



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202237081 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：110145714

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 07 日

(51)Int. Cl. : A61K31/337 (2006.01)

A61K39/00 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/12/07 美國

63/122,042

(71)申請人：德商生物新技術公司(德國) ANDER GOLDGRUBE 12, D-55131 MAINZ, GERMANY
(DE)

德國

丹麥商珍美寶股份有限公司(丹麥) GENMAB A/S (DK)

丹麥

(72)發明人：薩辛 烏爾 SAHIN, UGUR (DE)；穆伊克 亞歷山大 MUIK, ALEXANDER (DE)；佛斯曼 奧夫 FORSSMANN, ULF (DE)；朱爾肯克 瑪利亞 JURE-KUNKEL, MARIA (US)；古普塔 曼尼西 GUPTA, MANISH (US)；艾邁迪 塔哈坦 AHMADI, TAHAMTAN (US)；艾米里 凱西 AMIRI, KATHY (US)；巴賈吉 戈拉夫 BAJAJ, GAURAV (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：129 項 圖式數：7 共 198 頁

(54)名稱

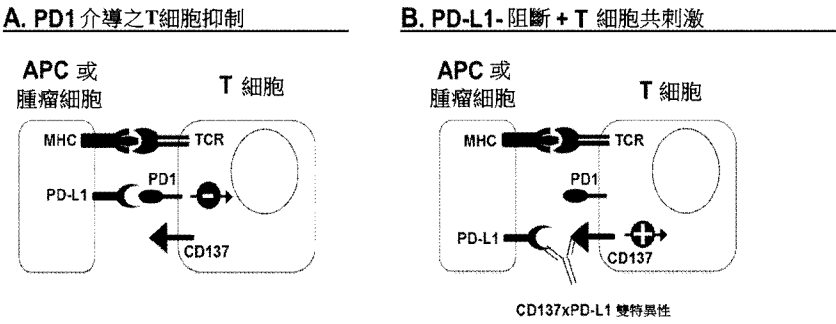
抗體及紫杉烷合併療法

(57)摘要

本發明提供合併療法以降低或預防個體的腫瘤進展或治療個體的癌症。該合併療法包含結合人類 CD137 和人類 PD-L1 之結合劑；以及紫杉烷化療劑之投予。

The present invention provides combination therapy to reduce or prevent progression of a tumor or treating cancer in a subject. The combination therapy comprises administration of a binding agent that binds to human CD137 and to human PD-L1; and a taxane chemotherapeutic agent.

指定代表圖：



【圖 1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗體及紫杉烷合併療法

【英文發明名稱】

ANTIBODY AND TAXANE COMBINATION THERAPY

【中文】

本發明提供合併療法以降低或預防個體的腫瘤進展或治療個體的癌症。該合併療法包含結合人類CD137和人類PD-L1之結合劑；以及紫杉烷化療劑之投予。

【英文】

The present invention provides combination therapy to reduce or prevent progression of a tumor or treating cancer in a subject. The combination therapy comprises administration of a binding agent that binds to human CD137 and to human PD-L1; and a taxane chemotherapeutic agent.

【指定代表圖】圖 1B

【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】

抗體及紫杉烷合併療法

【英文發明名稱】

ANTIBODY AND TAXANE COMBINATION THERAPY

【技術領域】

【0001】本發明有關使用結合人類CD137和人類PD-L1的結合劑與紫杉烷化療劑之組合以降低或預防腫瘤進展或治療癌症的合併療法。

【先前技術】

【0002】CD137(4-1BB, TNFRSF9)為腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor, TNF)受體(TNFR)家族的成員。CD137為CD8⁺和CD4⁺T細胞、調節性T細胞(Tregs)、自然殺手(natural killer, NK)細胞和NKT細胞、B細胞以及嗜中性球的共刺激分子。在T細胞上，CD137不為持續性地表現，而是在T細胞受體(T-cell receptor, TCR)活化後誘導。經由CD137的天然配體4-1BBL或促效劑抗體的刺激導致使用TNFR相關因子(TRAF)-2和TRAF-1作為銜接蛋白(adaptor)的訊號傳遞。藉由CD137的早期訊號傳遞涉及K-63多重泛素化反應，其最終導致核因子(nuclear factor, NF)- κ B和有絲分裂原活化蛋白(mitogen-activated protein,

MAP)-激酶途徑的活化。訊號傳遞導致增加的T細胞共刺激、增殖、細胞因子產生、成熟以及延長的CD8⁺ T細胞存活期。業經顯示針對CD137的促效性抗體在各種臨床前模式中促進T細胞的抗腫瘤控制 (Murillo et al. 2008 Clin.Cancer Res. 14(21): 6895-6906)。刺激CD137的抗體可誘導T細胞的存活和增殖，從而增強抗腫瘤免疫反應。先前技術中業經揭露了刺激CD137的抗體，包括烏瑞蘆單抗 (urelumab)(其為人類IgG4抗體 (WO2005035584)和烏托魯單抗 (utomilumab)(其為人類IgG2抗體)(Fisher et al. 2012 Cancer Immunol. Immunother. 61: 1721-1733)。

【0003】程序性死亡配體1(PD-L1、PDL1、CD274、B7H1)為33 kDa的單程I型膜蛋白。基於選擇性剪接，業經描述了PD-L1的三種同型。PD-L1屬於免疫球蛋白(Ig)超家族，並且含有一個Ig樣C2型結構域和一個Ig樣V型結構域。剛單離的T細胞和B細胞表現可忽略之量的PD-L1，並且一部分(約16%)的CD14⁺單核球持續性地表現PD-L1。然而，已知干擾素- γ (interferon- γ , IFN γ)可上調腫瘤細胞上的PD-L1。

【0004】PD-L1係藉由以下方式阻礙抗腫瘤免疫：1)藉由與活化T細胞上的PD-L1的受體(程序性細胞死亡蛋白1(PD-1)(CD279))結合，而耐受(tolerizing)腫瘤反應性T細胞；2)通過表現PD-L1的腫瘤細胞進行PD-1訊號傳遞而使腫瘤細胞對CD8⁺T細胞和Fas配體介導之裂解有抗性；3)通過表現CD80(B7.1)的T細胞的反向訊號傳遞而耐受T細胞；

以及4)促進經誘導之T調節細胞的發育和維持。PD-L1在許多人類癌症中表現，包括黑色素瘤、卵巢癌、肺癌以及大腸癌(Latchman et al., 2004 Proc Natl Acad Sci USA 101, 10691-6)。

【0005】PD-L1阻斷抗體已在多種已知過度表現PD-L1的癌症(包括黑色素瘤、NSCLC)中顯示臨床活性。例如，阿替利珠單抗(atezolizumab)為針對PD-L1的人源化IgG1單株抗體。阿替利珠單抗目前在臨床試驗中作為多種適應症(包括各種類型的實性瘤)的免疫療法(參見，例如，Rittmeyer et al., 2017 Lancet 389:255-265)，並且被核准用於非小細胞肺癌和膀胱癌適應症。阿維單抗(avelumab)(其為PD-L1抗體)(Kaufman et al Lancet Oncol. 2016;17(10):1374-1385)已被FDA核准用於治療患有轉移性默克麥克氏細胞癌(MerkelCellCarcinoma)的成人和12歲以上的兒童患者，並且目前正在進行多種癌症適應症的臨床試驗，包括膀胱癌、胃癌、頭頸癌、間皮瘤、NSCLC、卵巢癌以及腎臟癌。度伐利尤單抗(durvalumab)(其為PD-L1抗體)被核准用於局部晚期或轉移性尿路上皮癌的適應症，並且正在進行多種實性瘤和血癌的臨床開發(參見，例如，Massard et al., 2016 J Clin Oncol. 34(26):3119-25)。業經描述了其他抗PD-L1抗體，例如在WO2004004771中。

【0006】Horton et al. (J ImmunotherCancer. 2015; 3(Suppl 2): O10)揭露了促效性4-1BB抗體與中和性PD-L1抗體之組合。WO 2019/02554提供結合人類PD-L1和結合

人類CD137的結合劑，諸如，雙特異性抗體。

【0007】然而，雖然發明所屬技術領域取得了這些進展，仍相當需要靶向PD-L1和CD137的改善療法。

【發明內容】

【0008】本發明之一個目的為提供一種用於降低或預防個體的腫瘤進展或治療個體的癌症之方法，其包含向該個體提供用以下之合併治療：

- i)包含結合人類CD137之第一結合區和結合人類PD-L1之第二結合區之結合劑；以及
- ii)紫杉烷化療劑。

【0009】在各劑中及/或各治療周期中投予之結合劑之量可為

- a)約0.3至5 mg/kg體重或總共約25至400 mg；以及/或
- b)約 2.1×10^{-9} 至 3.4×10^{-8} mol/kg體重或總共約 1.7×10^{-7} 至 2.7×10^{-6} mol。

【0010】本發明之另一個目的為提供一種用於治療癌症或用於降低或預防腫瘤進展的結合劑，該結合劑包含結合人類CD137之第一結合區和結合人類PD-L1之第二結合區，其中該結合劑與紫杉烷化療劑組合使用。

【0011】本發明之另一個態樣提供一種用於治療癌症或用於降低或預防腫瘤進展的紫杉烷化療劑，其中該紫杉烷化療劑與包含結合人類CD137之第一結合區和結合人類PD-L1之第二結合區之結合劑組合使用。

【0012】最後，本發明之一個目的為提供一種包含紫杉烷化療劑和結合劑之組成物，該結合劑包含結合人類CD137之第一結合區和結合人類PD-L1之第二結合區之結合劑。

【圖式簡單說明】

【0013】[圖1]：CD137xPD-L1雙特異性抗體的預期作用模式的示意圖。(A)在抗原呈獻細胞(antigen-presenting Cell, APC)和腫瘤細胞上表現PD-L1。與表現負調節分子PD-1的T細胞結合的PD-L1有效地超越了T細胞活化訊號，並且最終導致T細胞抑制。(B)添加CD137xPD-L1雙特異性抗體後，抑制性PD-1:PD-L1相互作用係經由PD-L1特異性臂阻斷，並且同時，雙特異性抗體通過細胞-細胞相互作用提供對T細胞上表現的CD137的促效性訊號傳遞，導致強烈的T細胞共刺激。

【0014】[圖2]：臨床試驗設計的示意略圖。

【0015】[圖3]：劑量升高；所有患者的腫瘤大小從基線算起的最佳變化百分比。數據截止日期：2020年9月29日。未對5位患者進行基線後掃描。^a未達到每個RECIST v1.1的最短反應持續時間(5週)。^b在後續掃描中未證實PR。NE，無法評估；NSCLC，非小細胞肺癌；PD，進展性疾病；PD-(L)1，程序性死亡(配體)1；PR，部分反應；SD，穩定疾病；SoD，直徑總和；uPR，未經證實之部分反應。

【0016】[圖4]：劑量升高；NSCLC患者的腫瘤大小從基線算起的最佳變化。數據截止日期：2020年9月29日。

^aPR未由後續掃描證實。

^b在檔案腫瘤標本中評估了PD-L1表現。

BOR，最佳整體反應；CR，完全反應；ICI，免疫檢查點抑制劑；NA，不適用(not available)；PD，進展性疾病；PD-(L)1，程序性死亡(配體)1；PR，部分反應；RECIST，實性瘤中的反應評估標準；SD，穩定疾病；SoD，直徑總和；TPS，腫瘤比例評分；uPR，未經證實之部分反應。

【0017】[圖5]：擴增分群(expansionCohort)1；A)腫瘤大小從基線算起的最佳變化，B)目標病灶SoD從基線算起的變化。數據截斷日期：2020年10月12日。

*表示正在接受治療的患者。

^aPR未由後續掃描證實。^b在GEN1046治療開始之前獲得的腫瘤切片檢查中評估PD-L1表現(22C3 pharmDx測定法，HistoGeneX，Belgium)。包括進行過至少一次基線後腫瘤評估的所有患者(時間表為每6週一次)，並且因此可以評估臨床效益；12位患者中有6位仍在接受治療。在未顯示的其餘12位患者中，3位患者在首次反應評估前有臨床進展，並且9位患者仍在接受治療且未有首次反應評估。

將RECIST 1.1用以評估BOR和時間點反應；NA：在首

次PD之後進行評估。BOR，最佳整體反應；ICI，免疫檢查點抑制劑；NA，不適用；NE，無法評估；NSCLC，非小細胞肺癌；PD，進展性疾病；PD-(L)1，程序性死亡(配體)1；PR，部分反應；實性瘤中的反應評估標準；SD，穩定疾病；SoD，直徑總和；TPS，腫瘤比例評分；uPR，未經證實之部分反應。

【0018】[圖6]：針對每三週(1Q3W)投予100 mg的PD-L1之經模式預測之最大三聚體形成和受體佔有率。

【0019】[圖7]：藉由將 1×10^6 個MC38細胞皮下接種到C57BL/6小鼠中而建立的MC38同源腫瘤模式。當腫瘤達到 64 mm^3 的平均體積時，將小鼠隨機分配，並用mbsIgG2a-PD-L1 $\times 4$ -1BB(0.5 mg/kg；2QW $\times 3$)、多西他賽(docetaxel)(10 mg/kg；QW $\times 3$)單獨或合併治療或用PBS治療。A.顯示的數據為每個實驗組(n=10)的中位數腫瘤體積，其中保留達到終止標準的動物之數據。當實驗組內<50%的動物仍然存活時，停止生長曲線。箭頭表示治療天數。B.無進展存活率(其係定義為腫瘤體積小於 500 mm^3 的小鼠的百分比)顯示為卡普蘭麥爾(Kaplan Meier)曲線。將曼特爾寇克斯(MantelCox)分析用以比較所有動物進展至腫瘤體積超過 500 mm^3 後實驗組之間的存活率(表14)。

【實施方式】

定義

【0020】本發明之上下文中的術語「結合劑」是指能

夠結合所欲抗原的任何劑。在本發明之某些具體例中，結合劑為抗體、抗體片段或其構建體。結合劑亦可包含合成的、修飾的或非天然存在的部分(moiety)，特別為非肽部分。例如，此類部分可連接所欲抗原結合功能或區域，諸如，抗體或抗體片段。在一個具體例中，結合劑為包含抗原結合CDR或可變區的合成構建體。

【0021】術語「免疫球蛋白」是指一類結構相關的醣蛋白，其係由兩對多肽鏈、一對輕(L)低分子量鏈及一對重(H)鏈所組成，所有四對皆由二硫鍵相互連接。免疫球蛋白的結構已被充分地特徵化。參見，例如，Fundamental Immunology Ch.7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))。簡而言之，各重鏈通常係由重鏈可變區(本文中縮寫為V_H或VH)和重鏈恆定區(本文中縮寫為C_H或CH)所組成。重鏈恆定區通常係由三個結構域(CH1、CH2 以及CH3)所組成。鉸鏈區為重鏈的CH1和CH2結構域之間的區域，並且高度柔性。鉸鏈區中的二硫鍵為IgG分子中的兩條重鏈之間的相互作用的一部分。各輕鏈通常係由輕鏈可變區(本文中縮寫為V_L或VL)和輕鏈恆定區(本文中縮寫為C_L或CL)所組成。輕鏈恆定區通常係由一個結構域C_L所組成。VH和VL區可進一步細分為高度變異的區域(或高度變異區，其在序列及/或結構限定環的形式上可能為高度變異的)，其亦稱為互補決定區(complementarity determining region, CDR)，該等互補決定區中散置著保守、稱為框架區(framework region, FR)的區域。各VH和

VL通常係由三個CDR和四個FR所組成，按以下順序從胺基端到羧基端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4(亦參見Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196, 901-917 (1987))。除非另有說明或與上下文矛盾，本文中的CDR序列係根據IMGT規則，使用DomainGapAlign識別(Lefranc MP., Nucleic Acids Research 1999;27:209-212和Ehrenmann F., Kaas Q. and Lefranc M.-P. Nucleic Acids Res., 38, D301-307 (2010)；亦參見網路http位址www.imgt.org/)。除非另有說明或與上下文相矛盾，否則本發明中恆定區中的胺基酸位置的指涉係根據EU編號(Edelman et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1969 May;63(1):78-85；Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition. 1991 NIH Publication No. 91-3242)。

【0022】術語「胺基酸」和「胺基酸殘基」在本文中可互換使用，並且不應理解為限制性的。胺基酸為含有胺(-NH₂)和羧基(-COOH)官能基以及各胺基酸特有的側鏈(R基團)的有機化合物。在本發明之上下文中，胺基酸可基於結構和化學特徵進行分類。因此，胺基酸的類別可以反映於下表中的一或二者：

表 1：基於 R 基團的結構和一般化學特徵化的主要分類

類別	胺基酸
酸性殘基	D 和 E
鹼性殘基	K, R, 以及 H
親水性不帶電殘基	S, T, N, 以及 Q
脂肪族不帶電殘基	G, A, V, L, 以及 I
非極性不帶電殘基	C, M, 以及 P
芳香族殘留	F, Y, 以及 W

表 2：胺基酸殘基的選擇性物理和功能分類

類別	胺基酸
含羥基的殘基	S 和 T
脂肪族殘基	I, L, V, 以及 M
環烯基相關殘基	F, H, W, 以及 Y
疏水性殘基	A, C, F, G, H, I, L, M, R, T, V, W, 以及 Y
帶負電的殘基	D 和 E
極性殘基	C, D, E, H, K, N, Q, R, S, 以及 T
帶正電的殘基	H, K, 以及 R
小殘基	A, C, D, G, N, P, S, T, 以及 V
非常小的殘基	A, G, 以及 S
涉及轉角形成的殘基	A, C, D, E, G, H, K, N, Q, R, S, P, 以及 T
柔性的殘基	Q, T, K, S, G, P, D, E, 以及 R

【0023】用一個胺基酸取代另一個胺基酸可分為保守性或非保守性取代。在本發明之上下文中，「保守性取代」為用具有相似結構及/或化學特徵的另一個胺基酸取代一個胺基酸，此類用一個胺基酸殘基取代如在以上兩個表中任一者中定義的相同類別的另一個胺基酸殘基：例如，白胺酸可經異白胺酸取代，因為彼等皆為脂肪族、支鏈疏水物。類似地，天冬胺酸可經麩胺酸取代，因為彼等

皆為小的帶負電的殘基。

【0024】如本文中所用，術語「對應於位置…的胺基酸」是指人類IgG1重鏈中的胺基酸位置編號。其他免疫球蛋白中對應的胺基酸位置可以藉由與人類IgG1的比對而發現。因此，一個序列中與另一序列中的胺基酸或區段「對應」的胺基酸或區段為使用通常在默認設定的標準序列比對程序(諸如，ALIGN、ClustalW或類似程序)與另一胺基酸或區段比對的胺基酸或區段，並且與人類IgG1重鏈具有至少50%、至少80%、至少90%、或至少95%的同一性。如何比對序列或序列中的區段且從而確定序列中與根據本發明之胺基酸位置的對應位置在發明所屬技術領域中被認為係眾所周知的。

【0025】在本發明之上下文中，術語「抗體」(Ab)是指免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子的片段或其任一者的衍生物，其在具有顯著時間段(諸如，至少約30分鐘、至少約45分鐘、至少約一小時、至少約二小時、至少約四小時、至少約8小時、至少約12小時、約24小時或更長、約48小時或更長、約3、4、5、6、7或更多天等)或任何其他相關的功能定義的時間段(諸如，足夠的時間以誘導、促進、增強及/或調節與抗體結合抗原相關的生理反應及/或足以使抗體募集效應活性的時間)的半衰期的生理條件下，具有特異性地結合抗原的能力。免疫球蛋白分子的重鏈和輕鏈的可變區含有與抗原相互作用的結合域。本文中所用的術語「抗原結合區」是指與抗原相互作用，並且包

含 VH 區和 VL 區的區域。當本文中使用的術語抗體時，不僅包含單特異性抗體，還包含多特異性抗體，該等多特異性抗體包含多個，諸如，二或更多個，例如，三或更多個不同的抗原結合區。抗體 (Abs) 的恆定區可介導免疫球蛋白與宿主組織或因子的結合，包括免疫系統的各種細胞 (諸如，效應細胞) 和補體系統的組分 (諸如，C1q (其係補體活化的經典途徑的第一個組分))。如上所述，除非另有說明或與上下文明顯矛盾，否則本文中的術語抗體包括作為抗原結合片段的抗體片段，亦即，保留特異性地結合抗原的能力。業經顯示抗體的抗原結合功能可由全長抗體的片段進行。涵蓋在術語「抗體」內的抗原結合片段的實例包括 (i) Fab' 或 Fab 片段、由 VL、VH、CL 和 CH1 結構域所組成的單價片段或如 WO2007059782 (Genmab) 中所述的單價抗體；(ii) F(ab')₂ 片段、二價片段、包含二個由在鉸鏈區的二硫鍵連接的 Fab 片段；(iii) 基本上由 VH 和 CH1 結構域所組成的 Fd 片段；(iv) 基本上由抗體單臂的 VL 和 VH 結構域所組成的 Fv 片段，(v) dAb 片段 (Ward et al., Nature 341, 544-546 (1989))，其基本上係由 VH 結構域所組成，並且亦稱為結構域抗體 (Holt et al; Trends Biotechnol. 2003 Nov;21(11):484-90)；(vi) 來自駱駝科動物的分子 (camelid) 或奈米抗體分子 (Revets et al; Expert Opin Biol Ther. 2005 Jan;5(1):111-24) 以及 (vii) 經單離之互補決定區 (CDR)。此外，雖然 Fv 片段的二個結構域 VL 和 VH 係由不同的基因編碼，彼等可使用重組方法，藉由合成連接子而連接，使彼

等能夠製成其中VL和VH區配對形成單價分子之單蛋白質鏈(已知為單鏈抗體或單鏈Fv(scFv)，參見例如Bird et al., Science 242, 423-426 (1988)和Huston et al., PNAS USA 85, 5879-5883)(1988))。除非另有說明或上下文清楚指明，否則此類單鏈抗體涵蓋在術語抗體內。雖然此類片段通常包括在抗體的含義內，彼等整體且各自獨立地為本發明之獨特特徵，展現不同的生物性質和效用。本文中進一步討論本發明之上下文中的此等和其他有用的抗體片段，以及此類片段的雙特異性形式。亦應理解，除非另有說明，否則術語抗體亦包括以任何已知技術(諸如，酶切、肽合成、以及重組技術)提供的多株抗體、單株抗體(mAb)、抗體樣多肽(諸如，嵌合抗體和人源化抗體)、以及保留特異性地結合抗原(抗原結合片段)的能力的抗體片段。所產生的抗體可以具有任何同型。如本文中所用，術語「同型」是指由重鏈恆定區基因所編碼的免疫球蛋白類別(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgD、IgA、IgE或IgM)。當本文中提及一個特定的同型(例如，IgG1)時，該術語不限於特定的同型序列(例如，特定的IgG1)，而是用於表示該抗體在序列上更接近該同型(例如，IgG1)，而不是其他同型。因此，例如本發明之IgG1抗體可為天然存在的IgG1抗體的序列變體，包括恆定區中的變異。

【0026】本發明之上下文中的術語「雙特異性抗體」或「bs」是指具有由不同抗體序列定義的二個不同抗原結合區的抗體。在一些具體例中，該等不同的抗原結合區結

合相同抗原上的不同表位。然而，在較佳的具體例中，該等不同的抗原結合區結合不同的目標抗原。雙特異性抗體可為任何形式，包括下文所述的任何雙特異性抗體形式。

【0027】在抗體上下文中使用的術語「全長」表示該抗體不為片段，而為含有在自然界中通常在該同型發現的特定同型的所有結構域，例如IgG1抗體的VH、CH1、CH2、CH3、鉸鏈、VL以及CL結構域。在特定的具體例中，全長抗體含有兩條重鏈和兩條輕鏈。各鏈含有恆定(C)區和可變(V)區，其可分是指定為CH1、CH2、CH3、VH的重鏈和CL、VL的輕鏈的結構域。較佳地，重鏈的結構域按照天然抗體的順序排列：VH-CH1-CH2-CH3；這表示著VH域與CH1域相鄰，然後為CH2域，以及隨後為CH3域。較佳地，輕鏈的結構域亦以天然抗體的順序存在：VL-CL；表示VL域與CL域相鄰。

【0028】如本文中所用，術語「人類抗體」旨在包括具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列的可變區和框架區以及人類免疫球蛋白恆定域的抗體。本發明之人類抗體可包括不為由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼的胺基酸殘基(例如，藉由體外隨機或位點特異性誘變或藉由活體內體細胞突變引入的突變、插入或缺失)。然而，如本文中所用，術語「人類抗體」不旨在包括其中衍生自另一個非人類物種(諸如，小鼠)的生殖系的CDR序列已移植到人類框架序列上的抗體。

【0029】如本文中所用，術語「人源化抗體」是指經基因工程之非人類抗體，其含有人類抗體恆定域和經修飾以含有與人類可變域有高水平的序列同源性的非人類可變域。這可以藉由將共同形成抗原結合位點的六個非人類抗體互補決定區(CDR)移植到同源人類受體框架區(FR)上而實現(參見，WO92/22653和EP0629240)。為了完全重建親本抗體的結合親和力和特異性，可能需要將親本抗體(亦即，非人類抗體)的框架殘基取代到人類框架區(回復突變)中。結構同源性建模可能有助於識別框架區中對抗體結合性質重要的胺基酸殘基。因此，人源化抗體可包含非人類CDR序列，主要為任選地包含一或多個胺基酸回復突變至非人類胺基酸序列的人類框架區以及完整人類恆定區。任選地，可以應用額外的胺基酸修飾(不一定為回復突變)以獲得具有較佳特徵(諸如，親和力和生化性質)的人源化抗體。

【0030】當本文中使用时，除非與上下文相矛盾，否則術語「Fc區」是指由免疫球蛋白重鏈的二個Fc序列所組成的抗體區，其中該等Fc序列包含至少鉸鏈區、CH2域、以及CH3域。

【0031】如本文中所用，術語「Fc區」是指在從抗體的N端到C端的方向包含至少鉸鏈區、CH2區、以及CH3區的區域。抗體的Fc區可介導免疫球蛋白與宿主組織或因子(包括免疫系統的各種細胞(諸如，效應細胞)和補體系統的組分)之結合。

【0032】如本文中所用，術語「鉸鏈區」是指免疫球蛋白重鏈的鉸鏈區。因此，例如，人類IgG1抗體的鉸鏈區對應於根據Kabat中所列Eu編號的胺基酸216至230(Kabat, E.A. et al., Sequences of proteins of immunological interest. 5th Edition-US Department of Health and Human Services, NIH publication No. 91-3242, pp 662,680,689 (1991))。然而，鉸鏈區亦可為本文中所述的任何其他亞型。

【0033】如本文中所用，術語「CH1區」或「CH1結構域」是指免疫球蛋白重鏈的CH1區。因此，例如，人類IgG1抗體的CH1區對應於根據Kabat中所列Eu編號(同上)的胺基酸118至215。然而，CH1區亦可為本文中所述的任何其他亞型。

【0034】術語「CH2區」或「CH2結構域」是指免疫球蛋白重鏈的CH2區。因此，例如，人類IgG1抗體的CH2區對應於根據Kabat中所列Eu編號(同上)的胺基酸231至340。然而，CH2區亦可為本文中所述的任何其他亞型。

【0035】術語「CH3區」或「CH3結構域」是指免疫球蛋白重鏈的CH3區。因此，例如，人類IgG1抗體的CH3區對應於根據Kabat中所列Eu編號(同上)的胺基酸341至447。然而，CH3區亦可為本文中所述的任何其他亞型。

【0036】在抗體上下文中使用的術語「全長」表示該抗體不為片段，而為含有在自然界中通常在該同型中發現的特定同型的所有結構域，例如，IgG1抗體的VH、CH1區、CH2區、CH3區、鉸鏈、VL和CL結構域。

【0037】如本文中所用，在抗體與預定抗原或表位結合的上下文中，術語「結合」或「能夠結合」通常為當使用生物層干涉術 (Bio-Layer Interferometry, BLI) 或，例如，當在 BIAcore 3000 儀器中使用表面等離子體共振 (surface plasmon resonance, SPR) 技術，使用抗原作為配體和抗體作為分析物進行測定時，通常係具有對應於約 10^{-7} M 或更低，諸如，約 10^{-8} M 或更低，諸如，約 10^{-9} M 或更低、 10^{-10} M 或更低、或 10^{-11} M 或甚至更低的 K_D 的親和力的結合。抗體與預定抗原結合的親和力對應於至少 10 倍低，諸如，至少 100 倍低，例如，至少 1,000 倍低，諸如至少 10,000 倍低，例如至少 100,000 倍低於其用於結合預定抗原或密切相關的抗原以外之非特異性抗原 (例如，BSA、酪蛋白) 的 K_D 。親和力較高之量取決於抗體的 K_D ，使得當抗體的 K_D 非常低 (亦即，抗體為高度特異的) 時，則對抗原的親和力低於對非特異性抗原的親和力的程度可能至少 10,000 倍。

【0038】如本文中所用，術語「 k^d 」(sec^{-1}) 是指特定抗體-抗原相互作用的解離速率常數。該值亦稱為 k_{off} 值。

【0039】如本文中所用，術語「 K_D 」(M) 是指特定抗體-抗原相互作用的解離平衡常數。

【0040】當本文中使用的術語「PD-L1」時，是指程序性死亡配體 1 蛋白。PD-L1 存在於人類和其他物種中，並且因此，除非與上下文相矛盾，否則術語「PD-L1」不限於人類 PD-L1。人類 PD-L1 序列可以通過 Genbank 登錄號

NP_054862.1 找到。人類 PD-L1 的序列亦顯示在 SEQ ID NO: 25 中，其中胺基酸 1 至 18 被預測為訊號肽。SEQ ID NO: 26 中提供成熟多肽序列。

【0041】當本文中使用的術語「PD-1」時，是指人類程序性死亡-1 蛋白，亦已知為 CD279 (UniProtKB Q15116)。

【0042】術語「程序性細胞死亡-1(PD-1)途徑」或「PD-1 途徑」是指包含細胞表面受體 PD-1 及其配體 PD-L1 和 PD-L2 的分子訊號傳遞途徑。此途徑的活化誘導免疫耐受，同時抑制釋放 T 細胞抑制，其可能導致免疫活化。

【0043】如本文中所用，術語「CD137」是指人類分化簇 137 蛋白。CD137(4-1BB)亦稱為 TNFRSF9，為配體 TNFSF9/4-1BBL 的受體。咸信 CD137 涉及 T 細胞活化。人類 CD137 具有 UniProt 登錄號 Q07011。人類 CD137 的序列亦顯示在 SEQ ID NO: 23 中，其中胺基酸 1 至 23 被預測為訊號肽。在 SEQ ID NO: 24 中提供人類 CD137 的成熟序列。

【0044】術語「治療」是指投予有效量之治療活性抗體，其任選地與本發明提供的紫杉烷化療藥物組合，目的為緩解、改善、阻止或根除(治愈)症狀或疾病狀態。

【0045】考慮到需要引入以進行二個序列的最佳比對的缺口數量和各缺口的長度，二個序列之間的同一性百分比為序列共享的相同位置數量的函數(亦即， $\% \text{同源性} = \# \text{相同位置} / \# \text{總位置} \times 100$)。二個核苷酸或胺基酸序列之間的同一性百分比可為，例如，使用已被納入 ALIGN 程序(2.0 版)的 E. Meyers and W. Miller, Comput. Appl. Biosci 4, 11-

17 (1988)的演算法，使用 PAM120權重殘基表，12的缺口長度罰分，以及4的缺口罰分而確定。此外，二個胺基酸序列之間的百分比同一性可以使用Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48, 444-453(1970)演算法確定。

【0046】在本發明之上下文中，除非另有說明，否則以下符號係用於描述突變：i)在給定位置的胺基酸取代被書寫為，例如，K409R，其表示用精胺酸取代位置409的離胺酸；以及ii)對於特定變體，使用特定的三個或一個字母代碼，包括代碼Xaa和X以表示任何胺基酸殘基。因此，在位置409用精胺酸取代離胺酸被指明為：K409R，在位置409用任何胺基酸殘基取代離胺酸被指明為K409X。在刪除位置409的離胺酸的情況下，則由K409*表示。

【0047】在本發明之上下文中，「PD-L1與PD-1結合之抑制」是指在能夠結合PD-L1的抗體之存在下，PD-L1與PD-1的結合的任何可偵測的顯著降低。通常，抑制表示由抗PD-L1抗體的存在造成PD-L1和PD-1之間的結合的至少約10%降低，諸如至少約15%，例如，至少約15%，諸如至少約20%，諸如至少40%降低。PD-L1與PD-1結合之抑制可藉由任何合適的技術而確定。在一個具體例中，如WO 2019/025545的實施例6中所述確定抑制。

【0048】對用本發明之結合劑及/或其他(多種)治療劑治療的抗性、無反應及/或復發可根據實性瘤中的反應評估標準；1.1版(RECIST標準v1.1)而確定。RECIST標準列

於下表中。

表 3：反應定義(RECIST 標準 v1.1)

	類別	標準
基於目標病灶	完全反應 (CR)	所有目標病灶消失。任何病理性淋巴結的短軸必須縮小至 < 10 mm。
	部分反應 (PR)	以基線總 LD 為參考值，目標病灶的LD總和降低 ≥ 30%。
	穩定疾病 (SD)	以從治療開始以來最小的LD總和作為參考值，既沒有足夠的收縮來滿足 PR，亦沒有足夠的增加來滿足 PD。
	進展性疾病 (PD)	以從治療開始或出現一或多個新病灶以來記錄的最小LD總和為參考值，目標病灶的 LD 總和增加 ≥ 20%。
基於非目標病灶	CR	所有非目標病灶的消失和腫瘤標記水平的歸一化。所有淋巴結的大小必須為非病理性的 (< 10 mm的短軸)。
	SD	一多個非目標病灶的持續存在或/及腫瘤標記水平維持在正常限值上。
	PD	一或多個新病灶的出現及/或現有非目標病灶的明確進展。

【0049】「最佳整體反應」為從治療開始到疾病進展/復發記錄的最佳反應(從治療開始以來記錄的最小測量值將用作PD的參考值)。具有CR或PR之個體被認為是客觀反應。具有CR、PR或SD之個體被認為處於疾病控制中。將具有NE之個體計為無反應者。最佳整體反應為從治療開始到疾病進展/復發記錄的最佳反應(從治療開始以來記錄的最小測量值將用作PD的參考值)。具有CR、PR或SD之個體被認為處於疾病控制中。將患有NE之個體計為無反

應者。

【0050】「反應持續時間(duration of response, DOR)」僅適用於證實最佳整體反應為CR或PR之個體，並且定義為從首次記錄客觀腫瘤反應(CR或PR)到首次PD或因潛在癌症而死亡的時間。

【0051】「無進展存活期(progression-free survival, PFS)」係定義為從第1周期的第1天到首次記錄的進展或因任何原因死亡的天數。

【0052】「整體存活期(overall survival, OS)」係定義為從第1周期的第1天到因任何原因死亡的天數。若不知道個體業經死亡，則OS將在已知個體活著的最晚日期(在截止日期或之前)審查。

【0053】「紫杉烷化療劑」包括為紫杉烷的化療劑以及為紫杉烷的衍生物(諸如，半合成或合成紫杉烷衍生物)的化療劑。

【0054】在本發明之上下文中，術語「治療方案」是指經設計以改善和保持健康的結構化治療計劃。

【0055】在第一態樣，本發明提供一種用於降低或預防個體的腫瘤進展或治療個體的癌症之方法，其包含向該個體提供用以下之合併治療：

- i) 包含結合人類CD137之第一結合區和結合人類PD-L1之第二結合區之結合劑；以及
- ii) 紫杉烷化療劑。

【0056】較佳地，在至少一個治療周期中，諸如，在

複數個治療周期(例如，至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個治療周期)中，向該個體投予結合劑和紫杉烷化療劑。

【0057】進一步較佳地，結合劑為其中第一結合區結合具有SEQ ID NO:24所示之序列的人類CD137及/或第二結合區結合具有SEQ ID NO：26所示之序列的人類PD-L1者。

【0058】結合劑可為當與人類CD137結合時將其活化人類，以及在與人類PD-L1結合時抑制PD-L1與人類PD-1的結合。在特定的具體例中，根據本發明使用的結合劑結合人類PD-L1，藉此抑制或阻斷人類PD-L1與人類PD-1之結合，以及其中藉由結合人類PD-L1，結合劑亦介導條件性4-1BB共刺激，諸如，以增強T細胞和NK細胞功能。

【0059】在根據本發明之方法中，結合劑可為具有以下者，其中

- a)第一結合區包含以下、由以下所組成或基本上由以下所組成：包含SEQ ID NO：1之CDR1、CDR2以及CDR3序列之重鏈可變區(VH)，以及包含SEQ ID NO：5之CDR1、CDR2以及CDR3序列之輕鏈可變區(VL)；以及
- b)第二抗原結合區包含以下、由以下所組成或基本上由以下所組成：包含SEQ ID NO：8之CDR1、CDR2以及CDR3序列之重鏈可變區(VH)，以及包含SEQ ID NO：12之CDR1、CDR2以及CDR3序列之輕鏈可

變區 (VL)。

【0060】在根據本發明之方法中，結合劑可為具有以下者，其中

- a)第一結合區包含以下、由以下所組成或基本上由以下所組成：包含 SEQ ID NO：2、3以及4所示之 CDR1、CDR2以及CDR3序列之重鏈可變區(VH)，以及分別包含SEQ ID NO：6、GAS、7所示之CDR1、CDR2以及CDR3序列之輕鏈可變區(VL)；以及
- b)第二結合區包含以下、由以下所組成或基本上由以下所組成：包含 SEQ ID NO：9、10、11所示之 CDR1、CDR2以及CDR3序列之重鏈可變區(VH)，以及分別包含 SEQ ID NO：13、DDN、14所示之 CDR1、CDR2以及CDR3序列之輕鏈可變區(VL)。

【0061】又，在根據本發明之方法中，結合劑可為具有以下者，其中

- a)第一結合區包含以下、由以下所組成或基本上由以下所組成：包含與 SEQ ID NO：1具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)，以及包含與 SEQ ID NO：5具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)區；以及
- b)第二結合區包含以下、由以下所組成或基本上由以下所組成：包含與 SEQ ID NO：8具有至少90%、至

少 95%、至少 97%、至少 99%、或 100% 序列同一性之胺基酸序列之重鏈可變區 (VH)，以及包含與 SEQ ID NO：12 具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%、或 100% 序列同一性之胺基酸序列之輕鏈可變區 (VL) 區。

【0062】在根據本發明之方法中，結合劑可為具有以下者，其中

- a) 第一結合區包含以下、由以下所組成或基本上由以下所組成：包含 SEQ ID NO：1 所示之胺基酸序列之重鏈可變區 (VH)，以及包含 SEQ ID NO：5 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區 (VL) 區；以及
- b) 第二結合區包含以下、由以下所組成或基本上由以下所組成：包含 SEQ ID NO：8 所示之胺基酸序列之重鏈可變區 (VH)，以及包含 SEQ ID NO：12 所示之胺基酸序列之輕鏈可變區 (VL) 區。

【0063】結合劑可特別為抗體，諸如，多特異性抗體，或諸如，雙特異性抗體。

【0064】又，結合劑可為全長抗體或抗體片段的形式 (format)。

【0065】進一步較佳地，抗體為人類抗體或人源化抗體。

【0066】各可變區可包含三個互補決定區 (CDR1、CDR2、以及 CDR3) 和四個框架區 (FR1、FR2、FR3、以及 FR4)。

【0067】互補決定區和框架區可以按照以下順序從胺基端到羧基端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

【0068】

結合劑可包含

- i) 包含第一重鏈可變區(VH)和第一重鏈恆定區(CH)、由該第一重鏈可變區(VH)和該第一重鏈恆定區(CH)所組成、或基本上由該第一重鏈可變區(VH)和該第一重鏈恆定區(CH)所組成之多肽，以及
- ii) 包含第二重鏈可變區(VH)和第二重鏈恆定區(CH)、由該第二重鏈可變區(VH)和該第二重鏈恆定區(CH)所組成、或基本上由該第二重鏈可變區(VH)和該第二重鏈恆定區(CH)所組成之多肽。

【0069】在根據本發明之方法中，結合劑可包含以下、由以下所組成或基本上由以下所組成：

- i) 包含該第一輕鏈可變區(VL)及進一步包含第一輕鏈恆定區(CL)之多肽，以及
- ii) 包含該第二輕鏈可變區(VL)及進一步包含第二輕鏈恆定區(CL)之多肽。

【0070】結合劑可為包含第一結合臂和第二結合臂的抗體，其中該第一結合臂包含以下、由以下所組成或基本上由以下所組成：

- i) 包含該第一重鏈可變區(VH)和該第一重鏈恆定區(CH)之多肽，以

ii) 包含該第一輕鏈可變區(VL)和該第一輕鏈恆定區(CL)之多肽；以及

該第二結合臂包含以下、由以下所組成或基本上由以下所組成：

iii) 包含該第二重鏈可變區(VH)和該第二重鏈恆定區(CH)之多肽，以及

iv) 包含該第二輕鏈可變區(VL)和該第二輕鏈恆定區(CL)之多肽。

【0071】結合劑可包含以下、由以下所組成或基本上由以下所組成：

i) 包含該能夠結合CD137之抗原結合區之第一重鏈和輕鏈，及

ii) 包含該能夠結合PD-L1之抗原結合區之第二重鏈和輕鏈。

【0072】結合劑可包含以下、由以下所組成或基本上由以下所組成：

i) 包含該能夠結合CD137之抗原結合區之第一重鏈和輕鏈，該第一重鏈包含第一重鏈恆定區且該第一輕鏈包含第一輕鏈恆定區；以及

ii) 包含該能夠結合PD-L1之抗原結合區之第二重鏈和輕鏈，該第二重鏈包含第二重鏈恆定區且該第二輕鏈包含第二輕鏈恆定區。

【0073】各第一和第二重鏈恆定區(CH)可包含恆定重鏈1(CH1)區、鉸鏈區、恆定重鏈2(CH2)區以及恆定重鏈

3(CH3)區中之一或多者，較佳為至少含鉸鏈區、CH2區以及CH3區。

【0074】各第一和第二重鏈恆定區(CH)可包含CH3區，以及其中二個CH3區包含不對稱突變。

【0075】在該第一重鏈恆定區(CH)中，在對應於選自由根據EU編號之人類IgG1重鏈中之T366、L368、K370、D399、F405、Y407以及K409所組成之群組之位置的位置之胺基酸之至少一者業經取代，以及在該第二重鏈恆定區(CH)中，在對應於選自由根據EU編號之人類IgG1重鏈中之T366、L368、K370、D399、F405、Y407以及K409所組成之群組之位置的位置之胺基酸之至少一者可經取代。在特定具體例中，該等第一和第二重鏈未在相同方向經取代。

【0076】結合劑可為具有以下者，其中(i)該第一重鏈恆定區(CH)中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405之位置的胺基酸為L，以及該第二重鏈恆定區(CH)中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409之位置的胺基酸為R，或(ii)該第一重鏈中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409之位置的胺基酸為R，以及該第二重鏈中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405之位置的胺基酸為L。

【0077】在根據本發明之方法中，結合劑可為與包含相同的第一和第二抗原結合區以及包含人類IgG1鉸鏈區、CH2區以及CH3區之二個重鏈恆定區(CH)之另一抗體相

比，以較小程度誘導Fc介導之效應功能者。

【0078】特別地，該方法可以使用結合劑，其中該等第一和第二重鏈恆定區(CH)係經修飾，使得該抗體與包含未經修飾之第一和第二重鏈恆定區(CH)除外相同之抗體相比，以較小程度誘導Fc介導之效應功能。特別地，各未經修飾之第一和第二重鏈恆定區(CH)或未經修飾之第一和第二重鏈恆定區(CH)兩者可包含SEQ ID NO：15所示之胺基酸序列、由SEQ ID NO：15所示之胺基酸序列所組成、或基本上由SEQ ID NO：15所示之胺基酸序列所組成。

【0079】Fc介導之效應功能可藉由結合Fc γ 受體、結合C1q、或誘導Fc介導之Fc γ 受體交聯而測量。特別地，Fc介導之效應功能可藉由結合劑與C1q之結合而測量。

【0080】第一和第二重鏈恆定區可能業經修飾，使得與野生型抗體相比，C1q與該抗體之結合降低，較佳為降低至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、或100%，其中C1q結合較佳為藉由ELISA而測定。

【0081】本文中提供的方法中使用的結合劑可為具有以下者，其中在該等第一和第二重鏈恆定區(CH)中之至少一者中，在對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之位置L234、L235、D265、N297以及P331的位置中之一或多個胺基酸分別不為L、L、D、N以及P。

【0082】在根據本發明使用的結合劑中，在該等第一和第二重鏈中，對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之位置L234和L235的位置分別為F和E。

【0083】具體地，在第一和第二重鏈恆定區(HC)中，對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之位置L234、L235以及D265的位置分別為F、E以及A。

【0084】根據本發明之方法中使用的結合劑可為具有以下者，其中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之位置L234和L235的該等第一和第二重鏈恆定區兩者之位置分別為F和E，以及其中(i)對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405的該第一重鏈恆定區之位置為L，且對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409的該第二重鏈之位置為R，或(ii)對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409的該第一重鏈恆定區之位置為R，且對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405的該第二重鏈之位置為L。

【0085】根據本發明之方法中使用的結合劑可為具有以下者，其中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之位置L234、L235以及D265的該等第一和第二重鏈恆定區兩者之位置分別為F、E以及A，以及其中(i)對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405的該第一重鏈恆定區之位置為L，且對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409的該第二重鏈恆定區之位置為R，或(ii)對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409的該第一重鏈之位置為R，且對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405的該第二重鏈之位置為L。

【0086】根據本發明之方法中使用的結合劑可為具有以下者，其中該第一及/或第二重鏈的恆定區包含以下、

由以下所組成或基本上由以下所組成：

- a) SEQ ID NO：15 [IgG1-FC]所示之序列，
- b) a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及
- c) 與a)或b)中定義的胺基酸序列相比，具有至多10個取代的序列，例如至多9個取代、至多8個、至多7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多、至多2 個或至多1個取代。

【0087】根據本發明之方法中使用的結合劑可為具有以下者，其中該第一或第二重鏈(諸如，該第二重鏈)之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

- a) SEQ ID NO：16 [IgG1-F405L]所示之序列，
- b) a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及
- c) 與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多9個取代，諸如，至多8個、至多7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

【0088】根據本發明之方法中使用的結合劑可為具有以下者，其中該第一或第二重鏈(諸如，該第一重鏈)之恆

定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

- a) SEQ ID NO：17[IgG1-F409R] 所示之序列，
- b) a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及
- c) 與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多10個取代，諸如，至多9個、至多8個、至多7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

【0089】 根據本發明之方法中使用的結合劑可為具有以下者，其中該第一及/或第二重鏈之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

- a) SEQ ID NO：18 [IgG1-Fc_FEA]所示之序列，
- b) a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及
- c) 與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多7個取代，諸如，至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

【0090】 根據本發明之方法中使用的結合劑可為具有

以下者，其中該第一及/或第二重鏈(諸如，該第二重鏈)之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

- a)SEQ ID NO：20 [IgG1-Fc_FEAL]所示之序列，
- b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及
- c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多6個取代，諸如，至多5個取代、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

【0091】 根據本發明之方法中使用的結合劑可為具有以下者，其中該第一及/或第二重鏈(諸如，該第一重鏈)之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

- a)SEQ ID NO：19 [IgG1-Fc_FEAR]所示之序列，
- b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及
- c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多6個取代，諸如，至多5個取代至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

【0092】 在根據本發明之方法中使用的結合劑可包含

卡帕(κ)輕鏈恆定區。

【0093】在根據本發明之方法中使用的結合劑可包含拉姆達(λ)輕鏈恆定區。

【0094】在根據本發明之方法中使用的結合劑可為其中該第一輕鏈恆定區為卡帕(κ)輕鏈恆定區者。

【0095】在根據本發明之方法中使用的結合劑可為其中該第二輕鏈恆定區為拉姆達(λ)輕鏈恆定區者。

【0096】在根據本發明之方法中使用的結合劑可為其中該第一輕鏈恆定區為拉姆達(λ)輕鏈恆定區者。

【0097】在根據本發明之方法中使用的結合劑可為其中第二輕鏈恆定區為卡帕(κ)輕鏈恆定區。

【0098】根據本發明之方法中使用的結合劑可為具有以下者，其中該卡帕(κ)輕鏈包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列：

a)SEQ ID NO：21所示之序列，

b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及

c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多10個取代，諸如，至多9個取代、至多8個、至多7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

【0099】根據本發明之方法中使用的結合劑可為具有以下者，其中該拉姆達(λ)輕鏈包含選自由以下所組成之

群組之胺基酸序列：

a)SEQ ID NO：22所示之序列，

b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及

c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多10個取代，諸如，至多9個取代、至多8個、至多7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

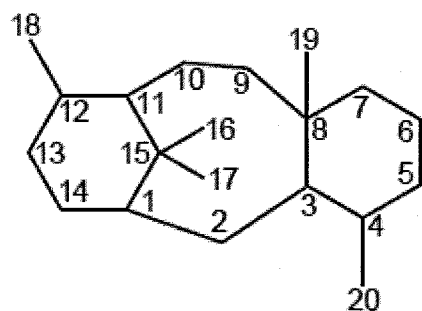
【0100】結合劑可為具有選自由IgG1、IgG2、IgG3及IgG4所組成之群組之同型。

【0101】特別地，結合劑可為全長IgG1抗體。

【0102】在當前較佳的具體例中，抗體為IgG1m(f)異型。

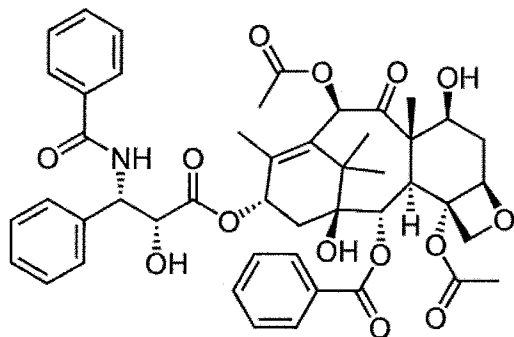
【0103】進一步較佳地，該結合劑或抗體為阿卡松利單抗(acasunlimab)或其生物仿製藥。

【0104】紫杉烷為一類二萜，其中數個正在使用或正在開發以用作藉由造成細胞微管的穩定而產生抗腫瘤活性之化療劑(包括紫杉醇和多西他賽)，從而抑制細胞分裂。紫杉烷具有C₂₀H₃₆的分子式和以下化學結構：

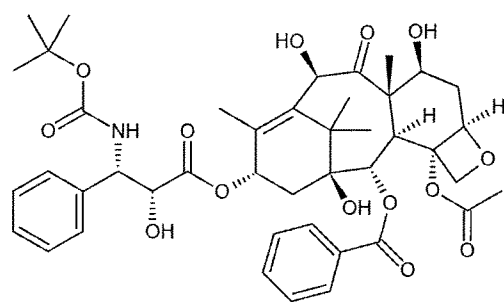


【0105】紫杉烷化療劑可特別地選自由多西他賽、紫杉醇、卡巴他賽(cabazitaxel)以及泰西他賽(tesetaxel)所組成之群組。

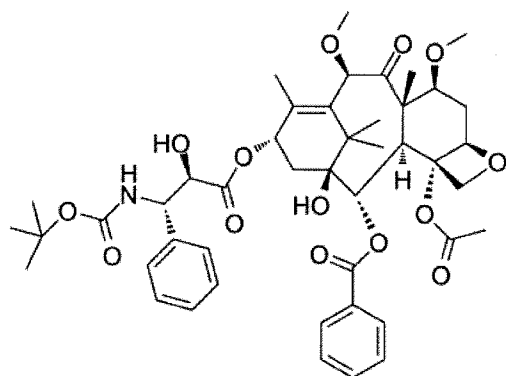
【0106】紫杉醇於1992年首次獲得FDA核准，並且以品牌/商品名Taxol、Abraxane銷售。紫杉醇的分子式為： $C_{47}H_{51}NO_{14}$ ，並且具有以下化學結構：



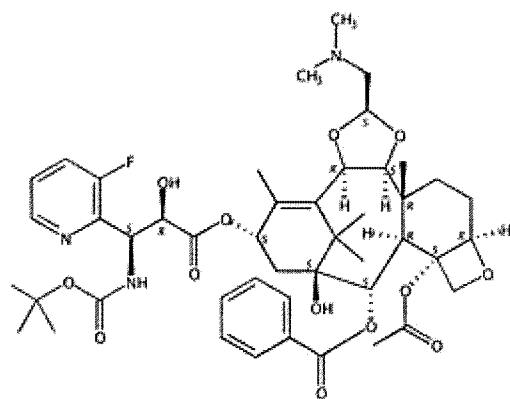
【0107】多西他賽於1996年首次獲得FDA核准，並且以品牌/商品名Taxotere銷售。多西他賽的分子式為： $C_{43}H_{53}NO_{14}$ ，並且具有以下化學結構：



【0108】卡巴他賽於2010年首次獲得FDA核准，並且以品牌/商品名 Jevtana 銷售。卡巴他賽的分子式為 $C_{45}H_{57}NO_{14}$ ，並且具有以下化學結構：



【0109】泰西他賽係一種具有 $C_{46}H_{60}FN_3O_{13}$ 的化學式的半合成的、可口服生物利用的紫杉烷衍生物。泰西他賽的化學式為：



【0110】在當前較佳的具體例中，紫杉烷化療藥物為

多西他賽。

【0111】在各劑中及/或各治療周期中投予之結合劑之量可為

a)約0.3至15 mg/kg體重或總共約25至1200 mg；以及/或

b)約 2.1×10^{-9} 至 1.2×10^{-7} mol/kg體重或總共約 1.7×10^{-7} 至 8.1×10^{-6} mol。

【0112】在各劑中及/或各治療周期中投予之結合劑之量可為

a)約0.3至10 mg/kg體重或總共約25至800 mg；以及/或

b)約 2.1×10^{-9} 至 6.8×10^{-8} mol/kg體重或總共約 1.7×10^{-7} 至 5.4×10^{-6} mol。

【0113】又，在各劑中及/或各治療周期中投予之結合劑之量可為

a)約0.3至5 mg/kg體重或總共約25至400 mg；以及/或

b)約 2.1×10^{-9} 至 3.4×10^{-8} mol/kg體重或總共約 1.7×10^{-7} 至 2.7×10^{-6} mol。

【0114】在特定的具體例中，在各劑中及/或各治療周期中投予之結合劑之量可為

a)約1.25 mg/kg體重或總共約100 mg；以及/或

b)約 8.5×10^{-9} mol/kg體重或總共約 6.8×10^{-7} mol。

【0115】在各劑中及/或各治療周期中投予之紫杉烷化療劑之量可為約10至200 mg/m²，諸如，20至40 mg/m²、30至50 mg/m²、40至100 mg/m²、50至100 mg/m²、

50至80 mg/m²、50至70 mg/m²、50至60 mg/m²、50至110 mg/m²、60至100 mg/m²、60至100 mg/m²、60至90 mg/m²、70至80 mg/m²、80至200 mg/m²、90至180 mg/m²、90至110 mg/m²、100至175 mg/m²或，諸如，約170至180 mg/m²。

【0116】在特定的具體例中，紫杉烷化療劑為多西他賽，並且在各劑中及/或各治療周期中之投予量為約50至60 mg/m²，諸如，約55 mg/m²。

【0117】在其他具體例中，紫杉烷化療劑為多西他賽，並且在各劑中及/或各治療周期中之投予量為約70至80 mg/m²，諸如，約75 mg/m²。

【0118】應當理解，在根據本發明之治療方案中，紫杉烷化療劑之量最初可以如上所述用劑，接著可降低劑量以避免或降低不良反應。劑量降低可特別為根據標籤及/或根據既定的在地臨床實務。例如，在各劑中及/或各治療周期中投予之紫杉烷化療劑之量最初可為約50至60 mg/m²(諸如，約55 mg/m²)或約70至80 mg/m²(諸如，約75 mg/m²)，在各劑中及/或各治療周期中之投予量可隨後降低至20至40 mg/m²，諸如，至35 mg/m²。

【0119】根據本發明使用之結合劑及/或紫杉烷化療劑可特別藉由全身性投予而投予。

【0120】較佳地，結合劑及/或紫杉烷化療劑係藉由靜脈注射或輸注而向該個體投予。

【0121】在各治療周期中可投予至少一劑該結合劑和至少一劑該紫杉烷化療藥物。

【0122】各治療周期可為一週(7天)、二週(14天)、三週(21天)或四週(28天)。

【0123】在本發明之特定的具體例中，每週一次、每二週一次(1Q2W)、每三週一次(1Q3W)或每四週一次(1Q4W)投予或輸注各劑量。

【0124】結合劑和紫杉烷化療劑可以在同日投予。

【0125】在特定的具體例中，各劑的該結合劑在最少30分鐘，諸如，最少60分鐘、最少90分鐘、最少120分鐘或最少240分鐘內輸注。

【0126】在根據本發明之方法中，結合劑之投予較佳在紫杉烷化療劑之投予前至少30分鐘，諸如，至少1小時或，諸如，至少2小時。

【0127】關於根據本發明之結合劑和紫杉烷化療劑的用劑，應理解為在短時間跨距(例如，在2至24小時內，諸如，2至12小時或同日)多次小劑量投予，可被認為等同於更大的單次劑量的投予。例如，在同日四次輸注25 mg結合劑可被認為等同於藉由不間斷輸注而提供的100 mg的單次劑量。

【0128】在目前較佳之治療方案中，在各治療周期之第1天投予一劑該結合劑及/或一劑該紫杉烷化療劑。

【0129】特別地，在每三週(1Q3W)(諸如，各三週治療周期之第1天)投予一劑該結合劑。

【0130】目前較佳地，在每三週(1Q3W)(諸如，各三週治療周期之第1天)投予一劑該紫杉烷化療劑。

【0131】如前述請求項中任一項之方法，其中在各劑之紫杉烷化療劑前進行前置用藥(諸如，類固醇前置用藥)，以降低液體滯留的發生率和嚴重程度以及超敏反應的嚴重程度。類固醇預用藥可以例如用口服皮質類固醇；例如，從投予紫杉烷化療劑前1天開始，每天投予約8 mg 地塞米松(dexamethasone)兩次，為期3天。

【0132】根據本發明之待治療之個體較佳為人類個體。

【0133】腫瘤或癌症較佳為實性瘤。

【0134】腫瘤或癌症係選自由黑色素瘤、卵巢癌、肺癌(例如，非小細胞肺癌(non-smallCell lungCancer, NSCLC)、結直腸癌、頭頸癌、胃癌、乳癌、腎臟癌、尿路上皮癌、膀胱癌、食道癌、胰臟癌、肝癌、胸腺瘤和胸腺癌、腦癌、神經膠質瘤、腎上腺皮質癌、甲狀腺癌、其他皮膚癌、肉瘤、多發性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓增生不良症候群、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、陰莖癌、子宮頸癌、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、默克麥克氏細胞癌(MerkelCellCarcinoma)以及間皮瘤所組成之群組。

【0135】在特定的具體例中，腫瘤或癌症係選自由肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC)、尿路上皮癌(膀胱、輸尿管、尿道、或腎盂之癌症)、子宮內膜癌(endometrialCancer, EC)、乳癌(例如，三陰性乳癌(triple negative breastCancer, TNBC))、頭頸部之鱗狀細胞癌

(squamousCellCarcinoma of the head and neck, SCCHN)(例如，口腔、咽或喉之癌症))以及子宮頸癌所組成之群組。

【0136】腫瘤或癌症可特別為肺癌。

【0137】肺癌可為非小細胞肺癌(NSCLC)，諸如，鱗狀或非鱗狀NSCLC。

【0138】肺癌為全世界最常見的惡性腫瘤，並且為導致癌症死亡的最常見原因。非小細胞肺癌(NSCLC)佔所有肺癌病例的85至90%(Jemal等人，2011)。NSCLC的五年存活率為約18%(SEER，2018)。NSCLC的主要組織型態亞型包括腺癌、鱗狀細胞癌、腺鱗癌、大細胞癌、類癌瘤、以及其他不常見的亞型，其中腺癌最常見。

【0139】標靶治療後進展或不再作為標靶治療的候選者的晚期或轉移性NSCLC患者的標準照護通常包括鉑類化療。鉑類組合產生了大約25至35%的整體反應率(ORR)，46個月的進展所需時間(time to progression, TTP)，以及8至10個月的中位數存活期。

【0140】業經鑑定腫瘤基因突變/改變，並且對治療選擇有影響。鑑定腫瘤內基因(諸如，退行性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、表皮生長因子受體(epiderma; growth factor receptor, EGFR)、c-ROS致癌基因1(ROS1)、BRAF、KRAS、以及程序性死亡配體-1(PD-L1))的特定突變或改變有助於選擇潛在有效的標靶治療，同時避免使用不太可能提供臨床效益的療法(NCCN，2018c)。活化致敏EGFR突變可預測對EGFR酪胺酸激酶抑

制劑 (Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI)(例如，吉非替尼 (gefitinib)、厄洛替尼 (erlotinib)、阿法替尼 (afatinib)、及奧希替尼 (osimertinib)) 的反應。同樣地，TKI(例如，艾樂替尼 (alectinib)、色瑞替尼 (ceritinib)、以及克唑替尼 (crizotinib)) 為 ALK 和 ROS1 突變的有效療法，並且被核准作為個別突變的第一線療法。阻斷 PD-1 和 PD-L1 相互作用的檢查點抑制劑抗體 (例如，帕博利珠單抗 (pembrolizumab) 和納武利尤單抗 (nivolumab)) 亦已顯示用於治療其腫瘤表現 PD-L1 的晚期或轉移性 NSCLC 患者的單獨有效治療或與化療合併的有效治療。

【0141】雖然有多種治療選擇，IV 期 NSCLC 患者最終預後不佳，並且肺癌仍然為男性和女性兩者的癌症死亡的主要原因。隨著患者死於癌症或經歷健康狀況惡化而無法進行進一步治療，治療率會隨著各線的療法而降低。

【0142】肺癌可為非小細胞肺癌，其無表皮生長因子 (EGFR) 致敏突變及 / 或 退行性淋巴瘤 (ALK) 易位 / ROS1 重排。EGFR 致敏突變是指賦予 EGFR 酪胺酸激酶抑制劑 (TKI)(諸如，已核准的酪胺酸激酶抑制劑厄洛替尼、奧希替尼、吉非替尼、奧穆替尼 (olmutinib)、納扎替尼 (nazartinib)、以及阿維替尼 (avitinib)) 敏感性的突變。

【0143】本文中所提供的表皮生長因子受體 (EGFR) 的胺基酸序列為 SEQ ID NO: 27。

【0144】表皮生長因子受體 (EGFR) 的胺基酸序列中的致敏突變可選自由以下所組成之群組：

- i)在位置 746至 751處的框內缺失和任選插入一或多個
胺基酸，諸如，表 4中所定義的任何缺失和插入，
- ii)在位置 709、715、719、720、768、858以及 861中
之任一者取代單一胺基酸，諸如，表 5中所定義的
任何缺失和插入，以及
- iii)選自表 6中所定義的重複/插入中選擇的框內重複及
/或插入；

胺基酸編號是指 SEQ ID NO：27中胺基酸的編號。

【 0145】

名稱	胺基酸變化
Δ1	E746-A750 缺失
Δ2	E746-A750 缺失
Δ3	L747-T751 缺失
Δ4	L747-E749 缺失 P 插入
Δ5	L747-T750 缺失 P 插入
Δ6	L747-S752 缺失 S 插入
Δ7	E746-T751 缺失 V 插入
Δ8	L747-S752 缺失
Δ9	E746-T751 缺失 I 插入
Δ10	E746-A750 缺失 V 插入
Δ11	L747-S752 缺失 Q 插入

表4：人類EGFR基因之外顯子19內的框內缺失
(改編自Shigematsu et al., Clinical and Biological Features Associated
With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers,
JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 97, Issue 5, 2
March 2005)。

【 0146】

名稱	胺基酸變化
M1	L858R
M2	E709V
M3	I715S
M4	G719C
M5	G719S
M6	G719A
M7	S720F
M8	S768I
M9	L861Q

表5：人類EGFR基因之外顯子21內的單核苷酸取代和由此產生的胺基酸變化(改編自 Shigematsu et al., Clinical and Biological Features Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 97, Issue 5, 2 March 2005)。

【 0147】

名稱	胺基酸變化
D1	ASV770-772 插入
D2	H774 插入
D3	G771 插入
D4	CV770-771 插入
D5	NP773-774 插入, H775Y
D6	PH774-775 插入
D7	NPH774-776 插入
D8	HV775-776 插入

表6：人類EGFR基因之外顯子20內的框內重複及/或插入(改編自 Shigematsu et al., Clinical and Biological Features Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 97, Issue 5, 2 March 2005)。

【 0148】 非小細胞肺癌的特徵可在於及/或接受治療之個體可具有選自 L747S、D761Y、T790M、C797S、

T854A(諸如，T790M、C797S、D761Y)的EGFR胺基酸序列中之至少一個突變和雙突變T790M/D761Y和T790/C797S；胺基酸編號是指SEQ ID NO：27中胺基酸的編號。

【0149】非小細胞肺癌的特徵可在於表現選自以下所組成之群組的表皮生長因子受體(EGFR)：

- i.野生型人類EGFR；例如，包含SEQ ID NO：27所示的序列或其成熟多肽的人類EGFR；以及
- ii.為第i項中之EGFR的變體的人類EGFR，並且當與第I項中之EGFR相比時，沒有任何致敏突變。

【0150】非小細胞肺癌可為不以選自由以下所組成之群組的致敏表皮生長因子受體(EGFR)突變為特徵的癌症：

- i)在位置746至751處的框內缺失和任選插入一或多個胺基酸，諸如，表4中定義的任何缺失和插入，
- ii)在位置709、715、719、720、768、858以及861中之任一者取代單一胺基酸，諸如，表5中所定義的任何缺失和插入，以及
- iii)選自表6中所定義的重複/插入之框內重複及/或插入；

胺基酸編號是指SEQ ID NO：27中胺基酸的編號。同樣地，接受根據本發明之治療之個體可為不具此類致敏EGFR突變之個體。

【0151】非小細胞肺癌可為其特徵不為選自L747S、D761Y、T790M、C797S、T854A(諸如，選自T790M、C797S、D761Y)的EGFR胺基酸序列中的突變和雙突變

T790M/D761Y 和 T790/C797S；胺基酸編號是指 SEQ ID NO：27 中胺基酸的編號之癌症。同樣地，接受根據本發明之治療的個體可為不需要任何該等突變之個體。

【0152】非小細胞肺癌及/或接受根據本發明之治療的個體的特徵可在於在編碼 ALK 酪胺酸激酶(ALK)的基因中有突變，其導致編碼 ALK (UniProt Q9UM73)的基因與編碼融合夥伴(fusion partner)的基因之重排，以形成融合致癌基因。

【0153】非小細胞肺癌的特徵可在於及/或接受本發明之治療的個體可能在於編碼 ALK 的基因中有突變，該突變導致編碼 ALK 的基因與編碼棘皮動物微管相關蛋白樣 4(Echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EMAPL4) (UniProt Q9HC35)的基因(EML4)之重排(以及 EML4-ALK 融合致癌基因之形成)。

【0154】非小細胞肺癌的特徵可在於及/或接受根據本發明之治療的個體可在於編碼 ALK 酪胺酸激酶(ALK)的基因中有突變，導致編碼 ALK 的基因與具有選自由以下所組成之群組的基因的重組：

- i. KIF5B，編碼驅動蛋白-1 重鏈(Kinesin-1 heavyChain, KINH)(UniProt P33176)，
- ii. KLC1，編碼驅動蛋白輕鏈 1(Kinesin lightChain 1, KLC1)(UniProt Q07866)，
- iii. TFG，編碼蛋白質 TFG(UniProt Q92734)，
- iv. TPR，編碼核蛋白 TPR(UniProt P12270)，

- v. HIP1，編碼亨廷頓(Huntington)相互作用蛋白1 (HIP-1)(UniProtKB-O00291)，
- vi. STRN，編碼紋狀蛋白(striatin)(UniProtKB-O43815)，
- vii. DCTN1，編碼動力蛋白(dynactin)次單元1(UniProt Q14203)，
- viii. SQSTM1，編碼分離體(sequestosome)-1 (UniProtKB-Q13501)，
- ix. NPM1，編碼核磷蛋白(UniProt P06748)，
- x. BCL11A，編碼B細胞淋巴瘤/白血病11A(UniProt Q9H165)，以及
- xi. BIRC6，編碼含有桿狀病毒IAP重複序列之蛋白質(UniProt Q13490)；

及形成選自由KIF5B-ALK融合致癌基因、KLC1-ALK融合致癌基因、TFG-ALK融合致癌基因、TPR-ALK融合致癌基因、HIP1-ALK融合致癌基因、STRN-ALK融合致癌基因、DCTN1-ALK融合致癌基因、SQSTM1-ALK融合致癌基因、NPM1-ALK融合致癌基因、BCL11A-ALK融合致癌基因以及BIRC6-ALK融合致癌基因所組成之群組的各別融合致癌基因。

【0155】非小細胞肺癌的特徵可在於野生型人類ALK酪胺酸激酶的表現；例如，包含以為UniProt Q9HC35提供的序列或其成熟多肽之人類ALK酪胺酸激酶。

【0156】非小細胞肺癌的特徵可在於編碼ALK酪胺酸

激酶(ALK)的基因中沒有突變，導致ALK與融合夥伴的重排以形成融合致癌基因及/或個體沒有此類突變。

【0157】非小細胞肺癌的特徵可在於編碼ALK酪胺酸激酶(ALK)的基因中沒有突變，導致編碼棘皮動物微管相關蛋白樣4(EMAPL4)(UniProt Q9HC35)的基因(EML4)與ALK(UniProt Q9HC35)的重排和EML4-ALK融合致癌基因的形成及/或個體可為沒有此類突變之個體。

【0158】非小細胞肺癌的特徵可在於在選自由編碼ALK酪胺酸激酶(ALK)的基因和編碼棘皮動物微管相關基因編碼蛋白樣4(EMAPL4)(UniProt Q9HC35)的基因(EML4)所組成之群組的任何基因中沒有突變。

【0159】非小細胞肺癌可為不以選自由以下所組成之群組的突變為特徵的癌症：

- 致敏表皮生長因子受體(EGFR)突變，
- 編碼ALK酪胺酸激酶(ALK)的基因中的突變，導致EML4與ALK的重排及EML4-ALK融合致癌基因的形成，
- EGFR胺基酸序列中的突變，其誘導或賦予該個體對一或多種EGFR酪胺酸激酶抑制劑(EGFR-TKI)的抗性；以及

該個體可能業經接受程序性細胞死亡-1(PD-1)/程序性細胞死亡-1(PD-1)抑制劑(例如，納武利尤單抗、杰諾單抗(genolimzumab)、阿替利珠單抗、度伐利尤單抗或阿維單抗)或化療(例如，包含鉑、紫杉烷、培美曲塞

(pemetrexed)及/或吉西他濱之化療)，並且可能在先前之治療中失敗。

【0160】非小細胞肺癌的特徵可在於選自由以下所組成之群組的突變：

- 致敏表皮生長因子受體(EGFR)突變，
- EGFR胺基酸序列中的突變，其誘導或賦予該個體對一或多種EGFR酪胺酸激酶抑制劑(EGFR-TKI)的抗性，
- 編碼ALK酪胺酸激酶(ALK)的基因中的突變，導致EML4與ALK的重排和EML4-ALK融合致癌基因的形成；以及

該個體可能已用EGFR抑制劑(例如，厄洛替尼、奧希替尼、吉非替尼、奧穆替尼、納扎替尼以及阿維替尼)或PD-1/PD-L1抑制劑(例如，納武利尤單抗、杰諾單抗、阿替利珠單抗、度伐利尤單抗或阿維單抗)治療，並且在此類之先前治療中失敗。

【0161】個體已接受至多四種針對晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案以治療肺癌，並且已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【0162】在接受根據本發明之治療之前，個體已接受鉑類化療以治療肺癌。或者，個體可能不適合鉑類療法，並且已接受替代性化療，例如，用含吉西他濱之方案之治療。

【0163】該個體可能已接受用(多種)檢查點抑制劑之先前治療以治療肺癌，諸如，(多種)靶向程序性細胞死亡-1(PD-1)/程序性死亡-配體1(PD-L1)之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑。較佳地，個體必須僅接受一種單獨用PD-1/PD-L1抑制劑或將組合之先前治療。

【0164】特別地，個體已在用(多種)檢查點抑制劑，諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑(諸如，PD-1/PD-L1抑制劑)之治療時或之後經歷疾病進展。再者，個體已在用(多種)檢查點抑制劑，諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑(諸如，PD-1/PD-L1抑制劑)之前次治療時或之後經歷疾病進展。

【0165】PD-1及/或PD-L1的抑制劑可特別地包含能夠結合PD-L1的抗體或其抗原結合片段。

【0166】已知的PD-1及/或PD-L1抑制劑包括帕博利珠單抗(Merck & Co)、CBT-501(杰諾單抗；Genor Bio/CBT Pharma)、納武利尤單抗(BMS)、REGN2810(西米普利單抗(cemiplimab)；Regeneron)、BGB-A317(替雷利珠單抗；BeiGene/Celgene)、Amp-514(MEDI0680)(Amplimmune)、TSR-042(多塔利單抗(dostarlimab)；Tesarro/AnaptysBio)、JNJ-63723283/JNJ-3283(Johnson & Johnson)、PF-06801591(Pfizer)、JS-001(黎波里單抗(tripolibamab)/特瑞普利單抗(toripalimab)；Shanghai Junshi Bio)、SHR-1210/INCSHR-1210(卡瑞利珠單抗(camrelizumab)；IncyteCorp)、PDR001(斯巴達珠單抗(spartalizumab)；Novartis)、BCD-

100(BioCad) 、 AGEN2034(Agenus) 、 IBI 信迪利單抗 (Sintilimab) ； Innovent Biologics) 、 RG7446/MPDL-3280A(阿替利珠單抗；Roche)、MSB-0010718C(阿維單抗；Merck Serono/Pfizer)以及MEDI-4736(度伐利尤單抗；AstraZeneca)、KN-035(恩沃利單抗 (envafolimab) ； 3DMed/AlphamabCo.)。

【0167】特別地，個體可能已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【0168】或者，接受根據本發明之治療之個體可為尚未接受用(多種)檢查點抑制劑之先前治療以治療該肺癌者，諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑，例如上述PD-1/PD-L1抑制劑中任一者。

【0169】在其他具體例中，腫瘤或癌症為子宮內膜癌。在美國和其他已開發國家，子宮內膜癌(EC)為最常見的婦科惡性腫瘤，其全球發病率日益增加。在美國，在2016年估計有60,000例經通報之新病例和超過10,000例死亡。在2012年，全世界有527,600位婦女經確診患有子宮EC。大多數EC病例在早期發現，並用手術加或不加放射治療或化療治療。然而，晚期疾病患者具有較差的預後，其中淋巴結轉移患者的5年存活率低於50%，而且腹膜或遠處轉移患者的5年存活率低於20%。

【0170】多藥劑化療為轉移性、復發性或高風險疾病的較佳治療；然而，對標準方案沒有達成共識。卡鉑和紫

杉醇越來越常用於晚期/轉移性或復發性EC的第一線設定。卡鉑和紫杉醇的反應率的範圍為40%至62%，其中OS為大約13至29個月。合併療法後有進展或無法耐受多藥劑化療的患者可接受單一藥劑療法，但為，這種設定下的化療選擇僅產生適度的活性，尤其為在第二及更後線設定中。單一藥劑反應率在第一線設定中的範圍為21%至36%，而且在第二線設定中的範圍為4%至27%(NCCN，2018d)。

【0171】最近，帕博利珠單抗在經歷標準療法時或之後進展的局部晚期或轉移性 PD-L1陽性EC患者已顯示抗腫瘤活性。

【0172】特別地，根據本發明治療之個體或子宮內膜癌可能具有上皮子宮內膜組織型態，包括：子宮內膜樣、漿液性、鱗狀、透明細胞癌或癌性肉瘤。

【0173】個體可能已接受了至多四種針對晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案以治療該子宮內膜癌，並且已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【0174】個體可為在尚未接受用(多種)檢查點抑制劑以治療該子宮內膜癌，諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑，例如，選自由以上PD-1/PD-L1抑制劑的名單的PD-1/PD-L1抑制劑。

【0175】根據其他具體例，腫瘤或癌症腫瘤或癌症為尿路上皮癌，包括膀胱、輸尿管、尿道或腎盂之癌症。

【0176】個體可能已接受至多四種針對晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案以治療該尿路上皮癌，並且可能已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【0177】個體可能已接受用(多種)檢查點抑制劑以治療該上皮細胞癌，諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑，例如，以上所列PD-1/PD-L1抑制劑中任一者。

【0178】又，個體可為已接受鉑類化療以治療該尿路上皮癌者；亦即，用為鉑配位錯合體之藥劑之化療。鉑類化療之實例包括用順鉑、奧沙利鉑(oxaliplatin)、以及卡鉑之治療。

【0179】個體可能為不適合接受鉑類療法，並且已接受替代性化療，例如，用含吉西他濱之方案治療者。

【0180】在根據本發明之其他具體例中，腫瘤或癌症為乳癌，諸如，三陰性乳癌(TNBC)。TNBC通常是指缺乏雌激素受體(estrogen receptor, ER)、助孕素受體(progesterone receptor, PR)、人類表皮生長因子受體2(HER2)之表現的乳癌。TNBC可特別為HER2陰性，諸如，藉由螢光原位雜交(Fluorescence in situ hybridization, FISH)而測定或藉由免疫組織化學而測定蛋白質表現。

【0181】個體可能已接受至少一種針對局部晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案以治療該乳癌，諸如，至少一種包括含蔥環、紫杉烷、抗代謝物或微管抑制劑之方

案之先前全身性治療方案。

【0182】在進一步的具體例中，個體可能已接受至多四種針對局部晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案以治療該乳癌，諸如，至少一種包括含蒽環、紫杉烷、抗代謝物或微管抑制劑之方案之先前全身性治療方案。

【0183】個體可能已接受用(多種)檢查點抑制劑之先前治療以治療乳癌，諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑，例如，以上所列PD-1/PD-L1抑制劑中任一者。

【0184】個體可能已在該用(多種)檢查點抑制劑之先前治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【0185】在其他具體例中，個體可為尚未接受用(多種)檢查點抑制劑以治療乳癌者，諸如，尚未接受用(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑(例如，以上所列PD-1/PD-L1抑制劑中任一者)之治療個體。

【0186】腫瘤或癌症可為頭頸癌，諸如，頭頸部之鱗狀細胞癌(squamousCellCarcinoma of the head and neck (SCCHN)。頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)為死亡的主要原因，全世界每年診斷出的病例超過600,000例。2018年，美國將有大約64,690人患上口腔癌、咽癌或喉癌，並且估計同期將出現13,740例死亡。頭頸癌可發生在口腔、咽、喉、鼻腔、鼻竇、甲狀腺、以及唾液腺中。吸菸和飲酒會大幅增加患頭頸癌的風險。此外，人類乳頭瘤病毒(human

papillomavirus, HPV)感染與口咽部(特別是扁桃腺和舌根)之鱗狀細胞癌有因果關係，而且最近的證據暗示HPV亦可能與喉部之鱗狀細胞癌風險增加有關。與HPV陰性腫瘤相比，局部HPV陽性頭頸癌患者在治療反應、PFS和OS方面的有改善的結果。

【0187】頭頸癌之治療很複雜，而且需要跨領域的方法。復發性或轉移性SCCHN患者的預後通常較差，其中取決於患者的體能狀態和疾病相關因素，中位數存活期為大約6至12個月。適合患者的第一線治療包括西妥昔單抗(cetuximab)與順鉑或卡鉑加上5-氟脲嘧啶(5-FU)。與單獨使用鉑和5-FU相比，添加西妥昔單抗可導致延長的存活期(10.1個月對7.4個月)以及延長的mPFS(3.3個月對5.6個月)。對於體能狀態較差患者，推薦單一藥劑化療。過去，最廣泛使用的單一藥劑包括鉑化合物、紫杉烷、白蛋白結合型紫杉醇(nab-paclitaxel)、甲胺蝶呤、氟脲嘧啶、以及西妥昔單抗。

【0188】在美國和其他幾個國家，帕博利珠單抗和納武利尤單抗被核准用於含鉑化療後有進展性疾病(PD)患者。雖然來自探索靶向的PD-1之單一藥物活性的試驗數據似乎令人鼓舞，反應率仍然低。

【0189】特別地，腫瘤或癌症可能為復發性轉移性SCCHN。

【0190】在有關SCCHN的特定的具體例中，腫瘤或癌症為口腔、咽或喉之癌症。

【0191】個體可能已接受至多四種針對復發性/轉移性疾病之先前全身性治療方案以治療SCCHN，並且已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【0192】個體可能已接受鉑類化療以治療SCCHN，諸如，用順鉑、奧沙利鉑、以及卡鉑之治療。

【0193】或者，個體可為不適合接受鉑類療法，並且可能已接受替代性化療以治療SCCHN。

【0194】個體可為已接受用(多種)檢查點抑制劑之先前治療以治療SCCHN者，諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑，例如，以上所列PD-1/PD-L1抑制劑。

【0195】個體可能已在用(多種)檢查點抑制劑之先前治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【0196】在其他具體例中，個體可為尚未接受用(多種)檢查點抑制劑(諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑(諸如，PD-1/PD-L1抑制劑))之先前治療者；例如，尚未接受用以上所列PD-1/PD-L1抑制劑中任一者之個體。

【0197】在進一步的具體例中，腫瘤或癌症為子宮頸癌。子宮頸癌為全世界一個重大的醫學問題，其中估計有超過500,000例新病例之發生率。在美國，2017年估計有大約12,800例新病例和4,210例死亡。子宮頸癌在美國的診斷年齡中位數為49歲，而且在發展中國家甚至更低。雖然

在美國診斷為局部疾病患者的5年存活率為91%，晚期疾病患者的預後仍然差。晚期/轉移性疾病的五年存活率低於35%。

【0198】針對復發性或轉移性子宮頸癌的第一線治療包含貝伐單抗(bevacizumab)合併紫杉醇和鉑(順鉑或卡鉑)或紫杉醇和拓撲替康(topotecan)。雖然ORR為48%和中位數OS為約18個月，幾乎所有患者在此第一線治療之後會復發。對於第二線治療，帕博利珠單抗在美國被核准用於治療在化療時或之後疾病進展的復發性或轉移性子宮頸癌患者，並且其腫瘤表現PD-L1者係由FDA核准的試驗所確定。無額外核准的療法可用，然而，患者通常使用單一藥劑方式進行治療，包括但不限於：培美曲塞、拓撲替康、多西他賽、白蛋白結合型紫杉醇、長春瑞濱(vinorelbine)，且在某些情況下為貝伐單抗。單一藥劑治療的反應率非常低(範圍：0至15%)，因此，子宮頸癌仍然為一個醫療需求未得到滿足的群體。

【0199】子宮頸癌可特別為鱗狀細胞癌、腺癌、或腺鱗癌組織型態。

【0200】根據本發明治療之個體可為已接受至少一種針對復發性/轉移性疾病之先前全身性治療方案以治療該子宮頸癌之個體，諸如，與靶向血管內皮生長因子A之治療(諸如，用貝伐單抗(bevacizumab)之治療)合併之化療，並且已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【0201】根據本發明治療之個體可為已接受至多四種針對復發性/轉移性疾病之先前全身性治療方案之個體，包括與靶向血管內皮生長因子A之治療(諸如，用貝伐單抗之治療)合併之化療。

【0202】在一些具體例中，根據本發明治療之個體為未接受用(多種)檢查點抑制劑，諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑之先前治療之個體；例如，尚未接受任何上述PD-/PD-L1抑制劑治療之個體。

【0203】較佳地，個體為女性。

【0204】本發明之進一步態樣提供一種組成物，諸如，包含紫杉烷化療劑和結合劑之醫藥組成物，該結合劑包含結合人類CD137之第一結合區和結合人類PD-L1之第二結合區。

【0205】較佳地，組成物中的結合劑之量為約25至1200 mg或約 1.7×10^{-7} 至 8.1×10^{-6} mol，諸如，25至1200 mg或 1.7×10^{-7} 至 8.1×10^{-6} mol；約25至800 mg或約 1.7×10^{-7} 至 5.4×10^{-6} mol，諸如，25至800 mg或 1.7×10^{-7} 至 5.4×10^{-6} mol或約25至400 mg或約 1.7×10^{-7} 至 2.7×10^{-6} mol，諸如，25至400 mg或 1.7×10^{-7} 至 2.7×10^{-6} mol。

【0206】在該組成物中投予的結合劑之量可以特別為約25至320 mg或約 1.7×10^{-7} 至 2.2×10^{-6} mol，諸如，25至320 mg或 1.7×10^{-7} 至 2.2×10^{-6} mol；約30至320 mg或約 2.4×10^{-7} 至 2.2×10^{-6} mol；諸如，30至320 mg或 2.4×10^{-7} 至

2.2×10^{-6} mol；約40至260 mg或約 2.7×10^{-7} 至 1.8×10^{-6} mol，
 諸如，40至260 mg或 2.7×10^{-7} 至 1.8×10^{-6} mol；約50至200
 mg或約 3.4×10^{-7} 至 1.4×10^{-6} mol，諸如，50至200 mg或 3.4
 $\times 10^{-7}$ 至 1.4×10^{-6} mol；約60至140 mg或約 4.1×10^{-7} 至 9.5
 $\times 10^{-7}$ mol，諸如，60至140 mg或 4.1×10^{-7} 至 9.5×10^{-7}
 mol；約70至140 mg或約 4.8×10^{-7} 至 9.5×10^{-7} mol，諸如，
 70至140 mg或 4.8×10^{-7} 至 9.5×10^{-7} mol；約80至120 mg或
 約 5.5×10^{-7} 至 8.2×10^{-7} mol，諸如，80至120 mg或 5.5×10^{-7}
 至 8.2×10^{-7} mol；約90至110 mg或約 6.1×10^{-7} 至 7.5×10^{-7}
 mol，諸如，90至110 mg或 6.1×10^{-7} 至 7.5×10^{-7} mol；約95
 至105 mg或約 6.5×10^{-7} 至 7.2×10^{-7} mol，諸如，95至105
 mg或 6.5×10^{-7} 至 7.2×10^{-7} mol；約65至120 mg或約 $4.4 \times$
 10^{-7} 至 8.2×10^{-7} mol，諸如，65至120 mg或 4.4×10^{-7} 至 8.2
 $\times 10^{-7}$ mol；約70至100 mg或約 4.8×10^{-7} 至 6.8×10^{-7} mol，諸
 如，70至100 mg或 4.8×10^{-7} 至 6.8×10^{-7} mol；或約75至90
 mg或約 5.1×10^{-7} 至 6.1×10^{-7} mol，諸如，75至90 mg或 5.1
 $\times 10^{-7}$ 至 6.1×10^{-7} mol。

【0207】 組成物或醫藥組成物可以與載體、賦形劑及
 /或稀釋劑以及適用於醫藥組成物的任何其他組分一起配
 製，包括已知的佐劑，根據傳統技術，諸如，彼等
 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th
 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA,
 1995中揭露者。醫藥上可接受之載劑或稀釋劑以及任何已
 知的佐劑和賦形劑應適用於本發明之抗體或抗體偶聯物以

及所選擇的管理方式。基於對本發明之所選化合物或醫藥組成物的所需生物學性質無顯著負面影響(例如，抗原結合後，小於實質影響[10%或更少的相對抑制，5%或更少的相對抑制等])，測定醫藥組成物之載劑和其他組分之適合性。

【0208】本發明之醫藥組成物可包括稀釋劑、填充劑、鹽、緩衝劑、清潔劑(例如，非離子性清潔劑，諸如，Tween-20或Tween-80)、穩定劑(例如，糖或不含蛋白質之胺基酸)、防腐劑、增溶劑及/或其他適合包括在醫藥組成物中的材料。

【0209】醫藥上可接受之載劑包括與本發明之化合物在生理上相容的任何和所有合適的溶劑、分散介質、塗層、抗菌劑和抗真菌劑、等滲劑、抗氧化劑和吸收延遲劑等。

【0210】可用於本發明之醫藥組成物的合適的水性和非水性載劑之實例包括水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、乙醇、右旋糖、多元醇(諸如，甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合適的混合物、植物油(諸如，橄欖油、玉米油、花生油、棉籽油、以及芝麻油)、羧甲基纖維素膠體溶液、黃耆膠和可注射的有機酯(諸如，油酸乙酯)及/或各種緩衝區。其他載體在製藥領域中為眾所周知的。

【0211】醫藥上可接受之載體包括無菌水溶液或分散液和用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液的無菌粉末。此類介質和劑於藥物活性物質的用途為發明所屬技術領域

已知的。除非任何傳統介質或劑與活性化合物不相容，否則考慮其在本發明之醫藥組成物中的用途。

【0212】本發明之醫藥組成物亦可包含醫藥上可接受之抗氧化劑，例如(1)水溶性抗氧化劑，諸如，抗壞血酸、半胱胺酸鹽、硫酸氫鈉、偏二亞硫酸鈉，亞硫酸鈉等；(2)油溶性抗氧化劑，諸如，抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基羥基茴香醚(BHA)、丁基羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚等；以及(3)金屬螯合劑，諸如，檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

【0213】本發明之醫藥組成物亦可以在組成物中包含等滲劑，諸如，糖、多元醇(諸如，甘露醇、山梨糖醇、甘油)或氯化鈉。

【0214】本發明之醫藥組成物亦可含有一或多種適用於所選投予途徑的佐劑，諸如，防腐劑、潤濕劑、乳化劑、分散劑、防腐劑或緩衝劑，其可提高藥物的保存期限或有效性。本發明之化合物的組合可以與將保護化合物免於快速釋放的載劑單獨一起製備，諸如，控釋調配物，包括植入物、經皮貼劑、以及微囊化遞送系統。此類載體可包括明膠、單硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、可生物降解、生物相容的聚合物(諸如，單獨的乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯、以及聚乳酸或與蠟一起)或發明所屬技術領域中眾所周知的其他材料。用於製備此類調配物之方法通常為發明所屬技術領域中的技

術人員已知的，參見，例如，Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

【0215】在一個具體例中，可以配製根據本發明使用的結合劑以確保適當的活體內分布。用於腸胃外投予的醫藥上可接受之載劑包括無菌水溶液或分散液和用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液的無菌粉末。此類介質和劑於醫藥上活性之物質的用途為發明所屬技術領域已知的。除非任何傳統介質或藥劑與活性化合物不相容，否則考慮將其用於本發明之組成物中。其他活性或治療性化合物亦可以摻入組成物中。

【0216】用於注射之醫藥組成物在製造和儲存條件下通常必須為無菌和穩定的。組成物可配製成溶液、微乳液、脂質體或其他適合高藥物濃度的有序結構。載劑可為水性或非水性溶劑或分散介質，其含有例如水、乙醇、多元醇(諸如，甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合適的混合物、植物油(諸如，橄欖油)可注射有機酯(諸如，油酸乙酯)。例如，適當的流動性可藉由使用諸如卵磷脂的塗層，藉由在分散的情況下維持所需的粒度、以及藉由使用界面活性劑而保持。在許多情況下，將為較佳的是在組成物中包括等滲劑，例如，糖、多元醇(諸如，甘油、甘露醇、山梨糖醇)或氯化鈉。可藉由在組成物中包含延遲吸收的劑，諸如，單硬脂酸鹽和明膠，而使可注射組成物的吸收延長。如需要，無菌可注射溶液可藉由將所需量的活

性化合物摻入一種成分或成分之組合(例如，如上列舉者)，隨後進行滅菌微過濾。通常，分散液為藉由將活性化合物摻入含有基本分散介質和所需的其他成分(例如，如上列舉者)的無菌媒液而製備。在用於製備無菌可注射溶液的無菌粉末的情況下，製備方法之實例為產生活性成分加上來自其先前無菌過濾的溶液的任何額外所需成分的粉末之真空乾燥和冷凍乾燥(凍乾)。

【0217】如需要，無菌可注射溶液可藉由將所需量的活性化合物與如上列舉的一種成分或成分之組合一起摻入合適的溶劑中而製備，隨後進行滅菌微過濾。通常，分散液是藉由將活性化合物摻入含有基本分散介質和彼等來自如以上列舉者所需的其他成分之無菌載體中而製備的。在用於製備無菌可注射溶液的無菌粉末的情況下，製備方法之實例為產生活性成分加上來自其先前無菌過濾的溶液的任何額外所需成分的粉末之真空乾燥和冷凍乾燥(凍乾)。

【0218】在一個具體例中，根據本發明之組成物包含約 5.5×10^{-7} mol 或約 80 mg 的該結合劑，諸如， 5.5×10^{-7} mol 或 80 mg。

【0219】在當前較佳的具體例中，根據本發明之組成物包含約 6.8×10^{-7} mol 或約 100 mg 的該結合劑，諸如， 6.8×10^{-7} mol 或 100 mg 的該結合劑。

【0220】在根據本發明之組成物中，結合劑可以如上所定義；例如，結合劑可包含如上所定義的任何可變區和恆定區。

【0221】在根據本發明之組成物中，紫杉烷化療劑較佳是如上所定義。本發明進一步包含如上文揭露的結合劑或組成物的劑量單位形式。

【0222】較佳地，劑量單位形式是用於全身性投予。在特定的具體例中，劑量單位形式用於注射或輸注，諸如，作為到個體中之靜脈注射或輸注。

【0223】在組成物或劑量單位形式中，結合劑較佳為在水溶液中，諸如，在0.9% NaCl(鹽水)中。劑量單位形式可具有50至500 mL、50至250 mL、50至500 mL、100至500 mL、或100至250 mL的體積。

【0224】在又進一步的態樣中，本申請提供一種包含結合人類CD137的第一結合區和結合人類PD-L1的第二結合區之結合劑，該結合劑用於治療癌症或用於降低或預防腫瘤進展，其中該結合劑與紫杉烷化療劑組合使用。

【0225】根據本發明使用之結合劑較佳為如上所定義的結合劑；例如，結合劑可包含如上所定義的任何可變區和恆定區。

【0226】關於根據本發明使用之結合劑，紫杉烷化療劑可以如上所定義。在當前較佳的具體例中，紫杉烷化療劑為多西他賽。

【0227】結合劑和紫杉烷化療劑可以在如上所定義的組成物中。

【0228】本發明進一步提供用於治療癌症或用於降低或預防腫瘤進展之紫杉烷化療劑，其中紫杉烷化療劑與包

含結合人類CD137之第一結合區和結合人類PD-L1之第二個結合區之結合劑組合使用。

【0229】結合劑可以如上所定義；例如，結合劑可包含以上定義的任何可變區和恆定區。

【0230】紫杉烷化療劑可以如上所定義。在當前較佳的具體例中，紫杉烷化療藥物為多西他賽。

【0231】結合劑和紫杉烷化療劑可以在如上所定義的組成物中。

【0232】最後，本發明提供一種包含結合人類CD137的第一結合區和結合人類PD-L1的第二結合區之結合劑，該結合劑用於製造用於治療癌症或用於降低或預防腫瘤進展的藥劑，其中該藥劑與紫杉烷化療劑組合使用。

【0233】結合劑可以如上所定義；例如，結合劑可包含以上所定義的任何可變區和恆定區。

【0234】紫杉烷化療劑可以如上所定義。在當前較佳的具體例中，紫杉烷化療藥物為多西他賽。

【0235】結合劑和紫杉烷化療劑可以在如上所定義的組成物中。

【0236】本揭示內容的額外項目包括：

1.一種用於降低或預防個體的腫瘤進展或治療個體的癌症之方法，其包含向該個體提供用以下之合併治療：

- i)包含結合人類CD137之第一結合區和結合人類PD-L1之第二結合區之結合劑；以及
- ii)紫杉烷化療劑。

2.根據第1項之方法，其包含在至少一個治療周期中向該個體投予該結合劑和該紫杉烷化療劑。

3.根據前述項目中任一項之方法，其中該第一結合區結合具有SEQ ID NO：24所示之序列的人類CD137及/或該第二結合區結合具有SEQ ID NO：26所示之序列的人類PD-L1。

4.根據前述項目中任一項之方法，其中該結合劑在結合人類CD137時活化該人類CD137，並且在結合人類PD-L1時抑制該PD-L1與人類PD-1之結合。

5.根據前述項目中任一項之方法，其中

a)該第一結合區包含包括SEQ ID NO：1之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序列之重鏈可變區(VH)，以及包括SEQ ID NO：5之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序列之輕鏈可變區(VL)；以及

b)該第二抗原結合區包含包括SEQ ID NO：8之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序列之重鏈可變區(VH)，以及包括SEQ ID NO：12之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序列之輕鏈可變區(VL)。

6.根據前述項目中任一項之方法，其中

a)該第一結合區包含分別包含SEQ ID NO：2、3以及4所示之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序列之重鏈可變區(VH)，以及分別包含SEQ

ID NO：6、GAS、7所示之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序列之輕鏈可變區(VL)；以及

b)該第二抗原結合區包含分別包含SEQ ID NO：9、10、11所示之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序列之重鏈可變區(VH)，以及分別包含SEQ ID NO：13、DDN、14所示之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序列之輕鏈可變區(VL)。

7.根據前述項目中任一項之方法，其中

- a)該第一結合區包含包括與SEQ ID NO：1具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)，以及包括與SEQ ID NO：5具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)區；以及
- b)該第二結合區包含包括與SEQ ID NO：8具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)，以及包括與SEQ ID NO：12具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)區。

8.根據前述項目中任一項之方法，其中

- a)該第一結合區包含包括 SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)，以及包括 SEQ ID NO：5所示之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)區；以及
- b)該第二結合區包含包括 SEQ ID NO：8所示之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)，以及包括 SEQ ID NO：12所示之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)區。

9.根據前述項目中任一項之方法，其中該結合劑為抗體、多特異性抗體(諸如，雙特異性抗體)。

10.根據前述項目中任一項之方法，其中該結合劑為全長抗體或抗體片段之形式。

11.根據第5至10項中任一項之方法，其中各可變區包含三個互補決定區(CDR1、CDR2以及CDR3)和四個框架區(FR1、FR2、FR3以及FR4)。

12.根據第11項之方法，其中該等互補決定區和該等框架區依照以下順序從胺基端排列到羧基端：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

13.根據前述項目中任一項之方法，其包含

- i)包含該第一重鏈可變區(VH)和第一重鏈恆定區(CH)、由該第一重鏈可變區(VH)和該第一重鏈恆定區(CH)所組成、或基本上由該第一重鏈可變區(VH)和該第一重鏈恆定區(CH)所組成之多肽，以及

- ii)包含該第二重鏈可變區(VH)和第二重鏈恆定區(CH)、由該第二重鏈可變區(VH)和該第二重鏈恆定區(CH)所組成、或基本上由該第二重鏈可變區(VH)和該第二重鏈恆定區(CH)所組成之多肽。

14.根據前述項目中任一項之方法，包括

- i)包含該第一輕鏈可變區(VL)及進一步包含第一輕鏈恆定區(CL)之多肽，以及
- ii)包含該第二輕鏈可變區(VL)及進一步包含第二輕鏈恆定區(CL)之多肽。

15.根據前述項目中任一項之方法，其中該結合劑為包含第一結合臂和第二結合臂之抗體，其中

該第一結合臂包含

- i)包含該第一重鏈可變區(VH)和該第一重鏈恆定區(CH)之多肽，以及
- ii)包含該第一輕鏈可變區(VL)和該第一輕鏈恆定區(CL)之多肽；以及

該第二結合臂包含

- i)包含該第二重鏈可變區(VH)和該第二重鏈恆定區(CH)之多肽，以及
- ii)包含該第二輕鏈可變區(VL)和該第二輕鏈恆定區(CL)之多肽。

16.根據前述項目中任一項之方法，其包含

- i)包含該能夠結合CD137之抗原結合區之第一重

鏈和輕鏈，以及

ii)包含該能夠結合PD-L1之抗原結合區之第二重鏈和輕鏈。

17.根據前述項目中任一項之方法，其中該結合劑包含

i)包含該能夠結合CD137之抗原結合區之第一重鏈和輕鏈，該第一重鏈包含第一重鏈恆定區且該第一輕鏈包含第一輕鏈恆定區；以及

ii)包含該能夠結合PD-L1之抗原結合區之第二重鏈和輕鏈，該第二重鏈包含第二重鏈恆定區且該第二輕鏈包含第二輕鏈恆定區。

18.根據第13至17項中任一項之方法，其中各該第一和第二重鏈恆定區(CH)包含恆定重鏈1(CH1)區、鉸鏈區、恆定重鏈2(CH2)區以及恆定重鏈3(CH3)區中之一或多者，較佳為至少含鉸鏈區、CH2區以及CH3區。

19.根據第13至18項中任一項之方法，其中各該第一和第二重鏈恆定區(CH)包含CH3區，以及其中該二個CH3區包含不對稱突變。

20.根據第13至19項中任一項之方法，其中在該第一重鏈恆定區(CH)中，在對應於選自由根據EU編號之人類IgG1重鏈中之T366、L368、K370、D399、F405、Y407以及K409所組成之群組之位置的位置之胺基酸之至少一者業經取代，以及在該第二重鏈恆定區(CH)中，在對應於選自由根據EU編號之人類IgG1重鏈中之T366、L368、K370、

D399、F405、Y407以及K409所組成之群組之位置的位置之胺基酸之至少一者業經取代，以及其中該第一和該第二重鏈未在相同位置經取代。

21.根據第20項之方法，其中(i)該第一重鏈恆定區(CH)中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405之位置的胺基酸為L，且該第二重鏈恆定區(CH)中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409之位置的胺基酸為R，或(ii)該第一重鏈中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409之位置的胺基酸為R，且該第二重鏈中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405之位置的胺基酸為L。

22.根據前述項目中任一項之方法，其中與包含相同的第一和第二抗原結合區以及包含人類IgG1鉸鏈區、CH2區以及CH3區之二個重鏈恆定區(CH)之另一抗體相比，該結合劑以較小程度誘導Fc介導之效應功能。

23.根據第22項之方法，其中該第一和第二重鏈恆定區(CH)係經修飾，使得該抗體與包含未經修飾之第一和第二重鏈恆定區(CH)除外之相同抗體相比，以較小程度誘導Fc介導之效應功能。

24.根據第23項之方法，其中各該未經修飾之第一和第二重鏈恆定區(CH)包含SEQ ID NO：15所示之胺基酸序列。

25.根據第23至24項中任一項之方法，其中該Fc介導之效應功能係藉由結合Fc γ 受體、結合C1q、或誘導Fc介導之Fc γ 受體交聯而測量。

26.根據第25項之方法，其中該Fc介導之效應功能係藉由結合C1q而測量。

27.根據第22至26項中任一項之方法，其中該第一和第二重鏈恆定區業經修飾，使得與野生型抗體相比，C1q與該抗體之結合降低，較佳為降低至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、或100%，其中C1q結合較佳為藉由ELISA而測定。

28.根據前述項目中任一項之方法，其中在該第一和第二重鏈恆定區(CH)中之至少一者中，在對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之位置L234、L235、D265、N297以及P331的位置之一或多個胺基酸分別不為L、L、D、N以及P。

29.根據第28項之方法，其中在該第一和第二重鏈中，對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之位置L234和L235的位置分別為F和E。

30.根據第28或29項之方法，其中在該第一和第二重鏈恆定區(HC)中，對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之位置L234、L235以及D265的位置分別為F、E以及A。

31.根據第28至30項中任一項之方法，其中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之位置L234和L235的該第一和第二重鏈恆定區兩者之位置分別為F和E，以及其中(i)對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405的該第一重鏈恆定區之位置為L，且對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409的該第二重鏈之位置為R，或(ii)對應於根據

EU編號之人類IgG1重鏈中之K409的該第一重鏈恆定區之位置為R，且對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405的該第二重鏈之位置為L。

32.根據第28至31項中任一項之方法，其中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之位置L234、L235以及D265的該第一和第二重鏈恆定區兩者之位置分別為F、E以及A，以及其中(i)對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405的該第一重鏈恆定區之位置為L，且對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409的該第二重鏈恆定區之位置為R，或(ii)對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409的該第一重鏈之位置為R，且對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405的該第二重鏈之位置為L。

33.根據第13至32項中任一項之方法，其中該第一及/或第二重鏈之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

- a)SEQ ID NO：15 [IgG1-FC]所示之序列，
- b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及
- c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多10個取代，諸如，至多9個、至多8個、至多

7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

34.根據第13至33項中任一項之方法，其中該第一或第二重鏈(諸如，該第二重鏈)之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

- a)SEQ ID NO：16 [IgG1-F405L]所示之序列，
- b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及
- c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多9個取代，諸如，至多8個、至多7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

35.根據第13至34項中任一項之方法，其中該第一或第二重鏈(諸如，該第一重鏈)之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

- a)SEQ ID NO：17[IgG1-F409R]所示之序列
- b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、

6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及

c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多10個取代，諸如，至多9個、至多8個、至多7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

36.根據第13至35項中任一項之方法，其中該第一及/或第二重鏈之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

- a) SEQ ID NO：18 [IgG1-Fc_FEA]所示之序列，
- b) a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及
- c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多7個取代，諸如，至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

37.根據第13至36項中任一項之方法，其中該第一及/或第二重鏈(諸如，該第二重鏈)之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之

群組之胺基酸序列所組成：

- a) SEQ ID NO：20 [IgG1-Fc_FEAL]所示之序列，
- b) a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及
- c) 與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多6個取代，諸如，至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

38. 根據第13至37項中任一項之方法，其中該第一及/或第二重鏈(諸如，該第一重鏈)之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

- a) SEQ ID NO：19 [IgG1-Fc_FEAR]所示之序列
- b) a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及
- c) 與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多5個取代，諸如，至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

39. 根據前述項目中任一項之方法，其中該結合劑包含卡帕(κ)輕鏈恆定區。

40.根據前述項目中任一項之方法，其中該結合劑包含拉姆達(λ)輕鏈恆定區。

41.根據前述項目中任一項之方法，其中該第一輕鏈恆定區為卡帕(κ)輕鏈恆定區。

42.根據前述項目中任一項之方法，其中該第二輕鏈恆定區為拉姆達(λ)輕鏈恆定區。

43.根據前述項目中任一項之方法，其中該第一輕鏈恆定區為拉姆達(λ)輕鏈恆定區。

44.根據前述項目中任一項之方法，其中該第二輕鏈恆定區為卡帕(κ)輕鏈恆定區。

45.根據第39至44項中任一項之方法，其中該卡帕(κ)輕鏈包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列：

a)SEQ ID NO：21所示之序列，

b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及

c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多10個取代，諸如，至多9個、至多8個、至多7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

46.根據第40至45項中任一項之方法，其中該拉姆達(λ)輕鏈包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列：

a)SEQ ID NO：22 所示之序列，

b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及

c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多10個取代，諸如，至多9個、至多8個、至多7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

47.根據前述項目中任一項之方法，其中該結合劑具有選自由IgG1、IgG2、IgG3和IgG4所組成之群組之同型。

48.根據前述項目中任一項之方法，其中該結合劑為全長IgG1抗體。

49.根據前述項目中任一項之方法，其中該抗體具有IgG1m(f)異型。

50.根據前述項目中任一項之方法，其中該抗體為阿卡松利單抗或其生物仿製藥。

51.根據前述項目中任一項之方法，其中該紫杉烷係選自由以下所組成之群組：多西他賽(docetaxel)、紫杉醇(paclitaxel)、卡巴他賽(cabazitaxel)以及泰西他賽(tesetaxel)。

52.根據前述項目中任一項之方法，其中該紫杉烷化療藥物為多西他賽。

53.根據前述項目中任一項之方法，其中在各劑中及/或各治療周期中投予之結合劑之量為

a)約 0.3 至 15 mg/kg 體重或總共約 25 至 1200 mg ；

以及 / 或

b)約 2.1×10^{-9} 至 1.2×10^{-7} mol/kg 體重或總共約 1.7×10^{-7} 至 8.1×10^{-6} mol 。

54. 根據前述項目中任一項之方法，其中在各劑中及 / 或各治療周期中投予之結合劑之量為

a)約 0.3 至 10 mg/kg 體重或總共約 25 至 800 mg ； 以
及 / 或

b)約 2.1×10^{-9} 至 6.8×10^{-8} mol/kg 體重或總共約 1.7×10^{-7} 至 5.4×10^{-6} mol 。

55. 根據前述項目中任一項之方法，其中在各劑中及 / 或各治療周期中投予之結合劑之量為

a)約 0.3 至 5 mg/kg 體重或總共約 25 至 400 mg ； 以
及 / 或

b)約 2.1×10^{-9} 至 3.4×10^{-8} mol/kg 體重或總共約 1.7×10^{-7} 至 2.7×10^{-6} mol 。

56. 根據前述項目中任一項之方法，其中在各劑中及 / 或各治療周期中投予之結合劑之量為

a)約 1.25 mg/kg 體重或總共約 100 mg ； 以及 / 或

b)約 8.5×10^{-9} mol/kg 體重或總共約 6.8×10^{-7} mol 。

57. 根據前述項目中任一項之方法，其中在各劑中及 / 或各治療周期中投予之紫杉烷化療劑之量為約 10 至 200 mg/m²，諸如，20 至 40 mg/m²、30 至 50 mg/m²、40 至 100 mg/m²、50 至 100 mg/m²、50 至 80 mg/m²、50 至 70 mg/m²、

50至60 mg/m²、50至110 mg/m²、60至100 mg/m²、60至100 mg/m²、60至90 mg/m²、70至80 mg/m²、80至200 mg/m²、90至180 mg/m²、90至110 mg/m²、100至175 mg/m²或，諸如，約170至180 mg/m²。

58.根據前述項目中任一項之方法，其中該紫杉烷化療劑為多西他賽，並且在各劑中及/或各治療周期中之投予量為約50至60 mg/m²，諸如，約55 mg/m²。

59.根據前述項目中任一項之方法，其中該紫杉烷化療劑為多西他賽，並且在各劑中及/或各治療周期中之投予量為約70至80 mg/m²，諸如，約75 mg/m²。

60.根據前述項目中任一項之方法，其中該結合劑及/或該紫杉烷化療劑係藉由全身性投予而投予。

61.根據前述項目中任一項之方法，其中該結合劑及/或該紫杉烷化療劑係藉由靜脈注射或輸注而投予。

62.根據前述項目中任一項之方法，其中在各治療周期中投予至少一劑該結合劑和至少一劑該紫杉烷化療藥物。

63.根據前述項目中任一項之方法，其中各治療周期為三週(21天)。

64.根據前述項目中任一項之方法，其中該結合劑和該紫杉烷化療劑在同日投予。

65.根據前述項目中任一項之方法，其中各劑之該結合劑輸注超過最少30分鐘，諸如，超過最少60分鐘、最少90分鐘、最少120分鐘或最少240分鐘。

66.根據前述項目中任一項之方法，其中該結合劑之投予在該紫杉烷化療劑之投予前至少30分鐘，諸如，至少1小時或，諸如，至少2小時。

67.根據前述項目中任一項之方法，其中在各治療周期之第1天投予一劑該結合劑及/或一劑該紫杉烷化療劑。

68.根據前述項目中任一項之方法，其中在每三週(1Q3W)(諸如，各三週治療周期之第1天)投予一劑該結合劑。

69.根據前述項目中任一項之方法，其中在每三週(1Q3W)(諸如，各三週治療周期之第1天)投予一劑該紫杉烷化療劑。

70.根據前述項目中任一項之方法，其中在各劑之紫杉烷化療劑前進行類固醇前置用藥，諸如，用口服皮質類固醇之前置用藥；例如，從投予紫杉烷化療劑前1天開始，每天投予約8 mg地塞米松(dexamethasone)兩次，為期3天。

71.根據前述項目中任一項之方法，其中該個體為人類個體。

72.根據前述項目中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症為實性瘤。

73.根據前述項目中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症係選自由黑色素瘤、卵巢癌、肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC)、結直腸癌、頭頸癌、胃癌、乳癌、腎癌、尿路上皮癌、膀胱癌、食道癌、胰臟癌、肝癌、胸腺瘤和胸

腺癌、腦癌、神經膠質瘤、腎上腺皮質癌、甲狀腺癌、其他皮膚癌、肉瘤、多發性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓增生不良症候群、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、陰莖癌、子宮頸癌、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、默克麥克氏細胞癌以及間皮瘤所組成之群組。

74.根據前述項目中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症係選自由肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC)、尿路上皮癌(膀胱、輸尿管、尿道、或腎盂之癌症)、子宮內膜癌(EC)、乳癌(例如，三陰性乳癌(TNBC))、頭頸部之鱗狀細胞癌(SCCHN)(例如，口腔、咽或喉之癌症))以及子宮頸癌所組成之群組。

75.根據前述項目中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症為肺癌。

76.根據第75項之方法，其中該肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)，諸如，鱗狀或非鱗狀NSCLC。

77.根據第56項之方法，其中該NSCLC不具表皮生長因子(EGFR)致敏突變及/或退行性淋巴瘤(ALK)易位/ROS1重排。

78.根據第75至77項中任一項之方法，其中該個體已接受至多四種針對晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案，並且已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

79.根據第78項之方法，其中該個體已接受鉑類化療。

80.根據第78項之方法，其中該個體不適合鉑類療法，並且已接受替代性化療，例如，用含吉西他濱之方案之治療。

81.根據前述項目中任一項之方法，其中該個體已接受用(多種)檢查點抑制劑，諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑(諸如，PD-1/PD-L1抑制劑)之先前治療。

82.根據前述項目中任一項之方法，其中該個體已在用(多種)檢查點抑制劑(諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑(諸如，PD-1/PD-L1抑制劑))之治療時或之後經歷疾病進展。

83.根據前述項目中任一項之方法，其中該個體已在用(多種)檢查點抑制劑(諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑(諸如，PD-1/PD-L1抑制劑))之前次治療時或之後經歷疾病進展。

84.根據第78至83項中任一項之方法，其中該個體已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

85.根據前述項目中任一項之方法，其中該個體尚未接受用(多種)檢查點抑制劑(諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑(諸如，PD-1/PD-L1抑制劑))之先前治療。

86.根據前述項目中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症為子宮內膜癌。

87.根據第86項之方法，其中該個體具有上皮性子宮內膜組織型態，包括：子宮內膜樣、漿液性、鱗狀、透明

細胞癌或癌性肉瘤。

88.根據第86或87項之方法，其中該個體已接受至多四種針對晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案，並且已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

89.根據第86至88項中任一項之方法，其中該個體尚未接受用(多種)檢查點抑制劑(諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑(諸如，PD-1/PD-L1抑制劑))之先前治療。

90.根據前述項目中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症為尿路上皮癌，包括膀胱、輸尿管、尿道或腎盂之癌症。

91.根據第90項之方法，其中該個體已接受至多四種針對晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案，並且已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

92.根據第90或91項之方法，其中該個體已接受用(多種)檢查點抑制劑(諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑(諸如，PD-1/PD-L1抑制劑))之先前治療。

93.根據第90或91項之方法，其中該個體已接受鉑類化療。

94.根據第90或91項中任一項之方法，其中該個體不適合鉑類療法，並且已接受替代性化療，例如，用含吉西他濱之方案之治療。

95.根據前述項目中任一項之方法，其中該腫瘤或癌

症為乳癌，例如，三陰性乳癌(TNBC)。

96.根據第95項之方法，其中該TNBC為HER2陰性，諸如，藉由螢光原位雜交(FISH)而測定或藉由免疫組織化學而測定蛋白質表現。助孕素受體陰性，雌激素受體陰性...

97.根據第95或76項之方法，其中該個體已接受至少一種針對局部晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案，諸如，至少一種包括含蔥環、紫杉烷、抗代謝物或微管抑制劑之方案之先前全身性治療方案。

98.根據第97項之方法，其中該個體已接受至多四種針對局部晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案，諸如，至少一種包括含蔥環、紫杉烷、抗代謝物或微管抑制劑之方案之先前全身性治療方案。

99.根據第95至98項中任一項之方法，其中該個體已接受用(多種)檢查點抑制劑(諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑(諸如，PD-1/PD-L1抑制劑))之先前治療。

100.根據第99項之方法，其中該個體已在該用(多種)檢查點抑制劑之先前治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

101.根據第95至98項中任一項之方法，其中該個體尚未接受用(多種)檢查點抑制劑(諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑(諸如，PD-1/PD-L1抑制劑))之先前治療。

102.根據前述項目中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症為頭頸癌，諸如，頭頸部之鱗狀細胞癌(SCCHN)。

103.根據第102項之方法，其中該腫瘤或癌症為復發性或轉移性SCCHN。

104.根據第102或103項之方法，其中該腫瘤或癌症為口腔、咽或喉之癌症。

105.根據第102至104項中任一項之方法，其中該個體已接受至多四種針對復發性/轉移性疾病之先前全身性治療方案，並且已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

106.根據第105項之方法，其中該個體已接受鉑類化療。

107.根據第105項之方法，其中該個體不適合鉑類療法，並且具有替代性化療。

108.根據第102至107項中任一項之方法，其中該個體已接受用(多種)檢查點抑制劑(諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑(諸如，PD-1/PD-L1抑制劑))之先前治療。

109.根據第108項之方法，其中該個體已在該用(多種)檢查點抑制劑之先前治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

110.根據第102至107項中任一項之方法，其中該個體尚未接受用(多種)檢查點抑制劑(諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑(諸如，PD-1/PD-L1抑制劑))之先前治療。

111.根據前述項目中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症為子宮頸癌。

112.根據第111項之方法，其中該子宮頸癌具有鱗狀

細胞、腺癌或腺鱗癌組織型態。

113.根據第111或112項之方法，其中該個體已接受至少一種針對復發性/轉移性疾病之先前全身性治療方案(諸如，與靶向血管內皮生長因子A之治療(諸如，用貝伐單抗(bevacizumab)之治療))合併之化療，並且已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

114.根據第113項之方法，其中該個體已接受至多四種針對復發性/轉移性疾病之先前全身性治療方案，包括與靶向血管內皮生長因子A之治療(諸如，用貝伐單抗之治療)合併之化療。

115.根據第111至114項中任一項之方法，其中該個體尚未接受用(多種)檢查點抑制劑(諸如，(多種)靶向PD-1/PD-L之藥劑(諸如，PD-1/PD-L1抑制劑))之先前治療。

116.一種組成物，其包含紫杉烷化療劑和結合劑，該結合劑包含結合人類CD137之第一結合區和結合人類PD-L1之第二結合區。

117.根據第116項之組成物，其中該組成物中之結合劑之量介於25至400 mg或 1.7×10^{-7} 至 2.7×10^{-6} mol之間。

118.根據第116項之組成物，其包含約80 mg之該結合劑。

119.根據第116至118項中任一項之組成物，其中該結合劑係根據第3至50項中任一項所定義。

120.根據第116至119項任一項之組成物，其中該紫杉烷化療藥物係根據第51至52項中任一項所定義。

121.根據第116至120項中任一項之組成物，其中該組成物係用於全身性投予。

122.根據第116至121項中任一項之組成物，其中該組成物係用於注射或輸液，諸如，靜脈注射或輸液。

123.根據第122項中任一項之組成物，其中該結合劑和該紫杉烷化療藥物係在水溶液中(諸如，在0.9% NaCl(鹽水)中)，體積為50至500 mL(諸如，100至250 mL)。

124.一種用於治療癌症或用於降低或預防腫瘤進展之結合劑，其包含結合人類CD137之第一結合區和結合人類PD-L1之第二結合區，其中該結合劑與紫杉烷化療劑組合使用。

125.根據第124項之所用結合劑，其中該結合劑係根據第3至50項中任一項所定義。

126.根據第124或125項之所用結合劑，其中該紫杉烷化療劑係根據第51至52項中任一項所定義。

127.一種用於治療癌症或用於降低或預防腫瘤進展之紫杉烷化療劑，其中該紫杉烷化療劑與包含結合人類CD137之第一結合區和結合人類PD-L1之第二結合區之結合劑組合使用。

128.根據第127項之所用紫杉烷化療劑，其中該結合劑係根據第3至50項中任一項所定義。

129.根據第127或128項之所用紫杉烷化療劑，其中該紫杉烷化療劑係根據第51至52項中任一項所定義。

序列

表7

SEQ ID	名稱	序列
1	VH_CD137-009-H7	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG <u>FSLNDYW</u> MSWVRQAPGKGLEWV GYIDVGGS <u>L</u> YYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYC <u>ARGGL</u> <u>TYGFDL</u> WGQGTLVTVSS
2	VH_CD137-009-H7_CDR1	GFSLNDYW
3	VH_CD137-009-H7_CDR2	IDVGGSL
4	VH_CD137-009-H7_CDR3	ARGGLTYGFDL
5	VL_CD137-009-L2	DIVMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASE <u>DISSY</u> LAWYQQKPGKAPKRLIY <u>GAS</u> DLASGVPSRFSASGSGTDYFTFTISLQPEDATYYCHYYATISGLGVAFGGGT KVEIK
6	VL_CD137-009-L2_CDR1	EDISSY
	VL_CD137-009-L2_CDR2	GAS
7	VL_CD137-009-L2_CDR3	HYYATISGLGVA
8	VH-PD-L1-547	EVQLLEPGGGLVQPGGSLRLSCEASG <u>STFSTY</u> AMSWVRQAPGKGLEWVS G <u>FSGSGGFT</u> FYADSVRGRFTISRDDSKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYC <u>AIPAR</u> <u>GYNYGSFQ</u> HWGQGTTLVTVSS
9	VH- PD-L1-547-CDR1	GSTFSTYA
10	VH- PD-L1-547-CDR2	FSGSGGFT
11	VH- PD-L1-547-CDR3	AIPARGYNYGSFQH
12	VL- PD-L1-547	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNN <u>IGSKS</u> VHWYQQKPGQAPVLVVY <u>D</u> <u>D</u> NDRPSGLPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC <u>QVWDSSSDHVV</u> F GGGTKLTVL
13	VL- PD-L1-547-CDR1	NIGSKS
	VL- PD-L1-547-CDR2	DDN
14	VL- PD-L1-547-CDR3	QVWDSSSDHVV
15	IgG1-Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG
16	IgG1-Fc_F405L	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC

		KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
17	IgG1-Fc_K409R	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
18	IgG1-Fc_FEA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA ~~V~~ SHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
19	IgG1- ~~FEAR~~ -Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA ~~V~~ SHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS ~~R~~ LTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
20	IgG1- ~~FEAL~~ -Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA ~~V~~ SHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
21	卡帕 -C	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
22	拉姆達 -C	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECS

23	人類 CD137 (UniProtKB - Q07011; 包括訊號肽序列： 胺基酸 1 至 23)	MGNSCYNIVALLVLNFERTRSLQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPN SFSSAGGQRTCDICRQCKGVFRTRKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSM CEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNG TKERDVVCGPSPADLSPGASSVTPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLF FLTLRFVSVKGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCEL
24	人類 CD137 (UniProtKB - Q07011; 成熟序列)	LQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFR TRKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCF GTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPGASSV TPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFLTLRFVSVKGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCEL
25	人類 PD-L1 (UniProtKB - Q9NZQ7; 包括訊號 肽序列：胺基酸1至 18)	MRIFAVFIFMTYWHLNRAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECFPVEKQLDLAA LIVWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQARLLKDQLSLGNAALQITD VKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPTSEHELT CQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEI FYCTFRRLDPEENHTAELVPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRL RKGRMMDVKKCGIQDTSKKQSDTHLEET
26	人類 PD-L1 (UniProtKB - Q9NZQ7; 成熟 序列)	FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVWEMEDKNIIQFVH GEEDLKVQHSSYRQARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYG GADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPTSEHELTCAEGYPKAEVIWTSS DHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAE LVIPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQD TSKKQSDTHLEET
27	智人 EGFR	MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLSL QRMFNNCVVLGNLEITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIPLN LQIIRGNMYYENSYALAVLSNYDANKTGLKELPMRNLQEILHGAVRFSNNP ALCNVESIQWRDIVSSDFLSNMSMDFQNHGSCQKCDPSPNGSCWGA GEENCQKLTKIICAQCSGRCRGKSPSDCCHNQCAAGCTGPRESCLVCR KFRDEATCKDTCPLMLYNPTTYQMDVNPEGKYSFGATCVKKCPRNYVVT DHGSCVRACGADSYEMEEDGVRKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFKDSLSIN ATNIKHFKNCTISISGDLHILPVAFRGDSFHTTPPLDPQELDILKTVEITGFLLI QAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGGQFSLAVVSLNITSGLRSLKEISDG DVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALC SPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHP ECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCAPAGVMGENNTLVW KYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPNTNGPKIPSIATGMVGALLLLV VALGIGLFMRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEF KKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYV

		MASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLLN WCVQIAKGMNYLEDRRLLVHRDLAARNVLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAEE KEYHAEGGKVPKWMALESILHRIYTQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYD GIPASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDADSRPKFRELIIEFSK MARDPQRYLVIQGDERMHLPSTDSNFYRALMDEEDMDDVVDADAYLI PQQGFFSSPSTSRTPLSSLSATSNNSTVACIDRNLQSCPIKEDSFLQRYSS DPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRD PHYQDPHSTAVGNPEYLNVTQPTCVNSTFDSPAHWAAQKGSHQISLDNPD YQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAAYLRVAPQSSEFIGA
28	VH_CD137-009	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNDYWMSWVRQAPGKGLEWIGYI <u>DVGGSLYYASWAKGRFTISRTSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGGLTYGF</u> <u>DLWGPGLTVTVSS</u>
29	VL_CD137-009	DIVMTQTPASVSEPVGGTVTINCQASEDISSYLAWYQQKPGQRPKRLIYG ASDLASGVPSRFSASGSGTEYALTISDLESADAATYCHYYATISGLGVAFG GGTEVVVK
30	m4-1BB-3H3 VH	EMQLVESGGGLVQPGRSMKLSGAGSGFTLSDYGVAVVRQAPKKGL EWVAYISYAGGTTYRESVKGRFTISRDNASTLYLQMDSLRSED TATYYCTIDGYGGYSGSHWYFDWGPGMTMTVTVSS
31	m4-1BB-3H3 VL	DIQMTQSPSLLSASVGDRTVLNCRTSQNVYKNLAWYQQKLGAEAPK LLIYNANSLQAGIPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYFCQQ <u>YYSGNTFGAGTNLELK</u>
32	MPDL3280A VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWHYRQAPGKLEWYA WISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARR <u>HWPGGFDYWGGTLTVTVSS</u>
33	MPDL3280A VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSA <u>SFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTK</u> VEIK
34	AALT	AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVH TFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTI KPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISSPMVTCVVVDVSEDDPD VQISWFWNNVEVLTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMSGKEFKC KVNKALPAPIERTISKPKGVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDF MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSLMYSLTVEKKNWVERN SYSCSVVHEGLHNHHTTKSFRTPGK
35	AAKR	AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVH TFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTI KPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISSPMVTCVVVDVSEDDPD

		VQISWVFNNEVLTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKC KVNNKALPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVKDF MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSLRVEKKNWVERN SYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
36	恆定區κLC	RADAAPTVISFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNG VLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTCKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFN RNEC

【0237】藉由以下實施例進一步說明本發明，其不應被解釋為限制本發明之範疇。

實施例

實施例 1：CD137抗體的產生

【0238】如 WO2016/110584的實施例1中所述產生抗體 CD137-005 和 CD137-009。簡而言之，用含有人類 CD137-Fc融合蛋白的蛋白質混合物對兔子進行免疫接種。藉由ELISA和流式細胞術對來自血液的單個B細胞進行分選及篩選出CD137特異性抗體的產生。從經篩選之陽性B細胞中提取RNA並進行測序。將重鏈和輕鏈之可變區基因合成並選殖到人類IgG1卡帕表現載體或人類IgG1拉姆達表現載體中，該表現載體包括含有以下胺基酸突變的人類IgG1重鏈：L234F、L235E、D265A以及F405L(FEAL)或F405L(FEAL)，其中胺基酸位置編號係根據EU編號(對應於SEQ ID NO：20)。嵌合CD137抗體(CD137-009)的可變區序列顯示於本文中之序列表SEQ ID NO：28和SEQ ID NO：29。

實施例 2：兔(嵌合)CD137抗體的人源化

【0239】來自兔抗CD137-009的人源化抗體序列為在Antitope(Cambridge, UK)產生的。使用生殖系人源化(CDR移植)技術產生人源化抗體序列。基於與兔抗體的VH和Vκ胺基酸序列具有最接近同源性的人類生殖系序列，設計了人源化的V區基因。設計了一系列七個VH和三個Vκ(VL)生殖系人源化V區基因。為了識別V區框架中可能對抗體的結合性質重要的胺基酸，非人類親本抗體V區的結構模式是使用Swiss PDB產生並進行分析。注意到此等胺基酸可併入一或多個變異的CDR移植抗體。用作人源化設計之基礎的生殖系序列如表8所示。

表8：人類生殖系V區段和J區段序列最接近匹配。

抗體	重鏈		輕鏈 (κ)	
	人類 V 區生殖系區段	人類 J 區生殖系區段	人類 V 區生殖系區段	人類 J 區生殖系區段
兔抗 CD137-009	hIGHV3-49*04	hIGHJ4	hIGKV1-33*01	IGKJ4

【0240】接著，使用Antitope專有的電腦模擬(in silico)技術iTope™和TCED™(T細胞表位資料庫)(Perry, L.C.A, Jones, T.D. and Baker, M.P. New Approaches to Prediction of Immune Responses to Therapeutic Proteins during Preclinical Development (2008). Drugs in R&D 9 (6): 385-396; 20 Bryson,C.J., Jones, T.D. and Baker, M.P. Prediction of Immunogenicity of Therapeutic Proteins (2010). Biodrugs 24 (1):1-8)。最後，經設計之變體的核苷

酸序列業經密碼子優化。

【0241】人源化CD137抗體(CD137-009-HC7LC2)的可變區序列顯示在本文中的序列表SEQ ID NO：1和SEQ ID NO：5中。

實施例 3：PD-L1抗體的產生

【0242】在Aldevron GmbH(Freiburg, Germany)進行免疫接種和雜交瘤產生。將編碼人類PD-L1胺基酸19至238的cDNA選殖到Aldevron專有表現質體中。抗體PD-L1-547為藉由使用用於粒子轟擊(「基因槍」)之手持設備進行經人類PD-L1CDNA塗佈之金粒子的皮內施用，而對OmniRat動物(表現具有完全人類獨特型的多樣化抗體庫(repertoire)的轉基因大鼠；Ligand Pharmaceuticals Inc., San Diego, USA)。在一系列免疫接種後收集血清樣本，並且在用上述表現質體瞬時轉染以表現人類PD-L1的HEK細胞上進行流式細胞術檢測。根據標準程序，單離產生抗體的細胞並且與小鼠骨髓瘤細胞(Ag8)融合。從產生PD-L1特異性抗體的雜交瘤中提取RNA並且進行測序。將重鏈和輕鏈的可變區(SEQ ID NO：8和12)基因合成，並且選殖到人類IgG1拉姆達表現載體中，該表現載體包括含有以下胺基酸突變之人類IgG1重鏈：L234F、L235E、D265A、以及K409R(FEAR)，其中胺基酸位置編號係根據EU編號(對應於SEQ ID NO：19)。

實施例 4：藉由 2-MEA 誘導的 Fab 臂交換產生雙特異性抗體

【0243】雙特異性 IgG1 抗體為在受控還原條件下，藉由 Fab 臂交換而產生的。此方法的基礎為使用互補的 CH3 結構域，其在 WO2011/131746 中描述的特定測定條件下促進異源二聚體的形成。將 F405L 和 K409R(EU 編號)突變引入相關抗體，以創建具有互補性 CH3 結構域的抗體對。

【0244】為了產生雙特異性抗體，將二種親本互補性抗體(各抗體的最終濃度為 0.5 mg/mL)與 75 mM 2-巰基乙胺-HCl(2-MEA)在 100 μ L PBS 的總體積中培養 31°C，為期 5 小時。根據製造商的規程(protocol)，藉由使用旋轉管柱(Microcon 離心過濾器，30k，Millipore)去除還原劑 2-MEA 而停止還原反應。

【0245】雙特異性抗體為藉由合併來自實施例 1 和 3 的下列抗體而產生的

- CD137-009-FEAL 抗體合併 PD-L1-547-FEAR 抗體
- PD-L1-547-FEAL 抗體合併 CD137-009-FEAR 抗體
- GEN1046(PD-L1-547-FEAL 抗體合併 CD137-009-HC7LC2-FEAR 抗體 (CD137 結合臂：SEQ ID NO：1、5、21、19；PD-L1 結合臂：SEQ ID NO：8、12、22、20)，
- b12-FEAL 抗體合併 PD-L1-547-FEAR 抗體、合併 CD137-009-FEAR、或合併 CD137-009-HC7LC2-FEAR 抗體 (Barbas, CF. J Mol Biol. 1993 Apr 5;230(3):812-23)
- PD-L1-547-FEAL 或 CD137-009-FEAL 與 b12-FEAR 抗

體。

實施例5：晚期實性瘤患者的外周血中 GEN1046 的藥效學評估。

【0246】為了研究各種劑量水平的 GEN1046 在晚期腫瘤患者的生物活性，在基線和治療的多個時間點收集血液和血清樣本。基於 GEN1046 的作用機制，預計具有生物活性的劑量水平將調節干擾素- γ 的循環水平，並誘導外周 CD8 T 細胞的增殖。

【0247】為了確定干擾素- γ (IFN- γ) 之血清水平，在基線和在第1周期和第2周期中之 GEN1046 之投予後多個時間點(第1天[投予後 2h 和 4h 至 6h 之間] 2、3、8、以及 15 天)收集血液和血清樣本。按照製造商的說明書，藉由 (Meso Scale Discovery, MSD) 多重免疫測定法(目錄號 K15209G) 測量 IFN- γ 的血清水平。

【0248】為了測量免疫細胞亞群(subset)的外周調節，在基線和在第1周期和第2周期中之 GEN1046 之投予後的多個時間點(第2、3、8 和 15 天)，在 EDTA 管中收集的全血中進行外周血的免疫表型分析。將 100 μ L 的全血加入與細胞表面抗原特異性地結合的螢光染料偶聯單株抗體：CD45RA-FITC(殖株 LEU-18，BD Biosciences 目錄號 335039)、CCR7-BV510(殖株 3D12，BD Biosciences，目錄號 563449)、CD8-PerCP-Cy5.5(殖株 RPA-T8，BD Biosciences，目錄號 560662)。在冰上培養後，經染色之

樣本用FACS裂解液(BD Biosciences，目錄號349202)處理以裂解紅血球。藉由用染色緩衝劑(BD Biosciences，目錄號554656)洗滌而去除多餘的抗體和細胞碎片。裂解/洗滌後，藉由與滲透溶液2緩衝劑(BD Biosciences，目錄號340973)一起培養而固定和透化細胞。接下來，將細胞洗滌並且再懸浮於染色緩衝劑中，並且與Ki67的抗體(BV421 B56，BD Biosciences，目錄號562899)一起在冰上培養以檢測增殖的細胞。培養後，藉由用染色緩衝劑洗滌以去除過量抗體。將細胞再懸浮於染色緩衝劑中，並且在染色後1小時內在BD FACSCanto™ II流式細胞儀(Becton Dickinson)上獲取。

【0249】向癌症患者投予GEN1046導致IFN- γ 的循環水平的調節和增殖效應記憶CD8 T細胞(表1)。在橫跨所有測試劑量水平的第一個治療周期中，IFN- γ 水平增加了超過2倍。在50 mg和80 mg劑量水平檢測到最大增加，而且80 mg分群中的大多數患者(75%)具有>2倍增加(表1)。GEN1046亦引發了效應記憶CD8⁺ T細胞的增殖，如藉由Ki67⁺CD8⁺CD45RA⁻CCR7⁻T細胞頻率的增加而測量。與用調節IFN γ 的循環水平觀察到的變化相比，在80 mg分群中的患者中觀察到增殖CD8⁺效應記憶T細胞的最大和更一致的調節。特別地，與25至200 mg分群相比，在400 mg分群中，IFN- γ 的循環水平和增殖效應記憶CD8 T細胞的變化規模都較低。此等結果表顯示GEN1046引發了一種免疫反應，其特徵為調節免疫效應細胞和對產生抗腫瘤免疫反應

至關重要的可溶性因子，其中在 80 mg劑量水平時反應規模更大。

表 9. 癌症患者的外周藥效學終點的 GEN1046 調節：第1周期期間從基線算起按劑量水平劃分的峰倍數變化^a

	GEN1046 25 mg	GEN1046 50 mg	GEN1046 80 mg	GEN1046 200 mg	GEN1046 400 mg
干擾素 - γ ^b					
n	4	4	8	8	6
Min	1.17	1.06	1.45	1.47	1.18
Q1	2.05	1.89	2.82	2.35	1.32
中位數	3.90	4.63	4.49	3.48	2.56
Q3	9.99	6.90	5.94	4.89	3.37
Max	15.11	7.27	12.17	5.20	102.08
增殖效應 記憶 CD8 T細胞 ^c					
n	3	2	8	8	7
Min	2.00	2.00	1.00	0.67	1.00
Q1	2.00	2.00	2.00	1.40	1.06
中位數	2.00	2.50	3.42	2.83	1.50
Q3	3.50	3.00	9.75	5.25	2.00
Max	5.00	3.00	31.40	6.67	7.00

- 【 0250 】 截至 2020 年 1 月 27 日的初步數據。
- 【 0251 】 n：每個劑量分群患者數；Min：最低測量值；Q1：第 25 個百分位；Q3：第 75 個百分位；Max：最大測量值。
- 【 0252 】 ^a包括干擾素 - γ 和效應記憶 T 細胞的循環水平的變化之藥效學評估是使用來自在 GEN1046 之開放標籤、多中心安全性試驗 (NCT03917381) 的劑量升高期中納入之晚期實體瘤患者的血液樣本所進行。
- 【 0253 】 ^b在基線和在第 1 周期和第 2 周期中之 GEN1046 之投予後的多個時間點 (第 1 [投予後 2h 和 4 至 6h 之間]、2、3、8、以及 15 天)。藉由 Meso Scale Discovery (MSD) 多重免疫測定法，而測定血清樣本中的干擾素 - γ 水平。

【 0254 】 在基線和在第1周期和第2周期中之 GEN1046之投予後的多個時間點(第2、3、8、以及15天)收集的全血中進行外周血的免疫表型分析。藉由流式細胞術評估全血樣本中增殖 (Ki67⁺) 效應記憶 CD8 T細胞 (CD8⁺CD45RA⁻CCR7⁻T細胞)的頻率。

實施例 6：來自劑量升高的初步數據

試驗設計：

【 0255 】 GCT1046-01(ClinicalTrials.gov 標識碼：NCT03917381)的臨床試驗設計為兩部分試驗，包括正在進行的劑量升高部分和計劃的擴展部分。

【 0256 】 將試驗設計為 GEN1046(DuoBody®-PD-L1x4-1BB)的開放標籤、多中心、I/IIa期安全性試驗。該試驗係由兩部分所組成：首次於人類中執行 (first-in-human, FIH)之劑量升高(I期)和擴增(IIa期)。圖2顯示了臨床試驗設計的示意圖。

劑量升高

【 0257 】 將劑量升高設計成評估實性惡性腫瘤之個體中的 GEN1046，以確定最大耐受劑量(maximum tolerated dose, MTD)或最大投予劑量(maximum administered dose, MAD)及/或建議的2期劑量(recommended phase 2 dose, RP2D)。

【 0258 】 對於劑量升高，個體必須為年齡≥18歲的男

性或女性，並且根據 RECIST 1.1 要求有可測疾病。

【0259】個體必須具有組織型態或細胞型態上確診的為轉移性或不可切除的非 CNS 實性瘤並且為無賦予臨床益處的可用標準療法者，或者個體不為此類可用療法的候選者且為在計畫主持人看來 GEN1046 的實驗性治療可能有益者。

【0260】在劑量升高中，個體每三週 (1Q3W) 接受一次 GEN1046 輸注，直到達到規程所定義之治療中斷標準；例如，放射攝影疾病進展或臨床進展。GEN1046 係在每個 3 週治療周期 (21 天) 的第 1 天使用靜脈輸注至少 60 分鐘而投予。該試驗設計的概念如圖 2 所示。

【0261】將 1Q3W 劑量升高設計成潛在地 (取決於試驗期間收集的數據) 評估 GEN1046 的 7 個主要劑量水平：固定的 25、80、200、400、800、1200 以及 1600 mg，以及 6 個任選的中間劑量水平 50、140、300、600、1000 以及 1400 mg。

【0262】建議的 2 期劑量 (RP2D) 係基於對現有安全性和用劑資訊的審查，並且可能低於最大耐受劑量 (MTD)。

擴增

【0263】擴增的目的為提供所選劑量/時間表的安全性、耐受性、MoA、PK、以及抗腫瘤活性的進一步數據。

【0264】將擴增設計成啟始至多 6 種腫瘤類型 (7 個平行分群) (亦即，NSCLC、EC、UC、TNBC、SCCHN、以及

子宮頸癌)的招募。基於劑量升高中產生的初步療效訊號，可以在額外腫瘤類型中開放進一步的擴增分群。基於劑量升高中獲得的數據，試驗委託者將確定開放特定疾病擴增分群的優先級。

NSCLC擴增分群

【0265】NSCLC擴增分群應包括具有鱗狀組織型態之個體以及具有非鱗狀組織型態之個體。

【0266】由於PD-1/PD-L1初治(naive)群體相對於經PD-1/L1預治療之群體的反應率和其他疾病相關結果可能不同，將NSCLC患者分成不同的分群以確保初步療效的充分證據。分群2旨在探索PD-1/L1初治NSCLC患者的初步療效，其中PD-1/L1抑制劑的SOC受限或不可用。若初步臨床證據暗示如DMC對數據的整體的審查所確定，在醫療需求高度未滿足(例如，PD-L1低或陰性)的群體中，較可用療法有實質改善，則試驗委託者可要求在不限制獲得PD-1/L1抑制劑的地區開放分群2。

UC擴增分群

【0267】將UC分群設計成包括適合接受鉑類化療之個體和不適合接受鉑類化療之個體。

SCCHN和TNBC擴增分群

【0268】SCCHN和TNBC分群可包括已接受用PD-

1/PD-L1抑制劑之先前治療之個體和尚未接受用PD-1/L1抑制劑之先前治療之個體。

納入標準

【0269】僅當下列所有標準都適用時，個體才有資格參加試驗：

【0270】個體必須為年齡 ≥ 18 歲的男性或女性個體，並且根據RECIST 1.1必須有有可測疾病。

【0271】個體必須為不再為標準治療的候選者或拒絕接受標準治療(若個體可使用和適合個別治療條件)之具有組織型態或細胞型態上確診的復發性或難治性、晚期及/或轉移性NSCLC、EC、UC、TNBC、SCCHN者，且為下列抗癌治療失敗者：

擴增分群 1(NSCLC)：經PD-1/L1預治療

【0272】已接受至多4種針對晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案(輔助和維持治療被認為係一個治療線的一部分)的NSCLC個體在前次治療時或之後有放射攝影疾病進展。

【0273】可納入具任何組織型態的NSCLC個體。組織型態或細胞型態診斷為非鱗狀NSCLC之個體不得有表皮生長因子(EGFR)致敏突變及/或退行性淋巴瘤(ALK)易位/ROS1重排。EGFR致敏突變為彼等適合用經核准之酪胺酸激酶抑制劑(TKI)治療的突變。根據在地評估的EGFR和

ALK狀態的文件應可獲得。若無法獲得EGFR和ALK狀態的文件，則需要在收案前獲得試驗委託醫療監測者(sponsor medical monitor)的核准。

【0274】個體應已接受鉑類療法(或由於不適合鉑而接受替代性化療，例如，含吉西他濱之方案)。

【0275】個體必須已接受單獨或組合使用的PD-1/L1抑制劑之先前治療，並且必須在治療時有放射攝影疾病進展。對於在治療持續時間至多16週的含CPI之方案中具有SD或PD的BOR之個體，需要試驗委託者的核准。

擴增分群 2(NSCLC)-PD-1/L1 初治

【0276】已接受至多4種針對轉移性疾病之先前全身性治療方案(維持治療被認為係一個治療線的一部分)的NSCLC個體在前次治療時或之後有放射攝影疾病進展。

【0277】可以納入具任何組織型態的NSCLC個體。組織型態或細胞型態診斷為非鱗狀 NSCLC之個體不得有表皮生長因子(EGFR)致敏突變及/或退行性淋巴瘤激酶(ALK)易位/ROS1重排。EGFR致敏突變為彼等適合用經核准之酪胺酸激酶抑制劑(TKI)治療的突變。根據在地評估的EGFR和ALK狀態的文件應可獲得。若無法獲得EGFR和ALK狀態的文件，則需要在收案前獲得試驗委託醫療監督者的核准。

【0278】個體應已接受鉑類療法(或由於不適合鉑而接受替代性化療，例如，含吉西他濱之方案)。

【0279】個體不得接受PD-1/L1抑制劑先前治療。

擴增分群3 (UC)：

【0280】已接受了至多4種針對局部晚期/轉移性疾病的先前全身性治療方案(輔助和維持治療被認為係一個治療線的一部分)之(膀胱、輸尿管、尿道或腎盂)UC個體在前次治療時或之後有放射攝影疾病進展。

【0281】個體必須已接受單獨或組合使用的PD-1/L1抑制劑之先前治療，並且必須在治療時有放射攝影疾病進展。對於在治療持續時間至多16週的含CPI之方案中具有SD或PD的BOR之個體，需要試驗委託者的核准。

【0282】應在收案前提供最近PD-L1測試的在地結果(若有)。

分群3a：對於適合接受鉑類治療之個體：

個體必須已接受鉑類化療。

分群3b：對於不適合接受鉑類療法之個體：

個體不適合接受任何含鉑類或任何含順鉑的化療。

擴增分群4(EC)：

【0283】已接受了至多4種針對局部晚期/轉移性疾病的先前全身性治療方案(維持治療被認為係一個治療線的一部分)的EC個體在前次治療時或之後有放射攝影疾病進展。

【0284】個體必須具有上皮性子宮內膜組織型態，包

括：子宮內膜樣、漿液性、鱗狀、透明細胞癌或癌性肉瘤。肉瘤和間質EC被排除在外。

【0285】個體必須不得已接受用PD-1/L1抑制劑之先前治療(既定的在地標籤/取得須予尊重)。

擴增分群5(TNBC)：

【0286】根據在地評估，將TNBC定義為HER2陰性[HER2係藉由FISH]測定法測定為陰性(HER2與CEP17的非擴增比<2.0單一探針平均HER2基因拷貝數<4個訊號/細胞)或IHC結果顯示的HER2蛋白質表現為1+陰性或IHC 0為陰性和、以及ER和PgR陰性狀態(經由IHC分析定義為<1%的表現激素受體之細胞)。已接受至多4種針對局部晚期/轉移性疾病的先前全身性治療方案之個體在前次治療時或之後有放射攝影疾病進展，該等治療方案包括但不限於含蔥環、紫杉烷、抗代謝物或微管抑制劑之方案(維持治療被認為係一個治療線的一部分)。

【0287】具有不同表型的乳癌的既往史之個體必須從該個體前次先前全身性治療之後獲得的切片檢查確診為TNBC。

分群5a-已接受用PD-1/L1抑制劑之先前治療之個體：

個體必須已接受單獨或組合使用PD-1/L1抑制劑之先前治療，並且必須在治療過程中有放射攝影疾病進展。

分群5b-尚未接受用PD-1/L1抑制劑之先前治療之個體：

個體之前不得接受用PD-1/L1抑制劑之治療。

擴增分群6(SCCHN)：

【0288】已接受了至多4種針對局部晚期/轉移性疾病的先前全身性治療方案的復發性或轉移性SCCHN(口腔、咽、喉)個體具在前次治療時或之後有放射攝影疾病PD(維持治療被認為為一個治療線的一部分)。

【0289】個體必須已在用鉑類化療之先前療法時或之後有疾病進展(若記錄了個體的不適合鉑的狀態，則可接受替代性合併化療)。

分群6a-已接受用 PD-1/L1抑制劑之先前治療之個體：

個體必須已接受單獨或組合使用的PD-1/L1抑制劑之先前治療，並且必須在治療時有放射攝影疾病進展。對於在治療持續時間至多16週的含CPI之方案中具有SD或PD的BOR之個體，需要試驗委託者的核准。

分群6b-尚未接受用 PD-1/L1抑制劑之先前治療之個體：

個體不得接受 PD-1/L1抑制劑之先前治療。

擴增分群7(子宮頸癌)：

【0290】接受至多4種針對局部晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案之子宮頸癌個體在前次治療時或之後有放射攝影疾病進展，該等治療方案包括化療合併貝伐單抗(根據適用的標籤)，除非該等個體根據局部標準不適合貝伐單抗(在輔助或新輔助設定中投予之化療或與放射治療合併不應算作先前之治療線)。

【0291】個體必須患有子宮頸鱗狀細胞癌、腺癌或腺鱗癌組織型態。

【0292】個體不得接受用PD-1/L1抑制劑之先前治療(既定的在地標籤/取得須予尊重)。

結果

劑量升高

【0293】在劑量升高期間獲得了下列初步結果。表10顯示了對總共30位患者進行收案和用劑後之按劑量水平劃分的最佳整體反應(RECIST v1.1)(數據提取日期：2020年2月3日)。

【0294】表11和表12分別顯示了對總共61位患者進行收案和用劑後之按劑量水平劃分的客觀反應率和經證實之客觀反應率(RECIST v1.1)(數據截止日期：2020年10月12日)。

【0295】所有患者中腫瘤大小從基線算起的最佳變化百分比是顯示於表3。在劑量升高期，40/61(65.6%)患者發生了疾病控制。四位三陰性乳癌、卵巢癌、或非小細胞肺癌(NSCLC)患者達到部分反應(PR)；36位患者穩定疾病。

【0296】在 NSCLC 患者中觀察到的臨床活性(腫瘤大小從基線算起的最佳變化)示於圖 4(數據截止日期：2020 年 10 月 12 日)。在所有已接受先前檢查點免疫療法的 6 位 NSCLC 患者中，二位達到未經證實之 PR，二位維持穩定疾病，以二位經歷進展性疾病。

表 10：按劑量水平劃分的最佳整體反應(RECIST v1.1)。

	25 mg (n=2)	50 mg (n=5)	80 mg (n=8)	140 mg (n=1)	200 mg (n=8)	400 mg (n=6)	總計 (n=30)
完全反應	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
部分反應	0 (0)	0 (0)	2 ¹ (25)	0 (0)	1 ¹ (12.5)	0 (0)	3 (10)
穩定疾病	0 (0)	3 (60)	5 (62.5)	0 (0)	5 (62.5)	6 (100)	19 (63.3)
進展性疾病	2 (100)	2 (40)	1 (12.5)	1 (100)	2 (25)	0 (0)	8 (26.6)
¹ uPR							

表 11：客觀反應率-劑量升高

	總計	25 mg	50 mg	80 mg	100 mg	140 mg	200 mg	400 mg	800 mg	1200 mg
N	61	4	5	9	6	6	9	9	9	4
最佳整體反應										
CR (完全反應)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PR (部分反應)	4 (6.6%)	0	0	2 (22.2%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	0	0	0
SD (穩定疾病)	36 (59.0%)	1 (25.0%)	3 (60.0%)	6 (66.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	5 (55.6%)	7 (77.8%)	5 (55.6%)	3 (75.0%)
PD (進展性疾病)	14 (23.0%)	2 (50.0%)	2 (40.0%)	1 (11.1%)	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	1 (25.0%)
NE (無法評估)	7 (11.5%)	1 (25.0%)	0	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	2 (22.2%)	0
客觀反應 (CR+PR) 率	4 (6.6%)	0	0	2 (22.2%)	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	0	0	0
疾病控制 (PR+PR+SD) 率	40 (65.6%)	1 (25.0%)	3 (60.0%)	8 (88.9%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	6 (66.7%)	7 (77.8%)	5 (55.6%)	3 (75.0%)

表 12：經證實之反應率-劑量升高

	總計	25 mg	50 mg	80 mg	100 mg	140 mg	200 mg	400 mg	800 mg	1200 mg
N	61	4	5	9	6	6	9	9	9	4
經證實之最佳 整體反應										
CR (完全反應)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PR (部分反應)	2 (3.3%)	0	0	1 (11.1%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	0
SD (穩定疾病)	38 (62.3%)	1 (25.0%)	3 (60.0%)	7 (77.8%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	6 (66.7%)	7 (77.8%)	5 (55.6%)	3 (75.0%)
PD (進展性疾病)	14 (23.0%)	2 (50.0%)	2 (40.0%)	1 (11.1%)	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	1 (25.0%)
NE (無法評估)	7 (11.5%)	1 (25.0%)	0	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (11.1%)	0	2 (22.2%)	0
經證實之客觀反應 (CR+PR) 率	2 (3.3%)	0	0	1 (11.1%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	0
確診疾病控制 (PR+PR+SD) 率	40 (65.6%)	1 (25.0%)	3 (60.0%)	8 (88.9%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	6 (66.7%)	7 (77.8%)	5 (55.6%)	3 (75.0%)

擴增：

【0297】擴增分群1：截至2020年10月12日，24位患者被納入擴增分群1，其包括NSCLC患者(經PD-1/L1預治療)。12位患者可以在基線後評估，在檢查點抑制劑治療期間或之後證實進展(圖5)。

結論：

【0298】GEN1046為出色的首次於人類中執行之新一代PD-L1x4-1BB雙特異性抗體，與現有的4-1BB促效劑不同，其具有可接受的安全性概況並且鼓勵早期臨床活性。

【0299】在此I/IIa期研究的劑量升高期，GEN1046在經大量預治療之晚期實體瘤之群體中顯示可控的安全性和初步臨床活性。

【0300】大多數不良事件為輕度至中度；與治療相關之3級轉胺酶升高可用皮質類固醇解決。無觀察到與治療相關之膽紅素升高或4級轉胺酶升高。6位患者出現劑量限制性毒性(dose limiting toxicity, DLT)；未達到最大耐受劑量(MTD)。

【0301】在患者中觀察到橫跨不同劑量水平的臨床益處，包括彼等對先前免疫療法有抗性者和彼等具有通常對免疫檢查點抑制劑(ICI)較不敏感者。

【0302】65.6%患者達成疾病控制，包括三陰性乳癌(1)、卵巢癌(1)、以及經ICI預治療的之NSCLC(2)的部分反應。

【0303】在橫跨顯示生物活性的廣泛劑量水平範圍內觀察到藥效學終點的調節。

【0304】在目前納入已接受先前檢查點免疫療法暴露之NSCLC患者的擴增分群中觀察到了令人鼓舞的初步反應。

實施例 7：藥物動力學/藥效學模型

【0305】開發了一種經整合之半機械式PK/PD(藥物動力學/藥效學)模型，該模型假設GEN1046分布到中央和外周PK隔間，以及劃分成腫瘤隔間和淋巴隔間。該模型利用PK和藥效學數據以及來自文獻的生理參數而參數化PD-L1和4-1BB的表現，以及T細胞運輸入此等細胞。模型隔間係由充分混合的2維和3維空間以及所有隔間之間的自由藥物轉移所組成。此外，該模型結合了GEN1046與PD-L1和4-1BB的動態結合，以預測腫瘤中PD-L1和4-1BB的三聚體(與PD-L1和4-1BB交聯)的形成和受體佔有率(receptor occupancy, RO)。模擬顯示三聚體形成在80 mg的劑量下為最佳的，並且該模型預測在腫瘤中的RO被認為在80至140 mg之間的劑量下以使PD-L1和4-1BB足夠。增加劑量 ≥ 200 mg 導致三聚體形成減少。此外，基於現有臨床藥效學數據，在 ≤ 200 mg的劑量水平下看到外周藥效學終點(IFN γ 和增殖的Ki67+效應記憶CD8+ T細胞)的更高規模和一致調節。鑑於PK/藥效動力學模型預測和現有臨床數據，GEN1046的最佳劑量預計在80至140 mg之範圍內。在

1Q3W的 100 mg劑量下，PD-L1的最大三聚體形成和平均RO(%)在整個用劑間隔期間維持在合理水平。

【0306】模型預測的PDL1在100 mg 1Q3W的最大三聚體形成和受體佔有率顯示於圖6。

實施例 8：GEN1046 與多西他賽在MC38同基因小鼠腫瘤模式中的組合

方法

【0307】將MC38小鼠大腸癌細胞在補充有10%熱滅活胎牛血清的Dulbecco's Modified Eagle培養基中，在37℃、5%CO₂下培養。從在對數期中生長的細胞培養物中採集MC38細胞並進行定量。

【0308】將MC38細胞(100 μL PBS中有1×10⁶個腫瘤細胞)皮下注射到雌性C57BL/6小鼠(從Vital River Laboratories Research Models and Services獲得；實驗開始時年齡為6至8週))的右下側。

【0309】每週使用卡尺評估腫瘤生長3次。腫瘤體積(mm³)是從卡尺測量值計算為([長度]×[寬度]²)/2，其中長度為最長的腫瘤維度，而且寬度為垂直於長度的最長腫瘤維度。

【0310】在治療前，將小鼠隨機分組(n=10隻/組)，平均腫瘤體積為64 mm³。在治療日，將小鼠腹腔注射mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB(0.5 mg/kg；注入體積為10 μL/g體重；每週二劑，為期三週[2QW×3])、多西他賽(10 mg

/kg；注入體積為 10 μL/g 體重；QW×3)、 mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB(0.5 mg/kg；2QW×3)與多西他賽(10 mg/kg；分兩次單獨注射[mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB，隨後30分鐘後注射多西他賽]，注入體積為 10 μL/g 體重；QW×3))的組合；或注入體積為 10 μL/g 體重之 PBS(表 13)。

【0311】每天監測小鼠的臨床疾病跡象。隨機分組後每週進行3次體重測量。當腫瘤體積超過 1500 mm³時或當動物達到人道終點時(例如，當小鼠體重減輕>20%時、當腫瘤出現潰瘍[>75%]時、當觀察到嚴重的臨床症狀時、及/或當腫瘤生長阻止小鼠的身體活動時)，個別小鼠的實驗結束。

表 13. 實驗組和用劑方案

實驗組	每組之N	治療	劑量 ^a	用劑途徑	用劑療法	Seq IDs/ 供應商，目錄號
1	10	PBS	N/A	IP	2QW×3 ^a	N/A
2	10	Docetaxel	10 mg/kg	IP	QW×3 ^a	Hengrui Medicine
3	10	mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB	0.5 mg/kg	IP	2QW×3 ^a	SEQ ID NOs : 30-36
4	10	mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB + Docetaxel	0.5 mg/kg + 10 mg/kg	IP	2QW×3 + QW×3 ^a	SEQ ID NOs : 30-36 Hengrui Medicine

^a 2QW×3: 每週二劑，為期三週

結果

【0312】在用PBS治療之攜帶MC38的小鼠中觀察到快

速的腫瘤生長(圖7A)。在用多西他賽(10 mg/kg；QW×3)或 mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB(0.5 mg/kg；2QW×3)治療的小鼠中，腫瘤生長與PBS實驗組相當(圖7A)。然而，在用 mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB(0.5 mg/kg；2QW×3)合併多西他賽(10 mg/kg；QW×3)治療的小鼠中，腫瘤生長延遲(圖7A)。卡普蘭-麥爾分析顯示當與PBS實驗組($p < 0.01$)比較並且與 mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB 或多西他賽單獨比較時，用 mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB和多西他賽之組合的治療誘導顯著增加的無進展存活率($p < 0.05$ ；曼特爾寇克斯；圖7B，表14)(該無進展存活率係定義為具有腫瘤體積小於500 mm³的小鼠的百分比)。因此，此等發現與多西他賽和 mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB之組合增強的抗腫瘤活性一致。此外，由於未觀察到顯著的體重減輕，合併治療具有良好的耐受性。

【0313】

表 14. 與多西他賽組合的 GBR1046 與 GBR1046 與 PD-L1 抑制劑組合的抗腫瘤活性的曼特爾-寇克斯分析

與 GBR1046 組合		與 GBR1046 組合	
與 GBR1046 組合	與 GBR1046 組合	與 GBR1046 組合	與 GBR1046 組合
PBS	vs 多西他賽	0.997	
PBS	vs mbslg02a-PD-L1x4-TBS	0.967	
PBS	vs mbslg02a-PD-L1x4-TBS+	0.009	
多西他賽	vs mbslg02a-PD-L1x4-TBS	0.765	
多西他賽	vs mbslg02a-PD-L1x4-TBS+	0.033	
mbslg02a-PD-L1x4-TBS	vs 多西他賽	0.022	

〔0314〕¹將腫瘤體積<500mm³用作無進展存活率的臨界值。在所有動物進展至腫瘤體積超過500 mm³後進行曼特爾寇克斯分析。

〔0315〕此等結果為在癌症患者中評估GBR1046與多西他賽之組合以增加抗腫瘤療效和提高存活率提供了基本原理。

實施例 9：與多西他賽組合

〔0316〕在試驗的劑量升高部分，沒有確定MTD，並且安全投予劑量至多1200 mg 1Q3W。劑量的確定是基於現有臨床療效和安全性數據的整體，以及PD終點和PK/PD模式預測的免疫調節的規模和一致性。最初的安全性數據表示最常見的不良事件(諸如，ALT/AST升高)的發生並非

劑量依賴的，並且會因此出於安全原因，不需要降低 GEN1046 的起始劑量。在 80 至 200 mg Q3W 的劑量下觀察到初步療效(實施例 6)，並且臨床藥效學終點表示在 ≤ 200 mg Q3W 的劑量水平下，增殖(Ki67⁺)效應記憶 CD8⁺ T 細胞和 IFN γ 的循環水平的一致調節。此等結果與使用機械式模型化在 80 至 140 mg Q3W 的劑量範圍內觀察到的經預測之最佳三聚體形成和腫瘤中 PD-L1 阻斷的平均受體佔有率一致。業經報告接受 GEN1046 治療之患者的最常見不良事件為轉胺酶升高，其次為甲狀腺功能亢進、疲勞、噁心、虛弱、以及嗜中性球數減少。雖然業經報告接受 75 mg/m² 的多西他賽治療的 NSCLC 癌症患者之轉胺酶之輕度或中度升高，此等副作用並不常見。多西他賽的其他常見副作用與 GEN1046 的不良反應重疊，包括疲勞、噁心、虛弱、以及嗜中性球數下降。然而，GEN1046 的此等事件不如多西他賽那般頻繁出現，並且絕大多數事件為輕度或中度的。

【0317】在鉑類化療和 PD-L1 抑制劑治療後有進展的轉移性 NSCLC 之個體進行 GEN1046 合併多西他賽的初步評估。在各 3 週治療周期的第 1 天使用 IV 輸注將 GEN1046 與多西他賽(Taxotere®)組合投予，直到疾病進展或直到已達到預定的中止治療標準之一。多西他賽輸注在 GEN1046 投予後至少 30 分鐘開始。基於該組合增加毒性的有限可能性以及 GEN1046 與不良事件和療效缺乏明確的劑量依賴性，將 GEN1046 的劑量固定為 100 mg。取決於觀察到的先前劑量限制毒性的數量，將多西他賽以 55 mg/m² 或 75 mg/m² 的劑

量投予。多西他賽的最大測試劑量為75 mg/m²。在試驗的劑量升高部分中確定了用於合併治療的100 mg 1Q3W的GEN1046劑量為建議的2期劑量(RP2D)。

【0318】下列納入標準適用於組合臂(NSCLC)：GEN1046合併多西他賽：

- 可納入具任何組織型態的NSCLC個體。組織型態或細胞型態診斷為非鱗狀NSCLC之個體不得有EGFR致敏突變及/或ALK易位/ROS1重排。EGFR致敏突變為彼等適合用經核准之TKI治療的突變。根據在地評估的EGFR和ALK狀態的文件應可獲得。若無法獲得EGFR和ALK狀態的文件，則需要在收案前獲得試驗委託醫療監督者核准。
- 個體已在用抗PD1/配體1(L1)單株抗體(mAb)進行單一療法(monotherapy)或合併療法的期間/之後出現疾病進展。
- 個體已在用於轉移性疾病之使用或不使用抗PD1/配體1(L1)單株抗體mAb的鉑雙藥化療期間/之後之疾病進展。

將PD-抗PD1/配體1(L1)治療進展期間/之後的疾病進展定義為滿足下列標準：

- 已接受至少2劑的經核准之抗PD-1/L1 mAb
- 已顯示在RECIST 1.1所定義之抗PD-1/L1期間/之後之疾病進展(PD)。

初步結果：

【0319】到截止至2021年11月為止，共納入12位患者，並且用GEN1046和多西他賽用劑：六位患者已用55 mg/m²多西他賽用劑，以及六位患者已用75 mg/m²多西他賽用劑。四位患者仍在治療中：一位患者用55 mg/m²多西他賽用劑，以及三位患者用75 mg/m²多西他賽用劑。共有八位患者停止治療。停止治療的主要原因為：記錄的放射攝影疾病進展(5位個體)、個體因疾病進展停藥、按照嚴重不良事件(serious adverse effect, SAE)報告(1位個體)、個體要求停止試驗治療(1位個體)、以及因疾病進展導致呼吸衰竭而停藥(1位個體)。

【0320】

表15：按等級劃分的累積性GEN1046治療相關之不良反應。A 55 mg/m² 多西他賽，B用75 mg/m² 多西他賽。

A

	第一級	第二級	第三級	第四級	第五級
經治療之具有相關TEAE 個體總數	4	4	3	0	0
貧血	0	0	3	0	0
疲勞	0	2	1	0	0
發熱	1	0	0	0	0
噁心	1	0	0	0	0
陰道出血	1	0	0	0	0
食慾下降	0	1	0	0	0
嘔吐	0	1	0	0	0
呼吸困難	0	1	0	0	0
血鹼性磷酸酶升高	0	1	0	0	0
低鉀血症	0	1	0	0	0
低鎂血症	1	0	0	0	0
竇性心動過速	0	1	0	0	0
脫髮	1	0	0	0	0
嗜中性球數減少	0	0	1	0	0

B

	第一級	第二級	第三級	第四級	第五級
經治療之具有相關TEAE 個體總數	4	4	2	1	0
疲勞	1	2	0	0	0
呼吸困難	1	2	0	0	0
高血糖症	1	0	1	0	0
丙胺酸胺基轉移酶升高	1	0	0	0	0
脂肪酶增加	0	1	0	0	0
噁心	0	1	0	0	0
貧血	0	1	0	0	0
嘔吐	1	0	0	0	0
澱粉酶增加	1	0	0	0	0
肌肉骨骼胸痛	0	1	0	0	0
咳嗽	1	0	0	0	0
瘙癢症	1	0	0	0	0
口乾	1	0	0	0	0
嗜中性球數減少	0	0	0	1	0
胃食管逆流疾病	1	0	0	0	0
血促甲狀腺激素異常	1	0	0	0	0
打嗝	0	1	0	0	0
肢端紅腫症候群 (palmar plantar erythrodysesthesia syndrome, PPE)	1	0	0	0	0

【 0321】

表 16：按等級劃分的多西他賽治療相關之不良反應。A 55 mg/m² 多西他賽，B用75 mg/m² 多西他賽。

A

AE 術語 (編碼)	第一級	第二級	第三級	第四級	第五級
貧血	1	2	2	0	0
疲勞	0	2	1	0	0
發熱性嗜中性球減少症	0	0	1	0	0
噁心	1	0	0	0	0
味覺障礙	0	1	0	0	0
嗜中性球減少	0	0	0	1	0
白細胞數減少	0	0	0	1	0
低鉀血症	0	1	0	0	0
低鎂血症	1	0	0	0	0
發熱	1	1	0	0	0
嘔吐	0	2	0	0	0
血鹼性磷酸酶升高	0	1	1	0	0
低鈉血症	1	0	0	0	0
輸注部位外滲	1	0	0	0	0

B

AE 術語 (編碼)	第一級	第二級	第三級	第四級	第五級
疲勞	1	2	0	0	0
噁心	1	2	0	0	0
貧血	0	0	1	0	0
流淚增加	1	0	0	0	0
腹瀉	1	0	0	0	0
未編碼：周圍感覺神經病變	1	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	1	0
胃食管逆流疾病	0	1	0	0	0
打嗝	0	1	0	0	0
嘔吐	1	0	0	0	0
嗜中性球減少	0	0	1	1	0

【0322】特別關注的毒性：

肝毒性：無針對 GEN1046 或多西他賽報告的與藥物相關之肝毒性

骨髓抑制：在 DLT 期沒有嗜中性球減少症之新不良反應。劑量水平之間的貧血沒有顯著差異

【0323】免疫相關毒性：無針對 GEN1046 之報告

在 DLT 期無劑量減少或停藥。在輸注部位外滲 (55 mg/m²) 的單一事件期間，中斷多西他賽。

【0324】療效：

從用 GEN1046 和 75 mg/m² 多西他賽用劑的六位個體中獲得了關於療效的初步數據。在六位患者中的一者中，首次基線後掃描表示根據 RECIST 標準 v1.1 之反應。

【0325】概括：

- 對 12 位個體用劑
- 無針對多西他賽的任一劑量水平 (55 mg/m² 或 75 mg/m²) 報告之劑量限制毒性
- 在劑量限制毒性期內沒有與 GEN1046 相關之嚴重不良事件
- 75 mg/m² 多西他賽之較高劑量為可控的。
- 無免疫相關之毒性，數據不暗示加成或協同毒性
- 該組合為可控的且耐受性良好
- 用 GEN1046 和 75 mg/m² 多西他賽用劑之個體的反應的初步徵兆。

【序列表】

<110> 生物新技術公司(BioNTech SE)
珍美寶股份有限公司(Genmab A/S)

<120> 抗體及紫杉烷合併療法

<130> P0171-TW-NP

<140> TW 110145714

<141> 2021-12-07

<150> US 63/122,042

<151> 2020-12-07

<160> 36

<170> PatentIn 第3.5版

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體可變域序列

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Tyr Ile Asp Val Gly Gly Ser Leu Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Gly Leu Thr Tyr Gly Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體CDR序列

<400> 2

Gly Phe Ser Leu Asn Asp Tyr Trp
1 5

<210> 3
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體CDR序列

<400> 3

Ile Asp Val Gly Gly Ser Leu
1 5

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體CDR序列

<400> 4

Ala Arg Gly Gly Leu Thr Tyr Gly Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 5
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體可變域序列

<400> 5

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys His Tyr Tyr Ala Thr Ile Ser Gly
85 90 95

Leu Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 6
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體CDR序列

<400> 6

Glu Asp Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體CDR序列

<400> 7

His Tyr Tyr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Gly Val Ala
1 5 10

<210> 8

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體可變域序列

<400> 8

Glu Val Gln Leu Leu Glu Pro Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Phe Ser Gly Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ile Pro Ala Arg Gly Tyr Asn Tyr Gly Ser Phe Gln His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體CDR序列

<400> 9

Gly Ser Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1 5

<210> 10
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體CDR序列

<400> 10

Phe Ser Gly Ser Gly Gly Phe Thr
1 5

<210> 11
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體CDR序列

<400> 11

Ala Ile Pro Ala Arg Gly Tyr Asn Tyr Gly Ser Phe Gln His
1 5 10

<210> 12
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體可變域序列

<400> 12

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Leu Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 13
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體CDR序列

<400> 13

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體CDR序列

<400> 14

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 15

<211> 329

<212> PRT

<213> 智人

<400> 15

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
			100					105					110			
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
		115					120					125				
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
		130				135					140					
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
145					150					155					160	
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
			165						170					175		
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
			180					185					190			
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
		195					200					205				
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
		210				215						220				
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
225					230					235					240	
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
			245						250					255		
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
			260					265					270			
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
		275					280					285				
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 16
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體恆定區

<400> 16

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 17
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體恆定區

<400> 17

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 18

<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體恆定區

<400> 18

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165

170

175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180185190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195200205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210215220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225230235240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245250255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260265270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275280285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290295300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305310315320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 19

<211> 329

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體恆定區

<400> 19

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 20
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體恆定區

<400> 20

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210					215					220					
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
225					230					235					240
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
			245						250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
			260					265					270		
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Leu
		275					280					285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
290						295					300				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315					320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly							
			325												

<210> 21
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
1			5					10					15		
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
		20					25						30		
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
	35						40				45				

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 22
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 23
<211> 254
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Leu Leu Leu Val Leu Asn
1 5 10 15

Phe Glu Arg Thr Arg Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro Ala
20 25 30

Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys Pro
35 40 45

Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile Cys
50 55 60

Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser Thr
65 70 75 80

Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly Ala
85 90 95

Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu Thr
100 105 110

Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln Lys
115 120 125

Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys Ser
130 135 140

Val Leu Val Asn Gly Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro Ser
145 150 155 160

Pro Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala Pro
165 170 175

Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala
180 185 190

Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg
195 200 205

Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
210 215 220

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
225 230 235 240

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
245 250

<210> 24
<211> 232
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

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

859095

Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro
100105110

Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys Ser Val Leu Val Asn Gly Thr
115120125

Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro
130135140

Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly His
145150155160

Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu
165170175

Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg
180185190

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
195200205

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
210215220

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
225230

<210> 25
<211> 289
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
151015

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 Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp
35 40 45

Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile
50 55 60

Gln Phe Val His Gly Glu 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> 26
<211> 272
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys

859095

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100105110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115120125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130135140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145150155160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165170175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180185190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195200205

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu Val
210215220

Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr Phe Ile
225230235240

Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys Gly Ile
245250255

Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu Glu Thr
260265270

<210> 27
<211> 1209
<212> PRT

<213> 智人

<400> 27

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln
20 25 30

Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe
35 40 45

Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn
50 55 60

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys
65 70 75 80

Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val
85 90 95

Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr
100 105 110

Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn
115 120 125

Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu
130 135 140

His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu
145 150 155 160

Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met
165 170 175

Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro
180 185 190

Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln
195 200 205

Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg
210 215 220

Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys
225 230 235 240

Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp
245 250 255

Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro
260 265 270

Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly
275 280 285

Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His
290 295 300

Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu
305 310 315 320

Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val
325 330 335

Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn
340 345 350

Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp
355 360 365

Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr
370 375 380

Pro	Pro	Leu	Asp	Pro	Gln	Glu	Leu	Asp	Ile	Leu	Lys	Thr	Val	Lys	Glu
385					390					395					400
Ile	Thr	Gly	Phe	Leu	Leu	Ile	Gln	Ala	Trp	Pro	Glu	Asn	Arg	Thr	Asp
				405					410					415	
Leu	His	Ala	Phe	Glu	Asn	Leu	Glu	Ile	Ile	Arg	Gly	Arg	Thr	Lys	Gln
				420				425						430	
His	Gly	Gln	Phe	Ser	Leu	Ala	Val	Val	Ser	Leu	Asn	Ile	Thr	Ser	Leu
				435				440				445			
Gly	Leu	Arg	Ser	Leu	Lys	Glu	Ile	Ser	Asp	Gly	Asp	Val	Ile	Ile	Ser
				450			455				460				
Gly	Asn	Lys	Asn	Leu	Cys	Tyr	Ala	Asn	Thr	Ile	Asn	Trp	Lys	Lys	Leu
465					470					475					480
Phe	Gly	Thr	Ser	Gly	Gln	Lys	Thr	Lys	Ile	Ile	Ser	Asn	Arg	Gly	Glu
				485					490					495	
Asn	Ser	Cys	Lys	Ala	Thr	Gly	Gln	Val	Cys	His	Ala	Leu	Cys	Ser	Pro
				500				505						510	
Glu	Gly	Cys	Trp	Gly	Pro	Glu	Pro	Arg	Asp	Cys	Val	Ser	Cys	Arg	Asn
				515				520				525			
Val	Ser	Arg	Gly	Arg	Glu	Cys	Val	Asp	Lys	Cys	Asn	Leu	Leu	Glu	Gly
				530			535				540				
Glu	Pro	Arg	Glu	Phe	Val	Glu	Asn	Ser	Glu	Cys	Ile	Gln	Cys	His	Pro
545					550					555					560
Glu	Cys	Leu	Pro	Gln	Ala	Met	Asn	Ile	Thr	Cys	Thr	Gly	Arg	Gly	Pro
				565					570					575	
Asp	Asn	Cys	Ile	Gln	Cys	Ala	His	Tyr	Ile	Asp	Gly	Pro	His	Cys	Val
				580				585						590	

Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp
595 600 605

Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys
610 615 620

Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly
625 630 635 640

Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu
645 650 655

Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His
660 665 670

Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu
675 680 685

Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu
690 695 700

Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser
705 710 715 720

Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu
725 730 735

Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser
740 745 750

Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser
755 760 765

Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser
770 775 780

Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp
785 790 795 800

Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn
805 810 815

Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg
820 825 830

Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro
835 840 845

Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala
850 855 860

Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp
865 870 875 880

Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr Gln Ser Asp Val
885 890 895

Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser Lys
900 905 910

Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu Lys
915 920 925

Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met
930 935 940

Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys Phe
945 950 955 960

Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg
965 970 975

Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro Thr
980 985 990

Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp Asp
995 1000 1005

Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe Phe
1010 1015 1020

Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu Ser
1025 1030 1035

Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn Gly
1040 1045 1050

Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg Tyr
1055 1060 1065

Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp Asp
1070 1075 1080

Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro Lys
1085 1090 1095

Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln Pro
1100 1105 1110

Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro His
1115 1120 1125

Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln Pro
1130 1135 1140

Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala Gln
1145 1150 1155

Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln Gln
1160 1165 1170

Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys Gly
1175 1180 1185

Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln Ser
1190 1195 1200

Ser Glu Phe Ile Gly Ala
1205

<210> 28
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體可變域序列

<400> 28

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asp Tyr Trp
20 25 30

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Tyr Ile Asp Val Gly Gly Ser Leu Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly
85 90 95

Leu Thr Tyr Gly Phe Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 29
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體可變域序列

<400> 29

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Ser
65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Tyr Tyr Ala Thr Ile Ser Gly
85 90 95

Leu Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 30
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體可變域序列

<400> 30

Glu Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Tyr Ala Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Arg Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Gly Tyr Gly Gly Tyr Ser Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Phe Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 31

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體可變域序列

<400> 31

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Leu Asn Cys Arg Thr Ser Gln Asn Val Tyr Lys Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Ser Leu Gln Ala Gly Ile 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 Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Asn Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 32
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體可變域序列

<400> 32

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 Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Tyr
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> 33
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體可變域序列

<400> 33

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
100 105

<210> 34
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體恆定區

<400> 34

Ala	Lys	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Val	Cys	Gly
1				5				10						15	
Asp	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu
	50					55				60					
Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ile
65					70					75					80
Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys
			85						90					95	
Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys
		100						105					110		
Pro	Ala	Pro	Asn	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro
		115					120					125			
Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Met	Val	Thr	Cys
	130					135					140				
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp
145					150					155					160

Phe Val Asn Asn Val Glu Val Leu Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg
165 170 175

Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln
180 185 190

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly
210 215 220

Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met
245 250 255

Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Leu
275 280 285

Met Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn
290 295 300

Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
305 310 315 320

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
325 330

- <210> 35
- <211> 330
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 抗體恆定區

<400> 35

Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95

Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp
145 150 155 160

Phe Val Asn Asn Val Glu Val Leu Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg
165 170 175

Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln
180 185 190

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly
210 215 220

Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Lys Asp Phe Met
245 250 255

Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe
275 280 285

Met Tyr Ser Arg Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn
290 295 300

Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
305 310 315 320

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
325 330

<210> 36
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 36

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
35 40 45

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
65 70 75 80

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
100 105

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種用於降低或預防個體的腫瘤進展或治療個體的癌症之方法，其包含向該個體提供用以下之合併治療：

- i)包含結合人類CD137之第一結合區和結合人類PD-L1之第二結合區之結合劑；以及
- ii)紫杉烷化療劑。

【請求項2】如請求項1之方法，其包含在至少一個治療周期中向該個體投予該結合劑和該紫杉烷化療劑。

【請求項3】如前述請求項中任一項之方法，其中該第一結合區結合具有SEQ ID NO：24所示之序列的人類CD137及/或該第二結合區結合具有SEQ ID NO：26所示之序列的人類PD-L1。

【請求項4】如前述請求項中任一項之方法，其中該結合劑在結合人類CD137時活化該人類CD137，並且在結合人類PD-L1時抑制該PD-L1與人類PD-1之結合。

【請求項5】如前述請求項中任一項之方法，其中

a)該第一結合區包含包括SEQ ID NO：1之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序列之重鏈可變區(VH)，以及包括SEQ ID NO：5之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序列之輕鏈可變區(VL)；以及

b)該第二抗原結合區包含包括SEQ ID NO：8之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序列之重鏈可變區(VH)，以及包括SEQ ID NO：12之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序

列之輕鏈可變區(VL)。

【請求項6】如前述請求項中任一項之方法，其中

a)該第一結合區包含分別包含SEQ ID NO：2、3以及4所示之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序列之重鏈可變區(VH)，以及分別包含SEQ ID NO：6、GAS、7所示之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序列之輕鏈可變區(VL)；以及

b)該第二抗原結合區包含分別包含SEQ ID NO：9、10、11所示之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序列之重鏈可變區(VH)，以及分別包含SEQ ID NO：13、DDN、14所示之CDR1序列、CDR2序列以及CDR3序列之輕鏈可變區(VL)。

【請求項7】如前述請求項中任一項之方法，其中

a)該第一結合區包含包括與SEQ ID NO：1具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)，以及包括與SEQ ID NO：5具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)區；以及

b)該第二結合區包含包括與SEQ ID NO：8具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)，以及包括與SEQ ID NO：12具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)區。

【請求項8】如前述請求項中任一項之方法，其中

a)該第一結合區包含包括 SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)，以及包括 SEQ ID NO：5所示之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)區；以及

b)該第二結合區包含包括 SEQ ID NO：8所示之胺基酸序列之重鏈可變區(VH)，以及包括SEQ ID NO：12所示之胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)區。

【請求項9】如前述請求項中任一項之方法，其中該結合劑為抗體、多特異性抗體，諸如，雙特異性抗體。

【請求項10】如前述請求項中任一項之方法，其中該結合劑為全長抗體或抗體片段之形式。

【請求項11】如請求項5至10中任一項之方法，其中各可變區包含三個互補決定區(CDR1、CDR2以及CDR3)和四個框架區(FR1、FR2、FR3以及FR4)。

【請求項12】如請求項11之方法，其中該等互補決定區和該等框架區依照以下順序從胺基端排列到羧基端：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

【請求項13】如前述請求項中任一項之方法，其包含

i)包含該第一重鏈可變區(VH)和第一重鏈恆定區(CH)、由該第一重鏈可變區(VH)和該第一重鏈恆定區(CH)所組成、或基本上由該第一重鏈可變區(VH)和該第一重鏈恆定區(CH)所組成之多肽，以及

ii)包含該第二重鏈可變區(VH)和第二重鏈恆定區(CH)、由該第二重鏈可變區(VH)和該第二重鏈恆定區(CH)

所組成、或基本上由該第二重鏈可變區(VH)和該第二重鏈恆定區(CH)所組成之多肽。

【請求項14】如前述請求項中任一項之方法，包括

i)包含該第一輕鏈可變區(VL)及進一步包含第一輕鏈恆定區(CL)之多肽，以及

ii)包含該第二輕鏈可變區(VL)及進一步包含第二輕鏈恆定區(CL)之多肽。

【請求項15】如前述請求項中任一項之方法，其中該結合劑為包含第一結合臂和第二結合臂之抗體，其中

該第一結合臂包含

i)包含該第一重鏈可變區(VH)和該第一重鏈恆定區(CH)之多肽，以及

ii)包含該第一輕鏈可變區(VL)和該第一輕鏈恆定區(CL)之多肽；以及

該第二結合臂包含

i)包含該第二重鏈可變區(VH)和該第二重鏈恆定區(CH)之多肽，以及

ii)包含該第二輕鏈可變區(VL)和該第二輕鏈恆定區(CL)之多肽。

【請求項16】如前述請求項中任一項之方法，其包含

i)包含該能夠結合CD137之抗原結合區之第一重鏈和輕鏈，以及

ii)包含該能夠結合PD-L1之抗原結合區之第二重鏈和輕鏈。

【請求項17】如前述請求項中任一項之方法，其中該結合劑包含

i)包含該能夠結合CD137之抗原結合區之第一重鏈和輕鏈，該第一重鏈包含第一重鏈恆定區且該第一輕鏈包含第一輕鏈恆定區；以及

ii)包含該能夠結合PD-L1之抗原結合區之第二重鏈和輕鏈，該第二重鏈包含第二重鏈恆定區且該第二輕鏈包含第二輕鏈恆定區。

【請求項18】如請求項13至17中任一項之方法，其中各該第一和第二重鏈恆定區(CH)包含恆定重鏈1(CH1)區、鉸鏈區、恆定重鏈2(CH2)區以及恆定重鏈3(CH3)區中之一或多者，較佳為至少含鉸鏈區、CH2區以及CH3區。

【請求項19】如請求項13至18中任一項之方法，其中各該第一和第二重鏈恆定區(CH)包含CH3區，以及其中該二個CH3區包含不對稱突變。

【請求項20】如請求項13至19中任一項之方法，其中在該第一重鏈恆定區(CH)中，在對應於選自由根據EU編號之人類IgG1重鏈中之T366、L368、K370、D399、F405、Y407以及K409所組成之群組之位置的位置之胺基酸之至少一者業經取代，以及在該第二重鏈恆定區(CH)中，在對應於選自由根據EU編號之人類IgG1重鏈中之T366、L368、K370、D399、F405、Y407以及K409所組成之群組之位置的位置之胺基酸之至少一者業經取代，以及其中該第一和該第二重鏈未在相同位置經取代。

【請求項21】如請求項20之方法，其中(i)該第一重鏈恆定區(CH)中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405之位置的胺基酸為L，且該第二重鏈恆定區(CH)中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409之位置的胺基酸為R，或(ii)該第一重鏈中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409之位置的胺基酸為R，且該第二重鏈中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405之位置的胺基酸為L。

【請求項22】如前述請求項中任一項之方法，其中與包含相同的第一和第二抗原結合區以及包含人類IgG1鉸鏈區、CH2區以及CH3區之二個重鏈恆定區(CH)之另一抗體相比，該結合劑以較小程度誘導Fc介導之效應功能。

【請求項23】如請求項22之方法，其中該第一和第二重鏈恆定區(CH)係經修飾，使得該抗體與包含未經修飾之第一和第二重鏈恆定區(CH)除外之相同抗體相比，以較小程度誘導Fc介導之效應功能。

【請求項24】如請求項23之方法，其中各該未經修飾之第一和第二重鏈恆定區(CH)包含SEQ ID NO：15所示之胺基酸序列。

【請求項25】如請求項23至24中任一項之方法，其中該Fc介導之效應功能係藉由結合Fc γ 受體、結合C1q、或誘導Fc介導之Fc γ 受體交聯而測量。

【請求項26】如請求項25之方法，其中該Fc介導之效應功能係藉由結合C1q而測量。

【請求項27】如請求項22至26中任一項之方法，其中該第一和第二重鏈恆定區業經修飾，使得與野生型抗體相比，C1q與該抗體之結合降低，較佳為降低至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、或100%，其中C1q結合較佳為藉由ELISA而測定。

【請求項28】如前述請求項中任一項之方法，其中在該第一和第二重鏈恆定區(CH)中之至少一者中，在對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之位置L234、L235、D265、N297以及P331的位置之一或多個胺基酸分別不為L、L、D、N以及P。

【請求項29】如請求項28之方法，其中在該第一和第二重鏈中，對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之位置L234和L235的位置分別為F和E。

【請求項30】如請求項28或29之方法，其中在該第一和第二重鏈恆定區(HC)中，對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之位置L234、L235以及D265的位置分別為F、E以及A。

【請求項31】如請求項28至30中任一項之方法，其中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之位置L234和L235的該第一和第二重鏈恆定區兩者之位置分別為F和E，以及其中(i)對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405的該第一重鏈恆定區之位置為L，且對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409的該第二重鏈之位置為R，或(ii)對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409的該第一重鏈恆

定區之位置為R，且對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405的該第二重鏈之位置為L。

【請求項32】如請求項28至31中任一項之方法，其中對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之位置L234、L235以及D265的該第一和第二重鏈恆定區兩者之位置分別為F、E以及A，以及其中(i)對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405的該第一重鏈恆定區之位置為L，且對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409的該第二重鏈恆定區之位置為R，或(ii)對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之K409的該第一重鏈之位置為R，且對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中之F405的該第二重鏈之位置為L。

【請求項33】如請求項13至32中任一項之方法，其中該第一及/或第二重鏈之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

a)SEQ ID NO：15 [IgG1-FC]所示之序列，

b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及

c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多10個取代，諸如，至多9個、至多8個、至多7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

【請求項34】如請求項13至33中任一項之方法，其中該第一或第二重鏈，諸如，該第二重鏈，之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

a)SEQ ID NO：16 [IgG1-F405L]所示之序列，

b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及

c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多9個取代，諸如，至多8個、至多7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

【請求項35】如請求項13至34中任一項之方法，其中該第一或第二重鏈，諸如，該第一重鏈，之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

a)SEQ ID NO：17[IgG1-F409R]所示之序列

b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及

c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多10個取代，諸如，至多9個、至多8個、至多7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之

序列。

【請求項36】如請求項13至35中任一項之方法，其中該第一及/或第二重鏈之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

a)SEQ ID NO：18 [IgG1-Fc_FEA]所示之序列，

b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及

c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多7個取代，諸如，至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

【請求項37】如請求項13至36中任一項之方法，其中該第一及/或第二重鏈，諸如，該第二重鏈，之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

a)SEQ ID NO：20 [IgG1-Fc_FEAL]所示之序列，

b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及

c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多6個取代，諸如，至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至

多1個取代之序列。

【請求項38】如請求項13至37中任一項之方法，其中該第一及/或第二重鏈，諸如，該第一重鏈，之恆定區包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列、或基本上由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成、或由選自由以下所組成之群組之胺基酸序列所組成：

a)SEQ ID NO：19 [IgG1-Fc_FEAR]所示之序列

b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及

c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多6個取代，諸如，至多5個取代、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

【請求項39】如前述請求項中任一項之方法，其中該結合劑包含卡帕(κ)輕鏈恆定區。

【請求項40】如前述請求項中任一項之方法，其中該結合劑包含拉姆達(λ)輕鏈恆定區。

【請求項41】如前述請求項中任一項之方法，其中該第一輕鏈恆定區為卡帕(κ)輕鏈恆定區。

【請求項42】如前述請求項中任一項之方法，其中該第二輕鏈恆定區為拉姆達(λ)輕鏈恆定區。

【請求項43】如前述請求項中任一項之方法，其中該第一輕鏈恆定區為拉姆達(λ)輕鏈恆定區。

【請求項44】如前述請求項中任一項之方法，其中該

第二輕鏈恆定區為卡帕(κ)輕鏈恆定區。

【請求項45】如請求項39至44中任一項之方法，其中該卡帕(κ)輕鏈包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列：

a)SEQ ID NO：21所示之序列，

b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及

c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多10個取代，諸如，至多9個、至多8個、至多7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

【請求項46】如請求項40至45中任一項之方法，其中該拉姆達(λ)輕鏈包含選自由以下所組成之群組之胺基酸序列：

a)SEQ ID NO：22所示之序列，

b)a)中之序列之子序列，諸如，其中從a)中所定義之序列的N端或C端開始之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個連續胺基酸已缺失之子序列；以及

c)與a)或b)中所定義之胺基酸序列相比，具有至多10個取代，諸如，至多9個、至多8個、至多7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或至多1個取代之序列。

【請求項47】如前述請求項中任一項之方法，其中該

結合劑具有選自由IgG1、IgG2、IgG3和IgG4所組成之群組之同型。

【請求項48】如前述請求項中任一項之方法，其中該結合劑為全長IgG1抗體。

【請求項49】如前述請求項中任一項之方法，其中該抗體具有IgG1m(f)異型。

【請求項50】如前述請求項中任一項之方法，其中該抗體為阿卡松利單抗(acasunlimab)或其生物仿製藥。

【請求項51】如前述請求項中任一項之方法，其中該紫杉烷係選自由以下所組成之群組：多西他賽(docetaxel)、紫杉醇(paclitaxel)、卡巴他賽(cabazitaxel)以及泰西他賽(tesetaxel)。

【請求項52】如前述請求項中任一項之方法，其中該紫杉烷化療藥物為多西他賽。

【請求項53】如前述請求項中任一項之方法，其中在各劑中及/或各治療周期中投予之結合劑之量為

a)約0.3至15 mg/kg體重或總共約25至1200 mg；以及/或

b)約 2.1×10^{-9} 至 1.2×10^{-7} mol/kg體重或總共約 1.7×10^{-7} 至 8.1×10^{-6} mol。

【請求項54】如前述請求項中任一項之方法，其中在各劑中及/或各治療周期中投予之結合劑之量為

a)約0.3至10 mg/kg體重或總共約25至800 mg；以及/或

b)約 2.1×10^{-9} 至 6.8×10^{-8} mol/kg體重或總共約 $1.7 \times$

10^{-7} 至 5.4×10^{-6} mol。

【請求項55】如前述請求項中任一項之方法，其中在各劑中及/或各治療周期中投予之結合劑之量為

a)約0.3至5 mg/kg體重或總共約25至400 mg；以及/或

b)約 2.1×10^{-9} 至 3.4×10^{-8} mol/kg體重或總共約 1.7×10^{-7} 至 2.7×10^{-6} mol。

【請求項56】如前述請求項中任一項之方法，其中在各劑中及/或各治療周期中投予之結合劑之量為

a)約1.25 mg/kg體重或總共約100 mg；以及/或

b)約 8.5×10^{-9} mol/kg體重或總共約 6.8×10^{-7} mol。

【請求項57】如前述請求項中任一項之方法，其中在各劑中及/或各治療周期中投予之紫杉烷化療劑之量為約10至200 mg/m²，諸如，20至40 mg/m²、30至50 mg/m²、40至100 mg/m²、50至100 mg/m²、50至80 mg/m²、50至70 mg/m²、50至60 mg/m²、50至110 mg/m²、60至100 mg/m²、60至100 mg/m²、60至90 mg/m²、70至80 mg/m²、80至200 mg/m²、90至180 mg/m²、90至110 mg/m²、100至175 mg/m²或，諸如，約170至180 mg/m²。

【請求項58】如前述請求項中任一項之方法，其中該紫杉烷化療劑為多西他賽，並且在各劑中及/或各治療周期中之投予量為約50至60 mg/m²，諸如，約55 mg/m²。

【請求項59】如前述請求項中任一項之方法，其中該紫杉烷化療劑為多西他賽，並且在各劑中及/或各治療周期中之投予量為約70至80 mg/m²，諸如，約75 mg/m²。

【請求項60】如前述請求項中任一項之方法，其中該結合劑及/或該紫杉烷化療劑係藉由全身性投予而投予。

【請求項61】如前述請求項中任一項之方法，其中該結合劑及/或該紫杉烷化療劑係藉由靜脈注射或輸注而投予。

【請求項62】如前述請求項中任一項之方法，其中在各治療周期中投予至少一劑該結合劑和至少一劑該紫杉烷化療藥物。

【請求項63】如前述請求項中任一項之方法，其中各治療周期為三週(21天)。

【請求項64】如前述請求項中任一項之方法，其中該結合劑和該紫杉烷化療劑在同日投予。

【請求項65】如前述請求項中任一項之方法，其中各劑之該結合劑輸注超過最少30分鐘，諸如，超過最少60分鐘、最少90分鐘、最少120分鐘或最少240分鐘。

【請求項66】如前述請求項中任一項之方法，其中該結合劑之投予在該紫杉烷化療劑之投予前至少30分鐘，諸如，至少1小時或，諸如，至少2小時。

【請求項67】如前述請求項中任一項之方法，其中在各治療周期之第1天投予一劑該結合劑及/或一劑該紫杉烷化療劑。

【請求項68】如前述請求項中任一項之方法，其中在每三週(1Q3W)，諸如，各三週治療周期之第1天，投予一劑該結合劑。

【請求項69】如前述請求項中任一項之方法，其中在每三週(1Q3W)，諸如，各三週治療周期之第1天，投予一劑該紫杉烷化療劑。

【請求項70】如前述請求項中任一項之方法，其中在各劑之紫杉烷化療劑前進行類固醇前置用藥，諸如，用口服皮質類固醇之前置用藥；例如，從投予紫杉烷化療劑前1天開始，每天投予約8 mg地塞米松(dexamethasone)兩次，為期3天。

【請求項71】如前述請求項中任一項之方法，其中該個體為人類個體。

【請求項72】如前述請求項中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症為實性瘤。

【請求項73】如前述請求項中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症係選自由黑色素瘤、卵巢癌、肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC)、結直腸癌、頭頸癌、胃癌、乳癌、腎癌、尿路上皮癌、膀胱癌、食道癌、胰臟癌、肝癌、胸腺瘤和胸腺癌、腦癌、神經膠質瘤、腎上腺皮質癌、甲狀腺癌、其他皮膚癌、肉瘤、多發性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓增生不良症候群、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、陰莖癌、子宮頸癌、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、默克麥克氏細胞癌(Merkel cell carcinoma)以及間皮瘤所組成之群組。

【請求項74】如前述請求項中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症係選自由肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC)、

尿路上皮癌(膀胱、輸尿管、尿道、或腎盂之癌症)、子宮內膜癌(EC)、乳癌(例如，三陰性乳癌(TNBC))、頭頸部之鱗狀細胞癌(SCCHN)(例如，口腔、咽或喉之癌症))以及子宮頸癌所組成之群組。

【請求項75】如前述請求項中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症為肺癌。

【請求項76】如請求項75之方法，其中該肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)，諸如，鱗狀或非鱗狀NSCLC。

【請求項77】如請求項56之方法，其中該NSCLC不具表皮生長因子(EGFR)致敏突變及/或退行性淋巴瘤(ALK)易位/ROS1重排。

【請求項78】如請求項75至77中任一項之方法，其中該個體已接受至多四種針對晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案，並且已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【請求項79】如請求項78之方法，其中該個體已接受鉑類化療。

【請求項80】如請求項78之方法，其中該個體不適合鉑類療法，並且已接受替代性化療，例如，用含吉西他濱(gemcitabine)之方案之治療。

【請求項81】如前述請求項中任一項之方法，其中該個體已接受用一或多種檢查點抑制劑，諸如，一或多種靶向PD-1/PD-L之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑，之先前治療。

【請求項82】如前述請求項中任一項之方法，其中該個體已在用一或多種檢查點抑制劑，諸如，一或多種靶向PD-1/PD-L之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑，之治療時或之後經歷疾病進展。

【請求項83】如前述請求項中任一項之方法，其中該個體已在用一或多種檢查點抑制劑，諸如，一或多種靶向PD-1/PD-L之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑，之前次治療時或之後經歷疾病進展。

【請求項84】如請求項78至83中任一項之方法，其中該個體已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【請求項85】如前述請求項中任一項之方法，其中該個體尚未接受用一或多種檢查點抑制劑，諸如，一或多種靶向PD-1/PD-L之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑，之先前治療。

【請求項86】如前述請求項中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症為子宮內膜癌。

【請求項87】如請求項86之方法，其中該個體具有上皮性子宮內膜組織型態，包括：子宮內膜樣、漿液性、鱗狀、透明細胞癌或癌性肉瘤。

【請求項88】如請求項86或87之方法，其中該個體已接受至多四種針對晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案，並且已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【請求項89】如請求項86至88中任一項之方法，其中該個體尚未接受用一或多種檢查點抑制劑，諸如，一或多種靶向PD-1/PD-L之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑，之先前治療。

【請求項90】如前述請求項中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症為尿路上皮癌，包括膀胱、輸尿管、尿道或腎盂之癌症。

【請求項91】如請求項90之方法，其中該個體已接受至多四種針對晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案，並且已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【請求項92】如請求項90或91之方法，其中該個體已接受用一或多種檢查點抑制劑，諸如，一或多種靶向PD-1/PD-L之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑，之先前治療。

【請求項93】如請求項90或91之方法，其中該個體已接受鉑類化療。

【請求項94】如請求項90或91中任一項之方法，其中該個體不適合鉑類療法，並且已接受替代性化療，例如，用含吉西他濱之方案之治療。

【請求項95】如前述請求項中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症為乳癌，例如，三陰性乳癌(TNBC)。

【請求項96】如請求項95之方法，其中該TNBC為HER2陰性，諸如，藉由螢光原位雜交(FISH)而測定或藉由免疫組織化學而測定蛋白質表現，助孕素受體陰性，雌

激素受體陰性。

【請求項97】如請求項95或76之方法，其中該個體已接受至少一種針對局部晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案，諸如，至少一種包括含蔥環、紫杉烷、抗代謝物或微管抑制劑之方案之先前全身性治療方案。

【請求項98】如請求項97之方法，其中該個體已接受至多四種針對局部晚期/轉移性疾病之先前全身性治療方案，諸如，至少一種包括含蔥環、紫杉烷、抗代謝物或微管抑制劑之方案之先前全身性治療方案。

【請求項99】如請求項95至98中任一項之方法，其中該個體已接受用一或多種檢查點抑制劑，諸如，一或多種靶向PD-1/PD-L之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑，之先前治療。

【請求項100】如請求項99之方法，其中該個體已在該用一或多種檢查點抑制劑之先前治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【請求項101】如請求項95至98中任一項之方法，其中該個體尚未接受用一或多種檢查點抑制劑，諸如，一或多種靶向PD-1/PD-L之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1抑制劑，之先前治療。

【請求項102】如前述請求項中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症為頭頸癌，諸如，頭頸部之鱗狀細胞癌(SCCHN)。

【請求項103】如請求項102之方法，其中該腫瘤或癌

症為復發性或轉移性 SCCHN。

【請求項 104】如請求項 102 或 103 之方法，其中該腫瘤或癌症為口腔、咽或喉之癌症。

【請求項 105】如請求項 102 至 104 中任一項之方法，其中該個體已接受至多四種針對復發性/轉移性疾病之先前全身性治療方案，並且已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【請求項 106】如請求項 105 之方法，其中該個體已接受鉑類化療。

【請求項 107】如請求項 105 之方法，其中該個體不適合鉑類療法，並且具有替代性化療。

【請求項 108】如請求項 102 至 107 中任一項之方法，其中該個體已接受用一或多種檢查點抑制劑，諸如，一或多種靶向 PD-1/PD-L 之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1 抑制劑，之先前治療。

【請求項 109】如請求項 108 之方法，其中該個體已在該用一或多種檢查點抑制劑之先前治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【請求項 110】如請求項 102 至 107 中任一項之方法，其中該個體尚未接受用一或多種檢查點抑制劑，諸如，一或多種靶向 PD-1/PD-L 之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1 抑制劑，之先前治療。

【請求項 111】如前述請求項中任一項之方法，其中該腫瘤或癌症為子宮頸癌。

【請求項 112】如請求項 111 之方法，其中該子宮頸癌具有鱗狀細胞、腺癌或腺鱗癌組織型態。

【請求項 113】如請求項 111 或 112 之方法，其中該個體已接受至少一種針對復發性/轉移性疾病之先前全身性治療方案，諸如，與靶向血管內皮生長因子 A 之治療，諸如，用貝伐單抗(bevacizumab)之治療，合併之化療，並且已在前次全身性治療時或之後經歷疾病進展，諸如，藉由放射攝影術而確定之疾病進展。

【請求項 114】如請求項 113 之方法，其中該個體已接受至多四種針對復發性/轉移性疾病之先前全身性治療方案，包括與靶向血管內皮生長因子 A 之治療，諸如，用貝伐單抗之治療，合併之化療。

【請求項 115】如請求項 111 至 114 中任一項之方法，其中該個體尚未接受用一或多種檢查點抑制劑，諸如，一或多種靶向 PD-1/PD-L 之藥劑，諸如，PD-1/PD-L1 抑制劑，之先前治療。

【請求項 116】一種組成物，其包含紫杉烷化療劑和結合劑，該結合劑包含結合人類 CD137 之第一結合區和結合人類 PD-L1 之第二結合區。

【請求項 117】如請求項 116 之組成物，其中該組成物中之結合劑之量介於 25 至 400 mg 或 1.7×10^{-7} 至 2.7×10^{-6} mol 之間。

【請求項 118】如請求項 116 之組成物，其包含約 80 mg 之該結合劑。

【請求項 119】如請求項 116 至 118 中任一項之組成物，其中該結合劑係如請求項 3 至 50 中任一項所定義。

【請求項 120】如請求項 116 至 119 任一項之組成物，其中該紫杉烷化療藥物係如請求項 51 至 52 中任一項所定義。

【請求項 121】如請求項 116 至 120 中任一項之組成物，其中該組成物係用於全身性投予。

【請求項 122】如請求項 116 至 121 中任一項之組成物，其中該組成物係用於注射或輸液，諸如，靜脈注射或輸液。

【請求項 123】如請求項 122 中任一項之組成物，其中該結合劑和該紫杉烷化療藥物係在水溶液中，諸如，在 0.9% NaCl(鹽水)中，體積為 50 至 500 mL，諸如，100 至 250 mL。

【請求項 124】一種用於治療癌症或用於降低或預防腫瘤進展之結合劑，其包含結合人類 CD137 之第一結合區和和結合人類 PD-L1 之第二結合區，其中該結合劑與紫杉烷化療劑組合使用。

【請求項 125】如請求項 124 之所用結合劑，其中該結合劑係如請求項 3 至 50 中任一項所定義。

【請求項 126】如請求項 124 或 125 之所用結合劑，其中該紫杉烷化療劑係如請求項 51 至 52 中任一項所定義。

【請求項 127】一種用於治療癌症或用於降低或預防腫瘤進展之紫杉烷化療劑，其中該紫杉烷化療劑與包含結

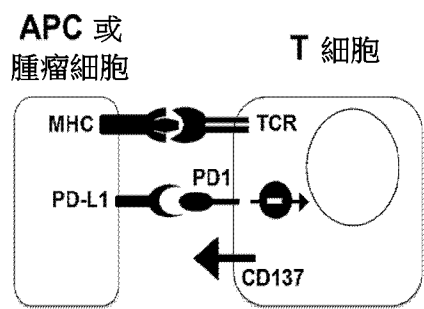
合人類CD137之第一結合區和結合人類PD-L1之第二結合區之結合劑組合使用。

【請求項128】如請求項127之所用紫杉烷化療劑，其中該結合劑係如請求項3至50中任一項所定義。

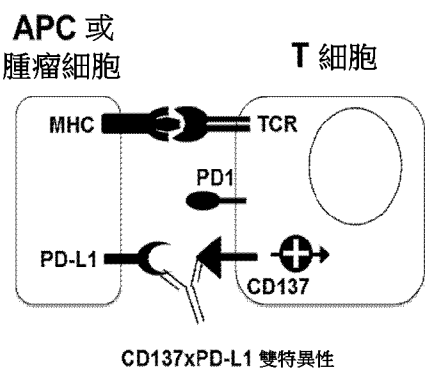
【請求項129】如請求項127或128之所用紫杉烷化療劑，其中該紫杉烷化療劑係如請求項51至52中任一項所定義。

【發明圖式】

A. PD1 介導之T細胞抑制



B. PD-L1-阻斷 + T 細胞共刺激



【圖 1】

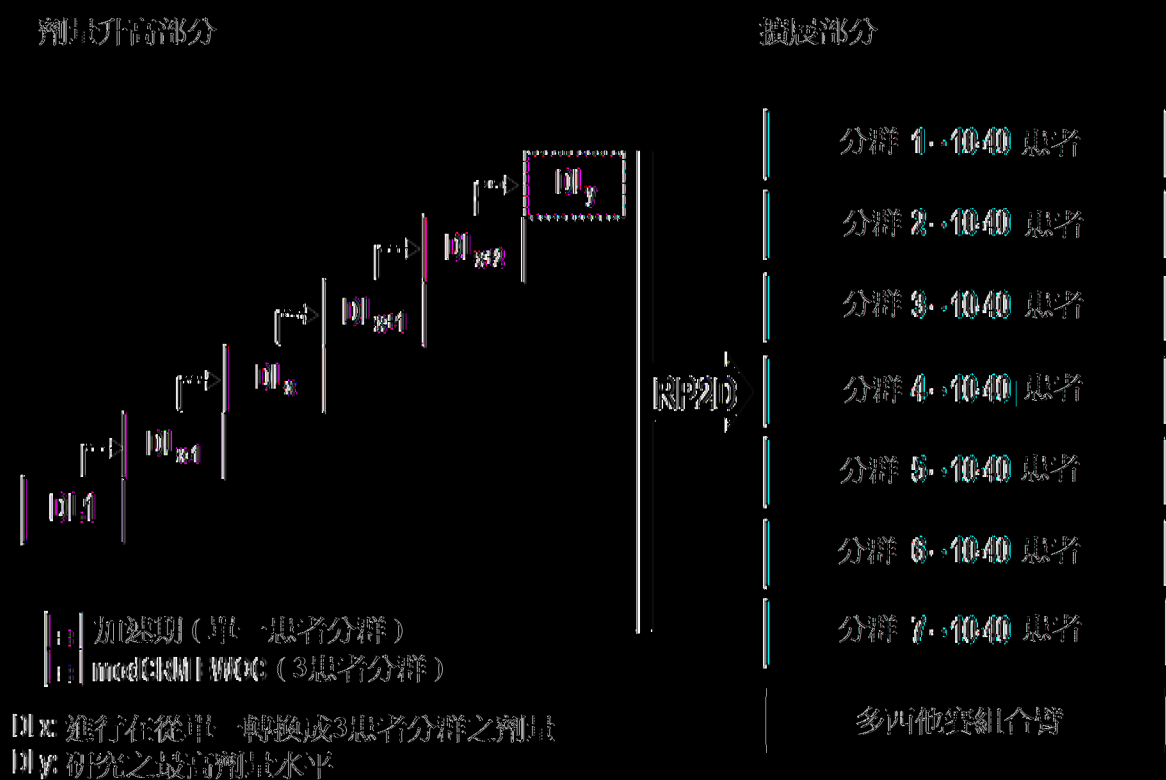
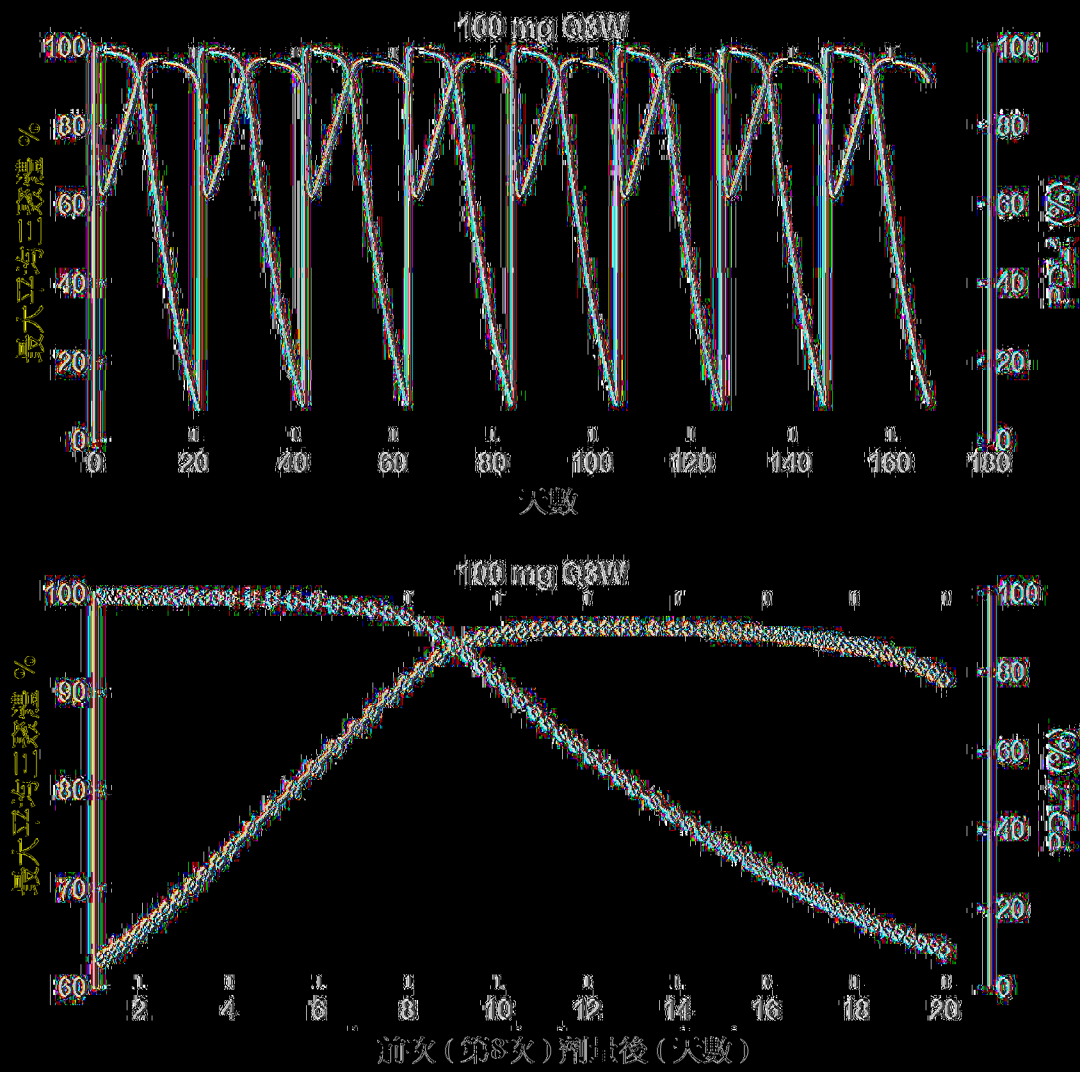
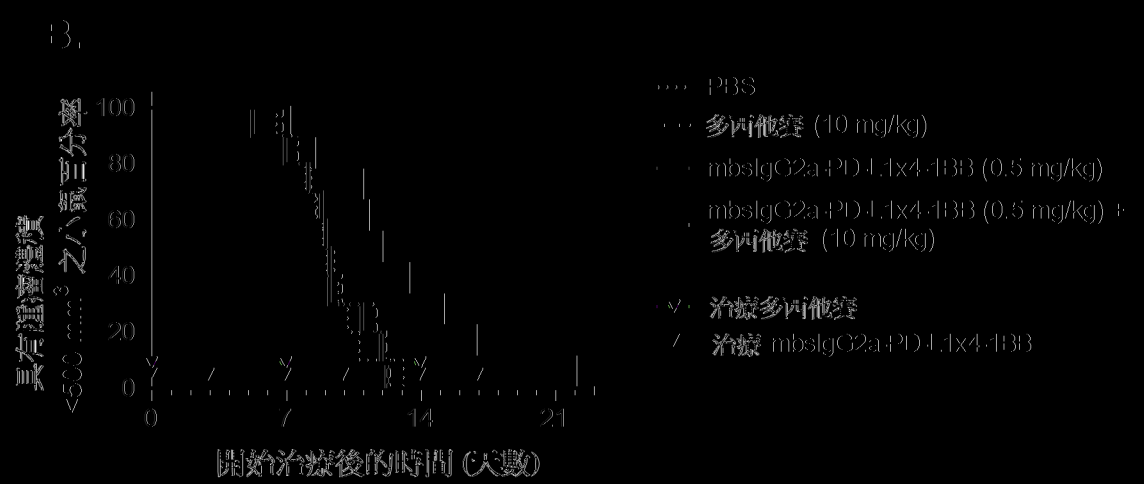
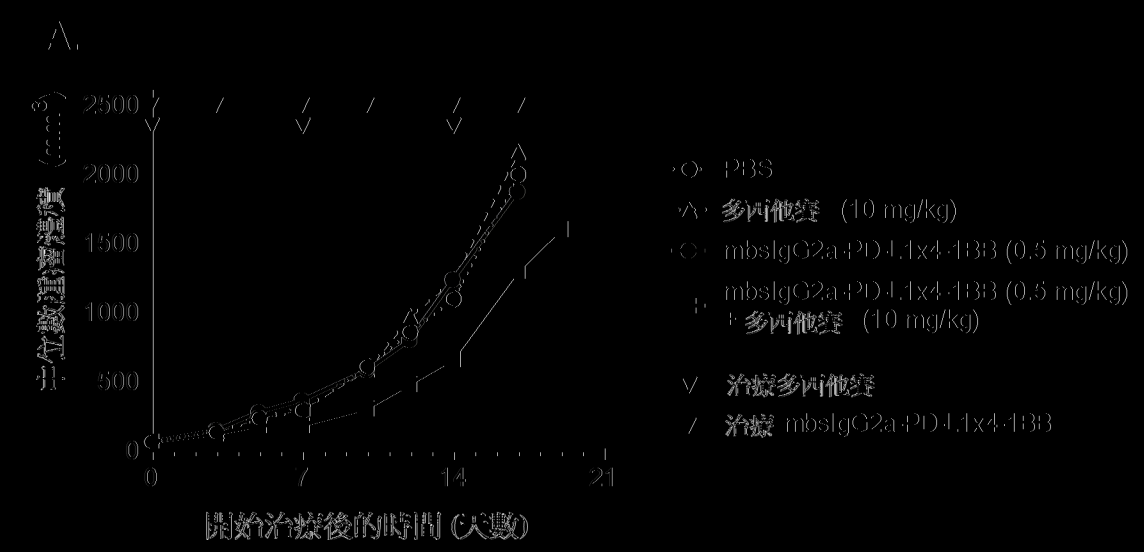

$$\left| \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 2 \end{pmatrix} \right|$$



FIG 4



(圖 6)



|| (|||||) ||