



(21) 申請案號：111141150

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 28 日

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

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/10/29 美國

63/273,660

(71) 申請人：美商昂科 C 4 公司 (美國) ONCOC4, INC. (US)

美國

(72) 發明人：劉 陽 LIU, YANG (US)；鄭 盼 ZHENG, PAN (US)；戴芬波特 馬汀

DEVENPORT, MARTIN (GB)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：12 共 81 頁

(54) 名稱

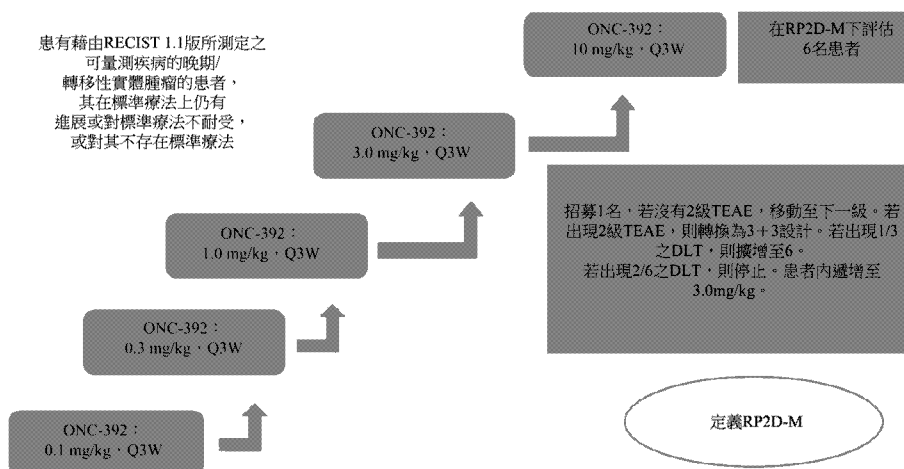
抗 CTLA-4 抗體給藥方案

(57) 摘要

本發明係關於抗 CTLA-4 抗體給藥方案，包括其在治療癌症中之用途。

The present invention relates to anti-CTLA-4 antibody dosing regimens, including their use in treating cancer.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗CTLA-4抗體給藥方案

【英文發明名稱】

ANTI-CTLA-4 ANTIBODY DOSING REGIMENS

【中文】

本發明係關於抗CTLA-4抗體給藥方案，包括其在治療癌症中之用途。

【英文】

The present invention relates to anti-CTLA-4 antibody dosing regimens, including their use in treating cancer.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗CTLA-4抗體給藥方案

【英文發明名稱】

ANTI-CTLA-4 ANTIBODY DOSING REGIMENS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於抗CTLA-4抗體之給藥方案，其包括用於治療癌症。

【先前技術】

【0002】 細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA-4)，亦稱為CD152 (分化叢集152)，為細胞表面蛋白受體，其與B7-1 (CD80)及B7-2 (CD86)相互作用以確保調節性T細胞之正常功能且保護宿主免患自體發炎性疾病。抗CTLA-4單株抗體(mAb) (諸如已批准之抗體，伊派利單抗(ipilimumab) (由Bristol Myers Squibb以YERVOY®市售)已在各種臨床前模型中顯示出強大且廣泛之癌症免疫治療效果(CITE)，且在臨床上作為單藥療法及與納武單抗(nivolumab) (抗PD-1，由Bristol Myers Squibb以OPDIVO®市售)之組合療法之部分使用。然而，CTLA-4單藥療法具有比抗PD-1/PD-L1療法更多之免疫療法相關不良作用(irAE)。此外，在接受伊派利單抗及納武單抗組合治療之黑色素瘤患者中，嚴重之irAE (3級及4級)率達到55%。嚴重之irAE進一步限制癌症患者之耐受劑量。儘管如此，與抗PD-1組合使多種類型之癌症的反應率及患者存活率得到顯著改良。此外，抗CTLA-4抗體在癌症患者中誘導持久之免疫性。因此，CTLA-4仍然為重要之免疫療法標靶，但在改良抗CTLA-4 mAb之安全性及療效方面仍然存在重大挑

戰。

【0003】 ONC-392為針對CTLA-4之高選擇性、人類化單株IgG1- κ 同型抗體。最近，證實ONC-392在低pH下與CTLA-4解離以使其避開溶酶體降解且再循環至細胞表面。存在若干條證據支撐以下觀點：在Treg消耗及腫瘤排斥方面，對pH敏感之抗體(如ONC-392)比對pH不敏感之伊派利單抗更安全且更有效。首先，ONC-392藉由使CTLA-4保持在細胞表面上來保留較高配位體密度以實現較好ADCC。其次，ONC-392對腫瘤微環境中之Treg消耗更有效。且第三，ONC-392在誘導大型腫瘤之排斥反應方面為顯著更強效的。然而，在此項技術中需要適當之給藥時程以提供使用ONC-392之安全且有效之治療。

【發明內容】

【0004】 本文提供一種用於投與抗CTLA-4抗體之方法，其可包含向個體投與一或多劑量之抗CTLA-4抗體。個體可患有癌症。本文亦提供一種用於在有需要之個體中治療癌症之方法，其可包含向個體投與一或多劑量之抗CTLA-4抗體。另外提供一種用於治療癌症之抗CTLA-4抗體、包含用於治療癌症之抗CTLA-4抗體的組合物，以及在用於製造用以治療癌症之藥劑中之抗CTLA-4抗體的用途。抗CTLA-4抗體可與第二抗癌劑組合使用，該第二抗癌劑可為帕博利珠單抗(pembrolizumab)。

【0005】 向個體投與之抗CTLA-4抗體之各劑量可獨立地為約0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、6 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg或20 mg/kg。可以約每1、2、3、4、5或6週一次，特定言之約每3週一次投與抗CTLA-4抗體。抗CTLA-4抗體之各劑量可為約3 mg/kg、6 mg/kg或10 mg/kg。可向個體投與約10 mg/kg之第一劑量、約10 mg/kg之第二劑

量及約1至6 mg/kg之一或多次後續劑量。各後續劑量可為約6 mg/kg或3 mg/kg。

【0006】 可投與抗CTLA-4抗體以維持約200至300 $\mu\text{g/mL}$ ，特定言之約225至250 $\mu\text{g/mL}$ ，且更特定言之225 $\mu\text{g/mL}$ 或250 $\mu\text{g/mL}$ 之抗體尖峰濃度(C_{max})。若(a)來自個體之血液樣品中之抗CTLA-4抗體的 C_{max} 超過225、250或300 $\mu\text{g/mL}$ ；(b)個體經歷限制性毒性；或(c)根據實體腫瘤反應評估標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors；RECIST)之1.1標準，個體正進行癌症之治療且對使用抗CTLA-4抗體之治療實現部分或完全反應，則與前一劑量相比，向個體投與之抗CTLA-4抗體的劑量可減少。抗CTLA-4抗體可經靜脈內投與，或組合物或藥劑可意欲用於靜脈內投與。

【0007】 抗CTLA-4抗體可包含(a)輕鏈可變區，其包含有：包含SEQ ID NO：1中所闡述之胺基酸序列的互補決定區(CDR) 1、包含SEQ ID NO：2-4中之任一者中所闡述之胺基酸序列的CDR2，及包含SEQ ID NO：5中所闡述之胺基酸序列的CDR3；以及(b)重鏈可變區，其包含有：包含SEQ ID NO：6中所闡述之胺基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO：7-9中之任一者中所闡述之胺基酸序列的CDR2，及包含SEQ ID NO：10中所闡述之胺基酸序列的CDR3。抗CTLA-4抗體可包含輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO：3中所闡述之序列的CDR2；及重鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO：9中所闡述之序列的CDR2。抗CTLA-4抗體可包含有包含SEQ ID NO：12中所闡述之序列的輕鏈可變區，及包含SEQ ID NO：16中所闡述之序列的重鏈可變區。抗CTLA-4抗體可包含有包含SEQ ID NO：23中所闡述之序列的輕鏈，及包含SEQ ID NO：21中所闡述之序

列的重鏈。抗CTLA-4抗體可為ONC-392。

【0008】 癌症可為實體腫瘤。癌症可為晚期或轉移性的。個體先前可能已對癌症之標準照護呈現無效或不耐受。癌症對抗PD-1/PD-L1治療頑抗性或抗性。癌症可為黑色素瘤、轉移性黑色素瘤、PD(L)-1-頑抗性黑色素瘤、非小細胞肺腺癌、轉移性NSCLC、具有驅動突變(例如，EGFR/ALK突變或其他可靶向突變)之NSCLC、PD-1-頑抗性NSCLC、頭頸癌、腺樣囊性癌(其可為R/M)、鱗狀癌瘤、三陰性(基底型)乳癌、胰臟癌、腎細胞癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、大腸癌、肝細胞癌、其他實體腫瘤或轉移性大腸直腸癌(其可具有微衛星不穩定性)。

【圖式簡單說明】

【0009】 圖1展示ONC-392單藥療法臨床試驗之A部分IA期的圖式。DLT=劑量限制性毒性；Gr=級；Q3W=每3週；RECIST=實體腫瘤反應評估標準；RP2D-M=ONC-392作為單藥療法之推薦II期劑量；TEAE=治療引發之不良事件。

【0010】 圖2展示ONC-392與帕博利珠單抗組合之臨床試驗之B部分IA期的圖式。DLT=劑量限制性毒性；NSCLC=非小細胞肺癌；PD-(L)1=計劃性細胞死亡蛋白1或其配位體；Q3W=每3週；RECIST=實體腫瘤反應評估標準；RP2D-C=組合療法(ONC-392加帕博利珠單抗)之ONC-392的推薦II期劑量。

【0011】 圖3展示ONC-392作為單藥療法(上部圖)或與帕博利珠單抗組合(下部圖)之試驗之C部分IB期擴增圖式。ALK=退行性淋巴瘤激酶；ECOG=東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Oncology Group)；EGFR=表皮生長因子受體；IO=免疫療法；IV=靜脈內；Mel=黑色素瘤；

mu=突變；NSCLC=非小細胞肺癌；TNBC=三陰性乳癌；Q3W=每3週；
RECIST v1.1=實體腫瘤反應評估標準1.1版。

【0012】圖4展示在臨床試驗之A部分IA期中對ONC-392單藥療法之最佳整體反應。

【0013】圖5展示對ONC-392單藥療法臨床試驗之A部分中所治療之患者的腫瘤組織生物標記物分析之結果。上方圖式展示以3 mg/kg ONC-392對NSCLC患者給藥7個週期之結果，其中標記CD8 (紅色)、CD4 (綠色)、Foxp3 (紫色)及腫瘤細胞(藍色)。左下方圖式展示卵巢癌患者之治療前結果，且右下方圖式展示用10 mg/kg ONC-392對卵巢癌患者治療4個週期的結果，其中標記CD8 (紅色)、CD4 (綠色)、Foxp3 (紫色)及腫瘤細胞(藍色)。

【0014】圖6展示最終模型之適配度。

【0015】圖7展示視覺預測檢查(VPC)結果。

【0016】圖8展示不同給藥方案下之模擬PK概況：#1：6 mg/kg，Q3W；#2：10 mg/kg Q3W；#3：10 mg/kg Q4W；#4 10 mg/kg + 6 mg/kg 維持劑量之兩種負載劑量，Q3W。圖8A展示對數標尺，圖8B展示普通標尺。實線為中值pk概況；陰影區域表示90%預測區間。

【0017】圖9A至圖9B展示在接受ONC-392單藥療法之患者中使用最高劑量時ORR相對於ONC-392穩態暴露之模型預測機率。

【0018】圖10A至圖10B展示在接受ONC-392單藥療法之患者中3級或4級TRAE相對於ONC-392穩態 C_{min} (圖10A，頂部)、 C_{max} (圖10A，底部)及AUC (圖10B)之模型預測機率。

【0019】圖11A至圖11B展示在患有NSCLC (單藥療法)之患者中使

用最高劑量時ORR相對於ONC-392穩態暴露之模型預測機率。

【0020】 圖12A至圖12B展示在患有NSCLC之患者中ORR及 ≥ 3 級之TRAE相對於ONC-392穩態暴露之模型預測機率。

【實施方式】

關於資助研究或開發之申明

【0021】 本發明係在政府支持下在部分由國家癌症研究所(National Cancer Institute)、NIH授與之授權號R44CA250824下進行。政府享有本發明中之某些權利。

【0022】 本發明人已發現，與伊派利單抗相比，本文中所描述之抗CTLA-4抗體給藥方案提供固有較低毒性及較高療效。由於經改良之安全性，本發明人已進一步確定此等方案之臨床資料在癌症患者(包括具有IV期實體腫瘤之患者)中支持長期給藥及臨床活性。特定言之，可用於本文中所揭示之給藥方案的抗CTLA-4抗體為保持CTLA-4再循環及避免溶酶體降解之對pH敏感性的形式，諸如ONC-392。

1. 定義.

【0023】 本文中所使用之術語僅出於描述具體實施例之目的且並不意欲為限制性的。除非上下文另有明確規定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該(the)」包括複數個參照物。

【0024】 對於本文中數值範圍之敘述，明確地涵蓋其間具有相同精確程度之各中間數值。舉例而言，對於6至9之範圍，除6與9以外涵蓋數值7與8，且對於6.0至7.0之範圍，明確涵蓋數值6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9及7.0。

2. 抗CTLA-4抗體給藥方案

[(0025)] 本文提供抗CTLA-4抗體給藥方案，其可適合於展現與CTLA-4進行pH敏感性結合且避免溶酶體降解之抗CTLA-4抗體。特定言之，可使用之抗CTLA-4抗體包括美國專利第10,618,960號中所描述之對pH敏感的抗CTLA-4抗體，該專利之內容以引用之方式併入本文中。

a. 抗CTLA-4抗體

[(0026)] 抗CTLA-4抗體可包含輕鏈可變區，其包含有包含胺基酸序列RAS⁵ENIYSNLA (SEQ ID NO: 1)之互補決定區(CDR) 1；包含胺基酸序列AATNLQS (SEQ ID NO: 2) (LC1)、AATNLQD (SEQ ID NO: 3) (LC2)或AATSLQS (SEQ ID NO: 4) (LC3)之CDR2；以及包含胺基酸序列QHLLWGT⁵PTYT (SEQ ID NO: 5)之CDR3。

[(0027)] 包含LC1至LC3之輕鏈可變區亦可分別包含以下序列中之任一者：

[(0028)] LC1

[(0029)]

DIQMTQSPSSISASVGD⁵DRVITTCRASIS⁵ENIYSNLAWYQQKPGKAPK⁵LIYAAITNLQSGVPSRFSGSGSGITDITLTSSIQP⁵EDFAITYY⁵CQHLLWGT⁵PTYITGGGTRTKLEK (SEQ ID NO: 11)

[(0030)] LC2

[(0031)]

DIQMTQSPSSISASVGD⁵DRVITTCRASIS⁵ENIYSNLAWYQQKQGGKAPK⁵LIYAAITNLQDGVPSRFSGSGSGITDYITLTSSIQP⁵EDFAITYY⁵CQHLLWGT⁵PTYITGGGTRTKLEK (SEQ ID NO: 12)

[(0032)] LC3

[(0033)]

DIQMTQSPSSISASVGD⁵DRVITTCRASIS⁵ENIYSNLAWYQQKPGKAPK⁵LIYAAITSLQ

SGVPSRFSGSGSGTDITLITSSIQPFDIAITYYCQHLLWGTPYTFGGGTIKVIEK (SEQ ID NO: 13)

(0034) 更特定言之，包含LC1至LC3之輕鏈可分別包含以下胺基酸序列中之一者：

(0035) LC1

(0036)

DIQMTQSPSSISASVGDRTITTCRASINIIYSNLAWYQQKPGKAPKIJLYAAITNLQSGVPSRFSGSGSGTDITLITSSIQPFDIAITYYCQHLLWGTPYTFGGGTIKVIEKRTVAAPSVIFIIPIPSDIEQIKSGTASVVCILNIIYPRIEAKVQWKVDNALQSGNSQISVITIQDSDKDSIYSISSTITLISKADYIEKIKVYACIIVITIQGILSSPVTKSIENRGI:C* (SEQ ID NO: 22)

(0037) LC2

(0038)

DIQMTQSPSSISASVGDRTITTCRASINIIYSNLAWYQQKQGGKAPKIJLYAAITNLQDGVPSRFSGSGSGTDITLITSSIQPFDIAITYYCQHLLWGTPYTFGGGTIKVIEKRTVAAPSVIFIIPIPSDIEQIKSGTASVVCILNIIYPRIEAKVQWKVDNALQSGNSQISVITIQDSDKDSIYSISSTITLISKADYIEKIKVYACIIVITIQGILSSPVTKSIENRGI:C* (SEQ ID NO: 23)

(0039) LC3

(0040)

DIQMTQSPSSISASVGDRTITTCRASINIIYSNLAWYQQKPGKAPKIJLYAAITSLQSGVPSRFSGSGSGTDITLITSSIQPFDIAITYYCQHLLWGTPYTFGGGTIKVIEKRTVAAPSVIFIIPIPSDIEQIKSGTASVVCILNIIYPRIEAKVQWKVDNALQSGNSQISVITIQDSDKDSIYSISSTITLISKADYIEKIKVYACIIVITIQGILSSPVTKSIENRGI:C* (SEQ ID NO: 24)。

(0041) 抗CTLA-4抗體可包含重鏈可變區，其包含有包含胺基酸序列GFSLTSYGLS (SEQ ID NO: 6)之CDR1；包含胺基酸序列YIWYDGNTNFIPLKSR (SEQ ID NO: 7) (HC1)、YIWYDGNTNFISSLKSR (SEQ ID NO: 8) (HC2)或YIWYDGNTNFIPLKSR (SEQ ID NO: 9) (HC3)之CDR2；以及包含胺基酸序列TEGLIYYGSNYGYALDY (SEQ ID NO: 10)之CDR3。

(0042) 包含HC1至HC3之重鏈可變區可分別包含以下胺基酸序列中之任一者：

(0043) HC1

(0044)

QVQLQI₁SGPGLVKPSI₁ETLSLTCTVSGF₁SLT₁SYGLSWIRQPPGKGLJ₁WIGYTWYDG
NIN₁FI₁PSIKSRV₁TSKDT₁SKNQT₁SLK₁SSV₁TAAD₁TA₁VYYCAK₁IT₁GHYYGSNYGY₁AI₁DD
YWGQG₁IT₁V₁VSS (SEQ ID NO: 14)

(0045) HC2

(0046)

QVQLQI₁SGPGLVKPSI₁ETLSLTCTVSGF₁SLT₁SYGLSWIRQPPGKGLJ₁WIGYTWYDG
NIN₁FI₁SSIKSRV₁TSKDT₁SKSQVSI₁KL₁SSV₁TAAD₁TA₁VYYCAK₁IT₁GHYYGSNYGY₁AI₁DD
YWGQG₁IT₁V₁VSS (SEQ ID NO: 15)

(0047) HC3

(0048)

QVQLQI₁SGPGLVKPSI₁ETLSLTCTVSGF₁SLT₁SYGLSWIRQPPGKGLJ₁WIGYTWYDG
NIN₁FI₁SPI₁KSRV₁TSVDI₁SKNQT₁SLK₁SSV₁TAAD₁TA₁VYYCAK₁IT₁GHYYGSNYGY₁AI₁DD
YWGQG₁IT₁V₁VSS (SEQ ID NO: 16)

(0049) 抗CTLA-4抗體可包含有包含胺基酸序列之重鏈恆定區：

(0050)

AS₁IKGPSVIF₁LAPSSKSTSGG₁TAAL₁GCL₁VKIDYIF₁IPV₁TVSWNSGAI₁TS₁GVIT₁IT₁PA
VL₁QSSGL₁YSI₁SSV₁V₁TPSSSI₁GI₁Q₁IYICNVNIIKPSN₁IK₁VD₁KK₁VI₁PK₁SCDK₁IT₁TCPPCPAP
E₁L₁GGPSVIF₁L₁FPK₁PKD₁IT₁LMISR₁IT₁PE₁V₁TCVVVD₁VSH₁ED₁PI₁EV₁KI₁NWY₁VD₁GV₁EV₁INAK₁IT₁KP
RI₁EQYNS₁IYR₁V₁SV₁IT₁VI₁IQD₁WI₁NGK₁IYK₁CK₁VSN₁KAI₁PAP₁DK₁IT₁SKAK₁GQPR₁IP₁QVY
IT₁LP₁PSRID₁E₁L₁IK₁NQVSI₁TC₁L₁VKGF₁YPS₁DI₁AV₁EW₁ESNGQPI₁ENNYK₁IT₁IP₁PV₁IT₁SD₁GS₁IF₁LYSK
IT₁IV₁DK₁SRWQ₁QGN₁VI₁SC₁SVMI₁IT₁AI₁JIN₁IY₁TQK₁SI₁SL₁SPG (SEQ ID NO: 17)

(0051) 重鏈恆定區亦可包含一或多種突變。相對於SEQ ID NO: 17中所闡述之序列，一或多種突變可選自M135Y、S137T、T139E、S181A、E216A及K217A，以及其組合。在一個實例中，抗體之重鏈恆定

區包含所有六種突變。突變重鏈恆定區可包含胺基酸序列：

[(0052)]

AS'IKGPSVIFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKIDYFPEPVTVSWNSGALTSGVITTHPA
 VILQSSGIYSISSVVIVPSSSI.GTQIYICNVNIHKPSN'IKVDKKVI'PKSCDKITITCPPCPAP
 IQLGGPSVIFLFPFKPKDITLYITRIQPI'VTCVVVDVSHEDPEVKI'FNWYVDGVI'VHNAK'IKP
 RIRIQYNA'ITYRVVSVLITVLIHQDWI.NGKI'YKCKVSNKAI.PAPIAA'ITSKAKGQPRI'PQVY
 'ITLPPSRIDIELITKNQVSLITCI.VKGIFYPSDIAVI'WISNGQPI'NNYK'ITPPVLI'DSDGSIH'LYSK
 LITVDKSRWQQGNVIFSCSVMIID:AI.HNHYTQKSL.SI.SPG (SEQ ID NO: 18)

[(0053)] 甚至更特定言之，包含重鏈可變區之抗CTLA-4抗體的重
 鏈HC1至HC3可分別包含以下胺基酸序列中之一者：

[(0054)] HC1

[(0055)]

QVQLQI'ESGPGI.VKPSEITLSITCTVSGF'SLITSYGL.SWIRQPPGKGLI'EWIGYI'WYIDG
 N'INIHPSI.KSRVITSKD'ITSKNQHSI.KI.SSVTAADITAVYYCAK'IT:GHYYGSNYGYAAID
 YWGQG'ITSVTVSSAS'IKGPSVIFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKIDYFPEPVTVSWNSGALT'
 SGVITTHPAVILQSSGIYSISSVVIVPSSSI.GTQIYICNVNIHKPSN'IKVDKKVI'PKSCDKITIT
 TCPPCPAPILQLGGPSVIFLFPFKPKDITLYITRIQPI'VTCVVVDVSHEDPEVKI'FNWYVDGVI'V
 HNAK'IKPRIQ:QYNA'ITYRVVSVLITVLIHQDWI.NGKI'YKCKVSNKAI.PAPIAA'ITSKAKGQ
 PRI'PQVYITLPPSRIDIELITKNQVSLITCI.VKGIFYPSDIAVI'WISNGQPI'NNYK'ITPPVLI'DSD
 GSIH'LYSKLITVDKSRWQQGNVIFSCSVMIID:AI.HNHYTQKSL.SI.SPG** (SEQ ID NO: 19)

[(0056)] HC2

[(0057)]

QVQLQI'ESGPGI.VKPSEITLSITCTVSGF'SLITSYGL.SWIRQPPGKGLI'EWIGYI'WYIDG
 N'INIHSSI.KSRVITSKD'ITSKSQVSI.KI.SSVTAADITAVYYCAK'IT:GHYYGSNYGYAAID
 YWGQG'ITLVTVSSAS'IKGPSVIFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKIDYFPEPVTVSWNSGALT'
 SGVITTHPAVILQSSGIYSISSVVIVPSSSI.GTQIYICNVNIHKPSN'IKVDKKVI'PKSCDKITIT
 TCPPCPAPILQLGGPSVIFLFPFKPKDITLYITRIQPI'VTCVVVDVSHEDPEVKI'FNWYVDGVI'V
 HNAK'IKPRIQ:QYNA'ITYRVVSVLITVLIHQDWI.NGKI'YKCKVSNKAI.PAPIAA'ITSKAKGQ
 PRI'PQVYITLPPSRIDIELITKNQVSLITCI.VKGIFYPSDIAVI'WISNGQPI'NNYK'ITPPVLI'DSD
 GSIH'LYSKLITVDKSRWQQGNVIFSCSVMIID:AI.HNHYTQKSL.SI.SPG** (SEQ ID NO: 20)

[(0058)] HC3

(0059)

QVQLQIIGSGPGLVKPSIEITLSLTCTVSGFSLITSYGILSWIRQPPGKGLIEWIGYIWYIDG
 NININISPLKSRVITISVDITSKNQTISIKLSSVTAADITAVYYCAKITEGHYYGSNYGYAALD
 YWGQGITLVTVSSASTKGPSVITPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYIFPPFVITVSWNSGAILT
 SGVITITPAVITQSSGILYSISSVVIVPSSSI.GITQITVICNVNIIKPSNITKVIDKIKVIEPKSCDKITM
 TCPPCPAPFIEILGGPSVITLTPPKPKDITLYITRIEPIEVTICVVVDVSDIDPPEVKIENWYVIDGVIIV
 IINAKITKPRIEIQYNAITYRVVSVITVITLIQDWTNGKITYKCKVSNKALPAPIAAITISKAKGQ
 PRIEIQVYITLPPSRDIEITLKNQVSLTCLVKGIYFPSDIAVITWISNGQPIENNYKITTPPVITDSD
 GSIHITLYSKITLVIDKSRWQQGNVITSCSVMIDDAITINHYTQKSLISLSPG** (SEQ ID NO: 21)

(0060) C端離胺酸(K)可另外包括於SEQ ID NO: 19-21中所闡述之重鏈的胺基酸序列中，其可增加表現量。末端離胺酸可在抗CTLA-4抗體之生產期間或在投與該抗體時天然裂解。

(0061) PP4637 (LC2/HC3)：在一個實例中，抗CTLA-4抗體包含輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 1中所闡述之序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 3中所闡述之序列的CDR2及包含SEQ ID NO: 5中所闡述之序列的CDR3。重鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 6中所闡述之序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 9中所闡述之序列的CDR2及包含SEQ ID NO: 10中所闡述之序列的CDR3。特定言之，輕鏈可變區可包含SEQ ID NO: 12中所闡述之序列，且重鏈可變區可包含SEQ ID NO: 16中所闡述之序列。更特定言之，輕鏈可包含SEQ ID NO: 23中所闡述之序列，且重鏈可包含SEQ ID NO: 21中所闡述之序列。此抗體可稱為ONC-392。

(0062) PP4631 (LC2/HC1)：在另一實例中，抗CTLA-4抗體包含輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO: 1中所闡述之序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 3中所闡述之序列的CDR2及包含SEQ ID NO: 5中所闡述之序列的CDR3。重鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 6中所闡述之序列的CDR1、包含SEQ ID NO: 7中所闡述之序列的CDR2及包含SEQ ID

NO：10中所闡述之序列的CDR3。特定言之，輕鏈可變區可包含SEQ ID NO：13中所闡述之序列，且重鏈可變區可包含SEQ ID NO：14中所闡述之序列。更特定言之，輕鏈可包含SEQ ID NO：23中所闡述之序列，且重鏈可包含SEQ ID NO：19中所闡述之序列。

【0063】 PP4638 (LC3/HC3)：在另一實例中，抗CTLA-4抗體包含輕鏈可變區，其包含有包含SEQ ID NO：1中所闡述之序列的CDR1、包含SEQ ID NO：4中所闡述之序列的CDR2及包含SEQ ID NO：5中所闡述之序列的CDR3。重鏈可變區包含：包含SEQ ID NO：6中所闡述之序列的CDR1、包含SEQ ID NO：9中所闡述之序列的CDR2及包含SEQ ID NO：10中所闡述之序列的CDR3。特定言之，輕鏈可變區可包含SEQ ID NO：12中所闡述之序列，且重鏈可變區可包含SEQ ID NO：16中所闡述之序列。更特定言之，輕鏈可包含SEQ ID NO：24中所闡述之序列，且重鏈可包含SEQ ID NO：21中所闡述之序列。

b. 給藥方案

【0064】 可向個體投與抗CTLA-4抗體，該個體可為人類。如本文中進一步描述，該投與可用於治療癌症。抗CTLA-4抗體可全身性投與，其可經由注射或靜脈內投與。抗體可以單藥療法或以組合療法投與。給藥方案可包含投與一或多劑量之抗CTLA-4抗體。各劑量可獨立地為約0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、50 mg/kg或100 mg/kg，或在此等量中兩者範圍內的量。給藥方案可包含週期性給藥，其中向個體投與前述劑量中之一者。在各週期給藥，劑量可不同於前一劑量。給藥可涉及遞增劑量。在一個實例中，約每1、2、3、4、5或6週投與抗CTLA-4抗

體。特別地，約每3週投與抗體。當描述給藥週期之期間時，「約」可意謂 ± 1 、2或3天。

【0065】 特別地，抗CTLA-4抗體之劑量可為約1、3、6或10 mg/kg，或在此等量中兩者範圍內的量。給藥方案亦可包含兩劑量10 mg/kg，隨後1至6 mg/kg之延長劑量(亦即，各後續劑量為1至6 mg/kg)。延長給藥可包含投與3 mg/kg或6 mg/kg之劑量。在一個實例中，各投與為約每3週一次。給藥可進行3、6、9、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48或51週之時段。在一個實例中，抗CTLA-4抗體係用作單藥療法且劑量為每4週投與10 mg/kg。在另一實例中，抗CTLA-4抗體係與帕博利珠單抗組合使用，且抗CTLA-4抗體劑量為每3週投與3或6 mg/kg，其可與帕博利珠單抗劑量時程一致。

【0066】 在另一實例中，監測抗CTLA-4抗體之藥物動力學，且適應性地調整給藥以維持約200至300 $\mu\text{g/mL}$ 之 C_{max} 。 C_{max} 可維持6至52週。可自個體之血液樣品量測濃度，該樣品可為血清或血漿樣品。在一個實例中，適應性地調整給藥以維持約200至300 $\mu\text{g/mL}$ 、約225至250 $\mu\text{g/mL}$ 、約225 $\mu\text{g/mL}$ 或約250 $\mu\text{g/mL}$ 之 C_{max} 。可調整給藥以避免過高之 C_{max} ，其可為200、225、250或300 $\mu\text{g/mL}$ ，特別地250 $\mu\text{g/mL}$ 或300 $\mu\text{g/mL}$ 。在一個實例中，若 C_{max} 過高，若個體經歷一或多種限制性毒性，或若個體患有癌症且藉由實體腫瘤反應評估標準(RECIST)之1.1標準個體實現部分或完全反應，則向個體投與遞減劑量。

【0067】 抗CTLA-4抗體可與第二治療劑組合、分開或混合投與。治療劑可為抗癌劑。在一個實例中，抗癌劑與抗CTLA-4抗體在同一天投與。特定言之，抗癌劑可為抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體。在一特定實例

中，抗癌劑為帕博利珠單抗(KEYTRUDA)。在一個實例中，每21天(3週)以200毫克/週期投與帕博利珠單抗。在另一實例中，第二治療劑與抗CTLA-4抗體在同一天投與。

c. 調配物

【0068】 抗CTLA-4抗體可以本文中所描述之劑量調配。在一個實例中，調配物包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、50或100 mg/mL或在其範圍內之量的抗CTLA-4抗體。在一個實例中，量為5 mg/mL。調配物可包含5、10、15、20、25、30、35或40 mM，或在此等量中之兩者之範圍內之量的組胺酸緩衝液。在一個實例中，量為20 mM。調配物亦可包含7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9或10.0% (w/v)或在此等量中之兩者之範圍內之量的 α,α -二水合海藻糖。在一個實例中，量為8.8%。調配物可包含0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09或0.10 (w/v)或在此等量中之兩者之範圍內之量的聚山梨醇酯80。在一個實例中，量為0.06%。調配物之pH可為5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4或6.5，或其範圍內之pH。用於調配抗體之組胺酸緩衝液、 α,α -二水合海藻糖及聚山梨醇酯80之等效成分為此項技術中已知，且亦可用作替代物。

3. 癌症治療

【0069】 組合物及其給藥方案可用於治療癌症。本文提供一種用於在有需要之個體中治療癌症之方法，其可包含向個體投與本文中所描述之抗CTLA-4抗體。本文亦提供用於治療癌症之抗CTLA-4抗體，及抗

CTLA-4抗體在用於製造用以治療癌症之藥劑中之用途。該方法、用途或藥劑可包含使用本文中所描述之給藥方案投與抗CTLA-4抗體或藥劑。

【0070】 癌症可為實體腫瘤。癌症可為進行性局部晚期及轉移性癌症中之一者。癌症可為IV期癌症。個體可對標準照護規範呈現無效或不耐受，該等規範可為國家綜合癌症網路腫瘤學臨床實踐規範(National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology；NCCN規範)。癌症對抗PD-1/PD-L1治療頑抗性或抗性。抗性可為原發性抗性或在免疫療法之後隨著疾病進展而產生之獲得性抗性。原發性PD-1抗性可定義為開始抗PD-(L)1療法24週內之疾病進展。獲得性PD-1抗性可定義為在開始抗PD-(L)1療法之後24週或更長時間之疾病控制(CR、PR或SD)，且隨後在24週之後有進展。癌症可未接受免疫療法治療，且可為諸如具有 $\geq 1\%$ 之PD-L1腫瘤比例評分的PD-L1陽性。癌症可為非小細胞肺癌。在另一實例中，癌症為卵巢癌、子宮頸癌、胃食道癌、肺癌或卵巢癌。

【0071】 個體可為18歲或更大。個體可患有不適合於局部療法之轉移性疾病或局部晚期疾病。個體亦可能用已確立之標準醫學抗癌療法無法治療，其可為除帕博利珠單抗以外之既定腫瘤類型，或可對此類療法不耐受。個體可具有 ≤ 2 之美國東部腫瘤協作組體力狀況。

【0072】 癌症可為由細胞之不受控的異常生長產生之贅瘤或腫瘤。癌症可為白血病或淋巴瘤。癌症亦可與具有轉移至遠端位點之潛力的細胞有關。

【0073】 癌症可為以下中之一者：癌瘤，諸如膀胱、乳房、結腸、腎臟、肝、肺、卵巢、胰臟、胃、子宮頸、甲狀腺或皮膚之癌瘤；鱗狀細

胞癌；淋巴系造血組織腫瘤，諸如白血病、急性淋巴球性白血病、急性淋巴母細胞白血病、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤 (Berkitt's lymphoma)；骨髓系造血組織腫瘤，諸如急性及慢性骨髓性白血病或前髓細胞白血病；間質源性腫瘤，諸如纖維肉瘤或橫紋肌肉瘤；腫瘤，諸如黑色素瘤、精原細胞瘤、畸胎癌瘤、神經母細胞瘤或神經膠質瘤；中樞及周邊神經系統之腫瘤，諸如星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤或神經鞘瘤；間質源性腫瘤，諸如纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤或骨肉瘤；或腫瘤，諸如黑色素瘤、著色性乾皮病、角化棘皮瘤、精原細胞瘤、甲狀腺濾泡癌或畸胎癌瘤。

【0074】 患有癌症之個體可能患有組織學或細胞學上確診之實體腫瘤及進行性局部晚期或轉移性疾病，且可能對根據標準照護規範所建立之標準醫學抗癌療法無效或不耐受，該等規範可為NCCN規範。腫瘤可屬於已批准帕博利珠單抗作為標準照護治療之類型。患有癌症之個體可能患有晚期或轉移性癌症，且可能在先前全身性癌症治療之後具有疾病進展。在一個實例中，癌症為胰臟癌、三陰性乳癌、具有表皮生長因子突變或其他可靶向突變之非小細胞肺癌(NSCLC)、PD-1-頑抗性NSCLC、頭頸癌及卵巢癌。

【0075】 患有癌症之個體可能患有晚期/轉移性癌症，且可未接受治療、未接受免疫療法(IO)治療或對抗計劃性細胞死亡蛋白1或其配位體(抗PD-(L)1)頑抗性/抗性(R/R)。癌症可未接受NSCLC IO治療、具有 $\geq 1\%$ 之腫瘤比例評分(TPS)的PD-L1陽性、NSCLC IO R/R、未接受黑色素瘤IO治療或黑色素瘤IO R/R。癌症可為復發性及/或轉移性(R/M)腺樣囊性癌，其可能不適合於治癒性目的之手術或放射。

【0076】 癌症可為黑色素瘤、轉移性黑色素瘤、PD(L)-1-頑抗性黑色素瘤、非小細胞肺腺癌、轉移性NSCLC、具有驅動突變(例如，EGFR/ALK突變或其他可靶向突變)之NSCLC、PD-1-頑抗性NSCLC、頭頸癌、腺樣囊性癌(其可為R/M)、鱗狀癌瘤、三陰性(基底型)乳癌、胰臟癌、腎細胞癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、大腸癌、肝細胞癌、其他實體腫瘤或轉移性大腸直腸癌(其可具有微衛星不穩定性)。

【0077】 癌症可由細胞凋亡中之畸變引起。癌症可為濾泡性淋巴瘤、具有一或多種p53突變之癌瘤、乳房、前列腺或卵巢之激素依賴性腫瘤、諸如家族性腺瘤性息肉病之癌變前病變或骨髓發育不良症候群。癌症可為惡性或異常增生性變化(諸如化生或發育不良)或過度增生性病變，且可在卵巢、膀胱、乳房、結腸、肺、皮膚、胰臟或子宮中。特定言之，癌症亦可為肉瘤、黑色素瘤或白血病。

【0078】 本發明具有藉由以下非限制性實例說明之多個態樣。

實例1

抗CTLA-4抗體治療安全性及療效

【0079】 此實例證實用於治療癌症(特定言之晚期實體腫瘤及非小細胞肺癌(NSCLC))之抗CTLA-4抗體ONC-392的安全性及療效。

【0080】 適應症

【0081】 對於A部分IA期ONC-392單藥療法劑量探索群組，將招募患有在組織學或細胞學上確診之實體腫瘤的患者，該等患者在對所建立之標準醫學抗癌療法無效或不耐受(如根據標準照護規範，諸如NCCN規範)之後出現進行性局部晚期或轉移性疾病。

【0082】 對於B部分IA期組合劑量探索群組，將招募患有在組織學

或細胞學上確診之實體腫瘤的患者，該等患者患有進行性局部晚期或轉移性疾病，且腫瘤類型為已批准帕博利珠單抗為標準照護治療之癌症。可招募未接受治療，或未接受檢查點抑制劑免疫療法治療或頑抗性/抗性之患者。

【0083】 對於C部分IB期ONC-392單藥療法群組，將招募在先前全身性治療之後疾病有進展之患有晚期/轉移性癌症的患者至以下單藥療法組：胰臟癌(A組)、三陰性乳癌(TNBC) (B組)、具有表皮生長因子受體(EGFR)突變或其他可靶向突變之非小細胞肺癌(NSCLC) (C組)、PD-1頑抗性NSCLC (I組)、頭頸癌(K組)、卵巢癌(L組)、不符合條件之實體腫瘤或除A、B、C、I、K及L組中規定之癌症以外的其他腫瘤類型(M組)。

【0084】 對於C部分IB期組合療法群組，將招募未接受治療或未接受免疫療法(IO)治療或對抗計劃性細胞死亡蛋白1或其配位體(抗PD-(L)1)治療頑抗性/抗性之患有晚期/轉移性癌症的患者至以下組合療法組：未接受NSCLC IO治療、具有 $\geq 1\%$ 之PD-L1腫瘤比例評分(TPS)的PD-L1陽性(D組)；NSCLC IO R/R (E組，不考慮PD-L1狀態)；未接受黑色素瘤(Mel) IO治療(F組)；以及Mel IO R/R (G組)。

【0085】 研究設計之概述

【0086】 研究由三個連接部分組成：

【0087】 A部分(圖1)為在患有各種組織學之晚期實體腫瘤的患者中ONC-392作為單一藥劑之劑量探索快速調定研究。此試驗之目標為定義ONC-392單藥療法之推薦II期劑量(RP2D-M)。

【0088】 B部分(圖2)為在患有各種組織學之晚期實體腫瘤的患者中ONC-392與200 mg帕博利珠單抗之標準劑量組合以定義ONC-392與帕博

利珠單抗組合之推薦II期劑量(RP2D-C)的劑量探索研究，其中帕博利珠單抗批准為標準照護(SOC)。

【0089】 C部分(圖3)為用以判定安全性及初始療效之ONC-392作為單藥療法及與帕博利珠單抗之組合療法的IB期擴增群組。額外組可包括於將來之協定修正中。可在確定RP2D-M之後開始A、B、C、I、K、L、M組之單藥療法擴增群組。可在確定RP2D-C之後開始使用組合療法之D組-G擴增群組。

【0090】 A組：胰臟癌群組(ONC-392單藥療法)將招募晚期/轉移性胰臟癌(包括壺腹癌)患者，其在第一線及第二線全身性治療之後患有進行性疾病。

【0091】 B組：TNBC群組(ONC-392單藥療法)將招募晚期/轉移性TNBC患者，其在先前全身性治療(包括檢查點抑制劑免疫療法)之後患有進行性疾病。

【0092】 C組：NSCLC單藥群組1 (ONC-392單藥療法)將招募具有EGFR或ALK突變或其他可靶向突變之晚期/轉移性NSCLC患者，其在先前全身性治療(包括靶向療法或檢查點抑制劑)之後患有進行性疾病。

【0093】 D組：未接受NSCLC IO治療之群組(ONC-392/帕博利珠單抗組合療法)將招募晚期/轉移性NSCLC癌症患者，其未接受治療或未接受抗PD(L)1免疫療法治療且為PD-L1陽性(PD L1 TPS \geq 1%)。

【0094】 E組：NSCLC IO R/R群組(ONC-392/帕博利珠單抗組合療法)將招募晚期/轉移性NSCLC癌症患者，不考慮PD-L1狀態，其對先前抗PD-(L)1免疫療法具有R/R。

【0095】 F組：未接受黑色素瘤IO治療之群組(ONC-392/帕博利珠

單抗組合療法)將招募晚期/轉移性黑色素瘤患者，其未接受治療或未接受檢查點抑制劑免疫療法治療。允許先前進行之全身性化學療法或靶向療法。

【0096】 G組：黑色素瘤IO R/R群組(ONC-392/帕博利珠單抗組合療法)將招募晚期/轉移性黑色素瘤患者，其對抗PD-(L)1免疫療法具有R/R。

【0097】 I組：NSCLC單藥群組2 (ONC-392單藥療法)將招募不具有EGFR或ALK突變或其他可靶向突變之晚期/轉移性NSCLC患者，其在先前全身性治療(包括化學療法或檢查點抑制劑)之後患有進行性疾病。患者必須單獨或以組合形式進行抗PD-(L)1治療以作為錄用之前的最後一次治療。允許先前進行抗CTLA-4治療。

【0098】 K組：頭頸癌(ONC-392單藥療法)將招募晚期/轉移性鱗狀細胞癌(HNSCC)及在存在或不存在陽性HPV之情況下除腺樣囊性癌以外之其他組織學類型患者，其在先前全身性治療(包括化學療法或檢查點抑制劑或免疫療法)之後患有進行性疾病。

【0099】 L組：卵巢癌(ONC-392單藥療法)將招募患有晚期/轉移性卵巢癌(包括原發性腹膜癌及輸卵管癌)之患者，其在先前全身性治療(包括化學療法、靶向療法或檢查點抑制劑)之後患有進行性疾病。

【0100】 M組：實體腫瘤(ONC-392單藥療法)將招募患有晚期/轉移性實體腫瘤之患者，其不符合上文所提及之單藥療法組的條件，且在先前全身性治療(包括化學療法、靶向療法或檢查點抑制劑)之後患有進行性疾病。

【0101】 目標及終點

表1 目標及終點

部分	目的	目標	終點
A部分	主要	劑量探索快速調定 安全性	ONC-392單藥療法之最大耐受劑量(MTD) 或推薦II期劑量(RP2D-M) 治療引發之不良事件(TEAE)之發生率
	次要 探索性	表徵單一藥劑ONC-392 之藥物動力學(PK)概況 療效	PK參數 如由研究者基於實體腫瘤反應評估標準1.1 版(RECIST 1.1)及免疫RECIST (iRECIST)所 評定之客觀反應率(ORR)及反應持續時間 (DoR)、疾病控制率(DCR)、最佳整體反應 (BoR)。 如由研究者基於RECIST 1.1及免疫RECIST (iRECIST)所評定之無進展存活期(PFS)。 投與ONC-392之後的總存活期(OS)。
B部分	主要	劑量探索 安全性	B1部分之ONC-392與標準劑量之帕博利珠 單抗組合的推薦II期劑量(RP2D-C)。 治療引發之不良事件(TEAE)之發生率
	次要 探索性	表徵ONC-392與標準照 護(SOC)帕博利珠單抗 組合之PK概況。 療效	PK參數。 如由盲性中央獨立評估委員會(Blinded Independent Central Review ; BICR)基於實 體腫瘤反應評估標準1.1版(RECIST 1.1)及 免疫RECIST (iRECIST)所評定之客觀反應 率(ORR)及反應持續時間(DoR)、疾病控制 率(DCR)、最佳整體反應(BoR)。 如由BICR基於RECIST 1.1及免疫RECIST (iRECIST)所評定之無進展存活期(PFS)。 投與ONC-392之後的總存活期(OS)。
C部分	主要	療效 安全性	如由BICR基於RECIST 1.1所評定之患者接 受第一次ONC-392治療(作為單藥療法或作 為與帕博利珠單抗之組合療法)之後的 ORR。 TEAE之發生率
	次要 探索性	療效參數 額外療效參數： 暴露-反應相關性	ORR、DoR、BoR及DCR。 如由研究者基於RECIST 1.1及iRECIST所評 定之PFS。 投與ONC-392之後的OS。 如由BICR基於iRECIST所評定之ORR、 DoR、BoR及疾病控制率(DCR)。 PK參數

【0102】 關鍵研究合格性標準

【0103】 為符合研究條件，患者必須為18歲或更大，必須患有不適

合於局部療法之轉移性疾病或局部晚期疾病，且對於既定腫瘤類型，必須除帕博利珠單抗以外的已確立之標準醫學抗癌療法無法治療，或對此類療法不耐受，或在研究者看來基於醫學理由認為不適合於特定形式之標準療法。患者必須具有 ≤ 2 之東部腫瘤協作組(ECOG)體力狀況。下表展示研究合格性標準。

表2 研究合格性

納入標準	排除標準
<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齡≥ 18歲。 2. 男性或女性；女性妊娠測試必須為陰性。 3. 必須具有≤ 1之ECOG評分。 4. 實體腫瘤之組織學或細胞學診斷及進行性轉移性疾病或進行性局部晚期疾病 5. 必須患有根據RECIST V1.1可量測之標靶病變。 6. 如藉由實驗室測試所測定之健全器官功能 7. 如書面知情同意書所證明，自願同意參與。 8. 女性患者：同意使用避孕方法。 9. 男性患者：同意使用避孕方法。 10. 在擴增群組中，患者必須同意准許研究團隊獲取存檔診斷組織(重新切割載片或腫瘤生檢)。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 將允許因癌症治療而未自不良事件(AE)中恢復至NCI CTCAE ≤ 1之患者，除了已恢復至CTCAE ≤ 2之化學療法相關的周邊神經(運動神經或感覺神經)病變或內分泌AE。用於癌症治療藥物之清除期應為化學療法、放射或靶向療法之21天或單株抗體療法之28天。允許最佳支持性照護，諸如甲狀腺素、胰島素、類固醇替代治療、輸血及針對非癌症病況之療法。 2. 當前參與任何其他測試研究性藥劑或裝置之臨床試驗或同時進行其他全身性癌症療法之患者。 3. 在第一次治療之前7天內以高於10毫克/天之普賴松(prednisone)或等效物的劑量進行慢性全身性類固醇療法之患者。 4. 患有活動性腦轉移瘤或軟腦膜轉移瘤之患者。 5. 在投與ONC-392或ONC-392與帕博利珠單抗之組合之前14天內患有需要全身性IV抗生素之活動性感染的患者。允許進行泌尿道感染(UTI)之常規治療及/或局部治療。 6. 在治療研究者看來，具有任何病況、療法或實驗室異常之病史或當前證據的患者，該等病況、療法或實驗室異常可能混淆研究之結果、干擾患者在整個研究持續期間之參與或使患者並非最有興趣參與研究。研究者應與發起人一起討論。 7. 患有在研究者看來將干擾與試驗要求之合作的已知精神或藥物濫用病症之患者。 8. 懷孕或哺乳期之患者。 9. 對於B部分，被認為不適合將帕博利珠單抗作為標準照護治療之患者。

【0104】劑量/劑型、途徑及給藥方案

【0105】對於單藥療法中之劑量遞增，將評估以下五種劑量之 ONC-392：0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1.0 mg/kg、3.0 mg/kg及10 mg/kg。對於0.1、0.3及1.0 mg/kg之劑量，ONC-392將以IV輸注形式最少投與30分鐘，且對於3.0 mg/kg之劑量，最少投與60分鐘。在10 mg/kg之劑量下，第一劑量需要最少90分鐘之輸注時間，且後續劑量需要最少60分鐘。ONC-392給藥間隔將為21天(每3週[Q3W])。允許患者內劑量遞增至多3 mg/kg。

【0106】對於ONC-392與帕博利珠單抗之組合，除了ONC-392 10 mg/kg之第一劑量應最少投與90分鐘以外，ONC-392將首先以IV輸注形式最少投與60分鐘。對於6.0 mg/kg之ONC-392劑量，應給與IV輸注60分鐘。接著將以固定200毫克/劑量IV投與帕博利珠單抗持續最少30分鐘。ONC-392輸注結束與帕博利珠單抗輸注開始之間將存在至少30分鐘之間隔。在投與期間不應混合ONC-392及帕博利珠單抗。將Q3W給與ONC-392及帕博利珠單抗兩者。

【0107】若患者對治療耐受，則研究治療(單藥療法及組合療法兩者)可在患者已基於實體腫瘤免疫反應評估標準(iRECIST)而確診進行性疾病(PD)之後持續4個額外週期(視情況選用)。

【0108】對於不可接受之毒性、患者自主停藥或在1年(13或17個週期)時應停止研究治療(單藥療法及組合療法兩者)，以先發生者為準(1年後之選擇參見第5.7節)。

【0109】在A部分及B部分中，ONC-392作為單一藥劑或與帕博利珠單抗組合之投與將需要監測生命體徵及心電圖(ECG)，如表3中所指示。

【0110】 A部分：Q3W藉由IV輸注之5種劑量(0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1.0 mg/kg、3.0 mg/kg及10.0 mg/kg)之ONC-392。允許患者內劑量遞增至3.0 mg/kg。劑量探索直至RP2D-M。12個月內至多總計17個劑量。

【0111】 B部分：Q3W藉由IV輸注之200毫克/劑量之ONC-392+帕博利珠單抗。劑量探索直至RP2D-C。12個月內至多總計17個週期。

【0112】 C部分：A至C組及I、K、L、M組。根據以下給藥時程藉由IV輸注之RP2D-M的ONC-392。治療期將至多為一年。

【0113】 C部分：D至G組。Q3W藉由IV輸注的RP2D-C之ONC-392+200 mg之帕博利珠單抗。12個月內至多總計17個週期。ONC-392 RP2D-C已確定為6 mg/kg。

【0114】 所計劃之患者數目

【0115】 A部分：將招募最少10名及最多30名患者至ONC-392單藥療法以鑑別RP2D-M。

【0116】 B部分：將招募最少6名及最多36名患者至ONC-392與帕博利珠單抗組合療法以鑑別RP2D-C。若在1 mg/kg下6名患者中超過2名DLT，則劑量遞減將停止。

【0117】 C部分：擴增群組研究將使用適應性試驗設計進行。對於各群組，將施用無效終止規則。將招募最少15名及最多30名患者至各擴增組(除了A組之外)，各擴增組將招募最多30名療效可評估患者。

【0118】 A部分：ONC-392單一藥劑

【0119】 測試A部分IA期試驗多至五種預定劑量：0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg之ONC-392作為單藥療法，每21天

(Q3W)經由IV輸注。該試驗使用加速調定(titration)設計。在接受0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1.0 mg/kg而無任何AE之第一患者中測試患者內(intra-patient)劑量遞增。此患者遞增至3.0 mg/kg且接受3個週期此劑量而無任何AE。第二患者以0.3 mg/kg開始無任何AE。接著將招募轉化為3+3設計，在下文方案中以3.0 mg/kg及10.0 mg/kg量。

【0120】 B部分：ONC-392與帕博利珠單抗之組合在NSCLC中

【0121】 B部分經設計為IA期劑量遞增/遞減研究，隨後為以RP2D-C之IB期擴增組分，在患有NSCLC患者之兩個群組中ONC-392與帕博利珠單抗的組合。

【0122】 帕博利珠單抗之劑量固定為每21天(Q3W)以200毫克/週期給藥。

【0123】 B部分IA期研究

【0124】 對於ONC-392與200 mg之帕博利珠單抗，以低於RP2D-M劑量之劑量開始IA期研究，且起初招募6名患者。ONC-392劑量係根據以下情境調整：

【0125】 (1)若1/6之患者發生劑量限制性毒性(DLT)，則將低於RP2D-M之劑量宣告為RP2D-C。

【0126】 或：

【0127】 (2)若0/6之患者發生DLT，則招募另外6名患者以使其在ONC-392之RP2D-M劑量下。若 $\leq 1/6$ 之另外患者發生DLT，則將RP2D-M宣告為PR2D-C。

【0128】 或：

【0129】 (3)當招募6名患者前出現2次DLT時，ONC-392劑量遞減

至下一劑量直至在該劑量下治療之 $\leq 1/6$ 名患者產生DLT為止。此劑量命名為RP2D-C。若使用以上規則，劑量1 (0.1 mg/kg)毒性過大，則停止藥物組合之進一步探索。

【0130】 B部分IB期研究

【0131】 B部分IB期擴增群組均針對患有晚期NSCLC之患者而設計且包括未接受免疫療法治療之群組及頑抗性/抗性群組。在B部分IA期中之RP2D-C下治療之六名患者的療效為可評估的。擴增群組之目標之一為使RP2D-C之ONC-392加帕博利珠單抗之組合實現更全面之安全概況。為了確保招募至兩個擴增群組中之患者安全性，使用Pocock型邊界以允許在任何既定時間提前終止過量毒性。若DLT之發生率顯著高於 $\theta=20\%$ ，則在任何時間點處停止試驗。

【0132】 在未接受抗PD(L)1免疫療法治療之群體中，患有PD-L1陽性(PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 或以其他方式指定帕博利珠單抗)之晚期NSCLC的患者包括於研究中。招募18名個體至IB期擴增群組。

【0133】 在對抗PD(L)1頑抗性/抗性之群體中，患有晚期NSCLC之患者包括於此研究中，該等患者在4個或更多個週期之後疾病有進展或對含有抗PD(L)1之治療(包括單藥療法或組合療法，或與化學療法組合之免疫療法)不耐受。允許先前之CTLA-4療法。允許先前患irAE但已恢復之病史。招募18名個體至IB期擴增群組。

【0134】 未接受PD-(L)1療法治療及頑抗性/抗性群組之反應率係在第一次治療之後6個月分開測定。

【0135】 A部分之安全性結果

【0136】 ONC-392試驗之A部分中所評估之患者人口統計資料展示

於下表中。

表3

類別	數目
患者	10
性別(F/M)	7/3
白人/亞洲人/黑人	6/3/1
中值年齡(範圍)	62 (43-81)
癌症類型	人數/期
NSCLC	4/IV
卵巢癌	4/IV
GE接合部癌	1/IV
子宮頸癌	1/IV

【0137】 下表展示對治療中出現之不良事件(TEAE)的概述。

表4

	任何TEAE			治療相關之TEAE		
	3 mg/kg (N=4)	10 mg/kg (N=6)	總計 (N=10)	3 mg/kg (N=4)	10 mg/kg (N=6)	總計 (N=10)
任何TEAE	4 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	2 (50%)	6 (100%)	8 (80%)
1/2級	4 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	2 (50%)	5 (83%)	7 (70%)
3/4級*	1 (25%)	4 (67%)	5 (50%)	0	3 (50%)	3 (30%)
5級	0	0	0	0	0	0
DLT	0	0	0	0	0	0

*在10 mg/kg治療之3或4個週期之後三個irAE為胰腺炎(1)及結腸炎(2)

【0138】 此等結果指示兩種劑量下之ONC-392通常耐受良好。胰腺炎及結腸炎之3級irAE為可管理且可逆的。單藥療法之PR2D為10 mg/kg，Q3W。對ONC-392單藥療法之最佳反應展示於圖4中。圖5展示腫瘤組織生物標記物分析之結果。上方圖式展示以3 mg/kg ONC-392對NSCLC患者給藥7個週期之結果，其中CD8、CD4、Foxp3及腫瘤細胞分別由紅色、綠色、洋紅色及青色標記。左下方圖式展示卵巢癌患者之治療

前結果，且右下方圖式展示用10 mg/kg ONC-392治療卵巢癌患者4個週期之結果，其中CD8、CD4、Foxp3及腫瘤細胞分別由紅色、綠色、洋紅色及青色標記。

【0139】 結果展示ONC-392耐受良好。最長給藥為以3 mg/kg持續至多11個週期。在任何劑量下在DLT觀測期期間未出現DLT或3/4級AE。未達到最大耐受劑量。單藥療法之推薦2期劑量確定為10 mg/kg。在3或4個治療週期之後，以下3/4級AE以10 mg/kg ONC-392出現於三名患者中：結腸炎/低鉀血症(2)及胰臟炎(1)。此等三名患者中之兩名具有未確認之完全反應，且一名具有伴隨腫瘤負荷收縮之疾病穩定。其他藥物相關之AE為1/2級，且超過兩名患者中出現之AE包括輸注相關反應、搔癢症、疲勞及TSH增加。

【0140】 臨床結果

【0141】 另外，在6/10之患者中觀測到有益活性。以10 mg/kg ONC-392治療之6名患者中之兩名呈現完全反應，以10 mg/kg ONC-392治療之6名患者中之兩名疾病穩定，其中腫瘤負荷或腫瘤中之增強型T細胞活化的生物標記物大量減少，且以3 mg/kg治療之4名患者中之兩名在大於7個月時疾病穩定(SD)。在10名患者中之7名中觀測到穩定疾病，且在第一次腫瘤評定中之10名患者中之1名中觀測到部分反應。此外，在三名患有NSCLC之對PD-(L)1頑抗性/抗性的患者中觀測到臨床改善(一名具有完全反應；一名具有在超過24週時變得適合於手術之疾病控制；且一名在8週時疾病穩定且繼續治療)。

【0142】 安全性及療效結論

【0143】 ONC-392通常為安全且耐受良好的。可管理治療相關之

AE。且在10 mg/kg劑量下未達到最大耐受劑量。ONC-392亦證實治療性抗腫瘤活性。作為保持CTLA-4再循環且避免溶酶體降解之對pH敏感的首選單株抗體，ONC-392可根本上藉由賦予改良之療效及降低之毒性來改變靶向CTLA-4之風險/益處比率。

實例2

以各種劑量投與之抗CTLA-4抗體的臨床安全性及療效結果

【0144】 此實例證實以10 mg/kg Q3W投與ONC-392持續兩個週期，隨後6 mg/kg Q3W持續至多12個月之安全性及療效。此方案係基於持續之ONC-392研究的療效及安全性資訊、PK及暴露-反應分析來選擇。

【0145】 ONC-392單藥療法之臨床安全性及療效結果

【0146】 測試ONC-392單藥療法之以下4種給藥方案：

【0147】 1)黑色素瘤群組(J組)之6 mg/kg Q3W；

【0148】 2)胰臟癌群組及HNSCC群組(A組及K組)中之10 mg/kg Q3W；

【0149】 3)晚期實體腫瘤群組(M組)中之10 mg/kg Q4W；以及

【0150】 4) 10 mg/kg Q3W×2，隨後對PD-1/PD-L1具有抗性之NSCLC群組及卵巢癌群組(I組及L組)中之6 mg/kg Q3W。

【0151】 接受具有不同測試治療方案之ONC-392單藥療法的所有153位患者之安全性資料似乎為安全且通常耐受的。表5展現在接受ONC-392單藥療法之NSCLC患者中之安全性及ORR的概述。方案#3 (10 mg/kg Q4W)中之8名患者為NSCLC患者，其接受PD-1/PD-L1抑制劑療法，隨後化學療法。其在參與研究之前具有化學療法上之疾病進展。其中兩名繼續治療且在此組患者中無腫瘤反應。在方案#4 (其為所提出之治療給藥方案)

中接受ONC-392之34名患者來自兩個組：12名在C組中具有驅動突變之患者及22名在I組中對PD-1/PD-L1具有抗性之NSCLC患者。在對PD-1/PD-L1具有抗性之NSCLC患者中觀測到腫瘤反應之療效。

【0152】如表5中所示，與NSCLC患者中之方案#2、#3及#4的安全性資料相比，方案#4 (10 mg/kg Q3W×2，隨後6 mg/kg Q3W)具有≥3級TRAE (12%)、治療相關SAE (12%)及引起研究治療中止之TRAE (6%)的最低發生率。

表5 在接受ONC-392單藥療法(A部分及C部分)之NSCLC患者中之TEAE及ORR的概述

	3 mg/kg (N=1)	方案#2	方案#3	方案#4	總計 (N=46)
		10 mg/kg Q3w (N=3)	10 mg/kg Q4W (N=8)	10 mg/kgx2 + 6 mg/kg (N=34)	
任何級別之TEAE	1 (100.0%)	3 (100.0%)	6 (75.0%)	28 (82.3%)	38 (82.6%)
≥3級TEAE	0	2 (66.7%)	4 (50.0%)	20 (58.8%)	26 (56.5%)
與ONC-392相關之任何級別之TRAE	0	2 (66.7%)	4 (50.0%)	18(52.9%)	24 (52.1%)
≥3級TRAE	0	2 (66.7%)	2 (25.0%)	4(11.8%)	8(17.4%)
任何SAE	0	2 (66.7%)	4 (50.0%)	18(52.9%)	24 (52.1%)
與ONC-392相關之SAE	0	2 (66.7%)	2 (25.0%)	4(11.8%)	8(17.4%)
引起劑量中斷之TRAE	0	0	2 (25.0%)	4(11.8%)	6(13.0%)
引起劑量減少之TRAE	0	0	0	0	0
引起永久性中止之TRAE	0	1 (33.3%)	1 (12.5%)	2 (5.9%)	4 (8.7%)
與ONC-392相關之死亡	0	0	0	0	0
可評估患者之ORR	0/1=0%	1/3=33%	0/6=0%	3/14=21.4%	4/24=16.7%

【0153】嚴重TRAE及用於所提出之適應症的臨床活性支持方案#4的發生率較低。此劑量選擇進一步由下文所概述之額外臨床藥理學分析支持。

【0154】群體藥物動力學結果

【0155】 群體PK模型使用來自70名患者之420可量測PK觀測來構築，該等患者包括57名接受ONC-392之單藥療法的患者及13名接受與帕博利珠單抗一起之組合療法的患者。

【0156】 方法

【0157】 群體PK

【0158】 資料源

【0159】 截至2022年7月8日之截止日期，ONC-392之PK資料覆蓋藉由靜脈內(IV)途徑投與之0.1至10 mg/kg範圍內之劑量。資料集含有來自71名患有各種類型癌症之患者的446個PK樣品。二十六個PK樣品因以下原因之一自分析中排除：1)離群值，2)自第一劑量以來具有陰性次數之給藥前樣品，3)取樣時間記錄或給藥資訊(個體001至130)缺失或可能不正確。群體PK模型使用來自70名患者之420可量測PK觀測來構築，該等患者包括57名接受ONC-392之單藥療法的患者及13名接受與帕博利珠單抗一起之組合療法的患者。

【0160】 軟體及方法

【0161】 非線性混合效應建模軟體(NONMEM® 7.4版；ICON，Hanover，MD，US)，一種用於非線性混合效應分析之軟體包，用作群體PK建模及模擬以導出用於後續E-R分析之暴露度量值。R (4.0.1版)用於診斷標繪圖及所有標繪圖之視覺檢查。

【0162】 非線性混合效應模型擬合至取決於劑量、時間及其他個體水平共變量之ONC-392的濃度-時間資料。一個或兩個隔室結構模型；測試線性或經驗標靶介導之藥物處置(TMDD)模型。

【0163】 最初以圖形方式評估共變量-參數關係，隨後在群體PK模

型中直接測試潛在共變量。模型演化係基於適配度(GOF)標繪圖、目標函式值(OBV)、PK參數估計之精度及合理性以及視覺預測檢查(VPC)。

(0164) 基線共變量之概述

(0165) 基線連續及分類共變量之概述提供於表6及表7中。

表6 基線連續共變量之概述

共變量	平均值(SD)中值(最小值-最大值)
年齡(歲)	63.05 (9.24) 63.00 (43.00-83.00)
體重(kg)	74.73 (17.20) 73.10 (44.50-130.00)
白蛋白(g/dL)	3.59 (0.52) 3.70 (1.80-4.50)
AST (U/L)	31.70 (27.37) 21.00 (10.00-141.00)
膽紅素($\mu\text{mol/L}$)	0.61 (0.35) 0.50 (0.10-2.00)
肌酐清除(mL/min)	87.30 (40.39) 80.45 (25.35-271.25)

表7 基線分類共變量之概述

共變量	個體數目(%)
性別	
男性	26 (37.10%)
女性	44 (62.90%)
人種	
白人/高加索人	57 (81.40%)
黑人/非裔美國人	4 (5.71%)
亞洲人	6 (8.57%)
其他/未知	3 (4.29%)
癌瘤類型	
非小細胞肺癌	20 (28.60%)
惡性黑色素瘤	6 (8.57%)
肝細胞癌	2 (2.86%)
實質癌	3 (4.29%)
卵巢癌	17 (24.30%)
大腸直腸癌	2 (2.86%)
肉瘤	1 (1.43%)
胰臟癌	4 (5.71%)
三陰性乳癌	2 (2.86%)
其他	13 (18.60%)

【0166】 群體PK結果

【0167】 ONC-392之PK最佳係由具有一級消除之2室模型來描述。ONC-392之全身性清除(CL)估計為182毫升/天(表8)，且末端t_{1/2}估計為25.7天。基線白蛋白經鑑別為CL之顯著共變量；白蛋白水平增加與CL減少相關聯。體重經鑑別為體積項之顯著共變量，包括中心體積(V₁)及外周體積(V₂)；體重增加與V₁及V₂增加相關聯。未偵測到年齡、性別、人種、AST、膽紅素、肌酐清除或癌症類型對ONC-392 PK之作用。此等共變量中無一者被視為臨床上顯著相關。值得注意的是，與PD-1同時之化學療法並非顯著PK共變量。

表8 最終模型之PK參數

參數	固定效應		IIV		收縮率 (%)
	評估值	RSE %	評估值	RSE %	
Cl (毫升/天)	182	4.1%	0.0234	41.2%	44.9%
Q (毫升/天)	637	10.9%	--	--	--
V ₁ (毫升)	2850	4.1%	0.0414	17.3%	11.4%
V ₂ (毫升)	3340	12.8%	0.382	38.2%	14.3%
			0.114 (V ₁ 及V ₂ 之非對角線共變數)	27.5%	
對於CL之ALB	-0.866	31.6%	--	--	--
對於V ₁ 及V ₂ 之BW	0.412	29.4%	--	--	--
比例殘差誤差(SD)	0.152	3.0%	--	--	10.4%

CL=全身性清除；Q=間隔室清除；V₁=中心體積；V₂=外周體積。

【0168】 在接受此臨床研究之C部分群組擴增中的4種治療方案中的一種的患者中進行大致峰值及谷值時間處之稀疏PK取樣。

【0169】 最終模型之適配度(GOF)展示出合理之模型擬合及觀測值與模型預測值之間的良好一致。殘差標繪圖並未展示任何模型錯誤規格(圖6)。視覺預測檢查(VPC)結果展示最終模型之充分可預測性(圖7)。

[(01/0)] 不同劑量下所觀測到之ONC-392的PK概況指示所提出之10 mg/kg Q3W×2+6 mg/kg Q3W之給藥方案允許全身性濃度在第2劑量之後達到穩定狀態水平，且在整個給藥期維持高谷含量(圖8)，該等谷含量比ONC-392之 K_d (1.95 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，基於活體外結合至人類CTLA-4)高得多且確保適當ONC-392暴露於腫瘤環境中，從而使ONC-392之抗腫瘤活性最大化。

[(01/1)] 暴露-反應(BOR)分析

[(01/2)] 導出暴露度量值

[(01/3)] ONC-392之最終群體PK模型係基於後驗貝氏估計值 (posterior Bayesian estimate)而用於預測濃度-時間概況。經模型模擬之穩態暴露用作PK度量值以評估暴露與療效/安全性結果之間的初步關係。使用來自研究ONC-392-001之初步結果的可獲得PK (N=70)之患者資料進行療效及安全性分析。在70名具有暴露資料之患者中，57名接受ONC-392之單藥療法，其中17名為NSCLC患者。

[(01/4)] 用於暴露-反應(BOR)分析之資料概述於表9中。

表9 用於暴露-反應分析之資料的概述

患者數目	單藥療法	組合	總計
PK分析群體	57	13	70
劑量：3 mg/kg	4	7	11
劑量：6 mg/kg	1	6	7
劑量：10 mg/kg	52	0	52
BOR			
CR	3 (10 mg/kg)	0	3
PR	5 (10 mg/kg)	2 (3 mg/kg)	7
SD	14	6	20
PD	14	2	16
缺失	21	3	24

第 34 頁(發明說明書)

【0175】 由於患者人數有限，此初步ER分析之結果應謹慎解釋。

【0176】 **ONC-392單藥療法之患者中之暴露-反應關係**

【0177】 可在36名接受單藥療法且具有PK資料之患者中獲得腫瘤評估資料。其中8名具有臨床反應(PR或CR)。ORR之機率似乎在暴露($C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及 AUC_{ss})增加時更高(圖9A至圖9B)。此類相關性對 $C_{max,ss}$ 最顯著，與如下概念一致：需要較高 C_{max} 之ONC-392以更有效地消除腫瘤環境中之T調節性細胞。

【0178】 亦檢驗暴露與安全性之關係。可在接受ONC-392單藥療法且具有PK資料之57名患者中獲得安全性資料。未觀測到藥物相關TEAE之頻率或嚴重程度與穩態暴露之明顯相關性，與測試何種暴露參數($C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 或 AUC_{ss})無關(圖10A至圖10B)，表明暴露不為所測試暴露範圍內之嚴重TRAE的決定因素。

【0179】 **患有NSCLC之患者中之暴露-反應關係**

【0180】 可在12名接受單藥療法且具有PK資料之患者中獲得腫瘤評估資料。暴露-反應分析顯示無統計顯著關係，但表明ORR之機率隨暴露增加($C_{max,ss}$)而更高之趨勢，儘管在統計上不顯著(圖11A至圖11B)。發現 AUC_{ss} 具有較不明顯之趨勢，而未觀測到 $C_{min,ss}$ 之關係。

【0181】 然而，在NSCLC患者(N=17)中，具有較高穩態暴露之患者往往會具有較高機率之 ≥ 3 級TRAE (圖12A至圖12B)。比較來自患者之安全性資料，其中I組：對PD(L)1具有抗性之NSCLC及L組：接受10 mg/kg Q3W $\times 2$ ，隨後6 mg/kg Q3W之相同ONC-392方案的卵巢癌，與卵巢癌群組(40% 3級、3.3% 4級、0% 5級，截止2022年8月31日)相比，患有NSCLC之患者具有 ≥ 3 級TRAE (13.0% 3級，0% 4至5級)之較低發生

率。來自NSCLC之資料(圖12A至圖12B)與彙集來自57名患有不同類型腫瘤之患者的資料(圖10A至圖10B)之間的差異係歸因於當與具有類似較低暴露之NSCLC患者相比時，在彙集之資料集(例如，患有其他癌症類型之患者)中具有 $C_{max,ss}$ 小於300 $\mu\text{g/mL}$ 之患者中之TRAE比率較高。NSCLC患者在較低暴露時不太易於發生嚴重TRAE之事實與在此群體中發生TRAE需要較高暴露的概念一致。

【0182】 概述

【0183】 在接受此臨床研究之C部分群組擴增中的4種治療方案中的一種的患者中進行大致峰值及谷值時間處之稀疏PK取樣。不同劑量下所觀測到之ONC-392的PK概況指示所提出之10 mg/kg Q3W \times 2 +6 mg/kg Q3W之給藥方案允許全身性濃度在第2劑量之後達到穩定狀態水平且維持中值谷含量，該等中值谷含量比ONCC-392之 K_d (1.95 $\mu\text{g/mL}$ ，基於活體外結合至人類CTLA-4)高幾乎40倍。

【0184】 值得注意地，以10 mg/kg Q3W或以10 mg/kg+6 mg/kg維持劑量Q3W之起始劑量的患者之初步療效資料令人鼓舞。所有起反應者在第一次或第二次腫瘤評估時經歷PR或CR，其中大部分起反應者在第一次腫瘤評估時被鑑別。此表明早期暴露可在使用ONC-392之抗癌治療中起關鍵作用。因此選擇10 mg/kg Q3W \times 2之高起始劑量以確保ONC-392在早期治療週期中暴露於腫瘤中，從而使ONC-392之抗腫瘤活性最大化。同時，6 mg/kg Q3W之維持劑量將用於維持療效且最小化長期使用ONC-392之毒性。

【0185】 值得注意的是，在 C_{max} 達到約225 $\mu\text{g/ml}$ (方案#2至4可立即達到，但在劑量擴增中使用之方案#1幾乎無法達到且在劑量遞增中使用

之3mg/kg難以達到之水平)之前，觀察到ORR之機率沒有顯著增加。

【0186】 在具有安全性及PK資料兩者之NSCLC患者(N=17)中，具有較高穩態暴露($C_{max,ss}$)之患者亦具有較高機率之 ≥ 3 級TRAE (圖8A至圖8B，下部圖)。NSCLC患者在較低暴露時不太易於發生嚴重TRAE之事實表明具有較低維持劑量之方案#4可在擴增週期內實現較好患者安全性。

【0187】 在此臨床研究之劑量遞增及劑量擴增部分中，在暴露量(亦即3 mg/kg Q3W、6 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q4W及10 mg/kg $\times 2$ ，隨後6 mg/kg Q3W)增加之5種不同劑量/給藥方案中，在約130名患者中評估ONC-392單藥療法之安全性及療效。基於臨床結果及藥理學資料，包括暴露-反應建模結果，將10 mg/kg $\times 2$ ，隨後6 mg/kg Q3W視為最佳劑量且經選擇以用於患者之3期研發。給藥方案之基本原理概括如下。

【0188】 暴露/劑量反應表明ORR之機率與 C_{max} 最佳相關，且基於描繪 C_{max} -ORR關係之曲線的拐點，在 C_{max} 達到約225 $\mu\text{g/ml}$ 之後出現ORR機率快速增加之斜率。如表10中所示，若起始劑量為10 mg/kg，則此臨界值可立即達成，但在3 mg/kg Q3W下無法達成。實際上，在3 mg/kg下，即使長期給藥至多9個週期及在最佳安全概況下，4名患者中仍未觀測到臨床反應。在6 mg/kg Q3W下，需要6個週期以接近此水平。由於全身性免疫療法無法治療之患者具有不良預後，因此在達成可能有效劑量中延遲幾乎4個月的方案將不大可能賦予有意義之臨床益處。

表10 藉由治療方案計劃之C_{max}

75.1 ±15.0	90.7±18.4	90.1±18.4	104.0±17.0	100.9±10.9	108.8±10.2
150.1±31.2	181.3±30.8	198.2±30.7	208.0±35.3	213.9±33.7	217.0±32.4
250.2±52.0	302.2±01.4	330.4±01.2	340.0±58.8	350.4±50.2	302.0±53.9
250.2±52.0	292.2±50.4	311.0±54.1	321.4±51.2	320.8±49.0	329.8±47.3
250.2±52.0	302.2±61.4	230.3±41.4	225.7±35.0	224.3±32.2	224.0±30.8

【0189】 在計劃賦予治療活性之方案#2至4中，方案#4之選擇係基於臨床資料及PK。在10 mg/kg Q3W下，產生最高暴露之方案2相對於其他劑量/方案具有臨床活性以及最高毒性。因此，在接受10 mg/kg Q3W之患者中，研究之A部分(劑量遞增)中之50% (3/6)的患者及C部分劑量擴增中之39% (16/41)的患者出現3級或4級TRAE。經此方案治療之2/2之對PD(L)1具有抗性的NSCLC患者出現3級TRAE。因此，未出於安全性考慮選擇方案。

【0190】 在以10 mg/kg開始之其他兩種方案(亦即，方案#3 (10 mg/kg Q4W)及方案#4 (起始劑量為10 mg/kg Q3W×2，隨後6 mg/kg Q3W之維持劑量))中，在方案#4中更早獲得較高之C_{max}，但方案3遞送之暴露更持久。兩種方案在所有癌症類型中展示類似臨床活性(ORR 13%至14%)。應注意，在患有對PD(L)-1具有抗性之NSCLC的患者中，方案4在第一次及第二次腫瘤評定時在10名可評估患者中產生30%之ORR及70%之DCR。此等資料表明，10 mg/kg Q3W×2，隨後6 mg/kg劑量可潛在地提供有意義之臨床益處。基於來自此臨床研究之初步結果，腫瘤反應主要在

2個或3個週期之後的第一次腫瘤評定時發生，表明10 mg/kg的前2次劑量可為關鍵的且為達成反應所需的。

【0191】 更重要地，用於所提出之適應症的方案#4之安全性似乎極其良好，因為只有4/34 (11.8%)之NSCLC患者出現3級TRAE且沒有患者出現4級或5級TRAE(表6)。基於NSCLC中之 C_{max} 與嚴重TRAE風險之間的相關性(圖8A至圖8B)，藉由方案#3遞送之持續高暴露可增加長期安全性風險。

【0192】 總之，初步暴露-反應分析結果及臨床安全性及療效發現表明，10 mg/kg Q3W×2，隨後6 mg/kg Q3W給藥方案將可能提供最佳風險/益處之比率。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="C251565SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2023-02-09">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
    <FilingDate></FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>111005.603.01PC00</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/273,660</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-10-29</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">美商昂科C4公司(ONCOC4, INC.)</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>ONCOC4, INC.</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">抗CTLA-4抗體給藥方案</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>24</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
              <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASENIYSNLA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 2" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q2">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AATNLQS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q3">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AATNLQD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AATSLQS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QHLWGTPYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q6">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFSLTSYGLS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YIWYDGNTNFHPSLKS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q8">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YIWYDGNTNFHSSLKSR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q9">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YIWYDGNTNFHSPLKSR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TEGHYYGSNYGYALDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>

```

```

<INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q11">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASENIYSNLAWYQKPKGKAPKLLLYAATNLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHLWGTPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q12">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKQKAPKLLLYAATNLQDGVPSRF
SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQHLWGTPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 13" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAATSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHLWGTPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 14" >
  <INSDSeq>

```

```

<INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q14">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIGYIWDGNTNFHPS
LKSRTVTSKDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAKTEGHYYGSNYGYALDYWGQGTSTVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q15">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIGYIWDGNTNFHSS
LKS RVTISKDTSKSQVSLKLSVTAADTAVYYCAKTEGHYYGSNYGYALDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q16">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIGYIWDGNTNFHSP
LKS RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAKTEGHYYGSNYGYALDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>329</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql7">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
    YLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
    TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
    KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
    GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>329</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q18">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSVVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNATYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIAATI SKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>454</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q19">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIGYIWDGNTNFHPS
LKSRTVTSKDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAKTEGHYYGSNYGYALDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNATYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIAATIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYF
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>454</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIGYIWDGNTNFHSS
LKSRTVTSKDTSKSQVSLKLSVTAADTAVYYCAKTEGHYYGSNYGYALDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNATYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIAATIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYF
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSe

```

```

q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 21" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>454</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q21">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIGYIWDGNTNFHSP
LKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKTEGHYYGSNYGYALDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNATYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIAATIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 22" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q22">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASENIYSNLAWYQKPKGKAPKLLLYAATNLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHLWGTPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q23">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>未鑑別</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKQKAPKLLLYAATNLQDGVPSRF
SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQHLWGTPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYESTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q24">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAATSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHLWGTPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYESTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>

```

</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種投與抗CTLA-4抗體之方法，其包含向個體投與一或多劑量之該抗CTLA-4抗體，其中各劑量獨立地為約0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、6 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg或20 mg/kg。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中約每1、2、3、4、5或6週一次投與該抗CTLA-4抗體。

【請求項3】

如請求項2之方法，其中約每3週一次投與該抗CTLA-4抗體。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該抗CTLA-4抗體之各劑量為約6 mg/kg。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該抗CTLA-4抗體之各劑量為約10 mg/kg。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之方法，其包含投與約10 mg/kg之第一劑量、約10 mg/kg之第二劑量及約1-6 mg/kg之一或多次後續劑量。

【請求項7】

如請求項6之方法，其中各後續劑量為約6 mg/kg。

【請求項8】

如請求項6之方法，其中各後續劑量為約3 mg/kg。

【請求項9】

如請求項1至3中任一項之方法，其中投與該抗CTLA-4抗體以維持約200至300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之尖峰濃度(C_{max})。

【請求項10】

如請求項9之方法，其中該維持之 C_{max} 為約225至250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

【請求項11】

如請求項9或10之方法，其中若(a)來自該個體之血液樣品中之該抗CTLA-4抗體的 C_{max} 濃度超過300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ；(b)該個體經歷限制性毒性；或(c)該個體正使用該抗CTLA-4抗體進行癌症治療且對治療實現部分或完全反應，根據實體腫瘤反應評估標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors；RECIST)之1.1標準，則與前一劑量相比，減少投與該個體之該抗CTLA-4抗體的劑量。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之方法，其中經靜脈內投與該抗CTLA-4抗體。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該抗CTLA-4抗體包含：

(a)輕鏈可變區，其含有：包含SEQ ID NO：1中所述之胺基酸序列的互補決定區(CDR) 1、包含SEQ ID NO：2-4中之任一者中所述之胺基酸序列的CDR2，及包含SEQ ID NO：5中所述之胺基酸序列的CDR3；以及，

(b)重鏈可變區，其含有：包含SEQ ID NO：6中所述之胺基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO：7-9中之任一者中所述之胺基酸序列的CDR2，及包含SEQ ID NO：10中所述之胺基酸序列的CDR3。

【請求項14】

如請求項13之方法，其中該抗CTLA-4抗體包含輕鏈可變區，其含有包含SEQ ID NO：3中所述之序列的CDR2；及重鏈可變區，其含有包含SEQ ID NO：9中所述之序列的CDR2。

【請求項15】

如請求項14之方法，其中該抗CTLA-4抗體含有包含SEQ ID NO：12中所述之序列的輕鏈可變區及包含SEQ ID NO：16中所述之序列的重鏈可變區。

【請求項16】

如請求項15之方法，其中該抗CTLA-4抗體含有包含SEQ ID NO：23中所述之序列的輕鏈，及包含SEQ ID NO：21中所述之序列的重鏈。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之方法，其中該個體患有癌症。

【請求項18】

如請求項17之方法，其中該癌症為實體腫瘤。

【請求項19】

如請求項18之方法，其中該癌症為晚期或轉移性的。

【請求項20】

如請求項17至19中任一項之方法，其中該個體先前已對該癌症之標準照護(standard of care)呈現無效或不耐受。

【請求項21】

如請求項20之方法，其中該癌症為對抗PD-1/PD-L1治療頑抗性(refractory)或抗性的。

【請求項22】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、轉移性黑色素瘤、PD(L)-1頑抗性黑色素瘤、非小細胞肺癌、轉移性NSCLC、具有驅動突變(driver mutation) (例如，EGFR/ALK突變或其他可靶向突變)之NSCLC、PD-1頑抗性NSCLC、頭頸癌、腺樣囊性癌(其可為R/M)、鱗狀癌瘤、三陰性(基底型) (basal-type) 乳癌、胰臟癌、腎細胞癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、大腸癌、肝細胞癌、其他實體腫瘤，及轉移性大腸直腸癌(其可能具有微衛星(microsatellite)不穩定性)。

【請求項23】

一種用於有需要之個體中治療癌症之方法，其包含向該個體投與一或多劑量之抗CTLA-4抗體，其中各劑量獨立地為約0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、6 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg或20 mg/kg。

【請求項24】

如請求項23之方法，其中約每1、2、3、4、5或6週一次投與該抗CTLA-4抗體。

【請求項25】

如請求項24之方法，其中約每3週一次投與該抗CTLA-4抗體。

【請求項26】

如請求項23至25中任一項之方法，其中該抗CTLA-4抗體之各劑量為約6 mg/kg。

【請求項27】

如請求項23至25中任一項之方法，其中該抗CTLA-4抗體之各劑量為約10 mg/kg。

【請求項28】

如請求項23至25中任一項之方法，其包含投與約10 mg/kg之第一劑量、約10 mg/kg之第二劑量及約1-6 mg/kg之一或多次後續劑量。

【請求項29】

如請求項28之方法，其中各後續劑量為約6 mg/kg。

【請求項30】

如請求項28之方法，其中各後續劑量為約3 mg/kg。

【請求項31】

如請求項23至25中任一項之方法，其中投與該抗CTLA-4抗體以維持約200至300 $\mu\text{g/mL}$ 之尖峰濃度(C_{max})。

【請求項32】

如請求項31之方法，其中該維持之 C_{max} 為約225至300 $\mu\text{g/mL}$ 。

【請求項33】

如請求項31或32之方法，其中若(a)來自該個體之血液樣品中之該抗CTLA-4抗體的 C_{max} 濃度超過300 $\mu\text{g/mL}$ ；(b)該個體經歷限制性毒性；或(c)根據實體腫瘤反應評估標準(RECIST)之1.1標準，該個體對使用該抗CTLA-4抗體之治療實現部分或完全反應，則與前一劑量相比，減少投與該個體之該抗CTLA-4抗體的劑量。

【請求項34】

如請求項23至33中任一項之方法，其中經靜脈內投與該抗CTLA-4抗體。

【請求項35】

如請求項23至34中任一項之方法，其中該抗CTLA-4抗體包含：

(a)輕鏈可變區，其含有：包含SEQ ID NO：1中所述之胺基酸序列的互補決定區(CDR) 1、包含SEQ ID NO：2-4中之任一者中所述之胺基酸序列的CDR2，及包含SEQ ID NO：5中所述之胺基酸序列的CDR3；以及，

(b)重鏈可變區，其含有：包含SEQ ID NO：6中所述之胺基酸序列的CDR1、包含SEQ ID NO：7-9中之任一者中所述之胺基酸序列的CDR2，及包含SEQ ID NO：10中所述之胺基酸序列的CDR3。

【請求項36】

如請求項35之方法，其中該抗CTLA-4抗體包含輕鏈可變區，其含有包含SEQ ID NO：3中所述之序列的CDR2；及重鏈可變區，其含有包含SEQ ID NO：9中所述之序列的CDR2。

【請求項37】

如請求項36之方法，其中該抗CTLA-4抗體含有包含SEQ ID NO：12中所述之序列的輕鏈可變區及包含SEQ ID NO：16中所述之序列的重鏈可變區。

【請求項38】

如請求項37之方法，其中該抗CTLA-4抗體含有包含SEQ ID NO：23中所述之序列的輕鏈，及包含SEQ ID NO：21中所述之序列的重鏈。

【請求項39】

如請求項23至38中任一項之方法，其中該癌症為實體腫瘤。

【請求項40】

如請求項39之方法，其中該癌症為晚期或轉移性的。

【請求項41】

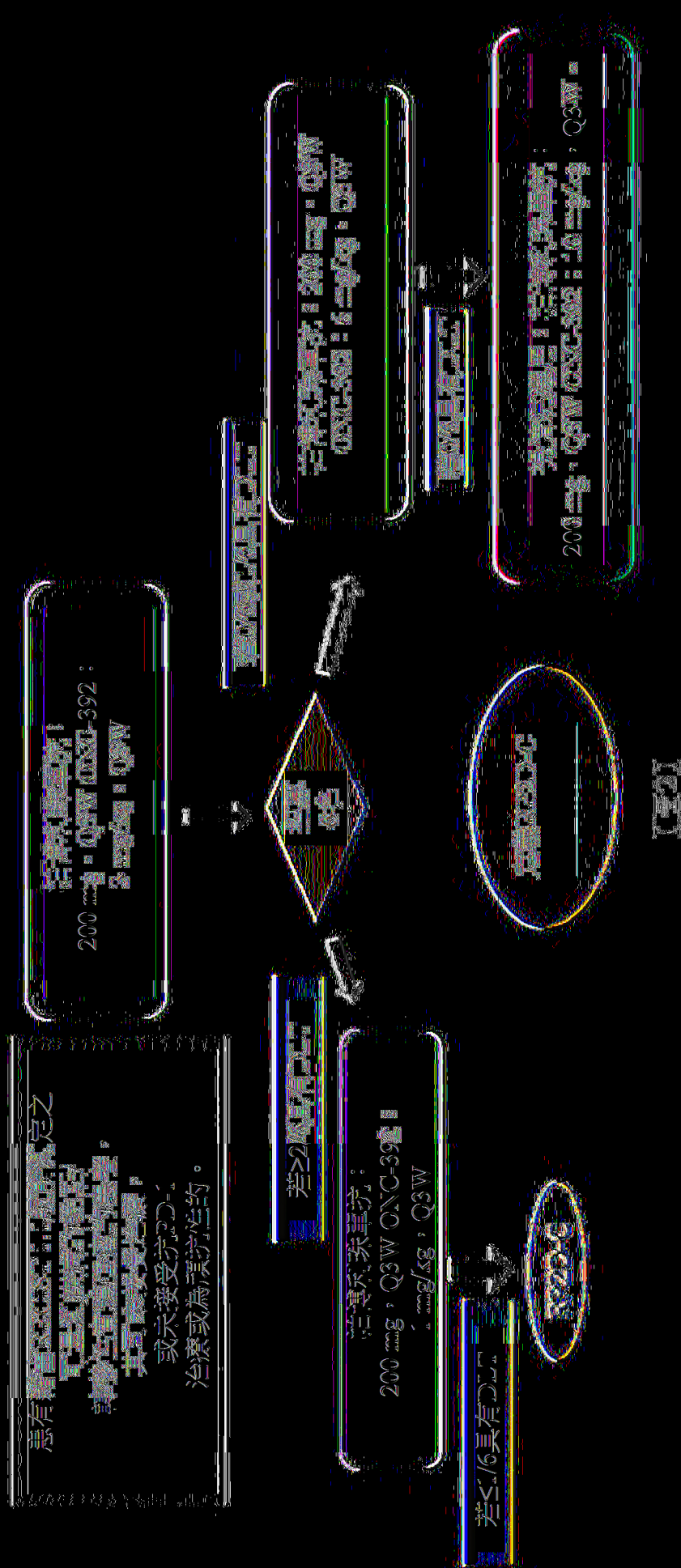
如請求項23至40中任一項之方法，其中該個體先前已對該癌症之標準照護呈現無效或不耐受。

【請求項42】

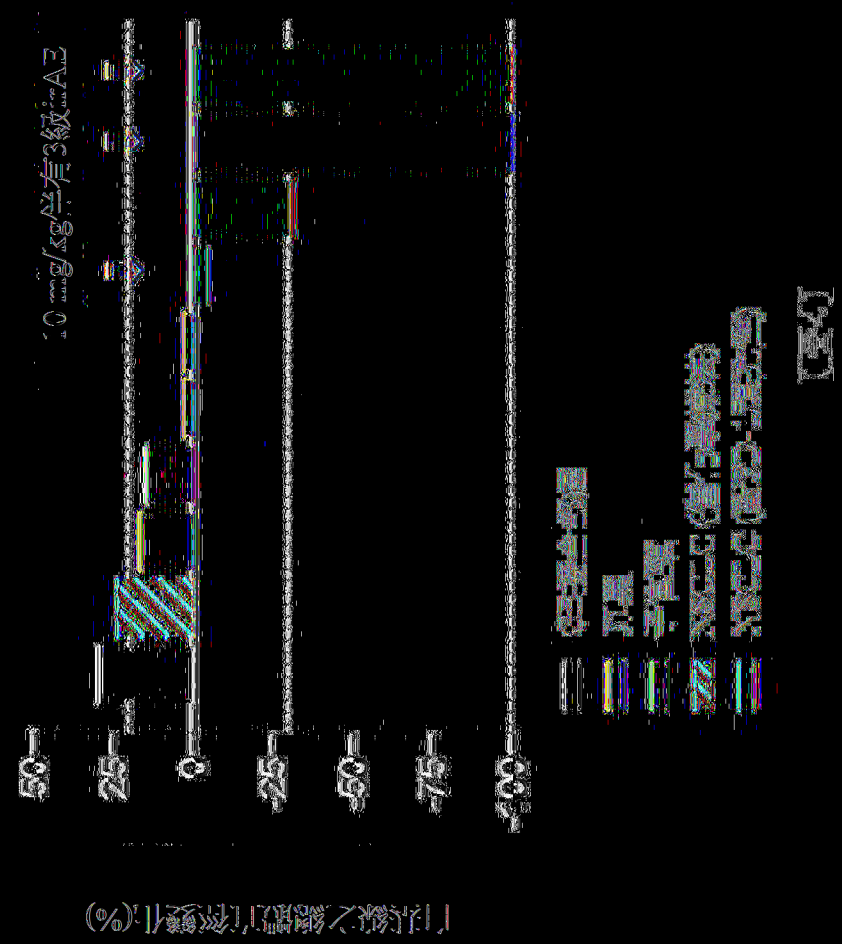
如請求項41之方法，其中該癌症為對抗PD-1/PD-L1治療頑抗性或抗性的。

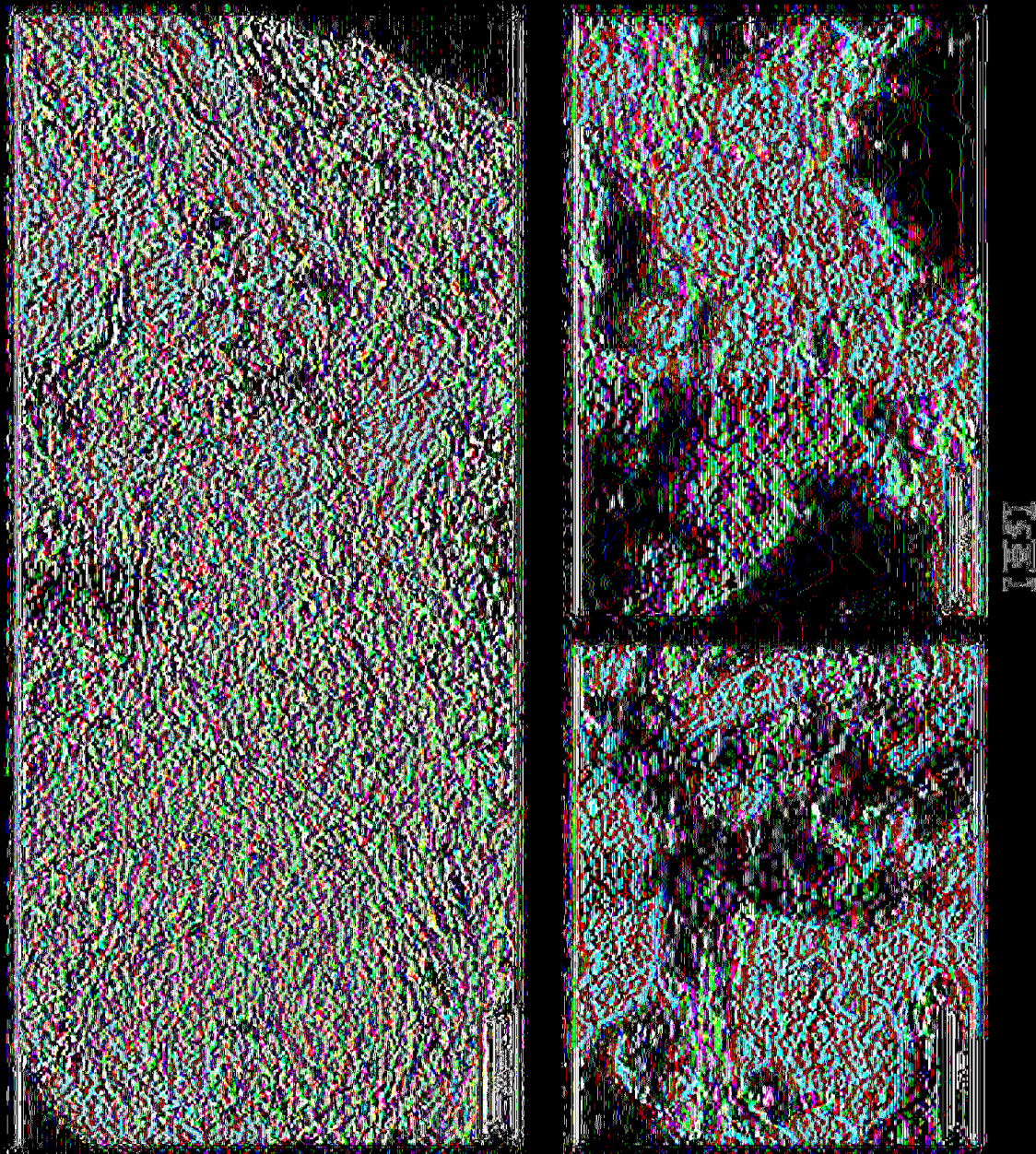
【請求項43】

如請求項23至25中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、轉移性黑色素瘤、PD(L)-1頑抗性黑色素瘤、非小細胞肺腺癌、轉移性NSCLC、具有驅動突變(例如，EGFR/ALK突變或其他可靶向突變)之NSCLC、PD-1頑抗性NSCLC、頭頸癌、腺樣囊性癌(其可為R/M)、鱗狀癌瘤、三陰性(基底型)乳癌、胰臟癌、腎細胞癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、大腸癌、肝細胞癌、其他實體腫瘤，及轉移性大腸直腸癌(其可能具有微衛星不穩定性)。

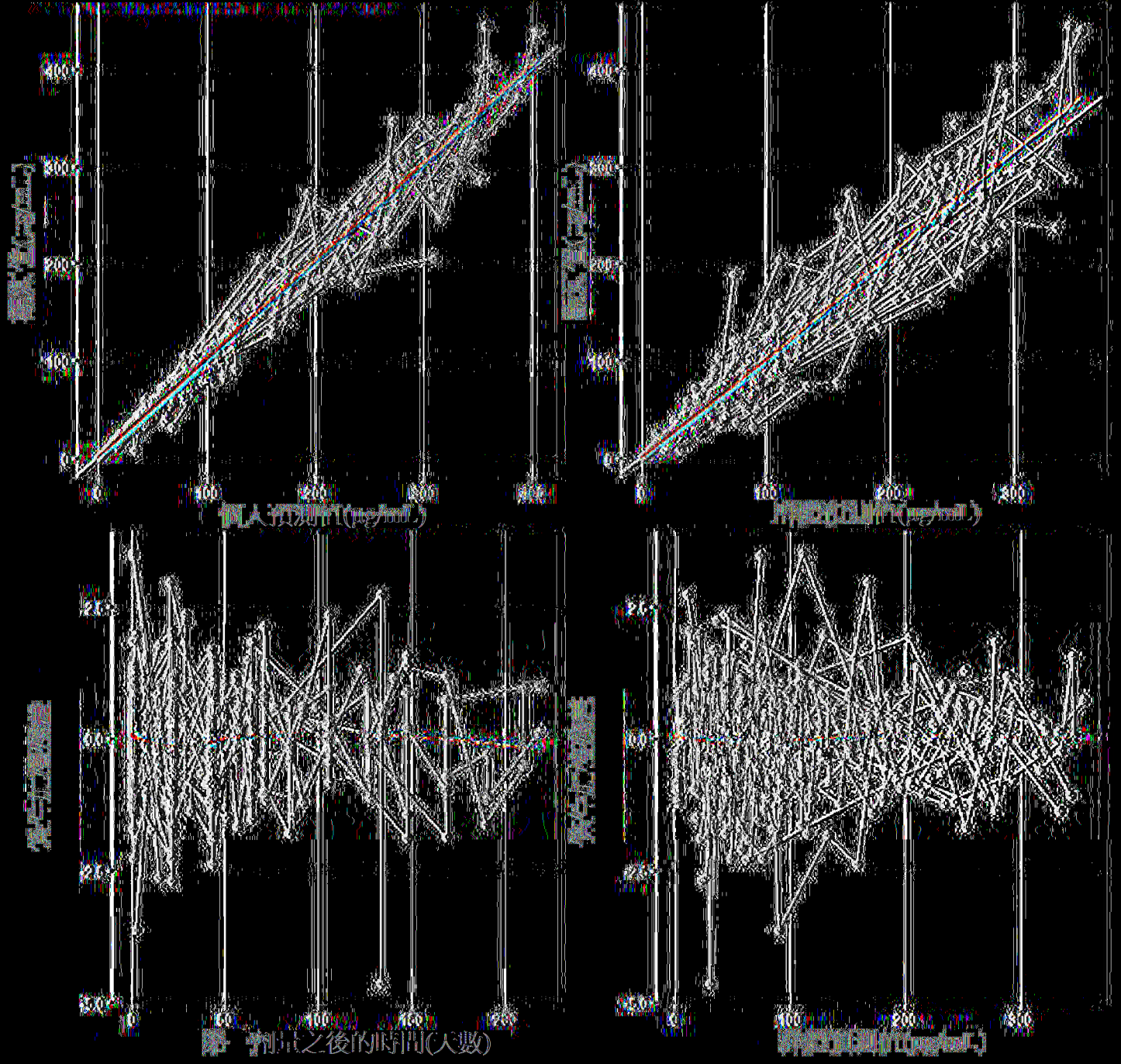


待確認C₁處理之最佳整體反應



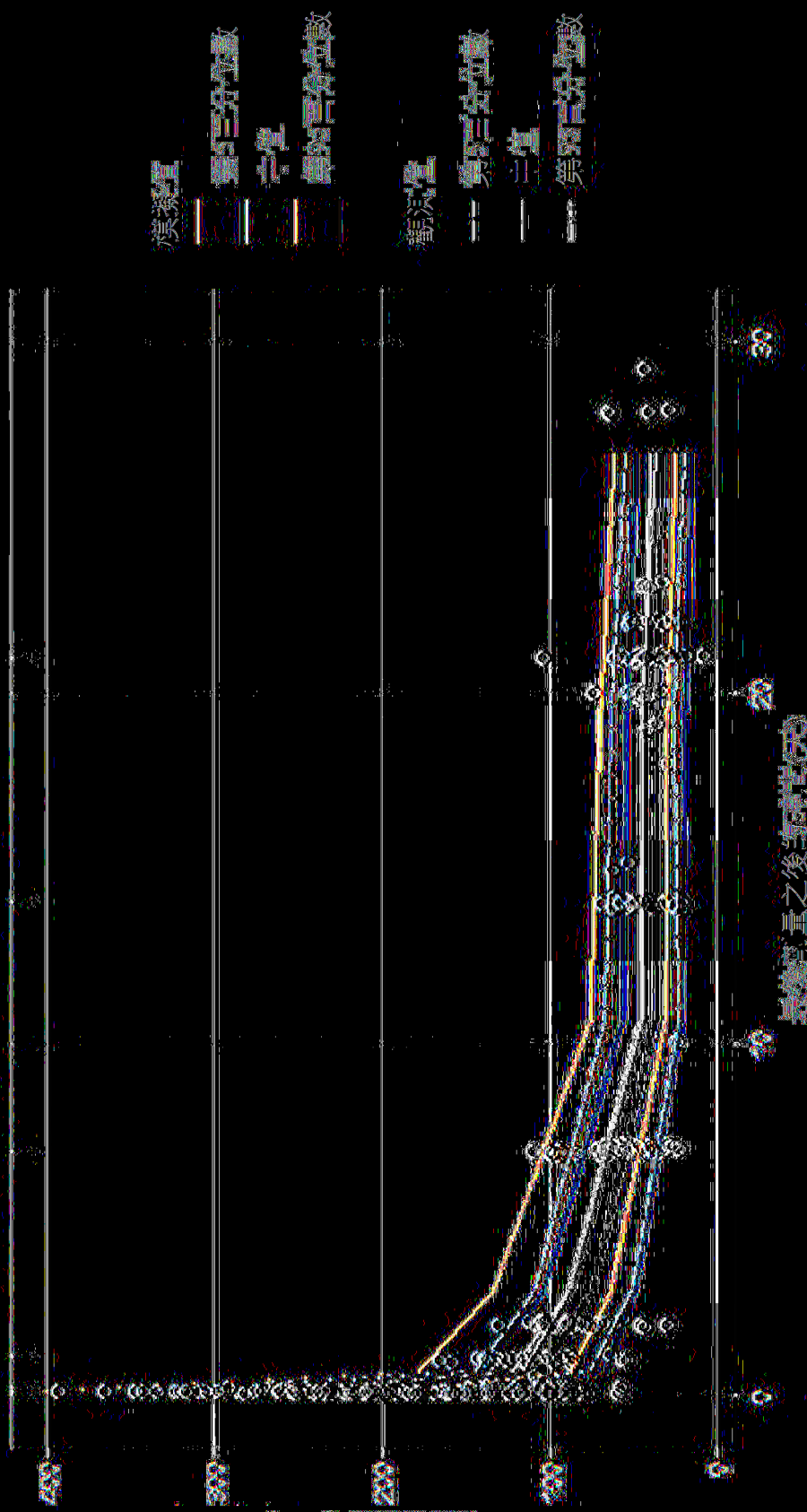


GOI標給同Run run 142, Ofv 2656.151



(圖6)

模擬量之數目：1000，置信區間：90%

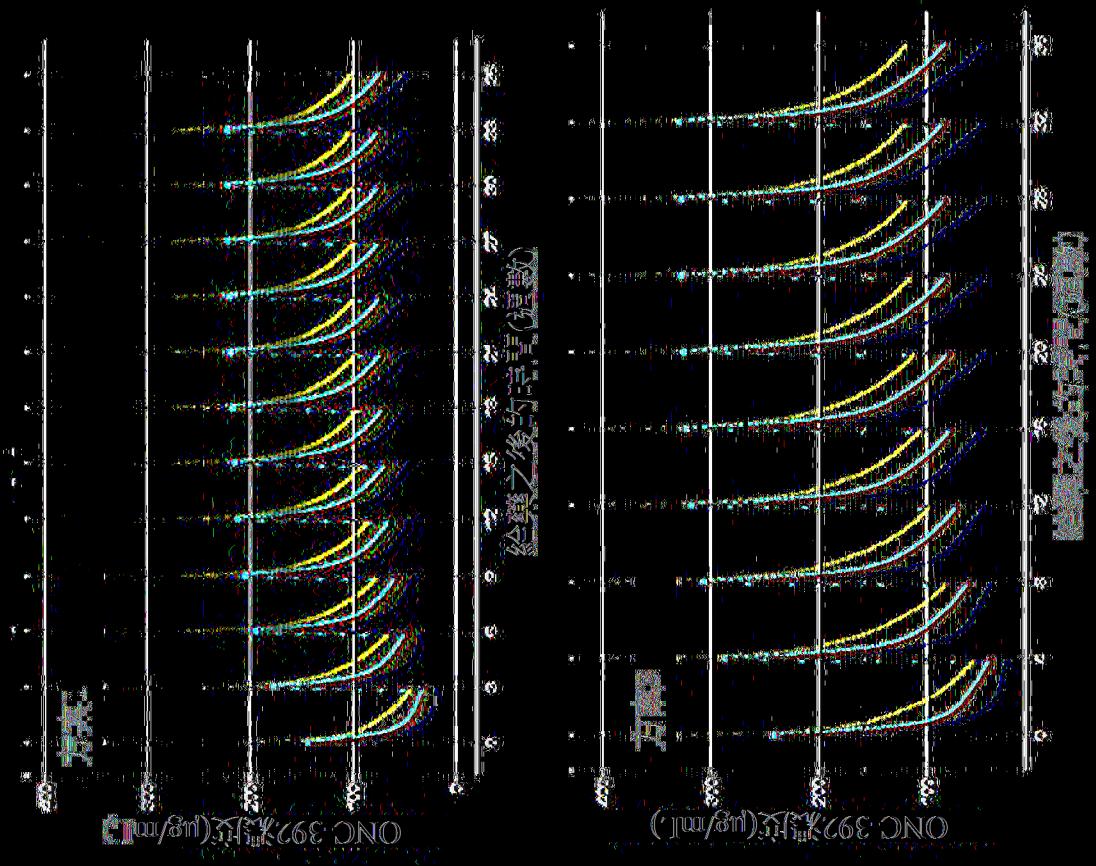
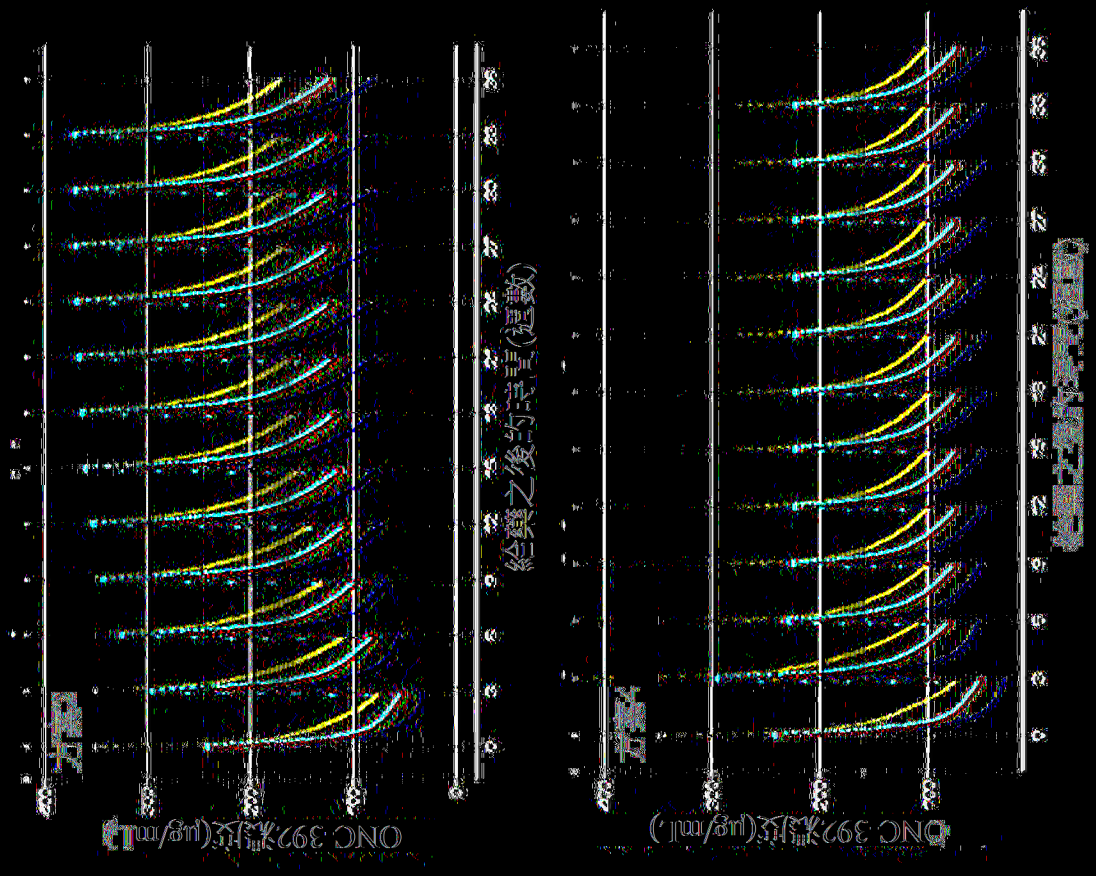


來源：VGG-conv-42

圖 2: VGG-conv-42 2022-07-16 06:00:00

由於模擬量之數目有限，30 元之後的資料並未顯示

[圖 7]



(圖四)

圖 11-13 臨港 A 組 p 0.153

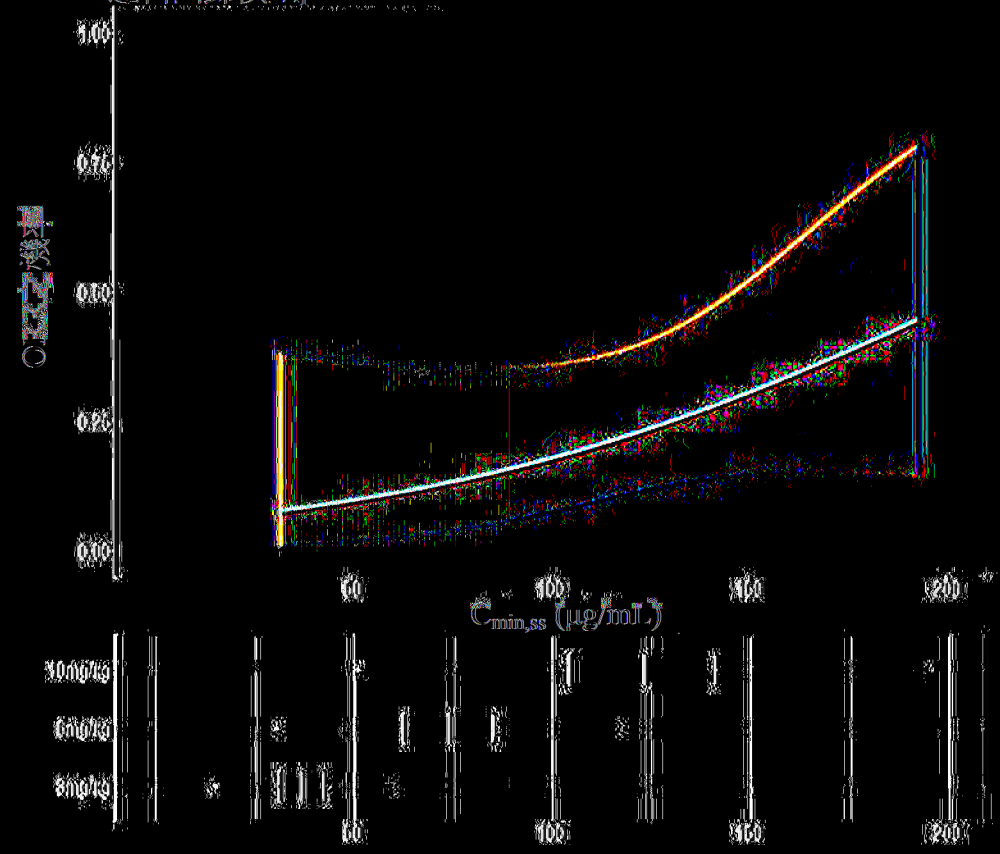
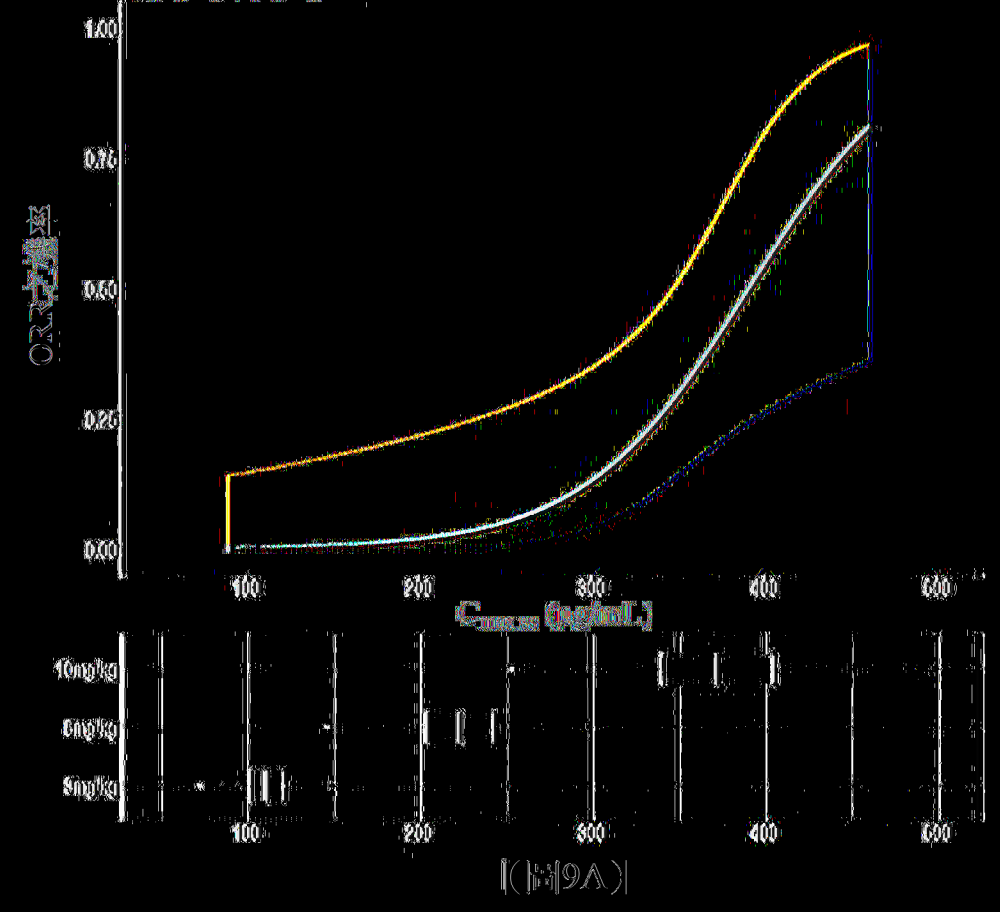
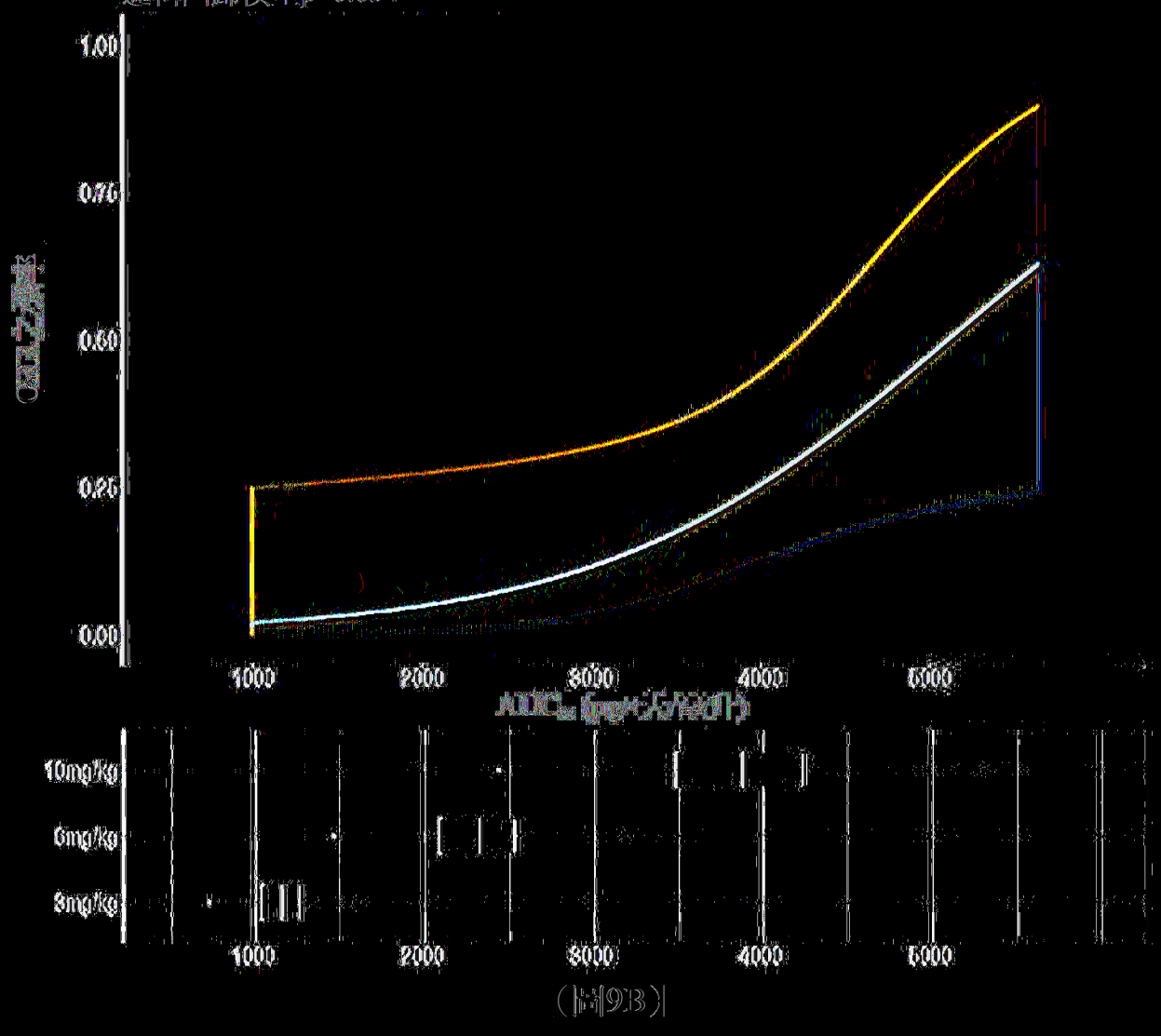
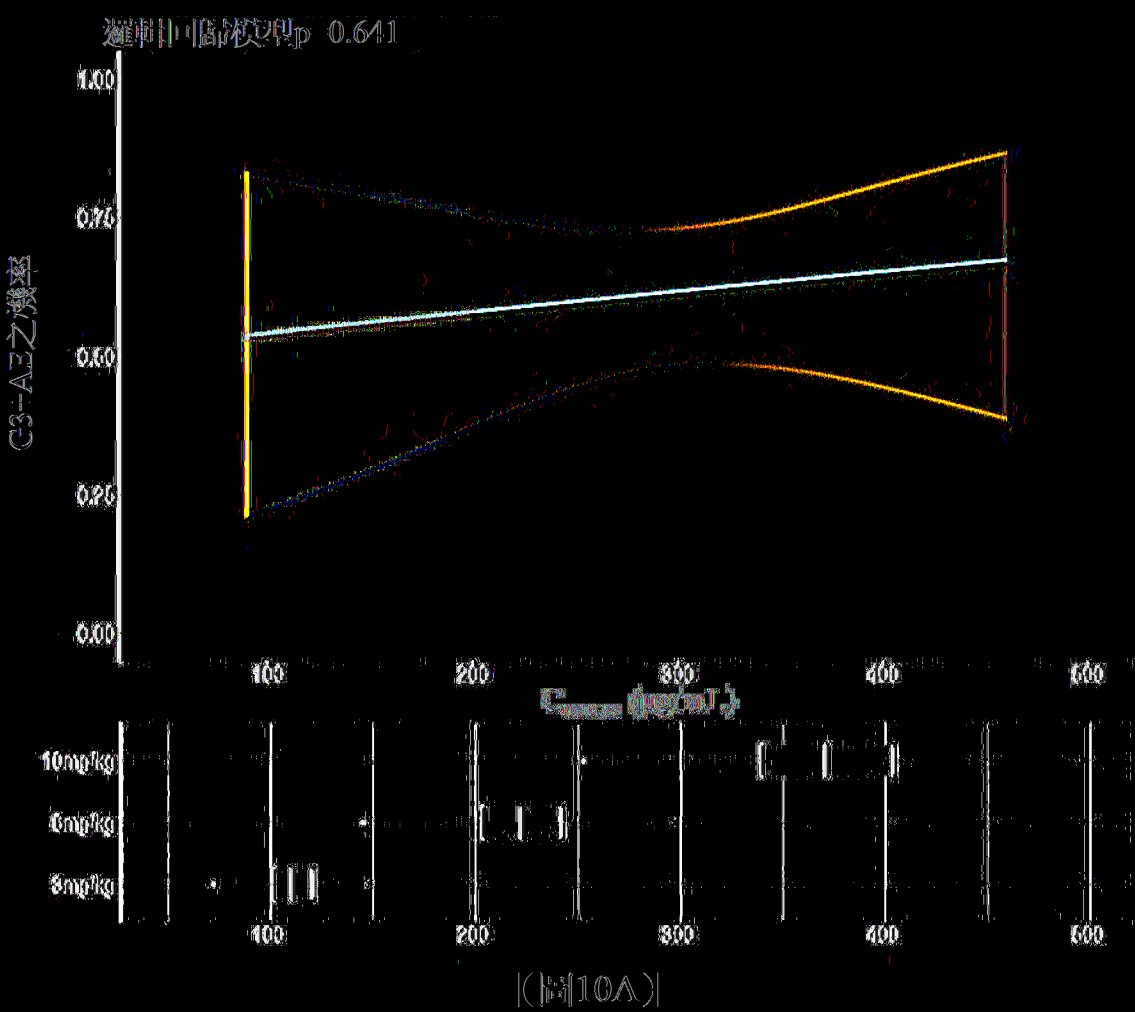
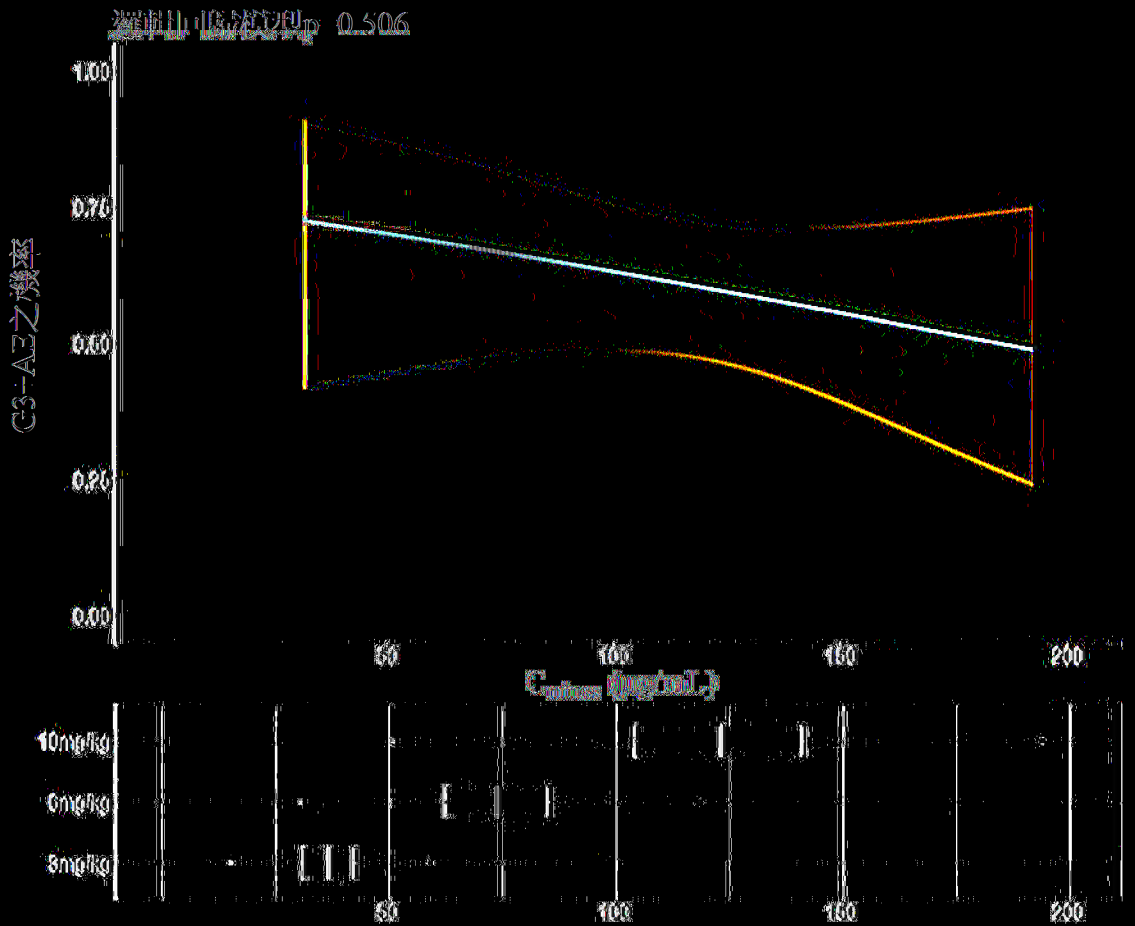


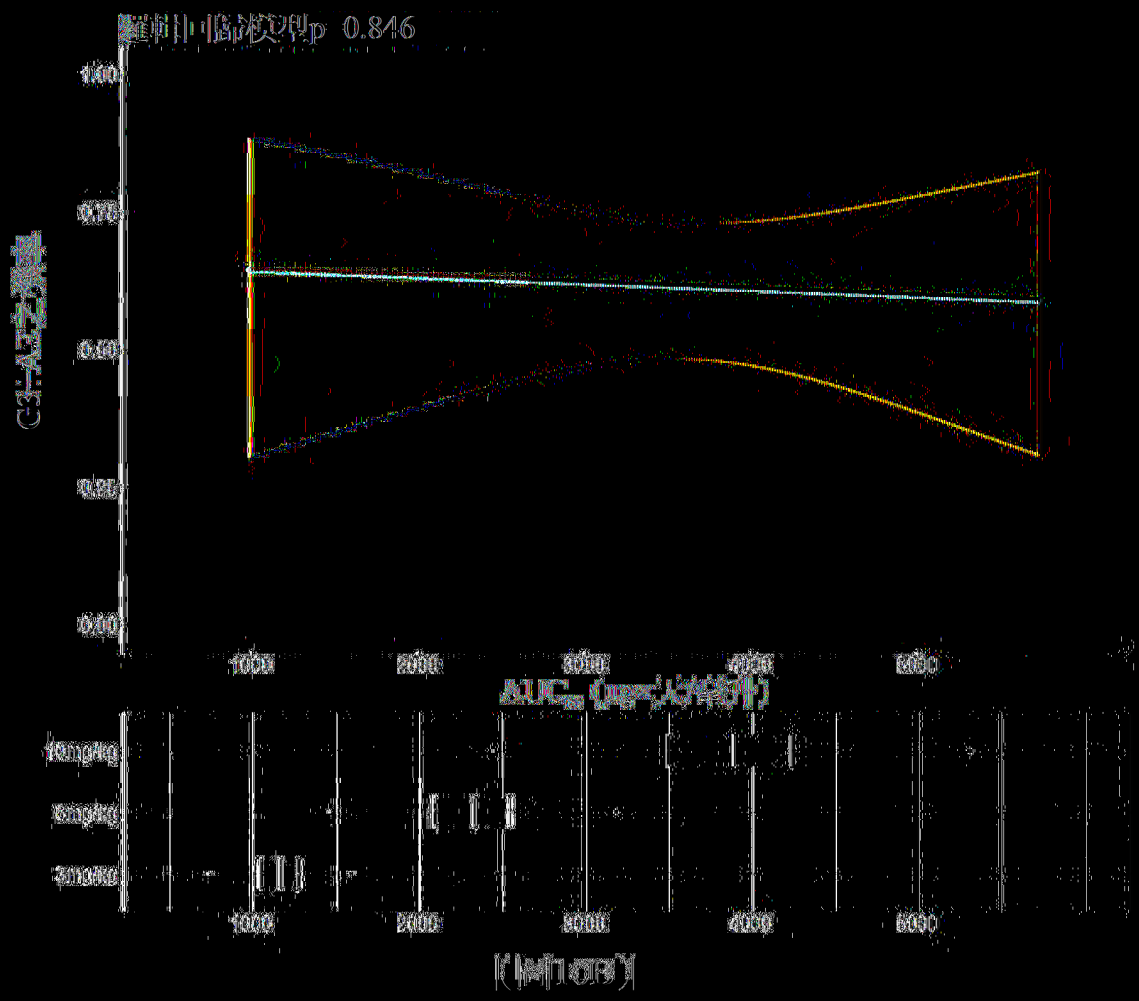
圖 11-14 臨港 B 組 p 0.014

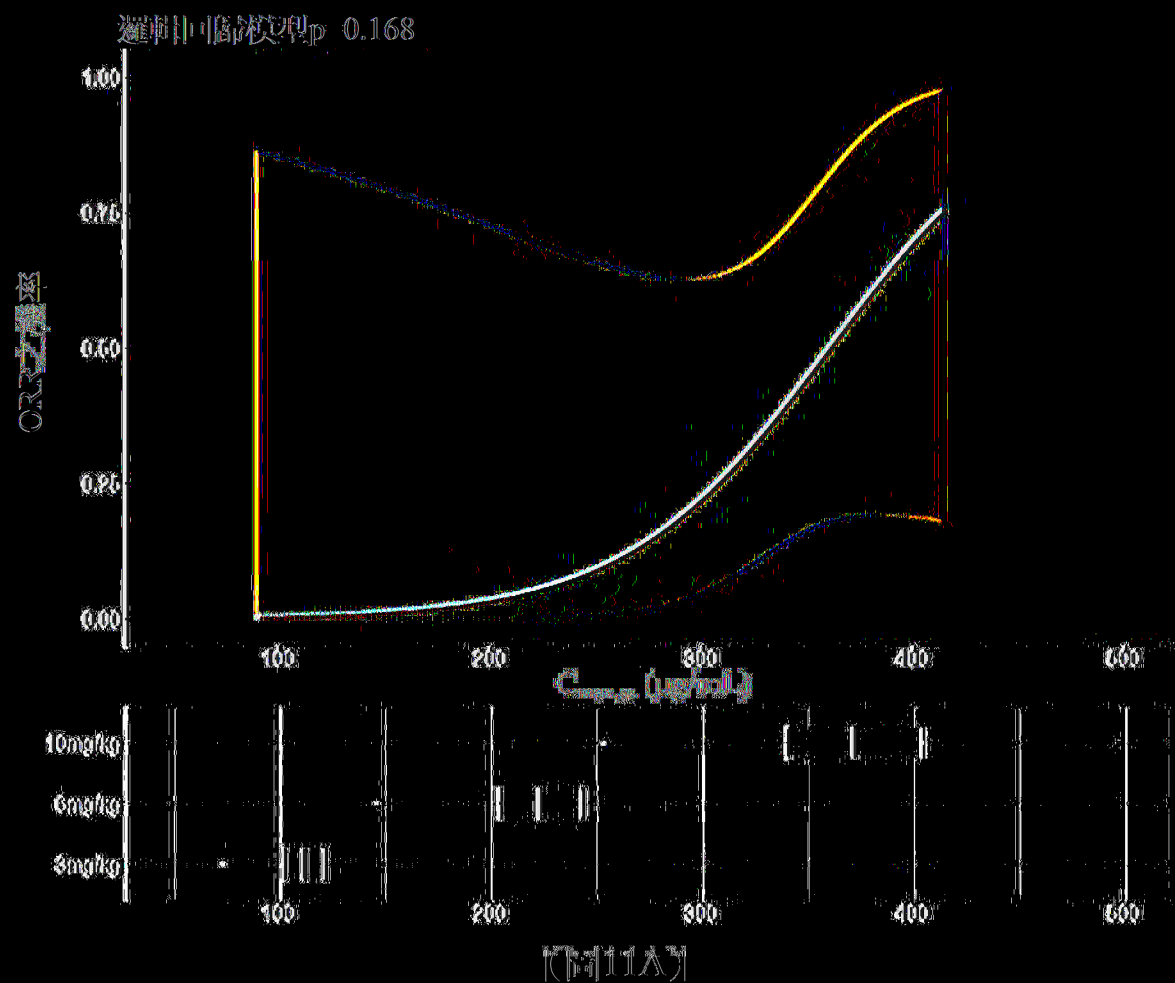
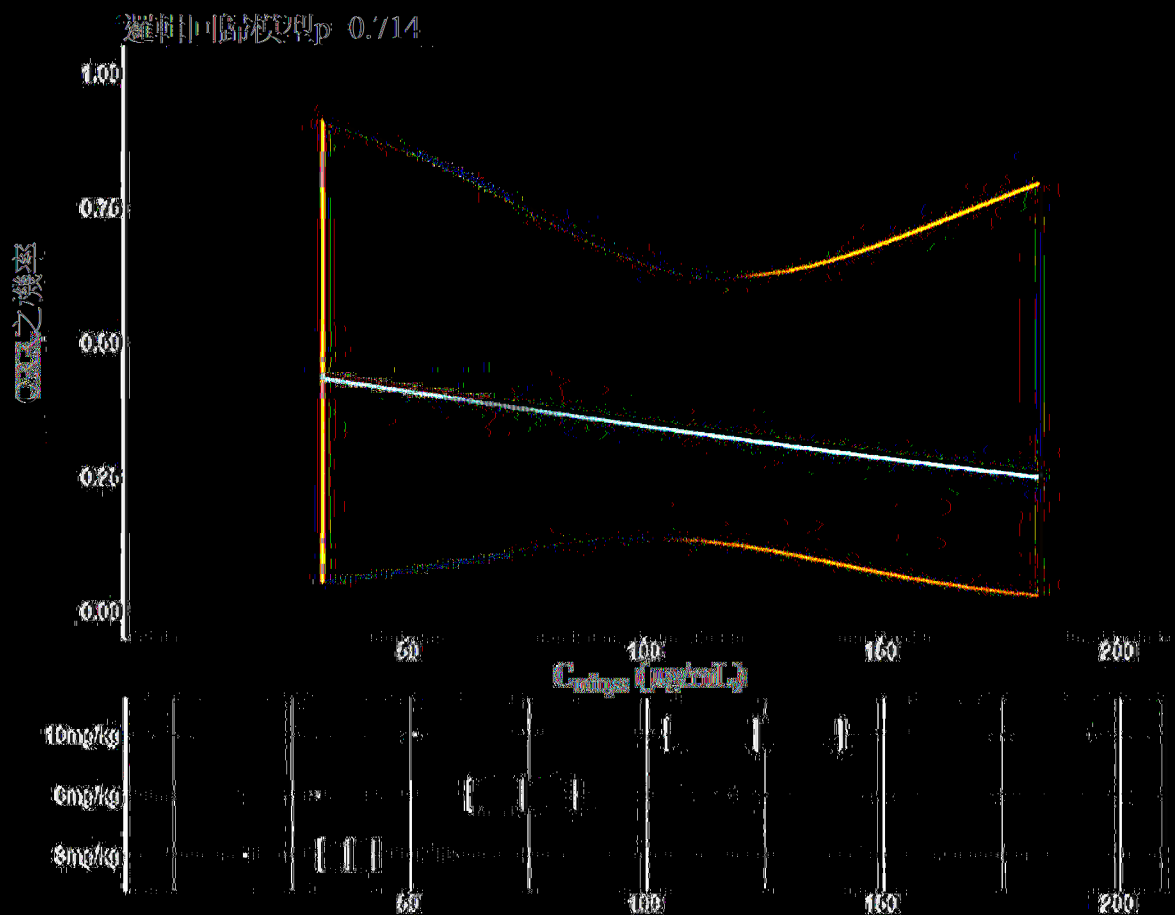


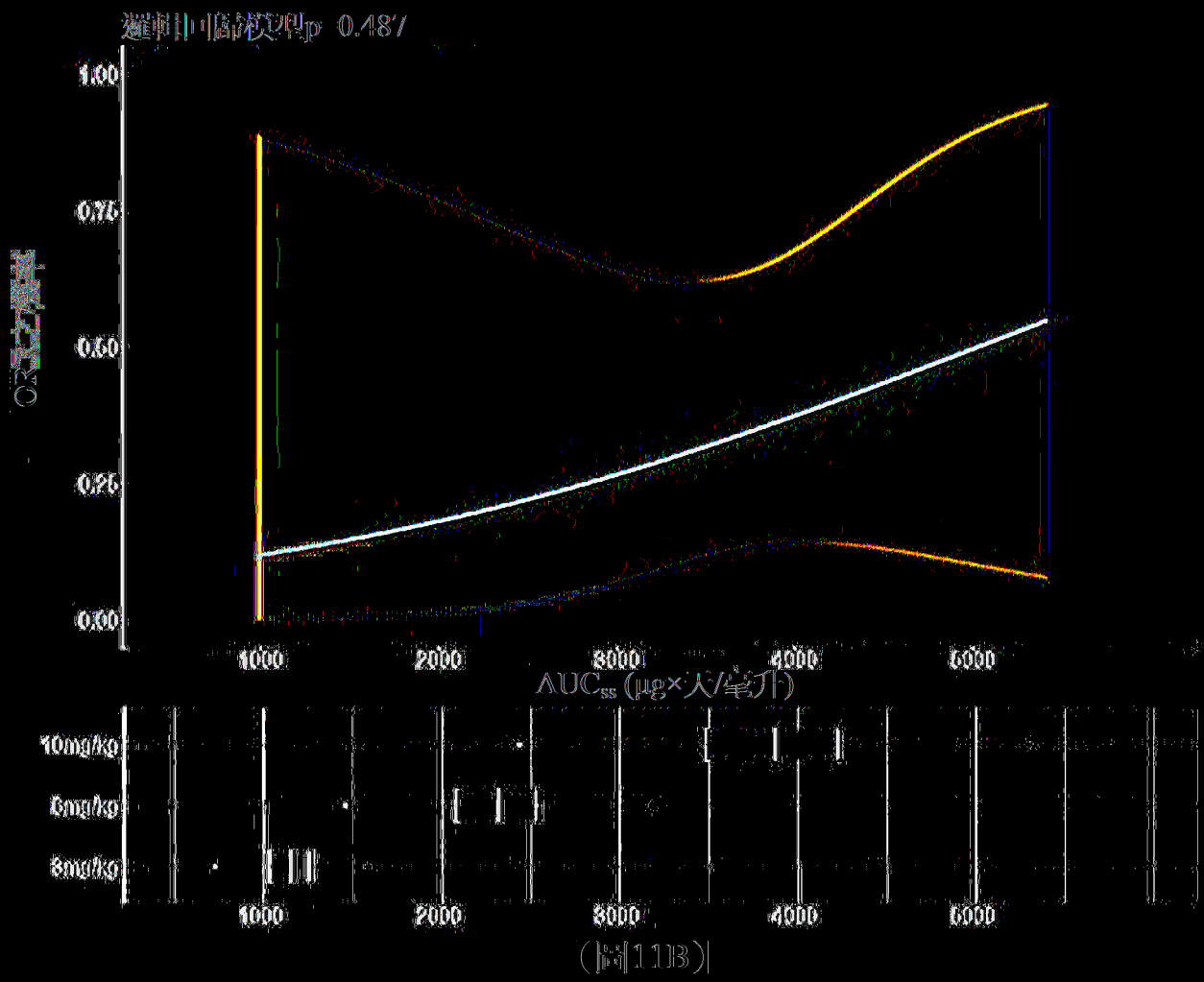
選擇性回歸模型 p = 0.034





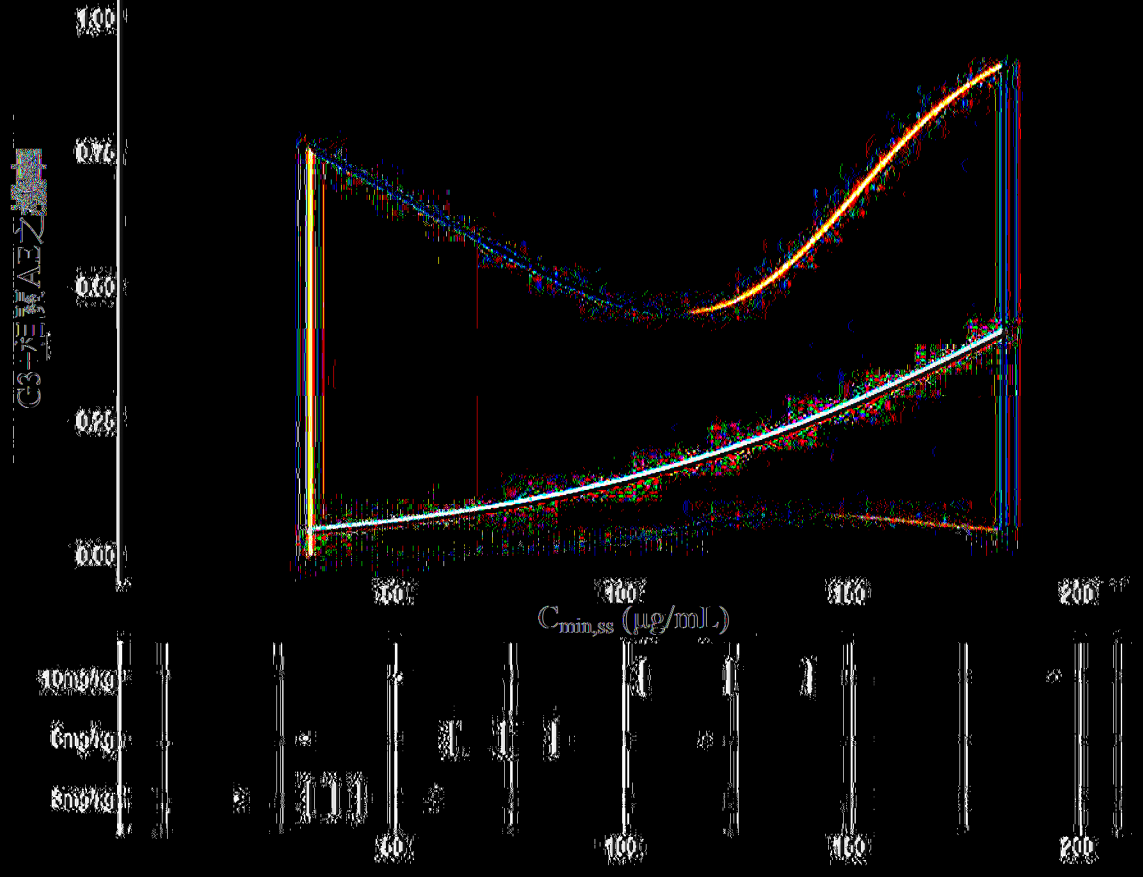






86294411.3

選擇性中區模型 p = 0.135



選擇性中區模型 p = 0.093

