I775781

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I775781 B

(45)公告日： 中華民國 111 (2022) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：106134604 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 10 月 06 日

(51)Int. Cl.： *C12Q1/68 (2018.01)* *G01N33/574 (2006.01)*

(30)優先權：2016/10/06 美國 62/405,209

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國
美商方得生醫療公司 (美國) FOUNDATION MEDICINE, INC. (US)
美國

(72)發明人：法比斯歐 大衛 FABRIZIO, DAVID (US)；法蘭登 高瑞 M FRAMPTON, GARRETT M. (US)；赫格德 皮提 HEGDE, PRITI (US)；高威斯 馬欣 KOWANETZ, MARCIN (PL)；莎姆斯 大衛 SHAMES, DAVID (US)；史戴芬 飛利浦 J STEPHENS, PHILIP J. (GB)；孫 詹姆士 興 SUN, JAMES XIN (US)；伊蘭斯基 羅門 YELENSKY, ROMAN (US)；鄒維 ZOU, WEI (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2015/103037A2

期刊 Rosenberg et al., "Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single arm, phase 2 trial"Lancet, vol. 387(10031), Elsevier, Published online 2016 Mar 4, p. 1909-1920

期刊 Rizvi et al.,"Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer" Science, vol. 348 (6230), American Association for the Advancement of Science, 2015, p.124-128

審查人員：吳姵諄

申請專利範圍項數：66 項 圖式數：19 共 242 頁

(54)名稱

癌症之治療性及診斷性方法

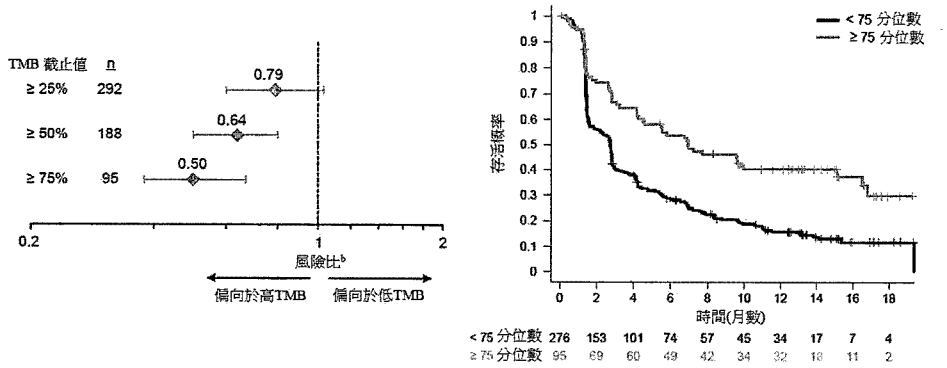
(57)摘要

本發明提供用於癌症之治療性及診斷性方法及組合物，該癌症例如有肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤。本發明提供了基於單獨的或與 PD-L1 表現水準(例如，獲自患者之腫瘤樣品(腫瘤面積)中之腫瘤細胞或腫瘤浸潤免疫細胞中之 PD-L1 表現水準)組合的本發明基因之體細胞突變水準(例如，獲自該患者之腫瘤樣品中之體細胞突變水準)而治療癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之方法，確定患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者是否可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起

反應的方法，預測患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療之反應性的方法，及為患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者選擇療法的方法。

The present invention provides therapeutic and diagnostic methods and compositions for cancer, for example, lung cancer (e.g., NSCLC), bladder cancer (e.g., UC), kidney cancer (e.g., RCC), breast cancer (e.g., TNBC), or melanoma. The invention provides methods of treating cancer (e.g., lung cancer (e.g., NSCLC), bladder cancer (e.g., UC), kidney cancer (e.g., RCC), breast cancer (e.g., TNBC), or melanoma), methods of determining whether a patient suffering from cancer (e.g., lung cancer (e.g., NSCLC), bladder cancer (e.g., UC), kidney cancer (e.g., RCC), breast cancer (e.g., TNBC), or melanoma) is likely to respond to treatment comprising a PD-L1 axis binding antagonist, methods of predicting responsiveness of a patient suffering from cancer (e.g.,lung cancer (e.g., NSCLC), bladder cancer (e.g., UC), kidney cancer (e.g., RCC), breast cancer (e.g., TNBC), or melanoma) to treatment comprising a PD-L1 axis binding antagonist, and methods of selecting a therapy for a patient suffering from cancer (e.g.,lung cancer (e.g., NSCLC), bladder cancer (e.g., UC), kidney cancer (e.g., RCC), breast cancer (e.g., TNBC), or melanoma), based on somatic mutation levels of genes of the invention (e.g., somatic mutation levels in a tumor sample obtained from the patient), alone or in combination with PD-L1 expression levels (e.g., PD-L1 expression levels in tumor or tumor-infiltrating immune cells in a tumor sample (tumor area) obtained from the patient).

指定代表圖：



【圖 2B】

I775781

【發明摘要】

【中文發明名稱】癌症之治療性及診斷性方法

【英文發明名稱】THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC METHODS FOR CANCER

【中文】

本發明提供用於癌症之治療性及診斷性方法及組合物，該癌症例如有肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤。本發明提供了基於單獨的或與 PD-L1 表現水準(例如，獲自患者之腫瘤樣品(腫瘤面積)中之腫瘤細胞或腫瘤浸潤免疫細胞中之 PD-L1 表現水準)組合的本發明基因之體細胞突變水準(例如，獲自該患者之腫瘤樣品中之體細胞突變水準)而治療癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之方法，確定患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者是否可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應的方法，預測患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療之反應性的方法，及為患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者選擇療法的方法。

【英文】

The present invention provides therapeutic and diagnostic methods and compositions for cancer, for example, lung cancer (e.g., NSCLC), bladder cancer (e.g., UC), kidney cancer (e.g., RCC), breast cancer (e.g., TNBC), or melanoma. The invention provides methods of treating cancer (e.g., lung cancer (e.g., NSCLC), bladder cancer (e.g., UC), kidney cancer (e.g., RCC), breast cancer (e.g., TNBC), or melanoma), methods of

determining whether a patient suffering from cancer (e.g., lung cancer (e.g., NSCLC), bladder cancer (e.g., UC), kidney cancer (e.g., RCC), breast cancer (e.g., TNBC), or melanoma) is likely to respond to treatment comprising a PD-L1 axis binding antagonist, methods of predicting responsiveness of a patient suffering from cancer (e.g.,lung cancer (e.g., NSCLC), bladder cancer (e.g., UC), kidney cancer (e.g., RCC), breast cancer (e.g., TNBC), or melanoma) to treatment comprising a PD-L1 axis binding antagonist, and methods of selecting a therapy for a patient suffering from cancer (e.g.,lung cancer (e.g., NSCLC), bladder cancer (e.g., UC), kidney cancer (e.g., RCC), breast cancer (e.g., TNBC), or melanoma), based on somatic mutation levels of genes of the invention (e.g., somatic mutation levels in a tumor sample obtained from the patient), alone or in combination with PD-L1 expression levels (e.g., PD-L1 expression levels in tumor or tumor-infiltrating immune cells in a tumor sample (tumor area) obtained from the patient).

【指定代表圖】圖 2B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】癌症之治療性及診斷性方法

【英文發明名稱】THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC METHODS FOR CANCER

【技術領域】

【0001】 本文提供了用於病理性病狀之治療性及診斷性方法及組合物，及使用 PD-L1 軸結合拮抗劑之方法，該等病理性病狀諸如有癌症(例如肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC))、膀胱癌(例如尿路上皮癌(UC))、腎臟癌(例如腎細胞癌(RCC))、乳癌(例如，三陰性乳癌(TNBC))或黑色素瘤)。特定言之，本發明提供了用於患者選擇及診斷之方法、治療方法、製造物品、診斷套組及偵測方法。

【先前技術】

【0002】 癌症仍然為人類健康最致命之威脅之一。癌症或惡性腫瘤以不受控制之方式轉移且快速生長，使得及時偵測及治療非常困難。在美國，癌症每年影響著近 130 萬新患者，且為僅次於心臟病之第二大致死原因，大致占四分之一死亡。舉例而言，肺癌為最常見之癌症形式，且其為美國婦女癌症相關死亡率之主要原因。特定而言，轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)伴隨著非常差之後果，且 5 年存活率約為 1%。

【0003】 漸進式死亡配體 1 (PD-L1)為一種與慢性感染、妊娠、組織同種異體移植、自體免疫疾病及癌症期間之免疫系統反應之抑制有關的蛋白質。PD-L1 藉由結合至抑制性受體(稱為漸進式死亡受體 1 (PD-1))來調控免疫反應，該抑制性受體在 T 細胞、B 細胞及單核球細胞之表面上表現。PD-L1 亦經由與另一種受體 B7-1 之相互作用來負調控 T 細胞功能。PD-L1/PD-1 及 PD-L1/B7-1 複合物之形成負調控 T 細胞受體信號傳導，導致後續對 T 細胞活化之下調及對抗腫瘤免疫活性之抑制。

【0004】 儘管癌症(例如肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC))、膀胱癌(例如尿路上皮癌(UC))、腎臟癌(例如腎細胞癌(RCC))、乳癌(例如，三陰性乳癌(TNBC))或黑色素瘤)之治療有了顯著進步，但仍然在不斷尋求改良療法及診斷方法。

【發明內容】

【0005】 本發明提供用於癌症(例如肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之治療性及診斷性方法及組合物。

【0006】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療患有癌症之患者的方法，該方法包括向該患者投與治療有效量之 PD-L1 軸結合拮抗劑，其中獲自該患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之至少一種基因之體細胞突變水準相對於表 1 所示之至少一種基因之參考體細胞突變水準而言有所增加。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少三分之一的體細胞突變水準相對於表 1 所示之基因之至少三分之一的參考體細胞突變水準而言有所增加。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少一半的體細胞突變水準相對於表 1 所示之基因之至少一半的參考體細胞突變水準而言有所增加。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少三分之二的體細胞突變水準相對於表 1 所示之基因之至少三分之二的參考體細胞突變水準而言有所增加。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定:表 1 所示之基因之至少四分之三的體細胞突變水準相對於表 1 所示之基因之至少四分之三的參考體細胞突變水準而言有所增加。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之體細胞突變水準相對於表 1 所示之基因之參考體細胞突變水準而言有所增加。在一些實施例中，體細胞突變為取代、缺失及/或插入。在一些實施例中，表 1 所示之至少一種基因之體細胞突變為變化蛋白質之體細胞突變。在一些實施例中，取代、缺失及/或插

入位於編碼區。在一些實施例中，缺失及/或插入為插入缺失。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品具有高於參考水準全基因組突變負荷之全基因組突變負荷。在一些實施例中，中值全基因組突變負荷為至少約 10 個突變/兆鹼基(mut/Mb)。

【0007】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種確定患有癌症之患者是否可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應的方法，該方法包括：自獲自患者之腫瘤樣品確定表 1 所示之至少一種基因之體細胞突變水準，及將表 1 所示之至少一種基因之體細胞突變水準與表 1 所示之至少一種基因之參考體細胞突變水準進行比較，其中表 1 所示之至少一種基因之體細胞突變水準相對於參考水準的增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。

【0008】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種預測患有癌症之患者對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療之反應性的方法，該方法包括：自獲自患者之腫瘤樣品確定表 1 所示之至少一種基因之體細胞突變水準，及將表 1 所示之至少一種基因之體細胞突變水準與表 1 所示之至少一種基因之參考體細胞突變水準進行比較，其中表 1 所示之至少一種基因之體細胞突變水準相對於參考水準的增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。

【0009】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種為患有癌症之患者選擇療法的方法，該方法包括：自獲自患者之腫瘤樣品確定表 1 所示之至少一種基因之體細胞突變水準，及基於表 1 所示之至少一種基因之體細胞突變水準相對於表 1 所示之至少一種基因之參考體細胞突變水準的增加而為患者選擇包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之療法。

【0010】 在前述態樣中任一項之一些實施例中，參考體細胞突變水準為患有癌症之患者之參考群體的參考 TMB，該患者群體由已經用 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療之患者之第一子集及已經用非 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療之患者之

第二子集組成，其中該非 PD-L1 軸結合拮抗劑療法不包含 PD-L1 軸結合拮抗劑。在一些實施例中，參考 TMB 基於對用 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療之反應性相對於對用非 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療之反應性的顯著差異而顯著地區分第一患者子集及第二患者子集中之每一者。在一些實施例中，對治療之反應性為無進展存活期(PFS)之增加。在一些實施例中，對治療之反應性為總體存活期(OS)之增加。在一些實施例中，對治療之反應性為總體反應率(ORR)之增加。在一些實施例中，參考 TMB 為預先指定之 TMB。在一些實施例中，參考 TMB 介於約 5 與約 50 mut/Mb 之間。在一些實施例中，參考 TMB 介於 5 與 50 mut/Mb 之間。在一些實施例中，參考 TMB 介於約 8 與約 30 mut/Mb 之間。在一些實施例中，參考 TMB 介於 8 與 30 mut/Mb 之間。在一些實施例中，參考 TMB 介於約 10 與約 20 mut/Mb 之間。在一些實施例中，參考 TMB 介於 10 與 20 mut/Mb 之間。在一些實施例中，參考 TMB 為約 10 mut/Mb。在一些實施例中，參考 TMB 為 10 mut/Mb。在一些實施例中，參考 TMB 為約 16 mut/Mb。在一些實施例中，參考 TMB 為 16 mut/Mb。在一些實施例中，參考 TMB 為約 20 mut/Mb。在一些實施例中，參考 TMB 為 20 mut/Mb。

【0011】 在前述態樣中任一項之一些實施例中，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於約 5 mut/Mb。在一些實施例中，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於 5 mut/Mb。在一些實施例中，來自腫瘤樣品之 TMB 介於約 5 與約 100 mut/Mb 之間。在一些實施例中，來自腫瘤樣品之 TMB 介於 5 與 100 mut/Mb 之間。在一些實施例中，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於約 10 mut/Mb。在一些實施例中，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於 10 mut/Mb。在一些實施例中，來自腫瘤樣品之 TMB 介於約 10 與約 100 mut/Mb 之間。在一些實施例中，來自腫瘤樣品之 TMB 介於 10 與 100 mut/Mb 之間。在一些實施例中，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於約 16 mut/Mb。在一些實施例中，來自患者之腫

瘤樣品之 TMB 大於或等於約 16 mut/Mb，且參考 TMB 為約 16 mut/Mb。在一些實施例中，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於 16 mut/Mb。在一些實施例中，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於 16 mut/Mb，且參考 TMB 為 16 mut/Mb。在一些實施例中，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 水準大於或等於約 20 mut/Mb。在一些實施例中，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 水準大於或等於約 20 mut/Mb，且參考 TMB 為約 20 mut/Mb。在一些實施例中，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 水準大於或等於 20 mut/Mb，且參考 TMB 為 20 mut/Mb。

【0012】 在前述態樣中任一項之一些實施例中，體細胞突變水準或參考體細胞突變水準經表示為根據經限定之經定序鹼基數目而計數的體細胞突變數目。在一些實施例中，經限定之經定序鹼基數目介於約 100 kb 至約 10 Mb 之間。在一些實施例中，經限定之經定序鹼基數目為約 1.1 Mb。

【0013】 在前述態樣中任一項之一些實施例中，體細胞突變水準或參考體細胞突變水準為等效 TMB 值。在一些實施例中，等效 TMB 值係藉由全外顯子組定序(WES)來確定。

【0014】 在前述態樣中任一項之一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在腫瘤樣品中 1%或以上之腫瘤細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在腫瘤樣品中 5%或以上之腫瘤細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在腫瘤樣品中 10%或以上之腫瘤細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在腫瘤樣品中 20%或以上之腫瘤細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在腫瘤樣品中 50%或以上之腫瘤細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。在其他實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在腫瘤樣品中之腫瘤細胞中具有不可偵測之 PD-L1 表現水準。

【0015】 在前述態樣中任一項之一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在獲自患者之腫瘤樣品中之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在占腫瘤樣品之 1%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在占腫瘤樣品之 5%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在占腫瘤樣品之 10%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。在其他實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在腫瘤浸潤免疫細胞中具有不可偵測之 PD-L1 表現水準。

【0016】 在前述態樣中任一項之一些實施例中，來自患者之腫瘤樣品中之表 1 所示之至少一種基因之體細胞突變水準相對於參考水準而言有所增加，且該方法進一步包括向患者投與治療有效量之 PD-L1 軸結合拮抗劑。

【0017】 在前述態樣中任一項之一些實施例中，該方法進一步包括向患者投與有效量之第二治療劑。在一些實施例中，第二治療劑係選自由下列各項組成之群：細胞毒性劑、生長抑制劑、放射治療劑、抗血管新生劑及其組合。

【0018】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種用於治療患有癌症之患者的 PD-L1 軸結合拮抗劑，其中獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之至少一種基因之體細胞突變水準相對於表 1 所示之至少一種基因之參考體細胞突變水準而言有所增加，且視情況，其中獲自患者之腫瘤樣品已經確定：(a)在占腫瘤樣品之約 1%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準，及/或(b)在占該腫瘤樣品之 1%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【0019】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種有效量之 PD-L1 軸結合拮抗劑之用途，其係用於製造用以治療患有癌症之患者的藥物，其中獲自患者之腫

瘤樣品已經確定：表 1 所示之至少一種基因之體細胞突變水準相對於表 1 所示之至少一種基因之參考體細胞突變水準而言有所增加，且視情況，其中獲自患者之腫瘤樣品已經確定：(a)在占腫瘤樣品之約 1%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準，及/或(b)在占該腫瘤樣品之 1%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【0020】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種包含有效量之 PD-L1 軸結合拮抗劑之組合物，其供在治療患有癌症之患者的方法中使用，其中獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之至少一種基因之體細胞突變水準相對於表 1 所示之至少一種基因之參考體細胞突變水準而言有所增加，且視情況，其中獲自患者之腫瘤樣品已經確定：(a)在占腫瘤樣品之約 1%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準，及/或(b)在占該腫瘤樣品之 1%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【0021】 在前述態樣中任一項之一些實施例中，PD-L1 軸結合拮抗劑係選自由下列各項組成之群：PD-L1 結合拮抗劑、PD-1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。在一些實施例中，PD-L1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑。在一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與其配體結合搭配物中之一或多者的結合。在一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 之結合。在一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 B7-1 之結合。在一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 及 B7-1 兩者之結合。在一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抗體。在一些實施例中，該抗體係選自由下列各項組成之群：阿特珠單抗(atezolizumab；MPDL3280A)、YW243.55.S70、MDX-1105、MEDI4736 (德瓦魯單抗(durvalumab))及 MSB0010718C (阿維單抗(avelumab))。在一些實施例中，該抗體包含：包含 SEQ ID NO:19 之 HVR-H1 序列、SEQ ID NO:20 之 HVR-H2 序列及 SEQ ID NO:21 之 HVR-H3 序列的重鏈；及包含 SEQ ID NO:22 之 HVR-L1

序列、SEQ ID NO:23 之 HVR-L2 序列及 SEQ ID NO:24 之 HVR-L3 序列的輕鏈。在一些實施例中，該抗體包含：包含 SEQ ID NO:25 之胺基酸序列之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列之輕鏈可變區。在一些實施例中，PD-L1 軸結合拮抗劑為 PD-1 結合拮抗劑。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與其配體結合搭配物中之一或多者的結合。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 之結合。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L2 之結合。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 及 PD-L2 兩者之結合。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抗體。在一些實施例中，該抗體係選自由下列各項組成之群：MDX-1106 (納武單抗(nivolumab))、MK-3475 (派姆單抗(pembrolizumab))、CT-011 (皮地利珠單抗 (pidilizumab))、MEDI-0680 (AMP-514)、PDR001、REGN2810 及 BGB-108。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為 Fc 融合蛋白。在一些實施例中，Fc 融合蛋白為 AMP-224。

【0022】 在前述態樣中任一項之一些實施例中，患者具有高水準之微衛星不穩定性(MSI)，例如來自患者之腫瘤樣品具有 MSI-高 (MSI-H)表型。

【0023】 在前述態樣中任一項之一些實施例中，來自患者之腫瘤樣品中之表 1 所示之至少一種基因之體細胞突變水準相對於參考水準而言有所減少，且該方法進一步包括投與與 PD-L1 軸結合拮抗劑不同或除 PD-L1 軸結合拮抗劑以外之治療劑。

【0024】 在前述態樣中任一項之一些實施例中，癌症係選自由下列各項組成之群：肺癌、腎臟癌、膀胱癌、乳癌、大腸直腸癌、卵巢癌、胰臟癌、胃癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈樣肉芽腫、默克爾細胞癌(merkel cell cancer)、子宮內膜癌、皮膚癌或惡性血液疾病。在一些實施例中，癌症為肺癌、膀胱癌、黑色素瘤、腎臟癌、大腸直腸癌或頭頸癌。在一些

實施例中，癌症為肺癌。在前述態樣中任一項之一些實施例中，肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。在一些實施例中，NSCLC 為轉移性 NSCLC。在其他實施例中，NSCLC 為局部晚期 NSCLC。在一些實施例中，NSCLC 為 IIIB 期 NSCLC。在一些實施例中，NSCLC 為 IV 期 NSCLC。在一些實施例中，NSCLC 為復發性 NSCLC。在一些實施例中，患者曾針對 NSCLC 接受過用含鉑方案之至少一種先前治療。在一些實施例中，患者曾針對 NSCLC 接受過用含鉑方案之至少兩種先前治療。在一些實施例中，患者未曾針對 NSCLC 接受過用含鉑方案之先前治療。在一些實施例中，膀胱癌為局部晚期或轉移性尿路上皮癌。在一些實施例中，膀胱癌為轉移性尿路上皮癌。在一些實施例中，患者(i)未曾針對膀胱癌接受過先前治療，或(ii)患者曾針對膀胱癌接受過至少一種先前治療(例如一或兩種先前治療)。

【0025】 在前述態樣中任一項之一些實施例中，腫瘤樣品為經福馬林固定且經石蠟包埋(FFPE)之腫瘤樣品、歸檔腫瘤樣品、新鮮腫瘤樣品或冷凍腫瘤樣品。

【0026】 在前述態樣中任一項之一些實施例中，PD-L1 表現水準為蛋白質表現水準。在一些實施例中，PD-L1 之蛋白質表現水準係使用選自由下列各項組成之群的方法來測定：免疫組織化學(IHC)、免疫螢光、流式細胞術及西方墨點法。在一些實施例中，使用 IHC 來測定 PD-L1 之蛋白質表現水準。在一些實施例中，使用抗 PD-L1 抗體來偵測 PD-L1 之蛋白質表現水準。

【0027】 在前述態樣中任一項之一些實施例中，PD-L1 表現水準為 mRNA 表現水準。在一些實施例中，PD-L1 之 mRNA 表現水準係使用選自由下列各項組成之群的方法來測定：定量聚合酶鏈反應(qPCR)、逆轉錄 qPCR (RT-qPCR)、RNA 定序、微陣列分析、原位雜交及基因表現連續分析(SAGE)。

【圖式簡單說明】

【0028】 **圖 1** 為示出在 POPLAR (臨床試驗 ID 號：NCT01903993)患者群體

中，與歐洲紫衫醇治療相比，阿特珠單抗治療之總體存活期(OS)益處的圖。OS益處與 PD-L1 表現增加相關。然而，在腫瘤細胞(TC)及腫瘤浸潤免疫細胞(IC)上具有低 PD-L1 表現或不表現 PD-L1 之患者亦可自阿特珠單抗治療中獲得臨床益處。TC0 及 IC0 分別指示 TC 及 IC IHC 評分為 0。TC1/2/3 及 IC1/2/3 分別指示 TC 及 IC IHC 評分為 1、2 或 3。TC2/3 及 IC2/3 分別指示 TC 及 IC IHC 評分為 2 或 3。TC3 及 IC3 分別指示 TC 及 IC IHC 評分為 3。表 6 提供了 TC 及 IC IHC 評分標準之總結。ITT：治療意向；NE：不可估計；[a]：子集之未經分層之風險比(HR)及 ITT 之經分層風險比；mo：月數。

【0029】 **圖 2A** 為示出體細胞突變水準(亦稱為突變負荷或腫瘤突變負載(TMB))與如藉由 RECIST v1.1 在 BIRCH (臨床試驗 ID 號：NCT02031458)及 FIR (臨床試驗 ID 號：NCT01846416)患者群體中確定之對阿特珠單抗之臨床反應有改良相關聯的圖。CR：完全反應；PR：部分反應；SD：穩定性疾病；PD：進行性疾病。

【0030】 **圖 2B** 為示出 TMB 與 BIRCH 及 FIR 患者群體中之無進展存活期(PFS)有改良相關聯之一組圖。左圖中呈現了 TMB 四分位數截止值(例如 25%、50%及 75% TMB 四分位數)及其相關風險比。右圖為卡普蘭-邁耶(Kaplan-Meier)圖，其示出低於 75% TMB 四分位數截止值(<75%)及處於或高於 75%四分位數截止值(≥75%)之患者之 PFS 概率。[b]：生物標記可評估群體(BEP) (n = 371)及 ITT (n = 613)群體兩者之客觀反應率(ORR)均為 19%。

【0031】 **圖 2C** 為示出 TMB 與 BIRCH 及 FIR 患者群體中之總體存活期(OS) 有改良相關聯之一組圖。左圖中呈現了 TMB 四分位數截止值(例如 25%、50%及 75% TMB 四分位數)及其相關風險比。右圖為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 75% TMB 四分位數截止值(<75%)及處於或高於 75%四分位數截止值(≥75%)之患者之 OS 概率。[b]：BEP (n = 371)及 ITT (n = 613)群體兩者之 ORR 均為 19%。

【0032】 **圖 3A** 為示出在來自隨機化 POPLAR 研究(臨床試驗 ID 號：NCT01903993)之 2L+ NSCLC PD-L1-未經選擇之患者中 TMB 與阿特珠單抗治療相較於歐洲紫衫醇治療功效之功效之間的相關性之一組圖(上圖)。左下圖為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 75% TMB 四分位數截止值(<75%，低歐洲紫衫醇)及處於或高於 75%四分位數截止值(≥75%，高歐洲紫衫醇)之 PFS 概率。右下圖為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 75% TMB 四分位數截止值(<75%，低阿特珠單抗)及處於或高於 75%四分位數截止值(≥75%，高阿特珠單抗)之患者之 PFS 概率。[a]：在每一 TMB 分位數截止值下阿特珠單抗相較於歐洲紫衫醇之未經調整且未經分層之 HR。

【0033】 **圖 3B** 為示出在來自隨機化 POPLAR 研究之 2L+ NSCLC PD-L1-未經選擇之患者中 TMB 與阿特珠單抗治療相較於歐洲紫衫醇治療功效之功效之間的相關性之一組圖(上圖)。左下圖為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 75% TMB 四分位數截止值(<75%，低歐洲紫衫醇)及處於或高於 75%四分位數截止值(≥75%，高歐洲紫衫醇)之 OS 概率。右下圖為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 75% TMB 四分位數截止值(<75%，低阿特珠單抗)及處於或高於 75%四分位數截止值(≥75%，高阿特珠單抗)之患者之 OS 概率。[a]：在每一 TMB 分位數截止值下阿特珠單抗相較於歐洲紫衫醇之未經調整且未經分層之 HR。

【0034】 **圖 4** 為示出在經組合之 BIRCH、FIR 及 POPLAR 患者群體中 TMB 與 TC 或 IC 上之 PD-L1 表現之間的相關性之圖。

【0035】 **圖 5** 為示出對阿特珠單抗治療之反應隨著 TMB 之增加及 TC 或 IC 上之 PD-L1 表現水準之增加而增加的圖。

【0036】 **圖 6** 為示出體細胞突變水準(亦稱為突變負荷或腫瘤突變負載(TMB))與如藉由 RECIST v1.1 在 BIRCH (臨床試驗 ID 號：NCT02031458)及 FIR (臨床試驗 ID 號：NCT01846416)患者群體中確定之對阿特珠單抗之臨床反應有改良相

關聯的圖。**[[查詢：什麼係 BCOR？]]**

【0037】 **圖 7A** 及**圖 7B** 為示出在 BIRCH 及 FIR 研究之整個患者群體中 TMB 與阿特珠單抗治療功效之間的相關性之一組圖。圖 7A 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 16 mut/Mb 截止值(<16 mut/Mb，對應於<75%四分位數)及處於或高於 16 mut/Mb 截止值(≥16 mut/Mb，對應於≥75%四分位數)之患者之 PFS 概率。圖 7B 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 20 mut/Mb 截止值(<20 mut/Mb，對應於<85%四分位數)及處於或高於 20 mut/Mb 截止值(≥20 mut/Mb，對應於≥85%四分位數)之患者之 PFS 概率。

【0038】 **圖 7C** 及**圖 7D** 為示出在 BIRCH 及 FIR 研究之第一線(1L)患者中 TMB 與阿特珠單抗治療功效之間的相關性之一組圖。圖 7C 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 9 mut/Mb 截止值(對應於<50%分位數)及處於或高於 9 mut/Mb 截止值(對應於≥50%分位數)之患者之 PFS 概率。圖 7D 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 16 mut/Mb 截止值(對應於<85%分位數)及處於或高於 16 mut/Mb 截止值(對應於≥85%分位數)之患者之 PFS 概率。

【0039】 **圖 7E** 及**圖 7F** 為示出在 BIRCH 及 FIR 研究之第二線或第三線($2L_+$)患者中 TMB 與阿特珠單抗治療功效之間的相關性之一組圖。圖 7E 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 75%分位數截止值(<75%分位數)及處於或高於 75%分位數截止值(≥75%分位數)之患者之 PFS 概率。圖 7F 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 85%分位數截止值(<85 分位數)及處於或高於 85%四分位數截止值(≥85 分位數)之患者之 PFS 概率。

【0040】 **圖 8A** 及**圖 8B** 為示出在 BIRCH 及 FIR 研究之整個患者群體中 TMB 與阿特珠單抗治療功效之間的相關性之一組圖。圖 8A 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 16 mut/Mb 截止值(<16 mut/Mb，對應於<75%四分位數)及處於或高於 16 mut/Mb 截止值(≥16 mut/Mb，對應於≥75%四分位數)之患者之 OS 概率。圖 8B 為

卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 20 mut/Mb 截止值(<20 mut/Mb，對應於<85%四分位數)及處於或高於 20 mut/Mb 截止值(≥20 mut/Mb，對應於≥85%四分位數)之患者之 OS 概率。

【0041】 **圖 8C** 及**圖 8D** 為示出在 BIRCH 及 FIR 研究之 1L 患者中 TMB 與阿特珠單抗治療功效之間的相關性之一組圖。圖 8C 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 9 mut/Mb 截止值(對應於<50%分位數)及處於或高於 9 mut/Mb 截止值(對應於≥50%分位數)之患者之 OS 概率。圖 8D 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 16 mut/Mb 截止值(對應於<85%分位數)及處於或高於 16 mut/Mb 截止值(對應於≥85%分位數)之患者之 OS 概率。

【0042】 **圖 8E** 及**圖 8F** 為示出在 BIRCH 及 FIR 研究之 2L+患者中 TMB 與阿特珠單抗治療功效之間的相關性之一組圖。圖 8E 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 75%分位數截止值(<75%分位數)及處於或高於 75%分位數截止值(≥75%分位數)之患者之 OS 概率。圖 8F 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 85%分位數截止值(<85 分位數)及處於或高於 85%四分位數截止值(≥85 分位數)之患者之 OS 概率。

【0043】 **圖 9A** 及**圖 9B** 為示出在 OAK (圖 9A)及 POPLAR (圖 9B)研究中 TMB 與阿特珠單抗治療功效之間的相關性之一組圖。該等圖示出生物標記可評估、<16 mut/Mb、≥16 mut/Mb 及≥20 mut/Mb 之子集中之反應比例。

【0044】 **圖 10A** 及**圖 10B** 為示出在 POPLAR 研究中 TMB 與阿特珠單抗治療功效之間的相關性之一組圖。圖 10A 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 16 mut/Mb 截止值(<16 mut/Mb)及處於或高於 16 mut/Mb 截止值(≥16 mut/Mb)的用阿特珠單抗(MPDL3280A)或歐洲紫衫醇治療之患者之 PFS 概率。圖 10B 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 20 mut/Mb 截止值(<20 mut/Mb)及處於或高於 20 mut/Mb 截止值(≥20 mut/Mb)的用阿特珠單抗或歐洲紫衫醇治療之患者之 PFS 概率。

【0045】 **圖 11A** 及**圖 11B** 為示出在 POPLAR 研究中 TMB 與阿特珠單抗治療

功效之間的相關性之一組圖。圖 11A 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 16 mut/Mb 截止值(<16 mut/Mb)及處於或高於 16 mut/Mb 截止值(≥16 mut/Mb)的用阿特珠單抗(MPDL3280A)或歐洲紫衫醇治療之患者之 OS 概率。圖 11B 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 20 mut/Mb 截止值(<20 mut/Mb)及處於或高於 20 mut/Mb 截止值(≥20 mut/Mb)的用阿特珠單抗或歐洲紫衫醇治療之患者之 OS 概率。

【0046】 **圖 12A** 及**圖 12B** 為示出在 OAK 研究中 TMB 與阿特珠單抗治療功效之間的相關性之一組圖。圖 12A 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 16 mut/Mb 截止值(<16 mut/Mb)及處於或高於 16 mut/Mb 截止值(≥16 mut/Mb)的用阿特珠單抗或歐洲紫衫醇治療之患者之 PFS 概率。圖 12B 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 20 mut/Mb 截止值(<20 mut/Mb)及處於或高於 20 mut/Mb 截止值(≥20 mut/Mb)的用阿特珠單抗或歐洲紫衫醇治療之患者之 PFS 概率。

【0047】 **圖 13A** 及**圖 13B** 為示出在 OAK 研究中 TMB 與阿特珠單抗治療功效之間的相關性之一組圖。圖 13A 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 16 mut/Mb 截止值(<16 mut/Mb)及處於或高於 16 mut/Mb 截止值(≥16 mut/Mb)的用阿特珠單抗(MPDL3280A)或歐洲紫衫醇治療之患者之 OS 概率。圖 13B 為卡普蘭-邁耶圖，其示出低於 20 mut/Mb 截止值(<20 mut/Mb)及處於或高於 20 mut/Mb 截止值(≥20 mut/Mb)的用阿特珠單抗或歐洲紫衫醇治療之患者之 OS 概率。

【0048】 **圖 14A 至圖 14C** 為示出在 OAK 研究中在≥16 及≥20 mut/Mb 截止值下之 TMB 與阿特珠單抗治療之反應持續時間之間的相關性之一組圖。圖 14A 示出了森林圖，而圖 14B 及圖 14C 示出了卡普蘭-邁耶圖，該等圖分別示出在≥16 及≥20 mut/Mb 截止值下之反應持續時間(DoR)。

【0049】 **圖 15A 至圖 15C** 為示出在 IMvigor210 研究中 TMB 增加與 1L 轉移性尿路上皮癌(mUC)患者(群組 1)之結果有關之一組圖。圖 15A 示出了針對 1L 順鉑不適合之 mUC 患者反應繪製之突變負荷/兆鹼基。圖 15B 及圖 15C 分別示

出了在所指示之 TMB 四分位數下之 PFS 及 OS。

【0050】 **圖 15D** 及**圖 15E** 為示出在 IMvigor210 試驗中在≥16 mut/Mb (圖 15D) 及≥20 mut/Mb (圖 15E) TMB 截止值下高 TMB 與 1L 順鉑不適合之 mUC 患者中之 OS 增加相關聯之一組圖。

【0051】 **圖 16A 至圖 16C** 為示出在 IMvigor210 研究中 TMB 增加與 $2L_+$ mUC 患者(群組 2)之結果有關之一組圖。圖 16A 示出了針對 $2L_+$ mUC 患者反應繪製之突變負荷。圖 16B 及圖 16C 分別示出了在所指示之 TMB 四分位數下之 PFS 及 OS。

【0052】 **圖 16D** 及**圖 16E** 為示出在 IMvigor210 試驗中在≥16 及≥20 mut/Mb 截止值下高 TMB (TMB-H)與 $2L_+$ mUC 患者中之 OS 增加相關聯之一組圖。

【0053】 **圖 17** 為示出在 IMvigor210 研究中在≥16 及≥20 mut/Mb TMB 截止值下之 1L 或 $2L_+$ mUC 患者之反應比例的圖。

【0054】 **圖 18** 為示出在常見及罕見之癌症適應症中已經鑑定出高 TMB 且因此預期廣泛多種適應症可自例如使用 PD-L1 軸結合拮抗劑(諸如抗 PD-L1 抗體，例如阿特珠單抗)之免疫治療中獲得益處的圖。

【0055】 **圖 19** 為示出在 IMvigor210 研究中高 TMB 與高微衛星不穩定性(MSI-H)及對阿特珠單抗單一療法之反應之重疊的文氏圖(Venn diagram)。

【實施方式】

I. 引言

【0056】 本發明提供用於癌症(例如肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC))之治療性及診斷性方法及組合物。本發明至少部分係基於以下發現：在獲自患者之樣品(例如，腫瘤樣品)中體細胞突變(例如，表 1 中列出之基因之突變)水準升高之確定可用於治療患有癌症之患者，用於診斷患有癌症之患者，用於確定患有癌症之患者是否可能對用包括免疫檢查點抑制劑(諸如 PD-L1 軸結合拮抗劑，例

如，抗 PD-L1 抗體，例如阿特珠單抗(MPDL3280A))之抗癌療法之治療起反應，用於優化包括免疫檢查點抑制劑(諸如 PD-L1 軸結合拮抗劑，例如，抗 PD-L1 抗體，例如阿特珠單抗)之抗癌療法之治療功效，及/或用於包括免疫檢查點抑制劑(諸如 PD-L1 軸結合拮抗劑，例如，抗 PD-L1 抗體，例如阿特珠單抗)之抗癌療法之患者選擇。

II. 定義

【0057】 應瞭解，本文所述之本發明之態樣及實施例包括「包含態樣及實施例」、「由態樣及實施例組成」及/或「基本上由態樣及實施例組成」。除非另外指出，否則如本文所用之單數形式「一(個/種)(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。

【0058】 如本文所用之術語「約」係指易於為熟習此項技術者所熟知之相應值之常見誤差範圍。本文中對「約」某一值或參數之提及包括(且描述)係有關該值或參數本身之實施例。例如，與「約 X」有關之描述包括對「X」之描述。在一些實施例中，「約」指示至多所列值±10% (例如±1%、±2%、±3%、±4%、±5%、±6%、±7%、±8%、±9%或±10%)之值。

【0059】 如本文所用之術語「突變負荷(mutational load/mutation load)」、「突變負載(mutational burden)」、「腫瘤突變負載(tumor mutational burden)」及「TMB」各自可互換使用且係指在預定之一組基因中(例如，在該預定之一組基因之編碼區中)每一預選單位(例如，每一兆鹼基)之變化(例如一或多個變化，例如一或多個體細胞變化)水準(例如，數目)。可例如在全基因組或外顯子組基礎上或在基因組或外顯子組之子組基礎上來量測突變負荷。在某些實施例中，可對在基因組或外顯子組之子組基礎上量測之突變負荷進行外插以確定全基因組或外顯子組突變負荷。在一些實施例中，突變負荷係指個體(例如，動物(例如，人類))內之累積體細胞突變水準。突變負荷可指具有癌症(例如肺癌，例如 NSCLC)之患

者之累積體細胞突變。在一些實施例中，突變負荷係指個體之全基因組中之累積突變。在一些實施例中，突變負荷係指自個體收集之特定樣品(例如，組織樣品、活組織切片)內之累積突變。在一些實施例中，突變負荷係指患者樣品(例如腫瘤樣品，例如肺癌腫瘤樣品，例如 NSCLC 腫瘤樣品)中之累積突變。

【0060】 術語「體細胞突變」或「體細胞變化」係指發生在體細胞組織(例如，生殖細胞系外之細胞)中之遺傳變化。遺傳變化之實例包括但不限於點突變(例如，單一核苷酸與另一個之交換(例如，緘默突變、誤義突變及無意義突變))、插入及缺失(例如，添加及/或去除一或多個核苷酸(例如，插入缺失))、擴增、基因重複、複本數變化(CNA)、重排及剪接變異體。特定突變之存在可與疾病狀態(例如癌症，例如肺癌，例如 NSCLC)相關聯。

【0061】 在某些實施例中，體細胞變化為緘默突變(例如，同義變化)。在其他實施例中，體細胞變化為非同義單一核苷酸變異(SNV)。在其他實施例中，體細胞變化為偶然突變(例如，對純系之適合度無可偵測之影響之變化)。在某些實施例中，體細胞變化為未明意義之變異(VUS)，例如，致病性既未經確認又未經排除之變化。在某些實施例中，體細胞變化尚未經鑑定為與癌症表型相關聯。

【0062】 在某些實施例中，體細胞變化不與或未明與對細胞分裂、生長或存活之影響相關聯。在其他實施例中，體細胞變化與對細胞分裂、生長或存活之影響相關聯。

【0063】 在某些實施例中，體細胞變化數目不包括次基因組間隔之功能變化。

【0064】 在一些實施例中，功能變化為與參考序列(例如，野生型或未突變序列)相比較對細胞分裂、生長或存活有影響(例如，促進細胞分裂、生長或存活)之變化。在某些實施例中，同樣地藉由功能變化資料庫(例如 COSMIC 資料庫)中之包涵內容而鑑定功能變化(參見 Forbes 等人, *Nucl. Acids Res.* 43 (D1): D805-D811, 2015，其以全文引用之方式併入本文中)。在其他實施例中，功能變

化為具有已知功能狀態之變化(例如，作為 COSMIC 資料庫中之已知體細胞變化發生之變化)。在某些實施例中，功能變化為具有可能之功能狀態(例如腫瘤抑制基因中之截短)之變化。在某些實施例中，功能變化為驅動突變(例如，在微環境中例如藉由增加細胞存活或繁殖而賦予純系選擇性優勢之變化)。在其他實施例中，功能變化為能夠引起純系擴增之變化。在某些實施例中，功能變化為能夠引起以下一種、兩種、三種、四種、五種或所有六種變化：(a)生長信號之自給自足；(b)例如對抗生長信號之不敏感性降低；(c)凋亡減少；(d)複製潛力增加；(e)持續血管新生；或(f)組織侵襲或轉移。

【0065】 在某些實施例中，功能變化不為偶然突變(例如，不為對細胞純系之適合度無可偵測之影響之變化)。在某些實施例中，功能變化不為未明意義之變異(VUS) (例如，不為致病性既未經確認又未經排除之變化)。

【0066】 在某些實施例中，在預定之一組基因中之預選腫瘤基因中之多個(例如約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或以上)功能變化被排除在外。在某些實施例中，在預定之一組基因中之預選基因(例如，腫瘤基因)中之所有功能變化被排除在外。在某些實施例中，在預定之一組基因中之多個預選基因(例如，腫瘤基因)中之多個功能變化被排除在外。在某些實施例中，在預定之一組基因中之所有基因(例如，腫瘤基因)中之所有功能變化被排除在外。

【0067】 在某些實施例中，體細胞變化數目不包括次基因組間隔之生殖細胞系突變。

【0068】 在某些實施例中，生殖細胞系變化為 SNP、鹼基取代、插入、缺失、插入缺失或緘默突變(例如，同義突變)。

【0069】 在某些實施例中，藉助於並未利用與所匹配之正常序列之比較的方法來排除生殖細胞系變化。在其他實施例中，藉由包括使用算法之方法來排除

生殖細胞系變化。在某些實施例中，同樣地藉由生殖細胞系變化資料庫(例如 dbSNP 資料庫)中之包涵內容而鑑定生殖細胞系變化(參見 Sherry 等人, *Nucleic Acids Res*. 29(1): 308-311, 2001，其以全文引用之方式併入本文中)。在其他實施例中，同樣地藉由 ExAC 資料庫之兩個或兩個以上計數中之包涵內容而鑑定生殖細胞系變化(參見 Exome Aggregation Consortium 等人, bioRxiv preprint, 2015 年 10 月 30 日，其以全文引用之方式併入本文中)。在一些實施例中，同樣地藉由 1000 個基因組計劃資料庫中之包涵內容而鑑定生殖細胞系變化(McVean 等人, *Nature* 491, 56–65, 2012,，其以全文引用之方式併入本文中)。在一些實施例中，同樣地藉由 ESP 資料庫中之包涵內容而鑑定生殖細胞系變化(Exome Variant Server, NHLBI GO 外顯子組定序計劃(Exome Sequencing Project) (ESP), Seattle, WA)。

【0070】 如本文所用之術語「免疫檢查點抑制劑」係指靶向至少一種免疫檢查點蛋白質以改變對免疫反應之調控(例如從而下調或抑制免疫反應)之治療劑。免疫檢查點蛋白質在此項技術中係已知的且包括但不限於細胞毒性 T 淋巴細胞抗原 4 (CTLA-4)、漸進式細胞死亡 1 (PD-1)、漸進式細胞死亡配體 1 (PD-L1)、漸進式細胞死亡配體 2 (PD-L2)、T 細胞活化之 V 結構域 Ig 抑制劑 (VISTA)、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H6、2B4、ICOS、HVEM、CD160、gp49B、PIR-B、KIR 家族受體、TIM-1、TIM-3、TIM-4、LAG-3、BTLA、SIRPα (CD47)、CD48、2B4 (CD244)、B7.1、B7.2、ILT-2、ILT-4、TIGIT、LAG-3、BTLA、IDO、OX40 及 A2aR。在一些情況下，免疫檢查點蛋白質可在活化 T 細胞表面上表現。可充當可用於本發明方法中之免疫檢查點抑制劑的治療劑包括但不限於靶向以下中之一或多項的治療劑：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、VISTA、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H6、2B4、ICOS、HVEM、CD160、gp49B、PIR-B、KIR 家族受體、TIM-1、TIM-3、TIM-4、LAG- 3、BTLA、SIRPα (CD47)、CD48、

2B4 (CD244)、B7.1、B7.2、ILT-2、ILT-4、TIGIT、LAG-3、BTLA、IDO、OX40及 A2aR。在一些情況下，免疫檢查點抑制劑增強或抑制一或多種經靶向之免疫檢查點蛋白質之功能。在一些情況下，免疫檢查點抑制劑為如本文所述之 PD-L1 軸結合拮抗劑。

【0071】 術語「PD-L1 軸結合拮抗劑」係指抑制 PD-L1 軸結合搭配物與其結合搭配物中之一或多者的相互作用以便去除由 PD-1 信號傳導軸上之信號傳導引起之 T 細胞功能障礙，隨之結果為恢復或增強 T 細胞功能的分子。如本文所用之 PD-L1 軸結合拮抗劑包括 PD-L1 結合拮抗劑及 PD-1 結合拮抗劑以及干擾 PD-L1 與 PD-1 之間的相互作用之分子(例如，PD-L2-Fc 融合物)。

【0072】 在免疫功能障礙之情況下，術語「功能障礙」係指對抗原性刺激之免疫反應性降低之狀態。該術語包括其中可能發生抗原識別但後續免疫反應對於控制感染或腫瘤生長無效之「耗竭」及/或「不反應狀態」的共同要素。

【0073】 如本文所用之術語「功能障礙」進一步包括對抗原識別不起反應或無反應，特定言之，將抗原識別轉化為下游 T 細胞效應子功能(諸如增殖、細胞因子產生(例如 IL-2)及/或標靶細胞殺傷)之能力受損。

【0074】 術語「不反應狀態」係指對由經由 T 細胞受體傳遞之不完整或不充足之信號(例如，在不存在 Ras 活化之情況下之細胞內 Ca^{2+}增加)引起之抗原刺激無反應性的狀態。在不存在共同刺激之情況下，在用抗原刺激後亦可導致 T 細胞不反應狀態，導致即使在共同刺激之情況下，細胞亦對後續抗原活化變得不起反應。無反應狀態常常可被介白素-2 之存在所覆蓋。不反應狀態之 T 細胞不會經歷純系擴增及/或獲取效應子功能。

【0075】 術語「耗竭」係指處於由許多慢性感染及癌症期間發生之持續 TCR 信號傳導引起之 T 細胞功能障礙狀態的 T 細胞耗竭。其與不反應狀態之區別在於其並非因不完整或有缺陷之信號傳導而發生，而是因持續信號傳導而發生。

其係由不良之效應子功能、抑制性受體之持續表現及與功能效應子或記憶性 T 細胞之轉錄狀態不同的轉錄狀態來定義。耗竭阻止對感染及腫瘤之最佳控制。耗竭可能由外在負調控途徑(例如免疫調節細胞因子)以及細胞內在負調控(共同刺激)途徑(PD-1、B7-H3、B7-H4 等)引起。

【0076】 「增強 T 細胞功能」意謂誘導、引起或刺激 T 細胞以具有持續或擴增之生物學功能，或者復原或再活化已耗竭或非活性之 T 細胞。增強 T 細胞功能之實例包括：相對於干預之前之此類水準增加 $CD8_+$ T 細胞之 γ-干擾素分泌、增加增殖、增加抗原反應性(例如，病毒、病原體或腫瘤清除率)。在一個實施例中，增強水準為至少 50%，或者 60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%或 200%之增強。量測此種增強之方式為熟習此項技術者所知。

【0077】 「腫瘤免疫」係指其中腫瘤逃避免疫識別及清除之過程。因此，作為治療概念，當減弱此類逃避時，腫瘤免疫得到「治療」，且腫瘤由免疫系統所識別且攻擊。腫瘤識別之實例包括腫瘤結合、腫瘤收縮及腫瘤清除

【0078】 「免疫原性」係指特定物質激起免疫反應之能力。腫瘤為免疫原性的且增強腫瘤免疫原性有助於藉由免疫反應來清除腫瘤細胞。增強腫瘤免疫原性之實例包括用 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療。

【0079】 如本文所用之「PD-L1 結合拮抗劑」為減少、阻斷、抑制、阻止或干擾由 PD-L1 與其結合搭配物中之一或多者(諸如 PD-1 及/或 B7-1)相互作用引起之信號轉導之分子。在一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抑制 PD-L1 與其結合搭配物結合之分子。在一特定態樣中，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 及/或 B7-1 之結合。在一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑包括抗 PD-L1 抗體及其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽、小分子拮抗劑、聚核苷酸拮抗劑，及減少、阻斷、抑制、阻止或干擾由 PD-L1 與其結合搭配物中之一或多者(諸如 PD-1 及/或 B7-1)相互作用引起之信號轉導之其他分子。在一個實施例中，

PD-L1 結合拮抗劑經由 PD-L1 或 PD-1 減少藉由或經由 T 淋巴細胞及其他細胞上表現之細胞表面蛋白介導之負信號，以便使功能異常之 T 細胞較少功能異常。在一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 抗體。在一特定態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文所述之 YW243.55.S70。在另一特定態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文所述之 MDX-1105。在又一特定態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文所述之阿特珠單抗 (MPDL3280A)。在又一特定態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文所述之 MEDI4736 (德瓦魯單抗)。在又一特定態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文所述之 MSB0010718C (阿維單抗)。

【0080】 如本文所用之「PD-1 結合拮抗劑」為減少、阻斷、抑制、阻止或干擾由 PD-1 與其結合搭配物中之一或多者 (諸如 PD-L1 及/或 PD-L2)相互作用引起之信號轉導的分子。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抑制 PD-1 與其結合搭配物結合之分子。在一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 及/或 PD-L2 之結合。例如，PD-1 結合拮抗劑包括抗 PD-1 抗體及其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽、小分子拮抗劑、聚核苷酸拮抗劑，及減少、阻斷、抑制、阻止或干擾由 PD-1 與 PD-L1 及/或 PD-L2 相互作用引起之信號轉導之其他分子。在一個實施例中，PD-1 結合拮抗劑經由 PD-1 或 PD-L1 減少藉由或經由 T 淋巴細胞及其他細胞上表現之細胞表面蛋白介導之負信號，以便使功能異常之 T 細胞較少功能異常。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 抗體。在一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文所述之 MDX-1106 (納武單抗)。在另一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文所述之 MK-3475 (派姆單抗)。在另一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文所述之 CT-011 (皮地利珠單抗)。在另一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文所述之 MEDI-0680 (AMP-514)。在另一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文所述之 PDR001。在另一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文所述之 REGN2810。在另一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文

所述之 BGB-108。在另一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文所述之 AMP-224。

【0081】 術語「漸進式死亡配體 1」及「PD-L1」在本文中係指天然序列 PD-L1 多肽、多肽變異體，及天然序列多肽及多肽變異體的片段(其在本文進一步定義)。本文所述之 PD-L1 多肽可自多種來源(諸如自人類組織類型或自另一來源)分離得之，或者藉由重組或合成方法來製備之多肽。

【0082】 「天然序列 PD-L1 多肽」包括具有與來源於自然界之相應 PD-L1 多肽相同之胺基酸序列的多肽。

【0083】 「PD-L1 多肽變異體」或其變型意謂如本文所定義的與如本文所揭示之任何天然序列 PD-L1 多肽序列具有至少約 80%胺基酸序列一致性之 PD-L1 多肽，一般為活性 PD-L1 多肽。此類 PD-L1 多肽變異體包括(例如)在天然胺基酸序列之 N 末端或 C 末端添加或缺失一或多個胺基酸殘基之 PD-L1 多肽。通常，PD-L1 多肽變異體將與如本文所揭示之天然序列 PD-L1 多肽序列具有至少約 80%胺基酸序列一致性，或者至少約 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%胺基酸序列一致性。通常，PD-L1 變異體多肽之長度為至少約 10 個胺基酸，或者至少約 20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、281、282、283、284、285、286、287、288 或 289 個或更多個胺基酸。視情況地，與天然 PD-L1 多肽序列相比，PD-L1 變異體多肽將具有不超過一個保守胺基酸取代，或與天然 PD-L1 多肽序列相比，不超過 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個保守胺基酸取代。

【0084】 如本文可互換使用之「聚核苷酸」或「核酸」係指具有任何長度之核苷酸之聚合物，且包括 DNA 及 RNA。該等核苷酸可為脫氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾之核苷酸或鹼基，及/或其類似物，或可藉由 DNA 或 RNA 聚

合酶或藉由合成反應併入到聚合物中之任何受質。因此，例如，如本文所定義之聚核苷酸包括但不限於單股及雙股 DNA、包括單股及雙股區域之 DNA、單股及雙股 RNA，及包括單股及雙股區域之 RNA、包含 DNA 及 RNA 之雜交分子，該等雜交分子可為單股的，或更典型地為雙股的，或包括單股及雙股區域。另外，如本文所用之術語「聚核苷酸」係指包含 RNA 或 DNA 或者 RNA 及 DNA 兩者之三股區域。此類區域之股可來自相同分子或來自不同分子。該等區域可包括一或多種該等分子之全部，但更典型地僅涉及一些該等分子之一部分。三螺旋區域之分子之一通常為寡核苷酸。術語「聚核苷酸」特定而言包括 cDNA。

【0085】 聚核苷酸可包含經修飾之核苷酸，諸如甲基化核苷酸及其類似物。若存在，則可在聚合物裝配之前或之後賦予對核苷酸結構之修飾。核苷酸序列可間插有非核苷酸組分。可在合成之後，諸如藉由與標記結合來進一步修飾聚核苷酸。其他類型之修飾包括(例如)「封端(cap)」；用類似物取代自然存在之核苷酸中之一或多者；核苷酸間修飾，諸如具有不帶電荷之鍵聯(例如，膦酸甲酯、磷酸三酯、磷醯胺酸酯、胺基甲酸酯及其類似者)及具有帶電荷之鍵聯(例如，硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯及其類似者)之核苷酸間修飾、含有側鏈部分(諸如蛋白質，例如，核酸酶、毒素、抗體、信號肽、聚-L-離胺酸及其類似者)之核苷酸間修飾、具有嵌入劑(例如，吖啶、補骨脂素及其類似者)之核苷酸間修飾、含有鉗合劑(例如，金屬、放射性金屬、硼、氧化金屬及其類似者)之核苷酸間修飾、含有烷化劑(alkylator) 之核苷酸間修飾、具有經修飾之鍵聯(例如，α 變旋異構核酸)之核苷酸間修飾；以及聚核苷酸之未經修飾之形式。此外，任何通常存在於糖中之羥基均可例如由膦酸基、磷酸基所置換，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撐物。5'及 3'末端 OH 可經磷酸化，或經胺類或具有 1 至 20 個碳原子之有機封端基團部分取代。其他羥基亦可衍生成標準保護基。聚核苷酸亦可含有此項技術中普遍所知之核

糖或脫氧核糖之類似形式，包括(例如)2'-O-甲基-、2'-O-烯丙基、2'-氟-或 2'-疊氮基-核糖、碳環糖類似物、α-變旋異構糖、差向異構糖(諸如阿拉伯糖、木糖或來蘇糖)、哌喃醣、呋喃糖、景天庚酮糖、無環類似物及無鹼基核苷類似物(諸如甲基核苷)。一或多個磷酸二酯鍵聯可由替代性連接基團所置換。此等替代性連接基團包括但不限於其中磷酸酯由 P(O)S (「硫代磷醯酯」)、P(S)S (「二硫代磷醯酯」)、(O)NR_2 (「醯胺化物」)、P(O)R、P(O)OR'、CO 或 CH_2 (「甲縮醛(formacetal)」)置換之實施例，其中 R 或 R'各自獨立地為 H 或視情況含有醚(-O-)鍵聯之經取代或經未取代之烷基(1-20 個 C)、芳基、烯基、環烷基、環烯基或芳烷基(araldyl)。聚核苷酸中並非所有之鍵聯均需要相同。聚核苷酸可含有如本文所述之一或多種不同類型之修飾及/或相同類型之多個修飾。前述描述適用於本文所提及之所有聚核苷酸，包括 RNA 及 DNA。

【0086】 如本文所用之「寡核苷酸」一般係指長度小於(但並非必定小於)約 250 個核苷酸之短型單股聚核苷酸。寡核苷酸可為合成的。術語「寡核苷酸」及「聚核苷酸」不為互相排斥的。以上關於聚核苷酸之描述同樣且完全適用於寡核苷酸。

【0087】 術語「引子」係指能夠與核酸雜交且允許互補核酸聚合(一般藉由提供自由 3'-OH 基團而達成)之單股聚核苷酸。

【0088】 術語「小分子」係指分子量為約 2000 道爾頓或更小、較佳為約 500 道爾頓或更小之任何分子。

【0089】 術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且係指其中已引入外源性核酸之細胞，包括此類細胞之子代。宿主細胞包括「轉型株」及「轉型細胞」，其包括初代轉型細胞及源於其之子代，而不考慮傳代數目。子代在核酸內含物方面可能不完全與母細胞一致，而是可能含有突變。本文包括具有與如在初始轉型細胞中所篩選或選擇相同之功能或生物學

活性之突變型子代。

【0090】 如本文所用之術語「載體」係指一種核酸分子，其能夠使其所連接之另一核酸繁殖。該術語包括呈自我複製核酸結構之載體以及併入到其所引入之宿主細胞之基因組中之載體。某些載體能夠指導與其可操作地連接之核酸之表現。此類載體在本文中稱為「表現載體」。

【0091】 「經分離之」核酸係指一種核酸分子已與其自然環境之組分分離開來。經分離之核酸包括通常含有核酸分子之細胞中所含有的核酸分子，但該核酸分子存在於染色體外或存在於不同於其天然染色體位置之染色體位置上。

【0092】 術語「抗體」在本文中係以最廣泛意義使用且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)，及抗體片段，只要其展現所要抗原結合活性即可。

【0093】 「經分離之」抗體為已經鑑定且與自然環境之組分分離及/或自自然環境之組分中回收之抗體。該抗體之自然環境中之污染物組分為將會干擾該抗體之研究、診斷及/或治療用途之材料，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，抗體經純化：(1)達至如藉由例如勞立法(Lowry method)所測定之超過抗體之 95 重量%，且在一些實施例中，達至超過 99 重量%；(2)達至足以獲得 N 末端或內部胺基酸序列之至少 15 個殘基之程度，藉由使用例如旋杯定序儀而獲悉；或(3)達至均質，藉由使用例如考馬斯藍(Coomassie blue)或銀染色法在還原或非還原條件下進行 SDS-PAGE 而獲悉。經分離之抗體包括重組細胞內之原位抗體，此係因為該抗體之自然環境之至少一種組分將會不存在。然而，通常將藉由至少一個純化步驟來製備經分離之抗體。

【0094】 「天然抗體」通常為約 150,000 道爾頓之異四聚醣蛋白，其係由兩條相同輕(L)鏈及兩條相同重(H)鏈構成。各輕鏈均藉由一個共價雙硫鍵連接至一個重鏈，但雙硫鍵數目在不同免疫球蛋白同型之重鏈之間有所不同。各重鏈及輕

鏈亦具有規律間隔之鏈內雙硫橋鍵。各重鏈在一端具有可變結構域(VH)，隨之為多個恆定結構域。各輕鏈在一端具有可變結構域(VL)且在其另一端具有恆定結構；輕鏈之恆定結構域與重鏈之第一恆定結構域對準，且輕鏈可變結構域與重鏈之可變結構域對準。咸信，特定胺基酸殘基形成了輕鏈可變結構域與重鏈可變結構域之間的界面。

【0095】 來自任何哺乳動物物種之抗體(免疫球蛋白)之「輕鏈」可基於其恆定結構域之胺基酸序列而指定為兩種明顯不同之類型(稱為 kappa (「κ」)及 lambda (「λ」))中之一種。

【0096】 術語「恆定結構域」係指相對於免疫球蛋白之其他部分，亦即含有抗原結合位點之可變結構域具有更保守之胺基酸序列的免疫球蛋白分子之部分。恆定結構域含有重鏈之 CH1、CH2 及 CH3 結構域(統稱為 CH)及輕鏈之 CHL (或 CL)結構域。

【0097】 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。重鏈之可變結構域可稱為「VH」。輕鏈之可變結構域可稱為「VL」。此等結構域一般為抗體中變化最大之部分，且含有抗原結合位點。

【0098】 術語「可變」係指可變結構域之某些部分在抗體間序列方面廣泛不同且用於各特定抗體對其特定抗原之結合及特異性中之事實。然而，可變性並非在抗體之整個可變結構域中均勻分佈。該可變性集中在輕鏈與重鏈可變結構域兩者中之三個稱為高變區(HVR)之區段中。可變結構域之更高度保守之部分被稱為框架區(FR)。天然重鏈及輕鏈之可變結構域各自包含四個 FR 區，其主要採用由形成環連接之三個 HVR 連接之 β-摺疊構型，且在一些情況下形成 β-摺疊結構之一部分。各鏈之 HVR 由 FR 區緊密靠近地固持在一起，且與來自其他鏈之 HVR 一起有助於形成抗體之抗原結合位點(參見 Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版, National Institute of Health, Bethesda, Md.

(1991))。雖然恆定結構域不直接涉及抗體與抗原之結合，而是展現出各種效應子功能，諸如抗體參與抗體依賴性細胞毒性。

【0099】 如本文所用之術語「高變區」、「HVR」或「HV」係指在序列方面高度可變及/或形成結構界定環之抗體可變結構域之區域。一般而言，抗體包含六個 HVR；三個在 VH (H1、H2、H3)中且三個在 VL (L1、L2、L3)中。在天然抗體中，H3 及 L3 展示出 6 種 HVR 之最大多樣性，且特定而言，咸信，H3 在賦予抗體優良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, N.J., 2003)。實際上，僅由重鏈組成之自然存在之駱駝抗體在不存在輕鏈之情況下為功能性的且穩定的。參見，例如，Hamers-Casterman 等人, *Nature* 363:446-448 (1993)；Sheriff 等人, *Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996)。

【0100】 多個 HVR 界定處於使用當中，且被涵蓋在本文中。Kabat 互補判定區(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 表示 Kabat HVR 與 Chothia 結構環之間的折衷，且係藉由 Oxford Molecular 之 AbM 抗體建模軟體來使用。「接觸」HVR 係基於對可用複雜晶體結構之分析。來自此等 HVR 中之每一者之殘基如下所述。

環	*Kabat*	*AbM*	*Chothia*	*接觸*
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

【0101】 HVR 可包括如下之「延伸 HVR」：VL 中之 24-36 或 24-34 (L1)、46-56 或 50-56 (L2)及 89-97 或 89-96 (L3)及 VH 中之 26-35 (H1)、50-65 或 49-65 (H2)及 93-102、94-102 或 95-102 (H3)。對於此等定義中之每一者，可變結構域殘基係根據 Kabat 等人, 同上文而編號。

【0102】 「框架」或「FR」殘基為除如本文所定義之 HVR 殘基以外之彼等可變結構域殘基。

【0103】 術語「如在 Kabat 中之可變結構域殘基編號」或「如在 Kabat 中之胺基酸位置編號」及其變型係指用於 Kabat 等人，同上文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。使用此種編號系統，實際線性胺基酸序列可含有較少或額外胺基酸，其對應於可變結構域之 FR 或 HVR 之縮短或對其進行之插入。舉例而言，重鏈可變結構域可包括在 H2 之殘基 52 之後之單一胺基酸插入(根據 Kabat 之殘基 52a)及在重鏈 FR 殘基 82 之後插入之殘基(例如根據 Kabat 之殘基 82a、82b 及 82c 等)。可藉由將抗體序列中具有同源性之區域與「標準」Kabat 編號序列比對來確定給定抗體中殘基之 Kabat 編號。

【0104】 當提及可變結構域中之殘基(大致輕鏈之殘基 1-107 及重鏈之殘基 1-113)時，一般使用 Kabat 編號系統 (例如，Kabat 等人, *Sequences of Immunological Interest*. 第 5 版. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))。當提及免疫球蛋白重鏈恆定區中之殘基時一般使用「EU 編號系統」或「EU 索引」(例如在 Kabat 等人, 同上文中所報導之 EU 索引)。「如在 Kabat 中之 EU 索引」係指人類 IgG1 EU 抗體之殘基編號。

【0105】 術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用以指呈實質上完整之形式之抗體，而非如下文所定義之抗體片段。該等術語

特定而言係指具有含有 Fc 區之重鏈之抗體。

【0106】 「抗體片段」包含完整抗體之一部分，較佳為包含其抗原結合區。在一些實施例中，本文所述之抗體片段為抗原結合片段。抗體片段之實例包括 Fab、Fab'、$F(ab')_2$ 及 Fv 片段；雙功能抗體；線性抗體；單鏈抗體分子；及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0107】 木瓜蛋白酶消化抗體會產生兩個稱為「Fab」片段之相同抗原結合片段，各自具有單一抗原結合位點；及殘餘「Fc」片段，其名稱反映其易於結晶之能力。胃蛋白酶處理產生 $F(ab')_2$ 片段，其具有兩個抗原結合位點且仍然能夠使抗原交聯。

【0108】 「Fv」為含有完整抗原結合位點之最小抗體片段。在一個實施例中，雙鏈 Fv 種類由緊密非共價締合之一個重鏈可變結構域及一個輕鏈可變結構域之二聚體組成。在單鏈 Fv (scFv)種類中，一個重鏈可變結構域及一個輕鏈可變結構域可藉由可撓性肽連接子而共價連接，使得輕鏈及重鏈可以類似於雙鏈 Fv 種類之「二聚」結構締合。在此構型中，每個可變結構域之三個 HVR 相互作用以界定 VH-VL 二聚體表面上之抗原結合位點。六個 HVR 共同賦予抗體抗原結合特異性。然而，儘管單一可變結構域(或只包含對於抗原具有特異性之三個 HVR 之一半 Fv)具有識別且結合抗原之能力，但是親和力比整個結合位點要低。

【0109】 Fab 片段含有重鏈可變結構域及輕鏈可變結構域，且亦含有輕鏈之恆定結構域及重鏈之第一恆定結構域(CH1)。Fab'片段因在重鏈 CH1 結構域之羧基末端添加少量殘基(包括一或多個來自抗體鉸鏈區之半胱胺酸)而與 Fab 片段不同。Fab'-SH 為本文中有關 Fab'之名稱，其中恆定結構域之半胱胺酸殘基帶有自由硫醇基。$F(ab')_2$ 抗體片段最初以彼此之間具有鉸鏈半胱胺酸之 Fab'片段對形式產生。抗體片段之其他化學偶合亦係已知的。

【0110】 「單鏈 Fv」或「scFv」抗體片段包含抗體之 VH 及 VL 結構域，其

中此等結構域存在於單一多肽鏈中。一般而言，scFv 多肽進一步包含 VH 與 VL 結構域之間的多肽連接子，其使得 scFv 能夠形成抗原結合之所要結構。關於 scFv 之綜述，參見例如 Pluckthün, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第 113 卷, Rosenburg 及 Moore 編, (Springer-Verlag, New York, 1994), 第 269-315 頁。

【0111】 術語「雙功能抗體」係指具有兩個抗原結合位點之抗體片段，該等片段包含在同一多肽鏈(VH-VL)中連接至輕鏈可變結構域(VL)之重鏈可變結構域(VH)。藉由使用太短而無法使同一鏈上兩個結構域之間配對之連接子，迫使該等結構域與另一鏈之互補結構域配對且產生兩個抗原結合位點。雙功能抗體可為二價或雙特異性的。例如，雙功能抗體更全面地描述於以下文獻中：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)。三功能抗體及四功能抗體亦描述於 Hudson 等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)中。

【0112】 抗體之「類別」係指其重鏈所具有之恆定結構域或恆定區之類型。存在五個主要抗體類別：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且此等類別中之若干個可進一步分成子類(同型)，例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2。對應於不同抗體類別之重鏈恆定結構域分別稱為 α、δ、ε、γ 及 μ。

【0113】 如本文所用之術語「單株抗體」係指自實質上均質之抗體群體中獲得之抗體，例如構成該群體之個別抗體除可能以微量存在之可能的突變(自然存在之突變)之外均相同。因此，修飾語「單株」指示抗體並非分立抗體之混合物之特徵。在某些實施例中，此類單株抗體通常包括包含結合標靶之多肽序列之抗體，其中標靶結合多肽序列係藉由包括自多個多肽序列中選擇單個標靶結合多肽序列之過程來獲得。舉例而言，該選擇過程可為自多個純系(諸如融合瘤純系庫、噬菌體純系庫或重組 DNA 純系庫)中選擇獨特純系。應瞭解，可進一步改變所選定之標靶結合序列，例如以改良對標靶之親和力，以使標靶結合序列

人類化，以改良其在細胞培養物中之產生，以降低其活體內免疫原性，以產生多特異性抗體等，且包含已改變之標靶結合序列之抗體亦為本發明之單株抗體。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不同，單株抗體製劑之每種單株抗體均係針對抗原上之單一決定子。除其特異性外，單株抗體製劑之優勢在於其通常不會被其他免疫球蛋白污染。

【0114】 修飾語「單株」指示抗體係自實質上均質之抗體群體獲得之特徵，且不應解釋為需要藉由任何特定方法來產生該抗體。例如，根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術來製備，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(參見，例如，美國專利第 4,816,567 號)、噬菌體展示技術(參見，例如，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))，及用於在具有部分或全部人類免疫球蛋白基因座或編碼人類免疫球蛋白序列之基因之動物中產生人類抗體或人類樣抗體之技術(參見例如，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)；美國專利第 5,545,807 號；第 5,545,806 號；第 5,569,825 號；第 5,625,126 號；第 5,633,425 號；及第 5,661,016 號；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)；及 Lonberg 等人, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995))。

【0115】 本文中之單株抗體特定而言包括「嵌合」抗體，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與來源於特定物種或屬於特定抗體類別或子類之抗體中之相應序列一致或同源，而該等鏈之其餘部分與來源於另一個物種或屬於另一個抗體類別或子類之抗體以及此類抗體之片段(只要其展現所要生物學活性即可)中之相應序列一致或同源(參見例如，美國專利第 4,816,567 號；及 Morrison 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855 (1984))。嵌合抗體包括 PRIMATIZED®抗體，其中該抗體之抗原結合區來源於藉由例如用相關抗原使獼猴免疫而產生之抗體。

【0116】 「人類抗體」為具有某一胺基酸序列之抗體，該胺基酸序列對應於由人類或人類細胞產生或來源於利用人類抗體譜系或其他人類抗體編碼序列之非人類來源的抗體之胺基酸序列。人類抗體之此定義明確排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。

【0117】 「人類化」抗體係指包含來自非人類 HVR 之胺基酸殘基及來自人類框架區(FR)之胺基酸殘基的嵌合抗體。在某些實施例中，人類化抗體將實質上包含至少一個且通常兩個可變結構域之全部，其中全部或實質上全部 HVR (例如 CDR)對應於非人類抗體之 HVR，且全部或實質上全部 FR 對應於人類抗體之 FR。人類化抗體視情況可包含來源於人類抗體之抗體恆定區之至少一部分。抗體(例如非人類抗體)之「人類化形式」係指已經歷人類化之抗體。

【0118】 術語「抗 PD-L1 抗體」及「結合至 PD-L1 之抗體」係指能夠以足以使得抗體在靶向 PD-L1 方面可用作診斷劑及/或治療劑之親和力結合 PD-L1 之抗體。在一個實施例中，抗 PD-L1 抗體與無關非 PD-L1 蛋白之結合程度小於抗體與 PD-L1 之結合之約 10%，如例如藉由放射免疫分析(RIA)所量測。在某些實施

例中，抗 PD-L1 抗體結合至在來自不同物種之 PD-L1 中保守的 PD-L1 之抗原決定基。

【0119】 術語「抗 PD-1 抗體」及「結合至 PD-1 之抗體」係指能夠以足以使得抗體在靶向 PD-1 方面可用作診斷劑及/或治療劑之親和力結合 PD-1 之抗體。在一個實施例中，抗 PD-1 抗體與無關非 PD-1 蛋白之結合程度小於抗體與 PD-1 之結合之約 10%，如例如藉由放射免疫分析(RIA)所量測。在某些實施例中，抗 PD-1 抗體結合至在來自不同物種之 PD-1 中保守的 PD-1 之抗原決定基。

【0120】 「阻斷性」抗體或「拮抗劑」抗體為抑制或降低其所結合之抗原之生物學活性的一種抗體。較佳阻斷性抗體或拮抗劑抗體實質上或完全地抑制抗原之生物學活性。

【0121】 「親和力」係指分子(例如抗體)之單一結合位點與其結合搭配物(例如抗原)之間的非共價相互作用之總和的強度。除非另外指明，否則如本文所用之「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 相互作用之內在結合親和力。分子 X 對其搭配物 Y 之親和力一般可用解離常數(Kd)表示。親和力可藉由此項技術中已知之常用方法(包括本文所述之方法)來量測。有關量測結合親和力之特定說明性及示例性實施例在下文中加以描述。

【0122】 如本文所用之術語「結合」、「特異性結合」或「對...具有特異性」係指可量測及可再現之相互作用，諸如標靶與抗體之間的結合，其在分子(包括生物分子)之異質群體存在下決定著標靶之存在。例如，結合至或特異性結合至標靶(其可為抗原決定基)之抗體係以比其結合至其他標靶時更大之親和力、活度，更容易地及/或以更久持續時間結合該標靶之抗體。在一個實施例中，抗體與無關標靶結合之程度小於抗體與標靶之結合之約 10%，如例如藉由放射性免疫分析(RIA)所量測。在某些實施例中，特異性結合至標靶之抗體具有≤1 μM、≤100 nM、≤10 nM、≤1 nM 或≤0.1 nM 之解離常數(Kd)。在某些實施例中，抗體

特異性結合至在來自不同物種之蛋白質中保守的蛋白質上之抗原決定基。在另一個實施例中，特異性結合可包括但不要求專一結合。

【0123】 「經親和力成熟之」抗體係指與在一或多個高變區(HVR)中不具有一或多個變化之親本抗體相比具有此類變化之抗體，此類變化會導致抗體對抗原之親和力得到改良。

【0124】 與參考抗體「結合至相同抗原決定基之抗體」係指在競爭分析中阻斷參考抗體與其抗原之結合達 50%或 50%以上之抗體，且相反地，參考抗體在競爭分析中阻斷該抗體與其抗原之結合達 50%或 50%以上。

【0125】 「免疫結合物」為結合至一或多個異源分子(包括但不限於細胞毒性劑)之抗體。

【0126】 如本文所用之術語「免疫黏附素」指示將異源蛋白(「黏附素」)之結合特異性與免疫球蛋白恆定結構域之效應子功能組合之抗體樣分子。在結構上，免疫黏附素包含具有不同於抗體之抗原識別及結合位點(亦即「異源」)的所要結合特異性之胺基酸序列與免疫球蛋白恆定結構域序列之融合物。免疫黏附素分子之黏附素部分通常為連續的胺基酸序列，其至少包含受體或配體之結合位點。免疫黏附素中之免疫球蛋白恆定結構域序列可自任何免疫球蛋白(諸如 IgG1、IgG2 (包括 IgG2A 及 IgG2B)、IgG3 或 IgG4 亞型、IgA (包括 IgA1 及 IgA2)、IgE、IgD 或 IgM)獲得。Ig 融合物較佳為包括代替 Ig 分子內之至少一個可變區的本文所述之多肽或抗體之結構域的取代。在一個特別較佳之實施例中，免疫球蛋白融合物包含 IgG1 分子之鉸鏈 CH2 及 CH3 或鉸鏈 CH1、CH2 及 CH3 區。有關產生免疫球蛋白融合物，亦參見美國專利第 5,428,130 號。例如，作為可用於本文療法之藥物的可用免疫黏附素包括包含融合至免疫球蛋白序列之恆定結構域的 PD-L1 或 PD-L2 之細胞外結構域(ECD)或 PD-1 結合部分或者 PD-1 之細胞外結構域或 PD-L1 或 PD-L2 結合部分的多肽，分別諸如 PD-L1 ECD-Fc、PD-L2

ECD-Fc 及 PD-1 ECD-Fc。細胞表面受體之 Ig Fc 及 ECD 之免疫黏附素組合有時被稱為可溶性受體。

【0127】 「融合蛋白」及「融合多肽」係指具有共價連接在一起之兩個部分之多肽，其中每個部分為具有不同性質之多肽。該性質可為生物學性質，諸如活體外或活體內活性。該性質亦可為簡單的化學或物理性質，諸如與標靶分子之結合、對反應之催化及其類似者。該兩個部分可直接藉由單一肽鍵或經由肽連接子連接，但彼此處於閱讀框中。

【0128】 關於本文鑑定之多肽序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」係定義為在比對序列且引入間隙(若有必要時)以達成最大序列一致性百分比且不將任何保守取代考慮為序列一致性之部分之後，候選序列中與所比較之多肽中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基百分比。出於確定胺基酸序列一致性百分比之目的之比對可以此項技術技能範圍內之各種方式達成，例如使用公開可用之電腦軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定適用於量測比對之參數，包括在所比較序列之全長上達成最大比對所需之任何算法。然而，出於本文目的，使用序列比較電腦程式 ALIGN-2 產生胺基酸序列一致性%值。ALIGN-2 序列比較電腦程式由 Genentech 公司創造，且原始碼已與用戶文件一起在美國版權辦公室(U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559)備案，其中其在美國版權登記號 TXU510087 下登記。ALIGN-2 程式可經由 Genentech 公司(South San Francisco, California)公開獲得。ALIGN-2 程式應經編譯以在 UNIX 作業系統(較佳為數位 UNIX V4.0D)上使用。所有序列比較參數皆藉由 ALIGN-2 程式設置且無變化。

【0129】 在 ALIGN-2 用於胺基酸序列比較之情況下，給定胺基酸序列 A 與、同或相對於給定胺基酸序列 B 之胺基酸序列一致性% (其或可用短語表述為給定胺基酸序列 A 具有或包含與、同或相對於給定胺基酸序列 B 達某一%之胺基酸

序列一致性)如下進行計算：

100×分數 X/Y

其中 X 為藉由序列比對程式 ALIGN-2 在該程序對 A 與 B 之比對中作為一致匹配記錄之胺基酸殘基之數目，且其中 Y 為 B 中之胺基酸殘基總數。應瞭解，在胺基酸序列 A 之長度不等於胺基酸序列 B 之長度之情況下，A 與 B 之胺基酸序列一致性%將不會等於 B 與 A 之胺基酸序列一致性%。除非另有明確說明，否則本文使用之所有胺基酸序列一致性%值皆係如在前一段落中所述使用 ALIGN-2 電腦程式而獲得。

【0130】 術語「偵測」包括任何偵測手段，包括直接偵測及間接偵測。

【0131】 如本文所用之術語「生物標記」係指可在樣品(例如特定基因或由該基因編碼之蛋白質或該特定基因之一或多個體細胞突變)中偵測之指示物，例如預測性、診斷性及/或預後性指示物。生物標記可充當特徵在於某些、分子、病理學、組織學及/或臨床特徵(例如，對包括 PD-L1 軸結合拮抗劑之療法之反應性)之疾病或病症(例如，癌症)之特定亞型的指示物。在一些實施例中，生物標記為基因集合或基因集合中之一批突變/變化(例如，體細胞突變)。生物標記包括但不限於聚核苷酸(例如 DNA 及/或 RNA)、聚核苷酸變化(例如聚核苷酸複本數變化，例如 DNA 複本數變化)、多肽、多肽及聚核苷酸修飾(例如轉譯後修飾)、碳水化合物及/或基於醣脂之分子標記。

【0132】 與個體之臨床益處增加相關聯的體細胞突變之「量」或「水準」在生物樣品中處於可偵測之水準。此等量或水準可藉由熟習此項技術者已知且亦在本文中揭示之方法進行量測。可使用所評估之體細胞突變之表現水準或量來確定對治療之反應。

【0133】 術語「水準」係指體細胞突變在生物樣品中之量。

【0134】 體細胞突變之「水準增加」或「水準升高」係指個體中之體細胞突

變相對於對照者(諸如未患有疾病或病症(例如癌症)之個體或內部對照者(例如參考基因))之水準有所增加。在一些實施例中，體細胞突變之水準增加存在於個體之整個全基因組中。在其他實施例中，體細胞突變之水準增加存在於自個體收集之樣品(例如，組織樣品)內。在一些實施例中，該個體患有癌症(例如癌症，例如肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC))。

【0135】 體細胞突變之「水準降低」或「水準減低」係指個體中之體細胞突變相對於對照者(諸如未患有疾病或病症(例如癌症)之個體或內部對照者(例如參考水準))之水準有所降低。在一些實施例中，體細胞突變之水準降低存在於個體之整個全基因組中。在其他實施例中，體細胞突變之水準降低存在於自個體收集之樣品(例如，組織樣品)內。在一些實施例中，該個體患有癌症(例如癌症，例如肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC))。

【0136】 如本文所用之術語「參考 TMB」係指與另一種 TMB 進行比較以例如進行診斷、預測、預後及/或治療測定之 TMB。例如，參考 TMB 可為參考樣品、參考群體及/或預定值中之 TMB。在一些情況下，參考 TMB 為截止值，該截止值基於在處於或高於該截止值及/或低於該截止值時個體對用免疫檢查點抑制劑(例如 PD-L1 軸結合拮抗劑療法)治療之反應性與個體對用非 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療之反應性之間的顯著差異而顯著區分在參考群體中已經用免疫檢查點抑制劑(例如，PD-L1 軸結合拮抗劑療法)治療之個體(例如患者)之第一子集與在相同的參考群體中已經用不包含免疫檢查點抑制劑(例如，PD-L1 軸結合拮抗劑)之非 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療的個體(例如患者)之第二子集。在一些情況下，個體對用免疫檢查點抑制劑(例如 PD-L1 軸結合拮抗劑療法)治療之反應性相對於在處於或高於該截止值時個體對用非 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療之反應性而言有顯著改良。在一些情況下，個體對用非 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療之反應性相對於在低於該截止值時個體對用免疫檢查點抑制劑(例如

PD-L1 軸結合拮抗劑療法)治療之反應性而言有顯著改良。

【0137】 熟習此項技術者應瞭解，參考 TMB 之數值可視癌症類型、用於量測 TMB 水準之方法及/或用於產生 TMB 水準之統計學方法而變化，該癌症例如有肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC)或小細胞肺癌)、腎臟癌(例如腎尿路上皮癌或腎細胞癌(RCC))、膀胱癌(例如膀胱尿路上皮(移行細胞)癌(例如局部晚期或轉移性尿路上皮癌，包括第一線(1L)或第二或更高線($2L_+$)局部晚期或轉移性尿路上皮癌))、乳癌(例如，人類表皮生長因子受體-2 (HER2)$_+$乳癌或激素受體陽性(HR_+)乳癌)、大腸直腸癌(例如結腸腺癌)、卵巢癌、胰臟癌、胃癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤(例如皮膚黑色素瘤)、皮膚癌(例如皮膚鱗狀細胞癌)、頭頸癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC))、甲狀腺癌、肉瘤(例如軟組織肉瘤、纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肉瘤、骨原肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、平滑肌肉瘤或橫紋肌肉瘤)、前列腺癌、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病(例如急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性嗜伊紅性白血病或慢性淋巴球性白血病(CLL))、淋巴瘤(例如霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤(NHL))、骨髓瘤(例如多發性骨髓瘤(MM))、蕈樣肉芽腫、梅克爾細胞癌、惡性血液病、血液組織癌、B 細胞癌、支氣管癌、胃癌、腦或中樞神經系統癌症、周圍系統系統癌症、子宮或子宮內膜癌、口腔癌或咽癌、肝癌、睾丸癌、膽道癌、小腸或闌尾癌、唾液腺癌、腎上腺癌、腺癌、炎性肌纖維母細胞瘤、胃腸基質瘤(GIST)、結腸癌、骨髓增生不良症候群(MDS)、骨髓增生性病症(MPD)、真性紅血球增多症、脊索瘤、滑膜瘤、尤文氏瘤、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、髓狀癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝細胞瘤、膽道癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚胎性癌、維爾姆斯瘤、膀胱癌、上皮癌、神經膠質瘤、星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞

瘤、聽神經瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、腦膜瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、濾泡性淋巴瘤、彌漫性大型 B 細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、肝細胞癌、甲狀腺癌、小細胞癌、原發性血小板增多症、特發性髓樣化生、嗜伊紅血球過多症候群、全身性肥大細胞增多症、家族性嗜伊紅血球過多症、神經內分泌癌或類癌瘤。

【0138】 術語「等效 TMB 值」係指對應於經表示為可藉由將體細胞變異體(例如體細胞突變)計數除以經定序之鹼基數目(例如約 1.1 Mb (例如，約 1.125 Mb)，例如，如藉由 FOUNDATIONONE®面板所評估)而計算之 TMB 的 TMB 之數值。應瞭解，一般而言，所觀測到之體細胞突變數目與經定序之基因組區域大小線性相關。此類等效 TMB 值指示與 TMB 相比等效程度之腫瘤突變負載，且可在本文所述之方法中互換使用，例如用以預測癌症患者對免疫檢查點抑制劑(例如抗 PD-L1 抗體，例如阿特珠單抗)之反應。例如，在一些實施例中，等效 TMB 值為經表示為在限定數目之經定序鹼基(例如約 1.1 Mb (例如，約 1.125 Mb)，例如，如藉由 FOUNDATIONONE®面板所評估)上計數之體細胞突變數目的 TMB 評分。例如，約 25 之 TMB 評分(如經確定為在約 1.1 Mb 上計數之體細胞突變數目)係對應於約 23 個突變/Mb 之 TMB 之等效 TMB 值。應瞭解，本文所述之 TMB 或 TMB 評分(例如，經表示為在限定數目之經定序鹼基(例如約 1.1 Mb (例如，約 1.125 Mb)，例如，如藉由 FOUNDATIONONE®面板所評估)上計數之體細胞突變數目的 TMB 評分)涵蓋使用不同方法(例如全外顯子組定序或全基因組定序)獲得之等效 TMB 值。作為一實例，對於全外顯子組面板，標靶區域可為大約 50 Mb，且所偵測到之具有約 500 個體細胞突變之樣品為約 10 個突變/Mb 之 TMB 之等效 TMB 值。在一些實施例中，在基因組或外顯子組之子集中(例如，預定之一組基因)經確定為在限定數目之經定序鹼基(例如約 1.1 Mb (例如，約 1.125 Mb)，例如，如由 FOUNDATIONONE®面板所評估)上計數之體細胞突變數目的

TMB評分偏離藉由全外顯子組定序所確定之TMB評分小於約30%(例如小於約30%、約25%、約20%、約15%、約10%、約5%、約4%、約3%、約2%、約1%或更少)。參見例如，Chalmers等 *Genome Medicine* 9:34, 2017。

【0139】 一般而言，術語「表現之水準」或「表現水準」可互換使用，且一般係指生物樣品中生物標記之量。一般而言，「表現」係指將信息(例如，基因編碼信息及/或表觀遺傳信息)轉換成細胞中存在及發揮作用之結構的過程。因此，如本文所用之「表現」可指轉錄成聚核苷酸，轉譯成多肽，或甚至為聚核苷酸及/或多肽修飾(例如多肽之轉譯後修飾)。經轉錄之聚核苷酸、經轉譯之多肽或聚核苷酸及/或多肽修飾(例如多肽之轉譯後修飾)之片段亦應被視為表示其是否源自藉由替代性剪接而產生之轉錄物或降解之轉錄物，或源自多肽之轉譯後加工(例如藉由蛋白水解)。「表現之基因」包括轉錄成作為 mRNA 之聚核苷酸然後轉譯成多肽之基因，以及轉錄成RNA但不轉譯成多肽(例如轉移RNA及核醣體RNA)之基因。

【0140】 「表現增加」、「表現水準增加」、「水準增加」、「表現升高」、「表現水準升高」或「水準升高」係指個體中之生物標記相對於對照者(諸如未患有疾病或病症(例如癌症)之個體或內部對照者(例如持家生物標記))之表現或水準有所增加。

【0141】 「表現減少」、「表現水準減低」、「水準減低」、「表現降低」、「表現水準降低」或「水準降低」係指個體中之生物標記相對於對照者(諸如未患有疾病或病症(例如癌症)之個體或內部對照者(例如持家生物標記))之表現或水準有所減低。

【0142】 一般而言，如本文所用之「擴增」係指產生所要序列之多個複本之過程。「多個複本」意謂至少兩個複本。「複本」並非必定意謂相較於模板序列之完美序列互補性或一致性。舉例而言，複本可包括核苷酸類似物，諸如脫

氧肌苷、有意之序列變化(諸如經由包含可與模板雜交但不互補之序列之引子引入的序列變化)及/或在擴增期間發生之序列錯誤。

【0143】 術語「多重 PCR」係指為了在單個反應中擴增兩個或兩個以上 DNA 序列而使用不止一個引子組針對自單一來源(例如個體)獲得之核酸進行之單一 PCR 反應。

【0144】 一般而言，如本文所用之「聚合酶鏈反應」或「PCR」技術係指其中對微量之特定核酸、RNA 及/或 DNA 片段進行擴增之程序，如例如在美國專利第 4,683,195 號中所述般。一般而言，需要自相關區域之端部或更遠處獲得序列信息，使得可設計寡核苷酸引子；此等引子將與欲擴增之模板之相對股的序列一致或相似。兩個引子之 5'末端核苷酸可與經擴增材料之端部重合。PCR 可用於擴增特定 RNA 序列、來自總基因組 DNA 之特定 DNA 序列及自總細胞 RNA、噬菌體或質粒序列轉錄之 cDNA 等。一般而言，參見 Mullis 等人, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 51:263 (1987)，及 Erlich 編, *PCR Technology*, (Stockton Press, NY, 1989)。如本文所用，PCR 被認為為用於擴增核酸測試樣品之核酸聚合酶反應方法的一個但非唯一之實例，其包括使用已知核酸(DNA 或 RNA)作為引子且利用核酸聚合酶來擴增或產生特定核酸片段，或者擴增或產生與特定核酸互補之特定核酸片段。

【0145】 「定量即時聚合酶鏈反應」或「qRT-PCR」係指其中在 PCR 反應之每個步驟中量測 PCR 產物之量的 PCR 形式。此種技術已經在各種出版物中有所描述，包括例如，Cronin 等人, *Am. J. Pathol.* 164(1):35-42 (2004)及 Ma 等人, *Cancer Cell* 5:607-616 (2004)。

【0146】 術語「微陣列」係指在基底上之可雜交陣列元件(較佳為聚核苷酸探針)之有序排列。

【0147】 術語「診斷」在本文中用於指分子或病理狀態、疾病或病狀(例如癌

症)之鑑定或分類。例如，「診斷」可指特定癌症類型之鑑定。「診斷」亦可指例如依據組織病理學標準或依據分子特徵對癌症之特定亞型(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)中之一種或組合的亞型)進行之分類。

【0148】 術語「輔助診斷」在本文中用於指有助於關於疾病或病症(例如癌症)之特定症狀或病狀類型之存在或性質進行臨床確定的方法。舉例而言，輔助診斷疾病或病症(例如癌症)之方法可包括在來自個體之生物樣品中量測某些體細胞突變。

【0149】 如本文所用之術語「樣品」係指自相關個體及/或個人獲得或來源於相關個體及/或個人之含有欲例如基於物理、生物化學、化學及/或生理特徵進行表徵及/或鑑定之細胞及/或其他分子實體的組合物。舉例而言，短語「疾病樣品」及其變型係指自將會預期或已知含有欲表徵之細胞及/或分子實體之相關個體獲得的任何樣品。樣品包括但不限於組織樣品、初代或經培養之細胞或細胞株、細胞上清液、細胞溶胞物、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、血液源性細胞、尿液、腦脊髓液、唾液、痰液、淚液、汗液、黏液、腫瘤溶胞物及組織培養基、組織提取物(諸如勻漿組織)、腫瘤組織、細胞提取物及其組合。

【0150】 「組織樣品」或「細胞樣品」意謂自個體或個人之組織獲得的類似細胞之集合。組織或細胞樣品之來源可為如來自新鮮、冷凍及/或保存之器官、組織樣品、活組織切片及/或吸出物之固體組織；血液或任何血液成分(諸如血漿)；體液(諸如腦脊髓液、羊水、腹膜液或間隙液)；來自個體妊娠或發育之任何時間的細胞。組織樣品亦可為初代或經培養之細胞或細胞株。視情況地，自疾病組織/器官獲得組織或細胞樣品。例如，「腫瘤樣品」為自腫瘤或其他癌組織獲得之組織樣品。組織樣品可含有混合之細胞類型群體(例如，腫瘤細胞及非

腫瘤細胞、癌性細胞及非癌性細胞)。組織樣品可含有實際上不與組織天然混雜之化合物，諸如防腐劑、抗凝血劑、緩衝劑、固定劑、營養素、抗生素或其類似者。

【0151】 如本文所用之「腫瘤細胞」係指存在於腫瘤或其樣品中之任何腫瘤細胞。使用此項技術中已知及/或本文所述之方法，可將腫瘤細胞與可存在於腫瘤樣品中之其他細胞(例如基質細胞及腫瘤浸潤免疫細胞)區分開來。

【0152】 如本文所用之「參考樣品」、「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、標準或水準。在一個實施例中，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織係自相同個體或個人之身體(例如組織或細胞)之健康及/或未患病部分獲得。例如，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織可為與患病細胞或組織相鄰之健康及/或未患病細胞或組織(例如，與腫瘤相鄰之細胞或組織)。在另一個實施例中，參考樣品係自相同個體或個人之身體之未治療組織及/或細胞獲得。在又一實施例中，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織係自不為該個體或個人的個體之身體(例如組織或細胞)之健康及/或未患病部分獲得。在另一個實施例中，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織係自不為該個體或個人的個體之身體之未治療組織及/或細胞獲得。

【0153】 出於本文目的，組織樣品之「切片」意謂組織樣品之單一部分或片段，例如自組織樣品(例如腫瘤樣品)切下之組織或細胞薄片。應瞭解，可取得多個組織樣品切片且進行分析，其限制條件為應瞭解，相同組織樣品切片可在形態學及分子水準上進行分析，或關於多肽(例如藉由免疫組織化學)及/或聚核苷酸(例如藉由原位雜交)進行分析。

【0154】 「有關(correlate)」或「相關聯(correlating)」意謂以任何方式對第一

次分析或方案之效能及/或結果與第二次分析或方案之效能及/或結果進行比較。舉例而言，可使用第一分析或方案之結果來進行第二方案，且/或可使用第一分析或方案之結果來確定是否應執行第二分析或方案。關於多肽分析或方案之實施例，可使用多肽表現分析或方案之結果來確定是否應執行特定治療療法。關於聚核苷酸分析或方案之實施例，可使用聚核苷酸表現分析或方案之結果來確定是否應執行特定治療療法。

【0155】 「個體反應」或「反應」可使用任何指示對個體之益處之終點來評估，該等終點包括但不限於，(1)在某種程度上抑制疾病進展(例如癌症進展)，包括減慢或完全阻止；(2)減小腫瘤大小；(3)抑制(亦即減少、減慢或完全阻止)癌細胞浸潤至相鄰周圍器官及/或組織中；(4)抑制(亦即減少、減慢或完全阻止)轉移；(5)在某種程度上緩解與疾病或病症(例如癌症)相關聯之一或多個症狀；(6)增加或延長存活時間，包括總體存活期及無進展存活期；及/或(7)降低治療後給定時間點之死亡率。

【0156】 患者之「有效反應」或患者對用藥物治療之「反應性」及類似措辭係指賦予處於疾病或病症(諸如癌症)風險中或患有該疾病或病症之患者之臨床或治療益處。在一個實施例中，此類益處包括以下中之任何一或多個：延長存活期(包括總體存活期及/或無進展存活期)；導致客觀反應(包括完全反應或部分反應)；或改良癌症之跡象或症狀。在一個實施例中，例如如使用本文揭示之方法測定的腫瘤細胞中之體細胞突變水準(例如腫瘤突變負載(TMB))被用於鑑定相對於不具有相同體細胞突變水準之患者而言經預測對用藥物治療(例如，包含PD-L1 軸結合拮抗劑(例如抗 PD-L1 抗體)之治療)起反應具有較高可能性之患者。在一個實施例中，例如如使用本文揭示之方法測定的腫瘤細胞中之體細胞突變水準之增加被用於鑑定相對於體細胞突變水準無增加之患者而言經預測對用藥物(例如抗 PD-L1 抗體)治療起反應具有較高可能性之患者。在另一實施例

中，生物標記(例如如使用 IHC 測定之 PD-L1 表現)被用於鑑定相對於不表現生物標記之患者而言經預測對用藥物治療(例如，包含 PD-L1 軸結合拮抗劑(例如抗 PD-L1 抗體)之治療)起反應具有較高可能性之患者。在一個實施例中，生物標記(例如如使用 IHC 測定之 PD-L1 表現)被用於鑑定相對於不表現相同水準之生物標記之患者而言經預測對用藥物(例如抗 PD-L1 抗體)治療起反應具有較高可能性之患者。在一個實施例中，生物標記之存在被用於鑑定相對於不存在生物標記之患者而言更有可能對用藥物治療起反應之患者。在另一個實施例中，生物標記之存在被用於確定相對於不存在生物標記之患者而言有關自用藥物治療中獲得益處將具有較高可能性之患者。

【0157】 「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)。在一些實施例中，「客觀反應率(ORR)」係指完全反應(CR)率及部分反應(PR)率之總和。

【0158】 「完全反應」或「CR」意指所有癌症跡象響應於治療而消失(例如，所有標靶病灶之消失)。此並非總是意謂著癌症已經治癒。

【0159】 「持續反應」係指在停止治療後對減少腫瘤生長之持續作用。例如，與藥物投與階段開始時之大小相比，腫瘤大小可為相同大小或更小。在一些實施例中，持續反應具有至少與治療持續時間相同之持續時間，至少治療持續時間之 1.5 倍、2.0 倍、2.5 倍或 3.0 倍或更久。

【0160】 如本文所用之「減少或抑制癌症復發」係指減少或抑制腫瘤或癌症復發或者腫瘤或癌症進展。如本文所揭示，癌症復發及/或癌症進展包括但不限於癌症轉移。

【0161】 如本文所用之「部分反應」或「PR」係指一或多個腫瘤或病灶之大小或者身體中之癌症程度響應於治療而有所減小。例如，在一些實施例中，PR 係指標靶病灶之最長直徑(SLD)之總和參照基線 SLD 減小至少 30%。

【0162】 如本文所用之「穩定疾病」或「SD」係指參照自治療開始以來之最小 SLD，標靶病灶既未有足夠之縮小以符合 PR，亦未有足夠之增大以符合 PD。

【0163】 如本文所用之「進行性疾病」或「PD」係指參照自治療開始以來記錄之最小 SLD 或一或多個新病灶之存在，標靶病灶之 SLD 增加至少 20%。

【0164】 術語「存活」係指保持存活之患者，且包括總體存活期以及無進展存活期。

【0165】 如本文所用之「無進展存活期」或「PFS」係指所治療之疾病(例如癌症)並未惡化之治療期間及之後的持續時間。無進展存活期可包括患者已經歷完全反應或部分反應之時間量，以及患者已經歷穩定疾病之時間量。

【0166】 如本文所用之「總體存活期」或「OS」係指某一組中在特定持續時間之後可能存活之個體百分比。

【0167】 「延長存活」係指相對於未經治療之患者(亦即，相對於未用藥物治療之患者)或相對於不具有指定水準之體細胞突變之患者及/或相對於用抗腫瘤劑治療之患者，所治療之患者之總體存活期或無進展存活期有所增加。

【0168】 如本文所用之術語「實質上相同」表示兩個數值之間的相似度足夠高，使得熟習此項技術者將認為在藉由該等值(例如，Kd 值或突變水準)量測之生物學特徵之背景下該兩個值之間的差異幾乎沒有或完全沒有生物學及/或統計學顯著性。該兩個值之間的差異依據參考/比較值，例如小於約 50%、小於約 40%、小於約 30%、小於約 20%及/或小於約 10%。

【0169】 如本文所用之術語「實質上不同」表示兩個數值之間的差異度足夠高，使得熟習此項技術者將認為在藉由該等值(例如，Kd 值或突變水準)量測之生物學特徵之背景下該兩個值之間的差異具有統計學顯著性。該兩個值之間的差異依據參考/比較分子之值，例如大於約 10%、大於約 20%、大於約 30%、大於約 40%及/或大於約 50%。

【0170】 詞語「標記」當在本文中使用時係指直接或間接結合或融合至試劑(諸如聚核苷酸探針或抗體)且有助於其所結合或融合至之試劑之偵測的化合物或組合物。該標記本身可為可偵測的(例如，放射性同位素標記或螢光標記)，或在酶促標記之情況下可催化可偵測之受質化合物或組合物之化學變化。該術語意圖涵蓋藉由將可偵測物質偶合(亦即，物理連接)至探針或抗體而直接標記探針或抗體，以及藉由與經直接標記之另一種試劑反應而間接標記探針或抗體。間接標記之實例包括使用經螢光標記之第二抗體偵測第一抗體，及用生物素對DNA探針進行末端標記，使得其可用經螢光標記之鏈黴親和素來偵測。

【0171】 「治療有效量」係指治療或預防哺乳動物疾病或病症之治療劑之量。在癌症之情況下，治療劑之治療有效量可減少癌細胞數目；減小原發性腫瘤大小；抑制(亦即，在某種程度上減慢且較佳為阻止)癌細胞對周圍器官之浸潤；抑制(亦即，在某種程度上減慢且較佳為阻止)腫瘤轉移；在某種程度上抑制腫瘤生長；及/或在某種程度上緩解與癌症相關聯之一或多種症狀。在藥物可防止生長及/或殺死現有癌細胞之程度上，其可為細胞抑制性及/或細胞毒性的。對於癌症療法，例如可藉由評估存活持續時間、疾病進展時間(TTP)、反應率(例如CR及PR)、反應持續時間及/或生活品質來量測活體內功效。

【0172】 「病症」為將會自治療中受益之任何病狀，其包括但不限於慢性及急性病症或疾病，包括使哺乳動物易患所討論之病症的彼等病理性病狀。

【0173】 術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物中之生理病狀，其特徵通常在於不受調控之細胞生長。在該定義中包括良性及惡性癌症。「早期癌症」或「早期腫瘤」意謂非侵入性或非轉移性癌症或者經分類為0、1或2期癌症之癌症。癌症的實例包括但不限於癌、淋巴瘤、母細胞瘤(包括神經管胚細胞瘤及視網膜母細胞瘤)、肉瘤(包括脂肉瘤及滑膜細胞肉瘤)、神經內分泌瘤(包括類癌瘤、胃泌素瘤及胰島細胞癌)、間皮瘤、神經鞘瘤(包括聽神經瘤)、腦膜瘤、

腺癌、黑色素瘤及白血病或淋巴惡性腫瘤。癌症之實例亦包括但不限於肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC))、腎臟癌(例如腎尿路上皮癌或 RCC)、膀胱癌(例如膀胱尿路上皮(移行細胞)癌(例如局部晚期或轉移性尿路上皮癌，包括 1L 或 2L+ 局部晚期或轉移性尿路上皮癌))、乳癌、大腸直腸癌(例如結腸腺癌)、卵巢癌、胰臟癌、胃癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤(例如皮膚黑色素瘤)、頭頸癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC))、甲狀腺癌、肉瘤(例如軟組織肉瘤、纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肉瘤、骨原肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、平滑肌肉瘤或橫紋肌肉瘤)、前列腺癌、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病(例如急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性嗜伊紅性白血病或慢性淋巴球性白血病(CLL))、淋巴瘤(例如霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤(NHL))、骨髓瘤(例如多發性骨髓瘤(MM))、蕈樣肉芽腫、梅克爾細胞癌、惡性血液病、血液組織癌、B 細胞癌、支氣管癌、胃癌、腦或中樞神經系統癌症、周圍系統系統癌症、子宮或子宮內膜癌、口腔癌或咽癌、肝癌、睾丸癌、膽道癌、小腸或闌尾癌、唾液腺癌、腎上腺癌、腺癌、炎性肌纖維母細胞瘤、胃腸基質瘤(GIST)、結腸癌、骨髓增生不良症候群(MDS)、骨髓增生性病症(MPD)、真性紅血球增多症、脊索瘤、滑膜瘤、尤文氏瘤、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、髓狀癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝細胞瘤、膽道癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚胎性癌、維爾姆斯瘤、膀胱癌、上皮癌、神經膠質瘤、星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、腦膜瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、濾泡性淋巴瘤、彌漫性大型 B 細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、肝細胞癌、甲狀腺癌、小細胞癌、原發性血小板增多症、特發性髓樣化生、嗜伊紅血球過多症候群、全身性肥大細胞增多症、家族性嗜伊紅血球過多症、神經內分泌癌或

類癌瘤。此類癌症之更具體之實例包括肺癌(包括 NSCLC)、鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)、肺癌(包括小細胞肺癌(SCLC)，及肺部腺癌及肺部鱗狀癌。在特定實例中，肺癌為 NSCLC，例如局部晚期或轉移性 NSCLC (例如 IIIB 期 NSCLC、IV 期 NSCLC 或復發性 NSCLC)。在一些實施例中，肺癌(例如 NSCLC)為不可切除/不可手術之肺癌(例如，不可切除之 NSCLC)。其他實例包括腹膜癌、肝細胞癌、膀胱癌(例如尿路上皮膀胱癌(例如，移行細胞或尿路上皮癌、非肌層浸潤性膀胱癌、肌層浸潤性膀胱癌及轉移性膀胱癌)及非尿路上皮膀胱癌)、胃癌(包括胃腸癌)、胰臟癌、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、肝細胞瘤、乳癌(包括轉移性乳癌)、結腸癌、直腸癌、大腸直腸癌、子宮內膜癌或子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌或腎癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌、肛門癌、陰莖癌、梅克爾細胞癌、蕈樣肉芽腫、睾丸癌、食道癌、膽道腫瘤以及頭頸癌及血液惡性腫瘤。在一些實施例中，該癌症為三陰性轉移性乳癌，包括具有局部復發性或轉移性疾病之乳房的任何組織學確認之三陰性(ER-、PR-、HER2-)腺癌(其中局部復發性疾病不適合治癒意圖的切除術)。

【0174】 如本文所用之術語「腫瘤」係指所有贅生性細胞生長及增殖(無論惡性或良性)以及所有癌前及癌性細胞及組織。如本文所提到般，術語「癌症」、「癌性」及「腫瘤」不互相排斥。

【0175】 術語「醫藥調配物」係指以下製劑：其呈允許其中所含有之活性成分之生物活性有效的形式，且不含對將投與該調配物之個體具有不可接受之毒性的額外組分。

【0176】 「醫藥學上可接受之載劑」係指醫藥調配物中除活性成分以外對個體無毒之成分。醫藥學上可接受之載劑包括但不限於緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0177】 如本文所用之「治療(treatment)」(及其語法變化形式，諸如「治療

(treat)」或「治療(treating)」)係指力圖改變所治療個體之自然病程之臨床干預，且可為達成預防或在臨床病變過程中進行。合意之治療效果包括但不限於防止疾病發生或復發、緩解症狀、減輕疾病之任何直接或間接病理學後果、防止轉移、降低疾病進展速率、改善或減輕疾病狀態及消退或改良預後。在一些實施例中，抗體(例如，抗 PD-L1 抗體及/或抗 PD-1 抗體)用於延遲疾病發展或減慢疾病進展。

【0178】 術語「抗癌療法」係指可用於治療癌症之療法。抗癌治療劑之實例包括但不限於細胞毒素劑、化學治療劑、生長抑制劑、放射療法中使用之藥劑、抗血管生成劑、細胞凋亡劑、抗微管蛋白劑及其他用於治療癌症之藥劑，例如抗 CD20 抗體、血小板衍生生長因子抑制劑(例如 GLEEVEC™ (甲磺酸伊馬替尼))、COX-2 抑制劑(例如塞來昔布)、干擾素、細胞因子、結合至以下標靶中之一或多者之拮抗劑(例如中和抗體)：PDGFR-β、BlyS、APRIL、BCMA 受體、TRAIL/Apo2，及其他生物活性及有機化學劑及其類似者。其組合亦包括在本發明中。

【0179】 如本文所用之術語「細胞毒性劑」係指抑制或阻止細胞功能及/或引起細胞破壞之物質。該術語意圖包括放射性同位素(例如 At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32} 及 Lu 之放射性同位素)；化學治療劑(例如甲胺蝶呤、阿黴素(adriamicin)、長春花生物鹼(長春新鹼、長春花鹼、依託泊苷)、多柔比星、美法侖、絲裂黴素 C、苯丁酸氮芥、道諾黴素或其他插入劑)；酶及其片段，諸如核分解酶；抗生素；及毒素，諸如細菌、真菌、植物或動物來源之小分子毒素或酶活性毒素，包括其片段及/或變異體；及下文揭示之各種抗腫瘤劑或抗癌劑。其他細胞毒性劑在下文加以描述。殺腫瘤劑引起腫瘤細胞之破壞。

【0180】 「化學治療劑」為可用於治療癌症之化學化合物。化學治療劑之實例包括烷化劑，諸如噻替派及 CYTOXAN®環磷醯胺；烷基磺酸酯諸如白消安、

英丙舒凡及嗪消安；氮丙啶，諸如苯佐替派、卡波醌、美妥替派(meturedopa)及烏瑞替派(uredopa)；乙烯亞胺及甲基蜜胺，包括六甲蜜胺、曲他胺、參伸乙基磷醯胺、參伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基蜜胺；己酸配質(acetogenin)(尤其是布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；δ-9-四氫大麻酚(屈大麻酚，MARINOL®)；β-拉帕醌；拉帕醇；秋水仙鹼；樺木酸；喜樹鹼(包括合成類似物拓撲替康(HYCAMTIN®)、CPT-11(伊立替康、CAMPTOSAR®)、乙醯喜樹鹼、東莨菪內酯(scopolectin)及 9-胺基喜樹鹼)；苔藓抑素；卡利司他汀(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新、卡折來新及比折來新合成類似物)；鬼臼毒素；鬼臼酸；替尼泊苷；念珠藻素(尤其是念珠藻素 1 及念珠藻素 8)；尾海兔素；倍癌黴素(包括合成類似物 KW-2189 及 CB1-TM1)；五加素；水鬼蕉鹼；匍枝珊瑚醇；海綿抑素；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷醯胺、雌莫司汀、異環磷醯胺、氮芥、鹽酸甲氧氮芥、美法侖、新恩比興、苯芥膽甾醇、潑尼氮芥、曲磷胺、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀、氯脲黴素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀及雷莫司汀(ranimnustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素，尤其是卡奇黴素 γ1I 及卡奇黴素 ω1I (參見例如，Nicolaou 等人, *Angew. Chem Intl. Ed. Engl.*, 33: 183-186 (1994))；達內黴素，包括達內黴素 A；拉黴素；以及新制癌菌素髮色團及相關色蛋白烯二炔抗生物發色團、阿拉黴素(aclacinomysins)、放線菌素、安麯黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸、博來黴素、放線菌素 C (cactinomycin)、卡拉比星(carabicin)、洋紅黴素、嗜癌菌素、色黴素、放線菌素 D、柔紅黴素、地托比星、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN®阿黴素(包括嗎啉基阿黴素、氰基嗎啉基阿黴素、2-吡咯啉阿黴素及脫氧阿黴素)、表柔比星、依索比星、伊達比星、麻西羅黴素、絲裂黴素(諸如絲裂黴素 C)、黴酚酸、諾加黴素、橄欖黴素、培洛黴素、泊非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素、三鐵阿黴素、羅多比星、鏈黑黴素、鏈膿黴素、殺結核菌素、烏苯美司、淨司他丁、

佐柔比星；抗代謝物，諸如甲胺蝶呤及 5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺蝶呤、蝶羅呤、三甲曲沙；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱、阿紮胞苷、6-氮雜尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、雙脫氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱、氟尿苷；雄激素，諸如卡普睾酮、丙酸屈他雄酮、環硫雄醇、美雄烷、睾內酯；抗腎上腺素，諸如胺魯米特、米托坦、曲洛司坦；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolinic acid)；醋葡醛內酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶；安吖啶；貝他布昔(bestrabucil)；比生群；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺；地吖醌；依氟鳥胺酸(elfornithine)；依利醋銨；埃博黴素；依託格魯；硝酸鎵；羥基脲；香菇多醣；氯尼達明(lonidainine)；美登木素生物鹼，諸如美登素及安絲菌素；米托胍腙；米托蒽醌；莫哌達醇(mopidanmol)；硝胺丙吖啶(nitraerine)；噴司他丁；苯來美特；吡柔比星；洛索蒽醌；2-乙基醯肼；丙卡巴肼；PSK®多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生；根黴素；西佐喃；鍺螺胺；細交鏈孢菌酮酸；三亞胺醌；2,2',2"-三氯三乙胺；單端孢黴烯(尤其是 T-2 毒素、疣孢菌素 A (verracurin A)、桿孢菌素 A (roridin A)及蛇形菌素(anguidine))；烏拉坦(urethane)；長春地辛(ELDISINE®、FILDESIN®)；達卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴衛矛醇；哌泊溴烷；加西托新(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；噻替派；紫杉烷類，例如紫杉烷，包括 TAXOL®紫杉醇(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE™無克列莫佛之白蛋白工程化紫杉醇奈米顆粒調配物(American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois)及 TAXOTERE®多西紫杉醇(Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France)；苯丁酸氮芥；吉西他濱(GEMZAR®)；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺蝶呤；鉑或基於鉑之化學治療劑及鉑類似物，諸如順鉑、卡鉑、奧沙利鉑(ELOXATIN™)、賽特鉑、吡鉑、奈達鉑、三鉑及脂質鉑；長春鹼(VELBAN®)；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯

胺；米托蒽醌；長春新鹼(ONCOVIN®)；奧沙利鉑；四氫葉酸(leucovovin)；長春瑞濱(NAVELBINE®)；米托蒽醌；依達曲沙；道諾黴素；胺基喋呤；伊班膦酸鹽；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視色素，諸如視黃酸；卡培他濱(XELODA®)；以上任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述兩種或兩種以上之組合，諸如 CHOP (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 (奧沙利鉑(ELOXATIN™)結合 5-FU 及四氫葉酸之治療方案之縮寫)。額外化學治療劑包括可用作抗體藥物結合物之細胞毒性劑，諸如美登木素生物鹼(例如 DM1)及例如奧瑞斯他汀(auristatin) MMAE 及 MMAF。

【0181】 「化學治療劑」亦包括用於調控、降低、阻斷或抑制會促進癌症生長之激素作用，且通常呈全身性或全身治療形式之「抗激素劑」或「內分泌治療劑」。其可為激素本身。實例包括抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如他莫昔芬(例如 NOLVADEX®他莫昔芬)、EVISTA®雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬、可莫昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮及 FARESTON®托瑞米芬；抗孕酮；雌激素受體下調劑(ERD)；用於抑制或關閉卵巢之藥劑，例如黃體化激素釋放激素(LHRH)促效劑，諸如 LUPRON® 及 ELIGARD®醋酸亮丙瑞林、醋酸戈舍瑞林、醋酸布舍瑞林及曲普瑞林(tripterelin)；其他抗雄激素，諸如氟他胺、尼魯米特及比卡魯胺；及抑制調控腎上腺中之雌激素產生之芳香酶的芳香酶抑制劑，諸如 4(5)-咪唑、胺魯米特、MEGASE®醋酸甲地孕酮、AROMASIN®依西美坦、福美斯坦(formestanie)、法屈唑、RIVISOR®伏氯唑、FEMARA®來曲唑及 ARIMIDEX®阿那曲唑。另外，化學治療劑之此類定義包括雙膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽(例如 BONEFOS®或 OSTAC®)、DIDROCAL®依替膦酸鹽、NE-58095、ZOMETA®唑來膦酸/唑來膦酸鹽、FOSAMAX®阿侖膦酸鹽、AREDIA®帕米膦酸鹽、SKELID®替魯膦酸鹽

或 ACTONEL®利塞膦酸鹽；以及曲沙他濱(1,3-二氧戊環核苷胞嘧啶類似物)；反義寡核苷酸，尤其是抑制與異常細胞增殖有關之信號傳導途徑中之基因(諸如PKC-α、Raf、H-Ras 及表皮生長因子受體(EGFR))表現的彼等反義核苷酸；疫苗，諸如 THERATOPE®疫苗及基因療法疫苗，例如 ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗及 VAXID®疫苗；LURTOTECAN®拓撲異構酶 1 抑制劑；ABARELIX® rmRH；二甲苯磺酸拉帕替尼(ErbB-2 及 EGFR 雙酪胺酸激酶小分子抑制劑，亦稱為 GW572016)；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

【0182】 化學治療劑亦包括抗體，諸如阿來組單抗(Campath)、貝伐珠單抗(AVASTIN®，Genentech)；西妥昔單抗(ERBITUX®，Imclone)；帕尼單抗(VECTIBIX®，Amgen)、利妥昔單抗(RITUXAN®，Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠單抗(OMNITARG®，2C4，Genentech)、曲妥珠單抗(HERCEPTIN®，Genentech)、托西莫單抗(Bexxar，Corixia)及抗體藥物結合物吉妥珠單抗奧唑米星(MYLOTARG®，Wyeth)。與本發明化合物組合作為藥劑具有治療潛力之其他人類化單株抗體包括：阿泊珠單抗、阿塞珠單抗、阿麗珠單抗(atlizumab)、巴品珠單抗、貝伐珠單抗美登素、莫坎妥珠單抗美登素、西利珠單抗、賽妥珠單抗片段、西福珠單抗(cidfusituzumab)、西妥株單抗(cidtuzumab)、達利珠單抗、依庫珠單抗、依法珠單抗、依帕珠單抗、厄利珠單抗、非維珠單抗、芳妥珠單抗、吉妥珠單抗、奧唑米星、奧英妥珠單抗、伊匹單抗、拉貝珠單抗、林妥珠單抗、馬妥珠單抗、美泊利單抗、莫維珠單抗、莫托珠單抗(motovizumab)、那他珠單抗、尼妥珠單抗、諾羅珠單抗(nolovizumab)、努瑪珠單抗(numavizumab)、奧瑞珠單抗、奧馬珠單抗、帕利珠單抗、帕考珠單抗、佩夫珠單抗(pecfusituzumab)、佩圖珠單抗(pectuzumab)、培克珠單抗、雷珠單抗、瑞麗珠單抗(reslivizumab)、瑞利珠單抗、瑞賽珠單抗(resyvizumab)、羅維珠單抗、魯利單抗、西羅珠單抗、

西利珠單抗、索土珠單抗、替他珠單抗、他度珠單抗、他利珠單抗、特非珠單抗、托珠單抗(tocilizumab)、托雷珠單抗(toralizumab)、圖妥珠單抗西莫介白素(tucotuzumab celmoleukin)、圖庫司珠單抗(tucusituzumab)、烏瑪珠單抗(umavizumab)、烏珠單抗、優特克單抗、維西珠單抗及抗介白素-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research 及 Abbott Laboratories)，該抗介白素-12 為經遺傳修飾以識別介白素-12 p40 蛋白之僅有人類序列之重組全長 IgG1 λ 抗體。

【0183】 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與 EGFR 相互作用且阻止或降低其信號傳導活性之化合物，且可替代性地稱為「EGFR 拮抗劑」。此類藥劑之實例包括與 EGFR 結合之抗體及小分子。與 EGFR 結合之抗體之實例包括 MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (參見美國專利第 4,943,533 號，Mendelsohn 等人)及其變異體，諸如嵌合 225 (C225 或西妥昔單抗；ERBUTIX®)及再構型人類 225 (H225) (參見 WO 96/40210，Imclone Systems 公司)；IMC-11F8，其為一種完全人類之靶向 EGFR 之抗體(Imclone)；結合 II 型突變 EGFR 之抗體(美國專利第 5,212,290 號)；如美國專利第 5,891,996 號中所述之結合 EGFR 之人類化及嵌合抗體；及結合 EGFR 之人類抗體，諸如 ABX-EGF 或帕尼單抗(參見 WO 98/50433，Abgenix/Amgen)；EMD 55900 (Stragliotto 等人, *Eur. J. Cancer* 32A:636-640 (1996))；EMD7200 (馬妥珠單抗)，其為一種針對 EGFR 之與 EGF 及 TGF-α 競爭結合 EGFR 之人類化 EGFR 抗體(EMD/Merck)；人類 EGFR 抗體，HuMax-EGFR (GenMab)；完全人類抗體，其被稱為 E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 及 E7.6.3 且在 US 6,235,883 中有所描述；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 可與細胞毒性劑結合，因此產生免疫結合物(參見例如，EP 659,439A2, Merck Patent GmbH)。EGFR

拮抗劑包括小分子(諸如化合物)，其描述於以下文獻中：美國專利第 5,616,582 號、第 5,457,105 號、第 5,475,001 號、第 5,654,307 號、第 5,679,683 號、第 6,084,095 號、第 6,265,410 號、第 6,455,534 號、第 6,521,620 號、第 6,596,726 號、第 6,713,484 號、第 5,770,599 號、第 6,140,332 號、第 5,866,572 號、第 6,399,602 號、第 6,344,459 號、第 6,602,863 號、第 6,391,874 號、第 6,344,455 號、第 5,760,041 號、第 6,002,008 號及第 5,747,498 號；以及以下 PCT 公開案：WO 98/14451、WO 98/50038、WO 99/09016 及 WO 99/24037。特定小分子 EGFR 拮抗劑包括 OSI-774 (CP-358774，埃羅替尼，TARCEVA®Genentech/OSI Pharmaceuticals)；PD 183805 (CI 1033，2-丙烯醯胺，N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(4-嗎啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-，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-哌啶-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-丁炔醯胺)；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)；及雙 EGFR/HER2 酪胺酸激酶抑制劑，諸如拉帕替尼(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)。

【0184】 化學治療劑亦包括「酪胺酸激酶抑制劑」，其包括：在前述段落中所提到之 EGFR 靶向藥物；小分子 HER2 酪胺酸激酶抑制劑，諸如可購自 Takeda 之 TAK165；ErbB2 受體酪胺酸激酶之口服選擇性抑制劑 CP-724,714 (Pfizer 及 OSI)；雙-HER 抑制劑，諸如 EKB-569 (可購自 Wyeth)，其優先結合 EGFR，但

抑制過表現 HER2 及 EGFR 之細胞；拉帕替尼(GSK572016；可購自 Glaxo-SmithKline)，其為口服 HER2 及 EGFR 酪胺酸激酶抑制劑；PKI-166(可購自 Novartis)；泛-HER 抑制劑，諸如卡奈替尼(CI-1033；Pharmacia)；抑制 Raf-1 信號傳導之 Raf-1 抑制劑，諸如可購自 ISIS Pharmaceuticals 之反義藥劑 ISIS-5132；非 HER 靶向性 TK 抑制劑，諸如甲磺酸伊馬替尼(GLEEVEC®，可購自 Glaxo SmithKline)；多靶向酪胺酸激酶抑制劑，諸如舒尼替尼(SUTENT®，可購自 Pfizer)；VEGF 受體酪胺酸激酶抑制劑，諸如瓦塔拉尼(PTK787/ZK222584，可購自 Novartis/Schering AG)；MAPK 細胞外調控激酶 I 抑制劑 CI-1040(可購自 Pharmacia)；喹唑啉，諸如 PD 153035,4-(3-氯苯胺基)喹唑啉；吡啶并嘧啶類；嘧啶并嘧啶類；吡咯并嘧啶類，諸如 CGP 59326、CGP 60261 及 CGP 62706；吡唑并嘧啶，4-(苯基胺基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶；薑黃素(二阿魏醯基甲烷，4,5-雙(4-氟苯胺基)苯鄰二甲醯亞胺)；含有硝基噻吩部分之酪弗斯汀；PD-0183805 (Warner-Lamber)；反義分子(例如，與編碼 HER 之核酸結合的彼等反義分子)；喹喏啉(美國專利第 5,804,396 號)；酪胺酸磷酸化抑制劑(tryphostins)(美國專利第 5,804,396 號)；ZD6474 (Astra Zeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；泛-HER 抑制劑，諸如 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)；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任一項所述：美國專利第 5,804,396 號；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)。

【0185】 化學治療劑亦包括：地塞米松、干擾素、秋水仙素、氯苯胺啶、環孢菌素、兩性黴素、甲硝唑、阿來組單抗、阿利維生素 A 酸、別嘌呤醇、胺磷汀、三氧化二砷、天冬醯胺酸酶、活 BCG、貝伐單抗、貝沙羅汀、克拉屈濱、氯法拉濱、阿法達貝泊汀、地尼介白素、右雷佐生、阿法依泊汀、埃洛替尼、非格司停、醋酸組胺瑞林、替伊莫單抗、干擾素 α-2a、干擾素 α-2b、來那度胺、左旋咪唑、美司鈉、甲氧沙林、諾龍、奈拉濱、諾非單抗、奧普瑞介白素、帕利夫明、帕米膦酸鹽、培加酶(pegademase)、培門冬酶、培非格司亭、培美曲塞二鈉、普卡黴素、卟吩姆鈉、奎納克林、拉布立酶、沙格司亭、替莫唑胺、VM-26、6-TG、托瑞米芬、維甲酸、ATRA、戊柔比星、唑來膦酸鹽及唑來膦酸，及其醫藥學上可接受之鹽。

【0186】 化學治療劑亦包括：氫化可的松、醋酸氫化可的松、醋酸可的松、新戊酸替可的松、曲安奈德、曲安西龍醇、莫米松、安西奈德、布地奈德、地奈德、氟輕鬆、膚輕鬆、倍他米松、倍他米松磷酸鈉、地塞米松、地塞米松磷酸鈉、氟可龍、氫化可的松-17-丁酸酯、氫化可的松-17-戊酸酯、阿可羅米松二丙酸酯、倍他米松戊酸酯、倍他米松二丙酸酯、潑尼卡酯、氯倍他松-17-丁酸酯、氯倍他索-17-丙酸酯、氟可龍己酸酯、氟可龍新戊酸酯及氟可龍醋酸酯；免疫選擇性抗炎肽(ImSAID)，諸如苯丙胺酸-麩醯胺酸-甘胺酸(FEG)及其 D-異構體形式(feG)(IMULAN BioTherapeutics, LLC)；抗風濕藥，諸如硫唑嘌呤、環孢素(環孢菌素 A)、D-青黴胺、金鹽、羥基氯喹、來氟米特、米諾環素、柳氮磺吡啶；腫瘤壞死因子 α (TNFα)阻斷劑，諸如依那西普(ENBREL®)、英夫利昔單抗(REMICADE®)、阿達木單抗(HUMIRA®)、賽妥珠單抗片段(CIMZIA®)、戈利木單抗(SIMPONI®)；介白素 1(IL-1)阻斷劑，諸如阿那白滯素(KINERET®)；T 細胞共刺激阻斷劑，諸如阿巴西普(ORENCIA®)；介白素 6 (IL-6)阻斷劑，諸如托珠單抗(ACTEMERA®)；介白素 13 (IL-13)阻斷劑，諸如來金珠單抗

(lebrikizumab)；干擾素 α (IFN)阻斷劑，諸如羅利珠單抗(rontalizumab)；β7 整聯蛋白阻斷劑，諸如 rhuMAb β7；IgE 通道阻斷劑，諸如抗 M1 優先級藥劑；分泌同源三聚體 LTa3 及膜結合之異源三聚體 LTa1/β2 阻斷劑，諸如抗淋巴毒素 α (LTa)；雜類研究性藥劑，諸如硫鉑(thioplatin)、PS-341、丁酸苯酯、ET-18-OCH3 及法呢基轉移酶抑制劑(L-739749、L-744832)；多酚，諸如槲皮素、白藜蘆醇、白皮杉醇、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、茶黃素、黃烷醇、原花青素、樺木酸及其衍生物；自噬抑制劑，諸如氯喹；δ-9-四氫大麻酚(屈大麻酚，MARINOL®)；β-帕拉酮；拉帕醇；秋水仙鹼；樺木酸；乙醯基喜樹鹼、莨菪亭及 9-胺基喜樹鹼)；鬼臼毒素；替加氟(UFTORAL®)；蓓薩羅丁(TARGRETIN®)；二膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽(例如，BONEFOS®或 OSTAC®)、依替膦酸(DIDROCAL®)、NE-58095、唑來膦酸/唑來膦酸鹽(ZOMETA®)、阿侖磷酸鹽(FOSAMAX®)、帕米膦酸鹽(AREDIA®)、替魯膦酸鹽(SKELID®)或利塞磷酸鹽(ACTONEL®)；及表皮生長因子受體(EGF-R)；疫苗，諸如 THERATOPE®疫苗；哌力福新、COX-2 抑制劑(例如，塞來昔布或艾托考西)、蛋白體抑制劑(例如，PS341)；CCI-779；替比法尼(R11577)；索拉菲尼、ABT510；Bcl-2 抑制劑，諸如奧利莫森鈉(GENASENSE®)；匹杉瓊；法呢基轉移酶抑制劑，諸如洛那法尼(SCH 6636，SARASAR™)；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述兩種或兩種以上之組合。

【0187】 如本文所用之術語「前藥」係指醫藥活性物質之前驅體或衍生形式，其與母體藥物相比對腫瘤細胞之細胞毒性較低，且能夠被代謝活化成或轉換成活性較高之母體形式。參見例如，Wilman,「Prodrugs in Cancer Chemotherapy」*Biochemical Society Transactions*, 14, 第 375-382 頁, 615th Meeting Belfast (1986)，及 Stella 等人,「Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery,」*Directed Drug Delivery*, Borchardt 等人編, 第 247-267 頁, Humana Press (1985)。本

發明之前藥包括但不限於含有磷酸鹽之前藥、含有硫代磷酸鹽之前藥、含有硫酸鹽之前藥、含有肽之前藥、經 D-胺基酸修飾之前藥、糖基化前藥、含有 β-內醯胺之前藥、含有視情況經取代之苯氧基乙醯胺之前藥或含有視情況經取代之苯基乙醯胺之前藥、5-氟胞嘧啶及可轉化成活性更高之無細胞毒性藥物的其他 5-氟尿嘧啶前藥。可衍生成前藥形式以用於本發明之細胞毒性藥物之實例包括但不限於上述彼等化學治療劑。

【0188】 當在本文中使用時，「生長抑制劑」係指在活體外或在活體內抑制細胞(例如依賴於 PD-L1 表現而生長之細胞)生長及/或增殖之化合物或組合物。因此，生長抑制劑可為顯著降低 S 期細胞百分比之生長抑制劑。生長抑制劑之實例包括阻斷細胞週期進程(在除 S 期以外之某處)之藥劑，諸如誘導 G1 停滯及 M 期停滯之藥劑。經典 M 期阻斷劑包括長春花(長春新鹼及長春鹼)、紫杉烷類及拓撲異構酶 II 抑制劑，諸如蒽環黴素多柔比星((8S-順式)-10-[(3-胺基-2,3,6-三脫氧-α-L-來蘇-六哌喃醣基)氧基]-7,8,9,10-四氫-6,8,11-三羥基-8-(羥基乙醯基)-1-甲氧基-5,12-萘二酮)、表柔比星、道諾黴素、依託泊苷及博來黴素。彼等阻滯 G1 之藥劑亦會擴展到 S 期停滯，例如，DNA 烷化劑，諸如他莫昔芬、潑尼松、達卡巴嗪、雙氯乙基甲胺、順鉑、甲胺蝶呤、5-氟尿嘧啶及 ara-C。更多信息可見於 Mendelsohn 及 Israel 編輯之「*The Molecular Basis of Cancer*」的 Murakami 等人之題為「Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs」之第 1 章 (WB Saunders: Philadelphia, 1995)，尤其是第 13 頁。紫杉烷(紫杉醇及歐洲紫衫醇)均為來源於紫杉樹之抗癌藥物。來源於歐洲紫杉之歐洲紫衫醇 (TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer)為紫杉醇(TAXOL®, Bristol-Myers Squibb) 之半合成類似物。紫杉醇及歐洲紫衫醇促進微管蛋白二聚體之微管組裝且藉由防止解聚來穩定微管，其導致對細胞中有絲分裂之抑制。

【0189】 「放射療法」意謂使用定向 γ 射線或 β 射線來誘導對細胞之足夠破

壞，以便限制其正常發揮功能之能力或完全破壞細胞。應瞭解，在此項技術中將會有許多已知方法來確定治療之劑量及持續時間。典型治療係以一次性投與來給予，且典型劑量範圍為每天 10 至 200 單位(戈瑞)。

【0190】 如本文所用之術語「患者」或「個體」可互換使用且係指需要治療之任何單一動物，更佳為哺乳動物(包括非人類動物，諸如狗、貓、馬、兔、動物園動物、奶牛、豬、綿羊及非人類靈長類動物)。在特定實施例中，本文之患者為人類。

【0191】 如本文所用之「投與」意謂給予個體(例如患者)一定劑量之化合物(例如拮抗劑)或醫藥組合物(例如包括拮抗劑之醫藥組合物)之方法。投與可藉由任何合適手段進行，其包括非經腸、經肺內及經鼻內投與，及若需要局部治療時之經病灶內投與。非經腸輸注包括例如，經肌肉內、經靜脈內、經動脈內、經腹膜內或經皮下投與。給藥可藉由任何合適之途徑進行，例如藉由注射，諸如經靜脈內或經皮下注射，此部分地取決於投與為暫時的抑或長期的而定。本文涵蓋各種給藥時程，包括但不限於單次投與或經各個時間點多次投與、快速注射投與及脈衝輸注。

【0192】 術語「同時」在本文中用於指兩種或兩種以上治療劑之投與，其中至少部分投與在時間上重疊。因此，同時投與包括在停止投與一或多種其他藥劑之後繼續投與一或多種藥劑之給藥方案。

【0193】 「降低或抑制」意謂引起總體減低 20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更大之能力。降低或抑制可指例如所治療之病症之症狀、轉移之存在或大小或者原發性腫瘤之大小。

【0194】 術語「包裝插頁」用於指慣常包括在治療產品之商業包裝中之說明書，其含有關於適應症、用法、劑量、投與、組合療法、禁忌症及/或關於此類治療產品之使用之警告的信息。

【0195】 「無菌」調配物為無菌的或不含有所有活的微生物及其孢子。

【0196】 「製造物品」為包含至少一種試劑之任何製品(例如，包裝或容器)或套組，該試劑例如用於治療疾病或病症(例如癌症)之藥物，或用於特異性偵測如本文所述之生物標記(例如 PD-L1)的探針。在某些實施例中，該製品或套組呈用於執行本文所述之方法之單位進行推廣、分發或出售。

【0197】 當在本文中使用時，短語「基於」意謂關於一或多個生物標記之信息被用於告知治療決策、在包裝插頁上提供之信息或營銷/促銷指導等。

III. 方法

A. 基於癌症相關基因之體細胞突變水準之診斷方法

【0198】 本文提供了用於確定患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者是否可能對包含免疫檢查點抑制劑(諸如 PD-L1 軸結合拮抗劑)之治療起反應的方法。本文亦提供了用於預測患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者對包含免疫檢查點抑制劑(諸如 PD-L1 軸結合拮抗劑)之治療之反應性的方法。本文進一步提供了用於為患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者選擇療法之方法。前述方法中之任一項可基於腫瘤樣品中本文所述之基因中之任一者的體細胞突變水準。前述方法中之任一項亦可基於腫瘤樣品中(例如腫瘤浸潤免疫細胞及/或腫瘤細胞中)之生物標記之表現水準，例如 PD-L1 表現。該方法中之任一種可進一步包括向患者投與免疫檢查點抑制劑，諸如向患者投與 PD-L1 軸結合拮抗劑(例如，如下文章節 D 中所述)。該方法中之任一種可進一步包括向患者投與有效量之第二治療劑。

【0199】 本發明提供了用於治療患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者之方法，

該方法包括向該患者投與治療有效量之 PD-L1 軸結合拮抗劑，其中獲自該患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之至少一或多種(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300 或以上)基因之體細胞突變水準相對於表 1 所示之至少一種基因之參考體細胞突變水準而言有所增加。在其他情況下，表 1 所示之基因之約 1%或以上(例如約 2%或以上、約 3%或以上、約 4%或以上、約 5%或以上、約 6%或以上、約 7%或以上、約 8%或以上、約 9%或以上、約 10%或以上、約 11%或以上、約 12%或以上、約 13%或以上、約 14%或以上、約 15%或以上、約 20%或以上、約 25%或以上、約 30%或以上、約 35%或以上、約 40%或以上、約 45%或以上、約 50%或以上、約 55%或以上、約 60%或以上、約 65%或以上、約 70%或以上、約 75%或以上、約 80%或以上、約 85%或以上、約 90%或以上、約 95%或以上、或約 99%或以上)經確定具有增加之體細胞突變。舉例而言，在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少一半或約 50%的體細胞突變水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少三分之二或約 67%的體細胞突變水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少四分之三或約 75%的體細胞突變水準有所增加。

表 1. 癌症相關基因

ABL1	BRAF	CHEK1	FANCC	GATA3	JAK2	MITF	PDCD1LG2	RBM10	STAT4
ABL2	BRCA1	CHEK2	FANCD2	GATA4	JAK3	MLH1	PDGFRA	RET	STK11
ACVR1B	BRCA2	CIC	FANCE	GATA6	JUN	MPL	PDGFRB	RICTOR	SUFU
AKT1	BRD4	CREBBP	FANCF	GID4 (C17orf39)	KAT6A (MYST3)	MRE11A	PDK1	RNF43	SYK
AKT2	BRIP1	CRKL	FANCG	GLI1	KDM5A	MSH2	PIK3C2B	ROS1	TAF1

AKT3	BTG1	CRLF2	FANCL	GNA11	KDM5C	MSH6	PIK3CA	RPTOR	TBX3
ALK	BTK	CSF1R	FAS	GNA13	KDM6A	MTOR	PIK3CB	RUNX1	TERC
AMER1 (FAM123B)	C11orf30 (EMSY)	CTCF	FAT1	GNAQ	KDR	MUTYH	PIK3CG	RUNX1T1	TERT (僅啟動子)
APC	CARD11	CTNNA1	FBXW7	GNAS	KEAP1	MYC	PIK3R1	SDHA	TET2
AR	CBFB	CTNNB1	FGF10	GPR124	KEL	MYCL (MYCL1)	PIK3R2	SDHB	TGFBR2
ARAF	CBL	CUL3	FGF14	GRIN2A	KIT	MYCN	PLCG2	SDHC	TNFAIP3
ARFRP1	CCND1	CYLD	FGF19	GRM3	KLHL6	MYD88	PMS2	SDHD	TNFRSF14
ARID1A	CCND2	DAXX	FGF23	GSK3B	KMT2A (MLL)	NF1	POLD1	SETD2	TOP1
ARID1B	CCND3	DDR2	FGF3	H3F3A	KMT2C (MLL3)	NF2	POLE	SF3B1	TOP2A
ARID2	CCNE1	DICER1	FGF4	HGF	KMT2D (MLL2)	NFE2L2	PPP2R1A	SLIT2	TP53
ASXL1	CD274	DNMT3A	FGF6	HNF1A	KRAS	NFKBIA	PRDM1	SMAD2	TSC1
ATM	CD79A	DOT1L	FGFR1	HRAS	LMO1	NKX2-1	PREX2	SMAD3	TSC2
ATR	CD79B	EGFR	FGFR2	HSD3B1	LRP1B	NOTCH1	PRKAR1A	SMAD4	TSHR
ATRX	CDC73	EP300	FGFR3	HSP90AA1	LYN	NOTCH2	PRKCI	SMARCA4	U2AF1
AURKA	CDH1	EPHA3	FGFR4	IDH1	LZTR1	NOTCH3	PRKDC	SMARCB1	VEGFA
AURKB	CDK12	EPHA5	FH	IDH2	MAGI2	NPM1	PRSS8	SMO	VHL
AXIN1	CDK4	EPHA7	FLCN	IGF1R	MAP2K1	NRAS	PTCH1	SNCAIP	WISP3
AXL	CDK6	EPHB1	FLT1	IGF2	MAP2K2	NSD1	PTEN	SOCS1	WT1
BAP1	CDK8	ERBB2	FLT3	IKBKE	MAP2K4	NTRK1	PTPN11	SOX10	XPO1
BARD1	CDKN	ERBB	FLT	IKZF1	MAP3K	NTR	QKI	SOX2	ZBTB

	1A	3	4		1	K2			2
BCL2	CDKN1B	ERBB4	FOXL2	IL7R	MCL1	NTRK3	RAC1	SOX9	ZNF217
BCL2L1	CDKN2A	ERG	FOXP1	INHBA	MDM2	NUP93	RAD50	SPEN	ZNF703
BCL2L2	CDKN2B	ERRFI1	FRS2	INPP4B	MDM4	PAK3	RAD51	SPOP	
BCL6	CDKN2C	ESR1	FUBP1	IRF2	MED12	PALB2	RAF1	SPTA1	
BCOR	CEBPA	EZH2	GABRA6	IRF4	MEF2B	PARK2	RANBP2	SRC	
BCORL1	CHD2	FAM46C	GATA1	IRS2	MEN1	PAX5	RARA	STAG2	
BLM	CHD4	FANCA	GATA2	JAK1	MET	PBRM1	RB1	STAT3	

【0200】 體細胞突變之存在及/或水準(量)可基於此項技術中已知之任何合適標準定性及/或定量地確定，該標準包括但不限於量測個體中之 DNA、mRNA、cDNA、蛋白質、蛋白質片段及/或基因複本數水準。在一些情況下，確定個體之綜合基因組譜。在一些情況下，確定自個體收集之樣品(例如組織樣品、經福馬林固定且經石蠟包埋(FFPE)之組織樣品、核芯或細針活組織切片)之綜合基因組譜。在一些情況下，基因組譜之確定包括應用此項技術中已知或本文所述之下一代定序方法以鑑定已知為明確之癌症(例如實體瘤)驅動因素之基因組變化(例如，體細胞突變(例如鹼基取代、插入及缺失(插入缺失)、複本數變化(CNA)及重排))。

【0201】 在一些情況下，測試同時對約 300 個基因(例如，至少約 300 個至約 400 個基因，例如約 300、310、320、330、340、350、360、370、380、390 或 400 個基因之不同的組)之編碼區進行定序，該編碼區覆蓋至少約 0.05 Mb 至約 10 Mb (例如，0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 Mb)直至至少約 500x (例如，500x、550x、600x、650x、700x、750x、800x、850x、900x、950x 或 1,000x)之典型中

值外顯子覆蓋深度。在其他情況下，測試同時對約 400 個基因、約 425 個基因、約 450 個基因、約 475 個基因、約 500 個基因、約 525 個基因、約 550 個基因、約 575 個基因、約 600 個基因、約 625 個基因、約 650 個基因、約 675 個基因、約 700 個基因、約 725 個基因、約 750 個基因、約 775 個基因、約 800 個基因、約 825 個基因、約 850 個基因、約 875 個基因、約 900 個基因、約 925 個基因、約 950 個基因、約 975 個基因、約 1000 個基因或大於 1000 個基因之編碼區進行定序。在一些情況下，該基因組包括表 1 所示之一或多個基因(例如癌症相關基因)。在一些情況下，該組基因為 FOUNDATIONONE®面板之一組基因(參見例如，Frampton 等人, *Nat. Biotechnol.*31:1023-31, 2013，其以全文引用之方式併入本文中)。在一些情況下，該組基因為 FOUNDATIONONE® CDx 面板之一組基因。在一些實施例中，測試定序個體之基因組之大於約 10 Mb，例如大於約 10 Mb、大於約 15 Mb、大於約 20 Mb、大於約 25 Mb、大於約 30 Mb、大於約 35 Mb、大於約 40 Mb、大於約 45 Mb、大於約 50 Mb、大於約 55 Mb、大於約 60 Mb、大於約 65 Mb、大於約 70 Mb、大於約 75 Mb、大於約 80 Mb、大於約 85 Mb、大於約 90 Mb、大於約 95 Mb、大於約 100 Mb、大於約 200 Mb、大於約 300 Mb、大於約 400 Mb、大於約 500 Mb、大於約 600 Mb、大於約 700 Mb、大於約 800 Mb、大於約 900 Mb、大於約 1 Gb、大於約 2 Gb、大於約 3 Gb 或大約 3.3 Gb。在一些情況下，測試同時定序 315 個癌症相關基因之編碼區加上來自經常在癌症中重排或變化之 28 個基因之內含子直至大於 500x 之典型中值覆蓋深度。在一些情況下，每個覆蓋之定序讀數代表獨特之 DNA 片段，以使得能夠高度敏感及特異性地偵測由於腫瘤異質性、低腫瘤純度及小組織樣品而以低頻發生之基因組變化。在其他情況下，體細胞突變之存在及/或水準係藉由全外顯子組定序來確定。在一些情況下，體細胞突變之存在及/或水準係藉由全基因組定序來確定。

【0202】 本發明提供了用於確定患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌

(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者是否可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應的方法，該方法包括確定獲自該患者之腫瘤樣品之體細胞突變水準，其中腫瘤樣品中的表 1 所示之至少一或多種(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300 或以上)基因之體細胞突變水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。舉例而言，在一些情況下，腫瘤樣品中的表 1 所示之基因之至少約三分之一的體細胞突變水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中的表 1 所示之基因之至少約三分之二的體細胞突變水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中的表 1 所示之基因之至少約四分之三的體細胞突變水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，表 1 所示之基因之約 1%或以上(例如約 2%或以上、約 3%或以上、約 4%或以上、約 5%或以上、約 6%或以上、約 7%或以上、約 8%或以上、約 9%或以上、約 10%或以上、約 11%或以上、約 12%或以上、約 13%或以上、約 14%或以上、約 15%或以上、約 20%或以上、約 25%或以上、約 30%或以上、約 35%或以上、約 40%或以上、約 45%或以上、約 50%或以上、約 55%或以上、約 60%或以上、約 65%或以上、約 70%或以上、約 75%或以上、約 80%或以上、約 85%或以上、約 90%或以上、約 95%或以上、或約 99%或以上)經確定具有增加之體細胞突變。舉例而言，在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少一半或約 50%的體細胞突變水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少三分之二或約 67%的體細胞突變水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少四分之三或約 75%的體細胞突變水準有所增加。

【0203】 本發明進一步提供了用於預測患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療之反應性的方法，該方法包括確定獲自該患者之腫瘤樣品之體細胞突變水準，其中腫瘤樣品中的表 1 所示之至少一或多種(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300 或以上)基因之體細胞突變水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。舉例而言，在一些情況下，腫瘤樣品中的表 1 所示之基因之至少約三分之一的體細胞突變水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中的表 1 所示之基因之至少約三分之二的體細胞突變水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中的表 1 所示之基因之至少約四分之三的體細胞突變水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，表 1 所示之基因之約 1%或以上(例如約 2%或以上、約 3%或以上、約 4%或以上、約 5%或以上、約 6%或以上、約 7%或以上、約 8%或以上、約 9%或以上、約 10%或以上、約 11%或以上、約 12%或以上、約 13%或以上、約 14%或以上、約 15%或以上、約 20%或以上、約 25%或以上、約 30%或以上、約 35%或以上、約 40%或以上、約 45%或以上、約 50%或以上、約 55%或以上、約 60%或以上、約 65%或以上、約 70%或以上、約 75%或以上、約 80%或以上、約 85%或以上、約 90%或以上、約 95%或以上、或約 99%或以上)經確定具有增加之體細胞突變。舉例而言，在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少一半或約 50%的體細胞突變水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少三分之二或約 67%的體細胞突變水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少四分之三或約 75%的體細胞突

變水準有所增加。

【0204】 本發明亦提供了用於為患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者選擇療法之方法，該方法包括確定獲自該患者之腫瘤樣品之體細胞突變水準，其中腫瘤樣品中的表 1 所示之至少一或多種(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300 或以上)基因之體細胞突變水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。舉例而言，在一些情況下，腫瘤樣品中的表 1 所示之基因之至少約三分之一的體細胞突變水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中的表 1 所示之基因之至少約三分之二的體細胞突變水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中的表 1 所示之基因之至少約四分之三的體細胞突變水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，表 1 所示之基因之約 1%或以上(例如約 2%或以上、約 3%或以上、約 4%或以上、約 5%或以上、約 6%或以上、約 7%或以上、約 8%或以上、約 9%或以上、約 10%或以上、約 11%或以上、約 12%或以上、約 13%或以上、約 14%或以上、約 15%或以上、約 20%或以上、約 25%或以上、約 30%或以上、約 35%或以上、約 40%或以上、約 45%或以上、約 50%或以上、約 55%或以上、約 60%或以上、約 65%或以上、約 70%或以上、約 75%或以上、約 80%或以上、約 85%或以上、約 90%或以上、約 95%或以上、或約 99%或以上)經確定具有增加之體細胞突變。舉例而言，在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少一半或約 50%的體細胞突變水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少三分之二或約 67%的體細胞突變水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所

示之基因之至少四分之三或約 75%的體細胞突變水準有所增加。

【0205】 在前述方法中之任一項中，已確定表 1 所示之基因之體細胞突變相對於表 1 所示基因之參考體細胞突變水準而言增加約 1%或以上(例如約 2%或以上、約 3%或以上、約 4%或以上、約 5%或以上、約 6%或以上、約 7%或以上、約 8%或以上、約 9%或以上、約 10%或以上、約 11%或以上、約 12%或以上、約 13%或以上、約 14%或以上、約 15%或以上、約 20%或以上、約 25%或以上、約 30%或以上、約 35%或以上、約 40%或以上、約 45%或以上、約 50%或以上、約 55%或以上、約 60%或以上、約 65%或以上、約 70%或以上、約 75%或以上、約 80%或以上、約 85%或以上、約 90%或以上、或約 95%或以上)。舉例而言，在一些情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 1%或以上。在一些情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 5%或以上。在其他情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 10%或以上。在一些情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 15%或以上。在其他情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 20%或以上。在其他情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 25%或以上。在一些情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 30%或以上。在一些情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 35%或以上。在一些情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 40%或以上。在一些情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 50%或以上。在其他情況下，表 1 所示之基因之約 1%或以上(例如約 2%或以上、約 3%或以上、約 4%或以上、約 5%或以上、約 6%或以上、約 7%或以上、約 8%或以上、約 9%或以上、約 10%或以上、約 11%或以上、約 12%或以上、約 13%或以上、約 14%或以上、約 15%或以上、約 20%或以上、約 25%或以上、約 30%或以上、約 35%或以上、約 40%或以上、約 45%或以上、約 50%或以上、約 55%或以上、約 60%或以上、約 65%或以上、約 70%或以上、約 75%或以上、約 80%或以上、約 85%或以上、約 90%或以上、約 95%

或以上、或約 99%或以上)經確定具有增加之體細胞突變。舉例而言，在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少一半或約 50%的體細胞突變水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少三分之二或約 67%的體細胞突變水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 所示之基因之至少四分之三或約 75%的體細胞突變水準有所增加。

【0206】 在前述方法中之任一項中，在一些情況下，參考體細胞突變水準為患有癌症之個體的參考群體中之參考 TMB，該個體群體由已經用 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療之個體之第一子集及已經用非 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療之個體之第二子集組成，其中該非 PD-L1 軸結合拮抗劑療法不包括 PD-L1 軸結合拮抗劑。在一些情況下，參考 TMB 基於對用 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療之反應性相對於對用非 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療之反應性的顯著差異而顯著地區分個體之第一子集及第二子集中之每一者。在一些情況下，對治療之反應性為無進展存活期(PFS)、總體存活期及/或總體反應率(ORR)之增加。

【0207】 在前述方法中之任一項中，在一些情況下，參考 TMB 為預先指定之 TMB。在一些情況下，參考 TMB 介於約 5 與約 100 個突變/Mb (mut/Mb)之間，例如約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23、約 24、約 25、約 26、約 27、約 28、約 29、約 30、約 31、約 32、約 33、約 34、約 35、約 36、約 37、約 38、約 39、約 40、約 41、約 42、約 43、約 44、約 45、約 46、約 47、約 48、約 49、約 50、約 51、約 52、約 53、約 54、約 55、約 56、約 57、約 58、約 59、約 60、約 61、約 62、約 63、約 64、約 65、約 66、約 67、約 68、約 69、約 70、約 71、約 72、約 73、約 74、約 75、約 76、約 77、約 78、約 79、約 80、約 81、約 82、約 83、約 84、約 85、約 86、約 87、約 88、約 89、約 90、約 91、約 92、

約 93、約 94、約 95、約 96、約 97、約 98、約 99 或約 100 mut/Mb。舉例而言，在一些情況下，參考 TMB 介於約 8 與約 30 mut/Mb 之間(例如，約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23、約 24、約 25、約 26、約 27、約 28、約 29 或約 30 mut/Mb)。在一些情況下，參考 TMB 介於約 10 與約 20 mut/Mb 之間(例如，約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19 或約 20 mut/Mb)。在特定情況下，參考 TMB 可為 10 mut/Mb、16 mut/Mb 或 20 mut/Mb。

【0208】 在前述方法中任一項之一些情況下，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於約 5 mut/Mb。舉例而言，在一些情況下，來自腫瘤樣品之參考 TMB 介於約 5 與約 100 mut/Mb 之間(例如約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23、約 24、約 25、約 26、約 27、約 28、約 29、約 30、約 31、約 32、約 33、約 34、約 35、約 36、約 37、約 38、約 39、約 40、約 41、約 42、約 43、約 44、約 45、約 46、約 47、約 48、約 49、約 50、約 51、約 52、約 53、約 54、約 55、約 56、約 57、約 58、約 59、約 60、約 61、約 62、約 63、約 64、約 65、約 66、約 67、約 68、約 69、約 70、約 71、約 72、約 73、約 74、約 75、約 76、約 77、約 78、約 79、約 80、約 81、約 82、約 83、約 84、約 85、約 86、約 87、約 88、約 89、約 90、約 91、約 92、約 93、約 94、約 95、約 96、約 97、約 98、約 99 或約 100 mut/Mb)。在一些情況下，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23、約 24、約 25、約 26、約 27、約 28、約 29、約 30、約 31、約 32、約 33、約 34、約 35、約 36、約 37、約 38、約 39、約 40、約 41、約 42、約 43、約 44、約 45、約 46、約 47、約 48、約 49 或約 50 mut/Mb。舉例而言，在一些情況下，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於

或等於約 10 mut/Mb。在一些實施例中，參考 TMB 為 10 mut/MB。在一些情況下，來自腫瘤樣品之 TMB 介於約 10 與 100 mut/Mb 之間。在一些情況下，來自腫瘤樣品之 TMB 介於約 10 與 20 mut/Mb 之間。在一些情況下，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於約 16 mut/Mb。在一些情況下，參考 TMB 為 16 mut/Mb。在其他情況下，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於約 20 mut/Mb。在一些情況下，參考水準為約 20 mut/Mb。

【0209】 在前述方法中任一項之一些情況下，體細胞突變水準或參考體細胞突變水準經表示為根據經限定之經定序鹼基數目而計數的體細胞突變數目。舉例而言，在一些情況下，經限定之經定序鹼基數目介於約 100 kb 至約 10 Mb 之間。在一些情況下，經限定之經定序鹼基數目為 1.1 Mb (例如，約 1.125 Mb)，例如如藉由 FOUNDATIONONE®面板所評估的。在一些情況下，體細胞突變水準或參考體細胞突變水準為等效 TMB 值。在一些情況下，等效 TMB 值係藉由全外顯子組定序(WES)來確定。

【0210】 在前述方法中之任一項中，反映在表 1 及/或表 2 中所列出之基因中偵測到之體細胞突變及/或重排水準的突變負荷估計值預示著對治療(例如，包括 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療)之反應性，該突變負荷已經(或經)確定為至少 5 mut/Mb 或以上(例如約 5 mut/Mb 或以上、約 6 mut/Mb 或以上、約 7 mut/Mb 或以上、約 8 mut/Mb 或以上、約 9 mut/Mb 或以上、約 10 mut/Mb 或以上、約 11 mut/Mb 或以上、約 12 mut/Mb 或以上、約 13 mut/Mb 或以上、約 14 mut/Mb 或以上、約 15 mut/Mb 或以上、約 16 mut/Mb 或以上、約 17 mut/Mb 或以上、約 18 mut/Mb 或以上、約 19 mut/Mb 或以上、約 20 mut/Mb 或以上、約 25 mut/Mb 或以上、約 30 mut/Mb 或以上、約 35 mut/Mb 或以上、約 40 mut/Mb 或以上，及約 50 mut/Mb 或以上)。在一些情況下，預示著對治療(例如，包括 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療)之反應性之突變負荷可介於約 7 個突變/Mb 至約 20 個突變/Mb 之

間。在一些情況下，預示著對治療之反應性的突變負荷可介於約 10 個突變/Mb 至約 15 個突變/Mb 之間。在一些情況下，預示著對治療之反應性的突變負荷可介於約 11 個突變/Mb 至約 13 個突變/Mb 之間。在一些情況下，預示著對治療之反應性的突變負荷可為約 12.5 個突變/Mb。在其他情況下，預示著對治療之反應性的突變負荷可介於約 10 mut/Mb 或以上之間，例如，約 10 mut/Mb 或以上、約 11 mut/Mb 或以上、約 12 mut/Mb 或以上、約 13 mut/Mb 或以上、約 14 mut/Mb 或以上、約 15 mut/Mb 或以上、約 16 mut/Mb 或以上、約 17 mut/Mb 或以上、約 18 mut/Mb 或以上、約 19 mut/Mb 或以上、約 20 mut/Mb 或以上。

【0211】 在前述方法中之任一項中，該方法可進一步包括確定獲自患者之腫瘤樣品之腫瘤細胞中的 PD-L1 表現水準。在一些實施例中，腫瘤樣品中腫瘤細胞之約 1%或以上(例如，約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%或以上、約 10%或以上、約 15%或以上、約 20%或以上、約 25%或以上、約 30%或以上、約 35%或以上、約 40%或以上、約 45%或以上、約 50%或以上、約 55%或以上、約 60%或以上、約 65%或以上、約 70%或以上、約 75%或以上、約 80%或以上、約 85%或以上、約 90%或以上、約 95%或以上、或約 99%或以上)之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。舉例而言，在一些情況下，腫瘤樣品中腫瘤細胞 1%或以上之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中腫瘤細胞 5%或以上之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中腫瘤細胞 10%或以上之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中腫瘤細胞 20%或以上之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中腫瘤細胞 30%或以上之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合

拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中腫瘤細胞 50%或以上之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。

【0212】 在前述方法中之任一項之一些實施例中，腫瘤樣品中腫瘤細胞之約 1%至約 99% (例如，約 1%至約 99%、約 1%至約 90%、約 1%至約 85%、約 1%至約 80%、約 1%至約 75%、約 1%至約 70%、約 1%至約 65%、約 1%至約 60%、約 1%至約 55%、約 1%至約 50%、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%、約 5%至約 50%、約 5%至約 40%、約 5%至約 30%、約 5%至約 20%、約 5%至約 10%、約 50%至約 99%、約 50%至 95%、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%)之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對用 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。

【0213】 在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在腫瘤樣品中之腫瘤細胞中具有不可偵測之 PD-L1 表現水準。

【0214】 在前述方法中之任一項中，該方法可進一步包括確定獲自患者之腫瘤樣品(腫瘤面積)中的腫瘤浸潤免疫細胞中之 PD-L1 表現水準。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品在腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準，該等腫瘤浸潤免疫細胞占腫瘤樣品(腫瘤面積)之超過 1% (例如，超過 1%、超過 2%、超過 3%、超過 4%、超過 5%、超過 6%、超過 7%、超過 8%、超過 9%、超過 10%、超過 20%、超過 30%、超過 40%或超過 50%)。舉例而言，在一些情況下，例如藉由使用抗 PD-L1 抗體之免疫組織化學測定的覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的 1%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的 5%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測

PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的 20%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的 30%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的 50%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。

【0215】 在前述方法中之任一項之一些實施例中，覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的約 1%至約 50% (例如約 1%至約 50%、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%、約 5%至約 50%、約 5%至約 40%、約 5%至約 30%、約 5%至約 20%、約 5%至約 10%、約 10%至約 50%、約 10%至約 40%、約 10%至約 30%、約 10%至約 20%，或約 10%至約 15%)之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。

【0216】 在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在腫瘤樣品(腫瘤面積)中之腫瘤浸潤免疫細胞中具有不可偵測之 PD-L1 表現水準。

【0217】 在上述方法中之任一項中，患者可具有高水準之微衛星不穩定性。例如，患者可具有例如如使用基於 PCR 之方法(諸如 MSI 分析系統(Promega, Madison, WI))所評估之 MSI 高(MSI-H)表型，該基於 PCR 之方法包含用於偵測 MSI 之 5 個假單形單一核苷酸重複(BAT-25、BAT-26、NR-21、NR-24 及 MONO-27)及用於確認正常樣品與腫瘤樣品之間的同一性(idnity)之 2 個五核苷酸基因座(PentaC 及 PendaD)。可例如藉由凝膠電泳來確定每個微衛星基因座之

鹼基大小，且若兩個或兩個以上單一核苷酸基因座與生殖細胞系 DNA 相比長度有所不同，則腫瘤可被指定為 MSI-H。參見例如 Le 等人, *NEJM*372:2509-2520, 2015。在其他實施例中，患者可具有低水準之微衛星不穩定性(例如，MSI 低(MSI-L))。

【0218】 在前述方法中之任一項中，該方法可進一步包括基於腫瘤樣品中之體細胞突變水準向患者投與治療有效量之 PD-L1 軸結合拮抗劑。PD-L1 軸結合拮抗劑可為此項技術中已知或本文(例如在下文章節 D 中)所述之任何 PD-L1 軸結合拮抗劑。

【0219】 舉例而言，在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑係選自由下列各項組成之群：PD-L1 結合拮抗劑、PD-1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑。在一些情況下，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與其配體結合搭配物中之一或多者的結合。在其他情況下，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 之結合。在其他情況下，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 B7-1 之結合。在一些情況下，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 及 B7-1 兩者之結合。在一些情況下，PD-L1 結合拮抗劑為抗體。在一些情況下，該抗體係選自由下列各項組成之群：MPDL3280A (阿特珠單抗)、YW243.55.S70、MDX-1105、MEDI4736 (德瓦魯單抗)及 MSB0010718C (阿維單抗)。在一些情況下，該抗體包含：包含 SEQ ID NO: 19 之 HVR H1 序列、SEQ ID NO: 20 之 HVR H2 序列及 SEQ ID NO: 21 之 HVR H3 序列的重鏈；及包含 SEQ ID NO: 22 之 HVR L1 序列、SEQ ID NO: 23 之 HVR L2 序列及 SEQ ID NO: 24 之 HVR L3 序列的輕鏈。在一些情況下，該抗體包含：包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0220】 在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑為 PD-1 結合拮抗劑。舉例而言，在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與其配體結合搭配物中之一或多者的

結合。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 之結合。在其他情況下，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L2 之結合。在其他情況下，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 及 PD-L2 兩者之結合。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑為抗體。在一些情況下，該抗體係選自由下列各項組成之群：MDX1106 (納武單抗)、MK-3475 (派姆單抗)、CT-011 (皮地利珠單抗)、MEDI-0680 (AMP-514)、PDR001、REGN2810 及 BGB-108。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑為 Fc 融合蛋白。舉例而言，在一些情況下，Fc 融合蛋白為 AMP-224。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑係作為單一療法投與。

【0221】 在一些情況下，該方法進一步包括向患者投與有效量之第二治療劑。在一些情況下，第二治療劑係選自由下列各項組成之群：細胞毒性劑、生長抑制劑、放射治療劑、抗血管新生劑及其組合。

【0222】 在前述方法中之任一項中，個體可能具有選自以下項之癌症：例如肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC)或小細胞肺癌)、腎臟癌(例如腎尿路上皮癌或RCC)、膀胱癌(例如膀胱尿路上皮(移行細胞)癌(例如局部晚期或轉移性尿路上皮癌，包括 1L 或 2L+局部晚期或轉移性癌))、乳癌(例如 TNBC、HER2+乳癌或 HR+乳癌)、子宮內膜癌、皮膚癌(皮膚鱗狀細胞癌)、大腸直腸癌(例如結腸腺癌)、卵巢癌、胰臟癌、胃癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤(例如皮膚黑色素瘤)、頭頸癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC))、甲狀腺癌、肉瘤(例如軟組織肉瘤、纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肉瘤、骨原肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、平滑肌肉瘤或橫紋肌肉瘤)、前列腺癌、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病(例如急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性嗜伊紅性白血病或慢性淋巴球性白血病(CLL))、淋巴瘤(例如霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤(NHL))、骨髓瘤(例如多發性骨髓瘤(MM))、蕈樣肉芽腫、梅克爾細胞癌、惡性血液病、血液

組織癌、B 細胞癌、支氣管癌、胃癌、腦或中樞神經系統癌症、周圍系統系統癌症、子宮或子宮內膜癌、口腔癌或咽癌、肝癌、睪丸癌、膽道癌、小腸或闌尾癌、唾液腺癌、腎上腺癌、腺癌、炎性肌纖維母細胞瘤、胃腸基質瘤(GIST)、結腸癌、骨髓增生不良症候群(MDS)、骨髓增生性病症(MPD)、真性紅血球增多症、脊索瘤、滑膜瘤、尤文氏瘤、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、髓狀癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝細胞瘤、膽道癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚胎性癌、維爾姆斯瘤、膀胱癌、上皮癌、神經膠質瘤、星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、腦膜瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、濾泡性淋巴瘤、彌漫性大型 B 細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、肝細胞癌、甲狀腺癌、小細胞癌、原發性血小板增多症、特發性髓樣化生、嗜伊紅血球過多症候群、全身性肥大細胞增多症、家族性嗜伊紅血球過多症、神經內分泌癌或類癌瘤。

【0223】 在前述方法中之任一項之一些情況下，個體在用含鉑方案(例如，包括基於鉑之化學治療劑之方案，例如包括基於順鉑之化學療法之方案)治療癌症之後已經有所進展。在其他情況下，個體可能不適合用含鉑方案(例如，包括基於鉑之化學治療劑之方案，例如包括基於順鉑之化學療法之方案)治療，且/或未曾針對癌症接受過先前治療。在一些情況下，個體未曾接受過用免疫檢查點抑制劑(例如 PD-L1 軸結合拮抗劑)之先前治療。

【0224】 例如，在前述情況中之任一項中，肺癌可為 NSCLC，包括但不限於局部晚期或轉移性(例如 IIIB 期、IV 期或復發性) NSCLC。在一些情況下，肺癌(例如 NSCLC)為不可切除/不可手術之肺癌(例如 NSCLC)。在其他情況下，肺癌(例如 NSCLC)可在用先前含鉑方案治療期間或之後有所進展。

【0225】 體細胞突變之存在及/或水準(量)可基於此項技術中已知之任何合適

標準定性及/或定量地確定，該標準包括但不限於 DNA、mRNA、cDNA、蛋白質、蛋白質片段及/或基因複本數。

【0226】 在前述情況中之任一項中，體細胞突變可為取代、缺失及/或插入。

【0227】 在前述方法中之任一項中，獲自患者之樣品係選自由下列各項組成之群：組織、全血、血漿、血清及其組合。在一些情況下，該樣品為組織樣品。在一些情況下，該組織樣品為腫瘤樣品。在一些情況下，該腫瘤樣品包含腫瘤浸潤免疫細胞、腫瘤細胞、基質細胞或其任何組合。在前述情況中之任一項中，該腫瘤樣品可為經福馬林固定及經石蠟包埋(FFPE)之腫瘤樣品、歸檔腫瘤樣品、新鮮腫瘤樣品或冷凍腫瘤樣品。

【0228】 在某些情況下，與第二樣品中此類體細胞突變之存在/不存在及/或水準(量)相比，第一樣品中之體細胞突變之存在及/或水準(量)有所增加或升高。在某些情況下，與第二樣品中此類體細胞突變之存在及/或水準(量)相比，第一樣品中之體細胞突變之存在/不存在及/或水準(量)有所減少或降低。在某些情況下，第二樣品為參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織。本文描述了用於確定體細胞突變之存在/不存在及/或水準(量)之其他揭示內容。

【0229】 在某些情況下，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織為來自相同個體或個人之單一樣品或多個樣品之組合，其在一或多個與獲得測試樣品時不同之時間點獲得。舉例而言，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織係在比獲得測試樣品時更早之時間點自相同個體或個人獲得。若參考樣品係在癌症之初始診斷期間獲得，且當癌症變成轉移性時隨後獲得測試樣品，則此類參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織可為適用的。

【0230】 在某些情況下，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照

細胞或對照組織為來自並非患者之一或多個健康個體的多個樣品之組合。在某些情況下，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織為來自並非個體或個人之具有疾病或病症(例如癌症)之一或多個個體的多個樣品之組合。在某些情況下，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織為來自正常組織之合併 RNA 樣品或來自並非患者之一或多個個體之合併血漿或血清樣品。在某些情況下，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織為來自腫瘤組織之合併 RNA 樣品或來自並非患者之具有疾病或病症(例如癌症)之一或多個個體的合併血漿或血清樣品。

【0231】 在本文所述之方法中任一項之一些情況下，水準升高或增加係指與參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織相比，藉由此項技術中已知之標準方法(諸如本文所述之方法)偵測到之體細胞突變水準總體增加約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或以上。在某些情況下，水準升高係指樣品中體細胞突變水準/量之增加，其中該增加為參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織中之相應體細胞突變水準/量之至少約 1.5x、1.75x、2x、3x、4x、5x、6x、7x、8x、9x、10x、25x、50x、75x 或 100x。在一些情況下，水準升高係指與參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織相比，總體增加超過約 1.5 倍、約 1.75 倍、約 2 倍、約 2.25 倍、約 2.5 倍、約 2.75 倍、約 3.0 倍或約 3.25 倍。在一些情況下，體細胞突變水準升高或增加係指與參考水準相比，樣品中之一或多個類別之體細胞突變(例如點突變、插入及缺失(例如插入缺失)、擴增、基因重複、複本數變化(CNA)及重排)水準的總體增加及/或特定體細胞突變水準之總體增加。

【0232】 在本文所述之方法中任一項之一些情況下，水準降低係指與參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織相比，藉由此項技

術中已知之標準方法(諸如本文所述之方法)偵測到之體細胞突變水準總體降低約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或以上。在某些情況下，水準降低係指樣品中體細胞突變水準/量之減少，其中該減少為參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織中之相應體細胞突變水準/量之至少約 0.9x、0.8x、0.7x、0.6x、0.5x、0.4x、0.3x、0.2x、0.1x、0.05x 或 0.01x。在一些情況下，體細胞突變水準降低或減少係指與參考水準相比，樣品中之一或多個類別之體細胞突變(例如點突變、插入及缺失(例如插入缺失)、擴增、基因重複、複本數變化(CNA)及重排)水準的總體減少及/或特定體細胞突變水準之總體減少。

B. 基於癌症中重排之基因水準之診斷方法

【0233】 本文提供了可單獨使用或與上文章節 A 中呈現之前述方法中之任一項組合使用來用於基於表 2 所列基因中之任何一者之重排水準而確定患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者是否可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應的方法。例如，表 2 所列基因中之一或多種(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20 種或以上)之重排可確定患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者是否可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，例如，表 2 所列基因中之一或多種(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20 種或以上)之重排水準的增加與表 1 所列基因中之 1 或多種(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300 種或以上)之體細胞突變的增加組合可確定患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者是否可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。

【0234】 本文亦提供了可單獨使用或與上文章節 A 中呈現之前述方法中之任一項組合使用來用於基於表 2 所列基因中之任何一者之重排水準而預測患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療之反應性的方法。舉例而言，表 2 所列基因中之一或多種(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20 種或以上)之重排可預測患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者是否可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，例如，表 2 所列基因中之一或多種(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20 種或以上)之重排水準的增加與表 1 所列基因中之一或多種(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300 種或以上)之體細胞突變的增加組合可預測患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者是否可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。該等方法中之任一種可進一步包括向患者投與 PD-L1 軸結合拮抗劑(例如，如下文章節 D 中所述)。該等方法中之任一種可進一步包括向患者投與有效量之第二治療劑。

【0235】 本發明提供了用於治療患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者之方法，該方法包括向該患者投與治療有效量之 PD-L1 軸結合拮抗劑，其中獲自該患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因中之至少一或多種(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20 種或以上)之重排水準相對於表 2 所示之至少一種基因之參考重排水準而言有所增加。在其他情況下，表 2 所示基因之約 1%或以上(例如約 2%或以上、約 3%或以上、約 4%或以上、約 5%或以上、約 6%或以上、約 7%或以上、約 8%或以上、約 9%或以上、約 10%或以上、約 11%或以上、約 12%

或以上、約 13%或以上、約 14%或以上、約 15%或以上、約 20%或以上、約 25%或以上、約 30%或以上、約 35%或以上、約 40%或以上、約 45%或以上、約 50%或以上、約 55%或以上、約 60%或以上、約 65%或以上、約 70%或以上、約 75%或以上、約 80%或以上、約 85%或以上、約 90%或以上、約 95%或以上、或約 99%或以上)經確定具有增加之重排水準。舉例而言，在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因之至少一半或約 50%的重排水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因之至少三分之二或約 67%的重排水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因之至少四分之三或約 75%的重排水準有所增加。在一些情況下，與表 2 中所列之任何基因之重排水準升高相組合，表 1 所示基因之至少一或多種(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300 種或以上)已經確定：相對於表 1 中所示之至少一種基因中之參考體細胞突變水準而言具有增加之體細胞突變水準。

表 2. 癌症中重排之基因

ALK	BRAF	BRD4	ETV4	FGFR1	KIT	MYC	NTRK2	RARA	TMPRSS2
BCL2	BRCA1	EGFR	ETV5	FGFR2	MSH2	NOTCH2	PDGFRA	RET	
BCR	BRCA2	ETV1	ETV6	FGFR3	MYB	NTRK1	RAF1	ROS1	

【0236】 體細胞突變之存在及/或水準(量)可基於此項技術中已知之任何合適標準定性及/或定量地確定，該標準包括但不限於量測個體中之 DNA、mRNA、cDNA、蛋白質、蛋白質片段及/或基因複本數水準。在一些情況下，確定個體之綜合基因組譜。在一些情況下，確定自個體收集之樣品(例如組織樣品、經福馬林固定及經石蠟包埋(FFPE)之組織樣品、核芯或細針活組織切片)的綜合基因組譜。在一些情況下，基因組譜之確定包括應用此項技術中已知或本文所述之下

一代定序方法以鑑定已知為明確之癌症(例如實體瘤)驅動因素的基因組變化(例如，體細胞突變(例如鹼基取代、插入及缺失(插入缺失)、複本數變化(CNA)及重排))。在一些情況下，測試同時定序 315 個癌症相關基因之編碼區加上來自經常在癌症中重排之 28 個基因之內含子直至大於 500x 之典型覆蓋中值深度。在一些情況下，每個覆蓋之定序讀數代表獨特之 DNA 片段，以使得能夠高度敏感及特異性地偵測由於腫瘤異質性、低腫瘤純度及小組織樣品而以低頻發生之基因組變化。

【0237】 本發明提供了用於確定患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者是否可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應的方法，該方法包括確定獲自該患者之腫瘤樣品中之重排水準，其中腫瘤樣品中的表 2 所示基因中之至少一或多種(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20 種或以上)之重排水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。舉例而言，在一些情況下，腫瘤樣品中的表 2 所示基因中之至少約三分之一的重排水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中的表 2 所示基因中之至少約三分之二的重排水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中的表 2 所示基因中之至少約四分之三的重排水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，表 2 所示基因之約 1%或以上(例如約 2%或以上、約 3%或以上、約 4%或以上、約 5%或以上、約 6%或以上、約 7%或以上、約 8%或以上、約 9%或以上、約 10%或以上、約 11%或以上、約 12%或以上、約 13%或以上、約 14%或以上、約 15%或以上、約 20%或以上、約 25%或以上、約 30%或以上、約 35%或以上、約 40%或以上、約 45%或以上、約 50%或以上、約 55%或以上、約 60%或以上、約 65%或以上、約 70%或以上、約 75%或以上、

約 80%或以上、約 85%或以上、約 90%或以上、約 95%或以上、或約 99%或以上)經確定具有增加之重排。舉例而言，在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因之至少一半或約 50%的重排水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因之至少三分之二或約 67%的重排水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因之至少四分之三或約 75%的重排水準有所增加。在一些情況下，與表 2 中所列之任何基因中之體細胞突變水準升高相組合，表 1 中所示基因之至少一或多種(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300 種或以上)已經確定：相對於表 1 中所示之至少一種基因中之參考體細胞突變水準而言具有增加之體細胞突變水準。

【0238】 本發明進一步提供了用於預測患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療之反應性的方法，該方法包括確定獲自該患者之腫瘤樣品中之重排水準，其中腫瘤樣品中的表 2 所示基因中之至少一或多種(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20 種或以上)之重排水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。舉例而言，在一些情況下，腫瘤樣品中的表 2 所示基因中之三分之一的重排水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中的表 2 所示基因中之三分之二的重排水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中的表 2 所示基因中之四分之三的重排水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，表 2 所示基因之約 1%或以上(例如約 2%或以上、約 3%或以上、約 4%或以上、約 5%或以上、約 6%或以上、約 7%或以上、約 8%或以上、約 9%或以上、約 10%或以上、約 11%或以上、約 12%或以上、約 13%或以上、約

14%或以上、約 15%或以上、約 20%或以上、約 25%或以上、約 30%或以上、約 35%或以上、約 40%或以上、約 45%或以上、約 50%或以上、約 55%或以上、約 60%或以上、約 65%或以上、約 70%或以上、約 75%或以上、約 80%或以上、約 85%或以上、約 90%或以上、約 95%或以上、或約 99%或以上)經確定具有增加之重排。舉例而言，在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因之至少一半或約 50%的重排水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因之至少三分之二或約 67%的重排水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因之至少四分之三或約 75%的重排水準有所增加。在一些情況下，與表 2 所列之任何基因中之重排水準升高組合，表 1 中所示基因中之至少一或多種(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300 種或以上)已經確定：相對於表 1 中所示之至少一種基因中之參考體細胞突變水準而言具有增加之體細胞突變水準。

【0239】 本發明亦提供了用於為患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者選擇療法之方法，該方法包括確定獲自該患者之腫瘤樣品中之重排水準，其中腫瘤細胞中的表 2 所示基因中之至少一或多種(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20種或以上)之重排水準有所增加指示患者可能對包含PD-L1軸結合拮抗劑之治療起反應。舉例而言，在一些情況下，腫瘤樣品中的表 2 所示基因中之三分之一的重排水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中的表 2 所示基因中之三分之二的重排水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，腫瘤樣品中的表 2 所示基因中之四分之三的重排水準有所增加指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，表 2 所示基因之約 1%

或以上(例如約 2%或以上、約 3%或以上、約 4%或以上、約 5%或以上、約 6%或以上、約 7%或以上、約 8%或以上、約 9%或以上、約 10%或以上、約 11%或以上、約 12%或以上、約 13%或以上、約 14%或以上、約 15%或以上、約 20%或以上、約 25%或以上、約 30%或以上、約 35%或以上、約 40%或以上、約 45%或以上、約 50%或以上、約 55%或以上、約 60%或以上、約 65%或以上、約 70%或以上、約 75%或以上、約 80%或以上、約 85%或以上、約 90%或以上、約 95%或以上、或約 99%或以上)經確定具有增加之重排。舉例而言，在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因之至少一半或約 50%的重排水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因之至少三分之二或約 67%的重排水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因之至少四分之三或約 75%的重排水準有所增加。在一些情況下，與表 2 所列之任何基因中之重排水準升高相組合，表 1 中所示基因中之至少一或多種(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300 種或以上)已經確定：相對於表 1 中所示之至少一種基因中之參考體細胞突變水準而言具有增加之體細胞突變水準。

【0240】 在前述方法中之任一項中，已確定表 2 所示基因中之重排相對於表 2 所示基因中之參考重排水準而言增加約 1%或以上(例如約 2%或以上、約 3%或以上、約 4%或以上、約 5%或以上、約 6%或以上、約 7%或以上、約 8%或以上、約 9%或以上、約 10%或以上、約 11%或以上、約 12%或以上、約 13%或以上、約 14%或以上、約 15%或以上、約 20%或以上、約 25%或以上、約 30%或以上、約 35%或以上、約 40%或以上、約 45%或以上、約 50%或以上、約 55%或以上、約 60%或以上、約 65%或以上、約 70%或以上、約 75%或以上、約 80%或以上、約 85%或以上、約 90%或以上、或約 95%或以上)。舉例而言，在一些情況下，

確定一或多種重排水準增加約 1%或以上。在一些情況下，確定一或多種重排水準增加約 5%或以上。在其他情況下，確定一或多種重排水準增加約 10%或以上。在一些情況下，確定一或多種重排水準增加約 15%或以上。在其他情況下，確定一或多種重排水準增加約 20%或以上。在其他情況下，確定一或多種重排水準增加約 25%或以上。在一些情況下，確定一或多種重排水準增加約 30%或以上。在一些情況下，確定一或多種重排水準增加約 35%或以上。在一些情況下，確定一或多種重排水準增加約 40%或以上。在一些情況下，確定一或多種重排水準增加約 50%或以上。在其他情況下，表 2 所示基因之約 1%或以上(例如約 2%或以上、約 3%或以上、約 4%或以上、約 5%或以上、約 6%或以上、約 7%或以上、約 8%或以上、約 9%或以上、約 10%或以上、約 11%或以上、約 12%或以上、約 13%或以上、約 14%或以上、約 15%或以上、約 20%或以上、約 25%或以上、約 30%或以上、約 35%或以上、約 40%或以上、約 45%或以上、約 50%或以上、約 55%或以上、約 60%或以上、約 65%或以上、約 70%或以上、約 75%或以上、約 80%或以上、約 85%或以上、約 90%或以上、約 95%或以上、或約 99%或以上)經確定具有增加之重排。舉例而言，在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因之至少一半或約 50%的重排水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因之至少三分之二或約 67%的重排水準有所增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 2 所示基因之至少四分之三或約 75%的重排水準有所增加。在一些情況下，與表 2 所列之任何基因中之重排水準升高相組合，表 1 中所示基因中之至少一或多種(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300 種或以上)已經確定：相對於表 1 中所示之至少一種基因中之參考體細胞突變水準而言具有增加之體細胞突變水準。

【0241】 在前述方法中之任一項之一些實施例中，腫瘤樣品中腫瘤細胞之約

1%至約 99% (例如，約 1%至約 99%、約 1%至約 90%、約 1%至約 85%、約 1%至約 80%、約 1%至約 75%、約 1%至約 70%、約 1%至約 65%、約 1%至約 60%、約 1%至約 55%、約 1%至約 50%、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%、約 5%至約 50%、約 5%至約 40%、約 5%至約 30%、約 5%至約 20%、約 5%至約 10%、約 50%至約 99%、約 50%至 95%、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%)之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對用 PD-L1 結合拮抗劑之治療起反應。

【0242】 在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在腫瘤樣品中之腫瘤細胞中具有不可偵測之 PD-L1 表現水準。

【0243】 在前述方法中之任一項中，該方法可進一步包括確定獲自患者之腫瘤樣品(腫瘤面積)中的腫瘤浸潤免疫細胞中之 PD-L1 表現水準。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品在腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準，該等腫瘤浸潤免疫細胞占腫瘤樣品(腫瘤面積)之超過 1% (例如，超過 1%、超過 2%、超過 3%、超過 4%、超過 5%、超過 6%、超過 7%、超過 8%、超過 9%、超過 10%、超過 20%、超過 30%、超過 40%或超過 50%)。舉例而言，在一些情況下，例如藉由使用抗 PD-L1 抗體之免疫組織化學測定的覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的 1%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的 5%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的 20%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療

起反應。在其他情況下，覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的 30%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的 50%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。

【0244】 在前述方法中之任一項之一些實施例中，覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的約 1%至約 50% (例如約 1%至約 50%、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%、約 5%至約 50%、約 5%至約 40%、約 5%至約 30%、約 5%至約 20%、約 5%至約 10%、約 10%至約 50%、約 10%至約 40%、約 10%至約 30%、約 10%至約 20%，或約 10%至約 15%)之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對用 PD-L1 結合拮抗劑之治療起反應。

【0245】 在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在腫瘤樣品(腫瘤面積)中之腫瘤浸潤免疫細胞中具有不可偵測之 PD-L1 表現水準。

【0246】 在上述方法中之任一項中，患者可具有高水準之微衛星不穩定性。舉例而言，患者可具有例如如使用基於 PCR 之方法(諸如 MSI 分析系統(Promega, Madison, WI))所評估之 MSI 高(MSI-H)表型，該基於 PCR 之方法包含用於偵測 MSI 之 5 個假單形單一核苷酸重複(BAT-25、BAT-26、NR-21、NR-24 及 MONO-27)及用於確認正常樣品與腫瘤樣品之間的同一性(idnity)之 2 個五核苷酸基因座(PentaC 及 PendaD)。可例如藉由凝膠電泳來確定每個微衛星基因座之鹼基大小，且若兩個或兩個以上單一核苷酸基因座與生殖細胞系 DNA 相比長度有所不同，則腫瘤可被指定為 MSI-H。參見例如，Le 等人, *NEJM*372:2509-2520, 2015。在其他實施例中，患者可具有低水準之微衛星不穩定性(例如，MSI 低

(MSI-L))。

【0247】 在前述方法中之任一項中，該方法亦可包括基於腫瘤樣品中之體細胞突變水準向患者投與治療有效量之 PD-L1 軸結合拮抗劑。PD-L1 軸結合拮抗劑可為此項技術中已知或本文(例如在下文章節 D 中)所述之任何 PD-L1 軸結合拮抗劑。

【0248】 舉例而言，在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑係選自由下列各項組成之群：PD-L1 結合拮抗劑、PD-1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑。在一些情況下，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與其配體結合搭配物中之一或多者的結合。在其他情況下，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 之結合。在其他情況下，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 B7-1 之結合。在一些情況下，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 及 B7-1 兩者之結合。在一些情況下，PD-L1 結合拮抗劑為抗體。在一些情況下，該抗體係選自由下列各項組成之群：MPDL3280A (阿特珠單抗)、YW243.55.S70、MDX-1105、MEDI4736 (德瓦魯單抗)及 MSB0010718C (阿維單抗)。在一些情況下，該抗體包含：包含 SEQ ID NO: 19 之 HVR H1 序列、SEQ ID NO: 20 之 HVR H2 序列及 SEQ ID NO: 21 之 HVR H3 序列的重鏈；及包含 SEQ ID NO: 22 之 HVR L1 序列、SEQ ID NO: 23 之 HVR L2 序列及 SEQ ID NO: 24 之 HVR L3 序列的輕鏈。在一些情況下，該抗體包含：包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0249】 在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑為 PD-1 結合拮抗劑。舉例而言，在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與其配體結合搭配物中之一或多者的結合。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 之結合。在其他情況下，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L2 之結合。在其他情況下，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 及 PD-L2 兩者之結合。在一些情況下，PD-1 結合拮

抗劑為抗體。在一些情況下，該抗體係選自由下列各項組成之群：MDX1106 (納武單抗)、MK-3475 (派姆單抗)、CT-011 (皮地利珠單抗)、MEDI-0680 (AMP-514)、PDR001、REGN2810 及 BGB-108。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑為 Fc 融合蛋白。舉例而言，在一些情況下，Fc 融合蛋白為 AMP-224。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑係作為單一療法投與。

【0250】 在一些情況下，該方法進一步包括向患者投與有效量之第二治療劑。在一些情況下，第二治療劑係選自由下列各項組成之群：細胞毒性劑、生長抑制劑、放射治療劑、抗血管新生劑及其組合。

【0251】 在前述方法中之任一項中，個體可具有選自以下項之癌症：例如肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC)或小細胞肺癌)、腎臟癌(例如腎尿路上皮癌或RCC)、膀胱癌(例如膀胱尿路上皮(移行細胞)癌(例如局部晚期或轉移性尿路上皮癌，包括 1L 或 2L+局部晚期或轉移性癌))、乳癌(例如 TNBC、HER2+乳癌或 HR+乳癌)、子宮內膜癌、皮膚癌(皮膚鱗狀細胞癌)、大腸直腸癌(例如結腸腺癌)、卵巢癌、胰臟癌、胃癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤(例如皮膚黑色素瘤)、頭頸癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC))、甲狀腺癌、肉瘤(例如軟組織肉瘤、纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肉瘤、骨原肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、平滑肌肉瘤或橫紋肌肉瘤)、前列腺癌、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病(例如急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性嗜伊紅性白血病或慢性淋巴球性白血病(CLL))、淋巴瘤(例如霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤(NHL))、骨髓瘤(例如多發性骨髓瘤(MM))、蕈樣肉芽腫、梅克爾細胞癌、惡性血液病、血液組織癌、B 細胞癌、支氣管癌、胃癌、腦或中樞神經系統癌症、周圍系統系統癌症、子宮或子宮內膜癌、口腔癌或咽癌、肝癌、睪丸癌、膽道癌、小腸或闌尾癌、唾液腺癌、腎上腺癌、腺癌、炎性肌纖維母細胞瘤、胃腸基質瘤(GIST)、結

腸癌、骨髓增生不良症候群(MDS)、骨髓增生性病症(MPD)、真性紅血球增多症、脊索瘤、滑膜瘤、尤文氏瘤、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、髓狀癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝細胞瘤、膽道癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚胎性癌、維爾姆斯瘤、膀胱癌、上皮癌、神經膠質瘤、星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、腦膜瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、濾泡性淋巴瘤、彌漫性大型 B 細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、肝細胞癌、甲狀腺癌、小細胞癌、原發性血小板增多症、特發性髓樣化生、嗜伊紅血球過多症候群、全身性肥大細胞增多症、家族性嗜伊紅血球過多症、神經內分泌癌或類癌瘤。

【0252】 在前述方法中之任一項之一些情況下，個體在用含鉑方案(例如，包括基於鉑之化學治療劑之方案，例如包括基於順鉑之化學療法之方案)治療癌症之後已經有所進展。在其他情況下，個體可能不適合用含鉑方案(例如，包括基於鉑之化學治療劑之方案，例如包括基於順鉑之化學療法之方案)治療，且/或未曾針對癌症接受過先前治療。在一些情況下，個體未曾接受過用免疫檢查點抑制劑(例如 PD-L1 軸結合拮抗劑)之先前治療。

【0253】 舉例而言，在前述情況中之任一項中，肺癌可為 NSCLC，包括但不限於局部晚期或轉移性(例如 IIIB 期、IV 期或復發性) NSCLC。在一些情況下，肺癌(例如 NSCLC)可為不可切除/不可手術之肺癌(例如 NSCLC)。在其他情況下，肺癌(例如 NSCLC)可在用先前含鉑方案治療期間或之後有所進展。

【0254】 在前述情況中之任一項中，體細胞突變之存在及/或水準(量)可基於此項技術中已知之任何合適標準定性及/或定量地確定，該標準包括但不限於 DNA、mRNA、cDNA、蛋白質、蛋白質片段及/或基因複本數。

【0255】 在前述情況中之任一項中，體細胞突變可為取代、缺失及/或插入。

舉例而言，在一些情況下，體細胞突變可為複本數變化及/或重排。

【0256】 在前述方法中之任一項中，獲自患者之樣品係選自由下列各項組成之群：組織、全血、血漿、血清及其組合。在一些情況下，該樣品為組織樣品。在一些情況下，該組織樣品為腫瘤樣品。在一些情況下，該腫瘤樣品包含腫瘤浸潤免疫細胞、腫瘤細胞、基質細胞或其任何組合。在前述情況中之任一項中，該腫瘤樣品可為經福馬林固定及經石蠟包埋(FFPE)之腫瘤樣品、歸檔腫瘤樣品、新鮮腫瘤樣品或冷凍腫瘤樣品。

【0257】 在某些情況下，與第二樣品中此類體細胞突變之存在/不存在及/或水準(量)相比，第一樣品中之體細胞突變之存在及/或水準(量)有所增加或升高。在某些情況下，與第二樣品中之存在及/或水準(量)相比，第一樣品中之體細胞突變之存在/不存在及/或水準(量)有所減少或降低。在某些情況下，第二樣品為參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織。本文描述了用於確定體細胞突變之存在/不存在及/或水準(量)之其他揭示內容。

【0258】 在某些情況下，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織為來自相同個體或個人之單一樣品或多個樣品之組合，其在一或多個與獲得測試樣品時不同之時間點獲得。例如，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織係在比獲得測試樣品時更早之時間點自相同個體或個人獲得。若參考樣品在癌症之初始診斷期間獲得，且當癌症變成轉移性時隨後獲得測試樣品，則此類參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織可為適用的。

【0259】 在某些情況下，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織為來自並非患者之一或多個健康個體的多個樣品之組合。在某些情況下，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織為來自並非個體或個人之具有疾病或病症(例如癌症)之一或多個個體的多個樣

品之組合。在某些情況下，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織為來自正常組織之合併RNA樣品或來自並非患者之一或多個個體之合併血漿或血清樣品。在某些情況下，參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織為來自腫瘤組織之合併RNA樣品或來自並非患者之具有疾病或病症(例如癌症)之一或多個個體的合併血漿或血清樣品。

【0260】 在本文所述之方法中任一項之一些情況下，水準升高或增加係指與參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織相比，藉由此項技術中已知之標準方法(諸如本文所述之方法)偵測到之體細胞突變水準總體增加約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或以上。在某些情況下，水準升高係指樣品中體細胞突變水準/量之增加，其中該增加為參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織中之相應體細胞突變水準/量之至少約1.5x、1.75x、2x、3x、4x、5x、6x、7x、8x、9x、10x、25x、50x、75x或100x。在一些情況下，水準升高係指與參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織相比，總體增加超過約1.5倍、約1.75倍、約2倍、約2.25倍、約2.5倍、約2.75倍、約3.0倍或約3.25倍。在一些情況下，體細胞突變水準升高或增加係指與參考水準相比，樣品中之一或多個類別之體細胞突變(例如點突變、插入及缺失(例如插入缺失)、擴增、基因重複、複本數變化(CNA)及重排)水準的總體增加及/或特定體細胞突變水準之總體增加。

【0261】 在本文所述之方法中任一項之一些情況下，水準降低係指與參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織相比，藉由此項技術中已知之標準方法(諸如本文所述之方法)偵測到之體細胞突變水準總體降低約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或以上。在某些情況下，水準降低係指樣品中體細胞突變水準/量之

減少，其中該減少為參考樣品、參考細胞、參考組織、對照樣品、對照細胞或對照組織中之相應體細胞突變水準/量之至少約 0.9x、0.8x、0.7x、0.6x、0.5x、0.4x、0.3x、0.2x、0.1x、0.05x 或 0.01x。在一些情況下，體細胞突變水準降低或減少係指與參考水準相比，樣品中之一或多個類別之體細胞突變(例如點突變、插入及缺失(例如插入缺失)、擴增、基因重複、複本數變化(CNA)及重排)水準的總體減少及/或特定體細胞突變水準之總體減少。

C. 治療方法

【0262】 本文提供了用於治療患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者之方法。在一些情況下，患者在用含鉑方案(例如，包括基於鉑之化學治療劑之方案，例如包括基於順鉑之化學療法之方案)治療癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之後有所進展。在其他情況下，患者可能不適合用含鉑方案(例如，包括基於鉑之化學治療劑之方案，例如包括基於順鉑之化學療法之方案)治療，且/或未曾針對癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)接受過先前治療。在一些情況下，本發明之方法包括向患者投與包括 PD-L1 軸結合拮抗劑之抗癌療法。本文所述(參見例如下文章節 D)或此項技術中已知之任何 PD-L1 軸結合拮抗劑可用於該等方法中。在一些情況下，該等方法涉及確定獲自患者之樣品(例如腫瘤樣品)中體細胞突變之存在及/或水準，及基於樣品中體細胞突變之存在及/或表現例如使用本文所述(例如，在章節 A 及章節 B 中或在下文實例中描述之彼等方法)或此項技術中已知之任何方法向患者投與抗癌療法。

【0263】 本發明提供了治療患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者之方法，該方

法包括向該患者投與治療有效量之 PD-L1 軸結合拮抗劑，其中獲自該患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 及/或表 2 所示之至少一或多種基因中之體細胞突變水準相對於表 1 及/或表 2 所示之至少一種基因中之參考體細胞突變水準而言有所增加。

【0264】 在前述方法中之任一項中，已確定表 1 及/或表 2 所示基因之體細胞突變相對於表 1 及/或表 2 所示基因之參考體細胞突變水準而言增加約 1%或以上(例如約 2%或以上、約 3%或以上、約 4%或以上、約 5%或以上、約 6%或以上、約 7%或以上、約 8%或以上、約 9%或以上、約 10%或以上、約 11%或以上、約 12%或以上、約 13%或以上、約 14%或以上、約 15%或以上、約 20%或以上、約 25%或以上、約 30%或以上、約 35%或以上、約 40%或以上、約 45%或以上、約 50%或以上、約 55%或以上、約 60%或以上、約 65%或以上、約 70%或以上、約 75%或以上、約 80%或以上、約 85%或以上、約 90%或以上、或約 95%或以上)。舉例而言，在一些情況下，一或多種體細胞突變水準(例如來自不同類別之一或多種體細胞突變(例如，插入、缺失及/或重排)之水準、特定類別之體細胞突變水準及/或特定體細胞突變水準)經確定增加約 1%或以上。在一些情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 5%或以上。在其他情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 10%或以上。在一些情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 15%或以上。在其他情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 20%或以上。在其他情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 25%或以上。在一些情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 30%或以上。在一些情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 35%或以上。在一些情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 40%或以上。在一些情況下，確定一或多種體細胞突變水準增加約 50%或以上。

【0265】 在前述方法中之任一項中，表 1 及/或表 2 所示基因之約 1%或以上(例

如約 2%或以上、約 3%或以上、約 4%或以上、約 5%或以上、約 6%或以上、約 7%或以上、約 8%或以上、約 9%或以上、約 10%或以上、約 11%或以上、約 12%或以上、約 13%或以上、約 14%或以上、約 15%或以上、約 20%或以上、約 25%或以上、約 30%或以上、約 35%或以上、約 40%或以上、約 45%或以上、約 50%或以上、約 55%或以上、約 60%或以上、約 65%或以上、約 70%或以上、約 75%或以上、約 80%或以上、約 85%或以上、約 90%或以上、約 95%或以上、或約 99%或以上)經確定具有增加之體細胞突變。舉例而言，在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 及/或表 2 所示基因之至少一半或約 50%的體細胞突變水準有增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：表 1 及/或表 2 所示基因之至少三分之二或約 67%的體細胞突變水準有增加。在一些情況下，獲自患者之腫瘤樣品已經確定:表 1 及/或表 2 所示基因之至少四分之三或約 75%的體細胞突變水準有增加。

【0266】 在一些情況下，測試同時定序約 300 個基因(例如，至少約 300 個至約 400 個基因，例如約 300、310、320、330、340、350、360、370、380、390 或 400 個基因之不同組)之編碼區，其覆蓋至少約 0.05 Mb 至約 10 Mb (例如，0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 Mb)直至至少約 500x (例如，500x、550x、600x、650x、700x、750x、800x、850x、900x、950x 或 1,000x)之典型中值外顯子覆蓋深度。在其他情況下，測試同時定序約 400 個基因、約 425 個基因、約 450 個基因、約 475 個基因、約 500 個基因、約 525 個基因、約 550 個基因、約 575 個基因、約 600 個基因、約 625 個基因、約 650 個基因、約 675 個基因、約 700 個基因、約 725 個基因、約 750 個基因、約 775 個基因、約 800 個基因、約 825 個基因、約 850 個基因、約 875 個基因、約 900 個基因、約 925 個基因、約 950 個基因、約 975 個基因、約 1000 個基因或多於 1000 個基因之編碼區。在一些情況下，

該組基因包括表 1 所示之一或多個基因(例如癌症相關基因)。在一些情況下，該組基因為 FOUNDATIONONE®面板之一組基因(參見例如，Frampton 等人, *Nat. Biotechnol.*31:1023-31, 2013，其以全文引用之方式併入本文中)。在一些情況下，該組基因為 FOUNDATIONONE® CDx 面板之一組基因。在一些實施例中，測試定序個體之基因組之超過 10 Mb，例如超過 10 Mb、超過 15 Mb、超過 20 Mb、超過 25 Mb、超過 30 Mb、超過 35 Mb、超過 40 Mb、超過 45 Mb、超過 50 Mb、超過 55 Mb、超過 60 Mb、超過 65 Mb、超過 70 Mb、超過 75 Mb、超過 80 Mb、超過 85 Mb、超過 90 Mb、超過 95 Mb、超過 100 Mb、超過 200 Mb、超過 300 Mb、超過 400 Mb、超過 500 Mb、超過 600 Mb、超過 700 Mb、超過 800 Mb、超過 900 Mb、超過 1 Gb、超過 2 Gb、超過 3 Gb 或大約 3.3 Gb。在一些情況下，測試同時定序 315 個癌症相關基因之編碼區加上來自經常在癌症中重排或變化之 28 個基因之內含子直至大於 500x 之典型中值覆蓋深度。在一些情況下，每個覆蓋之定序讀數代表獨特之 DNA 片段，以使得能夠高度敏感及特異性地偵測由於腫瘤異質性、低腫瘤純度及小組織樣品而以低頻發生之基因組變化。在其他情況下，體細胞突變之存在及/或水準係藉由全外顯子組定序來確定。在一些情況下，體細胞突變之存在及/或水準係藉由全基因組定序來確定。

【0267】 在前述方法中之任一項中，在一些情況下，參考體細胞突變水準為患有癌症之個體的參考群體中之參考 TMB，該個體群體由已經用 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療之個體之第一子集及已經用非 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療之個體之第二子集組成，其中該非 PD-L1 軸結合拮抗劑療法不包括 PD-L1 軸結合拮抗劑。在一些情況下，參考 TMB 基於對用 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療之反應性相對於對用非 PD-L1 軸結合拮抗劑療法治療之反應性的顯著差異而顯著地區分個體之第一子集及第二子集中之每一者。在一些情況下，對治療之反應性為無進展存活期(PFS)、總體存活期及/或總體反應率(ORR)之增加。

【0268】 在前述方法中之任一項中，在一些情況下，參考 TMB 為預先指定之 TMB。在一些情況下，參考 TMB 介於約 5 與約 100 個突變/Mb (mut/Mb)之間，例如約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23、約 24、約 25、約 26、約 27、約 28、約 29、約 30、約 31、約 32、約 33、約 34、約 35、約 36、約 37、約 38、約 39、約 40、約 41、約 42、約 43、約 44、約 45、約 46、約 47、約 48、約 49、約 50、約 51、約 52、約 53、約 54、約 55、約 56、約 57、約 58、約 59、約 60、約 61、約 62、約 63、約 64、約 65、約 66、約 67、約 68、約 69、約 70、約 71、約 72、約 73、約 74、約 75、約 76、約 77、約 78、約 79、約 80、約 81、約 82、約 83、約 84、約 85、約 86、約 87、約 88、約 89、約 90、約 91、約 92、約 93、約 94、約 95、約 96、約 97、約 98、約 99 或約 100 mut/Mb。舉例而言，在一些情況下，參考 TMB 介於約 8 與約 30 mut/Mb 之間(例如，約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23、約 24、約 25、約 26、約 27、約 28、約 29 或約 30 mut/Mb)。在一些情況下，參考 TMB 介於約 10 與約 20 mut/Mb 之間(例如，約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19 或約 20 mut/Mb)。在特定情況下，參考 TMB 可為 10 mut/Mb、16 mut/Mb 或 20 mut/Mb。

【0269】 在前述方法中任一項之一些情況下，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於約 5 mut/Mb。舉例而言，在一些情況下，來自腫瘤樣品之參考 TMB 介於約 5 與約 100 mut/Mb 之間(例如約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23、約 24、約 25、約 26、約 27、約 28、約 29、約 30、約 31、約 32、約 33、約 34、約 35、約 36、約 37、約 38、約 39、約 40、約 41、約 42、約 43、約 44、約 45、約 46、約 47、約 48、約 49、約 50、約 51、約 52、約 53、約 54、約 55、

約 56、約 57、約 58、約 59、約 60、約 61、約 62、約 63、約 64、約 65、約 66、約 67、約 68、約 69、約 70、約 71、約 72、約 73、約 74、約 75、約 76、約 77、約 78、約 79、約 80、約 81、約 82、約 83、約 84、約 85、約 86、約 87、約 88、約 89、約 90、約 91、約 92、約 93、約 94、約 95、約 96、約 97、約 98、約 99 或約 100 mut/Mb)。在一些情況下，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23、約 24、約 25、約 26、約 27、約 28、約 29、約 30、約 31、約 32、約 33、約 34、約 35、約 36、約 37、約 38、約 39、約 40、約 41、約 42、約 43、約 44、約 45、約 46、約 47、約 48、約 49 或約 50 mut/Mb。舉例而言，在一些情況下，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於約 10 mut/Mb。在一些實施例中，參考 TMB 為 10 mut/MB。在一些情況下，來自腫瘤樣品之 TMB 介於約 10 與 100 mut/Mb 之間。在一些情況下，來自腫瘤樣品之 TMB 介於約 10 與 20 mut/Mb 之間。在一些情況下，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於約 16 mut/Mb。在一些情況下，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於約 16 mut/Mb，且參考 TMB 為 16 mut/Mb。在其他情況下，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於約 20 mut/Mb。在一些情況下，來自患者之腫瘤樣品之 TMB 大於或等於約 20 mut/Mb，且參考水準為約 20 mut/Mb。

【0270】 在前述方法中任一項之一些情況下，體細胞突變水準或參考體細胞突變水準經表示為根據經限定之經定序鹼基數目而計數的體細胞突變數目。舉例而言，在一些情況下，經限定之經定序鹼基數目介於約 100 kb 至約 10 Mb 之間。在一些情況下，經限定之經定序鹼基數目為 1.1 Mb (例如，約 1.125 Mb)，例如如藉由 FOUNDATIONONE®面板所評估)。在一些情況下，體細胞突變水準或參考體細胞突變水準為等效 TMB 值。在一些情況下，等效 TMB 值係藉由全外顯子組定序(WES)來確定。在前述方法中之任一項中，反映在表 1 及/或表 2

中所列之基因中偵測到之體細胞突變及/或重排水準的突變負荷估計值預示著對治療(例如，包括 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療)之反應性，該突變負荷已經(或經)確定為至少 5 mut/Mb 或以上(例如約 5 mut/Mb 或以上、約 6 mut/Mb 或以上、約 7 mut/Mb 或以上、約 8 mut/Mb 或以上、約 9 mut/Mb 或以上、約 10 mut/Mb 或以上、約 11 mut/Mb 或以上、約 12 mut/Mb 或以上、約 13 mut/Mb 或以上、約 14 mut/Mb 或以上、約 15 mut/Mb 或以上、約 16 mut/Mb 或以上、約 17 mut/Mb 或以上、約 18 mut/Mb 或以上、約 19 mut/Mb 或以上、約 20 mut/Mb 或以上、約 25 mut/Mb 或以上、約 30 mut/Mb 或以上、約 35 mut/Mb 或以上、約 40 mut/Mb 或以上，及約 50 mut/Mb 或以上)。在一些情況下，預示著對治療(例如，包括 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療)之反應性之突變負荷可介於約 7 個突變/Mb 至約 20 個突變/Mb 之間。在一些情況下，預示著對治療之反應性的突變負荷可介於約 10 個突變/Mb 至約 15 個突變/Mb 之間。在一些情況下，預示著對治療之反應性的突變負荷可介於約 11 個突變/Mb 至約 13 個突變/Mb 之間。在一些情況下，預示著對治療之反應性的突變負荷可為約 12.5 個突變/Mb。在其他情況下，預示著對治療之反應性的突變負荷可為約 10 mut/Mb 或以上，例如，約 10 mut/Mb 或以上、約 11 mut/Mb 或以上、約 12 mut/Mb 或以上、約 13 mut/Mb 或以上、約 14 mut/Mb 或以上、約 15 mut/Mb 或以上、約 16 mut/Mb 或以上、約 17 mut/Mb 或以上、約 18 mut/Mb 或以上、約 19 mut/Mb 或以上、約 20 mut/Mb 或以上。

【0271】 在前述方法中之任一項之一些實施例中，腫瘤樣品中腫瘤細胞之約 1%至約 99% (例如，約 1%至約 99%、約 1%至約 90%、約 1%至約 85%、約 1%至約 80%、約 1%至約 75%、約 1%至約 70%、約 1%至約 65%、約 1%至約 60%、約 1%至約 55%、約 1%至約 50%、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%、約 5%至約 50%、約 5%至約 40%、約 5%至約

30%、約 5%至約 20%、約 5%至約 10%、約 50%至約 99%、約 50%至 95%、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%)之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 結合拮抗劑之治療起反應。

【0272】 在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在腫瘤樣品中之腫瘤細胞中具有不可偵測之 PD-L1 表現水準。

【0273】 在前述方法中之任一項中，該方法可進一步包括確定獲自患者之腫瘤樣品(腫瘤面積)中的腫瘤浸潤免疫細胞中之 PD-L1 表現水準。在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品在腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準，該等腫瘤浸潤免疫細胞占腫瘤樣品(腫瘤面積)之超過 1% (例如，超過 1%、超過 2%、超過 3%、超過 4%、超過 5%、超過 6%、超過 7%、超過 8%、超過 9%、超過 10%、超過 20%、超過 30%、超過 40%或超過 50%)。舉例而言，在一些情況下，例如藉由使用抗 PD-L1 抗體之免疫組織化學測定的覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的 1%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的 5%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的 20%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的 30%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。在其他情況下，覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的 50%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應。

【0274】 在前述方法中之任一項之一些實施例中，覆蓋腫瘤樣品之一部分之腫瘤面積的約 1%至約 50% (例如約 1%至約 50%、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%、約 5%至約 50%、約 5%至約 40%、約 5%至約 30%、約 5%至約 20%、約 5%至約 10%、約 10%至約 50%、約 10%至約 40%、約 10%至約 30%、約 10%至約 20%，或約 10%至約 15%)之腫瘤浸潤免疫細胞中之可偵測 PD-L1 表現水準指示患者可能對用 PD-L1 結合拮抗劑之治療起反應。

【0275】 在一些實施例中，獲自患者之腫瘤樣品已經確定：在腫瘤樣品(腫瘤面積)中之腫瘤浸潤免疫細胞中具有不可偵測之 PD-L1 表現水準。

【0276】 在上述方法中之任一項中，患者可具有高水準之微衛星不穩定性。例如，患者可具有例如如使用基於 PCR 之方法(諸如 MSI 分析系統(Promega, Madison, WI))所評估之 MSI 高(MSI-H)表型，該基於 PCR 之方法包含用於偵測 MSI 之 5 個假單形單一核苷酸重複(BAT-25、BAT-26、NR-21、NR-24 及 MONO-27)及用於確認正常樣品與腫瘤樣品之間的同一性(idnity)之 2 個五核苷酸基因座(PentaC 及 PendaD)。可藉例如由凝膠電泳來確定每個微衛星基因座之鹼基大小，且若兩個或兩個以上單一核苷酸基因座與生殖細胞系 DNA 相比長度有所不同，則腫瘤可被指定為 MSI-H。參見例如，Le 等人, *NEJM* 372:2509-2520, 2015。在其他實施例中，患者可具有低水準之微衛星不穩定性(例如，MSI 低(MSI-L))。

【0277】 在前述方法中之任一項中，PD-L1 軸結合拮抗劑可為此項技術中已知或本文(例如在下文章節 D 中)所述之任何 PD-L1 軸結合拮抗劑。

【0278】 舉例而言，在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑係選自由下列各項組成之群：PD-L1 結合拮抗劑、PD-1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。在一些

情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑。在一些情況下，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與其配體結合搭配物中之一或多者的結合。在其他情況下，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 之結合。在其他情況下，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 B7-1 之結合。在一些情況下，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 及 B7-1 兩者之結合。在一些情況下，PD-L1 結合拮抗劑為抗體。在一些情況下，該抗體係選自由下列各項組成之群：MPDL3280A (阿特珠單抗)、YW243.55.S70、MDX-1105、MEDI4736 (德瓦魯單抗)及 MSB0010718C (阿維單抗)。在一些情況下，該抗體包含：包含 SEQ ID NO: 19 之 HVR H1 序列、SEQ ID NO: 20 之 HVR H2 序列及 SEQ ID NO: 21 之 HVR H3 序列的重鏈；及包含 SEQ ID NO: 22 之 HVR L1 序列、SEQ ID NO: 23 之 HVR L2 序列及 SEQ ID NO: 24 之 HVR L3 序列的輕鏈。在一些情況下，該抗體包含：包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0279】 在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑為 PD-1 結合拮抗劑。舉例而言，在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與其配體結合搭配物中之一或多者的結合。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 之結合。在其他情況下，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L2 之結合。在其他情況下，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 及 PD-L2 兩者之結合。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑為抗體。在一些情況下，該抗體係選自由下列各項組成之群：MDX1106 (納武單抗)、MK-3475 (派姆單抗)、CT-011 (皮地利珠單抗)、MEDI-0680 (AMP-514)、PDR001、REGN2810 及 BGB-108。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑為 Fc 融合蛋白。舉例而言，在一些情況下，Fc 融合蛋白為 AMP-224。

【0280】 在前述方法中之任一項中，個體可能具有選自以下項之癌症：例如肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC)或小細胞肺癌)、腎臟癌(例如腎尿路上皮癌或 RCC)、膀胱癌(例如膀胱尿路上皮(移行細胞)癌(例如局部晚期或轉移性尿路上皮

癌，包括 1L 或 2L+局部晚期或轉移性癌))、乳癌(例如 TNBC、HER2+乳癌或 HR+乳癌)、子宮內膜癌、皮膚癌(皮膚鱗狀細胞癌)、大腸直腸癌(例如結腸腺癌)、卵巢癌、胰臟癌、胃癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤(例如皮膚黑色素瘤)、頭頸癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC))、甲狀腺癌、肉瘤(例如軟組織肉瘤、纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肉瘤、骨原肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、平滑肌肉瘤或橫紋肌肉瘤)、前列腺癌、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病(例如急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性嗜伊紅性白血病或慢性淋巴球性白血病(CLL))、淋巴瘤(例如霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤(NHL))、骨髓瘤(例如多發性骨髓瘤(MM))、蕈樣肉芽腫、梅克爾細胞癌、惡性血液病、血液組織癌、B 細胞癌、支氣管癌、胃癌、腦或中樞神經系統癌症、周圍系統系統癌症、子宮或子宮內膜癌、口腔癌或咽癌、肝癌、睾丸癌、膽道癌、小腸或闌尾癌、唾液腺癌、腎上腺癌、腺癌、炎性肌纖維母細胞瘤、胃腸基質瘤(GIST)、結腸癌、骨髓增生不良症候群(MDS)、骨髓增生性病症(MPD)、真性紅血球增多症、脊索瘤、滑膜瘤、尤文氏瘤、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、髓狀癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝細胞瘤、膽道癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚胎性癌、維爾姆斯瘤、膀胱癌、上皮癌、神經膠質瘤、星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、腦膜瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、濾泡性淋巴瘤、彌漫性大型 B 細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、肝細胞癌、甲狀腺癌、小細胞癌、原發性血小板增多症、特發性髓樣化生、嗜伊紅血球過多症候群、全身性肥大細胞增多症、家族性嗜伊紅血球過多症、神經內分泌癌或類癌瘤。

【0281】 在前述方法中之任一項之一些情況下，個體在用含鉑方案(例如，包

括基於鉑之化學治療劑之方案，例如包括基於順鉑之化學療法之方案)治療癌症之後已經有所進展。在其他情況下，個體可能不適合用含鉑方案(例如，包括基於鉑之化學治療劑之方案，例如包括基於順鉑之化學療法之方案)治療，且/或未曾針對癌症接受過先前治療。在一些情況下，個體未曾接受過用免疫檢查點抑制劑(例如 PD-L1 軸結合拮抗劑)之先前治療。

【0282】 例如，在前述情況中之任一項中，肺癌可為 NSCLC，包括但不限於局部晚期或轉移性(例如 IIIB 期、IV 期或復發性) NSCLC。在一些情況下，肺癌(例如 NSCLC)可為不可切除/不可手術之肺癌(例如 NSCLC)。在其他情況下，肺癌(例如 NSCLC)可在用先前含鉑方案治療期間或之後有所進展。

【0283】 在另一態樣中，本發明提供 PD-L1 軸結合拮抗劑在藥物之製造或製備中之用途。在一種情況下，該藥物用於治療癌症。在另一情況下，該藥物用於治療癌症之方法，該方法包括向患有癌症(例如肺癌，例如 NSCLC)之患者投與有效量之藥物。在一種此類情況下，該方法進一步包括向個體投與有效量之至少一種例如如下所述之額外治療劑。

【0284】 本文所述之方法中利用的組合物(例如 PD-L1 軸結合拮抗劑)可藉由任何合適之方法來投與，該方法包括例如經靜脈內、經肌肉內、經皮下、經皮內、經皮、經動脈內、經腹膜內、經病灶內、經顱內、經關節內、經前列腺內、經胸膜內、經氣管內、經鞘內、經鼻內、經陰道內、經直腸內、經局部、經瘤內、經腹膜、經結膜下、經囊內、經黏膜、經心包內、經臍內、經眼內、經眶內、經口服、經局部、透皮、經玻璃活體內(例如經玻璃活體內注射)、藉由滴眼劑、藉由吸入、藉由注射、藉由植入、藉由輸注、藉由連續輸注、直接藉由局部灌注浸浴標靶細胞、藉由導管、藉由灌洗、以乳液或脂質組合物形式來投與。本文所述之方法中利用的組合物亦可全身或局部投與。投與方法可視各種因素(例如所投與之化合物或組合物及所治療之病狀、疾病或病症之嚴重性)而變化。

在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑係經靜脈內、經肌肉內、經皮下、經局部、經口服、透皮、經腹膜內、經眶內、藉由植入、藉由吸入、經鞘內、經心室內或經鼻內投與。給藥可藉由任何合適之途徑進行，例如藉由注射，諸如經靜脈內或經皮下注射，此部分地取決於投與為暫時的抑或長期的而定。本文涵蓋各種給藥時程，包括但不限於單次投與或經各個時間點多次投與、快速注射投與及脈衝輸注。

【0285】 本文所述之 PD-L1 軸結合拮抗劑(例如，抗體、結合多肽及/或小分子)(任何額外治療劑)可以與良好醫學實務一致之方式調配、給藥及投與。在此情形下要考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、單個患者之臨床病狀、病症之病因、藥劑遞送部位、投與方法、投與時程及為醫療執業人員所知之其他因素。PD-L1 軸結合拮抗劑並非必需，而是視情況地與一或多種目前用於預防或治療所考慮之病症之藥劑一起調配及/或同時投與。此類其他藥劑之有效量取決於調配物中存在之 PD-L1 軸結合拮抗劑之量、病症或治療之類型及以上討論之其他因素。此等藥劑一般以如本文所述之相同劑量及用如本文所述之投與途徑，或以本文所述之劑量的約 1 至 99%，或以憑經驗/臨床上確定適當之任何劑量及藉由憑經驗/臨床上確定適當之任何途徑加以使用。

【0286】 對於預防或治療癌症(例如肺癌，例如 NSCLC)，本文所述之 PD-L1 軸結合拮抗劑之適當劑量(當單獨或與一或多種其他額外治療劑組合使用時)將取決於欲治療之疾病類型、疾病嚴重性及病程、投與 PD-L1 軸結合拮抗劑係出於預防目的抑或治療目的、先前療法、患者之臨床病史及對 PD-L1 軸結合拮抗劑之反應，及主治醫師之判斷。PD-L1 軸結合拮抗劑適合一次性或經一系列治療向患者投與。視上文提及之因素而定，一種典型日劑量可能在約 1 μg/kg 至 100 mg/kg 或以上之範圍內。對於經若干天或更長時間之重複投與，視病狀而定，治療通常將會持續進行直至出現對疾病症狀之所要抑制為止。此類劑量可間歇投

與，例如每週或每三週一次(例如，使得患者接受例如約兩劑量至約二十劑量，或例如約六劑量之 PD-L1 軸結合拮抗劑)。可先投與初始較高負荷劑量，繼而投與一個或多個較低劑量。然而，其他劑量方案可能適用。此療法之進展易於藉由習知技術及分析來進行監測。

【0287】 舉例而言，作為一般建議，向人類投與之 PD-L1 軸結合拮抗劑抗體之治療有效量將在約 0.01 至約 50 mg/kg 患者體重之範圍內，無論係藉由一次投與抑或多次投與皆然。在一些情況下，所使用之抗體為例如每天、每週、每兩週、每三週或每月投與約 0.01 mg/kg 至約 45 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 40 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 35 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 30 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 25 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 20 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 15 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 5 mg/kg，或約 0.01 mg/kg 至約 1 mg/kg。在一些情況下，抗體以 15 mg/kg 投與。然而，其他劑量方案可能適用。在一種情況下，本文所述之抗 PD-L1 抗體在 21 天週期(每三週，q3w)之第 1 天以約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100 mg、約 1200 mg、約 1300 mg、約 1400 mg、約 1500 mg、約 1600 mg、約 1700 mg 或約 1800 mg 之劑量向人類投與。在一些情況下，抗 PD-L1 抗體阿特珠單抗(MPDL3280A)係每三週(q3w)以 1200 mg 經靜脈內投與。該劑量可作為單劑量或作為多劑量(例如 2 或 3 個劑量)，諸如輸注來投與。與單一治療相比，組合治療中投與之抗體之劑量可有所降低。易於藉由習知技術來監測此療法之進展。

【0288】 在一些情況下，該方法進一步涉及向患者投與有效量之第二治療劑。在一些情況下，第二治療劑係選自由下列各項組成之群：細胞毒性劑、化學治療劑、生長抑制劑、放射治療劑、抗血管新生劑及其組合。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與化學療法或化學治療劑聯合投與。在一些情況下，

PD-L1 軸結合拮抗劑可與放射治療劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與靶向療法或靶向治療劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與免疫療法或免疫治療劑(例如單株抗體)聯合投與。在一些情況下，第二治療劑為針對激活共刺激分子之促效劑。在一些情況下，第二治療劑為針對抑制共刺激分子之拮抗劑。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑係作為單一療法投與。

【0289】 上文所述之此類組合療法涵蓋組合投與(其中兩種或兩種以上治療劑包括在同一調配物或不同調配物中)；及分開投與，在該情況下，投與 PD-L1 軸結合拮抗劑可在投與額外治療劑之前、同時及/或之後進行。在一種情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑之投與及額外治療劑之投與發生在彼此之約一個月內，或約一週、兩週或三週內，或約一天、兩天、三天、四天、五天或六天內。

【0290】 不希望受理論束縛，認為藉由促進激活共刺激分子或藉由抑制負性共刺激分子來增強 T 細胞刺激可促進腫瘤細胞死亡，從而治療或延緩癌症之進展。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與針對激活共刺激分子之促效劑聯合投與。在一些情況下，激活共刺激分子可包括 CD40、CD226、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、HVEM 或 CD127。在一些情況下，針對激活共刺激分子之促效劑為結合至 CD40、CD226、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、HVEM 或 CD127 之促效劑抗體。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與針對抑制共刺激分子之拮抗劑聯合投與。在一些情況下，抑制共刺激分子可包括 CTLA-4 (亦稱為 CD152)、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、IDO、TIGIT、MICA/B 或精胺酸酶。在一些情況下，針對抑制共刺激分子之拮抗劑為結合至 CTLA-4、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、IDO、TIGIT、MICA/B 或精胺酸酶之拮抗劑抗體。

【0291】 在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與針對 CTLA-4 (亦稱為

CD152)之拮抗劑(例如阻斷抗體)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與伊匹單抗(亦稱為 MDX-010、MDX-101 或 YERVOY®)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與曲美木單抗(亦稱為替西木單抗或 CP-675,206)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與針對 B7-H3 (亦稱為 CD276)之拮抗劑(例如阻斷抗體)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 MGA271 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與針對 TGF-β 之拮抗劑(例如美替木單抗(亦稱為 CAT-192)、夫蘇木單抗(fresolimumab，亦稱為 GC1008)或 LY2157299)聯合投與。

【0292】 在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與包含表現嵌合抗原受體(CAR)之 T 細胞(例如細胞毒性 T 細胞或 CTL)之接受性轉移的治療聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與包含含有顯性負性 TGFβ 受體(例如顯性負性 TGFβ II 型受體)之 T 細胞之接受性轉移的治療聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與包含 HERCREEM 方案(參見例如臨床試驗政府標識符(ClinicalTrials.gov Identifier) NCT00889954)之治療聯合投與。

【0293】 在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與針對 CD137 (亦稱為 TNFRSF9、4-1BB 或 ILA)之促效劑(例如激活抗體)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與烏魯單抗(urelumab，亦稱為 BMS-663513)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與針對 CD40 之促效劑(例如激活抗體)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 CP-870893 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與針對 OX40 (亦稱為 CD134)之促效劑(例如激活抗體)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與抗 OX40 抗體(例如 AgonOX)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與針對 CD27 之促效劑(例如激活抗體)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 CDX-1127 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與針對吲哚胺-2,3-

二氧酶(IDO)之拮抗劑聯合投與。在一些情況下，其中 IDO 拮抗劑為 1-甲基-D-色胺酸(亦稱為 1-D-MT)。

【0294】 在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與抗體-藥物結合物聯合投與。在一些情況下，抗體-藥物結合物包含美登素或單甲基奧瑞斯他汀 E (MMAE)。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與抗 NaPi2b 抗體-MMAE 結合物(亦稱為 DNIB0600A 或 RG7599)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與曲妥珠單抗恩他新(亦稱為 T-DM1、阿多-曲妥珠單抗恩他新或 KADCYLA® (Genentech))聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 DMUC5754A 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與靶向內皮素 B 受體(EDNBR)之抗體-藥物結合物(例如，與 MMAE 結合之針對 EDNBR 之抗體)聯合投與。

【0295】 在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與抗血管生成劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與針對 VEGF 之抗體(例如 VEGF-A)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與貝伐珠單抗(亦稱為 AVASTIN® (Genentech))聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與針對促血管生成素 2 (亦稱為 Ang2)之抗體聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 MEDI3617 聯合投與。

【0296】 在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與抗腫瘤劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與靶向 CSF-1R (亦稱為 M-CSFR 或 CD115)之藥劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與抗 CSF-1R (亦稱為 IMC-CS4)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與干擾素(例如干擾素 α 或干擾素 γ)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與羅擾素 A (亦稱為重組干擾素 α-2a)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 GM-CSF (亦稱為重組人類顆粒球巨噬細胞群落刺激因子、rhu GM-CSF、沙格司

亭或 LEUKINE®)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 IL-2 (亦稱為阿地介白素或 PROLEUKIN®)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 IL-12 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與靶向 CD20 之抗體聯合投與。在一些情況下，靶向 CD20 之抗體為阿托珠單抗(obinutuzumab，亦稱為 GA101 或 GAZYVA®)或利妥昔單抗。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與靶向 GITR 之抗體聯合投與。在一些情況下，靶向 GITR 之抗體為 TRX518。

【0297】 在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與癌症疫苗聯合投與。在一些情況下，癌症疫苗為肽癌症疫苗，其在某些情況下為個人化肽疫苗。在一些情況下，肽癌症疫苗為多價長肽、多肽、肽混合物、雜合肽或肽脈衝樹突狀細胞疫苗(參見例如 Yamada 等人, *Cancer Sci.* 104:14-21, 2013)。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與佐劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與包含 TLR 促效劑(例如 Poly-ICLC (亦稱為 HILTONOL®)、LPS、MPL 或 CpG ODN)之治療聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與腫瘤壞死因子(TNF) α 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 IL-1 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 HMGB1 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 IL-10 拮抗劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 IL-4 拮抗劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 IL-13 拮抗劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 HVEM 拮抗劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 ICOS 促效劑(例如藉由投與 ICOS-L 或針對 ICOS 之促效抗體)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與靶向 CX3CL1 之治療聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與靶向 CXCL9 之治療聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與靶向 CXCL10 之治療聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與靶向 CCL5 之治療聯

合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 LFA-1 或 ICAM1 促效劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與選擇素促效劑聯合投與。

【0298】 在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與靶向療法聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 B-Raf 抑制劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與威羅菲尼(亦稱為 ZELBORAF®)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與達拉菲尼(亦稱為 TAFINLAR®)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與埃羅替尼(亦稱為 TARCEVA®)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 MEK (諸如 MEK1 (亦稱為 MAP2K1)或 MEK2 (亦稱為 MAP2K2))抑制劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與卡比替尼(亦稱為 GDC-0973 或 XL-518)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與曲美替尼(亦稱為 MEKINIST®)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 K-Ras 抑制劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 c-Met 抑制劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與奧那妥珠單抗(onartuzumab) (亦稱為 MetMAb)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 Alk 抑制劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 AF802 (亦稱為 CH5424802 或艾樂替尼)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與磷脂醯肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 BKM120 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與艾代拉里斯(idelalisib，亦稱為 GS-1101 或 CAL-101)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與哌立福辛(亦稱為 KRX-0401)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 Akt 抑制劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 MK2206 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 GSK690693 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 GDC-0941 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 mTOR 抑制劑聯合投與。在

一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與西羅莫司(亦稱為雷帕黴素)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與坦羅莫司(亦稱為 CCI-779 或 TORISEL®)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與依維莫司(亦稱為 RAD001)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與地磷莫司(ridaforolimus) (亦稱為 AP-23573、MK-8669 或地磷莫司(deforolimus))聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 OSI-027 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 AZD8055 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 INK128 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與雙重 PI3K/mTOR 抑制劑聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 XL765 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 GDC-0980 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 BEZ235 (亦稱為 NVP-BEZ235)聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 BGT226 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 GSK2126458 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 PF-04691502 聯合投與。在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑可與 PF-05212384 (亦稱為 PKI-587)聯合投與。

D. 用於本發明方法中之 PD-L1 軸結合拮抗劑

【0299】 本文提供了用於治療患者之癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)或延遲該癌症之進展的方法，該方法包括向患者投與治療有效量之 PD-L1 軸結合拮抗劑。本文提供了用於確定患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者是否可能對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療起反應的方法。本文提供了用於預測患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者對包含 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療之反應性的方法。本文提供了用於為

患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者選擇療法之方法。前述方法中之任一項可基於腫瘤樣品中之本文提供之體細胞突變水準，例如表 1 或表 2 中列出之基因之突變的水準。前述方法中之任一項亦可基於腫瘤樣品中(例如腫瘤浸潤免疫細胞及/或腫瘤細胞中)生物標記(例如 PD-L1 表現)之表現水準。

【0300】 舉例而言，PD-L1 軸結合拮抗劑包括 PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。此項技術中亦將 PD-1 (漸進式死亡 1)稱為「漸進式細胞死亡 1」、「PDCD1」、「CD279」及「SLEB2」。示例性人類 PD-1 示於 UniProtKB/Swiss-Prot 登記號 Q15116 中。此項技術中亦將 PD-L1 (漸進式死亡配體 1)稱為「漸進式細胞死亡 1 配體 1」、「PDCD1LG1」、「CD274」、「B7-H」及「PDL1」。示例性人類 PD-L1 示於 UniProtKB/Swiss-Prot 登記號 Q9NZQ7.1 中。此項技術中亦將 PD-L2 (漸進式死亡配體 2)稱為「漸進式細胞死亡 1 配體 2」、「PDCD1LG2,」、「CD273」、「B7-DC」、「Btdc」及「PDL2」。示例性人類 PD-L2 示於 UniProtKB/Swiss-Prot 登記號 Q9BQ51 中。在一些情況下，PD-1、PD-L1 及 PD-L2 為人類 PD-1、PD-L1 及 PD-L2。

【0301】 在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑為抑制 PD-1 與其配體結合搭配物結合之分子。在一特定態樣中，PD-1 配體結合搭配物為 PD-L1 及/或 PD-L2。在另一種情況下，PD-L1 結合拮抗劑為抑制 PD-L1 與其結合配體結合之分子。在一特定態樣中，PD-L1 結合搭配物為 PD-1 及/或 B7-1。在另一種情況下，PD-L2 結合拮抗劑為抑制 PD-L2 與其配體結合搭配物結合之分子。在一特定態樣中，PD-L2 結合配體搭配物為 PD-1。拮抗劑可為抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。

【0302】 在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑為例如如下文所述之抗 PD-1 抗體(例如，人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體)。在一些情況下，抗 PD-1 抗體係選

自由下列各項組成之群：MDX-1106 (納武單抗)、MK-3475 (派姆單抗)、CT-011 (皮地利珠單抗)、MEDI-0680 (AMP-514)、PDR001、REGN2810 及 BGB-108。MDX-1106 (亦稱為 MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558 或納武單抗)為 WO2006/121168 中所述之抗 PD-1 抗體。MK-3475 (亦稱為派姆單抗或蘭姆珠單抗)為 WO 2009/114335 中所述之抗 PD-1 抗體。CT-011 (亦稱為 hBAT、hBAT-1 或皮地利珠單抗)為 WO 2009/101611 中所述之抗 PD-1 抗體。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑為免疫黏附素(例如免疫黏附素，其包含融合至恆定區(例如免疫球蛋白序列之 Fc 區)之 PD-L1 或 PD-L2 之細胞外部分或 PD-1 結合部分)。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑為 AMP-224。AMP-224 (亦稱為 B7-DCIg)為 WO 2010/027827 及 WO 2011/066342 中所述之 PD-L2-Fc 融合可溶性受體。

【0303】 在一些情況下，抗 PD-1 抗體為 MDX-1106。「MDX-1106」之替代性名稱包括 MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558 及納武單抗。在一些情況下，抗 PD-1 抗體為納武單抗(CAS 登記號：946414-94-4)。在又一情況下，提供經分離之抗 PD-1 抗體，其包含：包含來自 SEQ ID NO: 1 之重鏈可變區胺基酸序列之重鏈可變區及/或包含來自 SEQ ID NO: 2 之輕鏈可變區胺基酸序列之輕鏈可變區。在又一情況下，提供了包含重鏈序列及/或輕鏈序列之經分離之抗 PD-1 抗體，其中：

(a) 該重鏈序列與以下重鏈序列具有至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%之序列一致性：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD
HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV
QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 1)，且

(b) 該輕鏈序列與以下輕鏈序列具有至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%之序列一致性：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2).

【0304】 在一些情況下，PD-L1 軸結合拮抗劑為 PD-L2 結合拮抗劑。在一些情況下，PD-L2 結合拮抗劑為抗 PD-L2 抗體(例如，人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體)。在一些情況下，PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏附素。

【0305】 在一些情況下，PD-L1 結合拮抗劑為例如如下文所述之抗 PD-L1 抗體。在一些情況下，抗 PD-L1 抗體能夠抑制 PD-L1 與 PD-1 之間及/或 PD-L1 與 B7-1 之間的結合。在一些情況下，抗 PD-L1 抗體為單株抗體。在一些情況下，抗 PD-L1 抗體為係選自由下列各項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 抗體為人類化抗體。在一些情況下，抗 PD-L1 抗體為人類抗體。在一些情況下，抗 PD-L1 抗體係選自由下列各項組成之群：YW243.55.S70、MPDL3280A (阿特珠單抗)、MDX-1105、MEDI4736 (德瓦魯單抗)及 MSB0010718C (阿維單抗)。抗體 YW243.55.S70 為 WO 2010/077634 中所述之抗 PD-L1。MDX-1105 (亦稱為 BMS-936559)為 WO 2007/005874 中所述之抗 PD-L1 抗體。MEDI4736 (德瓦魯單抗)為 WO2011/066389 及 US2013/034559 中所述之抗 PD-L1 單株抗體。可用於本發明方法中之抗 PD-L1 抗體之實例及其製備方法描述於 PCT 專利申請案 WO 2010/077634、WO 2007/005874、WO 2011/066389、美國專利第 8,217,149 號及 US 2013/034559 中，該等文獻以引用的方式併入本文中。

【0306】 WO 2010/077634A1 及 US 8,217,149 中所述之抗 PD-L1 抗體可用於本

文所述之方法中。在一些情況下，抗 PD-L1 抗體包含：SEQ ID NO: 3 之重鏈可變區序列及/或 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變區序列。在又一情況下，提供了包含重鏈可變區序列及/或輕鏈序可變區序列之經分離之抗 PD-L1 抗體，其中：

(a) 該重鏈序列與以下重鏈序列具有至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%之序列一致性：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVK
GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 3),

且

(b) 該輕鏈序列與以下輕鏈序列具有至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%之序列一致性：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 4)。

【0307】 在一種情況下，抗 PD-L1 抗體包含含有 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 序列之重鏈可變區，其中：

(a) HVR-H1 序列為 GFTFSX$_1$SWIH (SEQ ID NO: 5)；

(b) HVR-H2 序列為 AWIX$_2$PYGGSX$_3$YYADSVKG (SEQ ID NO: 6)；

(c) HVR-H3 序列為 RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 7)；

【0308】 此外，其中：X_1 為 D 或 G；X_2 為 S 或 L；X_3 為 T 或 S。在一特定態樣中，X_1 為 D；X_2 為 S，X_3 為 T。在另一態樣中，多肽進一步包含根據下式在 HVR 之間並列之可變區重鏈框架序列：(FR-H1)-(HVR-H1)-(FR-H2)-(HVR-H2)-(FR-H3)-(HVR-H3)-(FR-H4)。在又一態樣中，框架序列係來源於人類一致框架序列。在另一態樣中，框架序列為 VH 子群 III 一致框架。在又一態樣中，框架序列中之至少一個如下所示：

FR-H1 為 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 8)

FR-H2 為 WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO: 9)

FR-H3 為 RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 10)

FR-H4 為 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 11)。

【0309】 在又一態樣中，重鏈多肽進一步與包含 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 之可變區輕鏈組合，其中：

(a) HVR-L1 序列為 RASQ$X_4X_5X_6TX_7X_8$A (SEQ ID NO: 12)；

(b) HVR-L2 序列為 SASX_9LX_{10}S, (SEQ ID NO: 13)；

(c) HVR-L3 序列為 QQ$X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$PX_{15}T (SEQ ID NO: 14)；

其中：X_4 為 D 或 V；X_5 為 V 或 I；X_6 為 S 或 N；X_7 為 A 或 F；X_8 為 V 或 L；X_9 為 F 或 T；X_{10} 為 Y 或 A；X_{11} 為 Y、G、F、或 S；X_{12} 為 L、Y、F 或 W；X_{13} 為 Y、N、A、T、G、F 或 I；X_{14} 為 H、V、P、T 或 I；X_{15} 為 A、W、R、P 或 T。在又一態樣中，X_4 為 D；X_5 為 V；X_6 為 S；X_7 為 A；X_8 為 V；X_9 為 F；X_{10} 為 Y；X_{11} 為 Y；X_{12} 為 L；X_{13} 為 Y；X_{14} 為 H；X_{15} 為 A。

【0310】 在又一態樣中，輕鏈進一步包含根據下式在 HVR 之間並列之可變區輕鏈框架序列：(FR-L1)-(HVR-L1)-(FR-L2)-(HVR-L2)-(FR-L3)-(HVR-L3)-(FR-L4)。在又一態樣中，框架序列係來源於人類一致框架序列。在又一態樣中，框架序列為 VLκI 一致框架。在又一態樣中，框架序列中之至少一個如下所示：

FR-L1 為 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 15)

FR-L2 為 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 16)

FR-L3 為 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 17)

FR-L4 為 FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 18)。

【0311】 在另一種情況下，提供了包含重鏈可變區序列及輕鏈可變區序列之經分離之抗 PD-L1 抗體或抗原結合片段，其中：

(a) 該重鏈包含 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3，另外其中：

(i) HVR-H1 序列為 GFTFSX$_1$SWIH； (SEQ ID NO: 5)

(ii) HVR-H2 序列為 AWIX$_2$PYGGSX$_3$YYADSVKG (SEQ ID NO: 6)

(iii) HVR-H3 序列為 RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 7)，且

(b) 該輕鏈包含 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3，另外其中：

(i) HVR-L1 序列為 RASQX$_4$X$_5$X$_6$TX$_7$X$_8$A (SEQ ID NO: 12)

(ii) HVR-L2 序列為 SASX$_9$LX$_{10}$S (SEQ ID NO: 13)；及

(iii) HVR-L3 序列為 QQX$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$X$_{14}$PX$_{15}$T (SEQ ID NO: 14)；

其中：X$_1$ 為 D 或 G；X$_2$ 為 S 或 L；X$_3$ 為 T 或 S；X$_4$ 為 D 或 V；X$_5$ 為 V 或 I；X$_6$ 為 S 或 N；X$_7$ 為 A 或 F；X$_8$ 為 V 或 L；X$_9$ 為 F 或 T；X$_{10}$ 為 Y 或 A；X$_{11}$ 為 Y、G、F、或 S；X$_{12}$ 為 L、Y、F 或 W；X$_{13}$ 為 Y、N、A、T、G、F 或 I；X$_{14}$ 為 H、V、P、T 或 I；X$_{15}$ 為 A、W、R、P 或 T。在一特定態樣中，X$_1$ 為 D；X$_2$ 為 S 且 X$_3$ 為 T。在另一態樣中，X$_4$ 為 D；X$_5$ 為 V；X$_6$ 為 S；X$_7$ 為 A；X$_8$ 為 V；X$_9$ 為 F；X$_{10}$ 為 Y；X$_{11}$ 為 Y；X$_{12}$ 為 L；X$_{13}$ 為 Y；X$_{14}$ 為 H；X$_{15}$ 為 A。在又一態樣中，X$_1$ 為 D；X$_2$ 為 S 且 X$_3$ 為 T，X$_4$ 為 D；X$_5$ 為 V；X$_6$ 為 S；X$_7$ 為 A；X$_8$ 為 V；X$_9$ 為 F；X$_{10}$ 為 Y；X$_{11}$ 為 Y；X$_{12}$ 為 L；X$_{13}$ 為 Y；X$_{14}$ 為 H，且 X$_{15}$ 為 A。

【0312】 在另一態樣中，重鏈可變區包含如下在 HVR 之間並列之一或多個框架序列：(FR-H1)-(HVR-H1)-(FR-H2)-(HVR-H2)-(FR-H3)-(HVR-H3)-(FR-H4)，且輕鏈可變區包含如下在 HVR 之間並列之一或多個框架序列：(FR-L1)-(HVR-L1)-(FR-L2)-(HVR-L2)-(FR-L3)-(HVR-L3)-(FR-L4)。在又一態樣中，框架序列係來源於人類一致框架序列。在又一態樣中，重鏈框架序列係來源於 Kabat 子群 I、II 或 III 序列。在又一態樣中，重鏈框架序列為 VH 子群 III 一致框架。在又一態樣中，重鏈框架序列中之一或多個係如 SEQ ID NO: 8、9、10 及 11 所示。在又一態樣中，輕鏈框架序列係來源於 Kabat κI、II、II 或 IV 子群序列。在又一態樣中，輕鏈框架序列為 VL κI 一致框架。在又一態樣中，輕

鏈框架序列中之一或多個係如 SEQ ID NO: 15、16、17 及 18 所示。

【0313】 在又一特定態樣中，該抗體進一步包含人類或鼠類恆定區。在又一態樣中，人類恆定區係選自由下列各項組成之群：IgG1、IgG2、IgG2、IgG3 及 IgG4。在又一特定態樣中，人類恆定區為 IgG1。在又一態樣中，鼠類恆定區係選自由下列各項組成之群：IgG1、IgG2A、IgG2B 及 IgG3。在又一態樣中，鼠類恆定區為 IgG2A。在又一特定態樣中，該抗體具有經降低之或最小之效應子功能。在又一特定態樣中，最小效應子功能係由「無效應子 Fc 突變」或未糖基化產生。在又一種情況下，無效應子 Fc 突變為恆定區中之 N297A 或 D265A/N297A 取代。

【0314】 在又一情況下，提供了包含重鏈可變區序列及輕鏈序可變區序列之抗 PD-L1 抗體，其中：

(a) 該重鏈進一步包含分別與 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 19)、AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 20)及 RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 21)具有至少 85%序列一致性之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 序列，或

(b) 該輕鏈進一步包含分別與 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 22)、SASFLYS (SEQ ID NO: 23)及 QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 24)具有至少 85%序列一致性之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 序列。

【0315】 在一特定態樣中，該序列一致性為 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%。

【0316】 在另一態樣中，重鏈可變區包含如下在 HVR 之間並列之一或多個框架序列：(FR-H1)-(HVR-H1)-(FR-H2)-(HVR-H2)-(FR-H3)-(HVR-H3)-(FR-H4)，且輕鏈可變區包含如下在 HVR 之間並列之一或多個框架序列：(FR-L1)-(HVR-L1)-(FR-L2)-(HVR-L2)-(FR-L3)-(HVR-L3)-(FR-L4)。在又一態樣中，框架序列係來源於人類一致框架序列。在又一態樣中，重鏈框架序列係來

源於 Kabat 子群 I、II 或 III 序列。在又一態樣中，重鏈框架序列為 VH 子群 III 一致框架。在又一態樣中，重鏈框架序列中之一或多個係如 SEQ ID NO: 8、9、10 及 11 所示。在又一態樣中，輕鏈框架序列係來源於 Kabat κI、II、II 或 IV 子群序列。在又一態樣中，輕鏈框架序列為 VL κ I 一致框架。在又一態樣中，輕鏈框架序列中之一或多個係如 SEQ ID NO: 15、16、17 及 18 所示。

【0317】 在另一態樣中，重鏈可變區包含如下在 HVR 之間並列之一或多個框架序列：(FR-H1)-(HVR-H1)-(FR-H2)-(HVR-H2)-(FR-H3)-(HVR-H3)-(FR-H4)，且輕鏈可變區包含如下在 HVR 之間並列之一或多個框架序列：(FR-L1)-(HVR-L1)-(FR-L2)-(HVR-L2)-(FR-L3)-(HVR-L3)-(FR-L4)。在又一態樣中，框架序列係來源於人類一致框架序列。在又一態樣中，重鏈框架序列係來源於 Kabat 子群 I、II 或 III 序列。在又一態樣中，重鏈框架序列為 VH 子群 III 一致框架。在又一態樣中，重鏈框架序列中之一或多個如下所示：

FR-H1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	(SEQ ID NO: 27)
FR-H2	WVRQAPGKGLEWVA	(SEQ ID NO: 28)
FR-H3	RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	(SEQ ID NO: 10)
FR-H4	WGQGTLVTVSS	(SEQ ID NO: 11)。

【0318】 在又一態樣中，重鏈框架序列係來源於 Kabat κ I、II、II 或 IV 子群序列。在又一態樣中，輕鏈框架序列為 VL κ I 一致框架。在又一態樣中，輕鏈框架序列中之一或多個如下所示：

FR-L1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	(SEQ ID NO: 15)
FR-L2	WYQQKPGKAPKLLIY	(SEQ ID NO: 16)
FR-L3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	(SEQ ID NO: 17)
FR-L4	FGQGTKVEIK	(SEQ ID NO: 26)。

【0319】 在又一特定態樣中，該抗體進一步包含人類或鼠類恆定區。在又一態樣中，人類恆定區係選自由下列各項組成之群：IgG1、IgG2、IgG2、IgG3 及 IgG4。在又一特定態樣中，人類恆定區為 IgG1。在又一態樣中，鼠類恆定區係選自由下列各項組成之群：IgG1、IgG2A、IgG2B 及 IgG3。在又一態樣中，鼠

類恆定區為 IgG2A。在又一特定態樣中，該抗體具有經降低之或最小之效應子功能。在又一特定態樣中，最小效應子功能係由「無效應子 Fc 突變」或未糖基化產生。在又一種情況下，無效應子 Fc 突變為恆定區中之 N297A 或 D265A/N297A 取代。

【0320】 在又一情況下，提供了包含重鏈可變區序列及輕鏈序可變區序列之抗 PD-L1 抗體，其中：

(c) 該重鏈進一步包含分別與 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 19)、AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 20)及 RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 21)具有至少 85%序列一致性之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 序列，且/或

(d) 該輕鏈進一步包含分別與 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 22)、SASFLYS (SEQ ID NO: 23)及 QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 24)具有至少 85%序列一致性之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 序列。

【0321】 在一特定態樣中，該序列一致性為 86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%。

【0322】 在另一態樣中，重鏈可變區包含如下在 HVR 之間並列之一或多個框架序列：(FR-H1)-(HVR-H1)-(FR-H2)-(HVR-H2)-(FR-H3)-(HVR-H3)-(FR-H4)，且輕鏈可變區包含如下在 HVR 之間並列之一或多個框架序列：(FR-L1)-(HVR-L1)-(FR-L2)-(HVR-L2)-(FR-L3)-(HVR-L3)-(FR-L4)。在又一態樣中，框架序列係來源於人類一致框架序列。在又一態樣中，重鏈框架序列係來源於 Kabat 子群 I、II 或 III 序列。在又一態樣中，重鏈框架序列為 VH 子群 III 一致框架。在又一態樣中，重鏈框架序列中之一或多個係如 SEQ ID NO: 8、9、10 及 WGQGTLVTVSSASTK (SEQ ID NO: 29)所示。

【0323】 在又一態樣中，重鏈框架序列係來源於 Kabat κ I、II、II 或 IV 子群序列。在又一態樣中，輕鏈框架序列為 VL κ I 一致框架。在又一態樣中，輕鏈

框架序列中之一或多個係如 SEQ ID NO: 15、16、17 及 18 所示。在又一特定態樣中，該抗體進一步包含人類或鼠類恆定區。在又一態樣中，人類恆定區係選自由下列各項組成之群：IgG1、IgG2、IgG2、IgG3 及 IgG4。在又一特定態樣中，人類恆定區為 IgG1。在又一態樣中，鼠類恆定區係選自由下列各項組成之群：IgG1、IgG2A、IgG2B 及 IgG3。在又一態樣中，鼠類恆定區為 IgG2A。在又一特定態樣中，該抗體具有經降低之或最小之效應子功能。在又一特定態樣中，最小效應子功能係由「無效應子 Fc 突變」或未糖基化產生。在又一種情況下，無效應子 Fc 突變為恆定區中之 N297A 或 D265A/N297A 取代。

【0324】 在又一情況下，提供了包含重鏈可變區序列及輕鏈序可變區序列之經分離之抗 PD-L1 抗體，其中：

(a) 該重鏈序列與以下重鏈序列具有至少 85%之序列一致性：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVK
GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTK (SEQ ID NO: 25), 或

(b) 該輕鏈序列與以下輕鏈序列具有至少 85%之序列一致性：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 4)。

【0325】 在一些情況下，提供了包含重鏈可變區序列及輕鏈可變區序列之經分離之抗 PD-L1 抗體，其中該輕鏈可變區序列與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%之序列一致性。在一些情況下，提供了包含重鏈可變區序列及輕鏈可變區序列之經分離之抗 PD-L1 抗體，其中該重鏈可變區序列與 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%之序列一致性。在一些情況下，提供了

包含重鏈可變區序列及輕鏈可變區序列之經分離之抗 PD-L1 抗體，其中該輕鏈可變區序列與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%之序列一致性，且該重鏈可變區序列與 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%之序列一致性。在一些情況下，重鏈及/或輕鏈之 N 末端處的一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸殘基可缺失、經取代或經修飾。

【0326】 在又一情況下，提供了包含重鏈序列及輕鏈序列之經分離之抗 PD-L1 抗體，其中：

(a) 該重鏈序列與以下重鏈序列具有至少 85%之序列一致性：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVK
GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 30), 且/或

(b) 該輕鏈序列與以下輕鏈序列具有至少 85%之序列一致性：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 31)。

【0327】 在一些情況下，提供了包含重鏈序列及輕鏈序列之經分離之抗 PD-L1 抗體，其中該輕鏈序列與 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之序列一致性。在一些情況下，提供了包含重鏈序列及輕鏈序列之經分離之抗

PD-L1 抗體，其中該重鏈序列與 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之序列一致性。在一些情況下，提供了包含重鏈序列及輕鏈序列之經分離之抗 PD-L1 抗體，其中該輕鏈序列與 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之序列一致性，且該重鏈序列與 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之序列一致性。

【0328】 在一些情況下，經分離之抗 PD-L1 抗體為未糖基化的。抗體之糖基化通常為 N-連接或 O-連接的。N-連接係指碳水化合物部分與天冬醯胺酸殘基側鏈之附接。其中 X 為除脯胺酸以外之任何胺基酸的三肽序列天冬醯胺酸-X-絲胺酸及天冬醯胺酸-X-蘇胺酸為用於將碳水化合物部分酶促附接至天冬醯胺酸側鏈之識別序列。因此，在多肽中存在此等三肽序列中之任何一個產生潛在糖基化位點。O-連接之糖基化係指糖 N-乙醯半乳胺糖、半乳糖或木糖之一與羥胺基酸(最常見為絲胺酸或蘇胺酸)之附接，然而亦可使用 5-羥脯胺酸或 5-羥離胺酸。自抗體去除糖化位點係便利地藉由改變胺基酸序列以使得上述三肽序列之一(對於 N-連接之糖基化位點)被去除來完成。該變化可藉由用另一個胺基酸殘基(例如甘胺酸、丙胺酸或保守取代)取代糖基化位點內之天冬醯胺酸、絲胺酸或蘇胺酸殘基來進行。

【0329】 在本文之任何情況下，經分離之抗 PD-L1 抗體可結合至人類 PD-L1，例如如 UniProtKB/Swiss-Prot 登錄號 Q9NZQ7.1 中所示之人類 PD-L1，

或其變異體。

【0330】 在又一情況下，提供了編碼本文所述抗體中之任一者的經分離之核酸。在一些情況下，核酸進一步包含適於表現編碼先前所述之抗 PD-L1 抗體之任一者的核酸之載體。在又一特定態樣中，載體在適於表現該核酸之宿主細胞中。在又一特定態樣中，宿主細胞為真核細胞或原核細胞。在又一特定態樣中，真核細胞為哺乳動物細胞，諸如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。

【0331】 可使用此項技術中已知之方法，例如藉由包括以下步驟之過程來製備抗體或其抗原結合片段：在適於產生此類抗體或片段之條件下培養宿主細胞，該宿主細胞含有呈適於表現之形式的編碼先前所述之抗 PD-L1 抗體或抗原結合片段中之任一者的核酸；及回收該抗體或片段。

【0332】 明確地涵蓋，本文所述之用於上文所列情況中之任一項的此類 PD-L1 軸結合拮抗劑抗體(例如抗 PD-L1 抗體、抗 PD-1 抗體及抗 PD-L2 抗體)或其他抗體可具有下文章節 1-7 中所述之單獨或組合之任何特徵。

1. 抗體親和力

【0333】 在某些情況下，本文提供之抗體(例如抗 PD-L1 抗體或抗 PD-1 抗體)之解離常數(Kd)≤1 μM、≤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)。

【0334】 在一種情況下，Kd 係藉由經放射性標記之抗原結合分析(RIA)來量測。在一種情況下，RIA 係用相關抗體及其抗原之 Fab 型式來執行。例如，Fab 對抗原之溶液結合親和力係藉由在滴定系列之未經標記之抗原存在下，使 Fab 與最小濃度之經(^{125}I)標記之抗原平衡，接著用經抗 Fab 抗體塗佈之板捕獲所結合之抗原來量測(參見例如，Chen 等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999))。為了建立分析條件，將 MICROTITER®多孔板(Thermo Scientific)用含 5 μg/ml 捕獲抗 Fab 抗體(Cappel Labs)之 50 mM 碳酸鈉(pH 9.6)塗佈隔夜，且隨後在室溫(大致 23°C)

下用含2% (w/v)牛血清白蛋白之PBS阻斷2至5小時。在非吸附板(Nunc #269620)中，將100 pM或26 pM [^{125}I]-抗原與相關Fab之連續稀釋液混合(例如與Presta等人, *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)中對抗VEGF抗體Fab-12之評估一致)。接著將相關Fab培育隔夜；然而，該培育可持續較長時期(例如約65小時)以確保達到平衡。此後，將混合物轉移至捕獲板中以在室溫下培育(例如持續1小時)。接著去除溶液且用含0.1%聚山梨醇酯20 (TWEEN-20®)之PBS將板洗滌八次。當板已乾燥時，每孔添加 150 μl 閃爍體(MICROSCINT-20™；Packard)，且在TOPCOUNT™ γ計數器(Packard)上對板進行計數持續10分鐘。選擇各Fab之達成小於或等於最大結合之20%的濃度來用於競爭性結合分析中。

【0335】 根據另一種情況，Kd係使用BIACORE®表面電漿共振分析來量測。例如，使用BIACORE®-2000或BIACORE®-3000 (BIAcore公司, Piscataway, NJ)之分析係在25°C下用約10個反應單位(RU)之經固定抗原CM5晶片來執行。在一種情況下，根據供貨商說明書用*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)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 (~0.2 μM)，隨後以5 μl/分鐘之流速注射以達成大致10個反應單位(RU)之偶合蛋白。在注射抗原之後，注射1 M乙醇胺以阻斷未反應之基團。在動力學量測中，在25°C下以大致25 μl/分鐘之流速將Fab之兩倍連續稀釋液(0.78 nM至500 nM)注射至含0.05%聚山梨醇酯20 (TWEEN-20™)界面活性劑之PBS (PBST)中。藉由同時擬合締合及解離感測圖，使用簡單一對一朗繆爾結合模型(BIACORE®評估軟體3.2版)來計算締合速率($k_{締合}$)及解離速率($k_{解離}$)。平衡解離常數(Kd)係用比率$k_{解離}/k_{締合}$計算。參見例如，Chen等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)。若藉由以上表面電漿共振分析獲知之締合速率超過 10^6 $M^{-1}s^{-1}$，則可藉由使用螢光淬滅技術來測定締合速率，該技術量測在遞增濃度之抗原存在下，在25°C下含20 nM

抗抗原抗體(Fab 形式)之 PBS (pH 7.2)的螢光發射強度(激發= 295 nm；發射= 340 nm，16 nm 帶通)之增加或減少，如在分光計(諸如配備斷流之分光光度計(Aviv Instruments)或8000系列SLM-AMINCO™分光光度計(ThermoSpectronic))中利用經攪拌光析管所量測。

2. 抗體片段

【0336】 在某些情況下，本文提供之抗體(例如，抗 PD-L1 抗體或抗 PD-1 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，及下述其他片段。對於某些抗體片段之綜述，參見 Hudson 等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。對於 scFv 片段之綜述，參見例如 Pluckthün, *in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第 113 卷, Rosenburg 及 Moore 編, (Springer-Verlag, New York), 第 269-315 頁 (1994)；亦參見 WO 93/16185；及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。對於包含拯救受體結合抗原決定基殘基且具有提高之活體內半衰期的 Fab 及 $F(ab')_2$ 片段之討論，參見美國專利第 5,869,046 號。

【0337】 雙功能抗體為可為二價或雙特異性之具有兩個抗原結合位點之抗體片段。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)。三功能抗體及四功能抗體亦描述於 Hudson 等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)中。

【0338】 單結構域抗體為包含抗體之全部或一部分重鏈可變結構域或者全部或一部分輕鏈可變結構域之抗體片段。在某些情況下，單結構域抗體為人類單結構域抗體(Domantis 公司, Waltham, MA；參見例如，美國專利第 6,248,516 B1 號)。

【0339】 抗體片段可藉由各種技術製備，該等技術包括但不限於蛋白水解消化完整抗體，以及如本文所述藉由重組宿主細胞(例如大腸桿菌或噬菌體)產生。

3. 嵌合抗體及人類化抗體

【0340】 在某些情況下，本文提供之抗體(例如，抗 PD-L1 抗體或抗 PD-1 抗體)為嵌合抗體。某些嵌合抗體例如在以下文獻中所述：美國專利第 4,816,567 號；及 Morrison 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)。在一個實施例中，嵌合抗體包含非人類可變區(例如來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物(諸如猴)之可變區)及人類恆定區。在另一實施例中，嵌合抗體為「經類別轉換之」抗體，其中類別或子類已由親本抗體之類別或子類發生變化。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0341】 在某些情況下，嵌合抗體為人類化抗體。通常，非人類抗體經人類化以降低對人類之免疫原性，同時保留親本非人類抗體之特異性及親和力。一般而言，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)係來源於非人類抗體，且 FR (或其部分)係來源於人類抗體序列。人類化抗體視情況亦將包含至少一部分人類恆定區。在一些情況下，人類化抗體中之一些 FR 殘基經來自非人類抗體(例如 HVR 殘基所源自之抗體)之相應殘基取代，例如以恢復或改良抗體特異性或親和力。

【0342】 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，且進一步描述於例如以下文獻中：Riechmann 等人, *Nature* 332:323-329 (1988)；Queen 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；美國專利第 5, 821,337 號、第 7,527,791 號、第 6,982,321 號及 第 7,087,409 號；Kashmiri 等人, *Methods* 36:25-34 (2005) (描述了特異性判定區(SDR)移植)；Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述了「表面再塑」)；Dall'Acqua 等人, *Methods* 36:43-60 (2005) (描述了「FR 改組」)；及 Osbourn 等人, *Methods* 36:61-68 (2005)及 Klimka 等人, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (描述了用於 FR 改組之「導向選擇」法)。

【0343】 可用於人類化之人類框架區包括但不限於：使用「最佳擬合」法選

擇之框架區(參見例如，Sims 等人, *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於輕鏈可變區或重鏈可變區之特定子群的人類抗體之一致序列的框架區(參見例如，Carter 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992)；及 Presta 等人, *J. Immunol.*, 151:2623 (1993))；人類成熟(體細胞突變之)框架區或人類生殖細胞系框架區(參見例如，Almagro 及 Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；及來自篩選 FR 文庫之框架區(參見例如，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

【0344】 在某些情況下，本文提供之抗體(例如，抗 PD-L1 抗體或抗 PD-1 抗體)為人類抗體。人類抗體可使用此項技術中已知之各種技術來產生。人類抗體一般描述於 van Dijk 及 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)及 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)中。

【0345】 人類抗體可藉由向已經修飾以響應於抗原攻擊而產生完整人類抗體或具有人類可變區之完整抗體之轉基因動物投與免疫原來製備。此類動物通常含有全部或一部分人類免疫球蛋白基因座，其置換內源性免疫球蛋白基因座或其存在於染色體外或隨機整合至動物之染色體中。在此類轉基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座一般已失活。對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)。亦參見例如，描述 XENOMOUSE™ 技術之美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號；描述 HUMAB®技術之美國專利第 5,770,429 號；描述 K-M MOUSE®技術之美國專利第 7,041,870 號；及描述 VELOCIMOUSE®技術之美國專利申請公開案第 US 2007/0061900 號。來自由此類動物產生之完整抗體之人類可變區可例如藉由與不同人類恆定區組合而進一步加以修飾。

【0346】 人類抗體亦可藉由基於融合瘤之方法製備。對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已有所描述。(參見例如，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描述於 Li 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)中。額外方法包括例如描述於美國專利第 7,189,826 號(描述了由融合瘤細胞株產生單株人類 IgM 抗體)及 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006)(描述了人類-人類融合瘤)中之彼等方法。人類融合瘤技術(三源融合瘤技術)亦描述於 Vollmers 及 Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005)，及 Vollmers 及 Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)中。

【0347】 人類抗體亦可藉由分離選自人類源性噬菌體展示文庫之 Fv 純系可變結構域序列來產生。此類可變結構域序列接著可與所要人類恆定結構域組合。用於自抗體文庫選擇人類抗體之技術在下文中加以描述。

5. 源於文庫之抗體

【0348】 可藉由篩選組合文庫中具有所要活性之抗體來分離本發明之抗體(例如，抗 PD-L1 抗體及抗 PD-1 抗體)。例如，此項技術中已知多種用於產生噬菌體展示文庫及篩選此類文庫中具有所要結合特徵之抗體之方法。此類方法綜述於例如以下文獻中：Hoogenboom 等人, *in Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人編, Human Press, Totowa, NJ, 2001)中，且亦描述於例如以下文獻中：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, *in Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo 編, 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)。

【0349】 在某些噬菌體展示方法中，藉由聚合酶鏈反應(PCR)分別選殖 VH 及 VL 基因譜系且隨機重組於噬菌體文庫中，接著可篩選該等文庫中之抗原結合噬菌體，如在 Winter 等人, *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)中所述。噬菌體通常展示作為單鏈 Fv (scFv)片段或作為 Fab 片段之抗體片段。來自經免疫來源之文庫提供對免疫原具有高親和力之抗體而無需構築融合瘤。另選地，可選殖(例如自人類選殖)天然譜系以提供單一來源之針對廣泛各種非自體抗原及自體抗原之抗體而無需任何免疫，如 Griffiths 等人, *EMBO J,* 12: 725-734 (1993)所述。最後，天然文庫亦可藉由以下方式合成製備：自幹細胞選殖未重排之 V 基因區段，且使用含有隨機序列之 PCR 引子來編碼高度可變之 CDR3 區且在活體外達成重排，如 Hoogenboom 及 Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)所述。描述人類抗體噬菌體文庫之專利公開案例如包括：美國專利第 5,750,373 號，及美國專利公開案第 2005/0079574 號、第 2005/0119455 號、第 2005/0266000 號、第 2007/0117126 號、第 2007/0160598 號、第 2007/0237764 號、第 2007/0292936 號及第 2009/0002360 號。

【0350】 自人類抗體文庫分離之抗體或抗體片段在本文中被視為人類抗體或人類抗體片段。

6. 多特異性抗體

【0351】 在上述態樣中之任一項中，本文提供之抗體(例如，抗 PD-L1 抗體或抗 PD-1 抗體)可為多特異性抗體，例如雙特異性抗體。多特異性抗體為對至少兩個不同位點具有結合特異性之單株抗體。在某些情況下，本文提供之抗體為多特異性抗體，例如雙特異性抗體。在某些情況下，一種結合特異性係針對 PD-L1 且另一種係針對任何其他抗原。在某些情況下，雙特異性抗體可結合至 PD-L1

之兩個不同抗原決定基。雙特異性抗體亦可用於使細胞毒性劑定位至表現 PD-L1 之細胞。雙特異性抗體可製備成全長抗體或抗體片段。

【0352】 用於製造多特異性抗體之技術包括但不限於重組共表現具有不同特異性之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對(參見 Milstein 及 Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)；WO 93/08829；及 Traunecker 等人, *EMBO J.* 10: 3655 (1991))；及「杵臼(knob-in-hole)」工程改造(參見例如，美國專利第 5,731,168 號)。多特異性抗體亦可藉由以下項來製備：設計用於製備抗體 Fc-異二聚體分子之靜電導向效應(參見例如，WO 2009/089004A1)；使兩種或兩種以上抗體或片段交聯(參見例如，美國專利第 4,676,980 號，及 Brennan 等人, *Science* 229: 81 (1985))；使用白胺酸拉鏈來產生雙特異性抗體(參見例如，Kostelny 等人, *J. Immunol.* 148(5): 1547-1553 (1992))；使用「雙功能抗體」技術來製備雙特異性抗體片段(參見例如，Hollinger 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993))；使用單鏈 Fv (sFv)二聚體(參見例如，Gruber 等人, *J. Immunol.* 152:5368 (1994))；及如例如 Tutt 等人, *J. Immunol.* 147: 60 (1991)所述來製備三特異性抗體。

【0353】 本文亦包括具有三個或三個以上功能性抗原結合位點之工程化抗體，包括「章魚抗體(Octopus antibody)」(參見例如，US 2006/0025576A1)。

【0354】 本文抗體或片段亦包括「雙重作用性 FAb」或「DAF」，其包含結合至 PD-L1 以及另一種不同抗原之抗原結合位點。

7.抗體變異體

【0355】 在某些情況下，涵蓋本發明抗體(例如，抗 PD-L1 抗體及抗 PD-1 抗體)之胺基酸序列變異體。例如，可能需要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可藉由將適當修飾引入編碼該抗體之核苷酸序列中或藉由肽合成來製備。此類修飾包括例如抗體之胺基酸序列內之殘基的缺失及/或插入及/或取代。可對缺失、插入及取代進行任何組合以獲得最終構築

體，前提條件為最終構築體具有所要特徵，例如抗原結合性。

I. 取代、插入及缺失變異體

【0356】 在某些情況下，提供具有一或多個胺基酸取代之抗體變異體。用於取代性誘變之相關位點包括 HVR 及 FR。保守取代示於表 3 中「較佳取代」之標題下。更實質之變化提供於表 3 中「示例性取代」之標題下，且如下文關於胺基酸側鏈類別進一步所述。可將胺基酸取代引入相關抗體中且篩選具有所要活性(例如經維持/改良之抗原結合、經降低之免疫原性或經改良之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)或補體依賴性細胞毒性(CDC))之產物。

表 3. 示例性及較佳之胺基酸取代

原始殘基	示例性取代	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
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

原始殘基	示例性取代	較佳取代
Trp (W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正白胺酸	Leu

【0357】 可根據共同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) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0358】 非保守取代將需要將此等類別中之一種的成員更換成另一類別。

【0359】 一種取代變異體涉及取代親本抗體(例如人類化或人類抗體)之一或多個高變區殘基。一般而言，經選用於進一步研究之所得變異體相對於親本抗體將在某些生物性質方面具有變化(例如改良)(例如親和力增加及/或免疫原性降低)，及/或將實質上保留親本抗體之某些生物學性質。示例性取代變異體為經親和力成熟之抗體，其可例如使用基於噬菌體展示之親和力成熟技術(諸如本文所述之技術)便利地產生。簡而言之，使一或多個 HVR 殘基突變且使變異體抗體展示在噬菌體上，且針對特定生物學活性(例如結合親和力)加以篩選。

【0360】 可在 HVR 中進行變化(例如取代)例如以改良抗體親和力。可在 HVR「熱點」中進行此類變化，該等熱點亦即由在體細胞成熟過程期間以高頻率經歷突變之密碼子編碼之殘基(參見例如 Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))及/或與抗原接觸之殘基，且測試所得變異體 VH 或 VL 之結合親和力。藉由構築二級文庫且自其進行重新選擇而達成之親和力成熟已描述

於例如 Hoogenboom 等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人編 Human Press, Totowa, NJ, (2001))中。在親和力成熟之一些情況下，藉由多種方法(例如易出錯 PCR、鏈改組或寡核苷酸定向誘變)中之任一種將多樣性引入經選用於成熟之可變基因中。接著生成二級文庫。接著篩選文庫以鑑定具有所要親和力之任何抗體變異體。引入多樣性之另一種方法涉及 HVR 定向方法，其中使若干 HVR 殘基(例如一次 4-6 個殘基)隨機化。可例如使用丙胺酸掃描誘變或模型化來特異性鑑定抗原結合中涉及之 HVR 殘基。特定言之，通常以 CDR-H3 及 CDR-L3 為標靶。

【0361】 在某些情況下，取代、插入或缺失可發生在一或多個 HVR 內，只要此等變化實質上不會降低抗體結合抗原之能力即可。例如，可在 HVR 中進行實質上不會降低結合親和力之保守變化(例如如本文提供之保守取代)。例如，此類變化可在 HVR 中之抗原接觸殘基之外。在以上提供之變異體 VH 及 VL 序列之某些情況下，各 HVR 無變化或含有不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0362】 可用於鑑定抗體之可被靶向來誘變之殘基或區域的方法被稱為「丙胺酸掃描誘變」，如 Cunningham 及 Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085 所述。在此方法中，鑑定某一殘基或一組標靶殘基(例如帶電荷殘基，諸如 Arg、Asp、His、Lys 及 Glu)且置換為中性或帶負電荷之胺基酸(例如丙胺酸或聚丙胺酸)以確定抗體與抗原之相互作用是否受到影響。可在對初始取代顯示功能敏感性之胺基酸位置處引入進一步取代。另選地或除此之外，利用抗原-抗體複合物之晶體結構來鑑別抗體與抗原之間的接觸點。此類接觸殘基及相鄰殘基可作為取代之候選物而被靶向或消除。可篩選變異體以確定其是否含有所要性質。

【0363】 胺基酸序列插入包括長度在一個殘基至含有一百個或更多個殘基之多肽範圍內之胺基末端及/或羧基末端融合，以及單一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抗體之N末端或C末端與增加抗體之血清半衰期之酶(例如用於 ADEPT)或多肽的融合。

II. 糖基化變異體

【0364】 在某些情況下，可改變本發明之抗體以增加或減少抗體被糖基化之程度。對本發明之抗體添加糖基化位點或使本發明之抗體缺失糖基化位點可藉由改變胺基酸序列以使得生成或去除一或多個糖基化位點來便利地達成。

【0365】 當抗體包含 Fc 區時，可改變與其連接之碳水化合物。由哺乳動物細胞產生之天然抗體通常包含一般藉由 N-鍵聯附接至 Fc 區之 CH2 結構域之 Asn297 的分支雙觸角寡糖。參見例如，Wright 等人, *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡糖可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及附接至雙觸角寡糖結構之「主幹」中之 GlcNAc 的海藻糖。在一些情況下，可對本發明之抗體中之寡醣進行修飾以便產生具有某些改良性質之抗體變異體。

【0366】 在一種情況下，提供具有缺乏(直接或間接)附接至 Fc 區之海藻糖的碳水化合物結構之抗體變異體。舉例而言，海藻糖在此類抗體中之量可為 1%至 80%、1%至 65%、5%至 65%或 20%至 40%。如用 MALDI-TOF 質譜法所量測，藉由相對於附接至 Asn297 之所有糖結構(例如複合、雜合及高甘露糖結構)之總和計算在糖鏈內在 Asn297 處之海藻糖之平均量來確定海藻糖之量，如例如 WO 2008/077546 中所述。Asn297 係指位於 Fc 區中約位置 297 (Fc 區殘基之 EU 編號)處之天冬醯胺酸殘基；然而，Asn297 亦可由於抗體中之微小序列變化而位於位置 297 上游或下游約±3 個胺基酸處，亦即在位置 294 與 300 之間。此類海藻糖基化變異體可具有經改良之 ADCC 功能。參見例如美國專利公開案第 US 2003/0157108 號及第 US 2004/0093621 號。與「去海藻糖基化」或「海藻糖缺陷」抗體變異體相關之出版物之實例包括：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)。能夠產生去海藻糖基化抗體之細胞株之實例包括在蛋白質海藻糖基化上有缺陷之 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；及 WO 2004/056312 A1, Adams 等人, 尤其在實施例 11)；經敲除細胞株，諸如敲除 α-1,6-海藻糖基轉移酶基因 *FUT8* 之 CHO 細胞(參見例如，Yamane-Ohnuki 等人, *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y.等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)；及 WO2003/085107)。

【0367】 進一步提供具有二等分寡糖之抗體變異體，例如其中附接至抗體之 Fc 區的雙觸角寡糖由 GlcNAc 二等分。此類抗體變異體可具有經減少之海藻糖基化及/或經改良之 ADCC 功能。此類抗體變異體之實例描述於例如 WO 2003/011878；美國專利第 6,602,684 號；及 US 2005/0123546 中。亦提供了在附接至 Fc 區之寡糖中具有至少一個半乳糖殘基之抗體變異體。此類抗體變異體可具有經改良之 CDC 功能。此類抗體變異體描述於例如 WO 1997/30087；WO 1998/58964；及 WO 1999/22764 中。

III. Fc 區變異體

【0368】 在某些情況下，可將一或多個胺基酸修飾引入本發明之抗體之 Fc 區中，由此生成 Fc 區變異體。Fc 區變異體可包含在一或多個胺基酸位置處包含胺基酸修飾(例如取代)之人類 Fc 區序列(例如人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區)。

【0369】 在某些情況下，本發明涵蓋具有一些但並非所有效應子功能之抗體

變異體，該等效應子功能使該抗體變異體成為在抗體之活體內半衰期較為重要但某些效應子功能(諸如補體及 ADCC)不必要或有害的應用中合乎需要之候選物。可進行活體外及/或活體內細胞毒性分析以確認 CDC 及/或 ADCC 活性之降低/去除。例如，可進行 Fc 受體(FcR)結合分析以確保抗體缺乏 FcγR 結合性(因此可能缺乏 ADCC 活性)，但保留 FcRn 結合能力。用於介導 ADCC 之初代細胞 NK 細胞僅表現 FcγRIII，而單核球細胞表現 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII。FcR 在造血細胞上之表現概括於 Ravetch 及 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)第 464 頁上之表 3 中。用於評估相關分子之 ADCC 活性之活體外分析的非限制性實例描述於以下文獻中：美國專利第 5,500,362 號 (參見例如 Hellstrom, I.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986))及 Hellstrom, I 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；美國專利第 5,821,337 號 (參見 Bruggemann, M.等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))。另選地，可採用非放射性分析方法(參見例如，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)))。適用於此類分析之效應子細胞包括周圍血單核球細胞(PBMC)及自然殺傷(NK)細胞。另選地或除此之外，可例如在諸如 Clynes 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中所揭示之動物模型中活體內評估相關分子之 ADCC 活性。亦可進行 C1q 結合分析來確認抗體不能結合 C1q 且因此缺乏 CDC 活性。參見例如 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中之 C1q 及 C3c 結合 ELISA。為評估補體活化，可執行 CDC 分析(參見例如，Gazzano-Santoro 等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)；Cragg 等人, *Blood.* 101:1045-1052 (2003)；及 Cragg 等人, *Blood.* 103:2738-2743 (2004))。亦可使用此項技術中已知之方法對 FcRn 結合及活體內清除率/半衰期進行測定(參見例如，Petkova 等人, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0370】 效應子功能降低之抗體包括在 Fc 區殘基 238、265、269、270、297、327 及 329 中之一或多個處具有取代之彼等抗體(美國專利第 6,737,056 號及第 8,219,149 號)。此類 Fc 突變體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 及 327 中之兩個或兩個以上處具有取代之 Fc 突變體，包括將殘基 265 及 297 取代成丙胺酸之所謂「DANA」Fc 突變體(美國專利第 7,332,581 號及第 8,219,149 號)。

【0371】 對與 FcR 之結合有所改良或削弱的某些抗體變異體已有所描述。(參見例如，美國專利第 6,737,056 號；WO 2004/056312；及 Shields 等人, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)。)

【0372】 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 (EU 殘基編號)處之取代)的 Fc 區。

【0373】 在一些情況下，在 Fc 區中進行導致 C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)變化(亦即改良或削弱)之變化，例如如美國專利第 6,194,551 號、WO 99/51642 及 Idusogie 等人, *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)中所述。

【0374】 半衰期增加且與負責將母體 IgG 轉移至胎兒之新生兒 Fc 受體(FcRn) (Guyer 等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)以及 Kim 等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994)) 之結合有所改良的抗體描述於 US2005/0014934A1 (Hinton 等人)中。彼等抗體包含其中具有改良 Fc 區與 FcRn 結合之一或多個取代的 Fc 區。此類 Fc 變異體包括在以下一或多個 Fc 區殘基處具有取代之變異體：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(美國專利第 7,371,826 號)。

【0375】 關於 Fc 區變異體之其他實例，亦參見 Duncan 及 Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第 5,648,260 號；美國專利第 5,624,821 號；及 WO 94/29351。

IV. 半胱胺酸工程化抗體變異體

【0376】 在某些情況下，可能需要生成半胱胺酸工程化抗體，例如「硫基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，經取代之殘基存在於抗體之可及位點處。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，反應性硫醇基由此定位在抗體之可及位點處且可用於使抗體結合至其他部分(諸如藥物部分或連接子-藥物部分)以生成免疫結合物，如本文進一步所述。在某些情況下，以下殘基中之任何一或多個可被半胱胺酸取代：輕鏈之 V205 (Kabat 編號)；重鏈之 A118 (EU 編號)；及重鏈 Fc 區之 S400 (EU 編號)。可如例如美國專利第7,521,541 號中所述來生成半胱胺酸工程化抗體。

V. 抗體衍生物

【0377】 在某些情況下，本文提供之抗體可經進一步修飾以含有此項技術中已知且容易獲得之額外非蛋白質性部分。適用於使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、聚乙烯吡咯啶酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/順丁烯二酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)，及葡聚糖或聚(n-乙烯基吡咯啶酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由於其在水中之穩定性而可具有製造優勢。該聚合物可具有任何分子量，且可有分支或無分支。附接至抗體之聚合物的數目可變化，且若附接一個以上之聚合物，則其可為相同或不同分子。一般說來，用於衍生化之聚合物的數目及/或類型可基於包括但不限於欲改良抗體之特定性質或功能、抗體衍生物是否將在限定條件下用於療法中等考慮因素加以確定。

【0378】 在另一種情況下，提供可藉由暴露於輻射而選擇性加熱的抗體與非蛋白質性部分之結合物。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))。該輻射可具有任何波長，且

包括但不限於不損害普通細胞但會將非蛋白質性部分加熱至鄰近於抗體-非蛋白質性部分之細胞被殺死之溫度的波長。

VI. 免疫結合物

【0379】 本發明亦提供免疫結合物，其包含結合至一或多種細胞毒性劑之本文抗體(例如抗 PD-L1 抗體或抗 PD-1 抗體)，該等細胞毒性劑諸如有化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素(例如蛋白質毒素；細菌、真菌、植物或動物來源之酶活性毒素；或其片段)或放射性同位素。

【0380】 在一種情況下，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美登木素生物鹼(參見美國專利第 5,208,020 號、第 5,416,064 號及歐洲專利 EP 0 425 235 B1)；奧瑞斯他汀，諸如單甲基奧瑞斯他汀藥物部分 DE 及 DF (MMAE 及 MMAF) (參見美國專利第 5,635,483 號及第 5,780,588 號，及第 7,498,298 號)；尾海兔素；卡奇黴素或其衍生物(參見美國專利第 5,712,374 號、第 5,714,586 號、第 5,739,116 號、第 5,767,285 號、第 5,770,701 號、第 5,770,710 號、第 5,773,001 號及 5,877,296 號；Hinman 等人, *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993)；及 Lode 等人, *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998))；蒽環黴素，諸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)；及美國專利第 6,630,579 號)；甲胺蝶呤；長春地辛；紫杉烷，諸如歐洲紫衫醇、紫杉醇、拉羅他賽、替司他賽及奧塔他賽；單端孢黴烯；及 CC1065。

【0381】 在另一種情況下，免疫結合物包含結合至酶活性毒素或其片段之如本文所述之抗體，該酶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))、蓖麻毒素 A 鏈、相思豆毒素 A 鏈、蒴蓮根毒素 A 鏈、α-帚麴菌素、油桐蛋白、石竹素蛋白、美洲商陸(Phytolaca americana)蛋白(PAPI、PAPII 及 PAP-S)、苦瓜抑制劑、麻瘋樹毒蛋白、巴豆毒素、肥皂草抑制劑、白樹毒素、絲裂吉菌素(mitogellin)、侷限麴菌素、酚黴素、伊諾黴素及單端孢黴烯。

【0382】 在另一種情況下，免疫結合物包含結合至放射性原子以形成放射性結合物之如本文所述之抗體。各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。當放射性結合物用於偵測時，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，再次諸如碘-123、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵。

【0383】 抗體與細胞毒性劑之結合物可使用多種雙官能蛋白偶合劑來製備，該等雙官能蛋白偶合劑諸如有 N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫醇)丙酸酯(SPDP)、琥珀醯亞胺-4-(N-馬來醯亞胺甲基)環己烷-1-甲酸酯(SMCC)、亞胺基硫烷(IT)、亞胺酸酯之雙官能衍生物(如己二亞胺酸二甲酯 HCl)、活性酯(諸如辛二酸二琥珀醯亞胺基酯)、醛(諸如戊二醛)、雙-疊氮基化合物(諸如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙-重氮衍生物(諸如雙-(對重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(諸如甲苯 2,6-二異氰酸酯)及雙-活性氟化合物(諸如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。例如，可如 Vitetta 等人, *Science* 238:1098 (1987)中所述來製備蓖麻毒素免疫毒素。經碳-14-標記之 1-異硫氰酸酯基苯甲基-3-甲基二亞乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)為用於使放射性核苷酸結合至抗體之示例性鉗合劑。參見 WO94/11026。連接子可為有助於在細胞中釋放細胞毒性藥物之「可裂解連接子」。例如，可使用酸不穩定連接子、肽酶敏感連接子、光不穩定連接子、二

甲基連接子或含二硫化物連接子(Chari 等人, *Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國專利第 5,208,020 號)。

【0384】 本文之免疫結合物或 ADC 明確涵蓋但不限於用交聯劑試劑製備之此類結合物，該等交聯劑試劑包括但不限於(例如來自 Pierce Biotechnology 公司, Rockford, IL., U.S.A)之市售 BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC、磺基-SMPB 及 SVSB (琥珀醯亞胺-(4-乙烯基砜)苯甲酸酯)。

V. 醫藥調配物

【0385】 根據本發明使用之免疫檢查點抑制劑(諸如 PD-L1 軸結合拮抗劑) (例如抗 PD-L1 抗體(例如，MPDL3280A))之治療調配物係藉由將具有所要純度之拮抗劑與視情況選用之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑混合成凍乾調配物或水溶液形式來製備以供儲存。對於有關調配物之總體信息，參見例如，Gilman 等人(編), *The Pharmacological Bases of Therapeutics*, 第 8 版, Pergamon Press, 1990；A. Gennaro(編), *Remington's Pharmaceutical Sciences,* 第 18 版, Mack Publishing Co., Pennsylvania, 1990；Avis 等人(編), *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications* Dekker, New York, 1993；Lieberman 等人(編), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* Dekker, New York, 1990；Lieberman 等人(編), *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems* Dekker, New York, 1990；及 Walters(編), *Dermatological and Transdermal Formulations* (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), 第 119 卷, Marcel Dekker, 2002。

【0386】 可接受之載體、賦形劑或穩定劑在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒性，且包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、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(諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨、氯化六烴季

銨、氯化苯甲烴銨、苄索氯銨、苯酚、丁醇或苄醇、對羥苯甲酸烷酯，諸如對羥苯甲酸甲酯或丙酯；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)之多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、穀醯氨酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；鉗合劑，諸如 EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；成鹽抗衡離子，諸如鈉離子；金屬錯合物(例如 Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子型界面活性劑，諸如 TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

【0387】 本文中之調配物亦可含有一種以上活性化合物，較佳為具有互補活性且不會對彼此有不利影響之化合物。此類藥物之類型及有效量取決於例如調配物中存在之拮抗劑之量及類型及個體之臨床參數。

【0388】 該等活性成分亦可包埋在例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合製備之微膠囊(例如分別為羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙酸甲酯)微膠囊)、膠狀藥物遞送系統(例如，脂質體、白蛋白微球、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)或巨乳液中。此類技術揭示於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版, Osol, A.編 (1980)中。

【0389】 可製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之合適實例包括含有拮抗劑之固體疏水性聚合物之半透性基質，該等基質呈成型製品之形式，例如膜或微膠囊。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸(美國專利第 3,773,919 號)、L-麩胺酸與 γ-乙基-L-麩胺酸酯之共聚物、不可降解之乙烯-乙酸乙烯酯、可降解乳酸-乙醇酸共聚物(諸如 LUPRON DEPOT™)(由乳酸-乙醇酸共聚體及乙酸亮丙瑞林構成之可注射微球)及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

【0390】 欲用於活體內投與之調配物必須無菌。此可易於藉由經無菌過濾膜

過濾來達成。

【0391】 應瞭解，上述製造物品中之任一者可包括本文所述之免疫結合物來代替 PD-L1 軸結合拮抗劑或除 PD-L1 軸結合拮抗劑之外亦包括本文所述之免疫結合物。

VI. 診斷套組及製造物品

【0392】 本文提供了診斷套組，其包含用於確定來自患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之個體或患者之樣品中的體細胞突變之存在的一或多種試劑。在一些情況下，當用免疫檢查點抑制劑(諸如 PD-L1 軸結合拮抗劑)治療個體時，樣品中體細胞突變之存在指示功效之較高可能性。在一些情況下，當用免疫檢查點抑制劑(諸如 PD-L1 軸結合拮抗劑)治療患有疾病之個體時，樣品中體細胞突變之不存在指示功效之較低可能性。該等診斷套組亦可包含用於確定來自患有疾病或病症(例如癌症，包括非小細胞肺癌)之個體或患者之樣品中的生物標記(例如腫瘤細胞及/或腫瘤浸潤免疫細胞中之例如 PD-L1 表現水準)之存在的一或多種試劑。在一些情況下，當用免疫檢查點抑制劑(諸如 PD-L1 軸結合拮抗劑)治療個體時，樣品中生物標記之存在指示功效之較高可能性。在一些情況下，當用免疫檢查點抑制劑(諸如 PD-L1 軸結合拮抗劑)治療患有疾病之個體時，樣品中生物標記之不存在指示功效之較低可能性。視情況地，該套組亦可包括關於使用該套組來選擇用於治療疾病或病症(若個體在樣品中有體細胞突變)之藥物(例如，PD-L1 軸結合拮抗劑，例如抗 PD-L1 抗體，例如，阿特珠單抗(MPDL3280A))之說明書。在另一種情況下，若個體在樣品中並未表現該生物標記，則該等說明書係關於使用該套組來選擇除免疫檢查點抑制劑(例如，PD-L1 軸結合拮抗劑)以外之藥物。

【0393】 本文亦提供了製造物品，其包括包裝在一起之處於醫藥學上可接受之載劑中的 PD-L1 軸結合拮抗劑(例如抗 PD-L1 抗體)及指示將 PD-L1 軸結合拮

抗劑(例如抗 PD-L1 抗體)用於基於體細胞突變之存在治療患有癌症(例如，肺癌(例如 NSCLC)、膀胱癌(例如 UC)、腎臟癌(例如 RCC)、乳癌(例如 TNBC)或黑色素瘤)之患者之包裝插頁。治療方法包括本文揭示之治療方法中之任一種。本發明亦涉及用於製造製造物品之方法，該方法包括將包含 PD-L1 軸結合拮抗劑(例如抗 PD-L1 抗體)之醫藥組合物及包裝插頁組合在包裝中，該包裝插頁指示該醫藥組合物用於基於體細胞突變(例如如腫瘤細胞中之表 1 及/或表 2 中所列基因之體細胞突變)之存在治療患有疾病或病症之患者。

【0394】 製造物品可包括例如容器及在容器上或與容器相關聯之標籤或包裝插頁。合適之容器包括例如瓶、小瓶、注射器及其類似者。容器可由多種材料(諸如玻璃或塑膠)形成。容器容納或含有包含作為活性劑之癌症藥物之組合物，且可具有無菌入口(例如，容器可為具有可由皮下注射用注射針刺破之塞子之靜脈溶液袋或小瓶)。

【0395】 該製造物品可進一步包括第二容器，其包含醫藥學上可接受之稀釋緩衝液，諸如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝生理食鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)或右旋糖溶液。該製造物品可進一步包括自商業及使用者觀點而言合乎需要之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭及注射器。

【0396】 本發明之製造物品亦包括例如呈包裝插頁形式之信息，其指示該組合物用於基於本文中體細胞突變之存在及/或基於生物標標記(例如在腫瘤細胞及/或腫瘤浸潤免疫細胞中之例如 PD-L1 表現水準)之表現來治療癌症。插頁或標籤可採取任何形式，諸如紙張或電子媒體，諸如磁記錄媒體(例如軟性磁碟)、CD-ROM、通用串列匯流排(USB)快閃驅動裝置及其類似者。該標籤或插頁亦可包括關於套組或製造物品中之醫藥組合物及劑型之其他信息。

實例

實例 1：方法

【0397】 對非小細胞肺癌(NSCLC)腫瘤中之體細胞突變水準(例如，突變負荷，亦稱為腫瘤突變負載(TMB))與 PD-L1 表現之間之相關性及其對用 PD-L1 軸結合拮抗劑治療之獨立貢獻進行評估。在參加 II 期及 III 期臨床試驗之患者中觀測對用 PD-L1 軸結合拮抗劑(抗 PD-L1 抗體)，亦即阿特珠單抗(MPDL3280A)治療之反應，其中阿特珠單抗係作為單一療法投與。此等臨床試驗結果概括於表 4 及表 5 中。

研究設計

【0398】 評估來自參加三個 II 期臨床試驗(BIRCH、FIR 及 POPLAR；表 4 及表 5)中之一個的患有 2L+ NSCLC 之 465 名患者之治療前腫瘤試樣的腫瘤突變負載(TMB)，其中阿特珠單抗係作為單一療法投與。亦在 BIRCH 及 FIR 研究中評估了來自 1L NSCLC 患者之腫瘤試樣。

【0399】 針對 TMB 進行評估之 BIRCH (臨床試驗 ID 號：NCT02031458)患者群體由 340 名患者組成，包括兩名未接受阿特珠單抗治療之患者。BIRCH 群體之功效分析不包括此兩名未治療之患者。若患者患有局部晚期或轉移性(例如 IIIB 期、IV 期或復發性) NSCLC；具有基於腫瘤浸潤免疫細胞(IC)及/或腫瘤細胞(TC)中之 PD-L1 表現藉由免疫組織化學(IHC)分析確定之 PD-L1 陽性腫瘤狀態；具有如由 RECIST v1.1 所定義之可量測之疾病；及東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Oncology Group)(ECOG)效能狀態為 0 或 1，則有資格參加 BIRCH 研究。只要患者正在經歷臨床益處，亦即無不可接受之毒性或歸因於疾病進展之症狀惡化，則患者每三週經靜脈內接受 1200 mg 劑量之阿特珠單抗。

【0400】 針對 TMB 進行評估之 FIR (臨床試驗 ID 號：NCT01846416)患者群體由 33 名患者組成。若患者患有 IIIB 期(例如，不適合藉由針對性化學放射療法治療)、IV 期或復發性 NSCLC；具有如藉由 IHC 分析確定之 PD-L1 陽性狀態；ECOG 效能狀態為 0 或 1；預期壽命≥12 週；具有如由 RECIST v1.1 所定義之可

量測之疾病；及具有足夠血液學及終末器官功能，則有資格參加 FIR 研究。患者在每 21 天循環之第 1 天接受 1200 mg 靜脈內劑量之阿特珠單抗，直至疾病進展。

【0401】 針對 TMB 進行評估之 POPLAR (臨床試驗 ID 號：NCT01903993)患者群體由 92 名患者組成，包括三名未接受任何研究治療之患者。若患者患有局部晚期或轉移性(例如 IIIB 期、IV 期或復發性) NSCLC；用先前含鉑方案治療局部晚期、不可切除/不能手術或轉移性 NSCLC 期間或之後疾病有所進展，或在用基於鉑之佐劑/新佐劑方案治療 6 個月以內疾病復發；具有如由 RECIST v1.1 所定義之可量測之疾病；及 ECOG 效能狀態為 0 或 1，則有資格參加 POPLAR 研究。參與者隨機每三週經靜脈內接受 1200 mg 劑量之阿特珠單抗或每三週經靜脈內接受 75 mg/平方米(mg/m^2)之歐洲紫衫醇。只要參與者正在經歷臨床益處，亦即無不可接受之毒性或歸因於疾病進展之症狀惡化，則可繼續用阿特珠單抗治療。亦評估了來自 III 期 OAK 試驗(臨床試驗 ID 號：NCT02008227)之患者之治療前腫瘤樣品的 TMB。若患者患有局部晚期或轉移性(例如 IIIB 期、IV 期或復發性) NSCLC；在用先前含鉑方案治療局部晚期、不可切除/不能手術或轉移性 NSCLC 期間或之後疾病有所進展，或在用基於鉑之佐劑/新佐劑方案治療 6 個月以內疾病復發；具有如由 RECIST v1.1 所定義之可量測之疾病；及 ECOG 效能狀態為 0 或 1，則有資格參加 OAK 研究。參與者隨機每三週經靜脈內接受 1200 mg 劑量之阿特珠單抗或每三週經靜脈內接受 75 mg/平方米(mg/m^2)之歐洲紫衫醇。只要參與者正在經歷臨床益處，亦即無不可接受之毒性或歸因於疾病進展之症狀惡化，則可繼續用阿特珠單抗治療。

【0402】 此四種臨床試驗結果概括於下表 4 中。三種 II 期試驗之功效結果概括於下表 5 中。將來自單組 PD-L1 選擇試驗 BIRCH 及 FIR 之資料合並且加以分析以檢驗經 PD-L1 選擇之患者中 TMB 與臨床結果之間的相關性。分別分析來自

隨機化之未經 PD-L1 選擇之試驗 POPLAR 的資料，且比較了阿特珠單抗及歐洲紫衫醇治療組之間的治療效果。

表 4. NSCLC 中之阿特珠單抗試驗

臨床試驗	研究設計	患者群體
BIRCH (NCT02031458)	II 期，單組	• 經 PD-L1 選擇(生物標記可評估之群體(BEP))，n = 340) • 群組 2 (C2)：接受 1 次先前鉑化學療法之 2L 患者 • 群組 3 (C3)：接受≥2 次化學療法(包括 1 次鉑)之 3L+ 患者
FIR (NCT01846416)	II 期，單組	• 經 PD-L1 選擇((BEP)，n = 33) • 群組 2 (C2)：無腦轉移之 2L 患者
POPLAR (NCT01903993)	II 期，隨機化阿特珠單抗相對於歐洲紫衫醇	• 所有參加者(BEP, n = 92) • 接受 1 次或 2 次先前鉑方案之 2L 或 3L 患者
OAK (NCT02008227)	III 期，隨機化阿特珠單抗相對於歐洲紫衫醇	• 局部晚期或轉移性 NSCLC；在用先前含鉑方案治療局部晚期、不可切除/不能手術或轉移性 NSCLC 期間或之後疾病有所進展，或在用基於鉑之佐劑/新佐劑方案治療 6 個月以內疾病復發

表 5. 本研究中使用之 NSCLC II期阿特珠單抗試驗之功效結果

臨床試驗	功效結果		
	ORR	**PFS HR (95% CI)[a]**	**OS HR (95% CI)[a]**
BIRCH (C2+C3) + FIR (C2)			
BEP (n = 371)	19%	NE	NE
ITT (n = 613)	19%	NE	NE
POPLAR (阿特珠單抗組相對於歐洲紫衫醇組)			
BEP (n = 54 相對於 38)	13%相對於 15%	0.98 (0.63，1.53)	0.65 (0.38，1.12)
ITT (n = 144 相對於 143)	15%相對於 15%	0.92 (0.71，1.20)	0.69 (0.49，0.98)

BEP：生物標記可評估之群體；ITT：治療意向；HR：風險比；NE：不可評估；OS：總體存活期；PFS：無進展存活期；ORR：總體反應率。

[a] 未經調整且未經分層之 HR。

腫瘤突變負載(TMB)分析

【0403】 為了鑑定體細胞突變，如在 Frampton 等人, *Nat. Biotechnol.* 31:1023-31, 2013 中所述加工腫瘤樣品(例如，歸檔腫瘤樣品)。構築定序文庫以定序及分析樣品。除了標準突變加工之外，亦應用分別基於表 1 或表 2 中偵測到之體細胞突變及/或重排數目整體地外插到外顯子組或基因組的突變負荷估計算法。為了進行突變負荷估計，對表 1 及表 2 中列出之基因中偵測到的所有編碼短變異體變化、鹼基取代及插入缺失進行計數。此外，對表 1 及表 2 中列出之基因中除了已知致癌驅動突變以外之所有編碼變化(鹼基取代及插入缺失)，包括同義變化進行計數。然而，未對所偵測到之變化之眾多以下類別進行計數：非編碼變化；具有已知(作為 COSMIC 資料庫中已知之體細胞變化發生(Forbes 等人(2014) Nucl. Acids Res. 43:D805-11)及可能(腫瘤抑制基因之截短)之功能狀態的變化；dbSNP 資料庫(Sherry 等人(2001) Nucleic Acids Res. 29(1):308-11)中已知之生殖細胞系變化；以 ExAC 資料庫(Exome Aggregation Consortium (ExAC), Cambridge, MA)中兩個或兩個以上計數發生之生殖細胞系變化；在所評估之試樣中經預測為生殖細胞系之變化；及在>60,000 個臨床試樣之群組中經預測為生殖細胞系之變化。最後，為了計算每兆鹼基之突變負荷，將所計數之突變總數除以測試之編碼區域標靶大小，後者在當前測試版本中為 1.110 兆鹼基(Mb)。所有樣品之平均中值覆蓋率為 490。

【0404】 BEP 係定義為具有來自基線腫瘤樣品之至少一個 TMB 量測值之患者。基於腫瘤之突變負載(例如，突變負荷)將腫瘤分成數個分位數子集。25%分位數係依據所分析群體中之所有 TMB 值的 TMB 值≥25%所界定，50%分位數(亦即中值)係依據所分析群體中之所有 TMB 值的 TMB 值≥50%所界定，且 75%分位數係依據所分析群體中之所有 TMB 值的 TMB 值≥75%所界定。亦基於 TMB 截止值將腫瘤分為數個子集，例如≥16 個突變/兆鹼基(mut/Mb)及≥20 mut/Mb。

PD-L1 表現分析

【0405】 針對 TC 及 IC 用 VENTANA PD-L1 SP142 免疫組織化學(IHC)分析評估 PD-L1 表現，且按照表 6 評分。例如，IHC 分析方案要求將經福馬林固定、經石蠟包埋之組織切片去石蠟，之後進行抗原修復、阻斷，且與第一抗 PD-L1 抗體一起培育。在與第二抗體一起培育及酶促顯色之後，將切片複染且在一系列醇類及二甲苯中脫水，然後蓋上蓋玻片。對 POPLAR 群體之長期追蹤表明，在 TC 及 IC 上具有低 PD-L1 表現或無 PD-L1 表現之患者亦可自阿特珠單抗獲得臨床益處(圖 1)。

表 6. 使用 SP142 分析針對 TC 及 IC 之 PD-L1 評分標準

PD-L1 TC 評分		PD-L1 IC 評分	
[a]TC 評分	表現 PD-L1 之 TC 之%	[b]IC 評分	表現 PD-L1 之 IC 之%
TC3	在≥50%之腫瘤細胞中可辨別之任何強度之 PD-L1 染色的存在	IC3	覆蓋由腫瘤細胞佔據之腫瘤面積之≥10%的腫瘤浸潤免疫細胞、相關瘤內基質及鄰接瘤周促結締組織增生之基質中可辨別之任何強度之 PD-L1 染色的存在
TC2	在≥5%至<50%之腫瘤細胞中可辨別之任何強度之 PD-L1 染色的存在	IC2	覆蓋由腫瘤細胞佔據之腫瘤面積之≥5%至<10%的腫瘤浸潤免疫細胞、相關聯瘤內基質及鄰接瘤周促結締組織增生之基質中可辨別之任何強度之 PD-L1 染色的存在
TC1	在≥1%至<5%之腫瘤細胞中可辨別之任何強度之 PD-L1 染色的存在	IC1	覆蓋由腫瘤細胞佔據之腫瘤面積之≥1%至<5%的腫瘤浸潤免疫細胞、相關聯瘤內基質及鄰接瘤周促結締組織增生之基質中可辨別之任何強度之 PD-L1 染色的存在

TC0	不存在任何可辨別之 PD-L1 染色 或 在<1%之腫瘤細胞中存在可辨別之任何強度之 PD-L1 染色	IC0	不存在任何可辨別之 PD-L1 染色 或 覆蓋由腫瘤細胞佔據之腫瘤面積之<1%的腫瘤浸潤免疫細胞、相關聯瘤內基質及鄰接瘤周促結締組織增生之基質中可辨別之任何強度之 PD-L1 染色的存在
[a]TC：按腫瘤細胞之百分比評分；[b]IC：按腫瘤面積之百分比評分。			

實例 2：在患有局部晚期及轉移性癌之患者中檢驗阿特珠單抗治療與突變負荷之相關性

阿特珠單抗功效之分析

【0406】 對來自 BIRCH、FIR 及 POPLAR 臨床試驗之 OS、PFS 及 ORR 終點針對經限定之 TMB 截止值(例如 25%、50%及 75% TMB 四分位數或 TMB 截止值，諸如≥9、≥16 或≥20 mut/Mb)進行評估。對於 BIRCH 及 FIR 研究，比較高於每個 TMB 截止值(TMB 高)之子集及低於每個 TMB 截止值(TMB 低)之子集的功效結果。對於 POPLAR，針對 TMB 高及 TMB 低子集比較阿特珠單抗組及歐洲紫衫醇組之功效結果。BEP 之中值 TMB 為 9.9/Mb (範圍 0-444；第 25-第 75 分位數，5.41-16.22)。中值 TMB 在患有 NSCLC 之未經 PD-L1 選擇之患者(POPLAR)及經 PD-L1 選擇之患者(BIRCH 及 FIR)中相同。表 7 呈現了依據阿特珠單抗試驗獲知及跨分位數截止值之 TMB 分佈。

表 7. 跨分位數截止值之 TMB (突變/Mb)

群體	TMB 分位數			範圍
	25%	50%	75%	
BIRCH (C2+C3) 及 FIR (C2)	5.41	9.91	17.12	0.0-444.15
POPLAR	6.08	9.91	15.77	0.9-46.85

【0407】 在 BIRCH 及 FIR 研究中，在經 PD-L1 選擇之 2L+ NSCLC 患者中發現 TMB 與阿特珠單抗之經改良功效相關聯(圖 2A-2B 及表 8)。較高 TMB 與反應

頻率增加相關聯(圖 2A)。在每個分位數截止值下，與 TMB 低子集相比，在 TMB 高子集中觀測到較高 ORR (根據 RECIST v1.1 確認) (表 8)。隨著 TMB 之增加，觀測到 PFS 及 OS 益處增加之梯度(分別見圖 2B-2C)。

【0408】 表 8 中呈現了 TMB 與 BIRCH 及 FIR 患者群體中之功效終點之相關性的總結。

表 8. BIRCH 及 FIR 中 TMB 與功效終點之相關性的總結

TMB 截止值	功效終點(TMB 高相對於 TMB 低)[a]			
	ORR[b]	反應之勝率比	OS HR (95% CI)c	PFS HR (95% CI)[c]
25%	22%相對於 11%	2.14	0.92 (0.64，1.30)	0.79 (0.60，1.00)
50% (中值)	25%相對於 14%	2.11	0.87 (0.65，1.16)	0.64 (0.50，0.80)
75%	29%相對於 16%	2.20	0.70 (0.49，1.00)	0.5 (0.38，0.67)

藉由 Kruskal-Wallis 測試確定比較跨阿特珠單抗反應組之 TMB 的 *P* 值(CR/PR 相對於 SD 相對於 PD)。
CR：完全反應；PD：進行性疾病；PR：部分反應；SD：穩定疾病。
[a]TMB 高，係定義為處於或高於每個分位數截止值之 TMB；TMB 低，係定義為低於每個分位數截止值之 TMB。
[b]BEP (n = 371)及 ITT (n = 613)群體兩者之 ORR 均為 19%。
[c]未經調整且未經分層之 HR

【0409】 額外資料顯示，在 FIR 及 BIRCH 研究中所評估之所有系列內 TMB 與阿特珠單抗之經改良功效相關聯。TMB 與 BIRCH 及 FIR 中之所有參加者(亦即 1L 及 $2L_+$)群體中之反應相關聯(圖 6)。**[[查詢：圖 6 似乎示出與原始圖 2A 相似之資料，但具有較大 N 值。與 OS 及 PFS 資料類似，此種較大之資料是否係為所有參加者群體設定的？]]**例如，在所有參加者群體中在截止值≥16 mut/Mb 及≥20 mut/Mb 時，與 TMB-低子集相比，在 TMB-高子集患者中觀測到經改良之 PFS 益處(圖 7A 及 7B)。在截止值≥9 mut/Mb)及≥16 mut/Mb 時，與 TMB-低子集相比，在 TMB-高子集中之 1L 患者中存在朝向經改良之 PFS 益處的趨勢(圖 7C

及圖 7D)。在截止值≥75%四分位數及≥85%四分位數時，與 TMB-低子集相比，在 TMB-高子集中之 2L+患者中亦觀測到經改良之 PFS 益處(圖 7E 及 7F)。另外，在所有參加者群體中在截止值≥16 mut/Mb 及≥20 mut/Mb 時，與 TMB-低子集相比，在 TMB-高子集患者中觀測到經改良之 OS 益處(圖 8A 及 8B)。在截止值≥9 mut/Mb 及≥16 mut/Mb 時，與 TMB-低子集相比，在 TMB-高子集中之 1L 患者中存在朝向經改良之 OS 益處的趨勢(圖 8C 及 8D)。在截止值≥75%四分位數及≥85%四分位數時，與 TMB-低子集相比，在 TMB-高子集中之 2L+患者中亦觀測到經改良之 OS 益處(圖 8E 及 8F)。

【0410】 在隨機化 POPLAR 研究中，分析顯示在患有 NSCLC 之未經 PD-L1 選擇之 2L+患者中，朝向相較於歐洲紫衫醇 TMB 與阿特珠單抗之經改良功效存在相關性的趨勢(圖 3A-3B)。隨著 TMB 之增加，觀測到益處(尤其是 PFS 益處)之梯度(圖 3A)。表 9 中呈現了 TMB 與 POPLAR 患者群體中之功效終點之相關性的總結。較高 ORR (根據 RECIST v1.1 確認)與用阿特珠單抗治療之患者中增加的 TMB 相關聯，而用歐洲紫衫醇治療之患者在 TMB 增加時並非經歷 ORR 之改良。例如，在截止值≥16 mut/Mb 及≥20 mut/Mb 時，與 TMB-低子集相比，在 TMB-高子集患者中觀測到較高 ORR (圖 9B)。進一步分析揭示了 TMB 與 POPLAR 中增加之 PFS 相關聯。例如，在截止值≥16 mut/Mb 及≥20 mut/Mb 時，與 TMB-低子集相比，在 TMB-高子集患者中觀測到經改良 PFS 益處(圖 10A 及 10B)。高 TMB 亦與 POPLAR 中 OS 之增加相關聯。例如，在截止值≥16 mut/Mb 及≥20 mut/Mb 時，與 TMB-低子集相比，在 TMB-高子集患者中觀測到經改良 OS 益處(圖 11A 及 11B)。

表 9. POPLAR 中 TMB 與功效終點之相關性的總結

TMB 分位數	PFS HR (95% CI)[a]	OS HR (95% CI)[a]	ORR (阿特珠單抗相對於歐洲紫衫醇)

≥ 25%	0.88 (0.52，1.48)	0.55 (0.29，1.03)	14%相對於 10%
≥50% (中值)	0.49 (0.25，0.93)	0.48 (0.23，1.04)	20%相對於 4%
≥ 75%	0.49 (0.19，1.30)	0.50 (0.15，1.67)	20%相對於 8%
BEP (n = 54 相對於 38)[b,c]	0.98 (0.63，1.53)	0.65 (0.38，1.12)	13%相對於 15%
ITT (n = 144 相對於 143)[b]	0.92 (0.71，1.20)	0.69 (0.49，0.98)	15%相對於 15%
卡普蘭-邁耶估計值係在≥75%之 TMB 截止值時確定。 BEP：生物標記可評估之群體。 [a] 在每一 TMB 分位數截止值下阿特珠單抗相對於歐洲紫衫醇之未經調整且未經分層之 HR。 [b] 阿特珠單抗組相對於歐洲紫衫醇治療組中之患者數目。 [c] 包括 3 名未接受任何研究治療之患者。			

【0411】 在 OAK 研究中，TMB 亦與阿特珠單抗之經改良功效相關聯。例如，在截止值≥16 mut/Mb 及≥20 mut/Mb 時，與 TMB-低子集相比，在 TMB-高子集患者中觀測到較高 ORR (圖 9A)。TMB 與 POPLAR 中 PFS 之增加相關聯。例如，在截止值≥16 mut/Mb 及≥20 mut/Mb 時，與 TMB-低子集相比，在 TMB-高子集患者中觀測到經改良 PFS 益處(圖 12A 及 12B)。在 OAK 中之高 TMB NSCLC 中亦存在朝向 OS 增加之趨勢。例如，在截止值≥16 mut/Mb 及≥20 mut/Mb 時，與 TMB-低子集相比，在 TMB-高子集患者中觀測到經改良 OS 益處(圖 13A 及 13B)。圖 14A-14C 示出了在截止值≥16 mut/Mb 及≥20 mut/Mb 時，與 TMB-低子集相比，在 TMB-高子集患者中之反應持續時間(圖 14A-14C)。

【0412】 表 10 示出在截止值≥9 mut/Mb 及≥16 mut/Mb 時，與 TMB-低子集相比，TMB-高子集中之患者在 1L BIRCH/FIR 及 2L+ OAK 患者群體中在經改良中值 PFS 方面具有來自阿特珠單抗之經改良臨床益處。表 11 示出在截止值≥9 mut/Mb 及≥16 mut/Mb 時，與 TMB-低子集相比，TMB-高子集中之患者在 1L BIRCH/FIR 及 2L+ OAK 患者群體中在經改良中值 OS 方面具有來自阿特珠單抗

之經改良臨床益處。

表 10：1L BIRCH/FIR 及 2L+ OAK 中之中值 PFS (月數)之總結

群體	1L BIRCH/FIR	2L+ OAK	
	阿特珠單抗	阿特珠單抗	歐洲紫杉醇
TMB <9 mut/Mb	4 (n = 45)	1.8 (n = 91)	4.1 (n = 87)
TMB ≥9 mut/Mb	8.3 (n = 57)	2.5 (n = 83)	3.6 (n = 99)
TMB <16 mut/Mb	6 (n = 85)	1.7 (n = 135)	4.0 (n = 136)
TMB ≥16 mut/Mb	11.1 (n = 17)	5.5 (n = 39)	3.5 (n = 50)
BEP (可針對 TMB 評估)	7.0 (n = 102)	2.0 (n = 174)	3.81 (n = 186)
ITT	6.9 (n = 173)	2.0 (n = 425)	4.0 (n = 425)

表 11：1L BIRCH/FIR 及 2L+ OAK 中之中值 OS (月數)之總結

群體	1LBIRCH/FIR	2L+ OAK	
	阿特珠單抗	阿特珠單抗	歐洲紫杉醇
TMB <9 mut/Mb	NA (n = 45)	14.2 (n = 91)	10.8 (n = 87)
TMB ≥9 mut/Mb	20.1 (n = 57)	13.3 (n = 83)	9.7 (n = 99)
TMB <16 mut/Mb	20.1 (n = 85)	12.7 (n = 135)	10.1 (n = 136)
TMB ≥16 mut/Mb	NA (n = 17)	18.7 (n = 39)	9.7 (n = 50)
BEP (可針對 TMB 評估)	20.1 (n = 102)	13.3 (n = 174)	9.8 (n = 186)
ITT	20.1 (n = 173)	13.8 (n = 425)	9.6 (n = 425)

【0413】 鑒於具有預先存在之免疫性之腫瘤(例如，在 TC 及/或 IC 上具有高 PD-L1 表現之腫瘤)富集對 PD-L1/PD-1 抑制劑之反應，亦檢驗 TMB 與 TC 或 IC 上之 PD-L1 表現之相關性。TMB 與 TC 或 IC 上之 PD-L1 表現水準之間的相關性呈現在圖 4 中。將來自 BIRCH、FIR 及 POPLAR 試驗之資料合併用於分析 TMB 與 PD-L1 表現之間的相關性及其對於阿特珠單抗反應之獨立貢獻。對阿特珠單

抗之反應隨著 TMB 及/或 TC 或 IC 上之 PD-L1 表現水準之增加而增加(圖 5)。此處呈現之結果首次證明了 TMB 與阿特珠單抗單一療法在患有 NSCLC 之 2L+ 患者(包括隨機化環境中之彼等患者)中之功效之間的相關性。在經 PD-L1 選擇及未經 PD-L1 選擇之患者中均觀測到此種相關性。TMB 與歐洲紫衫醇之療效不相關聯。另外，隨著 TMB 及/或 TC 或 IC 上之 PD-L1 表現水準之增加，觀測到對阿特珠單抗之反應增加。

【0414】 總之，此等資料進一步支持 TMB 作為候選預測性生物標記，其可單獨使用或與 PD-L1 表現(例如 TC 或 IC PD-L1 表現)組合使用以富集獲得客觀反應及 PFS 益處(來自 PD-L1 軸結合拮抗劑之治療)的患有 NSCLC 之患者。

實例 3：高 TMB 與跨癌症適應症對阿特珠單抗之反應相關聯

【0415】 在普遍及罕見之癌症適應症中已經鑑定出高 TMB (圖 18)。因此，高 TMB 可充當癌症不可知之生物標記，其可用於鑑定可能對 PD-L1 軸結合拮抗劑(諸如抗 PD-L1 抗體，阿特珠單抗)反應之患者。

【0416】 為了評估此觀念，在幾種不同癌症類型中評估了 TMB 與對阿特珠單抗之反應之間的相關性。如實施例 2 所述，在 1L 及 2L+ NSCLC 中，包括在 TMB 截止值≥16 mut/Mb 及≥20 mut/Mb 時，高 TMB 與對阿特珠單抗之反應相關聯。另外，在 IMvigor210 研究(臨床試驗 ID 號：NCT02951767)中之群組 1 中在 1L 順鉑不適合之轉移性尿路上皮癌(mUC)患者中，增加之 TMB 與增加之 ORR (圖 15A)、更長之 PFS (圖 15B)及更長之 OS (圖 15C)相關聯。在 IMvigor210 研究中在 1L 順鉑不適合之 mUC 患者中，在截止值≥16 mut/Mb 及≥20 mut/Mb 時，與 TMB-低子集相比，在 TMB-高子集患者中觀測到經改良 OS 益處(圖 15D 及 15E)。在 IMvigor210 研究(臨床試驗 ID 號：NCT02108652)中之群組 2 中在 2L+ mUC 患者中，增加之 TMB 與增加之 ORR (圖 16A)、更長之 PFS (圖 16B)及更長之 OS (圖 16C)相關聯。在 IMvigor 210 研究中在 2L+ mUC 患者中，在截止值

≥16 mut/Mb 及≥20 mut/Mb 時，與 TMB-低子集相比，在 TMB-高子集患者中觀測到經改良 OS 益處(圖 16D 及 16E)。在 IMvigor210 研究中，在≥16 mut/Mb 及≥20 mut/Mb 截止值時，TMB 與 1L 及 2L mUC 患者中之經改良 ORR 相關聯(圖 17)。在 IMvigor210 1L 順鉑不適合及 $2L_+$ mUC 患者中，56/294 (19%)之 TMB≥16 mut/Mb；6 名患者均為 TMB 高及微衛星不穩定性高(MSI-高)，且此等患者具有 83%之 ORR (圖 19)。因此，在 1L 及 $2L_+$環境中，在幾個不同的癌症適應症中，在≥16 mut/Mb 及≥20 mut/Mb 截止值時，觀測到來自阿特珠單抗之經改良治療效果。

【0417】 總之，此等資料支持將 TMB 用作癌症不可知之生物標記，用於改良 PD-L1 軸結合拮抗劑(諸如抗 PD-L1 抗體，阿特珠單抗)之治療效果。

其他實施例

【0418】 儘管前面已為了清楚理解之目的而藉由闡述及示例相當詳細地描述了本發明，但是該等描述及示例不應解釋為限制本發明之範疇。本文引用之所有專利及科學文獻的揭示內容皆以全文引用之方式明確地併入本文中。

【序列表】

<110> 美商建南德克公司 (Genentech, Inc.)
美商方得生醫療公司 (Foundation Medicine, Inc.)

<120> 癌症之治療性及診斷性方法

<130> 50474-151TW2

<140> TW 106134604
<141> 2017-10-06

<150> US 62/405,209
<151> 2016-10-06

<160> 31

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 1

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

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

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

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

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

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

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 2
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 2

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
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> 3
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 3

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> 4
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 4

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> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)

<223> Xaa爲Asp或Gly

<400> 5

Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Ser Trp Ile His
1 5 10

<210> 6
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Ser或Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa爲Thr或Ser

<400> 6

Ala Trp Ile Xaa Pro Tyr Gly Gly Ser Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 7

Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 8
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 8

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 9
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 9

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
1 5 10

<210> 10
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 10

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

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

<220>
<223> 合成構築體

<400> 11

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Asp或Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲Val或Ile

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Ser或Asn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲Ala或Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa爲Val或Leu

<400> 12

Arg Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Ala
1 5 10

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Phe或Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲Tyr或Ala

<400> 13

Ser Ala Ser Xaa Leu Xaa Ser
1 5

<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Tyr、Gly、Phe或Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 爲Leu、Tyr、Phe或Trp

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Tyr、Asn、Ala、Thr、Gly、Phe或Ile

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲His、Val、Pro、Thr或Ile

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xa爲Ala、Trp、Arg、Pro或Thr

<400> 14

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5

<210> 15
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 15

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
20

<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 16

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 17
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 17

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 18

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 19

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His
1 5 10

<210> 20
<211> 18

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 20

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 21

Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 22

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 23

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 24

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr
1 5

<210> 25
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 25

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
115 120

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 26

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 27
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 27

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
20 25 30

<210> 28
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 28

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 29
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 29

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

<210> 30
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 30

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe 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> 31
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 31

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

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】

一種用於識別可能受益於包含 PD-L1 結合拮抗劑之療法之患有癌症之個體或為患有癌症之個體選擇療法的方法，該方法包含測定來自該個體之腫瘤樣品之組織腫瘤突變負載(tTMB)評分，其中該腫瘤樣品之 tTMB 評分落在或高於參考 tTMB 評分則識別該個體為可能受益於包含 PD-L1 結合拮抗劑之治療者，其中該參考 tTMB 評分為每兆鹼基 16 個突變，且其中該 PD-L1 結合拮抗劑為包含重鏈及輕鏈的抗 PD-L1 抗體，該重鏈包含 SEQ ID NO: 19 之高變區(HVR)-H1 序列、SEQ ID NO: 20 之 HVR-H2 序列及 SEQ ID NO: 21 之 HVR-H3 序列；且該輕鏈包含 SEQ ID NO: 22 之 HVR-L1 序列、SEQ ID NO: 23 之 HVR-L2 序列及 SEQ ID NO: 24 之 HVR-L3 序列。

【請求項 2】

如請求項 1 之方法，其中相對於預定之一組基因中之體細胞突變的參考水準，該 tTMB 評分反映在該等預定之一組基因中所示之至少一個基因中之體細胞突變的水準。

【請求項 3】

如請求項 2 之方法，其中：

(i) 該等體細胞突變為取代、缺失及/或插入；或

(ii)該等體細胞突變為變化蛋白質之體細胞突變。

【請求項 4】

如請求項 3 之方法，其中：

(i) 該等取代、缺失及/或插入位於編碼區；及/或

(ii) 該等缺失及/或插入為插入缺失。

【請求項 5】

如請求項 1 之方法，其中該 tTMB 評分或該參考 tTMB 評分為等效 TMB 值。

【請求項 6】

如請求項 1 之方法，其中該腫瘤樣品之 tTMB 評分為大於或等於 16 mut/Mb。

【請求項 7】

如請求項 6 之方法，其中該腫瘤樣品之 tTMB 評分為大於或等於 20 mut/Mb。

【請求項 8】

如請求項 2 之方法，其中該等預定之一組基因包含 300 至 400 個基因，覆蓋至少 0.05 Mb 至 10 Mb。

【請求項 9】

如請求項 8 之方法，其中該等預定之一組基因覆蓋 1.1 Mb。

【請求項 10】

如請求項 5 之方法，其中該等效 TMB 值係藉由全外顯子組定序(WES)來確定。

【請求項 11】

如請求項 1 之方法，其中該腫瘤樣品已經測定為：在該腫瘤樣品中 1%或以上之腫瘤細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 12】

如請求項 11 之方法，其中該腫瘤樣品已經測定為：在該腫瘤樣品中 5%或以上之腫瘤細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 13】

如請求項 12 之方法，其中該腫瘤樣品已經測定：在該腫瘤樣品中 10%或以上之腫瘤細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 14】

如請求項 13 之方法，其中該腫瘤樣品已經測定：在該腫瘤樣品中 20%或以

上之腫瘤細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 15】

如請求項 14 之方法，其中該腫瘤樣品已經測定：在該腫瘤樣品中 50%或以上之腫瘤細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 16】

如請求項 1 之方法，其中該腫瘤樣品已經測定：在該腫瘤樣品中之腫瘤細胞中具有不可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 17】

如請求項 1 之方法，其中該腫瘤樣品已經測定：在該腫瘤樣品中之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 18】

如請求項 17 之方法，其中該腫瘤樣品已經測定：在占該腫瘤樣品之 1%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 19】

如請求項 18 之方法，其中該腫瘤樣品已經測定：在占該腫瘤樣品之 5%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 20】

如請求項 19 之方法，其中該腫瘤樣品已經測定：在占該腫瘤樣品之 10%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 21】

如請求項 1 之方法，其中該腫瘤樣品已經測定：在腫瘤浸潤免疫細胞中具有不可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 22】

如請求項 1 之方法，其中該抗 PD-L1 抗體為阿特珠單抗(atezolizumab)。

【請求項 23】

如請求項 1 之方法，其中該抗 PD-L1 抗體包含：包含 SEQ ID NO:25 之胺基酸序列之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【請求項 24】

如請求項 1 至 23 中任一項之方法，其中：

(i) 該 PD-L1 結合拮抗劑係調配為用於與第二治療劑組合投與；

(ii) 該癌症為肺癌、腎臟癌、膀胱癌、乳癌、大腸直腸癌、卵巢癌、胰臟癌、胃癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈樣肉芽腫、默克爾細胞癌、子宮內膜癌、皮膚癌或惡性血液疾病；或

(iii) 該腫瘤樣品為經福馬林固定且經石蠟包埋(FFPE)之腫瘤樣品、歸檔腫瘤樣品、新鮮腫瘤樣品或冷凍腫瘤樣品。

【請求項 25】

如請求項 24 之方法，其中：

(i) 該第二治療劑係選自由下列各項組成之群：細胞毒性劑、生長抑制劑、放射治療劑、抗血管新生劑及其組合；及/或

(ii) 該癌症為肺癌、膀胱癌、黑色素瘤、腎臟癌、大腸直腸癌或頭頸癌。

【請求項 26】

如請求項 24 之方法，其中該肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。

【請求項 27】

如請求項 26 之方法，其中：

(i) 該 NSCLC 為局部晚期 NSCLC 或轉移性 NSCLC；

(ii) 該 NSCLC 為 IIIB 期 NSCLC；

(iii) 該 NSCLC 為 IV 期 NSCLC；

(iv) 該 NSCLC 為復發性 NSCLC；

(v) 該個體曾針對該 NSCLC 接受過至少一種用含鉑方案之先前治療，或該個體曾針對該 NSCLC 接受過至少兩種用含鉑方案之先前治療；或

(vi) 該個體未曾針對該 NSCLC 接受過用含鉑方案之先前治療。

【請求項 28】

如請求項 24 之方法，其中該膀胱癌為局部晚期或轉移性尿路上皮癌。

【請求項 29】

如請求項 28 之方法，其中：

(i) 該膀胱癌為轉移性尿路上皮癌；及/或

(ii) 該個體(a)未曾針對該膀胱癌接受過先前治療，或(b)該個體曾針對該膀胱癌接受過至少一種先前治療。

【請求項 30】

如請求項 11 之方法，其中：

(i) 該 PD-L1 之表現水準為蛋白質表現水準；或

(ii) 該 PD-L1 表現水準為 mRNA 表現水準。

【請求項 31】

如請求項 30 之方法，其中：

(i) 該 PD-L1 之蛋白質表現水準係使用選自由下列組成之群的方法來測定：免疫組織化學(IHC)、免疫螢光、流式細胞術及西方墨點法；

(ii) 該 PD-L1 之蛋白質表現水準係使用抗 PD-L1 抗體來測定；或

(iii) 該 PD-L1 之 mRNA 表現水準係使用選自由下列組成之群的方法來測定：定量聚合酶鏈反應(qPCR)、逆轉錄 qPCR (RT-qPCR)、RNA 定序、微陣列分析、原位雜交及基因表現連續分析(SAGE)。

【請求項 32】

一種 PD-L1 結合拮抗劑的用途，其係用於製造藥物，該藥物用於治療患有癌症之個體之方法，該方法包含：

(a) 測定來自該個體之腫瘤樣品之 tTMB 評分，其中該腫瘤樣品之 tTMB 評分落在或高於參考 tTMB 評分，藉此識別出該個體為可能受益於包含 PD-L1 結合拮抗劑之治療者，其中該參考 tTMB 評分為每兆鹼基 16 個突變；以及

(b) 投與有效量之 PD-L1 結合拮抗劑至該個體，其中該 PD-L1 結合拮抗劑為包含重鏈及輕鏈的抗 PD-L1 抗體，該重鏈包含 SEQ ID NO: 19 之 HVR-H1 序列、SEQ ID NO: 20 之 HVR-H2 序列及 SEQ ID NO: 21 之 HVR-H3 序列；且該輕鏈包含 SEQ ID NO: 22 之 HVR-L1 序列、SEQ ID NO: 23 之 HVR-L2 序列及 SEQ ID NO: 24 之 HVR-L3 序列。

【請求項 33】

一種 PD-L1 結合拮抗劑的用途，其係用於製造治療患有癌症之個體的藥物，其中來自該個體之腫瘤樣品已經測定為具有落在或高於參考 tTMB 評分之 tTMB 評分，藉此識別出該個體為可能受益於包含 PD-L1 結合拮抗劑之治療者，其中該參考 tTMB 評分為每兆鹼基 16 個突變，且其中該 PD-L1 結合拮抗劑為包含重鏈及輕鏈的抗 PD-L1 抗體，該重鏈包含 SEQ ID NO: 19 之 HVR-H1 序列、SEQ ID NO: 20 之 HVR-H2 序列及 SEQ ID NO: 21 之 HVR-H3 序列；且該輕鏈包含 SEQ ID NO: 22 之 HVR-L1 序列、SEQ ID NO: 23 之 HVR-L2 序列及 SEQ ID NO: 24 之 HVR-L3 序列。

【請求項 34】

一種包含有效量之 PD-L1 結合拮抗劑之組合物的用途，其係用於製造治療患有癌症之個體的藥物，其中來自該個體之腫瘤樣品已經測定為具有落在或高於參考 tTMB 評分之 tTMB 評分，藉此識別出該個體為可能受益於包含 PD-L1 結合拮抗劑之治療者，其中該參考 tTMB 評分為每兆鹼基 16 個突變，且其中該

PD-L1 結合拮抗劑為包含重鏈及輕鏈的抗 PD-L1 抗體，該重鏈包含 SEQ ID NO: 19 之 HVR-H1 序列、SEQ ID NO: 20 之 HVR-H2 序列及 SEQ ID NO: 21 之 HVR-H3 序列；且該輕鏈包含 SEQ ID NO: 22 之 HVR-L1 序列、SEQ ID NO: 23 之 HVR-L2 序列及 SEQ ID NO: 24 之 HVR-L3 序列。

【請求項 35】

如請求項 33 之用途，其中相對於預定之一組基因中之體細胞突變的參考水準，該 tTMB 評分反映在該預定之一組基因中所示之至少一個基因中之體細胞突變的水準。

【請求項 36】

如請求項 35 之用途，其中：

(i) 該等體細胞突變為取代、缺失及/或插入；或

(ii)該等體細胞突變為變化蛋白質之體細胞突變。

【請求項 37】

如請求項 36 之用途，其中：

(i) 該等取代、缺失及/或插入位於編碼區；及/或

(ii) 該等缺失及/或插入為插入缺失。

【請求項 38】

如請求項 33 之用途，其中該 tTMB 評分或該參考 tTMB 評分為等效 TMB 值。

【請求項 39】

如請求項 33 之用途，其中該腫瘤樣品之 tTMB 評分為大於或等於 16 mut/Mb。

【請求項 40】

如請求項 39 之用途，其中該腫瘤樣品之 tTMB 評分為大於或等於 20

mut/Mb。

【請求項 41】

如請求項 35 之用途，其中該等預定之一組基因包含 300 至 400 個基因，覆蓋至少 0.05 Mb 至 10 Mb。

【請求項 42】

如請求項 41 之用途，其中該等預定之一組基因覆蓋 1.1 Mb。

【請求項 43】

如請求項 38 之用途，其中該等效 TMB 值係藉由全外顯子組定序(WES)來確定。

【請求項 44】

如請求項 33 之用途，其中該腫瘤樣品已經測定為：在該腫瘤樣品中 1%或以上之腫瘤細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 45】

如請求項 44 之用途，其中該腫瘤樣品已經測定為：在該腫瘤樣品中 5%或以上之腫瘤細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 46】

如請求項 45 之用途，其中該腫瘤樣品已經測定：在該腫瘤樣品中 10%或以上之腫瘤細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 47】

如請求項 46 之用途，其中該腫瘤樣品已經測定：在該腫瘤樣品中 20%或以上之腫瘤細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 48】

如請求項 47 之用途，其中該腫瘤樣品已經測定：在該腫瘤樣品中 50%或以上之腫瘤細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 49】

如請求項 33 之用途，其中該腫瘤樣品已經測定：在該腫瘤樣品中之腫瘤細胞中具有不可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 50】

如請求項 33 之用途，其中該腫瘤樣品已經測定：在該腫瘤樣品中之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 51】

如請求項 50 之用途，其中該腫瘤樣品已經測定：在占該腫瘤樣品之 1%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 52】

如請求項 51 之用途，其中該腫瘤樣品已經測定：在占該腫瘤樣品之 5%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 53】

如請求項 52 之用途，其中該腫瘤樣品已經測定：在占該腫瘤樣品之 10%或以上之腫瘤浸潤免疫細胞中具有可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 54】

如請求項 33 之用途，其中該腫瘤樣品已經測定：在腫瘤浸潤免疫細胞中具有不可偵測之 PD-L1 表現水準。

【請求項 55】

如請求項 33 之用途，其中該抗 PD-L1 抗體為阿特珠單抗(atezolizumab)。

【請求項 56】

如請求項 33 之用途，其中該抗 PD-L1 抗體包含：包含 SEQ ID NO:25 之胺基酸序列之重鏈可變區及包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【請求項 57】

如請求項 32 至 56 中任一項之用途，其中：

(i) 該 PD-L1 結合拮抗劑係調配為用於與第二治療劑組合投與；

(ii) 該癌症為肺癌、腎臟癌、膀胱癌、乳癌、大腸直腸癌、卵巢癌、胰臟癌、胃癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、蕈樣肉芽腫、默克爾細胞癌、子宮內膜癌、皮膚癌或惡性血液疾病；或

(iii) 該腫瘤樣品為經福馬林固定且經石蠟包埋(FFPE)之腫瘤樣品、歸檔腫瘤樣品、新鮮腫瘤樣品或冷凍腫瘤樣品。

【請求項 58】

如請求項 57 之用途，其中：

(i) 該第二治療劑係選自由下列各項組成之群：細胞毒性劑、生長抑制劑、放射治療劑、抗血管新生劑及其組合；及/或

(ii) 該癌症為肺癌、膀胱癌、黑色素瘤、腎臟癌、大腸直腸癌或頭頸癌。

【請求項 59】

如請求項 57 之用途，其中該肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。

【請求項 60】

如請求項 59 之用途，其中：

(i) 該 NSCLC 為局部晚期 NSCLC 或轉移性 NSCLC；

(ii) 該 NSCLC 為 IIIB 期 NSCLC；

(iii) 該 NSCLC 為 IV 期 NSCLC；

(iv) 該 NSCLC 為復發性 NSCLC；

(v) 該個體曾針對該 NSCLC 接受過至少一種用含鉑方案之先前治療，或該個體曾針對該 NSCLC 接受過至少兩種用含鉑方案之先前治療；或

(vi) 該個體未曾針對該 NSCLC 接受過用含鉑方案之先前治療。

【請求項 61】

如請求項 57 之用途，其中該膀胱癌為局部晚期或轉移性尿路上皮癌。

【請求項 62】

如請求項 61 之用途，其中：

(i) 該膀胱癌為轉移性尿路上皮癌；及/或

(ii) 該個體(a)未曾針對該膀胱癌接受過先前治療，或(b)該個體曾針對該膀胱癌接受過至少一種先前治療。

【請求項 63】

如請求項 44 之用途，其中：

(i) 該 PD-L1 之表現水準為蛋白質表現水準；或

(ii) 該 PD-L1 表現水準為 mRNA 表現水準。

【請求項 64】

如請求項 63 之用途，其中：

(i) 該 PD-L1 之蛋白質表現水準係使用選自由下列組成之群的方法來測定：免疫組織化學(IHC)、免疫螢光、流式細胞術及西方墨點法；

(ii) 該 PD-L1 之蛋白質表現水準係使用抗 PD-L1 抗體來測定；或

(iii) 該 PD-L1 之 mRNA 表現水準係使用選自由下列組成之群的方法來測定：定量聚合酶鏈反應(qPCR)、逆轉錄 qPCR (RT-qPCR)、RNA 定序、微陣列分析、原位雜交及基因表現連續分析(SAGE)。

【請求項 65】

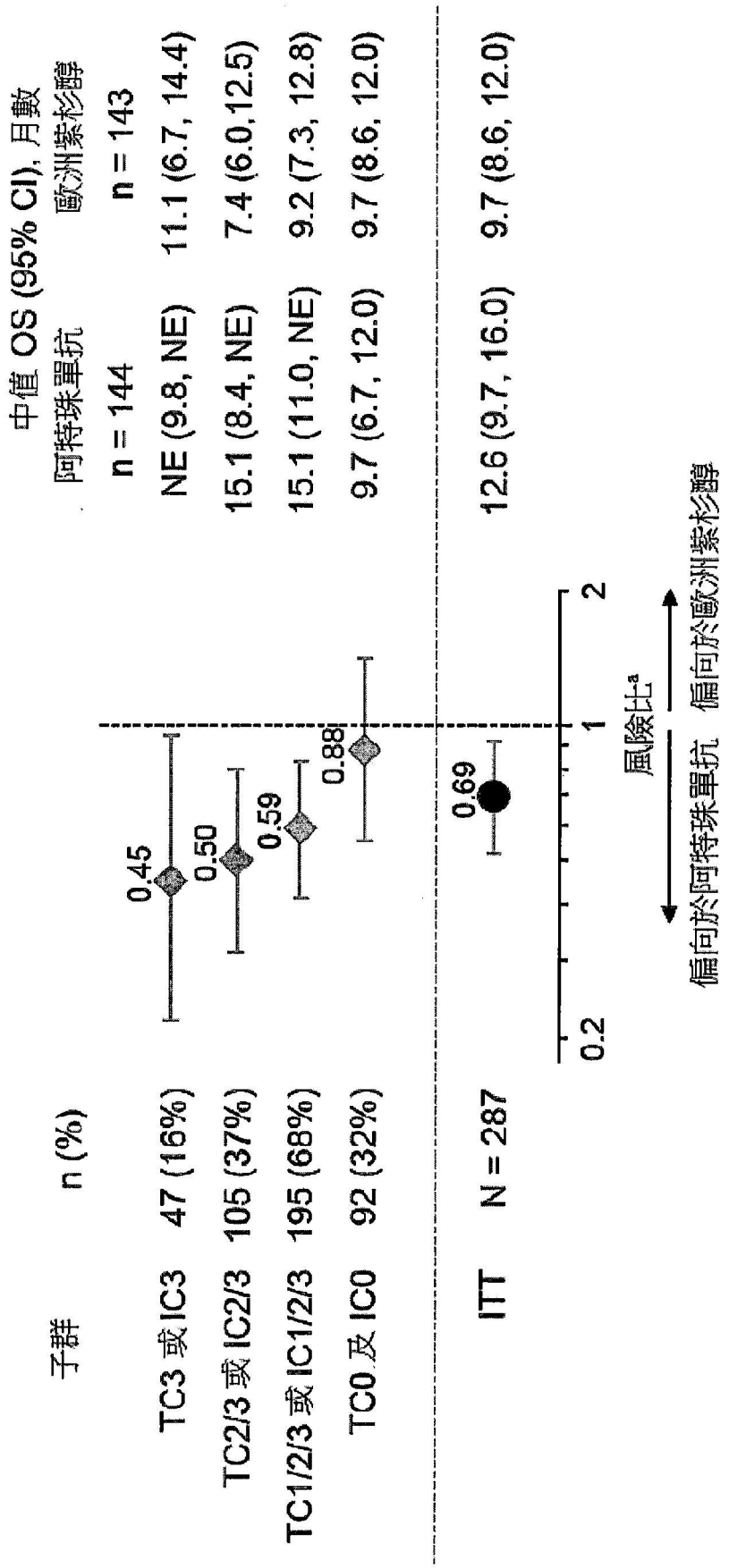
一種阿特珠單抗(atezolizumab)的用途，其係用於製造治療患有癌症之個體的藥物，其中該阿特珠單抗係經調配用於作為單一療法投與，其中在投與前，已確定從該個體之腫瘤樣本中的 tTMB 評分落在或高於每兆鹼基 16 個突變的參考 tTMB 評分，藉此識別出該個體為可能受益於阿特珠單抗單治療者，其中該

tTMB 評分係表示為在 100 kb 至 10 Mb 之間經限定之經定序鹼基數目中計數的體細胞突變數目。

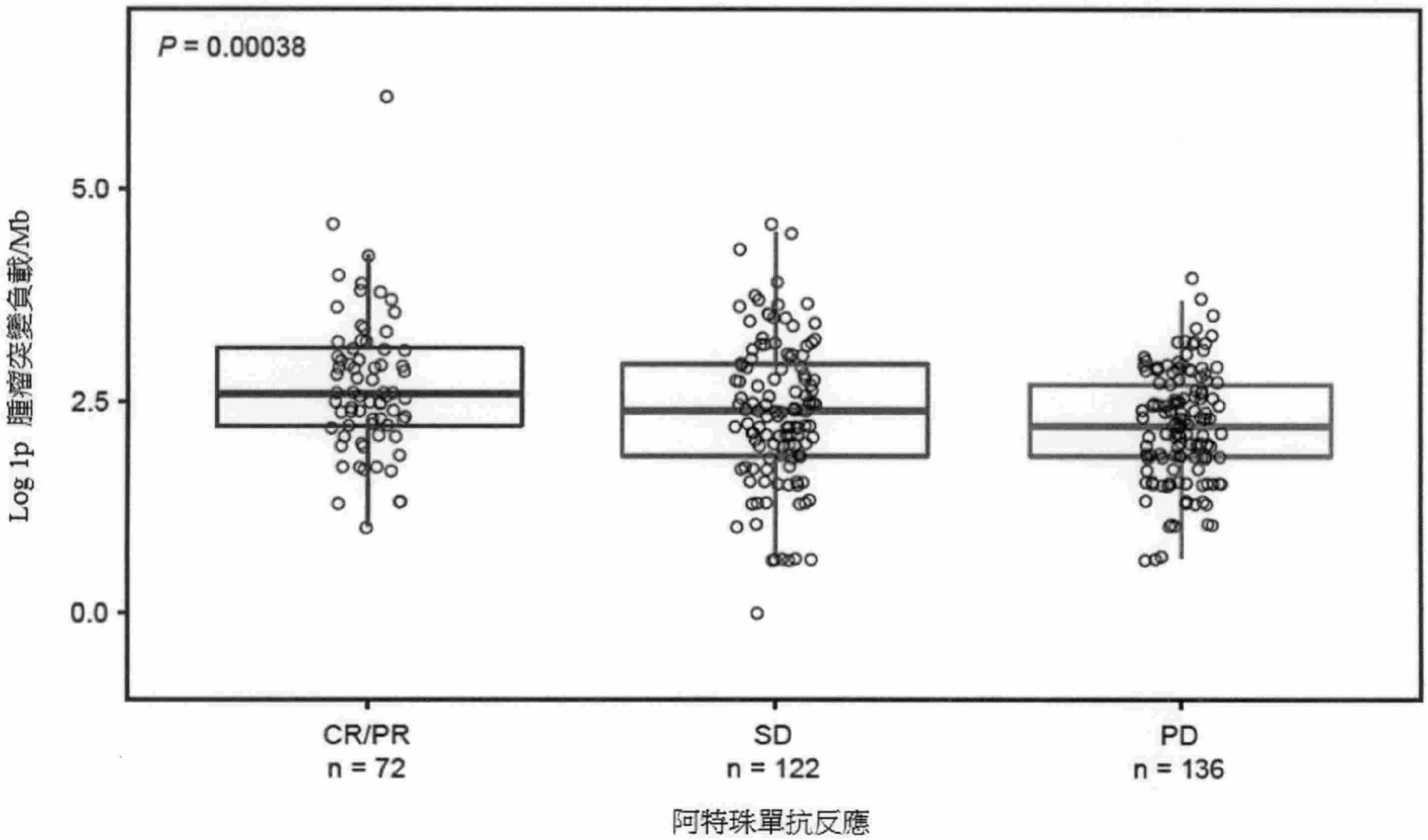
【請求項 66】

如請求項 65 之用途，其中該癌症為 NSCLC、尿路上皮癌或黑色素瘤。

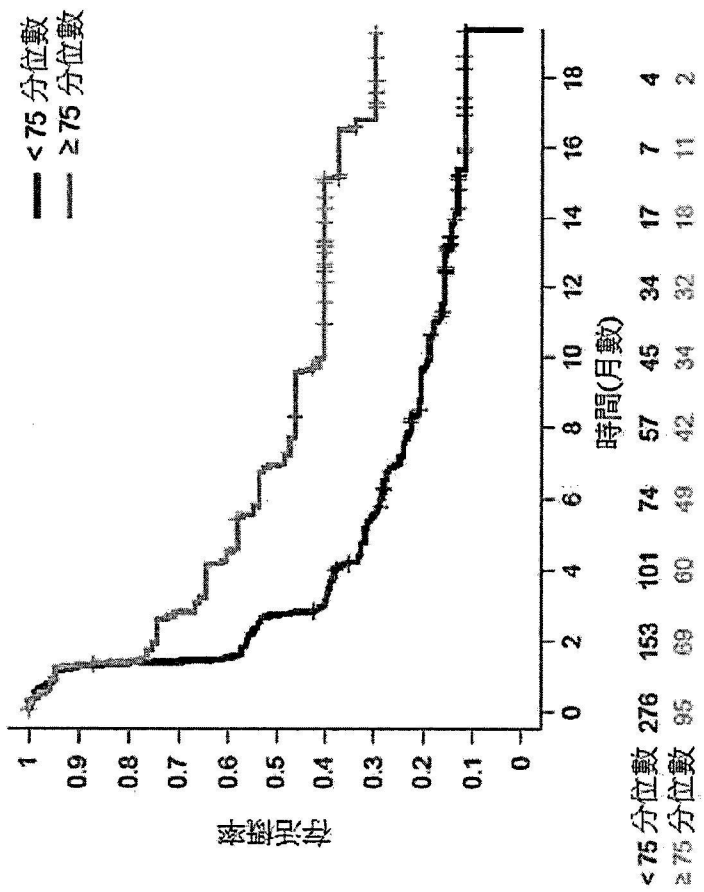
【發明圖式】

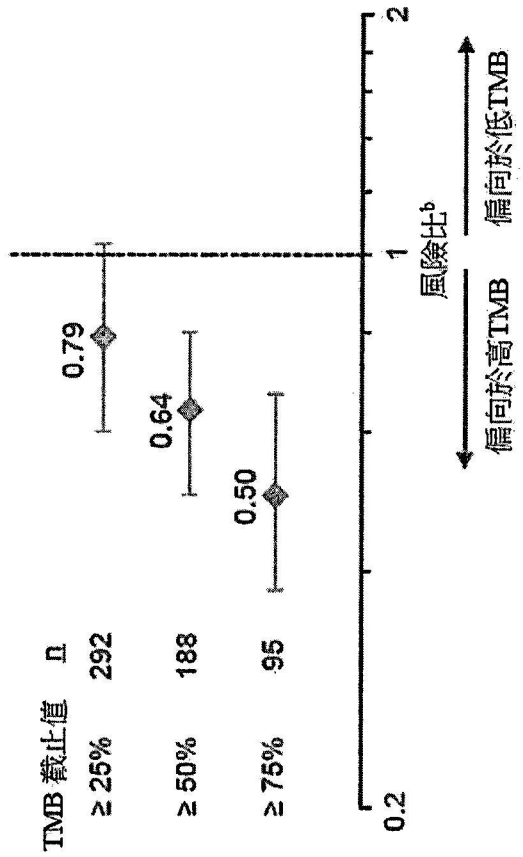

子群
n (%)
中值 OS (95% CI), 月數
阿特珠單抗
n = 144
歐洲紫杉醇
n = 143
TC3 或 IC3
47 (16%)
NE (9.8, NE)
11.1 (6.7, 14.4)
0.45
TC2/3 或 IC2/3
105 (37%)
15.1 (8.4, NE)
7.4 (6.0,12.5)
0.50
TC1/2/3 或 IC1/2/3
195 (68%)
15.1 (11.0, NE)
9.2 (7.3, 12.8)
0.59
TC0 及 IC0
92 (32%)
9.7 (6.7, 12.0)
9.7 (8.6, 12.0)
0.88
ITT
N = 287
12.6 (9.7, 16.0)
9.7 (8.6, 12.0)
0.69
0.2
1
2
風險比[a]
偏向於阿特珠單抗
偏向於歐洲紫杉醇

【圖 1】

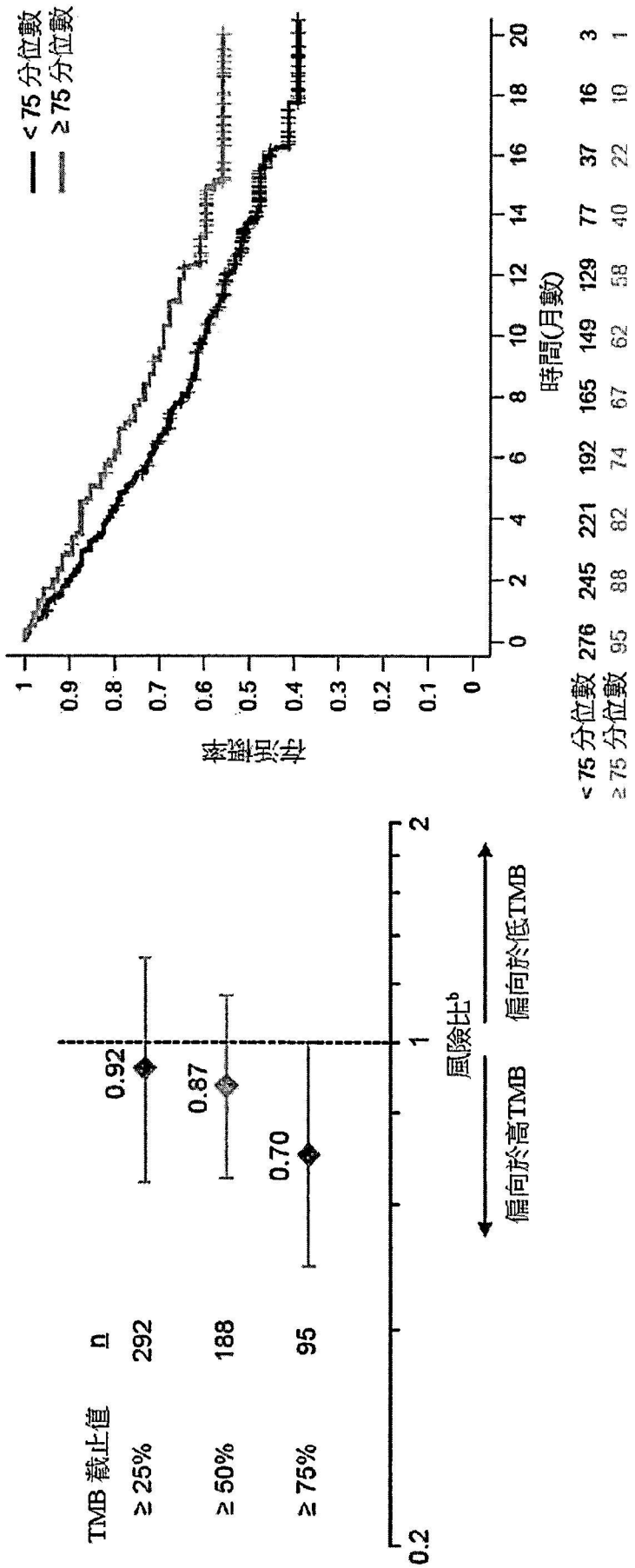

P = 0.00038
Log 1p 腫瘤突變負載/Mb
5.0
2.5
0.0
CR/PR
n = 72
SD
n = 122
PD
n = 136
阿特珠單抗反應

【圖 2A】

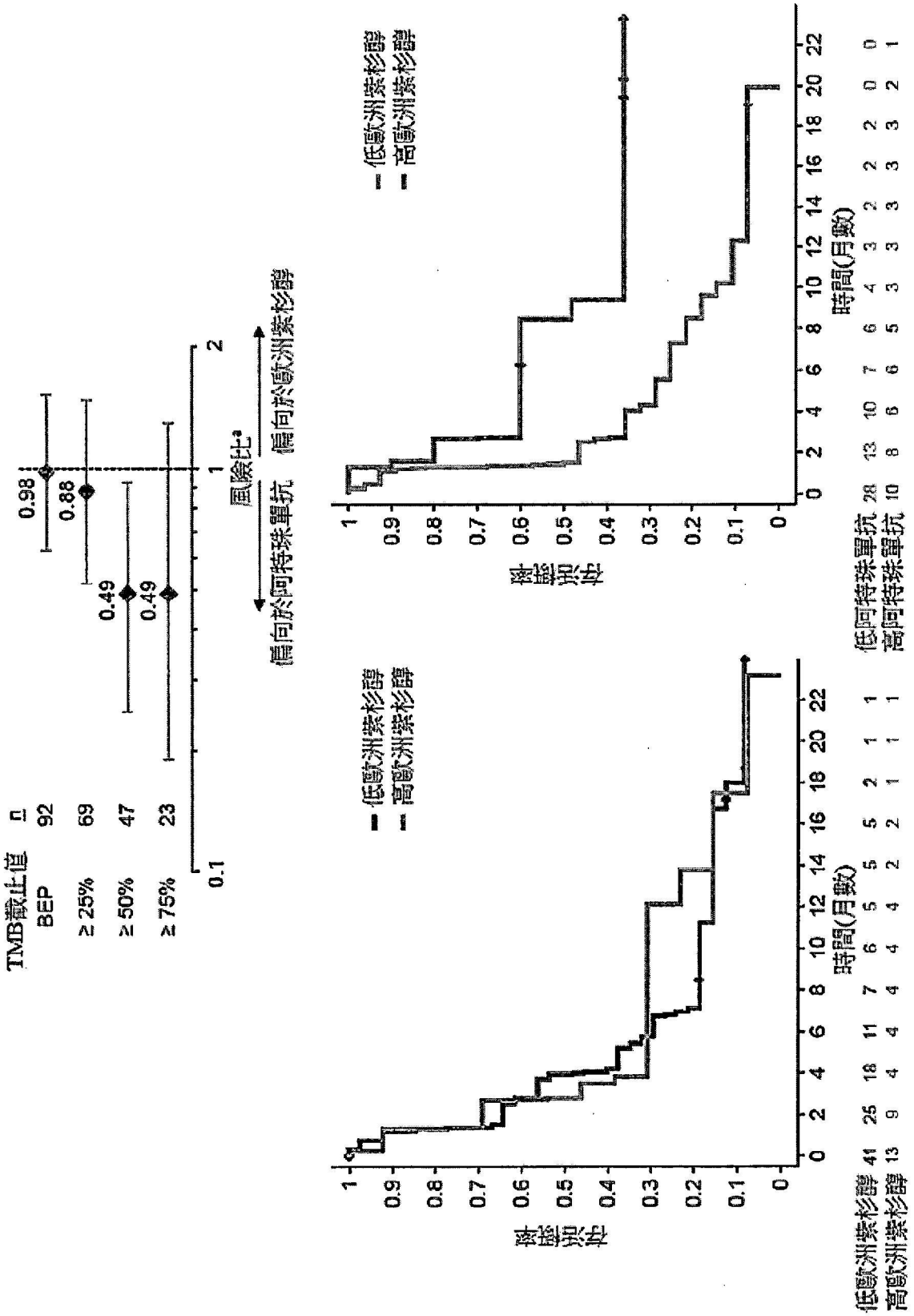

< 75 分位數
≥ 75 分位數
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18
時間(月數)
< 75 分位數 276 153 101 74 57 45 34 17 7 4
≥ 75 分位數 95 69 60 49 42 34 32 18 11 2


TMB 截止值 n
≥ 25% 292
≥ 50% 188
≥ 75% 95
0.79
0.64
0.50
0.2
1
2
風險比b
偏向於高TMB
偏向於低TMB

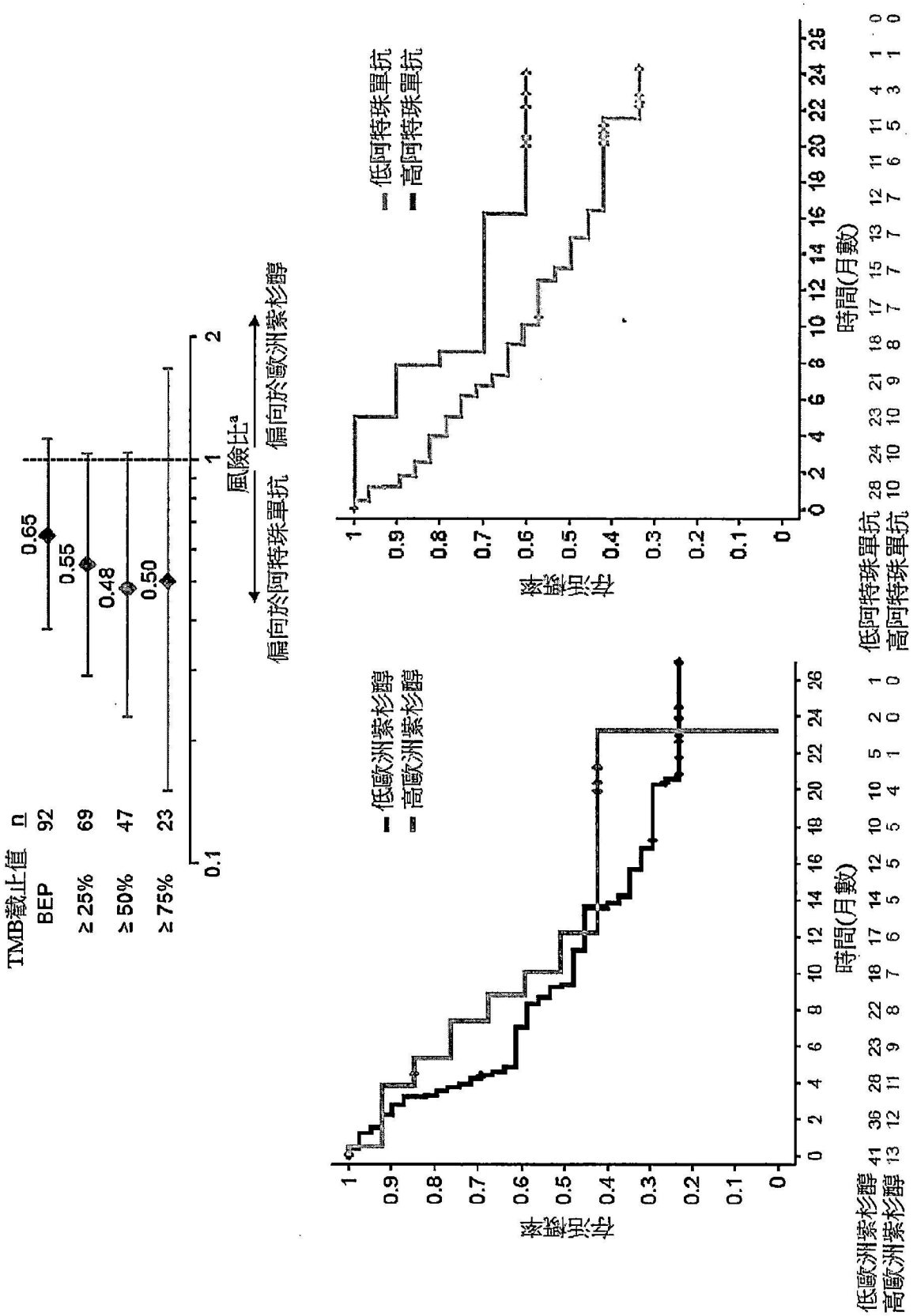
【圖 2B】


< 75 分位數
≥ 75 分位數
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
時間(月數)
< 75 分位數 276 245 221 192 165 149 129 77 37 16 3
≥ 75 分位數 95 88 82 74 67 62 58 40 22 10 1
TMB 截止值 n
≥ 25% 292
≥ 50% 188
≥ 75% 95
0.92
0.87
0.70
0.2
1
2
風險比b
偏向於高TMB
偏向於低TMB

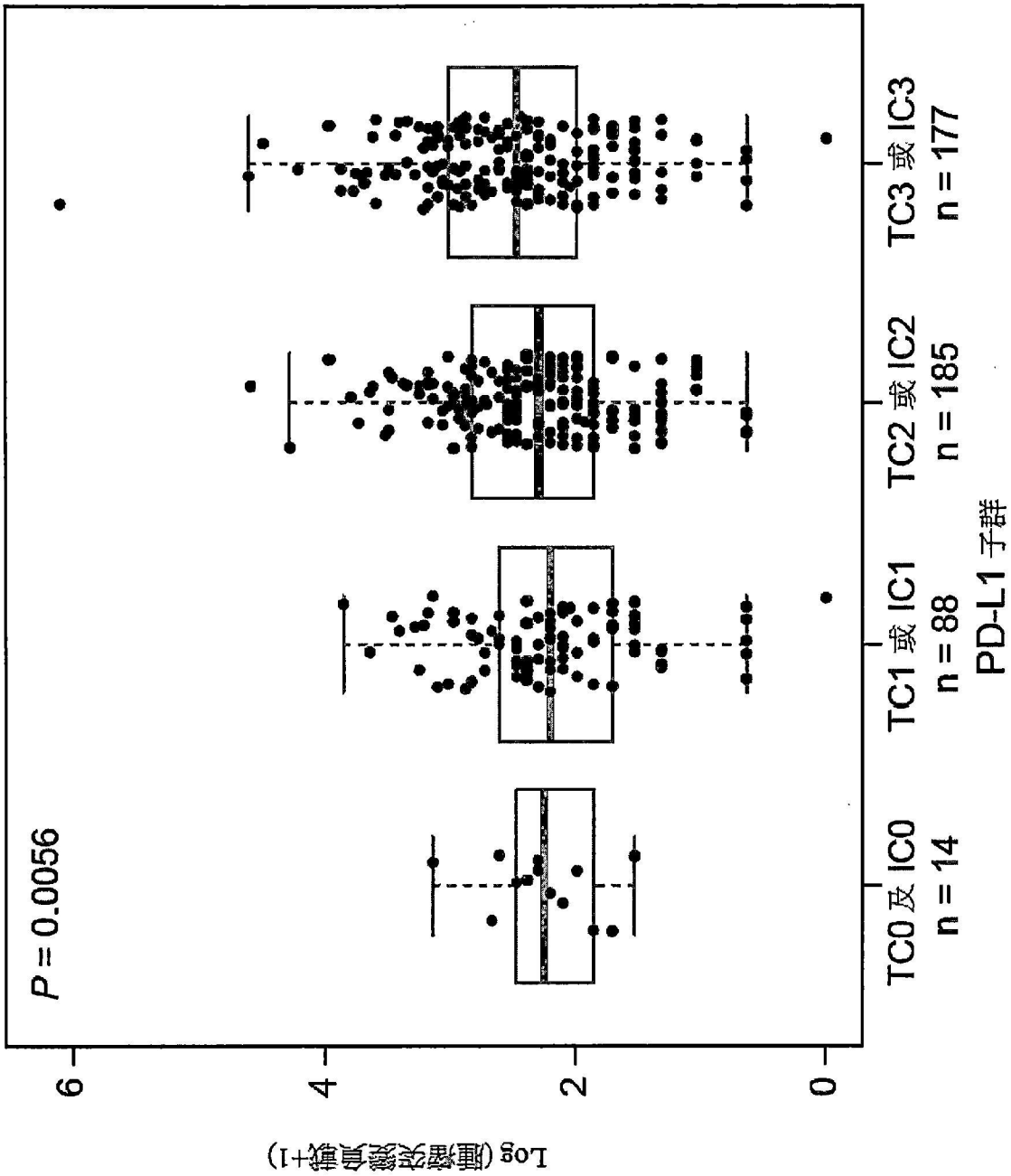
【圖 2C】


TMB截止值 n
BEP 92
≥ 25% 69
≥ 50% 47
≥ 75% 23
0.98
0.88
0.49
0.49
0.1
1
2
風險比a
偏向於阿特珠單抗
偏向於歐洲紫杉醇
存活機率
時間(月數)
低歐洲紫杉醇
高歐洲紫杉醇
低歐洲紫杉醇 41 25 18 11 7 6 5 5 2 1 1
高歐洲紫杉醇 13 9 4 4 4 4 4 2 2 1 1
低阿特珠單抗 28 13 10 7 6 4 3 2 2 2 0 0
高阿特珠單抗 10 8 6 6 5 3 3 3 3 2 2 1

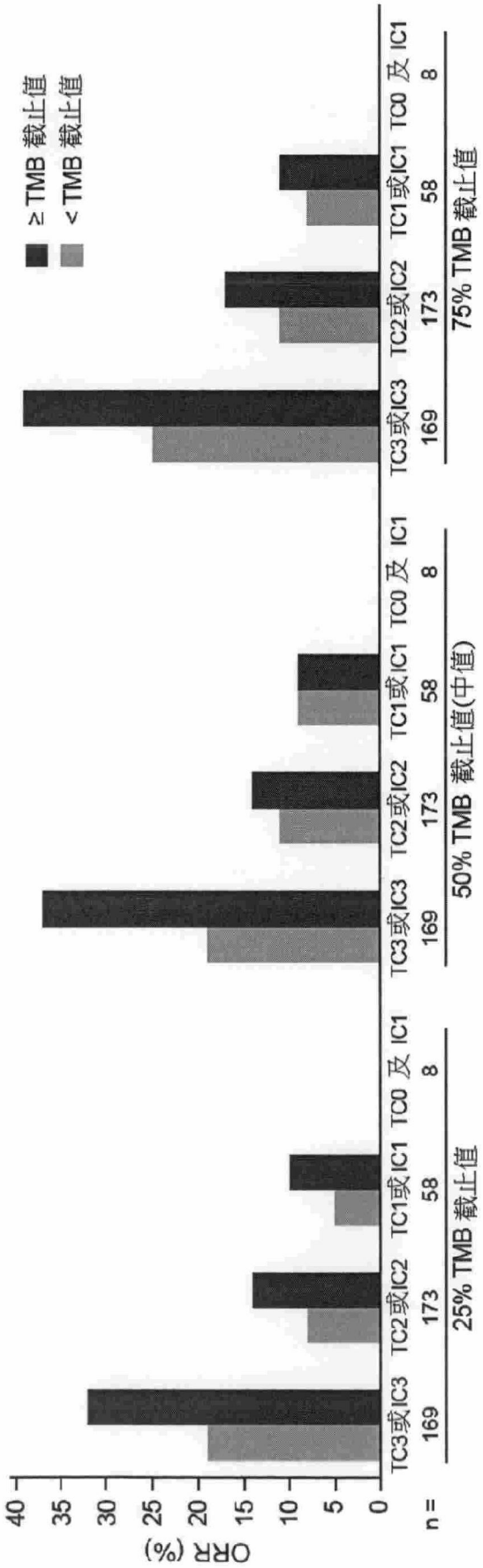
【圖 3A】


TMB截止值 n
BEP 92
≥ 25% 69
≥ 50% 47
≥ 75% 23
0.65
0.55
0.48
0.50
0.1
1
2
風險比a
偏向於阿特珠單抗
偏向於歐洲紫杉醇
低歐洲紫杉醇
高歐洲紫杉醇
存活機率
時間(月數)
低歐洲紫杉醇 41 36 28 23 22 18 17 14 12 10 10 5 2 1
高歐洲紫杉醇 13 12 11 9 8 7 6 5 5 5 4 1 0 0
低阿特珠單抗
高阿特珠單抗
無惡化存活
時間(月數)
低阿特珠單抗 28 24 23 21 18 17 15 13 12 11 11 4 1 0
高阿特珠單抗 10 10 10 9 8 7 7 7 6 5 3 1 0

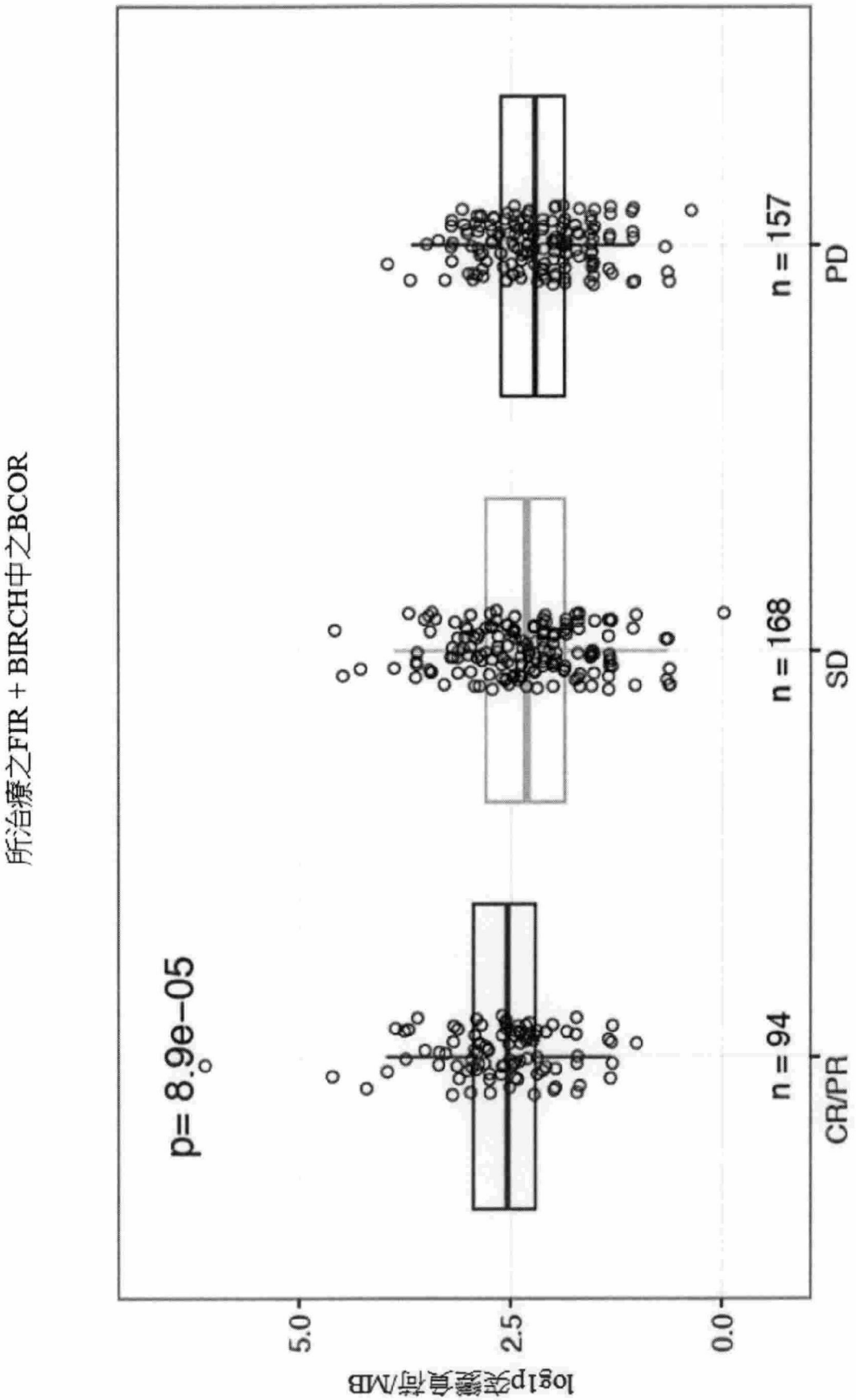
【圖 3B】


P = 0.0056
6
4
2
0
Log (腫瘤突變負載+1)
TC0 及 IC0
n = 14
TC1 或 IC1
n = 88
TC2 或 IC2
n = 185
TC3 或 IC3
n = 177
PD-L1 子群

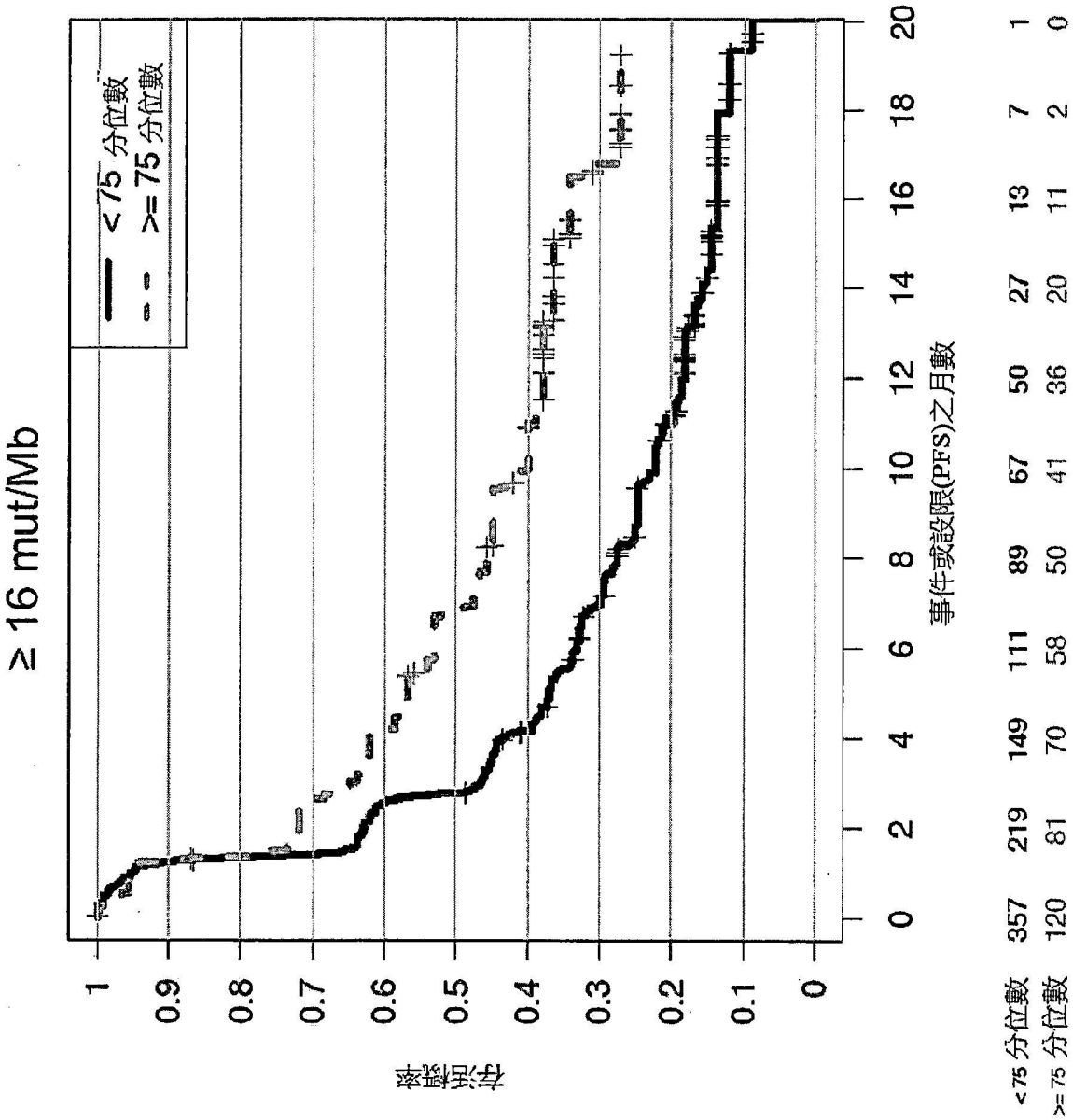
【圖 4】


≥ TMB 截止值
< TMB 截止值
ORR (%)
40
35
30
25
20
15
10
5
0
n =
TC3或IC3
TC2或IC2
TC1或IC1
TC0 及 IC1
169
173
58
8
25% TMB 截止值
50% TMB 截止值(中值)
75% TMB 截止值

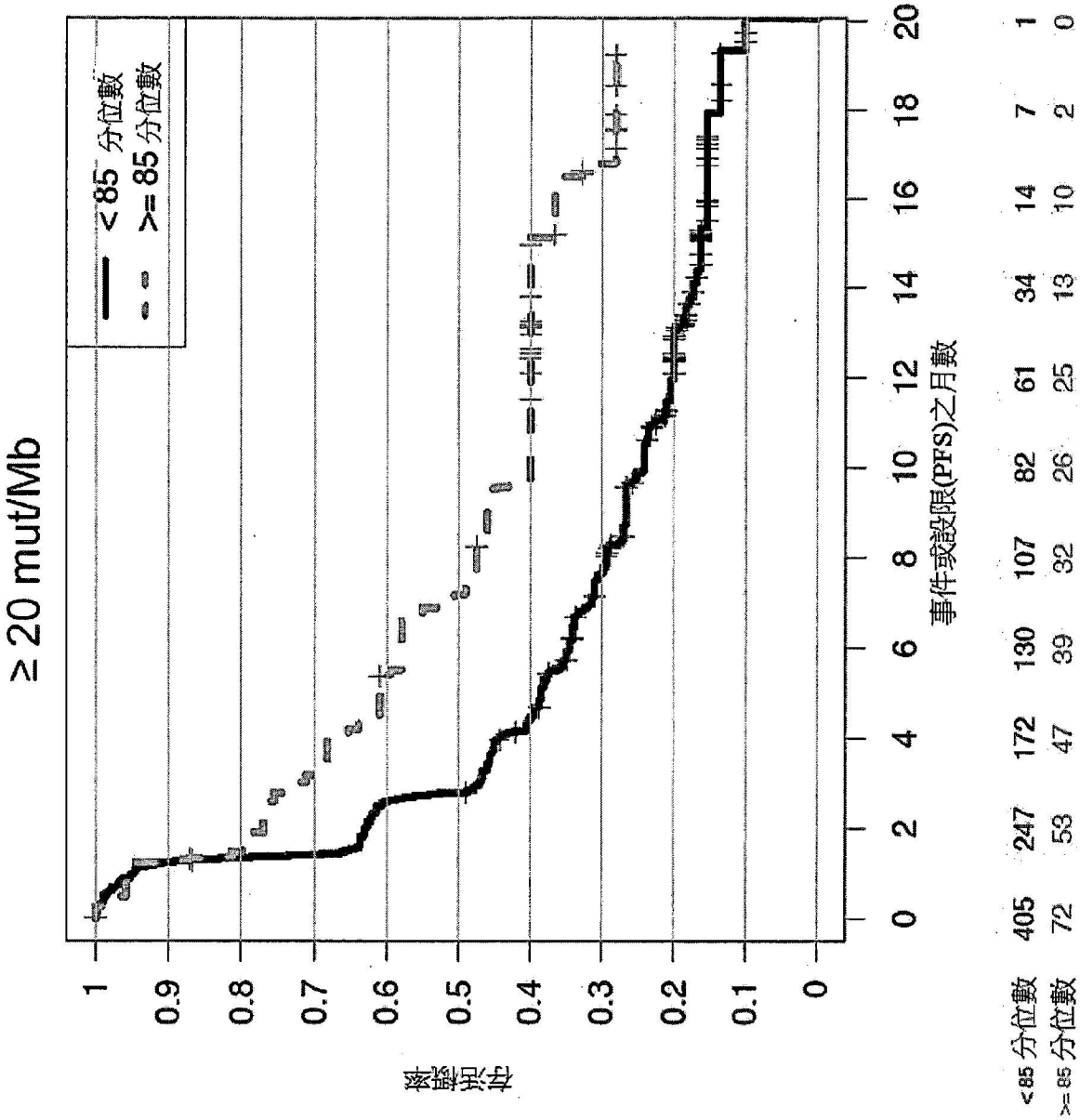
【圖 5】


所治療之FIR + BIRCH中之BCOR
p= 8.9e−05
5.0
2.5
0.0
log1p突變負荷/MB
n = 94
n = 168
n = 157
CR/PR
SD
PD

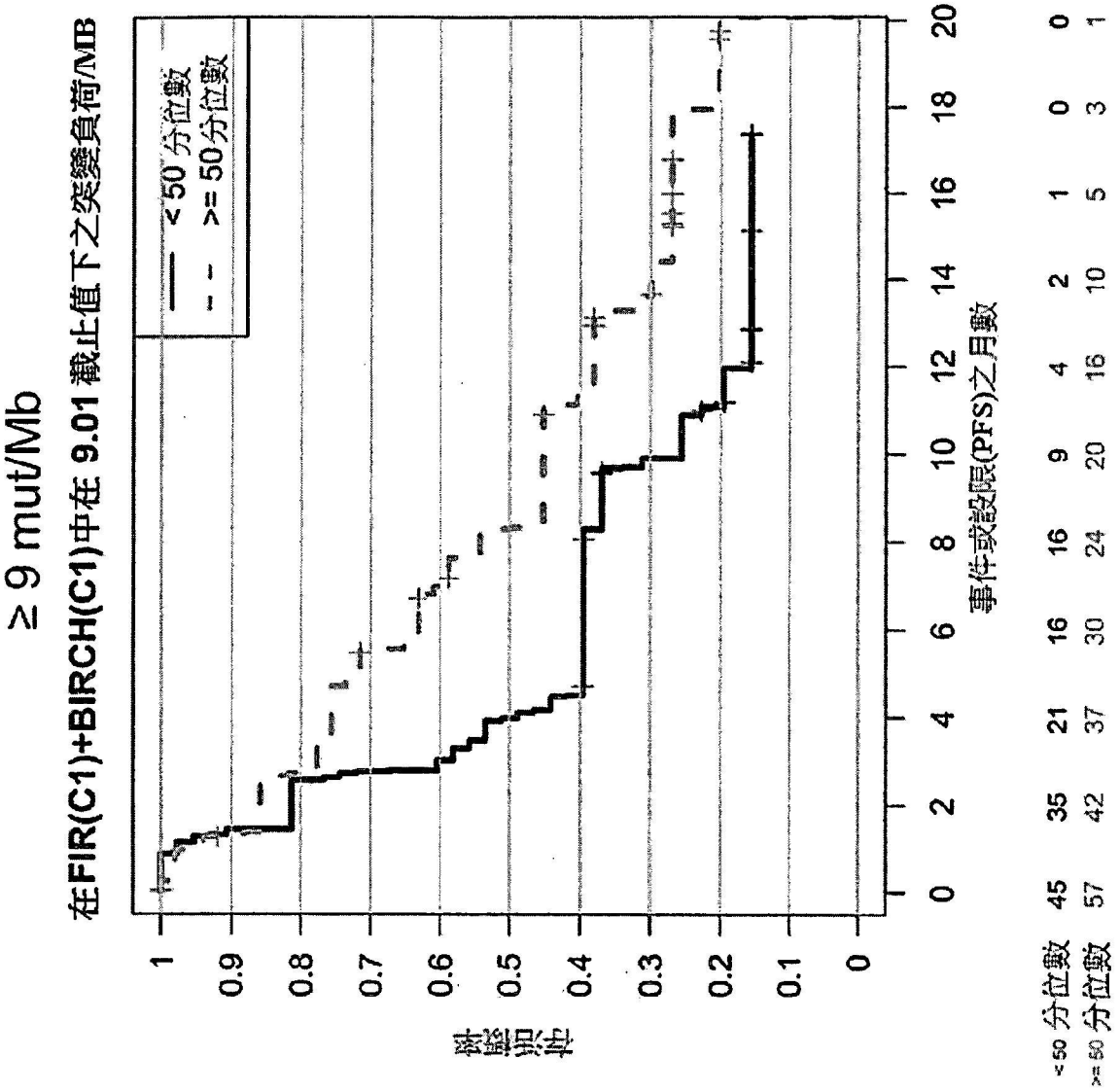
【圖 6】


≥ 16 mut/Mb
<75 分位數
>= 75 分位數
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
事件或設限(PFS)之月數
<75 分位數 357 219 149 111 89 67 50 27 13 7 1
>= 75 分位數 120 81 70 58 50 41 36 20 11 2 0

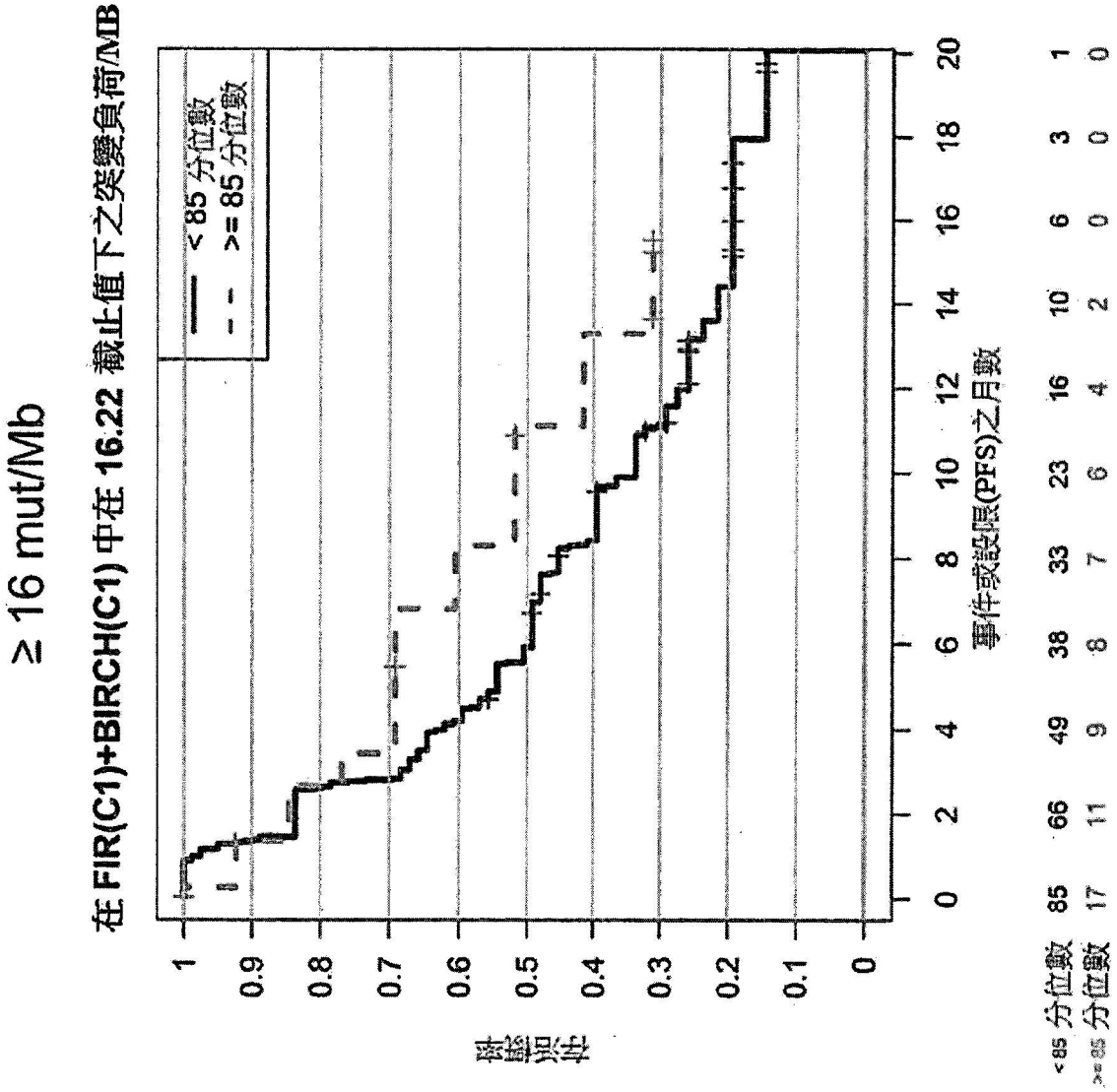
【圖 7A】


≥ 20 mut/Mb
<85 分位數
>= 85 分位數
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
事件或設限(PFS)之月數
<85 分位數 405 247 172 130 107 82 61 34 14 7 1
>= 85 分位數 72 53 47 39 32 26 25 13 10 2 0

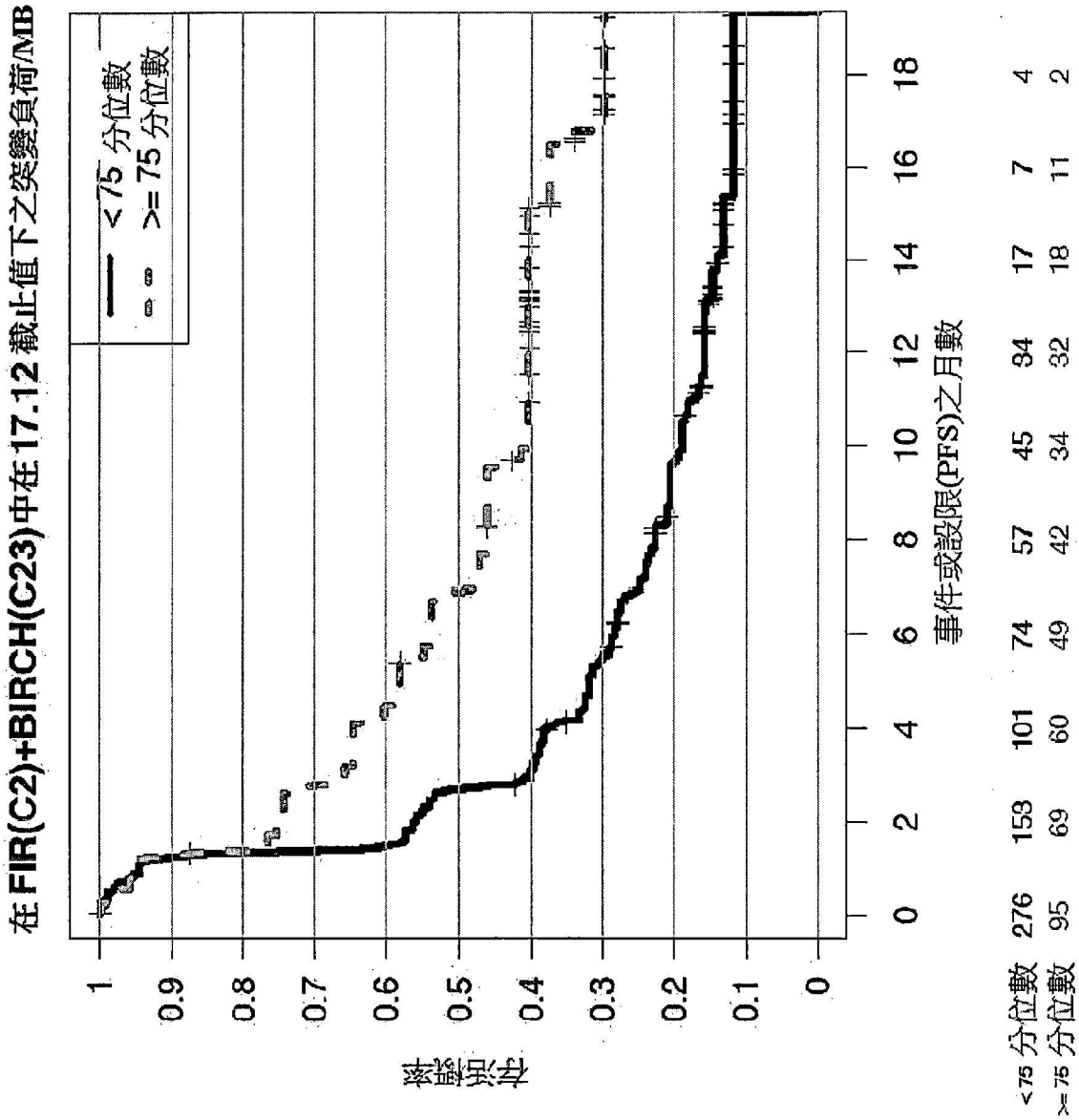
【圖 7B】


≥ 9 mut/Mb
在FIR(C1)+BIRCH(C1)中在 9.01 截止值下之突變負荷/MB
< 50 分位數
>= 50分位數
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
事件或設限(PFS)之月數
< 50 分位數 45 35 21 16 16 9 4 2 1 0 0
>= 50 分位數 57 42 37 30 24 20 16 10 5 3 1

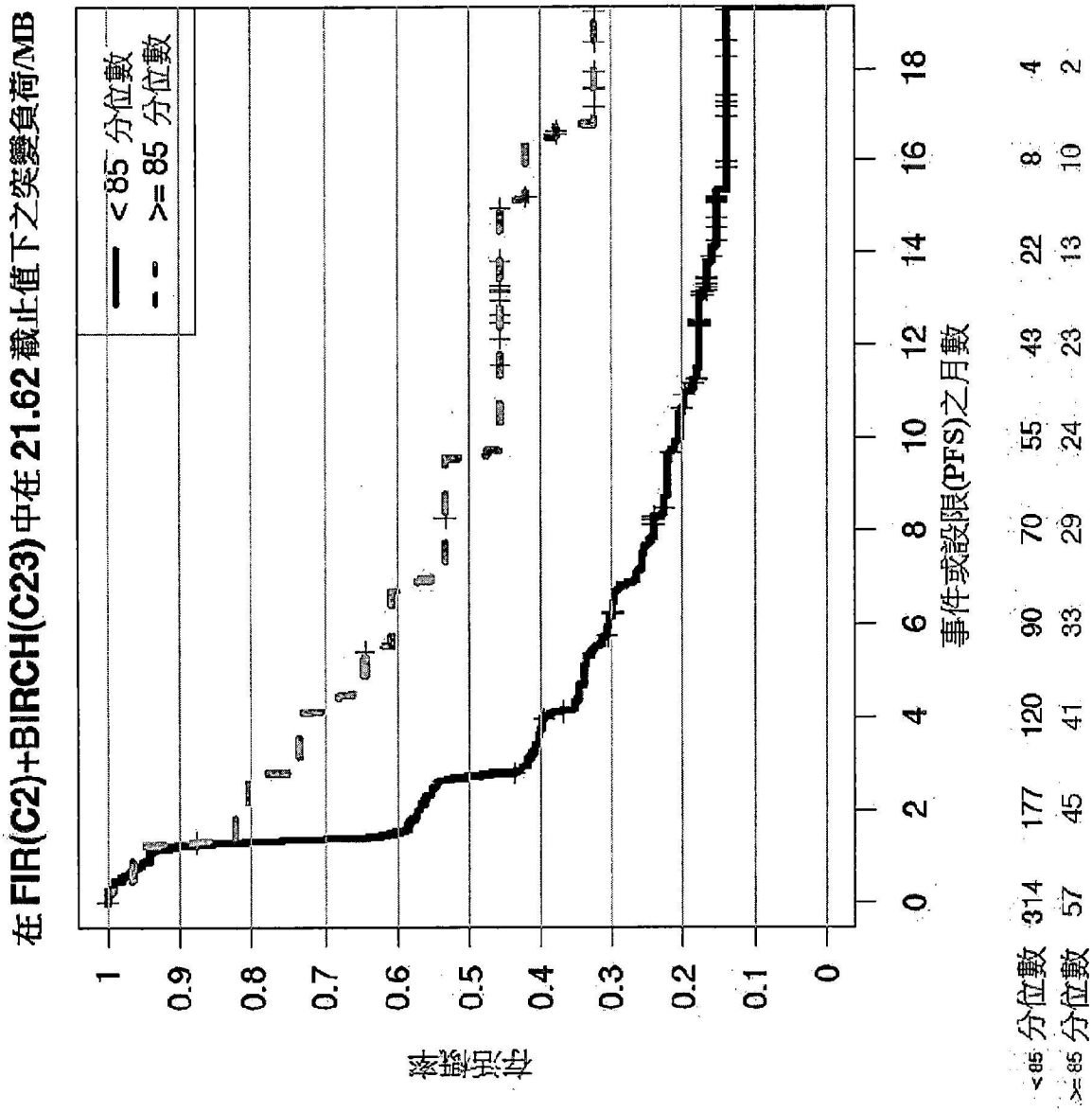
【圖 7C】


≥ 16 mut/Mb
在 FIR(C1)+BIRCH(C1) 中在 16.22 截止值下之突變負荷/MB
< 85 分位數
>= 85 分位數
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
事件或設限(PFS)之月數
< 85 分位數 85 66 49 38 33 23 16 10 6 3 1
>= 85 分位數 17 11 9 8 7 6 4 2 0 0 0

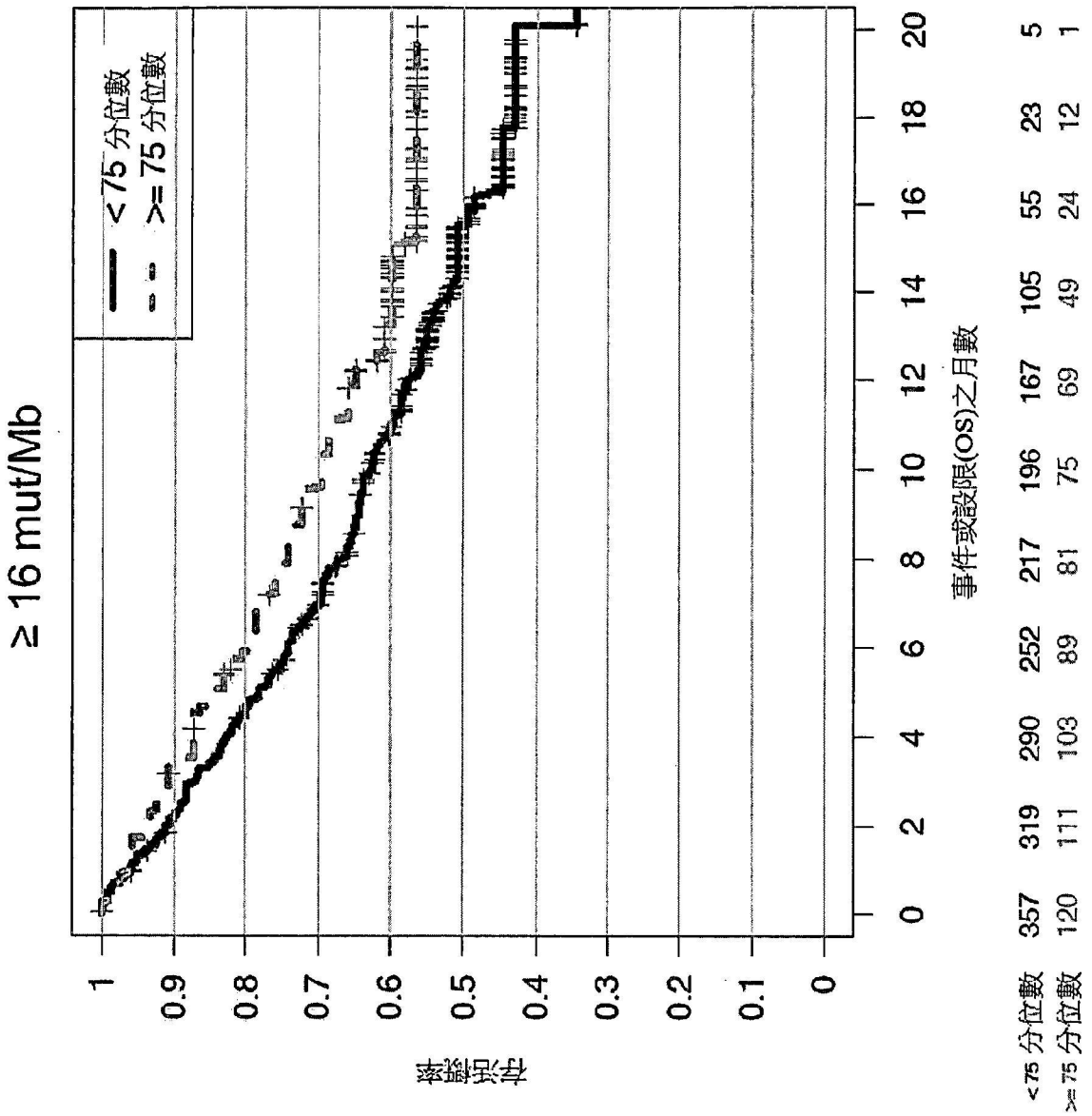
【圖 7D】


在 FIR(C2)+BIRCH(C23)中在 17.12 截止值下之突變負荷/MB
< 75 分位數
>= 75 分位數
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18
事件或設限(PFS)之月數
< 75 分位數 276 153 101 74 57 45 34 17 7 4
>= 75 分位數 95 69 60 49 42 34 32 18 11 2

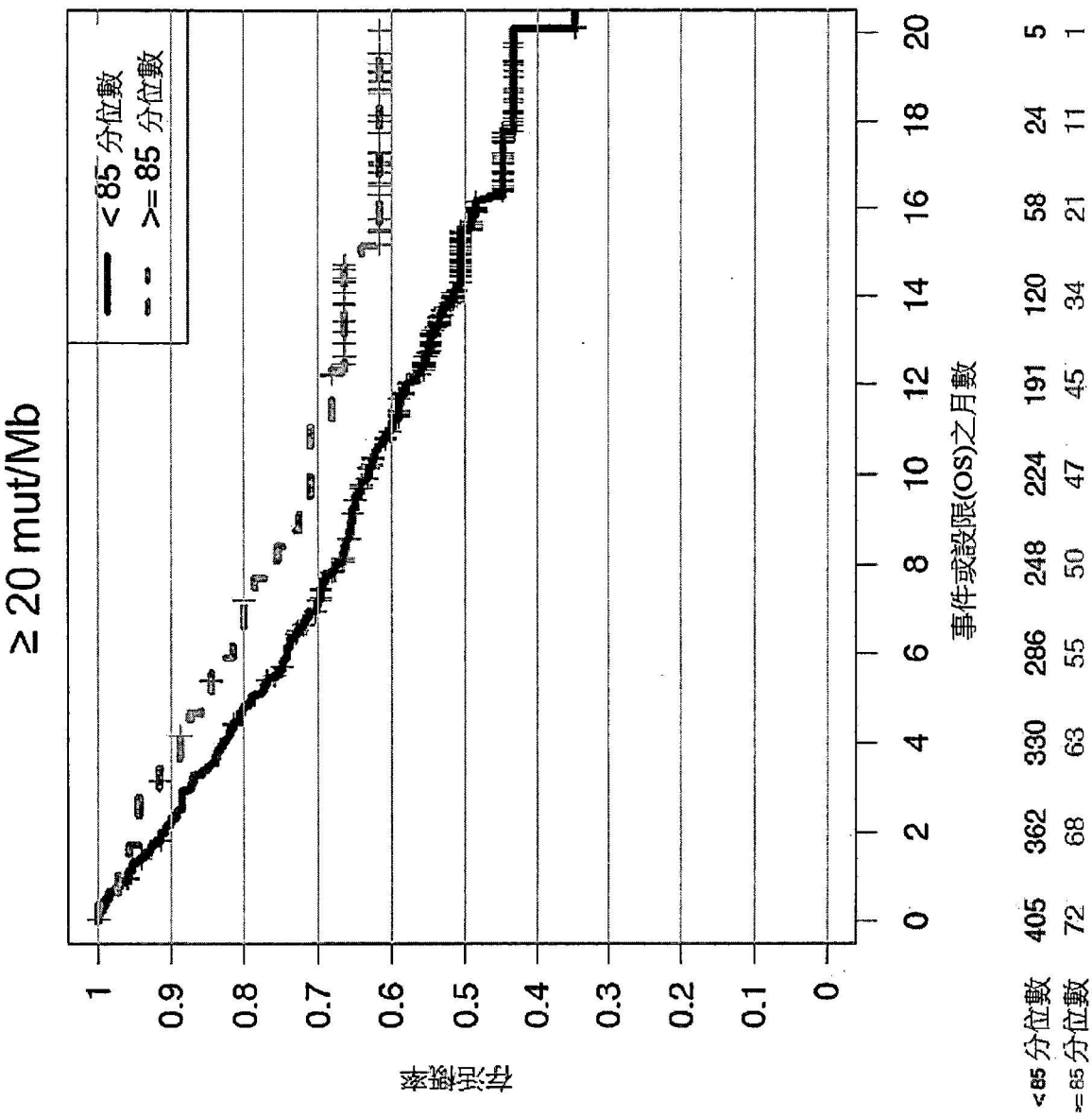
【圖 7E】


在 FIR(C2)+BIRCH(C23)中在 21.62 截止值下之突變負荷/MB
< 85 分位數
>= 85 分位數
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
事件或設限(PFS)之月數
< 85 分位數 314 177 120 90 70 55 43 22 8 4
>= 85 分位數 57 45 41 33 29 24 23 13 10 2

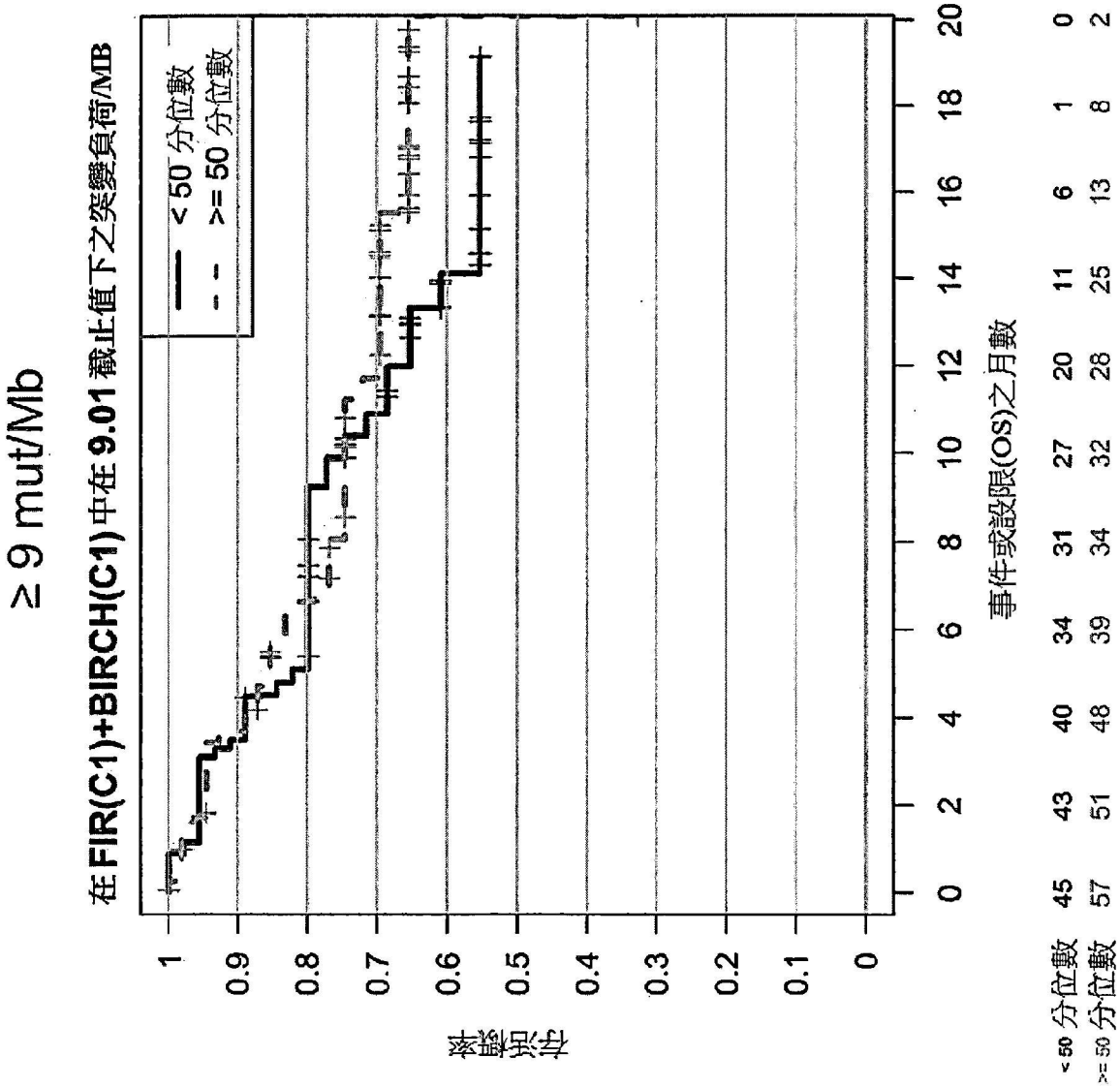
【圖 7F】


≥ 16 mut/Mb
<75 分位數
>= 75 分位數
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
事件或設限(OS)之月數
<75 分位數 357 319 290 252 217 196 167 105 55 23 5
>= 75 分位數 120 111 103 89 81 75 69 49 24 12 1

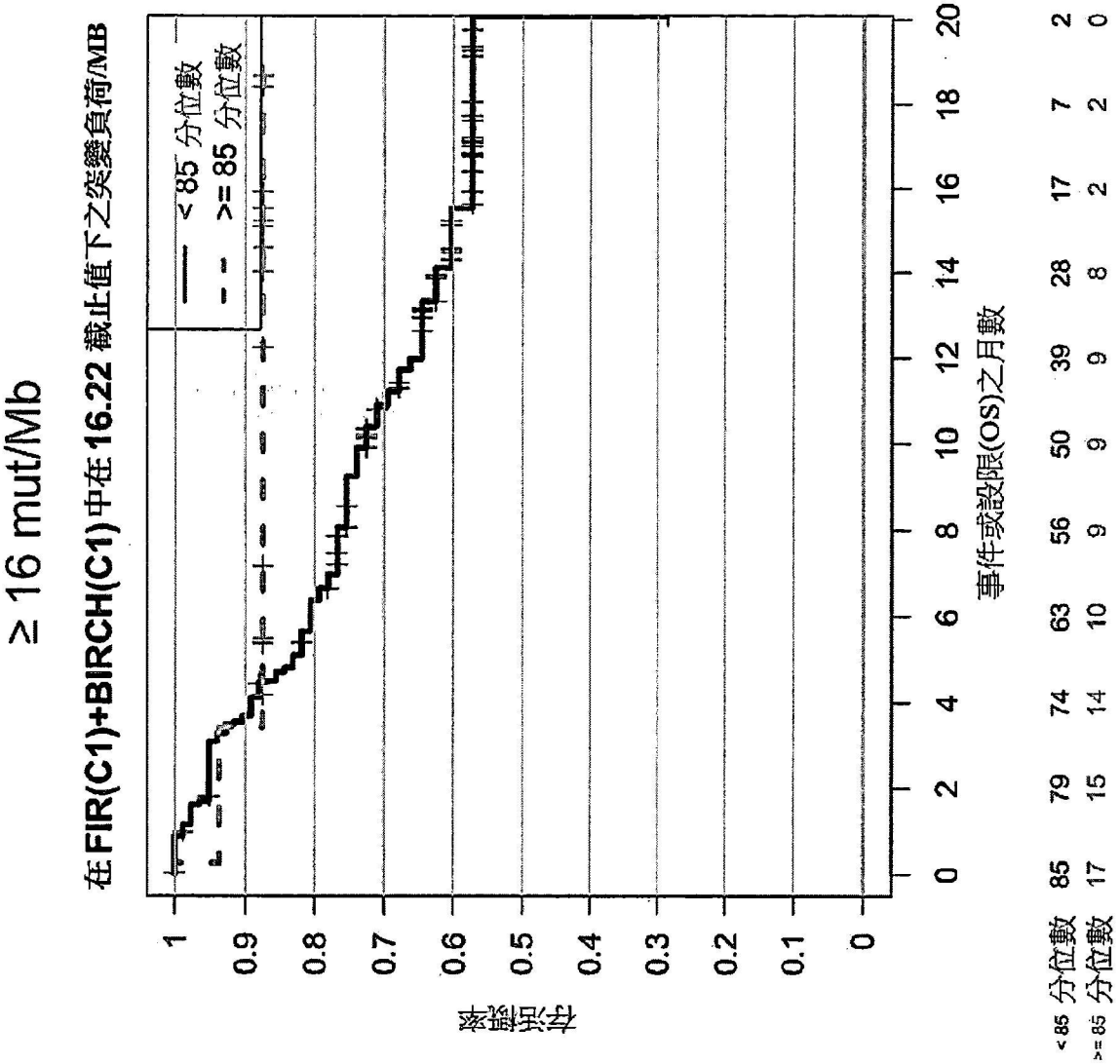
【圖 8A】


≥ 20 mut/Mb
< 85 分位數
>= 85 分位數
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
事件或設限(OS)之月數
< 85 分位數 405 362 330 286 248 224 191 120 58 24 5
>= 85 分位數 72 68 63 55 50 47 45 34 21 11 1

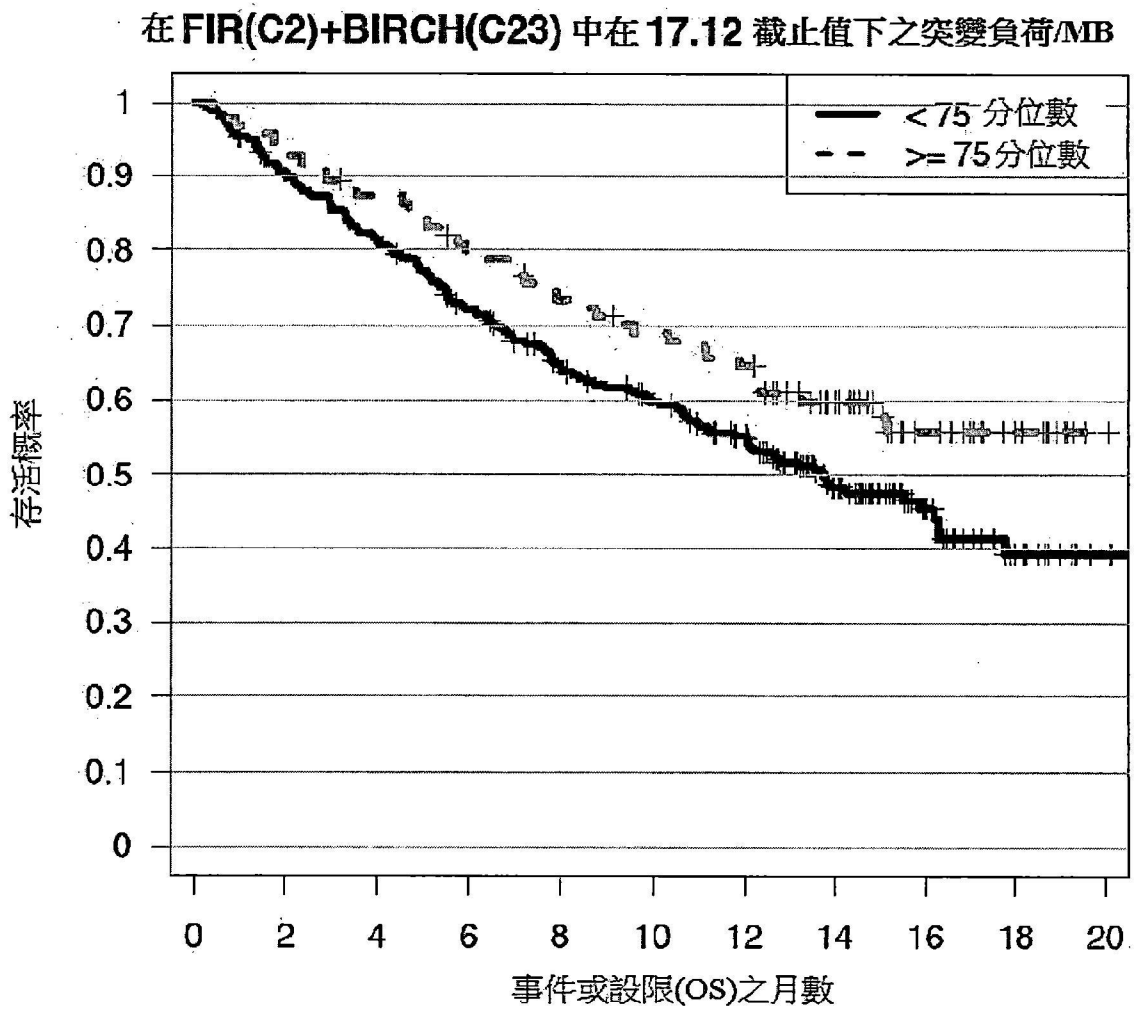
【圖 8B】


≥ 9 mut/Mb
在 FIR(C1)+BIRCH(C1) 中在 9.01 截止值下之突變負荷/MB
< 50 分位數
>= 50 分位數
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
事件或設限(OS)之月數
< 50 分位數 45 43 40 34 31 27 20 11 6 1 0
>= 50 分位數 57 51 48 39 34 32 28 25 13 8 2

【圖 8C】

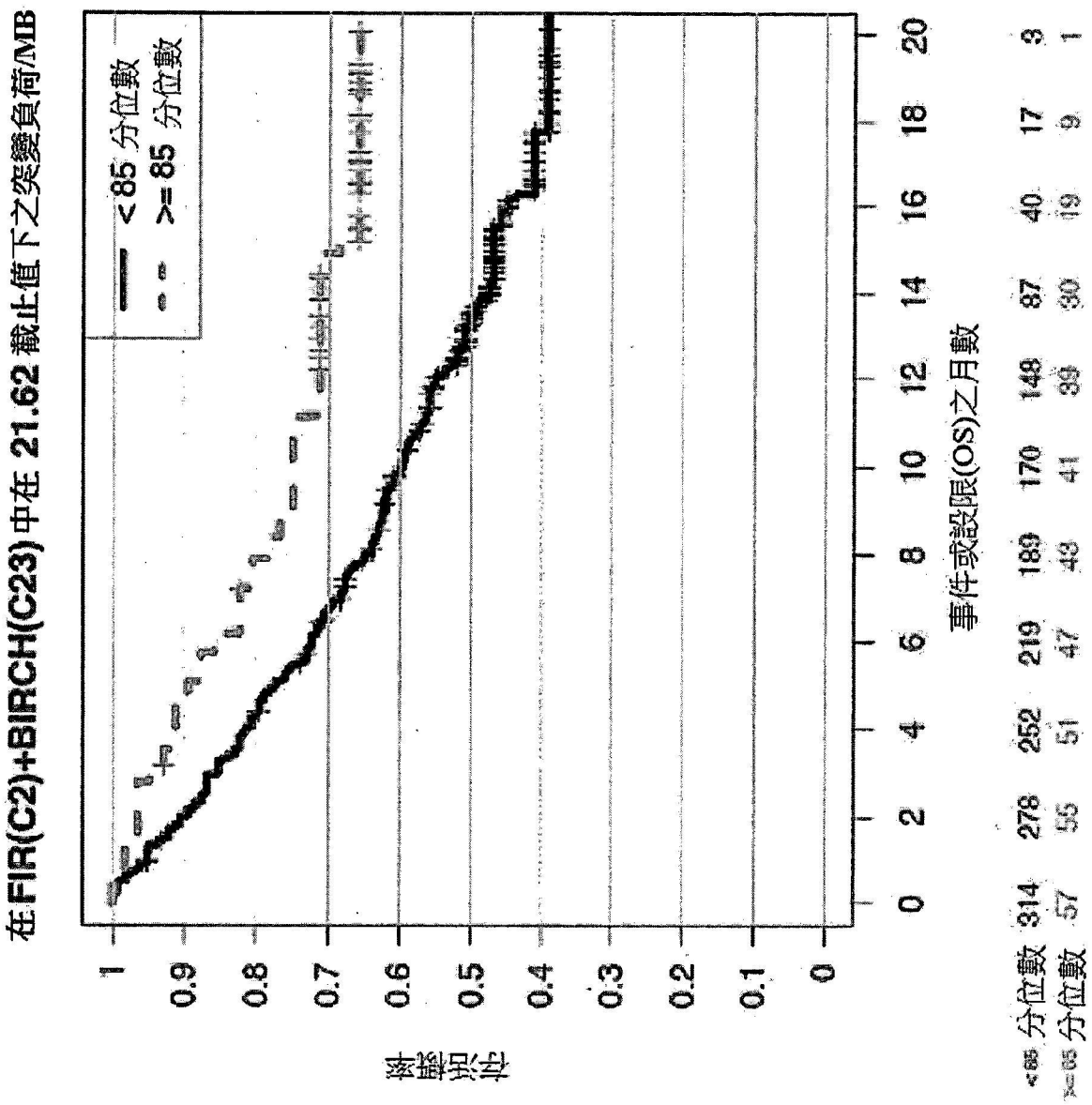

≥ 16 mut/Mb
在 FIR(C1)+BIRCH(C1) 中在 16.22 截止值下之突變負荷/MB
< 85 分位數
>= 85 分位數
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
事件或設限(OS)之月數
< 85 分位數 85 79 74 63 56 50 39 28 17 7 2
>= 85 分位數 17 15 14 10 9 9 9 8 2 2 0

【圖 8D】

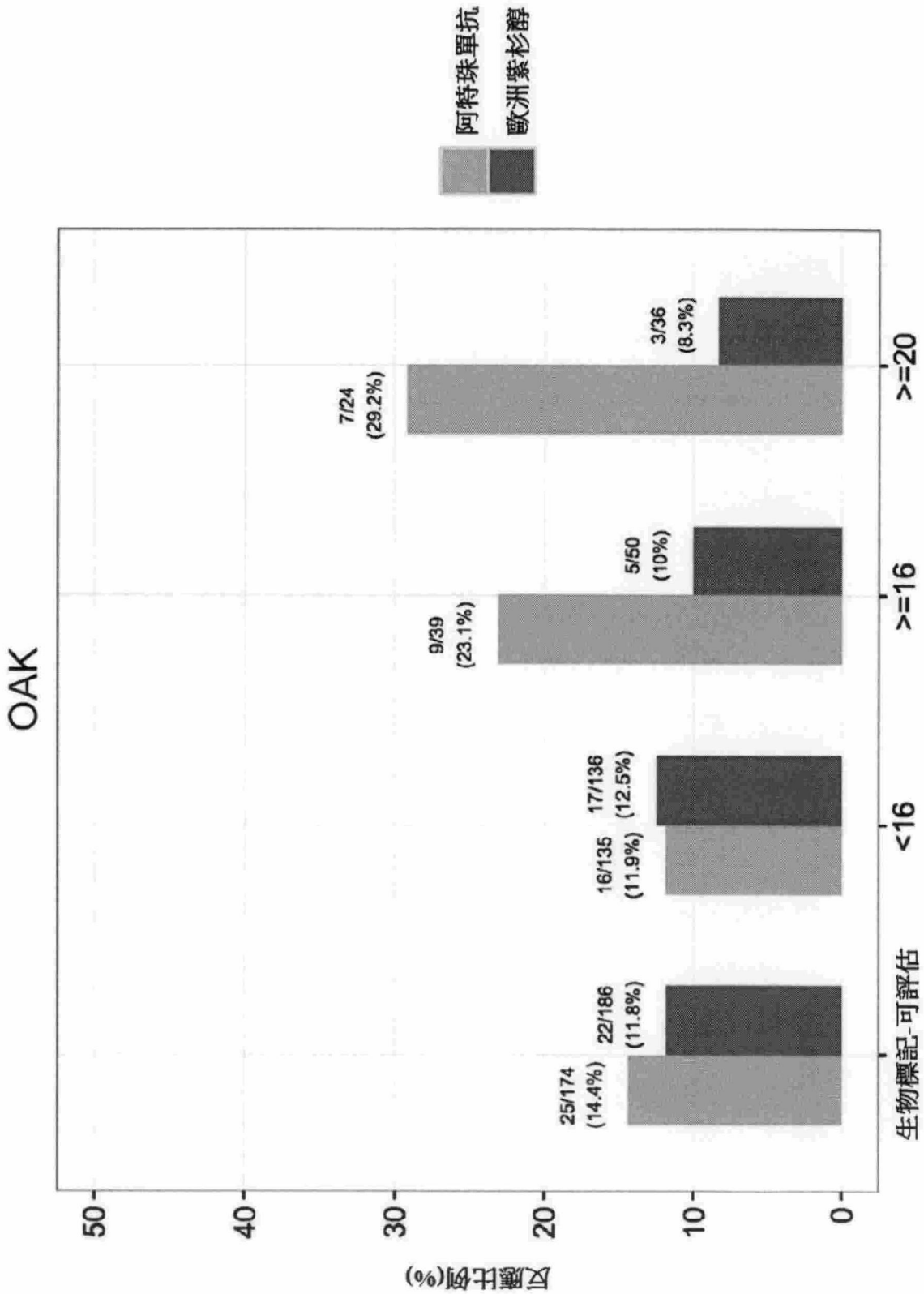


<75分位數	276	245	221	192	165	149	129	77	37	16	3
>=75分位數	95	88	82	74	67	62	58	40	22	10	1

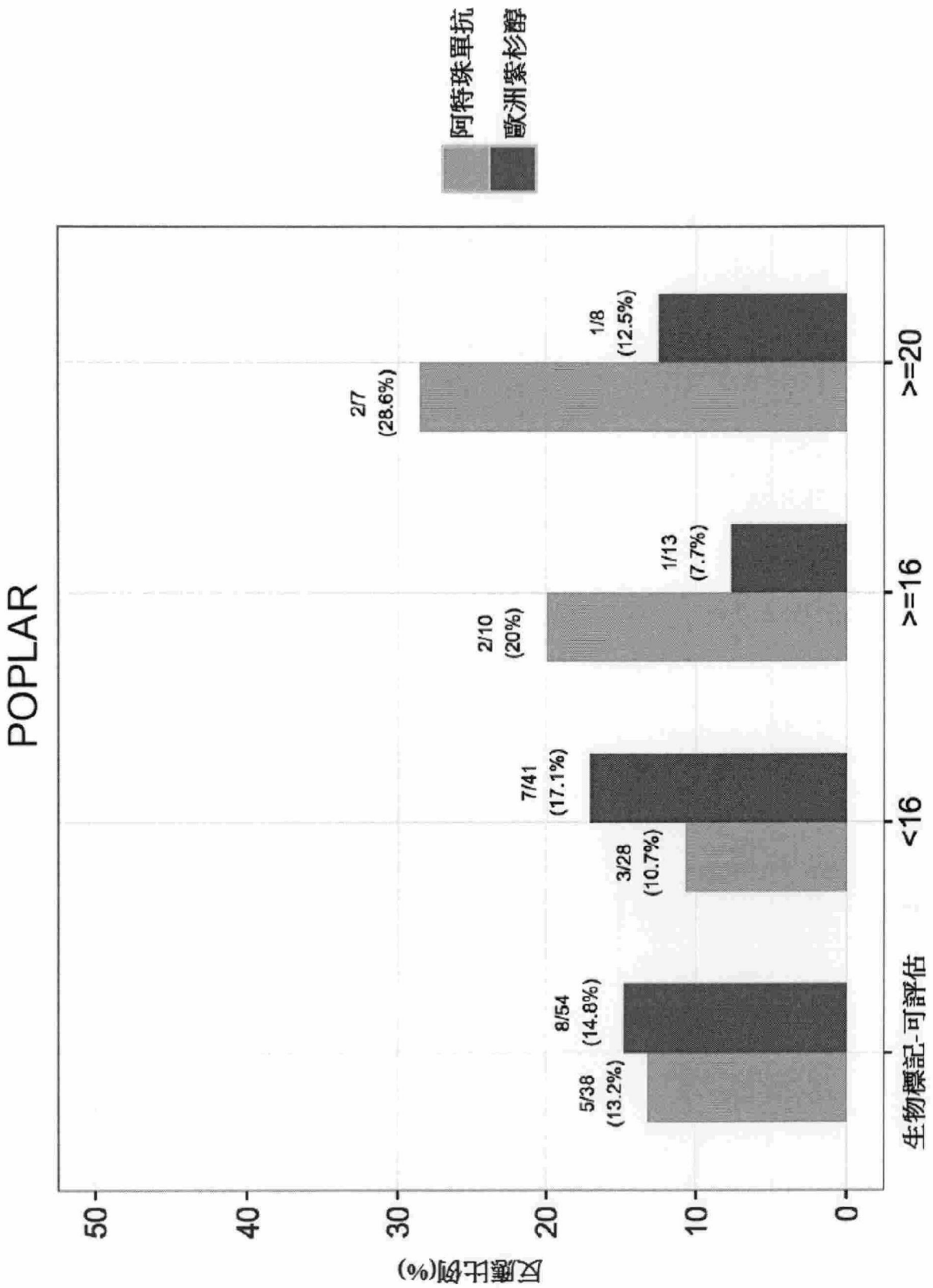
【圖 8E】


在 FIR(C2)+BIRCH(C23) 中在 21.62 截止值下之突變負荷/MB
<85 分位數
>= 85 分位數
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
事件或設限(OS)之月數
<85 分位數 314 278 252 219 189 170 148 87 40 17 3
>=85 分位數 57 55 51 47 43 41 39 30 19 9 1

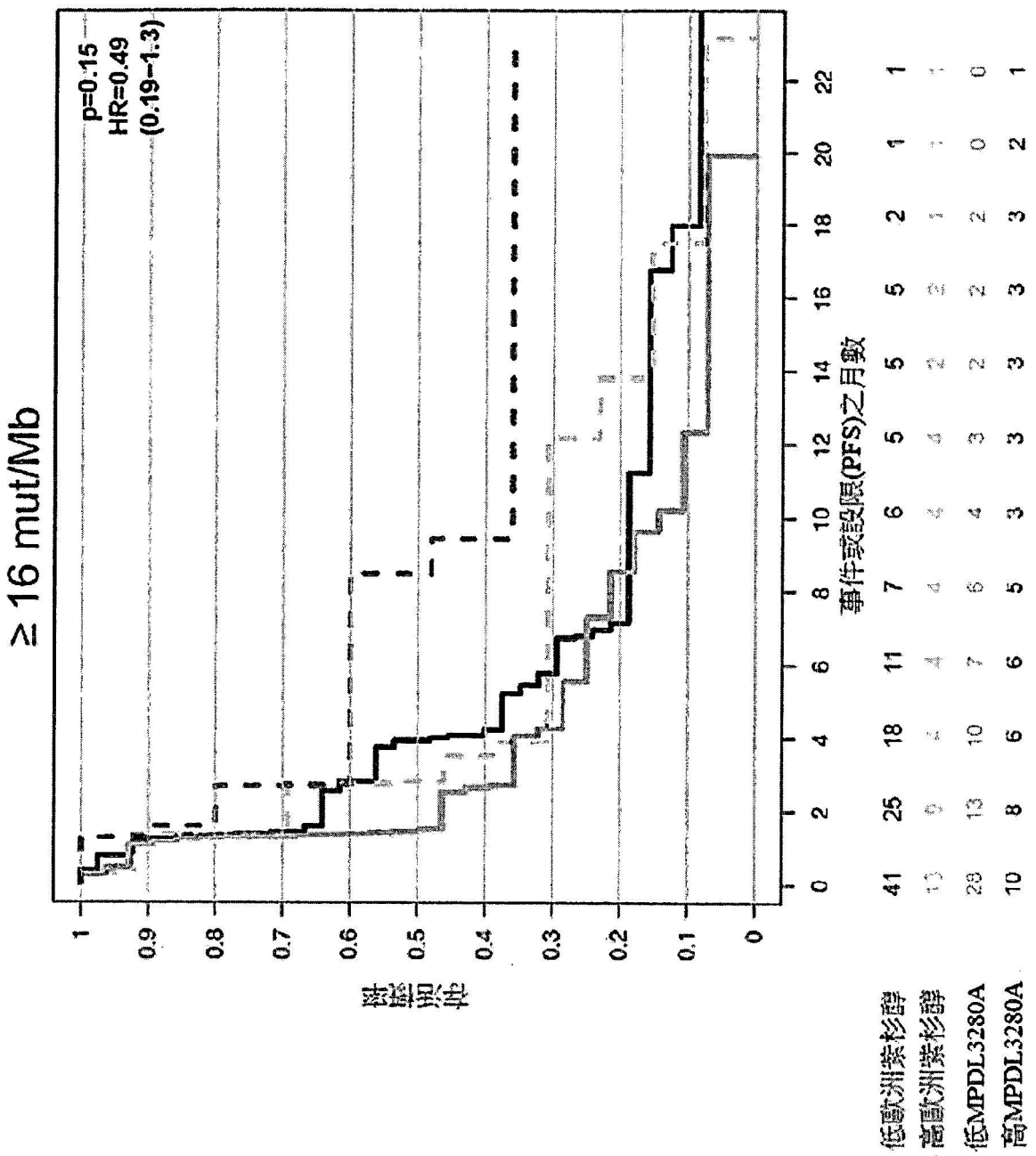
【圖 8F】


阿特珠單抗
歐洲紫杉醇
OAK
反應比例(%)
50
40
30
20
10
0
25/174
(14.4%)
22/186
(11.8%)
16/135
(11.9%)
17/136
(12.5%)
9/39
(23.1%)
5/50
(10%)
7/24
(29.2%)
3/36
(8.3%)
生物標記-可評估
<16
>=16
>=20

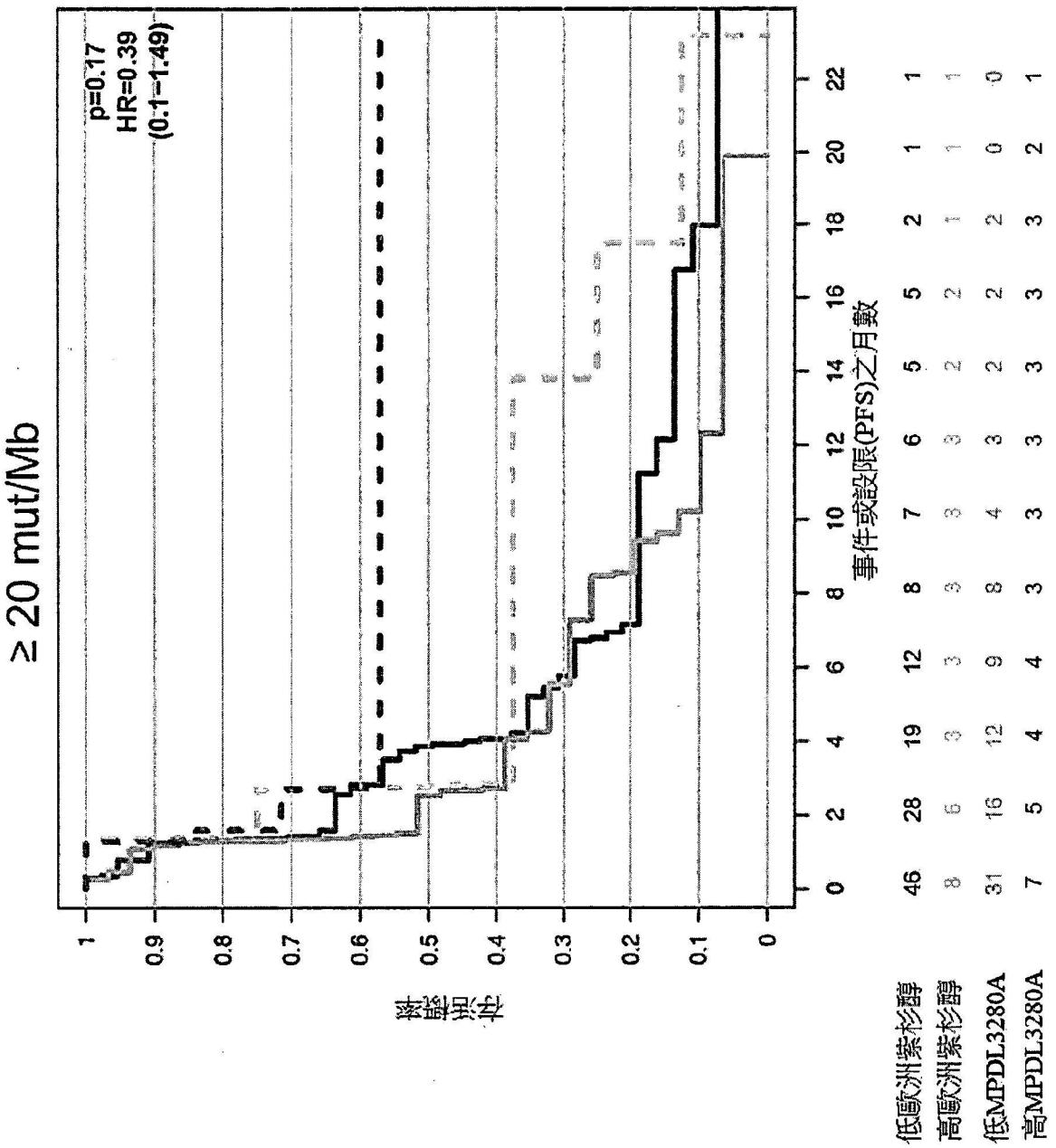
【圖 9A】


POPLAR
阿特珠單抗
歐洲紫杉醇
反應比例(%)
50
40
30
20
10
0
5/38
(13.2%)
8/54
(14.8%)
3/28
(10.7%)
7/41
(17.1%)
2/10
(20%)
1/13
(7.7%)
2/7
(28.6%)
1/8
(12.5%)
生物標記-可評估
<16
>=16
>=20

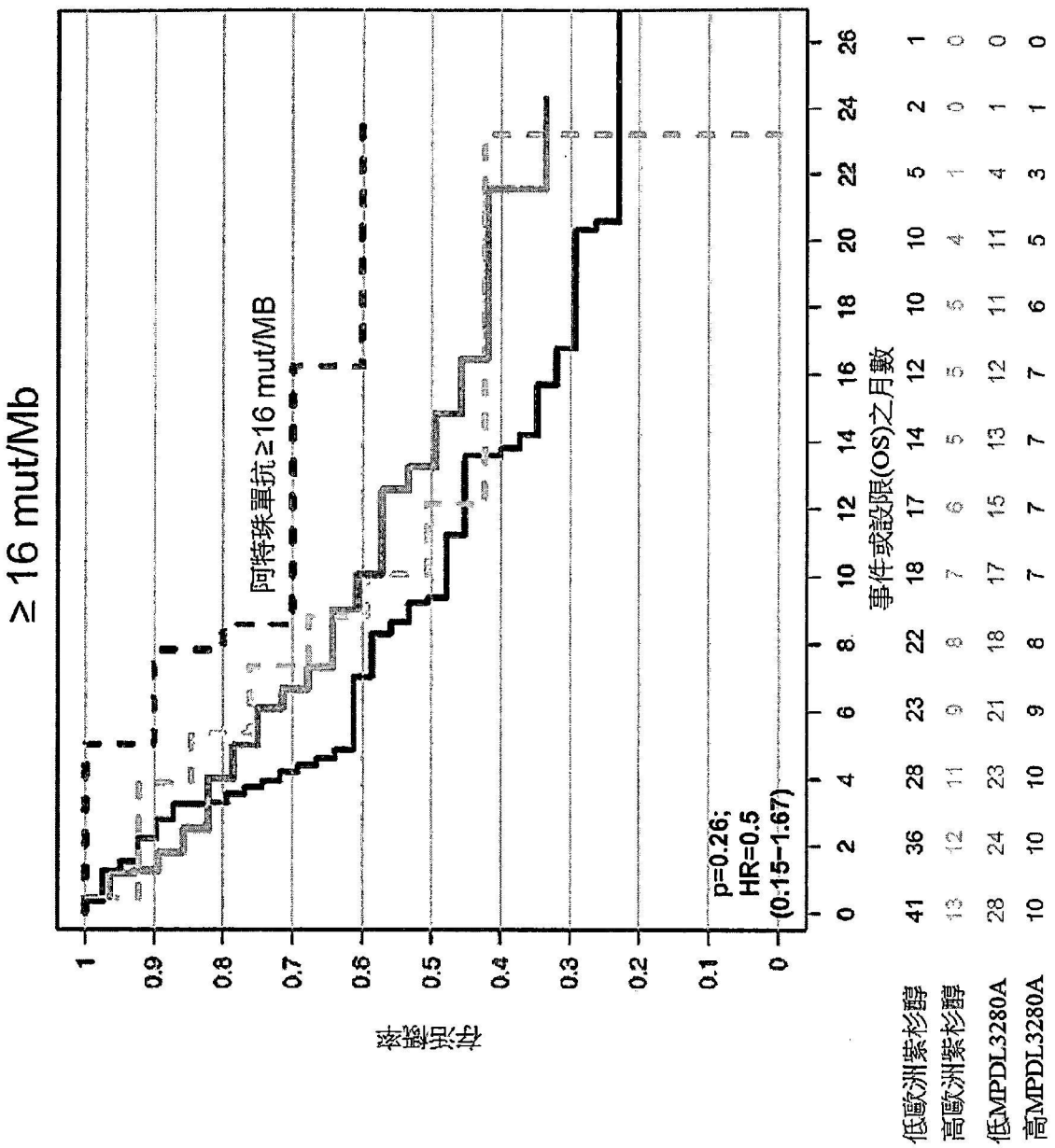
【圖 9B】


≥ 16 mut/Mb
p=0.15
HR=0.49
(0.19−1.3)
存活機率
事件或設限(PFS)之月數
低歐洲紫杉醇 41 25 18 11 7 6 5 5 5 2 1 1
高歐洲紫杉醇 13 9 4 4 4 4 2 2 1 1 1 1
低MPDL3280A 29 13 10 7 6 4 3 2 2 2 0 0
高MPDL3280A 10 8 6 6 5 3 3 3 3 3 2 1

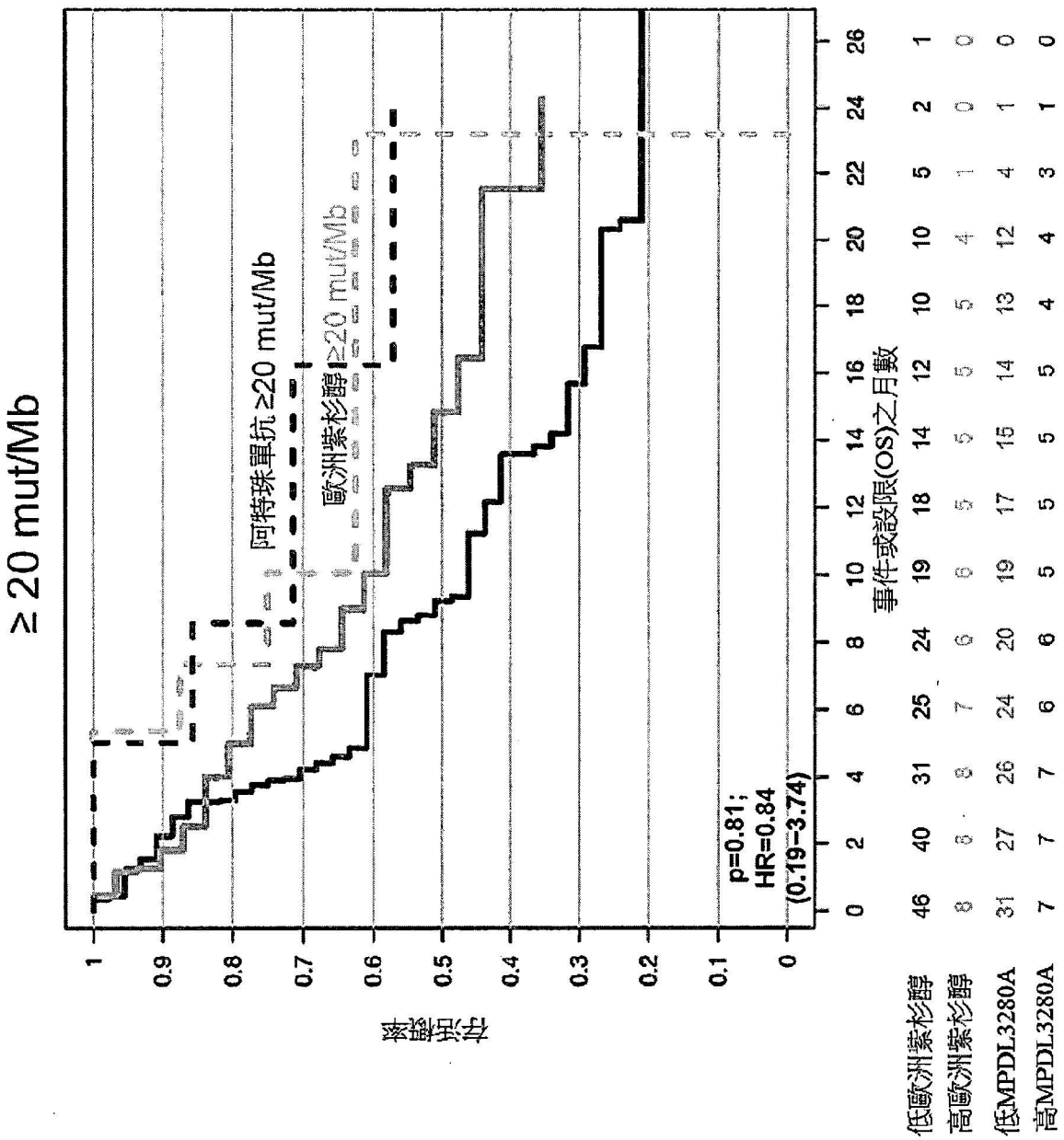
【圖 10A】


≥ 20 mut/Mb
p=0.17
HR=0.39
(0.1-1.49)
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22
事件或設限(PFS)之月數
低歐洲紫杉醇 46 28 19 12 8 7 6 5 5 2 1 1
高歐洲紫杉醇 8 6 3 3 3 3 3 2 2 1 1 1
低MPDL3280A 31 16 12 9 8 4 3 2 2 2 0 0
高MPDL3280A 7 5 4 4 3 3 3 3 3 3 2 1

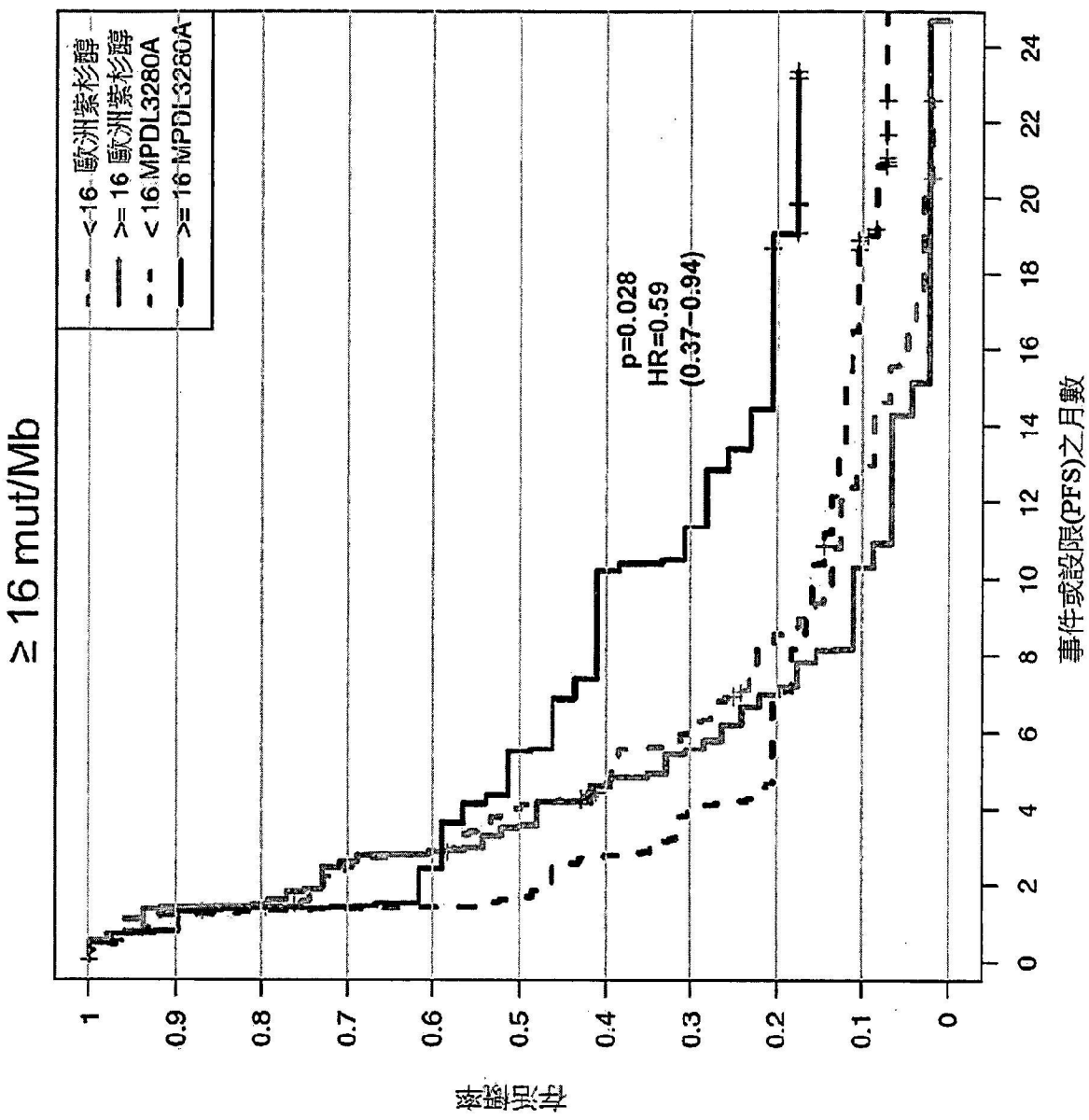
【圖 10B】


≥ 16 mut/Mb
阿特珠單抗≥16 mut/MB
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
p=0.26;
HR=0.5
(0.15−1.67)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26
事件或設限(OS)之月數
低歐洲紫杉醇 41 36 28 23 22 18 17 14 12 10 10 5 2 1
高歐洲紫杉醇 13 12 11 9 8 7 6 5 5 5 4 1 0 0
低MPDL3280A 28 24 23 21 18 17 15 13 12 11 11 4 1 0
高MPDL3280A 10 10 10 9 8 7 7 7 7 6 5 3 1 0

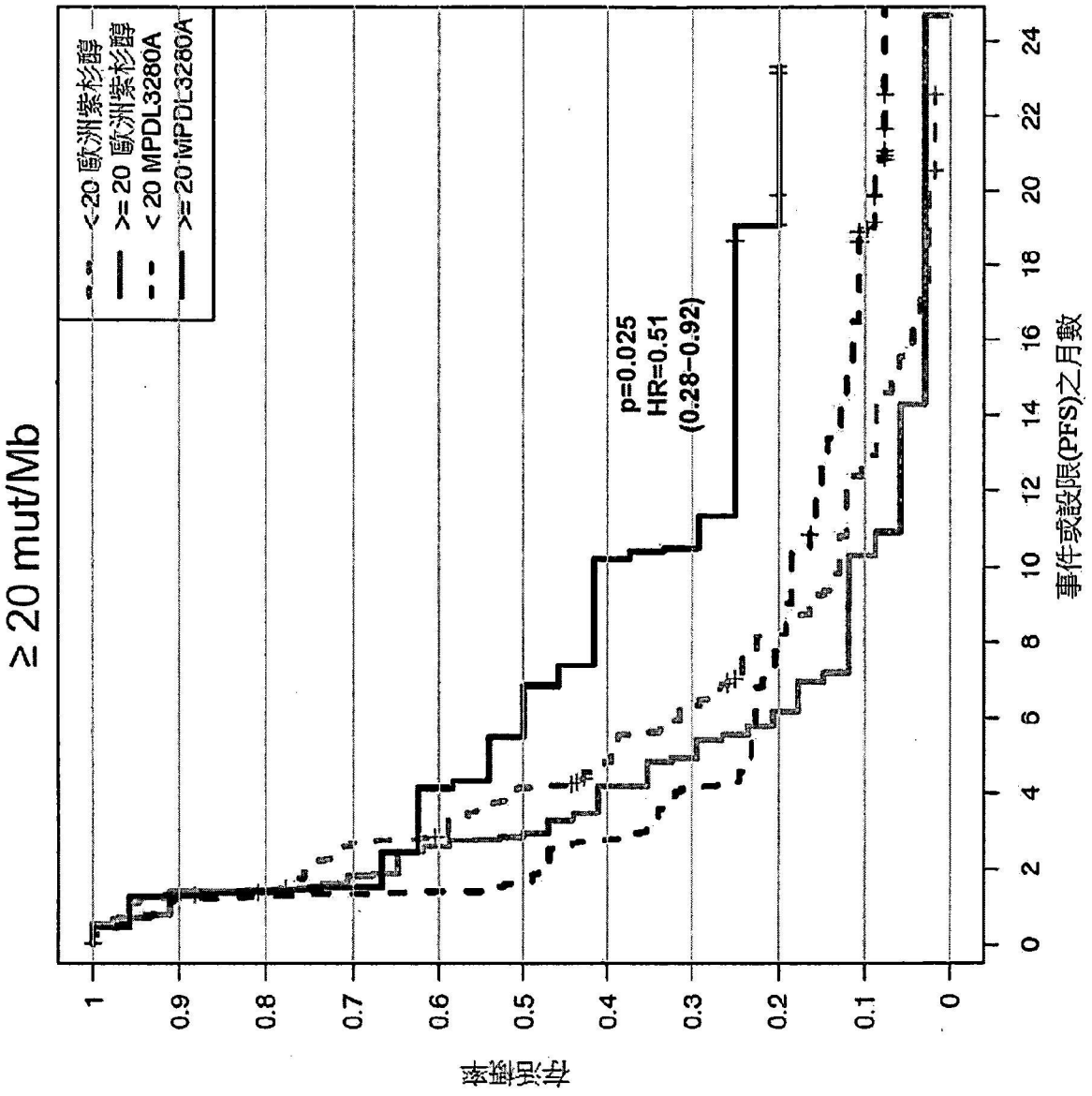
【圖 11A】


≥ 20 mut/Mb
阿特珠單抗 ≥20 mut/Mb
歐洲紫杉醇 ≥20 mut/Mb
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
p=0.81;
HR=0.84
(0.19−3.74)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26
事件或設限(OS)之月數
低歐洲紫杉醇 46 40 31 25 24 19 18 14 12 10 10 5 2 1
高歐洲紫杉醇 8 8 8 7 6 6 5 5 5 5 4 1 0 0
低MPDL3280A 31 27 26 24 20 19 17 15 14 13 12 4 1 0
高MPDL3280A 7 7 7 6 6 5 5 5 5 4 4 3 1 0

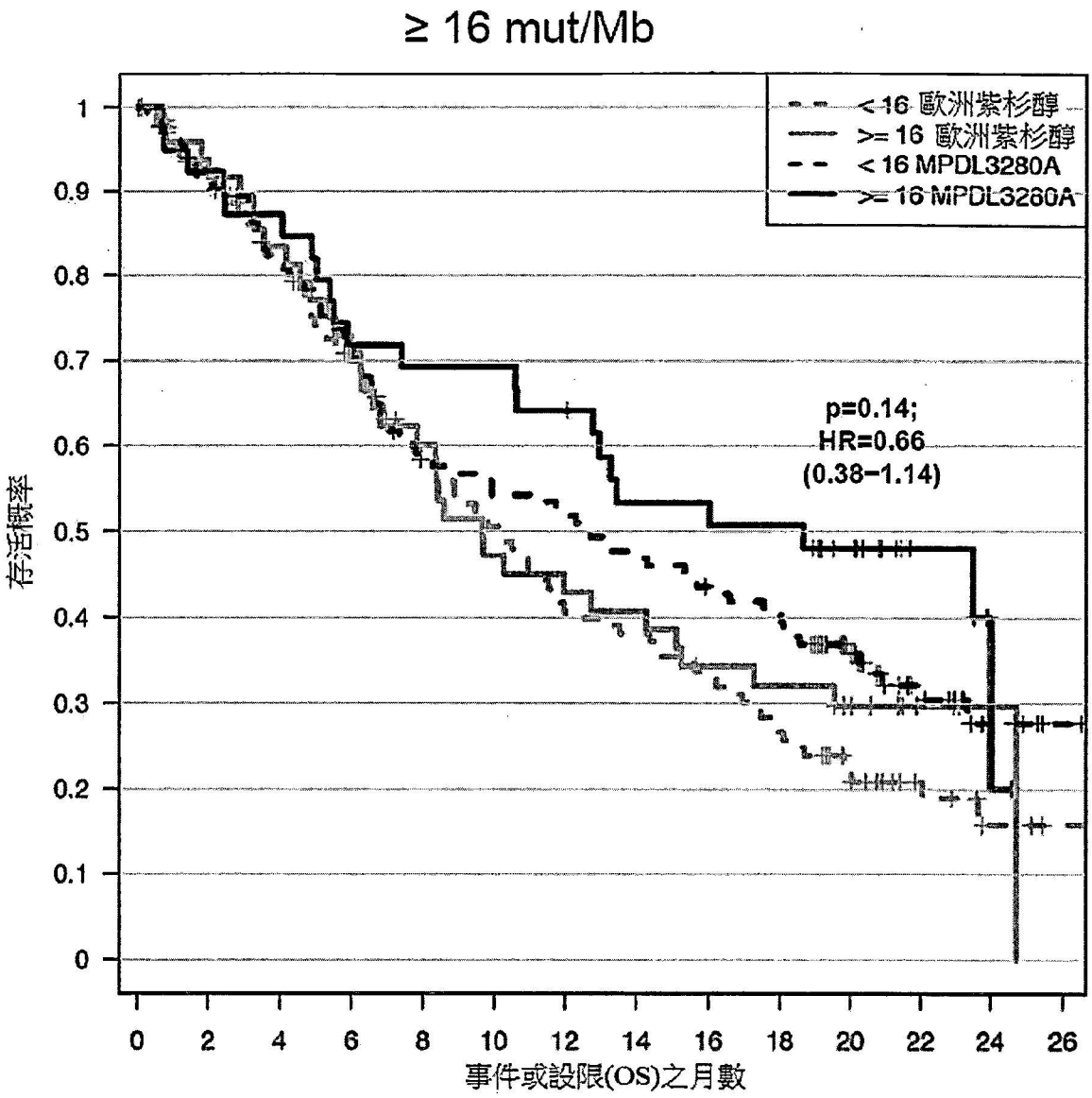
【圖 11B】


≥ 16 mut/Mb
<16 歐洲紫杉醇
>= 16 歐洲紫杉醇
< 16 MPDL3280A
>= 16 MPDL3280A
p=0.028
HR=0.59
(0.37−0.94)
存活機率
事件或設限(PFS)之月數
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24

【圖 12A】

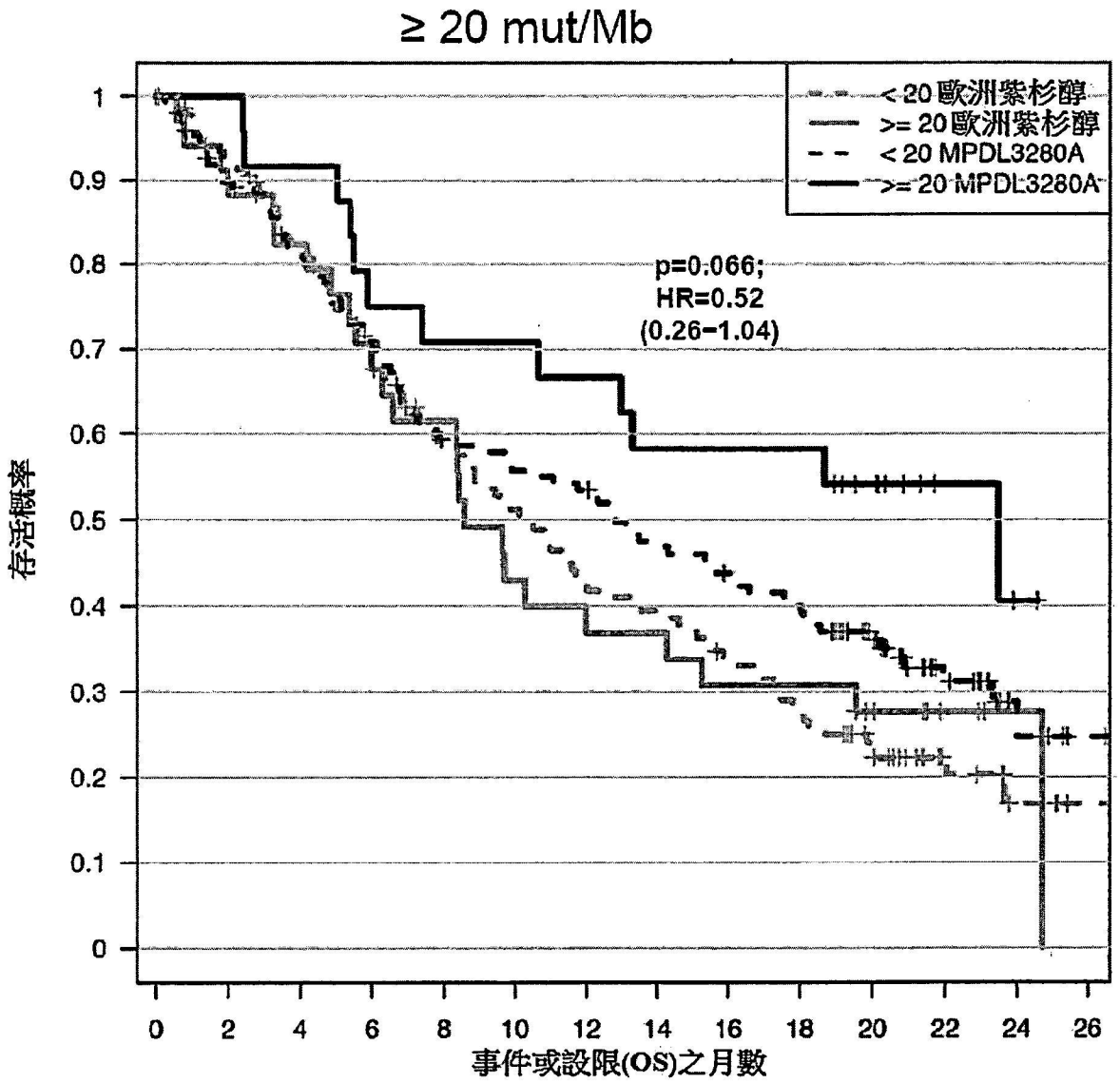

≥ 20 mut/Mb
< 20 歐洲紫杉醇
>= 20 歐洲紫杉醇
< 20 MPDL3280A
>= 20 MPDL3280A
p=0.025
HR=0.51
(0.28–0.92)
存活機率
事件或設限(PFS)之月數
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24

【圖 12B】



<16 歐洲紫杉醇	136	110	97	81	67	57	46	43	37	30	21	11	4	1
>=16 歐洲紫杉醇	50	45	40	34	28	22	20	19	15	14	11	3	1	0
<16 MPDL3280A	135	118	104	90	71	66	64	58	52	48	35	18	6	2
>=16 MPDL3280A	39	36	34	28	27	27	25	20	20	19	14	6	2	0

【圖 13A】

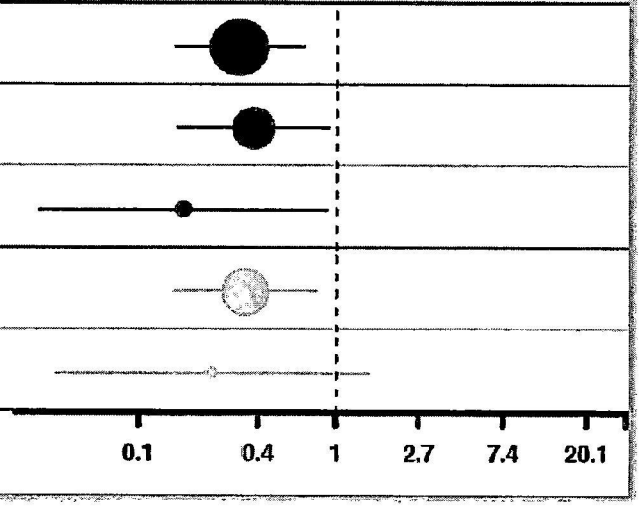


<20 歐洲紫杉醇	150	124	109	92	75	65	54	50	42	34	25	11	4	1
>= 20 歐洲紫杉醇	36	31	28	23	20	14	12	12	10	10	7	3	1	0
<20 MPDL3280A	150	130	116	100	81	76	73	64	58	53	39	20	7	2
>= 20 MPDL3280A	24	24	22	18	17	17	16	14	14	14	10	4	1	0

【圖 13B】

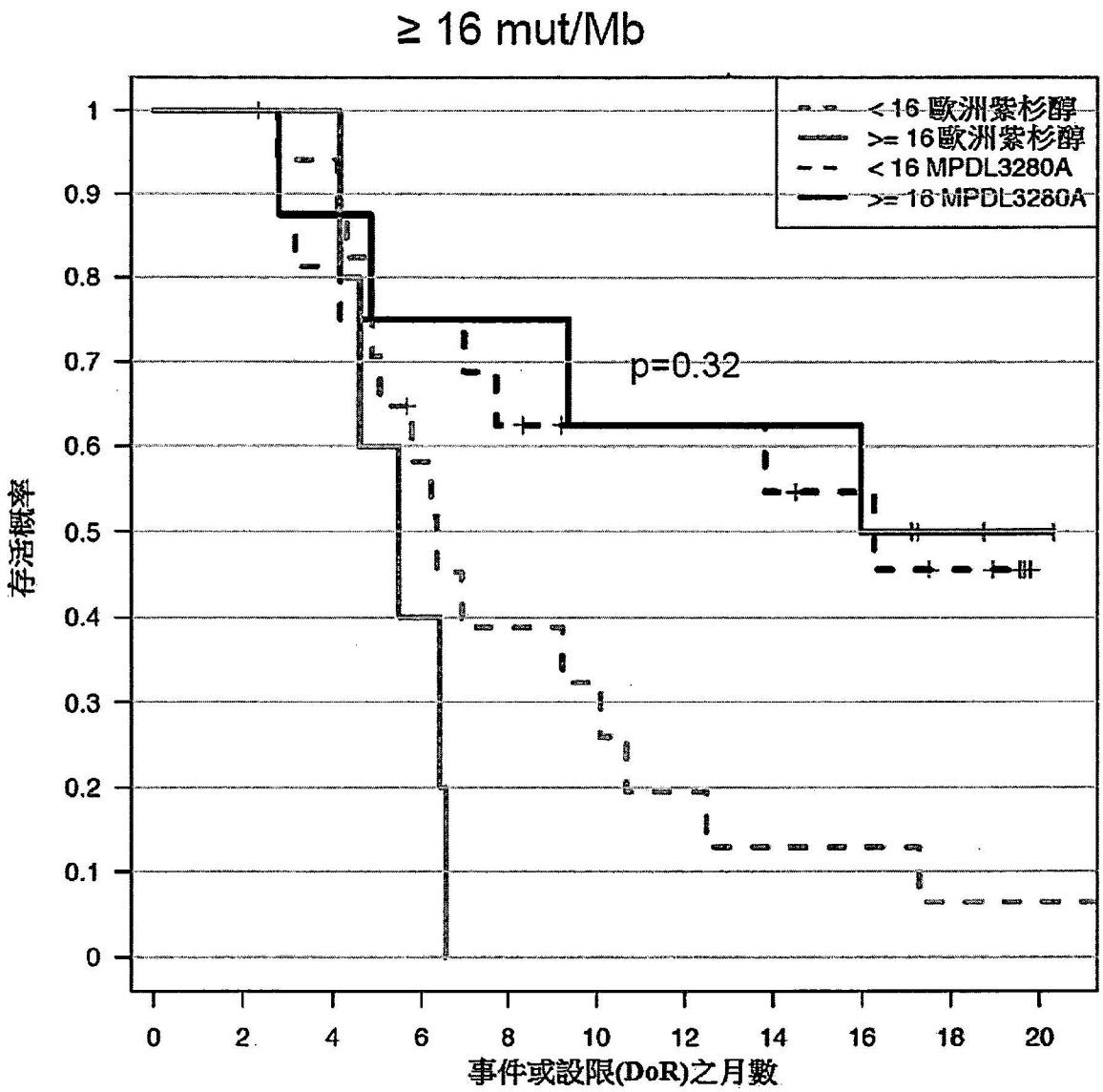
截止值(%)	截止值	歐洲紫杉醇事件/N	MPDL3280A 事件/N	MST 歐洲紫杉醇/MPDL3280A	HR (95%CI)	P
生物標記-可評估		20/22	12/25	6.21/16.26	0.32 (0.15–0.68)	0.0028
77.5%	<16	15/17	8/16	6.34/16.26	0.38 (0.16–0.91)	0.03
	>=16	5/5	4/9	5.49/15.97	0.17 (0.03–0.9)	0.038
85%	<20	17/19	9/18	6.34/16.26	0.35 (0.15–0.79)	0.012
	>=20	3/3	3/7	4.6/15.97	0.24 (0.04–1.46)	0.12

森林圖



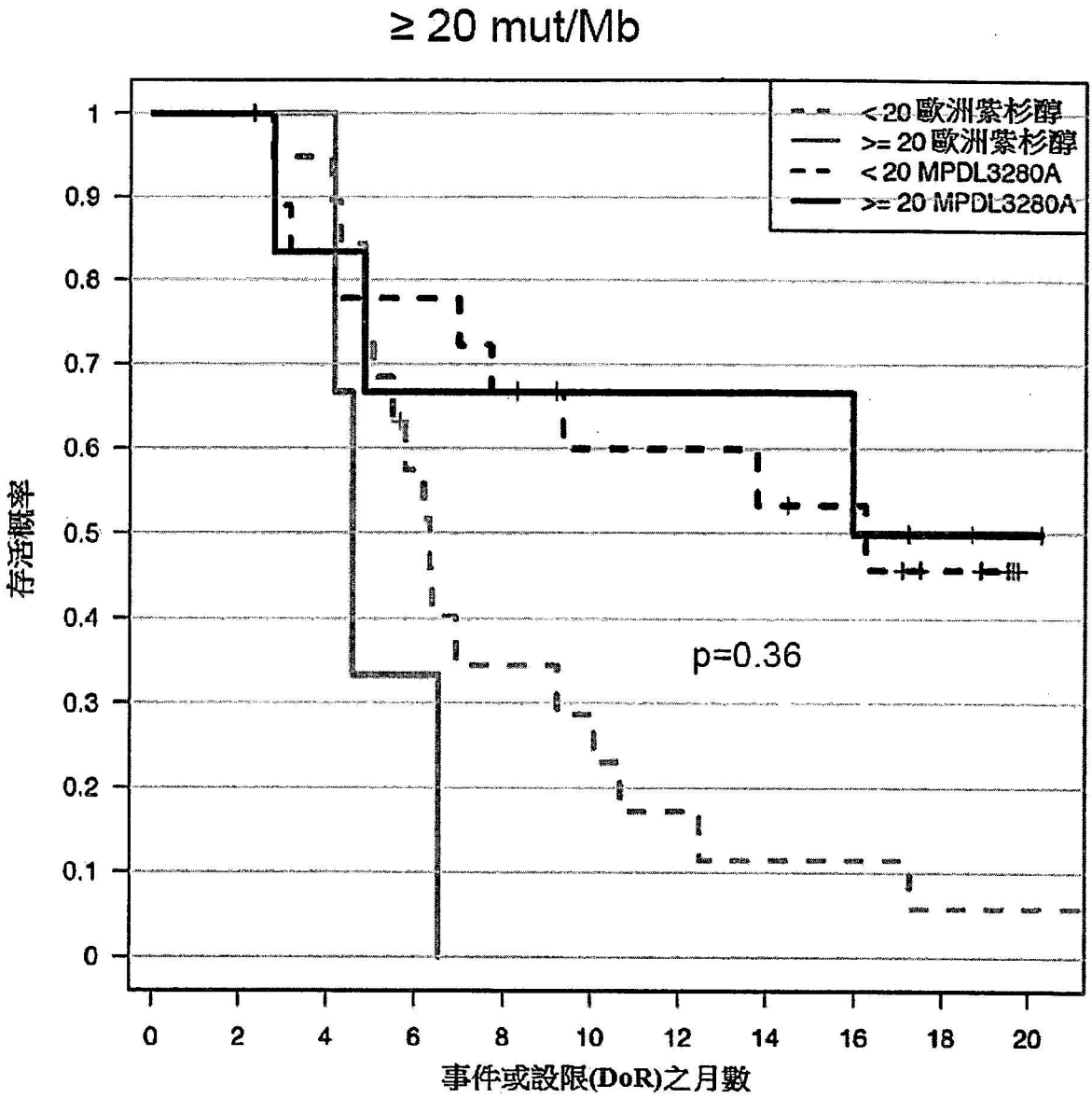
未經調整、未經分層之分析

【圖 14A】



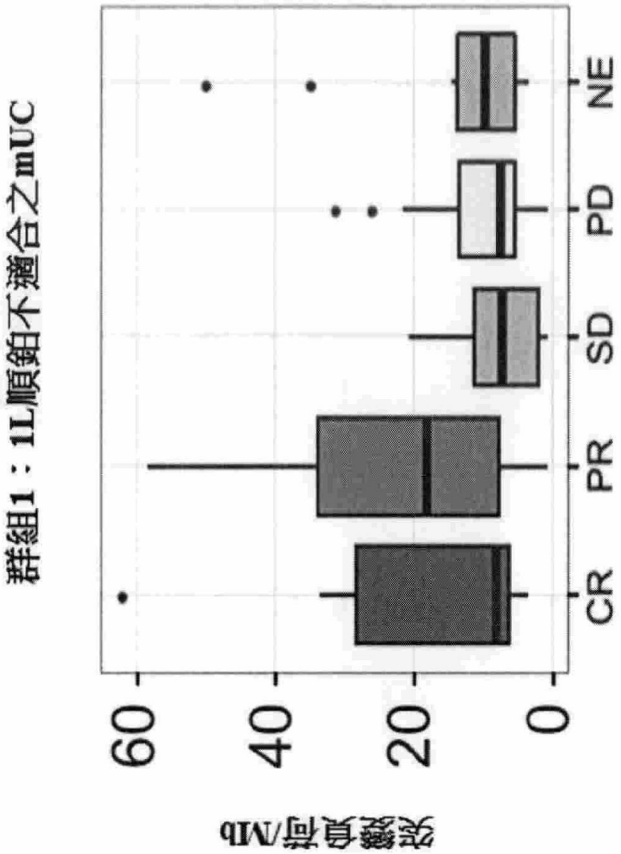
<16 歐洲紫杉醇	17	17	16	9	6	5	3	2	2	1	1
>=16 歐洲紫杉醇	5	5	5	2	0	0	0	0	0	0	0
<16 MPDL3280A	16	16	13	12	10	8	8	7	6	4	0
>=16 MPDL3280A	9	9	7	6	6	5	5	5	4	2	1

【圖 14B】

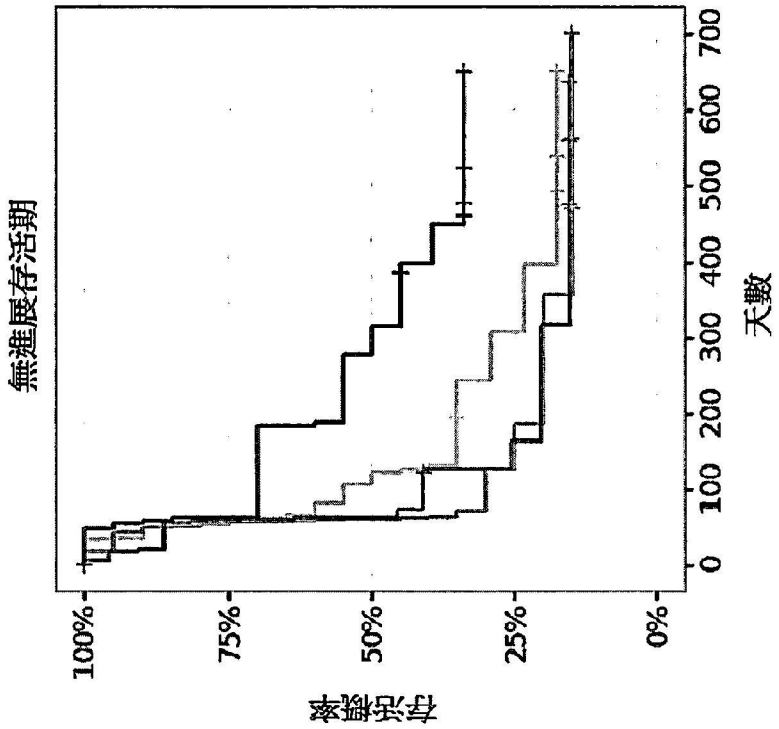


<20 歐洲紫杉醇	19	19	18	10	6	5	3	2	2	1	1
>= 20 歐洲紫杉醇	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0
<20 MPDL3280A	18	18	15	14	12	9	9	8	7	4	0
>= 20 MPDL3280A	7	7	5	4	4	4	4	4	3	2	1

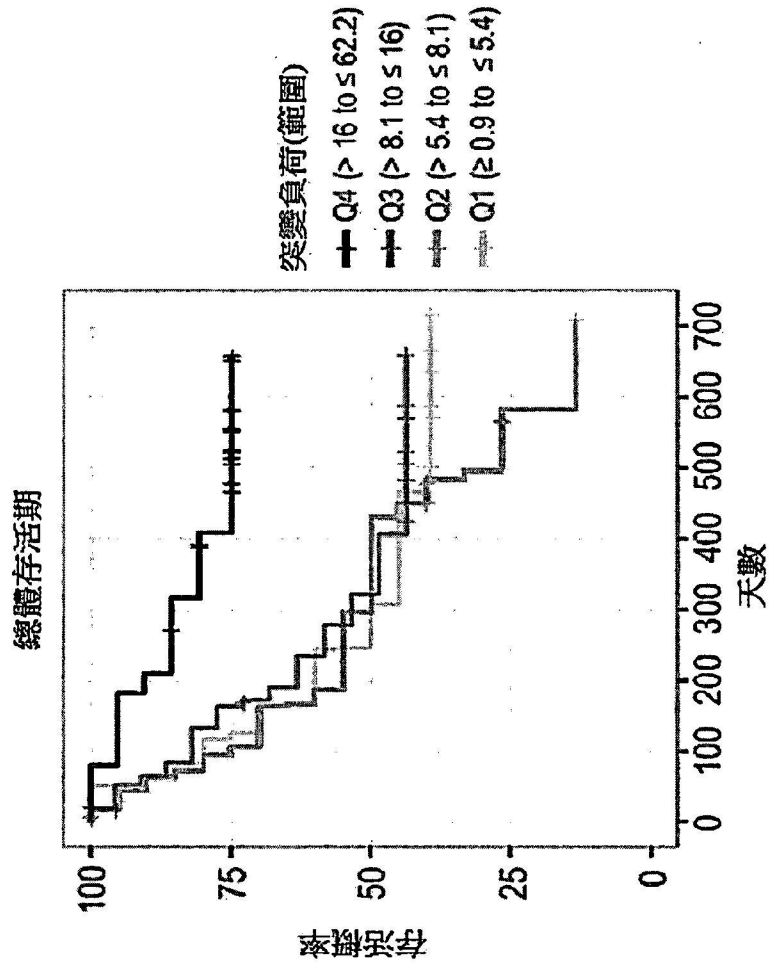
【圖 14C】



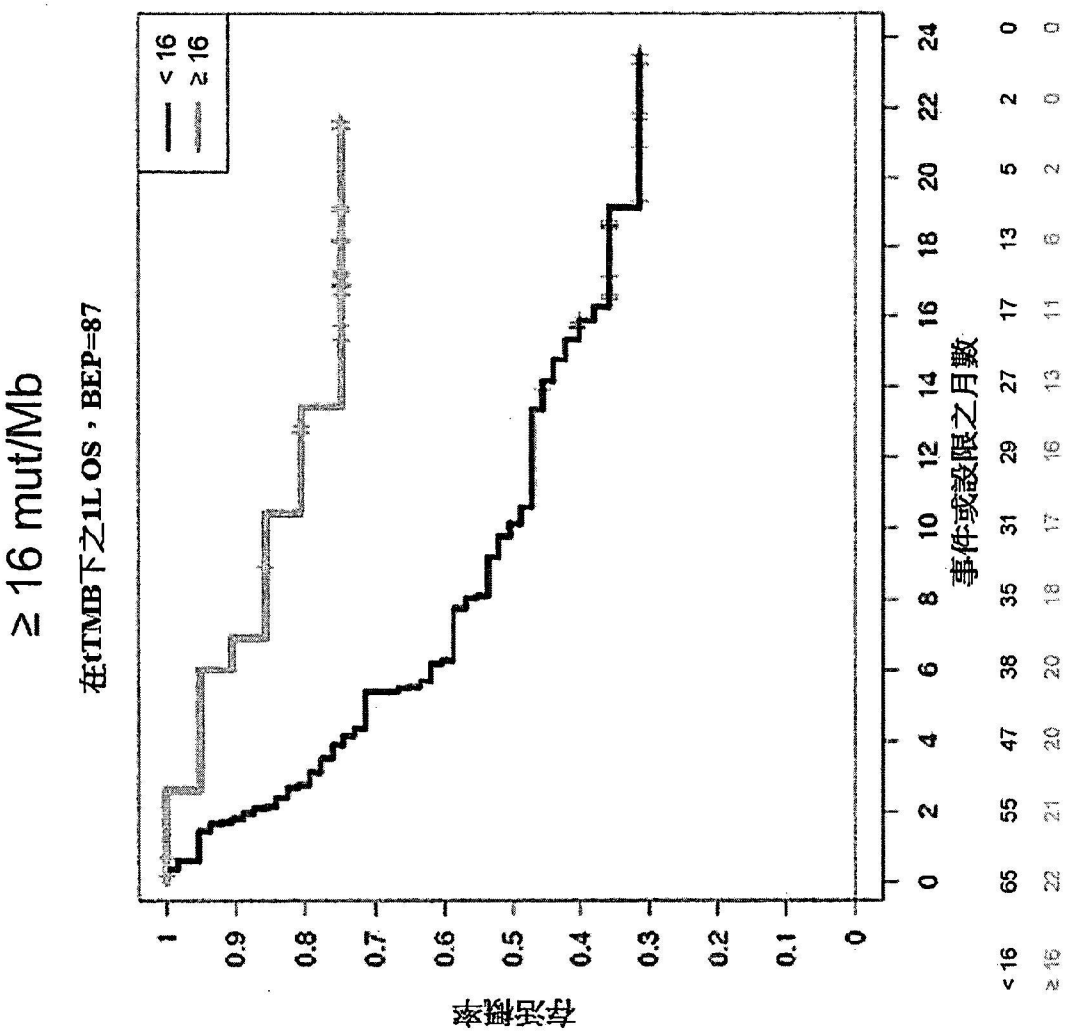
【圖 15A】


無進展存活期
存活概率
100%
75%
50%
25%
0%
0
100
200
300
400
500
600
700
天數

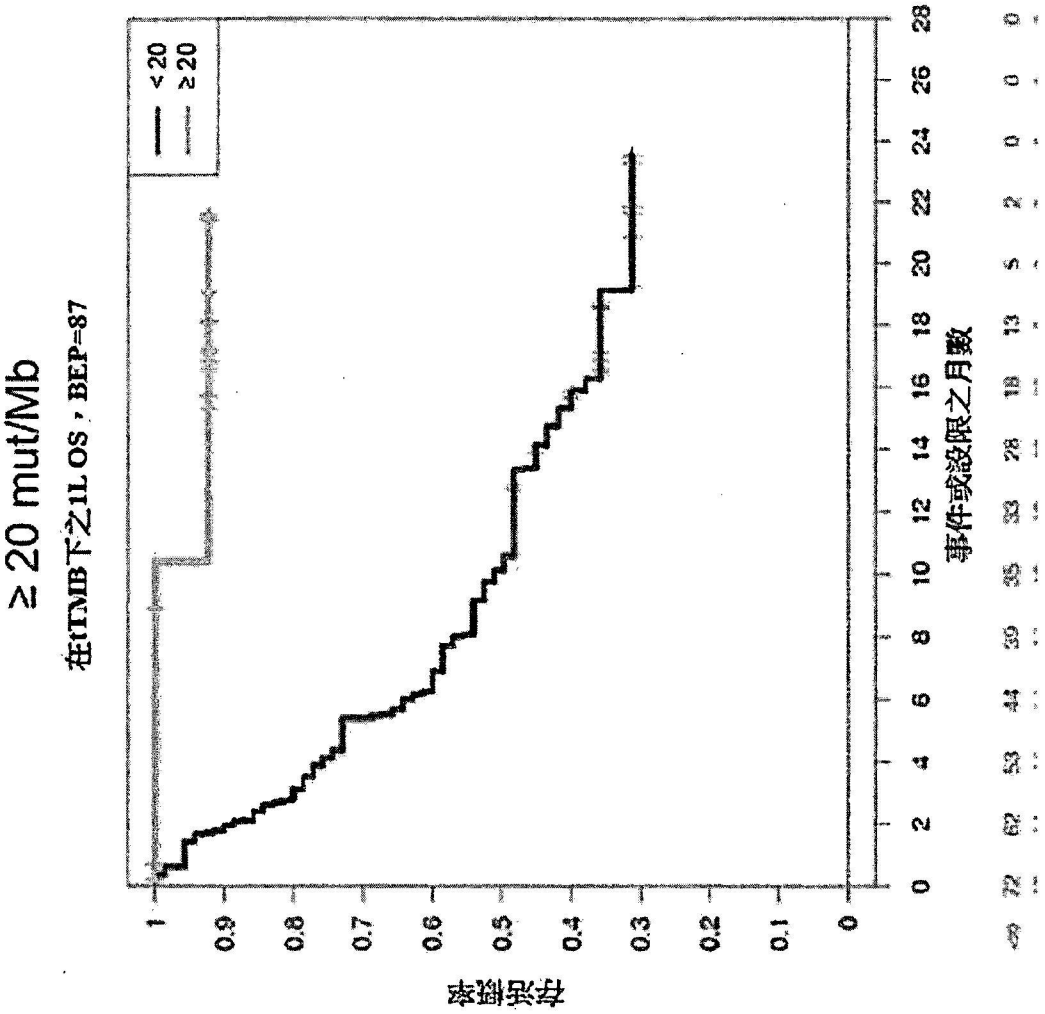
【圖 15B】


總體存活期
存活概率
100
75
50
25
0
0
100
200
300
400
500
600
700
天數
突變負荷(範圍)
Q4 (> 16 to ≤ 62.2)
Q3 (> 8.1 to ≤ 16)
Q2 (> 5.4 to ≤ 8.1)
Q1 (≥ 0.9 to ≤ 5.4)

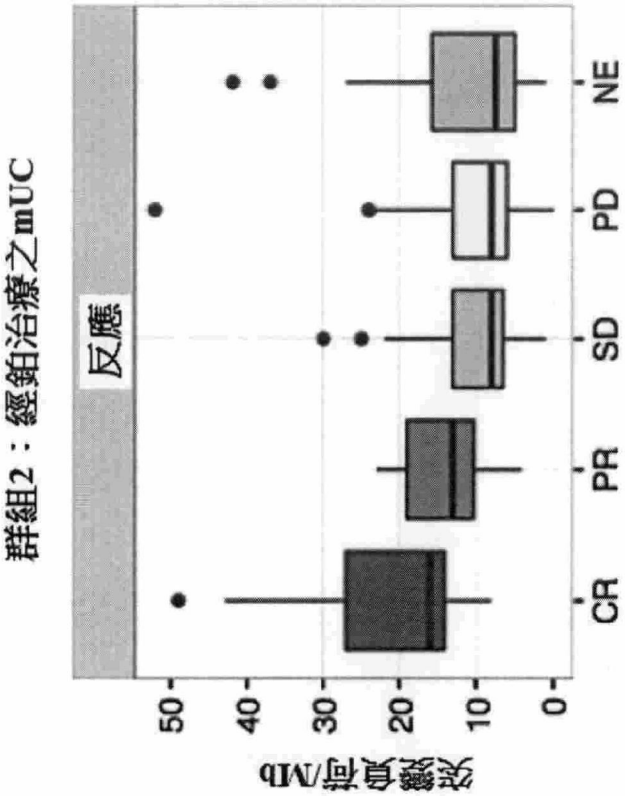
【圖 15C】


≥ 16 mut/Mb
在fTMB下之1L OS，BEP=87
< 16
≥ 16
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
事件或設限之月數
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
< 16 65 55 47 38 35 31 29 27 17 13 5 2 0
≥ 16 22 21 20 20 18 17 16 13 11 6 2 0 0

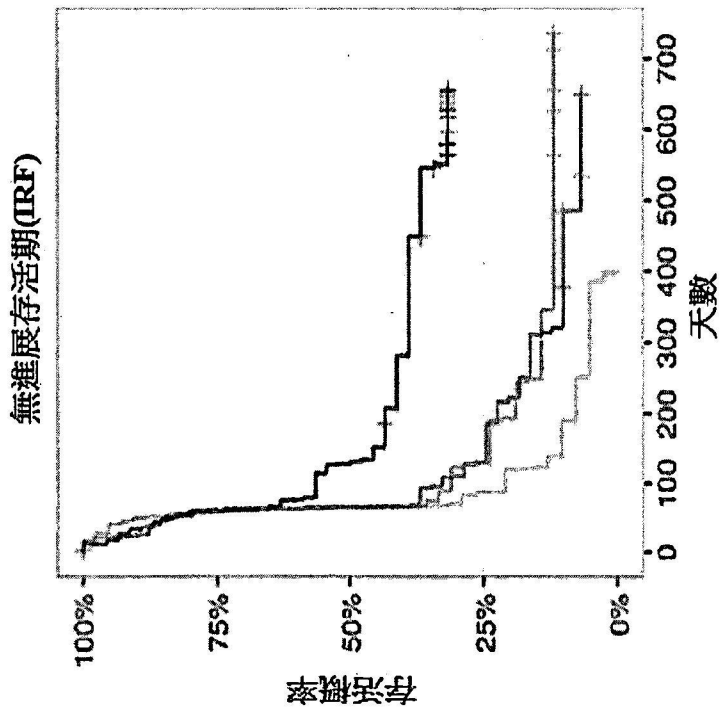
【圖 15D】


≥ 20 mut/Mb
在TMB下之1L OS，BEP=87
< 20
≥ 20
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
事件或設限之月數
72 62 53 44 39 35 33 28 18 13 5 2 0 0 0

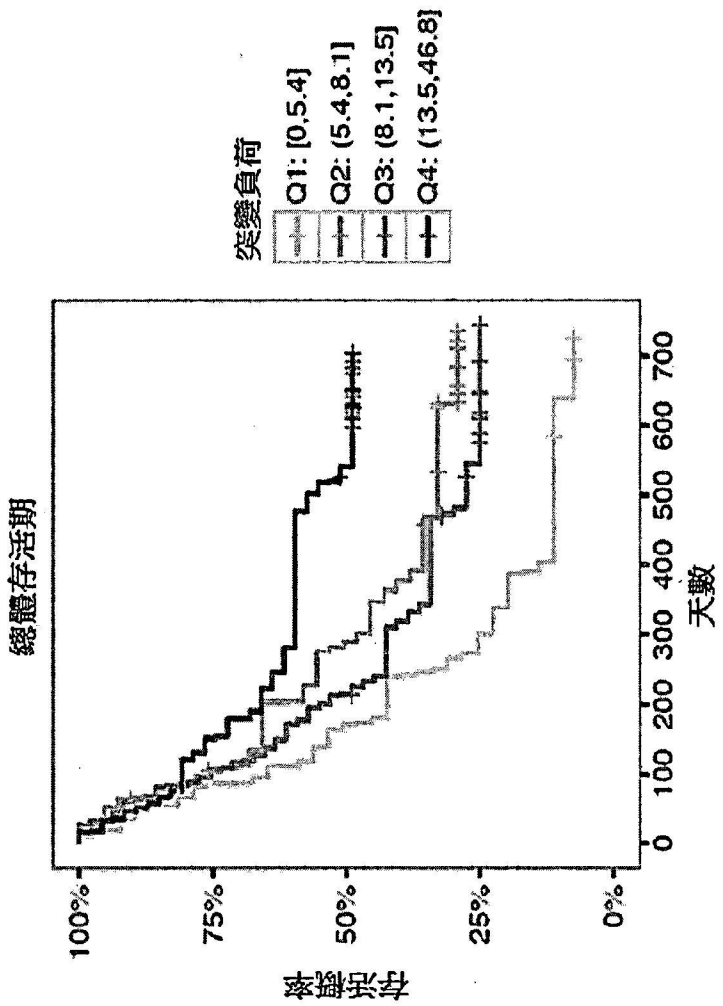
【圖 15E】



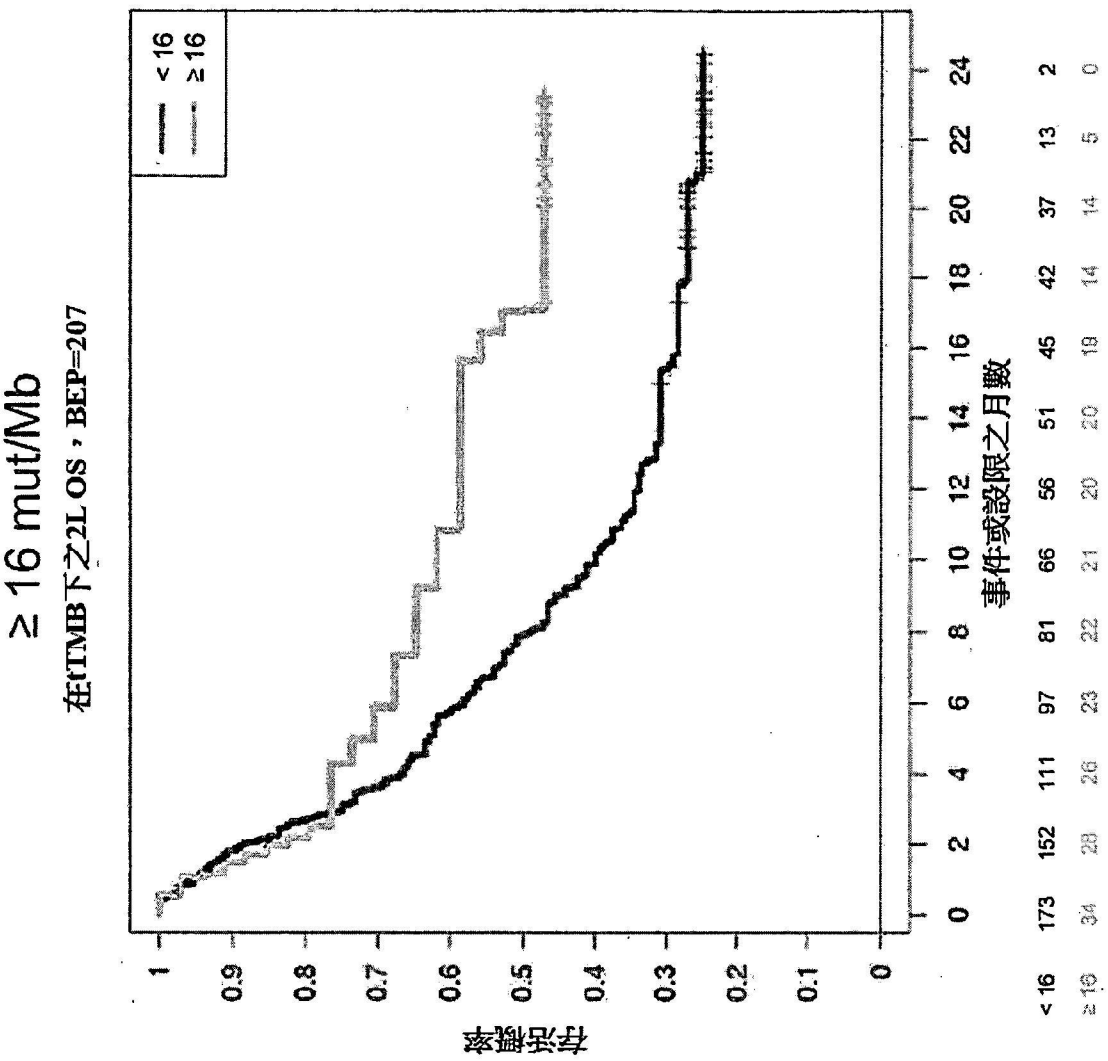
【圖 16A】


無進展存活期(IRF)
存活機率
100%
75%
50%
25%
0%
0
100
200
300
400
500
600
700
天數

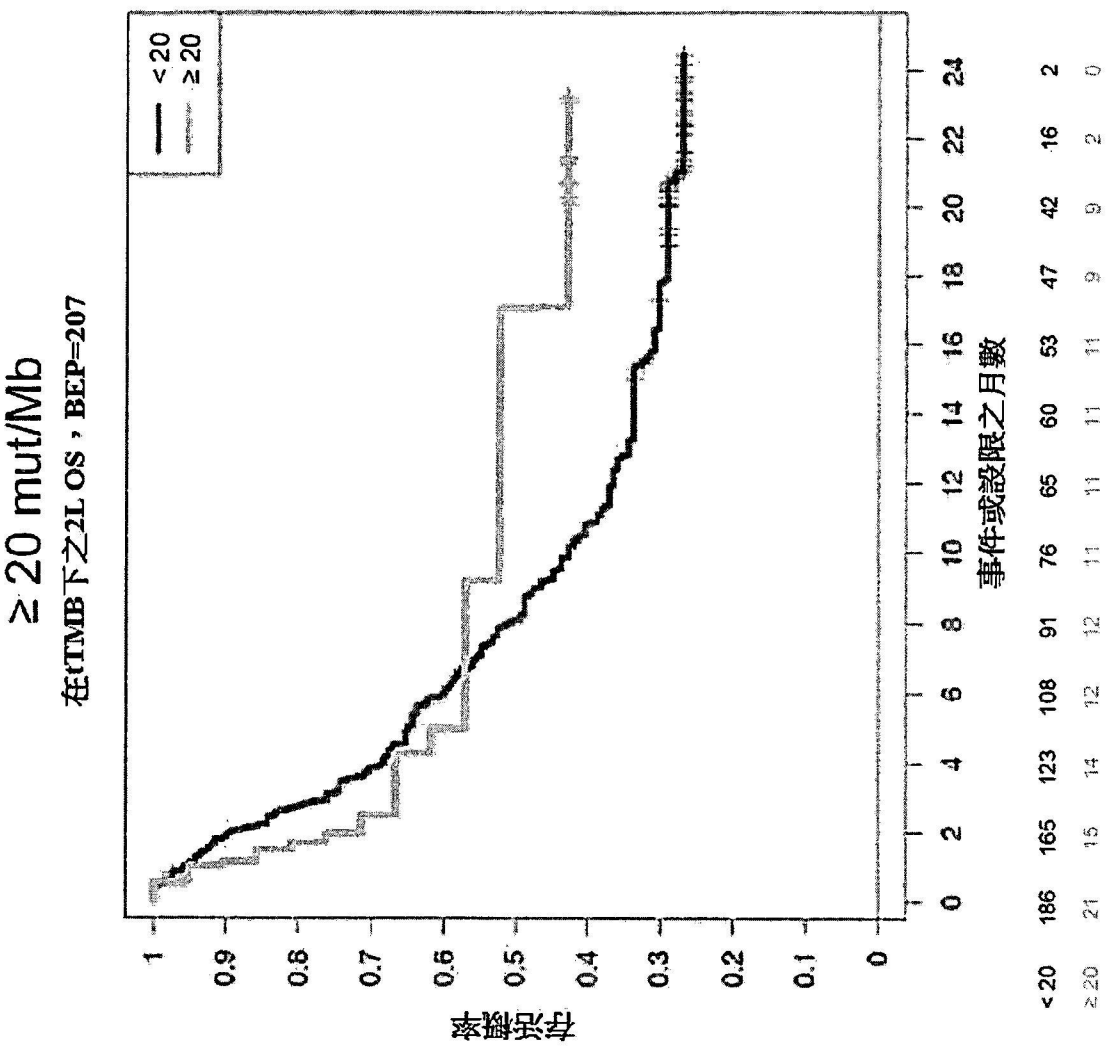
【圖 16B】


總體存活期
存活機率
100%
75%
50%
25%
0%
0
100
200
300
400
500
600
700
天數
突變負荷
Q1: [0,5.4]
Q2: (5.4,8.1]
Q3: (8.1,13.5]
Q4: (13.5,46.8]

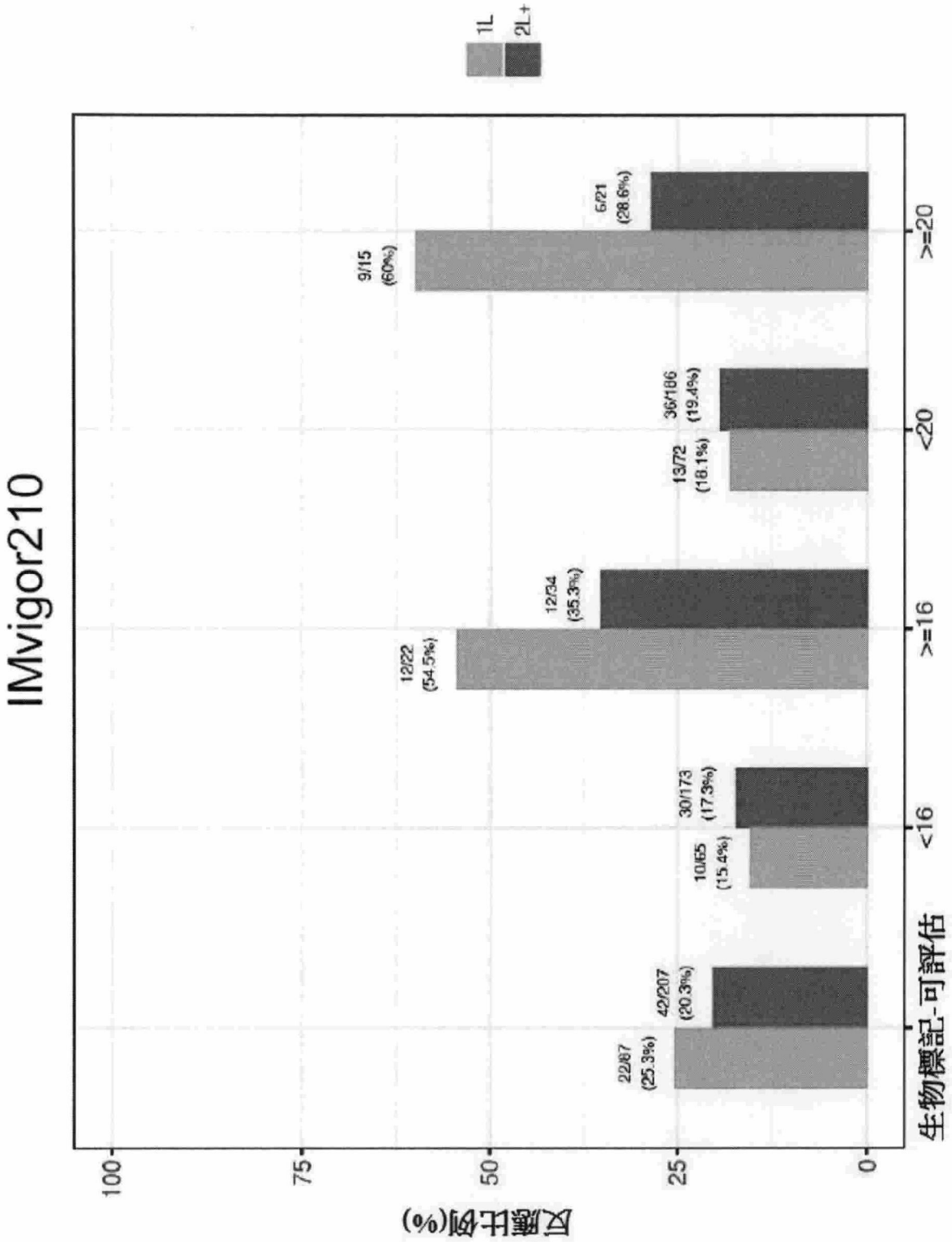
【圖 16C】


≥ 16 mut/Mb
在TMB下之2L OS，BEP=207
< 16
≥ 16
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
事件或設限之月數
< 16 173 152 111 97 81 66 56 51 45 42 37 13 2
≥ 16 34 28 26 23 22 21 20 20 18 14 14 5 0

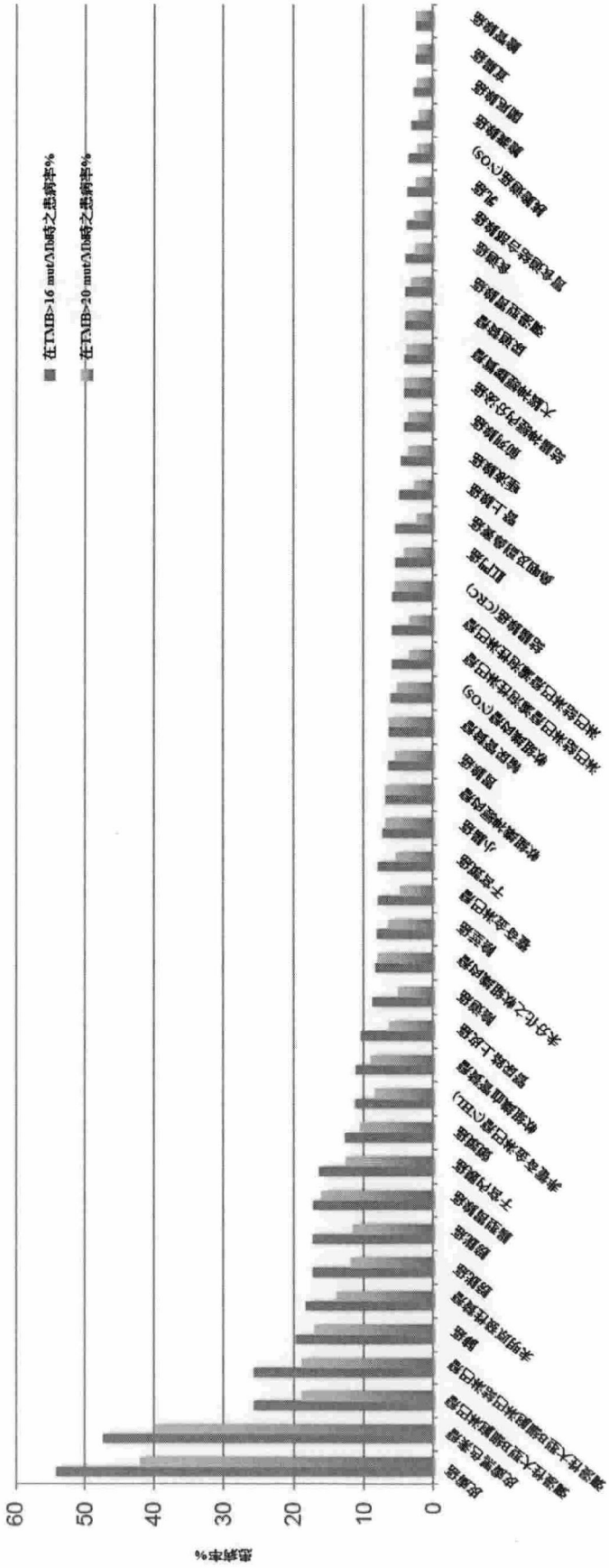
【圖 16D】


≥ 20 mut/Mb
在TMB下之2L OS，BEP=207
< 20
≥ 20
存活機率
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
事件或設限之月數
< 20 186 165 123 108 91 76 65 60 53 47 42 16 2
≥ 20 21 15 14 12 12 11 11 11 11 9 9 2 0

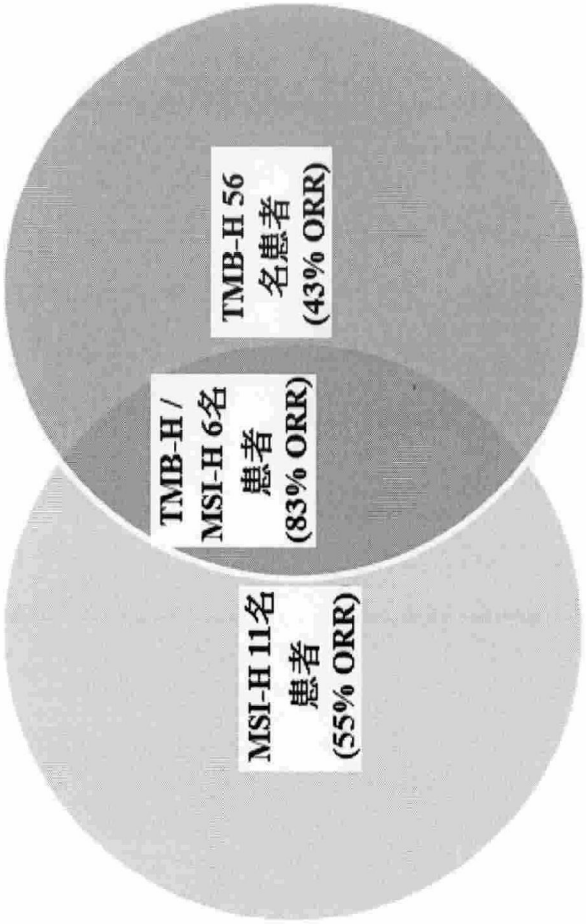
【圖 16E】


IMvigor210
1L
2L+
反應比例(%)
100
75
50
25
0
22/87
(25.3%)
42/207
(20.3%)
10/65
(15.4%)
30/173
(17.3%)
12/22
(54.5%)
12/34
(35.3%)
13/72
(18.1%)
36/186
(19.4%)
9/15
(60%)
5/21
(28.6%)
<16
>=16
<20
>=20
生物標記-可評估

【圖 17】


在TMB>16 mut/Mb時之患病率%
在TMB>20 mut/Mb時之患病率%
患病率%
60
50
40
30
20
10
0
皮膚癌
皮膚黑色素瘤
腎盂輸尿管癌
子宮內膜癌
膀胱癌
胃腺癌
肺癌
未明原發性腫瘤
間皮瘤
胸腺瘤
睾丸生殖細胞腫瘤
卵巢癌
輸卵管癌
腹膜癌
未分化之軟組織肉瘤
腎盂癌
腎細胞癌(ccRC)
腎細胞癌(pRC)
腎細胞癌(chRC)
少腺癌
十二指腸癌
腎上腺癌
膽管癌
胰腺癌
腎細胞癌(UTC)
腎盂上皮癌
膽囊癌
腎細胞癌(ccRC)
腎細胞癌(pRC)
腎細胞癌(chRC)
腎細胞癌(UTC)
腎盂上皮癌
膽囊癌
胰腺癌
十二指腸癌
少腺癌
腎上腺癌
膽管癌
輸卵管癌
卵巢癌
腹膜癌
未分化之軟組織肉瘤
腎盂癌
子宮內膜癌
膀胱癌
胃腺癌
肺癌
未明原發性腫瘤
間皮瘤
胸腺瘤
睾丸生殖細胞腫瘤
皮膚黑色素瘤
皮膚癌

【圖18】



【圖 19】