202000702

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202000702 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：108106529 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 02 月 26 日

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

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/02/26 美國 62/635,484

2018/03/12 美國 62/641,919

2019/02/19 美國 62/807,469

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：蒙 雷蒙 D MENG, RAYMOND D. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：272 項 圖式數：0 共 276 頁

(54)名稱

用於抗ＴＩＧＩＴ拮抗劑抗體及抗ＰＤ－Ｌ１拮抗劑抗體治療之投藥

(57)摘要

本發明提供用於治療癌症之投藥方法。具體而言，提供藉由投與抗 TIGIT 拮抗劑抗體及抗 PD-L1 拮抗劑抗體之組合治療患有肺癌(例如非小細胞肺癌(NSCLC))之人類患者的方法。

The invention provides methods of dosing for the treatment of cancers. In particular, provided are methods for treating human patients having lung cancer, such as non-small cell lung cancer (NSCLC), by administering a combination of an anti-TIGIT antagonist antibody and an anti-PD-L1 antagonist antibody.

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體治療之投藥

【英文發明名稱】DOSING FOR TREATMENT WITH ANTI-TIGIT AND ANTI-PD-L1 ANTAGONIST ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於癌症(例如，肺癌)之治療。更特定而言，本發明係關於患有癌症(例如，肺癌)之患者之治療，其係藉由投與抗T細胞免疫受體與Ig及ITIM結構域(TIGIT)拮抗劑抗體及抗程式化死亡蛋白配位體-1 (PD-L1)拮抗劑抗體之組合來達成。

【先前技術】

【0002】 癌症之特徵在於細胞亞群體之生長不受控制。癌症係發達國家中之主要死亡原因及發展中國家中之第二大死亡原因，每年診斷出超過1400萬新之癌症病例及超過800萬例癌症死亡。因此，癌症護理代表著重要且不斷增加的社會負擔。

【0003】 具體而言，肺癌仍然係全球癌症死亡之主要原因，佔2012年所有新癌症之約13%。2017年在美國，估計有222,500例肺癌新病例及155,870例肺癌死亡。非小細胞肺癌(NSCLC)係主要的亞型，約佔所有病例之85%。晚期疾病之總體五年存活率為2%-4%。患有NSCLC之患者之存活的不良預後因子包括在初診時處於疾病晚期、體能狀態較差及非刻意減重史。超過一半患有NSCLC之患者被診斷患有遠處疾病，此直接導致存活前景較差。

【0004】 儘管患有晚期NSCLC之患者之一線治療的改善導致存活時間延長及疾病相關症狀減少，但幾乎所有患者皆經歷疾病進展。具體而言，癌症免疫療法提供長期疾病控制之可能性。在二線轉移性NSCLC環境中，PD-L1/PD-1阻斷

抗體(例如，阿替珠單抗(atezolizumab)、納武單抗(nivolumab)及派姆單抗(pembrolizumab))在未選擇或PD-L1選擇之晚期NSCLC患者中提供臨床上有意義之益處；然而，相當大比例之患者對抗PD-L1/PD-1治療仍無反應或進展，且對該治療之逃避機制知之甚少。

【0005】 因此，在該領域中對於研發達成更有利之益處-風險特性的有效免疫療法及投用該等有效免疫療法以治療癌症(例如肺癌，例如NSCLC)的方法存在未滿足之需求。

【發明內容】

【0006】 本發明係關於治療患有癌症(例如肺癌，例如NSCLC，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者之方法，其係藉由投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗(tiragolumab))與抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之組合來達成。

【0007】 在第一態樣中，本發明之特徵在於治療患有肺癌之受試者之方法，其包括向受試者投與每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的一或多個投藥週期。

【0008】 在第一態樣之一些實施例中，該方法包括向受試者投與每三週約30 mg至約600 mg之固定劑量的抗TIGIT拮抗劑抗體。在一些實施例中，該方法包括向受試者投與每三週約600 mg之固定劑量的抗TIGIT拮抗劑抗體。

【0009】 在第一態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下高度變異區(HVR)：SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)之HVR-H1序列；KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)之HVR-H2序列；

ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)之HVR-H3序列；KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)之HVR-L1序列；WASTRES (SEQ ID NO: 5)之HVR-L2序列；及QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)之HVR-L3序列。在一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈可變區框架區(FR)：包含胺基酸序列DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)之FR-L1；包含胺基酸序列WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)之FR-L2；包含胺基酸序列GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)之FR-L3；及包含胺基酸序列FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)之FR-L4。在一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈可變區FR：包含胺基酸序列X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11)之FR-H1，其中X_1為Q或E；包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)之FR-H2；包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)之FR-H3；及包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)之FR-H4。在一些實施例中，X_1為Q。在一些實施例中，X_1為E。

【0010】 在第一態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體包含：(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 19具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

【0011】 在第一態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0012】 在第一態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體為單株抗體。在

一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體係人類抗體(例如，單株人類抗體)。

【0013】　在第一態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體為全長抗體。在第一態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體係曲拉格單抗。

【0014】　在第一態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體係選自由以下組成之群之結合TIGIT的抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

【0015】　在第一態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體為IgG類抗體。在一些實施例中，IgG類抗體為IgG1亞類抗體。

【0016】　在第一態樣之一些實施例中，該方法包括向受試者投與每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1抗體。

【0017】　在第一態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體係阿替珠單抗(MPDL3280A)、YW243.55.S70、MSB0010718C、MDX-1105或MEDI4736。在一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體係阿替珠單抗。

【0018】　在第一態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體包含以下HVR：GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20)之HVR-H1序列；AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21)之HVR-H2序列；RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22)之HVR-H3序列；RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23)之HVR-L1序列；SASFLYS (SEQ ID NO: 24)之HVR-L2序列；及QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25)之HVR-L3序列。在一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體包含：(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 26具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 27具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

【0019】　在第一態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體包含：包含胺基

酸序列SEQ ID NO: 26之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 27之VL結構域。

【0020】 在第一態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體為人類化抗體(例如，單株人類化抗體)。

【0021】 在第一態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體為全長抗體。

【0022】 在第一態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體係選自由以下組成之群之結合PD-L1的抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及(Fab')2片段。

【0023】 在第一態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體為IgG類抗體。在一些實施例中，IgG類抗體為IgG1亞類抗體。

【0024】 在第一態樣之一些實施例中，該方法包括向受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體。

【0025】 在第一態樣之一些實施例中，一或多個投藥週期中之每一者之長度為21天。

【0026】 在第一態樣之一些實施例中，該方法包括在一或多個投藥週期中之每一者之約第1天向受試者投與抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體。

【0027】 在第一態樣之一些實施例中，該方法包括在抗PD-L1拮抗劑抗體之前向受試者投與抗TIGIT拮抗劑抗體。在一些實施例中，該方法包括在投與抗TIGIT拮抗劑抗體之後之第一觀察期及在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之後之第二觀察期。在一些實施例中，第一觀察期及第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。

【0028】 在第一態樣之一些實施例中，該方法包括在抗TIGIT拮抗劑抗體之

前向受試者投與抗PD-L1拮抗劑抗體。在一些實施例中，該方法包括在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之後之第一觀察期及在投與抗TIGIT拮抗劑抗體之後之第二觀察期。在一些實施例中，第一觀察期及第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。

【0029】 在第一態樣之一些實施例中，該方法包括向受試者同時投與抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體。

【0030】 在第一態樣之一些實施例中，該方法包括向受試者靜脈內投與抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體。在一些實施例中，該方法包括經60 ± 10分鐘藉由靜脈內輸注向受試者投與抗TIGIT拮抗劑抗體。在一些實施例中，該方法包括經60 ± 15分鐘藉由靜脈內輸注向受試者投與抗PD-L1拮抗劑抗體。

【0031】 在第一態樣之一些實施例中，自受試者獲得之腫瘤樣品經測定具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【0032】 在第一態樣之一些實施例中，PD-L1之可檢測之表現水準係PD-L1之可檢測之蛋白表現水準。在一些實施例中，PD-L1之可檢測之蛋白表現水準已藉由免疫組織化學(IHC)分析來測定。在一些實施例中，IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3、SP142、SP263或28-8。

【0033】 在第一態樣之一些實施例中，IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以具有大於或等於1%之腫瘤比例評分(TPS)。在一些實施例中，TPS大於或等於1%且小於50%。在一些實施例中，TPS大於或等於50%。

【0034】 在第一態樣之一些實施例中，IHC分析使用抗PD-L1抗體SP142。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於1%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在腫瘤

樣品中之大於或等於1%且小於5%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於5%且小於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於1%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於1%且小於5%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於5%且小於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【0035】　在第一態樣之一些實施例中，PD-L1之可檢測之表現水準係PD-L1之可檢測之核酸表現水準。在一些實施例中，PD-L1之可檢測之核酸表現水準已藉由RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多工qPCR或RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、ISH或其組合來測定。

【0036】　在第一態樣之一些實施例中，肺癌係非小細胞肺癌(NSCLC)。在一些實施例中，NSCLC係鱗狀NSCLC。在一些實施例中，NSCLC係非鱗狀NSCLC。在一些實施例中，NSCLC係局部晚期不可切除之NSCLC。在一些實施例中，NSCLC係IIIB期NSCLC。在一些實施例中，NSCLC係復發性或轉移性NSCLC。在一些實施例中，NSCLC係IV期NSCLC。在一些實施例中，受試者先前未進行IV期NSCLC治療。

【0037】　在第一態樣之一些實施例中，受試者無敏化表皮生長因子受體

(EGFR)基因突變或退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因重排。

【0038】 在第一態樣之一些實施例中，受試者無NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型。

【0039】 在第一態樣之一些實施例中，受試者無活動性愛潑斯坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus，EBV)感染或已知的或懷疑的慢性活動性EBV感染。在一些實施例中，受試者呈EBV IgM陰性或藉由EBV PCR呈陰性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgM陰性且藉由EBV PCR呈陰性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgG陽性或呈愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)陽性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgG陽性且呈EBNA陽性。

【0040】 在第一態樣之一些實施例中，受試者呈EBV IgG陰性或呈EBNA陰性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgG陰性且呈EBNA陰性。

【0041】 在第一態樣之一些實施例中，治療引起臨床反應。在一些實施例中，臨床反應係與參考客觀反應率(ORR)相比，受試者之ORR增加。在一些實施例中，參考ORR係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值ORR。在一些實施例中，臨床反應係與參考無進展存活期(PFS)時間相比，受試者之PFS延長。在一些實施例中，參考PFS時間係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值PFS時間。

【0042】 在第二態樣中，本發明之特徵在於治療患有NSCLC之受試者之方法，其包括向受試者投與每三週600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0043】 在第三態樣中，本發明之特徵在於治療患有NSCLC之受試者之方法，其包括(a) 自受試者獲得腫瘤樣品；(b) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定來自其之TPS；(c) 基於TPS經測定大於或等於1%且小於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域；及(d) 向鑑別之受試者投與該療法。

【0044】 在第四態樣中，本發明之特徵在於治療患有NSCLC之受試者之方法，其包括(a) 自受試者獲得腫瘤樣品；(b) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定來自其之TPS；(c) 基於TPS經測定大於或等於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域；及(d) 向鑑別之受試者投與該療法。

【0045】 在第五態樣中，本發明之特徵在於選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，其包括(a) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3測定受試者之腫瘤樣品的TPS；及(b) 基於TPS經測定大於或等於1%且小於50%，針對受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0046】 在第六態樣中，本發明之特徵在於選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，其包括(a) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3測定受試者之腫瘤樣品的TPS；及(b) 基於TPS經測定大於或等於50%，針對受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0047】 在第七態樣中，本發明之特徵在於治療患有NSCLC之受試者之方法，其包括向受試者投與每三週600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期。

【0048】 在第八態樣中，本發明之特徵在於治療患有NSCLC之受試者之方法，其包括(a) 自受試者獲得腫瘤樣品；(b) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定來自其之TPS；(c) 基於TPS經測定大於或等於1%且小於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者；及(d) 向鑑別之受試者投與該療法。

【0049】 在第九態樣中，本發明之特徵在於治療患有NSCLC之受試者之方法，其包括(a) 自受試者獲得腫瘤樣品；(b) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定來自其之TPS；(c) 基於TPS經測定大於或等於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者；及(d) 向鑑別之受試者投與該療法。

【0050】 在第十態樣中，本發明之特徵在於選擇療法用於患有NSCLC之受試

者的方法，其包括(a) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3測定受試者之腫瘤樣品的TPS；及(b) 基於TPS經測定大於或等於1%且小於50%，針對受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者。

【0051】 在第十一態樣中，本發明之特徵在於選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，其包括(a) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3測定受試者之腫瘤樣品的TPS；及(b) 基於TPS經測定大於或等於50%，針對受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者。

【0052】 在第十二態樣中，本發明之特徵在於選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括(a) 檢測受試者之樣品之表皮生長因子受體(EGFR)基因及退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因的突變狀態及檢測敏化EGFR基因突變或ALK基因重排之不存在；及(b) 基於受試者無敏化EGFR 基因突變或ALK基因重排，針對受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包括包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0053】 在第十三態樣中，本發明之特徵在於選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括(a) 生檢受試者之腫瘤樣品及檢測除肺淋巴上皮瘤樣癌外之NSCLC之亞型；及(b) 基於受試者無NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型，針對受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包括包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0054】 在第十四態樣中，本發明之特徵在於選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括(a) 檢測受試者之樣品中愛潑斯坦-巴爾病毒(EBV) IgM、EBV IgG、愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒中之一或多者之存在，及(b) 基於受試者(i) 呈EBV IgG及/或EBNA陰性；或(ii) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性，針對受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包括包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0055】 在第十五態樣中，本發明之特徵在於選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括(a) 檢測受試者之樣品之表皮生長因子受體(EGFR)基因及退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因的突變狀態及檢測敏化EGFR基因突變或ALK基因重排之不存在；及(b) 基於受試者無敏化EGFR基因突變或ALK基因重排，針對受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法。

【0056】 在第十六態樣中，本發明之特徵在於選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括(a) 生檢受試者之腫瘤樣品及檢測除肺淋巴上皮瘤樣癌外之NSCLC之亞型；及(b) 基於受試者無NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型，針對受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法。

【0057】 在第十七態樣中，本發明之特徵在於選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括(a) 檢測受試者之樣品中愛潑斯坦-巴爾病毒(EBV)

IgM、EBV IgG、愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒中之一或多者之存在，及(b) 基於受試者(i) 呈EBV IgG及/或EBNA陰性；或(ii) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性，針對受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法。

【0058】 在第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十三、第十四、第十六及第十七態樣中之任一者之一些實施例中，受試者無敏化表皮生長因子受體(EGFR)基因突變或退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因重排。

【0059】 在第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十四、第十五及第十七態樣中之任一者之一些實施例中，受試者無NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型。

【0060】 在第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十五及第十六態樣中之任一者之一些實施例中，受試者無活動性EBV感染或已知的或懷疑的慢性活動性EBV感染。在一些實施例中，受試者呈EBV IgM陰性或藉由EBV PCR呈陰性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgM陰性且藉由EBV PCR呈陰性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgG陽性或呈EBNA陽性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgG陽性且呈EBNA陽性。

【0061】 在第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十五及第十六態樣中之任一者之一些實施例中，受試者呈EBV IgG陰性或呈EBNA陰性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgG陰性且呈EBNA陰性。

【0062】 在第十八態樣中，本發明之特徵在於抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其用於治療患有肺癌之受試者之方法中，該方法包括向受試者投與每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的一或多個投藥週期。

【0063】 在第十八態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約30 mg至約600 mg之固定劑量投與受試者。在一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約600 mg之固定劑量投與受試者。

【0064】 在第十八態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下HVR：SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)之HVR-H1序列；KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)之HVR-H2序列；ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)之HVR-H3序列；KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)之HVR-L1序列；WASTRES (SEQ ID NO: 5)之HVR-L2序列；及QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)之HVR-L3序列。在一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈可變區FR：包含胺基酸序列DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)之FR-L1；包含胺基酸序列WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)之FR-L2；包含胺基酸序列GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)之FR-L3；及包含胺基酸序列FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)之FR-L4。在一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈可變區FR：包含胺基酸序列X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11)之FR-H1，其中X_1為Q或E；包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)之FR-H2；包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)之FR-H3；及包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)之FR-H4。

在一些實施例中，X_1為Q。在一些實施例中，X_1為E。

【0065】　在第十八態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體包含：(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 19具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

【0066】　在第十八態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0067】　在第十八態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體係人類抗體(例如，單株人類抗體)。

【0068】　在第十八態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體為全長抗體。在第十八態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體係曲拉格單抗。

【0069】　在第十八態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體係選自由以下組成之群之結合TIGIT的抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

【0070】　在第十八態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體為IgG類抗體。在一些實施例中，IgG類抗體為IgG1亞類抗體。

【0071】　在第十八態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體欲以每三週約1200 mg之固定劑量投與受試者。

【0072】　在第十八態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體係阿替珠單抗(MPDL3280A)、YW243.55.S70、MSB0010718C、MDX-1105或MEDI4736。在一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體係阿替珠單抗。

【0073】 在第十八態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體包含以下HVR：GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20)之HVR-H1序列；AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21)之HVR-H2序列；RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22)之HVR-H3序列；RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23)之HVR-L1序列；SASFLYS (SEQ ID NO: 24)之HVR-L2序列；及QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25)之HVR-L3序列。在一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體包含：(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 26具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 27具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

【0074】 在第十八態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 27之VL結構域。

【0075】 在第十八態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體為人類化抗體(例如，單株人類化抗體)。

【0076】 在第十八態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體為全長抗體。

【0077】 在第十八態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體係選自由以下組成之群之結合PD-L1的抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

【0078】 在第十八態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體為IgG類抗體。在一些實施例中，IgG類抗體為IgG1亞類抗體。

【0079】 在第十八態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約600 mg之固定劑量投與受試者且抗PD-L1拮抗劑抗體欲以每三週約1200 mg之固

定劑量投與受試者。

【0080】　在第十八態樣之一些實施例中，一或多個投藥週期中之每一者之長度為21天。

【0081】　在第十八態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體欲在一或多個投藥週期中之每一者之約第1天投與受試者。

【0082】　在第十八態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體欲在抗PD-L1拮抗劑抗體之前投與受試者。在一些實施例中，第一觀察期係在投與抗TIGIT拮抗劑抗體之後且第二觀察期係在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之後。在一些實施例中，第一觀察期及第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。

【0083】　在第十八態樣之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體欲在抗TIGIT拮抗劑抗體之前投與受試者。在一些實施例中，第一觀察期係在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之後且第二觀察期係在投與抗TIGIT拮抗劑抗體之後。在一些實施例中，第一觀察期及第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。

【0084】　在第十八態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體欲與抗PD-L1拮抗劑抗體同時投與受試者。

【0085】　在第十八態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體欲經靜脈內投與受試者。在一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體欲經60 ± 10分鐘藉由靜脈內輸注投與受試者。在一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體欲經60 ± 15分鐘藉由靜脈內輸注投與受試者。

【0086】　在第十八態樣之一些實施例中，自受試者獲得之腫瘤樣品經測定具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【0087】　在第十八態樣之一些實施例中，PD-L1之可檢測之表現水準係PD-L1之可檢測之蛋白表現水準。在一些實施例中，PD-L1之可檢測之蛋白表現水

準已藉由免疫組織化學(IHC)分析來測定。在一些實施例中，IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3、SP142、SP263或28-8。

【0088】 在第十八態樣之一些實施例中，IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以具有大於或等於1%之腫瘤比例評分(TPS)。在一些實施例中，TPS大於或等於1%且小於50%。在一些實施例中，TPS大於或等於50%。

【0089】 在第十八態樣之一些實施例中，IHC分析使用抗PD-L1抗體SP142。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於1%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於1%且小於5%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於5%且小於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於1%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於1%且小於5%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於5%且小於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【0090】 在第十八態樣之一些實施例中，PD-L1之可檢測之表現水準係PD-L1之可檢測之核酸表現水準。在一些實施例中，PD-L1之可檢測之核酸表現水

準已藉由RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多工qPCR或RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、ISH或其組合來測定。

【0091】 在第十八態樣之一些實施例中，肺癌係非小細胞肺癌(NSCLC)。在一些實施例中，NSCLC係鱗狀NSCLC。在一些實施例中，NSCLC係非鱗狀NSCLC。在一些實施例中，NSCLC係局部晚期不可切除之NSCLC。在一些實施例中，NSCLC係IIIB期NSCLC。在一些實施例中，NSCLC係復發性或轉移性NSCLC。在一些實施例中，NSCLC係IV期NSCLC。在一些實施例中，受試者先前未進行IV期NSCLC治療。

【0092】 在第十八態樣之一些實施例中，受試者無敏化表皮生長因子受體(EGFR)基因突變或退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因重排。

【0093】 在第七態樣之一些實施例中，受試者不具有NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型。

【0094】 在第十八態樣之一些實施例中，受試者無活動性EBV感染或已知的或懷疑的慢性活動性EBV感染。在一些實施例中，受試者呈EBV IgM陰性或藉由EBV PCR呈陰性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgM陰性且藉由EBV PCR呈陰性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgG陽性或呈EBNA陽性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgG陽性且呈EBNA陽性。

【0095】 在第十八態樣之一些實施例中，受試者呈EBV IgG陰性或呈EBNA陰性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgG陰性且呈EBNA陰性。

【0096】 在第十八態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之投與引起臨床反應。在一些實施例中，臨床反應係與參考客觀反應率(ORR)相比，受試者之ORR增加。在一些實施例中，參考ORR係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值ORR。

在一些實施例中，臨床反應係與參考無進展存活期(PFS)時間相比，受試者之PFS延長。在一些實施例中，參考PFS時間係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值PFS時間。

【0097】 在第十九態樣中，本發明之特徵在於抗TIGIT拮抗劑抗體及阿替珠單抗，其用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，該方法包括向受試者投與每三週600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0098】 在第二十態樣中，本發明之特徵在於曲拉格單抗及阿替珠單抗，其用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，該方法包括向受試者投與每三週600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期。

【0099】 在第二十一態樣中，本發明之特徵在於抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有肺癌之受試者之方法中，該方法包括向受試者投與藥劑之一或多個投藥週期，其中該藥劑經調配以投與每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體。

【0100】 在第二十二態樣中，本發明之特徵在於抗TIGIT拮抗劑抗體在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有肺癌之受試者之方法中，該方法包括向受試者投與藥劑及抗PD-L1拮抗劑抗體之一或多個投藥週期，其中該藥劑經調配以投與每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體且抗PD-L1拮抗劑抗體欲以每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量投與。

【0101】 在第二十三態樣中，本發明之特徵在於抗PD-L1拮抗劑抗體在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有肺癌之受試者之方法中，該方法包括向受試者投與藥劑及抗TIGIT拮抗劑抗體之一或多個投藥週期，其中該藥劑經調配以投與每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體且抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量投與。

【0102】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約30 mg至約600 mg之固定劑量投與受試者。在一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約600 mg之固定劑量投與受試者。

【0103】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下高度變異區(HVR)：SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)之HVR-H1序列；KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)之HVR-H2序列；ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)之HVR-H3序列；KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)之HVR-L1序列；WASTRES (SEQ ID NO: 5)之HVR-L2序列；及QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)之HVR-L3序列。在一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈可變區框架區(FR)：包含胺基酸序列DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)之FR-L1；包含胺基酸序列WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)之FR-L2；包含胺基酸序列GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)之FR-L3；及包含胺基酸序列FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)之FR-L4。在一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈可變區FR：包含胺基酸序列X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11)之FR-H1，其中X_1為Q或E；包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)之FR-H2；

包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)之FR-H3；及包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)之FR-H4。在一些實施例中，X_1為Q。在一些實施例中，X_1為E。

【0104】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體包含：(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 19具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

【0105】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體係人類抗體(例如，單株人類抗體)。

【0106】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體為全長抗體。在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體係曲拉格單抗。

【0107】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體係選自由以下組成之群之結合TIGIT的抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

【0108】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體為IgG類抗體。在一些實施例中，IgG類抗體為IgG1亞類抗體。

【0109】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體欲以每三週約1200 mg之固定劑量投與受試者。

【0110】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例

中，抗PD-L1拮抗劑抗體係阿替珠單抗(MPDL3280A)、YW243.55.S70、MSB0010718C、MDX-1105或MEDI4736。在一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體係阿替珠單抗。

【0111】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體包含以下HVR：GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20)之HVR-H1序列；AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21)之HVR-H2序列；RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22)之HVR-H3序列；RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23)之HVR-L1序列；SASFLYS (SEQ ID NO: 24)之HVR-L2序列；及QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25)之HVR-L3序列。在一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體包含：(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 26具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 27具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。在一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 27之VL結構域。

【0112】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體為人類化抗體(例如，單株人類化抗體)。

【0113】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體為全長抗體。

【0114】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體係選自由以下組成之群之結合PD-L1的抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

【0115】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體為IgG類抗體。在一些實施例中，IgG類抗體為IgG1亞類抗體。

【0116】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約600 mg之固定劑量投與受試者且抗PD-L1拮抗劑抗體欲以每三週約1200 mg之固定劑量投與受試者。

【0117】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，一或多個投藥週期中之每一者之長度為21天。

【0118】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體欲在一或多個投藥週期中之每一者之約第1天投與受試者。

【0119】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體欲在抗PD-L1拮抗劑抗體之前投與受試者。在一些實施例中，第一觀察期係在投與抗TIGIT拮抗劑抗體之後且第二觀察期係在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之後。在一些實施例中，第一觀察期及第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。

【0120】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體欲在抗TIGIT拮抗劑抗體之前投與受試者。在一些實施例中，第一觀察期係在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之後且第二觀察期係在投與抗TIGIT拮抗劑抗體之後。在一些實施例中，第一觀察期及第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。

【0121】 在第二十一態樣之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體欲與抗PD-L1拮抗劑抗體同時投與受試者。

【0122】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體欲經靜脈內投與受試者。在一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體欲經60 ± 10分鐘藉由靜脈內輸注投與受試者。在一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體欲經60 ± 15分鐘藉由靜脈內輸注投與受試者。

【0123】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，自受試者獲得之腫瘤樣品經測定具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【0124】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，PD-L1之可檢測之表現水準係PD-L1之可檢測之蛋白表現水準。在一些實施例中，PD-L1之可檢測之蛋白表現水準已藉由免疫組織化學(IHC)分析來測定。在一些實施例中，IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3、SP142、SP263或28-8。

【0125】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以具有大於或等於1%之腫瘤比例評分(TPS)。在一些實施例中，TPS大於或等於1%且小於50%。在一些實施例中，TPS大於或等於50%。

【0126】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，IHC分析使用抗PD-L1抗體SP142。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於1%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於1%且小於5%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於5%且小於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等

於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於1%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於1%且小於5%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於5%且小於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【0127】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，PD-L1之可檢測之表現水準係PD-L1之可檢測之核酸表現水準。在一些實施例中，PD-L1之可檢測之核酸表現水準已藉由RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多工qPCR或RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、ISH或其組合來測定。

【0128】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，肺癌係非小細胞肺癌(NSCLC)。

【0129】 在第十九、第二十、第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，NSCLC係鱗狀NSCLC。在一些實施例中，NSCLC係非鱗狀NSCLC。在一些實施例中，NSCLC係局部晚期不可切除之NSCLC。在一些實施例中，NSCLC係IIIB期NSCLC。在一些實施例中，NSCLC係復發性或轉移性NSCLC。在一些實施例中，NSCLC係IV期NSCLC。在一些實施例中，受試者先前未進行IV期NSCLC治療。

【0130】 在第十九、第二十、第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，受試者無敏化表皮生長因子受體(EGFR)基因突變或退行性

變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因重排。

【0131】 在第十九、第二十、第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，受試者無NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型。

【0132】 在第十九、第二十、第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，受試者無活動性EBV感染或已知的或懷疑的慢性活動性EBV感染。在一些實施例中，受試者呈EBV IgM陰性或藉由EBV PCR呈陰性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgM陰性且藉由EBV PCR呈陰性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgG陽性或呈EBNA陽性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgG陽性且呈EBNA陽性。

【0133】 在第十九、第二十、第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，受試者呈EBV IgG陰性或呈EBNA陰性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgG陰性且呈EBNA陰性。

【0134】 在第二十一、第二十二及第二十三態樣中之任一者之一些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之投與引起臨床反應。在一些實施例中，臨床反應係與參考客觀反應率(ORR)相比，受試者之ORR增加。在一些實施例中，參考ORR係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值ORR。在一些實施例中，臨床反應係與參考無進展存活期(PFS)時間相比，受試者之PFS延長。在一些實施例中，參考PFS時間係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值PFS時間。

【0135】 在第二十四態樣中，本發明之特徵在於抗TIGIT拮抗劑抗體及阿替珠單抗在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，該方法包括向受試者投與藥劑之一或多個投藥週期，其中該藥劑經調配以投與

每三週600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0136】 在第二十五態樣中，本發明之特徵在於抗TIGIT拮抗劑抗體在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，該方法包括向受試者投與藥劑之一或多個投藥週期，其中該藥劑經調配以投與每三週600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體且阿替珠單抗欲以每三週1200 mg之固定劑量投與，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0137】 在第二十六態樣中，本發明之特徵在於阿替珠單抗在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，該方法包括向受試者投與藥劑及抗TIGIT拮抗劑抗體之一或多個投藥週期，其中該藥劑經調配以投與每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗且抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週600 mg之固定劑量投與，且其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0138】 在第二十七態樣中，本發明之特徵在於曲拉格單抗及阿替珠單抗在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，該方法包括向受試者投與藥劑之一或多個投藥週期，其中該藥劑經調配以投與每三週600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗。

【0139】 在第二十八態樣中，本發明之特徵在於曲拉格單抗在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，該方法包括向受試者投與藥劑之一或多個投藥週期，其中該藥劑經調配以投與每三週600 mg之固定劑量之曲拉格單抗且阿替珠單抗欲以每三週1200 mg之固定劑量投與。

【0140】 在第二十九態樣中，本發明之特徵在於阿替珠單抗在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，該方法包括向受試者投與藥劑之一或多個投藥週期，其中該藥劑經調配以投與每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗且曲拉格單抗欲以每三週600 mg之固定劑量投與。

【0141】 在第二十四、第二十五、第二十六、第二十七及第二十八及第二十九態樣中之任一者之一些實施例中，受試者無NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型。

【0142】 在第二十四、第二十五、第二十六、第二十七、第二十八及第二十九態樣中之任一者之一些實施例中，受試者無敏化表皮生長因子受體(EGFR)基因突變或退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因重排。

【0143】 在第二十四、第二十五、第二十六、第二十七、第二十八及第二十九態樣中之任一者之一些實施例中，受試者無活動性EBV感染或已知的或懷疑的慢性活動性EBV感染。在一些實施例中，受試者呈EBV IgM陰性或藉由EBV PCR呈陰性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgM陰性且藉由EBV PCR呈陰性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgG陽性或呈EBNA陽性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgG陽性且呈EBNA陽性。

【0144】 在第二十四、第二十五、第二十六、第二十七、第二十八及第二十九態樣中之任一者之一些實施例中，受試者呈EBV IgG陰性或呈EBNA陰性。在一些實施例中，受試者呈EBV IgG陰性且呈EBNA陰性。

【0145】 在第三十態樣中，本發明之特徵在於一種套組，其包含抗TIGIT拮抗劑抗體、抗PD-L1拮抗劑抗體及包裝插頁，該包裝插頁包含根據第一、第二、第三、第四、第七、第八及第九態樣中之任一者之任一實施例的方法向患有肺癌之受試者投與抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書。

【實施方式】

序列表

【0146】 本申請案含有序列表，其已用ASCII格式電子提交，且其全文以引用方式併入本文中。該ASCII複本創建於2019年2月25日，命名為50474-183TW4_Sequence_Listing_02.25.19_ST25且大小為24,206字節。

I. 一般技術

【0147】 本文中闡述或提及之技術及程序通常由熟習此項技術者充分瞭解且通常使用習用方法採用，例如以下中所述之廣泛利用之方法：Sambrook等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual 第3版(2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.；Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel等人編輯，(2003))；Methods in Enzymology叢書(Academic Press公司): PCR 2: A Practical Approach (M.J. MacPherson、B.D. Hames及G.R. Taylor編輯(1995))，Harlow及Lane編輯(1988) Antibodies, A Laboratory Manual, and Animal Cell Culture (R.I. Freshney編輯(1987))；Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait編輯，1984)；Methods in Molecular Biology, Humana Press；Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis編輯，1998) Academic Press；Animal Cell Culture (R.I. Freshney)編輯，1987)；Introduction to Cell and Tissue Culture (J.P. Mather及P.E. Roberts, 1998) Plenum Press；Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle、J.B. Griffiths及D.G. Newell編輯，1993-8) J. Wiley and Sons；Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir及C.C. Blackwell編輯)；Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller及M.P. Calos編輯，1987)；PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis等人編輯，1994)；Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan等人編輯，1991)；Short

Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999)；Immunobiology (C.A. Janeway及P. Travers, 1997)；Antibodies (P. Finch, 1997)；Antibodies: A Practical Approach (D. Catty.編輯，IRL Press, 1988-1989)；Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd及C. Dean編輯，Oxford University Press, 2000)；Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow及D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)；TheAntibodies (M. Zanetti及J. D. Capra編輯，Harwood Academic Publishers, 1995)；及Cancer: Principles and Practice of Oncology (V.T. DeVita等人編輯，J.B. Lippincott公司，1993)。

II. 定義

【0148】 應理解，本文所述本發明之態樣及實施例包括「包含」態樣及實施例、「由其組成」及「基本上由其組成」。除非另外指示，否則如本文所用單數形式「一」(「a」、「an」)及「該」包括複數個指示物。

【0149】 如本文所用術語「約」係指本技術領域之技術人員容易知曉之各別值的常見誤差範圍。提及「約」一值或參數在本文中包括(並闡述)針對該值或參數本身之實施例。舉例而言，關於「約X」之說明包括對「X」之說明。

【0150】 在本文中可互換使用之生物標記之「量」、「水準」或「表現水準」係生物樣品中之可檢測之水準。「表現」通常係指將資訊(例如，基因編碼資訊及/或表觀遺傳資訊)轉化為在細胞中存在及操作之結構之過程。因此，如本文所用，「表現」可指轉錄成多核苷酸、轉譯成多肽或甚至多核苷酸及/或多肽修飾(例如，多肽之轉譯後修飾)。轉錄之多核苷酸之片段、轉譯之多肽或多核苷酸及/或多肽修飾(例如，多肽之轉譯後修飾)亦應被視為經表現，不論其源自由選擇式剪接產生之轉錄本或降解之轉錄本或源自多肽之轉譯後加工(例如藉由蛋白水解)。「表現之基因」包括作為mRNA轉錄成多核苷酸且接著轉譯成多

肽之彼等基因，以及轉錄成RNA但不轉譯成多肽之彼等基因(例如，轉移RNA及核糖體RNA)。表現水準可藉由熟術本項技術者已知及本文亦揭示之方法來量測。生物標記(例如，PD-L1)之表現水準或量可用於鑑別/表徵患有癌症(例如肺癌，例如NSCLC，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者，其可能對特定療法(例如，包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之一或多個投藥週期的療法)有反應或受益於該療法。

【0151】 樣品中本文所述之各種生物標記之存在及/或表現水準/量可藉由許多方法來分析，其中許多方法為業內已知且由熟習此項技術者所瞭解，其包括但不限於免疫組織化學(「IHC」)、西方墨點分析(Western blot analysis)、免疫沈澱法、分子結合分析、ELISA、ELIFA、螢光活化細胞分選(「FACS」)、MassARRAY、蛋白質體學、定量基於血液之分析(例如血清ELISA)、生物化學酶活性分析、原位雜交、螢光原位雜交(FISH)、南方分析(Southern analysis)、北方分析(Northern analysis)、全基因體測序、大規模平行DNA測序(例如新一代測序)、NANOSTRING®、聚合酶鏈式反應(PCR) (包括定量實時PCR (qRT-PCR))及其他擴增型檢測方法，例如具支鏈DNA、SISBA、TMA及諸如此類，RNA-seq、微陣列分析、基因表現剖析及/或基因表現之連續分析(「SAGE」)，以及可藉由蛋白質、基因及/或組織陣列分析實施之多種分析中之任一者。用於評估基因及基因產物狀態之典型方案可見於(例如) Ausubel等人編輯，1995，Current Protocols In Molecular Biology，單元2 (北方墨點法)、4 (南方墨點法)、15 (免疫印跡法)及18 (PCR分析)。亦可使用多工免疫分析，諸如自Rules Based Medicine或Meso Scale Discovery (「MSD」)獲得之彼等分析。

【0152】 除非另有說明，否則本文所用之術語「TIGIT」或「具有Ig及ITIM

結構域之T細胞免疫受體」係指來自任何脊椎動物源(包括哺乳動物(例如靈長類動物(例如，人類))及嚙齒類動物(例如，小鼠及大鼠))的任何天然TIGIT。TIGIT在業內亦稱為DKFZp667A205、FLJ39873、含有V-set及免疫球蛋白結構域之蛋白9、含有V-set及跨膜結構域之蛋白3、VSIG9、VSTM3及WUCAM。該術語涵蓋「全長」、未加工之TIGIT (例如，具有胺基酸序列SEQ ID NO: 30之全長人類TIGIT)，以及由細胞中之加工產生之任何形式之TIGIT (例如，無信號序列之經加工人類TIGIT，具有胺基酸序列SEQ ID NO: 31)。該術語亦涵蓋TIGIT之天然變異體，例如，剪接變異體或等位基因變異體。例示性人類TIGIT之胺基酸序列可在UniProt登錄號Q495A1下找到。

【0153】 除非另有說明，否則術語「PD-L1」或「程式化細胞死亡配位體1」在本文中係指來自任何脊椎動物源(包括哺乳動物(例如靈長類動物(例如，人類))及嚙齒類動物(例如，小鼠及大鼠))的任何天然PD-L1。PD-L1在業內亦稱為CD274分子、CD274抗原、B7同系物1、PDCD1配位體1、PDCD1LG1、PDCD1L1、B7H1、PDL1、程式化死亡蛋白配位體1、B7-H1及B7-H。該術語亦涵蓋PD-L1之天然變異體，例如剪接變異體或等位基因變異體。例示性人類PD-L1之胺基酸序列可在UniProt登錄號Q9NZQ7 (SEQ ID NO: 32)下找到。

【0154】 術語「拮抗劑」以最廣泛之含義使用，且包括部分或完全阻斷、抑制或中和本文揭示之天然多肽之生物活性的任何分子。適宜拮抗劑分子尤其包括拮抗劑抗體或抗體片段(例如，抗原結合片段)、天然多肽之片段或胺基酸序列變異體、肽、反義寡核苷酸、小的有機分子等。用於鑑別多肽之拮抗劑之方法可包括使多肽與候選者拮抗劑分子接觸，以及量測通常與多肽相關之一或多種生物活性之可檢測變化。

【0155】 術語「抗TIGIT拮抗劑抗體」係指能夠以足夠使得其實質上或完全

抑制TIGIT之生物活性的親和力結合TIGIT之抗體或其抗原結合片段或變異體。舉例而言，抗TIGIT拮抗劑抗體可經由PVR、PVRL2及/或PVRL3阻斷信號傳導，以便針對抗原刺激由T細胞自功能障礙狀態恢復功能反應(例如，增殖、細胞介素產生、靶細胞殺傷)。熟習此項技術者應理解，在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體可拮抗一種TIGIT活性而不影響另一TIGIT活性。舉例而言，用於本文所述之某些方法或用途中之抗TIGIT拮抗劑抗體係如下之抗TIGIT拮抗劑抗體：其因應PVR相互作用、PVRL3相互作用或PVRL2相互作用中之一者拮抗TIGIT活性，例如而不影響或最小程度地影響任何其他TIGIT相互作用。在一個實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體與不相關之非TIGIT蛋白之結合程度小於該抗體與TIGIT之結合的約10%，如(例如)藉由放射免疫分析(RIA)所量測。在某些實施例中，結合至TIGIT之抗TIGIT拮抗劑抗體的解離常數(K_D)為≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM或≤ 0.001 nM (例如10^{-8} M或更小，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。在某些實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體結合至在來自不同物種之TIGIT間保守之TIGIT之抗原決定基或TIGIT上允許跨物種反應性之抗原決定基。在一個實施例中，抗TIGIT拮抗劑抗體係曲拉格單抗。

【0156】　術語「抗PD-L1拮抗劑抗體」係指其能夠以足夠親和力結合PD-L1之抗體或其抗原結合片段或變異體，使得其實質上或完全抑制PD-L1之生物活性(例如，取消或干擾由PD-L1與其結合搭配物(例如PD-1、B7-1)中之一或多者之相互作用引起的信號轉導)。舉例而言，抗PD-L1拮抗劑抗體可減少藉由或經由細胞表面蛋白介導之負共刺激信號，從而使功能障礙T細胞之功能障礙減輕(例如，增強對抗原識別之效應物反應)，該等細胞表面蛋白在經由PD-L1介導信號傳導之T淋巴球上表現。在一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體係抑制PD-L1

與其結合搭配物結合之分子。在具體態樣中，抗PD-L1拮抗劑抗體抑制PD-L1與PD-1及/或B7-1結合。在一個實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體與不相關之非PD-L1蛋白之結合程度小於該抗體與PD-L1之結合的約10%，如(例如)藉由放射免疫分析(RIA)所量測。在某些實施例中，結合至PD-L1之抗PD-L1拮抗劑抗體的解離常數(K_D)為≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM或≤ 0.001 nM (例如10^{-8} M或更小，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。在某些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體結合至在不同物種之PD-L1間保守之PD-L1之抗原決定基。在一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑抗體係MPDL3280A (阿替珠單抗)、MDX-1105、MEDI4736 (度伐單抗(durvalumab))、YW243.55.S70或MSB0010718C (阿維魯單抗(avelumab))。在具體態樣中，抗PD-L1拮抗劑抗體係阿替珠單抗。

【0157】 如本文所用之「投與」意指給予受試者一定劑量之化合物(例如，抗TIGIT拮抗劑抗體或抗PD-L1拮抗劑抗體)或組合物(例如醫藥組合物，例如包括抗TIGIT抗體及/或抗PD-L1抗體之醫藥組合物)的方法。本文所述之方法中利用之化合物及/或組合物可經(例如)靜脈內(例如，藉由靜脈內輸注)、皮下、肌內、真皮內、經皮、動脈內、腹膜內、病灶內、顱內、關節內、前列腺內、胸膜內、氣管內、鼻內、玻璃體內、陰道內、直腸內、局部、腫瘤內、腹膜、結膜下、膀胱內、黏膜、心包內、臍內、眼內、經口、經表面、局部、藉由吸入、藉由注射、藉由輸注、藉由連續輸注、藉由直接局部灌注浸浴靶細胞、藉由導管、藉由灌洗、於乳膏中或於脂質組合物中來投與。投與之方法可根據各種因素(例如，所投與之化合物或組合物以及所治療之病況、疾病或病症之嚴重程度)而變化。

【0158】 「治療劑」(例如，抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體)之

「固定」或「均一」劑量在本文中係指不考慮患者之體重或體表面積(BSA)而投與患者的劑量。因此，固定或均一劑量不以mg/kg劑量或mg/m^2劑量提供，而是以治療劑之絕對量(例如，mg)提供。

【0159】 如本文所述術語「治療(treatment或treating)」係指經設計以改變在臨床病理學過程中所治療之個體或細胞之自然過程的臨床介入。期望治療效應包括延遲疾病進展或降低疾病進展之速率、改善或緩解疾病狀態以及緩解或改善預後。舉例而言，若減輕或消除一或多個與癌症相關之症狀，包括但不限於減少癌細胞之增殖(或破壞癌細胞)、減少由疾病引起之症狀、提高患有疾病者之生活品質、減少治療疾病所需之其他藥劑之劑量、延遲疾病之進展及/或延長個體之存活期，則個體被成功「治療」。

【0160】 如本文所用之「聯合」係指投與一種治療方式以及另一治療方式。因此，「聯合」係指在向個體投與一種治療方式之前、期間或之後投與另一治療方式。

【0161】 「病症」或「疾病」係將受益於治療之任何病況，包括但不限於與某種程度之異常細胞增殖相關之病症，例如癌症，例如肺癌，例如NSCLC，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如IV期NSCLC))。

【0162】 在免疫功能障礙之背景下，術語「功能障礙」係指對抗原性刺激之免疫反應降低之狀態。

【0163】 本文所用之術語「功能障礙」亦包括對抗原識別難治或無反應，具體而言，將抗原識別轉化為例如增殖、細胞介素產生(例如，γ干擾素)及/或靶細胞殺傷之下游T細胞效應功能之能力受損。

【0164】 術語「癌症」及「癌性」係指或闡述哺乳動物中特徵通常在於細胞

生長失調之生理病況。癌症之實例包括(但不限於)癌瘤、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴惡性病。該等癌症之更特定實例包括(但不限於)肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，其包括鱗狀NSCLC或非鱗狀NSCLC，包括局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC)，肺之腺癌或鱗狀細胞癌(例如，上皮鱗狀細胞癌)；食管癌；腹膜癌；肝細胞癌；胃癌(gastric或stomach cancer)，包括胃腸癌及胃腸基質癌；胰臟癌；神經膠母細胞瘤；子宮頸癌；卵巢癌；肝癌；膀胱癌(例如，泌尿道上皮膀胱癌(UBC)、肌肉侵襲性膀胱癌(MIBC)及BCG難治性非肌肉侵襲性膀胱癌(NMIBC))；尿路癌；肝細胞瘤；乳癌(例如，HER2+乳癌及三陰性乳癌(TNBC)，其呈雌激素受體(ER-)、助孕酮受體(PR-)及HER2 (HER2-)陰性)；結腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；子宮內膜或子宮癌；唾液腺癌；腎癌(kidney cancer或renal cancer) (例如，腎細胞癌(RCC))；前列腺癌；外陰癌；甲狀腺癌；肝癌；肛門癌；陰莖癌；黑色素瘤，包括表淺性擴散性黑色素瘤、惡性雀斑樣痣黑色素瘤、肢端雀斑樣黑色素瘤及結節性黑色素瘤；多發性骨髓瘤及B細胞淋巴瘤(包括低級/濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)；小淋巴球性(SL) NHL；中級/濾泡性NHL；中級瀰漫性NHL；高級免疫母細胞性NHL；高級淋巴球性NHL；高級小型非裂解細胞NHL；巨大疾病NHL；外套細胞淋巴瘤；AIDS相關之淋巴瘤；及華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia))；慢性淋巴球性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞性白血病(ALL)；急性骨髓性白血病(AML)；毛細胞白血病；慢性骨髓母細胞性白血病(CML)；移植後淋巴增殖性病症(PTLD)；及骨髓發育不良症候群(MDS)；以及與母斑細胞病、水腫(例如與腦瘤相關之水腫)、梅格斯氏症候群(Meigs' syndrome)、腦癌、頭頸癌及相關之轉移相關之異常血管增殖。

【0165】 術語「腫瘤」係指所有贅瘤性細胞生長及增殖(無論惡性抑或良性)以及所有癌前期及癌性細胞及組織。術語「癌症」、「癌性」、「細胞增殖性病症」、「增殖性病症」及「腫瘤」在本文中所提及時並不相互排斥。

【0166】 「腫瘤免疫性」係指腫瘤逃避免疫識別及清除之過程。因此，作為一種治療概念，當該逃避減弱時，腫瘤免疫性被「治療」，且腫瘤被免疫系統識別及攻擊。腫瘤識別之實例包括腫瘤結合、腫瘤縮小及腫瘤清除。

【0167】 如本文所用之「轉移」意指癌症自其原發位點擴散至機體中之其他位置。癌細胞可脫離原發性腫瘤，滲透至淋巴管及血管中，經過血流循環，且在機體別處之正常組織中之遠端病灶(轉移)中生長。轉移可係局部或遠端轉移。轉移係依序過程，其視腫瘤細胞而定，該等細胞自原發性腫瘤脫離，在血流中行進，且停在遠端位點處。在新位點，細胞建立血液供應且可生長而形成危及生命之團塊。腫瘤細胞內之刺激性分子途徑與抑制性分子途徑二者調節此行為，且腫瘤細胞與遠端位點中宿主細胞間之相互作用亦顯著。

【0168】 術語「抗癌症療法」係指可用於治療癌症(例如肺癌，例如NSCLC，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之療法。抗癌治療劑之實例包括(但不限於)例如免疫調節劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(ipilimumab) (YERVOY®))、抗TIGIT拮抗劑抗體，或抗PD-L1拮抗劑抗體，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，一或多種選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例

如OX-40促效劑抗體)、化學治療劑、生長抑制劑、細胞毒性劑、用於輻射療法中之藥劑、抗血管生成劑、細胞凋亡劑、抗微管蛋白劑及其他治療癌症之藥劑。本發明中亦包括其組合。

【0169】 本文所用術語「細胞毒性劑」係指抑制或阻止細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞之物質。細胞毒性劑包括(但不限於)放射性同位素(例如，At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}及Lu之放射性同位素)；化學治療劑或藥物(例如胺甲喋呤(methotrexate)、阿黴素(adriamicin)、長春花生物鹼(vinca alkaloid) (長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、依託泊苷(etoposide))、多柔比星(doxorubicin)、美法侖(melphalan)、絲裂黴素C(mitomycin C)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、道諾黴素(daunorubicin)或其他嵌入劑)；生長抑制劑；酶及其片段，例如溶核酶；抗生素；毒素，例如來自細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶促活性毒素，包括其片段及/或變異體；及下文所揭示之各種抗腫瘤劑或抗癌劑。

【0170】 「化學治療劑」包括可用於治療癌症之化學化合物。化學治療劑之實例包括厄洛替尼(erlotinib) (TARCEVA®，Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(bortezomib) (VELCADE®，Millennium Pharm.)、雙硫侖(disulfiram)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate)、鹽孢菌醯胺A (salinosporamide A)、卡非佐米(carfilzomib)、17-AAG (格爾德黴素(geldanamycin))、根赤殼菌素(radicicol)、乳酸鹽去氫酶A (LDH-A)、氟維司群(fulvestrant) (FASLODEX®，AstraZeneca)、舒尼替尼(sunitib) (SUTENT®，Pfizer/Sugen)、來曲唑(letrozole) (FEMARA®，Novartis)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate) (GLEEVEC®，Novartis)、菲那舒那(finasunate) (VATALANIB®，Novartis)、奧沙利鉑(oxaliplatin) (ELOXATIN®，Sanofi)、5-FU (5-氟尿嘧啶)、甲醯四氫葉酸、雷帕

黴素(Rapamycin) (西羅莫司(Sirolimus)，RAPAMUNE®，Wyeth)、拉帕替尼(Lapatinib) (TYKERB®，GSK572016，Glaxo Smith Kline)、羅那法尼(Lonafamib) (SCH 66336)、索拉菲尼(sorafenib) (NEXAVAR®，Bayer Labs)、吉非替尼(gefitinib) (IRESSA®，AstraZeneca)、AG1478、烷基化劑(例如噻替派(thiotepa)及CYTOXAN®環磷醯胺)；磺酸烷基酯，例如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，例如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)及尿多巴(uredopa)；次乙亞胺及甲基蜜胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三乙烯三聚氰胺、三乙烯磷醯胺、三乙烯硫代磷醯胺及三羥甲基三聚氰胺；番荔枝內酯(acetogenin) (尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(包括托泊替康(topotecan)及伊立替康(irinotecan))；苔蘚蟲素(bryostatin)；卡利斯他汀(callystatin)；CC-1065(包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻素(cryptophycin) (尤其念珠藻素1及念珠藻素8)；腎上腺皮質類固醇(包括普賴松(prednisone)及潑尼松龍(prednisolone))；乙酸環丙孕酮；5α-還原酶，包括非那雄胺(finasteride)及度他雄胺(dutasteride))；伏立諾他(vorinostat)、羅米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸、莫賽替諾司他多拉斯他汀(mocetinostat dolastatin)；阿地介白素(aldesleukin)、滑石多卡米星(duocarmycin)(包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑制素；氮芥，例如氮芥苯丁酸、萘氮芥、氯磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、甲基二氯乙基胺、甲基二氯乙基胺氧化物鹽酸鹽、美法侖、新恩比興(novembichin)、膽甾醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，例如卡莫司汀

(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimnustine)；抗生素，例如烯二炔抗生素(例如，卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素γ1I及卡奇黴素ω1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186)；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A；雙膦酸鹽，例如氯膦酸鹽；埃斯波黴素(esperamicin)；以及新制癌菌素髮色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素、氨茴黴素(authramycin)、氮絲胺酸、博來黴素(bleomycin)、放線菌素C、卡拉黴素(carabicin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、色黴素、放線菌素D、道諾黴素、地托比星(detorubicin)、6-偶氮-5-側氧基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN® (多柔比星)、嗎啉基-多柔比星、氰基嗎啉基-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星及去氧多柔比星)、泛艾黴素(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(例如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他汀(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，例如胺甲喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，例如二甲葉酸、胺甲喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，例如氟達拉濱、6-巰嘌呤、硫咪嘌呤、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，例如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，例如卡普睪酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮

(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睪內酯；抗腎上腺藥，例如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，例如亞葉酸；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺醣苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶；安吖啶；倍曲布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatrexate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；香菇多醣；氯尼達明(lonidainine)；類美登素(maytansinoid)，例如美登素(maytansine)及安絲菌素；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamnol)；硝胺丙吖啶(nitraerine)；噴司他汀(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多醣複合物(JHS Natural Products，EugeneOreg.)；雷佐生(razoxane)；利索新(rhizoxin)；西左非蘭(sizofuran)；鍺螺胺(spirogermanium)；替奴佐酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(尤其T-2毒素、維拉庫林A(verracurin A)、桿孢菌素A及蛇形菌素)；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇；二溴衛矛醇；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿糖胞苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；類紫杉醇，例如紫杉醇(太平洋紫杉醇(paclitaxel)；Bristol-Myers Squibb Oncology，Princeton、N.J.)、ABRAXANE®(無Cremophor)、太平洋紫杉醇之白蛋白改造之奈米粒子調配物(American Pharmaceutical Partners，Schaumberg，Ill.)及TAXOTERE®(多西他賽(docetaxel)、多西紫杉醇(doxetaxel)；Sanofi-Aventis)；苯丁酸氮芥；GEMZAR®

(吉西他濱(gemcitabine))；6-硫鳥嘌呤；巰嘌呤；胺甲喋呤；鉑類似物，例如順鉑(cisplatin)及卡鉑(carboplatin)；長春鹼；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；NAVELBINE®（長春瑞濱(vinorelbine))；能滅瘤(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙；道諾黴素；胺喋呤(aminopterin)；卡培他濱(capecitabine) (XELODA®)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓樸異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視色素，例如視黃酸；及上述中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

【0171】 化學治療劑亦包括(i) 用於調控或抑制對腫瘤之激素作用之抗激素劑，例如抗雌激素及擇性雌激素受體調節劑(SERMs)，包括(例如)他莫昔芬(tamoxifen) (包括NOLVADEX®；檸檬酸他莫昔芬)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、碘洛昔芬(iodoxyfene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、可莫昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及FARESTON® (檸檬酸托瑞米芬(toremifine citrate))；(ii) 抑制芳香酶之芳香酶抑制劑，其調控腎上腺中之雌激素產生，例如4(5)-咪唑、胺魯米特、MEGASE®(乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))、AROMASIN®（依西美坦(exemestane)；Pfizer)、福美坦(formestanie)、法曲唑(fadrozole)、RIVISOR®（伏氯唑(vorozole))、FEMARA®（來曲唑；Novartis)及ARIMIDEX®（阿那曲唑；AstraZeneca)；(iii) 抗雄激素，例如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、柳培林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；布舍瑞林(buserelin)、曲普瑞林(tripterelin)、乙酸甲羥助孕酮、二乙基己烯雌酚、普雷馬林(premarin)、氟甲睪酮、全反式視黃酸、芬維A銨(fenretinide)，以及曲沙他濱(troxacitabine) (1,3-二氧戊環核苷胞嘧啶類似物)；(iv) 蛋白激酶抑制劑(例如，退行性變化的淋巴瘤激酶(Alk)抑制劑，例如AF-802 (亦稱為CH-5424802或艾樂替

尼(alectinib)))；(v) 脂質激酶抑制劑；(vi) 反義寡核苷酸，尤其抑制參與異常細胞增殖之信號傳導路徑中基因表現的彼等核苷酸，例如PKC-α、Ralf及H-Ras；(vii) 核酶，例如VEGF表現抑制劑(例如，ANGIOZYME®)及HER2表現抑制劑；(viii) 疫苗，例如基因療法疫苗，例如ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®及VAXID®；PROLEUKIN®、rIL-2；拓樸異構酶1抑制劑，例如LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；及(ix) 上述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

【0172】 化學治療劑亦包括抗體，例如阿倫單抗(alemtuzumab) (坎帕斯(Campath))、貝伐珠單抗(bevacizumab) (AVASTIN®，Genentech)；西妥昔單抗(cetuximab) (ERBITUX®，Imclone)；帕尼單抗(panitumumab) (VECTIBIX®，Amgen)、利妥昔單抗(rituximab) (RITUXAN®，Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠單抗(pertuzumab) (OMNITARG®，2C4，Genentech)、曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN®，Genentech)、托西莫單抗(tositumomab) (Bexxar，Corixia)及抗體藥物結合物吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin) (MYLOTARG®，Wyeth)。作為藥劑與本發明化合物組合之具有治療潛能的額外人類化單株抗體包括：阿泊珠單抗(apolizumab)、阿塞珠單抗(aselizumab)、阿替珠單抗(atlizumab)、巴匹珠單抗(bapineuzumab)、比伐單抗莫登素(bivatuzumab mertansine)、坎妥珠單抗莫登素(cantuzumab mertansine)、西利珠單抗(cedelizumab)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol)、西弗斯妥珠單抗(cidfusituzumab)、西妥珠單抗(cidtuzumab)、達克珠單抗(daclizumab)、依庫珠單抗(eculizumab)、依法利珠單抗(efalizumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、厄利珠單抗(erlizumab)、非維珠單抗(felvizumab)、芳妥珠單抗(fontolizumab)、吉妥珠單抗奧唑米星、伊珠單抗奧佐米星(inotuzumab ozogamicin)、伊匹單抗、拉貝

珠單抗(labetuzumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、美泊利單抗(mepolizumab)、莫維珠單抗(motavizumab)、莫妥維珠單抗(motovizumab)、那他珠單抗(natalizumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、諾洛維珠單抗(nolovizumab)、努馬維珠單抗(numavizumab)、厄克利珠單抗(ocrelizumab)、奧馬珠單抗(omalizumab)、帕利珠單抗(palivizumab)、帕考珠單抗(pascolizumab)、帕氟珠單抗(pecfusituzumab)、帕妥珠單抗(pectuzumab)、培克珠單抗(pexelizumab)、拉利珠單抗(ralivizumab)、來尼珠單抗(ranibizumab)、熱利維珠單抗(reslivizumab)、瑞利珠單抗(reslizumab)、熱西維珠單抗(resyvizumab)、羅維珠單抗(rovelizumab)、魯利單抗(ruplizumab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、希普利珠單抗(siplizumab)、索土珠單抗(sontuzumab)、他妥珠單抗四西泮(tacatuzumab tetraxetan)、他度珠單抗(tadocizumab)、他利珠單抗(talizumab)、特非巴珠單抗(tefibazumab)、托珠單抗(tocilizumab)、托利珠單抗(toralizumab)、托卡珠單抗西莫白介素(tucotuzumab celmoleukin)、圖庫斯珠單抗(tucusituzumab)、烏嗎維珠單抗(umavizumab)、烏珠單抗(urtoxazumab)、優特克單抗(ustekinumab)、維西珠單抗(visilizumab)及抗介白素-12 (ABT-874/J695，Wyeth Research and Abbott Laboratories)，其係經遺傳修飾以識別介白素-12 p40蛋白之重組排他之人類-序列、全長IgG1 λ抗體。

【0173】 化學治療劑亦包括「EGFR抑制劑」，其係指與EGFR結合或以其他方式直接相互作用且防止或降低其信號傳導活性的化合物，且或者稱作「EGFR拮抗劑」。該等藥劑之實例包括結合至EGFR之抗體及小分子。結合至EGFR之抗體之實例包括MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (參見美國專利號4,943, 533，Mendelsohn等人)及其變異體，例如嵌合225 (C225或西妥昔

單抗；ERBUTIX®)及重成形之人類225 (H225) (參見WO 96/40210，Imclone Systems公司)；IMC-11F8，一種完全人類靶向EGFR之抗體(Imclone)；結合II型突變EGFR之抗體(美國專利號5,212,290)；如美國專利號5,891,996中所述之結合EGFR之人類化及嵌合抗體；及結合EGFR之人類抗體，例如ABX-EGF或帕尼單抗(參見WO98/50433，Abgenix/Amgen)；EMD 55900 (Stragliotto等人，Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996))；EMD7200 (馬妥珠單抗)，一種與EGF及TGF-α競爭EGFR結合之針對EGFR之人類化EGFR抗體(EMD/Merck)；人類EGFR抗體、HuMax-EGFR (GenMab)；稱作E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3及E7.6. 3且闡述於US 6,235,883中之完全人類抗體MDX-447 (Medarex公司)；及mAb 806或人類化mAb 806 (Johns等人，J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004))。抗EGFR抗體可與細胞毒性劑結合，由此生成免疫結合物(例如，參見EP659,439A2，Merck Patent GmbH)。EGFR拮抗劑包括小分子，例如以下中所述之化合物：美國專利號5,616,582、5,457,105、5,475,001、5,654,307、5,679,683、6,084,095、6,265,410、6,455,534、6,521,620、6,596,726、6,713,484、5,770,599、6,140,332、5,866,572、6,399,602、6,344,459、6,602,863、6,391,874、6,344,455、5,760,041、6,002,008及5,747,498，以及以下PCT公開案：WO98/14451、WO98/50038、WO99/09016及WO99/24037。特定小分子EGFR拮抗劑包括OSI-774 (CP-358774，厄洛替尼，TARCEVA® Genentech/OSI Pharmaceuticals)；PD 183805 (CI 1033、N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(4-嗎啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-2-丙烯醯胺二鹽酸鹽，Pfizer公司)；ZD1839、吉非替尼(IRESSA®) 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，AstraZeneca)；ZM 105180 ((6-胺基-4-(3-甲基苯基-胺基)-喹唑啉，Zeneca)；BIBX-1382 (N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-嘧啶并

[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺，Boehringer Ingelheim)；PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-苯基乙基)胺基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚)；(R)-6-(4-羥基苯基)-4-[(1-苯基乙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶)；CL-387785 (N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-6-喹唑啉基]-2-丁醯胺)；EKB-569 (N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺) (Wyeth)；AG1478 (Pfizer)；AG1571 (SU 5271；Pfizer)；雙重EGFR/HER2酪胺酸激酶抑制劑，例如拉帕替尼(TYKERB®，GSK572016或N-[3-氯-4-[(3氟苯基)甲氧基]苯基]-6[5[[[2甲基磺醯基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺)。

【0174】 化學治療劑亦包括「酪胺酸激酶抑制劑」，包括前述段落中所述之靶向EGFR之藥物；胰島素受體酪胺酸激酶抑制劑，包括退行性變化的淋巴瘤激酶(Alk)抑制劑，例如AF-802 (亦稱為CH-5424802或艾樂替尼)、ASP3026、X396、LDK378、AP26113、克唑替尼(crizotinib)(XALKORI®)及色瑞替尼(ceritinib)(ZYKADIA®)；小分子HER2酪胺酸激酶抑制劑，例如可自Takeda獲得之TAK165；CP-724,714，一種ErbB2受體酪胺酸激酶之口服選擇性抑制劑(Pfizer及OSI)；雙重HER抑制劑，例如EKB-569 (可自Wyeth獲得)，其優先結合EGFR但抑制HER2及EGFR過表現之細胞；拉帕替尼(GSK572016；可自Glaxo-SmithKline獲得)，一種口服HER2及EGFR酪胺酸激酶抑制劑；PKI-166 (可自Novartis獲得)；泛HER抑制劑，例如卡奈替尼(canertinib)(CI-1033；Pharmacia)；Raf-1抑制劑，例如可自ISIS Pharmaceuticals獲得之反義劑ISIS-5132，其抑制Raf-1信號傳導；非HER靶向之TK抑制劑，例如甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®，可自Glaxo SmithKline獲得)；多靶向之酪胺酸激酶抑制劑，例如舒尼替尼(SUTENT®，可自Pfizer獲得)；VEGF受體酪胺酸激酶抑制劑，例如瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787/ZK222584，可自Novartis/Schering AG獲得)；MAPK

細胞外調控之激酶I抑制劑CI-1040 (可自Pharmacia獲得)；喹唑啉，例如PD 153035，4-(3-氯苯胺基)喹唑啉；吡啶并嘧啶；嘧啶并嘧啶；吡咯并嘧啶，例如CGP 59326、CGP 60261及CGP 62706；吡唑并嘧啶、4-(苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；薑黃素(二阿魏醯甲烷、4,5-雙(4-氟苯胺基)酞醯亞胺)；含有硝基噻吩部分之酪胺酸磷酸化抑制劑；PD-0183805 (Warner-Lamber)；反義分子(例如結合至編碼HER之核酸之彼等分子)；喹喏啉(美國專利號5,804,396號)；曲阜司汀(tryphostin) (美國專利號5,804,396)；ZD6474 (Astra Zeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；泛HER抑制劑，例如CI-1033 (Pfizer)；Affinitac (ISIS 3521；Isis/Lilly)；甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®)；PKI 166 (Novartis)；GW2016 (Glaxo SmithKline)；CI-1033 (Pfizer)；EKB-569 (Wyeth)；司馬沙尼(Semaxinib)(Pfizer)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；INC-1C11 (Imclone)、雷帕黴素(西羅莫司，RAPAMUNE®)；或如以下專利公開案中之任一者中所述：美國專利號5,804,396；WO 1999/09016 (American Cyanamid)；WO 1998/43960 (American Cyanamid)；WO 1997/38983 (Warner Lambert)；WO 1999/06378 (Warner Lambert)；WO 1999/06396 (Warner Lambert)；WO 1996/30347 (Pfizer公司)；WO 1996/33978 (Zeneca)；WO 1996/3397 (Zeneca)及WO 1996/33980 (Zeneca)。

【0175】 化學治療劑亦包括地塞米松(dexamethasone)、干擾素、秋水仙鹼、氯苯胺啶(metoprine)、環孢素(cyclosporine)、兩性黴素(amphotericin)、甲硝唑(metronidazole)、阿倫單抗、阿利維甲酸(alitretinoin)、別嘌呤醇、阿米福汀(amifostine)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、活的BCG、貝伐珠單抗、貝沙羅汀(bexarotene)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、達貝泊汀α(darbepoetin alfa)、地尼白介素(denileukin)、右雷佐生(dexrazoxane)、依伯汀α

(epoetin alfa)、厄洛替尼、非格司亭(filgrastim)、乙酸組胺瑞林(histrelin acetate)、替伊莫單抗(ibritumomab)、干擾素α-2a、干擾素α-2b、來那度胺(lenalidomide)、左旋咪唑(levamisole)、美司鈉(mesna)、甲氧沙林(methoxsalen)、諾龍(nandrolone)、奈拉濱(nelarabine)、若莫單抗(nofetumomab)、奧普瑞白介素(oprelvekin)、帕利夫明(palifermin)、帕米膦酸(pamidronate)、培加酶、培門冬酶、聚乙二醇非格司亭、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、普卡黴素(plicamycin)、卟菲爾鈉(porfimer sodium)、奎納克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、沙格司亭(sargramostim)、替莫唑胺(temozolomide)、VM-26、6-TG、托瑞米芬、維甲酸、ATRA、戊柔比星(valrubicin)、唑來膦酸鹽(zoledronate)及唑來膦酸(zoledronic acid)及其醫藥學上可接受之鹽。

【0176】 化學治療劑亦包括氫化可的松(hydrocortisone)、乙酸氫化可的松、乙酸可的松(cortisone acetate)、替可的松匹伐酯(tixocortol pivalate)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、曲安西龍醇(triamcinolone alcohol)、莫米松(mometasone)、安西奈德(amcinonide)、布地奈德(budesonide)、地奈德(desonide)、醋酸氟輕鬆(fluocinonide)、氟輕鬆(fluocinolone acetonide)、倍他米松(betamethasone)、倍他米松磷酸鈉、地塞米松、地塞米松磷酸鈉、氟可龍(fluocortolone)、氫化可的松-17-丁酸酯、氫化可的松-17-戊酸酯、二丙酸阿可羅米松(aclometasone dipropionate)、戊酸倍他米松、二丙酸倍他米松、潑尼卡酯(prednicarbate)、氯倍他松-17-丁酸酯(clobetasone-17-butyrate)、氯倍他索-17-丙酸酯(clobetasol-17-propionate)、己酸氟可龍、新戊酸氟可龍及乙酸氟潑尼定(fluprednidene acetate)；免疫選擇性消炎肽(ImSAID)，例如苯丙胺酸-麩醯胺酸-甘胺酸(FEG)及其D-異構形式(feG) (IMULAN BioTherapeutics，LLC)；抗風濕

藥物，例如硫唑嘌呤、環孢素(環孢素A)、D-青黴胺、金鹽、羥基氯喹(hydroxychloroquine)、來氟米特米諾四環素(leflunomideminocycline)、磺胺塞拉金(sulfasalazine)；腫瘤壞死因子α (TNFα)阻斷劑，例如依那西普(etanercept)(Enbrel)、英利昔單抗(infliximab)(Remicade)、阿達木單抗(adalimumab)(Humira)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia)、戈利木單抗(golimumab)(Simponi)；介白素1 (IL-1)阻斷劑，例如阿那白滯素(anakinra)(Kineret)；T細胞共刺激阻斷劑，例如阿巴西普(abatacept)(Orencia)；介白素6 (IL-6)阻斷劑，例如托珠單抗(ACTEMERA®)；介白素13 (IL-13)阻斷劑，例如來金珠單抗(lebrikizumab)；干擾素α (IFN)阻斷劑，例如羅利珠單抗(Rontalizumab)；β7整聯蛋白阻斷劑，例如rhuMAb β7；IgE路徑阻斷劑，例如最初抗M1；分泌之均三聚體LTa3及膜結合之雜三聚體LTa1/β2阻斷劑，例如抗淋巴毒素α (LTa)；放射性同位素(例如，At211、I131、I125、Y90、Re186、Re188、Sm153、Bi212、P32、Pb212及Lu之放射性同位素)；多種研究劑，例如硫鉑(thioplatin)、PS-341、苯基丁酸酯、ET-18-OCH3或法尼基轉移酶抑制劑(L-739749、L-744832)；多酚，例如槲皮素、白藜蘆醇、四羥反式芪、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、茶黃素、黃烷醇、原花青素、白樺脂酸及其衍生物；自體吞噬抑制劑，例如氯喹；δ-9-四氫大麻酚(四氫大麻酚，MARINOL®)；β-拉帕醌；拉帕醇；秋水仙鹼；白樺脂酸；乙醯基喜樹鹼、東莨菪亭(scopolectin)及9-胺基喜樹鹼)；鬼臼毒素；替加氟(tegafur)(UFTORAL®)；貝沙羅汀(TARGRETIN®)；雙膦酸鹽，例如氯膦酸鹽(例如，BONEFOS®或OSTAC®)、依替膦酸鹽(DIDROCAL®)、NE-58095、唑來膦酸/唑來膦酸鹽(ZOMETA®)、阿屈膦酸鹽(FOSAMAX®)、帕米膦鹽(AREDIA®)、替魯膦酸鹽(SKELID®)或利塞膦酸鹽(ACTONEL®)；及表皮生長因子受體(EGF-R)；疫苗，例如

THERATOPE®疫苗；哌立福辛(perifosine)、COX-2抑制劑(例如塞來昔布(celecoxib)或依託昔布(etoricoxib))、蛋白組抑制劑(例如PS341)；CCI-779；替吡法尼(tipifarnib)(R11577)；奧拉菲尼(orafenib)、ABT510；Bcl-2抑制劑，例如奧利默森鈉(oblimersen sodium)(GENASENSE®)；匹杉瓊(pixantrone)；法尼基轉移酶抑制劑，例如羅法尼(lonafarnib)(SCH 6636、SARASARTM)；及上述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述中兩者或更多者之組合，例如CHOP，亦即環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼及潑尼松龍之組合療法之縮寫；及FOLFOX，亦即利用奧沙利鉑(ELOXATIN™)與5-FU及甲醯四氫葉酸組合之治療方案之縮寫。

【0177】 化學治療劑亦包括具有止痛、解熱及消炎效應之非類固醇消炎藥。NSAID包括環加氧酶之非選擇性抑制劑。NSAID之具體實例包括阿斯匹林(aspirin)；丙酸衍生物，例如布洛芬(ibuprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、奧沙普秦(oxaprozin)及萘普生(naproxen)；乙酸衍生物，例如吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、依託度酸(etodolac)、雙氯芬酸(diclofenac)；烯醇酸衍生物，例如吡羅昔康(piroxicam)、美洛西卡(meloxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、屈噁昔康(droxicam)、氯諾昔康(lornoxicam)及伊索昔康(isoxicam)；滅酸衍生物，例如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸；及COX-2抑制劑，例如塞來昔布、依託昔布、羅美昔布(lumiracoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、羅非昔布及伐地昔布(valdecoxib)。NSAID可適應於如下病況之症狀性緩解：例如類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性關節病、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬關節炎、賴特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、急性痛風、痛經、轉移性骨疼痛、頭痛及偏頭痛、手術後疼痛、由於發炎及組織損傷引起之輕度至

中度疼痛、發燒、腸阻塞及腎絞痛。

【0178】 化合物(例如抗TIGIT拮抗劑抗體或抗PD-L1拮抗劑抗體)或其組合物(例如，醫藥組合物)之「有效量」至少係達成期望治療結果、例如特定疾病或病症(例如癌症，例如肺癌，例如NSCLC，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之整體存活期或無進展存活期的可量測增加所需的最小量。本文中之有效量可根據諸如患者之疾病狀態、年齡、性別及體重以及抗體在受試者中引起期望反應之能力等因素而變化。有效量亦為治療有益效應勝過治療之任何毒性或有害效應的量。對於預防用途，有益或期望結果包括諸如消除或降低疾病(包括疾病之生物化學、組織學及/或行為症狀、其併發症及在疾病發展期間出現之中間病理學表型)之風險、減輕其嚴重程度或延遲其發作等結果。對於治療用途，有益或期望之結果包括諸如以下等臨床結果：減少由疾病引起之一或多種症狀(例如，減少或延遲癌症相關疼痛、症狀性骨骼相關事件(SSE)，根據歐洲癌症研究與治療組織生活品質問卷之症狀(EORTC QLQ-C30，例如，疲勞、噁心、嘔吐、疼痛、呼吸困難、失眠、食慾不振、便秘、腹瀉或身體情緒、認知或社會功能之總體水準)減少，如藉由例如10分疼痛嚴重程度(在最壞情況下量測)數值評定量表(NRS)量測之疼痛減輕，及/或根據健康相關之生活品質(HRQoL)問卷如由肺癌(SILC)量表中之症狀所評價與肺癌相關之症狀減少(例如，咳嗽呼吸困難及胸痛達到惡化之時間(TTD))，提高患有疾病之彼等患者之生活品質，減少治療疾病所需之其他藥劑之劑量，例如經由靶向增強另一藥劑之效應，延遲疾病之進展(例如無進展存活期或放射照相無進展存活期(rPFS)；延遲明確之臨床進展(例如，癌症相關之疼痛進展、症狀性骨骼相關事件、在東部合作組腫瘤學組東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Group

Oncology Group，ECOG)體能狀態(PS) (例如，該疾病如何影響患者之日常生活能力)變差，及/或開始下一全身抗癌症療法)，及/或延遲達到肺特異性抗原進展之時間)，及/或延長存活期。在癌症或腫瘤之情形下，有效量之藥物可在以下中具有效應：減少癌細胞之數量；減小腫瘤大小；抑制(亦即，減慢至一定程度或期望地停止)癌細胞浸潤至外周器官；抑制(亦即，減慢至一定程度或期望地停止)腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；及/或在一定程度上減輕與該病症相關之一或多種症狀。有效量可以一或多次投與來投與。出於本發明之目的，藥物、化合物或醫藥組合物之有效量係足以直接或間接完成預防性或治療性治療的量。如在臨床背景中所理解，藥物、化合物或醫藥組合物之有效量可與或可不與另一藥物、化合物或醫藥組合物聯合達成。因此，可在投與一或多種治療劑之背景下考慮有效量，且若聯合一或多種其他藥劑可達成或達成期望結果，則可認為單一藥劑係以有效量給予。

【0179】 「免疫原性」係指特定物質引起免疫反應之能力。腫瘤具有免疫原性且增強腫瘤免疫原性有助於藉由免疫反應清除腫瘤細胞。增強腫瘤免疫原性之實例包括(但不限於)用TIGIT及/或PD-L1拮抗劑(例如，抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PDL-1拮抗劑抗體)治療。

【0180】 「個別反應」或「反應」可使用任何指示對受試者之益處之終點來評價，包括但不限於：(1)在一定程度上抑制疾病進展(例如，癌症、例如肺癌、例如NSCLC、例如鱗狀或非鱗狀NSCLC、例如，局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC)之進展)，包括減慢及完全停止；(2)減小腫瘤大小；(3)抑制(亦即，減少、減慢或完全停止)癌細胞浸潤至相鄰之外圍器官及/或組織；(4)抑制(亦即，減少、減慢或完全停止)轉移；(5)在一定程度上緩解與疾病或病症(例如癌症，例如肺

癌，例如NSCLC，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))相關之一或多種症狀；(6)增加或延長存活期，包括整體存活期及無進展存活期；及/或(9)降低在治療後之給定時間點的死亡率。

【0181】 如本文所用之「完全反應」或「CR」係指所有靶病灶消失。

【0182】 如本文所用之「部分反應」或「PR」係靶病灶之最長直徑之和(SLD)減少至少30%，取基線SLD作為參考。

【0183】 如本文所用之「客觀反應率」(ORR)係指完全反應(CR)率及部分反應(PR)率之總和。

【0184】 如本文所用之「客觀反應之持續時間」(DOR)定義為自最初出現記錄之客觀反應至疾病進展或在最後一個治療劑量之30天內因任何原因死亡的時間，以先到者為準。

【0185】 「持續反應」係指停止治療後對減少腫瘤生長之持續效應。舉例而言，與開始投與階段之大小相比，腫瘤大小可保持相同或更小。在一些實施例中，持續反應具有與治療持續時間至少相同、治療持續時間長度之至少1.5倍、2.0倍、2.5倍或3.0倍的持續時間。

【0186】 如本文所用之「存活期」係指患者保持活著，且包括整體存活期以及無進展存活期。

【0187】 如本文所用之「整體存活率」(OS)係指組中在自診斷或治療之特定持續時間(例如，1年或5年)之後存活之受試者之百分比。

【0188】 如本文所用之「無進展存活期」 (PFS)係指在所治療疾病(例如癌症，例如肺癌，例如NSCLC，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期

NSCLC))未惡化之期間及治療後之時間長度。無進展存活期可包括患者經歷完全反應或部分反應之時間量，以及患者經歷穩定疾病之時間量。

【0189】 如本文所用之「穩定疾病」或「SD」係指既沒有足夠之靶病灶縮小以符合PR，亦沒有足夠之增加以符合PD，取自治療開始之最小SLD作為參考。

【0190】 如本文所用之「進展性疾病」或「PD」係指靶病灶之SLD增加至少20%，取自治療開始記錄之最小SLD作為參考；或存在一或多個新病灶。

【0191】 如本文所用之「延遲病症或疾病之進展」意指推遲、阻礙、減緩、延緩、穩定及/或延期疾病或病症(例如癌症，例如肺癌，例如NSCLC，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之發展。端視病史及/或所治療之受試者而定，此延遲可具有不同時間長度。熟習此項技術者將顯而易見，足夠或顯著延遲實際上可涵蓋預防受試者不會發展疾病。舉例而言，在晚期癌症中，可延遲中樞神經系統(CNS)轉移之發展。

【0192】 本文所用術語「減少或抑制癌症復發」意指減少或抑制腫瘤或癌症復發，或腫瘤或癌症進展。

【0193】 「減少或抑制」意指導致總體減少20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更大之能力。減少或抑制可係指所治療病症(例如癌症，例如肺癌，例如NSCLC，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之症狀、轉移之存在或大小或原發性腫瘤之大小。

【0194】 「延長存活期」意指相對於未經治療之患者(例如，相對於未用藥劑治療之患者)或相對於未以指定水準表現生物標記之患者及/或相對於用經批准之抗腫瘤劑治療之患者，經治療之患者之整體存活期或無進展存活期增加。

客觀反應係指可量測之反應，包括完全反應(CR)或部分反應(PR)。

【0195】 術語「檢測(detecting及detection)」在本文中以最廣泛之含義用於包括靶分子之定性及定量量測。檢測包括僅鑑別樣品中靶分子之存在，以及確定靶分子是否以可檢測之水準存在於樣品中。檢測可為直接的或間接的。

【0196】 如本文所用之「腫瘤比例評分」 (TPS)係在免疫組織化學(IHC)分析之背景下染色樣品、例如使用抗體22C3對PD-L1進行IHC分析染色後，相對於樣品中存在之任何活腫瘤細胞，以任何強度顯示部分或完全膜染色(不包括細胞質染色)的活腫瘤細胞之百分比。因此，可使用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx分析(Dako)、例如藉由式TPS =(PD-L1陽性腫瘤細胞之數量)/(PD-L1陽性及PD-L1陰性腫瘤細胞之總數)計算TPS，其中自評估及評分排除腫瘤細胞及所有非腫瘤細胞(例如，腫瘤浸潤性免疫細胞、正常細胞、壞死細胞及碎片)之PD-L1細胞質染色。

【0197】 如本文所用，「腫瘤浸潤性免疫細胞」係指腫瘤或其樣品中存在之任何免疫細胞。腫瘤浸潤性免疫細胞包括(但不限於)腫瘤內免疫細胞、瘤周免疫細胞、其他腫瘤基質細胞(例如，纖維母細胞)或其任一組合。該等腫瘤浸潤性免疫細胞可為(例如) T淋巴球(例如CD8+ T淋巴球及/或CD4+ T淋巴球)、B淋巴球或其他骨髓譜系細胞，包括顆粒球(例如，嗜中性球、嗜酸性球及嗜鹼性球)、單核球、巨噬細胞、樹突細胞(例如，指狀突樹突細胞)、組織細胞及天然殺傷細胞。

【0198】 如本文所用之術語「生物標記」係指在樣品中可檢測到之(例如)預測、診斷及/或預後之指示物。生物標記可用作由特定分子、病理學、組織學及/或臨床特徵表徵之疾病或病症(例如癌症，例如肺癌，例如NSCLC，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復

發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))的特定亞型之指示物。在一些實施例中，生物標記係基因。生物標記包括(但不限於)多肽、多核苷酸(例如，DNA及/或RNA)、多核苷酸拷貝數改變(例如，DNA拷貝數)、多肽及多核苷酸修飾(例如，轉譯後修飾、碳水化合物及/或基於醣酯之分子標記。在一些實施例中，生物標記係PD-L1。

【0199】 術語「抗體」包括單株抗體(包括具有免疫球蛋白Fc區之全長抗體)、具有多抗原決定基特異性之抗體組合物、多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)、雙價抗體及單鏈分子，以及抗體片段，包括抗原結合片段，例如Fab、$F(ab')_2$及Fv。術語「免疫球蛋白」 (Ig)在本文中可與「抗體」互換使用。

【0200】 基本4-鏈抗體單元係由四條相同之輕(L)鏈及兩條相同之重(H)鏈構成之異源四聚體醣蛋白。IgM抗體由5個基本異源四聚體單元及稱為J鏈之另一多肽組成，且含有10個抗原結合位點，而IgA抗體包含2-5個基本4-鏈單元，其可與J鏈組合聚合形成多價集合體。在IgG之情況下，4-鏈單元通常為約150,000道爾頓。每一L鏈藉由一個共價二硫鍵連接至H鏈，而端視H鏈同型而定，兩條H鏈藉由一或多個二硫鍵彼此連接。每一H及L鏈亦具有規則地間隔開之鏈內二硫鍵。每一H鏈在N末端具有可變結構域(V_H)，後跟α及γ鏈中之每一者之三個恆定結構域(C_H)以及μ及ε同型之4個C_H結構域。每一L鏈在N末端具有可變結構域(V_L)，在其另一端後跟恆定結構域。V_L與V_H對齊且C_L與重鏈之第一恆定結構域(C_H1)對齊。據信，特定胺基酸殘基可在輕鏈可變結構域與重鏈可變結構域之間形成界面。V_H及V_L之配對一起形成單一抗原結合位點。對於不同類別之抗體之結構及性質，參見(例如)Basic and Clinical Immunology，第8版，Daniel P. Sties, Abba I. Terr及Tristram G. Parsolw (編輯), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994，第71頁及第6章。來自任何脊椎動物物種之L鏈基於其恆定結構域之胺基酸序列

可分配為兩種明顯不同之類型(稱為κ及λ)之一。根據免疫球蛋白之重鏈之恆定結構域(CH)的胺基酸序列，可將免疫球蛋白分配為不同類別或同型。免疫球蛋白有五類：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，分別具有命名為α、δ、ε、γ及μ之重鏈。基於CH序列及功能之相對微小差異，將γ及α類別進一步分為亞類，例如人類表現以下亞類：IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。

【0201】 術語「高度變異區」或「HVR」係指抗體可變結構域中序列高度變異及/或形成結構限定之環的區域。通常，抗體包含六個HVR；三個在VH中(H1、H2、H3)，且三個在VL中(L1、L2、L3)。在天然抗體中，H3及L3顯示六個HVR之最多樣性，且具體而言H3被認為在賦予抗體精細特異性方面發揮獨特作用。參見(例如) Xu等人，Immunity 13:37-45 (2000)；Johnson及Wu, Methods in Molecular Biology 248:1-25 (Lo編輯，Human Press, Totowa, NJ, 2003)。實際上，僅由重鏈組成之天然駱駝科動物抗體在不存在輕鏈下具有功能及穩定性。參見(*例如*) Hamers-Casterman等人，Nature 363:446-448 (1993)；Sheriff等人，Nature Struct. Biol. 3:733-736 (1996)。

【0202】 許多HVR描繪正在使用中且涵蓋在本文中。Kabat互補決定區(CDR)係基於序列變異性且係最常用的(Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))。相反，Chothia係指結構環之位置(Chothia及Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))。AbM HVR代表Kabat HVR與Chothia結構環之間之折衷，且由Oxford Molecular之AbM抗體建模軟體使用。「contact」HVR係基於可用之複雜晶體結構之分析。來自該等HVR中之每一者之殘基如下所述。

環	Kabat	AbM	Chothia	Contact
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (Kabat 編號)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia 編號)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

【0203】 HVR可包括如下之「延伸之HVR」：VL中之24-36或24-34 (L1)、46-56或50-56 (L2)及89-97或89-96 (L3)，以及VH中之26-35 (H1)、50-65或49-65 (H2)及93-102、94-102或95-102 (H3)。對於該等定義中之每一者，可變結構域殘基係根據Kabat等人(上文文獻)編號。

【0204】 表達「如Kabat中之可變結構域殘基編號」或「如Kabat中之胺基酸位置編號」及其變化形式係指用於如Kabat等人(上文文獻)中之抗體之編譯的重鏈可變結構域或輕鏈可變結構域之編號系統。使用此編號系統，實際直鏈胺基酸序列可含有較少或額外之對應於可變結構域之FR或HVR之縮短或插入之胺基酸。舉例而言，重鏈可變結構域可包含在H2之殘基52之後之單一胺基酸插入(根據Kabat，殘基52a)及在重鏈FR殘基82之後之插入之殘基(例如根據Kabat，殘基82a、82b及82c等)。可藉由在抗體序列之同源性區域與「標準」Kabat編號序列之比對來確定給定抗體之殘基的Kabat編號。

【0205】 術語「可變」係指抗體之間可變結構域之某些區段之序列差異極大的事實。V結構域介導抗原結合且界定特定抗體對其特定抗原之特異性。然而，可變性在可變結構之整個胺基酸跨度內並不均勻分佈。相反，其集中在輕

鏈及重鏈可變結構域中稱為高度變異區(HVR)之三個區段。可變結構域之保守程度較高的部分稱為框架區(FR)。天然重鏈及輕鏈之可變結構域各自包含由三個HVR連接之主要採用β-摺疊構型的四個FR區，該等HVR形成連接β-摺疊結構且在一些情形下構成β-摺疊結構一部分的環。每條鏈中之HVR藉由FR區域保持緊密靠近，且與來自另一鏈之HVR幫助形成抗體之抗原結合位點(參見Kabat等人，Sequences of Immunological Interest，第五版，國立衛生研究院(National Institute of Health)，Bethesda，MD(1991))。恆定結構域不直接參與抗體與抗原之結合，而是展現各種效應功能，例如使抗體參與抗體依賴性細胞毒性。

【0206】 抗體之「可變區」或「可變結構域」係指抗體之重鏈或輕鏈之胺基末端結構域。重鏈及輕鏈之可變結構域可分別稱為「VH」及「VL」。該等結構域通常係抗體之最可變部分(相對於同一類別之其他抗體)且含有抗原結合位點。

【0207】 「框架」或「FR」係指除高度變異區(HVR)殘基外之可變結構域殘基。可變結構域之FR通常由四個FR結構域組成：FR1、FR2、FR3及FR4。因此，HVR及FR序列通常以如下順序出現於VH (或VL)中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0208】 術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」可互換使用以指與抗體片段相反呈實質上完整形式之抗體。具體而言，全抗體包括具有包含Fc區之重鏈及輕鏈之彼等抗體。恆定結構域可為天然序列恆定結構域(例如，人類天然序列恆定結構域)或其胺基酸序列變異體。在一些情況下，完整抗體可具有一或多種效應功能。

【0209】 「抗體片段」包含完整抗體之一部分、較佳完全抗體之抗原結合區及/或可變區。抗體片段之實例包括Fab、Fab'、$F(ab')_2$及Fv片段；雙價抗體；

線性抗體(參見美國專利5,641,870，實例2；Zapata等人，Protein Eng. 8(10): 1057-1062 [1995])；單鏈抗體分子及由抗體片段形成之多特異性抗體。木瓜蛋白酶消化抗體產生兩個相同之抗原結合片段，稱為「Fab」片段及殘餘「Fc」片段，亦即反映容易結晶之能力的名稱。Fab片段由整個L鏈以及H鏈之可變區結構域(V_H)及一條重鏈之第一恆定結構域(C_H1)組成。每一Fab片段關於抗原結合係單價的，亦即，其具有單一抗原結合位點。胃蛋白酶處理抗體產生單一大的$F(ab')_2$片段，其大致對應於具有不同抗原結合活性之兩個二硫鍵連接之Fab片段，且仍然能夠與抗原交聯。Fab'片段因在C_H1結構域之羧基末端具有幾個額外殘基而與Fab片段有所不同，該等殘基包括一或多個來自抗體鉸鏈區之半胱胺酸。Fab'-SH係Fab'在本中之名稱，其中恆定結構域之半胱胺酸殘基帶有游離硫醇基團。$F(ab')_2$抗體片段最初產生為之間具有鉸鏈半胱胺酸之成對Fab'片段。亦已知抗體片段之其他化學偶合。

【0210】 Fc片段包含藉由二硫鍵保持一起之兩條H鏈之羧基末端部分。抗體之效應功能由Fc區中之序列確定，該區域亦由某些類型之細胞上發現之Fc受體(FcR)識別。

【0211】 本發明之抗體之「功能片段」包含完整抗體之一部分，通常包括完整抗體之抗原結合區或可變區或保留或具有修飾之FcR結合能力之抗體Fc區。抗體片段之實例包括由抗體片段形成之線性抗體、單鏈抗體分子及多特異性抗體。

【0212】 「Fv」係含有完全抗原識別及結合位點之最小抗體片段。此片段由緊密非共價締合之一個重鏈可變區結構域及一個輕鏈可變區結構域之二聚體組成。自該兩個結構域之摺疊，生發出六個高度變異環(各自來自H及L鏈之3個環)，其為抗原結合貢獻胺基酸殘基且賦予抗體抗原結合特異性。然而，即使單

一可變結構域(或僅包含三個特異於抗原之HVR之半個Fv)具有識別及結合抗原之能力，但其親和力低於整個結合位點。

【0213】 「單鏈Fv」(亦縮寫為「sFv」或「scFv」)係包含連接成單一多肽鏈之V_H及V_L抗體結構域的抗體片段。較佳地，sFv多肽進一步包含在V_H結構域與V_L結構域之間之多肽連接體，其使sFv能夠形成抗原結合之期望結構。關於sFv之綜述，參見Pluckthun，The Pharmacology of Monoclonal Antibodies，第113卷，Rosenburg及Moore編輯，Springer-Verlag, New York，第269-315頁(1994)。

【0214】 本文之術語「Fc區」用於定義免疫球蛋白重鏈之C-末端區，包括天然序列Fc區及變異體Fc區。儘管免疫球蛋白重鏈之Fc區之邊界可能不同，但人類IgG重鏈Fc區通常被定義為自位置Cys226之胺基酸殘基或自Pro230延伸至其羧基末端。可(例如)在抗體產生或純化期間或藉由重組改造編碼抗體之重鏈之核酸移除Fc區之C-末端離胺酸(根據EU編號系統之殘基447)。因此，完整抗體之組合物可包含移除所有K447殘基之抗體群體、未移除K447殘基之抗體群體及具有K447殘基之抗體與無K447殘基之抗體之混合物的抗體群體。本發明抗體中使用之適宜天然序列Fc區包括人類IgG1、IgG2 (IgG2A、IgG2B)、IgG3及IgG4。除非在本文中另外指出，否則Fc區或恆定區中胺基酸殘基之編號係根據EU編號系統(亦稱為EU索引)，如Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991中所述。

【0215】 術語「雙價抗體」係指藉由以下方式製備的小的抗體片段：在V_H結構域與V_L結構域之間利用短連接體(約5-10個殘基)構築sFv片段(參見前述段落)，使得達成V結構域之鏈間而非鏈內配對，藉此產生二價片段，*亦即*具有兩個抗原結合位點之片段。雙特異性雙價抗體係兩個「交叉」sFv片段之異二聚

體，其中兩個抗體之V_H及V_L結構域存在於不同多肽鏈上。雙價抗體更詳細闡述於以下中：EP 404,097；WO 93/11161；Hollinger等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90：6444-6448 (1993)。

【0216】 特定而言，本文單株抗體包括「嵌合」抗體(免疫球蛋白)，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與源自特定物種或屬於特定抗體類別或亞類之抗體的相應序列相同或同源，而該(等)鏈之其餘部分與源自另一物種或屬於另一抗體類別或亞類之抗體的相應序列相同或同源；以及該等抗體之片段，只要其呈現期望生物學活性即可(美國專利號4,816,567號；Morrison等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984))。本文所關注之嵌合抗體包括PRIMATIZED®抗體，其中抗體之抗原結合區源自藉由(例如)用所關注之抗原對獼猴進行免疫而產生的抗體。如本文所用之「人類化抗體」用作「嵌合抗體」之子集。

【0217】 抗體之「類別」係指其重鏈所擁有之恆定結構域或恆定區之類型。有五種主要類別之抗體：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且該等類別中之若干種可進一步分成子類(同型)，例如，IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1及IgA_2。對應於不同類別之免疫球蛋白之重鏈恆定結構域分別稱作α、δ、ε、γ及μ。

【0218】 「親和力」係指分子(例如，抗體)之單一結合位點與其結合配偶體(例如，抗原，例如，TIGIT或PD-L1)之間的非共價相互作用的總和的強度。除非另有說明，否則如本文中所用，「結合親和力」係指反映結合對成員(例如，抗體與抗原)之間的1:1相互作用的內在結合親和力。分子X對其配偶體Y之親和力可通常由解離常數(K_D)表示。親和力可藉由業內已知的常用方法(包括本文中描述的方法)來量測。用於量測結合親和力之具體說明性及例示性實施例描述於下文中。

【0219】 「Fc受體」或「FcR」闡述與抗體之Fc區結合之受體。較佳FcR係

天然序列人類FcR。此外，較佳FcR係結合IgG抗體之受體(γ受體)且包括FcγRI、FcγRII及FcγRIII亞類，包括該等受體之等位基因變異體及選擇式剪接形式，FcγRII受體包括FcγRIIA (「活化受體」)及FcγRIIB (「抑制受體」)，它們具有類似胺基酸序列，主要不同之處在於其細胞質結構域。活化受體FcγRIIA在其細胞質結構域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化基序(ITAM)。抑制受體FcγRIIB在其細胞質結構域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制基序(ITIM)。(參見M. Daëron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997)。FcR綜述於以下中：Ravetch 及 Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9: 457-92 (1991)；Capel 等人，Immunomethods 4: 25-34 (1994)；及de Haas等人，J. Lab. Clin. Med. 126:330-41 (1995)。本文之術語「FcR」涵蓋其他FcR，包括欲在將來鑑別之彼等受體。

【0220】 術語「人類抗體」係具有對應於由人類產生之抗體之胺基酸序列的胺基酸序列及/或已使用任一如本文揭示之製備人類抗體之技術製備的抗體。此人類抗體之定義明確排除包含非人類抗原結合殘基之人類抗體。人類抗體可使用業內已知之各種技術(包括噬菌體展示文庫)產生。Hoogenboom及Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991)；Marks等人，J. Mol. Biol., 222:581 (1991)。可用於製備人類單株抗體之方法亦闡述於以下中：Cole等人，Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss，第77頁(1985)；Boerner等人，J. Immunol., 147(1):86-95 (1991)。亦參見van Dijk及van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol., 5: 368-74 (2001)。人類抗體可藉由向轉基因動物投與抗原來製備，該轉基因動物經修飾以因應抗原攻擊產生該等抗體，但其內源基因座被禁用，*例如*經免疫之異種小鼠(例如，關於XENOMOUSE™技術，參見美國專利號6,075,181號及第6,150,584號)。關於經由人類B細胞融合瘤技術生成之人類抗體，亦參見(例如)Li等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)。

【0221】 非人類(*例如*，鼠類)抗體之「人類化」形式係含有源自非人類免疫球蛋白之最小序列的嵌合抗體。在一個實施例中，人類化抗體係人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中接受者之HVR (下文定義)之殘基由具有期望特異性、親和力及/或能力之非人類物種(供體抗體) (例如小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物)之HVR的殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之框架(「FR」)殘基由相應非人類殘基置換。此外，人類化抗體可包含在接受者抗體或供體抗體中未發現之殘基。可進行該等修飾以進一步改進抗體效能，例如結合親和力。一般而言，人類化抗體將包含實質上全部之至少一個且通常兩個可變結構域，其中全部或實質上全部高度變異環對應於非人類免疫球蛋白序列之彼等高度變異換，且全部或實質上全部FR區係人類免疫球蛋白序列之彼等FR區，但FR區可包括一或多個個別FR殘基取代，其改良抗體效能，例如結合親和力、異構化、免疫原性等。FR中該等胺基酸取代之數量在H鏈中通常不超過6，且在L鏈中不超過3。人類化抗體視情況亦將包含免疫球蛋白恆定區(Fc) (通常人類免疫球蛋白之Fc)之至少一部分。關於其他詳情，參見(*例如*) Jones等人，Nature 321:522-525 (1986)；Riechmann等人，Nature 332:323-329 (1988)；及Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)。亦參見(例如) Vaswani及Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115 (1998)；Harris, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038 (1995)；Hurle及Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994)；及美國專利號6,982,321號及第7,087,409號。

【0222】 當用於闡述本文揭示之各種抗體時，術語「分離之抗體」意指已自其表現之細胞或細胞培養物中鑑別及分離及/或回收之抗體。其自然環境之污染組分係通常將干擾多肽之診斷或治療用途之物質，且可包括酶、激素及其他蛋白質性或非蛋白質性溶質。在一些實施例中，將抗體純化至如藉由(例如)電泳

(例如，SDS-PAGE、等電聚焦(IEF)、毛細管電泳)或層析(例如，離子交換或反相HPLC)所測定大於95%或99%的純度。關於評價抗體純度之方法之綜述，參見(例如) Flatman等人，J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)。在較佳實施中，抗體將純化(1)至足以藉由使用旋杯式測序儀獲得至少15個N-末端或內部胺基酸序列之殘基，或(2)在非還原或還原條件下使用考馬斯藍或較佳銀染色藉由SDS-PAGE純化至均質。由於不應存在肽天然環境之至少一種組分，因此分離之抗體包括重組體細胞內之原位抗體。然而，分離之多肽通常將藉由至少一個純化步驟製備。

【0223】 本文所用術語「單株抗體」係指自實質上同源之抗體群體獲得之抗體，亦即，除可能存在少量可能的天然存在之突變及/或轉譯後修飾(例如，異構化、醯胺化)外，構成該群體之個別抗體均相同。單株抗體具有高度特異性，其係針對單一抗原性位點。與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體之多株抗體製劑相反，每一單株抗體皆針對抗原上之單一決定子。除特異性外，單株抗體之優勢亦在於其藉由融合瘤培養合成，而不受其他免疫球蛋白污染。修飾詞「單株」指示抗體特徵係自實質上同源之抗體群體獲得，且不應理解為需要藉由任一特定方法來產生該抗體。舉例而言，欲根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術製得，該等技術包括(例如)融合瘤方法(例如，Kohler及Milstein., Nature, 256:495-97 (1975)；Hongo等人，Hybridoma, 14 (3): 253-260 (1995), Harlow等人，Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press，第2版，1988)；Hammerling等人，Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981))；重組DNA方法(例如，參見美國專利號4,816,567)；噬菌體展示技術(例如，參見Clackson等人，Nature, 352: 624-628 (1991)；Marks等人，J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992)；Sidhu等人，J.

Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004)；Lee等人，J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34): 12467-12472 (2004)；及Lee等人，J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132 (2004)；及用於在具有編碼人類免疫球蛋白序列之人類免疫球蛋白基因座或基因之部分或全部的動物中產生人類或人類樣抗體的技術(例如，參見WO 1998/24893；WO 1996/34096；WO 1996/33735；WO 1991/10741；Jakobovits等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 2551 (1993)；Jakobovits等人，Nature 362: 255-258 (1993)；Bruggemann等人，Year in Immunol. 7:33 (1993)；美國專利號5,545,807、5,545,806、5,569,825、5,625,126、5,633,425及5,661,016；Marks等人，Bio/Technology 10: 779-783 (1992)；Lonberg等人，Nature 368: 856-859 (1994)；Morrison, Nature 368: 812-813 (1994)；Fishwild等人，Nature Biotechnol. 14: 845-851 (1996)；Neuberger, Nature Biotechnol. 14: 826 (1996)；以及Lonberg及Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93 (1995)。

【0224】 如本文所用術語「結合」、「特異性結合至」或「特異於」係指靶標與抗體之間可量測且可重現之相互作用(例如結合)，其決定在包括生物分子在內之分子之異源群體存在下靶標的存在。舉例而言，特異性結合至靶標(其可為抗原決定基)之抗體係與其與其他靶標之結合相比以更大親和力、親合力、更容易及/或更大持續時間結合此靶標的抗體。在一個實施例中，如例如藉由放射免疫分析(RIA)所量測，抗體與不相關靶標之結合程度小於該抗體與靶標之結合之約10%。在某些實施例中，特異性結合至靶標之抗體的解離常數(K_D)為≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM或≤ 0.1 nM。在某些實施例中，抗體特異性結合至蛋白質上在不同物種之蛋白質之間保守的抗原決定基。在另一實施例中，特異性結合可包括而不要求為專一結合。如本文所用術語可由(例如)對靶

標具有10^{-4} M或更低，或者10^{-5} M或更低，或者10^{-6} M或更低，或者10^{-7} M或更低，或者10^{-8} M或更低，或者10^{-9} M或更低，或者10^{-10} M或更低，或者10^{-11} M或更低，或者10^{-12} M或更低之K_D或在10^{-4} M至10^{-6} M或10^{-6} M至10^{-10} M或10^{-7} M至10^{-9} M範圍內之K_D的分子展現。如由熟習此項技術者所瞭解，親和力與K_D值呈反比關係。抗原之高親和力係由低K_D值來衡量。在一個實施例中，術語「特異性結合」係指其中分子結合至特定多肽或特定多肽上之抗原決定基而不實質上結合至任何其他多肽或多肽抗原決定基的結合。

【0225】　本文所用片語「實質上減少」或「實質上不同」表示兩個數值(通常一個值與分子相關且另一值與參考/比較分子相關)之間之足夠高差異度使得熟習此項技術者會認為該兩個值間之差異在藉由該等值(例如，K_D值)所度量之生物學特性之背景下具有統計學顯著性。該兩個值之間之差異係(例如)大於約10%、大於約20%、大於約30%、大於約40%及/或大於約50%，其隨參考/比較分子之值而變化。

【0226】　本文所用術語「實質上相似」或「實質上相同」表示兩個數值(例如，一個值與本發明抗體相關且另一值與參考/比較抗體相關)之間之足夠高相似度使得熟習此項技術者會認為該兩個值間之差異在藉由該等值(例如，K_D值)所度量之生物學特性之背景下具有較少或不具有生物學及/或統計學顯著性。該兩個值之差異係(例如)小於約50%、小於約40%、小於約30%、小於約20%及/或小於約10%，其隨參考/比較分子之值變化。

【0227】　關於參考肽序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」定義為在比對序列且引入空位(視需要)以達到最大序列一致性百分比後候選序列中與參考肽序列中之胺基酸殘基一致之胺基酸殘基的百分比，且不將任何保守取代視為序列一致性之一部分。出於確定胺基酸序列一致性百分比之目的，比對可以熟習

此項技術者所熟知之各種方式來達成，例如使用可公開獲得之電腦軟體，例如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定用於比對序列之適當參數，包括在所比較序列之全長範圍內達成最大比對所需要之任何算法。然而，出於本文目的，使用序列比較電腦程式ALIGN-2來生成胺基酸序列一致性%之值。ALIGN-2序列比較電腦程式係由Genentech公司設計，且源代碼已與使用者文件一起在美國版權局(U.S. Copyright Office)，Washington D.C., 20559提交，在該處其以美國版權註冊號TXU510087註冊。ALIGN-2程式可自Genentech公司，South San Francisco, California公開獲得，或可自源代碼進行編譯。ALIGN-2程式應經編譯用於UNIX操作系統(包括數位UNIX V4.0D)中。所有序列比較參數皆係由ALIGN-2程式設定且不改變。

【0228】 在採用ALIGN-2進行胺基酸序列比較之情形下，給定胺基酸序列A相對於、與或對給定胺基酸序列B之胺基酸序列一致性%(或者其可表述為給定胺基酸序列A相對於、與或對給定胺基酸序列B具有或包含某一胺基酸序列一致性%)如下計算：

100乘以分數X/Y

其中X係在A與B之程式比對中由序列比對程式ALIGN-2評定為一致性匹配之胺基酸殘基數，且其中Y係B中胺基酸殘基之總數。應瞭解，若胺基酸序列A之長度不等於胺基酸序列B之長度，則A相對於B之胺基酸序列一致性%將不等於B相對於A之胺基酸序列一致性%。除非另有明確說明，否則本文所用之所有胺基酸序列一致性%的值皆係如前面緊接段落中所述使用ALIGN-2電腦程式獲得。

【0229】 如本文所用之「受試者」或「個體」意指哺乳動物，包括但不限於人類或非人類哺乳動物，例如牛、馬、犬、綿羊或貓。在一些實施例中，受試

者為人類。患者在本文中亦為受試者。

【0230】 如本文所用術語「樣品」係指自所關注之受試者及/或個體獲得或源自受試者及/或個體之含有欲基於(例如)物理、生物化學、化學及/或生理特性表徵及/或鑑別之細胞及/或其他分子實體的組合物。舉例而言，片語「腫瘤樣品」、「疾病樣品」及其變化形式係指自所關注之受試者獲得之可預計或已知含有欲表徵之細胞及/或分子實體的任何樣品。在一些實施例中，樣品係腫瘤組織樣品(例如，肺癌腫瘤組織樣品，例如NSCLC腫瘤組織樣品，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC腫瘤組織樣品，例如局部晚期不可切除之NSCLC腫瘤組織樣品(例如，IIIB期NSCLC腫瘤組織樣品)或復發性或轉移性NSCLC腫瘤組織樣品(例如，IV期NSCLC腫瘤組織樣品)。其他樣品包括(但不限於)原代或培養細胞或細胞株、細胞上清液、細胞裂解物、血小板、血清、血漿、玻璃體液、淋巴液、滑液、濾泡液、精液、羊水、乳汁、全血、血源細胞、尿液、腦脊髓液、唾液、痰、淚液、汗液、黏液、糞便、腫瘤裂解物及組織培養液、組織提取物(例如均質組織)、細胞提取物及其組合。

【0231】 如本文所用，「參照樣品」、「參考細胞」、「參考組織」、「對照樣品」、「對照細胞」或「對照組織」係指用於比較目的之樣品、細胞、組織、標準物或水準物。在一個實施例中，參照樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織係自同一受試者之身體之健康及/或非患病部分(例如，組織或細胞)獲得。舉例而言，與患病細胞或組織(例如，與腫瘤相鄰之細胞或組織)相鄰的健康及/或非患病細胞或組織。在另一實施例中，參照樣品係自同一受試者之身體之未經處理之組織及/或細胞獲得。在另一實施例中，參照樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織係自並非該受試者的受試者之身體之健康及/或非患病部分(例如，組織或細胞)獲得。在甚至

另一實施例中，參照樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織係自並非受試者之個體之未經處理之組織及/或細胞獲得。

【0232】　除非另有指示，否則本文所用術語「蛋白質」係指來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，例如靈長類動物(例如人類)及嚙齒類動物(例如小鼠及大鼠))之任何天然蛋白質。該術語涵蓋「全長」未經處理之蛋白質以及在細胞中加工產生之任一形式的蛋白質。該術語亦涵蓋蛋白質之天然存在之變異體，例如剪接變異體或等位基因變異體。

【0233】　如本文所互換使用之「多核苷酸」或「核酸」係指任一長度之核苷酸之聚合物，且包括DNA及RNA。核苷酸可為去氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾核苷酸或鹼基及/或其類似物，或任一可藉由DNA或RNA聚合酶或藉由合成反應納入聚合物中之受質。因此，例如，如本文定義之多核苷酸包括(但不限於)單股及雙股DNA、包括單股區及雙股區之DNA、單股及雙股RNA以及包括單股區及雙股區之RNA、包含可為單股或更通常雙股或包括單股區及雙股區之DNA及RNA的雜合分子。另外，如本文所用術語「多核苷酸」係指包含RNA或DNA或RNA及DNA二者之三股區。該等區中之股可來自相同分子或來自不同分子。該等區可包括該等分子中一者或多者之全部，但更通常僅包括一些分子之區。三螺旋區之分子中之一者係寡核苷酸。術語「多核苷酸」及「核酸」具體而言包括mRNA及cDNA。

【0234】　多核苷酸可包含經修飾核苷酸，例如甲基化核苷酸及其類似物。若存在，核苷酸結構之修飾可在聚合物裝配之前或之後賦予。核苷酸之序列可雜有非核苷酸組分。多核苷酸可在合成後藉由(例如)與標籤結合進一步經修飾。其他類型之修飾包括(例如)「加帽」，即用類似物取代一或多個天然存在之核苷酸；核苷酸間修飾，例如具有不帶電荷之鍵聯(例如，膦酸甲基酯、磷酸三

酯、磷醯胺酯、胺基甲酸酯及諸如此類)及帶電荷之鍵聯(例如，硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯及諸如此類)之彼等修飾、含有懸垂部分(例如蛋白質(例如，核酸酶、毒素、抗體、信號肽、poly-L-離胺酸及諸如此類)之彼等修飾、具有嵌入劑(例如，吖啶、補骨脂素及諸如此類)之彼等修飾、含有螯合劑(例如，金屬、放射性金屬、硼、氧化金屬及諸如此類)之彼等修飾、含有烷基化物之彼等修飾、具有經修飾鍵聯(例如，α變旋異構核酸)之彼等修飾，以及未經修飾形式之多核苷酸。此外，糖中通常存在之任何羥基可(例如)由膦酸酯基團、磷酸基團置換，該等膦酸酯基團、磷酸基團由標準保護基團保護，或經活化以製備與額外核苷酸之額外鍵聯，或可結合至固體或半固體支持物。5'及3'末端OH可經磷酸化或經胺或具有1至20個碳原子之有機封端基團部分取代。其他羥基亦可衍生化成標準保護基團。多核苷酸亦可含有業內通常已知之核糖或去氧核糖之類似形式，包括(例如)2'-O-甲基-、2'-O-烯丙基-、2'-氟-或2'-疊氮基-核糖、碳環糖類似物、α-變旋異構糖、差向異構糖(例如阿拉伯糖、木糖或來蘇糖)、吡喃糖、呋喃糖、景天庚酮糖、非環類似物及非鹼性核苷類似物(例如甲基核糖苷)。一或多個磷酸二酯鍵聯可由替代鍵聯基團置換。該等替代鍵聯基團包括(但不限於)如下實施：其中磷酸酯由P(O)S (「硫代酸酯」)、P(S)S (「二硫代酸酯」)、「(O)NR_2 (「醯胺酯」)、P(O)R、P(O)OR'、CO或CH_2 (「甲縮醛」)置換，其中R或R'各自獨立地係H或視情況含有醚(-O-)鍵聯、芳基、烯基、環烷基、環烯基或芳烷基之經取代或未經取代之烷基(1-20個C)。並非多核苷酸中之所有鍵聯皆需要相同。前述說明適於本文中提及之所有多核苷酸，包括RNA及DNA。

【0235】　如本文所用之「載劑」包括在所用劑量及濃度下對所暴露細胞或哺乳動物無毒之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑。通常，生理學上可接

受之載劑係pH緩衝水溶液。生理學上可接受之載劑之實例包括緩衝液，例如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，例如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水聚合物，例如聚乙烯基吡咯啶酮；胺基酸，例如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，例如EDTA；糖醇，例如甘露醇或山梨醇；鹽形成相對離子，例如鈉；及/或非離子表面活性劑，例如TWEEN™、聚乙二醇(PEG)及PLURONICS™。

【0236】　片語「醫藥學上可接受的」指示物質或組合物必須在化學上及/或毒理學上與構成調配物之其他成分及/或用其治療之哺乳動物相容。

【0237】　術語「醫藥調配物」係指如下製劑：其呈現形式允許其中所含活性成分之生物活性有效，且不含對投與調配物之個體具有不可接受毒性的額外組分。

【0238】　「製品」係任何製造品(例如，包裝或容器)或套組，其包含至少一種試劑(例如，用於治療疾病或病症(例如癌症，例如肺癌，例如NSCLC，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之藥劑)及包裝插頁。在某些實施例中，製造品或套組係以用於實施本文所述方法之單元推銷、分發或銷售。

【0239】　「包裝插頁」係指通常包括於藥劑之商業包裝中之說明書，其含有通常包括於藥劑之商業包裝中的關於適應症之資訊，其含有關於適應症、使用、劑量、禁忌症、欲與包裝產品組合之其他藥劑及/或關於該等藥劑之使用之警告的資訊。

III. 治療方法及用途

【0240】　本文提供治療受試者之癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌

(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))的方法及用途，該方法包括向該受試者投與有效量之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體的一或多個投藥週期。

投藥方案及投與

【0241】 在一態樣中，本文所述之本發明之治療方法及用途包括向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與有效量之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及有效量之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)的一或多個投藥週期，藉此治療受試者。

【0242】 在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之有效量係每三週介於約30 mg至約1200 mg (例如，介於約30 mg至約1100 mg，例如介於約60 mg至約1000 mg，例如介於約100 mg至約900 mg，例如介於約200 mg至約800 mg，例如介於約300 mg至約800 mg，例如介於約400 mg至約800 mg，例如介於約400 mg至約750 mg，例如介於約450 mg至約750 mg，例如介於約500 mg至約700 mg，例如介於約550 mg至約650 mg，例如600 mg ± 10 mg，例如600 ± 6 mg，例如600 ± 5 mg，例如600 ± 3 mg，例如600 ± 1 mg，例如600 ± 0.5 mg，例如600 mg)之固定劑量。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之有效量係每三週介於約30 mg至約600 mg (例如，介於約50 mg至約600 mg，例如介於約60 mg至約600 mg，例如介於約100 mg至約600 mg，例如介於約200 mg至約600 mg，例如介於約200 mg至約550 mg，例如介於約250

mg至約500 mg，例如介於約300 mg至約450 mg，例如介於約350 mg至約400 mg，例如約375 mg)之固定劑量。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之有效量係每三週約600 mg之固定劑量。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之有效量係每三週600 mg之固定劑量。在一些情況下，與作為單一療法投與之抗TIGIT拮抗劑抗體的標準劑量相比，組合療法(例如，利用抗PD-L1拮抗劑抗體、例如阿替珠單抗之組合治療)中投與之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之固定劑量可降低。

【0243】　在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週介於約80 mg至約1600 mg (例如，介於約100 mg至約1600 mg，例如介於約200 mg至約1600 mg，例如介於約300 mg至約1600 mg，例如介於約400 mg至約1600 mg，例如介於約500 mg至約1600 mg，例如介於約600 mg至約1600 mg，例如介於約700 mg至約1600 mg，例如介於約800 mg至約1600 mg，例如介於約900 mg至約1500 mg，例如介於約1000 mg至約1400 mg，例如介於約1050 mg至約1350 mg，例如介於約1100 mg至約1300 mg，例如介於約1150 mg至約1250 mg，例如介於約1175 mg至約1225 mg，例如介於約1190 mg至約1210 mg，例如1200 mg ± 5 mg，例如1200 ± 2.5 mg，例如1200 ± 1.0 mg，例如1200 ± 0.5 mg，例如1200 mg)之固定劑量。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週約1200 mg之固定劑量。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週1200 mg之固定劑量。在一些情況下，與作為單一療法投與之抗PD-L1拮抗劑抗體的標準劑量相比，組合療法(利用抗TIGIT拮抗劑抗體、例如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體、例

如曲拉格單抗之組合治療)中投與之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)的固定劑量可降低。

【0244】 在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週介於約0.01 mg/kg至約50 mg/kg受試者體重(例如，介於約0.01 mg/kg至約45 mg/kg，例如介於約0.1 mg/kg至約40 mg/kg，例如介於約1 mg/kg至約35 mg/kg，例如介於約2.5 mg/kg至約30 mg/kg，例如介於約5 mg/kg至約25 mg/kg，例如介於約10 mg/kg至約20 mg/kg，例如介於約12.5 mg/kg至約15 mg/kg，例如約15 ± 2 mg/kg、約15 ± 1 mg/kg、約15 ± 0.5 mg/kg、約15 ± 0.2 mg/kg或約15 ± 0.1 mg/kg，例如約15 mg/kg)之劑量。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週介於約0.01 mg/kg至約15 mg/kg受試者體重(例如，介於約0.1 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約0.5 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約1 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約2.5 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約5 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約7.5 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約10 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約12.5 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約14 mg/kg至約15 mg/kg，例如約15 ± 1 mg/kg，例如約15 ± 0.5 mg/kg，例如約15 ± 0.2 mg/kg，例如約15 ± 0.1 mg/kg，例如約15 mg/kg)之劑量。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週投與約15 mg/kg之劑量。在一些情況下，與作為單一療法投與之抗PD-L1拮抗劑抗體的標準劑量相比，組合療法(利用抗TIGIT拮抗劑抗體、例如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體、例如曲拉格單抗之組合治療)中投與之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)的劑量可降低。

【0245】 在本發明之方法及用途中之任一者中，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1拮抗劑抗體(例

如，阿替珠單抗)可以一或多個投藥週期(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50或更多個投藥週期)投與。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之投藥週期繼續直至臨床益處損失(例如，確認之疾病進展、抗藥性、死亡或不可接受之毒性)為止。在一些情況下，每一投藥週期之長度為約18至24天(例如，15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天或24天)。在一些情況下，每一投藥週期之長度為約21天。在一些情況下，在每一投藥週期之約第1天(例如，第1天 ± 3天)投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)。舉例而言，在每一21天週期之第1天以約600 mg之固定劑量(亦即，以每三週約600 mg之固定劑量)靜脈內投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)。類似地，在一些情況下，在每一投藥週期之約第1天(例如，第1天 ± 3天)投與抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)。舉例而言，在每一21天週期之第1天以約1200 mg之固定劑量(亦即，以每三週約1200 mg之固定劑量)靜脈內投與抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)。在一些情況下，在每一投藥週期之約第1天(例如，第1天 ± 3天)投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)二者。舉例而言，在每一21天週期之第1天以約600 mg之固定劑量(亦即，以每三週約600 mg之固定劑量)靜脈內投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)，且在每一21天週期之第1天以約1200 mg之固定劑量(亦即，以每三週約

1200 mg之固定劑量)靜脈內投與抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)。

【0246】 在一些情況下，經約60 ± 10分鐘(例如，約50分鐘、約51分鐘、約52分鐘、約53分鐘、約54分鐘、約55分鐘、約56分鐘、約57分鐘、約58分鐘、約59分鐘、約60分鐘、約61分鐘、約62分鐘、約63分鐘、約64分鐘、約65分鐘、約66分鐘、約67分鐘、約68分鐘、約69分鐘或約70分鐘)藉由靜脈內輸注向受試者投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)。在一些情況下，經約60 ± 15分鐘(例如約45分鐘、約46分鐘、約47分鐘、約48分鐘、約49分鐘、約50分鐘、約51分鐘、約52分鐘、約53分鐘、約54分鐘、約55分鐘、約56分鐘、約57分鐘、約58分鐘、約59分鐘、約60分鐘、約61分鐘、約62分鐘、約63分鐘、約64分鐘、約65分鐘、約66分鐘、約67分鐘、約68分鐘、約69分鐘、約70分鐘、約71分鐘、約72分鐘、約73分鐘、約74分鐘或約75分鐘)藉由靜脈內輸注向受試者投與抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)。

【0247】 在一些情況下，在抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之前向受試者投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)。在一些情況下，例如，在投與抗TIGIT拮抗劑抗體之後且在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之前，該方法包括插入第一觀察期。在一些情況下，該方法進一步包括在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之後之第二觀察期。在一些情況下，該方法包括在投與抗TIGIT拮抗劑抗體之後之第一觀察期及在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之後之第二觀察期。在一些情況下，第一觀察期及第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。在第一觀察期及第二觀察期之長度各自為約60分鐘的情況下，該方法可包括在投與抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體後約30 ± 10分鐘分別在第一觀察期及第二觀察期期間記錄受試者之生命徵象

(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。在第一觀察期及第二觀察期之長度各自為約30分鐘的情況下，該方法可包括在投與抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體後約15 ± 10分鐘分別在第一觀察期及第二觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。

【0248】 在其他情況下，在抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之前向受試者投與抗PD-L1拮抗劑抗體(例如阿替珠單抗)。在一些情況下，例如，在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之後且在投與抗TIGIT拮抗劑抗體之前，該方法包括插入第一觀察期。在一些情況下，該方法包括在投與抗TIGIT拮抗劑抗體之後之第二觀察期。在一些情況下，該方法包括在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之後之第一觀察期及在投與抗TIGIT拮抗劑抗體之後之第二觀察期。在一些情況下，第一觀察期及第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。在第一觀察期及第二觀察期之長度各自為約60分鐘的情況下，該方法可包括在投與抗PD-L1拮抗劑抗體及抗TIGIT拮抗劑抗體後約30 ± 10分鐘分別在第一觀察期及第二觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。在第一觀察期及第二觀察期之長度各自為約30分鐘的情況下，該方法可包括在投與抗PD-L1拮抗劑抗體及抗TIGIT拮抗劑抗體後約15 ± 10分鐘分別在第一觀察期及第二觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。

【0249】 在其他情況下，向受試者同時投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1 (阿替珠單抗)拮抗劑抗體。在一些情況下，例如，在投與抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之後，該方法包括觀察期。在一些情況下，觀察期之長度介於約30分鐘至約60分鐘。在觀察期之長度為約60分鐘之情況下，該方法可包括在投與抗PD-L1

拮抗劑抗體及抗TIGIT拮抗劑抗體後約30 ± 10分鐘在觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。在觀察期之長度為約30分鐘之情況下，該方法可包括在投與抗PD-L1拮抗劑抗體及抗TIGIT拮抗劑抗體後約15 ± 10分鐘在觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。

【0250】 在另一態樣中，本發明提供治療患有NSCLC (例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者之方法，其係藉由向受試者投與每三週600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期來達成，其中如下文進一步詳細闡述，抗TIGIT拮抗劑抗體具有含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0251】 在另一態樣中，本發明提供治療患有NSCLC (例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者之方法，其係藉由向受試者投與每三週600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期。

【0252】 在另一態樣中，本發明提供抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)，其用於治療患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法中，其中該方法包括向該受試者投與有效量之抗TIGIT拮抗劑抗體及有效量之抗PD-L1拮抗劑抗

體的一或多個投藥週期。

【0253】 在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之有效量係每三週介於約30 mg至約1200 mg (例如，介於約30 mg至約1100 mg，例如介於約60 mg至約1000 mg，例如介於約100 mg至約900 mg，例如介於約200 mg至約800 mg，例如介於約300 mg至約800 mg，例如介於約400 mg至約800 mg，例如介於約400 mg至約750 mg，例如介於約450 mg至約750 mg，例如介於約500 mg至約700 mg，例如介於約550 mg至約650 mg，例如600 mg ± 10 mg，例如600 ± 6 mg，例如600 ± 5 mg，例如600 ± 3 mg，例如600 ± 1 mg，例如600 ± 0.5 mg，例如600 mg)之固定劑量。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之有效量係每三週介於約30 mg至約600 mg (例如，介於約50 mg至約600 mg，例如介於約60 mg至約600 mg，例如介於約100 mg至約600 mg，例如介於約200 mg至約600 mg，例如介於約200 mg至約550 mg，例如介於約250 mg至約500 mg，例如介於約300 mg至約450 mg，例如介於約350 mg至約400 mg，例如約375 mg)之固定劑量。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之有效量係每三週約600 mg之固定劑量。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之有效量係每三週600 mg之固定劑量。在一些情況下，與欲作為單一療法投與之抗TIGIT拮抗劑抗體的標準劑量相比，組合療法(例如，利用抗PD-L1拮抗劑抗體、例如阿替珠單抗之組合治療)中欲投與之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之固定劑量可降低。

【0254】 在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量

係每三週介於約80 mg至約1600 mg (例如，介於約100 mg至約1600 mg，例如介於約200 mg至約1600 mg，例如介於約300 mg至約1600 mg，例如介於約400 mg至約1600 mg，例如介於約500 mg至約1600 mg，例如介於約600 mg至約1600 mg，例如介於約700 mg至約1600 mg，例如介於約800 mg至約1600 mg，例如介於約900 mg至約1500 mg，例如介於約1000 mg至約1400 mg，例如介於約1050 mg至約1350 mg，例如介於約1100 mg至約1300 mg，例如介於約1150 mg至約1250 mg，例如介於約1175 mg至約1225 mg，例如介於約1190 mg至約1210 mg，例如1200 mg ± 5 mg，例如1200 ± 2.5 mg，例如1200 ± 1.0 mg，例如1200 ± 0.5 mg，例如1200 mg)之固定劑量。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週約1200 mg之固定劑量。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週1200 mg之固定劑量。在一些情況下，與欲作為單一療法投與之抗PD-L1拮抗劑抗體的標準劑量相比，利用抗TIGIT拮抗劑抗體、例如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體、例如曲拉格單抗之組合治療)中欲投與之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)的固定劑量可降低。

【0255】 在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週介於約0.01 mg/kg至約50 mg/kg受試者體重(例如，介於約0.01 mg/kg至約45 mg/kg，例如介於約0.1 mg/kg至約40 mg/kg，例如介於約1 mg/kg至約35 mg/kg，例如介於約2.5 mg/kg至約30 mg/kg，例如介於約5 mg/kg至約25 mg/kg，例如介於約10 mg/kg至約20 mg/kg，例如介於約12.5 mg/kg至約15 mg/kg，例如約15 ± 2 mg/kg、約15 ± 1 mg/kg、約15 ± 0.5 mg/kg、約15 ± 0.2 mg/kg或約15 ± 0.1 mg/kg，例如約15 mg/kg)之劑量。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週介於約0.01 mg/kg至約15

mg/kg受試者體重(例如，介於約0.1 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約0.5 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約1 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約2.5 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約5 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約7.5 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約10 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約12.5 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約14 mg/kg至約15 mg/kg，例如約15 ± 1 mg/kg，例如約15 ± 0.5 mg/kg，例如約15 ± 0.2 mg/kg，例如約15 ± 0.1 mg/kg，例如約15 mg/kg)之劑量。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週欲投與約15 mg/kg之劑量。在一些情況下，與作為單一療法投與之抗PD-L1拮抗劑抗體的標準劑量相比，利用抗TIGIT拮抗劑抗體、例如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體、例如曲拉格單抗之組合治療)中所投與之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)的劑量可降低。

【0256】 抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)可以一或多個投藥週期(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50或更多個投藥週期)投與。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之投藥週期繼續直至臨床益處損失(例如，確認之疾病進展、抗藥性、死亡或不可接受之毒性)為止。在一些情況下，每一投藥週期之長度為約18至24天(例如，15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天或24天)。在一些情況下，每一投藥週期之長度為約21天。在一些情況下，欲在每一投藥週期之約第1天(例如，第1天 ± 3天)投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗

TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)。舉例而言，欲在每一21天週期之第1天以約600 mg之固定劑量(亦即，以每三週約600 mg之固定劑量)靜脈內投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)。類似地，在一些情況下，欲在每一投藥週期之約第1天(例如，第1天 ± 3天)投與抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)。舉例而言，欲在每一21天週期之第1天以約1200 mg之固定劑量(亦即，以每三週約1200 mg之固定劑量)靜脈內投與抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)。在一些情況下，欲在每一投藥週期之約第1天(例如，第1天 ± 3天)投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)二者。舉例而言，欲在每一21天週期之第1天以約600 mg之固定劑量(亦即，以每三週約600 mg之固定劑量)靜脈內投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)，且欲在每一21天週期之第1天以約1200 mg之固定劑量(亦即，以每三週約1200 mg之固定劑量)靜脈內投與抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)。

【0257】 在一些情況下，欲經約60 ± 10分鐘(例如，約50分鐘、約51分鐘、約52分鐘、約53分鐘、約54分鐘、約55分鐘、約56分鐘、約57分鐘、約58分鐘、約59分鐘、約60分鐘、約61分鐘、約62分鐘、約63分鐘、約64分鐘、約65分鐘、約66分鐘、約67分鐘、約68分鐘、約69分鐘或約70分鐘)藉由靜脈內輸注向受試者投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)。在一些情況下，欲經約60 ± 15分鐘(例如約45分鐘、約46分鐘、約47分鐘、約48分鐘、約49分鐘、約50分鐘、約51分鐘、約52分鐘、約53分鐘、約54分鐘、約55分鐘、約56分鐘、約57分鐘、約58分鐘、約59分鐘、約60分鐘、約61分鐘、約62分鐘、約63分鐘、約64分鐘、約65分鐘、約66分鐘、

約67分鐘、約68分鐘、約69分鐘、約70分鐘、約71分鐘、約72分鐘、約73分鐘、約74分鐘或約75分鐘)藉由靜脈內輸注向受試者投與抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)。

【0258】 在一些情況下，欲在抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之前向受試者投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)。在一些情況下，例如，在投與抗TIGIT拮抗劑抗體之後且在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之前，該方法包括插入第一觀察期。在一些情況下，該方法進一步包括在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之後之第二觀察期。在一些情況下，該方法包括在投與抗TIGIT拮抗劑抗體之後之第一觀察期及在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之後之第二觀察期。在一些情況下，第一觀察期及第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。在第一觀察期及第二觀察期之長度各自為約60分鐘的情況下，該方法可包括在投與抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體後約30 ± 10分鐘分別在第一觀察期及第二觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。在第一觀察期及第二觀察期之長度各自為約30分鐘的情況下，該方法可包括在投與抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體後約15 ± 10分鐘分別在第一觀察期及第二觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。

【0259】 在其他情況下，欲在抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之前向受試者投與抗PD-L1拮抗劑抗體(例如阿替珠單抗)。在一些情況下，例如，在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之後且在投與抗TIGIT拮抗劑抗體之前，該方法包括插入第一觀察期。在一些情況下，該方法包括在投與抗TIGIT拮抗劑抗體之後之第二觀察期。在一些情況下，該方法包括在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之後之第一觀察期及在投與抗TIGIT拮抗劑抗

體之後之第二觀察期。在一些情況下，第一觀察期及第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。在第一觀察期及第二觀察期之長度各自為約60分鐘的情況下，該方法可包括在投與抗PD-L1拮抗劑抗體及抗TIGIT拮抗劑抗體後約30 ± 10分鐘分別在第一觀察期及第二觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。在第一觀察期及第二觀察期之長度各自為約30分鐘的情況下，該方法可包括在投與抗PD-L1拮抗劑抗體及抗TIGIT拮抗劑抗體後約15 ± 10分鐘分別在第一觀察期及第二觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。

【0260】 在其他情況下，欲向受試者同時投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1 (阿替珠單抗)拮抗劑抗體。在一些情況下，例如，在投與抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之後，該方法包括觀察期。在一些情況下，觀察期之長度介於約30分鐘至約60分鐘。在觀察期之長度為約60分鐘之情況下，該方法可包括在投與抗PD-L1拮抗劑抗體及抗TIGIT拮抗劑抗體後約30 ± 10分鐘在觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。在觀察期之長度為約30分鐘之情況下，該方法可包括在投與抗PD-L1拮抗劑抗體及抗TIGIT拮抗劑抗體後約15 ± 10分鐘在觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。

【0261】 在另一態樣中，本發明提供抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)，其用於治療患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法中，其中該方法

包括向該受試者投與每三週600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期，其中如下文進一步詳細闡述，抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0262】 在另一態樣中，本發明提供抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)，其用於治療患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法中，其中該方法包括向該受試者投與每三週600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期。

【0263】 在另一態樣中，本發明提供抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)在製造或製備藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與藥劑之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與有效量之抗TIGIT拮抗劑抗體及有效量之抗PD-L1拮抗劑。

【0264】 在另一態樣中，本發明提供抗TIGIT拮抗劑抗體在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法中，其中該方

法包括向該受試者投與藥劑及抗PD-L1拮抗劑抗體之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與有效量之抗TIGIT拮抗劑抗體及有效量之抗PD-L1拮抗劑抗體。

【0265】 在另一態樣中，本發明提供抗PD-L1拮抗劑抗體在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法中，其中該方法包括向該受試者投與藥劑及抗TIGIT拮抗劑抗體之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與有效量之抗PD-L1拮抗劑抗體且欲投與有效量之抗TIGIT拮抗劑抗體。

【0266】 在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之有效量係每三週介於約30 mg至約1200 mg (例如，介於約30 mg至約1100 mg，例如介於約60 mg至約1000 mg，例如介於約100 mg至約900 mg，例如介於約200 mg至約800 mg，例如介於約300 mg至約800 mg，例如介於約400 mg至約800 mg，例如介於約400 mg至約750 mg，例如介於約450 mg至約750 mg，例如介於約500 mg至約700 mg，例如介於約550 mg至約650 mg，例如600 mg ± 10 mg，例如600 ± 6 mg，例如600 ± 5 mg，例如600 ± 3 mg，例如600 ± 1 mg，例如600 ± 0.5 mg，例如600 mg)之固定劑量。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之有效量係每三週介於約30 mg至約600 mg (例如，介於約50 mg至約600 mg，例如介於約60 mg至約600 mg，例如介於約100 mg至約600 mg，例如介於約200 mg至約600 mg，例如介於約200 mg至約550 mg，例如介於約250 mg至約500 mg，例如介於約300 mg至約450 mg，例如介於約350 mg至約400

mg，例如約375 mg)之固定劑量。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之有效量係每三週約600 mg之固定劑量。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之有效量係每三週600 mg之固定劑量。在一些情況下，與欲作為單一療法投與之抗TIGIT拮抗劑抗體的標準劑量相比，組合療法(例如，利用抗PD-L1拮抗劑抗體、例如阿替珠單抗之組合治療)中欲投與之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之固定劑量可降低。

【0267】 在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週介於約80 mg至約1600 mg (例如，介於約100 mg至約1600 mg，例如介於約200 mg至約1600 mg，例如介於約300 mg至約1600 mg，例如介於約400 mg至約1600 mg，例如介於約500 mg至約1600 mg，例如介於約600 mg至約1600 mg，例如介於約700 mg至約1600 mg，例如介於約800 mg至約1600 mg，例如介於約900 mg至約1500 mg，例如介於約1000 mg至約1400 mg，例如介於約1050 mg至約1350 mg，例如介於約1100 mg至約1300 mg，例如介於約1150 mg至約1250 mg，例如介於約1175 mg至約1225 mg，例如介於約1190 mg至約1210 mg，例如1200 mg ± 5 mg，例如1200 ± 2.5 mg，例如1200 ± 1.0 mg，例如1200 ± 0.5 mg，例如1200 mg)之固定劑量。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週約1200 mg之固定劑量。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週1200 mg之固定劑量。在一些情況下，與欲作為單一療法投與之抗PD-L1拮抗劑抗體的標準劑量相比，利用抗TIGIT拮抗劑抗體、例如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體、例如曲拉格單抗之組合治療)中欲投與之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)的固定

劑量可降低。

【0268】 在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週介於約0.01 mg/kg至約50 mg/kg受試者體重(例如，介於約0.01 mg/kg至約45 mg/kg，例如介於約0.1 mg/kg至約40 mg/kg，例如介於約1 mg/kg至約35 mg/kg，例如介於約2.5 mg/kg至約30 mg/kg，例如介於約5 mg/kg至約25 mg/kg，例如介於約10 mg/kg至約20 mg/kg，例如介於約12.5 mg/kg至約15 mg/kg，例如約15 ± 2 mg/kg、約15 ± 1 mg/kg、約15 ± 0.5 mg/kg、約15 ± 0.2 mg/kg或約15 ± 0.1 mg/kg，例如約15 mg/kg)之劑量。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週介於約0.01 mg/kg至約15 mg/kg受試者體重(例如，介於約0.1 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約0.5 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約1 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約2.5 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約5 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約7.5 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約10 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約12.5 mg/kg至約15 mg/kg，例如介於約14 mg/kg至約15 mg/kg，例如約15 ± 1 mg/kg，例如約15 ± 0.5 mg/kg，例如約15 ± 0.2 mg/kg，例如約15 ± 0.1 mg/kg，例如約15 mg/kg)之劑量。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之有效量係每三週欲投與約15 mg/kg之劑量。在一些情況下，與作為單一療法投與之抗PD-L1拮抗劑抗體的標準劑量相比，組合療法(利用抗TIGIT拮抗劑抗體、例如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體、例如曲拉格單抗之組合治療)中投與之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)的劑量可降低。

【0269】 在本發明之用途中之任一者中，包含抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之藥劑可以一或多個投藥週期(例如，1、2、3、4、5、6、7、

8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50或更多個投藥週期)投與。在一些情況下，包含抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之藥劑之投藥週期繼續直至臨床益處損失(例如，確認之疾病進展、抗藥性、死亡或不可接受之毒性)為止。在一些情況下，每一投藥週期之長度為約18至24天(例如，15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天或24天)。在一些情況下，每一投藥週期之長度為約21天。在一些情況下，欲在每一投藥週期之約第1天(例如，第1天 ± 3天)投與包含抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之藥劑。舉例而言，欲在每一21天週期之第1天以約600 mg之固定劑量(亦即，以每三週約600 mg之固定劑量)靜脈內投與包含抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之藥劑。類似地，在一些情況下，欲在每一投藥週期之約第1天(例如，第1天 ± 3天)投與包含抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之藥劑。舉例而言，欲在每一21天週期之第1天以約1200 mg之固定劑量(亦即，以每三週約1200 mg之固定劑量)靜脈內投與包含抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之藥劑。在一些情況下，欲在每一投藥週期之約第1天(例如，第1天 ± 3天)投與包含抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)二者的藥劑。舉例而言，欲在每一21天週期之第1天以約600 mg之固定劑量(亦即，以每三週約600 mg之固定劑量)靜脈內投與包含抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之藥劑，且欲在每一21天週期之第1天以約1200 mg之固定劑量(亦即，

以每三週約1200 mg之固定劑量)靜脈內投與包含抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之藥劑。

【0270】 在一些情況下，經約60 ± 10分鐘(例如，約50分鐘、約51分鐘、約52分鐘、約53分鐘、約54分鐘、約55分鐘、約56分鐘、約57分鐘、約58分鐘、約59分鐘、約60分鐘、約61分鐘、約62分鐘、約63分鐘、約64分鐘、約65分鐘、約66分鐘、約67分鐘、約68分鐘、約69分鐘或約70分鐘)藉由靜脈內輸注向受試者投與包含抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)的藥劑。在一些情況下，欲經約60 ± 15分鐘(例如約45分鐘、約46分鐘、約47分鐘、約48分鐘、約49分鐘、約50分鐘、約51分鐘、約52分鐘、約53分鐘、約54分鐘、約55分鐘、約56分鐘、約57分鐘、約58分鐘、約59分鐘、約60分鐘、約61分鐘、約62分鐘、約63分鐘、約64分鐘、約65分鐘、約66分鐘、約67分鐘、約68分鐘、約69分鐘、約70分鐘、約71分鐘、約72分鐘、約73分鐘、約74分鐘或約75分鐘)藉由靜脈內輸注向受試者投與包含抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)的藥劑。

【0271】 在一些情況下，欲在包含抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之藥劑之前向受試者投與包含抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之藥劑。在一些情況下，例如，在投與包含抗TIGIT拮抗劑抗體之藥劑之後且在投與包含抗PD-L1拮抗劑抗體之藥劑之前，該方法包括插入第一觀察期。在一些情況下，該方法進一步包括在投與抗PD-L1拮抗劑抗體之後之第二觀察期。在一些情況下，該方法包括在投與包含抗TIGIT拮抗劑抗體之藥劑之後之第一觀察期及在投與包含抗PD-L1拮抗劑抗體之藥劑之後之第二觀察期。在一些情況下，第一觀察期及第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。在第一觀察期及第二觀察期之長度各自為約60分

鐘的情況下，該方法可包括在投與包含抗TIGIT拮抗劑抗體之藥劑及包含抗PD-L1拮抗劑抗體之藥劑後約30 ± 10分鐘分別在第一觀察期及第二觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。在第一觀察期及第二觀察期之長度各自為約30分鐘的情況下，該方法可包括在投與包含抗TIGIT拮抗劑抗體之藥劑及包含抗PD-L1拮抗劑抗體之藥劑後約15 ± 10分鐘分別在第一觀察期及第二觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。

【0272】 在其他情況下，欲在抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之前向受試者投與包含抗PD-L1拮抗劑抗體(例如阿替珠單抗)之藥劑。在一些情況下，例如，在投與包含抗PD-L1拮抗劑抗體之藥劑之後且在投與包含抗TIGIT拮抗劑抗體之藥劑之前，該方法包括插入第一觀察期。在一些情況下，該方法包括在投與包含抗TIGIT拮抗劑抗體之藥劑之後之第二觀察期。在一些情況下，該方法包括在投與包含抗PD-L1拮抗劑抗體之藥劑之後之第一觀察期及在投與包含抗TIGIT拮抗劑抗體之藥劑之後之第二觀察期。在一些情況下，第一觀察期及第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。在第一觀察期及第二觀察期之長度各自為約60分鐘的情況下，該方法可包括在投與包含抗PD-L1拮抗劑抗體之藥劑及包含抗TIGIT拮抗劑抗體之藥劑後約30 ± 10分鐘分別在第一觀察期及第二觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。在第一觀察期及第二觀察期之長度各自為約30分鐘的情況下，該方法可包括在投與包含抗PD-L1拮抗劑抗體之藥劑及包含抗TIGIT拮抗劑抗體之藥劑後約15 ± 10分鐘分別在第一觀察期及第二觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。

【0273】 在其他情況下，欲向受試者同時投與包含抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之藥劑及包含抗PD-L1 (阿替珠單抗)拮抗劑抗體之藥劑。在一些情況下，例如，在投與包含抗TIGIT拮抗劑抗體之藥劑及包含抗PD-L1拮抗劑抗體之藥劑之後，該方法包括觀察期。在一些情況下，觀察期之長度介於約30分鐘至約60分鐘。在觀察期之長度為約60分鐘之情況下，該方法可包括在投與包含抗PD-L1拮抗劑抗體之藥劑及包含抗TIGIT拮抗劑抗體之藥劑後約30 ± 10分鐘在觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。在觀察期之長度為約30分鐘之情況下，該方法可包括在投與包含抗PD-L1拮抗劑抗體之藥劑及包含抗TIGIT拮抗劑抗體之藥劑後約15 ± 10分鐘在觀察期期間記錄受試者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。

【0274】 在另一態樣中，本發明提供抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)在製造或製備藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法中，其中該方法包括向該受試者投與藥劑之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體。

【0275】 在另一態樣中，本發明提供抗PD-L1拮抗劑抗體在製造藥劑中之用途，其用於治療患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復

發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法中，其中該方法包括向該受試者投與藥劑及抗TIGIT拮抗劑抗體之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體且抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量投與。

【0276】 在另一態樣中，本發明提供抗TIGIT拮抗劑抗體在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法中，其中該方法包括向該受試者投與藥劑及抗PD-L1拮抗劑抗體之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體。

【0277】 在另一態樣中，本發明提供抗TIGIT拮抗劑抗體及阿替珠單抗在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與藥劑之一或多個投藥週期，其中該藥劑經調配以投與每三週600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗，且其中如下文進一步詳細闡述，抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0278】 在另一態樣中，本發明提供抗TIGIT拮抗劑抗體在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)

或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與藥劑及阿替珠單抗之一或多個投藥週期，其中該藥劑經調配以投與每三週600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體且阿替珠單抗欲以每三週1200 mg之固定劑量投與，且其中如下文進一步詳細闡述，抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0279】 在另一態樣中，本發明提供阿替珠單抗在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與藥劑及抗TIGIT抗體之一或多個投藥週期，其中該藥劑經調配以投與每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗且抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週600 mg之固定劑量投與，且其中如下文進一步詳細闡述，抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【0280】 在另一態樣中，本發明提供曲拉格單抗及阿替珠單抗在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與藥劑之一或多個投藥週期，其中該藥劑經調配以投與每三週600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗。

【0281】 在另一態樣中，本發明提供曲拉格單抗在製造藥劑中之用途，該藥

劑用於治療患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與藥劑及阿替珠單抗之一或多個投藥週期，其中該藥劑經調配以投與每三週600 mg之固定劑量之曲拉格單抗且阿替珠單抗欲以每三週1200 mg之固定劑量投與。

【0282】 在另一態樣中，本發明提供阿替珠單抗在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與藥劑及曲拉格單抗之一或多個投藥週期，其中該藥劑經調配以投與每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗且曲拉格單抗欲以每三週600 mg之固定劑量投與。

【0283】 在本文所述使用之方法、用途或組合物中之任一者中，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1抗體(例如，阿替珠單抗)或其藥劑可與一或多種額外抗癌治療劑(例如，化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法(radiotherapy/radiation therapy)及/或抗激素劑，例如上文引用之彼等藥劑)聯合(分開或一起)投與。

【0284】 在本文所述使用之方法、用途或組合物中之任一者中，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及抗PD-L1抗體(例如，阿替珠單抗)或其藥劑用於治療患有肺癌之受試者。在一些情況下，肺癌為NSCLC。癌症可處於早期或晚期。在一些情況下，NSCLC係鱗狀NSCLC。在一些情況下，NSCLC係非鱗狀NSCLC。在一些情況下，NSCLC係

局部晚期不可切除之NSCLC。在一些情況下，NSCLC係IIIB期NSCLC。在一些情況下，NSCLC係復發性或轉移性NSCLC。在一些情況下，NSCLC係IV期NSCLC。在一些情況下，受試者先前未進行IV期NSCLC治療。

【0285】 在一些情況下，在本文所述使用之方法、用途或組合物中之任一者中，受試者無敏化表皮生長因子受體(EGFR)基因突變或退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因重排。在一些情況下，受試者之美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG)體能狀態(PS)為0或1。

【0286】 在一些情況下，在本文所述使用之方法、用途或組合物中之任一者中，受試者無NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型。

【0287】 在一些情況下，在本文所述使用之方法、用途或組合物中之任一者中，受試者無活動性愛潑斯坦-巴爾病毒(EBV)感染或已知的或懷疑的慢性活動性EBV感染。在一些情況下，受試者呈EBV IgM陰性及/或藉由EBV PCR呈陰性。在一些情況下，受試者呈EBV IgM陰性及/或藉由EBV PCR呈陰性且呈EBV IgG陽性及/或呈愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)陽性。在其他情況下，受試者呈EBV IgG陰性及/或呈EBNA陰性。

【0288】 在一些情況下，在本文所述使用之方法、用途或組合物中之任一者中，受試者具有PD-L1選擇之腫瘤(例如，如藉由利用22C3抗體之IHC所測定之最小TPS ≥ 1%的腫瘤PD-L1表現)。在一些情況下，PD-L1選擇之腫瘤係藉由免疫組織化學(IHC)分析測得具有PD-L1之可檢測之蛋白表現水準的腫瘤。在一些情況下，IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3、SP142、SP263或28-8。在一些情況下，IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3。在一些情況下，腫瘤樣品經測定以具有大於或等於1%之腫瘤比例評分(TPS)。在一些情況下，TPS大於或等於1%且小於50%。在一些情況下，TPS大於或等於50%。

【0289】 在一些情況下，在本文所述使用之方法、用途或組合物中之任一者中，IHC分析使用抗PD-L1抗體SP142。在一些情況下，腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於1%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些情況下，腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於1%且小於5%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些情況下，腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於5%且小於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些情況下，腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些情況下，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於1%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。在一些情況下，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於1%且小於5%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。在一些情況下，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於5%且小於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。在一些情況下，腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【0290】 在一些情況下，在本文所述使用之方法、用途或組合物中之任一者中，PD-L1之可檢測之表現水準係PD-L1之可檢測之核酸表現水準。在一些情況下，PD-L1之可檢測之核酸表現水準已藉由RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多工qPCR或RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、ISH或其組合來測定。

【0291】 在一些情況下，在本文所述使用之方法、用途或組合物中之任一者中，抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之投與引起臨床反應。在一些情況下，臨床反應係與參考客觀反應率(ORR)相比，受試者之ORR增加。在一些

情況下，參考ORR係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之個體群體的中值ORR。在一些情況下，臨床反應係與參考無進展存活期(PFS)時間相比，個體之PFS延長。在一些情況下，其中參考PFS時間係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之個體群體的中值PFS時間。

Ⅳ. 診斷方法及用途

【0292】　本發明提供選擇療法用於患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其中療法藉由診斷方法引導，該等診斷方法包括測定自受試者獲得之樣品中一或多種生物標記的存在及/或表現水準/量。

【0293】　另外，本文提供鑑別患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，該受試者可受益於包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之治療，其中鑑別藉由診斷方法引導，該等診斷方法包括測定自受試者獲得之樣品中一或多種生物標記的存在及/或表現水準/量。

【0294】　另外，本發明提供評價患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者對療法之反應的方法，其中進一步療法藉由診斷方法引導，該等診斷方法包括測定自受試者獲得之樣品中一或多種生物標記的存在及/或表現水準/量。

【0295】　另外，本發明提供優化用於患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞

肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的療法的方法，其中進一步療法藉由診斷方法引導，該等診斷方法包括測定自受試者獲得之樣品中一或多種生物標記的存在及/或表現水準/量。

【0296】 用於本文所述方法中之生物標記可包括(但不限於)腫瘤組織上之PD-L1及TIGIT表現、來自腫瘤組織及/或來自血液中之循環腫瘤DNA之生殖系及體細胞突變(包括但不限於突變負荷、MSI及MMR缺陷) (經由WGS及/或NGS鑑別)及血漿源細胞介素。在一些情況下，生物標記係PD-L1。

【0297】 在一些情況下，該方法包括測定受試者之樣品中生物標記(例如，PD-L1)之存在及/或表現水準/量，及向受試者投與每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)的一或多個投藥週期及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如阿替珠單抗)的一或多個投藥週期。在一些情況下，該方法包括測定受試者之樣品中生物標記(例如，PD-L1)之存在及/或表現水準/量，及向受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)的一或多個投藥週期及每三週1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如阿替珠單抗)的一或多個投藥週期。

【0298】 生物標記(例如，PD-L1)之存在及/或表現水準/量可基於業內已知之任何適宜準則(包括(但不限於)蛋白質、蛋白質片段、DNA、mRNA、cDNA及/或基因拷貝數)定性及/或定量地測定。

【0299】 在一些情況下，生物標記之表現水準或量係受試者之腫瘤樣品中PD-L1之可檢測之蛋白表現水準。在一些情況下，藉由免疫組織化學(IHC)分析

測定PD-L1蛋白表現水準。在一些情況下，IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3、SP142、SP263或28-8。在特定情況下，IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3。在一些情況下，腫瘤樣品經測定具有大於或等於約1% (例如，約1%或更大、約2%或更大、約3%或更大、約4%或更大、約5%或更大、約10%或更大、約15%或更大、約20%或更大、約25%或更大、約30%或更大、約35%或更大、約40%或更大、約50%或更大、約55%或更大、約60%或更大、約65%或更大、約70%或更大、約80%或更大、約85%或更大、約90%或更大、約95%或更大或約99%或更大)的腫瘤比例評分(TPS)。舉例而言，在一些情況下，腫瘤樣品具有PD-L1之可檢測之蛋白表現水準，其中TPS為約1%至小於約99% (例如，約1%至小於約95%、約1%至小於約90%、約1%至小於約85%、約1%至小於約80%、約1%至小於約75%、約1%至小於約70%、約1%至小於約65%、約1%至小於約60%、約1%至小於約55%、約1%至小於約50%、約1%至小於約40%、約1%至小於約35%、約1%至小於約30%、約1%至小於約25%、約1%至小於約20%、約1%至小於約15%、約1%至小於約10%、約1%至小於約5%、約5%至小於約95%、約5%至小於約90%、約5%至小於約85%、約5%至小於約80%、約5%至小於約75%、約5%至小於約70%、約5%至小於約65%、約5%至小於約60%、約5%至小於約55%、約5%至小於約50%、約5%至小於約40%、約5%至小於約35%、約5%至小於約30%、約5%至小於約25%、約5%至小於約20%、約5%至小於約15%、約5%至小於約10%、約10%至小於約95%、約10%至小於約90%、約10%至小於約85%、約10%至小於約80%、約10%至小於約75%、約10%至小於約70%、約10%至小於約65%、約10%至小於約60%、約10%至小於約55%、約10%至小於約50%、約10%至小於約40%、約10%至小於約35%、約10%至小於約30%、約10%至小於約25%、約10%至小於約20%、約10%至小於約15%)。在

一些情況下，TPS大於或等於1%且小於50% (例如，約1%至約49%、約1%至約45%、約1%至約40%、約1%至約35%、約1%至約30%、約1%至約25%、約1%至約20%、約1%至約15%、約1%至約10%、約1%至約5%或約1%至約2.5%)。在一些情況下，TPS大於或等於50% (例如，約50%至約99%、約50%至約90%、約50%至約85%、約50%至約80%、約50%至約75%、約50%至約70%、約50%至約65%、約50%至約60%或約50%至約55%)。

【0300】 在一些情況下，IHC分析使用抗PD-L1抗體SP142。在一些情況下，受試者之腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於1% (例如，約1%或更大、約2%或更大、約3%或更大、約4%或更大、約5%或更大、約10%或更大、約15%或更大、約20%或更大、約25%或更大、約30%或更大、約35%或更大、約40%或更大、約50%或更大、約55%或更大、約60%或更大、約65%或更大、約70%或更大、約80%或更大、約85%或更大、約90%或更大、約95%或更大或約99%或更大) (例如以面積計)的腫瘤細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。舉例而言，在一些情況下，腫瘤樣品在佔腫瘤樣品約1%至小於約99% (例如，約1%至小於約95%、約1%至小於約90%、約1%至小於約85%、約1%至小於約80%、約1%至小於約75%、約1%至小於約70%、約1%至小於約65%、約1%至小於約60%、約1%至小於約55%、約1%至小於約50%、約1%至小於約40%、約1%至小於約35%、約1%至小於約30%、約1%至小於約25%、約1%至小於約20%、約1%至小於約15%、約1%至小於約10%、約1%至小於約5%、約5%至小於約95%、約5%至小於約90%、約5%至小於約85%、約5%至小於約80%、約5%至小於約75%、約5%至小於約70%、約5%至小於約65%、約5%至小於約60%、約5%至小於約55%、約5%至小於約50%、約5%至小於約40%、約5%至小於約35%、約5%至小於約30%、約5%至小於約25%、約5%至小於約20%、約

5%至小於約15%、約5%至小於約10%、約10%至小於約95%、約10%至小於約90%、約10%至小於約85%、約10%至小於約80%、約10%至小於約75%、約10%至小於約70%、約10%至小於約65%、約10%至小於約60%、約10%至小於約55%、約10%至小於約50%、約10%至小於約40%、約10%至小於約35%、約10%至小於約30%、約10%至小於約25%、約10%至小於約20%、約10%至小於約15%) (例如以面積計)之腫瘤細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【0301】 在一些情況下，受試者之腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於1%且小於5%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些情況下，受試者之腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於5%且小於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。在一些情況下，受試者之腫瘤樣品經測定以在腫瘤樣品中之大於或等於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

【0302】 在一些情況下，受試者之腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於1% (例如，約1%或更大、約2%或更大、約3%或更大、約4%或更大、約5%或更大、約10%或更大、約15%或更大、約20%或更大、約25%或更大、約30%或更大、約35%或更大、約40%或更大、約50%或更大、約55%或更大、約60%或更大、約65%或更大、約70%或更大、約80%或更大、約85%或更大、約90%或更大、約95%或更大或約99%或更大) (例如以面積計)的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。舉例而言，在一些情況下，腫瘤樣品在佔腫瘤樣品之約1%至小於約99% (例如，約1%至小於約95%、約1%至小於約90%、約1%至小於約85%、約1%至小於約80%、約1%至小於約75%、約1%至小於約70%、約1%至小於約65%、約1%至小於約60%、約1%至小於約55%、約1%至小於約50%、約1%至小於約40%、約1%至小於約35%、約1%至小於約

30%、約1%至小於約25%、約1%至小於約20%、約1%至小於約15%、約1%至小於約10%、約1%至小於約5%、約5%至小於約95%、約5%至小於約90%、約5%至小於約85%、約5%至小於約80%、約5%至小於約75%、約5%至小於約70%、約5%至小於約65%、約5%至小於約60%、約5%至小於約55%、約5%至小於約50%、約5%至小於約40%、約5%至小於約35%、約5%至小於約30%、約5%至小於約25%、約5%至小於約20%、約5%至小於約15%、約5%至小於約10%、約10%至小於約95%、約10%至小於約90%、約10%至小於約85%、約10%至小於約80%、約10%至小於約75%、約10%至小於約70%、約10%至小於約65%、約10%至小於約60%、約10%至小於約55%、約10%至小於約50%、約10%至小於約40%、約10%至小於約35%、約10%至小於約30%、約10%至小於約25%、約10%至小於約20%、約10%至小於約15%) (例如以面積計)的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【0303】 在一些情況下，受試者之腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於1%且小於5%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。在一些情況下，受試者之腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於5%且小於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。在一些情況下，受試者之腫瘤樣品經測定以在佔腫瘤樣品之大於或等於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【0304】 在一些情況下，生物標記之表現水準或量係受試者之腫瘤樣品中PD-L1之可檢測之核酸表現水準。在一些情況下，PD-L1之核酸表現水準已藉由RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多工qPCR或RT-qPCR、微陣列分析、基因表現之連續分析(SAGE)、MassARRAY®技術、原位雜交(ISH)或其組合來測定。

【0305】 在一些情況下，受試者之樣品中生物標記(例如，PD-L1)之存在及/

或表現水準/量選擇受試者對於抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法合格，例如，其中PD-L1係用於選擇個體之生物標記。在一些情況下，樣品係選自由以下組成之群：組織樣品、全血樣品、血清樣品及血漿樣品。在一些情況下，組織樣品為腫瘤樣品。在一些情況下，腫瘤樣品包含腫瘤浸潤性免疫細胞、腫瘤細胞、基質細胞及其任何組合。

【0306】 在一態樣中，本發明提供選擇療法用於患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC（例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC（例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於1%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在一些情況下，該方法進一步包括向鑑別之受試者投與療法。在另一態樣中，本發明提供選擇療法用於患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC（例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC（例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於1%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者。在一些情況下，療法可進一步

包括一或多種額外抗癌治療劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(YERVOY®))，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之一或多種免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例如OX-40促效劑抗體)、化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法/輻射療法及/或抗激素劑，例如上文所述之彼等藥劑)，或療法可與該(等)一或多種額外抗癌治療劑聯合(單獨或一起)投與。

【0307】 在另一態樣中，本發明提供選擇療法用於患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於1%且小於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在另一態樣中，本發明提供選擇療法用於患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-

L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於1%且小於50，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者。在一些情況下，該方法進一步包括向鑑別之個體投與該療法。在一些情況下，療法可進一步包括一或多種額外抗癌治療劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(YERVOY®))，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之一或多種免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例如OX-40促效劑抗體)、化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法/輻射療法及/或抗激素劑，例如上文所述之彼等藥劑)，或療法可與該(等)一或多種額外抗癌治療劑聯合(單獨或一起)投與。

【0308】　在另一態樣中，本發明提供選擇療法用於患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC（例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC（例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在另一態樣中，本發明提供選擇療法用於患有癌

症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者。在一些情況下，該方法進一步包括向鑑別之受試者投與療法。在一些情況下，療法可進一步包括一或多種額外抗癌治療劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(YERVOY®))，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之一或多種免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例如OX-40促效劑抗體)、化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法/輻射療法及/或抗激素劑，例如上文所述之彼等藥劑)，或療法可與該(等)一或多種額外抗癌治療劑聯合(單獨或一起)投與。

【0309】　在一些情況下，本發明提供鑑別患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，該受試者可受益於包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，

及基於TPS經測定大於或等於1%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在一些情況下，本發明提供鑑別患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC（例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC（例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，該受試者可受益於包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於1%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者。在一些情況下，該方法進一步包括向鑑別之受試者投與療法。在一些情況下，療法可進一步包括一或多種額外抗癌治療劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(YERVOY®))，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之一或多種免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例如OX-40促效劑抗體)、化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法/輻射療法及/或抗激素劑，例如上文所述之彼等藥劑)，或療法可與該(等)一或多種額外抗癌治療劑聯合(單獨或一起)投與。

【0310】 在一些情況下，本發明提供鑑別患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，該受試者可受益於包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於1%且小於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在一些情況下，本發明提供鑑別患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，該受試者可受益於包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於1%且小於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者。在一些情況下，該方法進一步包括向鑑別之受試者投與療法。在一些情況下，療法可進一步包括一或多種額外抗癌治療劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮

抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(YERVOY®))，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之一或多種免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例如OX-40促效劑抗體)、化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法/輻射療法及/或抗激素劑，例如上文所述之彼等藥劑)，或療法可與該(等)一或多種額外抗癌治療劑聯合(單獨或一起)投與。

【0311】 在一些情況下，本發明提供鑑別患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，該受試者可受益於包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在一些情況下，本發明提供鑑別患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，該受試者可受益於包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以

每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者。在一些情況下，該方法進一步包括向鑑別之受試者投與療法。在一些情況下，療法可進一步包括一或多種額外抗癌治療劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(YERVOY®))，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之一或多種免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例如OX-40促效劑抗體)、化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法/輻射療法及/或抗激素劑，例如上文所述之彼等藥劑)，或療法可與該(等)一或多種額外抗癌治療劑聯合(單獨或一起)投與。

【0312】 在一些情況下，本發明提供評價患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者對於包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法的反應的方法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於1%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在一些情況下，本發明提供評價患有癌症(例如，肺癌，例如非小

細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者對於包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法的反應的方法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於1%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者。在一些情況下，該方法進一步包括向鑑別之受試者投與療法。在一些情況下，療法可進一步包括一或多種額外抗癌治療劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(YERVOY®))，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之一或多種免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例如OX-40促效劑抗體)、化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法/輻射療法及/或抗激素劑，例如上文所述之彼等藥劑)，或療法可與該(等)一或多種額外抗癌治療劑聯合(單獨或一起)投與。

【0313】　在一些情況下，本發明提供評價患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者對於包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法的反應的方法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗

PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於1%且小於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在一些情況下，本發明提供評價患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者對於包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法的反應的方法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於1%且小於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者。在一些情況下，該方法進一步包括向鑑別之受試者投與療法。在一些情況下，療法可進一步包括一或多種額外抗癌治療劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(YERVOY®))，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之一或多種免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例如OX-40促效劑抗體)、化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法/輻射療法及/或抗激素劑，例如上文所述之彼等藥劑)，或療法可與該(等)一或多種額外抗癌治

療劑聯合(單獨或一起)投與。

【0314】 在一些情況下，本發明提供評價患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者對於包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法的反應的方法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在一些情況下，本發明提供評價患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者對於包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法的反應的方法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者。在一些情況下，該方法進一步包括向鑑別之受試者投與療法。在一些情況下，療法可進一步包括一或多種額外抗癌治療劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多

種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(YERVOY®))，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之一或多種免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例如OX-40促效劑抗體)、化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法/輻射療法及/或抗激素劑，例如上文所述之彼等藥劑)，或療法可與該(等)一或多種額外抗癌治療劑聯合(單獨或一起)投與。

【0315】 在一些情況下，本發明提供優化患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者中包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法的方法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於1%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在一些情況下，本發明提供優化患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者中包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法的方法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於

1%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者。在一些情況下，該方法進一步包括向鑑別之受試者投與療法。在一些情況下，療法可進一步包括一或多種額外抗癌治療劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(YERVOY®))，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之一或多種免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例如OX-40促效劑抗體)、化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法/輻射療法及/或抗激素劑，例如上文所述之彼等藥劑)，或療法可與該(等)一或多種額外抗癌治療劑聯合(單獨或一起)投與。

【0316】　在一些情況下，本發明提供優化患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者中包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法的方法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於1%且小於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在一些情況下，本發明提供優化患有癌症(例如，肺癌，例如非小

細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者中包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法的方法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於1%且小於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者。在一些情況下，該方法進一步包括向鑑別之受試者投與療法。在一些情況下，療法可進一步包括一或多種額外抗癌治療劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(YERVOY®))，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之一或多種免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例如OX-40促效劑抗體)、化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法/輻射療法及/或抗激素劑，例如上文所述之彼等藥劑)，或療法可與該(等)一或多種額外抗癌治療劑聯合(單獨或一起)投與。

【0317】　在一些情況下，本發明提供優化患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者中包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法的方法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗

體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在一些情況下，本發明提供優化患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者中包含抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之療法的方法，該方法係藉由以下來達成：自受試者獲得腫瘤樣品，藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及測定其TPS，及基於TPS經測定大於或等於50%，將受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者。在一些情況下，該方法進一步包括向鑑別之受試者投與療法。在一些情況下，療法可進一步包括一或多種額外抗癌治療劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(YERVOY®))，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之一或多種免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例如OX-40促效劑抗體)、化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法/輻射療法及/或抗激素劑，例如上文所述之彼等藥劑)，或療法可與該(等)一或多種額外抗癌治療劑聯合(單獨或一起)投與。

【0318】 另外，本發明提供選擇療法用於患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其中療法藉由診斷方法引導，該等診斷方法包括檢測自受試者獲得之樣品中EGFR及ALK的突變狀態。

【0319】 在一些情況下，該方法包括檢測受試者之樣品中EGFR及ALK之突變狀態及檢測不存在敏化EGFR基因突變或ALK基因重排，及基於受試者不具有敏化EGFR基因突變或ALK基因重排，為受試者選擇包含每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之一或多個投藥週期及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如阿替珠單抗)之一或多個投藥週期的療法。在一些情況下，該方法包括檢測受試者之樣品中EGFR及ALK之突變狀態及檢測不存在敏化EGFR基因突變或ALK基因重排，及基於受試者不具有敏化EGFR基因突變或ALK基因重排，為受試者選擇包含每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之一或多個投藥週期及每三週1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如阿替珠單抗)之一或多個投藥週期的療法。

【0320】 檢測EGFR及ALK之突變狀態之方法為業內熟知，且包括(但不限於)使用新一代測序方法對來自臨床樣品之DNA (例如，腫瘤生檢或血樣(例如，血液中之循環腫瘤DNA))進行測序，該測序方法例如靶向基因下拉及以下中所述之測序方法：Frampton等人(Nature Biotechnology. 31(11): 1023-1033, 2013)，其全文以引用方式併入本文中。該新一代測序方法可與任一本文揭示之方法一起用於檢測各種突變(例如，插入、缺失、鹼基取代、局部基因擴增及/或同型接

合基因缺失)，但能夠使用小的樣品(例如，來自小芯針生檢、細針抽吸及/或細胞塊)或固定樣品(例如，福馬林固定及石蠟包埋(FFPE)之樣品)。用於檢測EGFR及ALK之突變狀態的其他方法包括螢光原位雜交(FISH)及免疫組織化學(IHC)方法。用於檢測ALK之突變狀態之例示性方法揭示於美國專利號9,651,555號中，其全文以引用方式併入本文中。在一些情況下，VENTANA®抗ALK (D5F3) IHC分析用於測定ALK基因之突變狀態。

【0321】 在一些情況下，受試者之樣品中EGFR及ALK之突變狀態用於鑑別或選擇受試者適合包含每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之一或多個投藥週期及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如阿替珠單抗)之一或多個投藥週期的療法，例如，其中不存在敏化EGFR基因突變或ALK基因重排可用於鑑別或選擇作為包含如本文所述抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之一或多個投藥週期之療法的候選者的個體)。在一些情況下，樣品係選自由以下組成之群：組織樣品、全血樣品、血清樣品及血漿樣品。在一些情況下，組織樣品為腫瘤樣品。

【0322】 在一態樣中，本發明提供選擇療法用於患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其係藉由以下來達成：檢測來自受試者之樣品之EGFR基因及ALK基因的突變狀態，及檢測不存在敏化EGFR基因突變或ALK基因重排；及基於受試者不具有敏化EGFR基因突變或ALK基因重排，為受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中抗TIGIT拮

抗劑抗體包含：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在另一態樣中，本發明提供選擇療法用於患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其係藉由以下來達成：檢測來自受試者之樣品之EGFR基因及ALK基因之突變狀態及檢測不存在敏化EGFR基因突變或ALK基因重排；及基於受試者不具有敏化EGFR基因突變或ALK基因重排，為受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗之一或多個投藥週期的療法。在一些情況下，該方法進一步包括向鑑別之受試者投與療法。在一些情況下，療法可進一步包括一或多種額外抗癌治療劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(YERVOY®))，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之一或多種免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例如OX-40促效劑抗體)、化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法/輻射療法及/或抗激素劑，例如上文所述之彼等藥劑)，或療法可與該(等)一或多種額外抗癌治療劑聯合(單獨或一起)投與。

【0323】　在本文所述方法中之任一者之一些情況下，突變係敏化EGFR突變。敏化EGFR突變為業內熟知且包括以下中所述之彼等方法：美國公開案第US 2018/0235968號及Juan等人(Therapeutic Advances in Medical Oncology. 9(3): 201-216, 2017)，其全文以引用方式併入本文中。在一些情況下，敏化EGFR突

變係外顯子18-21中任一者之突變(例如，外顯子18、外顯子19、外顯子20及/或外顯子21之突變)。在一些情況下，敏化EGFR突變係外顯子19缺失(del19)。在其他情況下，敏化EGFR突變係外顯子21中之L858R點突變。在一些情況下，敏化EGFR突變係中外顯子18之G719X點突變，其中「X」最通常係C、A或S。在一些情況下，敏化EGFR突變係外顯子18中之G719S點突變。在一些情況下，敏化EGFR突變係外顯子18中之G719A點突變。在一些情況下，敏化EGFR突變係外顯子18中之S720F點突變。在一些情況下，敏化EGFR突變係外顯子21中之L861Q點突變。在一些情況下，敏化EGFR突變係外顯子21中之L861R點突變。在其他情況下，敏化EGFR突變係T790M點突變。在一些情況下，敏化EGFR突變係E709X點突變，其中「X」最通常係K、A或H。在一些情況下，敏化EGFR突變係S768I點突變。

【0324】　在本文所述方法中之任一者之一些情況下，突變係ALK基因重排。ALK基因重排為業內熟知且包括闡述於以下中之彼等：美國專利號9,651,555號及Du等人(Thoracic Cancer. 9: 423-430, 2018)，其全文以引用方式併入本文中。在一些情況下，ALK基因重排可產生致癌ALK酪胺酸激酶，其活化下游信號傳導路徑，從而增加細胞增殖及延長存活期。在一些情況下，ALK基因重排係具有選自由以下組成之群之基因之ALK重排：EML4、KIF5B、KLC1、TFG、TPR、HIP1、STRN、DCTN1、SQSTM1、NPM1、BCL11A、BIRC6、RANBP2、ATIC、CLTC、TMP4及MSN，從而形成融合致癌基因。在一些情況下，ALK基因重排係具有ALK之EML4重排，從而形成融合致癌基因EML4-ALK。

【0325】　另外，本文提供選擇療法用於患有非小細胞肺癌(NSCLC) (例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其中療法藉由

診斷方法引導，該等診斷方法包括檢測自受試者獲得之樣品中NSCLC (例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之亞型。

【0326】 在一些情況下，該方法包括檢測受試者之樣品中不為NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型的NSCLC之亞型，及基於受試者不具有NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型，為受試者選擇包含每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之一或多個投藥週期及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如阿替珠單抗)之一或多個投藥週期的療法。在一些情況下，該方法包括檢測不為NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型的NSCLC之亞型，及基於受試者不具有NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型，為受試者選擇包含每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)的一或多個投藥週期及每三週1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)的一或多個投藥週期的療法。

【0327】 檢測NSCLC之亞型的方法為業內熟知，且包括(但不限於)藉由組織病理學準則或藉由分子特徵(例如，特徵在於表現生物標記(例如，特定基因或由該等基因編碼之蛋白質)中之一者或組合的亞型)的測定方法。在一些情況下，樣品係選自由以下組成之群：組織樣品、全血樣品、血清樣品及血漿樣品。在一些情況下，組織樣品為腫瘤樣品。

【0328】 在一些情況下，根據自受試者獲得之樣品測定之NSCLC (例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))的亞型用於鑑別或選擇受試者適合於包含每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1

拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)的一或多個投藥週期及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)的一或多個投藥週期的療法(例如，其中不存在NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型可用於鑑別或選擇作為包含如本文所述抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之一或多個投藥週期之療法的候選者的個體)。

【0329】 在一態樣中，本發明提供選擇療法用於患有NSCLC (例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其係藉由以下來達成：檢測不為肺淋巴上皮瘤樣癌之NSCLC之亞型；及基於受試者不具有NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型，為受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在另一態樣中，本發明提供選擇療法用於患有NSCLC (例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其係藉由以下來達成：生檢受試者之腫瘤樣品及檢測不為肺淋巴上皮瘤樣癌之NSCLC的亞型；及基於受試者不具有NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型，為受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在一態樣中，本發明提供選擇療法用於患有NSCLC (例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)

或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其係藉由以下來達成：檢測不為肺淋巴上皮瘤樣癌之NSCLC的亞型；及基於受試者不具有NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型，為受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗之一或多個投藥週期的療法。在另一態樣中，本發明提供選擇療法用於患有NSCLC (例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其係藉由以下來達成：生檢受試者之腫瘤樣品及檢測不為肺淋巴上皮瘤樣癌之NSCLC的亞型；及基於受試者不具有NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型，為受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法。在一些情況下，該方法進一步包括向鑑別之受試者投與療法。在一些情況下，療法可進一步包括一或多種額外抗癌治療劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(YERVOY®))，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之一或多種免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例如OX-40促效劑抗體)、化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法/輻射療法及/或抗激素劑，例如上文所述之彼等藥劑)，或療法可與該(等)一或多種額外抗癌治療劑聯合(單獨或一起)投與。

【0330】　另外，本發明提供選擇療法用於患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之

NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其中療法藉由診斷方法引導，該等診斷方法包括檢測自受試者獲得之樣品中活動性或慢性活動性EBV感染之一或多個指示物的存在。

【0331】 用於本文所述方法中之活動性或慢性活動性EBV感染之指示物可包括(但不限於)在受試者之樣品(例如，血液或血清樣品)中檢測到之EBV IgM、EBV IgG、愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒。

【0332】 在一些情況下，該方法包括檢測受試者之樣品中活動性或慢性活動性EBV感染之一或多者指示物(包括EBV IgM、EBV IgG、愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒)的存在，及基於受試者(a) 呈EBV IgG及/或EBNA陰性，(b) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性，且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性，或(c) 呈EBV IgG、EBV IgM、EBNA及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒陰性，為受試者選擇包含每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之一或多個投藥週期及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之一或多個投藥週期的療法。在一些情況下，該方法包括檢測受試者之樣品中活動性或慢性活動性EBV感染之一或多者指示物(包括EBV IgM、EBV IgG、愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒)的存在，及基於受試者(a) 呈EBV IgG及/或EBNA陰性，(b) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性，且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性，或(c) 呈EBV IgG、EBV IgM、EBNA及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒陰性，為受試者選擇包含每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之一或多個投藥週期及每三週1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之一或多個投藥週期的療法。

【0333】 檢測受試者之樣品中活動性或慢性活動性EBV感染之一或多個指示物(包括EBV IgM、EBV IgG、愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒)之存在的方法為業內所熟知，且包括(但不限於)涉及血清學診斷(例如，檢測EBV DNA (例如，藉由血樣之PCR分析用於檢測EBV病毒顆粒)或EBV抗原或抗EBV抗體(例如，使用嗜異性抗體檢測EBNA、EBV IgM或EBV IgG)的方法。在一些情況下，樣品係選自由以下組成之群：全血樣品、血清樣品及血漿樣品。

【0334】 在一些情況下，受試者之樣品中存在或不存在活動性或慢性活動性EBV感染之一或多個指示物可用於鑑別或選擇受試者適合於包含每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)之一或多個投藥週期及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之一或多個投藥週期的療法(例如，其中受試者(a) 呈EBV IgG及/或EBNA陰性，(b) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性，且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性，或(c) 呈EBV IgG、EBV IgM、EBNA及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒陰性，且鑑別或選擇為包含如本文所述之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之一或多個投藥週期的療法之候選者。

【0335】 在一態樣中，本發明提供選擇療法用於患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其係藉由以下來達成：檢測受試者之樣品中愛潑斯坦-巴爾病毒(EBV) IgM、EBV IgG、愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒中之一或多者的存在，及基於受試者：(a) 呈EBV IgG及/或EBNA

陰性，(b) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性，且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性，或(c) 呈EBV IgG、EBV IgM、EBNA及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒陰性，為受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下：包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。在另一態樣中，本發明提供選擇療法用於患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者的方法，其係藉由以下來達成：檢測受試者之樣品中愛潑斯坦-巴爾病毒(EBV) IgM、EBV IgG、愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒中之一或多者的存在，及基於受試者：(a) 呈EBV IgG及/或EBNA陰性，(b) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性，且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性，或(c) 呈EBV IgG、EBV IgM、EBNA及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒陰性，為受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法。在一些情況下，該方法進一步包括向鑑別之受試者投與療法。在一些情況下，療法可進一步包括一或多種額外抗癌治療劑(例如，免疫調節劑(例如，減少或抑制一或多種免疫共抑制受體(例如，選自TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA及/或VISTA之一或多種免疫共抑制受體)之藥劑，例如CTLA-4拮抗劑，例如抗CTLA-4拮抗劑抗體(例如，伊匹單抗(YERVOY®))，或增加或活化一或多種免疫共刺激受體(例如，選自CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM及/或GITR之一或多種免疫共刺激受體)之藥劑，例如OX-40促效劑，例如OX-40促效劑抗體)、化學

治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑、放射療法/輻射療法及/或抗激素劑，例如上文所述之彼等藥劑)，或療法可與該(等)一或多種額外抗癌治療劑聯合(單獨或一起)投與。

【0336】 在一些情況下，在本文所述診斷方法或用途中之任一者中，癌症為肺癌。在一些情況下，肺癌為NSCLC。癌症可處於早期或晚期。在一些情況下，NSCLC係鱗狀NSCLC。在一些情況下，NSCLC係非鱗狀NSCLC。在一些情況下，NSCLC係局部晚期不可切除之NSCLC。在一些情況下，NSCLC係IIIB期NSCLC。在一些情況下，NSCLC係復發性或轉移性NSCLC。在一些情況下，NSCLC係IV期NSCLC。在一些情況下，受試者先前未進行IV期NSCLC治療。

【0337】 在一些情況下，在本文所述診斷方法或用途中之任一者中，受試者無敏化表皮生長因子受體(EGFR)基因突變或退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因重排。在一些情況下，受試者之美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態(PS)為0或1。

【0338】 在一些情況下，在本文所述診斷方法或用途中之任一者中，受試者無NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型。

【0339】 在一些情況下，在本文所述診斷方法或用途中之任一者中，受試者無活動性EBV感染或已知的或懷疑的慢性活動性EBV感染。在一些情況下，受試者呈EBV IgM陰性及/或藉由EBV PCR呈陰性。在一些情況下，受試者呈EBV IgM陰性及/或藉由EBV PCR呈陰性且呈EBV IgG陽性及/或呈EBNA陽性。在其他情況下，受試者呈EBV IgG陰性及/或呈EBNA陰性。

V. 用於本發明之方法及用途中之例示性抗體

【0340】 本文闡述根據本發明使用之方法、用途及組合物可用於治療患有癌

症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者(例如，人類)的例示性抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體。

A. *例示性抗*TIGIT*拮抗劑抗體*

【0341】 本發明提供可用於治療受試者(例如，人類)之癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))的抗TIGIT拮抗劑抗體。

【0342】 在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體為曲拉格單抗(CAS登記號：1918185-84-8)。曲拉格單抗(Genentech)亦稱為MTIG7192A。

【0343】 在某些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體包括選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個HVR：(a) 包含胺基酸序列SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)之HVR-H1；(b) 包含胺基酸序列KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)之HVR-H2；(c) 包含胺基酸序列ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)之HVR-H3；(d) 包含胺基酸序列KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)之HVR-L1，(e) 包含胺基酸序列WASTRES (SEQ ID NO: 5)之HVR-L2；及/或(f) 包含胺基酸序列QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)之HVR-L3，或上述HVR中之一或多者及與SEQ ID NO: 1-6中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個其變異體的組合。

【0344】 在一些情況下，上述抗TIGIT拮抗劑抗體中之任一者包括(a) 包含胺基酸序列SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)之HVR-H1；(b) 包含胺基酸序列

KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)之HVR-H2；(c) 包含胺基酸序列ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)之HVR-H3；(d) 包含胺基酸序列KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)之HVR-L1；(e) 包含胺基酸序列WASTRES (SEQ ID NO: 5)之HVR-L2；及(f) 包含胺基酸序列QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)之HVR-L3。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體具有包含與序列SEQ ID NO: 17或18具有至少90%序列一致性(例如，至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或序列SEQ ID NO: 17或18的VH結構域，及/或包含與序列SEQ ID NO: 19具有至少90%序列一致性(例如，至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或序列SEQ ID NO: 19的VL結構域。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體具有包含與序列SEQ ID NO: 17具有至少90%序列一致性(例如，至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或序列SEQ ID NO: 17的VH結構域，及/或包含與序列SEQ ID NO: 19具有至少90%序列一致性(例如，至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或序列SEQ ID NO: 19的VL結構域。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體具有包含與序列SEQ ID NO: 18具有至少90%序列一致性(例如，至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或序列SEQ ID NO: 18的VH結構域，及/或包含與序列SEQ ID NO: 19具有至少90%序列一致性(例如，至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或序列SEQ ID NO: 19的VL結構域。

【0345】 在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈可變區框架區(FR)中之至少一者、兩者、三者或四者：包含胺基酸序列

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)之FR-L1；包含胺基酸序列WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)之FR-L2；包含胺基酸序列GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)之FR-L3；及/或包含胺基酸序列FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)之FR-L4，或上述FR中之一或多者及與SEQ ID NO: 7-10中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個其變異體的組合。在一些情況下，例如，抗體進一步包含有包含胺基酸序列DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)之FR-L1；包含胺基酸序列WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)之FR-L2；包含胺基酸序列GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)之FR-L3；及包含胺基酸序列FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)之FR-L4。

【0346】 在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈可變區FR中之至少一者、兩者、三者或四者：包含胺基酸序列X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11)之FR-H1，其中X_1為Q或E；包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)之FR-H2；包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)之FR-H3；及/或包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)之FR-H4，或上述FR中之一或多者及與SEQ ID NO: 11-14中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個其變異體的組合。抗TIGIT拮抗劑抗體可進一步包括(例如)以下重鏈可變區FR中之至少一者、兩者、三者或四者：包含胺基酸序列EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 15)之FR-H1；包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)之FR-H2；包含胺基酸序列

RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)之FR-H3；及/或包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)之FR-H4，或上述FR中之一或多者及與SEQ ID NO: 12-15中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個其變異體的組合。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體包括包含胺基酸序列EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 15)之FR-H1；包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)之FR-H2；包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)之FR-H3；及包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)之FR-H4。在另一情況下，例如，抗TIGIT拮抗劑抗體可進一步包括以下重鏈可變區FR中之至少一者、兩者、三者或四者：包含胺基酸序列QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 16)之FR-H1；包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)之FR-H2；包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)之FR-H3；及/或包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)之FR-H4，或上述FR中之一或多者及與SEQ ID NO: 12-14及16中之任一者具有至少約90%序列一致性(例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性)之一或多個其變異體的組合。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體包括包含胺基酸序列QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 16)之FR-H1；包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)之FR-H2；包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)之FR-H3；及包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)之FR-H4。

【0347】　在另一態樣中，提供抗TIGIT拮抗劑抗體，其中該抗體包含如上文

提供之情況中之任一者中之VH及如上文提供之情況中之任一者中之VL，其中可變結構域序列中之一者或二者包括轉譯後修飾。

【0348】 在一些情況下，除人類TIGIT外，上述抗TIGIT拮抗劑抗體亦能結合至兔TIGIT。在一些情況下，上述抗TIGIT拮抗劑抗體中之任一者能結合至人類TIGIT及食蟹猴(cyno) TIGIT二者。在一些情況下，上述抗TIGIT拮抗劑抗體中之任一者能結合至人類TIGIT、cyno TIGIT及兔TIGIT。在一些情況下，上述抗TIGIT拮抗劑抗體中之任一者能結合至人類TIGIT、cyno TIGIT及兔TIGIT，而非鼠類TIGIT。

【0349】 在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體以約10 nM或更低之K_D結合人類TIGIT且以約10 nM或更低之K_D結合cyno TIGIT (例如，以約0.1 nM至約1 nM之K_D結合人類TIGIT且以約0.5 nM至約1 nM之K_D結合cyno TIGIT，例如以約0.1 nM或更低之K_D結合人類TIGIT且以約0.5 nM或更低之K_D結合cyno TIGIT)。

【0350】 在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體特異性結合TIGIT且抑制或阻斷TIGIT與脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)相互作用(例如，拮抗劑抗體抑制由結合至PVR之TIGIT介導之細胞內信號傳導)。在一些情況下，拮抗劑抗體以10 nM或更低(例如，1 nM至約10 nM)之IC50值抑制或阻斷人類TIGIT與人類PVR結合。在一些情況下，拮抗劑抗體以50 nM或更低(例如，1 nM至約50 nM，例如1 nM至約5 nM)之IC50值抑制或阻斷cyno TIGIT與cyno PVR結合。

【0351】 在一些情況下，本文所述方法或用途可包括使用或投與與上述抗TIGIT拮抗劑抗體中之任一者競爭結合至TIGIT的經分離之抗TIGIT拮抗劑抗體。舉例而言，該方法可包括投與與具有以下六個HVR之抗TIGIT拮抗劑抗體競爭結合至TIGIT的經分離之抗TIGIT拮抗劑抗體：(a) 包含胺基酸序列SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)之HVR-H1；(b) 包含胺基酸序列

KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)之HVR-H2；(c) 包含胺基酸序列ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)之HVR-H3；(d) 包含胺基酸序列KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)之HVR-L1，(e) 包含胺基酸序列WASTRES (SEQ ID NO: 5)之HVR-L2；及(f) 包含胺基酸序列QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)之HVR-L3。本文所述方法亦可包括投與與上述抗TIGIT拮抗劑抗體結合至相同抗原決定基的經分離之抗TIGIT拮抗劑抗體。

【0352】 根據上述情況中之任一者之抗TIGIT拮抗劑抗體可為單株抗體，包含嵌合、人類化或人類抗體。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體為曲拉格單抗。在一種情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體係抗體片段，例如Fv、Fab、Fab'、scFv、雙價抗體或$F(ab')_2$片段。在另一情況下，抗體為全長抗體，例如如本所定義之完整IgG抗體(例如，完整IgG1抗體)或其他抗體類別或同型。

【0353】 在又一態樣中，根據上述情況中之任一者之抗TIGIT拮抗劑抗體可如下文部分1-6中所述單獨或組合納入任何特徵。

B. *例示性抗*PD-L1*拮抗劑抗體*

【0354】 本文提供治療受試者中受試者(例如，人類)之癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC（例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC（例如，IV期NSCLC))的方法，其包括向受試者投與有效量之抗PD-L1拮抗劑抗體。

【0355】 在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體抑制PD-L1與其結合搭配物結合。在具體態樣中，PD-L1結合搭配物為PD-1及/或B7-1。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體能抑制PD-L1與PD-1之間的結合及/或PD-L1與B7-1之間的結合。

【0356】 在一些特定情況下，抗PD-L1抗體為阿替珠單抗(CAS登記號：

1422185-06-5)。阿替珠單抗(Genentech)亦稱為MPDL3280A。

【0357】 在一些情況下，抗PD-L1抗體(例如，阿替珠單抗)包括選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個HVR：(a) HVR-H1序列為GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20)；(b) HVR-H2序列為AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21)；(c) HVR-H3序列為RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22)，(d) HVR-L1序列為RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23)；(e) HVR-L2序列為SASFLYS (SEQ ID NO: 24)；且(f) HVR-L3序列為QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25)。

【0358】 在一些情況下，抗PD-L1抗體(例如，阿替珠單抗)包含重鏈及輕鏈序列，其中：(a) 重鏈可變(VH)區序列包含胺基酸序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 26)；且(b) 輕鏈可變(VL)區序列包含胺基酸序列：DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 27)。

【0359】 在一些情況下，抗PD-L1抗體(例如，阿替珠單抗)包含重鏈及輕鏈序列，其中：(a) 重鏈包含胺基酸序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP

SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 28)；且(b) 輕鏈包含胺基酸序列：DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF LYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 29)。

【0360】 在一些情況下，抗PD-L1抗體包含(a) 包含與序列(SEQ ID NO: 26)具有至少95%序列一致性(例如，至少95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或序列(SEQ ID NO: 26)的VH結構域；(b) 包含與序列(SEQ ID NO: 27)具有至少95%序列一致性(例如，至少95%、96%、97%、98%或99%序列一致性)之胺基酸序列或序列(SEQ ID NO: 27)的VL結構域；或(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。在其他情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體選自YW243.55.S70、MDX-1105及MEDI4736 (度伐單抗)及MSB0010718C (阿維魯單抗)。抗體YW243.55.S70為PCT公開案號WO 2010/077634中所述之抗PD-L1。MDX-1105 (亦稱為BMS-936559)為PCT公開案號WO 2007/005874中所述之抗PD-L1抗體。MEDI4736 (度伐單抗)為PCT公開案號WO 2011/066389及美國公開案號2013/034559中所述之抗PD-L1單株抗體。可用於本發明方法之抗PD-L1抗體及其製備方法闡述於PCT公開案號WO 2010/077634、WO 2007/005874及WO

2011/066389中，且亦闡述於美國專利號8,217,149號及美國公開案號2013/034559中，其以引用方式併入本文中。可用於本發明中之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗) (包括含有該等抗體之組合物)可與抗TIGIT拮抗劑抗體組合用於治療癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))。

【0361】 在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體為單株抗體。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體係選自由以下組成之群之抗體片段：Fab、Fab'-SH、Fv、scFv及$(Fab')_2$片段。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體為人類化抗體。在一些情況下，抗PD-L1拮抗劑抗體係人類抗體。在一些情況下，本文所述抗PD-L1拮抗劑抗體結合至人類PD-L1。

【0362】 在又一態樣中，根據上述情況中之任一者之抗PD-L1拮抗劑抗體可如下文部分1-6中所述單獨或組合納入任何特徵。

1. *抗體親和力*

【0363】 在某些情況下，本文提供之抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體的解離常數(K_D)為≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM或≤ 0.001 nM (例如，10^{-8} M或更小，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。

【0364】 在一種情況下，K_D係藉由放射標記之抗原結合分析(RIA)來量測。在一種情況下，RIA係利用所關注抗體之Fab型式及其抗原實施。舉例而言，Fab對抗原之溶液結合親和力係藉由以下來量測：在滴定系列之未標記抗原之存在下，用最低濃度之(^{125}I)標記抗原平衡Fab，接著用抗-Fab抗體塗佈之板捕獲所結合抗原(例如，參見Chen等人，J. Mol. Biol. 293:865-881(1999))。為建立用

於分析之條件，將MICROTITER®多孔板(Thermo Scientific)用50 mM碳酸鈉(pH 9.6)中之5 μg/ml之捕獲用抗-Fab抗體(Cappel Labs)塗佈過夜，且隨後在室溫(約23℃)下用含2% (w/v)牛血清白蛋白之PBS封阻2至5小時。在非吸附性板(Nunc 269620號)中，將100 pM或26 pM [^{125}I]-抗原與所關注Fab之連續稀釋物混合(例如，與Presta等人，Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)中對抗VEGF抗體(Fab-12)之評價一致)。接著將所關注Fab培育過夜；然而，可繼續培育更長時間(例如，約65小時)以確保達到平衡。之後，將混合物轉移至捕獲板以在室溫下培育(例如，1小時)。接著移除溶液，且用含0.1%聚山梨醇酯20 (TWEEN-20®)之PBS將板洗滌8次。在板已乾燥時，添加150 μl/孔之閃爍體(MICROSCINT-20 ™；Packard)，且將板在TOPCOUNT ™ γ計數器(Packard)上計數10分鐘。選擇每一Fab產生低於或等於最大結合之20%之濃度用於競爭性結合分析。

【0365】 根據另一情況，K_D係使用BIACORE®表面電漿共振分析來量測。舉例而言，使用BIACORE®-2000或BIACORE®-3000 (BIAcore公司，Piscataway, NJ)之分析係在25℃下用固定抗原CM5晶片以約10個反應單位(RU)實施。在一種情況下，根據供應商說明書，用N-乙基-*N'*-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)及N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)來活化羧甲基化葡聚糖生物感測器晶片(CM5，BIACORE公司)。用10 mM乙酸鈉(pH 4.8)將抗原稀釋至5 μg/ml (約0.2 μM)，之後以5 μl/分鐘之流速注射以獲得約10個反應單位(RU)之偶聯蛋白。在抗原注射後，注射1 M乙醇胺以封阻未反應基團。對於動力學量測，在25℃下以約25 μl/min之流速注射Fab於含有0.05%聚山梨醇酯20 (TWEEN-20™)表面活性劑之PBS (PBST)中之兩倍連續稀釋物(0.78 nM至500 nM)。締合速率(k_{on})及解離速率(k_{off})係使用簡單一對一Langmuir結合模型(BIACORE ®評估軟體3.2版)藉由同時擬合締合及解離感測圖來計算。平衡解離常數(K_D)計算為比率k_{off}/k_{on}。

參見(例如) Chen等人，J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)。若藉由上文表面電漿共振分析獲得之締合速率超過$10^6M^{-1}s^{-1}$，則該締合速率可藉由使用螢光淬滅技術來測定，該技術在濃度遞增之抗原存在下量測PBS (pH 7.2)中之20 nM抗-抗原抗體(Fab形式)之25℃下螢光發射強度(激發= 295 nm；發射= 340 nm，16 nm帶通)之升高或降低，如在使用攪拌比色皿之光譜儀(例如配備有停流設備之光譜儀(Aviv Instruments)或8000系列SLM-AMINCO TM分光光度計(ThermoSpectronic))中所量測。

2. *抗體片段*

【0366】 在某些情況下，本文提供之抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體為抗體片段。抗體片段包括(但不限於) Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv及scFv片段及下文所述之其他片段。關於某些抗體片段之綜述，參見Hudson等人，Nat. Med. 9:129-134 (2003)。關於scFv片段之綜述，參見(例如) Pluckthün, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies，第113卷，Rosenburg及Moore編輯，(Springer-Verlag, New York)，第269-315頁(1994)；亦參見WO 93/16185；及美國專利號5,571,894及5,587,458。關於包含補救受體結合抗原決定基殘基且具有延長之活體內半衰期之Fab及$F(ab')_2$片段的論述，參見美國專利號5,869,046。

【0367】 雙鏈抗體係具有兩個抗原結合位點之可為二價或雙特異性之抗體片段。參見(例如) EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson等人，Nat. Med. 9:129-134 (2003)；及Hollinger等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)。三鏈抗體及四鏈抗體亦闡述於Hudson等人，Nat. Med. 9:129-134 (2003)中。

【0368】 單一結構域抗體係包含抗體中重鏈可變結構域之全部或一部分或輕鏈可變結構域之全部或一部分的抗體片段。在某些情況下，單一結構域抗體係

人類單一結構域抗體(Domantis公司，Waltham, MA；例如，參見美國專利號6,248,516 B1)。

【0369】 可藉由多種技術來製備抗體片段，包括(但不限於)蛋白水解消化完整抗體以及藉由重組宿主細胞(例如大腸桿菌(E. coli)或噬菌體)來產生，如本文所述。

3. *嵌合及人類化抗體*

【0370】 在某些情況下，本文提供之抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體係嵌合抗體。某些嵌合抗體闡述於(例如)美國專利號4,816,567及Morrison等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984))中。在一個實例中，嵌合抗體包含非人類可變區(例如，源自小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物(例如猴子)之可變區)及人類恆定區。在又一實例中，嵌合抗體係類別或亞類已自親代抗體發生變化之「類別轉換」抗體。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0371】 在某些情況下，嵌合抗體為人類化抗體。通常，將非人類抗體人類化以降低對人類之免疫原性，而保留親代非人類抗體之特異性及親和力。通常，人類化抗體包含一或多個可變結構域，其中HVR，例如，CDR (或其部分)源自非人類抗體，且FR(或其部分)源自人類抗體序列。人類化抗體視情況亦可包含人類恆定區之至少一部分。在一些情況中，人類化抗體中之一些FR殘基經來自非人類抗體(例如，產生HVR殘基之抗體)之相應殘基取代以(例如)恢復或改良抗體特異性或親和力。

【0372】 人類化抗體及其製備方法綜述於(例如) Almagro及Fransson，Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)中，且進一步闡述於(例如)以下文獻中：Riechmann等人，Nature 332:323-329 (1988)；Queen等人*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；美國專利號5, 821,337、7,527,791、6,982,321及

7,087,409；Kashmiri等人，Methods 36:25-34 (2005)(闡述特異性決定區(SDR)接枝)；Padlan，Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (闡述「表面重塑」)；Dall'Acqua等人，Methods 36:43-60 (2005) (闡述「FR改組」)；及Osbourn等人，Methods 36:61-68 (2005)及Klimka等人，Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (闡述FR改組之「引導選擇」方法)。

【0373】 可用於人類化之人類框架區包括(但不限於)：使用「最佳擬合」方法選擇之框架區(例如，參見Sims等人J. Immunol. 151:2296 (1993))；源自輕鏈或重鏈可變區之特定亞組之人類抗體之共有序列的框架區(例如，參見Carter等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992)；及Presta等人，J. Immunol., 151:2623 (1993))；人類成熟(經體突變)框架區或人類生殖系框架區(例如，參見，Almagro及Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008))；及自篩選FR文庫獲得之框架區(例如，參見Baca等人，J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997)及Rosok等人，J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996))。

4. *人類抗體*

【0374】 在某些情況下，本文提供之抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體係人類抗體。可使用業內已知之各種技術來產生人類抗體。人類抗體概述於van Dijk及van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5：368-74 (2001)及Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)中。

【0375】 可藉由向轉基因動物投與免疫原來製備人類抗體，該轉基因動物已經改變以產生完整人類抗體或具有因應抗原性攻擊之人類可變區的完整抗體。該等動物通常含有人類免疫球蛋白基因座之全部或一部分，其替代內源免疫球蛋白基因座或存於染色體外或隨機整合至動物染色體中。在該等轉基因小鼠中，內源免疫球蛋白基因座通常已不活化。關於自轉基因動物獲得人類抗體之

方法之綜述，參見Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005)。例如，亦參見美國專利號6,075,181及6,150,584，其闡述XENOMOUSE™技術；美國專利號5,770,429，其闡述HUMAB®技術；美國專利號7,041,870，其闡述K-M MOUSE®技術；及美國專利申請公開案號US 2007/0061900，其闡述VELOCIMOUSE®技術。可藉由(例如)與不同人類恆定區組合來進一步修飾來自藉由該等動物產生之完整抗體之人類可變區。

【0376】 人類抗體亦可藉由基於融合瘤之方法製得。已闡述用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類異源骨髓瘤細胞株。(例如，參見Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984)；Brodeur等人，Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications，第51-63頁(Marcel Dekker公司，New York, 1987)；及Boerner等人，J. Immunol., 147:86 (1991))。經由人類B細胞融合瘤技術產生之人類抗體亦闡述於Li等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)中。額外方法包括闡述於(例如)美國專利號7,189,826 (闡述自融合瘤細胞株產生之單株人類IgM抗體)及Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006) (闡述人類-人類融合瘤)中之彼等方法。人類融合瘤技術(三源融合瘤(Trioma)技術)亦闡述於Vollmers及Brandlein，Histology and Histopathology，20(3):927-937 (2005)以及Vollmers及Brandlein，Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005)中。

【0377】 亦可藉由分離選自人類源噬菌體顯示文庫之Fv純系可變結構域序列來產生人類抗體。隨後，此類可變結構域序列可與期望之人類恆定結構域組合。自抗體文庫選擇人類抗體之技術闡述於下文中。

5. *文庫源性抗體*

【0378】 可藉由篩選組合文庫中具有一或多種期望活性之抗體來分離本發明

之抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體。舉例而言，業內已知用於產生噬菌體展示文庫及自該等文庫篩選具有期望結合特徵之抗體的各種方法。此等方法可綜述於(例如) Hoogenboom等人，Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien等人編輯，Human Press, Totowa, NJ, 2001)中，且進一步闡述於(例如)以下中：McCafferty等人，Nature 348:552-554；Clackson等人，Nature 352: 624-628 (1991)；Marks等人，J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992)；Marks及Bradbury，Methods in Molecular Biology 248:161-175 (Lo編輯，Human Press, Totowa, NJ, 2003)；Sidhu等人，J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004)；Lee等人，J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34): 12467-12472 (2004)；及Lee等人，J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132(2004)。

【0379】 在某些噬菌體展示方法中，如Winter等人，Ann. Rev. Immunol., 12: 433-455 (1994)中所述，藉由聚合酶鏈反應(PCR)來單獨選殖VH及VL基因譜且將其隨機重組於噬菌體文庫中，接著可篩選抗原結合噬菌體。噬菌體通常展示呈單鏈Fv (scFv)片段或呈Fab片段之抗體片段。來自經免疫來源之文庫可向免疫原提供高親和力抗體而無需構築融合瘤。或者，如由Griffiths等人，EMBO J, 12: 725-734 (1993)所述，可選殖天然譜(例如，自人類)以向各種無任何免疫之非自體抗原以及自體抗原提供單一抗體源。最後，如由Hoogenboom及Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992)所述，亦可藉由以下方式以合成方式製得天然文庫：選殖來自幹細胞之未重排V-基因片段，且使用含有隨機序列之PCR引物編碼高度可變CDR3區且實現活體外重排，闡述人類抗體噬菌體文庫之專利公開案包括(例如)：美國專利號5,750,373及美國專利公開案號2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、

2007/0292936及2009/0002360。

【0380】　自人類抗體文庫分離之抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體或抗體片段視為本文之人類抗體或人類抗體片段。

6. *抗體變異體*

【0381】　在某些情況下，涵蓋本發明之抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體之胺基酸序列變異體。如本文詳細闡述，可基於期望結構及功能性質優化抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體。例如，可能期望改良抗體之結合親和力及/或其他生物學性質。抗體之胺基酸序列變異體係藉由向編碼抗體之核苷酸序列中引入適當修飾或藉由肽合成來製備。此等修飾包括(例如)抗體胺基酸序列內殘基之缺失及/或插入及/或取代。可進行缺失、插入及取代之任一組合以達成最終構築體，前提為最終構築體具有期望特性，例如抗原結合性。

I. *取代、插入及缺失變異體*

【0382】　在某些情況下，提供具有一或多個胺基酸取代之抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體變異體。用於取代誘變之所關注位點包括HVR及FR。保守取代顯示於表1之「較佳取代」標題下。更多實質性變化提供於表1之「例示性取代」標題下，且如下文參照胺基酸側鏈類別進一步闡述。可將胺基酸取代引入所關注抗體及經篩選具有期望活性之產物中，該期望活性係(例如)經保留/經改良之抗原結合、經降低之免疫原性或經改良之ADCC或CDC。

表1. 例示性及較佳之胺基酸取代

原始 殘基	例示性 取代	較佳 取代
Ala (A)	Val；Leu；Ile	Val
Arg (R)	Lys；Gln；Asn	Lys
Asn (N)	Gln；His；Asp, Lys；Arg	Gln
Asp (D)	Glu；Asn	Glu
Cys (C)	Ser；Ala	Ser

原始 殘基	例示性 取代	較佳 取代
Gln (Q)	Asn；Glu	Asn
Glu (E)	Asp；Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn；Gln；Lys；Arg	Arg
Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe	Ile
Lys (K)	Arg；Gln；Asn	Arg
Met (M)	Leu；Phe；Ile	Leu
Phe (F)	Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val；Ser	Ser
Trp (W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正白胺酸	Leu

【0383】　可根據常見側鏈性質對胺基酸進行分組：

(1) 疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

(2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3) 酸性：Asp、Glu；

(4) 鹼性：His、Lys、Arg；

(5) 影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；

(6) 芳香族：Trp、Tyr、Phe。

【0384】　非保守取代需要將該等類別之一的成員交換為另一類別。

【0385】　一種取代變異體類型涉及取代親代抗體(例如人類化或人類抗體)之一或多個高度變異區殘基。通常，所選擇用於進一步研究之所得變異體將相對於親代抗體改變(例如改良)某些生物學性質(例如，親和力增強、免疫原性降低)及/或將實質上保持親代抗體之某些生物學性質。例示性取代變異體係親和力成

熟抗體，其可使用(例如)基於噬菌體顯示之親和力成熟技術(例如彼等本文所述者)便捷地產生。簡言之，使一或多個HVR殘基突變且在噬菌體上顯示變異體抗體且針對特定生物學活性(例如結合親和力)進行篩選。

【0386】 可對HVR進行改變(例如，取代)以(例如)改良抗體親和力。在HVR「熱點」(亦即，由在體細胞成熟過程期間以高頻率發生突變之密碼子編碼之殘基(例如，參見Chowdhury，Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008))及/或接觸抗原之殘基)中進行該等改變，且測試所得變異體VH或VL之結合親和力。藉由自二級文庫構築及重新選擇來達成親和力成熟已闡述於(例如) Hoogenboom等人，Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien等人編輯，Human Press, Totowa, NJ, (2001))中。在親和力成熟之一些情況下，藉由多種方法(例如，易錯PCR、鏈改組或寡核苷酸引導之誘變)中之任一種將多樣性引入所選用於成熟之可變基因中。接著建立二級文庫。接著篩選文庫以鑑別具有期望親和力之任一抗體變異體。另一種引入多樣性之方法涉及HVR引導之方法，其中將若干HVR殘基(例如，一次4-6個殘基)隨機化。可使用(例如)丙胺酸掃描誘變或建模特異性地鑑別參與抗原結合之HVR殘基。具體而言，通常靶向CDR-H3及CDR-L3。

【0387】 在某些情況下，取代、插入或缺失可發生在一或多個HVR內，只要該等改變不顯著降低抗體結合抗原之能力即可。舉例而言，可在HVR中進行不顯著降低結合親和力之保守改變(例如，如本文所提供之保守取代)。此等改變可(例如)在HVR中抗原接觸殘基之外部。在上文所提供之變異體VH及VL序列之某些情況下，每一HVR未經改變，或包括不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0388】 如Cunningham及Wells (1989) Science, 244:1081-1085中所述，用於鑑別抗體中可靶向用於誘變之殘基或區的有用方法稱為「丙胺酸掃描誘變」。

在此方法中，已鑑別殘基或靶殘基之群(例如，帶電殘基，例如Arg、Asp、His、Lys及Glu)，且由中性或帶負電之胺基酸(例如，丙胺酸或多聚丙胺酸)替代以確定是否影響抗體與抗原之相互作用。可在對初始取代顯示功能敏感性之胺基酸位置引入其他取代。或者或另外，抗原-抗體複合體之晶體結構以鑑別抗體與抗原間之接觸點。該等接觸殘基及相鄰殘基可作為取代候選物被靶向或消除。可篩選變異體以確定其是否含有期望性質。

【0389】　胺基酸序列插入包括胺基端融合物及/或羧基端融合物(長度在一個殘基至含有上百或更多殘基之多肽範圍內)，以及單個或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有N-末端甲硫胺醯基殘基之抗體。抗體分子之其他插入變異體包括酶(例如用於ADEPT)或延長抗體血清半衰期之多肽與抗體N端或C端之融合物。

II. *醣基化變異體*

【0390】　在某些情況下，可改變本發明之抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體以增加或減小抗體醣基化之程度。可藉由改變胺基酸序列從而產生或去除一或多個醣基化位點來便捷地達成本發明之抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體的醣基化位點的添加或缺失。

【0391】　若抗體包含Fc區，則其所連接之碳水化合物可能有所變化。由哺乳動物細胞產生之天然抗體通常包含具支鏈、二分枝寡醣，其通常藉由N-鍵聯連接至Fc區之CH2結構域的Asn297。例如，參見Wright等人，TIBTECH 15:26-32 (1997)。寡醣可包括多種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸以及連接至二分枝寡醣結構之「主幹」中之GlcNAc的岩藻糖。在一些情況下，修飾本發明抗體中之寡醣以產生具有某些改良性質之抗體變異體。

【0392】 在一種情況下，提供具有缺乏連接(直接或間接)至Fc區之岩藻糖之碳水化合物結構的抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體變異體。例如，此抗體中岩藻糖之量可為1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。如(例如)WO 2008/077546中所闡述，岩藻糖之量係藉由計算如藉由MALDI-TOF質譜法所量測的糖鏈內Asn297處之岩藻糖相對於連接至Asn 297之所有糖結構(例如複雜、雜合及高甘露糖結構)之總和的平均量來測定。Asn297係指位於Fc區中大約位置297 (Fc區殘基之EU編號)之天冬醯胺殘基；然而，因抗體中具有微小序列變化，故Asn297亦可位於位置297上游或下游之大約± 3個胺基酸處，亦即，介於位置294與位置300之間。此等岩藻糖基化變異體可具有改良之ADCC功能。參見(例如)美國專利公開案號US 2003/0157108 (Presta, L.)；US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo有限公司)。與「去岩藻糖基化」或「岩藻糖缺乏」抗體變異體有關之公開案的實例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki等人，J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki等人，Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)。能產生去岩藻糖基化抗體之細胞株之實例包括缺乏蛋白質岩藻糖基化之Lec13 CHO細胞(Ripka等人，Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986)；美國專利申請案第US 2003/0157108 A1號，Presta, L；及WO 2004/056312 A1，Adams等人，尤其在實例11中)及剔除細胞株，例如α-1,6-岩藻糖基轉移酶基因FUT8剔除CHO細胞(例如，參見Yamane-Ohnuki等人，Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)；Kanda, Y.等人，Biotechnol.Bioeng., 94(4):680-688 (2006)；及WO2003/085107)。

【0393】 鑒於上文，在一些情況下，本發明方法包括在分次、劑量遞增投藥方案背景下向受試者投與包含無醣基化位點突變的抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及/或抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)變異體。在一些情況下，無醣基化位點突變降低抗體之效應功能。在一些情況下，無醣基化位點突變為取代突變。在一些情況下，抗體包含Fc區中降低效應功能之取代突變。在一些情況下，取代突變係在胺基酸殘基N297、L234、L235及/或D265 (EU編號)處。在一些情況下，取代突變係選自由以下組成之群：N297G、N297A、L234A、L235A、D265A及P329G。在一些情況下，取代突變係在胺基酸殘基N297處。在較佳情況下，取代突變為N297A。

【0394】 進一步提供具有二等分寡醣之抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體變異體，例如，其中連接至抗體Fc區之二分枝寡醣由GlcNAc二等分。此等抗體變異體可具有降低之岩藻糖基化及/或改良之ADCC功能。此等抗體變異體之實例闡述於(例如) WO 2003/011878 (Jean-Mairet等人)、美國專利號6,602,684 (Umana等人)及US 2005/0123546 (Umana等人)中。亦提供在連接至Fc區之寡醣中具有至少一個半乳糖殘基的抗體變異體。此等抗體變異體可具有改良之CDC功能。此等抗體變異體闡述於(例如) WO 1997/30087 (Patel等人)、WO 1998/58964 (Raju, S.)及WO 1999/22764 (Raju, S.)中。

III. Fc*區變異體*

【0395】 在某些情況下，將一或多個胺基酸修飾引入本發明之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及/或抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)之Fc區中，藉此生成Fc區變異體(例如，參見US 2012/0251531)。Fc區變異體可包含人類Fc區序列(例如人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區)，該序列在一或多個胺基酸位置包含胺基酸修飾(例如取代)。

【0396】 在某些情況下，本發明涵蓋具有一些(但非全部)效應功能之抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體變異體，此使其成為應用之合意候選物，在該等應用中抗體之活體內半衰期較為重要，但某些效應功能(例如補體及ADCC)係不必要或有害的。可實施活體外及/或活體內細胞毒性分析來確認CDC及/或ADCC活性之降低/消耗。例如，可執行Fc受體(FcR)結合分析以確保抗體缺乏FcγR結合能力(因此可能缺乏ADCC活性)，但保留FcRn結合能力。介導ADCC之原代細胞(NK細胞)僅表現FcγRIII，而單核球表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。FcR於造血細胞中之表現彙總於Ravetch及Kinet, Annu. Rev. Immunol 9:457-492 (1991)之第464頁之表3中。評估所關注分子之ADCC活性之活體外分析的非限制性實例闡述於美國專利號5,500,362 (例如，參見Hellstrom, I.等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986))及Hellstrom, I等人，*Proc.Nat'l* Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985)；5,821,337 (參見Bruggemann, M.等人，J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987))中。或者，可使用非放射性分析方法(例如，參見用於流式細胞術之ACTI™非放射性細胞毒性分析(CellTechnology公司，Mountain View, CA)及CytoTox 96®非放射性細胞毒性分析(Promega, Madison, WI))。可用於該等分析之效應細胞包括外周血單核細胞(PBMC)及自然殺傷(NK)細胞。或者或另外，例如可在諸如Clynes等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中所揭示之動物模型中在活體內評價所關注分子之ADCC活性。亦可實施C1q結合分析來確認抗體不能與C1q結合且因此缺少CDC活性。例如，參見WO 2006/029879及WO 2005/100402中之C1q及C3c結合ELISA。為評價補體活化，可實施CDC分析(例如，參見Gazzano-Santoro等人，J. Immunol. Methods 202:163 (1996)；Cragg, M.S.等人，Blood 101:1045-1052 (2003)；及Cragg, M.S.及M.J. Glennie, Blood. 103:2738-2743 (2004))。亦可使用業內已知方

法來實施FcRn結合及活體內清除/半衰期測定(例如，參見Petkova, S.B.等人，*Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0397】 具有降低之效應功能之抗體包括具有Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者的取代的彼等抗體(美國專利號6,737,056及8,219,149)。該等Fc突變體包括在胺基酸位置265、269、270、297及327中之兩者或更多者具有取代之Fc突變體，包括殘基265及297取代為丙胺酸之所謂「DANA」Fc突變體(美國專利號7,332,581及8,219,149)。

【0398】 在某些情況下，抗體中野生型人類Fc區之位置329處之脯胺酸經甘胺酸或精胺酸或大至足以破壞Fc/Fc.γ受體界面內之脯胺酸夾層的胺基酸殘基取代，該界面係在Fc之脯胺酸329與FcgRIII之色胺酸殘基Trp 87及Trp 110之間形成(Sondermann等人：Nature 406, 267-273 (2000年7月20日))。在某些情況下，抗體包含至少一個其他胺基酸取代。在一種情況下，其他胺基酸取代為S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D或P331S，且仍在另一情況下，至少一個其他胺基酸取代為人類IgG1 Fc區之L234A及L235A或人類IgG4 Fc區之S228P及L235E (例如，參見US 2012/0251531)，且仍在另一情況下，至少一個其他胺基酸取代為人類IgG1 Fc區之L234A及L235A及P329G。

【0399】 闡述具有改良或降低之與FcR之結合的某些抗體變異體。(例如，參見美國專利號6,737,056；WO 2004/056312，及Shields等人，J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001))。

【0400】 在某些情況下，抗體變異體包含具有一或多個改良ADCC之胺基酸取代(例如，在Fc區之位置298、333及/或334 (殘基之EU編號)處之取代)之Fc區。

【0401】 在一些情況下，改變Fc區，從而改變(亦即，改良或減小) C1q結合

及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)，例如如美國專利號6,194,551、WO 99/51642及Idusogie等人，J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000)中所述。

【0402】 具有延長之半衰期及增強之與新生兒Fc受體(FcRn) (其負責將母體IgG轉移至胎兒中) (Guyer等人，J. Immunol. 117:587 (1976)及Kim等人，J. Immunol. 24:249 (1994))之結合之抗體闡述於US2005/0014934A1 (Hinton等人)中。彼等抗體包含具有一或多個改良Fc區與FcRn之結合之取代之Fc區。此等Fc變異體包括在以下Fc區殘基之一或多者處具有取代之彼等變異體：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434，例如Fc區殘基434之取代(美國專利號7,371,826)。

【0403】 關於Fc區變異體之其他實例亦參見Duncan及Winter, Nature 322:738-40 (1988)；美國專利號5,648,260；美國專利號5,624,821；及WO 94/29351。

【0404】 在一些態樣中，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及/或抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)包含含有N297G突變之Fc區。

【0405】 在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及/或抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)包含一或多個重鏈恆定結構域，其中一或多個重鏈恆定結構域係選自第一CH1 ($CH1_1$)結構域、第一CH2 ($CH2_1$)結構域、第一CH3 ($CH3_1$)結構域、第二CH1 ($CH1_2$)結構域、第二CH2 ($CH2_2$)結構域及第二CH3 ($CH3_2$)結構域。在一些情況下，一或多個重鏈恆定結構域中之至少一者與另一重鏈恆定結構域配對。在一些情況下，$CH3_1$及$CH3_2$結構域各自包含凸起或空腔，且其中$CH3_1$結構域中之凸起或空腔分別可定位於$CH3_2$結構域中之空腔或凸起中。在一些情況下，$CH3_1$

及$CH3_2$結構域在該凸起與該空腔之間之界面處相遇。在一些情況下，$CH2_1$及$CH2_2$結構域各自包含凸起或空腔，且其中$CH2_1$結構域中之凸起或空腔分別可定位於$CH2_2$結構域中之空腔或凸起中。在其他情況下，$CH2_1$及$CH2_2$結構域在該凸起與該空腔之間之界面處相遇。在一些情況下，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及/或抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)為IgG1抗體。

IV. 半胱胺酸改造之抗體變異體

【0406】 在某些情況下，期望產生半胱胺酸改造之抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體，例如，「硫代MAb」，其中抗體之一或多個殘基經半胱胺酸殘基取代。在特定情況下，經取代殘基在抗體之可及位點處出現。如本文進一步所述，藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，反應性硫醇基團由此位於抗體之可及位點處且可用於使抗體結合至其他部分(例如藥物部分或連接體-藥物部分)以產生免疫結合物。在某些情況下，以下殘基中之任一或多者經半胱胺酸取代：輕鏈之V205 (Kabat編號)；重鏈之A118 (EU編號)；及重鏈Fc區之S400 (EU編號)。半胱胺酸改造之抗體可如(例如)美國專利號7,521,541中所述生成。

V. *抗體衍生物*

【0407】 在某些情況下，本文提供之本發明之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，曲拉格單抗)或其變異體)及/或本發明之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗或其變異體)經進一步修飾以含有業內已知且易於獲得之額外非蛋白質性部分。適於抗體衍生化之部分包括(但不限於)水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括(但不限於)聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇之共聚物、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啶酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三氧雜環己烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚

物或無規共聚物)及葡聚糖或聚(n-乙烯基基吡咯啶酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙烯化之多元醇(例如，甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛可因其在水中具有穩定性而在製造方面具有優勢。聚合物可具有任何分子量，且可為具支鏈或不具支鏈。連接至抗體之聚合物之數目可變，且若連接一個以上之聚合物，則其可為相同或不同分子。通常，用於衍生化之聚合物之數目及/或類型可基於包括(但不限於)以下在內之考慮因素來確定：欲改良抗體之特定性質或功能、抗體衍生物是否將用於界定條件下之療法等。

【0408】　在另一情況下，提供抗體與非蛋白質性部分之結合物，其可藉由暴露於輻射來選擇性加熱。在一種情況下，非蛋白質性部分為碳奈米管(Kam等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:11600-11605 (2005))。輻射可具有任一波長，且包括(但不限於)如下波長之輻射：其不會危害正常細胞，但將非蛋白質性部分加熱至可將毗鄰抗體-非蛋白質性部分之細胞殺滅的溫度。

重組產生方法

【0409】　本發明之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及/或抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)可使用(例如)如美國專利號4,816,567中所述之重組方法及組合物來產生，該專利之全文以引用方式併入本文中。

【0410】　為重組產生抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1拮抗劑抗體，分離編碼抗體之核酸且將其插入一或多個載體中以進一步在宿主細胞中選殖及/或表現。此核酸可使用習用程序容易地分離出來且定序(例如，藉由使用能與編碼抗體之重鏈及輕鏈之基因特異性結合的寡核苷酸探針)。

【0411】　用於選殖或表現編碼抗體之載體之適宜宿主細胞包括本文所述之原

核細胞或真核細胞。舉例而言，尤其在無需醣基化及Fc效應子功能時，抗體可在細菌中產生。關於抗體片段及多肽在細菌中之表現，參見(例如)美國專利號5,648,237 、 5,789,199 及 5,840,523 。(亦參見 Charlton, Methods in Molecular Biology，第248卷(B.K.C. Lo編輯，Humana Press, Totowa, NJ, 2003)，第245-254頁，其闡述抗體片段在大腸桿菌中之表現)。表現後，可以可溶部分自細菌細胞膏糊分離抗體且可將其進一步純化。

【0412】 除原核生物外，真核微生物(例如絲狀真菌或酵母)亦係編碼抗體之載體之適宜選殖或表現宿主，包括醣基化途徑已「經人類化」從而產生部分或完全人類醣基化模式之抗體的真菌及酵母菌株。參見Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004)及Li等人，Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)。

【0413】 用於表現醣基化抗體之適宜宿主細胞亦源自多細胞生物體(無脊椎動物及脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物細胞及昆蟲細胞。已鑑別出可與聯合昆蟲細胞使用之諸多桿狀病毒株，尤其用於轉染草地貪夜蛾(Spodoptera frugiperda)細胞。

【0414】 亦可利用植物細胞培養物作為宿主。參見(例如)美國專利號5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978及6,417,429 (闡述在轉基因植物中產生抗體之PLANTIBODIES^{TM}技術)。

【0415】 亦可使用脊椎動物細胞作為宿主。例如，可使用適於在懸浮液中生長之哺乳動物細胞株。有用之哺乳動物宿主細胞株之實例係藉由SV40轉化之猴腎臟CV1細胞株(COS-7)；人類胚胎腎臟細胞株(293或293細胞，如例如Graham等人，J. Gen Virol. 36:59 (1977)中所述)；幼小倉鼠腎細胞(BHK)；小鼠塞爾托利氏細胞(sertoli cell)(TM4細胞，如例如Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)中所述)；猴腎細胞(CV1)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；人類子宮頸癌細胞

(HELA)；犬腎細胞(MDCK；水牛鼠肝細胞(BRL 3A)；人類肺細胞(W138)；人類肝細胞(Hep G2)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562)；TRI細胞，如例如Mather等人，Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)中所述；MRC 5細胞；及FS4細胞。其他有用哺乳動物宿主細胞株包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括DHFR$^-$ CHO細胞(Urlaub等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞株，例如Y0、NS0及Sp2/0。關於適於抗體產生之某些哺乳動物宿主細胞株之綜述，例如參見Yazaki及Wu，Methods in Molecular Biology，第248卷(B.K.C. Lo編輯，Humana Press, Totowa, NJ)，第255-268頁(2003)。

免疫結合物

【0416】 本發明亦提供免疫結合物，該等免疫結合物包含結合至一或多種細胞毒性劑(例如化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素(例如，細菌、真菌、植物或動物來源之蛋白質毒素、酶促活性毒素或其片段)或放射性同位素)的本發明之抗TIGIT拮抗劑(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)及/或抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)。

【0417】 在一些情況下，免疫結合物為抗體-藥物結合物(ADC)，其中抗體結合至一或多種藥物，該等藥物包括(但不限於)類美登素(參見美國專利號5,208,020、5,416,064及歐洲專利EP 0 425 235 B1)；奧里斯他汀(auristatin)，例如單甲基奧里斯他汀藥物部分DE及DF (MMAE及MMAF) (參見美國專利號5,635,483及5,780,588及7,498,298)；多拉斯他汀；卡奇黴素或其衍生物(參見美國專利號5,712,374、5,714,586、5,739,116、5,767,285、5,770,701、5,770,710、5,773,001及5,877,296；Hinman等人，Cancer Res.53:3336-3342 (1993)；及Lode等人，Cancer Res. 58:2925-2928 (1998))；蒽環類，例如道諾黴素或多柔比星(參見Kratz等人，Current Med. Chem. 13:477-523 (2006)；Jeffrey等人，Bioorganic

& Med. Chem. Letters 16:358-362 (2006)；Torgov等人，Bioconj. Chem. 16:717-721 (2005)；Nagy等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:829-834 (2000)；Dubowchik等人，Bioorg.& Med. Chem. Letters 12:1529-1532 (2002)；King等人，J. Med. Chem. 45:4336-4343 (2002)；及美國專利號6,630,579)；胺甲喋呤；長春地辛；紫杉烷，例如多西他賽、太平洋紫杉醇、拉羅他塞(larotaxel)、特西他塞(tesetaxel)及歐他紫杉烷(ortataxel)；單端孢黴烯；及CC1065。

【0418】 在另一情況下，免疫結合物包含結合至酶促活性毒素或其片段之如本文所述之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，曲拉格單抗)或抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)，該酶促活性毒素或其片段包括(但不限於)白喉A鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素A鏈(來自綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa))、蓖麻毒蛋白(ricin) A鏈、相思子素(abrin) A鏈、蒴蓮根毒素(modeccin) A鏈、α-八疊球素(alpha-sarcin)、油桐(Aleurites fordii)蛋白、石竹素(dianthin)蛋白、美洲商路(Phytolaca americana)蛋白(PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜(momordica charantia)抑制劑、瀉果素(curcin)、巴豆毒素(crotin)、皂質草(saponaria officinalis)抑制劑、白樹毒蛋白(gelonin)、有絲分裂素、侷限麴菌素、酚黴素、伊諾黴素(enomycin)及單端孢黴烯。

【0419】 在另一情況下，免疫結合物包含如本文所述之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，曲拉格單抗)及/或如本文所述之抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)，其結合至放射性原子以形成放射結合物。多種放射性同位素可用於產生放射性結合物。實例包括At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}及Lu之放射性同位素。在使用放射性結合物來檢測時，其可包含用於閃爍法研究之放射性原子，例如tc99m或I123；或用於核磁共振(NMR)成像(亦稱為磁共振成像，mri)之自旋標記，例如碘-123 (同上)、碘-131、銦-111、氟-

19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵。

【0420】 抗體與細胞毒性劑之結合物可使用多種雙官能蛋白質偶合劑製得，該等雙官能蛋白質偶合劑係例如3-(2-吡啶基二硫代)丙酸N-琥珀醯亞胺酯(SPDP)、4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸琥珀醯亞胺酯、亞胺環硫丁烷(IT)、亞胺酸酯之雙官能衍生物(例如二亞胺代己二酸二甲酯HCl)、活性酯(例如辛二酸二琥珀醯亞胺酯)、醛(例如戊二醛)、雙-疊氮基化合物(例如雙(對-疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙-重氮衍生物(例如雙-(對-重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(例如甲苯2,6-二異氰酸酯)及雙-活性氟化合物(例如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。舉例而言，蓖麻毒蛋白免疫毒素可如Vitetta等人，Science, 238: 1098 (1987)中所述來製備。碳-14標記之1-異硫氰氧基苯甲醯基-3-甲基二伸乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)係用於結合放射性核苷酸與抗體之例示性螯合劑。參見WO94/11026。連接體可為促進細胞毒性藥物在細胞中釋放之「可裂解連接體」。舉例而言，可使用酸不穩定性連接體、肽酶敏感性連接體、光不穩定性連接體、二甲基連接體或含有二硫鍵之連接體(Chari等人，Cancer Res. 52:127-131 (1992)；美國專利號5,208,020)。

【0421】 本文之免疫結合物或ADC明確地涵蓋(但不限於)使用包括(但不限於)以下之交聯劑試劑製備之該等結合物：BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、硫代-EMCS、硫代-GMBS、硫代-KMUS、硫代-MBS、硫代-SIAB、硫代-SMCC及硫代-SMPB以及SVSB ((4-乙烯基碸)苯甲酸琥珀醯亞胺酯)，以上試劑可自市面購得(例如，購自Pierce Biotechnology公司，Rockford, IL., U.S.A)。

VI. 醫藥組合物及調配物

【0422】 本文所述抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體中之任一者可

用於醫藥組合物及調配物中。抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之醫藥組合物及調配物可藉由將具有期望純度之此類抗體與一或多種醫藥學上可接受之載劑混合(Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版，Osol, A.編輯(1980))以凍乾調配物或水溶液形式製得。醫藥學上可接受之載劑在所用劑量及濃度下通常對接受者無毒，且包括(但不限於)：緩衝劑，例如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(例如十八烷基二甲基苄基氯化銨；氯化六羥季銨；氯化苄烷銨；氯化本索寧；酚類、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，例如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水聚合物，例如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，例如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，例如EDTA；糖，例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；鹽形成抗衡離子，例如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子型表面活性劑，例如聚乙二醇(PEG)。本文之例示性醫藥學上可接受之載劑進一步包括間質性藥物分散劑，例如可溶性中性活性玻尿酸酶糖蛋白(sHASEGP)，例如人類可溶性PH-20玻尿酸酶醣蛋白，例如rHuPH20 (HYLENEX®，Baxter International公司)。某些例示性sHASEGP及使用方法(包括rHuPH20)闡述於美國專利公開案號2005/0260186及2006/0104968中。在一態樣中，將sHASEGP與一或多種其他糖胺聚醣酶(例如軟骨素酶)組合。

【0423】　例示性凍乾抗體調配物闡述於美國專利號6,267,958中。水性抗體調配物包括闡述於美國專利號6,171,586及WO2006/044908中之彼等調配物，後者之調配物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝液。

【0424】　本文之調配物亦可視需要含有一種以上用於所治療特定適應症之活性成分，較佳為彼等具有相互間不會產生不利影響之補充活性者。舉例而言，可能期望進一步提供額外治療劑(例如，化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑及/或抗激素劑，例如上文引用之彼等藥劑)。該等活性成分適宜地以有效用於預期目的之量以組合形式存在。

【0425】　活性成分亦可分別裝入藉由(例如)凝聚技術或藉由介面聚合製備之微膠囊(例如，羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)中、膠質藥物遞送系統(例如，脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米顆粒及奈米膠囊)或粗滴乳液中。該等技術揭示於*Remington's* Pharmaceutical Sciences，第16版，Osol, A.編輯(1980)中。

【0426】　可製備持續釋放型製劑。持續釋放製劑之適宜實例包括含有抗體之固體疏水聚合物之半透性基質，該等基質呈成形物件之形式，例如膜或微膠囊。欲用於活體內投與之調配物通常無菌。無菌性可藉由(例如)經由無菌過濾膜進行過濾來容易地達成。

VII. 製品及套組

【0427】　在本發明之另一態樣中，提供含有可用於治療、預防及/或診斷上述病症之材料的製品或套組。該製品包含容器及位於該容器上或該容器附帶之標籤或包裝插頁。適宜容器包括(例如)瓶子、小瓶、注射器、IV溶液袋等。該等容器可自諸如玻璃或塑膠等眾多種材料形成。容器裝有單獨地或與另一組合物組合時可有效治療、預防及/或診斷病況之組合物，且可具有無菌存取埠(例如，該容器可為具有可由皮下注射針刺穿之塞子的靜脈內溶液袋或小瓶)。

【0428】　組合物中之至少一種活性劑為本發明之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)。標籤或包裝插頁指示組

合物用於治療所選病況(例如，癌症，例如肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))。此外，製品可包含(a)其中容納組合物之第一容器，其中該組合物包含本發明抗體；及(b) 其中容納組合物之第二容器，其中該組合物包含另一細胞毒性劑或其他治療劑。本發明此情況下之製品可進一步包含指示組合物可用於治療特定病況之包裝插頁。或者或另外，該製品可進一步包含第二(或第三)容器，該容器包含醫藥學上可接受之緩衝液，例如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。其可進一步包括自商業及使用者角度來看期望之其他材料，包括其他緩衝液、稀釋劑、濾膜、針及注射器。

【0429】 在一種情況下，提供套組，該套組包括抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)、抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)，以及包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書之包裝插頁。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例

如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書，該個體經測定具有大於或等於1%且小於50%之PD-L1 TPS。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書，該個體經測定具有大於或等於50%之PD-L1 TPS。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書，該個體經測定無敏化EGFR基因突變或ALK基因重排。在一些情況下，包裝插頁包含向患有NSCLC (例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書，該受試者經測定具有不為肺淋巴上皮瘤樣癌之NSCLC的亞型。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說

明書，該受試者經測定(a) 呈EBV IgG及/或EBNA陰性，(b) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性，且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性，或(c) 呈EBV IgG、EBV IgM、EBNA及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒陰性。

【0430】 在一種情況下，提供套組，該套組包括曲拉格單抗、阿替珠單抗，以及包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書之包裝插頁。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書，該個體經測定具有大於或等於1%且小於50%之PD-L1 TPS。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書，該個體經測定具有大於或等於50%之PD-L1 TPS。在一些情況下，包裝插頁包含向患有

癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書，該個體經測定無敏化EGFR基因突變或ALK基因重排。在一些情況下，包裝插頁包含向患有NSCLC (例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書，該受試者經測定具有不為肺淋巴上皮瘤樣癌之NSCLC的亞型。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書，該受試者經測定(a) 呈EBV IgG及/或EBNA陰性，(b) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性，且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性，或(c) 呈EBV IgG、EBV IgM、EBNA及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒陰性。

【0431】 在一些情況下，套組包括抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，如本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)，以及包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書之包裝插頁。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非

小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書，該個體經測定具有大於或等於1%且小於50%之PD-L1 TPS。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書，該個體經測定具有大於或等於50%之PD-L1 TPS。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書，該個體經測定無敏化EGFR基因突變或ALK基因重排。在一些情況下，包裝插頁包含向患有NSCLC (例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明

書，該受試者經測定具有不為肺淋巴上皮瘤樣癌之NSCLC的亞型。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書，該受試者經測定(a) 呈EBV IgG及/或EBNA陰性，(b) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性，且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性，或(c) 呈EBV IgG、EBV IgM、EBNA及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒陰性。

【0432】 在一些情況下，套組包括曲拉格單抗，以及包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書之包裝插頁。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書，該個體經測定具有大於或等於1%且小於50%之PD-L1 TPS。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺

癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書，該個體經測定具有大於或等於50%之PD-L1 TPS。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書，該個體經測定無敏化EGFR基因突變或ALK基因重排。在一些情況下，包裝插頁包含向患有NSCLC (例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書，該受試者經測定具有不為肺淋巴上皮瘤樣癌之NSCLC的亞型。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書，該受試者經測定(a) 呈EBV IgG及/或EBNA陰性，(b) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性，且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性，或(c) 呈EBV IgG、EBV IgM、EBNA及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒陰性。

【0433】 在一些情況下，套組包括抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)，以及包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗

狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體及每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體的說明書之包裝插頁。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體及每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體的說明書。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書，該個體經測定具有大於或等於1%且小於50%之PD-L1 TPS。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書，該個體經測定具有大於或等於50%之PD-L1 TPS。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書，該個體經

測定無敏化EGFR基因突變或ALK基因重排。在一些情況下，包裝插頁包含向患有NSCLC (例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書，該受試者經測定具有不為肺淋巴上皮瘤樣癌之NSCLC的亞型。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書，該受試者經測定(a)呈EBV IgG及/或EBNA陰性，(b) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性，且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性，或(c) 呈EBV IgG、EBV IgM、EBNA及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒陰性。

【0434】 在一些情況下，套組包括阿替珠單抗，以及包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之阿替珠單抗及每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之曲拉格單抗的說明書之包裝插頁。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗及每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗的說明書。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，

例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書，該個體經測定具有大於或等於1%且小於50%之PD-L1 TPS。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書，該個體經測定具有大於或等於50%之PD-L1 TPS。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書，該個體經測定無敏化EGFR基因突變或ALK基因重排。在一些情況下，包裝插頁包含向患有NSCLC (例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書，該受試者經測定具有不為肺淋巴上皮瘤樣癌之NSCLC的亞型。在一些情況下，包裝插頁包含向患有癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週約1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的說明書，該受試者

經測定(a) 呈EBV IgG及/或EBNA陰性，(b) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性，且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性，或(c) 呈EBV IgG、EBV IgM、EBNA及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒陰性。

【0435】 在相關情況下，本發明之特徵在於包括以下之套組：本發明之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT拮抗劑抗體，例如曲拉格單抗)、抗PD-L1拮抗劑抗體(例如，阿替珠單抗)，以及包含根據本文揭示之方法中之任一者使用抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體治療受試者之癌症(例如，肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))的說明書之包裝插頁。在上述情況中之任一者中，受試者可為(例如)人類。明確地預期本文所述抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體中之任一者可包括於套組中。

VIII. 實例

【0436】 以下係本發明方法之實例。應理解，鑒於上文所提供之一般說明可實踐各種其他實施例。

實例1. 抗TIGIT拮抗劑抗體與抗PD-L1拮抗劑抗體之組合在患有肺癌之患者中的效能

【0437】 為了評估與安慰劑與阿替珠單抗之組合相比用抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)與抗PD-L1拮抗劑抗體(阿替珠單抗)之組合治療在患有肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC)，例如鱗狀或非鱗狀NSCLC，例如局部晚期不可切除之NSCLC (例如，IIIB期NSCLC)或復發性或轉移性NSCLC (例如，IV期NSCLC))之患者中的效能及安全性，將患者入選於II期、全球、多中心、隨機化、盲化、安慰劑對照研究中。為了合格，患者

必須(i) 先前未進行局部晚期不可切除或轉移性NSCLC之治療，(ii) 美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態(PS)為0或1，(iii) 具有PD-L1選擇腫瘤(例如，如藉由PD-L1 IHC 22C3 pharmDx分析所測定腫瘤比例評分(TPS) ≥1%的腫瘤PD-L1表現)，(iv) 無表皮生長因子受體(EGFR)或退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因突變，(v) 無NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型，及(vi) 無活動性愛潑斯坦-巴爾病毒(EBV)感染或已知的或懷疑的慢性活動性EBV感染。

【0438】 若患者具有EBV IgG之陽性血清學及/或呈愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)陽性，則需要EBV IgM測試及/或EBV PCR以考量合格性。若患者具有EBV IgG之陽性血清學及/或呈EBNA陽性，則其必須呈EBV IgM陰性及/或藉由EBV PCR呈陰性。對在接受研究治療的同時隨後經歷急性發炎事件(例如，全身發炎反應症候群)之患者實施額外EBV血清學測試。

【0439】 臨床試驗由如下文詳細闡述之單個階段組成。

隨機化

【0440】 在此研究中，120名患者入選且以1:1比率(實驗組對對照組)隨機化成兩個治療組中之一者。在實驗組中，患者接受抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)與阿替珠單抗之組合。在對照組中，患者接受安慰劑與阿替珠單抗之組合。基於PD-L1 IHC 22C3 pharmDx分析結果(例如，TPS為1-49%對TPS ≥ 50%)、NSCLC之組織學(例如，非鱗狀對鱗狀)以及患者之吸菸史(例如，是或否)對隨機化分層。該等分層因子已鑑別為患有NSCLC之患者之關鍵預後因子。由該等因子之預期分層將最小化由於抗TIGIT拮抗劑抗體以外之來源導致之兩個治療組之差異。

研究治療劑量及投與

【0441】 在治療期間，患者接受每3週(q3w) (21 ± 3天)藉由靜脈內輸注投與

之600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)或安慰劑(等效於7.5 mg/kg之基於平均體重之劑量)。抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)或安慰劑係在每一21天投藥週期之第1天投與。阿替珠單抗係以每3週(21 ± 3天)1200 mg之劑量(等效於15 mg/kg之基於平均體重之劑量)藉由靜脈內輸注投與。阿替珠單抗劑量係固定的且不依賴於體重。阿替珠單抗係在每一21天投藥週期之第1天投與。

【0442】 在研究之一個實驗中，在投與當天，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)或安慰劑係在阿替珠單抗之前投與，具有插入觀察期。在抗TIGIT抗體或安慰劑之第一次輸注之前，在開始輸注之前在60分鐘內記錄患者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。抗TIGIT抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)或安慰劑之第一次輸注係經60 (±10)分鐘投與。在此期間，以15分鐘之間隔記錄患者之生命徵象(脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。在輸注之後，觀察患者60分鐘，在此期間，如上文所述監測生命徵象。阿替珠單抗之第一次輸注係經60 (±15)分鐘投與。在此期間，以15分鐘之間隔記錄患者之生命徵象。在輸注之後，觀察患者60分鐘，在此期間，如上文所述監測生命徵象。若在抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)、安慰劑或阿替珠單抗之第一次輸注期間未經歷與輸注相關之不良事件抗，則隨後之輸注可經30 (±10)分鐘投與。另外，輸注後觀察期可減少至30分鐘。應在開始輸注抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)或安慰劑前60分鐘內繼續記錄生命徵象之輸注前記錄。

【0443】 在研究之另一實驗中，在投與當天，阿替珠單抗係在抗TIGIT拮抗

劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)或安慰劑之前投與，插入觀察期。在阿替珠單抗之第一次輸注之前，在開始輸注之前在60分鐘內記錄患者之生命徵象(例如，脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。阿替珠單抗之第一次輸注係經60 (±15)分鐘投與。在此期間，以15分鐘之間隔記錄患者之生命徵象(脈搏率、呼吸率、血壓及體溫)。在輸注之後，觀察患者60分鐘，在此期間，如上文所述監測生命徵象。抗TIGIT抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)或安慰劑之第一次輸注係經60 (±10)分鐘投與。在此期間，以15分鐘之間隔記錄患者之生命徵象。在輸注之後，觀察患者60分鐘，在此期間，如上文所述監測生命徵象。若在阿替珠單抗、安慰劑或抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)之第一次輸注期間未經歷與輸注相關之不良事件抗，則隨後之輸注可經30 (±10)分鐘投與。另外，輸注後觀察期可減少至30分鐘。應在開始輸注阿替珠單抗之前30分鐘內繼續記錄生命徵象之輸注前記錄。

【0444】 繼續治療直至缺乏臨床益處，在放射照相資料、生檢結果及臨床狀態之整合評價後導致疾病進展之症狀惡化，體能狀態下降，與研究治療相關之不可耐受之毒性或關鍵部位處之腫瘤進展利用方案接受之療法無法管理。

伴隨療法

【0445】 允許某些伴隨療法。伴隨療法包括患者使用之任何藥物(例如，處方藥物、非處方藥物、疫苗、草藥或順勢療法、營養補充劑)以及自開始研究治療前七天至治療中斷訪問之方案規定之研究治療。在研究期間允許患者使用以下伴隨療法。

【0446】 理論上，系統性皮質類固醇及其他免疫調節藥物可能會減弱使用抗TIGIT拮抗劑抗體及/或阿替珠單抗治療之潛在有益免疫效應，但應由治療醫師

酌情決定與管理準則一致投與。阿替珠單抗、抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)或安慰劑之第一次輸注不允許術前用藥。若患者在阿替珠單抗、抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)或安慰劑之任何先前輸注期間經歷與輸注相關之反應(IRR)，則利用抗組織胺及/或解熱劑之術前用藥可在治療醫師諮詢醫學監察員後由治療醫師酌情決定投與≥ 2個週期。對於患有直立性低血壓或腎上腺皮質功能不全之患者，亦允許使用吸入之皮質類固醇及鹽皮質激素(例如，氟氫可的松)。允許用於腎上腺機能不全之皮質類固醇之生理劑量。

【0447】 應評估患有腎功能異常之患者且治療其他更常見之病因(例如，腎前及腎後原因以及合併用藥，包括NSAID)。可能需要腎生檢來確定明確之診斷及適當之治療。在不存在經鑑別之替代病因下，應評估呈現腎炎之體征及症狀之患者且根據事件之嚴重程度進行治療。若患者呈現1級腎事件，則可繼續研究治療，同時監測腎功能(例如，肌酸酐水準)且將其消退至正常範圍內及/或基線值。經歷2級事件之患者應保留最多12週之研究治療且用皮質類固醇治療，直至症狀消退。患者可在皮質類固醇之至少一個月之逐漸減少期達到等效劑量 ≤ 10 mg/天口服普賴松後恢復研究治療。經歷3級或4級腎事件之患者應永久性中斷使用抗TIGIT抗體(例如，曲拉格單抗)/安慰劑及阿替珠單抗之治療，且使用皮質類固醇及/或免疫抑制劑進行治療。

【0448】 當患者入選研究時，作為食慾刺激劑投與之甲地孕酮係可接受的。使用口服避孕藥、激素替代療法、預防性或治療性抗凝療法(例如穩定劑量水準之低分子量肝素或華法林(warfarin))或其他非惡性適應症之維持治療的患者應繼續其使用。大麻素僅在根據當地法規獲得之情況下才被允許，且僅在研究入選之前患者管理之確定部分才被允許。

【0449】 若患者獲得益處(例如，已知骨轉移之治療)且前提係其不損害腫瘤靶標病灶之評價，則可考慮某些形式之放射療法用於疼痛緩解。另外，抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)或安慰劑及阿替珠單抗治療可在姑息性放射療法期間繼續。經歷需要局部療法(例如，手術、立體定向放射手術、放射療法、射頻消融)之混合反應以控制三個或更少病灶之患者仍然適合於繼續研究治療，此由研究者與醫學監察員一起討論後酌情決定。若適當，隨後之腫瘤評估可能需要考慮局部治療，以根據實體腫瘤中之反應評估準則(RECIST) v1.1或根據免疫改良之RECIST (imRECIST)準則確定總體反應(例如，參見Hodi等人，J. Clin. Oncol. e-pub, 2018年1月17日，其全文以引用方式併入本文中)。

【0450】 相反，在篩選期間且在用研究藥物積極治療時，對在入選之前接受地諾單抗(denosumab)之患者維持雙膦酸鹽療法作為替代(若願意及合格)。在研究之治療階段期間，由於潛在之免疫調節性質，不鼓勵開始雙膦酸鹽，然而，此治療之開始不應導致研究治療之中斷。

【0451】 在一些情況下，由研究者酌情決定，僅針對第二次及隨後之抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)或安慰劑及阿替珠單抗輸注投與利用抗組織胺、解熱劑及/或止痛藥之術前用藥。一般而言，研究者可根據當地標準做法按照臨床指示使用支持療法來管理患者之護理。經歷輸注相關之症狀之患者根據當地標準做法可用乙醯胺酚(acetaminophen)、布洛芬、苯海拉明(diphenhydramine)及/或H2受體拮抗劑(例如，法莫替丁(famotidine)、希美替定(cimetidine))或等效藥物接受症狀性治療。表現為呼吸困難、低血壓、喘鳴、支氣管痙攣、心動過速、血氧飽和度降低或呼吸窘迫之嚴重輸注相關事件應按照臨床指示使用支持療法進行管理(例如，補

充氧及β_2腎上腺素性促效劑)。

效能終點

【0452】 當大約總共80個無進展存活期(PFS)事件發生時，在所有隨機化患者中執行共主要及次要效能分析。

【0453】 為了評估與安慰劑與阿替珠單抗之組合相比抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)與阿替珠單抗之組合的效能，將客觀反應率(ORR)量測為主要終點，其中ORR定義為間隔≥4週連續兩次經歷完全反應(CR)或部分反應(PR)之患者的百分比(如由研究者根據RECIST v1.1確定)。估計兩個研究組之間之ORR之差異，以及具有90%信賴區間(CI)之PFS危險比(HR)。使用曼特爾-亨塞爾檢驗(Mantel-Haenszel Test)比較兩個治療組之間之ORR，雙側顯著性水準為5%，由研究之分層因子(亦即，PD-L1 IHC 22C3 pharmDx分析結果(例如，TPS為1-49%，而TPS為≥50%)、NSCLC之組織學(例如，非鱗狀對鱗狀)以及患者之吸菸史(例如，係或否))進行分層。額外主要效能終點進一步包括無進展存活期(PFS)，其定義為自隨機化至首次記錄之疾病進展或死亡日期之時間，以先發生者為準。分層Cox比例風險模型用於估計HR及其90% CI。使用雙側分層對數秩測試比較治療組之間之PFS。Kaplan-Meier方法用於估計每一治療組之PFS曲線及中值PFS。

【0454】 次要效能終點可包括客觀反應之持續時間(DOR)，其定義為自第一次出現記錄之客觀反應至疾病進展(由研究者根據RECIST v1.1確定)或因任何原因之死亡之時間，以先發生者為準；或整體存活期(OS) (亦即，自隨機化至因任何原因之死亡之時間)。分層Cox比例風險模型用於估計HR及其90% CI。使用雙側分層對數秩測試比較治療組之間之OS。Kaplan-Meier方法用於估計每一治療組之OS曲線及中值OS。

【0455】 根據免疫改良之RECIST (imRECIST)準則，額外探索性能終點可進行一步包括評估ORR、DOR及PFS (例如，參見Hodi等人，J. Clin. Oncol. e-pub，2018年1月17日，其以引用方式併入本文中)，其係基於免疫相關之反應準則之關鍵原則，該準則最初設計用於解釋用CTLA-4抑制劑伊匹單抗治療之黑色素瘤患者中觀察到之腫瘤變化模式(例如，參見Wolchok等人，Clin. Can. Res. 15(23): 7412-20, 2009，其全文以引用方式併入本文中)。

【0456】 為了評估與安慰劑與阿替珠單抗之組合相比抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)與阿替珠單抗之組合的安全性及耐受性，量測不良事件(AE) (例如，根據國家癌症研究院(National Cancer Institute) 通用不良事件術語標準4.0版(NCI CTCAE v4.0)分級之AE)之發病率、性質及嚴重程度。另外，與安慰劑與阿替珠單抗之組合相比投與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)與阿替珠單抗之組合期間及之後的生命徵象、陽性體征及臨床實驗室結果自基線之臨床上顯著的變化亦量測為終點。然而，其他效能終點可包括以下的變化：如由肺癌(SILC)量表中之症狀(例如，達到咳嗽呼吸困難及胸痛之惡化時間(TTD))所評價的健康相關生活品質(HRQoL)、研究及治療癌症之歐洲組織(EORTC)生活品質問卷C30 (QLC-C-30)(例如，如藉由整體健康狀態、身體功能及作用功能量表所量測之HRQoL及日常功能自基線之平均變化)，以及用於健康經濟建模之EuroQol 5個維度、5個級別問卷(EQ-5D-5L)問卷(例如，捕獲效用值)，及/或抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)與阿替珠單抗之組合或安慰劑與阿替珠單抗之組合的耐受性。

生物標記

【0457】 收集患者樣品(包括檔案腫瘤組織，以及血清、血漿、全血及糞便)

用於隨機化研究中所有患者之探索性生物標記評價。除了評價PD-L1狀態外，亦分析與抗性相關之生物標記、疾病進展及抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)及/或阿替珠單抗之臨床益處。舉例而言，分析與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)及/或阿替珠單抗之臨床益處及安全性相關之潛在預測及預後生物標記。

【0458】　在基線收集之腫瘤組織及血液(且若由研究者認為臨床上可行，則為在疾病進展時收集之腫瘤組織)可實現全外顯子體測序(WES)及/或新一代測序(NGS)以鑑別體細胞突變，該等體細胞突變可預測對研究治療之反應，與進展至更嚴重之疾病狀態相關，與對研究治療之後天抗性相關，與發生不良事件之易感性相關，或可提高對疾病生物學之認識及理解。

【0459】　生物標記包括(但不限於)腫瘤組織上之PD-L1及TIGIT表現及來自腫瘤組織及/或來自血液中之循環腫瘤DNA之生殖系及體細胞突變(包括但不限於突變負荷、MSI及MMR缺陷) (經由WGS及/或NGS鑑別)及血漿源細胞介素。

【0460】　為了評價PD-L1/PD-1路徑對原發性患者群體之ORR、PFS、DOR及/或OS之效應，可評估蛋白質、RNA、DNA、腫瘤突變負荷及腫瘤組織及/或血液中之其他探索性生物標記在與效能、安全性、PK、免疫原性及患者報告之結果(PRO)之間之關係。另外，為了評價TIGIT路徑對原發性群體之後面的ORR、PFS、DOR及/或OS之效應，可在腫瘤具有如由蛋白質及/或RNA表現所定義之TIGIT表現之患者群體中評估ORR、DOR、PFS及OS。

【0461】　可努力實施探索性生物標記分析以理解該等標記(例如，TIGIT IHC狀態)與研究治療效能之相關性。可在如IHC及/或RNA分析所確定腫瘤具有高TIGIT表現之患者群體中探索效能結果。WGS數據之探索性分析可在本研究之背景下執行，且與其他研究之資料一起進行探索，以提高研究者對疾病病理生

物學之理解，且指導新治療方法之發展。

免疫原性分析

【0462】 為了評估對抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)及阿替珠單抗之免疫反應，評價治療緊急抗藥物抗體(ADA)之發病率其對安全性、效能及藥物動力學(PK)之潛在影響(根據所接受之治療對評價進行分組)。

藥物動力學分析

【0463】 為了表徵抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，本文揭示之抗TIGIT抗體，例如曲拉格單抗)在與阿替珠單抗組合給予時之藥物動力學，在不同時間點自受試者測定抗TIGIT拮抗劑抗體之血清濃度。此外，為了表徵當阿替珠單抗與抗TIGIT拮抗劑抗體(例如，曲拉格單抗)組合或與安慰劑組合投與時阿替珠單抗之藥物動力學，在研究期間不同時間點自受試者獲得阿替珠單抗之血漿濃度。使用描述性統計報告及總結PK分析。

IX. 其他實施例

【0464】 本文所述之技術之一些實施例可根據以下編號實施例中之任一者來定義：

1. 一種治療患有肺癌之受試者之方法，該方法包括向該受試者投與每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的一或多個投藥週期。

2. 如實施例1之方法，其中該方法包括向該受試者投與每三週介於約30 mg至約600 mg之固定劑量的抗TIGIT拮抗劑抗體。

3. 如實施例1或2之方法，其中該方法包括向該受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體。

4. 如實施例1至3中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下高度變異區(HVR)：

SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)之HVR-H1序列；

KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)之HVR-H2序列；

ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)之HVR-H3序列；

KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)之HVR-L1序列；

WASTRES (SEQ ID NO: 5)之HVR-L2序列；及

QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)之HVR-L3序列。

5. 如實施例1至4中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下輕鏈可變區框架區(FR)：

包含胺基酸序列DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)之FR-L1；

包含胺基酸序列WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)之FR-L2；

包含胺基酸序列GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)之FR-L3；及

包含胺基酸序列FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)之FR-L4。

6. 如實施例1至5中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下重鏈可變區FR：

包含胺基酸序列X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11)之FR-H1，其中X_1為Q或E；

包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)之FR-H2；

包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)之FR-H3；及

包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)之FR-H4。

7. 如實施例6之方法，其中X_1為Q。

8. 如實施例6之方法，其中X_1為E。

9. 如實施例1至8中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；

(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 19具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或

(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

10. 如實施例1至9中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

11. 如實施例1至10中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為單株抗體。

12. 如實施例1至11中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為人類抗體。

13. 如實施例1至12中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為全長抗體。

14. 如實施例1至6及8至13中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為曲拉格單抗。

15. 如實施例1至12中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為選自由以下組成之群之結合TIGIT之抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

16. 如實施例1至15中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為IgG類抗體。

17. 如實施例1至16中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為IgG1亞類抗體。

18. 如實施例1至17中任一項之方法，該方法包括向該受試者投與每三週約1200

mg之固定劑量之抗PD-L1抗體。

19. 如實施例1至18中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為阿替珠單抗(MPDL3280A)、YW243.55.S70、MSB0010718C、MDX-1105或MEDI4736。

20. 如實施例1至19中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為阿替珠單抗。

21. 如實施例1至20中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含以下HVR：

GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20)之HVR-H1序列；

AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21)之HVR-H2序列；

RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22)之HVR-H3序列；

RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23)之HVR-L1序列；

SASFLYS (SEQ ID NO: 24)之HVR-L2序列；及

QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25)之HVR-L3序列。

22. 如實施例1至21中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含：

(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 26具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；

(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 27具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或

(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

23. 如實施例1至22中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 27之VL結構域。

24. 如實施例1至23中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為單株抗體。

25. 如實施例1至24中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為人類化抗體。

26. 如實施例1至25中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為全長抗體。

27. 如實施例1至25中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為選自由以下組成之群之結合PD-L1之抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

28. 如實施例1至27中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為IgG類抗體。

29. 如實施例1至28中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為IgG1亞類抗體。

30. 如實施例1至29中任一項之方法，其中該方法包括向該受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之該抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之該抗PD-L1拮抗劑抗體。

31. 如實施例1至30中任一項之方法，其中該一或多個投藥週期中之每一者之長度為21天。

32. 如實施例1至31中任一項之方法，其中該方法包括在該一或多個投藥週期中之每一者之約第1天向該受試者投與該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體。

33. 如實施例1至32中任一項之方法，其中該方法包括在該抗PD-L1拮抗劑抗體之前向該受試者投與該抗TIGIT拮抗劑抗體。

34. 如實施例1至33中任一項之方法，其中該方法包括在投與該抗TIGIT拮抗劑抗體之後之第一觀察期及在投與該抗PD-L1拮抗劑抗體之後之第二觀察期。

35. 如實施例34之方法，其中該第一觀察期及該第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。

36. 如實施例1至32中任一項之方法，其中該方法包括在該抗TIGIT拮抗劑抗體之前向該受試者投與該抗PD-L1拮抗劑抗體。

37. 如實施例1至32及36中任一項之方法，其中該方法包括在投與該抗PD-L1拮抗劑抗體之後之第一觀察期及在投與該抗TIGIT拮抗劑抗體之後之第二觀察期。

38. 如實施例37之方法，其中該第一觀察期及該第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。

39. 如實施例1至32中任一項之方法，其中該方法包括向該受試者同時投與該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體。

40. 如實施例1至39中任一項之方法，其中該方法包括向該受試者靜脈內投與該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體。

41. 如實施例1至40中任一項之方法，其中該方法包括經60 ± 10分鐘藉由靜脈內輸注向該受試者投與該抗TIGIT拮抗劑抗體。

42. 如實施例1至41中任一項之方法，其中該方法包括經60 ± 15分鐘藉由靜脈內輸注向該受試者投與該抗PD-L1拮抗劑抗體。

43. 如實施例1至42中任一項之方法，其中自該受試者獲得之腫瘤樣品經測定具有PD-L1之可檢測之表現水準。

44. 如實施例43之方法，其中PD-L1之該可檢測之表現水準為PD-L1之可檢測之蛋白表現水準。

45. 如實施例44之方法，其中PD-L1之該可檢測之蛋白表現水準藉由免疫組織化學(IHC)分析測定。

46. 如實施例45之方法，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3、SP142、SP263或28-8。

47. 如實施例45或46之方法，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3。

48. 如實施例43至47中任一項之方法，其中該腫瘤樣品經測定具有大於或等於1%之腫瘤比例評分(TPS)。

49. 如實施例48之方法，其中該TPS大於或等於1%且小於50%。

50. 如實施例48之方法，其中該TPS大於或等於50%。

51. 如實施例45或46之方法，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體SP142。

52. 如實施例43至46及51中任一項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於1%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

53. 如實施例43至46、51及52中任一項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於1%且小於5%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

54. 如實施例43至46、51及52中任一項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於5%且小於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

55. 如實施例43至46、51及52中任一項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

56. 如實施例43至46及51至55中任一項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於1%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

57. 如實施例43至46及51至56中任一項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於1%且小於5%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

58. 如實施例43至46及51至56中任一項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在佔

該腫瘤樣品之大於或等於5%且小於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

59. 如實施例43至46及51至56中任一項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

60. 如實施例43之方法，其中PD-L1之該可檢測之表現水準為PD-L1之可檢測之核酸表現水準。

61. 如實施例60之方法，其中PD-L1之該可檢測之核酸表現水準已藉由RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多工qPCR或RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、ISH或其組合來測定。

62. 如實施例1至61中任一項之方法，其中該肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。

63. 如實施例1至62中任一項之方法，其中該肺癌為鱗狀NSCLC。

64. 如實施例1至62中任一項之方法，其中該肺癌為非鱗狀NSCLC。

65. 如實施例1至64中任一項之方法，其中該肺癌為局部晚期不可切除之NSCLC。

66. 如實施例1至65中任一項之方法，其中該肺癌為IIIB期NSCLC。

67. 如實施例1至64中任一項之方法，其中該肺癌為復發性或轉移性NSCLC。

68. 如實施例1至64及67中任一項之方法，其中該肺癌為IV期NSCLC。

69. 如實施例1至68中任一項之方法，其中該受試者先前未進行IV期NSCLC治療。

70. 如實施例1至69中任一項之方法，其中該受試者無敏化表皮生長因子受體(EGFR)基因突變或退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因重排。

71. 如實施例1至70中任一項之方法，其中該受試者無NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣

癌亞型。

72. 如實施例1至71中任一項之方法，其中該受試者無活動性愛潑斯坦-巴爾病毒(EBV)感染或已知的或懷疑的慢性活動性EBV感染。

73. 如實施例1至72中任一項之方法，其中該受試者呈EBV IgM陰性或藉由EBV PCR呈陰性。

74. 如實施例1至73中任一項之方法，其中該受試者呈EBV IgM陰性且藉由EBV PCR呈陰性。

75. 如實施例1至74中任一項之方法，其中該受試者呈EBV IgG陽性或呈愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)陽性。

76. 如實施例1至75中任一項之方法，其中該受試者呈EBV IgG陽性且呈EBNA陽性。

77. 如實施例1至74中任一項之方法，其中該受試者呈EBV IgG陰性或呈EBNA陰性。

78. 如實施例1至74及77中任一項之方法，其中該受試者呈EBV IgG陰性且呈EBNA陰性。

79. 如實施例1至78中任一項之方法，其中該治療引起臨床反應。

80. 如實施例79之方法，其中該臨床反應係與參考客觀反應率(ORR)相比，該受試者之該ORR增加。

81. 如實施例80之方法，其中該參考ORR係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值ORR。

82. 如實施例79至81中任一項之方法，其中該臨床反應係與參考無進展存活期(PFS)時間相比，該受試者該PFS延長。

83. 如實施例79至82中任一項之方法，其中該參考PFS時間係已接受包含抗PD-

L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值PFS時間。

84. 一種治療患有NSCLC之受試者之方法，其包括向該受試者投與每三週600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

85. 一種治療患有NSCLC之受試者之方法，該方法包括：

(a) 自該受試者獲得腫瘤樣品；

(b) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測該腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及自其測定TPS；

(c) 基於該TPS經測定大於或等於1%且小於50%，將該受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域；及

(d) 向該經鑑別之受試者投與該療法。

86. 一種治療患有NSCLC之受試者之方法，該方法包括：

(a) 自該受試者獲得腫瘤樣品；

(b) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測該腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及自其測定TPS；

(c) 基於該TPS經測定大於或等於50%，將該受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑

量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域；及

(d) 向該經鑑別之受試者投與該療法。

87. 一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3測定該受試者之腫瘤樣品之TPS；及

(b) 基於TPS經測定大於或等於1%且小於50%，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

88. 一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3測定該受試者之腫瘤樣品之TPS；及

(b) 基於TPS經測定大於或等於50%，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

89. 一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 檢測該受試者之樣品之表皮生長因子受體(EGFR)基因及退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因的突變狀態及檢測敏化EGFR基因突變或ALK基因重排之不存

在；及

(b) 基於該受試者無敏化EGFR基因突變或ALK基因重排，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

90. 一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 生檢該受試者之腫瘤樣品及檢測不為肺淋巴上皮瘤樣癌之NSCLC的亞型；及

(b) 基於該受試者不具有NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

91. 一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 檢測該受試者之樣品中愛潑斯坦-巴爾病毒(EBV) IgM、EBV IgG、愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒中之一或多者的存在，及

(b) 基於該受試者如下，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法：

(i) 呈EBV IgG及/或EBNA陰性；或

(ii) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性，且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性，

其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

92. 一種治療患有NSCLC之受試者之方法，該方法包括向該受試者投與每三週600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期。

93. 一種治療患有NSCLC之受試者之方法，該方法包括：

(a) 自該受試者獲得腫瘤樣品；

(b) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測該腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及自其測定TPS；

(c) 基於TPS經測定大於或等於1%且小於50%，將該受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者；及

(d) 向該經鑑別之受試者投與該療法。

94. 一種治療患有NSCLC之受試者之方法，該方法包括：

(a) 自該受試者獲得腫瘤樣品；

(b) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測該腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及自其測定TPS；

(c) 基於TPS經測定大於或等於50%，將該受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者；及

(d) 向該經鑑別之受試者投與該療法。

95. 一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3測定該受試者之腫瘤樣品之TPS；及

(b) 基於TPS經測定大於或等於1%且小於50%，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗之一或多個投藥週期的療法。

96. 一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3測定該受試者之腫瘤樣品之TPS；及

(b) 基於TPS經測定大於或等於50%，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗之一或多個投藥週期的療法。

97. 一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 檢測該受試者之樣品之表皮生長因子受體(EGFR)基因及退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因的突變狀態及檢測敏化EGFR基因突變或ALK基因重排之不存在；及

(b) 基於該受試者無敏化EGFR基因突變或ALK基因重排，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗之一或多個投藥週期的療法。

98. 一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 生檢該受試者之腫瘤樣品及檢測不為肺淋巴上皮瘤樣癌之NSCLC的亞型；及

(b) 基於該受試者不具有NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑

量投與之阿替珠單抗之一或多個投藥週期的療法。

99. 一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 檢測該受試者之樣品中愛潑斯坦-巴爾病毒(EBV) IgM、EBV IgG、愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒中之一或多者的存在，及

(b) 基於該受試者如下，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法：

(i) 呈EBV IgG及/或EBNA陰性；或

(ii) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性，且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性。

100. 一種抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其用於治療患有肺癌之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之該抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之該抗PD-L1拮抗劑抗體的一或多個投藥週期。

101. 如實施例100使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約30 mg至約600 mg之固定劑量投與該受試者。

102. 如實施例100或101使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約600 mg之固定劑量投與該受試者。

103. 如實施例100至102中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下HVR：

SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)之HVR-H1序列；

KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)之HVR-H2序列；

ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)之HVR-H3序列；

KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)之HVR-L1序列；

WASTRES (SEQ ID NO: 5)之HVR-L2序列；及

QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)之HVR-L3序列。

104. 如實施例100至103中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下輕鏈可變區FR：

包含胺基酸序列DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)之FR-L1；

包含胺基酸序列WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)之FR-L2；

包含胺基酸序列GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)之FR-L3；及

包含胺基酸序列FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)之FR-L4。

105. 如實施例100至104中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下重鏈可變區FR：

包含胺基酸序列X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11)之FR-H1，其中X_1為Q或E；

包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)之FR-H2；

包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)之FR-H3；及

包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)之FR-H4。

106. 如實施例105使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中X_1為Q。

107. 如實施例105之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中X_1為E。

108. 如實施例100至107中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；

(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 19具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或

(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

109. 如實施例100至108中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

110. 如實施例100至109中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為單株抗體。

111. 如實施例100至110中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為人類抗體。

112. 如實施例100至111中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為全長抗體。

113. 如實施例100至105及107至112中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為曲拉格單抗。

114. 如實施例100至111中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為選自由以下組成之群之結合TIGIT之抗體片段：Fab、Fab’、Fab’-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

115. 如實施例100至114中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為IgG類抗體。

116. 如實施例100至115中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗

體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為IgG1亞類抗體。

117. 如實施例100至116中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體欲以每三週約1200 mg之固定劑量投與該受試者。

118. 如實施例100至117中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為阿替珠單抗(MPDL3280A)、YW243.55.S70、MSB0010718C、MDX-1105或MEDI4736。

119. 如實施例100至118中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為阿替珠單抗。

120. 如實施例100至119中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含以下HVR：

GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20)之HVR-H1序列；

AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21)之HVR-H2序列；

RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22)之HVR-H3序列；

RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23)之HVR-L1序列；

SASFLYS (SEQ ID NO: 24)之HVR-L2序列；及

QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25)之HVR-L3序列。

121. 如實施例100至120中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含：

(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 26具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；

(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 27具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或

(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

122. 如實施例100至121中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 27之VL結構域。

123. 如實施例100至122中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為單株抗體。

124. 如實施例100至123中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為人類化抗體。

125. 如實施例100至124中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為全長抗體。

126. 如實施例100至124中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為選自由以下組成之群之結合PD-L1之抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

127. 如實施例100至126中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為IgG類抗體。

128. 如實施例100至127中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為IgG1亞類抗體。

129. 如實施例100至128中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約600 mg之固定劑量投與該受試者且該抗PD-L1拮抗劑抗體欲以每三週約1200 mg之固定劑量投與該受試者。

130. 如實施例100至129中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該一或多個投藥週期中之每一者之長度為21天。

131. 如實施例100至130中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體欲在該一或多個投藥週期中之每一者之約第1天投與該受試者。

132. 如實施例100至131中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲在該抗PD-L1拮抗劑抗體之前投與該受試者。

133. 如實施例100至132中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中第一觀察期係在投與該抗TIGIT拮抗劑抗體之後且第二觀察期係在投與該抗PD-L1拮抗劑抗體之後。

134. 如實施例133使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該第一觀察期及該第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。

135. 如實施例100至131中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體欲在該抗TIGIT拮抗劑抗體之前投與該受試者。

136. 如實施例100至131及135中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中第一觀察期係在投與該抗PD-L1拮抗劑抗體之後且第二觀察期係在投與該抗TIGIT拮抗劑抗體之後。

137. 如實施例136使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該第一觀察期及該第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。

138. 如實施例100至131中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲與該抗PD-L1拮抗劑抗體同時投與該受試者。

139. 如實施例100至138中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體欲靜脈內投與該受試者。

140. 如實施例100至139中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗

體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲經60 ± 10分鐘藉由靜脈內輸注投與該受試者。

141. 如實施例100至140中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體欲經60 ± 15分鐘藉由靜脈內輸注投與該受試者。

142. 如實施例100至141中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中自該受試者獲得之腫瘤樣品經測定具有PD-L1之可檢測之表現水準。

143. 如實施例142使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1抗體，其中PD-L1之該可檢測之表現水準為PD-L1之可檢測之蛋白表現水準。

144. 如實施例143使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中PD-L1之該可檢測之蛋白表現水準藉由免疫組織化學(IHC)分析測定。

145. 如實施例144使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3、SP142、SP263或28-8。

146. 如實施例144或145使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3。

147. 如實施例142至146中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定具有大於或等於1%之腫瘤比例評分(TPS)。

148. 如實施例147使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該TPS大於或等於1%且小於50%。

149. 如實施例147使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該TPS大於或等於50%。

150. 如實施例144或145中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體SP142。

151. 如實施例142至145及150中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於1%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

152. 如實施例142至145、150及151中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於1%且小於5%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

153. 如實施例142至145、150及151中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於5%且小於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

154. 如實施例142至145、150及151中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

155. 如實施例142至145及150至154中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品大於或等於1%之腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

156. 如實施例142至145及150至155中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品大於或等於1%且小於5%之腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

157. 如實施例142至145及150至155中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品大於或等於5%且小於10%之腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

158. 如實施例142至145及150至155中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品大於或等於10%之腫

瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

159. 如實施例142使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中PD-L1之該可檢測之表現水準為PD-L1之可檢測之核酸表現水準。

160. 如實施例159使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中PD-L1之該可檢測之核酸表現水準已藉由RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多工qPCR或RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、ISH或其組合來測定。

161. 如實施例100至160中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。

162. 如實施例100至161中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該肺癌為鱗狀NSCLC。

163. 如實施例100至161中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該肺癌為非鱗狀NSCLC。

164. 如實施例100至163中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該肺癌為局部晚期不可切除之NSCLC。

165. 如實施例100至164中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該肺癌為IIIB期NSCLC。

166. 如實施例100至163中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該肺癌為復發性或轉移性NSCLC。

167. 如實施例100至163及166中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該肺癌為IV期NSCLC。

168. 如實施例100至167中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者先前未進行IV期NSCLC治療。

169. 如實施例100至168中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗

體，其中該受試者無敏化表皮生長因子受體(EGFR)基因突變或退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因重排。

170. 如實施例100至169中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者無NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型。

171. 如實施例100至170中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者無活動性EBV感染或已知的或懷疑的慢性活動性EBV感染。

172. 如實施例100至171中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者呈EBV IgM陰性或藉由EBV PCR呈陰性。

173. 如實施例100至172中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者呈EBV IgM陰性且藉由EBV PCR呈陰性。

174. 如實施例100至173中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者呈EBV IgG陽性或呈EBNA陽性。

175. 如實施例100至174中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者呈EBV IgG陽性且呈EBNA陽性。

176. 如實施例100至173中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者呈EBV IgG陰性或呈EBNA陰性。

177. 如實施例100至173及176中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者呈EBV IgG陰性且呈EBNA陰性。

178. 如實施例100至177中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體之投與引起臨床反應。

179. 如實施例100至178中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該臨床反應係與參考客觀反應率(ORR)相比，該受試者之該ORR增加。

180. 如實施例100至179中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該參考ORR係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值ORR。

181. 如實施例100至180中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該臨床反應係與參考無進展存活期(PFS)時間相比，該受試者之該PFS延長。

182. 如實施例100至181中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該參考PFS時間係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值PFS時間。

183. 一種抗TIGIT拮抗劑抗體及阿替珠單抗，其用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與每三週600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

184. 一種曲拉格單抗及阿替珠單抗，其用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與每三週600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期。

185. 一種抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有肺癌之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與該藥劑之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之該抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之該抗PD-L1拮抗劑抗體。

186. 一種抗TIGIT拮抗劑抗體在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有肺癌之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與該藥劑及抗PD-L1拮抗劑抗體之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量之該抗TIGIT拮抗劑抗體且該抗PD-L1拮抗劑抗體欲以每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量投與。

187. 一種抗PD-L1拮抗劑抗體在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有肺癌之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與該藥劑及抗TIGIT拮抗劑抗體之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與每三週約80 mg至約1600 mg之固定劑量之該抗PD-L1拮抗劑抗體且該抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約30 mg至約1200 mg之固定劑量投與。

188. 如實施例185至187中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約30 mg至約600 mg之固定劑量投與該受試者。

189. 如實施例185至188中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約600 mg之固定劑量投與該受試者。

190. 如實施例185至189中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下高度變異區(HVR)：

SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)之HVR-H1序列；

KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)之HVR-H2序列；

ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)之HVR-H3序列；

KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)之HVR-L1序列；

WASTRES (SEQ ID NO: 5)之HVR-L2序列；及

QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)之HVR-L3序列。

191. 如實施例185至190中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下

輕鏈可變區框架區(FR)：

包含胺基酸序列DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)之FR-L1；

包含胺基酸序列WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)之FR-L2；

包含胺基酸序列GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)之FR-L3；及

包含胺基酸序列FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)之FR-L4。

192. 如實施例185至191中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下重鏈可變區FR：

包含胺基酸序列X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11)之FR-H1，其中X_1為Q或E；

包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)之FR-H2；

包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)之FR-H3；及

包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)之FR-H4。

193. 如實施例192之用途，其中X_1為Q。

194. 如實施例192之用途，其中X_1為E。

195. 如實施例185至194中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；

(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 19具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或

(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

196. 如實施例185至195中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；

(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 19具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或

(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

197. 如實施例185至196中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為單株抗體。

198. 如實施例185至197中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為人類抗體。

199. 如實施例185至198中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為全長抗體。

200. 如實施例185至192及194至199中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為曲拉格單抗。

201. 如實施例185至198中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為選自由以下組成之群之結合TIGIT之抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

202. 如實施例185至201中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為IgG類抗體。

203. 如實施例185至202中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為IgG1亞類抗體。

204. 如實施例185至203中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體欲以每三週約1200 mg之固定劑量投與該受試者。

205. 如實施例185至204中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為阿替珠

單抗(MPDL3280A)、YW243.55.S70、MSB0010718C、MDX-1105或MEDI4736。

206. 如實施例185至205中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為阿替珠單抗。

207. 如實施例185至204中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含以下HVR：

GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20)之HVR-H1序列；

AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21)之HVR-H2序列；

RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22)之HVR-H3序列；

RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23)之HVR-L1序列；

SASFLYS (SEQ ID NO: 24)之HVR-L2序列；及

QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25)之HVR-L3序列。

208. 如實施例185至207中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含：

(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 26具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；

(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 27具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或

(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

209. 如實施例185至208中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 27之VL結構域。

210. 如實施例185至209中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為單株抗體。

211. 如實施例185至210中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為人類化抗體。

212. 如實施例185至211中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為全長抗體。

213. 如實施例185至211中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為選自由以下組成之群之結合PD-L1之抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

214. 如實施例185至213中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為IgG類抗體。

215. 如實施例185至214中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為IgG1亞類抗體。

216. 如實施例185至215中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約600 mg之固定劑量投與該受試者且該抗PD-L1拮抗劑抗體欲以每三週約1200 mg之固定劑量投與該受試者。

217. 如實施例185至216中任一項之用途，其中該一或多個投藥週期中之每一者之長度為21天。

218. 如實施例185至217中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體欲在該一或多個投藥週期之每一者之約第1天投與該受試者。

219. 如實施例185至218中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲在該抗PD-L1拮抗劑抗體之前投與該受試者。

220. 如實施例185至219中任一項之用途，其中第一觀察期係在投與該抗TIGIT拮抗劑抗體之後且第二觀察期係在投與該抗PD-L1拮抗劑抗體之後。

221. 如實施例220之用途，其中該第一觀察期及該第二觀察期之長度各自介於

約30分鐘至約60分鐘。

222. 如實施例185至218中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體欲在該抗TIGIT拮抗劑抗體之前投與該受試者。

223. 如實施例185至218及222中任一項之用途，其中第一觀察期係在投與該抗PD-L1拮抗劑抗體之後且第二觀察期係在投與該抗TIGIT拮抗劑抗體之後。

224. 如實施例223之用途，其中該第一觀察期及該第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘。

225. 如實施例185至218中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲與該抗PD-L1拮抗劑抗體同時投與該受試者。

226. 如實施例185至225中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體欲靜脈內投與該受試者。

227. 如實施例185至226中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲經60 ± 10分鐘藉由靜脈內輸注投與該受試者。

228. 如實施例185至227中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體欲經60 ± 15分鐘藉由靜脈內輸注投與該受試者。

229. 如實施例185至228中任一項之用途，其中自該受試者獲得之腫瘤樣品經測定具有PD-L1之可檢測之表現水準。

230. 如實施例229之用途，其中PD-L1之該可檢測之表現水準為PD-L1之可檢測之蛋白表現水準。

231. 如實施例230之用途，其中PD-L1之該可檢測之蛋白表現水準藉由免疫組織化學(IHC)分析測定。

232. 如實施例231之用途，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3、SP142、SP263或28-8。

233. 如實施例231或232之用途，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3。

234. 如實施例230至233中任一項之用途，其中該腫瘤樣品經測定具有大於或等於1%之腫瘤比例評分(TPS)。

235. 如實施例234之用途，其中該TPS大於或等於1%且小於50%。

236. 如實施例234之用途，其中該TPS大於或等於50%。

237. 如實施例231或232之用途，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體SP142。

238. 如實施例230至232及237中任一項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於1%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

239. 如實施例230至232、237及238中任一項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於1%且小於5%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

240. 如實施例230至232、237及238中任一項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於5%且小於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

241. 如實施例230至232、237及238中任一項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1的可檢測之表現水準。

242. 如實施例230至232及237至241中任一項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於1%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

243. 如實施例230至232及237至242中任一項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於1%且小於5%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

244. 如實施例230至232及237至242中任一項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於5%且小於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

245. 如實施例230至232及237至242中任一項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

246. 如實施例231之用途，其中PD-L1之該可檢測之表現水準為PD-L1之可檢測之核酸表現水準。

247. 如實施例246之用途，其中PD-L1之該可檢測之核酸表現水準已藉由RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多工qPCR或RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、ISH或其組合來測定。

248. 如實施例185至247中任一項之用途，其中該肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。

249. 如實施例185至248中任一項之用途，其中該肺癌為鱗狀NSCLC。

250. 如實施例185至248中任一項之用途，其中該肺癌為非鱗狀NSCLC。

251. 如實施例185至250中任一項之用途，其中該肺癌為局部晚期不可切除之NSCLC。

252. 如實施例185至251中任一項之用途，其中該肺癌為IIIB期NSCLC。

253. 如實施例185至251中任一項之用途，其中該肺癌為復發性或轉移性NSCLC。

254. 如實施例185至251及253中任一項之用途，其中該肺癌為IV期NSCLC。

255. 如實施例185至254中任一項之用途，其中該受試者先前未進行IV期NSCLC治療。

256. 如實施例185至255中任一項之用途，其中該受試者無敏化表皮生長因子受體(EGFR)基因突變或退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因重排。

257. 如實施例185至256中任一項之用途，其中該受試者無NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型。

258. 如實施例185至257中任一項之用途，其中該受試者無活動性EBV感染或已知的或懷疑的慢性活動性EBV感染。

259. 如實施例185至258中任一項之用途，其中該受試者呈EBV IgM陰性或藉由EBV PCR呈陰性。

260. 如實施例185至259中任一項之用途，其中該受試者呈EBV IgM陰性且藉由EBV PCR呈陰性。

261. 如實施例185至260中任一項之用途，其中該受試者呈EBV IgG陽性或呈EBNA陽性。

262. 如實施例185至261中任一項之用途，其中該受試者呈EBV IgG陽性且呈EBNA陽性。

263. 如實施例185至260中任一項之用途，其中該受試者呈EBV IgG陰性或呈EBNA陰性。

264. 如實施例185至260及263中任一項之用途，其中該受試者呈EBV IgG陰性且呈EBNA陰性。

265. 如實施例185至264中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體之投與引起臨床反應。

266. 如實施例185至265中任一項之用途，其中該臨床反應係與參考客觀反應率(ORR)相比，該受試者之該ORR增加。

267. 如實施例185至266中任一項之用途，其中該參考ORR係已接受包含抗PD-

L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值ORR。

268. 如實施例185至267中任一項之用途，其中該臨床反應係與參考無進展存活期(PFS)時間相比，該受試者之PFS延長。

269. 如實施例185至268中任一項之用途，其中該參考PFS時間係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值PFS時間。

270. 一種抗TIGIT拮抗劑抗體及阿替珠單抗在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與該藥劑之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與每三週600 mg之固定劑量之該抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週1200 mg之固定劑量之該阿替珠單抗，且其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

271. 一種曲拉格單抗及阿替珠單抗在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與該藥劑之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與每三週600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗。

272. 一種套組，其包含抗TIGIT拮抗劑抗體、抗PD-L1拮抗劑抗體，以及包含根據實施例1至86及92至94中任一項之方法向患有肺癌之受試者投與該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體的包裝插頁。

【0465】 儘管已出於理解清楚之目的藉由舉例說明及實例相當詳細地對上述發明進行闡述，但說明及實例不應解釋為限制本發明之範疇。本文所引用所有專利及科學文獻之揭示內容皆全文以引用方式明確併入本文中。

【序列表】

<110> 美商建南德克公司

<120> 用於抗 TIGIT 拮抗劑抗體及抗 PD-L1 拮抗劑抗體治療之投藥

<130> 50474-183TW4

<150> US 62/807,469
<151> 2019-02-19

<150> US 62/641,919
<151> 2018-03-12

<150> US 62/635,484
<151> 2018-02-26

<160> 32

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 1

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5

<210> 2
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 2

Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 3
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 3

Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 4

Lys Ser Ser Gln Thr Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Lys Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 5

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 6

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 7
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 7

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 8

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 9
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 9

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 10

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 11
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 Gln 或 Glu

<400> 11

Xaa Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
20 25 30

<210> 12
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 12

Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 13
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 13

Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln
1 5 10 15

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

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

<220>
<223> 合成構築體

<400> 14

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 15
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 15

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
20 25 30

<210> 16
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 16

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
20 25 30

<210> 17
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 17

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 18
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 18

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 19
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 19

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

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

Ser Asn Asn Lys Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 20
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 20

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His
1 5 10

<210> 21
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 21

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 22

Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 23

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 24

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 25

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr
1 5

<210> 26
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 26

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

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

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

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 27

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 28
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 28

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

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

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

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

```
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
    290                 295                 300

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

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 29
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 29

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val 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〉 30

<211> 244
<212> PRT
<213> 智人

<400> 30

```
Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
1               5                  10                  15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
            20                  25                  30

Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
        35                  40                  45

Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln
    50                  55                  60

Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser
65                  70                  75                  80

Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln
                85                  90                  95

Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr
            100                 105                 110

Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu
        115                 120                 125

Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly
    130                 135                 140

Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val
145                 150                 155                 160

Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu
                165                 170                 175

Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser
```

180 185 190

Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala
195 200 205

Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp
210 215 220

Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe
225 230 235 240

Thr Glu Thr Gly

<210> 31
<211> 223
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31

Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln
20 25 30

Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Cys
35 40 45

Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys Asp Arg Val
50 55 60

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

Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly Thr
85 90 95

Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala Glu

100 105 110

His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly Ala Met Ala Ala Thr
115 120 125

Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val Val Ala Leu Thr Arg
130 135 140

Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu Gly Asp Leu Arg Arg
145 150 155 160

Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser Ala Pro Ser Pro Pro
165 170 175

Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala Gly Leu Cys Gly Glu
180 185 190

Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp Tyr Phe Asn Val Leu
195 200 205

Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe Thr Glu Thr Gly
210 215 220

<210> 32
<211> 290
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile

```
     50                  55                  60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65                  70                  75                  80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
                85                  90                  95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
            100                 105                 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
        115                 120                 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
    130                 135                 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145                 150                 155                 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
                165                 170                 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
            180                 185                 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
        195                 200                 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
    210                 215                 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
225                 230                 235                 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr
                245                 250                 255
```

```
Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys
            260                 265                 270

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu
        275                 280                 285

Glu Thr
    290
```

202000702

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體治療之投藥

【英文發明名稱】DOSING FOR TREATMENT WITH ANTI-TIGIT AND ANTI-PD-L1 ANTAGONIST ANTIBODIES

【中文】

本發明提供用於治療癌症之投藥方法。具體而言，提供藉由投與抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體之組合治療患有肺癌(例如非小細胞肺癌(NSCLC))之人類患者的方法。

【英文】

The invention provides methods of dosing for the treatment of cancers. In particular, provided are methods for treating human patients having lung cancer, such as non-small cell lung cancer (NSCLC), by administering a combination of an anti-TIGIT antagonist antibody and an anti-PD-L1 antagonist antibody.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種治療患有肺癌之受試者之方法，該方法包括向該受試者投與每三週介於約30 mg至約1200 mg之間之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週介於約80 mg至約1600 mg之間之固定劑量之抗PD-L1拮抗劑抗體的一或多個投藥週期。

【第2項】 如申請專利範圍第1項之方法，其中該方法包括向該受試者投與每三週介於約30 mg至約600 mg之間之固定劑量的抗TIGIT拮抗劑抗體。

【第3項】 如申請專利範圍第2項之方法，其中該方法包括向該受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體。

【第4項】 如申請專利範圍第1項至第3項中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下高度變異區(HVR)：

SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)之HVR-H1序列；

KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)之HVR-H2序列；

ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)之HVR-H3序列；

KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)之HVR-L1序列；

WASTRES (SEQ ID NO: 5)之HVR-L2序列；及

QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)之HVR-L3序列。

【第5項】 如申請專利範圍第4項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈可變區框架區(FR)：

包含胺基酸序列DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)之FR-L1；

包含胺基酸序列WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)之FR-L2；

包含胺基酸序列GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID

NO: 9)之FR-L3；及

包含胺基酸序列FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)之FR-L4。

【第6項】 如申請專利範圍第4項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈可變區FR：

包含胺基酸序列X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11)之FR-H1，其中X_1為Q或E；

包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)之FR-H2；

包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)之FR-H3；及

包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)之FR-H4。

【第7項】 如申請專利範圍第6項之方法，其中X_1為Q。

【第8項】 如申請專利範圍第6項之方法，其中X_1為E。

【第9項】 如申請專利範圍第4項至第8項中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；

(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 19具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或

(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

【第10項】如申請專利範圍第1項至第9項中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【第11項】如申請專利範圍第1項至第10項中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為單株抗體。

【第12項】如申請專利範圍第11項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為人類抗體。

【第13項】如申請專利範圍第1項至第12項中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為全長抗體。

【第14項】如申請專利範圍第1項至第6項及第8項至第13項中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為曲拉格單抗(tiragolumab)。

【第15項】如申請專利範圍第1項至第12項中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為選自由以下組成之群之結合TIGIT之抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

【第16項】如申請專利範圍第1項至第15項中任一項之方法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為IgG類抗體。

【第17項】如申請專利範圍第16項之方法，其中該IgG類抗體為IgG1亞類抗體。

【第18項】如申請專利範圍第1項至第17項中任一項之方法，該方法包括向該受試者投與每三週約1200 mg之固定劑量之抗PD-L1抗體。

【第19項】如申請專利範圍第1項至第18項中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為阿替珠單抗(atezolizumab)(MPDL3280A)、YW243.55.S70、MSB0010718C、MDX-1105或MEDI4736。

【第20項】如申請專利範圍第19項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為阿替珠單抗。

【第21項】如申請專利範圍第1項至第18項中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮

抗劑抗體包含以下HVR：

GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20)之HVR-H1序列；

AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21)之HVR-H2序列；

RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22)之HVR-H3序列；

RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23)之HVR-L1序列；

SASFLYS (SEQ ID NO: 24)之HVR-L2序列；及

QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25)之HVR-L3序列。

【第22項】如申請專利範圍第21項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含：

(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 26具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；

(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 27具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或

(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

【第23項】如申請專利範圍第1項至第22項中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 27之VL結構域。

【第24項】如申請專利範圍第21項至第23項中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為單株抗體。

【第25項】如申請專利範圍第24項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為人類化抗體。

【第26項】如申請專利範圍第24項或第25項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為全長抗體。

【第27項】如申請專利範圍第21項至第25項中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為選自由以下組成之群之結合PD-L1之抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

【第28項】如申請專利範圍第21項至第27項中任一項之方法，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為IgG類抗體。

【第29項】如申請專利範圍第28項之方法，其中該IgG類抗體為IgG1亞類抗體。

【第30項】如申請專利範圍第1項至第29項中任一項之方法，其中該方法包括向該受試者投與每三週約600 mg之固定劑量之該抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週約1200 mg之固定劑量之該抗PD-L1拮抗劑抗體。

【第31項】如申請專利範圍第1項至第30項中任一項之方法，其中該一或多個投藥週期中之每一者之長度為21天。

【第32項】如申請專利範圍第1項至第31項中任一項之方法，其中該方法包括在該一或多個投藥週期中之每一者之約第1天向該受試者投與該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體。

【第33項】如申請專利範圍第1項至第32項中任一項之方法，其中該方法包括在該抗PD-L1拮抗劑抗體之前向該受試者投與該抗TIGIT拮抗劑抗體。

【第34項】如申請專利範圍第33項之方法，其中該方法包括在投與該抗TIGIT拮抗劑抗體之後之第一觀察期及在投與該抗PD-L1拮抗劑抗體之後之第二觀察期。

【第35項】如申請專利範圍第34項之方法，其中該第一觀察期及該第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘之間。

【第36項】如申請專利範圍第1項至第32項中任一項之方法，其中該方法包括

在該抗TIGIT拮抗劑抗體之前向該受試者投與該抗PD-L1拮抗劑抗體。

【第37項】如申請專利範圍第36項之方法，其中該方法包括在投與該抗PD-L1拮抗劑抗體之後之第一觀察期及在投與該抗TIGIT拮抗劑抗體之後之第二觀察期。

【第38項】如申請專利範圍第37項之方法，其中該第一觀察期及該第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘之間。

【第39項】如申請專利範圍第1項至第32項中任一項之方法，其中該方法包括向該受試者同時投與該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體。

【第40項】如申請專利範圍第1項至第39項中任一項之方法，其中該方法包括向該受試者靜脈內投與該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體。

【第41項】如申請專利範圍第40項之方法，其中該方法包括經60 ± 10分鐘藉由靜脈內輸注向該受試者投與該抗TIGIT拮抗劑抗體。

【第42項】如申請專利範圍第40項或第41項之方法，其中該方法包括經60 ± 15分鐘藉由靜脈內輸注向該受試者投與該抗PD-L1拮抗劑抗體。

【第43項】如申請專利範圍第1項至第42項中任一項之方法，其中自該受試者獲得之腫瘤樣品經測定具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第44項】如申請專利範圍第43項之方法，其中PD-L1之該可檢測之表現水準為PD-L1之可檢測之蛋白表現水準。

【第45項】如申請專利範圍第44項之方法，其中PD-L1之該可檢測之蛋白表現水準藉由免疫組織化學(IHC)分析測定。

【第46項】如申請專利範圍第45項之方法，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3、SP142、SP263或28-8。

【第47項】如申請專利範圍第46項之方法，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體

22C3。

【第48項】如申請專利範圍第47項之方法，其中該腫瘤樣品經測定具有大於或等於1%之腫瘤比例評分(TPS)。

【第49項】如申請專利範圍第48項之方法，其中該TPS大於或等於1%且小於50%。

【第50項】如申請專利範圍第48項之方法，其中該TPS大於或等於50%。

【第51項】如申請專利範圍第46項之方法，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體SP142。

【第52項】如申請專利範圍第51項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於1%之腫瘤細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第53項】如申請專利範圍第52項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於1%且小於5%之腫瘤細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第54項】如申請專利範圍第52項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於5%且小於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第55項】如申請專利範圍第52項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第56項】如申請專利範圍第51項至第55項中任一項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於1%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第57項】如申請專利範圍第56項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於1%且小於5%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可

檢測之表現水準。

【第58項】如申請專利範圍第56項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於5%且小於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第59項】如申請專利範圍第56項之方法，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第60項】如申請專利範圍第43項之方法，其中PD-L1之該可檢測之表現水準為PD-L1之可檢測之核酸表現水準。

【第61項】如申請專利範圍第60項之方法，其中PD-L1之該可檢測之核酸表現水準已藉由RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多工qPCR或RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、ISH或其組合來測定。

【第62項】如申請專利範圍第1項至第61項中任一項之方法，其中該肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。

【第63項】如申請專利範圍第62項之方法，其中該NSCLC為鱗狀NSCLC。

【第64項】如申請專利範圍第62項之方法，其中該NSCLC為非鱗狀NSCLC。

【第65項】如申請專利範圍第62項至第64項中任一項之方法，其中該NSCLC為局部晚期不可切除之NSCLC。

【第66項】如申請專利範圍第65項之方法，其中該NSCLC為IIIB期NSCLC。

【第67項】如申請專利範圍第62項至第64項中任一項之方法，其中該NSCLC為復發性或轉移性NSCLC。

【第68項】如申請專利範圍第67項之方法，其中該NSCLC為IV期NSCLC。

【第69項】如申請專利範圍第67項或第68項之方法，其中該受試者先前未進行

IV期NSCLC治療。

【第70項】如申請專利範圍第1項至第69項中任一項之方法，其中該受試者無敏化表皮生長因子受體(EGFR)基因突變或退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因重排。

【第71項】如申請專利範圍第1項至第70項中任一項之方法，其中該受試者無NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型。

【第72項】如申請專利範圍第1項至第71項中任一項之方法，其中該受試者無活動性愛潑斯坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus，EBV)感染或已知的或懷疑的慢性活動性EBV感染。

【第73項】如申請專利範圍第1項至第72項中任一項之方法，其中該受試者呈EBV IgM陰性或藉由EBV PCR呈陰性。

【第74項】如申請專利範圍第73項之方法，其中該受試者呈EBV IgM陰性且藉由EBV PCR呈陰性。

【第75項】如申請專利範圍第73項或第74項之方法，其中該受試者呈EBV IgG陽性或呈愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)陽性。

【第76項】如申請專利範圍第75項之方法，其中該受試者呈EBV IgG陽性且呈EBNA陽性。

【第77項】如申請專利範圍第1項至第74項中任一項之方法，其中該受試者呈EBV IgG陰性或呈EBNA陰性。

【第78項】如申請專利範圍第77項之方法，其中該受試者呈EBV IgG陰性且呈EBNA陰性。

【第79項】如申請專利範圍第1項至第78項中任一項之方法，其中該治療引起臨床反應。

【第80項】如申請專利範圍第79項之方法，其中該臨床反應係與參考客觀反應率(ORR)相比，該受試者之ORR增加。

【第81項】如申請專利範圍第80項之方法，其中該參考ORR係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值ORR。

【第82項】如申請專利範圍第79項至第81項中任一項之方法，其中該臨床反應係與參考無進展存活期(PFS)時間相比，該受試者之PFS延長。

【第83項】如申請專利範圍第79項至第82項中任一項之方法，其中該參考PFS時間係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值PFS時間。

【第84項】一種治療患有NSCLC之受試者之方法，該方法包括向該受試者投與每三週600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【第85項】一種治療患有NSCLC之受試者之方法，該方法包括：

(a) 自該受試者獲得腫瘤樣品；

(b) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測該腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及自其測定TPS；

(c) 基於該TPS經測定大於或等於1%且小於50%，將該受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域；及

(d) 向該經鑑別之受試者投與該療法。

【第86項】一種治療患有NSCLC之受試者之方法，該方法包括：

(a) 自該受試者獲得腫瘤樣品；

(b) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測該腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及自其測定TPS；

(c) 基於該TPS經測定大於或等於50%，將該受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域；及

(d) 向該經鑑別之受試者投與該療法。

【第87項】一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3測定該受試者之腫瘤樣品之TPS；及

(b) 基於該TPS經測定大於或等於1%且小於50%，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【第88項】一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3測定該受試者之腫瘤樣品之TPS；及

(b) 基於該TPS經測定大於或等於50%，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【第89項】一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 檢測該受試者之樣品之表皮生長因子受體(EGFR)基因及退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因的突變狀態及檢測敏化EGFR基因突變或ALK基因重排之不存在；及

(b) 基於該受試者無敏化EGFR基因突變或ALK基因重排，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【第90項】一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 生檢該受試者之腫瘤樣品及檢測不為肺淋巴上皮瘤樣癌之NSCLC的亞型；及

(b) 基於該受試者不具有NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型，為該受試者選

擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【第91項】一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 檢測該受試者之樣品中愛潑斯坦-巴爾病毒(EBV) IgM、EBV IgG、愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒中之一或多者的存在，及

(b) 基於該受試者如下，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之抗TIGIT拮抗劑抗體及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法：

(i) 呈EBV IgG及/或EBNA陰性；或

(ii) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性，且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性，

其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【第92項】一種治療患有NSCLC之受試者之方法，該方法包括向該受試者投與每三週600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期。

【第93項】一種治療患有NSCLC之受試者之方法，該方法包括：

(a) 自該受試者獲得腫瘤樣品；

(b) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測該腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及自其測定TPS；

(c) 基於該TPS經測定大於或等於1%且小於50%，將該受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者；及

(d) 向該經鑑別之受試者投與該療法。

【第94項】一種治療患有NSCLC之受試者之方法，該方法包括：

(a) 自該受試者獲得腫瘤樣品；

(b) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3檢測該腫瘤樣品中PD-L1之蛋白表現水準及自其測定TPS；

(c) 基於該TPS經測定大於或等於50%，將該受試者鑑別為可能受益於包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法者；及

(d) 向該經鑑別之受試者投與該療法。

【第95項】一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3測定該受試者之腫瘤樣品之TPS；及

(b) 基於該TPS經測定大於或等於1%且小於50%，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗之一或多個投藥週期的療法。

【第96項】一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 藉由IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3測定該受試者之腫瘤樣品之TPS；及

(b) 基於該TPS經測定大於或等於50%，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗之一或多個投藥週期的療法。

【第97項】一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 檢測該受試者之樣品之表皮生長因子受體(EGFR)基因及退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因的突變狀態及檢測敏化EGFR基因突變或ALK基因重排之不存在；及

(b) 基於該受試者無敏化EGFR基因突變或ALK基因重排，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗之一或多個投藥週期的療法。

【第98項】一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 生檢該受試者之腫瘤樣品及檢測不為肺淋巴上皮瘤樣癌之NSCLC的亞型；及

(b) 基於該受試者不具有NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗之一或多個投藥週期的療法。

【第99項】一種選擇療法用於患有NSCLC之受試者的方法，該方法包括：

(a) 檢測該受試者之樣品中愛潑斯坦-巴爾病毒(EBV) IgM、EBV IgG、愛潑斯坦-巴爾核抗原(EBNA)及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒中之一或多者的存在，及

(b) 基於該受試者如下，為該受試者選擇包含以每三週600 mg之固定劑量投與之曲拉格單抗及以每三週1200 mg之固定劑量投與之阿替珠單抗的一或多個投藥週期的療法：

(i) 呈EBV IgG及/或EBNA陰性；或

(ii) 呈EBV IgG及/或EBNA陽性，且呈EBV IgM及愛潑斯坦-巴爾病毒顆粒二者陰性。

【第100項】　一種抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其用於治療患有肺癌之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與每三週介於約30 mg至約1200 mg之間之固定劑量之該抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週介於約80 mg至約1600 mg之間之固定劑量之該抗PD-L1拮抗劑抗體的一或多個投藥週期。

【第101項】　如申請專利範圍第100項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週介於約30 mg至約600 mg之間之固定劑量投與該受試者。

【第102項】　如申請專利範圍第101項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約600 mg之固定劑量投與該受試者。

【第103項】　如申請專利範圍第100項至第102項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下HVR：

SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)之HVR-H1序列；

KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)之HVR-H2序列；

ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)之HVR-H3序列；

KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)之HVR-L1序列；

WASTRES (SEQ ID NO: 5)之HVR-L2序列；及

QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)之HVR-L3序列。

【第104項】　如申請專利範圍第103項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈可變區FR：

包含胺基酸序列DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)之FR-L1；

包含胺基酸序列WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)之FR-L2；

包含胺基酸序列GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)之FR-L3；及

包含胺基酸序列FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)之FR-L4。

【第105項】　如申請專利範圍第103項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈可變區FR：

包含胺基酸序列X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11)之FR-H1，其中X_1為Q或E；

包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)之FR-H2；

包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13)之FR-H3；及

包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)之FR-H4。

【第106項】　如申請專利範圍第105項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中X_1為Q。

【第107項】　如申請專利範圍第105項之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中X_1為E。

【第108項】　如申請專利範圍第103項至第107項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18具有至少95%序列一致性之胺基

酸序列的重鏈可變(VH)結構域；

(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 19具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或

(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

【第109項】 如申請專利範圍第100項至第108項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【第110項】 如申請專利範圍第100項至第109項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為單株抗體。

【第111項】 如申請專利範圍第110項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為人類抗體。

【第112項】 如申請專利範圍第100項至第111項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為全長抗體。

【第113項】 如申請專利範圍第100項至第105項及第107項至第112項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為曲拉格單抗。

【第114項】 如申請專利範圍第100項至第111項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為選自由以下組成之群之結合TIGIT之抗體片段：Fab、Fab’、Fab’-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

【第115項】 如申請專利範圍第100項至第114項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為IgG類抗

體。

【第116項】　如申請專利範圍第115項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該IgG類抗體為IgG1亞類抗體。

【第117項】　如申請專利範圍第100項至第116項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體欲以每三週約1200 mg之固定劑量投與該受試者。

【第118項】　如申請專利範圍第100項至第117項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為阿替珠單抗(MPDL3280A)、YW243.55.S70、MSB0010718C、MDX-1105或MEDI4736。

【第119項】　如申請專利範圍第118項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為阿替珠單抗。

【第120項】　如申請專利範圍第100項至第117項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含以下HVR：

GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20)之HVR-H1序列；

AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21)之HVR-H2序列；

RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22)之HVR-H3序列；

RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23)之HVR-L1序列；

SASFLYS (SEQ ID NO: 24)之HVR-L2序列；及

QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25)之HVR-L3序列。

【第121項】　如申請專利範圍第120項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含：

(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 26具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；

(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 27具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或

(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

【第122項】 如申請專利範圍第100項至第121項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 27之VL結構域。

【第123項】 如申請專利範圍第120項至第122項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為單株抗體。

【第124項】 如申請專利範圍第123項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為人類化抗體。

【第125項】 如申請專利範圍第123項或第124項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為全長抗體。

【第126項】 如申請專利範圍第120項至第124項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為選自由以下組成之群之結合PD-L1之抗體片段：Fab、Fab’、Fab’-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

【第127項】 如申請專利範圍第120項至第126項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為IgG類抗體。

【第128項】 如申請專利範圍第127項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1

拮抗劑抗體，其中該IgG類抗體為IgG1亞類抗體。

【第129項】　如申請專利範圍第100項至第128項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約600 mg之固定劑量投與該受試者且該抗PD-L1拮抗劑抗體欲以每三週約1200 mg之固定劑量投與該受試者。

【第130項】　如申請專利範圍第100項至第129項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該一或多個投藥週期中之每一者之長度為21天。

【第131項】　如申請專利範圍第100項至第130項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體欲在該一或多個投藥週期中之每一者之約第1天投與該受試者。

【第132項】　如申請專利範圍第100項至第131項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲在該抗PD-L1拮抗劑抗體之前投與該受試者。

【第133項】　如申請專利範圍第132項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中第一觀察期欲在投與該抗TIGIT拮抗劑抗體之後且第二觀察期欲在投與該抗PD-L1拮抗劑抗體之後。

【第134項】　如申請專利範圍第133項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該第一觀察期及該第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘之間。

【第135項】　如申請專利範圍第100項至第131項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體欲在該抗TIGIT拮抗劑抗體之前投與該受試者。

【第136項】　如申請專利範圍第135項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中第一觀察期欲在投與該抗PD-L1拮抗劑抗體之後且第二觀察期欲在投與該抗TIGIT拮抗劑抗體之後。

【第137項】　如申請專利範圍第136項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該第一觀察期及該第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘之間。

【第138項】　如申請專利範圍第100項至第131項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲與該抗PD-L1拮抗劑抗體同時投與該受試者。

【第139項】　如申請專利範圍第100項至第138項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體欲靜脈內投與該受試者。

【第140項】　如申請專利範圍第139項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲經60 ± 10分鐘藉由靜脈內輸注投與該受試者。

【第141項】　如申請專利範圍第139項或第140項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體欲經60 ± 15分鐘藉由靜脈內輸注投與該受試者。

【第142項】　如申請專利範圍第100項至第141項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中自該受試者獲得之腫瘤樣品經測定具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第143項】　如申請專利範圍第142項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1抗體，其中PD-L1之該可檢測之表現水準為PD-L1之可檢測之蛋白表現水

準。

【第144項】　如申請專利範圍第143項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中PD-L1之該可檢測之蛋白表現水準藉由免疫組織化學(IHC)分析測定。

【第145項】　如申請專利範圍第144項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3、SP142、SP263或28-8。

【第146項】　如申請專利範圍第145項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3。

【第147項】　如申請專利範圍第146項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定具有大於或等於1%之腫瘤比例評分(TPS)。

【第148項】　如申請專利範圍第147項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該TPS大於或等於1%且小於50%。

【第149項】　如申請專利範圍第147項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該TPS大於或等於50%。

【第150項】　如申請專利範圍第145項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體SP142。

【第151項】　如申請專利範圍第150項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於1%之腫瘤細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第152項】　如申請專利範圍第151項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於1%且

小於5%之腫瘤細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第153項】　如申請專利範圍第151項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於5%且小於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第154項】　如申請專利範圍第151項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第155項】　如申請專利範圍第150項至第154項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於1%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第156項】　如申請專利範圍第155項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於1%且小於5%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第157項】　如申請專利範圍第155項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於5%且小於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第158項】　如申請專利範圍第155項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第159項】　如申請專利範圍第142項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中PD-L1之該可檢測之表現水準為PD-L1之可檢測之核酸表現水準。

【第160項】　如申請專利範圍第159項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中PD-L1之該可檢測之核酸表現水準已藉由RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多工qPCR或RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、ISH或其組合來測定。

【第161項】　如申請專利範圍第100項至第160項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。

【第162項】　如申請專利範圍第161項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該NSCLC為鱗狀NSCLC。

【第163項】　如申請專利範圍第161項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該NSCLC為非鱗狀NSCLC。

【第164項】　如申請專利範圍第161項至第163項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該NSCLC為局部晚期不可切除之NSCLC。

【第165項】　如申請專利範圍第164項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該NSCLC為IIIB期NSCLC。

【第166項】　如申請專利範圍第161項至第163項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該NSCLC為復發性或轉移性NSCLC。

【第167項】　如申請專利範圍第166項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該NSCLC為IV期NSCLC。

【第168項】　如申請專利範圍第166項或第167項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者先前未進行IV期NSCLC治療。

【第169項】　如申請專利範圍第100項至第168項中任一項使用之抗TIGIT拮

抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者無敏化表皮生長因子受體(EGFR)基因突變或退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因重排。

【第170項】　如申請專利範圍第100項至第169項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者無NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型。

【第171項】　如申請專利範圍第100項至第170項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者無活動性EBV感染或已知的或懷疑的慢性活動性EBV感染。

【第172項】　如申請專利範圍第100項至第171項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者呈EBV IgM陰性或藉由EBV PCR呈陰性。

【第173項】　如申請專利範圍第172項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者呈EBV IgM陰性且藉由EBV PCR呈陰性。

【第174項】　如申請專利範圍第172項或第173項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者呈EBV IgG陽性或呈EBNA陽性。

【第175項】　如申請專利範圍第174項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者呈EBV IgG陽性且呈EBNA陽性。

【第176項】　如申請專利範圍第100項至第173項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者呈EBV IgG陰性或呈EBNA陰性。

【第177項】　如申請專利範圍第176項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該受試者呈EBV IgG陰性且呈EBNA陰性。

【第178項】　如申請專利範圍第100項至第177項中任一項使用之抗TIGIT拮

抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體之投與引起臨床反應。

【第179項】　如申請專利範圍第178項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該臨床反應係與參考客觀反應率(ORR)相比，該受試者之ORR增加。

【第180項】　如申請專利範圍第179項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該參考ORR係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值ORR。

【第181項】　如申請專利範圍第178項至第180項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該臨床反應係與參考無進展存活期(PFS)時間相比，該受試者之PFS延長。

【第182項】　如申請專利範圍第178項至第181項中任一項使用之抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體，其中該參考PFS時間係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值PFS時間。

【第183項】　一種抗TIGIT拮抗劑抗體及阿替珠單抗，其用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與每三週600 mg之固定劑量之抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【第184項】　一種曲拉格單抗及阿替珠單抗，其用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與每三週600 mg之固定劑量之

曲拉格單抗及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗的一或多個投藥週期。

【第185項】　一種抗TIGIT拮抗劑抗體及抗PD-L1拮抗劑抗體在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有肺癌之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與該藥劑之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與每三週介於約30 mg至約1200 mg之間之固定劑量之該抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週介於約80 mg至約1600 mg之間之固定劑量之該抗PD-L1拮抗劑抗體。

【第186項】　一種抗TIGIT拮抗劑抗體在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有肺癌之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與該藥劑及抗PD-L1拮抗劑抗體之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與每三週介於約30 mg至約1200 mg之間之固定劑量之該抗TIGIT拮抗劑抗體且該抗PD-L1拮抗劑抗體欲以每三週介於約80 mg至約1600 mg之間之固定劑量投與。

【第187項】　一種抗PD-L1拮抗劑抗體在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有肺癌之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與該藥劑及抗TIGIT拮抗劑抗體之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與每三週介於約80 mg至約1600 mg之間之固定劑量之該抗PD-L1拮抗劑抗體且該抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週介於約30 mg至約1200 mg之間之固定劑量投與。

【第188項】　如申請專利範圍第185項至第187項中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週介於約30 mg至約600 mg之間之固定劑量投與該受試者。

【第189項】　如申請專利範圍第188項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲

以每三週約600 mg之固定劑量投與該受試者。

【第190項】　如申請專利範圍第185項至第189項中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含以下高度變異區(HVR)：

SNSAAWN (SEQ ID NO: 1)之HVR-H1序列；

KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2)之HVR-H2序列；

ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3)之HVR-H3序列；

KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4)之HVR-L1序列；

WASTRES (SEQ ID NO: 5)之HVR-L2序列；及

QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6)之HVR-L3序列。

【第191項】　如申請專利範圍第190項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈可變區框架區(FR)：

包含胺基酸序列DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7)之FR-L1；

包含胺基酸序列WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8)之FR-L2；

包含胺基酸序列GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9)之FR-L3；及

包含胺基酸序列FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)之FR-L4。

【第192項】　如申請專利範圍第190項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈可變區FR：

包含胺基酸序列X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11)之FR-H1，其中X_1為Q或E；

包含胺基酸序列WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12)之FR-H2；

包含胺基酸序列RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID

NO: 13)之FR-H3；及

包含胺基酸序列WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)之FR-H4。

【第193項】 如申請專利範圍第192項之用途，其中X_1為Q。

【第194項】 如申請專利範圍第192項之用途，其中X_1為E。

【第195項】 如申請專利範圍第190項至第194項中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；

(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 19具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或

(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

【第196項】 如申請專利範圍第185項至第195項中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；

(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 19具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或

(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

【第197項】 如申請專利範圍第185項至第196項中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為單株抗體。

【第198項】 如申請專利範圍第197項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為人類抗體。

【第199項】 如申請專利範圍第185項至第198項中任一項之用途，其中該抗

TIGIT拮抗劑抗體為全長抗體。

【第200項】　如申請專利範圍第185項至第192項及第194項至第199項中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為曲拉格單抗。

【第201項】　如申請專利範圍第185項至第198項中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為選自由以下組成之群之結合TIGIT之抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

【第202項】　如申請專利範圍第185項至第201項中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體為IgG類抗體。

【第203項】　如申請專利範圍第202項之用途，其中該IgG類抗體為IgG1亞類抗體。

【第204項】　如申請專利範圍第185項至第203項中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體欲以每三週約1200 mg之固定劑量投與該受試者。

【第205項】　如申請專利範圍第185項至第204項中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為阿替珠單抗(MPDL3280A)、YW243.55.S70、MSB0010718C、MDX-1105或MEDI4736。

【第206項】　如申請專利範圍第205項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為阿替珠單抗。

【第207項】　如申請專利範圍第185項至第204項中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含以下HVR：

GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20)之HVR-H1序列；

AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21)之HVR-H2序列；

RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22)之HVR-H3序列；

RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23)之HVR-L1序列；

SASFLYS (SEQ ID NO: 24)之HVR-L2序列；及

QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25)之HVR-L3序列。

【第208項】　如申請專利範圍第207項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含：

(a) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 26具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變(VH)結構域；

(b) 包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 27具有至少95%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變(VL)結構域；或

(c) 如(a)中之VH結構域及如(b)中之VL結構域。

【第209項】　如申請專利範圍第185項至第208項中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 26之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 27之VL結構域。

【第210項】　如申請專利範圍第207項至第209項中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為單株抗體。

【第211項】　如申請專利範圍第210項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為人類化抗體。

【第212項】　如申請專利範圍第210項或第211項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為全長抗體。

【第213項】　如申請專利範圍第207項至第211項中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體為選自由以下組成之群之結合PD-L1之抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈可變片段(scFv)及$(Fab')_2$片段。

【第214項】　如申請專利範圍第207項至第213項中任一項之用途，其中該抗

PD-L1拮抗劑抗體為IgG類抗體。

【第215項】　如申請專利範圍第124項之用途，其中該IgG類抗體為IgG1亞類抗體。

【第216項】　如申請專利範圍第185項至第215項中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲以每三週約600 mg之固定劑量投與該受試者且該抗PD-L1拮抗劑抗體欲以每三週約1200 mg之固定劑量投與該受試者。

【第217項】　如申請專利範圍第185項至第216項中任一項之用途，其中該一或多個投藥週期中之每一者之長度為21天。

【第218項】　如申請專利範圍第185項至第217項中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體欲在該一或多個投藥週期中之每一者之約第1天投與該受試者。

【第219項】　如申請專利範圍第185項至第218項中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲在該抗PD-L1拮抗劑抗體之前投與該受試者。

【第220項】　如申請專利範圍第219項之用途，其中第一觀察期欲在投與該抗TIGIT拮抗劑抗體之後且第二觀察期欲在投與該抗PD-L1拮抗劑抗體之後。

【第221項】　如申請專利範圍第220項之用途，其中該第一觀察期及該第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘之間。

【第222項】　如申請專利範圍第185項至第218項中任一項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體欲在該抗TIGIT拮抗劑抗體之前投與該受試者。

【第223項】　如申請專利範圍第222項之用途，其中第一觀察期欲在投與該抗PD-L1拮抗劑抗體之後且第二觀察期欲在投與該抗TIGIT拮抗劑抗體之後。

【第224項】　如申請專利範圍第223項之用途，其中該第一觀察期及該第二觀察期之長度各自介於約30分鐘至約60分鐘之間。

【第225項】　如申請專利範圍第185項至第218項中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲與該抗PD-L1拮抗劑抗體同時投與該受試者。

【第226項】　如申請專利範圍第185項至第225項中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體欲靜脈內投與該受試者。

【第227項】　如申請專利範圍第226項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體欲經60 ± 10分鐘藉由靜脈內輸注投與該受試者。

【第228項】　如申請專利範圍第226項或第227項之用途，其中該抗PD-L1拮抗劑抗體欲經60 ± 15分鐘藉由靜脈內輸注投與該受試者。

【第229項】　如申請專利範圍第185項至第228項中任一項之用途，其中自該受試者獲得之腫瘤樣品經測定具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第230項】　如申請專利範圍第229項之用途，其中PD-L1之該可檢測之表現水準為PD-L1之可檢測之蛋白表現水準。

【第231項】　如申請專利範圍第230項之用途，其中PD-L1之該可檢測之蛋白表現水準藉由免疫組織化學(IHC)分析測定。

【第232項】　如申請專利範圍第231項之用途，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3、SP142、SP263或28-8。

【第233項】　如申請專利範圍第232項之用途，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體22C3。

【第234項】　如申請專利範圍第233項之用途，其中該腫瘤樣品經測定具有大於或等於1%之腫瘤比例評分(TPS)。

【第235項】　如申請專利範圍第234項之用途，其中該TPS大於或等於1%且小於50%。

【第236項】　如申請專利範圍第234項之用途，其中該TPS大於或等於50%。

【第237項】　如申請專利範圍第232項之用途，其中該IHC分析使用抗PD-L1抗體SP142。

【第238項】　如申請專利範圍第237項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於1%之腫瘤細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第239項】　如申請專利範圍第238項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於1%且小於5%之腫瘤細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第240項】　如申請專利範圍第238項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於5%且小於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第241項】　如申請專利範圍第238項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在該腫瘤樣品中之大於或等於50%之腫瘤細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第242項】　如申請專利範圍第237項至第241項中任一項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於1%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第243項】　如申請專利範圍第242項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於1%且小於5%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第244項】　如申請專利範圍第242項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於5%且小於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第245項】　如申請專利範圍第242項之用途，其中該腫瘤樣品經測定以在佔該腫瘤樣品之大於或等於10%的腫瘤浸潤性免疫細胞中具有PD-L1之可檢測之表現水準。

【第246項】　如申請專利範圍第229項之用途，其中PD-L1之該可檢測之表現水準為PD-L1之可檢測之核酸表現水準。

【第247項】　如申請專利範圍第246項之用途，其中PD-L1之該可檢測之核酸表現水準已藉由RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多工qPCR或RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、ISH或其組合來測定。

【第248項】　如申請專利範圍第185項至第247項中任一項之用途，其中該肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。

【第249項】　如申請專利範圍第248項之用途，其中該NSCLC為鱗狀NSCLC。

【第250項】　如申請專利範圍第248項之用途，其中該NSCLC為非鱗狀NSCLC。

【第251項】　如申請專利範圍第248項至第250項中任一項之用途，其中該NSCLC為局部晚期不可切除之NSCLC。

【第252項】　如申請專利範圍第251項之用途，其中該NSCLC為IIIB期NSCLC。

【第253項】　如申請專利範圍第248項至第251項中任一項之用途，其中該NSCLC為復發性或轉移性NSCLC。

【第254項】　如申請專利範圍第253項之用途，其中該NSCLC為IV期NSCLC。

【第255項】　如申請專利範圍第253項或第254項之用途，其中該受試者先前

未進行IV期NSCLC治療。

【第256項】　如申請專利範圍第185項至第255項中任一項之用途，其中該受試者無敏化表皮生長因子受體(EGFR)基因突變或退行性變化的淋巴瘤激酶(ALK)基因重排。

【第257項】　如申請專利範圍第185項至第256項中任一項之用途，其中該受試者無NSCLC之肺淋巴上皮瘤樣癌亞型。

【第258項】　如申請專利範圍第185項至第257項中任一項之用途，其中該受試者無活動性EBV感染或已知的或懷疑的慢性活動性EBV感染。

【第259項】　如申請專利範圍第185項至第258項中任一項之用途，其中該受試者呈EBV IgM陰性或藉由EBV PCR呈陰性。

【第260項】　如申請專利範圍第259項之用途，其中該受試者呈EBV IgM陰性且藉由EBV PCR呈陰性。

【第261項】　如申請專利範圍第259項或第260項之用途，其中該受試者呈EBV IgG陽性或呈EBNA陽性。

【第262項】　如申請專利範圍第261項之用途，其中該受試者呈EBV IgG陽性且呈EBNA陽性。

【第263項】　如申請專利範圍第185項至第262項中任一項之用途，其中該受試者呈EBV IgG陰性或呈EBNA陰性。

【第264項】　如申請專利範圍第263項之用途，其中該受試者呈EBV IgG陰性且呈EBNA陰性。

【第265項】　如申請專利範圍第185項至第264項中任一項之用途，其中該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體之投與引起臨床反應。

【第266項】　如申請專利範圍第265項之用途，其中該臨床反應係與參考客觀反應率(ORR)相比，該受試者之ORR增加。

【第267項】　如申請專利範圍第266項之用途，其中該參考ORR係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值ORR。

【第268項】　如申請專利範圍第265項至第267項中任一項之用途，其中該臨床反應係與參考無進展存活期(PFS)時間相比，該受試者之PFS延長。

【第269項】　如申請專利範圍第265項至第268項中任一項之用途，其中該參考PFS時間係已接受包含抗PD-L1拮抗劑抗體而無抗TIGIT拮抗劑抗體之治療之受試者群體的中值PFS時間。

【第270項】　一種抗TIGIT拮抗劑抗體及阿替珠單抗在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與該藥劑之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與每三週600 mg之固定劑量之該抗TIGIT拮抗劑抗體及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗，且其中該抗TIGIT拮抗劑抗體包含：

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17或18之VH結構域；及

包含胺基酸序列SEQ ID NO: 19之VL結構域。

【第271項】　一種曲拉格單抗及阿替珠單抗在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療患有NSCLC之受試者之方法中，其中該方法包括向該受試者投與該藥劑之一或多個投藥週期，且其中該藥劑經調配以投與每三週600 mg之固定劑量之曲拉格單抗及每三週1200 mg之固定劑量之阿替珠單抗。

【第272項】　一種套組，其包含抗TIGIT拮抗劑抗體、抗PD-L1拮抗劑抗體以及包裝插頁，該包裝插頁包含根據如申請專利範圍第1項至第86項及第192項至第194項中任一項之方法向患有肺癌之受試者投與該抗TIGIT拮抗劑抗體及該抗PD-L1拮抗劑抗體的說明書。