【發明內容】

【0006】 本申請案提供用於用抗 CD137 抗體治療癌症之方法及用於本文所述方法之生物標誌物(例如，預後生物標誌物)。

【0007】 在一個態樣中，本發明提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域的抗 CD137 抗體，其中該抗體結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 內之一或多個胺基酸殘基，且其中抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、約 150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg 之劑量作為單一療法投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體與另外的治療劑(例如，免疫檢查點抑制劑，例如抗 PD-1 抗體)組合投與，其中抗 CD137 抗體以約 50 mg、約 100 mg 或約 200 mg 之劑量投與。在一些實施例中，受試者之體重不超過約 100 kg，例如約 60 kg 至約 100 kg。

【0008】 本申請案之一個態樣提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗

體結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 內之一或多個胺基酸殘基，其中癌症對先前療法(例如，先前免疫療法)有抗性或難治性。在一些實施例中，先前療法為抗 CD20 抗體。在一些實施例中，先前療法為利妥昔單抗。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg、或約 300 mg 至約 400 mg)之劑量投與。

【0009】 本申請案之一個態樣提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基；且其中與參考水準相比，該受試者具有高水準選自由總 CD137、膜結合之 CD137(mCD137)、CD137 配體(CD137L) 及 PD-L1 組成之群之一或多種生物標誌物及/或低水準之 CD8+效應記憶 T(T_{em}) 細胞或自然殺手(NK)細胞。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，該方法進一步包含向受試者投與有效量之免疫檢查點抑制劑，例如抗 PD-1 抗體(例如，托利帕單抗(toripalimab))。

【0010】 本申請案之一個態樣提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含：
(a)向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基；及(b)隨後確定受試者之樣品中選自由以下組成之群之一或多種生物標誌物之水準：總 CD137、膜結合(mCD137)、可溶性 CD137(sCD137)、CD137L、Ki67、NK 細胞、CD8+效應記憶 T(T_{em})細胞、調節性 T(T_{reg})細胞及 NK 細胞。在一些實施例中，與投與抗 CD137 抗體前一或

多種生物標誌物之水準相比，投與抗 CD137 抗體後選自由總 CD137、sCD137、Ki67、CD137L、NK 細胞及 CD8 T_{em} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準增加及/或選自由 mCD137 及 T_{reg} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準降低表明，受試者可受益於抗 CD137 抗體之投與。在一些實施例中，與投與抗 CD137 抗體前一或多種生物標誌物之水準相比，投與抗 CD137 抗體後，樣品具有增加水準之選自由總 CD137、sCD137、Ki67、CD137L、NK 細胞、及 CD8 T_{em} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物，及/或降低水準之選自由 mCD137 及 T_{reg} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物，該方法進一步包含向受試者投與有效量之抗 CD137 抗體。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD137 之水準(例如，在腫瘤生檢樣品中)。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含血液樣品諸如血漿樣品中 sCD137 之水準。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD8+ T 細胞上 mCD137 之水準。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD8+ T 細胞上 Ki67 之水準。在一些實施例中，CD8+ T 細胞為腫瘤浸潤性 T 細胞。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD137L 之水準(例如，在腫瘤生檢樣品中)。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含血液樣品中 NK 細胞之水準。在一些實施例中，樣品為腫瘤生檢樣品。在一些實施例中，樣品為經福馬林固定石蠟包埋(FFPE)之樣品。在一些實施例中，藉由免疫組織化學(IHC)偵測一或多種生物標誌物之水準。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、約 150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，該方法進一步包含向受試者投與有效量之免疫檢查點抑制劑，例如抗 PD-1 抗體(例如，托利帕單抗)。

【0011】 本申請案之一個態樣提供一種為受試者提供預後之方法，該受試者已投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結

合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；該方法包含確定受試者之樣品中選自由總 CD137、膜結合(mCD137)、可溶性 CD137(sCD137)、CD137L、Ki67、CD8+ 效應記憶 T(T_{em})細胞、調節性 T(T_{reg})細胞及 NK 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準，其中與投與抗 CD137 抗體前一或多種生物標誌物之水準相比，投與抗 CD137 抗體後選自由總 CD137、sCD137、Ki67、CD137L、CD8 T_{em} 細胞及 NK 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準增加及/或選自由 mCD137 及 T_{reg} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準降低，將受試者鑑定為具有對抗 CD137 抗體治療起反應之高可能性。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD137 之水準(例如，在腫瘤生檢樣品中)。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含血液樣品(例如，血漿樣品)中 sCD137 之水準。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD8+ T 細胞上 mCD137 之水準。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD8+ T 細胞上 Ki67 之水準。在一些實施例中，CD8+ T 細胞為腫瘤浸潤性 T 細胞。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD137L 之水準(例如，在腫瘤生檢樣品中)。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含血液樣品中 NK 細胞之水準。在一些實施例中，樣品為腫瘤生檢樣品。在一些實施例中，樣品為經福馬林固定石蠟包埋 (FFPE) 之樣品。在一些實施例中，藉由免疫組織化學(IHC)偵測一或多種生物標誌物之水準。在一些實施例中，樣品為腫瘤生檢樣品。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg) 之劑量投與。在一些實施例中，該方法進一步包含向受試者投與有效量之免疫檢查點抑制劑，例如抗 PD-1 抗體(例如，托利帕單抗)。

【0012】 在根據上文所述方法中任一種之一些實施例中，癌症為實體癌。在一些實施例中，癌症選自由以下組成之群：結腸癌(例如，乙狀結腸癌)、乳癌(例如，三陰性乳癌或 TNBC)、肺癌(例如，非小細胞肺癌或 NSCLC；或小細胞肺癌或 SCLC)、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌(例如胃腸道神經外皮腫瘤)、膽管癌、鼻咽癌(NPC)、腺樣囊性癌(ACC)、黑素瘤、間皮瘤(例如，惡性胸膜間皮瘤或 MPM)、被套細胞淋巴瘤、肛門癌、T 細胞淋巴瘤(TCL)、頭頸癌(例如、頭頸部鱗狀細胞癌或 HNSCC)及闌尾及皮脂腺癌。在一些實施例中，癌症為液體癌。在一些實施例中，癌症為濾泡性淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為非何杰金氏淋巴瘤(NHL)。在一些實施例中，癌症為 T 細胞淋巴瘤，例如血管免疫母細胞 T 細胞淋巴瘤(AITL)或周圍 T 細胞淋巴瘤(PTCL)。

【0013】 本申請案之一個態樣提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中抗體結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 內之一或多個胺基酸殘基，且其中癌症選自由濾泡性淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤及 ACC 組成之群。在一些實施例中，癌症為濾泡性淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為 T 細胞淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為 AITL 或 PTCL。在一些實施例中，癌症為 ACC。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg、或約 300 mg 至約 400 mg)之劑量投與。

【0014】 本申請案之一個態樣提供一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向該受試者投與：(a)有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基；及(b)有效量之免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗 PD-L1 抗體(例如，阿特珠單抗

(atezolizumab))。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體(例如托利帕單抗(toripalimab))。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗 CTLA-4 抗體(例如，ADG116)。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 50 mg、約 100 mg 或約 200 mg 之劑量投與。

【0015】 本申請案之一個態樣提供治療受試者之乳癌的方法，其包含向受試者投與：**(a)**有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基；及**(b)**有效量之免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，乳癌為三陰性乳癌。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗 PD-L1 抗體(例如，阿特珠單抗)。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體(例如，托利帕單抗)。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗 CTLA-4 抗體(例如，ADG116)。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 50 mg、約 100 mg 或約 200 mg 之劑量投與。

【0016】 本申請案之一個態樣提供一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向該受試者投與：**(a)**有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基；及**(b)**有效量之化學治療劑。在一些實施例中，化學治療劑為多西他賽(docetaxel)。在一些實施例中，化學治療劑為順鉑。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300

mg 或約 300 mg 至約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，化學治療劑為順鉑，且該方法不包含投與受試者紫杉醇或培美曲塞(pemetrexed)。

【0017】 本申請案之一個態樣提供一種治療受試者之乳癌的方法，其包含向受試者投與：**(a)**有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及**(b)**有效量之化學治療劑。在一些實施例中，乳癌為三陰性乳癌。在一些實施例中，化學治療劑為多西他賽。在一些實施例中，化學治療劑為順鉑。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg)之劑量投與。

【0018】 本申請案之一個態樣提供一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向該受試者投與：**(a)**有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及**(b)**有效量之抗 CD20 抗體。在一些實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg)之劑量投與。

【0019】 本申請案之一個態樣提供一種治療受試者之結腸癌的方法，其包含向受試者投與：**(a)**有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及**(b)**有效量之放射療法。在一些實施例中，放射療法為局部放射。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg)之劑量投與。

【0020】 在根據上文所述方法中任一種之一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 300 mg 至約 400 mg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg 之劑量投與。在一些實施例中，受試者之體重為約 60 kg 至約 100 kg。

【0021】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 1.5 mg/kg、約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。如本文所用，以 mg/kg 計量測之劑量係相對於受試者以千克計之體重。

【0022】 在根據上文所述方法中任一種之一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，受試者接受至少 2 個週期之使用抗 CD137 抗體之治療。

【0023】 在根據上文所述方法中任一種之一些實施例中，癌症為晚期癌症。在一些實施例中，癌症為轉移性癌症。在一些實施例中，癌症對先前療法具有抗性或難治性。在一些實施例中，先前療法選自由病毒基因療法、免疫療法、靶向療法、放射療法及化學療法組成之群。

【0024】 在根據上文所述方法中任一種之一些實施例中，抗 CD137 抗體與來自選自由石蟹獼猴、小鼠、大鼠及狗組成之群的至少一種非人物種的 CD137 多肽交叉反應。

【0025】 在根據上文所述方法中任一種之一些實施例中，抗 CD137 抗體結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、63-67、69-73、83、89、92、98-104 及 112-114。

【0026】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中該 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3；

且其中該 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11。

【0027】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 13 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 14 之 HVR-H3；且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 15 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 16 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 17 之 HVR-L3。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 18，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 19。在一些實施例中，該抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 20，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 21。

【0028】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 22 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 23 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 24 之 HVR-H3；且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 25 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 27 之 HVR-L3。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，抗體包含：重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 30，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 31。

【0029】 在根據上文所述方法中任一種之一些實施例中，抗 CD137 抗體包含人 IgG4 Fc 區。在一些實施例中，人 IgG4 Fc 區包含 S241P 突變，其中編號係根據 Kabat 進行。

【0030】 在根據上文所述方法中任一種之一些實施例中，受試者為人受試者。在一些實施例中，該方法進一步包含向受試者投與治療有效量之至少一種另外的治療劑。在一些實施例中，至少一種另外的治療劑選自由病毒基因療法、免疫檢查點抑制劑、靶向療法、放射療法及化學療法組成之群。

【0031】 亦提供用於任一種本文所述方法中之組成物、套組及製品。

【0032】 應當理解，上文及本文所述之各個實施例之一種、一些或全部性質可經組合以形成本揭示案之其他實施例。本揭示案之此等及其他態樣對於熟習此項技術者將變得顯而易見。藉由以下[實施方式]進一步描述本揭示案之此等及其他實施例。

【圖式簡單說明】

【0033】

圖 1A-1D 展示經 CD137 配體 ADG 106、烏托米單抗(Utomilumab)及優瑞魯單抗(Urelumab)結合之 CD137 上之表位的比對。

圖 2 展示用 0.03、0.1、0.3、1、3、5 或 10 mg/kg ADG106 治療之患者之治療持續時間及反應。綠色條表示繼續接受研究治療之患者(n=12)；灰色條表示由於疾病進展而中止研究治療之患者(n=22)；黃色條表示由於其他原因(例如 AE、缺乏臨床益處)而終止研究治療之患者(n=6)。

圖 3 展示在用 ADG106 治療之前及之後患者中靶標病變之變化百分比。每條線代表一個患者。綠色線表示腫瘤縮小之患者(n=7)；紅色線表示在最初擴大後腫瘤輕度縮小之患者；黃色線表示其他患者。

圖 4 展示患有濾泡性淋巴瘤之患者之 PET CT 影像。左圖展示治療前之 PET CT 影像；右圖展示治療後第六週之 PET CT 影像。

圖 5 展示在不同劑量水準下 ADG106 之受體佔有率。

圖 6A 展示在美國臨床研究中在給予 0.03、0.1、0.3、1、3、5 或 10 mg/kg ADG106 之患者中，治療第 1 週期中 ADG106 之平均血清濃度。圖 6B 展示在中國臨床研究中在給予 0.1、0.5、1.5、3、5 或 10 mg/kg ADG106 之患者中，治療第 1 週期中 ADG106 之平均血清濃度。

圖 7 展示每週重複給予 50、100 或 200 mg/kg ADG 106 後雄性及雌性石蟹獼猴之平均血清 ADG106 濃度。

圖 8A-8B 展示與根據文獻報告，總劑量為 200 mg 之帕姆單抗(Pembrolizumab)之相似曲線相比，在穩定疾病中總劑量為 170 mg 之患者 R011 周圍 CD4+及 CD8+ T 細胞上 Ki-67 表現之動力學。圖 8A 展示在每個 ADG106 週期總劑量為 170 mg 的情況下，以劑量 3 mg/kg 給予且體重為 57 kg 之患者 R011 之周圍 CD4+及 CD8+ T 細胞上 Ki-67 表現的動力學。圖 8B 展示每個週期以 200 mg 總劑量之帕姆單抗治療之患者的周圍 CD4+及 CD8+ T 細胞上 Ki-67 表現之動力學。在給藥前(第 0 天)及給藥後(21、42、63、84、105 天)將周圍 T 細胞樣品中之細胞增殖抗原 Ki-67 染色，且藉由流動式細胞測量術進行分析。每三週以 170 mg ADG106 進行藥物治療之多個週期後，兩條曲線在以 ADG106 刺激 T 細胞增殖之趨勢上相匹配，在臨床上正如帕姆單抗一樣，儘管與帕姆單抗相比，藉由 ADG106 實現之 CD8+ T 細胞增殖之幅度變化要強得多。

圖 9A-9B 展示用 0.5 mg/kg 至 10mg/kg 範圍之高劑量水準之 ADG106 治療的某些患者之周圍 CD4+及 CD8+ T 細胞上之 Ki-67 表現增加。圖 9A 展示以 0.5 mg/kg (n=1)、1.5 mg/kg (n=5)、或者 3mg/kg (n=3)、5 mg/kg (n=4)、10 mg/kg (n=2)給予 ADG106 之患者的周圍 CD4+ T 細胞上之 Ki-67 表現。圖 9B 展示以 0.5 mg/kg (n=1)、1.5 mg/kg (n=5)、3mg/kg (n=3)、5 mg/kg (n=4)、10 mg/kg (n=2)給予 ADG106 與以 0.5 mg/kg (n=1)、1.5 mg/kg (n=5)、或 3 mg/kg (n=3)給予 ADG106 之患者的周圍 CD8+ T 細胞上之 Ki-67 表現。似乎周圍 CD4+及 CD8+ T 上之 Ki67 表現隨

劑量及特定患者而變化，且在給藥之患者樣品中在約 3 及 5 mg/kg 下存在顯著變化。

圖 10A-10B 展示用不同劑量之 ADG106 治療之患者的 CD4+ 及 CD8+ T 細胞上之 CD137 表現。圖 10A 展示以 0.5 mg/kg (n=1)、1.5 mg/kg (n=5)、3mg/kg (n=6)、5mg/kg (n=8) 或者 10mg/kg (n=3) 給予 ADG106 之患者的周圍 CD4+ T 細胞上之 CD137 表現。圖 10B 展示以 0.5 mg/kg (n=1)、1.5 mg/kg (n=5)、3mg/kg (n=3)、5mg/kg (n=8) 或者 10mg/kg (n=3) 給予 ADG106 之患者的周圍 CD8+ T 細胞上之 CD137 表現。

圖 11 展示在每個週期每三週一次(Q3W)用 1.5、3 或 5 mg/kg ADG106 治療之患者中，給藥前(第 0 天)及給藥後(21、42、63、84、105 及 126 天)之可溶性 CD137(sCD137)水準。顯然，可溶性 CD137(sCD137)被誘導且顯著增加，然後隨患者 1.5 及 5 mg/kg 劑量之變化而穩定。

圖 12A-12B 展示在接受 ADG106 治療之前及之後患者中 CD137 水準之變化。圖 12A 展示給藥前及給藥後患者中可溶性 CD137(sCD137)水準之變化。圖 12B 展示給藥前及給藥後患者之膜結合 CD137(mCD137)水準之變化。「P」表示疾病進展；「SX」表示穩定疾病，且其次為穩定或進行性疾病，分別縮寫為「SS」或「SP」。該趨勢似乎表明，ADG106 治療後，與患有進行性疾病之患者相比，患有穩定疾病之患者的 mCD137 降低。

圖 13 展示在接受 ADG106 治療之前及之後患者的 Ki67 + CD8+ T 細胞水準之變化。「P」表示疾病進展；「SX」表示穩定疾病，且其次為穩定或進行性疾病，分別縮寫為「SS」或「SP」。該趨勢似乎表明，ADG106 治療後，與患有進行性疾病之患者相比，患有穩定疾病之患者的 Ki67+ CD8+ T 細胞降低。

圖 14A-14C 展示接受 ADG106 治療之患者在給藥前(C0)之 CD8+ 效應記憶 T 細胞 (T_{em}) 之水準 及給藥後 CD8+ T_{em} 水準(C1)之變化。圖 14A 展示顯示疾病進展(P)

之患者及顯示穩定疾病(SX)之患者中 CD8+ T_{em} 之給藥前(C0)水準。圖 14B 展示顯示疾病進展(P)之患者及顯示穩定疾病(SX)之患者中 CD8+ T_{em} 之給藥前(C0)及給藥後(C1)水準的比率。圖 14C 展示在顯示疾病進展(P)之患者及顯示穩定疾病(SX)、接著顯示穩定或進行性疾病(縮寫為 SS 或 SP)等之患者中 CD8+ T_{em} 之給藥前(C0)及給藥後(C1)水準。

圖 15A-圖 15D 展示在接受一個週期之 ADG106 治療後，在 6 個靶向病變中實現 >30% 腫瘤大小減小 16% 至 57% 範圍內之患者(R017)中，Ki+CD8+ T 細胞百分比、CD8+ T 細胞上之膜結合 CD137 水準、CD4+ Treg 百分比、CD8+ 效應記憶 T 細胞 T_{em} 之變化。圖 15A 展示在三個治療週期中 Ki+CD8+ T 細胞百分比之變化。圖 15B 展示在三個治療週期中 CD8+ T 細胞上膜結合 CD137 水準之變化。圖 15C 展示在三個治療週期中 CD4+ Treg 百分比之變化。圖 15D 展示在三個治療週期中 CD8+ 效應記憶 T 細胞 T_{em} 之變化。

圖 16A-16B 藉由 CT 影像展示針對患有 III 期血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤之患者僅一次投與 ADG106 之前及之後的靶病變。圖 16A 展示治療前之 PET CT 影像(左圖)。圖 16B 展示僅一次投與 ADG106 後第 2 週期第 21 天之 CT 影像(右圖)。LDi 表示最長直徑；SDi 表示最短直徑。

圖 17A-17D 展示用同型對照抗體或 ADG106 治療之 L5178-R 及 L5178-S 鼠類 T 細胞淋巴瘤同基因模型中之腫瘤體積。圖 17A 展示在用 20 mg/kg 劑量之 IgG4 同型對照抗體或 ADG106 治療之 L5178-R 鼠類 T 細胞淋巴瘤同基因模型中開始治療後直至 11 天之腫瘤體積。圖 17B 展示 L5178-R 細胞中 CD137 配體表現之染色模式。圖 17C 展示在用 20 mg/kg 劑量之 IgG4 同型對照抗體或 ADG106 治療之 L5178-S 鼠類 T 細胞淋巴瘤同基因模型中開始治療後直至 23 天之腫瘤體積。圖 17D 展示 L5178-S 細胞中 CD137 配體表現之染色模式。

圖 18 展示 ADG106 暴露與總劑量之關係。

圖 19A-19B 展示在 C57BL/6 小鼠之小鼠 3LL 肺癌模型中，同型對照抗體 ADG106、TECENTRIQ®(阿特珠單抗)、或 ADG106 與 TECENTRIQ®(阿特珠單抗)之組合的活體內治療作用。在 x 軸上展示接種後之天數，且在 y 軸上展示以 mm³ 計之腫瘤體積。圖 19A 展示不同治療組之腫瘤生長曲線。資料點代表組平均值，且誤差條代表 SEM。圖 19B 展示各測試組中單個小鼠之腫瘤生長曲線。

圖 20A-20B 展示在 C57BL/6 小鼠之小鼠 Lewis 肺癌模型中，媒劑、ADG106、抗 PD-1 抗體、同步投與 ADG106 及抗 PD-1 抗體之組合、投與 ADG106 接著在 7 天後投與抗 PD-1 抗體、或投與抗 PD-1 抗體接著在 7 天後投與 ADG106 的活體內治療作用。圖 20A 展示不同治療組之腫瘤生長曲線。資料點代表組平均值，且誤差條代表 SEM。圖 20B 展示各測試組中單個小鼠之腫瘤生長曲線。

圖 21A-21B 展示在 C57BL/6 小鼠之小鼠 4T1 乳癌模型中，同型對照抗體、ADG106、ADG116(抗 CTLA-4 抗體)或 ADG106 與 ADG116 之組合的活體內治療作用。圖 21A 展示不同治療組之腫瘤生長曲線。資料點代表組平均值，且誤差條代表 SEM。圖 21B 展示各測試組中單個小鼠之腫瘤生長曲線。

圖 22A-22B 展示在 C57BL/6 小鼠之小鼠 4T1 乳癌模型中，媒劑、ADG106、多西他賽或 ADG106 與多西他賽之組合的活體內治療作用。圖 22A 展示不同治療組之腫瘤生長曲線。資料點代表組平均值，且誤差條代表 SEM。圖 22B 展示各測試組中單個小鼠之腫瘤生長曲線。

圖 23A-23F 展示在 C57BL/6 小鼠之小鼠 Lewis 肺癌模型中，媒劑、ADG106、順鉑、ADG106 與順鉑之組合、順鉑與紫杉醇之組合、ADG106、順鉑與紫杉醇之組合、順鉑與培美曲塞之組合、或 ADG 106、順鉑與培美曲塞之組合的活體內治療作用。圖 23A 展示媒劑、ADG106、順鉑或 ADG106 與順鉑之組合的治療組之腫瘤生長曲線。資料點代表組平均值，且誤差條代表 SEM。圖 23B 展示媒劑、ADG106、順鉑或 ADG106 與順鉑之組合的治療組之單個小鼠之腫瘤生長曲

線。圖 23C 展示媒劑、ADG106、順鉑及紫杉醇、或 ADG106、順鉑與紫杉醇之組合的治療組之腫瘤生長曲線。資料點代表組平均值，且誤差條代表 SEM。圖 23D 展示媒劑、ADG106、順鉑及紫杉醇、或 ADG106、順鉑與紫杉醇之組合的治療組之單個小鼠之腫瘤生長曲線。圖 23E 展示媒劑、ADG106、順鉑及培美曲塞、或 ADG106、順鉑與培美曲塞之組合的治療組之腫瘤生長曲線。資料點代表組平均值，且誤差條代表 SEM。圖 23F 展示媒劑、ADG106、順鉑及培美曲塞、或 ADG106、順鉑與培美曲塞之組合的治療組之單個小鼠之腫瘤生長曲線。

圖 24A-24B 展示在 C57BL/6 小鼠之用人 CD20 穩定轉染之小鼠 Lewis 肺癌模型中，同型對照抗體、ADG106、抗 CD20 抗體(利妥昔單抗)或 ADG106 與利妥昔單抗之組合的活體內治療作用。在 x 軸上展示接種後之天數，且在 y 軸上展示以 mm^3 計之腫瘤體積。圖 24A 展示不同治療組之腫瘤生長曲線。資料點代表組平均值，且誤差條代表 SEM。圖 24B 展示各測試組中單個小鼠之腫瘤生長曲線。

圖 25A-25B 展示在 C57BL/6 小鼠之小鼠 MC38 結腸癌模型中，同型對照抗體、局部放射、ADG106 或局部放射與 ADG106 之組合的活體內治療作用。在 x 軸上展示開始治療後之天數，且在 y 軸上展示以 mm^3 計之腫瘤體積。圖 25A 展示不同治療組之腫瘤生長曲線。資料點代表組平均值，且誤差條代表 SEM。圖 25B 展示各測試組中單個小鼠之腫瘤生長曲線。

圖 26A-26B 展示用 ADG106 治療之患者中 NK 細胞百分比之變化。圖 26A 展示 ADG106 治療之前及之後之 NK 細胞百分比。圖 26B 展示以 0.1、0.5、1.5、3、5 或 10 mg/kg 給予 ADG106 之患者中 NK 細胞百分比之變化。

圖 27A-27B 展示在 ADG106 治療後癌症進展(P)之患者對比疾病穩定(S)之患者的基線 NK 細胞百分比之比較及 NK 細胞百分比之變化。圖 27A 展示在 ADG106 治療後癌症進展之患者對比疾病穩定之患者的基線 NK 細胞百分比。圖 27B

展示在 ADG106 治療後癌症進展之患者對比疾病穩定之患者的 NK 細胞百分比之變化

圖 28A-28B 展示在顯示疾病進展(P)、穩定疾病(S)或部分反應(PR)之鼻咽癌(NPC)患者中 sCD137 血清水準之相關性。圖 28A 展示 ADG106 治療後顯示疾病進展(P)、穩定疾病(S)或部分反應(PR)之患者中 sCD137 表現水準之變化，其表示為在治療後之可溶性 CD137 表現水準之誘導性變化(C2-C1)與治療前之基線 sCD137 表現水準(C1)之比率。圖 28B 展示在以 1.5、3、5 或 10 mg/kg 給予 ADG106 之患者中 sCD137 表現水準之變化，其表示為治療後之可溶性 CD137 表現水準之誘導性變化(C2-C1)與治療前基線 sCD137 表現水準(C1)之比率。

圖 29A-29B 展示對 ADG106 治療有反應之患者(反應者)及對 ADG106 治療無反應之患者(無反應者)之間 CD137L 蛋白表現水準之比較。圖 29A 展示在反應者(左)對比無反應者(右)中 CD137L 蛋白之經福馬林固定石蠟包埋(FFPE)樣品染色。圖 29B 展示在反應者(菱形)及無反應者(圓圈)中 CD137L 蛋白表現之分析。虛線展示 18%的試探性截止值。無反應者組中之異常值為患有非小細胞肺癌(NSCLC)之患者，其在 0.5 mg/kg ADG106 治療後達成穩定疾病。

圖 30A-30B 展示在兩個 ADG106 治療週期後具有 40%腫瘤減小之鼻咽癌(NPC)患者的肝臟及左篩竇病變之 CT 掃描。圖 30A 展示在治療前(左)及在第 42 天兩個 ADG106 治療週期後(右)之患者之肝病變。圖 30B 展示在治療前(左)及在第 42 天兩個 ADG106 治療週期後(右)之患者之左篩竇病變。

圖 31 展示在治療前(左)及在兩個 ADG106 治療週期後(右)之淋巴瘤患者之 CT 掃描。患者達成 32%之腫瘤減小。

圖 32 展示 746 個腫瘤微陣列樣品中之 CD137L 表現。

圖 33 展示 ADG106-1001 及 ADG106-1002 試驗中 ADG106 之群體藥物動力學模型之擬合優度圖及視覺預測檢查(VPC)。

圖 34 展示針對 20 名虛擬患者之 ADG106 之模擬 PK 曲線。左圖及右圖展示與 180mg 固定 IV 給藥方案相比，以基於 3 mg/kg BW 之給藥方案給藥之虛擬患者在各時間點之時間對比濃度。中間圖展示 20 位虛擬患者之體重(BW)分佈直方圖，其中平均體重為 60 kg 且體重標準差(SD)為 10%。

圖 35 展示與美國及中國 ADG 106 I 期臨床研究中與 \geq G3 TEAE 及 DLT 相關的經觀測到之 C_{max} 及 AUC_{0-21d} 相比，虛擬患者群體(BW=60 kg, 100 位受試者)在第一次劑量(第 1 週期)後之模擬 C_{max} 及 AUC_{0-21d} 。將來自 1)美國 ADG 106 I 期臨床研究中之 300 mg 及 400 mg 固定劑量及 2)中國 ADG 106 I 期臨床研究中之三個反應者之其他資料作圖。展示模擬或經觀測資料之中位數 +/- 四分位數間距。對於 AUC 圖，* 代表一名僅在給藥後 24 小時才具有濃度資料之受試者，且因此該資料作為針對模擬值進行基準測試之最低 AUC 值而被排除。

圖 36 展示 ADG106 單一劑在不同小鼠腫瘤模型中之活體內抗腫瘤功效。

圖 37 展示 CD137 受體傳訊之活化。在不存在(左圖)或存在(右圖)表現人 Fc γ RIIb 之共培養 CHO-K1 細胞的情況下，用抗 CD137 抗體刺激表現 CD137 之 NF κ B-Luc Jurkat 報告基因細胞。螢光素酶活性藉由生物發光檢定法量測。

圖 38 展示藉由不同物種之 CD137 來進行經 ADG106 活化之 NF κ B 傳訊刺激。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0034】 本申請主張 2020 年 5 月 13 日申請之國際申請案第 PCT/CN2020/090073 號、2020 年 6 月 4 日申請之國際申請案第 PCT/CN2020/094278 號、2020 年 9 月 17 日申請之國際申請案第 PCT/CN2020/115795 號之優先權，其以引用方式整體併入本文。

【0035】 本申請案提供一種使用特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體治療受試者之癌症的方法。本文所述之抗 CD137 抗體特異性結合模擬

CD137L 之結合位點的表位。投與抗 CD137 抗體在治療有效劑量下導致高受體佔有率。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 300-400 mg)之劑量投與。本文所述之方法可用於治療多種癌症，包括濾泡性淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤及腺樣囊性癌(ACC)。本文所述之方法可用於治療晚期癌症、轉移性癌症、及/或對標準療法具有抗性或難治性之癌症。在一些實施例中，該方法包含確定選自由以下組成之群的一或多種生物標誌物(例如，預後生物標誌物)之水準：總 CD137、膜結合(mCD137)、可溶性 CD137(sCD137)、CD137L、Ki67、NK 細胞、CD8+ 效應記憶 T(T_{em})細胞及調節性 T(T_{reg})細胞。

【0036】 因此，本申請案在一個態樣中提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基，且其中抗 CD137 抗體以不超過 500 mg 之劑量投與。

【0037】 在一個態樣中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基，且其中癌症對先前療法(例如先前免疫療法，諸如抗 CD20 抗體)具有抗性或難治性。在一些實施例中，先前療法為利妥昔單抗。

【0038】 在一個態樣中，提供一種為受試者提供預後之方法，該受試者已經投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；該方法包含確定受試者之樣品中選自由總 CD137、膜結合(mCD137)、可溶性 CD137(sCD137)、CD137L、Ki67、NK 細胞、

CD8+效應記憶 T(T_{em})細胞、調節性 T(T_{reg})細胞及 NK 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準，其中與投與抗 CD137 抗體前一或多種生物標誌物之水準相比，投與抗 CD137 抗體後，選自由總 CD137、sCD137、Ki67、CD137L、NK 細胞及 CD8 T_{em} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準增加及/或選自由 mCD137 及 Treg 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準降低將受試者鑑定為具有對抗 CD137 抗體治療起反應之高可能性。

【0039】 在一個態樣中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基，且其中癌症選自由濾泡性淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、及 ACC 組成之群。

【0040】 在一個態樣中，提供一種治療受試者之癌症(例如，肺癌或乳癌，例如三陰性乳癌)的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及免疫檢查點抑制劑(例如，抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體或抗 CTLA-4 抗體)。在一些實施例中，基於樣品中選自以下組成之群的一或多種生物標誌物之水準來選擇受試者進行治療：總 CD137、膜結合之(mCD137)、可溶性 CD137(sCD137)、CD137L、Ki67、NK 細胞、CD8+效應記憶 T(T_{em})細胞、調節性 T(T_{reg})細胞及 NK 細胞。

【0041】 在一個態樣中，提供一種治療受試者之癌症(例如，肺癌或乳癌，例如三陰性乳癌)的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、

53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及化學治療劑(例如多西他賽或順鉑)。

I. 定義

【0042】 除非本文另外定義，否則與本揭示案結合使用之科學及技術術語應具有普通熟習此項技術者通常理解之含義。此外，除非上下文另外要求，否則單數術語應包括複數，且複數術語應包括單數。通常，與本文所述之抗體工程化、免疫療法、細胞及組織培養、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳學以及蛋白質及核酸化學結合使用之命名法及技術為此項技術眾所週知且常用之彼等者。

【0043】 術語「CD137」及「CD137 受體」在本申請案中可互換使用，且包括人 CD137 受體及其變異體、同功型及物種同源物。因此，本文所定義及揭示之結合分子亦可以結合除人以外之物種的 CD137。在其他情況下，結合分子可能對人 CD137 具有完全特異性，且可能不表現出物種或其他類型之交叉反應性。

【0044】 術語「CD137 抗體」係指如本文所定義之能夠結合人 CD137 受體之抗體。

【0045】 術語「抗體」在本文中以最廣義使用，且特別涵蓋單株抗體(包括全長單株抗體)、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及抗體片段(例如單鏈可變片段或 scFv)，只要它們表現出所要生物活性即可。

【0046】 術語「抗體」為此項技術公認之術語，且可係指具有由兩個相同重(H)鏈及兩個相同輕(L)鏈組成之基本四多肽鏈結構之抗原結合蛋白(亦即，免疫球蛋白)。每條 L 鏈藉由一個共價二硫鍵連接至 H 鏈，而兩條 H 鏈則根據 H 鏈同型藉由一或多個二硫鍵彼此連接。每條重鏈在 N 端具有可變區(本文縮寫為 VH)，接著為恆定區。重鏈恆定區包含三個域 CH1、CH2 及 CH3。每個輕鏈在 N 端具有可變區(在本文中縮寫為 VL)，接著在另一端具有恆定區。輕鏈恆定區

包含一個域 CL。VL 與 VH 對齊，且 CL 與重鏈之第一個恆定域(CH1)對齊。VH 及 VL 之配對一起形成單個抗原結合位點。IgM 抗體由 5 個基本異四聚體單元連同稱為 J 鏈之其他多肽組成，且因此含有 10 個抗原結合位點，而分泌之 IgA 抗體可以聚合以形成包含 2-5 個基本 4 鏈單元連同 J 鏈之多價集合體。

【0047】 基於結構及序列分析，VH 及 VL 區可以進一步細分為具有高變性之區域，其稱為高變區(HVR)。HVR 散佈有更為保守之區域，其稱為構架區(FW)。為了比較，在下文列出了 Yvonne Chen 等人之 Kabat CDR 定義(Selection and Analysis of an Optimized Anti-VEGF Antibody: Crystal Structure of an Affinity-matured Fab in Complex with Antigen, *J. Mol. Biol.* (1999) 293, 865-881)。每個 VH 及 VL 包含三個 HVR 及四個 FW，其自胺基端到羧基端按以下順序排列：FW1、HVR1、FW2、HVR2、FW3、HVR3、FW4。貫穿本揭示案，重鏈之三個 HVR 被稱為 HVR_H1、HVR_H2、及 HVR_H3。同樣，輕鏈之三個 HVR 被稱為 HVR_L1、HVR_L2、及 HVR_L3。

【0048】 如本文所用，術語「CDR」或「互補決定區」意欲表示重鏈及輕鏈多肽之可變區內存在之非連續抗原組合位點。此等特定區域已描述於：Kabat 等人, *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616 (1977)；Kabat 等人, U.S. Dept. of Health and Human Services, 「Sequences of proteins of immunological interest」(1991)；Chothia 等人, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)；Al-Lazikani B. 等人, *J. Mol. Biol.*, 273: 927-948 (1997)；MacCallum 等人, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996)；Abhinandan 及 Martin, *Mol. Immunol.*, 45: 3832-3839 (2008)；Lefranc M.P. 等人, *Dev. Comp. Immunol.*, 27: 55-77 (2003)；及 Honegger 及 Plückthun, *J. Mol. Biol.*, 309:657-670 (2001)，其中當彼此比較時，定義包括胺基酸殘基之重疊或子集。然而，將任一定義用於指抗體或移植抗體或其變異體之 CDR 都意圖在如本文所定義及使用之術語之範圍內。下表 A 中列出了胺基酸殘基，其包含各個上述參考文獻所定義

之 CDR，作為比較。CDR 預測演算法及介面在此項技術中為已知的，包括例如 Abhinandan 及 Martin, *Mol. Immunol.*, 45: 3832-3839 (2008)；Ehrenmann F. 等人, *Nucleic Acids Res.*, 38: D301-D307 (2010)；及 Adolf-Bryfogle J. 等人, *Nucleic Acids Res.*, 43: D432-D438 (2015)。在本段中引用之參考文獻之內容以引用方式整體併入本文，以用於本發明中且可能包括在本文之一或多個請求項中。

表 A：CDR 定義

	Kabat ¹	Chothia ²	MacCallum ³	IMGT ⁴	AHo ⁵
VH CDR1	31-35	26-32	30-35	27-38	25-40
VH CDR2	50-65	53-55	47-58	56-65	58-77
VH CDR3	95-102	96-101	93-101	105-117	109-137
VL CDR1	24-34	26-32	30-36	27-38	25-40
VL CDR2	50-56	50-52	46-55	56-65	58-77
VL CDR3	89-97	91-96	89-96	105-117	109-137

¹ 殘基編號遵循 Kabat 等人, 同上之命名法

² 殘基編號遵循 Chothia 等人, 同上之命名法

³ 殘基編號遵循 MacCallum 等人, 同上之命名法

⁴ 殘基編號遵循 Lefranc 等人, 同上之命名法

⁵ 殘基編號遵循 Honegger 及 Plückthun, 同上之命名法

【0049】 重鏈及輕鏈之可變區含有與抗原相互作用之結合域。抗體之恆定區可以介導免疫球蛋白與宿主組織或因子之結合，該等宿主組織或因子包括免疫系統之各種細胞(例如，效應細胞)及經典補體系統之第一組分(C1q)。在輕鏈及重鏈中，可變區及恆定區藉由具有約 12 個或更多個胺基酸之「J」區連接，其中重鏈亦包括具有約 10 個或更多胺基酸之「D」區。通常參見 *Fundamental Immunology* Ch. 7 (Paul, W.編, 第 2 版 Raven Press, N.Y. (1989))。

【0050】 基於其恆定域之胺基酸序列，可以將來自任何脊椎動物物種之 L 鏈指定為兩種明顯不同之類型之一，分別稱為 κ 及 λ 。根據其重鏈恆定域(CH)之胺基酸序列，可以將抗體指定為不同類別或同型。抗體分為五類：IgA、IgD、IgE、

IgG 及 IgM，其具有分別命名為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 之重鏈。抗體之 IgG 類別可以分別藉由 γ 重鏈 Y1-Y4 進一步分為 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 四個亞類。

【0051】 如本文所用，「Fc 區」係指包含除第一恆定區免疫球蛋白域之外的抗體重鏈恆定區之多肽。對於 IgG，Fc 區可包含免疫球蛋白域 CH2 及 CH3 以及 CH1 與 CH2 之間之鉸鏈。

【0052】 術語「抗體衍生物」或抗體之「衍生物」係指能夠與該抗體所結合之相同抗原(例如 CD137)結合且包含與另外的分子實體連接之抗體之胺基酸序列的分子。包含在抗體衍生物中之抗體之胺基酸序列可為抗體之全長重鏈、全長輕鏈、全長重鏈之任一或多個部分、全長輕鏈之任一或多個部分、抗體之任何其他片段或完整抗體。該另外的分子實體可為化學或生物分子。另外的分子實體之實例包括化學基團、胺基酸、肽、蛋白質(例如酶、抗體)及化合物。另外的分子實體可以具有任何實用性，例如用作偵測劑、標記、標誌物、藥物或治療劑。抗體之胺基酸序列可以藉由化學偶合、遺傳融合、非共價締合或其他方式附接或連接至另外的分子實體。術語「抗體衍生物」亦涵蓋嵌合抗體、人源化抗體及源自抗體(例如 CD137 抗體)胺基酸序列之修飾(例如保守性胺基酸取代、添加及插入)之分子。

【0053】 如本文所用，兩個多肽序列之間之「序列同一性」表示序列之間相同的胺基酸之百分比。多肽之胺基酸序列同一性可以習知地使用已知電腦程式(例如 Bestfit、FASTA 或 BLAST)來確定(參見例如 Pearson, *Methods Enzymol.* 183:63-98 (1990)；Pearson, *Methods Mol. Biol.* 132:185-219 (2000)；Altschul 等人, *J. Mol. Biol.* 215:403-410 (1990)；Altschul 等人, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402 (1997))。當使用 Bestfit 或任何其他序列比對程式確定特定序列是否與參考胺基酸序列例如具有 95%同一性時，應設置參數，以便在參考胺基酸序列之全長範圍內計算同一性百分比，且允許參考序列中胺基酸殘基總數之多至 5%同源性之

間隙。確定多肽之間同一性百分比之上述方法適用於本文揭示之所有蛋白質、片段或其變異體。

【0054】 術語抗體之「抗原結合片段」或「抗原結合部分」係指抗體之保留與該抗體所結合之抗原(例如，CD137)結合之能力之一或多個部分。抗體之「抗原結合片段」之實例包括：(i) Fab 片段，其為由 VL、VH、CL 及 CH1 域組成之單價片段；(ii) F(ab')₂ 片段，其為包含在鉸鏈區藉由二硫橋連接之兩個 Fab 片段之二價片段；(iii) Fd 片段，其由 VH 及 CH1 域組成；(iv) Fv 片段，其由抗體單臂之 VL 及 VH 域組成；(v) dAb 片段(Ward 等，*Nature* 341:544-546 (1989))，該片段由 VH 域組成；(vi) 經分離之互補決定區(CDR)。

【0055】 術語「結合分子」涵蓋(1)抗體、(2)抗體之抗原結合片段及(3)抗體之衍生物，其各自如本文所定義。

【0056】 術語「結合 CD137 (binding CD137/binds CD137/binding to CD137/binds to CD137)」係指在活體外檢定(例如 Biacore 檢定)中如本文所定義之結合分子以 100 nM 或更小之親和力(K_D)與人 CD137 結合。

【0057】 關於本文所定義之結合分子(例如抗體)與其結合配偶體(例如抗原)之相互作用，術語「特異性結合(「specifically binds/specifically binds to」)」係指結合分子在給定的一組條件下區分來自動物物種之感興趣抗原與來自不同動物物種之抗原直向同源物的能力。若在活體外檢定中確定，CD137 結合分子結合人 CD137 之 EC₅₀ 低於其與大鼠或小鼠之 CD137 結合之 EC₅₀ 的 50%，則認為它特異性結合人 CD137。抗體之結合特異性可以使用此項技術中已知之方法來確定。此類方法之實例包括使用 PHA 刺激之原代細胞進行 FACS、西方墨點法、ELISA、RIA、ECL、IRMA 測試及肽掃描。

【0058】 術語「競爭結合」係指兩種抗體在其與結合靶標結合時之相互作用。若第一抗體與其同源表位之結合在第二抗體存在下與第一抗體在、第二抗體不

存在下之結合相比可偵測地降低，則第一抗體與第二抗體競爭結合。第二抗體與其表位之結合在第一抗體存在下亦可偵測地降低之替代情形可能如此但並非一定如此。亦即，第一抗體可以抑制第二抗體與其表位之結合，而第二抗體不會抑制第一抗體與其相應表位之結合。但是，在各抗體可偵測地抑制另一種抗體與其同源表位之結合時，無論其程度相同或更大或更低，均認為該等抗體相互「交叉競爭」結合其相應表位。

【0059】 術語「表位」係指與抗體(或其抗原結合片段)結合之抗原之一部分。表位可以由藉由蛋白質之三級折疊併列之連續胺基酸或非連續胺基酸形成。由連續胺基酸形成之表位通常在暴露於變性溶劑時保留，而藉由三級折疊形成之表位通常在用變性溶劑處理時喪失。表位可以包括處於獨特空間構型中之不同數目的胺基酸。確定表位之空間構型之方法包括例如 X 射線晶體學、二維核磁共振、氘及氫交換結合質譜法、或定點誘變、或與抗原及其與其結合抗體及其變異體之複合物結構之計算模型結合使用之所有方法。參見例如 *Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology*, 第 66 卷, G. E. Morris 編 (1996)。一旦確定抗原之所要表位，即可以例如使用本文所述之技術產生針對該表位之抗體。抗體之產生及表徵亦可以闡明有關所需表位之資訊。由該資訊，然後可以競爭性地篩選結合相同表位之抗體。達成此目的之方法進行交叉競爭研究，以發現彼此競爭結合之抗體，亦即，競爭結合抗原之抗體。在 PCT 公開案第 WO 03/48731 號中描述了用於基於抗體之交叉競爭來對抗體「分組」之高通量方法。

【0060】 術語「人抗體」係指其中輕鏈及重鏈之全部胺基酸序列均來自人免疫球蛋白基因之抗體。人抗體若在小鼠類、小鼠細胞或衍生自小鼠細胞之融合瘤中產生，則可含有鼠類碳水化合物鏈。人抗體可以此項技術中已知之多種方式製備。

【0061】 術語「人源化抗體」係指含有衍生自人抗體序列之胺基酸殘基之嵌合抗體。人源化抗體可含有來自非人動物或合成抗體之一些或全部 CDR 或 HVR，而抗體之構架區及恆定區則含有衍生自人抗體序列之胺基酸殘基。

【0062】 術語「嵌合抗體」係指包含衍生自不同動物物種之胺基酸序列之抗體，諸如具有衍生自人抗體之可變區及鼠類免疫球蛋白恆定區之彼等抗體。

【0063】 術語「經分離之抗體」或「經分離之結合分子」係指如本文所定義之抗體或結合分子，其：(1)不與在天然狀態下伴隨之天然締合組分締合；(2)不含來自相同物種之其他蛋白質；(3)由來自不同物種之細胞表現；或(4)不存在於自然界中。經分離之抗體之實例包括已使用 CD137 親和純化之 CD137 抗體、已藉由融合瘤或其他細胞系在活體外產生之 CD137 抗體、及源自轉基因動物之 CD137 抗體。

【0064】 術語「經分離之核酸」係指基因組、cDNA 或合成來源、或其組合來源之核酸分子，與存在於天然核酸來源中之其他核酸分子分離。例如，關於基因組 DNA，術語「經分離」包括與和基因組 DNA 天然締合之染色體分離之核酸分子。較佳地，「經分離」核酸不含天然位於核酸側翼之序列(亦即，位於感興趣核酸之 5'及 3 末端之序列)。

【0065】 「個體」或「受試者」為哺乳動物，更佳地為人。哺乳動物亦包括但不限於農場動物、運動動物、寵物(例如貓、狗及馬)、靈長類、小鼠及大鼠。

【0066】 關於哺乳動物中之某種疾病狀況，術語「治療(「treat/treating/treatment」)」係指在患有該疾病狀況之哺乳動物中引起期望或有益之作用。理想或有益之作用可包括降低疾病之一或多種症狀(亦即腫瘤之生長及/或轉移或免疫細胞之數目及/或活性介導之其他作用等)之頻率或嚴重性，或阻止或抑制疾病、病狀或病症之進一步發展。在治療哺乳動物之癌症的情況下，期望或有益之作用可包括抑制癌細胞之進一步生長或擴散、癌細胞之死亡、抑

制癌症之複發、減輕與癌症相關之疼痛或改善哺乳動物之存活。作用可為主觀或客觀的。例如，若哺乳動物為人，則人可以注意到活力或生命力改善或作為改善或對治療起反應之主觀症狀之疼痛減輕。或者，臨床醫生可基於體格檢查、實驗室參數、腫瘤標誌物或影像學檢查來發現腫瘤大小或腫瘤負荷減少。臨床醫生可觀測到之對治療起反應之一些實驗室體徵包括測試正常化，例如白血球計數、紅血球計數、血小板計數、紅血球沉降率及各種酶水準。另外，臨床醫生可觀測到可偵測腫瘤標誌物之減少。或者，可以使用其他測試來評估客觀改善，例如聲波記錄、核磁共振測試及正電子發射測試。

【0067】 關於哺乳動物中之某種疾病狀況，術語「預防(prevent/preventing)」係指預防或延遲疾病之發作，或預防其臨床或亞臨床症狀之表現。

【0068】 如本文所用，「有效量」係指有效治療受試者之疾病或病症之劑或藥物之量。在癌症的情況下，該劑之有效量可以減少癌細胞之數量；減小腫瘤大小；抑制(亦即，在某種程度上減慢且較佳地停止)癌細胞向周圍器官浸潤；抑制(亦即在某種程度上減慢且較佳地停止)腫瘤轉移；在某種程度上抑制腫瘤生長；及/或在某種程度上緩解與癌症相關之一或多種症狀。如在臨床情形中所理解，有效量之藥物、化合物或醫藥組成物可與另一種藥物、化合物或醫藥組成物結合來達成或不達成。因此，可以在投與一或多種治療劑的情況下考慮「有效量」，且若與一或多種其他劑結合可達成或達成了期望的結果，則可以認為單一劑以有效量給予。

【0069】 術語「復發(「recurrence/relapse/relapsed」)」係指在對疾病之消失進行臨床評估後癌症或疾病之再發生。診斷為遠處轉移或局部復發可視為復發。

【0070】 術語「難治性」或「抗性」係指癌症或疾病對治療沒有反應。

【0071】 如本文所用，「不良事件」或「AE」係指在接受市場銷售之藥物產品之個體中或在參與臨床試驗且接受研究性或非研究性藥劑之個體中之任何不

良醫學事件。AE 不一定與個體之治療有因果關係。因此，AE 可能為與藥物產品之使用在時間上相關之任何不利及意想不到之體徵、症狀或疾病，無論是否被認為與藥物產品相關。AE 包括但不限於：預先存在之疾病之惡化；預先存在之發作事件或疾患之頻率或強度增加；研究藥物投與後偵測或診斷之疾患，即使該疾患可能在研究開始前就已存在；及在基線時存在且在研究開始後惡化之持續性疾病或症狀。AE 通常不包括：醫療或手術程序(例如，手術、內窺鏡檢查、拔牙或輸血)；但是，導致該程序之情況為不良事件；在研究開始時就已存在或偵測且未惡化的預先存在之疾病、疾患或實驗室異常；出於擇期目的而與不良醫療事件無關之住院或程序(例如，整容或擇期手術之住院或社交/方便進入之住院)；正在研究之疾病或與疾病相關之體徵/症狀，除非個體之疾患之嚴重性超出預期；及服用過量研究藥物而無任何臨床體徵或症狀。

【0072】 如本文所用，「嚴重不良事件」或(SAE)係指在任何劑量下發生之任何不良醫學事件，包括但不限於：a)致命事件；b)具有生命危險(經定義為事件一旦發生即造成死亡之直接危險)；c)導致持續或嚴重之殘疾或無能力；d)需要住院治療或延長現有住院治療時間(例外：對在研究期間未惡化之預先存在之疾患進行擇期治療之住院治療不視為不良事件。住院治療期間發生之併發症為 AE，且若併發症延長了住院治療時間，則該事件為嚴重的)；e)接受藥物治療之個體之後代有先天性異常或先天缺陷；或 f)除非與個體潛在疾病明確相關，否則上述定義中未包括之狀況可能會危害個體或可能需要干預以預防上文所列出之結果之一。「缺乏功效」(進行性疾病)不被視為 AE 或 SAE。由於缺乏功效而導致之體徵及症狀或臨床後遺症若符合 AE 或 SAE 定義，則應報告。

【0073】 以下定義可用於基於靶病變評估反應：「完全反應」或「CR」係指所有靶病變之消失；「部分反應」或「PR」係指靶病變之最長直徑之和(SLD)至少降低 30%，以基線 SLD 為參考；「穩定疾病」或「SD」係指自開始治療以

來以最低點 SLD 作為參考，既未使靶病變充分縮小以符合 PR，又未充分增加以符合 PD；且「進展性疾病」或「PD」係指靶病變之 SLD 至少增加 20%，以自開始治療以來記錄之最低點 SLD 作為參考或存在一或多個新病變。

【0074】 以下對反應評估之定義可用於評估非靶病變：「完全反應」或「CR」係指所有非靶病變之消失；「穩定疾病」或「SD」係指一或多種不符合 CR 或 PD 之非靶病變之持續存在；且「進行性疾病」或「PD」係指一或多個現有非靶病變之「明確進展」或一或多個新病變之出現被視為進行性疾病(若個體之 PD 在某一時間點僅基於一或多個非靶病變之進展來評估，則需要滿足其他條件。

【0075】 「無進展存活」(PFS)表示治療期間及之後癌症不生長之時間長度。無進展存活包括個體經歷完全反應或部分反應之時間以及個體經歷穩定疾病之時間。

【0076】 術語「多肽」、「蛋白質」及「肽」在本文中可互換使用，且可係指兩個或更多個胺基酸之聚合物。

【0077】 如本文可互換使用之「多核苷酸」或「核酸」係指具有任何長度之核苷酸之聚合物，且包括 DNA 及 RNA。核苷酸可以為脫氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾之核苷酸或鹼基、及/或其類似物、或可藉由 DNA 或 RNA 聚合酶或藉由合成反應摻入聚合物中之任何受質。多核苷酸可包含經修飾之核苷酸，例如甲基化核苷酸及其類似物。若存在，則可在聚合物組裝之前或之後對核苷酸結構進行修飾。核苷酸之序列可經非核苷酸組分中斷。多核苷酸可包含在合成後進行之修飾，例如與標記結合。其他類型之修飾包括例如「帽」、一或多個天然核苷酸經類似物取代、核苷酸間修飾，諸如例如具有不帶電荷之鍵聯之修飾(例如，磷酸甲酯、磷酸三酯、胺基磷酸酯、胺甲酸酯等)及具有帶電荷之鍵聯之修飾(例如，硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)、含有側基部分之修飾(諸如例如蛋白質(例如，核酸酶、毒素、抗體、訊息肽、聚 L-離胺酸等))、含有嵌

入劑之修飾(例如吡啶、補骨脂素等)、含有螯合劑之修飾(例如金屬、放射性金屬、硼、氧化性金屬等)、含有烷基化劑之修飾、具有經修飾鍵之修飾(例如 α 異頭核酸等)以及多核苷酸之未修飾形式。此外，糖中通常存在之任何羥基可經例如磷酸酯基團、磷酸基團取代，經標準保護基團保護，或經活化以製備與另外的核苷酸之另外的鍵聯，或者可與固體或半固體支持物結合。5'及 3'端 OH 可經磷酸化或經胺或具有 1 至 20 個碳原子之有機封端基部分取代。其他羥基亦可經衍生為標準保護基。多核苷酸亦可含有此項技術通常已知之核糖或脫氧核糖之類似形式，包括例如 2'-O-甲基-、2'-O-烯丙基-、2'-氟-或 2'-疊氨基-核糖、碳環糖類似物、 α -異頭糖、差向異構糖(例如阿拉伯糖、木糖或來蘇糖)、呷喃糖、呋喃糖、七庚糖、無環類似物及鹼性核苷類似物(例如甲基核糖苷)。一或多個磷酸二酯鍵聯可經替代性連接基團置換。此等替代性連接基團包括但不限於以下實施例，其中磷酸酯經 P(O)S(「硫代酸酯」)、P(S)S(「二硫代酸酯」)、(O)NR₂(「醯胺化物」)、P(O)R、P(O)OR'、CO 或 CH₂(「甲縮醛」)置換，其中各 R 或 R'獨立地為 H 或經取代或未經取代之烷基(1-20 C)，視情況地包含醚(-O-)鍵、芳基、烯基、環烷基、環烯基或芳烷基(araldyl)。多核苷酸中並非所有鍵聯均必須相同。以上描述適用於本文所提及之所有多核苷酸，包括 RNA 及 DNA。

【0078】 如本文所用，術語「生物標誌物」或「標誌物」通常係指一個分子(例如，前 mRNA、mRNA、蛋白質等)或細胞群(例如，效應記憶 T 細胞或 T_{em} 細胞或調節性 T 細胞或 T_{reg} 細胞)，其在受試者之組織(例如，腫瘤)之中或之上之水準或者在分子的情況下由受試者之組織或細胞分泌之水準可以藉由已知方法(或本文揭示之方法)偵測，且可預測或可用於預測(或幫助預測)受試者對治療方案(例如，使用抗 CD137 抗體之治療)之敏感性，並在某些實施例中，用於預測(或幫助預測)受試者對治療方案之反應性。

【0079】 如本文所用，術語「樣品」係指獲自或衍生自感興趣受試者之組成物，其包含基於物理、生物化學、化學及/或生理特徵進行表徵及/或鑑定之細胞及/或其他分子實體。

【0080】 如本文所用，術語「組織或細胞樣品」係指自受試者或患者之組織獲得之相似細胞之集合。組織或細胞樣品之來源可為來自以下之實體組織：新鮮、經冷凍及/或經保存之器官或組織樣品或生檢物或抽吸物；血液或任何血液成分；體液，例如腦脊髓液、羊水、腹膜液或間質液；受試者妊娠或發育之任何時候之細胞。組織樣品亦可為原代細胞或經培養之細胞。視情況地，組織或細胞樣品獲自疾病組織或器官。組織樣品可含有本質上不與組織自然混合之化合物，例如防腐劑、抗凝劑、緩沖劑、固定劑、營養物、抗生素等。如本文所用，「參考值」或「參考水準」可為絕對值；相對值；具有上限及/或下限之值；一系列值；平均值；中位值；或與特定水準或基線水準相比之值。

【0081】 除非另外指出，否則本揭示案之方法及技術通常根據此項技術眾所週知且如本說明書通篇所引用及討論之各種一般及更具體之參考文獻中所述之方法來進行。此類參考文獻包括例如 Sambrook 及 Russell, *Molecular Cloning, A Laboratory Approach*, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001)； Ausubel 等人, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY (2002)；及 Harlow 及 Lane *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990)。酶促反應及純化技術根據製造商之說明書來進行，如此項技術通常完成或如本文所述。本文所述之與分析化學、合成有機化學以及藥物及醫藥化學結合使用之術語以及分析化學、合成有機化學以及藥物及醫藥化學之實驗室程序及技術為此項技術中眾所週知且常用的。標準技術用於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配、遞送及患者治療。

【0082】 如本文所用，二十種習知胺基酸及其縮寫遵循習知用法。參見 *Immunology—A Synthesis* (第 2 版, E. S. Golub 及 D. R. Gren 編., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991))。

【0083】 應當理解，本文所述之本申請案之實施例包括「包含」態樣及實施例、「由態樣及實施例組成」及「基本上由態樣及實施例組成」。

【0084】 如本文所用，術語「約」係指熟習本技術領域之技術者容易知道的各個值之常見誤差範圍。本文中對「約」值或參數之提及包括(並描述)針對該值或參數本身之變化。例如，關於「約 X」之描述包括對「X」之描述。

【0085】 如本文所用，對「並非」某個值或參數之提及通常意指並描述了「除某個值或參數以外」。例如，該方法不用於治療 X 型癌症，意味著該方法用於治療 X 型以外之類型的癌症。

【0086】 本文使用之術語「約 X-Y」具有與「約 X 至約 Y」相同之含義。

【0087】 除非上下文另外明確指出，否則如本文及所附[發明申請專利範圍]中所用的，單數形式「一個(種)(「a/an」)」及「該(「the」)」包括複數指示物。

【0088】 如本文所用，術語「及/或」諸如「A 及/或 B」之片語意欲包括 A 及 B 兩者；A 或 B；A(單獨)；及 B(單獨)。同樣地，如本文所用，術語「及/或」諸如「A、B 及/或 C」之片語意欲涵蓋以下各實施例：A、B 及 C；A、B 或 C；A 或 C；A 或 B；B 或 C；A 及 C；A 及 B；B 及 C；A(單獨)；B(單獨)；及 C(單獨)。

II. 治療方法

【0089】 本申請案提供用於使用特異性結合人 CD137 細胞外域之結合分子(例如，抗 CD137 抗體)治療癌症之方法。第 III 部分「抗 CD137 抗體」中之任一種抗 CD137 抗體(包括全長抗體及其抗原結合片段)均可用於本文所述之方法。

【0090】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基，且其中抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg、或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症選自由以下組成之群：結腸癌(例如，乙狀結腸癌)、乳癌、肺癌(例如，非小細胞肺癌或 NSCLC；或小細胞肺癌或 SCLC)、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌(例如胃腸道神經外皮腫瘤)、膽管癌、鼻咽癌(NPC)、腺樣囊性癌(ACC)、黑素瘤、間皮瘤(例如，惡性胸膜間皮瘤或 MPM)、被套細胞淋巴瘤、肛門癌、頭頸癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌或 HNSCC)、闌尾及皮脂腺癌、濾泡性淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、及 T 細胞淋巴瘤(例如血管免疫母細胞 T 細胞淋巴瘤或 AITL、或周圍 T 細胞淋巴瘤或 PTCL)。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0091】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中抗體結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、63-67、69-73、83、89、92、98-104 及 112-114，且其中抗 CD137 抗體以不超過 500 mg (例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投

與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症選自由以下組成之群：結腸癌(例如，乙狀結腸癌)、乳癌、肺癌(例如，NSCLC)、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌(例如，胃腸道神經外胚層腫瘤)、膽管癌、NPC、ACC、黑素瘤、間皮瘤(例如 MPM)、被套細胞淋巴瘤、肛門癌、頭頸癌(例如 HNSCC)、闌尾及皮脂腺癌、濾泡性淋巴瘤、NHL 及 T 細胞淋巴瘤(例如 AITL 或 PTCL)。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0092】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗 CD137 抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中該 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3；且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3；且其中抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg、或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實

施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症選自由以下組成之群：結腸癌(例如，乙狀結腸癌)、乳癌、肺癌(例如，NSCLC)、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌(例如，胃腸道神經外胚層腫瘤)、膽管癌、NPC、ACC、黑素瘤、間皮瘤(例如 MPM)、被套細胞淋巴瘤、肛門癌、頭頸癌(例如 HNSCC)、闌尾及皮脂腺癌、濾泡性淋巴瘤、NHL 及 T 細胞淋巴瘤(例如 AITL 或 PTCL)。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0093】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 13 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 14 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 15 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 16 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 17 之 HVR-L3；且其中抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg、或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 18，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 19。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 20，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 21。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如，約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症選自由以下組成之群：結腸癌(例如，乙狀結腸癌)、乳癌、肺癌(例如，NSCLC)、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌(例如，胃腸道神經外胚層腫瘤)、膽管癌、NPC、ACC、黑素瘤、間皮瘤

(例如 MPM)、被套細胞淋巴瘤、肛門癌、頭頸癌(例如 HNSCC)、闌尾及皮脂腺癌、濾泡性淋巴瘤、NHL 及 T 細胞淋巴瘤(例如 AITL 或 PTCL)。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0094】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 22 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 23 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 24 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 25 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 27 之 HVR-L3；且其中抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg、或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，該抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 30，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症選自由以下組成之群：結腸癌(例如，乙狀結腸癌)、乳癌、肺癌(例如，NSCLC)、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌(例如，胃腸道神經外胚層腫瘤)、膽管癌、NPC、ACC、黑素瘤、間皮瘤(例如 MPM)、被套細胞淋巴瘤、肛門癌、頭頸癌(例如 HNSCC)、闌尾及皮脂腺癌、濾泡性淋巴瘤、NHL 及 T 細胞淋巴瘤(例如 AITL 或 PTCL)。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0095】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基；且其中該癌症對先前療法(例如先前免疫療法，諸如抗 CD20 抗體，例如利妥昔單抗)具有抗性或難治性。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症選自由以下組成之群：結腸癌(例如，乙狀結腸癌)、乳癌、肺癌(例如，NSCLC)、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌(例如，胃腸道神經外胚層腫瘤)、膽管癌、NPC、ACC、黑素瘤、間皮瘤(例如 MPM)、肛門癌、頭頸癌(例如 HNSCC)、被套細胞淋巴瘤、闌尾及皮脂腺癌、濾泡性淋巴瘤、NHL 及 T 細胞淋巴瘤(例如 AITL 或 PTCL)。

【0096】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、63-67、69-73、83、89、92、98-104 及 112-114；且其中該癌症對先前療法(例如先前免疫療法，例如抗 CD20 抗體，例如利妥昔單抗)具有抗性或難治性。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約

0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，*例如*約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症選自由以下組成之群：結腸癌(*例如*，乙狀結腸癌)、乳癌、肺癌(*例如*，NSCLC)、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌(*例如*，胃腸道神經外胚層腫瘤)、膽管癌、NPC、ACC、黑素瘤、間皮瘤(*例如*MPM)、肛門癌、頭頸癌(*例如* HNSCC)、被套細胞淋巴瘤、闌尾及皮脂腺癌、濾泡性淋巴瘤、NHL 及 T 細胞淋巴瘤(*例如* AITL 或 PTCL)。

【0097】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗 CD137 抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中該 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3；且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3，且其中該癌症對先前療法(*例如*先前免疫療法，*例如*抗 CD20 抗體，*例如*利妥昔單抗)具有抗性或難治性。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(*例如*，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；*例如*，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，*例如*約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，*例如*約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137

抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症選自由以下組成之群：結腸癌(例如，乙狀結腸癌)、乳癌、肺癌(例如，NSCLC)、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌(例如，胃腸道神經外胚層腫瘤)、膽管癌、NPC、ACC、黑素瘤、間皮瘤(例如 MPM)、肛門癌、頭頸癌(例如 HNSCC)、被套細胞淋巴瘤、闌尾及皮脂腺癌、濾泡性淋巴瘤、NHL 及 T 細胞淋巴瘤(例如 AITL 或 PTCL)。

【0098】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 13 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 14 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 15 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 16 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 17 之 HVR-L3；且其中該癌症對先前療法(例如先前免疫療法，例如抗 CD20 抗體，例如利妥昔單抗)具有抗性或難治性。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 18，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 19。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 20，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 21。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症選自由以下組成之群：結腸癌(例如，乙狀結腸癌)、乳癌、肺癌

(例如，NSCLC)、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌(例如，胃腸道神經外胚層腫瘤)、膽管癌、NPC、ACC、黑素瘤、間皮瘤(例如MPM)、肛門癌、頭頸癌(例如HNSCC)、被套細胞淋巴瘤、闌尾及皮脂腺癌、濾泡性淋巴瘤、NHL 及 T 細胞淋巴瘤(例如AITL 或 PTCL)。

【0099】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 22 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 23 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 24 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 25 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 27 之 HVR-L3；且其中該癌症對先前療法(例如先前免疫療法，例如抗 CD20 抗體，例如利妥昔單抗)具有抗性或難治性。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 30，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症選自由以下組成之群：結腸癌(例如，乙狀結腸癌)、乳癌、肺癌(例如，NSCLC)、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌(例如，胃腸道神經外胚層腫瘤)、膽管癌、NPC、ACC、黑素瘤、間皮瘤(例如MPM)、肛門癌、頭頸癌(例如

HNSCC)、被套細胞淋巴瘤、闌尾及皮脂腺癌、濾泡性淋巴瘤、NHL 及 T 細胞淋巴瘤(例如 AITL 或 PTCL)。

【0100】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之濾泡性淋巴瘤的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0101】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之濾泡性淋巴瘤的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、63-67、69-73、83、89、92、98-104 及 112-114。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0102】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之濾泡性淋巴瘤的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗 CD137 抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中該 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，且其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0103】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之濾泡性淋巴瘤的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 13 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 14 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 15 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 16 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 17 之 HVR-L3。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 18，且/

或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 19。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 20，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 21。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0104】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之濾泡性淋巴瘤的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 22 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 23 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 24 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 25 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 27 之 HVR-L3。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 30，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg

之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0105】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之 T 細胞淋巴瘤的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中，T 細胞淋巴瘤為 AITL 或 PTCL。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0106】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之 T 細胞淋巴瘤的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、63-67、69-73、83、89、92、98-104 及 112-114 之一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中，T 細胞淋巴瘤為 AITL 或 PTCL。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg

之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0107】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之 T 細胞淋巴瘤的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中抗 CD137 抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，且其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11。在一些實施例中，T 細胞淋巴瘤為 AITL 或 PTCL。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg) 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0108】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之 T 細胞淋巴瘤的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12

之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 13 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 14 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 15 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 16 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 17 之 HVR-L3。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 18，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 19。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 20，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 21。在一些實施例中，T 細胞淋巴瘤為 AITL 或 PTCL。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0109】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之 T 細胞淋巴瘤的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 22 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 23 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 24 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 25 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 27 之 HVR-L3。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 30，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，T 細胞淋巴瘤為 AITL 或 PTCL。在一些實施例中，抗 CD137

抗體以不超過 500 mg(例如, 約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg; 例如, 約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中, 抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg, 例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg, 例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中, 抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中, 抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中, 癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0110】 在一些實施例中, 提供一種治療受試者之腺樣囊性癌(ACC)的方法, 其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體, 其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中, 抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如, 約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg; 例如, 約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中, 抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg, 例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg, 例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中, 抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中, 抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中, 癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0111】 在一些實施例中, 提供一種治療受試者之腺樣囊性癌(ACC)的方法, 其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體, 其中該抗體結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、63-67、69-73、83、89、92、98-104 及 112-114 之一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中, 抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如, 約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150

mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0112】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之腺樣囊性癌(ACC)的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中抗 CD137 抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，且其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0113】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之腺樣囊性癌(ACC)的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 13 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 14 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 15 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 16 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 17 之 HVR-L3。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 18，且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 19。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 20，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 21。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0114】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之腺樣囊性癌(ACC)的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 22 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 23 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 24 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 25 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 27 之 HVR-L3。在一些實施例中，VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28，

且/或 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 29。在一些實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 30，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 31。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。

【0115】 癌症治療可以藉由例如腫瘤消退，腫瘤重量或大小縮小、進展時間、存活持續時間、無進展存活、總反應率、反應持續時間、生活質量、蛋白質表現及/或活動來評估。可以採用確定治療功效之方法，包括例如透過放射成像量測反應。

【0116】 由本揭示案提供之抗 CD137 抗體及組成物可以藉由任何合適腸內投與路徑或非經腸投與路徑投與。術語「腸內投與路徑」係指藉由胃腸道任何部分進行之投與。腸內路徑之實例包括經口、黏膜、經頰及直腸路徑或胃內路徑。「非經腸投與路徑」係指腸內路徑以外之投與路徑。非經腸投與路徑之實例包括靜脈內、肌內、真皮內、腹膜內、腫瘤內、膀胱內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、經氣管、關節內、囊下、蛛網膜下、脊髓內、硬膜外及胸骨內、皮下或局部投與。可以使用任何合適的方法來投與本揭示案之抗體及組成物，該等方法諸如藉由經口攝入、鼻胃管、胃造口管、注射、輸注、可植入型輸注泵及滲透泵。合適的投與路徑及方法可根據多種因素而變化，例如所用之特異性抗體、所要之吸收速率、所用之特定調配物或劑型、所治療疾病之類型或嚴

重性、特定作用部位及患者之狀況，且可以由熟習此項技術者容易地選擇。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。

【0117】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體以固定劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg、475 mg、450 mg、425 mg、400 mg、390 mg、380 mg、370 mg、360 mg、350 mg、340 mg、330 mg、320 mg、310 mg、300 mg、275 mg、250 mg、225 mg、200 mg、175 mg、150 mg、125 mg、100 mg 或更少中任一者之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體之劑量係在以下範圍中之任一範圍內，其中該等範圍具有以下任一者之上限：500 mg、475 mg、450 mg、425 mg、400 mg、390 mg、380 mg、370 mg、360 mg、350 mg、340 mg、330 mg、320 mg、310 mg、300 mg、275 mg、250 mg、225 mg、200 mg、175 mg、150 mg 或 125 mg；及以下任一者之經獨立選擇下限：475 mg、450 mg、425 mg、400 mg、390 mg、380 mg、370 mg、360 mg、350 mg、340 mg、330 mg、320 mg、310 mg、300 mg、275 mg、250 mg、225 mg、200 mg、175 mg、150 mg、125 mg 或 100 mg，且其中下限小於上限。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 50 mg 至約 100 mg、約 50 mg 至約 150 mg、約 50 mg 至約 200 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 400 mg、約 50 mg 至約 500 mg、約 150 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 300 mg、約 150 mg 至約 400 mg、約 150 mg 至約 500 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 300 mg 至約 400 mg、約 400 mg 至約 500 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 300 mg 至約 500 mg、約 200 mg 至約 400 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 250 mg 至約 500 mg、約 250 mg 至約 400 mg、約 100 mg 至約 400 mg、約 200 mg 至約 500 mg、或約 100 mg 至約 500 mg 中任一者之劑量投與。本文所述之劑量可係指用於人之合適的劑量，或用於特定物種之受試者之等效劑量。在一些實施例中，抗 CD137 抗體對於人受試者以等效於約 300 mg 至約 500 mg(例如約 300 mg 至約 400 mg)之劑量投與。在一些

實施例中，抗 CD137 抗體對於人受試者以等效於約 50 mg 至約 200 mg(例如約 50 mg、約 100 mg 至約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體對於人受試者以等效於不超過 500 mg(例如不超過 400 mg、300 mg、200 mg 或 100 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 100 mg 至約 500 mg，諸如 100、150、200、250、300、350、400、450 或 500 mg 中任一者之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 50 mg 至約 200 mg，諸如約 50、100、150 或 200 mg 中任一者之劑量投與。在一些實施例中，受試者之體重不超過約 200 kg、175 kg、150 kg、140 kg、130 kg、120 kg、110 kg 或 100 kg 中之任一者。在一些實施例中，受試者之體重為約 40 kg 至約 100 kg、50 kg 至約 100 kg 或約 60 kg 至約 100 kg。在一些實施例中，抗 CD137 抗體作為單一療法投與。抗 CD137 抗體之示範性單一療法劑量可以為約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg。在一些實施例中，抗 CD137 抗體與一或多種另外的治療劑例如免疫檢查點抑制劑(例如抗 PD-1 抗體)組合投與。組合療法中抗 CD137 抗體之示範性劑量可以為約 50 mg、約 100 mg 或約 200 mg。

【0118】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 10 mg/kg、9 mg/kg、8 mg/kg、7 mg/kg、6 mg/kg、5 mg/kg、4 mg/kg、3 mg/kg、2 mg/kg、1 mg/kg、0.8 mg/kg、0.6 mg/kg、0.5 mg/kg、0.4 mg/kg、0.3 mg/kg、0.2 mg/kg、0.1 mg/kg、0.08 mg/kg、0.05 mg/kg、0.04 mg/kg 或 0.03 mg/kg 中任一者之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體之劑量係在以下任一範圍內，其中該等範圍具有以下任一者之上限：10 mg/kg、9 mg/kg、8 mg/kg、7 mg/kg、6 mg/kg、5 mg/kg、4 mg/kg、3 mg/kg、2 mg/kg、1 mg/kg、0.8 mg/kg、0.6 mg/kg、0.5 mg/kg、0.4 mg/kg、0.3 mg/kg、0.2 mg/kg、0.1 mg/kg、0.08 mg/kg、0.05 mg/kg、或 0.04 mg/kg；及以下任一者之經獨立選擇下限：9 mg/kg、8 mg/kg、7 mg/kg、6 mg/kg、5 mg/kg、4 mg/kg、3 mg/kg、2 mg/kg、1 mg/kg、0.8 mg/kg、0.6 mg/kg、0.5 mg/kg、0.4 mg/kg、0.3 mg/kg、

0.2 mg/kg、0.1 mg/kg、0.08 mg/kg、0.05 mg/kg、0.04 mg/kg 或 0.03 mg/kg，且其中下限小於上限。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.03 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.3 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 1 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 3 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.03 mg/kg 至約 0.1 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 0.3 mg/kg、約 0.3 mg/kg 至約 1 mg/kg、約 1 mg/kg 至約 3 mg/kg、約 3 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 3 mg/kg 或約 1 mg/kg 至約 5 mg/kg 中任一者之劑量投與。本文所述之劑量可係指用於人之合適的劑量，或用於特定物種之受試者之等效劑量。在一些實施例中，抗 CD137 抗體對於人受試者以等效於約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg (例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg 或約 5 mg/kg 至約 10 mg/kg) 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體對於人受試者以等效於不超過 10 mg/kg (例如不超過 8 mg/kg 或不超過 5 mg/kg) 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.03 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 0.03、0.1、0.3、1、3、5、8 或 10 mg/kg 中任一者之劑量投與。

【0119】 有效量之抗 CD137 抗體可以單劑量或多劑量投與。對於包含以多劑量投與抗 CD137 抗體之方法，示範性給藥頻率包含但不限於每週一次、每週不間斷、三週中之兩週每週一次、四週中之三週每週一次、每三週一次、每兩週一次、每月一次、每六個月一次、每年一次等。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每週一次、每 2 週一次或每 3 週一次地投與。在一些實施例中，每次投與之間的時間間隔小於約 3 年、2 年、12 個月、11 個月、10 個月、9 個月、8 個月、7 個月、6 個月、5 個月、4 個月、3 個月、2 個月、1 個月、4 週、3 週、2 週或 1 週中之任一者。在一些實施例中，每次投與之間的時間間隔大於約 1 週、2 週、3 週、4 週、1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月、2 年、或 3 年中之任一者。在一些實施例中，給藥時間表並無中斷。

【0120】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體以低頻率投與，例如，不超過每週一次、每隔一週一次、每三週一次、每月一次、每 2 個月一次、每 3 個月一次、每 4 個月一次、每 5 個月一次、每 6 個月一次、每 7 個月一次、每 8 個月一次、每 9 個月一次、每 10 個月一次、每 11 個月一次、每年一次或更少中之任一者。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以單一劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。

【0121】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體每三週一次以不超過 500 mg，例如不超過 400 mg、350 mg、300 mg、250 mg、200 mg、150 mg、100 mg 或 50 mg 中任一者之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體每三週一次以約 150 mg 至約 500 mg，例如約 150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg 或 400 mg 中任一者之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體每三週一次以約 50 mg 至約 200 mg，諸如約 50 mg、100 mg、150 mg、或 200 mg 中任一者之劑量投與。

【0122】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體每三週一次以不超過 10 mg/kg，例如不超過 8 mg/kg、5 mg/kg、3 mg/kg、2 mg/kg 或 1 mg/kg 中任一者之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.03 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 0.03、0.1、0.3、1、3、5、8 或 10 mg/kg 中任一者之劑量投與。

【0123】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體經投與 2 個或更多個週期，例如約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或更多個週期中之任一者。抗 CD137 抗體之投與可以延長超過經延長時間段，諸如約一週至約一個月、約一個月至約一年、約一年至約幾年。在一些實施例中，抗 CD137 抗體在約 1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月、1 年、2 年、3 年、4 年或更長時間中至少任一者之時間段內投與。

【0124】 本文所述之方法可用於治療多種癌症。在一些實施例中，癌症為實體癌。在一些實施例中，癌症為液體癌。與 CD137 有關之多種癌症(無論其為惡性或良性的且無論其為原發性或繼發性)可以用本揭示案提供之方法來治療或預防。此類癌症之實例包括肺癌，例如支氣管癌(例如鱗狀細胞癌、小細胞癌、大細胞癌及腺癌)、肺泡細胞癌、支氣管腺瘤、軟骨性錯構瘤(非癌性)及肉瘤(癌性)；心臟癌，例如黏液瘤、纖維瘤及橫紋肌瘤；骨癌，諸如骨軟骨瘤、軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、類骨質骨瘤、巨細胞瘤、軟骨肉瘤、多發性骨髓瘤、骨肉瘤、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、尤因氏瘤(Ewing's tumor)(尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma))及網狀細胞肉瘤；腦癌，例如神經膠質瘤(例如多形性膠質母細胞瘤)、間變性星形細胞瘤、星形細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、髓母細胞瘤、脊索瘤(chordoma)、神經鞘瘤、室管膜瘤、腦膜瘤、垂體腺瘤、松果體瘤、骨瘤、血管母細胞瘤、顱咽管瘤、脊索瘤(chordomas)、胚細胞瘤、畸胎瘤、皮樣囊腫及血管瘤；消化系統癌症，例如平滑肌瘤、表皮樣癌、腺癌、平滑肌肉瘤、胃腺癌、腸脂瘤、腸神經纖維瘤、腸纖維瘤、大腸息肉及結直腸癌；肝癌，例如肝細胞腺瘤、血管瘤、肝細胞癌、纖維狀層癌、膽管癌、肝母細胞瘤及血管肉瘤；腎癌，例如腎腺癌、腎細胞癌、腎上腺樣瘤及腎盂移行細胞癌；膀胱癌；血液系統癌症，例如急性淋巴球性(淋巴胚細胞)白血病、急性髓性(骨髓細胞性、骨髓性、骨髓胚細胞性、髓單核球性)白血病、慢性淋巴球性白血病(例如 Sezary 症候群及毛細胞白血病)、慢性骨髓細胞性(髓性、骨髓性、顆粒性)白血病、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、蕈狀肉芽腫及骨髓增生性病(包括骨髓增生性疾病，例如真性紅血球增多症、骨髓纖維化、血小板過多症及慢性骨髓細胞性白血病)；皮膚癌，例如基底細胞癌、鱗狀細胞癌、黑素瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)及佩吉特氏病(Paget's disease)；頭頸癌；眼睛相關性癌症，例如視網膜母細胞瘤及眼內黑色素癌；男性生殖系統癌症，

例如良性前列腺增生、前列腺癌及睪丸癌(例如精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌及絨毛膜癌)；乳癌；女性生殖系統癌症，例如子宮癌(子宮內膜癌)、子宮頸癌(宮頸癌)、卵巢癌(cancer of the ovaries)(卵巢癌(cervical cancer))、外陰癌、陰道癌、輸卵管癌及葡萄胎；甲狀腺癌(包括乳頭狀、濾泡狀、間變性或髓樣癌)；嗜鉻細胞瘤(腎上腺)；甲狀旁腺之非癌性生長；胰腺癌；及血液系統癌症，例如白血病、骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤及何杰金氏淋巴瘤。

【0125】 在一些實施例中，受試者先前已用先前療法治療。在一些實施例中，受試者先前已接受 1、2、3、4 或更多種先前療法中之任一種。在一些實施例中，受試者已用盡了所有其他可用療法。在一些實施例中，受試者對先前療法無反應或有抵性。在一些實施例中，受試者在先前療法之後患有疾病復發。在一些實施例中，受試者對先前療法具有難治性。在一些實施例中，受試者在約 1 年、6 個月、3 個月或更短時間內對先前療法失效。在一些實施例中，受試者先前未接受先前療法。

【0126】 在一些實施例中，受試者先前已用針對癌症之標準療法進行治療。在一些實施例中，受試者對標準療法無反應或有抗性。在一些實施例中，受試者在標準療法之後患有疾病復發。在一些實施例中，受試者對標準療法具有難治性。在一些實施例中，受試者在約 1 年、6 個月、3 個月或更短時間內對標準療法失效。在一些實施例中，受試者先前未接受標準療法。在一些實施例中，受試者拒絕或不適合標準療法。

【0127】 在一些實施例中，先前療法(例如標準療法)選自由以下組成之群：病毒基因療法、免疫療法、靶向療法、放射療法及化學療法。在一些實施例中，先前療法選自由以下組成之群：波馬利司(pomalyst)、瑞伐利(revlimid)、來那度胺(lenalidomide)、泊馬度胺(pomalidomide)、沙利度胺(thalidomide)、DNA 烷基化含鉑衍生物、順鉑、5-氟尿嘧啶、環磷醯胺、抗 CTLA-4 抗體、抗 PD-1 抗體、

抗 PD-L1 抗體、抗 CD20 抗體、抗 CD40 抗體、抗 DR5 抗體、抗 CD1d 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 SLAMF7 抗體、抗 KIR 受體抗體、抗 OX40 抗體、抗 HER2 抗體、抗 ErbB-2 抗體、抗 EGFR 抗體、西妥昔單抗、利妥昔單抗、曲妥珠單抗、帕姆單抗、放射療法、單劑量放射、分次放射(fractionated radiation)、聚焦放射(focal radiation)、全器官放射、IL-12、IFN α 、GM-CSF、嵌合抗原受體、授受性轉移之 T 細胞、抗癌疫苗及溶瘤病毒。

【0128】 普通熟習此項技術者將認識到用於不同類型之癌症之各種療法的存在及開發，其不限於本文闡述之彼等形式之療法。用於治療癌症之先前療法(包括標準療法)之類別的實例包括(1)化學治療劑、(2)免疫治療劑及(3)激素治療劑。

【0129】 術語「化學治療劑」係指可導致癌細胞死亡或乾擾癌細胞之生長、分裂、修復及/或功能的化學或生物物質。化學治療劑之實例包括 WO 2006/129163 及 US 20060153808 中所揭示之彼等化學治療劑，該等專利之揭示內容以引用方式併入本文。特定化學治療劑之實例包括：(1)烷基化劑，諸如苯丁酸氮芥(LEUKERAN[®])、環磷醯胺(CYTOXAN[®])、異環磷醯胺(IFEX[®])、鹽酸氮芥(MUSTARGEN[®])、塞替派(THIOPLEX[®])、鏈佐黴素(ZANOSAR[®])、雙氯乙基亞硝脲(BICNU[®]、GLIADEL WAFER[®])、洛莫司汀(CEENU[®])及達卡巴嗪(DTIC-DOME[®])；(2)生物鹼或植物長春花生物鹼，包括細胞毒性抗生素，例如多柔比星(ADRIAMYCIN[®])、表柔比星(ELLENCEN[®]、PHARMORUBICIN[®])、道諾黴素(CERUBIDINE[®]、DAUNOXOME[®])、奈莫柔比星、伊達比星(IDAMYCIN[®] PFS、ZAVEDOS[®])、米托蒽醌(DHAD[®]、NOVANTRONE[®])、放線菌素(放線菌素 D、COSMEGEN[®])、普卡黴素(MITHRACIN[®])、絲裂黴素(MUTAMYCIN[®])及博來黴素(BLENOXANE[®])、酒石酸長春瑞濱(NAVELBINE[®])、長春鹼(VELBAN[®])、長春新鹼(ONCOVIN[®])及長春地辛(ELDISINE[®])；(3)抗代謝物，例如卡培他濱(XELODA[®])、阿糖胞苷(CYTOSAR-U[®])、氟達拉濱(FLUDARA[®])、吉西他濱

(GEMZAR[®])、羥基脲(HYDRA[®])、甲胺蝶呤(FOLEX[®]、MEXATE[®]、TREXALL[®])、奈拉濱(ARRANON[®])、三甲曲沙(NEUTREXIN[®])及培美曲塞(ALIMTA[®])；(4)嘧啶拮抗劑，例如 5-氟尿嘧啶(5-FU)；卡培他濱(XELODA[®])、雷替曲塞(TOMUDEX[®])、替加氟-尿嘧啶(UFTORAL[®])及吉西他濱(GEMZAR[®])；(5)紫杉烷類，諸如多西他賽(TAXOTERE[®])、紫杉醇(TAXOL[®])；(6)鉑類藥物，例如順鉑(PLATINOL[®])及卡鉑(PARAPLATIN[®])及奧沙利鉑(ELOXATIN[®])；(7)拓撲異構酶抑制劑，諸如伊立替康(CAMPTOSAR[®])、托泊替康(HYCAMTIN[®])、依託泊苷(ETOPOPHOS[®]、VEPESSID[®]、TOPOSAR[®])及替尼泊苷(VUMON[®])；(8)表鬼白毒素(鬼白毒素衍生物)，例如依託泊苷(ETOPOPHOS[®]、VEPESSID[®]、TOPOSAR[®])；(9)葉酸衍生物，諸如亞葉酸(WELLCOVORIN[®])；(10)亞硝基脲，例如雙氯乙基亞硝脲(BiCNU)、洛莫司汀(CeeNU)；(11)受體酪胺酸激酶之抑制劑，包括表皮生長因子受體(EGFR)、血管內皮生長因子(VEGF)、胰島素受體、胰島素樣生長因子受體(IGFR)、肝細胞生長因子受體(HGFR)及血小板衍生生長因子受體(PDGFR)，例如吉非替尼(IRESSA[®])、厄洛替尼(TARCEVA[®])、硼替佐米(VELCADE[®])、甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC[®])、吉非替尼、拉帕替尼、索拉非尼、沙利度胺、舒尼替尼(SUTENT[®])、阿西替尼、利妥昔單抗(RITUXAN[®]、MABTHERA[®])、曲妥珠單抗(HERCEPTIN[®])、西妥昔單抗(ERBITUX[®])、貝伐單抗(AVASTIN[®])及雷珠單抗(LUCENTIS[®])、LYM-1(ONCOLYM[®])、WO2002/053596 揭示之胰島素樣生長因子-1 受體(IGF-1R)抗體)；(12)血管生成抑制劑，諸如貝伐單抗(AVASTIN[®])、蘇拉明(GERMANIN[®])、血管抑素、SU5416、沙利度胺、及基質金屬蛋白酶抑制劑(例如巴馬司他及馬立馬司他)、及在 WO2002055106 中揭示之彼等者；及(13)蛋白酶體抑制劑，例如硼替佐米(VELCADE[®])。

【0130】 術語「免疫治療劑」係指可以增強哺乳動物之免疫反應的化學或生物物質。免疫治療劑之實例包括：卡介苗(BCG)；細胞介素，例如乾擾素；疫苗，

諸如 MyVax 個性化免疫治療、Onyvax-P、Oncophage、GRNVAC1、Favld、Provenge、GVAX[®]、LovaxinC、BiovaxID、GMXX、及 NeuVax；及抗體，諸如阿崙珠單抗(alemtuzumab)(CAMPATH[®])、貝伐單抗(AVASTIN[®])、西妥昔單抗(ERBITUX[®])、奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)(MYLOTARG[®])、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)(ZEVALIN[®])、帕尼單抗(VECTIBIX[®])、利妥昔單抗(RITUXAN[®]、MABTHERA[®])、曲妥珠單抗(HERCEPTIN[®])、托西莫單抗(tositumomab)(BEXXAR[®])、依匹單抗(ipilimumab；YERVOY[®])、曲瑞木單抗(tremelimumab)、CAT-3888、OX40 受體促效劑抗體(例如在 WO2009/079335 中揭示之彼等者)、CD40 受體促效劑抗體(例如 WO2003/040170 揭示之彼等者、及 TLR-9 促效劑(例如 WO2003/015711、WO2004/016805、及 WO2009/022215 揭示之彼等者)。

【0131】 術語「激素治療劑」係指抑制或消除激素產生或抑制或抵消激素對癌細胞之生長及/或存活之影響的化學或生物物質。適用於本文方法之此類試劑之實例包括 US20070117809 中揭示之彼等者。特定激素治療劑之實例包括他莫昔芬(tamoxifen)(NOLVADEX[®])、托瑞米芬(toremifene)(FARESTON[®])、氟維司群(fulvestrant)(FASLODEX[®])、阿那曲唑(anastrozole)(ARIMIDEX[®])、伊析美斯坦(exemestane)(AROMASIN[®])、利妥唑(letrozole)(FEMARA[®])、醋酸甲地孕酮(MEGACE[®])、戈舍瑞林(goserelin)(ZOLADEX[®])及亮丙瑞林(leuprolide)(LUPRON[®])。本揭示案之結合分子亦可以與非藥物激素療法組合使用，該等非藥物激素療法諸如(1)手術方法，其除去參與激素產生之所有或部分器官或腺體，例如卵巢、睪丸、腎上腺及垂體；及(2)放射治療，其中以足以抑制或消除靶向激素產生之量對患者之器官或腺進行放射。

【0132】 先前療法(例如, 標準療法)亦涵蓋移除腫瘤之手術及放射療法。示範性放射療法包括但不限於電離(電磁)放射療法(例如, X 射線或 γ 射線)及粒子束放射療法(例如, 高線性能量放射)。放射源可以在受試者外部或內部。

【0133】 在一些實施例中, 受試者先前接受免疫療法。在一些實施例中, 受試者對免疫療法具有抗性或難治性。在一些實施例中, 免疫療法為抗 CD20 抗體。在一些實施例中, 免疫療法為利妥昔單抗或其生物類似物。

【0134】 在一些實施例中, 癌症選自由以下組成之群: 結腸癌(例如, 乙狀結腸癌)、乳癌、肺癌(例如, 非小細胞肺癌或 NSCLC)、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌(例如胃腸道神經外皮腫瘤)、膽管癌、鼻咽癌(NPC)、腺樣囊性癌(ACC)、黑素瘤、間皮瘤(例如, 惡性胸膜間皮瘤或 MPM)、肛門癌、頭頸癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌或 HNSCC)、被套細胞淋巴瘤、闌尾及皮脂腺癌、濾泡性淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、及 T 細胞淋巴瘤(例如血管免疫母細胞 T 細胞淋巴瘤或 AITL、或周圍 T 細胞淋巴瘤或 PTCL)。

【0135】 在一些實施例中, 癌症為非何杰金氏淋巴瘤(NHL)。在一些實施例中, NHL 源自 B 淋巴球。在一些實施例中, 癌症為 B 細胞淋巴瘤。在一些實施例中, 癌症為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【0136】 在一些實施例中, 癌症為濾泡性淋巴瘤(FL)。在一些實施例中, 癌症為低度 FL。在一些實施例中, 癌症為高度 FL。在一些實施例中, 癌症為早期 FL、非轉移性 FL、原發性 FL、晚期 FL、局部晚期 FL、轉移性 FL、緩解期 FL 或複發性 FL。在一些實施例中, FL 已經轉移到其他器官(例如, 肺、淋巴結或骨骼)。在一些實施例中, FL 為 1-2 級, 其中腫瘤在每個高倍視野中具有不超過 15 個中心母細胞。在一些實施例中, FL 為 3A 級, 其中腫瘤在每個高倍視野中具有超過 15 個中心母細胞, 且腫瘤為中心細胞及中心母細胞之混合物。在一些實施例中, FL 為 3B 級, 其中腫瘤在每個高倍視野中具有超過 15 個成中心細胞,

且腫瘤為較大中心母細胞之薄片且無中心細胞。在一些實施例中，患有 FL 之受試者先前接受一或多種先前療法。在一些實施例中，受試者對一或多種先前療法具有抗性或難治性。在一些實施例中，受試者已用盡 FL 之所有可用療法。FL 之示範性療法包括但不限於抗體治療(例如利妥昔單抗及奧比妥單抗(obinutuzumab))、化學療法(例如，長春花生物鹼例如依託泊苷及長春新鹼，蔥環類藥物諸如多柔比星，烷基化劑例如苯達莫司汀、環磷醯胺及異環磷醯胺，或抗代謝物如甲胺蝶呤及阿糖胞苷)、皮質類固醇(例如，潑尼松及地塞米松)、激酶抑制劑(例如，PI3K 抑制劑諸如艾代拉裡斯(idelalisib)、杜韋利西布(duvelisib)及庫番尼西(copalisib))、免疫調節劑(例如，來那度胺)、放射免疫療法(例如，替伊莫單抗)、CAR T 細胞免疫療法(例如替沙侖賽(tisagenlecleucel)及阿克塞布塔格尼-西洛盧克(axicabtagene ciloleucel))、放射療法(例如，高能 X 射線、介入部位放射療法或 ISRT)、幹細胞移植及其組合。可以使用此項技術中已知之方法，例如藉由成像測試、生檢、血液病理檢查、免疫組織化學(IHC)小組或遺傳學測試來診斷及監測 FL，如濾泡性淋巴瘤之國家綜合癌症網路(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南所述。

【0137】 在一些實施例中，癌症為 T 細胞淋巴瘤(TCL)。在一些實施例中，癌症為 T 淋巴胚細胞淋巴瘤或白血病。在一些實施例中，癌症為周圍 T 細胞淋巴瘤。在一些實施例中，癌症為血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤(AITL)。在一些實施例中，癌症為結外自然殺手/T 細胞淋巴瘤，例如鼻型。在一些實施例中，癌症為腸病相關性腸 T 細胞淋巴瘤(EATL)。在一些實施例中，癌症為淋巴結/扁桃腺型 TCL。在一些實施例中，癌症為間變性大細胞淋巴瘤(ALCL)。在一些實施例中，癌症為周圍 T 細胞淋巴瘤(PTCL)。在一些實施例中，癌症為早期 TCL、非轉移性 TCL、原發性 TCL、晚期 TCL、局部晚期 TCL、轉移性 TCL、緩解期 TCL 或複發性 TCL。在一些實施例中，TCL 已經轉移到其他器官(例如，肺、淋

巴結或骨骼)。在一些實施例中，TCL 為 I 期，其中癌症僅在一個淋巴結簇中。在一些實施例中，TCL 為 II 期，其中癌症在受試者之隔膜上方或下方之 2 個或更多個簇中。在一些實施例中，TCL 為 III 期，其中癌症在受試者之隔膜之兩側上之淋巴組織中。在一些實施例中，癌症為 IV 期，其中癌症已在淋巴系統外廣泛擴散。在一些實施例中，患有 TCL 之受試者先前接受一或多種先前療法。在一些實施例中，受試者對一或多種先前療法具有抗性或難治性，該等先前療法諸如靶向療法、化學療法、類固醇、免疫療法、放射療法、幹細胞移植及其組合。在一些實施例中，受試者已用盡 TCL 之所有可用療法。TCL 之示範性療法包括但不限於阿崙單抗(alemtuzumab)、貝利司他(belinostat)、鹽酸苯達莫司汀(bendamustine hydrochloride)、硼替佐米(bortezomib)、布倫妥昔單抗(brentuximab vedotin)、卡鉑、順鉑、環磷醯胺、環孢菌素(cyclosporine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地塞米松(dexamethasone)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依託泊苷(etoposide)、吉西他賓(gemcitabine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、來那度胺(lenalidomide)、亞葉酸鈣(leucovorin calcium)、梅斯納(mesna)、甲胺蝶呤(methotrexate)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、普雷西酯(pralatrexate)、潑尼松(prednisone)、羅米地辛(romidepsin)、硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)及其組合。可以使用此項技術中已知之方法，例如藉由成像測試(例如 CT 掃描或 PET 掃描)、生檢、血液病理學檢查、免疫組織化學(IHC)小組或遺傳學測試來診斷及監測 TCL，如周圍 T 細胞淋巴瘤之 NCCN 指南中所述。

【0138】 在一些實施例中，癌症為腺樣囊性癌(ACC)。在一些實施例中，ACC 為頭頸部 ACC。在一些實施例中，ACC 在乳房、皮膚、呼吸系統及/或生殖器官中。在一些實施例中，癌症為早期 ACC、非轉移性 ACC、原發性 ACC、晚期 ACC、局部晚期 ACC、轉移性 ACC、緩解期 ACC 或複發性 ACC。在一些實施例中，ACC 已經轉移到其他器官(例如，肺、淋巴結或骨骼)。在一些實施例中，

ACC 為 I 級，其中受試者患有具有管狀及篩狀區域但並無實體組分之腫瘤。在一些實施例中，ACC 為 II 級，其中受試者患有純篩狀腫瘤或混合有少於 30% 實體區域之篩狀腫瘤。在一些實施例中，ACC 為 III 級，其中受試者患有主要為實體型之腫瘤。在一些實施例中，患有 ACC 之受試者先前接受一或多種先前療法。在一些實施例中，受試者對一或多種先前療法具有抗性或難治性。在一些實施例中，受試者已用盡 ACC 之所有可用療法。ACC 之示範性療法包括但不限於手術、化學療法(例如順鉑、多柔比星、環磷醯胺、5-FU、米托蒽醌、表柔比星、長春瑞濱、紫杉醇、吉西他濱)、靶向療法(例如伊馬替尼、達沙替尼、西妥昔單抗、吉非替尼、拉帕替尼)、激酶抑制劑、免疫調節劑、及放射療法、及其組合。可以使用此項技術中已知之方法，例如藉由成像測試、生檢、免疫組化(IHC)小組或遺傳學測試來診斷及監測 ACC。

【0139】 本文所述之方法可用於癌症治療之各個方面。在一些實施例中，提供一種抑制個體中之細胞增殖(例如腫瘤生長)的方法，其包含向個體投與有效量之本文所述之任一種抗 CD137 抗體。在一些實施例中，至少約 10%(包括例如至少約 20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、95%或更大百分比中之任一者)細胞增殖受到抑制。

【0140】 在一些實施例中，提供一種抑制個體之腫瘤轉移的方法，其包含向個體投與有效量之本文所述之任一種抗 CD137 抗體。在一些實施例中，至少約 10%(包括例如至少約 20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、95%或更大百分比中之任一者)轉移受到抑制。

【0141】 在一些實施例中，提供一種減少(例如消除)個體中預先存在之腫瘤轉移(例如轉移至淋巴結)的方法，其包含向個體投與有效量之任一種本文所述之抗 CD137 抗體。在一些實施例中，至少約 10%(包括例如至少約 20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、95%或更大百分比中之任一者)轉移減少。

【0142】 在一些實施例中，提供一種減少個體中預先存在之腫瘤轉移(例如轉移至淋巴結)之發病率或負荷的方法，其包含向個體投與有效量之任一種本文所述之抗 CD137 抗體。

【0143】 在一些實施例中，提供一種減少個體中之腫瘤大小的方法，其包含向個體投與有效量之任一種本文所述之抗 CD137 抗體。在一些實施例中，該方法使腫瘤大小減少至少約 10% (包括例如至少約 20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%、95%或更大百分比中之任一者)。

【0144】 在一些實施例中，提供一種延長個體之癌症疾病進展時間的方法，其包含向個體投與有效量之本文所述之任一種抗 CD137 抗體。在一些實施例中，該方法使疾病進展時間延長至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、16、20、24、28、32、36 週或更長時間中之任一者。

【0145】 在一些實施例中，提供一種延長患有癌症之個體之存活(例如，總存活或無進展存活)的方法，其包含向個體投與有效量之本文所述之任一種抗 CD137 抗體。在一些實施例中，該方法使個體之存活延長至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18 或 24 個月中之任一者。

【0146】 在一些實施例中，提供一種減輕患有癌症之個體之一或多種症狀的方法，其包含向個體投與有效量之本文所述之任一種抗 CD137 抗體。

【0147】 在一些實施例中，提供一種改善患有癌症之個體之生活品質的方法，其包含向個體投與有效量之本文所述之任一種抗 CD137 抗體

【0148】 抗 CD137 抗體可以作為單一療法單獨投與，或與一或多種另外的治療劑或療法組合投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體與一或多種另外的治療劑組合投與，以單獨、依次或同時投與。術語「另外的治療劑」係指除本揭示案提供之抗 CD137 抗體以外之任何治療劑。在一些實施例中，提供一種用於治療受試者之癌症的組合療法，其包含向受試者投與治療有效量之本文所述之抗

CD137 抗體與一或多種另外的治療劑的組合。在一些實施例中，抗 CD137 抗體與一或多種另外的治療劑組合投與，該等另外的治療劑包含化學治療劑、免疫治療劑及/或激素治療劑。在一些實施例中，至少一種另外的治療劑選自由以下組成之群：病毒基因療法、免疫檢查點抑制劑、靶向療法、放射療法及化學療法。

【0149】 亦提供用於此部分描述之方法之本文所述之任一種抗 CD137 抗體的組成物，及該抗 CD137 抗體在製備用於治療癌症(例如濾泡性淋巴瘤，T 細胞淋巴瘤或 ACC)之藥物中之用途。

組合療法

【0150】 本申請案亦提供用於治療受試者之癌症的組合療法，其包含向受試者投與治療有效量之本文所述之任一種抗 CD137 抗體與一或多種免疫檢查點抑制劑及/或一或多種化學治療劑之組合。

【0151】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向該受試者投與：**(a)**有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及**(b)**有效量之免疫檢查點抑制劑。

【0152】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之乳癌(例如，三陰性乳癌)的方法，其包含向受試者投與：**(a)**有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及**(b)**有效量之免疫檢查點抑制劑。

【0153】 免疫檢查點抑制劑為抑制免疫系統控制機制之活性的化合物。免疫系統檢查點或免疫檢查點為免疫系統中之抑制途徑，其通常可起到維持自我耐

受性或調節生理免疫反應之持續時間及幅度之作用，以最小化附帶組織損害。檢查點抑制劑可藉由刺激刺激性檢查點分子之活性或抑制途徑中抑制性檢查點分子之活性來抑制免疫系統檢查點。免疫系統檢查點分子包括但不限於細胞毒性 T 淋巴球抗原 4(CTLA-4)、程式性細胞死亡 1 蛋白(PD-1)、程式性細胞死亡 1 配體 1(PD-L1)、程式性細胞死亡 1 配體 2(PD-L2)、淋巴球活化基因 3(LAG3)、B7-1、B7-H3、B7-H4、T 細胞膜蛋白 3(TIM3)、B 及 T 淋巴球衰減子(BTLA)、含 V-域免疫球蛋白(Ig)之 T 細胞活化抑制劑(VISTA)、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)及 A2A 腺苷受體(A2aR)。因此，檢查點抑制劑包括 CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG3、B7-1、B7-H3、B7-H4、BTLA、VISTA、KIR、A2aR 或 TIM3 之拮抗劑。例如，與 CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG3、B7-1、B7-H3、B7-H4、BTLA、VISTA、KIR、A2aR 或 TIM3 結合並拮抗其抗體功能之抗體為檢查點抑制劑。此外，抑制免疫系統檢查點之抑制功能之任何分子(例如，肽、核酸、小分子等)為檢查點抑制劑。

【0154】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為與免疫檢查點分子特異性結合之抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑選自由抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體及抗 CTLA-4 抗體組成之群。

【0155】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體。示範性抗 PD-1 抗體包括但不限於 2E5(Cstone Pharmaceuticals)、替雷利珠單抗(tislelizumab)(BGB-A317)、BGB-108、STI-A1110、AM0001、BI 754091、信迪利單抗(sintilimab)(IBI308)、西利單抗(cetrelimab)(JNJ-63723283)、托利帕單抗(JS-001)、卡瑞珠單抗(camrelizumab)(SHR-1210、INCSHR-1210、HR-301210)、MEDI-0680(AMP-514)、MGA-012(INCMGA 0012)、納武單抗(nivolumab)(BMS-936558、MDX1106、ONO-4538)、spartalizumab(PDR001)、帕姆單抗(pembrolizumab)(MK-3475、SCH 900475)、PF-06801591、西米普利單抗

(cemiplimab)(REGN-2810、REGEN2810)、dostarlimab(TSR-042、ANB011)、皮地利珠單抗(pidilizumab)(CT-011)、FITC-YT-16(PD-1 結合肽)、APL-501 或 CBT-501 或傑諾單抗(genolimzumab)(GB-226)、AB-122、AK105、AMG 404、BCD-100、F520、HLX10、HX008、JTX-4014、LZM009、Sym021、PSB205、AMP-224(靶向 PD-1 之融合蛋白)、CX-188(PD-1 前體)、AGEN-2034、GLS-010、布地格利單抗 (budigalimab)(ABBV-181)、AK-103、BAT-1306、CS-1003、AM-0001、TILT-123、BH-2922、BH-2941、BH-2950、ENUM-244C8、ENUM-388D4、HAB-21、HEISCOI 11-003、IKT-202、MCLA-134、MT-17000、PEGMP-7、PRS-332、RXI-762、STI-1110、VXM-10、XmAb-23104、AK-112、HLX-20、SSI-361、AT-16201、SNA-01、AB122、PD1-PIK、PF-06936308、RG-7769、CAB PD-1 Abs、AK-123、MEDI-3387、MEDI-5771、4H1128Z-E27、REMD-288、SG-001、BY-24.3、CB-201、IBI-319、ONCR-177、Max-1、CS-4100、JBI-426、CCC-0701、CCX-4503、其生物類似物及其衍生物。在一些實施例中，亦可以使用與此等此項技術公認之抗體競爭結合 PD-1 之抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為 2E5。2E5 及相關抗 PD-1 抗體已描述於例如 CN107840887A 中，該專利以引用方式整體併入本文。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為托利帕單抗。托利帕單抗及相關抗 PD-1 抗體已描述於例如 US10066013B2 中，該專利以引用方式整體併入本文。

【0156】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗 PD-L1 抗體。示範性抗 PD-L1 抗體包括但不限於阿特殊單抗、阿維魯單抗(avelumab)、度伐魯單抗(durvalumab)(imfinzi)、BGB-A333、SHR-1316(HTI-1088)、CK-301、BMS-936559、恩沃利單抗(envalolimab)(KN035、ASC22)、CS1001、MDX-1105 (BMS-936559)、LY3300054、STI-A1014、FAZ053、CX-072、INCB086550、GNS-1480、CA-170、CK-301、M-7824、HTI-1088(HTI-131、SHR-1316)、MSB-2311、AK-106、AVA-004、

BBI-801、CA-327、CBA-0710、CBT-502、FPT-155、IKT-201、IKT-703、10-103、JS-003、KD-033、KY-1003、MCLA-145、MT-5050、SNA-02、BCD-135、APL-502(CBT-402 或 TQB2450)、IMC-001、KD-045、INBRX-105、KN-046、IMC-2102、IMC-2101、KD-005、IMM-2502、89Zr-CX-072、89Zr-DFO-6E11、KY-1055、MEDI-1109、MT-5594、SL-279252、DSP-106、Gensci-047、REMD-290、N-809、PRS-344、FS-222、GEN-1046、BH-29xx、FS-118、其生物類似物及其衍生物。在一些實施例中，亦可以使用與此等此項技術公認之抗體競爭結合 PD-L1 之抗體。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為阿特珠單抗。

【0157】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗 CTLA-4 抗體。示範性抗 CTLA-4 抗體包括但不限於依匹單抗(ABI310、BMS-734016、MDX010、MDX-CTLA4、MEDI4736)、曲瑞木單抗(CP-675、CP-675,206)、APL-509、AGEN1884 及 CS1002、AGEN1181、阿巴西普(Abatacept)(Orencia、BMS-188667、RG2077)、BCD-145、ONC-392、ADU-1604、REGN4659、ADG116、KN044、KN046、其生物類似物及其衍生物。在一些實施例中，可以使用此項技術公認之抗 CTLA-4 抗體。例如，WO2019/149281、美國專利第 8,119,129 號、WO 01/14424、WO 98/42752；WO 00/37504 (CP675,206，亦稱為曲瑞木單抗；以前稱為替利木單抗(ticilimumab))、美國專利第 6,207,156 號；W02001014424、W02000037504 及美國專利第 8,017,114 號；及 Hurwitz 等人(1998)Proc Natl Acad Sci USA 95(17): 10067-10071；Camacho 等人(2004) J Clin Oncology 22(145)：文摘號 2505 (抗體 CP-675206)；及 Mokyr 等人(1998) Cancer Res 58:5301-5304 中揭示之抗 CTLA-4 抗體可用於本文揭示之方法中。各前述公佈案之教導內容以引用方式併入本文。在一些實施例中，亦可以使用與此等此項技術公認之抗體競爭結合 CTLA-4 之抗體。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體為 ADG116。ADG116(亦

稱為 TY21580)及相關抗 CTLA-4 抗體已描述於例如 WO2019/149281 中，該專利以引用方式整體併入本文。

【0158】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向受試者投與：**(a)**有效量之本文所述之任一種抗 CD137 抗體，及**(b)**有效量之抗 PD-L1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體為阿特殊單抗、其生物類似物或其衍生物。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之 VH 及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9 之 VL。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含重鏈及輕鏈，且其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 56 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 57 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 58 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 59 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 60 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 61 之 HVR-L3。在一些實施例中，抗 PD-L1 抗體包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 62 之 VH 及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 63 之 VL。

【0159】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向受試者投與：**(a)**有效量之本文所述之任一種抗 CD137 抗體，及**(b)**有效量之抗 PD-1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體為 2E5、其生物類似物或其衍生物。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體為托利帕單抗、其生物類似物或其衍生物。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID

NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之 VH 及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9 之 VL。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含重鏈及輕鏈，且其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 64 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 65 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 66 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 67 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 68 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 69 之 HVR-L3。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 70 之 VH，及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 71 之 VL。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 82 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 83 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 84 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 85 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 86 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 87 之 HVR-L3。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 88 之 VH 及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 89 之 VL。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體以約 240 mg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體每三週一次地投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 50 mg、約 100 mg 或約 200 mg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體每三週一次地投與。

【0160】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之乳癌(例如，三陰性乳癌)的方法，其包含向受試者投與：(a)有效量之本文所述之任一種抗 CD137 抗體，

及(b)有效量之抗 CTLA-4 抗體。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體為 ADG116、其生物類似物或其衍生物。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之 VH 及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9 之 VL。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含重鏈及輕鏈，且其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 48 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 49 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 50 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 51 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 52 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 53 之 HVR-L3。在一些實施例中，抗 CTLA-4 抗體包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 54 之 VH 及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 55 之 VL。

【0161】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向受試者投與：(a)有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及(b)有效量之化學治療劑。

【0162】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之乳癌(例如，三陰性乳癌)的方法，其包含向受試者投與：(a)有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、

83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及(b)有效量之化學治療劑。

【0163】 示範性化學治療劑包括但不限於類紫杉醇類，例如紫杉醇、多西他賽；及鉑配位複合物，例如順鉑、奧沙利鉑及卡鉑。在一些實施例中，化學治療劑為多西他賽(例如，TAXOTERE[®])。在一些實施例中，化學治療劑為順鉑(例如，PLATINOL[®]或 PLATINOL-AQ[®])。

【0164】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之乳癌(例如，三陰性乳癌)的方法，其包含向受試者投與：(a)有效量之本文所述之任一種抗 CD137 抗體，及(b)有效量之類紫杉醇(例如，多西他賽)。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之 VH 及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9 之 VL。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含重鏈及輕鏈，且其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11。

【0165】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向受試者投與：(a)有效量之本文所述之任一種抗 CD137 抗體，及(b)有效量之鉑配位複合物(例如，順鉑)。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3。在一些實施例中，抗

CD137 抗體包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之 VH 及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9 之 VL。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含重鏈及輕鏈，且其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11。在一些實施例中，該方法不包含向受試者投與紫杉醇。在一些實施例中，該方法不包含向受試者投與培美曲塞。

【0166】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向受試者投與：**(a)**有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基；及**(b)**有效量之抗 CD20 抗體。

【0167】 示範性抗 CD20 抗體包括但不限於利妥昔單抗、奧比妥珠單抗、B-Lyl、11B8、AT80、HI47、2C6、2F2、2H7 及 GA101、其生物類似物及其衍生物。在一些實施例中，抗 CD20 抗體為 I 型抗 CD20 抗體。在一些實施例中，抗 CD20 抗體為 II 型抗 CD20 抗體。在一些實施例中，可以使用此項技術公認之抗 CD20 抗體。例如，在美國專利第 7,879,984 號、WO2005/044859、WO2004/035607、WO2005/103081、WO2004/056312、WO2007/031875 及 WO2015/095410 中揭示之抗 CD-20 抗體可用於本文揭示之方法中。各前述公佈案之教導內容以引用方式併入本文。在一些實施例中，亦可以使用與此等此項技術公認之抗體競爭結合 CD-20 之抗體。在一些實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。

【0168】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向受試者投與：**(a)**有效量之本文所述之任一種抗 CD137 抗體，及**(b)**有效量之抗 CD20 抗體(例如，利妥昔單抗)。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3，且其中 VL 包

含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之 VH 及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9 之 VL。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含重鏈及輕鏈，且其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11。

【0169】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之結直腸(例如，結腸)癌的方法，其包含向受試者投與：**(a)**有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基；及**(b)**有效量之放射療法。

【0170】 示範性放射療法包括但不限於電離(電磁)放射療法(例如，X 射線或 γ 射線)及粒子束放射療法(例如，高線性能量放射)。放射源可以在受試者外部或內部。在一些實施例中，放射療法為局部放射。在一些實施例中，放射療法為單劑量放射。在一些實施例中，放射療法為高劑量放射，*例如*至少約 10、20、30、40、50 或更高 Gy 中之任一者。

【0171】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之結腸癌的方法，其包含向受試者投與：**(a)**有效量之本文所述之任何抗 CD137 抗體，及**(b)**有效量之放射療法(例如高能 X 射線、介入部位放射療法或 ISRT)。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3，且其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8

之 VH 及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9 之 VL。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含重鏈及輕鏈，且其中重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10，且/或輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11。在一些實施例中，放射療法為局部放射。

III. 生物標誌物

【0172】 本申請案亦提供可以與本文所述之任一種治療方法結合使用之生物標誌物。合適的生物標誌物包括總 CD137、膜結合 CD137(mCD137)、可溶性 CD137(sCD137)、CD137L、Ki67、PD-L1、FcγRIIb、腫瘤突變負荷(TMB)、CD20、微衛星不穩定性(MSI)、炎性細胞介素(例如 TNF α 、IFN γ 、IL-2、IL-6、IL-10)、周圍血液免疫細胞譜(例如循環 T 細胞、自然殺傷(NK)細胞、B 細胞、效應 T 細胞亞群(例如 CD4⁺及 CD8⁺ T 細胞)及記憶 T 細胞亞群(例如效應記憶 T (T_{em})細胞)及調節性 T(T_{reg})細胞之絕對細胞計數)。

【0173】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症或延遲其進展的方法，其藉由基於自受試者獲得之一或多種樣品中選自由以下組成之群的一或多種生物標誌物之水準投與有效量之抗 CD137 抗體來進行：mCD137、sCD137、CD137L、Ki67、PD-L1、FcγRIIb、TMB、CD20、MSI、TNF α 、IFN γ 、IL-2、IL-6、IL-10、NK 細胞、T_{em} 細胞及 T_{reg} 細胞。

【0174】 在一些實施例中，提供一種確定受試者是否可能對包含抗 CD137 抗體之療法有反應的方法，其藉由確定自受試者獲得之一或多種樣品中選自由以下組成之群的一或多種生物標誌物之水準來進行：總 CD137、mCD137、sCD137、CD137L、Ki67、PD-L1、FcγRIIb、TMB、CD20、MSI、TNF α 、IFN γ 、IL-2、IL-6、IL-10、NK 細胞、T_{em} 細胞及 T_{reg} 細胞。在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症或延遲其進展的方法，其藉由在已確定受試者可能對抗 CD137 抗體有反應之後投與有效量之抗 CD137 抗體來進行。在一些實施例中，療法進一步包含免疫檢查點抑制劑，例如抗 PD-1 抗體。

【0175】 在一些實施例中，提供一種選擇受試者接受或不接受包含抗 CD137 抗體之療法的方法，其基於自受試者獲得之一或多種樣品中選自由以下組成之群之一或多種生物標誌物之水準來進行：總 CD137、mCD137、sCD137、CD137L、Ki67、PD-L1、FcγRIIb、TMB、CD20、MSI、TNFα、IFNγ、IL-2、IL-6、IL-10、NK 細胞、T_{em} 細胞及 T_{reg} 細胞。在一些實施例中，療法進一步包含免疫檢查點抑制劑，例如抗 PD-1 抗體。

【0176】 在一些實施例中，提供一種預測受試者對於包含抗 CD137 抗體之療法之反應性及/或監測治療及/或反應性的方法，其藉由確定自受試者獲得之一或多種樣品中選自由以下組成之群之一或多種生物標誌物之水準來進行：總 CD137、mCD137、sCD137、CD137L、Ki67、PD-L1、FcγRIIb、TMB、CD20、MSI、TNFα、IFNγ、IL-2、IL-6、IL-10、NK 細胞、T_{em} 細胞及 T_{reg} 細胞。在一些實施例中，療法進一步包含免疫檢查點抑制劑，例如抗 PD-1 抗體。

【0177】 在一些實施例中，提供一種將患者陽性及/或陰性地分級至特定治療方案組的方法，其基於自受試者獲得之一或多種樣品中選自由以下組成之群之一或多種生物標誌物之水準來進行：總 CD137、mCD137、sCD137、CD137L、Ki67、PD-L1、FcγRIIb、TMB、CD20、MSI、TNFα、IFNγ、IL-2、IL-6、IL-10、NK 細胞、T_{em} 細胞及 T_{reg} 細胞。在一些實施例中，治療包含投與抗 CD137 抗體。在一些實施例中，治療進一步包含投與免疫檢查點抑制劑，諸如抗 PD-1 抗體。

【0178】 在一些實施例中，提供一種用於確定自受試者獲得之一或多種樣品中選自由以下組成之群之一或多種生物標誌物之水準的檢定：總 CD137、mCD137、sCD137、CD137L、Ki67、PD-L1、FcγRIIb、TMB、CD20、MSI、TNFα、IFNγ、IL-2、IL-6、IL-10、NK 細胞、T_{em} 細胞及 T_{reg} 細胞。在一些實施例中，檢定為免疫組織化學(IHC)檢定。在一些實施例中，檢定為能夠偵測兩種或更多種

生物標誌物之多重 IHC 檢定。在一些實施例中，檢定為免疫檢定，例如 Meso Scale Discovery (MSD) 檢定。

【0179】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基；且其中與參考水準相比，該受試者具有高水準之選自由總 CD137、膜結合之 CD137(mCD137)、CD137L 及 PD-L1 組成之群之一或多種生物標誌物及/或低水準之 CD8+ 效應記憶 T(T_{em}) 細胞或自然殺手(NK)細胞。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD137 之水準(例如，在腫瘤生檢樣品中)。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含血液樣品(例如，在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含在 CD8⁺ T 細胞上 mCD137 之水準。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD8⁺ T 細胞上 Ki67 之水準。在一些實施例中，CD8⁺ T 細胞為腫瘤浸潤性 T 細胞。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD137L 之水準(例如，在腫瘤生檢樣品中)。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含血液樣品中 NK 細胞之水準。在一些實施例中，樣品為腫瘤生檢樣品。在一些實施例中，樣品為 FFPE 樣品。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準藉由 IHC 偵測。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg) 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症選自由以下組成之

群：結腸癌(例如，乙狀結腸癌)、乳癌、肺癌(例如，非小細胞肺癌或 NSCLC)、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌(例如胃腸道神經外皮腫瘤)、膽管癌、鼻咽癌(NPC)、腺樣囊性癌(ACC)、黑素瘤、間皮瘤(例如，惡性胸膜間皮瘤或 MPM)、肛門癌、頭頸癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌或 HNSCC)、闌尾及皮脂腺癌、被套細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、及 T 細胞淋巴瘤(例如血管免疫母細胞 T 細胞淋巴瘤或 AITL、或周圍 T 細胞淋巴瘤或 PTCL)。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。在一些實施例中，該方法進一步包含向受試者投與有效量之抗 PD-1 抗體(例如，托利帕單抗)。

【0180】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含：(a) 向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基；及(b)隨後確定受試者之樣品中選自由以下組成之群之一或多種生物標誌物之水準：總 CD137、膜結合(mCD137)、可溶性 CD137(sCD137)、CD137L、Ki67、NK 細胞、CD8+效應記憶 T(T_{em})細胞、調節性 T(T_{reg})細胞及 NK 細胞。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD137 之水準(例如，在腫瘤生檢樣品中)。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含血液樣品(例如，血漿樣品)中 sCD137 之水準。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含在 CD8+ T 細胞上 mCD137 之水準。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD8+ T 細胞上 Ki67 之水準。在一些實施例中，CD8+ T 細胞為腫瘤浸潤性 T 細胞。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD137L 之水準(例如，在腫瘤生檢樣品中)。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含血液樣品中 NK 細胞之水準。在一些實施例中，樣品為腫瘤生檢樣品。在一些實施例中，樣品為 FFPE 樣品。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準藉由 IHC 偵測。在一些實施例中，抗 CD137 抗

體以不超過 500 mg(例如, 約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg; 例如, 約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中, 抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg, 例如約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg, 例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中, 抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中, 抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中, 癌症選自由以下組成之群: 結腸癌(例如, 乙狀結腸癌)、乳癌、肺癌(例如, 非小細胞肺癌或 NSCLC)、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌(例如胃腸道神經外皮腫瘤)、膽管癌、鼻咽癌(NPC)、腺樣囊性癌(ACC)、黑素瘤、間皮瘤(例如, 惡性胸膜間皮瘤或 MPM)、肛門癌、頭頸癌(例如, 頭頸部鱗狀細胞癌或 HNSCC)、闌尾及皮脂腺癌、濾泡性淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、及 T 細胞淋巴瘤(例如血管免疫母細胞 T 細胞淋巴瘤或 AITL、或周圍 T 細胞淋巴瘤或 PTCL)。在一些實施例中, 癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。在一些實施例中, 與投與抗 CD137 抗體前一或多種生物標誌物之水準相比, 投與抗 CD137 抗體後選自由總 CD137、sCD137、Ki67、CD137L、NK 細胞及 CD8 T_{em} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準增加及/或選自由 mCD137 及 T_{reg} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準降低表明, 受試者可受益於抗 CD137 抗體之投與。在一些實施例中, 其中與投與抗 CD137 抗體前一或多種生物標誌物之水準相比, 投與抗 CD137 抗體後, 樣品具有增加水準之選自由總 CD137、sCD137、Ki67、CD137L、NK 細胞、及 CD8 T_{em} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物, 及/或降低水準之選自由 mCD137 及 T_{reg} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物, 該方法進一步包含向受試者投與有效量之抗 CD137 抗體。在一些實施例中, 該方法進一步包含向受試者投與有效量之抗 PD-1 抗體(例如, 托利帕單抗)。

【0181】 在一些實施例中，提供一種為受試者提供預後之方法，該受試者已經投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基；該方法包含確定受試者之樣品中選自由以下組成之群之一或多種生物標誌物之水準：總 CD137、膜結合(mCD137)、可溶性 CD137(sCD137)、CD137L、Ki67、NK 細胞、CD8+效應記憶 T(T_{em})細胞、調節性 T(T_{reg})細胞及 NK 細胞，其中與投與抗 CD137 抗體前一或多種生物標誌物之水準相比，投與抗 CD137 抗體後選自由總 CD137、sCD137、Ki67、CD137L、NK 細胞及 CD8 T_{em} 細胞組成之群之一或多種生物標誌物之水準增加及/或選自由 mCD137 及 T_{reg} 細胞組成之群之一或多種生物標誌物之水準降低將受試者鑑定為具有對抗 CD137 抗體治療起反應之可能性。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD137 之水準(例如，在腫瘤生檢樣品中)。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含血液樣品(例如，血漿樣品)中 sCD137 之水準。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含在 CD8+ T 細胞上 mCD137 之水準。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD8+ T 細胞上 Ki67 之水準。在一些實施例中，CD8+ T 細胞為腫瘤浸潤性 T 細胞。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含 CD137L 之水準(例如，在腫瘤生檢樣品中)。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準包含血液樣品中 NK 細胞之水準。在一些實施例中，樣品為腫瘤生檢樣品。在一些實施例中，樣品為 FFPE 樣品。在一些實施例中，一或多種生物標誌物之水準藉由 IHC 偵測。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以不超過 500 mg(例如，約 50 mg 至約 200 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 150 mg 至約 500 mg、150 mg 至約 300 mg 或約 300 mg 至約 400 mg；例如，約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg 或約 400 mg)之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 3 mg/kg

至約 8 mg/kg，例如約 3 mg/kg、約 5 mg/kg 或約 8 mg/kg 之劑量投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體係靜脈內投與。在一些實施例中，抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。在一些實施例中，癌症選自由以下組成之群：結腸癌(例如，乙狀結腸癌)、乳癌、肺癌(例如，非小細胞肺癌或 NSCLC)、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌(例如胃腸道神經外皮腫瘤)、膽管癌、鼻咽癌(NPC)、腺樣囊性癌(ACC)、黑素瘤、間皮瘤(例如，惡性胸膜間皮瘤或 MPM)、肛門癌、頭頸癌(例如，頭頸部鱗狀細胞癌或 HNSCC)、闌尾及皮脂腺癌、濾泡性淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、及 T 細胞淋巴瘤(例如血管免疫母細胞 T 細胞淋巴瘤或 AITL、或周圍 T 細胞淋巴瘤或 PTCL)。在一些實施例中，癌症對先前療法諸如免疫療法具有抗性或難治性。在一些實施例中，該方法進一步包含向受試者投與有效量之抗 PD-1 抗體(例如，托利帕單抗)。

【0182】 在一些實施例中，該方法包含確定受試者之樣品中總 CD137 之水準。在一些實施例中，確定樣品中 CD137 之水準包含量測腫瘤生檢樣品例如 FFPE 樣品中 CD137 之水準。在一些實施例中，確定樣品中 CD137 之水準包含量測 CD137 之蛋白質表現水準。在一些實施例中，受試者中接受抗 CD137 抗體後 CD137 水準之增加表明受試者可能對抗 CD137 抗體治療有反應，例如受試者可能患有穩定疾病。在一些實施例中，在可能對抗 CD137 抗體治療有反應之受試者中，與受試者接受抗 CD137 抗體前相比，受試者接受抗 CD137 抗體後，CD137 之水準增加至少約 10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍或更多倍。在一些實施例中，總 CD137 之水準為藉由 IHC 檢定確定之表現 CD137 之有核細胞的百分比。在一些實施例中，與受試者接受抗 CD137 抗體前相比，在受試者接受抗 CD137 抗體後，CD137 水準增加至少約 5%指示受試者有可能受益於抗 CD137 抗體治療。

【0183】 在一些實施例中，該方法包含確定受試者之樣品中 mCD137 之水準。在一些實施例中，確定樣品中 mCD137 之水準包含量測 CD8⁺ T 細胞，例如腫瘤浸潤性 T 細胞上之 mCD137 之水準。在一些實施例中，確定樣品中 mCD137 之水準包含量測 mCD137 之蛋白表現水準。在一些實施例中，人 mCD137 之胺基酸序列為 SEQ ID NO: 1。在一些實施例中，受試者中接受抗 CD137 抗體後 mCD137 水準之降低表明該受試者可能對抗 CD137 抗體治療有反應，*例如*受試者可能患有穩定疾病。在一些實施例中，在可能對抗 CD137 抗體治療有反應之受試者中，與受試者接受抗 CD137 抗體前相比，受試者接受抗 CD137 抗體後，mCD137 之水準降低至少約 10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多百分比。在一些實施例中，受試者中接受抗 CD137 抗體前與參考水準(*例如*，健康受試者之 mCD137 水準)相比之高水準 mCD137 表明該受試者可能對抗 CD137 抗體治療有反應。在一些實施例中，與參考水準相比高水準為至少約 50%、100%、150%、2 倍、2.5 倍、3 倍、4 倍、5 倍或更多倍中之任一者。

【0184】 在一些實施例中，該方法包含確定受試者之樣品中 sCD137 之水準。在一些實施例中，確定樣品中 sCD137 之水準包含量測血液樣品(*例如*血漿樣品)中 sCD137 之水準。在一些實施例中，確定樣品中 sCD137 之水準包含量測 sCD137 之蛋白表現水準。在一些實施例中，人 sCD137 之胺基酸序列為 SEQ ID NO: 43。在一些實施例中，受試者中接受抗 sCD137 抗體後 CD137 水準之增加表明受試者可能對抗 CD137 抗體治療有反應，*例如*受試者可能患有穩定疾病。在一些實施例中，在可能對抗 CD137 抗體治療有反應之受試者中，與受試者接受抗 CD137 抗體前相比，受試者接受抗 CD137 抗體後，sCD137 之水準增加至少約 10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、12 倍、15 倍、20 倍或更多倍。在一些實施例中，該方法包含確定投與抗 CD137 抗體後之 sCD137 水準(C2)與投與抗

CD137 抗體前之 sCD137 水準(C1)之差異與投與抗 CD137 抗體前之 sCD137 水準 (C1)之間的比率(「誘導比率」)： $(C2-C1)/C1$ 。在一些實施例中，至少約 5、6、7、8、9、10 或更高中任一者之誘導比率表明對抗 CD137 抗體治療有反應之可能性，亦即治療後患有穩定疾病(SD)或出現部分反應(PR)。

【0185】 在一些實施例中，該方法包含確定樣品中 CD137L 之水準。在一些實施例中，確定樣品中 CD137L 之水準包含量測腫瘤組織中 CD137L 之水準。在一些實施例中，確定樣品中 CD137L 之水準包含量測腫瘤生檢樣品例如 FFPE 樣品中 CD137L 之水準。在一些實施例中，確定樣品中 CD137L 之水準包含量測編碼 CD137L 之核酸分子之表現水準(例如，量測來自編碼 CD137L 之基因之 RNA(例如前 mRNA 或 mRNA)轉錄表現水準)及/或量測 CD137L 之蛋白質表現水準。在一些實施例中，編碼人 CD137L 之核酸序列為 SEQ ID NO: 44。在一些實施例中，人 CD137L 之胺基酸序列為 SEQ ID NO: 45。已例如在 WO2019105468A1 中描述了用於量測 CD137L 水準之方法，該專利以引用方式整體併入本文。在一些實施例中，受試者中接受抗 CD137 抗體後 CD137L 水準之增加表明受試者可能對抗 CD137 抗體治療有反應，例如受試者可能患有穩定疾病。在一些實施例中，在可能對抗 CD137 抗體治療有反應之受試者中，與受試者接受抗 CD137 抗體前相比，受試者接受抗 CD137 抗體後，CD137L 之水準增加至少約 10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多百分比。在一些實施例中，受試者中接受抗 CD137 抗體前與參考水準(例如，健康受試者之 CD137L 水準)相比之高水準 CD137L 表明該受試者可能對抗 CD137 抗體治療有反應。在一些實施例中，與參考水準相比高水準為至少約 50%、100%、150%、2 倍、2.5 倍、3 倍、4 倍、5 倍或更多倍中之任一者。

【0186】 在一些實施例中，CD137L 之水準為藉由 IHC 檢定確定之表現 CD137 之有核細胞的百分比。在一些實施例中，至少約 15%，例如至少約 15%、20%、

25%、30%、35%、40%、45%或更大百分比中之任一者之 CD137L 水準表明該受試者可能對抗 CD137 抗體治療有反應。

【0187】 在一些實施例中，提供一種針對包含投與抗 CD137 抗體之療法選擇受試者的方法，其包含：a)確定受試者之樣品中 CD137L 之水準，及 b)若 CD137L 之水準高於參考水準，選擇受試者用於該療法。在一些實施例中，參考水準為樣品中至少約 15%之有核細胞中 CD137L 之表現。在一些實施例中，樣品為腫瘤生檢樣品(例如，FFPE 樣品)。在一些實施例中，CD137L 之水準藉由 IHC 確定。在一些實施例中，該療法進一步包含向受試者投與有效量之抗 PD-1 抗體(例如，托利帕單抗)。

【0188】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含若受試者之樣品中 CD137L 之水準高於參考水準，則向受試者投與有效量之抗 CD137 抗體。在一些實施例中，參考水準為樣品中至少約 15%之有核細胞中 CD137L 之表現。在一些實施例中，樣品為腫瘤生檢樣品(例如，FFPE 樣品)。在一些實施例中，CD137L 之水準藉由 IHC 確定。在一些實施例中，該方法進一步包含向受試者投與有效量之抗 PD-1 抗體(例如，托利帕單抗)。在一些實施例中，該方法進一步包含以下步驟：a)自受試者獲得樣品；b)在向受試者投與抗 CD137 抗體前，量測樣品中 CD137L 之表現水準。

【0189】 在一些實施例中，提供一種治療受試者之癌症的方法，其包含向受試者投與有效量之抗 CD137 抗體，其中已確定在受試者之樣品中 CD137L 之水準高於參考水準時受試者可能對抗 CD137 抗體有反應。在一些實施例中，參考水準為樣品中至少約 15%之有核細胞中 CD137L 之表現。在一些實施例中，樣品為腫瘤生檢樣品(例如，FFPE 樣品)。在一些實施例中，CD137L 之水準藉由 IHC 確定。在一些實施例中，該方法進一步包含向受試者投與有效量之抗 PD-1 抗體(例如，托利帕單抗)。

【0190】 在一些實施例中，提供一種確定受試者是否可能對包含抗 CD137 抗體之療法有反應的方法，其包含：a)自受試者獲得樣品；b)量測樣品中 CD137L 之表現水準；及 c)當樣品中 CD137L 之表現水準高於參考水準時，確定受試者可能對治療有反應。在一些實施例中，參考水準為樣品中至少約 15%之有核細胞中 CD137L 之表現。在一些實施例中，樣品為腫瘤生檢樣品(例如，FFPE 樣品)。在一些實施例中，CD137L 之水準藉由 IHC 確定。在一些實施例中，該療法進一步包含向受試者投與有效量之抗 PD-1 抗體(例如，托利帕單抗)。

【0191】 在一些實施例中，CD137L 表現水準使用抗 CD137L 抗體來確定。適用於確定 CD137L 表現水準之示範性抗 CD137L 抗體已描述於例如 PCT/CN2020/094371 中，該專利以引用方式整體併入本文。在一些實施例中，抗 CD137L 抗體結合人 CD137 配體(CD137L)之細胞內或跨膜區域。在一些實施例中，抗 CD137L 抗體特異性結合包含胺基酸序列 MEYASDASLDPEAPWPPAPRARACRVLP (SEQ ID NO: NO:72)之肽且或結合包含胺基酸序列 MEYASDASLDPEAPWPPAPRARA (SEQ ID NO:73)之肽。在一些實施例中，抗 CD137L 抗體包含：重鏈可變區，其包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO:74 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO:75 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO:76 之 HVR-H3，及輕鏈可變區，其包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO:77 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO:78 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO:79 之 HVR-L3。在一些實施例中，抗 CD137L 抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO:80 之重鏈可變區及包含胺基酸序列 SEQ ID NO:81 之輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 CD137L 抗體為 TY23561。在一些實施例中，CD137L 表現水準藉由使人組織樣品(例如，腫瘤生檢樣品)與抗 CD137L 抗體接觸並藉由免疫組織化學(IHC)偵測抗體或抗原結合片段與樣品之結合來確定，抗 CD137L 抗體與樣品之結合指示樣品中人 CD137L 之表現水準。

【0192】 在一些實施例中，該方法包含確定樣品中 PD-L1 之水準。在一些實施例中，確定樣品中 PD-L1 之水準包含量測腫瘤細胞上 PD-L1 之水準。在一些實施例中，確定樣品中 PD-L1 之水準包含量測編碼 PD-L1 之核酸分子之表現水準(例如，量測來自編碼 PD-L1 之基因之 RNA(例如前 mRNA 或 mRNA)轉錄表現水準)及/或量測 PD-L1 之蛋白質表現水準。在一些實施例中，編碼人 PD-L1 之核酸序列具有 GenBank 登錄號 NM_001267706.1。在一些實施例中，人 PD-L1 之胺基酸序列為 SEQ ID NO: 46。在一些實施例中，受試者中接受抗 CD137 抗體後 PD-L1 水準之降低表明受試者可能對抗 CD137 抗體治療有反應，*例如*受試者可能患有穩定疾病。在一些實施例中，在可能對抗 CD137 抗體治療有反應之受試者中，與受試者接受抗 CD137 抗體前相比，受試者接受抗 CD137 抗體後，PD-L1 之水準降低至少約 10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多百分比。在一些實施例中，受試者中接受抗 CD137 抗體前與參考水準(例如，健康受試者之 PD-L1 水準)相比之高水準 PD-L1 表明該受試者可能對抗 CD137 抗體治療有反應。在一些實施例中，與參考水準相比高水準為至少約 50%、100%、150%、2 倍、2.5 倍、3 倍、4 倍、5 倍或更多倍中之任一者。

【0193】 在一些實施例中，該方法包含確定樣品中 Ki67 之水準。在一些實施例中，確定樣品中 Ki67 之水準包含量測 CD8⁺T 細胞，諸如腫瘤浸潤性 T 細胞上 Ki67 之水準。在一些實施例中，確定樣品中 Ki67 之水準包含量測編碼 Ki67 之核酸分子之表現水準(例如，量測來自編碼 Ki67 之基因之 RNA(例如前 mRNA 或 mRNA)轉錄表現水準)及/或量測 Ki67 之蛋白質表現水準。在一些實施例中，編碼人 Ki67 之核酸序列具有 GenBank 登錄號 NM_001145966.2。在一些實施例中，人 Ki67 之胺基酸序列為 SEQ ID NO: 47。在一些實施例中，受試者中接受抗 CD137 抗體後 Ki67 水準之增加表明受試者可能對抗 CD137 抗體治療有反應，*例如*受試者可能患有穩定疾病。在一些實施例中，在可能對抗 CD137 抗體治療有

反應之受試者中，與受試者接受抗 CD137 抗體前相比，受試者接受抗 CD137 抗體後，Ki67 之水準增加至少約 10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍或更多倍。

【0194】 在一些實施例中，樣品中生物標誌物之水準藉由確定生物標誌物之 RNA 轉錄物表現水準來量測。量測樣品中 RNA 轉錄物水準之合適方法為此項技術中已知的，包括例如藉由北方墨點分析、核酸酶保護檢定、*原位*雜交、PCR 分析(例如 qPCR、RT-PCR、RT-qPCR 等)及下一代測序(例如，RNAseq)。在一些實施例中，生物標誌物之轉錄物表現水準藉由 RT-PCR、*原位*雜交及/或 RNAseq 來量測。

【0195】 在一些實施例中，樣品中生物標誌物之水準藉由確定生物標誌物之蛋白表現水準來量測。量測樣品中蛋白質表現之合適方法為此項技術中已知的，包括例如免疫檢定(例如，Meso Scale Discovery 或 MSD 檢定)、免疫組織化學(IHC)、PET 成像、西方墨點法、酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、流動式細胞測量術及質譜法。在一些實施例中，生物標誌物之蛋白質表現水準藉由免疫檢定、西方墨點法、ELISA、IHC 及/或流動式細胞測量術來量測。

【0196】 在一些實施例中，生物標誌物為腫瘤突變負荷(TMD)。用於確定樣品中 TMD 之水準之合適方法為此項技術中已知的，包括例如藉由 DNAseq。

【0197】 在一些實施例中，生物標誌物為 MSI。用於確定樣品中微衛星不穩定性之水準的合適方法在此項技術中為已知的，包括例如 DNAseq。參見例如 Forbes, S.A. 等人 *Nucleic Acids Res.* 2011 39。在一些實施例中，MSI 由與微衛星不穩定性相關之多個基因座確定。在一些實施例中，MSI 由至少約 50 個基因座、至少約 60 個基因座、至少約 70 個基因座、至少約 80 個基因座、至少約 90 個基因座、至少約 100 個基因座或更多個基因座確定。

【0198】 在一些實施例中，生物標誌物為細胞群。用於確定樣品中細胞群之水準的合適方法為此項技術中已知的，包括例如螢光活化細胞分選(FACS)。

【0199】 在一些實施例中，該方法包含確定樣品(例如血液樣品，*例如*周圍血液樣品)中 NK 細胞之水準。在一些實施例中，受試者中接受抗 CD137 抗體後 NK 細胞水準之增加表明受試者可能對抗 CD137 抗體治療有反應，*例如*受試者可能患有穩定疾病。在一些實施例中，在可能對抗 CD137 抗體治療有反應之受試者中，與受試者接受抗 CD137 抗體前相比，受試者接受抗 CD137 抗體後，NK 細胞之水準增加至少約 10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多百分比。在一些實施例中，該方法包含確定投與抗 CD137 抗體後之 NK 細胞水準(C2)與投與抗 CD137 抗體前之 NK 細胞水準(C1)之差異與投與抗 CD137 抗體前之 NK 細胞水準(C1)之間的比率(「誘導比率」)： $(C2-C1)/C1$ 。在一些實施例中，至少約 40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更大百分比中任一者之誘導比率表明對抗 CD137 抗體治療有反應之高可能性，*亦即*治療後患有穩定疾病(SD)或出現部分反應(PR)。在一些實施例中，受試者中接受抗 CD137 抗體前與參考水準(*例如*，健康受試者之 NK 細胞水準)相比之低水準 NK 細胞表明該受試者可能對抗 CD137 抗體治療有反應。在一些實施例中，低水準為不超過 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或低於參考水準中之任一者。

【0200】 在一些實施例中，該方法包含確定樣品中 T_{em} 細胞之水準。在一些實施例中， T_{em} 細胞為 CD8+ T_{em} 細胞。在一些實施例中， T_{em} 細胞為 CD45RO + CCR7-L-選擇素-T 細胞。在一些實施例中， T_{em} 細胞具有中度至高的 CD44 表現。在一些實施例中，在可能對抗 CD137 抗體治療有反應之受試者中，與受試者接受抗 CD137 抗體前相比，受試者接受抗 CD137 抗體後， T_{em} 細胞之水準增加至少約 10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、2 倍、3

倍、4 倍、5 倍或更多倍。在一些實施例中，受試者中接受抗 CD137 抗體前與參考水準(例如，健康受試者之 T_{em} 細胞水準)相比之低水準 T_{em} 細胞表明該受試者可能對抗 CD137 抗體治療有反應。在一些實施例中，低水準為不超過 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或低於參考水準中之任一者。

【0201】 在一些實施例中，該方法包含確定樣品中 T_{reg} 細胞之水準。在一些實施例中， T_{reg} 細胞為 CD4+ CD25 + FOXP3 + T 細胞。在一些實施例中，受試者中接受抗 CD137 抗體後 T_{reg} 細胞水準之降低表明受試者可能對抗 CD137 抗體治療有反應，例如受試者可能患有穩定疾病。在一些實施例中，在可能對抗 CD137 抗體治療有反應之受試者中，與受試者接受抗 CD137 抗體前相比，受試者接受抗 CD137 抗體後， T_{reg} 細胞之水準降低至少約 10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多百分比。

【0202】 在一些實施例中，在自受試者獲得之一或多種(例如，一種或多種、兩種或更多種、三種或更多種、四種或更多種等)樣品中量測一或多種生物標誌物之水準。已知或認為含有患病細胞及/或感興趣靶標之組織及/或流體形式之任何合適樣品可用於本文所述之方法，該等樣品包括例如痰液、胸膜液、淋巴液、骨髓、血液、血漿、血清、尿液、組織樣品(已知或預期含有癌細胞之樣品)、腫瘤樣品、腫瘤生檢物等。在一些實施例中，樣品為血清樣品。在一些實施例中，樣品為腫瘤樣品。在一些實施例中，樣品為腫瘤生檢物。在一些實施例中，樣品包含一或多種癌細胞。

【0203】 獲得合適組織及/或流體樣品之方法(例如，適於自特定類型、位置、疾病組織等獲得代表性樣品之方法)為普通熟習此項技術者眾所週知的，包括例如藉由切除、骨髓生檢或骨髓抽吸、內鏡生檢或內鏡抽吸(例如，膀胱鏡、支氣管鏡、結腸鏡等)、針生檢或針抽吸(例如，細針抽吸、芯針生檢、真空輔助生檢、影像引導生檢等)、皮膚生檢(例如，刮取生檢、鑽取生檢、切取生檢、切除生檢

等)、各種其他外科組織(例如, 腫瘤組織)、生檢及/或切除策略、及流體收集(例如, 收集尿液、血液、血清、血漿、痰液等)。

【0204】 在一些實施例中, 自受試者獲得之一或多種樣品富含患病(例如, 癌性)細胞。富集患病(例如, 癌性)細胞之組織或液體製劑之方法為此項技術中已知的, 包括例如藉由流動式細胞測量術分離患病(例如, 癌性)細胞與正常細胞。在一些實施例中, 在經富集樣品中量測一或多種生物標誌物之水準。在一些實施例中, 在分離後尚未富集或以其他方式改變之樣品中量測一或多種生物標誌物之水準。

【0205】 在一些實施例中, 一或多個樣品藉由習知方法來固定(亦即保存)(參見例如, 「Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology,」 第3版(1960) Lee G. Luna, HT (ASCP)編者, The Blakston Division McGraw-Hill Book Company, New York ; *The Armed Forces Institute of Pathology Advanced Laboratory Methods in Histology and Pathology* (1994) Ulreka V. Mikel 編者, Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology, Washington, D.C.)。出於分析樣品之目的, 固定劑之選擇可以一位普通熟習此項技術者確定。固定之長度將取決於組織樣品之大小及類型以及所用之固定劑(例如, 中性緩衝之福馬林、多聚甲醛 等), 如普通熟習此項技術者將理解的。在一些實施例中, 在經固定之樣品中量測一或多種生物標誌物之水準。在一些實施例中, 在分離後尚未固定或以其他方式改變之樣品中量測一或多種生物標誌物之水準。

【0206】 在一些實施例中, 在用抗 CD137 抗體投與前自受試者獲得一或多種樣品。在一些實施例中, 在投與第一劑量及/或後續劑量之抗 CD137 抗體後自受試者獲得一或多種樣品。在一些實施例中, 完成抗 CD137 抗體治療後自受試者

獲得一或多種樣品。在一些實施例中，完成抗 CD137 抗體治療之前、期間或之後自受試者獲得一或多種樣品。

【0207】 在一些實施例中，該方法包含將自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準與該生物標誌物之參考水準進行比較。在一些實施例中，參考水準為參考樣品(例如，參考細胞(例如細胞系，包括但不限於 Raji(ATCC，CC-86)或 Daudi(ATCC，CCL-213)細胞系)、自經確定對抗 CD137 抗體治療有反應之一或多個患者中獲得之相應樣品、自確定對抗 CD137 抗體治療無反應之一或多個患者中獲得之相應樣品、相應鄰近正常組織等)。在一些實施例中，使用與用於量測受試者之樣品中生物標誌物之水準的方法相同之方法在參考樣品中量測參考水準。在一些實施例中，使用與用於量測受試者之樣品中生物標誌物之水準的方法不同之方法在參考樣品中量測參考水準。

【0208】 在一些實施例中，參考水準為生物標誌物之預定水準(例如，在自多個參考患者分離之患病樣品(例如組織生檢或血清樣品)之資料庫中生物標誌物之平均水準；在自多個健康參考患者中分離之樣品(例如組織生檢或血清樣品)之資料庫中生物標誌物之平均水準等)。

【0209】 在一些實施例中，生物標誌物之參考水準係指可偵測之表現水準。亦即，在一些實施例中，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準不可偵測(例如，低於偵測極限)時，則認為該樣品中量測之生物標誌物之水準低於參考水準。

【0210】 在一些實施例中，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準比參考水準低至少約 25%時，認為該樣品中量測之生物標誌物之水準低於參考水準。例如，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準比參考水準低至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、或至少約 99%時，認為該樣品中量測

之生物標誌物之水準低於參考水準。在一些實施例中，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準比參考水準低至少約 1 倍時，認為該樣品中量測之生物標誌物之水準低於參考水準。例如，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準低於參考水準至少約 1 倍、至少約 1.5 倍、至少約 2 倍、至少約 2.5 倍、至少約 3 倍、至少約 3.5 倍、至少約 4 倍、至少約 4.5 倍、至少約 5 倍、至少約 5.5 倍、至少約 6 倍、至少約 6.5 倍、至少約 7 倍、至少約 7.5 倍、至少約 8 倍、至少約 8.5 倍、至少約 9 倍、至少約 9.5 倍、至少約 10 倍、至少約 100 倍或至少約 1000 倍時，認為該樣品中量測之生物標誌物之水準被低於參考水準。在一些實施例中，自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準低於偵測極限。在一些實施例中，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準低於偵測極限，而參考水準高於偵測極限、可偵測及/或不為零時，認為該樣品中量測之生物標誌物之水準低於參考水準。在一些實施例中，當在進行用於量測生物標誌物之水準之檢定時，水準未給出可察覺訊息、可偵測訊息及/或與適當陰性對照無顯著不同(例如，低於量測生物標誌物 RNA 轉錄表現之檢定(例如 RT-PCR、原位雜交及/或下一代測序)之偵測極限；低於量測生物標誌物蛋白質表現之檢定(例如免疫檢定、PET 成像、西方墨點法、ELISA、免疫組化及/或流動式細胞測量術)之偵測極限等)時，認為該水準低於參考水準。

【0211】 在一些實施例中，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準低於參考水準時，向受試者投與有效量之抗 CD137 抗體。在一些實施例中，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準低於參考水準時，確定受試者可能對抗 CD137 抗體有反應。在一些實施例中，在確定受試者可能對抗 CD137 抗體有反應後，向受試者投與有效量之抗 CD137 抗體。在一些實施例中，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準低於參考水準時，選擇患有癌症之受試者用於用抗 CD137 抗體治療。在一些實施例中，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之

水準低於參考水準時，將受試者陽性地分級以加入抗 CD137 抗體療法。在一些實施例中，抗 CD137 抗體與抗 PD-1 抗體組合投與給受試者。

【0212】 在一些實施例中，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準比參考水準高至少約 5% 時，認為該樣品中量測之生物標誌物之水準高於參考水準。例如，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準比參考水準高至少約 5%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95% 或至少約 99% 時，認為該樣品中量測之生物標誌物之水準高於參考水準。在一些實施例中，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準比參考水準高至少約 1 倍時，認為該樣品中量測之生物標誌物之水準高於參考水準。例如，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準比參考水準高至少約 1 倍、至少約 1.5 倍、至少約 2 倍、至少約 2.5 倍、至少約 3 倍、至少約 3.5 倍、至少約 4 倍、至少約 4.5 倍、至少約 5 倍、至少約 5.5 倍、至少約 6 倍、至少約 6.5 倍、至少約 7 倍、至少約 7.5 倍、至少約 8 倍、至少約 8.5 倍、至少約 9 倍、至少約 9.5 倍、至少約 10 倍，至少約 100 倍或至少約 1000 倍時，認為該樣品中量測之生物標誌物之水準高於參考水準。在一些實施例中，參考樣品中生物標誌物之水準低於偵測極限。在一些實施例中，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準高於偵測極限、可偵測及/或不為零，而參考樣品中生物標誌物之水準低於偵測極限時，則認為該樣品中量測之生物標誌物之水準高於參考水準。在一些實施例中，當在進行用於量測生物標誌物之水準之檢定時，水準未給出可察覺訊息、可偵測訊息及/或與適當陰性對照無顯著不同(例如，低於量測生物標誌物 RNA 轉錄表現之檢定(例如 RT-PCR、原位雜交及/或下一代測序)之偵測極限；低於量測生物標

誌物蛋白質表現之檢定(例如免疫檢定、PET 成像、西方墨點法、ELISA、免疫組化及/或流動式細胞測量術)之偵測極限等)時，認為該水準低於參考水準。

【0213】 在一些實施例中，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準高於參考水準時，向受試者投與有效量之抗 CD137 抗體。在一些實施例中，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準高於參考水準時，確定受試者可能對抗 CD137 抗體有反應。在一些實施例中，在確定受試者可能對抗 CD137 抗體有反應後，向受試者投與有效量之抗 CD137 抗體。在一些實施例中，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之表現水準高於參考水準時，選擇患有癌症之受試者用於用抗 CD137 抗體治療。在一些實施例中，當自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準高於參考水準時，將受試者陽性地分級以加入抗 CD137 抗體療法。在一些實施例中，抗 CD137 抗體與抗 PD-1 抗體組合投與給受試者。

【0214】 在一些實施例中，該方法包含在抗 CD137 抗體治療期間之兩個或更多個時間點確定生物標誌物之水準。在一些實施例中，該方法包含在投與抗 CD137 抗體前確定自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準(例如，sCD137、CD137L、NK 細胞水準)。在一些實施例中，該方法包含在投與抗 CD137 抗體後確定自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準。在一些實施例中，該方法包含在各抗 CD137 抗體治療週期後確定自受試者獲得之樣品中生物標誌物之水準。在一些實施例中，該方法包含確定投與抗 CD137 抗體後之生物標誌物水準(C2)與投與抗 CD137 抗體前之生物標誌物水準(C1)之差異與投與抗 CD137 抗體之前之生物標誌物水準(C1)之間的比率(「誘導比率」)： $(C2-C1)/C1$ 。在一些實施例中，至少約 50%、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或更大值中任一者之誘導比率表明對抗 CD137 抗體治療有反應之高可能性，亦即治療後患有穩定疾病(SD)或出現部分反應(PR)。

IV. 抗 CD137 抗體

【0215】 本文所述之方法包含投與特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體。本文所述之抗 CD137 抗體包括全長抗 CD137 抗體、CD137 抗體之抗原結合片段及 CD137 抗體之衍生物。在一些實施例中，抗 CD137 抗體為本文所述之任一種抗體，包括參照表位結合描述之抗體及參照 CDR、可變區(VL、VH)及 IgG(例如 IgG4)輕鏈及重鏈之特定胺基酸序列描述之抗體。在一些實施例中，抗 CD137 抗體具有至少一種(例如，至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種、至少五種、至少六種、至少七種、八種或全部九種)以下功能特性：(a)以 500 nM 或更低 KD 結合人 CD137；(b)對人 CD137 具有促效劑活性；(c)在高達 1000 nM 之濃度下不結合人 OX40、CD40、GITR 及/或 CD27 受體；(d)與猴、小鼠、大鼠或狗 CD137 交叉反應；(e)不誘導 ADCC 作用；(f)能夠抑制腫瘤細胞生長；(g)對癌症有治療作用；(h)阻止 CD137 與 CD137L 之間的結合；及(i)在表現 CD137 之細胞中阻斷由 CD137L 刺激之 CD137 傳訊(例如經 CD137L 刺激之 NF- κ B 依賴性轉錄)。在一些實施例中，本文揭示之抗體亦可以阻斷(例如完全阻斷)CD137 與其配體 CD137L 之間的結合。在一些實施例中，抗 CD137 抗體為與如本文所述之一或多種抗體或抗原結合片段交叉競爭結合人 CD137 之抗體(或其抗原結合片段)。適用於本文所述方法之示範性抗 CD137 抗體已描述於例如 US20190055314A1、WO2019036855A1 及 WO2019037711A1 中，該等專利以引用方式整體併入本文。

【0216】 人 CD137 為 255 個胺基酸之蛋白質(例如 GenBank 登錄號 NM_001561；NP_001552；SEQ ID NO.:1)。該蛋白質包含訊息序列(胺基酸殘基 1-17)，接著為細胞外域(169 個胺基酸)、跨膜區(27 個胺基酸)及細胞內域(42 個胺基酸)(Cheuk ATC 等人 2004 Cancer Gene Therapy 11：215-226)。受體以單體及二聚體形式在細胞表面上表現，且可能與 CD137 配體三聚以發出訊息。

【0217】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體特異性結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 34-108 內的一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中，抗 CD137 抗體特異性結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 34-93 內的一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中，抗 CD137 抗體特異性結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 34-36、53-55 及 92-93 組成之群的一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中，抗 CD137 抗體特異性結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 34-36 中之一或多個、胺基酸殘基 53-55 中之一或多個、及胺基酸殘基 92-93 中之一或多個。在一些實施例中，抗 CD137 抗體不結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 109-112、125、126、135-138、150 及 151 組成之群的一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中，抗 CD137 抗體不特異性結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 109-112、125、126、135-138、150 及 151。量測抗體或抗原結合片段結合靶抗原之能力之方法可以使用此項技術中已知之任何方法來進行，該等方法包括例如藉由表面電漿子共振、ELISA、等溫滴定量熱法、過濾器結合檢定法、EMSA 等，或基於抗 CD137 抗體與 CD137 之晶體結構。

【0218】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體特異性結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中，抗 CD137 抗體特異性結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、63-67、69-73、83、89、92、98-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中，抗 CD137 抗體特異性結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、63-67、69-73、83、89、92、98-104 及 112-114 組成之群的一或多個胺基酸殘基。

【0219】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體特異性結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116。在一些實施例中，抗 CD137 抗體特異性結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、63-67、69-73、83、89、

92、98-104 及 112-116。在一些實施例中，抗 CD137 抗體特異性結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、63-67、69-73、83、89、92、98-104 及 112-114。

【0220】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 500 nM 或更小(例如，約 500 nM 或更小、約 400 nM 或更小、約 300 nM 或更小、約 200 nM 或更小、約 150 nM 或更小、約 100 nM 或更小、約 90 nM 或更小、約 80 nM 或更小、約 75 nM 或更小、約 70 nM 或更小、約 60 nM 或更小、約 50 nM 或更小、約 40 nM 或更小、約 30 nM 或更小、約 25 nM 或更小、約 20 nM 或更小、約 10 nM 或更小、約 1 nM 或更小、約 0.1 nM 或更小等)之 KD 特異性結合人 CD137。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 100 nM 或更小之 KD 特異性結合人 CD137。在一些實施例中，抗 CD137 抗體以約 50 nM 或更小之 KD 特異性結合人 CD137。量測抗體或抗原結合片段之 KD 之方法可以使用此項技術中已知之任何方法來進行，包括例如藉由表面電漿子共振、ELISA、等溫滴定量熱法、過濾器結合檢定法、EMSA 等。

【0221】 抗 CD137 抗體需要進行交聯才能形成促效劑。例如，透過 Fc γ 受體在活體內達成交聯，而通常多株抗 Fc 抗體用於活體外基於細胞之實驗中。在一些實施例中，本文所述之抗 CD137 抗體對人 CD137 具有促效劑活性。在一些實施例中，當由抗 CD137 抗體接觸表現人 CD137 之細胞(例如人細胞)時，抗 CD137 抗體誘導人 CD137 之一或多種(例如，一種或多種、兩種或更多種、三種或更多種等)活性。各種 CD137 活性為此項技術中已知的，且可包括但不限於誘導 NF- κ B 依賴性轉錄、誘導 T 細胞增殖、延長 T 細胞存活、共同刺激經活化 T 細胞、誘導細胞介素分泌(例如 IL-2)及誘導單核球活化。在一些實施例中，一或多種 CD137 活性不為 CD137 與其配體之結合。量測 CD137 活性(例如，誘導 NF- κ B 依賴性轉錄及/或 T 細胞增殖等)之方法為此項技術中已知的。在一些實施例中，抗 CD137 抗體在表現人 CD137 之細胞(例如人細胞)中增加 NF- κ B 依賴性轉錄。在一些實施例中，相對於未與抗 CD137 抗體接觸之相應細胞(例如，未與抗體接

觸或與同型對照抗體接觸之相應細胞)，在與抗 CD137 抗體接觸之表現 CD137 之細胞(例如人細胞)中，NF- κ B 依賴性轉錄增加約 10%或更多、約 20%或更多、約 30%或更多、約 40%或更多、約 50%或更多、約 60%或更多、約 70%或更多、約 80%或更多、約 90%或更多或約 99%或更多。在一些實施例中，相對於未與抗 CD137 抗體接觸之相應細胞(例如，未與抗體接觸或與同型對照抗體接觸之相應細胞)，在與抗 CD137 抗體接觸之表現 CD137 之細胞(例如人細胞)中，NF- κ B 依賴性轉錄增加約 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、100 倍、1000 倍或更多倍。

【0222】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體與猴(例如石蟹獼猴)、小鼠、大鼠及/或狗 CD137 交叉反應。在一些實施例中，抗 CD137 抗體與猴 CD137 交叉反應。在一些實施例中，抗 CD137 抗體與小鼠 CD137 交叉反應。在一些實施例中，抗 CD137 抗體與大鼠 CD137 交叉反應。在一些實施例中，抗 CD137 抗體與狗 CD137 交叉反應。在一些實施例中，抗 CD137 抗體與猴及小鼠 CD137；猴及大鼠 CD137；猴及狗 CD137；小鼠及大鼠 CD137；小鼠及狗 CD137；大鼠及狗 CD137；猴、小鼠及大鼠 CD137；猴、小鼠及狗 CD137；猴、大鼠及狗 CD137；小鼠、大鼠及狗 CD137；或猴、小鼠、大鼠及狗 CD137 交叉反應。在一些實施例中，抗 CD137 抗體在約 100 nM(例如，在約 1 nM、約 10 nM、約 25 nM、約 50 nM、約 75 nM、約 100 nM)下交叉反應。量測抗體交叉反應性之方法為此項技術中已知的，包括但不限於表面電漿子共振、ELISA、等溫滴定量熱法、過濾器結合檢定法、EMSA 等。

【0223】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體不誘導 ADCC 作用。量測 ADCC 作用之方法(例如，活體內方法)為此項技術中已知的。在一些實施例中，相對於對照，抗 CD137 抗體不誘導 ADCC 作用超過約 10%(不誘導 ADCC 超過約 10%、超過約 5%、超過約 1%、超過約 0.1%、超過約 0.01%)。

【0224】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體能夠抑制腫瘤細胞生長/增殖。在一些實施例中，相對於未與抗 CD137 抗體接觸之相應腫瘤細胞，當與抗 CD137 抗體接觸時，腫瘤細胞生長/增殖被抑制至少約 5% (例如，至少約 5%、至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%或至少約 99%)。在一些實施例中，當向受試者投與抗 CD137 抗體時，抗 CD137 抗體能夠減小受試者之腫瘤體積。在一些實施例中，相對於受試者之初始腫瘤體積(例如，在投與抗 CD137 抗體前)，抗 CD137 抗體能夠使受試者體內之腫瘤體積減小至少約 5% (例如，至少約 5%、至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%或至少約 99%)。監測腫瘤細胞生長/增殖、腫瘤體積及/或腫瘤抑制之方法為此項技術中已知的。

【0225】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體對癌症具有治療作用。在一些實施例中，抗 CD137 抗體減少癌症之一或多種體徵或症狀。在一些實施例中，當投與抗 CD137 抗體時，患有癌症之受試者進入部分或完全反應。

【0226】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體選自由 AG10058、AG10059 及 ADG106 組成之群。在一些實施例中，抗 CD137 抗體與本申請案之任何說明性抗體例如 AG10058、AG10059 及 ADG106 競爭或交叉競爭結合人 CD137。在一些實施例中，抗 CD137 抗體為與 AG10058、AG10059 或 ADG106 競爭或交叉競爭結合人 CD137 上之相同表位之抗體。抗體與另一種抗體競爭或交叉競爭結合之能力可以使用此項技術中已知之標準結合檢定法，例如 BIAcore 分析、ELISA 檢定法或流動式細胞測量術來確定。例如，可以使本揭示案之說明性抗體在飽和條件下結合人 CD137，且然後量測測試抗體結合 CD137 之能力。若測試抗體能夠與說明性抗體同時結合 CD137，則測試抗體與說明性抗體結合不同表位。然而，若測試抗體不能同時結合 CD137，則測試抗體結合相同表位、重疊表位

或與由說明性抗體結合之表位鄰近之表位。此實驗可以使用多種方法，例如 ELISA、RIA、FACS 或表面電漿子共振來進行。

【0227】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體阻斷 CD137 與其配體(例如人 CD137 及人 CD137L)之間的結合。在一些實施例中，抗 CD137 抗體在活體外阻斷 CD137 與其配體之間的結合。在一些實施例中，抗 CD137 抗體阻斷 CD137 與其配體之結合的半最大抑制濃度(IC50)為約 500 nM 或更小(例如，約 500 nM 或更小、約 400 nM 或更小、約 300 nM 或更小、約 200 nM 或更小、約 100 nM 或更小、約 50 nM 或更小、約 25 nM 或更小、約 10 nM 或更小、約 1 nM 或更小等)。在一些實施例中，抗 CD137 抗體阻斷 CD137 與其配體之結合的半最大抑制濃度(IC50)為約 100 nM 或更小。在一些實施例中，當以約 100 nM 或更大(例如，約 100 nM 或更大、約 500 nM 或更大、約 1 μ M 或更大、約 10 μ M 或更大等)之濃度提供時，抗 CD137 抗體完全阻斷人 CD137 與其配體之結合。如本文所用，術語「完全阻斷(complete blocking)」或「完全地阻斷(completely blocks)」係指抗體或抗原結合片段將第一蛋白質與第二蛋白質之間的結合減少至少約 80%(例如，至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 99%等)之能力。量測抗體或抗原結合片段阻斷第一蛋白質(例如 CD137)及第二蛋白質(例如 CD137L)之結合的能力之方法為此項技術中已知的，包括但不限於藉由 BIAcore 分析、ELISA 檢定及流動式細胞測量術。

【0228】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，a)其中 VH 包含 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3，其中 HVR-H1 包含根據選自由以下組成之群之式的胺基酸序列：式(I)：X1TFX2X3YX4IHWV(SEQ ID NO: 32)，其中 X1 為 F 或 Y，X2 為 S 或 T，X3 為 G、N 或 S，且 X4 為 A、G 或 W；式(II)：YSIX1SGX2X3WX4WI(SEQ ID NO: 33)，其中 X1 為 S 或 T，X2 為 H 或 Y，X3 為 H 或 Y，且 X4 為 A、D、G、N、S 或 T；及式(III)：FSLSTX

1GVX2VX3WI(SEQ ID NO: 34), 其中 X1 為 G 或 S, X2 為 A 或 G, 且 X3 為 A、G、S 或 T; 其中 HVR-H2 包含跟選自由以下組成之群之式的胺基酸序列: 式(I V): LALIDWX1X2DKX3YSX4SLKSRL(SEQ ID NO: 35), 其中 X1 為 A、D 或 Y, X2 為 D 或 G, X3 為 R、S 或 Y, 且 X4 為 P 或 T; 式(V): IGX1IYHSGX2TYY X3PSLKS RV(SEQ ID NO: 36), 其中 X1 為 D 或 E, X2 為 N 或 S, 且 X3 為 N 或 S; 及 式(VI): VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF(SEQ ID NO: 37), 其中 X1 為 A、G、S、V 或 Y, X2 為 A、D、S 或 Y, X3 為 D、G 或 S, 且 X4 為 S 或 T; 且其中 HVR-H3 包含根據式(VII)之胺基酸序列: ARX1GX2X3X4VX5GDWFX6 Y(SEQ ID NO: 38), 其中 X1 為 E 或 G, X2 為 E 或 S, X3 為 D 或 T, X4 為 A、T 或 V, X5 為 A、I、L、T 或 V, 且 X6 為 A、D 或 G; 及/或 b)其中 VL 包含 H VR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3, 其中 HVR-L1 包含根據式(VIII)之胺基酸序列: X 1ASQX2X3X4X5X6X7X8(SEQ ID NO: 39), 其中 X1 為 Q 或 R, X2 為 D、G 或 S, X3 為 I 或 V, X4 為 G、R、S 或 T, X5 為 P、R、S 或 T, X6 為 A、D、F、S、V 或 Y, X7 為 L 或 V, 且 X8 為 A、G 或 N; 其中 HVR-L2 包含根據式(IX)之胺基酸序列: X1ASX2X3X4X5GX6(SEQ ID NO: 40), 其中 X1 為 A 或 D, X2 為 N、S 或 T, X3 為 L 或 R, X4 為 A、E 或 Q, X5 為 S 或 T, 且 X6 為 I 或 V; 且其中 HVR-L3 包含根據選自由以下組成之群之式的胺基酸序列: 式(X): YCQ QX1YX2X3X4T(SEQ ID NO: 41), 其中 X1 為 A、G、S 或 Y, X2 為 Q、S 或 Y, X3 為 I、L、T 或 Y, 且 X4 為 I、S、V 或 W; 及式(XI): YCX1QX2X3X4X5PX 6T(SEQ ID NO: 42), 其中 X1 為 E 或 Q, X2 為 P、S 或 Y, X3 為 D、L、S、T 或 Y, X4 為 D、E、H、S 或 T, X5 為 D、LT 或 W, 且 X6 為 L、P、R 或 V。

【0229】 在一些實施例中, 抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL, 其中 VH 包含: 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 34 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 35 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 38 之 HVR-H3; 且/或其中 VL 包含: 包

含胺基酸序列 SEQ ID NO: 39 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 40 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 41 之 HVR-L3。

【0230】 示範性抗 CD137 抗體之序列展示於下表 B 中。

表 B. 示範性抗 CD137 抗體。

抗體	HVR-H1	HVR-H2	HVR-H3	HVR-L1	HVR-L2	HVR-L3
ADG106	FSLSTGG VGVGWI (SEQ ID NO: 2)	LALIDWA DDKYYSP SLKSRL (SEQ ID NO: 3)	ARGGSDT VIGDWFA Y (SEQ ID NO: 4)	RASQSIGS YLA (SEQ ID NO: 5)	DASNLET GV (SEQ ID NO: 6)	YCQQGY YLWT (SEQ ID NO: 7)
AG10059	YSITSGHY WAWI (SEQ ID NO: 12)	VSSISGYG STTYAD SVKGRF (SEQ ID NO: 13)	ARGGSDA VLGDWFA Y (SEQ ID NO: 14)	RASQGIG SFLA (SEQ ID NO: 15)	DASNLET GV (SEQ ID NO: 16)	YCQQGY YLWT (SEQ ID NO: 17)
AG10058	FSLSTSGV GVGWI (SEQ ID NO: 22)	LALIDWD DDKYYSP SLKSRL (SEQ ID NO: 23)	ARGGSDT VLGDWFA Y (SEQ ID NO: 24)	RASQSVS PYLA (SEQ ID NO: 25)	DASSLES GV (SEQ ID NO: 26)	YCQQGYS LWT (SEQ ID NO: 27)

【0231】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3；且/或其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3。

【0232】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含 VH，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之重鏈互補決定區(HC-CDR) 1、HC-CDR2 及 HC-CDR3；及/或 VL，其包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9 之輕鏈互補決定區(LC-CDR) 1、LC-CDR2 及 LC-CDR3。在某些實施例中，抗 CD137 抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 之重鏈可變區及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9 之輕鏈可變區。在某些實施例中，抗 CD137 抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10 之重鏈及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11 之輕鏈。

【0233】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 13 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 14 之 HVR-H3；且/或其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 15 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 16 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 17 之 HVR-L3。

【0234】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 18 之 VH，其包含 HC-CDR1、HC-CDR2 及 HC-CDR3；及/或具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 19 之 VL，其包含 LC-CDR1、LC-CDR2 及 LC-CDR3。在某些實施例中，抗 CD137 抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 18 之重鏈可變區及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 19 之輕鏈可變區。在某些實施例中，抗 CD137 抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 20 之重鏈及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 21 之輕鏈。

【0235】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 22 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 23 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 24 之 HVR-H3；且/或其中 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 25 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 27 之 HVR-L3。

【0236】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 28 之 VH，其包含 HC-CDR1、HC-CDR2 及 HC-CDR3；及/或具有胺基酸序列 SEQ ID NO: 29 之 VL，其包含 LC-CDR1、LC-CDR2 及 LC-CDR3。在某些實施例中，抗 CD137 抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28 之重鏈可變區及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 29 之輕鏈可變區。在某些實施例中，抗 CD137 抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 30 之重鏈及/或包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 31 之輕鏈。

【0237】 本文所述之 CD137 抗體可以為任何類別，例如 IgG、IgM、IgE、IgA 或 IgD。較佳地，CD137 抗體為 IgG 類，例如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 亞類。CD137 抗體可以使用此項技術中已知之方法自一個類別或亞類轉換為另一類別或亞類。用於產生所要類別或亞類之抗體之示範性方法包含以下步驟：分離編碼 CD137 抗體重鏈之核酸及編碼 CD137 抗體輕鏈之核酸、分離編碼 VH 區之序列、將 VH 序列連接至編碼所要類別或亞類之重鏈恆定區之序列、在細胞中表現輕鏈基因及重鏈構建體、及收集 CD137 抗體。在一些實施例中，抗 CD137 抗體包含人 IgG4 Fc 區。在一些實施例中，人 IgG4 Fc 區包含 S241P 突變，其中編號係根據 Kabat 進行。

抗原結合片段及抗體衍生物

【0238】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體為本文所述之任一種抗 CD137 抗體之抗原結合片段。

【0239】 在一些實施例中，CD137 抗體之抗原結合片段包括：(i) Fab 片段，其為由 V_L 、 V_H 、 C_L 及 C_{H1} 域組成之單價片段；(ii) $F(ab')_2$ 片段，其為包含在鉸鏈區藉由二硫鍵連接之兩個 Fab 片段之二價片段；(iii) Fd 片段，其由 V_H 及 C_{H1} 域組成；(iv) Fv 片段，其由抗體單臂之 V_L 及 V_H 域組成；(v) dAb 片段(Ward 等人, (1989) Nature 341:544-546)，其由一個 V_H 域組成；(vi) 經分離之 CDR，及(vii) 單鏈抗體(scFv)，其為包含與抗體之 V_H 區連接之抗體之 V_L 區的多肽。Bird 等人, (1988) Science 242:423-426 及 Huston 等人, (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883。

【0240】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體為本文所述之任一種抗 CD137 抗體之衍生物。

【0241】 在一些實施例中，抗體衍生物藉由修飾本揭示案之說明性抗體(「親本抗體」)之胺基酸序列，同時保留親本抗體胺基酸序列之整體分子結構而衍生。

親本抗體鏈之任何區域之胺基酸序列可以經修飾，例如構架區、CDR 區或恆定區。修飾之類型包括親本抗體之一或多個胺基酸之取代、插入、缺失或其組合。

【0242】 在一些實施例中，抗體衍生物包含 VH，其包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 8 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或 99%同一性之胺基酸序列；及/或 VL，其包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 9 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或 99%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-H1 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 2 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或 99%之同一性。在一些實施例中，該抗體衍生物包含 HVR-H2 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 3 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或 99%同一性。在一些實施例中，該抗體衍生物包含 HVR-H3 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 4 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或 99%之同一性。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-L1 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 5 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或 99%之同一性。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-L2 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 6 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或 99%之同一性。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-L3 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 7 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之同一性。在一些特定實施例中，抗體衍生物包含 SEQ ID NO: 8、9、10 及 11 中任一者所示之胺基酸序列之 1、2、3、4、5、6、7、

8、9 10、11、12、13、14 或 15 個保守或非保守取代及/或 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 個添加及/或缺失。

【0243】 在一些實施例中，抗體衍生物包含 VH，其包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 18 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或 99%同一性之胺基酸序列；及/或 VL，其包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 19 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或 99%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-H1 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 12 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之同一性。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-H2 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 13 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之同一性。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-H3 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 14 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之同一性。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-L1 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 15 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之同一性。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-L2 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 16 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之同一性。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-L3 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 17 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之同一性。在某些特定實施例中，抗體衍生物包含 SEQ ID NO: 18、19、20 及 21 中任一者所示之胺基酸序列之 1、2、3、4、5、6、7、8、9 10、11、12、13、14 或 15 個

保守或非保守取代及/或 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 個添加及/或缺失。

【0244】 在一些實施例中，抗體衍生物包含 VH，其包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 28 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、或 99% 同一性之胺基酸序列；及/或 VL，其包含與胺基酸序列 SEQ ID NO: 29 具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、或 99% 同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-H1 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 22 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99% 之同一性。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-H2 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 23 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99% 之同一性。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-H3 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 24 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99% 之同一性。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-L1 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 25 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99% 之同一性。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-L2 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 26 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99% 之同一性。在一些實施例中，抗體衍生物包含 HVR-L3 胺基酸序列區域，其與 SEQ ID NO: 27 所示之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99% 之同一性。在某些特定實施例中，抗體衍生物包含 SEQ ID NO: 28、29、30 及 31 中任一者所示之胺基酸序列之 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 個

保守或非保守取代及/或 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 個添加及/或缺失。

【0245】 胺基酸取代包括保守取代及非保守取代。術語「保守胺基酸取代」係指一個胺基酸經另一個胺基酸置換，其中兩個胺基酸在某些物理化學性質(例如極性、電荷、溶解度、疏水性、親水性及/或所涉及殘基之兩親性質)方面具有相似性。例如，通常可以在以下各組中進行取代：**(a)**非極性(疏水)胺基酸，例如丙胺酸、白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、色胺酸及甲硫胺酸；**(b)**極性中性胺基酸，例如甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、酪胺酸、天冬醯胺及麩胺醯胺；**(c)**帶正電荷之(鹼性)胺基酸，例如精胺酸、離胺酸及組胺酸；及**(d)**帶負電荷之(酸性)胺基酸，例如天冬胺酸及麩胺酸。

【0246】 修飾可以在抗體之胺基酸序列之任何位置上進行，包括 CDR、構架區或恆定區。在一些實施例中，本揭示案提供一種抗體衍生物，其含有本揭示案之說明性抗體之 VH 及 VL CDR 序列，但是亦含有與該說明性抗體之構架序列不同之構架序列。此類構架序列可以自公共 DNA 資料庫或包括種系抗體基因序列之公開參考文獻中獲得。例如，人重鏈及輕鏈可變區基因之種系 DNA 序列可以在 Genbank 資料庫或「VBase」人種系序列資料庫中找到(Kabat, E. A., 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991)；Tomlinson, I. M., 等人, *J. Mol. Biol.* 227:776-798 (1992)；及 Cox, J. P. L. 等人, *Eur. J. Immunol.* 24:827-836 (1994))。可用於構建抗體衍生物之構架序列包括在結構上與本揭示案之說明性抗體所用之構架序列相似之構架序列，例如與本揭示案之說明性抗體所用之 VH 3-23 構架序列及/或 VL λ 3 或 λ 1-13 構架序列相似之構架序列。例如，可以將說明性抗體之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 序列以及 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 序列移植到與在衍生自構架序列之種系免疫球蛋白基因中發現者具有

相同序列之構架區上，或者可以將 CDR 序列移植到與種系序列相比含有一或多個突變之構架區上。

【0247】 在一些實施例中，抗體衍生物為嵌合抗體，其包含本揭示案之說明性抗體之胺基酸序列。在一個實例中，將來自一或多種說明性人抗體之一或多種 CDR 與來自非人動物諸如小鼠或大鼠之抗體之 CDR 組合。在另一個實例中，嵌合抗體之所有 CDR 均衍生自一或多種說明性抗體。在一些特定實施例中，嵌合抗體包含來自說明性抗體之重鏈可變區或輕鏈可變區之一個、兩個或三個 CDR。嵌合抗體可以使用此項技術中已知之習知方法產生。

【0248】 另一種類型之修飾為使 VH 及/或 VL 鏈之 CDR 區內之胺基酸殘基突變。可以進行定點誘變或 PCR 介導之誘變以引入突變，且可以在此項技術中已知之活體外或活體內檢定中評估對抗體結合之影響或其他感興趣功能特性。通常，引入保守取代。突變可能為胺基酸加成及/或缺失。而且，通常 CDR 區中不超過一個、兩個、三個、四個或五個殘基經改變。在一些實施例中，抗體衍生物在重鏈 CDR 中及/或在輕鏈 CDR 中包含 1、2、3 或 4 個胺基酸取代。在一些實施例中，胺基酸取代為將抗體中之一或多個半胱胺酸改變為另一個殘基，例如但不限於丙胺酸或絲胺酸。半胱胺酸可以為典型或非典型半胱胺酸。在一些實施例中，相對於說明性抗體之胺基酸序列，抗體衍生物在重鏈 CDR 區具有 1、2、3 或 4 個保守胺基酸取代。

【0249】 亦可以對 VH 及/或 VL 區中之構架殘基進行修飾。通常，製備此類構架變異體以降低抗體之免疫原性。一種方法為將一或多個構架殘基「反向突變」為相應種系序列。經歷體細胞突變之抗體可含有與衍生抗體之種系序列不同之構架殘基。可以藉由將抗體構架序列與衍生自抗體之種系序列進行比較來鑑定此類殘基。為了使構架區序列恢復到其種系構型，可以藉由例如定點誘變或 PCR 介導之誘變將體細胞突變「反向突變」到種系序列。

【0250】 另外，亦可以在說明性抗體之 Fc 區域內進行修飾，通常以改變抗體之一或多種功能特性，例如血清半衰期、補體固定、Fc 受體結合及/或抗原依賴性細胞毒性。在一個實例中，CH1 之鉸鏈區經修飾，使得鉸鏈區中半胱胺酸殘基之數目發生改變，*例如增加或減少*。該方法進一步描述於美國專利第 5,677,425 號中。CH1 之鉸鏈區中半胱胺酸殘基之數目發生改變，以例如促進輕鏈及重鏈組裝或增加或降低抗體之穩定性。在另一種情況下，抗體之 Fc 鉸鏈區經突變以降低抗體之生物學半衰期。

【0251】 此外，根據此項技術中已知之常規實驗，可以修飾本揭示案之抗體以改變其潛在糖基化位點或模式。在一些實施例中，抗 CD137 抗體衍生物在輕鏈或重鏈之可變區中含有至少一個突變，其改變可變區中之糖基化模式。此類抗體衍生物可以對於結合抗原具有經增加之親和力及/或經改變之特異性。突變可在 V 區中添加新糖基化位點，改變一或多個 V 區糖基化位點之位置，或移除預先存在之 V 區糖基化位點。在一些實施例中，抗 CD137 抗體衍生物在重鏈可變區之天冬醯胺處具有潛在 N-連接之糖基化位點，其中在一個重鏈可變區之潛在 N-連接之糖基化位點經移除。在一些實施例中，抗 CD137 抗體衍生物在重鏈可變區之天冬醯胺處具有潛在 N-連接之糖基化位點，其中在兩個重鏈可變區之潛在 N-連接之糖基化位點經移除。改變抗體之糖基化模式之方法為此項技術中已知的，例如在美國專利第 6,933,368 號中描述之彼等，該專利之揭示內容以引用方式併入本文。

【0252】 在一些實施例中，抗體衍生物為 CD137 抗體多聚體，其為 CD137 抗體之多聚體形式，例如單體抗體之抗體二聚體、三聚體或更高階多聚體。抗體多聚體內之各個單體可為相同或不同。另外，多聚體內之單個抗體可以具有相同或不同的結合特異性。抗體之多聚化可以透過抗體之天然聚集來實現。例如，一定百分比之經純化抗體製劑(*例如*，經純化 IgG4 分子)自發形成含有抗體

同二聚體及其他更高階抗體多聚體之蛋白質聚集體。或者，可以透過此項技術中已知之化學鍵合技術(例如透過使用交聯劑)來形成抗體同二聚體。合適的交聯劑包括雜雙功能且具有藉由適當間隔基隔開之兩個不同反應性基團(例如間馬來醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基琥珀醯亞胺酯、4-(馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-羧酸琥珀醯亞胺酯及 S-乙醯基硫基-乙酸 N-琥珀醯亞胺酯)或同雙功能(例如辛二酸二琥珀醯亞胺基)之彼等者。此類連接子可商購自例如 Pierce Chemical Company, Rockford, IL。亦可以透過此項技術中已知之重組 DNA 技術使抗體多聚化。

【0253】 在一些實施例中，抗 CD137 抗體為多聚抗體(例如，雙特異性抗體)。在一些實施例中，抗 CD137 抗體為 IgM 抗體，例如包含 IgM Fc 區(例如人 IgM Fc 區)。

【0254】 藉由本揭示案提供之其他抗體衍生物之實例包括單鏈抗體、雙抗體、域抗體及單抗體(unibody)。「單鏈抗體」(scFv)由包含連接至 VH 域之 VL 域之單條多肽鏈組成，其中 VL 域及 VH 域配對以形成單價分子。可以根據此項技術中已知之方法製備單鏈抗體(參見例如 Bird 等人, (1988) Science 242:423-426 及 Huston 等人, (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883)。「雙抗體」由兩條鏈組成，各鏈均包含連接至同一條多肽鏈上之輕鏈可變區之重鏈可變區，其藉由短肽連接子連接，其中同一條鏈上之兩個區域彼此不配對但與另一條鏈上之互補域配對以形成雙特異性分子。製備雙抗體之方法為此項技術中已知的(參見例如 Holliger P. 等人, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 及 Poljak R. J. 等人, (1994) Structure 2:1121-1123)。域抗體(dAb)為抗體之小功能結合單元，對應於抗體重鏈或輕鏈之可變區。域抗體在細菌、酵母及哺乳動物細胞系統中良好表現。域抗體及其產生方法之進一步細節為此項技術中已知的(參見例如美國專利第 6,291,158 號；第 6,582,915 號；第 6,593,081 號；第 6,172,197 號；第 6,696,245 號；歐洲專利 0368684 及 0616640；WO05/035572、WO04/101790、

WO04/081026、WO04/058821、WO04/003019 及 WO03/002609)。單抗體由 IgG4 抗體之一條輕鏈及一條重鏈組成。可藉由移除 IgG4 抗體之鉸鏈區來製備單抗體。關於單抗體及其製備方法之進一步細節，參見 WO2007/059782。

製備方法

【0255】 本揭示案之抗體可以藉由此項技術中已知之技術產生，包括習知的單株抗體方法，例如標準體細胞雜交技術(參見例如 Kohler 及 Milstein, *Nature* 256:495 (1975)、B 淋巴球之病毒或致癌轉化或如下文詳述之重組抗體技術。

【0256】 融合瘤之產生為非常完善之程序。用於製備融合瘤之常見動物系統為鼠類系統。用於分離經免疫脾細胞以用於融合之免疫方案及技術為此項技術中已知的。融合配偶體(例如鼠類骨髓瘤細胞)及融合程序亦為已知的。可用於製備本揭示案提供之人 CD137 抗體之一種眾所週知的方法涉及使用 XENOMOUSE™動物系統。XENOMOUSE™小鼠為經工程改造之小鼠品系，其包含人免疫球蛋白重鏈及輕鏈基因座之大片段，且小鼠抗體產生不足。參見例如 Green 等人, *Nature Genetics* 7:13-21 (1994)及 WO2003/040170。用 CD137 抗原免疫動物。分離出 CD137 抗原且/或純化 CD137，較佳 CD137。其可以為 CD137 之片段，例如 CD137 胞外域片段，特別為包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 34-108 或 34-93 之 CD137 胞外域片段。動物之免疫可以藉由在此項技術中已知之任何方法來執行。參見例如 Harlow 及 Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Press, 1990。用於免疫非人動物例如小鼠、大鼠、綿羊、山羊、豬、牛及馬之方法為此項技術眾所週知的。參見例如 Harlow 及 Lane, 同上及美國專利第 5,994,619 號。CD137 抗原可以與佐劑一起投與以刺激免疫反應。示範性佐劑包括完全或不完全弗氏佐劑、RIBI(胞壁醯基二肽)或 ISCOM(免疫刺激複合物)。用 CD137 抗原免疫動物後，由分離自免疫動物之細胞中製備產生抗體之永生細胞系。免疫後，處死動物並使淋巴結及/或脾臟 B 細胞永生。使

細胞永生化的方法包括但不限於用癌基因轉移該等細胞、用致癌病毒感染該等細胞、在選擇永生細胞之條件下培養該等細胞、使該等細胞經受致癌或突變化合物、將該等細胞與永生細胞(例如骨髓瘤細胞)融合及使腫瘤抑制基因失活。參見例如 Harlow 及 Lane, 同上。若使用與骨髓瘤細胞之融合, 則骨髓瘤細胞較佳不分泌免疫球蛋白多肽(非分泌細胞系)。使用 CD137、其一部分或表現 CD137 之細胞篩選永生細胞。選擇、選殖產生 CD137 抗體之細胞(例如融合瘤), 且針對所需特徵進行進一步篩選, 該等特徵包括穩健生長、高抗體產量及所需抗體特徵, 如下文進一步論述。融合瘤可以在活體內在同基因動物中、在缺乏免疫系統之動物(例如裸鼠)中或活體外細胞培養中擴增。選擇、選殖及擴增融合瘤之方法為普通熟習此項技術者眾所週知的。

【0257】 亦可以使用噬菌體展示或酵母展示方法來製備本揭示案之抗體。此類用於分離人抗體之展示方法為此項技術中既定的, 例如 Achim Knappik 等人, 「Fully Synthetic Human Combinatorial Antibody Libraries (HuCAL) Based on Modular Consensus Frameworks and CDRs Randomized with Trinucleotides.」J. Mol. Biol. (2000) 296, 57-86; 及 Michael J. Feldhaus, 等人, 「Flow-cytometric isolation of human antibodies from a non-immune *Saccharomyces cerevisiae* surface display library」Nat Biotechnol (2003) 21:163-170。

【0258】 在一些實施例中, 藉由在宿主細胞中表現編碼抗 CD137 抗體或其多肽鏈之一或多種核酸來製備抗 CD137 抗體。在一些實施例中, 一或多種核酸為 DNA 或 RNA, 且可以含有或不含有內含子序列。通常, 核酸為 cDNA 分子。

【0259】 可以使用任何合適的分子生物學技術來獲得本揭示案之核酸。對於由融合瘤表現之抗體, 可以藉由 PCR 擴增或 cDNA 選殖技術獲得編碼由融合瘤製備之抗體之輕鏈及重鏈的 cDNA。對於自免疫球蛋白基因文庫(例如, 使用噬菌體展示技術)獲得之抗體, 可以自該文庫中回收編碼抗體之核酸。

【0260】 可以藉由將編碼 VH 之 DNA 可操作地連接至編碼重鏈恆定區 (CH1、CH2 及 CH3) 之另一個 DNA 分子來將編碼 VH 區之經分離 DNA 轉化為全長重鏈基因。人重鏈恆定區基因之序列為此項技術中已知的(參見例如 Kabat 等人 (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242) 且包含此等區域之 DNA 片段可以藉由標準 PCR 擴增獲得。重鏈恆定區可以為 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM 或 IgD 恆定區，但最佳為無 ADCC 作用之 IgG4 或 IgG2 恆定區。IgG4 恆定區序列可以為已知在不同個體之間發生之各種等位基因或同種異型中之任一種。此等同種異型代表 IgG4 恆定區中天然存在之胺基酸取代。對於 Fab 片段重鏈基因，可以將編碼 VH 之 DNA 可操作地連接至僅編碼重鏈 CH1 恆定區之另一個 DNA 分子。

【0261】 可以藉由將編碼 VL 之 DNA 可操作地連接至編碼輕鏈恆定區 CL 之另一 DNA 分子來將編碼 VL 區域之經分離 DNA 轉化為全長輕鏈基因(以及 Fab 輕鏈基因)。人輕鏈恆定區基因之序列為此項技術中已知的(參見例如 Kabat 等人 (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242) 且包含此等區域之 DNA 片段可以藉由標準 PCR 擴增獲得。輕鏈恆定區可以為 κ 或 λ 恆定區。

【0262】 為了產生 scFv 基因，將編碼 VH 及 VL 之 DNA 片段可操作地連接至編碼柔性連接子之另一個片段，例如編碼胺基酸序列(Gly₄-Ser)₃ 之片段，使得 VH 及 VL 序列可以表現為連續單鏈蛋白，其中 VL 及 VH 區藉由柔性連接子連接(參見例如 Bird 等人, *Science* 242:423-426 (1988)；Huston 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883 (1988)；及 McCafferty 等人, *Nature* 348:552-554 (1990))。

【0263】 在一些實施例中，提供一種載體，其包含一或多個編碼本文所述之抗 CD137 抗體之核酸分子。在一些實施例中，載體為可用於表現抗 CD137 抗體

之表現載體。在一些實施例中，本文提供載體，其中第一載體包含編碼如本文所述之重鏈可變區之多核苷酸序列，且第二載體包含編碼如本文所述之輕鏈可變區之多核苷酸序列。在一些實施例中，單個載體包含編碼如本文所述之重鏈可變區及如本文所述之輕鏈可變區的多核苷酸。

【0264】 為了表現本文所述之抗 CD137 抗體，將編碼部分或全長輕鏈及重鏈之 DNA 插入表現載體，使得 DNA 分子可操作地連接至轉錄及轉譯控制序列。在此上下文中，術語「可操作地連接」意指將抗體基因連接到載體中，使得載體內之轉錄及轉譯控制序列發揮其調節 DNA 分子之轉錄及轉譯之預期功能。選擇表現載體及表現控制序列以使其與所用表現宿主細胞相容。可以將抗體輕鏈基因及抗體重鏈基因插入到單獨載體中，或更通常地，將兩個基因插入到同一表現載體中。藉由任何合適方法(例如，抗體基因片段及載體上之互補限制性位點之連接或基於同源重組之 DNA 連接)將抗體基因插入到表現載體中。藉由將本文所述抗體之輕鏈及重鏈可變區插入到已經編碼所要同型及亞類之重鏈恆定區及輕鏈恆定區之表現載體，使得 VH 區段可操作地連接至載體內之 CH 區段且 VL 區段可操作地連接至載體內之 CL 區段，該等可變區可用於創建任何抗體同型及亞類之全長抗體基因。另外地或可替代地，重組表現載體可以編碼促進抗體鏈自宿主細胞分泌之訊息肽。可以將抗體鏈基因選殖到載體中，使得訊息肽框內地連接至抗體鏈基因之胺基端。訊息肽可以為免疫球蛋白訊息肽或異源訊息肽(亦即，來自非免疫球蛋白之訊息肽)。

【0265】 除抗體鏈基因外，本揭示案之表現載體通常亦攜帶控制抗體鏈基因在宿主細胞中之表現的調節序列。術語「調節序列」意欲包括控制抗體鏈基因之轉錄或轉譯之啟動子、增強子及其他表現控制元件(例如，聚腺苷酸化訊息)。此類調節序列描述於例如 Goeddel (Gene Expression Technology. Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990))中。熟習此項技術者將

理解，表現載體之設計(包括調節序列之選擇)可取決於諸如待轉化之宿主細胞之選擇、所要蛋白質之表現水準等因素。用於哺乳動物宿主細胞表現之調節序列之實例包括指導哺乳動物細胞中高水準蛋白表現之病毒元件，例如源自巨細胞病毒(CMV)、猿猴病毒 40(SV40)、腺病毒(例如，腺病毒主要晚期啟動子(AdMLP))及多瘤病毒之啟動子及/或增強子。或者，可以使用非病毒調節序列，例如泛蛋白啟動子或 β -球蛋白啟動子。更進一步，調節元件由來自不同來源之序列組成，例如 SR 啟動子系統，其含有來自 SV40 早期啟動子及人 T 細胞 1 型白血病病毒長末端重複序列之序列(Takebe, Y. 等人 (1988) *Mol. Cell. Biol.* 8:466-472)。

【0266】 除抗體鏈基因及調節序列外，表現載體亦可攜帶其他序列，例如調節載體在宿主細胞中之復制之序列(例如復制起點)及選擇標記基因。選擇標記基因有助於選擇已引入載體之宿主細胞(參見例如 Axel 等人之美國專利第 4,399,216 號、第 4,634,665 號及第 5,179,017 號)。例如，通常，選擇標記基因在已引入載體之宿主細胞上賦予對藥物如 G418、潮黴素或胺甲蝶呤之抗性。選擇標記基因包括二氫葉酸還原酶(DHFR)基因(用於帶有甲胺蝶呤選擇/擴增之 dhfr 宿主細胞)及 neo 基因(用於 G418 選擇)。

【0267】 為了表現輕鏈及重鏈，藉由任何合適技術將編碼重鏈及輕鏈之表現載體轉染到宿主細胞中。術語「轉染」之各種形式意欲涵蓋通常用於將外源 DNA 引入到原核或真核宿主細胞中之多種技術，例如電穿孔、磷酸鈣沉澱、DEAE-葡聚糖轉染等。儘管有可能在原核或真核宿主細胞中表現本揭示案之抗體，但是最典型的為在真核細胞，通常為哺乳動物宿主細胞中表現抗體。

【0268】 在一些實施例中，提供一種宿主細胞，其包含本揭示案提供之核酸分子。宿主細胞實際上可以為可獲得表現載體之任何細胞。該宿主細胞可為例如高等真核宿主細胞(例如哺乳動物細胞)、低等真核宿主細胞(例如酵母細胞)，

且可為原核細胞，例如細菌細胞。可藉由磷酸鈣轉染、DEAE、經葡聚糖介導之轉染、電穿孔或噬菌體感染來將重組核酸構建體引入到宿主細胞中。

【0269】 用於轉化之合適原核宿主包括大腸桿菌、枯草芽孢桿菌(*Bacillus subtilis*)、鼠傷寒沙門氏菌(*Salmonella typhimurium*)及假單胞菌屬(*Pseudomonas*)、鏈黴菌屬(*Streptomyces*)及葡萄球菌屬(*Staphylococcus*)內之各種物種。

【0270】 用於表現本揭示案之結合分子之哺乳動物宿主細胞包括例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞(包括 dhfr-CHO 細胞，其描述於 Urlaub 及 Chasin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220 (1980)中，與 DHFR 選擇標記一起使用，該選擇標記例如如 Kaufman 及 Sharp, *J. Mol. Biol.* 159:601-621 (1982)中所述)、NS0 骨髓瘤細胞、COS 細胞及 Sp2 細胞。具體而言，為了與 NS0 骨髓瘤或 CHO 細胞一起使用，另一種表現系統為 WO 87/04462、WO 89/01036 及 EP 338,841 中揭示之 GS(麩胺醯胺合成酶)基因表現系統。當將編碼抗體基因之表現載體引入到哺乳動物宿主細胞中時，藉由將宿主細胞培養足以允許抗體在宿主細胞中表現或抗體分泌到宿主細胞所生長之培養基中之時間段來生產抗體。可以使用任何合適的蛋白質純化方法自培養基中回收抗體。

V. 醫藥組成物、套組及製品

【0271】 本申請案之一個態樣提供一種組成物，其包含本文所述之任一種抗 CD137 抗體。在一些實施例中，該組成物為包含抗 CD137 抗體及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組成物。該等組成物可以藉由此項技術中已知之習知方法製備。

【0272】 術語「藥學上可接受之載劑」係指適用於在用於遞送活性劑(例如抗 CD137 抗體)之調配物中使用之任何非活性物質。載劑可以為抗黏劑、黏合劑、包衣劑、崩解劑、填充劑或稀釋劑、防腐劑(例如抗氧化劑、抗細菌劑或抗真菌劑)、甜味劑、吸收延遲劑、潤濕劑、乳化劑、緩沖劑等。合適醫藥學上可接受之載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、葡萄糖、

植物油(例如橄欖油)、鹽水、緩衝液、緩衝鹽水及等滲劑，例如糖、多元醇、山梨糖醇及氯化鈉。

【0273】 該組成物可為任何合適形式，例如液體、半固體及固體劑型。液體劑型之實例包括溶液(例如，可注射及可輸注之溶液)、微乳液、脂質體、分散液或混懸液。固體劑型之實例包括錠劑、丸劑、膠囊、微膠囊及散劑。適用於遞送抗 CD137 抗體之組成物之特定形式為用於注射或輸注之無菌液體，例如溶液、懸浮液或分散液。可以藉由將所需量之抗體摻入到適當載劑中，然後進行滅菌微過濾來製備無菌溶液。通常，藉由將抗體摻入到含有基本分散介質及其他載劑之無菌媒劑中來製備分散體。在用於製備無菌液體之無菌粉末的情況下，製備方法包括真空乾燥及冷凍乾燥(凍乾)以產生活性成分加上來自其先前經無菌過濾之溶液中之任何其他所要成分的粉末。組成物之各種劑型可以藉由此項技術中已知之習知技術來製備。

【0274】 組成物中所包括之抗 CD137 抗體之相對量將根據許多因素而變化，例如特定抗 CD137 抗體及所用載劑、劑型及所要釋放及藥效動力學特性。單一劑型中抗 CD137 抗體之量通常為產生治療作用之量，但是亦可為較少量。通常，該量之範圍為相對於劑型之總重量約 0.01%至約 99%、約 0.1%至約 70%或約 1%至約 30%。

【0275】 除抗 CD137 抗體外，組成物中亦可包括一或多種另外的治療劑。另外的治療劑之實例描述於本文之「治療方法」部分(包括「組合療法」子部分)中。熟習此項技術者可以容易地選擇組成物中包括之另外的治療劑之合適量，且其將根據許多因素而變化，例如所用具體劑及載劑、劑型及所要釋放及藥效動力學特徵。單一劑型中包括之另外的治療劑之量通常將為該劑產生治療作用之量，但是亦可為較少量。

【0276】 在一些實施例中，提供一種製品，其包含可用於治療癌症之材料。製品可以包含容器及在容器上或與容器相關聯之標籤或包裝插頁。合適容器包括例如瓶、小瓶、注射器等。容器可以由多種材料形成，例如玻璃或塑膠。通常，容器容納本文所述之可有效治療癌症之組成物，且可以具有無菌進入口(例如，容器可以為靜脈內溶液袋或具有可藉由皮下注射針頭刺穿之塞子的小瓶)。包裝插頁係指治療產品之商業包裝中慣常包括的說明書，其含有關於適應症、用法、劑量、投與、禁忌症及/或有關此類治療產品之用途之警告的資訊。在一些實施例中，包裝插頁指示該組成物用於治療癌症。標籤或包裝插頁可進一步包含用於向患者投與組成物之說明書。

【0277】 另外，該製品可進一步包含第二容器，該第二容器包含醫藥學上可接受之緩衝液，例如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液。其可進一步包括自商業及用戶觀點看期望的其他材料，包括其他緩衝液、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

【0278】 亦提供套組，其可用於多種目的，*例如*用於治療本文所述之癌症，視情況地與製品組合使用。本申請案之套組包括一或多個容器，該容器包含本文所述之任一種組成物(或單位劑型及/或製品)。在一些實施例中，套組進一步包含根據本文所述之任何方法供使用之其他劑(*例如*，一或多種另外的治療劑)及/或說明書。套組可進一步包含選擇適用於治療之個體之描述。本申請案之套組中提供之說明書通常為在標籤或包裝插頁(例如，套組中包含之紙張)上之書面說明書，但機器可讀之說明書(例如，磁碟儲存器或光碟儲存器上之說明書)亦可接受。

【0279】 例如，在一些實施例中，提供一種套組，其包含：醫藥組成物，該醫藥組成物包含本文所述之任一種抗 CD137 抗體及醫藥學上可接受之載劑；及用於向患有癌症之受試者投與醫藥組成物之說明書。在一些實施例中，套組進

一步包含醫藥組成物，其包含另外的治療劑，例如免疫檢查點抑制劑或化學治療劑。在一些實施例中，套組包含用於確定本文所述之一或多種生物標誌物之水準(例如，總 CD137、mCD137、sCD137、CD137L、Ki67、NK 細胞、T_{em} 及/或 T_{reg})的一或多種檢定法或其試劑。在一些實施例中，套組包含用於確定樣品中 CD137L 之水準的 IHC 檢定法。在一些實施例中，套組包含抗 CD137L 抗體(例如，TY23561)。在一些實施例中，IHC 檢定法為用於確定兩種或更多種(例如，3、4、5、6 或更多種)生物標誌物(諸如總 CD137、CD137L 及 PD-L1)之水準的多重 IHC 檢定法。在一些實施例中，套組包含用於確定 sCD137 之水準的免疫檢定法(例如 MSD 檢定法)。

【0280】 本申請案之套組係在合適包裝中。合適包裝包括但不限於小瓶、瓶、廣口瓶、軟性包裝(例如，經密封聚酯薄膜或塑膠袋)等。套組可視情況地提供其他組分(例如緩衝液)及解釋性資訊。因此，本申請案亦提供製品，其包括小瓶(例如經密封小瓶)、瓶、廣口瓶、柔性包裝等。

【0281】 容器可以為單位劑量、散裝包裝(例如，多劑量包裝)或亞單位劑量。套組亦可包括多個單位劑量之醫藥組成物及使用說明書，且以足以在藥房例如醫院藥房及配料藥房中儲存及使用之量包裝。

VI. 示範性實施例

【0282】 所提供之實施例為：

【0283】 實施例 1. 一種治療受試者之癌症的方法，其包含向該受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基，且其中該抗 CD137 抗體以不超過 10 mg/kg 之劑量投與。

【0284】 實施例 2. 一種治療受試者之癌症的方法，其包含向該受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基，且其中該抗 CD137 抗體以不超過 500 mg/kg 之劑量投與。

【0285】 實施例 3. 一種治療受試者之癌症的方法，其包含向該受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基，且其中該癌症對先前療法具有抗性或難治性。

【0286】 實施例 4. 如實施例 3 之方法，其中該先前療法為用抗 CD20 抗體治療。

【0287】 實施例 5. 如實施例 4 之方法，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。

【0288】 實施例 6. 一種治療受試者之癌症的方法，其包含向該受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；且其中與參考水準相比，該受試者具有高水準之選自由總 CD137、膜結合之 CD137(mCD137)、CD137 配體(CD137L)及 PD-L1 組成之群的一或多種生物標誌物及/或低水準之 CD8+效應記憶 T(T_{em})細胞或自然殺手(NK)細胞。

【0289】 實施例 7. 一種治療受試者之癌症的方法，其包含：(a)向受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及(b)隨後確定受試者之樣品中選自由以下組成之群的一或多種生物標誌物之水準：總 CD137、膜結合(mCD137)、可溶性

CD137(sCD137)、CD137L、Ki67、CD8+效應記憶 T(T_{em})細胞、調節性 T(T_{reg})細胞及 NK 細胞。

【0290】 實施例 8. 如實施例 7 之方法，其中與投與抗 CD137 抗體前一或多種生物標誌物之水準相比，投與抗 CD137 抗體後，選自由總 CD137、sCD137、Ki67、CD137L、NK 細胞及 CD8 T_{em} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準增加及/或選自由 mCD137 及 T_{reg} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準降低，表明該受試者可受益於該抗 CD137 抗體之投與。

【0291】 實施例 9. 如實施例 7 或 8 之方法，其中與投與抗 CD137 抗體前一或多種生物標誌物之水準相比，投與抗 CD137 抗體後，樣品具有增加水準之選自由總 CD137、sCD137、Ki67、CD137L、NK 細胞、及 CD8 T_{em} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物及/或降低水準之選自由 mCD137 及 T_{reg} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物，該方法進一步包含向該受試者投與有效量之抗 CD137 抗體。

【0292】 實施例 10. 一種為受試者提供預後之方法，該受試者已經投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；該方法包含確定該受試者之樣品中選自由以下組成之群的一或多種生物標誌物之水準：總 CD137、膜結合(mCD137)、可溶性 CD137(sCD137)、Ki67、CD137L、NK 細胞、CD8+效應記憶 T(T_{em})細胞及調節性 T(T_{reg})細胞，其中與投與該抗 CD137 抗體前一或多種生物標誌物之水準相比，投與該抗 CD137 抗體後，選自由總 CD137、sCD137、Ki67、CD137L、NK 細胞及 CD8 T_{em} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準增加及/或選自由 mCD137 及 T_{reg} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準降低，將該受試者鑑定為具有對該抗 CD137 抗體治療有反應之高可能性。

【0293】 實施例 11. 如實施例 6-10 中任一項之方法，其中一或多種生物標誌物之水準包含總 CD137 之水準。

【0294】 實施例 12. 如實施例 6-11 中任一項之方法，其中一或多種生物標誌物之水準包含血漿樣品中 sCD137 之水準。

【0295】 實施例 13. 如實施例 6-12 中任一項之方法，其中一或多種生物標誌物之水準包含 CD8⁺T 細胞上 mCD137 之水準。

【0296】 實施例 14. 如實施例 6-13 中任一項之方法，其中一或多種生物標誌物之水準包含 CD8⁺T 細胞上 Ki67 之水準。

【0297】 實施例 15. 如實施例 13 或 14 之方法，其中該等 CD8⁺T 細胞為腫瘤浸潤性 T 細胞。

【0298】 實施例 16. 如實施例 6-15 中任一項之方法，其中一或多種生物標誌物之水準包含 CD137L 之水準。

【0299】 實施例 17. 如實施例 5-16 中任一項之方法，其中一或多種生物標誌物之水準包含血液樣品中 NK 細胞之水準。

【0300】 實施例 18. 如實施例 11 及 13-16 中任一項之方法，其中該樣品為腫瘤生檢樣品。

【0301】 實施例 19. 如實施例 18 之方法，其中該腫瘤生檢樣品為經福馬林固定石蠟包埋(FFPE)之樣品。

【0302】 實施例 20. 如實施例 18 或 19 之方法，其中該一或多種生物標誌物之水準藉由免疫組織化學(IHC)偵測。

【0303】 實施例 21. 如實施例 1-20 中任一項之方法，其中該癌症為實體癌。

【0304】 實施例 22. 如實施例 1-20 中任一項之方法，其中該癌症選自由以下組成之群：結腸癌、乳癌、肺癌、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌、膽管癌、

鼻咽癌(NPC)、腺樣囊性癌(ACC)、黑素瘤、間皮瘤、被套細胞淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、肛門癌、頭頸癌及闌尾及皮脂腺癌。

- 【0305】 實施例 23. 如實施例 1-20 中任一項之方法，其中該癌症為液體癌。
- 【0306】 實施例 24. 如實施例 23 之方法，其中該癌症為非何杰金氏淋巴瘤。
- 【0307】 實施例 25. 如實施例 21 之方法，其中該癌症為乳癌。
- 【0308】 實施例 26. 如實施例 25 之方法，其中該癌症為三陰性乳癌(TNBC)。
- 【0309】 實施例 27. 如實施例 21 之方法，其中癌症為肺癌。
- 【0310】 實施例 28. 如實施例 27 之方法，其中該癌症為小細胞肺癌(SCLC)。
- 【0311】 實施例 29. 如實施例 27 之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)。
- 【0312】 實施例 30. 一種治療受試者之癌症的方法，其包含向該受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基，且其中該癌症選自由濾泡性淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤及 ACC 組成之群。
- 【0313】 實施例 31. 如實施例 30 之方法，其中該癌症為濾泡性淋巴瘤。
- 【0314】 實施例 32. 如實施例 30 或 31 之方法，其中該癌症為 T 細胞淋巴瘤。
- 【0315】 實施例 33. 如實施例 32 之方法，其中該癌症為血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤(AITL)或周圍 T 細胞淋巴瘤(PTCL)。
- 【0316】 實施例 34. 如實施例 30 之方法，其中該癌症為 ACC。
- 【0317】 實施例 35. 一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向該受試者投與：
(a)有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及(b)有效量之免疫檢查點抑制劑。

【0318】 實施例 36. 一種治療受試者之乳癌的方法，其包含向該受試者投與：
(a)有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及(b)有效量之免疫檢查點抑制劑。

【0319】 實施例 37. 如實施例 36 之方法，其中該乳癌為三陰性乳癌。

【0320】 實施例 38. 如實施例 35-37 中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為抗 PD-L1 抗體。

【0321】 實施例 39. 如實施例 35-37 中任一項之方法，其中免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體。

【0322】 實施例 40. 如實施例 39 之方法，其中該抗 PD-1 抗體為托利帕單抗。

【0323】 實施例 41. 如實施例 40 之方法，其中該抗 CD137 抗體以約 50 mg、約 100 mg 或約 200 mg 之劑量投與。

【0324】 實施例 42. 如實施例 40 之方法，其中該抗 PD-1 抗體以約 240 mg 之劑量(例如，每三週一次)投與。

【0325】 實施例 43. 如實施例 35-37 中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為抗 CTLA-4 抗體。

【0326】 實施例 44. 一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向該受試者投與：
(a)有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及(b)有效量之化學治療劑。

【0327】 實施例 45. 一種治療受試者之乳癌的方法，其包含向受試者投與：
(a)有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及(b)有效量之化學治療劑。

- 【0328】 實施例 46. 如實施例 45 之方法，其中該乳癌為三陰性乳癌。
- 【0329】 實施例 47. 如實施例 44-46 中任一項之方法，其中該化學治療劑為多西他賽。
- 【0330】 實施例 48. 如實施例 44-46 中任一項之方法，其中該化學治療劑為順鉑。
- 【0331】 實施例 49. 如實施例 48 之方法，其中該方法不包含向該受試者投與紫杉醇或培美曲塞。
- 【0332】 實施例 50. 一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向該受試者投與：
(a)有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基；及(b)有效量之抗 CD20 抗體。
- 【0333】 實施例 51. 如實施例 50 之方法，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。
- 【0334】 實施例 52. 一種治療受試者之結腸癌的方法，其包含向該受試者投與：
(a)有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群之一或多個胺基酸殘基；及(b)有效量之放射療法。
- 【0335】 實施例 53. 如實施例 2-52 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體以約 50 mg 至約 400mg 之劑量投與。
- 【0336】 實施例 54. 如實施例 53 之方法，其中該抗 CD137 抗體以 50 mg、100 mg、200 mg、300 mg 或 400 mg 之劑量投與。
- 【0337】 實施例 55. 如實施例 1-54 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg 之劑量投與。
- 【0338】 實施例 56. 如實施例 55 之方法，其中該抗 CD137 抗體以約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg 之劑量投與。

【0339】 實施例 57. 如實施例 56 之方法，其中該抗 CD137 抗體以約 3 mg/kg 至約 5 mg/kg 之劑量投與。

【0340】 實施例 58. 如實施例 1-57 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體係靜脈內投與。

【0341】 實施例 59. 如實施例 1-58 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。

【0342】 實施例 60. 如實施例 1-59 中任一項之方法，其中該受試者接受至少 2 個週期之使用該抗 CD137 抗體之治療。

【0343】 實施例 61. 如實施例 1-60 中任一項之方法，其中該癌症為晚期癌症。

【0344】 實施例 62. 如實施例 1-61 中任一項之方法，其中該癌症為轉移性癌症。

【0345】 實施例 63. 如實施例 1-62 中任一項之方法，其中該癌症對先前療法具有抗性或難治性。

【0346】 實施例 64. 如實施例 63 之方法，其中該先前療法選自由以下組成之群：病毒基因療法、免疫療法、靶向療法、放射療法及化學療法。

【0347】 實施例 65. 如實施例 1-64 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體與來自選自由石蟹獼猴、小鼠、大鼠及狗組成之群的至少一種非人物種之 CD137 多肽交叉反應。

【0348】 實施例 66. 如實施例 1-65 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、63-67、69-73、83、89、92、98-104 及 112-114。

【0349】 實施例 67. 如實施例 1-66 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中該 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3，且其中該 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO:

5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3。

【0350】 實施例 68. 如實施例 67 之方法，其中該 VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8，且/或該 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9。

【0351】 實施例 69. 如實施例 68 之方法，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，且其中該重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10，且/或該輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11。

【0352】 實施例 70. 如實施例 1-66 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 13 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 14 之 HVR-H3，且其中該 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 15 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 16 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 17 之 HVR-L3。

【0353】 實施例 71. 如實施例 70 之方法，其中該 VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 18，且/或該 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 19。

【0354】 實施例 72. 如實施例 71 之方法，其中抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 20，且/或該輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 21。

【0355】 實施例 73. 如實施例 1-66 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 22 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 23 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 24 之 HVR-H3，且其中該 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 25 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 27 之 HVR-L3。

【0356】 實施例 74. 如實施例 73 之方法，其中該 VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28，且/或該 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 29。

【0357】 實施例 75. 如實施例 74 之方法，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 30，且/或該輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 31。

【0358】 實施例 76. 如實施例 1-75 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體包含人 IgG4 Fc 區。

【0359】 實施例 77. 如實施例 76 之方法，其中該人 IgG4 Fc 區包含 S241P 突變，其中編號係根據 Kabat 進行。

【0360】 實施例 78. 如實施例 1-77 中任一項之方法，其中該受試者為人受試者。

【0361】 實施例 79. 如實施例 1-78 中任一項之方法，其進一步包含向該受試者投與治療有效量之至少一種另外的治療劑。

實例

【0362】 可以藉由參考以下實例進一步理解本發明，此等實例藉由說明之方式提供，且不意欲為限制性的。

實例 1. 表位定位

【0363】 基於分別具有 PDB ID 6BWV、6A3W 及 6MHR 之晶體結構確定 CD137 上之 CD137L 結合位點以及烏托米單抗及優瑞魯單抗之表位。基於 CD137-ADG106 複合物之晶體結構確定 ADG106 之表位。

【0364】 使用坐滴式蒸汽擴散裝置獲得與 CD137 形成複合物之 ADG106 片段之晶體。良好繞射晶體會 4 天內出現，且在 14 天內成長為完整尺寸。藉由將甘油以 10% (v/v) 最終濃度添加到封固前之結晶滴來對晶體進行冷凍保護。收集 ADG106 片段/CD137 晶體之完整 2.7 Å 資料集，且然後對資料進行整合、分析及

縮放。複合物之形成導致 ADG106 片段與 CD137 之間的掩埋可接近表面積為約 2200 Å²，該區域近似均等地分佈在 ADG106 片段之輕鏈及重鏈之可變區之間。除了許多凡得瓦相互作用及經水介導之氫鍵外，亦透過形成表 1 中列出之突出直接氫鍵來穩定該複合物。

表 1. 直接氫鍵

輕鏈	CD137	距離(Å)
Gln27 (OE1)	Ile64 (N)	2.8
Tyr32 (OH)	Gly98 (O)	3.6
Asp50 (OD2)	Ser100 (OG)	2.4
Gly91 (O)	Arg66 (NH1)	2.8
Tyr92 (OH)	Ile64 (O)	2.2
Tyr92 (OH)	Asn83 (ND2)	2.8
Leu94 (N)	Gln67 (OE1)	3.6
重鏈	CD137	距離(Å)
Asp 58 (OD2)	Arg73 (NH1)	3.3
Tyr60 (OH)	Gly70 (N)	3.2
Thr104 (O)	Gln104 (N)	3.0
Ile106 (O)	Cys102 (N)	2.2
Ile106 (N)	Cys102 (O)	2.4
Asp108 (OD2)	Arg66 (NH1)	2.8
Asp108 (OD1)	Lys69 (NZ)	2.8
Asp108 (OD2)	Arg66 (NH2)	3.0

【0365】 圖 1A-1D 以灰色展示 CD137 中之胺基酸殘基，該等殘基與來自 CD137L、ADG106、烏托米單抗或優瑞魯單抗之一或多個胺基酸殘基相距 5Å、4.5Å 或 4Å 之內。ADG106 之表位包括 CD137 上之胺基酸殘基 51、63-67、69-73、83、89、92、98-104 及 112-114，其中大多數位胺基酸殘基於 CD137 之 CDR2 域中。與已知抗 CD137 抗體烏托米單抗及優瑞魯單抗之表位相比，ADG106 具有不同表位。ADG106 之表位類似於 CD137L 之結合位點。

【0366】 藉由域交換/缺失加上定點誘變定位之表位已顯示在人、猴及小鼠物種中之 CD137 之結合表位，該表位跨越域 1 之某些 c 端部分以及大部分域 2 及 3 之域(請參見 WO2019/037711)；人 CD137 及 ADG106 之間的 X 射線晶體結構複合物顯示，CD137 與 ADG106 之表位接觸主要位於域 2 及 3。已知 CD137 及其在溶液中之抗體之間的相互作用本質上為動態的，且將在 CD137 及 Adg106 之

間的不同構型之間互換，儘管複合物結構中之大多數接觸位點與藉由域交換/缺失加上定點誘變進行之表位定位一致，除了 CD137 域 1 之 C 端(在 X 射線結構中未觀測到)；然而，使用呈替代性構型之由與其配體形成複合物的 CD137 結構，CD137 CRD1 域之 C 端將藉由在 CD137 之 34 至 36 處之定向誘變來在先前定位之位點處與 ADG106 相互作用；因此，若考慮藉由誘變顯示之 CD137 動態磨耗其構型，則認為 34 至 36 個殘基包含 CRD1，儘管經觀測到之 X 射線結構不包括它們。在此提供之資訊提供 CD137 及 ADG106 交互作用之動態性質之更全面理解，這對於其功能解釋很重要。

實例 2. 在患有實體瘤及非何杰金淋巴瘤之患者中 ADG106 治療之臨床研究

【0367】 此實例描述了關於在患有實體瘤及/或非何杰金淋巴瘤之患者中 ADG106 之安全性及有效性的 1 期、多中心、開放標籤、劑量遞增及劑量擴展研究。該研究之主要目標為評估 ADG106 之安全性及耐受性。該研究之次要目標為確定 ADG106 之藥物動力學(PK)譜、確定 ADG106 之免疫原性及評估 ADG106 之抗腫瘤活性。

【0368】 ADG106 為完全人促效性抗 CD137 單株 IgG4 抗體。ADG106 靶向在小鼠、大鼠、猴及人 CD137 之間具有跨物種反應性之 CD137 的進化保守表位，且表現出 CD137 促效作用、CD137 拮抗作用及經由 FcγRIIb 進行有效交聯之新作用機制。

美國(US)研究目標

【0369】 該研究之主要目標為評估在患有晚期或轉移性實體瘤及/或非何杰金淋巴瘤之受試者中增加劑量水準之單一劑 ADG106 之安全性及耐受性。該研究之次要目標為表徵 ADG106 之藥物動力學(PK)譜、評估 ADG106 之免疫原性及評估 ADG106 之潛在抗腫瘤作用。該研究之探索目標為鑑定 ADG106 之潛在生物標誌物。

在美國(US)研究之結果量度

【0370】 主要結果量度為：

1. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內經歷劑量限制性毒性之參與者之數量。
2. 在第一劑量至最後劑量後 28 天之時間範圍內經歷臨床及實驗室不良事件(AE)之參與者之數量。

【0371】 次要結果量度為：

1. 自第一劑量(第 1 週期第 1 天，每個週期為 21 天)至最後劑量(長達 2 年)之時間範圍內藥物血漿濃度之曲線下面積(AUC)。
2. 自第一劑量(第 1 週期第 1 天，每個週期為 21 天)至最後劑量(長達 2 年)之時間範圍內之最大濃度(Cmax)。
3. 自第一劑量(第 1 週期第 1 天，每個週期為 21 天)至最後劑量(長達 2 年)之時間範圍內最大濃度之時間(Tmax)。
4. 自第一劑量(第 1 週期第 1 天，每個週期為 21 天)至最後劑量(長達 2 年)之時間範圍內之最低血漿濃度 (C[波谷])。

美國(US)研究之納入及排除標準

【0372】 僅當滿足所有以下標準時，受試者才有資格被納入美國研究中：

1. 同意時年齡 18 歲或更大之男性或女性。
2. 提供書面知情同意書。
3. 患有經組織學或細胞學證實之晚期及/或轉移性實體瘤及/或非何杰金淋巴瘤之受試者，該等受試者為標準療法難治或複發，且已用盡所有可用療法。
4. 預期壽命為 12 週或更長時間。
5. 東部合作腫瘤小組(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)性能狀態 ≤ 2 。

6. 對於實體瘤根據 RECIST 1.1 且對於非何杰金淋巴瘤根據 Lugano 分類得到之至少有一個可量測病變。
7. 足夠器官及骨髓功能
8. 有生育能力之女性(WOCBP)在投與研究藥物前之 7 天內血清妊娠試驗必須為陰性。

符合任何以下標準之受試者並無資格參加美國研究：

1. 活動性中樞神經系統原發或繼發性惡性腫瘤、活動性癲癇發作、脊髓壓迫或癌性腦膜炎。
2. 任何活動性自體免疫疾病或經記錄之自體免疫疾病歷史。
3. 感染人免疫缺陷病毒(HIV)、B 型肝炎病毒(HBV)或 C 型肝炎病毒(HCV)，但以下情況除外：
 4. 任何非感染性肝炎(例如，酒精或非酒精性脂肪性肝炎、藥物相關性肝炎或自體免疫性肝炎)之病史。
 5. 臨床上重要之心臟病歷史。
 6. 當前無法控制之疾病。
8. 不願意或無法使用可接受之避孕方法來避免懷孕之 WOCBP 及具有 WOCBP 配偶之性活躍可育男性。
9. 在篩查時或在投與研究藥物前懷孕之女性。
10. 母乳喂養之女性。
11. 嚴重免疫介導之不良事件(AE)之病史。
13. 在第一劑量之研究藥物前之 28 天內或更長時間，系統地使用以下療法。
14. 接受任一種以下治療之受試者：
 - 任何先前抗 CD137 mAb(例如烏托米單抗或優瑞魯單抗)治療。
 - 接受同種異體造血幹細胞移植或自體幹細胞移植之受試者。

中國(CN)研究目標

【0373】 該研究之主要目標為評估在患有晚期或轉移性實體瘤及/或非何杰金淋巴瘤之受試者中增加劑量水準之單一劑 ADG106 之安全性及耐受性且確定經推薦劑量及給藥方案以供進一步研究。該研究之次要目標為表徵 ADG106 之藥物動力學(PK)譜、評估 ADG106 之免疫原性、評估 ADG106 之潛在抗腫瘤作用及研究與免疫調節及細胞介素釋放有關之血清生物標誌物。該研究之探索目標為鑑定 ADG106 之潛在生物標誌物。

中國(CN)研究之結果量度

【0374】 主要結果量度為投與單一藥物之前 2 個週期中之 DLT。

【0375】 次要結果量度為：

1. 在第一劑量至最後劑量後 30 天之時間範圍內臨床及實驗室不良事件(AE)之數量。
2. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內對於實體瘤如藉由 RECIST 1.1 版及免疫相關性 RECIST(irRECIST)評估且對於非何杰金淋巴瘤藉由 Lugano 分類評估之客觀反應率(ORR)。
3. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內對於實體瘤如藉由 RECIST 1.1 版及免疫相關性 RECIST(irRECIST)評估且對於非何杰金淋巴瘤藉由 Lugano 分類評估之反應持續時間(DOR)。
4. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內對於實體瘤如藉由 RECIST 1.1 版及免疫相關性 RECIST(irRECIST)評估且對於非何杰金淋巴瘤藉由 Lugano 分類評估之進展時間(TTP)。
5. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內對於實體瘤如藉由 RECIST 1.1 版及免疫相關性 RECIST(irRECIST)評估且對於非何杰金淋巴瘤藉由 Lugano 分類評估之疾病控制率(DCR)。

6. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內對於實體瘤如藉由 RECIST 1.1 版及免疫相關性 RECIST(irRECIST)評估且對於非何杰金淋巴瘤藉由 Lugano 分類評估之無進展存活(PFS)。
7. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內之血漿峰值濃度(C_{max})。
8. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內在給藥間隔結束時之血漿濃度(C 波谷)。
9. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內達到 C_{max} 之時間(T_{max})。
10. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內自時間零至最後一個時間點之曲線下面積(AUC_{0-最後})。
11. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內自時間零至無窮大之 AUC(AUC_{0-∞})。
12. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內給藥間隔期間之 AUC(AUC_τ)。
13. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內之清除率(CL)。
14. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內之穩態分佈體積(V_{ss})。
15. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內 ADG106 之 ADA 水準。
16. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內與免疫調節及細胞介素釋放有關之血清生物標誌物：例如 TNF α 、IFN- γ 、IL 10、IL-6、IL-4、IL-2。
17. 在 2 個週期(42 天)之時間範圍內循環 T 細胞、自然殺手(NK)細胞及 B 細胞之細胞計數。

中國(CN)研究之納入及排除標準

【0376】 僅當滿足所有以下標準時，受試者才有資格被納入中國研究中：

1. 同意時年齡在 18 歲至 75 歲之間的男性或女性。
2. 提供書面知情同意書。
3. 患有經組織學或細胞學證實之晚期及/或轉移性實體瘤及/或非何杰金淋巴瘤之受試者，該等受試者為標準療法難治或複發，且已用盡所有可用療法。

4. 在篩選期間，將腫瘤病理切片提供給第三方實驗室進行 PD-L1、CD137、CD137-L、微衛星不穩定性(MSI)測試。
5. 對於實體瘤根據 RECIST 1.1 且對於非何杰金淋巴瘤根據 Lugano 分類得到之至少有一個可量測病變。
6. ECOG 性能：0-1。
7. 足夠器官及骨髓功能。
8. 在接受最後治療(化學療法、放射療法、生物療法或其他研究藥物)後，患者之沖洗期至少為 4 週或超過 5 個半衰期，且已自先前療法之任何毒性反應中恢復至小於 1 度。
9. 無其他伴隨性抗腫瘤療法(包括細胞療法)。
10. 有生育能力之女性(WOCBP)在投與研究藥物前之 7 天內血清妊娠試驗必須為陰性。
11. 凝血功能基本正常，INR \leq 1.5。
12. 合作觀測不良事件及功效。

符合任何以下標準之受試者並無資格參加中國研究：

1. 具有陽性 HCV 抗體、活動性 B 型肝炎(HBV DNA \geq 10000 個拷貝/mL 或 2000 IU/mL)或陽性肝炎病毒並服用抗病毒藥之受試者。
2. 具有腦膜轉移、 \geq 1 cm 未經治療之腦轉移病變或腦轉移且需要甘露醇或其他脫水療法之受試者。
3. 感染人免疫缺陷病毒(HIV)、患有其他獲得性或先天性免疫缺陷病症或具有器官移植歷史。
4. 需要全身性類固醇或免疫抑制藥物之任何活動性自體免疫性疾病、循證性自體免疫性疾病或全身性症候群(除了非活動性白癜風、牛皮癬、治療後兩年內

兒童哮喘/特異性反應性或藉由替代性療法/非免疫抑制性治療控制之甲狀腺疾病以外)。

5. 患者先前療法之殘留毒性超過 1 級。
6. 發燒體溫高於 38°C或存在臨床上明顯的活動性感染，可能會影響臨床試驗。
7. 在一個月內使用過量服用糖皮質激素(>10mg/d 潑尼鬆或等效劑量)或其他免疫抑制劑。
8. 根據研究者，任何無法控制之嚴重臨床問題包括但不限於：嚴重或無法控制之全身性疾病(例如不穩定或未受補償之呼吸道、心臟、肝臟或腎臟疾病)之證據；任何不穩定之全身性疾病(包括活動性感染、難治性高血壓或藥物未能控制性高血壓(>150/100 (mmHg)、不穩定性心絞痛、充血性心臟衰竭、肝及腎或代謝性疾病)。
9. 明確神經或精神疾病歷史，包括癲癇或失智症。
10. 在使用研究藥物前 28 天內在患者中執行非研究相關性手術程序。
11. 研究者考慮他/她不適合參加該研究。
12. 孕婦或哺乳期女性。

1a 期：加速滴定及習知劑量遞增研究

【0377】 美國 1a 期劑量遞增研究(ClinicalTrials.gov 識別碼：NCT03707093) 包括加速滴定(0.03、0.1 及 0.3 mg/kg)及習知劑量遞增(1、3 及 10 mg/kg)。中國 1a 期劑量遞增研究(ClinicalTrials.gov 識別碼：NCT03802955)包括加速滴定(0.1 mg/kg)及習知劑量遞增(0.5、1.5、3、5 及 10 mg/kg)。對於這兩項研究，ADG106 在每個週期之第 1 天在 60 分鐘內靜脈輸注，每三週一次(Q3W)。患有晚期或轉移性實體瘤及/或非何杰金淋巴瘤且難治或復發並用盡所有可用療法之患者登記並接受治療，直至疾病進展、無法忍受之毒性、同意撤藥或最長 24 個月。

【0378】 對於 1a 期：美國及中國之加速滴定及習知劑量遞增研究，共登記 9 個群組中之 33 位患者。存在患有腺樣囊性癌之 5 位患者、患有結腸癌之 5 位患者、患有非小細胞肺癌(NSCLC)之 5 位患者、患有濾泡性淋巴瘤之 2 位患者、患有鼻咽癌(NPC)之 3 位患者，且患者肛門癌、肺成纖維細胞癌、梭形細胞癌、惡性胸膜間皮瘤、被套細胞淋巴瘤、卵巢癌、乳癌、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道(gastrointestinal, GI)癌、膽管癌、闌尾及皮脂腺癌之患者各一位。

1b 期：劑量擴展研究

【0379】 對於證明在 1a 期中可耐受且具有臨床或生物學活性之證據的劑量水準，進行了劑量擴展研究。在 1b 期中研究之劑量水準為 3 mg/kg 及 5 mg/kg。ADG106 在每個週期之第 1 天在 60 分鐘內靜脈輸注，每三週一次(Q3W)。

【0380】 對於 1b 期：美國及中國之劑量擴展研究，共登記 2 個群組中之 7 位患者(表 2)。存在患有鼻咽癌(NPC)之兩位患者，患有頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、間皮瘤、乙狀結腸癌、血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤及黑色瘤之患者各一位。

表 2. 劑量擴展研究登記

受試者編號	劑量水準	年齡	性別	適應症	治療週期
105-002	3.0 mg/kg	64	男性	HNSCC	1
105-003	3.0 mg/kg	59	女性	間皮瘤	3
105-005	3.0 mg/kg	69	男性	乙狀結腸癌	1
R016	3.0 mg/kg	45	男性	NPC	4
R017	3.0 mg/kg	46	男性	血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤	4
R018	3.0 mg/kg	69	女性	黑色瘤	4
R020	5.0mg/kg	63	男性	NPC	2

【0381】 在美國及中國之 1a 及 1b 期研究中，共登記 9 個群組中之 40 位患者進行治療(表 3A)。在 40 位患者中，中等治療持續時間為 2 個週期，治療持續時間之範圍為 1-10 個週期。

表 3A. 研究群組。

	加速滴定期			習知劑量遞增期						劑量擴展		總計
	0.03 mg/ kg	0.1 mg/ kg	0.3 mg/ kg	0.5 mg/ kg	1.0 mg/ kg	1.5 mg/ kg	3.0 mg/ kg	5.0 mg/ kg	10.0 mg/ kg	3.0 mg/ kg	5.0 mg/ kg	
	US n=1	US n=1 , CN n=1	US n=1	CN n=3	US n=4	CN n=5	US n=3 , CN n=3	US n=3 , CN n=3	US n=3 , CN n=2	US n=3 , CN n=3	CN n=1	
經治療之患者之數目	1	2	1	3	4	5	6	6	5	6	1	40
停用研究治療之患者數目	1	2	1	3	4	5	4	4	3	1	0	28 (70)
仍接受研究治療之患者之數目	0	0	0	0	0	0	2	2	2	5	1	12 (30)
治療結束之主要原因												
進行性疾病	1	2	0	3	3	4	4	3	2			22 (55)
不良事件					1			1	1	1		4 (10)
研究者之決定			1									1 (2.5)
缺乏臨床益處				1								1 (2.5)

【0382】 表 3B 展示登記中國研究之患者之人口統計學及主要癌症類型。迄今為止，在接受測試之 23 位中國患者中，中位治療時間為 18.35 週(最少為 12.1 週且最長為 33.1 週)。

表 3B. 中國 1a 期及 1b 期研究之人口統計資料。

年齡，歲	
中位數 [範圍]	49 [21,72]
>65 歲，n(%)	3 (13.0)
性別[n (%)]	
男性	16 (69.6)
ECOG PS，n(%)	
0	20 (87.0)
1	3 (13.0)
重量(kg)	
中位數 [範圍]	60.8 [41.1，77.8]

原發癌 n (%)	
非小細胞肺癌	6(26.1)
鼻咽癌	6(26.1)
腺樣囊性癌	5(21.7)
惡性胸膜間皮瘤	1(4.3)
黑素瘤	1(4.3)
胃腸道神經外胚層腫瘤	1(4.3)
濾泡性淋巴瘤	1(4.3)
血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤	1(4.3)
被套細胞淋巴瘤	1(4.3)

功效

【0383】 藉由在 PET CT 影像上達成之穩定疾病百分比及標準化攝取值(SUV) 下降來衡量 ADG106 之功效。在 7 個群組之 40 位患者中，有 17 位(42.5%)患者達成穩定疾病。在 17 位達成疾病穩定之患者中，觀測到有 7 位患者之腫瘤縮小(表 4)。

表 4. 加速滴定期、劑量遞增期及劑量擴展期研究之所有 ADG106 功效資料。

腫瘤評估	加速滴定 (mg/kg)			習知劑量遞增 (mg/kg)						劑量擴展 (mg/kg)		總計
	0.03	0.1	0.3	0.5	1.0	1.5	3.0	5.0	10.0	3.0	5.0	
	US n=1	US n=1	US n=1	CN n=3	US n=4	CN n=5	US n=3	US n=3	US n=3	US n=3	CN n=1	N=40 (%)

		CN n=1					CN n=3	CN n=3	CN n=2	CN n=3		
穩定 疾病	1		1	1	1	2	4	4		3		17 (42.5)
進行 性疾 病		2		2	2	3	2		2			13 (32.5)
無法 評估					1			2	1	1		5 (12.5)
在計 劃中									2	2	1	5 (12.5)

【0384】 圖 2 及圖 3 展示來自中國及美國臨床研究之患者之綜合功效資料。圖 2 證明在接受較高劑量水準之 ADG106 之患者中治療時間及反應持續時間延長之總體趨勢。圖 3 展示若干患者之腫瘤縮小。一位經歷初始腫瘤擴大之患者在接受 ADG106 治療後出現輕微腫瘤縮小。

【0385】 具體而言，在患有 IV 期濾泡性淋巴瘤(FL)且之對包括利妥昔單抗在內之多種先前療法均具有難治性之一位患者中在 PET CT 影像上觀測到腫瘤縮小及 SUV 評分下降(圖 4)。肝轉移生檢經證實為濾泡性淋巴瘤。

【0386】 圖 16A-圖 16B 展示用 ADG106 治療之患有 III 期血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤之 46 歲男性患者的 PET CT 影像。先前療法包括化學療法、葉酸類似物代謝抑制劑及自體造血幹細胞移植。患者在接受 ADG106 後達成穩定疾病(SD)，在接受一個劑量之 ADG106 後靶病變之總體腫瘤縮小率為 33%，且得到圖 15A-15D 中所述之生物標誌物研究的支持。僅投與一次 ADG106 後，觀測到兩個腫瘤萎縮，每個腫瘤之體積分別減小 52%及 16%。

安全性

【0387】 如表 5 所示，15 位患者(38%)發生 3/4 級不良事件(AE)。10 位患者(25%)發生嚴重不良事件(SAE)，且 4 次 SAE 認為與藥物有關。美國研究中之 1 位患者(體重為約 110 kg)在 5 mg/kg 下經歷劑量限制性毒性(DLT)；兩位患者在 10 mg/kg 下患有 DLT：在美國研究中之一位患者在 10 mg/kg 下患有 G3 腎上腺

功能不全，且在中國研究中之位患者(體重為約 50 kg)在 10 mg/kg 下經歷了 DLT(4 級嗜中性球計數降低)。此等結果表明按體重計，DLT 為約 10 mg/kg 及/或約 500 mg 之總劑量。美國患者群體對比中國患者群體中未觀測到差異。

【0388】 如表 6 所示，大多數治療緊急不良事件(TEAE)為 1 級或 2 級，且並無 ≥ 4 級 TEAE。最常見 TEAE ($\geq 10\%$ ，不論因果關係)為食慾下降(10%)、貧血(10%)、關節痛(10%)、淋巴球減少症(15%)、呼吸困難(10%)及呼吸衰竭(10%)。10 mg/kg 群組中之 G3 貧血與藥物相關，且其餘 G3 TEAE 與研究治療無關。在 10 mg/kg 之前，並無與藥物有關之死亡。

表 5. 加速滴定期、劑量遞增期及劑量擴展期研究之總體安全性資料

類別	加速滴定期			3+3 劑量遞增期						總體 N=40 n (%)
	0.03 mg/kg N=1 N (%)	0.1 mg/kg N=2 n (%)	0.3 mg/kg N=1 N (%)	0.5 mg/kg N=3 n (%)	1 mg/kg N=4 N (%)	1.5 mg/kg N=5 n (%)	3 mg/kg N=12 n (%)	5 mg/kg N=7 n (%)	10 mg/kg N=5 n (%)	
任何藥物相關性 TEAE	1(100)	2 (100)	1(100)	2(67)	4(100)	2(40)	6(50)	4(57)	4(80)	26(65)
\geq G3	1(100)	0	1(100)	0	3(75)	0	4(33)	2(39)	4(80)	15(38)
導致研究藥物劑量減少或中斷之任何 TEAE	1(100)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(3)
導致研究藥物停用之任何 TEAE	0	0	0	0	1(25)	0	1(8)	1(14)	2(40)	5(13)
具有死亡結果之任何 TEAE	0	0	0	0	1(25)	0	1(8)	0	0	2(5)
任何 SAE	0	0	0	0	1(25)	1(20)	3(25)	3(43)	2(40)	10(25)
藥物相關性 SAE	0	0	0	0	0	0	0	2(29)	2(40)	4(10)
導致藥物停用之 SAE	0	0	0	0	0	0	0	1(14)	2(40)	3(7)
任何 DLT	0	0	0	0	0	0	0	1(14)	2(40)	3(7)

*=在前 2 個週期(一個週期=21 天)中評估之 DLT

表 6. 最常見 TEAE ($>10\%$ ，不論因果關係)。

優先術語	加速滴定期			劑量遞增期				總計
	0.03 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	
	n=1	n=1	n=1	n=4	n=7	n=3	n=3	N=20 (%)

	G3	G4	G3	G4	G3	G4	G3	G4	G3	G4	G3	G4	G3	G4	G3	G4
	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	4 (20)	0
食慾↓	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (10)	0
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2 (10)	0
腫瘤痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (5)	0
關節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
周圍水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
淋巴球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	3 (15)	0
腹瀉	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)	0
呼吸困難	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2 (10)	0
呼吸衰竭	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2 (10)	0
AST 增加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1(5)	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)	0
甲狀腺機能減退症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脫水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重量↓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肌痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
發熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

【0389】 如表 7 所示，在血液學實驗室異常之所有劑量群組中，一位患者經歷 G3 血紅蛋白降低及 G3 淋巴球降低，一位患者經歷 G3 血紅蛋白降低，且一位患者經歷 G3 淋巴球降低。

表 7. 血液學實驗室異常

實驗室異常	加速滴定						劑量遞增及擴展								全部	
	0.03 mg/kg		0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		5 mg/kg		10 mg/kg		總計	
	n=1		n=1		n=1		n=4		n=7		n=3		n=3		N=20 (%)	
	G3	G4	G3	G4	G3	G4	G3	G4	G3	G4	G3	G4	G3	G4	G3	G4
血紅蛋白↓	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2 (10)	0
淋巴球↓	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1*	1	0	2	0	4 (20)	1 (5)
白血球↓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

血小板↓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嗜中性球↓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* 代表兩個實驗室異常/G3 發生在同一位患者中。患者之 G4 淋巴球減少症發生在給藥前且並非臨床上顯著的。

受體佔有率

【0390】 基於 ADG106(3.7nM)、優瑞魯單抗(9.6nM)及烏托米單抗(20.9nM)之結合親和力(KD)來使用如下公式估算受體佔有率，此等親和力藉由表面電漿共振(SPR)確定：受體佔有率% = [藥物血漿濃度] / ([藥物血漿濃度] + KD) x 100。基於該計算，獲得不同劑量水準下 ADG106 之受體佔有率值且對其作圖。如圖 5 所示，據估計 ADG106 之受體佔有率分別地在 0.03 mg/kg 下為 58%，在 0.1 mg/kg 下為 82%，在 0.3 mg/kg 下為 93%且在 1 mg/kg 劑量水準下為 98%。如表 8 所示，據估計優瑞魯單抗在其最大耐受臨床劑量(MTD，0.1 mg/kg)下之受體佔有率為 64%，而烏托米單抗在其最大臨床投與劑量(MAD，10 mg/kg)下為 98%。因此，ADG106 可以低於其 DLT 劑量 10 倍之劑量達成高受體佔有率。

表 8. 與優瑞魯單抗及烏托米單抗相比 ADG106 之受體佔有率。

化合物	劑量(mg/kg)	經計算 受體佔有率(%)
優瑞魯單抗	0.1*	64
烏托米單抗	10*	98
ADG106	1	98

* 對於優瑞魯單抗為 MTD，對於烏托米單抗為 MAD。

藥物動力學(PK)

【0391】 確定在 0.03 mg/kg、0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、3 mg/kg、5 mg/kg、及 10 mg/kg 之劑量水準下受試者中 ADG106 之藥物動力學。在第 1 週期(第 1 天：給藥前及輸注結束後之 2、6、12 及 24 小時；在第 8 天、第 15 天及第 22 天一次)、在後續週期之第 1 天給藥前及輸液結束後 2 小時、及在治療結束時，收集血液以便進行 PK 分析。使用經驗證之 ELISA 方

法自血清樣品中確定 ADG106 之濃度，其中將抗 ADG106 獨特型小鼠單株抗體用於經包被之 ELISA 微孔板中進行捕獲，並使用經 HRP 標記之山羊抗 hIgG4-Fc 多株抗體進行偵測。對各劑量組中 ADG106 之平均血清濃度對比時間作圖。使用 WinNonlin 使用非分區方法估算 PK 參數。

【0392】 圖 6A-6B 中 ADG106 之藥物動力學分析展示響應於全身性暴露之血清 ADG106 水準之劑量依賴性成比例增加。在劑量 ≥ 0.5 mg/kg 下 ADG106 之平均半衰期為約 7 天。

表 9. 美國臨床研究之第 1 週期中 ADG106 之藥物動力學參數。

參數	加速滴定期			劑量遞增期	
	0.03 mg/kg n=1	0.1 mg/kg n=1	0.3 mg/kg n=1	1 mg/kg n=3	3 mg/kg n=3
C _{max} (μg/L)	4.25	4.18	7.95	23.3	95.03
AUC _{0-t} (μg/L·h)	626	668	1387	3876.7	18420
T _{1/2} (h)	87	108.5	159	146.3	149

【0393】 在美國研究中，在第一劑量之 ADG106 後，對於 0.03、0.1、0.3、1 及 3 mg/kg 劑量水準，ADG106 之峰值濃度(C_{max})分別為 4.25、4.18、7.95、23.3 及 95.03 μg/L(表 10，圖 6)。對於 0.03、0.1、0.3、1 及 3 mg/kg 劑量水準，AUC_{0-t} 值分別為 626、668、1387、3876.7 及 18420 μg/L·h(表 9)。對於 0.03、0.1、0.3、1 及 3 mg/kg 劑量水準，ADG106 終端階段半衰期 (t_{1/2})分別為 87、108、159、146.3 及 149 小時。來自中國臨床研究之藥物動力學資料展示在圖 6B 及表 10 中，對於 0.1、0.5、1.5、3、5 及 10 mg/kg 劑量水準，ADG106 之峰值濃度(C_{max})為 2.3、11.2、27.2、62.9、155 及 255 μg/L。對於 0.1、0.5、1、1.5、3、5 及 10 mg/kg 劑量水準，AUC_{0-t} 值分別為 255、1761、4162、10016、20966 及 39658 μg/L·h(表 10)。對於 0.1、0.5、1.5、3、5 及 10 mg/kg 劑量水準，ADG106 終端階段半衰期 (t_{1/2})分別為 3.7、6.1、7.5、8.9、7.2 及 5.5 天。

表 10. 中國臨床研究中 ADG106 之藥物動力學參數。

參數	加速滴定期	劑量遞增期				
	0.1 mg/kg	0.5 mg/kg	1.5 mg/kg	3 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
C _{max} (µg/L)	2.3	11.2	27.2	62.9	155	255
AUC(0-t) (mg/L*h)	255	1761	4162	10016	20966	39658
T _{1/2} (日)	3.7	6.1	7.5	8.9	7.2	5.5
CL _z (mL/h/kg)	0.37	0.28	0.33	0.25	0.22	0.23

免疫原性

【0394】 確定在 0.03 mg/kg、0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、3 mg/kg、5 mg/kg、及 10 mg/kg 之劑量水準下受試者中 ADG106 之免疫原性。如 PK 分析中所述，收集血液樣品。使用經驗證之基於親和力捕獲及溶離 (ACE) 之免疫檢定法量測人血清中 ADG106 之抗藥物抗體 (ADA)。首先在篩選檢定中分析所有樣品之 ADA。據報告結果低於篩選截止值之研究樣品對於 ADA 呈陰性。若篩選檢定中結果為陽性，則在確認檢定中對樣品進行分析。據報告所有確認為陽性之樣品均為陽性。免疫原性研究表明，約 20% 經測試患者中產生了經治療誘導之抗藥物抗體。迄今為止，在接受測試之 23 位中國患者中有 5 位發生了 ADG106 治療緊急或增強型 ADA。

美國 1 期研究之更新

【0395】 截至 2020 年 11 月 30 日，在 7 個劑量遞增群組 (16 位患者在 0.03、0.1、0.3、1、3、5 及 10 mg/kg 下)、2 個固定劑量群組 (3 位患者在 300 mg 下且 3 位患者在 400 mg 下，Q3W)、及 2 個劑量擴展群組 (9 位患者在 3 mg/kg 下且 4 位患者在 300 mg 下，Q3W) 中總計 35 位患者接受 ADG 106 治療。7 個劑量遞增群組 (亦即 0.03、0.1、0.3、1、3、5 及 10 mg/kg，Q3W) 之 DLT 評估已完成且觀測到 2 個 DLT：5 mg/kg 下之 G2 舌下神經病症及 10 mg/kg 群組之 G3 腎上腺功能不全。

【0396】 在 35 位患者中，24 位患者(69%)停用 ADG 106：19 位患者(54%)由於疾病進展或臨床進展而停用(包括一位患有 IV 期舌癌伴多處肺轉移之 64 歲男性患者，在研究第 4 天死於疾病進展)，3 位患者(9%)由於不良事件而停用(在 1 mg/kg 下一位患者由於不相關性 G3 心動過速；在 10 mg/kg 下一位患者由於相關性 G3 腎上腺皮質功能不全及相關性 G3 貧血；在 5 mg/kg 下一位患者由於相關性 G2 舌下神經病症)且 2 位患者(6%)由研究者決定(例如，在 0.3 mg/kg 下一位患者由於腫瘤標誌物增加及嚴重疼痛；在 5 mg/kg 下一位患者由於疾病侵襲骶神經並引起疼痛)。目前，3 mg/kg 擴展群組、300 mg 及 400 mg 固定劑量群組中 11 位(31%)患者仍在研究治療中。

【0397】 35 位患者中，存在患有結腸癌之 7 位患者、患有腎細胞癌之 4 位患者、患有濾泡性淋巴瘤之 3 位患者、患有 HNSCC 之 3 位患者、患有食管癌之 2 位患者、患有肛門癌之 2 位患者，且患有乳癌、肺纖維瘤、NSCLC、間皮瘤、GI 癌、膽管癌、胰腺癌、闌尾癌、皮脂腺癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌、平滑肌肉瘤及何杰金淋巴瘤之患者各一位(14 種癌症類型，每位患者一種)。男女比率為 16:19；中位年齡為 61 歲(範圍為 25-82 歲)。

【0398】 在這 35 位患者中，中位治療持續時間為 2 個週期(範圍為 1-10 個週期)，且所接受之中位總劑量為 450 mg(範圍為 9-3075mg)。兩位患者均經歷 DLT：10 mg/kg 群組中三位患者之一(男性/58 歲/結腸癌)經歷 G3 腎上腺功能不全之 DLT；5 mg/kg 群組中三位患者之一(女性/54 歲/卵巢癌)經歷 G2 舌下神經病症之 DLT。最常見不良事件(AE，≥10%，不論因果關係)為疲勞(29%)、噁心(23%)、食慾下降(20%)、嘔吐(14%)、周圍性水腫(14%)、關節痛(14%)、脫水(14%)、貧血(11%)、呼吸困難(11%)、腫瘤痛(11%)及頭暈(11%)。此等 AE 大多為 1 級或 2 級，且僅存在 1 例不相關性 4 級急性呼吸衰竭(由於疾病進展，男性/64 歲/舌癌，總計 1 個劑量之 3 mg/kg 研究藥物)。3 級 AE 包括疲勞(5/35 患者)、食慾下降(2/35

位患者)、貧血(2/35 位患者)、呼吸困難(2/35 位患者)、嘔吐(1/35 位患者)及腫瘤疼痛(1/35 位患者)。

【0399】 大多數藥物相關性 TEAE 為 G1 或 G2，且並無 G4 藥物相關性 TEAE。3 級藥物相關性 TEAE 包括疲勞(3/35 位患者)、食慾下降(1/35 位患者)、AST 增加(1/35 位患者)、腎上腺功能不全(1/35 位患者)、貧血(1/35 位患者)、呼吸困難(1/35 位患者)及流感樣症狀(1/35 位患者)。在 35 位患者之所有劑量群組中，肝功能測試表明：15 位患者中 AST 增加(43%，所有等級；僅 2 個 G3)；8 位患者中 ALT 增加(23%，所有等級，僅 1 個 G3)；2 位患者中總膽紅素增加(6%，1 個 G3)；20 位患者中白蛋白下降(57%，所有等級，並無≥G3)；其他 G3 肝功能酶增加包括 ALP 增加(2/35 位患者)及 GGT 增加(3/35 位患者)。1 位患者僅發生 1 次 G4 給藥前 GGT 增加。在 1 個劑量之研究藥物後，一名患有結腸癌伴多發肝轉移之 42 歲女性患者在研究第 29 天因疾病進展而停止研究治療。在研究第 29 天治療訪視結束時，肝測試顯示 G3 AST 增加及 G3 總膽紅素增加；給藥前及整個研究中 G4 GGT 增加並非臨床上顯著的。在接受治療之 35 位患者中，31 位患者(89%)報告血紅蛋白降低(所有等級，2 位患者具有 G3)，20 位患者(57%)報告淋巴球降低(所有等級，7 位患者具有 G3，1 位患者具有給藥前 G4 淋巴球降低，此在 PI 評估中並非臨床上顯著的)。白血球、血小板及嗜中性球並無 G3 或 G4 降低。

【0400】 共有 17 次 SAE(所有原因)發生在 13 位患者中，且僅 3 位患者中之 4 次 SAE 與研究治療相關：10 mg/kg 群組中患有結腸癌之男性/58 歲患者中之 G3 貧血、G3 腎上腺功能不全；在 5 mg/kg 下患有卵巢癌之女性/54 歲患者中之 G2 舌下神經病症；及在 5 mg/kg 下患有肛門癌之男性/42 歲患者中之 G3 流感樣症狀。在患有 IV 期濾泡性淋巴瘤(FL)且對包括利妥昔單抗在內之多種先前療法均具有難治性之一位患者中在 PET CT 影像上觀測到腫瘤縮小及 SUV 評分下降。

【0401】 在這 35 位患者中，23 位患者可具有可用腫瘤後掃描，且最佳反應為 12 位患有 SD 之患者及 11 位患有 PD 之患者。疾病控制率為 52% (12/23 患者)，且無 CR 或 PR。3 位患者出現腫瘤縮小：一位患有濾泡性淋巴瘤之患者之腫瘤大小降低 2%，一位患有子宮內膜癌之患者之腫瘤大小降低 5%，一位患有食管癌之患者之腫瘤大小降低 18% 腫瘤縮小。

【0402】 ADG106 在劑量高達 10 mg/kg 時顯示出良好安全性及耐受性譜。目前，患者登記於 3 mg/kg 擴展群組及 400 mg Q3W 固定劑量中。1 位患有濾泡性淋巴瘤之患者、1 位患有子宮內膜癌之患者及 1 位患有食管癌之患者中俱有初步臨床活性，有待進一步評估。

中國 1 期研究之更新

【0403】 截至 2020 年 11 月 30 日，在中國 ADG106-1002 臨床研究中已有 57 位患者登記且 57 位患者已接受治療。在這 57 位患者中，14 位患有鼻咽癌，13 位患有非小細胞肺癌，10 位患有非何杰金氏淋巴瘤，5 位患有腺樣囊性癌，4 位患有子宮頸癌，且 11 位患有其他癌症。大多數患者為男性(38/57)，且中位年齡為 50 歲(範圍：21-72 歲)。在登記之 57 位患者中，有 18 位登記劑量遞增研究(0.1 mg/kg, n=1；0.5 mg/kg, n=3；1.5 mg/kg, n=5；3 mg/kg, n=3；5 mg/kg, n=3；10 mg/kg, n=3)且 39 位患者登記劑量擴展研究(3 mg/kg, n=11；5 mg/kg, n=28)。57 位患者中有 45 位(68.9%)停止 ADG106 治療(31 位患者因疾病進展而停止，7 位因不良事件而停止，5 位因撤回同意書而停止，1 位因疾病進展而死亡，且 1 位因其他原因而停止)。12 位患者(3 mg/kg, n=2；5 mg/kg, n=10)仍在研究治療中。中位治療持續時間為 2 個週期(1-17 個週期)。

【0404】 在登記劑量遞增研究之 18 位患者中，在 1 位患有被套細胞淋巴瘤之患者中觀測到 1 次 DLT(4 級嗜中性球計數下降，10 mg/kg)。最常報告之 TEAE(≥ 20%)為貧血(26, 46%)、蛋白尿(22, 39%)、C 反應蛋白增加(20, 35%)、天冬胺

酸轉胺酶增加(18, 32%)、低白蛋白血症(17, 30%)、低鈉血症(17, 30%)、虛弱(17, 30%)、嗜中性球計數降低(16, 28%)、嗜中性球計數增加(16, 28%)、丙胺酸轉胺酶增加(16, 28%)、白血球計數降低(15, 26%)、便秘(14, 25%)、皮疹(14, 25%)、低氯血症 (13,23%)、咳嗽(13, 23%)、白血球計數增加(12, 21%)、血尿(12, 21%)、瘙癢(12, 21%)及血小板計數增加(12, 21%)。大多數 TEAE 為 G1 或 G2。21 位患者(35%)經歷 G3 至 G4 TEAE；最常見為貧血、白血球計數降低、低鈉血症及嗜中性球計數降低。在 57 位患者之所有劑量群組中，肝功能測試顯示：18 位患者中 AST 增加(32%，所有等級；1 個 G3，無 G4)；16 個患者中 ALT 增加 (28%，所有等級；1 個 G3，無 G4)；17 位患者中白蛋白降低 (30%，所有等級；1 個 G3，無 G4)。11 位患者中總共發生 15 次 SAE(所有原因)，且 7 次 SAE 與研究治療相關。

【0405】 在這 57 位患者中，48 位具有可用腫瘤後掃描，且最佳反應為 27 位患有 SD 之患者、20 位患有 PD 之患者及 1 位患有 PR 之患者。疾病控制率為 58%。在 10 位患者中觀測到腫瘤縮小，包括 3 位患有鼻咽癌之患者、3 位患有周圍 T 細胞淋巴瘤之患者、2 位患有腺樣囊性癌之患者、1 位患有非小細胞肺癌之患者及 1 位患有黑素瘤之患者。1 位患有鼻咽癌之患者表現出部分反應，其中靶病變中之腫瘤減小約 40%。

實例 3. 在使用重複 ADG106 治療之石蟹獼猴中之藥物動力學(PK)/毒物動力學(TK)及免疫原性

【0406】 在每個給藥週期之不同時間點收集血液樣品以供 PK/TK 分析。使用經驗證之 ELISA 方法自血清樣品中確定 ADG106 之濃度，其中將抗 ADG106 獨特型小鼠單株抗體用於包被 ELISA 微孔板中進行捕獲，並使用經 HRP 標記之山羊抗 hIgG-Fc 多株抗體進行偵測。對不同劑量組中 ADG106 之平均血清濃度對比時間作圖。使用 WinNonlin 使用非分區方法估算 PK 參數。

【0407】 如圖 7 所示，在石蟹獼猴中，在任何經測試劑量水準下，在 PK 參數中均未觀測到基於性別之差異。在所有 PK/TK 研究中，在評估 PK/TK 時，在所有天內，男性及女性對於 ADG106 之總體暴露及峰值全身性暴露均與劑量成比例地增加。在每週重複給藥一個月之猴中，在劑量高達 200 mg/kg 時，在 GLP 毒性研究中並無可觀測到之不良結果。

【0408】 使用經驗證之電化學發光(ECL)檢定法量測猴血清樣品中針對 ADG106 之抗藥物抗體(ADA)水準。首先在篩選檢定中分析所有樣品之 ADA。據報告結果低於篩選截止值之研究樣品對於 ADA 呈陰性。若篩選檢定中結果為陽性，則在確認檢定中對樣品進行分析。據報告所有確認為陽性之樣品均為陽性。

【0409】 存在 ADA 且其與 ADG106 清除率增加及個體動物暴露減少之作用相關。此等 ADA 陽性滴度及較高 ADG106 清除率主要在 50 mg/kg (4/10 隻動物) 及 100 mg/kg (1/10 隻動物)中觀測到，但在 200 mg/kg 治療組之動物中未觀測到。

實例 4. 生物標誌物研究

ADG106 治療之免疫學作用

【0410】 為了研究 ADG106 治療之免疫學作用，在治療開始前及在各 ADG106 治療週期收集周圍血液。藉由使用流動式細胞測量術分析 Ki-67 表現來檢查 T 細胞增殖。亦使用經驗證之基於 MSD 之電化學發光檢定法來檢查血漿中之可溶性 CD137(sCD137)水準。

【0411】 如圖 8A 所示，在一位患者(患者代碼 R011)中，在用 ADG106 治療後，觀測到增殖性 CD8+ T 細胞之頻率增加四到五倍。在 ADG106 輸注後 21 天，首次抽血時 CD8+ T 細胞之頻率達到峰值，其中表現 Ki-67 之 CD8+ T 細胞總數接近 25%。ADG106 治療後，Ki-67+ CD4+ T 細胞之頻率增加約一倍。治療後約 40 天，Ki-67+ CD8+ T 細胞及 Ki-67+ CD4+ T 細胞之頻率降低至基線水準。此類

作用類似於在經帕姆單抗治療之患者中觀測到之作用(圖 8B)。在用較高劑量水準之 ADG106 治療之某些個體中，周圍 CD4+及 CD8+ T 細胞顯示出增加之 Ki67 表現(圖 9A-圖 9B)。圖 10A-圖 10B 展示用不同水準之 ADG106 治療之某些個體中的 CD137+CD4+及 CD137+CD8+ T 細胞群。

ADG106 之藥效動力學(PD)/預後生物標誌物

【0412】 在 ADG106 治療前及治療後之不同時間點收集血液樣品，用於探索性生物標誌物研究。此等生物標誌物包括促炎細胞介素(TNF α 、IFN γ 、IL-2、IL-6、IL-10 等)及可溶性 CD137 之血清水準。藉由流動式細胞測量術使用各生物標誌物之相應抗體來分析周圍血液免疫細胞譜，例如循環 T 細胞、自然殺傷(NK)細胞、B 細胞、效應 T 細胞亞群及記憶 T 細胞亞群之絕對細胞數。透過 TCR 測序來分析周圍 T 細胞純系之動態變化。CD137 及其配體 PD-L1 之表現及/或腫瘤浸潤性淋巴球等亦藉由免疫組織化學(IHC)使用經驗證之方法在已存檔之腫瘤組織或新鮮生檢組織上進行分析。

【0413】 如圖 11 所示，在所有經測試患者中，ADG106 治療顯著增加可溶性 CD137(sCD137)之血漿水準，這表明 ADG106 治療誘導患者中 CD137 之表現。另外，如圖 12A-圖 12B 所示，在進行一次 ADG106 治療後，sCD137 血漿水準在患有穩定疾病之患者中比在患有進行性疾病之患者中增加更多，而膜結合 CD137(mCD137)血漿水準在患有進行疾病之患者中比患有穩定疾病之患者中增加更多。ADG106 治療後 CD137 表現增加表明 ADG106 參與 CD8+ T 細胞中 CD137 傳訊途徑之活化。此等結果表明，sCD137 及 mCD137 可以用作 ADG106 治療之預後生物標誌物。

【0414】 如圖 13 所示，與患有進行性疾病之患者相比，在患有穩定疾病之患者中，在一個週期之 ADG106 治療後，Ki67+ CD8+ T 細胞傾向於增加更多。另外，如圖 15A 所示，CD8+效應記憶 T(T_{em})細胞之基礎水準與 ADG106 治療之臨

床結果相關，其中在治療後達成穩定疾病之患者之 CD8+ T_{em} 細胞的治療前水準顯著低於患有進行性疾病之患者。在一個 ADG106 治療週期後，達成穩定疾病之患者之 CD8+ T_{em} 細胞水準與治療前水準相比有所增加，而患有進行性疾病之患者之 CD8+ T_{em} 細胞水準則與治療前水準相比有所降低(圖 15B-圖 15C)。

【0415】 圖 15A-圖 15D 展示在四輪 ADG106 治療後達成 33% 腫瘤縮小之患有血管免疫母細胞 T 細胞淋巴瘤之患者(患者 R017)中的物標誌物水準。患者之增殖(Ki67)增加及 CD8+ T 細胞之 mCD137 水準降低及 Treg 細胞降低，ADG106 治療後，CD8+ T_{em} 細胞水準初始增加。

實例 5. 在 L5178-R 及 L5178-S 鼠類 T 細胞淋巴瘤同基因模型中之 ADG106 功效

【0416】 為了評估 ADG106 在治療 T 細胞淋巴瘤中之活體內抗腫瘤功效，將雌性 DBA/2 小鼠之右腹皮下接種 0.1 ml PBS 中之 L5178-R 或 L5178-S 鼠類 T 細胞淋巴瘤腫瘤細胞(1×10^5)，以進行腫瘤發展。當腫瘤體積達到 50-80 mm³ 時或在細胞接種當天，將動物隨機分組且開始治療(圖 17A 及 17C)。各組由 8 隻荷瘤小鼠組成。同型對照或 20 mg/kg 劑量下之 ADG106 藉由腹膜內注射投與，每三天一次。每 2-3 天監測腫瘤生長及動物體重。

【0417】 如圖 17A 及圖 17C 所示，ADG106 在 L5178-S T 淋巴瘤模型中具有抗腫瘤活性，而 L5178-R T 淋巴瘤模型對 ADG106 治療具有抗性。在兩個鼠類 T 淋巴瘤 L5178-R 及 L5178-S 細胞中檢查 CD137 配體之表現。藉由在黑暗中於冰上孵育 30-60 分鐘來用經 PE 標記之抗 CD137 配體或同型對照抗體染色此等淋巴瘤細胞。洗去未經結合之抗體後，藉由流動式細胞測量術分析樣品。圖 17B 及圖 17D 分別展示 L5178-R 及 L5178-S 細胞中同型對照(黑色)及抗 CD137 配體抗體(灰色)之染色模式。結果表明，L-5178-R T 淋巴瘤細胞對於 CD137 配體表現呈陽性，而 L5178-S T 淋巴瘤細胞對於 CD137 配體表現呈陰性。

【0418】 在這兩種鼠類 T 細胞淋巴瘤模型中，L5178-R 耐藥，而 L5178-S 對 ADG106 治療敏感。值得注意地，此兩種 T 細胞淋巴瘤模型在 CD137 配體表現狀態方面有所不同：對 CD137 配體表現，L5178-R 為陽性，而 L5178-S 為陰性。由於 CD137 配體為 CD137 之天然促效劑且 ADG106 藉由活化 CD137 受體之相同機制起作用，因此 L5178-R T 淋巴瘤對 ADG106 治療之抗性與以下假設相符：在腫瘤發生過程期間，具有 CD137 配體過表現之腫瘤可能已發展出對在同一途徑中具有相似作用機制之促效劑，例如抗 CD137 抗體(如 ADG106)的抗性。此類資料支持腫瘤中 CD137 配體表現狀態可能可用於在用 CD137 促效劑進行之治療中將患者分級。

實例 6. 與總劑量有關之 ADG106 暴露及經推薦之 2 期劑量(RP2D)之確定

【0419】 美國及中國之試驗已完成多達 10 mg/kg 之劑量遞增。如圖 18 所示，對 PK 資料之分析展示 ADG106 暴露與總劑量(體重乘以 mg/kg 計之劑量)之間的線性關係。藥物暴露之分析表明，ADG106 之藥物安全性及功效資料與總劑量密切相關，而非與每單位重量之劑量(mg/kg 體重)密切相關。當總劑量低於 500 mg 時，ADG106 耐受良好，因此，等於或低於 400 mg 之固定劑量將對於患者俱有顯著安全限度。如圖 9A-圖 9B 及圖 10A-圖 10B 所示，PD 生物標誌物 Ki67 及 mCD137 表明 ADG106 之最佳劑量為約 3-5 mg/kg。臨床反應及周圍淋巴球活化之探索性 PD 分析表明，在 ≥ 1 mg/kg，最佳在約 1.5、3、5 mg/kg 範圍內之劑量下或在 50%此範圍內在約 300 mg 總劑量下，ADG106 具有藥理活性。

【0420】 總之，只要總劑量不超過 500mg，較佳不超過 400 mg，則 1 mg/kg 至 5 mg/kg 之劑量可以良好耐受且有效，或者可替代地 150 至 500 mg 之固定劑量可以良好耐受且有效，基於單一使用及組合使用之經觀測到之臨床安全性、藥理學及 PK/PD 資料，此等劑量(高於或低於計劃劑量約 10–50%)將用作 RP2D (經推薦之 2 期劑量)。

實例 7. 在鼠類癌症模型中 ADG106 與免疫檢查點抑制劑之組合

【0421】 以下實例描述抗 CD137 抗體 ADG106 與各種免疫檢查點抑制劑之組合在鼠類癌症模型中之活體內治療功效。

ADG106 與阿特珠單抗之組合

【0422】 向 C57BL/6 小鼠(每組 n=10, 雌性, 6-8 週齡)皮下接種 Lewis 肺癌細胞系 3LL(JCRB)鼠肺癌細胞。形成腫瘤(75 mm³)後, 開始藉由腹膜內注射用同型對照抗體 ADG106 (10mg/kg)、TECENTRIQ®(阿特珠單抗, 10 mg/kg)、或 ADG106 (10mg/kg) 與 TECENTRIQ®(阿特珠單抗, 10 mg/kg)之組合進行治療, 每週兩次, 持續 3 週。每週兩次監測腫瘤生長, 且經報告為隨時間推移之平均腫瘤體積 ±SEM。

【0423】 如圖 19A-圖 19B 所示, 與同型對照抗體相比, ADG106 及 TECENTRIQ®(阿特珠單抗)單一療法表現出抗腫瘤活性, 且 ADG106 與 TECENTRIQ®(阿特珠單抗)之組合在 3LL 肺癌模型中表現出協同抗腫瘤功效。此等結果表明, ADG106 及 TECENTRIQ® (阿特珠單抗)各自作為單一劑可在一定程度上抑制腫瘤生長。ADG106 及 TECENTRIQ®(阿特珠單抗)之組合進一步增強抗腫瘤功效, 導致在 7/10 隻小鼠中腫瘤完全消退, 這表明此兩種藥物之間具有協同作用。

ADG106 與抗 PD-1 抗體之組合

【0424】 向 C57BL/6 小鼠(每組 n=8, 雌性, 6-8 週齡)皮下移植 5×10⁵Lewis 肺癌細胞。腫瘤形成後(亦即, 已達到 75mm³ 之體積), 藉由覆膜內注射用單獨媒劑、抗 CD137 抗體 ADG106(5 mg/kg)、抗 PD-1 抗體 2E5(5 mg/kg)、同步地 ADG106(5 mg/kg)與抗 PD-1 抗體 2E5(5 mg/kg)之組合、抗 CD137 抗體 ADG106(5 mg/kg)治療小鼠, 然後在 7 天後用抗 PD-1 抗體 2E5(5 mg/kg)治療, 或用抗 PD-1 抗體 2E5(5 mg/kg)治療, 然後 7 天後用抗 CD137 抗體 ADG106(5 mg/kg)治療,

每週兩次持續 2 週。每週兩次監測腫瘤生長，且經報告為隨時間推移之平均腫瘤體積±SEM。

【0425】 如圖 20A-圖 20B 所示，與同型對照抗體相比，ADG106 及抗 PD-1 抗體單一療法均表現出抗腫瘤活性，且 ADG106 與抗 PD-1 抗體之組合在 Lewis 肺癌模型中同步表現出協同抗腫瘤功效。此等結果表明，ADG106 及抗 PD-1 抗體 2E5 各自作為單一劑可以顯著抑制腫瘤生長。ADG106 及抗 PD-1 抗體 2E5 之組合進一步增強抗腫瘤功效，導致腫瘤完全消退，這表明此兩種藥物之間具有協同作用。另一方面，與 ADG106 或抗 PD1 抗體單一療法相比，ADG106 及抗 PD-1 抗體相隔 7 天投與之組合在 Lewis 肺癌模型中未表現出顯著協同抗腫瘤功效。

ADG106 與 ADG116 之組合

【0426】 向 BALB/c 小鼠 (每組 n=8，雌性，6-8 週齡)皮下移植三陰性小鼠乳腺癌細胞系 3×10^5 4T1 乳癌細胞。腫瘤形成後(亦即，已達到 96 mm^3 之體積)，藉由腹膜內注射用同型對照抗體、抗 CD137 抗體 ADG106(5 mg/kg)、抗 CTLA-4 抗體 ADG116(2 mg/kg)、或 ADG106(5 mg/kg)及 ADG116(2 mg/kg)之組合來治療小鼠，每週兩次持續 2 週。每週兩次監測腫瘤生長，且經報告為隨時間推移之平均腫瘤體積±SEM。

【0427】 如圖 21A-圖 21B 所示，與同型對照抗體相比，ADG106 及 ADG116 單一療法均表現出抗腫瘤活性，且 ADG106 與 ADG116 之組合在 4T1 乳癌模型中顯示協同抗腫瘤功效。此等結果表明，ADG106 及 ADG116 各自作為單一劑可以抑制 4T1 腫瘤生長。ADG106 及 ADG116 之組合進一步增強抗腫瘤功效，這表明此兩種藥物之間具有協同作用。

【0428】 總之，結果表明，ADG106 可以與各種免疫檢查點抑制劑協同作用，以增強在不同小鼠同基因癌症模型中之抗腫瘤功效。

實例 8. 在鼠類癌症模型中 ADG106 與化學治療劑之組合

【0429】 以下實例描述抗 CD137 抗體 ADG106 與化學治療劑多西他賽之組合在 4T1 乳癌模型小鼠中之活體內治療功效，及 ADG106 與化學治療劑順鉑之組合在 Lewis 肺癌模型小鼠中之活體內治療功效。

ADG106 與多西他賽之組合

【0430】 向 BALB/c 小鼠(每組 n=8，雌性，6-8 週齡)皮下移植 3×10^5 4T1 乳癌細胞。腫瘤形成後(亦即，已達到 96 mm^3 之體積)，用單獨媒劑、抗 CD137 抗體 ADG106(5 mg/kg，每週兩次，共 4 個劑量，藉由腹膜內注射)、多西他賽(5 mg/kg，每週一次，共 3 個劑量，藉由靜脈內注射)、或抗 CD137 抗體 ADG106(5 mg/kg，每週兩次，共 4 個劑量，藉由腹膜內注射)及多西他賽(5 mg/kg，每週一次，共 3 個劑量，藉由靜脈內注射)之組合來治療小鼠。每週兩次監測腫瘤生長，且經報告為隨時間推移之平均腫瘤體積 \pm SEM。

【0431】 如圖 22A-圖 22B 所示，小鼠良好耐受 ADG106 及多西他賽單一療法，且其顯示出有限抗腫瘤活性。ADG106 與多西他賽之組合在 4T1 乳癌模型中表現出增強之抗腫瘤功效。在研究期間未觀測到明顯毒性。

ADG106 與順鉑之組合

【0432】 向 C57BL/6 小鼠(每組 n=8，雌性，6-8 週齡)皮下移植 5×10^5 Lewis 肺癌細胞。腫瘤形成後(亦即，已達到 75 mm^3 之體積)，用單獨媒劑、ADG106 (5 mg/kg，每週兩次，共 4 個劑量)、順鉑(5 mg/kg，每週一次，共 3 個劑量)、或 ADG106(5 mg/kg，每週兩次，共 4 個劑量)與順鉑(5 mg/kg，每週一次，共 3 個劑量)之組合來治療小鼠。每週兩次監測腫瘤生長，且經報告為隨時間推移之平均腫瘤體積 \pm SEM。

【0433】 如圖 23A-圖 23B 所示，與同型對照抗體相比，ADG106 及順鉑單一療法均表現出抗腫瘤活性，且 ADG106 與順鉑之組合在 Lewis 肺癌模型中表現出協同抗腫瘤功效。在研究期間未觀測到明顯毒性。

ADG106 與順鉑及紫杉醇之組合

【0434】 向 C57BL/6 小鼠(每組 n=7，雌性，6-8 週齡)皮下移植 5×10^5 Lewis 肺癌細胞。腫瘤形成後(亦即達到 70 mm^3 之體積)，藉由腹膜內注射用單獨媒劑、ADG106(5 mg/kg，每週兩次，共 4 個劑量)、順鉑(5 mg/kg，每週一次，共 3 個劑量)及紫杉醇(10 mg/kg，每週一次，共 3 個劑量)之組合、或 ADG106(2.5 mg/kg，每週兩次，共 4 個劑量)、順鉑(5 mg/kg，每週一次，共 3 個劑量)及紫杉醇(10mg/kg，每週一次，共 3 個劑量)之組合來治療小鼠。每週兩次監測腫瘤生長，且經報告為隨時間推移之平均腫瘤體積 \pm SEM。

【0435】 如圖 23C-圖 23D 所示，與同型對照抗體及 ADG106 單一療法相比，用 ADG106、順鉑及紫杉醇之組合療法在 Lewis 肺癌模型中未表現出協同抗腫瘤功效。在研究期間順鉑及紫杉醇之組合顯示出毒性。

ADG106 與順鉑及培美曲塞之組合

【0436】 向 C57BL/6 小鼠(每組 n=8，雌性，6-8 週齡)皮下移植 5×10^5 Lewis 肺癌細胞。腫瘤形成後(亦即達到 120 mm^3 之體積)，藉由腹膜內注射用單獨媒劑、ADG106(2 mg/kg，每週兩次，共 4 個劑量)、順鉑(4 mg/kg，每週一次，共 3 個劑量)及紫杉醇(200 mg/kg，每週一次，共 3 個劑量)之組合、或 ADG106(2 mg/kg，每週兩次，共 4 個劑量)、順鉑(4 mg/kg，每週一次，共 3 個劑量)及紫杉醇(200 mg/kg，每週一次，共 3 個劑量)之組合來治療小鼠。每週兩次監測腫瘤生長，且經報告為隨時間推移之平均腫瘤體積 \pm SEM。

【0437】 如圖 23E-圖 23F 所示，與同型對照抗體及 ADG106 單一療法相比，ADG106、順鉑及培美曲塞之組合療法在 Lewis 肺癌模型中未表現出協同抗腫瘤功效。

【0438】 總之，結果表明，ADG106 可以與多種化學治療劑協同作用，以增強 Lewis 肺癌小鼠同基因癌症模型中之抗腫瘤功效。

實例 9. 在鼠類肺癌模型中 ADG106 與抗 CD20 抗體之組合

【0439】 向 C57BL/6 小鼠(每組 n=6，雌性，6-8 週齡)皮下移植 5×10^5 個表現 CD20 之 Lewis 肺癌細胞系 LLC-CD20 細胞。腫瘤形成後(亦即，已達到 75 mm^3 之體積)，每週兩次持續 3 週向小鼠腹膜內給予同型對照抗體(10 mg/kg)、ADG106(10 mg/kg)、抗 CD20 抗體利妥昔單抗(10 mg/kg)、或 ADG106(10 mg/kg)及利妥昔單抗(10 mg/kg)之組合。每週兩次監測腫瘤生長，且經報告為隨時間推移之平均腫瘤體積 \pm SEM。

【0440】 圖 24A-圖 24B 中展示之結果表明，ADG106 或利妥昔單抗各自作為單一劑在 LLC-CD20 腫瘤模型中僅弱抑制腫瘤生長，但此兩種劑之組合產生更強抗腫瘤功效，這表明 ADG106 可以增強利妥昔單抗之抗腫瘤活性。

實例 10. 在鼠類結腸癌模型中 ADG106 與局部放射之組合

【0441】 向 C57BL/6 小鼠(每組 n=8，雌性，6-8 週齡)皮下移植 5×10^5 個 MC38 結腸癌細胞。在腫瘤形成後(亦即，已達到 75 mm^3 之體積)，每週兩次持續 3 週用同型對照抗體(10 mg/kg)、高劑量(20Gy)局部放射、ADG106(10 mg/kg)、或 ADG106(10 mg/kg)與高劑量(20Gy)局部放射之組合來治療小鼠。每週兩次監測腫瘤生長，且經報告為隨時間推移之平均腫瘤體積 \pm SEM。

【0442】 圖 25A-圖 25B 中之結果表明對腫瘤之單劑量放射顯著抑制腫瘤生長，而單獨 ADG106 具有有限(若有的話)抗腫瘤活性。此外，此兩種治療之組合

產生更強抗腫瘤功效，這表明 ADG106 可以增強此結腸癌模型中放射治療之抗腫瘤作用。

實例 11 在 ADG106 之首次人體 1 期臨床試驗中鑑定 NK 細胞增殖作為藥效生物標誌物

【0443】 在 1 期試驗中，收集 31 位患者之治療前及治療後周圍血液樣品以用於進行生物標誌物分析。TBNK 流動式細胞測量術用於量測周圍血液樣品中 T(CD3+、CD4+/CD8+ 子集)細胞、B(CD19+)細胞及 NK (CD16+/CD56+)細胞之組成。NK 細胞水準經確定為 CD45+淋巴球之百分比及絕對細胞計數。

【0444】 圖 26A 中展示之結果表明在第一個治療週期後用 ADG106 治療之患者中 NK 細胞之增殖，在第一次治療後第 8 天/C1D8、第 15 天/C1D15 及/或第 21 天/C1D21 量測治療後 NK 細胞水準(後)(表 11)。在經分析之 32 位患者中，88% (28/32)患者顯示周圍血液 NK 細胞水準增加，6% (2/32)患者並無變化，且 6% (2/32)患者顯示在 ADG106 治療後 NK 細胞水準降低。

【0445】 圖 26B 中展示之結果證明藉由 ADG106 治療在 0.1mg/kg、0.5mg/kg、及 1.5 mg/kg 之劑量下對 NK 細胞增殖之劑量依賴性刺激。在高於 1.5 mg/kg 之劑量下未觀測到 NK 細胞增殖作用之顯著差異，這表明 ADG106 可能在 ≥ 1.5 mg/kg 之劑量下在 NK 細胞上可能具有飽和 CD137 受體。

【0446】 ADG106 1 期臨床試驗登記了不分腫瘤類型之患者，包括患有 NSCLC、NPC、淋巴瘤、CRC、HCC、黑素瘤、宮頸癌等之患者，且分析第一劑量之 ADG106 之前及之後的 NK 細胞百分比。如表 11 所示，ADG106 對 NK 細胞增殖之作用並非腫瘤類型特異性的，而為在大多數患者中觀測到之普遍現象。NK 細胞增殖之刺激自第 8 天一直持續到第 15 天，在某些情況下，直到第一次輸注後第 21 天(表 11)。

表 11. ADG106 治療前及治療後之 NK 細胞(CD3-CD56+/CD16+)之百分比。

受試者 編號	105-003	105-004	105-005	105-006	105-007	105-008	S0103	S0104
給藥前	17.4	50	24.7	18.2	7.5	19.5	16.3	15.68
給藥後	23.1	55	35.4	19.5	14.7	25	18.81 [#]	16.65 [#]
受試者 編號	S0105	S0106	S0107	S0109	S0110	S0112	S0113	S0127
給藥前	32.95	3.68	12.67	24.11	16.93	21.7	36.14	25.04
給藥後	39.58 [#]	4.27 [#]	20.01 [#]	34.74 [#]	40.45 [#]	26.93 [#]	27.23 [#]	25.14
受試者 編號	S128	S0130	S0131	S0132	S133	S0134	S0135	S0136
給藥前	20.64	10.02	12.23	15.22	28.89	4.4	17.62	27.28
給藥後	28.38	11.18	22.03	35.85	36.13	8.25	22.79	46.22
受試者 編號	S0137	S0138	S0139	S0140	S0142	S0143	S0144	S0147
給藥前	17.31	15.68	18.62	14.69	4.83	24.56	21	8.53
給藥後	21.21 [*]	15.01	14.06	34.54	11.84	32.43	22.19 [*]	10.14

並非在所有時間點都可獲得資料，在 C1D8 時採集未經標記之給藥後資料；*：在 C1D15 時採集之給藥後資料；#：在 C1D21 時採集之給藥後資料。

【0447】 NK 細胞增殖為癌症患者中 CD137 靶標參與之指徵。圖 27A 中展示之結果表明，NK 細胞之平均基線百分數在患有穩定疾病(S)之患者中低於在癌症進展(P)之患者中。圖 27B 中展示之結果表明，用 ADG106 治療後，與疾病進展(P)之患者相比，患有穩定疾病(S)之患者俱有更高 NK 細胞平均百分數增加。

【0448】 總之，結果表明 NK 細胞增殖可以用作癌症患者中抗 CD137 抗體治療之藥效動力學生物標誌物。

實例 12. 藉由量測 CD137 及 CD137L 表現水準來預測患者對抗 CD137 抗體治療之反應

【0449】 為了改善患者之臨床反應，進行生物標誌物研究以探索預測性及藥效動力學(PD)生物標誌物。

可溶性 CD137(sCD137)

【0450】 在 I 期臨床試驗中，使用人 4-1BB/TNFRSF9 DuoSet ELISA(R&D SYSTEMS[®]，目錄號：DY838)來偵測用 ADG106 治療之患者之血液樣品中的

sCD137 水準且使用高度敏感之電化學發光 Meso Scale Discovery (MSD)檢定法量測表現水準。分析可溶性 CD137(sCD137)表現水準與患者對藥物治療之臨床反應的相關性。

【0451】 圖 28A 中之結果展示鼻咽癌(NPC)患者之臨床結果與其可溶性 CD137(sCD137)表現水準之變化之間的顯著相關性，該等變化經表示為可溶性 CD137 水準之誘導變化(C2-C1)(亦即，治療後之時間點 C2 之 sCD137 水準減去治療前之時間點 C1 之 sCD137 水準)與基線 sCD137 表現水準(C1)(亦即治療前之時間點 C1 之 sCD137 水準)的比率。對於患有進行性疾病(P)之患者，該比率為約 3；對於患有穩定疾病(S)之患者，該比率為約 7；對於具有部分反應(PR)之患者，該比率為約 16(圖 28A)。在其他腫瘤類型中亦觀測到類似趨勢。圖 28B 中展示之結果證明藉由 ADG106 治療在 3 mg/kg、5 mg/kg、及 10 mg/kg 之劑量下對可溶性 CD137 表現之劑量依賴性誘導。圖 28A-圖 28B 中之結果表明，可溶性 sCD137 表現水準之誘導變化(C2-C1)與基線 sCD137 表現水準(C1)之比率可以用作選擇經推薦之 2 期劑量(RP2D)之良好指標。

CD137L 及其他生物標誌物

【0452】 使用多重免疫組織化學(「mIHC」)圖來分析來自 I 期臨床試驗之患者之經福馬林固定且經石蠟包埋(FFPE)之腫瘤生檢樣品。使用此 mIHC 圖測試三個生物標誌物 CD137、CD137L 及 PD-L1，且該 mIHC 圖已藉由合同研究組織來驗證。抗 CD137L 抗體 TY23561(參見例如 PCT/CN2020/094371)用於偵測 mIHC 圖中之 CD137L。簡言之，將組織切片在烘箱中在 65°C 下加熱 30 分鐘，然後使用在 IHC 染色機(Leica BOND® RX)上之預設染色程式，用針對 CD137、CD137L、及 PD-L1 之初級抗體及二級抗體染色。然後，藉由適當載玻片封固介質來封固組織載玻片，且藉由 PERKINELMER VECTRA®3.0 成像系統對整體經染色切片進行掃描及成像。然後使用 INFORM®軟體包分析患者切片之掃描影

像。CD137L 蛋白表現水準經定量為 CD137L 表現之百分比或 CD137L (%), 這為 CD137L 陽性細胞之數量除以所有有核細胞之數量。在 24 位用 ADG106 治療之患者之經福馬林固定石蠟包埋(FFPE)腫瘤生檢標本中, 對 CD137L 表現水準進行量測。分析 CD137L 表現水準與患者對 ADG106 治療之臨床反應的相關性。

【0453】 圖 29A-29C 中之結果表明, 表現高水準 CD137L 之患者對 ADG106 治療具有更好反應。如表 12 所示, 在兩個 ADG106 治療週期後, 具有 43.78% CD137L 表現水準之一位鼻咽癌(NPC)患者經歷 40%腫瘤減小(圖 30A-30B)。在兩個治療週期後, 具有 23.08%及 20.54% CD137L 表現水準之兩位淋巴瘤患者之腫瘤縮小率分別為 36%及 32%(圖 31)。具有 40% CD137L 表現水準之 NSCLC 患者僅顯示中度反應(亦即穩定疾病), 此可能是由於在劑量遞增期間向患者投與之 ADG106 劑量較低(表 12)。表 12 中之結果亦證明瞭 CD137 蛋白表現水準之誘導變化與基線 CD137 水準之比率與患者之臨床反應之間的相關性。低 CD137 基線水準亦與進行性疾病(PD)反應相關。但是, 相比之下, CD137L 表現水準與患者臨床反應之間的相關性更強。

表 12. 經 ADG106 治療之癌症患者中 CD137 及 CD137L 表現之概述

劑量 (mg/kg)	反應	腫瘤類型	CD137	CD137L	腫瘤減小(%)
0.1	PD	NSCLC	0.18%	3.26%	13.0
0.5	SD	NSCLC	0.03%	40.00%	8.1
0.5	PD	NPC	0.26%	3.41%	23.7
0.5	PD	NPC	3.62%	13.40%	12.7
1.5	SD	NPC	0.00%	0.60%	21.6
1.5	PD	NSCLC	0.00%	1.69%	28
1.5	PD	NPC	0.06%	0.72%	54
3	SD	ACC	0.04%	0.03%	10
3	SD	NSCLC	0.27%	3.46%	24
3	SD	ACC	0.37%	0.17%	16
3	SD	AITL	21.88%	23.08%	-33
3	SD	黑素瘤	0.06%	0.01%	-7
5	PD	NPC	0.03%	6.76%	21
10	SD	NSCLC	0.18%	0.18%	17
5	PD	NSCLC	0.03%	0.05%	31
5	SD	淋巴瘤	3.63%	0.06%	51
5	SD	NSCLC	0.15%	2.06%	8

5	SD	黏液腺癌	0.00%	0.00%	15
5	N/A	NPC	1.34%	3.68%	NA
5	PR	NPC	1.48%	43.78%	-40
5	NA	ACC	0.01%	0.01%	NA
5	SD	淋巴瘤	3.82%	20.54%	-32
5	NA	淋巴瘤	1.38%	0.76%	NA
5	NA	NPC	0.00%	2.64%	NA

不同腫瘤類型中之 CD137L 表現水準

【0454】 自商業來源購買涵蓋 18 種不同腫瘤類型之 746 個腫瘤微陣列樣品。使用 mIHC 檢定法量測 CD137L 表現。發現 CD137L 表現在乳癌中最高(表 13 及圖 32)。鑑於三陰性乳癌(TNBC)治療中之醫療需求未得到滿足，乳癌(特別為 TNBC)作為 ADG106 臨床試驗之目標適應症值得進一步研究。

表 13. 746 TMA 腫瘤標本中 CD137L 表現之概述

腫瘤類型	CD137L 表現
黑色素瘤(n=56)	1.79%
NSCLC (n=50)	2.00%
SCLC (n=70)	14.29%
HNSCC (n=44)	6.82%
BLC (n=50)	10.00%
CRC-ADC (n=67)	0.00%
STC (n=53)	11.32%
ESC-SCC (n=36)	5.56%
CXC (n=50)	0.00%
HCC (n=44)	6.82%
ccRCC (n=24)	0.00%
UCC (n=9)	0.00%
KIC (n=62)	3.23%
ADC (n=31)	9.68%
BRC (n=48)	41.67%
AITL (n=12)	0.00%
PTCL, NOS (n=28)	3.57%
Cd1NK/T (n=12)	0.00%

【0455】 在 SCLC 中 CD137L 表現為 $7.8 \pm 17\%$ ($p=0.00025$)。不同等級之 SCLC 之間 CD137L 表現並無顯著差異。在正常組織中，PDL1 表現為 $1.3 \pm 0.31\%$ ，且在 SCLC 中為 $6.1 \pm 15\%$ ($p=0.004$)。具有低 PD-L1 表現之 SCLC 患者可為 ADG106

單一療法之潛在適應症，而具有高 PD-L1 表現之 SCLC 患者可受益於 ADG106 及抗 PD1 組合治療(表 14)。

表 14. CD137、CD137L 及 PD-L1 在 SCLC 樣品中之表現

樣品 類型	類別	CD137 (%)			CD137L (%)			PD-L1 (%)		
		平均 值	std	P 值	平均 值	std	P 值	平均 值	std	P 值
正常	正常(5)	0.00	0.00	-	0.1 8	0.35	-	1.2 6	0.31	-
SCLC	總計(70)	0.20	0.55	0.40	7.8 2	17.4 5	0.00 0	6.0 5	14.6 5	0.00 4
	I-II (39)	0.2636	0.6511	-	5.8 7	12.5 8	-	6.1 4	14.4 0	-
	II-III (30)	0.1193	0.3755	-	10. 61	22.4 1	0.15	6.1 3	15.4 2	-
	IV(1)	0	-	-	0	-	-	0.2 3	-	-

【0456】 CD137L 表現低於在 ADG106-1002 試驗中觀測到之表現。CD137L 之平均表現在 AITL 中為 1.56 ± 2.23 %，在 ALCL 中為 0.69 ± 0.89 %，在 EATL 中為 1.43 ± 2.01 %，在 NK/T 中為 0.91 ± 1.32 %，且在 PTCL、NOS 中為 2.28 ± 4.80 % ($p=0.07$)。

實例 13. 經生物標誌物指導之 ADG106 癌症治療之 2 期臨床研究

【0457】 基於 1 期臨床研究之發現，CD137L 之 mIHC 檢定及/或 IHC 檢定可用於指導患者分級及選擇以進行 2 期臨床研究。2 期研究為經生物標誌物指導之研究，其研究患有晚期實體瘤或血液系統惡性腫瘤之患者之治療功效。該研究有兩個支組：第一個支組涉及 ADG106 之單一療法，且第二個支組涉及 ADG106 及抗 PD-1 抗體托利帕單抗(JUNSHI BIOSCIENCES)之組合療法。

【0458】 基於實例 12 中論述之初步臨床資料，將 15-20% CD137L 表現水準用作初始截止值，以將患者指定為生物標誌物陽性(亦即，高於截止值之表現水準)對比生物標誌物陰性(亦即，低於截止值之表現水準)。由生物標誌物驗證組之更多患者資料進一步驗證 CD137L 表現水準之截止值。為了易於實施，開發

色原體 IHC 檢定法並與實例 12 中所述之螢光 IHC 檢定法進行交叉驗證。色原體 IHC 檢定法或螢光 IHC 檢定法均可以用作 ADG106 單一療法以及 ADG106 及托利帕單抗組合治療之輔助診斷測試。

【0459】 2 期研究之第 1 部分涉及患者分級。招募第一組生物標誌物陽性患者(生物標誌物(+), n=40)及第二組生物標誌物陰性患者(生物標誌物(-), n=80)。兩組又分為兩個支組：第一支組患者接受 ADG106 單一療法，且第二支組患者接受 ADG106 及托利帕單抗之組合治療。托利帕單抗每兩週(Q2W)以 3 mg/kg 投與。在 2 期研究之第 1 部分後進行期間分析。若總體反應率(ORR)高於 30%且/或 ORR 在生物標誌物(+)患者中較高，則開始研究之第 2 部分。

【0460】 2 期研究之第 2 部分涉及患者預選。在第 2 部分中，僅招募具有陽性生物標誌物之患者(生物標誌物(+), n=40)。此等生物標誌物陽性患者又分為兩個支組：第一支組患者接受 ADG106 單一療法，且第二支組患者接受 ADG106 及托利帕單抗之組合治療。

【0461】 2 期研究之主要目標為研究總體反應率(ORR)及反應持續時間。2 期研究之次要目標為研究無進展存活(PFS)及總存活。

實例 14. 作為單一療法或與其他藥物之組合之 ADG106 II 期劑量選擇的群體藥物動力學建模及模擬

【0462】 美國及中國 I 期臨床研究之藥物動力學(PK)資料之非分區分析(NCA)顯示，ADG106 暴露與總劑量(體重乘以 mg/kg 計之劑量或 BW×mg/kg)之間的近似線性關係，包括 0.1 mg/kg 至 10 mg/kg 每三週一次(Q3W)靜脈內(IV)給藥之臨床資料。

群體藥物動力學建模

【0463】 開發一種單室群體藥物動力學(pop-PK)模型，且該模型已經顯示良好表徵經觀測到之 PK 資料。美國試驗 ADG106-1001 包括基於 BW 之給藥及固定

給藥之混合物，而中國試驗 ADG106-1002 僅使用基於 BW 之給藥。因此，針對各試驗之資料單獨進行群體 PK 建模(例如，由於所有受試者之資料可用性，ADG106-1001 之第 1 週期 PK 及 ADG106-1002 之第 1 週期及第 2 週期 PK)。結果表明，中國及美國患者群體具有總體類似之群體估計值及藥物清除率(CL)及分佈體積(Vd)之受試者間差異，因此將第 1 週期及第 2 週期 Q3W 給藥之可用 PK 資料組合以生成 ADG106 之一組 PK 參數估計值。

【0464】 使用 Nonlinear Mixed Effects Modeling、NONMEM[®]軟體版本 7.5.0 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA) (Beal S, Sheiner LB, Boeckmann A, Bauer RJ, *NONMEM user's guides (1989-2009)*, Icon Development Solutions, Ellicott City, MD (2009).) 與 INTEL[®] FORTRAN 編譯器及 Perl-speaks-NONMEM[®] (PsN) (Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson EN, *PsN-Toolkit—a collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM*, *Comput Methods Programs Biomed* (2005)79:241–257) 來進行群體建模。應用 ADVAN13 子程式及具有交互作用之一階條件估計 (FOCEI)方法。藉由 NONMEM[®]計算出之目標函數值在用於比較分層模型之對數似然比檢驗中使用。當目標函數值下降 ≥ 3.84 (對於 1 個自由度， $P < 0.05$)時，添加結構或方差參數被視為統計上顯著的。CL 及 Vd 之個體間變異性藉由指數誤差模型建模，該模型確保對數正態分佈。將經觀測到之濃度與經模型預測之濃度之間的差異建模為累加及成比例誤差。擬合優度圖及視覺預測檢查(VPC)(圖 33)用於評估模型擬合及參數估計。如圖 33 所示，pop-PK 建模擬合為合理的，並無跡象表明結構或誤差模型之設定錯誤。

【0465】 對體重(BW)進行兩個總體 PK 參數(CL 及 Vd)之共變量分析。BW 似乎與 CL 呈弱微正相關(例如，基於 BW 之異常標度之估計指數值為約 0.3-0.4)，且與分佈體積呈適度正相關(例如，基於 BW 之異常標度之估計指數值為約

0.5-0.7)。PK 模擬表明，對於具有預先指定之均值及標準差(SD)之虛擬患者群體，與在群體水準上基於 BW 之給藥(例如 mg/kg)相比，使用公式「BW×mg/kg」進行固定 IV 給藥導致總體 PK 變異性相似。例如，為虛擬患者群體(20 位受試者)生成一組均值為 60 kg 且 SD 為 10%之正態分佈隨機 BW。與 180 mg 固定 IV 給藥相比，在以 3 mg/kg 基於 BW 之給藥來給藥之 20 位虛擬患者中，模擬 PK 值無顯著差異(除了一位受試者在 180 mg 固定劑量下具有顯著更高 C_{max}) (圖 34)。總之，基於中國及美國試驗之群體 PK 建模及模擬結果，建議將固定 IV 劑量用於 ADG106 單一使用及組合使用之進一步劑量優化。

模擬 ADG106 II 期劑量選擇作為單一療法

【0466】 使用經估計 PK 參數及其相關變異性/殘留誤差之虛擬患者群體(例如每個 BW 區間有 100 位受試者，例如 60 kg、70 kg、80 kg、90 kg 及 100 kg)模擬表明，若在經評估之劑量水準下在兩項試驗中與 \geq G3 TEAE 及 DLT 相關之經觀測到之中位 C_{max} 及 AUC_{0-21d} 均以模擬個體 $C_{max, 第1週期}$ 及 $AUC_{0-21d, 第1週期}$ 為基準，則 200 mg Q3W 固定 IV 劑量之 ADG106(例如對於 70 kg 患者，約 2.9 mg/kg)應視為單一療法之經推薦 2 期劑量(RP2D) (圖 35)。60 kg 虛擬患者群體顯示為代表性低體重群體(例如，接近於 ADG106-1002 中國試驗之平均 BW)，與較高 BW 群體(例如，美國 ADG106-1001 試驗中之平均 BW 為 80 kg)形成對比。這因較低 BW 患者之相對較高暴露(例如 C_{max} 及 AUC)而使用，因為 BW 經鑑定為兩個 PK 參數之弱至中度共變量。應注意，在美國及中國試驗中，以小於 3 mg/kg 劑量給藥之受試者中均未觀測到 \geq G3 治療相關性 AE，該劑量對應於 70 kg 患者之 210 mg 固定劑量。值得注意地，在美國試驗中，顯示 300 mg 及 400 mg ADG106 之 Q3W IV 固定劑量為安全且耐受性良好的，這進一步支持經建議之 200 mg IV 固定劑量作為 II 期單一療法劑量。

【0467】 另外，基於 ADG106 治療前及治療後之探索性藥效動力學(PD)及生物標誌物分析(例如周圍 NK 細胞動力學、sCD137 概況，參見實例 11-12)，似乎 ADG106 在 ≥ 1 mg/kg 之劑量下作為單一療法具有藥理活性(例如，對於 70 kg 重之患者，約 70 mg)，飽和度為約 1.5 至 3 mg/kg 或對於 70 kg 患者總劑量為約 100-200 mg。值得注意地，在此等劑量水準下達成之暴露似乎與荷瘤小鼠模型中與穩健活體內功效相關之預計全身性 ADG106 濃度一致(圖 36)。此外，基於虛擬患者 PK 模擬，經推薦之 200 mg RP2D IV 劑量可能導致暴露接近在中國試驗中對 3 位反應者觀測到之暴露(圖 35，空心圓)，即使對於較重患者(例如，BW=100 kg)亦如此。總之，基於迄今為止之全部臨床前及臨床資料及 PK/PD 評估，預期 200 mg Q3W IV 固定劑量將得到良好耐受且最適合作為 ADG106 RP2D 單一療法劑量。

與其他藥物組合之 ADG106 II 期劑量選擇之模擬

【0468】 為了更好地優化組合治療環境中 ADG106 之給藥方案(例如，當其他藥物以經監管機構批准之劑量或 PD 飽和劑量投與時)，由於安全性及功效方面之考量，建議將 ADG106 之 50 mg 固定 IV 劑量作為其起始劑量。詳細說來，可能有未經定量/不確定的與其他 MOA 之組合作用，特別為與可能對 AE 具有潛在加成及/或協同作用之免疫腫瘤學(IO)劑之組合作用。此外，ADG106 之 50 mg 固定 IV 劑量預計將達到作為單一療法之 ADG106 之最大有效劑量及 PD 飽和劑量水準的約 2-4 倍內，且因此，由於有利於功效之潛在組合作用，在組合應用中亦可能會給患者帶來益處。基於 PK 模擬，對於 60 kg BW 患者群體，在 50 mg 固定 IV 劑量下之平均模擬 C_{max} 為約 18 $\mu\text{g/mL}$ (圖 35)，且其與使用基於 SPR 之結合親和力值來理論上計算之 $>90\%$ 全身 CD137 受體佔有率(RO)相關，且該濃度範圍(例如 ≥ 10 $\mu\text{g/mL}$)已顯示在活體外觸發強力 T 細胞活化(與抗 CD3 抗體共同治療)。但是，考慮到抗體之組織分佈可能較低，使用理論 10%全身性濃度表示

作用部位(例如腫瘤組織)之藥物濃度，在 50 mg 固定 IV 劑量下之平均模擬 C_{max} 與 >70% 理論局部組織 CD137 RO 相關，且經計算之局部組織 C_{max} (例如約 1.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 為在活體外觸發觀測到但並非最大 T 細胞活化之濃度範圍(例如 1-3 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 內。另外，在活體外，1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ADG106 以交聯依賴性方式使 CD137 受體傳訊之活化飽和(圖 37)。使用 NF κ B 傳訊活化藉由活體外細胞報告基因檢定評估 ADG106 之功能活性(第 38 圖)，1.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 已顯示在非線性迴歸濃度效應曲線中 >EC80。此等觀測及計算進一步表明，ADG106 之 50 mg 固定 IV 劑量可能自身在活體內產生部分功效，且因此，理想地作為起始劑量亦進一步評估患者中之組合治療環境中之 PK/PD 關係。值得注意地，在美國及中國試驗中，與 \geq G3 治療相關性 AE 及 DLT 相關之經觀測到之最低 C_{max} 及 AUC_{0-21d} 相比，在 ADG106 之 50 mg IV 固定劑量時，所有經評估之 BW 區間(例如 60-100 kg)中之所有受試者均具有顯著(例如 >2-4 倍)更低的模擬個體 C_{max} ，第 1 週期及 AUC_{0-21d} ，第 1 週期(圖 35)。這為建議將 50 mg 固定劑量之 ADG106 作為組合治療中評估之起始劑量提供進一步之理由。基於各種組合使用之新興臨床安全性、耐受性及 PK/PD (例如生物標誌物及功效)資料，將進一步定義經建議之 ADG106 之中間劑量(例如 100 mg)及最大總劑量(例如 200 mg，作為 RP2D 單一療法劑量)。

實例 15 在患有晚期或轉移性實體及/或血液系統惡性腫瘤之患者中 ADG106 與抗 PD-1 抗體(托利帕單抗)之組合的 Ib/II 期研究

【0469】 這為 Ib/II 期、開放標籤、多中心、系列劑量遞增研究，其基於 Ib 期 CD137L 生物標誌物狀態來評估 ADG106 與托利帕單抗之組合在患有晚期或轉移性實體瘤及/或血液系統惡性腫瘤之患者中之安全性、耐受性、PK 及初步功效。對於 II 期，僅登記患有晚期/轉移性小細胞肺癌(SCLC)、三陰性乳癌(TNBC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、鼻咽癌(NPC)及 T 細胞淋巴瘤(TCL)之患者。

【0470】 一些 PD-1/PD-L1 靶向抗體經批准用於治療各種癌症。臨床前研究表明，抗 PD-1 及抗 CD137 抗體之組合為某些癌症藥物帶來陽性結果(Wei, PLoS ONE 2013)。托利帕單抗為針對 PD-1 之人源化 IgG4 單株抗體，且已獲中國國家藥品監督管理局(China National Medical Products Administration, NMPA)批准用於治療黑色素瘤。可以預料，ADG106 與托利帕單抗之組合將增加托利帕單抗在實體瘤及血液系統惡性腫瘤中之功效。

【0471】 ADG106 之 I 期研究(在美國及中國)在用 ADG106 治療之患者之 FFPE 腫瘤標本中鑑定預測性生物標誌物 CD137L。觀測到患者預後與 CD137L 表現(IHC)之間存在顯著相關性。表現高 CD137L 之患者對 ADG106 治療有更好反應。基於 I 期研究之此等發現，該 Ib/II 期研究之第 II 期部分經設計以使用 IHC 檢定法對患者進行預選，以進一步評估 ADG106 與托利帕單抗之組合在患有晚期及/或轉移性 SCLC、TNBC、NSCLC、NPC 及 TCL 之患者中之安全性及功效。預期 ADG106(靶向 CD137)與托利帕單抗之組合將協同或累加地進一步提高抗癌效果。

臨床前研究

【0472】 在非臨床研究中對 ADG106 進行深入研究。所提出之藥效動力學(PD)研究表明，ADG106 對於經活化 T 細胞上之 CD137 具有特異性，且以較低奈莫耳親和力與其結合，隨後具有促炎性反應之靶 T 細胞得到增強及增殖。ADG106 作為單一物在多個同基因小鼠癌症模型中有效，且來自一些此等研究之腫瘤生檢展示 T 細胞浸潤之證據。在同基因小鼠肝癌及乳癌模型中，確定中位有效劑量(ED50)為約 1 mg/kg。在小鼠肺癌及結腸直腸癌模型中 ADG106 與抗 PD-1/抗 PD-L1 mAb 或抗 CTLA4 mAb 之組合增強了活體內抗腫瘤功效。ADG106 與抗血管生成劑(VEGF 受體酪胺酸激酶抑制劑)、抗 CD20 mAb 或苯達莫司汀之組合亦可在不同小鼠腫瘤模型中導致活體內抗腫瘤功效增強。大鼠單次靜脈內

(IV)藥物動力學(PK)研究顯示緩慢清除率(CL)，其中半衰期(T1/2)值範圍為 277 到 351 小時。在整個猴 PK/毒物動力學(TK)研究中，較高抗藥物抗體(ADA)滴度對應於較短 T1/2、較快 CL 及較低全身暴露。儘管猴中 ADA 之存在有差異，但此等研究清楚地表明，大鼠及猴中 ADG106 之 PK 特性與此等非人物種中之其他完全人治療性單株 IgG 抗體一致。儘管某些猴之 ADA 滴度很高，但仍有足夠猴暴露於顯著水準之 ADG106 中，以允許確定在石蟹獼猴中 NOAEL 及 HNSTD> 200 mg/kg。

臨床前藥理學

【0473】 用 ADG106 進行之藥效動力學研究表明，ADG106 對於重組表現之 CD137 及與多種物種之經活化 CD4+及 CD8+ T 細胞上 CD137 具有特異性，且對其均具有高親和力。ADG106 以低奈莫耳親和力與經活化之石蟹獼猴及人 T 細胞結合。在猴及人 T 細胞中，ADG106 與經活化之 CD8+ T 細胞之結合強於 CD4+ T 細胞，這表明活化後 CD8+ T 細胞中比 CD4+ T 細胞更能誘導 CD137 表現，且 CD8+ T 細胞可為介導 ADG106 功能及藥理活性之主要靶細胞。亦證明 ADG106 引起靶 T 細胞之增強及增殖，且具有促炎性反應(IFN- γ 釋放及 NF κ B 依賴性轉錄傳訊)。鑑於已知 CD137 起到共刺激性 T 細胞受體之作用，這為可預期的。ADG106 與嚙齒動物 CD137 受體結合之親和力低 100 倍以上，但能夠藉由功能性 NF κ B 報告基因檢定確定以相當的奈莫耳效價來活化重組人、猴、小鼠及大鼠 CD137 受體。將 ADG106 與 2 種臨床參考抗 CD137 mAb(優瑞魯單抗及烏托米單抗)相比較之研究表明，所有 3 種 mAb 均以高親和力與經活化之人 T 細胞結合，而不與幼稚 T 細胞結合，且在細胞 NF κ B 報告基因檢定中，在交聯後，均可以充當人 CD137 受體之促效劑。然而，僅優瑞魯單抗具有獨特性質，無需交聯即可充當人 CD137 促效劑。此外，ADG106 亦完全阻斷 CD137 與 CD137 配體

(4-1BBL)之相互作用。此性質可能會阻止 CD137 雙重獨立性活化之可能性，此可能造成其在這類治療性抗體中之獨特藥理作用及毒理學特徵。

【0474】 ADG106 在荷瘤小鼠中之治療導致 T 細胞腫瘤浸潤。提出此等細胞毒性 T 細胞在包括 CT-26(結腸癌)、H22(肝癌)及 EMT6(乳癌)之多種同基因小鼠腫瘤模型中解釋了 ADG106 單一劑抗腫瘤功效。將 ADG106 與抗 PD-1/抗 PD-L1 mAb 或抗 CTLA4 mAb 組合在不同 MC38(結直腸癌)及 Lewis 肺癌同基因小鼠癌症模型中顯示出增強抗腫瘤功效。此等研究突顯了 ADG106 作為單一療法及具有協同抗腫瘤功效之與其他免疫腫瘤療法之組合療法的潛力。ADG106 與抗血管生成劑(VEGF 受體酪胺酸激酶抑制劑)、抗 CD20 mAb 或苯達莫司汀之組合亦可在不同小鼠腫瘤模型中導致活體內抗腫瘤功效增強。此外，當 CT26 結腸癌模型中之完全反應者在受到相同腫瘤細胞之再攻擊後免於進一步腫瘤植入及生長時，顯示出 ADG106 治療可誘導持久抗腫瘤記憶 T 細胞反應之發展。

【0475】 評估經 ADG106 介導之免疫補體及抗體依賴性細胞介導之細胞毒性反應。與其 IgG4 免疫球蛋白類別一致，ADG106 無法結合 C1q，因此不太可能誘導補體依賴性細胞毒性。此外，ADG106 對人 FcγR1 蛋白之結合親和力低，且因此不可能引起抗體依賴性細胞之細胞毒性或抗體依賴性細胞介導之吞噬作用。在人全細胞檢定中，ADG106 對經活化之人 CD8+ T 細胞未顯示可偵測到之 NK 細胞抗體依賴性細胞介導之細胞毒性。ADG106 不會在人血液中離體刺激細胞介素(IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α、IFN-γ、IL-17)釋放，這表明 ADG106 觸發人急性細胞介素釋放症候群之風險較低。儘管並未進行獨立安全性藥理學研究，但作為優良實驗室操作(Good Laboratory Practice, GLP)毒理學研究之一部分，對石蟹獼猴之心電圖、血壓、呼吸及神經系統檢查進行調查，結果顯示在高至 200 mg/kg 之重複劑量後，並無潛在不良影響。

【0476】 在大鼠、石蟹獼猴及人體組織中離體進行 ADG106 之組織免疫組織化學交叉反應性研究。儘管在猴及人組織之平滑肌細胞或血管中膜中觀測到染色，但未報告此等組織表現 CD137，且認為結合為交叉反應性或非特異性的。此外，由於染色之細胞質性質，預期並無顯著生物學相關性。兔血液中活體外溶血潛力之另一項安全性研究表明，在經測試之高達 2.54 mg/mL 的濃度下，不存在 ADG106 相關性溶血。另外，在大鼠及石蟹獼猴 IV 輸注研究中不存在任何記錄之劑量部位反應，此亦表明不存在對 ADG106 之局部不耐受性。儘管用 ADG106 進行之毒理學研究並未顯示治療之任何不良反應，但鑑於 ADG106 對經活化細胞上 CD137 之特異性及在基礎條件下健康動物中 CD137 之相對較低的表現，因此可以預期不存在活體內功能性 PD 反應及毒性。

臨床前藥物動力學

【0477】 在史-道二氏大鼠(Sprague-Dawley rat)及石蟹獼猴單次 IV(推注)PK 研究及非 GLP(劑量範圍發現)及 GLP 依從性(關鍵研究)每週一次重複劑量 IV 輸注毒性研究中，對 ADG106 及 ADA 之藥物動力學/TK 進行研究，在大鼠中劑量為 10、30 或 100 mg/kg/劑量，且在猴中為 10 至 200 mg/kg/劑量。此等 PK/TK 研究一致地表明，在任何劑量水準下，任何 PK 參數均無基於性別之差異。在大鼠及猴中，全身暴露(AUC 及 C₀/C_{max})隨著劑量增加在男女性別中均以近似劑量成比例之方式增加。單次劑量之 ADG106 後之分佈體積(V_d)值表明，在大鼠及猴中，ADG106 在血液腔外之分佈有限。

【0478】 大鼠單次 IV PK 研究顯示緩慢 CL，其中半衰期(T_{1/2})值之範圍為 277 到 351 小時且 CL 為自 0.00326 至 0.00444 mL/mg/kg，此情況與作為 IgG 分子之 ADG106 之高分子量一致。此緩慢 CL 亦可解釋自第 1 天到第 22 天在大鼠毒理學研究中註意到之藥物積累，因為在大多數治療組中觀測到 ADG106 之總全身

暴露(AUC_{0-最後})增加。此緩慢 CL 亦為既定的，因為在大鼠 PK/TK 研究中偶發地偵測到僅最小 ADA，且當存在時，此等 ADA 對任何 PK 參數均無影響。

【0479】 相反，在猴中重複給藥後未觀測到明顯藥物積累。猴中單次 IV 劑量之 ADG106 之 CL 快於大鼠，在第 1 天，其 CL 之性別平均值為 0.00360 至 0.00447 mL/min/kg，且在第 45 天，增加到 0.0106 至 0.0362 mL/min/kg 之間。通常，與第 1 天投與後觀測到之情況相比，ADG106 在第 45 天投與具有更快 CL、更短 T_{1/2} 及更低 AUC_{0-inf}。在猴毒性研究中一些個體動物中亦發現類似發現結果。在此等研究中，在第 1 天至第 22 天之間重複給藥後，ADG106 水準下降更快，導致在某些動物中 AUC_{0-最後} 值顯著低於同一劑量組中之其他動物。這對應於此等動物之高 ADA 滴度。確實，在整個猴 PK/TK 研究中，較高 ADA 滴度對應於較短 T_{1/2}、較快 CL 及較低全身暴露。

【0480】 總之，儘管猴中 ADA 之存在會產生變化，但此等研究清楚地表明，大鼠及猴中 ADG106 之 PK 特性與其他人 IgG 分子一致。在大鼠及猴中，PK 參數均未發現性別相關性差異，ADG106 之總體暴露及峰值全身暴露以劑量成比例方式增加。重複 IV 給藥導致大鼠中之 ADG106 積累，儘管在無 ADA 效價或 ADA 效價低之猴中並無明顯積累。高 ADA 滴度之存在對應於重複給藥後受影響之個別猴中之較短 T_{1/2}、較快 CL 及較低全身暴露。ADG106 之分佈、代謝、排泄及 PK 藥物相互作用將被認為與其他 IgG 抗體相似。

臨床前毒理學

【0481】 在史-道二氏大鼠及石蟹獼猴之非 GLP 或 GLP 毒性研究中無可觀測到之不利結果。

【0482】 在史-道二氏大鼠之 GLP 依從性毒性研究中，藉由以 10、30 或 100 mg/kg/劑量 IV 輸注(歷經 30 分鐘)，ADG106 在多達 29 天之每週一次給藥得到良好耐受，且未產生任何 ADG106 相關性變化。ADG106 之未觀測到之作用水準

(NOEL)及 NOAEL 被認為是 100 mg/kg。在 NOAEL 下，在第 22 天 ADG106 之峰值血漿濃度(Cmax)及曲線下面積(AUC0-168h)分別對於雄性為 3230 µg/mL 及 275000 h·µg/mL 且對於雌性為 2930 µg/mL 及 200000 h·µg/mL。在石蟹獼猴中 GLP 依從性之毒性研究中，藉由以 50、100 或 200 mg/kg/劑量 IV 輸注(歷經 1 小時)，ADG106 在多達 29 天之每週一次給藥得到良好耐受，且未引起任何 ADG106 相關性變化。基於在此項研究期間不存在不良結果，ADG106 之 NOEL 及 NOAEL 被認為是 200 mg/kg。在 200 mg/kg 之 NOAEL 下，第 22 天 ADG106 之 Cmax 及 AUC0-168h 分別在雄性中為 5750 µg/mL 及 442000 h·µg/mL，且在雌性中為 5630 µg/mL 及 462000 h·µg/mL。ADA 存在於猴中，且與單個動物中 ADG106 CL 增加及 AUC0-168h 減小之作用相關。此等 ADA 陽性滴度及較高 ADG106 CL 主要在 50 mg/kg (4/10 隻動物)及 100 mg/kg(1/10 隻動物)中觀測到，但在 200 mg/kg 之動物中未觀測到。最重要的書，在 200 mg/kg 治療組中，無顯著 ADA 滴度或對 ADG106 全身暴露之相關作用，其資料支持該研究中已建立之 NOAEL。

目標及終點

目標

【0483】 該研究之主要目標為：在 1b 期中患有晚期或轉移性實體及/或血液惡性腫瘤之患者中，評估 ADG106 與托利帕單抗之組合的安全性及耐受性；在 II 期中將登記之患有晚期/轉移性 SCLC、TNBC、NSCLC、NPC 及 TCL 之患者中，驗證單獨 ADG106 或 ADG106 與托利帕單抗之組合的分層/預選擇生物標誌物；且評估 ADG106 與托利帕單抗之組合在 II 期中將登記之患有晚期或轉移性 SCLC、TNBC、NSCLC、NPC 及 TCL 之 CD137L 生物標誌物陽性及陰性患者中的初步抗腫瘤活性。

【0484】 該研究之次要目標為：評估 ADG106 及托利帕單抗之藥物動力學 (PK)譜；並評估 ADG106 及托利帕單抗之免疫原性。

【0485】 該研究之探索目標為評估單獨 ADG106 或其與托利帕單抗之組合的藥效動力學(PD)生物標誌物及預測性生物標誌物。

終點

【0486】 主要終點：

- 確定 DLT、MTD 或 MAD 及 RP2D；
- 客觀反應率(ORR)，如藉由 RECIST 1.1 版或 Lugano 分類來評估；
- 安全性終點包括不良事件、臨床實驗室結果、生命體徵、體格檢查結果及心電圖結果；及
- 用於患者選擇之生物標誌物之截止值。

【0487】 次要終點：

- 反應持續時間(DOR)、疾病控制率(DCR)、無進展存活(PFS)及總體存活(OS)；
- 在資料允許的情況下，PK 終點包括血漿峰值濃度(C_{max})、給藥間隔結束時之血清濃度(C_{波谷})、達到 C_{max} 之時間(T_{max})、自時間零到最後一個時間點之曲線下面積(AUC_{0-最後})、自時間零到無窮大之 AUC(AUC_{0-inf})、清除率(CL)及穩態分佈體積(V_{ss})、消除半衰期(T_{1/2})；及
- 抗藥物抗體(ADA)之水準。

【0488】 探索終點：

- 單獨 ADG106 或其與托利帕單抗之組合的藥效動力學(PD)生物標誌物(周圍血及組織)；
- 血清蛋白(細胞介素、sCD137、sPD-L1 等)；
- 周圍血液免疫細胞表型(T 細胞、Treg 等)；
- 周圍免疫細胞基因分型(TCRseq 等)；
- 組織生物標誌物(CD137、CD137L、PD-L1、CD20、TIL)；及
- 組織基因分型(TMB、MSI、TCRseq 等)。

研究設計

總體研究設計

【0489】 這為 Ib/II 期研究。Ib 期部分將採用傳統 3+3 研究設計以確定 ADG106 與托利帕單抗之組合之經推薦 2 期劑量(RP2D)。劑量遞增水準 1：ADG106 50 mg Q3W 與托利帕單抗 240 mg Q3W 組合。劑量遞增水準 2：ADG106 100 mg Q3W 與托利帕單抗 240 mg Q3W 組合。劑量遞增水準 2：ADG106 200 mg Q3W 與托利帕單抗 240 mg Q3W 組合。

【0490】 患者必須患有晚期或轉移性實體或血液惡性腫瘤。劑量遞增時(Ib 期)無需進行生物標誌物測試。一個週期經定義為 21 天。在第 1 週期(21 天)中將觀測到劑量限制性毒性(DLT)。在用 ADG106 50 mg Q3W 治療之 3-6 位患者完成 DLT 觀測後，安全審查委員會(Safety Review Committee, SRC)將審查所有安全性資料並決定是否遞增至 ADG106 100 mg Q3W。同樣，在使用 100 mg 及 200 mg Q3W ADG106 之 3-6 位患者完成 DLT 觀測後，SRC 將審查所有安全性資料並確定用於組合方案之 ADG106 的 RP2D。

【0491】 II 期部分為在呈 CD137L 陽性或陰性之患有晚期或轉移性 SCLC、TNBC、NSCLC、NPC 及 TCL 之患者中，ADG106 與托利帕單抗之組合對比 ADG106 之兩階段隨機化生物標誌物分級試驗。

【0492】 在第 1 階段，有 2 個支組(ADG106 與托利帕單抗之組合對比單獨 ADG106)，該等支組對於 CD137L 陽性及陰性群組中之各者以 1:1 比率獨立地隨機分配。將藉由 CD137L 血液生物標誌物對患有 SCLC、TNBC、NSCLC、NPC 及 TCL 之患者進行分級。

【0493】 支組 A：患有 CD137L 陽性晚期或轉移性 SCLC、TNBC、NSCLC、NPC 及 TCL 之患者，包括：群組 1：ADG106 RP2D (200 mg)，Q3W，iv；及群組 2：ADG106 RP2D (TBD)，Q3W 加上托利帕單抗 240 mg，Q3W，iv。

【0494】 支組 B：患有 CD137L 陰性晚期或轉移性 SCLC、TNBC、NSCLC、NPC 及 TCL 之患者，包括：群組 1：ADG106 RP2D (200 mg)，Q3W，iv；及群組 2：ADG106 RP2D (TBD)，Q3W 加上托利帕單抗 240 mg，Q3W，iv。

【0495】 第 1 階段中之兩個支組可同時開始登記。當第 1 階段之所有計劃患者至少完成一次治療後腫瘤掃描時，研究審查委員會(SRC)將進行期間分析。若第 1 階段結束時之分析滿足 Go 標準(例如，一隻支組達到 ORR 25%或兩隻支組之間的差異 20%)，試驗將進入第 2 階段。

【0496】 在第 2 階段，患有晚期/轉移性 SCLC、TNBC、NSCLC、NPC 及 TCL 之 CD137L 陽性患者將以 1:1:1 比率來隨機分配給：支組 C：ADG106 RP2D (200 mg)，Q3W，iv；支組 D：ADG106 RP2D (TBD)，Q3W iv 加上托利帕單抗 240 mg，Q3W，iv；或支組 E：托利帕單抗 240 mg，Q3W，iv。

【0497】 單獨 ADG106、ADG106 加上托利帕單抗、托利帕單抗之給藥可長達 1 年。若腫瘤已有反應且需要繼續治療超過 1 年，則首席研究者應與主辦者討論並做出決定。治療可以一直持續到疾病進展、無法忍受之毒性作用或撤回同意書為止。

【0498】 將使用交互式語音反應系統(IVRS)。SRC(研究審查委員會)將在經計劃之期間分析中審查所有功效及安全性資料，且然後建議是否開始第 2 階段。

【0499】 對於組合方案，應先靜脈內投與 ADG106，然後在 30 分鐘後，隨後應用托利帕單抗進行靜脈內投與。

【0500】 在經 RECIST 或 Lugano 分類定義之腫瘤進展後，研究者可決定繼續採用組合方案進行治療。將隨訪因無法忍受之不良事件需要停止治療而退出治療之患者，直到不良事件恢復至 0 級或 1 級、變得穩定或直到患者接受新治療為止(以先發生者為準)。在無症狀及疾病進展跡象之情況下，儘管最初影像學進

展，仍允許具有東部合作腫瘤小組(ECOG)穩定狀況之患者繼續治療。在此情況下，為了確認疾病進展，較佳在 4 週內但不遲於 6 週進行一次重複掃描。

劑量選擇基本原理

【0501】 對於 Ib 期，基於整體資料(例如安全性、耐受性、生物標誌物及功效)、整合 PK/AE 分析(包括在中國及美國 ADG106 單一療法之 FIH I 期研究結果之群體建模及模擬)，選擇 ADG106 50 mg、100 mg 及多達 200 mg Q3W IV 給藥。托利帕單抗將以 ADG106 組合方案以獲得監管機構(China NMPA)批准之劑量進行投與。

研究群體

納入標準

【0502】 每位患者必須滿足以下條件才能登記在研究中：

1. 年滿 18 週歲或更大且未滿 75 週歲；
2. 東部合作腫瘤小組(ECOG)性能狀態 ≤ 1 ；
3. 在組織學或細胞學上經記錄、頑固性或轉移性惡性腫瘤，該等腫瘤為晚期(不可切除)或複發且自最後一次抗腫瘤治療後已進展，且尚不存在公認之標準療法，或其標準護理已減退(理由應明確記錄)。對於 II 期，將僅登記患有晚期/轉移性 SCLC、TNBC、NSCLC、NPC 及 TCL 之患者；
4. 對於 II 期，患者必須具有用於對生物標誌物進行 IHC 染色的腫瘤組織(若存檔之腫瘤組織不可用，則需具有存檔或新鮮生檢)；
5. 根據 RECIST v1.1 或 Lugano 分類得到之至少一個可量測疾病；
6. 如經以下標準定義之適當器官功能(2 週內無輸血/生長因子支持)：
 - a. 絕對嗜中性球計數(ANC) ≥ 1000 個細胞/ μL ；
 - b. 血小板計數 $\geq 100,000/\mu\text{L}$ ；
 - c. 血紅蛋白 ≥ 9.0 g/dL；

- d. 血清天冬胺酸轉胺酶(AST)及血清丙胺酸轉胺酶(ALT)≤3.0 x 正常值上限(ULN)(在具有經記錄之肝臟侵襲之患者中≤5.0 x ULN)；
 - e. 血清總膽紅素≤1.5 x ULN(除了患有經記錄之吉爾伯特症候群(Gilbert's syndrome)之患者)(或患有肝轉移之受試者< 2 x ULN)；及
 - f. 血清肌酐≤1.5 x ULN 或肌酐清除率≥50 mL/min。
7. 國際標準化比率(INR)及經活化部分凝血活酶時間(aPTT)≤1.5 x ULN；接受全劑量經口抗凝治療之患者必須服用穩定劑量(最短持續時間 14 天)；若接受華法令，則患者必須具有 INR≤3.0 且無活動性出血(亦即，在第一劑量之研究藥物前之 14 天內無出血)；允許患者使用低分子量肝素；
 8. 願意在治療機構完成所有預定訪視及評估；及
 9. 能夠閱讀、理解並提供書面知情同意書。

排除標準

【0503】 不能登記符合任何以下條件之患者：

1. 預期壽命 < 3 個月(由研究者確定)；
2. 第一劑量之組合方案前之 3 週內，採用任何局部或全身抗腫瘤療法(包括化學療法、激素療法、放射療法或免疫療法等)進行治療，但以下情況除外：
 - a) 對前列腺癌使用促性腺激素釋放激素(GnRH)促效劑或拮抗劑之激素治療；
 - b) 激素替代療法或口服避孕藥；或
 - c) 第一劑量之組合方案前≥2 週之骨轉移或其他非靶病變之姑息放射療法。
3. 在第一劑量之組合方案前之 4 週內發生重大創傷或重大手術或出現未癒合傷口；
4. 先前抗癌治療所產生之不良事件(AE)未消退到≤1 級，除了脫髮或導致永久停用的免疫治療之 irAE 以外；

5. 中樞神經系統疾病受累(但允許在第一劑量 ADG106、ADG106-托利帕單抗、托利帕單抗前至少 4 週接受治療的先前患有腦轉移之患者參與研究，該等患者在臨床上穩定且不需要長期皮質類固醇治療)，或 NCI CTCAE ≥ 3 級藥物相關性 CNS 毒性之既往史；
6. 臨床上顯著之心臟病，例如：
 - a. 紐約心臟協會(New York Heart Association) III 類 IV 類心臟病，包括預先存在之臨床上顯著的室性心律失常、充血性心臟衰竭或心肌病；
 - b. 組合方案開始日期前 ≤ 6 個月之不穩定型心絞痛；
 - c. 組合方案開始日期前 ≤ 6 個月之急性心肌梗塞；
 - d. 其他臨床上顯著之心臟病(例如， ≥ 3 級不受控制之高血壓或對抗高血壓方案之較差依從性之病史)；
 - e. 臨床上顯著之瓣膜疾病、心臟肥大、心室肥大或心肌病；或者
 - f. 嚴重 ECG 異常，包括 2 級(II 型)或 3 級房室傳導(AV)阻滯。
7. 在登記之 2 週內經定義為需要使用全身性抗微生物藥的活動性不受控制之病毒、細菌或全身性真菌感染之證據，根據機構規程進行預防性治療為可接受的；
8. 已知的人免疫缺陷病毒(HIV)陽性測試結果(該疾病在臨床上受控除外)或獲得性免疫缺陷症候群(AIDS)；
9. 需要治療之活動性 C 型肝炎病毒(HCV)或 B 型肝炎病毒(HBV)；對於 B 型肝炎核心抗體或 B 型肝炎表面抗原呈陽性之患者必須具有小於 2500 個拷貝/mL 或 500 IU/mL 之 B 型肝炎病毒 DNA 滴度；對於 C 型肝炎抗體呈陽性之患者必須具有低於檢定偵測下限之 HCV RNA；將排除 PCR 陽性患者；
10. 第二原發性惡性腫瘤未緩解超過三年；不需要 3 年緩解之例外情況包括：非黑色瘤皮膚癌、生檢時原位宮頸癌或 Papanicolaou(PAP)塗片鱗狀上皮內病變、

局部前列腺癌(格里森評分 < 6)或經切除之原位黑色素瘤；在與主辦方醫學監測人員討論後，其他原位局部實體瘤或其他低風險癌症亦可能被豁免；

11. 患有潛在血紅蛋白病(例如地中海貧血)之患者將被排除；

12. 自體免疫性疾病(例如，自體免疫性甲狀腺疾病、貝爾氏麻痺(Bell's palsy)、腎小球腎炎、格林-巴雷症候群(Guillain-Barré syndrome)、炎性腸病、多發性硬化症、類風濕性關節炎、休格倫氏症候群(Sjögren's syndrome)、系統性紅斑狼瘡、與抗磷脂症候群相關之血管血栓形成、血管炎或韋格納肉芽腫病(Wegener's granulomatosis))之病史(最近 5 年以內)或風險；

13. 在第 1 劑量之研究治療前之 28 天內服用免疫抑制藥物或免疫抑制劑量之全身性皮質類固醇($> 10 \text{ mg}$ /天潑尼鬆或同等藥物)的患者。但是，接受短療程皮質類固醇之患者(例如，造影劑 CT 前之術前用藥)將有資格參加研究；

14. 任何嚴重基礎醫學(例如，肺、腎、肝、胃腸道或神經系統)或精神疾患(例如，酗酒或藥物濫用、失智或精神狀態改變)或會限制對研究要求之依從性、損害患者瞭解知情同意書之能力或者研究者觀點使該患者參與研究顯得不可取或混淆研究結果的任何問題；

15. 對免疫球蛋白或對 ADG106(參見研究者手冊)及托利帕單抗(參見產品說明書)中所含之任何賦形劑的已知超敏感性、過敏性或不耐受性；

16. 懷孕、哺乳或母乳喂養；

17. 能夠懷孕；但是，在登記前妊娠試驗呈陰性，且同意在試驗期間及 ADG106 治療結束後 90 天使用兩種高效避孕方式(經口、注射或植入型激素避孕及避孕套；宮內節育器及避孕套；帶有殺精凝膠之隔膜及避孕套)之女性患者視為合格；

18. 具有有生育能力之女性配偶之男性患者(除非他們同意採取措施，在試驗期間及在 ADG106 治療結束後之 90 天內，藉由使用一種高效避孕方法[避孕套加上

殺精子劑)來避免懷上孩子);應建議有懷孕或哺乳期配偶之男性使用障壁方法避孕(例如, 避孕套加殺精劑凝膠), 以防止暴露於胎兒或新生兒; 或者

19. 參與本方案同時參加或計劃參加另一項介入性臨床研究; 參與觀測性研究為可接受的。

患者篩查程序

【0504】 必須在任何研究相關程序或請求檔案組織前獲得書面 ICF 簽名。篩選程序將在合格臨床研究中心進行。eCRF 中待記錄之人口統計資料包括患者之性別、種族及出生日期。將記錄患者的相關重要醫學及手術史, 包括惡性史以及先前癌症治療。將進行以下測試: 體重、身高及生命體微量測、體格檢查、ECG 記錄、獲得臨床實驗室測試等。對於 II 期, 收集腫瘤組織樣品(包括存檔或新鮮生檢物)且測試方案需要之生物標誌物。所有有生育能力之女性患者均必須進行尿液或血液妊娠測試。此外, 在參加研究期間, 將要求女性患者及男性患者採取可靠的醫學上接受之形式的節育措施。將審查患者當前用藥時間表, 以確保治療期間患者之安全。

【0505】 此外, 亦將進行以下實驗室檢查及成像程序: 實驗室檢查: 血液學、全面血清化學檢測、凝血參數、妊娠測試; 內分泌檢查: TSH 及遊離 T4、上午 (AM)皮質醇; HBV、HCV 及 HIV 之病毒學篩查; MRI 及/或 CT 掃描腫瘤評估; 及腫瘤生檢(若無存檔之腫瘤組織, 則必須進行)。

【0506】 為了方便患者, 若在簽署 ICF 前進行一項評估且將其作為患者常規臨床評估之一部分, 則只要測試滿足研究要求且在第一劑量之研究藥物前允許之篩查時間範圍內進行, 就不必重複評估。在篩選期間, 僅允許對異常篩選值重新測試一次以重新評估資格。在第一劑量之研究藥物前獲得之最後結果將用於確定資格。必須在首次給藥前之 3 天內獲得實驗室結果, 包括妊娠測試。篩

查時將進行血清妊娠測試，且患者之血清妊娠試驗必須為陰性(在首次使用研究用藥前之 72 小時內)。對於其餘訪視，在給藥前進行尿液妊娠測試為可接受的。

研究干預

研究藥物

【0507】 ADG106 為完全人配體阻斷性促效性抗 CD137 IgG4 mAb。托利帕單抗為針對 PD-1 之人源化 IgG4 單株抗體，且已獲中國國家藥品監督管理局 (NMPA)批准用於治療黑色素瘤。

【0508】 對於 Ib 期部分(劑量遞增部分)，ADG106 之劑量為 50 mg、100 mg 及多達 200 mg。對於 II 期部分，ADG106 將以其 RP2D 作為單一療法或與托利帕單抗之組合給藥。對於 Ib 期及 II 期部分，托利帕單抗之劑量固定為 240 mg，Q3W，iv。如藥房手冊(Pharmacy Manual)中所指示的，ADG106 藥物產品將以靜脈輸液形式投與。

【0509】 如藥房手冊所述，ADG106 將用生理鹽水或 5%葡萄糖稀釋至用於輸注之適當濃度。投與前，將以鹽水或 5%右旋糖中稀釋之 ADG106 在室溫下儲存 ≤4 小時，或在 2°C 至 8°C 下儲存 ≤24 小時。在約 90 分鐘時間段內(±10%窗口)，使用容積泵，經由使用內嵌 0.22 微米過濾器進行 IV 輸注，投與 100 mL IV 袋中製備之經稀釋 ADG106。在前 30 分鐘內，輸液速度將以 0.5 mL/分鐘(30 mL/小時)開始，且密切監測受試者之不良事件。若在前 30 分鐘內未觀測到值得注意之事件，則輸注速度將提高到 1 mL/分鐘(60 mL/小時)持續 15 分鐘，且類似地監測受試者之 AE。若在此期間並無安全問題，輸液速度將提高到 2 mL/分鐘(120 mL/小時)，且仔細監測受試者直至完成投與。

【0510】 在給藥前、輸注期間(第 1 個週期第 1 天)每 15 分鐘、輸注結束時及輸注 ADG106 結束後 2 小時及 6 小時(±10%窗口)，將對受試者之生命體徵進行嚴密監測。在第 3 週期後，在先前週期中不存在任何臨床上顯著之事件時，將

消除 6 小時時間點之生命體徵。在給藥前 30 分鐘內及輸注結束後約 30 分鐘內評估 ECG。輸注結束後 6 小時觀測時間段($\pm 10\%$ 窗口)，且如臨床上指示。直到下一次評估前，PI 都會繼續待通知以應付任何醫療事件；且若在此時間期間需要將該受試者送入當地急診科，將立即聯繫 PI。若在第一劑量後不存在安全性問題，則受試者可以 2 mL/分鐘(120 mL/小時)之輸注速度接受後續 ADG106 劑量。

【0511】 注射器中製備之所有經稀釋 ADG106 劑量將在 60 分鐘時間($\pm 10\%$)內，使用容積泵，經由使用內嵌 0.2 微米過濾器進行 IV 輸注自注射器中投與。托利帕單抗之製備應遵循製造商說明書。

治療分配、投與及術前用藥

【0512】 所有潛在研究候選人均將提供已簽署之知情同意書，且將在參與研究前接受篩選程序。篩選期最長為 28 天。這為一項開放標籤研究，且在 Ib 期中無盲法或隨機分組。在進行初始研究治療給藥前，將對合格患者之腫瘤組織樣品(不需要本研究之 Ib 期部分中登記之患者)之 CD137L 生物標誌物進行測試，然後基於生物標誌物(陽性與陰性)，將患者隨機分組以接受單獨 ADG106 治療或 ADG106 與托利帕單抗之組合治療或托利帕單抗(僅 II 期第 2 階段；II 期中將登記患有 SCLC、TNBC、NSCLC、NPC 及 TCL 之患者)治療。

【0513】 對於 II 期，患有 SCLC、TNBC、NSCLC、NPC 及 TCL 之合格患者將基於其生物標誌物測試結果隨機分配到單一 ADG106 或 ADG106 與托利帕單抗之組合。交互式語音反應系統(IVRS)將在本研究之 II 期部分中使用。簽署 ICF 後，登記在該研究中之每位受試者都將獲得唯一受試者編號。在整個研究中，將藉由此唯一受試者編號來標識受試者。一旦將受試者編號分配給某位受試者後，便無法將其重新分配給其他受試者。第 1 階段中之 2 個支組可同時開始登記。

【0514】 對於 ADG106-托利帕單抗組合方案，應首先靜脈內輸注 ADG106，然後在 30 分鐘後，將靜脈內投與托利帕單抗。投與前，將 ADG106 稀釋至適當

體積及濃度，且透過 60-90 分鐘 \pm 15 分鐘 IV 輸注來投與。應盡一切努力使總輸注時間儘可能接近 60-90 分鐘。但是，鑑於輸液泵之可變性，允許 15 分鐘窗口(亦即，輸液時間為 60-90(\pm 15)分鐘)。輸注之確切開始時間及停止時間，及由於反應或其他原因造成之任何輸注中斷都應仔細記錄在案。

【0515】 在治療輸注期間及輸注結束後至少 2 小時內將密切監測患者。所有劑量投與都將在臨床研究中心內在經適當培訓之人員之監督下進行。投與後至少 4 小時內不會自用於 IV 輸注之同一支組採集血液樣品。

治療持續時間

【0516】 在前 4 個週期中，治療經安排為 Q3W。但是，若研究藥物為有益的，則基於患者及研究者之同意，患者可繼續接受單一 ADG106 或 ADG106 組合方案或托利帕單抗 Q3W，直到疾病進展或出現無法忍受之毒性、撤回同意書或持續 ADG106 或 ADG106 組合方案或托利帕單抗之 1 年最大治療期。

【0517】 治療週期經定義為每 21 天在第 1 天投與一個 IV 劑量之研究藥物。在研究期間，將按照活動時間表評估患者之安全性及毒性、PK、免疫原性、藥效動力學及功效。

【0518】 若腫瘤對 ADG106 組合方案有反應且組合方案療法需要持續超過 1 年，則首席研究者應與主辦者討論並做出決定。強烈鼓勵投資者讓血液學家參與管理疑似有溶血之患有 3-4 級貧血之患者及患有 2-4 級溶血之患者。若對疑似有溶血之患者進行免疫系統高敏性監測，包括可能針對 RBC 之抗體。

定義

最大耐受劑量之定義

【0519】 MTD 經定義為 ADG106-托利帕單抗組合方案中 ADG106 之最高劑量水準，在該劑量下，6 位患者中不超過 1 位在第一個週期中經歷 DLT。

最大投與劑量之定義

【0520】 若在相同劑量水準下 6 位患者中有 ≥ 2 位患者經歷 DLT，則停止劑量遞增，超過了 MTD，且將該劑量水準宣佈為 MAD，並且該研究可能會遞減以進一步滴定 MTD。若在劑量遞增期間所有劑量水準完成後仍未達到 MTD，則 MAD 將為 200 mg ADG106-托利帕單抗組合方案。

劑量限制性毒性(DLT)之定義

【0521】 DLT 經定義為在 DLT 觀測期(最初 21 天)期間發生之毒性(AE 至少可能與 ADG106 或 ADG106-托利帕單抗相關)，定義如下：

1. 血液毒性：

- a. ≥ 4 級血液學毒性。
- b. 任何持續時間之 ≥ 4 級嗜中性球減少症，或持續超過 7 天或有經記錄之感染的 3 級嗜中性球減少症。
- c. ≥ 3 級發熱性嗜中性球減少症(ANC $< 1000/\text{mm}^3$ ，單一溫度高於 38.3°C 或高於 38°C 持續 >1 小時)
- d. 伴有出血之 4 級血小板減少症或 3 級血小板減少症。
- e. 持續超過 7 天之 ≥ 3 級貧血。

2. 非血液學毒性：

- a. ≥ 3 級非血液學毒性(以下除外：在最佳醫療管理下持續 <3 天之 3 級皮疹、噁心、嘔吐及腹瀉，或少於 7 天之 3 級疲勞)。
- b. 任何 3 級或 4 級非血液學相關性實驗室異常，限制條件為
 - i. 需要用於患者之醫療干預，或
 - ii. 實驗室測試結果異常會導致住院治療或儘管有適當替代療法但持續 >72 小時之 ≥ 3 級實驗室異常結果。
 - iii. 實驗室測試結果異常持續 >1 週。
- c. AST、ALT 或總膽紅素升高 ≥ 3 級

d. 任何 AST 或 ALT $>3 \times \text{ULN}$ 及伴隨總膽紅素 $>2 \times \text{ULN}$ ，亦即與 Hy 氏定律或 FDA 對潛在藥物誘導性肝損傷之定義一致之發現。

3. 任何 5 級毒性(以下除外：若與 ADG106 或 ADG106-托利帕單抗明確無關，亦即意外死亡或由於疾病進展而死亡)。

4. 根據「停止研究藥物之標準」或 ASCO irAE 準則，任何毒性導致之研究治療延遲超過 3 週將為 DLT。

5. 與研究者及主辦者討論後需要提前終止試驗之其他級別之毒性反應。

6. 根據「研究藥物停用規則」或 ASCO irAE 指南需要停用之任何毒性將為 DLT。

【0522】 滿足上文所述標準之所有 AE 均應視為 DLT，除非可以明確將它們歸因於疾病進展或其他外來原因。注意：3 或 4 級輸注相關反應(IRR)不為 DLT。但是，若發生 3 級或 4 級 IRR，則患者將需要停止研究治療且由新患者替代。若治療組中 ≥ 2 位患者具有 3 級或 4 級 IRR，則必須中止劑量水準，且 SRC 將審查研究之安全性資料，以確定是否繼續進行進一步研究。

研究藥物之劑量修改及停止、恢復或停用管理

【0523】 不允許在組合方案中降低受試者體內 ADG106 之劑量。對於任何 irAE，應遵循 ASCO 指南。

【0524】 若發生顯著毒性反應，則給藥可能會中斷或延遲至經安排之治療期最多 6 週，或者永久性停藥，如下所述。若出現多種毒性，應基於經觀測到之最嚴重毒性進行劑量管理。應指導患者在首次出現任何不良症狀時通知研究者。

【0525】 通常，適用以下規則：對於 ADG106 與托利帕單抗之組合，若發生 irAE，則應同時停用 ADG106 及托利帕單抗。在 irAE 得到控制後，是否恢復治療由首席研究者決定。

停止研究藥物之標準

【0526】 該研究之停止標準為：

1. 非皮膚、非實驗室、藥物相關性 AE \geq 3 級。
2. 任何 \geq 3 級藥物相關性實驗室異常，但以下淋巴球減少症及無症狀 3 級電解質異常除外，此等異常可以在 72 小時內及給藥前用替代療法消退。
3. 根據研究者之判斷有可能需要中斷或延遲研究藥物劑量之任何 AE、實驗室異常或併發疾病。
4. 肝酶及/或膽紅素增加(Hy 定律)：
 - a) 對於無轉移性肝臟受累之患者：
 - AST 或 ALT \geq 3 級 ($> 5 \times \text{ULN}$)及伴隨總膽紅素 $2 \times \text{ULN}$)，或
 - 任何 AST 或 ALT $> 10 \times \text{ULN}$ 。
 - b) 對於無轉移性肝臟受累之患者：
 - 任何 AST 或 ALT $> 10 \times \text{ULN}$ 。
5. 患有 4 級貧血或溶血之患者將永久停用 ADG106。自事件中恢復並具有臨床獲益證據(根據研究者)之患有 3 級溶血之患者將與醫學監測人員進行討論。所選患者可以繼續 ADG106 治療。

【0527】 對於上述 4 中之任何患者，起病及消退時間過程之記錄均為必不可少的，且亦應排除此類肝異常之潛在原因，包括病毒或藥物或乙醇誘導性肝炎、膽石症、溶血及其他病因。

免疫相關不良事件

【0528】 若患者經歷如下文所定義之 irAE，則研究治療可能會在最後一個劑量後暫時中止長達 6 週。若由於 irAE 持續自最後一個劑量後 6 週或更長時間，因此需要停止研究藥物，則應停用研究藥物，且就安全性及有效性對患者進行隨訪。若患者必須逐漸停用用於治療 irAE 之類固醇，則可將 ADG106 維持 6 週，直到類固醇停用或減至 $\leq 10 \text{ mg/天}$ 之潑尼松劑量(或等效劑量)。可接受之中斷時間長短將取決於研究者、主辦者之醫學專家及醫學監測人員之間的協議。

因免疫相關性不良事件(irAE)而停止 ADG106/托利帕單抗(遵循 ASCO 指南)

1. 免疫相關性溶血性貧血：≥2 級時，將停止 ADG106/托利帕單抗。
2. 免疫相關性肺炎：對於具有肺炎進展之影像學證據之≥1 級，將停止 ADG106/托利帕單抗。
3. 免疫相關性結腸炎：可以暫時停止 ADG106/托利帕單抗，且若毒性不超過 1 級，就恢復使用。≥2 級時，研究者可以考慮永久停用 ADG106/托利帕單抗。
4. 免疫相關性肝炎：基於肝酶升高，對於≥2 級肝炎，將停止 ADG106/托利帕單抗。
5. 免疫相關性內分泌病：
 - a. 垂體炎：對於 1 級及 2 級，考慮停止 ADG106/托利帕單抗直到患者服用替代激素時穩定為止。對於 3-4 級垂體炎，應停止 ADG106/托利帕單抗，直到患者服用替代激素時穩定為止。
 - b. 甲狀腺疾病：對於≥3 級甲狀腺功能低下或甲狀腺功能亢進，應停止 ADG106/托利帕單抗，直到藉由適當補充或治療使症狀緩解至基線。
 - c. 糖尿病：對於 2 級糖尿病，可以停用 ADG106，直到獲得血糖控制為止。對於≥3 級高血糖，將停止 ADG106/托利帕單抗直到藉由治療獲得血糖控制，且毒性降低至 G1 或更低。
6. 炎性皮炎：對於 1 級，繼續 ADG106/托利帕單抗。對於 2 級，應考慮停止 ADG106/托利帕單抗且每週監測改進情況。若仍未消退，應中斷治療，直到皮膚 AE 恢復至 1 級。對於 3-4 級，將停止 ADG106/托利帕單抗，且就恢復之適當性諮詢皮膚科。
7. 免疫相關性炎性關節炎：對於≥2 級炎性關節炎，將不使用 ADG106/托利帕單抗，直到症狀得到控制。

8. 免疫性腎炎：對於 1-2 級腎炎，考慮暫時性停止 ADG106/托利帕單抗且諮詢腎臟病科。對於 3-4 級腎炎，永久停用 ADG106/托利帕單抗。
9. 免疫相關性重症肌無力(或類似重症肌無力症候群、肌炎或肌無力)、格林-巴雷病、腦膜腦炎：對於任何等級，永久停用 ADG106/托利帕單抗。
10. 眼部炎性毒性：對於 ≥ 2 級眼部炎症，例如葡萄膜炎、鞏膜炎，將不使用 ADG106/托利帕單抗，直到眼科諮詢為止。
11. 免疫相關性胰腺炎：對於 ≥ 2 級胰腺炎(基於澱粉酶水準)或任何級別之複發性胰腺炎，將不使用 ADG106/托利帕單抗。
12. 免疫相關性心肌炎或心包炎-在 1 級時停止且在 1 級後，永久停用 ADG106/托利帕單抗。
13. 對於其他 irAE 及更低級別之 irAE，根據研究者之判斷，並與醫學監測人員或研究主任討論，考慮停止 ADG106/托利帕單抗。

恢復治療之標準(遵循 ASCO 指南)

【0529】 當藥物相關性 AE 消退至 ≤ 1 級時，患者可以繼續使用研究藥物治療，但以下情況除外：

- 1 患者可在出現 2 級疲勞或任何程度之脫髮的情況下恢復治療。
- 2 未經歷 3 級藥物相關性皮膚毒性反應之患者可以在積極治療下在存在 2 級皮膚毒性反應的情況下恢復治療。
- 3 在繼續治療前，藥物相關性肺毒性、腹瀉或結腸炎必須已消退或改善至基線。
- 4 僅用生理激素替代即可充分控制藥物相關性內分泌病變，可以恢復治療。
- 5 具有造成嚴重器官損害之不良事件(例如 DVT、PE、心絞痛、COPD 惡化)之患者應停止治療。

研究藥物停用之規則(遵循 ASCO 準則)

1. 對於任何 4 級藥物相關性 AE 或實驗室異常，停止治療。

2. 因無法在 8 週內將皮質類固醇劑量減少至每天 10 mg 或更少潑尼鬆或等效劑量而中止治療。
3. 肝酶及/或膽紅素之 3 或 4 級增加。具有 AST 或 ALT > 3xULN 且伴隨膽紅素增加 > 2xULN 之患者應永久停用研究藥物。所有 3-4 級肝酶及/或膽紅素增加應與醫學監測人員或研究主任討論。
4. 對於根據研究者之判斷，繼續進行研究性藥物給藥會給患者帶來重大臨床風險之任何 AE、實驗室異常或併發疾病，應停用治療。

合併用藥

【0530】 應密切檢查合併用藥，且應修改(若有可能的話)與肝毒性風險相關之藥物或限制其劑量(例如乙醯胺苯酚)。所有合併用藥，特別是使用與肝毒性相關之藥物，應在患者登記前與醫學監測人員進行討論。在研究期間允許使用一些合併用藥(ConMed)來治療與輸注相關性反應及其他不良事件，以緩解症狀或控制 irAE。激素替代療法(例如，用於前列腺癌)、抗凝療法、口服避孕藥、地諾單抗、雙膦酸鹽及吸入或局部皮質類固醇/鹽皮質激素根據研究者之判斷，可以在研究期間使用或繼續使用。

【0531】 在第一個週期中不允許使用免疫抑制劑進行預治療；但是，在研究者及主辦者之醫學監測人員均同意的情況下，可將其用於第二個週期或後續週期，以管理臨床上需要免疫抑制治療之不良事件。研究者及主辦者之醫學監測人員均應同意使用 ConMed。

禁止之用藥/程序

【0532】 在研究期間，禁止使用任何其他市售或研究性抗癌療法。禁止使用草藥或替代性藥物。在研究期間及最後劑量之研究藥物後之 30 天內，亦禁止使用免疫刺激劑，如 IFN 或 IL2。

【0533】 在第 1 週期後，姑息放射療法(例如，用於骨轉移及其他非靶病變之放射療法)及某些次要程序/手術在研究者與主辦者之醫學監測人員之間達成協議時可以得到允許。

自研究治療中退出及退出研究之標準

【0534】 參與本研究為完全自願的。藉由通知研究者，患者可以隨時退出本研究。若患者出於任何原因不再適合繼續接受研究治療，則將通知他們退出研究。此外，若患者不依從(例如，不依從訪視、合併用藥)，則應讓他們自研究中退出，並可以招募替代患者。

【0535】 另外，在退出研究前，必須努力使所有患者在最後一個劑量之研究治療藥物後約 30 天完成 EOT 訪視評估。

自研究治療中退出之標準

【0536】 若患者中斷研究治療，則將一直隨訪直至滿足退出研究標準。當患者退出方案治療時，仍將收集資料以滿足方案目標。

【0537】 同樣，將對完成研究治療之患者進行隨訪以獲得其他研究終點。以下為自研究治療中退出之標準：進行性疾病、參與者要求退出主動治療、毒性不可接受、研究者之判斷力或妊娠測試陽性。

退出研究之標準

【0538】 一旦患者退出研究，就無法再收集任何資料。退出研究標準為：患者要求退出研究或隨訪期；患者完成所有經方案要求之安全隨訪；死亡；或篩選失敗。

功效評估

實體瘤反應評估標準(RECIST)版本 1.1

【0539】 儘管研究方案之臨床益處尚未完全確立，但提供此治療之目的為提供可能的治療益處，且因此，除了安全性及新出現之 DLT 外，亦將仔細監測患者之腫瘤反應。

【0540】 腫瘤病變、胸部、腹部及骨盆之電腦斷層(CT)掃描(使用經口/IV 對比，除非有禁忌症)或磁共振成像(MRI)檢查將在基線及前 4 個週期每 6 週(+/- 1 週)進行。若治療持續超過 4 個週期，則之後將在剩餘治療持續時間中每 9 週進行評估，直到疾病進展或死亡或無法忍受之不良事件或撤回同意書為止。功效評估將基於研究者根據 RECIST v1.1 進行之腫瘤評估。Lugano 分類將用於對淋巴瘤進行腫瘤評估。

【0541】 由於可能存在假進展，在不存在臨床惡化(包括研究者評估之表現狀況惡化)的情況下，具有影像學進展之患者可在研究者之決定下，在主辦方醫學監測人員之批准下繼續接受研究治療，且在 4-6 週後再進行一次掃描。若此後續掃描顯示疾病進展，則患者將停用研究治療。

【0542】 對於經同意且無疾病進展之臨床症狀及跡象且具有穩定 ECOG 狀態之患者，允許在初始 RECIST 定義之進展後進行治療，以便繼續治療直至下一次成像評估。在初步確定進展後，將在 4 週內(但不遲於 6 週)藉由重新分期掃描對此等患者之疾病進展進行重新評估。

【0543】 在該研究中，將使用實體瘤反應評估標準(RECIST)1.1 版指南評估反應及進展。必須遵循以下一般原則：

1. 為了評估客觀反應，有必要估計基線時之總體腫瘤負荷，以將其與後續量測結果進行比較。所有基線評估均應在治療開始時且治療開始前不得超過 28 天儘可能緊密地進行。
2. 可量測疾病由至少一個可量測病變之存在來定義。

注意：位於先前照射過(或局部治療)區域之腫瘤病變將被視為可量測的，只要自放射或局部治療以來基於病變之成像進展清晰可見。

3. 所有量測均應使用尺子或卡尺以公制符號記錄。
4. 在基線及隨訪期間，必須使用相同評估方法及相同技術來表徵每個經識別病變。

【0544】 使用免疫治療劑所見之抗腫瘤反應模式可能會超出使用細胞毒性劑所見之典型反應時間過程。因此，在經 RECIST 定義之腫瘤進展後，研究者可能決定繼續採用 ADG106 組合方案進行治療。

【0545】 一旦符合經 RECIST 定義之疾病進展之特定標準，則應在根據方案安排之下一個評估時間點或更早(若臨床上有必要)(但距先前評估不早於 4 週)進行重複功效評估，以便確認疾病進展。若已確認疾病進展，則患者可以停用治療。然後，研究者可以決定繼續治療。

【0546】 在等待確認疾病進展的同時，若研究者認為患者之臨床狀況穩定，則可以基於以下標準繼續接受研究藥物：不存在指示疾病進展之臨床體徵及症狀；臨床疾病進展無需立即進行治療干預；及/或 ECOG 性能狀態未下降。

【0547】 在疾病進展之第一個證據後繼續研究治療之決定由研究者判斷，且要求患者同意該治療計劃，且在進展後進行治療之共同決定在源文獻中記錄。在經確認之疾病進展後，不允許繼續治療。

AE 記錄

【0548】 應使用 NCI CTCAE v5.0 記載並記錄 AE。一旦簽署 ICF，所有 AE 均將被記錄下來，直到研究結束訪視。必須追蹤患者之 AE，直到所有藥物相關性毒性反應消退或穩定為止。在簽署 ICF 後直至研究結束(EOS)訪視前，均將報告 SAE。

血液樣品用於 PK 評估

【0549】 將自所有患者中收集血液樣品，以使用經驗證之 PK 分析檢定確定 ADG106 及托利帕單抗之血清濃度。對於每種抗體藥物，將在每個以下時間點收集大約 2 mL 血液。將分離血清並將其保存，用於藉由經驗證之檢定法對抗體藥物濃度進行生物分析。

【0550】 第 1 週期及週期 4：給藥前(給藥前 30 分鐘內)、EOI+10 min、及 EOI 後 6 h + 30 min、及 EOI 後之第 8 天及第 15 天。週期 2 及 3：給藥前(給藥前 30 分鐘內)、EOI+10 min。對於前 4 個劑量後繼續治療之患者：每兩個週期，給藥前(給藥前 30 分鐘內)及 EOI+10 min。若可能，在 EOT 及大約 30 天。若可能，應自經歷意外及/或嚴重 AE 之患者收集其他血液樣品。

【0551】 在第一治療週期及第四治療週期期間，將更密集地監測 ADG106 及托利帕單抗之血清濃度、PK 參數。可以基於累積資料來調整 PK 採樣時間點。

【0552】 將使用 Phoenix WinNonlin 8.3 版進行非分區分析。PK 參數包括但不限於 AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、T_{max}、t_{1/2}、MRT、CL、V_d。亦將評估劑量比例性。

免疫原性評估

【0553】 將在第 1 至 4 週期之給藥前及研究結束(EOS)時收集用於 ADA 分析之血液樣品。對於在前 4 個劑量後繼續治療之患者，將每兩個週期在給藥前收集用於 ADA 之血液樣品。對於每種抗體藥物，將收集大約 3 mL 血液，並分離血清且將其儲存，以藉由經驗證之檢定法對抗藥物抗體進行生物分析。對於接受至少一次研究藥物投與之所有患者，將匯總針對藥物抗體之抗體的發生率。若 ADA 為陽性，將評估中和活性。若適用，將評估 ADA 對 PK、功效/安全性之影響。

藥效動力學及預測性生物標誌物評估

【0554】 將在下文列出之所有時間點收集所有患者之血液樣品，以使用經驗證之檢定來定量或定性地確定相關 PD 生物標誌物。抽血時間點如下：第 1 週期：在第 1 天、第 8 天及第 15 天之給藥前(給藥前 30 分鐘內)。週期 2-4：給藥前(給藥前 30 分鐘內)。

【0555】 單獨 ADG106 或其與托利帕單抗之組合之藥效生物標誌物將包括但不限於：可溶性蛋白(sCD137、sPD-L1)、周圍免疫細胞亞群分析、腫瘤浸潤性淋巴球、及周圍血液及腫瘤組織中之藥物基因組學標誌物(若可用的話)。

【0556】 對於登記在該研究 II 期部分中之患者，若在治療前無存檔腫瘤組織可用，用於分級/預選擇生物標誌物評估之組織生檢物為必須的，但在治療時及治療結束時為視情況可選的。

【0557】 患者可具有可用的充分且足夠的經福馬林固定之腫瘤組織樣品(例如 15 個 FFPE 載玻片)，此等樣品較佳來自在診斷為晚期疾病時或之後獲得之腫瘤病變的生檢物及先前未照射之部位。或者，患者可在進入研究前進行生檢以提供足夠組織。具有生檢可觸及腫瘤之患者亦可在第 3 週期及治療結束時進行視情況可選之治療後腫瘤生檢。患者將給出單獨的具體書面同意書，以提供基線、治療中及/或治療結束時之生檢。在完成為該週期安排之放射線腫瘤掃描後，應收集第 3 週期之生檢物。

【0558】 生物標誌物樣品分析將使用實驗室手冊中概述之經驗證之程序及方法進行。在研究開始前，主辦者將提供處置、加工、儲存及運輸樣品之完整書面說明書。

安全性評估

【0559】 安全性評估將在指定時間段期間進行，以包括體格檢查結果、生命體徵、ECOG 表現狀態、實驗室變量(例如血液學、凝血測試、血清化學、尿液

測試及妊娠測試)、ECG 及 AE。研究者根據 CTCAE v5.0 對 AE 進行分級。研究現場人員將負責正確記錄及報告 AE/SAE。

【0560】 研究審查委員會(SRC)將由登記研究者及主辦者代表組成。SRC 將審查可用的安全性、臨床活性、PK 及藥效動力學資料，並確定 Ib 期部分之 MTD、MAD 及 PR2D。在 II 期之第 1 階段完成經計劃之患者治療後，SRC 將審查所有可用資料(安全性及功效)，且決定是否開始第 2 階段。此等決定將被記錄在案。

安全性報告

定義

【0561】 不良事件(AE)經定義為在臨床試驗過程期間發生之任何反應、副作用或不良事件，無論該事件是否與研究藥物相關或具有臨床顯著性。檢查點抑制與免疫相關性 AE (irAE)相關。

【0562】 對於此臨床試驗，AE 將包括患者報告之任何事件、任何新的醫學狀況或症狀、體格檢查或實驗室評估中之任何新異常發現。另外，任何預先存在之狀況或異常之惡化亦將被視為 AE。必須在 eCRF 上記錄所有 AE，且必須追蹤所有 AE，直到返回基線或穩定為止。不符合 AE 定義之事件包括：

- 內科或手術程序(例如手術、內窺鏡檢查、拔牙、輸血)；導致該程序之狀況為 AE；
- 正在研究之癌症適應症或該癌症適應症之預期進展，即使在最後劑量後之 30 天內及/或若符合嚴格標準。疾病進展應記錄在特定腫瘤評估頁上，而非 eCRF 之 AE 頁上。
- 死亡或疾病進展不應記錄為嚴重不良事件或不良事件。若不良事件導致死亡，應輸入導致死亡之 AE 診斷，且將結果記錄為「致命」。
- 明確地由於疾病進展而導致之實驗室值下降亦不應記錄為不良事件；

- 在開始研究藥物投與前存在或發現的且不會惡化的預先存在之疾病或疾患；及
- 尚未發生不良醫療事件之情況(例如，擇期手術之計劃性住院治療，擇期經定義為在簽署知情同意書時已知或計劃的)。

【0563】 嚴重不良事件經定義為符合任何以下標準之不良經歷：

- 死亡結果(由於進行性疾病導致之死亡不會作為該研究之 SAE 報告)
- 為威脅生命的。
- 需要住院治療或延長現有住院治療時間。另外，住院治療期間發生之併發症亦被視為 AE。
- 導致持續或嚴重殘疾或喪失能力之結果(此定義並不意欲包括具有相對較小醫學意義之經歷，例如非複雜性頭痛、噁心、嘔吐、腹瀉、流感或意外創傷(例如腳踝扭傷)，這可能會干擾或阻礙日常生活功能，但不構成實質性破壞。)
- 可能不會導致死亡、危及生命或需要住院治療，但基於適當醫學判斷，可能會危及患者或患者之病情，且可能需要進行醫學或手術干預以預防在此定義中列出之一種結果的重要醫學事件可能被視為嚴重的。
- 可能導致先天性異常或出生缺陷。

【0564】 在該臨床研究中，以下情況不被視為 SAE：

- 在不導致入院(除非被視為「重要醫療事件」或「威脅生命」)的情況下，在不到 24 小時訪視急診室、進行觀測或進入「短暫停留區域」進行門診護理或其他醫院部門。
- 在簽署研究同意書前計劃進行擇期手術。
- 除治癒不健康狀況外，亦出於其他目的而內科/外科入院，且在進入研究前已計劃好入院。在此等情況下，需要適當文檔證明。

- 需要住院以對健康狀況進行基線/趨勢預測的常規健康評估(例如，常規結腸鏡檢查)。
- 在另一種與健康狀況無關且不需要內科/外科干預的生活情況下(例如，缺乏住房、經濟不足、照顧者休息、家庭情況、行政管理)住院。
- 因研究下之惡性疾病(包括疾病進展之相關體征及症狀)導致不良事件而入院或其他醫療事件(例如，長期住院或死亡)。單獨報告疾病變化。
- 出於研究生檢目的而入院。

【0565】 由藥物引起之任何 AE 均被視為不良反應。

治療結束(EOT)及研究結束(EOS)訪視

【0566】 治療結束(EOT)訪視應在最後一個劑量後之 30 天內進行。研究結束(EOS)訪視應在 EOT 訪視後之 30 天內完成。EOT 及 EOS 訪視可在同一天進行。

研究統計學設計

【0567】 研究為 Ib/II 期研究。Ib 期為傳統 3+3 劑量遞增設計且將治療患有晚期/轉移性實體或血液惡性腫瘤之患者。有 3 個劑量遞增群組。II 期為具有一次期間分析之 2 階段隨機化設計。僅患有晚期/轉移性 SCLC、TNBC、NSCLC、NPC 及 TCL 之患者登記在 II 期中。在第 1 階段，有 2 個支組(ADG106 與托利帕單抗之組合對比 ADG106)，該等支組對於生物標誌物陽性及陰性群組中之各者以 1:1 比率獨立地隨機分配。若在第 1 階段結束時分析滿足 Go 標準(例如，一個支組達到 $ORR \geq 25\%$ 或兩個支組之間的差值 $\geq 20\%$)，該試驗將進入第 2 階段。在第 2 階段，三個支組(ADG106 與托利帕單抗之組合對比托利帕單抗對比 ADG106)將以 1:1:1 比率在被隨機分配至生物標誌物陽性群組。

【0568】 在第 1 階段結束時，將根據 Go 標準進行期間分析，以評估功效：生物標誌物陽性群組中之任何單一支組之反應率均達到 25%；或兩個支組之間之 ORR 差異大於或等於 20%。

【0569】 此 2 階段多支組隨機研究存在兩個階段。在第 1 階段中，該研究經設計以獨立評估在 2 個患者群組中 ADG106 與托利帕單抗之組合對比單獨 ADG106 之功效：一個群組包括 48 位生物標誌物陽性患者；另一群組包括 48 位生物標誌物陰性患者。關於研究方案，參見圖 1.2-1。48 位患者將被隨機分組(1:1) 以在每個群組中接受 ADG106 與托利帕單抗之組合或 ADG106。在每個群組 nei，將在第 1 階段結束時進行功效之期間分析，且在總樣品大小(亦即患者)之一半完成至少一項治療後腫瘤評估時監測無效性。在第 2 階段中，三個治療支組(ADG106 與托利帕單抗之組合對比 ADG106 對比托利帕單抗)之 72 位受試者將在生物標誌物陽性患者之單一群組中以 1:1:1 隨機化比率隨機分配。

【0570】 將使用 2 支組貝葉斯(Bayesian)最佳 2 期(BOP2)設計來監測功效終點 ORR 之無效性，以評估 ADG106 與托利帕單抗之組合與 ADG106 之間的治療作用。具體而言，讓 n 表示期間樣品大小，且 N 表示最大樣品大小。讓 p_{con} 表示對照治療之反應概率， p_{exp} 表示實驗治療之反應概率。空假設為 $H_0: p_{exp} \leq p_{con}$ ，在此假設下，實驗支組與對照相比被認為是不可接受的。以下貝葉斯規則用於 go/no-go 決定：(無效性停止)停止登記患者，且聲稱在以下情況下實驗支組為不可接受的

$$Pr(p_{exp} > p_{con} | \text{資料}) < \lambda \left(\frac{n}{N}\right)^\alpha,$$

其中 $\lambda=0.91$ 及 $\alpha=0.89$ 為經優化以使在 $H_1: p_{con}=0.1$ 及 $p_{exp}=0.35$ 下之功效最大化的設計參數，同時控制在 $p_{con}=p_{exp}=0.1$ 下 0.1 之 I 型誤差率。此優化假設 p_{con} 之模糊在先 $\beta(0.15,0.85)$ 及 p_{exp} 之模糊在先 $\beta(0.3,0.7)$ 來執行。上述決策規則對應於表 12 中之停止邊界，且產生 0.95 之統計功效。

表 12：最佳化之停止邊界

臨時(對照中之數目)	臨時(實驗中之數目)	對照中之反應數目	無效性停止，前提為實驗中之反應數目-對照中之反應數目<=
12	12	0	從不
12	12	1	-1

12	12	2~11	-2
12	12	12	-1
24	24	0	從不
24	24	1~24	-1
36	36	0~2	0
36	36	3~11	1
36	36	12~23	2
36	36	24~33	1
36	36	34~36	0
48	48	0	0
48	48	1	2
48	48	2~3	3
48	48	4~6	4
48	48	7~12	5
48	48	13~29	6
48	48	30~36	5
48	48	37~40	4
48	48	41~43	3
48	48	44~45	2
48	48	46~47	1
48	48	48	0

【0571】 根據表 12，當入組患者人數達到 24、48、72 時，將執行期間無效監測。當患者總數達到最大樣品大小 96 時，拒絕空假設，並得出結論：若未越過無效性停止邊界，則與對照組相比，實驗支組為可接受的。表 12 中之 go/no-go 標準無約束力。下表 13 為基於使用 BOP2 應用程式進行之 10000 次模擬之設計的操作特性。

表 13：操作特性

情景	對照之 Pr(Eff)	實驗之 Pr(Eff)	早期無效性停止 (%)	聲稱有前途(%)	平均樣品大小
1	0.1	0.25	14.31	72.47	89.4
2	0.1	0.35	2.64	94.89	94.6
3	0.2	0.35	19.26	62.35	87.0
4	0.2	0.35	19.26	62.35	87.0
5	0.2	0.40	10.85	78.78	90.7

在第 1 階段結束時進行期間分析。

【0572】 在第 1 階段結束時，研究審查委員會(SRC)將進行期間分析，以在第 1 階段之所有患者完成至少一個治療後腫瘤評估後獨立評估群組 1(生物標誌物陽性)及群組 2(生物標誌物陰性)。假定基於以上表 12 未達成無效性，將根據以

下 Go 準則進行期間分析。若達到無效性，則該群組將停止登記。若未達到無效性，則該群組將繼續登記直到達到 $n=48$ 。

【0573】 期間分析將根據以下 Go 標準確定是否開始第 2 階段之登記：a) 生物標誌物陽性群組中任何單一支組之反應率均達到 25%；或 b) 兩個支組之間的 ORR 差異大於或等於 20%。

【0574】 在第 2 階段結束時，將進行兩個主要功效比較：a) ADG106 與托利帕單抗之組合對比 ADG106；b) ADG106 與托利帕單抗之組合對比托利帕單抗。次要比較為：a) 托利帕單抗對比 ADG106。

【0575】 對於組合及 ADG106 支組，將在最終分析中合併來自第 1 階段及第 2 階段之資料。以上假設 a) 及 b) 將藉由使用 Dunnett 校正進行多重調整來控制誤差率判斷族(FWER)。P 值亦將使用相同校正進行調整。由於此兩階段研究設計之複雜性，已編寫一個模擬程式來用固定樣品大小及階段計算近似功效估計值。該研究之操作特徵(包括所需受試者之數目及功效)透過臨床試驗模擬來獲得。在模擬中，僅考慮生物標誌物陽性群組，因為它為可能具有第 2 階段組分之唯一群組。

【0576】 基本假設如下：ADG106 與托利帕單抗之組合、ADG106 及托利帕單抗之客觀反應率(ORR)各自為 $\pi_{\text{組合}} = 0.35$ ， $\pi_{\text{adg106}} = 0.10$ 及 $\pi_{\text{抗 PD1}} = 0.25$ 。總 $\alpha = 0.1$ ；在第 1 階段中，有 2 個支組(各支組有 24 位患者)(ADG106 與托利帕單抗之組合對比 ADG106)，該等支組對於生物標誌物陽性及陰性群組中之各者以 1:1 比率獨立地隨機分配。若在第 1 階段結束時進行分析，若未達到表 12 中定義之無效性規則且滿足 Go 標準(例如，一個支組達到 $\text{ORR} \geq 25\%$ 或兩個支組之間之差值 $\geq 20\%$)，試驗將進行到第 2 階段。在第 2 階段中，三個治療組(ADG106 與托利帕單抗之組合對比 ADG106 對比托利帕單抗)之 72 個受試者將在生物標誌物陽性患者之單一群組內以 1:1:1 隨機比率隨機分配。

表 14：達成 Go 概率之功效、無效性及期間分析(模擬數目=100000)

ORR 假設	第 1 階段		第 2 階段			
	在第 1 階段之無效性概率	期間分析中達成 Go	測試組合對比 ADG106 之功效 ^{a)}	測試組合對比抗 PD1 之功效 ^{b)}	測試抗 PD1 對比 ADG106 之功效 ^{c)}	在第 2 階段之無效性概率
$\pi_{\text{組合}} = 0.35$, $\pi_{\text{adg106}} = 0.10$ $\pi_{\text{抗 PD1}} = 0.25$	0.009	0.843	0.693	0.070	0.284	0.088
$\pi_{\text{組合}} = 0.25$, $\pi_{\text{adg106}} = 0.10$ $\pi_{\text{抗 PD1}} = 0.25$	0.054	0.529	0.284	0.008	0.163	0.176
$\pi_{\text{組合}} = 0.40$, $\pi_{\text{adg106}} = 0.10$ $\pi_{\text{抗 PD1}} = 0.25$	0.004	0.926	0.845	0.150	0.313	0.045
$\pi_{\text{組合}} = 0.40$, $\pi_{\text{adg106}} = 0.15$ $\pi_{\text{抗 PD1}} = 0.25$	0.014	0.886	0.657	0.140	0.120	0.107
$\pi_{\text{組合}} = 0.10$, $\pi_{\text{adg106}} = 0.10$ $\pi_{\text{抗 PD1}} = 0.10$	0.402	0.046	0.004	0.000	0.000	0.041
$\pi_{\text{組合}} = 0.20$, $\pi_{\text{adg106}} = 0.20$ $\pi_{\text{抗 PD1}} = 0.20$	0.428	0.164	0.008	0.002	0.002	0.135

注意：a)及 b)為上文定義之主要比較，c)為次要比較

表 15：未經 Dunnett 校正而達成 Go 概率之功效、無效性及期間分析(模擬數目=100000)

ORR 假設	第 1 階段		第 2 階段			
	在第 1 階段之無效性概率	期間分析中達成 Go	測試組合對比 ADG106 之功效 ^{a)}	測試組合對比抗 PD1 之功效 ^{b)}	測試抗 PD1 對比 ADG106 之功效 ^{c)}	在第 2 階段之無效性概率
$\pi_{\text{組合}} = 0.35$, $\pi_{\text{adg106}} = 0.10$ $\pi_{\text{抗 PD1}} = 0.25$	0.009	0.843	0.731	0.123	0.324	0.088
$\pi_{\text{組合}} = 0.25$, $\pi_{\text{adg106}} = 0.10$ $\pi_{\text{抗 PD1}} = 0.25$	0.054	0.529	0.329	0.017	0.177	0.176
$\pi_{\text{組合}} = 0.40$, $\pi_{\text{adg106}} = 0.10$ $\pi_{\text{抗 PD1}} = 0.25$	0.004	0.926	0.867	0.233	0.361	0.045
$\pi_{\text{組合}} = 0.40$, $\pi_{\text{adg106}} = 0.15$	0.014	0.886	0.714	0.221	0.170	0.107

$\pi_{\text{抗 PD1}} = 0.25$						
$\pi_{\text{組合}} = 0.10$, $\pi_{\text{adg106}} = 0.10$ $\pi_{\text{抗 PD1}} = 0.10$	0.402	0.464	0.005	0.001	0.001	0.041
$\pi_{\text{組合}} = 0.20$, $\pi_{\text{adg106}} = 0.20$ $\pi_{\text{抗 PD1}} = 0.20$	0.428	0.164	0.008	0.002	0.002	0.135

注意：a)及 b)為上文定義之主要比較，c)為次要比較

【0577】 上表 14 及表 15 中之模擬表明，在空假設下，1 型錯誤在控制範圍內。描述性統計資料將用於匯總資料，包括基線患者特徵、使用單獨 ADG106 或 ADG106 組合方案之治療、安全性變量及初步功效。分類變量或名義變量將按頻率及百分比進行匯總。連續變量將使用標準匯總統計進行匯總。在適當時，將給出點估計值周圍之 95% 置信區間。

【0578】 將根據資料類型，使用描述性統計或頻率列表，在每個方案安排之時間點按實際劑量水準匯總生物標誌物資料。對於分級/選擇標誌物，將對反應者組及非反應者組進行 ROC 分析，以建立且驗證生物標誌物之截止值。將在生物標誌物陽性及陰性組之間比較患者反應(ORR、PFS、OS)。

資料分析

分析群體

【0579】 藥物動力學、功效及安全性分析將基於可安全性評估之群體，該群體經定義為已接受至少一個劑量之 ADG106、ADG106-托利帕單抗組合方案或托利帕單抗之所有患者。

PK

【0580】 PK 參數將包括但不限於 AUC、C_{max}、C 波谷、t_{1/2}、CL 及 V_{ss}。濃度-時間資料將根據給藥群組及研究時間藉由描述性統計(n、平均值、標準偏差、變異係數、中位數、最小值、最大值及幾何平均值)進行匯總。PK 參數將藉由 Phoenix WinNonlin(Certara, USA)使用非分區方法進行估算。將 ADG106 或托

利帕單抗之個別及平均血漿濃度對比時間之關係製成表格，並按劑量水準作圖。可以評估劑量比例性及藥物抗體積累。

【0581】 基於群體 PK 之建模方法亦可用於 PK 表徵及 PK 共變量分析。可以基於群體 PK 模型來預測穩態 PK 分佈。可以使用建模方法分析群體 PK 及 PD 資料，且亦可以將其與來自其他研究之資料合併，以調查研究性藥物暴露與生物標誌物或重要安全性終點之間的任何關聯。可以使用群體 PK/PD 方法評估替代性給藥方法，例如，基於體型之給藥或固定劑量給藥。可以單獨報告此等分析(若執行)之結果。

免疫原性

【0582】 首先在篩選檢定中分析所有樣品之 ADA。結果低於篩選截止值之研究樣品經報告為 ADA 陰性。若篩選檢定中結果為陽性，則將在確認檢定中對樣品進行分析。所有確認為陽性之樣品都將報告為陽性，且可分析中和抗體(NAb)之存在。

【0583】 對於接受至少一次研究藥物投與之所有患者，將匯總 ADA 之發生率。若適用，將評估 ADA 對研究藥物之 PK、功效/安全性之影響。

藥效動力學

【0584】 將根據資料類型，使用描述性統計或頻率列表，在每個方案安排之時間點按實際劑量水準匯總生物標誌物資料。

分級/預選擇生物標誌物

【0585】 將對反應者組及非反應者組進行 ROC 分析，以建立且驗證生物標誌物之截止值。將在生物標誌物陽性及陰性組之間比較患者反應(ORR、PFS、OS)。

安全性分析

【0586】 接受任何量之單劑量調查性研究方案之任何患者均將包括在安全性資料之匯總及清單中。安全性及耐受性特徵將藉由以下標準進行表徵：治療之

類型及頻率；起始日期、終止日期、嚴重性、關係、預期、結果及 AE 與研究藥物之關係；研究治療與實驗室異常之間的關係。

【0587】 不良事件將使用 MedDRA 分類系統分類。毒性嚴重性將根據 NCI CTCAE 5.0 版進行分級。

【0588】 在所有匯總中，重點將為治療緊急不良事件(TEAE)，亦即初次發作或在第一劑量之調查性研究方案後嚴重性惡化之事件。藉由患者經歷與身體系統及 MedDRA 首選術語相對應之 TEAE 之頻率及最差 NCI CTCAE(5.0 版)等級來總結 AE。亦將提供 TEAE 之匯總，亦即由研究者判斷為與研究藥物相關或可能相關之 TEAE 之匯總。

【0589】 列表中列出了導致停用調查性研究方案或退出研究之不良事件、3 級或更高水準、嚴重不良事件及研究中之死亡。將報告所有 DLT，且鑑定在研究期間達成之 MTD。

【0590】 CMP、帶有差異之 CBC、U/A、凝血實驗室資料、ECG 將按週期進行匯總。血液及化學實驗室結果將根據 NCI CTCAE 5.0 版嚴重性等級進行分級。對於 NCI CTCAE 5.0 版中不存在嚴重性等級之參數，將匯總實驗室異常滿足本地或中央實驗室預先指定標準的患者之頻率。ECG 讀數相對於基線之變化將使用描述性統計按名義統計時間點進行匯總。

【0591】 所收集之其他安全資料將列出且在適當時使用描述性統計進行匯總。顯著值可經標記。安全資料之顯著值/異常值將在 SAP 中進一步指定，且將用於移動表。

序列表

SEQ ID NO: 1 人 CD137 胺基酸序列

MGNSCYNIVATLLLVLNFERTRSLQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFS
SAGGQRTCDICRQCKGVFRTRKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDC
KQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVV
CGPSPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVV
KRGRKLLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL

SEQ ID NO: 2 ADG106 HVR-H1

FSLSTGGVGVGWI

SEQ ID NO: 3 ADG106 HVR-H2

LALIDWADDKYYSPSLKSRL

SEQ ID NO: 4 ADG106 HVR-H3

ARGGSDTVIGDWFAY

SEQ ID NO: 5 ADG106 HVR-L1

RASQSIGSYLA

SEQ ID NO: 6 ADG106 HVR-L2

DASNLETGV

SEQ ID NO: 7 ADG106 HVR-L3

YCQQGYLWT

SEQ ID NO: 8 ADG106 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSLSTGGVGVGWIRQAPGKGLEWLA
LIDWADDKYYSPSLKSRLTISRDNKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYCARGGS
DTVIGDWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 9 ADG106 VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIGSYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNL
 ETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYLWTFGQGTKVEIKR
SEQ ID NO: 10 ADG106 重鏈

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSSTGGVGVGWIRQAPGKGLEWLA
 LIDWADDKYYSPSLKSRLTISRDNKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYCARGGSDT
 VIGDWFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH
 KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV
 SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
 WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO: 11 ADG106 輕鏈

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIGSYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNL
 ETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYLWTFGQGTKVEIKRT
 VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDESTYSLSSLTSLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 12 ADG10059 HVR-H1

YSITSGHYWAWI

SEQ ID NO: 13 ADG10059 HVR-H2

VSSISGYGSTTYADSVKGRF

SEQ ID NO: 14 ADG10059 HVR-H3

ARGGSDAVLGDWFAY

SEQ ID NO: 15 ADG10059 HVR-L1

RASQGIGSFLA

SEQ ID NO: 16 ADG10059 HVR-L2

DASNLETGV

SEQ ID NO: 17 ADG10059 HVR-L3

YCQQGYLWT

SEQ ID NO: 18 ADG10059 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSITSGHYWAWIRQAPGKGLEWVSSIS

GYGSTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYCARGGSDAV

LGDWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 19 ADG10059 VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGIGSFLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNL

ETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYLWTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO: 20 ADG10059 重鏈

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSITSGHYWAWIRQAPGKGLEWVSSIS

GYGSTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYCARGGSDAV

LGDWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE

PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK

PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV

VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD

WLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS

LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW

QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO: 21 ADG10059 輕鏈

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGGIGSFLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNL
ETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYLWTFGQGKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 22 AG10058 HVR-H1

FSLSTSGVGVGWI

SEQ ID NO: 23 AG10058 HVR-H2

LALIDWDDDKYYSPSLKSRL

SEQ ID NO: 24 AG10058 HVR-H3

ARGGSDTVLDWFAY

SEQ ID NO: 25 AG10058 HVR-L1

RASQSVSPYLA

SEQ ID NO: 26 AG10058 HVR-L2

DASSLESGV

SEQ ID NO: 27 AG10058 HVR-L3

YCQQGYSLWT

SEQ ID NO: 28 AG10058 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSTSGVGVGWIRQAPGKGLEWLAL
IDWDDDKYYSPSLKSRLTISRDNKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYCARGGSDT
VLGDWFAYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 29 AG10058 VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSVSPYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSL
ESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYSLWTFGQGKVEIKR

SEQ ID NO: 30 AG10058 重鏈

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSTSGVGVGWIRQAPGKGLEWLAL
 IDWDDDKYYSPSLKSRLTISRDN SKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYCARGGSDT
 VLGDWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH
 KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQV
 SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
 WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 31 AG10058 輕鏈

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSPYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSL
 ESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYSLWTFGQGTKVEIKRT
 VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSSK
 ESKESQESVES

SEQ ID NO: 32 HVR-H1 式(I)

X1TFX2X3YX4IHWV，其中 X1 為 F 或 Y，X2 為 S 或 T，X3 為 G、N 或 S，且
 X4 為 A、G 或 W

SEQ ID NO: 33 HVR-H1 式(II)

YSIX1SGX2X3WX4WI，其中 X1 為 S 或 T，X2 為 H 或 Y，X3 為 H 或 Y，且
 X4 為 A、D、G、N、S 或 T

SEQ ID NO: 34 HVR-H1 式(III)

FSLSTX1GVX2VX3WI，其中 X1 為 G 或 S，X2 為 A 或 G，且 X3 為 A、G、S
 或 T

SEQ ID NO: 35 HVR-H2 式(IV)

LALIDWX1X2DKX3YSX4SLKSRL，其中 X1 為 A、D 或 Y，X2 為 D 或 G，X3 為 R、S 或 Y，且 X4 為 P 或 T

SEQ ID NO: 36 HVR-H2 式(V)

IGX1IYHSGX2TYYX3PSLKSRV，其中 X1 為 D 或 E，X2 為 N 或 S，且 X3 為 N 或 S

SEQ ID NO: 37 HVR-H2 式(VI)

VSX1ISGX2GX3X4TYYADSVKGRF，其中 X1 為 A、G、S、V 或 Y，X2 為 A、D、S 或 Y，X3 為 D、G 或 S，且 X4 為 S 或 T

SEQ ID NO: 38 HVR-H3 式(VII)

ARX1GX2X3X4VX5GDWFX6Y，其中 X1 為 E 或 G，X2 為 E 或 S，X3 為 D 或 T，X4 為 A、T 或 V，X5 為 A、I、L、T 或 V，且 X6 為 A、D、或 G

SEQ ID NO: 39 HVR-L1 式(VIII)

X1ASQX2X3X4X5X6X7X8，其中 X1 為 Q 或 R，X2 為 D、G 或 S，X3 為 I 或 V，X4 為 G、R、S 或 T，X5 為 P、R、S 或 T，X6 為 A、D、F、S、V 或 Y，X7 為 L 或 V，且 X8 為 A、G 或 N

SEQ ID NO: 40 HVR-L2 式(IX)

X1ASX2X3X4X5GX6，其中 X1 為 A 或 D，X2 為 N、S 或 T，X3 為 L 或 R，X4 為 A、E 或 Q，X5 為 S 或 T，且 X6 為 I 或 V

SEQ ID NO: 41 HVR-L3 式(X)

YCQX1YX2X3X4T，其中 X1 為 A、G、S 或 Y，X2 為 Q、S 或 Y，X3 為 I、L、T 或 Y，且 X4 為 I、S、V 或 W

SEQ ID NO: 42 HVR-L3 式(XI)

YCX1QX2X3X4X5PX6T，其中 X1 為 E 或 Q，X2 為 P、S 或 Y，X3 為 D、L、S、T 或 Y，X4 為 D、E、H、S 或 T，X5 為 D、LT、或 W，且 X6 為 L、P、R 或 V

SEQ ID NO: 43 sCD137 胺基酸序列

LQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFRTRK
 ECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFND
 QKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPGASSVTPPAPARE
 PGHSPQ

SEQ ID NO: 44 CD137L 核酸序列

Atggaatacgctctgacgcttcaactggaccccgaaagcccgctggcctcccgcgccccgcgctcgcgctgccgcgta
 ctgccttgggcccctggcgcgggctgctgctgctgctgctgctgctgctgcccctgcgcccgttctctgcctgccctgg
 gccgtgtccgggctcgcgccctgcccggctccgcggccagcccagactccgcgagggtcccagcttccgccga
 cgatcccgcggcctcttgacctgcggcaggcatgtttgcgcagctggtggcccaaatgttctgctgatcgcggc
 ccctgagctggtacagtgaccaggcctggcaggcgtgtccctgacggggggcctgagctacaaaggacacgaag
 gagctggtggtggccaaggctggagtctactatgtcttcttcaactagagctgcggcgcgtggtggccggcgaggctc
 aggctccgttcaacttgcgctgcacctgcagccactgcgctctgctgctggggccgcccccctggtttgacctggacct
 gccaccgctcctccgaggctcggaactcggccttcggttccaggggcgccttgcacctgagtgcggccagcgc
 ctgggcgtccatcttcacactgaggccaggcacgccatgcctggcagcttaccaggggcggcacagtcttgggactctt
 ccgggtgacccccgaaatcccagccggactcccttaccgaggtcggaa

SEQ ID NO: 45 CD137L 胺基酸序列

MEYASDASLD PEAPWPPAPR ARACRVLPWA LVAGLLLLLL LAAACAVFLA
 CPWAVSGARA SPGSAASPRL REGPELSPDD PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV
 LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR
 RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ
 GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS
 PRSE

SEQ ID NO: 46 PD-L1 胺基酸序列

MRIFAVFIFMTYWHLLENAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAA
LIVYWEMEDKNIIQFVHGEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVK
LQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDVPTSEHELTCQA
EGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTF
RRLDPEENHTAELVIPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRM
MDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET

SEQ ID NO: 47 Ki67 胺基酸序列

MWPTRRLVTIKRSGVDGPHFPLSLSTCLFGRGIECDIRIQLPVVSKQHCKIEIHE
QEAILHNFSSSTNPTQVNGSVIDEPVRLKHGDVITIIDRSFRYENESLQNGRKST
EFPRKIREQEPARRVSRSSFSSDPDEKAQDSKAYSKITEGKVSQGNPQVHIKNVK
EDSTADDSKDSVAQGTTNVHSSEHAGRNGRNAADPISGDFKEISSVKLVSRYG
ELKSVPTTQCLDNSKKNESPFWKLYESVKKELDVKSQKENVLQYCRKSGLQ
TDYATEKESADGLQGETQLLVSRSRPSKSGGSGHAVAEPASPEQELDQNKKGK
GRDVESVQTPSKAVGASFPLYEPAKMKTPVQYSQQQNSPQKHKNKDLYTTG
RRESVNLGKSEGFKAGDKTLTPRKLSTRNRTPAKVEDAADSATKPENLSSKTR
GSIPTDVEVLPTETEIHNEPFLTLWLTQVERKIQKDSLSKPEKLGTTAGQMCSG
LPGLSSVDINNFVGDSENESEGIPLKRRRVSFSGHLRPELFDENLPPNTPLKRGE
APTKRKSVMHTPPVLKKIIEQPQPSGKQESGSEIHVEVKAQSLVISPPAPSPR
KTPVASDQRRRSCKTAPASSSKSQTEVPKRGGGRKSGNLPSKRVSISRSQHDILQ
MICKRRSGASEANLIVAKSWADVVKLGAKQTQTKVIKHGPQRSMNKRQRR
PATPKKPVGEVHSQFSTGHANSPTIIGKAHTEKVHVPARPYRVLNNFISNQK
MDFKEDLSGIAEMFKTPVKEQPQLTSTCHIAISNSENLLGKQFQGTDSGEEPLL
PTSESFGGNVFFSAQNAAKQPSDKCSASPPLRRQCIRENGNVAKTPRNTYKM
TSLETKTSDETETEPSKTVSTANRSGRSTEFRNQKLPVESKSEETNTEIVECILK

RGQKATLLQQRREGEMKEIERPFETYKENIELKENDEKMKAMKRSRTWGQK
 CAPMSDLTDLKSLPDTELMKDTARGQNLLQTQDHAKAPKSEK GKITKMPCQ
 SLQPEPINTPTHTKQQLKASLGKVG VKEELLAVGKFTRTSGETTHTHREPAGD
 GKSIRTFKESPKQILDPAARVTGMKKWPRTPKEEAQSLEDLAGFKELFQTPGP
 SEESMTDEKTTKIACKSPPPEVDTPSTKQWPKRSLRKADVEEEFLALRKLT
 PSAGKAMLTPKPAGGDEKDIKAFMGTPVQKLDLAGTLPGSKRQLQTPKEKA
 QALEDLAGFKELFQTPGHTEELVAAGKTTKIPCDSPQSDPVDTPSTKQRPKR
 SIRKADVEGELLACRNLMPSAGKAMHTPKPSVGEEDIIIFVGTPVQKLDLTE
 NLTGSKRRPQTPKEEAQALEDLTGFKELFQTPGHTEEEAVAAGKTTKMPCCESSP
 PESADTPTSTRRQPKTPLEKRDVQKELSALKKLTQTSGETTHTDKVPGGEDKS
 INAFRETAKQKLDPAASVTGSKRHPKTKEKAQPLEDLAGLKELFQTPVCTDK
 PTTHEKTTKIACRSQPDPVDTPSTSSKPQSKRSLRKVDVEEEFFALRKRTPSAGK
 AMHTPKPAVSGEKNYAFMGTPVQKLDLTENLTGSKRRLQTPKEKAQALEDL
 AGFKELFQTRGHTEESMTNDKTAKVACKSSQPDPDKNPASSKRRLKTSLGKV
 GVKEELLAVGKLTQTSGETTHHTHTEPTGDGKSMKAFMESPKQILDSAASLTGS
 KRQLRTPKGKSEVPEDLAGFIELFQTPSHTKESMTNEKTTKVSYRASQPDLVD
 TPTSSKPQPKRSLRKADTEEEFLAFRKQTPSAGKAMHTPKPAVGEEKDINTFL
 GTPVQKLDQPGNLPGSNRRLQTRKEKAQALEELTGFRLEFQTPCTDNPTTDE
 KTTKKILCKSPQSDPADTPTNTKQRPKRSLKKADVEEEFLAFRKLTPSAGKAM
 HTPKAAVGEEKDINTFVGTPVEKLDLLGNLPGSKRRPQTPKEKAKALEDLAG
 FKELFQTPGHTEESMTDDKITEVSCKSPQDPVKTPPTSSKQRLKISLGKVGK
 EEVLPVGKLTQTSKTTQTHRETAGDGKSIKAFKESAKQMLDPANYGTGMER
 WPRTPKEEAQSLEDLAGFKELFQTPDHTEESTTDDKTTKIACKSPPPEMDTP
 TSTRRRPKTPLGKR DIVEELSALKQLTQTTHTDKVP GDEDKGINVFRETAKQK

LDPAASVTGSKRQPRTPKGKAQPLEDLAGLKELFQTPICTDKPTTHEKTTKIA
 CRSPQDPVGTPTIFKPQSKRSLRKADVEEESLALRKRTPSVGKAMDTPKPAG
 GDEKDMKAFMGTPVQKLDLPGNLPGSKRWPQTPKEKAQALEDLAGFKELF
 QTPGTDKPTTDEKTTKIACKSPQDPVDTPASTKQRPKRNLKADVEEEFLAL
 RKRTPSAGKAMDTPKPAVSDEKNINTFVETPVQKLDLLGNLPGSKRQPQTPK
 EKAEALEDLVGFKELFQTPGHTEESMTDDKITEVSCKSPQPESFKTSRSSKQR
 LKIPLVKVDMKEEPLAVSKLTRTSGETTQTHTEPTGDSKSIKAFKESPKQILDP
 AASVTGSRRQLRTRKEKARALEDLVDFKELFSAPGHTEESMTIDKNTKIPCKS
 PPELTDTATSTKRCPKTRPRKEVKEELSAVERLTQTSQGQSTHTHKEPASGDEG
 IKVLKQRAKKKPNPVEEEPSRRRPRAPKEKAQPLEDLAGFTELSETSGHTQES
 LTAGKATKIPCESPPLEVVDTTASTKRHLRTRVQKVQVKEEPSAVKFTQTSGET
 TDADKEPAGEDKGIKALKESAKQTPAPAASVTGSRRRPRAPRESAQAIEDLAG
 FKDPAAGHTEESMTDDKTTKIPCKSSPELEDTATSSKRRPRTRAQKVEVKEEL
 LAVGKLTQTSGETTHTDKEPVGEGKGTKAFKQPAKRKLDAEDVIGSRRQPRA
 PKEKAQPLEDLASFQELSQTPGHTEELANGAADSFTSAPKQTPDSGKPLKISR
 RVLRAPKVEPVGDVVSTRDPVKSQSKSNTSLPPLPFKRGGGKDGSVTGTKRL
 RCMPAPEEIVEELPASKKQRVAPRARGKSSEPVVIMKRSLRTSAKRIEPAEELN
 SNDMKTNKEEHLQDSVPENKGISLRSRRQNKTEAEQQITEVFVLAERIEINR
 NEKKPMKTSPENDIQNPDDGARKPIPRDKVTENKRCLRSARQNESSQPKVAE
 ESGGQKSAKVLQMNQKKGKGEAGNSDSMCLRSRKTQSQAASTLESKSVQRV
 TRSVKRCAENPKKAEDNVCVKKIRTRSHRDESDI

SEQ ID NO: 48 ADG116 HVR-H1

YSISSGYHWSWI

SEQ ID NO: 49 ADG116 HVR-H2

LARIDWDDDKYYSTSLKSRL

SEQ ID NO: 50 ADG116 HVR-H3

ARSYVYFDY

SEQ ID NO: 51 ADG116 HVR-L1

RASQSVRGRFLA

SEQ ID NO: 52 ADG116 HVR-L2

DASNRATGI

SEQ ID NO: 53 ADG116 HVR-L3

YCQQSSSWPPT

SEQ ID NO: 54 ADG116 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSISSGYHWSWIRQAPGKGLEWLARI
DWDDDKYYSTSLKSRLTISRDN SKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYCARSYVYFD
YWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 55 ADG116 VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSVRGRFLAWYQQKPGKAPKLLIYDAS
NRATGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSSSWPPTFGQGTKVEIK
R

SEQ ID NO: 56 阿特殊單抗 HVR-H1

GFTFSDSWIH

SEQ ID NO: 57 阿特殊單抗 HVR-H2

WISPYGGSTYYADSVKG

SEQ ID NO: 58 阿特殊單抗 HVR-H3

RHWPGGFDY

SEQ ID NO: 59 阿特殊單抗 HVR-L1

RASQDVSTAVA

SEQ ID NO: 60 阿特殊單抗 HVR-L2

SASFLYS

SEQ ID NO: 61 阿特殊單抗 HVR-L3

QQYLYHPAT

SEQ ID NO: 62 阿特殊單抗 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWIS

PYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG

GFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 63 阿特殊單抗 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFL

YSGVPSRFSGSGSGTGTTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR

TV

SEQ ID NO: 64 2E5 HVR-H1

TYYSIS

SEQ ID NO: 65 2E5 HVR-H2

YINMGSGGTNYNEKFK

SEQ ID NO: 66 2E5 HVR-H3

IGYFDY

SEQ ID NO: 67 2E5 HVR-L1

RSSQSLLSDGGTYLY

SEQ ID NO: 68 2E5 HVR-L2

LVSTLGS

SEQ ID NO: 69 2E5 HVR-L3

MQLTHWPYT

SEQ ID NO: 70 2E5 VH

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTYYISWVRQAPGQGLEYLGYIN
MGSGGTNYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAIIGYFDYW
GQGTMTVTVSS

SEQ ID NO: 71 2E5 VL

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLLDSGGTYLYWFQQRPGQSPRRLI
YLVSTLGSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVVYYCMQLTHWPYTFGQ
GTKLEIK

SEQ ID NO: 72 抗 CD137L 之第一表位

MEYASDASLDPEAPWPPAPRARACRVLP

SEQ ID NO: 73 抗 CD137L 之第二表位

MEYASDASLDPEAPWPPAPRARA

SEQ ID NO: 74 TY23561 HVR-H1

FSLSTSGVGVSWI

SEQ ID NO: 75 TY23561 HVR-H2

LALIDWAGDKYYSPSLKSRL

SEQ ID NO: 76 TY23561 HVR-H3

ARYGYSSYALDY

SEQ ID NO: 77 TY23561 HVR-L1

RASQSVRGSYLA

SEQ ID NO: 78 TY23561 HVR-L2

AASTLQSGV

SEQ ID NO: 79 TY23561 HVR-L3

YCQQYSSLWT

SEQ ID NO: 80 TY23561 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSTSGVGVSWIRQAPGKGLEWLAL
IDWAGDKYYSPSLKSRLTISRDN SKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYCARYGYSSY
ALDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 81 TY23561 VL

DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSVRGSYLA WYQQKPGKAPKLLIYAAS
TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSLWTFGQGTKVEIK
R

SEQ ID NO: 82 托利帕單抗 HVR-H1

DYEMH

SEQ ID NO: 83 托利帕單抗 HVR-H2

VIESETGGTAYNQKFKG

SEQ ID NO: 84 托利帕單抗 HVR-H3

EGITTVATTYYWYFDV

SEQ ID NO: 85 托利帕單抗 HVR-L1

RSSQSIVHSNGNTYLE

SEQ ID NO: 86 托利帕單抗 HVR-L2

KVSNRFS

SEQ ID NO: 87 托利帕單抗 HVR-L3

FQGSHVPLT

SEQ ID NO: 88 托利帕單抗 VH

QGQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYEMHWVRQAPIHGLEWIGVI
ESETGGTAYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREGITVA
TTYWYFDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 89 托利帕單抗 VL

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLI
YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPLTFGQG
TKLEIK

【序列表】

<110> 瑞士商三清藥業公司(ADAGENE AG)

<120> 用於治療痛性神經痛藥物及方法

<130> 69540-20012.45

<140> TW 110117374

<141> 2021-05-13

<150> PCT/CN2020/115795

<151> 2020-09-17

<150> PCT/CN2020/094278

<151> 2020-06-04

<150> PCT/CN2019/090073

<151> 2020-05-13

<160> 89

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 255

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 1

```

Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Thr Leu Leu Leu Val Leu
 1           5           10           15
Asn Phe Glu Arg Thr Arg Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro
           20           25           30
Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys
           35           40           45
Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile
           50           55           60
Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser
           65           70           75           80
Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly
           85           90           95
Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu
           100          105          110
Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln
           115          120          125
Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys
           130          135          140
Ser Val Leu Val Asn Gly Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro

```


<400> 4

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

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 5

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 6

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val
 1 5

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 7

Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Tyr Leu Trp Thr
 1 5 10

<210> 8

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Gly
 20 25 30
 Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Ala Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
 65 70 75 80
 Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Gly Gly Ser Asp Thr Val Ile Gly Asp Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 9

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

<210> 10

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 10

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Gly
 20 25 30
 Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Ala Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
 65 70 75 80
 Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Gly Gly Ser Asp Thr Val Ile Gly Asp Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Gly Lys
 450

<210> 11

<211> 213

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 11

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Tyr Leu Trp Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195

200

205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 12

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 12

Tyr Ser Ile Thr Ser Gly His Tyr Trp Ala Trp Ile

1 5 10

<210> 13

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 13

Val Ser Ser Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg Phe

20

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 14

Ala Arg Gly Gly Ser Asp Ala Val Leu Gly Asp Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 15

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 16

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val

1 5

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 17

Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Tyr Leu Trp Thr

1 5 10

<210> 18

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 18

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

His Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Val Ser Ser Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
 50 55 60
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
 65 70 75 80
 Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Gly Gly Ser Asp Ala Val Leu Gly Asp Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 19

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 19

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

<210> 20

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 20

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
 20 25 30

His Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Val Ser Ser Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
 50 55 60
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
 65 70 75 80
 Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Gly Gly Ser Asp Ala Val Leu Gly Asp Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Gly Lys
 450

<210> 21

<211> 213

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 21

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Phe
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Tyr Leu Trp Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 22

Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly Val Gly Trp Ile

1 5 10

<210> 23

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 23

Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu

1 5 10 15

Lys Ser Arg Leu

20

<210> 24

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 24

Ala Arg Gly Gly Ser Asp Thr Val Leu Gly Asp Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 25

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Pro Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 26

<211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 合成構建體

<400> 26
 Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val
 1 5

<210> 27
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 合成構建體

<400> 27
 Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Leu Trp Thr
 1 5 10

<210> 28
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 合成構建體

<400> 28
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
 65 70 75 80
 Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Gly Gly Ser Asp Thr Val Leu Gly Asp Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 29

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 29

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

<210> 30

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 30

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
 65 70 75 80
 Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Gly Gly Ser Asp Thr Val Leu Gly Asp Trp Phe Ala Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Gly Lys
 450

<210> 31

<211> 213

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 31

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Pro Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Leu Trp Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 32

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<220>

<221> 變異體

<222> 1

<223> Xaa = Phe→Tyr

<220>

<221> 變異體

<222> 4

<223> Xaa = Ser、Thr

<220>

<221> 變異體

<222> 5

<223> Xaa = Gly、Asn、Ser

<220>

<221> 變異體 999999

<222> 7

<223> Xaa = Ala、Gly、Trp

<400> 32

Xaa Thr Phe Xaa Xaa Tyr Xaa Ile His Trp Val

1 5 10

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<220>

<221> 變異體

<222> 4

<223> Xaa = Ser、Thr

<220>

<221> 變異體

<222> 7

<223> Xaa = His、Tyr

<220>

<221> 變異體

<222> 8

<223> Xaa = His、Tyr

<220>

<221> 變異體

<222> 10

<223> Xaa = Ala、Asp、Gly、Asn、Ser、Thr

<400> 33

Tyr Ser Ile Xaa Ser Gly Xaa Xaa Trp Xaa Trp Ile

1 5 10

<210> 34
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 合成構建體

<220>
 <221> 變異體
 <222> 6
 <223> Xaa = Gly 或 Ser

<220>
 <221> 變異體
 <222> 9
 <223> Xaa = Ala 或 Gly

<220>
 <221> 變異體
 <222> 11
 <223> Xaa = Ala、Gly、Ser、或 Thr

<400> 34
 Phe Ser Leu Ser Thr Xaa Gly Val Xaa Val Xaa Trp Ile
 1 5 10

<210> 35
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 合成構建體

<220>
 <221> 變異體
 <222> 7
 <223> Xaa = Ala、Asp、或 Tyr

<220>
 <221> 變異體
 <222> 8
 <223> Xaa = Asp 或 Gly

<220>
 <221> 變異體
 <222> 11

<223> Xaa = Arg、Ser、 \rightarrow Tyr

<220>

<221> 變異體

<222> 14

<223> Xaa = Pro \rightarrow Thr

<400> 35

Leu Ala Leu Ile Asp Trp Xaa Xaa Asp Lys Xaa Tyr Ser Xaa Ser Leu

1 5 10 15

Lys Ser Arg Leu

20

<210> 36

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<220>

<221> 變異體

<222> 3

<223> Xaa = Asp \rightarrow Glu

<220>

<221> 變異體

<222> 9、13

<223> Xaa = Asn \rightarrow Ser

<400> 36

Ile Gly Xaa Ile Tyr His Ser Gly Xaa Thr Tyr Tyr Xaa Pro Ser Leu

1 5 10 15

Lys Ser Arg Val

20

<210> 37

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<220>

<221> 變異體

<222> 3

<223> Xaa = Ala、Gly、Ser、Val、 $\overline{\text{P}}$ Tyr

<220>

<221> 變異體

<222> 7

<223> Xaa = Ala、Asp、Ser、 $\overline{\text{P}}$ Tyr

<220>

<221> 變異體

<222> 9

<223> Xaa = Asp、Gly、 $\overline{\text{P}}$ Ser

<220>

<221> 變異體

<222> 10

<223> Xaa = Ser $\overline{\text{P}}$ Thr

<400> 37

Val Ser Xaa Ile Ser Gly Xaa Gly Xaa Xaa Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly Arg Phe

20

<210> 38

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<220>

<221> 變異體

<222> 3

<223> Xaa = Glu $\overline{\text{P}}$ Gly

<220>

<221> 變異體

<222> 5

<223> Xaa = Glu $\overline{\text{P}}$ Ser

<220>

<221> 變異體

<222> 6

<223> Xaa = Asp $\overline{\text{P}}$ Thr

<220>

<221> 變異體

<222> 7

<223> Xaa = Ala、Thr、 \rightarrow Val

<220>

<221> 變異體

<222> 9

<223> Xaa = Ala、Ile、Leu、Thr、 \rightarrow Val

<220>

<221> 變異體

<222> 14

<223> Xaa = Ala、Asp、 \rightarrow Gly

<400> 38

Ala	Arg	Xaa	Gly	Xaa	Xaa	Xaa	Val	Xaa	Gly	Asp	Trp	Phe	Xaa	Tyr
1				5					10					15

<210> 39

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<220>

<221> 變異體

<222> 1

<223> Xaa = Gln \rightarrow Arg

<220>

<221> 變異體

<222> 5

<223> Xaa = Asp、Gly、 \rightarrow Ser

<220>

<221> 變異體

<222> 6

<223> Xaa = Ile \rightarrow Val

<220>

<221> 變異體

<222> 7

<223> Xaa = Gly、Arg、Ser、 \rightarrow Thr

<220>

<221> 變異體

<222> 8

<223> Xaa = Pro、Arg、Ser、 \rightarrow Thr

<220>

<221> 變異體

<222> 9

<223> Xaa = Ala、Asp、Phe、Ser、Val、 $\bar{\text{P}}$ Tyr

<220>

<221> 變異體

<222> 10

<223> Xaa = Leu $\bar{\text{P}}$ Val

<220>

<221> 變異體

<222> 11

<223> Xaa = Ala、Gly、 $\bar{\text{P}}$ Asn

<400> 39

Xaa Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<220>

<221> 變異體

<222> 1

<223> Xaa = Ala $\bar{\text{P}}$ Asp

<220>

<221> 變異體

<222> 4

<223> Xaa = Asn、Ser、 $\bar{\text{P}}$ Thr

<220>

<221> 變異體

<222> 5

<223> Xaa = Leu $\bar{\text{P}}$ Arg

<220>

<221> 變異體

<222> 6

<223> Xaa = Ala、Glu、 $\bar{\text{P}}$ Gln

<220>

<221> 變異體

<222> 7

<223> Xaa = Ser、 $\overline{\text{P}}$ Thr

<220>

<221> 變異體

<222> 9

<223> Xaa = Ile、 $\overline{\text{P}}$ Val

<400> 40

Xaa Ala Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa

1 5

<210> 41

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<220>

<221> 變異體

<222> 5

<223> Xaa = Ala、Gly、Ser、 $\overline{\text{P}}$ Tyr

<220>

<221> 變異體

<222> 7

<223> Xaa = Gln、Ser、 $\overline{\text{P}}$ Tyr

<220>

<221> 變異體

<222> 8

<223> Xaa = Ile、Leu、Thr、 $\overline{\text{P}}$ Tyr

<220>

<221> 變異體

<222> 9

<223> Xaa = Ile、Ser、Val、 $\overline{\text{P}}$ Trp

<400> 41

Tyr Cys Gln Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Thr

1 5 10

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<220>

<221> 變異體

<222> 3

<223> Xaa = Glu、Gln

<220>

<221> 變異體

<222> 5

<223> Xaa = Pro、Ser、Tyr

<220>

<221> 變異體

<222> 6

<223> Xaa = Asp、Leu、Ser、Thr、Tyr

<220>

<221> 變異體

<222> 7

<223> Xaa = Asp、Glu、His、Ser、Thr

<220>

<221> 變異體

<222> 8

<223> Xaa = Asp、Leu、Thr、Trp

<220>

<221> 變異體

<222> 10

<223> Xaa = Leu、Pro、Arg、Val

<400> 42

Tyr Cys Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr

1 5 10

<210> 43

<211> 163

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 43

Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn

1 5 10 15

Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser
 20 25 30
 Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val
 35 40 45
 Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp
 50 55 60
 Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu
 65 70 75 80
 Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp
 85 90 95
 Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro
 100 105 110
 Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys Ser Val Leu Val Asn Gly Thr
 115 120 125
 Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro
 130 135 140
 Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly His
 145 150 155 160
 Ser Pro Gln

<210> 44

<211> 762

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建體

<400> 44

atggaatacg cctctgacgc tteactggac cccgaagccc cgtggcctcc cgcgccccgc 60
 gctcgcgcct gccgcgtaact gccttgggcc ctggtegcgg ggctgctgct gctgctgctg 120
 ctcgctgcgc cctgcgccgt cttectgcgc tgccccctggg ccgtgtccgg ggetcgcgcc 180
 tcgccccggt ccgcggccag cccgagactc cgcgagggtc ccgagcttcc gcccgacgat 240
 cccgccggcc tcttggacct gcggcagggc atgtttgcgc agctggtggc ccaaaatggt 300
 ctgctgatcg atgggcccct gagctggtac agtgaccacg gcctggcagg cgtgtccctg 360
 acggggggcc tgagctacaa agaggacacg aaggagctgg tggaggccaa ggctggagtc 420
 tactatgtct tcttcaact agagctgcgg cgcgtggtgg ccggcgaggg ctcaggtcc 480
 gtttcacttg cgtgcacct gcagccactg cgtctgctg ctggggccgc cgccttggt 540
 ttgaccgtgg acctgccacc cgcctctcc gaggtcggga actcggcctt cggtttccag 600
 ggccgcttgc tgcacctgag tgccggccag gcctggggcg tccatcttea cactgaggcc 660
 agggcacgcc atgcttgcca gcttaccag ggccccacag tcttgggaact ctccgggtg 720
 acccccgaat tcccagccgg actcccttca ccgaggtcgg aa 762

<210> 45

<211> 254

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 45

Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val
 20 25 30
 Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
 35 40 45
 Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser
 50 55 60
 Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
 65 70 75 80
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 85 90 95
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 100 105 110
 Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 115 120 125
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 130 135 140
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 145 150 155 160
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 165 170 175
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 180 185 190
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 195 200 205
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 210 215 220
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 225 230 235 240
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 245 250

<210> 46

<211> 289

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 46

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
 1 5 10 15
 Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr

20 25 30
 Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
 35 40 45
 Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
 50 55 60
 Ile Gln Phe Val His Gly Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr
 65 70 75 80
 Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala
 85 90 95
 Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg
 100 105 110
 Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys
 115 120 125
 Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp
 130 135 140
 Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
 145 150 155 160
 Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly
 165 170 175
 Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val
 180 185 190
 Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys
 195 200 205
 Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val
 210 215 220
 Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu
 225 230 235 240
 Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr Phe
 245 250 255
 Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys Gly
 260 265 270
 Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu Glu
 275 280 285
 Thr

<210> 47

<211> 3256

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 47

Met Trp Pro Thr Arg Arg Leu Val Thr Ile Lys Arg Ser Gly Val Asp
 1 5 10 15
 Gly Pro His Phe Pro Leu Ser Leu Ser Thr Cys Leu Phe Gly Arg Gly
 20 25 30

Ile Glu Cys Asp Ile Arg Ile Gln Leu Pro Val Val Ser Lys Gln His
 35 40 45
 Cys Lys Ile Glu Ile His Glu Gln Glu Ala Ile Leu His Asn Phe Ser
 50 55 60
 Ser Thr Asn Pro Thr Gln Val Asn Gly Ser Val Ile Asp Glu Pro Val
 65 70 75 80
 Arg Leu Lys His Gly Asp Val Ile Thr Ile Ile Asp Arg Ser Phe Arg
 85 90 95
 Tyr Glu Asn Glu Ser Leu Gln Asn Gly Arg Lys Ser Thr Glu Phe Pro
 100 105 110
 Arg Lys Ile Arg Glu Gln Glu Pro Ala Arg Arg Val Ser Arg Ser Ser
 115 120 125
 Phe Ser Ser Asp Pro Asp Glu Lys Ala Gln Asp Ser Lys Ala Tyr Ser
 130 135 140
 Lys Ile Thr Glu Gly Lys Val Ser Gly Asn Pro Gln Val His Ile Lys
 145 150 155 160
 Asn Val Lys Glu Asp Ser Thr Ala Asp Asp Ser Lys Asp Ser Val Ala
 165 170 175
 Gln Gly Thr Thr Asn Val His Ser Ser Glu His Ala Gly Arg Asn Gly
 180 185 190
 Arg Asn Ala Ala Asp Pro Ile Ser Gly Asp Phe Lys Glu Ile Ser Ser
 195 200 205
 Val Lys Leu Val Ser Arg Tyr Gly Glu Leu Lys Ser Val Pro Thr Thr
 210 215 220
 Gln Cys Leu Asp Asn Ser Lys Lys Asn Glu Ser Pro Phe Trp Lys Leu
 225 230 235 240
 Tyr Glu Ser Val Lys Lys Glu Leu Asp Val Lys Ser Gln Lys Glu Asn
 245 250 255
 Val Leu Gln Tyr Cys Arg Lys Ser Gly Leu Gln Thr Asp Tyr Ala Thr
 260 265 270
 Glu Lys Glu Ser Ala Asp Gly Leu Gln Gly Glu Thr Gln Leu Leu Val
 275 280 285
 Ser Arg Lys Ser Arg Pro Lys Ser Gly Gly Ser Gly His Ala Val Ala
 290 295 300
 Glu Pro Ala Ser Pro Glu Gln Glu Leu Asp Gln Asn Lys Gly Lys Gly
 305 310 315 320
 Arg Asp Val Glu Ser Val Gln Thr Pro Ser Lys Ala Val Gly Ala Ser
 325 330 335
 Phe Pro Leu Tyr Glu Pro Ala Lys Met Lys Thr Pro Val Gln Tyr Ser
 340 345 350
 Gln Gln Gln Asn Ser Pro Gln Lys His Lys Asn Lys Asp Leu Tyr Thr
 355 360 365
 Thr Gly Arg Arg Glu Ser Val Asn Leu Gly Lys Ser Glu Gly Phe Lys
 370 375 380
 Ala Gly Asp Lys Thr Leu Thr Pro Arg Lys Leu Ser Thr Arg Asn Arg
 385 390 395 400
 Thr Pro Ala Lys Val Glu Asp Ala Ala Asp Ser Ala Thr Lys Pro Glu
 405 410 415
 Asn Leu Ser Ser Lys Thr Arg Gly Ser Ile Pro Thr Asp Val Glu Val
 420 425 430

Leu Pro Thr Glu Thr Glu Ile His Asn Glu Pro Phe Leu Thr Leu Trp
 435 440 445
 Leu Thr Gln Val Glu Arg Lys Ile Gln Lys Asp Ser Leu Ser Lys Pro
 450 455 460
 Glu Lys Leu Gly Thr Thr Ala Gly Gln Met Cys Ser Gly Leu Pro Gly
 465 470 475 480
 Leu Ser Ser Val Asp Ile Asn Asn Phe Gly Asp Ser Ile Asn Glu Ser
 485 490 495
 Glu Gly Ile Pro Leu Lys Arg Arg Arg Val Ser Phe Gly Gly His Leu
 500 505 510
 Arg Pro Glu Leu Phe Asp Glu Asn Leu Pro Pro Asn Thr Pro Leu Lys
 515 520 525
 Arg Gly Glu Ala Pro Thr Lys Arg Lys Ser Leu Val Met His Thr Pro
 530 535 540
 Pro Val Leu Lys Lys Ile Ile Lys Glu Gln Pro Gln Pro Ser Gly Lys
 545 550 555 560
 Gln Glu Ser Gly Ser Glu Ile His Val Glu Val Lys Ala Gln Ser Leu
 565 570 575
 Val Ile Ser Pro Pro Ala Pro Ser Pro Arg Lys Thr Pro Val Ala Ser
 580 585 590
 Asp Gln Arg Arg Arg Ser Cys Lys Thr Ala Pro Ala Ser Ser Ser Lys
 595 600 605
 Ser Gln Thr Glu Val Pro Lys Arg Gly Gly Arg Lys Ser Gly Asn Leu
 610 615 620
 Pro Ser Lys Arg Val Ser Ile Ser Arg Ser Gln His Asp Ile Leu Gln
 625 630 635 640
 Met Ile Cys Ser Lys Arg Arg Ser Gly Ala Ser Glu Ala Asn Leu Ile
 645 650 655
 Val Ala Lys Ser Trp Ala Asp Val Val Lys Leu Gly Ala Lys Gln Thr
 660 665 670
 Gln Thr Lys Val Ile Lys His Gly Pro Gln Arg Ser Met Asn Lys Arg
 675 680 685
 Gln Arg Arg Pro Ala Thr Pro Lys Lys Pro Val Gly Glu Val His Ser
 690 695 700
 Gln Phe Ser Thr Gly His Ala Asn Ser Pro Cys Thr Ile Ile Ile Gly
 705 710 715 720
 Lys Ala His Thr Glu Lys Val His Val Pro Ala Arg Pro Tyr Arg Val
 725 730 735
 Leu Asn Asn Phe Ile Ser Asn Gln Lys Met Asp Phe Lys Glu Asp Leu
 740 745 750
 Ser Gly Ile Ala Glu Met Phe Lys Thr Pro Val Lys Glu Gln Pro Gln
 755 760 765
 Leu Thr Ser Thr Cys His Ile Ala Ile Ser Asn Ser Glu Asn Leu Leu
 770 775 780
 Gly Lys Gln Phe Gln Gly Thr Asp Ser Gly Glu Glu Pro Leu Leu Pro
 785 790 795 800
 Thr Ser Glu Ser Phe Gly Gly Asn Val Phe Phe Ser Ala Gln Asn Ala
 805 810 815
 Ala Lys Gln Pro Ser Asp Lys Cys Ser Ala Ser Pro Pro Leu Arg Arg
 820 825 830

Gln Cys Ile Arg Glu Asn Gly Asn Val Ala Lys Thr Pro Arg Asn Thr
 835 840 845
 Tyr Lys Met Thr Ser Leu Glu Thr Lys Thr Ser Asp Thr Glu Thr Glu
 850 855 860
 Pro Ser Lys Thr Val Ser Thr Ala Asn Arg Ser Gly Arg Ser Thr Glu
 865 870 875 880
 Phe Arg Asn Ile Gln Lys Leu Pro Val Glu Ser Lys Ser Glu Glu Thr
 885 890 895
 Asn Thr Glu Ile Val Glu Cys Ile Leu Lys Arg Gly Gln Lys Ala Thr
 900 905 910
 Leu Leu Gln Gln Arg Arg Glu Gly Glu Met Lys Glu Ile Glu Arg Pro
 915 920 925
 Phe Glu Thr Tyr Lys Glu Asn Ile Glu Leu Lys Glu Asn Asp Glu Lys
 930 935 940
 Met Lys Ala Met Lys Arg Ser Arg Thr Trp Gly Gln Lys Cys Ala Pro
 945 950 955 960
 Met Ser Asp Leu Thr Asp Leu Lys Ser Leu Pro Asp Thr Glu Leu Met
 965 970 975
 Lys Asp Thr Ala Arg Gly Gln Asn Leu Leu Gln Thr Gln Asp His Ala
 980 985 990
 Lys Ala Pro Lys Ser Glu Lys Gly Lys Ile Thr Lys Met Pro Cys Gln
 995 1000 1005
 Ser Leu Gln Pro Glu Pro Ile Asn Thr Pro Thr His Thr Lys Gln Gln
 1010 1015 1020
 Leu Lys Ala Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu Leu Leu Ala
 1025 1030 1035 1040
 Val Gly Lys Phe Thr Arg Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr His Arg
 1045 1050 1055
 Glu Pro Ala Gly Asp Gly Lys Ser Ile Arg Thr Phe Lys Glu Ser Pro
 1060 1065 1070
 Lys Gln Ile Leu Asp Pro Ala Ala Arg Val Thr Gly Met Lys Lys Trp
 1075 1080 1085
 Pro Arg Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu Glu Asp Leu Ala Gly
 1090 1095 1100
 Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Pro Ser Glu Glu Ser Met Thr
 1105 1110 1115 1120
 Asp Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Pro Pro Glu Ser
 1125 1130 1135
 Val Asp Thr Pro Thr Ser Thr Lys Gln Trp Pro Lys Arg Ser Leu Arg
 1140 1145 1150
 Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Leu Arg Lys Leu Thr Pro
 1155 1160 1165
 Ser Ala Gly Lys Ala Met Leu Thr Pro Lys Pro Ala Gly Gly Asp Glu
 1170 1175 1180
 Lys Asp Ile Lys Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu
 1185 1190 1195 1200
 Ala Gly Thr Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Leu Gln Thr Pro Lys Glu
 1205 1210 1215
 Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln
 1220 1225 1230

Thr Pro Gly His Thr Glu Glu Leu Val Ala Ala Gly Lys Thr Thr Lys
 1235 1240 1245
 Ile Pro Cys Asp Ser Pro Gln Ser Asp Pro Val Asp Thr Pro Thr Ser
 1250 1255 1260
 Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Ile Arg Lys Ala Asp Val Glu Gly
 1265 1270 1275 1280
 Glu Leu Leu Ala Cys Arg Asn Leu Met Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met
 1285 1290 1295
 His Thr Pro Lys Pro Ser Val Gly Glu Glu Lys Asp Ile Ile Ile Phe
 1300 1305 1310
 Val Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Thr Glu Asn Leu Thr Gly
 1315 1320 1325
 Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ala Leu Glu
 1330 1335 1340
 Asp Leu Thr Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu
 1345 1350 1355 1360
 Glu Ala Val Ala Ala Gly Lys Thr Thr Lys Met Pro Cys Glu Ser Ser
 1365 1370 1375
 Pro Pro Glu Ser Ala Asp Thr Pro Thr Ser Thr Arg Arg Gln Pro Lys
 1380 1385 1390
 Thr Pro Leu Glu Lys Arg Asp Val Gln Lys Glu Leu Ser Ala Leu Lys
 1395 1400 1405
 Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr Asp Lys Val Pro
 1410 1415 1420
 Gly Gly Glu Asp Lys Ser Ile Asn Ala Phe Arg Glu Thr Ala Lys Gln
 1425 1430 1435 1440
 Lys Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser Lys Arg His Pro Lys
 1445 1450 1455
 Thr Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Leu Lys Glu
 1460 1465 1470
 Leu Phe Gln Thr Pro Val Cys Thr Asp Lys Pro Thr Thr His Glu Lys
 1475 1480 1485
 Thr Thr Lys Ile Ala Cys Arg Ser Gln Pro Asp Pro Val Asp Thr Pro
 1490 1495 1500
 Thr Ser Ser Lys Pro Gln Ser Lys Arg Ser Leu Arg Lys Val Asp Val
 1505 1510 1515 1520
 Glu Glu Glu Phe Phe Ala Leu Arg Lys Arg Thr Pro Ser Ala Gly Lys
 1525 1530 1535
 Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ala Val Ser Gly Glu Lys Asn Ile Tyr
 1540 1545 1550
 Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Thr Glu Asn Leu
 1555 1560 1565
 Thr Gly Ser Lys Arg Arg Leu Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala
 1570 1575 1580
 Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Arg Gly His
 1585 1590 1595 1600
 Thr Glu Glu Ser Met Thr Asn Asp Lys Thr Ala Lys Val Ala Cys Lys
 1605 1610 1615
 Ser Ser Gln Pro Asp Pro Asp Lys Asn Pro Ala Ser Ser Lys Arg Arg
 1620 1625 1630

Leu Lys Thr Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu Leu Leu Ala
 1635 1640 1645
 Val Gly Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr His Thr
 1650 1655 1660
 Glu Pro Thr Gly Asp Gly Lys Ser Met Lys Ala Phe Met Glu Ser Pro
 1665 1670 1675 1680
 Lys Gln Ile Leu Asp Ser Ala Ala Ser Leu Thr Gly Ser Lys Arg Gln
 1685 1690 1695
 Leu Arg Thr Pro Lys Gly Lys Ser Glu Val Pro Glu Asp Leu Ala Gly
 1700 1705 1710
 Phe Ile Glu Leu Phe Gln Thr Pro Ser His Thr Lys Glu Ser Met Thr
 1715 1720 1725
 Asn Glu Lys Thr Thr Lys Val Ser Tyr Arg Ala Ser Gln Pro Asp Leu
 1730 1735 1740
 Val Asp Thr Pro Thr Ser Ser Lys Pro Gln Pro Lys Arg Ser Leu Arg
 1745 1750 1755 1760
 Lys Ala Asp Thr Glu Glu Glu Phe Leu Ala Phe Arg Lys Gln Thr Pro
 1765 1770 1775
 Ser Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ala Val Gly Glu Glu
 1780 1785 1790
 Lys Asp Ile Asn Thr Phe Leu Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Gln
 1795 1800 1805
 Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser Asn Arg Arg Leu Gln Thr Arg Lys Glu
 1810 1815 1820
 Lys Ala Gln Ala Leu Glu Glu Leu Thr Gly Phe Arg Glu Leu Phe Gln
 1825 1830 1835 1840
 Thr Pro Cys Thr Asp Asn Pro Thr Thr Asp Glu Lys Thr Thr Lys Lys
 1845 1850 1855
 Ile Leu Cys Lys Ser Pro Gln Ser Asp Pro Ala Asp Thr Pro Thr Asn
 1860 1865 1870
 Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Leu Lys Lys Ala Asp Val Glu Glu
 1875 1880 1885
 Glu Phe Leu Ala Phe Arg Lys Leu Thr Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met
 1890 1895 1900
 His Thr Pro Lys Ala Ala Val Gly Glu Glu Lys Asp Ile Asn Thr Phe
 1905 1910 1915 1920
 Val Gly Thr Pro Val Glu Lys Leu Asp Leu Leu Gly Asn Leu Pro Gly
 1925 1930 1935
 Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Lys Ala Leu Glu
 1940 1945 1950
 Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu
 1955 1960 1965
 Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile Thr Glu Val Ser Cys Lys Ser Pro
 1970 1975 1980
 Gln Pro Asp Pro Val Lys Thr Pro Thr Ser Ser Lys Gln Arg Leu Lys
 1985 1990 1995 2000
 Ile Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu Val Leu Pro Val Gly
 2005 2010 2015
 Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Lys Thr Thr Gln Thr His Arg Glu Thr
 2020 2025 2030

Ala Gly Asp Gly Lys Ser Ile Lys Ala Phe Lys Glu Ser Ala Lys Gln
2035 2040 2045

Met Leu Asp Pro Ala Asn Tyr Gly Thr Gly Met Glu Arg Trp Pro Arg
2050 2055 2060

Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys
2065 2070 2075 2080

Glu Leu Phe Gln Thr Pro Asp His Thr Glu Glu Ser Thr Thr Asp Asp
2085 2090 2095

Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Pro Pro Glu Ser Met Asp
2100 2105 2110

Thr Pro Thr Ser Thr Arg Arg Arg Pro Lys Thr Pro Leu Gly Lys Arg
2115 2120 2125

Asp Ile Val Glu Glu Leu Ser Ala Leu Lys Gln Leu Thr Gln Thr Thr
2130 2135 2140

His Thr Asp Lys Val Pro Gly Asp Glu Asp Lys Gly Ile Asn Val Phe
2145 2150 2155 2160

Arg Glu Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly
2165 2170 2175

Ser Lys Arg Gln Pro Arg Thr Pro Lys Gly Lys Ala Gln Pro Leu Glu
2180 2185 2190

Asp Leu Ala Gly Leu Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Ile Cys Thr Asp
2195 2200 2205

Lys Pro Thr Thr His Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Arg Ser Pro
2210 2215 2220

Gln Pro Asp Pro Val Gly Thr Pro Thr Ile Phe Lys Pro Gln Ser Lys
2225 2230 2235 2240

Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu Ser Leu Ala Leu Arg
2245 2250 2255

Lys Arg Thr Pro Ser Val Gly Lys Ala Met Asp Thr Pro Lys Pro Ala
2260 2265 2270

Gly Gly Asp Glu Lys Asp Met Lys Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln
2275 2280 2285

Lys Leu Asp Leu Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser Lys Arg Trp Pro Gln
2290 2295 2300

Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys
2305 2310 2315 2320

Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Thr Asp Lys Pro Thr Thr Asp Glu Lys
2325 2330 2335

Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Gln Pro Asp Pro Val Asp Thr
2340 2345 2350

Pro Ala Ser Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Asn Leu Arg Lys Ala Asp
2355 2360 2365

Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Leu Arg Lys Arg Thr Pro Ser Ala Gly
2370 2375 2380

Lys Ala Met Asp Thr Pro Lys Pro Ala Val Ser Asp Glu Lys Asn Ile
2385 2390 2395 2400

Asn Thr Phe Val Glu Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Leu Gly Asn
2405 2410 2415

Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Glu
2420 2425 2430

Ala Leu Glu Asp Leu Val Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly
2435 2440 2445

His Thr Glu Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile Thr Glu Val Ser Cys
2450 2455 2460

Lys Ser Pro Gln Pro Glu Ser Phe Lys Thr Ser Arg Ser Ser Lys Gln
2465 2470 2475 2480

Arg Leu Lys Ile Pro Leu Val Lys Val Asp Met Lys Glu Glu Pro Leu
2485 2490 2495

Ala Val Ser Lys Leu Thr Arg Thr Ser Gly Glu Thr Thr Gln Thr His
2500 2505 2510

Thr Glu Pro Thr Gly Asp Ser Lys Ser Ile Lys Ala Phe Lys Glu Ser
2515 2520 2525

Pro Lys Gln Ile Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser Arg Arg
2530 2535 2540

Gln Leu Arg Thr Arg Lys Glu Lys Ala Arg Ala Leu Glu Asp Leu Val
2545 2550 2555 2560

Asp Phe Lys Glu Leu Phe Ser Ala Pro Gly His Thr Glu Glu Ser Met
2565 2570 2575

Thr Ile Asp Lys Asn Thr Lys Ile Pro Cys Lys Ser Pro Pro Pro Glu
2580 2585 2590

Leu Thr Asp Thr Ala Thr Ser Thr Lys Arg Cys Pro Lys Thr Arg Pro
2595 2600 2605

Arg Lys Glu Val Lys Glu Glu Leu Ser Ala Val Glu Arg Leu Thr Gln
2610 2615 2620

Thr Ser Gly Gln Ser Thr His Thr His Lys Glu Pro Ala Ser Gly Asp
2625 2630 2635 2640

Glu Gly Ile Lys Val Leu Lys Gln Arg Ala Lys Lys Lys Pro Asn Pro
2645 2650 2655

Val Glu Glu Glu Pro Ser Arg Arg Arg Pro Arg Ala Pro Lys Glu Lys
2660 2665 2670

Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Thr Glu Leu Ser Glu Thr
2675 2680 2685

Ser Gly His Thr Gln Glu Ser Leu Thr Ala Gly Lys Ala Thr Lys Ile
2690 2695 2700

Pro Cys Glu Ser Pro Pro Leu Glu Val Val Asp Thr Thr Ala Ser Thr
2705 2710 2715 2720

Lys Arg His Leu Arg Thr Arg Val Gln Lys Val Gln Val Lys Glu Glu
2725 2730 2735

Pro Ser Ala Val Lys Phe Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr Asp Ala
2740 2745 2750

Asp Lys Glu Pro Ala Gly Glu Asp Lys Gly Ile Lys Ala Leu Lys Glu
2755 2760 2765

Ser Ala Lys Gln Thr Pro Ala Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser Arg
2770 2775 2780

Arg Arg Pro Arg Ala Pro Arg Glu Ser Ala Gln Ala Ile Glu Asp Leu
2785 2790 2795 2800

Ala Gly Phe Lys Asp Pro Ala Ala Gly His Thr Glu Glu Ser Met Thr
2805 2810 2815

Asp Asp Lys Thr Thr Lys Ile Pro Cys Lys Ser Ser Pro Glu Leu Glu
2820 2825 2830

Asp Thr Ala Thr Ser Ser Lys Arg Arg Pro Arg Thr Arg Ala Gln Lys
 2835 2840 2845
 Val Glu Val Lys Glu Glu Leu Leu Ala Val Gly Lys Leu Thr Gln Thr
 2850 2855 2860
 Ser Gly Glu Thr Thr His Thr Asp Lys Glu Pro Val Gly Glu Gly Lys
 2865 2870 2875 2880
 Gly Thr Lys Ala Phe Lys Gln Pro Ala Lys Arg Lys Leu Asp Ala Glu
 2885 2890 2895
 Asp Val Ile Gly Ser Arg Arg Gln Pro Arg Ala Pro Lys Glu Lys Ala
 2900 2905 2910
 Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Ser Phe Gln Glu Leu Ser Gln Thr Pro
 2915 2920 2925
 Gly His Thr Glu Glu Leu Ala Asn Gly Ala Ala Asp Ser Phe Thr Ser
 2930 2935 2940
 Ala Pro Lys Gln Thr Pro Asp Ser Gly Lys Pro Leu Lys Ile Ser Arg
 2945 2950 2955 2960
 Arg Val Leu Arg Ala Pro Lys Val Glu Pro Val Gly Asp Val Val Ser
 2965 2970 2975
 Thr Arg Asp Pro Val Lys Ser Gln Ser Lys Ser Asn Thr Ser Leu Pro
 2980 2985 2990
 Pro Leu Pro Phe Lys Arg Gly Gly Gly Lys Asp Gly Ser Val Thr Gly
 2995 3000 3005
 Thr Lys Arg Leu Arg Cys Met Pro Ala Pro Glu Glu Ile Val Glu Glu
 3010 3015 3020
 Leu Pro Ala Ser Lys Lys Gln Arg Val Ala Pro Arg Ala Arg Gly Lys
 3025 3030 3035 3040
 Ser Ser Glu Pro Val Val Ile Met Lys Arg Ser Leu Arg Thr Ser Ala
 3045 3050 3055
 Lys Arg Ile Glu Pro Ala Glu Glu Leu Asn Ser Asn Asp Met Lys Thr
 3060 3065 3070
 Asn Lys Glu Glu His Lys Leu Gln Asp Ser Val Pro Glu Asn Lys Gly
 3075 3080 3085
 Ile Ser Leu Arg Ser Arg Arg Gln Asn Lys Thr Glu Ala Glu Gln Gln
 3090 3095 3100
 Ile Thr Glu Val Phe Val Leu Ala Glu Arg Ile Glu Ile Asn Arg Asn
 3105 3110 3115 3120
 Glu Lys Lys Pro Met Lys Thr Ser Pro Glu Met Asp Ile Gln Asn Pro
 3125 3130 3135
 Asp Asp Gly Ala Arg Lys Pro Ile Pro Arg Asp Lys Val Thr Glu Asn
 3140 3145 3150
 Lys Arg Cys Leu Arg Ser Ala Arg Gln Asn Glu Ser Ser Gln Pro Lys
 3155 3160 3165
 Val Ala Glu Glu Ser Gly Gly Gln Lys Ser Ala Lys Val Leu Met Gln
 3170 3175 3180
 Asn Gln Lys Gly Lys Gly Glu Ala Gly Asn Ser Asp Ser Met Cys Leu
 3185 3190 3195 3200
 Arg Ser Arg Lys Thr Lys Ser Gln Pro Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser
 3205 3210 3215
 Lys Ser Val Gln Arg Val Thr Arg Ser Val Lys Arg Cys Ala Glu Asn
 3220 3225 3230

Pro Lys Lys Ala Glu Asp Asn Val Cys Val Lys Lys Ile Arg Thr Arg
 3235 3240 3245
 Ser His Arg Asp Ser Glu Asp Ile
 3250 3255

<210> 48
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 合成構建體

<400> 48
 Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Tyr His Trp Ser Trp Ile
 1 5 10

<210> 49
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 合成構建體

<400> 49
 Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu
 1 5 10 15
 Lys Ser Arg Leu
 20

<210> 50
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 合成構建體

<400> 50
 Ala Arg Ser Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 51
 <211> 12
 <212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 51

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Gly Arg Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 52

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile
1 5

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 53

Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Ser Trp Pro Pro Thr
1 5 10

<210> 54

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 54

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
Tyr His Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45
 Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 55

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 55

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

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 56

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

<210> 57

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 57

Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 58

Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 59

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 60

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 60

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 61

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr

1 5

<210> 62

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 62

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 63

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 63

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

<210> 64

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 64

Thr Tyr Tyr Ile Ser
 1 5

<210> 65

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 65

Tyr Ile Asn Met Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

<210> 66

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 66

Ile Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 67

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 67

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 68

Leu Val Ser Thr Leu Gly Ser

1 5

<210> 69

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 69

Met Gln Leu Thr His Trp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 70

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 70

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 Phe Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Tyr Leu
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Met Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu 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 Ile Ile Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 71

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 71

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Asp Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Thr Leu Gly 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 Met Gln Leu
 85 90 95
 Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 72
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 合成構建體

<400> 72
 Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro
 20 25

<210> 73
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 合成構建體

<400> 73
 Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala
 20

<210> 74
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 合成構建體

<400> 74
 Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly Val Ser Trp Ile
 1 5 10

<210> 75
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
 <223> 合成構建體

<400> 75

Leu Ala Leu Ile Asp Trp Ala Gly Asp Lys Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu
 1 5 10 15
 Lys Ser Arg Leu
 20

<210> 76

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 76

Ala Arg Tyr Gly Tyr Ser Ser Tyr Ala Leu Asp Tyr
 1 5 10

<210> 77

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 77

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Gly Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 78

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val
 1 5

<210> 79

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 79

Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Leu Trp Thr
 1 5 10

<210> 80

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Val Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Ala Gly Asp Lys Tyr Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
 65 70 75 80
 Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Tyr Gly Tyr Ser Ser Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 81

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 81

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Gly Ser
 20 25 30

1 5 10 15

<210> 85

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 85

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 86

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 87

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 88

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 88

Gln Gly Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Ile His Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Glu Ser Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln 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 Glu Gly Ile Thr Thr Val Ala Thr Thr Tyr Tyr Trp Tyr Phe
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 89

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成構建體

<400> 89

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種治療受試者之癌症的方法，其包含向該受試者投與有效量之特异性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基，且其中該抗 CD137 抗體以不超過 500 mg/kg 之劑量投與。

【請求項 2】一種治療受試者之癌症的方法，其包含向該受試者投與有效量之特异性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基，且其中該抗 CD137 抗體以不超過 10 mg/kg 之劑量投與。

【請求項 3】一種治療受試者之癌症的方法，其包含向該受試者投與有效量之特异性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基，且其中該癌症對先前療法具有抗性或難治性。

【請求項 4】如請求項 3 之方法，其中該先前療法為用抗 CD20 抗體治療。

【請求項 5】如請求項 4 之方法，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗(rituximab)。

【請求項 6】一種治療受試者之癌症的方法，其包含向該受試者投與有效量之特异性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；且其中與參考水準相比，該受試者具有高水準之選自由總 CD137、膜結合之 CD137(mCD137)、CD137 配體(CD137L)

及 PD-L1 組成之群的一或多種生物標誌物及/或低水準之 CD8+效應記憶 T(T_{em})細胞或自然殺手(NK)細胞。

【請求項 7】一種治療受試者之癌症的方法，其包含：(a)向該受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及(b)隨後確定該受試者之樣品中選自由以下組成之群的一或多種生物標誌物之水準：總 CD137、膜結合(mCD137)、可溶性 CD137(sCD137)、CD137L、Ki67、CD8+效應記憶 T(T_{em})細胞、調節性 T(T_{reg})細胞及 NK 細胞。

【請求項 8】如請求項 7 之方法，其中與投與該抗 CD137 抗體前一或多種生物標誌物之水準相比，在投與該抗 CD137 抗體後，選自由總 CD137、sCD137、Ki67、CD137L、NK 細胞及 CD8 T_{em} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準增加及/或選自由 mCD137 及 T_{reg} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準降低，表明該受試者可受益於該抗 CD137 抗體之投與。

【請求項 9】如請求項 7 或 8 之方法，其中與投與該抗 CD137 抗體前一或多種生物標誌物之水準相比，在投與該抗 CD137 抗體後，該樣品具有增加水準之選自由總 CD137、sCD137、Ki67、CD137L、NK 細胞及 CD8 T_{em} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物及/或降低水準之選自由 mCD137 及 T_{reg} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物，該方法進一步包含向該受試者投與有效量之該抗 CD137 抗體。

【請求項 10】一種為受試者提供預後之方法，該受試者已經投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；該方法包含確定該受試者之樣品中選自由以下組

成之群的一或多種生物標誌物之水準：總 CD137、膜結合(mCD137)、可溶性 CD137(sCD137)、Ki67、CD137L、NK 細胞、CD8+效應記憶 T(T_{em})細胞及調節性 T(T_{reg})細胞，其中與投與該抗 CD137 抗體前一或多種生物標誌物之水準相比，投與該抗 CD137 抗體後，選自由總 CD137、sCD137、Ki67、CD137L、NK 細胞及 CD8 T_{em} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準增加及/或選自由 mCD137 及 T_{reg} 細胞組成之群的一或多種生物標誌物之水準降低將該受試者鑑定為具有對該抗 CD137 抗體治療有反應之高可能性。

【請求項 11】如請求項 6-10 中任一項之方法，其中一或多種生物標誌物之水準包含總 CD137 之水準。

【請求項 12】如請求項 6-11 中任一項之方法，其中一或多種生物標誌物之水準包含血漿樣品中 sCD137 之水準。

【請求項 13】如請求項 6-12 中任一項之方法，其中一或多種生物標誌物之水準包含 CD8⁺T 細胞上 mCD137 之水準。

【請求項 14】如請求項 6-13 中任一項之方法，其中一或多種生物標誌物之水準包含 CD8⁺T 細胞上 Ki67 之水準。

【請求項 15】如請求項 13 或 14 之方法，其中該等 CD8⁺T 細胞為腫瘤浸潤性 T 細胞。

【請求項 16】如請求項 6-15 中任一項之方法，其中一或多種生物標誌物之水準包含 CD137L 之水準。

【請求項 17】如請求項 5-16 中任一項之方法，其中一或多種生物標誌物之水準包含血液樣品中 NK 細胞之水準。

【請求項 18】如請求項 11 及 13-16 中任一項之方法，其中該樣品為腫瘤生檢樣品。

【請求項 19】如請求項 18 之方法，其中該一或多種生物標誌物之水準藉由免疫組織化學(IHC)偵測。

【請求項 20】如請求項 1-19 中任一項之方法，其中該癌症為實體癌。

【請求項 21】如請求項 1-20 中任一項之方法，其中該癌症選自由以下組成之群：結腸癌、乳癌、肺癌、食道癌、子宮內膜癌、胃腸道癌、膽管癌、鼻咽癌(NPC)、腺樣囊性癌(ACC)、黑素瘤、間皮瘤、被套細胞淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、肛門癌、頭頸癌及闌尾及皮脂腺癌。

【請求項 22】如請求項 1-19 中任一項之方法，其中該癌症為液體癌。

【請求項 23】如請求項 22 之方法，其中該癌症為非何杰金氏淋巴瘤。

【請求項 24】一種治療受試者之癌症的方法，其包含向該受試者投與有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基，且其中該癌症選自由以下組成之群：濾泡性淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤及 ACC。

【請求項 25】如請求項 24 之方法，其中該癌症為濾泡性淋巴瘤。

【請求項 26】如請求項 24 或 25 之方法，其中該癌症為 T 細胞淋巴瘤。

【請求項 27】如請求項 26 之方法，其中該癌症為血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤(AITL)或周圍 T 細胞淋巴瘤(PTCL)。

【請求項 28】如請求項 24 之方法，其中該癌症為 ACC。

【請求項 29】一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向該受試者投與：(a)有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及(b)有效量之免疫檢查點抑制劑。

- 【請求項 30】一種治療受試者之乳癌的方法，其包含向該受試者投與：(a)有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及(b)有效量之免疫檢查點抑制劑。
- 【請求項 31】如請求項 30 之方法，其中該乳癌為三陰性乳癌。
- 【請求項 32】如請求項 29-31 中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為抗 PD-L1 抗體。
- 【請求項 33】如請求項 29-31 中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體。
- 【請求項 34】如請求項 33 之方法，其中該抗 PD-1 抗體為托利帕單抗 (toripalimab)。
- 【請求項 35】如請求項 29-31 中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為抗 CTLA-4 抗體。
- 【請求項 36】一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向該受試者投與：(a)有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及(b)有效量之化學治療劑。
- 【請求項 37】一種治療受試者之乳癌的方法，其包含向該受試者投與：(a)有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及(b)有效量之化學治療劑。
- 【請求項 38】如請求項 37 之方法，其中該乳癌為三陰性乳癌。
- 【請求項 39】如請求項 36-38 中任一項之方法，其中該化學治療劑為多西他賽。
- 【請求項 40】如請求項 36-38 中任一項之方法，其中該化學治療劑為順鉑。

【請求項 41】一種治療受試者之肺癌的方法，其包含向該受試者投與：(a)有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及(b)有效量之抗 CD20 抗體。

【請求項 42】如請求項 41 之方法，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗。

【請求項 43】一種治療受試者之結腸癌的方法，其包含向該受試者投與：(a)有效量之特異性結合人 CD137 細胞外域之抗 CD137 抗體，其中該抗體結合選自由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、53、62-73、83、89、92、95-104 及 112-116 組成之群的一或多個胺基酸殘基；及(b)有效量之放射療法。

【請求項 44】如請求項 1-43 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體以約 50 mg 至約 400 mg 之劑量投與。

【請求項 45】如請求項 44 之方法，其中該抗 CD137 抗體以 50 mg、100 mg、200 mg、300 mg 或 400 mg 之劑量投與。

【請求項 46】如請求項 1-45 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體以約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg 之劑量投與。

【請求項 47】如請求項 46 之方法，其中該抗 CD137 抗體以約 3 mg/kg 至約 8 mg/kg 之劑量投與。

【請求項 48】如請求項 47 之方法，其中該抗 CD137 抗體以約 3 mg/kg 至約 5 mg/kg 之劑量投與。

【請求項 49】如請求項 1-48 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體係靜脈內投與。

【請求項 50】如請求項 1-49 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體約每三週一次地投與。

- 【請求項 51】如請求項 1-50 中任一項之方法，其中該受試者接受至少 2 個週期之使用該抗 CD137 抗體之治療。
- 【請求項 52】如請求項 1-51 中任一項之方法，其中該癌症為晚期癌症。
- 【請求項 53】如請求項 1-52 中任一項之方法，其中該癌症為轉移性癌症。
- 【請求項 54】如請求項 1-53 中任一項之方法，其中該癌症對先前療法具有抗性或難治性。
- 【請求項 55】如請求項 54 之方法，其中該先前療法選自由以下組成之群：病毒基因療法、免疫療法、靶向療法、放射療法及化學療法。
- 【請求項 56】如請求項 1-55 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體與來自選自由石蟹獼猴、小鼠、大鼠及狗組成之群的至少一種非人物種之 CD137 多肽交叉反應。
- 【請求項 57】如請求項 1-56 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體結合 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51、63-67、69-73、83、89、92、98-104 及 112-114。
- 【請求項 58】如請求項 1-57 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中該 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 2 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 3 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 4 之 HVR-H3，且其中該 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 5 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 6 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 7 之 HVR-L3。
- 【請求項 59】如請求項 58 之方法，其中該 VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 8，且/或該 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 9。
- 【請求項 60】如請求項 59 之方法，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，且其中該重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 10，且/或該輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 11。

【請求項 61】如請求項 1-57 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 13 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 14 之 HVR-H3，且其中該 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 15 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 16 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 17 之 HVR-L3。

【請求項 62】如請求項 61 之方法，其中該 VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 18，且/或該 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 19。

【請求項 63】如請求項 62 之方法，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 20，且/或該輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 21。

【請求項 64】如請求項 1 至 57 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體包含 VH 及 VL，其中該 VH 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 22 之 HVR-H1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 23 之 HVR-H2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 24 之 HVR-H3；且其中該 VL 包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 25 之 HVR-L1、包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 之 HVR-L2 及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 27 之 HVR-L3。

【請求項 65】如請求項 64 之方法，其中該 VH 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28，且/或該 VL 包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 29。

【請求項 66】如請求項 65 之方法，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 30，且/或該輕鏈包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 31。

【請求項 67】如請求項 1-66 中任一項之方法，其中該抗 CD137 抗體包含人 IgG4 Fc 區。

【請求項 68】如請求項 67 之方法，其中該人 IgG4 Fc 區包含 S241P 突變，其中編號係根據 Kabat 進行。

【請求項 69】如請求項 1-68 中任一項之方法，其中該受試者為人受試者。

【請求項 70】如請求項 1-69 中任一項之方法，其進一步包含向該受試者投與治療有效量之至少一種另外的治療劑。

【發明圖式】

結構區域 編號	CRDI																							
	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	
6BWV(CD137-CD137L) 5 Å				D	P	C	S	N	C	P	A	G	T	F	C	D	N	N	N	R	N	Q	I	C
6BWV(CD137-CD137L) 4.5 Å				D	P	C	S	N	C	P	A	G	T	F	C	D	N	N	N	R	N	Q	I	C
6BWV(CD137-CD137L) 4 Å				D	P	C	S	N	C	P	A	G	T	F	C	D	N	N	N	R	N	Q	I	C
CD137-ADG106 5 Å	S	L	Q	D	P	C	S	N	C	P	A	G	T	F	C	D	N	N	N	R	N	Q	I	C
CD137-ADG106 4.5 Å	S	L	Q	D	P	C	S	N	C	P	A	G	T	F	C	D	N	N	N	R	N	Q	I	C
CD137-ADG106 4 Å	S	L	Q	D	P	C	S	N	C	P	A	G	T	F	C	D	N	N	N	R	N	Q	I	C
6A3W(CD137-烏托米單抗) 5 Å				D	P	C	S	N	C	P	A	G	T	F	C	D	N	N	N	R	N	Q	I	C
6A3W(CD137-烏托米單抗) 4.5 Å				D	P	C	S	N	C	P	A	G	T	F	C	D	N	N	N	R	N	Q	I	C
6A3W(CD137-烏托米單抗) 4 Å				D	P	C	S	N	C	P	A	G	T	F	C	D	N	N	N	R	N	Q	I	C
6MHR(CD137-優瑞魯單抗) 5 Å			Q	D	P	C	S	N	C	P	A	G	T	F	C	D	N	N	N	R	N	Q	I	C
6MHR(CD137-優瑞魯單抗) 4.5 Å			Q	D	P	C	S	N	C	P	A	G	T	F	C	D	N	N	N	R	N	Q	I	C
6MHR(CD137-優瑞魯單抗) 4 Å			Q	D	P	C	S	N	C	P	A	G	T	F	C	D	N	N	N	R	N	Q	I	C

【圖 1A】

結構區域 編號	CRD2																											
	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73
6BWV(CD137-CD137L) 5 Å	S	P	C	P	P	N	S	F	S	S	A	G	G	Q	R	T	C	D	I	C	R	Q	C	K	G	V	F	R
6BWV(CD137-CD137L) 4.5 Å	S	P	C	P	P	N	S	F	S	S	A	G	G	Q	R	T	C	D	I	C	R	Q	C	K	G	V	F	R
6BWV(CD137-CD137L) 4 Å	S	P	C	P	P	N	S	F	S	S	A	G	G	Q	R	T	C	D	I	C	R	Q	C	K	G	V	F	R
CD137-ADG106 5 Å	S	P	C	P	P	N	S	F	S	S	A	G	G	Q	R	T	C	D	I	C	R	Q	C	K	G	V	F	R
CD137-ADG106 4.5 Å	S	P	C	P	P	N	S	F	S	S	A	G	G	Q	R	T	C	D	I	C	R	Q	C	K	G	V	F	R
CD137-ADG106 4 Å	S	P	C	P	P	N	S	F	S	S	A	G	G	Q	R	T	C	D	I	C	R	Q	C	K	G	V	F	R
6A3W(CD137-烏托米單抗) 5 Å	S	P	C	P	P	N	S	F	S	S	A	G	G	Q	R	T	C	D	I	C	R	Q	C	K	G	V	F	R
6A3W(CD137-烏托米單抗) 4.5 Å	S	P	C	P	P	N	S	F	S	S	A	G	G	Q	R	T	C	D	I	C	R	Q	C	K	G	V	F	R
6A3W(CD137-烏托米單抗) 4 Å	S	P	C	P	P	N	S	F	S	S	A	G	G	Q	R	T	C	D	I	C	R	Q	C	K	G	V	F	R
6MHR(CD137-優瑞魯單抗) 5 Å	S	P	C	P	P	N	S	F	S	S	A	G	G	Q	R	T	C	D	I	C	R	Q	C	K	G	V	F	R
6MHR(CD137-優瑞魯單抗) 4.5 Å	S	P	C	P	P	N	S	F	S	S	A	G	G	Q	R	T	C	D	I	C	R	Q	C	K	G	V	F	R
6MHR(CD137-優瑞魯單抗) 4 Å	S	P	C	P	P	N	S	F	S	S	A	G	G	Q	R	T	C	D	I	C	R	Q	C	K	G	V	F	R

結構區域 編號	CRD2													
	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	
6BWV(CD137-CD137L) 5 Å	T	R	K	E	C	S	S	T	S	N	A	E	C	
6BWV(CD137-CD137L) 4.5 Å	T	R	K	E	C	S	S	T	S	N	A	E	C	
6BWV(CD137-CD137L) 4 Å	T	R	K	E	C	S	S	T	S	N	A	E	C	
CD137-ADG106 5 Å	T	R	K	E	C	S	S	T	S	N	A	E	C	
CD137-ADG106 4.5 Å	T	R	K	E	C	S	S	T	S	N	A	E	C	
CD137-ADG106 4 Å	T	R	K	E	C	S	S	T	S	N	A	E	C	
6A3W(CD137-烏托米單抗) 5 Å	T	R	K	E	C	S	S	T	S	N	A	E	C	
6A3W(CD137-烏托米單抗) 4.5 Å	T	R	K	E	C	S	S	T	S	N	A	E	C	
6A3W(CD137-烏托米單抗) 4 Å	T	R	K	E	C	S	S	T	S	N	A	E	C	
6MHR(CD137-優瑞魯單抗) 5 Å	T	R	K	E	C	S	S	T	S	N	A	E	C	
6MHR(CD137-優瑞魯單抗) 4.5 Å	T	R	K	E	C	S	S	T	S	N	A	E	C	
6MHR(CD137-優瑞魯單抗) 4 Å	T	R	K	E	C	S	S	T	S	N	A	E	C	

【圖 1B】

結構區域 編號	CRD3																					
	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
6BWV(CDI37-CDI37L) 5 Å	D	C	T	P	G	F	H	C	L	G	A	G	C	S	M	C	E	Q	D	C	K	Q
6BWV(CDI37-CDI37L) 4.5 Å	D	C	T	P	G	F	H	C	L	G	A	G	C	S	M	C	E	Q	D	C	K	Q
6BWV(CDI37-CDI37L) 4 Å	D	C	T	P	G	F	H	C	L	G	A	G	C	S	M	C	E	Q	D	C	K	Q
CD137-ADG106 5 Å	D	C	T	P	G	F	H	C	L	G	A	G	C	S	M	C	E	Q	D	C	K	Q
CD137-ADG106 4.5 Å	D	C	T	P	G	F	H	C	L	G	A	G	C	S	M	C	E	Q	D	C	K	Q
CD137-ADG106 4 Å	D	C	T	P	G	F	H	C	L	G	A	G	C	S	M	C	E	Q	D	C	K	Q
6A3W(CDI37-烏托米單抗) 5 Å	D	C	T	P	G	F	H	C	L	G	A	G	C	S	M	C	E	Q	D	C	K	Q
6A3W(CDI37-烏托米單抗) 4.5 Å	D	C	T	P	G	F	H	C	L	G	A	G	C	S	M	C	E	Q	D	C	K	Q
6A3W(CDI37-烏托米單抗) 4 Å	D	C	T	P	G	F	H	C	L	G	A	G	C	S	M	C	E	Q	D	C	K	Q
6MHR(CDI37-優瑞魯單抗) 5 Å	D	C	T	P	G	F	H	C	L	G	A	G	C	S	M	C	E	Q	D	C	K	Q
6MHR(CDI37-優瑞魯單抗) 4.5 Å	D	C	T	P	G	F	H	C	L	G	A	G	C	S	M	C	E	Q	D	C	K	Q
6MHR(CDI37-優瑞魯單抗) 4 Å	D	C	T	P	G	F	H	C	L	G	A	G	C	S	M	C	E	Q	D	C	K	Q

結構區域 編號	CRD3											
	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118		
6BWV(CDI37-CDI37L) 5 Å	G	Q	E	L	T	K	K	G	C	K	K	
6BWV(CDI37-CDI37L) 4.5 Å	G	Q	E	L	T	K	K	G	C	K	K	
6BWV(CDI37-CDI37L) 4 Å	G	Q	E	L	T	K	K	G	C	K	K	
CD137-ADG106 5 Å	G	Q	E	L	T	K	K	G	C	K	K	
CD137-ADG106 4.5 Å	G	Q	E	L	T	K	K	G	C	K	K	
CD137-ADG106 4 Å	G	Q	E	L	T	K	K	G	C	K	K	
6A3W(CDI37-烏托米單抗) 5 Å	G	Q	E	L	T	K	K	G	C	K	K	
6A3W(CDI37-烏托米單抗) 4.5 Å	G	Q	E	L	T	K	K	G	C	K	K	
6A3W(CDI37-烏托米單抗) 4 Å	G	Q	E	L	T	K	K	G	C	K	K	
6MHR(CDI37-優瑞魯單抗) 5 Å	G	Q	E	L	T	K	K	G	C	K	K	
6MHR(CDI37-優瑞魯單抗) 4.5 Å	G	Q	E	L	T	K	K	G	C	K	K	
6MHR(CDI37-優瑞魯單抗) 4 Å	G	Q	E	L	T	K	K	G	C	K	K	

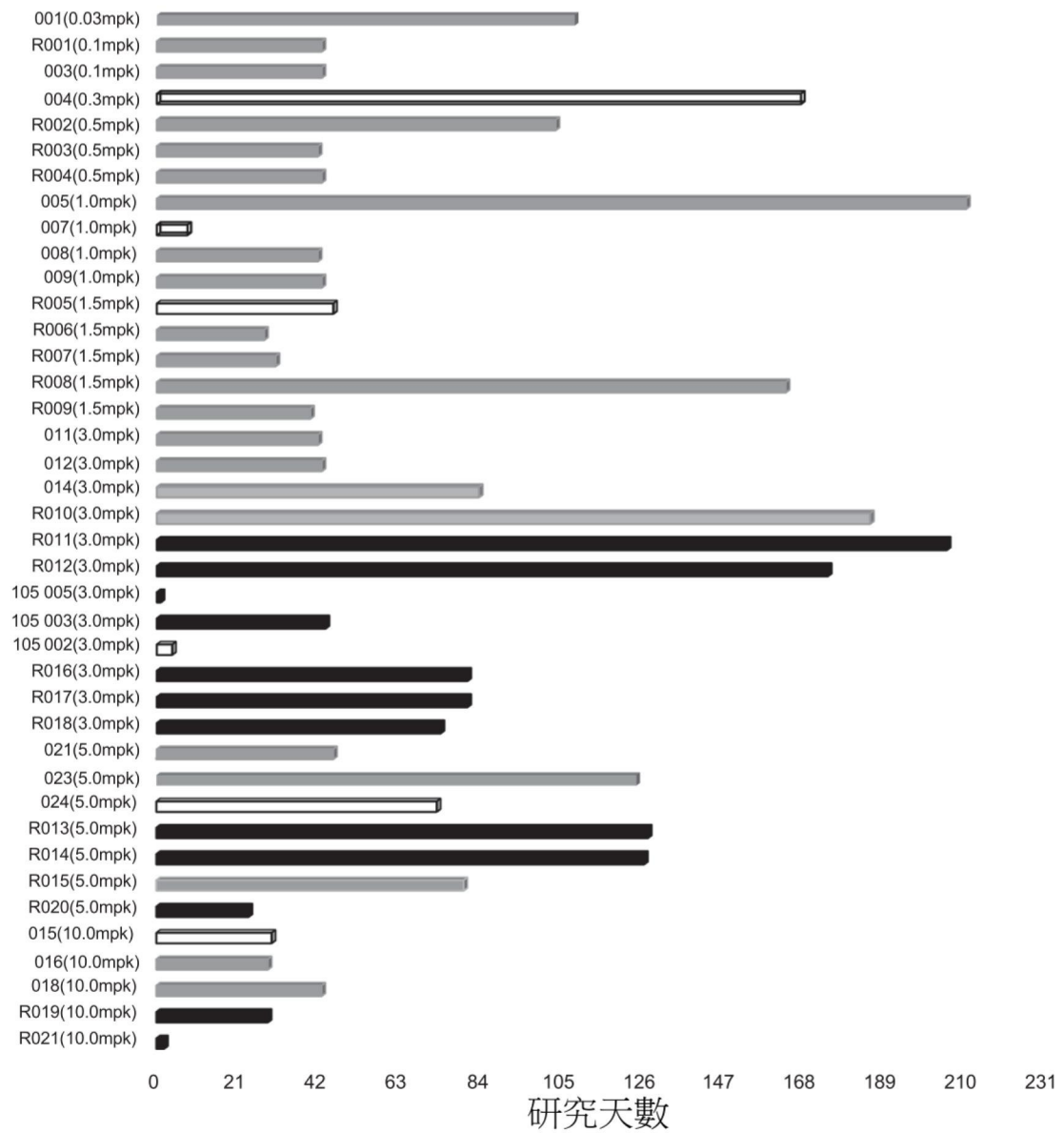
【圖 1C】

結構區域 編號	CRD4																							
	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142
6BWV(CD137-CD137L) 5 Å	D	C	S	F	G	T	F	N	D	Q	K	R	G	I	C	R	P	W	T	D	C	S	L	D
6BWV(CD137-CD137L) 4.5 Å	D	C	S	F	G	T	F	N	D	Q	K	R	G	I	C	R	P	W	T	D	C	S	L	D
6BWV(CD137-CD137L) 4 Å	D	C	S	F	G	T	F	N	D	Q	K	R	G	I	C	R	P	W	T	D	C	S	L	D
CD137-ADG106 5 Å	D	C	S	F	G	T	F	N	D	Q	K	R	G	I	C	R	P	W	T	D	C	S	L	D
CD137-ADG106 4.5 Å	D	C	S	F	G	T	F	N	D	Q	K	R	G	I	C	R	P	W	T	D	C	S	L	D
CD137-ADG106 4 Å	D	C	S	F	G	T	F	N	D	Q	K	R	G	I	C	R	P	W	T	D	C	S	L	D
6A3W(CD137-烏托米單抗) 5 Å	D	C	C	F	G	T	F	N	D	Q	K	R	G	I	C	R	P	W	T	N	C	S	L	D
6A3W(CD137-烏托米單抗) 4.5 Å	D	C	C	F	G	T	F	N	D	Q	K	R	G	I	C	R	P	W	T	N	C	S	L	D
6A3W(CD137-烏托米單抗) 4 Å	D	C	C	F	G	T	F	N	D	Q	K	R	G	I	C	R	P	W	T	N	C	S	L	D
6MHR(CD137-優瑞魯單抗) 5 Å	D	C	C	F	G	T	F	N	D	Q	K	R	G	I	C	R	P	W	T	N	C	S	L	D
6MHR(CD137-優瑞魯單抗) 4.5 Å	D	C	C	F	G	T	F	N	D	Q	K	R	G	I	C	R	P	W	T	N	C	S	L	D
6MHR(CD137-優瑞魯單抗) 4 Å	D	C	C	F	G	T	F	N	D	Q	K	R	G	I	C	R	P	W	T	N	C	S	L	D

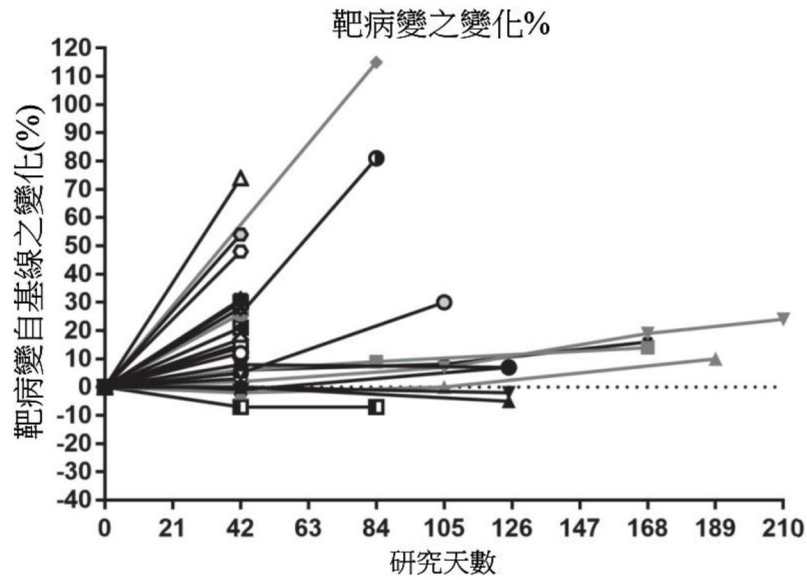
結構區域 編號	CRD4																						
	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165
6BWV(CD137-CD137L) 5 Å	G	K	S	V	L	V	Q	G	T	K	E	R	D	V	V	C	G	P					
6BWV(CD137-CD137L) 4.5 Å	G	K	S	V	L	V	Q	G	T	K	E	R	D	V	V	C	G	P					
6BWV(CD137-CD137L) 4 Å	G	K	S	V	L	V	Q	G	T	K	E	R	D	V	V	C	G	P					
CD137-ADG106 5 Å	G	K	S	V	L	V	Q	G	T	K	E	R	D	V	V	C	G	P					
CD137-ADG106 4.5 Å	G	K	S	V	L	V	Q	G	T	K	E	R	D	V	V	C	G	P					
CD137-ADG106 4 Å	G	K	S	V	L	V	Q	G	T	K	E	R	D	V	V	C	G	P					
6A3W(CD137-烏托米單抗) 5 Å	G	K	S	V	L	V	N	G	T	K	E	R	D	V	V	C	G	P					
6A3W(CD137-烏托米單抗) 4.5 Å	G	K	S	V	L	V	N	G	T	K	E	R	D	V	V	C	G	P					
6A3W(CD137-烏托米單抗) 4 Å	G	K	S	V	L	V	N	G	T	K	E	R	D	V	V	C	G	P					
6MHR(CD137-優瑞魯單抗) 5 Å	G	K	S	V	L	V	N	G	T	K	E	R	D	V	V	C	G	P	S	P	E	N	L
6MHR(CD137-優瑞魯單抗) 4.5 Å	G	K	S	V	L	V	N	G	T	K	E	R	D	V	V	C	G	P	S	P	E	N	L
6MHR(CD137-優瑞魯單抗) 4 Å	G	K	S	V	L	V	N	G	T	K	E	R	D	V	V	C	G	P	S	P	E	N	L

【圖 1D】

治療時間及反應持續時間

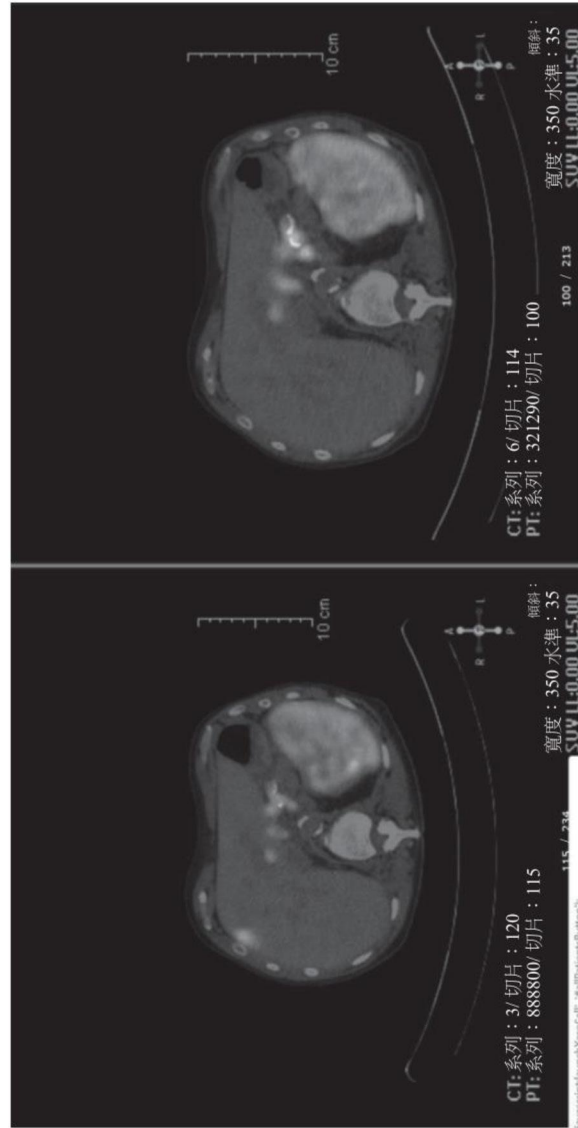


【圖 2】

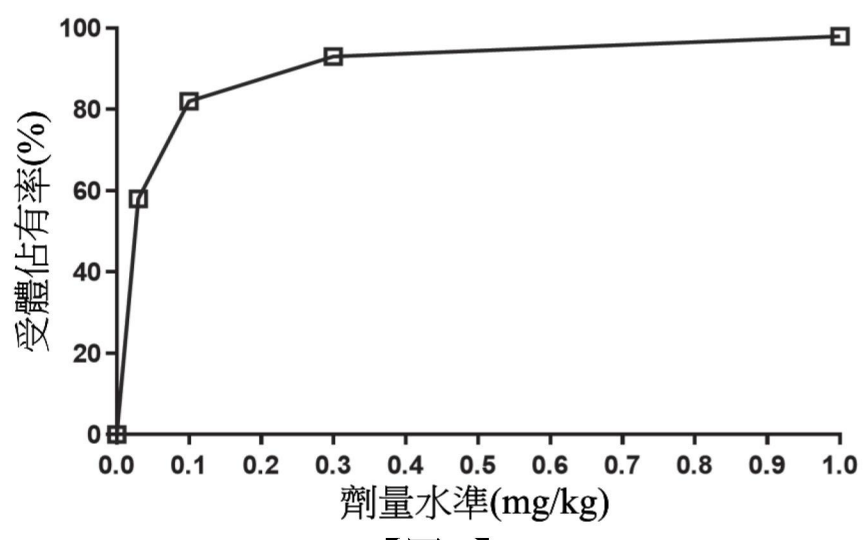


- | | | |
|----------------------------|-------------------------|--------------------------|
| ● 001/肺纖維化癌/0.03 mg/kg x 5 | ○ 023/肛門癌/5mg/kgx6 | ▼ R011/NSCLC/3.0mg/kgx9 |
| ■ 003/食道癌/0.1mg/kgx2 | ✕ R001/NSCLC/0.1mg/kgx2 | ◆ R016/NPC/3.0mg/kgx2 |
| ▲ 004/子宮內膜癌 /0.3mg/kgx8 | ○ R002/NSCLC/0.5mg/kgx5 | ● R012/ACC/3.0mg/kgx8 |
| ▼ 005/FL/1mg/kg x10 | □ R003/NPC/0.5mg/kgx2 | ■ R018/Mel/3.0mg/kgx4 |
| ◆ 008/BC/1mg/kgx2 | ▲ R004/NPC/0.5mg/kgx2 | ● R013/ACC/5.0mg/kgx5 |
| ○ 009/膽管癌 /1mg/kgx2 | ▼ R005/NPC/1.5mg/kgx2 | ○ R015/FL/5.0mg/kgx3 |
| □ 011/結腸癌/3mg/kgx2 | ◇ R006/NSCLC/1.5mg/kgx2 | ■ R020/NPC/5.0mg/kgx2 |
| ▲ 012/闌尾癌/3mg/kgx2 | ○ R007/NPC/1.5mg/kgx2 | ▼ R014/NSCLC/5.0mg/kgx3 |
| ▼ 014/結腸癌/3mg/kgx4 | ● R009/MPM/1.5mg/kgx2 | ▲ R019/NSCLC/10.0mg/kgx2 |
| ◇ 016/結腸癌/10mg/kgx1 | ■ R008/ACC/1.5mg/kgx8 | |
| ○ 018/皮脂腺癌/10mg/kg x3 | ▲ R010/ACC/3.0mg/kgx7 | |

【圖 3】

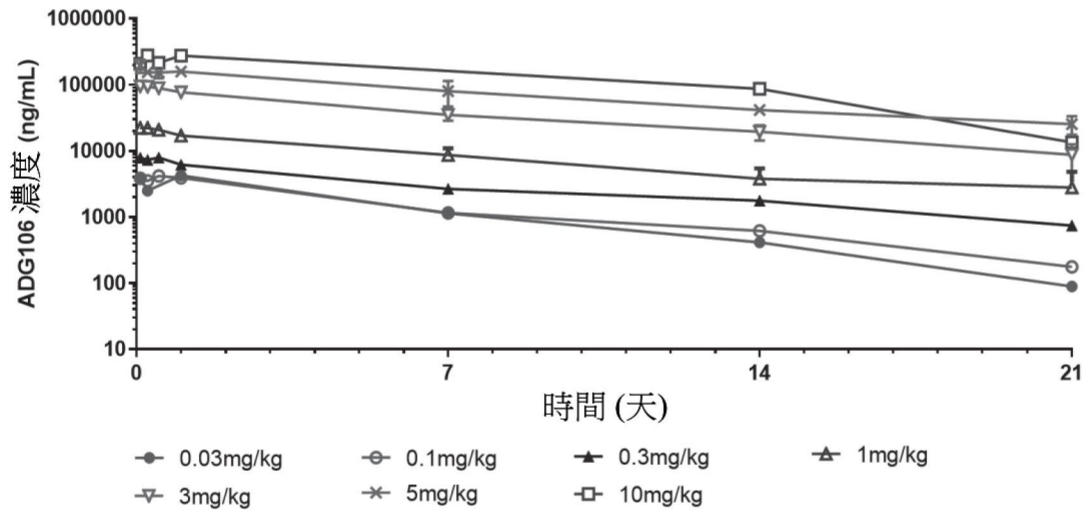


【圖 4】



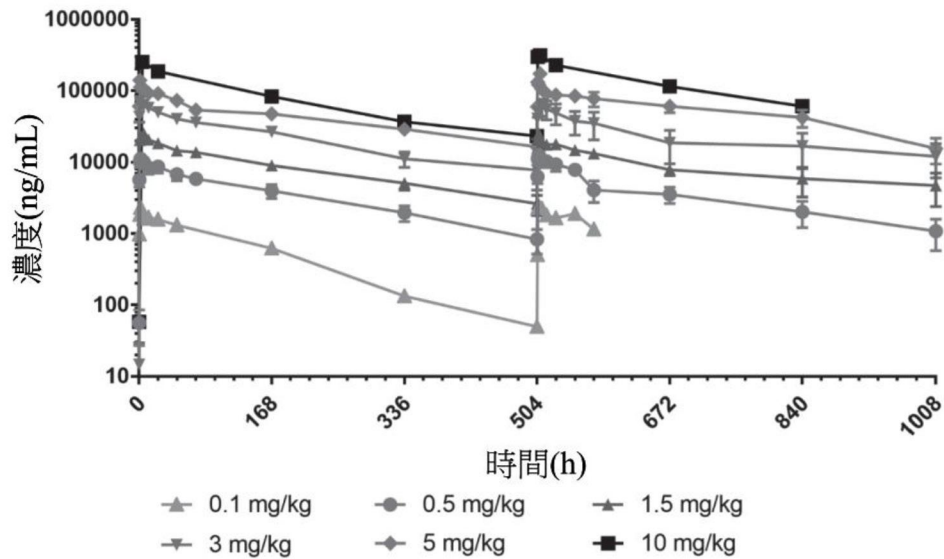
【圖 5】

第1週期中ADG106之平均血清濃度



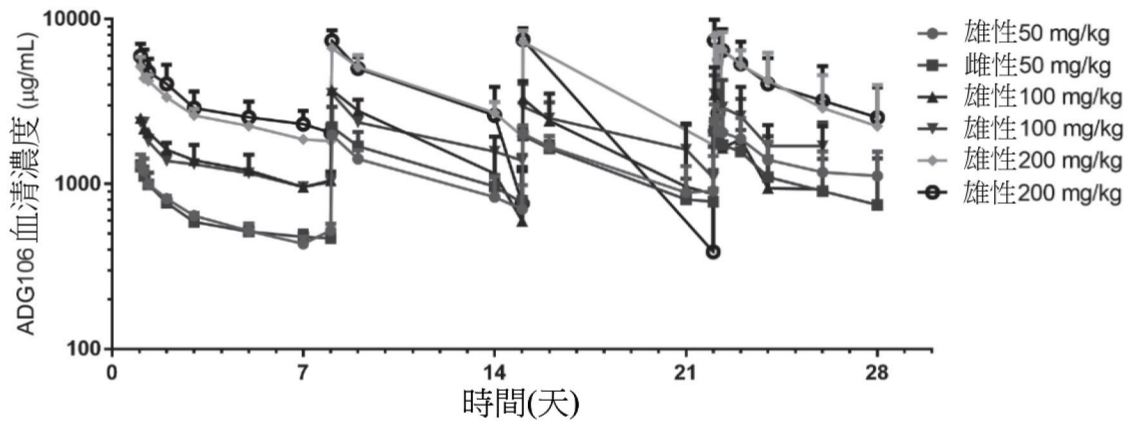
【圖 6A】

ADG106之平均血清濃度(中國)

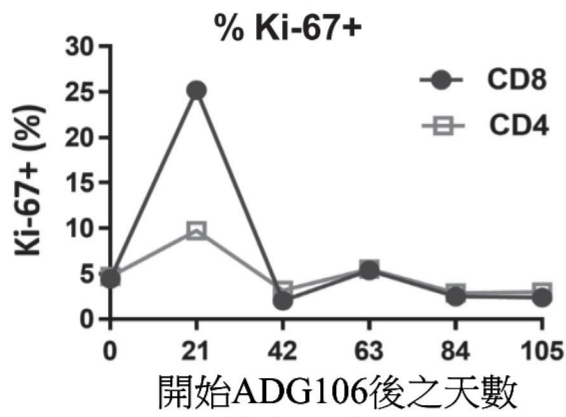


【圖 6B】

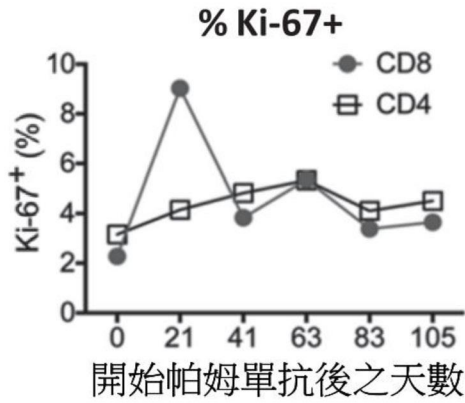
雄性及雌性食蟹猴中每週一次重複劑量後
ADG106之平均血清濃度



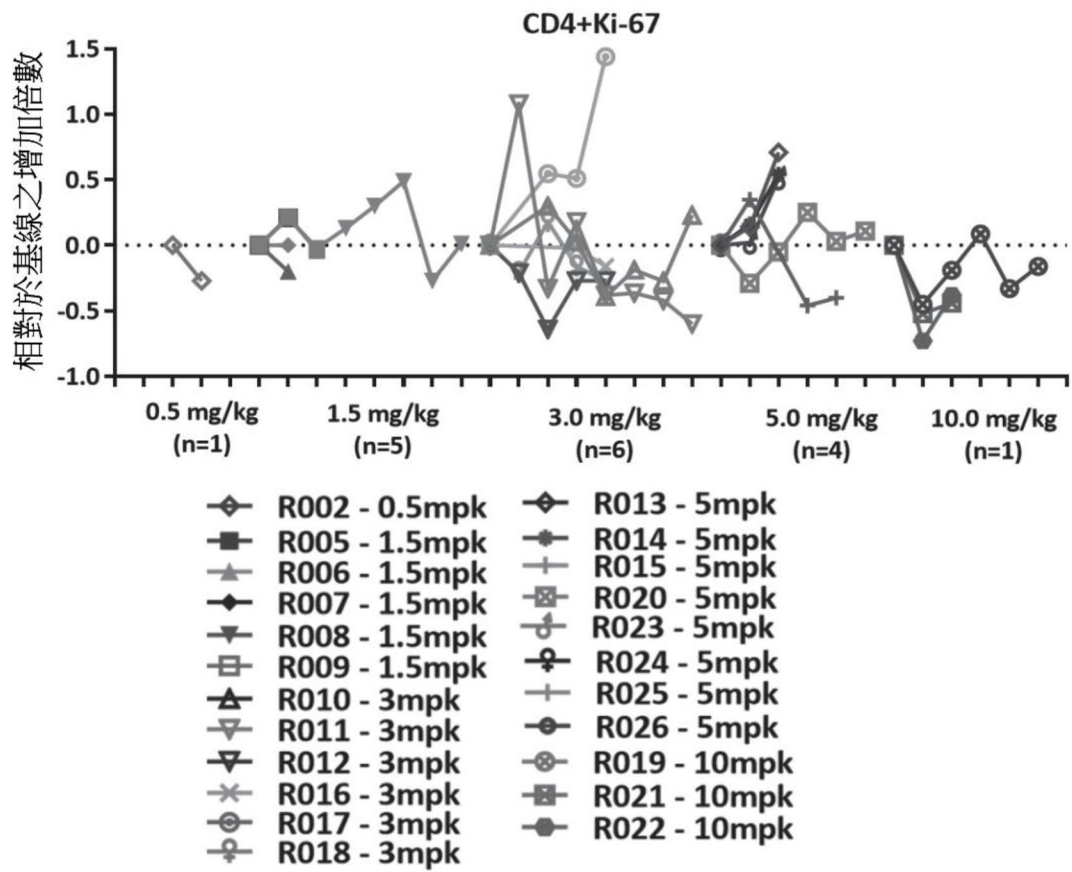
【圖 7】



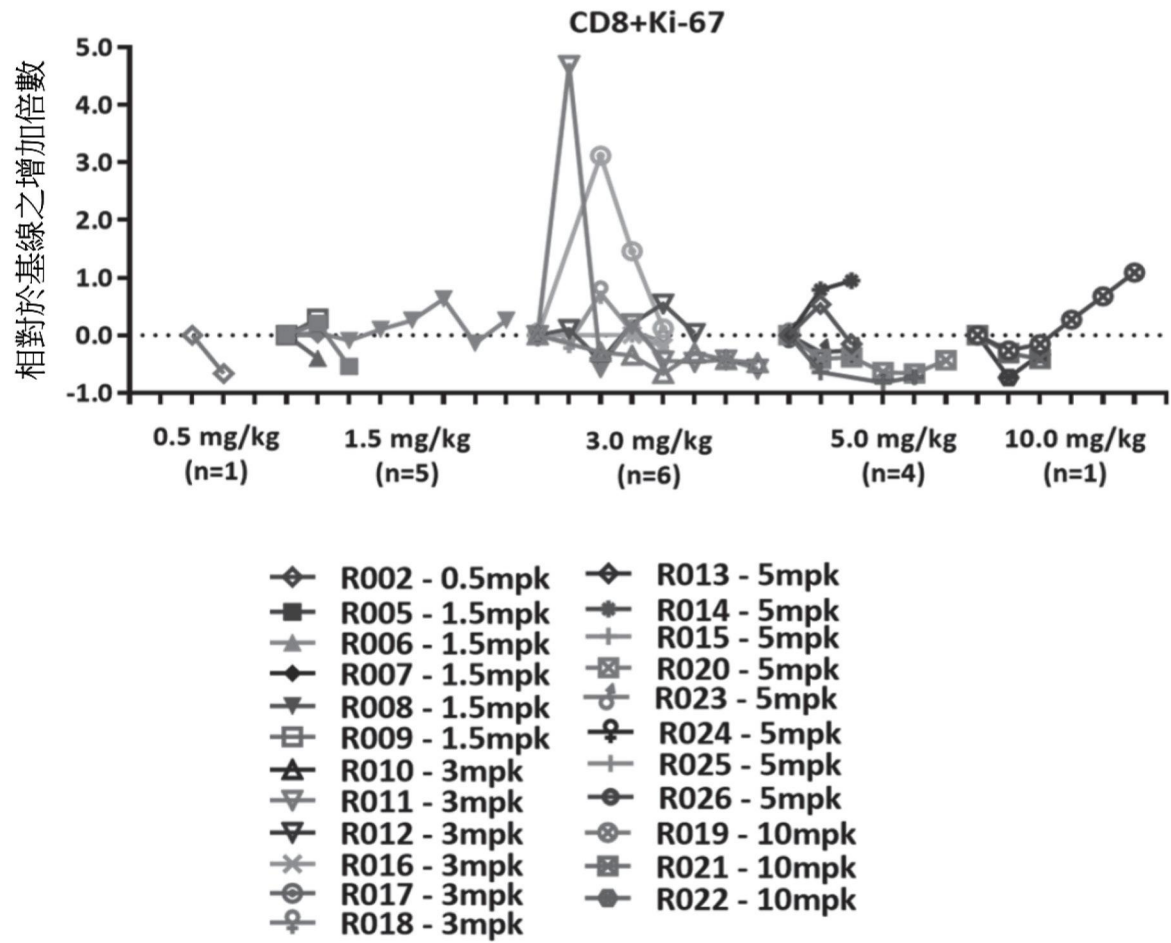
【圖 8A】



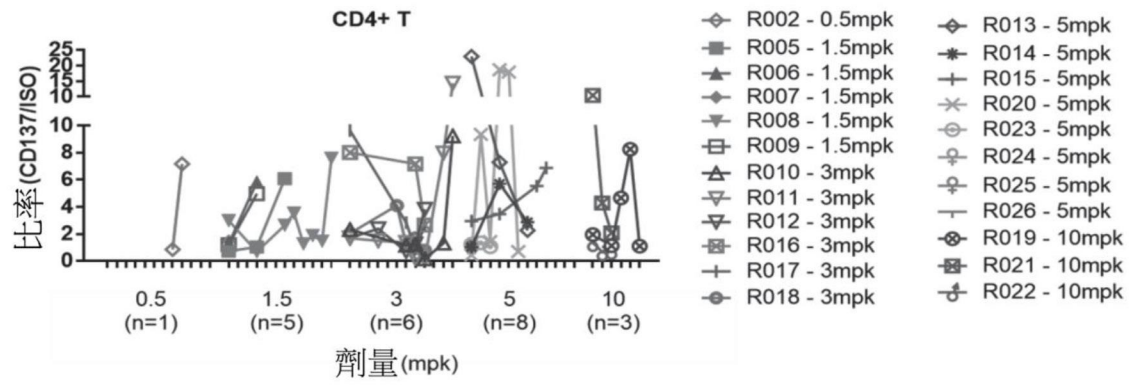
【圖 8B】



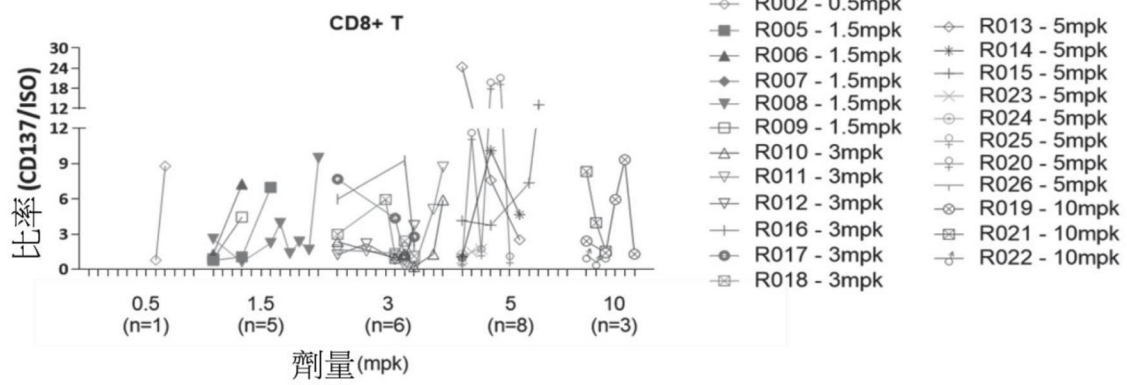
【圖 9A】



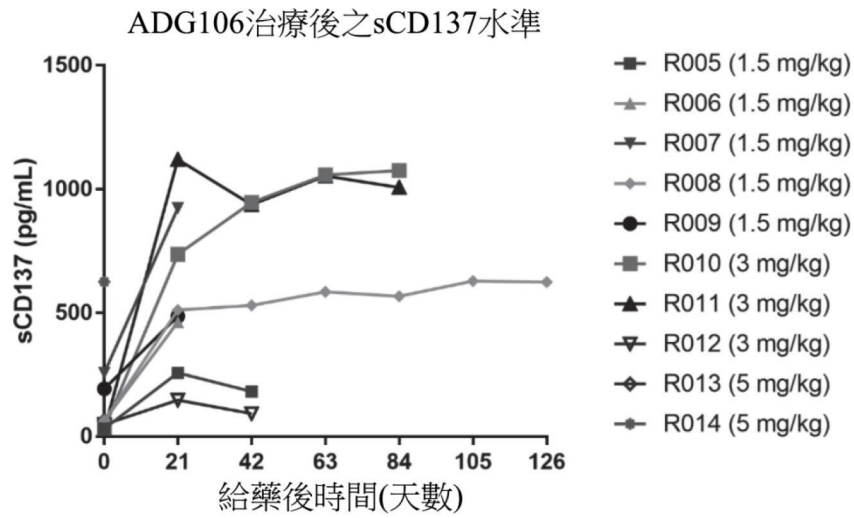
【圖 9B】



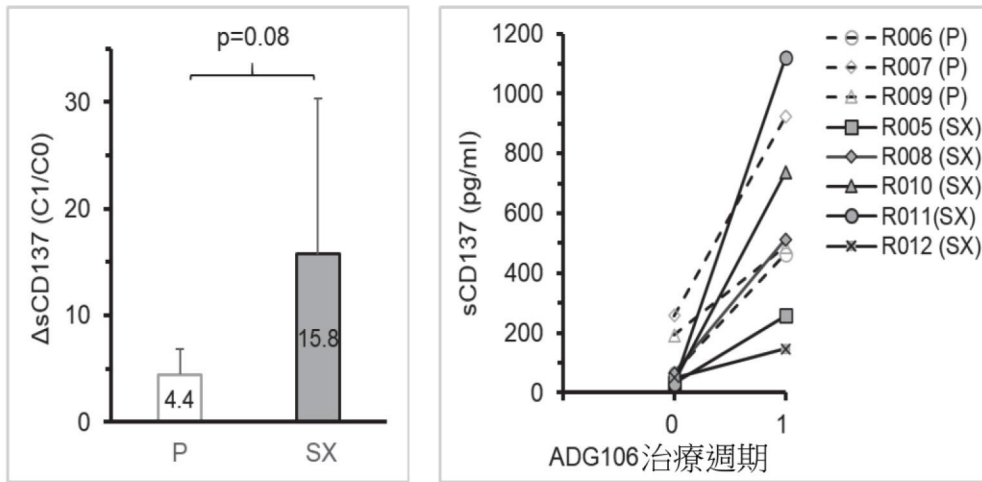
【圖 10A】



【圖 10B】

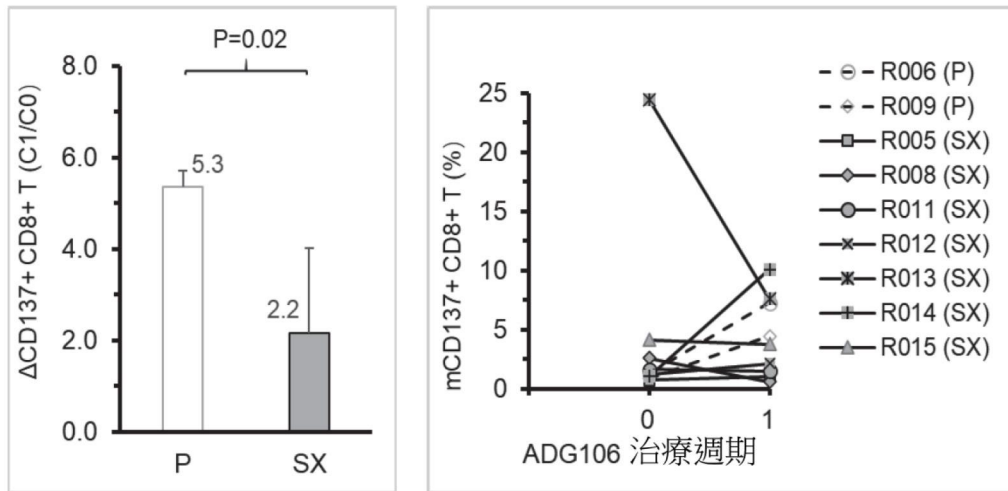


【圖 11】
sCD137

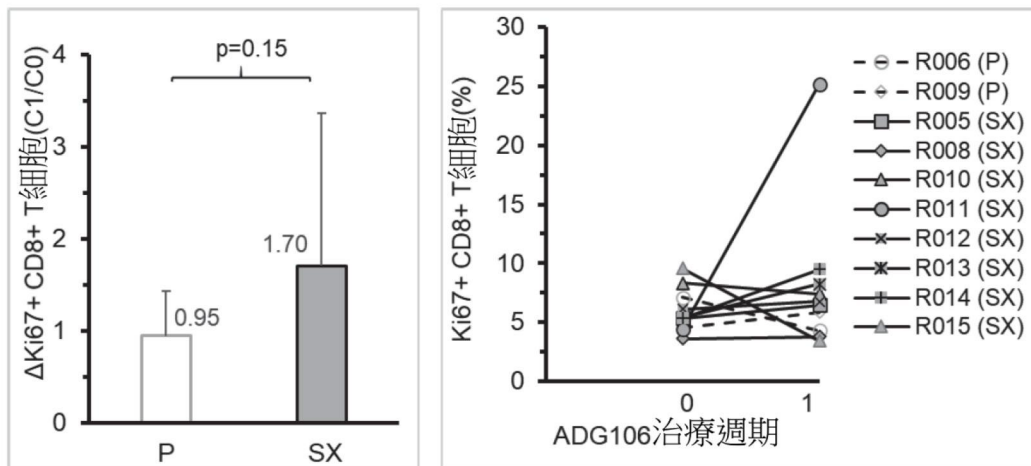


【圖 12A】

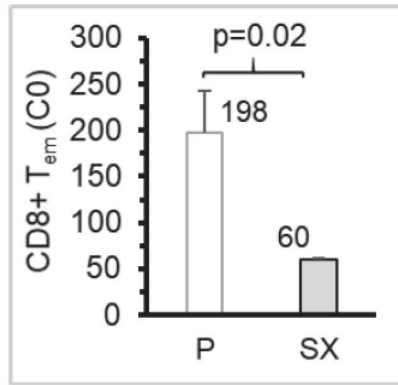
mCD137



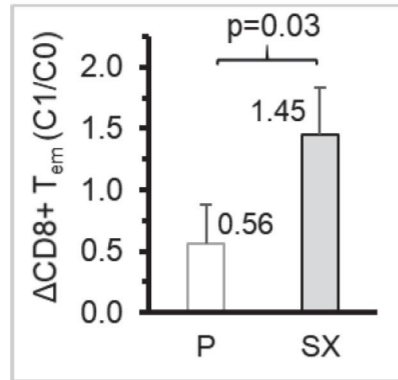
【圖 12B】



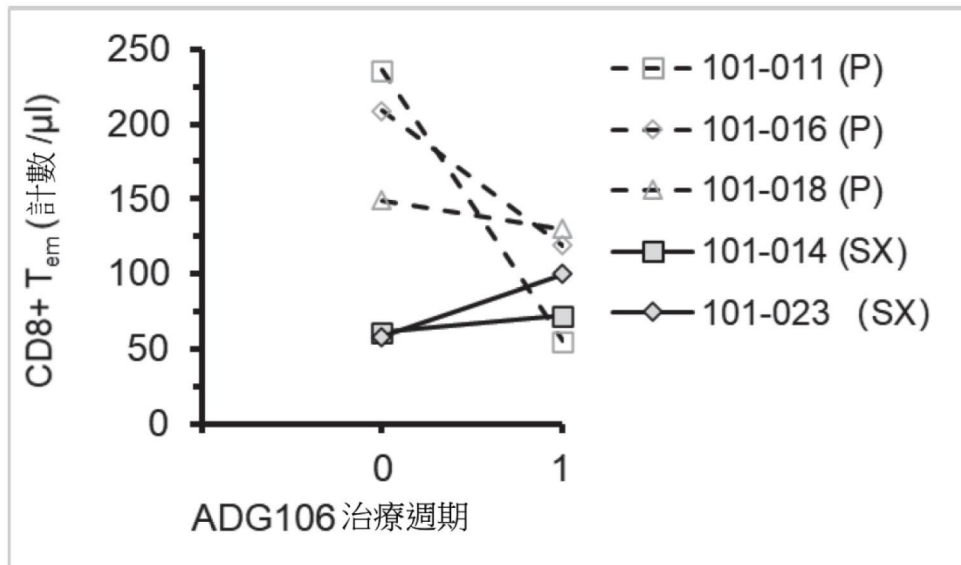
【圖 13】



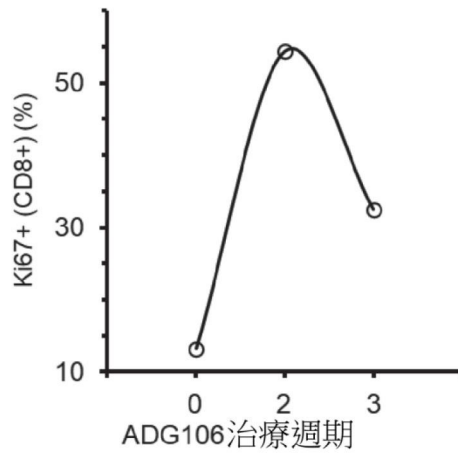
【圖 14A】



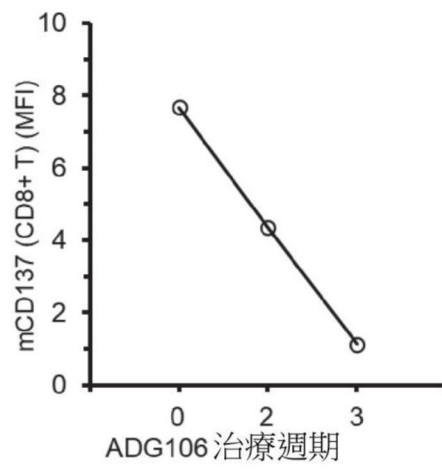
【圖 14B】



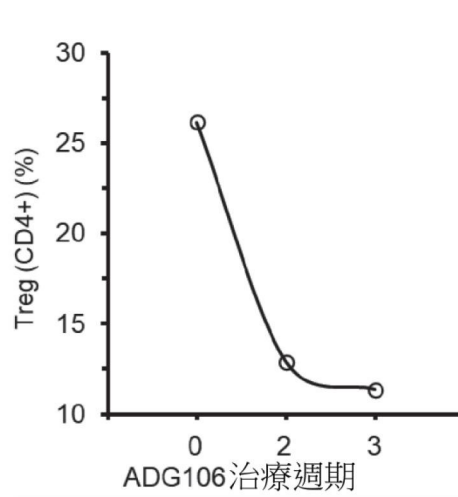
【圖 14C】



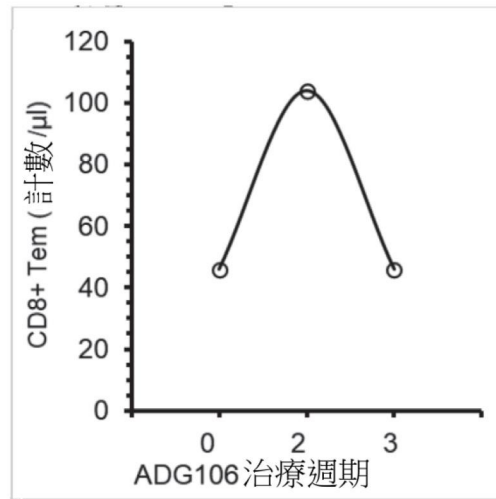
【圖 15A】



【圖 15B】



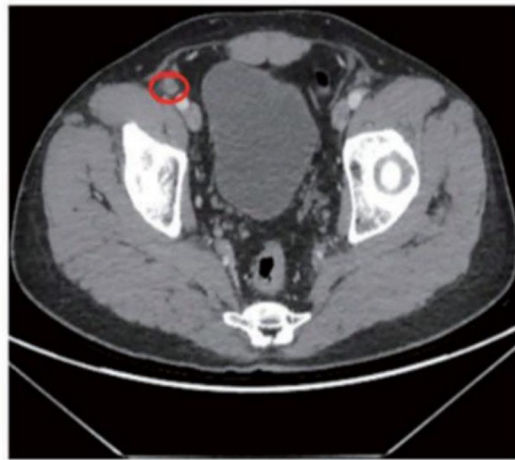
【圖 15C】



【圖 15D】

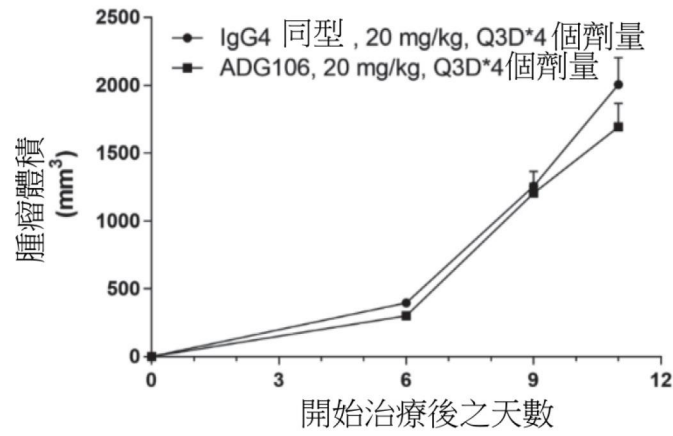


【圖 16A】



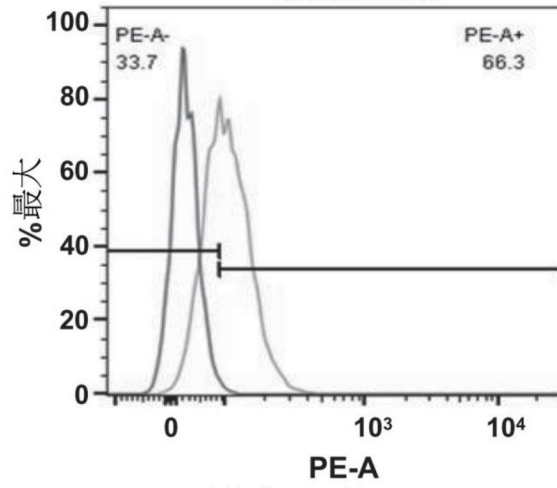
【圖 16B】

L5178-R 鼠科T細胞淋巴瘤同基因模型



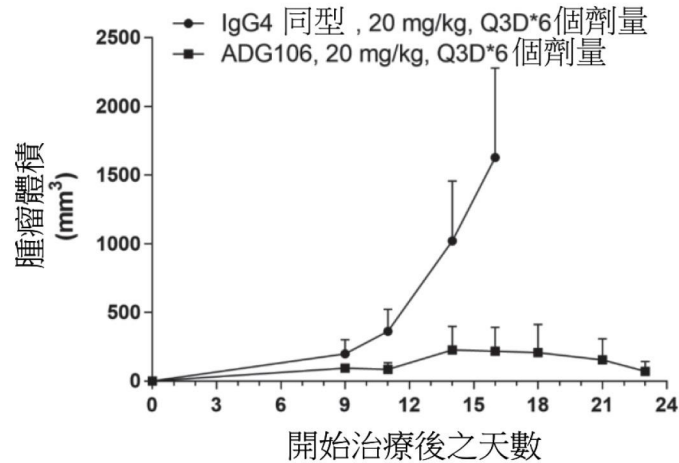
【圖 17A】

L5178-R

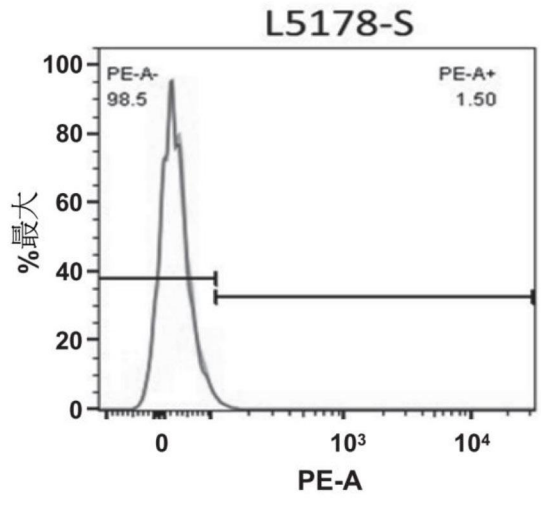


【圖 17B】

L5178-S 鼠科T細胞淋巴瘤同基因模型

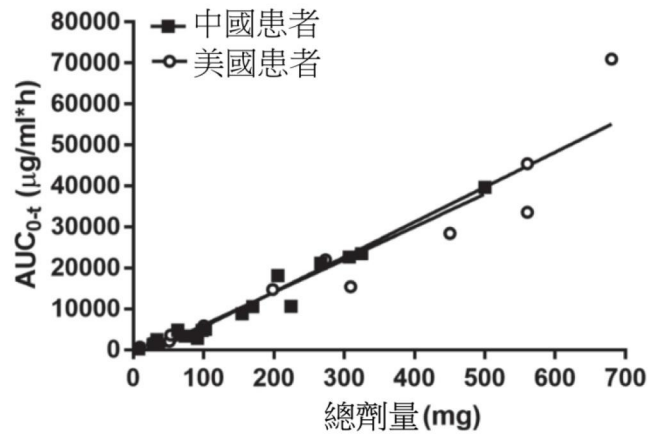


【圖 17C】



【圖 17D】

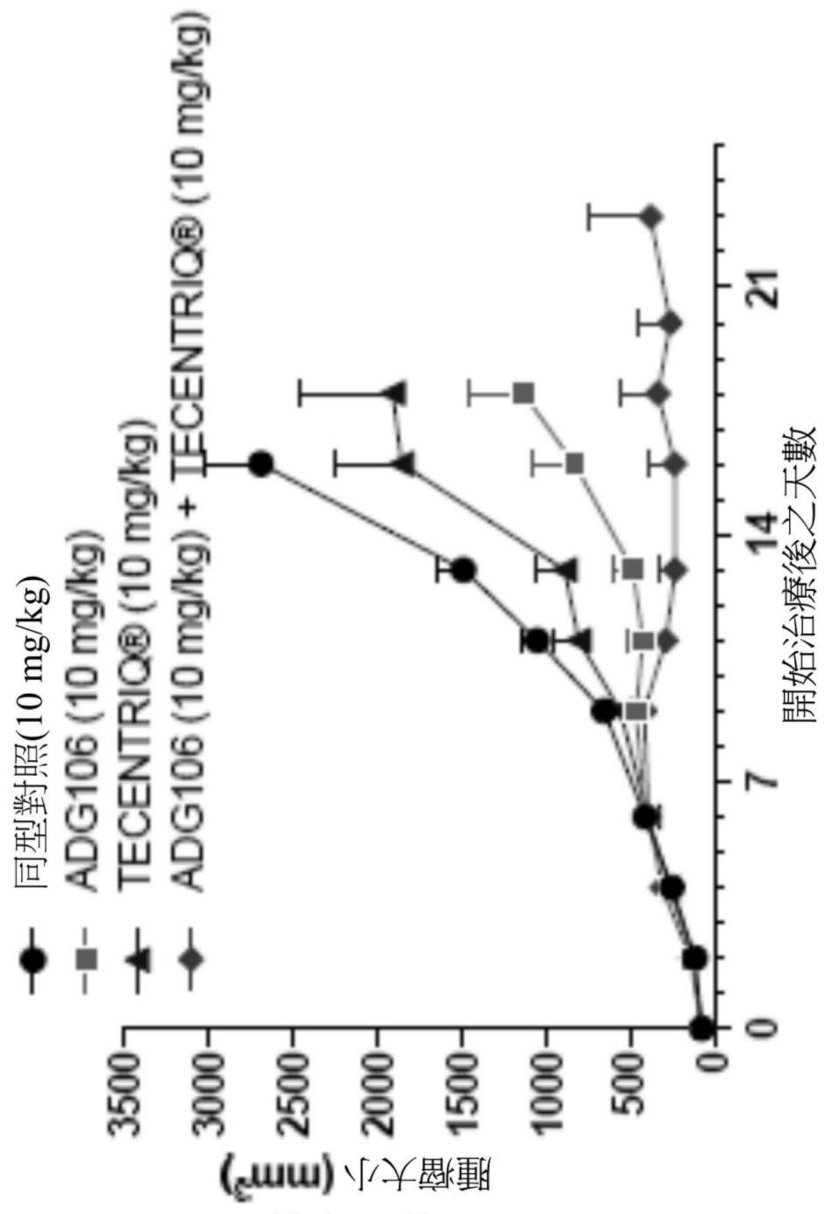
ADG106 暴露量對比總劑量



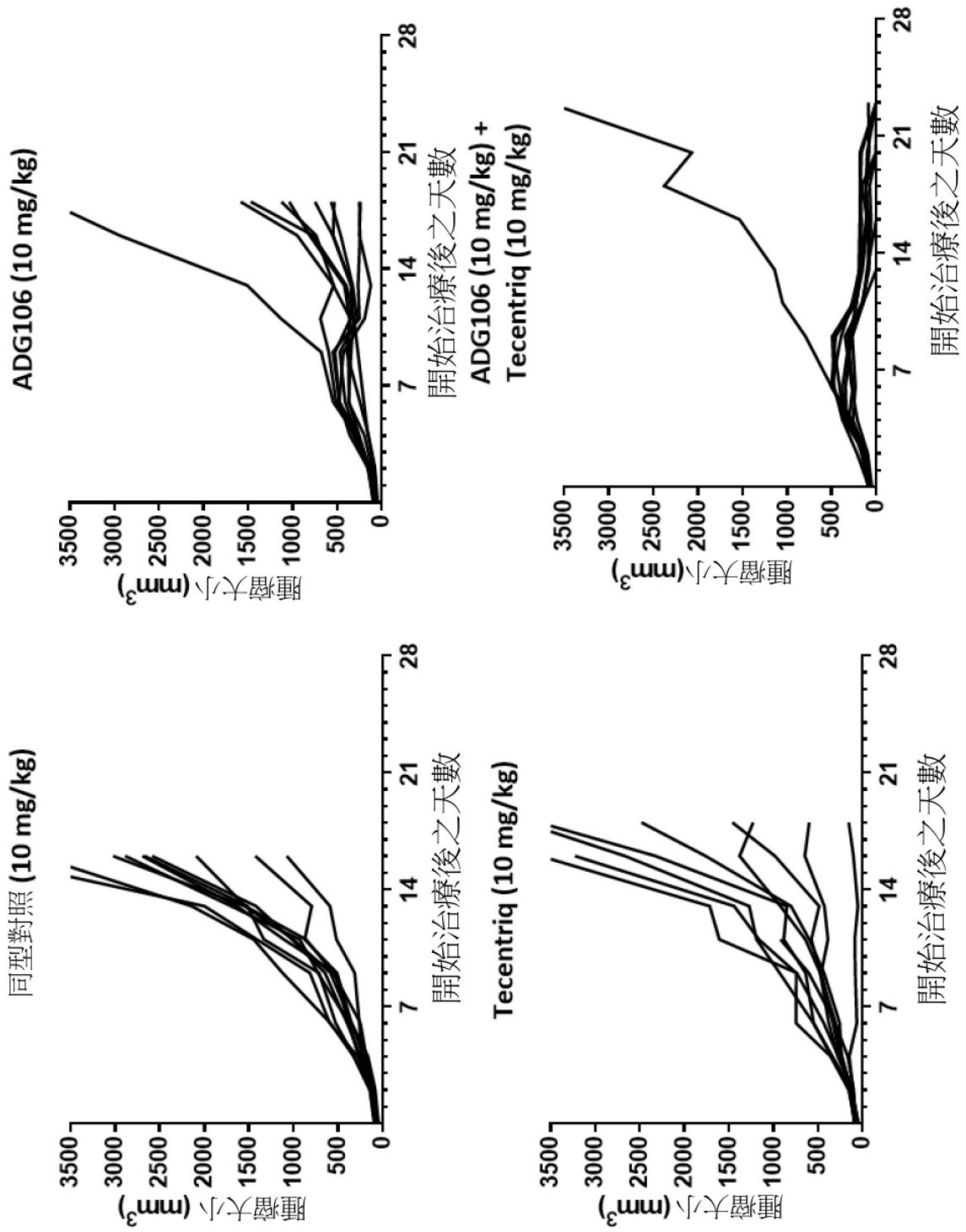
	中國患者	美國患者
R ²	0.9617	0.8986

【圖 18】

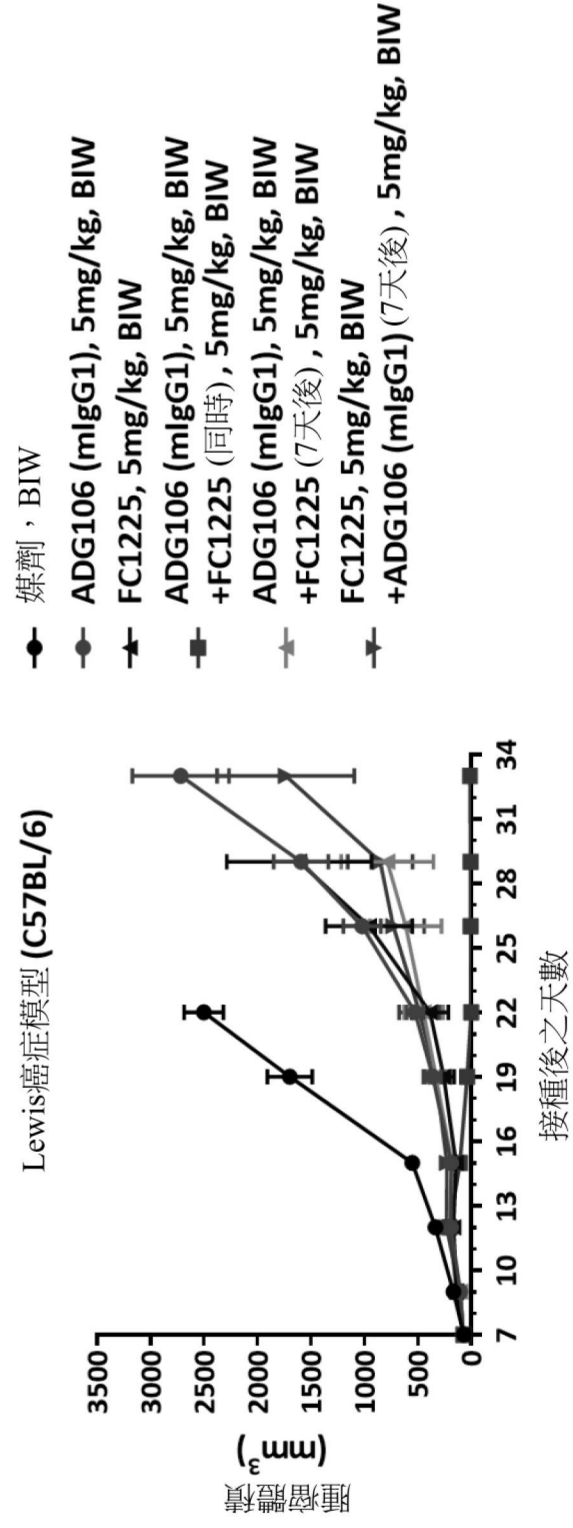
3LL 肺癌模式



【圖 19A】

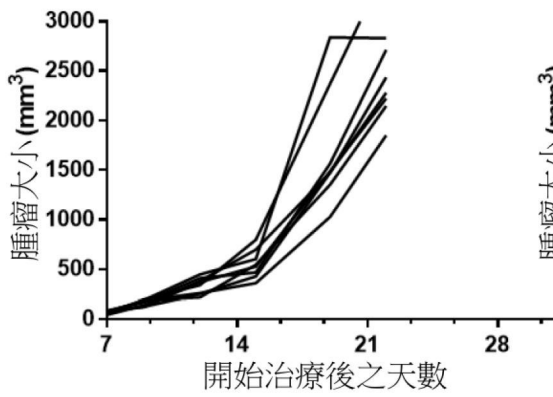


【圖 19B】

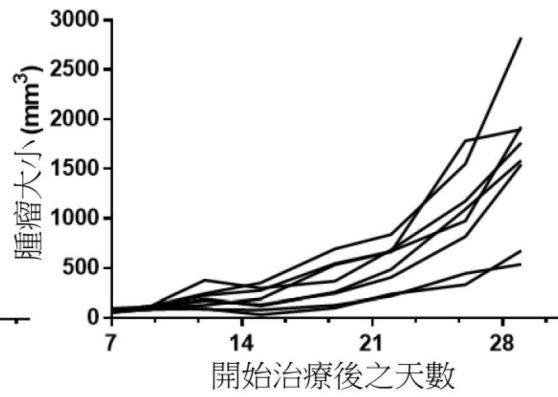


【圖 20A】

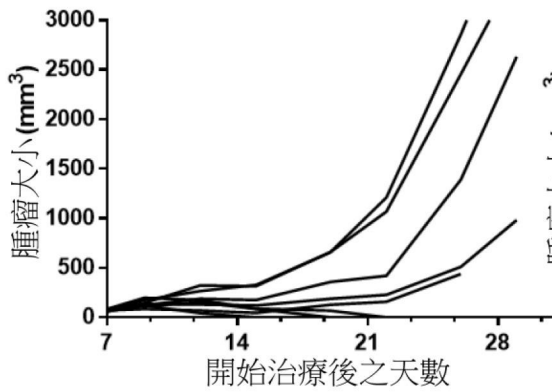
媒劑



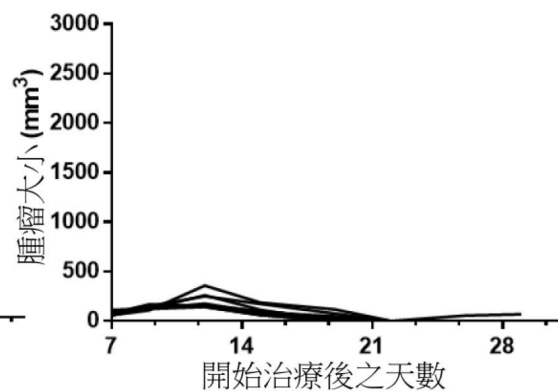
ADG106 (5 mg/kg)



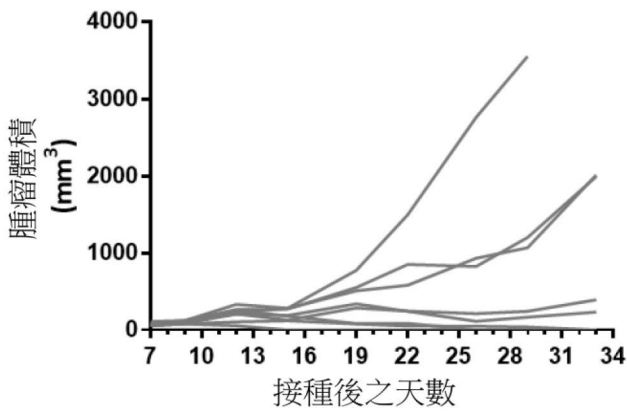
抗PD-1 (5 mg/kg)



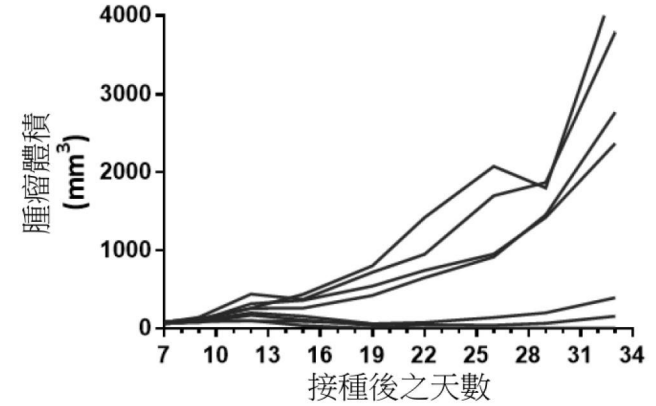
ADG106 (5 mg/kg) +
抗PD-1 (5 mg/kg)



ADG106 (5mg/kg, BIW)
+抗PD-1 (5 mg/kg, BIW, 7天後)

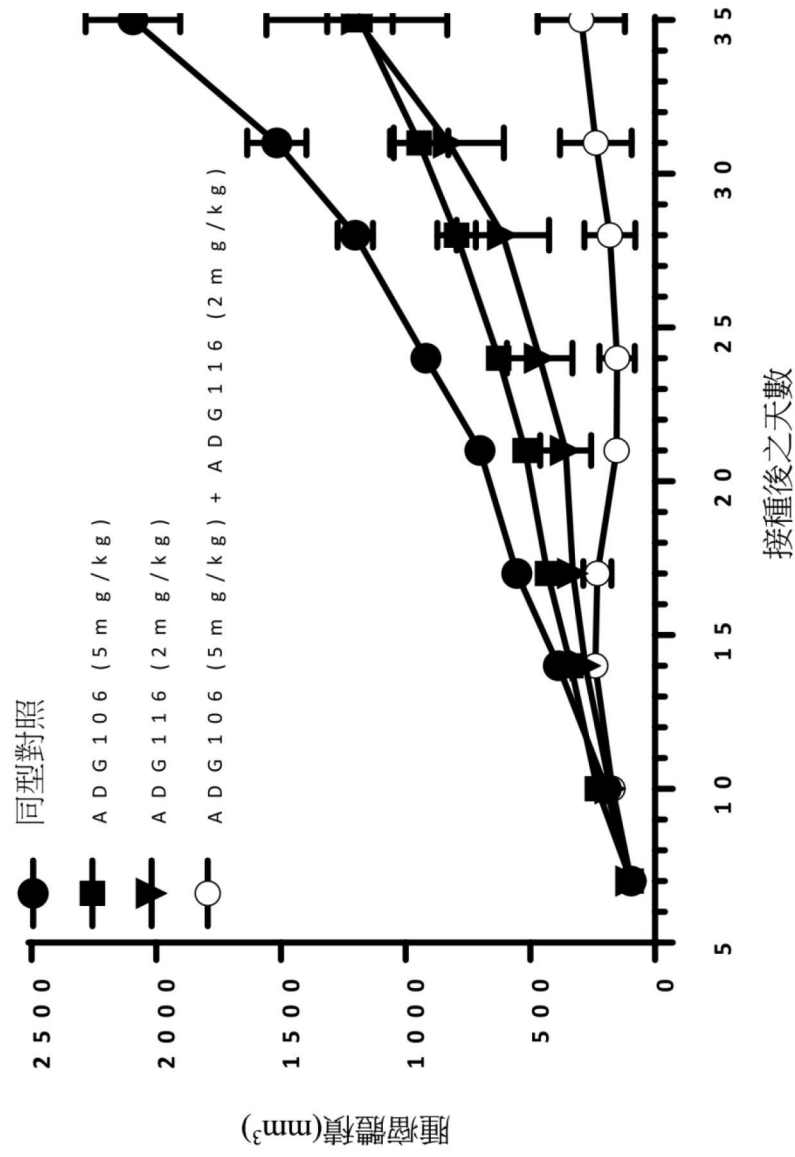


ADG106 (5 mg/kg, BIW, 7天後)
+抗PD-1 (5 mg/kg, BIW)



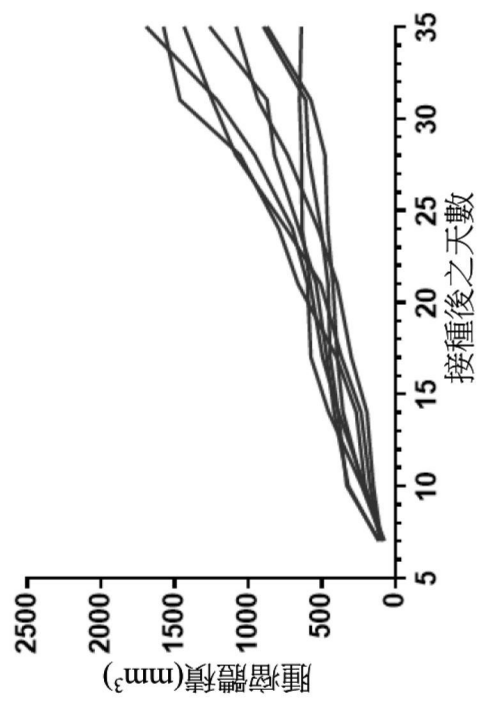
【圖 20B】

4T1 乳癌模型

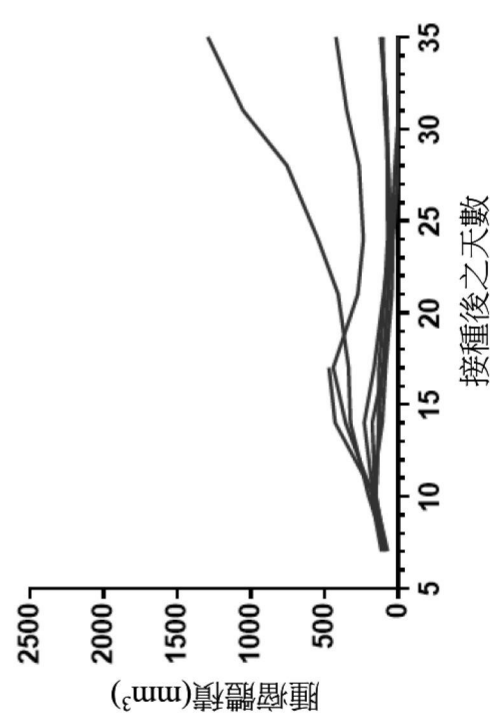


【圖 21A】

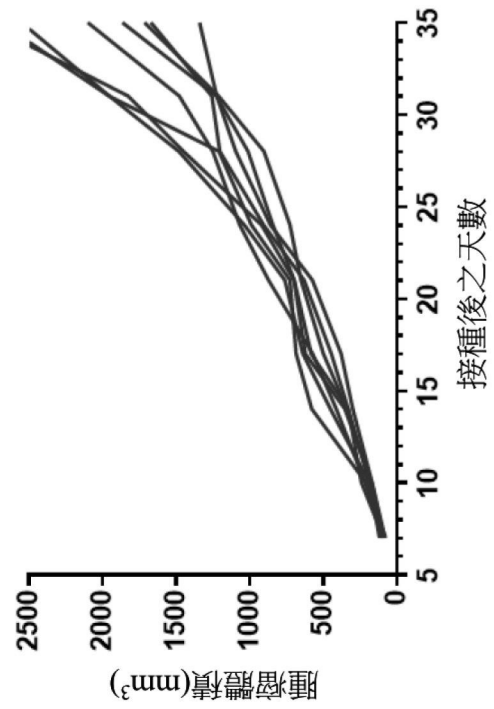
ADG106 (5mg/kg)



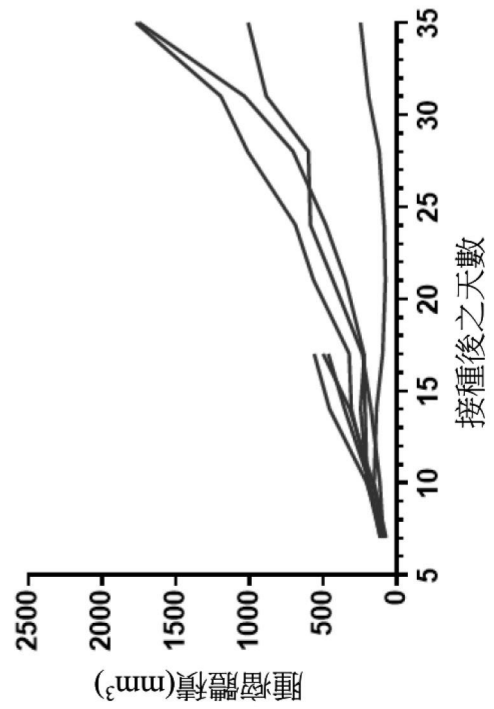
ADG106 (5mg/kg) +
ADG116 (2 mg/kg)



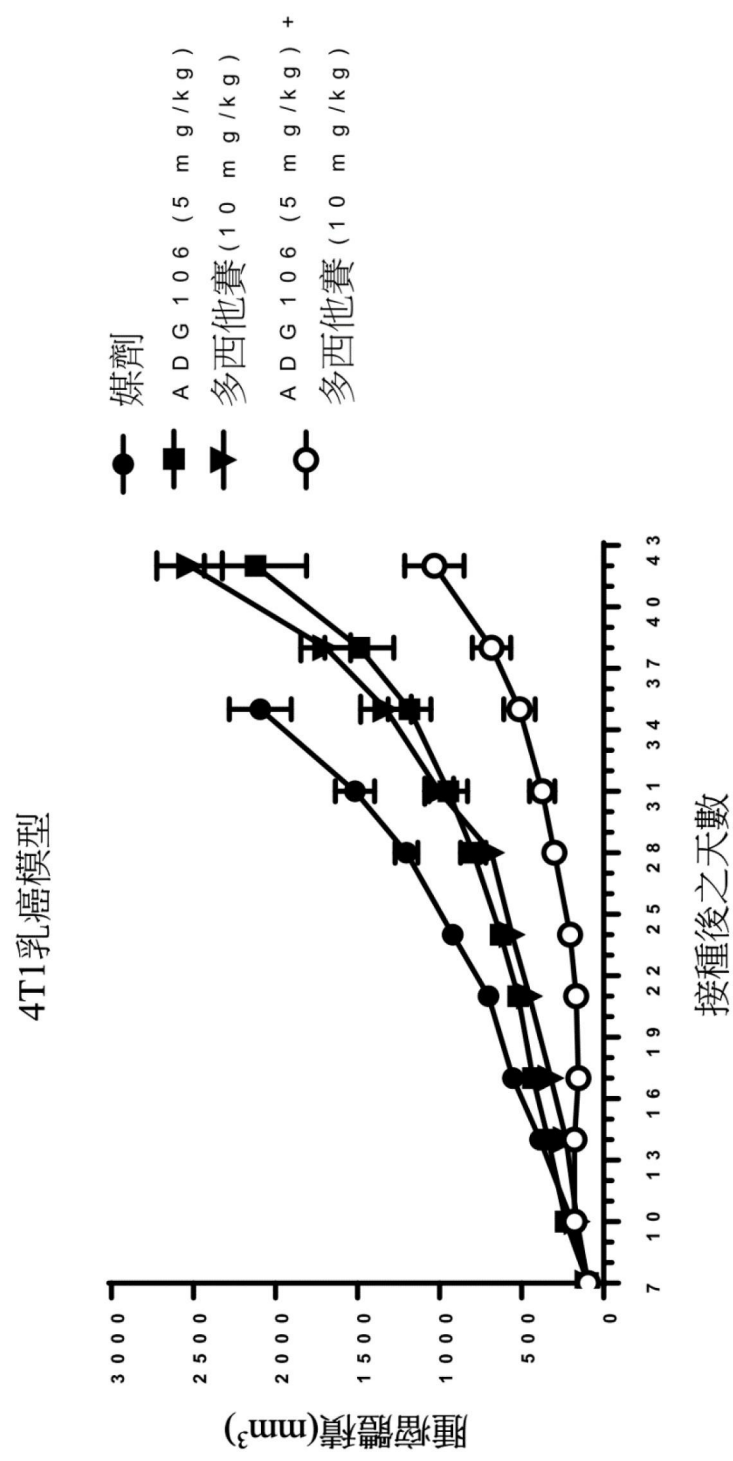
同型對照



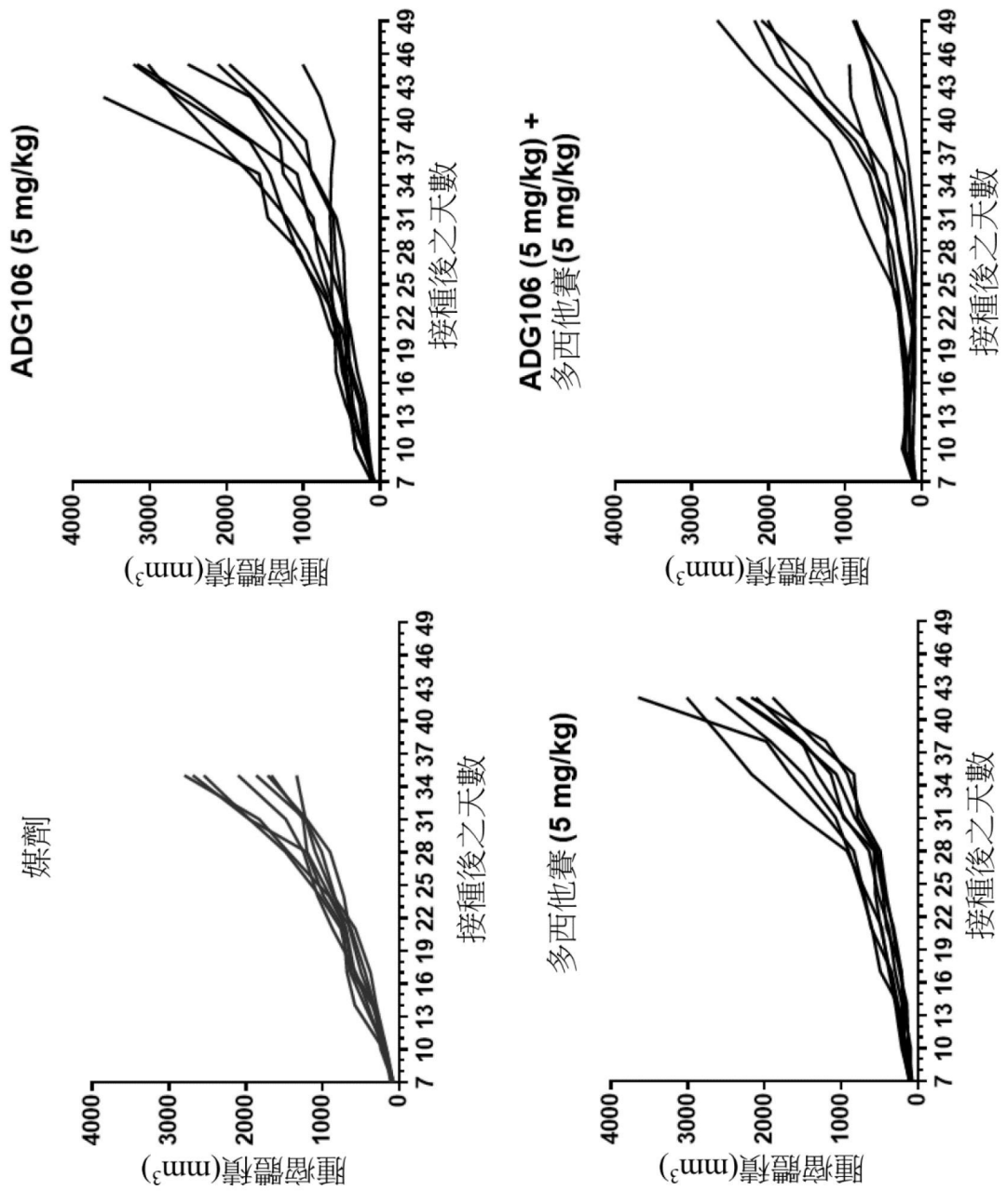
ADG116 (2 mg/kg)



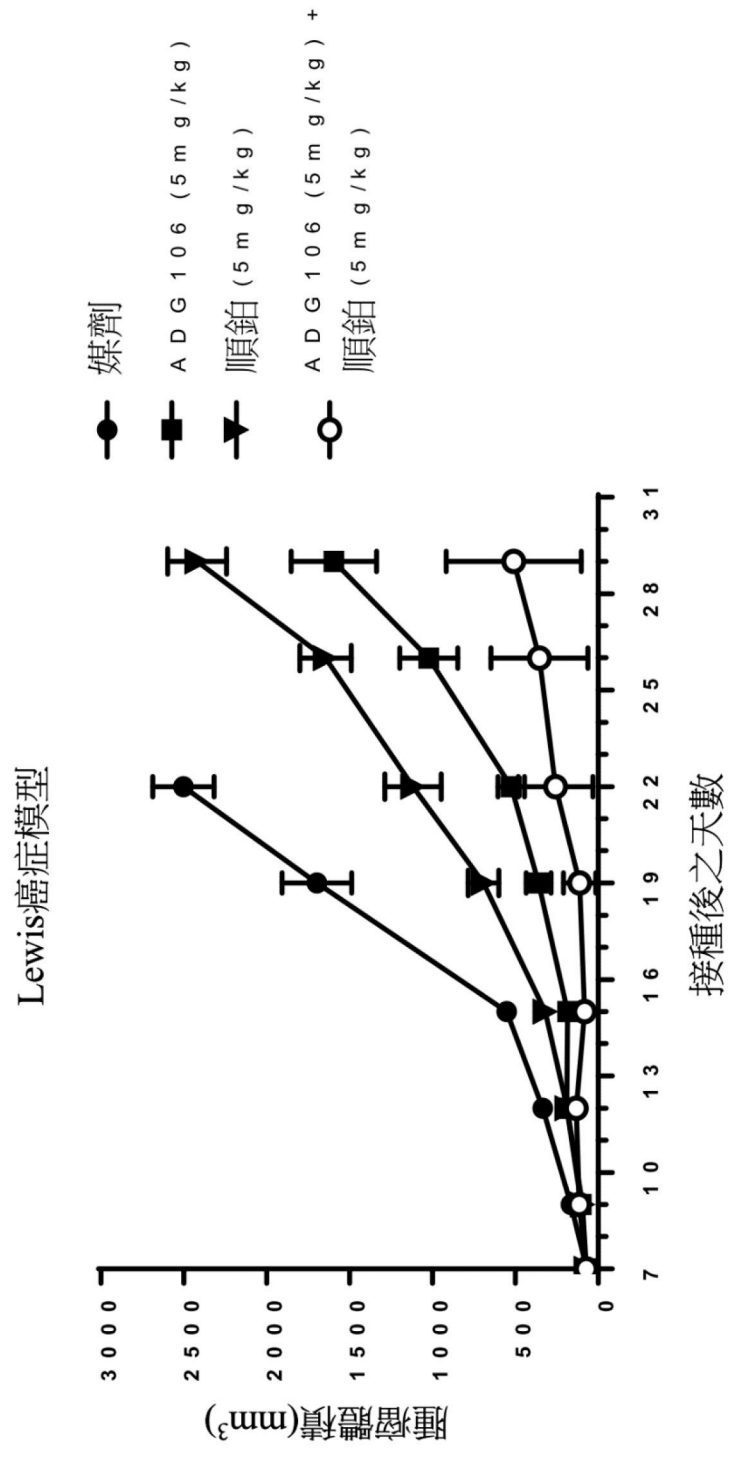
【圖 21B】



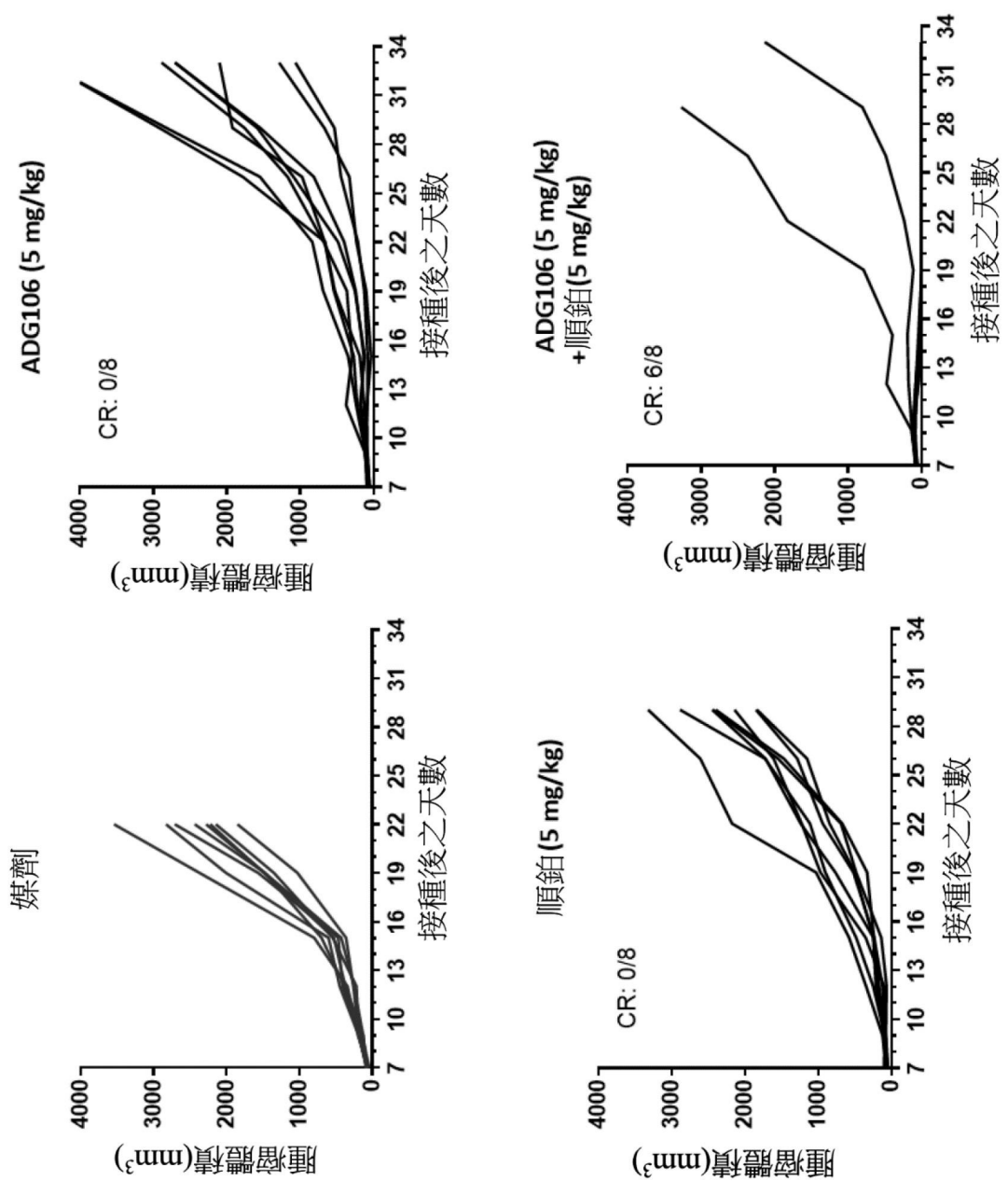
【圖 22A】



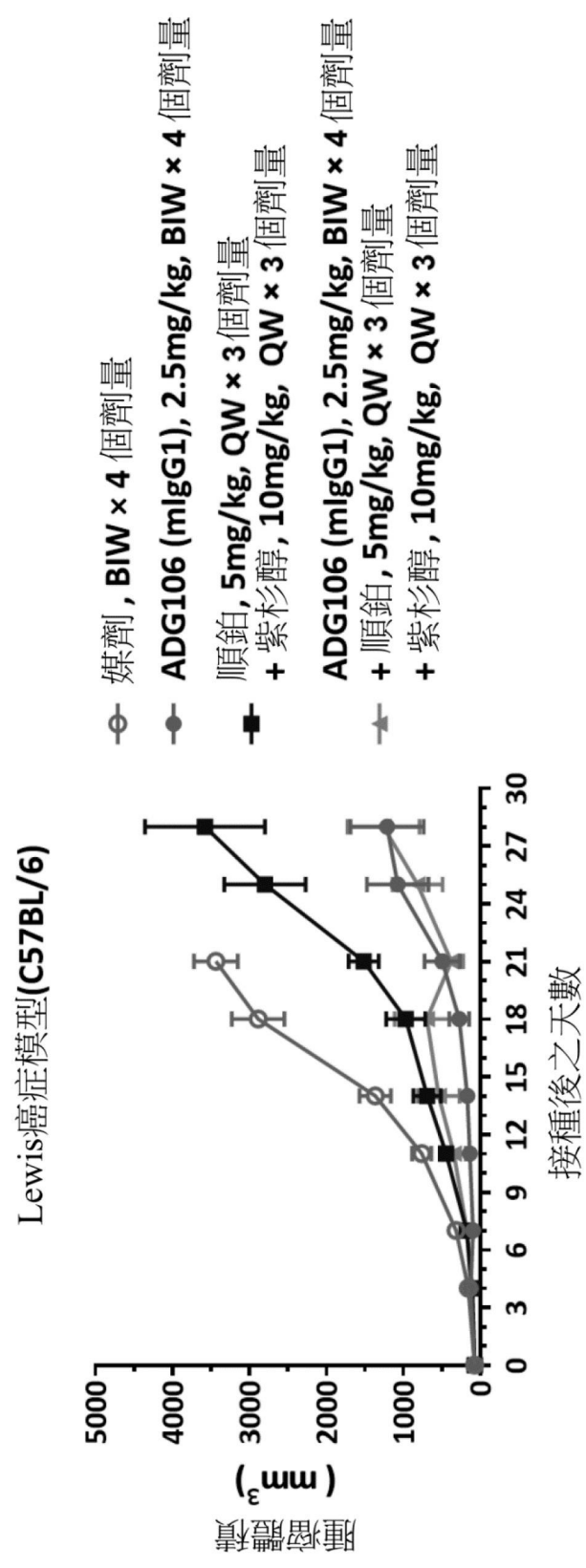
【圖 22B】



【圖 23A】

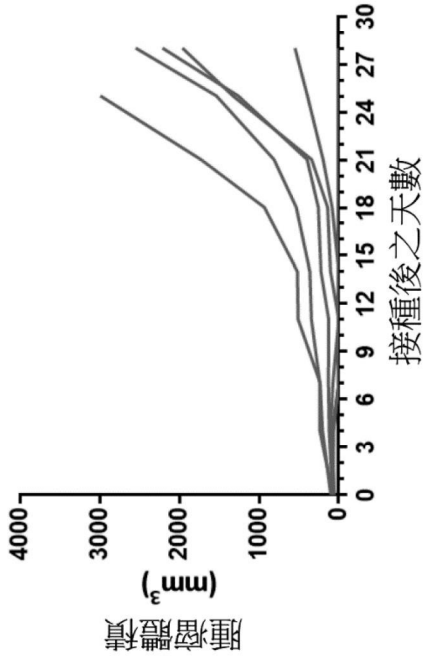


【圖 23B】

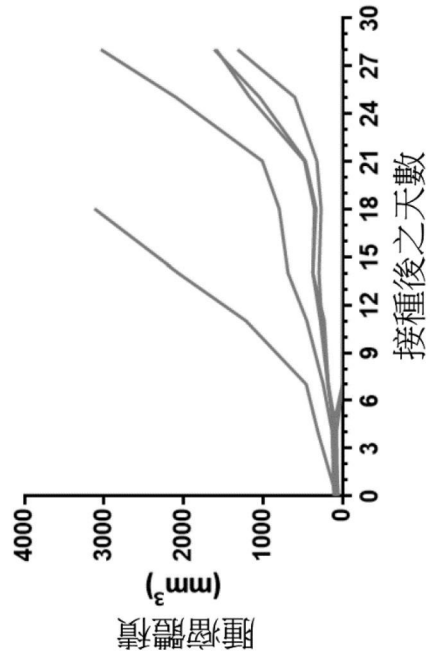


【圖 23C】

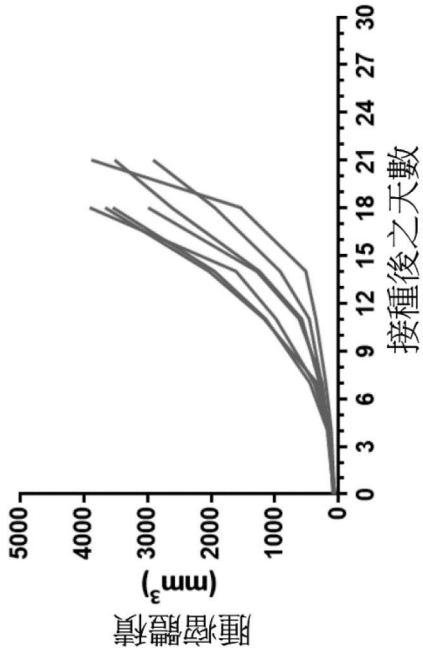
Lewis癌症模型(C57BL/6)
ADG106 (mlgG1), 2.5 mg/kg, BIW x 4 個劑量



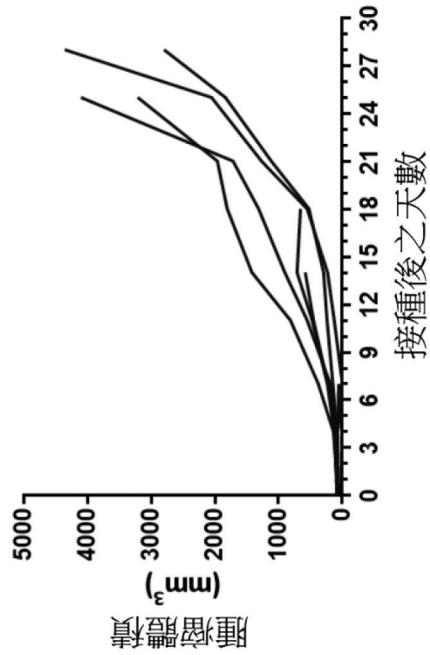
Lewis癌症模型(C57BL/6)
ADG106 (mlgG1), 2.5 mg/kg, BIW x 4 個劑量
順鉑, 5 mg/kg + 紫杉醇, 10 mg/kg, QW x 3 個劑量



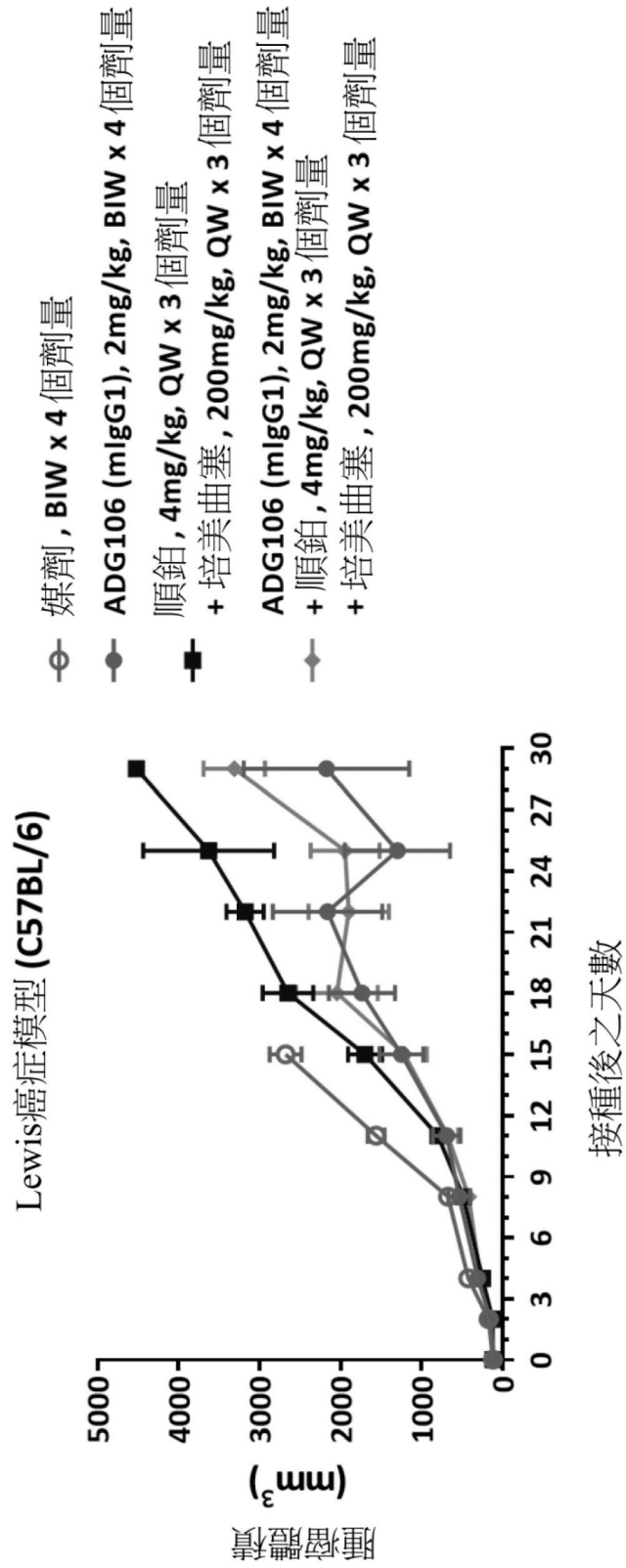
Lewis癌症模型(C57BL/6)
媒劑, BIW x 4 個劑量



Lewis癌症模型(C57BL/6)
順鉑, 5 mg/kg + 紫杉醇, 10 mg/kg, QW x 3 個劑量

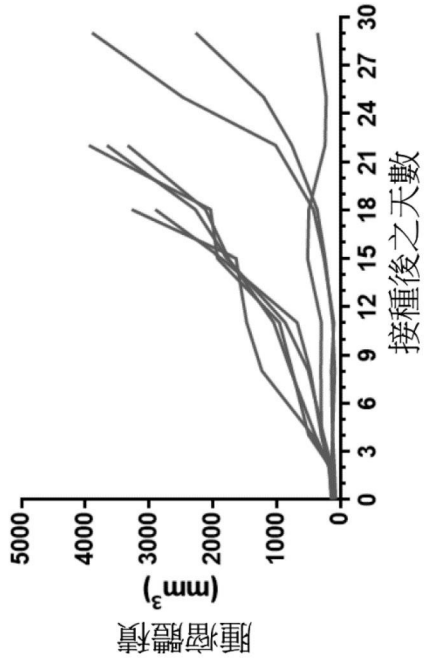


【圖 23D】

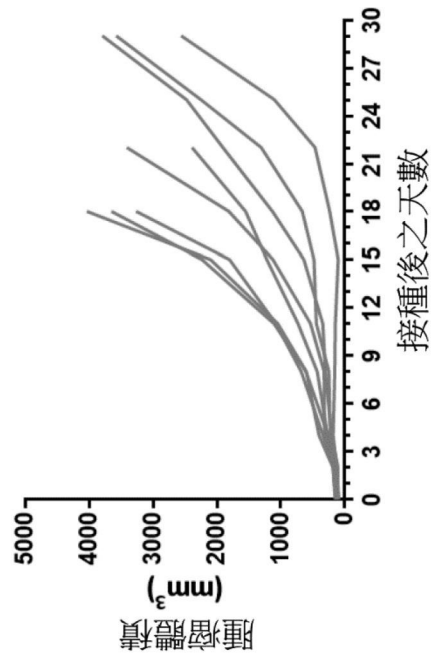


【圖 23E】

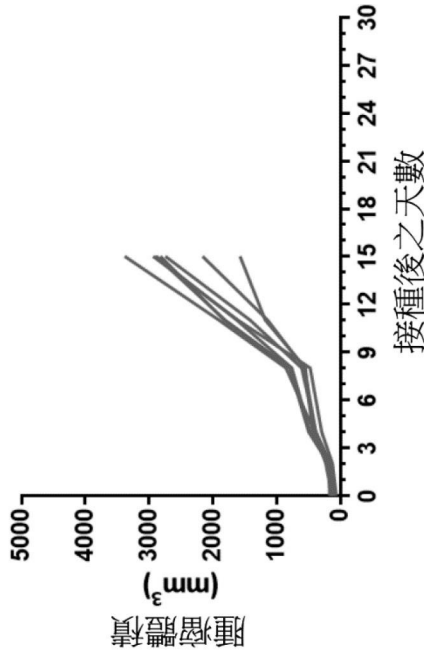
Lewis'癌症模型(C57BL/6)
ADG106 (migG1), 2 mg/kg, BIW x 4 個劑量



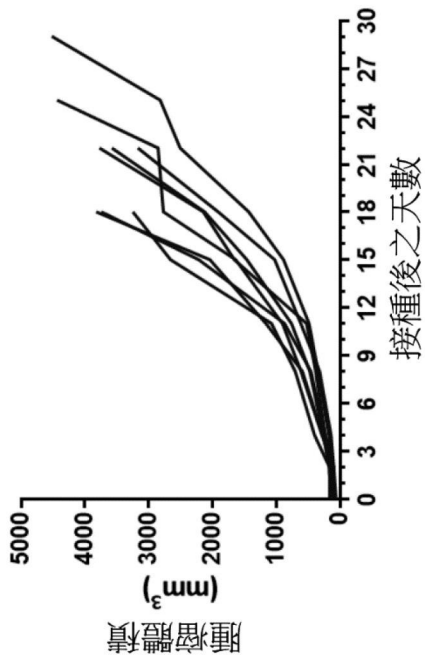
Lewis'癌症模型(C57BL/6)
ADG106 (migG1), 2 mg/kg, BIW x 4 個劑量
順鉑, 4 mg/kg + 培美曲塞, 200 mg/kg, QW x 3 個劑量



Lewis'癌症模型(C57BL/6)
媒劑, BIW x 4 個劑量

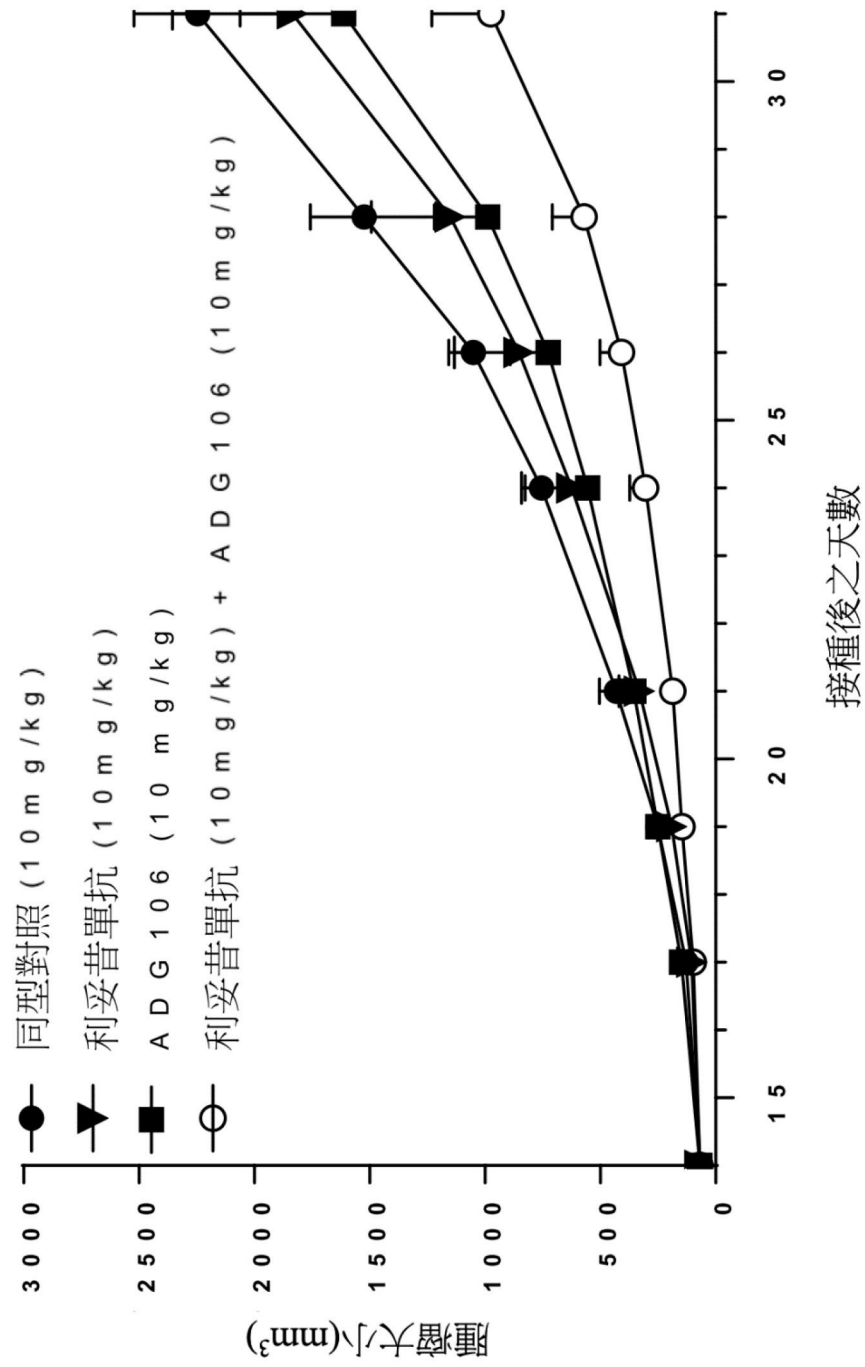


Lewis'癌症模型(C57BL/6)
順鉑, 4 mg/kg + 培美曲塞, 200 mg/kg, QW x 3 個劑量

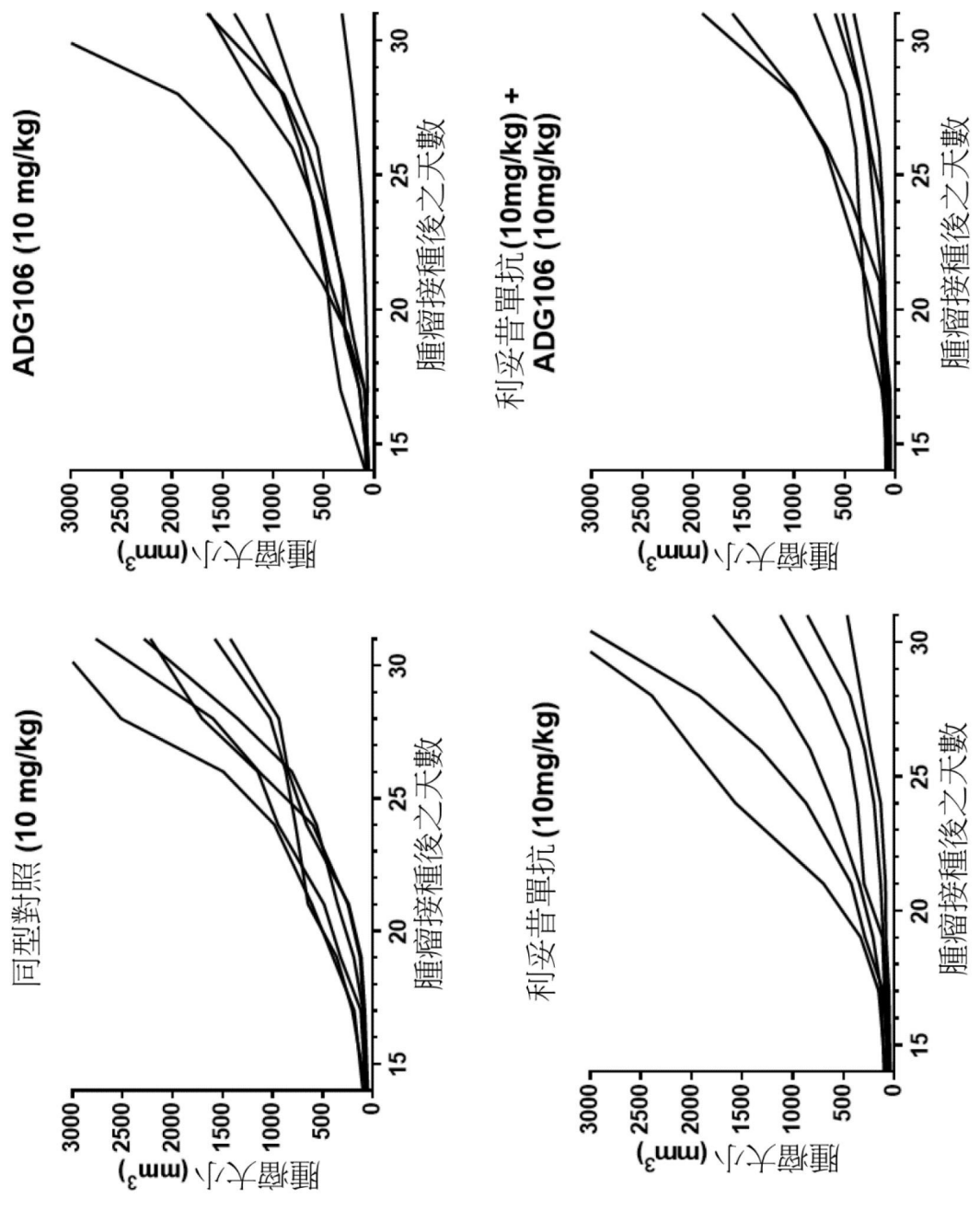


【圖 23F】

小鼠LLC-CD20肺癌模型

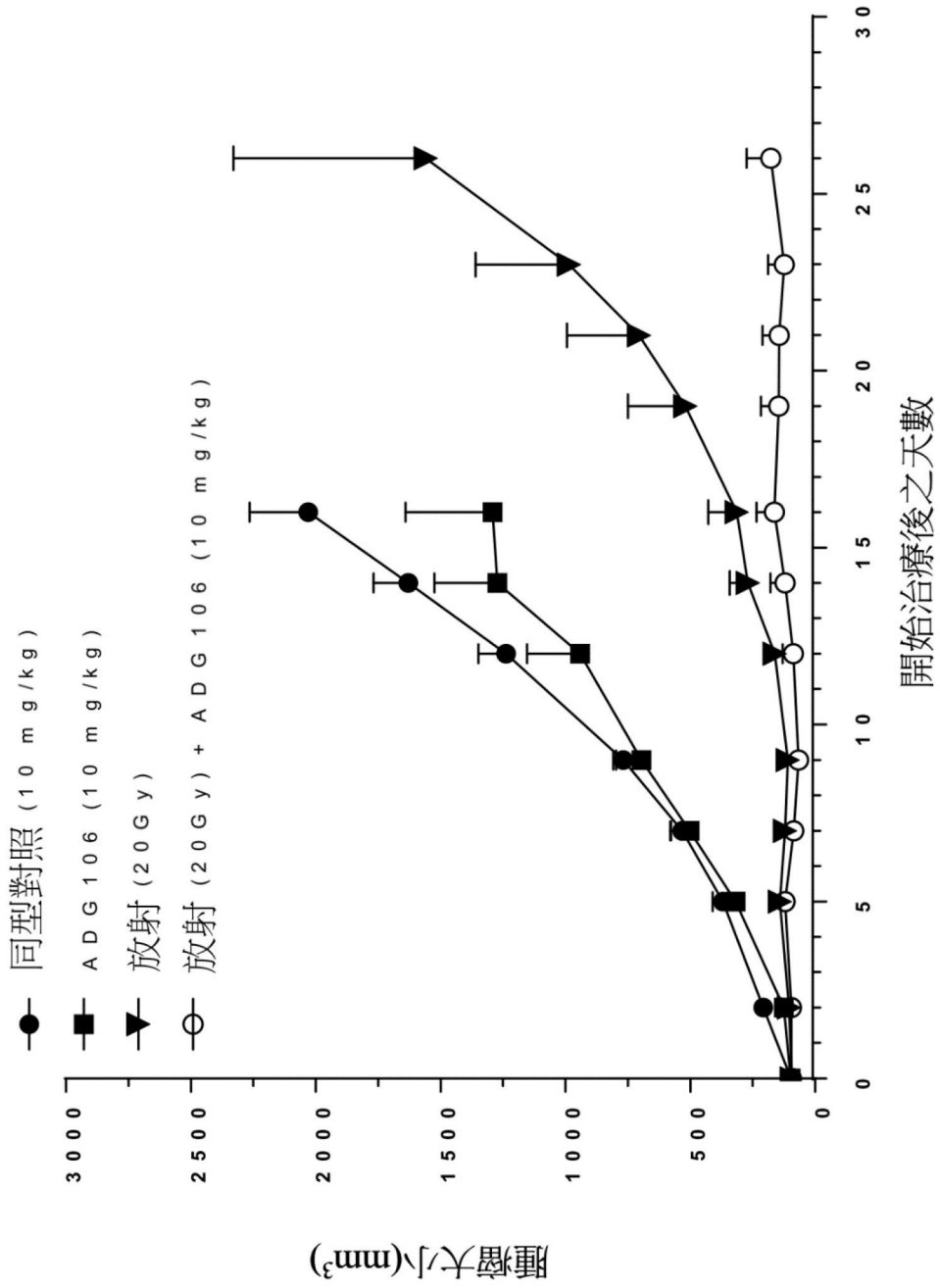


【圖 24A】

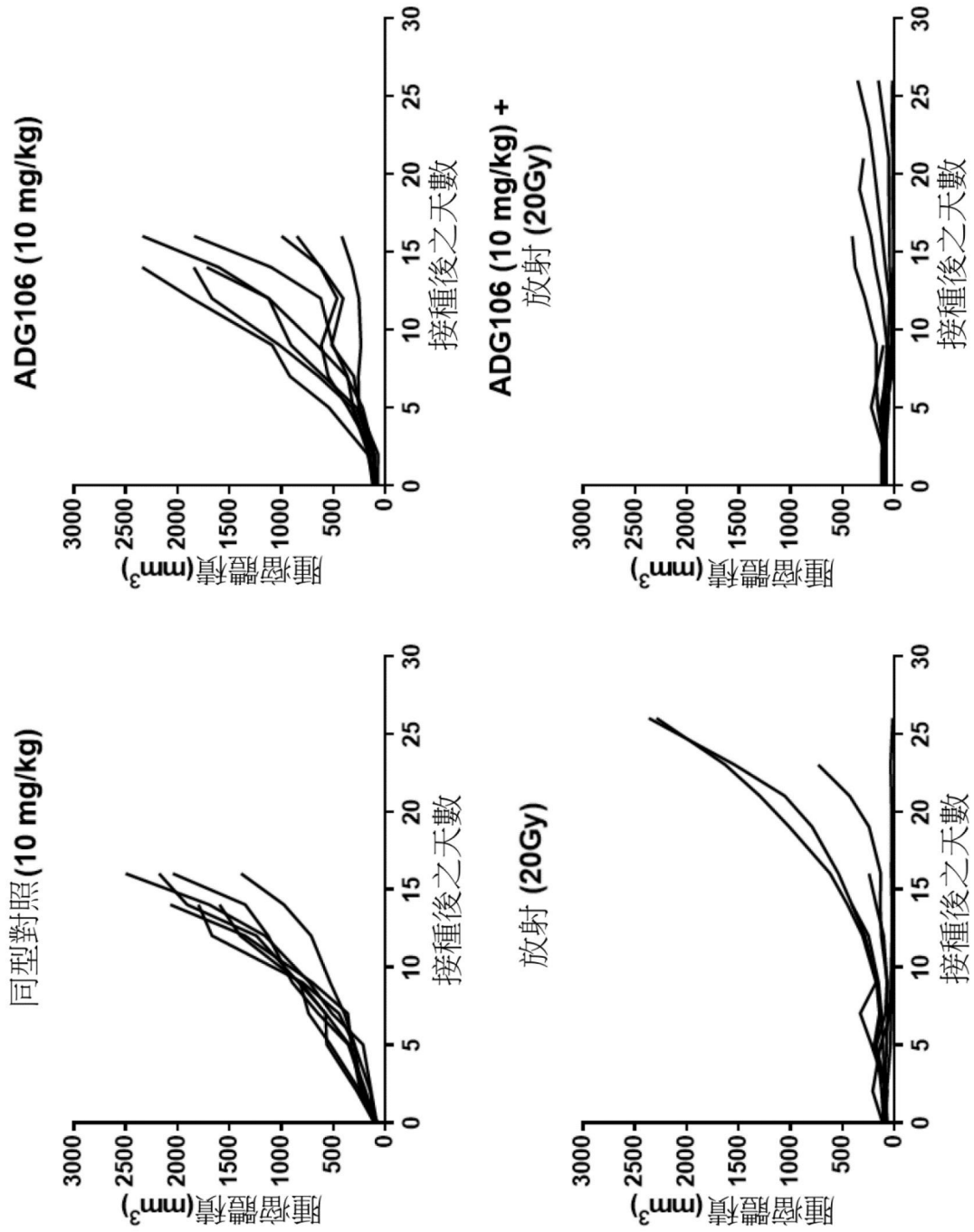


【圖 24B】

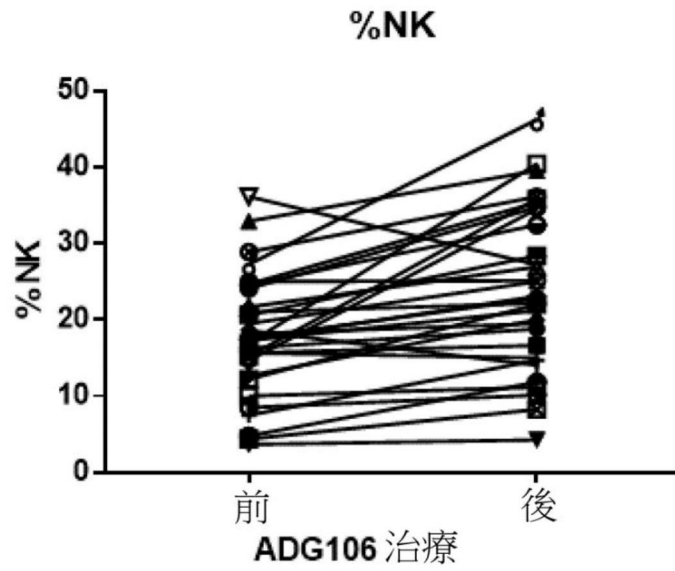
MC38結腸癌模型



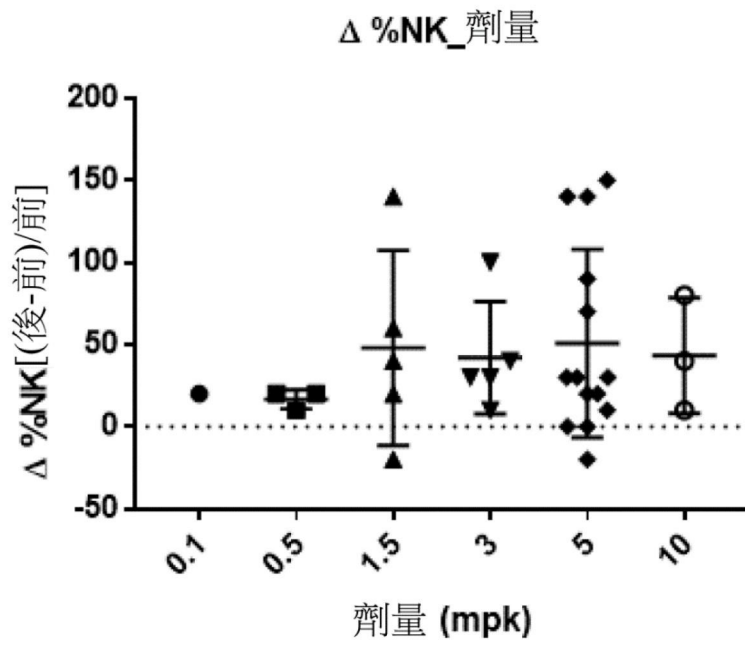
【圖 25A】



【圖 25B】

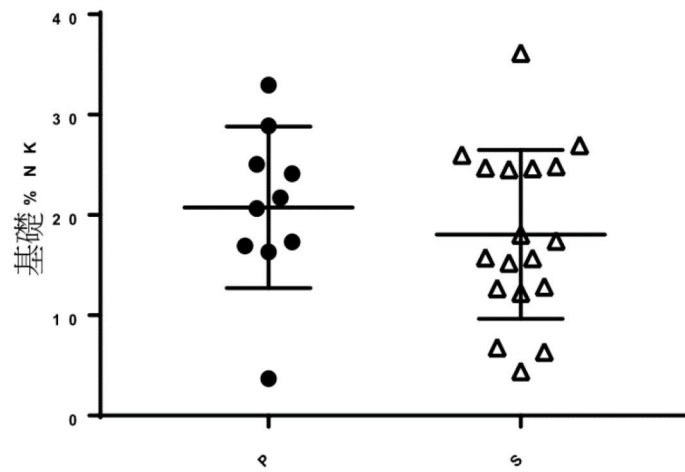


【圖 26A】



【圖 26B】

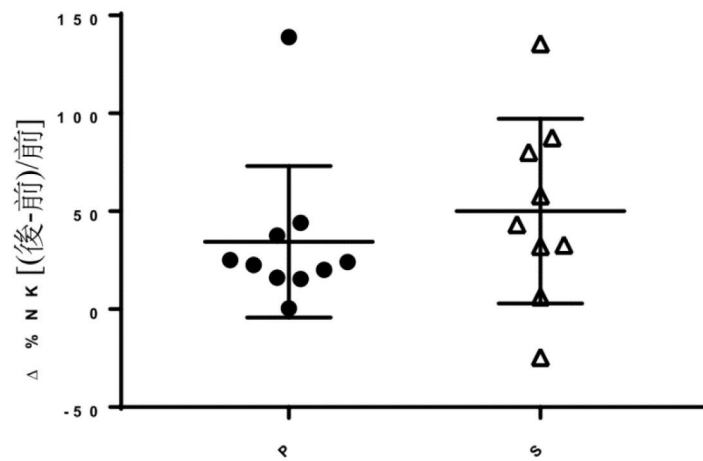
基礎NK_反應



A D G 1 0 6 反應

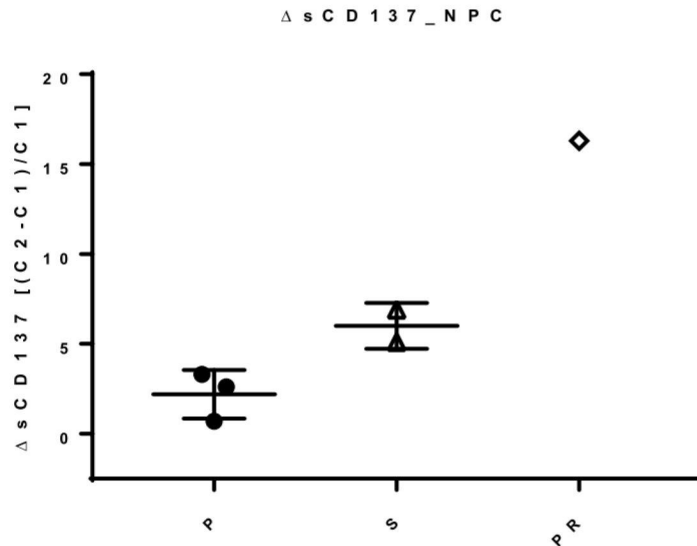
【圖 27A】

Δ % N K _ 反應



A D G 1 0 6 反應

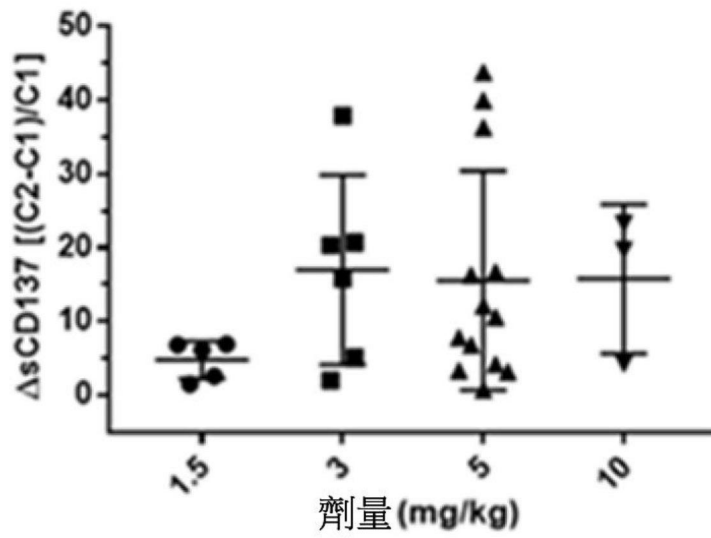
【圖 27B】



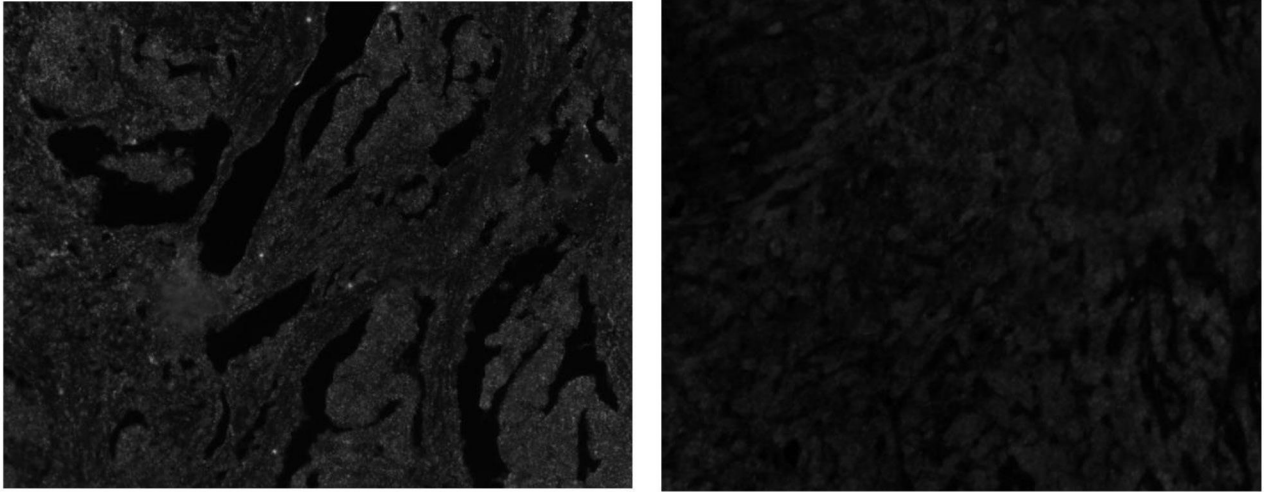
A D G 1 0 6 反應

【圖 28A】

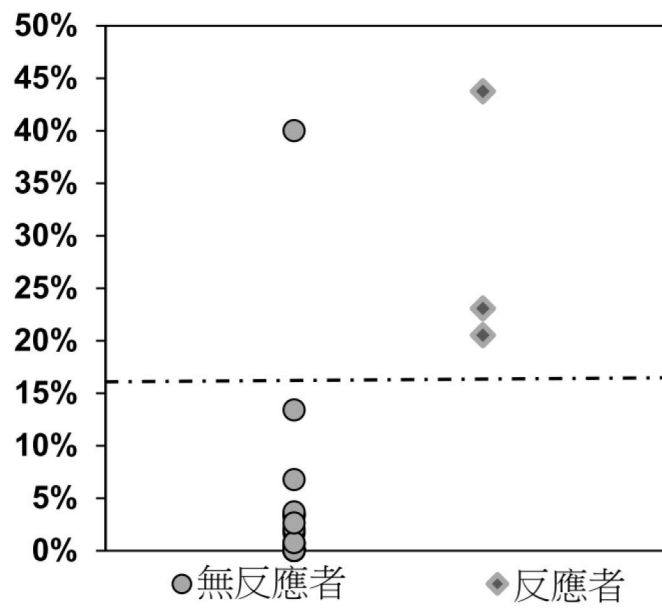
ΔsCD137_劑量



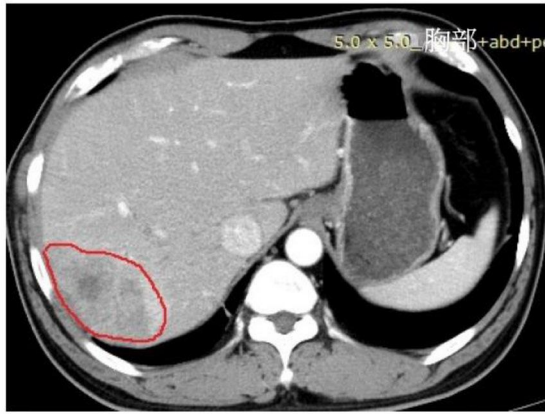
【圖 28B】



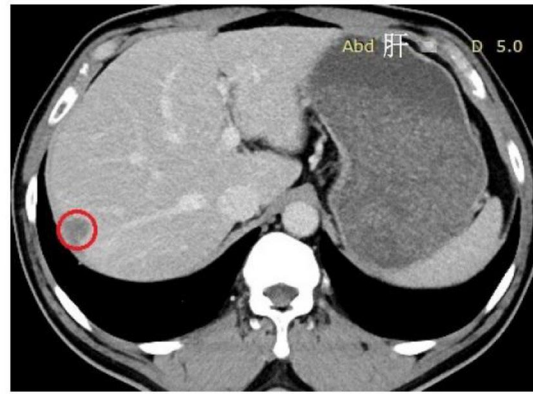
【圖 29A】



【圖 29B】



給藥前：7.44cm

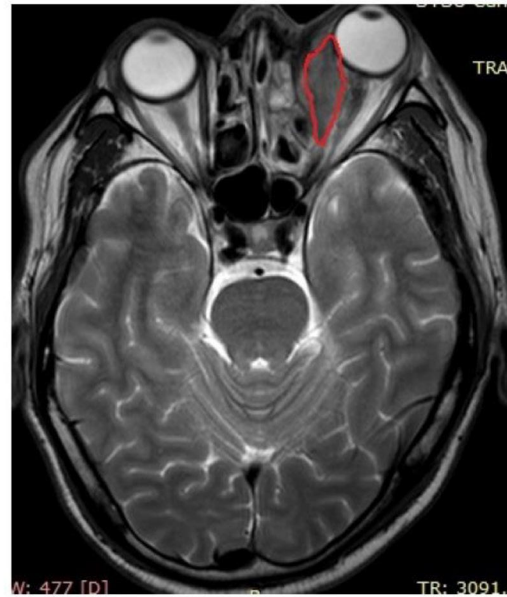


C2(第42天)：3.28 cm

【圖 30A】

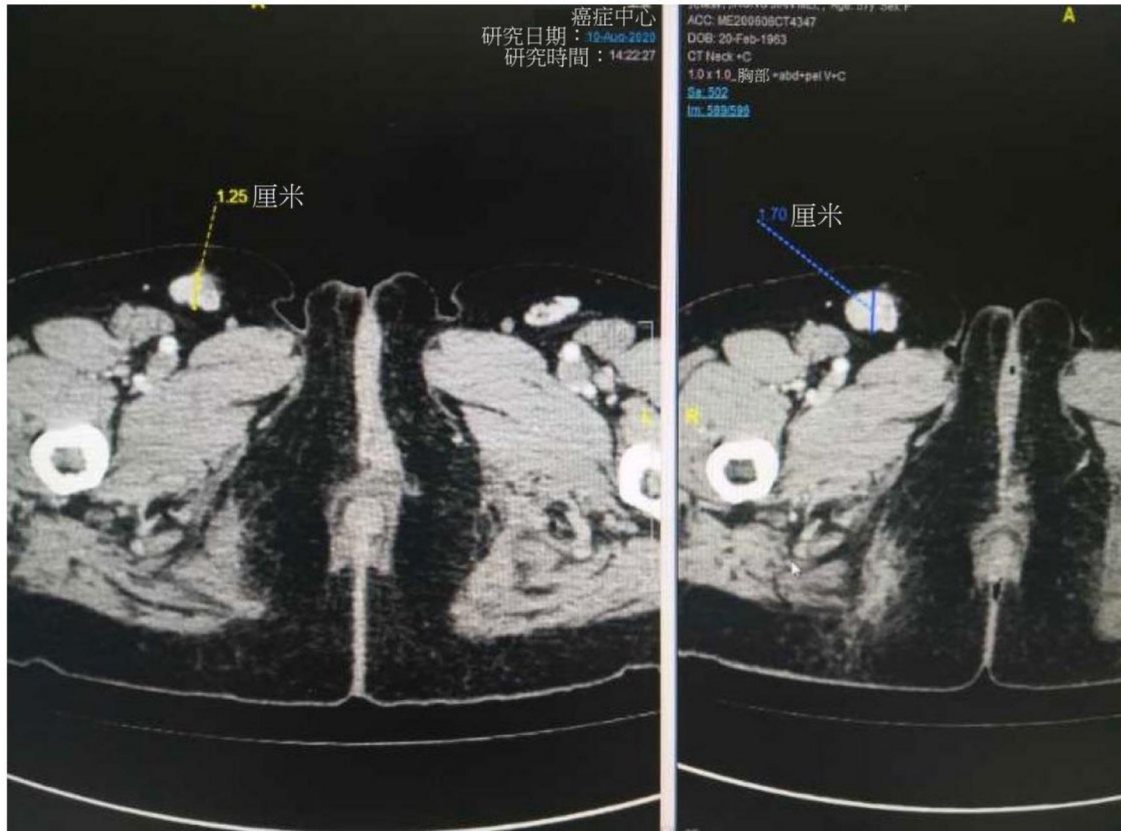


給藥前：3.88 cm

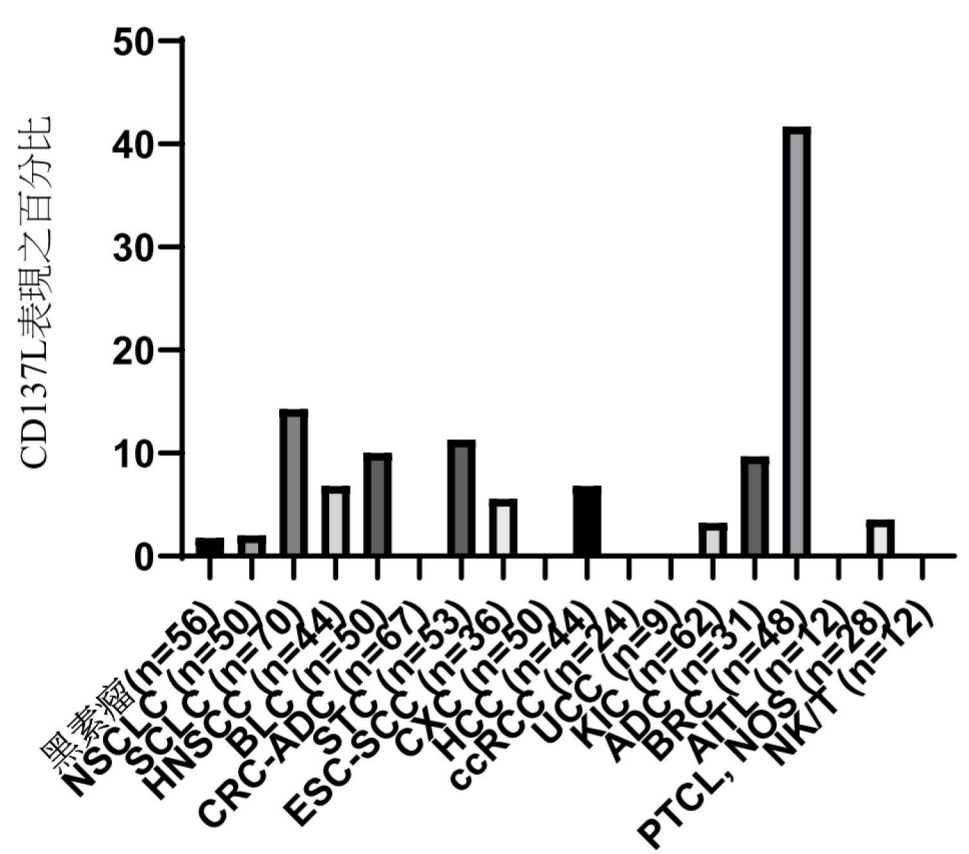


C2(第42天)：3.26 cm

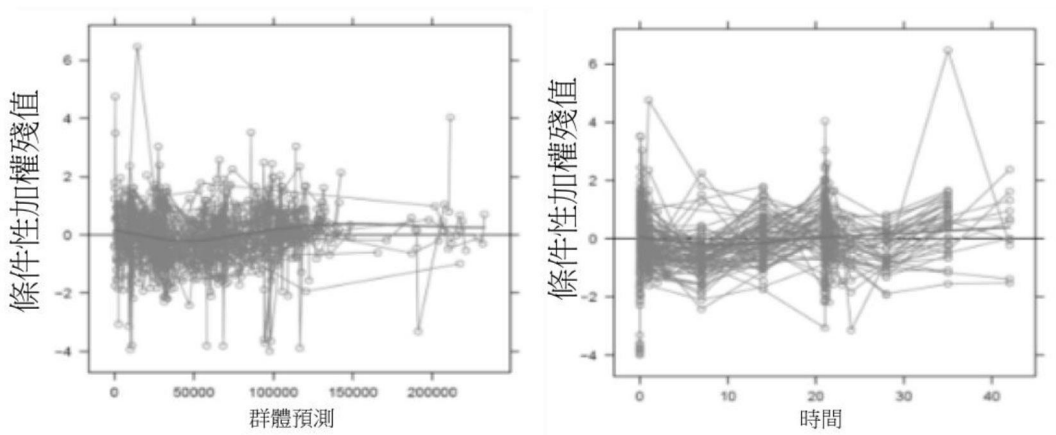
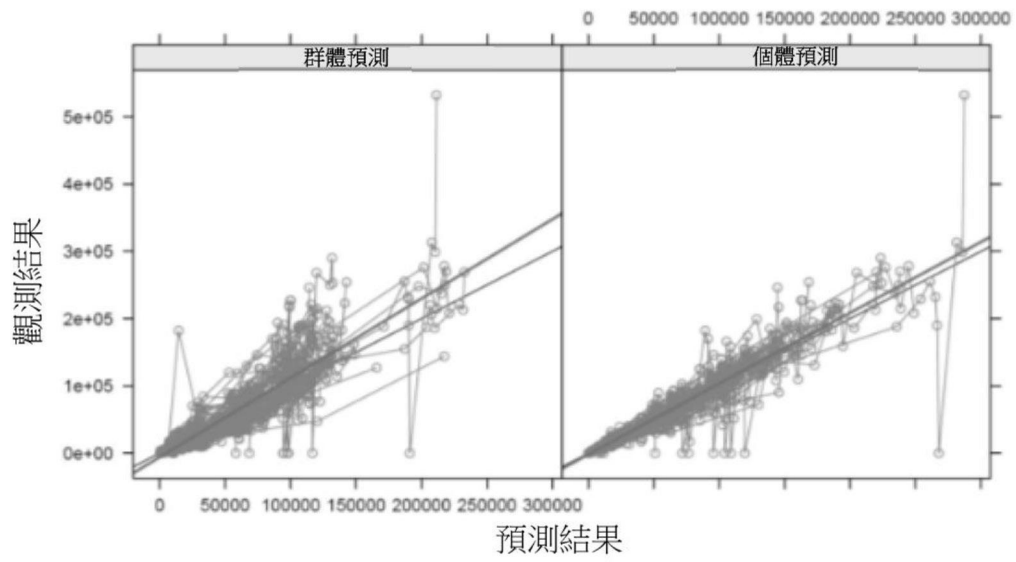
【圖 30B】



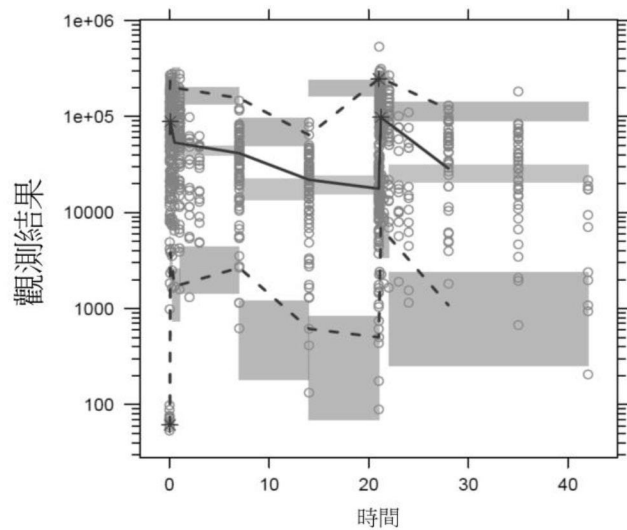
【圖 31】



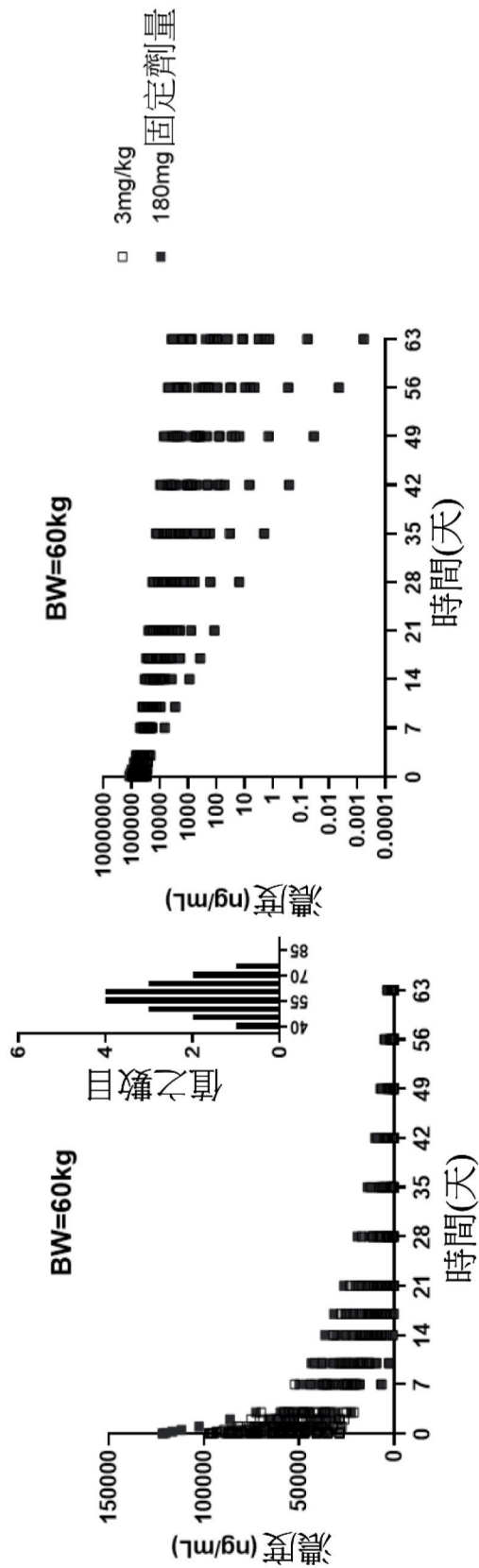
【圖 32】



視覺預測性檢查觀測
結果對比時間(運行0)

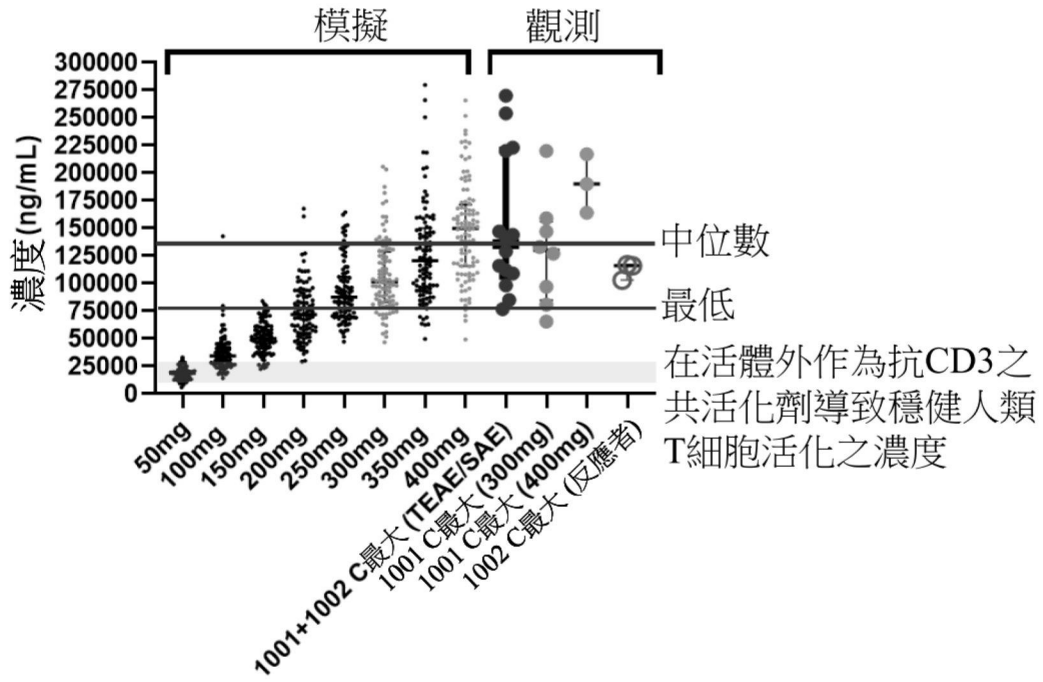


【圖 33】

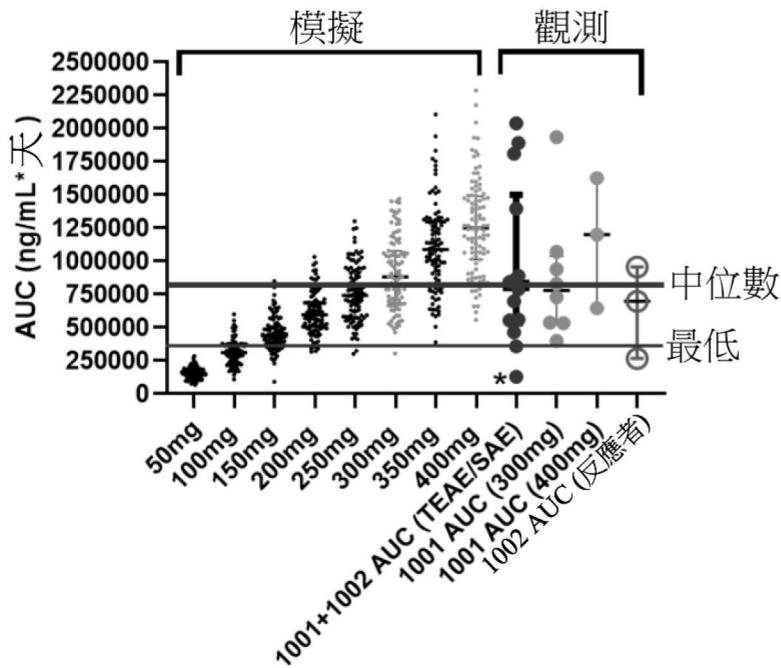


【圖 34】

模擬C_{最大}，第1週期 (BW=60 kg)對比經觀測到之C_{最大}，第1週期

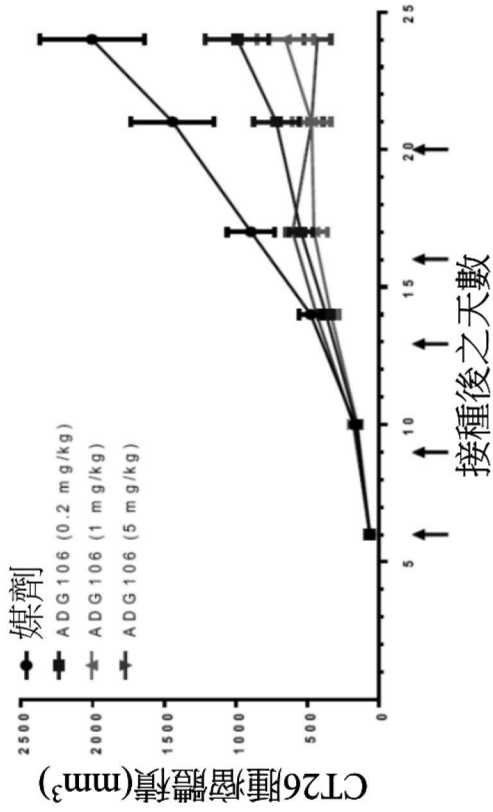


模擬AUC_{0-21d}，第1週期 (BW=60 kg)對比經觀測到之AUC_{0-21d}，第1週期

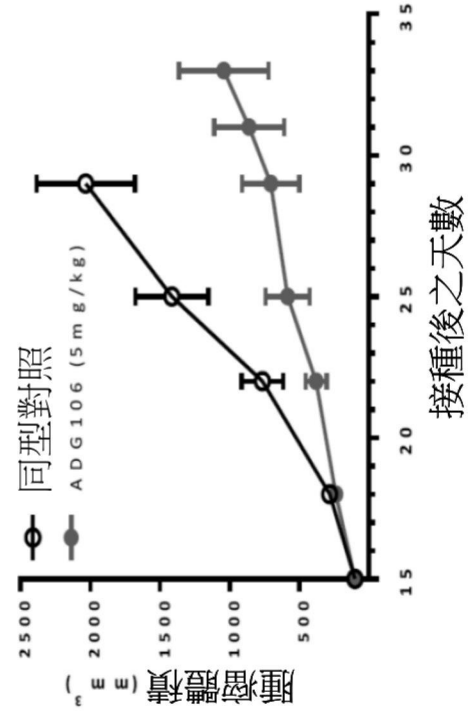


【圖 35】

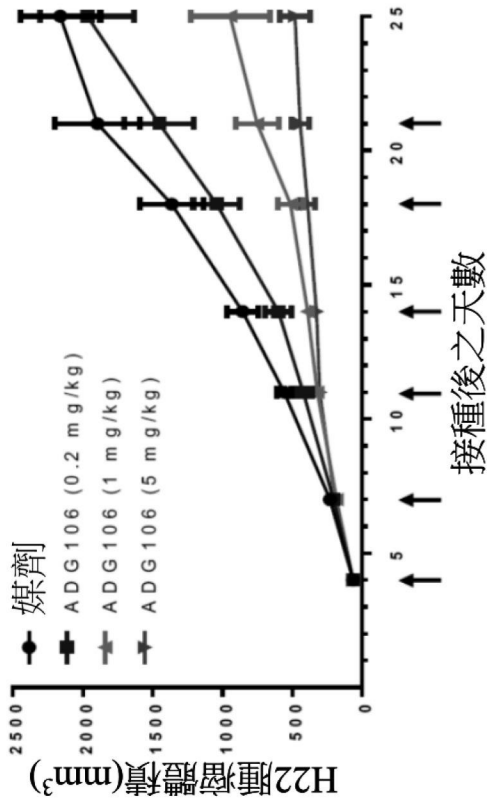
CT26結腸癌模型



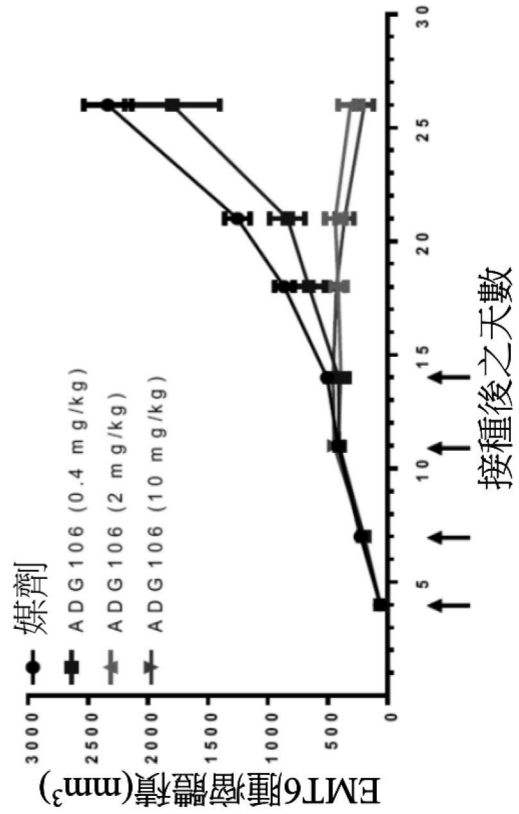
A20 B細胞淋巴瘤模型



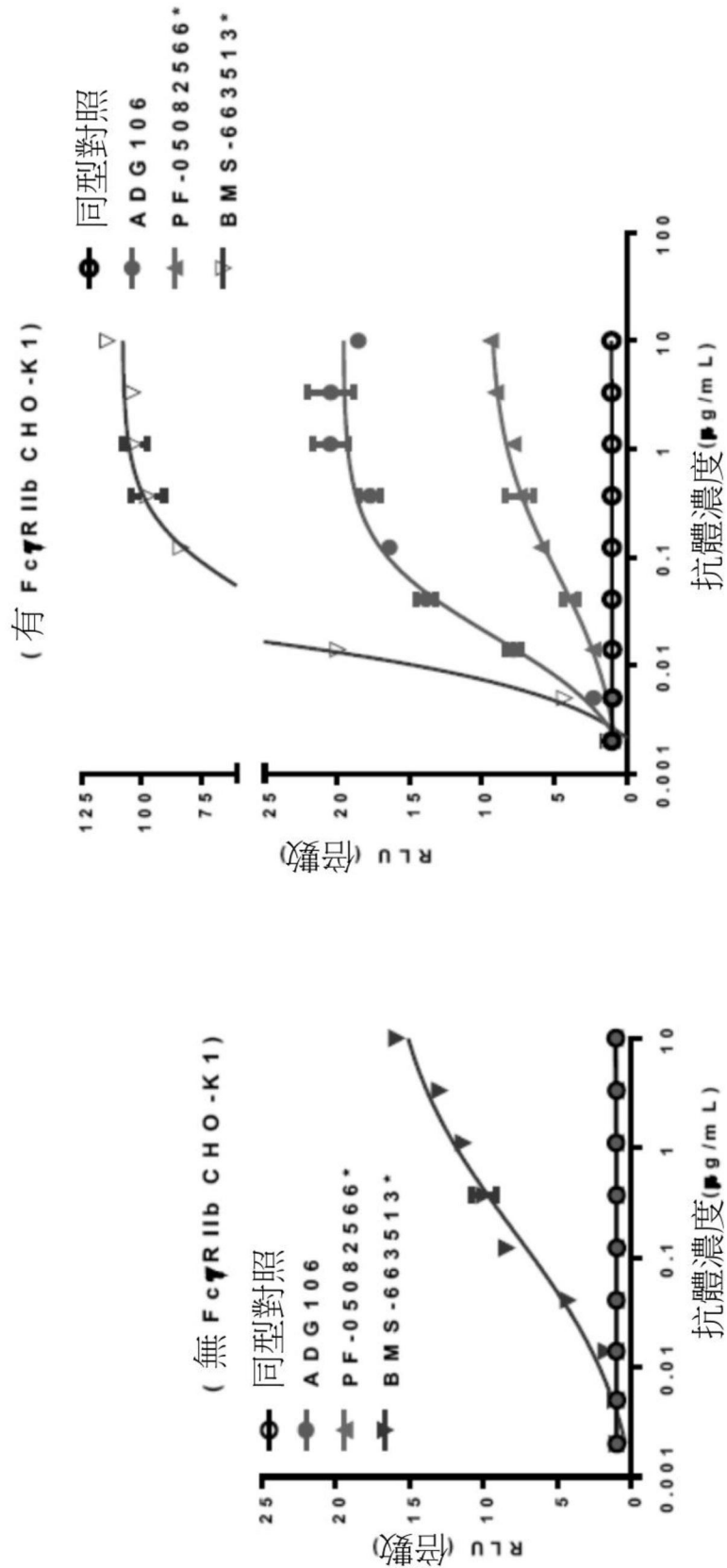
H22肝癌模型



EMT6乳癌模型

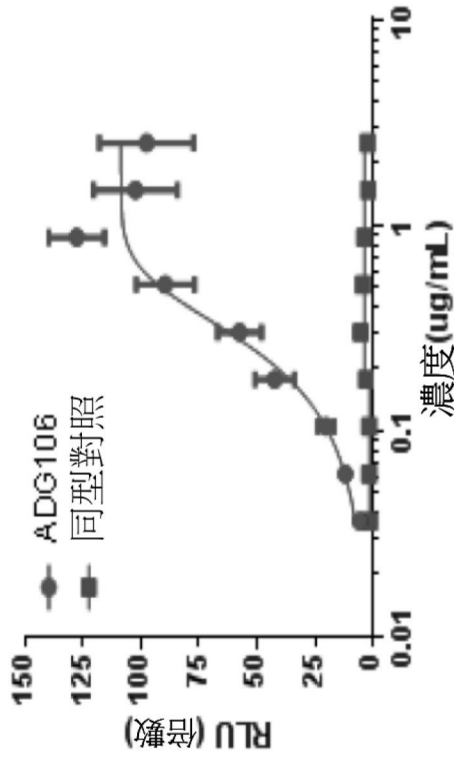


【圖 36】

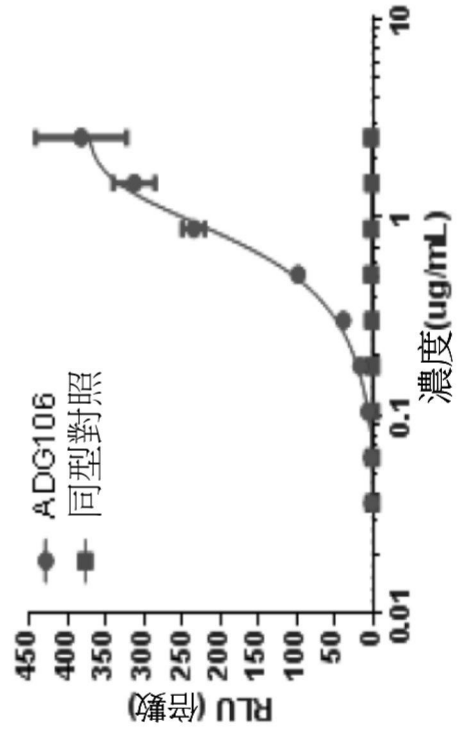


【圖 37】

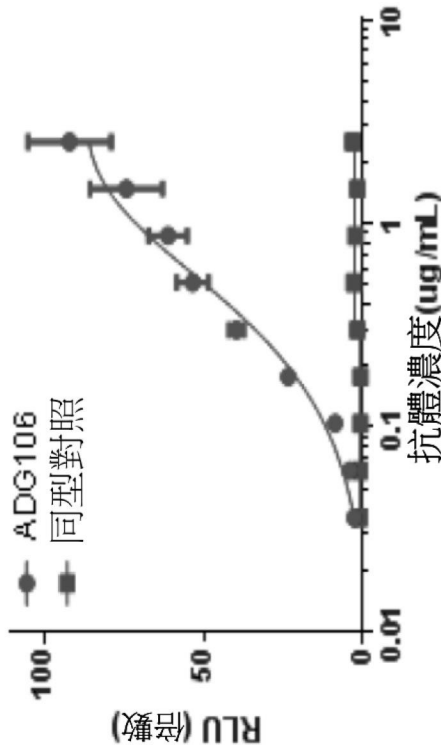
表現猴CD137之293T細胞中之
NFκB報告基因活化



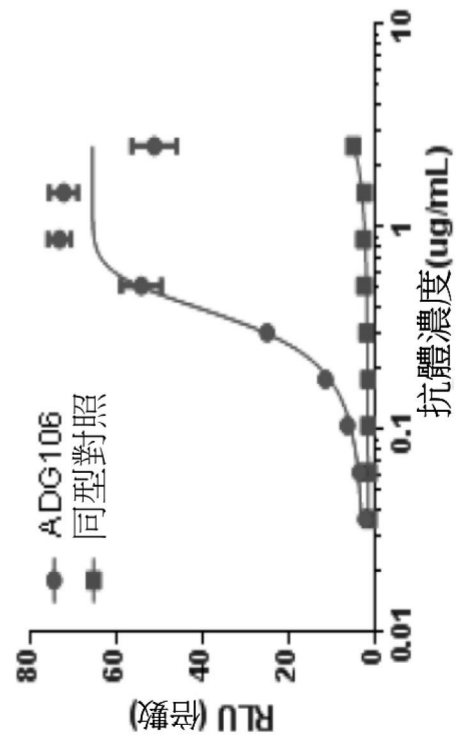
表現大鼠CD137之293T細胞中之
NFκB報告基因活化



表現人CD137之293T細胞中之
NFκB報告基因活化



表現小鼠CD137之293T細胞中之
NFκB報告基因活化



【圖 38】