I852940

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I852940 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：108131463 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 09 月 02 日

(51)Int. Cl.： ***G01N33/574 (2006.01)*** ***A61K39/395 (2006.01)***

A61K31/416 (2006.01) ***A61P35/00 (2006.01)***

(30)優先權：2018/09/04 美國 62/726,826

(71)申請人：美商泰沙羅公司 (美國) TESARO, INC. (US)

美國

(72)發明人：胡伯 馬汀 HUBER, MARTIN (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

TW 201922288A WO 2018/129559A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：3 共 239 頁

(54)名稱

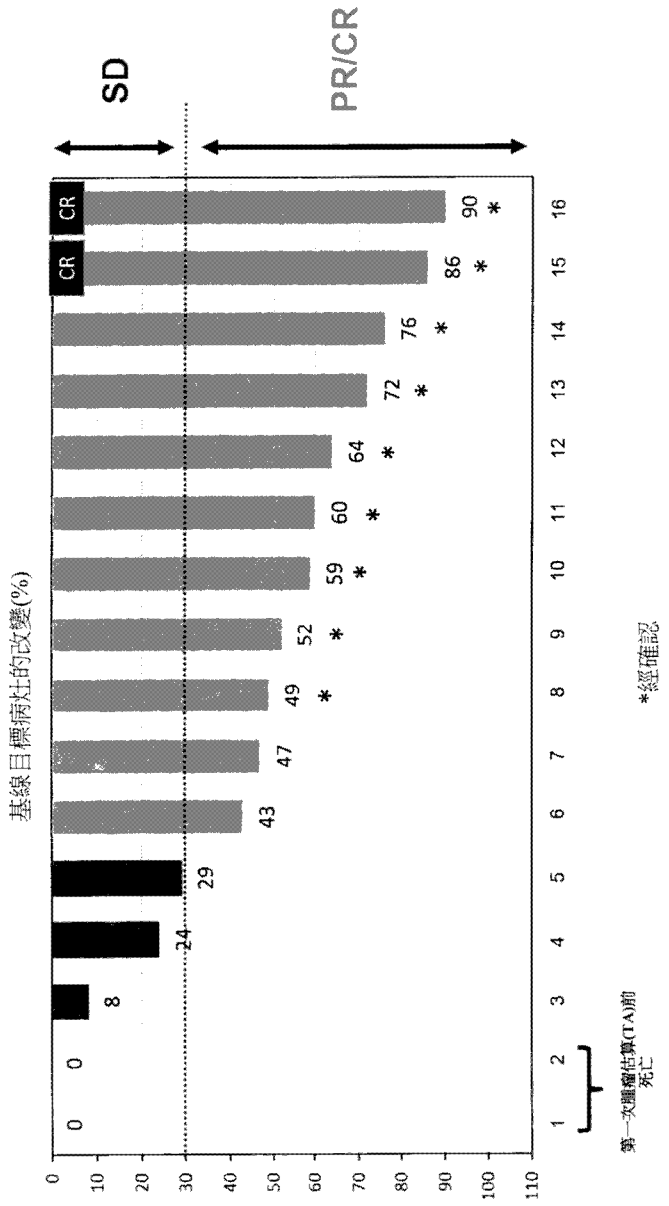
治療癌症之方法

(57)摘要

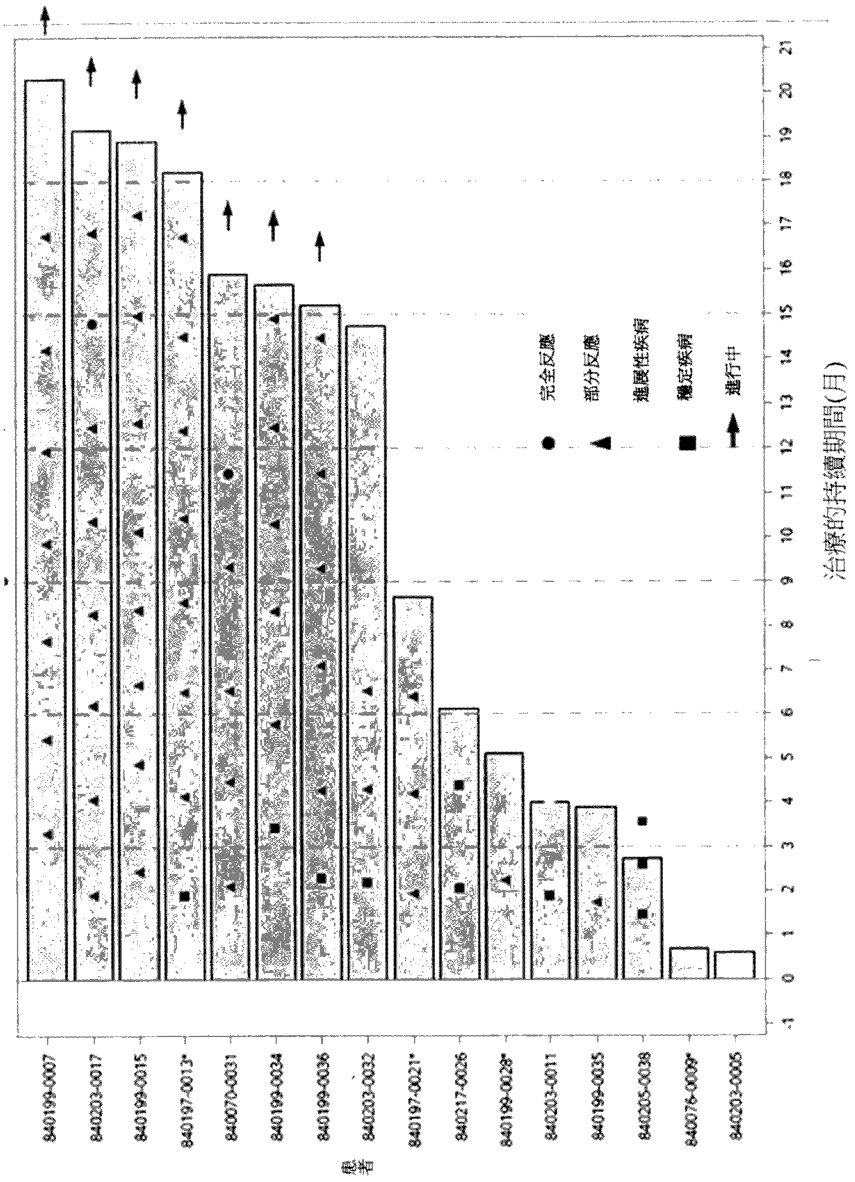
本發明是有關於治療癌症的新方法，該癌症包括特徵在於表現計畫性死亡配體 1(PD-L1)的癌症。

This invention relates to new methods for treating cancer, including cancers characterized by expression of programmed death ligand 1 (PD-L1).

指定代表圖：


SD
PR/CR
CR
CR
基線目標病灶的改變(%)
0
0
8
24
29
43
47
49
52
59
60
64
72
76
86
90
*
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
第一次腫瘤估算(TA)前
死亡
*經確認

【圖 2】


完全反應
部分反應
進展性疾病
穩定疾病
進行中
治療的持續期間(月)
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
840199-0007
840203-0017
840199-0015
840197-0013*
840070-0031
840199-0034
840199-0036
840203-0032
840197-0021*
840217-0026
840199-0028*
840203-0011
840199-0035
840205-0038
840076-0009*
840203-0005
患者

【圖3】

I852940

【發明摘要】

【中文發明名稱】　治療癌症之方法

【英文發明名稱】　METHODS OF TREATING CANCER

【中文】

本發明是有關於治療癌症的新方法，該癌症包括特徵在於表現計畫性死亡配體1 (PD-L1)的癌症。

【英文】

This invention relates to new methods for treating cancer, including cancers characterized by expression of programmed death ligand 1 (PD-L1).

【指定代表圖】　　圖2、圖3

【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】 治療癌症之方法

【英文發明名稱】 METHODS OF TREATING CANCER

相關申請案的交叉引用

【0001】 本申請案主張於2018年9月4日提申之美國臨時申請案第62/726,826號的權益，其以全文引用的方式併入。

序列表

【0002】 本申請案含有序列表，其已以ASCII形式電子呈交並以全文引用的方式併入。該份ASCII複本，在2019年8月29日創建，被命名為TSR-027WO_SL.txt且大小為45,785位元組。

【技術領域】

【0003】 本發明是有關於治療癌症的新方法，該癌症包括特徵在於表現計畫性死亡(programmed death)配體1 (PD-L1)的癌症。

【先前技術】

【0004】 癌症是一項嚴重的公衛問題，根據美國癌症學會Cancer Facts & Figures 2018 (https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html)，預估美國單單在2018年就有約609,640人死於癌症。因此，仍然需要有效的療法來治療癌症患者。

【發明內容】

【0005】 在一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之癌症的方法，該方法包含：在從個體獲得的樣本中測量PD-L1表現水平；以及基於PD-L1表現水平向該個體投予治療有效劑量的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)

抑制劑，與治療有效劑量的抗計畫性死亡-1蛋白(PD-1)療法。在具體例中，該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法。

【0006】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之癌症的方法，該方法包含：與參考水平相比，基於在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體；以及向所選個體投予治療有效劑量的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑；與治療有效劑量的抗計畫性死亡-1蛋白(PD-1)療法。在具體例中，該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法。

【0007】 在具體例中，靜脈內投予抗PD-1療法。

【0008】 在具體例中，向個體投予的抗PD-1療法是抑制PD-1或PD-L1/L2的藥劑。在具體例中，向個體投予的抗PD-1療法是抑制PD-1的藥劑。在具體例中，向個體投予的抗PD-1療法是抑制PD-L1/L2的藥劑。在具體例中，向個體投予的抗PD-1療法是抑制PD-L1的藥劑。在具體例中，向個體投予的抗PD-1療法是抑制PD-L2的藥劑。

【0009】 在具體例中，向個體投予的抗PD-1療法是抑制PD-1的藥劑。在具體例中，抑制PD-1的藥劑是PD-1藥劑編號1-94中的任一者。在具體例中，抑制PD-1的藥劑是小分子、核酸、多肽(例如抗體)、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或PD-1結合劑。

【0010】 在具體例中，抑制PD-1的藥劑是PD-1結合劑。在具體例中，PD-1結合劑是抗體、抗體結合物或其抗原結合片段。在具體例中，PD-1結合劑選自由以下組成之群：BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI-0680、MGA-012、納武單抗(nivolumab)、PDR001、派姆單抗(pembrolizumab)、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042，及其衍生物。

【0011】 在具體例中，PD-1結合劑包含

HC-CDR1，與SEQ ID NO：1相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

HC-CDR2，與SEQ ID NO：2相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

HC-CDR3，與SEQ ID NO：3相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

LC-CDR1，與SEQ ID NO：4相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

LC-CDR2，與SEQ ID NO：5相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；以及

LC-CDR3，與SEQ ID NO：6相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定。

【0012】在具體例中，PD-1結合劑包含

由SEQ ID NO：1所界定的HC-CDR1；

由SEQ ID NO：2所界定的HC-CDR2；

由SEQ ID NO：3所界定的HC-CDR3；

由SEQ ID NO：4所界定的LC-CDR1；

由SEQ ID NO：5所界定的LC-CDR2；及

由SEQ ID NO：6所界定的LC-CDR3。

【0013】在具體例中，PD-1結合劑包含

重鏈可變域，具有與SEQ ID NO：7至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列；及

輕鏈可變域，具有與SEQ ID NO：8至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列。

【0014】在具體例中，PD-1結合劑包含

重鏈可變域，具有由SEQ ID NO：7所界定的胺基酸序列；及

輕鏈可變域，具有由SEQ ID NO：8所界定的胺基酸序列。

【0015】在具體例中，PD-1結合劑包含

重鏈多肽，具有與SEQ ID NO：9至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列；及

輕鏈多肽，具有與SEQ ID NO：10至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列。

【0016】在具體例中，PD-1結合劑包含

重鏈多肽，具有由SEQ ID NO：9所界定的胺基酸序列；及

輕鏈多肽，具有由SEQ ID NO：10所界定的胺基酸序列。

【0017】在具體例中，PD-1結合劑是TSR-042。

【0018】在具體例中，PD-1結合劑(例如，TSR-042)以如下劑量被靜脈內投予給患者：均一劑量(flat dose)約100-2000 mg；均一劑量約100 mg；均一劑量約200 mg；均一劑量約300 mg；均一劑量約400 mg；均一劑量約500 mg；均一劑量約600 mg；均一劑量約700 mg；均一劑量約800 mg；均一劑量約900 mg；均一劑量約1000 mg；均一劑量約1100 mg；均一劑量約1200 mg；均一劑量約1300 mg；均一劑量約1400 mg；均一劑量約1500 mg；均一劑量約1600 mg；均一劑量約1700 mg；均一劑量約1800 mg；均一劑量約1900 mg；均一劑量約2000 mg；約1 mg/kg；約3 mg/kg；或約10 mg/kg。

【0019】在具體例中，PD-1結合劑(例如，TSR-042)的劑量以一週一次、每2週一次、每3週一次、每4週一次、每5週一次、每6週或更久一次的投藥間隔投予給個體。

【0020】在具體例中，PD-1結合劑(例如，TSR-042)以每3週一次或每6週一次的投藥間隔投予。

【0021】在具體例中，PD-1結合劑(例如，TSR-042)以約500 mg或1000 mg的劑量定期投予給個體。

【0022】在具體例中，PD-1結合劑(例如，TSR-042)以每約3週一次約500 mg的劑量靜脈內投予給患者。

【0023】在具體例中，PD-1結合劑(例如，TSR-042)以每約6週一次約1000 mg的劑量靜脈內投予給患者。

【0024】在具體例中，PD-1結合劑(例如，TSR-042)以第一劑量和第一投藥間隔投予持續3、4或5個循環，然後每個後續循環以第二劑量和第二給藥間隔投予。

【0025】 在具體例中，PD-1結合劑(例如，TSR-042)以每3週一次約500 mg的第一劑量投予持續3、4或5個循環，然後以每6週或更久一次投予約1000 mg的第二劑量。

【0026】 在具體例中，PD-1結合劑以每約3週一次約500 mg的第一劑量靜脈內投予給個體持續前四個治療循環，然後以每約6週一次約1000 mg的第二劑量投予持續第五個及後續的治療循環。

【0027】 在具體例中，PD-1結合劑是派姆單抗(pembrplizumab)。在具體例中，派姆單抗以每約3週(Q3W)一次約200 mg的劑量或約每3週(Q3W)一次約2 mg/kg的劑量靜脈內投予給患者。在具體例中，在具體例中，派姆單抗以每約3週(Q3W)一次約200 mg的劑量靜脈內投予給患者。在具體例中，派姆單抗以每約3週(Q3W)一次約2 mg/kg的劑量靜脈內投予給患者。

【0028】 在具體例中，PD-1結合劑是納武單抗(nivolumab)。在具體例中，納武單抗以每約3週(Q3W)一次約200 mg的劑量靜脈內投予給患者、以每約2週(Q2W)一次約240 mg的劑量投予給患者、以每約4週(Q4W)一次約480 mg的劑量投予給患者、以每約Q3W一次約1 mg/kg的劑量投予給個體，或以每約Q3W一次約3 mg/kg的劑量投予給患者。在具體例中，納武單抗以每約3週(Q3W)一次約200 mg的劑量靜脈內投予給患者。在具體例中，納武單抗以每約2週(Q2W)一次約240 mg的劑量靜脈內投予給患者。在具體例中，納武單抗以每約4週(Q4W)一次約480 mg的劑量靜脈內投予給患者。在具體例中，納武單抗以每約Q3W一次約1 mg/kg的劑量靜脈內投予給患者。在具體例中，納武單抗以每約Q3W一次約3 mg/kg的劑量靜脈內投予給患者。

【0029】 在具體例中，PD-1結合劑在約30分鐘內靜脈內投予給患者。

【0030】 在具體例中，向個體投予的抗PD-1療法是抗PD-L1/L2藥劑。在具體例中，抗PD-L1/L2藥劑是PD-L1藥劑編號1-89中的任一者。在具體例中，抗PD-L1/L2藥劑是PD-L1藥劑編號1-89中的任一者。在具體例中，抗PD-L1/L2藥劑是抗PD-L1抗體藥劑。在具體例中，抗PD-L1抗體藥劑是阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、CX-072、得瓦魯單抗(durvalumab)、FAZ053、LY3300054，PD-L1 milla分子，或其衍生物。

【0031】在具體例中，PARP抑制劑是小分子、核酸、多肽(例如，抗體)、碳水化合物、脂質，金屬或毒素。在具體例中，PARP抑制劑選自由以下組成之群：ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(fluzoparib)(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、單株抗體B3-LysPE40結合物、MP 124、尼拉帕利(niraparib)(ZEJULA)(MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奧拉帕利(olaparib)(AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、魯卡帕利(rucaparib)(RUBRACA)(AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明帕利(simmiparib)、他佐帕利(talazoparib)(BMN-673)、維利帕利(veliparib)(ABT-888)，WW 46、2- (4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇，及其鹽或衍生物。

【0032】在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利(niraparib)。

【0033】在具體例中，尼拉帕利以相當於約100 mg尼拉帕利游離鹼的日劑量經口投予。

【0034】在具體例中，尼拉帕利以相當於約200 mg尼拉帕利游離鹼的日劑量經口投予。

【0035】在具體例中，尼拉帕利以相當於約300 mg尼拉帕利游離鹼的日劑量經口投予。

【0036】在具體例中，PARP抑制劑作為約3、4、5或6週治療循環的一部分投予。在具體例中，PARP抑制劑作為約3週或約6週治療循環的一部分投予。

【0037】在具體例中，投予給個體的PD-1療法是以每約3週一次約500 mg的劑量靜脈內投予給患者的TSR-042；而PARP抑制劑是以每天一次相當於約100 mg、約200 mg，或約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量經口投予的尼拉帕利。

【0038】在具體例中，投予給個體的PD-1療法是以每約3週一次約500 mg的劑量靜脈內投予給患者的TSR-042；而PARP抑制劑是以每天一次相當於約100 mg、約200 mg，或約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量經口投予的尼拉帕利。

【0039】在具體例中，投予給個體的PD-1療法是以每約3週一次500 mg的第一劑量持續三個、四個或五個循環；而每約6週一次約1000 mg的第二劑量持續後續循環靜脈內投予給患者的TSR-042；以及PARP抑制劑是以每天一次相當於約100 mg、約200mg或約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量經口投予的尼拉帕利。

【0040】在具體例中，投予給個體的PD-1療法是以每約3週一次約200 mg的劑量靜脈內投予給患者，或以每約3週(Q3W)一次約2 mg/kg的劑量投予給患者的派姆單抗；而PARP抑制劑是以每天一次相當於約100 mg、約200mg或約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量經口投予的尼拉帕利。

【0041】在具體例中，投予給個體的PD-1療法是以每約3週一次約200 mg的劑量靜脈內投予給患者、每約2週一次約240 mg投予給至患者、每約4週一次約480 mg投予給患者、每約3週一次約1 mg/kg投予給患者，或每約3週一次約3 mg/kg投予給患者的納武單抗；而PARP抑制劑是以每天一次相當於約100 mg、約200mg或約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量經口投予的尼拉帕利。

【0042】在具體例中，以小於經FDA核准劑量的劑量投予PARP抑制劑。

【0043】在具體例中，PARP抑制劑的初始劑量相當於每天一次約200 mg尼拉帕利游離鹼的劑量。

【0044】在具體例中，PARP抑制劑的初始劑量相當於每天一次約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量。

【0045】在具體例中，方法包含至少三個治療循環。

【0046】在具體例中，如果在一或多個治療循環期間所有實驗室進行之個體血紅素≥9 g/dL、血小板≥100,000/μL且嗜中性球≥1500/μL，則增加PARP抑制劑的劑量。

【0047】在具體例中，在兩個治療循環後增加PARP抑制劑的劑量。

【0048】在具體例中，PARP抑制劑為尼拉帕利，並且劑量從相當於每天一次約200 mg尼拉帕利游離鹼的劑量增加至相當於每天一次約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量。

【0049】在具體例中，依據包括至少一個2-12週治療循環的治療方案來投予抗PD-1療法及PARP抑制劑。

【0050】在具體例中，以21天(3週)的重複循環投予抗PD-1療法和PARP抑制劑。

【0051】在具體例中，以42天(6週)的重複循環投予抗PD-1療法和PARP抑制劑。

【0052】在具體例中，在第一個循環的第一天投予抗PD-1療法。

【0053】在具體例中，在後續循環的第一天投予抗PD-1療法。

【0054】在具體例中，在後續循環的第一天之前或之後一至三天間投予抗PD-1療法。

【0055】在具體例中，從個體獲得的樣本是皮膚組織、肝組織、腎組織、肺組織、腦脊髓液(CSF)、血液、羊水、血清、尿液、糞便、表皮樣本、皮膚樣本、面頰拭子、精子、羊水、培養細胞，骨髓樣本及/或絨毛膜絨毛。

【0056】在具體例中，從個體獲得的樣本是組織樣本或血液。在具體例中，從個體獲得的樣本是組織樣本。在具體例中，從個體獲得的樣本是血液樣本。在具體例中，檢測循環腫瘤細胞。在具體例中，從個體獲得的樣本是癌組織樣本。在具體例中，樣本包含腫瘤細胞或癌細胞。

【0057】在具體例中，如依據分析測量，PD-L1表現水平為至少約1%。在具體例中，如依據分析測量，PD-L1表現水平為至少約5%。在具體例中，如依據分析測量，PD-L1表現水平為至少約10%。在具體例中，如依據分析測量，PD-L1表現水平為至少約25%。在具體例中，如依據分析測量，PD-L1表現水平為至少約50%。

【0058】在具體例中，PD-L1表現水平是基於腫瘤細胞(TC)中的PD-L1表現。

【0059】在具體例中，PD-L1表現水平是基於腫瘤浸潤性免疫細胞(IC)中的PD-L1表現。

【0060】在具體例中，藉由腫瘤比例計分(tumor proportion score, TPS)來測量PD-L1表現水平。

【0061】在具體例中，藉由綜合陽性計分(combined positive score, CPS)來測量PD-L1表現水平。

【0062】在具體例中，用於測定PD-L1表現的分析是免疫組織化學(IHC)分析、流式細胞術、成像、PET成像、免疫螢光或西方墨點。在具體例中，用於測定PD-L1表現的分析是免疫組織化學(IHC)分析。

【0063】在具體例中，從個體獲得之樣本的特徵在於如藉由分析測量PD-L1表現≥1%。在具體例中，從個體獲得之樣本的特徵在於如藉由分析測量PD-L1表現≥5%。在具體例中，從個體獲得之樣本的特徵在於如藉由分析測量PD-L1表現≥10%。在具體例中，從個體獲得之樣本的特徵在於如藉由分析測量PD-L1表現≥25%。在具體例中，從個體獲得之樣本的特徵在於如藉由分析測量PD-L1表現≥50%。在具體例中，從個體獲得之樣本的特徵在於如藉由分析測量PD-L1表現≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%。

【0064】在具體例中，參考水平是如藉由分析(例如，免疫組織化學(IHC)分析)測量腫瘤比例計分(TPS)≥1%。

【0065】在具體例中，參考水平是如藉由分析(例如，免疫組織化學(IHC)分析)測量腫瘤比例計分(TPS)≥5%。

【0066】在具體例中，參考水平是如藉由分析(例如，免疫組織化學(IHC)分析)測量腫瘤比例計分(TPS)≥10%。

【0067】在具體例中，參考水平是如藉由分析(例如，免疫組織化學(IHC)分析)測量腫瘤比例計分(TPS)≥25%。

【0068】在具體例中，參考水平是如藉由分析(例如，免疫組織化學(IHC)分析)測量腫瘤比例計分(TPS)≥50%。在具體例中，從個體獲得之樣本的特徵在於如藉由分析(例如，免疫組織化學(IHC)分析)測量TPS≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%PD-L1表現。

【0069】在具體例中，從個體獲得之樣本的特徵在於PD-L1表現高於或等於參考水平。

【0070】在具體例中，從個體獲得之樣本的特徵在於高PD-L1表現。

【0071】在具體例中，如藉由免疫組織化學(IHC)分析測量，從個體獲得之樣本的特徵在於腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%。

【0072】除了所述的PD-L1表現值之外，本文還進一步說明例示性PD-L1表現閾值，包括表1中所述彼等中的任一者(包括針對某些類型的癌症)。

【0073】在另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之癌症的方法，該方法包含：

測量從個體獲得之樣本中的PD-L1表現水平；

確定該樣本的特徵在於腫瘤比例計分(TPS)為至少約1% (例如，如藉由疫組織化學(IHC)分析測量)；以及

向該個體投予治療有效劑量的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑(例如，尼拉帕利)與治療有效劑量的抗PD-1療法(例如，TSR-042、派姆單抗或納武單抗)。

【0074】在具體例中，抗PD-1療法是：i)抑制PD-1的藥劑；ii)抑制PD-L1/L2的藥劑；iii)小分子、核酸、多肽(例如抗體、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或抑制PD-1的PD-1結合劑；iv) PD-1結合劑；v) PD-1結合劑，其為抗體，抗體結合物或其抗原結合片段；vi)選自以下組成之群組的PD-1結合劑：BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI-0680、MGA-012、納武單抗、PDR001、派姆單抗、PF-06801591、REGN-2810，TSR-042及其衍生物；vii) PD-1藥劑編號1-94中的任一者；viii) PD-L1藥劑編號1-89中的任一者；ix)小分子、核酸、多肽(例如抗體、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或抑制PD-1的PD-L1結合劑；x) PD-L1結合劑；xi) PD-L1結合劑，其為抗體，抗體結合物或其抗原結合片段；xii)選自以下組成之群組的PD-L1藥劑：阿特珠單抗、阿維魯單抗、CX-072、得瓦魯單抗、FAZ053、LY3300054、PD-L1 milla分子及其衍生物；xiii)TSR-042、派姆單抗或納武單抗；或xiv) TSR-042。在具體例中，抗PD-1療法是TSR-042、派姆單抗或納武單抗。在具體例中，抗PD-1療法是TSR-042。在具體例中，抗PD-1療法是派姆單抗。在具體例中，抗PD-1療法是納武單抗。

【0075】在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是TSR-042。在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是派姆單抗。在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是納武單抗。在

具體例中，TPS為≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%。在具體例中，藉由免疫組織化學(IHC)分析測量TPS。

【0076】 在具體例中，抗PD-1療法是：i)抑制PD-1的藥劑；ii)抑制PD-L1/L2的藥劑；iii)小分子、核酸、多肽(例如抗體、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或抑制PD-1的PD-1結合劑；iv) PD-1結合劑；v) PD-1結合劑，其為抗體，抗體結合物或其抗原結合片段；vi)選自以下組成之群組的PD-1結合劑：BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI-0680、MGA-012、納武單抗、PDR001、派姆單抗、PF-06801591、REGN-2810，TSR-042及其衍生物；vii) PD-1藥劑編號1-94中的任一者；viii) PD-L1藥劑編號1-89中的任一者；ix)小分子、核酸、多肽(例如抗體、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或抑制PD-1的PD-L1結合劑；x) PD-L1結合劑；xi) PD-L1結合劑，其為抗體，抗體結合物或其抗原結合片段；xii)選自以下組成之群組的PD-L1藥劑：阿特珠單抗、阿維魯單抗、CX-072、得瓦魯單抗、FAZ053、LY3300054、PD-L1 milla分子及其衍生物；xiii)TSR-042、派姆單抗或納武單抗；或xiv) TSR-042。在具體例中，抗PD-1療法是TSR-042、派姆單抗或納武單抗。在具體例中，抗PD-1療法是TSR-042。在具體例中，抗PD-1療法是派姆單抗。在具體例中，抗PD-1療法是納武單抗。

【0077】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之癌症的方法，該方法包含：

基於在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體，該樣本的PD-L1表現水平與參考水平相比相等或更高，其中參考水平是腫瘤比例計分(TPS)為至少約1% (例如，如藉由免疫組織化學(IHC)分析測量)；及

向該個體投予治療有效劑量的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑(例如，尼拉帕利)與治療有效劑量的抗PD-1療法(例如，TSR-042，派姆單抗或納武單抗)。

【0078】 在具體例中，抗PD-1療法是：i)抑制PD-1的藥劑；ii)抑制PD-L1/L2的藥劑；iii)小分子、核酸、多肽(例如抗體、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或抑制PD-1的PD-1結合劑；iv) PD-1結合劑；v) PD-1結合劑，其

為抗體，抗體結合物或其抗原結合片段；vi)選自以下組成之群組的PD-1結合劑：BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI-0680、MGA-012、納武單抗、PDR001、派姆單抗、PF-06801591、REGN-2810，TSR-042及其衍生物；vii) PD-1藥劑編號1-94中的任一者；viii) PD-L1藥劑編號1-89中的任一者；ix)小分子、核酸、多肽(例如抗體、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或抑制PD-1的PD-L1結合劑；x) PD-L1結合劑；xi) PD-L1結合劑，其為抗體，抗體結合物或其抗原結合片段；xii)選自以下組成之群組的PD-L1藥劑：阿特珠單抗、阿維魯單抗、CX-072、得瓦魯單抗、FAZ053、LY3300054、PD-L1 milla分子及其衍生物；xiii)TSR-042、派姆單抗或納武單抗；或xiv) TSR-042。在具體例中，抗PD-1療法是TSR-042、派姆單抗或納武單抗。在具體例中，抗PD-1療法是TSR-042。在具體例中，抗PD-1療法是派姆單抗。在具體例中，抗PD-1療法是納武單抗。

【0079】 在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是TSR-042。在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是派姆單抗。在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是納武單抗。在具體例中，TPS為≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%。在具體例中，藉由免疫組織化學(IHC)分析測量TPS。

【0080】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之癌症的方法，該方法包含：

測量從個體獲得之樣本中的PD-L1表現水平；

確定該樣本的特徵在於腫瘤比例計分(TPS)為至少約50% (例如，如藉由疫組織化學(IHC)分析測量)；以及

向該個體投予治療有效劑量的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑(例如，尼拉帕利)與治療有效劑量的抗PD-1療法(例如，TSR-042、派姆單抗或納武單抗)。

【0081】 在具體例中，抗PD-1療法是：i)抑制PD-1的藥劑；ii)抑制PD-L1/L2的藥劑；iii)小分子、核酸、多肽(例如抗體、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或抑制PD-1的PD-1結合劑；iv) PD-1結合劑；v) PD-1結合劑，其為抗體，抗體結合物或其抗原結合片段；vi)選自以下組成之群組的PD-1結

合劑：BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI-0680、MGA-012、納武單抗、PDR001、派姆單抗、PF-06801591、REGN-2810，TSR-042及其衍生物；vii) PD-1藥劑編號1-94中的任一者；viii) PD-L1藥劑編號1-89中的任一者；ix)小分子、核酸、多肽(例如抗體、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或抑制PD-1的PD-L1結合劑；x) PD-L1結合劑；xi) PD-L1結合劑，其為抗體，抗體結合物或其抗原結合片段；xii)選自以下組成之群組的PD-L1藥劑：阿特珠單抗、阿維魯單抗、CX-072、得瓦魯單抗、FAZ053、LY3300054、PD-L1 milla分子及其衍生物；xiii)TSR-042、派姆單抗或納武單抗；或xiv) TSR-042。在具體例中，抗PD-1療法是TSR-042、派姆單抗或納武單抗。在具體例中，抗PD-1療法是TSR-042。在具體例中，抗PD-1療法是派姆單抗。在具體例中，抗PD-1療法是納武單抗。

【0082】 在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是TSR-042。在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是派姆單抗。在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是納武單抗。在具體例中，TPS為≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%。在具體例中，藉由免疫組織化學(IHC)分析測量TPS。

【0083】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之癌症的方法，該方法包含：

基於在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體，該樣本的PD-L1表現水平與參考水平相比相等或更高，其中參考水平是腫瘤比例計分(TPS)為至少約50% (例如，如藉由免疫組織化學(IHC)分析測量)；及

向該個體投予治療有效劑量的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑(例如，尼拉帕利)與治療有效劑量的抗PD-1療法(例如，TSR-042，派姆單抗或納武單抗)。

【0084】 在具體例中，抗PD-1療法是：i)抑制PD-1的藥劑；ii)抑制PD-L1/L2的藥劑；iii)小分子、核酸、多肽(例如抗體、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或抑制PD-1的PD-1結合劑；iv) PD-1結合劑；v) PD-1結合劑，其為抗體，抗體結合物或其抗原結合片段；vi)選自以下組成之群組的PD-1結

合劑：BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI-0680、MGA-012、納武單抗、PDR001、派姆單抗、PF-06801591、REGN-2810，TSR-042及其衍生物；vii) PD-1藥劑編號1-94中的任一者；viii) PD-L1藥劑編號1-89中的任一者；ix)小分子、核酸、多肽(例如抗體、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或抑制PD-1的PD-L1結合劑；x) PD-L1結合劑；xi) PD-L1結合劑，其為抗體，抗體結合物或其抗原結合片段；xii)選自以下組成之群組的PD-L1藥劑：阿特珠單抗、阿維魯單抗、CX-072、得瓦魯單抗、FAZ053、LY3300054、PD-L1 milla分子及其衍生物；xiii)TSR-042、派姆單抗或納武單抗；或xiv) TSR-042。在具體例中，抗PD-1療法是TSR-042、派姆單抗或納武單抗。在具體例中，抗PD-1療法是TSR-042。在具體例中，抗PD-1療法是派姆單抗。在具體例中，抗PD-1療法是納武單抗。

【0085】 在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是TSR-042。在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是派姆單抗。在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是納武單抗。在具體例中，TPS為≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%。在具體例中，藉由免疫組織化學(IHC)分析測量TPS。

【0086】 在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是TSR-042。在具體例中，TSR-042以每約3週一次約500 mg的劑量靜脈內投予給個體。在具體例中，以相當於約200 mg尼拉帕利游離鹼的劑量(例如初始劑量)投予尼拉帕利。在具體例中，以相當於約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量(例如初始劑量)投予尼拉帕利。

【0087】 在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是TSR-042。在具體例中，TSR-042以每約6週一次約1000 mg的劑量靜脈內投予給個體。在具體例中，以相當於約200 mg尼拉帕利游離鹼的劑量(例如初始劑量)投予尼拉帕利。在具體例中，以相當於約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量(例如初始劑量)投予尼拉帕利。

【0088】 在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是TSR-042。在具體例中，TSR-042以每約3週一次約5000 mg的第一劑量持續4個治療循環，且每個後續治療循環以每約6週一次約1000 mg的第二劑量靜

脈內投予個體。在具體例中，以相當於約200 mg尼拉帕利游離鹼的劑量(例如初始劑量)投予尼拉帕利。在具體例中，以相當於約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量(例如初始劑量)投予尼拉帕利。

【0089】 在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是派姆單抗。在具體例中，派姆單抗以每約3週一次約200 mg的劑量靜脈內投予給個體，或以每約3週一次約2 mg/kg投予給患者。在具體例中，以相當於約200 mg尼拉帕利游離鹼的劑量(例如初始劑量)投予尼拉帕利。在具體例中，以相當於約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量(例如初始劑量)投予尼拉帕利。

【0090】 在具體例中，PARP抑制劑是尼拉帕利，而抗PD-1療法是納武單抗。在具體例中，納武單抗以每約3週一次約200 mg的劑量靜脈內投予給個體、以每約2週一次約240 mg投予給患者、以每約4週一次約480 mg投予給患者、以每約3週一次約1 mg/kg投予給患者，或每約3週一次約3 mg/kg投予給患者。在具體例中，以相當於約200 mg尼拉帕利游離鹼的劑量(例如初始劑量)投予尼拉帕利。在具體例中，以相當於約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量(例如初始劑量)投予尼拉帕利。

【0091】 在具體例中，以小於經FDA核准劑量的劑量投予PARP抑制劑。

【0092】 在具體例中，PARP抑制劑的初始劑量是相當於每天一次約200 mg尼拉帕利游離鹼的劑量。

【0093】 在具體例中，PARP抑制劑的初始劑量是相當於每天一次約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量。

【0094】 在具體例中，方法包含至少三個治療循環。

【0095】 具體例中，如果在一或多個治療循環期間所有實驗室進行之個體血紅素≥9 g/dL、血小板≥100,000/μL且嗜中性球≥1500/μL，則增加PARP抑制劑的劑量。

【0096】 在具體例中，在兩個治療循環後增加PARP抑制劑的劑量。

【0097】 在具體例中，PARP抑制劑為尼拉帕利，並且劑量從相當於每天一次約200 mg尼拉帕利游離鹼的劑量增加至相當於每天一次約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量。

【0098】在具體例中，個體先前未曾接受過全身性化學療法。在具體例中，個體先前未曾接受過基於鉑的化學療法。

【0099】在具體例中，個體先前未曾接受過任何免疫療法。在具體例中，個體先前未曾接受過任何抗PD-1療法。

【0100】在具體例中，個體先前已經用一或多種癌症治療方式治療。在具體例中，個體先前已經用外科手術或放射線療法治療。在具體例中，個體先前已經用化學療法或免疫療法治療。在具體例中，個體已經用一、二、三，四或五線先前療法治療。在具體例中，個體已經用不超過三線的先前療法治療。在具體例中，個體已經用不超過二線的先前療法治療。在具體例中，個體已經用一或二線的先前療法治療。在具體例中，個體已經用一線的先前療法治療。在具體例中，個體已經用二線的先前療法治療。

【0101】在具體例中，個體先前已接受過免疫療法。在具體例中，個體先前已接受過免疫療法，其中免疫療法不是抗PD-1療法。在具體例中，個體先前已接受過抗PD-1療法的免疫療法。

【0102】在具體例中，癌症是復發性癌症及/或晚期癌症。

【0103】在具體例中，癌症對先前接受的癌症治療是難治的(例如，先前接受過免疫療法，諸如先前接受的抗PD-1療法)。在具體例中，癌症在治療開始時對先前接受的癌症治療是難治的。在具體例中，癌症在治療期間對先前接受的癌症治療變得難治(例如，癌症復發並且對治療停止反應)。

【0104】在具體例中，癌症對先前接受的抗PD-1療法是難治的。在具體例中，癌症在治療開始時對先前接受的抗PD-1療法是難治的。在具體例中，癌症在治療期間對先前接受的抗PD-1療法變得難治(例如，癌症復發並且對治療停止反應)。

【0105】在具體例中，先前接受的抗PD-1療法是PD-1結合劑。在具體例中，癌症在治療開始時對先前接受的PD-1結合劑是難治的。在具體例中，癌症在治療期間對先前接受的PD-1結合劑變得難治(例如，癌症復發並且對治療停止反應)。

【0106】在具體例中，先前接受的抗PD-1療法是PD-L1結合劑。在具體例中，癌症在治療開始時對先前接受的PD-L1結合劑是難治的。在具體例

中，癌症在治療期間對先前接受的PD-L1結合劑變得難治(例如，癌症復發並且對治療停止反應)。

【0107】 在具體例中，個體先前已接受過化學療法。在具體例中，先前接受的化學療法是基於鉑的化學療法(例如，基於鉑的雙重合併化學療法(doublet chemotherapy))。在具體例中，化學療法包括投予順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、奈達鉑、三鉑四硝酸酯、菲鉑、甲啶鉑，及/或沙鉑。在具體例中，癌症是復發性及/或晚期的。在具體例中，癌症對先前接受的化學療法是難治的。在具體例中，癌症在治療開始時對先前接受的化學療法是難治的。在具體例中，癌症在治療期間對先前接受的化學療法變得難治(也稱為復發性癌症)。

【0108】 在具體例中，方法為個體提供完全反應(「CR」)、部分反應(「PR」)或穩定疾病(「SD」)的臨床益處。

【0109】 在具體例中，癌症是特徵在於微衛星不穩定性的MSS或MSI-L、是MSI-H、具有高TMB，具有高TMB並且是MSS或MSI-L、具有高TMB並且是MSI-H、具有缺陷型DNA錯配修復系統、具有DNA錯配修復基因缺陷、是一種超突變的癌症、是一種HRD或HRR癌症、包含聚合酶δ(POLD)突變，或包含聚合酶ε (POLE)突變。

【0110】 在具體例中，癌症是腺癌、子宮內膜癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、輸卵管癌、睪丸癌、原發性腹膜癌、結腸癌、結腸直腸癌、小腸癌、肛門鱗狀細胞癌、陰莖鱗狀細胞癌、子宮頸鱗狀細胞癌、陰道鱗狀細胞癌、外陰鱗狀細胞癌、軟組織肉瘤、黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、胃癌、膀胱癌、膽囊癌、肝癌、甲狀腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、頭頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、前列腺癌、胰臟癌、間皮瘤、梅克爾細胞癌、肉瘤、膠質母細胞瘤、血液癌、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤/原發性縱膈B細胞淋巴瘤、慢性骨髓性白血病、急性骨髓樣白血病、急性淋巴母細胞性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、神經母細胞瘤、CNS腫瘤、瀰漫性內因性橋腦神經膠質瘤(DIPG)、尤文氏肉瘤、胚胎橫紋肌肉瘤，骨肉瘤或威爾姆氏瘤。

【0111】 在具體例中，癌症是黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、膽囊癌、喉癌、肝癌、甲狀腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰臟癌、子宮內膜癌，卵巢癌或梅克爾細胞癌。

【0112】 在具體例中，癌症是實體腫瘤。

【0113】 在具體例中，癌症是肺癌。

【0114】 在具體例中，癌症是肺癌(例如，實體腫瘤)。在具體例中，肺癌是晚期肺癌。在具體例中，肺癌是轉移性肺癌。在具體例中，肺癌是肺鱗狀細胞癌。在具體例中，肺癌是小細胞肺癌(SCLC)。在具體例中，肺癌是非小細胞肺癌(NSCLC)。在具體例中，肺癌是ALK易位肺癌(例如，具有已知ALK易位的肺癌)。在具體例中，肺癌是EGFR突變型肺癌(例如，具有已知EGFR突變的肺癌)。在具體例中，肺癌是MSI-H肺癌。在具體例中，肺癌是MSS肺癌。在具體例中，肺癌是POLE突變型肺癌。在具體例中，肺癌是POLD突變型肺癌。在具體例中，肺癌是高TMB肺癌。在具體例中，肺癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0115】 在具體例中，肺癌是非小細胞肺癌(NSCLC)。

【0116】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含：在從個體獲得的樣本中測量PD-L1表現水平，其中個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；確定該樣本的特徵在於腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；及對該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並且靜脈內投予治療有效劑量的TSR-042，其量為每約3週一次約500 mg。在具體例中，TPS為≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%。在具體例中，藉由免疫組織化學(IHC)分析測量TPS。

【0117】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含：基於在從個體獲得的樣本中與參考水平相比相等或更高的PD-L1表現水平來篩選個體，其中參考水平是腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；以及向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並靜脈內投予治

療有效劑量的TSR-042，其量為每約3週一次約500 mg；且其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法。在具體例中，TPS為≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%。在具體例中，藉由免疫組織化學(IHC)分析測量TPS。

【0118】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含：測量從個體獲得之樣本中PD-L1表現水平，其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；確定該樣本的特徵在於腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；以及向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並靜脈內投予治療有效劑量的TSR-042，其量為每約6週一次約1000 mg。在具體例中，TPS為≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%。在具體例中，藉由免疫組織化學(IHC)分析測量TPS。

【0119】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含：基於在從個體獲得的樣本中與參考水平相比相等或更高的PD-L1表現水平來篩選個體，其中參考水平是腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；以及向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並靜脈內投予治療有效劑量的TSR-042，其量為每約6週一次約1000 mg；且其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法。在具體例中，TPS為≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%。在具體例中，藉由免疫組織化學(IHC)分析測量TPS。

【0120】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含：測量從個體獲得之樣本中PD-L1表現水平，其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；確定該樣本的特徵在於腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；以及向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並靜脈內投予治療有效劑量的TSR-042，為每三週一次約500 mg TSR-042持續四個治療循環的第一劑量，以及每個後續治療循環每約6週一次約1000 mg TSR-042的第二劑量。在具體例中，TPS為≥60%、

65%、70%、75%、80%，85%或90%。在具體例中，藉由免疫組織化學(IHC)分析測量TPS。

【0121】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含：基於在從個體獲得的樣本中與參考水平相比相等或更高的PD-L1表現水平來篩選個體，其中參考水平是腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；以及向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並靜脈內投予治療有效劑量的TSR-042，為每三週一次約500 mg TSR-042持續四個治療循環的第一劑量，以及每個後續治療循環每約6週一次約1000 mg TSR-042的第二劑量；並且其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法。在具體例中，TPS為≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%。在具體例中，藉由免疫組織化學(IHC)分析測量TPS。

【0122】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含：測量從個體獲得之樣本中PD-L1表現水平，其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；確定該樣本的特徵在於腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；以及向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並向患者靜脈內投予治療有效劑量的派姆單抗，其量為每約3週一次約200 mg或每約3週一次約2 mg/kg。在具體例中，TPS為≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%。在具體例中，藉由免疫組織化學(IHC)分析測量TPS。

【0123】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含：基於在從個體獲得的樣本中與參考水平相比相等或更高的PD-L1表現水平來篩選個體，其中參考水平是腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；以及向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並向患者靜脈內投予治療有效劑量的派姆單抗，其量為每約3週一次約200 mg或每約3週一次約2 mg/kg；並且其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前

的抗PD-1療法。在具體例中，TPS為≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%。在具體例中，藉由免疫組織化學(IHC)分析測量TPS。

【0124】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含：測量從個體獲得之樣本中PD-L1表現水平，其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；確定該樣本的特徵在於腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；以及向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並靜脈內投予治療有效劑量的納武單抗，其量為每約3週一次約200 mg、每約2週一次向患者投予約240 mg、每約4週一次向患者投予約480 mg、每約3週一次向患者投予約1 mg/kg，或每約3週一次向患者投予約3 mg/kg。在具體例中，TPS為≥60%，65%，70%，75%，80%，85%或90%。在具體例中，藉由免疫組織化學(IHC)分析測量TPS。

【0125】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含：基於在從個體獲得的樣本中與參考水平相比相等或更高的PD-L1表現水平來篩選個體，其中參考水平是腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；以及向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並靜脈內投予治療有效劑量的納武單抗，其量為每約3週一次約200 mg、每約2週一次向患者投予約240 mg、每約4週一次向患者投予約480 mg、每約3週一次向患者投予約1 mg/kg，或每約3週一次向患者投予約3 mg/kg。在具體例中，TPS為≥60%，65%，70%，75%，80%，85%或90%。在具體例中，藉由免疫組織化學(IHC)分析測量TPS。

【0126】 在具體例中，NSCLC是鱗狀非小細胞肺癌(sqNSCLC)。在具體例中，NSCLC是腺癌。在具體例中，NSCLC是大細胞癌。

【0127】 在具體例中，肺癌(例如，NSCLC)的特徵在於ALK易位。

【0128】 在具體例中，肺癌(例如，NSCLC)不具有ALK易位。

【0129】 在具體例中，肺癌(例如，NSCLC)的特徵在於ROS-1易位。

【0130】 在具體例中，肺癌(例如，NSCLC)不具有ROS-1易位。

【0131】 在具體例中，肺癌(例如，NSCLC)的特徵在於EGFR突變。

【0132】在具體例中，肺癌(例如，NSCLC)不具有EGFR突變。

【0133】在具體例中，肺癌(例如，NSCLC)的特徵在於基因擴增(例如，在間質上皮轉換因子(MET)中)。

【0134】在具體例中，肺癌(例如，NSCLC)的特徵不在於基因擴增。

【0135】在具體例中，肺癌(例如，NSCLC)是第III期或第IV期。在具體例中，肺癌(例如，NSCLC)是第III期。在具體例中，肺癌(例如，NSCLC)是第IV期。

【0136】在具體例中，肺癌(例如，NSCLC)是局部晚期的。

【0137】在具體例中，肺癌(例如，NSCLC)是轉移性的。

【0138】在具體例中，癌症是乳癌(例如，三陰性乳癌)。在具體例中，癌症是卵巢癌(例如，上皮卵巢癌)。在具體例中，癌症是肺癌(例如，非小細胞肺癌)。在具體例中，癌症是黑色素瘤。在具體例中，癌症是急性骨髓樣白血病。在具體例中，癌症是急性淋巴母細胞性白血病。在具體例中，癌症是非霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，癌症是霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，癌症是神經母細胞瘤。在具體例中，癌症是CNS腫瘤。在具體例中，癌症是瀰漫性內因性橋腦神經膠質瘤(DIPG)。在具體例中，癌症是尤文氏肉瘤。在具體例中，癌症是胚胎橫紋肌肉瘤。在具體例中，癌症是骨肉瘤。在具體例中，癌症是威爾姆氏瘤。在具體例中，癌症是軟組織肉瘤(例如，平滑肌肉瘤)。

【0139】在具體例中，癌症是晚期癌症。在具體例中，癌症是轉移性癌症。在具體例中，癌症是MSI-H癌症。在具體例中，癌症是MSS癌症。在具體例中，癌症是POLE突變型癌症。在具體例中，癌症是POLD突變型癌症。在具體例中，癌症是高TMB癌症。在具體例中，癌症與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0140】在具體例中，癌症是實體腫瘤。在具體例中，實體腫瘤是晚期的。在具體例中，實體腫瘤是轉移性實體腫瘤。在具體例中，實體腫瘤是MSI-H實體腫瘤。在具體例中，實體腫瘤是MSS實體腫瘤。在具體例中，實體腫瘤是POLE突變型實體腫瘤。在具體例中，實體腫瘤是POLD突變型

實體腫瘤。在具體例中，實體腫瘤是高TMB實體腫瘤。在具體例中，實體腫瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0141】 在具體例中，癌症是非子宮內膜癌(例如，非子宮內膜實體腫瘤)。在具體例中，非子宮內膜癌是晚期癌症。在具體例中，非子宮內膜癌是轉移性癌症。在具體例中，非子宮內膜癌是MSI-H癌症。在具體例中，非子宮內膜癌是MSS癌症。在具體例中，非子宮內膜癌是POLE突變型癌症。在具體例中，非子宮內膜癌是實體腫瘤(例如，MSS實體腫瘤，MSI-H實體腫瘤，POLD突變型實體腫瘤或POLE突變型實體腫瘤)。在具體例中，非子宮內膜癌是高TMB癌症。在具體例中，非子宮內膜癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0142】 在具體例中，癌症是子宮內膜癌(例如，實體腫瘤)。在具體例中，子宮內膜癌是晚期癌症。在具體例中，子宮內膜癌是轉移性癌症。在具體例中，子宮內膜癌是MSI-H子宮內膜癌。在具體例中，子宮內膜癌是MSS子宮內膜癌。在具體例中，子宮內膜癌是POLE突變型子宮內膜癌。在具體例中，子宮內膜癌是POLD突變型子宮內膜癌。在具體例中，子宮內膜癌是高TMB子宮內膜癌。在具體例中，子宮內膜癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0143】 在具體例中，癌症是結腸直腸癌(CRC)(例如，實體腫瘤)。在具體例中，結腸直腸癌是晚期結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌是轉移性結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌是MSI-H結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌是MSS結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌是POLE突變型結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌是POLD突變型結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌是高TMB結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0144】在具體例中，癌症是黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤是晚期黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤是轉移性黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤是MSI-H黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤是MSS黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤是POLE突變型黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤是POLD突變型黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤是高TMB黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0145】在具體例中，癌症是肛門生殖器區域的(例如，肛門、陰莖、子宮頸，陰道或外陰的)鱗狀細胞癌。在具體例中，肛門生殖器區域的(例如，肛門、陰莖、子宮頸，陰道或外陰的)鱗狀細胞癌是晚期癌症。在具體例中，肛門生殖器區域的(例如，肛門、陰莖、子宮頸，陰道或外陰的)鱗狀細胞癌是轉移性癌症。在具體例中，肛門生殖器區域的(例如，肛門、陰莖、子宮頸，陰道或外陰的)鱗狀細胞癌是MSI-H。在具體例中，肛門生殖器區域的(例如，肛門、陰莖、子宮頸，陰道或外陰的)鱗狀細胞癌是MSS。在具體例中，肺癌是POLE突變型癌症。在具體例中，肛門生殖器區域的(例如，肛門、陰莖、子宮頸，陰道或外陰的)鱗狀細胞癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0146】在具體例中，癌症是卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是晚期卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是轉移性卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是MSI-H卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是MSS卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是POLE突變型卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是POLD突變型卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是高TMB卵巢癌。在具體例中，卵巢癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。在具體例中，卵巢癌是漿液細胞卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是透明細胞卵巢癌。

【0147】在具體例中，癌症是輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是晚期輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是轉移性輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是MSI-H輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是MSS輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是POLE突變型輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是POLD

突變型輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是高TMB輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。在具體例中，輸卵管癌是漿液細胞輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是透明細胞輸卵管癌。

【0148】 在具體例中，癌症是原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是晚期原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是轉移性原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是MSI-H原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是MSS原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是POLE突變型原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是POLD突變型原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是高TMB原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。在具體例中，原發性腹膜癌是漿液細胞原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是透明細胞原發性腹膜癌。

【0149】 在具體例中，癌症是急性淋巴母細胞性白血病(「ALL」)。在具體例中，急性淋巴母細胞性白血病是晚期急性淋巴母細胞性白血病。在具體例中，急性淋巴母細胞性白血病是轉移性急性淋巴母細胞性白血病。在具體例中，急性淋巴母細胞性白血病是MSI-H急性淋巴母細胞性白血病。在具體例中，急性淋巴母細胞性白血病是MSS急性淋巴母細胞性白血病。在具體例中，急性淋巴母細胞性白血病是POLE突變型急性淋巴母細胞性白血病。在具體例中，急性淋巴母細胞性白血病是POLD突變型急性淋巴母細胞性白血病。在具體例中，急性淋巴母細胞性白血病與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0150】 在具體例中，癌症是急性骨髓樣白血病(「AML」)。在具體例中，急性骨髓樣白血病是晚期急性骨髓樣白血病。在具體例中，急性骨髓樣白血病是轉移性急性骨髓樣白血病。在具體例中，急性骨髓樣白血病是MSI-H急性骨髓樣白血病。在具體例中，急性骨髓樣白血病是MSS急性骨髓樣白血病。在具體例中，急性骨髓樣白血病是POLE突變型急性骨髓樣白血病。在具體例中，急性骨髓樣白血病是POLD突變型急性骨髓樣白血病。

在具體例中，急性骨髓樣白血病與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0151】 在具體例中，癌症是非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。在具體例中，非霍奇金氏淋巴瘤是晚期非霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，非霍奇金氏淋巴瘤是轉移性非霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，非霍奇金氏淋巴瘤是MSI-H非霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，非霍奇金氏淋巴瘤是MSS非霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，非霍奇金氏淋巴瘤是POLE突變型非霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，非霍奇金氏淋巴瘤是POLD突變型非霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，非霍奇金氏淋巴瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0152】 在具體例中，癌症是霍奇金氏淋巴瘤(HL)。在具體例中，霍奇金氏淋巴瘤是晚期霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，霍奇金氏淋巴瘤是轉移性霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，霍奇金氏淋巴瘤是MSI-H霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，霍奇金氏淋巴瘤是MSS霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，霍奇金氏淋巴瘤是POLE突變型霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，霍奇金氏淋巴瘤是POLD突變型霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，霍奇金氏淋巴瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0153】 在具體例中，癌症是神經母細胞瘤(NB)。在具體例中，神經母細胞瘤是晚期神經母細胞瘤。在具體例中，神經母細胞瘤是轉移性神經母細胞瘤。在具體例中，神經母細胞瘤是MSI-H神經母細胞瘤。在具體例中，神經母細胞瘤是MSS神經母細胞瘤。在具體例中，神經母細胞瘤是POLE突變型神經母細胞瘤。在具體例中，神經母細胞瘤是POLD突變型神經母細胞瘤。在具體例中，神經母細胞瘤是高TMB神經母細胞瘤。在具體例中，神經母細胞瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0154】 在具體例中，癌症是CNS腫瘤。在具體例中，CNS腫瘤是晚期的。在具體例中，CNS腫瘤是轉移性CNS腫瘤。在具體例中，CNS腫瘤是MSI-H CNS腫瘤。在具體例中，CNS腫瘤是MSS CNS腫瘤。在具體例中，

CNS腫瘤是POLE突變型CNS腫瘤。在具體例中，CNS腫瘤是POLD突變型CNS腫瘤。在具體例中，CNS腫瘤是高TMB CNS腫瘤。在具體例中，CNS腫瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0155】在具體例中，癌症是瀰漫性內因性橋腦神經膠質瘤(DIPG)。在實施例中，DIPG是晚期DIPG。在具體例中，DIPG是轉移性DIPG。在具體例中，DIPG是MSI-H DIPG。在具體例中，DIPG是MSS DIPG。在具體例中，DIPG是POLE突變型DIPG。在具體例中，DIPG是POLD突變型DIPG。在具體例中，DIPG是高TMB DIPG。在具體例中，DIPG與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0156】在具體例中，癌症是尤文氏(Ewing's)肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤是晚期尤文氏肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤是轉移性尤文氏肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤是MSI-H尤文氏肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤是MSS尤文氏肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤是POLE突變型尤文氏肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤是POLD突變型尤文氏肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤是高TMB尤文氏肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0157】在具體例中，癌症是胚胎橫紋肌肉瘤(ERS)。在具體例中，胚胎橫紋肌肉瘤是晚期胚胎橫紋肌肉瘤。在具體例中，胚胎橫紋肌肉瘤是轉移性胚胎橫紋肌肉瘤。在具體例中，胚胎橫紋肌肉瘤是MSI-H胚胎橫紋肌肉瘤。在具體例中，胚胎橫紋肌肉瘤是MSS胚胎橫紋肌肉瘤。在具體例中，胚胎橫紋肌肉瘤是POLE突變型胚胎橫紋肌肉瘤。在具體例中，胚胎橫紋肌肉瘤是POLD突變型胚胎橫紋肌肉瘤。在具體例中，胚胎橫紋肌肉瘤是高TMB胚胎橫紋肌肉瘤。在具體例中，胚胎橫紋肌肉瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0158】 在具體例中，癌症是骨肉瘤(OS)。在具體例中，骨肉瘤是晚期骨肉瘤。在具體例中，骨肉瘤是轉移性骨肉瘤。在具體例中，骨肉瘤是MSI-H骨肉瘤。在具體例中，骨肉瘤是MSS骨肉瘤。在具體例中，骨肉瘤是POLE突變型骨肉瘤。在具體例中，骨肉瘤是POLD突變型骨肉瘤。在具體例中，骨肉瘤是高TMB骨肉瘤。在具體例中，骨肉瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0159】 在具體例中，癌症是軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤是晚期軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤是轉移性軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤是MSI-H軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤是MSS軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤是POLE突變型軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤是POLD突變型軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤是高TMB軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。在具體例中，軟組織肉瘤是平滑肌肉瘤。

【0160】 在具體例中，癌症是威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤是晚期威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤是轉移性威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤是MSI-H威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤是MSS威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤是POLE突變型威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤是POLD突變型威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤是高TMB威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者以同源重組修復(HRR)基因突變或缺失為特徵。

【0161】 在具體例中，方法抑制腫瘤生長或減少腫瘤大小。

【0162】 在具體例中，方法還包含投予另一種治療劑或治療。

【0163】 在具體例中，方法還包含投予外科手術、放射線療法、化學療法、免疫療法，抗血管生成劑或消炎劑中的一或多者。

【0164】 在具體例中，方法還包含投予免疫檢查點抑制劑。在具體例中，方法包含進一步投予一種、兩種或三種免疫檢查點抑制劑。在具體例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4、TIGIT、CEACAM、

VISTA、BTLA、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3(CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM、KIR、A2aR、第I類MHC、第II類MHC、GALS、腺苷、TGFR、B7-H1、B7-H4 (VTCN1)、OX-40、CD137、CD40，IDO或CSF1R的抑制劑。在具體例中，免疫檢查點抑制劑是抑制計畫性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導、T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3 (TIM-3)、淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA-4)、T細胞免疫球蛋白和ITIM結構域(TIGIT)，吲哚胺2,3-雙加氧酶(IDO)或群落刺激因子1受體(CSF1R)的藥劑。

【0165】 在具體例中，方法包含投予抗TIM-3療法(例如，抑制T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3 (TIM-3)的藥劑)。

【0166】 在具體例中，抗TIM-3療法是TIM-3藥劑編號1-21中的任一者(圖1D)。

【0167】 在具體例中，抗TIM-3療法是抑制TIM-3的藥劑。

【0168】 在具體例中，抗TIM-3療法是小分子、核酸、多肽(例如抗體)、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或TIM-3結合劑。

【0169】 在具體例中，抗TIM-3療法是TIM-3結合劑。

【0170】 在具體例中，TIM-3結合劑是抗體，抗體結合物或其抗原結合片段。在具體例中，TIM-3結合劑是MBG453、LY3321367、Sym023，TSR-022或其衍生物。在具體例中，TIM-3結合劑是TSR-022或其衍生物。

【0171】 在具體例中，TIM-3結合劑包含：

HC-CDR1，與SEQ ID NO：11相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

HC-CDR2，與SEQ ID NO：12相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

HC-CDR3，與SEQ ID NO：13相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

LC-CDR1，與SEQ ID NO：14相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

LC-CDR2，與SEQ ID NO：15相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；以及

LC-CDR3，與SEQ ID NO：16相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定。

【0172】在具體例中，TIM-3結合劑包含：

由SEQ ID NO：11所界定的HC-CDR1；

由SEQ ID NO：12所界定的HC-CDR2；

由SEQ ID NO：13所界定的HC-CDR3；

由SEQ ID NO：14所界定的LC-CDR1；

由SEQ ID NO：15所界定的LC-CDR2；以及

由SEQ ID NO：16所界定的LC-CDR3。

【0173】在具體例中，TIM-3結合劑包含：

重鏈可變域，具有與SEQ ID NO：17或18至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列；以及

輕鏈可變域，具有與SEQ ID NO：19或20至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列。

【0174】在具體例中，TIM-3結合劑包含：

重鏈可變域，具有由SEQ ID NO：17或18所界定的胺基酸序列；以及

輕鏈可變域，具有由SEQ ID NO：19或20所界定的胺基酸序列。

【0175】在具體例中，TIM-3結合劑包含：

重鏈多肽，具有與SEQ ID NO：21至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列；以及

輕鏈多肽，具有與SEQ ID NO：22至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列。

【0176】在具體例中，TIM-3結合劑包含：

重鏈多肽，具有由SEQ ID NO：21所界定的胺基酸序列；以及

輕鏈多肽，具有由SEQ ID NO：22所界定的胺基酸序列。

【0177】 在具體例中，抗TIM-3療法(例如，TIM-3結合劑)的治療有效劑量為約100 mg、約300 mg、約500 mg，約900 mg或約1200 mg的均一劑量。或約1 mg/kg，約3 mg/kg或約10 mg/kg之基於重量的劑量。

【0178】 在具體例中，抗TIM-3療法的治療有效劑量為約100 mg的均一劑量。在具體例中，抗TIM-3療法是TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。

【0179】 在具體例中，抗TIM-3療法的治療有效劑量為約300 mg的均一劑量。在具體例中，抗TIM-3療法是TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。

【0180】 在具體例中，抗TIM-3療法的治療有效劑量為約900 mg的均一劑量。在具體例中，抗TIM-3療法是TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。

【0181】 在具體例中，每三週一次靜脈內投予抗TIM-3療法。在具體例中，抗TIM-3療法是TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。

【0182】 在具體例中，方法包含投予抗LAG-3療法(例如，抑制淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)的藥劑)。在具體例中，抗LAG-3療法是抑制LAG-3的藥劑。

【0183】 在具體例中，抑制LAG-3的藥劑是LAG-3藥劑編號1-24中的任一者。

【0184】 在具體例中，抑制LAG-3的藥劑是小分子、核酸、多肽(例如抗體、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或LAG-3結合劑。

【0185】 在具體例中，抑制LAG-3的藥劑是LAG-3結合劑。

【0186】 在具體例中，LAG-3結合劑是抗體，抗體結合物或其抗原結合片段。

【0187】 在具體例中，LAG-3結合劑是IMP321、雷拉提單抗(relatlimab) (BMS-986016)、BI 754111、GSK2831781 (IMP-731)、Novartis LAG525 (IMP701)、REGN3767、MK-4280、MGD-013、GSK-2831781、FS -118、XmAb22841、INCAGN-2385、FS-18、ENUM-006、AVA-017、AM-0003、Avacta PD-L1/LAG-3雙特異性affamer、iOnctura抗LAG-3抗體、Arcus抗LAG-3抗體，或Sym022及其衍生物。

【0188】 在具體例中，LAG-3結合劑為TSR-033或其衍生物。

【0189】在具體例中，LAG-3結合劑包含：

HC-CDR1，與SEQ ID NO：23相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

HC-CDR2，與SEQ ID NO：24相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

HC-CDR3，與SEQ ID NO：25相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

LC-CDR1，與SEQ ID NO：26相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

LC-CDR2，與SEQ ID NO：27相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；以及

LC-CDR3，與SEQ ID NO：28相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定。

【0190】在具體例中，LAG-3結合劑包含：

由SEQ ID NO：23所界定的HC-CDR1；

由SEQ ID NO：24所界定的HC-CDR2；

由SEQ ID NO：25所界定的HC-CDR3；

由SEQ ID NO：26所界定的LC-CDR1；

由SEQ ID NO：27所界定的LC-CDR2；以及

由SEQ ID NO：28所界定的LC-CDR3。

【0191】在具體例中，LAG-3結合劑包含：

重鏈可變域，具有與SEQ ID NO：29至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列；以及

輕鏈可變域，具有與SEQ ID NO：30至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列。

【0192】在具體例中，LAG-3結合劑包含：

重鏈可變域，具有由SEQ ID NO：29所界定的胺基酸序列；以及

輕鏈可變域，具有由SEQ ID NO：30所界定的胺基酸序列。

【0193】在具體例中，LAG-3結合劑包含：

重鏈多肽，具有與SEQ ID NO：31至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列；以及

輕鏈多肽，具有與SEQ ID NO：32至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列。

【0194】在具體例中，LAG-3結合劑包含：

重鏈多肽，具有由SEQ ID NO：31所界定的胺基酸序列；以及

輕鏈多肽，具有由SEQ ID NO：32所界定的胺基酸序列。

【0195】在具體例中，抗LAG-3療法以每兩週(Q2W)一次約240 mg的均一劑量、以每兩週(Q2W)一次約500 mg的均一劑量、以每兩週(Q2W)一次約720 mg的平均劑量、每兩週(Q2W)一次約900 mg的平均劑量、每兩週(Q2W)一次約1000 mg的平均劑量、每兩週(Q2W)一次約為1500 mg的均一劑量、每兩週(Q2W)一次約3 mg/kg之基於體重的劑量、每兩週(Q2W)一次約10 mg/kg之基於體重的劑量、每兩週(Q2W)一次約12 mg/kg之基於體重的劑量、每兩週(Q2W)一次約15 mg/kg之基於體重的劑量、每三週(Q3W)一次約500 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約720 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約900 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約1000 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約1500 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約1800 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約2100 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約2200 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約2500 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約10 mg/kg之基於體重的劑量、每三週(Q3W)一次約12 mg/kg之基於體重的劑量、每三週(Q3W)一次約15 mg/kg之基於體重的劑量、每三週(Q3W)一次約20 mg/kg之基於體重的劑量，或每三週(Q3W)一次約25mg/kg之基於體重的劑量投予。

【0196】在另一個態樣中，本發明的特徵為一種聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑及抗計畫性死亡-1蛋白(PD-1)抑制劑，其供同時或依次用於治

療癌症；其中人類至少有一種實體腫瘤且先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；且其中該實體腫瘤中的PD-L1表現水平高。

【0197】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑供製造用於治療人類患者癌症之藥劑的用途；其中該PARP抑制劑與抗計畫性死亡-1蛋白(PD-1)抑制劑以任何順序同時或依次被組合投予給該人類；其中該人類至少有一種實體腫瘤且先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；且其中該實體腫瘤中的PD-L1表現水平高。

【0198】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種抗計畫性死亡-1蛋白(PD-1)抑制劑供製造用於治療人類患者癌症之藥劑的用途；其中該抗PD-1抑制劑與聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑以任何順序同時或依次被組合投予給該人類；其中該人類至少有一種實體腫瘤且先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；且其中該實體腫瘤中的PD-L1表現水平高。

【圖式簡單說明】

【0199】 本文包括由下圖組成的圖式，其僅用於說明目的而非限制。

【0200】 圖1A-1D描述適用於本文所述方法的例示性免疫檢查點抑制劑。圖1A描述例示性PD-1藥劑。圖1B描述例示性PD-L1藥劑。圖1C描述例示性LAG-3藥劑。圖1D描述例示性TIM-3藥劑。

【0201】 圖2描繪在第1組患者中觀察到的腫瘤萎縮百分比，顯示9名患者具有腫瘤萎縮為30%或更多的部分反應(PR)。

【0202】 圖3描繪了治療持續時間，和在接受至少一次治療給藥的第1組患者中，如藉由RECIST v1.1所評估的腫瘤反應。

【實施方式】

特定定義

【0203】 除非另外定義，否則結合本揭示內容使用的科學和技術術語應具有本技藝中具有通常技術者通常理解的含義。此外，除非上下文另有

要求，否則單數術語應包括複數，複數術語應包括單數。一般而言，與本文所述的細胞和組織培養，分子生物學及蛋白質與寡核苷酸或多核苷酸化學和雜交相關而採用的命名與技術是本技藝中熟知且常用的彼等。標準技術用於重組DNA、寡核苷酸合成和組織培養和轉形(例如，電穿孔、脂質轉染)。酶促反應和純化技術是根據製造商的說明書進行或如本技藝中或如本文所述通常實現的。前述技術和程序通常根據本技藝熟知的常規方法進行，並且如在本說明書通篇引用和討論的各種一般性和更具體的參考文獻中所述。參見例如Sambrook et al. *Molecular Cloning*: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))，其藉由全文引用併入本文。與本文所述的分析化學，合成有機化學以及藥物和醫藥化學相關而採用的命名和實驗室程序與技術是本技藝中熟知且常用的彼等。標準技術用於化學合成、化學分析、醫藥製備，配製和遞送以及患者的治療。

【0204】 **約**：術語「約」，當在本文中用於指代某值時，意指在參考值的上下文中類似的值。通常，那些熟悉上下文之習於技藝者將理解，在那個上下文中由「約」所涵蓋的相關變異程度。例如，在一些具體例中，術語「約」可涵蓋在所指值的25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更少內的數值範圍。

【0205】 **投藥**：如本文中所使用的，術語「投藥」通常意指向個體或系統投予組合物，以達到遞送組合物之藥劑或包括在組合物內的藥劑。那些習於技藝者將意識到，在適當的情況下，可以各種途徑向個體(例如人類)投予。投藥途徑的實例包括非經腸(例如靜脈內、皮內、皮下)、經口(例如，吸入)、經皮(即，局部)、經黏膜，和直腸投藥。例如，在一些具體例中，投藥可以是經眼、經口、非經腸、局部等。在具體例中，投藥是非經腸(例如，靜脈內投藥)。在具體例中，靜脈內投藥是靜脈內輸注。在一些特定具體例中，投藥可以是支氣管(例如，透過支氣管滴注)、頰內、皮膚(其可以是或包含，例如一或多個局部至真皮、皮內(intradermal)、皮內(interdermal)、經皮等)、腸、動脈內、皮內、胃內、髓內、肌肉內、鼻內、腹膜內、鞘內、

靜脈內、心室內、特定器官內(例如肝內)、黏膜、鼻、口、直腸、皮下、舌下、局部、氣管(如，透過氣管內滴注)、陰道、玻璃體等。在一些具體例中，投藥可能僅只涉及單次給藥。在一些具體例中，投藥可能涉及施加固定給藥數。在一些具體例中，投藥可能涉及間歇性給藥(例如，多個劑量在時間上分隔開)及/或定期投藥(例如，被一段共通時間段分隔開的個別劑量)投藥。在一些具體例中，投藥可能涉及連續給藥(例如，灌注)持續至少選定的一個時間段。

【0206】 用於非經腸、皮內或皮下投予的溶液或懸浮液可包括以下組分：無菌稀釋劑，諸如注射用水、鹽水溶液、非揮發性油、聚乙二醇、甘油，丙二醇或其它合成溶劑；抗菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸(EDTA)；緩衝劑，諸如乙酸鹽，檸檬酸鹽或磷酸鹽；以及調節滲透壓的試劑，如氯化鈉或葡萄糖。可以用酸或鹼調節pH，例如鹽酸或氫氧化鈉。非經腸製劑可以封裝在由玻璃或塑料製成的安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。

【0207】 關於藉由吸入投藥，化合物以氣溶膠噴霧的形式從加壓容器或分配器遞送，該加壓容器或分配器含有合適的推進劑，例如氣體(諸如二氧化碳)，或噴霧器。

【0208】 全身性投藥也可以通過經黏膜或穿皮的方式進行。關於經黏膜或穿皮投藥，在製劑中使用適合要被滲透的屏障的滲透劑。這種滲透劑通常是本技藝中已知的，並且包括例如(用於經黏膜投藥)清潔劑、膽鹽和梭鏈孢酸衍生物。經黏膜投藥可以透過使用鼻噴霧劑或栓劑來完成。關於穿皮給藥，將活性化合物調配成本技藝中通常所熟知的軟膏、油膏、凝膠或乳膏。

【0209】 該等化合物還可以栓劑的形式製備(例如，用常規的栓劑基質，諸如可可脂和其它甘油酯)或保留灌腸用於直腸遞送。

【0210】 **親和力**：如技藝中所知，「親和力」是特定配體結合至其配偶體的緊密程度的量度。親和力可以以不同方式測量。在一些具體例中，藉由定量分析測量親和力。在一些這樣的具體例中，可以將結合配偶體濃

度固定為超過配體濃度以便模擬生理條件。或者或另外，在一些具體例中，可改變結合配偶體濃度及/或配體濃度。在一些這樣的具體例中，可以在相當的條件(例如，濃度)下將親和力與參考物進行比較。

【0211】 **抗體**：如本文所用，術語「抗體」意指包括足以賦予特異性結合至特定靶抗原的經典免疫球蛋白序列要素的多肽。如技藝中所知，天然產生的完整抗體是約150 kD的四聚體藥劑，其由兩個相同的重鏈多肽(每個約50 kD)和兩個相同的輕鏈多肽(各約25 kD)組成，彼此締合成通常被稱為「Y形」結構。每條重鏈由至少四個結構域(每個長約110個胺基酸)組成-胺基末端(VH)域(位於Y結構的末端)，隨後是三個恆定域：CH1，CH2和羧基末端CH3 (位於在Y之莖的基部)。被稱為「開關」的短區域連接重鏈可變區和恆定區。「鉸鏈」將CH2和CH3結構域連接到抗體的其餘部分。這個鉸鏈區中的兩個二硫鍵在完整抗體中將兩個重鏈多肽連接至另一者。每條輕鏈由兩個結構域組成-胺基末端可變(VL)域，然後是羧基-末端恆定(CL)域，被另一個「開關」彼此分隔開。那些習於技藝者充分熟知抗體結構和序列要素，識別所提供的序列中的「可變」和「恆定」區域，並理解這些結構域之間的「邊界」的定義可能有一些彈性，使得相同抗體鏈序列的不同呈現可指明例如相對於相同抗體鏈序列的不同呈現在改變一或數個殘基的某個位置的這樣一個邊界。完整抗體四聚體由兩個重鏈-輕鏈二聚體組成，其中重鏈和輕鏈經由單個二硫鍵相互連接；另外兩個二硫鍵將重鏈鉸鏈區相互連接，使得二聚體彼此連接並形成四聚體。天然產生的抗體也被糖基化的，通常在CH2結構域上。天然抗體中的每個結構域具有特徵為「免疫球蛋白折疊」的結構，「免疫球蛋白折疊」由在壓縮反向平行β桶中彼此相對擠塞的兩個β褶片(例如，3-，4-或5-股褶片)形成。每個可變域含有稱為「互補決定區」的三個超變環(CDR1、CDR2和CDR3)，和四個稍微不變的「框架」區(FR1、FR2、FR3和FR4)。當天然抗體折疊時，FR區域形成β褶片，為結構域提供結構框架，而來自重鏈和輕鏈的CDR環區在三維空間中聚集在一起，它們從而於Y結構的頂端產生一個單獨超變抗原結合站點。天然存在的抗體的Fc區結合至補體系統的要件，並且還結合效應細胞上的受體，包括例如媒介細胞毒性的效應細胞。如技藝中所知，Fc區對Fc受體的親和力及/

或其他結合屬性可透過糖基化或其他修飾來調節。在一些具體例中，依據本發明產生及/或利用的抗體包括糖基化的Fc結構域，包括具有經修飾或經工程改造的此類糖基化的Fc結構域。出於本發明的目的，在某些具體例中，包括天然抗體中發現的充分免疫球蛋白結構域序列的任何多肽或多肽複合物可以被稱為及/或用作為「抗體」，無論此多肽是天然產生的(例如，由生物體與抗原反應產生的)，或經由重組工程，化學合成或其他人工系統或方法產生的。在一些具體例中，抗體是多株的；在一些具體例中，抗體是單株的。在一些具體例中，抗體具有恆定區序列，其具有小鼠、兔，靈長類動物或人抗體的特徵。在一些具體例中，抗體序列要素是人類化的、靈長類動物化的、嵌合的等，如技藝中所知的。此外，如本文所用，術語「抗體」可以在適當的具體例中(除非另有說明或從上下文中清楚)意指任何本技藝已知的或已開發的建構體或形式，用於在替代呈現時利用抗體結構和功能特徵。例如，具體例，根據本發明使用的抗體的形式選自但不限於完整的IgA、IgG、IgE或IgM抗體；雙特異性或多特異性抗體(例如，Zybodies®等)；抗體片段，諸如Fab片段、Fab'片段、F(ab')2片段、Fd'片段、Fd片段及經分離CDR或其組；單鏈Fv；多肽-Fc融合物；單域抗體(例如，鯊魚單域抗體，諸如IgNAR或其片段)；駱駝抗體；經掩蔽抗體(例如，Probodies®)；小型模體免疫藥物(「SMIPS™」)；單鏈或串聯雙抗體(TandAb®)；VHH；Anticalins®；Nanobodies®微體；BiTE®；錨蛋白重複蛋白或DARPINs®；Avimers®；DART；TCR樣抗體；Adnectins®；Affilins®；Trans-bodies®；Affibodies®；TrimerX®；微蛋白；Fynomers®、Centyrins®；及KALBITOR®。在一些具體例中，如果天然產生的話，抗體可能缺少它將會具有的共價修飾(例如，附接聚醣)。在一些具體例中，抗體可含有共價修飾(例如，附接聚醣、有效負載(例如，可檢測部分、治療部分、催化部分等)或其他側基(例如，聚乙二醇等))。

【0212】 抗體包括抗體片段。抗體還包括但不限於多株單株，嵌合dAb(結構域抗體)、單鏈、F_{ab}、$F_{ab'}$、$F_{(ab')2}$片段，scFv和F_{ab}表現庫。抗體可以是完整抗體，或免疫球蛋白，或抗體片段。

【0213】 如上所詳述，完整抗體由兩對「輕鏈」(LC)和「重鏈」(HC)組成(這樣的輕鏈(LC)/重鏈對在本文中縮寫為LC/HC)。此等抗體的輕鏈和重鏈是由數個結構域組成的多肽。在完整抗體中，每條重鏈包含重鏈可變區(本文縮寫為HCVR或VH)和重鏈恆定區。重鏈恆定區包含重鏈恆定域CH1，CH2和CH3 (抗體類別IgA、IgD和IgG)和視情況存在的重鏈恆定域CH4 (抗體類別IgE和IgM)。每條輕鏈包含輕鏈可變域VL和輕鏈恆定域CL。可變域VH和VL可以進一步細分為超變區，稱為互補決定區(CDR)，散佈有更保守的區域，稱為框架區(FR)。每個VH和VL由三個CDR和四個FR組成，從胺基末端到羧基末端按照以下順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4 (Janeway, C. A., Jr, et al, (2001). Immunobiology., 5th ed., Garland Publishing；及Woof, J., Burton, D., Nat Rev Immunol 4 (2004) 89-99)。兩對重鏈和輕鏈(HC/LC)能夠特異性結合至相同抗原。因此，該完整抗體是二價單特異性抗體。這些「抗體」包括例如小鼠抗體、人類抗體、嵌合抗體，人類化抗體和經工程改造抗體(變體或突變型抗體)，只要它們保留特徵性質即可。在一些具體例中，抗體或結合劑是人類化抗體，尤其是作為重組人類或人類化抗體。

【0214】 在一些具體例中，抗體或結合劑可以是「對稱的」。「對稱的」是指抗體或結合劑具有相同種類的Fv區(例如，抗體具有兩個Fab區)。在一些具體例中，抗體或結合劑可以是「不對稱的」。「不對稱」是指抗體或結合劑具有至少兩種不同種類的Fv區(例如，抗體具有：Fab和scFv區，Fab和scFv2區或Fab-VHH區)。各種不對稱抗體或結合劑結構是本技藝中已知的(Brinkman and Kontermann et al. 2017 Mabs (9)(2):182-212)。

【0215】 **抗體藥劑**：如本文所用，術語「抗體藥劑」意指特異性結合至特定抗原的藥劑。在一些具體例中，該術語涵蓋任何多肽或多肽複合物，其包括足以賦予特異性結合的免疫球蛋白結構要素。例示性抗體藥劑包括但不限於單株抗體或多株抗體。在一些具體例中，抗體藥劑可包括一或多種恆定區序列，其具有小鼠、兔，靈長類動物或人類抗體的特徵。在一些具體例中，抗體藥劑可包括一或多種序列要素，其為人類化、靈長類動物化，嵌合等，如本技藝中所知。在許多具體例中，術語「抗體」用來意指

本技藝已知的或已開發的建構體或形式中的一或多者，用於在替代呈現時利用抗體結構和功能特徵。例如，具體例，根據本發明使用的抗體藥劑的形式選自但不限於完整的IgA、IgG、IgE或IgM抗體；雙特異性或多特異性抗體(例如，Zybodies®等)；抗體片段，諸如Fab片段、Fab'片段、F(ab')2片段、Fd'片段、Fd片段及經分離CDR或其組；單鏈Fv；多肽-Fc融合物；單域抗體(例如，鯊魚單域抗體，諸如IgNAR或其片段)；駱駝抗體；經掩蔽抗體(例如，Probodies®)；小型模體免疫藥物(「SMIPS™」)；單鏈或串聯雙抗體(TandAb®)；VHH；Anticalins®；Nanobodies®微體；BiTE®；錨蛋白重複蛋白或DARPINs®；Avimers®；DART；TCR樣抗體；Adnectins®；Affilins®；Trans-bodies®；Affibodies®；TrimerX®；微蛋白；Fynomers®、Centyrins®；及KALBITOR®。在一些具體例中，如果天然產生的話，抗體可能缺少它將會具有的共價修飾(例如，附接聚醣)。在一些具體例中，抗體可含有共價修飾(例如，附接聚醣、有效負載[例如，可檢測部分、治療部分、催化部分等]或其他側基[例如，聚乙二醇等])。在許多具體例中，抗體藥劑是或包含多肽，其胺基酸序列包括那些習於技藝者所公認的一或多種結構要素作為互補決定區(CDR)；在一些具體例中，抗體藥劑是或包含其胺基酸序列包括至少一個CDR的多肽(例如，至少一個重鏈CDR及/或至少一個輕鏈CDR)，其與在參考抗體中發現者的基本上相同。在一些實施例中，一個包含在內的CDR與參考CDR基本上相同，因為它與參考CDR相比在序列上相同或含有1-5個胺基酸取代。在一些具體例中，一個包含在內的CDR與參考CDR基本上相同，因為其與參考CDR顯示至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%，99%或100%序列一致性。在一些具體例中，一個包含在內的CDR與參考CDR基本上相同，因為其與參考CDR顯示至少90%、91%、92%、93%、94%、95 %、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。在一些具體例中，一個包含在內的CDR與參考CDR基本上相同，因為其與參考CDR顯示至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。在一些具體例中，一個包含在內的CDR與參考CDR基本上相同，因為其與參考CDR相比，該包含在內的CDR內的至少一個胺基酸被缺失，添加或取代，但是該包含在內的CDR具有與參考CDR

在其他處相同的胺基酸序列。在一些具體例中，一個包含在內的CDR與參考CDR基本上相同，因為與參考CDR相比，該包含在內的CDR內的1-5個胺基酸被缺失，添加或取代，但是該包含在內的CDR具有與參考CDR在其他處相同的胺基酸序列。在一些實施例中，一個包含在內的CDR與參考CDR基本上相同，因為與參考CDR相比，該包含在內的CDR內的至少一個胺基酸被取代，但該包含在內的CDR具有與參考CDR在其他處相同的胺基酸序列。在一些具體例中，一個包含在內的CDR與參考CDR基本上相同，因為與參考CDR相比，該包含在內的CDR內的1-5個胺基酸被缺失，添加或取代，但是該包含在內的CDR具有與參考CDR在其他處相同的胺酸序列。在一些具體例中，抗體藥劑是或包含多肽，其胺基酸序列包括習於技藝者所公認為免疫球蛋白可變域的結構要素。在一些具體例中，抗體藥劑是具有與免疫球蛋白結合結構域同源或大部分同源的結合域的多肽蛋白。

【0216】 當「同源」用於意指蛋白質或肽時，認知到不相同的殘基位置通常會因保守胺基酸取代而不同。「保守胺基酸取代」是其中胺基酸殘基被具有相似化學性質(例如電荷或疏水性)的側鏈(R基團)的另一個胺基酸殘基所取代的胺基酸取代。通常，保守胺基酸取代基本上不會改變蛋白質的功能特性。在因為保守取代使兩個或更多個胺基酸序列彼此不同的情況下，可以向上調整序列一致性百分比或同源性程度以校正取代的保守性質。進行這種調整的方式為習於技藝者所熟知的。參見，例如Pearson, 1994, Methods Mol. Biol. 24:307-31與25:365-89。

【0217】 例如，在一些情況下，以下六組各自含有彼此為保守取代的胺基酸：1)絲胺酸、蘇胺酸；2)天冬胺酸、麩胺酸；3)天冬醯胺酸、麩醯胺酸；4)精胺酸、離胺酸；5)異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸，纈胺酸及6)苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸。除了本文描述的非限制性實例之外，本技藝中具有通常技術者已知其他適當的取代。

【0218】 **結合**：應理解，如本文所用，術語「結合」典型意指兩個或更多個實體之間或其間的非共價結合。「直接」結合涉及實體或部分之間的物理接觸；間接結合涉及經由與一或多個中間實體物理接觸的物理交互作用。典型可以在多種情況中的任何一者中評估兩個或更多個實體之間的

結合-包括在單獨或在更複雜系統的背景下研究交互作用的實體或部分(例如，在與載體實體共價或以其他方式締合的情況下及/或在生物系統或細胞中)。在一些具體例中，「結合」意指在免疫球蛋白分子和免疫球蛋白特異性的抗原之間發生的非共價交互作用類型。免疫結合交互作用的強度或親和力可以用交互作用的解離常數(K_d)表示，其中較小的K_d表示親和力較大。可以使用技藝中熟知的方法定量所選多肽的免疫結合特性。一種這樣的方法需要測量抗原結合位點/抗原複合物形成和解離的速率，其中那些速率取決於複合物配偶體的濃度、交互作用的親和力，以及在兩個方向上同等影響速率的幾何參數。因此，「締合速率常數」(K_{on})和「解離速率常數」(K_{off})都可以經由計算濃度和締合與解離的實際速率來確定。(參見Nature 361:186-87 (1993))。K_{off}/K_{on}的比率使得能夠消除與親和力無關的所有參數，並且相當於解離常數K_d.(大體上參見Davies et al. (1990) Annual Rev Biochem 59:439-473)。

【0219】**結合劑**：大體上，術語「結合劑」在本文中用於意指結合至如本文所述感興趣的靶的任何實體。在許多具體例中，感興趣的結合劑是與其靶特異性結合的結合劑，因為它在特定的交互作用環境中將其靶與其他潛在的結合配偶體區分開來。通常，結合劑可以是或包含任何化學類型的實體(例如，聚合物、非聚合物、小分子、多肽、碳水化合物、脂質、核酸等)。在一些具體例中，結合劑是單一化學實體。在一些具體例中，結合劑是在相關條件下通過非共價交互作用彼此締合的兩種或更多種離散化學實體的複合物。例如，那些習於技藝者將理解到，在一些具體例中，結合劑可包含「通用」結合部分(例如，生物素/抗生物素蛋白/鏈黴抗生物素蛋白及/或類型特異性抗體之一者)和「特異性」結合部分(例如，具有特定分子靶的抗體或適體)與通用結合部分的配偶體連接。在一些具體例中，這樣一個方法可以允許透過不同特異性結合部分與相同的通用結合部分配偶體連接來模組化組裝多種結合劑。在一些具體例中，結合劑是或包括多肽(包括，例如，抗體或抗體片段)。在一些具體例中，結合劑是或包含小分子。在一些具體例中，結合劑是或包含核酸。在一些具體例中，結合劑是適體。在一些具體例中，結合劑是聚合物；在一些具體例中，結合劑不是聚合物。

在一些具體例中，結合劑是非聚合的，因為它們缺少聚合部分。在一些具體例中，結合劑是或包含碳水化合物。在一些具體例中，結合劑是凝集素或包含凝集素。在一些具體例中，結合劑是肽模擬物或包含肽模擬物。在一些具體例中，結合劑是支架蛋白或包含支架蛋白。在一些具體例中，結合劑是或包含模擬表位。在一些具體例中，結合劑是或包含核酸，例如DNA或RNA。在具體例中，結合劑是如本文所述的經分離多肽。在具體例中，結合劑是抗體，抗體結合物或其抗原結合片段。在具體例中，結合劑是抗體。

【0220】 **癌症**：術語「癌症」、「惡性病」、「贅瘤」、「腫瘤」和「癌瘤」在本文中用於意指表現出相對異常，不受控制及/或自主生長的細胞，因此它們表現出特徵在於細胞增殖控制顯著喪失的異常生長表型。在一些具體例中，腫瘤可以是或包含癌前(例如，良性)、惡性、轉移前，轉移性及/或非轉移性細胞。本揭示內容鑑定了其教示內容可能相關的某些癌症。在一些具體例中，相關癌症可以表徵為實體腫瘤。在一些具體例中，相關癌症可以表徵為血液腫瘤。在具體例中，癌症是腺癌、肺腺癌、急性骨髓樣白血病(「AML」)、急性淋巴母細胞性白血病(「ALL」)、腎上腺皮質癌、肛門癌(例如肛門鱗狀細胞癌)、闌尾癌、B細胞衍生的白血病、B細胞衍生的淋巴瘤、膀胱癌、腦癌、乳癌(例如，三陰性乳癌(TNBC))、輸卵管癌、睪丸癌、腦癌、子宮頸癌(如子宮頸鱗狀細胞癌)、膽管癌、絨毛膜癌、慢性骨髓性白血病、CNS腫瘤、結腸癌或結腸直腸癌(如結腸腺癌)、瀰漫性內因性橋腦神經膠質瘤(DIPG)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(「DLBCL」)」胚胎橫紋肌肉瘤(ERMS)、子宮內膜癌、上皮癌、食道癌(例如食道鱗狀細胞癌)、尤文氏肉瘤、眼癌(例如葡萄膜黑色素瘤)、濾泡性淋巴瘤(「FL」)、膽囊癌、胃癌、胃腸癌、膠質瘤、頭頸癌(如頭頸部鱗狀細胞癌(SCHNC))、血液癌、肝細胞癌、霍奇金氏淋巴瘤(HL)/原發性縱膈B細胞淋巴瘤、腎癌、腎透明細胞癌、喉癌、白血病、肝癌、肺癌(如非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、肺腺癌或肺鱗狀細胞癌)、淋巴瘤、黑色素瘤、梅克爾細胞癌、間皮瘤、單核細胞性白血病、多發性骨髓瘤、骨髓瘤、神經母細胞來源的CNS腫瘤(如神經母細胞瘤(NB))、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、

卵巢癌、胰臟癌、腹膜癌、原發性腹膜癌、前列腺癌、復發或難治性經典霍奇金氏淋巴瘤(cHL)、腎癌(如腎細胞癌)、直腸癌、唾液腺癌(如唾液腺腫瘤)、肉瘤、皮膚癌、小腸癌、胃癌、鱗狀細胞癌、陰莖鱗狀細胞癌、胃癌、T細胞衍生的白血病、T細胞衍生的淋巴瘤、胸腺癌、胸腺瘤、甲狀腺癌、葡萄膜黑色素瘤、尿路上皮細胞癌、子宮癌(例如，子宮內膜癌或子宮肉瘤)、陰道癌(例如，陰道鱗狀細胞癌)、外陰癌(例如外陰鱗狀細胞癌)或威爾姆氏瘤。

【0221】 **載劑**：如本文所用，意指與組合物一起投予的稀釋劑、佐劑、賦形劑或載劑。在一些例示性具體例中，載劑可包括無菌液體，諸如例如水和油，包括石油、動物、植物或合成來源的油，諸如例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油與類似物。在一些具體例中，載劑是或包括一或多種固體組分。在一些具體例中，載劑可以是溶劑或分散介質，其含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇和液體聚乙二醇與類似物)及其合宜的混合物。例如，經由使用諸如卵磷脂的塗層、經由在分散的情況下和經由使用表面活性劑保持所需的粒度，可以維持適當的流動性。透過各種抗菌劑和抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞與類似物，可以防止微生物的作用。在一些情況下，可能需要在組合物中納入等滲劑，例如糖、多元醇(諸如甘露醇、山梨糖醇)，氯化鈉。透過在組合物中納入延遲吸收的試劑(例如單硬脂酸鋁和明膠)，可以實現可注射組合物的延長吸收。

【0222】 **CDR**：如本文中所用的術語「CDR」意指抗體可變區內的互補決定區。就每個可變區來說，在重鏈和輕鏈的每個可變區中存在三個CDR，其被稱為CDR1，CDR2和CDR3。「一組CDR」或「CDR組」意指在能夠結合抗原的單個可變區或能夠結合抗原的同源重鏈和輕鏈可變區的CDR中出現的一組三個或六個CDR。CDR的邊界已經根據系統進行了不同界定，其中幾種是技藝中已知的(例如，Kabat、Chothia等)。

【0223】 **組合療法**：如本文所用，術語「組合療法」意指臨床干預，其中個體同時暴露於兩種或更多種治療方案(例如，兩種或更多種治療劑)。在一些具體例中，可以同時投予兩種或更多種治療方案。在一些具體例中，

可以依次投予兩種或更多種治療方案(例如，在投予任何劑量的第二方案之前投予第一方案)。在一些具體例中，可以按交錯給藥方案投予兩種或更多種治療方案。在一些具體例中，組合療法的投藥可以涉及向接受其他藥劑或方式的個體投予一或多種治療劑或方式。在一些具體例中，組合療法不一定要求單獨的藥劑在單一組合物中被一起投予(或甚至必須同時投予)。在一些具體例中，將組合療法的兩種或更多種治療劑或方式分別投予給個體，例如在單獨的組合物中，經由單獨的投予途徑(例如，一個藥劑經口而另一個藥劑經靜脈內)，及/或在不同的時間點。在一些具體例中，兩種或更多種治療劑可以在合併組合物中被一起投予，或甚至在合併化合物中被投予(例如，作為單一化學複合物或共價實體的一部分)，經由相同的投藥途徑，及/或在同一時間。

【0224】 **化合物及藥劑**：術語「化合物」和「藥劑」在本文中可互換使用。它們意指任何天然存在的或非天然存在的(即合成的或重組的)分子，例如生物巨分子(例如，核酸、多肽或蛋白質)、有機或無機分子，或由生物材料製成的萃取物，生物材料為諸如細菌、植物、真菌或動物(例如哺乳動物，包括人類)細胞或組織。該化合物可以是單個分子或至少兩個分子的混合物或複合物。

【0225】 **相當的(comparable)**：如本文所用的術語「相當的」意指描述兩(或更多)組彼此充分相似的條件或環境，以允許比較所獲得的結果或觀察到的現象。在一些具體例中，相當的條件或環境組的特徵在於多個基本上相同的特徵和一個或少數變化的特徵。那些技藝中具有通常技術者將理解到，當特徵為有足夠數量和類型的基本上相同的特徵時，條件組彼此相當，以保證合理的結論，即在不同條件或環境組下所獲得的結果或觀察到的現象有差異是因為那些特徵變化引起或其指示的。

【0226】 **對照**：如本文中所使用的，術語「對照」具有可針對其結果進行比較之標準品的本技藝所理解的含義。對照典型用於藉由隔離變量來增強實驗中的完整性，以便得出關於這些變量的結論。在一些具體例中，對照是與測試反應或分析同時進行以提供比較的反應或分析。在一個實驗中，應用「測試」(即，要測試的變量)。在第二個實驗中，「對照」不應用

要測試的變量。在一些具體例中，對照是歷史對照(即，先前進行的測試或分析，或先前已知的量或結果)。在一些實施例中，對照是或包含已印刷或以其他方式保存的記錄。對照可以是陽性對照或陰性對照。

【0227】 **表位**：如本文所用，術語「表位」包括被免疫球蛋白(例如，抗體或受體)結合組分特異性識別的任何部分。在一些具體例中，表位由抗原上的多個化學原子或基團組成。在一些具體例中，當抗原採取相關的三維構形時，這些化學原子或基團被暴露於表面。在一些具體例中，當抗原採取這樣一種構形時，這些化學原子或基團在空間上彼此物理接近。在一些具體例中，當抗原採取替代構形(例如，線性化)時，至少一些這樣的化學原子是彼此物理分離的基團。

【0228】 **框架或框架區**：如本文所用，意指除去CDR的可變區序列。因為CDR序列可以由不同系統來決定，所以框架序列同樣受到對應不同的解釋。六個CDR將重鏈和輕鏈上的框架區劃分為每個鏈上的四個亞區(FR1、FR2、FR3和FR4)，其中CDR1位於FR1和FR2之間，CDR2位於FR2和FR3之間，而CDR3位於FR3和FR4之間。在沒有將特定子區指定為FR1、FR2、FR3或FR4的情況下，意指為其他的框架區代表單個天然存在的免疫球蛋白鏈的可變區內的合併FR。如本文所用，FR表示四個子區之一，FR1，例如，代表最靠近可變區的胺基端且相對於CDR1的5'的第一個框架區，且FR代表兩個或更多個構成框架區的子區。

【0229】 **聚醣**：如本文所用，「聚醣」意指糖聚合物(部分)組分(例如，諸如糖蛋白的)。術語「聚醣」可能涵蓋游離聚醣，包括已從糖蛋白被裂解或者以其他方式從糖蛋白被釋放的聚醣。本文使用的術語「糖型」可以意指特定形式的糖蛋白。也就是說，當糖蛋白包括具有連接到不同的聚醣或聚醣組的可能性的特定多肽時，則每個不同版本的糖蛋白(即，其中多肽連接到一個特定的聚醣或聚醣組)可以被稱為「糖型」。

【0230】 **同源性**：如本文所用，術語「同源性」意指聚合分子之間，例如核酸分子(例如DNA分子及/或RNA分子)之間及/或多肽分子之間的整體相關性。在一些具體例中，如果聚合分子的序列為至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或99%

一致，則認為它們彼此是「同源的」。在一些具體例中，如果聚合分子的序列為至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或99%相似(例如，在相應位置含有具有相關化學性質的殘基)，則認為它們彼此是「同源的」。例如，如技藝中具有通常技術者所熟知的，某些胺基酸典型被分類為彼此相似的「疏水性」或「親水性」胺基酸，及/或具有「極性」或「非極性」側鏈。將一種胺基酸取代為相同類型的另一種胺基酸通常可以被認為是「同源」取代。如習於技藝者所理解，有多種允許比較序列以確定其同源性程度的演算法，包括透過在考慮哪些殘基「對應」不同序列中的另一者時，一個序列中相對於另一個序列允許有指定長度的空位。例如，可以透過比對兩個序列來進行兩個核酸序列之間的同源性百分比計算，以用於最佳比較目的(例如，可以在第一和第二核酸序列中的一者或兩者中引入空位用於最佳比對和出於比較目的，可忽略不相應的序列)。在某些具體例中，為比較目的而比對的序列長度為參考序列長度的至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或實質上100%。然後比較相應核苷酸位置的核苷酸。當第一序列中的位置被與第二序列中相應位置相同的核苷酸佔據時，則該位置的分子相同；當第一序列中的位置被與第二序列中的相應位置相似的核苷酸佔據時，則該分子在那個位置處是相似的。兩個序列之間的同源性百分比是序列共有的相同和相似位置數的函數，要考慮到空位的數量和每個空位的長度，需要將其引入以便這兩個序列的最佳比對。用於確定兩個核苷酸序列之間同源性百分比的代表性演算法和電腦程式包括例如Meyers and Miller (CABIOS, 1989, 4: 11-17)的演算法，其已被併入ALIGN程式(version 2.0)中，使用PAM120權重殘基表、空位長度罰分為12且空位罰分為4。兩個核苷酸序列之間的同源性百分比也可以例如使用GCG軟體套件中的GAP程式使用NWSgapdna.CMP矩陣來確定。

【0231】 如本文所用，二十種習知胺基酸及其縮寫遵循常規用法。參見*Immunology*—A Synthesis (2nd Edition, E. S. Golub and D. R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991))，其藉由引用併入本文。二十種習知胺基酸的立體異構體(例如D-胺基酸)、非天然胺基酸如α-，α-二取代胺

基酸、N-烷基胺基酸、乳酸和其他非常規胺基酸也可以是本發明多肽的合適組分。非常規胺基酸的實例包括：4-羥脯胺酸、γ-羧基麩胺酸，ε-N,N,N-三甲基離胺酸、ε-N-乙醯基離胺酸、O-磷酸絲胺酸、N-乙醯基絲胺酸、N-甲醯基甲硫胺酸、3-甲基組胺酸、5-羥基離胺酸、σ-N-甲基精胺酸和其他類似的胺基酸和亞胺基酸(例如，4-羥基脯胺酸)。在本文使用的多肽符號中，根據標準用法和慣例，左-手方向是胺基末端方向而右-手方向是羧基末端方向。

【0232】 **人類抗體**：如本文所用，意欲包括具有從人類免疫球蛋白序列產生(或組裝)的可變區和恆定區的抗體。在一些具體例中，抗體(或抗體組分)可被認為是「人類」，即使其胺基酸序列包括不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼的殘基或要素(例如，包括序列變異，例如可能(最初)已透過活體外隨機或位點特異性誘變或透過活體內體細胞突變引入)，例如在一或多個CDR中，特別是在CDR3中。

【0233】 **人類化**：如本技藝中所知，術語「人類化」通常用於意指抗體(或抗體組分)，其胺基酸序列包括來自非人類物種(例如，小鼠)中產生的參考抗體的V_H和V_L區序列，但也包括相對於參考抗體的那些序列中的修飾，旨在使它們更「像人類」，也就是更類似於人類生殖系序列。在一些具體例中，「人類化」抗體(或抗體組分)是免疫特異性結合至感興趣抗原並且具有基本上如人類抗體之胺基酸序列的框架(FR)區，及具有基本上如非人類抗體之胺基酸序列的互補決定區(CDR)者。人類化抗體包含基本上全部至少一個，典型是兩個可變域(Fab、Fab'、F(ab')2、FabC、Fv)，其中所有或基本上所有CDR區對應於非人類免疫球蛋白者(意即供體免疫球蛋白)，而所有或基本上所有框架區都是人類免疫球蛋白共有序列者。在一些具體例中，人類化抗體還包含免疫球蛋白恆定區(Fc)的至少一部分，典型是人類免疫球蛋白恆定區者。在一些具體例中，人類化抗體含有輕鏈以及至少重鏈的可變域。抗體還可以包括CH_1、鉸鏈、CH_2、CH_3，和視情況選用的重鏈恆定區的CH_4區。在一些具體例中，人類化抗體僅含有人類化V_L區。在一些具體例中，人類化抗體僅含有人類化V_H區。在一些某些具體例中，人類化抗體含有人類化V_H區和V_L區。

【0234】 **一致性**：如本文所用，術語「一致性」意指聚合分子之間(例如核酸分子(例如DNA分子及/或RNA分子之間)及/或多肽分子之間的整體相關性。在一些具體例中，如果聚合分子的序列為至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%一致或至少80%、85%、90%、95%或99%一致，則認為聚合分子彼此「基本上一致」。在一些具體例中，核酸序列或胺基酸序列與參考序列基本上一致，因為其與參考序列相比在序列上一致或含有1-5個取代。例如，在一些具體例中，胺基酸序列與參考胺基酸序列基本上一致，因為其與參考序列相比在序列上一致或含有1-5個胺基酸取代。例如，可以藉由比對兩個序列以進行最佳比較目的來計算兩個核酸或多肽序列的一致性百分比(例如可以在第一與第二序列中的一者或兩者中引入空位以實現最佳比對和出於比較目的，可以忽略不相同的序列)。在某些具體例中，為比較目的而比對之某個序列的長度為參考序列長度的至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或實質上100%。然後比較對應位置處的核苷酸。當第一序列中的位置被第二序列中對應位置處的相同殘基(例如，核苷酸或胺基酸)所佔據時，那麼分子在那個位置是一致的。兩個序列之間的一致性百分比是序列共有的相同位置數的函數，要考慮到空位的數目和每個空位的長度，需要將其引入以便這兩個序列的最佳比對。可以使用數學演算法完成序列的比較和兩個序列之間的一致性百分比的確定。例如，可以使用Meyers and Miller (CABIOS, 1989, 4: 11-17)的演算法來確定兩個核苷酸序列之間的一致性百分比，其已被併入ALIGN程式(版本2.0)中。在一些例示性具體例中，使用ALIGN程式做出的核酸序列比較採用了PAM120權重殘基表，空位長度罰分為12且空位罰分為4。兩個核苷酸序列之間的一致性百分比也可以使用GCG軟體套件中的GAP程式使用NWSgapdna.CMP矩陣來確定。

【0235】 **改善、增加或降低**：如本文所用，術語「改善」、「增加」或「降低」或語法等同用語指明相對於基線測量的值，基線測量為例如在本文所述治療開始之前於同一個體中的測量，或不存在本文所述治療時在對照個體(或多個對照個體)中的測量。「對照個體」是與待治療個體大致同

齡之罹患，罹患與待治療個體相同類型且疾病，病症或病狀的嚴重程度大致相同的個體(以確保待治療個體與對照個體(等)的疾病階段相當)。

【0236】 **經分離**：如本文所用，意指已經下列處理的物質及/或實體(例如核酸或多肽)：(1)與最初產生時(無論是天然的及/或在實驗環境中)和其結合的至少一些組分被分隔開，及/或(2)經人工設計、生產、製備及/或製造。經分離物質及/或實體可以與其最初結合的其他組分的約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%，或超過約99%分隔開。在一些具體例中，經分離藥劑為約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%，或超過約99%純。如本文所用，如果物質基本上不含其他組分，則該物質是「純的」。在一些具體例中，如那些習於技藝者所理解，在與某些其他組分(例如，一或多種載劑或賦形劑(例如緩衝劑、溶劑、水等))組合後，物質仍可被認為是「經分離」或甚至「純的」；在這樣的具體例中，計算物質的分離百分比或純度百分比，而不包括這些載劑或賦形劑。舉例來說，在一些具體例中，生物聚合物(如天然存在的多肽或多核苷酸)被認為是「經分離」，若a)由於其來源或衍生來源不與某些或所有在天然界中自然伴隨它的組分結合；b)它基本上不含與自然界中產生它的物質相同種類的其他多肽或核酸；c)由細胞或其他表現系統的組分所表現或與其結合，所述細胞或其他表現系統不是天然生產它的物種。因此，例如在一些具體例中，化學合成或在不同於天然生產它的細胞系統中合成的多肽被認為是「經分離」多肽。此外或另外，在一些具體例中，已經歷過一或多種純化技術的多肽可被認為是「經分離」多肽，達到已與其天然結合的其他組分；及/或b)最初生產時與其結合的其他組分分隔開的程度。

【0237】 $\mathbf{K_D}$：如本文所用，意指結合劑(例如，抗體或其結合組分)與其複合之配偶體(例如，抗體或其結合組分所結合的表位)的解離常數。

【0238】 $\mathbf{K_{off}}$：如本文所用，意指結合劑(例如，抗體或其結合組分)與其複合之配偶體(例如，抗體或其結合組分所結合的表位)解離的解離速率常數。

【0239】 K_{on}：如本文所用，意指結合劑(例如，抗體或其結合組分)與其配偶體(例如，抗體或其結合組分所結合的表位)締合的結合速率常數。

【0240】 **套組**：如本文所用，術語「套組」意指用於遞送材料的任何遞送系統。此類遞送系統可包括允許各種診斷試劑或治療試劑(例如，適當容器中的寡核苷酸，酶等)及/或支持材料(例如，緩衝劑、用於實施的說明書)儲存、運輸或遞送從一處到另一處的系統。例如，套組包括一或多個包含相關反應試劑及/或支持材料的外殼(例如，盒子、藥匣、瓶子、安瓿等)。如本文所用，術語「分散套組(fragmented kit)」意指包含兩個或更多個單獨容器的遞送系統，每個容器包含整個套組組分的子部分。容器可以一起或分開地遞送到需要的接受者。例如，第一容器可含有分析中所使用的酶，而第二容器含有寡核苷酸。術語「分散套組」意欲涵蓋含有根據聯邦食品、藥物和化妝品法第520(e)節規定的分析物特異性試劑(ASR)的套組，但不限於此。實際上，包含兩個或更多個單獨容器的任何遞送系統被包括在術語「分散套組」中，各個單獨容器含有整個套組組分的子部分。相反，「合併套組」意指在單個容器中含有所有組分的遞送系統(例如，在容納每個所需組件的單個盒子中)。術語「套組」包括分散套組與合併套組。

【0241】 **正常**：如本文所用，術語「正常」，當用於修飾術語「個體(individual或subject)」時，意指沒有特定疾病或病況而且也不是該疾病或病況的帶原者的個體或一群個體。術語「正常」在本文中還用於限定從正常或野生型個體分離的生物樣本或樣本，例如「正常生物樣本」。

【0242】 **核酸**：如本文所用，術語「 核酸」意指具有至少三個核苷酸的聚合物。在一些具體例中，核酸包含DNA。在一些具體例中，包含RNA。在一些具體例中，核酸是單股的。在一些具體例中，核酸是雙股的。在一些具體例中，核酸可含有非天然或經改變的核苷酸。如本文所用的術語「核酸」和「多核苷酸」可以意指任何長度的核苷酸聚合形式，不論是核糖核苷酸(RNA)或去氧核糖核苷酸(DNA)。這些術語可以意指分子的一級結構，因此包括雙股和單股DNA，以及雙股和單股RNA。該術語可包括作為等同物的由核苷酸類似物和經修飾多核苷酸組成的RNA或DNA類似物，諸如但不限於甲基化及/或經封端多核苷酸。儘管技藝中已知許多其他鍵結(例如硫

代磷酸酯、硼烷磷酸酯與類似者)，可以經由磷酸鍵連接核酸以形成核酸序列或多核苷酸。

【0243】 **患者或個體**：如本文所用，術語「患者」或「個體」意指根據本發明向其提供本文所述一或多種化合物的任何生物體，例如，出於實驗、診斷、預防及/或治療目的。典型的個體包括動物。術語「動物」意指動物界的任何成員。在一些具體例中，「動物」意指在任何發育階段的人類。在一些具體例中，「動物」意指在任何發育階段的非人類動物。在某些具體例中，非人類動物是哺乳動物(例如，嚙齒動物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、貓、綿羊、牛、靈長類動物及/或豬)。在一些具體例中，動物包括但不限於哺乳動物、鳥類、爬行類動物、兩棲類動物、魚類，昆蟲及/或蟲。在一些具體例中，動物可以是轉基因動物、經基因工程改造動物及/或純系。在具體例中，動物是哺乳動物，例如小鼠、大鼠、兔，非人類靈長類動物和人類；昆蟲；蟲等。在具體例中，個體是人類。在一些具體例中，個體可能罹患及/或易罹患疾病，病症及/或病狀(例如，癌症)。如本文所用，「患者群體」或「個體群體」意指複數名患者或個體。

【0244】 **醫藥組合物**：如本文所用，術語「醫藥組合物」意指活性劑與一或多種藥學上可接受的載劑一起調配於其中的組合物。在一些具體例中，活性劑以適於在治療方案中投藥的單位劑量數量存在，當投予給相關群體時其顯示實現預定治療效果的統計學顯著概率。在一些具體例中，醫藥組合物可以經特別調配用於以固體或液體形式投藥，包括那些適於以下者：經口投藥，例如灌藥(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如那些針對頰內、舌下和全身性吸收者)、用於施用至舌的食團、粉劑、顆粒、糊劑；非經腸投藥，例如，經由皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射，例如無菌溶液或懸浮液，或緩釋調配物；局部施用，例如作為乳膏、栓劑或控制釋放貼劑或噴霧劑施用於皮膚、肺部或口腔；陰道內或直腸內，例如，作為子宮托、乳膏或泡沫劑；舌下；眼睛；經皮；或經鼻，肺部和至其他黏膜表面。

【0245】 **醫藥上可接受的**：如本文所用，應用於用來調配本文揭示之組合物的載劑，稀釋劑或賦形劑的術語「醫藥上可接受的」是指載劑，稀釋劑或賦形劑必須與組合物的其他成分相容並且對其接受者無害。

【0246】 **多肽**：如本文所用意指任何胺基酸的聚合鏈。在一些具體例中，多肽具有天然存在的胺基酸序列。在一些具體例中，多肽具有天然不存在的胺基酸序列。在一些具體例中，多肽具有經工程改造的胺基酸序列，因為其是經由人工作用而設計及/或產生。在一些具體例中，多肽可包含天然胺基酸，非天然胺基酸或兩者或由其組成。在一些具體例中，多肽可僅包含天然胺基酸或非天然胺基酸或僅由其組成。在一些具體例中，多肽可包含D-胺基酸、L-胺基酸或兩者。在一些具體例中，多肽可僅包含D-胺基酸。在一些具體例中，多肽可僅包含L-胺基酸。在一些具體例中，多肽可包括一或多個側基或其他修飾，例如，對一或多個胺基酸側鏈、在多肽的N-末端、在多肽的C-末端的修飾或附接，或其任何組合。在一些具體例中，此類側基或修飾可選自由乙醯化、醯胺化、脂化、甲基化、聚乙二醇化等組成之群，包括其組合。在一些具體例中，多肽可以是環狀的，及/或可包含環狀部分。在一些具體例中，多肽不是環狀的及/或不包含任何環狀部分。在一些具體例中，多肽是線性的。在一些具體例中，多肽可以是或包含釘合多肽。在一些具體例中，術語「多肽」可以附接至參考多肽，活性或結構的名稱；在這種情況下，其在本文中用於意指共有相關活性或結構的多肽，且因此可以被認為是相同多肽類別或家族的成員。對於每個此類，本說明書提供及/或習於技藝者將知道該類中其胺基酸序列及/或功能已知的例示性多肽；在一些具體例中，此類例示性多肽是多肽類別或家族的參考多肽。在一些具體例中，多肽類別或家族的成員與該類別的參考多肽參考顯示出顯著序列同源性或一致性，與其享有共同序列模體(例如，特徵性序列元件)及/或與其享有共同活性(在一些具體例中具有相當的水平)在指定範圍內)；在一些具體例中，與該類別中的所有多肽)。例如，在一些具體例中，成員多肽顯示與參考多肽的整體序列同源性或一致性程度為至少約30-40%，並且通常大於約50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高，及/或包括至少一個區域(例如，

在一些具體例中可以是或包含特徵序列要素的保守區域)，其顯示非常高的序列一致性，通常大於90%或甚至95%、96%、97%、98%或99%。這種保守區域通常涵蓋至少3-4個胺基酸，通常多達20個或更多個胺基酸；在一些具體例中，保守區域包含具有至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15個或更多個連續胺基酸的至少一段。在一些具體例中，有用的多肽可包含親本多肽的片段或由其組成。在一些具體例中，有用的多肽可以包含多個片段或由多個片段組成，在相同親本多肽中所發現的每個片段呈相對於彼此不同於在感興趣多肽中所發現的空間排列(例如，在親本中直接連接的片段可以在感興趣多肽中在空間上分隔開，或反之亦然，及/或片段可以在感興趣多肽中以與在親本中不同的順序存在)，使得感興趣多肽是其親本多肽的衍生物。

【0247】 **難治的**：如本文所用，術語「難治的」可與術語「抗性」互換使用，並且用於意指大體上對治療及/或特定治療無反應的癌症。在具體例中，難治的癌症可以是在治療開始時具抗性(例如，對諸如抗PD-1療法的免疫療法或化學療法的治療從不反應的癌症)。在具體例中，難治的癌症可以在治療期間變成具抗性(例如，一開始對諸如抗PD-1療法的免疫療法或化學療法之治療有反應，但之後對治療停止反應，也稱為復發性癌症)。因此，在具體例中，癌症可以是對一或多種先前接受的治療難治的。在具體例中，對先前接受的抗PD-1療法的免疫療法難治的癌症可以互換地稱為「PD-1難治性」或「PD-1抗性」。在具體例中，先前接受的化學療法難治的癌症可被互換地稱為「化學療法難治的」或「化學療法抗性」。

【0248】 **樣本**：如本文所用，術語「樣本」涵蓋從生物來源獲得的任何樣本。術語「生物樣本」和「樣本」可互換使用。作為非限制性實例，生物樣本可包括皮膚組織、肝組織、腎組織、肺組織、腦脊髓液(CSF)、血液、羊水、血清、尿液、糞便、表皮樣本、皮膚樣本、面頰拭子、精子、羊水、培養細胞，骨髓樣本及/或絨毛膜絨毛。任何生物樣本的細胞培養物也可用作生物樣本。生物樣本也可以是例如從任何器官或組織(包括生檢或屍檢樣本)獲得的樣本、可以包含細胞(無論是初代細胞還是培養細胞)、經任何細胞、組織或器官、組織培養物調節的培養基。在一些具體例中，適

合於本發明的生物樣本是已經過處理以釋放或以其他方式提供如本文所述之檢測用核酸的樣本。也可以使用經固定或經冷凍的組織。

【0249】 **實體腫瘤**：如本文所用，術語「實體腫瘤」意指通常不含有囊腫或液體區域的異常組織塊。在一些具體例中，實體腫瘤可以是良性的；在一些具體例中，實體腫瘤可以是惡性的。那些習於技藝者將理解，不同類型的實體腫瘤通常以形成它們的細胞類型來命名。實體腫瘤的實例是癌瘤、淋巴瘤和肉瘤。在一些具體例中，實體腫瘤可以是或包括腎上腺、膽管、膀胱、骨、腦、乳房、子宮頸、結腸、子宮內膜、食道、眼、膽囊、胃腸道、腎、喉、肝、肺、鼻腔、鼻咽、口腔、卵巢、陰莖、垂體、前列腺、視網膜、唾液腺、皮膚、小腸、胃、睪丸、胸腺、甲狀腺、子宮，陰道及/或外陰腫瘤。

【0250】 **罹患**：「罹患」疾病，病症及/或病狀(例如，本文所述的任何癌症)的個體已被診斷患有或表現出疾病，病症及/或病狀的一或多種症狀。

【0251】 **易罹患**：「易罹患」疾病，病症及/或病狀的個體未被診斷患有疾病，病症及/或病狀，及/或可能不表現出疾病，病症及/或病狀的症狀。在一些具體例中，易罹患疾病，病症及/或病狀(例如，癌症)的個體的特徵在於以下一或多者：(1)與疾病，病症及/或病狀的發展相關的基因突變；(2)與疾病，病症及/或病狀的發展相關的遺傳多型性；(3)與疾病，病症及/或病狀相關的蛋白質的表現及/或活性增加及/或降低；(4)與疾病，病症及/或病狀的發展相關的習性及/或生活方式；(5)疾病，病症及/或病狀的家族史；(6)對某些細菌或病毒的反應；(7)暴露於某些化學品。在一些具體例中，易罹患疾病，病症及/或病狀的個體將生成疾病，病症及/或病狀。在一些具體例中，易罹患疾病，病症及/或病狀的個體不會生成疾病，病症及/或病狀。

【0252】 **治療有效量**：如本文所用，「治療有效量」或「有效量」表示其投藥產生所需效用之量。在一些具體例中，該術語意指當根據治療給藥方案投予給患有或易罹患疾病，病症及/或病症的群體時，足以治療該疾病，病症及/或病狀之量。在一些具體例中，治療有效量是降低疾病，病症及/或病狀之一或多種症狀的發病率及/或嚴重性，及/或延遲其發病作及/或

延遲其進展之量。那些習於技藝者將理解，術語「治療有效量」實際上不需要在特定個體中實現成功治療。相反，治療有效量可以是當投予給需要這種治療的患者時，在相當多的個體中提供特定所需藥理學反應之量。在一些具體例中，提到治療有效量可能意指在一或多種特定組織(例如，受疾病，病症或病狀影響的組織)或液體(例如，血液、唾液、血清、汗水、淚液、尿液等)中所測得之量。那些習於技藝者將理解，在一些具體例中，治療有效量的特定藥劑或療法可以按單劑量調配及/或投予。在一些具體例中，治療有效藥劑可以按多劑量調配及/或投予，例如，作為給藥方案的一部分。在具體例中，治療有效劑量可以是減少的劑量，例如，與已經由諸如食品和藥物管理局的管理機構核准的劑量數量，形式或頻率相比(例如，與經FDA核准劑型中的治療劑數量相比減少)，或者就合併療法來說，與適於單一療法的劑量數量、形式或頻率相比(例如，與經FDA核准用於單一療法的劑型中的治療劑數量相比減少)。

【0253】 **治療**：如本文所用，術語「治療(treatment)」(也稱「治療(treat)」或「治療(treating)」)意指任何投予治療性分子(例如，本文所述的任何化合物)，其部分或完全緩解、改善、減輕、抑制，延遲特定疾病、病症及/或病狀(例如，癌症)的一或多種症狀或特徵的發病、延遲其進展，降低其嚴重性及/或降低其發病率。此種治療可能並沒有表現出相關疾病，病症及/或病狀之跡象的個體及/或僅表現出疾病，病症及/或病狀之早期跡象的個體。或者或另外，此種治療可以是表現出相關疾病，病症及/或病狀的一或多種確定跡象的個體。

某些具體例的詳細說明

【0254】 本文描述了治療個體之癌症的例示性方法。

【0255】 本揭示內容還涵蓋認知到，抑制計畫性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導的藥劑和抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)的藥劑的組合療法可用於治療某些癌症，包括特徵在於表現計畫性死亡配體1(PD-L1)的癌症。特別地，免疫檢查點抑制劑(例如，抗PD-1療法，諸如派姆單抗和TSR-042)與PARP抑制劑(例如，尼拉帕利)之間可能的協同交互作用可以導致本文所述的方法對PD-1與PARP敏感性患者群體具有特別的益處，包括未經治療的群

體(例如，患有肺癌的患者，肺癌為諸如NSCLC)及/或患有表現PD-L1的癌症的患者。

【0256】 舉例而言，本文所述的方法可用於治療個體之特徵在於表現PD-L1的癌症(包括如本文所述特徵在於表現高PD-L1的癌症)的第一線療法。本文所述的方法還可特別用於治療患有癌症的個體，該個體先前未曾接受過用於治療癌症的免疫療法或化學療法。特別地，本文所述的方法因而可以對患者產生臨床益處，例如穩定疾病(SD)、部分反應(PR)或完全反應(CR)。

【0257】 在一些具體例中，本文所述的方法向個體投予抑制計畫性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導之療法(「抗PD-1療法」)和抑制聚[ADP-核糖]聚合酶(PARP)的療法(「抗PARP療法」)中的一或兩者，以使得個體接受兩種療法的治療。

【0258】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑和抗計畫性死亡-1蛋白(PD-1)抑制劑，其同時或依次用於治療癌症；其中人類具有至少一種實體腫瘤且先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；且其中該實體腫瘤中的PD-L1表現水平高。

【0259】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑在製造用於治療人類患者癌症的藥劑的用途；其中PARP抑制劑與抗計畫性死亡-1蛋白(PD-1)抑制劑以任何順序同時或依次被組合投予給該人類；其中該人類具有至少一種實體腫瘤且先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；且其中該實體腫瘤中的PD-L1表現水平高。

【0260】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種抗計畫性死亡-1蛋白(PD-1)抑制劑在製造用於治療人類患者癌症的藥物的用途；其中抗PD-1抑制劑與聚(ADP-核糖e)聚合酶(PARP)抑制劑以任何順序同時或依次被組合投予給該人類；其中該人類具有至少一種實體腫瘤且先前未曾接受過全身化學療法或任何先前的抗PD-1療法；且其中該實體腫瘤中的PD-L1表現水平高。

PD-L1表現

【0261】 本文所述方法對於治療特徵在於表現計畫性死亡配體1 (PD-L1)的癌症特別有益。

【0262】 計畫性死亡配體1 (PD-L1)是與計畫性細胞死亡蛋白1 (PD-1)交互作用的蛋白質，且在例如免疫細胞和腫瘤細胞上表現(參見，例如Kim et al., *Sci. Rep.* 6, 36956; doi:10.1038/srep36956 (2016)。具體而言，腫瘤上的PD-L1表現提供了一種癌症誘發的免疫壓制的機制，而靶向這個路徑可能有效治療某些癌症(Shukuya et al., *Journal of Thoracic Oncology*, 11(7):976-988, 2016)。

【0263】 在具體例中，個體具有特徵在於表現PD-L1的癌症。

【0264】 在具體例中，方法包含測量在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平。

【0265】 在具體例中，將從個體獲得的樣本所測得的PD-L1表現與參考水平進行比較。

【0266】 在具體例中，基於所測得之樣本的PD-L1表現與參考水平相比，選出個體進行治療。

【0267】 在具體例中，方法還包含鑑定個體的治療方案的步驟。

【0268】 在具體例中，樣本獲自腦脊髓液(CSF)、細胞、組織、全血、漱口水、血漿、血清、尿液、糞便、唾液、臍帶血、絨毛膜絨毛樣本、絨毛膜絨毛樣本培養物、羊水、羊水培養物，經子宮頸灌洗液及其組合。

【0269】 在具體例中，從個體所獲得之樣本是組織樣本(例如，癌症組織樣本)。

【0270】 在具體例中，從個體所獲得之樣本是腫瘤樣本。

【0271】 在具體例中，從先前未曾用免疫療法治療過的個體獲得樣本。在具體例中，從先前曾用免疫療法治療過的個體獲得樣本。在具體例中，免疫療法是抗-PD-1療法(例如，PD-1結合劑)。在具體例中，在用免疫療法(例如，抗PD-1療法，諸如PD-1結合劑)治療之前獲得樣本。在具體例中，在用免疫療法(例如，抗PD-1療法，諸如PD-1結合劑)治療期間獲得樣本。在具體例中，在用免疫療法(例如，抗PD-1療法，諸如PD-1結合劑)治療之後獲得樣本。

【0272】 在具體例中，從先前未曾用對抗癌症之一線療法治療過的個體獲得樣本。在具體例中，從先前曾用對抗癌症之一或多線療法治療過的個體獲得樣本。在具體例中，從先前曾用對抗癌症之一線療法治療過的個體獲得樣本。在具體例中，從先前曾用對抗癌症之二線療法治療過的個體獲得樣本。在具體例中，從先前曾用對抗癌症之二線或更多線療法治療過的個體獲得樣本。在具體例中，一線療法是外手術、放射線療法、化學療法、免疫療法、抗血管生成劑或消炎劑中的一或多者。

【0273】 可以藉由技藝中已知的各種方法評估PD-L1表現。例示性方法描述於，例如Udall et al., *Diagnostic Pathology*, 13:12 (2018)中。在一些具體例中，透過存在或不存在PD-L1的表現來確定PD-L1腫瘤狀態。用於確定存在或不存在PD-L1的例示性方法描述於例如美國專利公開案US20150071910A1中。在一些具體例中，確定與參考水平相比所表現的PD-L1的百分比。在一些具體例中，使用包含以下的方法來確定PD-L1的存在及/或表現水平/量：(a)對樣本(諸如個體癌症樣本)進行基因表現譜分析，PCR (諸如rtPCR或qRT-PCR)、RNA-seq、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術，或FISH；及b)確定樣本中PD-L1的存在及/或表現水平/量。在一些具體例中，微陣列方法包括使用具有一或多個核酸分子的微陣列晶片，該核酸分子可以在嚴苛條件下與編碼PD-L1的核酸分子雜交或具有一或多種可結合至PD-L1之多肽(例如肽或抗體)。在一個具體例中，PCR方法是qRT-PCR。在一個具體例中，PCR方法是多重PCR。在一些具體例中，透過微陣列測量基因表現。在一些具體例中，透過qRT-PCR測量基因表現。在一些具體例中，透過多重PCR測量表現。

【0274】 在一些具體例中，將從患者獲得之樣本中的PD-L1表現與對照樣本進行比較，該對照樣本的特徵在於不存在可檢測水平的PD-L1。在一些具體例中，對照樣本是健康個體。

【0275】 在具體例中，使用免疫組織化學(IHC)、流式細胞術、PET成像，免疫螢光及/或西方墨點來測定PD-L1表現。參見，例如Rom-Jurek et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 19:563, 2018。在具體例中，使用免疫組織化學(IHC)測定PD-L1表現。在具體例中，使用流式細胞術測定PD-L1表現。在具體例中，

使用PET成像測定PD-L1表現。在具體例中，使用免疫螢光測定PD-L1表現。在具體例中，使用西方墨點測定PD-L1表現。在具體例中，PD-L1表現的測定包含使用PD-L1結合劑(例如，診斷抗體或抗體片段)。

【0276】 在具體例中，使用免疫組織化學(IHC)測定PD-L1表現。在具體例中，使用經FDA核准的IHC分析測定PD-L1表現。在具體例中，IHC分析包括使用抗-PD-L1抗體，其為22C3、22-8、SP142、SP263及/或E1L3N。在具體例中，IHC分析包括使用抗PD-L1抗體，其為22C3。

【0277】 在具體例中，使用經福馬林固定的樣本來測定PD-L1表現。在具體例中，使用經福馬林固定且經石蠟包埋(FFPE)的樣本來測定PD-L1表現。

【0278】 在具體例中，樣本經測定具有陽性PD-L1表現。

【0279】 在具體例中，樣本(例如，來自個體的腫瘤樣本)經測定具有高PD-L1表現。

【0280】 在具體例中，使用腫瘤比例計分(TPS)確定樣本(例如，來自個體的腫瘤樣本)中的PD-L1表現。

【0281】 在具體例中，藉由使用綜合陽性計分(CPS)確定樣本中的PD-L1表現。

【0282】 在具體例中，PD-L1表現的閾值可以針對不同類型的癌症而改變。

【0283】 表1供了可用於測量PD-L1表現的例示性伴隨診斷裝置的概述，以及可用於鑑定可特別受益於抗PD-1療法(例如，PD-1或PD-L1的抑制劑)之特定癌症的PD-L1表現的例示性閾值。表1中的此類例示性值還可用於鑑定可特別受益於本文所述方法的患者，包括PD-L1表現的閾值。

表1.經FDA核准用於測定PD-L1表現的裝置

裝置名稱/說明	預期用途/所用適應症		
	癌症	測量 (若有指定的話)	PD-L1 表現閾值
Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 在 FFPE 樣本中使用單株小鼠抗 PD-L1：純系 22C3 的定性 IHC 分析	NSCLC	TPS	**≥1%**：癌症表現 PD-L1 **≥50%**：高 PD-L1 癌症
		% TC	**≥1%**
	頭頸部鱗狀細胞癌 (HNSCC)	TPS	**≥1%**
		% IC 或% TC	**>1%，> 50%**
	黑色素瘤		**≥1%**
	胃或胃食道連接處(GEJ)腺癌	CPS	**≥1%**：癌症表現 PD-L1
	子宮頸癌		
	尿路上皮癌(UC)	CPS	**≥10%**：癌症表現 PD-L1
Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx: 在 FFPE 樣本中使用單株兔抗 PD-L1：純系 22-8 的定性 IHC	非鱗狀 NSCLC	% TC	≥ 1 %、5%，或 10%
	HNSCC	% TC	>1%或>5%
	UC	% TC	>1%或>5%
	鱗狀 NSCLC	% TC	≥ 5 %
	黑色素瘤	% TC	≥ 1 %或 5%
Dako PD-L1 IHC 73-10 分析：純系 73-10	NSCLC	% TC	≥ 1 %、50%，或 80%
Ventana PD-L1 (SP142) 在 FFPE 樣本中使用兔單株抗 PD-L1 純系 SP142 的定性免疫組織化學分析	UC	% IC	≥5% IC
	NSCLC	% IC 或% TC	≥50% TC 或≥10% IC
	HNSCC	% IC 或% TC	≥ 5 %
VENTANA PD-L1 (SP263)	NSCLC	% TC	≥ 25 %
	HNSCC	% TC	≥ 25 %

裝置名稱/說明	預期用途/所用適應症		
	癌症	測量 (若有指定的話)	PD-L1 表現閾值
兔單株	UC	% IC 或% TC	≥ 25 %
	膀胱癌		≥ 25 %
TPS (腫瘤比例計分)：以任何強度顯示部分或完全膜染色之活腫瘤細胞的百分比 CPS (綜合陽性計分)：PD-L1 染色細胞(腫瘤細胞、淋巴細胞、巨噬細胞)的數量除以活腫瘤細胞的總數 % IC：任何強度之表現 PD-L1 的腫瘤浸潤性免疫細胞所佔據的腫瘤面積比例(%IC) % TC：任何強度之表現 PD-L1 的腫瘤細胞的百分比(%TC)			

【0284】 因此，在一些具體例中，適於依據本文所述方法治療之癌症的特徵在於PD-L1表現≥1% (例如，如藉由免疫組織化學分析(IHC)測定，IHC為諸如經FDA核准的IHC分析或本文所述的IHC)。

【0285】 在一些具體例中，適於依據本文所述方法治療之癌症的特徵在於PD-L1表現≥5% (例如，如藉由免疫組織化學分析(IHC)測定，IHC為諸如經FDA核准的IHC分析或本文所述的IHC)。在一些具體例中，適於依據本文所述方法治療之癌症的特徵在於PD-L1表現≥10% (例如，如藉由免疫組織化學分析(IHC)測定，IHC為諸如經FDA核准的IHC分析或本文所述的IHC)。在一些具體例中，適於依據本文所述方法治療之癌症的特徵在於PD-L1表現≥25% (例如，如藉由免疫組織化學分析(IHC)測定，IHC為諸如經FDA核准的IHC分析或本文所述IHC)。在一些具體例中，適於依據本文所述方法治療之癌症的特徵在於PD-L1表現≥50% (例如，如藉由免疫組織化學分析(IHC)測定，IHC為諸如經FDA核准的IHC分析或本文所述IHC)。在一些具體例中，適於依據本文所述方法治療之癌症的特徵在於PD-L1表現≥60% (例如，如藉由免疫組織化學分析(IHC)測定，IHC為諸如經FDA核准的IHC分析或本文所述IHC)。在一些具體例中，適於依據本文所述方法治療之癌症的特徵在於PD-L1表現≥70% (例如，如藉由免疫組織化學分析(IHC)測定，IHC為諸如經FDA核准的IHC分析或本文所述IHC)。在一些具體例中，適於依據本文所述方法治療之癌症的特徵在於PD-L1表現≥80% (例如，如藉由免疫組織化學分析(IHC)測定，IHC為諸如經FDA核准的IHC分析或本文所述IHC)。在一些具體例中，適於依據本文所述方法治療之癌症的特徵在於PD-L1表現

≥90% (例如，如藉由免疫組織化學分析(IHC)測定，IHC為諸如經FDA核准的IHC分析或本文所述IHC)。

腫瘤比例計分(TPS)

【0286】 在具體例中，PD-L1表現被表示為腫瘤比例得分(TPS)。

【0287】 樣本的腫瘤比例得分(TPS)可透過以任何強度顯示部分或完全膜染色之活腫瘤細胞的百分比來決定。在具體例中，使用IHC來測定樣本的TPS。

【0288】 在具體例中，陽性PD-L1表現的特徵在於TPS為至少約1% (即，TPS≥1%)。在具體例中，陽性PD-L1表現的特徵在於TPS為約1%至49%。

【0289】 在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約1% TPS (即，TPS≥1%)。

【0290】 在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約5% TPS (即，TPS≥5%)。

【0291】 在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約10% TPS (即，TPS≥10%)。

【0292】 在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約25% TPS (即，TPS≥25%)。

【0293】 在具體例中，表現PD-L1的樣本具有約1%至49%的TPS。

【0294】 在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約50% TPS (即，TPS≥50%)。

【0295】 在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約60% TPS (即，TPS≥60%)。

【0296】 在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約70% TPS (即，TPS≥70%)。

【0297】 在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約80% TPS (即，TPS≥80%)。

【0298】 在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約90% TPS (即，TPS≥90%)。

【0299】 在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於TPS為至少約20%

(即，TPS≥20%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於TPS為至少約30%(即，TPS≥30%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於TPS為至少約40%(即，TPS≥40%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於TPS為至少約50%(即，TPS≥ 50%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於TPS為至少約55%(即，TPS≥55%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於TPS為至少約60%(即，TPS≥60%)。

【0300】 在具體例中，將樣本的腫瘤比例得分(TPS)與參考TPS進行比較。在具體例中，與參考TPS相比，基於樣本的TPS篩選出個體進行治療。

【0301】 在具體例中，參考水平是TPS為0%。

【0302】 在具體例中，樣本不表現PD-L1且樣本的TPS是0%。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的TPS為0%來篩選出個體。

【0303】 在具體例中，參考水平是TPS為1%。

【0304】 在具體例中，來自選定個體之樣本的TPS為至少約1% (即，TPS≥1%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的TPS為至少約1%(即，TPS≥1%)來篩選出個體。

【0305】 在具體例中，來自選定個體的樣本的TPS不超過約1% (即，TPS <1%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的TPS不超過約1%(即，TPS<1%)來篩選出個體。

【0306】 在具體例中，參考水平是TPS為5%。

【0307】 在具體例中，來自選定個體之樣本的TPS為至少約5% (即，TPS≥1%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的TPS為至少約5%(即，TPS≥5%)來篩選出個體。

【0308】 在具體例中，來自選定個體之樣本的TPS不超過約5% (即，TPS <5%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的TPS不超過約5%(即，TPS<5%)來篩選出個體。

【0309】 在具體例中，參考水平是TPS為10%。

【0310】 在具體例中，來自選定個體之樣本的TPS為至少約10% (即，TPS≥10%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的TPS為至少約10%(即，TPS≥10%)來篩選出個體。

【0311】在具體例中，來自選定個體之樣本的TPS不超過約10% (即，TPS <10%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的TPS不超過約10% (即，TPS<10%)來篩選出個體。

【0312】在具體例中，參考水平是TPS為25%。

【0313】在具體例中，來自選定個體之樣本的TPS不超過約25% (即，TPS <25%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的TPS不超過約25% (即，TPS<25%)來篩選出個體。

【0314】在具體例中，參考水平是TPS為50%。

【0315】在具體例中，來自選定個體之樣本的TPS為至少約50% (即，TPS≥50%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的TPS為至少約50% (即，TPS≥50%)來篩選出個體。

【0316】在具體例中，來自選定個體之樣本的TPS不超過約50% (即，TPS <50%)。在具體例中，來自選定個體之樣本的TPS為至少約1%且少於或等於49%。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的TPS不超過約50% (即，TPS<50%)來篩選出個體。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的TPS為至少約1%且少於或等於49%來篩選出個體。

【0317】在具體例中，樣本是來自患有肺癌(例如，NSCLC)的患者的腫瘤樣本。

綜合陽性計分(CPS)

【0318】在具體例中，PD-L1表現被表示為綜合陽性計分(CPS)。

【0319】樣本的綜合陽性計分(CPS)可以藉由將PD-L1染色的細胞(腫瘤細胞，淋巴細胞和巨噬細胞)的數量除以活腫瘤細胞的總數，然後乘以100來決定。在具體例中，使用IHC來測定樣本的TPS。

【0320】在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約1的CPS (即，CPS≥1)。

【0321】在具體例中，陽性PD-L1表現的特徵在於CPS為至少約1% (即，CPS≥1%)。在具體例中，陽性PD-L1表現的特徵在於CPS為約1%至49%。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約1%的CPS (即，CPS≥1%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約5%的CPS (即，CPS≥5%)。在具

體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約10%的CPS (即，CPS≥10%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有約1%至49%的CPS。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約50%的CPS (即，CPS≥50%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約60%的CPS (即，CPS≥60%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約70%的CPS (即，CPS≥70%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約80%的CPS (即，CPS≥80%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約90%的CPS (即，CPS≥90%)。

【0322】 在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於CPS為至少約20% (即，CPS≥20%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於CPS為至少約30% (即，CPS≥30%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於CPS為至少約40% (即，CPS≥40%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於CPS為至少約50% (即，CPS≥50%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於CPS為至少約55% (即，CPS≥55%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於CPS為至少約60% (即，CPS≥60%)。

【0323】 在具體例中，將樣本的綜合陽性分數(CPS)與參考CPS進行比較。在具體例中，與參考CPS相比，基於樣本的CPS篩選出個體進行治療。

【0324】 在具體例中，參考水平是CPS為0%。在具體例中，樣本不表現PD-L1且樣本的CPS為0%。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的CPS為0%來篩選出個體。在具體例中，參考水平是CPS為1%。在具體例中，來自選定個體之樣本的CPS為至少約1% (即，CPS≥1%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的CPS為至少約1% (即，CPS≥1%)來篩選出個體。在具體例中，來自選定個體之樣本的CPS不超過約1% (即，CPS<1%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的CPS不超過約1% (即，CPS<1%)來篩選出個體。

【0325】 在具體例中，參考水平是CPS為5%。在具體例中，來自選定個體之樣本的CPS為至少約5% (即，CPS≥1%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的CPS為至少約5% (即，CPS≥5%)來篩選出個體。在具體例中，來自選定個體之樣本的CPS不超過約5% (即，CPS<5%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的CPS不超過約5% (即，CPS<5%)來篩選出個

體。在具體例中，參考水平是CPS為10%。在具體例中，來自選定個體之樣本的CPS為至少約10% (即，CPS≥10%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的CPS為至少約10% (即，CPS≥10%)來篩選出個體。在具體例中，來自個體之樣本的CPS不超過約10% (即，CPS<10%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的CPS不超過約10% (即，CPS<10%)來篩選出個體。

【0326】 在具體例中，參考水平是CPS為25%。在具體例中，來自選定個體之樣本的CPS不超過約25% (即，CPS<25%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的CPS不超過約25% (即，CPS<25%)來篩選出個體。

【0327】 在具體例中，參考水平是CPS為50%。在具體例中，來自選定個體之樣本的CPS為至少約50% (即，CPS≥50%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的CPS為至少約50% (即，CPS≥50%)來篩選出個體。在具體例中，來自選定個體之樣本的CPS不超過約50% (即，CPS<50%)。

【0328】 在具體例中，來自選定個體之樣本的CPS為至少約1%且少於或等於49%。在具體例中，來自個體之樣本所測得的CPS不超過約50% (即，CPS<50%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的CPS為至少約1%且少於或等於49%來篩選出個體。

【0329】 在具體例中，樣本是來自患有肺癌(例如，NSCLC)的患者的腫瘤樣本。

由任何強度之表現PD-L1的腫瘤浸潤性免疫細胞所佔據的腫瘤面積比例(%IC)

【0330】 在具體例中，PD-L1表現被表示為任何強度之表現PD-L1的腫瘤浸潤性免疫細胞所佔據的腫瘤面積比例(%IC)。

【0331】 在具體例中，陽性PD-L1表現的特徵在於%IC為至少約1% (即，%IC≥1%)。在具體例中，陽性PD-L1表現的特徵在於%IC為約1%至49%。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約1%的%IC (即，%IC≥1%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約5%的%IC (即，%IC≥5%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約10%的%IC (即，%IC≥10%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有約1%至49%的%IC。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約50%的%IC (即，%IC≥50%)。在具體例中，表現PD-L1的

樣本具有至少約60%的%IC (即，%IC≥60%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約70%的%IC (即，%IC≥70%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約80%的%IC (即，%IC≥80%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約90%的%IC (即，%IC≥90%)。

【0332】 在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於%IC為至少約20% (即，%IC≥20%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於%IC為至少約30% (即，%IC≥30%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於%IC為至少約40% (即，%IC≥40%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於%IC為至少約50% (即，%IC≥50%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於%IC為至少約55% (即，%IC≥55%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於%IC為至少約60% (即，%IC≥60%)。

【0333】 在具體例中，將樣本的%IC與參考%IC進行比較。在具體例中，與參考%IC相比，基於樣本的%IC篩選出個體進行治療。

【0334】 在具體例中，參考水平是%IC為0%。在具體例中，樣本不表現PD-L1且樣本的%IC為0%。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%IC為0%來篩選出個體。在具體例中，參考水平是%IC為1%。在具體例中，來自選定個體之樣本的%IC為至少約1% (即，%IC≥1%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%IC為1% (即，%IC≥1%)來篩選出個體。在具體例中，來自個體之樣本的%IC不超過約1% (即，%IC<1%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%IC不超過約1% (即，%IC<1%)來篩選出個體。

【0335】 在具體例中，參考水平是%IC為5%。在具體例中，來自選定個體之樣本的%IC為至少約5% (即，%IC≥1%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%IC為至少約5% (即，%IC≥5%)來篩選出個體。在具體例中，來自選定個體之樣本的%IC不超過約5% (即，%IC<5%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%IC不超過約5% (即，%IC<5%)來篩選出個體。在具體例中，參考水平是%IC為10%。在具體例中，來自選定個體之樣本的%IC為至少約10% (即，%IC≥10%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%IC為至少約10% (即，%IC≥10%)來篩選出個體。在具體例中，來

自選定個體之樣本的%IC不超過約10% (即，%IC<10%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%IC不超過約10% (即，%IC<10%)來篩選出個體。

【0336】 在具體例中，參考水平是%IC為25%。在具體例中，來自選定個體之樣本的%IC不超過約25% (即，%IC<25%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%IC不超過約25% (即，%IC<25%)來篩選出個體。

【0337】 在具體例中，參考水平是%IC為50%。在具體例中，來自選定個體之樣本的%IC為至少約50% (即，%IC≥50%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%IC為至少約50% (即，%IC≥50%)來篩選出個體。在具體例中，來自選定個體之樣本的%IC不超過約50% (即，%IC<50%)。

【0338】 在具體例中，來自選定個體之樣本的%IC為至少約1%且少於或等於49%。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%IC不超過約50% (即，%IC<50%)來篩選出個體。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%IC為至少約1%且少於或等於49%來篩選出個體。

【0339】 在具體例中，樣本是來自患有肺癌(例如，NSCLC)的患者的腫瘤樣本。

任何強度之表現PD-L1的腫瘤細胞百分比(%TC)

【0340】 在具體例中，PD-L1表現被表示為任何強度之表現PD-L1的腫瘤細胞百分比(%TC)。

【0341】 在具體例中，陽性PD-L1表現的特徵在於%TC為至少約1% (即，%TC≥1%)。在具體例中，陽性PD-L1表現的特徵在於%TC為約1%至49%。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約1%的%TC (即，%TC≥1%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約5%的%TC (即，%TC≥5%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約10%的%TC (即，%TC≥10%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有約1%至49%的%TC。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約50%的%TC (即，%TC≥50%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約60%的%TC (即，%TC≥60%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約70%的%TC (即，%TC≥70%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約80%的%TC (即，%TC≥80%)。在具體例中，表現PD-L1的樣本具有至少約90%的%TC (即，%TC≥90%)。

【0342】在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於%TC為至少約20%(即，%TC≥20%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於%TC為至少約30%(即，%TC≥30%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於%TC為至少約40%(即，%TC≥40%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於%TC為至少約50%(即，%TC≥50%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於%TC為至少約55%(即，%TC≥55%)。在具體例中，高PD-L1表現的特徵在於%TC為至少約60%(即，%TC≥60%)。

【0343】在具體例中，將樣本的%TC與參考%TC進行比較。在具體例中，與參考%TC相比，基於樣本的%TC篩選出個體進行治療。

【0344】在具體例中，參考水平是%TC為0%。在具體例中，樣本不表現PD-L1且樣本的%TC為0%。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%TC為0%來篩選出個體。在具體例中，參考水平是%TC為1%。在具體例中，來自選定個體之樣本的%TC為至少約1%(即，%TC≥1%)。在具體例中，因為來自個體的樣本所測得的%TC為至少約1%(即，%TC≥1%)來篩選出個體。在具體例中，來自選定個體之樣本的%TC不超過約1%(即，%TC<1%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%TC不超過約1%(即，%TC<1%)來篩選出個體。

【0345】在具體例中，參考水平是%TC為5%。在具體例中，來自選定個體之樣本的%TC為至少約5%(即，%TC≥1%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%TC為至少約5%(即，%TC≥5%)來篩選出個體。在具體例中，來自選定個體之樣本的%TC為不超過約5%(即，%TC<5%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%TC為不超過約5%(即，%TC<5%)來篩選出個體。在具體例中，參考水平是%TC為10%。在具體例中，來自選定個體之樣本的%TC為至少約10%(即，%TC≥10%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%TC為至少約10%(即，%TC≥10%)來篩選出個體。在具體例中，來自選定個體之樣本的%TC不超過約10%(即，%TC<10%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%TC不超過約10%(即，%TC<10%)來篩選出個體。

【0346】 在具體例中，參考水平是%TC為25%。在具體例中，來自選定個體之樣本的%TC不超過約25% (即，%TC<25%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%TC不超過約25% (即，%TC<25%)來篩選出個體。

【0347】 在具體例中，參考水平是%TC為50%。在具體例中，來自選定個體之樣本的%TC為至少約50% (即，%TC≥50%)。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%TC為至少約50% (即，%TC≥50%)來篩選出個體。在具體例中，來自選定個體之樣本的%TC為不超過約50% (即，%TC<50%)。

【0348】 在具體例中，來自選定個體之樣本的%TC為至少約1%且少於或等於49%。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%TC為不超過約50% (即，%TC<50%)來篩選出個體。在具體例中，因為來自個體之樣本所測得的%TC為至少約1%且少於或等於49%來篩選出個體。

【0349】 在具體例中，樣本是來自患有肺癌(例如，NSCLC)的患者的腫瘤樣本。

PD-L1陰性癌症

【0350】 在另一個態樣中，本發明是有關治療特徵不在於表現計畫性死亡配體1(PD-L1)之癌症的方法。在一些具體例中，患者患有不表現PD-L1的癌症(即，PD-L1陰性癌症)。

治療方法

【0351】 所述方法包含向患有癌症的個體投予治療劑的組合。特別地，本揭示內容提供了一種治療個體之癌症的方法，包含向個體投予抑制PD-1信號傳導的療法(「抗PD-1療法」)和抑制PARP的療法(「抗PARP療法」)，使個體接受兩種療法的治療。在另一態樣中，本發明的特徵為聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑和抗計畫性死亡-1蛋白(PD-1)抑制劑供同時或依次用於治療癌症。本文所述方法對於患有特徵在於PD-L1表現的癌症的個體(包括特徵在於高PD-L1表現的癌症，例如≥50%PD-L1表現)特別有益。

【0352】 在具體例中，本文所述方法產生治療效果(例如，期望的藥理學及/或生理學效果)。治療效果可以涵蓋部分或完全治癒疾病、減輕可歸因於疾病的一種或多種不利症狀，及/或延遲疾病的進展。為此，本發明方法包含投予治療有效量的治療劑。治療有效量可以是在必要的劑量和時間段

下有效實現期望治療結果之量。治療有效量可根據諸如疾病狀態、個體的年齡、性別和體重，以及結合劑在個體中引發所需反應的能力的因素而改變。

【0353】 如本文所用，術語「治療(treatment或treating)」及類似用語可意指獲得期望藥理學及/或生理學效果。在一些具體例中，該效果可以是治療性的，即該效果部分或完全治癒疾病及/或歸因於該疾病的不利症狀。為此，所揭示的方法可包含投予「治療有效量」的免疫檢查點抑制劑。「治療有效量」可意指在必要的劑量和時間段下有效實現期望治療結果之量。治療有效量可根據諸如疾病狀態、個體的年齡、性別和體重，以及免疫檢查點抑制劑在個體中引發所需反應的能力的因素而改變。

【0354】 或者，藥理學及/或生理學效果可以是預防性的，即完全或部分預防疾病或其症狀的效果(例如，延遲疾病或其症狀的發病或減緩其進展)。在這個態樣中，本發明方法包含投予「預防有效量」的結合劑。「預防有效量」意指在必要的劑量和時間段下有效實現所需預防結果之量。可以透過定期評估接受治療的患者來監測治療或預防功效。關於數天或更長時間的重複投藥，取決於病症而定，可以重複治療直至發生期望的疾病症狀壓制，或者另外可以在患者的一生中繼續治療。然而，其他劑量方案可能是有用的並且可能落在本揭示內容的範圍內。所需劑量可藉由單次推注投予組合物、藉由多次推注投予組合物，或藉由連續輸注投予組合物來遞送。

【0355】 在一個態樣中，本發明的特徵為一種在個體中誘發免疫反應的方法，該方法包含：測量從個體獲得之樣本中PD-L1表現的水平；及基於PD-L1表現水平向個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑和治療有效劑量的PARP抑制劑。在具體例中，免疫檢查點抑制劑是抗PD-1藥劑(例如，PD-1結合劑，例如TSR-042)。

【0356】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種在個體中誘發免疫反應的方法，該方法包含：與參考水平相比，基於在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體；及向選定個體投予治療有效劑量的免疫檢查點

抑制劑和治療有效劑量的PARP抑制劑。在具體例中，免疫檢查點抑制劑是抗PD-1藥劑(例如，PD-1結合劑，例如TSR-042)。

【0357】 在具體例中，哺乳動物患有特徵在於表現PD-L1的病症。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量的第一免疫檢查點抑制劑。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量的第一免疫檢查點抑制劑和第二免疫檢查點抑制劑。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量的第一免疫檢查點抑制劑，第二免疫檢查點抑制劑和第三免疫檢查點抑制劑。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量的免疫檢查點抑制劑，其為多肽。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量的經分離核酸，其編碼為免疫檢查點抑制劑的多肽。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之載劑，其編碼為多肽的免疫檢查點抑制劑。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量的經分離細胞，該等經分離細胞包含編碼為多肽之免疫檢查點抑制劑的核酸或載體。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予用有效量的包含如本文所述的多肽、核酸、載體或細胞的組合物。在一些具體例中，在投予本揭示內容的多肽、核酸、載體、細胞或組合物後，在哺乳動物體內誘發免疫反應。

【0358】 在一個態樣中，本發明的特徵為一種在個體中增強免疫反應或增加免疫細胞活性的方法，該方法包含：在從個體獲得的樣本中測量PD-L1表現水平；及基於PD-L1表現水平向個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑(例如，抗PD-1藥劑)和PARP抑制劑。在具體例中，免疫檢查點抑制劑是抗PD-1藥劑(例如，PD-1結合劑，例如TSR-042)。

【0359】 在另一態樣中，本發明的特徵為一種在個體中增強免疫反應或增加免疫細胞活性的方法，該方法包含：相較於參考水平，基於在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體；及向所選個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑和PARP抑制劑。在具體例中，免疫檢查點抑制劑是抗PD-1藥劑(例如，PD-1結合劑，例如TSR-042)。

【0360】 在具體例中，哺乳動物患有對免疫檢查點抑制有反應並且特徵在於表現PD-L1的病症。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量的第一免疫檢查點抑制劑。在一些具體例中，這樣一個方法包含括投予有

效量的第一免疫檢查點抑制劑和第二免疫檢查點抑制劑。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量的第一免疫檢查點抑制劑，第二免疫檢查點抑制劑和第三免疫檢查點抑制劑。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量的免疫檢查點抑制劑，其為多肽。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量的經分離核酸，其編碼為免疫檢查點抑制劑的多肽。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之載體，其編碼為多肽的免疫檢查點抑制劑。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量的經分離細胞，該等經分離細胞包含編碼為多肽之免疫檢查點抑制劑的核酸或載體。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予用有效量的包含如本文所述的多肽、核酸、載體或細胞的組合物。在一些具體例中，在投予本揭示內容的多肽、核酸、載體、細胞或組合物後，在哺乳動物體內誘發免疫反應。在一些具體例中，免疫反應是體液性或細胞媒介的免疫反應。在一些具體例中，免疫反應是CD4或CD8T細胞反應。在一些具體例中，免疫反應是B細胞反應。

【0361】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑和抗計畫性死亡-1蛋白(PD-1)抑制劑供同時或依次用於治療癌症。在具體例中，人類具有至少一種實體腫瘤。在具體例中，人類先前未曾接受過全身性化學療法及/或任何先前的抗PD-1療法。在具體例中，PD-L1表現水平在實體腫瘤中是高的。

【0362】 因此，本揭示內容還提供一種治療個體之癌症的方法。該方法可包含將上述組合物投予給個體，然後該病症在哺乳動物中獲得治療。

PARP抑制劑

【0363】 在具體例中，額外的療法是聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑。

【0364】 在具體例中，本發明的特徵為一種聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑在製備用於治療人類患者之癌症的藥劑中的用途；其中PARP抑制劑與抗計畫性死亡-1蛋白(PD-1)抑制劑以任何順序同時或依次被組合投予給該人類。在具體例中，該人類具有至少一種實體腫瘤。在具體例中，

該人類先前未曾接受過全身性化學療法及/或任何先前的抗PD-1療法。在具體例中，PD-L1表現水平在實體腫瘤中是高的。

聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的角色

【0365】聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)是切割NAD^+、釋放出菸鹼醯胺並連續添加ADP-核糖單元以形成ADP-核糖聚合物的一個酶家族。因此，PARP酶的活化可導致細胞NAD^+含量的消耗(例如，PARP作為NAD^+消耗者)，並透過下游目標的ADP-核糖基化來媒介細胞信號傳導。PARP-1是一種鋅指DNA結合酶，藉由結合至DNA雙股或單股斷裂而被活化。已知抗烷化劑可以消耗腫瘤細胞的NAD^+含量，而PARP的發現解釋了這種現象。(Parp Inhibitors and Cancer Therapy. Curtin N. in *Poly ADP Ribosylation*. ed. Alexander Burke, Lands Bioscience and Springer Bioscience, 2006: 218-233)。抗烷化劑誘發DNA股斷裂，其活化了PARP-1，PARP-1是DNA修復途徑的一部分。PARP-1對核蛋白的聚ADP-核糖基化將DNA損傷轉化為細胞內信號，這個信號可活化DNA修復(例如藉由鹼基切除修復(BER)途徑)；或者在存在DNA損傷太過廣泛且無法有效修復的情況下引發細胞死亡。

【0366】PARP-2含有催化域並且能夠催化聚(ADP-核糖基)化反應。PARP-2顯示類似於PARP-1的自體修飾屬性。該蛋白質在體內定位於細胞核中，並且可以解釋在用烷化劑或過氧化氫處理的PARP-1缺陷型細胞中所觀察到的殘餘聚(ADP-核糖)合成。一些抑制PARP的藥劑(例如，主要旨在抑制PARP-1的藥劑)也可以抑制PARP-2 (例如，尼拉帕利)。

【0367】PARP酶在DNA損傷反應(例如，在對基因毒性壓力做出反應的DNA修復)中的角色已經引起了令人信服的建議，即PARP抑制劑可能是有用的抗癌劑。PARP抑制劑可能特別有效治療因為同源重組DNA修復途徑中的生殖系或偶發性缺陷所引起的癌症，例如BRCA-1及/或BRCA-2缺陷型癌症。

【0368】臨床前離體和活體內實驗示意，PARP抑制劑對帶有BRCA-1及/或BRCA-2基因的同型合子不活化的腫瘤具有選擇性細胞毒性，已知BRCA-1及/或BRCA-2基因在同源重組(HR) DNA修復途徑中至為重要。在代有BRCA-1及/或BRCA-2缺陷的癌症中使用PARP抑制劑作為單一藥劑的生

物學基礎在於，PARP-1和PARP-2對受損DNA的鹼基切除修復(BER)來說是必要條件。在形成單股DNA斷裂後，PARP-1和PARP-2結合在損傷位點處、變得活化，並在與染色質締合的幾種蛋白質(包括組蛋白、PARP本身，以及各種DNA修復蛋白)上催化添加ADP-核糖長鏈聚合物(PAR鏈)。這導致染色質鬆開且快速召集了獲得並修復DNA斷裂的DNA修復因子。正常細胞每天修復多達10,000個DNA缺陷，而單股斷裂是最常見的DNA損傷形式。在BER途徑上具有缺陷的細胞在帶有未修復單股斷裂的情況下進入S期。當複製機器通過斷裂時，預先存在的單股斷裂轉化為雙股斷裂。在S期期間出現的雙股斷裂是偏好受到無錯誤HR途徑所修復。具有HR所需基因(例如BRCA-1及/或BRCA-2)不活化的細胞在S期期間累積停滯的複制叉，並且可以使用易錯非同源末端連接(NHEJ)來修復受損的DNA。無法完成S期(由於被停止的複製叉)以及因為NHEJ容易出錯的修復，被認為是導致細胞死亡的原因。

【0369】在不希望受到理論囿限的情況下，假設用PARP抑制劑治療可選擇性地殺滅帶有DNA修復途徑缺陷(例如， BRCA-1及/或BRCA-2不活化)的癌細胞亞群。舉例來說，為了維持基因體完整性，在帶有生殖系BRCA突變的患者體內出現的腫瘤具有缺陷型同源重組DNA修復途徑，並且將越來越依賴BER (一個受到PARP抑制劑阻斷的途徑)。透過使用PARP抑制劑來阻斷於互補DNA修復途徑帶有預先存在缺陷之腫瘤的DNA修復途徑以誘發死亡，這種概念被稱為加成性致死(synthetic lethality)。

【0370】PARP抑制劑的治療潛力是因為以下觀察結果而獲得進一步延伸：PARP抑制劑不僅在HR缺陷型腫瘤中具有單一療法活性，而且在與其他藥劑(諸如順鉑、卡鉑，烷化劑和甲基化劑、放射線療法和拓樸異構酶I抑制劑)組合的臨床前模型中也有效。與單獨PARP抑制就足以使HR缺陷型癌症中的細胞死亡(由於內源性DNA損傷)的單一療法的原理相反，PARP是修復由標準細胞毒性化學療法誘發的DNA損傷所必需。在一些情況下，PARP的特定作用尚不明，但已知PARP需要從DNA中釋放被捕獲的拓樸異構酶I/伊立替康複合物。替莫唑胺誘發的DNA損傷是透過BER途徑進行修復，這需要PARP召募修復蛋白。在不顯著增加毒性的情況下，增強或協同癌症療法的組合療法將為癌症患者(包括卵巢癌患者)提供實質性益處。

PARP抑制劑

【0371】 在不希望受到理論囿限的情況下，用PARP抑制劑(例如，PARP-1/2抑制劑)治療可以藉由利用它們在DNA修復中的缺陷來選擇性地殺滅癌細胞類型的子集。由於DNA修復的潛在缺陷，人類癌症表現出基因體不穩定性和突變率增加。這些缺陷使得癌細胞更加仰賴其餘DNA修復途徑，並且預期靶向這些途徑對腫瘤細胞的存活具有比對正常細胞更重大的影響。

【0372】 在具體例中，PARP抑制劑抑制PARP-1及/或PARP-2。在一些具體例中，該藥劑是小分子、核酸、多肽(例如，抗體)、碳水化合物、脂質，金屬或毒素。在相關具體例中，該藥劑是ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、單株抗體B3-LysPE40結合物、MP 124、尼拉帕利(ZEJULA)(MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奧拉帕利(AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、魯卡帕利(RUBRACA)(AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明帕利(simmiparib)、他佐帕利(talazoparib)(BMN-673)、維利帕利(veliparib)(ABT-888)、WW 46,2- (4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇及其鹽或衍生物。在一些具體例中，抑制PARP的藥劑是小分子。在一些具體例中，抑制PARP的藥劑是抗體藥劑。在一些具體例中，抑制PARP的藥劑是藥劑的組合。在一些特定具體例中，PARP抑制劑為尼拉帕利、奧拉帕利、魯卡帕利、他佐帕利、維利帕利，或其任何組合。在一些具體例中，PARP抑制劑可以製備成醫藥上可接受之鹽。在一些相關具體例中，藥劑是尼拉帕利、奧拉帕利、魯卡帕利、他佐帕利、維利帕利，或其鹽或衍生物。在某些具體例中，藥劑是尼拉帕利或其鹽或衍生物。在某些具體例中，藥劑是奧拉帕利或其鹽或衍生物。在某些具體例中，藥劑是魯帕西比或其鹽或衍生物。在某些具體例中，藥劑是他佐帕利或其鹽或衍生物。在某些具體例中，藥劑是維利帕利或其鹽或衍生物。習於技藝者將理解，這種鹽形式可以溶劑合或水合多晶型形式存在。

【0373】 也透過測量來自腫瘤異種移植物研究的腫瘤均質物中的PARP活性證明靶參與。尼拉帕利已顯示誘發細胞週期停滯，特別是停滯在細胞週期的G2/M期。因此，在一些具體例中，本發明提供一種誘發腫瘤細胞的細胞週期停滯的方法，該方法包含將尼拉帕利投予有需要的患者。在一些具體例中，本發明提供一種誘發腫瘤細胞的細胞週期的G2/M期停滯的方法，該方法包含將尼拉帕利投予給有需要的患者。在一些具體例中，本發明提供一種誘發BRCA-1及/或BRCA-2缺陷型細胞的細胞週期的G2/M期停滯的方法，該方法包含將尼拉帕利投予給有需要的患者。

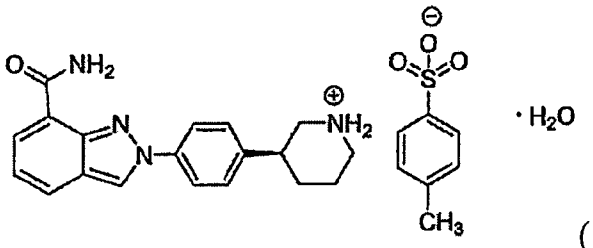
尼拉帕利

【0374】 尼拉帕利，(3S)-3-[4-{7-(胺基羰基)-2H-吲唑-2-基}苯基]哌啶，是一種口服可用的有效聚(二磷酸腺苷[ADP]-核糖)聚合酶(PARP))-1和-2抑制劑。參見WO 2008/084261 (2008年7月17日公開)和WO 2009/087381 (2009年7月16日公開)，其全部內容各自以引用的方式併入。尼拉帕利可根據WO 2008/084261的方案1來製備。

【0375】 如本文所用，術語「尼拉帕利」是指任何游離鹼化合物((3S)-3-[4-{7-(胺基羰基)-2H-吲唑-2-基}苯基]哌啶)、鹽形式，包括(3S)-3-[4-{7-(胺基羰基)-2H-吲唑-2-基}苯基]哌啶的醫藥上可接受之鹽(例如，(3S)-3-[4-{7-(胺基羰基))-2H-吲唑-2-基}苯基]哌啶甲苯磺酸酯)，或其溶劑合形式或水合形式(例如，(3S)-3-[4-{7-(胺基羰基)-2H-吲唑-2-基}苯基]哌啶甲苯磺酸鹽單水合物)。在一些具體例中，這些形式可以分別單獨稱為「尼拉帕利游離鹼」、「甲苯磺酸尼拉帕利」和「甲苯磺酸尼拉帕利單水合物」。除非另有指明，否則術語「尼拉帕利」包括所有形式的化合物(3S)-3-[4-{7-(胺基羰基)-2H-吲唑-2-基}苯基]哌啶。

【0376】 在一些具體例中，可以將尼拉帕利製備成醫藥上可接受之鹽。習於技藝者將理解，這種鹽形式可以溶劑合或水合多晶型形式存在。在一些具體例中，尼拉帕利以水合物形式製備。

【0377】 在某些具體例中，尼拉帕利以甲苯磺酸鹽的形式製備。在一些具體例中，尼拉帕利以甲苯磺酸鹽單水合物的形式製備。尼拉帕利的單水合物甲苯磺酸鹽的分子結構顯示如下：



(1)。

【0378】 尼拉帕利的結晶單水合物甲苯磺酸鹽正在開發作為單一療法藥劑，用於在同源重組(HR)去氧核糖核酸(DNA)修復途徑帶有缺陷的腫瘤，並且作為與細胞毒性劑和放射線療法組合的致敏劑。

【0379】 尼拉帕利是一種有效的選擇性PARP-1和PARP-2抑制劑，其抑制濃度分別為對照的50% (IC_{50})= 3.8和2.1 nM，超過其他PARP家族成員的選擇性至少100倍。尼拉帕利抑制PARP活性，PARP活性是由於加入過氧化氫引起的DNA損傷而受到刺激，在不同細胞株中對照的IC_{50}和90%抑制濃度(IC_{90})分別為約4和50 nM。

【0380】 與野生型對應物相比，尼拉帕利對BRCA-1或BRCA-2已默化，或帶有BRCA-1或BRCA-2突變的癌細胞株證明有選擇性抗增殖活性。尼拉帕利對BRCA缺陷型細胞的抗增殖活性是細胞週期停滯在G2/M隨後細胞凋亡的結果。對於所選尤文氏肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、非小細胞肺癌(NSCLC)和小細胞肺癌(SCLC)細胞株，以及對於帶有ATM基因同型合子不活化的腫瘤細胞株來說，尼拉帕利也具有選擇性細胞毒性。尼拉帕利證明對正常人類細胞的活性較弱。活體內研究證實，在BRCA-1突變型乳癌(MDA-MB-436)、BRCA-2突變型胰臟癌(CAPAN-1)、ATM突變型套細胞淋巴瘤(GRANTA-519)、漿液性卵巢癌(OVCAR3)、結腸直腸癌(HT29和DLD-1)、患者衍生的尤文氏肉瘤和小鼠中的TNBC異種移植模型中有強烈抗腫瘤活性。

【0381】 在具體例中，尼拉帕利以等同於約100 mg尼拉帕利游離鹼的劑量投藥(例如，尼拉帕利之醫藥上可接受之鹽，諸如尼拉帕利甲苯磺酸鹽單水合物以等同於約100 mg尼拉帕利游離鹼的劑量投藥)。在具體例中，尼拉帕利以等同於約200 mg尼拉帕利游離鹼的劑量投予(例如，尼拉帕利之醫藥上可接受之鹽，諸如尼拉帕利甲苯磺酸鹽單水合以等同於約200 mg尼拉帕利游離鹼的劑量投予)。在具體例中，尼拉帕利以等同於約300 mg尼拉帕

利游離鹼的劑量投予(例如，尼拉帕利之醫藥上可接受之鹽，諸如尼拉帕利甲苯磺酸鹽單水合以等同於約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量投予)。

抑制PD-1信號傳導的藥劑

【0382】 計畫性死亡1 (PD-1)(也稱為計畫性細胞死亡1)(由基因Pdcd1編碼)是具有268個胺基酸的第I型跨膜蛋白，最初是透過經歷細胞凋亡的小鼠T細胞株的消減雜交所鑑定出(Ishida et al., *Embo J.*, 11: 3887-95 (1992))。在健康條件下，表現於經活化T細胞的細胞表面上的PD-1的正常功能是要下調不樂見或過度的免疫反應，包括自體免疫反應。

【0383】 PD-1是T細胞調節因子CD28/CTLA-4家族的一個成員，並表現在經活化T細胞、B細胞，和骨髓系細胞上(Greenwald et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 23: 515-548 (2005)；以及Sharpe et al., *Nat. Immunol.*, 8: 239-245 (2007))。PD-1是CD28受體家族的醫各抑制性成員，其還包括CD28、CTLA-4，ICOS和BTLA。PD-1表現在經活化B細胞、T細胞和骨髓樣細胞上(Agata et al.，如上；Okazaki et al. (2002) *Curr. Opin. Immunol* 14:391779-82；Bennett et al. (2003) *J. Immunol.* 170:711-8)。

【0384】 已經鑑定了兩種PD-1配體，PD配體1 (PD-L1)和PD配體2 (PD-L2)，它們都屬於B7蛋白質超家族(Greenwald et al，如上)。PD-1已經被證明在其配體(PD-L1及/或PD-L2)接合之後負向調節抗原受體信號傳導。

【0385】 在臨床上已經觀察到某些PD-1/L1檢查點抑制劑的有利反應率，然而，對於展現出原發性抗性或由於後天性或適應性免疫抗性而復發的患者，對於替代性治療仍有相當未被滿足的需要。(Sharma et al., *Cell*, 2017;168(4):707-723)。

【0386】 在一個態樣中，本發明的特徵為一種在個體中誘發免疫反應的方法，該方法包含：在從個體獲得的樣本中測量PD-L1表現水平；及基於PD-L1表現水平向個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。在另一個態樣中，本發明的特徵為一種在個體中增強免疫反應或增加免疫細胞活性的方法，該方法包含：在從個體獲得的樣本中測量PD-L1表現水平；及基於PD-L1表現水平向個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。在又另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體的方法，該方法包含：在從個體獲

得的樣本中測量PD-L1表現水平；及基於PD-L1表現水平向個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。

【0387】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種在個體中誘發免疫反應的方法，該方法包含：與參考水平相比，基於在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體；及向所選個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。在另一個態樣中，本發明的特徵為一種在個體中增強免疫反應或增加免疫細胞活性的方法，該方法包含：與參考水平相比，基於在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體；及向所選個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。在又另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體的方法，該方法包含：與參考水平相比，基於在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體；及向所選個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。

【0388】 在具體例中，哺乳動物患有對計畫性死亡-1蛋白(PD-1)抑制有反應的病症。在具體例中，哺乳動物患有對計畫性死亡-1蛋白(PD-1)抑制有反應且特徵在於表現PD-L1的病症。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠抑制計畫性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導的藥劑(PD-1藥劑)。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠抑制計畫性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導的藥劑(PD-1藥劑)，和有效量之第二免疫檢查點抑制劑(例如，有效量之能夠淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)信號傳導的藥劑(LAG-3藥劑)或有效量之能夠抑制T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3 (TIM-3)信號傳導的藥劑(TIM-3藥劑))。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠抑制計畫性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導的藥劑(PD-1藥劑)，和有效量之能夠抑制淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)信號傳導的藥劑(LAG-3藥劑)。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠抑制計畫性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導的藥劑(PD-1藥劑)，和有效量之能夠抑制T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3(TIM-3)信號傳導之藥劑(TIM-3藥劑)。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠抑制計畫性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導的藥劑(PD-1藥劑)、有效量之能夠抑制淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)信號傳導的藥劑(LAG-3藥劑)，和有效量之能夠抑制T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3

(TIM-3)信號傳導的藥劑(TIM-3藥劑)。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠結合PD-1的多肽。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之編碼能夠結合PD-1的多肽的經分離核酸。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之編碼能夠結合PD-1的多肽的載體。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量的經分離細胞，該經分離細胞包含編碼能夠結合PD-1的核酸或載體。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之包含如本文所述的多肽、核酸，載體或細胞的組合物。在一些具體例中，在投予本揭示內容的多肽、核酸、載體，細胞或組合物後，在哺乳動物體內誘發免疫反應。在一些具體例中，免疫反應是體液性或細胞媒介的免疫反應。在一些具體例中，免疫反應是CD4或CD8 T細胞反應。在一些具體例中，免疫反應是B細胞反應。在具體例中，LAG-3藥劑是TSR-033。在具體例中，PD-1藥劑是TSR-042。在具體例中，TIM-3藥劑是TSR-022。在具體例中，疾病是癌症。

【0389】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種抗計畫性死亡-蛋白1(PD-1)抑制劑在製造用於治療人類患者之癌症的藥劑中的用途；其中抗PD-1抑制劑與聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑以任何順序同時或依次被組合投予給該人類。在具體例中，該人類具有至少一種實體腫瘤。在具體例中，該人類先前未曾接受過全身性化學療法及/或任何先前的抗PD-1療法。在具體例中，實體腫瘤中的PD-L1表現水平是高的。

【0390】 抑制PD-1信號傳導以用於本揭示內容之療法中的藥劑包括那些結合並阻斷T細胞上的PD-1受體，但卻不引發抑制性信號轉導的藥劑、結合至PD-1配體以防止它們結合至PD-1的藥劑、兩者均備的藥劑，以及阻止編碼PD-1或PD-1天然配體的基因表現的藥劑。結合至PD-1天然配體的化合物包括PD-1本身，以及PD-1的活性片段，且在B7-H1配體的情況下，包括B7.1蛋白和片段。這些拮抗劑包括蛋白質、抗體，反義分子和小型有機物。

【0391】 例示性PD-1藥劑描述於圖1A中。

【0392】 在具體例中，PD-1藥劑是圖1A之PD-1藥劑編號1-94中的任一者。

【0393】 在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導的藥劑結合至人類PD-1。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導的藥劑結合至人類PD-L1。

【0394】 例示性PD-L1藥劑描述於圖1B中。

【0395】 在具體例中，PD-L1藥劑是圖1B之PD-L1藥劑編號1-89中的任一者。

【0396】 在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導以用於本揭示內容之組合療法中的藥劑是抗體藥劑。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑結合至PD-1的表位，其阻斷PD-1結合至其任何一多個推定配體。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑結合至PD-1的表位，其阻斷PD-1結合至兩個或更多個其推定配體。在具體例中，PD-1抗體藥劑結合至PD-1蛋白的表位，其阻斷PD-1結合至PD-L1及/或PD-L2。本揭示內容的PD-1抗體藥劑可包含任何合適類別的重鏈恆定區(F_c)。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含基於野生型IgG1、IgG2或IgG4抗體或其變體的重鏈恆定區。

【0397】 在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導的藥劑是單株抗體或其片段。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導的抗體藥劑是PD-1抗體或其片段。靶向PD-1的單株抗體已在臨床研究中進行測試及/或在美國獲得上市許可。靶向PD-1信號傳導的抗體藥劑的實例包括，例如下表2中列出的任何抗體藥劑：

表2

抗體藥劑標靶(形式)	**開發商**
Opdivo 納武單抗 PD-1 (人類 IgG4)	Bristol-Myers Squibb ONO
Keytruda 派姆單抗 PD-1 (人類化 IgG4)	Merck
Tecentriq 阿特珠單抗 PD-L1 (人類 IgG1)	Roche
Imfinzi 得瓦魯單抗 PD-L1 (人類 IgG1)	Astra Zeneca
Bavencio 阿維魯單抗 PD-L1 (人類 IgG1)	Merck KGaA/Pfizer

抗體藥劑標靶(形式)	開發商
PDR001 PD-1 (人類化 IgG4)	Novartis
REGN2810 (SAR-439684) PD-1 (完全人類 IgG4)	Sanofi, Regeneron
BGB-A317 PD-1 (人類化 IgG4)經改造成不結合 FcγRI	BeiGene
LY3300054 PD-L1	Eli Lilly
BI 754091 (抗-PD-1)	Boehringer Ingelheim
IBI308 (抗-PD-1)	Innovent Biologics (Eli Lilly)
INCSHR-1210 (抗-PD-1)	Incyte
JNJ-63723283 (抗-PD-1)	Janssen Research & Development, LLC
JS-001 (抗-PD-1)	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd.
MEDI0680 (AMP-514) 抗-PD-1 (人類化 IgG4)	MedImmune Inc
MGA-012 (抗-PD-1)	MacroGenics
PF-06801591 (抗-PD-1)	Pfizer
REGN-2810 (抗-PD-1)	Regeneron
TSR-042 抗-PD-1 (人類化 IgG4)	TESARO
CX-072 抗-PD-L1	CytomX Therapeutics
FAZ053 抗-PD-L1	Novartis
PD-L1 milla 分子	Bristol-Myers Squibb

【0398】 在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導的抗體藥劑是阿特珠單抗、阿維魯單抗、BGB-A317、BI 754091、CX-072、得瓦魯單抗、FAZ053、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI-0680、MGA-012、納武單抗、PDR001、派姆單抗、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042、WO2014/179664中所揭示之抗體的任一者或其衍生物。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導的抗體藥劑是選自由BGB-A317、BI 754091、CX-072、FAZ053、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、LY3300054、MEDI-0680、MGA-012、納武單抗、PD-L1 milla分子、PDR001、派姆單抗、PF-06801591、REGN-2810，和TSR-042組成之群的PD-1抗體。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導的抗體藥劑是選自由納武單抗，派姆單抗和TSR-042組成之群的PD-1抗體。

【0399】 在一些具體例中，PD-1結合劑是TSR-042、納武單抗、派姆單抗、阿特珠單抗、得瓦魯單抗、阿維魯單抗、PDR-001、替雷利珠單抗(tislelizumab)(BGB-A317)、昔米利單抗(cemiplimab)(REGN2810)、LY-3300054、JNJ-63723283、MGA012、BI-754091、IBI-308、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)(HR-301210)、BCD-100、JS-001、CX-072、BGB-A333、AMP-514(MEDI-0680)、AGEN-2034、CS1001、Sym-021、SHR-1316、PF-06801591、LZM009、KN-035、AB122、杰諾單抗(genolimzumab)(CBT-501)、FAZ-053、CK-301、AK104或GLS-010、或WO2014/179664中揭示之PD-1抗體的任一者。在具體例中，免疫檢查點抑制劑是PD-1抑制劑。在具體例中，PD-1抑制劑是PD-1結合劑(例如、抗體、抗體結合物或其抗原結合片段)。在具體例中，PD-1抑制劑是PD-L1或PD-L2結合劑，其為得瓦魯單抗、阿特珠單抗、阿維魯單抗、BGB-A333、SHR-1316、FAZ-053、CK-301或PD-L1 milla分子或其衍生物。

TSR-042 (多斯塔里單抗(dostarlimab))

【0400】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑如國際專利申請公開案WO2014/179664中所揭示，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含一或多個如國際專利申請公開案WO2014/179664中所揭示的CDR序列，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含一

或多個如國際專利申請公開案WO2014/179664中所揭示的CDR序列，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO2014/179664中揭示的輕鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO2014/179664中揭示的重鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO2014/179664中揭示的輕鏈多肽，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO2014/179664中揭示的重鏈多肽，其全部內容併入本文。

【0401】在具體例中，PD-1抗體藥劑如國際專利申請公開案WO 2018/085468中所揭示，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含一或多個如國際專利申請公開案WO 2018/085468中所揭示的CDR序列，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO 2018/085468中揭示的輕鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO 2018/085468中揭示的重鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO 2018/085468中揭示的輕鏈多肽，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含國際專利申請公開案WO 2018/085468中揭示的重鏈多肽，其全部內容併入本文。

【0402】在具體例中，PD-1抗體藥劑如國際專利申請案地PCT/US18/13029號中所揭示，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含一或多個如國際專利申請案第PCT/US18/13029號中所揭示的CDR序列，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含如國際專利申請案第PCT/US18/13029號中揭示的輕鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含國際專利申請案第PCT/US18/13029號中揭示的重鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含國際專利申請案第PCT/US18/13029號中揭示的輕鏈多肽，其全部內容併入本文。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含國際專利申請案第PCT/US18/13029號中揭示的重鏈多肽，其全部內容併入本文。

【0403】 在具體例中，PD-1抑制劑是TSR-042 (多斯塔里單抗)。

【0404】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含一或多個與SEQ ID NO：1-6有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的CDR序列。

【0405】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含一個，兩個或三個與SEQ ID NO：1-3的CDR序列有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈CDR序列。

【0406】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含一個，兩個或三個與SEQ ID NO：4- 6的CDR序列有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈CDR序列。

【0407】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含一個，兩個或三個與SEQ ID NO：1-3的CDR序列有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈CDR序列；以及一個，兩個或三個與SEQ ID NO：4-6的CDR序列有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈CDR序列。

【0408】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含SEQ ID NO：1-6的六個CDR序列。

【0409】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與SEQ ID NO ：8有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈可變域。

【0410】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與SEQ ID NO ：7有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈可變域。

【0411】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與SEQ ID NO：8有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈可變域，以及與SEQ ID NO：7有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈可變域。

【0412】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與SEQ ID NO ：9有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈多肽。

【0413】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與SEQ ID NO ：10有90%、95%、97 %、98%，99%或100%一致的輕鏈多肽。

【0414】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與SEQ ID NO：9有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈多肽，及與SEQ ID NO：10有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈多肽。

【0415】 SEQ ID NO：9和10說明了利用人IGHG4*01重鏈基因和人類IGKC*01κ輕鏈基因作為支架的例示性人類化單株抗PD-1抗體(TSR-042)。在IgG4重鏈的鉸鏈區中有單個Ser至Pro點突變。這個突變位於經典S228位置。在不希望受到理論囿限的情況下，預期這個點突變用於穩定抗體重鏈的鉸鏈。

【0416】 表3顯示了涉及具有SEQ ID NO：9中所示胺基酸序列的例示性抗PD-1抗體藥劑重鏈之二硫鍵結的預期殘基。表4顯示了涉及具有SEQ ID NO：10中所示胺基酸序列的例示性抗PD-1抗體藥劑輕鏈的二硫鍵結的預期殘基。

表3

依據 Edelman 的半胱胺酸殘基 ID[a]	抗 PD-1 mAb HC 殘基 (SEQ ID NO: 9 中的位置)
I	22
II	96
III	130
IV	143
V	199
VI	222
VII	225
VIII	257
IX	317
X	363
XI	421

表4

依據 Edelman 的半胱胺酸殘基 ID[a]	抗 PD-1 mAb LC 殘基 (SEQ ID NO: 10 中的位置)
I	23
II	88
III	134
IV	194
V	214

【0417】 在成熟蛋白質序列(SEQ ID NO ：9)中，這個例示性抗PD-1抗體的每條重鏈的CH2結構域中的天冬醯胺酸殘基293處顯示出一個被佔據的N-糖基化位點。在這個位點處所表現的N-糖基化是通常在哺乳動物細胞培養物中表現的IgG上觀察到的寡糖類型的混合，例如，下面顯示的是培養

在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中之此例示性抗PD-1抗體製劑的聚醣類型的相對豐度(表5)。

表5-抗PD-1抗體結合劑TSR-042的聚醣分析

類型	豐度(總寡糖的%)	聚醣的說明
G0	<0.1%	非岩藻糖基化無半乳糖雙天線複合型寡醣
G0F	19.5%	核心岩藻糖基化無半乳糖雙天線複合型寡醣
G1	0.1%	非岩藻糖基化單半乳糖基化雙天線複合型寡醣
G1F	45.6%	核心岩藻糖基化單半乳糖基化雙天線複合型寡醣
G2F	27.4%	核心岩藻糖基化半乳糖基化雙天線複合型寡醣
M5	0.5%	寡甘露糖苷 N-聚醣，$Man_5GlcNAc_2$

派姆單抗

【0418】 在一些具體例中，PD-1抗體是派姆單抗。

【0419】 派姆單抗是抗PD-1單株抗體(「mAb」)(也稱為MK-3475，SCH 9000475，Keytruda)。派姆單抗是免疫球蛋白G4/κ同型人類化mAb。派姆單抗的機制由mAb結合至淋巴細胞的PD-1受體，以阻斷PD-1與體內其他細胞(包括某些癌症的腫瘤細胞)產生的PD-L1和PD-L2配體的相互作用所組成。

【0420】 在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與SEQ ID NO：33有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈或其片段。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與SEQ ID NO：34有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈可變域或其片段。在一些具體例中，PD-1抗體藥劑包含與SEQ ID NO：33有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈可變域，以及與SEQ ID NO：34有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈可變域。

【0421】 在具體例中，派姆單抗可以每約3週一次以約200 mg的劑量，或者約每Q3W一次約2 mg/kg的劑量靜脈內投予給個體。

納武單抗

【0422】 類似於派姆單抗，納武單抗(也稱為BMS-936558，Opdivo)最初在2014年經FDA核准用於治療不能手術切除，或(若適合的話)在利用伊匹單抗和BRAF抑制劑治療之後已轉移的黑色素瘤。

【0423】 在具體例中，納武單抗可以每約3週一次約200 mg的劑量靜脈內投予給個體、每約2週(Q2W)一次約240 mg投予給患者、每約4週(Q4W)一次約480 mg投予給患者、每約Q3W一次約1 mg/kg投予給患者，或每約Q3W一次約3 mg/kg投予給患者。

例示性給藥方案

【0424】 在具體例中，每約兩週(Q2W或14天治療循環)一次、每約三週(Q3W或21天治療循環)一次、每約四週(Q4W或28天治療循環)一次、每約五週(Q5W或35天治療循環)一次，或者每約六週(Q6W或42天治療循環)一次投予一個劑量的抗PD-1療法(例如，PD-1結合劑，其為抗PD-1抗體，諸如TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，抗PD-1療法在一個治療循環的第一天被投予，視情況可容許投藥窗口為±3天：意即，抗PD-1療法可以在橫跨治療循環的第一天前約三天到治療循環的第一天後約三天的期間內被投予。

【0425】 就靜脈內投予(例如，經由輸注)的抗PD-1療法來說，投予可以在約10分鐘至約60分鐘的時間段內發生。在具體例中，可以鑑定投藥的目標時間段，視情況具有允許的變化，諸如約15分鐘的範圍或約20分鐘的範圍。例如，投藥的目標時間段(例如，30分鐘的目標時間段)可以在約-5分鐘至約+10分鐘或約-5分鐘至約+15分鐘之間變化。在具體例中，用於投藥的目標時間段是約30分鐘，變動為約-5分鐘至約+10分鐘：因此投藥可持續約25分鐘至約40分鐘。在其他具體例中，投藥的目標時間段是約30分鐘，變動為約-5分鐘至約+15分鐘：因此投藥可持續約25分鐘至約45分鐘。

【0426】 在一些具體例中，PD-1結合劑(例如，抗PD-1抗體，諸如TSR-042或派姆單抗)以約1、3或10 mg/kg的劑量投予。

【0427】 在一些具體例中，每兩週(Q2W)根據包括劑量為約1、3或10 mg/kg的方案投予PD-1結合劑(例如，抗PD-1抗體，諸如TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，每兩週(Q2W)根據包括劑量為約1 mg/kg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，每兩週(Q2W)根據包括

劑量為約3 mg/kg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，每兩週(Q2W)根據包括劑量為約10 mg/kg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。

【0428】 在一些具體例中，每三週(Q3W)根據包括劑量為約1、3或10 mg/kg的方案投予PD-1結合劑(例如，抗PD-1抗體，諸如TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，每三週(Q3W)根據包括劑量為約1 mg/kg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，每三週(Q3W)根據包括劑量為約3 mg/kg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，每三週(Q3W)根據包括劑量為約10 mg/kg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。

【0429】 在一些具體例中，每四週(Q4W)根據包括劑量為約1、3或10 mg/kg的方案投予PD-1結合劑(例如，抗PD-1抗體，諸如TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，每四週(Q4W)根據包括劑量為約1 mg/kg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，每四週(Q4W)根據包括劑量為約3 mg/kg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，每四週(Q4W)根據包括劑量為約10 mg/kg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，PD-1結合劑是TSR-042。

【0430】 在一些具體例中，根據包括均一劑量為約100 mg至約1500 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，PD-1結合劑是TSR-042。在具體例中，PD-1結合劑是派姆單抗。

【0431】 在具體例中，每兩週(Q2W)一次、每三週(Q3W)一次、每四週(Q4W)一次、每五週(Q5W)一次，或每六週(Q6W)一次投予均一劑量的PD-1結合劑(例如，抗PD-1抗體，諸如TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，PD-1結合劑是TSR-042。在具體例中，PD-1結合劑是派姆單抗。

【0432】 在具體例中，根據包括均一劑量為約200 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，根據包括均一劑量為約300 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，根據包括均一劑量為約400 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，根據包括均一劑量為約500 mg的方案投予PD-1結合

劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，根據包括均一劑量為約600 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，根據包括均一劑量為約700 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，根據包括均一劑量為約800 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，根據包括均一劑量為約900 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，根據包括均一劑量為約1000 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，根據包括均一劑量為約1100 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，根據包括均一劑量為約1200 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042或派姆單抗)。在具體例中，PD-1結合劑是TSR-042。在具體例中，PD-1結合劑是派姆單抗。

【0433】 在一些具體例中，每1至6週一次根據包括均一劑量為約200 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，派姆單抗)。在具體例中，每約兩週(Q2W)根據包括均一劑量為約200 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，派姆單抗)。在具體例中，每約三週(Q3W)根據包括均一劑量為約200 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，派姆單抗)。在具體例中，每約四週(Q4W)根據包括均一劑量為約200 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，派姆單抗)。在具體例中，每約五週(Q5W)根據包括均一劑量為約200 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，派姆單抗)。在具體例中，每約六週(Q6W)根據包括均一劑量為約200 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，派姆單抗)。

【0434】 在具體例中，組合PARP抑制劑(例如，尼拉帕利)一起投藥的PD-1結合劑是派姆單抗。在具體例中，每約三週(Q3W)根據包括均一劑量為約200 mg的方案投予派姆單抗，其也可稱為21天治療循環。在具體例中，派姆單抗在治療循環的大約第一天被投予，視情況可容許投藥窗口為±3天：意即，派姆單抗可以在橫跨治療循環的第一天前約三天到治療循環的第一天後約三天的期間被投予。

【0435】 在具體例中，靜脈內投予(例如，經由輸注)派姆單抗。在具體例中，在約15分鐘至約45分鐘的時間段內靜脈內投予(例如，經由輸注)派姆單抗。在具體例中，在約30分鐘的目標時間段內靜脈內投予(例如，經

由輸注)派姆單抗，視情況可容許窗口為約-5分鐘至+約10分鐘；意即在約25分鐘至約40分鐘的目標時間段內靜脈內投予(例如，經由輸注)派姆單抗。

【0436】 在一些具體例中，根據包括均一劑量為約500 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042)。在具體例中，每約兩週(Q2W)根據包括均一劑量為約500 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042)。在具體例中，每約三週(Q3W)根據包括均一劑量為約500 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042)。在具體例中，每約四週(Q4W)根據包括均一劑量為約500 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042)。在具體例中，每約五週(Q5W)根據包括均一劑量為約500 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042)。在具體例中，每約六週(Q6W)根據包括均一劑量為約500 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042)。在具體例中，PD-1結合劑是TSR-042。

【0437】 在一些具體例中，根據包括均一劑量為約1000 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042)。在具體例中，每約兩週(Q2W)根據包括均一劑量為約1000 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042)。在具體例中，每約三週(Q3W)根據包括均一劑量為約1000 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042)。在具體例中，每約四週(Q4W)根據包括均一劑量為約1000 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042)。在具體例中，每約五週(Q5W)根據包括均一劑量為約1000 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042)。在具體例中，每約六週(Q6W)根據包括均一劑量為約1000 mg的方案投予PD-1結合劑(例如，TSR-042)。在具體例中，PD-1結合劑是TSR-042。

【0438】 在一些具體例中，根據包括每三週(Q3W)第一劑量為約500 mg經歷前2-6個(例如，前2、3、4、5或6個)劑量循環，以及每六週(Q6W)第二劑量為約1000 mg直到治療中止(例如，由於疾病進展、不良反應，或由醫生決定)的方案投予PD-1結合劑(例如，抗PD-1抗體，諸如TSR-042)。在具體例中，PD-1結合劑是TSR-042。

【0439】 在一些具體例中，根據包括每三週(Q3W)第一劑量為約500 mg經歷前四個劑量循環，以及每六週(Q6W)第二劑量為約1000 mg直到治療中止(例如，由於疾病進展、不良反應，或由醫生決定)的方案投予PD-1結合劑(例如，抗PD-1抗體，諸如TSR-042)。在具體例中，PD-1結合劑是TSR-042。

【0440】 在具體例中，PD-1結合劑是TSR-042。在具體例中，每約三週(Q3W)根據包括均一劑量為約500 mg的方案投予TSR-042，其也可稱為21天治療循環。在具體例中，TSR-042在治療循環的第一天被投予，視情況可容許投藥窗口為±3天：意即，TSR-042可以在橫跨治療循環的第一天前約三天到治療循環的第一天後約三天的期間被投予。

【0441】 在具體例中，靜脈內投予(例如，經由輸注) TSR-042。在具體例中，在約15分鐘至約45分鐘的時間段內靜脈內投予(例如，經由輸注) TSR-042。在具體例中，在約30分鐘的目標時間段內靜脈內投予(例如，經由輸注)TSR-042，視情況可容許窗口為約-5分鐘至+約15分鐘；即，在約25分鐘至約45分鐘的時間段內靜脈內投予(例如，經由輸注)TSR-042。

【0442】 在某些方法中，可以在向有需要的個體投予另一種治療劑之前(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週，8週或12週之前)、的同時，或之後(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週，8週或12週之後)投予抗PD-1抗體藥劑。

組合PARP抑制劑的抗PD-1療法的一般給藥方案

【0443】 本文已描述PARP抑制劑(例如，尼拉帕利)和抗PD-1療法(例如，TSR-042或派姆單抗)的例示性給藥方案。因此，PARP抑制劑(例如，尼拉帕利)在本文中所述任一種例示性劑量或給藥方案可以與抗PD-1療法(例如，TSR-042或派姆單抗)在本文中所述任一種例示性劑量或給藥方案組合。本文說明了PARP抑制劑和抗PD-1療法的組合療法的更進一步例示性一般方案。

【0444】 如本文所述，依據實現臨床益處的方案(例如，延長無進展存活期；疾病進展或死亡的風險比降低；及/或延長整體存活率或正向整體反應率中的任一者或組合)，所提供的方法包含向患者、個體或個體群體組合投予抑制PARP的療法以及抗PD-1療法(例如，抑制PD-1信號傳導的療法)。

【0445】 在一些具體例中，組合(例如，同時或依次)投予抑制PARP的藥劑(例如，尼拉帕利)以及抗PD-1療法(例如，TSR-042或派姆單抗)。在一些具體例中，抗PD-1療法是抑制PD-1信號傳導的藥劑(例如，PD-1信號傳導的蛋白質、抗體，反義分子或小型有機分子抑制劑)。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導的藥劑結合至PD-1。在一些具體例中，抑制PD-1信號傳導的藥劑是PD-1抗體藥劑(例如，派姆單抗或TSR-042)。

【0446】 在一些具體例中，組合(例如，同時或依次)投予抑制PARP的藥劑(例如，尼拉帕利)與免疫療法(例如PD-1抗體藥劑)。在一些具體例中，免疫療法是或包含投予靶向特定抗原(例如PD-1)的藥劑；在一些具體例中，免疫療法是或包含投予靶向PD-1的抗體藥劑(例如，派姆單抗或TSR-042)。

【0447】 在一些具體例中，一或多個劑量的抑制PARP的藥劑(例如，尼拉帕利)是在一或多個劑量之抑制PD-1信號轉導的藥劑(例如派姆單抗或TSR-042)投藥之前、期間或之後被投藥。在一些具體例中，抑制PARP的藥劑(例如，尼拉帕利)和抑制PD-1信號傳導的藥劑(例如，派姆單抗或TSR-042)以重疊方案被投予。在一些具體例中，在用抑制PD-1信號傳導的藥劑(例如，派姆單抗或TSR-042)開始療法之前投予至少一個循環之抑制PARP的藥劑(例如，尼拉帕利)。在一些具體例中，「組合」投予包含投予抑制PARP的藥劑(例如，尼拉帕利)並同時或依次投予抑制PD-1信號傳導的藥劑(例如，抗體藥劑，諸如派姆單抗或TSR-042)。

【0448】 在一些具體例中，投予特定劑量或循環之抑制PARP的藥劑(例如，尼拉帕利)在時間上和投予特定劑量或循環之抑制PD-1信號傳導的藥劑(例如，派姆單抗或TSR-042)分隔開，時間段長度可以是例如1分鐘、5分鐘、30分鐘、1小時、2小時、5小時、10小時、12小時、24小時、48小時、72小時，96小時、1週，2週或更久。在一些具體例中，該範圍可以由下限和上限所劃定，上限大於下限。在一些具體例中，下限可以是約1分鐘、約5分鐘、約15分鐘、約30分鐘、約45分鐘、約1小時、約2小時、約4小時、約6小時、約12小時、約24小時、約48小時、約72小時，約96小時或約1週。在一些具體例中，上限可以是約2週、約3週、約4週、約5週、約6週，約8週或約12週。在一些具體例中，投予特定劑量之抑制PARP的藥劑(例如，尼

拉帕利)在時間上和投予特定劑量之抑制PD-1信號傳導的藥劑(例如，派姆單抗或TSR-042)分隔開，時間段範圍在約1分鐘至約12週內。在一些具體例中，該範圍可為約1分鐘至約8週。在一些具體例中，該範圍可為約1分鐘至約6週。在一些具體例中，該範圍可為約1分鐘至約4週。在一些具體例中，該範圍可為約1分鐘至約2週。在一些具體例中，該範圍可為約1分鐘至約1週。在一些具體例中，該範圍可為約1分鐘至約96小時。在一些具體例中，該範圍可為約1分鐘至約72小時。在一些具體例中，該範圍可為約1分鐘至約48小時。在一些具體例中，該範圍可為約1分鐘至約24小時。在一些具體例中，該範圍可為約1分鐘至約12小時。在一些具體例中，該範圍可為約1分鐘至約8小時。在一些具體例中，該範圍可為約1分鐘至約4小時。在一些具體例中，該範圍可為約1分鐘至約2小時。在一些具體例中，該範圍可為約1分鐘至約1小時。在一些具體例中，該範圍可為約1分鐘至約11分鐘。

【0449】在一些具體例中，該方案包含至少一個口服劑量之抑制PARP的藥劑(例如，尼拉帕利)。在一些具體例中，該方案包含多個口服劑量。在一些具體例中，該方案包含每天一次(QD)給藥。在一些具體例中，在用抑制PD-1信號傳導的藥劑(例如，派姆單抗或TSR-042)輸注完成後，於21天循環的第一天投予抑制PARP的藥劑(例如，尼拉帕利)。在一些具體例中，在整個方案循環中於每天同一時間投予抑制PARP的藥劑(例如，尼拉帕利)。在一些具體例中，每天同一時間較佳是在早晨。

【0450】在一些具體例中，該方案包含每個方案循環輸注一次抑制PD-1信號傳導的藥劑(例如，派姆單抗或TSR-042)。在一些具體例中，該方案包含每個方案循環輸注一次30分鐘之抑制PD-1信號傳導的藥劑(例如，派姆單抗或TSR-042)。在一些具體例中，該方案包含在每個方案循環的第一天輸注一次30分鐘之抑制PD-1信號傳導的藥劑(例如，派姆單抗或TSR-042)。

【0451】在一些具體例中，該方案包含至少一個2週-8週循環。在一些具體例中，該方案包含多個2週至8週循環。在一些具體例中，該方案包含一個2週-8週循環。在一些具體例中，該方案包含兩個2週至8週循環。在一

些具體例中，該方案包含三個或更多個2週-8週循環。在一些具體例中，該方案包含連續的2週至8週循環。

【0452】在一些具體例中，該方案包含至少一個28天循環。在一些具體例中，該方案包含多個28天循環。在一些具體例中，該方案包含一個28天循環。在一些具體例中，該方案包含兩個28天循環。在一些具體例中，該方案包括三個或更多個28天循環。在一些具體例中，該方案包含連續的28天循環。

【0453】在一些具體例中，該方案包含至少一個21天循環。在一些具體例中，該方案包含多個21天循環。在一些具體例中，該方案包含一個21天循環。在一些具體例中，該方案包含兩個21天循環。在一些具體例中，該方案包含三個或更多個21天循環。在一些具體例中，該方案包含連續的21天的循環。

【0454】在一些具體例中，該方案包含每天投予有效劑量之抑制PARP的藥劑(例如，尼拉帕利)，直至發生疾病進展或不可接受的毒性。在一些具體例中，該方案包含每天劑量為100 mg、200 mg、300 mg或更多的PARP抑制劑(例如，尼拉帕利)，直至發生疾病進展或發生不可接受的毒性。在一些具體例中，該範圍由下限和上限所劃定，上限大於下限。在一些具體例中，下限可以是約10 mg、約25 mg、約50 mg或約100 mg。在一些具體例中，上限可以是約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg或約500 mg。在一些具體例中，口服劑量是PARP抑制劑(例如，尼拉帕利)的量在約10 mg至約500 mg的範圍內。在一些具體例中，劑量在約25 mg至約400 mg的範圍內。在一些具體例中，劑量在約50 mg至約300 mg的範圍內。在一些具體例中，劑量在約150 mg至約350 mg的範圍內。在一些具體例中，劑量在約50 mg至約250 mg的範圍內。在一些具體例中，劑量在約50 mg至約200 mg的範圍內。在一些具體例中，劑量在約50 mg至約100 mg的範圍內。在一些具體例中，劑量在約100 mg至約300 mg的範圍內。

【0455】在一些具體例中，口服劑量的尼拉帕利以一或多種單位劑型投予。在一些具體例中，一或多種單位劑型是膠囊。在一些具體例中，每個單位劑型包含約100 mg PARP抑制劑(例如，尼拉帕利)。應理解，單位劑

型的任何組合可以被組合而形成每天一次(QD)劑量。例如，可以每天服用一次三個100 mg單位劑型，使得每天投予一次300 mg的PARP抑制劑(例如，尼拉帕利)。在一些具體例中，可以每天服用一次兩個100 mg單位劑型，使得每天投予一次200 mg的PARP抑制劑(例如，尼拉帕利)。在一些具體例中，每天服用一次一個100 mg單位劑量，使得每天投予一次100 mg的PARP抑制劑(例如，尼拉帕利)。

【0456】 在一些具體例中，該方案包含單次輸注至少200 mg之抑制PD-1信號傳導的藥劑(例如，約200 mg派姆單抗或約500 mg TSR-042)。在一些具體例中，該方案包含在至少25分鐘、30分鐘、35分鐘、40分鐘、45分鐘或更久的時間段內單次輸注抑制PD-1信號傳導的藥劑(例如，派姆單抗或TSR-042)。在一些具體例中，該範圍可以由下限和上限所劃定，上限大於下限。在一些具體例中，下限可為約25分鐘或約30分鐘。在一些具體例中，上限可為約35分鐘，約40分鐘或約45分鐘。在一些具體例中，該範圍可為約25分鐘至約45分鐘。在一些具體例中，該範圍可為約25分鐘至約40分鐘。在一些具體例中，該範圍可為約25分鐘至約35分鐘。在一些具體例中，該範圍可為約25分鐘至約30分鐘。在一些具體例中，經由靜脈內(IV)輸注投予抑制PD-1信號傳導的藥劑(例如，派姆單抗或TSR-042)。在一些具體例中，以一或多個單位劑型投予靜脈內劑量之抑制PD-1信號傳導的藥劑(例如，派姆單抗或TSR-042)。

治療癌症

【0457】 因此，在一個態樣中，本發明提供用於預防，治療或減輕個體(例如，患有癌症或細胞增殖性疾病或病症的個體，或處於癌症或細胞增殖性疾病或病症風險下的個體)的細胞增殖性疾病或病症或該疾病或病症之症狀的方法。處於細胞增殖相關疾病或病症風險下的患者包括具有癌症家族史的患者或暴露於已知或疑似致癌劑的個體。投予預防性藥劑可以在疾病或病症表現之前發生，使得其得以受到預防或者延遲其進展。

【0458】 本發明方法可用於治療技藝中已知任何類型的癌症。

【0459】 在具體例中，癌症是難治性癌症，其也可以互換地稱為抗性癌症。在具體例中，癌症對所有治療是難治的或具抗性。在具體例中，癌

症對特定治療是難治的或具抗性。在具體例中，癌症對治療從無反應：癌症從開始治療起就是難治的或具抗性。在具體例中，癌症最初對治療有反應但隨後停止反應：癌症在治療期間變得難治或具抗性(也稱為復發)。癌症可以是對一或多種先前接受的數線療法(例如，諸如抗PD-1療法的免疫療法及/或化學療法，包括細胞毒性化學療法，諸如基於鉑的化學療法)難治的或具抗性。

【0460】在具體例中，癌症對先前接受的免疫療法是難治的或具抗性。在具體例中，從開始用免疫療法治療起，癌症對先前接受的免疫療法是難治的或具抗性。在具體例中，在用免疫療法治療期間，癌症對先前接受的免疫療法變得難治或具抗性(也稱為復發性癌症)。在具體例中，癌症對先前接受的抗PD-1療法是難治的或具抗性。在具體例中，從開始用抗PD-1療法起，癌症對先前接受的抗PD-1療法是難治的或具抗性。在具體例中，在用抗PD-1療法治療期間，癌症對先前接受的抗PD-1療法變得難治或具抗性(也稱為復發性癌症)。

【0461】在具體例中，癌症對先前接受的化學療法(例如，細胞毒性化學療法)是難治的或具抗性。在具體例中，從開始用化學療法(例如，細胞毒性化學療法)治療起，癌症對先前接受的化學療法(例如，細胞毒性化學療法)是難治的或具抗性。在具體例中，癌症在用化學療法(例如，細胞毒性化學療法)治療期間對先前接受的化學療法(例如，細胞毒性化學療法)變得難以治療或具抗性，並且還可以稱為復發性癌症。在具體例中，癌症對先前接受的基於鉑的化學療法是難治的或具抗性。在具體例中，從開始用基於鉑的化學療法治療起，癌症對先前接受的基於鉑的化學療法是難治的或具抗性。在具體例中，在用基於鉑的化學療法治療期間，癌症對先前接受的基於鉑的化學療法變得難治或具抗性。

【0462】在具體例中，癌症是晚期癌症。在一些具體例中，癌症是第II期，第III期或第IV期癌症。在一些具體例中，癌症是第II期癌症。在一些具體例中，癌症是第III期癌症。在一些具體例中，癌症是第IV期癌症。

【0463】在具體例中，癌症是局部晚期癌症。

【0464】在具體例中，癌症是轉移性癌症。

【0465】 在具體例中，本文所述方法在個體中可用於減少腫瘤或抑制腫瘤細胞的生長。

【0466】 在具體例中，癌症是復發性癌症。

【0467】 可用本文所述方法治療的癌症還包括與高腫瘤突變負荷(TMB)相關的癌症、微衛星穩定(MSS)的癌症、特徵在於微衛星不穩定性的癌症、具有高微衛星不穩定性狀態(MSI-H)的癌症、具有低微衛星不穩定性狀態(MSI-L)的癌症、與高TMB和MSI-H相關的癌症、與高TMB和MSI-L或MSS相關的癌症、具有缺陷型DNA錯配修復系統的癌症、具有DNA錯配修復基因缺陷的癌症、超突變癌症、具有同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)的癌症、包含聚合酶δ (POLD)突變的癌症，以及包含聚合酶ε(POLE)突變的癌症。在具體例中，癌症是特徵在於同源重組修復(HRR)基因缺失、DNA損傷修復(DDR)途徑中的突變、BRCA缺陷，異檸檬酸去氫酶(IDH)突變及/或染色體易位的癌症。在具體例中，癌症是超突變癌症、MSI-H癌症，MSI-L癌症或MSS癌症。在具體例中，癌症的特徵在於這些特徵中的一或多者。

【0468】 在具體例中，免疫相關基因表現特徵可以預測如本文所述癌症對於抗PD-1療法的反應。例如，包括與IFN-γ信號傳導相關的基因的基因盤可用於鑑定將會受益於抗PD-1療法的癌症患者。例示性基因盤描述於Ayers et al., *J. Clin. Invest.*, 127(8):2930-2940, 2017中。在具體例中，癌症患者所罹患的癌症是乳癌(例如，TNBC)或卵巢癌。在具體例中，癌症患者所罹患的癌症是膀胱癌、胃癌、膽道癌、食道癌，或頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)。在具體例中，癌症患者所罹患的癌症是肛門癌或結腸直腸癌。

【0469】 在具體例中，患者是未受過治療的(例如，先前未曾接受過根據本文所述方法之治療癌症的任何線治療)。

【0470】 在具體例中，患者先前未曾用免疫療法治療(例如，患者先前未曾用抗PD-1療法(例如，抗PD-1藥劑或抗PD-L1/L2)藥劑)、抗-CTLA-4、抗-TM-3及/或抗-LAG-3療法治療)。在具體例中，患者先前未曾用抗PD-1免疫療法治療。在具體例中，患者先前未曾用抗PD-L1免疫療法治療。在具體例中，患者先前未曾用抗CTLA-4免疫療法治療。在具體例中，患者先前未

曾用抗TIM-3免疫療法治療。在具體例中，患者先前未曾用抗LAG-3免疫療法治療。在具體例中，先前未曾用免疫療法治療的患者已接受如本文所述之至少一種其他線的治療(LOT)。在具體例中，先前未曾用免疫療法治療的患者已接受一個、兩個、三個，四個或五個先前LOT (例如，如本文所述的任何LOT)治療。

【0471】 在具體例中，患者先前未曾用化學療法(例如，細胞毒性化學療法，諸如基於鉑的化學療法)治療。

【0472】 在一些具體例中，患者先前已經用一或多種不同的癌症治療方式治療。在一些具體例中，癌症患者群體中的至少一些患者先前已經用外科手術、放射線療法，化學療法或免疫療法中的一或多者治療。在一些具體例中，癌症患者群體中的至少一些患者先前已經用化學療法(例如，基於鉑的化學療法)治療。例如，已經接受二線癌症治療的患者可以被識別為2L癌症患者(例如，2L NSCLC患者)。在具體例中，患者已接受二線或更多線癌症治療(例如，2L+癌症患者，諸如2L +子宮內膜癌患者)。在具體例中，患者先前未曾用抗PD-1療法治療。在具體例中，患者先前接受過至少一線癌症治療(例如，患者先前接受過至少一線或至少二線癌症治療)。在具體例中，患者先前接受過轉移性癌症的至少一線治療(例如，患者先前接受過一線或二線轉移性癌症的治療)。

【0473】 在具體例中，個體對用抑制PD-1的藥劑治療具抗性。在具體例中，個體對用抑制PD-1的藥劑治療是難治的。在具體例中，本文所述方法使個體對用抑制PD-1的藥劑治療敏感。

【0474】 在具體例中，具有高水平的腫瘤浸潤性淋巴細胞(淋巴指數)、腫瘤浸潤性骨髓樣細胞(骨髓樣指數)、腫瘤突變負荷(TMB)、腫瘤發炎、同源重組缺陷(HRD或HRR基因突變)，及Th1 (Th1指數)或Th2 (Th2)指數細胞激素的腫瘤更可能對PD-1和LAG-3阻斷有反應。

【0475】 在具體例中，個體罹患具有Th2細胞激素型態的癌症或傳染病。在具體例中，具有高Th2指數的癌症包括大B細胞淋巴瘤、肺腺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胰臟癌、食道癌、子宮頸癌、胃癌、肺鱗狀癌、甲狀腺癌、膀胱癌，三陰性乳癌和結腸直腸癌。

【0476】在具體例中，具有高淋巴樣指數的癌症包括大B細胞淋巴瘤、胸腺瘤、急性骨髓樣白血病、睪丸腫瘤、肺腺癌、腎透明細胞、三陰性乳癌、胃癌，肺鱗狀癌和間皮瘤。

【0477】在具體例中，具有高淋巴樣、腫瘤突變負荷和腫瘤發炎指數的癌症包括大B細胞淋巴瘤、肺腺癌、肺鱗狀癌、胃癌、黑色素瘤、腎細胞癌、三陰性乳癌、頭頸癌、子宮頸癌，結腸直腸癌和食道癌。

【0478】在具體例中，特徵在於高淋巴樣指數和高骨髓樣指數的癌症包括：大B細胞淋巴瘤，急性骨髓樣白血病、腎透明細胞、肺腺癌、胸腺瘤、睪丸腫瘤、乳房TNBC、間皮瘤，胰臟癌和肺鱗狀細胞。

【0479】在具體例中，具有高淋巴樣，骨髓樣指數和腫瘤突變負荷的癌症包括肺腺癌、大B細胞淋巴瘤、肺鱗狀細胞、乳房TNBC、腎透明細胞、頭頸癌、胃癌、胰臟癌、子宮頸癌和間皮瘤。

【0480】在具體例中，具有高水平的淋巴樣、骨髓樣、干擾素/細胞激素指數的癌症包括肺腺癌、肺鱗狀細胞、乳房TNBC、胃癌、頭頸癌、大B細胞淋巴瘤、食道癌、胰臟癌、子宮頸癌、腎透明細胞、間皮瘤、黑色素瘤，膀胱癌和結腸腺癌。

【0481】在具體例中，癌症的特徵在於微衛星不穩定性。微衛星不穩定性(「MSI」)是或包含在某些細胞(例如腫瘤細胞)的DNA中的變化，其中微衛星(短的、重複的DNA序列)的重複數不同於遺傳之DNA中所含之重複序列數。微衛星不穩定性源於由於缺陷型DNA錯配修復(MMR)系統導致的修復複製相關錯誤的失敗。這種失敗使整個基因體中的錯配突變持續存在，但尤其是在稱為微衛星的重複DNA區域會導致突變負荷增加。已證明，特徵在於MSI-H的一些腫瘤對某些抗PD-1藥劑的反應有所增進(Le et al., (2015) *N. Engl. J. Med.* 372(26):2509-2520；Westdorp et al., (2016) *Cancer Immunol. Immunother.* 65(10):1249-1259)。在一些具體例中，癌症具有高微衛星不穩定性的微衛星不穩定性(例如，MSI-H狀態)。在一些具體例中，癌症具有低微衛星不穩定性的微衛星不穩定性狀態(例如，MSI-Low或MSI-L)。在一些具體例中，癌症具有微衛星穩定的微衛星不穩定性狀態(例如，MSS狀態)。在一些具體例中，透過基於次世代定序(NGS)的分析、基

於免疫組織化學(IHC)分析及/或基於PCR的分析來評估微衛星不穩定性狀態。在一些具體例中，透過NGS檢測微衛星不穩定性。在一些具體例中，透過IHC檢測微衛星不穩定性。在一些具體例中，透過PCR檢測微衛星不穩定性。大約15%的偶發性結腸直腸癌(CRC)在微衛星(MS)序列的長度上存在廣泛變化，稱為微衛星不穩定性(MSI) (Boland and Goel, 2010)。偶發性MSI CRC腫瘤顯示出包括近二倍體核型、在老年和女性的群體中頻率更高，以及預後更好的獨特臨床病理學特徵(de la Chapelle and Hampel, 2010；Popat et al., 2005)。MSI也存在於其他腫瘤中，諸如子宮的子宮內膜癌(EC)，其為最常見的婦科惡性病(Duggan et al., 1994)。最初被開發用於篩選遺傳性遺傳病症(Lynch症候群)的相同參照Bethesda盤(Umar et al., 2004)目前應用於測試CRC和EC的MSI。

【0482】 在具體例中，癌症具有低微衛星不穩定性狀態(MSI-L)。

【0483】 在具體例中，癌症具有高微衛星不穩定性狀態(MSI-H)。在具體例中，MSI-H癌症是MSI-H子宮內膜癌。在具體例中，MSI-H癌症是實體腫瘤。在具體例中，MSI-H癌症是轉移性腫瘤。在具體例中，MSI-H癌症是子宮內膜癌。在具體例中，MSI-H癌症是非子宮內膜癌。在具體例中，MSI-H癌症是結腸直腸癌。

【0484】 在具體例中，癌症是微衛星穩定(MSS)。在具體例中，MSS癌症是MSS子宮內膜癌。

【0485】 在具體例中，癌症具有缺陷型DNA錯配修復系統(例如，是一種錯配修復缺陷型(MMRd)癌症)。

【0486】 在具體例中，癌症在DNA錯配修復基因中有缺陷。

【0487】 在具體例中，癌症是超突變癌症。

【0488】 在具體例中，癌症包含聚合酶δ (POLD)中的突變(即，癌症是POLD突變型癌症)。在具體例中，POLD突變是外切核酸酶結構域中的突變。在具體例中，POLD突變是體細胞突變。在具體例中，POLD突變是生殖系突變。在具體例中，使用定序鑑定POLD突變型癌症。在具體例中，POLD突變型癌症是子宮內膜癌。在具體例中，POLD突變型癌症是結腸直腸癌。在具體例中，POLD突變型癌症是腦癌。

【0489】在具體例中，癌症包含聚合酶ε(POLE)中的突變(即，癌症是POLE突變型癌症)。在具體例中，POLE突變是外切核酸酶結構域中的突變。在具體例中，POLE突變是生殖系突變。在具體例中，POLE突變是偶發性突變。在具體例中，MSI癌症也與POLE突變相關。在具體例中，癌症是包含POLE突變的MSI-H。在具體例中，MSS癌症也與POLE突變相關。在具體例中，使用定序鑑定POLE突變。在具體例中，POLE突變型癌症是子宮內膜癌。在具體例中，POLE突變型癌症是結腸癌。在具體例中，POLE突變型癌症是胰臟癌，卵巢癌或小腸癌。

【0490】在具體例中，癌症具有同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)。

【0491】在具體例中，免疫相關基因表現特徵可以預測如本文所述癌症對抗PD-1療法的反應。例如，包括與IFN-γ信號傳導相關的基因的基因盤可用於鑑定將會受益於抗PD-1療法的癌症患者。例示性基因盤描述於Ayers et al., *J. Clin. Invest.*, 127(8):2930-2940, 2017中。在具體例中，癌症患者所罹患的癌症是乳癌(例如TNBC)或卵巢癌。在具體例中，癌症患者所罹患的癌症是膀胱癌、胃癌、膽道癌、食道癌，或頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)。在具體例中，癌症患者所罹患的是肛門癌或結腸直腸癌。

【0492】在具體例中，患者患有腫瘤浸潤性淋巴細胞(TIL)表現升高的癌症，即患者患有高TIL癌症。在具體例中，高TIL癌症是乳癌(例如，三陰性乳癌(TNBC)或HER2陽性乳癌)。在具體例中，高TIL癌症是轉移性癌症(例如，轉移性乳癌)。

【0493】在一些具體例中，患者患有表現PD-L1的腫瘤。在一些具體例中，在患者或患者群體中評估PD-L1狀態。在一些具體例中，在用抗PD-1抗體藥劑治療之前，期間及/或之後評估檔案或新鮮治療前活檢中的突變負荷和基線基因表現概況。在一些具體例中，在患者中評估TIM-3及/或LAG-3的狀態及/或表現。

【0494】在具體例中，癌症與高腫瘤突變負荷(TMB)相關(即，癌症是高TMB癌症)。在具體例中，癌症與高TMB和MSI-H相關。在具體例中，癌症與高TMB和MSI-L相關。在具體例中，癌症與高TMB和MSS相關。 在一

些具體例中，癌症是與高TMB相關的子宮內膜癌。在一些相關具體例中，子宮內膜癌與高TMB和MSI-H相關。在一些相關具體例中，子宮內膜癌與高TMB和MSI-L或MSS相關。在具體例中，高TMB癌症是結腸直腸癌。在具體例中，高TMB癌症是肺癌(例如，小細胞肺癌(SCLC)或非小細胞肺癌(NSCLC)，諸如鱗狀NSCLC或非鱗狀NSCLC)。在具體例中，高TMB癌症是黑色素瘤。在具體例中，高TMB癌症是尿路上皮癌。

【0495】 癌症可包括例如黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、膽囊癌、喉癌、肝癌、甲狀腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰臟癌、子宮內膜癌、卵巢癌，或梅克爾細胞癌(參見，例如，Bhatia et al., *Curr. Oncol. Rep.*, *13*(6): 488-497 (2011))。

【0496】 在具體例中，癌症是腺癌、肺腺癌、急性骨髓樣白血病(「AML」)、急性淋巴母細胞性白血病(「ALL、)、腎上腺皮質癌、肛門癌(例如，肛門鱗狀細胞癌)、闌尾癌、B細胞衍生的白血病、B細胞衍生的淋巴瘤、膀胱癌、腦癌、乳癌(例如，三陰性乳癌(TNBC))、輸卵管癌、睪丸癌、腦癌、子宮頸癌(例如，子宮頸鱗狀細胞癌)、膽管癌、絨毛膜癌、慢性骨髓性白血病、CNS腫瘤、結腸癌或結腸直腸癌(如結腸腺癌)、瀰漫性內因性橋腦神經膠質瘤(DIPG)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(「DLBCL」)、胚胎橫紋肌肉瘤(ERMS)、子宮內膜癌、上皮癌、食道癌(例如食道鱗狀細胞癌)、尤文氏肉瘤、眼癌(例如葡萄膜黑色素瘤)、濾泡性淋巴瘤(「FL」)、膽囊癌、胃癌、胃腸癌、膠質瘤、頭頸癌(如頭頸部鱗狀細胞癌(SCHNC))、血液癌、肝細胞癌、霍奇金氏淋巴瘤(HL)/原發性縱膈B細胞淋巴瘤、腎癌、腎透明細胞癌、喉癌、白血病、肝癌、肺癌(如非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、肺腺癌或肺鱗狀細胞癌)、淋巴瘤、黑色素瘤、梅克爾細胞癌、間皮瘤、單核細胞性白血病、多發性骨髓瘤、骨髓瘤、神經母細胞衍生的CNS腫瘤(例如神經母細胞瘤(NB))、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、卵巢癌、胰臟癌、腹膜癌、原發性腹膜癌、前列腺癌、復發或難治性經典霍奇金氏淋巴瘤(cHL)、腎癌(例如腎細胞癌)、直腸癌、唾液腺癌(如唾液腺腫瘤)、肉瘤、皮膚癌、小腸癌、胃癌、鱗狀細胞癌、陰莖鱗狀細胞癌、胃癌、T細胞衍生的白血病、T細胞演生的淋巴瘤、胸腺癌、胸腺瘤、甲狀

腺癌、葡萄膜黑色素瘤、尿路上皮細胞癌、子宮癌(例如，子宮內膜癌或子宮肉瘤)、陰道癌(例如，陰道的鱗狀細胞癌)，外陰癌(例如外陰的鱗狀細胞癌)或威爾姆氏瘤。

【0497】 在具體例中，癌症是腺癌、子宮內膜癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、輸卵管癌、睪丸癌、原發性腹膜癌、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、小腸癌、肛門鱗狀細胞癌、陰莖鱗狀細胞癌、子宮頸鱗狀細胞癌、陰道鱗狀細胞癌、外陰鱗狀細胞癌、軟組織肉瘤、黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、胃癌、膀胱癌、膽囊癌、肝癌、甲狀腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、頭頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、前列腺癌、胰臟癌、間皮瘤、梅克爾細胞癌、肉瘤、膠質母細胞瘤、血液癌、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤/原發性縱膈B細胞淋巴瘤、慢性骨髓性白血病、急性骨髓樣白血病、急性淋巴母細胞性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、神經母細胞瘤、CNS腫瘤、瀰漫性內因性橋腦神經膠質瘤(DIPG)、尤文氏肉瘤、胚胎橫紋肌肉瘤，骨肉瘤或威爾姆氏瘤。在具體例中，癌症是MSS或MSI-L，其特徵在於微衛星不穩定性、是MSI-H、具有高TMB、具有高TMB且是MSS或MSI-L、具有高TMB且是MSI-H、具有缺陷型DNA錯配修復系統、具有DNA錯配修復基因的缺陷、是一種超突變癌症、是一種HRD癌症、在聚合酶δ (POLD)中包含突變，或在聚合酶ε (POLE)中包含突變。

【0498】 在具體例中，癌症是膀胱癌、乳癌(例如，三陰性乳癌(TNBC))、輸卵管癌、膽管癌、結腸腺癌、子宮內膜癌、食道癌、尤文氏肉瘤、胃癌、腎透明細胞癌、肺癌(例如，肺腺癌或肺鱗狀細胞癌)、間皮瘤、卵巢癌、胰臟癌、腹膜癌、前列腺癌，子宮內膜癌或葡萄膜黑色素瘤。在具體例中，癌症是卵巢癌，輸卵管癌或腹膜癌。在具體例中，癌症是乳癌(例如，TNBC)。在具體例中，癌症是肺癌(例如，非小細胞肺癌)。在具體例中，癌症是前列腺癌。

【0499】 在具體例中，癌症是實體腫瘤。在具體例中，癌症是實體腫瘤，例如纖維肉瘤、黏膜肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮細胞瘤、滑膜瘤、間皮瘤、

尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、結腸癌、結腸直腸癌、腎癌、胰臟癌、骨癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、鼻癌、喉癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、囊腺癌、髓樣癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝癌、膽管癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚胎癌、威爾姆氏瘤、子宮頸癌、子宮癌、睪丸癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、皮膚癌、黑色素瘤、神經母細胞瘤(NB)或視網膜母細胞瘤。在具體例中，實體腫瘤是晚期的。在具體例中，實體腫瘤是轉移性實體腫瘤。在具體例中、實體腫瘤是MSI-H實體腫瘤。在具體例中，實體腫瘤是MSS實體腫瘤。在具體例中，實體腫瘤是POLE突變型實體腫瘤。在具體例中，實體腫瘤是POLD突變型實體腫瘤。在具體例中，實體腫瘤是高TMB實體腫瘤。在具體例中，實體腫瘤與HRD相關。

【0500】 在其他具體例中，癌症是黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、膽囊癌、喉癌、肝癌、甲狀腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰臟癌，或梅克爾細胞癌(參見，例如Bhatia et al., Curr. Oncol. Rep., 13(6): 488-497 (2011))。

【0501】 在具體例中，癌症是淋巴瘤，例如霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、重鏈疾病和真性紅血球增多症。

【0502】 在一些具體例中，癌症是婦科癌症(例如，乳癌或女性生殖系統的癌症、例如卵巢癌、輸卵管癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、子宮癌或原發性腹膜癌)。在一些具體例中、女性生殖系統的癌症包括但不限於卵巢癌、輸卵管癌、腹膜癌和乳癌。

【0503】 在具體例中，癌症是卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是晚期卵巢癌。在具體例中、卵巢癌是轉移性卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是MSI-H卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是MSS卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是POLE突變型卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是POLD突變型卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是高TMB卵巢癌。在具體例中，卵巢癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。在具體例中，卵巢癌是卵巢腺癌。在具體例中，卵

巢癌是漿液細胞卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是透明細胞卵巢癌。在具體例中，卵巢癌是上皮卵巢癌。

【0504】 術語「卵巢癌」通常用於描述從卵巢中、輸卵管中和從腹腔內襯(稱為腹膜)開始的上皮癌。在一些具體例中，癌症是或包含生殖細胞腫瘤。生殖細胞腫瘤是一種類型的卵巢癌，在卵巢的產卵細胞中長成。在一些具體例中，癌症是或包括間質腫瘤。基質腫瘤在將卵巢維持在一起的結締組織細胞中長出，有時是製造女性荷爾蒙(稱為雌激素)的組織。在一些具體例中，癌症是或包含顆粒細胞腫瘤。顆粒細胞腫瘤可能分泌雌激素，導致診斷時出現異常的陰道出血。在一些具體例中、婦科癌症與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)及/或BRCA1/2突變相關。在一些具體例中，婦科癌症是鉑敏感的。在一些具體例中，婦科癌症對基於鉑的療法有反應。在一些具體例中，婦科癌症已經發展出對基於鉑的療法的抗性。在一些具體例中，婦科癌症對基於鉑的療法一度顯示出部分或完全反應(例如，對最後的基於鉑的療法或倒數第二個基於鉑的療法有部分或完全反應)。在一些具體例中，婦科癌症現在對基於鉑的療法具抗性。

【0505】 在具體例中，癌症是輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是晚期輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是轉移性輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是MSI-H輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是MSS輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是POLE突變型輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是POLD突變型輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是高TMB輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。在具體例中，輸卵管癌是漿液細胞輸卵管癌。在具體例中，輸卵管癌是透明細胞輸卵管癌。

【0506】 在具體例中，癌症是原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是晚期原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是轉移性原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是MSI-H原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是MSS原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是POLE突變型原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是POLD突變型原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是高TMB原發性腹膜癌。在具體例中，原

發性腹膜癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。在具體例中，原發性腹膜癌是漿液細胞原發性腹膜癌。在具體例中，原發性腹膜癌是透明細胞原發性腹膜癌。

【0507】在具體例中，癌症是乳癌。乳癌是世界上第二常見的癌症，2012年有約170萬新病例，是癌症死亡的第五常見原因，約521,000名病例死亡。在這些病例中，大約15%是三陰性，其不表現雌激素受體，黃體素受體(PR)或HER2。在一些具體例中，三陰性乳癌(TNBC)的特徵在於雌激素受體表現陰性(<1%的細胞)，黃體素受體表現陰性(<1%的細胞)和HER2陰性的乳癌細胞。在具體例中，乳癌是晚期乳癌。在一些具體例中，癌症是第II期、第III期或第IV期乳癌。在一些具體例中，癌症是第IV期乳癌。在具體例中，乳癌是轉移性乳癌。在具體例中，乳癌是MSI-H乳癌。在具體例中，乳癌是MSS乳癌。在具體例中，乳癌是POLE突變型乳癌。在具體例中，乳癌是POLD突變型乳癌。在具體例中，乳癌是高TMB乳癌。在具體例中，乳癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。在具體例中，癌症是ER陽性乳癌、ER陰性乳癌、PR陽性乳癌、PR陰性乳癌、HER2陽性乳癌、HER2陰性乳癌、BRCA1/2陽性乳癌、BRCA1/2陰性癌症，或三陰性乳癌(TNBC)。在具體例中，癌症是三陰性乳癌(TNBC)。

【0508】在具體例中，癌症是子宮內膜癌(「EC」)。從病原學的角度來看，EC分為兩種不同的類型，即所謂的第I型和第II型。第I型腫瘤是低級別且與雌激素相關的子宮內膜樣癌(EEC)，而第II型是非子宮內膜樣(NEEC)(主要是漿液和透明細胞)癌。世界衛生組織最近更新了EC的病理分類，認識到EC的9種不同亞型，但EEC和漿液性癌(SC)佔絕大多數病例。EEC是與雌激素相關的癌，其發生在圍絕經期患者中，並且在前驅病灶(子宮內膜增生/子宮內膜樣上皮內瘤形成)之前。在顯微鏡下，低級別EEC (EEC 1-2)包含管狀腺體，有點類似於增殖性子宮內膜，具有結構複雜性，有腺體和篩狀圖案融合。高級別EEC顯示出穩固的生長模式。相反，SC發生在沒有過度雌激素的絕經後患者中。在顯微鏡下，SC顯示厚的，纖維化或水腫的乳突、腫瘤細胞顯著分層、細胞出芽和具有大嗜酸性球細胞質的間變性細胞。絕大多數EEC是低級別腫瘤(第1級和第2級)，並且當它們侷限在子宮時

與預後良好相關。第3級EEC (EEC3)是一種侵襲性腫瘤，淋巴結轉移頻率增加。SC非常具有攻擊性，與雌激素刺激無關，主要發生在老年女性身上。EEC 3和SC被認為是高級別腫瘤。SC和EEC3使用1988年至2001年的監測，流行病學和最終結果(SEER)計畫數據進行了比較。它們分別佔EC的10%和15%，但分別佔癌症死亡的39%和27%。子宮內膜癌也可分為四個分子亞組：(1)超突變/POLE突變型；(2)超突變MSI +(例如，MSI-H或MSI-L)；(3)複本數低/微衛星穩定(MSS)；及(4)複本數高/漿液樣。大約28%的病例是MSI高。(Murali, *Lancet Oncol.* (2014)。在一些具體例中，患者具有2L子宮內膜癌的錯配修復缺陷子集。在具體例中，子宮內膜癌是晚期癌症。在具體例中，子宮內膜癌是轉移性癌症。在一些具體例中，子宮內膜癌是MSI-H子宮內膜癌。在具體例中，子宮內膜癌是MSI-L子宮內膜癌。在具體例中，子宮內膜癌是MSS子宮內膜癌。在具體例中，子宮內膜癌是POLE突變型子宮內膜癌(例如，包含POLE突變的MSI-H子宮內膜癌)。在具體例中，子宮內膜癌是POLD突變型子宮內膜癌(例如，包含POLD突變的MSI-H子宮內膜癌)。在具體例中，子宮內膜癌是高TMB子宮內膜癌。在具體例中，子宮內膜癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。

【0509】 在具體例中，癌症是性腺腫瘤。

【0510】 在具體例中，癌症是非子宮內膜癌(例如，非子宮內膜實體腫瘤)。在具體例中，非子宮內膜癌是晚期癌症。在具體例中，非子宮內膜癌是轉移性癌症。在具體例中，非子宮內膜癌是MSI-H癌症。在具體例中，非子宮內膜癌是MSI-L子宮內膜癌。在具體例中，非子宮內膜癌是MSS癌症。在具體例中，非子宮內膜癌是POLE突變型癌症(例如，包含POLE突變的MSI-H非子宮內膜癌)。在具體例中，非子宮內膜癌是POLD突變型癌症(例如，包含POLD突變的MSI-H非子宮內膜癌)。在具體例中，非子宮內膜癌是實體腫瘤(例如，MSS實體腫瘤，MSI-H實體腫瘤，POLD突變型實體腫瘤或POLE突變型實體腫瘤)。在具體例中，非子宮內膜癌是高TMB癌症。在具體例中，非子宮內膜癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。

【0511】 在一些具體例中，患者或患者群體患有血液學癌症。在一些具體例中，患者患有血液學癌症，例如瀰漫性大B細胞淋巴瘤(「DLBCL」)、

霍奇金氏淋巴瘤(「HL」)、非霍奇金氏淋巴瘤(「NHL」)、濾泡性淋巴瘤(「FL」)、急性骨髓樣白血病(「AML」)、急性淋巴母細胞性白血病(「ALL」)或多發性骨髓瘤(「MM」)。在具體例中，癌症是血源性癌症，例如急性淋巴母細胞性白血病(「ALL」)、急性淋巴母細胞性B細胞白血病，急性淋巴母細胞性T細胞白血病，急性骨髓母細胞性白血病(「AML」)、急性淋巴母細胞性白血病(「ALL」)」、急性原骨髓細胞性白血病(「APL」)、急性單核母細胞性白血病、急性紅白血病性白血病、急性巨核母細胞性白血病、急性骨髓單核細胞性白血病、急性非淋巴細胞性白血病、急性未分化性白血病、慢性骨髓細胞性白血病(「CML」)、慢性淋巴細胞性白血病(「CLL」)，毛細胞性白血病和多發性骨髓瘤；急性和慢性白血病，如淋巴母細胞性、骨髓性、淋巴細胞性和骨髓細胞性白血病。在具體例中，血液學癌症是淋巴瘤(例如，霍奇金氏淋巴瘤(例如，復發或難治的經典霍奇金氏淋巴瘤(cHL)、非霍奇金氏淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤或前驅T淋巴母細胞性淋巴瘤)、淋巴上皮癌，或惡性組織細胞增生症。

【0512】在具體例中，癌症是瀰漫性大B細胞淋巴瘤(「DLBCL」)。在具體例中，瀰漫性大B細胞淋巴瘤是晚期瀰漫性大B細胞淋巴瘤。在具體例中，瀰漫性大B細胞淋巴瘤是轉移性瀰漫性大B細胞淋巴瘤。在具體例中，瀰漫性大B細胞淋巴瘤是MSI-H瀰漫性大B細胞淋巴瘤。在具體例中，瀰漫性大B細胞淋巴瘤是MSS瀰漫性大B細胞淋巴瘤。在具體例中，瀰漫性大B細胞淋巴瘤是POLE突變型瀰漫性大B細胞淋巴瘤。在具體例中，瀰漫性大B細胞淋巴瘤是POLD突變型瀰漫性大B細胞淋巴瘤。在具體例中，瀰漫性大B細胞淋巴瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。

【0513】在具體例中，癌症是急性淋巴母細胞性白血病(「ALL」)。在具體例中，急性淋巴母細胞性白血病是晚期急性淋巴母細胞性白血病。在具體例中，急性淋巴母細胞性白血病是轉移性急性淋巴母細胞性白血病。在具體例中，急性淋巴母細胞性白血病是MSI-H急性淋巴母細胞性白血病。在具體例中，急性淋巴母細胞性白血病是MSS急性淋巴母細胞性白血病。在具體例中，急性淋巴母細胞性白血病是POLE突變型急性淋巴母細胞性白血病。在具體例中，急性淋巴母細胞性白血病是POLD突變型急性淋巴

母細胞性白血病。在具體例中，急性淋巴母細胞性白血病與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。

【0514】 在具體例中，癌症是急性骨髓樣白血病(「AML」)。在具體例中，急性骨髓樣白血病是晚期急性骨髓樣白血病。在具體例中，急性骨髓樣白血病是轉移性急性骨髓樣白血病。在具體例中，急性骨髓樣白血病是MSI-H急性骨髓樣白血病。在具體例中，急性骨髓樣白血病是MSS急性骨髓樣白血病。在具體例中，急性骨髓樣白血病是POLE突變型急性骨髓樣白血病。在具體例中，急性骨髓樣白血病是POLD突變型急性骨髓樣白血病。在具體例中，急性骨髓樣白血病與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。

【0515】 在具體例中，癌症是非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。在具體例中，非霍奇金氏淋巴瘤是晚期非霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，非霍奇金氏淋巴瘤是轉移性非霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，非霍奇金氏淋巴瘤是MSI-H非霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，非霍奇金氏淋巴瘤是MSS非霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，非霍奇金氏淋巴瘤是POLE突變型非霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，非霍奇金氏淋巴瘤是POLD突變型非霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，非霍奇金氏淋巴瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。

【0516】 在具體例中，癌症是霍奇金氏淋巴瘤(HL)。在具體例中，霍奇金氏淋巴瘤是晚期霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，霍奇金氏淋巴瘤是轉移性霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，霍奇金氏淋巴瘤是MSI-H霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，霍奇金氏淋巴瘤是MSS霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，霍奇金氏淋巴瘤是POLE突變型霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，霍奇金氏淋巴瘤是POLD突變型霍奇金氏淋巴瘤。在具體例中，霍奇金氏淋巴瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。

【0517】 在具體例中，癌症是非CNS癌症(例如，非CNS實體腫瘤)。在具體例中，癌症是神經母細胞瘤，肝母細胞瘤、肝細胞癌、威爾姆氏瘤、腎細胞癌、黑色素瘤、腎上腺皮質癌、結腸腺癌、肌上皮癌、胸腺細胞癌、

鼻咽癌、鱗狀細胞癌，間皮瘤或斜坡脊索瘤。在具體例中，癌症是顱外胚胎神經母細胞瘤。

【0518】在具體例中，癌症是CNS癌症(例如，原發性CNS惡性病)，諸如腦癌。在具體例中，癌症是室管膜瘤。在具體例中，癌症是腦癌(例如，多形性神經膠質母細胞瘤、神經膠質肉瘤、星形細胞瘤、神經膠質母細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤、小腦幕上原始神經外胚層腫瘤、非典型畸胎樣橫紋肌樣瘤、脈絡叢癌、惡性神經節瘤、大腦神經膠瘤病、腦膜瘤，或副神經節瘤)。在具體例中，癌症是高級別星形細胞瘤、低級別星形細胞瘤、間變性星形細胞瘤、原纖維性星形細胞瘤、毛狀星形細胞瘤、高級別神經膠質瘤、低級別神經膠質瘤、瀰漫性內因性橋腦神經膠質瘤(DIPG)或間變性混合性神經膠質瘤。在具體例中、癌症是神經母細胞瘤(NB)、神經膠質瘤、瀰漫性內因性腦橋神經膠質瘤(DIPG)、毛狀星形細胞瘤、星形細胞瘤、間變性星形細胞瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡突神經膠質瘤、腦膜瘤、前庭神經鞘瘤、腺瘤、轉移性腦腫瘤、腦膜瘤，脊柱腫瘤或成神經管胚細胞瘤。

【0519】在具體例中，癌症是CNS腫瘤。在具體例中，CNS腫瘤是晚期的。在具體例中，CNS腫瘤是轉移性CNS腫瘤。在具體例中，CNS腫瘤是MSI-H CNS腫瘤。在具體例中，CNS腫瘤是MSS CNS腫瘤。在具體例中，CNS腫瘤是POLE突變型CNS腫瘤。在具體例中，CNS腫瘤是POLD突變型CNS腫瘤。在具體例中，CNS腫瘤是高TMB CNS腫瘤。在具體例中，CNS腫瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。在具體例中，CNS腫瘤是晚期充分分化的神經內分泌腫瘤。

【0520】在具體例中，癌症是神經母細胞瘤(NB)。在具體例中，神經母細胞瘤是晚期神經母細胞瘤。在具體例中，神經母細胞瘤是轉移性神經母細胞瘤。在具體例中，神經母細胞瘤是MSI-H神經母細胞瘤。在具體例中，神經母細胞瘤是MSS神經母細胞瘤。在具體例中，神經母細胞瘤是POLE突變型神經母細胞瘤。在具體例中，神經母細胞瘤是POLD突變型神經母細胞

瘤。在具體例中，神經母細胞瘤是高TMB神經母細胞瘤。在具體例中，神經母細胞瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。

【0521】 在具體例中，癌症是瀰漫性內因性橋腦神經膠質瘤(DIPG)。在實施例中，DIPG是晚期DIPG。在具體例中，DIPG是轉移性DIPG。在具體例中，DIPG是MSI-H DIPG。在具體例中，DIPG是MSS DIPG。在具體例中，DIPG是POLE突變型DIPG。在具體例中，DIPG是POLD突變型DIPG。在具體例中，DIPG是高TMB DIPG。在具體例中，DIPG與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。

【0522】 在具體例中，癌症是肉瘤。

【0523】 在具體例中，肉瘤是尤文氏肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、胚胎橫紋肌肉瘤、滑膜肉瘤、肺泡橫紋肌肉瘤、肺泡樣軟組織肉瘤、梭形細胞肉瘤、血管肉瘤、上皮樣肉瘤，發炎性肌纖維母細胞瘤或惡性類橫紋肌瘤。

【0524】 在具體例中，肉瘤是晚期肉瘤。在具體例中，肉瘤是轉移性肉瘤。在具體例中，肉瘤是MSI-H肉瘤。在具體例中，肉瘤是MSS肉瘤。在具體例中，肉瘤是POLE突變型肉瘤。在具體例中，肉瘤是POLD突變型肉瘤。在具體例中，肉瘤是高TMB肉瘤。在具體例中，肉瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。

【0525】 在具體例中，癌症是尤文氏肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤是一種晚期尤文氏肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤是轉移性尤文氏肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤是MSI-H尤文氏肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤是MSS尤文氏肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤是POLE突變型尤文氏肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤是POLD突變型尤文氏肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤是高TMB尤文氏肉瘤。在具體例中，尤文氏肉瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。

【0526】 在具體例中，癌症是胚胎橫紋肌肉瘤(ERS)。在具體例中，胚胎橫紋肌肉瘤是晚期胚胎橫紋肌肉瘤。在具體例中，胚胎橫紋肌肉瘤是轉移性胚胎橫紋肌肉瘤。在具體例中，胚胎橫紋肌肉瘤是MSI-H胚胎橫紋肌肉瘤。在具體例中，胚胎橫紋肌肉瘤是MSS胚胎橫紋肌肉瘤。在具體例中，

胚胎橫紋肌肉瘤是POLE突變型胚胎橫紋肌肉瘤。在具體例中，胚胎橫紋肌肉瘤是POLD突變型胚胎橫紋肌肉瘤。在具體例中，胚胎橫紋肌肉瘤是高TMB胚胎橫紋肌肉瘤。在具體例中，胚胎橫紋肌肉瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。

【0527】 在具體例中，癌症是骨肉瘤(OS)。在具體例中，骨肉瘤是晚期骨肉瘤。在具體例中，骨肉瘤是轉移性骨肉瘤。在具體例中，骨肉瘤是MSI-H骨肉瘤。在具體例中，骨肉瘤是MSS骨肉瘤。在具體例中，骨肉瘤是POLE突變型骨肉瘤。在具體例中，骨肉瘤是POLD突變型骨肉瘤。在具體例中，骨肉瘤是高TMB骨肉瘤。在具體例中，骨肉瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。

【0528】 在具體例中，癌症是軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤是晚期軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤是轉移性軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤是MSI-H軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤是MSS軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤是POLE突變型軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤是POLD突變型軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤是高TMB軟組織肉瘤。在具體例中，軟組織肉瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。在具體例中，軟組織肉瘤是平滑肌肉瘤。

【0529】 在具體例中，癌症是肺癌。在具體例中，肺癌是肺鱗狀細胞癌。在具體例中，肺癌是MSI-H肺癌。在具體例中，肺癌是MSS肺癌。在具體例中，肺癌是POLE突變型肺癌。在具體例中，肺癌是POLD突變型肺癌。在具體例中，肺癌是高TMB肺癌。在具體例中，肺癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。在具體例中，肺癌是小細胞肺癌(SCLC)。在具體例中，肺癌是非小細胞肺癌(NSCLC)，諸如鱗狀NSCLC。在具體例中，肺癌是ALK易位肺癌(例如，ALK易位的NSCLC)。在具體例中，癌症是具有經確認ALK易位的NSCLC。在具體例中，肺癌是EGFR突變型肺癌(例如，EGFR突變型NSCLC)。在具體例中，癌症是具有經確認的EGFR突變的NSCLC。在具體例中，肺癌是間皮瘤。

【0530】 在具體例中，癌症是黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤是晚期黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤是轉移性黑色素瘤。在具體例中，黑

色素瘤是MSI-H黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤是MSS黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤是POLE突變型黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤是POLD突變型黑色素瘤。在具體例中，黑色素瘤是高TMB黑色素瘤。

【0531】在具體例中，癌症是癌瘤。在具體例中，癌瘤是晚期癌瘤。在具體例中，癌瘤是轉移性癌瘤。在具體例中，癌瘤是MSI-H癌瘤。在具體例中，癌瘤是MSS癌瘤。在具體例中，癌瘤是POLE突變型癌瘤。在具體例中，癌是POLD突變型癌瘤。在具體例中，癌瘤是高TMB癌瘤。在具體例中，癌瘤是腎細胞癌(RCC)。

【0532】在具體例中，癌症是鱗狀細胞癌。在具體例中，鱗狀細胞癌是晚期癌症。在具體例中，鱗狀細胞癌是轉移性癌症。在具體例中，鱗狀細胞癌是MSI-H。在具體例中，鱗狀細胞癌是MSS。在具體例中，鱗狀細胞癌是POLE突變型癌症。在具體例中，鱗狀細胞癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。在具體例中，癌症是肺鱗狀細胞癌。在具體例中，癌症是食道鱗狀細胞癌。在具體例中，癌症是肛門、陰莖、子宮頸，陰道或外陰的鱗狀細胞癌。在具體例中，癌症是頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)。

【0533】在具體例中，癌症是腺癌。在具體例中，腺癌是晚期腺癌。在具體例中，腺癌是轉移性腺癌。在具體例中，腺癌是MSI-H腺癌。在具體例中，腺癌是MSS腺癌。在具體例中，腺癌是POLE突變型腺癌。在具體例中，腺癌是POLD突變型腺癌。在具體例中，腺癌是高TMB腺癌。在具體例中，腺癌是胃腺癌。在具體例中，腺癌是食道腺癌。在具體例中，腺癌是前列腺腺癌(例如，去勢抗性前列腺腺癌)。在具體例中，腺癌是卵巢腺癌。

【0534】在具體例中，癌症是威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤是晚期威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤是轉移性威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤是MSI-H威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤是MSS威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤是POLE突變型威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤是POLD突變型威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤是高TMB威爾姆氏瘤。在具體例中，威爾姆氏瘤與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。

【0535】 在具體例中，癌症是結腸直腸癌(CRC)(例如，實體腫瘤)。在具體例中，結腸直腸癌是晚期結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌是轉移性結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌是MSI-H結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌是MSS結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌是POLE突變型結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌是POLD突變型結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌是高TMB結腸直腸癌。在具體例中，結腸直腸癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關。

肺癌

【0536】 在具體例中，癌症是肺癌。

【0537】 肺癌是全球癌症死亡的最常見原因，在男性和女性中也是第二常見的癌症。所有新發癌症中約有14%是肺癌。在美國(US)，2017年預計將有222,500例肺癌新病例(男性116,990例，女性105,510例)和155,870例肺癌死亡病例(男性84,590例，女性71,280例)。

【0538】 肺癌的兩種主要形式是非小細胞肺癌(NSCLC)和小細胞肺癌。NSCLC是一種由腺癌，大細胞癌和鱗狀細胞癌(sqNSCLC)組成的異質性疾病，佔所有肺癌的約80%至85%。肺鱗狀細胞癌佔NSCLC的20%至30%。儘管早期檢測和標準治療取得了進展，但NSCLC常常在晚期才確診，預後不良，並且是全球癌症死亡的主要原因。

【0539】 基於鉑的雙重合併療法(doublet therapy)，維持化學療法和抗血管生成劑與化學療法組合有助於改善晚期NSCLC患者的結果。鑑定點突變(表皮生長因子受體[EGFR]，BRAF)、染色體易位引起的基因融合(間變性淋巴瘤激酶[ALK]，ROS-1)和基因擴增(間質上皮轉換因子[MET])可以作為向癌症患者提供治療的致癌驅動因素。對於大多數沒有靶向致癌基因驅動因素的NSCLC患者來說，基於鉑的第一線化學療法直到最近才是唯一的標準治療方法。

【0540】 在具體例中，肺癌是晚期肺癌。在具體例中，肺癌是轉移性肺癌。在具體例中，肺癌是肺鱗狀細胞癌。在具體例中，肺癌是小細胞肺癌(SCLC)。在具體例中，肺癌是非小細胞肺癌(NSCLC)。在具體例中，肺癌是ALK易位的肺癌(例如，具有已知ALK易位的肺癌)。在具體例中，肺癌

是EGFR突變型肺癌(例如，具有已知EGFR突變的肺癌)。在具體例中，肺癌是MSI-H肺癌。在具體例中，肺癌是MSS肺癌。在具體例中，肺癌是POLE突變型肺癌。在具體例中，肺癌是POLD突變型肺癌。在具體例中，肺癌是高TMB肺癌。在具體例中，肺癌與同源重組修復缺陷/同源修復缺陷(「HRD」)相關或者特徵在於同源重組修復(HRR)基因突變或缺失。

【0541】在具體例中，晚期肺癌(例如，晚期NSCLC)是第III期癌症或第IV期癌症。在具體例中，晚期肺癌(例如，晚期NSCLC)是第III期癌症。在具體例中，晚期肺癌(例如，晚期NSCLC)是第IV期癌症。在具體例中，晚期肺癌(例如，晚期NSCLC)是局部晚期的。在具體例中，晚期肺癌(例如，晚期NSCLC)是轉移性的。

【0542】在具體例中，患有肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)的個體未接受過肺癌治療。在具體例中，患有肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)的個體未接受過肺癌治療，並且先前未曾接受過免疫療法(例如，抗PD-1療法)或化學療法。在具體例中，患有肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)的個體未接受過肺癌治療，並且先前未曾接受過免疫療法。在具體例中，患有肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)的個體未接受過肺癌治療，並且先前未曾接受過抗PD-1療法(「未接受過PD-1」)。在具體例中，患有肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)的個體未接受過肺癌治療，並且先前未曾接受過化學療法(「未接受過化學療法」)。在具體例中，患有肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)的個體未接受過肺癌治療，並且先前未曾接受過化學療法，諸如基於鉑的化學療法或包含EGFR、ALK，ROS-1及/或MET之抑制劑的化學療法。

【0543】在具體例中，肺癌(例如NSCLC，諸如晚期NSCLC)不表現PD-L1。

【0544】在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)表現PD-L1 (例如，透過諸如免疫組織化學(IHC)分析的分析測定)。在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)表現≥1%的PD-L1 (例如，透過諸如免疫組織化學(IHC)分析的分析測定)。在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)表現≥50%的PD-L1 (例如，透過諸如免疫組織化學(IHC)

分析的分析測定)。在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)是高PD-L1癌症(例如，表現≥50% PD-L1的癌症(例如，透過諸如免疫組織化學(IHC)分析的分析測定)。

【0545】 在具體例中，肺癌是小細胞肺癌(SCLC)。

【0546】 在具體例中，肺癌是非小細胞肺癌(NSCLC)，諸如腺癌，大細胞癌或鱗狀細胞癌(sqNSCLC)。在具體例中，NSCLC是肺腺癌。在具體例中，NSCLC是肺的大細胞癌。在具體例中，NSCLC是肺鱗狀細胞癌(sqNSCLC)。

【0547】 在具體例中，肺癌是ALK易位的肺癌(例如，ALK易位的NSCLC)。在具體例中，癌症是具有經確認ALK易位的NSCLC (例如，晚期NSCLC)。

【0548】 在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)不具有ALK易位。在具體例中，癌症是沒有ALK易位的NSCLC (例如，晚期NSCLC)。

【0549】 在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)是EGFR突變型肺癌(例如，EGFR突變型NSCLC)。在具體例中，癌症是具有經確認EGFR突變的NSCLC (例如，晚期NSCLC)。

【0550】 在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)不具有EGFR突變。在具體例中，癌症是沒有EGFR突變的NSCLC (例如，晚期NSCLC)。

【0551】 在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)是ROS-1易位的肺癌(例如，ROS-1易位的NSCLC)。在具體例中，癌症是具有經確認ROS-1易位的NSCLC (例如，晚期NSCLC)。

【0552】 在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)不具有ROS-1易位。在具體例中，癌症是沒有ROS-1易位的NSCLC (例如，晚期NSCLC)。

【0553】 在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)的特徵在於基因擴增(例如，在間質上皮轉換因子(MET)中)。在具體例中，癌症是特徵在於MET擴增的NSCLC (例如，晚期NSCLC)。

【0554】在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)的特徵在於EGFR突變、ALK易位，ROS-1易位及/或間質上皮轉換因子(MET)中的基因擴增。

【0555】在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)不具有EGFR突變、ALK易位、ROS-1易位，也不具有間質上皮轉換因子(MET)中的基因擴增。

【0556】在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)的特徵不在於基因擴增。在具體例中，癌症是NSCLC (例如，晚期NSCLC)，其特徵不在於基因擴增。在具體例中，癌症是NSCLC (例如，晚期NSCLC)，其特徵不在於間質上皮轉換因子(MET)中的基因擴增。

【0557】在具體例中，個體是未經治療的(例如，未接受化學療法及/或未接受過PD-1)。在具體例中，未接受過治療的個體先前未曾接受過化學療法(例如，基於鉑的化學療法及/或任何EGFR、ALK，ROS-1和MET的抑制劑的化學療法)也未曾接受過先前的抗PD-1療法(例如，PD-1及/或PD-L1/L2的抑制劑的抗PD-1療法)。在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)是晚期的。在具體例中，晚期肺癌(例如，晚期NSCLC)是局部晚期的。在具體例中，晚期肺癌(例如，晚期NSCLC)是轉移性的。在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)表現PD-L1。在具體例中，肺癌(例如，NSCLC，諸如晚期NSCLC)是高PD-L1 (例如，TPS≥50%)。在具體例中，使用免疫組織化學(IHC)分析測定PD-L1表現。

測量腫瘤反應

【0558】在具體例中，本文所述方法可以為個體提供臨床益處。

【0559】在一些具體例中，臨床益處是完全反應(「CR」)、部分反應(「PR」)或穩定疾病(「SD」)。在一些具體例中，臨床益處對應於至少SD。在一些具體例中，臨床益處對應於至少PR。在一些具體例中，臨床益處對應於CR。在一些具體例中，至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%，90%或95%的患者達到臨床益處。在一些具體例中，至少5%的患者達到臨床益處。在一些具體例中，至少5%的患者達到

SD。在一些具體例中，至少5%的患者達到至少PR。在一些具體例中，至少5%的患者達到CR。在一些具體例中，至少20%的患者達到臨床益處。在一些具體例中，至少20%的患者達到SD。

【0560】 在一些具體例中，臨床益處(例如，SD、PR及/或CR)是根據實體腫瘤的反應評估標準(RECIST)來確定。在一些具體例中，臨床益處(例如，SD、PR及/或CR)是根據RECIST指南來確定。

【0561】 在一些具體例中，腫瘤反應可以透過例如RECIST v 1.1指南來測定。該指南由E.A. Eisenhauer, *et al.*, "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)," *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009)提供，其全部內容透過引用併入本文。該指南首先需要估算在基線時的整體腫瘤負荷，將其用作後續測量的比較對像。可以經由使用本技藝中已知的任何成像系統來測量腫瘤，例如透過CT掃描或X射線。可測量的疾病定義為存在至少一個可測量的病灶。在主要評估指標是腫瘤進展(進展時間或在固定日期的進展比例)的研究中，方案必須說明進入是否僅限於具有可測量疾病的患者，或者只具有不可測量疾病的患者是否也符合條件。

【0562】 當在基線處存在超過一個可測量的病灶時，代表所有相關器官的全部病灶(最多五個病灶總數(且每個器官最多兩個病灶))被確認為目標病灶，並在基線時進行記錄和測量(這意味著在患者僅有一個或兩個器官部位的情況下，將分別記錄最多兩個和四個病灶)。

【0563】 目標病灶應根據其大小(病灶的最長直徑)進行篩選，代表所有相關器官，但另外應該是那些適合再現性重複測量的病灶。

【0564】 特別值得提到淋巴結，因為它們是正常的解剖結構，即使不涉及腫瘤，也可透過成像看到。被定義為可測量且可被確認為目標病灶的病理性節點必須依據CT掃描符合P15mm的短軸標準。只有這些節點的短軸才會對基線總和有影響。節點的短軸是放射科醫師通常用來判斷節點是否與實體腫瘤有關的直徑。通常將節點尺寸報告為獲得圖像的平面中的兩個維度(就CT掃描來說，這幾乎總是軸向平面；就MRI來說，採集平面可以是軸向，矢狀或冠狀)。這些測量中較小者為短軸。

【0565】 例如，被報導為20mm·30mm的腹部節點具有20mm的短軸並且符合惡性，可測量節點的資格。在這個實例中，20mm應記錄為節點測量。所有其他病理結節(那些具有短軸P10mm但<15 mm者)應視為非目標病灶。短軸<10mm的節點被認為是非病理性的，不應記錄或追蹤。

【0566】 將計算所有目標病灶的直徑總和(非結節病灶為最長軸，結節病灶為短軸)並報告為基線直徑總和。如果總和中包括淋巴結，則如上所述，僅將短軸增加到總和中。基線總和直徑將用作為參考，以便進一步以疾病的可測量維度來表徵任何客觀腫瘤消退。

【0567】 包括病理性淋巴結在內的所有其他病灶(或疾病部位)應確認為非目標病灶，並且亦應在基線時記錄。不需要進行測量，而這些病灶應遵循「存在」、「不存在」或極少數情況下「有明確進展」來進行追蹤。此外，可以在病例記錄表上記錄涉及與單個項目相同的器官的多個非目標病灶(例如，「多個擴大的骨盆淋巴結」或「多個肝臟轉移」)。

【0568】 在一些具體例中，腫瘤反應可以藉由例如與免疫相關RECIST (irRECIST)指南來測量，其包括免疫相關的反應標準(irRC)。在irRC中，就非結節性病灶來說，測量具有至少一個維度的可測量病變，其最小尺寸為10 mm (依據CT或MRI掃描的最長直徑)，而就結節性病灶來說依據胸部X射線大於或等於15 mm，或至少20 mm。

【0569】 在一些具體例中，免疫相關反應標準包括CR (所有病灶完全消失(可測量或不可測量，並且沒有新病灶))；PR (相對於基線，腫瘤負荷減少50%或更多)；SD (在沒有PD的情況下，不符合CR或PR的標準)；或PD (相對於最低點，腫瘤負荷增加25%或更多)。irRECIST的詳細說明可以在Bohnsack et al., (2014) ESMO, ABSTRACT 4958與Nishino et al., (2013) *Clin. Cancer Res.* 19(14): 3936-43中找到。

【0570】 在一些具體例中，可以藉由irRECIST或RECIST版本1.1評估腫瘤反應。在一些具體例中，可以藉由irRECIST和RECIST版本1.1兩者評估腫瘤反應。

增強免疫反應以及治療免疫病症

【0571】在一個具體例中，本發明提供一種在哺乳動物中增強免疫反應，或在對免疫檢查點抑制有反應的哺乳動物中治療或預防疾病或病症的方法，該方法包含向有需要的哺乳動物投予一或多種本文所述的免疫檢查點抑制劑或醫藥組合物，其後哺乳動物體內的免疫反應獲得增強，或者在哺乳動物體內的疾病或病症得到治療。例如透過增加抗原特異性T效應功能來提高免疫反應。抗原可以是病毒(例如HIV)、細菌、寄生蟲或腫瘤抗原(例如，本文所述的任何抗原)。在具體例中，免疫反應是天然免疫反應。天然免疫反應表示由感染引起的免疫反應。在具體例中，感染是慢性感染。在具體例中，感染是急性感染。

【0572】增加或增強對抗原的免疫反應可藉由技藝中已知的許多方法來測量。例如，可以藉由測量以下任何一者來測量免疫反應：T細胞活性、T細胞增殖、T細胞活化，效應細胞激素的產生和T細胞轉錄概況。在具體例中，免疫反應是由疫苗接種誘發的反應。因此，在另一個態樣中，本發明提供一種藉由向個體投予本發明之單株抗體或scFv抗體和疫苗來增加疫苗效率的方法。抗體和疫苗是依次或同時投予。疫苗是腫瘤疫苗，細菌疫苗或病毒疫苗。

【0573】在具體例中，本文所述方法可用於在個體中增加T細胞活化或T細胞效應功能。

【0574】在具體例中，本文所述方法可用於在個體中誘發免疫反應。

【0575】在具體例中，本文所述方法可用於在個體中增強免疫反應或增加免疫細胞的活性。

【0576】在具體例中，本文所述方法可用於治療T細胞功能障礙(例如，癌症)。

【0577】在具體例中，本文所述方法可用於在個體中減少腫瘤或抑制腫瘤細胞的生長。

【0578】因此，本發明方法可用於治療任何類型的傳染病(即，由細菌、病毒，真菌或寄生蟲引起的疾病或病症)。可藉由本發明方法治療的傳染病的實例包括但不限於由人類免疫缺乏病毒(HIV)、呼吸道合胞病毒(RSV)、流感病毒、登革熱病毒、B型肝炎病毒(HBV)，或C型肝炎病毒(HCV)

引起的疾病。當本發明方法治療傳染病時，抗體藥劑可以與至少一種抗菌劑或至少一種抗病毒劑組合投予。在這態樣中，抗菌劑可以是技藝中已知的任何合適抗生素。抗病毒劑可以是任何合適類型之特異性靶向特定病毒的疫苗(例如，減毒活疫苗、次單位疫苗、重組載體疫苗和小分子抗病毒療法(例如，病毒複製抑制劑和核苷類似物))。

【0579】 在具體例中，本發明方法可用於治療任何類型的自體免疫疾病(即，因為免疫系統過度活動引起的疾病或病症，其中身體攻擊並傷害其自身組織)，諸如在MacKay I.R. and Rose N.R., eds., *The Autoimmune Diseases, Fifth Edition*, Academic Press, Waltham, MA (2014)中所描述的那些。可藉由本發明方法治療的自體免疫疾病的實例包括但不限於多發性硬化症、第1型糖尿病、類風濕性關節炎、硬皮病、克羅恩氏病、牛皮癬、全身性紅斑狼瘡(SLE)和潰瘍性結腸炎。當本發明方法治療自體免疫疾病時，本文所述抗體藥劑可與消炎劑組合使用，消炎劑包括例如皮質類固醇(例如潑尼松和氟替卡松)和非類固醇消炎藥(NSAID)(例如，阿司匹林、布洛芬和萘普生)。

組合療法

【0580】 本文提供包含投予更多治療劑(例如，免疫檢查點抑制劑)的方法。

檢查點抑制劑

【0581】 同時靶向這些免疫檢查點途徑中的兩者或更多者的組合治療已被證實增進且有效協同的抗腫瘤活性(參見，例如Sakuishi et al., *J. Exp. Med.*, 207: 2187-2194 (2010)；Ngiow et al., *Cancer Res.*, 71: 3540-3551 (2011)；及Woo et al., *Cancer Res.*, 72: 917-927 (2012))。

【0582】 在具體例中，檢查點抑制劑是能夠抑制以下任何一者的藥劑：PD-1(例如，經由抗PD-1、抗PD-L1或抗PD-L2療法的抑制)、CTLA-4、TIM-3、TIGIT、LAG (例如，LAG-3)、CEACAM (例如，CEACAM-1、-3及/或-5)、VISTA、BTLA、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3 (CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM (TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、第I類MHC、第II類MHC、GALS、腺苷、TGFR (例如TGFRβ)、B7-H1、B7-H4 (VTCN1)、OX-40、CD137、CD40，IDO或CSF-1R。在具體例中，檢查點

抑制劑是小分子、核酸、多肽(例如，抗體)、碳水化合物、脂質，金屬或毒素。在具體例中，檢查點抑制劑是抗體，抗體結合物或其抗原結合片段。

【0583】 在具體例中，免疫檢查點抑制劑是抑制計畫性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA-4)、T細胞免疫球蛋白結構域和黏蛋白結構域3蛋白(TIM-3)T細胞免疫球蛋白、淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)和ITIM結構域(TIGIT)、吲哚胺2,3-雙加氧酶(IDO)或群落刺激因子1受體(CSF1R)的藥劑。在一些具體例中，提供用於在哺乳動物中治療或預防癌症，傳染病或自體免疫疾病的方法，包含投予(i)結合至LAG-3蛋白的抗體藥劑，及(ii)抑制PD-1信號傳導的藥劑及/或抑制T細胞免疫球蛋白和含黏蛋白結構域3 (TIM-3)的藥劑。

【0584】 免疫檢查點抑制劑的典型劑量可以是，例如，1 pg/kg至20 mg/kg動物或人類體重的範圍內；然而，低於或高於這個例示性範圍的劑量可落在本揭示內容的範圍內。非經腸日劑量可為約0.00001 μg/kg至約20 mg/kg總體重(例如，約0.001 μg/kg、約0.1 μg/kg、約1 μg/kg、約5 μg/kg、約10 μg/kg、約100 μg/kg、約500 μg/kg、約1 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg，或由前述數值中的任何兩者所界定的範圍)、約0.1 μg/ kg至約10 mg/kg總體重(例如，約0.5 μg/kg、約1 μg/kg、約50 μg/kg、約150 μg/kg、約300 μg/kg、約750 μg/kg、約1.5 mg/kg、約5 mg/kg，或由前述數值中的任何兩者所界定的範圍)、約1 μg/kg至5 mg/kg總體重(例如，約3 μg/kg、約15 μg/kg、約75 μg/kg、約300 μg/kg、約900 μg/kg、約2 mg/kg、約4 mg/kg，或由前述數值中的任何兩者所界定的範圍)，或每天約0.5至15 mg/kg體重(例如，約1 mg/kg、約2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約6 mg/kg、約9 mg/kg、約11 mg/kg、約13 mg/kg，或由前述數值中的任何兩者所界定的範圍)。

抑制CTLA-4的藥劑

【0585】 在具體例中，免疫檢查點抑制劑是CTLA-4抑制劑(例如，抗體，抗體結合物或其抗原結合片段)。在具體例中，CTLA-4抑制劑是小分子、核酸、多肽(例如，抗體)、碳水化合物、脂質，金屬或毒素。在具體例中，CTLA-4抑制劑是小分子。在具體例中，CTLA-4抑制劑是CTLA-4結合劑。在具體例中，CTLA-4抑制劑是抗體，抗體結合物或其抗原結合片段。在具

體例中，CTLA-4抑制劑是伊匹單抗(ipilimumab)(Yervoy)、AGEN1884或替西木單抗(tremelimumab。

抑制TIGIT的藥劑

【0586】在具體例中，免疫檢查點抑制劑是TIGIT抑制劑(例如，抗體，抗體結合物或其抗原結合片段)。在具體例中，TIGIT抑制劑是小分子、核酸、多肽(例如，抗體)、碳水化合物、脂質，金屬或毒素。在具體例中，TIGIT抑制劑是小分子。在具體例中，TIGIT抑制劑是TIGIT結合劑。在具體例中，TIGIT抑制劑是抗體，抗體結合物或其抗原結合片段。在具體例中，TIGIT抑制劑是MTIG7192A，BMS-986207或OMP-31M32。

抑制IDO的藥劑

【0587】在具體例中，免疫檢查點抑制劑是IDO抑制劑。在具體例中，IDO抑制劑是小分子、核酸、多肽(例如，抗體)、碳水化合物、脂質，金屬或毒素。在具體例中，IDO抑制劑是小分子。在具體例中，IDO抑制劑是IDO結合劑。在具體例中，IDO抑制劑是抗體，抗體結合物或其抗原結合片段。

抑制CSF1R的藥劑

【0588】在具體例中，免疫檢查點抑制劑是CSF1R抑制劑。在具體例中，CSF1R抑制劑是小分子、核酸、多肽(例如，抗體)、碳水化合物、脂質，金屬或毒素。在具體例中，CSF1R抑制劑是小分子。在具體例中，CSF1R抑制劑是CSF1R結合劑。在具體例中，CSF1R抑制劑是抗體，抗體結合物或其抗原結合片段。

抑制PD-1的藥劑

【0589】在具體例中，免疫檢查點抑制劑是PD-1抑制劑(例如，如本文所述)。在具體例中，PD-1抑制劑是如圖1A或圖1B中所述的藥劑。在具體例中，PD-1抑制劑是小分子、核酸、多肽(例如，抗體、抗體結合物，或其抗原結合片段)、碳水化合物、脂質、金屬，或毒素。在實施例中，PD-1抑制劑是PD-1結合劑(例如，抗體、抗體結合物，或其抗原結合片段)。在具體例中，PD-1結合劑是抗體、抗體結合物，或其抗原結合片段。在具體例中，PD-1結合劑是TSR-042、納武單抗、派姆單抗、阿特珠單抗、得瓦魯單抗、阿維魯單抗、PDR-001、替雷利珠單抗(BGB-A317)、昔米利單抗

(REGN2810)、LY-3300054、JNJ-63723283、MGA012、BI-754091、IBI-308、卡瑞利珠單抗(HR-301210)、BCD-100、JS-001、CX-072、BGB-A333、AMP-514 (MEDI-0680)、AGEN-2034、CS1001、Sym-021、SHR-1316、PF-06801591、LZM009、KN-035、AB122、杰諾單抗(CBT-501)、FAZ-053、CK-301，AK104或GLS-010，或WO2014/179664中所揭示的任何一種PD-1抗體。在具體例中，抗PD-1藥劑是TSR-042。在具體例中，PD-1抑制劑是PD-L1或PD-L2結合劑，諸如得瓦魯單抗、阿特珠單抗、阿維魯單抗、BGB-A333、SHR-1316、FAZ-053，CK-301或PD-L1 milla分子，或其衍生物。

抑制TIM-3的藥劑

【0590】 在具體例中，免疫檢查點抑制劑是TIM-3抑制劑(例如，如本文所述)。

【0591】 已經提出TIM-3在T細胞耗竭和限制抗腫瘤免疫反應中發揮作用，並且靶向治療癌症，傳染病或自體免疫疾病。

【0592】 TIM-3是一種60 kDa的第1型跨膜蛋白，由三個結構域組成：N端Ig可變(IgV)樣結構域、中間富含Ser/Thr的黏蛋白結構域和具有短細胞內尾部的跨膜結構域(參見，例如Kane, L.P., *Journal of Immunology*, *184*(6): 2743-2749 (2010))。最初在末端分化的Th1細胞上鑑定出TIM-3，並透過誘發T細胞細胞凋亡來負向調節T細胞反應(參見，例如Hastings et al., *Eur. J. Immunol.*, *39*(9): 2492-2501 (2009))。TIM-3也表現在活化的Th17和Tc1細胞上，且CD4+ T細胞和CD8+ T細胞上的Tim-3表現失調與幾種自體免疫疾病、病毒感染和癌症有關(參見，例如Liberal et al., *Hepatology*, *56*(2): 677-686 (2012)；Wu et al., *Eur. J. Immunol.*, *42*(5): 1180-1191 (2012)；Anderson, A.C., *Curr. Opin. Immunol.*, *24*(2): 213-216 (2012)；及Han et al., *Frontiers in Immunology*, *4*: 449 (2013))。

【0593】 TIM-3的推定配體包括磷脂醯絲胺酸(Nakayama et al., *Blood*, *113*: 3821-3830 (2009))、半乳糖凝集素-9 (Zhu et al., *Nat. Immunol.*, *6*: 1245-1252 (2005))、高遷移率族蛋白1 (HMGB1)(Chiba et al., *Nature Immunology*, *13*: 832-842 (2012))和癌胚抗原細胞黏附分子1 (CEACAM1) (Huang et al., *Nature*, *517*(7534): 386-90 (2015))。

【0594】 TIM-3用於調節免疫反應的各個方面。TIM-3和半乳糖凝集素-9 (Gal-9)的交互作用誘發細胞死亡，而在活體內阻斷這個交互作用會加劇實驗模型中的自體免疫性且消除耐受性，強烈暗示著TIM-3是一個負向調節分子。與其對T細胞的作用相反，TIM-3-Gal-9交互作用是透過促進細胞內病原體的巨噬細胞清除而表現出抗微生物作用(參見，例如Sakuishi et al., *Trends in Immunology*, *32*(8): 345-349 (2011))。在活體內已顯示，壓制TIM-3可增強實驗性自體免疫性腦脊髓炎的病理學嚴重性(Monney et al.，如上；及Anderson, A. C. and Anderson, D. E., *Curr. Opin. Immunol.*, *18*: 665-669 (2006))。研究還提出，TIM-3-半乳糖凝集素-9途徑的失調可能在慢性自體免疫疾病中發揮作用，諸如多發性硬化症(Anderson and Anderson，如上)。TIM-3透過其獨特的結合裂縫結合磷脂醯基絲胺酸來促進凋亡細胞的清除(參見，例如DeKruyff et al., *J. Immunol.*, *184*(4):1918-1930 (2010))。

【0595】 在一個態樣中，本發明的特徵為一種在個體中誘發免疫反應的方法，該方法包含：在從個體獲得的樣本中測量PD-L1表現水平；及基於PD-L1表現水平向個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。在另一個態樣中，本發明的特徵為一種在個體中增強免疫反應或增加免疫細胞活性的方法，該方法包含：在從個體獲得的樣本中測量PD-L1表現水平；及基於PD-L1表現水平向個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。在又另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體的方法，該方法包含：在從個體獲得的樣本中測量PD-L1表現水平；及基於PD-L1表現水平向個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。

【0596】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種在個體中誘發免疫反應的方法，該方法包含：與參考水平相比，基於在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體；及向所選個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。在另一個態樣中，本發明的特徵為一種在個體中增強免疫反應或增加免疫細胞活性的方法，該方法包含：與參考水平相比，基於在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體；及向所選個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。在又另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體的方法，該方法包含：與參考水平相比，基於在從個體獲得的樣本中的

PD-L1表現水平來篩選個體；及向所選個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。

【0597】在具體例中，哺乳動物患有對T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3 (TIM-3)抑制有反應的病症。在具體例中，哺乳動物患有對T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3 (TIM-3)抑制有反應且特徵在於表現PD-L1的病症。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠抑制T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3 (TIM-3)信號傳導的藥劑(TIM-3藥劑)。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠抑制T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3 (TIM-3)信號傳導的藥劑(TIM-3藥劑)和有效量之第二免疫檢查點抑制劑(例如，有效量之能夠淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)信號傳導的藥劑(LAG-3藥劑)或有效量之能夠抑制計畫性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導的藥劑(PD-1藥劑))。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠抑制T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3 (TIM-3)信號傳導的藥劑(TIM-3藥劑)和有效量之能夠抑制淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)信號傳導的藥劑(LAG-3藥劑)。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠抑制T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3 (TIM-3)信號傳導的藥劑(TIM-3藥劑)和有效量之能夠抑制計畫性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導的藥劑(PD-1藥劑)。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠抑制計畫性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導的藥劑(PD-1藥劑)、有效量之能夠抑制淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)信號傳導的藥劑(LAG-3藥劑)，及有效量之能夠抑制T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3(TIM-3)信號傳導的藥劑(TIM-3藥劑)。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠結合TIM-3的多肽。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之編碼能夠結合TIM-3的多肽的經分離核酸。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之編碼能夠結合TIM-3的多肽的載體。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量的經分離細胞，該經分離細胞包含編碼能夠結合TIM-3之多肽的核酸或載體。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之包含如本文所述多肽、核酸，載體或細胞的組合物。在一些具體例中，在投予本揭示內容之多肽、核酸、載體，細胞或組合物後，在哺乳動物體內誘發免疫反應。在一些具體例中，免疫反應是體液性或細胞媒介的免疫反應。在

一些具體例中，免疫反應是CD4或CD8 T細胞反應。在一些具體例中，免疫反應是B細胞反應。在具體例中，LAG-3藥劑是TSR-033。在具體例中，PD-1藥劑是TSR-042。在具體例中，TIM-3藥劑是TSR-022。在具體例中，病症是癌症。

【0598】 目前正在研究抑制TIM-3活性，例如透過使用單株抗體，作為基於臨床前研究的腫瘤免疫療法(參見，例如Ngiow et al., *Cancer Res.*, *71*(21): 1-5 (2011)；Guo et al., *Journal of Translational Medicine*, *11*: 215 (2013)；及Ngiow et al., *Cancer Res.*, *71*(21): 6567-6571 (2011))。

【0599】 例示性TIM-3藥劑描述於圖1D中。

【0600】 在具體例中，TIM-3藥劑是圖1D之TIM-3藥劑編號1-21中的任一者。

【0601】 在一些具體例中，將抑制TIM-3信號傳導的藥劑投予給個體。

【0602】 在一些具體例中，用於本揭示內容之療法中之抑制TIM-3信號傳導的藥劑是抗體藥劑。在一些具體例中，TIM-3結合劑結合TIM-3的表位，其阻斷TIM-3結合至其任何一個或多個推定配體。本揭示內容的TIM-3抗體藥劑可包含任何合適類別的重鏈恆定區(F_c)。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含基於野生型IgG1，IgG2或IgG4抗體或其變體的重鏈恆定區。

【0603】 在一些具體例中，抑制TIM-3信號傳導的藥劑是單株抗體或其片段。在一些具體例中，抑制TIM-3信號傳導的抗體藥劑是TIM-3抗體或其片段。靶向TIM-3的單株抗體已在臨床研究中進行測試及/或在美國獲得上市許可。

【0604】 在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑是MBG453、LY3321367、Sym023或其衍生物。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑如國際專利申請公開案WO2016/161270中所揭示，其全部內容併入本文。

【0605】 在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑如國際專利申請公開案WO2016/161270中所揭示，其全部內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含一或多個如國際專利申請公開案WO2016/161270中揭示的CDR序列，其全部內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含一或多個如國際專利申請公開案WO2016/161270中揭示的CDR序列，其全部

內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO2016/161270中揭示的輕鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO2016/161270中揭示的重鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO2016/161270中揭示的輕鏈多肽，其全部內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含國際專利申請公開案WO2016/161270中揭示的重鏈多肽，其全部內容併入本文。

【0606】 在具體例中，TIM-3抗體藥劑如國際專利申請公開案WO2018/085469中所揭示，其全部內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含一或多個如國際專利申請公開案WO2018/085469中揭示的CDR序列，其全部內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO2018/085469中揭示的輕鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO2018/085469中揭示的重鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO2018/085469中揭示的輕鏈多肽，其全部內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO2018/085469中揭示的重鏈多肽，其全部內容併入本文。

【0607】 在具體例中，TIM-3抗體藥劑如國際專利申請案第PCT/US18/13021號中所揭示，其全部內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含一或多個如國際專利申請第PCT/US18/13021號中揭示的CDR序列，其全部內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含如國際專利申請案第PCT/US18/13021號中揭示的輕鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含國際專利申請案第PCT/US18/13021號中揭示的重鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含國際專利申請第PCT/US18/13021號中揭示的輕鏈多肽，其全部內容併入本文。在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含國際專利申請案第PCT/US18/13021號中揭示的重鏈多肽，其全部內容併入本文。

【0608】 在具體例中，TIM-3抑制劑是TSR-022。

【0609】在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含一或多個與SEQ ID NO：11-16有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的CDR序列。

【0610】在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含一個，兩個或三個與SEQ ID NO：11-13的CDR序列有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈CDR序列。

【0611】在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含一個，兩個或三個與SEQ ID NO：14-16的CDR序列有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈CDR序列。

【0612】在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含一個，兩個或三個與SEQ ID NO：11-13的CDR序列有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈CDR序列，及一個，兩個或三個與SEQ ID NO：14-16的CDR序列有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈CDR序列。

【0613】在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含六個SEQ ID NO：11-16的CDR序列。

【0614】在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含與SEQ ID NO：17有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈可變域。

【0615】在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含與SEQ ID NO：18有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈可變域。

【0616】在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含與SEQ ID NO：19有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈可變域。

【0617】在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含與SEQ ID NO：20有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈可變域。

【0618】在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含與SEQ ID NO：17或18有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈可變域，及與SEQ ID NO：19或20有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致性的輕鏈可變域。

【0619】在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含與SEQ ID NO：21有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈多肽。

【0620】在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含與SEQ ID NO：22有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈多肽。

【0621】在一些具體例中，TIM-3抗體藥劑包含與SEQ ID NO：21有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈多肽，及與SEQ ID NO：22有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈多肽。

【0622】TSR-022包含人類化單株抗TIM-3抗體，其包含胺基酸序列包含SEQ ID NO：21的重鏈和胺基酸序列包含SEQ ID NO：22的輕鏈。此抗TIM-3抗體利用人IGHG4*01重鏈基因和人類IGKC*01κ輕鏈基因作為支架。此外，在經典S228位置處的IgG4重鏈的鉸鏈區中存在單個Ser至Pro點突變。不希望受到理論所囿限，設想此點突變用於穩定抗體重鏈的鉸鏈。

【0623】關於觀察到的二硫鍵結和糖基化，還提供了此例示性人類化單株抗TIM-3抗體的額外生物物理和生物化學特徵鑑定。將Lys-C和經胰蛋白酶消化的肽充分地分離並藉由線上LC-MS分析進行檢測。藉由比較非還原(NR)條件和還原條件下的總離子層析圖來確認二硫鍵鍵結。二硫鍵結與IgG4分子的預期二硫鍵結模式相符。涉及預期的鏈間和鏈內二硫鍵結的殘基列於下面(表6、7與8)。

表6-涉及具有SEQ ID NO：21中所示胺基酸序列的例示性抗TIM-3抗體藥劑重鏈之二硫鍵結的預期殘基

半胱胺酸殘基 ID	抗 TIM-3 mAb HC 殘基 (SEQ ID NO: 21 中的位置)
I	22
II	96
III	127
IV	140
V	196
VI	219
VII	222
VIII	254
IX	314
X	360
XI	418

表7-涉及具有SEQ ID NO：22中所示胺基酸序列的例示性抗TIM-3抗體藥劑輕鏈的二硫鍵結的預期殘基

半胱胺酸殘基 ID	抗 TIM-3 mAb LC 殘基 (SEQ ID NO: 22 中的位置)
I	23
II	88
III	134
IV	194
V	214

表8. 抗TIM-3抗體TSR-022的例示性二硫鍵分配

二硫鍵 NO.	含二硫的肽	SEQ ID NOS	HC 上的鏈結位點(SEQ ID NO:21 中的位置)	LC 上的鏈結位點(SEQ ID NO:22 中的位置)
DS1	VTITCR=FSGSGSGTDF TLTISSLQPEDF AVYYCQQSHSAPLTFG GGTK	35 & 36		23 88
DS2	SGTASVVCLLNNFYPR =VYACEVTHQGLSSPV TK	37& 38		134 194
DS3	SFNRGEC=GPSVFPLAP CSR GEC=GPSVFPLAPCSR	39, 40 & 41	127	214
DS4	LSCAAASGFTFSSYDMS WVR=AEDTA VYYCASMDYWGQGTT VTVSSASTK	42 & 43	22 97	
DS5	STSESTAALGCLVK=TY TCNVDHK STSESTAALGCLVK=TY TCNVDHKPSNTK	44, 45 & 46	140 196	
DS6	YGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPK=YGPPCPPCP	47, 48 & 49	219	

	APEFLGGPSVFLFPPK YGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPK=YGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKP K		222	
DS7	TPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHN AK=CK	50	254 314	
DS8	NQVSLTCLVK=WQEGN VFSCSVMHEALHNHYT QK	51 & 52	360 418	

LC：輕鏈；HC：重鏈

【0624】在成熟蛋白質序列(SEQ ID NO：31)中，這個例示性抗TIM-3抗體在每條重鏈的CH2結構域中的天冬醯胺酸殘基290處顯示出一個被佔據的N-糖基化位點。在這個位點處所表現的N-糖基化是經常在哺乳動物細胞培養物中表現的IgG上所觀察到的寡糖類型的混合，例如，下面顯示的是培養在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中之此例示性抗TIM-3抗體製劑的聚醣類型的相對豐度(表9)。

表9-抗TIM-3抗體結合劑的聚醣分析

種類	豐度(總寡糖的%)	聚醣的說明
G0F	20.1%	核心岩藻糖基化無半乳糖雙天線複合型寡醣
G1F	41.9%	核心岩藻糖基化單半乳糖基化雙天線複合型寡醣
G2F	29.0%	核心岩藻糖基化半乳糖基化雙天線複合型寡醣
G2FS1	3.2%	單唾液酸化核心岩藻糖基化半乳糖基化雙天線複合型寡醣
G2FS2	1.2%	雙唾液酸化核心岩藻糖基化半乳糖基化雙天線複合型寡醣
M5	0.4%	寡甘露糖苷 N-連結寡糖，$Man_5GlcNAc_2$

例示性劑量方案

【0625】 舉例而言，TIM-3結合劑(例如，TSR-022)以下列投予：約1、3或10 mg/kg (例如約1 mg/kg；約3 mg/kg；或約10 mg/kg)的劑量，或約100-1500 mg的均一劑量(例如，均一劑量約100 mg；均一劑量約200 mg；均一劑量約300 mg；均一劑量約400 mg；均一劑量約500 mg、均一劑量約600 mg；均一劑量約700 mg；均一劑量約800 mg；均一劑量約900 mg；均一劑量約1000 mg；均一劑量約1100 mg；均一劑量約1200 mg均一劑量約1300 mg；均一劑量約1400 mg；或均一劑量約1500 mg)。

【0626】 在一些具體例中，TIM-3結合劑(例如，抗TIM-3抗體)以0.1、1，3或10 mg/kg的劑量投予。在一些具體例中，每兩週根據包括劑量為0.1、1，3或10 mg/kg的方案投予TIM-3結合劑。在一些具體例中，每三週根據包括劑量為1，3或10 mg/kg的方案投予TIM-3結合劑。

【0627】 在一些具體例中，每四週根據包括劑量為1、3或10 mg/kg的方案投予TIM-3結合劑。在一些具體例中，TIM-3結合劑的固定劑量在200 mg至1,500 mg的範圍。在一些具體例中，TIM-3結合劑的固定劑量在100 mg至1,000 mg的範圍，諸如300 mg至1,000 mg。在一些具體例中，每兩週根據包括固定劑量的方案投予TIM-3結合劑。在一些具體例中，每三週根據包括固定劑量的方案投予TIM-3結合劑。在一些具體例中，每四週根據包括固定劑量的方案投予TIM-3結合劑。

【0628】 在一些具體例中，以0.1、1、3或10 mg/kg的劑量投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。

【0629】 在一些具體例中，每兩週根據包括劑量為0.1、1、3或10 mg/kg的方案投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在一些具體例中，每兩週根據包括劑量為約1 mg/kg的方案投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在一些具體例中，每兩週根據包括劑量為約3 mg/kg的方案投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在一些具體例中，每兩週根據包括劑量為約10 mg/kg的方案投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。

【0630】 在一些具體例中，每三週根據包括劑量為1、3或10 mg/kg的方案投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在一些具體例中，每三週根據包

括劑量為約1 mg/kg的方案投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在一些具體例中，每三週根據包括劑量為約3 mg/kg的方案投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在一些具體例中，每三週根據包括劑量為約10 mg/kg的方案投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。

【0631】 在一些具體例中，每四週根據包括劑量為1、3或10 mg/kg的方案投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在一些具體例中，每四週根據包括劑量為約1 mg/kg的方案投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在一些具體例中，每四週根據包括劑量為約3 mg/kg的方案投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在一些具體例中，每四週根據包括劑量為約10 mg/kg的方案投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。

【0632】 在一些具體例中，以200mg至1,500 mg範圍內的固定劑量投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在一些具體例中，以約100 mg至約1000 mg範圍內(諸如約300 mg至約1,000 mg)的固定劑量投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，TIM-3結合劑是TSR-022。在一些具體例中，每兩週(Q2W)根據包括固定劑量的方案投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在一些具體例中，每三週(Q3W)根據包括固定劑量的方案投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在一些具體例中，每四週(Q4W)根據包括固定劑量的方案投予TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，TIM-3結合劑是TSR-022。

【0633】 在具體例中，每兩週(Q2W)一次投予固定劑量為100 mg、200 mg、300 mg、500 mg、800 mg、900 mg、1000 mg或1200 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每兩週(Q2W)一次投予固定劑量為100 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每兩週(Q2W)一次投予固定劑量為300 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每兩週(Q2W)一次投予固定劑量為500 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每兩週(Q2W)一次投予固定劑量為800mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每兩週(Q2W)一次投予固定劑量為900 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每兩週(Q2W)一次投予固定劑量為1000 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每兩週(Q2W)一次投予固定劑

量為1200 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，TIM-3結合劑是TSR-022。

【0634】 在具體例中，每三週(Q3W)一次投予固定劑量為100 mg、200 mg、300 mg、500 mg、800 mg、900 mg、1000 mg或1200 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每三週(Q3W)一次投予固定劑量為100 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每三週(Q3W)一次投予固定劑量為300 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每三週(Q3W)一次投予固定劑量為500 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每三週(Q3W)一次投予固定劑量為800mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每三週(Q3W)一次投予固定劑量為900 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每三週(Q3W)一次投予固定劑量為1000 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每三週(Q3W)一次投予固定劑量為1200 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，TIM-3結合劑是TSR-022。

【0635】 在具體例中，每四週(Q4W)一次投予固定劑量為100 mg、200 mg、300 mg、500 mg、800 mg、900 mg、1000 mg或1200 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每四週(Q4W)一次投予固定劑量為100 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每四週(Q4W)一次投予固定劑量為300 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每四週(Q4W)一次投予固定劑量為500 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每四週(Q4W)一次投予固定劑量為800mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每四週(Q4W)一次投予固定劑量為900 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每四週(Q4W)一次投予固定劑量為1000 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，每四週(Q4W)一次投予固定劑量為1200 mg的TIM-3結合劑(例如，TSR-022)。在具體例中，TIM-3結合劑是TSR-022。

【0636】 在具體例中，TIM-3結合劑是TSR-022。在具體例中，每約三週(Q3W)根據包括均一劑量為約100 mg的方案投予TSR-022，其也可稱為21天治療循環。在具體例中，每約三週(Q3W)根據包括均一劑量為約300 mg

的方案投予TSR-022，其也可稱為21天治療循環。在具體例中，TSR-022在一個治療循環的第一天被投予，視情況可容許投藥窗口為±3天：意即，TSR-022可以在橫跨治療循環的第一天前約三天到治療循環的第一天後約三天的期間內被投予。

【0637】 在具體例中，靜脈內投予(例如，經由輸注) TSR-022。在具體例中，在約15分鐘至約45分鐘的時間段內靜脈內投予(例如，經由輸注) TSR-022。在具體例中，例如，在約30分鐘的目標時間段內靜脈內投予(例如，經由輸注) TSR-022，視情況可容許窗口為約-5分鐘至+約15分鐘；意即在約25分鐘至約45分鐘的目標時間段內靜脈內投予(例如，經由輸注) TSR-022。

【0638】 在某些方法中，可以在向有需要的個體投予LAG-3結合劑之前(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週，8週或12週之前)、的同時，或之後(例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週，8週或12週之後)投予TIM-3結合劑。

抑制LAG-3的藥劑

【0639】 淋巴細胞活化基因-3(LAG-3)，也稱為分化簇223 (CD223)，是免疫球蛋白超基因家族的一個成員，並且在結構上和遺傳上與CD4相關。LAG-3表現在T細胞、B細胞，自然殺手(NK)細胞和漿細胞樣樹突細胞(pDC)上。與CD4一樣，LAG-3胞外域由四個Ig樣結構域(D1-D4)組成，已證明LAG-3與第II類MHC分子交互作用(Baixeras et al., *J. Exp. Med.*, 176: 327-337 (1992))，但結合在不同位點(Huard et al., *Proc. Nail Acad. Sci. USA*, 94(11): 5744-5749 (1997))。例如，可溶性LAG-3免疫球蛋白融合蛋白(sLAG-3Ig)經由LAG-3直接並特異性地結合至細胞表面上的第II類MHC (Huard et al., *Eur. J. Immunol.*, 26: 1180-1186 (1996))。

【0640】 LAG-3在T細胞活化後被上調，並調節T細胞功能以及T細胞恆定((Sierro et al., *Expert Opin. Ther. Targets*, 15(1): 91-101(2011))。LAG-3/

第II類MHC交互作用可能在下調CD4+ T淋巴細胞的抗原依賴性刺激中發揮作用，如同在抗原特異性T細胞增殖的活體外研究中，諸如CD25之活化抗原表現較高，以及細胞介素(諸如干擾素-γ和介白素-4)的濃度更高所證明(Huard et al., *Eur. J. Immunol.*, 24: 3216-3221 (1994))。CD4+ CD25+調節性T細胞(Treg)也被證明在活化時表現LAG-3，而在活體外與活體內均因為受誘發Treg細胞而致使抗體對LAG-3的抑制壓抑，表明LAG-3有助於Treg細胞之壓制活性(Huang et al., *Immunity*, 21: 503-513 (2004))。此外，已顯示LAG-3透過調節性T細胞依賴性和非依賴性機制負向調節T細胞恆定(Workman, C. J. and Vignali, D. A., *J. Immunol*, 174: 688-695 (2005))。

【0641】 無反應性或顯示功能受損的常規T細胞亞群表現LAG-3，而LAG-3+ T細胞在腫瘤部位處和慢性病毒感染期間富集。然而，儘管LAG-3敲除小鼠已顯示出發動正常的病毒特異性CD4+和CD8 T細胞反應，但與單獨的PD-L1阻斷相比，阻斷PD-1/PD-L1途徑與LAG-3阻斷的組合增進了病毒控制(Blackburn et al., *Nat. Immunol.*, 10: 29-37 (2009)；及Riehter et al., *Int. Immunol.*, 22: 13-2 (2010))。在轉基因CD8+ T細胞於活體內變得無反應/無反應性的自體耐受/腫瘤小鼠模型中，LAG-3阻斷或CD8+ T細胞缺乏會在腫瘤部位處增強T細胞增殖，T細胞召募和效應功能(Grosso et al., *J. Clin. Invest.*, 117: 3383-92 (2007))。

【0642】 此外，LAG-3與其主要配體第II類MHC之間的交互作用可能在調節樹突細胞功能方面發揮作用(Andreae et al., *J Immunol.*, 168:3874-3880, 2002)。最近的臨床前研究已經證明LAG-3在CD8+ T細胞耗竭中的作用(*Blackburn et al., Nat Immunol., 10: 29-37, 2009*)，還有使用LAG-3Ig融合蛋白阻斷LAG-3/第II類MHC交互作用可用於癌症治療。

【0643】 在一個態樣中，本發明的特徵為一種在個體中誘發免疫反應的方法，該方法包含：在從個體獲得的樣本中測量PD-L1表現水平；及基於PD-L1表現水平向個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。在另一個態樣中，本發明的特徵為一種在個體中增強免疫反應或增加免疫細胞活性的方法，該方法包含：在從個體獲得的樣本中測量PD-L1表現水平；及基於PD-L1表現水平向個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。在又另一個

態樣中，本發明的特徵為一種治療個體的方法，該方法包含：在從個體獲得的樣本中測量PD-L1表現水平；及基於PD-L1表現水平向個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。

【0644】 在另一個態樣中，本發明的特徵為一種在個體中誘發免疫反應的方法，該方法包含：與參考水平相比，基於在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體；及向所選個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。在另一個態樣中，本發明的特徵為一種在個體中增強免疫反應或增加免疫細胞活性的方法，該方法包含：與參考水平相比，基於在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體；及向所選個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。在又另一個態樣中，本發明的特徵為一種治療個體的方法，該方法包含：與參考水平相比，基於在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體；及向所選個體投予治療有效劑量的免疫檢查點抑制劑。

【0645】 在本文所述方法的具體例中，個體患有對淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)抑制有反應的病症。在本文所述方法的具體例中，個體患有對淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)抑制有反應且特徵在於表現PD-L1的病症。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠抑制淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)信號傳導的藥劑(LAG-3藥劑)。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠抑制淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)信號傳導的藥劑(LAG-3藥劑)，和有效量之第二免疫檢查點抑制劑(例如，有效量之能夠抑制計畫性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導的藥劑(PD-1藥劑)或有效量之能夠抑制T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3 (TIM-3)信號傳導的藥劑(TIM-3藥劑))。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠抑制淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)信號傳導的藥劑(LAG-3藥劑)和有效量之能夠抑制計畫性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導的藥劑(PD-1藥劑)。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠抑制淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)信號傳導的藥劑(LAG-3藥劑)和有效量之能夠抑制T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3 (TIM-3)信號傳導之藥劑(TIM-3藥劑)。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠抑制淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)信號傳導的藥劑(LAG-3藥劑)、有

效量之能夠抑制計畫性死亡-1 (PD-1)信號傳導的藥劑(PD-1藥劑)，和有效量之能夠抑制T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3 (TIM-3)信號傳導的藥劑(TIM-3藥劑)。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之能夠結合LAG-3的多肽。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之編碼能夠結合LAG-3的多肽的經分離核酸。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之編碼能夠結合LAG-3的多肽的載體。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量的經分離細胞，該經分離細胞包含編碼能夠結合LAG-3的多肽的核酸或載體。在一些具體例中，這樣一個方法包含投予有效量之包含如本文所述的多肽、核酸，載體或細胞的組合物。在一些具體例中，在投予本揭示內容的多肽、核酸、載體，細胞或組合物後，在哺乳動物體內誘發免疫反應。在一些具體例中，免疫反應是體液性或細胞媒介的免疫反應。在一些具體例中，免疫反應是CD4或CD8 T細胞反應。在一些具體例中，免疫反應是B細胞反應。在具體例中，LAG-3藥劑是TSR-033。在具體例中，PD-1藥劑是TSR-042。在具體例中，TIM-3藥劑是TSR-022。在具體例中，病症是癌症。

【0646】 例示性LAG-3藥劑描述於圖1C中。

【0647】 在具體例中，LAG-3藥劑是圖1C之LAG-3藥劑編號1-24中的任一者。

【0648】 在具體例中，抗LAG-3藥劑是抗體，抗體結合物或其抗原結合片段。在具體例中，抗LAG-3藥劑是小分子、核酸、多肽(例如，抗體)、碳水化合物、脂質，金屬或毒素。

【0649】 在具體例中，抗LAG-3藥劑是小分子。在具體例中，抗LAG-3藥劑是LAG-3結合劑。

【0650】 在具體例中，抗LAG-3藥劑是抗體，抗體結合物或其抗原結合片段。

【0651】 在具體例中，抗LAG-3藥劑是IMP321、利拉瑞單抗(relatlimab) (BMS-986016)、BI 754111、GSK2831781 (IMP-731)、Novartis LAG525 (IMP701)、REGN3767、MK-4280、MGD-013、GSK-2831781、FS-118、XmAb22841、INCAGN-2385、FS-18、ENUM-006、AVA-017、AM-0003、

Avacta PD-L1/LAG-3雙特異性affamer、iOnctura抗LAG-3抗體，Arcus抗LAG-3抗體，或Sym022，或WO 2016/126858、WO 2017/019894或WO2015/138920中所述的LAG-3抑制劑，其全部內容併入本文。

【0652】 在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑如國際專利申請公開案WO2016/126858中所揭示，其全部內容併入本文。在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含一或多個如國際專利申請公開案WO2016/126858中揭示的CDR序列，其全部內容併入本文。在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含一或多個如國際專利申請公開案WO2016/126858中揭示的CDR序列，其全部內容併入本文。在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO2016/126858中揭示的輕鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含如國際專利申請公開案WO2016/126858中揭示的重鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含如國際專利申請公開WO2016/126858中揭示的輕鏈多肽，其全部內容併入本文。在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包如含國際專利申請公開案WO2016/126858中揭示的重鏈多肽，其全部內容併入本文。

【0653】 在具體例中，LAG-3抗體藥劑如國際專利申請案第PCT/US18/30027中所揭示，其全部內容併入本文。在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含一或多個如國際專利申請案第PCT/US18/30027號中揭示的CDR序列，其全部內容併入本文。在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含如國際專利申請案第PCT/US18/30027號中揭示的輕鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含如國際專利申請案第PCT/US18/30027號中揭示的重鏈可變域，其全部內容併入本文。在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含如國際專利申請案第PCT/US18/30027號所揭示的輕鏈多肽，其全部內容併入本文。在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含如國際專利申請案第PCT/US18/30027號中揭示的重鏈多肽，其全部內容併入本文。

【0654】 在具體例中，LAG-3抑制劑是TSR-033。

【0655】 在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含一或多個與SEQ ID NO：23-28有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的CDR序列。

【0656】在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含一個，兩個或三個與SEQ ID NO：23-25的CDR序列有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈CDR序列。

【0657】在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含一個，兩個或三個與SEQ ID NO：26-28的CDR序列有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈CDR序列。

【0658】在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含一個，兩個或三個與SEQ ID NO：23-25的CDR序列有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈CDR序列，及一個，兩個或三個與SEQ ID NO：26-28的CDR序列有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈CDR序列。

【0659】在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含六個SEQ ID NO：23-28的CDR序列。

【0660】在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含與SEQ ID NO：29有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈可變域。

【0661】在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含與SEQ ID NO：30有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈可變域。

【0662】在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含與SEQ ID NO：29有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈可變域，及與SEQ ID NO：30有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈可變域。

【0663】在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含與SEQ ID NO：31有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈多肽。

【0664】在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含與SEQ ID NO：32有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈多肽。

【0665】在一些具體例中，LAG-3抗體藥劑包含與SEQ ID NO：31有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的重鏈多肽，及與SEQ ID NO：32有90%、95%、97%、98%，99%或100%一致的輕鏈多肽。

【0666】在一些具體例中，所提供的抗LAG-3抗體藥劑具有包括一或多個二硫鍵的結構。在一些具體例中，一或多個二硫鍵是IgG4免疫球蛋白在預期位置處的二硫鍵或包括二硫鍵。在一些具體例中，二硫鍵存在於對

應選自SEQ ID NO：21的殘基22、96、128、141、197、220、223、255、315、361和419之位置的一或多個殘基處。在一些具體例中，二硫鍵存在於對應選自SEQ ID NO：22的殘基23、93、139、199和219之位置的一或多個殘基處。輕鏈可變區可與重鏈的可變區比對，而輕鏈恆定區可以與重鏈的第一恆定區比對。重鏈的其餘恆定區可以彼此比對。

【0667】鑑定了間二硫鍵和內二硫鍵，而包含SEQ ID NO：21的重鏈和SEQ ID NO：22的輕鏈之例示性抗LAG-3抗體藥劑TSR-033的例示性二硫鍵分配顯示於表10中。每個實例中提到的胺基酸殘基是根據SEQ ID NO：21和SEQ ID NO：22編號。

表10. 抗LAG-3抗體的例示性二硫鍵分配

二硫鍵 NO.	含二硫的肽	SEQ ID NOS	無訊號序列的 HC (SEQ ID NO:21) 以及無訊號序列的 LC (SEQ ID NO:22)上的鍵結位置
DS1	DIVMTQTPLSLSVTPGQP ASISCR=VEAEDVGVYFC GQSTHVPYAFGGGTK	53 & 54	LC23-LC93
DS2	SGTASVVCLLNNFYPR=V YACEVTHQGLSSPVTK	37 & 38	LC139-LC199
DS3	GEC=GPSVFPLAPCSR	41	LC219-HC128
DS4	ISCK=SEDTAVYYCTYAF GGYWGQGTTVTVSSAST K	55 & 56	HC22-HC96
DS5a	STSESTAALGCLVK=TYT CNVDHK	44 & 57	HC141-HC197
DS5b	STSESTAALGCLVK=TYT CNVDHKPSNTK	44 & 46	HC141-HC197
DS6	YGPPCPPCPPAPEFLGGPS VFLFPPK=YGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPK	58 & 47	HC220-HC220 and HC223-HC223

二硫鍵 NO.	含二硫的肽	SEQ ID NOS	無訊號序列的 HC (SEQ ID NO:21) 以及無訊號序列的 LC (SEQ ID NO:22)上的鍵結位置
DS7	TPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAK= CK	50	HC255-HC315
DS8	NQVSLTCLVK=WQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQK	51 & 52	HC361-HC419

LC：輕鏈；HC：重鏈

【0668】還可以使用N-聚醣分析來說明抗LAG-3抗體。這個實例說明了例示性抗LAG-3抗體藥劑的N-聚醣型態特徵。從培養在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中之此例示性抗LAG-3抗體製劑來測定聚醣類型的相對豐度。這個例示性抗LAG-3 抗體顯示出一個被佔據的N-糖基化位點，而在這個位點處所表現的N-糖基化是經常在哺乳動物細胞培養物中表現的IgG上所觀察到的寡糖類型的混合。

【0669】例如，藉由PNG酶F釋放N-聚醣，並用2-AB標記，然後進行HILIC分離和螢光檢測(FLD)。

【0670】抗LAG-3抗體的糖基化位點位於重鏈N291上。

【0671】兩個例示性批次的抗LAG-3抗體藥劑TSR-033 (包含SEQ ID NO：21的重鏈和SEQ ID NO：22的輕鏈)的例示性N-聚醣分析顯示於表11中。檢測到的聚醣包括G0F、G1F、G2F和Man-5，以及其他寡糖類型。

表11. 例示性批次的抗LAG-3抗體藥劑的N-聚醣分析

類型	批次 1*	批次 2*
G0F	62.3%	70.2%
G1F	21.6%	14.3%
G2F	4.0%	2.1%
Man-5	3.7%	4.5%
其他類型	8.4%	8.9%
* 量意指總 N-連結寡糖的百分比		

例示性劑量方案

【0672】表12還提供了按照例示性Q2W和Q3W時間表來投予的LAG-3藥劑(例如TSR-033)的例示性劑量。表12的例示性劑量也適合作為組

合療法(例如，雙重或三重阻斷療法)中的抗LAG-3藥劑(例如，TSR-033)的劑量。

表12. 用於例示性LAG-3藥劑TSR-033的給藥時間表

Q2W 投藥 (每兩週一次)		Q3W 投藥 (每三週一次)	
均一劑量	基於重量的劑量	均一劑量	基於重量的劑量
約 240 mg	約 3 mg/kg	約 500 mg	約 10 mg/kg
約 500 mg	約 10 mg/kg	約 720 mg	約 12 mg/kg
約 720 mg	約 12 mg/kg	約 900 mg	約 15 mg/kg
約 900 mg	約 15 mg/kg	約 1000 mg	約 20 mg/kg
約 1000 mg	--	約 1500 mg	約 25 mg/kg
約 1000 mg	--	約 1800 mg	--
--	--	約 2100 mg	--
--	--	約 2200 mg	--
--	--	約 2500 mg	--

【0673】 例如，抗LAG-3藥劑(例如，TSR-033)可以依如下投予：每兩週(Q2W)一次均一劑量為約240mg、每兩週(Q2W)一次均一劑量為約500mg、每兩週(Q2W)一次均一劑量為約720 mg、每兩週(Q2W)一次均一劑量約為900 mg、每兩週(Q2W)一次均一劑量為約1000 mg、每兩週(Q2W)一次均一劑量為約1500 mg、每兩週(Q2W)一次基於體重的劑量為約3 mg/kg、每兩週(Q2W)一次基於體重的劑量為約10 mg/kg、每兩週(Q2W)一次基於體重的劑量為約12 mg/kg、每兩週(Q2W)一次基於體重的劑量為約15 mg/kg、每三週(Q3W)一次均一劑量為約500 mg、每三週(Q3W)一次均一劑量為約720 mg、每三週(Q3W)一次均一劑量為約900 mg、每三週(Q3W)一次均一劑量為約1000 mg、每三週(Q3W)一次均一劑量為約1500 mg、每三週(Q3W)一次均一劑量為約1800 mg、每三週(Q3W)一次均一劑量為約2100 mg、每三週(Q3W)一次均一劑量為約2200 mg、每三週(Q3W)一次均一劑量為約2500 mg、每三週(Q3W)一次基於體重的劑量為約10 mg/kg、每三週(Q3W)一次基於體重的劑量為約12 mg/kg、每三週(Q3W)一次基於體重的劑量為約15

mg/kg、每三週(Q3W)一次基於體重的劑量為約20 mg/kg，或每三週(Q3W)一次基於體重的劑量為約25 mg/kg。

【0674】 TSR-033還可以按照20 mg/患者、80 mg/患者、240 mg/患者、720 mg/患者和240-720 mg/患者間的中間劑量的劑量投予。TSR-033還可以以高達約1000 mg/患者的劑量(例如，約20、80、240、500、720、900或1000 mg/患者的劑量)投予。TSR-033的劑量可以小於用於TSR-033單一療法的劑量。這樣的劑量可以每兩週(Q2W)一次投予或每三週(Q3W)一次投予。

製品

【0675】 在本揭示內容的一個態樣中，提供一種製品，其含有可用於治療、預防及/或診斷上文所述疾病的材料。製品可包含容器和容器上或與容器連繫的標籤或包裝說明書。合適的容器可包括例如瓶子、小瓶、注射器、IV溶液袋等。容器可由多種材料形成，諸如玻璃或塑料。容器可以容納組合物，該組合物本身或與另一種有效治療、預防及/或診斷病況的組合物組合，並且可以具有無菌進入口(例如，容器可以是靜脈內溶液袋或具有塞子可以被皮下注射針頭刺穿的小瓶)。組合物中的至少一種活性劑可以是本揭示內容的抗體。標籤或包裝說明書可指示該組合物用於治療選定的病況。此外，製品可包含(a)其中含有組合物的第一容器，其中該組合物包含本揭示內容的抗體；及(b)其中含有組合物的第二容器，其中該組合物包含又一種細胞毒性劑或其他治療劑。本揭示內容在這個具體例中的製品還可包含包裝說明書，其指示該組合物可用於治療特定病況。或者或另外，製品還可包含第二(或第三)容器，其包含醫藥上可接受的緩衝液，諸如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液和右旋糖溶液。它還可以包括商業和用戶角度所需的其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器，針頭和注射器。

序列表

例示性抗PD-1抗體藥劑TSR-042序列

【0676】 抗PD-1抗體藥劑CDR序列

HC – CDR1	GFTFSSYD	**SEQ ID NO: 1**
HC – CDR2	ISGGGSYT	**SEQ ID NO: 2**
HC – CDR3	ASPYYAMDY	**SEQ ID NO: 3**
LC – CDR1	QDVGTA	**SEQ ID NO: 4**

LC – CDR2	WAS	**SEQ ID NO: 5**
LC – CDR3	QHYSSYPWT	**SEQ ID NO: 6**

【0677】 抗PD-1抗體藥劑重鏈可變域**SEQ ID NO: 7-**

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGL
EWVSTISGGGSYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCASPYYAMDYWGQGTTVTVSSA

【0678】 抗PD-1抗體藥劑輕鏈可變域**SEQ ID NO: 8-**

DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPK
LLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHYS
SYPWTFGQGTKLEIKR

【0679】 抗PD-1抗體重鏈多肽**SEQ ID NO: 9-**

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGL
EWVSTISGGGSYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCASPYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA
PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK
SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【0680】 抗PD-1抗體輕鏈多肽**SEQ ID NO: 10-**

DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPK
LLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHYS
SYPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

例示性抗TIM-3抗體藥劑TSR-022序列

【0681】 抗TIM-3抗體藥劑CDR序列

HC – CDR1	GFTFSSYD	**SEQ ID NO: 11**
HC – CDR2	ISGGGTYT	**SEQ ID NO: 12**
HC – CDR3	ASMDY	**SEQ ID NO: 13**
LC – CDR1	QSIRRY	**SEQ ID NO: 14**
LC – CDR2	GAS	**SEQ ID NO: 15**
LC – CDR3	QQSHSAPLT	**SEQ ID NO: 16**

【0682】TIM-3結合劑重鏈可變域**SEQ ID NO: 17**-

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKG
LDWVSTISGGGTYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCASMDYWGQGTTVTVSSA

【0683】TIM-3結合劑重鏈可變域**SEQ ID NO: 18**-

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKG
LDWVSTISGGGTYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCASMDYWGQGTTVTVSS

【0684】TIM-3結合劑輕鏈可變域**SEQ ID NO: 19**-

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRRYLNWYHQKPGKAPKL
LIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQSHS
APLTFGGGTKVEIKR

【0685】TIM-3結合劑輕鏈可變域**SEQ ID NO: 20**-

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRRYLNWYHQKPGKAPKL
LIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQSHS
APLTFGGGTKVEIK

【0686】TIM-3抗體重鏈多肽(**SEQ ID NO: 21**)-

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKG
LDWVSTISGGGTYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCASMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK

GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【0687】 TIM-3抗體輕鏈多肽(**SEQ ID NO: 22**)-

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRRYLNWYHQKPGKAPKL
LIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQSHS
APLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

例示性抗LAG-3抗體藥劑TSR-033序列

【0688】 抗LAG-3抗體CDR序列

HC – CDR1	DDYIH	**SEQ ID NO: 23**
HC – CDR2	WIDAMNDDSQYSSKFQG	**SEQ ID NO: 24**
HC – CDR3	AFGGY	**SEQ ID NO: 25**
LC – CDR1	RSSQSLVHSDSNTYLH	**SEQ ID NO: 26**
LC – CDR2	LVSNRFS	**SEQ ID NO: 27**
LC – CDR3	GQSTHVPYA	**SEQ ID NO: 28**

【0689】 抗LAG-3抗體重鏈可變區胺基酸序列**SEQ ID NO: 29**

EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFSIKDDYIHWVQQAPGKGL
EWMGWIDAMNDDSQYSSKFQGRVTITVDTSTNTAYMKLSSLRSE
DTAVYYCTYAFGGYWGQGTTVTVSS

【0690】 抗LAG-3抗體輕鏈可變區胺基酸序列**SEQ ID NO:30**

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSDSNTYLHWYLQKPG
QSPQLLIYLVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFC
GQSTHVPYAFGGGTKVEIK

【0691】 抗LAG-3抗體重鏈多肽**SEQ ID NO: 31**

EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFSIKDDYIHWVQQAPGKGL
EWMGWIDAMNDDSQYSSKFQGRVTITVDTSTNTAYMKLSSLRSE
DTAVYYCTYAFGGYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE
FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV

DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【0692】抗LAG-3抗體輕鏈多肽**SEQ ID NO: 32**

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSDSNTYLHWYLQKPG
QSPQLLIYLVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFC
GQSTHVPYAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

例示性抗PD-1抗體藥劑派姆單抗序列

SEQ ID NO: 33-派姆單抗重鏈

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQ
GLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQF
DDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA
PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP
PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP
EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 34-派姆單抗輕鏈

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQ
APRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ
HSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

本發明的例示性態樣及具體例

【0693】 在此說明本發明的例示性態樣及具體例並且包括項目1-215。

項目1. 一種治療個體之癌症的方法，該方法包含

在從個體獲得的樣本中測量PD-L1表現水平；

以及

基於PD-L1表現水平向該個體投予：

治療有效劑量的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑，與

治療有效劑量的抗計畫性死亡-1蛋白(PD-1)療法，

其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法。

項目2. 一種治療個體之癌症的方法，該方法包含

與參考水平相比，基於在從先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法之個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體；

以及

向所選個體投予：

治療有效劑量的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑；與

治療有效劑量的抗計畫性死亡-1蛋白(PD-1)療法。

項目3. 如項目1或2之方法，其中靜脈內投予抗PD-1療法。

項目4. 如項目1-3中任一項之方法，其中向個體投予的抗PD-1療法是抑制PD-1或PD-L1/L2的藥劑。

項目5. 如項目1-4中任一項之方法，其中向個體投予的抗PD-1療法是抑制PD-1的藥劑。

項目6. 如項目5之方法，其中抑制PD-1的藥劑是PD-1藥劑編號1-94中的任一者。

項目7. 如項目5之方法，其中抑制PD-1的藥劑是小分子、核酸、多肽(例如抗體、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或PD-1結合劑。

項目8. 如項目7之方法，其中抑制PD-1的藥劑是PD-1結合劑。

項目9. 如項目8之方法，其中PD-1結合劑是抗體、抗體結合物或其抗原結合片段。

項目10. 如項目9之方法，其中PD-1結合劑選自由以下組成之群：BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI-0680、MGA-012、納武單抗、PDR001、派姆單抗、PF-06801591、REGN-2810、TSR-042，及其衍生物。

項目11. 如項目9之方法，其中PD-1結合劑包含

HC-CDR1，與SEQ ID NO：1相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

HC-CDR2，與SEQ ID NO：2相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

HC-CDR3，與SEQ ID NO：3相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

LC-CDR1，與SEQ ID NO：4相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

LC-CDR2，與SEQ ID NO：5相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；以及

LC-CDR3，與SEQ ID NO：6相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定。

項目12. 如項目11之方法，其中PD-1結合劑包含：

由SEQ ID NO：1所界定的HC-CDR1；

由SEQ ID NO：2所界定的HC-CDR2；

由SEQ ID NO：3所界定的HC-CDR3；

由SEQ ID NO：4所界定的LC-CDR1；

由SEQ ID NO：5所界定的LC-CDR2；及

由SEQ ID NO：6所界定的LC-CDR3。

項目13. 如項目9-12中任一項之方法，其中PD-1結合劑包含

重鏈可變域，具有與SEQ ID NO：7至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列；及

輕鏈可變域，具有與SEQ ID NO：8至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列。

項目14. 如項目13之方法，其中PD-1結合劑包含

重鏈可變域，具有由SEQ ID NO：7所界定的胺基酸序列；及

輕鏈可變域，具有由SEQ ID NO：8所界定的胺基酸序列。

項目15. 如項目9-14中任一項之方法，其中PD-1結合劑包含

重鏈多肽，具有與SEQ ID NO：9至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列；及

輕鏈多肽，具有與SEQ ID NO：10至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列。

項目16. 如項目15之方法，其中PD-1結合劑包含

重鏈多肽，具有由SEQ ID NO：9所界定的胺基酸序列；及

輕鏈多肽，具有由SEQ ID NO：10所界定的胺基酸序列。

項目17. 如項目9-16中任一項之方法，其中PD-1結合劑是TSR-042。

項目18. 如項目11-17中任一項之方法，其中PD-1結合劑以如下劑量被靜脈內投予給患者：均一劑量約100-2000 mg；均一劑量約100 mg；均一劑量約200 mg；均一劑量約300 mg；均一劑量約400 mg；均一劑量約500 mg；均一劑量約600 mg；均一劑量約700 mg；均一劑量約800 mg；均一劑量約900 mg；均一劑量約1000 mg；均一劑量約1100 mg；均一劑量約1200 mg；均一劑量約1300 mg；均一劑量約1400 mg；均一劑量約1500 mg；均一劑量約1600 mg；均一劑量約1700 mg；均一劑量約1800 mg；均一劑量約1900 mg；均一劑量約2000 mg；約1 mg/kg；約3 mg/kg；或約10 mg/kg。

項目19. 如項目11-18中任一項之方法，其中PD-1結合劑的劑量以一週一次、每2週一次、每3週一次、每4週一次、每5週一次、每6週或更久一次的投藥間隔投予給個體。

項目20. 如項目19之方法，其中PD-1結合劑的劑量以每3週一次或每6週一次的投藥間隔投予。

項目21. 如項目11-20中任一項之方法，其中PD-1結合劑以約500 mg或1000 mg的劑量定期投予給個體。

項目22. 如項目11-21中任一項之方法，其中PD-1結合劑以每約3週一次約500 mg的劑量靜脈內投予給患者。

項目23. 如項目11-21中任一項之方法，其中PD-1結合劑以每約6週一次約1000 mg的劑量靜脈內投予給患者。

項目24. 如項目11-23中任一項之方法，其中PD-1結合劑以第一劑量和第一投藥間隔投予持續3、4或5個循環，然後每個後續循環以第二劑量和第二給藥間隔投予。

項目25. 如項目24之方法，其中PD-1結合劑以每3週一次約500 mg的第一劑量投予持續3、4或5個循環，然後以每6週或更久一次投予約1000 mg的第二劑量。

項目26. 如項目25之方法，其中PD-1結合劑以每約3週一次約500 mg的第一劑量靜脈內投予給患者持續前四個治療循環，然後以每約6週一次約1000 mg的第二劑量投予持續第五個及後續的治療循環。

項目27. 如項目10之方法，其中PD-1結合劑是派姆單抗。

項目28. 如項目27之方法，其中派姆單抗以每約3週(Q3W)一次約200 mg的劑量靜脈內投予給患者或約每3週(Q3W)一次約2 mg/kg的劑量投予給患者。

項目29. 如項目10之方法，其中PD-1結合劑是納武單抗。

項目30. 如項目29之方法，其中納武單抗以每約3週(Q3W)一次約200 mg的劑量靜脈內投予給患者、以每約2週(Q2W)一次約240 mg的劑量投予給患者、以每約4週(Q4W)一次約480 mg的劑量投予給患者、以每約Q3W一次約1 mg/kg的劑量投予給個體，或以每約Q3W一次約3 mg/kg的劑量投予給患者。

項目31. 如項目9-30中任一項之方法，其中PD-1結合劑在約30分鐘內靜脈內投予給患者。

項目32. 如項目1-4中任一項之方法，其中向個體投予的抗PD-1療法是抗PD-L1/L2藥劑。

項目33. 如項目32之方法，其中抗PD-L1/L2藥劑是PD-L1藥劑編號1-89中的任一者。

項目34. 如項目32之方法，其中抗PD-L1/L2藥劑是PD-L1抗體藥劑。

項目35. 如項目34之方法，其中抗PD-L1抗體藥劑是阿特珠單抗、阿維魯單抗、CX-072、得瓦魯單抗、FAZ053、LY3300054，PD-L1 milla分子，或其衍生物。

項目36. 如項目1-35中任一項之方法，其中PARP抑制劑是小分子、核酸、多肽(例如，抗體)、碳水化合物、脂質，金屬或毒素。

項目37. 如項目1-36中任一項之方法，其中PARP抑制劑選自由以下組成之群：ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、單株抗體B3-LysPE40結合物、MP 124、尼拉帕利(ZEJULA) (MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奧拉帕利(AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、魯卡帕利(RUBRACA) (AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明帕利、他佐帕利(BMN-673)、維利帕利(ABT-888)，WW 46、2- (4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇，及其鹽或衍生物。

項目38. 如項目37之方法，其中PARP抑制劑是尼拉帕利。

項目39. 如項目38之方法，其中尼拉帕利以相當於約100 mg尼拉帕利游離鹼的日劑量經口投予。

項目40. 如項目38之方法，其中尼拉帕利以相當於約200 mg尼拉帕利游離鹼的日劑量經口投予。

項目41. 如項目38之方法，其中尼拉帕利以相當於約300 mg尼拉帕利游離鹼的日劑量經口投予。

項目42. 如項目1-41中任一項之方法，其中PARP抑制劑作為約3、4、5或6週治療循環的一部分投予。

項目43. 如項目42之方法，其中PARP抑制劑作為約3週或約6週治療循環的一部分投予。

項目44. 如項目1-4中任一項之方法，其中

投予給個體的PD-1療法是以每約3週一次約500 mg的劑量靜脈內投予給患者的TSR-042；而

PARP抑制劑是以每天一次相當於約100 mg、約200 mg，或約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量經口投予的尼拉帕利。

項目45. 如項目1-4中任一項之方法，其中

投予給個體的PD-1療法是以每約6週一次約1000 mg的劑量靜脈內投予給患者的TSR-042；而

PARP抑制劑是以每天一次相當於約100 mg、約200 mg，或約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量經口投予的尼拉帕利。

項目46. 如項目1-4中任一項之方法，其中

投予給個體的PD-1療法是以每約3週一次500 mg的第一劑量持續三個、四個或五個循環；以及每約6週一次約1000 mg的第二劑量持續後續循環靜脈內投予給患者的TSR-042；而

PARP抑制劑是以每天一次相當於約100 mg、約200mg或約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量經口投予的尼拉帕利。

項目47. 如項目1-4中任一項之方法，其中

投予給個體的PD-1療法是以每約3週一次約200 mg的劑量靜脈內投予給患者的派姆單抗；而

PARP抑制劑是以每天一次相當於約100 mg、約200mg或約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量經口投予的尼拉帕利。

項目48. 如項目1-4中任一項之方法，其中

投予給個體的PD-1療法是以每約3週一次約200 mg的劑量靜脈內投予給患者的納武單抗；而

PARP抑制劑是以每天一次相當於約100 mg、約200mg或約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量經口投予的尼拉帕利。

項目49. 如項目1-48中任一項之方法，其中以小於經FDA核准劑量的劑量投予PARP抑制劑。

項目50. 如項目1-49中任一項之方法，其中PARP抑制劑的初始劑量相當於每天一次約200 mg尼拉帕利游離鹼的劑量。

項目51. 如項目1-48中任一項之方法，其中PARP抑制劑的初始劑量相當於每天一次約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量。

項目52. 如項目1-51中任一項之方法，其包含至少三個治療循環。

項目53. 如項目1-52中任一項之方法，其中如果在一或多個治療循環期間所有實驗室進行之個體血紅素≥9 g/dL、血小板≥100,000/μL且嗜中性球≥1500/μL，則增加PARP抑制劑的劑量。

項目54. 如項目53之方法，其中在兩個治療循環後增加PARP抑制劑的劑量。

項目55. 如項目54之方法，其中PARP抑制劑為尼拉帕利，並且劑量從相當於每天一次約200 mg尼拉帕利游離鹼的劑量增加至相當於每天一次約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量。

項目56. 如項目1-55中任一項之方法，其中依據包括至少一個2-12週治療循環的治療方案來投予抗PD-1療法及PARP抑制劑。

項目57. 如項目1-56中任一項之方法，其中以21天或3週的重複循環投予抗PD-1療法和PARP抑制劑。

項目58. 如項目1-56中任一項之方法，其中以42天或6週的重複循環投予抗PD-1療法和PARP抑制劑。

項目59. 如項目56-58中任一項之方法，其中在第一個循環的第一天投予抗PD-1療法。

項目60. 如項目59之方法，其中在後續循環的第一天投予抗PD-1療法。

項目61. 如項目59之方法，其中在後續循環的第一天之前或之後一至三天間投予抗PD-1療法。

項目62. 如項目1-48中任一項之方法，其中從個體獲得的樣本是皮膚組織、肝組織、腎組織、肺組織、腦脊髓液(CSF)、血液、羊水、血清、尿液、糞便、表皮樣本、皮膚樣本、面頰拭子、精子、羊水、培養細胞，骨髓樣本及/或絨毛膜絨毛。

項目63. 如項目1-62中任一項之方法，其中從個體獲得的樣本是組織樣本或血液。

項目64. 如項目63之方法，其中從個體獲得的樣本是血液。

項目65. 如項目64之方法，其中偵測循環腫瘤細胞。

項目66. 如項目63之方法，其中從個體獲得的樣本是腫瘤組織樣本或癌組織樣本。

項目67. 如項目1-63中任一項之方法，其中樣本包含腫瘤細胞或癌細胞。

項目68. 如項目1-67中任一項之方法，其中如依據分析測量，PD-L1表現水平為至少約1%。

項目69. 如項目1-67中任一項之方法，其中如依據分析測量，PD-L1表現水平為至少約5%。

項目70. 如項目1-67中任一項之方法，其中如依據分析測量，PD-L1表現水平為至少約10%。

項目71. 如項目1-67中任一項之方法，其中如依據分析測量，PD-L1表現水平為至少約25%。

項目72. 如項目1-67中任一項之方法，其中如依據分析測量，PD-L1表現水平為至少約50%。

項目73. 如項目1-72中任一項之方法，其中PD-L1表現水平是基於腫瘤細胞(TC)或腫瘤浸潤性免疫細胞(IC)中的PD-L1表現。

項目74. 如項目1-72中任一項之方法，其中藉由腫瘤比例計分(TPS)或綜合陽性計分(CPS)來測量PD-L1表現水平。

項目75. 如項目1-74中任一項之方法，其中分析是免疫組織化學(IHC)分析、流式細胞術、成像、PET成像、免疫螢光或西方墨點。

項目76. 如項目75之方法，其中分析是免疫組織化學(IHC)分析。

項目77. 如項目1-76中任一項之方法，從個體獲得之樣本的特徵在於PD-L1表現高於或等於參考水平。

項目78. 如項目77之方法，其中從個體獲得之該樣本的特徵在於如藉由分析測量PD-L1表現≥1%。

項目79. 如項目77之方法，其中從個體獲得之該樣本的特徵在於如藉由分析測量PD-L1表現≥5%。

項目80. 如項目77之方法，其中從個體獲得之該樣本的特徵在於如藉由分析測量PD-L1表現≥10%。

項目81. 如項目77之方法，其中從個體獲得之該樣本的特徵在於如藉由分析測量PD-L1表現≥25%。

項目82. 如項目1-81中任一項之方法，其中從個體獲得之該樣本的特徵在於高PD-L1表現。

項目83. 如項目82之方法，其中從個體獲得之樣本的特徵在於如藉由分析測量PD-L1表現≥50%。

項目84. 如項目83之方法，其中從個體獲得之樣本的特徵在於如藉由分析測量PD-L1表現≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%。

項目85. 如項目1-84中任一項之方法，其中從個體獲得之樣本的PD-L1水平是藉由腫瘤比例計分(TPS)來測量。

項目86. 如項目1-85中任一項之方法，其中從個體獲得之樣本的PD-L1水平是藉由綜合陽性計分(CPS)來測量。

項目87. 如項目83-86中任一項之方法，其中分析是免疫組織化學(IHC)分析、流式細胞術、成像、PET成像、免疫螢光或西方墨點。

項目88. 如項目87之方法，其中分析是免疫組織化學(IHC)分析。

項目89. 一種治療個體之癌症的方法，該方法包含

測量從個體獲得之樣本中的PD-L1表現水平；

確定該樣本的特徵在於腫瘤比例計分(TPS)為至少約1%；以及

向該個體投予治療有效劑量的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑(其為尼拉帕利)與治療有效劑量的抗PD-1療法。

項目90. 一種治療個體之癌症的方法，該方法包含

基於在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體，該樣本的PD-L1表現水平與參考水平相比相等或更高，其中參考水平是腫瘤比例計分(TPS)為至少約1%；及

向該個體投予治療有效劑量的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑(其為尼拉帕利)與治療有效劑量的抗PD-1療法。

項目91. 一種治療個體之癌症的方法，該方法包含

測量從個體獲得之樣本中的PD-L1表現水平；

確定該樣本的特徵在於腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；以及

向該個體投予治療有效劑量的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑(其為尼拉帕利)與治療有效劑量的抗PD-1療法。

項目92. 一種治療個體之癌症的方法，該方法包含

基於在從個體獲得的樣本中的PD-L1表現水平來篩選個體，該樣本的PD-L1表現水平與參考水平相比相等或更高，其中參考水平是腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；及

向該個體投予治療有效劑量的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑(其為尼拉帕利)與治療有效劑量的抗PD-1療法。

項目93. 如項目89-92中任一項之方法，其中TPS為≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%。

項目94. 如項目89-93中任一項之方法，其中藉由免疫組織化學(IHC)分析測量TPS。

項目95. 如項目89-94中任一項之方法，其中抗PD-1療法是

i) 抑制PD-1的藥劑；

ii) 抑制PD-L1/L2的藥劑；

iii)小分子、核酸、多肽(例如抗體、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或抑制PD-1的PD-1結合劑；

iv) PD-1結合劑；

v) PD-1結合劑，其為抗體，抗體結合物或其抗原結合片段；

vi)選自以下組成之群組的PD-1結合劑：BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI-0680、MGA-012、納武單抗、PDR001、派姆單抗、PF-06801591、REGN-2810，TSR-042及其衍生物；

vii) PD-1藥劑編號1-94中的任一者；

viii) PD-L1藥劑編號1-89中的任一者；

ix)小分子、核酸、多肽(例如抗體、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或抑制PD-1的PD-L1結合劑；

x) PD-L1結合劑；

xi) PD-L1結合劑，其為抗體，抗體結合物或其抗原結合片段；

xii)選自以下組成之群組的PD-L1藥劑：阿特珠單抗、阿維魯單抗、CX-072、得瓦魯單抗、FAZ053、LY3300054、PD-L1 milla分子及其衍生物；

xiii)TSR-042、派姆單抗或納武單抗；或

xiv) TSR-042。

項目96. 如項目89-95中任一項之方法，其中抗PD-1療法是TSR-042、派姆單抗或納武單抗。

項目97. 如項目89-96中任一項之方法，其中個體先前未曾接受過全身性化學療法。

項目98. 如項目89-97中任一項之方法，其中個體先前未曾接受過基於鉑的化學療法。

項目99. 如項目89-98中任一項之方法，其中個體先前未曾接受過任何抗PD-1療法。

項目100. 如項目89-99中任一項之方法，其中個體先前曾用一或多種癌症治療方式治療。

項目101. 如項目100之方法，其中個體先前曾用一或多種外科手術或放射線療法治療。

項目102. 如項目100或101之方法，其中個體先前曾用化學療法或免疫療法治療。

項目103. 如項目100-102之方法，其中個體已用一、二、三、四或五線先前療法治療。

項目104. 如項目103之方法，其中個體已用一或二線的先前療法治療。

項目105. 如項目103之方法，其中個體已用一線的先前療法治療。

項目106. 如項目103之方法，其中個體已用二線的先前療法治療。

項目107. 如項目100-106中任一項之方法，其中個體先前已接受過免疫療法。

項目108. 如項目100-107中任一項之方法，其中癌症是復發性癌症及/或晚期癌症。

項目109. 如項目108之方法，其中癌症對先前接受的癌症治療是難治的。

項目110. 如項目109之方法，其中癌症在治療開始時對先前接受的癌症治療是難治的。

項目111. 如項目109之方法，其中癌症在治療期間對先前接受的癌症治療變得難治。

項目112. 如項目100-111中任一項之方法，其中個體先前接受過免疫療法，其中免疫療法不是抗PD-1療法。

項目113. 如項目100-111中任一項之方法，其中個體先前接受過免疫療法，免疫療法是抗PD-1療法。

項目114. 如項目113之方法，其中抗PD-1療法是PD-1結合劑。

項目115. 如項目113或114之方法，其中癌症是復發性及/或晚期癌症。

項目116. 如項目114-115中任一項之方法，其中癌症對先前接受的抗PD-1療法是難治的。

項目117. 如項目117之方法，其中癌症在治療開始時對先前接受的抗PD-1療法是難治的。

項目118. 如項目117之方法，其中癌症在治療期間對先前接受抗PD-1療法變得難治。

項目119. 如項目116-118中任一項之方法，其中抗PD-1療法是PD-1結合劑。

項目120. 如項目116-118之一之方法，其中抗PD-1療法是PD-L1結合劑。

項目121. 如項目100-120中任一項之方法，其中個體先前已用化學療法治療。

項目122. 如項目121之方法，其中化學療法是基於鉑的化學療法。

項目123. 如項目122之方法，其中化學療法是基於鉑的雙重合併化學療法。

項目124. 如項目122或123之方法，其中化學療法包括投予順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、奈達鉑、三鉑四硝酸酯、菲鉑、甲啶鉑，及/或沙鉑。

項目125. 如項目121-124中任一項之方法，其中癌症是復發性及/或晚期癌症。

項目126. 如項目121-125中任一項之方法，其中癌症對化學療法是難治的。

項目127. 如項目126之方法，其中癌症在治療開始時對化學療法是難治的。

項目128. 如項目126之方法，其中癌症在治療期間對化學療法變得難治。

項目129. 如項目89-128中任一項之方法，其中抗PD-1療法是TSR-042。

項目130. 如項目129之方法，其中TSR-042以每約3週一次約500 mg的劑量靜脈內投予給個體。

項目131. 如項目129之方法，其中TSR-042以每約6週一次約1000 mg的劑量靜脈內投予給個體。

項目132. 如項目129之方法，其中TSR-042以每約3週一次約5000 mg的第一劑量持續前三個、四個或五個治療循環，且每個後續治療循環以每約6週一次約1000 mg的第二劑量靜脈內投予個體。

項目133. 如項目89-126中任一項之方法，其中抗PD-1療法是派姆單抗。

項目134. 如項目133之方法，其中派姆單抗以每約3週一次約200 mg的劑量靜脈內投予給個體，或以約每Q3W一次約2 mg/kg投予給患者。

項目135. 如項目89-126中任一項之方法，其中抗PD-1療法是納武單抗。

項目136. 如項目133之方法，其中納武單抗以每約3週一次約200 mg的劑量靜脈內投予給個體、以每約2週(Q2W)一次約240 mg投予給患者、以每約4週(Q4W)一次約480 mg投予給患者、以每約Q3W一次約1 mg/kg投予給患者，或每約Q3W一次約3 mg/kg投予給患者。

項目137. 如項目89-136中任一項之方法，其中以小於經FDA核准劑量的初始劑量投予PARP抑制劑。

項目138. 如項目89-137中任一項之方法，其中PARP抑制劑的初始劑量是相當於每天一次約200 mg尼拉帕利游離鹼的劑量。

項目139. 如項目89-136中任一項之方法，其中PARP抑制劑的初始劑量是相當於每天一次約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量。

項目140. 如項目89-139中任一項之方法，其包含至少三個治療循環。

項目141. 如項目89-140中任一項之方法，其中如果在一或多個治療循環期間所有實驗室進行之個體血紅素≥9 g/dL、血小板≥100,000/μL且嗜中性球≥1500/μL，則增加PARP抑制劑。

項目142. 如項目141之方法，其中在兩個治療循環後增加PARP抑制劑的劑量。

項目143. 如項目142之方法，其中PARP抑制劑為尼拉帕利，並且劑量從相當於每天一次約200 mg尼拉帕利游離鹼的劑量增加至相當於每天一次約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量。

項目144. 如項目1-143中任一項之方法，其中癌症為MSS或MSI-L，特徵在於微衛星不穩定性、是MSI-H、具有高TMB，具有高TMB並且是MSS或MSI-L、具有高TMB並且是MSI-H、具有缺陷型DNA錯配修復系統、具有DNA錯配修復基因缺陷、是一種超突變的癌症、是一種HRD或HRR癌症、包含聚合酶δ (POLD)突變，或包含聚合酶ε (POLE)突變。

項目145. 如項目1-144中任一項之方法，其中癌症是腺癌、子宮內膜癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、輸卵管癌、睪丸癌、原發性腹膜癌、結腸癌、結腸直腸癌、小腸癌、肛門鱗狀細胞癌、陰莖鱗狀細胞癌、子宮頸鱗狀細胞癌、陰道鱗狀細胞癌、外陰鱗狀細胞癌、軟組織肉瘤、黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、胃癌、膀胱癌、膽囊癌、肝癌、甲狀腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、頭頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、前列腺癌、胰臟癌、間皮瘤、梅克爾細胞癌、肉瘤、膠質母細胞瘤、血液癌、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤/原發性縱膈B細胞淋巴瘤、慢性骨髓性白血病、急性骨髓樣白血病、急性淋巴母細胞性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、神經母細胞瘤、CNS腫瘤、瀰漫性內因性橋腦神經膠質瘤(DIPG)、尤文氏肉瘤、胚胎橫紋肌肉瘤，骨肉瘤或威爾姆氏瘤。

項目146. 如項目145之方法，其中癌症是黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、膽囊癌、喉癌、肝癌、甲狀腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰臟癌、子宮內膜癌，卵巢癌或梅克爾細胞癌。

項目147. 如項目1-146中任一項之方法，其中癌症是實體腫瘤。

項目148. 如項目147之方法，其中癌症是肺癌。

項目149. 如項目148之方法，其中肺癌是非小細胞肺癌(NSCLC)。

項目150. 如項目149之方法，其中肺癌是鱗狀非小細胞肺癌(sqNSCLC)。

項目151. 如項目149之方法，其中肺癌是腺癌。

項目152. 如項目149之方法，其中肺癌是大細胞癌。

項目153. 如項目148-152中任一項之方法，其中肺癌的特徵在於ALK易位。

項目154. 如項目148-152中任一項之方法，其中肺癌不具有ALK易位。

項目155. 如項目148-154中任一項之方法，其中肺癌的特徵在於EGFR突變。

項目156. 如項目148-154中任一項之方法，其中肺癌不具有EGFR突變。

項目157. 如項目148-156中任一項之方法，其中癌症的特徵在於基因擴增。

項目158. 如項目157之方法，其中癌症的特徵在於間質上皮轉換因子(MET)中的基因擴增。

項目159. 如項目148-156中任一項之方法，其中肺癌是第III期或第IV期癌症。

項目160. 如項目148-159中任一項之方法，其中肺癌是局部晚期的。

項目161. 如項目148-159中任一項之方法，其中肺癌是轉移性的。

項目162. 一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含

在從個體獲得的樣本中測量PD-L1表現水平，其中個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；

確定該樣本的特徵在於腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；及

對該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並且靜脈內投予治療有效劑量的TSR-042，其量為每約3週一次約500 mg。

項目163. 一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含：

基於在從個體獲得的樣本中與參考水平相比相等或更高的PD-L1表現水平來篩選個體，其中參考水平是腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；及

向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並靜脈內投予治療有效劑量的TSR-042，其量為每約3週一次約500 mg；且

其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法。

項目164. 一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含

測量從個體獲得之樣本中PD-L1表現水平，其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；

確定該樣本的特徵在於腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；及

向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並靜脈內投予治療有效劑量的TSR-042，其量為每約6週一次約1000 mg。

項目165. 一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含

基於在從個體獲得的樣本中與參考水平相比相等或更高的PD-L1表現水平來篩選個體，其中參考水平是腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；及

向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並靜脈內投予治療有效劑量的TSR-042，其量為每約6週一次約1000 mg；且

其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法。

項目166. 一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含

測量從個體獲得之樣本中PD-L1表現水平，其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；

確定該樣本的特徵在於腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；及

向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並靜脈內投予治療有效劑量的TSR-042，為每三週一次約500 mg TSR-042的第一劑量持續三個、四個或五個治療循環，以及每個後續治療循環每約6週一次約1000 mg TSR-042的第二劑量。

項目167. 一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含

基於在從個體獲得的樣本中與參考水平相比相等或更高的PD-L1表現水平來篩選個體，其中參考水平是腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；及

向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並靜脈內投予治療有效劑量的TSR-042，為每三週一次約500 mg TSR-042的第一劑量持續三個、四個或五個治療循環，以及每個後續治療循環每約6週一次約1000 mg TSR-042的第二劑量；並且

其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法。

項目168. 一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含

測量從個體獲得之樣本中PD-L1表現水平，其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；

確定該樣本的特徵在於腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；及

向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並向患者靜脈內投予治療有效劑量的派姆單抗，其量為每約3週一次約200 mg或每約3週一次約2 mg/kg。

項目169. 一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含

基於在從個體獲得的樣本中與參考水平相比相等或更高的PD-L1表現水平來篩選個體，其中參考水平是腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；及

向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並向患者靜脈內投予治療有效劑量的派姆單抗，其量為每約3週一次約200 mg或每約3週一次約2 mg/kg；並且

其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法。

項目170. 一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含

測量從個體獲得之樣本中PD-L1表現水平，其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；

確定該樣本的特徵在於腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；及

向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並靜脈內投予治療有效劑量的納武單抗，其量為每約3週一次約200 mg、每約2週一次向患者投予約240 mg、每約4週一次向患者投予約480 mg、每約3週一次向患者投予約1 mg/kg，或每約3週一次向患者投予約3 mg/kg。

項目171. 一種治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，該方法包含

基於在從個體獲得的樣本中與參考水平相比相等或更高的PD-L1表現水平來篩選個體，其中參考水平是腫瘤比例計分(TPS)為至少約50%；及

向該個體經口投予治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，並靜脈內投予治療有效劑量的納武單抗，其量為每約3週一次約200 mg、每約2週一次向患者投予約240 mg、每約4週一次向患者投予約480 mg、每約3週一次向患者投予約1 mg/kg，或每約3週一次向患者投予約3 mg/kg；並且

其中該個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法。

項目172. 如項目162-171中任一項之方法，其中TPS為≥60%、65%、70%、75%、80%，85%或90%。

項目173. 如項目162-172中任一項之方法，其中藉由免疫組織化學分析測量TPS。

項目174. 如項目147-173中任一項之方法，其中該方法抑制腫瘤生長或減少腫瘤大小。

項目175. 如項目1-174中任一項之方法，其中該方法還包含投予另一種治療劑或治療。

項目176. 如項目175之方法，其中該方法還包含投予外科手術、放射線療法、化學療法、免疫療法，抗血管生成劑或消炎劑中的一或多者。

項目177. 如項目176之方法，其中該方法還包含投予免疫檢查點抑制劑。

項目178. 如項目177之方法，其包含進一步投予一種、兩種或三種免疫檢查點抑制劑。

項目179. 如項目177或178之方法，其中免疫檢查點抑制劑為PD-1、TIM-3、LAG-3、CTLA-4、TIGIT、CEACAM、VISTA、BTLA、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3(CD276)、B7-H4 (VTCN1)、HVEM、KIR、A2aR、第I類MHC、第II類MHC、GALS、腺苷、TGFR、B7-H1、B7-H4 (VTCN1)、OX-40、CD137、CD40，IDO或CSF1R的抑制劑。

項目180. 如項目178或179之方法，其中免疫檢查點抑制劑是抑制計畫性死亡-1蛋白(PD-1)信號傳導、T細胞免疫球蛋白和黏蛋白3 (TIM-3)、淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)、細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA-4)、T細胞免疫球蛋白和ITIM結構域(TIGIT)，吲哚胺2,3-雙加氧酶(IDO)或群落刺激因子1受體(CSF1R)的藥劑。

項目181. 如項目178或179之方法，其進一步包含投予治療有效劑量的抗淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)療法及/或治療有效劑量的抗T細胞免疫球蛋白和黏蛋白結構域3 (TIM-3)療法。

項目182. 如項目181之方法，其包含投予治療有效劑量的抗T細胞免疫球蛋白和黏蛋白結構域3 (TIM-3)療法。

項目183. 如項目182之方法，其中抗TIM-3療法是TIM-3藥劑編號1-21中的任一者。

項目184. 如項目182之方法，其中抗TIM-3療法是抑制TIM-3的藥劑。

項目185. 如項目184之方法，其中抗TIM-3療法是小分子、核酸、多肽(例如抗體)、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或TIM-3結合劑。

項目186. 如項目185之方法，其中抗TIM-3療法是TIM-3結合劑。

項目187. 如項目186之方法，其中TIM-3結合劑是抗體，抗體結合物或其抗原結合片段。

項目188. 如項目187之方法，其中TIM-3結合劑是MBG453、LY3321367、Sym023，TSR-022或其衍生物。

項目189. 如項目187之方法，其中TIM-3結合劑包含：

HC-CDR1，與SEQ ID NO：11相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

HC-CDR2，與SEQ ID NO：12相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

HC-CDR3，與SEQ ID NO：13相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

LC-CDR1，與SEQ ID NO：14相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

LC-CDR2，與SEQ ID NO：15相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；以及

LC-CDR3，與SEQ ID NO：16相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定。

項目190. 如項目189之方法，其中TIM-3結合劑包含：

由SEQ ID NO：11所界定的HC-CDR1；

由SEQ ID NO：12所界定的HC-CDR2；

由SEQ ID NO：13所界定的HC-CDR3；

由SEQ ID NO：14所界定的LC-CDR1；

由SEQ ID NO：15所界定的LC-CDR2；以及

由SEQ ID NO：16所界定的LC-CDR3。

項目191. 如項目187與189-190中任一項之方法，其中TIM-3結合劑包含

重鏈可變域，具有與SEQ ID NO：17或18至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列；以及

輕鏈可變域，具有與SEQ ID NO：19或20至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列。

項目192. 如項目191之方法，其中TIM-3結合劑包含

重鏈可變域，具有由SEQ ID NO：17或18所界定的胺基酸序列；以及

輕鏈可變域，具有由SEQ ID NO：19或20所界定的胺基酸序列。

項目193. 如項目187與189-192中任一項之方法，其中TIM-3結合劑包含

重鏈多肽，具有與SEQ ID NO：21至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列；以及

輕鏈多肽，具有與SEQ ID NO：22至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列。

項目194. 如項目193之方法，其中TIM-3結合劑包含

重鏈多肽，具有由SEQ ID NO：21所界定的胺基酸序列；以及

輕鏈多肽，具有由SEQ ID NO：22所界定的胺基酸序列。

項目195. 如項目188之方法，其中TIM-3結合劑為TSR-022或其衍生物。

項目196. 如項目181-195中任一項之方法，其中抗TIM-3療法的治療有效劑量為約100 mg、約300 mg、約500 mg，約900 mg或約1200 mg的均一劑量。或約1 mg/kg，約3 mg/kg或約10 mg/kg之基於重量的劑量。

項目197. 如項目196之方法，其中抗TIM-3療法的治療有效劑量為約100 mg的均一劑量。

項目198. 如項目196之方法，其中抗TIM-3療法的治療有效劑量為約300 mg的均一劑量。

項目199. 如項目196之方法，其中抗TIM-3療法的治療有效劑量為約900 mg的均一劑量。

項目200. 如項目181-199中任一項之方法，其中每三週一次靜脈內投予抗TIM-3療法。

項目201. 如項目181-200中任一項之方法，其包含投予治療有效劑量之抑制LAG-3的抗LAG-3藥劑。

項目202. 如項目201之方法，其中抑制LAG-3的藥劑是LAG-3藥劑編號1-24中的任一者。

項目203. 如項目201之方法，其中抑制LAG-3的藥劑是小分子、核酸、多肽(例如抗體、碳水化合物、脂質、金屬，毒素或LAG-3結合劑。

項目204. 如項目203之方法，其中抑制LAG-3的藥劑是LAG-3結合劑。

項目205. 如項目204之方法，其中LAG-3結合劑是抗體，抗體結合物或其抗原結合片段。

項目206. 如項目205之方法，其中LAG-3結合劑是IMP321、雷拉提單抗(BMS-986016)、BI 754111、GSK2831781 (IMP-731)、Novartis LAG525 (IMP701)、REGN3767、MK-4280、MGD-013、GSK-2831781、FS -118、XmAb22841、INCAGN-2385、FS-18、ENUM-006、AVA-017、AM-0003、Avacta PD-L1/LAG-3雙特異性affamer、iOnctura抗LAG-3抗體、Arcus抗LAG-3抗體，或Sym022及其衍生物。

項目207. 如項目205之方法，其中LAG-3結合劑為TSR-033。

項目208. 如項目205之方法，其中LAG-3結合劑包含：

HC-CDR1，與SEQ ID NO：23相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

HC-CDR2，與SEQ ID NO：24相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

HC-CDR3，與SEQ ID NO：25相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

LC-CDR1，與SEQ ID NO：26相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；

LC-CDR2，與SEQ ID NO：27相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定；以及

LC-CDR3，與SEQ ID NO：28相比，由序列相同或含有1-5個胺基酸取代的胺基酸序列所界定。

項目209. 如項目208之方法，其中LAG-3結合劑包含：

由SEQ ID NO：23所界定的HC-CDR1；

由SEQ ID NO：24所界定的HC-CDR2；

由SEQ ID NO：25所界定的HC-CDR3；

由SEQ ID NO：26所界定的LC-CDR1；

由SEQ ID NO：27所界定的LC-CDR2；以及

由SEQ ID NO：28所界定的LC-CDR3。

項目210. 如項目204-209中任一項之方法，其中LAG-3結合劑包含

重鏈可變域，具有與SEQ ID NO：29至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列；以及

輕鏈可變域，具有與SEQ ID NO：30至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列。

項目211. 如項目210之方法，其中LAG-3結合劑包含

重鏈可變域，具有由SEQ ID NO：29所界定的胺基酸序列；以及

輕鏈可變域，具有由SEQ ID NO：30所界定的胺基酸序列。

項目212. 如項目204-211中任一項之方法，其中LAG-3結合劑包含

重鏈多肽，具有與SEQ ID NO：31至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列；以及

輕鏈多肽，具有與SEQ ID NO：32至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列。

項目213. 如項目212之方法，其中LAG-3結合劑包含

重鏈多肽，具有由SEQ ID NO：31所界定的胺基酸序列；以及

輕鏈多肽，具有由SEQ ID NO：32所界定的胺基酸序列。

項目214. 如項目181-213中任一項之方法，其中抗LAG-3療法以每兩週(Q2W)一次約240 mg的均一劑量、以每兩週(Q2W)一次約500 mg的均一劑量、以每兩週(Q2W)一次約720 mg的平均劑量、每兩週(Q2W)一次約900 mg的平均劑量、每兩週(Q2W)一次約1000 mg的平均劑量、每兩週(Q2W)一次約為1500 mg的均一劑量、每兩週(Q2W)一次約3 mg/kg之基於體重的劑量、每兩週(Q2W)一次約10 mg/kg之基於體重的劑量、每兩週(Q2W)一次約12 mg/kg之基於體重的劑量、每兩週(Q2W)一次約15 mg/kg之基於體重的劑量、每三週(Q3W)一次約500 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約720 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約900 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約1000 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約1500 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約1800 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約2100 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約2200 mg的均一劑量、每三週(Q3W)一次約2500 mg

的均一劑量、每三週(Q3W)一次約10 mg/kg之基於體重的劑量、每三週(Q3W)一次約12 mg/kg之基於體重的劑量、每三週(Q3W)一次約15 mg/kg之基於體重的劑量、每三週(Q3W)一次約20 mg/kg之基於體重的劑量，或每三週(Q3W)一次約25mg/kg之基於體重的劑量投予。

項目215. 如項目1-214中任一項之方法，其中該方法為個體提供完全反應(「CR」)、部分反應(「PR」)或穩定疾病(「SD」)的臨床益處。

實例

【0694】 提供以下實例來說明但不限制所請求的本發明。

實例1-使用PARP抑制劑組合抗PD-1藥劑治療癌症

【0695】 本實例描述了一項多中心、開放標籤、多組第2期研究，以便評估PARP抑制劑(尼拉帕利)及抗PD-1藥劑(派姆單抗或TSR-042)的組合在局部晚期和轉移性NSCLC (所有組織學)患者中的有效性和安全性。

納入標準：第1組與第1A組

【0696】 符合條件的患者為先前沒有全身性化學療法或PD-1/PD-L1抑制劑治療之局部晚期和轉移性NSCLC患者(所有組織學)，其腫瘤具有高PD-L1表現(TPS≥50%)，且無已知的表皮生長因子受體(EGFR)致敏突變及/或ROS-1或間變性淋巴瘤激酶(ALK)易位，這些患者將接受尼拉帕利與PD-1抑制劑(諸如派姆單抗)的組合(第1組)，或者尼拉帕利與TSR-042的組合(第1A組)。只要在診斷出轉移性疾病之前至少6個月時完成治療，就允許完成使用化學療法及/或放射線作為新輔助/輔助治療的一部分。

生物標記

【0697】 使用基於血液和基於腫瘤的生物標記來預測對本文所述例示性治療方法的敏感性或抗性。

【0698】 對腫瘤組織和血液進行生物標記分析，生物標記包括但不限於循環腫瘤DNA (ctDNA)或循環腫瘤細胞(CTC)，以便鑑定預後或預測性生物標記且探求新合成或治療後出現抗性的可能機制。可以在保存檔案或在篩選期間獲得的新鮮腫瘤樣本中評估生物標記，以確認組織學形態學、腫瘤的存在，並進行生物標記分析。應在患者首次給藥30天內提交檔案FFPE樣本。可以在第1個循環/第1天給藥前收集用於分析腫瘤相關循環生物標記

(諸如CTC)的血液樣本。用於分析ctDNA的血液樣本將在篩選，第2個循環/第1天給藥前以及EOT時取得。

【0699】 舉例來說，PD-L1狀態可以前瞻性或回顧性地使用經FDA核准的活體外伴隨診斷來確定，該診斷被指出為有助於確認要使用PD-1抑制劑治療的NSCLC患者。

例示性抗PD-1藥劑(派姆單抗或TSR-042)組合例示性PARP抑制劑(尼拉帕利)的投藥

【0700】 表13提供用於投予PARP抑制劑和抗PD-1藥劑的例示性方案的概述。

表13. PARP抑制劑和抗PD-1藥劑的投藥

	PARP抑制劑	抗-PD-1藥劑	
產品名稱：	尼拉帕利	派姆單抗	TSR-042
劑型：	100 mg 膠囊	輸注	輸注
單位劑量：	21天循環每天投予一次2個各為100 mg的膠囊(200 mg/天)	200 mg輸注 在30分鐘內投藥 每個21天循環的第1天	500 mg或1,000 mg輸注 500 mg：在30分鐘內投藥 前4個循環為每一個21天循環的第1天(Q3W) 1,000 mg：自第5個循環起，其餘治療為在每隔一個21天循環(Q6W)的第1天
投藥途徑：	PO	IV	IV

派姆單抗及TSR-042

【0701】 就第1組的患者來說，使用30分鐘輸注以200mg IV的劑量投予派姆單抗。目標輸注時間盡可能接近30分鐘，但允許有一些變化(例如，允許在-5分鐘和+10分鐘之間的窗口)。派姆單抗輸注在每一個21天治療循環的第1天於研究地點處在尼拉帕利劑量之前投予。第1個循環後，派姆單抗可在每個循環的預定第1天之前或之後至多3天投藥。允許劑量中斷不超過28天。

【0702】 第1A組患者也可以接受TSR-042輸注來代替派姆單抗。第1個循環至第4個循環，TSR-042輸注將在的每一個21天治療循環(Q3W)的第1

天，之後從第5個循環(例如，第5個循環、第7個循環、第9個循環等)第1天起每隔一個循環(Q6W)的第1天在研究地點於尼拉帕利給藥前投予。基於行政因素，第1個循環後，TSR-042可在每一個循環的預定第一天之前或之後至多3天投藥。TSR-042可在第1個循環至第4個循環中Q3W以500 mg IV的劑量投藥，而之後從第5個循環第1天起，Q6W以1,000 mg IV的劑量投予其餘使用30分鐘輸注的治療。目標輸注時間盡可能接近30分鐘，但允許一些變化(例如，允許在-5分鐘和+15分鐘之間的窗口)。允許劑量中斷不超過28天以便控制不良反應。

尼拉帕利

【0703】 提供了投予尼拉帕利組合投予派姆單抗的例示性方案(例如，如對於第1組患者所投予)。此方案可與其它抗PD-1藥劑(諸如TSR-042)組合用於(例如第1A組的)患者的投藥，使用本文所述TSR 042的例示性劑量。

【0704】 每天一次經口投予尼拉帕利，在整個21天循環內持續著。每次給藥投予時服用兩顆100 mg強度的膠囊(200 mg/天)。在每個循環的第1天(每21天)將尼拉帕利分配給患者，直到患者中止研究治療。

【0705】 指導患者每天在早上大約同一時間服用他們的尼拉帕利劑量。尼拉帕利可以在有或沒有食物或水的情況下服用。患者必須吞嚥而不是咀嚼膠囊。對於感受到噁心的某些患者，就寢時間投藥可能是控制噁心的有效方法。

【0706】 如果前2個循環期間進行的所有實驗室測試中血小板≥100,000/μL、血紅素≥9 g/dL且嗜中性球≥1,500/μL，則可在第3個循環/第1天起或之後將尼拉帕利劑量從每天200 mg (2顆膠囊)遞增至每天300 mg (3顆膠囊)。此外，基於治療副作用，將允許減少劑量。允許日劑量減少至100 mg (1顆膠囊)。不允許進一步減少劑量。允許劑量中斷不超過28天。

功效測量

【0707】 根據RECIST v1.1，可以透過估算腫瘤對治療的反應來評估本文所述方法的功效。臨床益處可透過客觀反應率(ORR)、反應持續時間(DOR)、疾病控制率(DCR)，無進展生存期(PFS)或總生存期(OS)來估算。

【0708】主要功效評估指標是ORR，定義為在分析群體中具有經確認的CR或PR之最佳整體反應的患者比例。開始進一步抗癌治療之後的腫瘤估算被排除在外，以便估算最佳整體反應。

【0709】將評估DOR作為次要評估指標，並定義為從首次記錄的CR或PR開始直到隨後記錄的疾病進展或死亡的時間，以先發生者為準。

【0710】將評估DCR作為次要評估指標，並定義為CR，PR或SD之最佳整體反應的患者比例。

【0711】將評估PFS作為次要評估指標，並定義為從首次給藥日期到由於任何原因導致的疾病進展或死亡日期的時間，以先發生者為準。

【0712】將評估OS作為次要評估指標，並定義為從首次給藥日期到由於任何原因導致的死亡日期的時間。在最終分析時未記錄死亡的個體將在最後已知的活著日期進行審查。

結果

【0713】在第1組中，迄今已評估了總計16名患者，結果顯示在表14中。兩名患者已達到了完全反應(CR)，這是經第二次後續腫瘤掃描證實。如經至少一次腫瘤掃描證實，九名患者達到了部分反應(PR)。在這九名患者中，七名PR經後續掃描獲得確認。

表14. 第1組腫瘤反應總結

RECIST 反應	第 1 組(N=16)*
進行至少一次掃描的患者數目	14
CR	2***
PR	9**
SD	3
PD	0
掃描前中止	2
正在研究中，尚未掃描	0

* 1名患者在第一次腫瘤估算(依據方案，不是ITT的一部分)之前退出研究

** 7名確認PR的患者

*** 2名確認CR的患者

【0714】 圖2描繪在第1組患者中所觀察到的腫瘤萎縮百分比：在十六名患者中，兩名在第一次腫瘤估算(TA)之前死亡。在進行至少一次腫瘤估算掃描的十四名患者中，兩名患者顯示完全反應(CR)而九名患者顯示部分反應(PR)，腫瘤萎縮為30%或更多。此外，兩名穩定疾病(SD)患者的萎縮超過20%

【0715】 圖3進一步說明了根據RECIST v1.1，接受至少一次給藥的第1組患者的治療持續時間和腫瘤反應。在這些患者中，七名患者已接受了至少十五個月的治療。這七位患者中的每一位也繼續接受治療，因為每位患者都有部分反應或完全反應的最後估算。

【0716】 這些臨床數據證實，PARP抑制劑(諸如尼拉帕利)可以與抗PD-1藥劑(諸如派姆單抗)有效組合。特別是，特徵在於高PD-L1 (例如，TPS≥50%)的NSCLC患者可尤其受益於這些方法：在第1組的十四名患者中進行至少一次腫瘤估算掃描，11/14 (79%)顯示對治療有完全反應(CR)或部分反應(PR)。出乎意料高的反應率是明顯的，特別是與其他療法相較之下。

等效

【0717】 除非明確指明為相反，否則本說明書和請求項中所使用的冠詞「一(a與an)」應理解為包括複數個指示物。如果群組成員中的一個、多個或所有成員之間在給定產品或製程中存在，採用或以其他方式與給定產品或過程相關，則認為符合在群組中的一或多個成員之間包括「或」的請求項或發明說明，除非明確相反為指明或從上下文中顯而易見。本發明包括其中該群組的恰好一個成員在給定產品或製程中存在、採用或以其他方式與給定產品或過程相關的具體例。本發明還包括其中超過一個或整個群組成員在給定產品或製程中存在、採用或以其他方式與給定產品或過程相關的具體例。此外，應理解，本發明涵蓋所有變化，組合和排列組合，其中來自所列請求項中的一或多者的一個多個限制條件、元件、條項、描述性術語等被引入另一個請求項中，取決於否則相同的基本請求項(或相關的，任何其他請求項)，除非另有說明或者除非本技藝中具有通常技術者明白會出現矛盾或不一致。在將元素呈現為列表的情況下(例如，以馬庫西群組或類似格式)，應理解還揭示了元件的每個子組，並且可以從群組中移除

任何元件。應理解，通常在本發明或本發明的態樣中被稱為包含特定元件，特徵等的情況下，本發明的某些具體例或本發明的態樣由此等元件、特徵等組成或基本上由此等元件、特徵等組成。為簡化起見，這些具體例並未在本文中以如此多的詞語於每個情況下具體闡述。還應理解，無論是否在說明書中詳述了特定排除，本發明的任何具體例或態樣都可以明確地從請求項中排除。本文引用的出版物，網站和其他參考資料描述了本發明的背景並提供了關於其實施的其他細節，在此引入作為參考。

【符號說明】

【0718】無

【生物材料寄存】

【0719】無

序列表

<110> 美商泰沙羅公司(TESARO, INC.)

<120> 治療癌症之方法

<130> TSR-027(Generic)

<140>
<141>

<150> 62/726,826
<151> 2018-09-04

<160> 58

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 1
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 2
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 2
Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr
1 5

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 3
Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 4
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 4
Gln Asp Val Gly Thr Ala
1 5

<210> 5
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 5
Trp Ala Ser
1

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 6
Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 7
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 7
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu 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 Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala
115

<210> 8
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 8
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Tyr Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly 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 Trp Ala Ser Thr Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 9
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 9
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu 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 Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 10
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 10
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Tyr Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly 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 Trp Ala Ser Thr Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 11
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 11
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 12
Ile Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Thr
1 5

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 13
Ala Ser Met Asp Tyr
1 5

<210> 14
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 14
Gln Ser Ile Arg Arg Tyr
1 5

<210> 15
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 15
Gly Ala Ser
1

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 16
Gln Gln Ser His Ser Ala Pro Leu Thr
1 5

<210> 17
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 17
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp

35 40 45

Val Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala

<210> 18
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 18
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Val Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 19
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 19
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 Ser Ile Arg Arg Tyr
20 25 30

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 20
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 20
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 Ser Ile Arg Arg Tyr
20 25 30

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 21
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 21
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Val Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320

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

325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 22
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 22
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 Ser Ile Arg Arg Tyr
20 25 30

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 23
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 23
Asp Asp Tyr Ile His
1 5

<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 24
Trp Ile Asp Ala Met Asn Asp Asp Ser Gln Tyr Ser Ser Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 25
Ala Phe Gly Gly Tyr
1 5

<210> 26
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 26
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 27
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 27
Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 28
Gly Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Ala
1 5

<210> 29
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 29
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Ile Lys Asp Asp
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Ala Met Asn Asp Asp Ser Gln Tyr Ser Ser Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 30
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 30

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 31
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 31
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Ile Lys Asp Asp
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Ala Met Asn Asp Asp Ser Gln Tyr Ser Ser Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
115 120 125

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 32
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 32
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asp Ser Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 33
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 33
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 34
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 34

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
            20                  25                  30

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
    50                  55                  60

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
                85                  90                  95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 35
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 35
Val Thr Ile Thr Cys Arg
1 5

<210> 36
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 36
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
1 5 10 15

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser
20 25 30

Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
35 40

<210> 37
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 37
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
1 5 10 15

<210> 38
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 38

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

Lys

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 39
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
1 5

<210> 40
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 40
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Gly Glu Cys
1 5 10 15

<210> 41
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 41
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10

<210> 42
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 42
Leu Ser Cys Ala Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met

1 5 10 15

Ser Trp Val Arg
20

<210> 43
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 43
Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Met Asp Tyr Trp Gly
1 5 10 15

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
20 25

<210> 44
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 44
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
1 5 10

<210> 45
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 45
Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
1 5 10 15

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
20

<210> 46
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 46
Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
1 5 10

<210> 47
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 47
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
20 25

<210> 48
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 48
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
20 25 30

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
35 40 45

Pro Lys
50

<210> 49
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 49
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25

<210> 50
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 50
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
1 5 10 15

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
20 25 30

Lys

<210> 51
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 51
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
1 5 10

<210> 52
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 52
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
1 5 10 15

His Asn His Tyr Thr Gln Lys
20

<210> 53
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 53
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
20

<210> 54
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 54
Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Gly Gln Ser Thr His
1 5 10 15

Val Pro Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys
20 25

<210> 55
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 55
Ile Ser Cys Lys
1

<210> 56
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成多肽

<400> 56
Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Tyr
1 5 10 15

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
20 25 30

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 57
Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
1 5

<210> 58
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的說明：合成肽

<400> 58
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
20 25

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種組合用於製造供治療人類個體中實體腫瘤的藥劑之用途，該組合包含：

治療有效劑量的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑，與

治療有效劑量的抗計畫性死亡-1蛋白(PD-1)療法，

其中該人類個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；其中該組合以任何順序投予。

【第2項】如請求項1之用途，其中該組合的抗PD-1療法是選自由以下組成之群組：BGB-A317、BI 754091、IBI308、INCSHR-1210、JNJ-63723283、JS-001、MEDI-0680、MGA-012、納武單抗、PDR001、派姆單抗、PF-06801591、REGN-2810及TSR-042。

【第3項】如請求項1之用途，其中該組合的抗PD-1療法是PD-1結合劑，其為抗體、抗體結合物或其抗原結合片段，且其中該PD-1結合劑包含：

由SEQ ID NO：1所界定的HC-CDR1；

由SEQ ID NO：2所界定的HC-CDR2；

由SEQ ID NO：3所界定的HC-CDR3；

由SEQ ID NO：4所界定的LC-CDR1；

由SEQ ID NO：5所界定的LC-CDR2；及

由SEQ ID NO：6所界定的LC-CDR3。

【第4項】如請求項1或3之用途，其中該組合的PD-1結合劑包含

重鏈可變域，具有與SEQ ID NO：7至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列；及

輕鏈可變域，具有與SEQ ID NO：8至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列。

【第5項】如請求項4之用途，其中該組合的PD-1結合劑包含

重鏈可變域，具有由SEQ ID NO：7所界定的胺基酸序列；及

輕鏈可變域，具有由SEQ ID NO：8所界定的胺基酸序列。

【第6項】如請求項3之用途，其中該組合的PD-1結合劑包含

重鏈多肽，具有與SEQ ID NO：9至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列；及

輕鏈多肽，具有與SEQ ID NO：10至少80%、85%、90%或95%一致的胺基酸序列。

【第7項】 如請求項6之用途，其中該組合的PD-1結合劑包含

重鏈多肽，具有由SEQ ID NO：9所界定的胺基酸序列；及

輕鏈多肽，具有由SEQ ID NO：10所界定的胺基酸序列。

【第8項】 如請求項1之用途，其中該組合的PD-1結合劑為TSR-042。

【第9項】 如請求項3及6至8中任一項之用途，其中該組合的PD-1結合劑以每3週一次或每6週一次的投藥間隔投予給該人類個體。

【第10項】 如請求項3及6至8中任一項之用途，其中該組合的PD-1結合劑每約3週一次以約500 mg的劑量靜脈內投予給該人類個體。

【第11項】 如請求項3及6至8中任一項之用途，其中該組合的PD-1結合劑每約6週一次以約1000 mg的劑量靜脈內投予給該人類個體。

【第12項】 如請求項1或2之用途，其中該組合的PD-1結合劑為派姆單抗。

【第13項】 如請求項12之用途，其中派姆單抗以每約3週(Q3W)一次約200 mg的劑量或約每3週(Q3W)一次約2 mg/kg的劑量靜脈內投予給該人類個體。

【第14項】 如請求項1至3及6至8中任一項之用途，其中該組合的PARP抑制劑選自由以下組成之群：ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、單株抗體B3-LysPE40結合物、MP 124、尼拉帕利(ZEJULA) (MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奧拉帕利(AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、魯卡帕利(RUBRACA) (AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明帕利、他佐帕利(BMN-673)、維利帕利(ABT-888)，WW 46、2- (4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇，及其鹽。

【第15項】 如請求項14之用途，其中該組合的PARP抑制劑為尼拉帕利。

【第16項】 如請求項1或2之用途，其中

投予給該人類個體之該組合的PD-1療法是每約3週一次以約500 mg的劑量靜脈內投予給該人類個體的TSR-042；而

該組合的PARP抑制劑是每天一次以相當於約100 mg、約200 mg，或約300 mg尼拉帕利游離鹼的劑量經口投予給該人類個體的尼拉帕利。

【第17項】 如請求項1至3及6至8中任一項之用途，其中癌症為MSS或MSI-L，特徵在於微衛星不穩定性、是MSI-H、具有高TMB，具有高TMB並且是MSS或MSI-L、具有高TMB並且是MSI-H、具有缺陷型DNA錯配修復系統、具有DNA錯配修復基因缺陷、是一種超突變的癌症、是一種HRD或HRR癌症、包含聚合酶δ (POLD)突變，或包含聚合酶ε (POLE)突變。

【第18項】 如請求項17之用途，其中癌症是腺癌、子宮內膜癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、輸卵管癌、睪丸癌、原發性腹膜癌、結腸癌、結腸直腸癌、小腸癌、肛門鱗狀細胞癌、陰莖鱗狀細胞癌、子宮頸鱗狀細胞癌、陰道鱗狀細胞癌、外陰鱗狀細胞癌、軟組織肉瘤、黑色素瘤、腎細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、胃癌、膀胱癌、膽囊癌、肝癌、甲狀腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、頭頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、前列腺癌、胰臟癌、間皮瘤、梅克爾細胞癌、肉瘤或膠質母細胞瘤。

【第19項】 一種組合用於製造供治療人類個體中非小細胞肺癌(NSCLC)的藥劑之用途，其中個體先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法且該非小細胞肺癌具有至少50%之腫瘤比例計分(TPS)，該組合包含

每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，以及每約3週一次約500 mg的TSR-042；其中該組合以任何順序投予。

【第20項】 一種組合用於製造供治療人類個體中非小細胞肺癌(NSCLC)的藥劑之用途，該組合包含

向該人類個體經口投予之治療有效劑量的尼拉帕利，其量相當於每天一次約200 mg或300 mg尼拉帕利游離鹼，以及向該人類個體靜脈內投予之治療有效劑量的派姆單抗，其量為每約3週一次約200 mg或約每3週一次約2

mg/kg；其中該組合以任何順序投予；且其中該NSCLC具有至少50%之腫瘤比例計分(TPS)。

【第21項】 一種聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑用於製造供治療人類患者中癌症之藥劑的用途，

其中PARP抑制劑與抗計畫性死亡-1蛋白(PD-1)抑制劑以任何順序同時或依次被組合投予給該人類；

其中人類具有至少一種實體腫瘤且先前未曾接受過全身性化學療法或任何先前的抗PD-1療法；

其中該實體腫瘤為MSS或具同源重組能力(homologous recombination proficient)；以及

其中在該實體腫瘤中的PD-L1表現水平高。

【第22項】 如請求項21之用途，其中該PARP抑制劑為尼拉帕利且該抗PD-1抑制劑為TSR-042。

【發明圖式】

圖1A：PD-1藥劑

PD-1 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
1	派姆單抗 Keytruda 蘭博利單抗(lambrolizumab) MK 3475 MK-3475 MK3475 SCH 900475 SCH-900475 SCH900475	Merck & Co.
2	納武單抗 抗 PD-1 MAb, Medarex 抗 PD-1 MAb, Ono BMS 936558 BMS-936558 MDX-1106 NSC 748726 NSC-748726 ONO 4538 ONO-4538 Opdivo	Ono Pharmaceutical
3	特瑞普利(Tripolibamab) 抗 PD-1 單株抗體, Shanghai Junshi Biosciences JS 001 JS-001 JS001 TAB 001 TAB-001 TAB001	Shanghai Junshi Biosciences
4	信迪利單抗(sintilimab) 抗 PD1 MAb, Innovent Biologics IBI-308 IBI308	Innovent Biologics
5	西米普單抗(cemiplimab) REGN 2810 REGN-2810 REGN2810 SAR-439684 SAR439684	Regeneron
6	司巴利單抗(spartalizumab) 抗 PD-1 抗體, CoStim 抗 PD-1 抗體, Novartis 癌症免疫療法, CoStim PDR-001 PDR001	Novartis
7	康瑞珠單抗(camrelizumab) HR-301210 HR301210 INCSHR-1210 INCSHR1210 SHR-1210 SHR1210	Jiangsu Hengrui Medicine

PD-1 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
8	BGB-A317 BGB A317 BGBA317 PD-1 MAb, BeiGene 替雷利珠單抗(Tislelizumab)	BeiGene
9	BCD-100, Biocad 抗 PD1 單株抗體, Biocad BCD100, Biocad	Biocad
10	MGA-012 INCMGA 00012 INCMGA 0012 INCMGA-00012 INCMGA-0012 INCMGA00012 INCMGA0012 MGA 012 MGA012	MacroGenics
11	MEDI-0680 AMP-514 AMP514 MEDI0680	AstraZeneca
12	JNJ-63723283 JNJ-3283 JNJ3283 JNJ63723283	Johnson & Johnson
13	杰諾單抗 CBT-501 CBT501 GB-226 GB226 重組 PD-1 人類化單株抗體, Genor Biopharma	Walvax Biotechnology
14	AGEN-2034 AGEN 2034 AGEN2034 PD-1 拮抗劑, Agenus	Agenus
15	XmAb-20717 PD-1/CTLA-4 雙特異性抗體, Xencor XmAb20717	Xencor
16	TSR-042 TSR 042 TSR042 多斯塔里單抗	AnaptysBio
17	Sym-021 抗 PD-1, Symphogen Sym021	Symphogen
18	PF-06801591 抗 PD-1 抗體, Pfizer PF06801591	Pfizer
19	MGD-013 MGD013	MacroGenics

PD-1 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
20	LZM-009 LZM009	Livzon Pharmaceutical
21	iPD1 CD19 eCAR T 細胞, Marino Biotechnology 自體抗 CD19 4-1BB CAR T 細胞, Marino Biotechnology	Marino Biotechnology
22	HX-008 HX008 重組人類化抗 PD-1 單株抗體	Taizhou Hanzhong Biomedical
23	HLX-10 抗 PD-1 單株抗體, Henlius HLX10	Shanghai Henlius Biotech
24	GLS-010 AB 122 AB-122 AB122 GLS 010 GLS010	Gloria Pharmaceuticals
25	細胞質活化的 PD-1 CAR19 T 細胞療法, Pregene 帶有細胞質活化的 PD-1 療法的 CAR19 T 細胞, Pregene	Pregene
26	CS-1003 CS1003	CStone Pharmaceuticals
27	BI-754091 抗 PD-1 單株抗體, Boehringer Ingelheim BI 754091	Boehringer Ingelheim
28	AK-105, Akeso Biopharma AK105, Akeso Biopharma	Akeso Biopharma
29	AK-104 AK104 PDCD1 抗體, Akeso	Akeso Biopharma
30	AK-103 AK103	Akeso Biopharma
31	ABBV-181 ABBV 181 ABBV181	AbbVie
32	XmAb-23104 CD278/PDCD1 抗體, Xencor XmAb 23104 XmAb23104	Xencor
33	SNA-01 SNA 01 SNA01	Microbio Group

PD-1 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
34	sd-rxRNA 抗癌療法, RXi Pharmaceuticals SD-RXRNA, RXi Pharmaceuticals	RXi Pharmaceuticals
35	RXI-762 癌症免疫療法, MirImmune 癌症免疫療法, RXi Pharmaceuticals RXI762	RXi Pharmaceuticals
36	RB-M1 抗間皮素 CAR-T 療法, Refuge Biotech RB M1 RBM1	Refuge Biotech
37	RB-H21 抗 HER2 CAR-T 療法, Refuge Biotech RB H21 RBH21	Refuge Biotech
38	RB-1916 RB 1916 RB1916	Refuge Biotech
39	PRS-332 PDCD1 抗體, Pieris PRS 332 PRS332	Pieris Pharmaceuticals
40	PEG-干擾素-α2b + PD-1 抑制劑, PharmaEssentia P-1101 + PD-1 抑制劑, PharmaEssentia P1101 + PD-1 抑制劑, PharmaEssentia	PharmaEssentia
41	PD-1/PD-L1 免疫檢查點抑制劑, ImmunoBrain Checkpoint PD-1/PD-L1 免疫檢查點抑制劑, Lundbeck	ImmunoBrain Checkpoint
42	PD-1 敲除 CAR, Cellular Biomedicine Group PD-1 敲除嵌合抗原受體, Cellular Biomedicine Group	Cellular Biomedicine Group
43	PD-1 抑制劑, Globavir	Globavir
44	模擬表位疫苗, Imugene	Imugene
45	MGD-019 MGD019 PD-1/CTLA4, MacroGenics	MacroGenics
46	MCLA-134 MCLA134 PDCD1/HAVCR1 抗體, Merus	Norgine
47	MAX-10129 MAX 10129 MAX10129	Maxinovel Pharmaceuticals

PD-1 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
48	KF-082 KF 082 KF082 PD1 抗體, Akeso	Akeso Biopharma
49	JTX-4014 JTX4014	Jounce Therapeutics
50	JBI-426 JBI 426 JBI426	Jubilant Life Sciences
51	免疫-腫瘤學療法, Olipass	Olipass
52	IKT-202 IKT202	Icell Kealex Therapeutics
53	ENUM-388D4 抗 PD-1 抗體, Enumeral Biomedical ENUM 388D4	Enumeral Biomedical
54	DARPin 抗癌療法, Molecular Partners PD-1/VEGF 多-DARPin 癌症療法, Molecular Partners	Molecular Partners
55	CX-188 CX188 PD-1 前體(probodies), CytomX Therapeutics	CytomX Therapeutics
56	CS-4100 CS 4100 CS4100	Shenzhen Chipscreen Biosciences
57	CAB-PD-1 CAB-PD 1 CABPD1	BioAtla
58	BH-2950 BH2950 PD-1/ERRB2 抗體, Hanmi	Hanmi Pharmaceutical
59	BH-2941 抗 PD-1/PD-L1 BsAb, Hanmi BH2941 PD-1/PD-L1 抗體, Hanmi	Hanmi Pharmaceutical
60	AT-16201 AT 16201 AT16201	AIMM Therapeutics
61	抗癌治療劑, Bristol-Myers Squibb 抗癌治療劑, Halozyme 納武單抗, Bristol-Myers Squibb 納武單抗, Halozyme	Bristol-Myers Squibb

PD-1 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
62	抗 PD1 MAbs, Aduro BioTech	Aduro BioTech
63	抗 PD-1 scFv + 抗 CTLA4 scFv, Anaeropharma 抗 CTLA4 scFv + 抗 PD-1 scFv, Anaeropharma	Anaeropharma Science
64	抗 PD-1 抗體, Tikcro	Tikcro Technologies
65	抗 PD-1/TAA-3 抗體, Hanmi 抗 TAA-3/PD-1 抗體, Hanmi PD1/TAA3 抗體, Hanmi	Hanmi Pharmaceutical
66	抗 PD-1/TAA-2 抗體, Hanmi 抗 TAA-2/PD-1 抗體, Hanmi PD1/TAA2 抗體, Hanmi	Hanmi Pharmaceutical
67	抗 PD-1/TAA-1 抗體, Hanmi 抗 PD-1/TAA-1 抗體, Innovent 免疫-腫瘤學程式, Hanmi	Hanmi Pharmaceutical
68	AM-0001 AM 0001 抗 PD1 抗體, ARMO BioSciences	ARMO BioSciences
69	AK-123 AK 123 AK123 PD1 雙特異性抗體, Akeso	Akeso Biopharma
70	AK-112 AK112 PD-1 雙特異性抗體, Akeso	Akeso Biopharma
71	ENUM-244C8 抗癌 MAbs, Enumeral Biomedical ENUM 244C8	Enumeral Biomedical
72	Sym-016 抗癌療法, Symphogen-2 Sym016	Symphogen
73	STI-A1110 STI-1110 STI-A110X STI1110 STIA110X STIA1110	Sorrento Therapeutics
74	PEG-MP7 PEGMP7	D5Pharma
75	PD-1 肽拮抗劑, Aurigene Discovery Technologies	Dr. Reddy's Laboratories

PD-1 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
76	mAb B60-55 B60 55 B60-55 mAb B60 55	Alphamab
77	INDUS-903 INDUS903	Indus Biotech
78	免疫檢查點抑制劑, TheraVectys	TheraVectys
79	IMM-1802 IMM 1802 IMM1802	ImmuneOnco Biopharma
80	癌症免疫療法 Nantibody	Immunotherapy Nantibody
81	雙特異性 PD-1/OX40 抗體, Immune Pharmaceuticals TNFRSF4/PD1 抗體, Immune Pharmaceuticals	Immune Pharmaceuticals
82	BH-2922 BH 2922 BH2922 EGFR/PD-1 抗體, Hanmi	Hanmi Pharmaceutical
83	AUNP-12 AUNP 12 AUNP12 AUR 012 AUR-012 W-014A W014A	Dr. Reddy's Laboratories
84	AP-106 AP106	AP Biosciences
85	抗癌, ArQule 抗癌, Beryllium	ArQule
86	抗 PD1 抗體, Premier Biomedical	Premier Biomedical
87	抗 PD-1 MAbs, PxRadia 抗癌免疫療法, PxRadia	PxRadia
88	抗 PD-1 MAbs, Kadmon Pharmaceuticals	Kadmon Holdings
89	抗 PD-1 MAb, Immunovo	Immunovo

PD-1 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
90	抗 PD-1 雙特異性抗體, Innovent Biologics 抗 PD-1 雙特異性抗體, Eli Lilly 雙特異性抗體, Eli Lilly 雙特異性分子, Innovent Biologics PD-1 雙特異性抗體, Innovent Biologics	Innovent Biologics
91	抗 PD-1 MAbs, Mabquest 抗 PD-1 MAbs, Cellectis	MabQuest
92	ANB-011 ANA-011 ANA011 ANB011	AnaptysBio
93	AN-2005 AN2005	Adlai Nortye
94	AMP-224 AMP224 GSK 2661380 GSK-2661380 GSK2661380	AstraZeneca

圖1B：PD-L1藥劑

PD-L1 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
1	得瓦魯單抗 Imfinzi MEDI 4736 MEDI-4736 MEDI4736	AstraZeneca
2	阿維魯單抗 抗 PD-L1, Merck KGaA Bavencio MSB-0010718C MSB0010718C PF 06834635 PF-06834635	Merck KGaA
3	阿特珠單抗 MPDL-3280A MPDL3280A RG 7446 RG-7446 RG7446 RG7746 RO-5541267 RO5541267 Tecentriq	Roche
4	WBP- 3155 CS 1001 CS-1001 CS1001 WBP 3155	CStone Pharmaceuticals
5	IO-103 IO 103 IO103	IO Biotech
6	CX-072 CX072 PD-L1 前體, CytomX Therapeutics	CytomX Therapeutics
7	CA-170 AUPM-170 AUPM170 PD-L1 抑制劑, Aurigene Discovery Technologies PD-L1 抑制劑, Curis	Dr. Reddy's Laboratories
8	BGB-A333 抗 PD-L1 MAb, BeiGene BGB A333 BGBA333	BeiGene
9	SHR-1316 HTI-1088 HTI1088 SHR1316	Atridia
10	MSB-2311 MSB 2311 MSB2311	Mabspace Biosciences

PD-L1 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
11	M-7824 M7824 MSB0011359C	Merck KGaA
12	LY-3300054 抗 PD-L1 Mab, Eli Lilly LY 3300054 LY3300054	Eli Lilly
13	KN-035 3D-2-02-0015 KN035	Alphamab
14	FS-118 FS118 LAG3/CD274 抗體, f-star	f-star
15	FAZ-053 抗-PD-L1 抗體, Novartis-2 FAZ053	Novartis
16	CK-301 抗-PD-L1 抗體, Checkpoint Therapeutics 抗-PD-L1 抗體, TG Therapeutics CK301	TG Therapeutics
17	BMS-936559 抗-PD-L1 抗體, Bristol-Myers Squibb BMS936559 MDX-1105 MDX1105	Bristol-Myers Squibb
18	BCD-135 BCD135	Biocad
19	AK-106, Akeso AK106, Akeso	Akeso Biopharma
20	曲妥珠單抗(trastuzumab)/ PD-L1 融合蛋白, Avacta	Avacta
21	STI-A1014 STI-1014 STI1014 STIA1014 ZKAB-001 ZKAB001	Sorrento Therapeutics
22	SNA-02 抗-PD-L1 適體, Fountain BioPharma SNA 02 SNA02	Microbio Group
23	sd-rxRNA 抗癌療法, RXi Pharmaceuticals SD-RXRNA, RXi Pharmaceuticals	RXi Pharmaceuticals
24	利妥昔單抗(rituximab)/PD-L1 融合蛋白, Avacta	Avacta

PD-L1 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
25	PD-L1/LAG-3 雙特異性程式, Avacta	Avacta
26	PD-L1 抑制劑, Hitgen PDL1 抑制劑, Hitgen	HitGen
27	PD-L1 基因療法, enGene	enGene
28	PD-L1 CAR.TNK, Sorrento Therapeutics PDL1.taNK, NantKwest PDL1.taNK, Sorrento Therapeutics	NANT
29	PD-L1 拮抗劑, Arbutus Biopharma 檢查點抑制劑, Arbutus Biopharma	Arbutus Biopharma
30	PD-1/PD-L1 免疫檢查點抑制劑, ImmunoBrain Checkpoint PD-1/PD-L1 免疫檢查點抑制劑, Lundbeck	ImmunoBrain Checkpoint
31	OT-2 OT 2 OT2	OncoTrap
32	ND-021 ND 021 ND021 PD-L1 抗體, Numab	Numab
33	MT-5050 MT 5050 MT5050	Molecular Templates
34	MEDI-1109 MEDI 1109 MEDI1109 TNFRSF4/PD-L1 抗體, AstraZeneca	AstraZeneca
35	MCLA-145 CD274 抗體, Merus MCLA145	Norgine
36	MAX-10129 MAX 10129 MAX10129	Maxinovel Pharmaceuticals
37	KY-1043 KY1043	Kymab
38	KY-1003 KY1003	Kymab
39	KD-033 KD033	Kadmon Holdings

PD-L1 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
40	JS-003 CD274 抗體, Shanghai JS003	Shanghai Junshi Biosciences
41	JBI-426 JBI 426 JBI426	Jubilant Life Sciences
42	伊匹單抗/ PD-L1, Avacta 伊匹單抗/PD-L1 融合蛋白, Avacta	Avacta
43	免疫-腫瘤學療法, Olipass	Olipass
44	免疫-腫瘤學程式, Avacta	Avacta
45	IMM-25 IMM 25 IMM25	ImmuneOnco Biopharma
46	IMC-2102 CD274 抗體, ImmuneOncia-2 IMC 2102	ImmuneOncia Therapeutics
47	IMC-2101 CD274/U1 雙特異性抗體, ImmuneOncia IMC 2101	ImmuneOncia Therapeutics
48	IMC-001 IMC 001 IMC001 STI-A 1015 STI-A-1015 STI-A1015 STIA1015	ImmuneOncia Therapeutics
49	IKT-703 IKT 703 IKT703	Icell Kealex Therapeutics
50	IKT-201 IKT201	Icell Kealex Therapeutics
51	HLX-20 HLX20	Shanghai Henlius Biotech
52	GX-P2 GXP2	Genexine
53	FPT-155 CD80-Fc, Five Prime FPT155	Five Prime Therapeutics

PD-L1 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
54	CS-4100 CS 4100 CS4100	Shenzhen Chipscreen Biosciences
55	CBT-502 CBT502 TQB-2450 TQB2450	CBT Pharmaceuticals
56	癌症療法, VLP Therapeutics	VLP Therapeutics
57	BH-2941 抗-PD-1/PD-L1 BsAb, Hanmi BH2941 PD-1/PD-L1 抗體, Hanmi	Hanmi Pharmaceutical
58	貝伐單抗(bevacizumab)/PD-L1, Avacta 貝伐單抗/PD-L1 融合蛋白, Avacta	Avacta
59	AVA-004 抗 PD-L1 affimers, Avacta AVA004 PDL1-182 Fc, Avacta	Avacta
60	AUPM-327 AUPM327 CA-327 CA327 PD-L1/TIM3 雙重抑制劑, Aurigene PD-L1/TIM3 雙重抑制劑, Curis TIM3/PD-L1 雙重抑制劑, Aurigene TIM3/PD-L1 雙重抑制劑, Curis	Dr. Reddy's Laboratories
61	AP-105, AP Biosciences AP105, AP Biosciences	AP Biosciences
62	抗-PD-L1 RRV, Tacogen 癌症-選擇性 RRVs, Tocagen	Tocagen
63	抗-PD-L1 抗體, Tikcro	Tikcro Technologies
64	ALPN-202 ALPN202	Alpine Immune Sciences
65	ALN-PDL PD-L1 siRNA, Alnylam	Alnylam
66	三重調節劑, Fate Therapeutics	Fate Therapeutics

PD-L1 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
67	Toca-531 Toca 531	Tocagen
68	STI-B010X STIB010X	Sorrento Therapeutics
69	STI-A1010 STI-A100X STI-A1011 STI-A1012 STIA100X STIA1010 STIA1011 STIA1012	Sorrento Therapeutics
70	計畫性死亡配體(PD-L1)抑制劑, Regeneron 計畫性死亡配體(PD-L1)抑制劑, Sanofi	Regeneron
71	PD-L1 x CTLA-4 免疫檢查點抗體, IGM Biosciences	IGM Biosciences
72	PD-L1 MAb,Kadmon Corporation PD-L1 MAb,Nantong Jinghua Pharmaceuticals	Kadmon Holdings
73	PD-L1 MAb, Abeome	Abeome
74	PD-L1 抑制劑, Bristol-Myers Squibb	Bristol-Myers Squibb
75	PD-L1 免疫檢查點抗體, IGM Biosciences	IGM Biosciences
76	mAb B60-55 B60 55 B60-55 mAb B60 55	Alphamab
77	免疫檢查點抑制劑, TheraVectys	TheraVectys
78	IMM-2504 IMM 2504 IMM2504	ImmuneOnco Biopharma
79	IMM-2503 IMM 2503 IMM2503	ImmuneOnco Biopharma
80	IMM-2502 IMM 2502 IMM2502	ImmuneOnco Biopharma

PD-L1 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
81	HTI-1316 HTI1316	Jiangsu Hengrui Medicine
82	癌症免疫療法, Immunotherapy Nantibody	Immunotherapy Nantibody
83	雙特異性 PD-L1/BCMA 抗體, Immune Pharmaceuticals	Immune Therapeutics
84	BIPI 阿特珠單抗/IL-2 免疫細胞激素, Shanghai Zhangjiang Biotech	Shanghai Zhangjiang Biotech
85	BGB-108 BGB108 PD-L1 MAb PDL1 MAb	BeiGene
86	BBI-801 BBI801	Sumitomo Dainippon Pharma
87	抗癌, ArQule 抗癌, Beryllium	ArQule
88	抗-PD-L1 抗體, CoStim 抗-PD-L1 抗體, Novartis	Novartis
89	抗-c-Met/PD-L1 雙特異性抗體, Sorrento Therapeutics MET/PD-L1 抗體, Sorrento	Sorrento Therapeutics

圖1C：LAG-3藥劑

LAG-3 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
1	雷拉提單抗 抗-LAG3, Bristol-Myers Squibb BMS-986016 BMS986016 ONO-4482 ONO4482	Bristol-Myers Squibb
2	IMP-701 ImmuTune IMP701 IMP 701 IMP701 LAG 525 LAG-525	Immutep
3	eftilagimod alfa EDP 202 EDP 202 (腹膜內) EDP 202 (瘤內) EDP 202 (sc) EDP-202 EDP-202 (腹膜內) EDP-202 (瘤內) EDP-202 (sc) EOC-202 EOC202 hLAG-3, Immutep hLAG-3, Immutep (腹膜內) hLAG-3, Immutep (瘤內) hLAG-3, Immutep (sc) hLAG-3Ig hLAG-3Ig (腹膜內) hLAG-3Ig (瘤內) hLAG-3Ig (sc) ImmuFact ImmuFact (腹膜內) ImmuFact (瘤內) ImmuFact (SC) ImmuFact IMP-321 ImmuFact IMP-321 (腹膜內) ImmuFact IMP-321 (瘤內) ImmuFact IMP-321 (SC) ImmuFact IMP321 ImmuFact IMP321 (腹膜內) ImmuFact IMP321 (瘤內) ImmuFact IMP321 (SC) IMP-321 IMP-321 (腹膜內) IMP-321 (瘤內) IMP-321 (SC) IMP321 IMP321 (腹膜內) IMP321 (瘤內) IMP321 (SC) LAG-3, Immutep LAG-3, Immutep (腹膜內)	Immutep

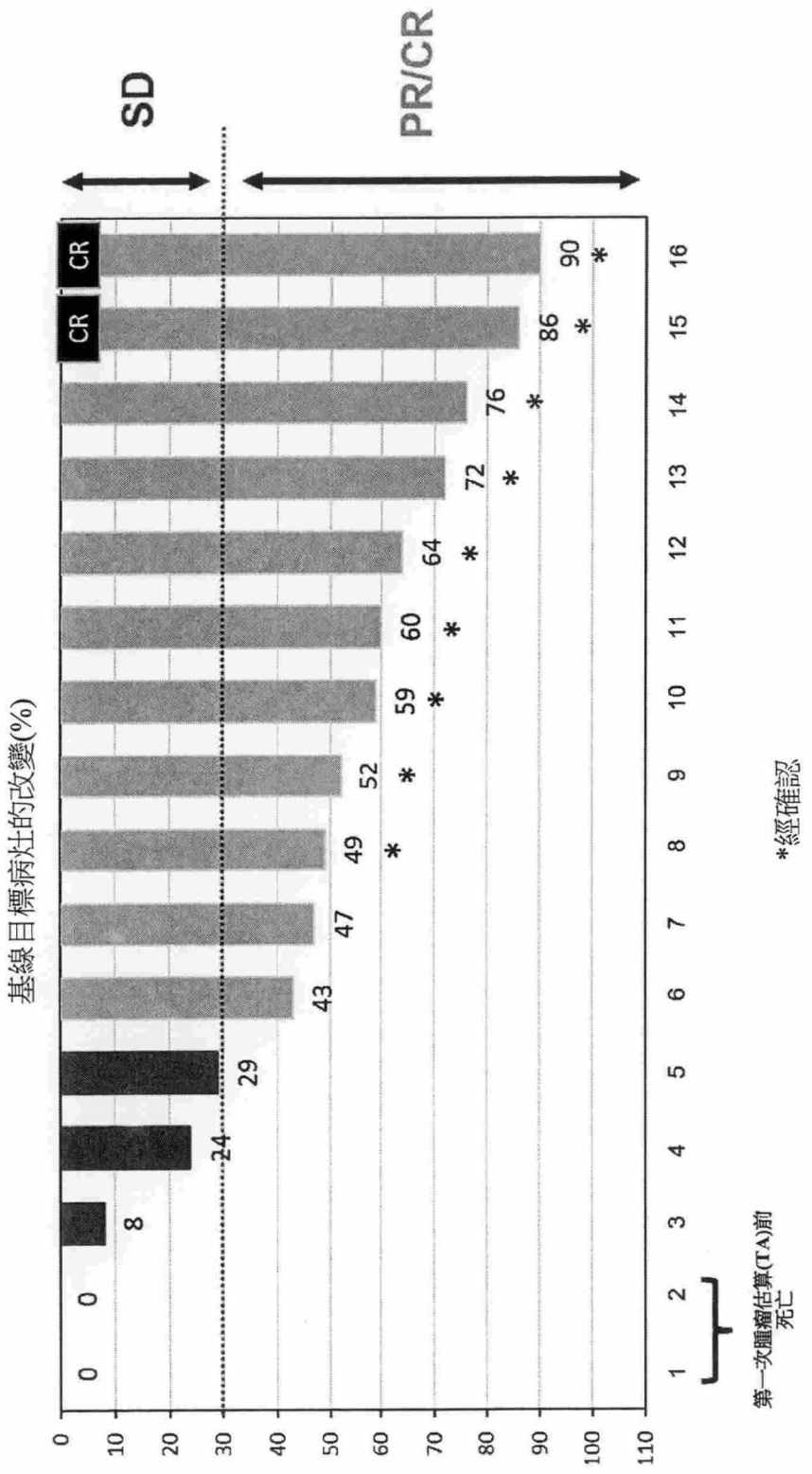
LAG-3 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
	LAG-3, Immutep (瘤內) LAG-3, Immutep (SC) mLAG-31g mLAG-31g (腹膜內) mLAG-31g (瘤內) mLAG-31g (SC)	
4	TSR-033 抗-LAG-3 抗體, AnaptysBio 抗-LAG-3 抗體, Tesaro TSR033	AnaptysBio
5	Sym-022 抗-LAG-3, Symphogen Sym 022 Sym022	Symphogen
6	REGN-3767 LAG3 抗體, Regeneron LAG3 抗體, Sanofi 淋巴細胞-活化基因 3 抗體, Regeneron 淋巴細胞-活化基因 3 抗體, Sanofi REGN 3767 REGN3767	Regeneron
7	MK-4280 MK 4280 MK4280	Merck & Co.
8	MGD-013 MGD013	MacroGenics
9	GSK-2831781 2831781 GSK 2831781 GSK2831781 ImmuTune IMP731 IMP-731 IMP731	Immutep
10	FS-118 FS118 LAG3/CD274 抗體, f-star	f-star
11	抗-LAG3, Boehringer Ingelheim BI -754111 BI 754111	Boehringer Ingelheim
12	XmAb-22841 CTLA-4/LAG-3 抗體, Xencor CTLA-4/LAG-3 雙特異性 MAb, Xencor XmAb22841	Xencor
13	PD-L1/LAG-3 雙特異性程式, Avacta	Avacta
14	淋巴細胞活化基因-3, Lipid Genomics LAG-3, Lipid Genomics	Lipid Genomics

LAG-3 藥劑編號	藥物名稱與同義字	來源
15	INCAGN-2385 INCAGN 02385 INCAGN 2385 INCAGN-02385 INCAGN02385 INCAGN2385 LAG-3 拮抗劑, Agenus	Agenus
16	FS-18 FS18 LAG3 抗體, f-star	f-star
17	ENUM-006 抗-LAG-3 抗體, Enumeral Biomedical ENUM006	Enumeral Biomedical
18	AVA-017 AVA017	Avacta
19	抗-LAG-3 抗體, iOnctura	iOnctura
20	抗-LAG-3 抗體, Arcus	Arcus Biosciences
21	AM-0003 AM0003	ARMO BioSciences
22	Sym-016 抗癌療法, Symphogen-2 Sym016	Symphogen
23	IMP-361 ImmuCcine, IMP-361	Immutep
24	抗 LAG3 抗體, Novartis 抗-LAG3 抗體, CoStim	Novartis

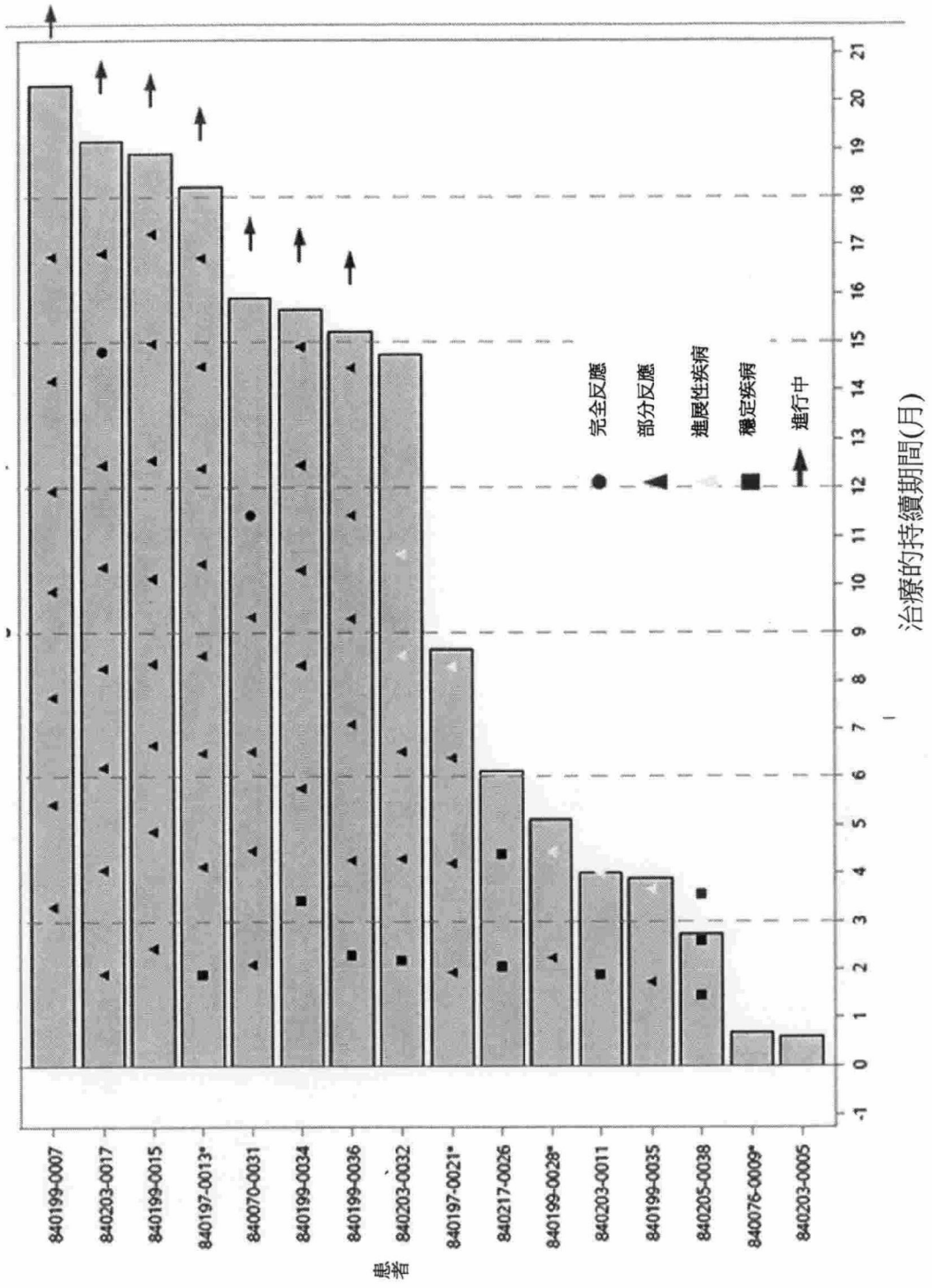
圖1D：TIM-3藥劑

TIM-3 藥劑標號	藥物名稱	來源
1	MBG-453 抗-TIM3 抗體, CoStim 抗-TIM3 抗體, Novartis MBG 453 MBG453 MGB-453 MGB453	Novartis
2	BMS-986258 BMS 986258 BMS986258 ONO 7807 ONO-7807 ONO7807	Bristol-Myers Squibb
3	TSR-022 抗-TIM-3 抗體, AnaptysBio 抗-TIM-3 抗體, Tesaro TSR022	AnaptysBio
4	Sym-023 抗-TIM-3, Symphogen Sym 023 Sym023	Symphogen
5	LY-3321367 抗-TIM3 抗體, Eli Lilly LY3321367	Eli Lilly
6	TIM-3 抑制劑, Interprotein	Interprotein
7	NBO-893 NBO 893 NBO893	Northern Biologics
8	MCLA-134 MCLA134 PDCD1/HAVCR1 抗體, Merus	Norgine
9	INCAGN-2390 INCAGN 2390 INCAGN2390 TIM-3 拮抗劑, Agenus	Agenus
10	BGB-A425 BGBA425 TIM-3 MAb, BeiGene TIM-3 單株抗體, BeiGene	BeiGene
11	AUPM-327 AUPM327 CA-327 CA327 PD-L1/TIM3 雙重抑制劑, Aurigene PD-L1/TIM3 雙重抑制劑, Curis TIM3/PD-L1 雙重抑制劑, Aurigene TIM3/PD-L1 雙重抑制劑, Curis	Dr. Reddy's Laboratories

TIM-3 藥劑標號	藥物名稱	來源
12	抗-TIM3 抗體, Five Prime 抗-TIM3 抗體, BMS 抗癌療法, BMS 抗癌療法, Five Prime 免疫-腫瘤學抗體-1, BMS 免疫-腫瘤學抗體-1, Five Prime	Five Prime Therapeutics
13	抗-TIM-3 抗體, Arcus	Arcus Biosciences
14	ENUM-005 抗-TIM3 抗體, Enumeral Biomedical ENUM005 TIM-3 單株抗體, Enumeral Biomedical	Enumeral Biomedical
15	TIM-3 抗體, Jounce	Jounce Therapeutics
16	Sym-016 抗癌療法, Symphogen-2 Sym016	Symphogen
17	STI-600 STI600	Sorrento Therapeutics
18	JNJ-8120 JNJ 8120 JNJ8120	Johnson & Johnson
19	IMM-1802 IMM 1802 IMM1802	ImmuneOnco Biopharma
20	抗-TIM3 抗體, Kyowa Hakko Kirin	Kyowa Hakko Kirin
21	抗-TIM3 抗體, Cellerant 抗-癌幹細胞抗體, Cellerant	Cellerant Therapeutics


SD
PR/CR
CR
CR
基線目標病灶的改變(%)
0
0
8
24
29
43
47
49
52
59
60
64
72
76
86
90
*
*經確認
第一次腫瘤估算(TA)前死亡

【圖 2】


840199-0007
840203-0017
840199-0015
840197-0013*
840070-0031
840199-0034
840199-0036
840203-0032
840197-0021*
840217-0026
840199-0028*
840203-0011
840199-0035
840205-0038
840076-0009*
840203-0005
患者
-1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
治療的持續期間(月)
完全反應
部分反應
進展性疾病
穩定疾病
進行中

【圖3】