202409083

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202409083 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：112116177 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 01 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/05/02 美國 63/337,471
2022/11/23 美國 63/427,688
2022/12/16 美國 63/433,390

(71)申請人：美商阿克思生物科學有限公司 (美國) ARCUS BIOSCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：傑恩 朱安 卡洛斯 JAEN, JUAN CARLOS (US)；喜姿 麗莎 C SEITZ, LISA C. (US)；華可 奈傑 帕爾漢 克林頓 WALKER, NIGEL PELHAM CLINTON (US)；華特司 馬修 J WALTERS, MATTHEW J. (GB)；高熙爾 凱爾西 希微克 GAUTHIER, KELSEY SIVICK (US)；福斯特 保羅 G FOSTER, PAUL G. (US)

(74)代理人：陳長文；簡秀如；朱淑尹

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：76 項 圖式數：12 共 230 頁

(54)名稱

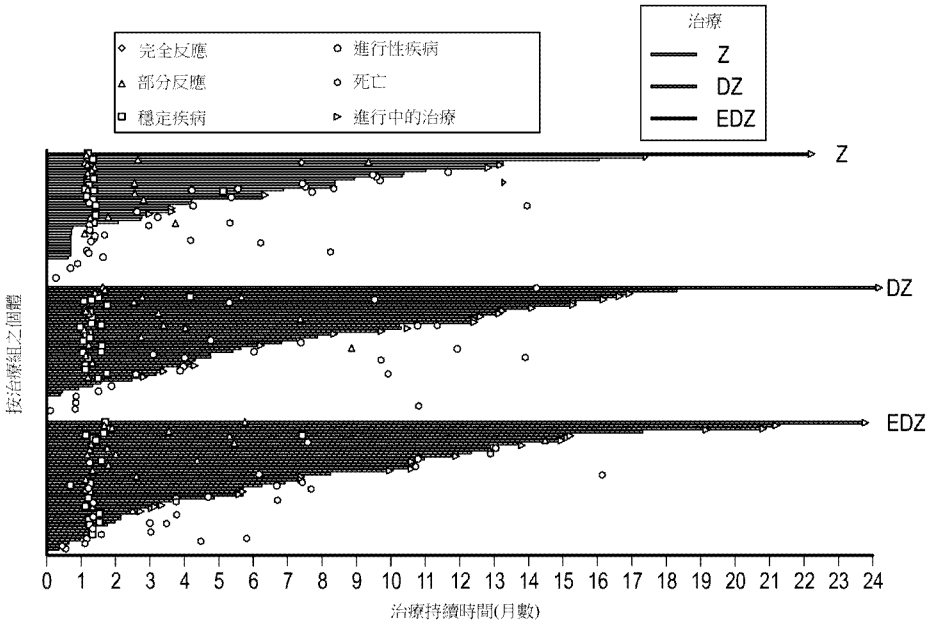
抗-TIGIT 抗體及其用途

(57)摘要

本發明描述使用結合於 TIGIT 之抗體治療及預防癌症，及抗-TIGIT 抗體在製造用於治療或預防癌症之藥劑中的用途。本文亦描述藉由投與結合於 TIGIT 之抗體來阻斷 TIGIT 與 CD155 之結合而不改變某些免疫參數的方法。

Described herein are treatments and preventions for cancer using antibodies that bind to TIGIT, and uses of an anti-TIGIT antibody in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of cancer.Also described herein are methods of blocking binding of TIGIT to CD155 without altering certain immune parameters by administering an antibody that binds to TIGIT.

指定代表圖：


完全反應
部分反應
穩定疾病
進行性疾病
死亡
進行中的治療
治療
Z
DZ
EDZ
Z
DZ
EDZ
按治療組之個體
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
治療持續時間(月數)

【圖10】

專利案號：112116177
202409085

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗-TIGIT抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTI-TIGIT ANTIBODIES AND USES OF THE SAME

【中文】

本發明描述使用結合於TIGIT之抗體治療及預防癌症，及抗-TIGIT抗體在製造用於治療或預防癌症之藥劑中的用途。本文亦描述藉由投與結合於TIGIT之抗體來阻斷TIGIT與CD155之結合而不改變某些免疫參數的方法。

【英文】

Described herein are treatments and preventions for cancer using antibodies that bind to TIGIT, and uses of an anti-TIGIT antibody in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of cancer.Also described herein are methods of blocking binding of TIGIT to CD155 without altering certain immune parameters by administering an antibody that binds to TIGIT.

【指定代表圖】

圖10

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗-TIGIT抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTI-TIGIT ANTIBODIES AND USES OF THE SAME

【技術領域】

【0001】 本文描述使用結合於TIGIT之抗體治療及預防癌症，及抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗(domvanalimab))在製造用於治療或預防癌症之藥劑中的用途。本文亦描述藉由投與結合於TIGIT之抗體(例如多伐那利單抗)來阻斷TIGIT與CD155之結合而不改變某些免疫參數的方法。

【先前技術】

【0002】 提供以下論述以幫助讀者理解本發明且並不認為描述或構成其先前技術。

【0003】 抗原特異性免疫反應為由多層正調節因子及負調節因子控制之複雜且通常不可預測的生物學過程。T細胞最初經由T細胞受體(TCR)藉由識別由抗原呈現細胞上之主要組織相容性複合體(MHC)分子呈現的T細胞同源肽抗原而受到刺激。最佳T細胞活化需要由諸如CD28之協同刺激分子提供的「第二信號」。免疫反應進一步藉由屬於TNF受體超家族之諸如OX40、GITR及4-1BB的協同刺激分子進行正性調節，且藉由諸如PD-1及CTLA-4之檢查點分子進行負性調節。檢查點分子之功能係防止體內免疫系統不當的過度反應；然而，其亦限制了免疫系統有效地對抗癌症及傳染病的能力。已報導，藉由拮抗性單株IgG抗體阻斷PD-1或CTLA-4之功能對人類癌症之免疫療法有效(關於綜述，參見Pardoll, *Nat. Rev.*

Cancer, 12:252-264, 2012；Mahoney等人, *Nat. Rev. Drug Discov.* 14:561-584, 2015；Shin等人, *Curr. Opin. Immunol.* 33:23-35, 2015；Marquez-Rodas等人*Ann. Transl. Med.* 3:267, 2015)。

【0004】 其他檢查點分子，諸如TIM-3、LAG-3、TIGIT、BTLA及VISTA亦有報導(Mercier等人, *Front. Immunol.* 6:418, 2015)。TIGIT (具有Ig及ITIM域之T細胞免疫受體)，即在細胞質尾區中具有基於免疫受體酪胺酸之抑制模體(ITIM)之免疫球蛋白超家族的成員，表現於活化T細胞及自然殺手(NK)細胞之亞群上(Yu等人, *Nat. Immunol.* 10:48-57, 2009)。已知TIGIT與CD155 (亦稱為PVR及necl-5)、CD112 (亦稱為PVRL2及凝集素(nectin)-2)相互作用，且可能與CD113 (亦稱為PVRL3及凝集素-3)相互作用(Mercier等人，同前文獻；Martinet等人, *Nat. Rev. Immunol.* 15:243-254, 2015)。已報導，TIGIT與在抗原呈現細胞上表現的高親和力配體CD155之結合會抑制T細胞及NK細胞之功能(Mercier等人，同前文獻；Jailer等人, *J. Immunol.* 186: 1338-1342, 2011；Stanietsky等人, *Eur. J. Immunol.* 43:2138-2150, 2013；Li等人, J. Biol. Chem. 289:17647-17657, 2014；Zhang等人*Cancer Immunol. Immunother.* 電子出版於2016年2月3日)。亦報導，TIGIT藉由用樹突狀細胞調整細胞介素產生而間接抑制T細胞(Yu等人，同前文獻)。

【0005】 腫瘤構成高度抑制的微環境，其中浸潤性T細胞可被耗竭且NK細胞因諸如PD-1及TIGIT之檢查點分子而緘默，從而避開免疫反應(Johnston等人, *Cancer Cell.* 26:926-937, 2014；Chauvin等人, *J. Clin. Invest.* 125:2046-2058, 2015；Inozume等人, *J. Invest. Dermatol.* 電子出版於2015年10月12日)。已報導，TIGIT在CD8+ T細胞上之高表現量與

AML個體之不良臨床結果有關(Kong等人, *Clin. Cancer Res.* 電子出版於2016年1月13日)。據報導，AML個體之已耗竭的TIGIT+ CD8+ T細胞之功能缺陷因siRNA介導之TIGIT表現減弱(knockdown)而逆轉(Kong等人，同前文獻)。亦已報導，效應CD8+ T細胞在HIV感染期間在血液中且在SIV感染期間在淋巴組織中展現較高的TIGIT含量(Chew等人, *PLOS Pathogens*, 12:e1005349, 2016)。另外，據報導，TIGIT之離體抗體阻斷可恢復病毒特異性CD8+ T細胞效應反應。

【0006】 在腫瘤微環境外部，循環通過周邊及其他組織之免疫細胞亦表現某些免疫檢查點，尤其TIGIT。絕大部分此等細胞不參與抗腫瘤免疫控制。因此，儘管可能有益的係破壞腫瘤內表現TIGIT之免疫細胞，但預期毀壞腫瘤外部(例如在循環及其他組織/器官中)表現TIGIT之免疫細胞並不會有助於抗腫瘤控制，且可實際上產生不合需要之副作用，諸如出現全身性自體免疫(可能係由於循環TIGIT+調節T細胞(Treg)之耗乏所致)或降低之全身性抗病毒保護(可能係由於循環TIGIT+效應T細胞(Teff)之耗乏所致)。

【0007】 仍需要具有改善之安全性之抗-TIGIT抗體的有效治療方案。

【發明內容】

【0008】 本文描述結合於TIGIT之抗體，及其使用方法。具體言之，本發明描述藉由向有需要之人類個體投與抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)來治療癌症，其中相比於野生型(WT) IgG1，抗-TIGIT抗體與一或多種FcγR (例如活化FcγR)的結合減少。在一些實施例中，抗-TIGIT抗體可能無法結合一或多種FcγR (例如活化FcγR)。由於此減少或缺乏結

合，抗-TIGIT抗體具有減少或缺乏Fc效應功能，且在調節及CD+ T細胞中用此類抗-TIGIT抗體治療可引起周邊淋巴球群體之減少或可忽略的耗乏，及/或相比於Fc致能性抗-TIGIT抗體，一或多種免疫相關不良事件之次數及/或嚴重程度降低。免疫介導之不良事件的改善對患者具有許多益處，其可包括例如較少治療中斷(disruption)、較少劑量減少、較少中止或其任何組合。

【0009】 在一個態樣中，本發明提供用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體的類似治療，治療使得一或多種不良事件減少。

【0010】 在另一態樣中，本發明提供用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中相比於用Fc致能性抗-TIGIT抗體治療，個體經歷一或多種不良事件之可能性降低。

【0011】 在另一態樣中，本發明提供一種抗-TIGIT抗體，其相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR的結合減少，用於治療有需要之人類個體之癌症。在一些實施例中，相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體之的類似治療，治療使得一或多種不良事件減少。在一些實施例中，相比於用Fc致能性抗-TIGIT抗體的治療，個體經歷一或多種不良事件之可能性降低。

【0012】 在另一態樣中，本發明提供一種包含抗-TIGIT抗體之醫藥組合物，相比於野生型(WT)人類IgG1，該抗-TIGIT抗體與一或多種活化人類FcγR的結合減少，用於治療有需要之人類個體之癌症。在一些實施

例中，相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體之的類似治療，治療使得一或多種不良事件減少。在一些實施例中，相比於用Fc致能性抗-TIGIT抗體的治療，個體經歷一或多種不良事件之可能性降低。

【0013】 在另一態樣中，本發明提供抗-TIGIT抗體之用途，該抗-TIGIT抗體相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR的結合減少，以用於製造供治療有需要之人類個體之癌症用的藥劑。在一些實施例中，相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體之的類似治療，治療使得一或多種不良事件減少。在一些實施例中，相比於用Fc致能性抗-TIGIT抗體的治療，個體經歷一或多種不良事件之可能性降低。

【0014】 在前述態樣之一些實施例中，Fc致能性抗-TIGIT抗體係選自AB308、BMS-986207、替瑞利尤單抗(tiragolumab)、維博利單抗(vibostolimab)、艾替利單抗(etigilimab)、歐司珀利單抗(ociperlimab)、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006、雷帕蘇塔單抗(ralzapastotug)及包含野生型IgG1 Fc區的Fc致能性版的多伐那利單抗。

【0015】 在另一態樣中，本發明提供用於治療有需要之人類個體之癌症且相比於標準照護(standard of care)不顯著增加不良事件之可能性的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體以及一或多種額外療法。在一些實施例中，一或多種額外療法為標準照護。

【0016】 在另一態樣中，本發明提供一種相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR的結合減少的抗-TIGIT抗體及一或多種額外療法，以用於治療有需要之人類個體之癌症且相比於標準照護不顯著增加不良事件之可能性。在一些實施例中，一或多種額外療法為標準照護。

【0017】 在另一態樣中，本發明提供一種包含抗-TIGIT抗體之醫藥組合物，該抗-TIGIT抗體相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR的結合減少，其中該抗-TIGIT抗體與一或多種額外療法組合使用以用於治療有需要之人類個體之癌症且相比於標準照護不顯著增加不良事件之可能性。在一些實施例中，一或多種額外療法為標準照護。

【0018】 在另一態樣中，本發明提供用於減少用抗-TIGIT抗體治療癌症之人類個體所經歷的一或多種不良事件的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體。

【0019】 在另一態樣中，本發明提供一種抗-TIGIT抗體，其相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR的結合減少，以用於減少用抗-TIGIT抗體治療癌症之人類個體所經歷的一或多種不良事件。

【0020】 在另一態樣中，本發明提供一種包含抗-TIGIT抗體之醫藥組合物，該抗-TIGIT抗體相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR的結合減少，以用於減少用抗-TIGIT抗體治療癌症之人類個體所經歷的一或多種不良事件。

【0021】 在另一態樣中，本發明提供用於減少用抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑治療癌症之人類個體所經歷的一或多種不良事件的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑。在一些實施例中，免疫治療劑為檢查點抑制劑，視情況選自伊匹單抗(ipilimumab)、納武利尤單抗(nivolumab)、帕博利珠單抗(pembrolizumab)、測米匹單抗(cemiplimab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、阿特

珠單抗(atezolizumab)及賽帕利單抗(zimberelimab)。

【0022】 在另一態樣中，本發明提供相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑，以用於減少用抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑治療癌症之人類個體所經歷的一或多種不良事件。在一些實施例中，免疫治療劑為檢查點抑制劑，視情況選自伊匹單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、測米匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗及賽帕利單抗。

【0023】 在另一態樣中，本發明提供一種包含抗-TIGIT抗體之醫藥組合物，該抗-TIGIT抗體相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR的結合減少，其中該抗-TIGIT抗體與額外免疫治療劑組合使用，以用於減少用抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑治療癌症之人類個體所經歷的一或多種不良事件。在一些實施例中，免疫治療劑為檢查點抑制劑，視情況選自伊匹單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、測米匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗及賽帕利單抗。

【0024】 在前述態樣之一些實施例中，不良事件為治療相關之不良事件、免疫相關之不良事件或治療相關免疫相關之不良事件。在一些實施例中，不良事件為輸注相關之反應、皮疹、斑丘疹、發熱、心肌炎、肺炎、免疫介導之肺病、間質性肺病、免疫介導之肝炎及/或免疫介導之腸結腸炎。在一些實施例中，免疫相關之不良事件係選自：(i)皮膚或皮下組織病症、腸胃病症、肝膽病症、內分泌病症或呼吸道、胸部或縱隔病症；(ii)皮膚或皮下組織病症；(iii)皮疹、口腔黏膜炎、口乾、結腸炎、腹瀉、肝炎、肺炎、內分泌病、垂體炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、腎上腺機能不足、糖尿病或其組合；(iv)關節炎、肝炎、甲狀腺功能

低下、甲狀腺功能亢進、輸注相關之反應、斑丘疹、肺炎、搔癢症、牛皮癬、皮疹、面部腫脹或其組合；或(v)輸注相關之反應、斑丘疹、搔癢症、牛皮癬、皮疹或其組合。

【0025】 在前述態樣之一些實施例中，不良事件為免疫相關之不良事件或輸注相關之不良事件。

【0026】 在另一態樣中，本發明提供用於減少用抗-TIGIT抗體治療癌症之人類個體所經歷的一或多次劑量減少、暫時性治療中斷或治療中止的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體。

【0027】 在另一態樣中，本發明提供一種抗-TIGIT抗體，其相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR的結合減少，以用於減少用抗-TIGIT抗體治療癌症之人類個體所經歷的一或多次劑量減少、暫時性治療中斷或治療中止。

【0028】 在另一態樣中，本發明提供一種包含抗-TIGIT抗體之醫藥組合物，該抗-TIGIT抗體相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR的結合減少，以用於減少用抗-TIGIT抗體治療癌症之人類個體所經歷的一或多次劑量減少、暫時性治療中斷或治療中止。

【0029】 在另一態樣中，本發明提供用於減少用抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑治療癌症之人類個體所經歷的一或多次劑量減少、暫時性治療中斷或治療中止的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，免疫治療劑為檢查點抑制劑，視情況選自伊匹單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、測米匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗

及賽帕利單抗。

【0030】 在另一態樣中，本發明提供相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑，以用於減少用抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑治療癌症之人類個體所經歷的一或多次劑量減少、暫時性治療中斷或治療中止。在一些實施例中，免疫治療劑為檢查點抑制劑，視情況選自伊匹單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、測米匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗及賽帕利單抗。

【0031】 在另一態樣中，本發明提供一種包含抗-TIGIT抗體之醫藥組合物，該抗-TIGIT抗體相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR的結合減少，其中該抗-TIGIT抗體與額外免疫治療劑組合使用，以用於減少用抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑治療癌症之人類個體所經歷的一或多次劑量減少、暫時性治療中斷或治療中止。在一些實施例中，免疫治療劑為檢查點抑制劑，視情況選自伊匹單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、測米匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗及賽帕利單抗。

【0032】 在前述態樣之一些實施例中，方法可進一步包含相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體的類似治療，減少一或多種免疫相關之不良事件。在一些實施例中，免疫相關之不良事件係選自：(i)皮膚或皮下組織病症、腸胃病症、肝膽病症、內分泌病症或呼吸道、胸部或縱隔病症；(ii)皮膚或皮下組織病症；(iii)皮疹、口腔黏膜炎、口乾、結腸炎、腹瀉、肝炎、肺炎、內分泌病、垂體炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、腎上腺機能不足、糖尿病或其組合；(iv)關節炎、肝炎、甲狀腺功能低下、甲

狀腺功能亢進、輸注相關之反應、斑丘疹、肺炎、搔癢症、牛皮癬、皮疹、面部腫脹或其組合；或(v)輸注相關之反應、斑丘疹、搔癢症、牛皮癬、皮疹；或其組合。

【0033】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，投與包含一或多個給藥週期。在一些實施例中，給藥週期包含每2週一次、每3週一次或每4週一次向個體投與抗-TIGIT抗體。

【0034】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，抗-TIGIT抗體以約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg或約25 mg/kg之劑量向個體投與。在前述態樣之一些實施例中，抗-TIGIT抗體以約500 mg至約2000 mg、約600 mg至約800 mg、約800 mg至約1200 mg、約900 mg至約1200 mg、約1200 mg至約1600 mg或約1200 mg至約1500 mg之劑量向個體投與。在一些實施例中，給藥週期包含以每三週一次約800 mg之劑量、每三週一次約1200 mg之劑量或以每四週一次約1600 mg之劑量向個體投與抗-TIGIT抗體。

【0035】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，方法可進一步包含投與一或多種額外治療劑，其中一或多種額外治療劑視情況為免疫治療劑、化學治療劑、化學治療方案或其組合。在一些實施例中，免疫治療劑為檢查點抑制劑，視情況選自伊匹單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、測米匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗及賽帕利單抗；或ATP-腺苷軸靶向劑，視情況選自$A_{2a}R$拮抗劑、$A_{2b}R$拮抗劑、$A_{2a}R$及$A_{2b}R$拮抗劑、CD73抑制劑及CD39抑制劑。在一些實施例中，化學治療方案為含氟嘧啶化學療法(例如氟尿嘧啶、卡培他濱(capecitabine)、氟尿苷)或含鉑化學療法(例如卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)或奧沙利鉑

(oxaliplatin))。在一些實施例中，化學治療方案為FOLFOX、CAPOX、順鉑及培美曲塞(pemetrexed)、卡鉑及培美曲塞、卡鉑及紫杉醇(paclitaxel)或卡鉑及奈米粒子白蛋白結合型紫杉醇(nab-paclitaxel)。

【0036】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，方法可進一步包含投與一或多種額外治療劑，其中一或多種額外治療劑為賽帕利單抗。在一些實施例中，賽帕利單抗之治療有效量為每三週靜脈內投與之約360 mg或每四週靜脈內投與之約480 mg。在一些實施例中，賽帕利單抗之治療有效量為每六週靜脈內投與之約720 mg、每六週靜脈內投與之約760 mg、每六週靜脈內投與之約960 mg或每六週靜脈內投與之約720 mg至約960 mg。

【0037】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，方法可進一步包含投與一或多種額外治療劑，其中一或多種額外治療劑為艾魯美冷(etrumadenant)。在一些實施例中，艾魯美冷之治療有效量為每天經口投與之約50 mg至約250 mg、每天經口投與之約50 mg至約225 mg、每天經口投與之約50 mg至約150 mg或每天經口投與之約100 mg至約250 mg。在一些實施例中，艾魯美冷之治療有效量為每天經口投與之約50 mg、約75 mg、約100 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg或約250 mg。

【0038】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，方法可進一步包含投與一或多種額外治療劑，其中至少一種額外治療劑為賽帕利單抗且至少一種額外治療劑為艾魯美冷。在一些實施例中，賽帕利單抗之治療有效量為每三週靜脈內投與之約360 mg或每四週靜脈內投與之約480 mg，且艾魯美冷之治療有效量為每天經口投與之約50 mg至約250 mg或每天經口投

與之約50 mg至約150 mg。在一些實施例中，賽帕利單抗之治療有效量為約每六週靜脈內投與之720 mg、約每六週靜脈內投與之760 mg、約每六週靜脈內投與之960 mg或約每六週靜脈內投與之720 mg至約960 mg，且艾魯美冷之治療有效量為每天經口投與之約50 mg至約250 mg或每天經口投與之約50 mg至約150 mg。

【0039】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，方法可進一步包含投與一或多種額外治療劑，其中一或多種額外治療劑為奎利克魯司他(quemliclustat)。在一些實施例中，奎利克魯司他之治療有效量為每兩週靜脈內投與之約100 mg至約200 mg或每三週靜脈內投與之約300 mg。

【0040】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，方法可進一步包含投與一或多種額外治療劑，其中至少一種額外治療劑為賽帕利單抗且至少一種額外治療劑為奎利克魯司他。在一些實施例中，賽帕利單抗之治療有效量為每三週靜脈內投與之約360 mg或每四週靜脈內投與之約480 mg，且奎利克魯司他之治療有效量為每三週靜脈內投與之約300 mg。在一些實施例中，賽帕利單抗之治療有效量為每六週靜脈內投與之約720 mg、每六週靜脈內投與之約760 mg、每六週靜脈內投與之約960 mg或每六週靜脈內投與之約760 mg至約960 mg，且奎利克魯司他之治療有效量為每三週靜脈內投與之約300 mg。

【0041】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體為具有降低的與一或多種活化人類FcγR結合之能力的IgG4或IgG1。

【0042】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體不結合於一或多種活化人類FcγR。

【0043】在前述態樣及實施例之一些實施例中，抗-TIGIT抗體包含：包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的重鏈CDR2、包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的重鏈CDR3、包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的輕鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的輕鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0044】在前述態樣及實施例之一些實施例中，抗-TIGIT抗體包含與SEQ ID NO: 8或10具有至少90%序列一致性之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 9或11具有至少90%序列一致性之輕鏈可變區。

【0045】在前述態樣及實施例之一些實施例中，抗-TIGIT抗體包含與SEQ ID NO: 12具有至少90%序列一致性之重鏈及與SEQ ID NO: 13具有至少90%序列一致性之輕鏈。

【0046】在前述態樣及實施例之一些實施例中，抗-TIGIT抗體與多伐那利單抗結合於TIGIT之相同的抗原決定基，或抗-TIGIT抗體競爭性地抑制至少50%多伐那利單抗與人類TIGIT之結合。

【0047】在前述態樣及實施例之一些實施例中，癌症為實體腫瘤，視情況其中腫瘤為局部晚期及/或不可切除腫瘤；轉移性腫瘤；復發性腫瘤；不再對治療有反應之腫瘤，視情況其中治療為標準照護、檢查點抑制劑、PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑；或其任何組合。在一些實施例中，癌症為肺癌、生殖泌尿癌或胃腸癌。在一些實施例中，癌症為肺癌，諸如非小細胞肺癌(NSCLC)，視情況其中癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的，(ii)不再對治療有反應，視情況其中治療為標準照護、檢查點抑制劑、PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑，或(iii) (i)及

(ii)之組合。在一些實施例中，肺癌為鱗狀或非鱗狀、不可切除之局部晚期疾病或轉移性疾病。在一些實施例中，癌症為胃腸癌，諸如食道癌、胃癌、大腸直腸癌、胰臟癌或肝癌，視情況其中癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸如標準照護、檢查點抑制劑、PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑之治療有反應。在一些實施例中，胃腸癌為食道癌或胃癌，視情況其中癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸如標準照護之治療有反應。在一些實施例中，胃腸癌為食道腺癌、食道鱗狀細胞癌、胃食道接合處腺癌或胃腺癌，視情況其中癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸如標準照護之治療有反應。在一些實施例中，癌症為NSCLC、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、腎細胞癌(RCC)、乳癌、大腸直腸癌(CRC)、黑色素瘤、膀胱癌、卵巢癌、子宮內膜癌、梅克爾細胞(Merkel Cell)或胃食道癌。在一些實施例中，個體未曾經受檢查點抑制劑(CPI)治療。替代地，在一些實施例中，個體經歷過CPI治療。

【0048】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，癌症可為PD-L1陽性。PD-L1陽性之臨界值(cut-off)視測試及腫瘤而變化。

【0049】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，癌症之PD-L1表現的腫瘤比例評分(Tumor Proportion Score，TPS) ≥ 50%。在前述態樣及實施例之一些實施例中，以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，癌症之PD-L1表現為TC% ≥ 50%。

【0050】在前述態樣及實施例之一些實施例中，以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，癌症之PD-L1表現對應於TPS < 50%。在一些實施例中，以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，癌症之PD-L1表現為約1-10%、約10%-20%、約20-30%、約30-40%、約40-49%、約1-49%、約1-25%或約25-49%。在一些實施例中，以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，癌症之PD-L1表現 < 1%。

【0051】在前述態樣及實施例之一些實施例中，以臨床經驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，癌症之PD-L1表現的CPS ≥ 1、CPS ≥ 5或CPS ≥ 10。

【0052】在前述態樣及實施例之一些實施例中，以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，癌症之PD-L1表現的TAP ≥ 1%、TAP ≥ 5%或TAP ≥ 10%。

【0053】在前述態樣及實施例之一些實施例中，癌症為高腫瘤突變負荷(tumor mutational burden-high，TMB-H；≥10個突變/百萬鹼基(mut/Mb)，以FDA批准之測試測定)。

【0054】在前述態樣及實施例之一些實施例中，癌症不為TMB-H。

【0055】在前述態樣及實施例之一些實施例中，癌症在致癌基因中不具有可採取治療行動的(actionable)突變，例如由當地衛生當局批准且可供使用之靶向療法的突變。在前述態樣及實施例之一些實施例中，癌症在ALK、EGFR、ROS、BRAF或NTRK中不具有可採取治療行動的致癌突變及/或具有野生型ALK、EGFR、ROS、BRAF及/或NTRK。

【0056】在前述態樣及實施例之一些實施例中，癌症表現或過度表

現選自CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT及CD8-Ki67之一或多種經生物標記物。

【0057】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，治療使得腫瘤尺寸減少、腫瘤數目減少、癌轉移減少、疾病穩定、部分反應、完全反應或其組合。

【0058】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，相比於安慰劑或標準照護，治療使得總存活率、無進展存活率、疾病控制率、總反應率或其組合得到改善。

【0059】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，相比於安慰劑或標準照護，治療使得達至進展之時間增加、無疾病存活率增加、反應持續時間增加、臨床益處持續時間增加、達至治療失敗之時間增加、初始反應時間減少或其任何組合。

【0060】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體經調配供稀釋作為水溶液，其包含約10 mg/mL至約100 mg/mL抗體或約20 mg/mL至約60 mg/mL抗體；含有約15至約30 mM組胺酸(His) /組胺酸-Cl (His-Cl)之緩衝劑；約4%至約10% (重量/體積)之選自由蔗糖、右旋糖、海藻糖、山梨糖醇及甘露糖醇組成之群的賦形劑；約0 mg/mL至約10 mg/mL NaCl；及約0.05 mg/mL至約0.6 mg/mL聚山梨醇酯80。

【0061】 在前述態樣及實施例之一些實施例中，相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體經調配供稀釋作為水溶液，其包含約10 mg/mL至約100 mg/mL抗體或約20 mg/mL至約60 mg/mL抗體；含有約15至約25 mM His/His-Cl之緩衝劑；約5%至約

10% (重量/體積)之選自由蔗糖、右旋糖及甘露糖醇組成之群的賦形劑；約0 mg/mL至約10 mg/mL NaCl；及約0.1 mg/mL至約0.3 mg/mL 聚山梨醇酯80。

【0062】 前述一般描述及以下詳細描述為例示性及解釋性的，且意欲提供如所主張之本發明的進一步解釋。根據以下本發明之附圖簡要說明及實施方式，其他目標、優勢及特徵對於熟習此項技術者而言將為顯而易見的。

【圖式簡單說明】

【0063】 **圖1A、圖1B、圖1C、圖1D及圖1E**顯示ELISA分析之結果以繪示多伐那利單抗不結合於人類Fcγ受體(FcγR)，尤其FcγR 1(圖1A)、FcγR 2A (圖1B)、FcγR 2B (圖1C)、FcγR 3A (圖1D)及FcγR 3B (圖1E)。在各圖中，圓圈=人類IgG1，方塊=多伐那利單抗，且三角形=僅緩衝液。

【0064】 **圖2**顯示自周邊血液單核細胞懸浮液分離之針對T_{reg}或$CD8^+$目標細胞的NK介導之ADCC，其中代表性直方圖顯示TIGIT表現。成對之符號指示各NK-T細胞供體對之使用人類IgG同型(方塊)或抗-TIGIT抗體(圓圈)替瑞利尤單抗(「Tira」)或多伐那利單抗(「Dom」)的治療。****表示P<0.0001。

【0065】 **圖3A**為顯示受體佔有率(RO)分析之原理的圖示。

【0066】 **圖3B**為顯示RO分析之原理的例示性流動式細胞測量術資料。

【0067】 **圖4A、圖4B及圖4C**顯示在腫瘤微環境中TIGIT、CD226及CD155表現之評估。圖4A顯示$CD14^+$單核球($CD45^+CD3^-CD16^-CD56^-$

CD14$^+$)及癌症/基質細胞(CD45$^-$)上之CD155及PD-L1配體表現及寬T細胞群體上之PD-1、TIGIT及CD226的共表現。圖4B描繪涵蓋各種活化及分化狀態之CD8$^+$ T細胞上之PD-1表現的等高線圖(NSCLC個體)。將各群體進一步表徵為組織駐存(CD103$^+$)及循環(CD103$^-$) CD8$^+$群體，產生六個亞群。圖4C顯示來自(B)之六個CD8$^+$ T細胞群體上之TIGIT及CD226的共表現及可能腫瘤特異性CD39$^+$CD103$^+$CD8$^+$ T細胞上之PD-1、TIGIT及CD226的共表現。線連接來自同一個體之群體。各符號代表獨特個體，而長條及誤差表示中值±範圍。

【0068】 **圖5A**顯示多伐那利單抗與賽帕利單抗組合的安全性和耐受性研究中兩個參與者根據RECIST 1.1的可量測目標病變隨時間推移相對於基線的百分比變化(實例5)。

【0069】 **圖5B及圖5C**為表明來自圖5A之兩個部分反應者之目標病變尺寸減小的掃描影像。掃描顯示兩種目標病變中之一者，其中各參與者具有未記錄於此處所顯示之掃描中的病變。

【0070】 **圖6**顯示11名投與多伐那利單抗與賽帕利單抗之組合的患者之按個體(頂部列)或按群組(中間列)或按研究(底部列)進行的T細胞絕對計數。時間在x軸上(D1=第1天，等)。在D1開始治療。「D1前」為治療開始前第1天獲得之樣品且「D1後」為在投與組合治療後第1天獲得之樣品。每微升全血(WB)之細胞數量相對於基線之百分比變化在y軸上。患者給藥由x軸上之三角形指示。在指定時間獲得全血樣品且如實例中所描述量測絕對細胞計數。矩形灰色陰影標示出在六個健康供體中量測之範圍。AB154=多伐那利單抗；AB122=賽帕利單抗。

【0071】 圖7A為描繪代表性閘控策略之圖示。

【0072】 **圖7B**顯示自實例5試驗中之兩個部分反應者之全血樣品中量測的T細胞及NK細胞頻率。一名患者患有食道癌且一名患者患有胃食道接合處(GEJ)癌症。兩名患者均用多伐那利單抗(10 mg/kg)及賽帕利單抗(360 mg)以Q3W治療。時間在x軸上(C1D1=第1週期第1天，等)。在D1開始治療。「D1前」為在治療開始之前第1天獲得之樣品且「C1D1 4 hr」係在投與組合治療之後第1天大致4小時獲得之樣品。相對於基線之變化倍數在y軸上。在指定時間獲得全血樣品且如實例中所描述量測細胞計數。

【0073】 **圖8**顯示在自用多伐那利單抗單獨或與賽帕利單抗或賽帕利單抗及艾魯美冷組合治療之患者獲得的周邊血液樣品中觀測到T細胞擴增。

【0074】 **圖9A、圖9B及圖9C**顯示在入選實例7中所描述之臨床研究中的用賽帕利單抗、賽帕利單抗及多伐那利單抗或賽帕利單抗、多伐那利單抗及艾魯美冷治療之患者中的淋巴細胞擴增。淋巴細胞為$CD8^+Ki67^+$ T細胞(圖9A)、$CD56^+Ki67^+$ NK細胞(圖9B)及記憶$CD39^+CD103^+CD8^+$ T細胞(圖9C)。時間在x軸上，以天為單位量測(D1=第1天，等)。治療週期亦在x軸上鑑別(C1D1 =第1週期第1天，等)。在D1開始治療。「C1D1前」為在治療開始前第1天獲得之樣品且「C1D1 4 hr」為在投與治療後第1天大致4小時獲得之樣品。在指定時間獲得全血樣品且如實例中所描述量測細胞計數。各線為個別患者。

【0075】 **圖10**描繪包括所有意向治療(intent to treat，ITT)-13患者之泳道圖(swimmers plot)：臂1中治療之患者，賽帕利單抗(「Z」)；臂2中治療之患者，多伐那利單抗及賽帕利單抗(「DZ」)；臂3中治療之患者，艾魯美冷、多伐那利單抗及賽帕利單抗(「EDZ」)。31名具有部分反

應(PR)之患者保持治療且另外14名具有穩定疾病(SD)之患者保持有效治療。所有治療臂中，初始反應時間範圍為1.2至14.6個月——PR用橙色三角形及SD用紫色方塊記錄。在含多伐那利單抗臂中存在額外延遲反應——延遲在開始療法之後的14個月觀測到。在任何臂中尚未達至中值反應持續時間。

【0076】 **圖11**描繪評估ITT-13患者之3個臂中之無進展存活率(PFS)的卡普蘭邁耶曲線(Kaplan Meier curve)。如藉由在臂1中43%、臂2中65%及臂3中63%之6個月無進展存活率所表明，在第一次掃描時存在曲線之早期分離。中值PFS在臂1中為5.4個月，在臂2中為12個月，且在臂3中為10.9個月。相對於賽帕利單抗單一療法，臂2及臂3之進展或死亡機率分別減少45%及35%。

【0077】 **圖12**描繪來自臂1之12名患者的蜘蛛圖(spider plot)，該等患者已與EDZ治療(臂3)交叉。在ITT-13資料截止時，5名患者保持交叉治療。

【實施方式】

相關申請案之交互參考

【0078】 本申請案主張根據35 U.S.C. §119(e)的2022年5月2日申請之美國臨時申請案第63/337,471號、2022年11月23日申請之美國臨時申請案第63/427,688號及2022年12月16日申請之美國臨時申請案第63/433,390號之權利，該等申請案中之各者以全文引用的方式併入本文中。

【0079】 本文描述結合於TIGIT (例如多伐那利單抗)之抗體，及使用此類抗體治療個體之諸如癌症之疾病的方法。本文提供本發明之抗-TIGIT抗體的用途，其用於製造供治療諸如癌症之疾病用的藥劑。本文亦

提供用於癌症之治療，其包含向有需要之人類個體投與抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)。出於本發明之目的，例如由於相比於野生型(WT)人類IgG1，不存在或減少與一或多種人類Fcγ受體(FcγR)之結合，所以抗-TIGIT抗體缺乏Fc效應功能或具有降低之Fc效應功能。一般而言，一或多種人類FcγR將為活化人類FcγR (例如FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIIA)。與活化FcγR之結合相關的Fc效應功能包括抗體依賴性細胞毒性(antibody dependent-cellular cytotoxicity，ADCC)、補體依賴性細胞毒性(CDC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)、細胞介素/趨化因子之誘導及調理素化(opsonized)目標之內飲作用。

【0080】 用此類抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)治療可能不會顯著減少一或多種周邊淋巴球群體，包括例如調節T細胞及/或CD8+ T細胞。舉例而言，任何減少可在健康個體中所見之正常範圍內，或與其無顯著差異。替代地或另外，任何減少可小於使用Fc致能性抗-TIGIT抗體產生的減少。相比於Fc致能性抗-TIGIT抗體，用此類抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)治療亦可使得不良事件，例如免疫相關之不良事件減少，同時仍達成功效。Fc致能性抗-TIGIT抗體的非限制性實例包括AB308、BMS-986207、替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、雷帕蘇塔單抗及JS006。在一些個體中，可完全避免免疫相關之不良事件。免疫相關之不良事件的非限制性實例包括皮疹、搔癢症、斑丘疹、輸注相關之反應、關節炎、牛皮癬、面部腫脹、口腔黏膜炎、口乾、結腸炎、腹瀉、免疫介導之肝炎、肺炎、內分泌病、垂體炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、腎上腺機能不足、糖尿病及其組合。替代地或另外，相比於Fc致能性抗-

TIGIT抗體，用此類抗-TIGIT抗體治療可引起患者或患者組之較少治療中斷(包括較少劑量減少)及/或較少治療中止。

【0081】 如下文更詳細地描述，本發明治療及其在功效及安全性方面提供之正面結果為出人意料的且代表與此項技術之理解的差異，即人類FcγR接合及Fc效應功能係抗-TIGIT抗體在人類中具有臨床效用所需要的。與彼期望相比，本發明強調不僅抗-TIGIT抗體具有降低或消除之與一或多種人類FcγR (例如活化人類FcγR)有效結合之能力，而且其明顯可比Fc致能性抗-TIGIT抗體更安全。除向患者提供功效及安全性益處以外，下文更詳細地描述之此治療概況可促進額外臨床效用，包括但不限於臨床情境、患者群體、組合療法及給藥方案。

I. 定義

【0082】 應理解，本文所用之術語僅出於描述特定實施例之目的，且並不意欲為限制性的。

【0083】 除非另外定義，否則本文所用之技術及科學術語具有一般熟習此項技術者通常理解之含義。除非另外規定，否則一般熟習此項技術者已知的材料及/或方法可用於基於本文所提供之指導進行本文所描述的方法。在提供範圍的情況下，其包括邊界值及範圍內之個別值。舉例而言，1至5之範圍包括邊界值1及5以及值2、3及4。

【0084】 如本文所用，除非上下文另外明確規定，否則單數術語「一(a)」、「一(an)」及「該(the)」包括複數個提及物。除非明確地如此陳述，否則以單數形式提及物件並不意欲意謂「一個(種)且僅一個(種)」，而是「一或多個(種)」。

【0085】 如本文所用，當與數值一起使用時，「約」意謂所陳述之

數值以及數值的正或負10%。舉例而言，「約10」應理解為「10」及「9-11」兩者。

【0086】 亦如本文所用，「及/或」係指且涵蓋相關所列項中之任一項及一或多項的所有可能組合，以及在替代方案(「或」)中解釋時組合之缺乏。

【0087】 如本文所用，呈「A/B」形式或呈「A及/或B」形式之片語意謂(A)、(B)或(A及B)；呈「A、B及C中之至少一者」形式之片語意謂(A)、(B)、(C)、(A及B)、(A及C)、(B及C)或(A、B及C)。

【0088】 如本文所用，術語「抗體」以最廣泛意義使用且涵蓋特異性結合於單一抗原或多種抗原之各種抗體及抗體樣結構(例如單特異性抗體、多特異性抗體、多抗原決定基抗體等)，包括但不限於全長抗體、抗原結合片段、重鏈抗體、單鏈抗體及單鏈抗體之高階變體。因此，除非上下文另有要求，否則對抗體之任何提及應理解為係指呈完整形式的抗體或抗原結合片段。較佳地，但非必要，分離本文中適用之抗體且可以重組方式產生。

【0089】 術語「全長抗體」、「完整抗體」及「完全抗體」在本文中可互換使用，係指具有實質上類似於天然抗體結構之結構或具有含有Fc區之重鏈的抗體。

【0090】 「天然抗體」為具有不同結構的天然存在之免疫球蛋白分子。舉例而言，天然IgG抗體為約150,000道爾頓之雜四聚體醣蛋白，其由經二硫鍵鍵結之兩個相同輕鏈(各為約25 kDa)及兩個相同重鏈(各為約50-70 kDa)構成。自N端至C端，各重鏈具有可變區(VH)，亦稱為可變重鏈域或重鏈可變域，接著為三個恆定域(CH1、CH2及CH3)。類似地，自

N端至C端，各輕鏈具有可變區(VL)，亦稱為可變輕鏈域或輕鏈可變域，接著為恆定輕鏈(CL)域。抗體之輕鏈可基於其恆定域之胺基酸序列歸為兩種稱為κ (kappa)及λ (lambda)之類型中的一種。重鏈歸類為γ、μ、α、δ或ε，且分別將抗體之同型定義為IgG、IgM、IgA、IgD及IgE。各輕鏈及重鏈之胺基端部分包括約100至110個或更多個主要負責抗原識別之胺基酸序列的可變區(分別為VL及VH)。各鏈之羧基端部分界定主要負責效應功能之恆定區。在輕鏈及重鏈內，可變區及恆定區由約12個或更多個胺基酸序列之「J」區接合，其中重鏈亦包括約10個或更多個胺基酸序列之「D」區。

【0091】 術語「可變區」或「可變域」係指參與抗體與抗原之結合的抗體重鏈或輕鏈的域。抗體之重鏈及輕鏈的可變域一般具有類似結構，其中各域包含四個保守構架區(FR)及三個高變區(CDR)。(參見例如Kindt等人, Kuby Immunology, 第6版, W.H. Freeman and Co., 第91頁(2007))。單個VH或VL域可能足以賦予抗原結合特異性。此外，可使用VH或VL域自結合抗原之抗體分離結合特定抗原之抗體，以分別篩選互補VL或VH域之庫。參見例如Portolano等人, J. Immunol. 150:880-887 (1993)；Clarkson等人, Nature 352:624-628 (1991)。

【0092】 「構架區」或「FR」係指除高變區殘基以外的可變域殘基。可變域之FR一般由四個FR域組成：FR1、FR2、FR3及FR4。因此，CDR及FR序列一般出現在以下序列中：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。如此項技術中已知，重鏈及輕鏈之FR域可不同。

【0093】 如本文所用，術語「高變區」或「HVR」(通常亦稱為「互補決定區」或「CDR」)可互換使用且係指序列高變及/或形成結構上

界定之環(「高變環」)及/或含有抗原接觸殘基(「抗原觸點」)的可變域之區域中之各者。一般而言，抗體包含六個CDR：三個在VH中(H1、H2、H3)，且三個在VL中(L1、L2、L3)。如本文所用，「衍生自可變區之CDR」係指相比於來自原始可變區之對應CDR，具有不超過兩個胺基酸取代之CDR。本文中例示性CDR包括：(a)在胺基酸殘基26-32 (L1)、50-52 (L2)、91 -96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)及96-101 (H3)處出現的高變環(Chothia及Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 -917 (1987))；(b)在胺基酸殘基24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2)及95-102 (H3)處出現的CDR (Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))；(c)在胺基酸殘基27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)及93-101 (H3)處出現的抗原觸點(MacCallum等人J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996))；及(d) (a)、(b)及/或(c)之組合，如下文針對本發明之各種抗體所定義。除非另外指示，否則可變域中之CDR殘基及其他殘基(例如FR殘基)在本文中根據Kabat等人, 同前文獻經Eu編號。

【0094】 術語「經分離之抗體」係指已與其天然環境之組分分離的抗體。在一些實施例中，以例如電泳或層析(例如離子交換或逆相HPLC)測定，將經分離之抗體純化至超過95%或99%純度。

【0095】 術語「嵌合」抗體係指其中重鏈及/或輕鏈之一部分衍生自特定來源或物種，同時重鏈及/或輕鏈之其餘部分衍生自不同來源或物種的抗體。

【0096】 「人類抗體」為所具有之胺基酸序列對應於由人類或人類

細胞產生或衍生自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的抗體。人類抗體的此定義尤其排除包含非人類抗原結合殘基的人源化抗體。人類抗體可使用此項技術中已知之各種技術產生，包括噬菌體呈現庫。Hoogenboom及Winter. J. Mol. Biol. 227:381, 1991；Marks等人J. Mol. Biol. 222:581, 1991。Cole等人Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, 第77頁(1985)；Boerner等人J. Immunol., 147(1):86-95, 1991中所描述之方法亦可用於製備人類單株抗體。亦參見van Dijk及van de Winkel. Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74, 2001。

【0097】「人源化」抗體係指包含來自非人類CDR之胺基酸殘基及來自人類FR之胺基酸殘基的抗體。在某些態樣中，人源化抗體將包含可變域，其中所有或基本上所有CDR對應於非人類抗體之彼等CDR，且所有或基本上所有FR對應於人類抗體之彼等FR。在人源化抗體之所有或基本上所有FR對應於人類抗體之彼等FR的某些態樣中，人源化抗體之FR中之任一者可例如在FR之一或多個游標(Vernier)位置殘基及/或在一或多個其他所選殘基處含有一或多個來自非人類FR之胺基酸殘基。人源化抗體視情況可包含衍生自人類抗體之抗體恆定區的至少一部分。例如非人類抗體之抗體的「人源化形式」係指已經歷人源化之抗體。人源化抗體保留與起始非人類抗體類似的結合特異性及親和力。

【0098】術語「單株抗體」係指衍生自單一複本或殖株，包括例如任何真核、原核或噬菌體殖株的抗體。術語「單株抗體」不限於經由融合瘤技術產生之抗體。單株抗體可使用此項技術中熟知之融合瘤技術以及重組技術、噬菌體呈現技術、合成技術或此類技術之組合及此項技術中容易

已知之其他技術來產生。

【0099】 術語「抗原決定基」係指抗體結合之抗原上的特定部位。抗體所結合之抗原上的特定部位可例如藉由晶體照相術(crystallography)確定。亦可使用諸如羥基自由基蛋白足跡分析法及丙胺酸掃描突變誘發之方法，但該等方法可能提供較小解析度。

【0100】 術語「Fc區」在本文中用於定義免疫球蛋白重鏈之C端區，包括天然序列Fc區及變異型Fc區。儘管免疫球蛋白重鏈之Fc區的邊界可能變化，但人類IgG重鏈Fc區通常定義為自位置Cys226之胺基酸殘基或自Pro230延伸至其羧基端。可移除Fc區之C端離胺酸(殘基447，根據EU編號系統)，例如在抗體之生產或純化期間，或藉由以重組方式工程改造編碼抗體之重鏈的核酸進行。因此，完整抗體之組合物可包含所有Lys447殘基均被移除之抗體群、Lys447殘基未移除之抗體群，以及具有含及不含Lys447殘基之抗體之混合物的抗體群。

【0101】 「功能性Fc區」具有天然序列Fc區之效應功能。例示性「效應功能」包括C1q結合；補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC)；噬菌作用；細胞表面受體(例如B細胞受體；BCR)之下調等。此類效應功能一般需要Fc區與結合域(例如抗體可變域)組合且可使用本文所揭示或此項技術中另外已知之各種分析加以評估。功能性Fc區可具有實質上類似於野生型IgG之效應功能、相比於野生型IgG降低之效應功能或相比於野生型IgG增強之效應功能。對於包含人類Fc區之抗體，通常相對於野生型人類IgG1進行比較。

【0102】 如本文所用，術語「Fc致能性抗體」係指相比於野生型

(WT)人類IgG1具有類似或增強的與人類FcγR之結合且觸發Fc效應功能的抗體。Fc效應功能包括但不限於ADCC、CDC及ADCP。

【0103】「天然序列Fc區」包含與自然界中所發現之Fc區之胺基酸序列相同的胺基酸序列。天然序列人類Fc區包括天然序列人類IgG1 Fc區(非A及A異型)；天然序列人類lgG2 Fc區；天然序列人類lgG3 Fc區；及天然序列人類lgG4 Fc區，以及其天然存在之變體。

【0104】「變異型Fc區」包含與天然序列Fc區之胺基酸序列相差至少一個胺基酸修飾(例如約一至約十個胺基酸修飾，且在一些實施例中為約一至約五個胺基酸修飾)，較佳一或多個胺基酸取代的胺基酸序列。本文中之變異型Fc區將較佳與天然序列Fc區及/或親本多肽之Fc區具有至少約80%同源性，較佳與其具有至少約90%同源性，或較佳與其具有至少約95%同源性。在一些實施例中，相比於野生型IgG，變異型Fc區可具有降低或增強之效應功能。對於包含人類Fc區之抗體，通常相對於野生型人類IgG1進行比較。

【0105】如本文所用，「Fc組分」係指Fc區之鉸鏈區、CH2域或CH3域。

【0106】「鉸鏈區」一般定義為自IgG之殘基約216至230 (Eu編號)、IgG之殘基約226至243 (Kabat編號)或IgG之殘基約1至15 (IMGT獨特編號)延伸。

【0107】術語「抗體片段」係指除完整抗體之外的分子，其包含完整抗體之一部分，該部分結合完整抗體所結合之抗原。抗原結合片段之實例包括但不限於雙功能抗體、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、$F(ab)_c$、Fv片段、二硫鍵穩定之Fv片段(dsFv)、$(dsFv)_2$、雙特異性dsFv (dsFv-dsFv')、二硫鍵

穩定之雙功能抗體(ds雙功能抗體)、三功能抗體、四功能抗體、單鏈抗體、scFv、scFv二聚體、單域抗體(single domain antibody)、單域抗體(single-domain antibody)及多價域抗體。通常，結合片段與衍生其之完整抗體競爭特異性結合。結合片段可藉由重組DNA技術或藉由完整免疫球蛋白之酶促或化學分離來產生。

【0108】 術語「Fab」係指抗體之部分，其由藉由二硫鍵與單一重鏈之可變區及第一恆定區結合的單一輕鏈(可變區及恆定區兩者)組成。

【0109】 術語「Fab'」係指包括鉸鏈區之一部分的Fab片段。

【0110】 術語「$F(ab')_2$」係指Fab'之二聚體。F(ab')2抗體片段最初以其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為已知的。

【0111】 術語「Fv」係指抗體承載完整抗原結合位之最小片段。Fv片段由結合至單一重鏈之可變區的單一輕鏈之可變區組成。

【0112】 術語「單鏈抗體」係指由藉由連接子連接之重鏈可變區及輕鏈可變區組成的抗體。在大多數情況下，但並非全部情況下，連接子可為肽。連接子之長度視單鏈抗體之類型而變化。以共價方式或非共價方式將兩種或更多種單鏈抗體連接在一起產生高階形式。單鏈抗體及其高階形式可包括但不限於單域抗體、多價域抗體、單鏈變異片段(scFv)、二價scFv (二-scFv)、三價scFv (三-scFv)、四價scFv (四-scFv)、雙功能抗體、及三功能抗體及四功能抗體。

【0113】 術語「單鏈Fv抗體」及「scFv」在本文中可互換地使用以指由藉由連接子連接之重鏈可變區及輕鏈可變區組成的單鏈抗體。在大多數情況下，但並非全部情況下，連接子可為肽。連接肽之長度較佳為約5

至30個胺基酸，或長度為約10至25個胺基酸。通常，連接子允許可變域之穩定化而不干擾活性結合位之適當摺疊及產生。在較佳實施例中，連接肽富含甘胺酸以及絲胺酸或蘇胺酸。以共價或非共價方式將兩個或更多個scFv連接在一起產生高階形式二-scFv、三-scFv、四-scFv等。呈高階形式之各scFv的抗原結合位可靶向相同或不同抗原或抗原決定基。

【0114】 術語「單鏈Fv-Fc抗體」或「scFv-Fc」係指由連接至Fc區之scFv組成的全長抗體。

【0115】 「雙功能抗體」為由兩種單鏈抗體組成之高階單鏈抗體變體。對於各單鏈抗體，使用過短以使得同一鏈上之兩個域之間進行配對的連接子，迫使該等域與另一條鏈之互補域配對，從而產生兩個抗原結合位。在大多數情況下，但並非全部情況下，連接子可為肽。抗原結合位可靶向相同或不同的抗原或抗原決定基。三功能抗體(經組裝以形成三個抗原結合位之三個單鏈抗體)、四功能抗體(經組裝以形成四個抗原結合位之四個單鏈抗體)及高階變體可以類似方式產生。參見例如Holliger P.等人, *Proc Natl Acad Sci USA*. 7月15日; 90(14):6444-8 (1993); EP404097; WO93/11161。

【0116】 「單域抗體」係指僅含有重鏈可變區或輕鏈可變區的抗體片段。在某些情況下，兩個或更多個V_H域與肽連接子共價接合以產生多價域抗體。多價域抗體之兩個或更多個V_H域可靶向相同或不同的抗原或抗原決定基。

【0117】 術語「重鏈抗體」係指由兩條重鏈組成之抗體。重鏈抗體可為來自駱駝、駱馬、羊駝、鯊魚等之IgG樣抗體，或來自軟骨魚之IgNAR。參見例如Riechmann L.及Muyldermans S., *J Immunol Methods*.

12月10日; 231(1-2): 25-38 (1999)；Muyldermans S., J Biotechnol. 6月; 74(4):277-302 (2001)；WO94/04678；WO94/25591；或美國專利第6,005,079號。重鏈抗體最初衍生自駱駝科(駱駝、單峰駱駝及駱馬)。儘管不含輕鏈，但駱駝化抗體具有真正的抗原結合譜系(Hamers-Casterman C.等人, *Nature*. 6月3日; 363(6428):446-8 (1993)；Nguyen V. K.等人「Heavy-chain antibodies in Camelidae; a case of evolutionary innovation」, *Immunogenetics*. 4月; 54(1):39-47 (2002)；Nguyen V. K.等人*Immunology*. 5月; 109(1):93-101 (2003))。重鏈抗體之可變域(VHH域)表示由適應性免疫反應產生之最小已知抗原結合單元(Koch-Nolte F.等人, *FASEB J*. 11月; 21(13):3490-8. 電子版2007年6月15日(2007))。

【0118】「奈米抗體」係指由來自重鏈抗體之VHH域及兩個恆定域CH2及CH3組成的抗體。

【0119】相對於參考胺基酸序列之「一致性百分比(%)」定義為在比對序列且必要時引入間隙以達成最大序列一致性百分比之後，且在不將任何保守取代視為序列一致性之一部分的情況下，候選序列中與參考序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基之百分比。出於確定胺基酸序列一致性百分比之目的之比對可以在此項技術中之技能範圍內之各種方式實現，例如使用公開可用之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2或CLUSTAL軟體實現。熟習此項技術者可確定用於比對序列之適當參數，包括在所比較序列之全長內達成最大對準所需的任何算法。一般而言，給定胺基酸序列A相對於、與或針對給定胺基酸序列B之序列一致性%如下計算：100乘以分數X/Y，其中X為藉由序列比對程式在A及B之程式比對中評分為一致匹配的胺基酸殘基之數目，且其中Y為B中胺基酸殘基之總數。應瞭解，在胺

基酸序列A之長度與胺基酸序列B之長度不相等之情況下，A相對於B之胺基酸序列一致性%與B相對於A之胺基酸序列一致性%將為不相等的。

【0120】 如本文所用，參考抗-TIGIT抗體之片語「治療有效量」意謂提供藥物在需要此類治療之個體中投與的特定藥理學作用之抗體的給藥方案(亦即量及間隔)。對於預防性用途，治療有效量可有效地消除或降低疾病之風險、減輕疾病之嚴重程度或延緩疾病之發作，包括疾病之生物化學、組織學及/或行為病徵或症狀。對於治療，治療有效量可有效減少、改善或消除與疾病相關之一或多種病徵或症狀、延緩疾病進展、延長存活期、減少治療疾病所需之其他藥品之劑量或其組合。特定言之，關於癌症，治療有效量可例如導致癌細胞殺傷、減少癌細胞計數、減少腫瘤負荷、消除腫瘤或轉移或減少轉移性擴散。需要強調的是，治療有效量之抗-TIGIT抗體將未必總是有效治療每個個別個體之癌症，即使此類劑量被熟習此項技術者認為係治療有效量。治療有效量可基於例如個體之年齡及體重及/或個體之整體健康狀況、個體之癌症的階段、投與途徑及先前或同時治療而變化。

【0121】 如本文參考癌症所用之術語「治療(treat)」、「治療(treatment)」或「治療(treating)」係指暫時或永久地消除、減少、抑止、減輕、改善或預防惡化術語所適用之疾病、病症或病狀或至少一種與其相關之症狀的作用過程。治療包括緩解症狀、減輕疾病程度、抑制(例如遏制疾病、病症或病狀或與其相關之臨床症狀的發展或進一步發展)活動性疾病、延遲或減緩疾病進展、改善生活品質及/或與未接受治療時之預期存活期相比或與特定疾病之公開標準照護療法相比延長個體之存活期。

【0122】 如本文所用，術語「需要治療」係指由醫師或其他照顧者

作出的個體需要或將受益於治療之判斷。舉例而言，「治療需要治療之個體的癌症」(有時表示為「治療有需要之個體的癌症」)係指治療醫師或其他照顧者已判斷需要或將受益於治療的個體。基於在醫師或照顧者之專業知識領域的各種因素作出此判斷，其中可包括對疾病、病症或病狀的積極診斷。在一些實例中，醫師或其他照顧者可確定個體需要或將受益於用抗-TIGIT抗體之治療。在此等情況下，有效治療仍需要額外決定，亦即哪種抗-TIGIT抗體或抗-TIGIT抗體組係適合的。

【0123】 術語「預防(prevent)」、「預防(preventing)」、「預防(prevention)」、「預防(prophylaxis)」及其類似術語係指以某一方式(例如在疾病、病症、病狀或其症狀發作之前)起始之作用過程，以便暫時或永久地預防、抑止、抑制或減少個體罹患疾病、病症、病狀或其類似者之風險(藉由例如不存在臨床症狀而確定)或延遲其發作，一般在易患特定疾病、病症或病狀之個體的情形下。在某些情況下，術語亦指減緩疾病、病症或病狀之進展或抑制其進展成有害或其他不合需要之狀態。預防亦指在個體已針對疾病、病症、病狀或與其相關的症狀治療之後在個體中起始之作用過程，以便防止彼疾病、病症、病狀或症狀復發。

【0124】 如本文所用之術語「需要預防」係指由醫師或其他照顧者作出的個體需要或將受益於預防照護之判斷。基於在醫師或照顧者之專業知識領域內的各種因素作出此判斷。

【0125】 術語「個體(individual)」、「個體(subject)」及「患者(patient)」在本文中可互換使用，且係指任何個別人類。

II. TIGIT及Treg

【0126】 TIGIT (亦稱為具有Ig域及ITIM域之T細胞免疫受體)為存

在於一些T細胞及自然殺手細胞(NK)上之免疫受體。TIGIT視為免疫檢查點。人類TIGIT具有根據以下SEQ ID NO: 1之序列。

MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQL LAICNADLGWHISPSFKDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTY PDGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARFQIPLLGAMAATLVVICTAVIVWAL TRKKKALRIHSVEGDLRRKSAGQEEWSPSAPSPPGSCVQAEAAPAGL CGEQRGEDCAELHDYFNVLSYRSLGNCSFFTETG (SEQ ID NO: 1)。

【0127】 調節T細胞(Treg)為用於抑制免疫反應之T細胞的特定亞群，藉此維持體內平衡及自身耐受性。Treg為免疫抑制性的，且一般抑制或下調效應T細胞之誘導及增殖。存在Treg之許多次型，其中最易於理解的為表現CD4、CD25及FOXP3 ($CD4^+CD25^+FOXP3^+$ Treg)之彼等亞型。

III.抗-TIGIT抗體

【0128】 由抗體之可變區賦予的目標結合特異性為給定抗體之主要功能活性所必需的。對於抗-TIGIT抗體，數種近期研究亦表明抗-TIGIT抗體之FcγR共接合促成免疫活化及腫瘤控制的重要性。具體言之，咸信Treg細胞經抗體依賴性細胞毒性(ADCC)經由抗-TIGIT抗體之FcγR共接合耗乏係有意義的功效所需要的(參見例如Chen等人*Front. Immunol*, 2019, 10: 292；Ward等人, *BMJ*, 2020, 8(增刊3), A253；Johnston等人, *Ann Rev. Cancer Biol.*, 2021, 5:203-19)。實際上，Chen等人(*Front. Immunol*, 2019, 10: 292)表述「在各種小鼠模型中，針對諸如CTLA-4、TIGIT及VISTA之目標，勝任Fc為最佳抗腫瘤免疫反應所需要的」。Ward等人(*BMJ*, 2020, 8(增刊3), A253)類似地報導「FcγRIIIA之鎖定或CD14+及CD56+細胞之耗乏降低Fc增強型抗-TIGIT抗體之功能活性，確認了對

FcγR共接合之要求以使T細胞反應達到最大」。最後，Johnson等人(*Ann Rev. Cancer Biol.*, 2021, 5:203-19)報導「存在Fc效應功能亦在TIGIT抗體活性中發揮作用的新興的共識」。

【0129】 因此，當前處於研發中之大部分抗-TIGIT抗體係Fc致能性的，意謂抗體具有野生型或Fc增強型IgG1恆定區，其以中度親和力至高親和力結合人類FcγRI、人類FcγRIIA及人類FcγRIIIA且觸發諸如ADCC、CDC及ADCP之Fc效應功能。此等抗體包括但不限於替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327及JS006。此等抗體中之至少兩者已顯示在投與之後Treg耗乏之跡象：EOS-448 (Van den Mooter等人「EOS884448 (一種新穎強效抗-TIGIT抗體)單一療法的I期首次LGO人類(LGO-in-human)研究的初步資料在免疫抗性晚期癌症中顯示出有利的耐受性概況及臨床活性的早期跡象」；公告呈現於：AACR 2021年年會：2021年4月10-15日)及SEA-TGT (Smith A等人，「SEA-TGT為一種增強的抗-TIGIT抗體，其與多種治療性治療劑展示出優良的組合活性」公告呈現於：AACR 2021年年會；2021年4月10-15日)。儘管此項技術中之觀點為抗-TIGIT抗體需要Fc結合以具有臨床效用，但本發明依賴於使用具有降低或消除之Fc功能，尤其降低或消除之ADCC、CDC及/或ADCP的抗-TIGIT抗體。

【0130】 出於所揭示之方法及醫藥組合物之目的，如本文所描述之治療性抗體為結合於人類TIGIT且抑制CD155與TIGIT之結合的抗體或其片段，但特異性抗-TIGIT抗體不限於任一個抗體之抗原結合域。多伐那利單抗為較佳的抗-TIGIT抗體，但亦可使用來自其他抗-TIGIT抗體(例如替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、EOS-448、

SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006、AB308等)之抗原結合域或包含至少6個此等抗-TIGIT抗體之CDR的抗原結合域。適用於所揭示之方法及醫藥用途的治療性抗體可為人類、人源化或嵌合抗體，且其可為全長抗體或抗體片段。在一些實施例中，適用於所揭示之方法及醫藥用途的治療性抗體包含Fc區。包含Fc區之彼等抗體可為IgA、IgG (亦即IgG1、IgG2、IgG3及IgG4)、IgD、IgE或IgM抗體或其變體，但在所有情況下，Fc區相比於WT IgG1與一或多種FcγR (例如活化FcγR)之結合減少或不能結合一或多種FcγR (例如活化FcγR)。

【0131】 藉由表面電漿子共振(SPR)量測，本發明之抗-TIGIT抗體對於人類TIGIT具有10^{-8} M或更低之平衡解離常數(KD)。舉例而言，藉由SPR量測，本發明之抗-TIGIT抗體可具有針對TIGIT的KD：10^{-8} M或更低、10^{-9} M或更低、10^{-10} M或更低、10^{-11} M或更低、10^{-12} M或更低或10^{-13} M或更低。在各種實施例中，本發明之抗-TIGIT抗體具有針對TIGIT之以下範圍內的KD：約1×10^{-9} M至約1×10^{-13} M、或約1×10^{-9} M至約1×10^{-12} M、或約1×10^{-10} M至約1×10^{-13} M、或約1×10^{-10} M至約1×10^{-12} M、或約1×10^{-11} M至約1×10^{-13} M、或約1×10^{-10} M至約1×10^{-11} M、或約1×10^{-11} M至約1×10^{-12} M。

【0132】 在一個實施例中，本發明之抗-TIGIT抗體包含：包含多伐那利單抗之CDRH1、CDRH2及CDRH3的重鏈可變域，及包含多伐那利單抗之CDRL1、CDRL2及CDRL3的輕鏈可變域。多伐那利單抗包含CDRH1，其包含NFGMH (SEQ ID NO. 2)之胺基酸序列；CDRH2，其包含FISSGSSSIYYADTVKG (SEQ ID NO: 3)之胺基酸序列；CDRH3，其包含MRLDYYAMDY (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列；CDRL1，其包含

RASKSISKYLA (SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列；CDRL2，其包含SGSTLQS (SEQ ID NO: 6)之胺基酸序列；及QQHNEYPWT (SEQ ID NO: 7)之CDRL3。

【0133】在另一實施例中，本發明之抗-TIGIT抗體包含：包含多伐那利單抗之重鏈可變域的重鏈可變域及包含多伐那利單抗之輕鏈可變域的輕鏈可變域。多伐那利單抗包含：可變重鏈(VH)域，其包含EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAFISSGSSSIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRLDYYAMDYWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 10)之胺基酸序列；及可變輕鏈(VL)域，其包含DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 11)之胺基酸序列。此等VH及VL域分別為EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKNLEWIGGINPNNGGTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMELRSLTSDDSAVYYCARPGWYNYAMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 8)及DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSISKYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAMYYCQQHNEYPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 9)之人源化變體。

【0134】在另一實施例中，本發明之抗-TIGIT抗體為多伐那利單抗。多伐那利單抗之成熟γ重鏈胺基酸序列為：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAFISSGSSSIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRLDYYAMDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST

SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12)；

且多伐那利單抗之成熟κ輕鏈胺基酸序列為：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKAP
KLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNE
YPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASWCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK
HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 13)。

【0135】 在一些實施例中，本發明之抗-TIGIT抗體為多伐那利單抗之變體。出於本發明之目的，多伐那利單抗之「變異抗體」或「變體」可包括但不限於：(i)具有包含與多伐那利單抗之重鏈序列的至少55%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%或100%胺基酸序列一致性之重鏈的抗體；(ii)具有包含與多伐那利單抗之輕鏈序列的至少55%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%或100%胺基酸序列一致性之輕鏈的抗體；(iii)具有包含與多伐那利單抗之可變區序列的至少55%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少

97%、至少98%、至少99%或100%胺基酸序列一致性之可變區的抗體；(iv)具有包含與多伐那利單抗之CDR序列的至少55%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%或100%胺基酸序列一致性之CDR的抗體；及(v)其組合。舉例而言，適合的變體包括免疫球蛋白或免疫球蛋白樣分子，其具有與多伐那利單抗相同或實質上類似的重鏈及輕鏈胺基酸序列。其他適合的治療性抗體可與多伐那利單抗結合於TIGIT之相同的同功異型物(例如TIGITv3)（視情況TIGIT之相同的抗原決定基)，阻斷或中和TIGIT，或其組合。額外例示性治療性抗體描述於例如U.S. 10,537,633中。

【0136】 在另一實施例中，本發明之抗-TIGIT抗體包含揭示於以下中之抗-TIGIT抗體的輕鏈可變域及重鏈可變域：WO2017053748、WO2016028656、WO2016106302、WO2016191643、WO2018102536、WO2019129261、WO2019023504、WO2020144178、WO2018033798、WO2018160704、WO2020041541、WO2020020281、WO2019154415、WO2018234793、WO2021008523、WO2019168382、WO2020098734、WO2017059095、WO2020251187、WO2019129221、WO2021043206、WO2018128939、WO2020242919、WO2021216468或WO2017152088。在一些實施例中，本發明之抗-TIGIT抗體包含揭示於WO2017152088中之抗-TIGIT抗體的輕鏈可變域及重鏈可變域。

【0137】 在另一實施例中，本發明之抗-TIGIT抗體包含輕鏈可變域及重鏈可變域，其中輕鏈可變域及重鏈可變域之胺基酸序列各自與選自由以下組成之群的抗-TIGIT抗體之輕鏈可變域及重鏈可變域胺基酸序列具

有約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列一致性：替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006、COM902、IBI939、BGB-A1217、ASP8374及M6223。

【0138】在另一實施例中，本發明之抗-TIGIT抗體包含選自由以下組成之群的抗-TIGIT抗體之輕鏈可變域及重鏈可變域：替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗及歐司珀利單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006、COM902、IBI939、BGB-A1217、ASP8374及M6223。

【0139】出於所揭示之治療、方法及用途之目的，關於結合TIGIT之抗原決定基特異性可不同。舉例而言，在一些實施例中，抗-TIGIT抗體可結合於一或多個包含D51之胺基酸殘基上的TIGIT多肽，其中TIGIT多肽具有對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸序列。在本發明之各種實施例中，抗-TIGIT抗體可競爭性地抑制參考抗體與人類TIGIT之結合，參考抗體係選自由以下組成之群：多伐那利單抗、替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327及JS006，或選自由以下組成之群：多伐那利單抗、替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗及歐司珀利單抗。若抗體優先結合於抗原決定基，以至於其阻斷參考抗體與TIGIT之結合至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%的程度，則稱抗體競爭性地抑制參考抗體與人類TIGIT之結合。競爭性抑制可藉由此項技術中已知之任何方法(例如競爭流動分析法)測定。簡言之，參考抗體及同型對照可根據製造商說明書直接與螢光團結合。表現人類TIGIT之細胞可以適合密度塗鋪於多孔盤

中，且藉由連續稀釋各抗體、以各抗體濃度培育細胞且隨後藉由流動式細胞測量術的活單細胞群體之螢光團的平均螢光強度來製得劑量反應曲線。可使用標準4參數非線性回歸分析計算EC_{50}及EC_{95}值。隨後可藉由使用未標記之測試抗體及標記之參考抗體且量測平均螢光強度之任何變化來評估競爭。

【0140】 如上文所陳述，本發明之抗-TIGIT抗體相比於WT IgG1與一或多種FcγR (例如活化FcγR)之結合減少或不能結合一或多種FcγR (例如活化FcγR)。可藉由實例1中所詳述之方法直接量測與FcγR之結合。替代地或另外，與活化FcγR之結合減少可藉由顯示相比於WT IgG1，抗體具有減少之Fc效應功能，諸如CDC、ADCC及/或ADCP來證實。

【0141】 在一些實施例中，用於所揭示之方法及治療的抗-TIGIT抗體為IgG，諸如IgG1 (例如經Fc修飾之IgG1)或IgG4。IgG之四個子類，即IgG1、IgG2、IgG3及IgG4係高度保守的。此等肽之恆定區之胺基酸序列為此項技術中已知的，例如參見Rutishauser, U.等人(1968) 「Amino acid sequence of the Fc region of a human gamma G-immunoglobulin」 PNAS 61(4):1414-1421；Shinoda等人(1981) 「Complete amino acid sequence of the Fc region of a human delta chain」 PNAS 78(2):785-789；及Robinson等人(1980) 「Complete amino acid sequence of a mouse immunoglobulin alpha chain (MOPC 511)」 PNAS 77(8):4909-4913。

【0142】 多伐那利單抗為具有降低或消除的結合FcγR，尤其活化FcγR (如FcγRI、FcγRIIA及FcγRIIIA)之能力的抗-TIGIT抗體之實例。舉例而言，多伐那利單抗具有經工程改造之IgG1 Fc且相比於WT IgG1減少

與一或多種FcγR (例如活化FcγR)之結合。藉由酶聯結免疫吸附劑分析法針對與FcγR同型I、IIA、IIB、IIIA及IIIB之結合來測試多伐那利單抗。當與野生型IgG1對照抗體相比時，當測試達1 μM之最大濃度時，未觀測到多伐那利單抗對任何FcγR同型之顯著結合。多伐那利單抗亦在FcγR-IIIA (V158高親和力變體)效應子報導子生物檢定中測試且發現在高達1 μM之濃度下為非活性的。用人類補體及穩定過度表現人類TIGIT之Jurkat細胞株，在多伐那利單抗存在下在高達33 nM之遞增濃度下進行CDC分析。在所測試之任何濃度下，對於多伐那利單抗未發現細胞毒性。

【0143】 結合於TIGIT且具有降低或消除之結合FcγR (例如活化FcγR)之能力的其他抗體可包括但不限於IgG4抗體或具有經修飾Fc區之IgG1抗體。舉例而言，與不具有突變之相同抗體相比，本發明之抗-TIGIT抗體可藉由引入具有導致Fc效應功能(諸如CDC及ADCC或ADCP)減少之突變的恆定區來進行工程改造。較佳地，與不具有突變之抗體相比，此等Fc效應功能中之各者或組合降低至少50%、75%、90%或95%。量測CDC可根據美國專利第10,537,633號實現。用於量測CDC之其他分析由Shields等人, 2001 J. Biol. Chem., 第276卷, 第6591-6604頁；Chappel等人, 1993 *J. Biol. Chem.,* 第268卷, 第25124-25131頁；Lazar等人, 2006 PNAS, 103; 4005-4010描述。

【0144】 舉例而言，替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327或JS006之Fc區可經工程改造以含有導致Fc效應功能減少之突變。位置234、235、236及/或237中之任一者或全部的取代減少對Fcγ受體，尤其FcγRI受體之親和力(參見例如美國專利第6,624,821號)。丙胺酸為用於取代之較佳殘基

且L234A/L235A為減少Fc效應功能之較佳雙重突變。具有減少之Fc效應功能的其他突變組合包括L234A/L235A/G237A、E233P/L234V/L235A/ΔG236、A327G/A330S/P331S、K322A、L234A及L235A、L234F/L235E/P331S。視情況，人類IgG2中之位置234、236及/或237經丙胺酸取代且位置235經麩醯胺酸取代。(參見例如美國專利第5,624,821號。)EU索引位置330及331處之補體Clq結合位中之兩個胺基酸取代減少補體結合(參見Tao等人, J. Exp. Med. 178:661 (1993)以及Canfield及Morrison, *J. Exp. Med.* 173:1483 (1991))。取代到位置233-236處之人類IgG1之IgG2殘基以及位置327、330及331處之IgG4殘基中大大減少了ADCC及CDC（參見例如Armour KL.等人, 1999 *Eur J Immunol.* 29(8):2613-24；及Shields R L.等人, 2001. *J Biol Chem.* 276(9):6591-604)。N297A、N297Q或N297G (Eu編號)突變減少醣基化且從而減少Fc效應功能。其他取代亦可在本發明之抗體的恆定區中進行以減少Fc效應功能，諸如補體介導之細胞毒性或ADCC (參見例如Winter等人, 美國專利第5,624,821號；Tso等人, 美國專利第5,834,597號；及Lazar等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 103:4005, 2006)。

【0145】 適用於所揭示之方法的抗-TIGIT抗體可為來自輕鏈及/或重鏈之胺基或羧基端處的一個或若干個胺基酸(諸如重鏈之C端離胺酸)的抗體，其可在一定比例或所有分子中缺失或衍生。可在本發明之抗體的恆定區中進行取代以延長人類之半衰期(參見例如Hinton等人, *J. Biol.Chem.* 279:6213, 2004)。例示性取代包括位置250處之Gln及/或位置428處之Leu (Eu編號)，用於增加抗體之半衰期。

【0146】 在一些實施例中，抗體為單株抗體。在本文所揭示之實施

例中之任一者的一些實施例中，抗體為嵌合、人源化或面飾化的。在一些實施例中，抗體為人源化抗體。在一些實施例中，抗體為人類抗體。

【0147】 多伐那利單抗及適合的治療性抗體之變體可為單株或多株抗體，但較佳為單株的。此類具有TIGIT結合及/或中和活性之單株抗體可例如藉由以下程序獲得：可藉由使用作為衍生自諸如人類之哺乳動物的抗原TIGIT或其片段，藉由已知方法製備抗-TIGIT單株抗體，且隨後具有TIGIT結合及/或中和活性之抗體係選自由此獲得之抗-TIGIT單株抗體。特定言之，根據習知免疫接種方法，使用所需抗原或表現所需抗原之細胞作為免疫接種之敏化抗原。抗-TIGIT單株抗體可藉由使用習知細胞融合方法使所獲得之免疫細胞與已知親本細胞融合，且藉由習知篩選方法將其針對產生單株抗體之細胞(融合瘤)進行篩選來製備。待免疫之動物包括例如哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、兔、綿羊、猴、山羊、驢、牛、馬及豬。抗原可根據已知方法，例如藉由使用桿狀病毒之方法(例如WO 98/46777)使用已知TIGIT基因序列製備。多伐那利單抗及適合的治療性抗體之變體亦可包括胞內抗體、肽體、奈米抗體、單域抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體、串聯二-scFv、串聯三-scFv)、錨蛋白重複蛋白(darpin)、重鏈單體、重鏈二聚體或單域抗體(亦即V_HH片段或「駱駝樣」抗體)，其中任一者可衍生自多伐那利單抗之序列及/或結合域。

【0148】 融合瘤可例如根據Milstein等人(Kohler, G.及Milstein, C., Methods Enzymol. (1981) 73: 3-46)之方法製備。當抗原之免疫原性較低時，可在使抗原與具有免疫原性之大分子(諸如白蛋白)連接之後進行免疫接種。用於製備對人類TIGIT具有結合及/或中和活性之單株抗體的抗原不

受特別限制，只要其能夠製備對人類TIGIT具有結合及/或中和活性之抗體即可。舉例而言，已知存在多種人類TIGIT之變體，且任何變體可用作免疫原，只要其能夠製備對人類TIGIT具有結合及/或中和活性之抗體即可。替代地，在相同條件下，TIGIT之肽片段或其中人工突變已引入天然TIGIT序列中的蛋白可用作免疫原。可用於製備在本發明中具有結合及/或中和TIGIT之活性之抗體的適合免疫原描述於美國專利第10,537,633號之實例2中。

【0149】 治療性抗體之TIGIT結合活性可藉由熟習此項技術者已知之方法確定。用於確定抗體之抗原結合活性的方法包括例如酶聯結免疫吸附劑分析法(ELISA)、酶免疫分析法(EIA)、放射免疫分析法(RIA)及螢光抗體法。舉例而言，當使用酶免疫分析法時，將含抗體樣品，諸如經純化之抗體及產抗體細胞之培養上清液添加至經抗原塗佈之盤中。添加用諸如鹼性磷酸酶之酶標記的二級抗體，且培育盤。在洗滌之後，添加酶受質，諸如磷酸對硝基苯酯，且量測吸光度以評估抗原結合活性。針對TIGIT之治療性抗體的結合及/或中和活性可例如藉由觀測遏制TIGIT依賴型細胞株生長之作用來量測。用於確定TIGIT結合活性之其他方法包括受體佔有率(RO)分析。舉例而言，RO可使用給藥前及給藥後全血樣品藉由流動式細胞測量術評估。與相關抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)具有競爭性之市售抗-TIGIT抗體(亦即，競爭性抗體)可用於測定TIGIT RO，藉由在給與相關抗體(例如多伐那利單抗)後產生之可偵測抗-TIGIT抗體信號的降低來量測。競爭性抗體可為競爭結合相關抗體(例如多伐那利單抗)所靶向之抗原決定基的任何抗體。

IV. 與所揭示之抗-TIGIT抗體的組合

【0150】 本發明涵蓋具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗及部分III之其他抗-TIGIT抗體)單獨或與一或多種額外療法組合的用途。各額外療法可為治療劑或另一治療模態。在包含一或多種額外治療劑之實施例中，各藥劑可靶向不同但互補的作用機制。額外治療劑可為小化學分子；大分子，諸如蛋白、抗體、肽體、肽、DNA、RNA或此類大分子之片段；或細胞或基因療法。額外治療模態之非限制性實例包括手術切除腫瘤、骨髓移植、放射療法及光動力療法。具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與一或多種額外療法組合使用可對潛在疾病、病症或病狀具有協同或累加的治療或預防作用。另外或替代地，組合療法可允許一或多種療法之劑量減少，由此改善、減少或消除與一或多種療法相關之不良作用。

【0151】 在包含一或多種額外治療模態之實施例中，具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體可在用額外治療模態治療之前、之後或期間投與。在包含一或多種額外治療劑之實施例中，此類組合療法中使用之治療劑可調配為單一組合物或調配為單獨組合物。若分開投與，則可在相同或大約相同的時間或在不同時間給與組合中之各治療劑。此外，即使治療劑具有不同投與形式(例如經口膠囊及靜脈內)，其以不同給藥間隔給與，一種治療劑以恆定給藥方案給與，而另一種治療劑滴定增加、滴定減小或中止，或組合中之各治療劑獨立地經滴定增加、滴定減小、增加或減少劑量，或在患者之療法過程期間中止及/或恢復，但「組合」投與治療劑。若組合調配為單獨組合物，則在一些實施例中，單獨組合物一起提供於套組中。

【0152】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑為化學治療劑。化

學治療劑之實例包括但不限於烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺；磺酸烷基酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基三聚氰胺；氮芥，諸如氯芥苯丁酸、萘氮芥、氯磷醯胺、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、甲基二(氯乙基)胺氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新恩比興(novembichin)、苯芥膽固醇(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如阿克拉黴素(aclacinomysins)、放線菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycins)、放線菌素C (cactinomycin)、卡奇黴素(calicheamicin)、卡拉比辛(carabicin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycins)、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、泊利度胺(pomalidomide)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、

三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、培美曲塞、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)、5-FU；雄激素，諸如卡魯睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾內酯(testolactone)；抗腎上腺，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(folinic acid)；乙醯葡醛酯；醛磷醯胺醣苷；胺基乙醯丙酸；安吖啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；艾福米辛(elformithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；香菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；尼曲吖啶(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；苯來美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；雷佐生(razoxane)；西索菲蘭

(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；尿烷；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(Ara-C)；環磷醯胺；噻替派；類紫杉醇(taxoid)，例如紫杉醇、奈米粒子白蛋白結合型紫杉醇(nab paclitaxel)及多西他賽(docetaxel)；氯芥苯丁酸；吉西他濱(gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺喋呤；鉑及鉑配位錯合物，諸如順鉑、卡鉑及奧沙利鉑；長春鹼(vinblastine)；依託泊苷(etoposide)(VP-16)；異環磷醯胺(ifosfamide)；絲裂黴素C；米托蒽醌；長春新鹼(vincristine)；長春瑞濱(vinorelbine)；溫諾平(navelbine)；米托蒽醌(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；柔紅黴素(daunomycin)；胺基喋呤；截瘤達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT11；拓樸異構酶抑制劑，諸如伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)、依託泊苷、米托蒽醌、替尼泊苷；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；視黃酸；埃斯波黴素(esperamicins)；卡培他濱(capecitabine)；蒽環黴素(anthracycline)及以上中之任一者的醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。在某些實施例中，組合療法包含包括一或多種化學治療劑之化學治療方案。在一個實施例中，組合療法包含化學治療方案，其包含FOLFOX (亞葉酸、氟尿嘧啶及奧沙利鉑)、FOLFIRI (亞葉酸、氟尿嘧啶及伊立替康)、紫杉烷(例如多西他賽、紫杉醇、奈米粒子白蛋白結合型紫杉醇等)、CAPOX (卡培他濱及奧沙利鉑)、XELOX (卡培他濱及奧沙利鉑)、伊立替康、含氟嘧啶化學療法(例如氟尿嘧啶、卡培他濱、氟尿苷)、基於鉑之化學治療劑或吉西他濱。

【0153】在一些實施例中，一或多種額外治療劑為放射性藥物。放射性藥物係一種內部放射療法之形式，其中將輻射源(亦即，一或多種放射性核種)置於個體身體內。輻射源可呈固體或液體形式。放射性藥物之非限制性實例包括碘I-131化鈉、二氯化鐳-223、碘苄胍碘-131、放射性碘標記囊泡(例如鞘脂激活蛋白C-二油醯基磷脂醯絲胺酸(SapC-DOPS)奈米囊泡)、各種形式之近接療法及各種形式之靶向放射性核種。靶向放射性核種包含與特異性結合於細胞(通常癌細胞或免疫細胞)上之目標的分子(「靶向劑」)締合(例如藉由共價或離子相互作用)的放射性核種。靶向劑可為小分子、醣(包括寡醣及多醣)、抗體、脂質、蛋白、肽、非天然聚合物或適體。在一些實施例中，靶向劑為醣(包括寡醣及多醣)、脂質、蛋白或肽，且目標為腫瘤相關抗原(富集但非特定於癌細胞)、腫瘤特異性抗原(在正常組織中極少表現至無表現)或新抗原(特定於由腫瘤細胞基因體中非同義突變產生之癌細胞之基因體的抗原)。在一些實施例中，靶向劑為抗體，且目標為腫瘤相關抗原(亦即，富集但非特定於癌細胞之抗原)、腫瘤特異性抗原(亦即，在正常組織中極少表現至無表現之抗原)或新抗原(亦即，特定於由腫瘤細胞基因體中非同義突變產生之癌細胞之基因體的抗原)。靶向放射性核種之非限制性實例包括連接至以下之放射性核種：生長抑制素或其肽類似物(例如177Lu-Dotatate等)；前列腺特異性膜抗原或其肽類似物(例如177Lu-PSMA-617、225Ac-PSMA-617、177Lu-PSMA-I&T、177Lu-MIP-1095等)；受體同源配體、衍生自配體之肽或其變體(例如188Re-標記之$VEGF_{125-136}$或其與VEGF受體具有較高親和力之變體等)；靶向腫瘤抗原之抗體(例如131I-托西莫單抗(tositumomab)、90Y-替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、CAM-H2-I131 (Precirix NV)、I131-

奧伯單抗(omburtamab)等)。

【0154】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑為激素療法。激素療法用以調控或抑制激素對腫瘤之作用。激素療法之實例包括但不限於：選擇性雌激素受體降解劑，諸如氟維司群(fulvestrant)、GDC-9545、SAR439859、RG6171、AZD9833、林托司群(rintodestrant)、ZN-c5、LSZ102、D-0502、LY3484356、SHR9549；選擇性雌激素受體調節劑，諸如他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、托瑞米芬(toremifene)；芳香酶抑制劑，諸如阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、來曲唑(letrozole)及其他芳香酶抑制性4(5)-咪唑；促性腺激素釋放激素促效劑，諸如那法瑞林(nafarelin)、曲普瑞林(triptorelin)、戈舍瑞林(goserelin)；促性腺激素釋放激素拮抗劑，諸如地加瑞克(degarelix)；抗雄激素，諸如阿比特龍(abiraterone)、恩雜魯胺(enzalutamide)、阿帕魯胺(apalutamide)、達魯胺(darolutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)；5α-還原酶抑制劑，諸如非那雄胺(finasteride)、度他雄胺(dutasteride)；及其類似物。在某些實施例中，組合療法包含投與激素或相關激素劑。在一個實施例中，組合療法包含投與恩雜魯胺。

【0155】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑為表觀遺傳調節劑。表觀遺傳調節劑改變控制基因表現之表觀遺傳機制，且可為例如表觀遺傳酶之抑制劑或活化劑。表觀遺傳調節劑之非限制性實例包括DNA甲基轉移酶(DNMT)抑制劑、低甲基化劑及組蛋白去乙醯基酶(HDAC)抑制劑。在一或多個實施例中，具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗

體(例如多伐那利單抗)可與DNA甲基轉移酶(DNMT)抑制劑或低甲基化劑組合。例示性DNMT抑制劑包括地西他濱(decitabine)、澤布拉恩(zebularine)及阿紮胞苷(azacitadine)。在一或多個實施例中，亦涵蓋具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑之組合。例示性HDAC抑制劑包括伏立諾他(vorinostat)、吉韋諾他(givinostat)、阿貝司他(abexinostat)、帕比諾他(panobinostat)、貝利司他(belinostat)及曲古黴素A (trichostatin A)。

【0156】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑為ATP-腺苷軸靶向劑。ATP-腺苷軸靶向劑例如藉由調節腺苷含量或靶向腺苷受體來改變由腺嘌呤核苷及核苷酸(例如腺苷、AMP、ADP、ATP)介導之信號傳導。在不同類別之受體處起作用的腺苷及ATP通常對發炎、細胞增殖及細胞死亡具有相反作用。舉例而言，ATP及其他腺嘌呤核苷酸經由PS2Y1受體次型之活化而具有抗腫瘤作用，同時已顯示腺苷在腫瘤微環境中之積聚抑制各種免疫細胞之抗腫瘤功能且藉由結合於細胞表面腺苷受體而增強骨髓及調節T細胞之免疫抑制活性。在某些實施例中，ATP-腺苷軸靶向劑為參與ATP向腺苷轉化之外核苷酸酶的抑制劑或腺苷受體之拮抗劑。參與ATP向腺苷轉化之外核苷酸酶包括外核苷三磷酸二磷酸水解酶1 (ENTPD1，亦稱為CD39或分化簇39)及胞外(ecto)-5'-核苷酸酶(NT5E或5NT，亦稱為CD73或分化簇73)。例示性小分子CD73抑制劑包括CB-708、ORIC-533、LY3475070及AB680。例示性抗CD39及抗CD73抗體包括ES002、TTX-030、IPH-5201、SRF-617、CPI-006、奧來魯單抗(oleclumab) (MEDI9447)、NZV930、IPH5301、尤萊利單抗(uliledlimab) (TJD5、TJ004309)及BMS-986179。在一個實施例中，本發明涵蓋本文所描述之

具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與CD73抑制劑(諸如WO 2017/120508、WO 2018/067424、WO 2018/094148及WO 2020/046813中所描述之彼等抑制劑)的組合。在其他實施例中，CD73抑制劑為奎利克魯司他。腺苷可與以下四種不同的G蛋白偶合之受體結合且活化該等G蛋白偶合之受體：A_1R、$A_{2a}R$、$A_{2b}R$及A_3R。A_2R拮抗劑包括艾魯美冷、依努地南(inupadenant)、塔米地南(taminadenant)、檸檬酸咖啡鹼、NUV-1182、TT-702、DZD-2269、INCB-106385、EVOEXS-21546、AZD-4635、依馬地南(imaradenant)、RVU-330、昔福地南(ciforadenant)、PBF-509、PBF-999、PBF-1129及CS-3005。在一些實施例中，本發明涵蓋本文所描述之具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與$A_{2a}R$拮抗劑、$A_{2b}R$拮抗劑或$A_{2a}R$及$A_{2b}R$之拮抗劑的組合。在一些實施例中，本發明涵蓋本文所描述之具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與WO 2018/136700、WO 2018/204661、WO 2018/213377或WO 2020/023846、WO 2020/102646中所描述之腺苷受體拮抗劑的組合。在一個實施例中，腺苷受體拮抗劑為艾魯美冷。

【0157】在一些實施例中，一或多種額外治療劑為靶向療法。在一個態樣中，靶向療法可包含化學治療劑、放射性核種、激素療法或連接至靶向劑之另一小分子藥物。靶向劑可為小分子、醣(包括寡醣及多醣)、抗體、脂質、蛋白、肽、非天然聚合物或適體。在一些實施例中，靶向劑為醣(包括寡醣及多醣)、脂質、蛋白或肽，且目標為腫瘤相關抗原(富集但非特定於癌細胞)、腫瘤特異性抗原(在正常組織中極少表現至無表現)或新抗原(特定於由腫瘤細胞基因體中非同義突變或基因融合產生之癌細胞

之基因體的抗原)。在一些實施例中，靶向劑為抗體且目標為腫瘤相關抗原(富集但非特定於癌細胞)、腫瘤特異性抗原(在正常組織中極少表現至無表現)或新抗原(特定於由腫瘤細胞基因體中非同義突變或基因融合產生之癌細胞之基因體的抗原)。在其他態樣中，靶向療法可抑制或干擾幫助腫瘤存活、生長及/或擴散之特定蛋白。此類靶向療法之非限制性實例包括信號轉導抑制劑、RAS信號傳導抑制劑、致癌轉錄因子之抑制劑、致癌轉錄因子抑制子之活化劑、血管生成抑制劑、免疫治療劑、ATP-腺苷軸靶向劑、AXL抑制劑、PARP抑制劑、PAK4抑制劑、PI3K抑制劑、HIF2α抑制劑、CD39抑制劑、CD73抑制劑、A_2R拮抗劑、TIGIT拮抗劑及PD-1拮抗劑。ATP-腺苷軸靶向劑在上文描述，而下文進一步詳細描述其他藥劑。

【0158】在一些實施例中，一或多種額外治療劑為信號轉導抑制劑。信號轉導抑制劑為選擇性抑制信號傳導路徑中之一或多個步驟的藥劑。本發明涵蓋之信號轉導抑制劑(STI)包括但不限於：(i) BCR-ABL激酶抑制劑(例如伊馬替尼(imatinib))；(ii)表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑(EGFR TKI)，其包括小分子抑制劑(例如吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、阿法替尼(afatinib)、埃克替尼(icotinib)及奧希替尼(osimertinib))及抗EGFR抗體；(iii)跨膜酪胺酸激酶之人類表皮生長因子(HER)家族的抑制劑，例如HER-2/neu受體抑制劑(例如曲妥珠單抗(trastuzumab)及HER-3受體抑制劑)；(iv)血管內皮生長因子受體(VEGFR)抑制劑，其包括小分子抑制劑(例如阿昔替尼(axitinib)、舒尼替尼(sunitinib)及索拉非尼(sorafenib))、VEGF激酶抑制劑(例如樂伐替尼(lenvatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、替沃紮尼

(tivozanib)、XL092等)、抗VEGF抗體(例如貝伐珠單抗(bevacizumab))及抗VEGFR抗體(例如雷莫蘆單抗(ramucirumab)等)；(v) AKT家族激酶或AKT路徑之抑制劑(例如雷帕黴素(rapamycin))；(vi)絲胺酸/蘇胺酸-蛋白激酶B-Raf (BRAF)之抑制劑，諸如維羅非尼(vemurafenib)、達拉非尼(dabrafenib)及恩拉非尼(encorafenib)；(vii)轉染重排(rearranged during transfection，RET)之抑制劑，其包括例如塞爾帕替尼(selpercatinib)及普拉替尼(pralsetinib)；(viii)酪胺酸-蛋白激酶Met (MET)抑制劑(例如特潑替尼(tepotinib)、提瓦替尼(tivantinib)、卡博替尼及克卓替尼(crizotinib))；(ix)退行性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑(例如恩莎替尼(ensartinib)、色瑞替尼(ceritinib)、勞拉替尼(lorlatinib)、克唑替尼(crizotinib)及布加替尼(brigatinib))；(x)如本文別處所描述之RAS信號傳導路徑之抑制劑(例如KRAS、HRAS、RAF、MEK、ERK之抑制劑)；(xi) FLT-3抑制劑(例如吉瑞替尼(gilteritinib))；(xii) Trop-2之抑制劑；(xiii) JAK/STAT路徑之抑制劑，例如JAK抑制劑，包括托法替尼(tofacitinib)及盧佐替尼(ruxolitinib)，或STAT抑制劑，諸如那帕布新(napabucasin)；(xiv) NF-kB之抑制劑；(xv)細胞週期激酶抑制劑(例如夫拉平度(flavopiridol))；(xvi)磷脂醯肌醇激酶(PI3K)抑制劑；及(xix)蛋白激酶B (AKT)抑制劑(例如卡瓦替布(capivasertib)、米拉替布(miransertib))。在一或多個實施例中，額外治療劑包含EGFR、VEGFR、HER-2、HER-3、BRAF、RET、MET、ALK、RAS (例如KRAS、MEK、ERK)、FLT-3、JAK、STAT、NF-kB、PI3K、AKT或其任何組合之抑制劑。

【0159】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑為RAS信號傳導抑

制劑。RAS基因家族，例如HRAS、KRAS及NRAS中的致癌突變與多種癌症相關。舉例而言，已在多個腫瘤類型中觀測到KRAS家族基因中之G12C、G12D、G12V、G12A、G13D、Q61H、G13C及G12S以及其他突變。已研究直接及間接抑制策略以用於抑制突變型RAS信號傳導。間接抑制劑靶向RAS信號傳導路徑中除RAS以外之效應子，且包括但不限於RAF、MEK、ERK、PI3K、PTEN、SOS (例如SOS1)、mTORC1、SHP2 (PTPN11)及AKT之抑制劑。處於研發中之間接抑制劑的非限制性實例包括RMC-4630、RMC-5845、RMC-6291、RMC-6236、JAB-3068、JAB-3312、TNO155、RLY-1971、BI1701963。亦已研究RAS突變體之直接抑制劑，且一般靶向KRAS-GTP複合物或KRAS-GDP複合物。處於研發中之例示性直接RAS抑制劑包括但不限於索妥昔布(sotorasib) (AMG510)、MRTX849、mRNA-5671及ARS1620。在一些實施例中，一或多種RAS信號傳導抑制劑係選自由以下組成之群：RAF抑制劑、MEK抑制劑、ERK抑制劑、PI3K抑制劑、PTEN抑制劑、SOS1抑制劑、mTORC1抑制劑、SHP2抑制劑及AKT抑制劑。在其他實施例中，一或多種RAS信號傳導抑制劑直接抑制RAS突變體。

【0160】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑為磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)之抑制劑，尤其PI3Kγ同功異構物之抑制劑。PI3Kγ抑制劑可經由調節骨髓細胞刺激抗癌免疫反應，諸如藉由抑制抑制性骨髓細胞、減弱免疫抑制性腫瘤浸潤性巨噬細胞或藉由刺激巨噬細胞及樹突狀細胞以製造促成有效T細胞反應之細胞介素，藉此減少癌症發展及擴散。例示性PI3Kγ抑制劑包括考班昔布(copanlisib)、杜維昔布(duvelisib)、AT-104、ZX-101、特納昔布(tenalisib)、依加昔布(eganelisib)、SF-1126、

AZD3458及皮克昔布(pictilisib)。在一些實施例中，具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)可與WO 2020/0247496A1中所描述之一或多種PI3Kγ抑制劑組合。

【0161】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑為精胺酸酶之抑制劑。精胺酸酶已顯示為負責或參與發炎觸發之免疫功能障礙、腫瘤免疫逃脫、免疫抑制及傳染病之免疫病理學。例示性精胺酸酶化合物包括CB-1158及OAT-1746。在一些實施例中，具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)可與WO/2019/173188及WO 2020/102646中所描述之一或多種精胺酸酶抑制劑組合。

【0162】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑為致癌轉錄因子之抑制劑或致癌轉錄因子抑制子之活化劑。適合藥劑可以表現量(例如RNAi、siRNA等)、經由物理降解、以蛋白/蛋白含量、以蛋白/DNA含量或藉由在活化/抑制袋中結合而起作用。非限制性實例包括MLL複合物之一或多種次單元(例如HDAC、DOT1L、BRD4、多發性內分泌腺瘤蛋白(Menin)、LEDGF、WDR5、KDM4C (JMJD2C)及PRMT1)的抑制劑、低氧誘導因子(HIF)轉錄因子之抑制劑及其類似物。

【0163】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑為低氧誘導因子(HIF)轉錄因子，尤其HIF-2α之抑制劑。例示性HIF-2α抑制劑包括貝珠替凡(belzutifan)、ARO-HIF2、PT-2385、AB521以及WO 2021113436及WO 2021188769中所描述之彼等抑制劑。在一些實施例中，具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)可與WO 2021188769中所描述之一或多種HIF-2α抑制劑組合。

【0164】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑為不受控激酶

(anexelekto；AXL)之抑制劑。AXL信號傳導路徑與腫瘤生長及轉移相關，且咸信介導對多種癌症療法的抗性。處於研發中之多種AXL抑制劑亦抑制TAM家族中的其他激酶(亦即TYRO3，MERTK)，以及其他受體酪胺酸激酶，包括MET、FLT3、RON以及AURORA，以及其他激酶。例示性多重激酶抑制劑包括斯特替尼(sitravatinib)、瑞巴替尼(rebastinib)、格萊替尼(glesatinib)、吉瑞替尼、默萊替尼(merestinib)、卡博替尼、弗雷替尼(foretinib)、BMS777607、LY2801653、S49076、GSK1363089及RXDX-106。亦已研發出AXL特異性抑制劑，例如小分子抑制劑，包括DS-1205、SGI-7079、SLC-391、TP-0903(亦即，度波替尼(dubermatinib))、BGB324(亦即，貝西替尼(bemcentinib))及DP3975；抗AXL抗體，諸如ADCT-601；及抗體藥物結合物(ADC)，諸如BA3011。抑制AXL信號傳導之另一策略涉及靶向AXL之配體GAS6。舉例而言，AVB-500處於研發中，其作為結合GAS6配體藉此抑制AXL信號傳導之Fc融合蛋白。

【0165】在一些實施例中，一或多種額外治療劑為p21活化激酶4(PAK4)之抑制劑。已在多種癌症類型，尤其包括對PD-1療法具有抗性之彼等癌症類型中顯示PAK4過度表現。雖然PAK4抑制劑尚未經批准，但一些處於研發中且展現雙重PAK4/NAMPT抑制劑活性，例如ATG-019及KPT-9274。在一些實施例中，根據本發明之化合物與PAK4選擇性抑制劑組合。在一些實施例中，根據本發明之化合物與PAK4/NAMPT雙重抑制劑，例如ATG-019或KPT-9274組合。

【0166】在一些實施例中，一或多種額外治療劑為(i)抑制酶聚(ADP-核糖)聚合酶之藥劑(例如奧拉帕尼(olaparib)、尼拉帕尼(niraparib)

及盧卡帕尼(rucaparib)等)；(ii) Bcl-2家族蛋白之抑制劑(例如維納妥拉(venetoclax)、納維克拉斯(navitoclax)等)；(iii) MCL-1之抑制劑；(iv) CD47-SIRPα路徑之抑制劑(例如抗CD47抗體)；(v)異檸檬酸去氫酶(IDH)抑制劑，例如IDH-1或IDH-2抑制劑(例如艾伏尼布(ivosidenib)、艾那尼布(enasidenib)等)。

【0167】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑為免疫治療劑。適用於治療癌症之免疫治療劑通常誘發或擴增針對癌細胞之免疫反應。適合的免疫治療劑之非限制性實例包括：免疫調節劑；細胞免疫療法；疫苗；基因療法；ATP-腺苷軸靶向劑；免疫檢查點調節劑。ATP-腺苷軸靶向劑在上文描述。下文進一步描述免疫調節劑、細胞免疫療法、疫苗、基因療法及免疫檢查點調節劑。

【0168】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑為免疫治療劑，更特定言之細胞介素或趨化因子，諸如IL1、IL2、IL12、IL18、ELC/CCL19、SLC/CCL21、MCP-1、IL-4、IL-18、TNF、IL-15、MDC、IFNa/b、M-CSF、IL-3、GM-CSF、IL-13及抗IL-10；細菌性脂多醣(LPS)；有機或無機佐劑，其活化抗原呈現細胞且促進主要組織相容複合物分子上抗原決定基之呈現，包括但不限於鐸樣受體(TLR)促效劑、甲羥戊酸路徑之拮抗劑、STING之促效劑；吲哚胺2,3-二加氧酶1 (IDO1)抑制劑及免疫刺激寡核苷酸以及其他T細胞佐劑。

【0169】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑為免疫治療劑，更特定言之細胞療法。細胞療法為一種治療形式，其中向個體投與活細胞。在某些實施例中，一或多種額外治療劑為活化或抑制免疫系統之細胞免疫療法。適用於治療癌症之細胞免疫療法通常誘發或擴增免疫反應。細胞可

為自一或多個個體收集之自體性或同種異體免疫細胞(例如單核球、巨噬細胞、樹突狀細胞、NK細胞、T細胞等)。替代地，細胞可為由免疫前驅細胞(例如淋巴祖細胞、骨髓祖細胞、常見樹突狀細胞前驅細胞、幹細胞、誘導性富潛能幹細胞等)產生之「(再)計劃性((re)programmed)」同種異體免疫細胞。在一些實施例中，此類細胞可為具有不同效應功能及/或成熟標記之細胞的擴增亞群(例如適應性記憶NK細胞、腫瘤浸潤性淋巴球、未成熟樹突狀細胞、單核球衍生之樹突狀細胞、漿細胞樣樹突狀細胞、習知樹突狀細胞(有時稱為典型樹突狀細胞)、M1巨噬細胞、M2巨噬細胞等)，可經基因改造以將細胞靶向至特定抗原及/或增強細胞之抗腫瘤作用(例如工程化T細胞受體(TCR)細胞療法、嵌合抗原受體(CAR)細胞療法、抗原負載之樹突狀細胞的淋巴結歸巢等)，可經工程改造以表現腫瘤相關抗原或增加其表現，或可為其任何組合。細胞療法之非限制性類型包括CAR-T細胞療法、CAR-NK細胞療法、TCR療法及樹突狀細胞疫苗。例示性細胞免疫療法包括西普亮塞-T (sipuleucel-T)、替沙津魯(tisagenlecleucel)、力索嗎魯(lisocabtagene maraleucel)、艾德維賽(idecabtagene vicleucel)、布萊奧妥(brexucabtagene autoleucel)及阿基侖賽(axicabtagene ciloleucel)，以及CTX110、JCAR015、JCAR017、MB-CART19.1、MB-CART20.1、MB-CART2019.1、UniCAR02-T-CD123、BMCA-CAR-T、JNJ-68284528、BNT211及NK-92/5.28.z。

【0170】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑為免疫治療劑，更特定言之基因療法。基因療法包含向個體投與或向個體細胞離體投與以便修改內源基因之表現或引起蛋白之異源表現的重組核酸(例如短小干擾RNA (siRNA)藥劑、雙股RNA (dsRNA)藥劑、微RNA (miRNA)藥劑、病

毒或細菌基因遞送等)，以及可包含或可不包含核酸組分之基因編輯療法(例如巨核酸酶、鋅指核酸酶、TAL核酸酶、CRISPR/Cas核酸酶等)、溶瘤病毒及其類似物。可適用於癌症治療之基因療法的非限制性實例包括Gendicine® (rAd-p53)、Oncorine® (rAD5-H101)、塔里穆尼拉赫韋克(talimogene laherparepvec)、Mx-dnG1、ARO-HIF2 (Arrowhead)、CTX110 (CRISPR Therapeutics)、CTX120 (CRISPR Therapeutics)及CTX130 (CRISPR Therapeutics)。

【0171】在一些實施例中，一或多種額外治療劑為免疫治療劑，更特定言之調節免疫檢查點的藥劑。免疫檢查點為一組直接影響免疫細胞(例如B細胞、T細胞、NK細胞等)之功能的抑制性及刺激性路徑。當免疫細胞表面上之蛋白識別且結合至其同源配體時，免疫檢查點參與進來。本發明涵蓋本文所描述之具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與刺激性或共刺激性路徑之促效劑及/或抑制性路徑之拮抗劑組合的用途。刺激性或共刺激性路徑之促效劑及抑制性路徑之拮抗劑可具有作為克服腫瘤微環境內不同免疫抑制性路徑、抑制T調節細胞、逆轉/預防T細胞失能或耗竭、觸發腫瘤部位處之先天性免疫活化及/或發炎或其組合之藥劑的效用。

【0172】在一些實施例中，一或多種額外治療劑為免疫檢查點抑制劑。如本文所用，術語「免疫檢查點抑制劑」係指抑制性或共抑制性免疫檢查點之拮抗劑。術語「免疫檢查點抑制劑」、「檢查點抑制劑」及「CPI」在本文中可互換使用。免疫檢查點抑制劑可藉由干擾受體-配體結合及/或改變受體信號傳導來拮抗抑制性或共抑制性免疫檢查點。可拮抗之免疫檢查點(配體及受體) (其中一些選擇性地在各種類型的癌細胞中上

調)的實例包括PD-1 (計劃性細胞死亡蛋白1)；PD-L1 (PD1配體)；BTLA (B及T淋巴球弱化子)；CTLA-4 (細胞毒性T淋巴球相關抗原4)；TIM-3 (T細胞免疫球蛋白及含黏蛋白域蛋白3)；LAG-3 (淋巴球活化基因3)；TIGIT (具有Ig及ITIM域的T細胞免疫受體)；CD276 (B7-H3)、PD-L2、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4以及殺手抑制性受體，其可基於其結構特徵分成兩類：i)殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)，及ii) C型凝集素受體(II型跨膜受體家族之成員)。亦涵蓋文獻中已描述之其他較不定義明確之免疫檢查點，包括受體(例如2B4 (亦稱為CD244)受體)及配體(例如某些B7家族抑制配體，諸如B7-H3 (亦稱為CD276)及B7-H4 (亦稱為B7-S1、B7x及VCTN1))。[參見Pardoll, (2012年4月) Nature Rev. Cancer 12:252-64]。

【0173】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4拮抗劑。在其他實施例中，CTLA-4拮抗劑可為拮抗性CTLA-4抗體。適合的拮抗性CTLA-4抗體包括例如單特異性抗體，諸如伊匹單抗或曲美木單抗(tremelimumab)或澤弗利單抗(zalifrelimab)，以及雙特異性抗體，諸如MEDI5752及KN046。

【0174】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-1拮抗劑。在其他實施例中，PD-1拮抗劑可為拮抗性PD-1抗體。適合的拮抗性PD-1抗體包括例如單特異性抗體，諸如布地哥利單抗(budigalimab)、卡瑞利珠單抗 (camrelizumab)、科西貝利單抗 (cosibelimab)、多塔利單抗 (dostarlimab)、測米匹單抗、埃本利單抗(ezabenlimab) (BI-754091)、MEDI-0680 (AMP-514；WO2012/145493)、納武利尤單抗、帕博利珠單

抗、匹地利珠單抗(pidilizumab) (CT-011)、皮米單抗(pimivalimab)、瑞弗利單抗(retifanlimab)、薩善利單抗(sasanlimab)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、信迪利單抗(sintilimab)、替雷利珠單抗(tislelizumab)、特瑞普利單抗(toripalimab)及賽帕利單抗；以及雙特異性抗體，諸如LY3434172。在另外其他實施例中，PD-1拮抗劑可為由PD-L2 (B7-DC)之細胞外域與IgGl之Fc部分融合構成之重組蛋白(AMP-224)。在某些實施例中，免疫檢查點抑制劑為賽帕利單抗。

【0175】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1拮抗劑。在其他實施例中，PD-1拮抗劑可為拮抗性PD-L1抗體小分子或肽。適合的拮抗性PD-Ll抗體包括例如單特異性抗體，諸如阿維魯單抗、阿特珠單抗、巴提利單抗(balstilimab)、德瓦魯單抗、BMS-936559及恩沃利單抗(envafolimab)，以及雙特異性抗體，諸如LY3434172及KN046。

【0176】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑活化刺激性或共刺激性免疫檢查點。刺激性或共刺激性免疫檢查點(配體及受體)之實例包括B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD2。

【0177】 在一些實施例中，活化刺激性或共刺激性免疫檢查點之藥劑為CD137 (4-1BB)促效劑。在其他實施例中，CD137促效劑可為促效性CD137抗體。適合的CD137抗體包括例如烏瑞蘆單抗(urelumab)及PF-05082566 (WO12/32433)。在一些實施例中，活化刺激性或共刺激性免疫檢查點之藥劑為GITR促效劑。在其他實施例中，GITR促效劑可為促效性GITR抗體。適合的GITR抗體包括例如BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO06/105021、WO09/009116)及MK-4166 (WO11/028683)。

在一些實施例中，活化刺激性或共刺激性免疫檢查點之藥劑為OX40促效劑。在其他實施例中，OX40促效劑可為促效性OX40抗體。適合的OX40抗體包括例如MEDI-6383、MEDI-6469、MEDI-0562、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178及MOXR0916。在一些實施例中，活化刺激性或共刺激性免疫檢查點之藥劑為CD40促效劑。在其他實施例中，CD40促效劑可為促效性CD40抗體，諸如達西組單抗(dacetuzumab)、塞利克魯單抗(selicrelumab)、APX005M、ADC-1013或CDX-1140。在一些實施例中，活化刺激性或共刺激性免疫檢查點之藥劑為CD27促效劑。在其他實施例中，CD27促效劑可為促效性CD27抗體。適合的CD27抗體包括例如伐立魯單抗(varlilumab)。

【0178】 在一些實施例中，一或多種額外療法為免疫治療劑，更特定言之信號轉導抑制劑。影響免疫細胞功能之胞內信號傳導分子亦可為適用於改善抗腫瘤免疫性之目標。舉例而言，一或多種額外療法可為胞內信號傳導分子之抑制劑。為造血祖細胞激酶1 (HPK1)之抑制劑。HPK1為絲胺酸/蘇胺酸激酶，其充當T細胞抗原受體產生之活化信號的負調節因子。作為另一實例，一或多種額外療法可為Cbl-b (參與TCR信號傳導之調節的E3泛蛋白連接酶)之抑制劑(例如AP401)。作為另一實例，一或多種額外療法可為二醯基甘油激酶(DGK)之抑制劑。在一些實施例中，抑制劑為小分子。處於臨床研發中之小分子HKP1抑制劑的非限制性實例包括CFI-402411及BGB-15025；處於臨床研發中之Cbl-b抑制劑的非限制性實例包括AP401。

【0179】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑為抑制或耗乏免疫抑制性免疫細胞之藥劑。舉例而言，為了抑制或耗乏免疫抑制性巨噬細胞

或單核球，藥劑可為CSF-1R拮抗劑，諸如CSF-1R拮抗劑抗體，包括RG7155 (WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)或FPA-008 (WO11/140249；WO13169264)，或揭示於WO14/036357中之抗體。

【0180】在一些實施例中，各額外治療劑可獨立地為化學治療劑、放射性藥物、激素療法、表觀遺傳調節劑、靶向劑、免疫治療劑、細胞療法或基因療法。舉例而言，在一個實施例中，本發明涵蓋具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與一或多種化學治療劑及視情況選用之一或多種額外治療劑組合的用途，其中各額外治療劑獨立地為放射性藥物、激素療法、靶向劑、免疫治療劑、細胞療法或基因療法。在另一實施例中，本發明涵蓋本發明之具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與一或多種化學治療劑及視情況選用之一或多種額外治療劑組合的用途，其中各額外治療劑獨立地為靶向劑、免疫治療劑或細胞療法。在另一實施例中，本發明涵蓋本發明之具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與一或多種化學治療劑及一或多種酪胺酸激酶抑制劑以及視情況選用之一或多種額外治療劑組合的用途，其中各額外治療劑獨立地為靶向劑、免疫治療劑或細胞療法。在另一實施例中，本發明涵蓋本發明之具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與一或多種化學治療劑及一或多種抑制劑以及視情況選用之一或多種額外治療劑組合的用途，該一或多種抑制劑獨立地選自：(i) BCR-ABL激酶抑制劑；(ii) EGFR抑制劑(例如EGFR TKI或抗EGFR抗體)；(iii) HER-2/neu受體抑制劑；(iv)抗血管生成劑(例如抗VEGF抗體、VEGFR TKI、VEGF激酶抑制劑等)；(v) AKT抑制劑；

(vi) BRAF抑制劑；(vii) RET抑制劑；(viii) MET抑制劑；及(ix) ALK抑制劑，其中各額外治療劑獨立地為靶向劑、免疫治療劑或細胞療法。在另一實施例中，本發明涵蓋本發明之具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與一或多種免疫治療劑及視情況選用之一或多種額外治療劑組合的用途，其中各額外治療劑獨立地為放射性藥物、激素療法、靶向劑、化學治療劑、細胞療法或基因療法。在另一實施例中，本發明涵蓋本發明之具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與一或多種免疫治療劑及一或多種化學治療劑以及視情況選用之一或多種額外治療劑組合的用途，其中各額外治療劑獨立地為放射性藥物、激素療法、靶向劑、細胞療法或基因療法。在另一實施例中，本發明涵蓋本發明之具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與一或多種免疫治療劑及視情況選用之一或多種額外治療劑組合的用途，其中各額外治療劑獨立地為化學治療劑、靶向劑或細胞療法。在另一實施例中，本發明涵蓋本發明之具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與一或多種免疫檢查點抑制劑及/或一或多種ATP-腺苷軸靶向劑以及視情況選用之一或多種額外治療劑組合的用途，其中各額外治療劑獨立地為化學治療劑、靶向劑、免疫治療劑或細胞療法。在另一實施例中，本發明涵蓋本發明之具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與一或多種免疫檢查點抑制劑及/或一或多種ATP-腺苷軸靶向劑及/或一或多種化學治療劑以及視情況選用之一或多種額外治療劑組合的用途，其中各額外治療劑獨立地為靶向劑、免疫治療劑或細胞療法。在另一實施例中，本發明涵蓋本發明之具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與一或多種

免疫檢查點抑制劑及/或一或多種ATP-腺苷軸靶向劑以及一或多種抑制劑組合的用途，該一或多種抑制劑獨立地選自：(i) BCR-ABL激酶抑制劑；(ii) EGFR抑制劑(例如EGFR TKI或抗EGFR抗體)；(iii) HER-2/neu受體抑制劑；(iv)抗血管生成劑(例如抗VEGF抗體、VEGFR TKI、VEGF 激酶抑制劑等)；(v) AKT抑制劑；(vi) BRAF抑制劑；(vii) RET抑制劑；(viii) MET抑制劑；及(ix) ALK抑制劑。在以上之其他實施例中，(a)靶向劑可為PI3K抑制劑、精胺酸酶抑制劑、HIF2α抑制劑、AXL抑制劑、PAK4抑制劑或抗血管生成劑；(b)免疫治療劑為ATP-腺苷軸靶向劑、細胞介素療法、免疫檢查點抑制劑或其組合；(c) ATP-腺苷軸靶向劑為$A_{2a}R$及/或$A_{2b}R$拮抗劑、CD73抑制劑或CD39抑制劑；(d) ATP-腺苷軸靶向劑為艾魯美冷或奎利克魯司他；(e)免疫治療劑為抗PD-1拮抗性抗體或抗PD-1拮抗性抗體，其視情況選自由以下組成之群：布地哥利單抗、卡瑞利珠單抗、科西貝利單抗、多塔利單抗、測米匹單抗、埃本利單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、匹地利珠單抗、皮米單抗、瑞弗利單抗、薩善利單抗、斯巴達珠單抗、信迪利單抗、替雷利珠單抗、特瑞普利單抗、賽帕利單抗、LY3434172、阿維魯單抗、阿特珠單抗、巴提利單抗、德瓦魯單抗、恩沃利單抗、LY3434172及KN046；(f)免疫治療劑為賽帕利單抗；(g)抗血管生成劑為帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、貝伐珠單抗、阿昔替尼、樂伐替尼、替沃紮尼或卡博替尼；或(h)其任何組合。在以上之另外其他實施例中，本發明涵蓋本發明之具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與艾魯美冷、奎利克魯司他、賽帕利單抗或其任何組合進行組合的用途。在另外以上之前述實施例中任一者中，抗-TIGIT抗體可為多伐那利單抗。

【0181】 在一特定實施例中，本發明涵蓋多伐那利單抗與$A_{2a}R$拮抗劑、$A_{2b}R$拮抗劑、$A_{2a}R$及$A_{2b}R$之拮抗劑、CD73抑制劑、CD39抑制劑、HIF2α抑制劑、AXL抑制劑、HPK1抑制劑、PI3K抑制劑、免疫檢查點抑制劑或其組合進行組合的用途。

【0182】 在一特定實施例中，本發明涵蓋多伐那利單抗與$A_{2a}R$拮抗劑、$A_{2b}R$拮抗劑、$A_{2a}R$及$A_{2b}R$之拮抗劑、CD73抑制劑、CD39抑制劑、HIF2α抑制劑、PD-1拮抗劑、PD-L1拮抗劑或其組合進行組合的用途。

【0183】 在一特定實施例中，本發明涵蓋多伐那利單抗與$A_{2a}R$拮抗劑、$A_{2b}R$拮抗劑、$A_{2a}R$及$A_{2b}R$之拮抗劑、CD73抑制劑、CD39抑制劑、HIF2α抑制劑、PD-1拮抗劑、PD-L1拮抗劑或其組合進行組合的用途。

【0184】 在一特定實施例中，本發明涵蓋多伐那利單抗與PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑組合的用途。

【0185】 在一特定實施例中，本發明涵蓋多伐那利單抗與CTLA-4拮抗劑組合的用途。

【0186】 額外治療劑之選擇可藉由特定癌症及/或個體癌症之突變狀態及/或疾病階段的現用標準照護告知。例如藉由美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network，NCCN)公開詳細的標準照護指南。參見例如NCCN大腸癌v3.2021，NCCN肝膽癌v5.2021，NCCN腎癌v3.2022，NCCN NSCLC v7.2021，NCCN胰臟癌v2.2021，NCCN食道及食道胃接合處癌v4.2021，NCCN胃癌v5.2021，子宮頸癌v1.2022，卵巢癌/輸卵管癌/原發性腹膜癌v3.2021。

V. 醫藥組合物

【0187】 本文提供用於治療或預防癌症及其他疾病之醫藥組合物。

醫藥組合物包含抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗或部分III之另一抗體)，其具有降低之結合FcγR之能力或不能結合FcγR，尤其活化FcγR。

【0188】片語「包含多伐那利單抗或其片段或變體作為活性成分」意謂包含多伐那利單抗或其片段或變體作為至少一種活性成分，且不限制抗體之比例。類似地，片語「包含具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體」及所揭示之抗體的類似描述意謂包含抗-TIGIT抗體或其片段或變體作為至少一種活性成分，且不限制抗體之比例。另外，與抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)或其片段或變體或其等效物組合的本發明之醫藥組合物亦可包含增強癌症之治療或預防的其他成分。非限制性實例包括但不限於檢查點抑制劑(CPI)，諸如CTLA-4拮抗劑、PD-1拮抗劑、PD-L1拮抗劑或其組合。可與所揭示之抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)組合的特定CPI包括但不限於伊匹單抗(YERVOY®)、納武利尤單抗(OPDIVO®)、帕博利珠單抗(KEYTRUDA®)、測米匹單抗(LIBTAYO®)、阿維魯單抗(BAVENCIO®)、德瓦魯單抗(IMFINZI®)、阿特珠單抗(TECENTRIQ®)及賽帕利單抗(AB122)。

【0189】本發明之抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗或其片段或變體或其等效物)的醫藥組合物可製備為調配物(參見例如Remington's Pharmaceutical Science, Mark Publishing Company, Easton, USA)。除抗體之外，醫藥組合物一般包含載劑及/或添加劑。舉例而言，在一些實施例中，醫藥組合物包含一或多種界面活性劑(例如PEG及Tween)、賦形劑、抗氧化劑(例如抗壞血酸)、著色劑、調味劑、防腐劑、穩定劑、緩衝劑(例如磷酸、檸檬酸及其他有機酸)、螯合劑(例如EDTA、噴替酸(pentetic acid))、懸浮劑、等張劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、流動性促

進劑、矯正劑、輕質無水矽酸、乳糖、結晶纖維素、甘露糖醇、澱粉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯縮醛二乙基胺基乙酸酯、聚乙烯吡咯啶酮、明膠、中長鏈脂肪酸三酸甘油酯、聚氧化乙烯氫化蓖麻油60、蔗糖、羧甲基纖維素、玉米澱粉及無機鹽。在一些實施例中，醫藥組合物包含一或多種其他低分子量多肽、蛋白(諸如血清白蛋白)、明膠及免疫球蛋白。在一些實施例中，醫藥組合物包含一或多個胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、組胺酸、天冬醯胺、精胺酸及離胺酸。

【0190】 抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗或其片段或變體)可製備為注射水溶液，其中抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗或其片段或變體)可溶解於含有例如生理鹽水、右旋糖或其他賦形劑或張力劑(tonifier) (亦即張力試劑)之等張溶液中。張力劑可包括例如D-山梨糖醇、D-甘露糖、D-甘露糖醇、海藻糖、氯化鈉或其組合。另外，可同時使用適當緩衝劑(Tris/Tris-HCl、組胺酸/組胺酸HCL等)、螯合劑(例如EDTA、噴替酸等)、防腐劑及增溶劑，例如醇(例如乙醇)、多元醇(例如丙二醇、PEG等)、非離子清潔劑(聚山梨醇酯80、HCO-50等)。在一個實施例中，抗-TIGIT抗體可經調配供稀釋作為水溶液，其包含約10 mg/mL至約100 mg/mL抗體或約20 mg/mL至約60 mg/mL抗體；含有約10 mM至約30 mM或約15至約30 mM組胺酸/組胺酸-HCl的緩衝劑；約1%至約10%或約4%至約10% (重量/體積)之選自由蔗糖、右旋糖、海藻糖、山梨糖醇及甘露糖醇組成之群的賦形劑；約0 mg/mL至約10 mg/mL NaCl；及約0.05 mg/mL至約0.6 mg/mL聚山梨醇酯80。在一個實施例中，抗-TIGIT抗體可經調配為用於注射的水溶液，其包含約10 mg/mL至約100 mg/mL抗體；

含有約10至約25 mM或約15至約25 mM His / His-Cl的緩衝劑；約3%至約10% (重量/體積)穩定劑(例如蔗糖、右旋糖、甘露糖醇等)；約0 mg/mL至約10 mg/mL張力劑(例如NaCl等)；及約0.1 mg/mL至約0.3 mg/mL非離子清潔劑(例如聚山梨醇酯80)。在一個實施例中，抗-TIGIT抗體可經調配為用於注射的水溶液，其包含約10 mg/mL至約100 mg/mL抗體；含有約10至約25 mM或約15至約25 mM His / His-Cl的緩衝劑；約5%至約10% (重量/體積)之選自由蔗糖、右旋糖及甘露糖醇組成之群的賦形劑；約0 mg/mL至約10 mg/mL NaCl；及約0.1 mg/mL至約0.3 mg/mL聚山梨醇酯80。在一個實施例中，抗-TIGIT抗體可經調配用於注射的水溶液，其包含約20 mg/mL至約60 mg/mL抗體；含有約10至約25 mM或約15至約25 mM His / His-Cl的緩衝劑；約5%至約10% (重量/體積)之選自由蔗糖、右旋糖及甘露糖醇組成之群的賦形劑；約0 mg/mL至約10 mg/mL NaCl；及約0.1 mg/mL至約0.3 mg/mL聚山梨醇酯80。在一個實施例中，抗-TIGIT抗體可經調配為用於注射的水溶液，其包含以下或由以下組成：約20 mg/mL至約60 mg/mL抗體；含有約15至約20 mM或約20 mM His / His-Cl的緩衝劑；約5%至約10% (重量/體積)之選自由蔗糖、右旋糖及甘露糖醇組成之群的賦形劑；及約0.1 mg/mL至約0.2 mg/mL聚山梨醇酯80。在一個實施例中，抗-TIGIT抗體可經調配為用於注射的水溶液，其包含以下或由以下組成：約20 mg/mL至約60 mg/mL抗體、含有約15至約20 mM或約20 mM His / His-Cl的緩衝劑、約5%至約10% (重量/體積)蔗糖及約0.1 mg/mL至約0.2 mg/mL聚山梨醇酯80。在一個實施例中，抗-TIGIT抗體可經調配為用於注射的水溶液，其包含以下或由以下組成：約20 mg/mL至約60 mg/mL抗體、含有約15至約20 mM或約20 mM His / His-

Cl的緩衝劑、約8% (重量/體積)蔗糖及約0.2 mg/mL聚山梨醇酯80。在一個實施例中，抗-TIGIT抗體可經調配為用於注射的水溶液，其包含以下或由以下組成：20 mg/mL至60 mg/mL抗體、含有約15至約20 mM或20 mM His / His-Cl的緩衝劑、8% (重量/體積)蔗糖及0.2 mg/mL聚山梨醇酯80。在前述實施例中，水溶液之pH較佳為約pH 5.0至約pH 6.0、約pH 5.3至約pH 6.0、約pH 5.5至約pH 6.0、約pH 5.5至約pH 5.8、或約pH 5.8。在前述一些實施例中，抗-TIGIT抗體為多伐那利單抗、或多伐那利單抗之抗原結合片段或多伐那利單抗之變體。

【0191】 本發明之醫藥組合物可經口或非經腸投與，但較佳非經腸投與。特定言之，藉由注射或經皮投與向患者投與醫藥組合物。注射包括例如靜脈內注射、靜脈內輸注、肌肉內注射及皮下注射，以用於全身或局部投與。出於本發明之目的，可注射醫藥組合物可包括未經稀釋之調配物(例如待「按原樣(as-is)」使用之調配物)或待在投與之前用諸如鹽水(0.9%氯化鈉)、右旋糖/水(例如5%右旋糖)之生理溶液稀釋的調配物及其類似物。

【0192】 在一些實施例中，抗-TIGIT抗體為多伐那利單抗、或多伐那利單抗之抗原結合片段或多伐那利單抗之變體，其調配為在靜脈內投與之前用於稀釋的水溶液，該水溶液包含以下或由以下組成：約10 mg/mL至約100 mg/mL抗體或約20 mg/mL至約60 mg/mL抗體；含有約10 mM至約30 mM組胺酸/組胺酸-HCl的緩衝劑；約1%至約10% (重量/體積)之選自由蔗糖、海藻糖、山梨糖醇及甘露糖醇組成之群的賦形劑；約0 mg/mL至約10 mg/mL NaCl；及約0.05 mg/mL至約0.6 mg/mL聚山梨醇酯80或約0.1 mg/mL至約0.3 mg/mL聚山梨醇酯80。

【0193】 在一些實施例中，抗-TIGIT抗體為多伐那利單抗、或多伐那利單抗之抗原結合片段或多伐那利單抗之變體，其調配為在靜脈內投與之前用於稀釋的水溶液，該水溶液包含以下或由以下組成：約10 mg/mL至約100 mg/mL抗體或約20 mg/mL至約60 mg/mL抗體；含有約15 mM至約30 mM組胺酸/組胺酸-HCl的緩衝劑；約1%至約10% (重量/體積)之選自由蔗糖、海藻糖、山梨糖醇及甘露糖醇組成之群的賦形劑；約0 mg/mL至約10 mg/mL NaCl；及約0.05 mg/mL至約0.6 mg/mL聚山梨醇酯80或約0.1 mg/mL至約0.3 mg/mL聚山梨醇酯80。

【0194】 在一些實施例中，抗-TIGIT抗體為多伐那利單抗、或多伐那利單抗之抗原結合片段或多伐那利單抗之變體，其調配為在靜脈內投與之前用於稀釋的水溶液，該水溶液包含以下或由以下組成：約10 mg/mL至約100 mg/mL抗體或約20 mg/mL至約60 mg/mL抗體；含有約15 mM至約20 mM組胺酸/組胺酸-HCl的緩衝劑；約1%至約10% (重量/體積)之選自由蔗糖、海藻糖、山梨糖醇及甘露糖醇組成之群的賦形劑；約0 mg/mL至約10 mg/mL NaCl；及約0.05 mg/mL至約0.6 mg/mL聚山梨醇酯80或約0.1 mg/mL至約0.3 mg/mL聚山梨醇酯80。

【0195】 在一些實施例中，抗-TIGIT抗體為多伐那利單抗、或多伐那利單抗之抗原結合片段或多伐那利單抗之變體，其調配為在靜脈內投與之前用於稀釋的水溶液，該水溶液包含以下或由以下組成：約20 mg/mL至約60 mg/mL抗體、含有約15 mM至約20 mM組胺酸/組胺酸-HCl的緩衝劑、約8% (重量/體積)之選自蔗糖的賦形劑、約0 mg/mL至約10 mg/mL NaCl及約0.05 mg/mL至約0.6 mg/mL聚山梨醇酯80或約0.1 mg/mL至約0.3 mg/mL聚山梨醇酯80。

【0196】 在一些實施例中，抗-TIGIT抗體為多伐那利單抗、或多伐那利單抗之抗原結合片段或多伐那利單抗之變體，其調配為在靜脈內投與之前用於稀釋的水溶液，該水溶液包含以下或由以下組成：約20 mg/mL至約60 mg/mL抗體、含有約20 mM組胺酸/組胺酸-HCl的緩衝劑、約8%(重量/體積)蔗糖及約0.2 mg/mL聚山梨醇酯80。在一些實施例中，溶液之pH為pH 5.5至pH 6.0，或約pH 5.8。

【0197】 可根據患者之年齡、體重及病狀恰當地選擇投與方法。單次投與劑量可選自例如每公斤體重0.0001至100 mg之抗體(例如多伐那利單抗或本文所描述之另一抗體)的範圍內。舉例而言，當經靜脈內向人類患者投與抗體時，抗體之劑量可選自0.01至100 mg/kg體重、較佳0.05至100 mg/kg體重或更佳0.1至100 mg/kg範圍內。在一些實施例中，抗體以例如約0.01至約50 mg/kg、約0.05 mg/kg至約50 mg/kg、約0.1 mg/kg至約50 mg/kg、約0.1 mg/kg至約40 mg/kg、約0.1 mg/kg至30 mg/kg、約0.1 mg/kg至約20 mg/kg、約0.3 mg/kg至50 mg/kg、約0.3 mg/kg至約40 mg/kg、約0.3 mg/kg至30 mg/kg、約0.3 mg/kg至約20 mg/kg、約0.4 mg/kg至50 mg/kg、約0.4 mg/kg至約40 mg/kg、約0.4 mg/kg至30 mg/kg、約0.4 mg/kg至約20 mg/kg、約0.5 mg/kg至50 mg/kg、約0.5 mg/kg至約40 mg/kg、約0.5 mg/kg至30 mg/kg、約0.5 mg/kg至約20 mg/kg體重之抗體(例如多伐那利單抗或本文所描述之另一抗體)的劑量投與。在較佳實施例中，抗體可以0.1 mg/kg至30 mg/kg、0.5 mg/kg至20 mg/kg、0.5 mg/kg至10 mg/kg、1.0 mg/kg至10 mg/kg、10 mg/kg至20 mg/kg、10 mg/kg至15 mg/kg或15 mg/kg至20 mg/kg範圍內之劑量投與。因此，投與劑量可為0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3

mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、11 mg/kg、12 mg/kg、13 mg/kg、14 mg/kg、15 mg/kg、16 mg/kg、17 mg/kg、18 mg/kg、19 mg/kg或20 mg/kg或在前述劑量之間的任何劑量。在特定實施例中，多伐那利單抗或其片段或變體之有效量為約0.1 mg/kg、約0.5 mg/kg、約1 mg/kg、約1.5 mg/kg、約2 mg/kg、約2.5 mg/kg、約5.0 mg/kg、約10.0 mg/kg、約15.0 mg/kg或約20.0 mg/kg。出於前述劑量之目的，此等量可在適當時，諸如每週一次、每隔一週一次(Q2W)、每三週一次(Q3W)或每四週一次(Q4W)投與。在一些實施例中，舉例而言，抗體可以10 mg/kg之劑量Q2W、Q3W或Q4W投與。在一些實施例中，抗體可以15 mg/kg之劑量Q2W、Q3W或Q4W投與。在一些實施例中，抗體可以20 mg/kg之劑量Q2W、Q3W或Q4W投與。

【0198】 在一些實施例中，不考慮個體體重，可選擇一定劑量之抗體(例如多伐那利單抗或本文所描述之另一抗體)。舉例而言，在一些實施例中，不考慮個體體重，一定劑量之抗體可選自500 mg至2000 mg範圍內之抗體(例如多伐那利單抗或本文所描述之另一抗體)。在一些實施例中，抗體之劑量可選自700 mg至1800 mg範圍內。在一些實施例中，抗體之劑量可選自700 mg至1500 mg或700 mg至1400 mg範圍內。在一些實施例中，抗體之劑量可選自1000 mg至1500 mg範圍內。在一些實施例中，抗體之劑量可選自1200 mg至1500 mg範圍內。在一些實施例中，抗體(例如多伐那利單抗或本文所描述之另一抗體)之劑量可為約500 mg、約525 mg、約550 mg、約575 mg、約600 mg、約625 mg、約650 mg、約675 mg、約700 mg、約725 mg、約750 mg、約775 mg、約800 mg、約825 mg、約850 mg、約875 mg、約900 mg、約925 mg、約950 mg、約975

mg、約1000 mg、約1025 mg、約1050 mg、約1075 mg、約1100 mg、約1125 mg、約1150 mg、約1175 mg、約1200 mg、約1225 mg、約1250 mg、約1275 mg、約1300 mg、約1325 mg、約1350 mg、約1375 mg、約1400 mg、約1425 mg、約1450 mg、約1475 mg、約1500 mg、約1525 mg、約1550 mg、約1575 mg、約1600 mg、約1625 mg、約1650 mg、約1675 mg、約1700 mg、約1725 mg、約1750 mg、約1775 mg或約1800 mg。

【0199】 出於前述治療方法中之任一者之目的，劑量週期可包含例如一週兩次、一週一次、每2週一次、每3週一次、每4週一次、每5週一次、每6週一次、每7週一次或每8週一次給藥。個體可投與1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多個給藥週期。舉例而言，可向個體投與複數個給藥週期，直至達到適合臨床終點，例如疾病進展、緩解或基於個體之癌症或不耐受性之適合的其他臨床終點。

【0200】 在特定實施例中，其中抗-TIGIT抗體為多伐那利單抗或其抗原結合片段，劑量週期可包含約10 mg/kg至約20 mg/kg的Q2W、Q3W或Q4W投與之抗體。在一特定實例中，劑量週期可包含約10 mg/kg的Q2W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約15 mg/kg的Q2W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約15 mg/kg的Q3W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約20 mg/kg的Q3W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約20 mg/kg的Q4W投與之抗體。在一些實施例中，劑量週期可包含約500 mg至約2000 mg的Q2W、Q3W或Q4W投與之抗體。在一些實施例中，劑量週期可包含約600 mg至約1600 mg的Q2W、Q3W或Q4W投與之抗體。在一些實施例中，劑量週期可包含約1000 mg至約1500 mg的Q2W、Q3W或Q4W投與

之抗體。在一特定實例中，劑量週期可包含約600 mg至約800 mg的Q2W、Q3W或Q4W投與之抗體。在一特定實例中，劑量週期可包含約900 mg至約1200 mg的Q2W、Q3W或Q4W投與之抗體。在一特定實例中，劑量週期可包含約1200 mg至約1600 mg的Q2W、Q3W或Q4W投與之抗體。在一特定實例中，劑量週期可包含約600 mg至約800 mg的Q2W投與之抗體。在一特定實例中，劑量週期可包含約900 mg至約1200 mg的Q3W投與之抗體。在一特定實例中，劑量週期可包含約1200 mg至約1600 mg的Q4W投與之抗體。在一特定實例中，劑量週期可包含約1000 mg的Q2W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約1200 mg的Q2W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約1200 mg的Q3W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約1500 mg的Q3W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約1500 mg的Q4W投與之抗體。在前述實施例中之一或多者中，抗體可例如藉由IV輸注經靜脈內投與。

【0201】 在一些實施例中，投與方法可包含投與抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)或其片段或變體以及至少一種其他抗體。舉例而言，在一些實施例中，抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)或其片段或變體可與結合於另一檢查點目標(諸如CTLA-4、PD-1或PD-L1)之拮抗性抗體共投與。在一些實施例中，抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)或其片段或變體及至少一種其他抗體可以相同劑量共投與。在一些實施例中，抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)或其片段或變體及至少一種其他抗體可以不同劑量共投與。在一些實施例中，抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)或其片段或變體及至少一種其他抗體可以同一調配物或呈單獨調配物形式獨立地投

與。在其中抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)或其片段或變體及至少一種其他抗體以單獨調配物形式獨立地投與的彼等實施例中，該等抗體可同時(亦即並行)、在大約相同時間或按順序投與(例如其中首先投與抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)或其片段或變體且在其之後某個時候投與其他抗體，或其中首先投與其他抗體且在其之後某個時候投與抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)或其片段或變體)。

【0202】 本文所揭示之醫藥組合物中之任一者(包括包含多伐那利單抗及其片段或變體之醫藥組合物)可用於治療及/或預防癌症且達成所揭示之治療終點。最佳劑量及投與途徑可有所變化。

VI. 癌症之治療及預防

【0203】 本發明提供使用具有降低或缺失之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗及部分III之其他抗體)之用於癌症的治療及預防。方法之特徵在於本文所描述之意外的優勢。在一些實施例中，改善之安全性考慮到患者選擇、給藥及組合方案。具有降低或缺失之Fc效應功能的所揭示之抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗及部分III之其他抗體)及包含其之組合物可單獨或與一或多種額外療法組合使用以治療或預防癌症且達成如本文中更詳細解釋之某些生物學終點。

【0204】 一般而言，所揭示之治療方法包含向患有癌症之個體投與相比於WT IgG1與FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體。投與抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗或部分III之其他抗體)可包含一或多個(例如一個、兩個或三個或更多個)給藥週期。抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)可與一或多種額外療法組合使用。舉例而言，在一些實施例中，抗-TIGIT抗體可與諸如免疫治療劑或化學治療劑之額外治療劑一起投與。

【0205】 治療可藉由臨床或非臨床功效證實。臨床功效之非限制性實例可包括腫瘤尺寸減少、腫瘤數目減少、轉移減少、達成穩定疾病(SD)、達成部分反應(PR)、達成完全反應(CR)、總存活率(OS)增加、無進展存活率(PFS)增加、達至進展之時間增加、無疾病存活率增加、反應持續時間增加、臨床益處持續時間增加、達至治療失敗之時間增加、初始反應時間減少或其任何組合。非臨床功效之非限制性實例可包括周邊及/或腫瘤微環境中之免疫細胞(例如T細胞及/或NK細胞)活化及/或增殖的增加；周邊中之記憶及抗原經歷之T細胞(例如CD39+CD103+CD8+ T細胞)的增加；血液、血漿或血清中之促發炎細胞介素及/或趨化因子的增加；ctDNA動力學之分子反應；TCR受體動力學；來自腫瘤微環境之細胞中基因表現的變化；或其任何組合。按需要，可相對於基線(亦即，在治療之前)、SOC或其他CPI得到增加或減少之量測。

【0206】 意外地，如藉由較少及/或較不嚴重不良事件、較少劑量減少、較少暫時性治療中斷(例如藥物假期或治療週期延遲)、較少治療中止或其任何組合所表明，相比於具有Fc致能性抗-TIGIT抗體(亦即，結合於實質上類似於WT IgG1之活化FcγR或具有增強之與WT IgG1之結合的抗體)的類似治療，包含相比於WT IgG1與FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體的此等治療可為較佳耐受的。特定言之，所揭示之治療可具有相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體的類似治療較少及/或較不嚴重治療引發之不良事件、相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體的類似治療較少及/或較不嚴重治療引發之不良事件(TEAE)、相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體的類似治療較少及/或較不嚴重免疫相關之不良事件、或相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體的類似治療較少及/或較不嚴重治療相關免疫相關之不良事件。

【0207】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體的類似治療，治療使得一或多種不良事件減少。在一些實施例中，個體未經歷不良事件。

【0208】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體的類似治療，個體經歷一或多種不良事件之可能性降低。

【0209】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療有需要之人類個體之癌症而不顯著增加一或多種免疫相關之不良事件之可能性的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體及一或多種額外療法。與缺乏抗-TIGIT抗體之治療相比，可對在投與包含與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體的治療後是否有增加之經歷不良事件的可能性進行評估。

【0210】 在另一態樣中，本發明提供一種用於減少用抗-TIGIT抗體治療癌症之人類個體所經歷的一或多種不良事件的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體。

【0211】 在另一態樣中，本發明提供一種用於減少用抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑治療癌症之人類個體所經歷的一或多種不良事件的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類

FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑。

【0212】 在另一態樣中，本發明提供一種用於減少用抗-TIGIT抗體治療癌症之人類個體所經歷的劑量減少、暫時性治療中斷或治療中止的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體。

【0213】 在前述方法之一些實施例中，不良事件為TEAE，視情況治療相關之TEAE。在前述方法之其他實施例中，不良事件為免疫相關之AE (irAE)，視情況治療相關之irAE。

【0214】 雖然治療設定變化，但出於本發明之目的，相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體的類似治療，可藉由比較事件(例如不良事件、劑量減少、暫時性治療中斷、劑量中止)之發生率來對包含與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體的治療是否導致一或多種不良事件減少、劑量減少，暫時性治療中斷或治療中止進行評估。鑒於本發明及本文所闡述之實例，熟習此項技術者可確定適合於比較之群體。

【0215】 本發明亦提供在人類個體中阻斷或防止TIGIT與CD155結合而不顯著減少Treg、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞或其組合的方法，其包含向個體投與相比於WT IgG1與FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中，Treg、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞或其組合減少之任何減少與在投與抗-TIGIT抗體之前的基線量測值相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些實施例中，個體患有癌症。在此方法之一些實施例中，個體可經歷1、2、3或4或更多個劑量週期，其可包含每週一

次、每2週一次、每3週一次、每4週一次、每5週一次、每6週一次、每7週一次或每8週一次給藥。在一些實施例中，在投與抗-TIGIT抗體之後1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週或8週評估Treg、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞或其組合之任何可能的減少。在一些實施例中，投與抗-TIGIT抗體不引起免疫相關之不良事件。在一些實施例中，此方法可進一步包含向個體投與免疫治療劑，諸如檢查點抑制劑(例如伊匹單抗(YERVOY®)、納武利尤單抗(OPDIVO®)、帕博利珠單抗(KEYTRUDA®)、測米匹單抗(LIBTAYO®)、阿維魯單抗(BAVENCIO®)、德瓦魯單抗(IMFINZI®)、阿特珠單抗(TECENTRIQ®)或賽帕利單抗(AB122)。

a. 不良事件

【0216】 如本文所用，術語「不良事件」或「AE」係指不管病因歸因，在投與醫藥產品之個體中的任何不良醫療事件。因此，AE可為以下中之任一者：(i)與藥品使用在時間上相關之任何不利且非預期的病徵(包括異常實驗室發現)、症狀或疾病，無論是否視為與藥品相關，(ii)任何新疾病或現有疾病之加重(已知病狀之特徵、頻率或嚴重程度的惡化)，(iii)基線處不存在之間歇性醫學病狀(例如頭痛)的復發，(iv)實驗室值或其他臨床測試(例如ECG、X射線)之任何劣化，其與症狀相關或引起研究治療或同時治療之變化或研究治療中止。作為研究中之疾病的自然病程(亦即，疾病進展、因疾病進展所致之死亡)之一部分的事件不應視為AE。相反，僅當其滿足AE定義時才應考慮由疾病進展產生之臨床後遺症的病徵及症狀。

【0217】 不良事件之不存在或存在以及其嚴重程度可藉由體檢及/或

實驗室評估來評估。臨床上顯著之異常實驗室發現為與潛在疾病無關之彼等異常實驗室發現，除非由臨床醫師判定為比個體病狀之預期更嚴重。關於不良事件之資訊可經收集且編碼為適合於所治療之疾病的標準術語，例如根據美國國家癌症研究所(National Cancer Institute，NCI)不良事件常見術語準則(Common Terminology Criteria for Adverse Event，CTCAE)或醫學監管活動詞典(Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA)。用於測試及診斷之建議為此項技術中已知；參見例如Schneider等人，「Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update」, *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 第39卷, 第36號。

【0218】 術語「嚴重不良事件(severe adverse event)」及「重大不良事件(serious adverse event)」並不同義。可獨立地評估各AE之嚴重程度(severity)及嚴重性(seriousness)。重大不良事件為滿足以下準則中之任一者的任何不良事件：(i)致命的(亦即，不良事件實際上引起或導致死亡)，(ii)危及生命(亦即，在臨床醫師看來，不良事件將個體置於立即死亡之風險下)，(iii)需要或延長住院病人住院，(iv)導致持久性或明顯功能障礙/失能(亦即，不良事件導致個體進行正常生活功能的能力受到嚴重破壞)，(v)先天性異常/出生缺陷，(vi)在臨床醫師之判斷中為顯著的醫療事件(例如可能危及個體或可能需要醫療/手術干預以預防上文所列之結果中之一者)。僅由臨床醫師歸因於正在接受治療之疾病之進展的在治療期期間出現之死亡不應被記錄為重大不良事件。

【0219】 嚴重程度係指不良事件之強度。嚴重不良事件可具有相對

較小的醫療顯著性(諸如嚴重頭痛，而無任何其他發現)。嚴重程度級別之評估可藉由臨床醫師，例如根據NCI CTCAE (5.0版本)進行。下表可用於評估未在NCI CTCAE中特定列出之AE的嚴重程度。並非所有級別均可適合於所有AE。

級別	嚴重程度
1	輕度；無症狀或輕度症狀；僅臨床或診斷觀測結果；或未指示干預
2	中度；指示最小、局部或非侵入性干預；或年齡適當之工具性日常生活活動受限[a]
3	嚴重或醫學上顯著的，但不會立即危及生命；指示住院或延長住院；失能；或自理性日常生活活動受限[b,c]
4	危及生命的後果或指示緊急干預[d]
5	與不良事件相關之死亡[d]

[a]工具性日常生活活動係指準備飯菜、購買食品雜貨或衣服、使用電話、理財等。
[b]自理性日常生活活動之實例包括沐浴、穿衣及脫衣、自己進食、上廁所及服藥，如由並未臥床不起的患者所進行。
[c]根據重大不良事件之定義，若事件評估為「顯著醫療事件」，則其必須報導為重大不良事件。
[d]若事件滿足重大不良事件之定義，則必須將4級及5級事件報導為重大不良事件。

〔0220〕 治療引發之不良事件(TEAE)定義為在開始治療之前不存在的任何事件或在暴露於治療之後強度或頻率惡化的任何已存在事件。臨床醫師及醫療專業人士可使用其對個體之瞭解、事件周圍之情形及潛在替代方案之評估來確定不良事件是否被視為與治療相關。治療相關之不良事件意謂事件至少可能與治療相關。舉例而言，在不良事件之起始與研究治療之投與之間可能存在似乎合理的時間關係，且不良事件無法容易地由參與者之臨床狀態、同發疾病或同時療法解釋；及/或不良事件遵循對研究治療之已知反應模式；及/或不良事件在研究治療中止或劑量減少後減輕或消退，且若適用，在再攻擊時再次出現。不相關之不良事件意謂事件不大可能與治療相關。舉例而言，存在以下證據：不良事件具有除治療以外之病因(例如先前存在之醫學病狀、潛在疾病、同發疾病或同時藥品)；及/或不良事件與投與治療不具有似乎合理的時間關係(例如在研究治療之第一

次給藥之後2天診斷的癌症)。

【0221】 CPI療法可與一系列副作用(亦即，不良事件)相關，該等副作用與作用機制有關，且該CPI療法可不同於其他全身性療法，諸如細胞毒性化學療法或放射療法。副作用可涉及身體之任何器官或系統。與CPI療法相關之副作用包括但不限於免疫相關之不良事件。免疫相關之不良事件可定義為具有過敏、免疫介導之病症及自體免疫性病症的標準化醫學查詢(Standardized Medical Query，SMQ)的治療引發之不良事件。與CPI療法相關之常見免疫相關之不良事件包括免疫介導之皮膚及皮下、胃腸(GI)、肺部、內分泌、肌肉骨骼、腎、血液、神經、心血管及眼部不良事件以及輸注相關之反應。如上文所指出，預期為了使抗-TIGIT抗體具有功效，且尤其臨床功效，抗體將需要係Fc致能性的。由用包含CPI之方案治療引起的人類中之不良事件(包括免疫相關之不良事件)的發生率為此項技術中已知的。關於Fc致能性抗-TIGIT抗體所報導之彼等者，參見例如Mettu等人2022 Clin Cancer Res DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-2780 (Etigilimab)；Van den Mooter等人2021 AACR (Poster CT118)；Niu等人2022 Annals of Oncology DOI:10.1016/j.annonc.2021.11.002；Cho等人2021 Annals of Oncology 32 (增刊7): S1428-S1457；及R. Shapira-Frommer等人2022 AACR (Poster CT508)。

【0222】 在所揭示之方法的一些實施例中，免疫相關之不良事件為皮膚或皮下組織病症；GI病症；呼吸道、胸部或縱隔病症；內分泌病症；肌肉骨骼或結締組織病症；腎或泌尿系統病症；肝膽病症；血液或淋巴系統病症；神經系統病症；心臟病症；感染或侵染；損傷、中毒或手術併發症(procedural complication)；或眼部病症，根據該等術語之特徵在於

NCI CTCAE v5。在一些實施例中，免疫相關之不良事件為皮膚或皮下組織病症、GI病症、肝膽病症、內分泌病症或呼吸道、胸部或縱隔病症。在一些實施例中，免疫相關之不良事件可為1級、2級、3級或4級。在一些實施例中，免疫相關之不良事件可為3級或更高。在上文之某些實施例中，免疫相關之不良事件可為嚴重不良事件。

【0223】 在所揭示之方法的一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為免疫介導之皮膚或皮下組織病症。用CPI報導之免疫相關之皮膚或皮下病症的非限制性實例包括但不限於大皰性皮膚炎、乾性皮膚、濕疹、多形性紅斑、紅皮病(erythroderma)、發炎性皮膚病、斑丘疹、皮膚疼痛、掌蹠紅腫症候群(palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)、搔癢病、皮疹、史蒂芬斯-約翰遜症候群(Stevens-Johnson syndrome)及白斑病。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為免疫介導之皮膚或皮下組織病症不良事件，視情況選自皮疹、斑丘疹、牛皮癬、搔癢症及白斑病。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為選自皮疹、斑丘疹、牛皮癬及搔癢症的免疫介導之皮膚或皮下組織病症。儘管可能呈現較低級別，但免疫介導之皮膚毒性可引起症狀負荷增加，影響用CPI治療之患者當中的健康相關生活品質(quality of life，QoL)及/或引起治療劑量減少、中斷或中止。

【0224】 在所揭示之方法的一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為免疫相關之GI病症。用CPI報導之免疫相關之GI病症的非限制性實例包括但不限於結腸炎、腹瀉、腸結腸炎、胃炎、肝炎、口腔黏膜炎、口乾及胰臟炎。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為選自結腸炎、腹瀉、腸結腸炎、胃炎、肝炎、口腔黏膜炎、口乾及胰臟炎的免疫

相關之GI病症。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為肝炎。

【0225】 在所揭示之方法的一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為免疫相關之呼吸道、胸部或縱隔病症。用CPI報導之免疫相關之呼吸道、胸部或縱隔病症包括但不限於呼吸困難及肺炎。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為肺炎。

【0226】 在所揭示之方法的一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為免疫相關之內分泌病症。用CPI報導之免疫相關之內分泌病症包括但不限於甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、甲狀腺中毒症、原發性腎上腺機能不足、垂體炎及糖尿病。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為選自甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、腎上腺機能不足及糖尿病的免疫介導之內分泌不良事件。

【0227】 在所揭示之方法的一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為免疫相關之肌肉骨骼或結締組織病症。用CPI報導之免疫相關之肌肉骨骼或結締組織病症包括但不限於關節痛、關節炎、肌痛、肌炎及多肌痛樣症候群。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為選自關節痛、關節炎、肌痛肌炎及多肌痛樣症候群的免疫相關之肌肉骨骼或結締組織。

【0228】 在所揭示之方法的一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為免疫相關之腎或泌尿系統病症。用CPI報導之免疫相關之腎或泌尿系統病症的非限制性實例包括腎炎或急性腎損傷(AKI)。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為選自腎炎及AKI的免疫相關之腎或泌尿系統病症。

【0229】 在所揭示之方法的一些實施例中，一或多種免疫相關之不

良事件為免疫相關之神經系統病症。用CPI報導之免疫相關之神經系統病症包括但不限於重症肌無力或重肌無力症候群、與肌炎重疊之重症肌無力、無菌性腦膜炎、腦炎、腦後部可逆腦病變症候群(posterior reversible encephalopathy syndrome)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)或格-巴二氏樣症候群、腸神經病變、橫貫性脊髓炎及各種其他周邊神經病變表型及脫髓鞘病症(例如多發性硬化症、急性播散性腦脊髓炎、視神經炎、視神經脊髓炎等)。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為神經免疫相關之不良事件，視情況選自重症肌無力、重肌無力症候群、無菌性腦膜炎、腦炎、腦後部可逆腦病變症候群、格-巴二氏症候群、格-巴二氏樣症候群、腸神經病變及橫貫性脊髓炎。

【0230】 在所揭示之方法的一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為免疫相關之血液或淋巴病症。用CPI報導之免疫相關之血液或淋巴病症包括但不限於冷凝球蛋白血症、貧血、栓塞性血小板減少性紫癜病(TTP)、溶血性尿毒癥候群、淋巴球計數降低、免疫性血小板減少症(ITP)及A型血友病。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為選自冷凝球蛋白血症、溶血性貧血、後天性TTP、溶血性尿毒癥候群、再生不良性貧血、淋巴球減少症、ITP及後天性A型血友病的相關血液或淋巴病症。

【0231】 在所揭示之方法的一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為免疫相關之心臟病症。用CPI報導之免疫相關之心臟病症包括但不限於心肌炎、心包炎、心律不齊、心室功能受損與心臟衰竭、血管炎及靜脈血栓性栓塞。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為選自心肌炎、心包炎、心律不齊、心室功能受損與心臟衰竭、血管炎及靜脈血

栓性栓塞的免疫相關之心臟病症。

【0232】 在所揭示之方法的一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為免疫相關之眼部病症。用CPI報導之免疫相關之眼部病症包括但不限於結膜炎、眼眶發炎、葡萄膜炎、虹膜炎及上鞏膜炎。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為選自結膜炎、眼眶發炎、葡萄膜炎、虹膜炎及上鞏膜炎的免疫相關之眼部病症。

【0233】 在所揭示之方法的一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件為一般病症、損傷或手術併發症。用CPI報導之非限制性實例包括發冷、面部腫脹(面部水腫)、疲勞、發熱及輸注相關之反應。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件係選自發冷、面部腫脹(面部水腫)、疲勞、發熱及輸注相關之反應。

【0234】 在所揭示之方法的一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件係選自皮疹、口腔黏膜炎、口乾、結腸炎/腹瀉、肝炎、肺炎、垂體炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、腎上腺機能不足、糖尿病、腎炎、胰臟炎、肌炎、關節炎、格-巴二氏症候群、重症肌無力、腦後部可逆腦病變症候群、無菌性腦膜炎、腸神經病變、橫貫性脊髓炎、自體免疫性腦炎、心臟毒性(例如心肌炎及傳導異常)、血液學毒性(例如紅血球發育不全、嗜中性白血球減少症、血小板減少症、後天性A型血友病及冷凝球蛋白血症)及眼部發炎(例如上鞏膜炎、結膜炎、葡萄膜炎或眼眶發炎)。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件係選自皮疹、口腔黏膜炎、口乾、結腸炎/腹瀉、肝炎、肺炎、垂體炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、腎上腺機能不足及糖尿病。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件係選自關節炎、肝炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能

亢進、輸注相關之反應、斑丘疹、肺炎、搔癢症、牛皮癬、皮疹及面部腫脹。在一些實施例中，一或多種免疫相關之不良事件係選自輸注相關之反應、斑丘疹、搔癢症、牛皮癬及皮疹。

【0235】 在前述實施例中之一或多者中，免疫相關之不良事件的發生率可減少至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少100%或更多。在前述實施例中之一或多者中，免疫介導之不良事件的發生可在約50%或更少的治療群體、約45%或更少的治療群體、約40%或更少的治療群體、約35%或更少的治療群體、約30%或更少的治療群體、約25%或更少的治療群體、約20%或更少的治療群體、約15%或更少的治療群體、約10%或更少的治療群體、約5%或更少的治療群體、小於5%的治療群體中發生。

【0236】 在一特定實例中，治療群體中搔癢病之發生率可≤ 40%、≤ 35%、≤ 30%、≤ 25%、≤ 20%、≤ 20%、≤ 15%、≤ 10%、≤ 5%、≤ 4%、≤ 3%、≤ 2%或≤ 1%。在一特定實例中，治療群體中皮疹之發生率可≤ 40%、≤ 35%、≤ 30%、≤ 25%、≤ 20%、≤ 20%、≤ 15%、≤ 10%、≤ 5%、≤ 4%、≤ 3%、≤ 2%或≤ 1%。在一特定實例中，治療群體中斑丘疹之發生率可≤ 40%、≤ 35%、≤ 30%、≤ 25%、≤ 20%、≤ 20%、≤ 15%、≤ 10%、≤ 5%、≤ 4%、≤ 3%、≤ 2%或≤ 1%。在一特定實例中，治療群體中輸注相關之反應的發生率可≤ 40%、≤ 35%、≤ 30%、≤ 25%、≤ 20%、≤ 20%、≤ 15%、≤ 10%、≤ 5%、≤ 4%、≤ 3%、≤ 2%或≤ 1%。在一特定實例中，治療群體中免疫介導之肝炎的發生率可≤ 40%、≤ 35%、≤ 30%、

≤ 25%、≤ 20%、≤ 20%、≤ 15%、≤ 10%、≤ 5%、≤ 4%、≤ 3%、≤ 2%或≤ 1%。在一特定實例中，治療群體中肺炎之發生率可≤ 40%、≤ 35%、≤ 30%、≤ 25%、≤ 20%、≤ 20%、≤ 15%、≤ 10%、≤ 5%、≤ 4%、≤ 3%、≤ 2%或≤ 1%。在一特定實例中，治療群體中關節炎之發生率可≤ 40%、≤ 35%、≤ 30%、≤ 25%、≤ 20%、≤ 20%、≤ 15%、≤ 10%、≤ 5%、≤ 4%、≤ 3%、≤ 2%或≤ 1%。在一特定實例中，治療群體中甲狀腺功能亢進之發生率可≤ 40%、≤ 35%、≤ 30%、≤ 25%、≤ 20%、≤ 20%、≤ 15%、≤ 10%、≤ 5%、≤ 4%、≤ 3%、≤ 2%或≤ 1%。在一特定實例中，治療群體中甲狀腺功能低下之發生率可≤ 40%、≤ 35%、≤ 30%、≤ 25%、≤ 20%、≤ 20%、≤ 15%、≤ 10%、≤ 5%、≤ 4%、≤ 3%、≤ 2%或≤ 1%。在一特定實例中，治療群體中牛皮癬之發生率可≤ 40%、≤ 35%、≤ 30%、≤ 25%、≤ 20%、≤ 20%、≤ 15%、≤ 10%、≤ 5%、≤ 4%、≤ 3%、≤ 2%或≤ 1%。在一特定實例中，治療群體中面部腫脹之發生率可≤ 40%、≤ 35%、≤ 30%、≤ 25%、≤ 20%、≤ 20%、≤ 15%、≤ 10%、≤ 5%、≤ 4%、≤ 3%、≤ 2%或≤ 1%。在一特定實例中，治療群體中皮膚或皮下組織病症之發生率可≤ 40%、≤ 35%、≤ 30%、≤ 25%、≤ 20%、≤ 20%、≤ 15%、≤ 10%、≤ 5%、≤ 4%、≤ 3%、≤ 2%或≤ 1%。在一特定實例中，治療群體中腸胃病症之發生率可≤ 40%、≤ 35%、≤ 30%、≤ 25%、≤ 20%、≤ 20%、≤ 15%、≤ 10%、≤ 5%、≤ 4%、≤ 3%、≤ 2%或≤ 1%。

【0237】 不受理論束縛，免疫相關之不良事件的數目、頻率及/或嚴重程度之減少可為在投與之後及/或在多個給藥週期中持續維持一個或若干個免疫參數一段時間的結果。舉例而言，本發明顯示，在自經相比於WT IgG1與FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體治療之個體獲得之樣品中量

測的T細胞，尤其Treg及CD8+ T細胞的數目大於在用Fc致能性抗-TIGIT抗體治療之個體群體中的對應量測值。此外，本發明顯示，相比於WT IgG1與FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體在治療之後不減少CD8+ T細胞或Treg細胞之總數，或若存在減少，則差異小於用Fc致能性抗-TIGIT抗體治療之個體群體中的對應量測值及/或在健康個體可見之範圍內。如本文所用，術語「個體群體中的對應量測值」係指個體群體之平均量測值，其通常包含患有類似疾病(例如癌症之類型及階段)的患者，即其係在投與後同一天對相同樣品類型(例如血液、腫瘤活體組織切片)使用同一分析獲得的。CD8+ T細胞及Treg細胞之此維護可在投與具有降低或缺失之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體後經由多個給藥週期(例如2、3、4或更多個給藥週期)及持續數天(例如1、2、3、4、5、6或7天)或甚至數週(例如1、2、3、4、5、6、7或8週或更多週)保存。因為絕對細胞數目隨各個體而變化，所以參考相對於基線之百分比變化或相對於基線之變化倍數可為較佳的，其可使用基線處之第一樣品的量測值及在投與抗-TIGIT抗體之後一定時間獲得之第二樣品的量測值來計算。

b. 功效

【0238】 出於任何前述治療方法之目的，治療可藉由臨床功效或非臨床功效證實。臨床功效之非限制性實例包括腫瘤尺寸減少、腫瘤數目減少、轉移減少、達成穩定疾病(SD)、達成部分反應(PR)、達成完全反應(CR)、總存活率(OS)增加、無進展存活率(PFS)增加、達至進展之時間增加、無疾病存活率增加、反應持續時間增加、臨床益處持續時間增加、達至治療失敗之時間增加或其任何組合。非臨床功效之非限制性實例可包括周邊及/或腫瘤微環境中之免疫細胞(例如T細胞及/或NK細胞)活化及/或增

殖的增加；周邊中之記憶及抗原經歷之T細胞(例如CD39+CD103+CD8+T細胞)的增加；血液、血漿或血清中之促發炎細胞介素及/或趨化因子的增加；ctDNA動力學之分子反應；TCR受體動力學；來自腫瘤微環境之細胞中基因表現的變化；或其任何組合。

【0239】在一些實施例中，治療使得腫瘤尺寸減少、腫瘤數目減少、轉移減少或其組合。在一些實施例中，治療產生穩定疾病(SD)、部分反應(PR)、完全反應(CR)或其組合。熟習此項技術者可根據癌症類型來確定用於確定SD、PR及CR之適當準則。舉例而言，可基於根據RECIST 1.1可量測目標病變相對於基線之隨時間推移的百分比變化來定義實體腫瘤之SD、PR及CR。舉例而言，在一些實施例中，PR可指30%（包括端點)直至100%之減少，完全反應可指所有病變已消失(亦即，100%減少)，且穩定疾病通常可指小於20%之增加至30%之減少(不包括端點)。

【0240】在一些實施例中，相比於安慰劑或當前標準照護，治療使得總存活率(OS)、無進展存活率(PFS)、疾病控制率(DCR)、總反應率(ORR)或其組合得到改善。在一些實施例中，相比於用Fc致能性抗-TIGIT抗體，諸如AB308、BMS-986207、替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、雷帕蘇塔單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327及JS006治療，治療使得總存活率(OS)、無進展存活率(PFS)、疾病控制率(DCR)、總反應率(ORR)或其組合得到改善。在一些實施例中，相比於用CPI（例如單獨的伊匹單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、測米匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗及賽帕利單抗治療)，治療使得總存活率(OS)、無進展存活率(PFS)、疾病控制率、總反應率或其組合得到改善。在以上之特定實施例中，改善可為統計

學上顯著的。

【0241】 在一些實施例中，相比於當前標準照護，治療產生非劣性(non-inferior)總存活率(OS)、無進展存活率(PFS)、疾病控制率(DCR)、總反應率(ORR)或其組合。在一些實施例中，相比於用Fc致能性抗-TIGIT抗體，諸如AB308、BMS-986207、雷帕蘇塔單抗、替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327及JS006治療，治療產生非劣性總存活率(OS)、無進展存活率(PFS)、疾病控制率(DCR)、總反應率(ORR)或其組合。在一些實施例中，相比於用CPI (例如單獨的伊匹單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、測米匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗及賽帕利單抗)治療，治療產生非劣性總存活率(OS)、無進展存活率(PFS)、疾病控制率(DCR)、總反應率(ORR)或其組合。

【0242】 本發明亦顯示，在投與抗-TIGIT抗體之後1、2、3、4、5、6或7天，或1、2、3、4、5、6、7或8週或更多週獲得之血液或腫瘤活體組織切片樣品中量測的CD8+ T細胞及/或Treg之數量相對於基線的百分比變化差異小於用Fc致能性抗-TIGIT抗體治療之個體群體中的對應量測值及/或在健康個體可見之範圍內。在一些個體中，CD8+ T細胞及/或Treg之數目相對於基線的百分比變化可與投與之前CD8+ T細胞或Treg之基線數目無顯著差異。類似地，在投與抗-TIGIT抗體之後1、2、3、4、5、6或7天，或1、2、3、4、5、6、7或8週或更多週獲得之血液或腫瘤活體組織切片樣品中量測的CD8+ T細胞或Treg之數目分別與投與前CD8+ T細胞或Treg之基線數目相比可相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、

18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。另外或替代地，在抗-TIGIT抗體之1、2、3或4個給藥週期之後獲得之血液或腫瘤活體組織切片樣品中量測的CD8+ T細胞或Treg之數目可分別與開始治療之前CD8+ T細胞或Treg之基線數目無顯著差異。另外或替代地，在抗-TIGIT抗體之1、2、3或4個給藥週期之後獲得之血液或腫瘤活體組織切片樣品中量測的CD8+ T細胞或Treg之數目分別與開始治療之前CD8+ T細胞或Treg之基線數目相比可相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。

【0243】 因此，CD8+ T細胞相對於Treg之比率經過治療過程可無顯著變化。換言之，在投與抗-TIGIT抗體之後1、2、3、4、5、6、7或8週或更多週，對血液樣品或腫瘤樣品中量測之CD8+ T細胞及Treg細胞的分析可顯示CD8+ T細胞相對於Treg之比率差異小於用Fc致能性抗-TIGIT抗體治療之個體群體中的對應量測值及/或在健康個體可見之範圍內。在一些實例中，相比於開始治療之前CD8+ T細胞相對於Treg之基線比率，CD8+ T細胞相對於Treg之比率相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。類似地，在投與抗-TIGIT抗體之後1、2、3、4、5、6、7或8週或更多週，對血液或腫瘤活體組織切片中量測之CD8+ T細胞及Treg細胞的分析可顯示相比於開始治療之前CD8+ T細胞相對於Treg之基線比率，CD8+ T細胞相對於TIGIT+ Treg之比率相差不超過1%、2%、

3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。另外或替代地，在抗-TIGIT抗體之1、2、3或4個給藥週期之後，對血液或腫瘤活體組織切片中量測之CD8+ T細胞及Treg細胞的分析可顯示相比於開始治療之前CD8+ T細胞相對於Treg之基線比率，CD8+ T細胞相對於Treg之比率相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。另外或替代地，在抗-TIGIT抗體之1、2、3或4個給藥週期之後，對血液或腫瘤活體組織切片中量測之CD8+ T細胞及Treg細胞的分析可顯示相比於開始治療之前CD8+ T細胞相對於Treg之基線比率，CD8+ T細胞相對於TIGIT+ Treg之比率相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。

【0244】另外，在投與相比於WT IgG1與FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體之後，相比於個體之基線量測結果，可存在(i)個體之CD8+ T細胞及/或NK細胞增殖的增加，(ii)個體之CD8+ T細胞功能的增加，(iii)CD8+ T細胞耗竭的減少或(iv)其組合。實際上，個體可經歷骨髓細胞增殖、淋巴細胞增殖或其組合。實際上，投與所揭示之抗-TIGIT抗體可引起單核球活化、淋巴球活化或兩者。因此，在一些實施例中，在投與抗-TIGIT抗體之後1、2、3、4、5、6或7天，或1、2、3、4、5、6、7或8週或更多週，可存在(i)個體之CD8+ T細胞及/或NK細胞擴增或增殖的增

加，(ii)個體之CD8+ T細胞功能的增加，(iii) CD8+ T細胞耗竭的減少或(iv)其組合。在一些實施例中，投與抗-TIGIT抗體之後1、2、3、4、5、6或7天，或1、2、3、4、5、6、7或8週或更多週，個體可展現骨髓及/或淋巴擴增或增殖或活化。在一些實施例中，在抗-TIGIT抗體之1、2、3或4個給藥週期之後，可存在(i)個體之CD8+ T細胞及/或NK細胞擴增或增殖的增加，(ii)個體之CD8+ T細胞功能的增加，(iii) CD8+ T細胞耗竭的減少或(iv)其組合。在一些實施例中，在抗-TIGIT抗體之1、2、3或4個給藥週期之後，個體可展現骨髓及/或淋巴擴增或增殖或活化。此外，與前述擴增/增殖/活化同時發生地，相比於投與或開始治療之前採集的基線量測值，總Treg或TIGIT+ Treg之減少可無明顯差異或可相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。

【0245】 組織或血液中之骨髓及淋巴細胞數目可藉由免疫表型(亦即，使用抗體(或其他抗原特異性試劑)偵測及定量細胞相關抗原之過程)來定量(絕對數目或相對數目)。淋巴細胞標記物可包括但不限於CD3、CD4、CD8、CD16、CD25、CD39、CD45、CD56、CD103、CD127及FOXP3。CD4及CD8可區分具有不同效應功能之T細胞(例如CD4+ T細胞及CD8+ T細胞)。不同細胞標記物之共表現可進一步區分亞組。舉例而言，CD39及CD103之共表現可區分腫瘤特異性T細胞($CD8^+CD39^+CD103^+$ T細胞)與腫瘤微環境(TME)中之旁觀者T細胞，而CD4、CD25及FOXP3之共表現可區分Treg細胞群體($CD4^+CD25^+FOXP3^+$ Treg)。對於骨髓細胞，適合標記物可包括但不限於CD14、CD68、

CD80、CD83、CD86、CD163及CD206。Ki67為細胞增殖之適合標記物的非限制性實例，使得Ki67陽性細胞(例如$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞、$CD163^+$、$CD206^+$巨噬細胞等)相比於參考樣品的增加指示細胞增殖。IFNγ、Ki-67及GranB為$CD8^+$ T細胞功能之適合標記物的非限制性實例，使得IFNγ、$Ki\text{-}67^+$及/或$GranB^+$ $CD8^+$ T細胞的增加指示患者中$CD8^+$ T細胞功能的增加。耗竭性T細胞之主要特徵為多種抑制表面受體之持續共表現，其通常稱為免疫檢查點，包括但不限於CTLA4、PD-1、TIM3、TIGIT及SLAMF6。最新證據表明$CD8^+$ T細胞中之耗竭表型不均勻且包括不同亞組，諸如「祖代(progenitor)」及「端分化(terminally-differentiated)」，其中效應功能及增殖之不同能力分散於亞組中。參見例如McLane等人,「CD8 T Cell Exhaustion During Chronic Viral Infection and Cancer」, *Annual Review of Immunology*, 2019, 37: 457-495，其揭示內容以引用的方式併入本文中。舉例而言，端耗竭之CD8+ T細胞為$TIM3^+$且以其表面上之高含量的PD-1 ($PD\text{-}1^{hi}$)為特徵。

【0246】亦咸信，用具有降低或消除之與FcγR之結合的抗-TIGIT抗體的所揭示之方法及治療不會在各種T細胞群體中引起(或引起極小的)對T細胞受體(TCR)多樣性之破壞。舉例而言，以例如血液樣品中量測，用具有降低或消除之與FcγR之結合的抗-TIGIT抗體的所揭示之方法及治療可使T細胞受體多樣性在治療時(on-treatment)增加。新活化之T細胞殖株亦可使其達至腫瘤部位，引起腫瘤樣品中TCR多樣性增加。在一些實施例中，在投與抗-TIGIT抗體之後1、2、3、4、5、6或7天，或1、2、3、4、5、6、7或8週或更多週，相比於投與之前確立的基線，個體可維持或增加TCR多樣性。在一些實施例中，在抗-TIGIT抗體之1、2、3或4個給藥

週期之後，相比於治療開始之前確立的基線，個體可維持或增加TCR多樣性。TCR多樣性可藉由此項技術中已知之方法量測，包括例如藉由RNAseq來量測。參見例如Chiffelle等人,「T-cell repertoire analysis and metrics of diversity and clonality」, *Current Opinion in Biotechnology*, 2020, 65: 284-295，其揭示內容以引用的方式併入本文中。

【0247】 綜合而言，本發明提供抗-TIGIT抗體之投與或使用其之治療，該抗-TIGIT抗體具有因結合FcγR (例如FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIIA)之能力降低或不能結合而導致的降低或缺失之Fc效應功能，個體可能不會經歷通常伴隨Fc致能性抗-TIGIT抗體的免疫系統之擾動，且因此使得所揭示之方法意外地係安全的。

【0248】 因此，除具有較少或較不嚴重的副作用及免疫相關之不良事件的治療之外，本發明提供用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向個體投與相比於WT IgG1與FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中在基線處之第一樣品及在第一次投與抗-TIGIT抗體之後1天或更多天或1週或更多週之第二樣品中量測的個體之CD8+ T細胞相對於Treg的比率相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些實施例中，投與可包含一或多個給藥週期(例如1、2、3或4或更多個)，其中投與抗-TIGIT抗體且隨後在稍後時間(例如在先前投與之後1、2、3、4、5、6、7或8週或更多週)再投與。舉例而言，一或多個給藥週期可包含每2週一次、每3週一次、每4週一次、每5週一次、每6週一次、每7週一次或每8週一次向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，一或多個給藥週

期可包含以約10 mg/kg至約20 mg/kg之劑量向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，一或多個給藥週期可包含以約500 mg至約2000 mg、約600 mg至約800 mg、約900 mg至約1200 mg、約1200 mg至約1600 mg或約1200 mg至約1500 mg範圍內之劑量向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，第一樣品及第二樣品係選自血液樣品、腫瘤樣品及其組合。在一些實施例中，第二樣品係在第一次投與抗-TIGIT抗體之後1、2、3、4、5、6或7天或1、2、3、4、5或6週獲得。在一些實施例中，CD8+ T細胞相對於Treg之比率差異小於用Fc致能性抗-TIGIT抗體(諸如AB308、BMS-986207、替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、雷帕蘇塔單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327及JS006)治療的患者中在對應時間處的對應比率。

【0249】 另外或替代地，本發明提供用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向個體投與相比於WT IgG1與FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中在基線處之第一樣品及在第一次投與抗-TIGIT抗體之後1天或更多天或1週或更多週之第二樣品中量測的個體之CD8+ T細胞相對於TIGIT+ Treg的比率相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些實施例中，投與可包含一或多個給藥週期(例如1、2、3或4或更多個)，其中投與抗-TIGIT抗體且隨後在稍後時間(例如在先前投與之後1、2、3、4、5、6、7或8週或更多週)再投與。舉例而言，一或多個給藥週期可包含每2週一次、每3週一次、每4週一次、每5週一次、每6週一次、每7週一次或每8週一次向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例

中，一或多個給藥週期可包含以約10 mg/kg至約20 mg/kg之劑量向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，一或多個給藥週期可包含以約500 mg至約2000 mg、約600 mg至約800 mg、約900 mg至約1200 mg、約1200 mg至約1600 mg或約1200 mg至約1500 mg範圍內之劑量向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，第一樣品及第二樣品係選自血液樣品、腫瘤樣品及其組合。在一些實施例中，第二樣品係在第一次投與抗-TIGIT抗體之後1、2、3、4、5、6或7天或1、2、3、4、5或6週獲得。在一些實施例中，CD8+ T細胞相對於TIGIT+ Treg之比率差異小於用Fc致能性抗-TIGIT抗體(諸如AB308、BMS-986207、替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、雷帕蘇塔單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327及JS006)治療的患者中在對應時間處的對應比率。

【0250】 另外或替代地，本發明提供用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向個體投與相比於WT IgG1與FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中在基線處之第一樣品及在第一次投與抗-TIGIT抗體之後1天或更多天或1週或更多週之第二樣品中量測的個體之Treg、TIGIT+ Treg或其組合相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些實施例中，投與可包含一或多個給藥週期(例如1、2、3或4或更多個)，其中投與抗-TIGIT抗體且隨後在稍後時間(例如在先前投與之後1、2、3、4、5、6、7或8週或更多週)再投與。舉例而言，一或多個給藥週期可包含每2週一次、每3週一次、每4週一次、每5週一次、每6週一次、每

7週一次或每8週一次向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，一或多個給藥週期可包含以約10 mg/kg至約20 mg/kg之劑量向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，一或多個給藥週期可包含以約500 mg至約2000 mg、約600 mg至約800 mg、約900 mg至約1200 mg、約1200 mg至約1600 mg或約1200 mg至約1500 mg範圍內之劑量向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，第一樣品及第二樣品係選自血液樣品、腫瘤樣品及其組合。在一些實施例中，第二樣品係在第一次投與抗-TIGIT抗體之後1、2、3、4、5、6或7天或1、2、3、4、5或6週獲得。在一些實施例中，Treg或TIGIT+ Treg之量差異小於用Fc致能性抗-TIGIT抗體(諸如AB308、BMS-986207、替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、雷帕蘇塔單抗及JS006)治療的患者中在對應時間處的對應量。

【0251】另外或替代地，本發明提供用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向個體投與相比於WT IgG1與FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中在用抗-TIGIT抗體治療期間，個體之Treg、TIGIT+ Treg或其組合相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些實施例中，投與可包含一或多個給藥週期(例如1、2、3或4或更多個)，其中投與抗-TIGIT抗體且隨後在稍後時間(例如在先前投與之後1、2、3、4、5、6、7或8週或更多週)再投與。舉例而言，一或多個給藥週期可包含每2週一次、每3週一次、每4週一次、每5週一次、每6週一次、每7週一次或每8週一次向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，一或

多個給藥週期可包含以約10 mg/kg至約20 mg/kg之劑量向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，一或多個給藥週期可包含以約500 mg至約2000 mg、約600 mg至約800 mg、約900 mg至約1200 mg、約1200 mg至約1600 mg或約1200 mg至約1500 mg範圍內之劑量向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，在投與抗-TIGIT抗體之後至少1天、至少1週、至少2週、至少3週或至少4週，可觀測到Treg、TIGIT+ Treg或其組合不具有顯著差異。在一些實施例中，在1、2、3或4或更多個給藥週期之後，可觀測到Treg、TIGIT+ Treg或其組合不具有顯著差異。在一些實施例中，Treg或TIGIT+ Treg之量差異小於用Fc致能性抗-TIGIT抗體(諸如AB308、BMS-986207、替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327及JS006)治療的患者中在對應時間處的對應量。

【0252】 另外或替代地，本發明提供用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向個體投與相比於WT IgG1與FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中在投與抗-TIGIT抗體之後，存在(i)個體之CD8+ T細胞擴增或增殖的增加，(ii)個體之CD8+ T細胞功能的增加，(iii) CD8+ T細胞耗竭的減少或(iv)其組合。在一些實施例中，Treg或TIGIT+ Treg之任何減少不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些實施例中，投與可包含一或多個給藥週期(例如1、2、3或4或更多個)，其中投與抗-TIGIT抗體且隨後在稍後時間(例如在先前投與之後1、2、3、4、5、6、7或8週或更多週)再投與。舉例而言，一或多個給藥週期可包含每2

週一次、每3週一次、每4週一次、每5週一次、每6週一次、每7週一次或每8週一次向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，一或多個給藥週期可包含以約15 mg/kg之劑量向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，一或多個給藥週期可包含以約500 mg至約2000 mg、約600 mg至約800 mg、約900 mg至約1200 mg、約1200 mg至約1600 mg或約1200 mg至約1500 mg範圍內之劑量向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，在投與抗-TIGIT抗體之後至少1週、至少2週、至少3週或至少4週，可觀測到(i)個體之CD8+ T細胞擴增或增殖的增加，(ii)個體之CD8+ T細胞功能的增加，(iii) CD8+ T細胞耗竭的減少或(iv)其組合。在一些實施例中，在1、2、3或4或更多個給藥週期之後，可觀測到(i)個體之CD8+ T細胞擴增或增殖的增加，(ii)個體之CD8+ T細胞功能的增加，(iii) CD8+ T細胞耗竭的減少或(iv)其組合。在一些實施例中，(i)個體之CD8+ T細胞擴增或增殖的增加、(ii)個體之CD8+ T細胞功能的增加、(iii) CD8+ T細胞耗竭的減少或(iv)其組合大於在用Fc致能性抗-TIGIT抗體(諸如AB308、BMS-986207、替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、雷帕蘇塔單抗及JS006)治療的患者中在對應時間處的對應量測值。

【0253】 另外或替代地，本發明提供用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向個體投與相比於WT IgG1與FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中在第一次投與抗-TIGIT抗體之後，存在骨髓細胞、淋巴細胞或其組合之擴增或增殖或活化。在一些實施例中，Treg或TIGIT+ Treg之任何減少不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、

21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些實施例中，投與可包含一或多個給藥週期(例如1、2、3或4或更多個)，其中投與抗-TIGIT抗體且隨後在稍後時間(例如在先前投與之後1、2、3、4、5、6、7或8週或更多週)再投與。舉例而言，一或多個給藥週期可包含每2週一次、每3週一次、每4週一次、每5週一次、每6週一次、每7週一次或每8週一次向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，一或多個給藥週期可包含以約10 mg/kg至約20 mg/kg之劑量向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，一或多個給藥週期可包含以約500 mg至約2000 mg、約600 mg至約800 mg、約900 mg至約1200 mg、約1200 mg至約1600 mg或約1200 mg至約1500 mg範圍內之劑量向個體投與抗-TIGIT抗體。在一些實施例中，可在投與抗-TIGIT抗體之後至少一天、至少1週、至少2週、至少3週或至少4週觀測到骨髓細胞、淋巴細胞或其組合之擴增或增殖或活化。在一些實施例中，可在1、2、3或4或更多個給藥週期之後觀測到骨髓細胞、淋巴細胞或其組合之擴增或增殖或活化。在一些實施例中，骨髓細胞、淋巴細胞或其組合之擴增或增殖或活化大於用Fc致能性抗-TIGIT抗體(諸如AB308、BMS-986207、替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、雷帕蘇塔單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327及JS006)治療的患者中在對應時間處的對應量測值。

c. 一或多種額外療法

【0254】 出於前述方法中之任一者之目的，治療方法可進一步包含投與一或多種額外療法。適合的額外療法描述於部分IV中。

【0255】 在一些前述方法中，額外療法可為免疫治療劑。可適合地

與所揭示之具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體組合的免疫治療劑包括但不限於檢查點抑制劑，諸如CTLA-4、PD-1及PD-L1之拮抗劑，以及ATP-腺苷靶向劑，諸如$A_{2a}R$及/或$A_{2b}R$之拮抗劑，CD39之抑制劑及CD73抑制劑。可與所揭示之抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)組合的特定CPI包括但不限於伊匹單抗(YERVOY®)、納武利尤單抗(OPDIVO®)、帕博利珠單抗(KEYTRUDA®)、測米匹單抗(LIBTAYO®)、阿維魯單抗(BAVENCIO®)、德瓦魯單抗(IMFINZI®)、阿特珠單抗(TECENTRIQ®)及賽帕利單抗(AB122)。已用許多免疫檢查點抑制劑CPI，諸如CTLA-4拮抗劑及PD-1/PD-L1拮抗劑觀測到治療相關之不良事件，包括免疫相關之不良事件。舉例而言，已知之PD-(L)1類風險作用包括鑑別之風險，諸如史蒂芬斯-約翰遜症候群、心肌炎、肺炎、免疫介導之肺病及間質性肺病；潛在風險，諸如輸注相關之反應、免疫介導之肝炎及免疫介導之腸結腸炎。出於本發明治療方法之目的，咸信組合具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)與CPI(諸如上文所列之彼等CPI)將不會引起當單獨投與給定CPI時可能出現的一或多種治療相關之不良事件(例如免疫相關之不良事件等)之可能性、總發生率或嚴重程度的增加。亦咸信所揭示之投與具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)的方法將不會使T細胞(例如CD8+ T細胞)、Treg及/或其他骨髓或淋巴的進一步損失、減少或不活化超出給定CPI所預期之程度。

【0256】 在一些前述方法中，額外療法可為一或多種化學治療劑。熟習此項技術者可選擇適合的化學治療方案，其決定可由特定癌症及/或個體抗癌之突變狀態及/或疾病階段的現用標準照護告知。例如藉由美國

國家癌症資訊網(NCCN)公開詳細的標準照護指南。此項技術中應理解，許多化學治療劑引起T細胞及其他免疫細胞減少。出於所揭示之方法之目的，投與具有降低或消除之Fc效應功能的抗-TIGIT抗體(例如多伐那利單抗)將不會使T細胞(例如CD8+ T細胞)、Treg及/或其他骨髓或淋巴的進一步損失、減少或不活化超出給定化學治療劑所預期之程度。

【0257】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含艾魯美冷。在一些實施例中，艾魯美冷之治療有效量為每天經口投與之約50 mg至約250 mg、每天經口投與之約50 mg至約225 mg、每天經口投與之約50 mg至約150 mg或每天經口投與之約100 mg至約250 mg。在一些實施例中，艾魯美冷之治療有效量為每天經口投與之約50 mg、約75 mg、約100 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg或約250 mg。

【0258】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含賽帕利單抗及艾魯美冷。在一些實施例中，賽帕利單抗之治療有效量為每三週靜脈內投與之約360 mg或每四週靜脈內投與之約480 mg，且艾魯美冷之治療有效量為每天經口投與之約50 mg至約250 mg或每天經口投與之約50 mg至約150 mg。在一些實施例中，賽帕利單抗之治療有效量為約每六週靜脈內投與之720 mg、約每六週靜脈內投與之760 mg、約每六週靜脈內投與之960 mg或約每六週靜脈內投與之760 mg至約960 mg，且艾魯美冷之治療有效量為每天經口投與之約50 mg至約250 mg或每天經口投與之約50 mg至約150 mg。

【0259】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含奎利克魯司他。在一些實施例中，奎利克魯司他之治療有效量為每兩週靜脈內投與之約100 mg至約200 mg或每三週靜脈內投與之約300 mg。

【0260】在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含賽帕利單抗及奎利克魯司他。在一些實施例中，賽帕利單抗之治療有效量為每三週靜脈內投與之約360 mg或每四週靜脈內投與之約480 mg，且奎利克魯司他之治療有效量為每三週靜脈內投與之約300 mg。在一些實施例中，賽帕利單抗之治療有效量為每六週靜脈內投與之約720 mg、每六週靜脈內投與之約760 mg、每六週靜脈內投與之約960 mg或每六週靜脈內投與之約760 mg至約960 mg，且奎利克魯司他之治療有效量為每三週靜脈內投與之約300 mg。

d. 劑量週期

【0261】出於前述治療方法中之任一者之目的，劑量週期可包含例如一週兩次、一週一次、每2週一次、每3週一次、每4週一次、每5週一次、每6週一次、每7週一次或每8週一次給藥。在一些實施例中，劑量週期可包含約10 mg/kg至約20 mg/kg的Q2W、Q3W或Q4W投與的本發明之抗體(例如多伐那利單抗)。在一特定實例中，劑量週期可包含約10 mg/kg的Q2W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約15 mg/kg的Q2W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約15 mg/kg的Q3W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約20 mg/kg的Q3W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約20 mg/kg的Q4W投與之抗體。在一些實施例中，劑量週期可包含約500 mg至約2000 mg的Q2W、Q3W或Q4W投與之抗體。在一些實施例中，劑量週期可包含約600 mg至約1600 mg的Q2W、Q3W或Q4W投與之抗體。在一些實施例中，劑量週期可包含約1000 mg至約1500 mg的Q2W、Q3W或Q4W投與之抗體。在一特定實例中，劑量週期可包含約600 mg至約800 mg的

Q2W、Q3W或Q4W投與之抗體。在一特定實例中，劑量週期可包含約900 mg至約1200 mg的Q2W、Q3W或Q4W投與之抗體。在一特定實例中，劑量週期可包含約1200 mg至約1600 mg的Q2W、Q3W或Q4W投與之抗體。在一特定實例中，劑量週期可包含約600 mg至約800 mg的Q2W投與之抗體。在一特定實例中，劑量週期可包含約900 mg至約1200 mg的Q3W投與之抗體。在一特定實例中，劑量週期可包含約1200 mg至約1600 mg的Q4W投與之抗體。在一特定實例中，劑量週期可包含約1000 mg的Q2W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約1200 mg的Q2W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約1200 mg的Q3W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約1500 mg的Q3W投與之抗體。在另一特定實例中，劑量週期可包含約1500 mg的Q4W投與之抗體。

e. 抗-TIGIT抗體

【0262】 前述方法之適合的抗-TIGIT抗體描述於部分III中。在前述方法之一些實施例中，抗-TIGIT抗體為具有降低的與FcγR結合之能力的IgG4或IgG1。在一些實施例中，抗-TIGIT抗體為不結合於FcγR之IgG4或IgG1。可減少或消除FcγR結合之對IgG1的各種修改描述於上文中。

【0263】 在前述方法之一些實施例中，抗-TIGIT抗體為多伐那利單抗或多伐那利單抗之抗原結合片段。在一些實施例中，如部分III中所描述，抗-TIGIT抗體競爭性地抑制多伐那利單抗與人類TIGIT之結合至少50% (例如至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%)。在一些實施例中，抗-TIGIT抗體與多伐那利單抗結合相同的TIGIT之抗原決定基。在前述方法之一些實

施例中，抗-TIGIT抗體為變異型多伐那利單抗。在一些實施例中，抗-TIGIT抗體包含：重鏈CDR1，其包含與SEQ ID NO: 2具有至少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%序列一致性的胺基酸序列；重鏈CDR2，其包含與SEQ ID NO: 3具有至少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%序列一致性的胺基酸序列；重鏈CDR3，其包含與SEQ ID NO: 4具有至少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%序列一致性的胺基酸序列；輕鏈CDR1，其包含與SEQ ID NO: 5具有至少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%序列一致性的胺基酸序列；輕鏈CDR2，其包含與SEQ ID NO: 6具有至少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%序列一致性的胺基酸序列；及輕鏈CDR3，其包含與SEQ ID NO: 7具有至少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%序列一致性的胺基酸序列。

【0264】在前述方法之一些實施例中，抗-TIGIT抗體包含與SEQ ID NO: 8或10具有至少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%序列一致性的重鏈可變區及與SEQ ID NO: 9或11具有至少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%序列一致性的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗-TIGIT抗體包含與SEQ ID NO: 12具有至少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%序列一致性的重鏈及與SEQ ID NO: 13具有至少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%序列一致性的輕鏈。

【0265】 在前述方法之一些實施例中，抗-TIGIT抗體可經調配為用於注射之水溶液，其包含約10 mg/mL至約100 mg/mL抗體或約20 mg/mL至約60 mg/mL抗體；含有約15至約25 mM His / His-Cl的緩衝劑；約5%至約10% (重量/體積)之選自由蔗糖、右旋糖及甘露糖醇組成之群的賦形劑；約0 mg/mL至約10 mg/mL NaCl；及約0.1 mg/mL至約0.3 mg/mL聚山梨醇酯80。其他實施例描述於部分V中。

f. 個體

【0266】 需要本文所描述之治療、預防或方法的患者(或個體)可為患有癌症之人類個體。在一些實施例中，癌症或其腫瘤活體組織切片(其可包含腫瘤細胞及免疫細胞兩者)可為PD-1陽性或過度表現的。在一些實施例中，癌症可為PD-L1陽性或過度表現的。在一些實施例中，癌症可為CTLA陽性或過度表現的。在一些實施例中，癌症可為CD73陽性或過度表現的。在一些實施例中，癌症可為DNAM-1陽性或過度表現的。在一些實施例中，癌症可為PVR陽性或過度表現的。在一些實施例中，癌症可為TIGIT陽性或過度表現的。在一些實施例中，癌症可為Ki67陽性或過度表現的，視情況CD8陽性及Ki67陽性或過度表現的。在一些實施例中，癌症可具有高腫瘤突變負荷(TMB)。在一些實施例中，癌症可不具有其中靶向

療法已收到管理機構之行銷許可的基因體突變。在一些實施例中，癌症(i)可為陽性或過度表現或下調選自由以下組成之群的生物標記物：CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA及CD8-Ki67或其任何組合；(ii)可具有高TMB；(iii)可不具有其中靶向療法已收到管理機構之行銷許可的基因體突變；或(iv)可具有(i)至(iii)之任何組合。對生物標記物呈陽性及/或過度表現生物標記物之癌症的鑑別可使用適合的免疫組織化學(IHC)分析及腫瘤活體組織切片之樣品進行。生物標記物「陽性」及生物標記物「過度表現」或「高」癌症的準則可受腫瘤部位及/或類型、所用抗體及分析條件影響。用於評估PD-L1表現之適合抗體包括抗體殖株22C3、28-8、SP142、SP263及73-10。PD-L1表現可以腫瘤比例評分(TPS)、綜合陽性評分(CPS)、具有背景上方之任何PD-L1膜染色的腫瘤細胞百分比(TC%)、表現PD-L1之腫瘤浸潤性細胞佔據的腫瘤面積比例(IC%)或腫瘤面積陽性(TAP)評分報導。TPS為在任何強度下顯示部分或完全膜染色之活腫瘤細胞的百分比。TPS或TC%通常用於評估NSCLC中之PD-L1表現，但可使用其他量測值。當TPS或TC%用於評估PD-L1表現時，PD-L1陽性腫瘤可具有≥ 1%、≥ 5%、≥ 10%或≥ 50%之TPS或TC%評分，其中≥ 50%之評分通常稱為PD-L1較高。CPS及TAP為用於定量除NSCLC以外之腫瘤(例如HNSCC、黑色素瘤、UBC、TNBD、子宮頸癌、食道癌、胃癌、GEJ、RCC、HCC等)中之PD-L1表現的方法。CPS為PD-L1染色細胞(腫瘤、淋巴球或巨噬細胞)之數目除以活腫瘤細胞之數目乘以100。TAP評分定義為由以任何強度用PD-L1膜染色之腫瘤細胞及以任何強度用PD-L1染色之腫瘤相關免疫細胞覆蓋的腫瘤面積之總百分比。PD-L1陽性腫瘤可具有≥ 1、≥ 5、≥ 10或≥ 20之CPS，或≥ 1%、≥ 5%、≥ 10%

或≥ 20%之TAP。用於評估DNAM-1之適合抗體包括抗體殖株R102 (Sino Biologicals)。用於評估PVR之適合抗體包括抗體殖株D3G7H (Cell Signaling Technology)。用於評估TIGIT之適合抗體包括抗體殖株SP410 (Spring Biosciences)。用於評估Ki67之適合抗體包括抗體殖株MIB-1。腫瘤突變負荷(TMB)定義為每個DNA百萬鹼基之突變數目。TMB歷史上已藉由腫瘤組織之全基因體定序(whole genome sequencing，WGS)或全外顯子體定序(whole exome sequencing，WES)評估，然而，已報導靶向次世代定序(next generation sequencing，NGS)與WES之間的良好相關性。NGS亦可同時用於偵測特定基因改變。雖然不確立為自腫瘤組織之活體組織切片樣品量測TMB，但TMB及基因改變亦可自血漿中之循環腫瘤DNA鑑別。在一些實施例中，鑑別生物標記物陽性、過度表現或高癌症及/或評估TMB及/或基因改變可使用FDA批准之測試，諸如PD-L1 IHC 22C3 (pharmDx)、PD-L1 IHC 28-8 (pharmDx)、PD-L1 SP142分析(Ventana)、PD-L1 SP263分析(Ventana)、FoundationOne CDx (用於表徵個體之基因體譜(genomic profile)，包括TMB狀態)及MSK-IMPACT腫瘤剖析(用於表徵個體之基因體譜，包括TMB狀態)來進行。

【0267】 本文所描述之抗體適用於治療及/或預防癌症(例如癌瘤、肉瘤、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤)。在一些實施例中，本發明提供用本發明之抗體及至少一種額外治療劑治療及/或預防癌症的方法，其實例闡述於本文別處。在某些實施例中，本發明提供用本發明之抗體及至少一種額外治療劑(亦即，免疫腫瘤學藥物)，視情況與一或多種化學治療劑一起治療及/或預防癌症的方法。在其他實施例中，免疫腫瘤學藥物為免疫檢查點抑制劑或靶向ATP-腺苷軸之藥劑。在另外其他實施例中，ATP-腺苷軸

靶向劑為A_{2a}R拮抗劑、A_{2b}R拮抗劑、A_{2a}R及A_{2b}R之拮抗劑、CD73抑制劑或CD39抑制劑，且免疫檢查點抑制劑阻斷PD-1、PD-L1、BTLA、LAG3、B7家族成員、TIM3或CTLA-4中之至少一者的活性。在另外其他實施例中，ATP-腺苷軸靶向劑為A_{2a}R拮抗劑、A_{2b}R拮抗劑、A_{2a}R及A_{2b}R之拮抗劑、CD73抑制劑或CD39抑制劑，且免疫檢查點抑制劑阻斷PD-1、PD-L1或CTLA-4中之至少一者的活性。在另外其他實施例中，ATP-腺苷軸靶向劑為A_{2a}R拮抗劑、A_{2b}R拮抗劑、A_{2a}R及A_{2b}R之拮抗劑、CD73抑制劑或CD39抑制劑，且免疫檢查點抑制劑阻斷PD-1或PD-L1中之至少一者的活性。為實現治療及/或預防，以「治療有效量」投與本發明之抗體及額外治療劑。

【0268】 本發明之方法可在輔助設定(adjuvant setting)中實踐。「輔助設定」係指個體具有增殖性疾病，尤其癌症之病史，且一般(但不一定)已對療法起反應的臨床情境，該療法包括但不限於外科手術、放射療法及/或化學療法。然而，因為增殖性疾病病史，所以此等個體視為具有復發及/或疾病進展之風險。在「輔助設定」中之治療或投與係指後續治療模式。一般而言，除主要治療之外，亦給與輔助療法以降低疾病或病狀復發之風險。在一些實施例中，本文提供一種用於治療癌症或實現癌症預防之方法，其包括在輔助設定中向患有癌症或具有患癌症風險之個體投與治療有效量的本文所揭示之抗體中之任一者。

【0269】 本文所提供之方法亦可在「前導性背景(neoadjuvant setting)」中實踐，亦即，該方法可以在主要療法之前進行。在一些態樣中，個體先前已接受治療。在其他態樣中，個體先前尚未接受治療。在一些態樣中，主要治療為第一線療法。在一些實施例中，本文提供一種用於

治療癌症或實現癌症預防之方法，其包括在前導性背景中向患有癌症或具有患癌症風險之個體投與治療有效量的本文所揭示之抗體中之任一者。

【0270】 本文所提供之方法亦可指示為第一線、第二線、第三線或更後線治療。

【0271】 在一些實施例中，癌症可為局部晚期的及/或不可切除性的、轉移性的或處於變成轉移性的風險下。替代地或另外，癌症可能復發或不再對諸如標準照護之治療有反應。在一特定實施例中，癌症可(i)係局部晚期、不可切除性、局部晚期不可切除的或轉移的，(ii)不再對治療，諸如標準照護、CPI或更尤其PD-1或PD-L1拮抗劑有反應，或(iii) (i)及(ii)之組合。可例如基於反應之平台期(plateauing)或疾病進展由個體之醫療提供者來進行確定個體是否「不再對治療有反應」。

【0272】 本發明涵蓋之癌症的例示性類型包括生殖泌尿道之癌症(例如膀胱癌、腎臟癌、腎細胞癌、陰莖癌、前列腺癌、睪丸癌、逢希伯-林道病(Von Hippel-Lindau disease)等)、子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌、乳癌、胃腸道癌(例如食道癌、口咽癌、胃癌、小腸癌或大腸(large intestine)癌、大腸(colon)癌或直腸癌)、骨癌、骨髓癌、皮膚癌(例如黑色素瘤)、頭頸癌、肝癌、膽囊癌、膽管癌、心臟癌、肺癌、胰臟癌、唾液腺癌、腎上腺癌、甲狀腺癌、腦癌(例如神經膠質瘤)、神經節癌、中樞神經系統(CNS)癌、周邊神經系統(PNS)癌、造血系統癌(亦即，血液惡性腫瘤)及免疫系統癌(例如脾臟癌或胸腺癌)。

【0273】 在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防實體腫瘤。實體腫瘤可為卵巢癌、子宮內膜癌、乳癌、肺癌(小細胞或非小細胞)、大腸直腸癌、前列腺癌、子宮頸癌、膽管癌、胰臟癌(例如胰臟

神經內分泌腫瘤(pNET))、胃癌、食道癌、肝癌(例如肝細胞癌)、腎癌(例如腎細胞癌)、頭頸瘤、間皮瘤、皮膚癌(例如黑色素瘤、梅克爾細胞癌)、肉瘤、中樞神經系統(CNS)血管母細胞瘤及腦瘤(例如神經膠質瘤，諸如星形細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤及神經膠母細胞瘤)。實體腫瘤亦可為局部晚期及/或不可切除性實體腫瘤、轉移性實體腫瘤、復發性實體腫瘤、不再對諸如標準照護之治療有反應的實體腫瘤或其組合。

【0274】 在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防肺癌、生殖泌尿癌、胃腸癌、子宮頸癌、卵巢癌或其組合，視情況其中腫瘤為局部晚期及/或不可切除腫瘤、轉移性腫瘤、復發性腫瘤、不再對諸如標準照護之治療有反應的腫瘤或其任何組合。

【0275】 在一些實施例中，癌症為肺癌。在其他實施例中，肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)，視情況其中癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的，(ii)不再對諸如標準照護之治療有反應，或(iii) (i)及(ii)之組合。在另外其他實施例中，NSCLC可為肺鱗狀細胞癌或肺腺癌。舉例而言，在一個實例中，肺癌為局部晚期不可切除的NSCLC，其中癌症在確定性基於鉑之同時的化學放射療法之後尚未有進展。在另一實例中，肺癌為局部晚期或轉移性、鱗狀或非鱗狀NSCLC，其相對於局部晚期或轉移性疾病係未曾經過治療的(treatment naïve)。

【0276】 在一些實施例中，需要本文所描述之治療、預防或方法的患者可為患有NSCLC (鱗狀或非鱗狀疾病)的人類個體，且在某些實施例中為患有不可切除性局部晚期疾病(階段IIIA、IIIB、IIIC)或轉移性疾病(階段IV)的患者。在一些實施例中，NSCLC可為高PD-L1，對應於TPS ≥ 50%或TC ≥ 50%，以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試，諸

如PharmDx 22C3、28-8 pharmDx (Dako、SP263 分析(Ventana)或SP142分析(Ventana)量測。在一些實施例中，NSCLC可為表現PD-L1的，對應於TPS < 50%或TC < 50%，以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，例如約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%或其範圍，諸如約1-10%、約10%-20%、約20-30%、約30-40%、約40-49%、約1-49%、約1-25%或約25-49%。在一些實施例中，NSCLC可為表現PD-L1的，對應於TPS ≥ 20%、≥ 25%、≥ 30%、≥ 35%、≥ 40%或≥ 45%，或TC ≥ 20%、≥ 25%、≥ 30%、≥ 35%、≥ 40%或≥ 45%，以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測。在一些實施例中，癌症可為高腫瘤突變負荷(TMB-H；≥10個突變/百萬鹼基(mut/Mb)，以FDA批准之測試測定)。癌症可具有或可不具有其中靶向療法已收到管理機構之行銷許可的基因體突變，具有此類突變之基因的非限制性實例包括ALK融合致癌基因、EGFR、ROS、BRAF及NTRK。在前述實施例中，癌症可為陽性或過度表現或下調選自由以下組成之群的生物標記物：CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT及CD8-Ki67或其任何組合。

【0277】 在一些實施例中，癌症為胃腸癌。在各種實施例中，胃腸癌可為食道癌、胃癌、大腸直腸癌、胰臟癌或肝癌，視情況其中癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸如標準照護之治療有反應。

【0278】 在一些實施例中，癌症為上GI癌，諸如食道癌或胃癌，視情況其中上GI癌(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸如標準照護之治療有反應。在其他實施例中，

上GI癌為腺癌、鱗狀細胞癌或其任何組合。在另外其他實施例中，上GI癌為食道腺癌(EAC)、食道鱗狀細胞癌(ESCC)、胃食道接合處腺癌(GEJ)、胃腺癌(在本文中亦稱為「胃癌」)或其任何組合，視情況其中癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸如標準照護之治療有反應。在另外其他實施例中，上GI癌症為食道腺癌(EAC)、胃食道接合處腺癌(GEJ)、胃腺癌(GA)或其任何組合，視情況其中癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸如標準照護之治療有反應。

【0279】 在一些實施例中，需要本文所描述之治療、預防或方法之患者可為患有以下之人類個體：胃腸癌，視情況(i)上GI癌，(ii)選自由GA、GEJ、ESCC、EAC及其任何組合組成之群的GI癌，(iii)選自由GA、GEJ、EAC及其任何組合組成之群的GI癌；且在某些實施例中為患有局部晚期不可切除的或轉移性疾病之患者。患者可能已經或可能尚未用先前全身性治療來治療且可能未曾經過檢查點抑制劑(CPI)治療或可能經歷檢查點抑制劑(CPI)治療。在一些實施例中，癌症可為表現PD-L1的(例如以Ventana PD-L1 (SP263)分析量測的腫瘤面積陽性(TAP)<1%、≥1%、≥5%、≥10%、1%至<5%、5%至<10%或>10%，或以另一臨床驗證之PD-L1 IHC分析量測的等效值)。在一些實施例中，癌症可為高腫瘤突變負荷(TMB-H；≥10個突變/百萬鹼基(mut/Mb)，以臨床驗證或FDA批准之測試測定)。癌症可具有或可不具有其中靶向療法已收到管理機構之行銷許可的基因體突變，具有此類突變之基因的非限制性實例包括ALK融合致癌基因、EGFR、ROS、BRAF及NTRK。在前述實施例中，癌症可為陽性或過度表現或下調選自由以下組成之群的生物標記物：CD73、DNAM-1、

PVR、TIGIT及CD8-Ki67或其任何組合。

【0280】 在一些實施例中，根據本發明之抗體適用於治療及/或預防NSCLC、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、腎細胞癌(RCC)、乳癌、大腸直腸癌(CRC)、黑色素瘤、膀胱癌、卵巢癌、子宮內膜癌、梅克爾細胞及胃食道癌。

【0281】 本發明亦提供治療或預防其他癌症相關疾病、病症或病狀之方法。術語癌症相關疾病、病症及病狀之使用意欲廣泛指代與癌症直接或間接相關之病狀，且包括例如血管生成、癌前病狀(諸如發育不良)及非癌增殖性疾病、病症或病狀(諸如良性增殖性乳房疾病及乳頭狀瘤)。為了清楚起見，術語癌症相關疾病、病症及病狀不包括癌症本身。在一些實施例中，本發明提供用本發明之抗體及至少一種額外治療劑治療癌症相關疾病、病症或病狀的方法，其實例闡述於本文別處。

【0282】 給出以下實施例以說明本發明。應理解，本發明不限於以下實施例。

【0283】 實施例1：一種用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向個體投與相比於WT人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中個體相對於基線之T細胞量測值的百分比變化差異小於用Fc致能性抗-TIGIT抗體治療之個體群體中的對應量測值，或在統計學上不同於健康個體群體中的對應量測值；且其中CD8+ T細胞之量測值為(i)在基線處之第一樣品及在投與抗-TIGIT抗體之後1天或更多天或1週或更多週獲得之第二樣品中量測的CD8+ T細胞相對於Treg之比率；或(ii)在基線處之第一樣品及在投與抗-TIGIT抗體之後1天或更多天或1週或更多週獲得之第二樣品中量測的Treg、CD8+ T細胞或其組合之絕對

計數。

【0284】 實施例2：如實施例1之方法，其中(i)在基線處之第一樣品及在第一次投與抗-TIGIT抗體之後1週或更多週之第二樣品中量測的個體之總CD8+ T細胞相對於Treg的比率相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%；或(ii)在第一次投與抗-TIGIT抗體之後1週或更多週，在基線處之第一樣品及第二樣品中量測的個體之Treg、CD8+ T細胞或其組合相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。

【0285】 實施例3：如實施例1或2之方法，其中投與包含一或多個給藥週期。

【0286】 實施例4：如實施例3之方法，其中給藥週期包含每2週一次、每3週一次或每4週一次向個體投與抗-TIGIT抗體。

【0287】 實施例5：如實施例1至4中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體以約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg或約25 mg/kg之劑量向個體投與。

【0288】 實施例6：如實施例1至5中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體以約500 mg至約2000 mg、約600 mg至約800 mg、約900 mg至約1200 mg、約1200 mg至約1600 mg或約1200 mg至約1500 mg範圍內之劑量向個體投與。

【0289】 實施例7：如實施例1至6中任一項之方法，其進一步包含

投與一或多種額外治療劑，其中一或多種額外治療劑視情況為免疫治療劑、化學治療劑、化學治療方案或其組合。

【0290】 實施例8：如實施例1至7中任一項之方法，其中第一樣品及第二樣品係選自血液樣品、腫瘤樣品及其組合。

【0291】 實施例9：如實施例1至8中任一項之方法，其中第二樣品係在第一次投與抗-TIGIT抗體之後2、3、4、5或6週獲得。

【0292】 實施例10：如實施例1至9中任一項之方法，其中Fc致能性抗-TIGIT抗體係選自AB308、BMS-986207、替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、雷帕蘇塔單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327及JS006。

【0293】 實施例11：如實施例1至10中任一項之方法，其中個體未經歷免疫相關之不良事件。

【0294】 實施例12：如實施例1至10中任一項之方法，其中與用Fc致能性抗-TIGIT抗體治療的個體相比，個體不大可能經歷免疫相關之不良事件或視情況經歷≥ 3級免疫相關之不良事件。

【0295】 實施例13：如實施例1或12之方法，其中免疫相關之不良事件係選自：(i)皮膚或皮下組織病症、腸胃病症、肝膽病症、內分泌病症或呼吸道、胸部或縱隔病症；(ii)皮膚或皮下組織病症；(iii)皮疹、口腔黏膜炎、口乾、結腸炎、腹瀉、肝炎、肺炎、內分泌病、垂體炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、腎上腺機能不足、糖尿病或其組合；(iv)關節炎、肝炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、輸注相關之反應、斑丘疹、肺炎、搔癢症、牛皮癬、皮疹、面部腫脹或其組合；或(v)輸注相關之反應、斑丘疹、搔癢症、牛皮癬、皮疹；或其組合。

【0296】 實施例14：一種用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向個體投與相比於WT IgG1與FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中在第一次投與抗-TIGIT抗體之後，存在(i)個體之CD8+ T細胞增殖的增加，(ii)個體之CD8+ T細胞功能的增加，(iii) CD8+ T細胞耗竭的減少或(iv)其組合，且其中Treg或TIGIT+ Treg之任何減少均小於用Fc致能性抗-TIGIT抗體治療之類似患者群體中的對應量測值或在統計學上不同於健康個體群體中的對應量測值。

【0297】 實施例15：如實施例14之方法，其中個體之CD8+ T細胞的增加、個體之CD8+ T細胞功能的增加、CD8+ T細胞耗竭的減少及總Treg或TIGIT+ Treg的任何減少係藉由在基線處獲得之第一樣品及在第一次投與抗-TIGIT抗體之後至少一週獲得之第二樣品的量測值來確定。

【0298】 實施例16：如實施例15之方法，其中第一樣品及第二樣品係選自血液樣品、腫瘤樣品及其組合。

【0299】 實施例17：如實施例15或16之方法，其中第二樣品係在第一次投與抗-TIGIT抗體之後2、3、4、5或6週獲得。

【0300】 實施例18：如實施例14至17中任一項之方法，其進一步包含兩個或更多個抗-TIGIT抗體之給藥週期。

【0301】 實施例19：如實施例18之方法，其中給藥週期包含每2週一次、每3週一次或每4週一次向個體投與抗-TIGIT抗體。

【0302】 實施例20：如實施例14至19中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體以約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg或約25 mg/kg之劑量向個體投與。

【0303】 實施例21：如實施例14至20中任一項之方法，其中抗-

TIGIT抗體以約500 mg至約2000 mg、約600 mg至約800 mg、約900 mg至約1200 mg、約1200 mg至約1600 mg或約1200 mg至約1500 mg範圍內之劑量向個體投與。

【0304】 實施例22：如實施例14至21中任一項之方法，其中在整個用抗-TIGIT抗體之治療中，總Treg或TIGIT+ Treg之任何減少不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。

【0305】 實施例23：如實施例14至22中任一項之方法，其進一步包含投與一或多種額外治療劑，其中一或多種額外治療劑視情況為免疫治療劑、化學治療劑、化學治療方案或其組合。

【0306】 實施例24：如實施例14至23中任一項之方法，其中CD8+ T細胞相對於Treg之比率差異小於用Fc致能性抗-TIGIT抗體治療的患者中在對應時間處的對應比率。

【0307】 實施例25：如實施例14之方法，其中Fc致能性抗-TIGIT抗體係選自AB308、BMS-986207、替瑞利尤單抗、維博利單抗、艾替利單抗、歐司珀利單抗、雷帕蘇塔單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327及JS006。

【0308】 實施例26：如實施例14至25中任一項之方法，其中個體未經歷免疫相關之不良事件。

【0309】 實施例27：如實施例14至25中任一項之方法，其中與用Fc致能性抗-TIGIT抗體治療的個體相比，個體不大可能經歷免疫相關之不良事件或視情況經歷≥ 3級免疫相關之不良事件。

【0310】 實施例28：如實施例26或27之方法，其中免疫相關之不良事件係選自：(i)皮膚或皮下組織病症、腸胃病症、肝膽病症、內分泌病症或呼吸道、胸部或縱隔病症；(ii)皮膚或皮下組織病症；(iii)關節炎、肝炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、輸注相關之反應、斑丘疹、肺炎、搔癢症、牛皮癬、皮疹、面部腫脹或其組合；或(iv)輸注相關之反應、斑丘疹、搔癢症、牛皮癬、皮疹；或其組合。

【0311】 實施例29：如實施例1至28中任一項之方法，其中治療產生減少的腫瘤尺寸、減少的腫瘤數目、減少的轉移、穩定疾病(SD)、部分反應(PR)、完全反應(CR)或其組合。

【0312】 實施例30：如實施例1至29中任一項之方法，其中相比於安慰劑或標準照護，治療使得總存活率(OS)、無進展存活率(PFS)、疾病控制率(DCR)、總反應率(ORR)或其組合得到改善。

【0313】 實施例31：一種在人類個體中阻斷或防止TIGIT與CD155結合而不顯著減少Treg、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞或其組合的方法，其包含向個體投與相比於WT IgG1與FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體。

【0314】 實施例32：如實施例31之方法，其中Treg、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞或其組合減少之任何減少與在投與抗-TIGIT抗體之前的基線量測值相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。

【0315】 實施例33：如實施例31或32之方法，在投與抗-TIGIT抗體之後1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週或8週評估Treg、CD8+ T細胞、CD4+ T細胞或其組合之任何減少。

【0316】 實施例34：如實施例31至33中任一項之方法，其中個體患有癌症。

【0317】 實施例35：如實施例31至34中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體投與1、2、3或4個給藥週期。

【0318】 實施例36：如實施例35之方法，其中給藥週期包含每2週一次、每3週一次或每4週一次向個體投與抗-TIGIT抗體。

【0319】 實施例37：如實施例31至36中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體以約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg或約25 mg/kg之劑量向個體投與。

【0320】 實施例38：如實施例31至37中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體以約500 mg至約2000 mg、約600 mg至約800 mg、約900 mg至約1200 mg、約1200 mg至約1600 mg或約1200 mg至約1500 mg範圍內之劑量向個體投與。

【0321】 實施例39：如實施例31至38中任一項之方法，方法不產生免疫相關之不良事件。

【0322】 實施例40：如實施例31至38中任一項之方法，其中與用Fc致能性抗-TIGIT抗體治療的個體相比，個體不大可能經歷免疫相關之不良事件或視情況經歷≥ 3級免疫相關之不良事件。

【0323】 實施例41：如實施例39或40之方法，其中免疫相關之不良事件係選自(i)皮膚或皮下組織病症、腸胃病症、肝膽病症、內分泌病症或呼吸道、胸部或縱隔病症；(ii)皮膚或皮下組織病症；(iii)關節炎、肝炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、輸注相關之反應、斑丘疹、肺炎、搔癢症、牛皮癬、皮疹、面部腫脹或其組合；或(iv)輸注相關之反

應、斑丘疹、搔癢症、牛皮癬、皮疹；或其組合。

【0324】 實施例42：如實施例31至41中任一項之方法，其進一步包含向個體投與一或多種額外治療劑，其中一或多種額外治療劑視情況為免疫治療劑、化學治療劑、化學治療方案或其組合。

【0325】 實施例43：如實施例31至42中任一項之方法，其中在整個用抗-TIGIT抗體之治療中，Treg之任何減少不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%。

【0326】 實施例44：如實施例31至43中任一項之方法，其中在第一次投與抗-TIGIT抗體之後，存在(i)個體之CD8+ T細胞增殖的增加，(ii)個體之CD8+ T細胞功能的增加，(iii) CD8+ T細胞耗竭的減少或(iv)其組合。

【0327】 實施例45：如實施例31至44中任一項之方法，其中(i)在基線處之第一樣品及在第一次投與抗-TIGIT抗體之後1週或更多週之第二樣品中量測的個體之總CD8+ T細胞相對於Treg的比率相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%；(ii)在基線處之第一樣品及在第一次投與抗-TIGIT抗體之後1週或更多週之第二樣品中量測的CD8+ T細胞、Treg或其組合的量相差不超過1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%；或(iii)其組合。

【0328】 實施例46：如實施例1至45中任一項之方法，其中與一或

多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體包含具有降低的與一或多種活化人類FcγR結合之能力的Fc區，且視情況為IgG4或IgG1。

【0329】實施例47：如實施例1至46中任一項之方法，其中與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體不結合於一或多種活化人類FcγR。

【0330】實施例48：如實施例1至47中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體包含：包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的重鏈CDR2、包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的重鏈CDR3、包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的輕鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的輕鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0331】實施例49：如實施例1至48中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體包含與SEQ ID NO: 8或10具有至少90%序列一致性的重鏈可變區及與SEQ ID NO: 9或11具有至少90%序列一致性的輕鏈可變區。

【0332】實施例50：如實施例1至49中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體包含與SEQ ID NO: 12具有至少90%序列一致性的重鏈及與SEQ ID NO: 13具有至少90%序列一致性的輕鏈。

【0333】實施例51：如實施例1至50中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體與多伐那利單抗結合於TIGIT之相同的抗原決定基，或與多伐那利單抗競爭結合於TIGIT。

【0334】實施例52：如前述實施例中任一項之方法，其中癌症為實體腫瘤，視情況其中腫瘤為局部晚期及/或不可切除性腫瘤；轉移性腫瘤；復發性腫瘤；不再對治療有反應的腫瘤，視情況其中治療為標準照

護、檢查點抑制劑、PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑；或其任何組合。

【0335】 實施例53：如實施例52之方法，其中癌症為肺癌、生殖泌尿癌、胃腸癌。

【0336】 實施例54：如實施例53之方法，其中癌症為肺癌。

【0337】 實施例55：如實施例54之方法，其中肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)，視情況其中癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的，(ii)不再對治療有反應，視情況其中治療為標準照護、檢查點抑制劑、PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑，或(iii) (i)及(ii)之組合。

【0338】 實施例56：如實施例54之方法，其中肺癌為鱗狀或非鱗狀、不可切除之局部晚期疾病或轉移性疾病。

【0339】 實施例57：如實施例53之方法，其中癌症為胃腸癌。

【0340】 實施例58：如實施例57之方法，其中胃腸癌為食道癌、胃癌、大腸直腸癌、胰臟癌或肝癌，視情況其中癌症為(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸如標準照護之治療有反應。

【0341】 實施例59：如實施例57之方法，其中胃腸癌為食道癌或胃癌，視情況其中癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸如標準照護、檢查點抑制劑、PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑之治療有反應。

【0342】 實施例60：如實施例57之方法，其中胃腸癌為食道腺癌、食道鱗狀細胞癌、胃食道接合處腺癌或胃腺癌，視情況其中癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸

如標準照護之治療有反應。

【0343】 實施例61：如實施例52之方法，其中癌症為NSCLC、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、腎細胞癌(RCC)、乳癌、大腸直腸癌(CRC)、黑色素瘤、膀胱癌、卵巢癌、子宮內膜癌、梅克爾細胞或胃食道癌。

【0344】 實施例62：如前述實施例中任一項之方法，其中以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，癌症之PD-L1表現為TPS ≥ 50%。

【0345】 實施例63：如實施例1至61中任一項之方法，其中以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，癌症之PD-L1表現為TPS < 50%。

【0346】 實施例64：如實施例63之方法，其中以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，PD-L1表現為約1-10%、約10%-20%、約20-30%、約30-40%、約40-49%、約1-49%、約1-25%或約25-49%。

【0347】 實施例65：如前述實施例中任一項之方法，其中癌症為高腫瘤突變負荷(TMB-H；≥10個突變/百萬鹼基(mut/Mb)，以FDA批准之測試測定)。

【0348】 實施例66：如實施例1至64中任一項之方法，其中癌症不為TMB-H。

【0349】 實施例67：如前述實施例中任一項之方法，其中癌症在ALK、EGFR、ROS、BRAF或NTRK中不具有可採取治療行動的致癌突變及/或具有野生型ALK、EGFR、ROS、BRAF及/或NTRK。

【0350】 實施例68：如前述實施例中任一項之方法，其中癌症表現或過度表現選自CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT及CD8-Ki67之一或多種

經生物標記物。

【0351】 實施例71：如實施例7、23或42中任一項之方法，其中免疫治療劑為檢查點抑制劑，視情況選自伊匹單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、測米匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗及賽帕利單抗；或ATP-腺苷軸靶向劑，視情況選自A_{2a}R拮抗劑、A_{2b}R拮抗劑、A_{2a}R及A_{2b}R拮抗劑、CD73抑制劑及CD39抑制劑。

【0352】 實施例72：如實施例71之方法，其中化學治療方案為含氟嘧啶化學療法或含鉑化學療法。

【0353】 實施例73：如實施例72之方法，其中氟嘧啶為含氟尿嘧啶化學療法且含鉑化學療法為卡鉑、順鉑或奧沙利鉑。

【0354】 實施例74：如實施例72之方法，其中化學治療方案為FOLFOX、CAPOX、順鉑及培美曲塞、卡鉑及培美曲塞、卡鉑及紫杉醇或卡鉑及奈米粒子白蛋白結合型紫杉醇。

【0355】 實施例75：一種用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體的類似治療，治療使得一或多種不良事件減少。

【0356】 實施例76：一種用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中相比於用Fc致能性抗-TIGIT抗體治療，個體經歷一或多種不良事件之可能性降低。

【0357】 實施例77：如實施例75或76之方法，其中Fc致能性抗-TIGIT抗體係選自AB308、BMS-986207、替瑞利尤單抗、維博利單抗、

艾替利單抗、歐司珀利單抗、雷帕蘇塔單抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006及包含野生型IgG1 Fc區的Fc致能性版的多伐那利單抗。

【0358】 實施例78：一種用於治療有需要之人類個體之癌症且相比於標準照護不顯著增加不良事件之可能性的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體以及一或多種額外療法。

【0359】 實施例79：一種用於減少用抗-TIGIT抗體治療癌症之人類個體所經歷的一或多種不良事件的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體。

【0360】 實施例80：一種用於減少用抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑治療癌症之人類個體所經歷的一或多種不良事件的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑。

【0361】 實施例81：如實施例80之方法，其中免疫治療劑為檢查點抑制劑，其視情況選自伊匹單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、測米匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗及賽帕利單抗。

【0362】 實施例82：如實施例75至81中任一項之方法，其中不良事件為治療相關之不良事件、治療引發之不良事件、免疫相關之不良事件、治療相關免疫相關之不良事件、導致治療中止之治療相關不良事件、導致治療中斷之治療相關不良事件、導致治療中止之重大不良事件、導致治療中斷之重大不良事件、重大不良事件、3級或更高之重大不良事件、或3級或更高之治療相關不良事件。

【0363】 實施例83：如實施例82之方法，其中免疫相關之不良事件係選自：

(i)皮膚或皮下組織病症、腸胃病症、肝膽病症、內分泌病症或呼吸道、胸部或縱隔病症；

(ii)皮膚或皮下組織病症；

(iii)皮疹、口腔黏膜炎、口乾、結腸炎、腹瀉、肝炎、肺炎、內分泌病、垂體炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、腎上腺機能不足、糖尿病或其組合；

(iv)關節炎、肝炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、輸注相關之反應、斑丘疹、肺炎、搔癢症、牛皮癬、皮疹、面部腫脹或其組合；或

(v)輸注相關之反應、斑丘疹、搔癢症、牛皮癬、皮疹或其組合。

【0364】 實施例84：一種用於減少用抗-TIGIT抗體治療癌症之人類個體所經歷的一或多次劑量減少、暫時性治療中斷或治療中止的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體。

【0365】 實施例85：一種用於減少用抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑治療癌症之人類個體所經歷的一或多次劑量減少、暫時性治療中斷或治療中止的方法，其包含向個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體。

【0366】 實施例86：如實施例87之方法，其中免疫治療劑為檢查點抑制劑，視情況選自伊匹單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、測米匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗及賽帕利單抗。

【0367】 實施例87：如實施例84至86中任一項之方法，方法進一步

包含相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體的類似治療，減少一或多種免疫相關之不良事件。

【0368】 實施例88：如實施例87之方法，其中免疫相關之不良事件係選自：

(i)皮膚或皮下組織病症、腸胃病症、肝膽病症、內分泌病症或呼吸道、胸部或縱隔病症；

(ii)皮膚或皮下組織病症；

(iii)皮疹、口腔黏膜炎、口乾、結腸炎、腹瀉、肝炎、肺炎、內分泌病、垂體炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、腎上腺機能不足、糖尿病或其組合；

(iv)關節炎、肝炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、輸注相關之反應、斑丘疹、肺炎、搔癢症、牛皮癬、皮疹、面部腫脹或其組合；或

(v)輸注相關之反應、斑丘疹、搔癢症、牛皮癬、皮疹；或其組合。

【0369】 實施例89：如實施例75至88中任一項之方法，其中投與包含一或多個給藥週期。

【0370】 實施例90：如實施例89之方法，其中給藥週期包含每2週一次、每3週一次或每4週一次向個體投與抗-TIGIT抗體。

【0371】 實施例91：如實施例75至90中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體以約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg或約25 mg/kg之劑量向個體投與。

【0372】 實施例92：如實施例75至90中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體以約500 mg至約2000 mg、約600 mg至約800 mg、約900 mg至約1200 mg、約1200 mg至約1600 mg或約1200 mg至約1500 mg之劑量

向個體投與。

【0373】 實施例93：如實施例89之方法，其中給藥週期包含以約1200 mg之劑量每三週一次或以約1600 mg之劑量每四週一次向個體投與抗-TIGIT抗體。

【0374】 實施例94：如實施例75至93中任一項之方法，其進一步包含投與一或多種額外治療劑，其中一或多種額外治療劑視情況為免疫治療劑、化學治療劑、化學治療方案或其組合。

【0375】 實施例95：如實施例94之方法，其中免疫治療劑為

檢查點抑制劑，視情況選自伊匹單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、測米匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗及賽帕利單抗；或

ATP-腺苷軸靶向劑，視情況選自$A_{2a}R$拮抗劑、$A_{2b}R$拮抗劑、$A_{2a}R$及$A_{2b}R$拮抗劑、CD73抑制劑及CD39抑制劑。

【0376】 實施例96：如實施例95之方法，其中化學治療方案為含氟嘧啶化學療法或含鉑化學療法。

【0377】 實施例97：如實施例96之方法，其中含氟嘧啶化學療法為氟尿嘧啶且含鉑化學療法為卡鉑、順鉑或奧沙利鉑。

【0378】 實施例98：如實施例96之方法，其中化學治療方案為FOLFOX、CAPOX、順鉑及培美曲塞、卡鉑及培美曲塞、卡鉑及紫杉醇或卡鉑及奈米粒子白蛋白結合型紫杉醇。

【0379】 實施例99：如實施例75至98中任一項之方法，其中與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體為具有降低的與一或多種活化人類FcγR結合之能力的人類IgG4或人類IgG1。

【0380】 實施例100：如實施例75至99中任一項之方法，其中與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體不結合於一或多種活化人類FcγR。

【0381】 實施例101：如實施例75至100中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體包含：包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的重鏈CDR2、包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的重鏈CDR3、包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的輕鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的輕鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0382】 實施例102：如實施例75至101中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體包含與SEQ ID NO: 8或10具有至少90%序列一致性的重鏈可變區及與SEQ ID NO: 9或11具有至少90%序列一致性的輕鏈可變區。

【0383】 實施例103：如實施例75至102中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體包含與SEQ ID NO: 12具有至少90%序列一致性的重鏈及與SEQ ID NO: 13具有至少90%序列一致性的輕鏈。

【0384】 實施例104：如實施例75至103中任一項之方法，其中抗-TIGIT抗體與多伐那利單抗結合於TIGIT之相同的抗原決定基，或抗-TIGIT抗體競爭性地抑制至少50%多伐那利單抗與人類TIGIT之結合。

【0385】 實施例105：如實施例75至104中任一項之方法，其中癌症為實體腫瘤，視情況其中腫瘤為局部晚期及/或不可切除性腫瘤；轉移性腫瘤；復發性腫瘤；不再對治療有反應的腫瘤，視情況其中治療為標準照護、檢查點抑制劑、PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑；或其任何組合。

【0386】 實施例106：如實施例105之方法，其中癌症為肺癌、生殖

泌尿癌或胃腸癌。

【0387】 實施例107：如實施例106之方法，其中癌症為肺癌。

【0388】 實施例108：如實施例107之方法，其中肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)，視情況其中癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的，(ii)不再對治療有反應，視情況其中治療為標準照護、檢查點抑制劑、PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑，或(iii) (i)及(ii)之組合。

【0389】 實施例109：如實施例108之方法，其中肺癌為鱗狀或非鱗狀、不可切除之局部晚期疾病或轉移性疾病。

【0390】 實施例110：如實施例107至109中任一項之方法，其中個體未曾經受檢查點抑制劑治療。

【0391】 實施例111：如實施例107至109中任一項之方法，其中個體經歷過檢查點抑制劑治療。

【0392】 實施例112：如實施例106之方法，其中癌症為胃腸癌。

【0393】 實施例113：如實施例107之方法，其中胃腸癌為食道癌、胃癌、大腸直腸癌、胰臟癌或肝癌，視情況其中癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸如標準照護、檢查點抑制劑、PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑之治療有反應。

【0394】 實施例114：如實施例113之方法，其中胃腸癌為食道癌或胃癌，視情況其中癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸如標準照護之治療有反應。

【0395】 實施例115：如實施例114之方法，其中胃腸癌為食道腺癌、食道鱗狀細胞癌、胃食道接合處腺癌或胃腺癌，視情況其中癌症(i)係

局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸如標準照護之治療有反應。

【0396】 實施例116：如實施例115之方法，其中癌症為NSCLC、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、腎細胞癌(RCC)、乳癌、大腸直腸癌(CRC)、黑色素瘤、膀胱癌、卵巢癌、子宮內膜癌、梅克爾細胞或胃食道癌。

【0397】 實施例117：如實施例75至116中任一項之方法，其中以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，癌症之PD-L1表現為TPS ≥ 50%。

【0398】 實施例118：如實施例75至116中任一項之方法，其中以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，PD-L1對應於TPS < 50%。

【0399】 實施例119：如實施例118之方法，其中以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，癌症之PD-L1表現為約1-10%、約10%-20%、約20-30%、約30-40%、約40-49%、約1-49%、約1-25%或約25-49%。

【0400】 實施例120：如實施例118之方法，其中以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，癌症之PD-L1表現< 1%。

【0401】 實施例121：如實施例75至120中任一項之方法，其中癌症為高腫瘤突變負荷(TMB-H；≥10個突變/百萬鹼基(mut/Mb)，以FDA批准之測試測定)。

【0402】 實施例122：如實施例75至120中任一項之方法，其中癌症不為TMB-H。

【0403】 實施例123：如實施例75至122中任一項之方法，其中癌症在ALK、EGFR、ROS、BRAF或NTRK中不具有可採取治療行動的致癌突變及/或具有野生型ALK、EGFR、ROS、BRAF及/或NTRK。

【0404】 實施例124：如實施例75至123中任一項之方法，其中癌症表現或過度表現選自CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT及CD8-Ki67之一或多種經生物標記物。

【0405】 實施例125：如實施例75、76、77、79及84中任一項之方法，其中相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體為多伐那利單抗且亦向個體投與治療有效量之PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑。

【0406】 實施例126：如實施例78、80或85中任一項之方法，其中與野生型(WT)人類IgG1相比與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體為多伐那利單抗且額外藥劑為PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑。

【0407】 實施例127：如實施例125或126之方法，其中癌症為局部晚期、轉移性或不可切除性非小細胞肺癌(NSCLC)或局部晚期及不可切除的NSCLC，視情況其中多伐那利單抗係以約1200 mg之劑量每三週一次或以約1600 mg之劑量每四週一次投與。

【0408】 實施例128：如實施例127之方法，其中癌症為轉移性NSCLC，且多伐那利單抗及PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑與化學治療劑或化學治療方案組合作為第一線治療投與。

【0409】 實施例129：如實施例128之方法，其中癌症為

轉移性非鱗狀NSCLC，且多伐那利單抗及PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑與化學治療方案組合投與，視情況其中化學治療方案為培美曲塞及含鉑

化學療法；或

轉移性鱗狀NSCLC，且多伐那利單抗及PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑與化學治療方案組合投與，視情況其中化學治療方案為紫杉烷及含鉑化學療法。

【0410】 實施例130：如實施例127之方法，其中癌症為局部晚期或轉移性NSCLC，且多伐那利單抗及PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑在無額外治療劑之情況下作為第一線治療投與。

【0411】 實施例131：如實施例127之方法，其中癌症為局部晚期或轉移性NSCLC，且多伐那利單抗及PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑與$A_{2a}R$及/或$A_{2b}R$拮抗劑或CD73抑制劑組合作為第一線治療投與。

【0412】 實施例132：如實施例127之方法，其中癌症為轉移性NSCLC，且多伐那利單抗及PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑視情況與一或多種額外治療劑組合作為第二線或更後線治療投與。

【0413】 實施例133：如實施例132之方法，其中個體在用含鉑化學療法、檢查點抑制劑或靶向療法治療時或在其之後具有疾病進展，視情況其中檢查點抑制劑為PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑或靶向療法，視情況其中靶向療法為酪胺酸激酶抑制劑。

【0414】 實施例134：如實施例132或133之方法，其中在無額外治療劑之情況下投與多伐那利單抗及PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑。

【0415】 實施例135：如實施例132或133之方法，其中向個體投與和多伐那利單抗及PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑組合之額外治療劑，視情況其中各額外治療劑係選自$A_{2a}R$拮抗劑、$A_{2b}R$拮抗劑、$A_{2a}R/A_{2b}R$拮抗劑、CD73抑制劑、化學治療劑或化學治療方案。

【0416】 實施例136：如實施例127之方法，其中癌症為局部晚期不可切除的NSCLC，且個體之疾病在化學放射療法之後尚未進展，視情況其中在無額外治療劑之情況下投與多伐那利單抗及PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑。

【0417】 實施例137：如實施例125或126之方法，其中癌症為階段IB、階段II或階段III NSCLC，且多伐那利單抗及PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑作為輔助治療在完全手術切除之後投與，視情況其中多伐那利單抗以約1200 mg之劑量每三週一次或以約1600 mg之劑量每四週一次投與。

【0418】 實施例138：如實施例125或126之方法，其中癌症為可切除的NSCLC，且多伐那利單抗及PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑在前導性背景中與包含含鉑化學療法之化學治療方案組合投與。

【0419】 實施例139：如實施例127至128中任一項之方法，其中癌症：在表皮生長因子(EGFR)或退行性淋巴瘤激酶(ALK)中無可採取治療行動的致癌突變；及/或以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，癌症之PD-L1表現≥ 1%、≥ 5%、≥ 10%或≥ 50%。

【0420】 實施例140：如實施例125或126之方法，其中癌症為食道癌、胃食道接合處癌(GEJ)或胃腺癌(GA)，視情況其中多伐那利單抗以約1200 mg之劑量每三週一次或以約1600 mg之劑量每四週一次投與。

【0421】 實施例141：如實施例140之方法，其中食道、GEJ或GA癌症為局部晚期不可切除的或轉移性的，且多伐那利單抗及PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑與化學治療劑或化學治療方案組合作為第一線治療投與。

【0422】 實施例142：如實施例141之方法，其中多伐那利單抗及PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑與包含含氟嘧啶及含鉑化學療法之化學治療方

案組合投與。

【0423】 實施例143：如實施例140之方法，其中食道、GEJ或GA癌症為局部晚期、局部晚期不可切除的或轉移性的，且多伐那利單抗及PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑在視情況無額外治療劑之情況下作為第二線治療或更後線治療投與。

【0424】 實施例144：如實施例143之方法，其中個體在進行一或多線療法時或在其之後具有疾病進展，該一或多線療法包含含鉑化學療法、含氟嘧啶化學療法、檢查點抑制劑，視情況其中檢查點抑制劑為PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑、靶向劑(視情況其中靶向劑為HER2/neu靶向療法)或其任何組合。

【0425】 實施例145：如實施例140之方法，其中個體已完全切除食道或GEJ癌症與殘餘病理性疾病且已接受前導性化學放射療法。

【0426】 實施例146：如實施例140至145中任一項之方法，其中以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，癌症之PD-L1表現≥ 1%、≥ 5%、≥ 10%或≥ 50%。

【0427】 實施例147：如實施例75至146中任一項之方法，其中治療產生減少的腫瘤尺寸、減少的腫瘤數目、減少的轉移、穩定疾病、部分反應、完全反應或其組合。

【0428】 實施例148：如實施例75至147中任一項之方法，其中相比於安慰劑或標準照護，治療使得總存活率、無進展存活率、疾病控制率、總反應率或其組合得到改善。

【0429】 實施例149：如實施例75至148中任一項之方法，其中相比於安慰劑或標準照護，治療使得達至進展之時間增加、無疾病存活率增

加、反應持續時間增加、臨床益處持續時間增加、達至治療失敗之時間增加或其任何組合。

【0430】 實施例150：如實施例75至149中任一項之方法，其中相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體經調配供稀釋作為水溶液，其包含約10 mg/mL至約100 mg/mL抗體或約20 mg/mL至約60 mg/mL抗體；含有約15至約30 mM組胺酸/組胺酸-Cl的緩衝劑；約5%至約10% (重量/體積)之選自由蔗糖、右旋糖、海藻糖、山梨糖醇及甘露糖醇組成之群的賦形劑；約0 mg/mL至約10 mg/mL NaCl；及約0.05 mg/mL至約0.6 mg/mL聚山梨醇酯80。

實例

【0431】 給出以下實例以說明本發明。應理解，本發明不限於此等實例中所描述之特定條件或細節。

實例1：多伐那利單抗相比於WT IgG1與FcγR降低的結合

【0432】 本發明實例展現多伐那利單抗(亦稱作「AB154」或「dom」)與FcγR降低之結合及降低之Fc效應功能。

【0433】 抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)由結合於FcγR之抗體Fc域介導。藉由酶聯結免疫吸附劑分析法(ELISA)針對與FcγR同型I、IIA、IIB、IIIA及IIIB之結合來測試多伐那利單抗。人類IgG1用作陽性對照且不含抗體之緩衝液用作陰性對照。A：人類FcγR1、B：人類FcγR2A、C：人類FcγR2B、D：人類FcγR3A及E：人類FcγR3B塗佈於ELISA盤之孔中，且使用HRP結合之抗人類IgG二級抗體偵測多伐那利單抗之結合。

【0434】 簡言之，ELISA盤塗佈溶液係藉由將PBS中之人類Fc-γ受

體稀釋至1 μg/mL (FcγR1)或4 μg/mL (Fcγ R2A、2B、3A及3B)之最終濃度來製備。將30 μL塗佈溶液添加至測試盤之各孔中，且ELISA盤隨後在4℃下培育隔夜以促進受體結合。第二天，ELISA盤用每孔80 μL洗滌緩衝液(1×PBS + 0.05% Tween-20)洗滌四次，隨後在室溫下用每孔80 μL阻斷緩衝液(1×PBS + 2% BSA)阻斷2小時。在覆蓋0 - 1000 nM範圍之抗體緩衝液(具有0.5% BSA之1×PBS)中製備多伐那利單抗之連續稀釋液。用80 μL洗滌緩衝液洗滌孔四次以移除阻斷緩衝液，隨後以各種濃度在抗體緩衝液中添加30 μL多伐那利單抗。

【0435】 隨後培育盤一小時，隨後藉由抽吸移除孔內含物，接著用洗滌緩衝液洗滌四次。向各洗滌孔中添加在抗體緩衝液中以1:2500稀釋之30 μL抗人類IgG HRP結合物。將盤進一步在室溫下再培育30分鐘。再次藉由抽吸移除所有孔之內含物且用洗滌緩衝液洗滌盤4次，接著與每孔30 μL新製備之化學發光受質一起培育。藉由遵循製造商建議之程序組合等體積的來自SUPERSIGNAL™ ELISA微型(Pico)化學發光受質之組分A及組分B來製備化學發光受質溶液。在受質添加之後約10分鐘使用Envision Multimode Reader (Perkin Elmer)系統來擷取發光信號。

【0436】 在ELISA分析中，FcγR1、2A、2B及3B顯示不結合於多伐那利單抗。在ELISA分析中，Fc-γ受體3A顯示與多伐那利單抗之適當結合(人類IgG1與Fc-γ受體3之間展現約20%結合)。總之，當相比於野生型IgG1對照抗體時，在1 μM之最大濃度下測試的任何FcγR同型未觀測到與多伐那利單抗之顯著結合。多伐那利單抗亦在FcγR-IIIA (V158高親和力變體)效應子報導子生物檢定中測試且發現在高達1 μM之濃度下為非活性的。此等實驗之結果顯示於**圖1A至圖1E**中。

【0437】 針對多伐那利單抗及亦針對替瑞利尤單抗，即Fc致能性抗-TIGIT抗體，評估相對於自周邊血液單核細胞懸浮液分離之Treg或CD8+目標細胞的NK介導之ADCC。使用WHO藥物資訊提出之INN出版物(清單117；第31卷第2號，2017)中所揭示的序列產生替瑞利尤單抗。簡言之，將目標細胞(使用幹細胞Treg或CD8+ T細胞分離套組分別自白血球層或白血球減少系統室分離之Treg或CD8+ T細胞)與3 μg/mL抗-TIGIT抗體一起在37℃下培育1小時。隨後以NK細胞相對於目標細胞之5:1比率添加新分離之NK細胞(來自白血球層或白血球減少系統室，使用幹細胞NK分離套組)且在37℃下共培養約20小時。隨後將共培養物轉移至96孔染色盤中，用FACS緩衝液(HBSS，無Ca^{2+}/Mg^{2+}，0.5% FBS，1 mM EDTA)洗滌，且在4℃下在25微升/孔之可固定Live-Dead Aqua中再懸浮30分鐘。細胞隨後用FACS緩衝液洗滌且再懸浮於120微升/孔之含1% PFA之PBS中，隨後在LSR Fortessa上獲取。在Flowjo (Treestar)中分析資料且統計分析完成於Graphpad Prism中。統計分析：用西達克氏(Sidak's)多重比較測試比較抗-TIGIT抗體與適當同型對照的雙因子變異數分析(Two-way ANOVA)。此等實驗之結果顯示於**圖2**中。

【0438】 用人類補體及穩定過度表現人類TIGIT之Jurkat細胞株，在多伐那利單抗或陽性對照抗體存在下在高達33 nM之濃度下進行CDC分析。簡言之，將含有10%胎牛血清(FBS)之RPMI 1640培養基(Invitrogen)中的50,000個Jurkat-TIGIT細胞接種至96孔圓底盤(Nunc)中。測試抗體以50 μg/ml之最高濃度開始添加，繼之以三倍稀釋系列，且使其與細胞一起在37℃下在5% CO2培育箱中培育1小時。在此1小時培育之後，添加人類補體且使其在37℃下在5% CO2培育箱中再培育3小時。在完成此3小時培

育之後，添加5 μg/ml碘化丙錠(ThermoFisher)且藉由流動式細胞測量術(BD FACSCalibur)分析樣品以測定碘化丙錠陽性之百分比作為細胞死亡之讀數。在所測試之任何濃度下，對於多伐那利單抗未發現細胞毒性。

實例2：人類中多伐那利單抗的藥物動力學

【0439】 本發明實例說明人類個體中多伐那利單抗的藥物動力學。向43名人類個體(n = 10名單一療法；n = 33名組合療法)投與在0.5-10 mg/kg範圍內之Q2W劑量、10或15 mg/kg之Q3W劑量及15或20 mg/kg之Q4W劑量呈單一療法形式的多伐那利單抗或與賽帕利單抗(AB122)組合。個體根據RECIST v1.1具有≥1種可量測病變且ECOG效能狀態評分為0-1。

【0440】 在第一給藥週期中，在Q2W給藥之後，第一給藥間隔內濃度時間曲線下的平均面積、輸注結束時之濃度(Ceoinf)及給藥間隔結束時之濃度(Ctrough)分別相對於0.5-10 mg/kg之20倍劑量範圍增加17倍、15倍及27倍，指示PK在Q2W投與之後大致與研究範圍內之劑量成比例。在整個劑量範圍內，暴露在第一次給藥之後亦大致以線性方式增加。多伐那利單抗在單一療法後及與1 mg/kg及3 mg/kg之賽帕利單抗組合後的PK係大體上類似的。在10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W及20 mg/kg Q4W之劑量下，穩態的Ctrough ≥ 10 μg/mL，即多伐那利單抗之有效濃度。平均PK圖之檢查指示在給藥方案中之類似PK。在多次劑量投與之後觀測到多伐那利單抗暴露之累積，在1.62-2.22倍範圍內之累積比率基於所有給藥方案中第一次與第三次給藥之間的平均AUCtau。

【0441】 將來自此研究之所有可獲得的PK資料組合在群體PK模型中。在此研究中，多伐那利單抗以0.5至3 mg/kg範圍內之劑量呈單一療法形式，且以Q2W、Q3W及Q4W方案之時程以3至20 mg/kg之劑量範圍與

賽帕利單抗組合進行IV投與。群體PK模型證實，多伐那利單抗的PK在劑量範圍內係劑量-線性的且在整個給藥方案中保持一致。其於模型估計末端半衰期為19.9天且分佈體積近似血漿體積，其為其他單株抗體之典型特徵。用n = 500名患者之模型進行模擬，各自以10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W及20 mg/kg Q4W給藥方案進行24週。模擬指示，在絕大部分患者中，所有3種給藥方案將維持多伐那利單抗濃度在10 μg/mL之有效含量以上。

實例3：人類個體中多伐那利單抗的藥效學

〔0442〕本發明實例顯示來自投與多伐那利單抗之19名人類個體(n = 10名單一療法；n=9名與賽帕利單抗之組合療法)的受體佔有率(RO)資料。RO分析描繪於圖3A及圖3B中。

〔0443〕藉由流動式細胞測量術使用給藥前及給藥後全血樣品來評估多伐那利單抗對自人類臨床研究中之患者收集的全血中選定之周邊淋巴球群體的RO。與多伐那利單抗具有競爭性之市售抗-TIGIT抗體(MBSA43)用於確定TIGIT RO，藉由在多伐那利單抗給藥後發生的可偵測之抗-TIGIT抗體信號的減少量測。對多種免疫細胞類型使用對表面標記物CD3、CD4、CD8、CD56、FoxP3及Ki67具有特異性之抗體來測定RO。RO計算如下：

$$RO(\%) = 100 \times \left(1 - \frac{\text{自AB154給藥樣品偵測之表面上的TIGIT\%}}{\text{自不含AB154 (0 nM)樣品偵測之表面上的TIGIT\%}}\right)$$

〔0444〕當Q2W給藥時，RO在第一劑量輸注結束之後1小時對於所有細胞類型在單一療法及組合療法兩個群組中達成> 98%。在後繼劑量之前的第15天及在第29天、第57天及第85天的在後繼劑量之前所評估的所

有後續PD時間點，維持此完全RO。亦在Q3W及Q4W給藥方案中評估與賽帕利單抗組合之多伐那利單抗RO。總體而言，在所有給藥後時間點，總計24名參與者已展現所有評估劑量組(0.5 mg/kg Q2W、1.0 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q3W、15 mg/kg Q3W、15 mg/kg Q4W、20 mg/kg Q4W)的最大RO。

實例4：PD-1、TIGIT及CD226表現於呈現各種表型概況及分化狀態的各種腫瘤浸潤性T細胞上

【0445】使用流動式細胞測量術表型分析來自經冷凍分離之胃/食道(G/E)及肺(NSCLC)癌症患者腫瘤(來源於Discovery Life Sciences)的細胞亞群。所選擇之細胞亞群包括TIGIT阻斷可能影響之彼等細胞亞群。簡言之，將冷凍分離之腫瘤樣品解凍，計數且以0.2-1×10^6個細胞/孔添加於96孔圓底染色盤中。細胞用FACS緩衝液(HBSS，無Ca^{2+}/Mg^{2+}/，0.5% FBS，1 mM EDTA)洗滌且在室溫下再懸浮於50微升/孔之可固定Live-Dead Aqua/Fc塊中15分鐘。隨後在4℃下用針對細胞外目標(最低限度地包括CD45、CD3、CD8、CD16、CD14、CD56、CD155、PD-L1、CD226、PD-1、TIGIT、CD103、CD39)的螢光團結合之抗體染色細胞30分鐘。細胞用FACS緩衝液洗滌且在室溫下再懸浮於固定緩衝液(來自Invitrogen FoxP3轉錄因子染色緩衝液組之試劑)中45分鐘。細胞隨後在1×滲透緩衝液(Invitrogen FoxP3轉錄因子染色緩衝液組)中洗滌且在室溫下在含有20%正常小鼠及大鼠血清之滲透緩衝液中培育15分鐘以防止非特異性細胞內抗體結合。隨後添加細胞內抗體(螢光團結合之抗FoxP3)且在4℃下培育30分鐘。細胞在1×滲透緩衝液中洗滌，再懸浮於120微升/孔之FACS緩衝液中，在LSR Fortessa上獲取，且在Flowjo (Treestar)上分析。

【0446】 **圖4A**顯示$CD14^+$單核球($CD45^+CD3^-CD16^-CD56^-CD14^+$)及癌症/基質細胞($CD45^-$)上之CD155及PD-L1配體表現及寬T細胞群體上之PD-1、TIGIT及CD226的共表現。**圖4B**顯示涵蓋各種活化及分化狀態之$CD8^+$ T細胞上之PD-1表現的等高線圖(NSCLC個體)。將各群體進一步表徵為組織駐存($CD103^+$)及循環($CD103^-$) $CD8^+$群體，產生六個亞群。**圖4C**顯示來自**圖4B**之六個$CD8^+$ T細胞群體上之TIGIT及CD226的共表現及可能腫瘤特異性$CD39^+CD103^+CD8^+$ T細胞上之PD-1、TIGIT及CD226的共表現。線連接來自同一個體之群體。各符號代表獨特個體，而長條及誤差表示中值±範圍。$PD\text{-}1^{-/+/hi}$群體描述係基於公開文獻(Kurtulus等人, Immunity, 2019, 50(1):181-194 ; Dolina 等人 2021 Front Immunol DOI:10.3389/fimmu.2021.715234)。

【0447】 以上資料顯示在相關免疫群體上表現顯著含量之TIGIT的多種癌症類型之人類腫瘤浸潤性淋巴球，包括具有腫瘤反應性或功能異常前莖樣(pre-dysfunctional stem-like)表型的T_{reg}及CD8+ T細胞。

實例5：單獨或與賽帕利單抗組合之多伐那利單抗在患有在病理學上確認之實體腫瘤的參與者中的1期研究

【0448】 此實例係關於一種進行中的1期劑量遞增研究，其中多伐那利單抗在患有在病理學上確認之實體腫瘤(根據RECIST v1.1之≥1種可量測病變)及ECOG效能狀態評分為0-1的參與者中單獨或與賽帕利單抗組合遞增。總體而言，總計75名參與者已以0.5 mg/kg至20 mg/kg (基於重量之劑量)或1200 mg至1500 mg (均一劑量)範圍內之劑量投與多伐那利單抗。按治療群組及臂暴露於多伐那利單抗之參與者的數目概述於**表1**中。在所有情況下，靜脈內投與多伐那利單抗及賽帕利單抗。

表1：人類患者暴露於多伐那利單抗之概述。

治療臂	給藥方案	所暴露之參與者的數目
A臂	AB154 (0.5、1、3 mg/kg) Q2W	10
B臂	AB154 (0.5、1、3 mg/kg) Q2W + AB122 (240 mg) Q2W	9
C臂	AB154 (10、15 mg/kg) Q2W + AB122 (360 mg) Q2W	13
D臂	AB154 (15、20 mg/kg) Q4W + AB122 (480 mg) Q4W	12
E臂	AB154 (15 mg/kg) Q3W + AB122 (720 mg) Q4W AB154 (15 mg/kg) Q3W + AB122 (960 mg) Q6W	6 6
F臂	AB154 (1200 mg) Q3W + AB122 (360 mg) Q3W AB154 (1500 mg) Q4W + AB122 (480 mg) Q4W AB154 (1200 mg) Q3W + AB122 (720 mg) Q4W	6 7 6
AB154=多伐那利單抗；AB122=賽帕利單抗		

【0449】 截至初始資料截止之累積安全性資料如下。

【0450】 在單一療法群組(N = 10)中，所有10名參與者(100%)具有至少1個治療引發之不良事件(TEAE)，其中3名(30%)具有多伐那利單抗相關TEAE。與因果關係無關，最常見(> 10%) TEAE為呼吸困難(N = 3；30%)。所有其他TEAE各在不超過1名參與者(10%)中出現。認為與多伐那利單抗相關之所有TEAE為1級：疲勞、高血糖症、噁心及搔癢病(各N = 1；10%)。四名(40%)參與者經歷總共5個重大不良事件(SAE)，其中無一者視為與多伐那利單抗相關。SAE為食慾下降、呼吸困難、低鈉血症、細菌性腹膜炎及肋膜積液(各N = 1；10%)。歸因於TEAE之劑量延遲/暫停出現在1名(10%)參與者中且3名(30%)參與者由於TEAE中止多伐那利單抗。

【0451】 在混合組合療法臂(N = 52)中，43名(82.7%)參與者具有至少1個TEAE。與因果關係無關，最常見(≥ 10%) TEAE為疲勞(N = 8；15.4%)、噁心(N = 8；15.4%)及頭痛(N = 6；11.5%)。總共29名(55.8%)參與者經歷81個多伐那利單抗相關TEAE：除5個事件之外，所有事件為1級或2級。

【0452】 混合之組合臂中總共15名(28.8%)參與者經歷總共22個

SAE。最常見(≥2%) SAE為小腸堵塞(N = 4；7.7%)及免疫介導之肝炎(N = 2；3.8%)。三名(5.8%)參與者經歷1個各自認為與多伐那利單抗相關之SAE。此等相關SAE為免疫介導之肝炎(N = 2；3.8%)且肝功能測試增加(N = 1；1.9%)，所有均為3級。歸因於TEAE之劑量延遲/暫停出現在8名(15.4%)參與者中且5名(9.6%)參與者由於TEAE中止治療。由於此研究中之治療相關之AE，未出現死亡。

【0453】 截至初始截止之後約十個月的資料截止，總共56名參與者在Q2W-Q4W時程上已接受多伐那利單抗≥ 10 mg/kg (等效於700-1400 mg)與賽帕利單抗組合的給藥。此等參與者之免疫相關之TEAE的概況示於**表2**中。所有事件均為1級或2級。

表2：接受多伐那利單抗≥10 mg/kg之給藥之參與者中的例示性免疫相關之TEAE (irTEAE) (n=參與者數目)

irTEAE	**多伐那利單抗+賽帕利單抗** n (%)	**irTEAE**	**多伐那利單抗+賽帕利單抗** n (%)
甲狀腺功能低下	5 (8.9%)	肺炎	2 (3.6%)
搔癢症	4 (7.1%)	關節炎	2 (3.6%)
皮疹	4 (7.1%)	甲狀腺功能亢進	2 (3.6%)
斑丘疹	3 (5.4%)	牛皮癬	1 (1.8%)
輸注相關之反應	3 (5.4%)	面部腫脹	1 (1.8%)
免疫介導之肝炎	2 (3.6%)		

【0454】 儘管研究之主要目標為評估多伐那利單抗與賽帕利單抗組合在呈現多種晚期惡性腫瘤之異質患者群體中的安全性及耐受性，但亦評估個體之臨床反應。**圖5A**描繪兩名研究參與者的根據RECIST 1.1之可量測目標病變隨時間推移相對於基線的百分比變化。部分反應(PR)定義為30% (包括端點)直至100%之減少。進行性疾病定義為20%或更多之增加。個體027為68歲男性，患有階段IV食道腺癌(PD-L1 (CPS)約2%)，已

接受3線先前治療：FOLFOX、卡鉑/紫杉醇及帕博利珠單抗。個體029為69歲男性，患有階段IVb胃食道癌(PD-L1狀態未知)，已接受1線先前治療：FOLFOX。兩名參與者均接受10 mg/kg多伐那利單抗Q3W及360 mg賽帕利單抗Q3W。**圖5B**及**圖5C**為表明兩名參與者中之目標病變尺寸之減少的掃描。掃描顯示兩種目標病變中之一者，其中各患者具有未記錄於此處所顯示之掃描中的病變。

實例6：前線非小細胞肺癌中之賽帕利單抗、艾魯美冷及多伐那利單抗組合療法的2期研究

【0455】 此實例概述進行中的2期開放標記隨機分組之3臂研究的資料，其評估多伐那利單抗加賽帕利單抗相對於單獨的賽帕利單抗相對於多伐那利單抗加賽帕利單抗及艾魯美冷在150人中作為第一線治療針對高PD-L1表現(PharmDx 22C3之腫瘤比例評分(TPS) ≥ 50%或Ventana SP263之腫瘤細胞膜≥ 50%)及EGFR/ALK野生型轉移性(階段IV)鱗狀或非鱗狀NSCLC的安全性及功效。參與者在三個研究臂中按1:1:1隨機分組且治療參與者直至疾病進展或臨床益處喪失為止。臂1接受賽帕利單抗360 mg IV Q3W (臂1 = Z)。臂2接受多伐那利單抗15 mg/kg IV Q3W及賽帕利單抗360 mg IV Q3W (臂2 = DZ)。臂3接受多伐那利單抗15 mg/kg IV Q3W、賽帕利單抗360 mg IV Q3W及艾魯美冷150 mg PO QD (臂3 = EDZ)。具有確認之進展的賽帕利單抗單一療法臂中的患者具有轉至三重態臂(triplet arm)之選項。共同主要終點為客觀反應率(ORR)及無進展存活率(PFS)。次要終點包括安全性、反應持續時間及疾病控制率。反應/治療時作用之額外評估可包括量測免疫細胞活化、免疫細胞抑制、免疫細胞增殖、T細胞受體動力學及/或周邊或腫瘤微環境中記憶及抗原經歷之T細

胞的增加，以及藉由ctDNA動力學及/或腫瘤細胞標記物或基因表現之變化評估分子反應。

【0456】 截至初始資料截止，總共74名參與者暴露於多伐那利單抗。自所有含有多伐那利單抗之治療臂提供累積的多伐那利單抗安全性資料。總體而言，彼等參與者之69名(93.2%)參與者具有至少1個TEAE，且42名(56.7%)具有與多伐那利單抗相關的治療相關之AE。三十四名(45.9%)參與者具有≥3級TEAE且8名(10.8%)參與者具有與多伐那利單抗相關的治療相關之≥3級TEAE。在19名(25.6%)參與者中出現重大不良事件，其中3名(8.3%)具有治療相關之SAE。產生多伐那利單抗劑量修改/暫停之TEAE出現於20名(27.0%)參與者中且3名(4.0%)參與者由於TEAE中止多伐那利單抗。存在兩個被認為與研究治療相關的致命病例：1個(1.3%)致命病例為接受多伐那利單抗、賽帕利單抗及艾魯美冷組合治療之參與者中的肺炎，及1個(1.3%)致命病例為接受多伐那利單抗與賽帕利單抗組合治療之參與者中的心肌炎。額外安全性資料提供於**表3-7**中。免疫相關之不良事件定義為具有過敏、免疫介導之病症及自體免疫性病症的標準化醫學查詢(SMQ)的治療引發之不良事件。

【0457】 其他資料係獲自中期分析，其中資料截止為2022年8月31日。總共150名患者進行隨機分組，中間隨訪為11.8個月(範圍：0.03 - 23.5)。一名患者被不當地隨機分至臂2 (DZ)且隨後視為不適合進行治療。此患者包括於意向治療(ITT)群體而非安全性群體中，後者定義為接受至少一次劑量之研究藥物的患者。149名患者接受至少一次劑量之研究治療。

【0458】 此中期分析之功效包括在資料截止之前至少13週(ITT-13)隨機分組的133名患者，允許≥ 2次基線後掃描以進行潛在反應確認。在中

間隨訪為11.8個月之情況下，含多伐那利單抗臂相比於賽帕利單抗展現改善之ORR及PFS。在多個亞組分析，包括PD-L1狀態、菸草病史、疾病組織學、種族等(資料未示出)中，含多伐那利單抗臂中所見之反應率有所改善。相比於僅28%之用賽帕利單抗單一療法的患者，含多伐那利單抗臂中之大約一半的患者保持進行研究治療。保持治療之患者包括31名具有部分反應之患者(Z：n=5；DZ：n=13；EDZ：n=13)及14名具有穩定疾病之患者(Z：n=3 DZ：n=6；EDZ：n=5)。在所有臂中，初始反應時間在1.2至14.6個月範圍內。尚未在任何治療臂中達到中值反應持續時間(月數範圍：1/3+、17.8+)。參見**圖10**及**圖11**。

【0459】 在安全性群體(149名患者)中，≥3級治療引發之不良事件以58% (Z)、47% (DZ)及52% (EDZ)出現。最常見TEAE (總計≥15%)為疲勞、噁心、便秘、呼吸困難、食慾下降及肺炎。≥5%患者中出現的3級事件為肺炎(8.7%)及貧血(5.4%)。與研究治療相關之5級TEAE (根據醫師評估)為間質性肺病(Z)、心肌炎(DZ)、肺炎(EDZ)及充血性心臟衰竭(EDZ)。所報導之大部分肺炎事件主要為1 - 2級。相比於單獨的賽帕利單抗，含多伐那利單抗臂中之肺炎的比率無明顯增加。所有皮疹之病例均為1-2級，可用局部皮質類固醇管控，且更常見於多伐那利單抗+賽帕利單抗+艾魯美冷。不存在由皮疹或輸注相關之反應引起的中止。此等參與者之免疫相關之TEAE的概況示於**表8**中。免疫相關之不良事件同樣定義為具有過敏、免疫介導之病症及自體免疫性病症的標準化醫學查詢(SMQ)的治療引發之不良事件。額外資料顯示於**表9-11**中。

【0460】 在資料截止時，總共12名患者接受用EDZ之交叉治療，且5名患者保持交叉治療。參見**圖12**。交叉安全性一般與第一線EDZ安全概

況一致。報導1例3-4級TEAE (無5級)及2例重大TEAE。

〔0461〕 總體而言，相比於賽帕利單抗，含多伐那利單抗臂兩者均展現ORR及PFS之臨床上有意義的改善。用賽帕利單抗、多伐那利單抗+賽帕利單抗及艾西美冷+多伐那利單抗+賽帕利單抗治療具有良好耐受性，且含多伐那利單抗臂之安全概況與賽帕利單抗類似。

表3：初始截止日期之總體安全性資料。

安全性可評估群體，n (%)*	賽帕利單抗(N= 38)	多伐那利單抗+賽帕利單抗(N= 38)	艾西美冷+多伐那利單抗+賽帕利單抗(N= 36)
任何TEAE (個體編號)	36 (95)	34 (90)	35 (97)
任何>3級TEAE	20 (53)	17 (45)	17 (47)
任何SAE	18 (47)	13 (34)	16 (44)
任何>3級SAE	17 (45)	13 (34)	25 (69)

* n：報導至少一個指定類別事件之個體數目。百分比(%)基於列類別中的個體數目/有治療臂類別內的個體數目(N)。

表4：在初始資料截止日期時的治療修改、暫停或中止。

安全性可評估群體，n (%)*		賽帕利單抗 (N= 38)	多伐那利單抗+賽帕利單抗 (N= 38)	艾西美冷+多伐那利單抗+賽帕利單抗 (N= 36)
導致研究藥物修改/暫停的TEAE**	導致賽帕利單抗修改/暫停	4 (11)	10 (26)	10 (28)
	導致多伐那利單抗修改/暫停	.	10 (26)	10 (28)
	導致艾西美冷修改/暫停	.	.	3 (8)
導致研究藥物中止的TEAE	導致賽帕利單抗中止	10 (26)	7 (18)	6 (17)
	導致多伐那利單抗中止	.	7 (18)	6 (17)
	導致艾西美冷中止	.	.	6 (17)
任何導致DC的SAE		8 (21)	4 (11)	5 (14)
任何導致死亡的TEAE		3 (8)	4 (11)	4 (11)

*n：報導至少一個特定類別事件之個體數目。百分比(%)基於列類別中的個體數目/行治療等類別內的個體數目(N)。
**藥物修改/暫停亦表示治療週期之延遲。

表5：在初始資料截止日期時的最常見TEAE（總計≥10%）。

	AB122單一療法(N: 38)		AB122 + AB154組合療法(N: 38)		AB122 + AB154 + AB928組合療法(N: 36)		總計(N: 112)	
較佳術語	個體 n (%)	事件 n	個體 n (%)	事件 n	個體 n (%)	事件 n	個體 n (%)	事件 n
任何TEAE	36 (94.7)	271	34 (89.5)	215	35 (97.2)	281	105 (93.8)	767
疲勞	11 (28.9)	11	5 (13.2)	6	7 (19.4)	7	23 (20.5)	24
噁心	7 (18.4)	7	6 (15.8)	6	9 (25.0)	12	22 (19.6)	25
便秘	4 (10.5)	6	9 (23.7)	9	8 (22.2)	9	21 (18.8)	24
呼吸困難	7 (18.4)	9	4 (10.5)	6	6 (16.7)	12	17 (15.2)	27
食慾降低	6 (15.8)	6	3 (7.9)	3	7 (19.4)	7	16 (14.3)	16
腹瀉	6 (15.8)	7	2 (5.3)	3	7 (19.4)	8	15 (13.4)	18
發熱	4 (10.5)	4	3 (7.9)	3	6 (16.7)	6	13 (11.6)	13
肺炎(Pneumonia)	2 (5.3)	2	5 (13.2)	6	5 (13.9)	6	12 (10.7)	14
搔癢症	6 (15.8)	6	2 (5.3)	2	4 (11.1)	4	12 (10.7)	12
皮疹	3 (7.9)	8	2 (5.3)	2	7 (19.4)	9	12 (10.7)	19
肺炎(Pneumonitis)	6 (15.8)	7	2 (5.3)	2	3 (8.3)	4	11 (9.8)	13
嘔吐	3 (7.9)	3	3 (7.9)	3	5 (13.9)	7	11 (9.8)	13

表6：在初始資料截止日期時的最常見>3級TEAE（>1名個體）。

	AB122單一療法(N: 38)		AB122 + AB154組合療法(N: 38)		AB122 + AB154 + AB928組合療法(N: 36)		總計(N: 112)	
較佳術語	個體 n (%)	事件 n	個體 n (%)	事件 n	個體 n (%)	事件 n	個體 n (%)	事件 n
任何3級或更高級別的TEAE	20 (52.6)	41	17 (44.7)	47	17 (47.2)	39	54 (48.2)	127
肺炎(Pneumonia)	2 (5.3)	2	3 (7.9)	4	4 (11.1)	4	9 (8.0)	10
呼吸困難	3 (7.9)	3	2 (5.3)	2	2 (5.6)	2	7 (6.3)	7
貧血	2 (5.3)	2	3 (7.9)	3	1 (2.8)	1	6 (5.4)	6
肺栓塞	3 (7.9)	3	2 (5.3)	4	0	0	5 (4.5)	7
肺炎(Pneumonitis)	2 (5.3)	2	0	0	2 (5.6)	3	4 (3.6)	5
疲勞	0	0	2 (5.3)	2	1 (2.8)	1	3 (2.7)	3
高血糖症	2 (5.3)	2	0	0	1 (2.8)	1	3 (2.7)	3
低血鉀症	3 (7.9)	3	0	0	0	0	3 (2.7)	3
肋膜積液	2 (5.3)	2	0	0	1 (2.8)	1	3 (2.7)	3
急性呼吸衰竭	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.8)	1	2 (1.8)	2
乏力	2 (5.3)	2	0	0	0	0	2 (1.8)	2
慢性阻塞性肺病	0	0	2 (5.3)	2	0	0	2 (1.8)	2
高鉀血症	0	0	0	0	2 (5.6)	2	2 (1.8)	2
高血壓	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.8)	3	2 (1.8)	4

低氧症	1 (2.6)	1	0	0	1 (2.8)	1	2 (1.8)	2
間質性肺病	2 (5.3)	3	0	0	0	0	2 (1.8)	3
心肌梗塞	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	0	2 (1.8)	2
心包積液	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	0	2 (1.8)	2
呼吸衰竭	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.8)	1	2 (1.8)	2
敗血症	0	0	0	0	2 (5.6)	2	2 (1.8)	2
敗血性休克	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	0	2 (1.8)	2
脊椎壓縮性骨折	2 (5.3)	2	0	0	0	0	2 (1.8)	2

表7：在初始資料截止日期時的最常見SAE (>1名個體)。

較佳術語	AB122單一療法 (N=38)		AB122 + AB154 組合療法(N=38)		AB122 + AB154 + AB928組合療法(N=36)		總計(N=112)	
	個體 n (%)	事件 n	個體 n (%)	事件 n	個體 n (%)	事件 n	個體 n (%)	事件 n
任何SAE	18 (47.4)	30	13 (34.2)	30	16 (44.4)	24	47 (42.0)	84
肺炎(Pneumonia)	2 (5.3)	2	3 (7.9)	4	1 (2.8)	1	6 (5.4)	7
肺栓塞	3 (7.9)	3	2 (5.3)	4	0	0	5 (4.5)	7
肋膜積液	2 (5.3)	3	1 (2.6)	1	1 (2.8)	1	4 (3.6)	5
肺炎(Pneumonitis)	1 (2.6)	1	0	0	3 (8.3)	4	4 (3.6)	5
貧血	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.8)	1	2 (1.8)	2
乏力	2 (5.3)	2	0	0	0	0	2 (1.8)	2
COVID-19	0	0	0	0	2 (5.6)	2	2 (1.8)	2
慢性阻塞性肺病	0	0	2 (5.3)	3	0	0	2 (1.8)	3
間質性肺病	2 (5.3)	3	0	0	0	0	2 (1.8)	3
心肌梗塞	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	0	2 (1.8)	2
敗血性休克	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	0	2 (1.8)	2
脊椎壓縮性骨折	2 (5.3)	2	0	0	0	0	2 (1.8)	2

表8：約7個月後之資料截止時在第一線治療期間發生的免疫相關之TEAE的概述。

	個體n (%)			
	Z	DZ	EDZ	Total
任何免疫相關之TEAE	24 (48.0)	23 (46.9)	30 (60.0)	77 (51.7)
皮疹	6 (12.0)	5 (10.2)	9 (18.0)	20 (13.4)
肺炎(Pneumonitis)	7 (14.0)	4 (8.2)	5 (10.0)	16 (10.7)
≥3級	3 (6)	1 (2)	2 (4)	6 (4.0)
搔癢症	8 (16.0)	3 (6.1)	5 (10.0)	16 (10.7)
斑丘疹	1 (2.0)	2 (4.1)	7 (14.0)	10 (6.7)
甲狀腺功能低下	4 (8.0)	3 (6.1)	0	7 (4.7)
過敏性鼻炎	0	1 (2.0)	4 (8.0)	5 (3.4)
甲狀腺功能亢進	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	4 (2.7)
潮紅	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
間質性肺病	3 (6.0)	0	0	3 (2.0)
口腔潰瘍	0	0	3 (6.0)	3 (2.0)

口炎	0	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (2.0)
季節性過敏	0	0	2 (4.0)	2 (1.3)
氣管堵塞	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
嗝鳥	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
急性呼吸衰竭	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
支氣管痙攣	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
延腦麻痺	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
結腸炎	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
顯影劑反應	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
糖尿病	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
糖尿病酮酸中毒	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
藥疹	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
紅斑	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
眼瞼水腫	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
全身水腫	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
特發性藥疹	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
免疫介導之腸結腸炎	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
輸注相關之反應	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
扁平苔癬	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
心肌炎	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
肌炎	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
胰臟炎	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
膿疱型皮疹	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
呼吸衰竭	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
類風濕關節炎	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
甲狀腺炎	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
型糖尿病	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
蕁麻疹	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)

表9：截至較晚資料截止的總體安全性資料。

安全性可評估群體，n (%)	賽帕利單抗(n= 50)	多伐那利單抗+賽帕利單抗(n= 49)	艾魯美冷+多伐那利單抗+賽帕利單抗(n= 50)
任何TEAE (個體編號)	50 (100)	47 (95.9)	48 (96.0)
任何>3級TEAE	29 (58.0)	23 (46.9)	26 (52.0)
任何SAE	27 (54.0)	16 (32.7)	26 (52.0)
任何>3級SAE	23 (46.0)	16 (32.7)	19 (38.0)

表10：截至較晚資料截止日期的治療修改、暫停或中止。

安全性可評估群體，n (%)*		賽帕利單抗 (N= 50)	多伐那利單抗+賽帕利單抗 (N= 49)	艾魯美冷+多伐那利單抗+賽帕利單抗 (N= 50)
導致研究	導致研究藥物修改/暫停	12	12 (24.5)	22 (44.0)

藥物修改/暫停的TEAE**	與研究治療相關	(24.0) 7 (14.0)	2 (4.1)	10 (20.0)
	導致賽咖利單抗修改/暫停 與賽咖利單抗相關	12 (24) 7 (14.0)	12 (24.5) 2 (4.1)	16 (32.0) 5 (10.0)
	導致多伐那利單抗修改/暫停 與多伐那利單抗相關	-	12 (24.5) 2 (4.1)	16 (32.0) 6 (12.0)
	導致艾伐美冷修改/暫停 與艾伐美冷相關	-	-	21 (42.0) 7 (14.0)
導致研究藥物中止的TEAE	導致賽咖利單抗中止 與賽咖利單抗相關	14 (28) 9 (18.0)	8 (16.3) 3 (6.1)	10 (20.0) 3 (6.0)
	導致多伐那利單抗中止 與多伐那利單抗相關	-	8 (16.3) 2 (4.1)	10 (20) 3 (6.0)
	導致艾伐美冷中止 與艾伐美冷相關	-	-	10 (20) 3 (6.0)
任何導致研究藥物中止的SAE 與研究治療相關		9 (18.0)	5 (10.2)	8 (16.0)
任何導致死亡的TEAE 與研究治療相關		3 (6.0) 1 (2.0)	4 (8.2) 1 (2.0)	7 (14.0) 2 (4.0)

* n：報導至少一個指定類別事件之個體數目。百分比(%)基於列類別中的個體數目/行治療類別內的個體數目(N)。
**藥物修改/暫停亦表示治療週期之延遲

表11：截至較晚資料截止日期的功效及安全性資料。

功效群體	A% (n = 44)	D% (n = 44)	ED% (n = 45)
cORR n (%) [95% CI]	12 (27) [15.0, 42.8]	18 (41) [26.3, 56.8]	18* (40) [25.7, 55.7]
完全反應	0 (0)	0 (0)	0 (0)
部分反應	12 (27)	18 (41)	18 (40)
穩定疾病	14 (32)	15 (34)	16 (36)
進行性疾病	11 (25)	2 (5)	6 (13)
無法評估	7 (16)	9 (21	5 (11)
中位PFS (mo) [95% CI]	5.4 [1.8, 9.6]	12.0 [5.5, NE]	10.9 [4.8, NE]
危險比相對於A [95% CI]	-	0.55 [0.31, 1.0]	0.65 [0.37, 1.1]
6-mo PFS % (95% CI)	43 (27, 59)	65 (49, 80)	63 (48, 78)
進行中的第一線治療	14	25	24
安全性群體	A% (n = 50)	D% (n = 49)	ED% (n = 50)
輸注相關之反應	2 (4)	2 (4)	5 (10)
皮疹	6 (12)	5 (10)	9 (18)
中位治療持續時間，週(範圍)	9.8 (0, 97)	21.0 (0, 105)	24.3 (2, 107)

cORR：根據RECIST v1.1確認之客觀反應率
NE：無法評估
Z：賽帕利單抗；DZ：多伐那利單抗+賽帕利單抗；EDZ：艾魯美冷+多伐那利單抗+賽帕利單抗
Mo：月
* 臂3中之三名額外患者(亦即，除18名具有cORR之患者之外)具有初始客觀反應及等待確認。

表12：截至較晚資料截止日期的基線特徵。

ITT，n (%)		**Z (n=50)**	**DZ (n=50)**	**EDZ (n=50)**
中值年齡，歲(範圍)		66 (43, 84)	69 (45, 92)	69 (49, 83)
≥ 65歲		28 (56)	34 (68)	35 (70)
性別*：男性		34 (68)	33 (66)	34 (68)
種族	**亞洲人**	25 (50)	23 (46)	27 (54)
	白人	20 (40)	24 (48)	21 (42)
從不吸菸者		7 (14)	5 (10)	5 (10)
ECOG狀態*：1		37 (74)	35 (70)	35 (70)
鱗狀細胞癌		9 (18)	16 (32)	16 (32)
基線處之腦轉移		7 (14)	7 (14)	8 (16)
基線處之肝轉移		9 (18)	11 (22)	4 (8)
局部PD-L1評分，TPS%中值(範圍)		80 (50, 100)	70 (50, 100)	78 (50, 100)
PD-L1：≥ 75%		30 (60)	23 (46)	29 (58)

表13：截至較晚資料截止日期的交叉治療

交叉，**n (%)**	**交叉(EDZ) (N=12)**
確認之ORR，[95% CI]*	2 (17)[2.1, 48.4]
完全反應	0 (0)
部分反應	2 (17)
穩定疾病	8 (67)
進行性疾病	1 (8)
無法評估	1 (8)
疾病控制率，[95% CI]	33%[9.9, 65.1]

實例7：評估賽帕利單抗單一療法相比於標準化學療法或與多伐那利單抗

組合之賽帕利單抗在前線PD-L1陽性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌中的3期研究

【0462】 此實例概述進行中的3期開放標記隨機分組之研究，其評估賽帕利單抗加多伐那利單抗在患有組織學上確診、未曾經過治療、PD-L1較高之鱗狀或非鱗狀NSCLC人中的安全性及功效，該NSCLC係無可採取治療行動的突變的局部晚期或轉移性的(階段IIIB-IV，根據美國癌症聯合委員會(American Joint Committee on Cancer), 版本8)。可採取治療行動的突變包括其中靶向療法係由當地衛生當局批准且在入選時可用的彼等突變(例如ALK融合致癌基因、某些EGFR、ROS、BRAF、NTRK突變)。

【0463】 在研究之部分1中，入選三個臂以評估單獨的賽帕利單抗相對於賽帕利單抗加多伐那利單抗相對於鉑雙重(doublet)化學療法的安全性及功效。臂1中之參與者接受賽帕利單抗360 mg IV Q3W直至疾病進展或不耐受。臂2中之參與者接受多伐那利單抗15 mg/kg IV Q3W及賽帕利單抗360 mg IV Q3W直至疾病進展或不耐受。臂3中之參與者接受卡鉑AUC 5或6 (最大劑量900 mg)加紫杉醇200 mg/m^2 IV Q3W或培美曲塞500 mg/m^2 IV Q3W直至疾病進展，此時其有機會與臂1交叉。以22C3 PharmDx分析測定之高PD-L1狀態(腫瘤比例評分(TPS) ≥ 50%)係由中央實驗室評估及確認。

【0464】 在研究之部分2中，停止選入部分1中且入選兩個新臂以評估賽帕利單抗加多伐那利單抗相對於帕博利珠單抗的安全性及功效。臂4中之參與者在各21天週期之第1天接受IV輸注Q3W的賽帕利單抗360 mg加IV輸注Q3W的多伐那利單抗1200 mg，直至疾病進展或不耐受。臂5中之參與者在各21天週期之第1天接受IV輸注Q3W的帕博利珠單抗200 mg，

直至疾病進展或不耐受。可將約300名參與者隨機分組至臂4及臂5中之各者。隨機分組係基於東部腫瘤協作組效能狀態(Eastern Cooperative Oncology Group performance status，ECOG PS；0或1)、地理區域(亞洲相對於非亞洲)及組織學(鱗狀相對於非鱗狀)分級。以Ventana SP263 IHC分析測定之高PD-L1狀態(腫瘤細胞(TC) ≥ 50%)係由中央實驗室評估及確認。已入選且分配至部分1治療臂的參與者可繼續進行研究直至疾病進展、撤回同意書或出現不可接受的毒性。估計部分1中之參與者的總數目為約125名，其中50名參與者各自在臂1及臂2中，且25名參與者在臂3中。另外，仍允許自臂3交叉至臂1。

【0465】 主要及次要功效分析係基於治療群體之意向，該群體包含部分2中所有隨機分組的參與者(亦即，臂4相對於臂5之比較)。

表14：目標及終點

主要目標	**主要終點**
● 評估在OS中賽帕利單抗及多伐那利單抗組合療法相比於帕博利珠單抗(臂4相對於臂5)的功效	● OS
次要目標	**次要終點**
● 評估在PFS及ORR中賽帕利單抗及多伐那利單抗組合療法相比於帕博利珠單抗(臂4相對於臂5)的功效	● 根據以BICR評定之RECIST v1.1的PFS ● 根據以BICR評定之RECIST v1.1確認的ORR
● 評定賽帕利單抗及多伐那利單抗組合療法相比於帕博利珠單抗(臂4相對於臂5)的安全性	● 治療引發之不良事件的存在 ● 生命體征量測及臨床實驗室參數中之變化
● 使用NSCLC-SAQ，比較賽帕利單抗及多伐那利單抗相對於帕博利珠單抗(臂4相對於臂5)對健康相關QOL的作用	● 達至NSCLC-SAQ總評分之初次症狀劣化的時間
探索性目標	**探索性終點**
● 評估在PFS、ORR及DOR中賽帕利單抗及多伐那利單抗組合療法相比於帕博利珠單抗(臂4相對於臂5)的功效	● 根據以研究者評定之RECIST v1.1的PFS及ORR ● 根據RECIST v1.1確認之反應的DOR
● 使用NSCLC-SAQ；EORTC QLQ-C30 v3；PGIS；及PGIC，評定在賽帕利單抗及多伐那利單抗相對於帕博利珠單抗(臂4相對於臂5)之間的疾病相關之症狀及健康相	● NSCLC-SAQ之總評分及各域相對於基線的平均變化 ● EORTC QLQ-C30之總評分及各域相對於基線的平均變化

關之QOL；	● 在治療時，NSCLC-SAQ及EORTC QLQ-C30之各域中發生有意義變化之參與者的比例 ● 達至初次改善的時間及達至NSCLC-SAQ及EORTC QLQ-C30之各域中初次劣化的時間
● 使用PRO-CTCAE，評定在賽帕利單抗及多伐那利單抗相對於帕博利珠單抗(臂4相對於臂5)之間的治療相關之症狀	● 基於PRO-CTCAE的治療相關之症狀的頻率、嚴重程度、量、干擾及存在/不存在
● 使用FACT-項目GP5，評定參與者視角的整體治療耐受性	● FACT-項目GP5評分相對於基線之平均變化
● 研究探索性生物標記物以理解疾病生物學、對治療之反應及鑑別反應之替代性標記物	● 探索性生物標記物分析可包括但不限於蛋白質表現及NGS、RNAseq (免疫背景)及/或WES、ctDNA在研究及在進展時相對於基線之變化。

BICR =盲性中央獨立評估委員會(blinded independent central review)；DOR =反應持續時間；ctDNA =循環腫瘤DNA之變化；EORTC QTQ-C30 v3 = 歐洲癌症研究與治療組織生活品質核心問卷30版本3 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 Version 3)；FACT-項目3 = 功能性癌症療法評估(Functional Assessment of Cancer Therapy)-項目GP5；NGS =次世代定序；NSCLC-SAQ = 非小細胞肺癌症狀評估問卷；ORR =客觀反應率；OS =總存活率；PFS =無進展存活率；PGIC =患者整體改變印象(Patient Global Impression of Change)；PGIS=患者整體嚴重程度印象(Patient Global Impression of Severity)；PRO-CTCAE =不良事件常見術語準則的患者報導之結果版本(Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events)；QOL =生活品質；RECIST =實體腫瘤之反應評估準則；RNAseq =核糖核酸定序；WES =全外顯子體定序。

【0466】安全性分析將基於安全性群體，其定義為接受至少1個劑量之研究性產物的所有參與者。不良事件(AE)將根據美國國家癌症研究所不良事件常見術語準則(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events，NCI CTCAE)分級。安全性目標包括評定治療引發之不良事件及免疫相關之不良事件。

實例8-1：患有晚期GI惡性腫瘤之患者中多伐那利單抗及賽帕利單抗的1B/2期研究

【0467】此實例概述進行中的1B/2期研究，其評估賽帕利單抗加多伐那利單抗在1L及≥ 2L晚期GI惡性腫瘤中之安全性及功效。臂1評估未曾經過CPI治療、先前無全身性療法、患有局部晚期或轉移性疾病及可量測

(RECIST 1.1) EAC、GEJ或胃癌之患者的1L治療。患者接受(a)多伐那利單抗20 mg/kg Q4W、賽帕利單抗480 mg Q4W及FOLFOX (奧沙利鉑85 mg/m^2、甲醯四氫葉酸400 mg/m^2、氟尿嘧啶400 mg/m^{2}第1天及氟尿嘧啶1200 mg/m^2 D1-D2，Q2W)，或(b) 多伐那利單抗15 mg/kg Q3W、賽帕利單抗360 mg Q3W及取決於區域之XELOX (卡培他濱1000 mg/m^2 BID D1-14及奧沙利鉑130 mg/m^2 D1 Q3W)。臂2評估未曾經過CPI治療的患有局部晚期或轉移性疾病及可量測(RECIST 1.1) EAC、GEJ或胃癌之患者中的≥2L治療。患者接受多伐那利單抗15 mg/kg Q3W及賽帕利單抗260 mg Q3W。臂3評估經歷過CPI治療的患有局部晚期或轉移性疾病及可量測(RECIST 1.1) EAC、GEJ或胃癌之患者中的≥2L治療。患者接受多伐那利單抗15 mg/kg Q3W及賽帕利單抗260 mg Q3W。

【0468】 根據以研究者評定之RECIST v1.1，共同主要終點為安全性及確定之客觀反應率(ORR)。各群組中至少20名患者需要由Ventana PD-L1 (SP263)量測之TAP ≥ 5%。

【0469】 反應/治療時作用之額外評估可包括量測免疫細胞活化、免疫細胞抑制、免疫細胞增殖、T細胞受體動力學及/或周邊或腫瘤微環境中記憶及抗原經歷之T細胞的增加，以及藉由ctDNA動力學及/或腫瘤細胞標記物或基因表現之變化評估分子反應。

【0470】 安全性目標包括評估治療引發之不良事件。

實例8-2：患有晚期GI惡性腫瘤之患者中多伐那利單抗及賽帕利單抗的2期研究

【0471】 此實例概述進行中的2期研究，其評估賽帕利單抗加多伐那利單抗在1L及≥ 2L晚期GI惡性腫瘤中之安全性及功效。臂1評估未曾經

過CPI治療、先前無全身性療法、患有局部晚期或轉移性疾病及可量測(RECIST 1.1) EAC、GEJ或胃癌之患者的1L治療。患者接受(a)多伐那利單抗1600 mg Q4W、賽帕利單抗480 mg Q4W及FOLFOX (奧沙利鉑85 mg/m^2、甲醯四氫葉酸400 mg/m^2、氟尿嘧啶400 mg/m^2第1天及氟尿嘧啶1200 mg/m^2 D1-D2，Q2W)，或(b)賽帕利單抗480 mg Q4W，以及具有FOLFOX之化學療法。臂2評估未曾經過CPI治療的患有局部晚期或轉移性疾病及可量測(RECIST 1.1) EAC、GEJ或胃癌之患者中的≥2L治療。患者接受多伐那利單抗1200 mg Q3W及賽帕利單抗360 mg Q3W。臂3評估經歷過CPI治療的患有局部晚期或轉移性疾病及可量測(RECIST 1.1) EAC、GEJ或胃癌之患者中的≥2L治療。患者接受多伐那利單抗1200 mg Q3W及賽帕利單抗360 mg Q3W。

【0472】 共同主要終點為安全性且確定之客觀反應率(ORR)，其定義為患有可量測疾病之患者的百分比，該等患者達成根據以研究者評定之RECIST v1.1的完全反應(CR)或部分反應(PR)的確定最佳反應。PD-L1表現將在參與者累積出現時進行監測，且若在具有高及低PD-L1表現之參與者之間存在顯著不平衡，則參與者選擇可能需要進行PD-L1狀態之前瞻性測試。各群組將選入約20名患者，其具有由Ventana PD-L1 (SP263)分析量測之TAP ≥ 5%或由另一臨床上驗證之分析量測的等效PD-L1表現量。

【0473】 反應/治療時作用之額外評估可包括量測免疫細胞活化、免疫細胞抑制、免疫細胞增殖、T細胞受體動力學及/或周邊或腫瘤微環境中記憶及抗原經歷之T細胞的增加，以及藉由ctDNA動力學及/或腫瘤細胞標記物或基因表現之變化評估分子反應。

【0474】 安全性目標包括評估治療引發之不良事件。

實例9：患有晚期EAC、GEJ及胃癌瘤之患者中多伐那利單抗、賽帕利單抗及化學療法的3期研究

【0475】 此實例概述計劃之3期研究，其評估賽帕利單抗加多伐那利單抗加化學療法(FOLFOX或CAPOX，研究者之選擇)在患者中的安全性及功效，該等患者患有局部晚期不可切除的或轉移性EAC、GEJ及胃癌瘤，在未經先前全身性治療的情況下患有可量測疾病(RECIST 1.1) EAC、GEJ或胃癌，無論PD-L1表現如何。患者將按1:1隨機分組以接受(a)多伐那利單抗(1200 mg Q3W或1600 mg Q4W)、賽帕利單抗(360 mg Q3W或480 mg Q4W)及研究者之化學療法選擇，或(b)納武利尤單抗及研究者之化學療法選擇。

【0476】 共同主要終點為意向治療(ITT)群體中的總存活率及由Ventana PD-L1 (SP263)量測之TAP≥ 5%中的OS。次要終點包括ITT群體中根據RECIST 1.1的PFS及由Ventana PD-L1 (SP263)量測之TAP ≥ 5%中的PFS。

【0477】 反應/治療時作用之額外評估可包括量測免疫細胞活化、免疫細胞抑制、免疫細胞增殖、T細胞受體動力學及/或周邊或腫瘤微環境中記憶及抗原經歷之T細胞的增加，以及藉由ctDNA動力學及/或腫瘤細胞標記物或基因表現之變化評估分子反應。

【0478】 安全性目標包括評估治療引發之不良事件。

實例10：多伐那利單抗的臨床安全性

【0479】 此實例提供在多伐那利單抗臨床程序中接受至少1個劑量之多伐那利單抗且經歷TEAE之99名參與者的臨床安全性概述。資料藉由**表15**中之研究且藉由與**表16**中之多伐那利單抗的關係呈現。**表15**概述極

常見(≥10%) TEAE且**表16**概述認為與多伐那利單抗相關之常見(≥5%) TEAE。大部分SAE按較佳術語計以1.0%或2.0%之頻率發生，但小腸堵塞除外，其以4.0%之頻率發生(**表15**)。

【0480】 此等99名參與者的所有TEAE、相關TEAE及SAE (無論發生率如何)可分別見於**表18**、**表19**及**表20**中(在實例部分末尾)。

表15.治療引起之不良事件以≥10%發生於多伐那利單抗治療之參與者中的概述

TEAE較佳術語	(n=62)	ARC-7 (n=37)	總計 (n=99)
任何TEAE	53 (85.5%)	31 (83.8%)	84 (84.8%)
噁心	9 (14.5%)	4 (10.8%)	13 (13.1%)
疲勞	9 (14.5%)	3 (8.1%)	12 (12.1%)
腹瀉	5 (8.1%)	5 (13.5%)	10 (10.1%)
搔癢症	6 (9.7%)	4 (10.8%)	10 (10.1%)

表16.所有多伐那利單抗相關之TEAE在多伐那利單抗治療之參與者中的>2名參與者中發生的概述

TEAE較佳術語	(n=62)	ARC-7 (n=37)	總計 (n=99)
任何TEAE	32 (51.6%)	18 (48.6%)	50 (50.5%)
搔癢症	5 (8.1%)	4 (10.8%)	9 (9.1%)
疲勞	4 (6.5%)	2 (5.4%)	6 (6.1%)
噁心	5 (8.1%)	1 (2.7%)	6 (6.1%)
斑丘疹	3 (4.8%)	3 (8.1%)	6 (6.1%)
腹瀉	3 (4.8%)	2 (5.4%)	5 (5.1%)
發熱	3 (4.8%)	2 (5.4%)	5 (5.1%)
關節痛	1 (1.6%)	3 (8.1%)	4 (4.0%)
頭痛	3 (4.8%)	1 (2.7%)	4 (4.0%)
甲狀腺功能低下	4 (6.5%)	0	4 (4.0%)
皮疹	1 (1.6%)	3 (8.1%)	4 (4.0%)
食慾降低	1 (1.6%)	2 (5.4%)	3 (3.0%)
甲狀腺功能亢進	2 (3.2%)	1 (2.7%)	3 (3.0%)
腫瘤加劇(Tumour flare)	3 (4.8%)	0	3 (3.0%)

【0481】 基於迄今為止的臨床資料，癌症患者中之多伐那利單抗的投與已具有良好耐受性。多伐那利單抗的當前安全概況支援有利益處/風

險評估且表明免疫相關之不良事件的低發生率。

實例11：進行多伐那利單抗+賽帕利單抗組合療法之人類個體中的周邊T細胞未耗盡

【0482】 多個臨床研究已對用多伐那利單抗單獨或與一或多種額外療法(例如賽帕利單抗、艾魯美冷、化學療法等)組合治療的患者進行縱向(longitudinally)隨訪或正對此等患者進行隨訪。此實例說明用多伐那利單抗治療不會耗盡人類中之周邊T細胞。

【0483】 針對11名患者之白血球計數已隨訪至多85天治療。額外患者詳情參見**表17**。使用市售Trucount管(BD Biosciences)在給藥前及給藥後全血患者樣品中評估細胞計數。使用流動式細胞測量術，將CD45、CD3、CD4、CD8、CD25及CD127抗體用於偵測周邊血液T細胞及Treg。將抗體混合物及100 μl全血添加至Trucount管中，渦旋且在室溫下培育15分鐘。使用900 μl之1×BD FACs溶解溶液溶解經染色全血，接著渦旋且在室溫下培育15分鐘。以Trucount技術資料表中所詳述計算絕對計數。簡言之，藉由將陽性細胞事件之數目(X)除以珠粒事件(bead event)之數目(Y)，且隨後乘以BD Trucount珠粒濃度(N/V，其中N為每個測試之珠粒的數目且V為測試體積)來獲得細胞群體之絕對計數(A)。A = X/Y×N/V。隨後報導每微升全血(WB)之絕對細胞計數。

【0484】 由於有限的樣品收集，未在所有患者中量測絕對細胞計數。對於一些患者，已隨訪白血球頻率(非絕對細胞計數)持續至多85天治療。相對於親本群體測定不同群體之頻率且將各時間點相對於基線(C1D1預劑量)正規化以計算變化倍數。

【0485】 如**圖6**中所示，接受賽帕利單抗及多伐那利單抗之患者

(n=11)中CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及Treg的絕對細胞計數相比於基線保持基本上不變，其中大部分變化保持在健康供體觀測到之範圍內或接近該範圍(n=6，由灰色陰影指示)。細胞頻率隨時間推移亦為穩定的，包括在用15 mg/kg AB154 Q3W + 360 mg AB122 Q3W治療之兩名部分反應者中。參見**圖7A**及**圖7B**。關於此等兩名反應者之額外資訊提供於實例5中。

表17.

給藥方案	**適應症**
AB154 (15 mg/kg) Q3W + AB122 (960 mg) Q6W	子宮內膜癌
	黑色素瘤
AB154 (1500 mg) Q4W + AB122 (480 mg) Q4W	不明原發性
	子宮內膜
	胰臟
	直腸癌
	輸卵管
AB154 (1200 mg) Q3W + AB122 (720 mg) Q6W	十二指腸腺癌
	大腸癌
	黑色素瘤
	胰臟體腺癌

實例12：多伐那利單抗促進人類個體中之$CD8^+$ T細胞及NK細胞接合

【0486】 此實例說明多伐那利單抗單一療法及多伐那利單抗組合療法對周邊中之$CD8^+$ T細胞及NK細胞具有可量測的作用。

【0487】 在評估多伐那利單抗之臨床試驗中，Ki-67之表現已用作CD8+ T細胞及NK細胞增殖之標記。Ki-67 (與細胞週期相關之核蛋白)的定量為評估細胞增殖(尤其在離體人類樣品中)的常見方法。

【0488】 藉由流動式細胞測量術在全血中進行免疫細胞剖析。對於入選實例5或實例6中所描述之研究的患者而言，藉由類似方法在全血中評估$CD8^+$ T細胞的Ki67變化。將(最低限度地)包括CD3、CD8及CD56抗體之細胞外染色混合物添加至500 μl全血中且在冰上培育30分鐘。此等標記物用於鑑別兩種研究中之$CD8^+$ T細胞($CD3^+CD56^-CD8^+$)。對於實例6之研

究中的患者，細胞外混合物亦包括CD45RA、CD39及CD103抗體以鑑別抗原經歷之記憶$CD8^+$ T細胞群體($CD3^+CD56^-CD8^+CD45RA^-CD39^+CD103^+$)。在細胞外染色之後，將所有血液樣品固定且使用1×BD FACSLyse緩衝液溶解20分鐘，且隨後儲存在-80℃下直至6週。解凍後，樣品在400×g下離心5分鐘以移除溶解溶液，在PBS中洗滌，且隨後固定且在室溫下滲透於100 μl之1×FoxP3固定緩衝液中1小時。滲透樣品用1×滲透緩衝液洗滌，在室溫下使用25 μl之20%正常小鼠血清阻斷15分鐘，隨後使用Ki67抗體在冰上細胞內染色30分鐘。最後，樣品在1×滲透緩衝液中洗滌且再懸浮於PBS中，隨後過濾且在BD FACSCanto細胞計數器上進行資料獲取。亦測定$CD8^+$ T細胞上之Ki67表現在第一治療週期(在C1D1與C2D29之間)觀測到的最大變化倍數。

【0489】 如圖8中所示，選入實例5中所描述之研究中的患者在個別地或與賽帕利單抗組合投與多伐那利單抗時，其循環$CD8^+$ T細胞上之增殖性標記物(Ki67)通常增加。當賽帕利單抗單獨或與多伐那利單抗或多伐那利單抗及艾魯美冷組合投與時，亦在選入實例6之研究的患有$PD\text{-}L1^{hi}$ (TPS ≥ 50%)非小細胞肺癌(NSCLC)的患者中觀測到增殖$CD8^+$ T細胞增加。在此資料集中，賽帕利單抗及多伐那利單抗單一療法以及賽帕利單抗與多伐那利單抗組合療法顯示具有Ki67之患者的類似頻率變化大於2倍，但此等反應之量值不同。

【0490】 亦在自選入實例6之研究的患者獲得的樣品中評估循環NK細胞上之Ki67表現。類似於$CD8^+$ T細胞，在第一次給藥後1-2週內觀測到NK細胞增殖增加(**圖9A**及**圖9B**)。

【0491】 CD39及CD103之共表現可在腫瘤微環境(TME)中區分腫

瘤特異性T細胞與旁觀者T細胞。在基線時，其通常以較低含量存在於周邊中。如**圖9C**中所示，在自選入實例6中所描述之研究中的個體獲得的樣品中，在3個臂中治療後，在周邊觀測到CD45RA-CD8+ CD39+CD103+記憶T細胞暫時增加。由於樣品尺寸不足，無法確定3個研究臂之間的差異。

實例13-1：II期開放標記平台研究，評估患有晚期非小細胞肺癌之參與者中的基於免疫療法之組合。

【0492】 II期開放標記平台研究將用於調查賽帕利單抗與其他研究性產物在患有鱗狀或非鱗狀非小細胞肺癌之參與者中的安全性及功效。子研究A將選入未曾經過治療、PD-L1較高(PharmDx 22C3或28-8 pharmDx (Dako)之TPS ≥50%或SP263 (Ventana)之腫瘤細胞% (TC%) ≥50%)、轉移性NSCLC患者，其無可採取治療行動的基因體畸變(ALK融合致癌基因、可採取治療行動的EGFR突變、存在任何其他腫瘤基因體畸變或驅動突變(例如ROS、BRAF、NTRK)，其中靶向療法經當地衛生當局批准且係可用的)。子研究B將選入未曾經過治療之轉移性鱗狀或非鱗狀NSCLC患者，其無可採取治療行動的基因體畸變(參見上文)，但不限於PD-L1狀態。子研究C將選入轉移性鱗狀或非鱗狀NSCLC患者，其對一線或兩線先前療法中之抗PD-(L)1及基於鉑之化學療法已記錄有疾病進展且不具有已知可採取治療行動的基因體畸變(參見上文)。臂A1：賽帕利單抗360 mg Q3W +多伐那利單抗5 mg/kg Q3W；臂A2：賽帕利單抗360 mg Q3W +多伐那利單抗15 mg/kg Q3W；臂A3：賽帕利單抗480 mg Q4W +多伐那利單抗1600 mg Q4W +奎利克魯司他100 mg Q2W；臂B1：賽帕利單抗360 mg Q3W +奎利克魯司他50 mg QW +鉑雙重化學療法；臂B2：賽帕利單

抗360 mg Q3W +多伐那利單抗1200 mg Q3W +鉑雙重化學療法；臂B3：賽帕利單抗360 mg Q3W +多伐那利單抗1200 mg Q3W +奎利克魯司他50 mg QW +鉑雙重化學療法；臂C1：賽帕利單抗360 mg Q3W +多伐那利單抗1200 mg Q3W +多西他賽；臂C2：賽帕利單抗360 mg Q3W +奎利克魯司他300 mg Q3W +多西他賽。待評定之主要終點包括客觀反應率、安全性及耐受性。次要終點包括無進展存活率、反應持續時間、總存活率及PK。

實例13-2：II期開放標記平台研究，評估患有晚期非小細胞肺癌之參與者中的基於免疫療法之組合。

【0493】 II期開放標記平台研究將用於調查賽帕利單抗與其他研究性產物在患有鱗狀或非鱗狀非小細胞肺癌之參與者中的安全性及功效。子研究A將選入未曾經過治療、PD-L1較高(PharmDx 22C3或28-8 pharmDx (Dako)之TPS ≥50%或SP263 (Ventana)之腫瘤細胞% (TC%) ≥50%)、轉移性NSCLC患者，其無可採取治療行動的基因體畸變(ALK融合致癌基因、可採取治療行動的EGFR突變、存在任何其他腫瘤基因體畸變或驅動突變(例如ROS、BRAF、NTRK)，其中靶向療法經當地衛生當局批准且係可用的)。子研究B將選入未曾經過治療之轉移性鱗狀或非鱗狀NSCLC患者，其無可採取治療行動的基因體畸變(參見上文)，但不限於PD-L1狀態。子研究C將選入轉移性鱗狀或非鱗狀NSCLC患者，其對一線或兩線先前療法中之抗PD-(L)1及基於鉑之化學療法已記錄有疾病進展且不具有已知可採取治療行動的基因體畸變(參見上文)。臂A1：賽帕利單抗360 mg Q3W +多伐那利單抗800 mg Q3W；臂A2：賽帕利單抗360 mg Q3W +多伐那利單抗1200 mg Q3W；臂A3：賽帕利單抗360 mg Q4W +奎利克魯

司他300 mg Q3W；臂B1：賽帕利單抗360 mg Q3W +奎利克魯司他300 mg QW +鉑雙重化學療法；臂B2：賽帕利單抗360 mg Q3W +多伐那利單抗1200 mg Q3W +鉑雙重化學療法；臂B3：賽帕利單抗360 mg Q3W +多伐那利單抗1200 mg Q3W +奎利克魯司他300 mg QW +鉑雙重化學療法；臂C1：賽帕利單抗360 mg Q3W +多伐那利單抗1200 mg Q3W +多西他賽；臂C2：賽帕利單抗360 mg Q3W +奎利克魯司他300 mg Q3W +多西他賽。待評定之主要終點包括客觀反應率、安全性及耐受性。次要終點包括無進展存活率、反應持續時間、總存活率及PK。

【0494】 主要功效終點為客觀反應率，其定義為具有完全或部分反應之最佳總反應的參與者之比例，以由RECIST v1.1測定之研究者所評估。次要功效終點包括疾病控制率(達成CR、PR或SD之最佳總RECIST反應的在基線處具有可量測疾病的可量測參與者之百分比)、無進展存活期(自治療分配直至第一次記錄進行性疾病或死亡的時間，以先者為準)、總存活期(自治療分配直至由任何原因引起之死亡的時間)及反應持續時間(定義為自第一次記錄疾病反應(CR或PR)直至第一次記錄確認之進行性疾病或死亡的時間)。

表18.所有治療引發之不良事件(僅多伐那利單抗治療之群體)

不良事件較佳術語	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	總計 (N=99)
- 任何AE -	53 (85.5%)	31 (83.8%)	84 (84.8%)
噁心	9 (14.5%)	4 (10.8%)	13 (13.1%)
疲勞	9 (14.5%)	3 (8.1%)	12 (12.1%)
腹瀉	5 (8.1%)	5 (13.5%)	10 (10.1%)
搔癢症	6 (9.7%)	4 (10.8%)	10 (10.1%)
貧血	5 (8.1%)	4 (10.8%)	9 (9.1%)
關節痛	4 (6.5%)	4 (10.8%)	8 (8.1%)
背部疼痛	4 (6.5%)	4 (10.8%)	8 (8.1%)
呼吸困難	4 (6.5%)	4 (10.8%)	8 (8.1%)
發熱	5 (8.1%)	3 (8.1%)	8 (8.1%)
便秘	4 (6.5%)	3 (8.1%)	7 (7.1%)

不良事件較佳術語	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	總計 (N=99)
咳嗽	3 (4.8%)	4 (10.8%)	7 (7.1%)
頭痛	6 (9.7%)	1 (2.7%)	7 (7.1%)
斑丘疹	3 (4.8%)	4 (10.8%)	7 (7.1%)
食慾降低	3 (4.8%)	3 (8.1%)	6 (6.1%)
皮疹	3 (4.8%)	3 (8.1%)	6 (6.1%)
泌尿道感染	5 (8.1%)	1 (2.7%)	6 (6.1%)
腹痛	5 (8.1%)	(0.0%)	5 (5.1%)
脫水	4 (6.5%)	1 (2.7%)	5 (5.1%)
頭暈	4 (6.5%)	1 (2.7%)	5 (5.1%)
吞咽困難	3 (4.8%)	2 (5.4%)	5 (5.1%)
甲狀腺功能低下	4 (6.5%)	1 (2.7%)	5 (5.1%)
肌肉骨骼疼痛	3 (4.8%)	2 (5.4%)	5 (5.1%)
嘔吐	2 (3.2%)	3 (8.1%)	5 (5.1%)
血液肌酐增加	3 (4.8%)	1 (2.7%)	4 (4.0%)
高鉀血症	2 (3.2%)	2 (5.4%)	4 (4.0%)
低血壓	1 (1.6%)	3 (8.1%)	4 (4.0%)
周邊水腫	1 (1.6%)	3 (8.1%)	4 (4.0%)
肋膜積液	1 (1.6%)	3 (8.1%)	4 (4.0%)
小腸堵塞	4 (6.5%)	(0.0%)	4 (4.0%)
腹脹	3 (4.8%)	(0.0%)	3 (3.0%)
腹水	3 (4.8%)	(0.0%)	3 (3.0%)
乏力	(0.0%)	3 (8.1%)	3 (3.0%)
慢性阻塞性肺病	(0.0%)	3 (8.1%)	3 (3.0%)
甲狀腺功能亢進	2 (3.2%)	1 (2.7%)	3 (3.0%)
輸注相關之反應	2 (3.2%)	1 (2.7%)	3 (3.0%)
失眠	1 (1.6%)	2 (5.4%)	3 (3.0%)
口腔念珠菌病	2 (3.2%)	1 (2.7%)	3 (3.0%)
疼痛	2 (3.2%)	1 (2.7%)	3 (3.0%)
心搏過速	1 (1.6%)	2 (5.4%)	3 (3.0%)
腫瘤加劇	3 (4.8%)	(0.0%)	3 (3.0%)
腹部不適	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
急性腎損傷	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
丙胺酸轉胺酶增加	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
關節炎	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
天冬胺酸轉胺酶增加	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
血液鹼性磷酸酶增加	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
血液膽紅素增加	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
意識模糊狀態	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
譫妄	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
口乾	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
消化不良	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
腰腹疼痛	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
γ-麩胺醯基轉移酶增加	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)

不良事件較佳術語	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	總計 (N=99)
咯血	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
高血糖症	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
高血壓	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
低蛋白血症	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
低血鉀症	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
免疫介導之肝炎	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
流感樣疾病	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
淋巴球減少症	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
不適	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
肌肉痙攣	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
感覺異常	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
周邊感覺神經病變	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
肺炎(Pneumonitis)	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
尿頻	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
皮膚感染	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
耳鳴	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
上呼吸道感染	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
體重降低	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
萎縮性精索炎(ATROPHIC CORDITIS)(逐字(Verbatim))	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
酸中毒	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
急性呼吸衰竭	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
腎上腺機能不足	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
禿髮	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
焦慮	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
失語症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
心房微顫	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
第一度房室傳導阻滯	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
膽管阻塞	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
膀胱不適	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
血液膽固醇增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
血液乳酸脫氫酶增加	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
血壓增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
血液尿素增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
支氣管炎	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
COVID-19	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
膽管炎	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
尾椎痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
認知障礙	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
脫水(逐字)	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
深層靜脈血栓症	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
糖尿病	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
乾眼症	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)

不良事件較佳術語	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	總計 (N=99)
皮膚乾燥	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
感覺遲鈍	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
發音困難	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
發聲障礙	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
勞力性呼吸困難	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
早飽	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
感染性腸結腸炎	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
上腹不適	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
眼部感染	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
眼部搔癢病	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
摔倒	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
毛囊炎	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
腸胃壁增厚	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
胃食道逆流疾病	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
全身水腫	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
青光眼	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
腎小球濾過率減小	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
舌咽神經病症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
便血	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
血尿	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
顱內出血	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
半身輕癱	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
帶狀疱疹	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
連續打嗝	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
髖部骨折	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
潮熱	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
高尿酸血症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
感覺減退	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
舌下神經病症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
低鎂血症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
低鈉血症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
感染	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
輸注部位疼痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
腹股溝疝氣	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
內耳症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
腸堵塞	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
黃疸	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
關節腫脹	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
嗜睡	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肝功能測試增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
局部感染	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
代謝性酸中毒	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
黏膜發炎	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)

不良事件較佳術語	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	總計 (N=99)
黏液糞便	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌肉拉傷	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌肉緊張	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌無力	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌肉骨骼胸痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
指甲病症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
鼻黏膜病症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
頸痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
神經痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
非心臟性胸痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
吞咽痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
口腔疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
口咽痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
胰臟炎	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
細菌性腹膜炎	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
光照性皮膚病	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
胸膜痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肺炎(Pneumonia)	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
痰咳(Productive cough)	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
全身搔癢病	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肺部疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
搔癢性皮疹	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
呼吸衰竭	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
過敏性鼻炎	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
鼻溢	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
季節性過敏	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
異物感	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
敗血性休克	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
竇性心動過緩	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
鼻竇疼痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
鼻竇炎	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
痰增加	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
蛛膜下出血	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
轉胺酶增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
腫瘤疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
尺骨骨折	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
上胃腸道出血	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
蕁麻疹	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
陰道感染	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
血管壓迫	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
心室性心搏過速	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)

表19.所有多伐那利單抗相關之不良事件(僅多伐那利單抗治療之群體)

不良事件較佳術語	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	總計 (N=99)
-任何AE -	32 (51.6%)	18 (48.6%)	50 (50.5%)
搔癢症	5 (8.1%)	4 (10.8%)	9 (9.1%)
疲勞	4 (6.5%)	2 (5.4%)	6 (6.1%)
噁心	5 (8.1%)	1 (2.7%)	6 (6.1%)
斑丘疹	3 (4.8%)	3 (8.1%)	6 (6.1%)
腹瀉	3 (4.8%)	2 (5.4%)	5 (5.1%)
發熱	3 (4.8%)	2 (5.4%)	5 (5.1%)
關節痛	1 (1.6%)	3 (8.1%)	4 (4.0%)
頭痛	3 (4.8%)	1 (2.7%)	4 (4.0%)
甲狀腺功能低下	4 (6.5%)	(0.0%)	4 (4.0%)
皮疹	1 (1.6%)	3 (8.1%)	4 (4.0%)
食慾降低	1 (1.6%)	2 (5.4%)	3 (3.0%)
甲狀腺功能亢進	2 (3.2%)	1 (2.7%)	3 (3.0%)
腫瘤加劇	3 (4.8%)	(0.0%)	3 (3.0%)
背部疼痛	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
便秘	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
免疫介導之肝炎	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
輸注相關之反應	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
不適	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
疼痛	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
肺炎(Pneumonitis)	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
腹脹	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
腹痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
腎上腺機能不足	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
丙胺酸轉胺酶增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
貧血	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
關節炎	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
天冬胺酸轉胺酶增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
乏力	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
咳嗽	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
譫妄	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
乾眼症	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
口乾	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
勞力性呼吸困難	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
腰腹疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
全身水腫	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
潮熱	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
高血糖症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
高鉀血症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
低血鉀症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
流感樣疾病	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
輸注部位疼痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
肝功能測試增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
淋巴球減少症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌肉痙攣	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌肉骨骼胸痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
指甲病症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
鼻黏膜病症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
口腔疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
胰臟炎	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
感覺異常	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
周邊感覺神經病變	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
全身搔癢病	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肺部疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
搔癢性皮疹	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
鼻溢	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
轉胺酶增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
腫瘤疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
嘔吐	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)

表20. 治療引發之重大不良事件的概述(僅多伐那利單抗治療之群體)

系統器官類別 較佳術語	個體暴露數目(N=99)									
	SAE n (%)					相關SAE n (%)				
	總計	第1-2級	第3級	第4級	第5級	總計	第1-2級	第3級	第4級	第5級
- 任何SAE-	31 (31.3%)	6 (6.1%)	24 (24.2%)	2 (2.0%)	3 (3.0%)	6 (6.1%)	1 (1.0%)	5 (5.1%)	(0.0%)	1 (1.0%)
胃腸道病症	7 (7.1%)	2 (2.0%)	5 (5.1%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
小腸堵塞	4 (4.0%)	1 (1.0%)	3 (3.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
腹痛	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
腹水	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
便秘	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
噁心	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
上胃腸道出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
呼吸道、胸部及縱隔病症	7 (7.1%)	2 (2.0%)	5 (5.1%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)
慢性阻塞性肺病	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
呼吸困難	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肋膜積液	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
急性呼吸衰竭	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肺炎(Pneumonitis)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)
呼吸衰竭	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
一般病症及投與部位病狀	5 (5.1%)	1 (1.0%)	4 (4.0%)	(0.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)
疲勞	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
全身水腫	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)
非心臟性胸痛	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
疼痛	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
發熱	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
感染及侵襲	5 (5.1%)	1 (1.0%)	5 (5.1%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
COVID-19	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
局部感染	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
細菌性腹膜炎	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肺炎(Pneumonia)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
敗血性休克	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
皮膚感染	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
泌尿道感染	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
代謝及營養病症	4 (4.0%)	(0.0%)	3 (3.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
酸中毒	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
食慾降低	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
高鉀血症	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
低鈉血症	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肝膽病症	3 (3.0%)	(0.0%)	3 (3.0%)	(0.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)
免疫介導之肝炎	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)
膽管炎	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)

	個體暴露數目(N=99)									
	SAE n (%)					相關SAE n (%)				
系統器官類別 較佳術語	總計	第1-2級	第3級	第4級	第5級	總計	第1-2級	第3級	第4級	第5級
損傷、中毒及手術併發症	2 (2.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
摔倒	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
蛛膜下出血	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肌肉骨骼及結締組織病症	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
背部疼痛	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肌肉骨骼疼痛	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
神經系統病症	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
顱內出血	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
半身輕癱	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
精神病症	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)
意識模糊狀態	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
譫妄	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)
心臟病症	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
心室性心搏過速	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
研究	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肝功能測試增加	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  dtdVersion="V1_3" fileName="C255806SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-08-
28">
 <ApplicantFileReference>37JD-350650-WO</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/337,471</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-05-02</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商阿克思生物科學有限公司(ARCUS BIOSCIENCES,
INC.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>ARCUS BIOSCIENCES, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">抗-TIGIT抗體及其用途</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>13</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>222</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..222</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWHISPSFKD
RVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARFQIPLLGAMAATLVVICTAVIVWALT
```

RKKKALRIHSVEGDLRRKSAGQEEWSPSAPSPPGSCVQAEAAPAGLCGEQRGEDCAELHDYFNVLSYRSLGNCSFFTETG
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q4">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NFGMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q6">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FISSGSSSIYYADTVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q8">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MRLDYYAMDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASKSISKYLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q12">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SGSTLQS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQHNEYPWT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

<INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q16">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKNLEWIGGINPNNGGTSYNQ
KFKGRATLTVDKSSSTAYMELRSLTSDDSAVYYCARPGWYNYAMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q18">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSISKYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAMYYCQQHNEYPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q20">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAFISSGSSSIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRLDYYAMDYWGQGTMVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q22">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q24">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAFISSGSSSIYYAD
TVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRLDYYAMDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
WSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seque
```

nce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q26">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASWCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向該個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體的類似治療，治療使得一或多種不良事件減少。

【請求項2】

一種用於治療有需要之人類個體之癌症的方法，其包含向該個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體，其中相比於用Fc致能性抗-TIGIT抗體治療，該個體經歷一或多種不良事件之可能性降低。

【請求項3】

如請求項1或2之方法，其中該Fc致能性抗-TIGIT抗體係選自AB308、BMS-986207、替瑞利尤單抗(tiragolumab)、維博利單抗(vibostolimab)、艾替利單抗(etigilimab)、歐司珀利單抗(ociperlimab)、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006、雷帕蘇塔單抗(ralzapastotug)及包含野生型IgG1 Fc區的Fc致能性版的多伐那利單抗(domvanalimab)。

【請求項4】

一種用於治療有需要之人類個體之癌症且相比於標準照護不顯著增加不良事件之可能性的方法，其包含向該個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體以及一或多種額外療法。

【請求項5】

一種用於減少用抗-TIGIT抗體治療癌症之人類個體所經歷的一或多種不良事件的方法，其包含向該個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體。

【請求項6】

一種用於減少用抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑治療癌症之人類個體所經歷的一或多種不良事件的方法，其包含向該個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑。

【請求項7】

如請求項6之方法，其中該免疫治療劑為檢查點抑制劑，視情況選自伊匹單抗(ipilimumab)、納武利尤單抗(nivolumab)、帕博利珠單抗(pembrolizumab)、測米匹單抗(cemiplimab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)及賽帕利單抗(zimberelimab)。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該不良事件為治療相關之不良事件、治療引發之不良事件、免疫相關之不良事件、治療相關免疫相關之不良事件、導致治療中止之治療相關不良事件、導致治療中斷之治療相關不良事件、導致治療中止之重大不良事件、導致治療中斷之重大不良事件、重大不良事件、3級或更高之重大不良事件、或3級或更高之治療相關不良事件。

【請求項9】

如請求項8之方法，其中該免疫相關之不良事件係選自：

(i)皮膚或皮下組織病症、腸胃病症、肝膽病症、內分泌病症或呼吸道、胸部或縱隔病症；

(ii)皮膚或皮下組織病症；

(iii)皮疹、口腔黏膜炎、口乾、結腸炎、腹瀉、肝炎、肺炎、內分泌病、垂體炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、腎上腺機能不足、糖尿病或其組合；

(iv)關節炎、肝炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、輸注相關之反應、斑丘疹、肺炎、搔癢症、牛皮癬、皮疹、面部腫脹或其組合；或

(v)輸注相關之反應、斑丘疹、搔癢症、牛皮癬、皮疹或其組合。

【請求項10】

一種用於減少用抗-TIGIT抗體治療癌症之人類個體所經歷的一或多次劑量減少、暫時性治療中斷或治療中止的方法，其包含向該個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體。

【請求項11】

一種用於減少用抗-TIGIT抗體及額外免疫治療劑治療癌症之人類個體所經歷的一或多次劑量減少、暫時性治療中斷或治療中止的方法，其包含向該個體投與相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的抗-TIGIT抗體。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中該免疫治療劑為檢查點抑制劑，視情況選自伊匹單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、測米匹單抗、阿維魯單抗、

德瓦魯單抗、阿特珠單抗及賽帕利單抗。

【請求項13】

如請求項10至12中任一項之方法，該方法進一步包含相比於包含Fc致能性抗-TIGIT抗體的類似治療，減少一或多種免疫相關之不良事件。

【請求項14】

如請求項13之方法，其中該免疫相關之不良事件係選自：

(i)皮膚或皮下組織病症、腸胃病症、肝膽病症、內分泌病症或呼吸道、胸部或縱隔病症；

(ii)皮膚或皮下組織病症；

(iii)皮疹、口腔黏膜炎、口乾、結腸炎、腹瀉、肝炎、肺炎、內分泌病、垂體炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、腎上腺機能不足、糖尿病或其組合；

(iv)關節炎、肝炎、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、輸注相關之反應、斑丘疹、肺炎、搔癢症、牛皮癬、皮疹、面部腫脹或其組合；或

(v)輸注相關之反應、斑丘疹、搔癢症、牛皮癬、皮疹；或其組合。

【請求項15】

如前述請求項中任一項之方法，其中投與包含一或多個給藥週期。

【請求項16】

如請求項15之方法，其中給藥週期包含每2週一次、每3週一次或每4週一次向該個體投與該抗-TIGIT抗體。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之方法，其中該抗-TIGIT抗體以約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg或約25 mg/kg之劑量向該個體投

與。

【請求項18】

如請求項1至16中任一項之方法，其中該抗-TIGIT抗體以約500 mg至約2000 mg、約600 mg至約800 mg、約900 mg至約1200 mg、約1200 mg至約1600 mg或約1200 mg至約1500 mg之劑量向該個體投與。

【請求項19】

如請求項15之方法，其中給藥週期包含以每三週一次約1200 mg之劑量或以每四週一次約1600 mg之劑量向該個體投與該抗-TIGIT抗體。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之方法，其進一步包含投與一或多種額外治療劑，其中該一或多種額外治療劑視情況為免疫治療劑、化學治療劑、化學治療方案或其組合。

【請求項21】

如請求項20之方法，其中該免疫治療劑為

檢查點抑制劑，視情況選自伊匹單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、測米匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗及賽帕利單抗；或

ATP-腺苷軸靶向劑，視情況選自$A_{2a}R$拮抗劑、$A_{2b}R$拮抗劑、$A_{2a}R$及$A_{2b}R$拮抗劑、CD73抑制劑及CD39抑制劑。

【請求項22】

如請求項20之方法，其中該化學治療方案為含氟嘧啶化學療法或含鉑化學療法。

【請求項23】

如請求項22之方法，其中該含氟嘧啶化學療法為氟尿嘧啶且該含鉑化學療法為卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)或奧沙利鉑(oxaliplatin)。

【請求項24】

如請求項22之方法，其中該化學治療方案為FOLFOX、CAPOX、順鉑及培美曲塞(pemetrexed)、卡鉑及培美曲塞、卡鉑及紫杉醇(paclitaxel)或卡鉑及奈米粒子白蛋白結合型紫杉醇(nab-paclitaxel)。

【請求項25】

如前述請求項中任一項之方法，其中與一或多種活化人類FcγR之結合減少的該抗-TIGIT抗體為具有降低的與一或多種活化人類FcγR結合之能力的人類IgG4或人類IgG1。

【請求項26】

如前述請求項中任一項之方法，其中與一或多種活化人類FcγR之結合減少的該抗-TIGIT抗體不結合於一或多種活化人類FcγR。

【請求項27】

如前述請求項中任一項之方法，其中該抗-TIGIT抗體包含：包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列的重鏈CDR2、包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的重鏈CDR3、包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列的輕鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的輕鏈CDR2及包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【請求項28】

如前述請求項中任一項之方法，其中該抗-TIGIT抗體包含與SEQ ID NO: 8或10具有至少90%序列一致性之重鏈可變區及與SEQ ID NO: 9或11具有至少90%序列一致性之輕鏈可變區。

【請求項29】

如前述請求項中任一項之方法，其中該抗-TIGIT抗體包含與SEQ ID NO: 12具有至少90%序列一致性之重鏈及與SEQ ID NO: 13具有至少90%序列一致性之輕鏈。

【請求項30】

如前述請求項中任一項之方法，其中該抗-TIGIT抗體與多伐那利單抗結合於TIGIT之相同的抗原決定基，或該抗-TIGIT抗體競爭性地抑制至少50%多伐那利單抗與人類TIGIT之結合。

【請求項31】

如前述請求項中任一項之方法，其中該癌症為實體腫瘤，視情況其中該腫瘤為局部晚期及/或不可切除腫瘤；轉移性腫瘤；復發性腫瘤；不再對治療有反應之腫瘤，視情況其中該治療為標準照護、檢查點抑制劑、PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑；或其任何組合。

【請求項32】

如請求項31之方法，其中該癌症為肺癌、生殖泌尿癌或胃腸癌。

【請求項33】

如請求項32之方法，其中該癌症為肺癌。

【請求項34】

如請求項33之方法，其中該肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)，視情況其中該癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的，(ii)不再對治療有反應，視情況其中該治療為標準照護、檢查點抑制劑、PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑，或(iii) (i)及(ii)之組合。

【請求項35】

如請求項34之方法，其中該肺癌為鱗狀或非鱗狀、不可切除之局部晚期疾病或轉移性疾病。

【請求項36】

如請求項33至35中任一項之方法，其中該個體未曾經受檢查點抑制劑治療。

【請求項37】

如請求項33至35中任一項之方法，其中該個體經歷過檢查點抑制劑治療。

【請求項38】

如請求項32之方法，其中該癌症為胃腸癌。

【請求項39】

如請求項38之方法，其中該胃腸癌為食道癌、胃癌、大腸直腸癌、胰臟癌或肝癌，視情況其中該癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸如標準照護、檢查點抑制劑、PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑之治療有反應。

【請求項40】

如請求項39之方法，其中該胃腸癌為食道癌或胃癌，視情況其中該癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸如標準照護之治療有反應。

【請求項41】

如請求項40之方法，其中該胃腸癌為食道腺癌、食道鱗狀細胞癌、胃食道接合處腺癌或胃腺癌，視情況其中該癌症(i)係局部晚期的、不可切除的、局部晚期不可切除的或轉移性的及/或(ii)不再對諸如標準照護之治

療有反應。

【請求項42】

如請求項41之方法，其中該癌症為NSCLC、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、腎細胞癌(RCC)、乳癌、大腸直腸癌(CRC)、黑色素瘤、膀胱癌、卵巢癌、子宮內膜癌、梅克爾細胞(Merkel Cell)或胃食道癌。

【請求項43】

如前述請求項中任一項之方法，其中以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，該癌症之PD-L1表現為TPS ≥ 50%。

【請求項44】

如請求項1至42中任一項之方法，其中以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，該PD-L1對應於TPS < 50%。

【請求項45】

如請求項44之方法，其中以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，該癌症之PD-L1表現為約1-10%、約10%-20%、約20-30%、約30-40%、約40-49%、約1-49%、約1-25%或約25-49%。

【請求項46】

如請求項44之方法，其中以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，該癌症之PD-L1表現< 1%。

【請求項47】

如前述請求項中任一項之方法，其中該癌症為高腫瘤突變負荷(tumor mutational burden-high，TMB-H；≥10個突變/百萬鹼基(mut/Mb)，以FDA批准之測試測定)。

【請求項48】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該癌症不為TMB-H。

【請求項49】

如前述請求項中任一項之方法，其中該癌症在ALK、EGFR、ROS、BRAF或NTRK中不具有可採取治療行動的(actionable)致癌突變及/或具有野生型ALK、EGFR、ROS、BRAF及/或NTRK。

【請求項50】

如前述請求項中任一項之方法，其中該癌症表現或過度表現選自CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT及CD8-Ki67之一或多種經生物標記物。

【請求項51】

如請求項1、2、3、5或10中任一項之方法，其中相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的該抗-TIGIT抗體為多伐那利單抗且亦向該個體投與治療有效量之PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑。

【請求項52】

如請求項4、6或11中任一項之方法，其中相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的該抗-TIGIT抗體為多伐那利單抗且額外藥劑為PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑。

【請求項53】

如請求項51或52之方法，其中該癌症為局部晚期、轉移性或不可切除的非小細胞肺癌(NSCLC)或局部晚期且不可切除的NSCLC，視情況其中多伐那利單抗以每三週一次約1200 mg之劑量或以每四週一次約1600 mg之劑量投與。

【請求項54】

如請求項53之方法，其中該癌症為轉移性NSCLC，且多伐那利單抗

及該PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑與化學治療劑或化學治療方案組合作為第一線治療投與。

【請求項55】

如請求項54之方法，其中該癌症為

轉移性非鱗狀NSCLC，且多伐那利單抗及該PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑與化學治療方案組合投與，視情況其中該化學治療方案為培美曲塞及含鉑化學療法；或

轉移性鱗狀NSCLC，且多伐那利單抗及該PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑與化學治療方案組合投與，視情況其中該化學治療方案為紫杉烷及含鉑化學療法。

【請求項56】

如請求項53之方法，其中該癌症為局部晚期或轉移性NSCLC，且多伐那利單抗及該PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑在無額外治療劑之情況下作為第一線治療投與。

【請求項57】

如請求項53之方法，其中該癌症為局部晚期或轉移性NSCLC，且多伐那利單抗及該PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑與$A_{2a}R$及/或$A_{2b}R$拮抗劑或CD73抑制劑組合作為第一線治療投與。

【請求項58】

如請求項53之方法，其中該癌症為轉移性NSCLC，且多伐那利單抗及該PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑視情況與一或多種額外治療劑組合作為第二線治療或更後線治療投與。

【請求項59】

如請求項58之方法，其中該個體在用含鉑化學療法、檢查點抑制劑或靶向療法治療時或在其之後具有疾病進展，視情況其中該檢查點抑制劑為PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑，視情況其中該靶向療法為酪胺酸激酶抑制劑。

【請求項60】

如請求項58或59之方法，其中在無額外治療劑之情況下投與多伐那利單抗及該PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑。

【請求項61】

如請求項58或59之方法，其中向該個體投與和多伐那利單抗及該PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑組合之額外治療劑，視情況其中各額外治療劑係選自$A_{2a}R$拮抗劑、$A_{2b}R$拮抗劑、$A_{2a}R/A_{2b}R$拮抗劑、CD73抑制劑、化學治療劑或化學治療方案。

【請求項62】

如請求項53之方法，其中該癌症為局部晚期不可切除的NSCLC，且該個體之疾病在化學放射療法之後尚未進展，視情況其中在無額外治療劑之情況下投與多伐那利單抗及該PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑。

【請求項63】

如請求項51或52之方法，其中該癌症為IB期、II期或III期NSCLC，且多伐那利單抗及該PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑在完全手術切除之後作為輔助治療投與，視情況其中多伐那利單抗以每三週一次約1200 mg之劑量或以每四週一次約1600 mg之劑量投與。

【請求項64】

如請求項51或52之方法，其中該癌症為可切除的NSCLC，且多伐那

利單抗及該PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑在前導性背景(neoadjuvant setting)中與包含含鉑化學療法之化學治療方案組合投與。

【請求項65】

如請求項53至64中任一項之方法，其中該癌症：在表皮生長因子(EGFR)或退行性淋巴瘤激酶(ALK)中無可採取治療行動的致癌突變；及/或以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，該癌症之PD-L1表現≥ 1%、≥ 5%、≥ 10%或≥ 50%。

【請求項66】

如請求項51或52之方法，其中該癌症為食道、胃食道接合處(GEJ)或胃腺癌(GA)，視情況其中多伐那利單抗以每三週一次約1200 mg之劑量或以每四週一次約1600 mg之劑量投與。

【請求項67】

如請求項66之方法，其中該食道、GEJ或GA癌症為局部晚期不可切除的或轉移性的，且多伐那利單抗及該PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑與化學治療劑或化學治療方案組合作為第一線治療投與。

【請求項68】

如請求項67之方法，其中多伐那利單抗及該PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑與包含含氟嘧啶及含鉑化學療法之化學治療方案組合投與。

【請求項69】

如請求項66之方法，其中該食道、GEJ或GA癌症為局部晚期、局部晚期不可切除的或轉移性的，且多伐那利單抗及該PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑在視情況無額外治療劑之情況下作為第二線治療或更後線治療投與。

【請求項70】

如請求項69之方法，其中該個體在使用一或多線療法時或在其之後具有疾病進展，該一或多線療法包含含鉑化學療法、含氟嘧啶化學療法、檢查點抑制劑、靶向劑或其任何組合，視情況其中該檢查點抑制劑為PD-1拮抗劑或PD-L1拮抗劑，視情況其中該靶向劑為HER2/neu靶向療法。

【請求項71】

如請求項66之方法，其中該個體已完全切除食道或GEJ癌症與殘餘病理性疾病且已接受前導性化學放射療法。

【請求項72】

如請求項66至71中任一項之方法，其中以臨床驗證之PD-L1 IHC分析或FDA批准之測試量測，該癌症之PD-L1表現≥ 1%、≥ 5%、≥ 10%或≥ 50%。

【請求項73】

如前述請求項中任一項之方法，其中治療使得腫瘤尺寸減少、腫瘤數目減少、轉移減少、疾病穩定、部分反應、完全反應或其組合。

【請求項74】

如前述請求項中任一項之方法，其中相比於安慰劑或標準照護，該治療使得總存活率、無進展存活率、疾病控制率、總反應率或其組合得到改善。

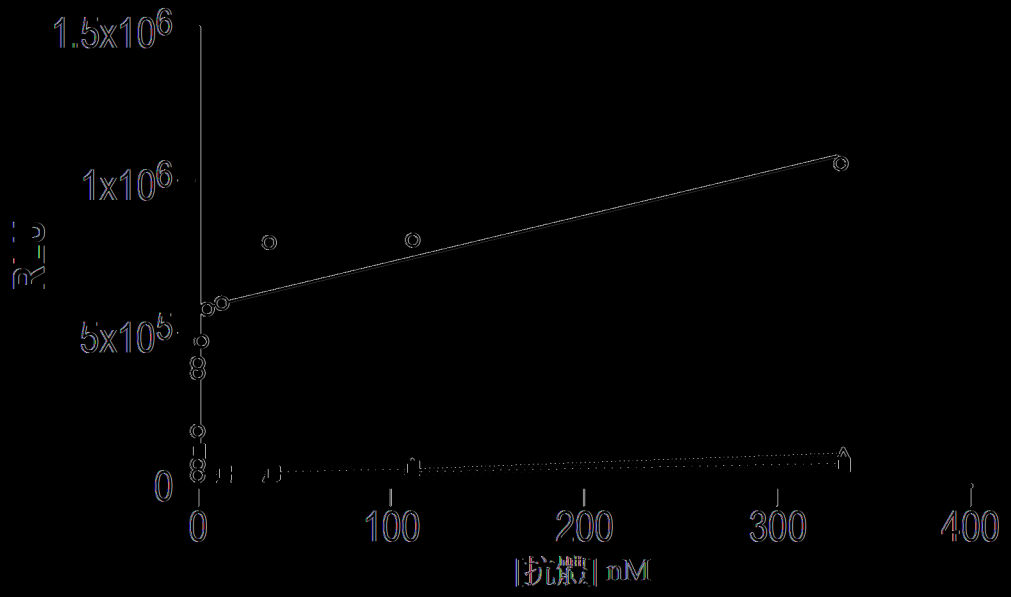
【請求項75】

如前述請求項中任一項之方法，其中相比於安慰劑或標準照護，該治療使得達至進展之時間增加、無疾病存活率增加、反應持續時間增加、臨床益處持續時間增加、達至治療失敗之時間增加或其任何組合。

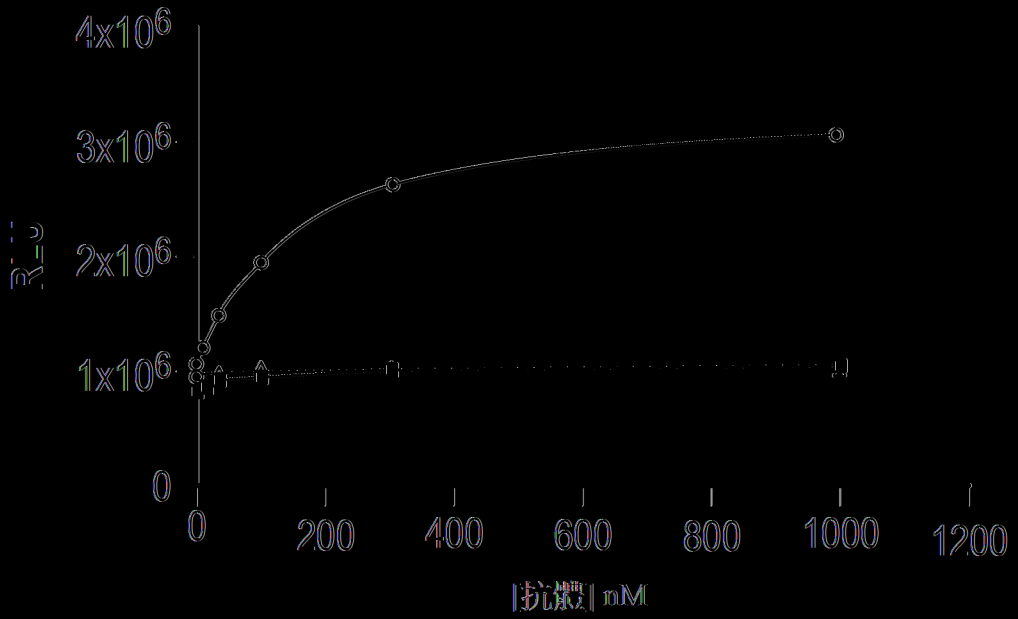
【請求項76】

如前述請求項中任一項之方法，其中相比於野生型(WT)人類IgG1與一或多種活化人類FcγR之結合減少的該抗-TIGIT抗體經調配供稀釋作為水溶液，其包含約10 mg/mL至約100 mg/mL抗體或約20 mg/mL至約60 mg/mL抗體；含有約15至約30 mM組胺酸/組胺酸-Cl的緩衝劑；約5%至約10% (重量/體積)之選自由蔗糖、右旋糖、海藻糖、山梨糖醇及甘露糖醇組成之群的賦形劑；約0 mg/mL至約10 mg/mL NaCl；及約0.05 mg/mL至約0.6 mg/mL聚山梨醇酯80。

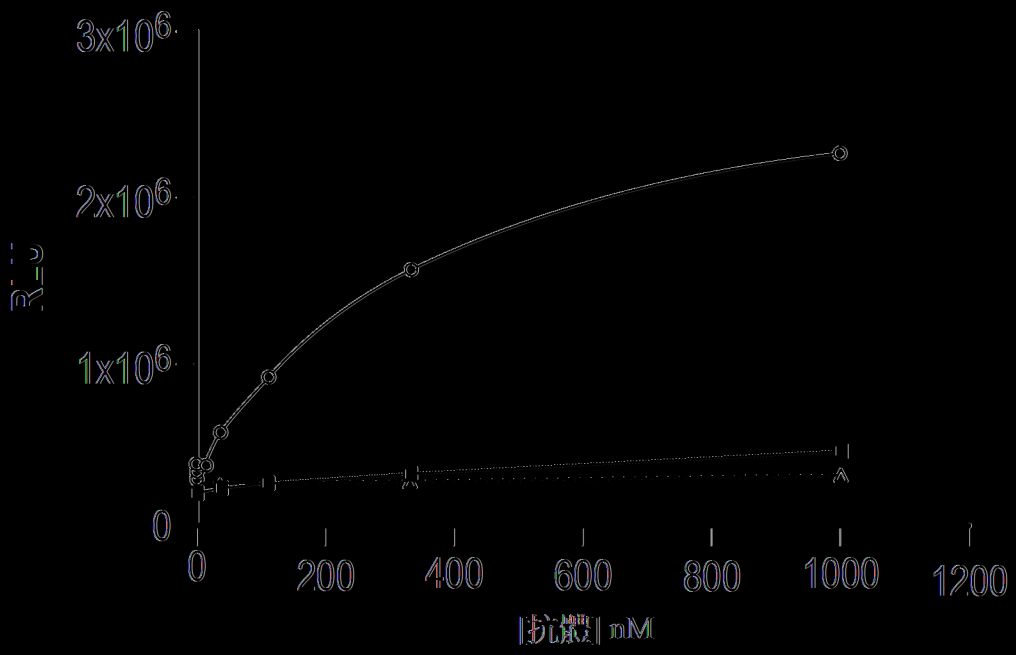
[發明圖式]


1.5x10^6
1x10^6
5x10^5
0
0
100
200
300
400
[抗體] nM

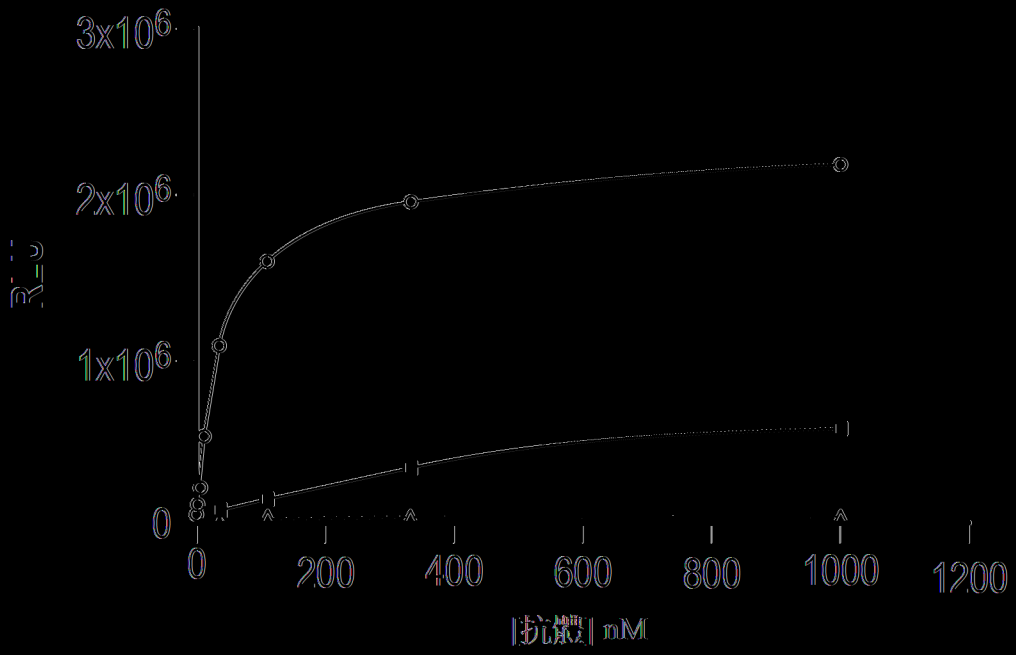
[圖1A]


4x10^6
3x10^6
2x10^6
1x10^6
0
0
200
400
600
800
1000
1200
[抗體] nM

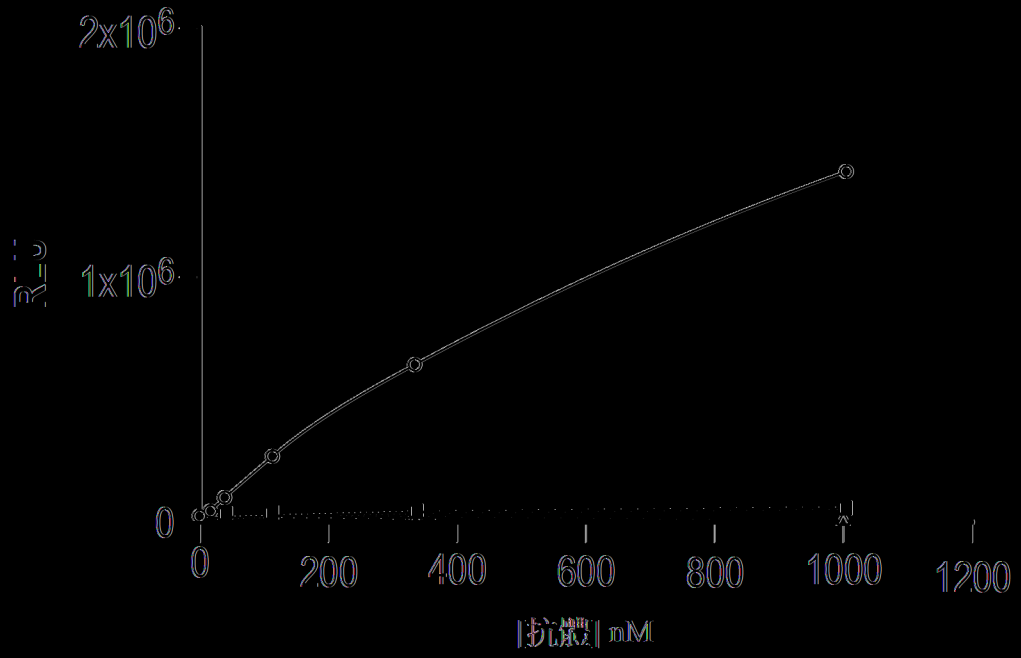
[圖1B]


3x10^6
2x10^6
1x10^6
0
0
200
400
600
800
1000
1200
抗體 nM

(圖1C)


3x10^6
2x10^6
1x10^6
0
0
200
400
600
800
1000
1200
抗體 nM

(圖1D)

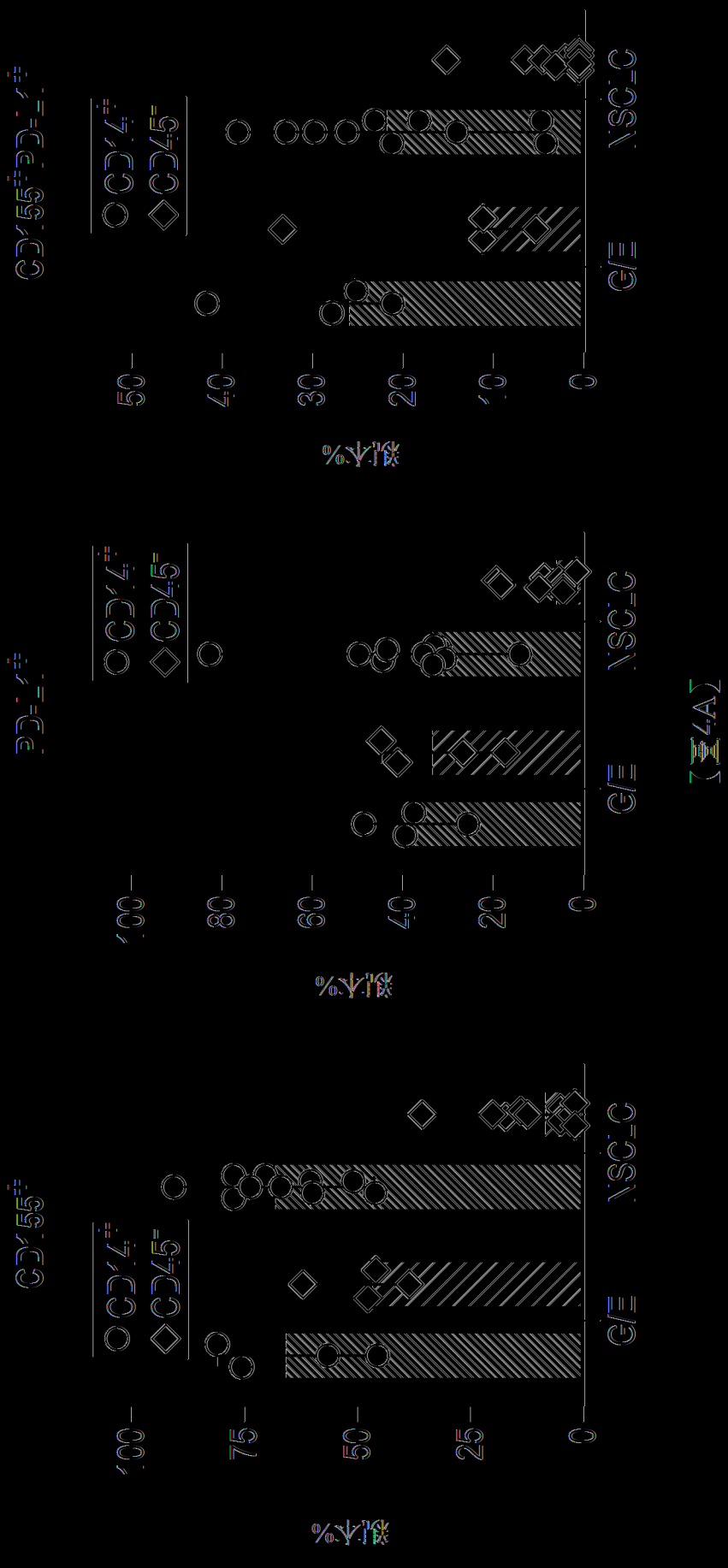


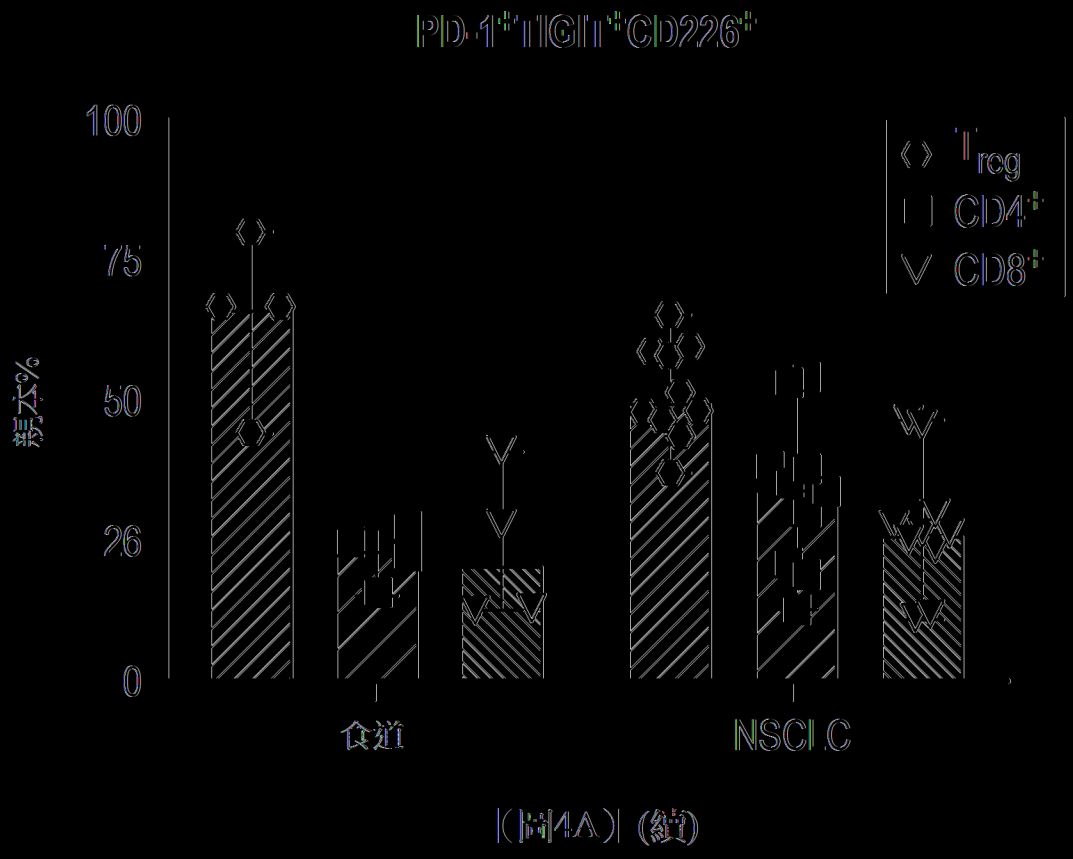
(圖13)

C108
C108
C108

A3'54
A3'54
A3'54

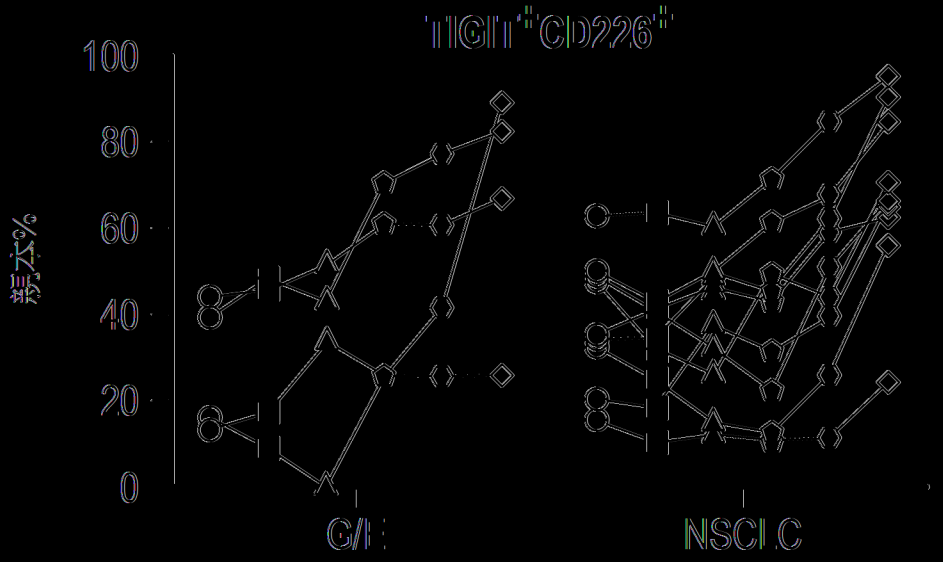
AB'54
CC'33
FIG.
0.26
FIG.
38.7
FIG.
50.1
FIG.

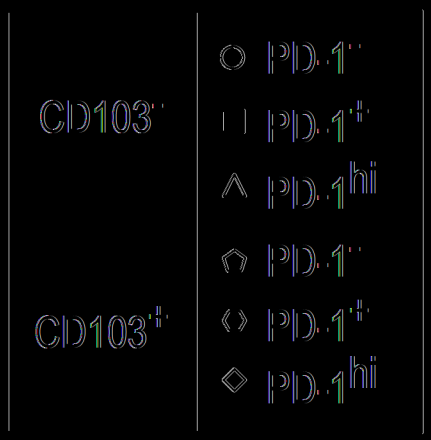

100
75
50
25
0
%
A社
B社
C社
D社
E社
F社
G社
H社
I社
J社
K社
L社
M社
N社
O社
P社
Q社
R社
S社
T社
U社
V社
W社
X社
Y社
Z社

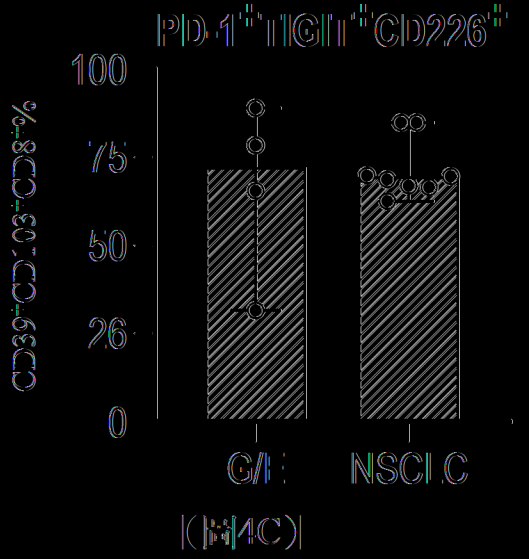


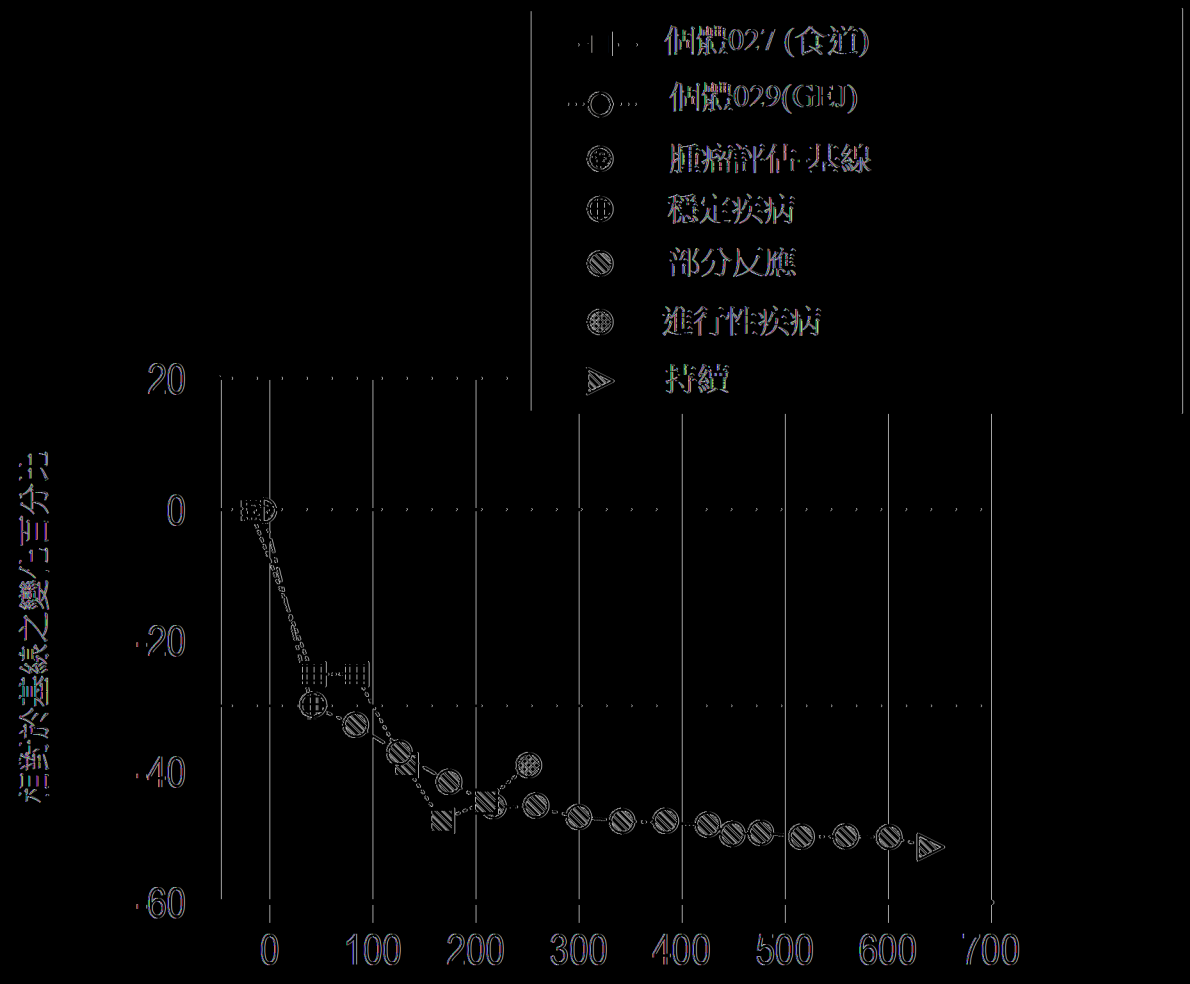
(續)

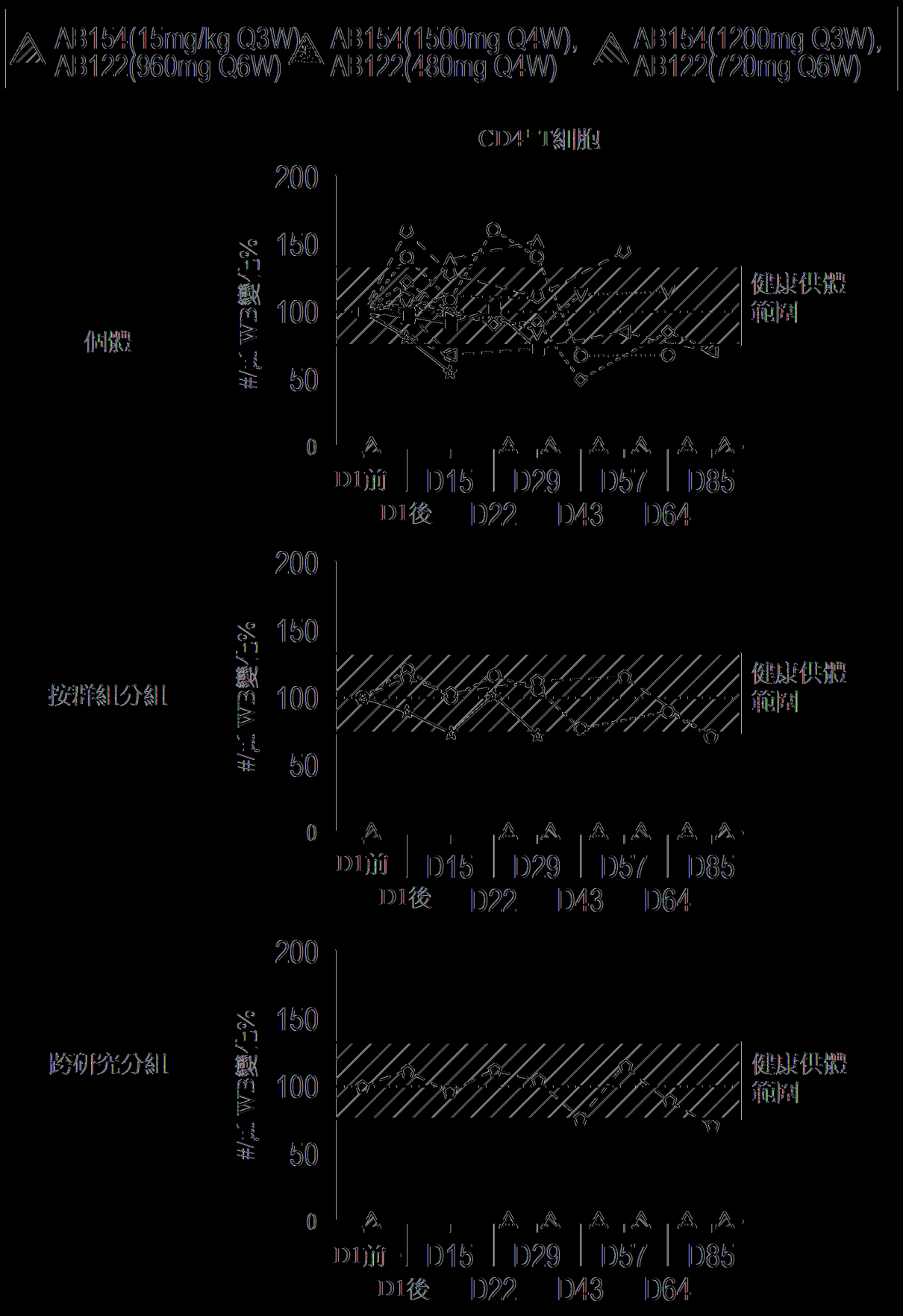
圖 3
圖 2
圖 1
0
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0
1.1
1.2
1.3
1.4
1.5
1.6
1.7
1.8
1.9
2.0
2.1
2.2
2.3
2.4
2.5
2.6
2.7
2.8
2.9
3.0
3.1
3.2
3.3
3.4
3.5
3.6
3.7
3.8
3.9
4.0
4.1
4.2


TIGIT+CD226+
100
80
60
40
20
0
%
C/E
NSCLC


CD103-
PD-1+
PD-1hi
CD103+
PD-1+
PD-1hi


PD-1+TIGIT+CD226+
CD39+CD103+CD8+%
100
75
50
25
0
C/E
NSCLC
(n=4)

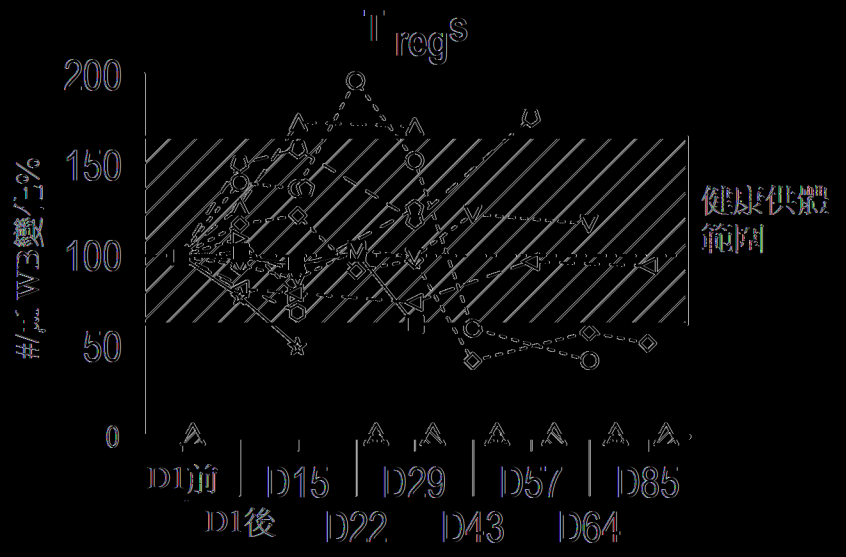

個體027 (食道)
個體029(GEJ)
腫瘤評估基線
穩定疾病
部分反應
進行性疾病
持續
20
0
-20
-40
-60
0
100
200
300
400
500
600
700
研究日
[(與SA)]


AB154(15mg/kg Q3W)
AB122(960mg Q6W)
AB154(1500mg Q4W),
AB122(480mg Q4W)
AB154(1200mg Q3W),
AB122(720mg Q6W)
CD4+ T細胞
個體
按群組分組
跨研究分組
絕對數值 (cells/μL)
200
150
100
50
0
健康供體
範圍
D1前
D15
D29
D57
D85
D1後
D22
D43
D64

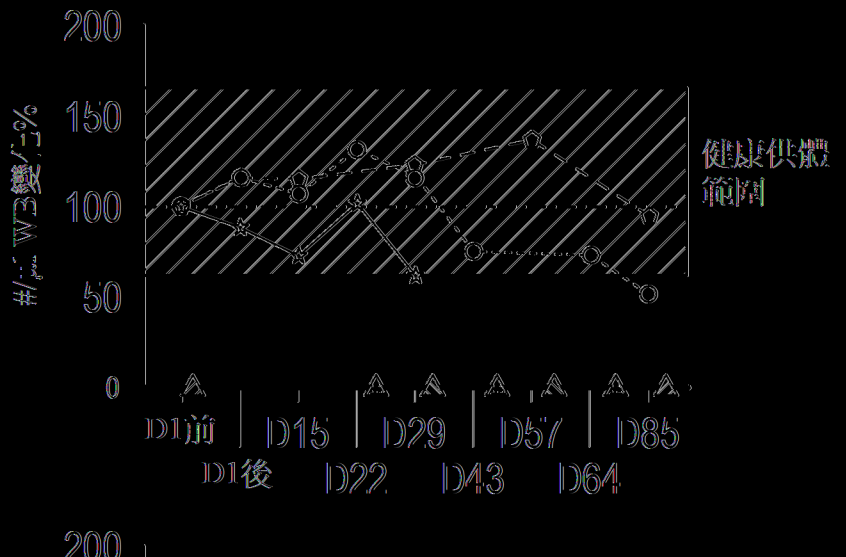
圖(圖6)

AB154(15mg/kg Q3W), AB122(960mg Q6W)
AB154(1500mg/kg Q4W), AB122(480mg Q4W)
AB154(1200mg/kg Q3W), AB122(720mg Q6W)

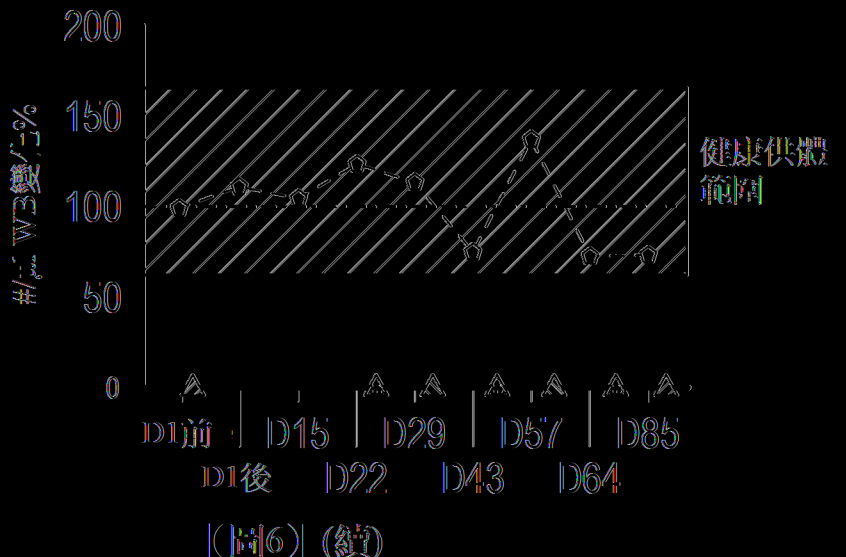
個體



按群組分組



跨研究分組



(圖6)(續)

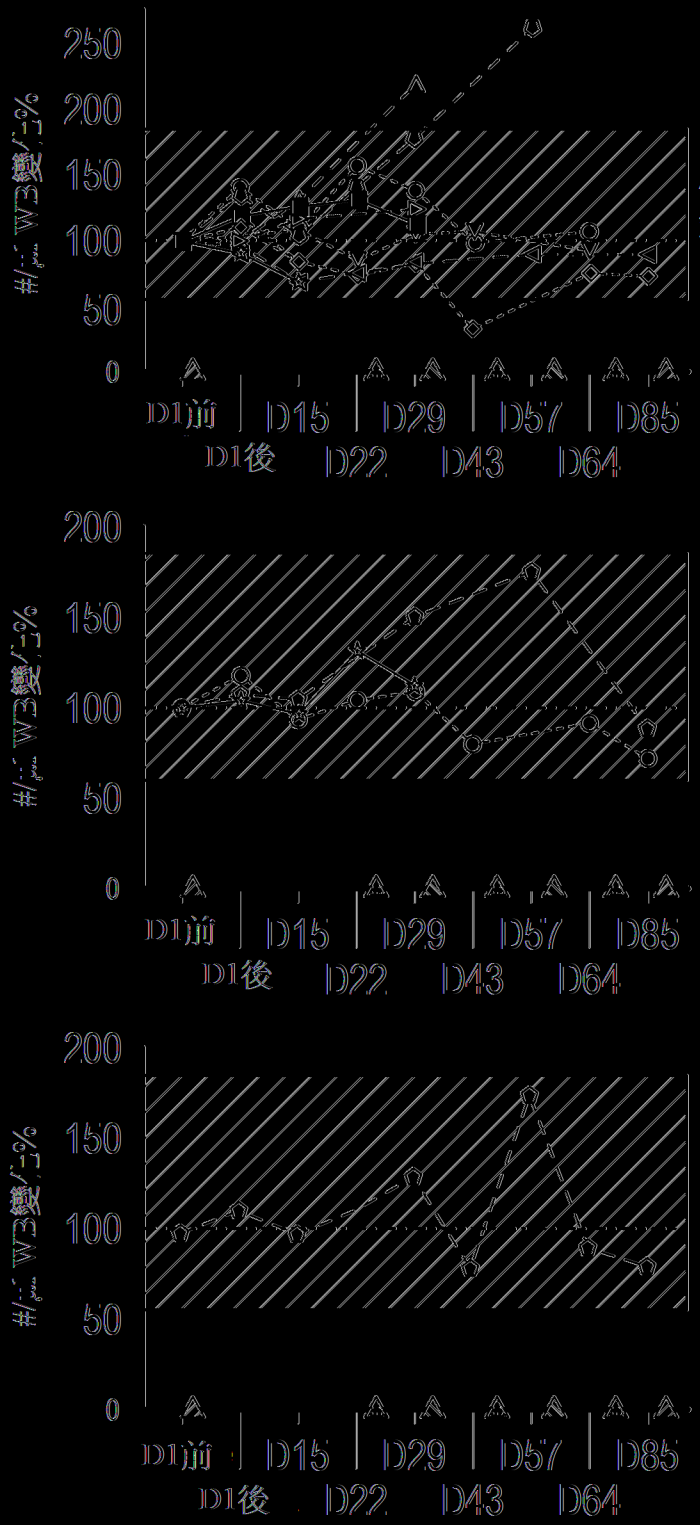
AB154(15mg/kg Q3W)
AB122(960mg Q6W)
AB154(1500mg Q4W),
AB122(480mg Q4W)
AB154(1200mg Q3W),
AB122(720mg Q6W)

CD8+ T細胞

個體

按群組分組

跨研究分組



[圖6] (續)

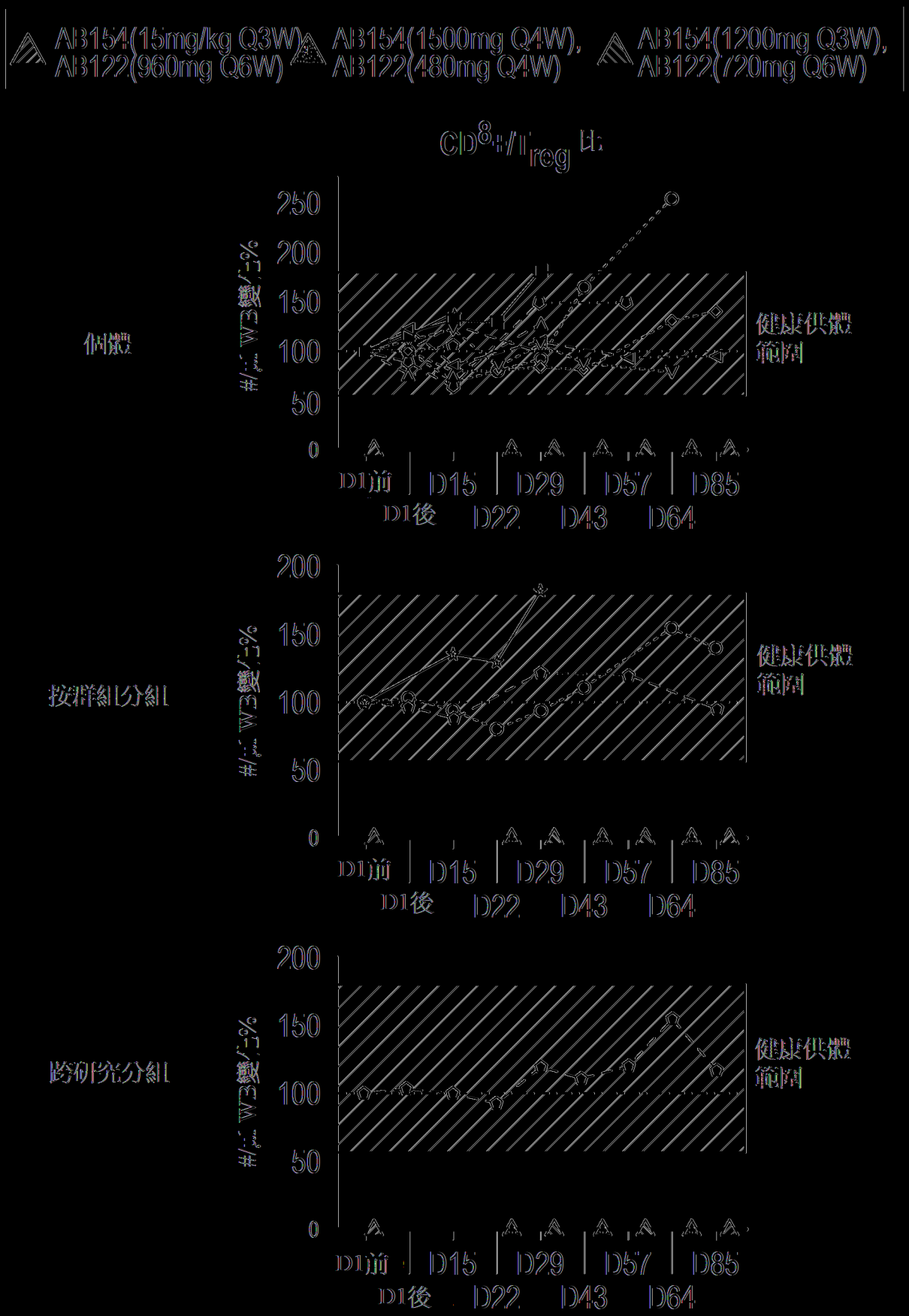
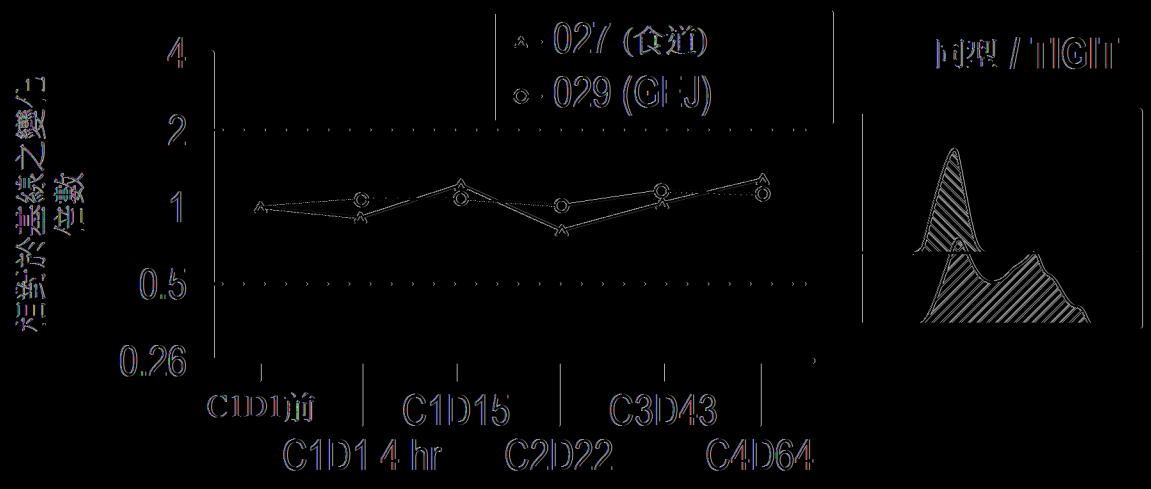

AB154(15mg/kg Q3W)
AB122(960mg Q6W)
AB154(1500mg Q4W),
AB122(480mg Q4W)
AB154(1200mg Q3W),
AB122(720mg Q6W)
CD8+/Treg 比
個體
按群組分組
跨研究分組
250
200
150
100
50
0
健康供體
範圍
D1前
D15
D29
D57
D85
D1後
D22
D43
D64

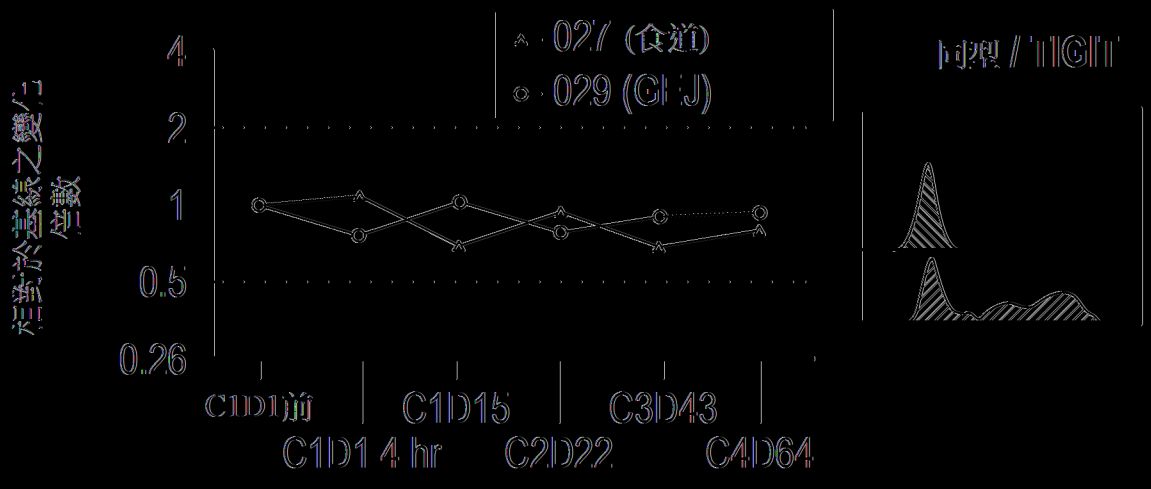
圖6 (續)

CD3
F'oXP3
HSC-H1
CD8
SSC-A
CD3

(T之) CD8+%

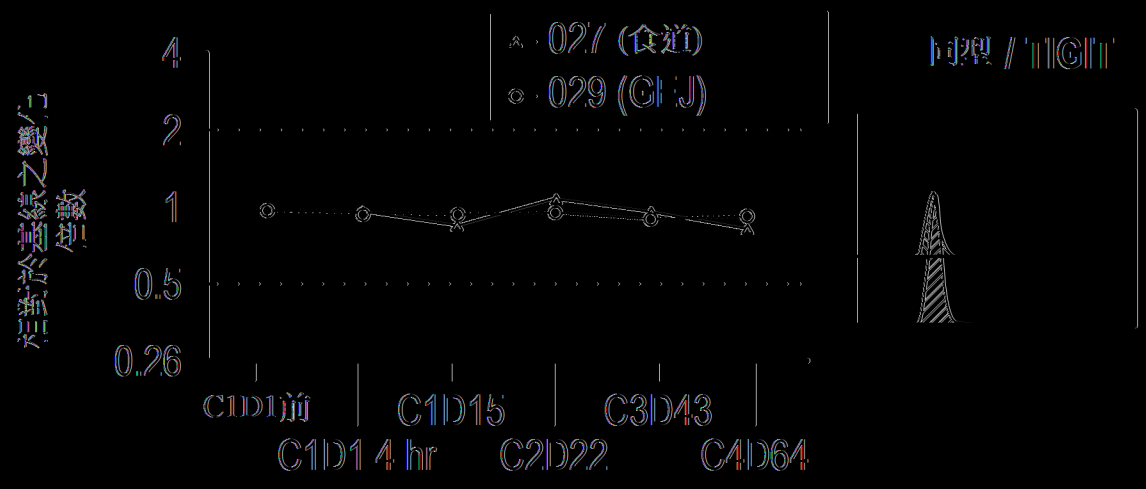


(T之) T_{reg}%

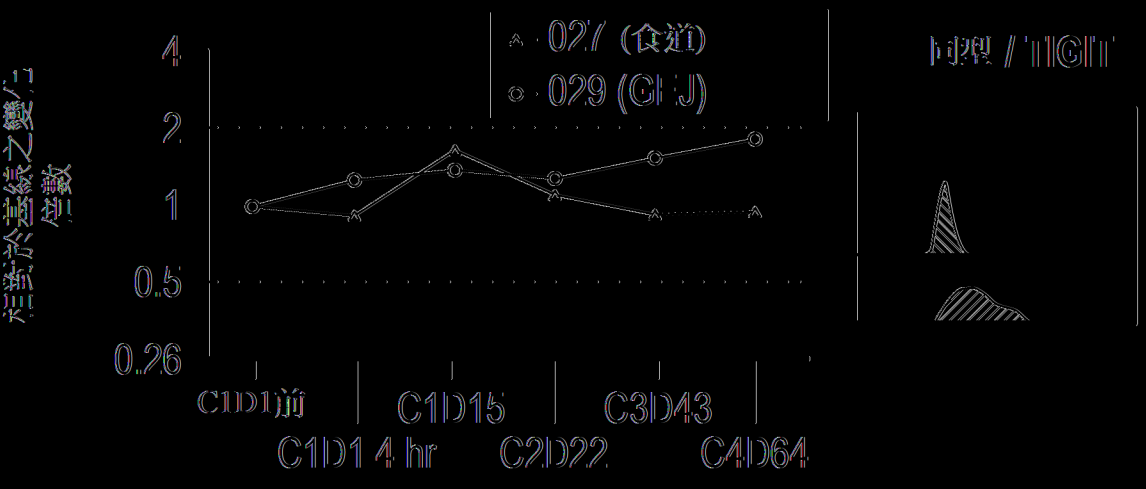


|(附7B)|

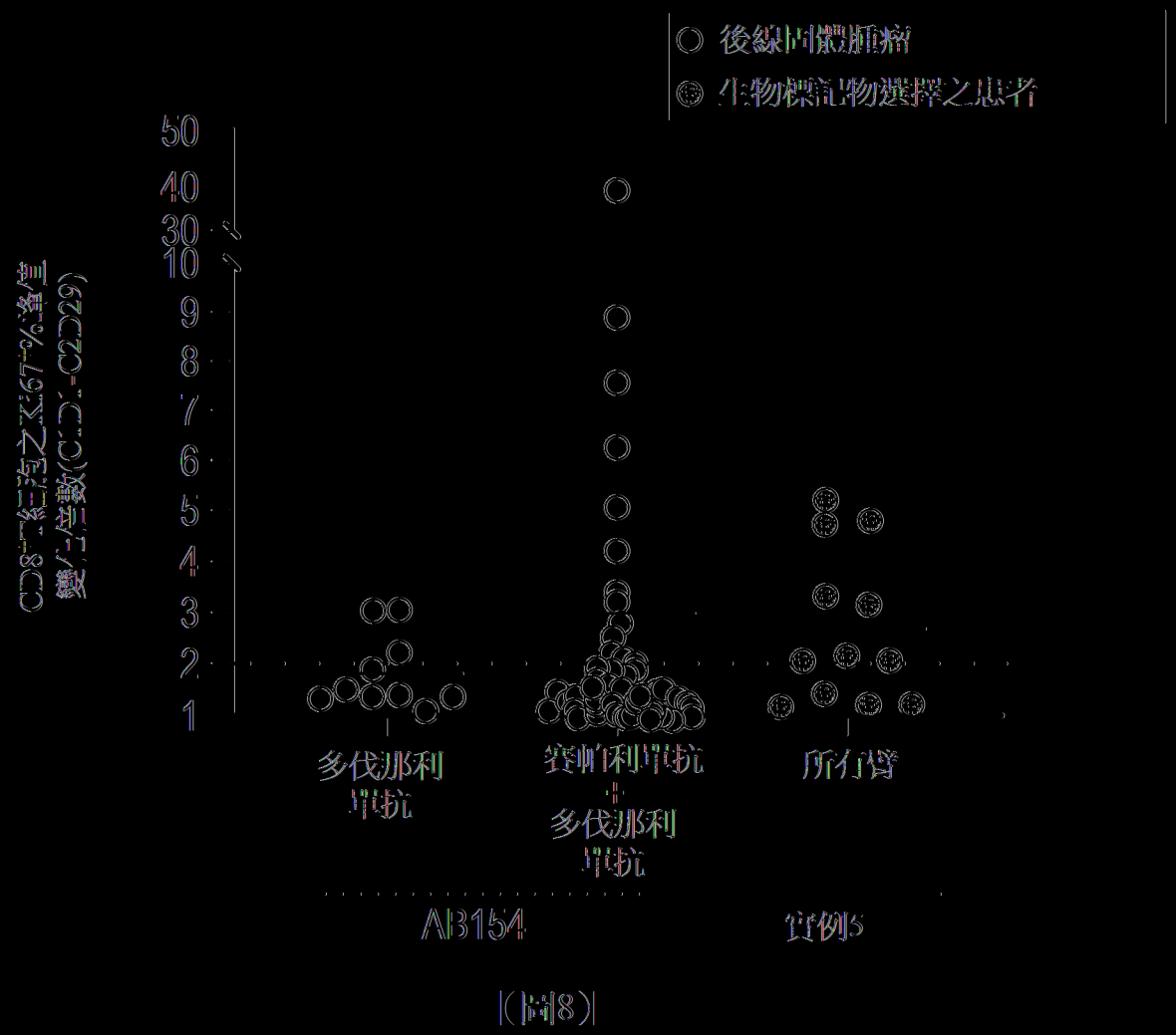
(T之) CD4%



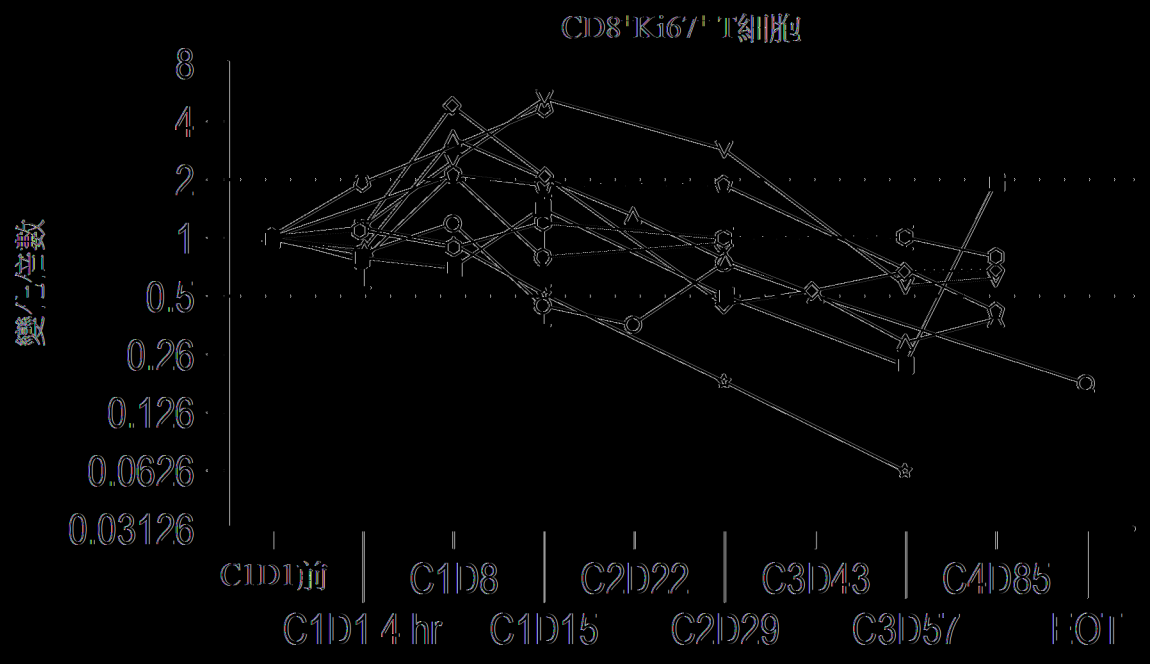
(Lin⁻之) NK%



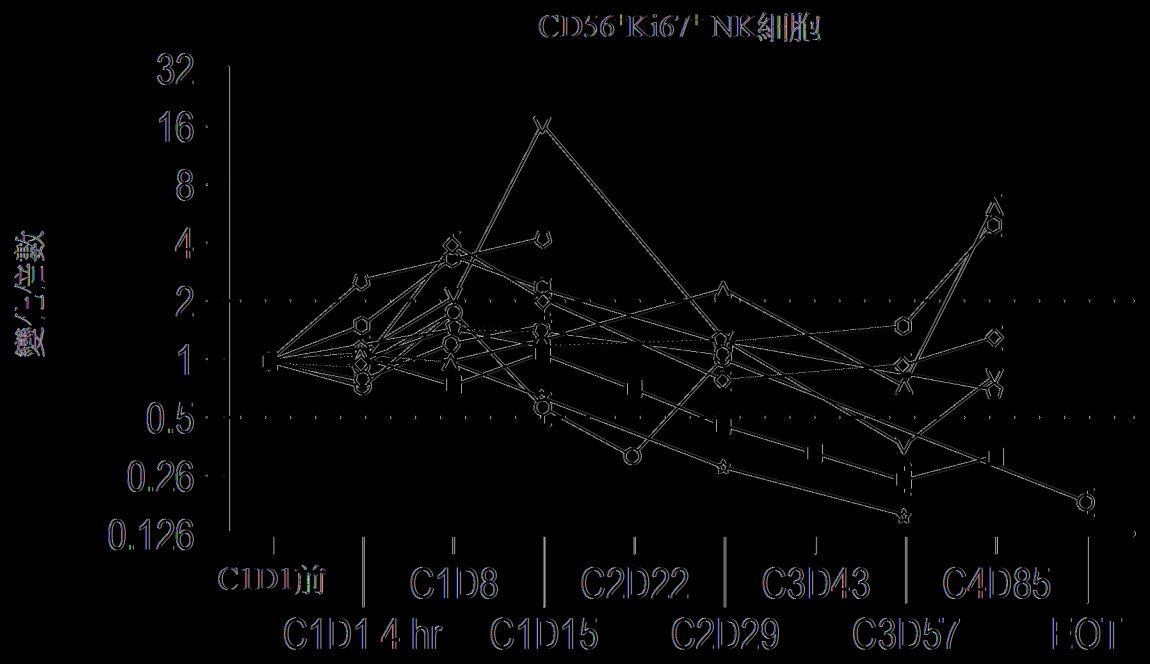
|(圖/B)| (續)


後線中樞腫瘤
生物標記物選擇之患者
CD8+細胞之Ki-67+%變化
(C2D1 - C2D29)
50
40
30
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
多伐那利
單抗
賽咖利單抗
+
多伐那利
單抗
所有臂
AB154
實例5

|(圖8)|


CD8+Ki67+ T細胞
8
4
2
1
0.5
0.26
0.126
0.0626
0.03126
C1D1前
C1D8
C2D22
C3D43
C4D85
C1D1 4 hr
C1D15
C2D29
C3D57
EOT

(圖9A)


CD56+Ki67+ NK細胞
32
16
8
4
2
1
0.5
0.26
0.126
C1D1前
C1D8
C2D22
C3D43
C4D85
C1D1 4 hr
C1D15
C2D29
C3D57
EOT

(圖9B)

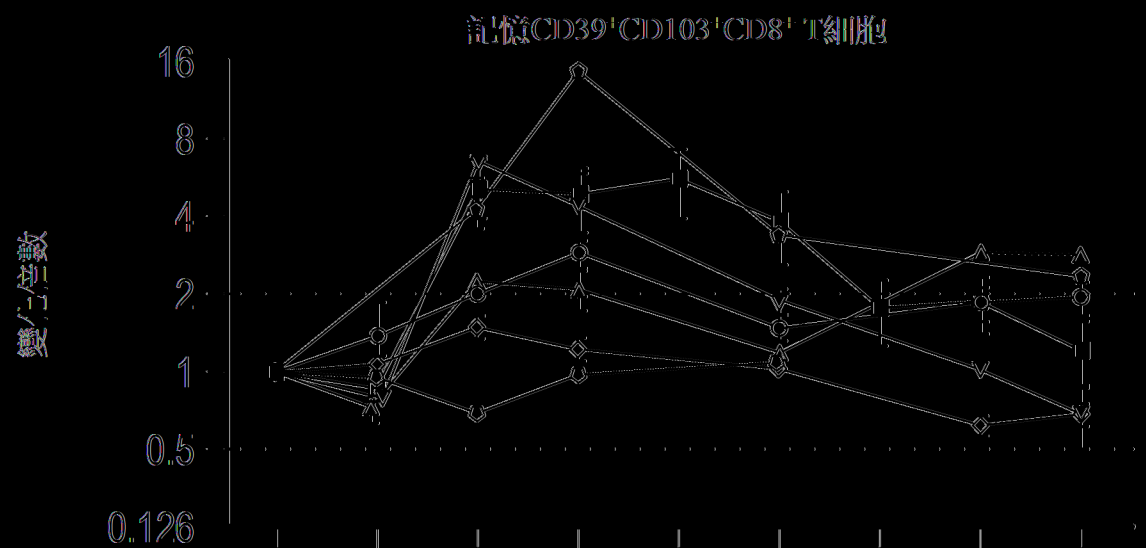

循環CD39+CD103+CD8+ T細胞
16
8
4
2
1
0.5
0.126
C1D1前
C1D8
C2D22
C3D43
C4D85
C1D1 4 hr
C1D15
C2D29
C3D57

圖9C

治療
Z
CZ
ECZ
◇：完全反應
△：部分反應
□：穩定疾病
○：進行性疾病
×：死亡
▽：進行性疾病
Z
CZ
ECZ
0, 2 3 4 5 6 7 8 9 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 20 2, 22 23 24
治療後經過時間(月)
Z-07

投与後経過之個数

組別	人數	平均數	標準差	95% CI
甲組	54	8.6	27 (6.1%)	3.55–3.10
乙組	52	5.5	19 (3.7%)	3.55–3.10
丙組	48	4.8	23 (5.1%)	3.65–3.37

圖 1　三組測驗分數累積百分比曲線圖

相對於沒有「無效果」的治療
總計
0.03
0.85
0.72
0.55
0.47
0.26
0.13
0.05
0.29
0.35
0.59
0.65
0.88
0.95
0.99
治療：非治療
治療：治療
SD
SD
SD