202330034

(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 202330034 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：111149551 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 22 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61K9/08 (2006.01)*
A61K47/18 (2006.01) *A61K47/26 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/12/22 美國 63/292,863
2022/11/11 美國 63/383,451
2022/12/13 美國 63/387,229

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

(72)發明人：謝 伊安 宗悌 SHIEH, IAN CHUNG-TI (US)；沃伊斯 安 瑪莉 WOYS, ANN MARIE (US)；楚迪 凱薩琳 蘿拉 TSCHUDI, KATHERINE LAURA (US)；蘇林 羅賓 瑪麗亞 SUHLING, ROBYN MARIAH (US)；薩內 魯查 蘇達卡 SANE, RUCHA SUDHAKAR (US)；陳 慧敏 CHAN, HUI MIN PHYLLIS (US)；溫 曉慧 WEN, XIAOHUI (US)；魯尼 伊莎貝爾 安 ROONEY, ISABELLE ANNE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：207 項 圖式數：20 共 381 頁

(54)名稱

抗ＴＩＧＩＴ抗體之臨床調配物

(57)摘要

本揭露涉及適合與抗 PD-L1 單株抗體共同投予或共同配製的抗 TIGIT 單株抗體之醫藥調配物。本揭露亦涉及包含此類醫藥調配物的製成品及使用該等醫藥調配物治療癌症之方法，以及涉及該等醫藥調配物用於治療癌症或製造用於治療癌症的藥物之用途。本揭露亦涉及包含單一劑量之抗 TIGIT 單株抗體或抗 TIGIT 單株抗體與抗 PD-L1 單株抗體兩者之製成品，以及使用此類製成品及容納於其中的該等調配物治療癌症之方法。

The present disclosure relates to pharmaceutical formulations of anti-TIGIT monoclonal antibodies that are suitable for co-administration or co-formulation with anti-PD-L1 monoclonal antibodies. The present disclosure also relates to articles of manufacture comprising such pharmaceutical formulations and methods of treating cancer using the pharmaceutical formulations and to use of the pharmaceutical formulations for the treatment of cancer or the manufacture of a medicament for treating cancer. The present disclosure also relates to articles of manufacture comprising single doses of anti-TIGIT monoclonal antibodies or both anti-TIGIT and anti-PD-L1 monoclonal antibodies and methods of treating cancer using such articles of manufacture and the formulations contained therein.

【發明摘要】

【中文發明名稱】　抗 TIGIT 抗體之臨床調配物

【英文發明名稱】　CLINICAL FORMULATIONS OF ANTI-TIGIT ANTIBODIES

【中文】本揭露涉及適合與抗 PD-L1 單株抗體共同投予或共同配製的抗 TIGIT 單株抗體之醫藥調配物。本揭露亦涉及包含此類醫藥調配物的製成品及使用該等醫藥調配物治療癌症之方法，以及涉及該等醫藥調配物用於治療癌症或製造用於治療癌症的藥物之用途。本揭露亦涉及包含單一劑量之抗 TIGIT 單株抗體或抗 TIGIT 單株抗體與抗 PD-L1 單株抗體兩者之製成品，以及使用此類製成品及容納於其中的該等調配物治療癌症之方法。

【英文】The present disclosure relates to pharmaceutical formulations of anti-TIGIT monoclonal antibodies that are suitable for co-administration or co-formulation with anti-PD-L1 monoclonal antibodies. The present disclosure also relates to articles of manufacture comprising such pharmaceutical formulations and methods of treating cancer using the pharmaceutical formulations and to use of the pharmaceutical formulations for the treatment of cancer or the manufacture of a medicament for treating cancer. The present disclosure also relates to articles of manufacture comprising single doses of anti-TIGIT monoclonal antibodies or both anti-TIGIT and anti-PD-L1 monoclonal antibodies and methods of treating cancer using such articles of manufacture and the formulations contained therein.

【指定代表圖】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　抗 TIGIT 抗體之臨床調配物

【英文發明名稱】　CLINICAL FORMULATIONS OF ANTI-TIGIT ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 本揭露涉及適合與抗 PD-L1 單株抗體共同投予或共同配製的包含抗 TIGIT 單株抗體的醫藥調配物之領域。

【先前技術】

【0002】 癌症為全球主要死因，2020 年全球癌症死亡病例為約 9,958,130 例。在北美，新發病例數估計為 2,556,860 例 (男性 1,372,000 例及女性 1,184,860 例新發病例)，且癌症死亡病例數為 699,274 例。2020 年估計了中歐及東歐的類似資料，顯示新發病例為 1,314,193 例 (男性 657,259 例；女性 656,934 例) 且癌症死亡病例為 695,828 例 (全球癌症觀察 (Global Cancer Observatory)，2020 年 12 月)。對於大多數惡性腫瘤，當前療法對改善生活品質、減緩疾病進展、延長存活期或治癒患者的影響不足。

【0003】 免疫療法已成為治療癌症、改善許多罹患多種癌症的患者之預後的既定策略。進一步地，免疫療法之組合已被證明在治療癌症中更有效。事實上，FDA 已授予替瑞利尤單抗 (tiragolumab) 與阿替利珠單抗 (atezolizumab) 之組合突破性療法稱號，用於非小細胞肺癌之一線治療。免疫療法通常歷經數小時輸注到患者體內。接受組合療法的患者接受兩次單獨的輸注，要求患者能

夠參與更長時間 (如果療法係於同一天投予) 或更頻繁地參與 (如果療法係於不同日期投予)。因此，本領域需要可共同投予或共同配製之組合療法。此類共同投予或共同配製將減輕患者的負擔並改善患者依從性。本領域亦需要能夠以快於靜脈輸注之速度投予 (*例如*，藉由皮下注射) 之療法。

【發明內容】

【0004】 在一個態樣中，本揭露提供液體醫藥調配物，該等液體醫藥調配物包含抗 TIGIT 單株抗體及抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含：(a) 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 54 mg/mL 至 137.5 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 120 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.02 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.4 至 6.2 之 pH；其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；並且其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-

L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0005】 在一些實施例中，液體醫藥調配物包含：(a) 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 54 mg/mL 至 137.5 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 120 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.02 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 6.1 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 至 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 至 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 15 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 6.1 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 至 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 至 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 15 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 至 6.0 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 36 mg/mL 至 44 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 72 mg/mL 至 88 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 18 mM 至 22 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 220 mM 至 260 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.05 % (w/v) 至 0.07 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 至 5.9 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 36 mg/mL 至 44 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 72 mg/mL 至 88 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 15 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特

徵在於約 5.5 至 6.1 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0006】 在另一態樣中，本揭露提供液體醫藥調配物，該等液體醫藥調配物適於皮下注射且包含抗 TIGIT 單株抗體、抗 PD-L1 單株抗體及玻尿酸酶。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含：(a) 18 mg/mL 至 75 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 54 mg/mL 至 137.5 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 12 mM 至 28 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 100 mM 至 300 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.02 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.4 至 6.2 之 pH；其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序

列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；並且其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0007】 在另一態樣中，本揭露提供液體醫藥調配物，該等液體醫藥調配物適於皮下注射且包含抗 TIGIT 單株抗體、抗 PD-L1 單株抗體及玻尿酸酶。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含：(a) 30 mg/mL 至 60 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 60 mg/mL 至 120 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 500 U/mL 至 2600 U/mL 玻尿酸酶；(d) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.03 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 6.1 之 pH；其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；並且其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及

HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0008】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 至 55 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 至 110 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 1400 U/mL 至 2600 U/mL 玻尿酸酶；(d) 5 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

【0009】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 至 60 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 60 mg/mL 至 120 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 1000 U/mL 至 3000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 15 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 6.1 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 至 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 至 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 1500 U/mL 至 2500 U/mL 玻尿酸酶；(d) 18 mM 至 22 mM 之組胺酸緩衝液；(3) 220 mM 至 260 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.05 % (w/v) 至 0.07 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 至 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 80 mg/mL 至 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 1500 U/mL 至 2500 U/mL 玻尿酸酶；(d) 18 mM 至 22 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 220 mM 至 260 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.05 % (w/v) 至 0.07 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

【0010】在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 60 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 60 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 60 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 60 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 60 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0011】在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物

包含：(a) 35 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0012】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗

體；(b) 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0013】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c)

2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0014】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺

酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0015】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 110 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 110 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 110 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 110 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 110 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0016】 在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈可變區包

含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，且抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長 IgG 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長人類 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長人源化 IgG1 抗體。抗 PD-L1 單株抗體可以為抗體片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv 片段或 scFv 片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為人抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為人源化抗體。

【0017】 在另一態樣中，本揭露提供液體醫藥調配物，該等液體醫藥調配物包含抗 TIGIT 單株抗體且適於與抗 PD-L1 單株抗體共同投予。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為上文所揭示之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含：(a) 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸乙酸鹽；(c) 100 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.01 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.0 至 6.0 之 pH；其中抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸

序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0018】 在另一態樣中，本揭露提供液體醫藥調配物，該等液體醫藥調配物包含抗 TIGIT 單株抗體且適於與抗 PD-L1 單株抗體共同投予。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為上文所揭示之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含：(a) 18 mg/mL 至 75 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸乙酸鹽；(c) 100 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.01 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.0 至 6.0 之 pH；其中抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0019】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 5 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.05 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。

【0020】在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 至 70 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 15 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.02 % (w/v) 至 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 54 mg/mL 至 66 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 18 mM 至 22 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 220 mM 至 260 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.03 % (w/v) 至 0.05% (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.4 至 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 60 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.04 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。

【0021】在一進一步態樣中，本揭露提供液體醫藥調配物，該等液體醫藥調配物適於皮下注射且包含抗 TIGIT 單株抗體。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含：(a) 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 500 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶；(c) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.03 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 6.0 之 pH；其中抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0022】在一些實施例中，調配物包含：(a) 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 1400 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶；(c) 5 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 2000 U/mL 之玻尿酸酶；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。

【0023】在一些實施例中，玻尿酸酶為重組人玻尿酸酶。在一些實施例中，玻尿酸酶為人可溶性 PH20 玻尿酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20。

【0024】在任何上述調配物的一些實施例中，組胺酸緩衝液為組胺酸乙酸鹽。

【0025】在任何上述調配物的一些實施例中，調配物進一步包含穩定劑。在一些實施例中，穩定劑係選自由以下所組成之群組：甲硫胺酸 (methionine)、甘胺酸 (glycine)、丙胺酸 (alanine)、脯胺酸 (proline)、牛磺酸 (taurine)、甜菜鹼 (betaine)、章魚肉鹼 (octopine)、麩胺酸 (glutamate)、肌胺酸 (sarcosine)、γ-胺基丁酸 (γ-aminobutyric acid) 及三甲胺-N-氧化物 (trimethylamine N-oxide)。在一些實施例中，穩定劑為甲硫胺酸。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 0 mM 至約 15 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 5 mM 至約 15 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 10 mM。

【0026】在一個額外態樣中，本揭露提供一種製成品，該製成品包含本文所揭示之任何液體醫藥調配物。在一些實施例中，製成品為小瓶 (vial)。在一

些實施例中，小瓶為單劑量小瓶。在一些實施例中，小瓶係以氯丁基彈性體塞子塞住。在一些實施例中，製成品為預填充注射器。在一些實施例中，製成品為注射泵。在一些實施例中，製成品為皮下投予裝置。在一些實施例中，皮下投予裝置係選自由以下所組成之群組：注射器、注射泵、注射裝置、輸液泵、注射筆、無針裝置、自動注射器及皮下貼片遞送系統。在一些實施例中，皮下投予裝置為注射器。在一些實施例中，皮下投予裝置為注射泵。在一些實施例中，皮下投予裝置為注射裝置。在一些實施例中，皮下投予裝置為輸液泵。在一些實施例中，皮下投予裝置為注射筆。在一些實施例中，皮下投予裝置為無針裝置。在一些實施例中，皮下投予裝置為自動注射器。在一些實施例中，皮下投予裝置為皮下貼片遞送系統。

【0027】在一些實施例中，成品包含約 3 mL 至約 30 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 3 mL 至約 60 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 10 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 7 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 6.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 21 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 50 mL 之液體醫藥調配物。

【0028】在一個額外態樣中，本揭露提供一種製成品，該製成品包含調配物，該調配物包含 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體。在一些實施例中，調配物包含 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體。在一些實施例中，調配物包含 160 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體。在一些實施例中，製成品進一步包含調配物，該調配物包含抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為阿替利珠單抗。

【0029】在一進一步態樣中，本揭露提供一種製成品，該製成品包含調配物，該調配物包含：(a) 30 mg/mL 至 60 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；及 (b) 60 mg/mL 至 120 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，調配物包含 (a) 35 mg/mL 至 55 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；及 (b) 70 mg/mL 至 110 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；及 (b) 60 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；及 (b) 70 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；及 (b) 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；及 (b) 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；及 (b) 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；及 (b) 110 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。

【0030】在另一態樣中，本揭露提供一種製成品，該製成品包含調配物，該調配物包含 880 mg 之抗 TIGIT 單株抗體。在一些實施例中，調配物進一步包含 1875 mg 或 2000 mg 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，調配物進一步包含 1875 mg 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，調配物進一步包含 2000 mg 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，調配物進一步包含抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，調配物進一步包含玻尿酸酶。

【0031】在一個額外態樣中，本揭露提供一種製成品，該製成品包含 880 mg 之抗 TIGIT 單株抗體及 1875 mg 或 2000 mg 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，調配物進一步包含玻尿酸酶。

【0032】在一些實施例中，本揭露之製成品中包含的調配物進一步包含玻尿酸酶。在一些實施例中，本揭露之製成品中包含的調配物進一步包含玻尿酸酶，其中該玻尿酸酶為 500 U/mL 至 2600 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶為 1400 U/mL 至 2600 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶為 2000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶為重組人玻尿酸酶。在一些實施例中，重組玻尿酸酶為人可溶性 PH20 玻尿酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20。

【0033】在一些實施例中，本揭露之製成品包含約 3 mL 至約 60 mL 之抗 TIGIT 單株抗體，以及玻尿酸酶、組胺酸緩衝液、蔗糖及聚山梨醇酯 20中之一者或多者。在一些實施例中，本揭露之製成品包含約 10 mL 之抗 TIGIT 單株抗體，以及玻尿酸酶、組胺酸緩衝液、蔗糖及聚山梨醇酯 20中之一者或多者。在一些實施例中，本揭露之製成品包含約 7 mL 之抗 TIGIT 單株抗體，以及玻尿酸酶、組胺酸緩衝液、蔗糖及聚山梨醇酯 20中之一者或多者。

在一些實施例中，本揭露之製成品包含約 6.5 mL 之抗 TIGIT 單株抗體，以及玻尿酸酶、組胺酸緩衝液、蔗糖及聚山梨醇酯 20中之一者或多者。在一些實施例中，本揭露之製成品包含約 21 mL 之抗 TIGIT 單株抗體，以及玻尿酸酶、組胺酸緩衝液、蔗糖及聚山梨醇酯 20中之一者或多者。

【0034】在一個額外態樣中，本揭露提供一種製成品，該製成品包含皮下投予裝置，該皮下投予裝置容納且向患者遞送 880 mg 固定劑量之抗 TIGIT 單株抗體。在一些實施例中，皮下投予裝置進一步向患者遞送 1875 mg 或 2000 mg 固定劑量之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，皮下投予裝置為注射泵。

【0035】在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈可變區 (VH) 包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈可變區 (VL) 包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為替瑞利尤單抗。

【0036】在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 IgG 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長 IgG 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長 IgG1 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長人類 IgG1 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長人源化 IgG1 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為抗體片段。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv 或 scFv 片段。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為人抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為人源化抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體抑制或阻斷 CD226 與 TIGIT 之交互作用。

【0037】在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗

PD-L1 單株抗體之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，且抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列，且抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列，且抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 抗體為阿替利珠單抗。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 抗體為抗體片段。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv 或 scFv 片段。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為人抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為人源化抗體。

【0038】在一個額外態樣中，本揭露提供一種製成品，該製成品包含皮下投予裝置，該皮下投予裝置容納且向患者遞送 880 mg 固定劑量之替瑞利尤單抗。在一些實施例中，皮下投予裝置進一步向患者遞送 1875 mg 或 2000 mg 固定劑量之阿替利珠單抗。在一些實施例中，皮下投予裝置為注射泵。

【0039】在一個額外態樣中，本揭露一種治療有需要之個體的癌症之方法，該方法包含向該個體投予治療有效量之包含本文所揭示之抗 TIGIT 單株抗體及抗 PD-L1 單株抗體的任何液體醫藥調配物。

【0040】在一進一步態樣中，本揭露一種治療有需要之個體的癌症之方法，該方法包含向該個體投予治療有效量之包含本文所揭示之抗 TIGIT 單株抗體的任何液體醫藥調配物並向該個體投予治療有效量之抗 PD-1 單株抗體或抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體、或抗 PD-L1 單株抗體、及包含抗 TIGIT 單株抗體的液體醫藥調配物係同時投予。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體、或抗 PD-L1 單株抗體、及包含抗 TIGIT 單株抗體的液體醫藥調配物係在投予個體之前 24 小時或更少時間內混合。在一些實施例中，抗 PD-1 單株抗體、或抗 PD-L1 單株抗體、及包含抗 TIGIT 單株抗體的液體醫藥調配物係在投予個體期間混合。

【0041】在治療癌症的任何方法的一些實施例中，該方法包含投予抗 PD-1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體係選自由以下所組成之群組：派姆單抗 (lambrolizumab) (MK-3475)、納武利尤單抗 (nivolumab) (MDX-1106)、帕博利珠單抗 (pembrolizumab)、西米普利單抗 (cemiplimab) 及多塔利單抗 (dostarlimab)。

【0042】在一些實施例中，方法包含投予抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係選自由以下所組成之群組：阿替利珠單抗 (MPDL3280A)、度伐魯單抗 (durvalumab) (MEDI4736)、阿維魯單抗 (avelumab) 及 MDX-1105。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈可變區 (VH) 包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈可變區 (VL) 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，且抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列，且抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列，且抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。

【0043】 在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為 IgG 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。在一些實施例中，抗-PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為全長抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為全長 IgG 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為全長 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為全長人類 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為全長人源化

IgG1 抗體。抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體可以為抗體片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv 或 scFv 片段。在一些實施例中，抗-PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為人抗體。在一些實施例中，抗-PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為人源化抗體。

【0044】在一些實施例中，液體醫藥調配物係經靜脈內投予。在一些實施例中，液體醫藥調配物係經皮下投予。

【0045】在一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、大腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、腎臟癌、肉瘤、卵巢癌、乳癌、子宮頸癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌 (esophageal carcinoma)、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、陰莖癌、神經膠質母細胞瘤、胸腺癌、食道癌、鼻咽癌、間皮瘤、肝癌、膽道癌、HPV 陽性癌、白血病、淋巴瘤、腦癌、神經內分泌癌、骨髓瘤、蕈狀肉芽腫、梅克爾 (Merkel) 細胞癌、血液學惡性腫瘤、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症及高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。

【0046】在一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：膀胱癌、肌肉侵襲性膀胱癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、輸尿管尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、腎癌、腎盂癌、腎細胞癌、透明細胞腎癌、直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、多形性肉瘤、黏液性纖維肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、肺癌、非小細胞肺癌、輸卵管癌、腹膜癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、卵巢癌、子宮頸癌、子宮頸腺鱗狀癌、乳癌、三陰性乳癌、HER2 陽性乳癌、HER2 陰性乳癌、雌激素受

體陽性乳癌、黃體激素受體陽性乳癌、管腔 B 型乳癌、淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、鼻型淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)、濾泡性淋巴瘤、陰莖癌、前列腺癌、去勢抗性前列腺癌、子宮內膜癌、子宮癌、骨髓瘤、多發性骨髓瘤、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌、胰臟癌、肝細胞癌、胃癌、胃食道連接部腺癌、神經膠質母細胞瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、蕈狀肉芽腫、HPV 陽性癌症、HPV 相關子宮頸癌、HPV 相關肛門鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、陰門癌、陰道癌、肛門癌、口咽癌、口咽鱗狀細胞癌、白血病、急性骨髓性白血病、骨癌、孤立性骨漿細胞瘤、鱗狀細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌、甲狀腺癌、微衛星穩定性/錯配修復完整型 (MSS/pMMR) 轉移性大腸直腸癌、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症、高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症、鼻型結外 NK/T 細胞淋巴瘤、神經內分泌癌、膽道癌、膽管癌及肝內膽管癌。

【0047】在一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：梅克爾細胞癌、尿路上皮癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌、黑色素瘤、何杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma)、頭頸癌、大腸直腸癌、胃癌、子宮頸癌、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、皮膚鱗狀細胞癌、基底細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、食道癌、惡性胸膜間皮瘤、高腫瘤突變負荷 (TMB) 癌症、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症及高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。

【0048】在一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、支氣管癌、乳癌、三陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、HER2 陽

性乳癌、小葉轉移性乳癌、導管型乳癌、子宮頸癌、輸卵管癌、輸卵管漿液性腺癌、卵巢癌、卵巢子宮內膜樣腫瘤、卵巢漿液性腺癌、卵巢漿黏液性癌、子宮癌、子宮內膜癌、皮膚癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌、頭頸癌、頭頸之鱗狀細胞癌、血液學惡性腫瘤、白血病、骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球白血病、骨髓單核球白血病、甲狀腺癌、甲狀腺腺體癌、胸腺癌、神經內分泌癌、嗜鉻細胞瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、副神經節瘤、淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、B 細胞非何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、彌漫型大 B 細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、緣帶淋巴瘤、胰臟癌、胰臟導管型腺癌、直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、尿路癌、泌尿生殖系統癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、肉瘤、軟骨肉瘤、透明細胞肉瘤、脂肪肉瘤、黏液樣/圓形細胞脂肪肉瘤、滑膜肉瘤、肺泡軟部肉瘤、神經膠肉瘤、子宮癌肉瘤、腎臟癌、非透明細胞腎臟癌、腎細胞癌、膀胱癌、尿路上皮癌、肌肉侵襲性膀胱癌、非肌肉侵襲性膀胱癌、HER2 陽性膀胱癌、膽囊癌、胃癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、胃腸癌、胃食道癌、胃食道連接部癌、HER2 陽性胃癌、原發性腹膜癌、皮膚鱗狀細胞癌、前列腺癌、前列腺腺癌、去勢抗性前列腺癌、泌尿生殖器癌、輸尿管尿路上皮癌、腎盂尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、闌尾癌、陰莖癌、肛管癌、肝細胞癌、肝膽癌、不可切除的肝臟和肝內膽管癌、膽道癌、膽管癌、肝內膽管癌、肝外膽管癌、HPV 相關癌症、HPV 相關肛門鱗狀細胞癌、HPV 相關子宮頸鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、鼻咽癌 (nasopharynx carcinoma)、鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma)、喉鱗狀細胞癌、下咽鱗狀細胞癌、口腔鱗狀細胞癌及葶狀肉芽腫。

【0049】在一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：尿路上皮癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌及黑色素瘤。

【0050】在一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：多發性骨髓瘤、子宮頸癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、卵巢癌、鱗狀細胞癌、頭頸癌。

【0051】在一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：子宮頸癌、頭頸之鱗狀細胞癌、頭頸癌、非小細胞肺癌、非鱗狀非小細胞肺癌、食道鱗狀細胞癌、食道癌、乳癌、三陰性乳癌、胃癌、胃食道連接部腺癌、多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、肝癌、膀胱癌、尿路上皮癌、胰臟癌及胰臟腺癌。

【0052】在一些實施例中，癌症為實性瘤。在一些實施例中，癌症為血液癌症。

【圖式簡單說明】

【0053】本專利或申請案檔案含有至少一個彩製圖式。在申請且支付必要費用後，智權局將提供具有彩色圖式之本專利或專利申請公開案之複本。

圖 1A 至 1B 顯示如藉由脂肪酸質譜 (FAMS) 所測量之聚山梨醇酯 20 (PS20) 降解。圖 1A 示出於 25℃及 40℃ 以 ng/mL/週為單位所測量之脂肪酸生成 (例如，月桂酸及肉豆蔻酸) 表。圖 1B 為示出使用 FAMS 比較 PS20 於 25℃ 之降解速率的圖。aTIGIT 係指 α-TIGIT。

圖 2A 至 2D 提供如藉由蒸發光散射偵測器 (ELSD) 所測量之不同溫度 (-20℃ (圖 2A)、5℃ (圖 2B)、25℃ (圖 2C) 及 40℃ (圖 2D)) 下抗 TIGIT 單株抗體 (替

瑞利尤單抗) 之濃度隨時間變化的圖。「實心」係指條紋符號，並用於包含 PS20 的調配物。「空心」係指未填充之符號，並用於包含 PX188 的調配物。

圖 3A 至 3H 提供藉由測量聚集體形成及低分子量物質 (LMWS) 隨時間推移或荷電異構物在酸性或鹼性條件下之形成來示出抗 TIGIT 單株抗體 (替瑞利尤單抗) 之穩定性的圖。圖 3A.I (聚集體)、圖 3A.II (主要) 及圖 3A.III (低分子量物質 (LMWS))：使用粒徑排阻層析於 5°C 測量聚集體及 LMWS。圖 3B.I (酸性)、圖 3B.II (主要) 及圖 3B.III (鹼性)：使用成像毛細管等電聚焦 (ICIEF) 於 5°C 測量荷電異構物。圖 3C.I (聚集體)、圖 3C.II (主要) 及圖 3C.III (LMWS)：使用粒徑排阻層析於 -20°C 測量聚集體及 LMWS。圖 3D.I (酸性)、圖 3D.II (主要) 及圖 3D.III (鹼性)：使用 ICIEF 於 -20°C 測量荷電異構物。圖 3E.I (聚集體)、圖 3E.II (主要) 及圖 3E.III (LMWS)：使用粒徑排阻層析於 25°C 測量聚集體及 LMWS。圖 3F.I (酸性)、圖 3F.II (主要)、圖 3F.III (鹼性)：使用 ICIEF 於 25°C 測量荷電異構物。圖 3G.I (聚集體)、圖 3G.II (主要) 及圖 3G.III (LMWS)：使用粒徑排阻層析於 40°C 測量聚集體及 LMWS。圖 3H.I (酸性)；圖 3H.II (主要)；圖 3H.III (鹼性)：使用 ICIEF 於 40°C 測量荷電異構物。

圖 4.I 及圖 4.II 提供示出抗 TIGIT 單株抗體 (替瑞利尤單抗) 之穩定性的圖，其藉由基於不同蛋白質濃度、pH、界面活性劑濃度、組胺酸乙酸鹽濃度、蔗糖濃度及界面活性劑類型 (例如，PS20 或 PX188) 使用粒徑排阻層析 (SEC) 測量高分子量物質 (HMWS) 及低分子量物質 (LMWS) (圖 4.II)、或使用成像毛細管等電聚焦 (ICIEF) (圖 4.I) 測量荷電異構物在酸性或鹼性條件下之形成來實現。

圖 5 提供示出抗 TIGIT 單株抗體調配物 (60 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體 (替瑞利尤單抗)、20 mM 組胺酸乙酸鹽、120 mM 蔗糖，pH 5.5，於 25cc 316L 微型罐中) 在冷凍及解凍 7 次後之穩定性 (如藉由 SEC 主峰百分比所測量) 的圖。

圖 6 提供於 -20°C 儲存一年以上之高濃度替瑞利尤單抗調配物之粒徑排阻層析 (SEC)。於 T0 及於 -20°C 儲存 91 天、9 個月及 12 個月後，對高濃度調配物 (「PH3 DS」；60 mg/mL 替瑞利尤單抗，於 20 mM HisOAc、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.04% PS20 及 pH 5.5 中) 進行評估。「HisOAc」= 組胺酸乙酸鹽且「RS」= 重複。穩定性 (400 L 運行)。

圖 7 提供於 -20°C 儲存一年以上之高濃度替瑞利尤單抗調配物之毛細管電泳 (CE)。於 T0 及於 -20°C 儲存 91 天、9 個月及 12 個月後，對高濃度調配物 (「PH3 DS」；60 mg/mL 替瑞利尤單抗，於 20 mM HisOAc、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.04% PS20 及 pH 5.5 中) 進行評估。其中一個 LMW 峰的微小差異可能是由於測定變異性。「HisOAc」= 組胺酸乙酸鹽且「RS」= 重複。穩定性 (400 L 運行)。

圖8A 至 8D 顯示了使用不同輸注系統時替瑞利尤單抗藥物產品 (DP；60 mg/ml 替瑞利尤單抗、20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.4 mg/ml 聚山梨醇酯 20且 pH 為 5.5) 之穩定性。圖 8A 提供設置 1 之穩定性：PVC 袋、PVC 套裝、PC 及 PEU 輸注輔助器；PES 在線過濾器。圖 8B 提供設置 2 之穩定性：PO 袋、PE 套裝、PC 及 PTFE 輸注輔助器，PES 在線過濾器。圖 8C 提供設置 3 之穩定性：PE 袋、PBD 套裝、PC 及 PUR 輸注輔助器，PSU 在線過濾器。圖 8D 提供設置 4 之穩定性：PP 袋、PUR 套裝、PC 及 FEP 輸注輔助器，PES 在線過濾器。圖8A 至 8D 使用以下縮寫：CL = 清除；CO = 無色；FEP = 氟化乙烯；HMW = 高分子量；IE-HPLC = 離子交換高效液相層析法；LIQ = 液體；LMW = 低分子量；NT = 未測試；PBD = 聚丁二烯；PC = 聚碳酸酯；PE = 聚乙烯；PES = 聚醚碸；PEU = 聚醚胺甲酸乙酯；PFFP = 幾乎不含顆粒；PO = 聚烯烴；PP = 聚丙烯；PSU = 聚碸；PTFE = 聚四氟乙烯；PUR

= 聚胺甲酸酯；PVC = 聚氯乙烯；SE-UPLC = 粒徑排阻超高效液相層析法；UV = 紫外。

[a] 藉由 UV 所確定之蛋白質含量係用於藥物產品及高劑量樣品。使用標準曲線之 SE-UHPLC 係用於確定蛋白質濃度。

圖 9A 至 9C 提供使用不同輸注系統共輸注替瑞利尤單抗藥物產品及 TECENTRIQ® (阿替利珠單抗) 藥物產品的劑量溶液之穩定性。圖 9A 提供設置 1 之穩定性：PVC 袋、PVC 套裝、PC 及 PEU 輸注輔助器，PES 在線過濾器。圖 9B 提供設置 2 之穩定性：PO 袋、PE 套裝、PC 及 PTFE 輸注輔助器，PES 在線過濾器。圖 9C 提供設置 3 之穩定性：PO 袋、PBD 套裝、PC 及 PUR 輸注輔助器，PSU 在線過濾器。圖9A 至 9C 使用以下縮寫：CL = 清除；CO = 無色；FEP = 氟化乙烯；HMW = 高分子量；IE-HPLC = 離子交換高效液相層析法；LIQ = 液體；LMW = 低分子量；N/A = 不適用；NT = 未測試；PBD = 聚丁二烯；PC = 聚碳酸酯；PE = 聚乙烯；PES = 聚醚碸；PEU = 聚醚胺甲酸乙酯；PFFP = 幾乎不含顆粒；PO = 聚烯烴；PP = 聚丙烯；PSU = 聚碸；PTFE = 聚四氟乙烯；PUR = 聚胺甲酸酯；PVC = 聚氯乙烯；SE-UPLC = 粒徑排阻超高效液相層析法；UV = 紫外。

[a] 開發親水作用層析 (HILIC) 測定法來測量替瑞利尤單抗及 TECENTRIQ® (阿替利珠單抗) 之蛋白質含量。

[b] 開發替代 IE-HPLC 方法以便能夠量化替瑞利尤單抗及 TECENTRIQ® (阿替利珠單抗) 兩者之電荷變異體。

圖 10 提供示出不同濃度之替瑞利尤單抗於不同緩衝液及儲存條件下之黏度的圖。「HisOAc」= 組胺酸乙酸鹽；「ArgSucc」= 精胺酸琥珀酸鹽；且「Expon.」= 指數曲線擬合。

圖 11 提供各種替瑞利尤單抗調配物 (調配物 1 - 160 mg/mL 替瑞利尤單抗，於 20 mM HisOAc、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.06% PS20 及 pH 5.5 中；及調配物 2 - 176 mg/mL 替瑞利尤單抗，於 30 mM HisOAc、180 mM 蔗糖、5 mM 甲硫胺酸、0.08% PS20 及 pH 5.5 中) 在各種調配物中於各種凍融循環後之穩定性之測量。

圖 12A 及 12B 提供高濃度替瑞利尤單抗調配物 (圖 12A) 及極高濃度替瑞利尤單抗調配物 (圖 12B) 之粒徑排阻層析 (SEC)。在高濃度調配物 (「60 mg/ml tira」；60 mg/mL 替瑞利尤單抗，於 20 mM HisOAc、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.04% PS20 及 pH 5.5 中) 於 40°C 儲存 7 天、14 天、30 天及 60 天後進行評估，並在極高濃度調配物 (「160 mg/ml tira」；160 mg/mL 替瑞利尤單抗，於 20 mM HisOAc、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.06% PS20 及 pH 5.5 中) 於 T0 及於 40°C 儲存 2 週、3 週及 1 個月後進行評估。

圖 13A 及 13B 提供高濃度替瑞利尤單抗調配物 (圖 13A) 及極高濃度替瑞利尤單抗調配物 (圖 13B) 之離子交換層析 (IEC)。在高濃度調配物 (「60 mg/ml tira」；60 mg/mL 替瑞利尤單抗，於 20 mM HisOAc、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.04% PS20 及 pH 5.5 中) 於 T0 及於 40°C 儲存 14 天及 30 天後進行評估，並在極高濃度調配物 (「160 mg/ml tira」；160 mg/mL 替瑞利尤單抗，於 20 mM HisOAc、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.06% PS20 及 pH 5.5 中) 於 T0 及於 40°C 儲存 2 週、3 週及 1 個月後進行評估。

圖 14 提供示出包含 5.2 之 pH 或 5.5 之 pH 的調配物於 25°C 儲存一段時間 (90 天) 後玻尿酸酶活性的圖。

圖 15A 及 15B 提供示出藉由替瑞利尤單抗 (Tira)、阿替利珠單抗 (Atezo) 或替瑞利尤單抗與阿替利珠單抗之組合在不同 pH (例如，5.4、5.8 及 6.2) 下之粒徑

排阻層析所測量之高分子量級分 (HMWF；圖 15A) 及低分子量級分 (LMWF；圖 15B) 隨時間推移之百分比的圖。

圖 16A 及 16B 提供示出如藉由在 pH 5.4、5.8 及 6.2 下之離子交換層析法所測量之替瑞利尤單抗 (Tira；圖 16A) 主峰及阿替利珠單抗 (Atezo；圖 16B) 主峰隨時間推移之百分比的圖。

圖 17A 及 17B 提供示出藉由替瑞利尤單抗 (Tira)、阿替利珠單抗 (Atezo) 或替瑞利尤單抗與阿替利珠單抗之組合在不同 pH (例如，5.4、5.8 及 6.2) 下之 CE-SDS 所測量之低分子量形式 (LMWF；「前峰」；圖 17A – 前峰隨時間推移之變化總和) 及高分子量形式 (HMWF；圖 17B – HMWF 隨時間推移之變化總和) 之百分比的圖。

圖 18 提供使用本揭露之調配物之治療方案。圖 18 使用以下縮寫：Atezo = 阿替利珠單抗；ECOG = 美國東岸癌症臨床研究合作組織；IV = 靜脈內；PD = 病情進展；PK = 藥物動力學；PS = 體能狀態；Q3W = 每 3 週；SC = 皮下；TBD = 待確定；Tira = 替瑞利尤單抗。

[a] 單一劑量之替瑞利尤單抗 SC 及阿替利珠單抗 SC 共混合物 (在腹部)。

[b] 三個週期之替瑞利尤單抗 SC 及阿替利珠單抗 SC 共混合物 Q3W (在大腿)。

[c] 三個週期之替瑞利尤單抗 SC 及阿替利珠單抗 SC 共混合物 Q3W (在腹部)。

圖 19 提供使用本文所揭示之調配物中之一者的治療方案 (40 mg/mL 替瑞利尤單抗、80 mg/mL 阿替利珠單抗、20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20及 5.8 之 pH)。圖 19 使用以下縮寫：CPI = 檢查點抑制劑；EAC = 食道腺癌；ECOG PS= 美國東岸癌症臨床研究合作組織 體能狀態；ESCC = 食道鱗狀細胞癌；FDC = 固定劑量組合；GEJ = 胃食道連接部癌；HCC = 肝細胞癌；IMC = 內部監督委員會；IV = 靜脈內；NSCLC = 非小細胞肺癌；PD = 病情進展；PD-L1 = 程序性死亡配體 1；Q3W = 每 3 週；RCC = 腎細胞

癌；SCCHN = 頭頸部鱗狀細胞癌；UBC = 尿路上皮膀胱；mets = 轉移；及 * = 入組將側重於具有 EAC、ESCC、GEJ、HCC、黑色素瘤、NSCLC、RCC、SCCHN 及 UBC 的個體。隨著 PD-L1 截止值的出現，可以添加額外的腫瘤類型。

圖 20 提供使用本揭露之調配物之治療方案。圖 20 使用以下縮寫：Atezo = 阿替利珠單抗；ECOG = 美國東岸癌症臨床研究合作組織；IV = 靜脈內；PD = 病情進展；PK = 藥物動力學；PS = 體能狀態；Q3W = 每 3 週；SC = 皮下；TBD = 待確定；Tira = 替瑞利尤單抗

【實施方式】

相關申請的交叉引用

【0054】本申請案主張 2021 年 12 月 22 日提出申請之美國臨時申請案第 63/292,863 號、2022 年 11 月 11 日提出申請之美國臨時申請案第 63/383,451 號及 2022 年 12 月 13 日提出申請之美國臨時申請案第 63/387,229 號之優先權及權益，該等申請案之內容以引用方式以其全部內容併入本文。

序列表

【0055】本揭露包含序列表，該序列表已經以 XML 格式以電子方式提交，並以引用方式以其全部內容併入本文。該 XML 複本創建於 2022 年 12 月 19 日，命名為 000218-0047-TW1_SL.xml，且大小為 26,125 位元組。

一般

【0056】除非另有說明，否則本文所揭示之方法的實施以及組成物的製備和使用均採用分子生物學、生物化學、染色質結構和分析、計算化學、細胞培養、重組 DNA 和在本領域技術範圍內相關領域的習用技術。這些技術在文

獻中已充分解釋。*參見*，例如，Sambrook等人，MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 第二版，Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989 和第三版，2001；Ausubel 等人，CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, John Wiley & Sons, New York, 1987 及定期更新；METHODS IN ENZYMOLOGY 系列，Academic Press, San Diego；Wolffe, CHROMATIN STRUCTURE AND FUNCTION, 第三版，Academic Press, San Diego, 1998；METHODS IN ENZYMOLOGY, Vol. 304, "Chromatin" (P.M. Wassarman 和 A. P. Wolffe, eds.), Academic Press, San Diego, 1999；及 METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY, Vol. 119, "Chromatin Protocols" (P.B.Becker, 編輯) Humana Press, Totowa, 1999。

【0057】 術語「本文」意指整個揭露。

【0058】 應理解，除非明確聲明或不當，否則本文所描述之任何實施例，包括在本揭示的不同方面和說明書的不同部分下描述的那些實施例 (包括僅在實例中描述的實施例) 可與本文所揭示之一個或多個其他實施例組合。實施例的組合不限於經由附屬 (包括多個附屬) 請求項所請求的那些特定組合。

【0059】 在本揭露中提及的任何出版物、專利和公開的專利申請案均藉由引用特別地併入本文中。倘若出現衝突，則以本說明書 (包括其特定定義) 為準。

【0060】 在整個說明書中，字詞「包含 (comprise)」或諸如「包含 (comprises/comprising)」的變異，其與「包括 (including)」、「含有 (containing)」或「其特徵在於 (characterized by)」同義，係包含的或開放的並且不排除額外的、未提及的元素或方法步驟。

【0061】在整個說明書中，當組成物被描述為具有、包括或包含 (或其變異) 特定組分時，可預期組成物亦可實質上由所列舉的組分組成或由其組成。類似地，當方法或過程描述為具有、包括或包含特定過程步驟時，該過程亦可實質上由所列舉的處理步驟組成或由其組成。此外，應理解，除非另有說明或上下文另外明確指出，步驟的順序或執行某些動作的順序並不重要，只要本文所述的組成物和方法保持可操作性即可。而且，可同時進行兩個或更多個步驟或動作。

【0062】術語「由其組成」不包括沒有特別列出的任何元素、步驟或成分。

【0063】術語「基本上由其組成」將揭示的範圍限制到指定的材料或步驟，以及那些不會對揭示的基本和新穎特徵產生極大影響之材料或步驟。

【0064】術語「*例如*」或「舉例而言」之後的任何實例並不意味著窮舉或限制。

【0065】冠詞「一」、「一個」和「該」在本文中用於係指該冠詞的語法對象的一個或指多於一個 (*亦即*，指至少一個)。舉例來說，「一個元件」意指一個元件或一個以上的元件。

【0066】如本文所用，術語「約」修飾在本揭示的方法中所使用的組成物中的成分、參數、計算或測量的數量，係指可能發生的數值變異，例如透過用於在現實世界中製備分離的多肽或醫藥組成物的典型測量和液體處理程序；透過這些程序中的無意錯誤；透過製造組成物或進行該方法所使用之成分的製造、來源或純度方面的差異等，而對本揭示的組成物或方法的化學或物理特性沒有實質性影響。此類變異可在給定值或範圍的 10% 之內，更通常在 5% 之

內。術語「約」亦涵蓋由於自特定的初始混合物產生的組成物的不同平衡條件而不同的數量。無論是否用術語「約」修飾，這些段落都包含與數量等效的內容。本文提及「約」值或參數包括 (和描述) 針對該值或參數本身的特定實施例。例如，涉及「約 X」的描述包括對「X」的描述，數字範圍包括定義該範圍的數字。

【0067】 除非上下文另外明確指出，否則如本文所用，術語「或」應理解為意指「及/或」。

【0068】 儘管本揭露列出廣泛範圍的數值範圍和參數是近似值，但在具體實例中所列的數值被盡可能精確地報告。然而，任何數值都固有地包含某些誤差，這些誤差必然是由它們各自的測試測量中的標準偏差引起的。此外，對數值之列舉不限於具體列舉的值，亦包括熟練技術人員通常在有效數位之背景中四捨五入至該值的數字。此外，本文揭示的所有範圍應理解為涵蓋其中包含的任何和所有子範圍。例如，指定範圍「1 至 10」應被視為包括最小值 1 和最大值 10 之間 (包括該範圍) 的任何和所有子範圍；亦即，所有子範圍均以最小值 1 或更大的值起始，*例如* 1 至 6.1，且以最大值 10 或更小的值結束，*例如* 5.5 至 10。範圍的揭示亦應被視為該範圍端點的揭示。

【0069】 例示性方法及材料描述於本文中，惟與本文所述的那些類似或等同的方法和材料亦可用於本揭露的實施或測試中。該材料、方法及實例僅為說明性且不意圖具有限制性。

定義

【0070】 如本文所用，將物質、化合物、藥劑或組成物「投予 (administering)」或「投予 (administration of)」個體係指將該物質、化合物、藥

劑或組成物與個體或個體的細胞、組織、器官或體液接觸。此類投予可使用本領域技術人員已知的多種方法中之一種進行。例如，物質、化合物、藥劑或組成物可經口服或腸胃外投予，諸如藉由注射投予。在一些實施例中，物質、化合物、藥劑或組成物經皮下投予。在一些實施例中，物質、化合物、藥劑或組成物經靜脈內投予。該投予亦可執行例如一次、多次及/或在一個或多個延長期間內執行。在一些實施例中，該投予包括直接投予 (包括自我投予) 和間接投予 (包括開藥的行為)。例如，如本文所用，指示個體自我投予藥物或由另一人投予藥物及/或向個體提供藥物處方的醫師正在向個體投予藥物。

【0071】 如本文所用，術語「抗體」或「Ab」係以最廣泛意義使用且特定言之，涵蓋單株抗體 (包括全長單株抗體)、多株抗體、多特異性抗體 (例如雙特異性抗體) 及抗體片段，只要其等展現所需生物活性。「經分離」抗體為已經鑑別且自其天然環境之組分分離及/或回收的抗體。其天然環境之污染物組分為會干擾抗體之研究、診斷或治療用途之物質，且可包括酶、激素及其他蛋白質或非蛋白質溶質。在一些實施例中，抗體(1)經純化至按抗體之重量計大於95%，如藉由例如勞立法 (Lowry method) 所測定，且在一些實施例中經純化至大於99重量%；(2)經純化至足以藉由使用例如旋轉杯式定序儀獲得N端或內部胺基酸序列之至少15個殘基大程度；或(3)經純化至同質，其係藉由在還原或非還原條件下使用例如考馬斯藍 (Coomassie blue) 或銀染料進行SDS-PAGE達成。經分離抗體 (或構築體) 包括重組細胞內之原位抗體，因為抗體之天然環境的至少一種組分將不存在。然而，通常，經分離抗體將藉由至少一個純化步驟來製備。

【0072】術語「抗 TIGIT 抗體」、「抗 TIGIT 單株抗體」及「與 TIGIT 特異性結合的抗體」在本文中可互換使用，並且係指能夠以足夠親和力結合 TIGIT 的抗體，使得該抗體可用作靶向 TIGIT 之診斷及/或治療劑之抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 抗體與無關、非 TIGIT 蛋白質結合之程度低於該抗體與 TIGIT 結合約 10%，如藉由例如放射免疫測定法 (RIA) 所量測。在某些實施例中，與 TIGIT 結合之抗體具有 ≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM 或 ≤ 0.001 nM (例如，10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M) 的解離常數 (Kd)。在某些實施例中，抗 TIGIT 抗體與來自不同物種的 TIGIT 中保守的 TIGIT 表位或 TIGIT 上允許跨物種反應的表位 (諸如包含胺基酸殘基 Ser78、Ser80 和 Lys82 的表位) 結合。

【0073】術語「抗 PD-L1 抗體」、「抗 PD-L1 單株抗體」和「與 PD-L1 特異性結合的抗體」在本文中可互換使用，並且係指能夠以足夠親和力結合 PD-L1 的抗體，使得該抗體可用作靶向 PD-L1 之診斷及/或治療劑之抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體與無關、非 PD-L1 蛋白質結合之程度低於該抗體與 PD-L1 結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定 (RIA) 所量測。在某些實施例中，與 PD-L1 結合之抗體具有 ≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM 或 ≤ 0.001 nM (例如，10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M) 的解離常數 (Kd)。在某些實施例中，抗 PD-L1 抗體與來自不同物種的 PD-L1 中保守的 PD-L1 表位或 PD-L1 上允許跨物種反應的表位結合。

【0074】如本文所用，「抗體片段」係指完整抗體之一部分，較佳的是完整抗體之抗原結合及/或可變區。抗體片段之實例包括 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、

Fv 片段；雙抗體；線性抗體 (參見美國第 5,641,870 號專利實例 2；Zapata 等人, Protein Eng. 8(10): 1057-1062 [1995])；單鏈抗體分子 (諸如 scFv 分子) 及由抗體片段形成之多特異性抗體。木瓜酶消化抗體，產生兩個相同抗原結合片段，稱為「Fab」片段，及一個殘留「Fc」片段，其名稱反映了易於結晶之能力。Fab 片段由完整的 L 鏈以及 H 鏈的可變區域 (VH) 和一個重鏈的第一恆定域 (CH1) 組成。每個 Fab 片段在抗原結合方面為單價，亦即，它具有單個抗原結合位點。胃蛋白酶對抗體的處理產生單一大的 $F(ab')_2$ 片段，該片段大致對應於兩個各自具有抗原結合活性並且仍能夠交聯抗原的雙硫鍵連接的 Fab 片段。Fab' 片段與 Fab 片段的不同之處在於，在 CH1 域的羧基末端具有幾個額外殘基，其包括來自抗體鉸鏈區的一個或多個半胱胺酸。Fab'-SH 是指恆定域之半胱胺酸殘基帶有一個游離硫醇基的 Fab'。$F(ab')_2$ 抗體片段最初作為成對 Fab' 片段產生，其具有鉸鏈半胱胺酸。抗體片段之其他化學耦聯也是已知的。Fc 片段包含藉由二硫鍵連接在一起之兩條 H 鏈的羧基端部。抗體之效應子功能由 Fc 區域中序列決定，該區域也被某些類型的細胞上存在之 Fc 受體 (FcR) 識別。「如愛德曼 (Edelman) 中所列的 EU 格式」或「EU 編號」或「EU 索引」涉及如 Edelman GM 等人 (Proc. Natl. Acad. USA (1969), 63, 78-85，藉由引用全文併入本文) 所述的人 Fc 結構域的殘基編號。

【0075】 如本文所用，術語「緩衝液」係指在添加酸或鹼後能夠抵抗 pH 變化以維持溶液中相對穩定之 pH 的試劑。緩衝液的非限制性實例包括組胺酸、精胺酸、乙酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、葡萄糖酸鹽、磷酸鹽或其組合。其他非限制性實例包括組胺酸、乙酸鹽、組胺酸乙酸鹽、組胺酸鹽酸鹽、組胺

酸乙酸鹽及精胺酸、檸檬酸鹽、檸檬酸、乙酸鈉、檸檬酸鈉、精胺酸琥珀酸鹽、磷酸鹽、二水合磷酸氫二鈉及二水合磷酸二氫鈉或其組合。

【0076】 如本文所用，術語「阿替利珠單抗」係指具有國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 112 (WHO 藥物資訊，第 28 卷，第 4 期，2014，第 488 頁) 或 CAS 登記號 1380723-44-3 之抗 PD-L1 單株拮抗劑抗體。

【0077】 如本文所用，術語「癌症」係指由身體一部分中異常細胞不受控制之分裂所引起的疾病。癌症可為局部晚期或轉移性癌症。在一些情況下，癌症為局部晚期癌症。在一些情況下，癌症為轉移性的。在一些情況下，癌症為復發性的。在一些情況下，癌症可為不可切除之癌症 (例如，不可切除的局部晚期或轉移性癌症)。

【0078】 如本文所用，術語「嵌合」抗體係指其中重鏈及/或輕鏈的一部分源自特定來源或物種，而重鏈及/或輕鏈的其餘部分源自不同來源或物種的抗體。

【0079】 術語「全長抗體」、「完整抗體」與「全抗體」在本文中可互換使用，並且係指基本上呈其完整形式之抗體，與抗體片段相反。具體而言，全抗體包括其重鏈和輕鏈包括 Fc 區域之抗體。恆定域可為天然序列恆定域（例如，人天然序列恆定域）或其胺基酸序列變異體。本領域已知在抗體表現期間，發生羧肽酶對抗體之 C 端剪切。此類經剪切之抗體被視為實質上完整的形式，因此，儘管去除一個或多個 C 端胺基酸殘基，但仍視為全長抗體。在一些情況下，完整抗體可具有一種或多種效應子功能。在一些實施例中，完整抗體保留所有效應子功能。視情況，抗體之一種或多種效應子功能可能已經過修飾或消除。

【0080】如本文所用，術語「效應子功能」涉及由抗體 Fc 區與 Fc 受體或另一效應分子 (*例如*，Fc 受體樣 (FcRL) 分子、補體組分 C1q 和三分模體包含蛋白質 21 (Tripartite motif-containing protein 21, TRIM21)) 交互作用所引起的生化事件。效應子功能包括但不限於抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC)、抗體依賴性細胞媒介的吞噬作用 (antibody dependent cell-mediated phagocytosis，ADCP) 和補體依賴性細胞毒性 (complement-dependent cellular cytotoxicity，CDC)。如本文所用之術語「ADCC」或「抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性」涉及細胞媒介反應，其中表現 FcγR 的非特異性細胞毒性細胞識別標靶細胞上結合之抗體，且隨後引起標靶細胞的溶解。ADCC 與 FcγRIIIa 的結合相關；與 FcγRIIIa 的結合增加導致 ADCC 活性升高。如本文所用之術語「ADCP」或「抗體依賴性細胞媒介的吞噬作用」涉及細胞媒介反應，其中表現 FcγR 的非特異性細胞毒性細胞識別標靶細胞上結合之抗體，且隨後引起標靶細胞的吞噬作用。如本文所用之術語「CDC」或「補體依賴性細胞毒性」涉及導致典型補體途徑之活化的效應子功能，其藉由抗體與靶細胞上抗原的結合而觸發，可活化一系列包含血液中補體相關蛋白質組的級聯反應。

【0081】如本文中所使用之術語「人抗體」係指具有與人產生的抗體相對應之胺基酸序列及/或使用本領域已知的任何製造人抗體之技術所製成之抗體。「人抗體」具體而言排除包含非人抗原結合殘基之人源化抗體。人抗體可使用本領域中已知的各種技術 (包括噬菌體展示文庫、小鼠雜交瘤、轉基因動物 (例如，小鼠) 及單一 B 細胞技術) 來生產。參見例如，Lu 等人, J. Biomed. Sci., 27:1 (2020)；Hoogenboom 及 Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991)；Marks

等人, J. Mol. Biol., 222:581 (1991)，其各者皆藉由引用整體併入本文。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) 中所述之方法亦可用於製備人單株抗體。亦參見van Dijk及van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol., 5: 368-74 (2001)。人抗體可藉由向基因轉殖動物投予抗原來製備，該基因轉殖動物已經改良而產生對抗原攻擊起反應之人抗體，例如經免疫之異種小鼠 (xenomice) (參見例如，關於 XENOMOUSE™ 技術之美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號)。用於生產人抗體的其他轉基因動物亦為本領域中已知的，包括例如 HuMAb 小鼠、UntiMAb 小鼠、Transchromo 小鼠、VelocImmune 小鼠、OmniRat、OmniMouse、Harbour 小鼠、Kymouse、MeMo 小鼠、AlivaMab 小鼠等。參見例如，Brüggemann 等人, Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)2015, vol. 63(2): 101-108。額外技術亦為本領域中所知的。關於經由人類 B 細胞融合瘤技術產生的人類抗體，亦參見例如Li等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)。

【0082】 如本文所用，「人源化」抗體係指含有人及非人抗體序列兩者的嵌合抗體。通常，人源化抗體包含源自非人類免疫球蛋白的最小序列。例如，人源化抗體包括人類免疫球蛋白 (接受者抗體)，其中來自接受者的高度可變區的殘基由非人類物種 (提供者抗體) (例如小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物) 的高度可變區中具有期望特異性、親和力及能力的殘基代替。在一些實例中，人類免疫球蛋白的某些骨架區 (FR) 殘基被相應的非人類殘基取代。此外，人源化抗體可包含不存在於受體抗體或供體抗體中之殘基。這些修飾是進行以進一步改善抗體效能。通常，人源化抗體將包括實質上所有至少一個 (且

通常兩個) 可變域，其中，所有或實質上所有高度變異環對應於非人類免疫球蛋白之高度變異環，並且所有或實質上所有 FR 是人免疫球蛋白序列之 FR。人源化抗體還視情況包含免疫球蛋白恆定區 (Fc) 之至少一部分，該恆定區通常為人類免疫球蛋白之恆定區。有關更多細節，參見 Jones 等人, Nature 321:522-525 (1986)；Riechmann 等人, Nature 332:323-329 (1988)；及 Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992).亦參見，Vaswani 及 Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1: 105-115 (1998)；Harris, Biochem. Soc. Transactions 23: 1035-1038 (1995)；Hurle 及 Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994)。

【0083】 如本文所用，術語「玻尿酸酶」係指催化透明質酸 (亦稱為玻尿酸) 降解的酶。玻尿酸酶瞬時水解作為皮下基質組分的透明質酸，並降低下皮層細胞外基質的黏度，以改善皮下投予之藥物在體循環中之遞送。在一些實施例中，玻尿酸酶為重組人玻尿酸酶。在一些實施例中，重組人玻尿酸酶經皮下投予。

【0084】 如本文所用，術語「高度可變區」、「HVR」或「HV」係指抗體可變域的序列高度變異及/或形成結構上定義的環圈的區。一般而言，抗體包含六個 HVR；三個在 VH 中 (H1、H2、H3)，及三個在 VL 中 (L1、L2、L3)。在天然抗體中，H3 和 L3 在六個 HVR 中表現出最多的多樣性，尤其是據信 H3 在賦予抗體優良特異性方面發揮獨特的作用。參見例如，Xu 等人, Immunity 13:37-45 (2000)；Johnson 及d Wu, Methods in Molecular Biology 248:1-25 (Lo, 編, Human Press, Totowa, NJ, 2003)。例如，在不存在輕鏈的情況下，僅由重鏈組成的天然駱駝科抗體具有功能和穩定性。參見例如，Hamers-Casterman 等人, Nature 363:446-448 (1993)；Sheriff 等人, Nature Struct. Biol. 3:733-736 (1996)。

【0085】 HVR 的許多描述在本領域中使用，並涵蓋於本文中。Kabat 互補決定區 (CDR) 基於序列變異性，並且為最常用的定義中之一者 (Kabat 等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))。相反地，Chothia 指代結構環之位置 (Chothia 及 Lesk，J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))。AbM HVR 代表 Kabat HVR 和 Chothia 結構環之間的中間物，並被 Oxford Molecular 的 AbM 抗體建模軟體所採用。「Contact」HVR 基於對可用複雜晶體結構的分析。IMGT 編號系統係藉由考慮 V 域結構之高度保守性並整合藉由分析多個來源獲得的知識來創建：5000 多個序列之比對、骨架 (FR) 及互補決定區 (CDR) 之文獻數據、來自 X 射線繞射研究的結構資料及 CDR 高度可變環之表徵。這些 HVR 中的每一個的殘基如下表 1 所示。

表 1.

環	Kabat	AbM	Chothia	Contact	IMGT
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36	L27-L32
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55	L50-L51
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96	L89-L97
H1 (Kabat 編號)	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B	H26-H35B
H1 (Chothia 編號)	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35	H26-H33
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58	H51-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101	H93-H102

【0086】 除非另有說明，否則 HVR 根據 Kabat 等人在*上述*文獻中所述之方法來確定。HVR 可包含如下「延長 HVR」：VL 中之殘基 24 至 36 或 24 至

34 (L1)、殘基 46 至 56 或 50 至 56 (L2) 及殘基 89 至 97 或 89 至 96 (L3)，以及 VH 中之殘基 26 至 35 (H1)、殘基 50 至 65 或 49 至 65 (H2) 及殘基 93 至 102、94 至 102 或 95 至 102 (H3)，其各自根據 Kabat 編號。

【0087】 如本文所用，術語「單株抗體」係指從產生實質上同質抗體群體之單個細胞殖株或細胞株獲得的抗體，亦即，由細胞產生的個別抗體為相同的，但可能少量存在之自然發生的突變除外。單株抗體為高度特異性的，並且針對單個抗原。此外，與通常包括針對不同抗原決定位 (表位) 之不同抗體之多株抗體製劑相反，每個單株抗體係針對於抗原上的單一抗原決定位。單株抗體可以為人抗體、人源化抗體或嵌合抗體。

【0088】 如本文所用，術語「穩定劑」係指減少組成物之氧化或使組成物之氧化最小化的試劑。穩定劑的非限制性實例包括甲硫胺酸、甘胺酸、丙胺酸、脯胺酸、牛磺酸、甜菜鹼、章魚肉鹼、麩胺酸、肌胺酸、γ-胺基丁酸及三甲胺-N-氧化物。

【0089】 術語「個體」與「患者」在本文中可互換使用，並且係指需要治療的人。因此，如本文所用，術語「個體」或「患者」意指可以向其投予本揭示的組成物的人類患者或個體。在一些實施例中，該個體需要治療癌症。

【0090】 如本文所用，術語「界面活性劑」係指降低兩種液體之間、氣體與液體之間或液體與固體之間的表面張力的試劑。在一些實施例中，界面活性劑防止由表面吸附所致之蛋白質損失。在一些實施例中，界面活性劑最大限度減少可溶性聚集體及/或不溶性蛋白質顆粒的潛在形成。界面活性劑可以為離子界面活性劑、非離子界面活性劑、兩性離子性界面活性劑或其組合。界面活性劑的非限制性實例包括聚山梨醇酯 (例如，聚山梨醇酯 20及聚山梨醇酯 80)、

泊洛沙姆 (例如，泊洛沙姆 188)、曲拉通、辛基葡萄糖苷、聚乙二醇、肉豆蔻醯胺丙基-二甲胺、棕櫚醯胺基丙基-二甲胺、異硬脂醯胺基丙基-二甲胺、聚丙二醇、乙烯之共聚物、丙二醇之共聚物、十二烷基硫酸鈉、月桂基硫酸鈉、月桂基-磺基甜菜鹼、肉豆蔻基-磺基甜菜鹼、亞油基-磺基甜菜鹼、硬脂基-磺基甜菜鹼、月桂醯胺基丙基-甜菜鹼、椰油醯胺基丙基-甜菜鹼、亞油醯胺基丙基-甜菜鹼、肉豆蔻醯胺丙基-甜菜鹼、棕櫚醯胺基丙基-甜菜鹼、異硬脂醯胺基丙基-甜菜鹼、甲基椰油醯基-牛磺酸鈉、甲基油醯基-牛磺酸鈉及其組合。

【0091】 如本文所用，術語「有效量」至少係指影響特定疾患之可測量改善所需之物質、化合物、藥劑或組成物 (諸如抗體) 的最小量。本文中之治療有效量可根據諸如以下因素而變化：患者之疾病病況、年齡、性別及體重，以及物質、化合物、藥劑或組成物 (諸如抗體) 引發受試者中發生所需反應之能力。可使用本領域的常規技術來確定合適的數量和劑量方案。治療有效量亦是該治療之任意毒性或有害效應被治療有益效應超過的含量。有益或所需結果包括諸如以下之臨床結果：減少由疾病引起之一種或多種症狀、提高患病者之生活品質、降低治療疾病所需之其他藥物的劑量、增強另一藥劑之作用 (諸如經由靶向)、延緩疾病進展及/或延長存活期。就癌症或腫瘤而言，治療有效量之藥物可具有以下效果：減少癌細胞數；減小腫瘤尺寸；抑制 (亦即，在一定程度上減緩或在理想情況下終止) 癌細胞浸潤入周邊器官中；抑制 (亦即，在一定程度上減緩或在理想情況下終止) 腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；在一定程度上減輕與該病症相關之症狀中的一者或多者及/或維持緩解。治療有效量可於一次或多次給藥中投予。出於本揭露之目的，藥物、化合物或醫藥組成物的治療有效量為足以直接或間接完成治療性治療的量。如在臨床背景中理

解，藥物、化合物或醫藥組成物之治療有效量可與或不與另一藥物、化合物或醫藥組成物結合而達成。因此，在投予一種或多種治療劑之背景中可慮及「治療有效量」，並且若單藥與一種或多種其他藥劑結合而可達成或已經達成所欲結果，則該單藥可視為以治療有效量給出。

【0092】 如本文所用，術語「張力劑」係指影響組成物之滲透壓梯度的試劑。在一些實施例中，將張力劑添加至組成物中以達成等滲性，其中組成物之滲透壓與參考組成物相同。在一些實施例中，組成物可與個體之血液或其他體液等滲。張力劑可以為鹽。在一些實施例中，張力劑為多元醇，諸如糖或糖醇。張力劑的非限制性實例包括果糖、甘露糖、麥芽糖、乳糖、阿拉伯糖、木糖、核糖、鼠李糖、半乳糖、葡萄糖、蔗糖、海藻糖、山梨糖、松三糖、棉子糖、甘露醇、木糖醇、赤藻糖醇、蘇糖醇、山梨醇、甘油、氯化鈉及氯化鉀。

【0093】 如本文所用，術語「治療 (treatment)」(及其變體，諸如「治療 (treat)」或「治療 (treating)」) 係指旨在改變被治療之個體或細胞在臨床病理學過程中之自然病程的臨床干預。所需治療效應包括降低疾病惡化速率、改善或緩和疾病狀態、預防癌症復發、預防轉移及緩解或改善預後。例如，若與癌症相關之一種或多種症狀得到減輕或消除，包括 (但不限於) 降低癌細胞增殖 (或破壞癌細胞)、減少由癌症引起之症狀、提高罹患癌症者之生活品質、降低治療癌症所需之其他藥物的劑量及/或延長受試者之存活期，則罹患癌症之該受試者為成功「治療的」。

【0094】 如本文所用，術語「可變區 (variable region)」或「可變域 (variable domain)」係指參與抗體與抗原結合的抗體重鏈或輕鏈之域。天然抗體之重鏈及輕鏈 (分別為 VH 及 VL) 之可變域通常具有類似的結構，且每個域均

包含四個保守性骨架區 (FR) 及三個高度可變區 (HVR)。（參見例如，Kindt 等人，Kuby Immunology，第 6 版，W.H. Freeman and Co.，第 91 頁 (2007)。）雖然 VH 域通常與 VL 域配對，但單個 VH 或 VL 域可能足以賦予抗原結合特異性。此外，可以使用 VH 或 VL 域從結合抗原的抗體中分離結合特定抗原的抗體，以分別篩選互補 VL 或 VH 域的文庫。參見，例如 Portolano et al, J. Immunol. 150:880-887 (1993)；Clarkson et al, Nature 352:624-628 (1991)。

【0095】 如本文所使用之術語「小瓶」係指儲存醫藥調配物的小容器。在一些實施例中，小瓶係以氯丁基彈性體塞子塞住。在一些實施例中，小瓶為玻璃的。在一些實施例中，小瓶為塑料的。

概述

【0096】 本揭露涉及適於與抗 PD-L1 單株抗體共同投予或共同配製以縮短患者的治療時間並因此提高患者依從性之抗 TIGIT 單株抗體調配物、製成品及治療方法。治療性蛋白質，諸如治療性抗體，體積大且具有複雜的表面化學。因此，不同的治療性蛋白質，諸如治療性抗體，與醫藥調配物之組分具有不同的交互作用，使得賦予一種治療性抗體以穩定性的調配物可能不賦予另一種治療性抗體以穩定性。事實上，本領域已知抗體 CDR 環的疏水性為抗體形成聚集體之傾向的關鍵決定因素。*參見例如*，Perchiacca 等人, *Annu. Rev. Chem. Biomol.Eng*. 3:263-286, 2012。與不同抗原結合之抗體具有不同的 CDR 殘基，並因此具有不同的表面化學。因此，不同的抗體通常需要不同的調配物組分來賦予穩定性及/或生體可用率。本揭露提供抗 TIGIT 單株抗體醫藥調配物，其可以與抗 PD-L1 單株抗體共同投予，亦可包括抗 PD-L1 單株抗體，而不會對任一抗體之穩定性及/或生體可用率產生負面影響。鑑於現有技術水平，此類調配物

為出乎意料的。本揭露亦提供穩定的高濃度抗 TIGIT 調配物，其投予時間從數小時縮短至數分鐘，從而提高了患者便利性及依從性。本揭露亦提供適於皮下投予之穩定的高濃度抗 TIGIT 調配物，其投予時間從數小時縮短至數分鐘，從而提高了患者便利性及依從性。

醫藥製劑

【0097】 本揭露之第一態樣提供一種液體醫藥調配物，該液體醫藥調配物包含 (a) 抗 TIGIT 單株抗體；(b) 緩衝液；(c) 張力劑；以及 (d) 界面活性劑，其中液體醫藥調配物具有約 5.4 至約 6.2 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物適於與抗 PD-L1 單株抗體共同投予。

【0098】 本揭露之另一態樣提供一種液體醫藥調配物，該液體醫藥調配物包含 (a) 抗 TIGIT 單株抗體；(b) 抗 PD-L1 單株抗體；(c) 緩衝液；(d) 張力劑；以及 (e) 界面活性劑，其中液體醫藥調配物具有約 5.4 至約 6.2 之 pH。

【0099】 在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0100】 在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含

SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為替瑞利尤單抗。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為替瑞利尤單抗。替瑞利尤單抗描述於 WHO 藥物資訊 (國際非專利藥物名稱)，擬定 INN：清單 117，第 31 卷，第 2 期，發佈於 2017 年 6 月 9 日 (參見第 343 頁)。在一些實施例中，替瑞利尤單抗具有 CAS 登記號 1918185-84-8。

【0101】 在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 IgG 抗體。抗 TIGIT 單株抗體可以為 IgG1 抗體、IgG2 抗體、IgG3 抗體或 IgG4 抗體。在一些實施例

中，抗 TIGIT 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為野生型 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體包含人類 IgG1 Fc 區，該人類 IgG1 Fc 區包含一個或多個胺基酸修飾。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 IgG4 抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為野生型 IgG4 抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體包含人類 IgG4 Fc 區，該人類 IgG1 Fc 區包含一個或多個胺基酸修飾。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為拮抗劑抗體。在一些情況下，抗 TIGIT 單株抗體可具有一種或多種效應子功能。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體保留所有效應子功能。視情況，抗 TIGIT 單株抗體之一種或多種效應子功能可能已經過修飾或消除。

【0102】在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為人抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為人源化抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長 IgG 抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長人類 IgG1 抗體。抗 TIGIT 單株抗體可以為抗體片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv 或 scFv 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fab 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fab' 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 $F(ab')_2$, 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fv 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 scFv 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為雙抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為線性抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為單鏈抗

體分子。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為多特異性抗體，*例如*，由抗體片段形成。

【0103】在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 25 mg/mL 至約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 30 mg/mL 至約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 35 mg/mL 至約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 40 mg/mL 至約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 45 mg/mL 至約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 50 mg/mL 至約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 55 mg/mL 至約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 60 mg/mL 至約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 65 mg/mL 至約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 70 mg/mL 至約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 55 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 40 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 35 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 30

mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 25 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 25 mg/mL 至約 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 30 mg/mL 至約 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 35 mg/mL 至約 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 45 mg/mL 至約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 50 mg/mL 至約 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 55 mg/mL 至約 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 60 mg/mL 至約 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 55 mg/mL 至約 60 mg/mL。

【0104】在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 160 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 140 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 120 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 40 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 40 mg/mL 至約 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 60 mg/mL 至約 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 80 mg/mL 至約 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 100 mg/mL 至約 180

mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 120 mg/mL 至約 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 140 mg/mL 至約 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 160 mg/mL 至約 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 30 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 40 mg/mL 至約 160 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 40 mg/mL 至約 140 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 40 mg/mL 至約 120 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 40 mg/mL 至約 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 40 mg/mL 至約 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 40 mg/mL 至約 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 50 mg/mL 至約 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 150 mg/mL 至約 170 mg/mL。

【0105】在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 19 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 21 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 22 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 23 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 24 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 25 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 26

mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 27 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 28 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 29 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 30 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 31 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 32 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 33 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 34 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 35 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 36 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 37 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 38 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 39 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 40 mg/mL 至約 50 mg/mL。

【0106】在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 25 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 30 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 35 mg/mL。在特定實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 40 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 55 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之

濃度為約 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 85 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 90 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 95 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 105 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 110 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 115 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 120 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 125 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 130 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 135 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 140 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 145mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 150 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 155 mg/mL。在特定實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 160 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 165 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 170 mg/mL。在特定實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 175 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 185 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 190

mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 195 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 200 mg/mL。

【0107】在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 31 mg/mL 至約 49 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 32 mg/mL 至約 48 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 33 mg/mL 至約 47 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 34 mg/mL 至約 46 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 35 mg/mL 至約 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 36 mg/mL 至約 44 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 37 mg/mL 至約 43 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 38 mg/mL 至約 42 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 39 mg/mL 至約 41 mg/mL。

【0108】在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 23 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 25 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 30 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 32 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 35 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 37 mg/mL。在特定實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 40 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 43 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 48 mg/mL。在一些實施例中，抗

TIGIT 單株抗體之濃度為約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 53 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 55 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 75 mg/mL。

【0109】在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 25 mg/mL 至 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 30 mg/mL 至 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 35 mg/mL 至 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 40 mg/mL 至 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 45 mg/mL 至 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 50 mg/mL 至 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 55 mg/mL 至 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 60 mg/mL 至 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 65 mg/mL 至 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 70 mg/mL 至 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 55 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 50

mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 40 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 35 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 30 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 25 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 25 mg/mL 至 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 30 mg/mL 至 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 35 mg/mL 至 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 45 mg/mL 至 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 50 mg/mL 至 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 55 mg/mL 至 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 60 mg/mL 至 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 55 mg/mL 至 60 mg/mL。

【0110】在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 160 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 140 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 120 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 40 mg/mL。

mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 40 mg/mL 至 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 60 mg/mL 至 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 80 mg/mL 至 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 100 mg/mL 至 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 120 mg/mL 至 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 140 mg/mL 至 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 160 mg/mL 至 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 30 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 40 mg/mL 至 160 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 40 mg/mL 至 140 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 40 mg/mL 至 120 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 40 mg/mL 至 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 40 mg/mL 至 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 40 mg/mL 至 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 50 mg/mL 至 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 150 mg/mL 至 170 mg/mL。

【0111】在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 19 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 21 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 22 mg/mL 至 50

mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 23 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 24 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 25 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 26 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 27 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 28 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 29 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 30 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 31 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 32 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 33 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 34 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 35 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 36 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 37 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 38 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 39 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 40 mg/mL 至 50 mg/mL。

【0112】在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 31 mg/mL 至 49 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 32 mg/mL 至 48 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 33 mg/mL

至 47 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 34 mg/mL 至 46 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 35 mg/mL 至 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 36 mg/mL 至 44 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 37 mg/mL 至 43 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 38 mg/mL 至 42 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 39 mg/mL 至 41 mg/mL。

【0113】在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 23 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 25 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 28 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 30 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 32 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 35 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 37 mg/mL。在特定實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 40 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 43 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 48 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 53 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 55 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 65 mg/mL。在一些實施例中，抗

TIGIT 單株抗體之濃度為 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 75 mg/mL。

【0114】在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 25 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 30 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 35 mg/mL。在特定實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 40 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 55 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 85 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 90 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 95 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 105 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 110 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 115 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 120 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 125 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 130 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 135 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 140 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 145mg/mL。在一

些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 150 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 155 mg/mL。在特定實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 160 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 165 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 170 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 175 mg/mL。在特定實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 176 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 185 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 190 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 195 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 200 mg/mL。

【0115】在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0116】在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含

SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列，且抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列，且抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為阿替利珠單抗。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為阿替利珠單抗。

【0117】在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG 抗體。抗 PD-L1 單株抗體可以為 IgG1 抗體、IgG2 抗體、IgG3 抗體或 IgG4 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG4 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為拮抗劑抗體。在一些情況下，抗 PD-L1 單株抗體可具有一種或多種效應子功能。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體保留所有效應子功能。視情況，抗 PD-L1 單株抗體之一種或多種效應子功能可能已經過修飾或消除。

【0118】在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為人抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為人源化抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長 IgG 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長人類 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長人

源化 IgG1 抗體。抗 PD-L1 單株抗體可以為抗體片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv 或 scFv 片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 Fab 片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 Fab' 片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 $F(ab')_2$ 片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 Fv 片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 scFv 片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為雙抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為線性抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為單鏈抗體分子。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為多特異性抗體，*例如*，由抗體片段形成。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為阿替利珠單抗，以 TECENTRIQ® 銷售。阿特柔珠單抗描述於 WHO 藥物資訊（國際非專利藥物名稱），擬定 INN：List 112，第 28 卷第 4 期，2014 (見第 488 頁)。在一些實施例中，阿替利珠單抗具有 CAS 登記號 1380723-44-3。

【0119】在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 60 mg/mL 至約 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 60 mg/mL 至約 90 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 60 mg/mL 至約 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 60 mg/mL 至約 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 70 mg/mL 至約 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 80 mg/mL 至約 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 90 mg/mL 至約 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 70 mg/mL 至約 90 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 70 mg/mL 至約 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 65 mg/mL 至約 95

mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 75 mg/mL 至約 85 mg/mL。

【0120】在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 75 mg/mL。在特定實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 85 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 90 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 95 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為約 100 mg/mL。

【0121】在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 60 mg/mL 至 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 60 mg/mL 至 90 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 60 mg/mL 至 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 60 mg/mL 至 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 70 mg/mL 至 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 80 mg/mL 至 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 90 mg/mL 至 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 70 mg/mL 至 90 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 70 mg/mL 至 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 65 mg/mL 至 95 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 75 mg/mL 至 85 mg/mL。

【0122】在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 75 mg/mL。在特定實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 85 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 90 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 95 mg/mL。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之濃度為 100 mg/mL。

【0123】本揭露之液體醫藥調配物包含緩衝液。在一些實施例中，緩衝液為酸性鹽。在一些實施例中，緩衝液包含組胺酸、精胺酸、乙酸鹽、檸檬酸鹽,琥珀酸鹽、葡萄糖酸鹽、磷酸鹽或其組合。在一些實施例中，緩衝液包含組胺酸、精胺酸、乙酸鹽、檸檬酸鹽,琥珀酸鹽、葡萄糖酸鹽、磷酸鹽或其酸性鹽形式。在一些實施例中，緩衝液係選自由以下所組成之群組：組胺酸、乙酸鹽、組胺酸乙酸鹽、組胺酸鹽酸鹽、組胺酸乙酸鹽及精胺酸、檸檬酸鹽、檸檬酸、乙酸鈉、檸檬酸鈉、精胺酸琥珀酸鹽、磷酸鹽、二水合磷酸氫二鈉及二水合磷酸二氫鈉。在一些實施例中，緩衝液為組胺酸。在一些實施例中，緩衝液為乙酸鹽。在一些實施例中，緩衝液為組胺酸乙酸鹽。在一些實施例中，緩衝液為組胺酸鹽酸鹽。在一些實施例中，緩衝液為組胺酸乙酸鹽及精胺酸。在一些實施例中，緩衝液為檸檬酸鹽。在一些實施例中，緩衝液為檸檬酸。在一些實施例中，緩衝液為乙酸鈉。在一些實施例中，緩衝液為檸檬酸鈉。在一些實施例中，緩衝液為精胺酸琥珀酸鹽。在一些實施例中，緩衝液為磷酸鹽。在一

些實施例中，緩衝液為二水合磷酸氫二鈉。在一些實施例中，緩衝液為二水合磷酸二氫鈉。

【0124】本領域技術人員將認知到，根據組成物之其他組分及 pH，作為鹽形式添加的緩衝液可以轉化 (或部分轉化) 為酸形式 (反之亦然)，並因此以鹽形式、酸形式或兩者之混合物存在於組成物中。例如，若將檸檬酸鈉添加至組成物中，其於溶液中可以保持檸檬酸鹽形式、轉化為檸檬酸、或以檸檬酸鹽與檸檬酸形式之混合物存在。類似地，若將檸檬酸添加至組成物中，其於溶液中可以保持檸檬酸形式、轉化為檸檬酸鹽、或以檸檬酸與檸檬酸鹽形式之混合物存在。因此，當確定組成物中緩衝液之濃度時，本領域技術人員在確定緩衝液濃度時將同時考慮鹽及酸形式。例如，若組成物包括特定濃度之檸檬酸鹽，則本領域技術人員在確定緩衝液濃度時將檸檬酸鹽及檸檬酸兩者皆包括在組成物中。

【0125】在一些實施例中，緩衝液之濃度為約 10 mM 至約 30 mM。在一些實施例中，緩衝液之濃度為約 15 mM 至約 25 mM。在一些實施例中，緩衝液之濃度為約 12 mM 至約 28 mM。在一些實施例中，緩衝液之濃度為約 10 mM。在一些實施例中，緩衝液之濃度為約 15 mM。在一些實施例中，緩衝液之濃度為約 20 mM。在一些實施例中，緩衝液之濃度為約 25 mM。在一些實施例中，緩衝液之濃度為約 30 mM。

【0126】在一些實施例中，緩衝液之濃度為 10 mM 至 30 mM。在一些實施例中，緩衝液之濃度為 15 mM 至 25 mM。在一些實施例中，緩衝液之濃度為 12 mM 至 28 mM。在一些實施例中，緩衝液之濃度為 10 mM。在一些實施例中，緩衝液之濃度為 15 mM。在一些實施例中，緩衝液之濃度為 20 mM。在

一些實施例中，緩衝液之濃度為 25 mM。在一些實施例中，緩衝液之濃度為 30 mM。

【0127】本揭露之液體醫藥調配物包含張力劑。在一些實施例中，張力劑為鹽或多元醇。在一些實施例中，張力劑為鹽。在一些實施例中，張力劑為多元醇。在一些實施例中，多元醇為糖或糖醇。在一些實施例中，多元醇為糖。在一些實施例中，多元醇為糖醇。在一些實施例中，張力劑為選自由以下所組成之群組之糖醇：甘露醇、木糖醇、赤藻糖醇、蘇糖醇、山梨醇及甘油。在一些實施例中，糖醇為甘露醇。在一些實施例中，糖醇為木糖醇。在一些實施例中，糖醇為赤藻糖醇。在一些實施例中，糖醇為蘇糖醇。在一些實施例中，糖醇為山梨醇。在一些實施例中，糖醇為甘油。

【0128】在一些實施例中，張力劑為還原糖。在一些實施例中，還原糖係選自由以下所組成之群組：果糖、甘露糖、麥芽糖、乳糖、阿拉伯糖、木糖、核糖、鼠李糖、半乳糖及葡萄糖。在一些實施例中，還原糖為果糖。在一些實施例中，還原糖為甘露糖。在一些實施例中，還原糖為麥芽糖。在一些實施例中，還原糖為乳糖。在一些實施例中，還原糖為阿拉伯糖。在一些實施例中，還原糖為木糖。在一些實施例中，還原糖為核糖。在一些實施例中，還原糖為鼠李糖。在一些實施例中，還原糖為半乳糖。在一些實施例中，還原糖為葡萄糖。

【0129】在一些實施例中，張力劑為非還原糖。在一些實施例中，非還原糖係選自由以下所組成之群組：蔗糖、海藻糖、山梨糖、松三糖及棉子糖。在一些實施例中，非還原糖為蔗糖。在一些實施例中，非還原糖為海藻糖。在

一些實施例中，非還原糖為山梨糖。在一些實施例中，非還原糖為松三糖。在一些實施例中，非還原糖為棉子糖。在特定實施例中，張力劑為蔗糖。

【0130】在一些實施例中，張力劑為鹽。在一些實施例中，鹽為氯化鈉或氯化鉀。在一些實施例中，鹽為氯化鈉。在一些實施例中，鹽為氯化鉀。

【0131】在一些實施例中，張力劑係選自由以下所組成之群組：氯化鈉、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、甘油及氯化鉀。在一些實施例中，張力劑為氯化鈉。在一些實施例中，張力劑為甘露醇。在一些實施例中，張力劑為蔗糖。在一些實施例中，張力劑為葡萄糖。在一些實施例中，張力劑為甘油。在一些實施例中，張力劑為氯化鉀。

【0132】在一些實施例中，張力劑之濃度為約 100 mM 至約 300 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 120 mM 至約 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 140 mM 至約 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 160 mM 至約 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 180 mM 至約 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 200 mM 至約 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 220 mM 至約 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 240 mM 至約 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 260 mM 至約 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 220 mM 至約 260 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 230 mM 至約 250 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 200 mM 至約 260 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 180 mM 至約 300 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 200 mM 至約 300 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 220 mM 至約 300 mM。在

一些實施例中，張力劑之濃度為約 240 mM 至約 300 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 250 mM 至約 300 mM。

【0133】在一些實施例中，張力劑之濃度為約 100 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 110 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 120 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 130 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 140 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 150 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 160 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 170 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 180 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 190 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 200 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 210 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 220 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 230 mM。在特定實施例中，張力劑之濃度為約 240 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 250 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 260 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 270 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 290 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為約 300 mM。

【0134】在一些實施例中，張力劑之濃度為 100 mM 至 300 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 120 mM 至 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 140 mM 至 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 160 mM 至 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 180 mM 至 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 200 mM 至 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 220 mM 至 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 240 mM 至 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 260 mM 至 280 mM。在一些實施例中，張

力劑之濃度為 220 mM 至 260 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 230 mM 至 250 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 200 mM 至 260 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 180 mM 至 300 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 200 mM 至 300 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 220 mM 至 300 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 240 mM 至 300 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 250 mM 至 300 mM。

【0135】 在一些實施例中，張力劑之濃度為 100 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 110 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 120 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 130 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 140 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 150 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 160 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 170 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 180 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 190 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 200 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 210 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 220 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 230 mM。在特定實施例中，張力劑之濃度為 240 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 250 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 260 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 270 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 280 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 290 mM。在一些實施例中，張力劑之濃度為 300 mM。

【0136】 液體醫藥調配物包含界面活性劑。在一些實施例中，界面活性劑為非離子界面活性劑、離子界面活性劑、兩性離子性界面活性劑或其組合。在一些實施例中，界面活性劑為非離子界面活性劑。在一些實施例中，界面活

性劑為離子界面活性劑。在一些實施例中，界面活性劑為兩性離子性界面活性劑。

【0137】在一些實施例中，界面活性劑為選自由以下所組成之群組之非離子界面活性劑：聚山梨醇酯、泊洛沙姆、曲拉通、辛基葡萄糖苷、肉豆蔻醯胺丙基-二甲胺、棕櫚醯胺基丙基-二甲胺、異硬脂醯胺基丙基-二甲胺、聚乙二醇、聚丙二醇、乙烯之共聚物、丙二醇之共聚物及其組合。在一些實施例中，界面活性劑為聚山梨醇酯。聚山梨醇酯為兩親性非離子界面活性劑，其源自乙氧基化山梨醇酐或異山梨醇 (山梨醇的衍生物) 與脂肪酸之酯化。聚山梨醇酯可以為聚山梨醇酯 20或聚山梨醇酯 80。在一些實施例中，聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 20。在一些實施例中，聚山梨醇酯為聚山梨醇酯 80。在一些實施例中，界面活性劑為泊洛沙姆。泊洛沙姆為聚氧乙烯與聚氧丙烯嵌段聚合物，並且包括泊洛沙姆 101、105、108、122、123、124、181、182、183、184、185、188、212、215、217、231、234、235、237、238、282、284、288、331、333、334、335、338、401、402、403 及 407、泊洛沙姆 105 苯甲酸酯及泊洛沙姆 182 二苯甲酸酯。在一些實施例中，泊洛沙姆為泊洛沙姆 188 或 407。在一些實施例中，泊洛沙姆為泊洛沙姆 188。在一些實施例中，界面活性劑為曲拉通。在一些實施例中，界面活性劑為辛基葡萄糖苷。在一些實施例中，界面活性劑為肉豆蔻醯胺丙基-二甲胺。在一些實施例中，界面活性劑為棕櫚醯胺基丙基-二甲胺。在一些實施例中，界面活性劑為異硬脂醯胺基丙基-二甲胺。在一些實施例中，界面活性劑為聚乙二醇。在一些實施例中，界面活性劑為聚丙二醇。在一些實施例中，界面活性劑為乙烯之共聚物。在一些實施例中，界面活性劑為丙二醇之共聚物。

【0138】在一些實施例中，界面活性劑係選自由以下所組成之群組：聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80、泊洛沙姆 188 及其組合。在特定實施例中，界面活性劑為聚山梨醇酯 20。在一些實施例中，界面活性劑為聚山梨醇酯 80。在一些實施例中，界面活性劑為泊洛沙姆 188。

【0139】在一些實施例中，界面活性劑為選自由以下所組成之群組之兩性離子性界面活性劑：十二烷基硫酸鈉、月桂基硫酸鈉、月桂基-磺基甜菜鹼、肉豆蔻基-磺基甜菜鹼、亞油基-磺基甜菜鹼、硬脂基-磺基甜菜鹼、月桂醯胺基丙基-甜菜鹼、椰油醯胺基丙基-甜菜鹼、亞油醯胺基丙基-甜菜鹼、肉豆蔻醯胺丙基-甜菜鹼、棕櫚醯胺基丙基-甜菜鹼、異硬脂醯胺基丙基-甜菜鹼、甲基椰油醯基-牛磺酸鈉、甲基油醯基-牛磺酸鈉及其組合。在一些實施例中，界面活性劑為十二烷基硫酸鈉。在一些實施例中，界面活性劑為月桂基硫酸鈉。在一些實施例中，界面活性劑為月桂基-磺基甜菜鹼。在一些實施例中，界面活性劑為肉豆蔻基-磺基甜菜鹼。在一些實施例中，界面活性劑為亞油基-磺基甜菜鹼。在一些實施例中，界面活性劑為硬脂基-磺基甜菜鹼。在一些實施例中，界面活性劑為月桂醯胺基丙基-甜菜鹼。在一些實施例中，界面活性劑為椰油醯胺基丙基-甜菜鹼。在一些實施例中，界面活性劑為亞油醯胺基丙基-甜菜鹼。在一些實施例中，界面活性劑為肉豆蔻醯胺丙基-甜菜鹼。在一些實施例中，界面活性劑為棕櫚醯胺基丙基-甜菜鹼。在一些實施例中，界面活性劑為異硬脂醯胺基丙基-甜菜鹼。在一些實施例中，界面活性劑為甲基椰油醯基-牛磺酸鈉。在一些實施例中，界面活性劑為甲基油醯基-牛磺酸鈉。

【0140】在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.1 mg/mL 至約 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.2 mg/mL 至約 1 mg/mL。

在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.3 mg/mL 至約 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.4 mg/mL 至約 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.5 mg/mL 至約 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.6 mg/mL 至約 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.7 mg/mL 至約 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.8 mg/mL 至約 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.9 mg/mL 至約 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.1 mg/mL 至約 0.9 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.1 mg/mL 至約 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.1 mg/mL 至約 0.7 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.1 mg/mL 至約 0.6 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.1 mg/mL 至約 0.5 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.1 mg/mL 至約 0.4 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.1 mg/mL 至約 0.3 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.1 mg/mL 至約 0.2 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.2 mg/mL 至約 0.9 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.2 mg/mL 至約 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.2 mg/mL 至約 0.7 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.2 mg/mL 至約 0.6 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.2 mg/mL 至約 0.5 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.2 mg/mL 至約 0.4 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.2 mg/mL 至約 0.3 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.3 mg/mL 至約 0.4

mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.3 mg/mL 至約 0.5 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.3 mg/mL 至約 0.6 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.3 mg/mL 至約 0.7 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.3 mg/mL 至約 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.3 mg/mL 至約 0.9 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.4 mg/mL 至約 0.9 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.4 mg/mL 至約 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.4 mg/mL 至約 0.7 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.4 mg/mL 至約 0.6 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.4 mg/mL 至約 0.5 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.5 mg/mL 至約 0.6 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.5 mg/mL 至約 0.7 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.5 mg/mL 至約 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.5 mg/mL 至約 0.9 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.6 mg/mL 至約 0.7 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.6 mg/mL 至約 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.6 mg/mL 至約 0.9 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.7 mg/mL 至約 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.7 mg/mL 至約 0.9 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.8 mg/mL 至約 0.9 mg/mL。

【0141】在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.2 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.3 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.4 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.5 mg/mL。在特定實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.6 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.7 mg/mL。在特定實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 0.9 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為約 1 mg/mL。

【0142】在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.1 mg/mL 至 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.2 mg/mL 至 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.3 mg/mL 至 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.4 mg/mL 至 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.5 mg/mL 至 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.6 mg/mL 至 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.7 mg/mL 至 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.8 mg/mL 至 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.9 mg/mL 至 1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.1 mg/mL 至 0.9 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.1 mg/mL 至 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.1 mg/mL 至 0.7 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.1 mg/mL 至 0.6 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.1 mg/mL 至 0.5 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.1 mg/mL 至 0.4 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.1 mg/mL 至 0.3 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度

為 0.1 mg/mL 至 0.2 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.2 mg/mL 至 0.9 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.2 mg/mL 至 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.2 mg/mL 至 0.7 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.2 mg/mL 至 0.6 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.2 mg/mL 至 0.5 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.2 mg/mL 至 0.4 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.2 mg/mL 至 0.3 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.3 mg/mL 至 0.4 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.3 mg/mL 至 0.5 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.3 mg/mL 至 0.6 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.3 mg/mL 至 0.7 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.3 mg/mL 至 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.3 mg/mL 至 0.9 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.4 mg/mL 至 0.9 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.4 mg/mL 至 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.4 mg/mL 至 0.7 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.4 mg/mL 至 0.6 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.4 mg/mL 至 0.5 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.5 mg/mL 至 0.6 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.5 mg/mL 至 0.7 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.5 mg/mL 至 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.5 mg/mL 至 0.9 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.6 mg/mL 至 0.7 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.6 mg/mL 至 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.6 mg/mL 至 0.9 mg/mL。在一些實施例

中，界面活性劑之濃度為 0.7 mg/mL 至 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.7 mg/mL 至 0.9 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.8 mg/mL 至 0.9 mg/mL。

【0143】在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.1 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.2 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.3 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.4 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.5 mg/mL。在特定實施例中，界面活性劑之濃度為 0.6 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.7 mg/mL。在特定實施例中，界面活性劑之濃度為 0.8 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 0.9 mg/mL。在一些實施例中，界面活性劑之濃度為 1 mg/mL。

【0144】在一些實施例中，液體醫藥調配物進一步包含穩定劑。在一些實施例中，穩定劑係選自由以下所組成之群組：甲硫胺酸 (methionine)、甘胺酸 (glycine)、丙胺酸 (alanine)、脯胺酸 (proline)、牛磺酸 (taurine)、甜菜鹼 (betaine)、章魚肉鹼 (octopine)、麩胺酸 (glutamate)、肌胺酸 (sarcosine)、γ-胺基丁酸 (γ-aminobutyric acid) 及三甲胺-N-氧化物 (trimethylamine N-oxide)。在特定實施例中，穩定劑為甲硫胺酸。在一些實施例中，穩定劑為甘胺酸。在一些實施例中，穩定劑為丙胺酸。在一些實施例中，穩定劑為脯胺酸。在一些實施例中，穩定劑為牛磺酸。在一些實施例中，穩定劑為甜菜鹼。在一些實施例中，穩定劑為章魚肉鹼。在一些實施例中，穩定劑為麩胺酸。在一些實施例中，穩定劑為肌胺酸。在一些實施例中，穩定劑為 γ-胺基丁酸。在一些實施例中，穩定劑為三甲胺-N-氧化物。

【0145】在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 5 mM 至約 20 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 5 mM 至約 15 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 8 mM 至約 12 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 9 mM 至約 11 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 5 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 6 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 7 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 8 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 9 mM。在特定實施例中，穩定劑之濃度為約 10 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 11 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 12 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 13 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 14 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 15 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 16 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 17 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 18 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 19 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 20 mM。

【0146】在一些實施例中，穩定劑之濃度為 0 mM 至 15 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 5 mM 至 20 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 5 mM 至 15 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 8 mM 至 12 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 9 mM 至 11 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 5 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 6 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 7 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 8 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 9 mM。在特定實施例中，穩定劑之濃度為 10 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 11 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 12 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 13 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為

14 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 15 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 16 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 17 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 18 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 19 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 20 mM。

【0147】在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.0 至約 7.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.5 至約 7.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.0 至約 7.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.5 至約 7.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 6.0 至約 7.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 6.5 至約 7.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.0 至約 6.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.0 至約 6.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.0 至約 5.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.0 至約 5.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.0 至約 4.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.5 至約 6.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.5 至約 6.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.5 至約 5.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.5 至約 5.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.0 至約 6.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.0 至約 6.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.0 至約 5.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.2 至約 5.8。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.2 至約 6.1。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.4 至約 5.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.5 至約 6.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.5 至約 6.0。在一些

實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.5 至約 6.1。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.7 至約 5.9。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 6.0 至約 6.5。

【0148】在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.1。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.2。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.3。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.4。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.6。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.7。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.8。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 4.9。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.1。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.2。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.3。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.4。在特定實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.6。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.7。在特定實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.8。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 5.9。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 6.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 6.2。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 6.4。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 6.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 6.6。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 6.7。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH

為約 6.8。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 6.9。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為約 7.0。

【0149】在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.0 至 7.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.5 至 7.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.0 至 7.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.5 至 7.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 6.0 至 7.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 6.5 至 7.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.0 至 6.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.0 至 6.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.0 至 5.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.0 至 5.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.0 至 4.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.5 至 6.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.5 至 6.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.5 至 5.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.5 至 5.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.0 至 6.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.0 至 6.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.0 至 5.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.2 至 5.8。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.2 至 6.1。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.4 至 5.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.5 至 6.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.5 至 6.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.5 至 6.1。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.7 至 5.9。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 6.0 至 6.5。

【0150】在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.1。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.2。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.3。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.4。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.6。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.7。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.8。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 4.9。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.1。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.2。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.3。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.4。在特定實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.6。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.7。在特定實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.8。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 5.9。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 6.0。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 6.2。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 6.4。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 6.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 6.6。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 6.7。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 6.8。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 6.9。在一些實施例中，液體醫藥調配物之 pH 為 7.0。

【0151】在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體與抗 PD-L1 單株抗體之比率為約 1:2。例如，若抗 TIGIT 單株抗體以約 40 mg/ml 之濃度存在，則抗 PD-

L1 單株抗體以約 80 mg/ml 之濃度存在。類似地，若抗 TIGIT 單株抗體以 40 mg/ml 之濃度存在，則抗 PD-L1 單株抗體以約 80 mg/ml 之濃度存在。

【0152】 在一些實施例中，液體醫藥調配物進一步包含玻尿酸酶。在一些實施例中，玻尿酸酶為重組人玻尿酸酶。在一些實施例中，玻尿酸酶為人可溶性 PH20 玻尿酸酶醣蛋白。在特定實施例中，玻尿酸酶為 rHuPH20。

【0153】 在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 1000 U/mL 至約 7000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 1000 U/mL 至約 6000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 1000 U/mL 至約 5000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 1000 U/mL 至約 4000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 1000 U/mL 至約 3000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 1000 U/mL 至約 2000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 1000 U/mL 至約 1500 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 1500 U/mL 至約 3000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 1500 U/mL 至約 2500 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 1500 U/mL 至約 2000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 1800 U/mL 至約 2200 U/mL。

【0154】 在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 1000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 1500 U/mL。在特定實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 2000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 2500 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 3000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 3500 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 4000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 4500 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 5000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 5500 U/mL。在一

些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 6000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 6500 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為約 7000 U/mL。

【0155】在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 1000 U/mL 至 7000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 1000 U/mL 至 6000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 1000 U/mL 至 5000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 1000 U/mL 至 4000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 1000 U/mL 至 3000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 1000 U/mL 至 2000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 1000 U/mL 至 1500 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 1500 U/mL 至 3000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 1500 U/mL 至 2500 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 1500 U/mL 至 2000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 1800 U/mL 至 2200 U/mL。

【0156】在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 1000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 1500 U/mL。在特定實施例中，玻尿酸酶之濃度為 2000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 2500 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 3000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 3500 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 4000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 4500 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 5000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 5500 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 6000 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 6500 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 7000 U/mL。

【0157】在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 50 mg/mL 至 70 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、15 mM 至 25 mM 緩衝液、230 mM 至 250 mM 張力劑、5 mM 至 15 mM 穩定劑、0.3 mg/mL 至 0.5 mg/mL 界面活性劑及 5.4 至 5.6 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 50 mg/mL 至 70 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、15 mM 至 25 mM 組胺酸乙酸鹽、230 mM 至 250 mM 蔗糖、5 mM 至 15 mM 甲硫胺酸、0.3 mg/mL 至 0.5 mg/mL 聚山梨醇酯 20及 5.4 至 5.6 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 55 mg/mL 至 65 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、18 mM 至 22 mM 緩衝液、235 mM 至 245 mM 張力劑、8 mM 至 12 mM 穩定劑、0.35 mg/mL 至 0.45 mg/mL 界面活性劑及 5.45 至 5.55 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 55 mg/mL 至 65 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、18 mM 至 22 mM 組胺酸乙酸鹽、235 mM 至 245 mM 蔗糖、8 mM 至 12 mM 甲硫胺酸、0.35 mg/mL 至 0.45 mg/mL 聚山梨醇酯 20及 5.45 至 5.55 之 pH。

【0158】在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 50 mg/mL 至約 70 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 15 mM 至約 25 mM 緩衝液、約 230 mM 至約 250 mM 張力劑、約 5 mM 至約 15 mM 穩定劑、約 0.3 mg/mL 至約 0.5 mg/mL 界面活性劑及約 5.4 至約 5.6 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 50 mg/mL 至約 70 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 15 mM 至約 25 mM 組胺酸乙酸鹽、約 230 mM 至約 250 mM 蔗糖、約 5 mM 至約 15 mM 甲硫胺酸、約 0.3 mg/mL 至約 0.5 mg/mL 聚山梨醇酯 20及約 5.4 至約 5.6 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 55 mg/mL 至約 65 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 18 mM 至約 22 mM 緩衝液、約 235 mM 至約 245 mM 張力劑、約 8 mM 至約

12 mM 穩定劑、約 0.35 mg/mL 至約 0.45 mg/mL 界面活性劑及約 5.45 至約 5.55 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 55 mg/mL 至約 65 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 18 mM 至約 22 mM 組胺酸乙酸鹽、約 235 mM 至約 245 mM 蔗糖、約 8 mM 至約 12 mM 甲硫胺酸、約 0.35 mg/mL 至約 0.45 mg/mL 聚山梨醇酯 20及約 5.45 至約 5.55 之 pH。

【0159】 在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 60 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、20 mM 緩衝液、240 mM 張力劑、10 mM 穩定劑、0.4 mg/mL 界面活性劑及 pH 5.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 60 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.4 mg/mL 聚山梨醇酯 20及 pH 5.5。將 mg/ml 轉化為 % (w/v) 係在本領域之技術範圍內。例如，0.4 mg/ml 聚山梨醇酯 20等同於 0.04% (w/v) 之聚山梨醇酯 20。

【0160】 在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 60 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 20 mM 緩衝液、約 240 mM 張力劑、約 10 mM 穩定劑、約 0.4 mg/mL 界面活性劑及約 5.5 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 60 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 20 mM 組胺酸乙酸鹽、約 240 mM 蔗糖、約 10 mM 甲硫胺酸、約 0.4 mg/mL 聚山梨醇酯 20及約 5.5 之 pH。

【0161】 在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 150 至 170 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、15 至 25 mM 緩衝液、230 至 250 mM 張力劑、5 至 15 mM 穩定劑、0.5 至 0.7 mg/mL 界面活性劑及 5.4 至 5.6 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 150 至 170 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、15 至 25 mM 組胺酸乙酸鹽、230 至 250 mM 蔗糖、5 至 15 mM 甲硫胺酸、0.5 至 0.7 mg/mL 聚山梨醇酯 20及 5.4 至 5.6 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 155 至 165

mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、18 至 22 mM 緩衝液、235 至 245 mM 張力劑、8 至 12 mM 穩定劑、0.55 至 0.65 mg/mL 界面活性劑及 5.45 至 5.55 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 155 至 165 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、18 至 22 mM 組胺酸乙酸鹽、235 至 245 mM 蔗糖、8 至 12 mM 甲硫胺酸、0.55 至 0.65 mg/mL 聚山梨醇酯 20及 5.45 至 5.55 之 pH。

【0162】 在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 150 至約 170 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 15 至約 25 mM 緩衝液、約 230 至約 250 mM 張力劑、約 5 至約 15 mM 穩定劑、約 0.5 至約 0.7 mg/mL 界面活性劑及約 5.4 至約 5.6 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 150 至約 170 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 15 至約 25 mM 組胺酸乙酸鹽、約 230 至約 250 mM 蔗糖、約 5 至約 15 mM 甲硫胺酸、約 0.5 至約 0.7 mg/mL 聚山梨醇酯 20及約 5.4 至約 5.6 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 155 至約 165 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 18 至約 22 mM 緩衝液、約 235 至約 245 mM 張力劑、約 8 至約 12 mM 穩定劑、約 0.55 至約 0.65 mg/mL 界面活性劑及約 5.45 至約 5.55 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 155 至約 165 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 18 至約 22 mM 組胺酸乙酸鹽、約 235 至約 245 mM 蔗糖、約 8 至約 12 mM 甲硫胺酸、約 0.55 至約 0.65 mg/mL 聚山梨醇酯 20及約 5.45 至約 5.55 之 pH。

【0163】 在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 160 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、20 mM 緩衝液、240 mM 張力劑、10 mM 穩定劑、0.6 mg/mL 界面活性劑及 pH 5.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 160 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.6 mg/mL

聚山梨醇酯 20及 pH 5.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 176 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、30 mM 組胺酸乙酸鹽、180 mM 蔗糖、5 mM 甲硫胺酸、0.8 mg/mL 聚山梨醇酯 20及 pH 5.5。

【0164】在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 160 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 20 mM 緩衝液、約 240 mM 張力劑、約 10 mM 穩定劑、約 0.6 mg/mL 界面活性劑及約 5.5 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 160 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 20 mM 組胺酸乙酸鹽、約 240 mM 蔗糖、約 10 mM 甲硫胺酸、約 0.6 mg/mL 聚山梨醇酯 20及約 5.5 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 176 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 30 mM 組胺酸乙酸鹽、約 180 mM 蔗糖、約 5 mM 甲硫胺酸、約 0.8 mg/mL 聚山梨醇酯 20及約 5.5 之 pH。

【0165】在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 150 至 170 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、1000 至 3000 U/mL 玻尿酸酶、15 至 25 mM 緩衝液、230 至 250 mM 張力劑、5 至 15 mM 穩定劑、0.5 至 0.7 mg/mL 界面活性劑及 5.4 至 5.6 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 150 至 170 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、1000 至 3000 U/mL 玻尿酸酶、15 至 25 mM 組胺酸乙酸鹽、230 至 250 mM 蔗糖、5 至 15 mM 甲硫胺酸、0.5 至 0.7 mg/mL 聚山梨醇酯 20及 5.4 至 5.6 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 155 至 165 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、1500 至 2500 U/mL 玻尿酸酶、18 至 22 mM 緩衝液、235 至 245 mM 張力劑、8 至 12 mM 穩定劑、0.55 至 0.65 mg/mL 界面活性劑及 5.45 至 5.55 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 155 至 165 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、1500 至 2500 U/mL 玻尿酸酶、18 至 22 mM 組胺酸乙酸鹽、

235 至 245 mM 蔗糖、8 至 12 mM 甲硫胺酸、0.55 至 0.65 mg/mL 聚山梨醇酯 20及 5.45 至 5.55 之 pH。

【0166】在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 150 至約 170 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 1000 至約 3000 U/mL 玻尿酸酶、約 15 至約 25 mM 緩衝液、約 230 至約 250 mM 張力劑、約 5 至約 15 mM 穩定劑、約 0.5 至約 0.7 mg/mL 界面活性劑及約 5.4 至約 5.6 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 150 至約 170 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 1000 至約 3000 U/mL 玻尿酸酶、約 15 至約 25 mM 組胺酸乙酸鹽、約 230 至約 250 mM 蔗糖、約 5 至約 15 mM 甲硫胺酸、約 0.5 至約 0.7 mg/mL 聚山梨醇酯 20及約 5.4 至約 5.6 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 155 至約 165 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 1500 至約 2500 U/mL 玻尿酸酶、約 18 至約 22 mM 緩衝液、約 235 至約 245 mM 張力劑、約 8 至約 12 mM 穩定劑、約 0.55 至約 0.65 mg/mL 界面活性劑及約 5.45 至約 5.55 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 155 至約 165 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 1500 至約 2500 U/mL 玻尿酸酶、約 18 至約 22 mM 組胺酸乙酸鹽、約 235 至約 245 mM 蔗糖、約 8 至約 12 mM 甲硫胺酸、約 0.55 至約 0.65 mg/mL 聚山梨醇酯 20及約 5.45 至約 5.55 之 pH。

【0167】在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 160 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、2000 U/mL 玻尿酸酶、20 mM 緩衝液、240 mM 張力劑、10 mM 穩定劑、0.6 mg/mL 界面活性劑及 pH 5.5。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 160 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、2000 U/mL 玻尿酸酶、20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.6 mg/mL 聚山梨醇酯 20及 pH 5.5。

【0168】在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 160 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 2000 U/mL 玻尿酸酶、約 20 mM 緩衝液、約 240 mM 張力劑、約 10 mM 穩定劑、約 0.6 mg/mL 界面活性劑及約 5.5 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 160 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 2000 U/mL 玻尿酸酶、約 20 mM 組胺酸乙酸鹽、約 240 mM 蔗糖、約 10 mM 甲硫胺酸、約 0.6 mg/mL 聚山梨醇酯 20及約 5.5 之 pH。

【0169】在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 30 至 50 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、70 mg/mL 至 90 mg/mL 抗 PD-L1 單株抗體、15 mM 至 25 mM 緩衝液、230 mM 至 250 mM 張力劑、5 mM 至 15 mM 穩定劑、0.5 mg/mL 至 0.7 mg/mL 界面活性劑及 5.7 至 5.9 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 30 mg/mL 至 50 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、70 mg/mL 至 90 mg/mL 抗 PD-L1 單株抗體、15 mM 至 25 mM 組胺酸乙酸鹽、230 mM 至 250 mM 蔗糖、5 mM 至 15 mM 甲硫胺酸、0.5 mg/mL 至 0.7 mg/mL 聚山梨醇酯 20及 5.7 至 5.9 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 35 mg/mL 至 45 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、75 mg/mL 至 85 mg/mL 抗 PD-L1 單株抗體、18 mM 至 22 mM 緩衝液、235 mM 至 245 mM 張力劑、8 mM 至 12 mM 穩定劑、0.55 mg/mL 至 0.65 mg/mL 界面活性劑及 5.75 至 5.85 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 35 mg/mL 至 45 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、75 mg/mL 至 85 mg/mL 抗 PD-L1 單株抗體、18 mM 至 22 mM 組胺酸乙酸鹽、235 mM 至 245 mM 蔗糖、8 mM 至 12 mM 甲硫胺酸、0.55 mg/mL 至 0.65 mg/mL 聚山梨醇酯 20及 5.75 至 5.85 之 pH。

【0170】在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 30 mg/mL 至約 50 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 70 mg/mL 至約 90 mg/mL 抗 PD-L1 單株抗體、約 15 mM 至約 25 mM 緩衝液、約 230 mM 至約 250 mM 張力劑、約 5 mM 至約 15 mM 穩定劑、約 0.5 mg/mL 至約 0.7 mg/mL 界面活性劑及約 5.7 至約 5.9 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 30 mg/mL 至約 50 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 70 mg/mL 至約 90 mg/mL 抗 PD-L1 單株抗體、約 15 mM 至約 25 mM 組胺酸乙酸鹽、約 230 mM 至約 250 mM 蔗糖、約 5 mM 至約 15 mM 甲硫胺酸、約 0.5 mg/mL 至約 0.7 mg/mL 聚山梨醇酯 20及約 5.7 至約 5.9 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 35 mg/mL 至約 45 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 75 mg/mL 至約 85 mg/mL 抗 PD-L1 單株抗體、約 18 mM 至約 22 mM 緩衝液、約 235 mM 至約 245 mM 張力劑、約 8 mM 至約 12 mM 穩定劑、約 0.55 mg/mL 至約 0.65 mg/mL 界面活性劑及約 5.75 至約 5.85 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 35 mg/mL 至約 45 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 75 mg/mL 至約 85 mg/mL 抗 PD-L1 單株抗體、約 18 mM 至約 22 mM 組胺酸乙酸鹽、約 235 mM 至約 245 mM 蔗糖、約 8 mM 至約 12 mM 甲硫胺酸、約 0.55 mg/mL 至約 0.65 mg/mL 聚山梨醇酯 20及約 5.75 至約 5.85 之 pH。

【0171】在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 40 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、80 mg/mL 抗 PD-L1 單株抗體、20 mM 緩衝液、240 mM 張力劑、10 mM 穩定劑、0.6 mg/mL 界面活性劑及 pH 5.8。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 40 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、80 mg/mL 抗 PD-L1 單株抗體、20 mM 組

胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.6 mg/mL 聚山梨醇酯 20及 pH 5.8。

【0172】在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 40 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 80 mg/mL 抗 PD-L1 單株抗體、約 20 mM 緩衝液、約 240 mM 張力劑、約 10 mM 穩定劑、約 0.6 mg/mL 界面活性劑及約 5.8 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 40 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體、約 80 mg/mL 抗 PD-L1 單株抗體、約 20 mM 組胺酸乙酸鹽、約 240 mM 蔗糖、約 10 mM 甲硫胺酸、約 0.6 mg/mL 聚山梨醇酯 20及約 5.8 之 pH。

【0173】在一些實施例中，液體醫藥調配物經配製用於經靜脈內或皮下投予。在一些實施例中，液體醫藥調配物經配製用於經靜脈內投予。在一些實施例中，液體醫藥調配物經配製用於經皮下投予。

【0174】在一些實施例中，調配物中之抗 TIGIT 單株抗體未經受先前凍乾。在一些實施例中，調配物中之抗 PD-L1 單株抗體未經受先前凍乾。

【0175】本揭露之進一步態樣提供液體醫藥調配物，該等液體醫藥調配物包含抗 TIGIT 單株抗體及抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含：(a) 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 54 mg/mL 至 137.5 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 120 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.02 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 6.1 之 pH；其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：

HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；並且其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0176】在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、54 mg/mL 至 137.5 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體、5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液、120 mM 至 320 mM 之蔗糖、0.02 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20及約 5.2 至 6.1 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 36 mg/mL 至 44 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、72 mg/mL 至 88 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體、15 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液、200 mM 至 280 mM 之蔗糖、0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20及約 5.5 至 6.1 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體、20 mM 之組胺酸緩衝液、240 mM 之蔗糖、0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20及約 5.5 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體、20 mM 之組胺酸緩衝液、240 mM 之蔗糖、0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20 及約 5.6 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體、20 mM 之組胺酸緩衝液、240 mM 之蔗糖、

0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20及約 5.7 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體、20 mM 之組胺酸緩衝液、240 mM 之蔗糖、0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20及約 5.8 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 18 mg/mL 至約 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、約 54 mg/mL 至約 137.5 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體、約 5 mM 至約 30 mM 之組胺酸緩衝液、約 120 mM 至約 320 mM 之蔗糖、約 0.02 % (w/v) 至約 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20及約 5.2 至 6.1 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 36 mg/mL 至約 44 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、約 72 mg/mL 至約 88 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體、約 15 mM 至約 25 mM 之組胺酸緩衝液、約 200 mM 至約 280 mM 之蔗糖、約 0.04 % (w/v) 至約 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20及約 5.5 至 6.1 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、約 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體、約 20 mM 之組胺酸緩衝液、約 240 mM 之蔗糖、約 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20及約 5.8 之 pH。

【0177】 本揭露之另一態樣提供液體醫藥調配物，該等液體醫藥調配物包含抗 TIGIT 單株抗體及抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含：(a) 18 mg/mL 至 75 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 54 mg/mL 至 137.5 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 12 mM 至 28 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 100 mM 至 300 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.02 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.4 至 6.2 之 pH；其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序

列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；並且其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0178】 在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 (a) 30 mg/mL 至 50 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 至 90 mg/mL 抗 PD-L1 單株抗體；(c) 15 mM 至 25 mM 組胺酸乙酸鹽；(d) 200 mM 至 280 mM 蔗糖；以及 (3) 0.04% (w/v) 至 0.08% (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於 5.6 至 6.0 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 (a) 36 mg/mL 至 44 mg/mL 抗 TIGIT 單株抗體；(b) 72 mg/mL 至 88 mg/mL 抗 PD-L1 單株抗體；(c) 18 mM 至 22 mM 組胺酸乙酸鹽；(d) 220 mM 至 260 mM 蔗糖；以及 (3) 0.05% (w/v) 至 0.07% (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於 5.7 至 5.9 之 pH。

【0179】 本揭露之另一態樣提供液體醫藥調配物，該等液體醫藥調配物包含抗 TIGIT 單株抗體且適於與抗 PD-L1 單株抗體共同投予。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為上文所揭示之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含：(a) 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸乙酸鹽；(c) 100 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.01 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.0 至 6.0 之 pH；其中抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含：(a) 約 18 mg/mL 至約 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 約 5 mM 至約 30 mM 之組胺酸乙酸鹽；(c) 約 100 mM 至約 320 mM 之蔗糖；以及 (d) 約 0.01 % (w/v) 至約 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.0 至 6.0 之 pH；其中抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0180】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 5 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.05 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM

之蔗糖；以及 (d) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於 pH 為約 5.5。在一些實施例中，調配物包含：(a) 約 144 mg/mL 至約 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 5 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 約 180 mM 至約 320 mM 之蔗糖；以及 (d) 約 0.05 % (w/v) 至約 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於 pH 為約 5.2 至 5.8。在一些實施例中，調配物包含：(a) 約 160 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 約 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 約 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 約 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於 pH 為約 5.5。

【0181】 本揭露之一個額外態樣提供液體醫藥調配物，該等液體醫藥調配物適於皮下注射且包含抗 TIGIT 單株抗體。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含：(a) 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 500 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶；(c) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.03 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 6.0 之 pH；其中抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0182】 在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、(b) 500 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶、5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液、180 mM 至 320 mM 之蔗糖、0.03 % (w/v) 至 0.08 %

(w/v) 之聚山梨醇酯 20及約 5.2 至 6.0 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、(b) 1400 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶、5 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液、180 mM 至 320 mM 之蔗糖、0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20及約 5.2 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 160 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、(b) 2000 U/mL 之玻尿酸酶、20 mM 之組胺酸緩衝液、240 mM 之蔗糖、0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20及約 5.5 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、5 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液、180 mM 至 320 mM 之蔗糖、0.05 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20、約 5.2 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 160 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、20 mM 之組胺酸緩衝液、240 mM 之蔗糖、0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20及約 5.5 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 18 mg/mL 至約 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體 (b) 約 500 U/mL 至約 2600 U/mL 之玻尿酸酶、約 5 mM 至約 30 mM 之組胺酸緩衝液、約 180 mM 至約 320 mM 之蔗糖、約 0.03 % (w/v) 至約 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20及約 5.2 至 6.0 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 144 mg/mL 至約 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、約 5 mM 至約 25 mM 之組胺酸緩衝液、約 180 mM 至約 320 mM 之蔗糖、約 0.05 % (w/v) 至約 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20、約 5.2 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含約 160 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、約 20 mM 之組胺酸緩衝液、約 240 mM 之蔗糖、約 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20及約 5.5 之 pH。

【0183】在一些實施例中，玻尿酸酶為重組人玻尿酸酶。在一些實施例中，玻尿酸酶為人可溶性 PH20 玻尿酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20。在一些實施例中，玻尿酸酶為人可溶性 PH20 玻尿酸酶醣蛋白。在特定實施例中，玻尿酸酶為 rHuPH20。

【0184】在另一態樣中，本揭露提供液體醫藥調配物，該等液體醫藥調配物適於皮下注射且包含抗 TIGIT 單株抗體、抗 PD-L1 單株抗體及玻尿酸酶。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含：(a) 30 mg/mL 至 60 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 60 mg/mL 至 120 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 500 U/mL 至 2600 U/mL 玻尿酸酶；(d) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.03 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 6.1 之 pH；其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；並且其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0185】在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 至 60 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 60 mg/mL 至 120 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 1000 U/mL 至 3000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 15 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 6.1 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 至 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 至 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 1500 U/mL 至 2500 U/mL 玻尿酸酶；(d) 18 mM 至 22 mM 之組胺酸緩衝液；(3) 220 mM 至 260 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.05 % (w/v) 至 0.07 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 至 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 80 mg/mL 至 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 1500 U/mL 至 2500 U/mL 玻尿酸酶；(d) 18 mM 至 22 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 220 mM 至 260 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.05 % (w/v) 至 0.07 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

【0186】在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 60 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 60 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗

體；(b) 60 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 60 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 60 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0187】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c)

2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 70 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0188】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺

酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0189】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0190】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM

之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0191】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 110 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 110 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗

糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 110 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 110 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；(b) 110 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0192】 在任何上述調配物的一些實施例中，組胺酸緩衝液為組胺酸乙酸鹽。

【0193】 在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【0194】在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 IgG 抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 IgG4 抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為人抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為人源化抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長 IgG 抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長人類 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長人源化 IgG1 抗體。抗 TIGIT 單株抗體可以為抗體片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv 或 scFv 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fab 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fab' 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 $F(ab')_2$, 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fv 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 scFv 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為雙抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為線性抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為單鏈抗體分子。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為多特異性抗體，*例如*，由抗體片段形成。

【0195】在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體抑制或阻斷 CD226 與 TIGIT 之交互作用。

【0196】在任何上述調配物的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-

L1 單株抗體之重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，且抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為阿替利珠單抗，以 TECENTRIQ® 銷售。阿特柔珠單抗描述於 WHO 藥物資訊（國際非專利藥物名稱），擬定 INN：List 112，第 28 卷第 4 期，2014 (見第 488 頁)。在一些實施例中，阿替利珠單抗具有 CAS 登記號 1380723-44-3。

【0197】 在任何上述調配物的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG4 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為人抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為人源化抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長 IgG 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長人類 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長人源化 IgG1 抗體。

【0198】 在任何上述調配物的一些實施例中，調配物進一步包含穩定劑。在一些實施例中，穩定劑係選自由以下所組成之群組：甲硫胺酸 (methionine)、甘胺酸 (glycine)、丙胺酸 (alanine)、脯胺酸 (proline)、牛磺酸 (taurine)、甜菜鹼 (betaine)、章魚肉鹼 (octopine)、麩胺酸 (glutamate)、肌胺酸 (sarcosine)、γ-胺基丁酸 (γ-aminobutyric acid) 及三甲胺-N-氧化物 (trimethylamine N-oxide)。在特定實施例中，穩定劑為甲硫胺酸。在一些實施例中，穩定劑為甘胺酸。在一些實施例中，穩定劑為丙胺酸。在一些實施例中，

穩定劑為脯胺酸。在一些實施例中，穩定劑為牛磺酸。在一些實施例中，穩定劑為甜菜鹼。在一些實施例中，穩定劑為章魚肉鹼。在一些實施例中，穩定劑為麩胺酸。在一些實施例中，穩定劑為肌胺酸。在一些實施例中，穩定劑為 γ-胺基丁酸。在一些實施例中，穩定劑為三甲胺-N-氧化物。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 0 mM 至約 15 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為約 5 mM 至約 15 mM。在特定實施例中，穩定劑之濃度為約 10 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 0 mM 至約 15 mM。在一些實施例中，穩定劑之濃度為 5 mM 至 15 mM。在特定實施例中，穩定劑之濃度為 10 mM。

【0199】 在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 176 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 166 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 160 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 156 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 156 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 146 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 136 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 126 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 116 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 106 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 96 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 86 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 76 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 66

mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 56 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL 至 46 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 26 mg/mL 至 54 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 31 mg/mL 至 49 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 36 mg/mL 至 44 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 124 mg/mL 至 196 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 134 mg/mL 至 186 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 139 mg/mL 至 181 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 144 mg/mL 至 176 mg/mL。

【0200】在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 170 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 160 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 155 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 150 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 145 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 140 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 135 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 130 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 125 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 120 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20

mg/mL 至 115 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 110 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 105 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 95 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 90 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 85 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 55 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL 至 40 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 25 mg/mL 至 55 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 30 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 35 mg/mL 至 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 125 mg/mL 至 200 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 135 mg/mL 至 185 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 140 mg/mL 至 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 145 mg/mL 至 175 mg/mL。

mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 150 mg/mL 至 170 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 155 mg/mL 至 165 mg/mL。

【0201】在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 176 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 166 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 160 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 156 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 156 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 146 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 136 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 126 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 116 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 106 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 96 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 86 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 76 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 66 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 56 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL 至約 46 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 26 mg/mL 至約 54 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 31 mg/mL 至約 49 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 36

mg/mL 至約 44 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 124 mg/mL 至約 196 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 134 mg/mL 至約 186 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 139 mg/mL 至約 181 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 144 mg/mL 至約 176 mg/mL。

【0202】在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 170 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 160 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 155 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 150 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 145 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 140 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 135 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 130 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 125 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 120 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 115 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 110 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 105 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 95 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為

約 20 mg/mL 至約 90 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 85 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 55 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL 至約 40 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 25 mg/mL 至約 55 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 30 mg/mL 至約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 35 mg/mL 至約 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 125 mg/mL 至約 200 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 135 mg/mL 至約 185 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 140 mg/mL 至約 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 145 mg/mL 至約 175 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 150 mg/mL 至約 170 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 155 mg/mL 至約 165 mg/mL。

【0203】 在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 23 mg/mL。

在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 28 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 32 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 37 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 40 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 43 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 48 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 53 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 58 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 63 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 68 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 73 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 78 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 83 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 88 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 93 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 98 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 103 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 108 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 113 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 118 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 123 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 128 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 133 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 138 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 143 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 148 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 153 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體

之濃度為約 158 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 160 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 163 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 168 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 173 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 176 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 178 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 183 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 188 mg/mL。

【0204】在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 25 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 30 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 35 mg/mL。在特定實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 40 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 55 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 85 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 90 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 95 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 105 mg/mL。在一些實施例中，抗

TIGIT 單株抗體之濃度為約 110 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 115 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 120 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 125 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 130 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 135 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 140 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 145 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 150 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 155 mg/mL。在特定實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 160 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 165 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 170 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 175 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 185 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 190 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 195 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 200 mg/mL。

【0205】在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 18 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 23 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 28 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 32 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 37 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 40 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 43 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 48 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃

度為 53 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 58 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 63 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 68 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 73 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 78 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 83 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 88 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 93 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 98 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 103 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 108 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 113 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 118 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 123 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 128 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 133 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 138 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 143 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 148 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 153 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 158 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 160 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 163 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 168 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 173 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 176 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 178 mg/mL。在一

些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 183 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 188 mg/mL。

【0206】在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 25 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 30 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 35 mg/mL。在特定實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 40 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 55 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 85 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 90 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 95 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 105 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 110 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 115 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 120 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 125 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 130 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 135 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 140 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為

145 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 150 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 155 mg/mL。在特定實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 160 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 165 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 170 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 175 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 180 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 185 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 190 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 195 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 200 mg/mL。

【0207】 在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 18 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 23 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 28 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 32 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 37 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 40 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 43 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 48 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 53 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 58 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 63 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 68 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 73 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 78 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 83 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 88

mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 93 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 98 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 103 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 108 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 113 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 118 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 123 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 128 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 133 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 138 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 143 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 148 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 153 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 158 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 160 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 163 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 168 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 173 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 176 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 178 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 183 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 188 mg/mL。

【0208】在任何上述調配物的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 25 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 30 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 35 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單

株抗體之濃度為約 40 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 45 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 50 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 55 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 60 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 65 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 70 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 75 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 80 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 85 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 90 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 95 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 100 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 105 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 110 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 115 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 120 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 125 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 130 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 135 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 140 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 145 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 150 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 155 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 165 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 170 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 175 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 180 mg/mL。在一些

實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 185 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 190 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 195 mg/mL。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 200 mg/mL。

【0209】在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 60 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 60 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 60 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 60 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 30 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 60 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0210】在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 70 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 70 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 70 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 70 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 35 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 70 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0211】在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 80 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 80 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM

之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 80 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 80 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 40 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 80 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0212】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 90 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 90 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 90 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b)

90 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 45 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 90 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0213】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 100 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 100 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 100 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 100 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 50 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 100 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿

酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0214】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 110 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 110 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 110 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 110 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 55 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 110 mg/mL 之阿替利珠單抗；(c) 2000 U/mL 玻尿酸酶；(d) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(e) 240 mM 之蔗糖；以及 (f) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0215】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 5.8 之 pH。在一些實

施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.3 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.4 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0216】 在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 2000 U/mL 之玻尿酸酶；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約

5.2 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 2000 U/mL 之玻尿酸酶；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 2000 U/mL 之玻尿酸酶；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.3 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 2000 U/mL 之玻尿酸酶；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.4 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 2000 U/mL 之玻尿酸酶；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 2000 U/mL 之玻尿酸酶；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 2000 U/mL 之玻尿酸酶；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 160 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 2000 U/mL 之玻尿酸酶；(c) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(d) 240 mM 之蔗糖；以及 (e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0217】在一些實施例中，調配物包含：(a) 60 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.04 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 60 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.04 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 60 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.04 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.3 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 60 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.04 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.4 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 60 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.04 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 60 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.04 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 60 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.04 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，調配物包含：(a) 60 mg/mL 之替瑞利尤單抗；(b) 20 mM 之組胺酸緩衝液；(c) 240 mM 之蔗糖；以及 (d) 0.04 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

製成品

【0218】本揭露之進一步態樣提供一種製成品，該製成品包含本文所揭示之任何液體醫藥調配物。在一些實施例中，製成品包含液體醫藥調配物，該液體醫藥調配物包含 (a) 抗 TIGIT 單株抗體；(b) 緩衝液；(c) 張力劑；以及 (d) 界面活性劑，其中該液體醫藥調配物之特徵在於 pH 為約 4.0 至約 7.0。在一些實施例中，製成品包含液體醫藥調配物，該液體醫藥調配物包含 (a) 抗 TIGIT 單株抗體；(b) 抗 PD-L1 單株抗體；(c) 緩衝液；(d) 張力劑；以及 (e) 界面活性劑，其中液體醫藥調配物之特徵在於 pH 為約 4.0 至約 7.0。

【0219】在一些實施例中，製成品為小瓶。在一些實施例中，小瓶為 10 cc 小瓶。在一些實施例中，小瓶為 15 cc 小瓶。在一些實施例中，小瓶為 20 cc 小瓶。在一些實施例中，小瓶為 25 cc 小瓶。在一些實施例中，小瓶為 30 cc 小瓶。在一些實施例中，小瓶為 35 cc 小瓶。在一些實施例中，小瓶為 40 cc 小瓶。在一些實施例中，小瓶為 45 cc 小瓶。在一些實施例中，小瓶為 50 cc 小瓶。在一些實施例中，小瓶為玻璃小瓶。在一些實施例中，小瓶為塑料小瓶。

【0220】在一些實施例中，小瓶係以氯丁基彈性體塞子塞住。在一些實施例中，塞子為 D21-7S 塞子。不受理論的束縛，D21-7S 塞子導致液體醫藥調配物中顆粒形成減少。在一些實施例中，D21-7S 塞子具有更薄之塞子隔膜。

【0221】在一些實施例中，製成品為預填充注射器。在一些實施例中，預填充注射器為 10 cc 預填充注射器。在一些實施例中，預填充注射器為 15 cc 預填充注射器。在一些實施例中，預填充注射器為 20 cc 預填充注射器。在一些實施例中，預填充注射器為 25 cc 預填充注射器。在一些實施例中，預填充注射器為 30 cc 預填充注射器。在一些實施例中，預填充注射器為 35 cc 預填充注射器。在一些實施例中，預填充注射器為 40 cc 預填充注射器。在一些實施

例中，預填充注射器為 45 cc 預填充注射器。在一些實施例中，預填充注射器為 50 cc 預填充注射器。

【0222】在一些實施例中，成品包含約 3 mL 至約 30 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 3 mL 至約 25 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 3 mL 至約 20 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 4 mL 至約 25 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 4 mL 至約 22 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 4 mL 至約 20 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 4 mL 至約 18 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 4 mL 至約 16 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 4 mL 至約 14 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 4 mL 至約 12 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 4 mL 至約 10 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 4 mL 至約 8 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 5 mL 至約 7 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 5 mL 至約 8 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 5 mL 至約 10 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 5 mL 至約 21 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 5.5 mL 至約 7.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 6 mL 至約 8 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 6 mL 至約 10 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 6 mL 至約 12 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 8 mL 至約 12 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 9 mL 至約 11 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 15 mL 至約

30 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 18 mL 至約 30 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 18 mL 至約 28 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 18 mL 至約 26 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 18 mL 至約 24 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 19 mL 至約 23 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 20 mL 至約 22 mL 之液體醫藥調配物。

【0223】在一些實施例中，成品包含約 3 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 3.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 4 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 4.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 5.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 6 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 6.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 7 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 7.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 8 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 8.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 9 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 9.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 10 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 10.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 11 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 11.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 12 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 12.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 13 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例

中，成品包含約 13.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 14 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 14.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 15 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 15.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 16 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 16.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 17 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 17.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 18 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 18.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 19 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 19.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 20 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 21 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 22 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 23 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 24 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 25 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 26 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 27 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 28 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 29 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含約 30 mL 之液體醫藥調配物。

【0224】在一些實施例中，成品包含 3 mL 至 30 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 3 mL 至 25 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 3 mL 至 20 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 4 mL 至 25 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 4 mL 至 22 mL

之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 4 mL 至 20 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 4 mL 至 18 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 4 mL 至 16 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 4 mL 至 14 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 4 mL 至 12 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 4 mL 至 10 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 4 mL 至 8 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 5 mL 至 7 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 5 mL 至 8 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 5 mL 至 10 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 5 mL 至 21 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 5.5 mL 至 7.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 6 mL 至 8 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 6 mL 至 10 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 6 mL 至 12 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 8 mL 至 12 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 9 mL 至 11 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 15 mL 至 30 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 18 mL 至 30 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 18 mL 至 28 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 18 mL 至 26 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 18 mL 至 24 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 19 mL 至 23 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 20 mL 至 22 mL 之液體醫藥調配物。

【0225】在一些實施例中，成品包含 3 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 3.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 4

mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 4.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 5.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 6 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 6.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 7 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 7.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 8 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 8.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 9 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 9.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 10 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 10.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 11 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 11.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 12 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 12.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 13 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 13.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 14 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 14.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 15 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 15.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 16 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 16.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 17 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 17.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 18 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 18.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 19 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施

例中，成品包含 19.5 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 20 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 21 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 22 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 23 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 24 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 25 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 26 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 27 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 28 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 29 mL 之液體醫藥調配物。在一些實施例中，成品包含 30 mL 之液體醫藥調配物。

【0226】在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 160 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 150 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 140 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 130 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 120 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 110 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 100 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 90 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 80 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 70 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 60 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 50 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 45 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 40 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗

TIGIT 單株抗體之濃度為約 35 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 30 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 25 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為約 20 mg/mL。

【0227】 在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 160 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 150 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 140 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 130 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 120 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 110 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 100 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 90 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 80 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 70 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 60 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 50 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 45 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 40 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 35 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 30 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 25 mg/mL。在一些實施例中，成品中抗 TIGIT 單株抗體之濃度為 20 mg/mL。

【0228】 本揭露之一個額外態樣提供一種製成品，該製成品包含調配物，該調配物包含 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體，且特徵在於

約 5.2 至 6.0 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體，且特徵在於約 5.2 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 160 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體，且特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 160 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體。

【0229】 本揭露之另一態樣提供製成品包含適於皮下注射之調配物，該調配物包含 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 500 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶，其中該調配物之特徵在於約 5.2 至 6.0 之 pH。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 1400 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶且特徵在於約 5.2 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，本揭露之製成品適於皮下注射，包含 160mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 2000 U/mL 之玻尿酸酶，其中該製成品之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 500 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 1400 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶。在一些實施例中，本揭露之製成品適於皮下注射，包含 160mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 2000 U/mL 之玻尿酸酶。

【0230】 本揭露之進一步態樣提供一種製成品，該製成品包含調配物，該調配物包含 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 54 mg/mL 至

137.5 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體，其中調配物之特徵在於約 5.2 至 6.1 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 36 mg/mL 至 44 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 72 mg/mL 至 88 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體，其中調配物之特徵在於約 5.5 至 6.1 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 30 mg/mL 至 60 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 70 mg/mL 至 110 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體，其中調配物之特徵在於約 5.2 至 6.1 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 35 mg/mL 至 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 70 mg/mL 至 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體，其中調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 54 mg/mL 至 137.5 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 36 mg/mL 至 44 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 72 mg/mL 至 88 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 30 mg/mL 至 60 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 70 mg/mL 至 110 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 35 mg/mL 至 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 70 mg/mL 至 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。

【0231】 在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體，其中調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 80

mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體，其中調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體，其中調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體，其中調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體，其中調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體，其中調配物之特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體，其中調配物之特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體及 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體，其中調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【0232】 本揭露之一個額外態樣提供一種製成品，該製成品包含調配物，該調配物適於皮下注射，包含 30 mg/mL 至 60 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、60 mg/mL 至 120 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體及 500 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶且特徵在於約 5.2 至 6.1 之 pH。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 35 mg/mL 至 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、70 mg/mL 至 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體及 1400 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶且特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 40 mg/mL

之抗 TIGIT 單株抗體, 80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體及 2000 U/mL 之玻尿酸酶且特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 30 mg/mL 至 60 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、60 mg/mL 至 120 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體及 500 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 35 mg/mL 至 50 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、70 mg/mL 至 100 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體及 1400 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體及 2000 U/mL 之玻尿酸酶。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體及 2000 U/mL 之玻尿酸酶且特徵在於約 5.5 之 pH。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體及 2000 U/mL 之玻尿酸酶且特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體及 2000 U/mL 之玻尿酸酶且特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 40 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、80 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體及 2000 U/mL 之玻尿酸酶且特徵在於約 5.8 之 pH。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體及 2000 U/mL 之玻尿酸酶。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體, 90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體及 2000 U/mL 之玻尿酸酶且特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體及 2000 U/mL 之

玻尿酸酶且特徵在於約 5.6 之 pH。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體及 2000 U/mL 之玻尿酸酶且特徵在於約 5.7 之 pH。在一些實施例中，適於皮下注射之調配物包含 45 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體、90 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體及 2000 U/mL 之玻尿酸酶且特徵在於約 5.8 之 pH。

【0233】 本揭露之另一態樣提供一種製成品，該製成品包含皮下投予裝置，該皮下投予裝置容納且向患者遞送 880 mg 固定劑量之抗 TIGIT 單株抗體。在一些實施例中，皮下投予裝置進一步向患者遞送 1875 mg 或 2000 mg 固定劑量之抗 PD-L1 單株抗體。在一些實施例中，皮下投予裝置為注射泵。

【0234】 本揭露之進一步態樣提供一種製成品，該製成品包含適於皮下注射之調配物，該調配物包含 880 mg 抗 TIGIT 單株抗體及玻尿酸酶。在一些實施例中，玻尿酸酶為重組人玻尿酸酶。在一些實施例中，玻尿酸酶為人可溶性 PH20 玻尿酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 500 U/mL 至 2600 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 1400 U/mL 至 2600 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 2000 U/mL。

【0235】 在另一態樣中，本揭露提供一種製成品，該製成品包含適於皮下注射之調配物，該調配物包含：(a) 880 mg 抗 TIGIT 單株抗體，(b) 1875 mg 或 2000 mg 抗 PD-L1 單株抗體，(c) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液，(d) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖，(e) 0.03 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，(f) 500 U/mL 至 2600 U/mL 玻尿酸酶，約 5.2 至 6.1 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含：(a) 880 mg 抗 TIGIT 單株抗體，(b) 1875 mg 或 2000 mg 抗 PD-L1 單株抗體，(c) 15 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液，(d) 200

mM 至 280 mM 之蔗糖，(e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，(f) 1400 U/mL 至 2600 U/mL 玻尿酸酶，約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，製成品包含適於皮下注射之調配物，該調配物包含：(a) 880 mg 抗 TIGIT 單株抗體，(b) 1875 mg 或 2000 mg 抗 PD-L1 單株抗體，(c) 15 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液，(d) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖，(e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，(f) 1400 U/mL 至 2600 U/mL 玻尿酸酶，約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，製成品包含適於皮下注射之調配物，該調配物包含：(a) 880 mg 抗 TIGIT 單株抗體，(b) 1875 mg 抗 PD-L1 單株抗體，(c) 15 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液，(d) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖，(e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，(f) 1400 U/mL 至 2600 U/mL 玻尿酸酶，約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，製成品包含適於皮下注射之調配物，該調配物包含：(a) 880 mg 抗 TIGIT 單株抗體，(b) 2000 mg 抗 PD-L1 單株抗體，(c) 15 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液，(d) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖，(e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，(f) 1400 U/mL 至 2600 U/mL 玻尿酸酶，約 5.5 至 5.8 之 pH。

【0236】 在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體包含 VH，該 VH 包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序

列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體包含 VH，該 VH 包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體包含 VL，該 VL 包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體包含 VH 及 VL，該 VH 包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長 IgG 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例

中，抗 TIGIT 單株抗體為全長 IgG1 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長人類 IgG1 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長人源化 IgG1 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體保留一種或多種效應子功能。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體保留全部效應子功能。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之一種或多種效應子功能可能已經過修飾或消除。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為替瑞利尤單抗。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為替瑞利尤單抗。替瑞利尤單抗描述於 WHO 藥物資訊 (國際非專利藥物名稱)，擬定 INN：清單 117，第 31 卷，第 2 期，發佈於 2017 年 6 月 9 日 (參見第 343 頁)。在一些實施例中，替瑞利尤單抗具有 CAS 登記號 1918185-84-8。抗 TIGIT 單株抗體可以為抗體片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv 或 scFv 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fab 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fab' 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 $F(ab')_2$, 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fv 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 scFv 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為雙抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為線性抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為單鏈抗體分子。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為多特異性抗體，*例如*，由抗體片段形成。

【0237】 在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-

H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體包含 VH，該 VH 包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體包含 VH，該 VH 包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體包含 VL，該 VL 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體包含 VH 及 VL，該 VH 包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，且該 VL 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列，且抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列，且抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長 IgG 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長人類 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長人源化 IgG1 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體保留一種或多種

效應子功能。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體保留全部效應子功能。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之一種或多種效應子功能可能已經過修飾或消除。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為阿替利珠單抗。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為阿替利珠單抗。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為阿替利珠單抗，以 TECENTRIQ™ 銷售。阿特柔珠單抗描述於 WHO 藥物資訊（國際非專利藥物名稱），擬定 INN：List 112，第 28 卷第 4 期，2014 (見第 488 頁)。在一些實施例中，阿替利珠單抗具有 CAS 登記號 1380723-44-3。

【0238】 本揭露之一個額外態樣提供一種製成品，該製成品包含皮下投予裝置，該皮下投予裝置容納且向患者遞送 880 mg 固定劑量之替瑞利尤單抗。在一些實施例中，皮下投予裝置進一步向患者遞送 1875 mg 或 2000 mg 固定劑量之阿替利珠單抗。在一些實施例中，皮下投予裝置為注射泵。

【0239】 本揭露之進一步態樣提供一種製成品，該製成品包含適於皮下注射之調配物，該調配物包含：880 mg 替瑞利尤單抗單株抗體及玻尿酸酶。在一些實施例中，玻尿酸酶為重組人玻尿酸酶。在一些實施例中，玻尿酸酶為人可溶性 PH20 玻尿酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 500 U/mL 至 2600 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 1400 U/mL 至 2600 U/mL。在一些實施例中，玻尿酸酶之濃度為 2000 U/mL。

【0240】 在另一態樣中，本揭露提供一種製成品，該製成品包含適於皮下注射之調配物，該調配物包含：(a) 880 mg 替瑞利尤單抗，(b) 1875 mg 或 2000 mg 阿替利珠單抗，(c) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液，(d) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖，(e) 0.03 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，(f) 500

U/mL 至 2600 U/mL 玻尿酸酶，約 5.2 至 6.1 之 pH。在一些實施例中，製成品包含調配物，該調配物包含：(a) 880 mg 替瑞利尤單抗，(b) 1875 mg 或 2000 mg 阿替利珠單抗，(c) 15 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液，(d) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖，(e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，(f) 1400 U/mL 至 2600 U/mL 玻尿酸酶，約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，製成品包含適於皮下注射之調配物，該調配物包含：(a) 880 mg 替瑞利尤單抗，(b) 1875 mg 或 2000 mg 阿替利珠單抗，(c) 15 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液，(d) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖，(e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，(f) 1400 U/mL 至 2600 U/mL 玻尿酸酶，約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，製成品包含適於皮下注射之調配物，該調配物包含：(a) 880 mg 替瑞利尤單抗，(b) 1875 mg 阿替利珠單抗，(c) 15 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液，(d) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖，(e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，(f) 1400 U/mL 至 2600 U/mL 玻尿酸酶，約 5.5 至 5.8 之 pH。在一些實施例中，製成品包含適於皮下注射之調配物，該調配物包含：(a) 880 mg 替瑞利尤單抗，(b) 2000 mg 阿替利珠單抗，(c) 15 mM 至 25 mM 之組胺酸緩衝液，(d) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖，(e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，(f) 1400 U/mL 至 2600 U/mL 玻尿酸酶，約 5.5 至 5.8 之 pH。

【0241】 在上述任何態樣中的一些實施例中，製成品包含皮下投予裝置。在一些實施例中，皮下投予裝置係選自由以下所組成之群組：注射器、注射泵、注射裝置、輸液泵、注射筆、無針裝置、自動注射器及皮下貼片遞送系統。在一些實施例中，皮下投予裝置為注射器。在一些實施例中，皮下投予裝置為注射泵。在一些實施例中，皮下投予裝置為注射裝置。在一些實施例中，

皮下投予裝置為輸液泵。在一些實施例中，皮下投予裝置為注射筆。在一些實施例中，皮下投予裝置為無針裝置。在一些實施例中，皮下投予裝置為自動注射器。在一些實施例中，皮下投予裝置為皮下貼片遞送系統。在一些實施例中，皮下投予裝置為預填充注射器。

【0242】 在上述任何態樣中的一些實施例中，製成品中包含的調配物為本揭露之調配物。在上述任何態樣中的一些實施例中，製成品包含本揭露之調配物。

治療癌症之方法

【0243】 本揭露之一個額外態樣提供一種治療有需要之個體的癌症之方法，該方法包含向該個體投予治療有效量之本文所揭示之任何液體醫藥調配物。在一些實施例中，該方法包含投予治療有效量之液體醫藥調配物，該液體醫藥調配物包含 (a) 抗 TIGIT 單株抗體；(b) 緩衝液；(c) 張力劑；以及 (d) 界面活性劑，其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 4.0 至約 7.0 之 pH。在一些實施例中，該方法包含投予治療有效量之液體醫藥調配物，該液體醫藥調配物包含 (a) 抗 TIGIT 單株抗體；(b) 抗 PD-L1 單株抗體；(c) 緩衝液；(d) 張力劑；以及 (e) 界面活性劑，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 4.0 至約 7.0 之 pH。

【0244】 本揭露之一個額外態樣提供治療有效量之本文所揭示之任何液體醫藥調配物在製造用於治療有需要之個體的癌症之藥物中的用途。

【0245】 在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 (a) 抗 TIGIT 單株抗體；(b) 緩衝液；(c) 張力劑；以及 (d) 界面活性劑，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 4.0 至約 7.0 之 pH。在一些實施例中，液體醫藥調配物包含 (a) 抗 TIGIT

單株抗體；(b) 抗 PD-L1 單株抗體；(c) 緩衝液；(d) 張力劑；以及 (e) 界面活性劑，其中液體醫藥調配物之特徵在於 pH 為約 4.0 至約 7.0。

【0246】 本揭露之進一步態樣提供治療有效量之本文所揭示之任何液體醫藥調配物，其用於治療有需要之個體的癌症。

【0247】 在一些實施例中，所使用之液體醫藥調配物包含液體醫藥調配物，該液體醫藥調配物包含 (a) 抗 TIGIT 單株抗體；(b) 緩衝液；(c) 張力劑；以及 (d) 界面活性劑，其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 4.0 至約 7.0 之 pH。在一些實施例中，所使用之液體醫藥調配物包含液體醫藥調配物，該液體醫藥調配物包含 (a) 抗 TIGIT 單株抗體；(b) 抗 PD-L1 單株抗體；(c) 緩衝液；(d) 張力劑；以及 (e) 界面活性劑，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 4.0 至約 7.0 之 pH。

【0248】 液體醫藥調配物可經腸胃外投予。在一些實施例中，液體醫藥調配物藉由注射投予。在一些實施例中，液體醫藥調配物經靜脈內或皮下投予。在一些實施例中，液體醫藥調配物經靜脈內投予。在一些實施例中，液體醫藥調配物係經皮下投予。

【0249】 本揭露之一個額外態樣提供一種治療有需要之個體的癌症之方法，該方法包含向該個體投予固定劑量 880 mg 之抗 TIGIT 單株抗體。

【0250】 本揭露之另一態樣提供一種治療有需要之個體的癌症之方法，該方法包含向該個體投予劑量 880 mg 替瑞利尤單抗。

【0251】 在另一態樣中，本揭露提供一種治療有需要之個體的癌症之方法，該方法包含向該個體皮下投予固定劑量 880 mg 之抗 TIGIT 單株抗體。在另一態樣中，本揭露提供一種治療有需要之個體的癌症之方法，該方法包含向

該人類個體皮下投予固定劑量 880 mg 之抗 TIGIT 單株抗體及固定劑量 1800 mg 或 2000 mg 之抗 PD-L1 單株抗體。

【0252】 在另一態樣中，本揭露提供一種治療有需要之個體的癌症之方法，該方法包含向該個體皮下投予固定劑量 880 mg 之替瑞利尤單抗。在另一態樣中，本揭露提供一種治療有需要之個體的癌症之方法，該方法包含向該個體皮下投予固定劑量 880 mg 替瑞利尤單抗及固定劑量 1800 mg 或 2000 mg 之阿替利珠單抗。

【0253】 在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體可經腸胃外投予。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體係藉由注射投予。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體經靜脈內或皮下投予。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體經靜脈內投予。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體經皮下投予。

【0254】 在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體可經腸胃外投予。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係藉由注射投予。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體經靜脈內或皮下投予。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體經靜脈內投予。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體經皮下投予。

【0255】 在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體與抗 PD-L1 單株抗體係共同混合。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體與抗 PD-L1 單株抗體係共同配製。

【0256】 在上述任何態樣中的一些實施例中，個體為人。在上述任何態樣中的一些實施例中，個體未接受過先前檢查點抑制劑治療 (*亦即*，係 CPI 初治的)。在上述任何態樣中的一些實施例中，個體未接受過用抗 PD-L1 單株抗體、抗 PD-1 抗體、抗 CTL1-4 抗體或抗 TIGIT 單株抗體之先前治療。在上述

任何態樣中的一些實施例中，個體未接受過用抗 PD-L1 單株抗體之先前治療。在上述任何態樣中的一些實施例中，個體未接受過用抗 PD-1 抗體之先前治療。在上述任何態樣中的一些實施例中，個體未接受過用抗 CTL1-4 抗體之先前治療。在上述任何態樣中的一些實施例中，個體未接受過用抗 TIGIT 單株抗體之先前治療。在上述任何態樣中的一些實施例中，個體未接受過癌症免疫療法 (CIT) 治療 (*亦即*，係 CIT 初治的)。

【0257】 在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、大腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、腎臟癌、肉瘤、卵巢癌、乳癌、子宮頸癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、陰莖癌、神經膠質母細胞瘤、胸腺癌、食道癌、鼻咽癌、間皮瘤、肝癌、膽道癌、HPV 陽性癌、白血病、淋巴瘤、腦癌、神經內分泌癌、骨髓瘤、蕈狀肉芽腫、梅克爾細胞癌、血液學惡性腫瘤、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症及高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為肺癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為腎細胞癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為尿路上皮癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為輸尿管癌。在一些實施例中，癌症為尿道癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為大腸直腸癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為大腸癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為直腸癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為腎臟癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為肉瘤。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症卵巢

癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為乳癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為子宮頸癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為輸卵管癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為子宮內膜癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為子宮癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為胰臟癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為胃癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為膀胱癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為食道癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為間皮瘤。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為黑色素瘤。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為頭頸癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為甲狀腺癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為肉瘤。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為前列腺癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為陰莖癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為神經膠質母細胞瘤。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為胸腺癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為食道癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為鼻咽癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為間皮瘤。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為肝癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為膽道癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為 HPV 陽性癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為白血病。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為淋巴瘤。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為腦癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為神經內分泌癌。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為骨髓瘤。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為蕈狀肉芽腫。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為梅克爾細胞癌。在上述任何態樣中的一些實施例

中，癌症為血液學惡性腫瘤。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症。在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。

【0258】在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：膀胱癌、肌肉侵襲性膀胱癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、輸尿管尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、腎癌、腎盂癌、腎細胞癌、透明細胞腎癌、直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、多形性肉瘤、黏液性纖維肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、肺癌、非小細胞肺癌、輸卵管癌、腹膜癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、卵巢癌、子宮頸癌、子宮頸腺鱗狀癌、乳癌、三陰性乳癌、HER2 陽性乳癌、HER2 陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、黃體激素受體陽性乳癌、管腔 B 型乳癌、淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、鼻型淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、陰莖癌、前列腺癌、去勢抗性前列腺癌、子宮內膜癌、子宮癌、骨髓瘤、多發性骨髓瘤、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌、胰臟癌、肝細胞癌、胃癌、胃食道連接部腺癌、神經膠質母細胞瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、蕈狀肉芽腫、HPV 陽性癌症、HPV 相關子宮頸癌、HPV 相關肛門鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、陰門癌、陰道癌、肛門癌、口咽癌、口咽鱗狀細胞癌、白血病、急性骨髓性白血病、骨癌、孤立性骨漿細胞瘤、鱗狀細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌、甲狀腺癌、微衛星穩定性/錯配修復完整型 (MSS/pMMR) 轉移性大腸直腸癌、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症、高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症、鼻型結外 NK/T 細胞淋巴瘤、神經內分泌癌、膽道癌、膽管癌及肝內膽管癌。

【0259】在上述任何態樣中的一些實施例中，乳癌為三陰性乳癌、HER2陽性乳癌、HER2 陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、黃體激素受體陽性乳癌或管腔 B 型乳癌。

【0260】在上述任何態樣中的一些實施例中，淋巴瘤為 T 細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、鼻型淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤或濾泡性淋巴瘤。

【0261】在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：梅克爾細胞癌、尿路上皮癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌、黑色素瘤、何杰金氏淋巴瘤、頭頸癌、大腸直腸癌、胃癌、子宮頸癌、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、皮膚鱗狀細胞癌、基底細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、食道癌、惡性胸膜間皮瘤、高腫瘤突變負荷 (TMB)癌症、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症及高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。

【0262】在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、支氣管癌、乳癌、三陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、HER2 陽性乳癌、小葉轉移性乳癌、導管型乳癌、子宮頸癌、輸卵管癌、輸卵管漿液性腺癌、卵巢癌、卵巢子宮內膜樣腫瘤、卵巢漿液性腺癌、卵巢漿黏液性癌、子宮癌、子宮內膜癌、皮膚癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌、頭頸癌、頭頸之鱗狀細胞癌、血液學惡性腫瘤、白血病、骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球白血病、骨髓單核球白血病、甲狀腺癌、甲狀腺腺體癌、胸腺癌、神經內分泌癌、嗜鉻細胞瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、副神經節瘤、淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、B 細胞非何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、彌漫型大 B 細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、緣帶淋巴瘤、胰臟癌、胰臟導管型腺癌、

直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、尿路癌、泌尿生殖系統癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、肉瘤、軟骨肉瘤、透明細胞肉瘤、脂肪肉瘤、黏液樣/圓形細胞脂肪肉瘤、滑膜肉瘤、肺泡軟部肉瘤、神經膠肉瘤、子宮癌肉瘤、腎臟癌、非透明細胞腎臟癌、腎細胞癌、膀胱癌、尿路上皮癌、肌肉侵襲性膀胱癌、非肌肉侵襲性膀胱癌、HER2 陽性膀胱癌、膽囊癌、胃癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、胃腸癌、胃食道癌、胃食道連接部癌、HER2 陽性胃癌、原發性腹膜癌、皮膚鱗狀細胞癌、前列腺癌、前列腺腺癌、去勢抗性前列腺癌、泌尿生殖器癌、輸尿管尿路上皮癌、腎盂尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、闌尾癌、陰莖癌、肛管癌、肝細胞癌、肝膽癌、不可切除的肝臟和肝內膽管癌、膽道癌、膽管癌、肝內膽管癌、肝外膽管癌、HPV 相關癌症、HPV 相關肛門鱗狀細胞癌、HPV 相關子宮頸鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、鼻咽癌 (nasopharynx carcinoma)、鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma)、喉鱗狀細胞癌、下咽鱗狀細胞癌、口腔鱗狀細胞癌及葶狀肉芽腫。

【0263】在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：尿路上皮癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌及黑色素瘤。

【0264】在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：多發性骨髓瘤、子宮頸癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、卵巢癌、鱗狀細胞癌、頭頸癌。

【0265】在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症係選自由以下所組成之群組：子宮頸癌、頭頸之鱗狀細胞癌、頭頸癌、非小細胞肺癌、非鱗狀非小

細胞肺癌、食道鱗狀細胞癌、食道癌、乳癌、三陰性乳癌、胃癌、胃食道連接部腺癌、多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、肝癌、膀胱癌、尿路上皮癌、胰臟癌及胰臟腺癌。

【0266】在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為實性瘤。在上述任何態樣中的一些實施例中，實性瘤為 PD-L1 陽性。在上述任何態樣中的一些實施例中，實性瘤為經組織學確認之 PD-L1 實性瘤。在上述任何態樣中的一些實施例中，實性瘤為局部晚期、復發性或轉移性的。

【0267】在上述任何態樣中的一些實施例中，癌症為血液癌症。

【0268】在上述任何態樣中的一些實施例中，方法包含向個體投予治療有效量之液體醫藥調配物，該液體醫藥調配物包含 (a) 抗 TIGIT 單株抗體；(b) 緩衝液；(c) 張力劑；以及 (d) 界面活性劑，其中液體醫藥調配物之特徵在於約 4.0 至約 7.0 之 pH，並向該個體投予治療有效量之抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體。

【0269】在上述任何態樣中的一些實施例中，方法包含向個體投予治療有效量之液體醫藥調配物，該液體醫藥調配物包含抗 TIGIT 單株抗體，並向該個體投予治療有效量之抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體。

【0270】在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係同時投予。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係單獨投予。

【0271】在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 24 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係

在投予個體之前 23 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 22 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 21 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 20 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 19 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 18 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 17 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 16 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 15 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 14 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 13 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 12 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 11 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係

在投予個體之前 10 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 9 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 8 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 7 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 6 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 5 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 4 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 3 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 2 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 1 小時或更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 45 分鐘更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 30 分鐘更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 15 分鐘更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 10

分鐘更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 5 分鐘更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 4 分鐘更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 3 分鐘更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 2 分鐘更少時間內混合。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體之前 1 分鐘更少時間內混合。

【0272】在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體係在投予個體期間混合。

【0273】在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體經腸胃外投予。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體經靜脈內或皮下投予。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體經靜脈內投予。在上述任何態樣中的一些實施例中，液體醫藥調配物與抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體經皮下投予。

【0274】在本文所揭示之任何治療方法中，抗 TIGIT 單株抗體可包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含

SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0275】在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列，且抗 TIGIT 單株抗體之輕

鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為替瑞利尤單抗。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為替瑞利尤單抗。

【0276】在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 IgG 抗體。抗 TIGIT 單株抗體可以為 IgG1 抗體、IgG2 抗體、IgG3 抗體或 IgG4 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 IgG1 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 IgG4 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為拮抗劑抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長 IgG 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長 IgG1 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長人類 IgG1 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為全長人源化 IgG1 抗體。在一些情況下，抗 TIGIT 單株抗體可具有一種或多種效應子功能。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體保留全部效應子功能。視情況，抗 TIGIT 單株抗體之一種或多種效應子功能可能已經過修飾或消除。

【0277】在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為人抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為人源化抗體。抗 TIGIT 單株抗體可以為抗體片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv 片段或 scFv 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fab 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 Fab' 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 $F(ab')_2$, 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗

體為 Fv 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為 scFv 片段。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為雙抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為線性抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為單鏈抗體分子。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體為多特異性抗體，*例如*，由抗體片段形成。

【0278】在本文所揭示之任何治療方法、用途或所使用之調配物中，抗 PD-L1 單株抗體可包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0279】在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列，且抗

PD-L1 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列，且抗 PD-L1 單株抗體之輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為阿替利珠單抗。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為阿替利珠單抗。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為阿替利珠單抗，以 TECENTRIQ™ 銷售。阿特柔珠單抗描述於 WHO 藥物資訊（國際非專利藥物名稱），擬定 INN：List 112，第 28 卷第 4 期，2014 (見第 488 頁)。在上述任何態樣中的一些實施例中，阿替利珠單抗具有 CAS 登記號 1380723-44-3。

【0280】在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG 抗體。抗 PD-L1 單株抗體可以為 IgG1 抗體、IgG2 抗體、IgG3 抗體或 IgG4 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG1 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 IgG4 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為拮抗劑抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長 IgG 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長人類 IgG1 抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為全長人源化 IgG1 抗體。在一些情況下，抗 PD-L1 單株抗體可具有一種或多種效應子功能。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體保留全部效應子功能。視情況，抗 PD-L1 單株抗體之一種或多種效應子功能可能已經過修飾或消除。

【0281】在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為人抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為人源化抗體。抗 PD-L1 單株抗體可以為抗體片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv 或 scFv 片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 Fab 片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 Fab' 片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 $F(ab')_2$ 片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 Fv 片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 scFv 片段。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為雙抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為線性抗體。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為單鏈抗體分子。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為多特異性抗體，例如，由抗體片段形成。

【0282】在上述任何態樣中的一些實施例中，治療方法、用途或所使用之調配物包含投予抗 PD-1 抗體。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-1 抗體係選自由派姆單抗 (MK-3475)、納武利尤單抗 (MDX-1106)、帕博利珠單抗、西米普利單抗及多塔利單抗所組成之群組。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-1 抗體為派姆單抗 (MK-3475)。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-1 抗體為納武利尤單抗 (MDX-1106)。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-1 抗體為帕博利珠單抗。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-1 抗體為西米普利單抗。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-1 抗體為多塔利單抗。

【0283】在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係於調配物中投予，該調配物包含濃度為約 15 mM 至約 25 mM 的組胺酸乙酸鹽、濃度為約 200 mM 至約 280 mM 的蔗糖、濃度為約 0.04% (w/v) 至約 0.08% (w/v)

的聚山梨醇酯、濃度為約 5 mM 至約 15 mM 的甲硫胺酸及約 5.3 至約 6.0 的 pH。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係於調配物中投予，該調配物包含約 20 mM 組胺酸乙酸鹽、約 240 mM 蔗糖、約 0.06% (w/v) 之聚山梨醇酯 20、約 10 mM 甲硫胺酸及約 5.8 的 pH。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係於調配物中投予，該調配物包含濃度為 15 mM 至 25 mM 的組胺酸乙酸鹽、濃度為 200 mM 至 280 mM 的蔗糖、濃度為 0.04% (w/v) 至 0.08% (w/v) 的聚山梨醇酯、濃度為 5 mM 至 15 mM 的甲硫胺酸及 5.3 至 6.0 的 pH。在上述任何態樣中的一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體係於調配物中投予，該調配物包含 20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、0.06% (w/v) 之聚山梨醇酯 20、10 mM 甲硫胺酸及 5.8 的 pH。

【0284】 具體抗 TIGIT 單株抗體及抗 PD-L1 單株抗體序列提供於表 2 中。

表 2：胺基酸序列

SEQ ID NO	抗體	Ab 區	胺基酸序列
1	抗 TIGIT	HVR-H1	SNSAAWN
2	抗 TIGIT	HVR-H2	KTYYRFKWYSDYAVSVKG
3	抗 TIGIT	HVR-H3	ESTTYDLLAGPFDY
4	抗 TIGIT	HVR-L1	KSSQTVLYSSNNKKYLA
5	抗 TIGIT	HVR-L2	WASTRES
6	抗 TIGIT	HVR-L3	QQYYSTPFT
7	抗 TIGIT	重鏈可變區 (VH)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSV SSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYYRF KWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQL NSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDY WGQGTLVTVSS
8	抗 TIGIT	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSV SSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYYRF KWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQL NSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDY WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO	抗體	Ab 區	胺基酸序列
9	抗 TIGIT	輕鏈可變區 (VL)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTV LYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPNLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIK
18	抗 TIGIT	重鏈 (無 C 端離胺酸)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSV SSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYYRF KWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQL NSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
19	抗 TIGIT	重鏈 (包含 C 端離胺酸)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSV SSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYYRF KWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQL NSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO	抗體	Ab 區	胺基酸序列
24	抗 TIGIT	重鏈 (E1Q；無 C 端離胺酸)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSV SSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYYRF KWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQL NSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
25	抗 TIGIT	重鏈 (E1Q；包含 C 端離胺酸)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSV SSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYYRF KWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQL NSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
20	抗 TIGIT	輕鏈	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTV LYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPNLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
10	抗 PD-L1	HVR-H1	GFTFSDSWIH
11	抗 PD-L1	HVR-H2	AWISPYGGSTYYADSVKG
12	抗 PD-L1	HVR-H3	RHWPGGFDY
13	抗 PD-L1	HVR-L1	RASQDVSTAVA
14	抗 PD-L1	HVR-L2	SASFLYS
15	抗 PD-L1	HVR-L3	QQYLYHPAT

SEQ ID NO	抗體	Ab 區	胺基酸序列
16	抗 PD-L1	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGG STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQG TLVTVSS
17	抗 PD-L1	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDV STAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYLYHPATFGQGTKVEIKR
21	抗 PD-L1	重鏈 (無 C 端離胺酸)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGG STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
22	抗 PD-L1	重鏈 (包含 C 端離胺酸)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGG STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
23	抗 PD-L1	輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDV STAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC

【0285】本領域已知，在細胞培養物中抗體之表現及加工期間，在培養基中發生藉由羧肽酶之 C 端剪切。在一些實例中，僅剪切重鏈之 C 端離胺酸殘基。在其他情況下，可能剪切額外之殘基。本文所提供之序列亦旨在涵蓋由於生產過程而發生的變異體，*例如*藉由 C 端剪切所發生之變異體。

【0286】本領域亦已知 C 末端切割過程是不精確的，並且額外的 C 末端殘基被切割。因此，對於本文所揭示之含有 C-末端離胺酸的各序列，亦考慮不含兩個 C-末端殘基之相應序列。在一些實施例中，對於本文所揭示之含有 C-末端離胺酸的各序列，亦考慮不含三個 C-末端殘基之相應序列。在一些實施例中，對於本文所揭示之含有 C-末端離胺酸的各序列，亦考慮不含四個 C-末端殘基之相應序列。在一些實施例中，對於本文所揭示之含有 C-末端離胺酸的各序列，亦考慮不含五個 C-末端殘基之相應序列。在一些實施例中，對於本文所揭示之含有 C-末端離胺酸的各序列，亦考慮不含六個 C-末端殘基之相應序列。在一些實施例中，對於本文所揭示之含有 C-末端離胺酸的各序列，亦考慮不含七個 C-末端殘基之相應序列。在一些實施例中，對於本文所揭示之含有 C-末端離胺酸的各序列，亦考慮不含八個 C-末端殘基之相應序列。在一些實施例中，對於本文所揭示之含有 C-末端離胺酸的各序列，亦考慮不含九個 C-末端殘基之相應序列。在一些實施例中，對於本文所揭示之含有 C-末端離胺酸的各序列，亦考慮不含十個 C-末端殘基之相應序列。在一些實施例中，對於本文所揭示之含有 C-末端離胺酸的各序列，亦考慮不含十一個 C-末端殘基之相應序列。在一些實施例中，對於本文所揭示之含有 C-末端離胺酸的各序列，亦考慮不含十二個 C-末端殘基之相應序列。在一些實施例中，對於本文所揭示之含有 C-末端離胺酸的各序列，亦考慮不含十三個 C-末端殘基之相應序列。在一

些實施例中，對於本文所揭示之含有 C-末端離胺酸的各序列，亦考慮不含十四個 C-末端殘基之相應序列。在一些實施例中，對於本文所揭示之含有 C-末端離胺酸的各序列，亦考慮不含十五個 C-末端殘基之相應序列。

【0287】在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體係與抗 PD-L1 單株抗體共同混合。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體係與抗 PD-L1 單株抗體皮下共同混合。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體係與抗 PD-L1 單株抗體在腹部共同混合。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體係與抗 PD-L1 單株抗體在腹部皮下共同混合。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體係與抗 PD-L1 單株抗體在大腿共同混合。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體係與抗 PD-L1 單株抗體在大腿皮下共同混合。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之投予係與抗 TIGIT 單株抗體之投予同時進行。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之靜脈內投予係於抗 TIGIT 單株抗體之投予之後進行。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之投予係於抗 TIGIT 單株抗體之投予之前進行。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體之投予係於抗 TIGIT 單株抗體之後進行。

【0288】在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體係以選自由以下所組成之群組之頻率投予：Q1W、Q2W、Q3W、Q4W、Q5W 及 Q6W。在一些實施例中，抗 TIGIT 單株抗體在一個或多個週期中以 Q3W 的頻率投予。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體在一個或多個週期中以 Q3W 的頻率投予。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體及抗 TIGIT 單株抗體在一個或多個週期中以 Q3W 的頻率獨立地投予。

【0289】在一些實施例中，880 mg 抗 TIGIT 單株抗體與 1875 mg 或 2000 mg 抗 PD-L1 單株抗體共同混合或共同配製。在一些實施例中，880 mg 抗

TIGIT 單株抗體與 2000 mg 抗 PD-L1 單株抗體共同混合。在一些實施例中，880 mg 抗 TIGIT 單株抗體與 1875 mg 抗 PD-L1 單株抗體共同混合。在一些實施例中，共混合物經皮下投予。在一些實施例中，共混合物在大腿經皮下投予。在一些實施例中，共混合物在腹部經皮下投予。在一些實施例中，880 mg 抗 TIGIT 單株抗體與 2000 mg 抗 PD-L1 單株抗體共同混合，並在有需要之個體的腹部經皮下投予。在一些實施例中，880 mg 抗 TIGIT 單株抗體與 1875 mg 抗 PD-L1 單株抗體共同混合，並在有需要之個體的大腿經皮下投予。

【0290】在一些實施例中，在皮下投予共混合物後，1200 mg 抗 PD-L1 單株抗體及 600 mg 抗 TIGIT 單株抗體以 Q3W 經靜脈內投予。在一些實施例中，靜脈內 Q3W 投予 1200 mg 抗 PD-L1 單株抗體及 600 mg 抗 TIGIT 單株抗體開始於週期 2 (*亦即*，開始於皮下投予共混合物的一個週期後)。在一些實施例中，靜脈內 Q3W 投予 1200 mg 抗 PD-L1 單株抗體及 600 mg 抗 TIGIT 單株抗體開始於第 4 週期 (*亦即*，開始於皮下投予共混合物的三個週期後)。在一些實施例中，1200 mg 抗 PD-L1 單株抗體及 600 mg 抗 TIGIT 單株抗體經單獨地 Q3W 靜脈內投予。在一些實施例中，2000 mg 抗 PD-L1 單株抗體及 880 mg 抗 TIGIT 單株抗體係以 Q3W 投予，*例如*作為本文所述之共調配物投予。在一些實施例中，2000 mg 抗 PD-L1 單株抗體及 880 mg 抗 TIGIT 單株抗體以 Q3W 經靜脈內投予。在一些實施例中，2000 mg 抗 PD-L1 單株抗體及 880 mg 抗 TIGIT 單株抗體經單獨地 Q3W 靜脈內投予。

【0291】在一些實施例中，本揭露之液體醫藥調配物係每三週 (Q3W) 投予一次。在一些實施例中，本揭露之液體醫藥調配物係以 Q3W 之頻率經皮下

投予。在一些實施例中，本揭露之液體醫藥調配物係以 Q3W 之頻率經靜脈內投予。

示例性實施例

【0292】在以下編號段落中闡述了本揭露的特定實施例：

1. 一種液體醫藥調配物，其包含：

(a) 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 54 mg/mL 至 137.5 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液；

(d) 120 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.02 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 6.1 之 pH；

其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；以及

其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

2. 如實施例 1 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 36 mg/mL 至 44 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 72 mg/mL 至 88 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 15 mM 至 25 mM 之該組胺酸緩衝液；

(d) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 6.1 之 pH。

3. 如實施例 1 或 2 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 40 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 80 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(d) 240 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

4. 一種液體醫藥調配物，其包含：

(a) 18 mg/mL 至 75 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 54 mg/mL 至 137.5 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 12 mM 至 28 mM 之組胺酸緩衝液；

(d) 100 mM 至 300 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.02 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.4 至 6.2 之 pH；

其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可

變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；以及

其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

5. 如實施例 4 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 30 mg/mL 至 50 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 70 mg/mL 至 90 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 15 mM 至 25 mM 之該組胺酸緩衝液；

(d) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 至 6.0 之 pH。

6. 如實施例 4 或 5 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 36 mg/mL 至 44 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 72 mg/mL 至 88 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 18 mM 至 22 mM 之該組胺酸緩衝液；

(d) 220 mM 至 260 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.05 % (w/v) 至 0.07 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 至 5.9 之 pH。

7. 如實施例 4 至 6 中任一項之液體醫藥調配物，其中調配物包含:

(a) 40 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 80 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(d) 240 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

8. 一種液體醫藥調配物，其包含：

(a) 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 500 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶；

(c) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液；

(d) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.03 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 6.0 之 pH；

其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

9. 如實施例 8 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 1400 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶；

(c) 5 mM 至 25 mM 之該組胺酸緩衝液；

(d) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 5.8 之 pH。

10. 如實施例 8 或 9 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 160 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 2000 U/mL 之該玻尿酸酶；

(c) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(d) 240 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。

11. 一種液體醫藥調配物，其包含：

(a) 30 mg/mL 至 60 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 60 mg/mL 至 120 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 500 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶；

(d) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液；

(e) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.03 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 6.1 之 pH；

其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；以及

其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

12. 如實施例 11 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 35 mg/mL 至 55 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 70 mg/mL 至 110 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 1400 U/mL 至 2600 U/mL 之該玻尿酸酶；

(d) 5 mM 至 25 mM 之該組胺酸緩衝液；

(e) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

13. 如實施例 11 或 12 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 30 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 60 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 2000 U/mL 之該玻尿酸酶；

(d) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(e) 240 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.06 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

14. 如實施例 11 或 12 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 35 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 70 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 2000 U/mL 之該玻尿酸酶；

(d) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(e) 240 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.06 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

15. 如實施例 11 或 12 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 40 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 80 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 2000 U/mL 之該玻尿酸酶；

(d) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(e) 240 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.06 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

16. 如實施例 11 或 12 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 45 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 90 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 2000 U/mL 之該玻尿酸酶；

(d) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(e) 240 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.06 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

17. 如實施例 11 或 12 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 50 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 100 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 2000 U/mL 之該玻尿酸酶；

(d) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(e) 240 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.06 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

18. 如實施例 11 或 12 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 55 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 110 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 2000 U/mL 之該玻尿酸酶；

(d) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(e) 240 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.06 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

19. 一種液體醫藥調配物，其包含：

(a) 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸乙酸鹽；

(c) 100 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(d) 0.01 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.0 至 6.0 之 pH；

其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含

SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

20. 如實施例 19 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 5 mM 至 25 mM 之該組胺酸緩衝液；

(c) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(d) 0.05 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 5.8 之 pH。

21. 如實施例 19 或 20 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 160 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(c) 240 mM 之蔗糖；以及

(d) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。

22. 一種液體醫藥調配物，其包含：

(a) 18 mg/mL 至 75 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸乙酸鹽；

(c) 100 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(d) 0.01 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.0 至 6.0 之 pH；

其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含

SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

23. 如實施例 22 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 50 mg/mL 至 70 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 15 mM 至 25 mM 之該組胺酸緩衝液；

(c) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖；以及

(d) 0.02 % (w/v) 至 0.06 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 5.8 之 pH。

24. 如實施例 22 或 23 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 54 mg/mL 至 66 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 18 mM 至 22 mM 之該組胺酸緩衝液；

(c) 220 mM 至 260 mM 之蔗糖；以及

(d) 0.03 % (w/v) 至 0.05 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.4 至 5.6 之 pH。

25. 如實施例 22 至 24 中任一項之液體醫藥調配物，其中調配物包含：

(a) 60 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(c) 240 mM 之蔗糖；以及

(d) 0.04 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。

26. 如實施例 1 至 25 中任一項之液體醫藥調配物，其中該組胺酸緩衝液為組胺酸乙酸鹽。

27. 如實施例 1 至 26 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 或 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

28. 如實施例 1 至 27 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

29. 如實施例 1 至 28 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 或 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

30. 如實施例 1 至 29 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 18 或 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。

31. 如實施例 1 至 29 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 19 或 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列。

32. 如實施例 1 至 31 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。

33. 如實施例 1 至 30 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 18 或 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，且該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。

34. 如實施例 1 至 29 及 31 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 19 或 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列，且該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。

35. 如實施例 1 至 34 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體為 IgG 抗體。

36. 如實施例 35 之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。

37. 如實施例 1 至 36 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體為全長抗體。

38. 如實施例 1 至 26 及 35 至 37 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體為人抗體。

39. 如實施例 1 至 37 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體為人源化抗體。

40. 如實施例 1 至 39 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體抑制或阻斷 CD226 與 TIGIT 之交互作用。

41. 如實施例 1 至 26 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體為替瑞利尤單抗 (tiragolumab)。

42. 如實施例 1 至 7 及 27 至 41 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

43. 如實施例 1 至 7 及 27 至 41 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。

44. 如實施例 1 至 7 及 27 至 43 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，且該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。

45. 如實施例 1 至 7 及 27 至 44 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

46. 如實施例 1 至 7 及 27 至 44 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列。

47. 如實施例 1 至 7 及 27 至 46 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。

48. 如實施例 1 至 7 及 27 至 45 及 47 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列，且該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。

49. 如實施例 1 至 7 及 27 至 44 及 46 至 47 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列，且該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。

50. 如實施例 1 至 7 及 27 至 49 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體為 IgG 抗體。

51. 如實施例 50 之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。

52. 如實施例 1 至 7 及 27 至 51 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體為全長抗體。

53. 如實施例 1 至 7 及 27 至 41 及 50 至 52 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體為人抗體。

54. 如實施例 1 至 7 及 27 至 52 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體為人源化抗體。

55. 如實施例 1 至 7 及 27 至 41 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體為阿替利珠單抗 (atezolizumab)。

56. 如實施例 1 至 55 中任一項之液體醫藥調配物，其中該調配物進一步包含穩定劑。

57. 如實施例 56 之液體醫藥調配物，其中該穩定劑係選自由以下所組成之群組：甲硫胺酸 (methionine)、甘胺酸 (glycine)、丙胺酸 (alanine)、脯胺酸 (proline)、牛磺酸 (taurine)、甜菜鹼 (betaine)、章魚肉鹼 (octopine)、麩胺酸 (glutamate)、肌胺酸 (sarcosine)、γ-胺基丁酸 (γ-aminobutyric acid) 及三甲胺-N-氧化物 (trimethylamine N-oxide)。

58. 如實施例 57 之液體醫藥調配物，其中該穩定劑為甲硫胺酸。

59. 如實施例 56 至 58 中任一項之液體醫藥調配物，其中該穩定劑之濃度為約 5 mM 至約 15 mM。

60. 如實施例 59 之液體醫藥調配物，其中該穩定劑之濃度為約 10 mM。

61. 如實施例 8 至 10 及 26 至 60 中任一項之液體醫藥調配物，其中該玻尿酸酶為重組人玻尿酸酶。

62. 如實施例 61 之液體醫藥調配物，其中該重組人玻尿酸酶為人可溶性 PH20 玻尿酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20。

63. 一種製成品，其包含如實施例 1 至 62 中任一項之液體醫藥調配物。

64. 如實施例 63 之製成品，其中該製成品為小瓶 (vial)。

65. 如實施例 64 之製成品，其中該小瓶係以氯丁基彈性體塞子塞住。

66. 如實施例 63 之製成品，其中該製成品為預填充注射器。

67. 如實施例 63 之製成品，其中該製成品為注射泵。

68. 如實施例 63 至 67 中任一項之製成品，其中該成品包含約 3 mL 至約 30 mL 之該液體醫藥調配物。

69. 如實施例 68 之製成品，其中該成品包含約 10 mL 之該液體醫藥調配物。

70. 如實施例 68 之製成品，其中該成品包含約 7 mL 之該液體醫藥調配物。

71. 如實施例 68 之製成品，其中該成品包含約 6.5 mL 之該液體醫藥調配物。

72. 如實施例 68 之製成品，其中該成品包含約 21 mL 之該液體醫藥調配物。

73. 一種治療有需要之個體的癌症之方法，其包含向該個體投予治療有效量之如實施例 1 至 62 中任一項之液體醫藥調配物。

74. 一種如實施例 1 至 62 中任一項之液體醫藥調配物在製造用於治療有需要之個體的癌症之藥物中的用途。

75. 如實施例 1 至 62 中任一項之液體醫藥調配物，其用於治療有需要之個體的癌症。

76. 如實施例 73 之方法、如實施例 74 之用途或如實施例 75 之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物經靜脈內投予。

77. 如實施例 73 之方法、如實施例 74 之用途或如實施例 75 之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物經皮下投予。

78. 如實施例 76 或 77 之方法、如實施例 76 或 77 之用途或如實施例 76 或 77 之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物每三週投予一次 (Q3W)。

79. 如實施例 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如實施例 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如實施例 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、大腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、腎臟癌、肉瘤、卵巢癌、乳癌、子宮頸癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、陰莖癌、神經膠質母細胞瘤、胸腺癌、食道癌、鼻咽癌、間皮瘤、肝癌、膽道癌、HPV 陽性癌、白血病、淋巴瘤、腦癌、神經內分泌癌、骨髓瘤、葦狀肉芽腫、梅克爾細胞癌、血液學惡性腫瘤、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症及高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。

80. 如實施例 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如實施例 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如實施例 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：膀胱癌、肌肉侵襲性膀胱癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、輸尿管尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、腎癌、腎盂癌、腎細胞

癌、透明細胞腎癌、直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、多形性肉瘤、黏液性纖維肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、肺癌、非小細胞肺癌、輸卵管癌、腹膜癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、卵巢癌、子宮頸癌、子宮頸腺鱗狀癌、乳癌、三陰性乳癌、HER2 陽性乳癌、HER2 陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、黃體激素受體陽性乳癌、管腔 B 型乳癌、淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、鼻型淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、陰莖癌、前列腺癌、去勢抗性前列腺癌、子宮內膜癌、子宮癌、骨髓瘤、多發性骨髓瘤、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌、胰臟癌、肝細胞癌、胃癌、胃食道連接部腺癌、神經膠質母細胞瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、蕈狀肉芽腫、HPV 陽性癌症、HPV 相關子宮頸癌、HPV 相關肛門鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、陰門癌、陰道癌、肛門癌、口咽癌、口咽鱗狀細胞癌、白血病、急性骨髓性白血病、骨癌、孤立性骨漿細胞瘤、鱗狀細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌、甲狀腺癌、微衛星穩定性/錯配修復完整型 (MSS/pMMR) 轉移性大腸直腸癌、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症、高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症、鼻型結外 NK/T 細胞淋巴瘤、神經內分泌癌、膽道癌、膽管癌及肝內膽管癌。

81. 如實施例 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如實施例 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如實施例 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：梅克爾細胞癌、尿路上皮癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌、黑色素瘤、何杰金氏淋巴瘤、頭頸癌、大腸直腸癌、胃癌、子宮頸癌、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、皮膚鱗狀細胞癌、基底細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、食道癌、惡性胸膜間皮瘤、高腫瘤突

變負荷 (TMB) 癌症、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症及高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。

82. 如實施例 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如實施例 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如實施例 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、支氣管癌、乳癌、三陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、HER2 陽性乳癌、小葉轉移性乳癌、導管型乳癌 (ductal breast carcinoma)、子宮頸癌、輸卵管癌、輸卵管漿液性腺癌、卵巢癌、卵巢子宮內膜樣腫瘤、卵巢漿液性腺癌、卵巢漿黏液性癌 (ovarian seromucinous carcinoma)、子宮癌、子宮內膜癌、皮膚癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌、頭頸癌、頭頸之鱗狀細胞癌、血液學惡性腫瘤、白血病、骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球白血病、骨髓單核球白血病、甲狀腺癌 (thyroid cancer)、甲狀腺腺體癌 (thyroid gland carcinoma)、胸腺癌、神經內分泌癌、嗜鉻細胞瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、副神經節瘤、淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、何杰金氏 (Hodgkin) 淋巴瘤、B 細胞非何杰金氏 (non-Hodgkin) 淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、彌漫型大 B 細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、緣帶淋巴瘤、胰臟癌、胰臟導管型腺癌、直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、尿路癌、泌尿生殖系統癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、肉瘤、軟骨肉瘤、透明細胞肉瘤、脂肪肉瘤、黏液樣/圓形細胞脂肪肉瘤、滑膜肉瘤、肺泡軟部肉瘤、神經膠肉瘤、子宮癌肉瘤、腎臟癌、非透明細胞腎臟癌、腎細胞癌、膀胱癌、尿路上皮癌、肌肉侵襲性膀胱癌、非肌肉侵襲性膀胱癌、HER2 陽性膀胱癌、膽囊癌、胃癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、胃腸癌、胃食道癌、胃食道連接部癌、HER2 陽性胃癌、原發性腹膜癌、皮膚鱗狀細胞癌、前列腺癌、前列腺腺癌、去勢抗性前列腺癌、泌尿生殖器癌、輸尿管尿路上皮癌、腎盂尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、闌尾癌、陰莖癌、肛管癌、

肝細胞癌、肝膽癌、不可切除的肝臟和肝內膽管癌、膽道癌、膽管癌、肝內膽管癌、肝外膽管癌、HPV 相關癌症、HPV 相關肛門鱗狀細胞癌、HPV 相關子宮頸鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、鼻咽癌 (nasopharynx carcinoma)、鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma)、喉鱗狀細胞癌、下咽 (hypopharyngeal) 鱗狀細胞癌、口腔鱗狀細胞癌及蕈狀肉芽腫。

83. 如實施例 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如實施例 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如實施例 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：尿路上皮癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌及黑色素瘤。

84. 如實施例 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如實施例 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如實施例 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：多發性骨髓瘤、子宮頸癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、卵巢癌、鱗狀細胞癌、頭頸癌。

85. 如實施例 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如實施例 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如實施例 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：子宮頸癌、頭頸部之鱗狀細胞癌、頭頸癌、非小細胞肺癌、非鱗狀非小細胞肺癌、食道鱗狀細胞癌、食道癌、乳癌、三陰性乳癌、胃癌、胃食道連接部腺癌、多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、肝癌、膀胱癌、尿路上皮癌、胰臟癌及胰臟腺癌。

86. 如實施例 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如實施例 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如實施例 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症為實性瘤。

87. 如實施例 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如實施例 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如實施例 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症為血液癌症。

88. 一種治療有需要之個體的癌症之方法，其包含向該個體投予治療有效量之如實施例 8 至 25 及 26 至 62 中任一項之液體醫藥調配物至其所依附之實施例 8 至 25 中任一項的程度，且向該個體投予治療有效量之抗 PD-1 單株抗體或抗 PD-L1 單株抗體。

89. 一種如實施例 8 至 25 及 26 至 62 中任一項之液體醫藥調配物至其所依附之實施例 8 至 25 中任一項的程度及治療有效量之抗 PD-1 單株抗體或抗 PD-L1 單株抗體在製造用於治療有需要之個體的癌症之藥物中的用途。

90. 如實施例 8 至 25 及 26 至 62 中任一項之液體醫藥調配物至其所依附之實施例 8 至 25 中任一項的程度及治療有效量之抗 PD-1 單株抗體或抗 PD-L1 單株抗體，其用於治療有需要之個體的癌症。

91. 如實施例 88 之方法、如實施例 89 之用途或如實施例 90 之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物及該抗 PD-1 單株抗體或抗 PD-L1 單株抗體係同時投予。

92. 如實施例 88 或 91 之方法、如實施例 89 或 91之用途或如實施例 90 或 91 之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物及該抗 PD-1 單株抗體或抗 PD-L1 單株抗體係在投予該個體之前 24 小時或更少時間內混合。

93. 如實施例 92 之方法、如實施例 92 之用途或如實施例 92 之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物及該抗 PD-1 單株抗體或抗 PD-L1 單株抗體係在投予該個體期間混合。

94. 如實施例 88 及 91 至 93 中任一項之方法、如實施例 89 及 91 至 93 中任一項之用途或如實施例 90 至 93 中任一項之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物經靜脈內投予。

95. 如實施例 88 及 91 至 93 中任一項之方法、如實施例 89 及 91 至 93 中任一項之用途或如實施例 90 至 93 中任一項之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物經皮下投予。

96. 如實施例 94 或 95 之方法、如實施例 94 或 95 之用途或如實施例 94 或 95 之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物每三週投予一次 (Q3W)。

97. 如實施例 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如實施例 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如實施例 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、大腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、腎臟癌、肉瘤、卵巢癌、乳癌、子宮頸癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、陰莖癌、神經膠質母細胞瘤、胸腺癌、食道癌、鼻咽癌、間皮瘤、肝癌、膽道癌、HPV 陽性癌、白血病、淋巴瘤、腦癌、神經內分泌癌、骨髓瘤、葦狀肉芽腫、梅克爾細胞癌、血液學惡性腫瘤、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症及高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。

98. 如實施例 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如實施例 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如實施例 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：膀胱癌、肌肉侵襲性膀胱癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、輸尿管尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、腎癌、腎盂癌、腎細胞癌、透明細胞腎癌、直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、多形性肉瘤、黏液性纖維肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、肺癌、非小細胞肺

癌、輸卵管癌、腹膜癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、卵巢癌、子宮頸癌、子宮頸腺鱗狀癌、乳癌、三陰性乳癌、HER2 陽性乳癌、HER2 陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、黃體激素受體陽性乳癌、管腔 B 型乳癌、淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、鼻型淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、陰莖癌、前列腺癌、去勢抗性前列腺癌、子宮內膜癌、子宮癌、骨髓瘤、多發性骨髓瘤、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌、胰臟癌、肝細胞癌、胃癌、胃食道連接部腺癌、神經膠質母細胞瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、蕈狀肉芽腫、HPV 陽性癌症、HPV 相關子宮頸癌、HPV 相關肛門鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、陰門癌、陰道癌、肛門癌、口咽癌、口咽鱗狀細胞癌、白血病、急性骨髓性白血病、骨癌、孤立性骨漿細胞瘤、鱗狀細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌、甲狀腺癌、微衛星穩定性/錯配修復完整型 (MSS/pMMR) 轉移性大腸直腸癌、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症、高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症、鼻型結外 NK/T 細胞淋巴瘤、神經內分泌癌、膽道癌、膽管癌及肝內膽管癌。

99. 如實施例 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如實施例 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如實施例 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：梅克爾細胞癌、尿路上皮癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌、黑色素瘤、何杰金氏淋巴瘤、頭頸癌、大腸直腸癌、胃癌、子宮頸癌、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、皮膚鱗狀細胞癌、基底細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、食道癌、惡性胸膜間皮瘤、高腫瘤突變負荷 (TMB) 癌症、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症及高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。

100. 如實施例 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如實施例 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如實施例 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、支氣管癌、乳癌、三陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、HER2 陽性乳癌、小葉轉移性乳癌、導管型乳癌、子宮頸癌、輸卵管癌、輸卵管漿液性腺癌、卵巢癌、卵巢子宮內膜樣腫瘤、卵巢漿液性腺癌、卵巢漿黏液性癌、子宮癌、子宮內膜癌、皮膚癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌、頭頸癌、頭頸之鱗狀細胞癌、血液學惡性腫瘤、白血病、骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球白血病、骨髓單核球白血病、甲狀腺癌、甲狀腺腺體癌、胸腺癌、神經內分泌癌、嗜鉻細胞瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、副神經節瘤、淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、B 細胞非何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、彌漫型大 B 細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、緣帶淋巴瘤、胰臟癌、胰臟導管型腺癌、直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、尿路癌、泌尿生殖系統癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、肉瘤、軟骨肉瘤、透明細胞肉瘤、脂肪肉瘤、黏液樣/圓形細胞脂肪肉瘤、滑膜肉瘤、肺泡軟部肉瘤、神經膠肉瘤、子宮癌肉瘤、腎臟癌、非透明細胞腎臟癌、腎細胞癌、膀胱癌、尿路上皮癌、肌肉侵襲性膀胱癌、非肌肉侵襲性膀胱癌、HER2 陽性膀胱癌、膽囊癌、胃癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、胃腸癌、胃食道癌、胃食道連接部癌、HER2 陽性胃癌、原發性腹膜癌、皮膚鱗狀細胞癌、前列腺癌、前列腺腺癌、去勢抗性前列腺癌、泌尿生殖器癌、輸尿管尿路上皮癌、腎盂尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、闌尾癌、陰莖癌、肛管癌、肝細胞癌、肝膽癌、不可切除的肝臟和肝內膽管癌、膽道癌、膽管癌、肝內膽管癌、肝外膽管癌、HPV 相關癌症、HPV 相關肛門鱗狀細胞癌、HPV 相關子宮頸鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、鼻咽癌 (nasopharynx carcinoma)、鼻咽癌

(nasopharyngeal carcinoma)、喉鱗狀細胞癌、下咽鱗狀細胞癌、口腔鱗狀細胞癌及葶狀肉芽腫。

101. 如實施例 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如實施例 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如實施例 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：尿路上皮癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌及黑色素瘤。

102. 如實施例 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如實施例 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如實施例 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：多發性骨髓瘤、子宮頸癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、卵巢癌、鱗狀細胞癌、頭頸癌。

103. 如實施例 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如實施例 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如實施例 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：子宮頸癌、頭頸部之鱗狀細胞癌、頭頸癌、非小細胞肺癌、非鱗狀非小細胞肺癌、食道鱗狀細胞癌、食道癌、乳癌、三陰性乳癌、胃癌、胃食道連接部腺癌、多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、肝癌、膀胱癌、尿路上皮癌、胰臟癌及胰臟腺癌。

104. 如實施例 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如實施例 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如實施例 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症為實性瘤。

105. 如實施例 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如實施例 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如實施例 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症為血液癌症。

106. 如實施例 88 及 91 至 105 中任一項之方法、如實施例 89 及 91 至 105 中任一項之用途或如實施例 90 至 105 中任一項之液體醫藥調配物，其中該方法包含投予抗 PD-1 抗體。

107. 如實施例 88 及 91 至 105 中任一項之方法、如實施例 89 及 91 至 105 中任一項之用途或如實施例 90 至 105 中任一項之液體醫藥調配物，其中該方法包含投予抗 PD-L1 單株抗體。

108. 如實施例 107 之方法、如實施例 107 之用途或如實施例 107 之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體係選自由以下所組成之群組：阿替利珠單抗 (MPDL3280A)、度伐魯單抗 (durvalumab) (MEDI4736)、阿維魯單抗 (avelumab) 及 MDX-1105。

109. 如實施例 107 之方法、如實施例 107 之用途或如實施例 107 之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

110. 如實施例 109 之方法、如實施例 109 之用途或如實施例 109 之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

111. 如實施例 109 或 110 之方法、如實施例 109 或 110 之用途或如實施例 109 或 110 之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。

112. 如實施例 109 至 111 中任一項之方法，如實施例 109 至 111 中任一項之用途或如實施例 109 至 111 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，且該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。

113. 如實施例 88 及 91 至 112 中任一項之方法、如實施例 89 及 91 至 112 中任一項之用途或如實施例 90 至 112 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為 IgG 抗體。

114. 如實施例 113 之方法、如實施例 113 之用途或如實施例 113 之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。

115. 如實施例 88 及 91 至 114 中任一項之方法、如實施例 89 及 91 至 114 中任一項之用途或如實施例 90 至 114 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為全長抗體。

116. 如實施例 88、91 至 107 及 113 至 115 中任一項之方法、如實施例 89、91 至 107 及 113 至 115 中任一項之用途或如實施例 90 至 107 及 113 至 115 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為人抗體。

117. 如實施例 88、91 至 107 及 109 至 115 中任一項之方法、如實施例 89、91 至 107 及 109 至 115 中任一項之用途或如實施例 90 至 107 及 109 至 115 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為人源化抗體。

118. 一種製成品，其包含調配物，該調配物包含 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體。

119. 如實施例 118 之製成品，其中該調配物包含 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體。

120. 如實施例 118 或 119 之製成品，其中該調配物包含 160 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體。

121. 如實施例 118 至 120 中任一項之製成品，其中該製成品進一步包含含有抗 PD-L1 單株抗體的調配物。

122. 如實施例 121 之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體為阿替利珠單抗。

123. 一種製成品，其包含調配物，該調配物包含：

(a) 30 mg/mL 至 60 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 60 mg/mL 至 120 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。

124. 如實施例 123 之製成品，其中該調配物包含：

(a) 35 mg/mL 至 55 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 70 mg/mL 至 110 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體。

125. 如實施例 123 或 124 之製成品，其中該調配物包含：

(a) 30 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 60 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體。

126. 如實施例 123 或 124 之製成品，其中該調配物包含：

(a) 35 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 70 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體。

127. 如實施例 123 或 124 之製成品，其中該調配物包含：

(a) 40 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 80 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體。

128. 如實施例 123 或 124 之製成品，其中該調配物包含：

(a) 45 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 90 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體。

129. 如實施例 123 或 124 之製成品，其中該調配物包含：

(a) 50 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 100 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體。

130. 如實施例 123 或 124 之製成品，其中該調配物包含：

(a) 55 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 110 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體。

131. 一種製成品，其包含調配物，該調配物包含 880 mg 之抗 TIGIT 單株抗體。

132. 如實施例 131 之製成品，其中該調配物進一步包含 1875 mg 或 2000 mg 之抗 PD-L1 單株抗體。

133. 如實施例 131 之製成品，其中該調配物進一步包含 1875 mg 之抗 PD-L1 單株抗體。

134. 如實施例 131 之製成品，其中該調配物進一步包含 2000 mg 之抗 PD-L1 單株抗體。

135. 如實施例 131 至 134 中任一項之製成品，其中該調配物進一步包含抗 PD-L1 單株抗體。

136. 如實施例 131 至 135 中任一項之製成品，其中該調配物進一步包含玻尿酸酶。

137. 一種製成品，其包含調配物，該調配物包含 880 mg 之抗 TIGIT 單株抗體及 1875 mg 或 2000 mg 之抗 PD-L1 單株抗體。

138. 如實施例 137 之製成品，其中該調配物進一步包含玻尿酸酶。

139. 如實施例 118 至 137 中任一項之製成品，其中該調配物進一步包含玻尿酸酶，且其中該玻尿酸酶之濃度為 500 U/mL 至 2600 U/mL。

140. 如實施例 139 之製成品，其中該玻尿酸酶之濃度為 1400 U/mL 至 2600 U/mL。

141. 如實施例 139 或 140 之製成品，其中該玻尿酸酶之濃度為 2000 U/mL。

142. 如實施例 139 至 141 中任一項之製成品，其中該玻尿酸酶為重組人玻尿酸酶。

143. 如實施例 142 之製成品，其中該重組玻尿酸酶為人可溶性 PH20 玻尿酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20。

144. 一種製成品，其包含皮下投予裝置，該皮下投予裝置容納且向患者遞送 880 mg 固定劑量之抗 TIGIT 單株抗體。

145. 如實施例 144 之製成品，其中該皮下投予裝置進一步容納且向該患者遞送 1875 mg 或 2000 mg 固定劑量之抗 PD-L1 單株抗體。

146. 如實施例 145 之製成品，其中該皮下投予裝置進一步容納且向該患者遞送 1875 mg 固定劑量之抗 PD-L1 單株抗體。

147. 如實施例 145 之製成品，其中該皮下投予裝置進一步容納且向該患者遞送 2000 mg 固定劑量之抗 PD-L1 單株抗體。

148 如實施例 144 至 147 中任一項之製成品，其中該皮下投予裝置進一步容納且向該患者遞送玻尿酸酶。

149. 如實施例 148 之製成品，其中該玻尿酸酶為人可溶性 PH20 玻尿酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20。

150. 如實施例 144 至 149 中任一項之製成品，其中該皮下投予裝置係選自由以下所組成之群組：注射器 (syringe)、注射泵 (syringe pump)、注射裝置 (injection device)、輸液泵、注射筆 (injector pen)、無針裝置、自動注射器 (autoinjector) 及皮下貼片遞送系統 (subcutaneous patch delivery system)。

151. 如實施例 144 至 150 中任一項之製成品，其中該皮下投予裝置為注射器。

152. 如實施例 144 至 150 之製成品，其中該皮下投予裝置為注射泵。

153. 如實施例 118 至 152 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

154. 如實施例 118 至 153 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 或 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

155. 如實施例 118 至 154 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

156. 如實施例 118 至 155 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 或 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

157. 如實施例 118 至 156 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 18 或 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。

158. 如實施例 118 至 156 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 19 或 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列。

159. 如實施例 118 至 158 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。

160. 如實施例 118 至 157 及 159 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 18 或 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，且該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。

161. 如實施例 118 至 156 及 158 至 159 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 19 或 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列，且該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。

162. 如實施例 121 及 123 至 161 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

163. 如實施例 121 及 123 至 162 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

164. 如實施例 121 及 123 至 163 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。

165. 如實施例 121 及 123 至 164 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，且該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。

166. 如實施例 121 及 123 至 165 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

167. 如實施例 121 及 123 至 165 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列。

168. 如實施例 121 及 123 至 167 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。

169. 如實施例 121、123 至 166 及 168 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列，且該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。

170. 如實施例 121、123 至 165 及 167 至 168 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列，且該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。

171. 如實施例 118 至 170 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體為 IgG 抗體。

172. 如實施例 171 之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。

173. 如實施例 118 至 172 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體為全長抗體。

174. 如實施例 118 至 152 及 162 至 173 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體為人抗體。

175. 如實施例 118 至 173 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體為人源化抗體。

176. 如實施例 118 至 175 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體抑制或阻斷 CD226 與 TIGIT 之交互作用。

177. 如實施例 118 至 152 及 162 至 170 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 抗體為替瑞利尤單抗。

178. 如實施例 121 及 123 至 177 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體為 IgG 抗體。

179. 如實施例 178 之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。

180. 如實施例 121 及 123 至 179 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體為全長抗體。

181. 如實施例 121、123 至 161 及 171 至 180 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體為人抗體。

182. 如實施例 121 及 123 至 180 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體為人源化抗體。

183. 如實施例 118 至 182 之製成品，其中該製成品為小瓶。

184. 如實施例 183 之製成品，其中該小瓶為單劑量小瓶。

185. 如實施例 183 或 184 之製成品，其中該小瓶係以氯丁基彈性體塞子塞住。

186. 如實施例 118 至 182 中任一項之製成品，其中該製成品為預填充注射器。

187. 如實施例 118 至 182 中任一項之製成品，其中該製成品為注射泵。

188. 如實施例 118 至 182 中任一項之製成品，其中該製成品為皮下投予裝置。

189. 如實施例 188 之製成品，其中該皮下投予裝置係選自由以下所組成之群組：注射器、注射泵、注射裝置、輸液泵、注射筆、無針裝置、自動注射器及皮下貼片遞送系統。

190. 如實施例 118 至 189 中任一項之製成品，其中該成品包含約 3 mL 至約 60 mL 之該抗 TIGIT 單株抗體，以及玻尿酸酶、組胺酸緩衝液、蔗糖及聚山梨醇酯 20中之一者或多者。

191. 如實施例 190 之製成品，其中該成品包含約 10 mL 之該抗 TIGIT 單株抗體，以及玻尿酸酶、組胺酸緩衝液、蔗糖及聚山梨醇酯 20 中之一者或多者。

192. 如實施例 190 之製成品，其中該成品包含約 7 mL 之該抗 TIGIT 單株抗體，以及玻尿酸酶、組胺酸緩衝液、蔗糖及聚山梨醇酯 20 中之一者或多者。

193. 如實施例 190 之製成品，其中該成品包含約 6.5 mL 之該抗 TIGIT 單株抗體，以及玻尿酸酶、組胺酸緩衝液、蔗糖及聚山梨醇酯 20 中之一者或多者。

194. 如實施例 190 之製成品，其中該成品包含約 21 mL 之該抗 TIGIT 單株抗體，以及玻尿酸酶、組胺酸緩衝液、蔗糖及聚山梨醇酯 20 中之一者或多者。

195. 一種治療有需要之個體的癌症之方法，其包含向該個體投予治療有效量之包含在如實施例 118 至 194 中任一項之製成品中的該調配物。

196. 如實施例 195 之方法，其中該調配物經靜脈內投予。

197. 如實施例 195 之方法，其中該調配物經皮下投予。

198. 如實施例 195 至 197 中任一項之方法，其中該調配物每三週投予一次 (Q3W)。

199. 如實施例 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、大腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、腎臟癌、肉瘤、卵巢癌、乳癌、子宮頸癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、陰莖癌、神經膠質母細胞瘤、胸腺癌、食道癌、鼻咽癌、間皮瘤、肝癌、膽道癌、HPV 陽性癌、白血病、淋巴瘤、腦癌、神經內分泌癌、骨髓瘤、蕈狀肉芽腫、梅克爾細胞癌、血

液學惡性腫瘤、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症及高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。

200. 如實施例 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：膀胱癌、肌肉侵襲性膀胱癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、輸尿管尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、腎癌、腎盂癌、腎細胞癌、透明細胞腎癌、直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、多形性肉瘤、黏液性纖維肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、肺癌、非小細胞肺癌、輸卵管癌、腹膜癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、卵巢癌、子宮頸癌、子宮頸腺鱗狀癌、乳癌、三陰性乳癌、HER2 陽性乳癌、HER2 陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、黃體激素受體陽性乳癌、管腔 B 型乳癌、淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、鼻型淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、陰莖癌、前列腺癌、去勢抗性前列腺癌、子宮內膜癌、子宮癌、骨髓瘤、多發性骨髓瘤、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌、胰臟癌、肝細胞癌、胃癌、胃食道連接部腺癌、神經膠質母細胞瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、蕈狀肉芽腫、HPV 陽性癌症、HPV 相關子宮頸癌、HPV 相關肛門鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、陰門癌、陰道癌、肛門癌、口咽癌、口咽鱗狀細胞癌、白血病、急性骨髓性白血病、骨癌、孤立性骨漿細胞瘤、鱗狀細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌、甲狀腺癌、微衛星穩定性/錯配修復完整型 (MSS/pMMR) 轉移性大腸直腸癌、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症、高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症、鼻型結外 NK/T 細胞淋巴瘤、神經內分泌癌、膽道癌、膽管癌及肝內膽管癌。

201. 如實施例 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：梅克爾細胞癌、尿路上皮癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌、黑色素瘤、何杰金氏淋巴瘤、頭頸癌、大腸直腸癌、胃

癌、子宮頸癌、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、皮膚鱗狀細胞癌、基底細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、食道癌、惡性胸膜間皮瘤、高腫瘤突變負荷 (TMB) 癌症、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症及高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。

202. 如實施例 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、支氣管癌、乳癌、三陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、HER2 陽性乳癌、小葉轉移性乳癌、導管型乳癌、子宮頸癌、輸卵管癌、輸卵管漿液性腺癌、卵巢癌、卵巢子宮內膜樣腫瘤、卵巢漿液性腺癌、卵巢漿黏液性癌、子宮癌、子宮內膜癌、皮膚癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌、頭頸癌、頭頸之鱗狀細胞癌、血液學惡性腫瘤、白血病、骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球白血病、骨髓單核球白血病、甲狀腺癌、甲狀腺腺體癌、胸腺癌、神經內分泌癌、嗜鉻細胞瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、副神經節瘤、淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、B 細胞非何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、彌漫型大 B 細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、緣帶淋巴瘤、胰臟癌、胰臟導管型腺癌、直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、尿路癌、泌尿生殖系統癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、肉瘤、軟骨肉瘤、透明細胞肉瘤、脂肪肉瘤、黏液樣/圓形細胞脂肪肉瘤、滑膜肉瘤、肺泡軟部肉瘤、神經膠肉瘤、子宮癌肉瘤、腎臟癌、非透明細胞腎臟癌、腎細胞癌、膀胱癌、尿路上皮癌、肌肉侵襲性膀胱癌、非肌肉侵襲性膀胱癌、HER2 陽性膀胱癌、膽囊癌、胃癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、胃腸癌、胃食道癌、胃食道連接部癌、HER2 陽性胃癌、原發性腹膜癌、皮膚鱗狀細胞癌、前列腺癌、前列腺腺癌、去勢抗性前列腺癌、泌尿生殖器癌、輸尿管尿路上皮癌、腎盂尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、闌尾癌、陰莖癌、肛管癌、肝細胞癌、肝膽癌、不可切除的肝臟和肝內膽管癌、膽道癌、膽管癌、肝內膽管癌、肝外膽管癌、HPV 相關癌症、HPV 相關肛門鱗狀細胞

癌、HPV 相關子宮頸鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、鼻咽癌、鼻咽癌、喉鱗狀細胞癌、下咽鱗狀細胞癌、口腔鱗狀細胞癌及蕈狀肉芽腫。

203. 如實施例 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：尿路上皮癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌及黑色素瘤。

204. 如實施例 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：多發性骨髓瘤、子宮頸癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、卵巢癌、鱗狀細胞癌、頭頸癌。

205. 如實施例 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：子宮頸癌、頭頸之鱗狀細胞癌、頭頸癌、非小細胞肺癌、非鱗狀非小細胞肺癌、食道鱗狀細胞癌、食道癌、乳癌、三陰性乳癌、胃癌、胃食道連接部腺癌、多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、肝癌、膀胱癌、尿路上皮癌、胰臟癌及胰臟腺癌。

206. 如實施例 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症為實性瘤。

207. 如實施例 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症為血液癌症。

實例

實例 1：鑑別替瑞利尤單抗之穩定性風險

【0293】 執行穩定性研究以鑑別包含高濃度抗 TIGIT 單株抗體替瑞利尤單抗 (亦稱為 MTIG7192A) 之調配物的穩定性風險。製備 14 種不同的調配物，並在各種應激及長期儲存條件下評估每種組分之影響，並評分為對穩定性之影響低 (「-」)、對穩定性之影響中等 (「0」) 或對穩定性之影響高 (「+」)。*參見下***表 3** (PS20 = 聚山梨醇酯 20；P188 = 泊洛沙姆 188)。

表 3.替瑞利尤單抗調配物之穩定性

調配物編號	影響模式	[蛋白質] (mg/mL)	pH	[界面活性劑] (% w/v)	[組胺酸乙酸鹽] (mM)	[蔗糖] (mM)	界面活性劑
1	-+++ - -	18	6.0	0.05	30	100	PS20
2	++++++	66	6.0	0.05	30	300	P188
3	- + - +++	18	6.0	0.01	30	300	P188
4	+ - - - + -	66	5.0	0.01	10	300	PS20
5	- - + - ++	18	5.0	0.05	10	300	P188
6	+ - - + - +	66	5.0	0.01	30	100	P188
7	++ - - - +	66	6.0	0.01	10	100	P188
8	00000 -	42	5.5	0.03	20	200	PS20
9	- + - - + -	18	6.0	0.01	10	300	PS20
10	- - + - - +	18	5.0	0.05	10	100	P188
11	- - - + - -	18	5.0	0.01	30	100	PS20
12	+ - +++ -	66	5.0	0.05	30	300	PS20
13	+++ - - -	66	6.0	0.05	10	100	PS20
14	00000+	42	5.5	0.03	20	200	P188

【0294】將大約 72.7 mg/mL 替瑞利尤單抗緩衝並交換到水中，並使用切向流過濾濃縮至 120 mg/mL。針對每種單獨的賦形劑製備調節緩衝液，以加標到替瑞利尤單抗-水溶液中。各種儲備溶液包括 1) 200 mM L-組胺酸；2) 1800 mM 蔗糖；3) 800 mM 乙酸；4) 1% 聚山梨醇酯 20 (PS20)；或 5) 1% 泊洛沙姆 188 (P188)。將蛋白質-水儲備溶液與調節緩衝液在 PETG 瓶中混合。在灌裝到小瓶中之前，使用蒸發光散射偵測器 (ELSD) 確認各調配物之 pH、蛋白質濃度、滲透壓及界面活性劑濃度 (SC)。將材料經 0.2 μm 聚偏二氟乙烯 (PVDF) 過濾器過濾，然後根據所需之測試及如下**表 4** 中所述之時間點灌裝到以下小瓶組態中。最小測試 (「M」) 使用 2 cc 小瓶 (1 個小瓶) 中之 1 mL 灌裝量。完整測試 (「F」) 使用 2 cc 小瓶 (2 個小瓶) 中之 1 mL 灌裝量，或 6 cc 小瓶 (1 個小瓶)

中之 4 mL 灌裝量。儲備 (「R」) 使用 2 cc 小瓶 (2 個小瓶) 中之 1 mL 灌裝量。使用儲備小瓶添加額外之 9 個月時間點作為期中讀數。執行完整測試，並測量測定輸出：1) 高分子量 (HMW) 形式、主峰、低分子量 (LMW) 形式；2) 酸性區；主峰；鹼性區；3) LMW 形式之總和；主峰；HMW 形式之總和；4) 輕鏈 (LC)、重鏈 (HC)、非醣基化重鏈 (NGHC)、不完全還原物質 (IRS)；5) pH；6) 聚山梨醇酯 20 (PS20) 濃度；7) 泊洛沙姆 188 (P188) 濃度；8) 可見顆粒數；9) 滲透壓；10) 顏色；11) 蛋白質濃度；12) 氧化熱點；13) 效力，以及 14) 次可見顆粒。亦執行最低測試以評定 1) HMW 形式、主峰、LMW 形式；2) 酸性區；主峰；鹼性區；以及 3) 可見顆粒數。

表 4.用於測試替瑞利尤單抗調配物之時間點

溫度 (°C)	**時間點：天 (月)**								
	0	**7 (0.25)**	**14 (0.5)**	**30 (1)**	**91 (3)**	**186 (6)**	**365 (12)**	**730 (24)**	**儲備**
-20	F			M	M	F	F	F	R
5	F			M	M	F	F	F	R
25	F		M	M	F				R
40	F	M	M	F					R

【0295】 使用來自具有以下持續時間的完整研究的資料來計算各調配物之降解速率： 1) 2 年，於 -20°C；2) 2 年，於 5°C；3) 3 個月，於 25°C；及 4) 1 個月，於 40°C。使用根據調配物參數 (*例如*，pH、蛋白質濃度、界面活性劑 (ST)、SC、組胺酸濃度及蔗糖濃度) 觀察到的各測定輸出之降解速率執行最小平方多元迴歸。構建主效應模型，並認為估計 p 值小於等於 0.05 的調配物參數具有統計學意義。如果將多個參數鑑別為具有統計學意義，則執行簡化模型以

瞭解調配物參數之交互作用。下**表 5** 顯示了在替瑞利尤單抗調配物中觀察到的顯著因素。

表 5.具有統計學意義的替瑞利尤單抗調配物參數。

溫度	屬性	顯著因素	雙因素交互作用
-20°C	HIAC (2 μm 顆粒)	蔗糖，ST	觀察到的雙因素交互作用
-20°C	HIAC (10 μm 顆粒)	蔗糖，ST	無統計學意義的交互作用
-20°C	IEC (% 酸性區)	蛋白質濃度	N/A
-20°C	PS20	蛋白質濃度	N/A
-20°C	還原 CE-SDS (% IRS)	pH	N/A
-20°C	還原 CD-SDS (% NGHC)	蔗糖	N/A
5°C	HIAC (5 μm 顆粒)	ST	N/A
5°C	HIAC (10 μm 顆粒)	ST	N/A
5°C	HIAC (25 μm 顆粒)	pH，蛋白質濃度	無統計學意義的交互作用
5°C	IEC (% 酸性區)	組胺酸	N/A
5°C	IEC (% 主峰)	組胺酸	N/A
5°C	NR CE-SDS (% 主峰)	pH，蛋白質濃度	無統計學意義的交互作用
5°C	NR CE-SDS (% LMW 形式之總和)	pH	N/A
5°C	NR CE-SDS (% HMW 形式之總和)	蛋白質濃度	N/A
5°C	pH	pH	N/A
5°C	蛋白質濃度	SC	N/A
5°C	PS20	蛋白質濃度	N/A
5°C	還原 CD-SDS (% IRS)	pH	N/A
5°C	SEC (% HMW 形式)	蛋白質濃度	N/A
5°C	SEC (% LMW 形式)	pH	N/A
5°C	SEC (% 主峰)	蛋白質濃度	N/A
25°C	HIAC	ST	N/A

	(5 μm 顆粒)		
25°C	HIAC	ST	N/A
	(10 μm 顆粒)		
25°C	IEC (% 鹼性區)	pH，蛋白質濃度，組胺酸	無統計學意義的交互作用
25°C	NR CE-SDS (% 主峰)	pH	N/A
25°C	NR CE-SDS (% LMW 形式之總和)	pH，組胺酸	無統計學意義的交互作用
25°C	NR CE-SDS (% HMW 形式之總和)	pH，蛋白質濃度，蔗糖	蛋白質濃度與蔗糖之間的雙因素交互作用；蔗糖、pH 值與蛋白質濃度之間的三向交互作用；pH 與蛋白質濃度或蔗糖之間無統計學意義的雙因素交互作用
25°C	pH	pH	N/A
25°C	SEC (% HMW 形式)	蛋白質濃度，蔗糖	無統計學意義的交互作用
25°C	SEC (% LMW 形式)	蛋白質濃度，組胺酸蔗糖	無統計學意義的交互作用
25°C	SEC (% 主峰)		N/A
40°C	HIAC (2 μm 顆粒)	ST	N/A
40°C	IEC (% 鹼性區)	pH	N/A
40°C	IEC (% 主峰)	pH，SC，ST	SC 與 St 之間的雙因素交互作用；pH 與 SC 或 ST 之間無統計學意義的交互作用
40°C	NR CE-SDS (% 主峰)	ST	N/A
40°C	NR CE-SDS (% LMW 形式之總和)	pH，ST	無統計學意義的交互作用
40°C	NR CE-SDS (% HMW 形式之總和)	pH，蛋白質濃度，SC，ST	無統計學意義的交互作用
40°C	肽圖分析 (% DTLMISR)	ST	N/A
40°C	肽圖分析 (% HEAL)	ST	N/A
40°C	肽圖分析 (% W)	SC，蔗糖，組胺酸，ST	SC 與 ST 之間的雙因素交互作用；組胺酸與 ST 之間的雙因素交互作用；無其他具有統計學意義的交互作用
40°C	效力	蛋白質濃度	N/A
40°C	PS20	SC	N/A
40°C	還原 CE-SDS (% IRS)	pH，ST	pH 與 ST 之間的雙因素交互作用

40°C	還原 CE-SDS (% NGHC)	pH，組胺酸	無統計學意義的交互作用
40°C	SEC (% HMW 形式)	SC，蔗糖，ST	SC 與 ST 之間的雙因素交互作用；無其他具有統計學意義的交互作用
40°C	SEC (% LMW 形式)	pH	N/A
40°C	SEC (% 主峰)	SC，蔗糖，組胺酸，ST	SC 與 ST 之間的雙因素交互作用；無其他具有統計學意義的交互作用

CE-SDS = 毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉
HIAC = 高準確度液體粒子計數器
HMW = 高分子量
IEC = 離子交換層析法
IRS = 不完全還原物質
LMW = 低分子量
N/A = 不適用
NGHC = 非醣基化重鏈
NR = 非還原
SC = 界面活性劑濃度
SEC = 粒徑排阻層析
ST = 界面活性劑類型

【0296】觀察含有 PS20 的替瑞利尤單抗調配物於 25°C 及 40°C 下之氧化變化。於 40°C 保持 1 個月後具有較高氧化位準的調配物包括 DLTMISR Fc 甲硫胺酸（「Fc DTLMISR (M_Ox)」）變化大於 2% 及 HEAL Fc 甲硫胺酸（「Fc HEAL (M_Ox)」）變化大於 1%（下文**表 6**）。參見例如調配物 (Form.)第 1 號。高界面活性劑濃度、高組胺酸濃度及低蛋白濃度加重氧化。進一步地，具有最高氧化性的調配物與最高之 PS20 降解量相關。PS20 降解係使用 FAMS 藉由脂肪酸代謝物來測量（**圖 1**）。發現添加 L-甲硫胺酸能夠降低 PS20 所誘導之氧化之風險。

表 6.於 40°C 應激 1 個月後與 T0 相比的氧化變化

調配物編號	pH	蛋白質 (mg/mL)	ST	界面活性劑 (% w/v)	蔗糖 (mM)	組胺酸乙酸鹽 (mM)	% 氧化之增加 於 40°C 下 1 個月後 Fc DTLMISR (M_Ox)	Fc HEAL (M_Ox)	HC CDR2 (W_OX)
1	6.0	18	PS20	0.05	100	30	46.7	18.8	1.8
2	6.0	66	P188	0.05	300	30	1.2	0.4	0.2
3	6.0	18	P188	0.01	300	30	1.5	0.4	0.2

4	5.0	66	PS20	0.01	300	10	0.8	0.4	0.2
5	5.0	18	P188	0.05	300	10	0.9	0.6	0.2
6	5.0	66	P188	0.01	100	30	1.1	0.5	0.3
7	6.0	66	P188	0.01	100	10	1.0	0.5	0.3
8	5.5	42	PS20	0.03	200	20	13.5	4.9	1.0
9	6.0	18	PS20	0.01	300	10	0.6	0.2	0.1
10	5.0	18	P188	0.05	100	10	0.7	0.3	0.1
11	5.0	18	PS20	0.01	100	30	10.2	3.7	1.0
12	5.0	66	PS20	0.05	300	30	13.6	5.2	1.2
13	6.0	66	PS20	0.05	100	10	11.3	3.8	0.8
14	5.5	42	P188	0.03	200	20	0.9	0.3	0.2

【0297】 對於非分類測定輸出，將調配物參數之效應大小的乘積 (由多元迴歸建模確定) 乘以給定儲存條件的相關持續時間，以確定調配物參數在該持續時間內是否有實際意義。亦包括校正因子，以調整所擬定之調配物參數範圍 (下文**表 7**) 與穩定性研究中所研究之範圍之間的差異。若該值大於給定測定輸出之測定變異性，則調配物參數被認為具有實際意義 (*例如*，當與其他調配物相比時，在相關儲存條件/時間之後，低極端或高極端之調配物參數將導致超出測定變異性之穩定性差異)。用於該計算的相關持續時間為：

1) 原料藥 (DS)：5 年，於 -20°C；2 個月，於 5°C；1 週，於 25°C；及 2 天，於 40°C；以及

2) 藥物產品 (DP)：3 年，於 5°C；1 個月，於 25°C；及 3 天，於 40°C。

表 7.經測試之用於替瑞利尤單抗之調配物組成物範圍

調配物組分	**DS**	**DP**
pH	5.2 – 5.8	5.2 – 5.8
蛋白質濃度 (mg/mL)	144 – 176	54 – 66
組胺酸濃度 (mM)[a]	5 – 25	12 – 24
甲硫胺酸濃度 (mM)[b]	5 – 15	5 – 15
蔗糖濃度 (mM)[c]	151 – 316	182 – 308
PS20 濃度 (mg/mL)	0.5 – 0.8	0.2 – 0.6

[a] = 未測量組胺酸；由於杜南效應，預計在 DS 中使用 14 mM 組胺酸；基於稀釋緩衝液及 DS 可接受之組成物範圍計算 DP 範圍

[b] = 未測量甲硫胺酸；基於過程中所使用的調節及稀釋緩衝液計算範圍

[c] = 基於重量滲透濃度規格計算的蔗糖範圍

【0298】在執行 ELSD 之後，測量 14 種調配物中之每一者的替瑞利尤單抗濃度隨時間推移質變化，以確定每種調配物於不同溫度 (*例如*，-20℃、5℃、25℃ 及 40℃) 下之穩定性 (圖2A 至 2D)。執行 SEC 以測試替瑞利尤單抗之潛在物理降解，其中在不同溫度 (*例如*，-20℃、5℃、25℃ 及 40℃) 下測量聚集體及低分子量物質 (LMWS) (圖3A、3C、3E 及 3G)。執行成像毛細管等電聚焦 (ICIEF) 以評估暴露於酸性或鹼性條件時替瑞利尤單抗之荷電異構物之形成。在不同溫度 (*例如*，-20℃、5℃、25℃ 及 40℃) 下，調配物之間的降解速率保持相似 (圖3B、3D、3F 及 3H)。

【0299】引起測定輸出之有實際意義的變化的調配物參數在下文**表 8** 中給出。於 5℃ 下保持 2 個月後未發現調配物參數導致 DS 產生有實際意義之變化 (圖4.I 及 4.II)，並且於 25℃ 保持 1 週後亦未發現。進一步地，未發現調配物參數導致以下屬性產生有實際意義之變化：鹼性區 (IED)、主峰 (IEC)、主峰 (NR CE-SDS)、HMW 形式之總和 (NR CE-SDS)、LMW 形式之總和 (NR CE-SDS)、LC + HC 之總和 (還原 CE-SDS)、IRS (還原 CE-SDS)、NGHC (還原 CE-SDS)、HMW 形式之總和 (SEC)、主峰 (SEC)、W59 HC氧化 (肽圖分析)、pH、蛋白質濃度及效力。

表 8.在給定的儲存溫度和時間後導致有實際意義之變化之調配物參數。

屬性	**DS**		**DP**		
	-20°C 5 年	40°C 2 天	5°C 3 年	25°C 1 個月	40°C 3 天
酸性區 (IEC)	pH，蛋白質，SC，ST，蔗糖		pH，組胺酸，ST		
PS20	蛋白質，SC		SC		
LMW 形式之總和 (SEC)			pH		

M261 氧化 (肽圖分析)				pH，SC，ST，蔗糖，組胺酸	SC，ST
M437 氧化 (肽圖分析)				pH，SC，ST，蔗糖，組胺酸	
≥2 μm 顆粒 (HIAC)	pH，SC，ST，蛋白質，蔗糖，組胺酸	pH，SC，ST，蛋白質，蔗糖，組胺酸	SC，ST，組胺酸	pH，SC，組胺酸	pH，SC，ST，蔗糖，組胺酸
≥5 μm 顆粒 (HIAC)	pH，SC，ST，蛋白質，蔗糖，組胺酸	pH，SC，ST，蛋白質，蔗糖，組胺酸	SC，ST，組胺酸，蔗糖		pH，SC，ST，蛋白質，蔗糖，組胺酸
≥10 μm 顆粒 (HIAC)	SC，蔗糖	pH，蛋白質，SC，ST，蔗糖，組胺酸	ST，蔗糖		pH，SC，ST，組胺酸，蔗糖
≥25 μm 顆粒 (HIAC)	SC，蔗糖		SC，蔗糖		
≥50 μm 顆粒 (HIAC)	SC				

【0300】在相關儲存時間及溫度之後，表現出統計學意義及具有實際意義之變化之調配物參數被視為既具有實際意義又具有統計學意義。下文**表 9** 總結了具有實際意義及統計學意義之參數。將界面活性劑類型 (ST) 及調配物 pH 鑑別為關鍵調配物參數。於 5°C 之 HIAC (25 μM 顆粒) 資料未顯示出任何趨勢，並因此未經進一步檢查。

表 9.表現出統計學意義及具有實際意義之變化之調配物參數

溫度/持續時間	**屬性**	**調配物參數**
-20°C，5 年	IEC (% 酸性區)	蛋白質濃度
-20°C，5 年	HIAC (2 μM 顆粒)	蔗糖濃度，ST
-20°C，5 年	HIAC (5 μM 顆粒)	蔗糖濃度，ST
5°C，3 年	IEC (% 酸性區)	組胺酸濃度
5°C，3 年	SEC (% LMW 形式之總和)	pH
5°C，3 年	HIAC	ST

	(5 μM 顆粒)	
5°C，3 年	HIAC	ST
	(10 μM 顆粒)	
40°C，2 天	HIAC	ST
	(2 μM 顆粒)	
40°C，3 天	肽圖分析	ST
	(% DTLMISR)	
40°C，3 天	HIAC	ST
	(2 μM 顆粒)	

【0301】 穩定性研究證明，調配物測試的調配物範圍內穩健且穩定，並且支持於 pH 5.5 之 20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸及 0.04% PS20 中之 60 mg/mL 替瑞利尤單抗之 DS 及/或 DP 調配物。

實例 2：針對替瑞利尤單抗原料藥 (DS) 及藥物產品 (DP) 調配物之風險排名及篩選程序

【0302】 風險排名評估各種調配物製程投入對抗 TIGIT 單株抗體替瑞利尤單抗 (亦稱為 MTIG719A) 原料藥 (DS) 及藥物產品 (DP) 調配物之產品品質及穩定性之影響。該風險排名及篩選 (RRF) 評定確認 DS 及 DP 調配物在指定調配物組成物範圍內的穩定性及穩健性。具體而言，風險排名分析需要根據定義的產品品質反應 (諸如物理及化學特性之變化 (製程輸出)) 評定各替瑞利尤單抗調配物組分 (製程輸入) 之潛在主要影響以及與其他調配物組分的可能的交互作用。

【0303】 替瑞利尤單抗的第一 DS 調配物包含與 20 mM L-組胺酸乙酸鹽 (HisOAc)、240 mM 蔗糖、10 mM L-甲硫胺酸 (Met) 及 0.6 mg/mL 聚山梨醇酯 20 (PS20)、pH 5.5 配製的 160 mg/mL 替瑞利尤單抗。替瑞利尤單抗的第一及第二 DP 調配物包含與 20 mM L-組胺酸乙酸鹽 (HisOAc)、240 mM 蔗糖、10 mM L-甲硫胺酸 (Met) 及 0.4 mg/mL PS20、pH 5.5 配製的 60 mg/mL 替瑞利尤單抗。第二 DS 調配物包含與 20 mM L-組胺酸乙酸鹽 (HisOAc)、240 mM 蔗糖、

10 mM L-甲硫胺酸 (Met) 及 0.4 mg/mL PS20、pH 5.5 配製的 60 mg/mL 替瑞利尤單抗。第一及第二 DS 調配物分別儲存於 120 L 及 300 L 不銹鋼罐中。第一 DP 調配物以 10 mL (600 mg) 標稱灌裝量儲存於 15-cc 小瓶中。第二 DP 調配物以兩種小瓶組態中之一者儲存：7 mL (420 mg) 及 10 mL (600 mg) 標稱灌裝量，兩者皆儲存於 15-cc 小瓶中。

【0304】 各種 DS 及 DP 調配物之調配物組成及對應範圍描述於上文**表 7** 中。調配物組成包括各調配物組分，亦稱為調配物參數。pH、蛋白質濃度及 PS20 含量之範圍係基於其相應的預期放行規格確定。緩衝液 (組胺酸及乙酸) 含量、甲硫胺酸含量及蔗糖含量之範圍至少與常規生產期間的預期範圍一樣寬或更寬。緩衝液含量及蔗糖含量係經由重量滲透濃度測定來間接測量。pH 值亦有助於確保添加正確量之組胺酸及乙酸。

【0305】 在 RRF 中評估的製程輸出係用於監測潛在關鍵品質屬性 (pCQA) 及強制性關鍵品質屬性 (CQA) 之測定輸出。與調配物穩健性研究相關的 pCQA 見下文**表 10**。若干 pCQA 及強制性 CQA 未包括在風險排名及篩選評定中，原因如下：

1) 製程相關雜質 pCQA (諸如宿主細胞蛋白) 及與不定藥劑 (諸如細菌內毒素) 相關之強制性 CQA 在加工期間得到控制，且預計在穩定性上不發生變化。
2) 蔗糖含量為藉由重量滲透濃度間接測量的強制性 CQA。預計蔗糖含量在穩定性上不發生變化。
3) 甲硫胺酸含量係經由穩健的製造方法來控制。預計甲硫胺酸含量在穩定性上不發生變化。

4) 組胺酸乙酸鹽含量為藉由 pH 間接測量的強制性 CQA。組胺酸乙酸鹽用作控制 pH 的緩衝物質。預計組胺酸乙酸鹽含量在穩定性上不發生變化。

5) 結構變異體如序列變異體為 pCQA。這些變異體在 DS 生產期間得到控制，且預計在 DP 或加工或穩定性測試期間不發生變化。

6) 醣基化為細胞培養過程中得到控制的 pCQA，預計在 DS/DP 加工期間或穩定性上不發生變化。

7) 可萃取物體積、無菌性、容器封塞完整性及直接包材可萃取物/可浸出物與調配物無直接關係，並在單獨的研究中進行評定。

表 10.用於調配物穩健性研究的替瑞利尤單抗 pCQA 及測定輸出

pCQA 類別	質量屬性	測定名稱	測定輸出
粒徑相關變異體	高分子量形式 (HMWF)	多產品粒徑排阻超高效液相層析法 (UHPLC)	HMW 形式之總和 (藉由 SE-UHPLC)
	低分子量形式 (LMWF)	使用螢光 FQ 染料的 CE-SDS，用於製程驗證	LMW 形式之總和 (藉由 NR-CE-SDS) (% CPA)
電荷相關變異體	非 CDR 中之醣化 CDR 中之醣化 非 CDR 中之脫醯胺 CDR 中之脫醯胺 CDR 中之葡萄糖醛酸化 非 CDR 中之葡萄糖醛酸化 N 端焦麩胺酸 HC C 端離胺酸	臨床產品之離子交換層析	酸性區 (藉由 IE-HPLC) (%)
		低 pH 肽圖 (藉由 RP-UHPLC-HRMS/MS)，用於表徵及多屬性監測	HG-K456 C 端離胺酸 (%)
	CDR 中之天冬胺酸異構化/琥珀醯亞胺熱點 非 CDR 中之天冬胺酸異構化/琥珀醯亞胺熱點 C 端脯胺酸醯胺化 N 端前導序列	臨床產品之離子交換層析	鹼性區 (藉由 IE-HPLC) (%)
氧化相關變異體	非 CDR 中之氧化 CDR 中之氧化	低 pH 肽圖 (藉由 RP-UHPLC-HRMS/MS)，用於表徵及多屬性監測	HC-W59 氧化 (%) HC-W56 氧化 (%) HC-M261 氧化 (%) HC-M437 氧化 (%)

pCQA 類別	質量屬性	測定名稱	測定輸出
原料藥及藥物產品組成及規格	PS20	藉由 HPLC-ELSD 測定來確定聚山梨醇酯濃度的總體方法	PS20 (mg/mL)
	蛋白質濃度	蛋白質濃度，藉由 UV (斜率光譜)	蛋白質濃度 (mg/mL)
	重量滲透濃度	藉由凝點降低法確定重量滲透濃度	重量滲透濃度 (mOsm/kg)
	pH	pH 確定	pH
	外觀 (乳光、澄清度)	液體的澄清度、乳光及顏色以及液體凍乾小瓶的外觀	澄清度/乳光 (≤ 參考 X)
	外觀 (顏色)	液體的目視顏色確定	色彩 (≤ BX)
效力	效力	替瑞利尤單抗效力測定：藉由替瑞利尤單抗啟動 Jurkat-TIGIT-Luc T 細胞之釋放	相對效力 (%)
額外藥物產品特定測定	次可見顆粒	經由小體積方法確定的次可見顆粒	顆粒/mL
	可見顆粒	可見顆粒分析	顆粒數
純度	主峰 (藉由 SE-UHPLC)	多產品粒徑排阻超高效液相層析法 (UHPLC)	主峰 (藉由 SE-UHPLC) (%)
	主峰 (藉由 IE-HPLC)	臨床產品之離子交換 (IE) 層析	主峰 (藉由 IE-HPLC) (%)
	主峰 (藉由 NR-CE-SDS)	使用螢光 FQ 染料的 CE-SDS，用於製程驗證	主峰 (藉由 NR-CE-SDS) (CPA %)
	LC 與 HC 之總和 (藉由 R-CE-SDS)	使用螢光 FQ 染料的 CE-SDS，用於製程驗證	LC 與 HC 之總和 (藉由 R-CE-SDS) (CPA %)

【0306】該 RRF 評定的目的是確認 DS 及 DP 替瑞利尤單抗調配物在指定調配物組成範圍內之穩定性及穩健性。對製程輸出在穩定性上的變化率進行了評估。若目標調配物組成之穩定性未發生變化，則在調配物組成範圍內發生變化的概率較低。若根據線性回歸建模確定的輸入效應大小乘以給定儲存條件下的相關持續時間的乘積大於給定製程輸出之測定變異性 (*例如*，3 倍測定精度)，則認為調配物參數 (亦稱為製程輸入) 對製程輸出有實際意義之影響。此外，一些屬性 (*例如*，蛋白質濃度、pH 及 PS20 含量) 既可同時為製程輸入及製程輸出兩者。用於該評定的相關持續時間係基於預期保存期限、環境加工時

間，針對 DS 之潛在溫度偏移時間被描述為 1) 在推薦儲存條件下 5 年 (-20℃)，2) 於 5℃ 下 2 個月 (相關製造保持時間)，3) 於 25℃ 下 1 週 (相關製造保持時間及溫度偏移)，4) 於 40℃ 下 2 天 (溫度偏移)，針對 DP 描述為 1) 在推薦儲存條件 (5℃) 下 3 年，2) 於 25℃ 下 1 個月 (相關製造保持時間)，以及 3) 於 40℃ 下 3 天 (溫度偏移)。

【0307】 在 DS 長期代表性及 GMP 穩定性研究中評估儲存容器對 DS 穩定性之影響，*參見*下文**表 11**。在不銹鋼微型罐中，DS 調配物在針對技術批次及 GMP 批次兩者的多項穩定性研究中表現穩定 (*參見*下文**表 11**)，表明主儲存容器中的變異性風險低。亦執行了評估赫史特合金冷凍容效應的額外研究。

表 11.原料藥 (DS) 長期代表性及 GMP 穩定性研究

		第一 DS 調配物	第二 DS 調配物	第三 DS 調配物
調配物參數	蛋白質濃度 (mg/mL)	50	60	160
	標稱組胺酸乙酸鹽含量 [a] (mM)	20	20	20
	蔗糖含量 (mM)	240	240	240
	甲硫胺酸含量 (mM)	0	10	10
	PS20 含量 (mg/mL)	0.2	0.4	0.6
	pH	5.5	5.5	5.5
研究持續時間	長期 (冷凍)	48 個月/ -20℃	60 個月/ -20℃	60 個月/ -20℃
	加速	6 個月/ 5℃	6 個月/ 5℃	6 個月/ 5℃
	應激	NA	3 個月 /25℃/65% 相對濕度 (RH)	3 個月 /25℃/65% RH
	凍融	3 個週期	3 個週期	3 個週期
儲存容器		Hyclone Aegis5-14 袋	316L 不銹鋼微型罐	316L 不銹鋼微型罐

[a] = 標稱組胺酸含量，不考慮杜南效應

【0308】 在 DP 長期代表性及 GMP 穩定性研究中評定各種 DP 調配物，*參見*下文**表 12**。

表 12.藥物產品 (DP) 長期代表性及 GMP 穩定性研究

		第一 DP 調配物	第二 DP 調配物 (600 mg/小瓶)	第二 DP 調配物 (420 mg/小瓶)
調配物參數	蛋白質濃度 (mg/mL)	20	60	60
	標稱組胺酸乙酸鹽含量 [a] (mM)	20	20	20
	蔗糖含量 (mM)	240	240	240
	甲硫胺酸含量 (mM)	0	10	10
	PS20 含量 (mg/mL)	0.2	0.4	0.4
	pH	5.5	5.5	5.5
研究持續時間	長期 (冷凍)	48 個月/ 5°C	60 個月/ 5°C	60 個月/ 5°C
	加速	6 個月 /525°C/65% 相對濕度 (RH)	6 個月 /25°C/65% RH	6 個月 /25°C/65% RH
儲存容器		玻璃小瓶	玻璃小瓶	玻璃小瓶

[a] = 標稱組胺酸含量，不考慮杜南效應及稀釋緩衝液變異性

【0309】 給定測定輸出之預測變化係藉由匯總可用資料並線性外推跨相關持續時間的平均降解來計算。若給定儲存條件下之外推降解超過測定精度標準偏差的三倍，則測定輸出顯示出有實際意義之變化。在 DP 調配物之測定輸出中觀察到有實際意義之變化：1) 對於酸性區 (藉由 IE-HPLC) 及主峰 (藉由 IE-HPLC)，於 5°C 下 3 年後，以及 2) 對於酸性區 (藉由 IE-HPLC)、主峰 (藉由 IE-HPLC) 及 LMWF 之和 (藉由 NR-CE-SDS)，於 25°C 下 1 個月後。針對 DS 調配物觀察到的有實際意義之因素為如藉由 IE-HPLC 所測量之針對酸性區形成的蛋白質濃度以及針對次可見顆粒形成的蔗糖含量。

實例 3：高濃度替瑞利尤單抗調配物之開發

【0310】 為改善替瑞利尤單抗之臨床投予，開發高濃度調配物。(下文**表 13**)。

表 13.高濃度替瑞利尤單抗藥物產品開發

	原始調配物，400 mg/小瓶	高濃度調配物 I，600 mg/小瓶	高濃度調配物 II，600 mg/小瓶
替瑞利尤單抗 (mg)	400.0	600.0	600.0
L-組胺酸 (mg)	62.0	31.0	31.0
冰醋酸 (mg)	21.6	11.1	11.1
蔗糖 (mg)	1643	410	822
L-甲硫胺酸	--	---	14.9
聚山梨醇酯 20 (PS20) (mg)	4.0 (0.02% w/v)	4.0 (0.04% w/v)	4.0 (0.04% w/v)
注射用水 (mL)	足量 (QS)，至 20.0	QS 至 10.0	QS 至 10.0
[替瑞利尤單抗] (mg/ml)	20mg/ml	60mg/ml	60mg/ml
主要包裝組態	20 mL 小瓶		15 mL 小瓶

【0311】 L-組胺酸乙酸鹽於 pH 5.5 時提供緩衝能力。20mM L-組胺酸乙酸鹽被證明足以在製造 DP 過程中以及在 DS 及 DP 儲存期間維持調配物 pH。緩衝系統 (L-組胺酸及乙酸鹽) 之總濃度為 38.5 mM。蔗糖用作張力劑，且濃度為 240 mM 的蔗糖能夠達到等滲性。L-甲硫胺酸用作穩定劑，且 10 mM 足以為 DS 及 DP 提供穩定性。聚山梨醇酯 20 (PS20) 用作界面活性劑，以防止由表面吸附所致之蛋白質損失，並最大程度減少可溶性聚集體及/或不溶性蛋白質顆粒的潛在形成。0.04% (w/v) PS20 的濃度被證明足以保護替瑞利尤單抗 DS 及 DP 免受加工、處理及儲存 (*例如，冷凍及解凍*) 期間可能發生的應激之影響。

【0312】 高濃度調配物之選擇係基於對不同蛋白質濃度、賦形劑濃度及 pH 的研究 (*參見*上文實例 1 及 2)。高濃度調配物的緩衝系統係由 L-組胺酸及乙酸構成，並基於與低濃度調配物的實時穩定性資料之比較確定為適當的。替瑞利尤單抗濃度從低濃度調配物中的 20 mg/mL 提高至高濃度調配物中的 60 mg/mL。對於 20 mg/mL (低濃度) 及 60 mg/mL (高濃度) 替瑞利尤單抗濃度，於 2°C 至 8°C 下的聚集速率相似。高濃度調配物在介於 5.0 與 6.0 之間的 pH 及各種賦形劑濃度範圍內 (包括 100 至 300 mM 蔗糖、10 至 30 mM L-組胺酸乙酸鹽、0.01% 至 0.05% 聚山梨醇酯 20及 0 mM 或 10 mM L-甲硫胺酸) 可保持穩定

長達兩年。此外，添加 10 mM L-甲硫胺酸作為穩定劑，在加速溫度下提供更一致之穩定性。此外，PS20 濃度從 0.02% 增加至 0.04% (w/v)。基於這些研究的結果，選擇於 20 mM L-組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM L-甲硫胺酸及 0.04% (w/v) 之聚山梨醇酯 20 (於 pH 5.5) 中包含 60 mg/mL 替瑞利尤單抗的 DS 及/或 DP 液體調配物。

【0313】 當避光時，該調配物在推薦的 2°C 至 8°C 儲存條件下保持穩定。在線過濾器 (0.2 μm) 係作為預防措施用於臨床材料之投予。在開發過程中，藉由使用光遮蔽法監測調配物中粒徑 ≥ 2 μm 及 ≥ 5 μm 的次可見顆粒 (除粒徑 ≥ 10 μm 及 ≥ 25 μm 的次可見顆粒以外，其為控制策略的一部分)。這些評估係作為在放行時及穩定性測試期間執行的替瑞利尤單抗 DP 擴展表徵的一部分進行。

【0314】 三次凍融循環包括於 -40°C 下之初始冷凍，隨後於 -20°C 下儲存超過 12 小時，並於 5°C 解凍，其在 25 mL、316 L 不銹鋼微型罐中對替瑞利尤單抗 DS 進行測試。在 120 mM 蔗糖下，替瑞利尤單抗在長達 7 次凍融循環中保持穩定 (**圖 5**)。

【0315】 藉由非還原 CE-SDS、SEC 及 CE 來評估高濃度調配物 (調配物 II) 於 -20°C 之一年穩定性。CE-SDS 證明，替瑞利尤單抗於 -20°C 儲存一年後穩定地維持單體形式。*參見*下文**表 14**。替瑞利尤單抗於 -20°C 之穩定性亦藉由 SEC (*參見***圖 6**) 及 CE (*參見***圖 7**) 得到確認。替瑞利尤單抗於 40°C 之穩定性亦藉由 SEC (*參見***圖 12A**) 及 CE (*參見***圖 13A**) 得到確認。

表 14.藉由非還原 CE-SDS 所確定之替瑞利尤單抗於 -20°C 之穩定性

蛋白質濃度 (mg/ml)	時間 (天)	LMWF 之總和 (%)	主峰 (%)	HMWF 之總和 (%)
60	0	2.1	97.4	0.5
60	91	2.1	97.4	0.5
60	183	2.3	97.4	0.4
60	274	2.3	97.4	0.6
60	365	2.6	97.2	0.4

實例 4：高濃度替瑞利尤單抗調配物在臨床投予期間之穩定性

【0316】 測試替瑞利尤單抗 DP (60 mg/mL) 於等滲氯化鈉溶液 (0.9% NaCl) 中稀釋後藉由 IV 輸注投予之適用性。在以下模擬製備及投予條件下評估高濃度替瑞利尤單抗調配物 (實例 3 之調配物 II) 之相容性及穩定性：

1.在含有 0.9% NaCl 的輸液袋中將替瑞利尤單抗藥物產品稀釋至 0.20 至 12.0 mg/mL 的範圍 (稀釋後之標稱濃度) 以覆蓋劑量範圍。

2.短期暴露於含有 0.9% NaCl 的四種類型的輸液袋；袋子的產品接觸表面材料由聚氯乙烯 (PVC)、聚乙烯 (PE)、聚丙烯 (PP) 及聚烯烴 (PO) (由 PE 及 PP 構成) 組成。

3.使用 IV 輸注管線及輸注輔助器 (PVC、PE、聚丁二烯 [PBD]、聚胺甲酸酯 [PUR]、聚碳酸酯、聚醚胺甲酸乙酯 (Vialon) 及聚四氟乙烯以及氟化乙烯丙烯的產品接觸表面)。

4.使用 0.2 μm 在線過濾器 (聚醚碸 [PES] 及聚碸 [PSU] 濾膜)。

用於四種實驗輸注設置中每一者的替瑞利尤單抗藥物產品接觸材料描述於下文 **表 15** 中。將 IV 袋於 2°C 至 8°C 儲存 24 小時，然後於 30°C 儲存 24 小時，並暴露於漫射光下。在模擬投予後對樣品進行測試。

表 15.用於每種經測試之輸注設置的產品接觸材料

	設置 1	設置 2	設置 3	設置 4
IV 袋	PVC	PO	PE	PP
投予套裝	PVC	PE	PBD	PUR
導管	PEU-Vialon	PTFE	PUR	FEP
在線過濾器	PES	PES	PSU	PES
輸注輔助器	PC	PC	PC	PC

FEP = 氟化乙烯丙烯；IV = 靜脈內；PBD = 聚丁二烯；PC = 聚碳酸酯；PE = 聚乙烯；PES = 聚醚碸；PEU = 聚醚胺甲酸乙酯；PO = 聚烯烴；PP = 聚丙烯；PSU = 聚碸；PTFE = 聚四氟乙烯 (鐵氟龍)；PUR = 聚胺甲酸酯；PVC = 聚氯乙烯

【0317】 使用適當的穩定性指示分析方法對樣品進行測試，包括藉由粒徑排阻超高效液相層析法 (SE-UHPLC)、離子交換高效液相層析法 (IE-HPLC) 確定的純度，藉由紫外吸收及 SE-UHPLC 使用標準曲線確定的蛋白質含量，藉由光遮蔽確定的可見顆粒、次可見顆粒，顏色，澄清度/乳光，及 pH。替瑞利尤單抗 DP 純物質或稀釋到 IV 袋中之替瑞利尤單抗 DP 在累積儲存及模擬投予後之穩定性結果描述於**圖8A 至 8D** 中。基於這些結果，高濃度替瑞利尤單抗調配物在以下條件下與 PVC、PE、PP 及 PO-PE-PP IV 袋相容：於 5°C 稀釋至 0.2 至 12 mg/mL 的濃度範圍後長達 24 小時，然後於 30°C 暴露於環境光 24 小時，並使用配備有 PES 及 PSU 在線過濾器的 PVC、PE、PBD 及 PUR 投予套裝模擬 IV 輸注。在模擬投予研究中測試的高濃度替瑞利尤單抗調配物在測試條件下保持物理及化學穩定性。

實例 5：高濃度替瑞利尤單抗調配物在與 TECENTRIQ® 臨床共同投予期間之穩定性

【0318】 評估替瑞利尤單抗藥物產品 (60 mg/mL) 在等滲氯化鈉溶液 (0.9% NaCl) 中稀釋後藉由 IV 輸注與抗 PD-L1 單株抗體阿替利珠單抗 (亦稱為 TECENTRIQ®) 藥物產品 (60 mg/mL) 共同輸注的適用性。本領域已知抗體 CDR 環的疏水性為抗體形成聚集體之傾向的關鍵決定因素。參見*例如*，Perchiacca 等人, *Annu. Rev. Chem. Biomol.Eng*. 3:263-286, 2012。與不同抗原結合之抗體具有不同的 CDR 殘基，並因此具有不同的表面化學。由於這些不同的表面化學特性，如果混合兩種抗體進行共同投予，其調配物的差異可能導致其

中一種或兩種抗體不穩定 (*例如*，聚集)。因此，在以下模擬製備及投予條件下測試替瑞利尤單抗與阿替利珠單抗的相容性及穩定性：

1.在含有 0.9% NaCl 的輸液袋中將替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗藥物產品稀釋至 2 至 12 mg/mL 替瑞利尤單抗及 4 至 24 mg/mL 阿替利珠單抗的範圍 (稀釋後之標稱濃度) 以覆蓋劑量範圍。

2.短期暴露於含有 0.9% NaCl 的四種類型的輸液袋；袋子的產品接觸表面材料由聚氯乙烯 (PVC) 及聚烯烴 (PO) (由聚乙烯 (PE) 及聚丙烯 (PP) 構成) 組成。

3.使用 IV 輸注管線及輸注輔助器 (PVC、PE、聚丁二烯 [PBD]、聚胺甲酸酯 [PUR]、聚碳酸酯、聚醚胺甲酸乙酯 (Vialon) 及聚四氟乙烯的產品接觸表面)。

4.使用 0.2 μm 在線過濾器 (聚醚碸 [PES] 及聚碸 [PSU] 濾膜)。

用於三種實驗輸注設置中每一者的替瑞利尤單抗高濃度藥物產品及阿替利珠單抗接觸材料描述下文**表 16** 中。將 IV 袋於 2°C 至 8°C 儲存 24 小時，然後於 30°C 儲存 6 小時，並暴露於漫射光下。在模擬投予後對樣品進行測試。

表 16.用於每種經測試之共同投予輸注設置的產品接觸材料

	設置 1	**設置 2**	**設置 3**
IV 袋	PVC	PO	PO
投予套裝	PVC	PE	PBD
導管	PEU-Vialon	PTFE	PUR
在線過濾器	PES	PES	PSU
輸注輔助器	PC	PC	PC

IV = 靜脈內；PBD = 聚丁二烯；PC = 聚碳酸酯；PE = 聚乙烯；PES = 聚醚碸；PEU = 聚醚胺甲酸乙酯；PO = 聚烯烴；PP = 聚丙烯；PSU = 聚碸；PTFE = 聚四氟乙烯 (鐵氟龍)；PUR = 聚胺甲酸酯；PVC = 聚氯乙烯

【0319】使用適當的穩定性指示分析方法對樣品進行測試，包括藉由粒徑排阻超高效液相層析法 (SE-UHPLC)、離子交換高效液相層析法 (IE-HPLC) 確定的純度，藉由親水作用液相層析確定的蛋白質含量，藉由光遮蔽確定的可見顆粒、次可見顆粒，顏色，外觀，以及澄清度及 pH。替瑞利尤單抗高濃度

DP 及阿替利珠單抗 DP 純物質或 IV 袋中用於共同投予之劑量溶液在累積儲存及模擬投予後之穩定性結果描述於**圖9A 至 9C** 中。基於這些結果，用於共同投予替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗的劑量溶液在以下條件下與 PVC 及 PO-PE-PP IV 袋相容：於 5°C 稀釋至 2 mg/mL 至 12 mg/mL 替瑞利尤單抗及 4 mg/mL 至 24 mg/mL 阿替利珠單抗的濃度範圍後長達 24 小時，然後於 30°C 暴露於環境光 6 小時，並使用配備有 PES 及 PSU 在線過濾器的 PVC、PE 及 PBD 投予套裝模擬 IV 輸注。在模擬共同投予研究中測試的替瑞利尤單抗 高濃度藥物產品及阿替利珠單抗藥物產品在測試條件下具有令人驚訝的物理及化學穩定性。

實例 6.極高濃度替瑞利尤單抗原料藥 (DS) 調配物

【0320】 將原料藥 (DS) 調配物中替瑞利尤單抗 (tira) 的濃度用標準超濾滲濾 (UFDF) 方法 (*例如*，不加熱 UFDF 滑軌) 提高至非常高的濃度 (*例如*，160 mg/mL)。亦將聚山梨醇酯 20 (PS20) 濃度提高至 0.06%，以降低顆粒風險，防止酶活性損失。替瑞利尤單抗調配物在較低的離子強度下具有較低之黏度，因此 20 mM 組胺酸乙酸鹽與極高濃度之替瑞利尤單抗相容。*參見例如***圖 10**。在包含 20 mM HisOAc、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸及 0.06% PS20 (於 pH 5.8) 的溶液中，高濃度替瑞利尤單抗亦與 125 mg/mL 阿替利珠單抗及 2000 U/mL 重組人類玻尿酸酶 PH20 酶 (rHuPH20) 相容。

【0321】 藉由粒徑排阻層析評估 UFDF 對替瑞利尤單抗聚集的影響。測試三個樣品：(1) 加載樣品 (11 g/L)；(2) UFDF 匯總-1 (152 g/L)；及 (3) UFDF 匯總-2 (220 g/L)。提高蛋白濃度略微提高了聚集速率，但聚集速率保持在可接受參數範圍內。*參見*上文**表 17** (% = 相對面積百分比；vHMWF = 極高分子量形式)。

表 17.藉由 SEC 評估 UFDF 對替瑞利尤單抗聚集的影響

樣品	[tira] (g/L)	vHMWF (%)	HMWF (%)	總 HMW (%)	單體 (%)	LMWF (%)
負載	10.88	0.09	0.67	0.76	99.2	0.04
UFDF 匯總-1	154	0.18	0.72	0.90	99.04	0.06
UFDF 匯總-2	220	0.27	0.73	1.00	98.92	0.07

【0322】 藉由測量酸性/鹼性峰 (離子交換層析)、HMWF/LWMF (粒徑排阻層析) 並於 10 次凍融循環後藉由非還原 CD-SDS 來確定極高濃度替瑞利尤單抗調配物的穩定性。測試於 20 mM HisOAc、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.06% PS20 及 pH 5.5 中包含 160 mg/mL 替瑞利尤單抗的擬定調配物 (「調配物 1」)。使用實例 1 及 2 中的結果，藉由改變調配物的每種組分以降低穩定性來製備第二調配物 (「調配物 2」，其於 30 mM HisOAc、180 mM 蔗糖、5 mM 甲硫胺酸、0.08% PS20 及 pH 5.5 中包含 176 mg/mL 替瑞利尤單抗)。調配物 1 及 2 之凍融穩定性皆保持穩定，在兩種調配物之間無差異 (**圖 11**)。這些結果與 -20°C 之長期穩定性相關。

【0323】 藉由粒徑排阻層析 (SEC) 及離子交換層析 (IEC)，對極高濃度替瑞利尤單抗調配物 (160 mg/mL 替瑞利尤單抗，於 20 mM HisOAc、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.06% PS20 及 pH 5.5) 之穩定性與實例 4 之高濃度替瑞利尤單抗調配物 (60 mg/mL 替瑞利尤單抗，於 20 mM HisOAc、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸、0.04% PS20 及 pH 5.5 中) 之穩定性進行比較。對於 SEC，極高濃度調配物表現出與高濃度調配物相似的型態，但表現出更快速的聚集。*參見***圖12A 及 12B**。對於 IEC，極高濃度調配物表現出與高濃度調配物相似的型態及相同的降解速率。*參見***圖13A 及 13B**。

【0324】 為將用於靜脈內投予的替瑞利尤單抗調配物轉化為適於皮下投予的調配物，將玻尿酸酶添加至極高濃度替瑞利尤單抗調配物中。為確定 pH 之影響，在 pH 5.2 或 pH 5.5 下於 5℃ 或 25℃ 儲存三個月內測量玻尿酸酶活性。於 5℃ 儲存後，在任一 pH 下均未觀察到玻尿酸酶活性的變化。然而，於 25℃ 儲存後，觀察到在 pH 5.2 時玻尿酸酶活性的降低率高於 pH 5.5 時。*參見* **圖 14**。

【0325】 亦在攪拌研究中確定極高濃度替瑞利尤單抗與玻尿酸酶之相容性。將包含 160 mg/mL 替瑞利尤單抗、2000 單位/mL 玻尿酸酶及不同濃度聚山梨醇酯 20的調配物於環境溫度在搖臂振盪器上的 6 cc 小瓶 (3.0 ml/小瓶) 中攪拌 24 小時。藉由粒徑排阻超高效液相層析法 (SE UPLC) 確定聚集，測量玻尿酸酶活性；並測量聚山梨醇酯 20濃度。*參見*下文**表 18** (PS20 = 聚山梨醇酯 20；CAC = 顏色、外觀及澄清度；CL = 澄清；TU = 混濁；SY = 微黃；LIQ = 液體；HMWF = 高分子量形式；LMWF = 低分子量形式)。在所有測試的條件下，替瑞利尤單抗皆保持穩定。雖然攪拌破壞了對照樣品中的玻尿酸酶活性，但聚山梨醇酯 20的存在能夠在所有測試濃度下維持玻尿酸酶活性，並支持在 0.4 mg/mL 至 0.8 mg/mL (*亦即* 0.04% 至 0.08%) 的濃度範圍內使用聚山梨醇酯 20。

表 18.替瑞利尤單抗 (160 mg/mL) + 玻尿酸酶攪拌研究的結果

添加的 PS20 (mg/mL)	條件	CAC	HMWF 總和 (%)	主峰 (%)	LMWF 總和 (%)	玻尿酸酶活性 (U/mL)	實測 PS20 (mg/mL)
0	對照	CL；SY；LIQ	0.4	99.5	0.0	1628	0.00
0	攪拌後	TU；SY；LIQ	0.5	99.5	0.0	2	0.00
0.30	對照	CL；SY；LIQ	0.4	99.5	0.0	2371	0.32

0.30	攪拌後	CL；SY；LIQ	0.4	99.5	0.0	2153	0.32
0.35	對照	CL；SY；LIQ	0.4	99.5	0.0	2318	0.37
0.35	攪拌後	CL；SY；LIQ	0.4	99.5	0.0	2186	0.36
0.4	對照	CL；SY；LIQ	0.4	99.6	0.0	2355	0.42
0.4	攪拌後	CL；SY；LIQ	0.4	99.5	0.0	2330	0.41
0.45	對照	CL；SY；LIQ	0.4	99.5	0.0	2352	0.47
0.45	攪拌後	CL；SY；LIQ	0.4	99.5	0.0	2407	0.46
0.5	對照	CL；SY；LIQ	0.4	99.5	0.0	2350	0.53
0.5	攪拌後	CL；SY；LIQ	0.4	99.6	0.0	2359	0.51
0.6	對照	CL；SY；LIQ	0.4	99.5	0.0	2371	0.62
0.6	攪拌後	CL；SY；LIQ	0.4	99.5	0.0	2484	0.60

實例 7.替瑞利尤單抗 + 阿替利珠單抗固定劑劑量組合 (FDC) 調配物

【0326】 接受組合療法的患者往往必須藉由單獨的輸注來接受每種藥物，這可能需要長時間呆在臨床中心或到臨床中心接受額外訪視。然而，由於它們具有不同的表面化學特性，因此不同蛋白質往往具有不同的調配物要求。*參見例如*，Wang, *Int. J. Pharmaceutics*, 1999, vol. 185: 129-188 第 130 頁 (「不同蛋白質之間的結構差異如此顯著，以至於通用穩定策略的一般化尚未成功……很多時候，蛋白質需要經過單獨評估，並基於試錯以達到穩定。」)。對於抗體，CDR 環的疏水性為抗體形成聚集體之傾向的關鍵決定因素。*參見例如*，Perchiacca 等人, *Annu. Rev. Chem. Biomol.Eng*. 3:263-286, 2012。與不同抗原結合之抗體具有不同的 CDR 殘基，並因此具有不同的表面化學。由於這些不同的表面化學，很難共同配製結合不同標靶的抗體，因為它們需要不同的調配物組分以維持穩定性。

【0327】 阿替利珠單抗與替瑞利尤單抗通常經由單獨的靜脈內輸注以 2:1 (阿替利珠單抗:替瑞利尤單抗) 的比率 Q3W 投予，用於治療癌症。為增加患者便利性，並因此提高依從性，開發出包含替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗兩者的固定劑量組合 (FDC) 調配物，其可以在單次輸注中投予。

【0328】 此外，允許靈活投予方案 (*例如*，長於每三週) 的調配物可進一步增加患者便利性，並因此提高患者依從性。因此，開發出兩種調配物，亦即兩週調配物及三週調配物。此類調配物允許任何長於一週的每週給藥方案。例如，Q4W 給藥可使用兩個兩週調配物進行，Q5W 給藥可使用一個兩週調配物及一個三週調配物進行，Q6W 給藥可使用兩個三週調配物進行，依此類推。

【0329】 兩週調配物包含 420 mg 替瑞利尤單抗及 840 mg 阿替利珠單抗，且三週調配物包含 600 mg 替瑞利尤單抗及 1200 mg 阿替利珠單抗。亦證明靜脈內 FDC 調配物適於在添加玻尿酸酶 (*例如*，rHuPH20) 後皮下 (SC) 投予。

【0330】 FDC 調配物中賦形劑之選擇係基於對不同蛋白質濃度、賦形劑濃度及 pH 的研究 (*參見*上文實例 1 及 2)。各 FDC 調配物經開發為包含 80 mg/mL 阿替利珠單抗、40 mg/mL 替瑞利尤單抗、20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM 甲硫胺酸及 0.06% PS20。如上文所示 (參見例如**表 8**)，pH 為導致替瑞利尤單抗穩定性發生有實際意義之變化的參數，pH 5.5 為替瑞利尤單抗的較佳之選。然而，本領域已知，5.5 之 pH 可增加阿替利珠單抗之聚集。*參見例如* WO 2021/118930。在單獨調配物中，阿替利珠單抗 DS 係於 pH 5.8 下製造，而替瑞利尤單抗 DS 係於 pH 5.5 下製造，因此評定具有 5.4、5.8 及 6.2 之 pH 的 FDC 調配物，以確保在單一調配物中組合阿替利珠單抗與替瑞利尤單

抗的穩定性。粒徑排阻層析 (SEC) 表明高分子量形式 (HMWF；**圖 15A**) 在所有 FDC pH 下具有類似的變化，並且低分子量形式 (LMWF；**圖 15B**) 隨時間推移隨 pH 增加的變化極小。離子交換層析 (IEC) 表明替瑞利尤單抗 (**圖 16A**) 及阿替利珠單抗 (**圖 16B**) 在 pH 5.5、5.8 及 6.2 下測試的所有調配物中具有類似的變化。CE-SDS 主要表現出 LMWF 之降解，但調配物之間的差異極小。*參見***圖 17A** (LMWF) 及 **17B** (HMWF)。因此，SEC、IEC 和 CE-SDS 資料表明，阿替利珠單抗及替瑞利尤單抗可在 5.8 之 pH 下進行可接受之共同配製。

【0331】 本領域已知，高濃度抗體調配物可表現出高黏度 (>20 厘泊 (cP))，這可能使它們不適用於 SC 投予或可能在生物製造過程中造成困難。*參見例如*，Tomar DS 等人, *MAbs*, 2016, vol. 8(2):216-228。因此，對各種 pH 下之 FDC 調配物之黏度進行評估。*參見*上文**表 19**。FDC 調配物之黏度在測試的 pH 範圍內可接受。

表 19.FDC 調配物在各種 pH 及溫度範圍內之黏度

pH	5°C 之黏度 (cP)	19°C 之黏度 (cP)	25°C 之黏度 (cP)
5.4	10	6.8	5.2
5.8	5.8	4.4	3.2
6.2	4.9	3.5	2.5

【0332】 亦在攪拌研究中確定 FDC 調配物與玻尿酸酶之相容性。將 2000 單位/ml 玻尿酸酶與不同濃度之聚山梨醇酯 20一起添加至 FDC 調配物中。將樣品於環境溫度在搖臂振盪器上的 6 cc 小瓶 (3.0 ml/小瓶) 中攪拌 24 小時。未觀察到顏色、外觀及澄清度的變化。類似地，使用 HIAC 未觀察到顆粒的變化。藉由粒徑排阻超高效液相層析法 (SE UPLC) 確定聚集，測量玻尿酸酶活性；並測量聚山梨醇酯 20濃度。*參見*下文**表 20** (PS20 = 聚山梨醇酯 20；HMWF = 高分子量形式；Tira = 替瑞利尤單抗；Atezo = 阿替利珠單抗；LMWF = 低分子量

形式)。資料支持將濃度範圍為 0.4 至 0.8 mg/ml (*亦即* 0.04 至 0.08%) 的聚山梨醇酯 20用於皮下 FDC 調配物。

表 20.用於 FDC 調配物的攪拌篩

PS20 濃度	**攪拌與對照之間的增量**			
	HMWF (Δ %)	**Tira (Δ %)**	**Atezo (Δ %)**	**LMWF (Δ %)**
0.0384	0.0	-0.1	0.0	0.0
0.045	0.0	-0.1	0.1	0.0
0.06	0.0	0.2	-0.2	0.0

【0333】 替瑞利尤單抗與阿替利珠單抗之共同配製令人驚訝地表現出比預期更寬的 pH 範圍。如上文所述，5.5 之 pH 可增加阿替利珠單抗之聚集 (參見例如 WO 2021/118930)，但當與替瑞利尤單抗共同配製時，阿替利珠單抗出人意料地在 5.4 至 6.2 的 pH 值範圍保持穩定。

實例 8.替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗的組合療法、開放標籤、多中心劑量發現研究

【0334】 將在具有局部晚期或轉移性實性瘤的個體中實施組合療法、開放標籤及多中心研究，以評估皮下投予替瑞利尤單抗與抗 PD-L1/PD-1 抗體諸如阿替利珠單抗組合的安全性、藥物動力學 (PK) 及耐受性。該研究將基於在週期 1 (給藥前週期 2) 時對血清替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗 $C_{谷}$ 之 PK 分析，確定與依序靜脈內 (IV) 投予阿替利珠單抗並投予替瑞利尤單抗 IV 相當的替瑞利尤單抗皮下 (SC) 的劑量。替瑞利尤單抗 SC 及阿替利珠單抗 SC 將用於所有 3 個同類群組中。

【0335】 個體將入組 3 個同類群組中之一者中：同類群組 1 將由大約 10 至 18 例可評估之個體組成；同類群組 2 及 3 將各自由大約 30 例可評估之個體組成。總數將為大約 70 至 78 例可評估之個體。

【0336】在同類群組 1、週期 1中：個體將於第一週期 (21 天) 之第 1 天在腹部接受與 2000 mg 阿替利珠單抗 SC 共混合之 880 mg 替瑞利尤單抗 SC。在同類群組 1、週期 2中：個體將從週期 2 開始以每 3 週 (Q3W) (每個週期之第 1 天) 接受 1200 mg 阿替利珠單抗 IV，然後接受 600 mg 替瑞利尤單抗 IV，直至發生疾病進展、臨床益處喪失、產生不可接受的毒性或撤回知情同意。

【0337】在同類群組 2、週期 1 至 3 中：個體將在每個週期的第 1 天在大腿以 Q3W 接受與阿替利珠單抗 SC 共混合之替瑞利尤單抗 SC，持續 3 個週期 (每個 21 天)，其劑量將同類群組 1 之後確定。在同類群組 2、週期 4中： 個體將從第 4 週期開始以 Q3W (每個週期之第 1 天) 接受 1200 mg 阿替利珠單抗 IV，然後接受 600 mg 替瑞利尤單抗 IV，直至發生疾病進展、臨床益處喪失、產生不可接受的毒性或撤回知情同意。

【0338】在同類群組 3、週期 1 至 3 中：個體將在每個週期的第 1 天在腹部以 Q3W 接受與阿替利珠單抗 SC 共混合之替瑞利尤單抗 SC，持續 3 個週期 (每個 21 天)，其劑量將同類群組 1 之後確定。在同類群組 3、週期 4中：個體將從第 4 週期開始以 Q3W (每個週期之第 1 天) 接受 1200 mg 阿替利珠單抗 IV，然後接受 600 mg 替瑞利尤單抗 IV，直至發生疾病進展、臨床益處喪失、產生不可接受的毒性或撤回知情同意。

【0339】用於同類群組 2 及 3 的劑量將基於同類群組 1 進行選擇，以確定預測暴露量是否與用 IV 依序投予施用這些藥劑或藥物所測試的暴露量相當。

【0340】同類群組 2 和 3 可以並行或依序開始，或者若只需一個同類群組來確定 SC 使用 2 種藥物的最佳劑量，則可以僅入組一個同類群組。

【0341】提前中止研究治療的個體定義為在同類群組 1 中完成 2 個週期或在同類群組 2 及 3 中完成 4 個週期之前出於毒性以外的原因中止的個體，若認為他們不具有可評估性，則可以將其替換。

【0342】將要求所有個體儘快報告任何症狀及不良事件，特定而言在首次注射後前 72 小時期間。在下一例患者給藥前，將對每個同類群組中的前 2 例個體 (同類群組 2 及 3 中的個體可以同時入組) 觀察 1 週。每個同類群組中第三例個體之後的患者入組將不會交錯。所有安全性資料的同類群組審查在相應同類群組的最後一例患者接受第二個週期給藥後 7 天開始。

【0343】開始研究治療後，將報告所有不良事件，直至研究治療末次投予後 30 天或開始新的全身性抗癌治療 (以先發生者為準)，將繼續報告嚴重不良事件，直至研究治療末次投藥後 90 天或開始接受新的全身性抗癌治療，以先發生者為準。此外，無論是否開始後續的抗癌治療，都將在末次投予研究治療後 90 天繼續報告特別關注的不良事件。在該期限之後，應報告任何據信與先前使用一種或多種研究藥劑或藥物治療有關的死亡或嚴重不良事件。應隨訪不良事件，直至該事件消退至基線級或更優狀態、事件經評估為穩定、個體失訪或患者撤回知情同意為止。應盡量追蹤所有與研究治療或與方案相關的程序相關的嚴重不良事件，直到可報告最終結果為止。

【0344】腫瘤評定將在前 48 週每 6 週 (Q6W) (± 7 天) 進行一次，隨後每 9 週 (Q9W) (± 7 天) 進行一次，直至發生放射線攝影病情進展 (PD) 或臨床益處喪失。將隨訪個體之 OS，直到其死亡、失訪、退出研究或申辦方終止研究，以先發生者為準。

【0345】在任何同類群組中缺乏局部耐受性的情況下，可以評估具有用於阿替利珠單抗 SC 及替瑞利尤單抗 SC 的單獨注射部位的另一個同類群組。

【0346】不符合參與本研究標準 (亦即，篩選失敗) 的個體可能有資格獲得一次重新篩選的機會 (每例個體共經過 2 次篩選)。若個體在之前簽署同意書後 28 天內重新篩選，則無需重新簽署知情同意書。

【0347】若來自當前計劃的同類群組的 PK 被認為不足以預測用於 SC 組合投予的適當 III 期劑量，則可以添加額外的同類群組以探索額外的劑量。此外，根據生體可用率，同類群組 2 或 3 可能需要負載劑量，以確定 SC 投予後週期 1 的總體暴露量是否與 IV 投予後的總體暴露量相當。劑量之選擇將決定預測的暴露量與先前評估的阿替利珠單抗及替瑞利尤單抗劑量的靜脈投予所觀察的暴露量相當。在存在耐受性問題的情況下，可以評估 2 種藥劑或藥物之 SC 投予的安全性同類群組 (分別在不同的地點或不同的時間表上)。

【0348】**圖 18** 提供研究設計概述。在研究期間，符合放射線攝影疾病進展標準並顯示出臨床益處證據的個體可以繼續用替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗治療，條件是該個體符合以下所有標準：

1.經評定為具有臨床益處的證據；

2.沒有症狀和徵象 (包括實驗室檢查值惡化 (例如，新發或惡化高鈣血症)) 表明疾病明確進展；

3.不存在可歸因於疾病進展的美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態的下降；

4.方案允許的醫學干預無法管理的關鍵解剖部位 (例如，軟腦膜疾病) 沒有腫瘤進展；及

5.患者必須提供書面知情同意書，以承認在初始放射線攝影進展時贊成繼續研究治療的其他選擇。

【0349】 若在任何時間由於疾病進展而發生臨床惡化，或者若在 4 至 8 週後進行的後續掃描中確認疾病進展，則中止治療。

【0350】 研究結束被定義為最後一例個體、末次訪視發生的日期或統計分析所需之最後資料點的日期 (亦即，同類群組 2 或 3 中的最後一例個體，具體取決於具有最後一例個體、末次訪視的同類群組) 或最後一例個體完成安全性隨訪的日期，以較晚發生者為準。自篩選首例個體至研究結束，預計該研究的總持續時間為 2 年。

目標及終點

【0351】 本研究將評估各種劑量的替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗作為單次皮下注射 (*例如*，替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗 SC 與 rHuPH20 的共混合物) 以及依序投予之靜脈內替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗在具有局部晚期或轉移性實性瘤的個體中的藥物動力學 (PK)、安全性、耐受性及探索性功效。

【0352】 主要 PK 目標將是確定提供與依序靜脈內投予之替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗相當的暴露量的替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗皮下共混合物的最佳劑量，其提供與替瑞利尤單抗和阿替利珠單抗靜脈內依次投予相當的暴露，如藉由基於在週期 1 或給藥前週期 2 模型預測的血清替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗谷濃度 ($C_{谷}$) 終點的 PK 分析所確定。次要 PK 目標為基於 (1) 皮下投予期間不同時間點的血清替瑞利尤單抗濃度及 (2) 皮下投予期間不同時間點的血清阿替利珠單抗濃度的終點來表徵替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗皮下共混合物的

PK 型態。亦將評估其他 PK 參數，諸如濃度曲線下面積 (AUC) 及最大濃度 (C_{max})。

【0353】 安全性目標將是評估替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗之安全性及耐受性，其終點為不良事件之發生率及嚴重程度，其中嚴重程度將根據美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) v5.0 來確定。亦將根據美國移植及細胞治療學會 (ASTCT) CRS 共識分級量表來確定細胞激素釋放症候群 (CRS) 的嚴重程度。探索性安全性目標亦將基於注射部位反應發生率的終點來評估替瑞利尤單抗與阿替利珠單抗之皮下共混合物之安全性及耐受性，其將經由使用局部注射部位癥狀評定 (LISSA) 進行評定。

【0354】 免疫原性目標將是評估對替瑞利尤單抗、阿替利珠單抗及重組人玻尿酸酶 (rHuPH20) 的免疫反應。終點包括基線時對於替瑞利尤單抗的藥物抗體 (ADA) 發生率及研究期間對於替瑞利尤單抗的 ADA 發生率，基線時對於阿替利珠單抗的 ADA 發生率及研究期間對於阿替利珠單抗的 ADA 發生率，基線時對於 rHuPH20 的 ADA 發生率及研究期間對於 rHuPH20 的 ADA 發生率。探索性免疫原性目標亦將基於替瑞利尤單抗 ADA 狀態與 PK、安全性及/或功效終點之間的關係、阿替利珠單抗 ADA 狀態與 PK、安全性及/或功效終點之間的關係、以及 rHuPH20 ADA 狀態與 PK、安全性及/或功效終點之間的關係來評估 ADA 的潛在影響。

【0355】 探索性功效目標將包括基於以下來評估替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗的功效反應：

1.疾病無惡化存活期 (PFS)，定義為根據實性瘤反應評估標準 1.1 版 (RECIST v1.1) 從研究開始到首次發生疾病進展或任何原因所致之死亡的時間；

2.客觀反應率 (ORR)，定義為根據 RECIST v1.1 具有完全反應 (CR) 或部分反應 (PR) 的個體比例，並在初始記錄後 ≥ 4 週藉由重複評定得到確認；

3.客觀反應的持續時間 (DOR)，定義為根據 RECIST v1.1 自首次出現有記錄的客觀緩解開始到因任何原因首次記錄的疾病進展或死亡的時間；以及

4.總存活期 (OS)，定義為從研究開始到任何原因所致之死亡的時間。

理由

【0356】將投予阿替利珠單抗 SC 及替瑞利尤單抗 SC 共混合物，用於選擇導致血清濃度與阿替利珠單抗 1200 mg IV Q3W 及替瑞利尤單抗 600 mg IV Q3W 相當的劑量。

【0357】在研究 1 的第 2 部分 (階段 III) 中，正在研究大腿中 1875 mg 的阿替利珠單抗劑量，並且基於研究 1 的第 1 部分 (階段 1b)的結果，其中需要劑量提高 56% 的阿替利珠單抗 SC 才能在週期 1 中達到與 1200 mg IV 劑量類似的 AUC。在研究的同一階段 1b 部分中，阿替利珠單抗在腹部的生體可用率比大腿低約 10%。因此，在同類群組 1 中，由於計劃在腹部投予，因此選擇 200 mg 的更高劑量。

【0358】由於在臨床試驗中尚未使用 SC 調配物投予替瑞利尤單抗，對於同類群組 1，已選擇用於 SC 調配物的劑量 880 mg，假定其生體可用率類似於阿替利珠單抗。考慮到這 2 種分子先前未藉由 SC 途徑一起投予，因此將在同類群組 1 中重新評定生體可用率，並且用於同類群組 2 及 3 的劑量/方案將基於來自同類群組 1 的 PK 結果。高達 1200 mg IV 替瑞利尤單抗及 20 mg/kv IV 阿替利珠單抗的劑量當單獨投予時被認為耐受良好。依序投予 1200 mg IV 阿替利珠單抗及 1200 mg IV 替瑞利尤單抗先前已經過評估。

【0359】 替瑞利尤單抗的劑量 (*例如*，880 mg) 係基於與 600 mg IV 相比，SC 投予的假定生體可用率為約 80%。由於 SC 吸收導致藥物在循環中出現的速度慢於 IV 投予，因此額外添加 20% 至 30% 的劑量以確定第一週期暴露量 (AUC) 與 600 mg IV 的第一週期暴露量相當。若根據同類群組 1 確定的生體可用率較低 (例如，低至 40%)，則在同類群組 2 或 3 中可以使用劑量高達 1120 mg 的替瑞利尤單抗劑量來確定等效暴露。類似地，對於同類群組 3 中的腹部投予，若認為週期 1 中需要負載劑量以獲得類似於同類群組 1 中 600 mg IV 的歷史資料的暴露量，則將在週期 1 第 1 天投予兩劑替瑞利尤單抗。劑量之選擇使得 C_{max} 及 AUC 不會超過先前在任何週期中使用高劑量的替瑞利尤單抗時觀察到的暴露量 (例如，1200 mg IV Q3W)。

【0360】 阿替利珠單抗之劑量 (2000 mg) 係基於在先前研究中觀察到的約 70% 生體可用率以及在 1200 mg IV 給藥後達到暴露量 (AUC) 相當之第一週期的額外的約 36% 的劑量。對於大腿 (同類群組 2)，若在同類群組 1 中確認生體可用率估計值，則阿替利珠單抗的劑量將為 1875 mg。對於腹部投予 (同類群組 3)，若認為週期 1 中需要負載劑量以獲得類似於週期 1 中 1200 mg IV 的歷史資料的暴露量，則將在週期 1 第 1 天投予兩劑 2000 mg。選擇的劑量將使 C_{max} 及 AUC 不會超過先前在任何週期中使用更高劑量之阿替利珠單抗 (例如，20 mg/kg IV Q3W) 時的暴露量。

【0361】 將使用的 rHuPH20 之濃度為 2000 U/mL。若在同類群組 2 或 3 中需要更高維持劑量的阿替利珠單抗及替瑞利尤單抗以確定 SC 投予後週期 1 的充分暴露量，則由於使用相同調配物所採用的較高劑量，預計酶含量將接近在 rHuPH20 中測試的最高劑量。將於第 1 天測量同類群組 2 及 3 中的酶濃度。

分析

【0362】 初步分析將在同類群組 1、2 及 3 之週期 1 結束時進行，用於表徵皮下給藥後之藥物動力學 (PK)。來自週期 2 至 4 的 PK 將用於靜脈內及皮下投予後之基於模型的生體可用率及 PK 的比較。

【0363】 該研究將獲得經治療之群體中的初步 PK、安全性、藥效學及活性資訊。同類群組 1 將入組大約 10 至 18 例符合條件的個體，同類群組 2 及 3 將入組大約 30 例個體。

【0364】 基線特徵將包括但不限於 ECOG 體能狀態。

【0365】 將對來自所有 PK 可評估之個體的資料進行 PK 分析，該等個體被定義為接受至少一劑研究治療的任何組分並且具有至少一個可評估之給藥後 PK 樣品的個體。將於不同時間點採集用於 PK 評估的血清樣品。主要 PK 終點將是模型預測的週期 1 或給藥後週期 2 的血清替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗 $C_{谷}$。PK 分析群體將包括具有足夠資料以能夠估計各種參數 (*例如*，AUC、t_{max}、C_{max}、半衰期、$C_{谷}$) 的個體，其中將個體按治療分組。

【0366】 安全性分析群體將包括已接受至少一劑研究治療的任何組分的入組個體，其中個體根據所接受的治療進行分組。將對接受至少一劑研究治療的任何組分的個體進行疼痛及注射部位癥狀評估。所有接受任何研究治療劑量的個體將均包括在安全性分析中。將藉由不良事件總結、實驗室檢查結果的變化、生命徵象和 ECG 變化以及對任何研究治療的暴露來評定安全性。

【0367】 將總結研究治療暴露 (*例如*，治療持續時間、接受的總劑量以及週期數及劑量修改)。將所有逐字記錄不良事件術語映射到醫學管理活動詞典術語，並且不良事件嚴重程度將根據量表 (例如，NCI CTCAE v5.0) 分級。在第一

劑研究藥物治療後或之後發生的所有不良事件、嚴重不良事件、導致死亡的不良事件、特別關注的不良事件以及導致研究治療中斷的不良事件 (即，治療中出現的不良事件) 將按映射的術語、適當的同義詞庫級別和嚴重程度等級總結。注射部位反應及疼痛發生率評定將在完成每次皮下替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗共混合物注射後的不同時間點藉由局部注射部位癥狀評定 (LISSA) 來進行。個體將使用 TASQ-SC 或 TASQ-IV 來評定疼痛強度以及部位疼痛、發紅及腫脹較基線的變化。PPQ 將用於分析個體對投予方法的總體偏好。

【0368】 按時間顯示相關的實驗室檢查、生命體徵 (例如，脈率、呼吸頻率、血壓、脈搏血氧飽和度及體溫) 及 ECG 資料，並在適當時鑑定等級。將標記超出正常範圍的值。將使用選定實驗室測試的移位表來總結基線時及基線後的最高嚴重程度等級。將總結生命徵象和 ECG 的變化。

【0369】 免疫原性分析群體將包括具有至少一種 ADA 評定的個體。個體將根據所接受的治療或分配的治療進行分組。主要終點將是：

1.基線時對於替瑞利尤單抗的 ADA 發生率及研究期間對於替瑞利尤單抗的 ADA 發生率；

2.基線時對於阿替利珠單抗的 ADA 發生率及研究期間對於阿替利珠單抗的 ADA 發生率；以及

3.基線時對於 rHuPH20 的 ADA 發生率及研究期間對於 rHuPH20 的 ADA 發生率。

ADA 陽性個體及 ADA 陰性個體在基線 (基線發生率) 及投予後 (治療中出現的 ADA 發生率) 的數量及比例將按同類群組及時間進行總結。將在以下情況下確定治療中出現的 ADA 發生率：若個體在基線時呈 ADA 陰性或資料缺失，但在

暴露於治療後出現 ADA 反應 (治療引起的 ADA 反應)，則他們被視為 ADA 陽性；或者若他們在基線時呈 ADA 陽性且一個或多個基線後樣品的滴度比基線樣品的滴度高至少 0.60 個滴度單位 (治療增強的 ADA 反應)，則他們被視為 ADA 陽性。若個體在基線時呈 ADA 陰性或資料缺失並且所有基線後樣品均呈陰性，或者若他們在基線時呈 ADA 陽性，但沒有任何基線後滴度至少比基線樣品的滴度高 0.60 滴度單位的樣品 (治療不受影響)，則該等個體被認為呈 ADA 陰性。

實例 9.替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗的組合療法、開放標籤、多中心固定劑量組合研究

【0370】 將在具有局部晚期、復發性或轉移性實性瘤的個體中實施組合療法、單臂及開放標籤研究，以評估靜脈內固定劑量組合 (FDC) 投予抗 TIGIT 單株抗體替瑞利尤單抗與抗 PD-L1 單株抗體阿替利珠單抗組合的安全性、藥物動力學 (PK) 及免疫原性。固定劑量調配物能夠分別從一個小瓶及一個 IV 袋製備並投予該組合，減少輸注次數及投予時間。這將藉由改善工作流程效率、減少相對於依序投予的治療及觀察時間並減少給藥錯誤來減輕患者及醫療保健資源負擔。

【0371】 將入組大約 40 至 60 例具有組織學確認之 PD-L1 選擇實性瘤且疾病為局部晚期、復發性或轉移性的個體。入組的個體必須符合所有參與資格標準，並可以有資格獲得一次重新篩選的機會。對於經重新篩選的個體，將重新評估所有資格標準，並在適用時重複篩選評定。入組個體尚未接受過針對其癌症的在先檢查點抑制劑治療 (CPI 初治) (*例如*，抗 PD-L1/PD-1、抗 CTL1-4 及

抗 TIGIT)，並且一些個體 (*例如*，至少 20 例個體) 將是癌症免疫治療 (CIT) 初治 (CIT 初治) 的。

【0372】 在篩選期間，來自每例潛在合格個體的腫瘤標本將使用 VENTANA® PD-L1 (SP263) 免疫組織化學 (IHC) 測定進行 PD-L1 表現的前瞻性測試。

【0373】 個體將在每個 21 天週期之第 1 天靜脈內接受 600 mg 替瑞利尤單抗與 1200 mg 阿替利珠單抗之固定劑量組合 (*亦即*，每 3 週一次或 Q3W)。治療將持續直到按照研究者所評定之實性瘤反應評估標準 (RECIST) v1.1 發生放射線攝影疾病進展，在發生放射線攝影疾病進展後繼續治療的個體喪失臨床益處，或產生不可接受的毒性。個體將在篩選時及治療期間接受腫瘤評定。

【0374】 在研究期間，將採集血清樣品以監測替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗藥物動力學，並檢測對替瑞利尤單抗及/或阿替利珠單抗的抗體 (*亦即*，抗藥物抗體或 ADA) 之存在。將採集額外的腫瘤組織及血清樣品進行探索性生物標記物評定。

【0375】 **圖 19** 提供研究設計概述。在研究期間，符合 RECIST v1.1 之疾病進展標準並表現出臨床益處證據的個體可以繼續用替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗固定劑量組合進行研究治療，條件是該個體符合以下標準：

(1) 有臨床益處證據；

(2) 沒有症狀和徵象 (包括實驗室檢查值惡化 (*例如*，新發或惡化高鈣血症)) 表明疾病明確進展；

(3) 不存在可歸因於疾病進展的美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態的下降；

(4) 方案允許的醫學干預無法管理的關鍵解剖部位 (*例如*，軟腦膜疾病) 沒有腫瘤進展；及

(5) 個體必須提供書面知情同意書，以承認根據 RECIST v.1.1 在初始射線照相進展時贊成繼續研究治療的其他選擇。

目標和終點

【0376】 目標及對應終點描述於下文表 21 中。

表 21.目標和終點

主要目標	**相應的終點**
1.評估替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗 IV FDC 的安全性及耐受性	1.不良事件的發生率及嚴重程度，其中嚴重程度根據 NCI CTCAE v5.0 確定 (長達大約 24 個月)。 a. CRS 之嚴重程度亦將根據 ASTCT CRS 共識分級量表確定
次要目標	**相應終點**
1.表徵投予 IV FDC 後之替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗之藥物動力學	1.針對以下參數的指定時間點的替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗之血清濃度： a. 週期 1 (第 1、2、8 及 15 天) 的濃度-時間曲線下面積 b. 週期 1 (第 1、2、8 及 15 天) 的 C_{max} c. 將在適當情況下報告額外 PK 參數，諸如週期 1 的 C_{min} 及 CL
2.藉由測量抗替瑞利尤單抗及抗阿替利珠單抗抗體來評估 IV FDC 投予後對替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗的免疫反應	2.基線時對於替瑞利尤單抗的 ADA 發生率及研究期間對於替瑞利尤單抗的治療中出現的 ADA 發生率 (週期 1 至 4、8、12、16 的第 1 天及治療中止訪視時 (長達大約 24 個月))。 3.基線時對於阿替利珠單抗的 ADA 發生率及研究期間對於阿替利珠單抗的治療中出現的 ADA 發生率。(週期 1 至 4、8、12、16 的第 1 天及治療中止訪視時 (長達大約 24 個月))。
探索性目標	**相應終點**
1.評估替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗 IV FDC 的功效反應	1.PFS，定義為根據 RECIST v1.1 未經歷疾病進展或因任何原因死亡的參與者的比例 2.ORR，定義為根據 RECIST v1.1 確定的相隔 ≥ 4 週之發生兩次連續 CR 或 PR 參與者的比例 3.DOR，定義為根據 RECIST v1.1 確定，自疾病進展或任何原因所致之死亡 (以先

	發生者為準) 首次出現有記錄的客觀反應以來的時間 4.入組後的 OS，定義為從入組到任何原因所致之死亡的時間
2.表徵投予 IV FDC 後之替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗之探索性 PK 參數	5.針對以下參數的不同時間點的替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗之血清濃度： a. 週期 2、3、4、8、12 及 16 的 C_{max} 及 C_{min} b. V_{ss} c. 半衰期 d. 累積比 e. 達至穩態的時間
3.本研究的探索性免疫原性目標為評估替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗 IV FDC 中的 ADA 的潛在效應	6.在適當情況下藉由替瑞利尤單抗 ADA 狀態來評估功效、安全性及 PK 終點 7.在適當情況下藉由阿替利珠單抗 ADA 狀態來評估功效、安全性及 PK 終點
ADA = 抗藥物抗體；ASTCT = 美國移植及細胞治療學會；CL = 清除；C_{max} = 最大血清濃度；C_{min} = 最低血清濃度；CR = 完全反應；CRS = 細胞激素釋放症候群；DOR = 反應持續時間；FDC = 固定劑量組合；NCI CTCAE = 美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準；ORR = 客觀反應率；OS = 總存活期；PD = 藥效學；PFS = 疾病無惡化存活期；PK = 藥物動力學；PR = 部分反應；RECIST = 實性瘤反應評估標準；TIGIT = 具有基於免疫球蛋白及免疫受體酪胺酸的抑制基序域的 T 細胞免疫受體；V_{ss} = 穩態下分佈體積	

理由

【0377】將投予替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗之 FDC 以用於評定具有經組織學確認之 PD-L1 選擇實性瘤且其疾病為局部晚期、復發性或轉移性的個體的安全性、藥物動力學及免疫原性。個體可具有以下適應症中之一者：食道腺癌 (EAC)、食道鱗狀細胞癌 (ESCC)、胃食道連接部癌 (GEJ)、肝細胞癌 (HCC)、黑色素瘤、非小細胞肺癌 (NSCLC)、腎細胞癌 (RCC)、頭頸部鱗狀細胞癌 (SCCHN) 及尿路上皮膀胱癌 (UBC)。

【0378】IV FDC 調配物能夠分別從一個小瓶及一個 IV 袋製備並投予兩種藥物，減少輸注次數及投予時間。該調配物可藉由以下方式減輕患者醫療保健資源負擔：(1) 改善工作流程效率，(2) 減少相對於依序投予的治療及觀察時

間，以及 (3) 減少從單個小瓶中投予不同劑量及/或體積的替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗所引起的給藥誤差。

【0379】 VENTANA® PD-L1 (SP263) IHC 測定旨在用於 PD-L1 蛋白之定性 IHC 評定，並且其用於基於表 22 中所列的適應症之預先指定之截止值來鑑別呈 PD-L1 陽性的個體。

表 22.按實性瘤劃分的 VENTANA® PD-L1 (SP263) 的 IHC 測定截止值

適應症	截止值
ESCC	10% TAP 分數
GEJ，EAC	1% TAP 分數
HCC	1% TAP 分數
黑色素瘤	1% TC
NSCLC	1% TC
RCC	1% TC
SCCHN	1% TC
UBC	25% TC 或 25% IC
EAC = 食道腺癌；ESCC = 食道鱗狀細胞癌；GEJ = 胃食道連接部癌；IC = 免疫細胞；IHC = 免疫組織化學；NSCLC = 非小細胞肺癌；RCC = 腎細胞癌；SCCHN = 頭頸部鱗狀細胞癌；TAP = 腫瘤區域陽性；TC = 腫瘤細胞；UBC = 尿路上皮膀胱癌	

研究評定及程序

【0380】 將在本研究中執行的功效評定包括腫瘤評估 (*例如*，放射學評定) 及反應評估。個體將在篩選時接受腫瘤評定，在治療開始 (週期 1 的第 1 天) 後每 6 週 (± 7 天) 評定一次，持續每 48 週，並在之後每 9 週 (± 7 天) 評定一次，無論劑量延遲如何。個體將繼續經歷腫瘤評定，直到按照 RECIST v1.1 發生放射線攝影疾病進展或喪失臨床益處、撤回知情同意、死亡或研究終止。在篩選時將評定並記錄所有可測量及/或可評估之病灶。篩選評定將包括使用造影劑的胸部、腹部及骨盆 CT 掃描。若禁忌進行使用造影劑的 CT 掃描 (*例如*，對造影劑過敏或腎清除受損的個體)，將對胸部進行無造影劑 CT 掃描，並且將對腹部及骨盆執行核磁共振造影 (MRI) 掃描。將在篩選時評定所有已知或疑似疾病部

位。所有參與者將在篩選時經歷大腦之 MRI 或 CT 掃描 (使用造影劑)，以評估中樞神經系統 (CNS) 轉移。將根據 RECIST v1.1 確定客觀反應，並由同一個體進行評定以確定內部一致性。將評估探索性終點 (*例如*，客觀反應率 (ORR)、反應持續時間 (DOR)、疾病無惡化存活期 (PFS) 及總存活期 (OS))。

【0381】 將在本研究中執行的安全性評定包括體格檢查、生命徵象 (*例如*，鼓室溫度、脈率、呼吸頻率及血壓) 的測量、體能狀態、心電圖 (ECG)、臨床安全性實驗室檢查、妊娠試驗及自身抗體檢測。

【0382】 將使用 ECOG 體能狀態量表來衡量體能狀態。

【0383】 單個 12 導聯 ECG 將使用 ECG 機獲得，其計算心率並測量 PR 間期及 QRS 間期。ECG 將在同一時間安排的其他程序之前獲取（*例如*，生命徵象測量及抽血），且不得在餐後 3 小時內獲取。在 ECG 前休息期間和 ECG 記錄期間，應避免可能引起心率變化的情況，包括環境干擾。

【0384】 將執行的臨床安全實驗室檢查包括：

1.血液學：白血球 (WBC) 計數、紅血球(RBC) 計數、血紅蛋白、血容比、血小板計數及分類計數 (嗜中性白血球、嗜酸性球、嗜鹼性球、單核球及淋巴球)；

2.電解質檢測 (血清或血漿)：碳酸氫鹽或總二氧化碳、鈉、鉀、鎂、氯化物、葡萄糖、BUN 或尿素、肌酐、總蛋白、白蛋白、磷酸鹽、鈣、總膽紅素、ALP、ALT、AST、肌酐磷酸激酶及乳酸脫氫酶；

3.凝血：國際標準化比 (INR) 及活化部分凝血激酶時間 (aPTT)；

4.甲狀腺功能檢查：TSH、遊離 T3 (或未執行遊離 T3 檢測的部位的總 T3) 及遊離 T4；

5.血清鐵蛋白及 C 反應蛋白；

6.HIV 血清學；

7.B 型肝炎病毒 (HBV) 血清學：所有個體的 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B 型肝炎表面抗體 (HBsAb) 及總 B 型肝炎核心抗體 (HBcAb)；HBV DNA (對於 HBsAg 檢測呈陰性且總 HBcAb 檢測呈陽性的個體)；

8.C 型肝炎病毒 (HCV) 血清學：HCV 抗體 (對於所有個體)；HCV RNA (對於 HCV 抗體檢測呈陽性的個體)；

9.艾司坦-巴爾病毒 (EBV) 血清學；

10.妊娠試驗：所有具有生育潛力的女性個體將在篩選時進行血清妊娠試驗。將在後續訪視中執行尿液妊娠試驗；及

11.尿分析，包括試紙 (pH、比重、葡萄糖、蛋白質、酮體及血液)。

【0385】 血清樣品之自身抗體檢測將包括抗核抗體、抗雙股 DNA、抗中性粒細胞胞漿抗體及甲狀腺過氧化物酶抗體檢測。若個體發生發炎性關節炎，亦將評估環瓜胺酸肽及類風濕因數抗體滴度。

【0386】 所有不良事件將從治療開始到研究治療後 30 天於不同時間點報告，或直到開始新的全身性抗癌療法，以先發生者為準。將收集並隨訪所有嚴重不良事件，直到最後一劑研究治療後 90 天或直到開始新的全身性抗癌療法，以先發生者為準。將隨訪所有不良事件或嚴重不良事件，直至該事件消退至基線級或更優狀態、事件經評估為穩定、個體失訪或個體撤回知情同意為止。不良事件嚴重程度按 1 至 5 級分級，其中 4 級及 5 級將報告為嚴重不良事件。1 級嚴重程度包括輕度；無症狀或輕度症狀；僅臨床或診斷性觀察；或未指示干預。2 級嚴重程度包括中度；指示進行最小、局部或非侵襲性干預；或與限制年齡相適應的日常生活之工具性活動 (*例如*，準備飯菜、買雜貨或衣

服、使用電話及管理錢財)。3 級嚴重程度包括重度或具有醫學意義，但不會立即危及生命；指示住院治療或延長住院時間；致殘；或限制日常生活之自我照護活動 (*例如*，洗澡、穿衣服及脫衣服、自己進食、上廁所及服藥)。4 級嚴重程度包括指示有危及生命之後果或亟需介入。5 級嚴重程度包括與不良事件相關的死亡。

【0387】 將藉由測量血清濃度、清除 (CL)、穩態分佈體積 (V_{ss}) 及曲線下面積 (AUC) 執行藥物動力學 (PK) 分析以評估血清樣品中的替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗。

【0388】 將藉由測量從個體收集的血清樣品中對於替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗的抗藥物抗體 (ADA) 來評定免疫原性。將篩選樣品中的 ADA，並報告已確認陽性樣品的滴度。

實例 10.替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗的開放標籤、多中心劑量發現研究

【0389】 一項用於確定皮下 (SC) 投予抗 TIGIT 單株抗體替瑞利尤單抗與皮下投予抗 PD-L1 單株抗體阿替利珠單抗與組合的劑量與依序靜脈內 (IV) 投予阿替利珠單抗及替瑞利尤單抗相比的劑量的三單臂、開放標籤、多中心劑量發現研究在具有局部晚期或轉移性實性瘤的個體中發起並正在實施，該研究係基於對血清替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗的藥物動力學 (PK) (*亦即*，週期 1 (給藥前週期 2) 之 $Ct_{谷}$)。

【0390】 該研究由以下三個同類群組組成：

- 群組 1：第 1 週期：個體在第一週期 (21 天) 的第 1 天：(1) 在腹部接受與 2000 mg 阿替利珠單抗 SC 共混合之 880 mg 替瑞利尤單抗 SC，或 (2) 在大腿接受與 1875 mg 阿替利珠單抗 SC 共混合之 880 mg 替瑞利尤單抗 SC。週

期 2 起：個體將從週期 2 開始以每 3 週 (Q3W) (每個週期之第 1 天) 接受 1200 mg 阿替利珠單抗 IV，然後接受 600 mg 替瑞利尤單抗 IV，直至發生疾病進展、臨床益處喪失、產生不可接受的毒性或撤回知情同意。

- 群組 2：週期 1 至 3：個體將在每個週期的第 1 天在大腿以 Q3W 接受與阿替利珠單抗 SC 共混合之替瑞利尤單抗 SC，持續 3 個週期 (每個 21 天)，其劑量將同類群組 1 之後確定。週期 4 起：個體將從第 4 週期開始以 Q3W (每個週期之第 1 天) 接受 1200 mg 阿替利珠單抗 IV，然後接受 600 mg 替瑞利尤單抗 IV，直至發生疾病進展、臨床益處喪失、產生不可接受的毒性或撤回知情同意。
- 群組 3：週期 1 至 3：個體將在每個週期的第 1 天在腹部以 Q3W 接受與阿替利珠單抗 SC 共混合之替瑞利尤單抗 SC，持續 3 個週期 (每個 21 天)，其劑量將同類群組 1 之後確定。週期 4 起：個體將從第 4 週期開始以 Q3W (每個週期之第 1 天) 接受 1200 mg 阿替利珠單抗 IV，然後接受 600 mg 替瑞利尤單抗 IV，直至發生疾病進展、臨床益處喪失、產生不可接受的毒性或撤回知情同意。

用於同類群組 2 及 3 的劑量將基於同類群組 1 進行選擇，其設計用於確定預測暴露量是否與用 IV 依序投予施用這些藥物所測試的暴露量相當。

【0391】 腫瘤評定在前 48 週每 6 週 (Q6W) (± 7 天) 進行一次，隨後每 9 週 (Q9W) (± 7 天) 進行一次，直至發生放射線攝影病情進展 (PD) 或臨床益處喪失。將繼續隨訪個體之總存活期 (OS)，直到其死亡、失訪、退出研究或研究終止，以先發生者為準。

【0392】 **圖 20** 提供研究設計概述。

目標和終點

【0393】本研究設計用於評估各種劑量的替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗作為單次 SC 注射 (*亦即*，替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗 SC 與 rHuPH20 的共混合物) 以及依序投予之替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗 IV 在具有局部晚期或轉移性實性瘤的個體中的藥物動力學 (PK)、安全性、耐受性及探索性功效。目標及對應終點描述於下文表 23 中。

表 23.目標和終點

主要 PK 目標	**相應的終點**
1.確定提供與依序靜脈內投予之替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗相當的暴露量的替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗 SC 共混合物的最佳劑量	1.週期 1 (亦即，給藥前週期 2) 的模型預測的血清替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗谷濃度 ($C_{谷}$)
次要 PK 目標	**相應終點**
1.表徵替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗 SC 共混合物之 PK 型態	1.SC 投予期間指定時間點的血清替瑞利尤單抗濃度 2.SC 投予期間指定時間點的血清阿替利珠單抗濃度
安全性目標	**相應的終點**
1.評估替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗的安全性及耐受性	1.不良事件的發生率和嚴重度，其嚴重度根據美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (NCI CTCAE) v5.0 確定。 a. 亦將根據美國移植及細胞治療學會 (ASTCT) CRS 共識分級量表來確定細胞激素釋放症候群 (CRS) 的嚴重程度。
探索性安全性目標	**相應的終點**
1.評估替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗之 SC 共混合物的安全性及耐受性	1.如經由使用局部注射部位癥狀評定 (LISSA) 所評定之注射部位反應發生率
免疫原性目標	**相應的終點**
1.評估對替瑞利尤單抗、阿替利珠單抗及 rHuPH20 的免疫反應	1.基線時對於替瑞利尤單抗之抗藥物抗體 (ADA) 發生率及研究期間對於替瑞利尤單抗之 ADA 發生率 2.基線時對於阿托珠單抗的 ADA 發生率及研究期間對於阿托珠單抗的 ADA 發生率 3.基線時對於 rHuPH20 的 ADA 發生率及研究期間對於 rHuPH20 的 ADA 發生率
探索性免疫原性目標	**相應終點**
1.基於以下終點來評估 ADA 的潛在影響：	1.替瑞利尤單抗 ADA 狀態與 PK、安全性及/或功效終點之間的關係 2.阿替利珠單抗 ADA 狀態與 PK、安全性及/或功效終點之間的關係

	3.rHuPH20 ADA 狀態與 PK、安全性及/或功效終點之間的關係
探索性患者報告結果 (PRO) 目標	**相應終點**
1.基於以下終點評估患者對 SC 或 IV 投予途徑之偏好以及患者報告的安全性及耐受性：	1.指示總體偏好的患者比例，如經由使用針對以不同劑量的替瑞利尤單抗與阿替利珠單抗組合之 SC 或 IV 投予途徑之患者偏好問卷 (PPQ) 所評定 2.如藉由療法投予滿意度問卷–皮下 (TASQ-SC) 及 TASQ–靜脈內 (TASQ-IV) 所評定之患者報告的注射部位疼痛、腫脹及發紅較基線之變化
探索性療效目標	**相應終點**
1.基於以下來評估替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗的功效反應:	1.PFS，定義為由研究者根據實性瘤反應評估標準 1.1 版 (RECIST v1.1) 確定，從研究開始到首次發生疾病進展或任何原因所致之死亡的時間 (以先發生者為準) 2.ORR，定義為由研究者根據 RECIST v1.1 確定並在初始記錄後 ≥ 4 週藉由重複評定所確認之發生 CR 或 PR 患者的比例 3.客觀反應的持續時間 (DOR)，定義為由研究者確定的根據 RECIST v1.1 自首次出現有記錄的客觀緩解開始到因任何原因首次記錄的疾病進展或死亡的時間 (以先發生者為準)
2.基於以下評估 OS：	4.OS，定義為從研究開始到任何原因所致之死亡的時間
ADA = 抗藥物抗體；ASTCT = 美國移植及細胞治療學會；CR = 完全反應；CRS = 細胞激素釋放症候群；$C_{谷}$ = 谷濃度；DOR = 反應持續時間；IV = 靜脈內；LISSA = 局部注射部位癥狀評定；NCI CTCAE = 美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準；OS = 總存活期；PFS = 疾病無惡化存活期；PK = 藥物動力學；PPQ = 患者偏好問卷；PR = 部分反應；rHuPH20 = 重組人玻尿酸酶；SC = 皮下；TASQ = 療法投予滿意度問卷	

【0394】個體在基線期經歷腫瘤評定，並在週期 1 的第 1 天後以 Q6W (± 7 天) 經歷腫瘤評定，持續 48 週。完成第 48 週的腫瘤評定後，每 9 週 (±7 天) 執行一次腫瘤評定，直到根據 RECIST v1.1 獲得放射線攝影疾病進展、撤回知情同意、死亡或研究終止 (以先發生者為準)。對於發生按照 RECIST v1.1 的疾病進展後接受治療的個體將在初始記錄到進展後經歷腫瘤評定 Q6W (± 2 週)，或者如有臨床指示則更頻繁地進行腫瘤評定 (無論研究時間如何)，直至治療中止。若懷疑發生病情進展或喪失臨床益處，則可以隨時進行掃描。

【0395】使用 RECIST v1.1 評定上述影像學檢查方式 (例如，CT 掃描及 MRI) 的反應。在所有時間點對總體腫瘤反應之評定將基於 RECIST v1.1。在下一個週期給藥之前對結果進行審查。在綜合評定放射線攝影資料、生檢結果及臨床狀態後，只要受試者在不存在因疾病進展而導致的不可接受的毒性或症狀進展的情況下獲得臨床獲益，則繼續使用替瑞利尤單抗及阿替利珠單抗的治療。若符合根據 RECIST v1.1 之疾病進展標準的個體符合所有標準並提供書面同意，則允許繼續研究治療。

【0396】將根據 RECIST v1.1 評定客觀反應，並藉由初始記錄到 CR 及 PR 後 ≥ 4 週之重複評定來確定。

將執行的實驗室檢查包括：

1.血清學：HIV 血清學、HBV 血清學 (例如，HBsAg、HBsAb 及總 HBcAb)；HBV DNA (對於 HBsAg 及 HBsAb 檢測呈陰性且總 HBcAb 呈陽性的個體)；HCV 血清學 (例如，HCV 抗體及 (若 HCV 抗體檢測呈陽性) HCV RNA)；EBV 血清學 (例如，EBV 病毒衣殼抗原 (VCA) IgM；EBV VCA IgG 或 EBV 核抗原 (EBNA) IgG；及 EBV PCR)；

2.血液學：白血球 (WBC) 計數及分類計數 (嗜中性白血球、嗜酸性球、嗜鹼性球、單核球、淋巴球)、紅血球 (RBC) 計數、血紅蛋白、血容比、血小板計數及分類計數；

3.電解質檢測 (血清或血漿)：碳酸氫鹽或總二氧化碳 (如果考慮到當地護理標準)、鈉、鎂、鉀、鈣、氯化物、葡萄糖、血尿素氮 (BUN) 或脲、肌酐、總蛋白、白蛋白、磷酸鹽、總膽紅素、ALP、ALT、AST 及乳酸脫氫酶 (LDH)；

4.尿分析，包括試紙 (pH、比重、葡萄糖、蛋白質、酮體、血液)；

5.妊娠試驗：所有有生育能力的女性將在開始研究藥物前 14 天接受血清妊娠試驗。在研究期間，尿液妊娠試驗將在每個週期的第 1 天投予後 96 小時內進行，並在研究治療中止後進行；

6.凝血 (INR 及 aPTT) 或凝血酶原形成時間 (PTT)；及

7.促甲狀腺激素 (TSH)、遊離 T3 (或未執行遊離 T3 檢測的部位的總 T3) 及遊離 T4。

【0397】 在本研究中執行的安全性評定包括監測和記錄不良事件 (例如，嚴重不良事件及特別關注的不良事件)、執行安全性實驗室評定、測量生命徵象以及實施被認為對該研究的安全性評估至關重要的其他檢測。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C252470SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-04-
17">
 <ApplicantFileReference>000218-0047-TW1</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/292,863</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-12-22</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">建南德克公司 (GENENTECH, INC.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>GENENTECH, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="en">CLINICAL FORMULATIONS OF ANTI-TIGIT
ANTIBODIES</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="zh">抗 TIGIT 抗體之臨床調配物</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>25</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <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="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SNSAAWN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..18</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KTYYRFKWYSDYAVSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..14</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>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ESTTYDLLAGPFDY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="4">
   <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="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KSSQTVLYSSNNKKYLA</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <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="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WASTRES</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <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="q12">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQYYSTPFT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>126</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..126</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>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYYRFKWYSD
YAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequen
ce>
 </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>126</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..126</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYYRFKWYSD
YAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequen
ce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</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>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPNLLIYWASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <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="q20">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GFTFSDSWIH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</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>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AWISPYGGSTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <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="q24">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RHWPGGFDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <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="q26">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASQDVSTAVA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <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="q28">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SASFLYS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <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="q30">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQYLYHPAT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="16">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q32">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="17">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q34">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="18">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>455</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q36">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYYRFKWYSD
YAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDS
eq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>456</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..456</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q38">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYYRFKWYSD
YAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE

EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSD
Seq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>220</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q51">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPNLLIYWASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</
INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
<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="q52">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>448</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q53">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q58">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>455</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q60">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYYRFKWYSD
YAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDS
eq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
<INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>456</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..456</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q61">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGKTYYRFKWYSD
YAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種液體醫藥調配物，其包含：

(a) 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 54 mg/mL 至 137.5 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液；

(d) 120 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.02 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 6.1 之 pH；

其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；以及

其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【請求項2】

如請求項 1 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 36 mg/mL 至 44 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 72 mg/mL 至 88 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 15 mM 至 25 mM 之該組胺酸緩衝液；

(d) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 6.1 之 pH。

【請求項3】

如請求項 1 或 2 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 40 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 80 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(d) 240 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【請求項4】

一種液體醫藥調配物，其包含：

(a) 18 mg/mL 至 75 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 54 mg/mL 至 137.5 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 12 mM 至 28 mM 之組胺酸緩衝液；

(d) 100 mM 至 300 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.02 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.4 至 6.2 之 pH；

其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-

H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；以及

其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【請求項5】

如請求項 4 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 30 mg/mL 至 50 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 70 mg/mL 至 90 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 15 mM 至 25 mM 之該組胺酸緩衝液；

(d) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.6 至 6.0 之 pH。

【請求項6】

如請求項 4 或 5 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 36 mg/mL 至 44 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 72 mg/mL 至 88 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 18 mM 至 22 mM 之該組胺酸緩衝液；

(d) 220 mM 至 260 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.05 % (w/v) 至 0.07 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.7 至 5.9 之 pH。

【請求項7】

如請求項 4 至 6 中任一項之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 40 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 80 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(d) 240 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.8 之 pH。

【請求項8】

一種液體醫藥調配物，其包含：

(a) 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 500 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶；

(c) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液；

(d) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.03 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 6.0 之 pH；

其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【請求項9】

如請求項 8 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 1400 U/mL 至 2600 U/mL 之該玻尿酸酶；

(c) 5 mM 至 25 mM 之該組胺酸緩衝液；

(d) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 5.8 之 pH。

【請求項10】

如請求項 8 或 9 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 160 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 2000 U/mL 之該玻尿酸酶；

(c) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(d) 240 mM 之蔗糖；以及

(e) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。

【請求項11】

一種液體醫藥調配物，其包含：

(a) 30 mg/mL 至 60 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 60 mg/mL 至 120 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 500 U/mL 至 2600 U/mL 之玻尿酸酶；

(d) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸緩衝液；

(e) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.03 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 6.1 之 pH；

其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；以及

其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【請求項12】

如請求項 11 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 35 mg/mL 至 55 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 70 mg/mL 至 110 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 1400 U/mL 至 2600 U/mL 之該玻尿酸酶；

(d) 5 mM 至 25 mM 之該組胺酸緩衝液；

(e) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.04 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

【請求項13】

如請求項 11 或 12 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 30 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 60 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 2000 U/mL 之該玻尿酸酶；

(d) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(e) 240 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.06 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

【請求項14】

如請求項 11 或 12 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 35 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 70 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 2000 U/mL 之該玻尿酸酶；

(d) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(e) 240 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.06 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

【請求項15】

如請求項 11 或 12 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 40 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 80 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 2000 U/mL 之該玻尿酸酶；

(d) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(e) 240 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.06 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

【請求項16】

如請求項 11 或 12 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 45 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 90 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 2000 U/mL 之該玻尿酸酶；

(d) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(e) 240 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.06 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

【請求項17】

如請求項 11 或 12 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 50 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 100 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 2000 U/mL 之該玻尿酸酶；

(d) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(e) 240 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.06 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

【請求項18】

如請求項 11 或 12 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 55 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 110 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體；

(c) 2000 U/mL 之該玻尿酸酶；

(d) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(e) 240 mM 之蔗糖；以及

(f) 0.06 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 至 5.8 之 pH。

【請求項19】

一種液體醫藥調配物，其包含：

(a) 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸乙酸鹽；

(c) 100 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(d) 0.01 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.0 至 6.0 之 pH；

其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【請求項20】

如請求項 19 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 5 mM 至 25 mM 之該組胺酸緩衝液；

(c) 180 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(d) 0.05 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 5.8 之 pH。

【請求項21】

如請求項 19 或 20 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 160 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(c) 240 mM 之蔗糖；以及

(d) 0.06 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。

【請求項22】

一種液體醫藥調配物，其包含：

(a) 18 mg/mL 至 75 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 5 mM 至 30 mM 之組胺酸乙酸鹽；

(c) 100 mM 至 320 mM 之蔗糖；以及

(d) 0.01 % (w/v) 至 0.08 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.0 至 6.0 之 pH；

其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【請求項23】

如請求項 22 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 50 mg/mL 至 70 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 15 mM 至 25 mM 之該組胺酸緩衝液；

(c) 200 mM 至 280 mM 之蔗糖；以及

(d) 0.02 % (w/v) 至 0.06 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.2 至 5.8 之 pH。

【請求項24】

如請求項 22 或 23 之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 54 mg/mL 至 66 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 18 mM 至 22 mM 之該組胺酸緩衝液；

(c) 220 mM 至 260 mM 之蔗糖；以及

(d) 0.03 % (w/v) 至 0.05 % (w/v) 聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.4 至 5.6 之 pH。

【請求項25】

如請求項 22 至 24 中任一項之液體醫藥調配物，其中該調配物包含：

(a) 60 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；

(b) 20 mM 之該組胺酸緩衝液；

(c) 240 mM 之蔗糖；以及

(d) 0.04 % (w/v) 之聚山梨醇酯 20，

其中該液體醫藥調配物之特徵在於約 5.5 之 pH。

【請求項26】

如請求項 1 至 25 中任一項之液體醫藥調配物，其中該組胺酸緩衝液為組胺酸乙酸鹽。

【請求項27】

如請求項 1 至 26 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 或 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

【請求項28】

如請求項 1 至 27 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【請求項29】

如請求項 1 至 28 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 或 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【請求項30】

如請求項 1 至 29 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 18 或 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。

【請求項31】

如請求項 1 至 29 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 19 或 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列。

【請求項32】

如請求項 1 至 31 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。

【請求項33】

如請求項 1 至 30 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 18 或 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，且該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。

【請求項34】

如請求項 1 至 29 及 31 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 19 或 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列，且該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。

【請求項35】

如請求項 1 至 34 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體為 IgG 抗體。

【請求項36】

如請求項 35 之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。

【請求項37】

如請求項 1 至 36 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體為全長抗體。

【請求項38】

如請求項 1 至 26 及 35 至 37 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體為人抗體。

【請求項39】

如請求項 1 至 37 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體為人源化抗體。

【請求項40】

如請求項 1 至 39 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體抑制或阻斷 CD226 與 TIGIT 之交互作用。

【請求項41】

如請求項 1 至 26 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 TIGIT 單株抗體為替瑞利尤單抗 (tiragolumab)。

【請求項42】

如請求項 1 至 7 及 27 至 41 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【請求項43】

如請求項 1 至 7 及 27 至 41 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。

【請求項44】

如請求項 1 至 7 及 27 至 43 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，且該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。

【請求項45】

如請求項 1 至 7 及 27 至 44 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【請求項46】

如請求項 1 至 7 及 27 至 44 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列。

【請求項47】

如請求項 1 至 7 及 27 至 46 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。

【請求項48】

如請求項 1 至 7 及 27 至 45 及 47 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列，且該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。

【請求項49】

如請求項 1 至 7 及 27 至 44 及 46 至 47 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列，且該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。

【請求項50】

如請求項 1 至 7 及 27 至 49 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體為 IgG 抗體。

【請求項51】

如請求項 50 之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。

【請求項52】

如請求項 1 至 7 及 27 至 51 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體為全長抗體。

【請求項53】

如請求項 1 至 7 及 27 至 41 及 50 至 52 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體為人抗體。

【請求項54】

如請求項 1 至 7 及 27 至 52 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體為人源化抗體。

【請求項55】

如請求項 1 至 7 及 27 至 41 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體為阿替利珠單抗 (atezolizumab)。

【請求項56】

如請求項 1 至 55 中任一項之液體醫藥調配物，其中該調配物進一步包含穩定劑。

【請求項57】

如請求項 56 之液體醫藥調配物，其中該穩定劑係選自由以下所組成之群組：甲硫胺酸、甘胺酸、丙胺酸、脯胺酸、牛磺酸、甜菜鹼、章魚肉

鹼、麩胺酸、肌胺酸、γ-胺基丁酸及三甲胺-N-氧化物。

【請求項58】

如請求項 57 之液體醫藥調配物，其中該穩定劑為甲硫胺酸。

【請求項59】

如請求項 56 至 58 中任一項之液體醫藥調配物，其中該穩定劑之濃度為約 5 mM 至約 15 mM。

【請求項60】

如請求項 59 之液體醫藥調配物，其中該穩定劑之濃度為約 10 mM。

【請求項61】

如請求項 8 至 10 及 26 至 60 中任一項之液體醫藥調配物，其中該玻尿酸酶為重組人玻尿酸酶。

【請求項62】

如請求項 61 之液體醫藥調配物，其中該重組人玻尿酸酶為人可溶性 PH20 玻尿酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20。

【請求項63】

一種製成品，其包含如請求項 1 至 62 中任一項之液體醫藥調配物。

【請求項64】

如請求項 63 之製成品，其中該製成品為小瓶。

【請求項65】

如請求項 64 之製成品，其中該小瓶係以氯丁基彈性體塞子塞住。

【請求項66】

如請求項 63 之製成品，其中該製成品為預填充注射器。

【請求項67】

如請求項 63 之製成品，其中該製成品為注射泵。

【請求項68】

如請求項 63 至 67 中任一項之製成品，其中該成品包含約 3 mL 至約 30 mL 之該液體醫藥調配物。

【請求項69】

如請求項 68 之製成品，其中該成品包含約 10 mL 之該液體醫藥調配物。

【請求項70】

如請求項 68 之製成品，其中該成品包含約 7 mL 之該液體醫藥調配物。

【請求項71】

如請求項 68 之製成品，其中該成品包含約 6.5 mL 之該液體醫藥調配物。

【請求項72】

如請求項 68 之製成品，其中該成品包含約 21 mL 之該液體醫藥調配物。

【請求項73】

一種治療有需要之個體的癌症之方法，其包含向該個體投予治療有效量之如請求項 1 至 62 中任一項之液體醫藥調配物。

【請求項74】

一種如請求項 1 至 62 中任一項之液體醫藥調配物在製造用於治療有需要之個體的癌症之藥物中的用途。

【請求項75】

如請求項 1 至 62 中任一項之液體醫藥調配物，其用於治療有需要之個體的癌症。

【請求項76】

如請求項 73 之方法、如請求項 74 之用途或如請求項 75 之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物經靜脈內投予。

【請求項77】

如請求項 73 之方法、如請求項 74 之用途或如請求項 75 之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物經皮下投予。

【請求項78】

如請求項 76 或 77 之方法、如請求項 76 或 77 之用途或如請求項 76 或 77 之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物每三週投予一次 (Q3W)。

【請求項79】

如請求項 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如請求項 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如請求項 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、大腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、腎臟癌、肉瘤、卵巢癌、乳癌、子宮頸癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌 (esophageal cancer)、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、陰莖癌、神經膠質母細胞瘤、胸腺癌、食道癌 (esophageal carcinoma)、鼻咽癌、間皮瘤、肝癌、膽道癌、HPV 陽性癌、白血病、淋巴瘤、腦癌、神經內分泌癌、骨髓瘤、葶狀肉芽腫、梅克爾細胞癌 (Merkel cell cancer)、血液系統惡性腫瘤、錯配修復缺陷型 (deficient mismatch repair，dMMR) 癌症及高微衛星不穩定性 (microsatellite instability-high，MSI-H) 癌症。

【請求項80】

如請求項 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如請求項 74 及 76 至 78

中任一項之用途或如請求項 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：膀胱癌、肌肉侵襲性 (muscle-invasive) 膀胱癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、輸尿管尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、腎癌、腎盂癌、腎細胞癌、透明細胞腎癌、直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、多形性肉瘤、黏液性纖維肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、肺癌、非小細胞肺癌、輸卵管癌、腹膜癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、卵巢癌、子宮頸癌、子宮頸腺鱗狀癌 (cervical adenosquamous carcinoma)、乳癌、三陰性乳癌、HER2 陽性乳癌、HER2 陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、黃體激素受體陽性乳癌、管腔 B 型乳癌 (luminal B breast cancer)、淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、鼻型淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)、濾泡性淋巴瘤、陰莖癌、前列腺癌、去勢抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer)、子宮內膜癌、子宮癌、骨髓瘤、多發性骨髓瘤、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌 (Merkel cell carcinoma)、胰臟癌、肝細胞癌、胃癌、胃食道連接部腺癌 (gastroesophageal junction adenocarcinoma)、神經膠質母細胞瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、蕈狀肉芽腫、HPV 陽性癌、HPV 相關子宮頸癌、HPV 相關肛門鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、陰門癌、陰道癌、肛門癌、口咽癌、口咽鱗狀細胞癌、白血病、急性骨髓性白血病、骨癌、孤立性骨漿細胞瘤、鱗狀細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌、甲狀腺癌、微衛星穩定性/錯配修復完整型 (microsatellite stability/proficient mismatch repair，MSS/pMMR) 轉移性大腸直腸癌、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症、高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症、鼻型結外 NK/T 細胞淋巴瘤、神經內分泌癌、膽道癌、膽管癌及肝內膽管癌。

【請求項81】

如請求項 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如請求項 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如請求項 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：梅克爾細胞癌、尿路上皮癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌、黑色素瘤、何杰金氏 (Hodgkin's) 淋巴瘤、頭頸癌、大腸直腸癌、胃癌、子宮頸癌、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、皮膚鱗狀細胞癌、基底細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、食道癌、惡性胸膜間皮瘤、高腫瘤突變負荷 (TMB) 癌症、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症及高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。

【請求項82】

如請求項 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如請求項 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如請求項 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、支氣管癌、乳癌、三陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、HER2 陽性乳癌、小葉轉移性乳癌、導管型乳癌 (ductal breast carcinoma)、子宮頸癌、輸卵管癌、輸卵管漿液性腺癌、卵巢癌、卵巢子宮內膜樣腫瘤、卵巢漿液性腺癌、卵巢漿黏液性癌 (ovarian seromucinous carcinoma)、子宮癌、子宮內膜癌、皮膚癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌、頭頸癌、頭頸之鱗狀細胞癌、血液系統惡性腫瘤、白血病、骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球白血病、骨髓單核球白血病、甲狀腺癌 (thyroid cancer)、甲狀腺腺體癌 (thyroid gland carcinoma)、胸腺癌、神經內分泌癌、嗜鉻細胞瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、副神經節瘤、淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma)、B 細胞非何杰金氏淋巴瘤 (B-cell non-Hodgkin lymphoma)、非何杰金氏淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、彌漫

型大 B 細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、緣帶淋巴瘤、胰臟癌、胰臟導管型腺癌、直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、尿路癌、泌尿生殖系統癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、肉瘤、軟骨肉瘤、透明細胞肉瘤、脂肪肉瘤、黏液樣/圓形細胞脂肪肉瘤、滑膜肉瘤、肺泡軟部肉瘤、神經膠質肉瘤、子宮癌肉瘤、腎臟癌、非透明細胞腎臟癌、腎細胞癌、膀胱癌、尿路上皮癌、肌肉侵襲性膀胱癌、非肌肉侵襲性膀胱癌、HER2 陽性膀胱癌、膽囊癌、胃癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、胃腸癌、胃食道癌、胃食道連接部癌、HER2 陽性胃癌、原發性腹膜癌、皮膚鱗狀細胞癌、前列腺癌、前列腺腺癌、去勢抗性前列腺癌、泌尿生殖器癌、輸尿管尿路上皮癌、腎盂尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、闌尾癌、陰莖癌、肛管癌、肝細胞癌、肝膽癌、不可切除的肝臟和肝內膽管癌、膽道癌、膽管癌、肝內膽管癌、肝外膽管癌、HPV 相關癌症、HPV 相關肛門鱗狀細胞癌、HPV 相關子宮頸鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、鼻咽癌 (nasopharynx carcinoma)、鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma)、喉鱗狀細胞癌、下咽鱗狀細胞癌 (hypopharyngeal squamous cell carcinoma)、口腔鱗狀細胞癌及蕈狀肉芽腫。

【請求項83】

如請求項 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如請求項 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如請求項 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：尿路上皮癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌及黑色素瘤。

【請求項84】

如請求項 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如請求項 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如請求項 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該

癌症係選自由以下所組成之群組：多發性骨髓瘤、子宮頸癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、卵巢癌、鱗狀細胞癌、頭頸癌。

【請求項85】

如請求項 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如請求項 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如請求項 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：子宮頸癌、頭頸部之鱗狀細胞癌、頭頸癌、非小細胞肺癌、非鱗狀非小細胞肺癌、食道鱗狀細胞癌、食道癌、乳癌、三陰性乳癌、胃癌、胃食道連接部腺癌、多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、肝癌、膀胱癌、尿路上皮癌、胰臟癌及胰臟腺癌。

【請求項86】

如請求項 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如請求項 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如請求項 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症為實性瘤。

【請求項87】

如請求項 73 及 76 至 78 中任一項之方法、如請求項 74 及 76 至 78 中任一項之用途或如請求項 75 至 78 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症為血液癌症。

【請求項88】

一種治療有需要之個體的癌症之方法，其包含：向該個體投予治療有效量之如請求項 8 至 25 及依附於請求項 8 至 25 中任一項之 26 至 62 中任一項之液體醫藥調配物，且向該個體投予治療有效量之抗 PD-1 單株抗體或抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項89】

一種如請求項 8 至 25 及依附於請求項 8 至 25 中任一項之 26 至 62 中任一項之液體醫藥調配物及治療有效量之抗 PD-1 單株抗體或抗 PD-L1 單株抗體在製造用於治療有需要之個體的癌症之藥物中的用途。

【請求項90】

如請求項 8 至 25 及依附於請求項 8 至 25 中任一項之 26 至 62 中任一項之液體醫藥調配物及治療有效量之抗 PD-1 單株抗體或抗 PD-L1 單株抗體，其用於治療有需要之個體的癌症。

【請求項91】

如請求項 88 之方法、如請求項 89 之用途或如請求項 90 之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物及該抗 PD-1 單株抗體或抗 PD-L1 單株抗體係同時投予。

【請求項92】

如請求項 88 或 91 之方法、如請求項 89 或 91之用途或如請求項 90 或 91 之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物及該抗 PD-1 單株抗體或抗 PD-L1 單株抗體係在投予該個體之前 24 小時或更少時間內混合。

【請求項93】

如請求項 92 之方法、如請求項 92 之用途或如請求項 92 之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物及該抗 PD-1 單株抗體或抗 PD-L1 單株抗體係在投予該個體期間混合。

【請求項94】

如請求項 88 及 91 至 93 中任一項之方法、如請求項 89 及 91 至 93 中任一項之用途或如請求項 90 至 93 中任一項之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物經靜脈內投予。

【請求項95】

如請求項 88 及 91 至 93 中任一項之方法、如請求項 89 及 91 至 93 中任一項之用途或如請求項 90 至 93 中任一項之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物經皮下投予。

【請求項96】

如請求項 94 或 95 之方法、如請求項 94 或 95 之用途或如請求項 94 或 95 之液體醫藥調配物，其中該液體醫藥調配物每三週投予一次 (Q3W)。

【請求項97】

如請求項 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如請求項 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如請求項 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、大腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、腎臟癌、肉瘤、卵巢癌、乳癌、子宮頸癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、陰莖癌、神經膠質母細胞瘤、胸腺癌、食道癌 (esophageal carcinoma)、鼻咽癌、間皮瘤、肝癌、膽道癌、HPV 陽性癌、白血病、淋巴瘤、腦癌、神經內分泌癌、骨髓瘤、葶狀肉芽腫、梅克爾細胞癌、血液系統惡性腫瘤、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症及高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。

【請求項98】

如請求項 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如請求項 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如請求項 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：膀胱癌、肌肉侵襲性膀胱癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、輸尿管尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、腎癌、腎盂癌、腎細胞癌、透明細胞腎癌、直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、肉瘤、骨

肉瘤、平滑肌肉瘤、多形性肉瘤、黏液性纖維肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、肺癌、非小細胞肺癌、輸卵管癌、腹膜癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、卵巢癌、子宮頸癌、子宮頸腺鱗狀癌、乳癌、三陰性乳癌、HER2 陽性乳癌、HER2 陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、黃體激素受體陽性乳癌、管腔 B 型乳癌、淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、鼻型淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、陰莖癌、前列腺癌、去勢抗性前列腺癌、子宮內膜癌、子宮癌、骨髓瘤、多發性骨髓瘤、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌、胰臟癌、肝細胞癌、胃癌、胃食道連接部腺癌、神經膠質母細胞瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、蕈狀肉芽腫、HPV 陽性癌、HPV 相關子宮頸癌、HPV 相關肛門鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、陰門癌、陰道癌、肛門癌、口咽癌、口咽鱗狀細胞癌、白血病、急性骨髓性白血病、骨癌、孤立性骨漿細胞瘤、鱗狀細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌、甲狀腺癌、微衛星穩定性/錯配修復完整型 (MSS/pMMR) 轉移性大腸直腸癌、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症、高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症、鼻型結外 NK/T 細胞淋巴瘤、神經內分泌癌、膽道癌、膽管癌及肝內膽管癌。

【請求項99】

如請求項 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如請求項 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如請求項 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：梅克爾細胞癌、尿路上皮癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌、黑色素瘤、何杰金氏淋巴瘤、頭頸癌、大腸直腸癌、胃癌、子宮頸癌、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、皮膚鱗狀細胞癌、基底細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、食道癌、惡性胸膜間皮瘤、高腫瘤突變負荷 (TMB) 癌症、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌

症及高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。

【請求項100】

如請求項 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如請求項 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如請求項 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、支氣管癌、乳癌、三陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、HER2 陽性乳癌、小葉轉移性乳癌、導管型乳癌、子宮頸癌、輸卵管癌、輸卵管漿液性腺癌、卵巢癌、卵巢子宮內膜樣腫瘤、卵巢漿液性腺癌、卵巢漿黏液性癌、子宮癌、子宮內膜癌、皮膚癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌、頭頸癌、頭頸之鱗狀細胞癌、血液系統惡性腫瘤、白血病、骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球白血病、骨髓單核球白血病、甲狀腺癌、甲狀腺腺體癌、胸腺癌、神經內分泌癌、嗜鉻細胞瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、副神經節瘤、淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、B 細胞非何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、彌漫型大 B 細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、緣帶淋巴瘤、胰臟癌、胰臟導管型腺癌、直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、尿路癌、泌尿生殖系統癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、肉瘤、軟骨肉瘤、透明細胞肉瘤、脂肪肉瘤、黏液樣/圓形細胞脂肪肉瘤、滑膜肉瘤、肺泡軟部肉瘤、神經膠質肉瘤、子宮癌肉瘤、腎臟癌、非透明細胞腎臟癌、腎細胞癌、膀胱癌、尿路上皮癌、肌肉侵襲性膀胱癌、非肌肉侵襲性膀胱癌、HER2 陽性膀胱癌、膽囊癌、胃癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、胃腸癌、胃食道癌、胃食道連接部癌、HER2 陽性胃癌、原發性腹膜癌、皮膚鱗狀細胞癌、前列腺癌、前列腺腺癌、去勢抗性前列腺癌、泌尿生殖器癌、輸尿管尿路上皮癌、腎盂尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、闌尾癌、陰莖癌、肛管癌、肝細胞癌、肝膽癌、不可切除的肝臟和

肝內膽管癌、膽道癌、膽管癌、肝內膽管癌、肝外膽管癌、HPV 相關癌症、HPV 相關肛門鱗狀細胞癌、HPV 相關子宮頸鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、鼻咽癌 (nasopharynx carcinoma)、鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma)、喉鱗狀細胞癌、下咽鱗狀細胞癌、口腔鱗狀細胞癌及蕈狀肉芽腫。

【請求項101】

如請求項 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如請求項 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如請求項 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：尿路上皮癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌及黑色素瘤。

【請求項102】

如請求項 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如請求項 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如請求項 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：多發性骨髓瘤、子宮頸癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、卵巢癌、鱗狀細胞癌、頭頸癌。

【請求項103】

如請求項 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如請求項 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如請求項 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：子宮頸癌、頭頸部之鱗狀細胞癌、頭頸癌、非小細胞肺癌、非鱗狀非小細胞肺癌、食道鱗狀細胞癌、食道癌、乳癌、三陰性乳癌、胃癌、胃食道連接部腺癌、多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、肝癌、膀胱癌、尿路上皮癌、胰臟癌及胰臟腺癌。

【請求項104】

如請求項 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如請求項 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如請求項 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症為實性瘤。

【請求項105】

如請求項 88 及 91 至 96 中任一項之方法、如請求項 89 及 91 至 96 中任一項之用途或如請求項 90 至 96 中任一項之液體醫藥調配物，其中該癌症為血液癌症。

【請求項106】

如請求項 88 及 91 至 105 中任一項之方法、如請求項 89 及 91 至 105 中任一項之用途或如請求項 90 至 105 中任一項之液體醫藥調配物，其中該方法包含投予抗 PD-1 抗體。

【請求項107】

如請求項 88 及 91 至 105 中任一項之方法、如請求項 89 及 91 至 105 中任一項之用途或如請求項 90 至 105 中任一項之液體醫藥調配物，其中該方法包含投予抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項108】

如請求項 107 之方法、如請求項 107 之用途或如請求項 107 之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體係選自由以下所組成之群組：阿替利珠單抗 (MPDL3280A)、度伐魯單抗 (durvalumab) (MEDI4736)、阿維魯單抗 (avelumab) 及 MDX-1105。

【請求項109】

如請求項 107 之方法、如請求項 107 之用途或如請求項 107 之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-

H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【請求項110】

如請求項 109 之方法、如請求項 109 之用途或如請求項 109 之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【請求項111】

如請求項 109 或 110 之方法、如請求項 109 或 110 之用途或如請求項 109 或 110 之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。

【請求項112】

如請求項 109 至 111 中任一項之方法，如請求項 109 至 111 中任一項之用途或如請求項 109 至 111 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，且該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。

【請求項113】

如請求項 88 及 91 至 112 中任一項之方法、如請求項 89 及 91 至 112 中任一項之用途或如請求項 90 至 112 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為 IgG 抗體。

【請求項114】

如請求項 113 之方法、如請求項 113 之用途或如請求項 113 之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為 IgG1 或

IgG4 抗體。

【請求項115】

如請求項 88 及 91 至 114 中任一項之方法、如請求項 89 及 91 至 114 中任一項之用途或如請求項 90 至 114 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為全長抗體。

【請求項116】

如請求項 88、91 至 107 及 113 至 115 中任一項之方法、如請求項 89、91 至 107 及 113 至 115 中任一項之用途或如請求項 90 至 107 及 113 至 115 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為人抗體。

【請求項117】

如請求項 88、91 至 107 及 109 至 115 中任一項之方法、如請求項 89、91 至 107 及 109 至 115 中任一項之用途或如請求項 90 至 107 及 109 至 115 中任一項之液體醫藥調配物，其中該抗 PD-L1 單株抗體或抗 PD-1 單株抗體為人源化抗體。

【請求項118】

一種製成品，其包含調配物，該調配物包含 18 mg/mL 至 176 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體。

【請求項119】

如請求項 118 之製成品，其中該調配物包含 144 mg/mL 至 176 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體。

【請求項120】

如請求項 118 或 119 之製成品，其中該調配物包含 160 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體。

【請求項121】

如請求項 118 至 120 中任一項之製成品，其中該製成品進一步包含含有抗 PD-L1 單株抗體的調配物。

【請求項122】

如請求項 121 之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體為阿替利珠單抗。

【請求項123】

一種製成品，其包含調配物，該調配物包含：

(a) 30 mg/mL 至 60 mg/mL 之抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 60 mg/mL 至 120 mg/mL 之抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項124】

如請求項 123 之製成品，其中該調配物包含：

(a) 35 mg/mL 至 55 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 70 mg/mL 至 110 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項125】

如請求項 123 或 124 之製成品，其中該調配物包含：

(a) 30 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 60 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項126】

如請求項 123 或 124 之製成品，其中該調配物包含：

(a) 35 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 70 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項127】

如請求項 123 或 124 之製成品，其中該調配物包含：

(a) 40 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 80 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項128】

如請求項 123 或 124 之製成品，其中該調配物包含：

(a) 45 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 90 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項129】

如請求項 123 或 124 之製成品，其中該調配物包含：

(a) 50 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 100 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項130】

如請求項 123 或 124 之製成品，其中該調配物包含：

(a) 55 mg/mL 之該抗 TIGIT 單株抗體；以及

(b) 110 mg/mL 之該抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項131】

一種製成品，其包含調配物，該調配物包含 880 mg 之抗 TIGIT 單株抗體。

【請求項132】

如請求項 131 之製成品，其中該調配物進一步包含 1875 mg 或 2000 mg 之抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項133】

如請求項 131 之製成品，其中該調配物進一步包含 1875 mg 之抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項134】

如請求項 131 之製成品，其中該調配物進一步包含 2000 mg 之抗 PD-

L1 單株抗體。

【請求項135】

如請求項 131 至 134 中任一項之製成品，其中該調配物進一步包含抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項136】

如請求項 131 至 135 中任一項之製成品，其中該調配物進一步包含玻尿酸酶。

【請求項137】

一種製成品，其包含調配物，該調配物包含 880 mg 之抗 TIGIT 單株抗體及 1875 mg 或 2000 mg 之抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項138】

如請求項 137 之製成品，其中該調配物進一步包含玻尿酸酶。

【請求項139】

如請求項 118 至 137 中任一項之製成品，其中該調配物進一步包含玻尿酸酶，且其中該玻尿酸酶之濃度為 500 U/mL 至 2600 U/mL。

【請求項140】

如請求項 139 之製成品，其中該玻尿酸酶之濃度為 1400 U/mL 至 2600 U/mL。

【請求項141】

如請求項 139 或 140 之製成品，其中該玻尿酸酶之濃度為 2000 U/mL。

【請求項142】

如請求項 139 至 141 中任一項之製成品，其中該玻尿酸酶為重組人玻尿酸酶。

【請求項143】

如請求項 142 之製成品，其中該重組玻尿酸酶為人可溶性 PH20 玻尿酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20。

【請求項144】

一種製成品，其包含皮下投予裝置，該皮下投予裝置容納且向患者遞送 880 mg 固定劑量之抗 TIGIT 單株抗體。

【請求項145】

如請求項 144 之製成品，其中該皮下投予裝置進一步容納且向該患者遞送 1875 mg 或 2000 mg 固定劑量之抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項146】

如請求項 145 之製成品，其中該皮下投予裝置進一步容納且向該患者遞送 1875 mg 固定劑量之抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項147】

如請求項 145 之製成品，其中該皮下投予裝置進一步容納且向該患者遞送 2000 mg 固定劑量之抗 PD-L1 單株抗體。

【請求項148】

如請求項 144 至 147 中任一項之製成品，其中該皮下投予裝置進一步容納且向該患者遞送玻尿酸酶。

【請求項149】

如請求項 148 之製成品，其中該玻尿酸酶為人可溶性 PH20 玻尿酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20。

【請求項150】

如請求項 144 至 149 中任一項之製成品，其中該皮下投予裝置係選自由以下所組成之群組：注射器、注射泵、注射裝置、輸液泵、注射筆、

無針裝置、自動注射器及皮下貼片遞送系統。

【請求項151】

如請求項 144 至 150 中任一項之製成品，其中該皮下投予裝置為注射器。

【請求項152】

如請求項 144 至 150 之製成品，其中該皮下投予裝置為注射泵。

【請求項153】

如請求項 118 至 152 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【請求項154】

如請求項 118 至 153 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 或 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

【請求項155】

如請求項 118 至 154 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【請求項156】

如請求項 118 至 155 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 或 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【請求項157】

如請求項 118 至 156 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 18 或 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列。

【請求項158】

如請求項 118 至 156 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 19 或 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列。

【請求項159】

如請求項 118 至 158 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。

【請求項160】

如請求項 118 至 157 及 159 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 18 或 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，且該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。

【請求項161】

如請求項 118 至 156 及 158 至 159 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 19 或 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列，且該抗 TIGIT 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列。

【請求項162】

如請求項 121 及 123 至 161 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；HVR-L2，

其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【請求項163】

如請求項 121 及 123 至 162 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【請求項164】

如請求項 121 及 123 至 163 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。

【請求項165】

如請求項 121 及 123 至 164 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，且該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。

【請求項166】

如請求項 121 及 123 至 165 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【請求項167】

如請求項 121 及 123 至 165 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列。

【請求項168】

如請求項 121 及 123 至 167 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。

【請求項169】

如請求項 121、123 至 166 及 168 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列，且該抗 PD-L1

單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。

【請求項170】

如請求項 121、123 至 165 及 167 至 168 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體之該重鏈包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列，且該抗 PD-L1 單株抗體之該輕鏈包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列。

【請求項171】

如請求項 118 至 170 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體為 IgG 抗體。

【請求項172】

如請求項 171 之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。

【請求項173】

如請求項 118 至 172 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體為全長抗體。

【請求項174】

如請求項 118 至 152 及 162 至 173 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體為人抗體。

【請求項175】

如請求項 118 至 173 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體為人源化抗體。

【請求項176】

如請求項 118 至 175 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 單株抗體抑制或阻斷 CD226 與 TIGIT 之交互作用。

【請求項177】

如請求項 118 至 152 及 162 至 170 中任一項之製成品，其中該抗 TIGIT 抗體為替瑞利尤單抗。

【請求項178】

如請求項 121 及 123 至 177 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體為 IgG 抗體。

【請求項179】

如請求項 178 之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。

【請求項180】

如請求項 121 及 123 至 179 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體為全長抗體。

【請求項181】

如請求項 121、123 至 161 及 171 至 180 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體為人抗體。

【請求項182】

如請求項 121 及 123 至 180 中任一項之製成品，其中該抗 PD-L1 單株抗體為人源化抗體。

【請求項183】

如請求項 118 至 182 中任一項之製成品，其中該製成品為小瓶。

【請求項184】

如請求項 183 之製成品，其中該小瓶為單劑量小瓶。

【請求項185】

如請求項 183 或 184 之製成品，其中該小瓶係以氯丁基彈性體塞子塞住。

【請求項186】

如請求項 118 至 182 中任一項之製成品，其中該製成品為預填充注射器。

【請求項187】

如請求項 118 至 182 中任一項之製成品，其中該製成品為注射泵。

【請求項188】

如請求項 118 至 182 中任一項之製成品，其中該製成品為皮下投予裝置。

【請求項189】

如請求項 188 之製成品，其中該皮下投予裝置係選自由以下所組成之群組：注射器、注射泵、注射裝置、輸液泵、注射筆、無針裝置、自動注射器及皮下貼片遞送系統。

【請求項190】

如請求項 118 至 189 中任一項之製成品，其中該成品包含約 3 mL 至約 60 mL 之該抗 TIGIT 單株抗體，以及玻尿酸酶、組胺酸緩衝液、蔗糖及聚山梨醇酯 20 中之一者或多者。

【請求項191】

如請求項 190 之製成品，其中該成品包含約 10 mL 之該抗 TIGIT 單株抗體，以及玻尿酸酶、組胺酸緩衝液、蔗糖及聚山梨醇酯 20 中之一者或多者。

【請求項192】

如請求項 190 之製成品，其中該成品包含約 7 mL 之該抗 TIGIT 單株抗體，以及玻尿酸酶、組胺酸緩衝液、蔗糖及聚山梨醇酯 20 中之一者或多者。

【請求項193】

如請求項 190 之製成品，其中該成品包含約 6.5 mL 之該抗 TIGIT 單株抗體，以及玻尿酸酶、組胺酸緩衝液、蔗糖及聚山梨醇酯 20 中之一者或多者。

【請求項194】

如請求項 190 之製成品，其中該成品包含約 21 mL 之該抗 TIGIT 單株抗體，以及玻尿酸酶、組胺酸緩衝液、蔗糖及聚山梨醇酯 20 中之一者或多者。

【請求項195】

一種治療有需要之個體的癌症之方法，其包含向該個體投予治療有效量之包含在如請求項 118 至 194 中任一項之製成品中的該調配物。

【請求項196】

如請求項 195 之方法，其中該調配物經靜脈內投予。

【請求項197】

如請求項 195 之方法，其中該調配物經皮下投予。

【請求項198】

如請求項 195 至 197 中任一項之方法，其中該調配物每三週投予一次 (Q3W)。

【請求項199】

如請求項 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、大腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、腎臟癌、肉瘤、卵巢癌、乳癌、子宮頸癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮癌、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、陰莖癌、神

經膠質母細胞瘤、胸腺癌、食道癌 (esophageal carcinoma)、鼻咽癌、間皮瘤、肝癌、膽道癌、HPV 陽性癌、白血病、淋巴瘤、腦癌、神經內分泌癌、骨髓瘤、蕈狀肉芽腫、梅克爾細胞癌、血液系統惡性腫瘤、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症及高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。

【請求項200】

如請求項 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：膀胱癌、肌肉侵襲性膀胱癌、尿路上皮癌、輸尿管癌、尿道癌、輸尿管尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、腎癌、腎盂癌、腎細胞癌、透明細胞腎癌、直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、多形性肉瘤、黏液性纖維肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、肺癌、非小細胞肺癌、輸卵管癌、腹膜癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、卵巢癌、子宮頸癌、子宮頸腺鱗狀癌、乳癌、三陰性乳癌、HER2 陽性乳癌、HER2 陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、黃體激素受體陽性乳癌、管腔 B 型乳癌、淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、鼻型淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、陰莖癌、前列腺癌、去勢抗性前列腺癌、子宮內膜癌、子宮癌、骨髓瘤、多發性骨髓瘤、頭頸癌、前列腺癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌、胰臟癌、肝細胞癌、胃癌、胃食道連接部腺癌、神經膠質母細胞瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、蕈狀肉芽腫、HPV 陽性癌、HPV 相關子宮頸癌、HPV 相關肛門鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、陰門癌、陰道癌、肛門癌、口咽癌、口咽鱗狀細胞癌、白血病、急性骨髓性白血病、骨癌、孤立性骨漿細胞瘤、鱗狀細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌、甲狀腺癌、微衛星穩定性/錯配修復完整型 (MSS/pMMR) 轉移性大腸直腸癌、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症、高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症、鼻型結外 NK/T 細

胞淋巴瘤、神經內分泌癌、膽道癌、膽管癌及肝內膽管癌。

【請求項201】

如請求項 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：梅克爾細胞癌、尿路上皮癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌、黑色素瘤、何杰金氏淋巴瘤、頭頸癌、大腸直腸癌、胃癌、子宮頸癌、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、皮膚鱗狀細胞癌、基底細胞癌、膀胱癌、子宮內膜癌、食道癌、惡性胸膜間皮瘤、高腫瘤突變負荷 (TMB) 癌症、錯配修復缺陷型 (dMMR) 癌症及高微衛星不穩定性 (MSI-H) 癌症。

【請求項202】

如請求項 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：肺癌、非小細胞肺癌、支氣管癌、乳癌、三陰性乳癌、雌激素受體陽性乳癌、HER2 陽性乳癌、小葉轉移性乳癌、導管型乳癌、子宮頸癌、輸卵管癌、輸卵管漿液性腺癌、卵巢癌、卵巢子宮內膜樣腫瘤、卵巢漿液性腺癌、卵巢漿黏液性癌、子宮癌、子宮內膜癌、皮膚癌、黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、梅克爾細胞癌、頭頸癌、頭頸之鱗狀細胞癌、血液系統惡性腫瘤、白血病、骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球白血病、骨髓單核球白血病、甲狀腺癌、甲狀腺腺體癌、胸腺癌、神經內分泌癌、嗜鉻細胞瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、副神經節瘤、淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、B 細胞非何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、彌漫型大 B 細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、緣帶淋巴瘤、胰臟癌、胰臟導管型腺癌、直腸癌、大腸癌、大腸直腸癌、尿路癌、泌尿生殖系統癌、間皮瘤、胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤、肉瘤、軟骨肉瘤、透明細胞肉瘤、脂肪肉瘤、黏液樣/圓形細胞脂肪肉瘤、滑膜肉

瘤、肺泡軟部肉瘤、神經膠質肉瘤、子宮癌肉瘤、腎臟癌、非透明細胞腎臟癌、腎細胞癌、膀胱癌、尿路上皮癌、肌肉侵襲性膀胱癌、非肌肉侵襲性膀胱癌、HER2 陽性膀胱癌、膽囊癌、胃癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、胃腸癌、胃食道癌、胃食道連接部癌、HER2 陽性胃癌、原發性腹膜癌、皮膚鱗狀細胞癌、前列腺癌、前列腺腺癌、去勢抗性前列腺癌、泌尿生殖器癌、輸尿管尿路上皮癌、腎盂尿路上皮癌、尿道尿路上皮癌、闌尾癌、陰莖癌、肛管癌、肝細胞癌、肝膽癌、不可切除的肝臟和肝內膽管癌、膽道癌、膽管癌、肝內膽管癌、肝外膽管癌、HPV 相關癌症、HPV 相關肛門鱗狀細胞癌、HPV 相關子宮頸鱗狀細胞癌、HPV 相關陰莖鱗狀細胞癌、HPV 相關陰門鱗狀細胞癌、鼻咽癌 (nasopharynx carcinoma)、鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma)、喉鱗狀細胞癌、下咽鱗狀細胞癌、口腔鱗狀細胞癌及葶狀肉芽腫。

【請求項203】

如請求項 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：尿路上皮癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、乳癌、三陰性乳癌、肝細胞癌及黑色素瘤。

【請求項204】

如請求項 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：多發性骨髓瘤、子宮頸癌、食道癌、食道鱗狀細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、卵巢癌、鱗狀細胞癌、頭頸癌。

【請求項205】

如請求項 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：子宮頸癌、頭頸之鱗狀細胞癌、頭頸癌、非小細胞肺癌、非

鱗狀非小細胞肺癌、食道鱗狀細胞癌、食道癌、乳癌、三陰性乳癌、胃癌、胃食道連接部腺癌、多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、肝癌、膀胱癌、尿路上皮癌、胰臟癌及胰臟腺癌。

【請求項206】

如請求項 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症為實性瘤。

【請求項207】

如請求項 195 至 198 中任一項之方法，其中該癌症為血液癌症。

[(發明]圖式)

脂肪酸產生 (ng/mL/週)		
溫度	月桂酸	肉豆蔻酸
25°C	49.7	23.8
40°C	203.7	151.9

圖 1A

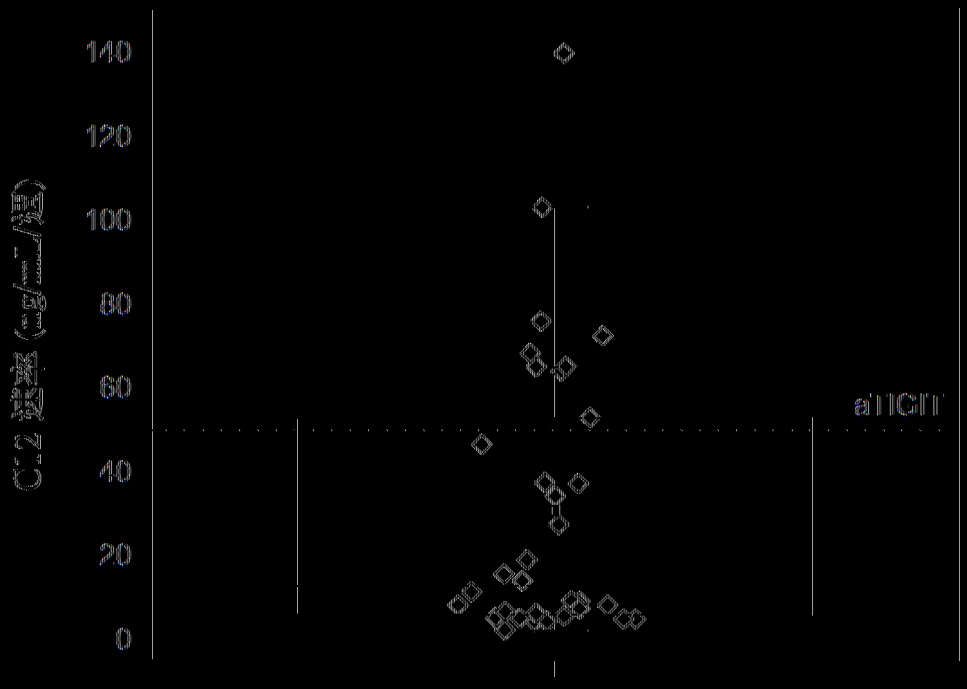


圖 1B

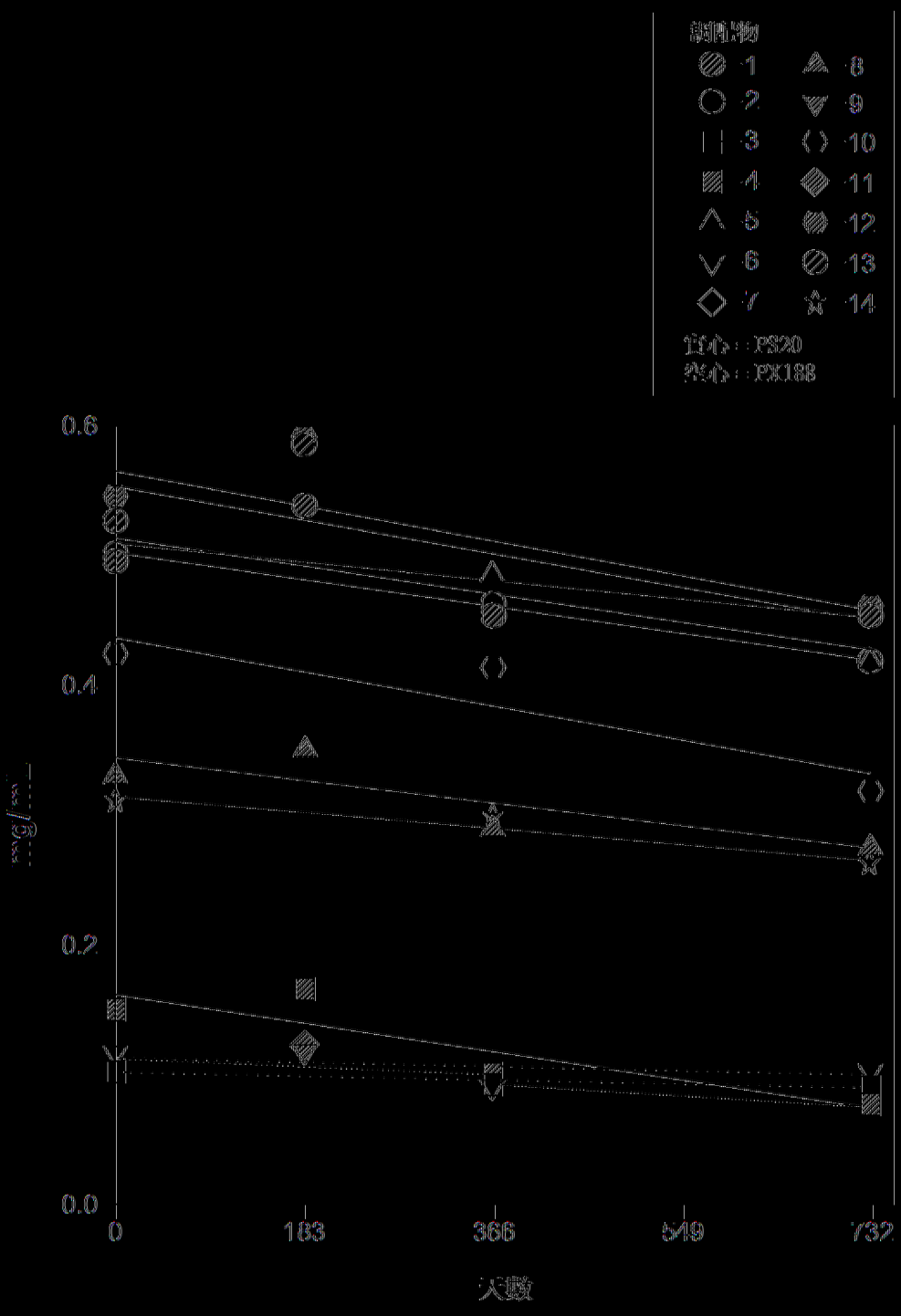

試料
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
：PS20
：PX188
0.6
0.4
0.2
0.0
0
183
366
549
732
日数

圖 2A

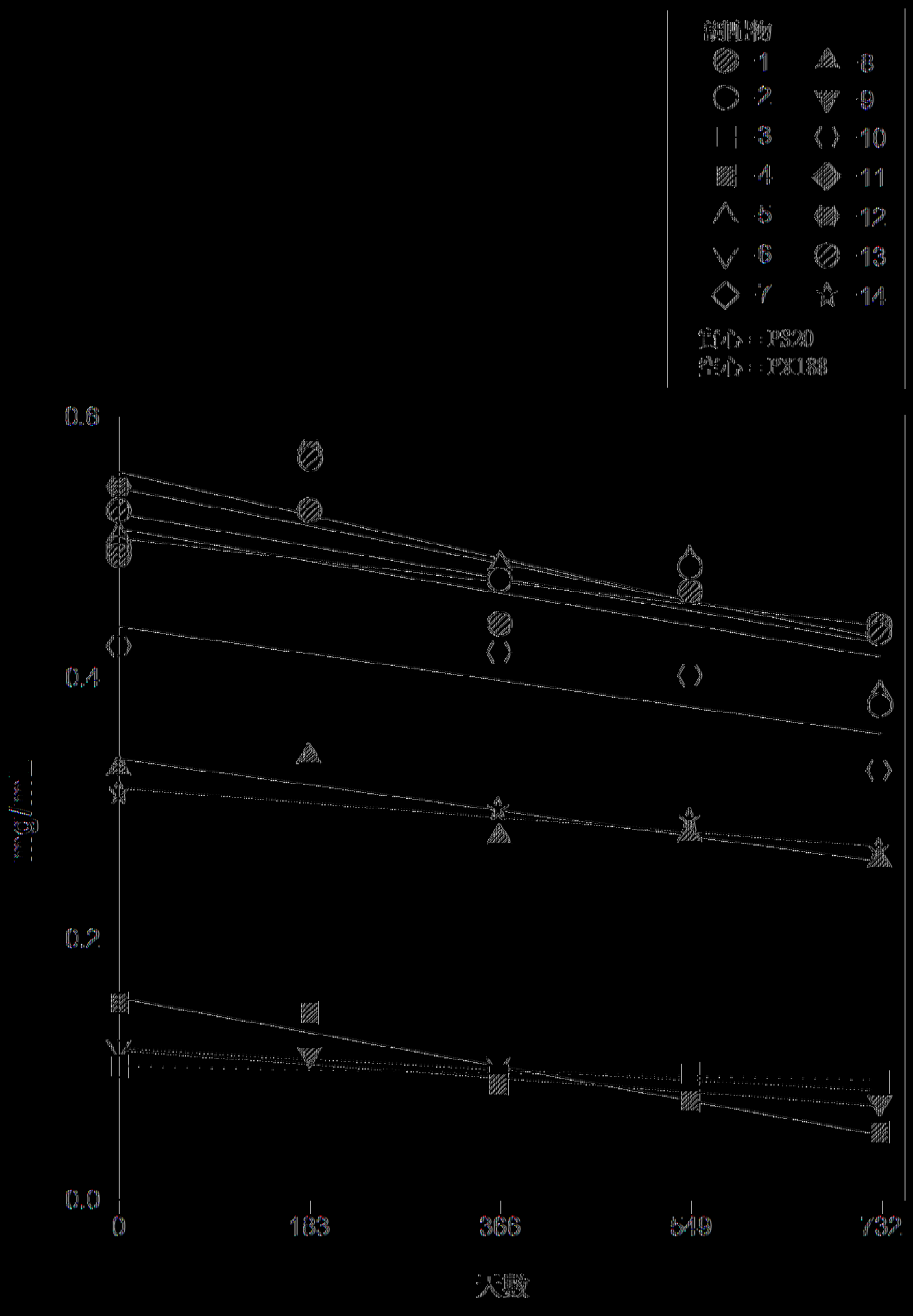

細胞株
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
黃心：PS20
綠心：PX188
0.6
0.4
0.2
0.0
0
183
366
549
732
天數

圖 2B

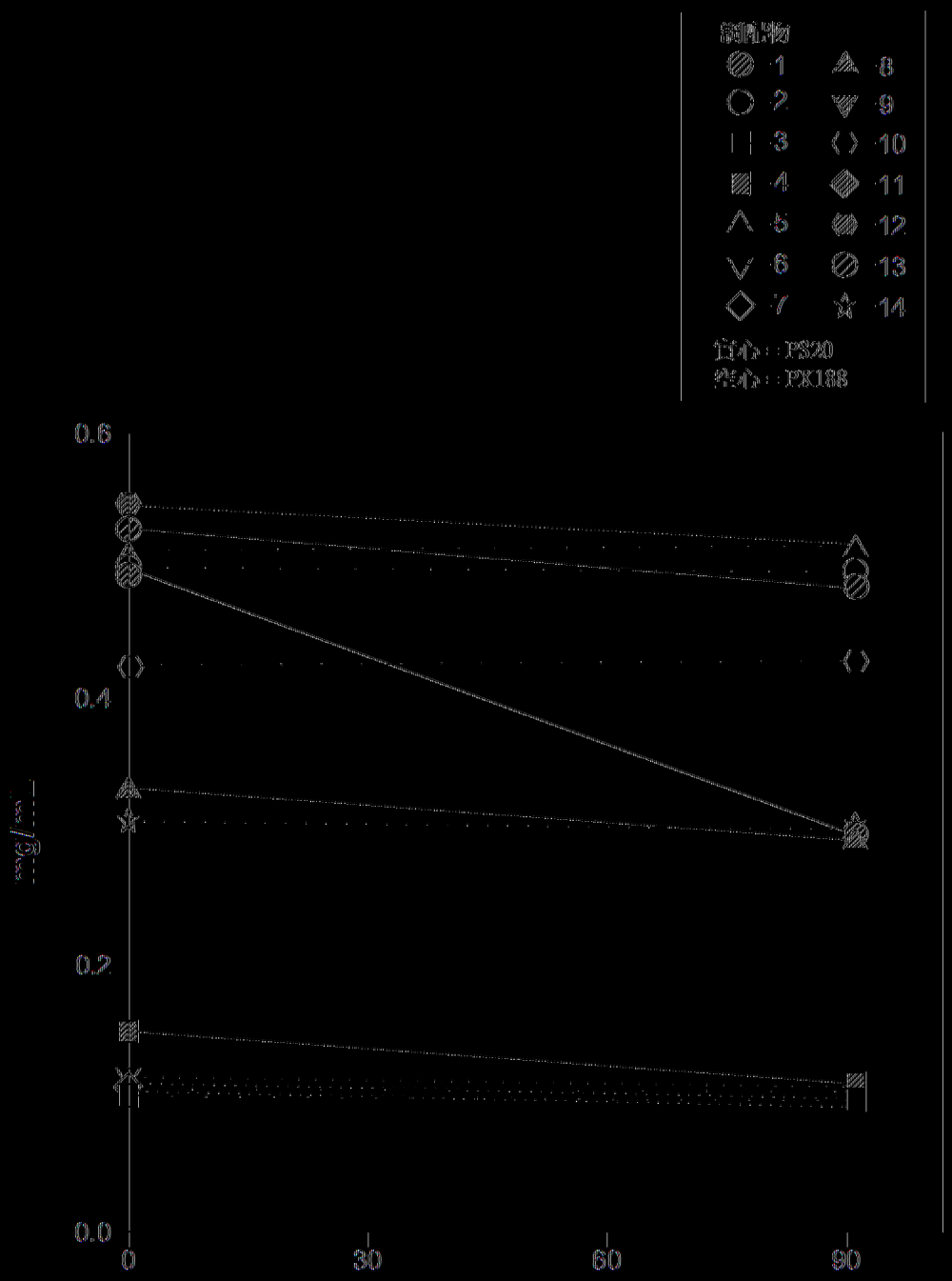

細胞物
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
黃心：PS20
紫心：PX188
0.6
0.4
0.2
0.0
0
30
60
90
天數

圖 2C

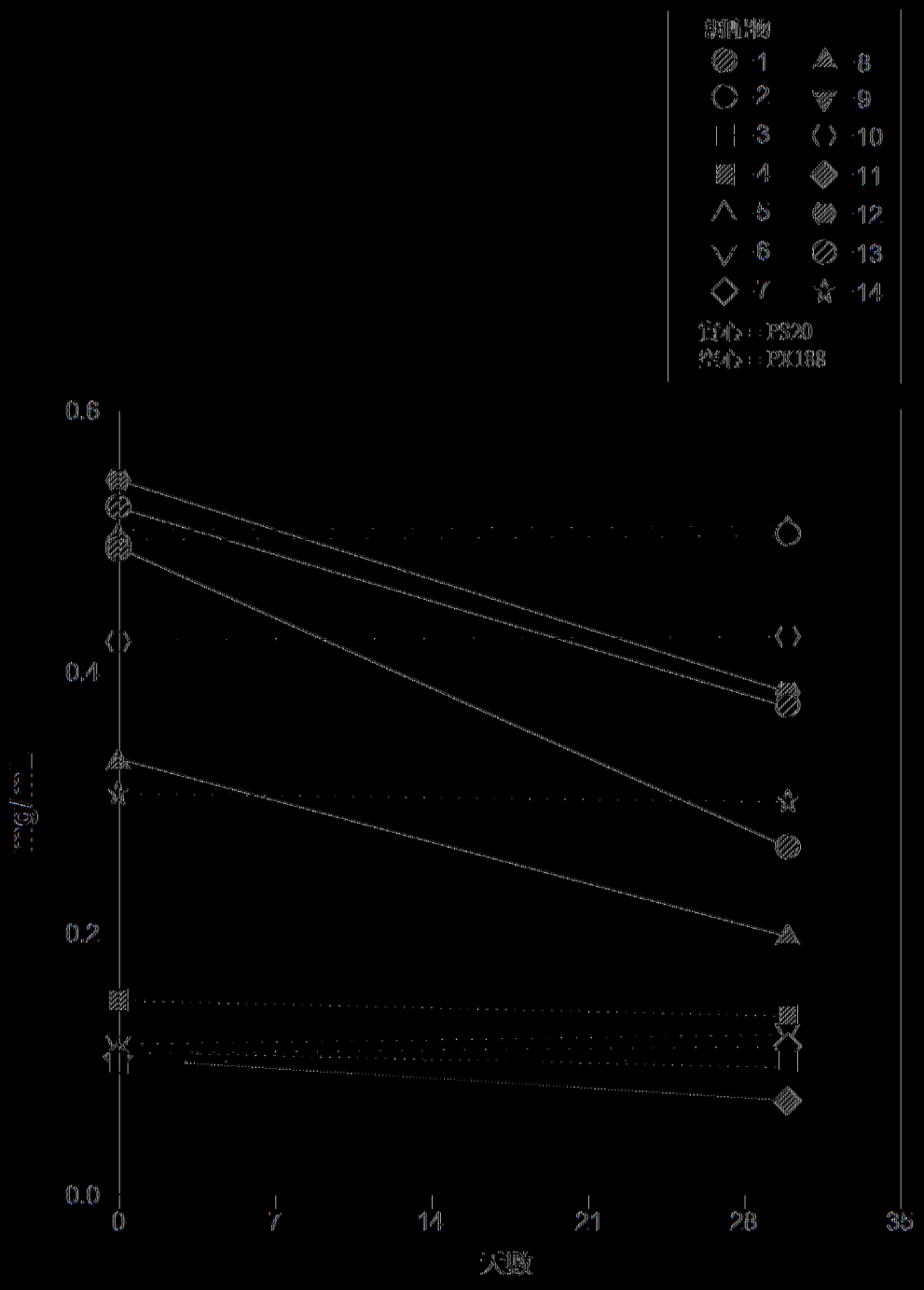

調乳物
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
PS20
PX188
0.6
0.4
0.2
0.0
0
7
14
21
28
35
天數

圖 2D

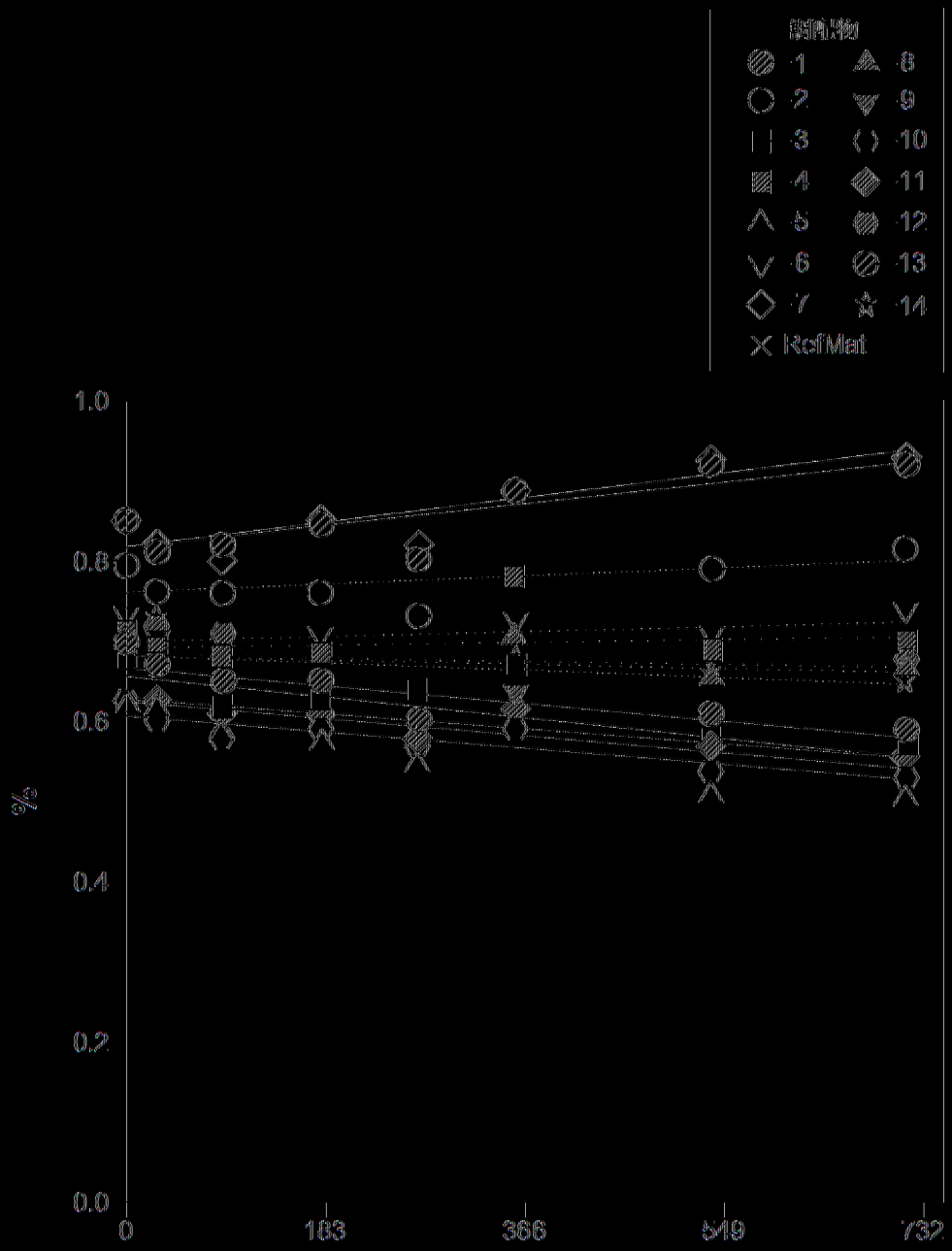

試料物
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
RefMat
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
%
0
183
366
549
732
天数

圖 3A.1

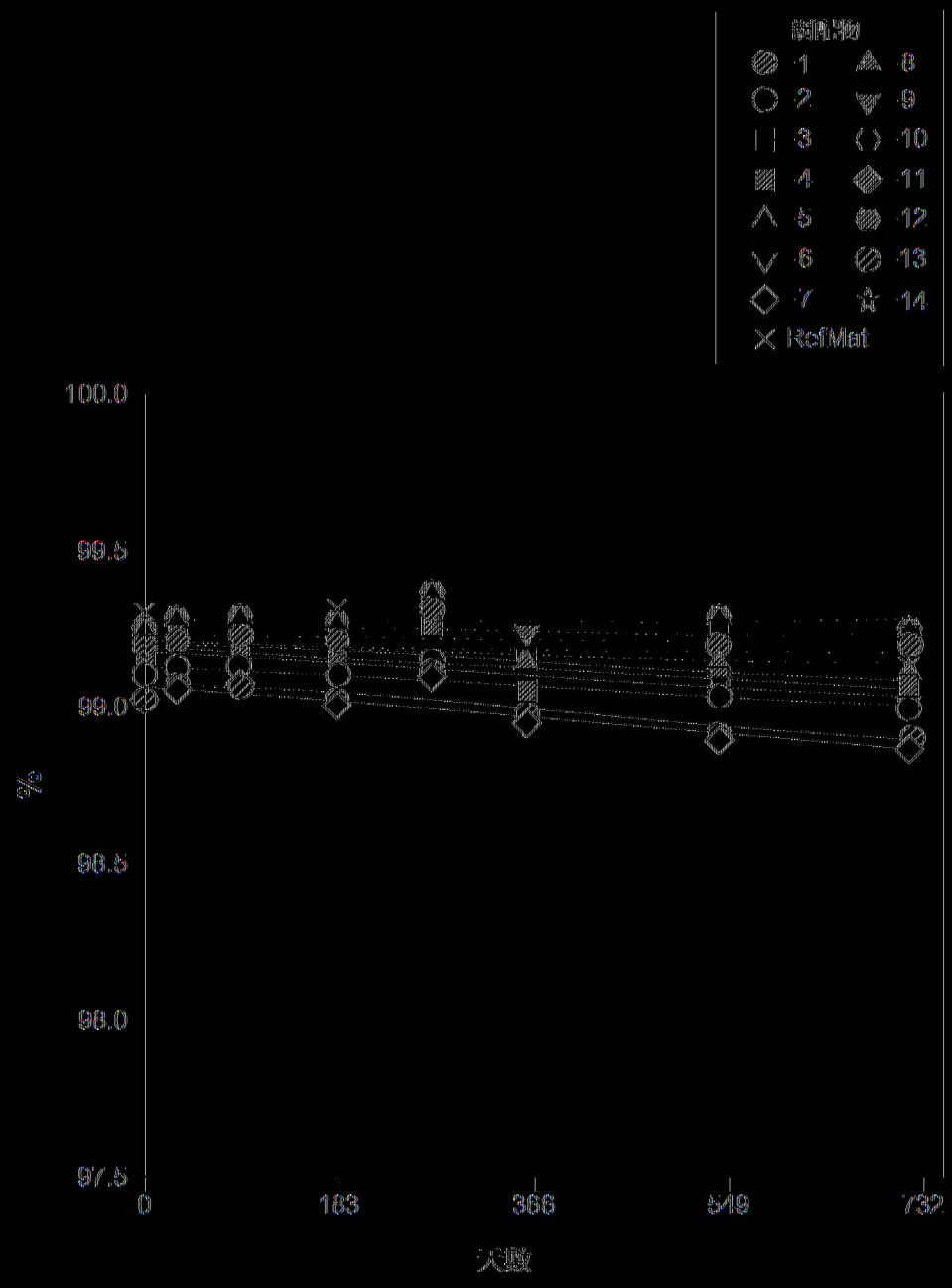

試料
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
RefMat
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
97.5
%
0
183
366
549
732
次數

圖 3A.10

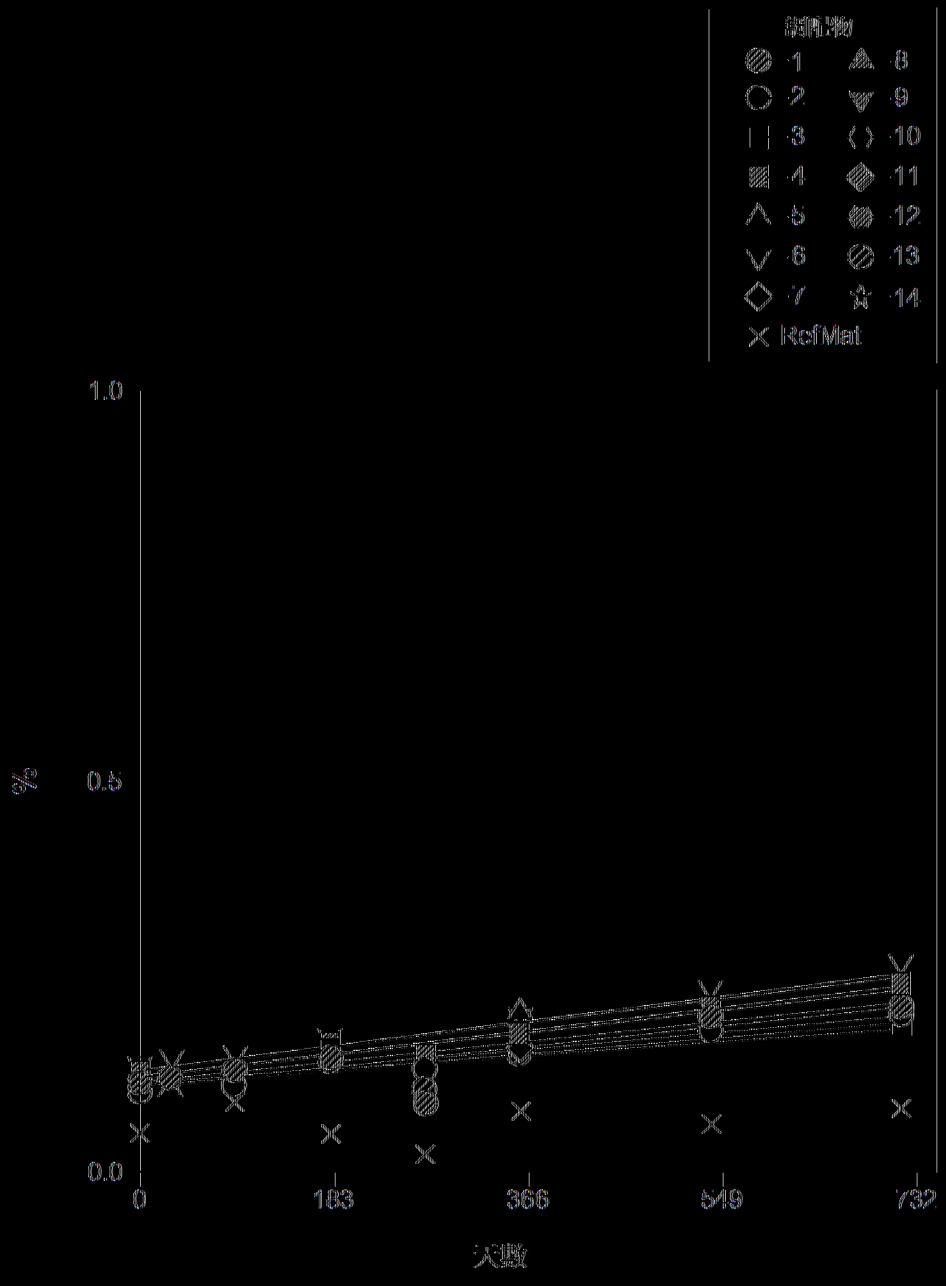


圖 3A,100

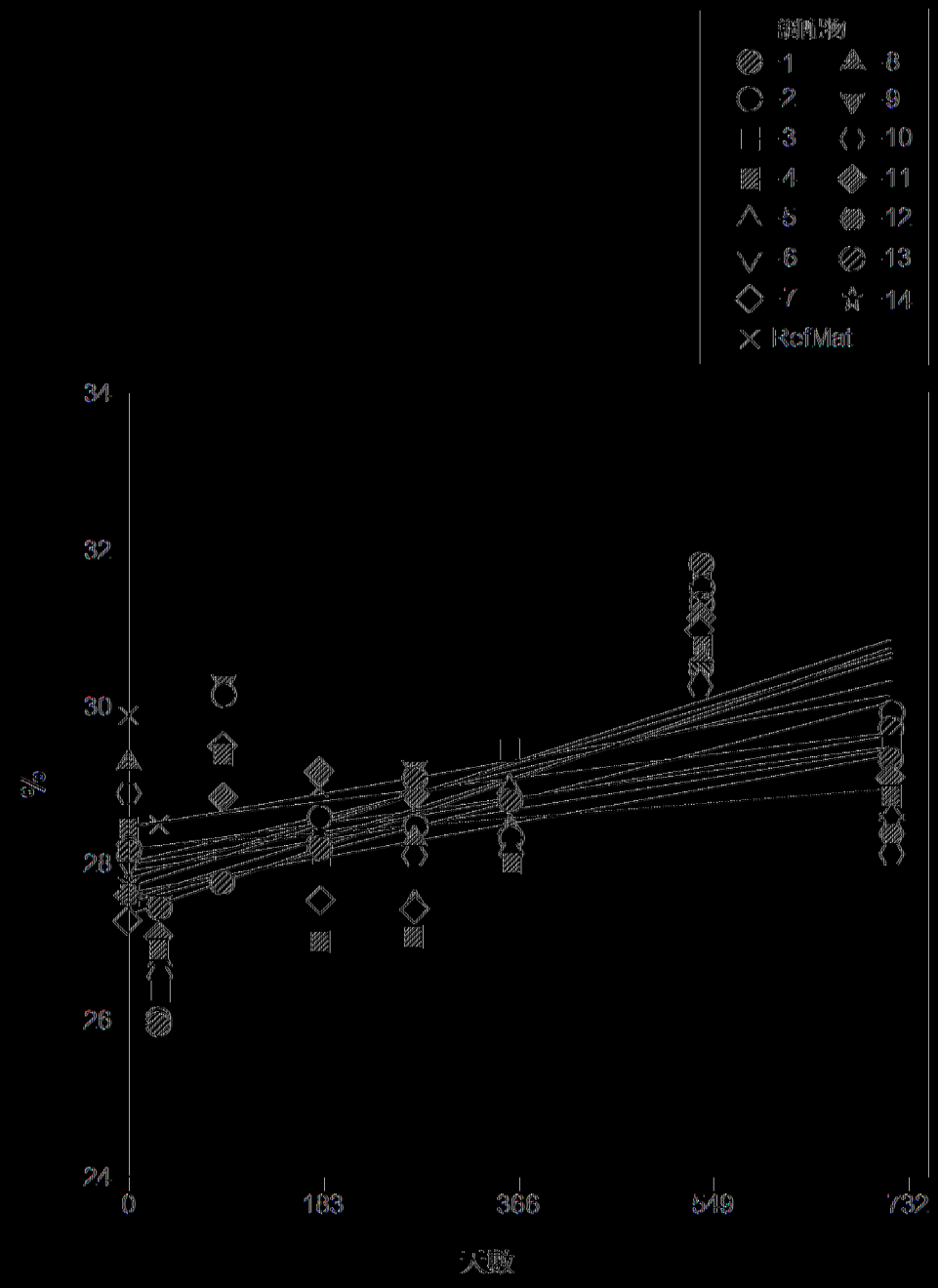

試驗物
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
RefMat
34
32
30
28
26
24
%
0
183
366
549
732
天數

圖 3B.1

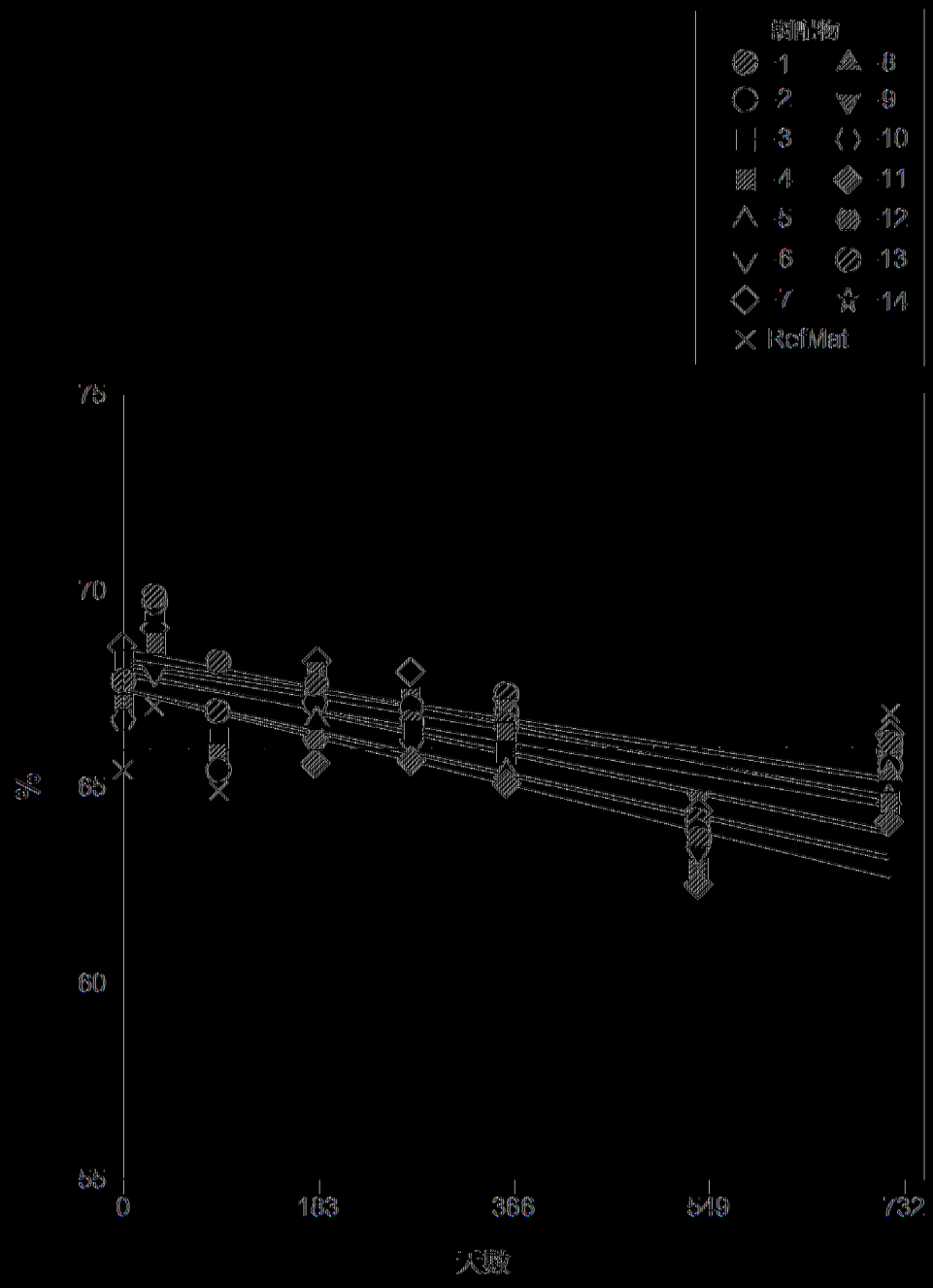

試料物
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
RefMat
75
70
65
60
55
0
183
366
549
732
試験

FIG 3B.10

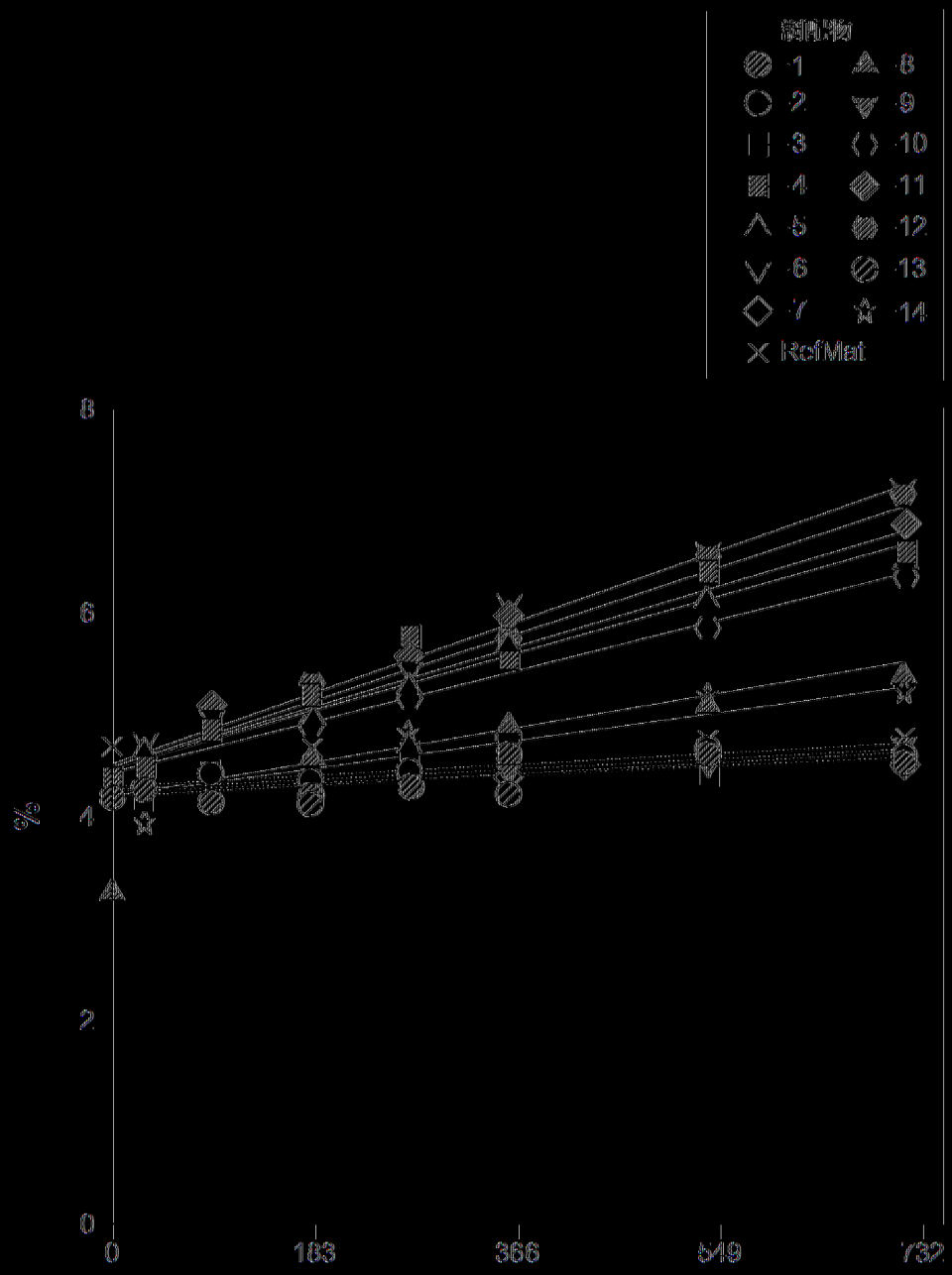


圖 3B.10(

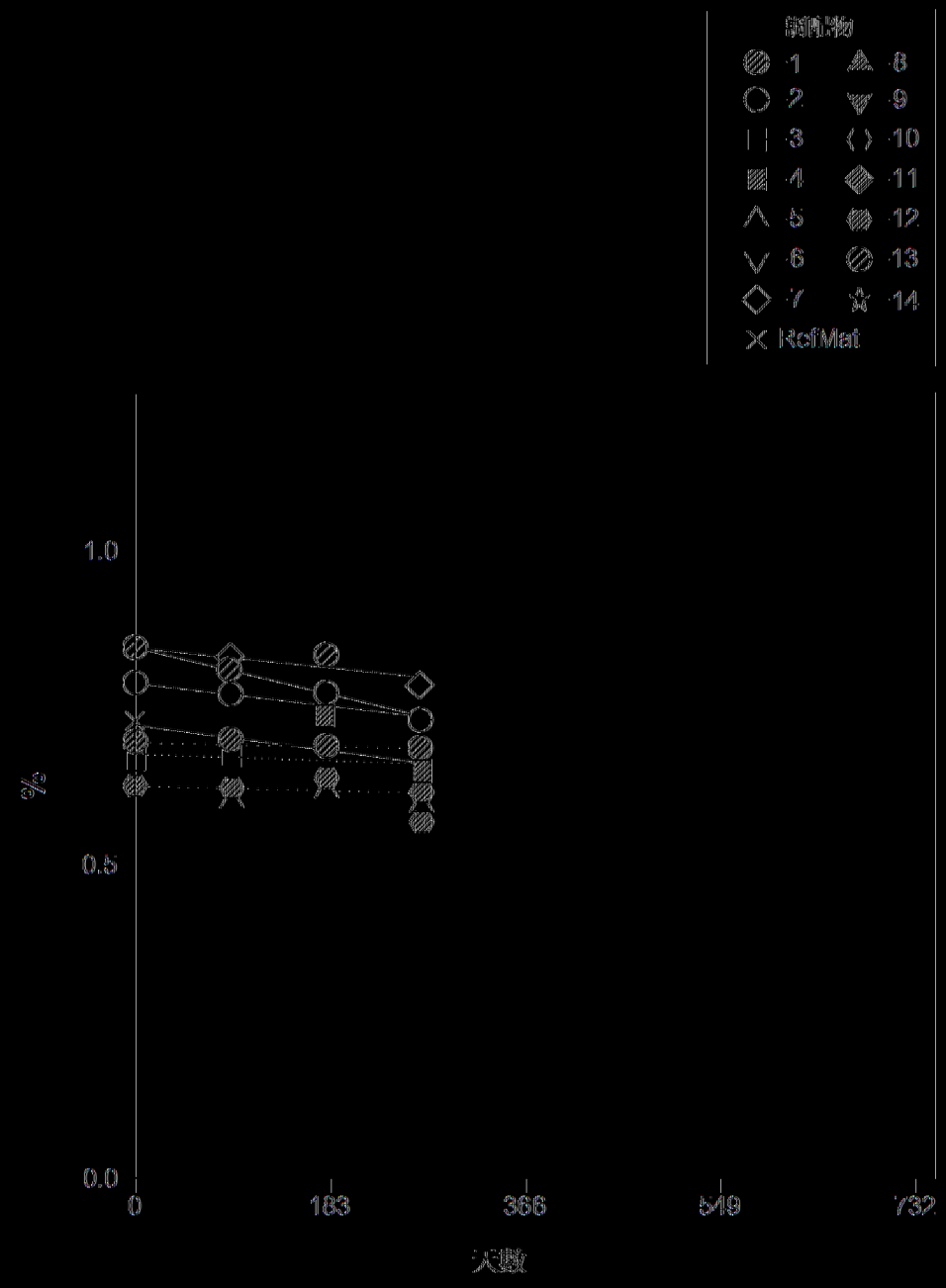


図3C.1

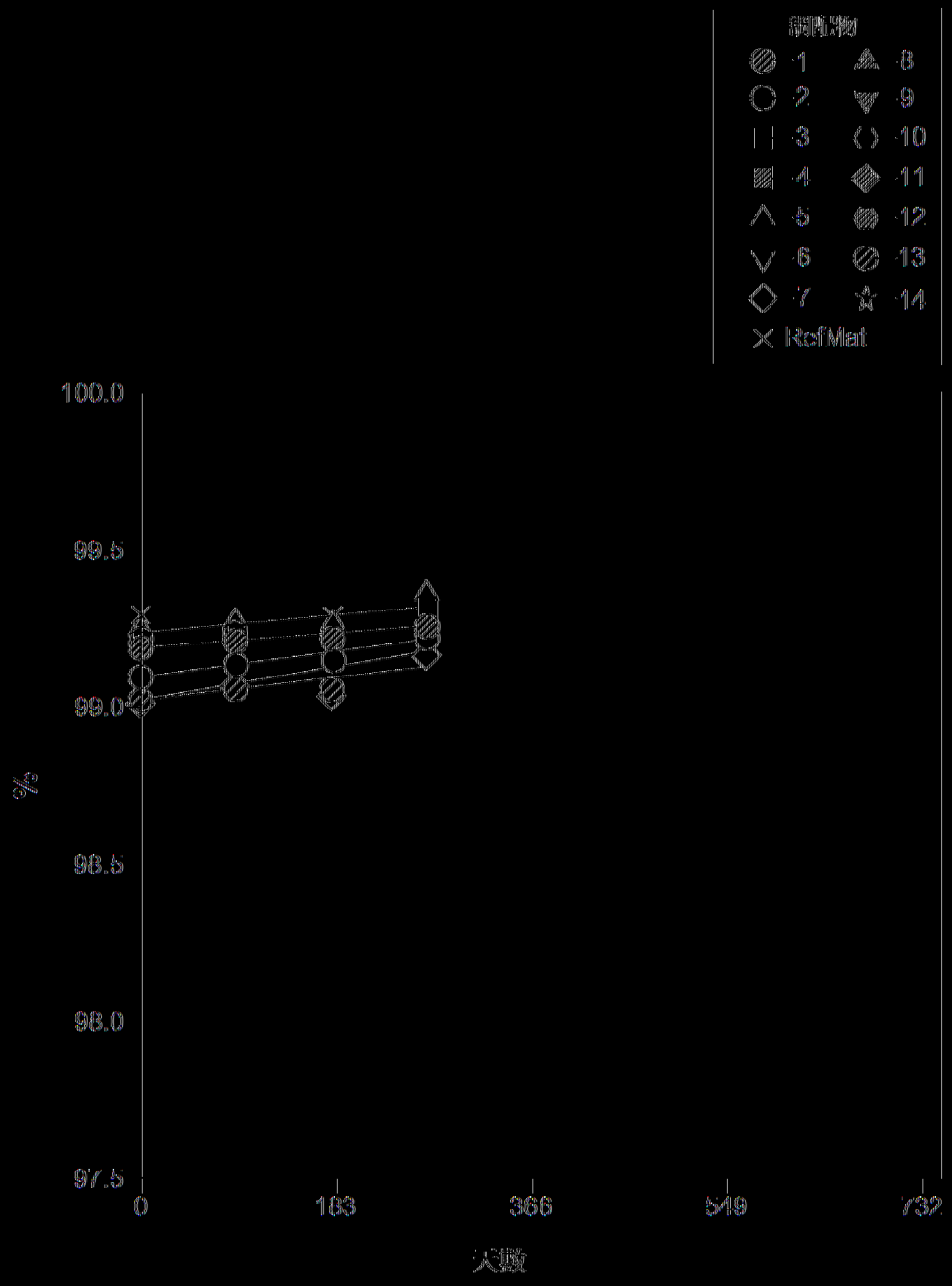

試驗物
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
RefMat
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
97.5
%
0
183
366
549
732
次數

圖 3C.II

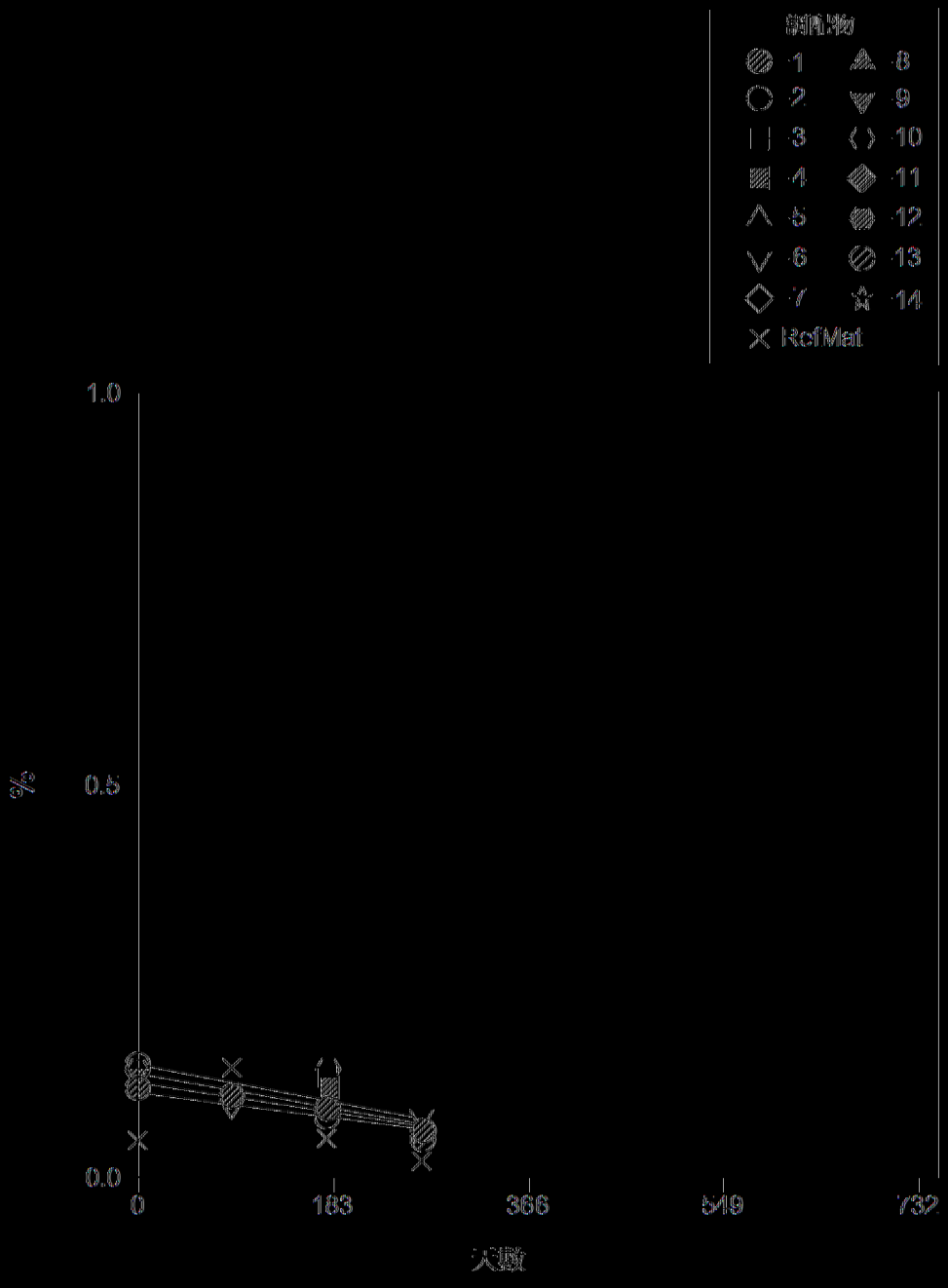


圖 3C.00

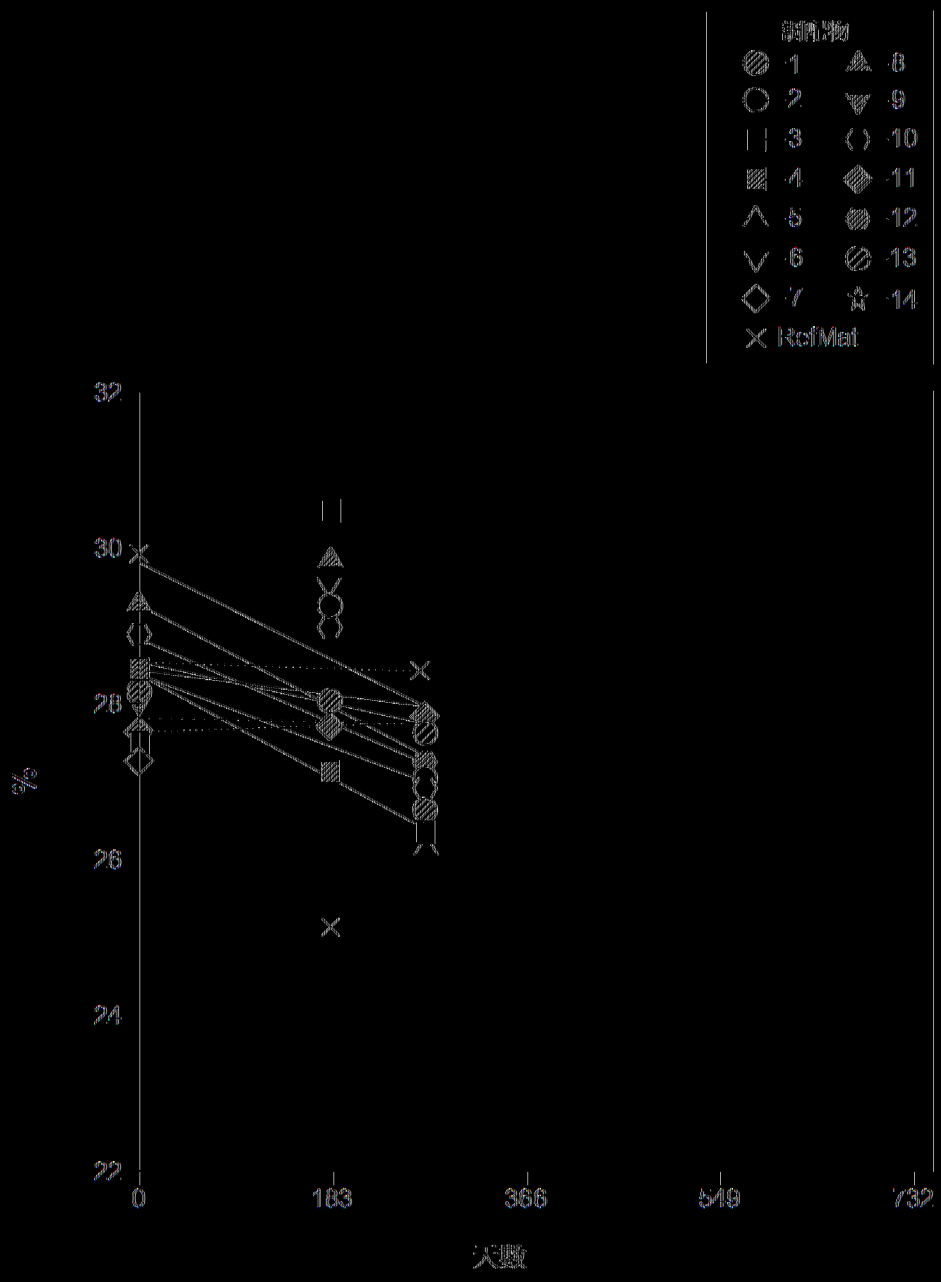

調和物
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
RefMat
32
30
28
26
24
22
%
0
183
366
549
732
天數

圖 3D.1

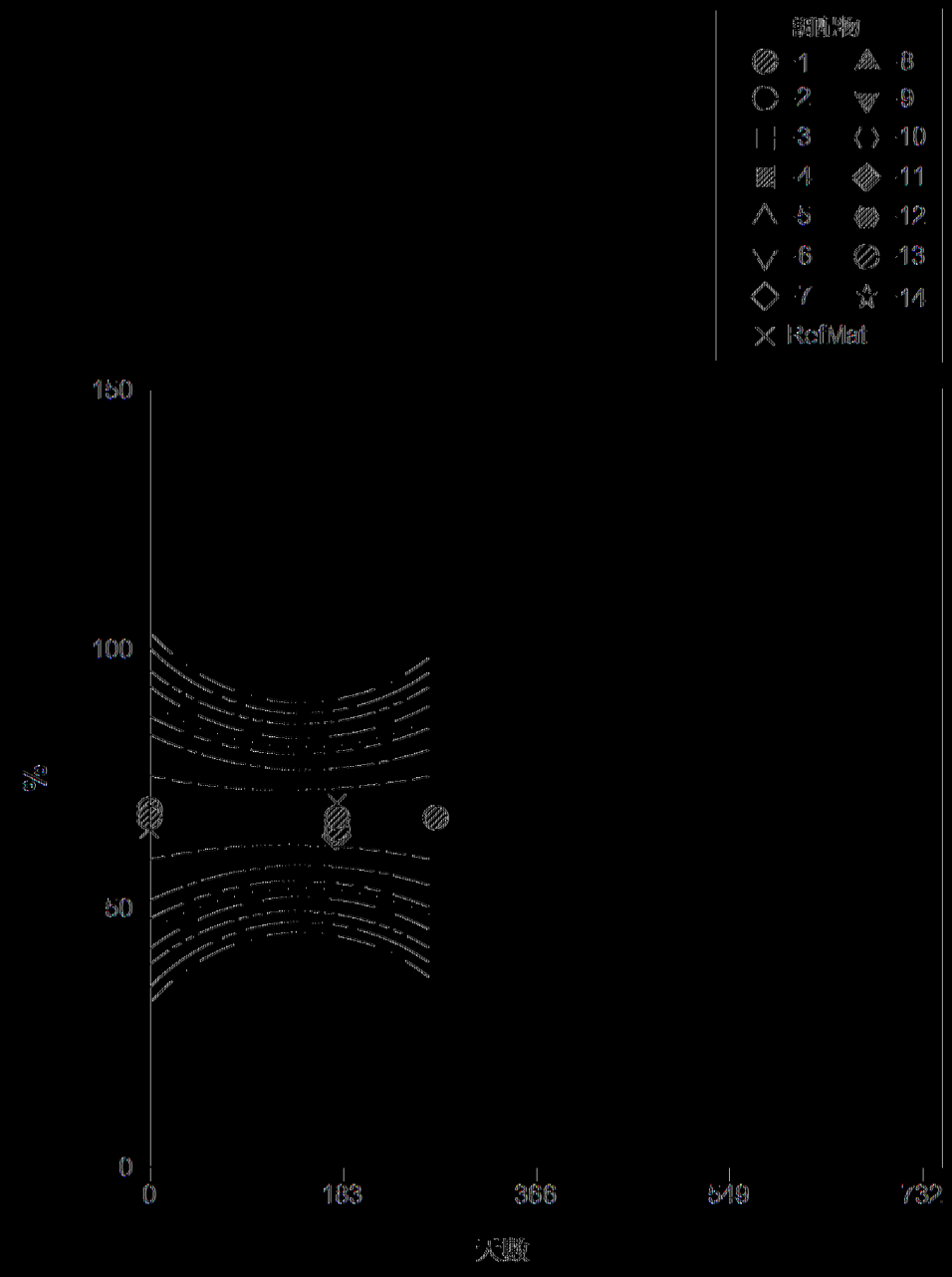

試驗物
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
RefMat
150
100
50
0
%
0
183
366
549
732
天數

圖 3D.0(

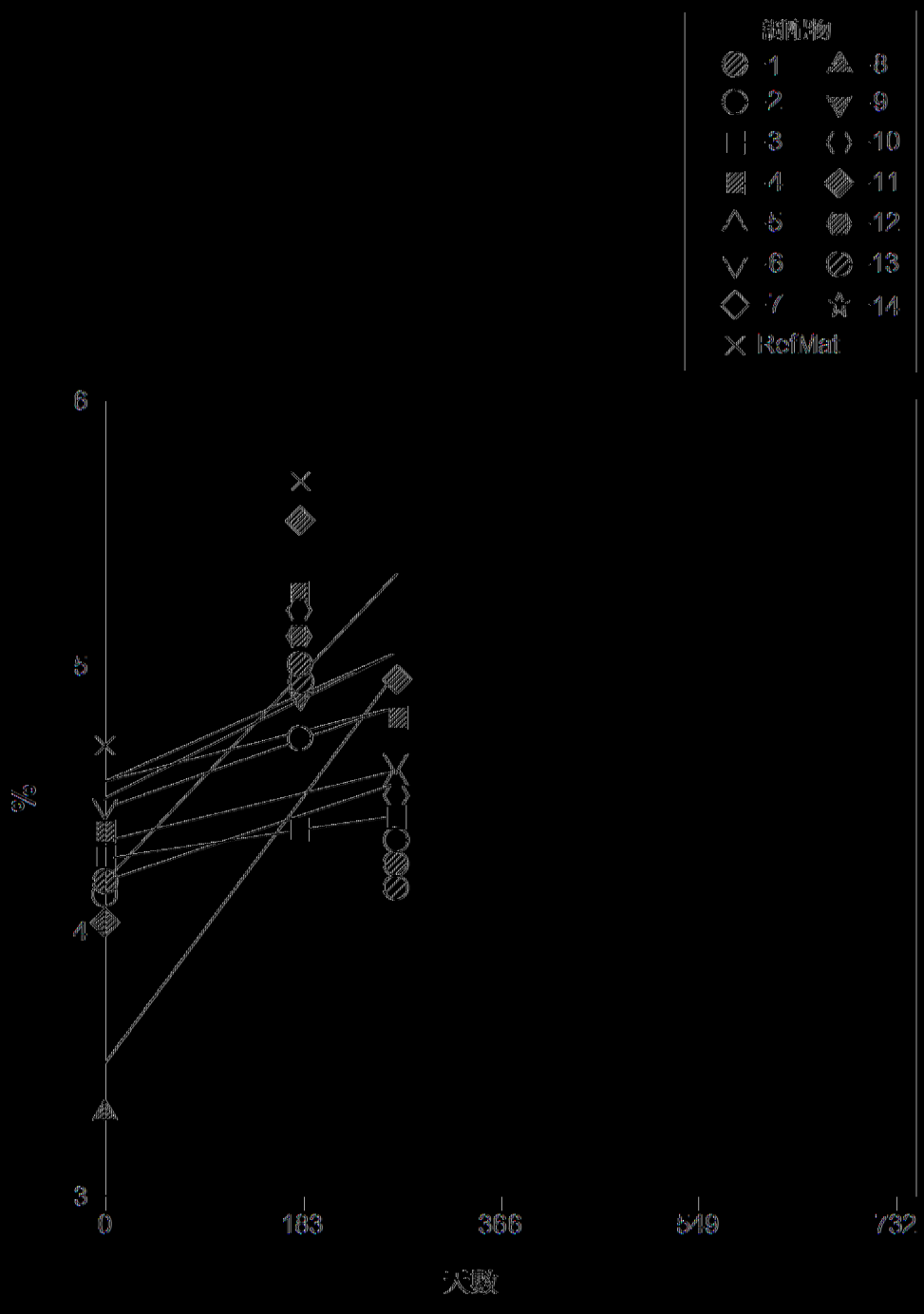


圖 3D.III

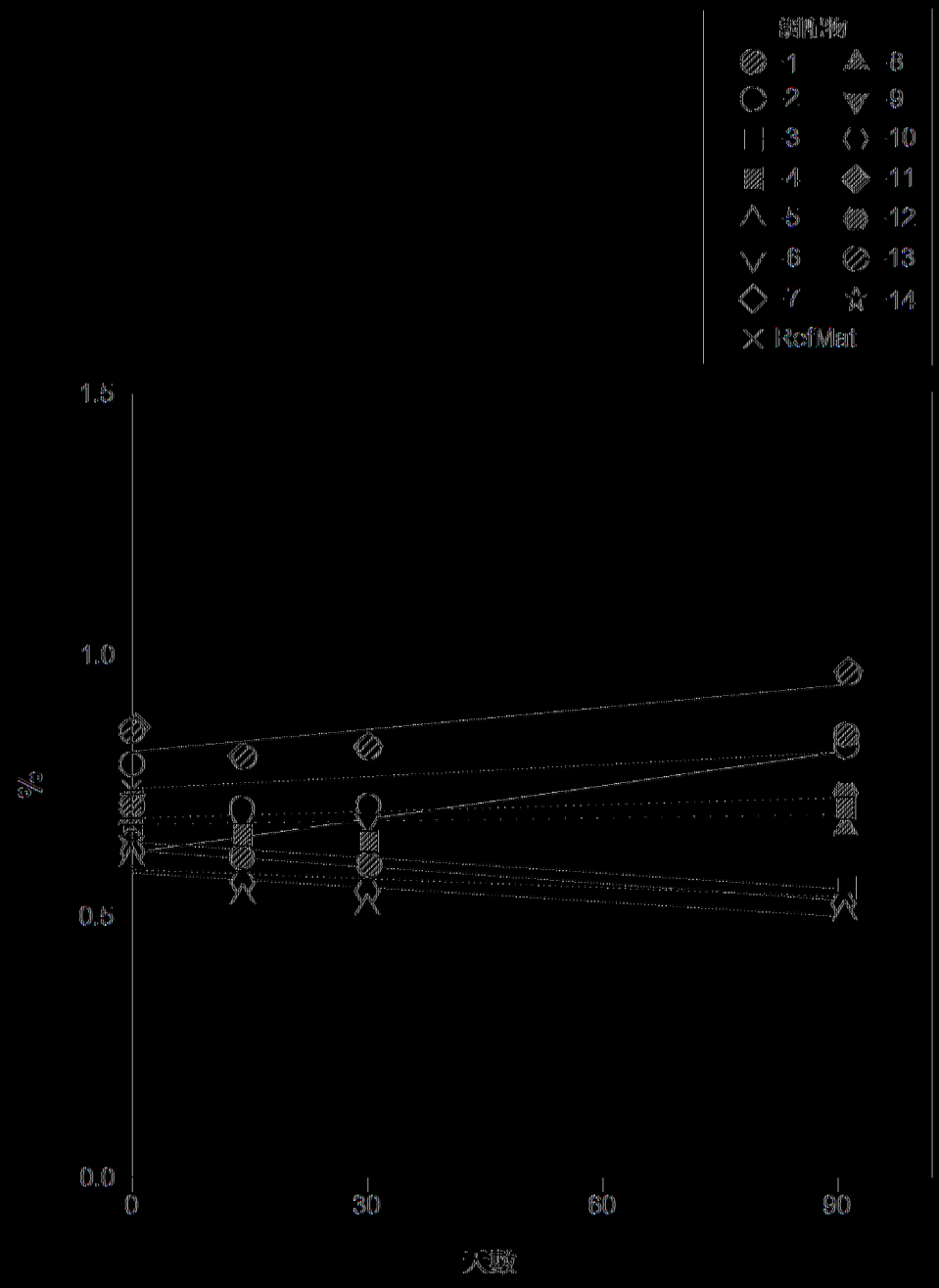


圖 3E1

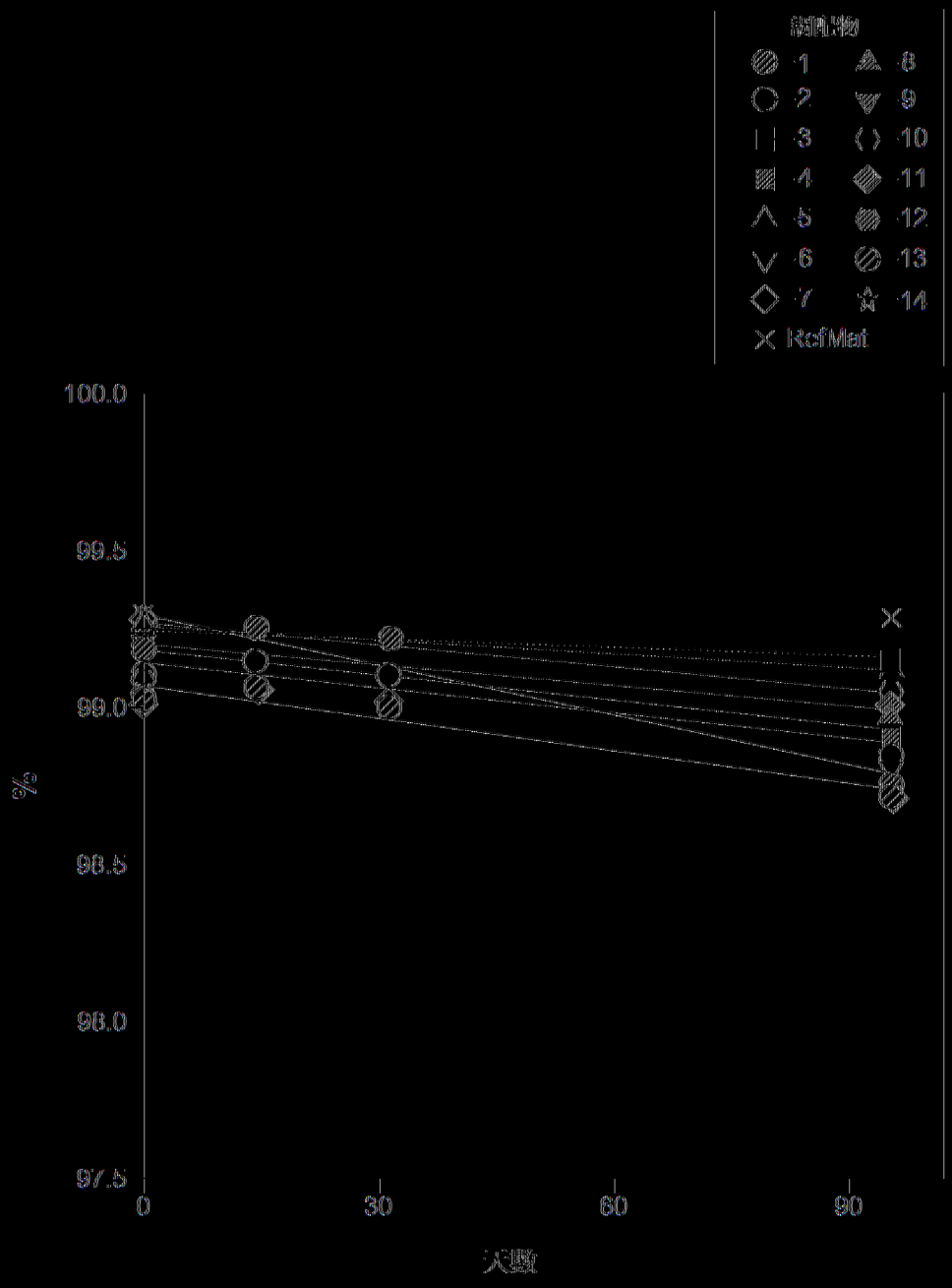

試驗物
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
RefMat
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
97.5
%
0
30
60
90
天數

圖 3E.0(

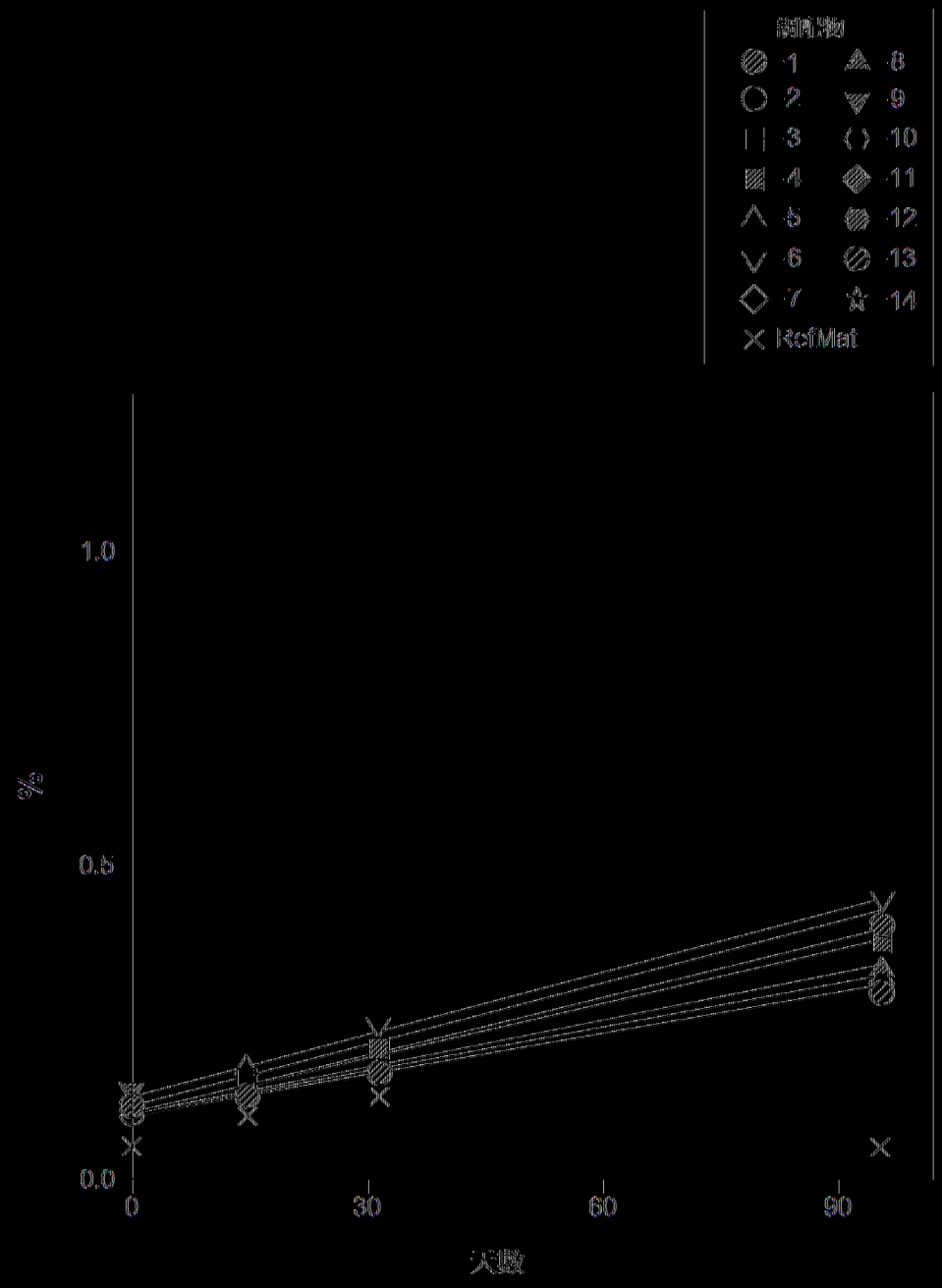


圖 3E.00(

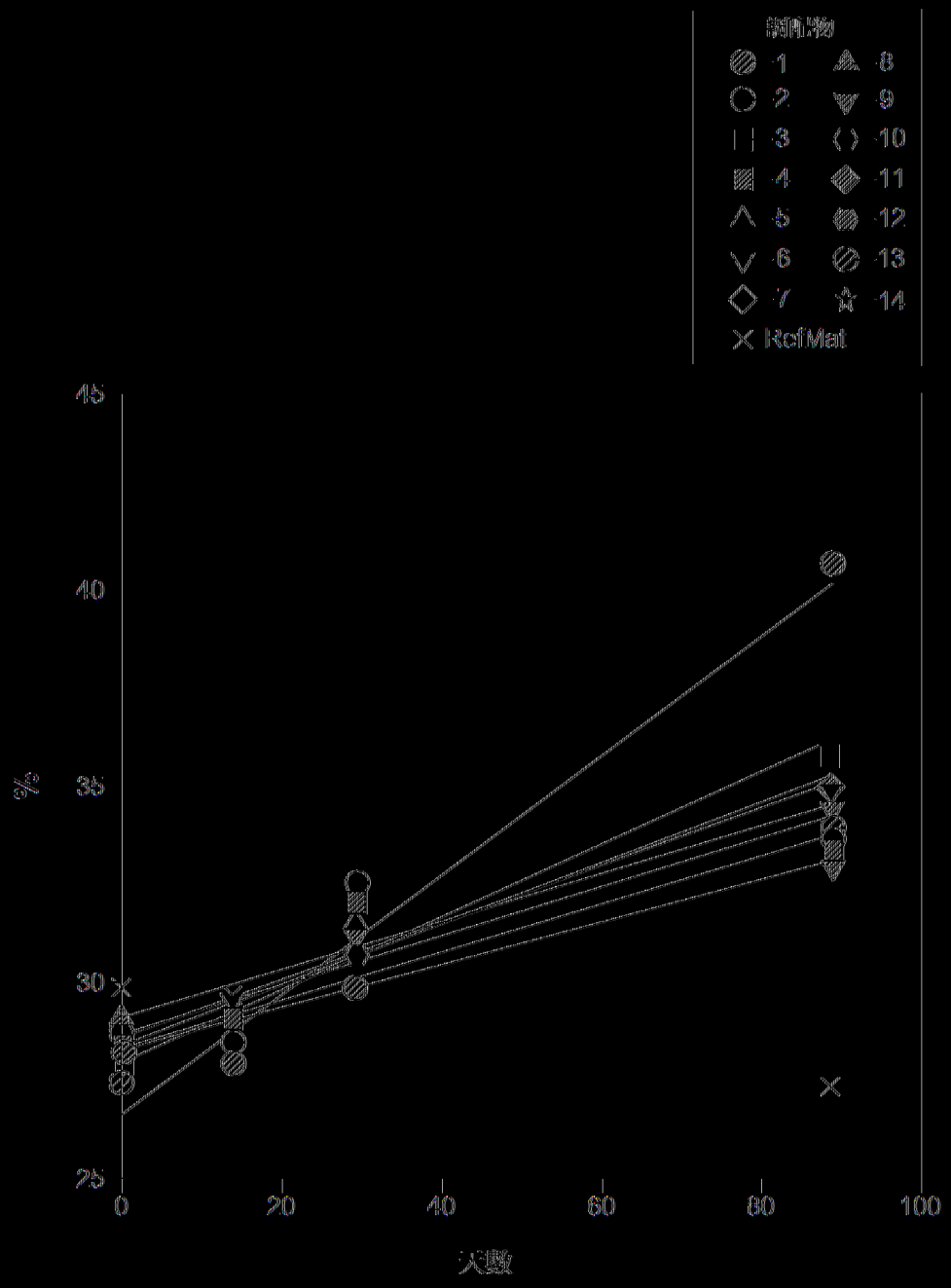

試験物
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
RefMat
45
40
35
30
25
%
0
20
40
60
80
100
試験

圖 3F.1

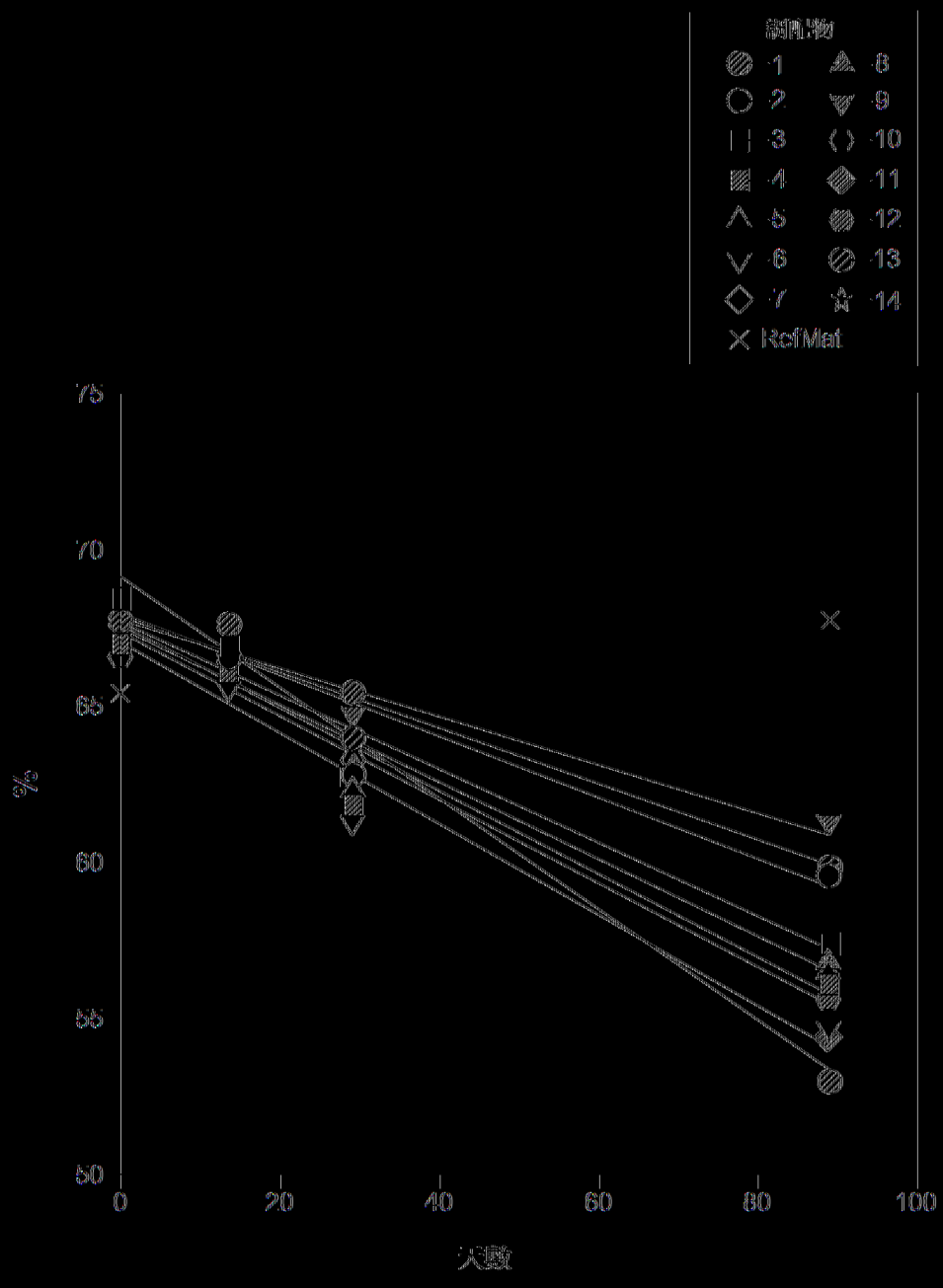

試料番号
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
RefMat
75
70
65
60
55
50
0
20
40
60
80
100
%
入数

図3F10

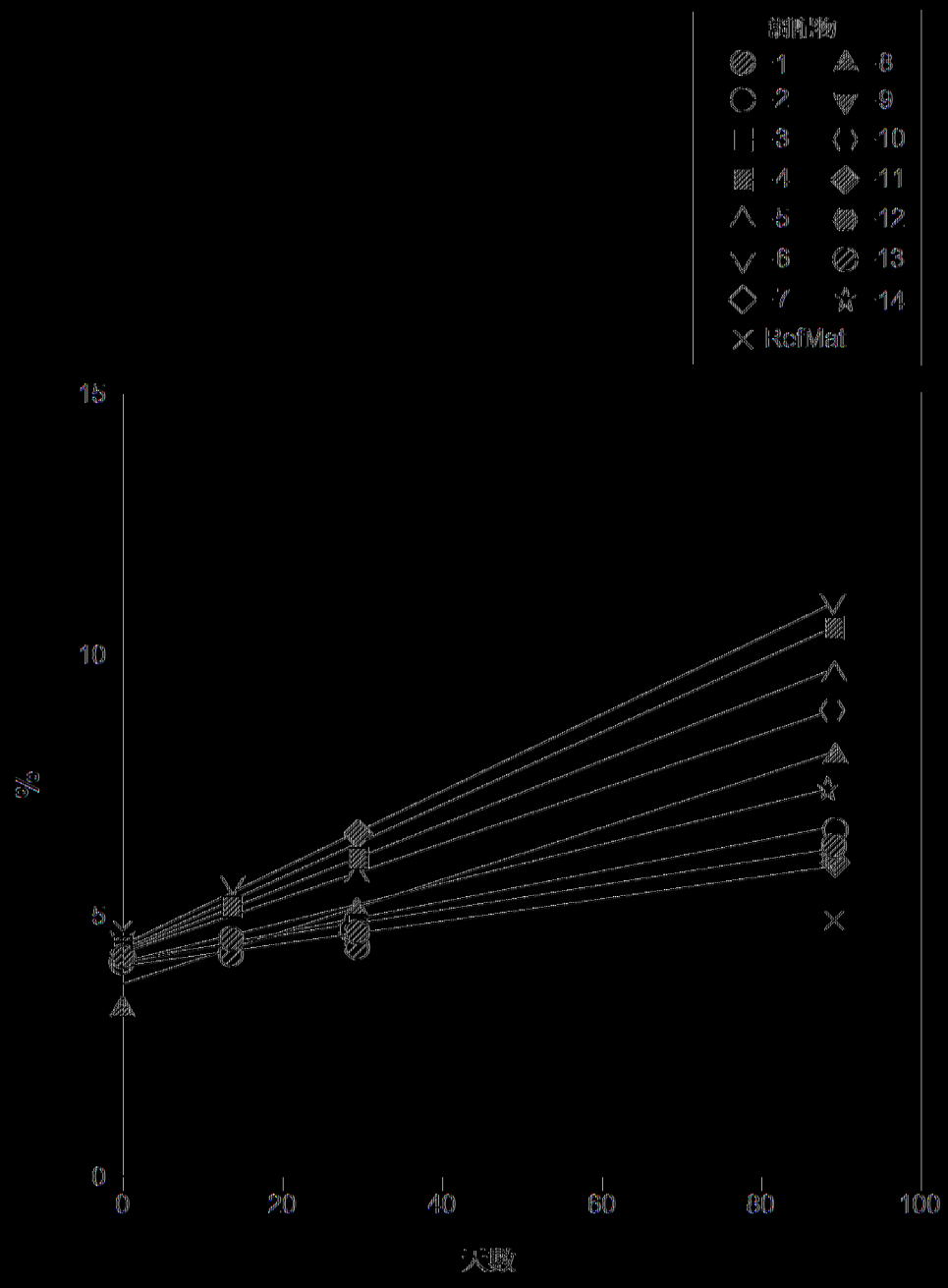


圖 3F.00(

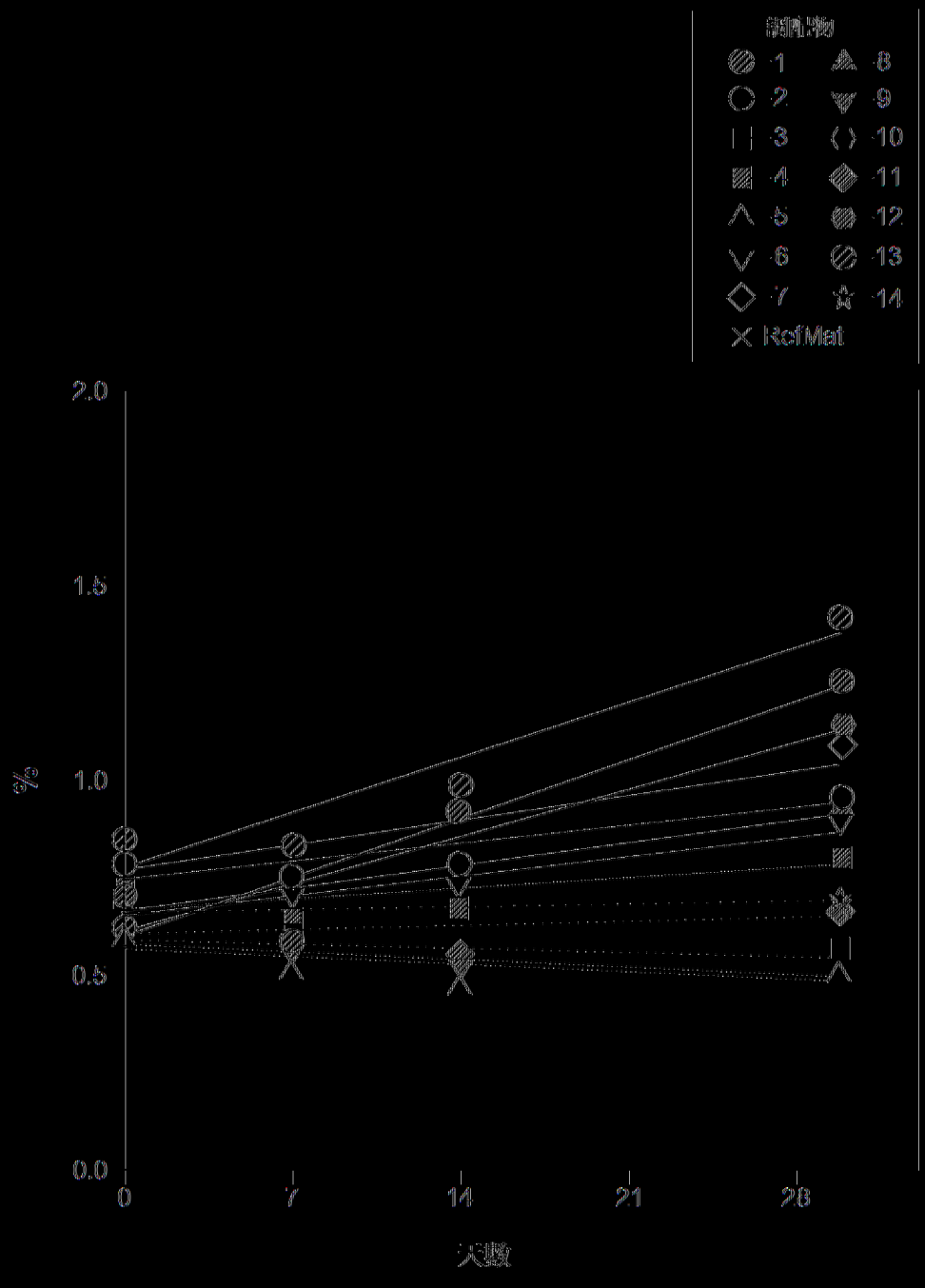


圖 3G.1

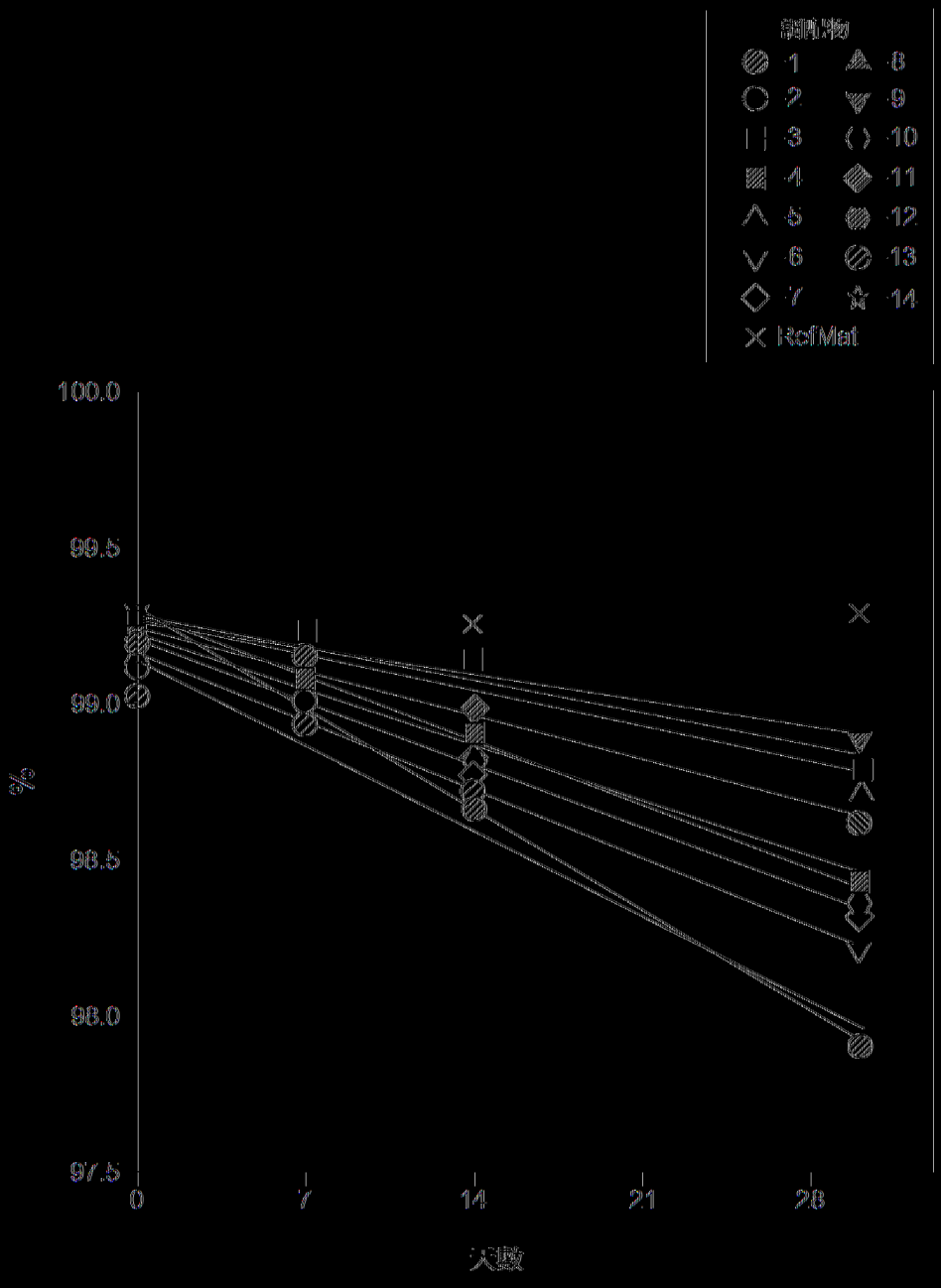

試驗物
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
RefMat
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
97.5
%
0
7
14
21
28
天數

圖 3G.0(

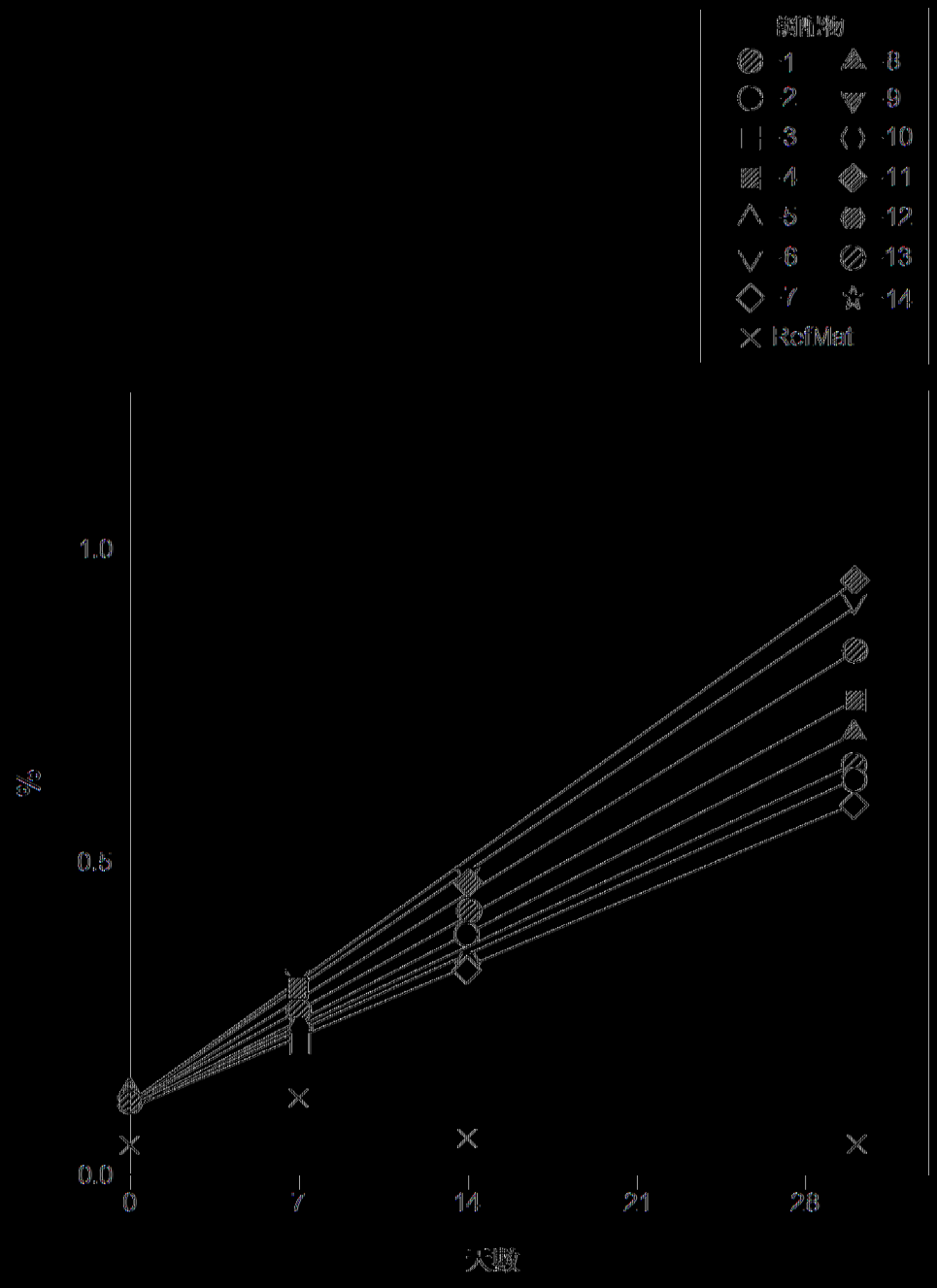


図 3G.III

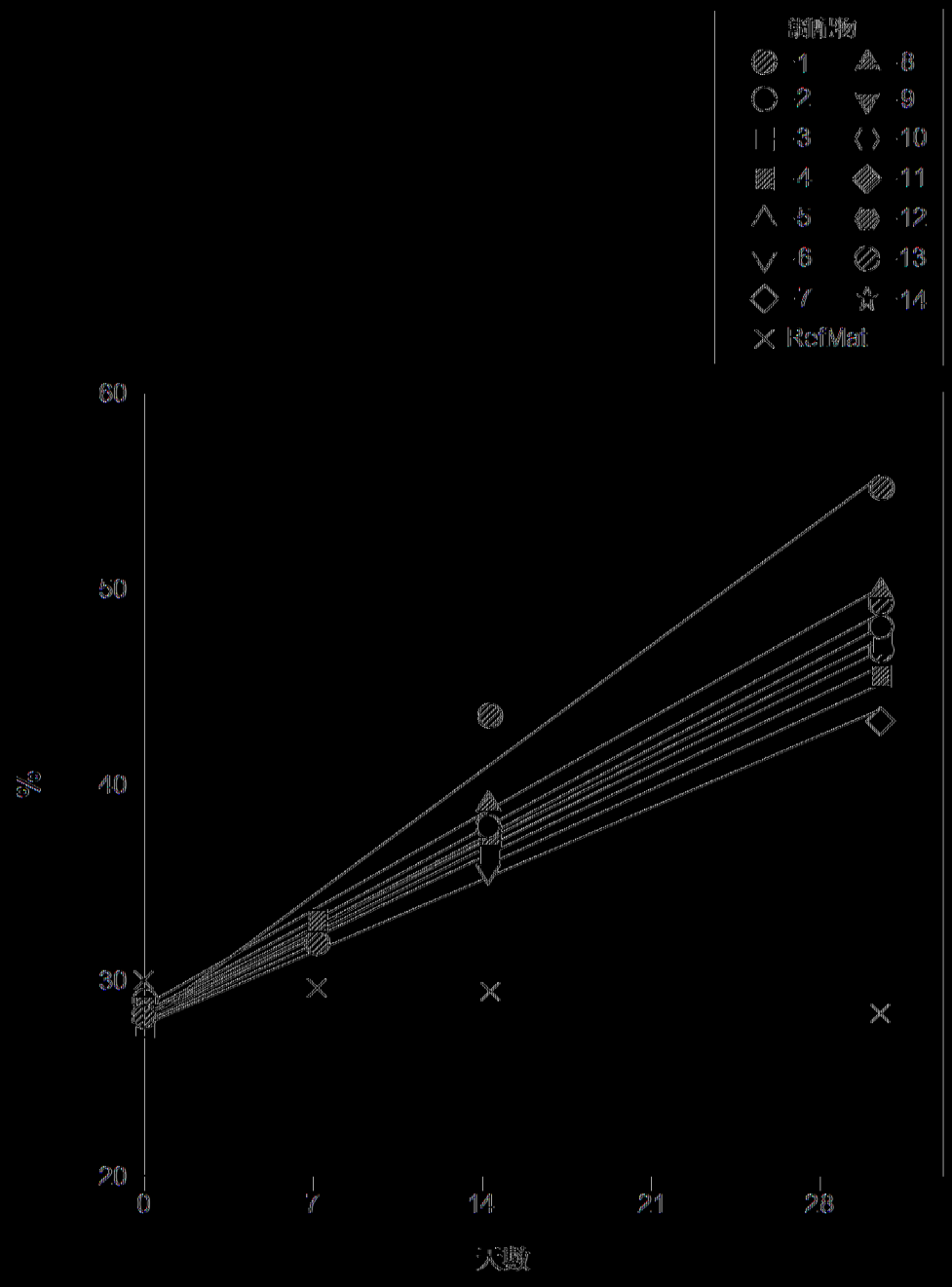


圖 3.0.1

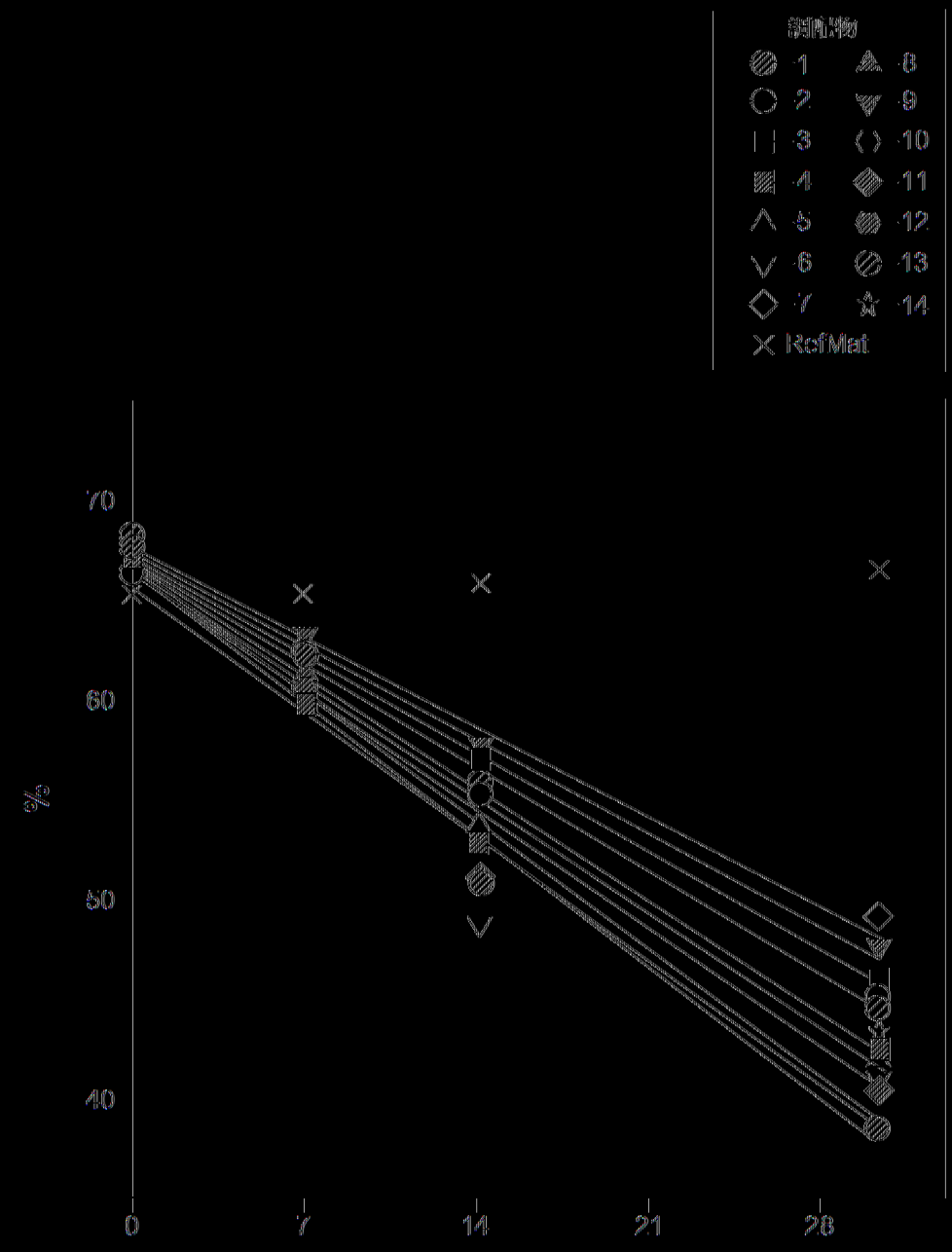


圖 3.0.0

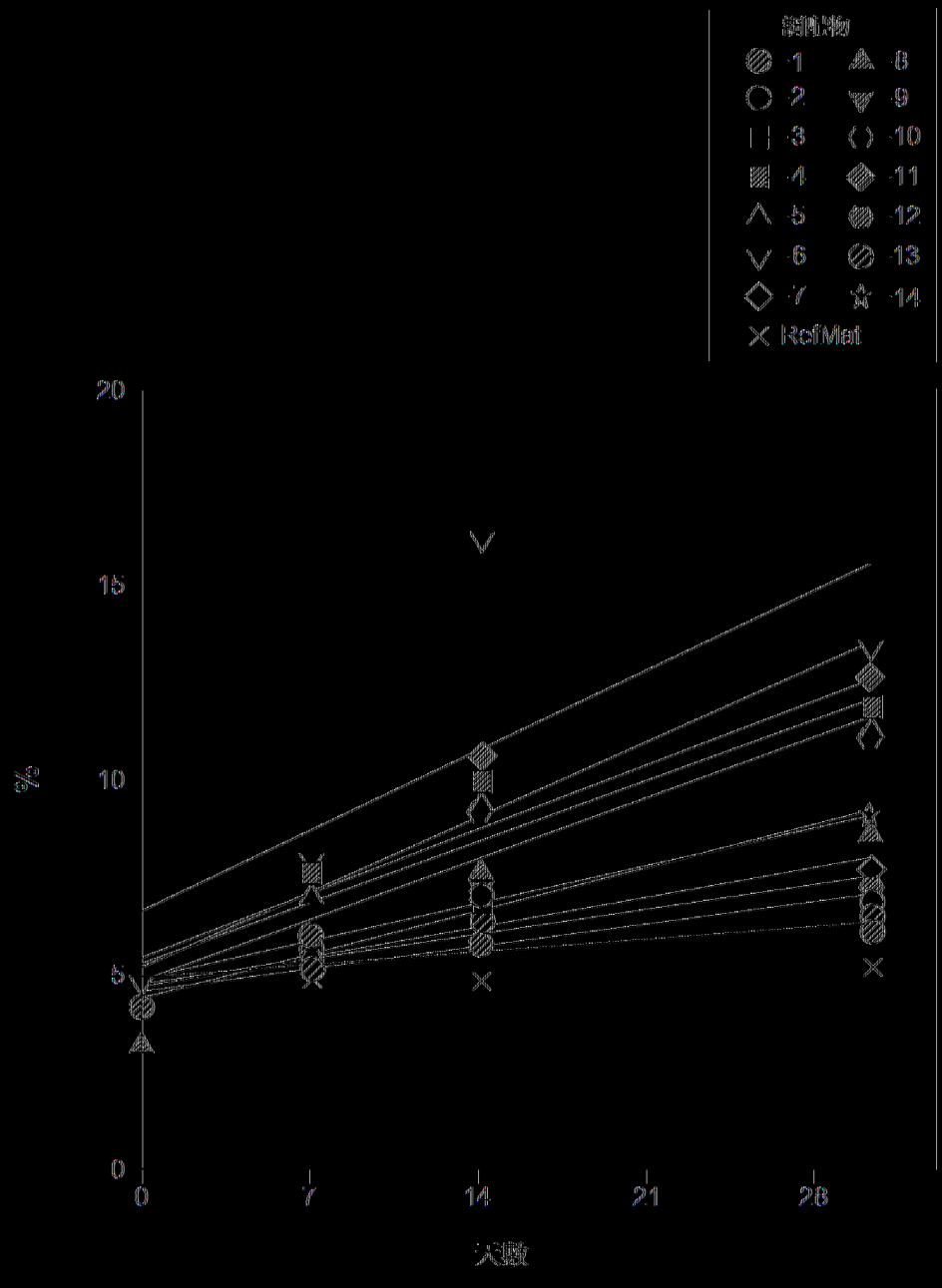


圖 3.00.00

第4圖

圖 7
第一光學鏡片
第二光學鏡片
第三光學鏡片
第四光學鏡片
第五光學鏡片
第六光學鏡片
第七光學鏡片
第八光學鏡片
第九光學鏡片
第十光學鏡片
第十一光學鏡片
第十二光學鏡片
第十三光學鏡片
第十四光學鏡片
第十五光學鏡片
第十六光學鏡片
第十七光學鏡片
第十八光學鏡片
第十九光學鏡片
第二十光學鏡片
第二十一光學鏡片
第二十二光學鏡片
第二十三光學鏡片
第二十四光學鏡片
第二十五光學鏡片
第二十六光學鏡片
第二十七光學鏡片
第二十八光學鏡片
第二十九光學鏡片
第三十光學鏡片
第三十一光學鏡片
第三十二光學鏡片
第三十三光學鏡片
第三十四光學鏡片
第三十五光學鏡片
第三十六光學鏡片
第三十七光學鏡片
第三十八光學鏡片
第三十九光學鏡片
第四十光學鏡片
第四十一光學鏡片
第四十二光學鏡片
第四十三光學鏡片
第四十四光學鏡片
第四十五光學鏡片
第四十六光學鏡片
第四十七光學鏡片
第四十八光學鏡片
第四十九光學鏡片
第五十光學鏡片
第五十一光學鏡片
第五十二光學鏡片
第五十三光學鏡片
第五十四光學鏡片
第五十五光學鏡片
第五十六光學鏡片
第五十七光學鏡片
第五十八光學鏡片
第五十九光學鏡片
第六十光學鏡片
第六十一光學鏡片
第六十二光學鏡片
第六十三光學鏡片
第六十四光學鏡片
第六十五光學鏡片
第六十六光學鏡片
第六十七光學鏡片
第六十八光學鏡片
第六十九光學鏡片
第七十光學鏡片
第七十一光學鏡片
第七十二光學鏡片
第七十三光學鏡片
第七十四光學鏡片
第七十五光學鏡片
第七十六光學鏡片
第七十七光學鏡片
第七十八光學鏡片
第七十九光學鏡片
第八十光學鏡片
第八十一光學鏡片
第八十二光學鏡片
第八十三光學鏡片
第八十四光學鏡片
第八十五光學鏡片
第八十六光學鏡片
第八十七光學鏡片
第八十八光學鏡片
第八十九光學鏡片
第九十光學鏡片
第九十一光學鏡片
第九十二光學鏡片
第九十三光學鏡片
第九十四光學鏡片
第九十五光學鏡片
第九十六光學鏡片
第九十七光學鏡片
第九十八光學鏡片
第九十九光學鏡片
第一百光學鏡片
第一百一光學鏡片
第一百二光學鏡片
第一百三光學鏡片
第一百四光學鏡片
第一百五光學鏡片
第一百六光學鏡片
第一百七光學鏡片
第一百八光學鏡片
第一百九光學鏡片
第一百十光學鏡片
第一百十一光學鏡片
第一百十二光學鏡片
第一百十三光學鏡片
第一百十四光學鏡片
第一百十五光學鏡片
第一百十六光學鏡片
第一百十七光學鏡片
第一百十八光學鏡片
第一百十九光學鏡片
第一百二十光學鏡片
第一百二十一光學鏡片
第一百二十二光學鏡片
第一百二十三光學鏡片
第一百二十四光學鏡片
第一百二十五光學鏡片
第一百二十六光學鏡片
第一百二十七光學鏡片
第一百二十八光學鏡片
第一百二十九光學鏡片
第一百三十光學鏡片
第一百三十一光學鏡片
第一百三十二光學鏡片
第一百三十三光學鏡片
第一百三十四光學鏡片
第一百三十五光學鏡片
第一百三十六光學鏡片
第一百三十七光學鏡片
第一百三十八光學鏡片
第一百三十九光學鏡片
第一百四十光學鏡片
第一百四十一光學鏡片
第一百四十二光學鏡片
第一百四十三光學鏡片
第一百四十四光學鏡片
第一百四十五光學鏡片
第一百四十六光學鏡片
第一百四十七光學鏡片
第一百四十八光學鏡片
第一百四十九光學鏡片
第一百五十光學鏡片
第一百五十一光學鏡片
第一百五十二光學鏡片
第一百五十三光學鏡片
第一百五十四光學鏡片
第一百五十五光學鏡片
第一百五十六光學鏡片
第一百五十七光學鏡片
第一百五十八光學鏡片
第一百五十九光學鏡片
第一百六十光學鏡片
第一百六十一光學鏡片
第一百六十二光學鏡片
第一百六十三光學鏡片
第一百六十四光學鏡片
第一百六十五光學鏡片
第一百六十六光學鏡片
第一百六十七光學鏡片
第一百六十八光學鏡片
第一百六十九光學鏡片
第一百七十光學鏡片
第一百七十一光學鏡片
第一百七十二光學鏡片
第一百七十三光學鏡片
第一百七十四光學鏡片
第一百七十五光學鏡片
第一百七十六光學鏡片
第一百七十七光學鏡片
第一百七十八光學鏡片
第一百七十九光學鏡片
第一百八十光學鏡片
第一百八十一光學鏡片
第一百八十二光學鏡片
第一百八十三光學鏡片
第一百八十四光學鏡片
第一百八十五光學鏡片
第一百八十六光學鏡片
第一百八十七光學鏡片
第一百八十八光學鏡片
第一百八十九光學鏡片
第一百九十光學鏡片
第一百九十一光學鏡片
第一百九十二光學鏡片
第一百九十三光學鏡片
第一百九十四光學鏡片
第一百九十五光學鏡片
第一百九十六光學鏡片
第一百九十七光學鏡片
第一百九十八光學鏡片
第一百九十九光學鏡片
第二百光學鏡片
第二百一光學鏡片
第二百二光學鏡片
第二百三光學鏡片
第二百四光學鏡片
第二百五光學鏡片
第二百六光學鏡片
第二百七光學鏡片
第二百八光學鏡片
第二百九光學鏡片
第二百十光學鏡片
第二百十一光學鏡片
第二百十二光學鏡片
第二百十三光學鏡片
第二百十四光學鏡片
第二百十五光學鏡片
第二百十六光學鏡片
第二百十七光學鏡片
第二百十八光學鏡片
第二百十九光學鏡片
第二百二十光學鏡片
第二百二十一光學鏡片
第二百二十二光學鏡片
第二百二十三光學鏡片
第二百二十四光學鏡片
第二百二十五光學鏡片
第二百二十六光學鏡片
第二百二十七光學鏡片
第二百二十八光學鏡片
第二百二十九光學鏡片
第二百三十光學鏡片
第二百三十一光學鏡片
第二百三十二光學鏡片
第二百三十三光學鏡片
第二百三十四光學鏡片
第二百三十五光學鏡片
第二百三十六光學鏡片
第二百三十七光學鏡片
第二百三十八光學鏡片
第二百三十九光學鏡片
第二百四十光學鏡片
第二百四十一光學鏡片
第二百四十二光學鏡片
第二百四十三光學鏡片
第二百四十四光學鏡片
第二百四十五光學鏡片
第二百四十六光學鏡片
第二百四十七光學鏡片
第二百四十八光學鏡片
第二百四十九光學鏡片
第二百五十光學鏡片
第二百五十一光學鏡片
第二百五十二光學鏡片
第二百五十三光學鏡片
第二百五十四光學鏡片
第二百五十五光學鏡片
第二百五十六光學鏡片
第二百五十七光學鏡片
第二百五十八光學鏡片
第二百五十九光學鏡片
第二百六十光學鏡片
第二百六十一光學鏡片
第二百六十二光學鏡片
第二百六十三光學鏡片
第二百六十四光學鏡片
第二百六十五光學鏡片
第二百六十六光學鏡片
第二百六十七光學鏡片
第二百六十八光學鏡片
第二百六十九光學鏡片
第二百七十光學鏡片
第二百七十一光學鏡片
第二百七十二光學鏡片
第二百七十三光學鏡片
第二百七十四光學鏡片
第二百七十五光學鏡片
第二百七十六光學鏡片
第二百七十七光學鏡片
第二百七十八光學鏡片
第二百七十九光學鏡片
第二百八十光學鏡片
第二百八十一光學鏡片
第二百八十二光學鏡片
第二百八十三光學鏡片
第二百八十四光學鏡片
第二百八十五光學鏡片
第二百八十六光學鏡片
第二百八十七光學鏡片
第二百八十八光學鏡片
第二百八十九光學鏡片
第二百九十光學鏡片
第二百九十一光學鏡片
第二百九十二光學鏡片
第二百九十三光學鏡片
第二百九十四光學鏡片
第二百九十五光學鏡片
第二百九十六光學鏡片
第二百九十七光學鏡片
第二百九十八光學鏡片
第二百九十九光學鏡片
第三百光學鏡片

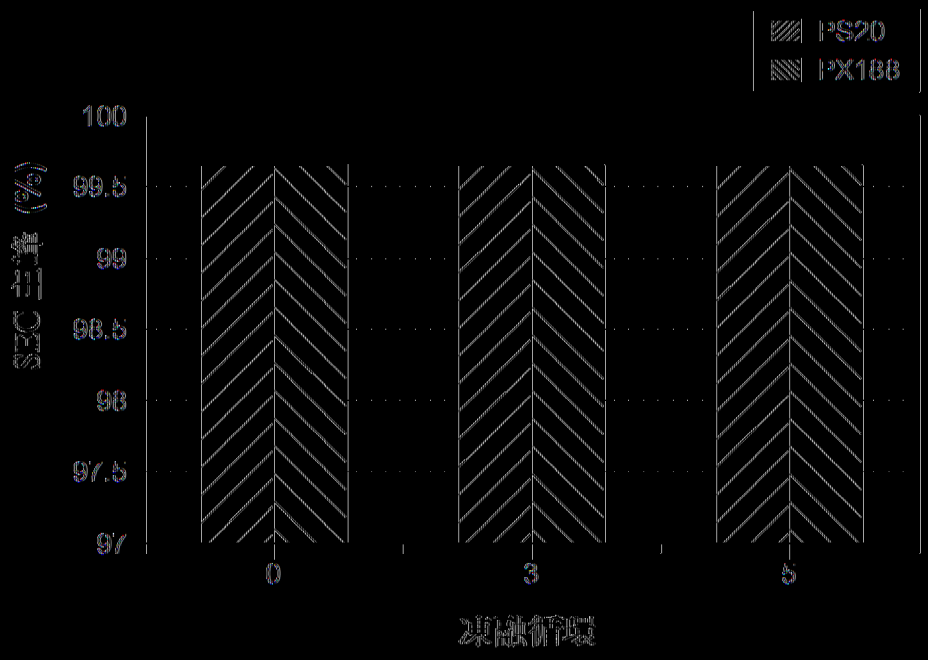


圖 5

圖 6

圖 7
R.U
1 峰 1 ... 5,388
2 峰 2 ... 5,913
3 峰 3 ... 7,142
4 峰 4 ... 8,533
5 峰 5 ... 9,842
6 峰 6 ... 10,396
7 峰 ... 10,95
8 峰 ... 12,638

分析項目	試験結果 (実測値)	定量限界値	検出限界値	定量限界値	検出限界値	備考
条件：25℃、2VC 環境、2C 日 22:00						
試験環境：標準試験室						
1-1	5.4	5.4	5.5	5.5	5.5	
溶液前処理操作	C_1G.00	C_1G.00	C_1G.00	C_1G.00	C_1G.00	
処方 (5 段階処方)	'04	\/\	\/\	'04	64	
基準値 (一般)	5.6.6	'1.6	9.'9	'1.6	9.'9	
判定	\/\	====	====	====	====	
補正係数						
測定 > 5.1 ルール	4	4	7	5.4	5	
測定 > 25 ルール	'	0	'	'	'	
5 ルール C						
基準 (医療用)	66.'	66.'	662	66.'	66.3	
EW 基準2 (一般)	0.6	0.9	0.7	0.9	0.7	
EW 基準2 (医療用)	0.0	0.0	0.'	0.1	0.1	
1-2 C						
基準 (医療用)	707	\/\	\/\	70.5	66.6	
基準2 (医療用)	25.6	\/\	\/\	25.6	28.6	
基準2 (医療用)	3.4	\/\	\/\	3.6	3.7	

表 8A

名称或者型号	制造商或者供应商	型式检验报告编号或者合格证编号	数量	单位	备注
压力容器	5.5	5.5	54	54	
换热器	5.5	5.5	54	54	
储罐	5.5	5.5	54	54	
反应釜	5.5	5.5	54	54	
分离器	5.5	5.5	54	54	
塔器	5.5	5.5	54	54	
蒸发器	5.5	5.5	54	54	
冷凝器	5.5	5.5	54	54	
再沸器	5.5	5.5	54	54	
过滤器	5.5	5.5	54	54	
干燥器	5.5	5.5	54	54	
吸收塔	5.5	5.5	54	54	
精馏塔	5.5	5.5	54	54	
萃取塔	5.5	5.5	54	54	
结晶器	5.5	5.5	54	54	
离心机	5.5	5.5	54	54	
压缩机	5.5	5.5	54	54	
泵	5.5	5.5	54	54	
阀门	5.5	5.5	54	54	
管道	5.5	5.5	54	54	
仪表	5.5	5.5	54	54	
电机	5.5	5.5	54	54	
变压器	5.5	5.5	54	54	
开关柜	5.5	5.5	54	54	
控制柜	5.5	5.5	54	54	
电缆	5.5	5.5	54	54	
桥架	5.5	5.5	54	54	
照明灯具	5.5	5.5	54	54	
消防设备	5.5	5.5	54	54	
安全阀	5.5	5.5	54	54	
爆破片	5.5	5.5	54	54	
视镜	5.5	5.5	54	54	
液位计	5.5	5.5	54	54	
温度计	5.5	5.5	54	54	
压力表	5.5	5.5	54	54	
流量计	5.5	5.5	54	54	
分析仪表	5.5	5.5	54	54	
称重传感器	5.5	5.5	54	54	
其他未列明设备	5.5	5.5	54	54	

分析装置	試料濃度（%(W/V)）	溶媒	測定温度（℃）	積算回数	測定核種
核磁気共鳴装置 JNM-ECZ400S（日本電子株式会社製）	3.0	重水	25	16	^{1}H
				256	^{13}C
				256	^{31}P

分析項目	測定値	基準値	判定	備考
血液一般検査				
白血球数	5.7	3.5〜9.0	正常	
赤血球数	4.61	4.35〜5.55	正常	
ヘモグロビン	13.9	13.0〜16.5	正常	
ヘマトクリット	41.2	39.0〜49.0	正常	
血小板数	198	158〜348	正常	
生化学検査				
総タンパク	7.1	6.6〜8.1	正常	
アルブミン	4.3	4.1〜5.1	正常	
尿素窒素	14	8〜20	正常	
クレアチニン	0.71	0.61〜1.04	正常	
尿酸	5.2	3.7〜7.8	正常	
空腹時血糖	92	73〜109	正常	
HbA1c	5.4	4.6〜6.2	正常	
総コレステロール	188	142〜248	正常	
HDLコレステロール	61	40〜86	正常	
LDLコレステロール	109	65〜163	正常	
中性脂肪	88	30〜149	正常	
AST	24	13〜30	正常	
ALT	19	7〜23	正常	
γ-GTP	31	9〜64	正常	
ALP	268	106〜322	正常	
総ビリルビン	0.9	0.2〜1.2	正常	
直接ビリルビン	0.2	0.0〜0.4	正常	
尿検査				
尿蛋白	−	−	正常	
尿糖	−	−	正常	
尿潜血	−	−	正常	
尿ケトン体	−	−	正常	
尿沈渣	異常なし	異常なし	正常	

表 68

分析檢測	製劑產品（先前調配）	製劑產品（先前調配）	在檢測後十四天後立即		保持條件（約 2°C 至 8°C 保持 24 小時；約 30°C 保持 6 小時）及震盪檢測後	
	Tocentric	普賽汀尤單抗	支架區	信號區	支架區	信號區
載量 1：PVC 袋、PVC 套袋、PC 及 PET 檢測期間：735 台鎮檢測器						
pH	5.7	5.4	5.6	5.7	5.6	5.7
澄清度/小瓶/顏色	C_, CO, _C	C_, CO, _C	C_, CO, _C	C_, CO, _C	C_, CO, _C	C_, CO, _C
Tocentric 蛋白質含量 (mg/mL)*	60.7	N/A	20.6	3.30	23.0	3.29
普賽汀尤單抗蛋白質含量 (mg/mL)*	N/A	56.7	9.9	1.62	11.0	1.61
可見顆粒	通過	通過	通過	通過	通過	通過
次可見顆粒						
顆粒 ≥ 10 μm/mL	1	6	50	410	10	5
顆粒 ≥ 25 μm/mL	0	0	1	2	1	0
SE-HPLC						
普賽汀尤單抗主峰 (百分比)	N/A	99.0	30.4	30.5	30.4	30.5
Tocentric 主峰 (百分比)	99.1	N/A	68.7	68.6	68.7	68.7
HMW 形式之總和 (百分比)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.6
LMW 形式之總和 (百分比)	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
IE-HPLC[3]						
普賽汀尤單抗主峰 (百分比)	N/A	70.6	25.4	25.2	25.3	25.2
Tocentric 主峰 (百分比)	80.2	N/A	53.5	53.3	53.6	53.4
普賽汀尤單抗酸性三 (百分比)	N/A	24.0	9.3	9.2	9.3	9.2
普賽汀尤單抗酸性三/Tocentric 酸性三 (百分比)	12.9	4.9	6.2	6.4	6.4	6.4
Tocentric 酸性三 (百分比)	7.6	N/A	5.6	6.0	5.5	5.6

表 9A

2023300344
111149551
C2SM4BDVA.pdf
提出日期：2020
第 39 頁，共 57 頁(發明專利說明書)
TW 202300344 A 69/98 0

分析項目	藥物產品（共調製）	藥物產品（共調製）	在檢液儲存期間穩定性		保存條件（於 2°C 至 8°C 保存 24 小時，於 30°C 保存 6 小時）及凍融循環後	
	Teceluvik®	普瑞凡立欣®	安慰劑	低濃度	安慰劑	低濃度
數量 1：70 歲、男性、70 及 ITTB 檢出耐受者，ISS 生物超速者						
pH	5.7	5.4	5.6	5.7	5.6	5.6
澄清度/外觀/顏色	C_, CO, _G	C_, CO, _G	C_, CO, _G	C_, CO, _G	C_, CO, _G	C_, CO, _G
Teceluvik 蛋白質含量 (mg/mL)*	60.7	N/A	21.2	3.27	20.7	3.24
普瑞凡立欣抗蛋白質含量 (mg/mL)*	N/A	56.7	10.5	1.57	10.3	1.55
可見顆粒	====	====	====	====	====	====
次可見顆粒						
顆粒 ≥ 10 μm/mL	1	6	85	29	1	1
顆粒 ≥ 25 μm/mL	0	0	2	3	0	1
SE-UHPLC						
普瑞凡立欣方主峰 (面積%)	N/A	99.0	30.6	30.2	30.6	30.6
Teceluvik 主峰 (面積%)	99.1	N/A	68.4	68.9	68.3	68.5
ELMW 形式之總和 (面積%)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
LMW 形式之總和 (面積%)	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
IEX-HPLC*						
普瑞凡立欣方主峰 (面積%)	N/A	70.8	25.6	25.0	25.5	25.0
Teceluvik 主峰 (面積%)	60.2	N/A	53.1	53.7	53.3	53.6
普瑞凡立欣方酸性三 (面積%)	N/A	24.0	9.3	9.1	9.4	9.2
普瑞凡立欣方鹼性三/Teceluvik 鹼性三 (面積%)	12.0	4.9	6.3	6.3	6.4	6.4
Teceluvik 鹼性三 (面積%)	7.8	N/A	5.7	5.8	5.5	5.8

C2SM4BDVpdf
111149551
修正版本 V020
於 40°F，下午 5:17 發明人 Q.
111/209/698-0

分析項目	調査区A (n=120)	調査区B (n=120)	全体 (n=240)	差	p値
年齢（歳）	54.2	57.1	55.6	2.9	0.041
男性	61 (50.8%)	72 (60.0%)	133 (55.4%)	9.2	0.092
女性	59 (49.2%)	48 (40.0%)	107 (44.6%)	-9.2	0.092
BMI（kg/m²）	23.4	24.1	23.8	0.7	0.118
喫煙あり	18 (15.0%)	24 (20.0%)	42 (17.5%)	5.0	0.241
糖尿病	12 (10.0%)	15 (12.5%)	27 (11.3%)	2.5	0.512
高血圧	47 (39.2%)	52 (43.3%)	99 (41.3%)	4.1	0.487
脂質異常症	39 (32.5%)	44 (36.7%)	83 (34.6%)	4.2	0.463
既往心筋梗塞	8 (6.7%)	11 (9.2%)	19 (7.9%)	2.5	0.447
既往脳卒中	5 (4.2%)	6 (5.0%)	11 (4.6%)	0.8	0.781
慢性腎臓病	14 (11.7%)	19 (15.8%)	33 (13.8%)	4.1	0.362
心房細動	6 (5.0%)	9 (7.5%)	15 (6.3%)	2.5	0.402
左室駆出率（%）	58.3	56.1	57.2	-2.2	0.034
左室拡張末期径（mm）	48.6	49.4	49.0	0.8	0.296
左室収縮末期径（mm）	31.2	32.0	31.6	0.8	0.318
左室壁厚（mm）	10.4	10.6	10.5	0.2	0.521
左室質量指数（g/m²）	98.7	102.3	100.5	3.6	0.187
左房径（mm）	36.5	38.2	37.4	1.7	0.094
E/A比	0.92	0.84	0.88	-0.08	0.041
僧帽弁逆流（軽度以上）	41 (34.2%)	49 (40.8%)	90 (37.5%)	6.6	0.284
大動脈弁狭窄（軽度以上）	9 (7.5%)	12 (10.0%)	21 (8.8%)	2.5	0.463
三尖弁逆流（軽度以上）	33 (27.5%)	38 (31.7%)	71 (29.6%)	4.2	0.392
肺高血圧症（推定収縮期肺動脈圧≧35mmHg）	17 (14.2%)	21 (17.5%)	38 (15.8%)	3.3	0.421
心不全入院歴	10 (8.3%)	14 (11.7%)	24 (10.0%)	3.4	0.356
6分間歩行距離（m）	412	398	405	-14	0.062
NT-proBNP（pg/mL）	1,240	1,510	1,375	270	0.018

表3C

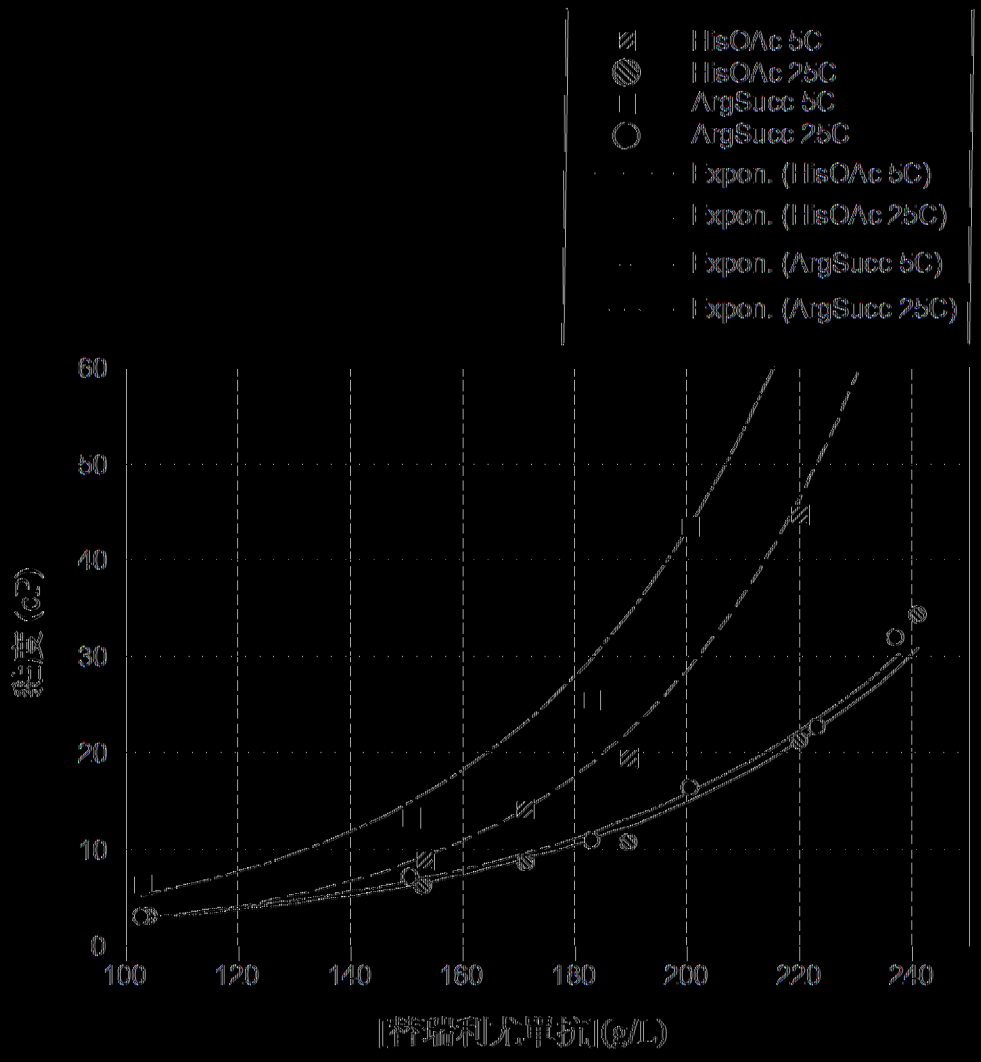

HisOAc 5C
HisOAc 25C
ArgSucc 5C
ArgSucc 25C
Expon. (HisOAc 5C)
Expon. (HisOAc 25C)
Expon. (ArgSucc 5C)
Expon. (ArgSucc 25C)
60
50
40
30
20
10
0
100
120
140
160
180
200
220
240
蛋白質(g/L)
酵素利尿劑(g/L)

圖 10

編號	名稱	說明	數量	單價	金額	備註
1	甲	測試	10	100	1000	
2	乙	測試	5	200	1000	
3	丙	測試	3	300	900	
4	丁	測試	2	400	800	
5	戊	測試	1	500	500	
6	己	測試	4	150	600	
7	庚	測試	6	120	720	
8	辛	測試	8	90	720	
9	壬	測試	7	110	770	
10	癸	測試	9	80	720	
11	子	測試	12	60	720	
12	丑	測試	11	70	770	
13	寅	測試	13	55	715	
14	卯	測試	14	50	700	
15	辰	測試	15	45	675	
16	巳	測試	16	40	640	
17	午	測試	17	35	595	
18	未	測試	18	30	540	
19	申	測試	19	25	475	
20	酉	測試	20	20	400	

圖 2A

圖 23

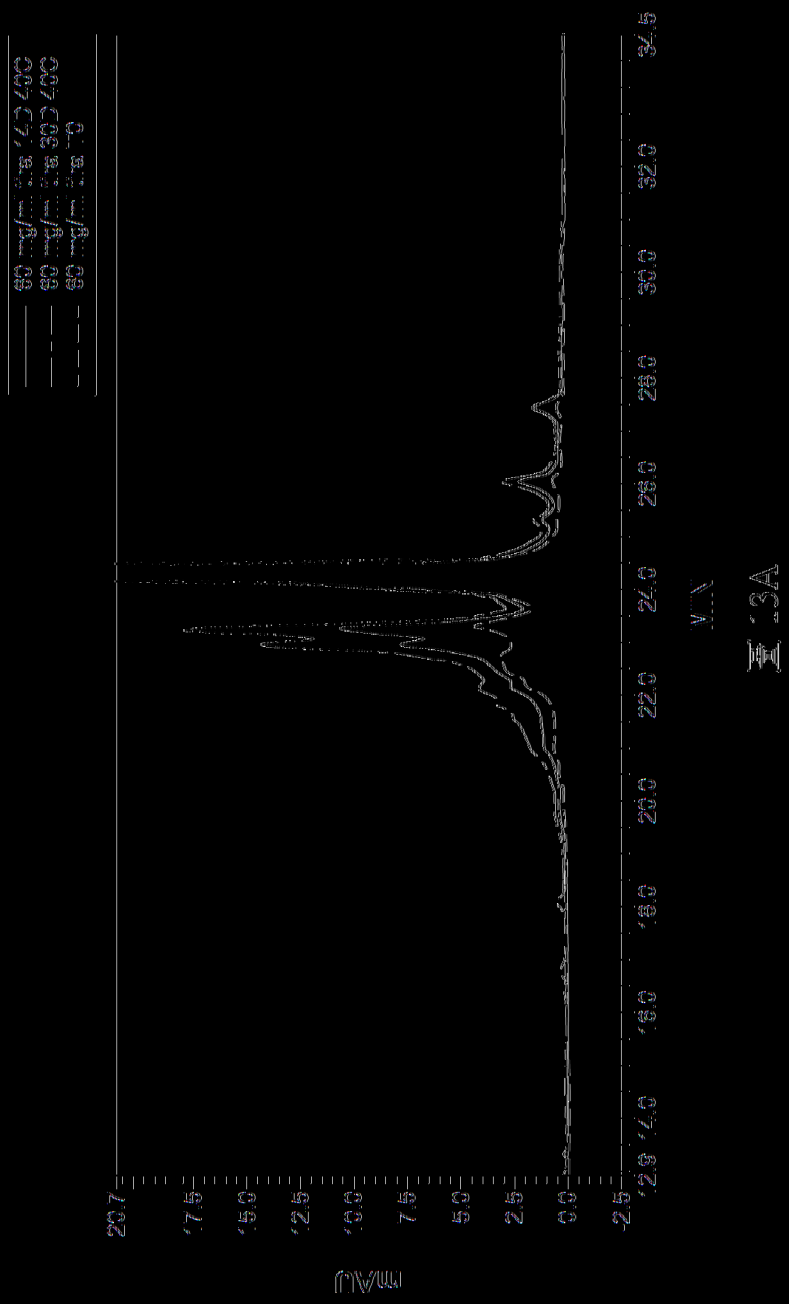

mA/μ
2.7
2.6
2.5
2.4
2.3
2.2
2.1
2.0
1.9
1.8
1.7
1.6
1.5
3.5
3.4
3.3
3.2
3.1
3.0
2.9
2.8
2.7
2.6
2.5
2.4
2.3
2.2
2.1
2.0
1.9
1.8
1.7
1.6
1.5
V/μ

圖 3A

60 vs 60 ㎎/㎖
60 ㎎/㎖ 2W700
60 ㎎/㎖ 2W700
60 ㎎/㎖ 2W700
60 ㎎/㎖ 2W700
60 ㎎/㎖ 2W700
mAU
分鐘
圖 3B

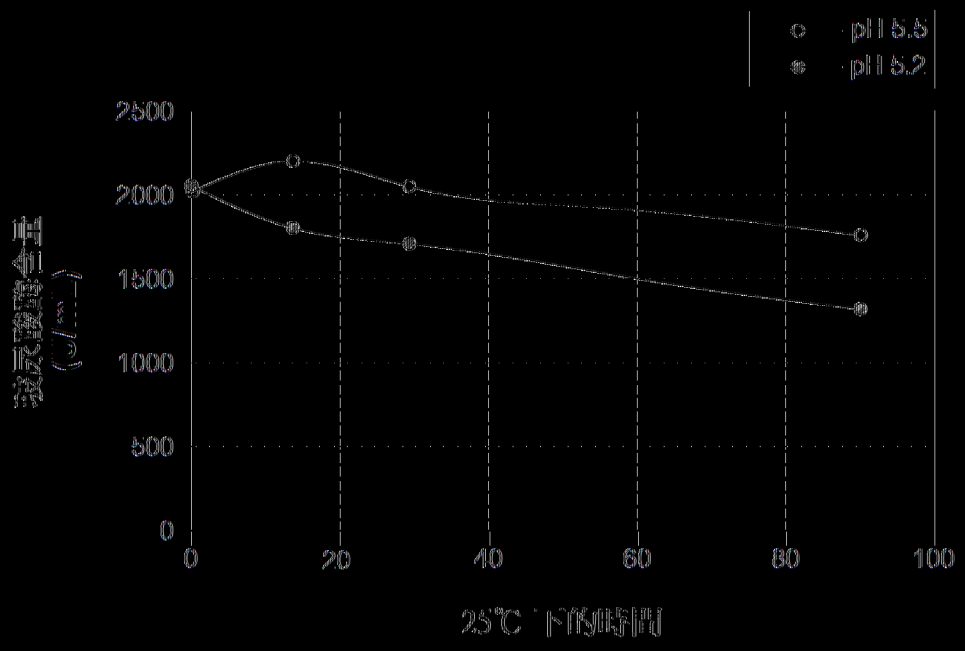


圖 14

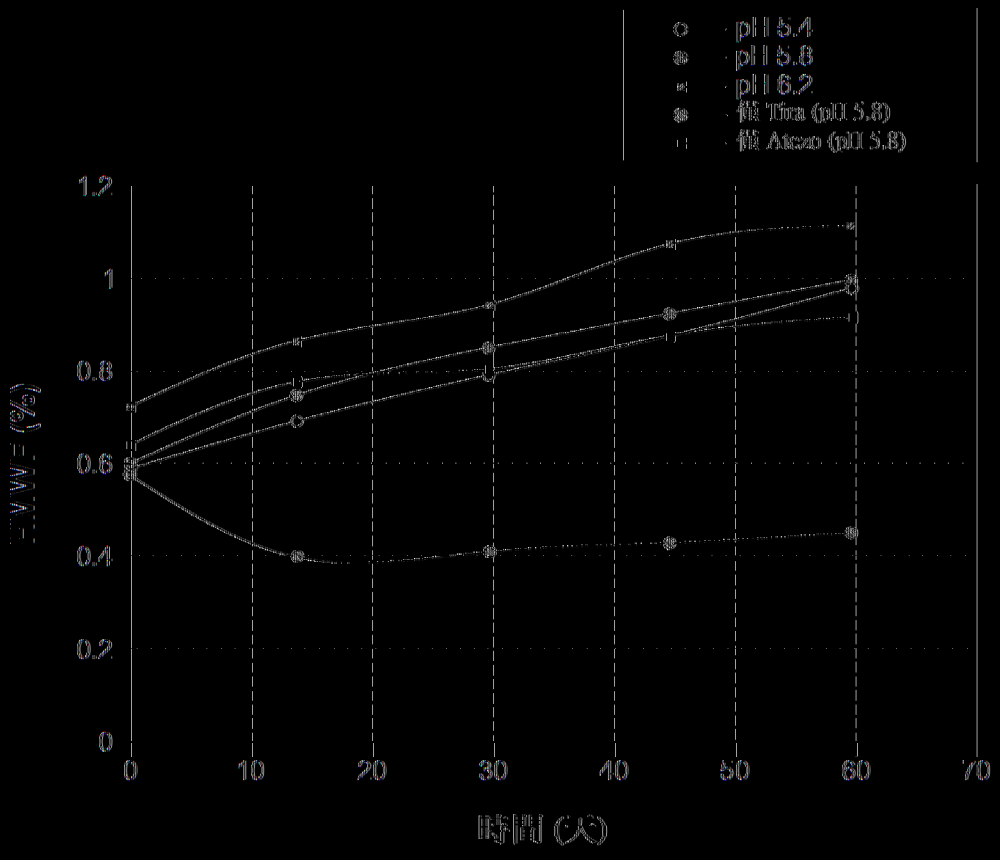

pH 5.4
pH 5.8
pH 6.2
緩 Tris (pH 5.8)
緩 Acco (pH 5.8)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
10
20
30
40
50
60
70
時間 (分)

圖 15A

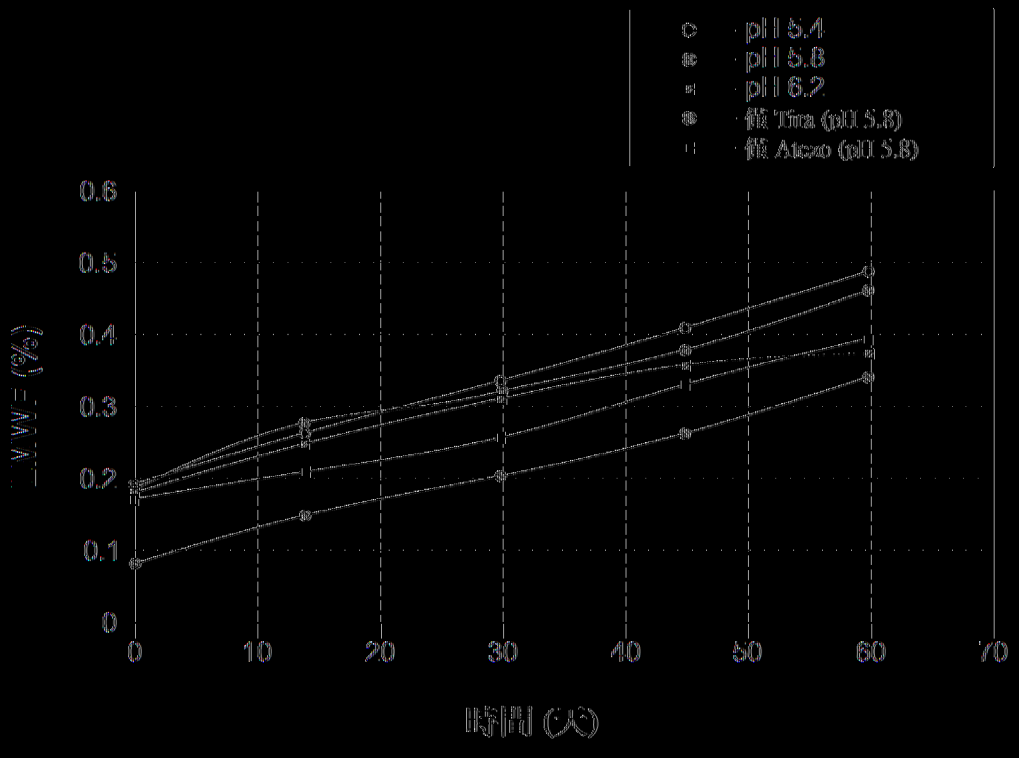

pH 5.4
pH 5.8
pH 6.2
薇 Tris (pH 5.8)
薇 Acco (pH 5.8)
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
10
20
30
40
50
60
70
ΔAW = (%)
時間 (分)

圖 15B

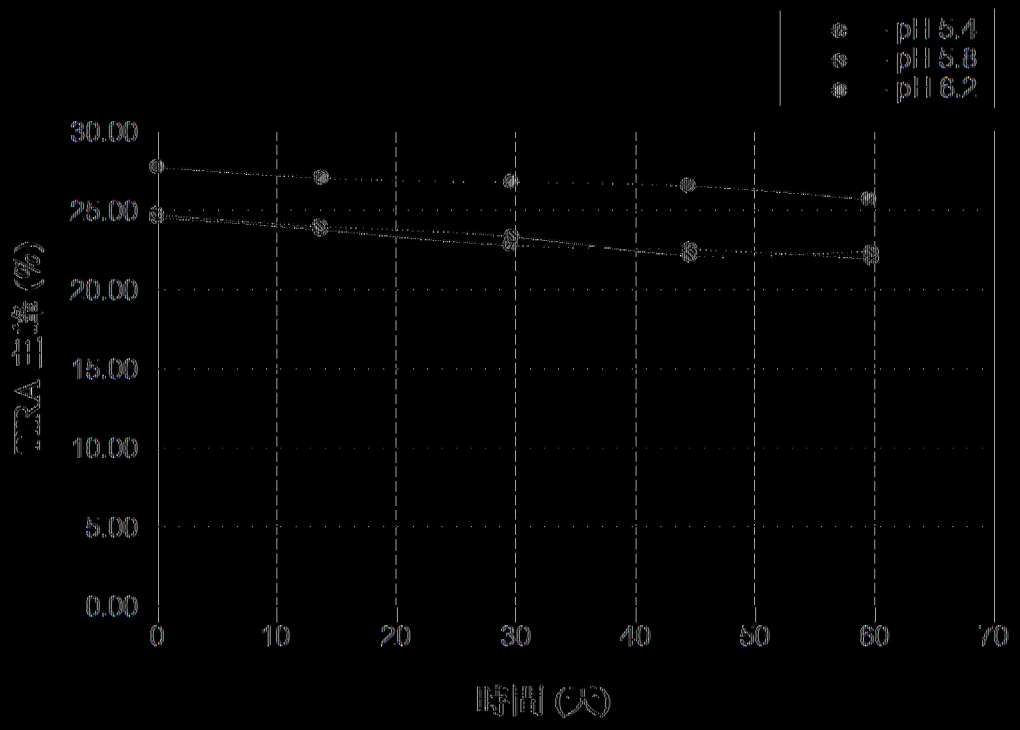

pH 5.4
pH 5.8
pH 6.2
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
0
10
20
30
40
50
60
70
RA 含量 (%)
時間 (天)

圖 16A

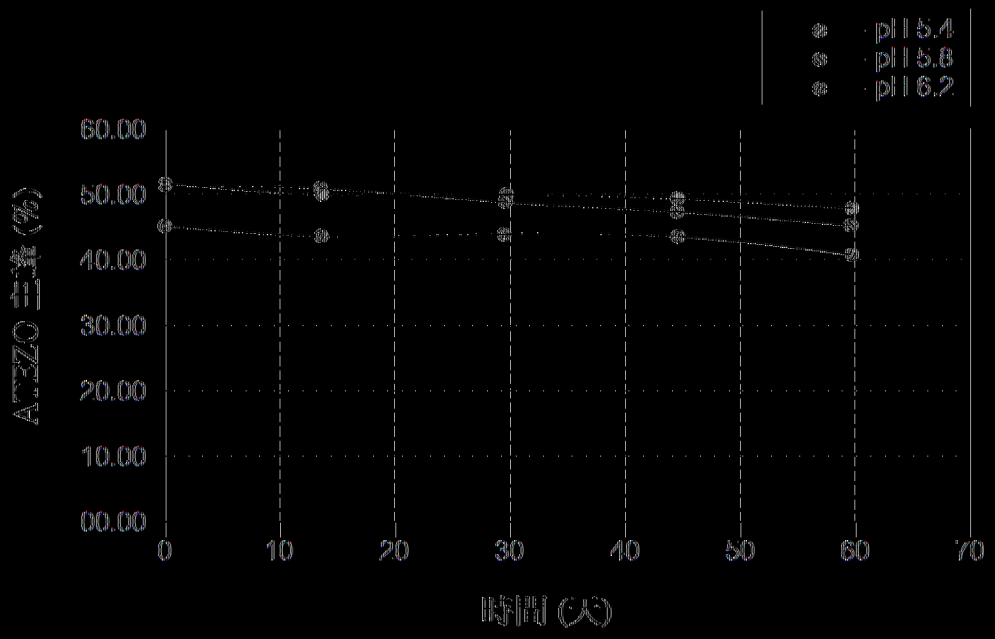

pH 5.4
pH 5.8
pH 6.2
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
00.00
0
10
20
30
40
50
60
70
AZD0424 (%)
時間 (分)

圖 16B

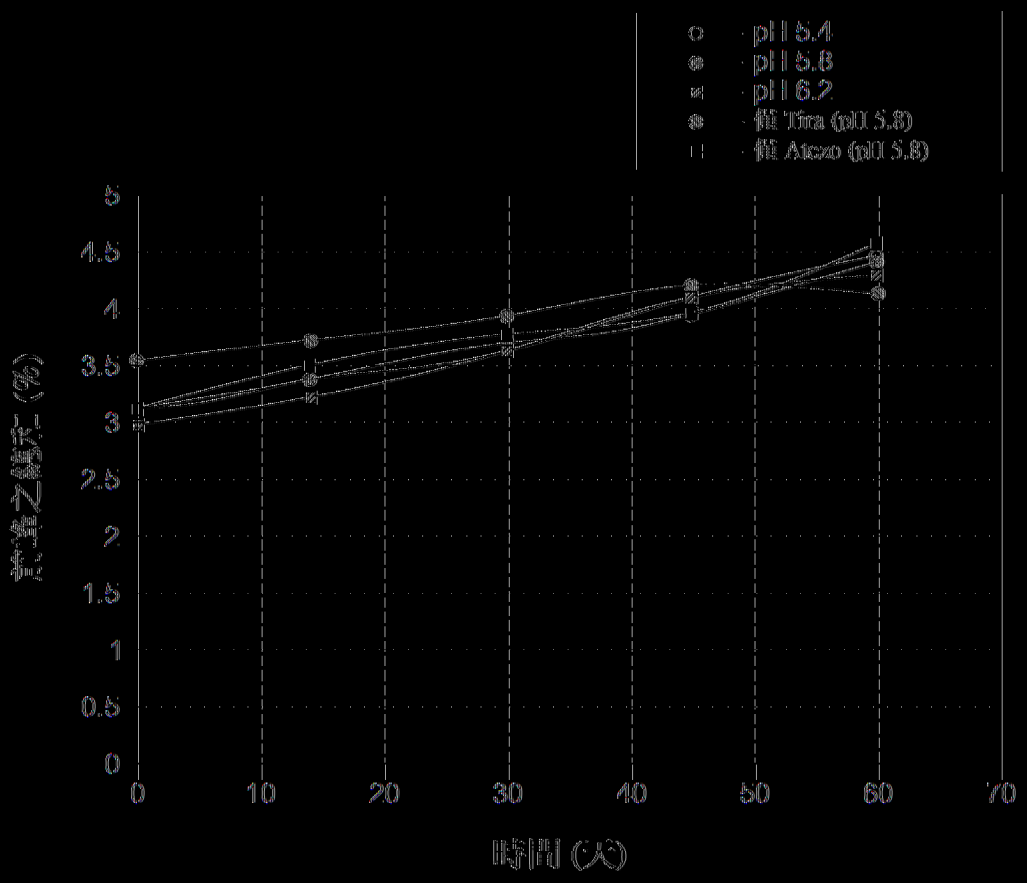

pH 5.4
pH 5.8
pH 6.2
薄 Tris (pH 5.8)
薄 Acco (pH 5.8)
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
10
20
30
40
50
60
70
時間 (分)

圖 17A

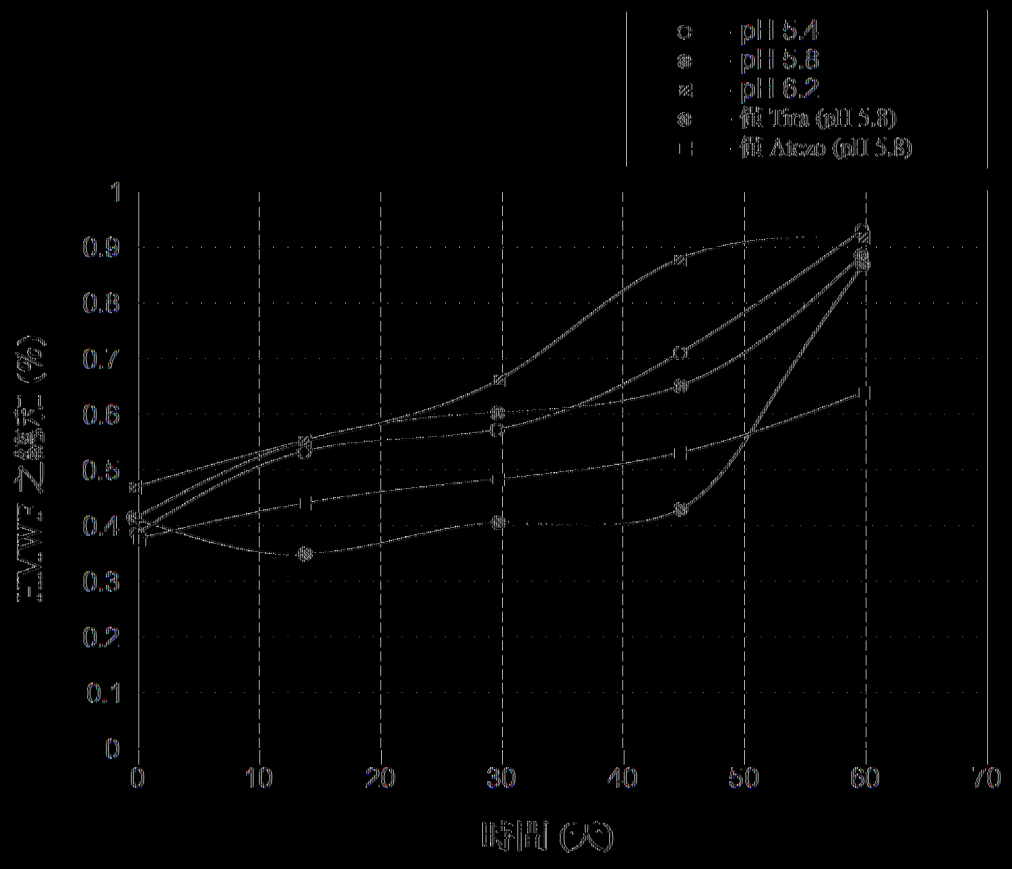

pH 5.4
pH 5.8
pH 6.2
緩 Tris (pH 5.8)
緩 Acco (pH 5.8)
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
10
20
30
40
50
60
70
時間 (分)

圖 17B

圖 8

6.3 圖
A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

202330034