202200616

(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 202200616 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：110102911 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 01 月 26 日

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

(30)優先權：2020/06/18 世界智慧財產權組織 PCT/CN2020/096746

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國
瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：李 石 LI, SHI (US)；哈瑞斯 梅克納 達斯 薩克爾 HARRIS, MEGHNA DAS THAKUR (US)；王亦璠 WANG, YIFAN (CN)；查 艾德華 南塞克 CHA, EDWARD NAMSERK (US)；葛飛嬌 GE, FEIJIAO (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：283 項 圖式數：7 共 462 頁

(54)名稱

使用抗 TIGIT 抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑之治療

(57)摘要

本發明涉及食道癌例如食道鱗狀細胞癌 (ESCC) (例如，晚期 ESCC (例如，無法手術切除之 ESCC、局部晚期 ESCC、復發性 ESCC 及/或轉移性 ESCC)) 之治療。更具體而言，本發明屬於藉由投予抗具有 Ig 及 ITIM 結構域之 T 細胞免疫受體 (TIGIT) 拮抗劑抗體與程式死亡 1 (PD-1) 軸結合拮抗劑的組合來治療患有食道癌的患者。

The present invention relates to the treatment of esophageal cancer, e.g., esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) (e.g., advanced ESCC (e.g., unresectable, locally advanced, recurrent, and/or metastatic ESCC)).More specifically, the invention pertains to the treatment of patients having esophageal cancer by administering a combination of an anti-T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT) antagonist antibody and a programmed death-1 (PD-1) axis binding antagonist.

指定代表圖：

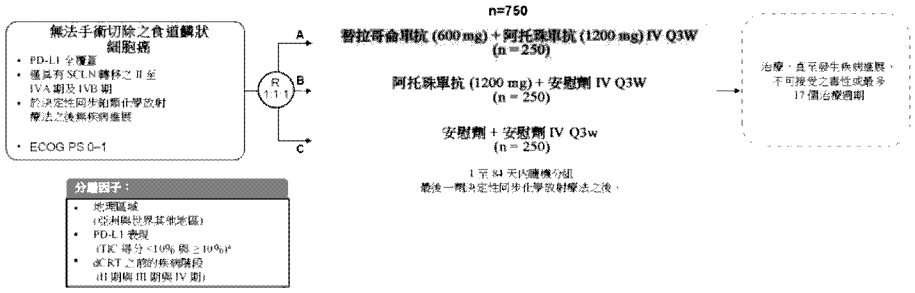

無法手術切除之食道鱗狀細胞癌
• PD-L1 全覆蓋
• 僅具有 SCLN 轉移之 II 至 IVA 期及 IVB 期
• 於決定性同步放射線治療法之後無疾病進展
• ECOG PS 0–1
R 1:1:1
A
B
C
n=750
替拉哥倫單抗 (600 mg) + 阿托珠單抗 (1200 mg) IV Q3W (n = 250)
阿托珠單抗 (1200 mg) + 安慰劑 IV Q3W (n = 250)
安慰劑 + 安慰劑 IV Q3w (n = 250)
1 至 84 天內隨機分組
最後一劑決定性同步化學放射療法之後，
治療，直至發生疾病進展、不可接受之毒性或最多 17 個治療週期
分層因子：
• 地理區域 (亞洲與世界其他地區)
• PD-L1 表現 (TC 得分 <10% 與 ≥10%)a
• dCRT 之腫瘤疾病階段 (II 期與 III 期與 IV 期)

圖 1

202200616

【發明摘要】

【中文發明名稱】 使用抗 TIGIT 抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑之治療

【英文發明名稱】 TREATMENT WITH ANTI-TIGIT ANTIBODIES AND PD-1 AXIS BINDING ANTAGONISTS

【中文】本發明涉及食道癌例如食道鱗狀細胞癌 (ESCC) (例如，晚期 ESCC (例如，無法手術切除之 ESCC、局部晚期 ESCC、復發性 ESCC 及/或轉移性 ESCC)) 之治療。更具體而言，本發明屬於藉由投予抗具有 Ig 及 ITIM 結構域之 T 細胞免疫受體 (TIGIT) 拮抗劑抗體與程式死亡 1 (PD-1) 軸結合拮抗劑的組合來治療患有食道癌的患者。

【英文】The present invention relates to the treatment of esophageal cancer, e.g., esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) (e.g., advanced ESCC (e.g., unresectable, locally advanced, recurrent, and/or metastatic ESCC)).More specifically, the invention pertains to the treatment of patients having esophageal cancer by administering a combination of an anti-T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT) antagonist antibody and a programmed death-1 (PD-1) axis binding antagonist.

【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　使用抗 TIGIT 抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑之治療

【英文發明名稱】　TREATMENT WITH ANTI-TIGIT ANTIBODIES AND PD-1 AXIS BINDING ANTAGONISTS

【技術領域】

【0001】 本發明涉及食道癌例如食道鱗狀細胞癌 (ESCC) (例如，晚期 ESCC (例如，無法手術切除之 ESCC、局部晚期 ESCC、復發性 ESCC 及/或轉移性 ESCC)) 之治療。更具體而言，本發明屬於藉由投予抗具有 Ig 及 ITIM 結構域之 T 細胞免疫受體 (TIGIT) 拮抗劑抗體與程式死亡 1 (PD-1) 軸結合拮抗劑的組合來治療患有食道癌的患者。

【先前技術】

【0002】 癌症的特徵在於細胞亞族群不受控制的生長。癌症是發達國家中人口死亡的主要原因，並且是發展中國家中人口死亡的第二大原因，每年診斷出的新癌症病例超過 1400 萬例，並且每年有 800 萬人死於癌症。因此，癌症護理是一項巨大且日益沉重的社會負擔。

【0003】 食道癌為全球第七大最常被診斷出之癌症，亦為第六大最常見之癌症相關死亡原因，2018 年之新發病例約為 572,000 例，死亡約 509,000 例。

【0004】 食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 約佔全球所有食道病例之 78%。大多數食道癌患者被診斷為患有重病，該疾病經常復發。治療可以延長存活期，但主

要為姑息性治療，中位數存活時間短於一年。食道鱗狀細胞癌之預後仍然很差，在美國、歐洲及亞洲，5 年存活率在 10% 至 20% 之間。

【0005】 因此，於該領域中，就研發用於治療食道癌例如 ESCC (例如，晚期 ESCC) 的有效免疫療法而言，尚有未滿足的需求。

【發明內容】

【0006】 本發明涉及藉由投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗 (tiragolumab)) 與 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體，例如，阿托珠單抗 (atezolizumab)) 之組合來治療患有食道癌 (例如，食道鱗狀細胞癌 (ESCC)，例如，晚期 ESCC) 之受試者的方法。於一些態樣中，本發明涉及治療受試者或受試者群體之方法，該受試者或受試者群體先前已接受過針對食道癌例如 ESCC 的決定性化學放射治療。於一些態樣中，本發明涉及治療患有晚期食道癌例如晚期 ESCC 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體未曾接受過針對晚期食道癌例如晚期 ESCC 之先前全身性治療。

【0007】 於一個態樣中，本發明提供用於治療患有 ESCC (例如，無法手術切除之局部晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的固定劑量 (例如，每三週約 30 mg 至約 600 mg，例如，每三週約 600 mg)) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的固定劑量 (例如每三週約 800 mg 至約 1400 mg，例如，每三週約 1200 mg))。於另一態樣中，本發明提供用於治療患有 ESCC (例如，無法手術切除之局部晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或

受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的固定劑量 (例如，每三週約 30 mg 至約 600 mg，例如，每三週約 600 mg)) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的固定劑量 (例如每三週約 800 mg 至約 1400 mg，例如，每三週約 1200 mg))，其中，該受試者或受試者群體先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療 (例如，決定性同步化學放射治療)。於一些實施例中，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前不超過 89 天，完成該決定性化學放射治療。於一些實施例中，決定性化學放射治療包含至少兩個週期的鉑類化學療法及放射療法，而沒有放射線照相疾病進展之證據。於一些實施例中，於一個或多個給藥週期期間，不向受試者或受試者群體投予化學療法。於一些實施例中，以每三週約 600 mg 的固定劑量投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體並且以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予 PD-1 軸結合拮抗劑。

【0008】 於另一態樣中，本發明提供用於治療患有 ESCC (例如，無法手術切除之局部晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每兩周週約 300 mg 至約 800 mg 的固定劑量 (例如，每兩週約 400 mg 至約 500 mg 的固定劑量，例如，每兩週約 420 mg 的固定劑量)) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的固定劑量 (例如每兩週約 800 mg 至約 1000 mg 的固定劑量，例如，每兩週約 840 mg 的固定劑量))。於另一態樣中，本發明提供用於治療患有 ESCC (例如，無法手術切除之局部晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每兩周週約 300 mg 至約 800 mg 的固定劑量 (例如，每兩週約 400 mg 至約 500 mg 的固定劑量，例如，每兩週約 420 mg 的固定劑量)) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每兩週約 200 mg 至約 1200 mg

的固定劑量 (例如每兩週約 800 mg 至約 1000 mg 的固定劑量，例如，每兩週約 840 mg 的固定劑量))，其中，該受試者或受試者群體先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療 (例如，決定性同步化學放射治療)。於一些實施例中，以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體並且以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予 PD-1 軸結合拮抗劑。

【0009】 於另一態樣中，本發明提供用於治療患有 ESCC (例如，無法手術切除之局部晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的固定劑量 (例如，每四週約 800 mg 至約 900 mg 的固定劑量，例如，每四週約 840 mg 的固定劑量)) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的固定劑量 (例如每四週約 1600 mg 至約 1800 mg 的固定劑量，例如，每四週約 1680 mg 的固定劑量))。於另一態樣中，本發明提供用於治療患有 ESCC (例如，無法手術切除之局部晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每四周週約 700 mg 至約 1000 mg 的固定劑量 (例如，每四週約 800 mg 至約 900 mg 的固定劑量，例如，每四週約 840 mg 的固定劑量)) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的固定劑量 (例如每四週約 1600 mg 至約 1800 mg 的固定劑量，例如，每四週約 1680 mg 的固定劑量))，其中，該受試者或受試者群體先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療 (例如，決定性同步化學放射治療)。於一些實施例中，以每四週約 840 mg 的固定劑量投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體並且以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予 PD-1 軸結合拮抗劑。

【0010】 於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含以下高度變異區 (HVR)：HVR-H1 序列，其包含 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

HVR-H2 序列，其包含 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；HVR-H3 序列，其包含 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；HVR-L1 序列，其包含 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；HVR-L2 序列，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；和 HVR-L3 序列，其包含 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈變異區抗體骨架區 (FR)：FR-L1，其包含 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7) 之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8) 之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；和 FR-L4，其包含 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈變異區 FR：FR-H1，其包含 X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列，其中，X_1 為 E 或 Q；FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。於一些實施例中，X_1 為 E。於其他實施例中，X_1 為 Q。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中所述之 VH 結構域和如 (b) 中所述之 VL 結構域。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：(a) VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 17 或 18 之胺基酸序列；及 (b) VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。

【0011】於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為單株抗體。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為人抗體。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為全長抗體。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗。

【0012】於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為結合 TIGIT 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變異片段 (scFv) 和 $(Fab')_2$ 片段。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體 (例如，IgG1 亞類抗體)。於一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑或 PD-1 結合拮抗劑。於一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 拮抗劑抗體，例如，納武利尤單抗 (MDX-1106)、帕博利珠單抗 (MK-3475) 或 AMP-224。於一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗 (MPDL3280A)、MSB0010718C、MDX-1105 或 MEDI4736)。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為阿托珠單抗。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含以下 HVR：HVR-H1 序列，其包含 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列；HVR-H2 序列，其包含 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列；HVR-H3 序列，其包含 RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列；HVR-L1 序列，其包含 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23) 之胺基酸序列；HVR-L2 序列，其包含 SASFLYS (SEQ ID NO: 24) 之胺基酸序列；和 HVR-L3 序列，其包含 QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25) 之胺基酸序列。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中所述之 VH 結構域和如 (b) 中所述之 VL 結構域。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列；以及 VL 結構域，其包含 SEQ ID

NO: 27 之胺基酸序列。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為單株抗體。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為人源化抗體。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為全長抗體。

【0013】 於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為結合 PD-L1 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變異片段 (scFv) 及 $(Fab')_2$ 片段。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體 (例如，IgG1 亞類抗體)。

【0014】 於一些實施例中，該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天。於一些實施例中，該方法包含在一個或多個給藥週期的每個的大約第 1 天將抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑投予受試者或受試者群體。

【0015】 於一些實施例中，該方法包含於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體之前將 PD-1 軸結合拮抗劑投予受試者或受試者群體。於一些實施例中，該方法包含在投予 PD-1 軸結合拮抗劑後的第一觀察期以及在投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第二觀察期。於一些實施例中，第一觀察期及第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。於一些實施例中，在第一觀察期及/或第二觀察期中未觀察到輸注相關反應 (IRR)。

【0016】 於一些實施例中，該方法包含於投予 PD-1 軸結合拮抗劑之前將抗 TIGIT 拮抗劑抗體投予受試者或受試者群體。於一些實施例中，該方法包含在投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第一觀察期以及在投予 PD-1 軸結合拮抗劑後的第二觀察期。於一些實施例中，第一觀察期和第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。於一些實施例中，在第一觀察期及/或第二觀察期中未觀察到 IRR。

【0017】 於一些實施例中，該方法包含將抗 TIGIT 拮抗劑抗體與 PD-1 軸結合拮抗劑同時投予受試者或受試者群體。

【0018】於一些實施例中，該方法包含將抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑靜脈內投予受試者或受試者群體。於一些實施例中，該方法包含藉由在 60 ± 10 分鐘內靜脈內輸注而將抗 TIGIT 拮抗劑抗體投予受試者或受試者群體。於一些實施例中，該方法包含藉由在 60 ± 15 分鐘內靜脈內輸注而將 PD-1 軸結合拮抗劑投予受試者或受試者群體。於一些實施例中，將抗 TIGIT 拮抗劑抗體皮下投予。於一些實施例中，將 PD-1 軸結合拮抗劑皮下投予。於一些實施例中，將抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑皮下投予。

【0019】於前述方法之任意者的一些實施例中，獲自受試者或受試者群體之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有可偵檢的 PD-L1 表現量 (例如，可偵檢的 PD-L1 蛋白質表現量，或可偵檢的 PD-L1 蛋白質表現量已藉由免疫組織化學 (IHC) 檢定法確定)。於一些實施例中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263、22C3、SP142 或 28-8。於一些實施例中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263。於一些實施例中，IHC 檢定法為 Ventana SP263 IHC 檢定法。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 1% 的腫瘤及腫瘤相關免疫細胞 (TIC) 評分。於一些實施例中，TIC 評分大於或等於 10%。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有小於 10% 的 TIC 評分。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10% 且小於 50% 的 TIC 評分。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10% 的 TIC 評分，如使用抗 PDL1 抗體 SP263 作為 Ventana SP263 IHC 檢定法 (伴隨 CDx 檢定法) 的一部分所確定，並且與抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 聯合投予之 PD-1 軸結合拮抗劑為阿托珠單抗。

【0020】於一些實施例中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 22C3 (例如，用於 pharmDx 22C3 IHC 檢定法)。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10 之綜合陽性評分 (CPS)。例如，於一些實施例中，ESCC 腫瘤

樣本已確定具有大於或等於 10 之 CPS，如使用抗 PDL1 抗體 22C3 作為 pharmDx22C3 IHC 檢定法的一部分所確定，並且與抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 聯合投予之 PD-1 軸結合拮抗劑為帕博利珠單抗。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10 之 CPS，如使用抗 PDL1 抗體 22C3 作為 pharmDx22C3 IHC 檢定法的一部分所確定，並且與抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 聯合投予之 PD-1 軸結合拮抗劑為阿托珠單抗。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 1% 之腫瘤比例評分 (TPS)。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 50% 之 TPS。

【0021】 於一些實施例中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP142 (例如，用於 Ventana SP142 IHC 檢定法)。於一些實施例中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 28-8 (例如，用於 pharmDx 28-8 IHC 檢定法)。於一些實施例中，可偵檢的 PD-L1 表現量為可偵檢的 PD-L1 核酸表現量 (例如，如已藉由 RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多重 qPCR 或 RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY 技術、ISH 或其組合所確定)。

【0022】 於一些實施例中，ESCC 為局部晚期 ESCC。於一些實施例中，ESCC 為無法手術切除之 ESCC。於一些實施例中，ESCC 為復發性或轉移性 ESCC。於一些實施例中，ESCC 包含頸部食道腫瘤。於一些實施例中，ESCC 為 II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC。於一些實施例中，IV 期 ESCC 為僅具有鎖骨上淋巴結 (SCLN) 轉移的 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC。

【0023】 於前述方法之任意者的一些實施例中，該治療與使用 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者或受試者群體的疾病無惡化存活期 (PFS) 增加。於一些實施例中，該治療與使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體

之 PFS 增加。於一些實施例中，該治療與不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體之 PFS 增加。於一些實施例中，該治療將受試者或受試者群體的 PFS 延長至少約 4 個月或約 8 個月。於一些實施例中，PFS 之增加為約 8 個月或更久 (例如，約 8.5 個月、約 9 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 10.5 個月、約 11 個月、約 11.5 個月、約 12 個月、約 12.5 個月、約 13 個月、約 13.5 個月、約 14 個月、約 14.5 個月、約 15 個月、約 15.5 個月、約 16 個月、約 16.5 個月、約 17 個月、約 17.5 個月、約 18 個月、約 18.5 個月、約 19 個月、約 19.5 個月、約 20 個月或更久)。於一些實施例中，PFS 之增加為約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月或約 7 個月。於一些實施例中，該治療使得受試者群體的中位 PFS 為約 15 個月至約 23 個月。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 使得中位 PFS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 治療開始後至少約 15 個月或更久 (例如，約 15.5 個月、約 16 個月、約 16.5 個月、約 17 個月、約 17.5 個月、約 18 個月或約 18.5 個月)。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 使得中位 PFS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 治療開始後至少約 19 個月或更久 (例如，約 19.5 個月、約 20 個月、約 20.5 個月、約 21 個月、約 21.5 個月、約 22 個月、約 22.5 個月、約 23 個月或更久)。

【0024】 於前述方法之任意者的一些實施例中，該治療與使用 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者或受試者群體的總存活期 (OS) 增加。於一些實施例中，該治療與使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體之 OS 增

加。於一些實施例中，該治療與不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體之 OS 增加。於一些實施例中，該治療將受試者或受試者群體的 OS 延長至少約 7 個月或約 12 個月。於一些實施例中，OS 之增加為約 7 個月或更久。於一些實施例中，OS 之增加為約 12 個月或更久。於一些實施例中，OS 增加約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月、約 24 個月或更久。於一些實施例中，該治療使得受試者群體的中位 OS 為約 24 個月至約 36 個月。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 使得中位 OS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 治療開始後至少約 24 個月或更久 (例如，約 24.5 個月、25 個月、25.5 個月、26 個月、26.5 個月、27 個月、27.5 個月、28 個月、28.5 個月、29 個月、29.5 個月、30 個月、30.5 個月、31 個月、31.5 個月、約 32 個月、約 32.5 個月、約 33 個月、約 33.5 個月、約 34 個月、約 34.5 個月、約 35 個月、約 35.5 個月、約 36 個月或更久)。

【0025】 於一些實施例中，該治療與使用 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者或受試者群體的客觀緩解持續時間 (DOR) 增加。於一些實施例中，該治療與使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體之 DOR 增加。於一些實施例中，該治療與不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體之 DOR 增加。於一些實施例中，DOR 增加約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、

約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月、約 24 個月或更久。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如替拉哥侖單抗) 和 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如阿托珠單抗) 使得中位 DOR 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如替拉哥侖單抗) 和 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如阿托珠單抗) 治療開始後至少約 4 個月或更久 (例如約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月、約 24 個月或更久)。

【0026】 於一些實施例中，該治療產生完全緩解或部分緩解。

【0027】 於一些實施例中，該受試者或受試者群體先前未曾用癌症免疫療法治療。

【0028】 於一些實施例中，該受試者或受試者群體已完成針對 ESCC 之先前癌症免疫療法。

【0029】 於一些實施例中，該方法包含向受試者或受試者群體投予至少五個給藥週期 (例如，至少六個給藥週期、至少七個給藥週期、至少八個給藥週期、至少九個給藥週期、至少 10 個給藥週期、至少 11 個給藥週期、至少 12 個給藥週期、至少 13 個給藥週期、至少 14 個給藥週期、至少 15 個給藥週期、至少 16 個給藥週期、至少 17 個給藥週期、至少 18 個給藥週期、至少 19 個給藥週期或至少 20 個給藥週期)。於一些實施例中，該方法包含向受試者或受試者群體投予 17 個給藥週期。

【0030】 於另一態樣中，本發明提供了一種用於治療患有 ESCC 的受試者的方法，該方法包含向受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每三週

約 30 mg 至約 1200 mg 的替拉哥侖單抗及固定劑量為每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的阿托珠單抗，其中，受試者先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療 (例如，決定性同步化學放射治療)。於一些實施例中，替拉哥侖單抗以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，並且阿托珠單抗以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予。於一些實施例中，在一個或多個給藥週期內不向受試者投予化學療法。於一些實施例中，獲自受試者之 ESCC 腫瘤樣本已藉由使用抗 PD-L1 抗體 SP263 之 IHC 檢定法確定具有大於或等於 10% 的 TIC 評分。於一些實施例中，該方法包含向受試者投予至少五個給藥週期，獲自受試者之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10% 的 TIC 評分，如藉由使用抗 PD-L1 抗體 SP263 之 IHC 檢定法所確定。於一些實施例中，ESCC 為局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、無法手術切除之局部晚期 ESCC、復發性或轉移性 ESCC 或包含頸部食道腫瘤之 ESCC。於一些實施例中，ESCC 為 II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移的 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)。

【0031】 於另一態樣中，本發明提供一種用於治療患有 ESCC 的受試者的方法，該方法包含向受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每兩週約 300 mg 至約 800 mg 的替拉哥侖單抗及固定劑量為每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的阿托珠單抗，其中，受試者先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療 (例如，決定性同步化學放射治療)。於一些實施例中，替拉哥侖單抗以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予，並且阿托珠單抗以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。於一些實施例中，獲自受試者之 ESCC 腫瘤樣本已藉由使用抗 PD-L1 抗體 SP263 之 IHC 檢定法確定具有大於或等於 10% 的 TIC 評分。於一些實施例中，該方法包含向受試者投予至少五個給藥週期，獲自受試者之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10% 的 TIC 評分，如藉由使用抗 PD-L1 抗體 SP263

之 IHC 檢定法所確定。於一些實施例中，ESCC 為局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、無法手術切除之局部晚期 ESCC、復發性或轉移性 ESCC 或包含頸部食道腫瘤之 ESCC。於一些實施例中，ESCC 為 II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移的 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)。

【0032】 於另一態樣中，本發明提供一種用於治療患有 ESCC 的受試者的方法，該方法包含向受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的替拉哥侖單抗及固定劑量為每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的阿托珠單抗，其中，受試者先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療 (例如，決定性同步化學放射治療)。於一些實施例中，替拉哥侖單抗以每四週約 840 mg 的固定劑量投予，並且阿托珠單抗以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。於一些實施例中，獲自受試者之 ESCC 腫瘤樣本已藉由使用抗 PD-L1 抗體 SP263 之 IHC 檢定法確定具有大於或等於 10% 的 TIC 評分。於一些實施例中，該方法包含向受試者投予至少五個給藥週期，獲自受試者之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10% 的 TIC 評分，如藉由使用抗 PD-L1 抗體 SP263 之 IHC 檢定法所確定。於一些實施例中，ESCC 為局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、無法手術切除之局部晚期 ESCC、復發性或轉移性 ESCC 或包含頸部食道腫瘤之 ESCC。於一些實施例中，ESCC 為 II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移的 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)。

【0033】 於一些實施例中，該方法包含向受試者投予至少五個給藥週期 (例如，至少六個給藥週期、至少七個給藥週期、至少八個給藥週期、至少九個給藥週期、至少 10 個給藥週期、至少 11 個給藥週期、至少 12 個給藥週期、至少 13 個給藥週期、至少 14 個給藥週期、至少 15 個給藥週期、至少 16 個給

藥週期、至少 17 個給藥週期、至少 18 個給藥週期、至少 19 個給藥週期或至少 20 個給藥週期)。於一些實施例中，該方法包含向受試者投予 17 個給藥週期。

【0034】 於前述態樣之任意者的一些實施例中，該受試者為人。

【0035】 於另一態樣中，本發明提供一種套組，其包含用於與 PD-1 軸結合拮抗劑聯合使用之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，用於根據前述任一態樣所述之方法治療患有 ESCC 的受試者。於一些實施例中，套組進一步包含 PD-1 軸結合拮抗劑。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗，且 PD-1 軸結合拮抗劑為阿托珠單抗。

【0036】 於另一態樣中，本發明提供一種套組，其包含用於與抗 TIGIT 拮抗劑抗體聯合使用之 PD-1 軸結合拮抗劑，用於根據前述任一態樣所述之方法治療患有 ESCC 的受試者。於一些實施例中，套組進一步包含抗 TIGIT 拮抗劑抗體。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗，且 PD-1 軸結合拮抗劑為阿托珠單抗。

【0037】 於另一態樣中，本文提供一種用於在治療患有 ESCC 之受試者的方法中使用的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該方法根據前述任一態樣所述。

【0038】 於另一態樣中，本文提供一種抗 TIGIT 拮抗劑抗體於製造用於與 PD-1 軸結合拮抗劑聯合治療患有 ESCC 之受試者的藥物中之用途，其中，該治療根據如前述任一態樣之方法。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑分別配製。於其他實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑一起配製。

【0039】 於另一態樣中，本文提供一種 PD-1 軸結合拮抗劑於製造用於與抗 TIGIT 拮抗劑抗體聯合治療患有 ESCC 之受試者的藥物中之用途，其中，該

治療根據如前述任一態樣之方法。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑分別配製。於其他實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑一起配製。

【0040】 於另一態樣中，本文提供用於治療患有食道鱗狀細胞癌 (ESCC) (例如，晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，以每三週約 30 mg 至約 1200 mg 之固定劑量 (例如，以每三週約 30 mg 至約 600 mg 之固定劑量，例如，以每三週約 600 mg 之固定劑量))、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，以每三週約 80 mg 至約 1600 mg 之固定劑量 (例如，以每三週約 800 mg 至約 1400 mg 之固定劑量，例如，以每三週約 1200 mg 之固定劑量))、紫杉烷 (例如，以每三週約 100-250 mg/m^2 之劑量 (例如，以每三週 150-200 mg/m^2 之劑量，例如，以每三週約 175 mg/m^2 之劑量))以及鉑劑 (例如，以每三週約 20-200 mg/m^2 之劑量 (例如，以每三週約 40-120 mg/m^2 之加量，例如，以每三週約 60-80 mg/m^2 之劑量))。於一些實施例中，該受試者或受試者群體未曾接受針對 ESCC (例如，晚期 ESCC) 之先前全身性治療。於一些實施例中，該受試者或受試者群體未曾接受針對非晚期 ESCC 之先前全身性治療。於其他實施例中，受試者或受試者群體已接受過針對非晚期 ESCC 之先前治療，其中，該針對非晚期 ESCC 之先前治療於診斷為晚期 ESCC 之前至少六個月完成。於一些實施例中，針對非晚期 ESCC 之先前治療包含化學放射療法或化學療法 (例如，以根治性目的或於輔助或新輔助情況下投予的化學放射療法或化學療法)。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予，紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予，並且，鉑劑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予。

【0041】於另一態樣中，本文提供一種用於治療不適合手術的患有晚期 ESCC 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑。於一些實施例中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。於一些實施例中，該受試者或受試者群體未曾接受針對非晚期 ESCC 之先前全身性治療。於其他實施例中，受試者或受試者群體已接受過針對非晚期 ESCC 之先前治療，其中，該針對非晚期 ESCC 之先前治療於診斷為晚期 ESCC 之前至少六個月完成。於一些實施例中，針對非晚期 ESCC 之先前治療包含化學放射療法或化學療法 (例如，以根治性目的或於輔助或新輔助情況下投予的化學放射療法或化學療法)。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予，紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予，並且，鉑劑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予。

【0042】於另一態樣中，本文提供用於治療患有食道鱗狀細胞癌 (ESCC) (例如，晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每兩周週約 300 mg 至約 800 mg 的固定劑量 (例如，每兩週約 400 mg 至約 500 mg 的固定劑量，例如，每兩週約 420 mg 的固定劑量))、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的固定劑量 (例如每兩週約 800 mg 至約 1000 mg 的固定劑量，例如，每兩週約 840 mg 的固定劑量))、紫杉烷及鉑劑。於一些實施例中，以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體並且以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予 PD-1 軸結合拮抗劑。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於一個或多個維持階段給藥週期中投予，其中，該一個或多個維持階段給藥週期中之各者均省略紫杉烷及鉑劑。

【0043】於另一態樣中，本文提供用於治療患有食道鱗狀細胞癌 (ESCC) (例如，晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的固定劑量 (例如，每四週約 800 mg 至約 900 mg 的固定劑量，例如，每四週約 840 mg 的固定劑量))、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的固定劑量 (例如每四週約 1600 mg 至約 1800 mg 的固定劑量，例如，每四週約 1680 mg 的固定劑量))、紫杉烷及鉑劑。於一些實施例中，以每四週約 840 mg 的固定劑量投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體並且以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予 PD-1 軸結合拮抗劑。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於一個或多個維持階段給藥週期中投予，其中，該一個或多個維持階段給藥週期中之各者均省略紫杉烷及鉑劑。

【0044】於一些實施例中，紫杉烷每週一次、每兩週一次、每三週一次、每三週兩次、每四周一次、每四周兩次、或每四週三次投予。於一些實施例中，鉑劑每週一次、每兩週一次、每三週一次、每三週兩次、每四周一次、每四周兩次、或每四週三次投予。於一些實施例中，紫杉烷及鉑劑兩者每週一次、每兩週一次、每三週一次、每三週兩次、每四周一次、每四周兩次、或每四週三次投予。

【0045】於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含以下高度變異區 (HVR)：HVR-H1 序列，其包含 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；HVR-H2 序列，其包含 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；HVR-H3 序列，其包含 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；HVR-L1 序列，其包含 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；HVR-L2 序列，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；和

HVR-L3 序列，其包含 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈變異區抗體骨架區 (FR)：FR-L1，其包含 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7) 之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8) 之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；和 FR-L4，其包含 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈變異區 FR：FR-H1，其包含 X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列，其中，X_1 為 E 或 Q；FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。於一些實施例中，X_1 為 E。於一些實施例中，X_1 為 Q。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中所述之 VH 結構域和如 (b) 中所述之 VL 結構域。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：(a) VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 17 或 18 之胺基酸序列；及 (b) VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為單株抗體。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為人抗體。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為全長抗體。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗。

【0046】 於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為結合 TIGIT 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變

異片段 (scFv) 和 $(Fab')_2$ 片段。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體 (例如，IgG1 亞類抗體)。

【0047】 於一些實施例中，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑或 PD-1 結合拮抗劑。於一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 拮抗劑抗體。於一些實施例中，抗 PD-1 拮抗劑抗體為納武利尤單抗 (MDX-1106)、帕博利珠單抗 (MK-3475) 或 AMP-224。於一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗 (MPDL3280A)、MSB0010718C、MDX-1105 或 MEDI4736)。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為阿托珠單抗。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含以下 HVR：HVR-H1 序列，其包含 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列；HVR-H2 序列，其包含 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列；HVR-H3 序列，其包含 RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列；HVR-L1 序列，其包含 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23) 之胺基酸序列；HVR-L2 序列，其包含 SASFLYS (SEQ ID NO: 24) 之胺基酸序列；和 HVR-L3 序列，其包含 QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25) 之胺基酸序列。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中所述之 VH 結構域和如 (b) 中所述之 VL 結構域。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列；以及 VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為單株抗體。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為人源化抗體。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為全長抗體。

【0048】 於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為結合 PD-L1 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變異片段 (scFv) 及 $(Fab')_2$ 片段。於一些實施例中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體 (例如，IgG1 亞類抗體)。

【0049】 於一些實施例中，紫杉烷為紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇 (nab-paclitaxel) 或其藥學上可接受的鹽類。於一些實施例中，紫杉烷為紫杉醇或其藥學上可接受的鹽類。於一些實施例中，鉑劑為順鉑或卡鉑或其藥學上可接受的鹽類。於一些實施例中，鉑劑為順鉑或其藥學上可接受的鹽類。

【0050】 於一些實施例中，該方法包含於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體之前將 PD-1 軸結合拮抗劑投予受試者或受試者群體。於一些實施例中，該方法包含在投予 PD-1 軸結合拮抗劑後的第一觀察期以及在投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第二觀察期。於一些實施例中，第一觀察期和第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

【0051】 於一些實施例中，該方法包含於投予 PD-1 軸結合拮抗劑之前將抗 TIGIT 拮抗劑抗體投予受試者或受試者群體。於一些實施例中，該方法包含在投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第一觀察期以及在投予 PD-1 軸結合拮抗劑後的第二觀察期。於一些實施例中，第一觀察期和第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

【0052】 於一些實施例中，該方法包含將抗 TIGIT 拮抗劑抗體與 PD-1 軸結合拮抗劑同時投予受試者或受試者群體。

【0053】 於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑於紫杉烷及/或鉑劑之前投予。於一些實施例中，該方法包含於鉑劑之前，將紫杉烷投予受試者或受試者群體。於一些實施例中，該方法包含投予紫杉烷後的第

三觀察期及投予鉑劑後的第四觀察期。於一些實施例中，第三觀察期及第四觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

【0054】 於一些實施例中，該方法包含將抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑靜脈內投予受試者或受試者群體。於一些實施例中，該方法包含藉由在 60 ± 10 分鐘內靜脈內輸注而將抗 TIGIT 拮抗劑抗體投予受試者或受試者群體。於一些實施例中，該方法包含藉由在 60 ± 15 分鐘內靜脈內輸注而將 PD-1 軸結合拮抗劑投予受試者或受試者群體。於一些實施例中，該方法包含藉由在 3 小時 ± 30 分鐘內靜脈內輸注而將紫杉烷投予受試者或受試者群體。於一些實施例中，該方法包含藉由在 1 至 4 小時內靜脈內輸注而將鉑劑投予受試者或受試者群體。 於一些實施例中，將抗 TIGIT 拮抗劑抗體皮下投予。於一些實施例中，將 PD-1 軸結合拮抗劑皮下投予。於一些實施例中，將抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑皮下投予。

【0055】 於前述方法之任意者的一些實施例中，該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑於四至八個初始 (誘導期) 給藥週期 (例如，四至六個誘導期給藥週期、六至八個誘導期給藥週期或五至七個誘導期給藥週期，例如，四個誘導期給藥週期、五個誘導期給藥週期、六個誘導期給藥週期、七個誘導期給藥週期或八個誘導期給藥週期) 中之各者中投予。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑於六個誘導期給藥週期中之各者中投予。

【0056】 於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於誘導期給藥週期後的一個或多個另外 (維持階段) 給藥週期中投予。於一些實施例中，於一個或多個維持階段給藥週期中之各者中省略紫杉烷及鉑劑。

於一些實施例中，誘導期給藥週期及/或一個或多個維持階段給藥週期中的各者之長度為 21 天。

【0057】 於一些實施例中，獲自受試者或受試者群體之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有可偵檢的 PD-L1 表現量 (例如，可偵檢的 PD-L1 蛋白質表現量或可偵檢的 PD-L1 核酸表現量)。於一些實施例中，已藉由 IHC 檢定法確定可偵檢的 PD-L1 蛋白質表現量。於一些實施例中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263、22C3、SP142 或 28-8。於一些實施例中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263。於一些實施例中，IHC 檢定法為 Ventana SP263 伴隨診斷 (CDx) 檢定法。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 1% 的腫瘤及腫瘤相關免疫細胞 (TIC) 評分。於一些實施例中，TIC 評分大於或等於 10%。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有小於 10% 的 TIC 評分。於一些實施例中，TIC 評分大於或等於 10% 且小於 50%。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10% 的 TIC 評分，如使用抗 PD-L1 抗體 SP263 作為 Ventana SP263 IHC 檢定法 (伴隨 CDx 檢定法) 的一部分所確定，並且與抗 TIGIT 拮抗劑抗體、紫杉烷及鉑劑 (例如，替拉哥侖單抗、紫杉醇及順鉑) 聯合投予之 PD-1 軸結合拮抗劑為阿托珠單抗。

【0058】 於一些實施例中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 22C3 (例如，作為 pharmDx 22C3 IHC 檢定法之一部分)。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10 之 CPS。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 1% 之 TPS。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 50% 之 TPS。於一些實施例中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP142 (例如，作為 Ventana SP142 IHC 檢定法之一部分)。於一些實施例中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 28-8 (例如，作為 pharmDx 28-8 IHC 檢定法)。例如，於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10 之 CPS，如使用抗

PDL1 抗體 22C3 作為 pharmDx22C3 IHC 檢定法的一部分所確定，並且與抗 TIGIT 拮抗劑抗體、紫杉烷及鉑劑 (例如，替拉哥侖單抗、紫杉醇及順鉑) 聯合投予之 PD-1 軸結合拮抗劑為帕博利珠單抗。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10 之 CPS，如使用抗 PDL1 抗體 22C3 作為 pharmDx22C3 IHC 檢定法的一部分所確定，並且與抗 TIGIT 拮抗劑抗體、紫杉烷及鉑劑 (例如，替拉哥侖單抗、紫杉醇及順鉑) 聯合投予之 PD-1 軸結合拮抗劑為阿托珠單抗。

【0059】 於一些實施例中，可偵檢的 PD-L1 表現量為可偵檢的 PD-L1 核酸表現量 (例如，如已藉由 RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多重 qPCR 或 RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY 技術、ISH 或其組合所確定)。於一些實施例中，晚期 ESCC 為局部晚期 ESCC。於一些實施例中，晚期 ESCC 為復發性或轉移性 ESCC。於一些實施例中，晚期 ESCC 為無法手術切除之 ESCC。

【0060】 於一些實施例中，該治療使得疾病無惡化存活期 (PFS) 為約 8 個月或更久。於一些實施例中，該治療與使用紫杉烷及鉑劑而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者或受試者群體的 PFS 增加。於一些實施例中，該治療將受試者或受試者群體的 PFS 延長至少約 2 個月或約 4 個月。於一些實施例中，PFS 之增加為約 2 個月或更久 (例如，約 2.5 個月、約 3 個月、約 3.5 個月、約 4 個月、約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、約 6 個月、約 6.5 個月、約 7 個月、約 7.5 個月、約 8 個月、約 8.5 個月、約 9 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 10.5 個月、約 11 個月、約 11.5 個月、約 12 個月、約 12.5 個月、約 13 個月、約 13.5 個月、約 14 個月、約 14.5 個月、約 15 個月、約 15.5 個月、約 16 個月、約 16.5 個月、約 17 個月、約 17.5 個月、約 18 個月、約 18.5 個月、約 19 個月、約 19.5 個月、約 20 個月或更

久)。於一些實施例中，該治療使得受試者群體的中位 PFS 為約 6 個月至約 10 個月。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 使得中位 PFS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 治療開始後至少約 6 個月或更久 (例如，約 6 至 7 個月、約 7 至 8 個月、約 8 至 10 個月或更久，例如，約 8 個月、約 8.5 個月、約 9 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 10.5 個月、約 11 個月、約 11.5 個月、約 12 個月、約 12.5 個月、約 13 個月、約 13.5 個月、約 14 個月、約 14.5 個月、約 15 個月、約 15.5 個月、約 16 個月、約 16.5 個月、約 17 個月、約 17.5 個月、約 18 個月、約 18.5 個月、約 19 個月、約 19.5 個月、約 20 個月或更久)。

【0061】 於一些實施例中，該治療產生約 18 個月或更久之總存活期 (OS)。於一些實施例中，該治療與使用紫杉烷及鉑劑而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者或受試者群體的 OS 增加。於一些實施例中，該治療將受試者或受試者群體的 OS 延長至少約 4 個月或約 6 個月。於一些實施例中，OS 之增加為約 4 個月或更久。於一些實施例中，OS 之增加為約 6 個月或更久。於一些實施例中，OS 之增加為約 2 個月或更久 (例如，約 2.5 個月、約 3 個月、約 3.5 個月、約 4 個月、約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、約 6 個月、約 6.5 個月、約 7 個月、約 7.5 個月、約 8 個月、約 8.5 個月、約 9 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 10.5 個月、約 11 個月、約 11.5 個月、約 12 個月、約 12.5 個月、約 13 個月、約 13.5 個月、約 14 個月、約 14.5 個月、約 15 個月、約 15.5 個月、約 16 個月、約 16.5 個月、約 17 個月、約 17.5 個月、約 18 個月、約 18.5 個月、約 19 個月、約 19.5 個月、約 20 個月或更久)。於一些實施例中，該治療使得受試者群體的中位 OS 為約

14 個月至約 20 個月。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 使得中位 OS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 治療開始後至少約 14 個月或更久 (例如，約 14 個月、約 14.5 個月、約 15 個月、約 15.5 個月、約 16 個月、約 16.5 個月、約 17 個月、約 17.5 個月、約 18 個月、約 18.5 個月、約 19 個月、約 19.5 個月、約 20 個月或更久)。

【0062】 於一些實施例中，該治療與使用紫杉烷及鉑劑而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者或受試者群體的客觀緩解持續時間 (DOR) 增加。於一些實施例中，DOR 之增加為約 2 個月或更久 (例如，約 2.5 個月、約 3 個月、約 3.5 個月、約 4 個月、約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、約 6 個月、約 6.5 個月、約 7 個月、約 7.5 個月、約 8 個月、約 8.5 個月、約 9 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 10.5 個月、約 11 個月、約 11.5 個月、約 12 個月、約 12.5 個月、約 13 個月、約 13.5 個月、約 14 個月、約 14.5 個月、約 15 個月、約 15.5 個月、約 16 個月、約 16.5 個月、約 17 個月、約 17.5 個月、約 18 個月、約 18.5 個月、約 19 個月、約 19.5 個月、約 20 個月或更久)。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 使得中位 DOR 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 治療開始後至少約 2 個月或更久 (例如，約 2.5 個月、約 3 個月、約 3.5 個月、約 4 個月、約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、約 6 個月、約 6.5 個月、約 7 個月、約 7.5 個月、約 8 個月、約 8.5 個月、約 9

個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 10.5 個月、約 11 個月、約 11.5 個月、約 12 個月、約 12.5 個月、約 13 個月、約 13.5 個月、約 14 個月、約 14.5 個月、約 15 個月、約 15.5 個月、約 16 個月、約 16.5 個月、約 17 個月、約 17.5 個月、約 18 個月、約 18.5 個月、約 19 個月、約 19.5 個月、約 20 個月或更久)。

【0063】 於一些實施例中，該治療產生完全緩解或部分緩解。

【0064】 於一個態樣中，本文提供一種用於治療患有晚期 ESCC 之受試者的方法，該方法包含向受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週約 100-250 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週約 20-200 mg/m^2 的順鉑，其中，受試者未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。於一些實施例中，替拉哥侖單抗以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，阿托珠單抗以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予，並且順鉑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予。

【0065】 於一個態樣中，本文提供一種用於治療患有晚期 ESCC 的受試者的方法，該方法包含向受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每兩週約 300 mg 至約 800 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的阿托珠單抗、紫杉醇及順鉑，其中，受試者未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。於一些實施例中，替拉哥侖單抗以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予，並且阿托珠單抗以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。於一些實施例中，紫杉醇及/或順鉑每兩週投予一次。

【0066】 於一個態樣中，本發明提供一種用於治療患有晚期 ESCC 的受試者的方法，該方法包含向受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的阿托珠單抗、紫杉醇及順鉑，其中，受試者未接受過針對晚期

ESCC 之先前全身性治療。於一些實施例中，替拉哥侖單抗以每四週約 840 mg 的固定劑量投予，並且阿托珠單抗以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。於一些實施例中，紫杉醇及/或順鉑每四週投予一次。

【0067】 於一個態樣中，本發明提供一種用於治療患有晚期 ESCC 之受試者的方法，該方法包含向受試者投予：(i) 六個誘導期給藥週期的固定劑量為每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週約 100-250 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週約 20-200 mg/m^2 的順鉑；及 (ii) 一個或多個維持階段給藥週期的固定劑量為每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的阿托珠單抗，其中，紫杉醇及順鉑於一個或多個維持階段給藥週期的每個中省略，其中，該受試者未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。於一些實施例中，(i) 於六個誘導期給藥週期中，替拉哥侖單抗以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，阿托珠單抗以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予，並且順鉑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予；並且 (ii) 於一個或多個維持階段給藥週期中，替拉哥侖單抗以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，並且阿托珠單抗以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予。於一些實施例中，該受試者未曾接受針對非晚期 ESCC 之先前治療。於一些實施例中，受試者已接受過針對非晚期 ESCC 之先前治療，其中，該針對非晚期 ESCC 之先前治療於診斷為晚期 ESCC 之前至少六個月完成。於一些實施例中，針對非晚期 ESCC 之先前治療包含化學放射療法或化學療法 (例如，以根治性目的或於輔助或新輔助情況下投予的化學放射療法或化學療法)。

【0068】 於一些實施例中，獲自受試者之 ESCC 腫瘤樣本已藉由使用抗 PD-L1 抗體 SP263 之 IHC 檢定法確定具有大於或等於 10% 的 TIC 評分。於一

些實施例中，獲自受試者之 ESCC 腫瘤樣本已藉由使用抗 PD-L1 抗體 SP263 之 IHC 檢定法確定具有小於 10% 的 TIC 評分。於一些實施例中，晚期 ESCC 為局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、無法手術切除之局部晚期 ESCC、無法手術切除之復發性 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC。

【0069】 於一些實施例中，該受試者為人。

【0070】 於另一態樣中，本發明提供一種套組，其包含用於與 PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑聯合使用之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，用於根據前述用於治療患有晚期 ESCC 之受試者的方法之任意者治療患有晚期 ESCC 的受試者。於一些實施例中，套組進一步包含 PD-1 軸結合拮抗劑。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗，且 PD-1 軸結合拮抗劑為阿托珠單抗。

【0071】 於另一態樣中，本文提供一種套組，其包含用於與抗 TIGIT 拮抗劑抗體、紫杉烷及鉑劑聯合使用之 PD-1 軸結合拮抗劑，用於根據前述用於治療患有晚期 ESCC 之受試者的方法之任意者治療患有晚期 ESCC 的受試者。於一些實施例中，套組進一步包含抗 TIGIT 拮抗劑抗體。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗，且 PD-1 軸結合拮抗劑為阿托珠單抗。

【0072】 於另一態樣中，本發明提供一種用於在治療患有晚期 ESCC 之受試者的方法中使用的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該方法根據前述用於治療患有晚期 ESCC 之受試者的方法之任意者所述。

【0073】 於另一態樣中，本發明提供一種抗 TIGIT 拮抗劑抗體於製造用於與 PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑聯合治療患有晚期 ESCC 之受試者的藥物中之用途，其中，該治療根據前述用於治療患有晚期 ESCC 之受試者的方法之任意者所述。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗

劑分別配製。於其他實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑一起配製。

【0074】 於另一態樣中，本發明提供一種 PD-1 軸結合拮抗劑於製造用於與抗 TIGIT 拮抗劑抗體、紫杉烷及鉑劑聯合治療患有晚期 ESCC 之受試者的藥物中之用途，其中，該治療根據前述用於治療患有晚期 ESCC 之受試者的方法之任意者所述。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑分別配製。於其他實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑一起配製。

【圖式簡單說明】

圖 1 為用於二線 (2L) ESCC 療法之 III 期研究方案的流程圖。SCLN – 鎖骨上淋巴結；CDx = 伴隨診斷；ECOG PS = 美國東部腫瘤協作組體能狀態；Q3W 每三週；TIC = 腫瘤及腫瘤相關免疫細胞。PD-L1 表現由中心實驗室使用研究性 Ventana PD-L1 (SP263) CDx 檢定法評估。

圖 2 為用於一線 (1L) 晚期 ESCC 療法之 III 期試驗方案的流程圖。Atezo + Tira + PC = 為使用阿托珠單抗、替拉哥侖單抗、紫杉醇及順鉑進行之治療；安慰劑 + PC = 為使用安慰劑、替拉哥侖單抗安慰劑、紫杉醇及順鉑進行之治療；R = 為隨機分組。

圖 3 為顯示來自 CITYSCAPE 試驗之患者客觀緩解率 (ORR) (完全緩解/部分緩解 (CR/PR)；疾病無變化/疾病進展 (SD/PD)；或不可評估 (NE)) 的圖，該患者具有藉由 pharmDx 22C3 IHC 檢定法評估之低或高 PD-L1 TPS (高 TPS ≥50%；低 TPS 1–49%) 或具有藉由 CE-IVD VENTANA SP263 IHC 檢定法評估之低或高 PD-L1 腫瘤含量 (TC) (高 TC ≥50%；低 TC 1–49%)。

圖 4A 為柱狀圖，顯示來自 CITYSCAPE 試驗之患者的緩解率 (95% 信賴區間 (CI))，該患者具有使用 22C3 IHC 檢定法測得之 TPS ≥ 1%。

圖 4B 為柱狀圖，顯示來自 CITYSCAPE 試驗之患者的緩解率 (95% CI)，患者具有使用 SP263 IHC 檢定法測得之 TC ≥ 1% (及使用 22C3 IHC 檢定法法測得之 TPS ≥ 1%)。

圖 5A 為顯示來自 CITYSCAPE 試驗之患者疾病無惡化存活期 (百分比) 的圖，該患者使用替拉哥侖單抗及阿托珠單抗 (tira + atezo) 或安慰劑 + atezo 治療並且具有使用 22C3 IHC 檢定法測得之 TPS ≥ 1%。插入表顯示了以月 (mo) 為單位的中位 PFS 及危害比 (HR)。

圖 5B 為顯示來自 CITYSCAPE 試驗之患者疾病無惡化存活期 (百分比) 的圖，該患者使用替拉哥侖單抗及阿托珠單抗 (tira + atezo) 或安慰劑 + atezo 治療並且具有使用 SP263 IHC 檢定法測得之 TC ≥1% (以及使用 22C3 IHC 檢定法測得之 TPS ≥ 1%)。插入表顯示了以月為單位的中位 PFS 及 HR。

圖 6A 為柱狀圖，顯示來自 CITYSCAPE 試驗之患者的緩解率 (95% 信賴區間 (CI))，該患者具有使用 22C3 IHC 檢定法測得之 TPS ≥ 50%。

圖 6B 為柱狀圖，顯示來自 CITYSCAPE 試驗之患者的緩解率 (95% CI)，患者具有使用 SP263 IHC 檢定法測得之 TC ≥ 50%。

圖 7A 為顯示來自 CITYSCAPE 試驗之患者疾病無惡化存活期 (百分比) 的圖，該患者使用替拉哥侖單抗及阿托珠單抗 (tira + atezo) 或安慰劑 + atezo 治療並且具有使用 22C3 IHC 檢定法測得之 TPS ≥ 50%。插入表顯示了以月為單位的中位 PFS 及 HR。

圖 7B 為顯示來自 CITYSCAPE 試驗之患者疾病無惡化存活期 (百分比) 的圖，該患者使用替拉哥侖單抗及阿托珠單抗 (tira + atezo) 或安慰劑 + atezo 治療並且

具有使用 SP263 IHC 檢定法測得之 TC ≥ 50%。插入表顯示了以月為單位的中位 PFS 及 HR。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0075】本申請案主張 2020 年 6 月 18 日提交的國際申請第 PCT/CN2020/096746 號的優先權，該國際申請的內容全文以引用方式併入本申請。

序列表

【0076】本申請包含序列表，該序列表已經以 ASCII 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 ASCII 複本創建於 2021 年 1 月 25 日，名為 50474-236TW2_Sequence_Listing_1.25.21_ST25，大小為 30,047 位元組。

【0077】本發明涉及藉由投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 與 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體，例如，阿托珠單抗) 之組合來治療患有食道癌 (例如，食道鱗狀細胞癌 (ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法。於一些態樣中，本發明涉及治療受試者或受試者群體之方法，該受試者或受試者群體先前已接受過針對食道癌例如 ESCC 的決定性化學放射治療 (例如，作為二線 (2L) 治療)。於一些態樣中，本發明涉及治療患有晚期 ESCC 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體未曾接受過針對 ESCC 之先前全身性治療 (例如，作為一線 (1L) 治療)。

【0078】本發明部分地基於以下發現：包括抗 TIGIT 抗體與 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗程式死亡配位子 1 (PD-L1) 抗體或抗程式死亡 1 (PD-1) 抗體) 聯合使用在內之免疫療法可以用於治療，例如，先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療的受試者或受試者群體的食道鱗狀細胞癌 (ESCC) (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC))。

【0079】本發明的另一個基礎為針對患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC (例如，IIB 期或 IIC 期)、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的聯合治療的開發。於一些情況下，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。於一些情況下，手術不適用於該受試者或受試者群體。此類治療包括抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑)。

【0080】*I.　一般技術*

【0081】本文所述或引用之技術和程序為本領域中的技術人員一般眾所周知並通常使用常規方法來實施的，例如以下文獻中所述之得到廣泛應用的方法：Sambrook 等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press，Cold Spring Harbor，N.Y.；*Current Protocols in Molecular Biology* (F.M.Ausubel 等人主編 (2003))；叢書 *Methods in*

Enzymology (Academic Press, Inc.)：*PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson，B.D.Hames 和 G.R.Taylor 主編 (1995))，Harlow 和 Lane 主編 (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*，及 *Animal Cell Culture* (R.I.Freshney 主編 (1987))；*Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait 主編，1984)；*Methods in Molecular Biology*，Humana Press；*Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E.Cellis 主編，1998) Academic Press；*Animal Cell Culture* (R.I.Freshney 主編，1987)；*Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather 和 P.E.Roberts，1998) Plenum Press；*Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle，J.B.Griffiths 和 D.G.Newell 主編，1993-8) J. Wiley and Sons；*Handbook of Experimental Immunology* (D.M.Weir 和 C.C.Blackwell 主編)；*Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M.Miller 和 M.P. Calos 主編，1987)；*PCR: The Polymerase Chain Reaction* (Mullis 等人主編，1994)；*Current Protocols in Immunology* (J.E.Coligan 等人主編，1991)；*Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999)；*Immunobiology* (C.A.Janeway 和 P. Travers，1997)；*Antibodies* (P. Finch，1997)；*Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty. 主編，IRL Press，1988-1989)；*Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd 和 C. Dean 主編，Oxford University Press，2000)；*Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow 和 D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press，1999)；*The Antibodies* (M. Zanetti 和 J. D. Capra 主編，Harwood Academic Publishers，1995)；及 *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T.DeVita 等人主編，J.B.Lippincott Company，1993)。

【0082】*II.　界定*

【0083】 應當理解，本文所述之本發明的態樣和實施例包括「包含」、「由……組成」、和「基本上由……組成」。如本文所用，單數形式的「一種 (a)」、「一個 (an)」和「該 (the)」包括複數指示內容，除非上下文指出。

【0084】 如本文所用，術語「約」係指本技術領域技術人員易於知曉的各個值的通常誤差範圍。本文提及「約」值或參數包括 (和描述) 針對該值或參數本身的實施例。例如，涉及「約 X」的描述包括對「X」的描述。

【0085】 在本文中可互換使用的生物標記在生物樣本中的「含量」、「量」或「表現量」為可偵檢量。「表現」通常係指將訊息 (例如，基因編碼及/或表觀遺傳之訊息) 轉換為細胞中存在並在其中起作用之結構的過程。因此，如本文所用，「表現」可以指轉錄為多核苷酸、轉譯為多肽或甚至多核苷酸及/或多肽修飾 (例如，多肽的轉譯後修飾)。經轉錄之多核苷酸、經轉譯之多肽或多核苷酸及/或多肽修飾 (例如，多肽的轉譯後修飾) 的片段也應視為已得到表現，無論它們來源於藉由選擇性剪接或降解的轉錄本生成的轉錄本，還是來源於多肽的轉譯後加工 (例如藉由蛋白水解實現)。「表現出之基因」包括那些以 mRNA 的形式轉錄成多核苷酸，然後轉譯成多肽的基因，以及那些轉錄成 RNA 但未被轉譯成多肽的基因 (例如，轉移和核糖體 RNA)。表現量可藉由本領域的技術人員已知並且在本文中揭示的方法進行測量。

【0086】 在樣本中，本文所述之各種生物標記的存在及/或表現量/含量可藉由多種方法進行分析，其中，許多方法是本領域中已知的並且得到技術人員的理解，包括但不限於：免疫組織化學 (「IHC」)、西方墨點分析、免疫沉澱、分子結合測定、ELISA、ELIFA、螢光活化細胞分選 (「FACS」)、MassARRAY、蛋白質體學、基於血液的定量測定 (例如，血清 ELISA)、生化酶活性測定、原位雜交、螢光原位雜交 (FISH)、Southern 分析、Northern 分析、全基因體定序、大規模平行 DNA 定序 (例如，次世代定序)、

NANOSTRING®、包括定量實時 PCR 的聚合酶鏈鎖反應 (PCR) (qRT-PCR) 及其他擴增類型的檢測方法 (例如，分支 DNA、SISBA、TMA 等)、RNA-seq、微陣列分析、基因表現譜分析及/或基因表現系列分析 (「SAGE」) 以及可藉由蛋白質、基因及/或組織陣列分析進行的多種測定中的任一種。評估基因和基因產物狀態的典型方案可參見例如：Ausubel 等人，1995，*Current Protocols In Molecular Biology*，第 2 單元 (北方印漬術)、第 4 單元 (南方印漬術)、第 15 單元 (免疫印漬術) 和第 18 單元 (PCR 分析)。也可使用多重免疫測定，例如可從 Rules Based Medicine 或 Meso Scale Discovery (「MSD」) 獲得的那些測定法。

【0087】 除非另有說明，否則如本文所用之術語「TIGIT」或「具有 Ig 和 ITIM 結構域的 T 細胞免疫受體」係指來自任何脊椎動物來源的任何天然 TIGIT，包括來自哺乳動物諸如靈長類動物 (例如，人) 和嚙齒動物 (例如，小鼠和大鼠)。TIGIT 在本領域中也稱為 DKFZp667A205、FLJ39873、含 V-set 和免疫球蛋白結構域的蛋白 9、含 V-set 和跨膜結構域的蛋白 3、VSIG9、VSTM3 和 WUCAM。該術語涵蓋「全長」未加工的 TIGIT (例如，具有 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列的全長人 TIGIT) 以及在細胞中加工得到的任何形式的 TIGIT (加工後得到的無信號序列的人 TIGIT，其具有 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列)。該術語亦涵蓋天然生成之 TIGIT 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。例示性人 TIGIT 的胺基酸序列可參見 UniProt 登錄號 Q495A1。

【0088】 除非另做說明，否則如本文所使用之術語「PD-L1」或「程序性細胞死亡配位子 1」係指來自任何脊椎動物來源的任何天然 PD-L1，包括來自哺乳動物諸如靈長類動物 (例如，人) 及嚙齒動物 (例如，小鼠及大鼠)。PD-L1 在本領域中也稱為 CD274 分子、CD274 抗原、B7 同源物 1、PDCD1 配位子 1、PDCD1LG1、PDCD1L1、B7H1、PDL1、程式死亡配位子 1、B7-H1 和 B7-H。該術語亦涵蓋天然生成之 PD-L1 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變

異體。例示性人 PD-L1 的胺基酸序列可參見 UniProt 登錄號 Q9NZQ7 (SEQ ID NO: 32)。

【0089】 術語「拮抗劑」以最廣義使用，並且包括部分或完全阻斷、抑制或中和本文所揭示之天然多肽的生物學活性的任何分子。合適的拮抗劑分子具體地包括拮抗劑抗體或抗體片段 (例如，抗原結合片段)、天然多肽的片段或胺基酸序列變異體、肽、反義寡核苷酸、有機小分子等。用於鑑定多肽之拮抗劑的方法可包含使多肽與候選拮抗劑分子接觸並測量通常與該多肽相關的一種或多種生物學活性的可偵檢變化。

【0090】 術語「PD-1 軸結合拮抗劑」係指一種分子，其抑制 PD-1 軸結合配偶體與其一個或多個結合配偶體的交互作用，從而消除由 PD-1 信號軸傳導引起的 T 細胞功能障礙，其結果是恢復或增強 T 細胞功能 (例如，增殖、細胞因子產生、靶細胞殺除)。如本文所用，PD-1 軸結合拮抗劑包括 PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑和 PD-L2 結合拮抗劑。

【0091】 術語「PD-1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-L1、PD-L2) 之交互作用引起的訊息轉導。於一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抑制 PD-1 與其一種或多種結合配偶體之結合的分子。於一個具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 及/或 PD-L2 之結合。例如，PD-1 結合拮抗劑包括抗 PD-1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與 PD-L1 及/或 PD-L2 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所媒介或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-1 媒介的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。於一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 抗體。於一個具體態樣中，PD-1

結合拮抗劑為本文所揭示之 MDX-1106 (納武利尤單抗)。於另一個具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文所揭示之帕博利珠單抗 (原名派姆單抗 (lambrolizumab) (MK-3475))。於另一個具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為本文所揭示之 AMP-224。

【0092】 術語「PD-L1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-1、B7-1) 之交互作用引起的訊息轉導。於一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抑制 PD-L1 與其結合配偶體之結合的分子。於一個具體態樣中，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 及/或 B7-1 之結合。於一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑包括抗 PD-L1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-1、B7-1) 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所媒介或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-L1 媒介的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。於一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 抗體。於一個具體態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文所揭示之阿托珠單抗 (例如，MPDL3280A)。於另一個具體態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文所揭示之 MDX-1105。於又一個具體態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文所揭示之 MEDI4736。

【0093】 如本文所用，術語「阿托珠單抗」係指具有國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 112 (WHO 藥品信息，第 28 卷，第 4 期，2014 年，第 488 頁) 或 CAS 登記號 1380723-44-3 之抗 PD-L1 拮抗劑抗體。

【0094】 術語「PD-L2 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-1) 之交互作用

引起的訊息轉導。於一些實施例中，PD-L2 結合拮抗劑為抑制 PD-L2 與其一種或多種結合配偶體之結合的分子。於一個具體態樣中，PD-L2 結合拮抗劑抑制 PD-L2 與 PD-1 之結合。於一些實施例中，PD-L2 拮抗劑包括抗 PD-L2 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-1) 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L2 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所媒介或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-L2 媒介的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。於一些實施例中，PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏附素。

【0095】 術語「抗 TIGIT 拮抗劑抗體」係指能夠以足夠高的親和力結合 TIGIT，使其實質上或完全抑制 TIGIT 的生物學活性的抗體或其抗原結合片段或變異體。例如，抗 TIGIT 拮抗劑抗體可阻斷藉由 PVR、PVRL2 及/或 PVRL3 的訊息轉導，從而使 T 細胞 (例如，增殖、細胞因子生成、靶細胞殺除) 從功能障礙狀態恢復到抗原刺激的功能反應。例如，抗 TIGIT 拮抗劑抗體可以在不影響 PVR-CD226 交互作用的情況下阻斷透過 PVR 之訊息轉導。本領域的普通技術人員將會理解，於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體可拮抗一種 TIGIT 活性而不影響另一種 TIGIT 活性。例如，用於本文所述之某些方法或用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體為抗 TIGIT 拮抗劑抗體，其反應於例如 PVR 交互作用、PVRL3 交互作用或 PVRL2 交互作用之一而拮抗 TIGIT 活性，而對其他任何 TIGIT 交互作用無影響或影響極小。於一個實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體與無關、非 TIGIT 蛋白質結合之程度低於該抗體與 TIGIT 結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定 (RIA) 所量測。於某些實施例中，結合至 TIGIT 之抗 TIGIT 拮抗劑抗體之解離常數 (K_D) 是 ≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM 或 ≤ 0.001 nM (例如，10^{-8} M 或更低，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，

例如，10^{-9} M 至 10^{-13} M)。於某些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體結合來自不同物種的 TIGIT 中保守的 TIGIT 抗原決定位或 TIGIT 上允許跨物種反應的抗原決定位。於一個實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗。

【0096】 如本文所用，術語「替拉哥侖單抗」係指具有國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 117 (WHO 藥品信息，第 31 卷，第 2 期，2017 年，第 343 頁) 或 CAS 登記號 1918185-84-8 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體。替拉哥侖單抗也可互換地稱為「RO7092284」。

【0097】 如本文所用，「投予」係指給予受試者一定劑量的化合物 (例如，抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 抗體)、紫杉烷及/或鉑劑) 或組成物 (例如，醫藥組成物，例如，包括抗 TIGIT 抗體、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 抗體)、紫杉烷及/或鉑劑之醫藥組成物。例如，本文所述之方法中所用的化合物或組成物可藉由例如靜脈內 (例如，藉由靜脈內輸注)、皮下、肌內、皮內、經皮、動脈內、腹膜內、病灶內、顱內、關節內、前列腺內、胸膜內、氣管內、鼻內、玻璃體內、陰道內、直腸內、外用、腫瘤內、腹膜、結膜下、囊內、黏膜、心包內、臍內、眼內、口服、外用、局部、經吸入、經注射、經輸注、經連續輸注、經局部直接灌注浴靶細胞、經導管、經灌洗、經乳脂或脂質組成物進行投予。投予方法可以根據多種因素而變化 (例如，投予之化合物或組成物以及待治療之病狀、疾病或病症的嚴重程度)。

【0098】 如本文所用，「以根治性目的投予」係指以旨在於受試者中實現完全緩解之劑量及頻率投予治療 (包括單次投予)。

【0099】 如本文所用，「全身性治療」係指經過血流並且能夠於單次投予時接觸多個器官系統的治療。術語「全身性治療」為本領域技術人員眾所周知者，並且等同於全身性療法。

【0100】本文所述之治療劑的「固定」或「統一」劑量 (例如，抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 抗體)) 係指無需考慮患者的體重或體表面積 (BSA)，即可投予患者的劑量。因此，固定或統一劑量不以 mg/kg 或 mg/m^2 的劑量提供，而以治療劑的絕對量 (例如，mg) 提供。

【0101】如本文所用，術語「療法」或「治療」係指旨在改變臨床病理過程中接受治療的個體或細胞的自然病程的臨床干預措施。治療之所欲效應包括延遲或降低疾病惡化率、改善或緩和疾病狀態、以及減輕或改進預後。例如，若與癌症相關之一種或多種症狀被減輕或消除，包括但不限於，減少癌細胞之增殖或摧毀癌細胞、減低該疾病所致之症狀、增加彼等受累於該疾病者之生活品質、減低治療該疾病所需之其他藥物治療劑量、延遲疾病惡化及/或延長個體之存活期，則該個體得以成功「治療」。

【0102】如本文所用，「與……結合」係指在一種治療方式以外投予另一種治療方式。因此，「與……結合」係指在向個體投予一種治療方式之前、之中或之後投予另一種治療方式。

【0103】「疾患」或「疾病」為將從治療中受益之任何病症，包括但不限於，與某種程度之異常細胞增殖相關的疾患，例如癌症，例如食道癌，例如食道鱗狀細胞癌 (ESCC) (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC))。

【0104】在免疫功能障礙之上下文中，術語「功能障礙」係指對抗原刺激的免疫反應降低的狀態。

【0105】如本文所用，術語「功能障礙」也包括難治性或對抗原識別無反應，特別是將抗原識別轉化為下游 T 細胞效應子功能諸如增殖、細胞因子產生 (例如，γ 干擾素) 及/或靶細胞殺除的能力受損。

【0106】術語「癌症」和「癌性」係指或描述哺乳動物中通常以不受調控的細胞生長為特徵的生理狀況。癌症的實例包括但不限於癌、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴樣惡性腫瘤。此類癌症之更具體實例包括但不限於食道癌，例如食道鱗狀細胞癌 (ESCC) (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC))。癌症之其他具體實例為胃癌或胃部癌症，包括胃腸道癌、胃腸道間質癌或胃食道連接部癌症；大腸癌；直腸癌；大腸直腸癌；腹膜癌；肝細胞癌；胰腺癌；神經膠母細胞瘤；宮頸癌；卵巢癌；肝癌；膀胱癌 (例如，尿路上皮膀胱癌 (UBC)、肌肉浸潤性膀胱癌 (MIBC) 及 BCG 難治性非肌肉浸潤性膀胱癌 (NMIBC))；泌尿道癌；肝癌；乳癌 (例如，HER2+ 乳癌及雌激素受體 (ER-)、孕激素受體 (PR-) 和 HER2 (HER2-) 皆呈陰性之三陰性乳癌 (TNBC)) 子宮內膜或子宮癌；唾液腺癌；腎癌 (例如，腎細胞癌 (RCC))；前列腺癌；外陰癌；甲狀腺癌；肝癌；肛管癌；陰莖癌；黑色素瘤，包括淺表擴散型黑色素瘤、小痣性惡性黑色素瘤、肢端小痣性黑色素瘤及結節性黑素瘤；多發性骨髓瘤及 B 細胞淋巴瘤 (包括低級別/濾泡性非霍奇金淋巴瘤 (NHL))；小淋巴細胞 (SL) NHL；中級別/濾泡性 NHL；中級別瀰漫性 NHL；高級別免疫原性 NHL；高級別淋巴母細胞性 NHL；高級別非裂解小細胞性 NHL；巨大腫塊 NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS 相關性淋巴瘤；Waldenstrom 巨球蛋白血症；慢性淋巴細胞性白血病 (CLL)；急性淋巴細胞白血病 (ALL)；急性粒細胞性白血病 (AML)；毛細胞白血病；慢性粒細胞性白血

病 (CML)；移植後淋巴細胞增生性疾病 (PTLD)；及骨髓發育不良症候群 (MDS)，以及與母斑細胞病、水腫 (諸如與腦瘤相關之水腫)、Meigs 氏症候群、腦癌、頭頸癌及相關轉移瘤相關的異常血管增生。

【0107】 術語「腫瘤」係指所有贅生性細胞的生長和增殖，包括惡性與良性以及所有癌前及癌性細胞和組織。術語「癌症」、「癌性」、「細胞增生性疾病」、「增生性疾病」和「腫瘤」在本文中並不互相排斥。

【0108】 「腫瘤免疫」係指腫瘤逃避免疫識別和清除的過程。因此，作為一種治療概念，當此等逃避減弱時，「腫瘤免疫」得到「治療」，並且腫瘤得到免疫系統識別和攻擊。腫瘤識別之實例包括腫瘤結合、腫瘤萎縮和腫瘤清除。

【0109】 如本文所用，「轉移」係指癌症從其原發部位擴散到體內其他部位。癌細胞可脫離原發性腫瘤，滲入淋巴和血管，在血液中循環，並在體內其他部位的正常組織中的遠處病灶進行生長 (轉移)。轉移可為局部轉移或遠距離轉移。轉移為繼發過程，取決於腫瘤細胞從原發腫瘤中脫落、穿過血流並在停止於遠處部位。在新部位，這些細胞建立血液供應，並可生長以形成危及生命的團塊。腫瘤細胞內的刺激性和抑制性分子途徑均可調節該行為，並且腫瘤細胞與遠處宿主細胞之間的交互作用也很重要。

【0110】 術語「抗癌療法」係指可用於治療癌症 (例如，ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC))) 的療法。抗癌治療劑之實例包括但不限於，例如，免疫調節劑 (例如，一種減少或抑制一種或多種負向抑制免疫受體 (例如，選自 TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、BTLA 及/或 VISTA 的一種或多種負向抑制免

疫受體) 的藥劑，諸如 CTLA-4 拮抗劑，例如，抗 CTLA-4 拮抗劑抗體 (例如，伊匹單抗 (ipilimumab) (YERVOY®))、抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 抗體)，或提高或活化一種或多種免疫共刺激性受體 (例如，選自 CD226、OX-40、CD28、CD27、CD137、HVEM 及/或 GITR 的一種或多種免疫共刺激性受體)，諸如 OX-40 激動劑，例如 OX-40 激動劑抗體)、化學治療劑、生長抑制劑、細胞毒性劑、放射療法中使用的藥劑、抗血管生成劑、凋亡劑、抗微管蛋白劑及其他治療癌症的藥劑。其組合也包括在本發明中。

【0111】 如本文所用，術語「細胞毒性劑」係指抑制或阻止細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞的物質。細胞毒性劑包括但不限於放射性同位素 (例如，At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212} 和 Lu 的放射性同位素)；化學治療劑或藥物 (例如，甲胺蝶呤、阿黴素、長春花生物鹼 (長春新鹼、長春鹼、依托泊苷)，多柔比星、黴法蘭、絲裂黴素 C、氯芥苯丁酸、道諾黴素或其他嵌入劑)；生長抑制劑；酶及其片段，諸如核酸酶；抗生素；毒素，諸如小分子毒素或細菌、真菌、植物或動物來源的酶活性毒素，包括其片段及/或變異體；以及下文所揭示之各種抗腫瘤或抗癌劑。

【0112】 「化學治療劑」包括可用於治療癌症的化合物。化學治療劑的實例包括：厄洛替尼 (TARCEVA®，Genentech / OSI Pharm.)；硼替佐米 (VELCADE®，Millennium Pharm.)；雙硫崙；表沒食子兒茶素沒食子酸酯；鹽孢子醯胺 A；卡非佐米；17-AAG (格爾德黴素)；根赤殼菌素；乳酸脫氫酶 (LDH-A)；氟司特芬 (FASLODEX®，AstraZeneca)；舒尼替尼 (SUTENT®，Pfizer/Sugen)；來曲唑 (FEMARA®，Novartis)；甲磺酸伊馬替尼 (GLEEVEC®，Novartis)；非那沙酸酯 (VATALANIB®，Novartis)；奧沙利鉑 (ELOXATIN®，Sanofi)；5-FU (5-氟尿嘧啶)；甲醯四氫葉酸；雷帕黴素

(Sirolimus，RAPAMUNE®，Wyeth)；拉帕替尼 (TYKERB®，GSK572016，Glaxo Smith Kline)；羅納非單抗 (SCH 66336)；索拉非尼 (NEXAVAR®，Bayer Labs)；吉非替尼 (IRESSA®，AstraZeneca)；AG1478；烷基化劑，諸如噻替派和 CYTOXAN® 環磷醯胺；烷基磺酸鹽，諸如環丁碸、次硫丹和吡磺碸；氮丙啶，諸如 Benzodopa、卡波醌和 Uredop；乙烯亞胺和甲基三聚氰胺，包括奧曲胺、三亞乙基三聚氰胺、三亞乙基磷醯胺、三亞乙基硫代磷醯胺和三甲基三聚氰胺；番荔枝內酯 (尤其是布洛他辛和布洛他辛酮)；喜樹鹼 (包括托泊替康和伊立替康)；草苔蟲素；Callystatin；CC-1065 (包括其 Adozelesin、Carzelesin 和 Bizelesin 合成類似物)；念珠藻素 (特別是念珠藻素 1 和念珠藻素 8)；腎上腺皮質類固醇 (包括強體松和腎上腺皮質酮)；醋酸環丙孕酮；5α-還原酶(包括非那雄胺和度他雄胺)；伏立諾他、羅帕地他汀、丙戊酸、Mocetinostat Dolastatin；阿地白介素，Talc Duocarmycin (包括合成類似物 KW-2189 和 CB1-TM1)；Eleutherobin；水鬼蕉鹼；Sarcodictyin；Spongistatin；氮芥，諸如氯丁酸苯丙胺、氯丁草胺、Chlomaphazine、Chlorophosphamide、Estramustine、依弗醯胺、甲基二(氯乙基)胺、鹽酸甲氧氮芥、黴法蘭、新恩比興、苯芥膽固醇、潑尼莫司汀、曲洛磷胺、烏拉莫司汀；亞硝基尿素，諸如卡莫斯汀、氯脲黴素、福莫汀、洛莫斯汀、尼莫斯汀和拉尼莫司汀；抗生素，諸如烯二炔抗生素 (例如，加利車黴素，尤其是加利車黴素 γ1I 和 加利車黴素 ω1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33: 183-186)；強力黴素，包括達尼黴素 A；雙膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽；埃斯佩拉黴素；以及新制癌菌素生色團及相關的色蛋白烯二炔抗生素生色團)、紫膠菌素、放線菌素 (Actinomycin)、Authromycin、Azaserine、博來黴素、放線菌素 (Cactinomycin)、Carzinophilin、Chromomycinis、放線菌素 (Dactinomycin)、道諾黴素，地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN® (阿黴素)、嗎啉代-阿黴素、氰基嗎啉代-阿黴素、2-吡咯烷-阿

黴素和脫氧阿黴素、表柔比星、埃索比星、伊達比星、馬賽黴素、絲裂黴素諸如絲裂黴素 C、黴酚酸、諾加黴素、橄欖黴素、培洛黴素、泊非黴素、嘌呤黴素、Quelamycin、羅多比星、鏈黴黑素、鏈脲菌素、殺結核菌素、烏苯美司、淨司他丁、佐柔比星；抗代謝物，諸如甲胺蝶呤和 5-氟尿嘧啶 (5-FU)；葉酸類似物，諸如美蝶呤、甲胺蝶呤、蝶呤素、三甲蝶呤；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6-巰基嘌呤、噻蟲嘌呤、硫代鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安他濱、阿扎胞苷、6-氮雜尿嘧啶、卡莫呋、阿糖胞苷、雙脫氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱、氟尿嘧啶；雄激素，諸如卡蘆睾酮、屈他雄酮丙酸酯、環硫雄醇、美雄烷、睾內酯；抗腎上腺素，諸如胺基麩醯胺酸、米托坦、曲洛司坦；葉酸補充劑諸如葉酸；醋葡醛內酯；醛糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶；安吖啶；Bestrabucil；比生群；Edatraxate；Defofamine；秋水仙胺；地美可辛；地嗪酮；依洛美丁；依利醋銨；埃博黴素；依托格魯；硝酸鎵；羥基脲；香菇多醣；Lonidainine；Maytansinoids 諸如美登素和安神黴素；米托胍腙；米托蒽醌；Mopidamnol；Nitraerine；噴司他丁；Phenamet；吡柔比星；洛索蒽醌；鬼臼酸；2-乙醯肼；丙卡巴肼；PSK® 多醣複合物 (JHS Natural Products，Eugene，Oreg.)；Razoxane；Rhizoxin；Sizofuran；鍺螺胺；細交鏈孢菌酮酸；三亞胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯 (尤其是 T-2 毒素、Verracurin A、Roridin A 和 Anguidine)；尿烷；長春地辛；達卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴衛矛醇；哌泊溴烷；胞嘧啶；阿拉伯糖苷 (Ara-C)；環磷醯胺；噻替哌；紫杉烷類，例如，TAXOL (紫杉醇；Bristol-Myers Squibb Oncology，Princeton，N.J.)、ABRAXANE® (Cremophor-Free)、紫杉醇之白蛋白工程化奈米顆粒製劑 (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Ill.) 和 TAXOTERE® (多西他賽，多烯紫杉醇；Sanofi-Aventis)；苯丁酸氮芥；GEMZAR® (吉西他濱)；6-硫鳥嘌呤；巰基嘌呤；甲胺蝶呤；鉑類似物，諸如

順鉑和卡鉑；長春鹼；依托泊苷 (VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；NAVELBINE® (長春瑞濱)；米托蒽醌；替尼泊苷；依達曲沙；卡培他濱 (XELODA®)；伊班膦酸鹽；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸 (DMFO)；類維生素 A，諸如視黃酸；以及上述任何一者的藥學上可接受的鹽類、酸和衍生物。

【0113】 化學治療劑還包括 (i) 對腫瘤具有調節或抑制激素作用的抗激素劑，諸如抗雌激素和選擇性雌激素受體調節劑 (SERM)，包括例如他莫昔芬 (包括 NOLVADEX®；他莫昔芬檸檬酸鹽)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、Iodoxyfene、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛西芬、LY117018、奧那司酮和 FARESTON® (檸檬酸托瑞米芬)；(ii) 抑制酶芳香化酶的芳香化酶抑制劑，其酶調節腎上腺的雌激素生成，例如，4(5)-咪唑、胺基戊二醯亞胺、MEGASE® (醋酸甲地羥孕酮)、AROMASIN® (依西美坦；Pfizer)、Formestanie、Fadrozole、RIVISOR® (伏洛唑)、FEMARA® (來曲唑；Novartis) 和 ARIMIDEX® (阿那曲唑；AstraZeneca)；(iii) 抗雄激素，諸如氟他胺、尼魯米特、比卡魯胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林；布舍瑞林、Tripterelin、甲羥孕酮醋酸酯、己二烯雌酚、普力馬、氟甲孕酮、所有反式維甲酸、芬太尼以及曲沙西他濱 (1,3-二氧嘧啶核苷)；(iv) 蛋白激酶抑制劑 (例如，間變性淋巴瘤激酶 (Alk) 抑制劑，諸如 AF-802 (也稱為 CH-5424802 或 Alectinib))；(v) 脂質激酶抑制劑；(vi) 反義寡核苷酸，特別是那些抑制與異常細胞增殖有關的信號路徑中的基因表現的寡核苷酸，諸如 PKC-Alpha、Ralf 和 H-Ras；(vii) 核酶，諸如 VEGF 表現抑制劑 (例如，ANGIOZYME®) 和 HER2 表現抑制劑；(viii) 疫苗，諸如基因治療疫苗，例如 ALLOVECTIN®、LEUVECTIN® 和 VAXID®；PROLEUKIN®，rIL-2；拓撲異構酶 1 抑制劑，諸如 LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；以及 (ix) 上述任何一者的藥學上可接受的鹽類、酸和衍生物。

【0114】化學治療劑還包括抗體諸如阿崙單抗 (Campath)、貝伐單抗 (AVASTIN®，Genentech)、西妥昔單抗 (ERBITUX®，Imclone)、帕尼單抗 (VECTIBIX®，Amgen)、利妥昔單抗 (RITUXAN®，Genentech /Biogen Idec)、帕妥珠單抗 (OMNITARG®，2C4，Genentech)、曲妥珠單抗 (HERCEPTIN®，Genentech)、托西莫單抗 (Bexxar，Corixia)，以及抗體藥物共軛物諸如吉妥單抗 (MYLOTARG®, Wyeth)。與本發明所述之化合物相結合的具有治療潛力的其他人源化單株抗體包括：阿波珠單抗 (apolizumab)、阿塞珠單抗 (aselizumab)、阿替珠單抗 (atlizumab)、巴匹珠單抗 (bapineuzumab)、比伐單抗美登醇 (bivatuzumab mertansine)、坎珠單抗美登醇 (cantuzumab mertansine)、西利珠單抗 (cedelizumab)、塞妥珠單抗聚乙二醇 (certolizumab pegol)、西弗絲妥珠單抗 (cidfusituzumab)、西地妥珠單抗 (cidtuzumab)、達利珠單抗 (daclizumab)、依庫珠單抗 (eculizumab)、依法利珠單抗 (efalizumab)、依帕珠單抗 (epratuzumab)、厄利珠單抗 (erlizumab)、泛維珠單抗 (felvizumab)、芳妥珠單抗 (fontolizumab)、吉妥單抗奧佐米星 (gemtuzumab ozogamicin)、伊珠單抗奧佐米星 (inotuzumab ozogamicin)、伊匹木單抗 (ipilimumab)、伊妥木單抗 (labetuzumab)、林妥珠單抗 (lintuzumab)、馬妥珠單抗 (matuzumab)、美泊珠單抗 (mepolizumab)、莫維珠單抗 (motavizumab)、motovizumab、那他珠單抗 (natalizumab)、尼妥珠單抗 (nimotuzumab)、諾維珠單抗 (nolovizumab)、努維珠單抗 (numavizumab)、奧卡利珠單抗 (ocrelizumab)、奧馬佐單抗 (omalizumab)、帕利珠單抗 (palivizumab)、帕考珠單抗 (pascolizumab)、派弗西妥珠單抗 (pecfusituzumab)、派妥珠單抗 (pectuzumab)、培克珠單抗 (pexelizumab)、來利珠單抗 (ralivizumab)、蘭尼單抗 (ranibizumab)、來絲利維珠單抗 (reslivizumab)、來絲利珠單抗 (reslizumab)、來西維珠單抗 (resyvizumab)、羅維珠單抗 (rovelizumab)、盧利珠單抗 (ruplizumab)、西羅珠單抗 (sibrotuzumab)、

希普利珠單抗 (siplizumab)、索土珠單抗 (sontuzumab)、他珠單抗四西坦 (tacatuzumab tetraxetan)、他西珠單抗 (tadocizumab)、他利珠單抗 (talizumab)、特菲巴珠單抗 (tefibazumab)、托珠單抗 (tocilizumab)、托利珠單抗 (toralizumab)、土考妥珠單抗西莫白介素 (tucotuzumab celmoleukin)、土庫西妥珠單抗 (tucusituzumab)、恩維珠單抗 (umavizumab)、烏珠單抗 (urtoxazumab)、烏司奴單抗 (ustekinumab)、維西珠單抗 (visilizumab)、和抗介白素 12 (ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories)，一種經過基因改造以識別介白素 12 p40 蛋白的專門用於人序列的全長 IgG1 λ 抗體。

【0115】 化學治療劑還包括「EGFR 抑制劑」，其係指與 EGFR 結合或直接交互作用並阻止或降低其訊息轉導活性的化合物，或者稱為「EGFR 拮抗劑」。此等藥劑的實例包括抗體以及與 EGFR 結合之小分子。與 EGFR 結合之抗體的實例包括 MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (參見，美國第 4,943,533 號專利，Mendelsohn 等人) 及其變異體，諸如嵌合 225 (C225 或西妥昔單抗；ERBUTIX®) 和重塑的人 225 (H225) (參見，WO 96/40210，Imclone Systems Inc.)；IMC-11F8，一種完整的人 EGFR 靶向抗體 (Imclone)；與 II 型突變體 EGFR 結合之抗體 (美國第 5,212,290 號專利)；如美國第 5,891,996 號專利中所述之與 EGFR 結合的人源化和嵌合抗體；以及與 EGFR 結合之人抗體，諸如 ABX-EGF 或帕尼單抗 (參見 WO98/50433，Abgenix/Amgen)；EMD 55900 (Stragliotto 等人，Eur. J. Cancer 32A: 636-640 (1996))；EMD7200 (馬妥珠單抗)，一種針對 EGFR 的人源化 EGFR 抗體，可與 EGF 和 TGF-alpha 競爭與 EGFR 之結合 (EMD/Merck)；人 EGFR 抗體，HuMax-EGFR (GenMab)；全人抗體，稱為 E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 和 E7.6.3，並在 US 6,235,883 中有所描述； MDX-447 (Medarex

Inc)；以及 mAb 806 或人源化 mAb 806 (Johns 等人，J. Biol. Chem. 279(29): 30375-30384 (2004))。抗 EGFR 抗體可與細胞毒性劑共軛，從而產生免疫共軛物 (參見例如 EP659,439A2，Merck Patent GmbH)。EGFR 拮抗劑包括小分子，例如以下美國專利中所述的那些：5,616,582、5,457,105、5,475,001、5,654,307、5,679,683、6,084,095、6,265,410、6,455,534、6,521,620、6,596,726、6,713,484、5,770,599、6,140,332、5,866,572、6,399,602、6,344,459、6,602,863、6,391,874、6,344,455、5,760,041、6,002,008 和 5,747,498，以及以下 PCT 揭示中所述的那些：WO98/14451、WO98/50038、WO99/09016 和 WO99/24037。特定的小分子 EGFR 拮抗劑包括 OSI-774 (CP-358774，厄洛替尼，TARCEVA® Genentech/OSI Pharmaceuticals)；PD 183805 (CI 1033，2-丙烯醯胺，N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(4-嗎啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-二鹽酸鹽，Pfizer Inc.)；ZD1839，吉非替尼 (IRESSA®) 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉代丙氧基)喹唑啉，AstraZeneca)；ZM 105180 (6-胺基-4-(3-甲基苯基-胺基)-喹唑啉，Zeneca)；BIBX-1382 (N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺，Boehringer Ingelheim)；PKI-166 ((R)-4-[[4-[(1-苯乙基)胺基]-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚)；(R)-6-(4-羥苯基)-4-[(1-苯基乙基)胺基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶)；CL-387785 (N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-6-喹唑啉基]-2-丁炔醯胺)；EKB-569 (N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺) (Wyeth)；AG1478 (Pfizer)；AG1571 (SU 5271；Pfizer)；雙重 EGFR/HER2 酪胺酸激酶抑制劑諸如拉匹替尼 (TYKERB®，GSK572016 或 N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6[5[[[2-磺醯基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺)。

【0116】 化學治療劑還包括「酪胺酸激酶抑制劑」，包括前段所述之 EGFR 靶向藥物；胰島素受體酪胺酸激酶的抑制劑，包括間變性淋巴瘤激酶

(Alk) 抑制劑，諸如 AF-802 (也稱為 CH-5424802 或 Alectinib)、ASP3026、X396、LDK378、AP26113、Crizotinib (XALKORI®) 和 Ceritinib (ZYKADIA®)；小分子 HER2 酪胺酸激酶抑制劑，諸如可得自 Takeda 的 TAK165；CP-724,714 (ErbB2 的口服選擇性抑制劑受體酪胺酸激酶) (Pfizer 和 OSI)；雙 HER 抑制劑，諸如 EKB-569 (可得自 Wyeth)，其優先結合 EGFR 但抑制 HER2 和 EGFR 過表現之細胞；拉帕替尼 (GSK572016；可得自 Glaxo-SmithKline)，一種 HER2 和 EGFR 酪胺酸激酶抑制劑；PKI-166 (可得自 Novartis)；Pan-HER 抑制劑，諸如坎尼替尼 (CI-1033；Pharmacia)；Raf-1 抑制劑，諸如可得自 ISIS Pharmaceuticals 的抑制 Raf-1 訊息轉導的反義劑 ISIS-5132；非 HER 靶向 TK 抑制劑，諸如甲磺酸伊馬替尼 (GLEEVEC®，可得自 Glaxo SmithKline)；多靶點酪胺酸激酶抑制劑，諸如舒尼替尼 (SUTENT®，可得自 Pfizer)；VEGF 受體酪胺酸激酶抑制劑，諸如 Vatalanib (PTK787/ZK222584，可得自 Novartis/Schering AG)；MAPK 細胞外調節激酶 I 抑制劑 CI-1040 (可得自 Pharmacia)；喹唑啉，諸如 PD 153035,4-(3-氯苯胺基)喹唑啉；吡啶並嘧啶；嘧啶並嘧啶；吡咯並嘧啶，諸如 CGP 59326、CGP 60261 和 CGP 62706；吡唑並嘧啶，4-(苯胺基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶；薑黃素 (二氟甲醯甲烷，4,5-雙(4-氟苯胺基)鄰苯二甲醯亞胺)；含硝基噻吩部分之酪胺酸；PD-0183805 (Warner-Lamber)；反義分子 (例如與 HER 編碼核酸結合的分子)；喹喔啉 (美國第 5,804,396 號專利)；Tryphostin (美國 5,804,396 號專利)；ZD6474 (Astra Zeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；pan-HER 抑制劑，諸如 CI-1033 (Pfizer)；Affinitac (ISIS 3521；Isis/Lilly)；甲磺酸伊馬替尼 (GLEEVEC®)；PKI 166 (Novartis)；GW2016 (Glaxo SmithKline)； CI-1033 (Pfizer)；EKB-569 (Wyeth)；Semaxinib (Pfizer)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；INC-1C11 (Imclone)、雷帕黴素 (西羅莫司，

RAPAMUNE®)；或如以下任何專利揭示中任一項所述：美國專利第 5,804,396 號；WO 1999/09016 (American Cyanamid)；WO 1998/43960 (American Cyanamid)；WO 1997/38983 (Warner Lambert)；WO 1999/06378 (Warner Lambert)；WO 1999/06396 (Warner Lambert)；WO 1996/30347 (Pfizer, Inc)；WO 1996/33978 (Zeneca)；WO 1996/3397 (Zeneca) 及 WO 1996/33980 (Zeneca)。

【0117】 化學治療劑還包括地塞米松、干擾素、秋水仙鹼、氯苯胺啶、環孢菌素、兩性黴素、甲硝唑、阿侖單抗、阿利維 A 酸、別嘌呤醇、胺磷汀、三氧化二砷、天冬醯胺酶、活 BCG、貝伐單抗、克拉屈濱、氯法拉濱、阿法達貝泊汀、Denileukin、右雷佐生、阿法依泊汀、Elotinib、非格司亭、醋酸組胺瑞林，Ibritumomab、干擾素 alfa-2a、干擾素 alfa-2b、來那度胺、左旋咪唑、美司鈉、甲氧沙林、諾龍、奈拉濱、Nofetumomab、奧普瑞白介素、帕利夫明、帕米磷酸二鈉、培加酶、培門冬酶、培非格司亭、培美曲塞二鈉、普卡黴素、卟吩姆鈉、奎納克林、拉布立酶、沙格司亭、替莫唑胺、VM-26、6-TG、托瑞米芬、維甲酸、ATRA、纈沙星、唑來膦酸鹽和唑來膦酸及其藥學上可接受的鹽類。

【0118】 化學治療劑還包括氫化皮質酮、醋酸氫化皮質酮、醋酸皮質酮、新戊酸替可的松、曲安奈德、曲安奈德醇、莫米松、胺西尼德、布地奈德、地鬆奈德、氟洛奈皮質醇、丙酮氟洛皮質醇、戊酸貝皮質醇、貝皮質醇磷酸鈉、迪皮質醇、磷酸鈉迪皮質醇、氟可龍、17-丁酸氫化皮質酮、17-戊酸氫化皮質酮、氯米松酮二丙酸酯、戊酸貝皮質醇、二丙酸貝皮質醇、潑尼卡酯、17-丁酸可洛貝他松、17-丙酸丙酸氯貝皮質醇、己酸氟可龍、新戊酸氟可龍和醋酸氟潑尼定；免疫選擇性抗炎肽 (ImSAID)，諸如苯丙胺酸-麩醯胺酸-甘胺酸 (FEG) 及其 D-異構體 (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC)；抗風濕藥，諸如硫唑嘌呤、環孢素 (環孢黴素 A)、D-青黴胺、金鹽、羥氯喹、

Leflunomideminocycline、柳氮磺胺吡啶、腫瘤壞死因子 α (TNFα) 阻斷劑、例如 Etanercept (Enbrel)、英夫利西單抗 (Remicade)、阿達木單抗 (Humira)、賽妥珠單抗 (Cimzia)、戈利木單抗 (Simponi)、白細胞介素 1 (IL-1) 阻滯諸如阿那白滯素 (Kineret)、T 細胞共刺激阻滯劑諸如阿巴西普 (Orencia)、白介素 6 (IL-6) 阻滯劑諸如托珠單抗 (ACTEMERA®)；白細胞介素 13 (IL-13) 阻滯劑，諸如 Lebrikizumab；干擾素 α (IFN) 阻滯劑，諸如 Rontalizumab；β7 整合素阻滯，劑諸如 rhuMAb Beta7；IgE 路徑阻滯劑，諸如 Anti-M1 prim；分泌同源三聚體 LTa3 和膜結合異三聚體 LTa1/β2 阻滯劑，諸如抗淋巴毒素 α (LTa)；放射性同位素 (例如，At211、I131、I125、Y90、Re186、Re188、Sm153、Bi212、P32、Pb212 和 Lu 的放射性同位素)；其他研究藥物，諸如 Thioplatin、PS-341、苯基丁酸酯、ET-18-OCH3 或法呢基轉移酶抑制劑 (L-739749、L-744832)；多酚，諸如槲皮素、白藜蘆醇、苦菜子酚、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、茶黃素、黃烷醇、原花青素、苯妥英酸及其衍生物；自噬抑制劑，諸如氯喹；Δ-9-四氫大麻酚 (Dronabinol，MARINOL®)；β-拉帕醌；拉帕醇；秋水仙鹼；貝多酸；乙醯喜樹鹼、Scopolectin 和 9-胺基喜樹鹼)；鬼臼毒素；替加氟 (UFTORAL®)；貝沙羅汀 (TARGRETIN®)；雙膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽 (例如，BONEFOS® 或 OSTAC®)、依替膦酸鹽 (DIDROCAL®)、NE-58095、唑來膦酸/唑來膦酸鹽 (ZOMETA®)、阿崙膦酸鹽 (FOSAMAX®)、帕米膦酸鹽 (AREDIA®)、替魯膦酸鹽 (SKELID®) 或利塞膦酸鹽 (ACTONEL®)；及表皮生長因子受體 (EGF-R)；疫苗，諸如 THERATOPE® 疫苗；哌立福辛、COX-2 抑制劑 (例如塞來昔布或依托昔布)、蛋白體抑制劑 (例如 PS341)； CCI-779；替吡法尼 (R11577)；奧拉非尼 (ABT510)；Bcl-2 抑制劑，諸如奧利馬生鈉 (GENASENSE®)；吡咯烷酮；法呢基轉移酶抑制劑，諸如洛那法尼 (SCH 6636、SARASARTM)；以及上述任何一種之藥學上可接受的鹽類、酸或衍生

物；以及上述兩種或多種的組合，諸如 CHOP (環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼與潑尼松龍的合併療法的縮寫) 及 FOLFOX (奧沙利鉑 (ELOXATIN™) 與 5-FU 和甲醯四氫葉酸的合併治療方案的縮寫)。

【0119】 化學治療劑還包括具有鎮痛、退熱和抗炎作用之非類固醇抗炎藥。NSAID 包括環氧化酶之非選擇性抑制劑。NSAID 的具體實例包括：阿司匹林；丙酸衍生物，諸如布洛芬、芬諾洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、奧沙普嗪和萘普生；乙酸衍生物，諸如吲哚美辛、舒林酸、依托度酸、雙氯芬酸；烯醇酸衍生物，諸如吡羅昔康、美洛昔康、氯諾昔康和伊索昔康；苯甲酸衍生物，諸如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟苯那酸、甲苯磺那酸；以及 COX-2 抑制劑，諸如塞來昔布、依托考昔、魯美昔布、帕瑞昔布、羅非昔布和伐地昔布。NSAID 適用於緩解症狀，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性關節炎、強直性脊柱炎、銀屑病關節炎、Reiter 氏症候群、急性痛風、經痛、轉移性骨痛、頭痛和偏頭痛、術後疼痛、發炎症和組織損傷引起的輕度至中度疼痛、發熱、腸梗阻和腎絞痛。

【0120】 化合物例如抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 抗體) 或其組成物 (例如，醫藥組成物) 之「有效量」至少為達到期望治療效果所需之最小量，該期望治療效果為諸如特定疾病或疾患 (例如，癌症，例如 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC))) 之總存活期或疾病無惡化存活期獲得可量測的增加。本文之有效量可根據諸如疾病狀態、患者年齡、性別及體重、以及該抗體於該受試者體內引起所欲反應之因素而改變。有效量亦係該治療之任意毒性或有害效應被治療有益效應超過的量。對於預防性使用，有益或期望的結果諸

如：消除或降低風險、減輕嚴重程度或延遲疾病發作，包括疾病的生化、組織學及/或行為症狀、其併發症以及疾病發展過程中出現的中間病理表型。對於治療用途，有益或期望的結果包括臨床結果，諸如：減少疾病引起的一種或多種症狀 (例如，減少或延遲與癌症有關的疼痛、有症狀的骨骼相關事件 (SSE)；根據歐洲癌症研究與治療組織生活品質問卷 (EORTC QLQ-C30) 得到的症狀減少，例如，疲勞、噁心、嘔吐、疼痛、呼吸困難、失眠、食慾不振、便秘、腹瀉或身體情感、認知或社會功能的一般水平)；疼痛減輕，例如按 10 點疼痛嚴重程度 (以最糟糕的程度衡量) 的數值量表 (NRS) 進行衡量；及/或按照健康相關的生活品質生活品質 (HRQoL) 問卷得到的與肺癌相關的症狀減輕 (藉由肺癌 (SILC) 量表中的症狀進行評估 (例如，咳嗽、呼吸困難和胸痛的惡化時間 (TTD))；受累於疾病的患者的生活品質的提高；治療疾病所需的其他藥物的劑量的減少；藉由例如靶向治療增強另一種藥物的療效；延緩疾病惡化 (例如，疾病無惡化存活期或放射線照相疾病無惡化存活期 (rPFS))；明確的臨床惡化延緩 (例如，癌症相關的疼痛惡化，有症狀的骨骼相關事件，美國東部腫瘤協作組 (ECOG) 體能狀態 (PS) 惡化 (例如，疾病如何影響患者的日常生活能力)，及/或開始下一次全身抗癌療法)，及/或延緩肺特異性抗原惡化的時間)；及/或存活期延長。就癌症或腫瘤而言，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；及/或在一定程度上減輕與該病變相關之症狀中的一者或多者。有效量可於一次或多次給藥中投予。出於本發明的目的，藥物、化合物或藥物組成物的有效量為足以直接或間接完成預防或治療的量。如在臨床語境中理解者，藥物、化合物或藥物組成物之有效量可與或不與另一藥物、化合物或藥物組成物聯合而達成。因此，在投予一種或多種治療劑之語境

中可慮及「有效量」，若單個劑與一種或多種其他劑聯合而可達成或已經達成所欲結果，則該單個劑可視為以有效量給出。

【0121】 如本文所用，根據美國癌症聯合委員會/國際癌症控制聯合會第8版，術語「晚期食道鱗狀細胞癌」或「晚期ESCC」係指II期或更高級別的ESCC。參見，例如，Rice等人 *Ann. Cardiothorac.Surg*.2017, 6(2):119-130。於一些情況下，晚期ESCC為II期ESCC (例如，IIA期ESCC或IIB期ESCC)。於一些情況下，晚期ESCC為III期ESCC (例如，IIIA期ESCC或IIIB期ESCC)。於一些情況下，晚期ESCC為IV期ESCC (例如，IVA期ESCC或IVB期ESCC (例如，具有SCLN轉移之IVB期ESCC))。

【0122】 如本文所用，「不適合手術的患有晚期ESCC之受試者」係指無法進行手術 (例如，ESCC之手術切除) 的患有晚期ESCC之受試者。例如，晚期ESCC可能為無法手術切除者。

【0123】 如本文所用，術語「非晚期食道鱗狀細胞癌」或「非晚期ESCC」係指，根據美國癌症聯合委員會/國際癌症控制聯合會，第8版，低於II期 (例如，0期或I期 (例如，IA或IB期) 的ESCC。參見，例如，Rice等人 *Ann. Cardiothorac.Surg*.2017, 6(2):119-130。

【0124】 「免疫原性」係指特定物質激發免疫反應的能力。腫瘤可產生免疫性並增強免疫原性，有助於藉由免疫反應清除腫瘤細胞。增強腫瘤免疫原性之實例包括但不限於用TIGIT及/或PD-L1拮抗劑 (例如，抗TIGIT拮抗劑抗體及/或抗PD-L1抗體) 進行治療。

【0125】 可使用指示對受試者之益處的任何終點來評估「個體緩解」或「緩解」，包括但不限於：(1) 在一定程度上抑制疾病進展 (例如，癌症 (例如，晚期ESCC (例如，局部晚期ESCC、無法手術切除之ESCC、局部晚期無法手術切除之ESCC、或復發性或轉移性ESCC)，例如，II期ESCC、III期

ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之進展)，包括減慢及完全終止；(2) 減小腫瘤尺寸；(3) 抑制 (亦即，減少、減緩或完全終止) 癌細胞浸潤到鄰近的周圍器官及/或組織中；(4) 抑制 (亦即，減少、減緩或完全終止) 轉移；(5) 在一定程度上緩解與疾病或疾患 (例如，癌症，例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 相關的一種或多種症狀；(6) 增加或延長存活期，包括總存活期及疾病無惡化存活期；及/或 (9) 降低於治療後給定時間點的死亡率。

【0126】 如本文所用，「完全緩解」或「CR」係指所有標靶病徵消失。

【0127】 如本文所用，「部分緩解」或「PR」係指標靶病徵的最長直徑 (SLD) 之和相比於基線 SLD 減小至少 30%。

【0128】 如本文所用，「客觀緩解率」(ORR) 係指完全緩解 (CR) 率與部分緩解 (PR) 率之和。

【0129】 如本文所用，「客觀緩解持續時間」(DOR) 被定義爲從記錄的對疾病惡化的客觀緩解首次出現到發生疾病惡化或末次接受治療後 30 天內因任何原因死亡 (以先到者為準) 的時間。

【0130】 「持續反應」係指停止治療後對減少腫瘤生長的持續作用。例如，與投予階段開始時的尺寸相比，腫瘤尺寸可保持不變或減小。於一些實施例中，持續反應的持續時間至少與治療持續時間相同，或為治療持續時間的至少 1.5 倍、2.0 倍、2.5 倍或 3.0 倍。

【0131】 受試者對藥物治療的「有效緩解」或受試者的「緩解性」及類似措辭係指賦予處於疾病或疾患 (諸如癌症) 的風險下或患有疾病或疾患之受試

者的臨床或治療益處。於一個實施例中，此類益處包括以下一項或多項：延長存活期 (包括總存活期及疾病無惡化存活期)；產生客觀緩解 (包括晚期緩解或部分緩解)；或改善癌症之徵象或症候。

【0132】 對治療「無有效緩解」之受試者係指不具有以下項中任一者之受試者：延長存活期 (包括總存活期和疾病無惡化存活期)、產生客觀緩解 (包括晚期緩解或部分緩解)；或改善癌症之徵象或症候。

【0133】 如本文所用，「存活期」係指患者存活期，包括總存活期以及疾病無惡化存活期。

【0134】 如本文所用，「總存活率 (overall survival)」(OS) 係指一組受試者在特定時間段 (例如，從診斷或治療開始算起的 1 年或 5 年) 後仍然存活的百分比。

【0135】 如本文所用，「疾病無惡化存活期」 (PFS) 係指於治療期間和之後治療疾病 (例如，癌症，例如晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 不會惡化的時間長度。疾病無惡化存活期可包括患者發生完全緩解或部分緩解的時間以及患者疾病無變化的時間。

【0136】 如本文所用，「疾病無變化」或「SD」係指以治療開始以來的最小 SLD 為參考，標靶病徵既未萎縮至滿足 PR 的要求又未增大至滿足 PD 的要求。

【0137】 如本文所用，「疾病惡化」或「PD」係指以治療開始時記錄到的最小 SLD 爲參考，標靶病徵的 SLD 增加至少 20%，或出現一個或多個新病灶。

【0138】如本文所用，疾患或疾病的「延遲進展」係指延緩、阻礙、減緩、延遲、安定化及/或推遲疾病或疾患 (例如，癌症，例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 的發展。該延緩可具有不同之時間長度，取決於疾病及/或被治療之受試者的病史。如本領域技術人員所顯而易見者，充分或顯著之延緩實際上可涵蓋預防，蓋因該受試者未發展出疾病。例如，在晚期癌症中，中樞神經系統 (CNS) 轉移的發展可能發生延緩。

【0139】如本文所用，術語「減少或抑制癌症復發」係指減少或抑制腫瘤或癌症復發或腫瘤或癌症惡化。

【0140】「減少或抑制」係指導致總體降低 20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或更大的能力。減少或抑制可以係指所治療疾患 (例如，癌症，例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之症候、轉移之存在或尺寸、或原發腫瘤的尺寸。

【0141】「延長存活期」係指接受治療的患者相對於未經治療的患者 (例如，相對於未經藥物治療的患者)、或相對於未以指定量表現生物標記的患者及/或相對於接受已批准的抗腫瘤藥物治療的患者，總存活期或疾病無惡化存活期增加。客觀緩解係指可測量的反應，包括完全緩解 (CR) 或部分緩解 (PR)。

【0142】如本文所用，「Ventana SP263 IHC 檢定法」(本文中亦稱 Ventana SP263 CDx 檢定法) 根據 Ventana PD-L1 (SP263) 檢定法包裝插頁

(Tucson，AZ：Ventana Medical Systems, Inc.) 進行，該說明書全文以引用方式併入本文。

【0143】如本文所用，「Ventana SP142 IHC 測定」根據 Ventana PD-L1 (SP142) 測定包裝說明書 (Tucson，AZ：Ventana Medical Systems, Inc.) 進行，該說明書全文以引用方式併入本文。

【0144】如本文所用，「pharmDx 22C3 IHC assay」根據 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 包裝說明書 (Carpinteria，CA：Dako，Agilent Pathology Solutions) 進行，該說明書全文以引用方式併入本文。

【0145】如本文所用，「腫瘤浸潤免疫細胞」係指存在於腫瘤或其樣本中的任何免疫細胞。腫瘤浸潤免疫細胞包括但不限於腫瘤內免疫細胞、腫瘤周圍免疫細胞、其他腫瘤基質細胞 (例如纖維母細胞) 或其任意組合。此等腫瘤浸潤免疫細胞可為例如 T 淋巴細胞 (例如 CD8+ T 淋巴細胞及/或 CD4+ T 淋巴細胞)、B 淋巴細胞或其他骨髓譜系細胞，包括顆粒球 (例如嗜中性球、嗜酸性球和嗜鹼性球)、單核細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞 (例如，交指樹突狀細胞)、組織細胞和自然殺手細胞。

【0146】如本文所用，術語「生物標記」係指可在樣本中檢出之指示物，例如預測性、診斷性及/或預後性指示物。生物標記可以用作疾病或疾患 (例如，癌症，例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之特定亞型的指示劑，該特定亞型之特徵在於某些、分子、病理、組織學及/或臨床特徵。於一些實施例中，生物標記為基因。生物標記包括但不限於多肽、多核苷酸 (例如，DNA 及/或 RNA)、多核苷酸拷

貝數變化 (例如，DNA 拷貝數)、多肽和多核苷酸修飾 (例如轉譯後修飾)、碳水化合物及/或基於醣脂的分子標記。於一些實施例中，生物標記為 PD-L1。

【0147】 術語「抗體」包括單株抗體 (包括具有免疫球蛋白 Fc 區的全長抗體)、具有多抗原決定位特異性之抗體組成物、多特異性抗體 (例如，雙特異性抗體)、雙抗體和單鏈分子以及抗體片段 (包括抗原結合片段，例如 Fab、$F(ab')_2$ 和 Fv)。術語「免疫球蛋白」 (Ig) 在本文中與「抗體」可互換使用。

【0148】 基本 4 鏈抗體單元為異四聚體糖蛋白，由兩條相同的輕 (L) 鏈和兩條相同的重 (H) 鏈組成。IgM 抗體由 5 個基本異四聚體單元以及稱為 J 鏈的其他多肽組成，並且包含 10 個抗原結合位點，而 IgA 抗體則包含 2 至 5 個基本 4 鏈單元，其可與 J 鏈結合而形成多價組合。就 IgG 而言，4 鏈單元通常為約 150,000 道耳頓。每條 L 鏈藉由一個共價二硫鍵與 H 鏈相連，而兩條 H 鏈則根據 H 鏈的同型不同藉由一個或多個二硫鍵彼此連接。每條 H 和 L 鏈還具有規則間隔的鏈內二硫鍵。每條 H 鏈在 N 端均具有一個變異域 (V_H)，然後對於每個 α 和 γ 鏈具有三個恆定域 (C_H)，並且對於 μ 和 ε 同型具有四個 C_H 結構域。每條 L 鏈在 N 端均具有一個變異域 (V_L)，然後在其另一端具有一個恆定域。V_L 與 V_H 配對，並且 C_L 與重鏈的第一恆定域 (C_H1) 配對。據信，特定的胺基酸殘基在輕鏈和重鏈變異域之間形成界面。配對 V_H 和 V_L 一起形成單個抗原結合位點。有關不同類別抗體的結構和性質，參見例如 *Basic and Clinical Immunology*，第 8 版，Daniel P. Sties，Abba I. Terr 和 Tristram G. Parsolw (主編)，Appleton & Lange，Norwalk，CT，1994，第 71 頁和第 6 章。基於其恆定域之胺基酸序列，來自任何脊椎動物的 L 鏈可歸類為兩種明顯不同的類型中的一種，稱為卡帕 (κ) 及蘭姆達 (λ)。根據其重鏈恆定域 (CH) 之胺基酸序列，免疫球蛋白可歸類爲不同的類別或同型。有五大類免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM，其分別具有名為 α、δ、ε、γ 和 μ 的重鏈。基於 CH 序列和

功能的相對較小的差異，γ 和 α 類進一步分為子類，例如，人類表現以下子類：IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2。

【0149】術語「高度變異區」或「HVR」係指抗體變異域中序列高度變異及/或形成結構確定之環的區域。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 和 Wu，收錄於：*Methods in Molecular Biology* 248: 1-25 (Lo 主編，Human Press，Totowa，NJ，2003)。實際上，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)。

【0150】HVR 的許多描述在使用中，並涵蓋於本文中。Kabat 互補決定區 (CDR) 基於序列變異性，是最常用的 (Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第 5 版。Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda，MD (1991))。相反，Chothia 指的是結構環的位置 (Chothia 和 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。「Cotact」HVR 基於對可用複雜晶體結構的分析。這些 HVR 中的每一個的殘基如下所示。

環	Kabat	AbM	Chothia	Contact
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96

H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (Kabat 編號)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia 編號)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

【0151】HVRs 可包含如下「延長 HVR」：VL 中之 24-36 或 24-34 (L1)、46-56 或 50-56 (L2) 和 89-97 或 89-96 (L3)，及 VH 中之 26-35 (H1)、50-65 或 49-65 (H2) 和 93-102、94-102 或 95-102 (H3)。對於這些定義，變異域殘基根據 Kabat *等人*，*如上*所述的方法進行編號。

【0152】表述「如 Kabat 所述之變異域殘基編號」或「如 Kabat 所述之胺基酸位置編號」及其變體係指 Kabat *等人*，*如上*所述之用於抗體編譯的重鏈變異域或輕鏈變異域的編號系統。使用該編號系統，實際線性胺基酸序列可包含較少或額外的胺基酸，其對應於變異域的 FR 或 HVR 的縮短或插入。例如，重鏈變異域可包括 H2 的殘基 52 之後的單個胺基酸插入物 (根據 Kabat 編號之殘基 52a) 及重鏈 FR 殘基 82 之後的插入殘基 (例如，根據 Kabat 編號之殘基 82a、82b 和 82c 等)。可藉由比對給定抗體之序列同源性區域與「標準」Kabat 編號序列來確定該抗體之殘基的 Kabat 編號。

【0153】術語「變異」係指變異域之某些片段在抗體之間的序列中存在很大差異之事實。V 結構域介導抗原結合併定義特定抗體對其特定抗原之特異性。但是，變異性並非在變異域之整個範圍內均勻分佈。相反，它集中在輕鏈和重鏈恆定域中之三個稱為高度變異區 (HVR) 的區域中。變異域中保守性較高之部分稱為抗體骨架區 (FR)。天然重鏈和輕鏈之變異域各自包含四個 FR 區域，主要採用 β-折疊結構，藉由三個 HVR 連接，其形成連接 β-折疊結構之環並於一些情況下形成 β-折疊結構之一部分。每條鏈中之 HVR 藉由 FR 區域緊密結合在一起，並與另一條鏈之 HVR 一起形成抗體之抗原結合位點 (參見

Kabat 等人，*Sequences of Immunological Interest*，第五版，National Institute of Health，Bethesda，MD (1991))。恆定域不直接參與抗體與抗原之結合，而是展現出多種效應子功能，諸如抗體參與抗體依賴性細胞毒性作用。

【0154】抗體之「變異區」或「變異域」係指抗體重鏈或輕鏈之胺基末端結構域。重鏈和輕鏈之變異域可分別稱爲「VH」和「VL」。這些結構域通常是抗體中變異性最高之部分 (相對於同一類別之其他抗體)，並且包含抗原結合位點。

【0155】「骨架 (framework)」或「FR」係指除高度變異區 (hypervariable region) (HVR) 殘基之外的變異域殘基。變異域之 FR 通常由四個 FR 域組成：FR1、FR2、FR3、及 FR4。因此，HVR 及 FR 序列通常以如下順序出現在 VH (或 VL) 中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0156】術語「全長抗體」、「完整抗體」和「全抗體」可互換使用，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。在一些情況下，完整抗體可具有一種或多種效應子功能。

【0157】「抗體片段」包含完整抗體之一部分，較佳的是包含完整抗體之抗原結合及/或變異區。抗體片段之實例包括 Fab、Fab'、$F(ab')_2$ 和 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 L 鏈及 H 鏈之變異區結構域 (V_H) 和一條重鏈之第一個恆定域 (C_H1) 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。胃蛋白酶處理抗

體，生成單個大 $F(ab')_2$ 片段，其大致相當於兩個二硫鍵連接之 Fab 片段，具有不同抗原結合活性，並且仍然能夠交聯抗原。Fab'-片段與 Fab 片段的區別在於在 C_H1 結構域之羧基末端具有幾個額外的殘基，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'。$F(ab')_2$ 抗體片段最初作爲成對 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。

【0158】 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 區域中序列確定，該區域也被某些類型的細胞上存在之 Fc 受體 (FcR) 識別。

【0159】 本發明之抗體「功能片段」包含完整抗體的一部分，通常包括完整抗體之抗原結合區域或變異區或保留或具有經修飾之 FcR 結合能力之抗體 Fc 區域。抗體片段之實例包括線性抗體、單鏈抗體分子及由抗體片段形成的多特異性抗體。

【0160】 「Fv」為包含完整抗原識別與結合位點之最小抗體片段。該片段由一個重鏈和一個輕鏈變異區的二聚體緊密、非共價結合而成。由這兩個結構域的折疊產生六個高度變異環 (H 和 L 鏈各 3 個環)，這些環形成用於抗原結合之胺基酸殘基，並賦予抗體以抗原結合特異性。但是，即使單個變異域 (或僅包含對抗原具有特異性之三個 HVR 的 Fv 的一半) 也具有識別和結合抗原之能力，儘管其親和力低於整個結合位點。

【0161】 「單鏈 Fv」也縮寫為「sFv」或「scFv」，是包含連接在單條多肽鏈中之 V_H 和 V_L 抗體結構域的抗體片段。較佳的是 sFv 多肽進一步包含介於 V_H 和 V_L 結構域之間的多肽接頭，其使 sFv 能夠形成期望之抗原結合結構。關於 sFv 之綜述，參見 Pluckthun 收錄於 *The Pharmacology of Monoclonal*

Antibodies 第 113 卷 (Rosenburg 和 Moore 主編，Springer-Verlag，New York，第 269-315 頁，1994) 之文章。

【0162】本文中術語「Fc 區域」用於定義免疫球蛋白重鏈之 C 端區域，包括天然序列 Fc 區域及變異 Fc 區域。儘管免疫球蛋白重鏈之 Fc 區域之邊界可能略有變化，但通常將人 IgG 重鏈之 Fc 區域定義爲從 Cys226 或 Pro230 位置之胺基酸殘基延伸至其羧基端。例如，在抗體生產或純化過程中，或藉由重組工程化編碼抗體重鏈之核酸，可去除 Fc 區域之 C 端離胺酸 (根據 EU 編號系統之殘基 447)。因此，完整抗體之組成物可包含去除所有 K447 殘基之抗體群體、未去除 K447 殘基之抗體群體及具有含及不包含 K447 殘基之抗體混合物之抗體群體。用於本發明之抗體之合適的天然序列 Fc 區域包括人 IgG1、IgG2 (IgG2A，IgG2B)、IgG3 和 IgG4。除非本文另有說明，否則 Fc 區域或恆定區中胺基酸殘基之編號根據 EU 編號系統 (也稱為 EU 指數) 進行，如 Kabat 等人所述 (*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991) (另見上文)。

【0163】「Fc 受體」或「FcR」係指與抗體之 Fc 區域結合之受體。較佳 FcR 為天然序列人 FcR。此外，較佳 FcR 為結合 IgG 抗體 (γ 受體) 並包括 FcγRI、FcγRII 和 FcγRIII 亞類之受體 (包括這些受體之等位基因變異體或者剪接形式) 之 FcR，FcγRII 受體包括 FcγRIIA (「活化受體」) 和 FcγRIIB (「抑制受體」)，它們具有相似的胺基酸序列，主要區別在於其胞質結構域。活化受體 FcγRIIA 在其胞質結構域中包含基於免疫受體酪胺酸的活化基序 (ITAM)。抑制受體 FcγRIIB 在其胞質結構域中包含一個基於免疫受體酪胺酸之抑制基序 (ITIM)。參見 M. Daëron，*Annu. Rev. Immunol.* 15: 203-234 (1997)。FcR 綜述於下列者：Ravetch 及 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9: 457-92 (1991)；Capel 等人，

Immunomethods 4: 25-34 (1994)；及 de Haas 等人，*J. Lab. Clin. Med.* 126: 330-41 (1995)。本文中術語「FcR」涵蓋其他 FcR，包括將來要鑑定的那些。

【0164】 術語「雙抗體」係指藉由以下方法製備之小抗體：藉由 V_H 和 V_L 結構域的短接頭 (約 5-10 個殘基) 構建 sFv 片段 (見前段)，實現 V 結構域之鏈間配對而不是鏈內配對，從而得到二價片段，亦即具有兩個抗原結合位點之片段。雙特異性雙抗體為兩個「交叉」sFv 片段之異二聚體，其中，兩個抗體之 V_H 和 V_L 結構域位於不同多肽鏈上。雙抗體更詳細描述於例如：EP 404,097；WO 93/11161；Hollinger 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)。

【0165】 本文之單株抗體具體包括「嵌合體」抗體 (免疫球蛋白)，其中，重鏈及/或輕鏈之一部分與源自特定物種或屬於特定抗體類別或亞類之抗體中之對應序列相同或同源，而鏈之其餘部分與源自另一物種或屬於另一抗體類別或亞類之抗體或此等抗體之片段之對應序列相同或同源以及此類抗體的片段中的相應序列相同或同源，只要它們展現出期望之生物學活性即可 (美國第 4,816,567 號專利；Morrison 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，81: 6851-6855 (1984))。本文所關注之嵌合抗體包括 PRIMATIZED® 抗體，其中，該抗體之抗原結合區源自藉由例如用所關注之抗原免疫獼猴而產生之抗體。如本文所用，所用「人源化抗體」為「嵌合抗體」之子集。

【0166】 抗體之「類別 (class)」係指為其重鏈所具有的恆定域或恆定區之類型。有五大類抗體：IgA、IgD、IgE、IgG、及 IgM，且彼等中的幾種可進一步分為次類 (同型 (isotype))，例如 IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1 及 IgA_2。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定域分別稱為 α、δ、ε、γ 及 μ。

【0167】 「親和力」係指分子 (例如抗體，例如 TIGIT 或 PD-L1) 之單一結合位點與其結合配偶體 (例如抗原) 之間的共價交互作用總和的強度。除非另

有說明，否則如本文中所使用的「結合親和力 (binding affinity)」係指反映結合對成員 (例如抗體及抗原) 之間 1:1 交互作用之內在結合親和力。分子 X 對於其搭配物 Y 之親和力通常可藉由解離常數 (K_D) 來表示。可以藉由本領域已知的常規方法測量親和力，包括彼等本文所述之方法。下面描述了用於測量結合親和力的具體的說明性和示例性實施例。

【0168】「人抗體」為具有的胺基酸序列對應於由人產生之抗體的胺基酸序列及/或已使用本文所揭示之用於製備人抗體之任何技術製備的抗體。人抗體的該定義特定地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 (包括噬菌體顯示庫) 來生產。Hoogenboom 和 Winter，*J. Mol. Biol.*，227: 381 (1991)；Marks 等人，*J. Mol. Biol.*，222: 581 (1991)。可用於製備人單株抗體之方法也描述於：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)。另見 van Dijk 和 van de Winkel，*Curr. Opin. Pharmacol.*，5: 368-74 (2001)。可藉由將抗原投予轉基因動物來製備人抗體，該轉基因動物已被改造以反應予抗原攻擊而產生此等抗體，但其內源基因座已失去功能，例如，異源小鼠 (參見例如關於 XENOMOUSE™ 技術之美國第 6,075,181 和 6,150,584 號專利)。關於藉由人 B 細胞融合瘤技術產生之人抗體，另見例如 Li 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，103:3557-3562 (2006)。

【0169】非人類 (例如，鼠) 抗體之「人源化」形式為包含源自非人免疫球蛋白之最小序列的嵌合抗體。於一個實施例中，人源化抗體為人免疫球蛋白 (受體抗體)，其中，受體之 HVR (如下文所定義) 殘基被非人類物種 (供體抗體) 之 HVR 殘基取代，該物種如具有期望之特異性、親和力及/或能力之小鼠、兔或非人靈長類動物。於一些情況下，人免疫球蛋白之骨架 (「FR」) 殘基被對應之非人類殘基所取代。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。可實施這些改造以進一步改善抗體性能，諸如結合親和力。通常，人源化抗體將包含基本上全部至少一個且通常是兩個變異域，其中，全部或基本上全部高度可變環對應於非人免疫球蛋白序列的那些，並且全部或基本上全部 FR 區域之一部分為人免疫球蛋白序列的那些，儘管 FR 區域可包括一個或多個改善抗體性能 (如結合親和力、異構化、免疫原性等) 之一個或多個單個 FR 殘基取代。FR 中這些胺基酸取代是數量在 H 鏈中通常不超過 6 個，並且在 L 鏈中不超過 3 個。人源化抗體還任選包含免疫球蛋白恆定區 (Fc) 之至少一部分，該恆定區通常為人免疫球蛋白之恆定區。更多詳情參見例如：Jones 等人，*Nature* 321: 522-525 (1986)；Riechmann 等人，*Nature* 332: 323-329 (1988)；及 Presta，*Curr. Op. Struct. Biol.* 2: 593-596 (1992)。亦參見例如 Vaswani 及 Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998)；Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995)；Hurle 及 Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994)；及美國專利號 6,982,321 及 7,087,409。

【0170】 當用於描述本文所揭示之各種抗體時，術語「單離抗體」係指已經從表現它的細胞或細胞培養物中鑑定、分離及/或回收之抗體。其自然環境中之污染物成分通常干擾多肽之診斷或治療用途，並可能包括酶、激素以及其他蛋白質或非蛋白質溶質。於一些實施例中，將抗體純化至大於 95% 或 99% 純度，藉由 (例如) 電泳 (例如 SDS-PAGE、等電位聚焦 (IEF)、毛細管電泳) 或層析 (例如，離子交換或反相 HPLC) 來確定。關於評估抗體純度之方法的綜述，參見例如 Flatman 等人，*J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。於較佳實施例中，將抗體純化 (1) 到足以藉由使用轉杯定序儀獲得至少 15 個 N 端或內部胺基酸序列殘基之程度，或 (2) 藉由 SDS-PAGE 在還原性或還原性條件下使用考馬斯藍或較佳的是銀染色劑得到均勻之結果。單離抗體包括重組細胞內之原位抗

體，因為不存在多肽天然環境中之至少一種成分。但是，通常，單離多肽將藉由至少一個純化步驟來製備。

【0171】如本文所用，術語「單株抗體」係指從基本均勻之抗體群體中獲得之抗體，即，除可能天然發生之突變及/或可能少量存在之轉譯後修飾 (例如，異構化、醯胺化) 外，包含該群體之各個抗體是相同的。單株抗體具有高度特異性，其針對單個抗原位點。與通常包括針對不同決定位 (抗原決定位) 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決定位。除特異性以外，單株抗體之優勢在於它們由融合瘤培養物合成，不受其他免疫球蛋白之污染。修飾詞「單株」表示抗體之特徵係獲自實質上同源之抗體群體，並且不應解釋為需要藉由任何特定方法生產該抗體。例如，根據本發明使用的單株抗體可藉由多種技術進行製備，這些技術包括例如融合瘤方法 (例如，Kohler 和 Milstein.，*Nature*，256:495-97 (1975)；Hongo 等人，*Hybridoma,* 14 (3): 253-260 (1995)；Harlow 等人，*Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press，第 2 版，1988)；Hammerling 等人，in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y，1981))、重組 DNA 方法 (參見例如美國第 4,816,567 號專利)、噬菌體展示技術 (參見例如，Clackson 等人，*Nature*, 352: 624-628 (1991)；Marks 等人，*J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；Sidhu 等人，*J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee 等人，*J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004)；及 Lee 等人，*J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004)；及在具有部分或全部人免疫球蛋白基因座或編碼人免疫球蛋白序列之基因的動物中產生人或類人抗體之技術 (參見例如 WO 1998/24893；WO 1996/34096；WO 1996/33735；WO 1991/10741；Jakobovits 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993)；Jakobovits 等人，*Nature* 362: 255-258 (1993)；

Bruggemann 等人，*Year in Immunol.* 7:33 (1993)；美國第 5,545,807、5,545,806、5,569,825、5,625,126、5,633,425 及 5,661,016 號專利；Marks 等人，*Bio/Technology* 10: 779-783 (1992)；Lonberg 等人，*Nature* 368: 856-859 (1994)；Morrison，*Nature* 368: 812-813 (1994)；Fishwild 等人，*Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996)；Neuberger，*Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996)；及 Lonberg 和 Huszar，*Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995)。

【0172】 如本文所用，術語「結合」、「特異性結合」或「特定於」係指可測量且可重現之交互作用，諸如靶標與抗體之間之結合，其取決於異種分子 (包括生物分子) 群體存在下是否存在靶標。例如，與靶標 (可為抗原決定位) 特異性結合之抗體是與該靶標結合之親和力、結合性或容易程度及/或持續時間優於與其他靶標結合之親和力、結合性或容易程度及/或持續時間的抗體。於一個實施例中，抗體與無關靶標結合之程度低於靶標結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定 (RIA) 所量測。於某些實施例中，與靶標特異性結合之抗體具有 ≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM 或 ≤ 0.1 nM 之解離常數 (K_D)。於某些實施例中，抗體特異性結合至不同物種蛋白質中保守的蛋白質上之抗原決定位。於另一個實施例中，特異性結合可包括但不要求專一結合。如本文所用之該術語可藉由以下方法展示，例如：分子對靶標具有 10^{-4} M 或者 10^{-5} M 或更低、或者 10^{-6} M 或更低、或者 10^{-7} M 或更低、或者 10^{-8} M 或更低、或者 10^{-9} M 或更低、或者 10^{-10} M 或更低、或者 10^{-11} M 或更低、或者 10^{-12} M 或更低之 K_D 或在 10^{-4} M 至 10^{-6} M 或 10^{-6} M 至 10^{-10} M 或 10^{-7} M 至 10^{-9} M 範圍內之 K_D。本領域之技術人員將理解，親和力與 K_D 值成反比。對抗原之高親和力藉由低 K_D 值來衡量。於一個實施例中，術語「特異性結合」係指分子結合至特定多肽或特定多肽上之抗原決定位而基本上不結合任何其他多肽或多肽抗原決定位之結合。

【0173】 相對於參考多肽序列所述之「百分比 (%) 胺基酸殘基同一性」，是指候選序列中胺基酸殘基與參考多肽序列中之胺基酸殘基相同之百分比，在比對序列並引入差異後 (如有必要)，可實現最大的序列同一性百分比，並且不考慮將任何保守性替換作為序列同一性之一部分。為確定胺基酸百分比序列同一性之目的而進行的比對可透過本領域中技術範圍內之各種方式實現，例如，使用公眾可取得的電腦軟體諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign (DNASTAR) 軟件。本領域之技術人員可確定用於比對序列之合適參數，包括在所比較之序列全長上實現最大比對所需之任何演算法。然而，出於本文的目的，使用序列比較電腦程式 ALIGN-2 產生 % 胺基酸序列同一性值。ALIGN-2 序列比較電腦程式由 Genentech，Inc. 編寫，原始程式碼已與用戶文檔一起存檔於美國版權局，華盛頓特區，20559，並以美國版權註冊號 TXU510087 進行註冊。ALIGN-2 程式可從加利福尼亞南三藩市的 Genentech，Inc. 公眾可取得，亦可以從原始程式碼進行編譯。ALIGN-2 程式應編譯為在 UNIX 作業系統 (包括數位 UNIX V4.0D) 上使用。所有序列比較參數均由 ALIGN-2 程式設置，並且沒有變化。

【0174】 在使用 ALIGN-2 進行胺基酸序列比較的情況下，既定胺基酸序列 A 對、與、或相對於既定胺基酸序列 B 的 % 胺基酸序列同一性 (其可選地表述為既定胺基酸序列 A，其對、與、或相對於既定胺基酸序列 B 具有或包含一定 % 的胺基酸序列同一性) 計算如下：

100 乘以分數 X/Y

其中 X 是序列比對程式 ALIGN-2 在 A 與 B 程式比對中評分為同一匹配的胺基酸殘基數，Y 是 B 中胺基酸殘基的總數。應當理解的是，在胺基酸序列 A 的長度不等於胺基酸序列 B 的長度的情況下，A 與 B 的 % 胺基酸序列同一性將不等於 B 與 A 的 % 胺基酸序列同一性。除非另有特別說

明，否則如前一段所述，使用 ALIGN-2 電腦程式獲得本文使用的所有 % 胺基酸序列同一性值。

【0175】 如本文所用，「受試者」或「個體」係指哺乳動物，包括但不限於人類或非人哺乳動物諸如牛、馬、犬、綿羊或貓。於一些實施例中，該受試者為人。患者也是本文所述之受試者。

【0176】 如本文所用，術語「樣本」係指獲自或源自所關注之受試者及/或個體的組成物，其包含例如基於物理、生化、化學及/或生理特性表徵及/或鑑定之細胞及/或其他分子實體。例如，短語「腫瘤樣本」、「疾病樣本」及其變體係指獲自任何預期或已知包含待表徵之細胞及/或分子實體的所關注之受試者的任何樣本。於一些實施例中，樣本為腫瘤樣本 (例如，ESCC 腫瘤樣本，例如，晚期 ESCC 腫瘤樣本 (例如，局部晚期 ESCC 腫瘤樣本)、無法手術切除之 ESCC 腫瘤樣本 (例如，局部晚期無法手術切除之 ESCC 腫瘤組織樣本)、復發性或轉移性 ESCC 腫瘤組織樣本、II 期 ESCC 腫瘤組織樣本、III 期 ESCC 腫瘤組織樣本或 IV 期 ESCC 腫瘤組織樣本 (例如，IVA 期 ESCC 腫瘤組織樣本或 IVB 期 ESCC 腫瘤組織樣本))。其他樣本包括但不限於原代或培養之細胞或細胞株、細胞上清液、細胞裂解物、血小板、血清、血漿、玻璃體液、淋巴液、滑液、卵泡液、精液、羊水、母乳、全血、血源性細胞、尿液、腦脊液、唾液、痰、眼淚、汗液、黏液、糞便、腫瘤裂解物和組織培養基、組織萃取物諸如均質化組織、細胞萃取物及其組合。

【0177】 「組織樣本」或「細胞樣本」係指從受試者或個體之組織獲得的相似細胞之集合。組織或細胞樣本之來源可以是來自新鮮的、冷凍的及/或保存的器官、組織樣本、活檢樣本及/或抽吸樣本的實體組織；血液或任何血液成分，諸如血漿；體液，諸如腦脊液、羊水、腹膜液或間質液；受試者妊娠或發育中任何時候的細胞。組織樣本也可以是原代或培養的細胞或細胞株。任選

地，組織或細胞樣本獲自患病的組織/器官。組織樣本可含有在自然中不與組織自然混合的化合物，諸如防腐劑、抗凝血劑、緩衝劑、固定劑、營養物、抗生素或類似者。

【0178】如本文所用，「參考樣本」、「參考細胞」、「參考組織」、「對照樣本」、「對照細胞」或「對照組織」係指用於比較目的之樣本、細胞、組織、標準或量。於一個實施例中，參考樣本、參考細胞、參考組織、對照樣本、對照細胞或對照組織獲自同一受試者之身體 (例如，組織或細胞) 之健康及/或未患病部位。例如，與患病細胞或組織相鄰之健康及/或未患病細胞或組織 (例如，與腫瘤相鄰之細胞或組織)。於另一個實施例中，參考樣本獲自同一受試者之身體之未經治療之組織及/或細胞。於又一個實施例中，參考樣本、參考細胞、參考組織、對照樣本、對照細胞或對照組織獲自並非該受試者的其他受試者之身體 (例如，組織或細胞) 之健康及/或未患病部位。於另一個實施例中，參考樣本、參考細胞、參考組織、對照樣本、對照細胞或對照組織獲自並非該受試者的個體之身體之未經治療之組織及/或細胞。

【0179】除非另有說明，否則如本文所使用之術語「蛋白質」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然蛋白質，該脊椎動物包括哺乳動物，諸如靈長類動物 (例如，人) 和嚙齒動物 (例如，小鼠和大鼠)。該術語涵蓋「全長」未經加工的蛋白質以及在細胞中加工產生的任何形式的蛋白質。該術語亦涵蓋天然生成之蛋白質變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。

【0180】本文可互換使用的「多核苷酸」或「核酸」係指任意長度核苷酸之聚合物，並且包括 DNA 和 RNA。核苷酸可為脫氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾之核苷酸或鹼基及/或其類似物，或可藉由 DNA 或 RNA 聚合酶或藉由合成反應摻入聚合物之任何受質。因此，例如，如本文所定義之多核苷酸包括但不限於：單鏈及雙鏈 DNA；包括單鏈和雙鏈區域之 DNA；單鏈和雙鏈

RNA；及包括單鏈和雙鏈區域之 RNA、包含 DNA 和 RNA 之雜合分子 (可為單鏈或更通常為雙鏈或者包括單鏈和雙鏈區域)。另外，如本文所用之術語「多核苷酸」係指包含 RNA 或 DNA 或者 RNA 和 DNA 兩者之三鏈區。此等區域中之鏈可來自相同分子或不同分子。該區域可包括一個或多個分子之全部，但是更通常僅包括一些分子的區域。三螺旋區之分子之一通常為寡核苷酸。術語「多核苷酸」和「核酸」具體包括 mRNA 和 cDNA。

【0181】 多核苷酸可包含經修飾之核苷酸，諸如甲基化核苷酸及其類似物。如果存在，可在聚合物組裝之前或之後對核苷酸結構進行修飾。核苷酸序列可被非核苷酸成分中斷。多核苷酸可在合成後進一步修飾，諸如藉由與標記結合進行修飾。其他類型之修飾包括例如：「帽」；用類似物取代天然核苷酸中之一者或多者；核苷酸間修飾，諸如含有不帶電荷之連接鍵的那些 (例如，膦酸甲酯、磷酸三酯、磷酸醯胺化物、胺基甲酸酯等) 及含有帶電荷之連接鍵的那些 (例如，硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)；含有側基之化合物，例如蛋白質 (例如，核酸酶、毒素、抗體、信號肽、聚-L-離胺酸等)；含有嵌入劑 (例如，吖啶、補骨脂素等) 之化合物；含有螯合劑 (如金屬、放射性金屬、硼、氧化性金屬等) 之化合物；含有烷基化劑之化合物；含有經修飾之連接鍵的化合物 (例如，α-異頭核酸)；以及未修飾形式的多核苷酸。此外，糖中通常存在的任何羥基均可被例如膦酸酯基團、磷酸酯基團取代，由標準保護基團保護，或者被活化以製備與其他核苷酸之額外連接鍵，或者可與固體或半固體撐體共軛。5' 端和 3' 端 OH 可被胺基或 1 至 20 個碳原子之有機封端基團磷酸化或取代。其他羥基也可被衍生為標準保護基。多核苷酸還可包含本領域中通常已知之核糖或脫氧核糖的類似形式，其包括例如：2'-O-甲基-、2'-O-烯丙基-、2'-氟-或 2'-疊氮-核糖；碳環醣類似物；α-異頭糖；差向異構糖，諸如阿拉伯糖、木糖或來蘇糖；吡喃糖；呋喃糖；景天庚酮糖；無環類似物；及無鹼基核苷類似

物，諸如甲基核糖苷。一個或多個磷酸二酯鍵可被替代連接基團取代。這些替代連接基團包括但不限於其中磷酸鹽被 P(O)S (「硫代酸酯」)、P(S)S (「二硫代酸酯」)、「(O)NR_2 (「醯胺酸酯」)、P(O)R、P(O)OR'、CO 或 CH_2 (「甲縮醛」) 取代之實施例，其中，每個 R 或 R' 獨立為 H 或取代或未取代之烷基 (1-20 C)，任選包含醚 (-O-) 連接鍵、芳基、烯基、環烷基、環烯基或芳烷基。多核苷酸中之所有連接不一定相同。前文描述適用於本文所指之所有多核苷酸，包括 RNA 和 DNA。

【0182】 如本文所用，「載體」包括在所用之劑量和濃度下對暴露於其中之細胞或哺乳動物無毒之藥學上可接受之載體、賦形劑或穩定劑。生理上可接受之載體通常為 pH 緩衝水溶液。生理上可接受之載體的實例包括：緩衝液，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸；低分子量 (少於約 10 個殘基) 多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、精胺酸或離胺酸；單醣、二糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖醇，諸如甘露醇或山梨糖醇；成鹽抗衡離子，諸如鈉；及/或非離子界面活性劑，諸如 TWEEN™、聚乙二醇 (PEG) 及 PLURONICS™。

【0183】 短語「藥學上可接受」表示該物質或組成物必須與組成製劑之其他成分及/或用其治療之哺乳動物在化學及/或毒理學上相容。

【0184】 術語「藥物製劑」係指以下製劑，其形式為允許其中所含之活性成分的生物活性有效，並且不包含對製劑將投予之受試者具有不可接受之毒性的其他組分。

【0185】 *III.　二線 ESCC 療法*

【0186】本發明部分地基於以下發現：包括抗 TIGIT 拮抗劑抗體與 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗程式死亡配位子 1 (PD-L1) 抗體或抗程式死亡 1 (PD-1) 抗體) 聯合使用在內之免疫療法可以用於治療先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療的受試者或受試者群體的食道鱗狀細胞癌 (ESCC) (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC))。於一些情況下，該決定性化學放射治療於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前不超過 89 天 (例如，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前不超過 88 天、不超過 87 天、不超過 86 天、不超過 85 天或不超過 84 天，例如，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前十二週又五天內，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前十二週內，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前十一週內，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前十週內，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前九週內，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前八週內，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前七週內，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前六週內，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前五週內，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前四週內，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前三週內，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前兩週內，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前一週內) 時完成。於一些情況下，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前不超過 84 天，完成該決定性化學放射治療。於一些情況下，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前不超過 47 天 (例如，於投予抗

TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前不超過 46 天、不超過 45 天、不超過 44 天、不超過 43 或不超過 42 天)，完成該決定性化學放射治療。於一些情況下，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前不超過 42 天，完成該決定性化學放射治療。於一些情況下，該受試者或受試者群體接受之決定性化學放射治療包含至少兩個週期的化學療法 (例如，鉑類化學療法) 及放射療法，而沒有放射線照相疾病進展之證據。於本文所揭示之任意方法的一些情況下，於一個或多個給藥週期期間，不向受試者或受試者群體投予化學療法。於一些情況下，該受試者或受試者群體先前未曾用癌症免疫療法治療。於一些情況下，該受試者或受試者群體已完成針對 ESCC 之先前癌症免疫療法。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體，例如，阿托珠單抗) 每兩週 (例如，每個 28 天給藥週期之第 1 天及第 15 天)、每三週 (例如，每個 21 天給藥週期之第 1 天) 或每四週 (例如，每個 28 天給藥週期之第 1 天) 投予。

【0187】 於一個態樣中，本發明提供用於治療患有 ESCC (例如，無法手術切除之局部晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的固定劑量 (例如，每三週約 30 mg 至約 600 mg，例如，每三週約 600 mg)) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的固定劑量 (例如每三週約 800 mg 至約 1400 mg，例如，每三週約 1200 mg))。於另一態樣中，本發明提供用於治療患有 ESCC (例如，無法手術切除之局部晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的固定劑量 (例如，每三週約 30 mg 至約 600 mg，例如，

每三週約 600 mg)) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的固定劑量 (例如每三週約 800 mg 至約 1400 mg，例如，每三週約 1200 mg))，其中，該受試者或受試者群體先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療 (例如，決定性同步化學放射治療)。

【0188】 於另一態樣中，本發明提供用於治療患有 ESCC (例如，無法手術切除之局部晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每兩周週約 300 mg 至約 800 mg 的固定劑量 (例如，每兩週約 400 mg 至約 500 mg 的固定劑量，例如，每兩週約 420 mg 的固定劑量)) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的固定劑量 (例如每兩週約 800 mg 至約 1000 mg 的固定劑量，例如，每兩週約 840 mg 的固定劑量))。於另一態樣中，本發明提供用於治療患有 ESCC (例如，無法手術切除之局部晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每兩周週約 300 mg 至約 800 mg 的固定劑量 (例如，每兩週約 400 mg 至約 500 mg 的固定劑量，例如，每兩週約 420 mg 的固定劑量)) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的固定劑量 (例如每兩週約 800 mg 至約 1000 mg 的固定劑量，例如，每兩週約 840 mg 的固定劑量))，其中，該受試者或受試者群體先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療 (例如，決定性同步化學放射治療)。

【0189】 於另一態樣中，本發明提供用於治療患有 ESCC (例如，無法手術切除之局部晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的固定劑量 (例如，每四週約 800 mg 至約 900 mg 的固定劑量，例如，每四週約 840 mg 的固定劑量)) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，

每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的固定劑量 (例如每四週約 1600 mg 至約 1800 mg 的固定劑量，例如，每四週約 1680 mg 的固定劑量))。於另一態樣中，本發明提供用於治療患有 ESCC (例如，無法手術切除之局部晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每四周週約 700 mg 至約 1000 mg 的固定劑量 (例如，每四週約 800 mg 至約 900 mg 的固定劑量，例如，每四週約 840 mg 的固定劑量)) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的固定劑量 (例如每四週約 1600 mg 至約 1800 mg 的固定劑量，例如，每四週約 1680 mg 的固定劑量))，其中，該受試者或受試者群體先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療 (例如，決定性同步化學放射治療)。於一些情況下，該方法涉及向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每三週約 30 mg 至約 1200 mg (例如，約 600 mg) 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 以及固定劑量為每兩週約 200 mg 至約 1200 mg (例如約 840 mg) 的 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)。於一些情況下，該方法涉及向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每三週約 30 mg 至約 1200 mg (例如，約 600 mg) 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 以及固定劑量為每四週約 400 mg 至約 2000 mg (例如約 1680 mg) 的 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)。於一些情況下，該方法涉及向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每兩週約 300 mg 至約 800 mg (例如，約 420 mg) 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 以及固定劑量為每三週約 80 mg 至約 1600 mg (例如約 1200 mg) 的 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)。 於一些情況下，該方法涉及向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每兩週約 300 mg 至約 800 mg (例如，約 420 mg) 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 以及固定劑量為每四週約 400 mg 至約 2000

mg (例如約 1680 mg) 的 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)。於一些情況下，該方法涉及向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每四週約 700 mg 至約 1000 mg (例如，約 840 mg) 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 以及固定劑量為每兩週約 200 mg 至約 1200 mg (例如約 840 mg) 的 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)。於一些情況下，該方法涉及向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每四週約 700 mg 至約 1000 mg (例如，約 840 mg) 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 以及固定劑量為每三週約 80 mg 至約 1600 mg (例如約 1200 mg) 的 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)。

【0190】 於一些實施例中，由於先前的療法 (例如，先前的決定性化學放射療法)，該受試者或受試者群體經歷了疾病進展或不可接受之毒性。

【0191】 用於二線 ESCC 療法的治療方法

【0192】 於一個態樣中，本文所揭示之本發明的治療方法及用途包括向患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療。一個或多個給藥週期包括有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 及有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。

【0193】 於一些情況下，有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 為每三週 (Q3W) 介於約 30 mg 至約 1200 mg 之間的固定劑量 (例如介於約 30 mg 至約 1100 mg 之間，例如介

於約 60 mg 至約 1000 mg 之間，例如介於約 100 mg 至約 900 mg 之間，例如介於約 200 mg 至約 800 mg 之間，例如介於約 300 mg 至約 800 mg 之間，例如介於約 400 mg 至約 800 mg 之間，例如介於約 400 mg 至約 750 mg 之間，例如介於約 450 mg 至約 750 mg 之間，例如介於約 500 mg 至約 700 mg 之間，例如介於約 550 mg 至約 650 mg 之間，例如 600 mg ± 10 mg，例如 600 ± 6 mg，例如 600 ± 5 mg，例如 600 ± 3 mg，例如 600 ± 1 mg，例如 600 ± 0.5 mg，例如 600 mg)。於一些情況下，有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 為每三週介於約 30 mg 至約 600 mg 之間的固定劑量 (例如介於約 50 mg 至約 600 mg 之間，例如介於約 60 mg 至約 600 mg 之間，例如介於約 100 mg 至約 600 mg 之間，例如介於約 200 mg 至約 600 mg 之間，例如介於約 200 mg 至約 550 mg 之間，例如介於約 250 mg 至約 500 mg 之間，例如介於約 300 mg 至約 450 mg 之間，例如介於約 350 mg 至約 400 mg 之間，例如約 375 mg)。於一些情況下，有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 為每三週約 600 mg 的固定劑量。於一些情況下，有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 為每三週 600 mg 的固定劑量。於一些情況下，在合併療法 (例如，與 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體，例如阿托珠單抗) 聯合治療) 中，所投予之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 的固定劑量相比於作爲單一療法投予之抗 TIGIT 拮抗劑抗體的標準劑量可有所減少。

【0194】 於一些情況下，有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 為每兩週 (Q2W) 介於約 10 mg 至約 1000 mg 之間的固定劑量 (例如介於約 20 mg 至約 1000 mg 之間，例如介於約 50 mg 至約 900 mg 之間，例如介於約 100 mg 至約 850 mg 之間，例如介

於約 200 mg 至約 800 mg 之間，例如介於約 300 mg 至約 600 mg 之間，例如介於約 400 mg 至約 500 mg 之間，例如介於約 405 mg 至約 450 mg 之間，例如介於約 410 mg 至約 430 mg，例如約 420 mg)。於一些情況下，有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 為每兩週約 420 mg 的固定劑量 (例如，每兩週 420 mg ± 10 mg，例如 420 ± 6 mg、例如 420 ± 5 mg、例如 420 ± 3 mg、例如 420 ± 1 mg、例如 420 ± 0.5 mg、例如 420 mg)。

【0195】 於一些情況下，有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 為每四週 (Q4W) 介於約 200 mg 至約 2000 mg 之間的固定劑量 (例如介於約 200 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 250 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 300 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 400 mg 至約 1500 mg 之間，例如介於約 500 mg 至約 1400 mg 之間，例如介於約 600 mg 至約 1200 mg 之間，例如介於約 700 mg 至約 1100 mg 之間，例如介於約 800 mg 至約 1000 mg 之間，例如介於約 800 mg 至約 900 mg 之間，例如約 800 mg、約 810 mg、約 820 mg、約 830 mg、約 840 mg、約 850 mg、約 860 mg、約 870 mg、約 880 mg、約 890 mg 或約 900 mg)。於一些情況下，有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 為每四週約 840 mg 的固定劑量 (例如，每四週 840 mg ± 10 mg，例如 840 ± 6 mg、例如 840 ± 5 mg、例如 840 ± 3 mg、例如 840 ± 1 mg、例如 840 ± 0.5 mg、例如 840 mg)。

【0196】 於一些情況下，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))為每三週介於約 80 mg 至約 1600 mg 之間的固定劑量 (例如介於約 100 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 200 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 300 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 400 mg 至約

1600 mg 之間，例如介於約 500 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 600 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 700 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 800 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 900 mg 至約 1500 mg 之間，例如介於約 1000 mg 至約 1400 mg 之間，例如介於約 1050 mg 至約 1350 mg 之間，例如介於約 1100 mg 至約 1300 mg 之間，例如介於約 1150 mg 至約 1250 mg 之間，例如介於約 1175 mg 至約 1225 mg 之間，例如介於約 1190 mg 至約 1210 mg 之間，例如 1200 mg ± 5 mg，例如 1200 ± 2.5 mg，例如 1200 ± 1.0 mg，例如 1200 ± 0.5 mg，例如 1200)。於一些實施例中，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑為每三週約 1200 mg 之固定劑量的阿托珠單抗。於一些實施例中，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑為每三週約 200 mg 之固定劑量的帕博利珠單抗，或者每六週約 400 mg 之固定劑量的帕博利珠單抗。

【0197】 於一些情況下，在合併療法 (例如，與抗 TIGIT 拮抗劑抗體諸如本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體例如替拉哥侖單抗聯合治療) 中，所投予之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 的固定劑量相比於作爲單一療法投予之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 的標準劑量可有所減少。

【0198】 於一些情況下，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))為每三週介於約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg 受試者體重的劑量 (例如介於約 0.01 mg/kg 至約 45 mg/kg 之間，例如介於約 0.1 mg/kg 至約 40 mg/kg 之間，例如介於約 1 mg/kg 至約 35 mg/kg 之間，例如介於約 2.5 mg/kg 至約 30 mg/kg 之間，例如介於約 5 mg/kg 至約 25 mg/kg 之間，例如介於約 10 mg/kg 至約 20 mg/kg 之間，例如介於約 12.5 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如約 15 ± 2 mg/kg、約 15 ± 1 mg/kg、約 15 ± 0.5 mg/kg、約 15 ± 0.2 mg/kg 或約 15 ± 0.1 mg/kg，例如約 15 mg/kg)。於一些情況下，有效量之 PD-1

軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))為每三週介於約 0.01 mg/kg 至約 15 mg/kg 受試者體重的劑量 (例如介於約 0.1 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 0.5 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 1 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 2.5 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 5 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 7.5 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 10 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 12.5 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 14 mg/kg 至約 15 mg/kg，例如約 15 ± 1 mg/kg，例如約 15 ± 0.5 mg/kg，例如約 15 ± 0.2 mg/kg，例如約 15 ± 0.1 mg/kg，例如約 15 mg/kg)。於一些情況下，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))為每三週投予約 15 mg/kg 的劑量。於一些情況下，在合併療法 (例如，與抗 TIGIT 拮抗劑抗體諸如本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體例如替拉哥侖單抗聯合治療) 中，所投予之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 的劑量相比於作爲單一療法投予之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 的標準劑量可有所減少。

【0199】 於一些情況下，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗)) 為每兩週 (Q2W) 介於約 20 mg 至約 1600 mg 之間的固定劑量 (例如介於約 40 mg 至約 1500 mg 之間，例如介於約 200 mg 至約 1400 mg 之間，例如介於約 300 mg 至約 1400 mg 之間，例如介於約 400 mg 至約 1400 mg 之間，例如介於約 500 mg 至約 1300 mg 之間，例如介於約 600 mg 至約 1200 mg 之間，例如介於約 700 mg 至約 1100 mg 之間，例如介於約 800 mg 至約 1000 mg 之間，例如介於約 800 mg 至約 900 mg 之間，例如約 800 mg、約 810 mg、約 820 mg、約 830 mg、約 840 mg、約 850 mg、約 860 mg、約 870 mg、約 880 mg、約 890 mg 或約 900 mg)。於一些情況下，有效量之

PD-1 軸結合拮抗劑為以每兩週約 840 mg 的固定劑量 (例如每兩週 840 mg ± 10 mg，例如 840 ± 6 mg，例如 840 ± 5 mg，例如 840 ± 3 mg，例如 840 ± 1 mg，例如 840 ± 0.5 mg，例如 840 mg) 投予的阿托珠單抗。於一些實施例中，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑為以每兩週約 800 mg 的固定劑量投予之阿維魯單抗。於一些實施例中，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑為以每兩週約 240 mg 的固定劑量投予之納武利尤單抗。

【0200】 於一些情況下，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗)) 為每四週 (Q4W) 介於約 500 mg 至約 3000 mg 之間的固定劑量 (例如介於約 500 mg 至約 2800 mg 之間，例如介於約 600 mg 至約 2700 mg 之間，例如介於約 650 mg 至約 2600 mg 之間，例如介於約 700 mg 至約 2500 mg 之間，例如介於約 1000 mg 至約 2400 mg 之間，例如介於約 1100 mg 至約 2300 mg 之間，例如介於約 1200 mg 至約 2200 mg 之間，例如介於約 1300 mg 至約 2100 mg 之間，例如介於約 1400 mg 至約 2000 mg 之間，例如介於約 1500 mg 至約 1900 mg 之間，例如介於約 1600 mg 至約 1800 mg 之間，例如介於約 1620 mg 至約 1700 mg 之間，例如介於約 1640 mg 至約 1690 mg 之間，例如介於約 1660 mg 至約 1680 mg 之間，例如約 1680 mg，例如約 1600 mg，例如約 1610 mg，例如約 1620 mg，例如約 1630 mg，例如約 1640 mg，例如約 1650 mg，例如約 1660 mg，例如約 1670 mg，例如約 1680 mg，例如約 1690 mg 或約 1700 mg)。於一些情況下，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗)) 為每四週 1680 mg 的固定劑量 (例如每四週 1680 mg ± 10 mg，例如 1680 ± 6 mg，例如 1680 ± 5 mg，例如 1680 ± 3 mg，例如 1680 ± 1 mg，例如 1680 ± 0.5 mg，例如 1680 mg)。於一些實施例中，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑為以每四週約 480 mg 的固定劑量投予之納武利尤單抗。

【0201】於本發明之任意方法及用途中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 可於一個或多個給藥週期 (例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49 或 50 或更多個給藥週期) 內投予。於一些情況下，投予 17 個給藥週期。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 之給藥週期持續至失去臨床益處 (例如，確認疾病進展、抗藥性、死亡或不可接受之毒性) 為止。於一些情況下，每個給藥週期之長度為約 15 至 24 天 (例如，15 天、16 天、17 天、18 天、19 天、20 天、21 天、22 天、23 天或 24 天)。於一些情況下，每個給藥週期之長度為約 21 天。於一些情況下，每個給藥週期之長度為約 80 至 88 天 (例如，80 天、81 天、82 天、83 天、84 天、85 天、86 天、87 天或 88 天)。於一些情況下，每個給藥週期之長度為約 84 天。於一些情況下，每個給藥週期之長度為約 38 至 46 天 (例如，38 天、39 天、40 天、41 天、42 天、43 天、44 天、45 天或 46 天)。於一些情況下，每個給藥週期之長度為約 42 天。於一些情況下，每個給藥週期之長度為約 24 至 32 天 (例如，24 天、25 天、26 天、27 天、28 天、29 天、30 天、31 天或 32 天)。於一些情況下，每個給藥週期之長度為約 28 天。於一些情況下，在每個給藥周期之第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗)。例如，在每個 21 天周期之第 1 天以約 600 mg 的固定劑量 (即，以每三週約 600 mg 的固定劑量) 靜脈內投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖

單抗)。例如，在每個 28 天周期之第 1 天以約 840 mg 的固定劑量 (即，以每四週約 840 mg 的固定劑量) 靜脈內投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗)。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 及第 22 天 (例如，第 22 ± 3 天) 投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。例如，在每個 42 天週期之第 1 天及第 22 天以約 600 mg 的固定劑量 (亦即，以每三週約 600 mg 的固定劑量) 靜脈內投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天)、第 22 天 (例如，第 22 ± 3 天)、第 43 天 (例如，第 43 ± 3 天) 及第 64 天 (例如，第 64 ± 3 天) 投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。例如，在每個 84 天週期之第 1 天、第 22 天、第 43 天及第 64 天以約 600 mg 的固定劑量 (亦即，以每三週約 600 mg 的固定劑量) 靜脈內投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 及約第 15 天 (例如，第 15 ± 3 天) 投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。例如，在每個 28 天周期之第 1 天和第 15 天以約 420 mg 的固定劑量 (即，以每兩週約 420 mg 的固定劑量) 靜脈內投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗)。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天)、第 15 天 (例如，第 15 ± 3 天) 及第 29 天 (例如，第 29 ± 3 天) 投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。例如，在每個 42 天週期之第 1 天、第 15 天及第 29 天以約 420 mg 的固定劑量 (亦即，以每兩週約 420 mg 的固定劑量) 靜脈內投予抗 TIGIT 拮抗劑

抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天)、第 29 天 (例如，第 29 ± 3 天) 及第 57 天 (例如，第 57 ± 3 天) 投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。例如，在每個 84 天週期之第 1 天、第 29 天及第 56 天以約 840 mg 的固定劑量 (亦即，以每四週約 840 mg 的固定劑量) 靜脈內投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。類似地，於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。例如，在每個 21 天週期之第 1 天以約 1200 mg 的固定劑量 (亦即，以每三週約 1200 mg 的固定劑量) 靜脈內投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。例如，在每個 28 天週期之第 1 天以約 1680 mg 的固定劑量 (亦即，以每四週約 1680 mg 的固定劑量) 靜脈內投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 及第 22 天 (例如，第 22 ± 3 天) 投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。例如，在每個 42 天週期之第 1 天及第 22 天以約 1200 mg 的固定劑量 (亦即，以每三週約 1200 mg 的固定劑量) 靜脈內投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天)、第 22 天 (例如，第 22 ± 3 天)、第 43 天 (例如，第 43 ± 3 天) 及第 64 天 (例如，第 64 ± 3 天) 投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。例如，在每個 84 天週期之第 1 天、第 22 天、第 43 天及第 64 天以約 1200 mg 的固定劑量 (亦即，以每三週約 1200 mg 的固定劑量) 靜脈內投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單

抗))。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 及約第 15 天 (例如，第 15 ± 3 天) 投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。例如，在每個 28 天週期之第 1 天及第 15 天以約 840 mg 的固定劑量 (亦即，以每兩週約 840 mg 的固定劑量) 靜脈內投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天)、第 15 天 (例如，第 15 ± 3 天) 及第 29 天 (例如，第 29 ± 3 天) 投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。例如，在每個 42 天週期之第 1 天、第 15 天及第 29 天以約 840 mg 的固定劑量 (亦即，以每兩週約 840 mg 的固定劑量) 靜脈內投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天)、第 29 天 (例如，第 29 ± 3 天) 及第 57 天 (例如，第 57 ± 3 天) 投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。例如，在每個 84 天週期之第 1 天、第 29 天及第 56 天以約 1680 mg 的固定劑量 (亦即，以每四週約 1680 mg 的固定劑量) 靜脈內投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 兩者。例如，在每個 21 天週期之第 1 天以約 600 mg 的固定劑量 (亦即，以每三週約 600 mg 的固定劑量) 靜脈內投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)，並且在每個 21 天週期之第 1 天以約 1200 mg 的固定劑量 (亦即，以每三週約 1200 mg 的固定劑量) 靜脈內投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。

【0202】於一些情況下，在約 60 ± 10 分鐘內 (例如約 50 分鐘、約 51 分鐘、約 52 分鐘、約 53 分鐘、約 54 分鐘、約 55 分鐘、約 56 分鐘、約 57 分鐘、約 58 分鐘、約 59 分鐘、約 60 分鐘、約 61 分鐘、約 62 分鐘、約 63 分鐘、約 64 分鐘、約 65 分鐘、約 66 分鐘、約 67 分鐘、約 68 分鐘、約 69 分鐘或約 70 分鐘) 藉由靜脈內輸注向受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗)。於一些情況下，在約 60 ± 15 分鐘內 (例如，約 45 分鐘、約 46 分鐘、約 47 分鐘、約 48 分鐘、約 49 分鐘、約 50 分鐘、約 51 分鐘、約 52 分鐘、約 53 分鐘、約 54 分鐘、約 55 分鐘、約 56 分鐘、約 57 分鐘、約 58 分鐘、約 59 分鐘、約 60 分鐘、約 61 分鐘、約 62 分鐘、約 63 分鐘、約 64 分鐘、約 65 分鐘、約 66 分鐘、約 67 分鐘、約 68 分鐘、約 69 分鐘、約 70 分鐘、約 71 分鐘、約 72 分鐘、約 73 分鐘、約 74 分鐘或約 75 分鐘) 藉由靜脈內輸注向受試者投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。

【0203】於一些情況下，在投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 之前，向受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。於一些情況下，例如該方法包括在投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體之後和投予 PD-1 軸結合拮抗劑之前的介入 (intervening) 第一觀察期。於一些情況下，該方法進一步包括於投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 之後的第二觀察期。於一些情況下，該方法包括於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第一觀察期以及於使用 PD-1 軸結合拮抗劑後的第二觀察期兩者。於一些情況下，第一觀察期和第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。在其中第一觀察期和第二觀察期的長度各自為約 60 分鐘的實例中，該方法可包括分別在第一觀察期和第二觀察期內記錄投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸

結合拮抗劑後約 30 ± 10 分鐘的受試者的生命徵象 (例如，脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。在其中第一觀察期和第二觀察期的長度各自為約 30 分鐘的實例中，該方法可包括分別在第一觀察期和第二觀察期內記錄投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑後約 15 ± 10 分鐘的受試者的生命徵象 (例如，脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。

【0204】 於其他情況下，在投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 之前，向受試者投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。於一些情況下，例如該方法包括在投予 PD-1 軸結合拮抗劑之後和投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體之前的介入第一觀察期。於一些情況下，該方法包括投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第二觀察期。於一些情況下，該方法包括於投予 PD-1 軸結合拮抗劑後的第一觀察期以及於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第二觀察期兩者。於一些情況下，第一觀察期和第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。在其中第一觀察期和第二觀察期的長度各自為約 60 分鐘的實例中，該方法可包括分別在第一觀察期和第二觀察期內記錄投予 PD-1 軸結合拮抗劑和抗 TIGIT 拮抗劑抗體後約 30 ± 10 分鐘的受試者的生命徵象 (例如，脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。在其中第一觀察期和第二觀察期的長度各自為約 30 分鐘的實例中，該方法可包括分別在第一觀察期和第二觀察期內記錄投予 PD-1 軸結合拮抗劑和抗 TIGIT 拮抗劑抗體後約 15 ± 10 分鐘的受試者的生命徵象 (例如，脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。

【0205】 於其他情況下，向受試者同時投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 及抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)。於一些情況下，例如，該方法包括於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑之後的觀察期。於一些情況下，該觀察期的

長度介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。在其中觀察期的長度為約 60 分鐘的情況下，該方法可包括在觀察期內記錄投予 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體後約 30 ± 10 分鐘時受試者的生命徵象 (例如，脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。在其中觀察期的長度為約 30 分鐘的情況下，該方法可包括在觀察期內記錄投予 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體後約 15 ± 10 分鐘時受試者的生命徵象 (例如，脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。

【0206】 於另一態樣中，本發明提供治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體先前已接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對 ESCC 的決定性化學放射治療：固定劑量為每三週 600 mg 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體以及固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含具有 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0207】 於另一態樣中，本發明提供治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體先前已接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對 ESCC 的決定性化學放射治療：固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗以及固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗。

【0208】於另一態樣中，本發明提供治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體先前已接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對 ESCC 的決定性化學放射治療：固定劑量為每三週 600 mg 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體以及固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含具有 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0209】於另一態樣中，本發明提供治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體先前已接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對 ESCC 的決定性化學放射治療：固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗以及固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗。

【0210】於另一態樣中，本發明提供治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體先前已接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對 ESCC

的決定性化學放射治療：固定劑量為每三週 600 mg 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體以及固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含具有 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0211】 於另一態樣中，本發明提供治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體先前已接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對 ESCC 的決定性化學放射治療：固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗以及固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗。

【0212】 於另一態樣中，本發明提供治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體先前已接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對 ESCC 的決定性化學放射治療：固定劑量為每兩週 420 mg 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體以及固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含具有 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0213】 於另一態樣中，本發明提供治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之

ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體先前已接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對 ESCC 的決定性化學放射治療：固定劑量為每兩週 420 mg 的替拉哥侖單抗以及固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗。

【0214】 於另一態樣中，本發明提供治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體先前已接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對 ESCC 的決定性化學放射治療：固定劑量為每兩週 420 mg 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體以及固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含具有 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0215】 於另一態樣中，本發明提供治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體先前已接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對 ESCC 的決定性化學放射治療：固定劑量為每兩週 420 mg 的替拉哥侖單抗以及固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗。

【0216】於另一態樣中，本發明提供用於在治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法使用的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))) (例如，根據本文所揭示的方法之任意者所述)。

【0217】於另一態樣中，本發明提供抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 於製造或製備用於本文所揭示的方法之任意者的藥物中的用途。

【0218】於另一態樣中，本發明提供抗 TIGIT 拮抗劑抗體於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))，

並且其中，該藥物配製為用於根據本文所揭示的方法之任意者投予有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。

【0219】 於另一態樣中，本發明提供 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 及抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 於製造或製備用於本文所揭示的方法之任意者的藥物中的用途。

【0220】 於另一態樣中，本發明提供 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)，並且其中，該藥物配製為用於根據本文所揭示的方法之任意者投予有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 及有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)。

【0221】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其

中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及抗 TIGIT 抗體，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗，並且抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週 600 mg 之固定劑量投予，並且其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0222】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗及阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗以及固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗。

【0223】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物

及阿托珠單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗，並且阿托珠單抗以每三週 1200 mg 之固定劑量投予。

【0224】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及替拉哥侖單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗，並且替拉哥侖單抗以每三週 600 mg 之固定劑量投予。

【0225】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及抗 TIGIT 抗體，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗，並且抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週 600 mg 之固定劑量投予，並且其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0226】於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗及阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗以及固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗。

【0227】於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及阿托珠單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗，並且阿托珠單抗以每兩週 840 mg 之固定劑量投予。

【0228】於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，

其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及替拉哥侖單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗，並且替拉哥侖單抗以每三週 600 mg 之固定劑量投予。

【0229】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及抗 TIGIT 抗體，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗，並且抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週 600 mg 之固定劑量投予，並且其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0230】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗及阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗以及固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗。

【0231】於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗於製造用於治療患有ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及阿托珠單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗，並且阿托珠單抗以每四週 1680 mg 之固定劑量投予。

【0232】於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗於製造用於治療患有ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及替拉哥侖單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗，並且替拉哥侖單抗以每三週 600 mg 之固定劑量投予。

【0233】於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗於製造用於治療患有ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，

其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及抗 TIGIT 抗體，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗，並且抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週 420 mg 之固定劑量投予，並且其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0234】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗及阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 420 mg 的替拉哥侖單抗以及固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗。

【0235】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及阿托珠單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 420 mg 的替拉哥侖單抗，並且阿托珠單抗以每三週 1200 mg 之固定劑量投予。

【0236】於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗於製造用於治療患有ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及替拉哥侖單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗，並且替拉哥侖單抗以每兩週 420 mg 之固定劑量投予。

【0237】於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗於製造用於治療患有ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及抗 TIGIT 抗體，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗，並且抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週 420 mg 之固定劑量投予，並且其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0238】於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗及阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例

如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 420 mg 的替拉哥侖單抗以及固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗。

【0239】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及阿托珠單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 420 mg 的替拉哥侖單抗，並且阿托珠單抗以每四週 1680 mg 之固定劑量投予。

【0240】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及替拉哥侖單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗，並且替拉哥侖單抗以每兩週 420 mg 之固定劑量投予。

【0241】於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗於製造用於治療患有ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及抗 TIGIT 抗體，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗，並且抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週 840 mg 之固定劑量投予，並且其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0242】於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗及阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 840 mg 的替拉哥侖單抗以及固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗。

【0243】於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期

ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及阿托珠單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 840 mg 的替拉哥侖單抗，並且阿托珠單抗以每三週 1200 mg 之固定劑量投予。

【0244】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及替拉哥侖單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗，並且替拉哥侖單抗以每四週 840 mg 之固定劑量投予。

【0245】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及抗 TIGIT 抗體，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗，並且抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週 840 mg 之固定劑量投予，並

且其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0246】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗及阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 840 mg 的替拉哥侖單抗以及固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗。

【0247】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及阿托珠單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 840 mg 的替拉哥侖單抗，並且阿托珠單抗以每兩週 840 mg 之固定劑量投予。

【0248】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗於製造用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期

ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物及替拉哥侖單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗，並且替拉哥侖單抗以每四週 840 mg 之固定劑量投予。

【0249】*A.PD-L1 選擇*

【0250】於本文揭示之任意方法、用途或使用之組成物的一些情況下，受試者患有經 PD-L1 選擇之 ESCC 腫瘤 (例如，具有可偵檢之 PD-L1 表現量 (例如，蛋白質表現量或核酸表現量) 的 ESCC 腫瘤。於一些情況下，經 PD-L1 選擇之腫瘤為 ESCC 腫瘤，其已藉由免疫組織化學 (IHC) 檢定法確定具有至少 1% (例如，至少 10%) 的 PD-L1 陽性腫瘤相關免疫細胞 (TIC) 評分。於一些情況下，TIC 評分為從 1% 到 99% (例如，從 2% 到 98%、從 3% 到 97%、從 4% 到 96%、從 5% 到 95%、從 10% 到 90%、從 15% 到 85%、從 20% 到 80% 或 25% 到 75%，例如，從 1% 到 10% (例如，從 1% 到 5% (例如，從 1% 到 2%、從 2% 到 3%、從 3% 到 4% 或從 4% 到 5%) 或從 5% 到 10% (例如，從 5% 到 6%、從 6% 到 7%、從 7% 到 8%、從 8% 到 9% 或從 9% 到 10%))、從 10% 到 20% (例如，從 10% 到 15% (例如，從 10% 到 11%、從 11% 到 12%、從 12% 到 13%、從 13% 到 14% 或從 14% 到 15%) 或從 15% 到 20% (例如，從 15% 到 16%、從 16% 到 17%、從 17% 到 18%、從 18% 到 19% 或從 19% 到 20%)) 或大於 20%)。於一些情況下，TIC 評分小於 10% (例如，從 1% 到 10%、從 2% 到 10%、從 3% 到 10%、從 4% 到 10%、從 5% 到 10%、從 6% 到 10%、從 7% 到 10%、從 8% 到 10% 或從 9% 到 10%)。於一些情況下，TIC 評分小於 20% (例如，從 1% 到 20%、從 2% 到 20%、從 3% 到 20%、從 4% 到 20%、從 5%

到 20%、從 6% 到 20%、從 7% 到 20%、從 8% 到 20%、從 9% 到 20%、從 10% 到 20%、從 11% 到 20%、從 12% 到 20%、從 13% 到 20%、從 14% 到 20%、從 15% 到 20%、從 16% 到 20%、從 17% 到 20%、從 18% 到 20% 或從 19% 到 20%)。

【0251】 於一些情況下，IHC 檢定法為 pharmDX 22C3 檢定法，並且 ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10 (例如，大於或等於 15；大於或等於 20；大於或等於 25；大於或等於 30；大於或等於 40；大於或等於 45；或大於或等於 50) 之綜合陽性評分 (CPS)。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 1% 之腫瘤比例評分 (TPS)。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 50% 之 TPS。

【0252】 於一些情況下，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP142 或 28-8。於一些情況下，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP142 (例如，Ventana SP142 IHC 檢定法)。於一些情況下，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 28-8 (例如，pharmDx 28-8 IHC 檢定法)。

【0253】 於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定具有大於或等於腫瘤樣本中腫瘤細胞的 1% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定具有大於或等於腫瘤樣本中腫瘤細胞的 1% 且小於 5% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定具有大於或等於腫瘤樣本中腫瘤細胞的 5% 且小於 50% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定具有大於或等於腫瘤樣本中腫瘤細胞的 50% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定具有在腫瘤浸潤免疫細胞中佔腫瘤樣本的大於或等於 1% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定具有在腫瘤浸潤免疫細胞中佔腫瘤樣本的大於或等於 1% 且小於 5% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定

具有在腫瘤浸潤免疫細胞中佔腫瘤樣本的大於或等於 5% 且小於 10% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定具有在腫瘤浸潤免疫細胞中佔腫瘤樣本的大於或等於 10% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。

【0254】 於一些情況下，在本文所述之任意方法、用途或所用組成物中，獲自個體之腫瘤樣本具有可偵檢的 PD-L1 之核酸表現量。於一些情況下，可偵檢的 PD-L1 之核酸表現量已藉由 RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多重 qPCR 或 RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY 技術、ISH 或其組合來確定。於一些情況下，樣本選自由下列所組成之群組：組織樣本、全血樣本、血清樣本和血漿樣本。於一些情況下，組織樣本為腫瘤樣本。於一些情況下，腫瘤樣本包含腫瘤浸潤免疫細胞、腫瘤細胞、基質細胞及其任意組合。

【0255】 B.對二線療法之反應

【0256】 於本文所揭示的方法之任意者的一些實施例中，可以藉由一種或多種措施來表徵受試者或受試者群體對於療法之反應。於一些實施例中，該治療產生完全緩解或部分緩解。

【0257】 於一些情況下，該治療例如與使用 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比或與使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體之疾病無惡化存活期增加。例如，使用 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療例如與使用 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比或與使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，可以使得受試者或受試者群體之疾病無惡化存活期增加。於一些實施例中，該治療與不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體之 PFS 增加。於一些實施例中，該治療將受試者或受試者群體的 PFS 延長至少約 4 個月或約 8 個月。於一些實施例中，PFS 之增加為約 4 個月或更久 (例

如，約 4.5 個月或更久、約 5.0 個月或更久、約 5.5 個月或更久、約 6.0 個月或更久、約 6.5 個月或更久、約 7.0 個月或更久、約 7.5 個月或更久、約 8.0 個月或更久、約 8.5 個月或更久、約 9.0 個月或更久、約 9.5 個月或更久、約 10 個月或更久、約 11 個月或更久、約 11.5 個月或更久、約 12 個月或更久、約 12.5 個月或更久、約 13 個月或更久、約 13.5 個月或更久、約 14 個月或更久、約 14.5 個月或更久、約 15 個月或更久、約 15.5 個月或更久、約 16 個月或更久、約 16.5 個月或更久、約 17 個月或更久、約 17.5 個月或更久、約 18 個月或更久、約 18.5 個月或更久、約 19 個月或更久、約 19.5 個月或更久、或約 20 個月或更久)。於一些實施例中，PFS 之增加為約 8 個月或更久 (例如，約 8.5 個月或更久、約 9 個月或更久、約 9.5 個月或更久、約 10 個月或更久、約 10.5 個月或更久、約 11 個月或更久、約 11.5 個月或更久、約 12 個月或更久、約 12.5 個月或更久、約 13 個月或更久、約 13.5 個月或更久、約 14 個月或更久、約 14.5 個月或更久、約 15 個月或更久、約 15.5 個月或更久、約 16 個月或更久、約 16.5 個月或更久、約 17 個月或更久、約 17.5 個月或更久、約 18 個月或更久、約 18.5 個月或更久、約 19 個月或更久、約 19.5 個月或更久、或約 20 個月或更久)。於一些實施例中，PFS 之增加為 4 至 8 個月 (例如，約 4 個月、約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、約 6 個月、約 6.5 個月、約 7 個月、約 7.5 個月或約 8 個月)。於一些實施例中，該治療使得受試者群體的中位 PFS 為約 15 個月至約 23 個月。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 使得中位 PFS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 治療開始後至少約 15 個月或更久 (例如，約 15.5 個月、約 16 個月、約 16.5 個月、約 17 個月、約 17.5 個月、約 18 個月或約 18.5 個月)。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單

抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 使得中位 PFS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 治療開始後至少約 19 個月或更久 (例如，約 19.5 個月、約 20 個月、約 20.5 個月、約 21 個月、約 21.5 個月、約 22 個月、約 22.5 個月、約 23 個月、約 23.5 個月、約 24 個月、約 25 個月、約 26 個月、約 27 個月、約 28 個月、約 29 個月、約 30 個月、約 31 個月、約 32 個月、約 33 個月、約 34 個月、約 35 個月、約 36 個月或更久)。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 使得中位 PFS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 治療開始後介於 19 個月與 60 個月之間 (例如，介於 20 個月與 60 個月之間、介於 25 個月與 60 個月之間、介於 30 個月與 60 個月之間、介於 35 個月與 60 個月之間、介於 40 個月與 60 個月之間、介於 45 個月與 60 個月之間、介於 50 個月與 60 個月之間或介於 55 個月與 60 個月之間)。

【0258】 於一些情況下，該治療例如與使用 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比或與使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體之總存活期增加。例如，使用 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療例如與使用 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比或與使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，可以使得受試者或受試者群體之總存活期增加。於一些實施例中，該治療與不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體之 OS 增加。於一些實施例中，該治療將受試者或受試者群體的 OS 延長至少約 7 個月或約 12 個月。於一些實施例中，OS 之增加為約 7 個月或更久 (例如，約 7.0 個月或更久、約 7.5 個月或更久、約 8.0 個月或更久、約 8.5 個月或更久、約 9.0 個月或

更久、約 9.5 個月或更久、約 10 個月或更久、約 11 個月或更久、約 11.5 個月或更久、約 12 個月或更久、約 12.5 個月或更久、約 13 個月或更久、約 13.5 個月或更久、約 14 個月或更久、約 14.5 個月或更久、約 15 個月或更久、約 15.5 個月或更久、約 16 個月或更久、約 16.5 個月或更久、約 17 個月或更久、約 17.5 個月或更久、約 18 個月或更久、約 18.5 個月或更久、約 19 個月或更久、約 19.5 個月或更久、或約 20 個月或更久)。於一些實施例中，OS 之增加為約 12 個月或更久 (例如，約 12.5 個月或更久、約 13 個月或更久、約 13.5 個月或更久、約 14 個月或更久、約 14.5 個月或更久、約 15 個月或更久、約 15.5 個月或更久、約 16 個月或更久、約 16.5 個月或更久、約 17 個月或更久、約 17.5 個月或更久、約 18 個月或更久、約 18.5 個月或更久、約 19 個月或更久、約 19.5 個月或更久、或約 20 個月或更久)。於一些實施例中，OS 之增加為約 4 至 6 個月 (例如，約 4 個月、約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月或約 6 個月)。於一些實施例中，該治療使得受試者群體的中位 OS 為約 24 個月至約 36 個月。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 使得中位 OS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 治療開始後至少約 24 個月或更久 (例如，約 24.5 個月、約 25 個月、約 25.5 個月、約 26 個月、約 26.5 個月、約 27 個月、約 27.5 個月、約 28 個月、約 28.5 個月、約 29 個月、約 29.5 個月、約 30 個月或約 30.5 個月)。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 使得中位 OS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 治療開始後至少約 31 個月 (例如，約 31.5 個月、約 32 個月、約 32.5 個月、約 33 個月、約 33.5 個月、約 34 個月、約 34.5 個月、約 35 個月、約 35.5 個月、約 36 個月、

約 36.5 個月、約 37 個月、約 37.5 個月、約 38 個月、約 38.5 個月、約 39 個月、約 39.5 個月、約 40 個月或更久)。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 使得中位 OS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 治療開始後介於 31 個月與 60 個月之間 (例如，介於 32 個月與 60 個月之間、介於 33 個月與 60 個月之間、介於 34 個月與 60 個月之間、介於 35 個月與 60 個月之間、介於 36 個月與 60 個月之間、介於 37 個月與 60 個月之間、介於 38 個月與 60 個月之間、介於 39 個月與 60 個月之間、介於 40 個月與 60 個月之間、介於 41 個月與 60 個月之間、介於 42 個月與 60 個月之間、介於 43 個月與 60 個月之間、介於 44 個月與 60 個月之間、介於 45 個月與 60 個月之間、介於 46 個月與 60 個月之間、介於 47 個月與 60 個月之間、介於 48 個月與 60 個月之間、介於 49 個月與 60 個月之間、介於 50 個月與 60 個月之間、介於 51 個月與 60 個月之間、介於 52 個月與 60 個月之間、介於 53 個月與 60 個月之間、介於 54 個月與 60 個月之間、介於 55 個月與 60 個月之間、介於 56 個月與 60 個月之間、介於 57 個月與 60 個月之間、介於 58 個月與 60 個月之間、或介於 59 個月與 60 個月之間)。於一些情況下，該治療與使用 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比或與使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體的客觀緩解持續時間 (DOR) 增加。於一些情況下，該治療與不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體之 DOR 增加。於一些實施例中，該治療與不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體之 DOR 增加。於一些實施例中，DOR 增加約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個

月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月、約 24 個月或更久。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如替拉哥侖單抗) 和 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如阿托珠單抗) 使得中位 DOR 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如替拉哥侖單抗) 和 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如阿托珠單抗) 治療開始後至少約 4 個月或更久 (例如約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月、約 24 個月或更久)。

【0259】 受試者或受試者群體之疾病無惡化存活期可根據 RECIST v1.1 標準行量測，如 Eisenhauer 等人, *Eur. J. Cancer*. 2009, 45:228-47 中所揭示。於一些實施例中，PFS 為根據 RECIST v1.1 標準所確定之從治療開始到首次發生疾病惡化之間的時間段。於一些實施例中，PFS 係指從治療開始到死亡的時間。

【0260】 <u>用於二線療法之示例性抗 **TIGIT** 拮抗劑抗體及 **PD-1** 軸結合拮抗劑</u>

【0261】 本文中揭示，根據本發明之方法、用途及使用的組成物，可用於治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 的受試者或受試者群體 (例如，人) 的示例性抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 抗體)。特別地，以下示例性抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 抗體) 可用於治療先前已接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療的受試者。

【0262】 *A.抗 TIGIT 拮抗劑抗體*

【0263】本發明提供可用於治療受試者 (例如，人) 之 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體。

【0264】於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗(CAS 登記號：1918185-84-8)。替拉哥侖單抗 (Genentech) 也稱爲 MTIG7192A。

【0265】於某些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包括選自以下項之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及/或 (f) HVR-L3，其包含 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列，或上述 HVR 中之一者或多者的組合以及與 SEQ ID NO: 1-6 中任一項具有至少約 90% 序列同一性 (例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 的一種或多種變異體。

【0266】於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體可包含：(a) HVR-H1，其包含 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含

QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有：VH 結構域，其包含序列 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGK TYYRFKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTT YDLLAGPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 17) 或與該序列具有至少約 90% 序列同一性 (例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 之胺基酸序列、或序列 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGK TYYRFKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTT YDLLAGPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 18) 或與該序列具有至少約 90% 序列同一性 (例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 之胺基酸序列；及/或 VL 結構域，其包含序列 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPNL LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFG PGTKVEIK (SEQ ID NO: 19) 或與該序列具有至少約 90% 序列同一性 (例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 之胺基酸序列。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有：VH 結構域，其包含序列 SEQ ID NO: 17 或與該序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性) 之胺基酸序列；及/或 VL 結構域，其包含序列 SEQ ID NO: 19 或與該序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性) 之胺基酸序列。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有：VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及 VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有：VH 結構域，其包

含序列 SEQ ID NO: 18 或與該序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性) 之胺基酸序列；及/或 VL 結構域，其包含序列 SEQ ID NO: 19 或與該序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性) 之胺基酸序列。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有：VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。

【0267】 於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包括重鏈和輕鏈序列，其中：(a) 重鏈包含胺基酸序列：

EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGK
TYYRFKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTT
YDLLAGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 33)；並且 (b) 輕鏈包含胺基酸序列：

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPNL
LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFG
PGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 34)。

【0268】於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈變異區骨架區 (FR) 中之至少一者、兩者、三者或四者：FR-L1，其包含 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7) 之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8) 之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；及/或 FR-L4，其包含 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列，或上述 FR 中之一者或多者的組合以及與 SEQ ID NO: 7-10 中任一項具有至少約 90% 序列同一性 (例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 的一種或多種變異體。於一些情況下，例如抗體進一步包含：FR-L1，其包含 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7) 之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8) 之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；和 FR-L4，其包含 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列。

【0269】於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈變異區 FR 中之至少一者、兩者、三者或四者：FR-H1，其包含 X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列，其中，X_1 為 E 或 Q；FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及/或 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列，或上述 FR 中之一者或多者的組合以及與 SEQ ID NO: 11-14 中任一項具有至少約 90% 序列同一性 (例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 的一種或多種變異體。抗 TIGIT 拮抗劑抗體可進一步包括，例如，以下重鏈變異區 FR 中之至少一

者、兩者、三者或四者：FR-H1，其包含 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 15) 之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及/或 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列，或上述 FR 中之一者或多者的組合以及與 SEQ ID NO: 12-15 中任一項具有至少約 90% 序列同一性 (例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 的一種或多種變異體。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：FR-H1，其包含 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 15) 之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；和 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。於另一情況下，例如，抗 TIGIT 拮抗劑抗體可進一步包括以下重鏈變異區 FR 中之至少一者、兩者、三者或四者：FR-H1，其包含 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 16) 之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及/或 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列，或上述 FR 中之一者或多者的組合以及與 SEQ ID NO: 12-14 及 16 中任一項具有至少約 90% 序列同一性 (例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 的一種或多種變異體。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：FR-H1，其包含 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 16) 之胺基酸序列；

FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；和 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【0270】於另一態樣，提供了抗 TIGIT 拮抗劑抗體，其中，抗體包含如上文所提供之任何實例中的 VH 以及如上文所提供之任何實例中的 VL，其中，恆定域序列中的一個或兩個均包括轉譯後修飾。

【0271】於一些情況下，上述抗 TIGIT 拮抗劑抗體中之任意一者均能夠與兔 TIGIT 以及人 TIGIT 結合。於一些情況下，上述抗 TIGIT 拮抗劑抗體中之任意一者能夠與人 TIGIT、食蟹獼猴 (cyno) TIGIT 兩者結合。於一些情況下，上述抗 TIGIT 拮抗劑抗體中之任意一者能夠與人 TIGIT、cyno TIGIT 和兔 TIGIT 結合。於一些情況下，上述抗 TIGIT 拮抗劑抗體中之任意一者能夠與人 TIGIT、cyno TIGIT 和兔 TIGIT 結合，但不與鼠 TIGIT 結合。

【0272】於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體與人 TIGIT 之結合的 K_D 為約 10 nM 或更低並且與 cyno TIGIT 之結合的 K_D 為約 10 nM 或更低 (例如，與人 TIGIT 之結合的 K_D 為約 0.1 nM 至約 1 nM 並且與 cyno TIGIT 之結合的 K_D 為約 0.5 nM 至約 1 nM，例如與人 TIGIT 之結合的 K_D 為約 0.1 nM 或更低並且與 cyno TIGIT 之結合的 K_D 為約 0.5 nM 或更低)。

【0273】於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體特異性結合 TIGIT 並抑制或阻斷 TIGIT 與脊髓灰白質炎病毒受體 (PVR) 之交互作用 (例如，拮抗劑抗體抑制 TIGIT 與 PVR 結合所媒介之細胞內訊息轉導)。於一些情況下，拮抗劑抗體抑制或阻斷人 TIGIT 與人 PVR 之結合，其 IC50 值為 10 nM 或更低 (例如，1 nM 至約 10 nM)。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體特異性結合 TIGIT 並抑制或阻斷 TIGIT 與 PVR 之交互作用，而不影響 PVR-CD226 之交互作用。於一

些情況下，拮抗劑抗體抑制或阻斷 cyno TIGIT 與 cyno PVR 之結合，其 IC50 值為 50 nM 或更低 (例如，1 nM 至約 50 nM，例如 1 nM 至約 5 nM)。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體抑制及/或阻斷 CD226 與 TIGIT 之交互作用。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體抑制及/或阻斷 TIGIT 破壞 CD226 同源二聚化作用的能力。

【0274】 於一些情況下，本文所述之方法或用途可包括使用或投予經單離之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，該抗體與上述抗 TIGIT 拮抗劑抗體中之任意一者競爭與 TIGIT 之結合。例如，該方法可包括投予經單離之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，該抗體與具有以下六個 HVR 之抗 TIGIT 拮抗劑抗體競爭與 TIGIT 之結合：(a) HVR-H1，其包含 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；和 (f) HVR-L3，其包含 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。本文所述之方法還可包括投予經單離之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，該抗體與上述抗 TIGIT 拮抗劑抗體結合相同的抗原決定位。

【0275】 於一些態樣中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為具有完整的 Fc 媒介之效應子功能的抗體 (例如，替拉哥侖單抗、韋伯托利單抗 (vibostolimab)、依替利單抗 (etigilimab)、EOS084448 或 TJ-T6) 或具有增強的效應子功能的抗體 (例如，SGN-TGT)。

【0276】 於其他態樣中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為缺乏 Fc 媒介之效應子功能的抗體 (例如，東瓦納利單抗 (domvanalimab)、BMS-986207、ASP8374 或 COM902)。

【0277】 於一些態樣中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 IgG1 類抗體，例如，替拉哥侖單抗，韋伯托利單抗、東瓦納利單抗、BMS-986207、依替利單抗、BGB-A1217、SGN-TGT、EOS084448 (EOS-448)、TJ-T6 或 AB308。

【0278】 於其他態樣中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 IgG4 類抗體，例如，ASP8374 或 COM902。

【0279】 可用於本發明的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)，包括含有此類抗體之組成物，可以與 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，PD-L1 結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體，例如，阿托珠單抗)、PD-1 結合拮抗劑 (例如，抗 PD-1 拮抗劑抗體，例如，帕博利珠單抗) 及 PD-L2 結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L2 拮抗劑抗體)) 聯合使用。

【0280】 於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體起到抑制 TIGIT 訊息轉導的作用。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體抑制 TIGIT 與其結合配偶體之結合。示例性之 TIGIT 結合配偶體包括 CD155 (PVR)、CD112 (PVRL2 或 Nectin-2) 及 CD113 (PVRL3 或 Nectin-3)。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體能夠抑制 TIGIT 與 CD155 之間的結合。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體可以抑制 TIGIT 與 CD112 之間的結合。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體抑制 TIGIT 與 CD113 之間的結合。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體抑制免疫細胞中 TIGIT 媒介的細胞訊息轉導。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體藉由消耗調節性 T 細胞 (例如，當與 FcγR 結合時) 而抑制 TIGIT。

【0281】 於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體為單株抗體。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體為抗體片段，其選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及 $(Fab')_2$ 片段。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體為人源化抗體。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體為人抗體。於一些實施例中，本文所揭示之抗

TIGIT 抗體與人 TIGIT 結合。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 Fc 融合蛋白質。

【0282】 於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體選自由下列所組成之群組：替拉哥侖單抗 (MTIG7192A、RG6058 或 RO7092284)、韋伯托利單抗 (MK-7684)、ASP8374 (PTZ-201)、EOS884448 (EOS-448)、SEA-TGT (SGN-TGT)、BGB-A1217、BMS-986207 (ONO-4686)、COM902 (CGEN-15137)、IBI939、東瓦納利單抗 (AB154)、M6223、AB308、AB154、TJ-T6、MG1131、NB6253、HLX301、HLX53、SL-9258 (TIGIT-Fc-LIGHT)、STW264 及 YBL-012。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體選自由下列所組成之群組：替拉哥侖單抗 (MTIG7192A、RG6058 或 RO7092284)、韋伯托利單抗 (MK-7684)、ASP8374 (PTZ-201)、EOS-448 及 SEA-TGT (SGN-TGT)。抗 TIGIT 抗體可為替拉哥侖單抗 (MTIG7192A，RG6058 或 RO7092284)。

【0283】 可用於本文所揭露之方法之抗 TIGIT 抗體的非限制性實例及其製造方法揭示於 PCT 公開第 WO2018183889A1 號、第 WO2019129261A1 號、第 WO2016106302A9 號、第 WO2018033798A1 號、第 WO2020020281A1 號、第 WO2019023504A1 號、第 WO2017152088A1 號、第 WO2016028656A1 號、第 WO2017030823A2 號、第 WO2018204405A1 號、第 WO2019152574A1 號及第 WO2020041541A2 號；美國專利第 US 10,189,902 號、第 US 10,213,505 號、第 US 10,124,061 號、第 US 10,537,633 號及第 US 10,618,958 號；及美國專利公開第 2020/0095324 號、第 2019/0112375 號、第 2018/0371083 號及第 2020/0062859 號中，這些文獻全文各自以引用方式併入本文。可用於本文所揭露之方法之抗 TIGIT 抗體的其他非限制性實例及其製造方法揭示於 PCT 公開第 WO2018204363A1 號、第 WO2018047139A1 號、第 WO2019175799A2 號、第 WO2018022946A1 號、第 WO2015143343A2 號、第 WO2018218056A1 號、

第 WO2019232484A1 號、第 WO2019079777A1 號、第 WO2018128939A1 號、第 WO2017196867A1 號、第 WO2019154415A1 號、第 WO2019062832A1 號、第 WO2018234793A3 號、第 WO2018102536A1 號、第 WO2019137548A1 號、第 WO2019129221A1 號、第 WO2018102746A1 號、第 WO2018160704A9 號、第 WO2020041541A2 號、第 WO2019094637A9 號、第 WO2017037707A1 號、第 WO2019168382A1 號、第 WO2006124667A3 號、第 WO2017021526A1 號、第 WO2017184619A2 號、第 WO2017048824A1 號、第 WO2019032619A9 號、第 WO2018157162A1 號、第 WO2020176718A1 號、第 WO2020047329A1 號、第 WO2020047329A1 號、第 WO2018220446A9 號；美國專利第 US 9,617,338 號、第 US 9,567,399 號、第 US 10,604,576 號及第 US 9,994,637 號；及美國專利公開第 US 2018/0355040 號、第 US 2019/0175654 號、第 US 2019/0040154 號、第 US 2019/0382477 號、第 US 2019/0010246 號、第 US 2020/0164071 號、第 US 2020/0131267 號、第 US 2019/0338032 號、第 US 2019/0330351 號、第 US 2019/0202917 號、第 US 2019/0284269 號、第 US 2018/0155422 號、第 US 2020/0040082 號、第 US 2019/0263909 號、第 US 2018/0185480 號、第 US 2019/0375843 號、第 US 2017/0037133 號、第 US 2019/0077869 號、第 US 2019/0367579 號、第 US 2020/0222503 號、第 US 2020/0283496 號、第 CN109734806A 號及第 CN110818795A 號中，這些文獻全文各自以引用方式併入本文。

【0284】 可用於本文所揭露之方法中的抗 TIGIT 抗體包括 ASP8374 (PTZ-201)、BGB-A1217、BMS-986207 (ONO-4686)、COM902 (CGEN-15137)、M6223、IBI939、EOS-448、東瓦納利單抗 (AB154)、韋伯托利單抗 (MK-7684) 及 SEA-TGT (SGN-TGT)。可用於本文所揭露之方法中的其他抗 TIGIT 抗體包括 AGEN1307；AGEN1777；抗體殖株 pab2197 及 pab2196 (艾吉納斯公司

(Agenus Inc.))；抗體殖株 TBB8、TDC8、3TB3、5TB10 及 D1Y1A (安徽安科生物工程 (集團) 股份有限公司)、抗體殖株 MAB1、MAB2、MAB3、MAB4、MAB5、MAB6、MAB 7、MAB8、MAB9、MAB 10、MAB 11、MAB 12、MAB13、MAB 14、MAB 15、MAB 16、MAB 17、MAB 18、MAB19、MAB20、MAB21 (安斯泰來製藥 (Astellas Pharma/Potenza Therapeutics))、抗體殖株 hu1217-1-1 及 hu1217-2-2 (BeiGene)、抗體殖株 4D4 及 19G (布里罕及婦女醫院 (Brigham & Women's Hospital))、抗體殖株 11G11、10D7、15A6、22G2、TIGIT G2a 及 TIGIT G1 D265A，包括具有經修飾之重鏈恆定區的此類抗體 (百時美施貴寶 (Bristol-Myers Squibb))；抗體殖株 10A7、CPA.9.086、CPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P) 及 CHA.9.547.13.H4(S241P) (康普金 (Compugen))；抗 PVRIG/抗 TIGIT 雙特異性抗體 (康普金)、抗體殖株 315293、328189、350426、326504 及 331672 (弗雷德哈欽森癌症研究中心 (Fred Hutchinson Cancer Research Center))；抗體殖株 T-01、T-02、T-03、T-04、T-05、T-06、T-07、T-08、T-09、及 T-10 (Gensun 生物製藥公司)；抗體殖株 1H6、2B11、3A10、4A5、4A9、4H5、6A2、6B7、7F4、8E1、8G3、9F4、9G6、10C1、10F10、11G4、12B7、12C8、15E9、16C11、16D6 及 16E10 (合肥瑞達免疫藥物研究所有限公司)；抗體殖株 h3C5H1、h3C5H2、h3C5H3、h3C5H4、h3C5H3-1、h3C5H3-2、h3C5H3-3、h3C5L1 及 h3C5L2 (IGM 生物科學公司)；抗體殖株 90D9、101E1、116H8、118A12、131A12、143B6、167F7、221F11、222H4、327C9、342A9、344F2、349H6 及 350D10 (I-Mab 生物製藥)；抗體殖株 ADI-27238、ADI-30263、ADI-30267、ADI-30268、ADI-27243、ADI-30302、ADI-30336、ADI-27278、ADI-30193、ADI-30296、ADI-27291、ADI-30283、ADI-30286、ADI-30288、ADI27297、ADI-30272、ADI-30278、ADI-27301、ADI-30306 及 ADI-30311 (信

達生物公司 (Innovent Biologics, Inc.))；抗體殖株 26518、29478、26452、29487、29489、31282、26486、29494、29499、26521、29513、26493、29520、29523、29527、31288、32919、32931、26432 及 32959 (iTeos Therapeutics)；抗體殖株 m1707、m1708、m1709、m1710、m1711、h1707、h1708、h1709、h1710 及 h1711 (江蘇恆瑞醫藥股份有限公司)；抗體殖株 TIG1、TIG2 及 TIG3 (JN 生物科學有限公司)；抗體殖株 (例如，KY01、KY02、KY03、KY04、KY05、KY06、KY07、KY08、KY09、KY10、K11、K12、K13、K14、K15、K16、K17、K18、K19、K20、K21、K22、K23 Kymab TIGIT (抗體 2) 及 Tool TIGIT (抗體 4) (Kymab 有限公司)；具有 1D05 (抗 PD-L1) 原生變異結構域及 Kymab TIGIT 抗原結合位 (ABS) 結構域的雙特異性抗體 1D05/內部抗 TIGIT (雙特異性 1)、具有 Kymab TIGIT 原生變異結構域及 1D05 ABS 結構域的內部抗 TIGIT/1D05 (雙特異性 2)、具有 Toon 抗 TIGIT 原生變異結構域及 Tool 抗 PD-L1 ABS 結構域的 Tool 抗 TIGIT/Tool 抗 PD-L1 (雙特異性 3)、具有 Tool 抗 PD-L1 原生變異結構域及 Tool 抗 TIGIT ABS 結構域的 Tool 抗 PD-L1/Tool 抗 TIGIT (雙特異性 4) (Kymab 有限公司)；抗體殖株及無性生殖性變異體 14D7、26B10、Hu14D7、Hu26B10、14A6、Hu14A6、28H5、31C6、Hu31C6、25G10、MBS43、37D10、18G10、11A11、c18G10 及 LB155.14A6.G2.A8 (默克公司 (Merck))；依替利單抗 (OMP-313M32) (梅雷奧生物製藥 (Mereo BioPharma))；抗體殖株 64G1E9B4、100C4E7D11、83G5H11C12、92E9D4B4、104G12E12G2、121C2F10B5、128E3F10F3F2、70A11A8E6、11D8E124A、16F10H12C11、8F2D8E7、48B5G4E12、139E2C2D2、128E3G7F5、AS19584、AS19852、AS19858、AS19886、AS19887、AS19888、AS20160、AS19584VH26、AS19584VH29、AS19584VH30、AS19584VH31、AS19886VH5、AS19886VH8、

AS19886VH9、AS19886VH10、AS19886VH19、AS19886VH20、AS19584VH28-Fc、AS19886VH5-Fc、AS19886VH8-Fc、AS19584-Fc 及 AS19886-Fc (南京傳奇生物科技有限公司)；抗體殖株 ARE 殖株：Ab58、Ab69、Ab75、Ab133、Ab177、Ab122、Ab86、Ab180、Ab83、Ab26、Ab20、Ab147、Ab12、Ab66、Ab176、Ab96、Ab123、Ab109、Ab149、Ab34、Ab61、Ab64、Ab105、Ab108、Ab178、Ab166、Ab29、Ab135、Ab171、Ab194、Ab184、Ab164、Ab183、Ab158、Ab55、Ab136、Ab39、Ab159、Ab151、Ab139、Ab107、Ab36、Ab193、Ab115、Ab106、Ab13f8、Ab127、Ab165、Ab155、Ab19、Ab6、Ab187、Ab179、Ab65、Ab114、Ab102、Ab94、Ab163、Ab110、Ab80、Ab92、Ab117、Ab162、Ab121、Ab195、Ab84、Ab161、Ab198、Ab24、Ab98、Ab116、Ab174、Ab196、Ab51、Ab91、Ab185、Ab23、Ab7、Ab95、Ab100、Ab140、Ab145、Ab150、Ab168、Ab54、Ab77、Ab43、Ab160、Ab82、Ab189、Ab17、Ab103、Ab18、Ab130、Ab132、Ab134、Ab144；ARG 殖株：Ab2、Ab47、Ab49、Ab31、Ab53、Ab40、Ab5、Ab9、Ab48、Ab4、Ab10、Ab37、Ab33、Ab42、Ab45；ARV 殖株：Ab44、Ab97、Ab81、Ab188、Ab186、Ab62、Ab57、Ab192、Ab73、Ab60、Ab28、Ab32、Ab78、Ab14、Ab152、Ab72、Ab137、Ab128、Ab169、Ab87、Ab74、Ab172、Ab153、Ab120、Ab13、Ab113、Ab16、Ab56、Ab129、Ab50、Ab90、Ab99、Ab3、Ab148、Ab124、Ab22、Ab41、Ab119、Ab157、Ab27、Ab15、Ab191、Ab190、Ab79、Ab181、Ab146、Ab167、Ab88、Ab199、Ab71、Ab85、Ab59、Ab141、Ab68、Ab143、Ab46、Ab197、Ab175、Ab156、Ab63、Ab11、Ab182、Ab89、Ab8、Ab101、Ab25、Ab154、Ab21、Ab111、Ab118、Ab173、Ab38、Ab76、Ab131、Ab1、Ab67、Ab70、Ab170、Ab30、Ab93、Ab142、Ab104、Ab112、Ab35、Ab126 及

Ab125 (瑞格爾製藥公司 (Rigel Pharmaceuticals, Inc.))；CASC-674 (西雅圖遺傳學公司 (Seattle Genetics))；抗體殖株 2、2C、3、5、13、13A、13B、13C、13D、14、16、16C、16D、16E、18、21、22、25、25A、25B、25C、25D、25E、27、54、13 IgG2a 無岩藻糖基化、13 hIgG1 野生型及 13 LALA-PG (西雅圖遺傳學公司)；JS006 (上海君實生物科技有限公司)；抗 TIGIT Fc 抗體及雙特異性抗體 PD1 x TIGIT (Xencor)、抗體殖株 VSIG9#1 (Vsig9.01) 及 d 258-CS1#4 (#4) (希伯來大學有限公司伊鬆研究發展公司 (Yissum Research Development Company of The Hebrew University Of Jerusalem Ltd.))；YH29143 (宇瀚有限公司 (Yuhan Co, Ltd.))；抗體殖株 S02、S03、S04、S05、S06、S11、S12、S14、S19、S32、S39、S43、S62、S64、F01、F02、F03、F04、32D7、101H3、10A7 及 1F4 (宇瀚有限公司)；抗 zB7R1 殖株 318.4.1.1 (E9310)、318.28.2.1 (E9296)、318.39.1.1 (E9311)、318.59.3.1 (E9400) 及 318.77.1.10 (ZymoGenetics 公司)。

【0285】 於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體選自由下列所組成之群組：替拉哥侖單抗、ASP8374 (PTZ-201)、BGB-A1217、BMS-986207 (ONO-4686)、COM902 (CGEN-15137)、M6223、IBI939、EOS884448 (EOS-448)、東瓦納利單抗 (AB154)、韋伯托利單抗 (MK-7684) 及 SEA-TGT (SGN-TGT)。ASP874 (PTZ-201) 為揭示於 PCT 公開第 WO2018183889A1 號及美國專利公開第 2020/0095324 號中之抗 TIGIT 單株抗體。BGB-A1217 為如 PCT 公開第 WO2019129261A1 號中所揭示之抗 TIGIT 抗體。BMS-986207 (ONO-4686) 為如 PCT 公開第 WO2016106302A9 號、美國專利第 10,189,902 號及美國專利公開第 2019/0112375 號中所揭示之抗 TIGIT 抗體。COM902 (CGEN-15137) 為如 PCT 公開第 WO2018033798A1 號及美國專利第 10,213,505 號及第 10,124,061 號中所揭示之抗 TIGIT 抗體。IBI939 為如 PCT 公開第 WO2020020281A1 號中

所揭示之抗 TIGIT 抗體。EOS884448 (EOS-448) 為揭示於 PCT 公開第 WO2019023504A1 號中之抗 TIGIT 抗體。東瓦納利單抗 (AB154) 為如 PCT 公開第 WO2017152088A1 號及美國專利第 10,537,633 號中所揭示之抗 TIGIT 單株抗體。韋伯托利單抗 (MK-7684) 為揭示於 PCT 公開第 WO2016028656A1 號、第 WO2017030823A2 號、第 WO2018204405A1 號及/或第 WO2019152574A1 號、美國專利第 10,618,958 號及美國專利公開第 2018/0371083 號中之抗 TIGIT 抗體。SEA-TGT (SGN-TGT) 為如 PCT 公開第 WO2020041541A2 號及美國專利公開第 2020/0062859 號中所揭示之抗 TIGIT 抗體。

【0286】 於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗 (CAS 登記號：1918185-84-8)。替拉哥侖單抗 (基因泰克公司 (Genentech)) 也稱爲 MTIG7192A、RG6058 或 RO7092284。替拉哥侖單抗為揭示於 PCT 公開第 WO2003072305A8 號、第 WO2004024068A3 號、第 WO2004024072A3 號、第 WO2009126688A2 號、第 WO2015009856A2 號、第 WO2016011264A1 號、第 WO2016109546A2 號、第 WO2017053748A2 號及第 WO2019165434A1 號以及美國專利公開第 2017/0044256 號、第 2017/0037127 號、第 2017/0145093 號、第 2017/260594 號、第 2017/0088613 號、第 2018/0186875 號、第 2019/0119376 號以及美國專利第 US9873740B2 號、第 US10626174B2 號、第 US10611836B2 號、第 US9499596B2 號、第 US8431350B2 號、第 US10047158B2 號及第 US10017572B2 號中之抗 TIGIT 拮抗劑單株抗體。

【0287】 於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體包含本文所揭露的抗 TIGIT 抗體之任意者的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個互補決定區 (CDR)。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體包含本文所揭露的抗 TIGIT 抗體之任意者的六個 CDR。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體包含選自由下列所組成之群組的任一

抗體的六個 CDR：替拉哥侖單抗、ASP8374 (PTZ-201)、BGB-A1217、BMS-986207 (ONO-4686)、COM902 (CGEN-15137)、M6223、IBI939、EOS884448 (EOS-448)、東瓦納利單抗 (AB154)、韋伯托利單抗 (MK-7684) 及 SEA-TGT (SGN-TGT)。

【0288】 於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體包含重鏈及輕鏈，其中，重鏈包含本文所揭露之任一抗 TIGIT 抗體的重鏈變異區 (VH) 序列，並且輕鏈包含相同抗體之輕鏈變異區 (VL)。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體包含選自由下列所組成之群組的抗 TIGIT 抗體的 VH 及 VL：替拉哥侖單抗、ASP8374 (PTZ-201)、BGB-A1217、BMS-986207 (ONO-4686)、COM902 (CGEN-15137)、M6223、IBI939、EOS884448 (EOS-448)、東瓦納利單抗 (AB154)、韋伯托利單抗 (MK-7684) 及 SEA-TGT (SGN-TGT)。

【0289】 於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體包含本文所揭露的抗 TIGIT 抗體之任意者的重鏈及輕鏈。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體包含選自由下列所組成之群組的抗 TIGIT 抗體的重鏈及輕鏈：替拉哥侖單抗、ASP8374 (PTZ-201)、BGB-A1217、BMS-986207 (ONO-4686)、COM902 (CGEN-15137)、M6223、IBI939、EOS884448 (EOS-448)、東瓦納利單抗 (AB154)、韋伯托利單抗 (MK-7684) 及 SEA-TGT (SGN-TGT)。

【0290】 於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (根據本文所揭示之實施例之任意者可單獨或組合結合如以下 C 部分所述的特徵之任意者。

【0291】 *B.PD-1 軸結合拮抗劑*

【0292】 本文提供用於治療受試者或受試者群體 (例如，人) 之 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB

期 ESCC)) 的方法，其包含向該受試者或受試者群體投予有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑。PD-1 軸結合拮抗劑包括 PD-L1 結合拮抗劑 (例如，PD-L1 拮抗劑抗體)、PD-1 結合拮抗劑 (例如，PD-1 拮抗劑抗體) 和 PD-2 結合拮抗劑 (例如，PD-L2 拮抗劑抗體)。

【0293】 於一些情況下，PD-1 軸結合拮抗劑為抑制 PD-L1 與其結合配偶體之結合的 PD-1 軸結合拮抗劑。於一個具體態樣中，PD-L1 結合配偶體為 PD-1 及/或 B7-1。於一些情況下，抗 PD-L1 拮抗劑抗體能夠抑制 PD-L1 和 PD-1 之間及/或 PD-L1 和 B7-1 之間的結合。

【0294】 於一些情況下，PD-1 軸結合拮抗劑為抗 PD-L1 抗體。

【0295】 於一些情況下，抗 PD-L1 抗體為阿托珠單抗 (CAS 登記號：1422185-06-5)。阿托珠單抗 (Genentech) 也稱爲 MPDL3280A。

【0296】 於一些情況下，抗 PD-L1 抗體 (例如阿托珠單抗) 包括選自以下項之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1 序列為 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20)；(b) HVR-H2 序列為 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21)；(c) HVR-H3 序列為 RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22), (d) HVR-L1 序列為 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23)；(e) HVR-L2 序列為 SASFLYS (SEQ ID NO: 24)；且 (f) HVR-L3 序列為 QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25)。

【0297】 於一些情況下，抗 PD-L1 抗體 (例如阿托珠單抗) 包含重鏈和輕鏈序列，其中：(a) 重鏈變異 (VH) 區序列包含胺基酸序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 26)；並且 (b) 輕鏈變異 (VL) 區序列包含胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF
LYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEI
KR (SEQ ID NO: 27)。

【0298】 於一些情況下，抗 PD-L1 抗體 (例如阿托珠單抗) 包含重鏈和輕鏈序列，其中：(a) 重鏈包含胺基酸序列：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWI
SPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP
GGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 28)；並且 (b) 輕鏈包含胺基酸序列：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF
LYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC (SEQ ID NO: 29)。

【0299】 於一些情況下，抗 PD-L1 抗體包含：(a) VH 結構域，其包含序列 SEQ ID NO: 26 或與該序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性) 之胺基酸序列；(b) VL 結構域，其包含序列 SEQ ID NO: 27 或與該序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少

95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中所定義之 VH 結構域及如 (b) 中所定義之 VL 結構域。於其他情況下，抗 PD-L1 拮抗劑抗體選自 YW243.55.S70、MDX-1105、MEDI4736 (度伐魯單抗) 和 MSB0010718C (阿維魯單抗)。抗體 YW243.55.S70 為 PCT 公開號 WO 2010/077634 中所述之抗 PD-L1。MDX-1105 也稱爲 BMS-936559，為 PCT 公開號 WO 2007/005874 中所述之抗 PD-L1 抗體。MEDI4736 (度伐魯單抗) 為 PCT 公開號 WO 2011/066389 和美國專利公開號 2013/034559 中所述之抗 PD-L1 單株抗體。用於本發明之方法的抗 PD-L1 抗體及其製備方法描述於：PCT 公開號 WO 2010/077634、WO 2007/005874 和 WO 2011/066389 以及美國第 8,217,149 號專利和美國專利公開號 2013/034559，這些文獻以引用方式併入本文。可用於本發明之抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)，包括含有此類抗體的組成物，可以與抗 TIGIT 拮抗劑抗體聯合使用，以治療 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC))。

【0300】 於一些情況下，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為單株抗體。於一些情況下，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為抗體片段，其選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 和 $(Fab')_2$ 片段。於一些情況下，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為人源化抗體。於一些情況下，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為人抗體。於一些情況下，本文所述之抗 PD-L1 拮抗劑抗體與人 PD-L1 結合。

【0301】 於一些情況下，PD-1 軸結合拮抗劑為抑制 PD-1 與其結合配偶體 (例如，PD-L1) 之結合的抗 PD-1 拮抗劑抗體。於一些情況下，抗 PD-1 拮抗劑抗體能夠抑制 PD-L1 和 PD-1 之間的結合。

【0302】 於一些情況下，PD-1 軸結合拮抗劑為抗 PD-1 抗體。於一些情況下，抗 PD-1 抗體為納武利尤單抗 (MDX-1106)、帕博利珠單抗 (原名派姆單抗 (MK-3475)) 或 AMP-224。

【0303】 於又一態樣中，PD-1 軸結合拮抗劑為根據上述情況之任意者下的 PD-1 軸結合拮抗劑抗體，可單獨或組合結合如以下 C 部分所述的特徵之任意者。

【0304】 *C. 抗體型式及特性*

【0305】 *1.抗體親和力*

【0306】 在某些實例中，本文所提供之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 之解離常數 (K_D) ≤ 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)。

【0307】 在一個實例中，K_D 藉由放射性標記的抗原結合測定 (RIA) 進行測量。在一個實例中，使用目標抗體及其抗原之 Fab 版執行 RIA。例如，藉由在滴定系列之無標記抗原的存在下用最小濃度的 (^{125}I) 標記的抗原平衡 Fab，然後用抗 Fab 抗體包被之平板捕獲結合抗原，來測量 Fab 對抗原之溶液結合親和力 (參見例如 Chen 等人，J. Mol. Biol. 293: 865-881(1999))。為確定測定的條件，用溶於 50 mM 碳酸鈉 (pH 9.6) 中的 5 μg/mL 捕獲抗 Fab 抗體 (Cappel Labs) 將 MICROTITER® 多孔板 (Thermo Scientific) 包被過夜，然後用溶於 PBS 中的 2% (w/v) 牛血清白蛋白在室溫 (約 23°C) 下將其阻斷。在非吸附板 (Nunc #269620) 中，將 100 pM 或 26 pM [^{125}I]-抗原與目標 Fab 的連續稀釋液混合 (例如，與 Presta 等人在 Cancer Res. 57: 4593-4599 (1997) 中所述之抗 VEGF 抗體 Fab-12 的評估結果一致)。然後將目標 Fab 過夜孵育；但是，可繼續孵育更長時間 (例如約 65 小時)，以確保達到平衡。此後，將混合物轉移之捕獲板上，在室

溫下進行孵育 (例如，孵育一小時)。然後除去溶液，用溶於 PBS 中的 0.1% 聚山梨糖醇酯 20 (TWEEN-20®) 將板洗滌八次。當板乾燥後，將閃爍劑 (MICROSCINT-20™；Packard) 以 150 µl/孔的量加入，並利用 TOPCOUNT™ 伽瑪計數器 (Packard) 進行十分鐘計數。選擇提供小於或等於最大結合濃度的 20% 的各種 Fab 的濃度以用於競爭性結合測定中。

【0308】 根據另一實例，K_D 使用 BIACORE® 表面電漿子共振測定法測得。例如，使用 BIACORE®-2000 或 BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc.，Piscataway，NJ) 在 25°C 下用固定化抗原 CM5 晶片以約 10 反應單位 (RU) 進行測定。在一個實例中，根據供應商的說明，用 N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)-碳二亞胺鹽酸鹽 (EDC) 和 N-羥基丁二醯亞胺 (NHS) 活化羧甲基化葡聚糖生物傳感器晶片 (CM5, BIACORE, Inc.)。用 10 mM 醋酸鈉 (pH 4.8) 將抗原稀釋至 5 µg/ml (約 0.2 µM)，然後以 5 µl/分鐘的流速注入，以獲得大約 10 反應單位 (RU) 的耦聯蛋白。注入抗原後，注入 1 M 乙醇胺以封閉未反應的基團。在動力學測量中，將 Fab 之兩倍連續稀釋液 (0.78 nM 至 500 nM) 在 25°C 下以約 25 µl/min 的流速注入含 0.05% 聚山梨糖醇酯 20 (TWEEN-20™) 界面活性劑 (PBST) 的 PBS 中。透過同時擬合結合和解離感測圖，使用簡單的一對一 Langmuir 結合模型 (BIACORE® 評估軟體版本 3.2) 計算結合速率 (k_{on}) 和解離速率 (k_{off})。平衡解離常數 (K_D) 透過 k_{off}/k_{on} 比率計算得出。參見例如：Chen 等人，J. Mol. Biol. 293: 865-881 (1999)。如果藉由上述表面電漿子共振測定法測得的結合率 (on-rate) 超過 10^6 $M^{-1}s^{-1}$，則可以使用螢光淬滅技術確定結合率，該技術可測量 25°C 下 PBS (pH 7.2) 中的 20 nM 抗原抗體 (Fab 形式) 在存在濃度升高的抗原的情況下螢光發射強度的增加或減少 (激發波長 = 295 nm；發射波長 = 340 nm，帶通 16 nm)，該抗原濃度可藉由分光光度計諸如停流分光光度計 (Aviv

Instruments) 或帶有攪拌比色皿的 8000 系列 SLM-AMINCO™ 分光光度計 (ThermoSpectronic) 測得。

【0309】 *2.抗體片段*

【0310】 在某些實例中，本文所提供之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 為抗體片段。抗體片段包括但不限於 Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv 和 scFv 片段以及下文所述之其他片段。關於某些抗體片段的綜述，參見 Hudson 等人，*Nat. Med.* 9: 129-134 (2003)。關於 scFv 片段的綜述，參見例如：Pluckthün，收錄於 *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第 113 卷，Rosenburg 和 Moore 主編，Springer-Verlag，New York，第 269-315 頁 (1994)；亦可參見 WO 93/16185；及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。關於包含補救受體結合抗原決定位殘基且具有增加的體內半衰期之 Fab 及 $F(ab')_2$ 片段的論述，參見美國第 5,869,046 號專利。

【0311】 雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點 (其可係二價或雙特異性的) 之抗體片段。參見例如 EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson 等人，*Nat. Med.* 9: 129-134，2003；及 Hollinger 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448，1993。Hudson 等人 (*Nat. Med.* 9: 129-134，2003) 中亦描述了三功能抗體及四功能抗體。

【0312】 單域抗體為包含抗體之重鏈變異域之全部或部分或抗體之輕鏈變異域之全部或部分之抗體片段。在某些實例中，單域抗體為人單域抗體 (Domantis, Inc.，Waltham, MA；參見例如美國第 6,248,516 B1 號專利)。

【0313】 抗體片段可藉由各種技術製造，包括但不限於如本文所述之完整抗體之蛋白水解消化以及重組宿主細胞 (例如大腸桿菌或噬菌體) 之產生。

【0314】 *3.嵌合和人源化抗體*

【0315】在某些實例中，本文所提供之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國第 4,816,567 號專利；及 Morrison 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 6851-6855，1984。在一個實例中，嵌合抗體包含非人變異區 (例如，來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物如猴的變異區) 及人恆定區。在又一個實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類或子類相比於其親代抗體已發生變更。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0316】在某些實例中，嵌合抗體為人源化抗體。通常，非人抗體為人源化抗體以降低對人的免疫原性，同時保留親代非人抗體之特異性及親和力。通常，人源化抗體包含一個或多個變異域，其中 HVR 如 CDR (或其部分) 來源於非人抗體，並且 FR (或其部分) 來源於人抗體序列。人源化抗體任選地將包含人恆定區之至少一部分。於一些情況下，人源化抗體中的一些 FR 殘基經來自非人抗體 (例如衍生 HVR 殘基之抗體) 之對應殘基取代，以例如恢復或改善抗體特異性或親和力。

【0317】人源化抗體及其製備方法綜述於例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008) 中，並且進一步描述於例如：Riechmann 等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；Queen 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；US 專利號 5,821,337、7,527,791、6,982,321 和 7,087,409；Kashmiri 等人，*Methods* 36:25-34 (2005) (具體描述了決定區 (SDR) 接枝)；Padlan，*Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述了「表面重塑」)；Dall'Acqua 等人，*Methods* 36:43-60 (2005) (描述了「FR 改組」)；Osbourn 等人，*Methods* 36:61-68 (2005)；及 Klimka 等人，*Br. J. Cancer*，83:252-260 (2000) (描述了 FR 改組的「導向選擇」法)。

【0318】 可以用於人源化的人抗體骨架區包括但不限於：使用「最佳匹配」方法選擇的骨架區 (參見例如 Sims 等人 *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於輕鏈或重鏈變異區的特定子群的人抗體的共有序列的骨架區 (參見例如：Carter 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，89: 4285 (1992)；及 Presta 等人 *J. Immunol.*，151: 2623 (1993))；人成熟的 (體細胞突變) 骨架區或人種系骨架區 (參見例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13: 1619-1633 (2008))；以及來源於篩選 FR 庫的骨架區 (參見例如：Baca 等人，*J. Biol. Chem.* 272: 10678-10684 (1997)；及 Rosok 等人，*J. Biol. Chem.* 271: 22611-22618 (1996))。

【0319】 *4.人抗體*

【0320】 在某些實例中，本文所提供之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 為人抗體。可使用此領域中所公知的各種技術生產人抗體。人抗體一般性描述於：van Dijk 和 van de Winkel，*Curr. Opin. Pharmacol.*5: 368-74 (2001)；及 Lonberg，*Curr. Opin. Immunol.* 20: 450-459 (2008)。

【0321】 可透過對轉基因動物給予免疫原來製備人抗體，該轉基因動物已被修飾以響應於抗原攻擊而產生完整的人抗體或具有人變異區的完整抗體。此等動物通常包含全部或部分人免疫球蛋白基因座，其取代內源性免疫球蛋白基因座，或存在於染色體外或隨機整合到動物的染色體中。在此等轉基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座通常已被滅活。有關從轉基因動物中獲得人抗體的方法的綜述，參見 Lonberg，*Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。另見例如：美國專利號 6,075,181 和 6,150,584 (描述了 XENOMOUSE™ 技術)；美國專利號 5,770,429 (描述了 HuMAb® 技術)；美國專利號 7,041,870 (描述了 K-M MOUSE® 技術)；及美國專利申請公開號 US 2007/0061900 (描述了

VELOCIMOUSE® 技術)。由此等動物產生的來源於完整抗體的人變異區可被進一步修飾，例如透過與不同的人恆定區結合來修飾。

【0322】 人抗體也可透過基於融合瘤的方法進行製備。用於生產人單株抗體的人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤細胞系已有描述。(參見例如：Kozbor *J. Immunol.*，133: 3001 (1984)；Brodeur 等人，*Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*，pp. 51-63 (Marcel Dekker，Inc.，New York，1987)；及 Boerner 等人，*J. Immunol.*，147: 86 (1991)。)透過人 B 細胞融合瘤技術產生的人抗體也描述於 Li 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，103:3557-3562 (2006)。其他方法包括描述於例如以下文獻中的那些：美國專利號 7,189,826 (描述了由融合瘤細胞系生產單株人 IgM 抗體)，及 Ni，*Xiandai Mianyixue*，26(4):265-268 (2006) (描述了人-人融合瘤)。人融合瘤技術 (Trioma 技術) 也描述於以下文獻中：Vollmers 和 Brandlein，*Histology and Histopathology*，20(3):927-937 (2005)；及 Vollmers 和 Brandlein，*Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*，27(3):185-91 (2005)。

【0323】 人抗體也可以藉由分離選自人源性噬菌體展示庫的 Fv 選殖株變異域序列來產生。然後可以將此等變異域序列與所需的人恆定域結合。下文描述了從抗體庫中選擇人抗體的技術。

【0324】 *5.來源於庫之抗體*

【0325】 本發明之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 可藉由篩選組合庫中具有所需活性的抗體進行分離。例如，此領域中所公知的多種方法用於產生噬菌體展示庫並篩選此等庫中具有所需之結合特性的抗體。此等方法綜述於例如：Hoogenboom 等人，收錄於 *Methods in Molecular Biology* 178: 1-37 (O'Brien 等人主編，Human Press，Totowa，NJ，2001) 中，並且進一步描述於例如：McCafferty 等人 *Nature* 348:

552-554；Clackson 等人 *Nature* 352: 624-628 (1991)；Marks 等人 *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；Marks 和 Bradbury，收錄於 *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo 主編，Human Press，Totowa，NJ，2003)；Sidhu 等人 *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee 等人 *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004)；及 Lee 等人 *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004)。

【0326】在某些噬菌體展示方法中，透過聚合酶鏈鎖反應 (PCR) 分別選殖 VH 和 VL 基因庫，並在噬菌體庫中隨機重組，然後可按照以下文獻所述之方法篩選抗原結合噬菌體：Winter 等人，*Ann. Rev. Immunol.*，12: 433-455 (1994)。噬菌體通常以單鏈 Fv (scFv) 片段或 Fab 片段展示抗體片段。來自免疫源的庫無需構建融合瘤即可向免疫原提供高親和力抗體。可替代地，可以在不進行任何免疫的情況下選殖天然譜系 (例如，來自人) 以向各種非自身以及自身抗原提供抗體的單一來源，如 Griffiths 等人在 *EMBO J.* 12: 725-734 (1993) 中所述。最後，還可以透過選殖幹細胞中未重排的 V 基因片段，並使用包含隨機序列的 PCR 引子來編碼高變異性 CDR3 區域並在體外完成重排，由此合成天然庫，如 Hoogenboom 和 Winter 在 *J. Mol. Biol.*，227: 381-388 (1992) 中所述。描述人抗體噬菌體庫的專利公開包括例如：美國第 5,750,373 號專利及美國專利公開號 2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936 和 2009/0002360。

【0327】從人抗體庫中分離得到的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 或抗體片段在本文中被視為人抗體或人抗體片段。

【0328】*6.抗體變體*

【0329】在某些實例中，設想了本發明之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 的胺基酸序列變異體。如本文所詳述，可基於期望的結構和功能特性來優化抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體)。例如，可能希望改善抗體的結合親和力及/或其他生物學特性。可藉由將適當的修飾引入編碼抗體的核苷酸序列中，或藉由肽合成來製備抗體之胺基酸序列變體。此等修飾包括例如抗體之胺基酸序列中的殘基的缺失及/或插入及/或取代。可實施缺失、插入和取代之任意組合以得到最終構建體，前提條件是最終構建體具有所需之特徵，例如抗原結合特徵。

【0330】*I.取代、插入和缺失變體*

【0331】在某些實例中，提供了具有一個或多個胺基酸取代的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 變異體。取代誘變的目標位點包括 HVR 和 FR。保守性替換列於表 1 之「較佳取代」標題下。表 1 中之「例示性取代」標題下提供了更多實質性變更，並且下文將參考胺基酸側鏈類別進行進一步描述。可將胺基酸取代引入目標抗體中，並篩選具有所需活性之產物，例如，保留/改善的抗原結合特徵、降低的免疫原性或改善的 ADCC 或 CDC。

【0332】**表 1.例示性和較佳胺基酸取代**

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

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

【0333】胺基酸可根據常見的側鏈特性進行分組：

(1) 疏水性：正白胺酸，Met，Ala，Val，Leu，Ile；

(2) 中性親水性：Cys，Ser，Thr，Asn，Gln；

(3) 酸性：Asp，Glu；

(4) 鹼性：His，Lys，Arg;

(5) 影響鏈取向之殘基：Gly，Pro；

(6) 芳香族：Trp，Tyr，Phe。

【0334】非保守性替換需要將這些類別中之一類的成員交換為另一類的成員。

【0335】一種類型的取代變體涉及取代一個或多個親代抗體 (例如，人源化或人抗體) 之高度變異區殘基。通常，選擇用於進一步研究之所得變體將相對於親代抗體在某些生物學特性 (例如提高親和力、降低免疫原性) 上具有修飾

(例如，改善) 及/或基本上保留親代抗體之某些生物學特性。例示性取代變體是親和力成熟的抗體，其可以方便地產生，例如，使用基於噬菌體展示的親和力成熟技術，例如本文所述的那些。簡言之，一個或多個 HVR 殘基發生突變，並且變體抗體在噬菌體上展示並篩選出特定的生物學活性 (例如，結合親和力)。

【0336】 可以在 HVR 中進行更改 (例如，取代)，以改善抗體親和力。此等修改可以在 HVR 「熱點」中進行，即由密碼子編碼的殘基在體細胞成熟過程中經歷發生突變 (參見例如 Chowdhury，*Methods Mol. Biol.* 207: 179-196 (2008)) 及/或與抗原接觸的殘基，並測試所得變異體 VH 或 VL 之結合親和力。藉由構建並從二級庫中重新選擇以實現親和力成熟，例如 Hoogenboom 等人在 *Methods in Molecular Biology* 178: 1-37 (O'Brien 等人主編，Human Press，Totowa，NJ (2001)) 中所述。於親和力成熟之一些情況下，藉由多種方法 (例如，易錯 PCR、鏈改組或寡核苷酸定點突變) 將多樣性引入選擇用於成熟的變異基因中。然後創建第二庫。然後篩選該庫，以識別具有所需之親和力的任何抗體變體。引入多樣性的另一種方法是 HVR 定向方法，其中將若干 HVR 殘基 (例如，每次 4-6 個殘基) 隨機化。可藉由例如丙胺酸掃描誘變或建模以特異性識別參與抗原結合的 HVR 殘基。特別地，CDR-H3 和 CDR-L3 經常成為靶点。

【0337】 在某些實例中，在一個或多個 HVR 內可能發生取代、插入或缺失，只要此等修改不顯著降低抗體以結合抗原的能力即可。例如，可在 HVR 中實施基本上不降低結合親和力的保守修改 (例如，本文所提供之保守性替換)。例如，此等修改可能在 HVR 中之抗原接觸殘基之外。在上文提供之 VH 和 VL 序列變體的某些實例中，每個 HVR 均未改變，或包含不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0338】 如 Cunningham 和 Wells (1989) (*Science*，244: 1081-1085) 所述，用於識別可能誘變的抗體殘基或區域的一種有用的方法稱為「丙胺酸掃描誘變」。在該方法中，識別殘基或目標殘基組 (例如，帶電荷的殘基，如 Arg、Asp、His、Lys 和 Glu)，並用中性或帶負電荷的胺基酸 (例如，丙胺酸或聚丙胺酸) 取代以確定抗體與抗原之交互作用是否受到影響。可在胺基酸位置引入更多取代，表明對初始取代具有良好的功能敏感性。可替代地或另外地，可使用抗原-抗體複合物之晶體結構來識別抗體與抗原之間的接觸點。此等接觸殘基和鄰近殘基可靶向或消除為取代的候選物。可篩選變體以確定它們是否包含所需之特性。

【0339】 胺基酸序列插入包括胺基及/或羧基末端融合體之長度，從一個殘基到包含一百個或更多殘基之序列，以及單個或多個胺基酸殘基的序列內插入。末端插入的實例包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基的抗體。抗體分子之其他插入變體包括與抗體的 N 端或 C 端融合的酶 (例如，對於 ADEPT) 或提高抗體血清半衰期之多肽。

【0340】 *II.糖基化變體*

【0341】 在某些實例中，可修改本發明之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 以提高或降低抗體糖基化程度。向本發明之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 中添加或去除糖基化位點可藉由修改胺基酸序列以產生或去除一個或多個糖基化位點來完成。

【0342】 當抗體包含 Fc 區域時，可改變與其相連的碳水化合物。哺乳動物細胞產生的天然抗體通常包含支化的雙天線型寡糖，其通常透過 N 鍵連接至 Fc 區域 CH2 域之 Asn297。參見例如 Wright 等人 *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡糖可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡糖胺 (GlcNAc)、半乳糖和

唾液酸以及在雙天線型寡糖結構之「莖」中連接至 GlcNAc 的岩藻糖。於一些情況下，對本發明之抗體中的寡糖進行修飾，以產生具有某些改善之特性的抗體變體。

【0343】 在一個實例中，提供了具有缺少連接 (直接或間接) 至 Fc 區域的岩藻糖的碳水化合物結構的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 變異體。例如，此等抗體中的岩藻糖含量可為 1% 至 80%、1% 至 65%、5% 至 65% 或 20% 至 40%。岩藻醣的含量是藉由計算在 Asn297 的糖鏈內的岩藻醣平均量相對於所有接附至 Asn297 糖結構 (例如複合、雜合和高甘露糖結構) 的總和確定，該含量藉由 MALDI-TOF 質譜法測得，例如 WO 2008/077546 中所述。Asn297 係指位於 Fc 區域位置 297 附近之天冬醯胺殘基 (Fc 區域殘基的 EU 編號)；但是，Asn297 也可以位於位置 297 上游或下游大約 ±3 個胺基酸處，即由於抗體之微小序列變化而介於位置 294 和 300 之間。此類岩藻糖基化變體可具有改善的 ADCC 功能。參見例如美國專利公開號 US 2003/0157108 (Presta, L.)；US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。與「去岩藻糖基化」或「岩藻糖缺乏」抗體變異體相關的出版物示例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki 等人 *J. Mol. Biol.* 336: 1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki 等人 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)。能夠產生去岩藻糖基化抗體之細胞株的實例包括缺乏蛋白質岩藻糖基化之 Lec13 CHO 細胞 (Ripka 等人，*Arch. Biochem. Biophys.* 249: 533-545 (1986)；美國專利申請號 US 2003/0157108 A1，Presta, L；及 WO 2004/056312 A1，Adams 等人，尤其是在實例 11 中)；和敲除

細胞株，諸如敲除 α-1,6-岩藻糖基轉移酶基因 *FUT8* 的 CHO 細胞 (參見例如 Yamane-Ohnuki 等人，*Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y. 等人，*Biotechnol. Bioeng*，94(4): 680-688 (2006)；及 WO2003/085107)。

【0344】 鑑於上述內容，於一些情況下，本發明之方法涉及採用分級的、劑量遞增投藥方案向受試者或受試者群體投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 變異體，該變異體包含配醣基化位點突變。於一些情況下，配醣基化位點突變減少抗體之效應子功能。於一些情況下，配醣基化位點突變為取代突變。於一些情況下，抗體包含 Fc 區域的一個取代突變，其減少了效應子功能。於一些情況下，取代突變位於胺基酸殘基 N297、L234、L235 及/或 D265 (EU 編號) 處。於一些情況下，取代突變選自由下列所組成之群組：N297G、N297A、L234A、L235A、D265A 和 P329G。於一些情況下，取代突變位於胺基酸殘基 N297 處。在一個較佳實例中，取代突變為 N297A。

【0345】 進一步提供了具有二分寡糖之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 變異體，例如，其中連接至抗體的 Fc 區域的雙天線寡糖被 GlcNAc 分爲兩部分。此等抗體變體可具有減少的岩藻糖基化及/或改善的 ADCC 功能。此等抗體變體的實例描述於例如：WO 2003/011878 (Jean-Mairet 等人)；美國第 6,602,684 號專利 (Umana 等人)；及 US 2005/0123546 (Umana 等人)。還提供了在寡糖上具有至少一個連接至 Fc 區域之半乳糖殘基的抗體變體。此等抗體變體可具有改善的 CDC 功能。此等抗體變體描述於例如 WO 1997/30087 (Patel 等人)、WO 1998/58964 (Raju, S.) 及 WO 1999/22764 (Raju, S.) 中。

【0346】 *III.Fc 區域變體*

【0347】於某些情況下，將一種或多種胺基酸修飾引入本發明之抗 TIGIT 拮抗劑 (例如，本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 的 Fc 區，從而生成 Fc 區變異體 (參見，例如，US 2012/0251531)。Fc 區域變體可包含人 Fc 區域序列 (例如，人 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區域)，其在一個或多個胺基酸位置包含胺基酸修飾 (例如，取代)。

【0348】在某些實例中，本發明考慮了一種具有一部分但非全部效應子功能的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 變體，使其成為以下應用中所需之候選抗體：其中抗體體內半衰期很重要，但某些效應子功能 (例如補體和 ADCC) 是不必要或有害的。可實施體外及/或體內細胞毒性測定，以確認 CDC 及/或 ADCC 活性之下降/耗竭。例如，可實施 Fc 受體 (FcR) 結合測定，以確保抗體缺乏 FcγR 結合 (因此可能缺乏 ADCC 活性)，但保留 FcRn 結合能力。介導 ADCC 之原代細胞 NK 細胞僅表現 Fc(RIII，而單核細胞則表現 Fc(RI、Fc(RII 及 Fc(RIII。FcR 在造血細胞上之表達匯總於 Ravetch 和 Kinet 的論文 (*Annu. Rev. Immunol.* 9: 457-492 (1991)) 之第 464 頁的表 3 中。用於評估目標分子之 ADCC 活性的體外分析方法的非限制性實例描述於美國專利號 5,500,362 中 (參見例如 Hellstrom, I. 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83: 7059-7063 (1986)) 和 Hellstrom, I 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82: 1499-1502 (1985)；5,821,337 (參見 Bruggemann, M. 等人，*J. Exp. Med.* 166: 1351-1361 (1987))。可替代地，可采用非放射性檢定法 (參見，例如：用於流式細胞術的 ACTI™ 非放射性細胞毒性檢定法 (CellTechnology，Inc. Mountain View，CA)；及 CYTOTOX 96® 非放射性細胞毒性檢定法 (Promega，Madison，WI))。用於此等分析的有用的效應細胞包括外周血單核細胞 (PBMC) 及自然殺手 (NK) 細胞。可替代地或另外地，可在例如 Clynes 等人在 *Proc. Natl*

Acad. Sci. USA 95: 652-656 (1998) 中揭示的動物模型中在體內評估目標分子之 ADCC 活性。還可實施 C1q 結合測定以確認該抗體無法結合 C1q 並因此缺乏 CDC 活性。參見例如 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中的 C1q 和 C3c 結合 ELISA。為評估補體活化，可執行 CDC 測定 (參見例如 Gazzano-Santoro 等人 *J. Immunol. Methods*202:163 (1996)；Cragg, M.S. 等人 *Blood.*101: 1045-1052 (2003)；及 Cragg, M.S. 和 M.J. Glennie *Blood.*103: 2738-2743 (2004))。FcRn 結合和體內清除率/半衰期測定也可使用本領域中已知的方法進行 (參見例如 Petkova, S.B. 等人 *Int'l. Immunol.* 18(12): 1759-1769，2006)。

【0349】 效應子功能下降的抗體包括一個或多個 Fc 區域殘基 238、265、269、270、297、327 和 329 被取代之抗體 (美國第 6,737,056 號和第 8,219,149 號專利)。此等 Fc 變異體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 和 327 中的兩個或更多個取代的 Fc 變異體，包括所謂的「DANA」 Fc 變異體，其中殘基 265 和 297 被丙胺酸取代 (美國第 7,332,581 號和第 8,219,149 號專利)。

【0350】 在某些實例中，抗體中野生型人 Fc 區域 329 位的脯胺酸被甘胺酸或精胺酸或胺基酸殘基取代，足以破壞脯胺酸在 Fc/Fc.γ 受體界面內的脯胺酸夾心結構，該界面形成於 Fc 的脯胺酸 329 和 FcgRIII 的色胺酸殘基 Trp 87 和 Trp 110 之間 (Sondermann 等人：Nature 406，267-273 (2000 年 7 月 20 日))。在某些實例中，抗體包含至少一個更多胺基酸取代。在一個實例中，更多胺基酸取代為 S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D 或 P331S，並且在另一個實例中，至少一個更多胺基酸取代為 IgG1 Fc 區域的 L234A 和 L235A 或人 IgG4 Fc 區域的 S228P 和 L235E (參見如 US 2012/0251531)；並且在另一個實例中，至少一個更多胺基酸取代為人 IgG1 Fc 區域的 L234A 和 L235A 及 P329G。

【0351】其中描述了某些與 FcR 的結合能力得到改善或減弱的抗體變體。(參見例如美國專利號 6,737,056；WO 2004/056312 及 Shields 等人，*J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)。)

【0352】在某些實例中，抗體變體包含具有一個或多個胺基酸取代的 Fc 區域，這些取代改善了 ADCC，例如 Fc 區域的位置 298、333 及/或 334 (殘基的 EU 編號) 處之取代。

【0353】於一些情況下，在 Fc 區域中進行修改，得到修改 (即改善或減少) 之 C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性 (CDC)，例如美國專利號 6,194,551、WO 99/51642 及 Idusogie 等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000) 所述。

【0354】具有更長半衰期並改善了與新生兒 Fc 受體 (FcRn) (其負責將母體 IgG 轉移給胎兒，見 Guyer 等人 *J. Immunol.* 117: 587 (1976) 和 Kim 等人 *J. Immunol.* 24: 249 (1994)) 之結合的抗體描述於 US2005/0014934A1 (Hinton 等人) 中。那些抗體包含其中具有一個或多個取代之 Fc 區域，其改善了 Fc 區域與 FcRn 之結合。此等 Fc 變體包括在一個或多個 Fc 區域殘基上發生取代之 Fc 變體：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424 或 434，例如 Fc 區域殘基 434 之取代 (美國第 7,371,826 號專利)。

【0355】另請參見 Duncan & Winter，*Nature* 322: 738-40 (1988)；美國專利號 5,648,260；美國專利號 5,624,821；及 WO 94/29351，其中涉及 Fc 區域變體之其他實例。

【0356】於一些態樣中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 及/或抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗) 包含具有 N297G 突變 (EU 編號) 之 Fc 區域。

【0357】 於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗)) 包含一個或多個重鏈恆定域，其中，所述一個或多個重鏈恆定域選自：第一 CH1 ($CH1_1$) 結構域、第一 CH2 ($CH2_1$) 結構域、第一 CH3 ($CH3_1$) 結構域、第二 CH1 ($CH1_2$) 結構域、第二 CH2 ($CH2_2$) 結構域及第二 CH3 ($CH3_2$) 結構域。於一些情況下，所述一個或多個重鏈恆定域中的至少一個與另一個重鏈恆定域配對。於一些情況下，$CH3_1$ 和 $CH3_2$ 結構域分別包含一個突起或空腔，其中，$CH3_1$ 結構域中的突起或空腔分別位於 $CH3_2$ 結構域的空腔或突起中。於一些情況下，$CH3_1$ 和 $CH3_2$ 結構域在所述突起和空腔之間的界面處相接。於一些情況下，$CH2_1$ 和 $CH2_2$ 結構域分別包含一個突起或空腔，其中，$CH2_1$ 結構域中的突起或空腔分別位於 $CH2_2$ 結構域的空腔或突起中。於其他情況下，$CH2_1$ 和 $CH2_2$ 結構域在所述突起和空腔之間的界面處相接。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 及/或 抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗) 為 IgG1 抗體。

【0358】 *IV.半胱胺酸工程化抗體變體*

【0359】 在某些實例中，希望製備經半胱胺酸改造之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體)，例如，「thioMAbs」，其中抗體的一個或多個殘基被半胱胺酸殘基取代。在特定實例中，取代殘基出現在抗體之可進入的位點。透過用半胱胺酸取代那些殘基，反應性硫醇基團由此被定位在抗體之可進入的位點，並可用於使抗體與其他部分 (例如藥物部分或連接子-藥物部分) 綴合，以形成免疫共軛物，如本文進一步所述。在某些實例中，以下任何一個或多個殘基被半胱胺酸取代：輕鏈的 V205

(Kabat 編號)；重鏈的 A118 (EU 編號)；及重鏈 Fc 區的 S400 (EU 編號)。半胱胺酸工程化抗體可按照例如美國第 7,521,541 號專利所述之方法產生。

【0360】 *V.抗體衍生物*

【0361】 在某些實例中，本文所提供之本發明的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如替拉哥侖單抗) 或其變異體) 及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，本發明的抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗或其變異體)) 得到進一步修飾，以包含本領域中已知且易於獲得的更多非蛋白質部分。適用於抗體之衍生化的部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括但不限於聚乙二醇 (PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、葡聚醣、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸 (均聚物或無規共聚物) 以及右旋糖酐或聚(N-乙烯吡咯啶酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇 (例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由於其水中之穩定性而可能在製造中具有優勢。該聚合物可具有任何分子量，並且可以為支鏈聚合物或非支鏈聚合物。連接至抗體的聚合物之數量可以變化，並且如果連接的聚合物超過一種，則它們可以為相同或不同之分子。通常，用於衍生化的聚合物之數量及/或類型可基於以下考慮因素來確定，這些考慮因素包括但不限於待改善之抗體的特定性質或功能、抗體衍生物是否將用於指定條件下的治療中等。

【0362】 在另一個實例中，提供了可透過暴露於輻射而選擇性加熱之抗體和非蛋白質部分的複合體。在一個實例中，非蛋白質部分是碳奈米管 (Kam 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。輻射可具有任何波長，並且包括但不限於不損害普通細胞但是將非蛋白質部分加熱至接近抗體-非蛋白質部分的細胞被殺死之溫度的波長。

【0363】 *重組生產方法*

【0364】 本發明之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗)) 可使用例如美國第 4,816,567 號專利所述之重組方法和組成物進行生產，該專利全文以引用方式併入本文。

【0365】 為重組生產抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體)，分離出編碼抗體的核酸並將其插入一個或多個載體中以進一步選殖及/或在宿主細胞中表現出來。此等核酸可藉由常規方法 (例如，使用能夠與編碼抗體重鏈和輕鏈的基因特異性結合的寡核苷酸探針) 輕易地分離並定序。

【0366】 適用於克隆或表達編碼抗體之載體的宿主細胞包括本文所述之原核或真核細胞。例如，抗體可能在細菌中產生，特別是在無需糖基化和 Fc 效應功能的情況下。有關抗體片段和多肽在細菌中之表現，參見例如美國第 5,648,237、5,789,199 和 5,840,523 號專利。(另見 Charlton，*Methods in Molecular Biology，第 248 卷* (B.K.C. Lo 主編，Humana Press，Totowa，NJ，2003)，第 245-254 頁，其中描述了抗體片段在大腸桿菌中之表現。)在表現後，多肽可與細菌細胞糊中的可溶性部分分離，並可經過進一步純化。

【0367】 除原核生物以外，真核微生物 (如絲狀真菌或酵母菌) 也為合適的多肽編碼載體的選殖或表現宿主，包括其糖基化途徑已被「人源化」的真菌和酵母菌株，從而導致具有部分或完全人糖基化模式的多肽的產生。參見：Gerngross，*Nat. Biotech.* 22: 1409-1414 (2004)；及 Li 等人，*Nat. Biotech.* 24: 210-215 (2006)。

【0368】 用於表現糖基化多肽的合適的宿主細胞也來源於多細胞生物 (無脊椎動物和脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物和昆蟲細胞。已鑑定出

許多桿狀病毒株，它們可以與昆蟲細胞結合使用，特別是用於轉染草地貪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) 細胞。

【0369】 植物細胞培養物也可以用作宿主。參見例如美國專利號 5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978 及 6,417,429 (描述了在基因轉殖植物中生產抗體的 PLANTIBODIES™ 技術)。

【0370】 脊椎動物細胞也可用作宿主。例如，可使用適於在懸浮液中生長的哺乳動物細胞係。可用的哺乳動物宿主細胞株的其他實例包括：由 SV40 (COS-7) 轉化的猴腎 CV1 系；人胚胎腎系 (如 Graham 等人，*J. Gen Virol.* 36:59 (1977) 中所述之 293 或 293 細胞)；幼地鼠腎細胞 (BHK)；小鼠睾丸支持細胞 (如 Mather，*Biol. Reprod.* 23: 243-251 (1980) 中所述之 TM4 細胞)；猴腎細胞 (CV1)；非洲綠猴腎細胞 (VERO-76)；人子宮頸癌細胞 (HELA)；犬腎細胞 (MDCK)；Buffalo 大鼠肝細胞 (BRL 3A)；人肺細胞 (W138)；人肝細胞 (Hep G2)；小鼠乳腺腫瘤 (MMT 060562)；TRI 細胞 (如 Mather 等人，*Annals N.Y.Acad. Sci.* 383: 44-68 (1982) 所述)；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他可用的哺乳動物宿主細胞系包括中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞，包括 DHFR- CHO 細胞 (Urlaub 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216 (1980))；及骨髓瘤細胞系，例如 Y0、NS0 和 Sp2/0。有關某些適用於抗體生產的哺乳動物宿主細胞系的綜述，參見例如：Yazaki 和 Wu，*Methods in Molecular Biology，第 248 卷* (B.K.C. Lo 主編，Humana Press，Totowa, NJ)，第 255-268 頁 (2003)。

【0371】 *免疫綴合物*

【0372】 本發明還提供了免疫共軛物，其包含與一種或多種細胞毒性劑諸如化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素 (例如蛋白毒素、細菌、真菌、植物或動物來源之酶活性毒素或其片段) 或放射性同位素共軛的本發明之抗

TIGIT 拮抗劑 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 及/或 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗))。

【0373】 於一些情況下，免疫共軛物是一種抗體-藥物共軛體 (ADC)，其中抗體與一種或多種藥物共軛，該藥物包括但不限於美登木素生物鹼 (參見美國第 5,208,020 和 5,416,064 號專利及歐洲專利 EP 0 425 235 B1)；澳瑞他汀諸如單甲基澳瑞他汀藥物部分 DE 和 DF (MMAE 和 MMAF) (參見美國第 5,635,483、5,780,588 和 7,498,298 號專利)；尾海兔素；加利車黴素或其衍生物 (參見美國第 5,712,374、5,714,586、5,739,116、5,767,285、5,770,701、5,770,710、5,773,001 和 5,877,296 號專利；Hinman 等人, *Cancer Res.* 53: 3336-3342 (1993)；及 Lode 等人，*Cancer Res.* 58: 2925-2928 (1998))；蒽環類藥物，諸如道諾黴素或阿黴素 (參見 Kratz 等人，*Current Med. Chem.* 13: 477-523 (2006)；Jeffrey 等人，*Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16: 358-362 (2006)；Torgov 等人，*Bioconj. Chem.* 16: 717-721 (2005)；Nagy 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 829-834 (2000)；Dubowchik 等人，*Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12: 1529-1532 (2002)；King 等人，*J. Med. Chem.* 45: 4336-4343 (2002)；及美國第 6,630,579 號專利)；甲胺蝶呤；長春地辛；紫杉烷類，諸如多西他賽、紫杉醇、拉洛紫杉醇、特賽紫杉醇及奧他紫杉醇；單端孢黴烯；及 CC1065。

【0374】 在另一個實例中，免疫共軛物包含共軛至酶活性毒素或其片段的如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如替拉哥侖單抗) 或 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗))，該酶活性毒素或其片段包括但不限於白喉 A 鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素 A 鏈 (來源於銅綠假單胞菌)、蓖麻毒蛋白 A 鏈、相思子毒素 A 鏈、莫迪素 A 鏈、α-八疊球菌、油桐蛋白、香石竹毒蛋白、美洲商陸蛋白 (PAPI、PAPII 和 PAP-S)、苦瓜抑制

因子、薑黃素、巴豆毒素、肥皂草抑制劑、白樹毒素、米托菌素、局限曲菌素、酚黴素、伊諾黴素和單端孢黴烯族毒素。

【0375】在另一個實例中，免疫共軛物包含本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如替拉哥侖單抗) 及/或本文所述之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) (例如阿托珠單抗) 與放射性原子共軛所形成之放射性共軛物。在另一個實施例中，多種放射性同位素可用於產生放射性共軛物。實例包括 At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212} 和 Lu 的放射性同位素。當放射性共軛物用於檢測時，它可能包含用於閃爍顯像研究之放射性原子，例如 tc99m 或 I123，或用於核磁共振 (NMR) 成像 (也稱為磁共振成像，mri) 之自旋標記物，例如碘-123、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵。

【0376】抗體和細胞毒性劑之共軛物可使用多種雙功能蛋白耦聯劑進行製備，該雙功能蛋白耦聯劑例如 N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯 (SPDP)、琥珀醯亞胺基-4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯 (SMCC)、亞胺基硫烷 (IT)、亞胺基酸酯的雙功能衍生物 (例如己二酸二甲酯鹽酸鹽)、活性酯 (例如雙琥珀醯亞胺辛二酸)、醛 (例如戊二醛)、雙疊氮化合物 (例如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物 (例如雙-(對重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯 (例如甲苯 2,6-二異氰酸酯) 和雙活性氟化合物 (例如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。例如，蓖麻毒蛋白免疫毒素可按照 Vitetta 等人 (*Science* 238:1098 (1987)) 所述的方法進行製備。用於將放射性核苷酸綴合至抗體的一種示例性螯合劑為碳-14 標記的 1-異硫氰酸根合苄基-3-甲基二亞乙基三胺五乙酸 (MX-DTPA)。參見 WO94/11026。連接子可以為促進細胞中細胞毒性藥物釋放的「可切割連接子」。例如，可使用酸不穩定之連接子、對肽酶敏感之連接子、

光不穩定之連接基、二甲基連接子或含二硫鍵之連接子 (Chari 等人，*Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國第 5,208,020 號專利)。

【0377】 本文之免疫共軛物或 ADC 明確考慮但不限於此等用交聯劑製得之共軛物，該交聯劑包括但不限於可商購獲得 (例如從 Pierce Biotechnology, Inc. (Rockford, IL., U.S.A) 商購獲得) 之 BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC 和磺基-SMPB 以及 SVSB (琥珀醯亞胺基-(4-乙烯碸)苯甲酸酯)。

【0378】 用於二線療法之醫藥組成物、製劑及套組

【0379】 本文所揭示的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑之任意者皆可用於醫藥組成物及製劑中。抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 之醫藥組成物及製劑可藉由將具有所需純度之一種、兩種、三種或全部四種藥劑與一種或多種視需要之藥學上可接受之載劑混合來製備 (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版，Osol, A. 主編 (1980))，呈凍乾製劑或水溶液的形式。藥學上可接受之載劑在所採用之劑量及濃度下通常對接納者無毒，其包括但不限於：緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及蛋胺酸；防腐劑 (諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨；氯化六甲雙銨；苯扎氯銨；氯化本索寧；苯酚、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；鄰苯二酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇及間甲酚)；低分子量 (小於約 10 個殘基) 多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離

子，諸如鈉；金屬錯合物 (例如，鋅-蛋白質錯合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如聚乙二醇 (PEG)。本文中例示性藥學上可接受之載體進一步包括間質藥物分散劑，例如可溶性中性活性透明質酸酶糖蛋白 (sHASEGP)，例如人類可溶性 PH-20 透明質酸酶糖蛋白，諸如 rHuPH20 (HYLENEX®，Baxter International, Inc.)。某些例示性 sHASEGP 及用法 (包括 rHuPH20) 描述於美國專利公開號 2005/0260186 和 2006/0104968 中。在一個態樣，sHASEGP 與一種或多種附加的糖胺聚醣酶諸如軟骨素酶結合在一起。

【0380】 示例性凍乾抗體製劑揭示於美國專利第 6,267,958 號中。水溶性抗體製劑包括彼等揭示於美國專利第 6,171,586 號及 WO 2006/044908 中者，後者所揭示之製劑包括組胺酸-乙酸鹽緩衝劑。

【0381】 本文所述之製劑還可包含適合於所治療的特定適應症的多於一種活性成分，較佳地，為那些相互無不利影響的具有互補活性成分。例如，可能期望進一步提供附加治療劑 (例如，化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑及/或抗激素劑，諸如本文上文所述的那些)。此等活性成分適宜地以對預期目的有效的量組合存在。

【0382】 活性成分可以包載在例如透過凝聚技術或透過介面聚合製備的微囊 (例如，分別為羥甲基纖維素微囊或明膠微囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微囊)中、膠體藥物遞送系統 (例如脂質體、白蛋白微球、微乳、奈米顆粒和奈米囊 (nanocapsule)) 中或粗滴乳狀液中。此等技術揭示於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (第 16 版，Osol, A. 主編，1980)。

【0383】 可以製備緩釋製劑。緩釋製劑的適宜的實例包括含有多肽的固體疏水聚合物的半透性基質，該基質是成形物品的形式，例如膜或微囊。用於體內給藥的製劑通常是無菌的。無菌性可易於例如藉由無菌濾膜過濾來實現。

【0384】於本發明之另一實施例中，提供一種套組，其包含用於與 PD-1 軸結合拮抗劑聯合使用之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，用於根據本文所揭示的方法之任意者治療患有 ESCC 的受試者。於一些情況下，套組進一步包含 PD-1 軸結合拮抗劑。

【0385】於另一實施例中，套組包含替拉哥侖單抗，其用於與阿托珠單抗聯合使用，以根據本文所揭示的方法之任意者治療患有 ESCC 的受試者。於一些實施例中，套組進一步包含阿托珠單抗。

【0386】本文提供之套組可包括 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)，其用於與抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 聯合使用，以根據本文所揭示的方法之任意者治療患有 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，具有僅鎖骨上淋巴結轉移之 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC)) 的受試者。於一些實施例中，套組進一步包含替拉哥侖單抗。於一些實施例中，套組包含替拉哥侖單抗及阿托珠單抗。

【0387】**IV.一線 ESCC 療法**

【0388】於一些態樣中，本發明涉及對患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC)) 之受試者或受試者群體的治療。於一些實施例中，該受試者或受試者群體未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。於一些實施例中，手術不適用於該受試者或受試者群體。本發明之治療包括抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑

劑 (例如，順鉑) 的組合。於一些情況下，該受試者或受試者群體未曾接受針對非晚期 ESCC 之先前全身性治療。可替代地，受試者或受試者群體已接受過針對非晚期 ESCC 之先前治療，並且該先前治療於診斷為晚期 ESCC 之前至少六個月完成。例如，於一些情況下，該受試者或受試者群體已接受先前化學放射療法或化學療法 (例如，以根治性目的或於輔助或新輔助情況下投予之化學放射療法或化學療法) 作為針對非晚期 ESCC 的治療，其在診斷為晚期 ESCC 之前至少六個月完成。於一些情況下，先前治療 (例如，化學放射療法或化學療法，例如，以根治性目的或於輔助或新輔助情況下投予之化學放射療法或化學療法) 於診斷為晚期 ESCC 之前至少八個月、至少十個月、至少一年、至少兩年、至少三年、至少四年或至少五年完成。於一些情況下，晚期 ESCC 不適合進行決定性治療 (例如，放射療法、化學放射療法及/或手術)。

【0389】 於一個態樣中，本文提供用於治療患有食道鱗狀細胞癌 (ESCC) (例如，晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每三周週約 30 mg 至約 1200 mg 的固定劑量 (例如，每三週約 30 mg 至約 800 mg 的固定劑量，例如，每三週約 600 mg 的固定劑量))、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的固定劑量 (例如，約 800 mg 至約 1400 mg 的固定劑量，例如，約 1200 mg 的固定劑量))、紫杉烷及鉑劑。於一些實施例中，手術不適用於該受試者或受試者群體。於一些實施例中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。於一些實施例中，該受試者或受試者群體未曾接受針對非晚期 ESCC 之先前全身性治療。於其他實施例中，受試者或受試者群體已接受過針對非晚期 ESCC 之先前治療，其中，該針對非晚期 ESCC 之先前治療於診斷為晚期 ESCC 之前至少六個月完成。於一些實施例中，針對非晚期 ESCC 之先前治療包含化學放射療法或化學療法 (例如，以根

治性目的或於輔助或新輔助情況下投予的化學放射療法或化學療法)。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予，紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予，並且，鉑劑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑於誘導期過程中投予。於一些實施例中，誘導期包含 21 天之週期或少於一個完整的 21 天之給藥週期。於一些實施例中，誘導期包含一至六個 (例如，一、二、三、四、五或六個) 21 天之週期。於一些實施例中，誘導期包含至少六個 21 天之週期。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於誘導後投予，例如，於第六個 21 天之週期後的維持階段過程中投予。於一些實施例中，維持階段於誘導期結束之後立即開始。於一些實施例中，誘導期及維持階段藉由時間間隔而分隔開來。於一些實施例中，維持階段於誘導期結束後至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 週開始。於一些實施例中，於一個或多個維持階段給藥週期中之各者中省略紫杉烷及鉑劑。

【0390】 於另一態樣中，本文提供用於治療患有食道鱗狀細胞癌 (ESCC) (例如，晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每兩周週約 300 mg 至約 800 mg 的固定劑量 (例如，每兩週約 400 mg 至約 500 mg 的固定劑量，例如，每兩週約 420 mg 的固定劑量))、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的固定劑量 (例如每兩週約 800 mg 至約 1000 mg 的固定劑量，例如，每兩週約 840 mg 的固定劑量))、紫杉烷及鉑劑。於一些實施例中，手術不適用於該受試者或受試者群體。於一些實施例中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。於一些實施例中，該受試者或受試者群體未曾接受針對非晚期 ESCC 之先前全身性治療。於其他實施

例中，受試者或受試者群體已接受過針對非晚期 ESCC 之先前治療，其中，該針對非晚期 ESCC 之先前治療於診斷為晚期 ESCC 之前至少六個月完成。於一些實施例中，針對非晚期 ESCC 之先前治療包含化學放射療法或化學療法 (例如，以根治性目的或於輔助或新輔助情況下投予的化學放射療法或化學療法)。於一些實施例中，以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體並且以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予 PD-1 軸結合拮抗劑。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑於誘導期過程中投予。於一些實施例中，誘導期包含 28 天之週期或少於一個完整的 28 天之給藥週期。於一些實施例中，誘導期包含一至六個 (例如，一、二、三、四、五或六個) 28 天之週期。於一些實施例中，誘導期包含至少六個 28 天之週期。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於誘導後投予，例如，於第六個 28 天之週期後的維持階段過程中投予。於一些實施例中，維持階段於誘導期結束之後立即開始。於一些實施例中，誘導期及維持階段藉由時間間隔而分隔開來。於一些實施例中，維持階段於誘導期結束後至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 週開始。於一些實施例中，於一個或多個維持階段給藥週期中之各者中省略紫杉烷及鉑劑。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於一個或多個維持階段給藥週期中投予，其中，該一個或多個維持階段給藥週期中之各者均省略紫杉烷及鉑劑。

【0391】 於另一態樣中，本文提供用於治療患有食道鱗狀細胞癌 (ESCC) (例如，晚期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的固定劑量 (例如，每四週約 800 mg 至約 900 mg 的固定劑量，例如，每四週約 840 mg 的固定劑量))、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，每四

週約 400 mg 至約 2000 mg 的固定劑量 (例如每四週約 1600 mg 至約 1800 mg 的固定劑量，例如，每四週約 1680 mg 的固定劑量))、紫杉烷及鉑劑。於一些實施例中，手術不適用於該受試者或受試者群體。於一些實施例中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。於一些實施例中，該受試者或受試者群體未曾接受針對非晚期 ESCC 之先前全身性治療。於其他實施例中，受試者或受試者群體已接受過針對非晚期 ESCC 之先前治療，其中，該針對非晚期 ESCC 之先前治療於診斷為晚期 ESCC 之前至少六個月完成。於一些實施例中，針對非晚期 ESCC 之先前治療包含化學放射療法或化學療法 (例如，以根治性目的或於輔助或新輔助情況下投予的化學放射療法或化學療法)。於一些實施例中，以每四週約 840 mg 的固定劑量投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體並且以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予 PD-1 軸結合拮抗劑。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑於誘導期過程中投予。於一些實施例中，誘導期包含 28 天之週期或少於一個完整的 28 天之給藥週期。於一些實施例中，誘導期包含一至六個 (例如，一、二、三、四、五或六個) 28 天之週期。於一些實施例中，誘導期包含至少六個 28 天之週期。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於誘導後投予，例如，於第六個 28 天之週期後的維持階段過程中投予。於一些實施例中，維持階段於誘導期結束之後立即開始。於一些實施例中，誘導期及維持階段藉由時間間隔而分隔開來。於一些實施例中，維持階段於誘導期結束後至少約 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 週開始。於一些實施例中，於一個或多個維持階段給藥週期中之各者中省略紫杉烷及鉑劑。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於一個或多個維持階段給藥週期中投予，其中，該一個或多個維持階段給藥週期中之各者均省略紫杉烷及鉑劑。

【0392】於一些實施例中，紫杉烷每週一次、每兩週一次、每三週一次、每三週兩次、每四周一次、每四周兩次、或每四週三次投予。於一些實施例中，鉑劑每週一次、每兩週一次、每三週一次、每三週兩次、每四周一次、每四周兩次、或每四週三次投予。於一些實施例中，紫杉烷及鉑劑兩者每週一次、每兩週一次、每三週一次、每三週兩次、每四周一次、每四周兩次、或每四週三次投予。

【0393】用於一線療法之治療方法

【0394】於一個態樣中，本文所揭示之本發明的治療方法及用途包括向患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。一個或多個給藥週期包括有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)、有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))、有效量之紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及有效量之鉑劑 (例如，順鉑)。

【0395】於一些情況下，有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 為每三週介於約 30 mg 至約 1200 mg 之間的固定劑量 (例如介於約 30 mg 至約 1100 mg 之間，例如介於約 60 mg 至約 1000 mg 之間，例如介於約 100 mg 至約 900 mg 之間，例如介於約 200 mg 至約 800 mg 之間，例如介於約 300 mg 至約 800 mg 之間，例如介於約 400 mg 至約 800 mg 之間，例如介於約 400 mg 至約 750 mg 之間，例如介於約 450 mg 至約 750 mg 之間，例如介於約 500 mg 至約 700 mg 之間，例如介於約 550 mg 至約 650 mg 之間，例如 600 mg ± 10 mg，例如 600 ± 6 mg，例如 600 ±

5 mg，例如 600 ± 3 mg，例如 600 ± 1 mg，例如 600 ± 0.5 mg，例如 600 mg)。於一些情況下，有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 為每三週介於約 30 mg 至約 600 mg 之間的固定劑量 (例如介於約 50 mg 至約 600 mg 之間，例如介於約 60 mg 至約 600 mg 之間，例如介於約 100 mg 至約 600 mg 之間，例如介於約 200 mg 至約 600 mg 之間，例如介於約 200 mg 至約 550 mg 之間，例如介於約 250 mg 至約 500 mg 之間，例如介於約 300 mg 至約 450 mg 之間，例如介於約 350 mg 至約 400 mg 之間，例如約 375 mg)。於一些情況下，有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 為每三週約 600 mg 的固定劑量。於一些情況下，在合併療法 (例如，與 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體，例如阿托珠單抗) 聯合治療) 中，所投予之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 的固定劑量相比於作爲單一療法投予之抗 TIGIT 拮抗劑抗體的標準劑量可有所減少。

【0396】 於一些情況下，有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 為每兩週 (Q2W) 介於約 10 mg 至約 1000 mg 之間的固定劑量 (例如介於約 20 mg 至約 1000 mg 之間，例如介於約 50 mg 至約 900 mg 之間，例如介於約 100 mg 至約 850 mg 之間，例如介於約 200 mg 至約 800 mg 之間，例如介於約 300 mg 至約 600 mg 之間，例如介於約 400 mg 至約 500 mg 之間，例如介於約 405 mg 至約 450 mg 之間，例如介於約 410 mg 至約 430 mg，例如約 420 mg)。於一些情況下，有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 為每兩週約 420 mg 的固定劑量 (例如，每兩週 420 mg ± 10 mg，例如 420 ± 6

mg、例如 420 ± 5 mg、例如 420 ± 3 mg、例如 420 ± 1 mg、例如 420 ± 0.5 mg、例如 420 mg)。

【0397】 於一些情況下，有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 為每四週 (Q4W) 介於約 200 mg 至約 2000 mg 之間的固定劑量 (例如介於約 200 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 250 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 300 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 400 mg 至約 1500 mg 之間，例如介於約 500 mg 至約 1400 mg 之間，例如介於約 600 mg 至約 1200 mg 之間，例如介於約 700 mg 至約 1100 mg 之間，例如介於約 800 mg 至約 1000 mg 之間，例如介於約 800 mg 至約 900 mg 之間，例如約 800 mg、約 810 mg、約 820 mg、約 830 mg、約 840 mg、約 850 mg、約 860 mg、約 870 mg、約 880 mg、約 890 mg 或約 900 mg)。於一些情況下，有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 為每四週約 840 mg 的固定劑量 (例如，每四週 840 mg ± 10 mg，例如 840 ± 6 mg、例如 840 ± 5 mg、例如 840 ± 3 mg、例如 840 ± 1 mg、例如 840 ± 0.5 mg、例如 840 mg)。

【0398】 於一些情況下，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))為每三週 (Q3W) 介於約 80 mg 至約 1600 mg 之間的固定劑量 (例如介於約 100 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 200 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 300 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 400 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 500 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 600 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 700 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 800 mg 至約 1600 mg 之間，例如介於約 900 mg 至約 1500 mg 之間，例如介於約 1000 mg 至約 1400 mg 之間，例如介於約 1050 mg 至約 1350 mg 之間，例如介於約 1100 mg 至約 1300 mg 之間，例如介於約 1150 mg 至約 1250 mg 之

間，例如介於約 1175 mg 至約 1225 mg 之間，例如介於約 1190 mg 至約 1210 mg 之間，例如 1200 mg ± 5 mg，例如 1200 ± 2.5 mg，例如 1200 ± 1.0 mg，例如 1200 ± 0.5 mg，例如 1200)。於一些情況下，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑為每三週約 1200 mg 之固定劑量的阿托珠單抗。於一些實施例中，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑為每三週約 200 mg 之固定劑量的帕博利珠單抗，或者每六週約 400 mg 之固定劑量的帕博利珠單抗。

【0399】 於一些情況下，在合併療法 (例如，與抗 TIGIT 拮抗劑抗體諸如本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體例如替拉哥侖單抗、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及/或鉑劑 (例如，順鉑) 聯合治療) 中，所投予之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 的固定劑量相比於作爲單一療法投予之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 的標準劑量可有所減少。

【0400】 於一些情況下，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))為每三週介於約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg 受試者體重的劑量 (例如介於約 0.01 mg/kg 至約 45 mg/kg 之間，例如介於約 0.1 mg/kg 至約 40 mg/kg 之間，例如介於約 1 mg/kg 至約 35 mg/kg 之間，例如介於約 2.5 mg/kg 至約 30 mg/kg 之間，例如介於約 5 mg/kg 至約 25 mg/kg 之間，例如介於約 10 mg/kg 至約 20 mg/kg 之間，例如介於約 12.5 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如約 15 ± 2 mg/kg、約 15 ± 1 mg/kg、約 15 ± 0.5 mg/kg、約 15 ± 0.2 mg/kg 或約 15 ± 0.1 mg/kg，例如約 15 mg/kg)。於一些情況下，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))為每三週介於約 0.01 mg/kg 至約 15 mg/kg 受試者體重的劑量 (例如介於約 0.1 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 0.5 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 1 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 2.5 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 5

mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 7.5 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 10 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 12.5 mg/kg 至約 15 mg/kg 之間，例如介於約 14 mg/kg 至約 15 mg/kg，例如約 15 ± 1 mg/kg，例如約 15 ± 0.5 mg/kg，例如約 15 ± 0.2 mg/kg，例如約 15 ± 0.1 mg/kg，例如約 15 mg/kg)。於一些情況下，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))為每三週投予約 15 mg/kg 的劑量。於一些情況下，在合併療法 (例如，與抗 TIGIT 拮抗劑抗體諸如本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體例如替拉哥侖單抗、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及/或鉑劑 (例如，順鉑) 聯合治療) 中，所投予之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 的劑量相比於作爲單一療法投予之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 的標準劑量可有所減少。

【0401】 於一些情況下，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗)) 為每兩週 (Q2W) 介於約 20 mg 至約 1600 mg 之間的固定劑量 (例如介於約 40 mg 至約 1500 mg 之間，例如介於約 200 mg 至約 1400 mg 之間，例如介於約 300 mg 至約 1400 mg 之間，例如介於約 400 mg 至約 1400 mg 之間，例如介於約 500 mg 至約 1300 mg 之間，例如介於約 600 mg 至約 1200 mg 之間，例如介於約 700 mg 至約 1100 mg 之間，例如介於約 800 mg 至約 1000 mg 之間，例如介於約 800 mg 至約 900 mg 之間，例如約 800 mg、約 810 mg、約 820 mg、約 830 mg、約 840 mg、約 850 mg、約 860 mg、約 870 mg、約 880 mg、約 890 mg 或約 900 mg)。於一些情況下，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑為以每兩週約 840 mg 的固定劑量 (例如每兩週 840 mg ± 10 mg，例如 840 ± 6 mg，例如 840 ± 5 mg，例如 840 ± 3 mg，例如 840 ± 1 mg，例如 840 ± 0.5 mg，例如 840 mg) 投予的阿托珠單抗。於一些實施例中，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑為以每兩週約 800 mg 的固定劑量投予之阿維魯單抗。

於一些實施例中，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑為以每兩週約 240 mg 的固定劑量投予之納武利尤單抗。

【0402】 於一些情況下，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗)) 為每四週 (Q4W) 介於約 500 mg 至約 3000 mg 之間的固定劑量 (例如介於約 500 mg 至約 2800 mg 之間，例如介於約 600 mg 至約 2700 mg 之間，例如介於約 650 mg 至約 2600 mg 之間，例如介於約 700 mg 至約 2500 mg 之間，例如介於約 1000 mg 至約 2400 mg 之間，例如介於約 1100 mg 至約 2300 mg 之間，例如介於約 1200 mg 至約 2200 mg 之間，例如介於約 1300 mg 至約 2100 mg 之間，例如介於約 1400 mg 至約 2000 mg 之間，例如介於約 1500 mg 至約 1900 mg 之間，例如介於約 1600 mg 至約 1800 mg 之間，例如介於約 1620 mg 至約 1700 mg 之間，例如介於約 1640 mg 至約 1690 mg 之間，例如介於約 1660 mg 至約 1680 mg 之間，例如約 1680 mg，例如約 1600 mg，例如約 1610 mg，例如約 1620 mg，例如約 1630 mg，例如約 1640 mg，例如約 1650 mg，例如約 1660 mg，例如約 1670 mg，例如約 1680 mg，例如約 1690 mg 或約 1700 mg)。於一些情況下，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗)) 為每四週 1680 mg 的固定劑量 (例如每四週 1680 mg ± 10 mg，例如 1680 ± 6 mg，例如 1680 ± 5 mg，例如 1680 ± 3 mg，例如 1680 ± 1 mg，例如 1680 ± 0.5 mg，例如 1680 mg)。於一些實施例中，有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑為以每四週約 480 mg 的固定劑量投予之納武利尤單抗。

【0403】 於一些情況下，有效量之紫杉烷 (例如，紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇 (ABRAXANE®)) 為每三週約 25 至約 300 mg/m^2 (例如，約 100-250 mg/m^2 或約 150-200 mg/m^2，例如，約 25 mg/m^2、約 50 mg/m^2、約 75 mg/m^2、約 100 mg/m^2、約 125 mg/m^2、約 150 mg/m^2、約 175 mg/m^2、約 200 mg/m^2、約

225 mg/m^2、約 250 mg/m^2、約 275 mg/m^2 或約 300 mg/m^2)，藉由每三週進行一次或多次投予達成。於一些情況下，紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予。例如，於一些情況下，紫杉醇以每三週約 25 至約 300 mg/m^2 (例如，約 100-250 mg/m^2 或約 150-200 mg/m^2，例如，約 25 mg/m^2、約 50 mg/m^2、約 75 mg/m^2、約 100 mg/m^2、約 125 mg/m^2、約 150 mg/m^2、約 175 mg/m^2、約 200 mg/m^2、約 225 mg/m^2、約 250 mg/m^2、約 275 mg/m^2 或約 300 mg/m^2) 的劑量投予，藉由每三週進行一次或多次投予達成。於一些情況下，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予。

【0404】 於一些情況下，有效量之鉑劑 (例如，順鉑或卡鉑) 為每三週約 20-200 mg/m^2 (例如，約 40-120 mg/m^2、約 50-100 mg/m^2 或約 60-80 mg/m^2，例如，約 25 mg/m^2、約 50 mg/m^2、約 60 mg/m^2、約 65 mg/m^2、約 70 mg/m^2、約 75 mg/m^2、約 80 mg/m^2、約 100 mg/m^2、約 125 mg/m^2、約 150 mg/m^2、約 175 mg/m^2 或約 200 mg/m^2)，藉由每三週進行一次或多次投予達成。於一些情況下，鉑劑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予。例如，於一些情況下，順鉑以每三週約 20-200 mg/m^2 (例如，約 40-120 mg/m^2、約 50-100 mg/m^2 或約 60-80 mg/m^2，例如，約 25 mg/m^2、約 50 mg/m^2、約 60 mg/m^2、約 65 mg/m^2、約 70 mg/m^2、約 75 mg/m^2、約 80 mg/m^2、約 100 mg/m^2、約 125 mg/m^2、約 150 mg/m^2、約 175 mg/m^2 或約 200 mg/m^2) 的劑量投予，藉由每三週進行一次或多次投予達成。於一些情況下，鉑劑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予。

【0405】 於一些情況下，有效量之鉑劑 (例如卡鉑或順鉑) 為足以達成 AUC = 6 mg/ml/min 之劑量。於一些情況下，有效量之鉑劑 (例如卡鉑或順鉑) 為足以達成 AUC = 5 mg/ml/min 之劑量。

【0406】 可以使用 Calvert 公式來計算 AUC (Calvert 等人, *J. Clin. Oncol.*1989, 7:1748-56)：

總劑量 (mg) = (目標 AUC) x (腎小球濾過率 [GFR] +25)

【0407】於一些情況下，有效量之鉑劑 (例如，卡鉑或順鉑) 為 200 mg-1500 mg (例如，300 mg-1200 mg、400 mg-1100 mg 或 500 mg-1000 mg、例如，300 mg-400 mg、400 mg-500 mg、500 mg-600 mg、600 mg-700 mg、700 mg-750 mg、750 mg-800 mg、800 mg-900 mg、900 mg-1000 mg、1000 mg-1100 mg 或 1100 mg-1200 mg，例如，約 200 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100 mg、約 1200 mg、約 1300 mg、約 1400 mg 或約 1500 mg)。於一些情況下，有效量之鉑劑 (例如，卡鉑或順鉑) 為約 500 mg-1000 mg (例如，約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg 或約 1000 mg)。

【0408】於本發明的方法及用途之任意者中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 可於一個或多個給藥週期 (例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49 或 50 或更多個給藥週期) 內投予。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 之給藥週期持續至失去臨床益處 (例如，確認疾病進展、抗藥性、死亡或不可接受之毒性) 為止。於一些情況下，每個給藥週期之長度為約 15 至 24 天 (例如，15 天、16 天、17 天、18 天、19 天、20 天、21 天、22 天、23 天或 24 天)。於一些情況下，每個給藥週期之長度為約 21 天。於一些情況下，每個給藥週期之長度為

約 80 至 88 天 (例如，80 天、81 天、82 天、83 天、84 天、85 天、86 天、87 天或 88 天)。於一些情況下，每個給藥週期之長度為約 84 天。於一些情況下，每個給藥週期之長度為約 38 至 46 天 (例如，38 天、39 天、40 天、41 天、42 天、43 天、44 天、45 天或 46 天)。於一些情況下，每個給藥週期之長度為約 42 天。於一些情況下，在每個給藥周期之第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗)。例如，於一些情況下，在每個 21 天週期之第 1 天以約 600 mg 的固定劑量 (亦即，以每三週約 600 mg 之固定劑量) 靜脈內投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 及第 22 天 (例如，第 22 ± 3 天) 投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。例如，在每個 42 天週期之第 1 天及第 22 天以約 600 mg 的固定劑量 (亦即，以每三週約 600 mg 的固定劑量) 靜脈內投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天)、第 22 天 (例如，第 22 ± 3 天)、第 43 天 (例如，第 43 ± 3 天) 及第 64 天 (例如，第 64 ± 3 天) 投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。例如，在每個 84 天週期之第 1 天、第 22 天、第 43 天及第 64 天以約 600 mg 的固定劑量 (亦即，以每三週約 600 mg 的固定劑量) 靜脈內投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天)、第 15 天 (例如，第 15 ± 3 天) 及第 29 天 (例如，第 29 ± 3 天) 投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。例如，在每個 42 天週期之第 1 天、第 15 天及第 29 天以約

420 mg 的固定劑量 (亦即，以每兩週約 420 mg 的固定劑量) 靜脈內投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天)、第 29 天 (例如，第 29 ± 3 天) 及第 57 天 (例如，第 57 ± 3 天) 投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。例如，在每個 84 天週期之第 1 天、第 29 天及第 56 天以約 840 mg 的固定劑量 (亦即，以每四週約 840 mg 的固定劑量) 靜脈內投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。類似地，於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。例如，在每個 21 天週期之第 1 天以約 1200 mg 的固定劑量 (亦即，以每三週約 1200 mg 的固定劑量) 靜脈內投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 及第 22 天 (例如，第 22 ± 3 天) 投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。例如，在每個 42 天週期之第 1 天及第 22 天以約 1200 mg 的固定劑量 (亦即，以每三週約 1200 mg 的固定劑量) 靜脈內投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天)、第 22 天 (例如，第 22 ± 3 天)、第 43 天 (例如，第 43 ± 3 天) 及第 64 天 (例如，第 64 ± 3 天) 投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。例如，在每個 84 天週期之第 1 天、第 22 天、第 43 天及第 64 天以約 1200 mg 的固定劑量 (亦即，以每三週約 1200 mg 的固定劑量) 靜脈內投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天)、第 15 天 (例如，第 15 ± 3 天) 及第 29

天 (例如，第 29 ± 3 天) 投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。例如，在每個 42 天週期之第 1 天、第 15 天及第 29 天以約 840 mg 的固定劑量 (亦即，以每兩週約 840 mg 的固定劑量) 靜脈內投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天)、第 29 天 (例如，第 29 ± 3 天) 及第 57 天 (例如，第 57 ± 3 天) 投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。例如，在每個 84 天週期之第 1 天、第 29 天及第 56 天以約 1680 mg 的固定劑量 (亦即，以每四週約 1680 mg 的固定劑量) 靜脈內投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 投予紫杉烷 (例如，紫杉醇)。例如，於一些情況下，在每個 21 天週期的第 1 天以約 175 mg/m^2 之劑量 (亦即，以每三週約 175 mg/m^2 之劑量) 靜脈內投予紫杉烷 (例如，紫杉醇)。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 及第 22 天 (例如，第 22 ± 3 天) 投予紫杉烷 (例如，紫杉醇)。例如，在每個 42 天週期的第 1 天及第 22 天以約 175 mg/m^2 之劑量 (亦即，以每三週約 175 mg/m^2 之劑量) 靜脈內投予紫杉烷 (例如，紫杉醇)。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天)、第 22 天 (例如，第 22 ± 3 天)、第 43 天 (例如，第 43 ± 3 天) 及第 64 天 (例如，第 64 ± 3 天) 投予紫杉烷 (例如，紫杉醇)。例如，在每個 84 天週期的第 1 天、第 22 天、第 43 天及第 64 天以約 175 mg/m^2 之劑量 (亦即，以每三週約 175 mg/m^2 之劑量) 靜脈內投予紫杉烷 (例如，紫杉醇)。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 投予鉑劑 (例如，順鉑)。例如，於一些情況下，在每個 21 天週期的第 1 天以約 60-80 mg/m^2 之劑量 (亦即，以每三週約 60-80 mg/m^2 之劑量) 靜脈內投予鉑劑 (例如，順鉑)。於一些情況下，在每個給藥週期的大約

第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 及第 22 天 (例如，第 22 ± 3 天) 投予鉑劑 (例如，順鉑)。例如，在每個 42 天週期的第 1 天及第 22 天以約 60-80 mg/m^2 之劑量 (亦即，以每三週約 60-80 mg/m^2 之劑量) 靜脈內投予鉑劑 (例如，順鉑)。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天)、第 22 天 (例如，第 22 ± 3 天)、第 43 天 (例如，第 43 ± 3 天) 及第 64 天 (例如，第 64 ± 3 天) 投予鉑劑 (例如，順鉑)。例如，在每個 84 天週期的第 1 天、第 22 天、第 43 天及第 64 天以約 60-80 mg/m^2 之劑量 (亦即，以每三週約 60-80 mg/m^2 之劑量) 靜脈內投予鉑劑 (例如，順鉑)。於一些情況下，在每個給藥週期的大約第 1 天 (例如，第 1 ± 3 天) 投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑)。例如，在每個 21 天之週期的第 1 天以約 600 mg 之固定劑量 (亦即，以每三週約 600 mg 之固定劑量) 靜脈內投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)，在每個 21 天之週期的第 1 天以約 1200 mg 之固定劑量 (亦即，以每三週約 1200 mg 之固定劑量) 靜脈內投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))，在每個 21 天之週期的第 1 天以約 175 mg/m^2 之劑量 (亦即，以每三週約 175 mg/m^2 之劑量) 靜脈內投予紫杉烷 (例如，紫杉醇)，並且，在每個 21 天週期之第 1 天以約 60-80 mg/m^2 之劑量 (亦即，以每三週約 60-80 mg/m^2 之劑量) 靜脈內投予鉑劑 (例如，順鉑)。

【0409】 於一些情況下，在約 60 ± 10 分鐘內 (例如約 50 分鐘、約 51 分鐘、約 52 分鐘、約 53 分鐘、約 54 分鐘、約 55 分鐘、約 56 分鐘、約 57 分鐘、約 58 分鐘、約 59 分鐘、約 60 分鐘、約 61 分鐘、約 62 分鐘、約 63 分鐘、約 64 分鐘、約 65 分鐘、約 66 分鐘、約 67 分鐘、約 68 分鐘、約 69 分鐘

或約 70 分鐘) 藉由靜脈內輸注向受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗)。於一些情況下，在約 60 ± 15 分鐘內 (例如，約 45 分鐘、約 46 分鐘、約 47 分鐘、約 48 分鐘、約 49 分鐘、約 50 分鐘、約 51 分鐘、約 52 分鐘、約 53 分鐘、約 54 分鐘、約 55 分鐘、約 56 分鐘、約 57 分鐘、約 58 分鐘、約 59 分鐘、約 60 分鐘、約 61 分鐘、約 62 分鐘、約 63 分鐘、約 64 分鐘、約 65 分鐘、約 66 分鐘、約 67 分鐘、約 68 分鐘、約 69 分鐘、約 70 分鐘、約 71 分鐘、約 72 分鐘、約 73 分鐘、約 74 分鐘或約 75 分鐘) 藉由靜脈內輸注向受試者投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。於一些情況下，藉由靜脈內輸注在約三小時 ± 30 分鐘 (例如，約 150 分鐘、約 155 分鐘、約 160 分鐘、約 165 分鐘、約 170 分鐘、約 175 分鐘、約 180 分鐘、約 185 分鐘、約 190 分鐘、約 195 分鐘、約 200 分鐘、約 205 分鐘或約 210 分鐘) 內將紫杉烷 (例如，紫杉醇) 投予受試者。於一些情況下，藉由靜脈內輸注在約一至四個小時 (例如，約兩至三個小時，例如，約一小時、約兩小時、約三小時或約四小時，例如，約 70 分鐘、約 80 分鐘、約 90 分鐘、約 100 分鐘、約 110 分鐘、約 120 分鐘、約 130 分鐘、約 140 分鐘、約 150 分鐘、約 160 分鐘、約 170 分鐘、約 180 分鐘、約 190 分鐘、約 200 分鐘、約 210 分鐘、約 220 分鐘、約 230 分鐘或約 240 分鐘) 內將鉑劑 (例如，順鉑) 投予受試者。

【0410】 於一些情況下，在投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 之前，向受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)。於一些情況下，例如該方法包括在投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體之後和投予 PD-1 軸結合拮抗劑之前的介入 (intervening) 第一觀察期。於一些情況下，該方法進一步包括於投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 之

後的第二觀察期。於一些情況下，該方法包括於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第一觀察期以及於使用 PD-1 軸結合拮抗劑後的第二觀察期兩者。於一些情況下，第一觀察期和第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。在其中第一觀察期和第二觀察期的長度各自為約 60 分鐘的實例中，該方法可包括分別在第一觀察期和第二觀察期內記錄投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑後約 30 ± 10 分鐘的受試者的生命徵象 (例如，脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。在其中第一觀察期和第二觀察期的長度各自為約 30 分鐘的實例中，該方法可包括分別在第一觀察期和第二觀察期內記錄投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑後約 15 ± 10 分鐘的受試者的生命徵象 (例如，脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。

【0411】 於其他情況下，在投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 之前，向受試者投予 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))。於一些情況下，例如該方法包括在投予 PD-1 軸結合拮抗劑之後和投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體之前的介入第一觀察期。於一些情況下，該方法包括投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第二觀察期。於一些情況下，該方法包括於投予 PD-1 軸結合拮抗劑後的第一觀察期以及於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第二觀察期兩者。於一些情況下，第一觀察期和第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。在其中第一觀察期和第二觀察期的長度各自為約 60 分鐘的實例中，該方法可包括分別在第一觀察期和第二觀察期內記錄投予 PD-1 軸結合拮抗劑和抗 TIGIT 拮抗劑抗體後約 30 ± 10 分鐘的受試者的生命徵象 (例如，脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。在其中第一觀察期和第二觀察期的長度各自為約 30 分鐘的實例中，該方法可包括分別在第一觀察期和第二觀察期內記錄投予 PD-1 軸結合拮

抗劑和抗 TIGIT 拮抗劑抗體後約 15 ± 10 分鐘的受試者的生命徵象 (例如，脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。

【0412】 於一些情況下，向受試者同時投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 及抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)。於一些情況下，例如，該方法包括於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑之後的觀察期。於一些情況下，該觀察期的長度介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。在其中觀察期的長度為約 60 分鐘的情況下，該方法可包括在觀察期內記錄投予 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體後約 30 ± 10 分鐘時受試者的生命徵象 (例如，脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。在其中觀察期的長度為約 30 分鐘的情況下，該方法可包括在觀察期內記錄投予 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體後約 15 ± 10 分鐘時受試者的生命徵象 (例如，脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。

【0413】 於一些情況下，於抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑之後投予紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑)。於一些情況下，將紫杉烷 (例如，紫杉醇) 於鉑劑 (例如，順鉑) 之前投予受試者。於一些情況下，例如，該方法包括於投予紫杉烷之後且於投予鉑劑之前的介入第三觀察期。於一些情況下，該方法進一步包括於投予鉑劑之後的第四觀察期。於一些情況下，該方法包括包含投予紫杉烷後的第三觀察期及投予鉑劑後的第四觀察期兩者。於一些情況下，第三觀察期及第四觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。在其中第三觀察期及第四觀察期的長度各自為約 60 分鐘的情況下，該方法可包括分別在第三觀察期及第四觀察期內記錄投予紫杉烷及鉑劑後約 30 ± 10 分鐘時受試者之生命徵象 (例如，脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。在其中第三觀察期及第四觀察期的長度各自為約 30 分鐘的情況下，該方法可包括分別

在第一觀察期及第二觀察期內記錄投予紫杉烷及鉑劑後約 15 ± 10 分鐘時受試者之生命徵象 (例如，脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。

【0414】 於另一態樣中，本發明提供治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體未曾接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對晚期 ESCC 之先前全身性治療：固定劑量為每三週 600 mg 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含具有 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0415】 於另一態樣中，本發明提供治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體未曾接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對晚期 ESCC 之先前全身性治療：固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑。

【0416】 於另一態樣中，本發明提供治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA

期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體未曾接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對晚期 ESCC 之先前全身性治療：固定劑量為每三週 600 mg 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含具有 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0417】 於另一態樣中，本發明提供治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體未曾接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對晚期 ESCC 之先前全身性治療：固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑。

【0418】 於另一態樣中，本發明提供治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體未曾接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對晚期 ESCC 之先前全身性治療：固定劑量為每三週 600 mg 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含具有 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域

以及具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0419】於另一態樣中，本發明提供治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體未曾接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對晚期 ESCC 之先前全身性治療：固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑。

【0420】於另一態樣中，本發明提供治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體未曾接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對晚期 ESCC 之先前全身性治療：固定劑量為每兩週 420 mg 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含具有 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0421】於另一態樣中，本發明提供治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA

期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體未曾接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對晚期 ESCC 之先前全身性治療：固定劑量為每兩週 420 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑。

【0422】 於另一態樣中，本發明提供治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體未曾接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對晚期 ESCC 之先前全身性治療：固定劑量為每兩週 420 mg 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含具有 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0423】 於另一態樣中，本發明提供治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體未曾接受藉由向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的如下藥物而進行之針對晚期 ESCC 之先前全身性治療：固定劑量為每兩週 420 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑。

【0424】於另一態樣中，本發明提供用於在治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法使用的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)))、有效量之紫杉烷 (例如，紫杉醇) 以及有效量之鉑劑 (例如，順鉑) (例如，根據本文所揭示的方法之任意者所述)。

【0425】於另一態樣中，本發明提供抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 於製造或製備用於本文所揭示的方法之任意者的藥物中的用途。

【0426】於另一態樣中，本發明提供抗 TIGIT 拮抗劑抗體於製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托

珠單抗))、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑)，並且其中，該藥物配製為用於根據本文所揭示的方法之任意者投予有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))、有效量之紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及有效量之鉑劑 (例如，順鉑)。

【0427】 於另一態樣中，本發明提供 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))、抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 於製造或製備用於本文所揭示的方法之任意者的藥物中的用途。

【0428】 於另一態樣中，本發明提供 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 於製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭露之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑)，並且其中，該藥物配製為用於根據本文所揭示的方法之任意者投予有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗))、有效量之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、有效量之紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及有效量之鉑劑 (例如，順鉑)。

【0429】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術

切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及抗 TIGIT 抗體、紫杉烷及鉑劑，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週 600 mg 之固定劑量投予，紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且鉑劑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予，並且，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0430】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗及阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週約 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑。

【0431】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治

療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物、阿托珠單抗、紫杉醇及順鉑，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗，阿托珠單抗以每三週 1200 mg 之固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且順鉑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予。

【0432】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物、替拉哥侖單抗、紫杉醇及順鉑，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗，替拉哥侖單抗以每三週 600 mg 之固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且順鉑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予。

【0433】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及抗 TIGIT 抗體、紫杉烷及鉑劑，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週 600 mg 之固定劑量投予，紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且鉑劑以每三週 60-

80 mg/m^2 之劑量投予，並且，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0434】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗及阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週約 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑。

【0435】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及阿托珠單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗，阿托珠單抗以每兩週 840 mg 之固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且順鉑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予。

【0436】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或

IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及替拉哥侖單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗並且替拉哥侖單抗以每三週 600 mg 之固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且順鉑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予。

【0437】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及抗 TIGIT 抗體、紫杉烷及鉑劑，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週 600 mg 之固定劑量投予，紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且鉑劑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予，並且，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0438】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗及阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期

ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週約 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑。

【0439】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及阿托珠單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 600 mg 的替拉哥侖單抗，阿托珠單抗以每四週 1680 mg 之固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且順鉑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予。

【0440】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及替拉哥侖單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗並且替拉哥侖單抗以每三週 600 mg 之固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且順鉑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予。

【0441】於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及抗 TIGIT 抗體、紫杉烷及鉑劑，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週 420 mg 之固定劑量投予，紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且鉑劑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予，並且，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0442】於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗及阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 420 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週約 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑。

【0443】於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC

或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及阿托珠單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 420 mg 的替拉哥侖單抗，阿托珠單抗以每三週 1200 mg 之固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且順鉑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予。

【0444】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及替拉哥侖單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗並且替拉哥侖單抗以每兩週 420 mg 之固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且順鉑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予。

【0445】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及抗 TIGIT 抗體、紫杉烷及鉑劑，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週 420 mg 之固

定劑量投予，紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且鉑劑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予，並且，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0446】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗及阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 420 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週約 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑。

【0447】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及阿托珠單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 420 mg 的替拉哥侖單抗，阿托珠單抗以每四週 1680 mg 之固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且順鉑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予。

【0448】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術

切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及替拉哥侖單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 1680 mg 的阿托珠單抗並且替拉哥侖單抗以每兩週 420 mg 之固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且順鉑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予。

【0449】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及抗 TIGIT 抗體、紫杉烷及鉑劑，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週 840 mg 之固定劑量投予，紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且鉑劑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予，並且，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0450】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗及阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群

體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 840 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週約 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑。

【0451】 於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及阿托珠單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 840 mg 的替拉哥侖單抗，阿托珠單抗以每三週 1200 mg 之固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且順鉑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予。

【0452】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及替拉哥侖單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每三週 1200 mg 的阿托珠單抗並且替拉哥侖單抗以每四週 840 mg 之固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且順鉑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予。

【0453】於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及抗 TIGIT 抗體、紫杉烷及鉑劑，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週 840 mg 之固定劑量投予，紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且鉑劑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予，並且，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列的 VH 結構域以及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的 VL 結構域，如下文進一步詳細揭示。

【0454】於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗及阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 840 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週約 175 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週 60-80 mg/m^2 的順鉑。

【0455】於另一態樣中，本發明提供替拉哥侖單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC

或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及阿托珠單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每四週 840 mg 的替拉哥侖單抗，阿托珠單抗以每兩週 840 mg 之固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且順鉑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予。

【0456】 於另一態樣中，本發明提供阿托珠單抗在製造用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者或受試者群體的方法的藥物中的用途，其中，該受試者或受試者群體未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的該藥物以及替拉哥侖單抗，其中，該藥物配製為用於投予固定劑量為每兩週 840 mg 的阿托珠單抗並且替拉哥侖單抗以每四週 840 mg 之固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 之劑量投予，並且順鉑以每三週 60-80 mg/m^2 之劑量投予。

【0457】 *A.PD-L1 選擇*

【0458】 於本文揭示之任意方法、用途或使用之組成物的一些情況下，受試者或受試者群體患有經 PD-L1 選擇之 ESCC 腫瘤 (例如，具有可偵檢之 PD-L1 表現量 (例如，蛋白質表現量或核酸表現量) 的 ESCC 腫瘤。於一些情況下，經 PD-L1 選擇之腫瘤為 ESCC 腫瘤，其已藉由免疫組織化學 (IHC) 檢定法確定具有至少 1% (例如，至少 10%) 的 PD-L1 陽性腫瘤相關免疫細胞 (TIC) 評分。於一些情況下，TIC 評分為從 1% 到 99% (例如，從 2% 到 98%、從 3% 到 97%、從 4% 到 96%、從 5% 到 95%、從 10% 到 90%、從 15% 到 85%、從

20% 到 80% 或 25% 到 75%，例如，從 1% 到 10% (例如，從 1% 到 5% (例如，從 1% 到 2%、從 2% 到 3%、從 3% 到 4% 或從 4% 到 5%) 或從 5% 到 10% (例如，從 5% 到 6%、從 6% 到 7%、從 7% 到 8%、從 8% 到 9% 或從 9% 到 10%))、從 10% 到 20% (例如，從 10% 到 15% (例如，從 10% 到 11%、從 11% 到 12%、從 12% 到 13%、從 13% 到 14% 或從 14% 到 15%) 或從 15% 到 20% (例如，從 15% 到 16%、從 16% 到 17%、從 17% 到 18%、從 18% 到 19% 或從 19% 到 20%)) 或大於 20%)。於一些情況下，TIC 評分小於 10% (例如，從 1% 到 10%、從 2% 到 10%、從 3% 到 10%、從 4% 到 10%、從 5% 到 10%、從 6% 到 10%、從 7% 到 10%、從 8% 到 10% 或從 9% 到 10%)。於一些情況下，TIC 評分小於 20% (例如，從 1% 到 20%、從 2% 到 20%、從 3% 到 20%、從 4% 到 20%、從 5% 到 20%、從 6% 到 20%、從 7% 到 20%、從 8% 到 20%、從 9% 到 20%、從 10% 到 20%、從 11% 到 20%、從 12% 到 20%、從 13% 到 20%、從 14% 到 20%、從 15% 到 20%、從 16% 到 20%、從 17% 到 20%、從 18% 到 20% 或從 19% 到 20%)。

【0459】 於一些情況下，IHC 檢定法為 pharmDX 22C3 檢定法，並且 ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10 (例如，大於或等於 15；大於或等於 20；大於或等於 25；大於或等於 30；大於或等於 40；大於或等於 45；或大於或等於 50) 之綜合陽性評分 (CPS)。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 1% 之 TPS。於一些實施例中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 50% 之 TPS。

【0460】 於一些情況下，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP142 或 28-8。於一些情況下，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP142 (例如，Ventana SP142 IHC 檢定法)。於一些情況下，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 28-8 (例如，pharmDx 28-8 IHC 檢定法)。

【0461】於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定具有大於或等於腫瘤樣本中腫瘤細胞的 1% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定具有大於或等於腫瘤樣本中腫瘤細胞的 1% 且小於 5% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定具有大於或等於腫瘤樣本中腫瘤細胞的 5% 且小於 50% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定具有大於或等於腫瘤樣本中腫瘤細胞的 50% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定具有在腫瘤浸潤免疫細胞中佔腫瘤樣本的大於或等於 1% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定具有在腫瘤浸潤免疫細胞中佔腫瘤樣本的大於或等於 1% 且小於 5% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定具有在腫瘤浸潤免疫細胞中佔腫瘤樣本的大於或等於 5% 且小於 10% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。於一些情況下，該腫瘤樣本業經確定具有在腫瘤浸潤免疫細胞中佔腫瘤樣本的大於或等於 10% 的可偵檢到的 PD-L1 表現量。

【0462】於一些情況下，在本文所述之任意方法、用途或所用組成物中，獲自個體之腫瘤樣本具有可偵檢的 PD-L1 之核酸表現量。於一些情況下，可偵檢的 PD-L1 之核酸表現量已藉由 RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多重 qPCR 或 RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY 技術、ISH 或其組合來確定。於一些情況下，樣本選自由下列所組成之群組：組織樣本、全血樣本、血清樣本和血漿樣本。於一些情況下，組織樣本為腫瘤樣本。於一些情況下，腫瘤樣本包含腫瘤浸潤免疫細胞、腫瘤細胞、基質細胞及其任意組合。

【0463】*B.對一線療法之反應*

【0464】於本文所揭示的方法之任意者的一些實施例中，可以藉由一種或多種措施來表徵受試者或受試者群體對於療法之反應。於一些實施例中，該治療產生完全緩解或部分緩解。

【0465】於一些情況下，該治療例如與使用紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 治療而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 及抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 之治療相比，使得受試者之疾病無惡化存活期增加。例如，使用 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療例如與使用紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 治療而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 及抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 之治療相比，使得受試者之疾病無惡化存活期增加。於一些實施例中，該治療將受試者或受試者群體的 PFS 延長至少約 2 個月或約 4 個月。於一些實施例中，PFS 之增加為約 3.7 個月或更久 (例如，約 4.0 個月或更久、約 4.5 個月或更久、約 5.0 個月或更久、約 5.5 個月或更久、約 6.0 個月或更久、約 6.5 個月或更久、約 7.0 個月或更久、約 7.5 個月或更久、約 8.0 個月或更久、約 8.5 個月或更久、約 9.0 個月或更久、約 9.5 個月或更久、約 10 個月或更久、約 11 個月或更久、約 11.5 個月或更久、約 12 個月或更久、約 12.5 個月或更久、約 13 個月或更久、約 13.5 個月或更久、約 14 個月或更久、約 14.5 個月或更久、約 15 個月或更久、約 15.5 個月或更久、約 16 個月或更久、約 16.5 個月或更久、約 17 個月或更久、約 17.5 個月或更久、約 18 個月或更久、約 18.5 個月或更久、約 19 個月或更久、約 19.5 個月或更久、或約 20 個月或更久)。於一些實施例中，PFS 之增加為約 6 個月或更久 (例如，約 6.5 個月或更久、約 7 個月或更久、約 7.5 個月或更久、約 8 個月或更久、約 8.5 個月或更久、約 9 個月或更久、約 9.5 個月或更久、約 10 個月或更久、約 10.5 個月或更久、約 11 個月或更久、約 11.5 個月或更久、約 12 個月或更久、約 12.5 個月或更久、約 13 個月或更久、約 13.5 個月或更久、約 14 個月或更久、約 14.5 個月或更久、約 15 個月或更久、約 15.5 個月或更久、約 16 個月或更久、約 16.5 個月或更久、約 17 個月或更久、約 17.5 個月或更久、約 18 個月或更久、約 18.5 個月

或更久、約 19 個月或更久、約 19.5 個月或更久、或約 20 個月或更久)。於一些實施例中，PFS 之增加為約 2 至 4 個月 (例如，約 2 個月、約 2.5 個月、約 3 個月、約 3.5 個月或約 4 個月)。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 使得中位 PFS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 治療開始後至少約 8 個月 (例如，約 8.5 個月、約 9 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 10.5 個月、約 11 個月、約 11.5 個月、約 12 個月、約 12.5 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月、約 24 個月、約 25 個月或更久)。於一些實施例中，該治療使得受試者群體的中位 PFS 為約 6 個月至約 10 個月。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 使得中位 PFS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 治療開始後介於 8 個月與 60 個月之間 (例如，介於 9 個月與約 60 個月之間、介於 10 個月與 60 個月之間、介於 11 個月與 60 個月之間、介於 12 個月與 60 個月之間、介於 13 個月與 60 個月之間、介於 14 個月與 60 個月之間、介於 15 個月與 60 個月之間、介於 16 個月與 60 個月之間、介於 17 個月與 60 個月之間、介於 18 個月與 60 個月之間、介於 19 個月與 60 個月之間、介於 20 個月與 60 個月之間、介於 25 個月與 60 個月之間、介於 30 個月與 60 個月之間、介於 35 個月與 60 個月之間、介於 40 個月與 60 個月之間、介於 45 個月與 60 個月之間、介於 50 個月與 60 個月之間或介於 55 個月與 60 個月之間)。

【0466】於一些情況下，該治療例如與使用紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 治療而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 及抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 之治療相比，使得受試者或受試者群體之總存活期增加。例如，使用 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療例如與使用紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 治療而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 及抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 之治療相比，使得受試者或受試者群體之總存活期增加。於一些實施例中，該治療將受試者或受試者群體的 OS 延長至少約 4 個月或約 6 個月。於一些實施例中，OS 之增加為約 4.1 個月或更久 (例如，約 4.5 個月或更久、約 5.0 個月或更久、約 5.5 個月或更久、約 6.0 個月或更久、約 6.5 個月或更久、約 7.0 個月或更久、約 7.5 個月或更久、約 8.0 個月或更久、約 8.5 個月或更久、約 9.0 個月或更久、約 9.5 個月或更久、約 10 個月或更久、約 11 個月或更久、約 11.5 個月或更久、約 12 個月或更久、約 12.5 個月或更久、約 13 個月或更久、約 13.5 個月或更久、約 14 個月或更久、約 14.5 個月或更久、約 15 個月或更久、約 15.5 個月或更久、約 16 個月或更久、約 16.5 個月或更久、約 17 個月或更久、約 17.5 個月或更久、約 18 個月或更久、約 18.5 個月或更久、約 19 個月或更久、約 19.5 個月或更久、或約 20 個月或更久)。於一些實施例中，OS 之增加為約 6 個月或更久 (例如，約 6.5 個月或更久、約 7 個月或更久、約 7.5 個月或更久、約 8 個月或更久、約 8.5 個月或更久、約 9 個月或更久、約 9.5 個月或更久、約 10 個月或更久、約 10.5 個月或更久、約 11 個月或更久、約 11.5 個月或更久、約 12 個月或更久、約 12.5 個月或更久、約 13 個月或更久、約 13.5 個月或更久、約 14 個月或更久、約 14.5 個月或更久、約 15 個月或更久、約 15.5 個月或更久、約 16 個月或更久、約 16.5 個月或更久、約 17 個月或更久、約 17.5 個月或更久、約 18 個月或更久、約 18.5 個月或更久、

約 19 個月或更久、約 19.5 個月或更久、或約 20 個月或更久)。於一些實施例中，OS 之增加為約 4 至 6 個月 (例如，約 4 個月、約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月或約 6 個月)。於一些實施例中，該治療使得受試者群體的中位 OS 為約 14 個月至約 20 個月。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 使得中位 OS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 治療開始後至少約 14 個月 (例如，約 14.5 個月、約 15 個月、約 15.5 個月、約 16 個月、約 16.5 個月、約 17 個月或約 17.5 個月)。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 使得中位 OS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 治療開始後至少約 14 個月 (例如，約 14.5 個月、約 15 個月、約 15.5 個月、約 16 個月、約 16.5 個月、約 17 個月、約 17.5 個月、約 18 個月、約 18.5 個月、約 19 個月、約 19.5 個月、約 20 個月、約 20.5 個月、約 21 個月、約 21.5 個月、約 22 個月、約 22.5 個月、約 23 個月、約 23.5 個月、約 24 個月、約 24.5 個月、約 25 個月或更久)。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 使得中位 OS 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 治療開始後介於 18 個月與 60 個月之間 (例如，介於 19 個月與 60 個月之間、介於 20 個月與 60 個月之間、介於 25 個月與 60 個月之間、介於 30 個月與 60 個月之間、介於 35 個月

與 60 個月之間、介於 40 個月與 60 個月之間、介於 45 個月與 60 個月之間、介於 50 個月與 60 個月之間或介於 55 個月與 60 個月之間)。

【0467】於一些情況下，該治療與使用 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比或與使用紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 治療而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 及抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 之治療相比，使得受試者或受試者群體的客觀緩解持續時間 (DOR) 增加。於一些情況下，該治療與使用紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 治療而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗) 及抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗) 之治療相比，使得受試者或受試者群體之 DOR 增加。於一些實施例中，DOR 之增加為約 2 個月或更久 (例如，約 2.5 個月、約 3 個月、約 3.5 個月、約 4 個月、約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、約 6 個月、約 6.5 個月、約 7 個月、約 7.5 個月、約 8 個月、約 8.5 個月、約 9 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 10.5 個月、約 11 個月、約 11.5 個月、約 12 個月、約 12.5 個月、約 13 個月、約 13.5 個月、約 14 個月、約 14.5 個月、約 15 個月、約 15.5 個月、約 16 個月、約 16.5 個月、約 17 個月、約 17.5 個月、約 18 個月、約 18.5 個月、約 19 個月、約 19.5 個月、約 20 個月或更久)。於一些實施例中，向多例受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 使得中位 DOR 為於抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑劑 (例如，順鉑) 治療開始後至少約 2 個月或更久 (例如，約 2.5 個月、約 3 個月、約 3.5 個月、約 4 個月、約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、約 6 個月、約 6.5 個月、約 7 個月、約 7.5 個月、約 8 個月、約 8.5 個月、約 9 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 10.5 個月、約 11 個月、約 11.5 個月、約 12 個

月、約 12.5 個月、約 13 個月、約 13.5 個月、約 14 個月、約 14.5 個月、約 15 個月、約 15.5 個月、約 16 個月、約 16.5 個月、約 17 個月、約 17.5 個月、約 18 個月、約 18.5 個月、約 19 個月、約 19.5 個月、約 20 個月或更久)。

【0468】 受試者或受試者群體之疾病無惡化存活期可根據 RECIST v1.1 標準行量測，如 Eisenhauer 等人, *Eur. J. Cancer*. 2009, 45:228-47 中所揭示。於一些實施例中，PFS 為根據 RECIST v1.1 標準所確定之從治療開始到首次發生疾病惡化之間的時間段。於一些實施例中，PFS 係指從治療開始到死亡的時間。

【0469】 用於一線療法之示例性抗 **TIGIT** 拮抗劑抗體、**PD-1** 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑

【0470】 本文中揭示，根據本發明之方法、用途及使用的組成物，可用於治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 之受試者 (例如，人) 的示例性抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 抗體)、紫杉烷及鉑劑。特別地，以下示例性抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 抗體)、紫杉烷及鉑劑可用於治療未曾接受針對晚期 ESCC 之先前全身性治療的受試者。

【0471】 *A.抗 TIGIT 拮抗劑抗體*

【0472】 本發明提供可用於治療受試者 (例如，人) 之晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 的抗 TIGIT 拮抗劑抗體。

【0473】於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗(CAS 登記號：1918185-84-8)。替拉哥侖單抗 (Genentech) 也稱爲 MTIG7192A。

【0474】於某些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包括選自以下項之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及/或 (f) HVR-L3，其包含 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列，或上述 HVR 中之一者或多者的組合以及與 SEQ ID NO: 1-6 中任一項具有至少約 90% 序列同一性 (例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 的一種或多種變異體。

【0475】於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體可包含：(a) HVR-H1，其包含 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有：VH 結構域，其包含序列 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGK TYYRFKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTT YDLLAGPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 17) 或與該序列具有至少約 90%

序列同一性 (例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 之胺基酸序列、或序列 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGK TYYRFKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTT YDLLAGPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 18) 或與該序列具有至少約 90% 序列同一性 (例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 之胺基酸序列；及/或 VL 結構域，其包含序列 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPNL LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFG PGTKVEIK (SEQ ID NO: 19) 或與該序列具有至少約 90% 序列同一性 (例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 之胺基酸序列。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有：VH 結構域，其包含序列 SEQ ID NO: 17 或與該序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性) 之胺基酸序列；及/或 VL 結構域，其包含序列 SEQ ID NO: 19 或與該序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性) 之胺基酸序列。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有：VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及 VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有：VH 結構域，其包含序列 SEQ ID NO: 18 或與該序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性) 之胺基酸序列；及/或 VL 結構域，其包含序列 SEQ ID NO: 19 或與該序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性) 之胺基酸序列。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有：VH 結

構域，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。

【0476】於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包括重鏈和輕鏈序列，其中：(a) 重鏈包含胺基酸序列：

EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGK
TYYRFKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTT
YDLLAGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 33)；並且 (b) 輕鏈包含胺基酸序列：

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQKPGQPPNL
LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFG
PGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 34)。

【0477】於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈變異區骨架區 (FR) 中之至少一者、兩者、三者或四者：FR-L1，其包含 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7) 之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8) 之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序

列；及/或 FR-L4，其包含 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列，或上述 FR 中之一者或多者的組合以及與 SEQ ID NO: 7-10 中任一項具有至少約 90% 序列同一性 (例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 的一種或多種變異體。於一些情況下，例如抗體進一步包含：FR-L1，其包含 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7) 之胺基酸序列；FR-L2，其包含 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8) 之胺基酸序列；FR-L3，其包含 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；和 FR-L4，其包含 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列。

【0478】 於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈變異區 FR 中之至少一者、兩者、三者或四者：FR-H1，其包含 X_1VQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列，其中，X_1 為 E 或 Q；FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及/或 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列，或上述 FR 中之一者或多者的組合以及與 SEQ ID NO: 11-14 中任一項具有至少約 90% 序列同一性 (例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 的一種或多種變異體。抗 TIGIT 拮抗劑抗體可進一步包括，例如，以下重鏈變異區 FR 中之至少一者、兩者、三者或四者：FR-H1，其包含 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 15) 之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及/或 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基

酸序列，或上述 FR 中之一者或多者的組合以及與 SEQ ID NO: 12-15 中任一項具有至少約 90% 序列同一性 (例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 的一種或多種變異體。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：FR-H1，其包含 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 15) 之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；和 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。於另一情況下，例如，抗 TIGIT 拮抗劑抗體可進一步包括以下重鏈變異區 FR 中之至少一者、兩者、三者或四者：FR-H1，其包含 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 16) 之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及/或 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列，或上述 FR 中之一者或多者的組合以及與 SEQ ID NO: 12-14 及 16 中任一項具有至少約 90% 序列同一性 (例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的同一性) 的一種或多種變異體。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：FR-H1，其包含 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 16) 之胺基酸序列；FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；和 FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【0479】於另一態樣，提供了抗 TIGIT 拮抗劑抗體，其中，抗體包含如上文所提供之任何實例中的 VH 以及如上文所提供之任何實例中的 VL，其中，恆定域序列中的一個或兩個均包括轉譯後修飾。

【0480】於一些情況下，上述抗 TIGIT 拮抗劑抗體中之任意一者均能夠與兔 TIGIT 以及人 TIGIT 結合。於一些情況下，上述抗 TIGIT 拮抗劑抗體中之任意一者能夠與人 TIGIT、食蟹獼猴 (cyno) TIGIT 兩者結合。於一些情況下，上述抗 TIGIT 拮抗劑抗體中之任意一者能夠與人 TIGIT、cyno TIGIT 和兔 TIGIT 結合。於一些情況下，上述抗 TIGIT 拮抗劑抗體中之任意一者能夠與人 TIGIT、cyno TIGIT 和兔 TIGIT 結合，但不與鼠 TIGIT 結合。

【0481】於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體與人 TIGIT 之結合的 K_D 為約 10 nM 或更低並且與 cyno TIGIT 之結合的 K_D 為約 10 nM 或更低 (例如，與人 TIGIT 之結合的 K_D 為約 0.1 nM 至約 1 nM 並且與 cyno TIGIT 之結合的 K_D 為約 0.5 nM 至約 1 nM，例如與人 TIGIT 之結合的 K_D 為約 0.1 nM 或更低並且與 cyno TIGIT 之結合的 K_D 為約 0.5 nM 或更低)。

【0482】於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體特異性結合 TIGIT 並抑制或阻斷 TIGIT 與脊髓灰白質炎病毒受體 (PVR) 之交互作用 (例如，拮抗劑抗體抑制 TIGIT 與 PVR 結合所媒介之細胞內訊息轉導)。於一些情況下，拮抗劑抗體抑制或阻斷人 TIGIT 與人 PVR 之結合，其 IC50 值為 10 nM 或更低 (例如，1 nM 至約 10 nM)。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體特異性結合 TIGIT 並抑制或阻斷 TIGIT 與 PVR 之交互作用，而不影響 PVR-CD226 之交互作用。於一些情況下，拮抗劑抗體抑制或阻斷 cyno TIGIT 與 cyno PVR 之結合，其 IC50 值為 50 nM 或更低 (例如，1 nM 至約 50 nM，例如 1 nM 至約 5 nM)。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體抑制及/或阻斷 CD226 與 TIGIT 之交互作用。於一

些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體抑制及/或阻斷 TIGIT 破壞 CD226 同源二聚化作用的能力。

【0483】於一些情況下，本文所述之方法或用途可包括使用或投予經單離之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，該抗體與上述抗 TIGIT 拮抗劑抗體中之任意一者競爭與 TIGIT 之結合。例如，該方法可包括投予經單離之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，該抗體與具有以下六個 HVR 之抗 TIGIT 拮抗劑抗體競爭與 TIGIT 之結合：(a) HVR-H1，其包含 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；和 (f) HVR-L3，其包含 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。本文所述之方法還可包括投予經單離之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，該抗體與上述抗 TIGIT 拮抗劑抗體結合相同的抗原決定位。

【0484】於一些態樣中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為具有完整的 Fc 媒介之效應子功能的抗體 (例如，替拉哥侖單抗、韋伯托利單抗 (vibostolimab)、依替利單抗 (etigilimab)、EOS084448 或 TJ-T6) 或具有增強的效應子功能的抗體 (例如，SGN-TGT)。

【0485】於其他態樣中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為缺乏 Fc 媒介之效應子功能的抗體 (例如，東瓦納利單抗 (domvanalimab)、BMS-986207、ASP8374 或 COM902)。

【0486】於一些態樣中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 IgG1 類抗體，例如，替拉哥侖單抗，韋伯托利單抗、東瓦納利單抗、BMS-986207、依替利單抗、BGB-A1217、SGN-TGT、EOS084448 (EOS-448)、TJ-T6 或 AB308。

【0487】 於其他態樣中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 IgG4 類抗體，例如，ASP8374 或 COM902。

【0488】 可用於本發明的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)，包括含有此類抗體之組成物，可以與 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，PD-L1 結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體，例如，阿托珠單抗)、PD-1 結合拮抗劑 (例如，抗 PD-1 拮抗劑抗體，例如，帕博利珠單抗) 及 PD-L2 結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L2 拮抗劑抗體)) 聯合使用。

【0489】 於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體起到抑制 TIGIT 訊息轉導的作用。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體抑制 TIGIT 與其結合配偶體之結合。示例性之 TIGIT 結合配偶體包括 CD155 (PVR)、CD112 (PVRL2 或 Nectin-2) 及 CD113 (PVRL3 或 Nectin-3)。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體能夠抑制 TIGIT 與 CD155 之間的結合。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體可以抑制 TIGIT 與 CD112 之間的結合。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體抑制 TIGIT 與 CD113 之間的結合。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體抑制免疫細胞中 TIGIT 媒介的細胞訊息轉導。於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體藉由消耗調節性 T 細胞 (例如，當與 FcγR 結合時) 而抑制 TIGIT。

【0490】 於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體為單株抗體。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體為抗體片段，其選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及 $(Fab')_2$ 片段。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體為人源化抗體。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體為人抗體。於一些實施例中，本文所揭示之抗 TIGIT 抗體與人 TIGIT 結合。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體為 Fc 融合蛋白質。

【0491】 於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體選自由下列所組成之群組：替拉哥侖單抗 (MTIG7192A、RG6058 或 RO7092284)、韋伯托利單抗 (MK-

7684)、ASP8374 (PTZ-201)、EOS884448 (EOS-448)、SEA-TGT (SGN-TGT)、BGB-A1217、BMS-986207 (ONO-4686)、COM902 (CGEN-15137)、IBI939、東瓦納利單抗 (AB154)、M6223、AB308、AB154、TJ-T6、MG1131、NB6253、HLX301、HLX53、SL-9258 (TIGIT-Fc-LIGHT)、STW264 及 YBL-012。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體選自由下列所組成之群組：替拉哥侖單抗 (MTIG7192A、RG6058 或 RO7092284)、韋伯托利單抗 (MK-7684)、ASP8374 (PTZ-201)、EOS-448 及 SEA-TGT (SGN-TGT)。抗 TIGIT 抗體可為替拉哥侖單抗 (MTIG7192A，RG6058 或 RO7092284)。

【0492】 可用於本文所揭露之方法之抗 TIGIT 抗體的非限制性實例及其製造方法揭示於 PCT 公開第 WO2018183889A1 號、第 WO2019129261A1 號、第 WO2016106302A9 號、第 WO2018033798A1 號、第 WO2020020281A1 號、第 WO2019023504A1 號、第 WO2017152088A1 號、第 WO2016028656A1 號、第 WO2017030823A2 號、第 WO2018204405A1 號、第 WO2019152574A1 號及第 WO2020041541A2 號；美國專利第 US 10,189,902 號、第 US 10,213,505 號、第 US 10,124,061 號、第 US 10,537,633 號及第 US 10,618,958 號；及美國專利公開第 2020/0095324 號、第 2019/0112375 號、第 2018/0371083 號及第 2020/0062859 號中，這些文獻全文各自以引用方式併入本文。可用於本文所揭露之方法之抗 TIGIT 抗體的其他非限制性實例及其製造方法揭示於 PCT 公開第 WO2018204363A1 號、第 WO2018047139A1 號、第 WO2019175799A2 號、第 WO2018022946A1 號、第 WO2015143343A2 號、第 WO2018218056A1 號、第 WO2019232484A1 號、第 WO2019079777A1 號、第 WO2018128939A1 號、第 WO2017196867A1 號、第 WO2019154415A1 號、第 WO2019062832A1 號、第 WO2018234793A3 號、第 WO2018102536A1 號、第 WO2019137548A1 號、第 WO2019129221A1 號、第 WO2018102746A1 號、第 WO2018160704A9 號、

第 WO2020041541A2 號、第 WO2019094637A9 號、第 WO2017037707A1 號、第 WO2019168382A1 號、第 WO2006124667A3 號、第 WO2017021526A1 號、第 WO2017184619A2 號、第 WO2017048824A1 號、第 WO2019032619A9 號、第 WO2018157162A1 號、第 WO2020176718A1 號、第 WO2020047329A1 號、第 WO2020047329A1 號、第 WO2018220446A9 號；美國專利第 US 9,617,338 號、第 US 9,567,399 號、第 US 10,604,576 號及第 US 9,994,637 號；及美國專利公開第 US 2018/0355040 號、第 US 2019/0175654 號、第 US 2019/0040154 號、第 US 2019/0382477 號、第 US 2019/0010246 號、第 US 2020/0164071 號、第 US 2020/0131267 號、第 US 2019/0338032 號、第 US 2019/0330351 號、第 US 2019/0202917 號、第 US 2019/0284269 號、第 US 2018/0155422 號、第 US 2020/0040082 號、第 US 2019/0263909 號、第 US 2018/0185480 號、第 US 2019/0375843 號、第 US 2017/0037133 號、第 US 2019/0077869 號、第 US 2019/0367579 號、第 US 2020/0222503 號、第 US 2020/0283496 號、第 CN109734806A 號及第 CN110818795A 號中，這些文獻全文各自以引用方式併入本文。

【0493】 可用於本文所揭露之方法中的抗 TIGIT 抗體包括 ASP8374 (PTZ-201)、BGB-A1217、BMS-986207 (ONO-4686)、COM902 (CGEN-15137)、M6223、IBI939、EOS-448、東瓦納利單抗 (AB154)、韋伯托利單抗 (MK-7684) 及 SEA-TGT (SGN-TGT)。可用於本文所揭露之方法中的其他 TIGIT 結合分子 (包括抗 TIGIT 抗體) 包括 AGEN1307；AGEN1777；抗體殖株 pab2197 及 pab2196 (艾吉納斯公司 (Agenus Inc.))；抗體殖株 TBB8、TDC8、3TB3、5TB10 及 D1Y1A (安徽安科生物工程 (集團) 股份有限公司)、抗體殖株 MAB1、MAB2、MAB3、MAB4、MAB5、MAB6、MAB 7、MAB8、MAB9、MAB 10、MAB 11、MAB 12、MAB13、MAB 14、MAB 15、MAB 16、MAB 17、

MAB 18、MAB19、MAB20、MAB21 (安斯泰來製藥 (Astellas Pharma/Potenza Therapeutics))、抗體殖株 hu1217-1-1 及 hu1217-2-2 (BeiGene)、抗體殖株 4D4 及 19G (布里罕及婦女醫院 (Brigham & Women's Hospital))、抗體殖株 11G11、10D7、15A6、22G2、TIGIT G2a 及 TIGIT G1 D265A，包括具有經修飾之重鏈恆定區的此類抗體 (百時美施貴寶 (Bristol-Myers Squibb))；抗體殖株 10A7、CPA.9.086、CPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P) 及 CHA.9.547.13.H4(S241P) (康普金 (Compugen))；抗 PVRIG/抗 TIGIT 雙特異性抗體 (康普金)、抗體殖株 315293、328189、350426、326504 及 331672 (弗雷德哈欽森癌症研究中心 (Fred Hutchinson Cancer Research Center))；抗體殖株 T-01、T-02、T-03、T-04、T-05、T-06、T-07、T-08、T-09、及 T-10 (Gensun 生物製藥公司)；抗體殖株 1H6、2B11、3A10、4A5、4A9、4H5、6A2、6B7、7F4、8E1、8G3、9F4、9G6、10C1、10F10、11G4、12B7、12C8、15E9、16C11、16D6 及 16E10 (合肥瑞達免疫藥物研究所有限公司)；抗體殖株 h3C5H1、h3C5H2、h3C5H3、h3C5H4、h3C5H3-1、h3C5H3-2、h3C5H3-3、h3C5L1 及 h3C5L2 (IGM 生物科學公司)；抗體殖株 90D9、101E1、116H8、118A12、131A12、143B6、167F7、221F11、222H4、327C9、342A9、344F2、349H6 及 350D10 (I-Mab 生物製藥)；抗體殖株 ADI-27238、ADI-30263、ADI-30267、ADI-30268、ADI-27243、ADI-30302、ADI-30336、ADI-27278、ADI-30193、ADI-30296、ADI-27291、ADI-30283、ADI-30286、ADI-30288、ADI27297、ADI-30272、ADI-30278、ADI-27301、ADI-30306 及 ADI-30311 (信達生物公司 (Innovent Biologics, Inc.))；抗體殖株 26518、29478、26452、29487、29489、31282、26486、29494、29499、26521、29513、26493、29520、29523、29527、31288、32919、32931、26432 及 32959 (iTeos Therapeutics)；抗體殖株

m1707、m1708、m1709、m1710、m1711、h1707、h1708、h1709、h1710 及 h1711 (江蘇恆瑞醫藥股份有限公司)；抗體殖株 TIG1、TIG2 及 TIG3 (JN 生物科學有限公司)；抗體殖株 (例如，KY01、KY02、KY03、KY04、KY05、KY06、KY07、KY08、KY09、KY10、K11、K12、K13、K14、K15、K16、K17、K18、K19、K20、K21、K22、K23 Kymab TIGIT (抗體 2) 及 Tool TIGIT (抗體 4)(Kymab 有限公司)；具有 1D05 (抗 PD-L1) 原生變異結構域及 Kymab TIGIT 抗原結合位 (ABS) 結構域的雙特異性抗體 1D05/內部抗 TIGIT (雙特異性 1)、具有 Kymab TIGIT 原生變異結構域及 1D05 ABS 結構域的內部抗 TIGIT/1D05 (雙特異性 2)、具有 Toon 抗 TIGIT 原生變異結構域及 Tool 抗 PD-L1 ABS 結構域的 Tool 抗 TIGIT/Tool 抗 PD-L1 (雙特異性 3)、具有 Tool 抗 PD-L1 原生變異結構域及 Tool 抗 TIGIT ABS 結構域的 Tool 抗 PD-L1/Tool 抗 TIGIT (雙特異性 4) (Kymab 有限公司)；抗體殖株及無性生殖性變異體 14D7、26B10、Hu14D7、Hu26B10、14A6、Hu14A6、28H5、31C6、Hu31C6、25G10、MBS43、37D10、18G10、11A11、c18G10 及 LB155.14A6.G2.A8 (默克公司 (Merck))；依替利單抗 (OMP-313M32) (梅雷奧生物製藥 (Mereo BioPharma))；抗體殖株 64G1E9B4、100C4E7D11、83G5H11C12、92E9D4B4、104G12E12G2、121C2F10B5、128E3F10F3F2、70A11A8E6、11D8E124A、16F10H12C11、8F2D8E7、48B5G4E12、139E2C2D2、128E3G7F5、AS19584、AS19852、AS19858、AS19886、AS19887、AS19888、AS20160、AS19584VH26、AS19584VH29、AS19584VH30、AS19584VH31、AS19886VH5、AS19886VH8、AS19886VH9、AS19886VH10、AS19886VH19、AS19886VH20、AS19584VH28-Fc、AS19886VH5-Fc、AS19886VH8-Fc、AS19584-Fc 及 AS19886-Fc (南京傳奇生物科技有限公司)；抗體殖株 ARE 殖株：Ab58、Ab69、Ab75、Ab133、Ab177、

Ab122、Ab86、Ab180、Ab83、Ab26、Ab20、Ab147、Ab12、Ab66、Ab176、Ab96、Ab123、Ab109、Ab149、Ab34、Ab61、Ab64、Ab105、Ab108、Ab178、Ab166、Ab29、Ab135、Ab171、Ab194、Ab184、Ab164、Ab183、Ab158、Ab55、Ab136、Ab39、Ab159、Ab151、Ab139、Ab107、Ab36、Ab193、Ab115、Ab106、Ab13f8、Ab127、Ab165、Ab155、Ab19、Ab6、Ab187、Ab179、Ab65、Ab114、Ab102、Ab94、Ab163、Ab110、Ab80、Ab92、Ab117、Ab162、Ab121、Ab195、Ab84、Ab161、Ab198、Ab24、Ab98、Ab116、Ab174、Ab196、Ab51、Ab91、Ab185、Ab23、Ab7、Ab95、Ab100、Ab140、Ab145、Ab150、Ab168、Ab54、Ab77、Ab43、Ab160、Ab82、Ab189、Ab17、Ab103、Ab18、Ab130、Ab132、Ab134、Ab144；ARG 殖株：Ab2、Ab47、Ab49、Ab31、Ab53、Ab40、Ab5、Ab9、Ab48、Ab4、Ab10、Ab37、Ab33、Ab42、Ab45；ARV 殖株：Ab44、Ab97、Ab81、Ab188、Ab186、Ab62、Ab57、Ab192、Ab73、Ab60、Ab28、Ab32、Ab78、Ab14、Ab152、Ab72、Ab137、Ab128、Ab169、Ab87、Ab74、Ab172、Ab153、Ab120、Ab13、Ab113、Ab16、Ab56、Ab129、Ab50、Ab90、Ab99、Ab3、Ab148、Ab124、Ab22、Ab41、Ab119、Ab157、Ab27、Ab15、Ab191、Ab190、Ab79、Ab181、Ab146、Ab167、Ab88、Ab199、Ab71、Ab85、Ab59、Ab141、Ab68、Ab143、Ab46、Ab197、Ab175、Ab156、Ab63、Ab11、Ab182、Ab89、Ab8、Ab101、Ab25、Ab154、Ab21、Ab111、Ab118、Ab173、Ab38、Ab76、Ab131、Ab1、Ab67、Ab70、Ab170、Ab30、Ab93、Ab142、Ab104、Ab112、Ab35、Ab126 及 Ab125 (瑞格爾製藥公司 (Rigel Pharmaceuticals, Inc.))；CASC-674 (西雅圖遺傳學公司 (Seattle Genetics))；抗體殖株 2、2C、3、5、13、13A、13B、13C、13D、14、16、16C、16D、16E、18、21、22、25、25A、25B、25C、25D、25E、27、54、13 IgG2a 無岩藻糖基

化、13 hIgG1 野生型及 13 LALA-PG (西雅圖遺傳學公司)；JS006 (上海君實生物科技有限公司)；抗 TIGIT Fc 抗體及雙特異性抗體 PD1 x TIGIT (Xencor)、抗體殖株 VSIG9#1 (Vsig9.01) 及 d 258-CS1#4 (#4) (希伯來大學有限公司伊鬆研究發展公司 (Yissum Research Development Company of The Hebrew University Of Jerusalem Ltd.))；YH29143 (宇瀚有限公司 (Yuhan Co, Ltd.))；抗體殖株 S02、S03、S04、S05、S06、S11、S12、S14、S19、S32、S39、S43、S62、S64、F01、F02、F03、F04、32D7、101H3、10A7 及 1F4 (宇瀚有限公司)；抗 zB7R1 殖株 318.4.1.1 (E9310)、318.28.2.1 (E9296)、318.39.1.1 (E9311)、318.59.3.1 (E9400) 及 318.77.1.10 (ZymoGenetics 公司)。

【0494】 於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體選自由下列所組成之群組：替拉哥侖單抗、ASP8374 (PTZ-201)、BGB-A1217、BMS-986207 (ONO-4686)、COM902 (CGEN-15137)、M6223、IBI939、EOS884448 (EOS-448)、東瓦納利單抗 (AB154)、韋伯托利單抗 (MK-7684) 及 SEA-TGT (SGN-TGT)。ASP874 (PTZ-201) 為揭示於 PCT 公開第 WO2018183889A1 號及美國專利公開第 2020/0095324 號中之抗 TIGIT 單株抗體。BGB-A1217 為如 PCT 公開第 WO2019129261A1 號中所揭示之抗 TIGIT 抗體。BMS-986207 (ONO-4686) 為如 PCT 公開第 WO2016106302A9 號、美國專利第 10,189,902 號及美國專利公開第 2019/0112375 號中所揭示之抗 TIGIT 抗體。COM902 (CGEN-15137) 為如 PCT 公開第 WO2018033798A1 號及美國專利第 10,213,505 號及第 10,124,061 號中所揭示之抗 TIGIT 抗體。IBI939 為如 PCT 公開第 WO2020020281A1 號中所揭示之抗 TIGIT 抗體。EOS884448 (EOS-448) 為揭示於 PCT 公開第 WO2019023504A1 號中之抗 TIGIT 抗體。東瓦納利單抗 (AB154) 為如 PCT 公開第 WO2017152088A1 號及美國專利第 10,537,633 號中所揭示之抗 TIGIT 單株抗體。韋伯托利單抗 (MK-7684) 為揭示於 PCT 公開第 WO2016028656A1

號、第 WO2017030823A2 號、第 WO2018204405A1 號及/或第 WO2019152574A1 號、美國專利第 10,618,958 號及美國專利公開第 2018/0371083 號中之抗 TIGIT 抗體。SEA-TGT (SGN-TGT) 為如 PCT 公開第 WO2020041541A2 號及美國專利公開第 2020/0062859 號中所揭示之抗 TIGIT 抗體。

【0495】於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗 (CAS 登記號：1918185-84-8)。替拉哥侖單抗 (基因泰克公司 (Genentech)) 也稱爲 MTIG7192A、RG6058 或 RO7092284。替拉哥侖單抗為揭示於 PCT 公開第 WO2003072305A8 號、第 WO2004024068A3 號、第 WO2004024072A3 號、第 WO2009126688A2 號、第 WO2015009856A2 號、第 WO2016011264A1 號、第 WO2016109546A2 號、第 WO2017053748A2 號及第 WO2019165434A1 號以及美國專利公開第 2017/0044256 號、第 2017/0037127 號、第 2017/0145093 號、第 2017/260594 號、第 2017/0088613 號、第 2018/0186875 號、第 2019/0119376 號以及美國專利第 US9873740B2 號、第 US10626174B2 號、第 US10611836B2 號、第 US9499596B2 號、第 US8431350B2 號、第 US10047158B2 號及第 US10017572B2 號中之抗 TIGIT 拮抗劑單株抗體。

【0496】於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體包含本文所揭露的抗 TIGIT 抗體之任意者的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個互補決定區 (CDR)。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體包含本文所揭露的抗 TIGIT 抗體之任意者的六個 CDR。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體包含選自由下列所組成之群組的任一抗體的六個 CDR：替拉哥侖單抗、ASP8374 (PTZ-201)、BGB-A1217、BMS-986207 (ONO-4686)、COM902 (CGEN-15137)、M6223、IBI939、EOS884448 (EOS-448)、東瓦納利單抗 (AB154)、韋伯托利單抗 (MK-7684) 及 SEA-TGT (SGN-TGT)。

【0497】於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體包含重鏈及輕鏈，其中，重鏈包含本文所揭露之任一抗 TIGIT 抗體的重鏈變異區 (VH) 序列，並且輕鏈包含相同抗體之輕鏈變異區 (VL)。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體包含選自由下列所組成之群組的抗 TIGIT 抗體的 VH 及 VL：替拉哥侖單抗、ASP8374 (PTZ-201)、BGB-A1217、BMS-986207 (ONO-4686)、COM902 (CGEN-15137)、M6223、IBI939、EOS884448 (EOS-448)、東瓦納利單抗 (AB154)、韋伯托利單抗 (MK-7684) 及 SEA-TGT (SGN-TGT)。

【0498】於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體包含本文所揭露的抗 TIGIT 抗體之任意者的重鏈及輕鏈。於一些實施例中，抗 TIGIT 抗體包含選自由下列所組成之群組的抗 TIGIT 抗體的重鏈及輕鏈：替拉哥侖單抗、ASP8374 (PTZ-201)、BGB-A1217、BMS-986207 (ONO-4686)、COM902 (CGEN-15137)、M6223、IBI939、EOS884448 (EOS-448)、東瓦納利單抗 (AB154)、韋伯托利單抗 (MK-7684) 及 SEA-TGT (SGN-TGT)。

【0499】於一些實施例中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (根據本文所揭示之實施例之任意者可單獨或組合結合如以下 C 部分所述的特徵之任意者。

【0500】*B.PD-1 軸結合拮抗劑*

【0501】本文提供用於治療受試者 (例如，人) 之晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 的方法，其包含向該受試者投予有效量之 PD-1 軸結合拮抗劑。PD-1 軸結合拮抗劑包括 PD-L1 結合拮抗劑 (例如，PD-L1 拮抗劑抗體)、PD-1 結合拮抗劑 (例如，PD-1 拮抗劑抗體) 和 PD-2 結合拮抗劑 (例如，PD-L2 拮抗劑抗體)。

【0502】 於一些情況下，PD-1 軸結合拮抗劑為抑制 PD-L1 與其結合配偶體之結合的 PD-1 軸結合拮抗劑。於一個具體態樣中，PD-L1 結合配偶體為 PD-1 及/或 B7-1。於一些情況下，抗 PD-L1 拮抗劑抗體能夠抑制 PD-L1 和 PD-1 之間及/或 PD-L1 和 B7-1 之間的結合。

【0503】 於一些情況下，PD-1 軸結合拮抗劑為抗 PD-L1 抗體。

【0504】 於一些情況下，抗 PD-L1 抗體為阿托珠單抗 (CAS 登記號：1422185-06-5)。阿托珠單抗 (Genentech) 也稱爲 MPDL3280A。

【0505】 於一些情況下，抗 PD-L1 抗體 (例如阿托珠單抗) 包括選自以下項之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR：(a) HVR-H1 序列為 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20)；(b) HVR-H2 序列為 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21)；(c) HVR-H3 序列為 RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22), (d) HVR-L1 序列為 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23)；(e) HVR-L2 序列為 SASFLYS (SEQ ID NO: 24)；且 (f) HVR-L3 序列為 QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25)。

【0506】 於一些情況下，抗 PD-L1 抗體 (例如阿托珠單抗) 包含重鏈和輕鏈序列，其中：(a) 重鏈變異 (VH) 區序列包含胺基酸序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 26)；並且 (b) 輕鏈變異 (VL) 區序列包含胺基酸序列：DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 27)。

【0507】於一些情況下，抗 PD-L1 抗體 (例如阿托珠單抗) 包含重鏈和輕鏈序列，其中：(a) 重鏈包含胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWI
SPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP
GGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 28)；並且 (b) 輕鏈包含胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF
LYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC (SEQ ID NO: 29)。

【0508】於一些情況下，抗 PD-L1 抗體包含：(a) VH 結構域，其包含序列 SEQ ID NO: 26 或與該序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性) 之胺基酸序列；(b) VL 結構域，其包含序列 SEQ ID NO: 27 或與該序列具有至少 95% 序列同一性 (例如，至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中所定義之 VH 結構域及如 (b) 中所定義之 VL 結構域。於其他情況下，抗 PD-L1 拮抗劑抗體選自 YW243.55.S70、MDX-1105、MEDI4736 (度伐魯單抗) 和

MSB0010718C (阿維魯單抗)。抗體 YW243.55.S70 為 PCT 公開號 WO 2010/077634 中所述之抗 PD-L1。MDX-1105 也稱爲 BMS-936559，為 PCT 公開號 WO 2007/005874 中所述之抗 PD-L1 抗體。MEDI4736 (度伐魯單抗) 為 PCT 公開號 WO 2011/066389 和美國專利公開號 2013/034559 中所述之抗 PD-L1 單株抗體。用於本發明之方法的抗 PD-L1 抗體及其製備方法描述於：PCT 公開號 WO 2010/077634、WO 2007/005874 和 WO 2011/066389 以及美國第 8,217,149 號專利和美國專利公開號 2013/034559，這些文獻以引用方式併入本文。可用於本發明之抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)，包括含有此類抗體的組成物，可以與抗 TIGIT 拮抗劑抗體聯合使用，以治療 ESCC (例如，晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC))。

【0509】 於一些情況下，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為單株抗體。於一些情況下，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為抗體片段，其選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 和 $(Fab')_2$ 片段。於一些情況下，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為人源化抗體。於一些情況下，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為人抗體。於一些情況下，本文所述之抗 PD-L1 拮抗劑抗體與人 PD-L1 結合。

【0510】 於一些情況下，PD-1 軸結合拮抗劑為抑制 PD-1 與其結合配偶體 (例如，PD-L1) 之結合的抗 PD-1 拮抗劑抗體。於一些情況下，抗 PD-1 拮抗劑抗體能夠抑制 PD-L1 和 PD-1 之間的結合。

【0511】 於一些情況下，PD-1 軸結合拮抗劑為抗 PD-1 抗體。於一些情況下，抗 PD-1 抗體為納武利尤單抗 (MDX-1106)、帕博利珠單抗 (原名派姆單抗 (MK-3475)) 或 AMP-224。

【0512】 於又一態樣中，PD-1 軸結合拮抗劑為根據上述情況之任意者下的 PD-1 軸結合拮抗劑抗體，可單獨或組合結合如以下 C 部分所述的特徵之任意者。

【0513】 *C. 抗體型式及特性*

【0514】 *1.抗體親和力*

【0515】 在某些實例中，本文所提供之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 之解離常數 (K_D) ≤ 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)。

【0516】 在一個實例中，K_D 藉由放射性標記的抗原結合測定 (RIA) 進行測量。在一個實例中，使用目標抗體及其抗原之 Fab 版執行 RIA。例如，藉由在滴定系列之無標記抗原的存在下用最小濃度的 (^{125}I) 標記的抗原平衡 Fab，然後用抗 Fab 抗體包被之平板捕獲結合抗原，來測量 Fab 對抗原之溶液結合親和力 (參見例如 Chen 等人，J. Mol. Biol. 293: 865-881(1999))。為確定測定的條件，用溶於 50 mM 碳酸鈉 (pH 9.6) 中的 5 μg/mL 捕獲抗 Fab 抗體 (Cappel Labs) 將 MICROTITER® 多孔板 (Thermo Scientific) 包被過夜，然後用溶於 PBS 中的 2% (w/v) 牛血清白蛋白在室溫 (約 23°C) 下將其阻斷。在非吸附板 (Nunc #269620) 中，將 100 pM 或 26 pM [^{125}I]-抗原與目標 Fab 的連續稀釋液混合 (例如，與 Presta 等人在 Cancer Res. 57: 4593-4599 (1997) 中所述之抗 VEGF 抗體 Fab-12 的評估結果一致)。然後將目標 Fab 過夜孵育；但是，可繼續孵育更長時間 (例如約 65 小時)，以確保達到平衡。此後，將混合物轉移之捕獲板上，在室溫下進行孵育 (例如，孵育一小時)。然後除去溶液，用溶於 PBS 中的 0.1% 聚山梨糖醇酯 20 (TWEEN-20®) 將板洗滌八次。當板乾燥後，將閃爍劑 (MICROSCINT-20™；Packard) 以 150 μl/孔的量加入，並利用 TOPCOUNT™

伽瑪計數器 (Packard) 進行十分鐘計數。選擇提供小於或等於最大結合濃度的 20% 的各種 Fab 的濃度以用於競爭性結合測定中。

【0517】根據另一實例，K_D 使用 BIACORE® 表面電漿子共振測定法測得。例如，使用 BIACORE®-2000 或 BIACORE ®-3000 (BIAcore, Inc.，Piscataway，NJ) 在 25°C 下用固定化抗原 CM5 晶片以約 10 反應單位 (RU) 進行測定。在一個實例中，根據供應商的說明，用 N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)-碳二亞胺鹽酸鹽 (EDC) 和 N-羥基丁二醯亞胺 (NHS) 活化羧甲基化葡聚糖生物傳感器晶片 (CM5, BIACORE, Inc.)。用 10 mM 醋酸鈉 (pH 4.8) 將抗原稀釋至 5 μg/ml (約 0.2 μM)，然後以 5 μl/分鐘的流速注入，以獲得大約 10 反應單位 (RU) 的耦聯蛋白。注入抗原後，注入 1 M 乙醇胺以封閉未反應的基團。在動力學測量中，將 Fab 之兩倍連續稀釋液 (0.78 nM 至 500 nM) 在 25°C 下以約 25 μl/min 的流速注入含 0.05% 聚山梨糖醇酯 20 (TWEEN-20™) 界面活性劑 (PBST) 的 PBS 中。透過同時擬合結合和解離感測圖，使用簡單的一對一 Langmuir 結合模型 (BIACORE® 評估軟體版本 3.2) 計算結合速率 (k_{on}) 和解離速率 (k_{off})。平衡解離常數 (K_D) 透過 k_{off}/k_{on} 比率計算得出。參見例如：Chen 等人，J. Mol. Biol. 293: 865-881 (1999)。如果藉由上述表面電漿子共振測定法測得的結合率 (on-rate) 超過 10^6 $M^{-1}s^{-1}$，則可以使用螢光淬滅技術確定結合率，該技術可測量 25°C 下 PBS (pH 7.2) 中的 20 nM 抗原抗體 (Fab 形式) 在存在濃度升高的抗原的情況下螢光發射強度的增加或減少 (激發波長 = 295 nm；發射波長 = 340 nm，帶通 16 nm)，該抗原濃度可藉由分光光度計諸如停流分光光度計 (Aviv Instruments) 或帶有攪拌比色皿的 8000 系列 SLM-AMINCO™ 分光光度計 (ThermoSpectronic) 測得。

【0518】 *2.抗體片段*

【0519】 在某些實例中，本文所提供之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 為抗體片段。抗體片段包括但不限於 Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv 和 scFv 片段以及下文所述之其他片段。關於某些抗體片段的綜述，參見 Hudson 等人，*Nat. Med.* 9: 129-134 (2003)。關於 scFv 片段的綜述，參見例如：Pluckthün，收錄於 *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第 113 卷，Rosenburg 和 Moore 主編，Springer-Verlag，New York，第 269-315 頁 (1994)；亦可參見 WO 93/16185；及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。關於包含補救受體結合抗原決定位殘基且具有增加的體內半衰期之 Fab 及 $F(ab')_2$ 片段的論述，參見美國第 5,869,046 號專利。

【0520】 雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點 (其可係二價或雙特異性的) 之抗體片段。參見例如 EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson 等人，*Nat. Med.* 9: 129-134，2003；及 Hollinger 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448，1993。Hudson 等人 (*Nat. Med.* 9: 129-134，2003) 中亦描述了三功能抗體及四功能抗體。

【0521】 單域抗體為包含抗體之重鏈變異域之全部或部分或抗體之輕鏈變異域之全部或部分之抗體片段。在某些實例中，單域抗體為人單域抗體 (Domantis, Inc.，Waltham, MA；參見例如美國第 6,248,516 B1 號專利)。

【0522】 抗體片段可藉由各種技術製造，包括但不限於如本文所述之完整抗體之蛋白水解消化以及重組宿主細胞 (例如大腸桿菌或噬菌體) 之產生。

【0523】 *3.嵌合和人源化抗體*

【0524】 在某些實例中，本文所提供之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國第 4,816,567 號專利；及 Morrison 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.*

USA, 81: 6851-6855，1984。在一個實例中，嵌合抗體包含非人變異區 (例如，來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物如猴的變異區) 及人恆定區。在又一個實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類或子類相比於其親代抗體已發生變更。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0525】 在某些實例中，嵌合抗體為人源化抗體。通常，非人抗體為人源化抗體以降低對人的免疫原性，同時保留親代非人抗體之特異性及親和力。通常，人源化抗體包含一個或多個變異域，其中 HVR 如 CDR (或其部分) 來源於非人抗體，並且 FR (或其部分) 來源於人抗體序列。人源化抗體任選地將包含人恆定區之至少一部分。於一些情況下，人源化抗體中的一些 FR 殘基經來自非人抗體 (例如衍生 HVR 殘基之抗體) 之對應殘基取代，以例如恢復或改善抗體特異性或親和力。

【0526】 人源化抗體及其製備方法綜述於例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008) 中，並且進一步描述於例如：Riechmann 等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；Queen 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；US 專利號 5,821,337、7,527,791、6,982,321 和 7,087,409；Kashmiri 等人，*Methods* 36:25-34 (2005) (具體描述了決定區 (SDR) 接枝)；Padlan，*Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述了「表面重塑」)；Dall'Acqua 等人，*Methods* 36:43-60 (2005) (描述了「FR 改組」)；Osbourn 等人，*Methods* 36:61-68 (2005)；及 Klimka 等人，*Br. J. Cancer*，83:252-260 (2000) (描述了 FR 改組的「導向選擇」法)。

【0527】 可以用於人源化的人抗體骨架區包括但不限於：使用「最佳匹配」方法選擇的骨架區 (參見例如 Sims 等人 *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於輕鏈或重鏈變異區的特定子群的人抗體的共有序列的骨架區 (參見例如：Carter 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，89: 4285 (1992)；及 Presta 等人 *J.*

Immunol.，151: 2623 (1993))；人成熟的 (體細胞突變) 骨架區或人種系骨架區 (參見例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13: 1619-1633 (2008))；以及來源於篩選 FR 庫的骨架區 (參見例如：Baca 等人，*J. Biol. Chem.* 272: 10678-10684 (1997)；及 Rosok 等人，*J. Biol. Chem.* 271: 22611-22618 (1996))。

【0528】 *4.人抗體*

【0529】 在某些實例中，本文所提供之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 為人抗體。可使用此領域中所公知的各種技術生產人抗體。人抗體一般性描述於：van Dijk 和 van de Winkel，*Curr. Opin. Pharmacol.*5: 368-74 (2001)；及 Lonberg，*Curr. Opin. Immunol.* 20: 450-459 (2008)。

【0530】 可透過對轉基因動物給予免疫原來製備人抗體，該轉基因動物已被修飾以響應於抗原攻擊而產生完整的人抗體或具有人變異區的完整抗體。此等動物通常包含全部或部分人免疫球蛋白基因座，其取代內源性免疫球蛋白基因座，或存在於染色體外或隨機整合到動物的染色體中。在此等轉基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座通常已被滅活。有關從轉基因動物中獲得人抗體的方法的綜述，參見 Lonberg，*Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。另見例如：美國專利號 6,075,181 和 6,150,584 (描述了 XENOMOUSE™ 技術)；美國專利號 5,770,429 (描述了 HuMAb® 技術)；美國專利號 7,041,870 (描述了 K-M MOUSE® 技術)；及美國專利申請公開號 US 2007/0061900 (描述了 VelociMouse® 技術)。由此等動物產生的來源於完整抗體的人變異區可被進一步修飾，例如透過與不同的人恆定區結合來修飾。

【0531】 人抗體也可透過基於融合瘤的方法進行製備。用於生產人單株抗體的人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤細胞系已有描述。(參見例如：Kozbor *J. Immunol.*，133: 3001 (1984)；Brodeur 等人，*Monoclonal Antibody Production*

Techniques and Applications，pp. 51-63 (Marcel Dekker，Inc.，New York，1987)；及 Boerner 等人，*J. Immunol.*，147: 86 (1991)。)透過人 B 細胞融合瘤技術產生的人抗體也描述於 Li 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，103:3557-3562 (2006)。其他方法包括描述於例如以下文獻中的那些：美國專利號 7,189,826 (描述了由融合瘤細胞系生產單株人 IgM 抗體)，及 Ni，*Xiandai Mianyixue*，26(4):265-268 (2006) (描述了人-人融合瘤)。人融合瘤技術 (Trioma 技術) 也描述於以下文獻中：Vollmers 和 Brandlein，*Histology and Histopathology*，20(3):927-937 (2005)；及 Vollmers 和 Brandlein，*Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*，27(3):185-91 (2005)。

【0532】 人抗體也可以藉由分離選自人源性噬菌體展示庫的 Fv 選殖株變異域序列來產生。然後可以將此等變異域序列與所需的人恆定域結合。下文描述了從抗體庫中選擇人抗體的技術。

【0533】 *5.來源於庫之抗體*

【0534】 本發明之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 可藉由篩選組合庫中具有所需活性的抗體進行分離。例如，此領域中所公知的多種方法用於產生噬菌體展示庫並篩選此等庫中具有所需之結合特性的抗體。此等方法綜述於例如：Hoogenboom 等人，收錄於 *Methods in Molecular Biology* 178: 1-37 (O'Brien 等人主編，Human Press，Totowa，NJ，2001) 中，並且進一步描述於例如：McCafferty 等人 *Nature* 348: 552-554；Clackson 等人 *Nature* 352: 624-628 (1991)；Marks 等人 *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；Marks 和 Bradbury，收錄於 *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo 主編，Human Press，Totowa，NJ，2003)；Sidhu 等人 *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee 等人 *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；

Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004)；及 Lee 等人 *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004)。

【0535】 在某些噬菌體展示方法中，透過聚合酶鏈鎖反應 (PCR) 分別選殖 VH 和 VL 基因庫，並在噬菌體庫中隨機重組，然後可按照以下文獻所述之方法篩選抗原結合噬菌體：Winter 等人，*Ann. Rev. Immunol.*，12: 433-455 (1994)。噬菌體通常以單鏈 Fv (scFv) 片段或 Fab 片段展示抗體片段。來自免疫源的庫無需構建融合瘤即可向免疫原提供高親和力抗體。可替代地，可以在不進行任何免疫的情況下選殖天然譜系 (例如，來自人) 以向各種非自身以及自身抗原提供抗體的單一來源，如 Griffiths 等人在 *EMBO J.* 12: 725-734 (1993) 中所述。最後，還可以透過選殖幹細胞中未重排的 V 基因片段，並使用包含隨機序列的 PCR 引子來編碼高變異性 CDR3 區域並在體外完成重排，由此合成天然庫，如 Hoogenboom 和 Winter 在 *J. Mol. Biol.*，227: 381-388 (1992) 中所述。描述人抗體噬菌體庫的專利公開包括例如：美國第 5,750,373 號專利及美國專利公開號 2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936 和 2009/0002360。

【0536】 從人抗體庫中分離得到的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 或抗體片段在本文中被視為人抗體或人抗體片段。

【0537】 *6.抗體變體*

【0538】 在某些實例中，設想了本發明之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 的胺基酸序列變異體。如本文所詳述，可基於期望的結構和功能特性來優化抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體)。例如，可能希望改善抗體的結合親和力及/或其他生物學特性。可藉由將適當的修飾引入編碼抗體的核苷酸序

列中，或藉由肽合成來製備抗體之胺基酸序列變體。此等修飾包括例如抗體之胺基酸序列中的殘基的缺失及/或插入及/或取代。可實施缺失、插入和取代之任意組合以得到最終構建體，前提條件是最終構建體具有所需之特徵，例如抗原結合特徵。

【0539】*I.取代、插入和缺失變體*

【0540】在某些實例中，提供了具有一個或多個胺基酸取代的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 變異體。取代誘變的目標位點包括 HVR 和 FR。保守性替換列於表 2 之「較佳取代」標題下。表 2 中之「例示性取代」標題下提供了更多實質性變更，並且下文將參考胺基酸側鏈類別進行進一步描述。可將胺基酸取代引入目標抗體中，並篩選具有所需活性之產物，例如，保留/改善的抗原結合特徵、降低的免疫原性或改善的 ADCC 或 CDC。

【0541】表 **2.**例示性和較佳胺基酸取代

原始 殘基	例示性 取代	較佳 取代
Ala (A)	Val；Leu；Ile	Val
Arg (R)	Lys；Gln；Asn	Lys
Asn (N)	Gln；His；Asp；Lys；Arg	Gln
Asp (D)	Glu；Asn	Glu
Cys (C)	Ser；Ala	Ser
Gln (Q)	Asn；Glu	Asn
Glu (E)	Asp；Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn；Gln；Lys；Arg	Arg
Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸；Ile；Val；Met； Ala；Phe	Ile
Lys (K)	Arg；Gln；Asn	Arg
Met (M)	Leu；Phe；Ile	Leu

原始 殘基	例示性 取代	較佳 取代
Phe (F)	Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val；Ser	Ser
Trp (W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正白胺酸	Leu

【0542】胺基酸可根據常見的側鏈特性進行分組：

(1) 疏水性：正白胺酸，Met，Ala，Val，Leu，Ile；

(2) 中性親水性：Cys，Ser，Thr，Asn，Gln；

(3) 酸性：Asp，Glu；

(4) 鹼性：His，Lys，Arg;

(5) 影響鏈取向之殘基：Gly，Pro；

(6) 芳香族：Trp，Tyr，Phe。

【0543】非保守性替換需要將這些類別中之一類的成員交換為另一類的成員。

【0544】一種類型的取代變體涉及取代一個或多個親代抗體 (例如，人源化或人抗體) 之高度變異區殘基。通常，選擇用於進一步研究之所得變體將相對於親代抗體在某些生物學特性 (例如提高親和力、降低免疫原性) 上具有修飾 (例如，改善) 及/或基本上保留親代抗體之某些生物學特性。例示性取代變體是親和力成熟的抗體，其可以方便地產生，例如，使用基於噬菌體展示的親和力成熟技術，例如本文所述的那些。簡言之，一個或多個 HVR 殘基發生突變，並且變體抗體在噬菌體上展示並篩選出特定的生物學活性 (例如，結合親和力)。

【0545】 可以在 HVR 中進行更改 (例如，取代)，以改善抗體親和力。此等修改可以在 HVR 「熱點」中進行，即由密碼子編碼的殘基在體細胞成熟過程中經歷發生突變 (參見例如 Chowdhury，*Methods Mol. Biol.* 207: 179-196 (2008)) 及/或與抗原接觸的殘基，並測試所得變異體 VH 或 VL 之結合親和力。藉由構建並從二級庫中重新選擇以實現親和力成熟，例如 Hoogenboom 等人在 *Methods in Molecular Biology* 178: 1-37 (O'Brien 等人主編，Human Press，Totowa，NJ (2001)) 中所述。於親和力成熟之一些情況下，藉由多種方法 (例如，易錯 PCR、鏈改組或寡核苷酸定點突變) 將多樣性引入選擇用於成熟的變異基因中。然後創建第二庫。然後篩選該庫，以識別具有所需之親和力的任何抗體變體。引入多樣性的另一種方法是 HVR 定向方法，其中將若干 HVR 殘基 (例如，每次 4-6 個殘基) 隨機化。可藉由例如丙胺酸掃描誘變或建模以特異性識別參與抗原結合的 HVR 殘基。特別地，CDR-H3 和 CDR-L3 經常成為靶点。

【0546】 在某些實例中，在一個或多個 HVR 內可能發生取代、插入或缺失，只要此等修改不顯著降低抗體以結合抗原的能力即可。例如，可在 HVR 中實施基本上不降低結合親和力的保守修改 (例如，本文所提供之保守性替換)。例如，此等修改可能在 HVR 中之抗原接觸殘基之外。在上文提供之 VH 和 VL 序列變體的某些實例中，每個 HVR 均未改變，或包含不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0547】 如 Cunningham 和 Wells (1989) (*Science*，244: 1081-1085) 所述，用於識別可能誘變的抗體殘基或區域的一種有用的方法稱為「丙胺酸掃描誘變」。在該方法中，識別殘基或目標殘基組 (例如，帶電荷的殘基，如 Arg、Asp、His、Lys 和 Glu)，並用中性或帶負電荷的胺基酸 (例如，丙胺酸或聚丙胺酸) 取代以確定抗體與抗原之交互作用是否受到影響。可在胺基酸位置引入更

多取代，表明對初始取代具有良好的功能敏感性。可替代地或另外地，可使用抗原-抗體複合物之晶體結構來識別抗體與抗原之間的接觸點。此等接觸殘基和鄰近殘基可靶向或消除為取代的候選物。可篩選變體以確定它們是否包含所需之特性。

【0548】 胺基酸序列插入包括胺基及/或羧基末端融合體之長度，從一個殘基到包含一百個或更多殘基之序列，以及單個或多個胺基酸殘基的序列內插入。末端插入的實例包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基的抗體。抗體分子之其他插入變體包括與抗體的 N 端或 C 端融合的酶 (例如，對於 ADEPT) 或提高抗體血清半衰期之多肽。

【0549】 *II.糖基化變體*

【0550】 在某些實例中，可修改本發明之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 以提高或降低抗體糖基化程度。向本發明之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 中添加或去除糖基化位點可藉由修改胺基酸序列以產生或去除一個或多個糖基化位點來完成。

【0551】 當抗體包含 Fc 區域時，可改變與其相連的碳水化合物。哺乳動物細胞產生的天然抗體通常包含支化的雙天線型寡糖，其通常透過 N 鍵連接至 Fc 區域 CH2 域之 Asn297。參見例如 Wright 等人 *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡糖可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡糖胺 (GlcNAc)、半乳糖和唾液酸以及在雙天線型寡糖結構之「莖」中連接至 GlcNAc 的岩藻糖。於一些情況下，對本發明之抗體中的寡糖進行修飾，以產生具有某些改善之特性的抗體變體。

【0552】 在一個實例中，提供了具有缺少連接 (直接或間接) 至 Fc 區域的岩藻糖的碳水化合物結構的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體

(例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 變異體。例如，此等抗體中的岩藻糖含量可為 1% 至 80%、1% 至 65%、5% 至 65% 或 20% 至 40%。岩藻醣的含量是藉由計算在 Asn297 的糖鏈內的岩藻醣平均量相對於所有接附至 Asn297 糖結構 (例如複合、雜合和高甘露糖結構) 的總和確定，該含量藉由 MALDI-TOF 質譜法測得，例如 WO 2008/077546 中所述。Asn297 係指位於 Fc 區域位置 297 附近之天冬醯胺殘基 (Fc 區域殘基的 EU 編號)；但是，Asn297 也可以位於位置 297 上游或下游大約 ±3 個胺基酸處，即由於抗體之微小序列變化而介於位置 294 和 300 之間。此類岩藻糖基化變體可具有改善的 ADCC 功能。參見例如美國專利公開號 US 2003/0157108 (Presta, L.)；US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。與「去岩藻糖基化」或「岩藻糖缺乏」抗體變異體相關的出版物示例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki 等人 *J. Mol. Biol.* 336: 1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki 等人 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)。能夠產生去岩藻糖基化抗體之細胞株的實例包括缺乏蛋白質岩藻糖基化之 Lec13 CHO 細胞 (Ripka 等人，*Arch. Biochem. Biophys.* 249: 533-545 (1986)；美國專利申請號 US 2003/0157108 A1，Presta, L；及 WO 2004/056312 A1，Adams 等人，尤其是在實例 11 中)；和敲除細胞株，諸如敲除 α-1,6-岩藻糖基轉移酶基因 *FUT8* 的 CHO 細胞 (參見例如 Yamane-Ohnuki 等人，*Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y. 等人，*Biotechnol. Bioeng*，94(4): 680-688 (2006)；及 WO2003/085107)。

【0553】 鑑於上述內容，於一些情況下，本發明之方法涉及採用分級的、劑量遞增投藥方案向受試者投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭示

之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗)) 變異體，該變異體包含配醣基化位點突變。於一些情況下，配醣基化位點突變減少抗體之效應子功能。於一些情況下，配醣基化位點突變為取代突變。於一些情況下，抗體包含 Fc 區域的一個取代突變，其減少了效應子功能。於一些情況下，取代突變位於胺基酸殘基 N297、L234、L235 及/或 D265 (EU 編號) 處。於一些情況下，取代突變選自由下列所組成之群組：N297G、N297A、L234A、L235A、D265A 和 P329G。於一些情況下，取代突變位於胺基酸殘基 N297 處。在一個較佳實例中，取代突變為 N297A。

【0554】 進一步提供了具有二分寡糖之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 變異體，例如，其中連接至抗體的 Fc 區域的雙天線寡糖被 GlcNAc 分爲兩部分。此等抗體變體可具有減少的岩藻糖基化及/或改善的 ADCC 功能。此等抗體變體的實例描述於例如：WO 2003/011878 (Jean-Mairet 等人)；美國第 6,602,684 號專利 (Umana 等人)；及 US 2005/0123546 (Umana 等人)。還提供了在寡糖上具有至少一個連接至 Fc 區域之半乳糖殘基的抗體變體。此等抗體變體可具有改善的 CDC 功能。此等抗體變體描述於例如 WO 1997/30087 (Patel 等人)、WO 1998/58964 (Raju, S.) 及 WO 1999/22764 (Raju, S.) 中。

【0555】 *III.Fc 區域變體*

【0556】 於某些情況下，將一種或多種胺基酸修飾引入本發明之抗 TIGIT 拮抗劑 (例如，本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗)) 的 Fc 區，從而生成 Fc 區變異體 (參見，例如，US 2012/0251531)。Fc 區域

變體可包含人 Fc 區域序列 (例如，人 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區域)，其在一個或多個胺基酸位置包含胺基酸修飾 (例如，取代)。

【0557】 在某些實例中，本發明考慮了一種具有一部分但非全部效應子功能的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) 變體，使其成為以下應用中所需之候選抗體：其中抗體體內半衰期很重要，但某些效應子功能 (例如補體和 ADCC) 是不必要或有害的。可實施體外及/或體內細胞毒性測定，以確認 CDC 及/或 ADCC 活性之下降/耗竭。例如，可實施 Fc 受體 (FcR) 結合測定，以確保抗體缺乏 FcγR 結合 (因此可能缺乏 ADCC 活性)，但保留 FcRn 結合能力。介導 ADCC 之原代細胞 NK 細胞僅表現 Fc(RIII，而單核細胞則表現 Fc(RI、Fc(RII 及 Fc(RIII。FcR 在造血細胞上之表達匯總於 Ravetch 和 Kinet 的論文 (*Annu. Rev. Immunol.* 9: 457-492 (1991)) 之第 464 頁的表 3 中。用於評估目標分子之 ADCC 活性的體外分析方法的非限制性實例描述於美國專利號 5,500,362 中 (參見例如 Hellstrom, I. 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83: 7059-7063 (1986)) 和 Hellstrom, I 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82: 1499-1502 (1985)；5,821,337 (參見 Bruggemann, M. 等人，*J. Exp. Med.* 166: 1351-1361 (1987))。可替代地，可采用非放射性檢定法 (參見，例如：用於流式細胞術的 ACTI™ 非放射性細胞毒性檢定法 (CellTechnology，Inc. Mountain View，CA)；及 CYTOTOX 96® 非放射性細胞毒性檢定法 (Promega，Madison，WI))。用於此等分析的有用的效應細胞包括外周血單核細胞 (PBMC) 及自然殺手 (NK) 細胞。可替代地或另外地，可在例如 Clynes 等人在 *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95: 652-656 (1998) 中揭示的動物模型中在體內評估目標分子之 ADCC 活性。還可實施 C1q 結合測定以確認該抗體無法結合 C1q 並因此缺乏 CDC 活性。參見例如 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中的 C1q 和 C3c 結合 ELISA。為評估補體活化，可執行 CDC 測定 (參見例如 Gazzano-Santoro 等

人 *J. Immunol. Methods*202:163 (1996)；Cragg, M.S. 等人 *Blood.*101: 1045-1052 (2003)；及 Cragg, M.S. 和 M.J. Glennie *Blood.*103: 2738-2743 (2004))。FcRn 結合和體內清除率/半衰期測定也可使用本領域中已知的方法進行 (參見例如 Petkova, S.B. 等人 *Int'l. Immunol.* 18(12): 1759-1769，2006)。

【0558】 效應子功能下降的抗體包括一個或多個 Fc 區域殘基 238、265、269、270、297、327 和 329 被取代之抗體 (美國第 6,737,056 號和第 8,219,149 號專利)。此等 Fc 變異體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 和 327 中的兩個或更多個取代的 Fc 變異體，包括所謂的「DANA」 Fc 變異體，其中殘基 265 和 297 被丙胺酸取代 (美國第 7,332,581 號和第 8,219,149 號專利)。

【0559】 在某些實例中，抗體中野生型人 Fc 區域 329 位的脯胺酸被甘胺酸或精胺酸或胺基酸殘基取代，足以破壞脯胺酸在 Fc/Fc.γ 受體界面內的脯胺酸夾心結構，該界面形成於 Fc 的脯胺酸 329 和 FcgRIII 的色胺酸殘基 Trp 87 和 Trp 110 之間 (Sondermann 等人：Nature 406，267-273 (2000 年 7 月 20 日))。在某些實例中，抗體包含至少一個更多胺基酸取代。在一個實例中，更多胺基酸取代為 S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D 或 P331S，並且在另一個實例中，至少一個更多胺基酸取代為 IgG1 Fc 區域的 L234A 和 L235A 或人 IgG4 Fc 區域的 S228P 和 L235E (參見如 US 2012/0251531)；並且在另一個實例中，至少一個更多胺基酸取代為人 IgG1 Fc 區域的 L234A 和 L235A 及 P329G。

【0560】 其中描述了某些與 FcR 的結合能力得到改善或減弱的抗體變體。(參見例如美國專利號 6,737,056；WO 2004/056312 及 Shields 等人，*J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)。)

【0561】在某些實例中，抗體變體包含具有一個或多個胺基酸取代的 Fc 區域，這些取代改善了 ADCC，例如 Fc 區域的位置 298、333 及/或 334 (殘基的 EU 編號) 處之取代。

【0562】於一些情況下，在 Fc 區域中進行修改，得到修改 (即改善或減少) 之 C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性 (CDC)，例如美國專利號 6,194,551、WO 99/51642 及 Idusogie 等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000) 所述。

【0563】具有更長半衰期並改善了與新生兒 Fc 受體 (FcRn) (其負責將母體 IgG 轉移給胎兒，見 Guyer 等人 *J. Immunol.* 117: 587 (1976) 和 Kim 等人 *J. Immunol.* 24: 249 (1994)) 之結合的抗體描述於 US2005/0014934A1 (Hinton 等人) 中。那些抗體包含其中具有一個或多個取代之 Fc 區域，其改善了 Fc 區域與 FcRn 之結合。此等 Fc 變體包括在一個或多個 Fc 區域殘基上發生取代之 Fc 變體：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424 或 434，例如 Fc 區域殘基 434 之取代 (美國第 7,371,826 號專利)。

【0564】另請參見 Duncan & Winter，*Nature* 322: 738-40 (1988)；美國專利號 5,648,260；美國專利號 5,624,821；及 WO 94/29351，其中涉及 Fc 區域變體之其他實例。

【0565】於一些態樣中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如，替拉哥侖單抗) 及/或抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如，阿托珠單抗) 包含具有 N297G 突變 (EU 編號) 之 Fc 區域。

【0566】於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗)) 包含一個或多個重鏈恆定域，其中，所述一個或多個重鏈恆定域選自：第一 CH1 ($CH1_1$) 結構域、第一 CH2 ($CH2_1$)

結構域、第一 CH3 ($CH3_1$) 結構域、第二 CH1 ($CH1_2$) 結構域、第二 CH2 ($CH2_2$) 結構域及第二 CH3 ($CH3_2$) 結構域。於一些情況下，所述一個或多個重鏈恆定域中的至少一個與另一個重鏈恆定域配對。於一些情況下，$CH3_1$ 和 $CH3_2$ 結構域分別包含一個突起或空腔，其中，$CH3_1$ 結構域中的突起或空腔分別位於 $CH3_2$ 結構域的空腔或突起中。於一些情況下，$CH3_1$ 和 $CH3_2$ 結構域在所述突起和空腔之間的界面處相接。於一些情況下，$CH2_1$ 和 $CH2_2$ 結構域分別包含一個突起或空腔，其中，$CH2_1$ 結構域中的突起或空腔分別位於 $CH2_2$ 結構域的空腔或突起中。於其他情況下，$CH2_1$ 和 $CH2_2$ 結構域在所述突起和空腔之間的界面處相接。於一些情況下，抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 及/或 抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗) 為 IgG1 抗體。

【0567】 *IV.半胱胺酸工程化抗體變體*

【0568】 在某些實例中，希望製備經半胱胺酸改造之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體)，例如，「thioMAbs」，其中抗體的一個或多個殘基被半胱胺酸殘基取代。在特定實例中，取代殘基出現在抗體之可進入的位點。透過用半胱胺酸取代那些殘基，反應性硫醇基團由此被定位在抗體之可進入的位點，並可用於使抗體與其他部分 (例如藥物部分或連接子-藥物部分) 綴合，以形成免疫共軛物，如本文進一步所述。在某些實例中，以下任何一個或多個殘基被半胱胺酸取代：輕鏈的 V205 (Kabat 編號)；重鏈的 A118 (EU 編號)；及重鏈 Fc 區的 S400 (EU 編號)。半胱胺酸工程化抗體可按照例如美國第 7,521,541 號專利所述之方法產生。

【0569】 *V.抗體衍生物*

【0570】 在某些實例中，本文所提供之本發明的抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如替拉哥侖單抗) 或其變異體) 及/或 PD-1 軸結合

拮抗劑抗體 (例如，本發明的抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗或其變異體)) 得到進一步修飾，以包含本領域中已知且易於獲得的更多非蛋白質部分。適用於抗體之衍生化的部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括但不限於聚乙二醇 (PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、葡聚醣、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸 (均聚物或無規共聚物) 以及右旋糖酐或聚(N-乙烯吡咯啶酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇 (例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由於其水中之穩定性而可能在製造中具有優勢。該聚合物可具有任何分子量，並且可以為支鏈聚合物或非支鏈聚合物。連接至抗體的聚合物之數量可以變化，並且如果連接的聚合物超過一種，則它們可以為相同或不同之分子。通常，用於衍生化的聚合物之數量及/或類型可基於以下考慮因素來確定，這些考慮因素包括但不限於待改善之抗體的特定性質或功能、抗體衍生物是否將用於指定條件下的治療中等。

【0571】 在另一個實例中，提供了可透過暴露於輻射而選擇性加熱之抗體和非蛋白質部分的複合體。在一個實例中，非蛋白質部分是碳奈米管 (Kam 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。輻射可具有任何波長，並且包括但不限於不損害普通細胞但是將非蛋白質部分加熱至接近抗體-非蛋白質部分的細胞被殺死之溫度的波長。

【0572】 *重組生產方法*

【0573】 本發明之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，本文所揭示之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗)) 可使用例如美國第 4,816,567 號專利所述之重組方法和組成物進行生產，該專利全文以引用方式併入本文。

【0574】 為重組生產抗 TIGIT 拮抗劑抗體及/或 PD-1 軸結合拮抗劑抗體(例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體)，分離出編碼抗體的核酸並將其插入一個或多個載體中以進一步選殖及/或在宿主細胞中表現出來。此等核酸可藉由常規方法(例如，使用能夠與編碼抗體重鏈和輕鏈的基因特異性結合的寡核苷酸探針) 輕易地分離並定序。

【0575】 適用於克隆或表達編碼抗體之載體的宿主細胞包括本文所述之原核或真核細胞。例如，抗體可能在細菌中產生，特別是在無需糖基化和 Fc 效應功能的情況下。有關抗體片段和多肽在細菌中之表現，參見例如美國第 5,648,237、5,789,199 和 5,840,523 號專利。(另見 Charlton，*Methods in Molecular Biology，第 248 卷* (B.K.C. Lo 主編，Humana Press，Totowa，NJ，2003)，第 245-254 頁，其中描述了抗體片段在大腸桿菌中之表現。)在表現後，多肽可與細菌細胞糊中的可溶性部分分離，並可經過進一步純化。

【0576】 除原核生物以外，真核微生物 (如絲狀真菌或酵母菌) 也為合適的多肽編碼載體的選殖或表現宿主，包括其糖基化途徑已被「人源化」的真菌和酵母菌株，從而導致具有部分或完全人糖基化模式的多肽的產生。參見：Gerngross，*Nat. Biotech.* 22: 1409-1414 (2004)；及 Li 等人，*Nat. Biotech.* 24: 210-215 (2006)。

【0577】 用於表現糖基化多肽的合適的宿主細胞也來源於多細胞生物 (無脊椎動物和脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物和昆蟲細胞。已鑑定出許多桿狀病毒株，它們可以與昆蟲細胞結合使用，特別是用於轉染草地貪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) 細胞。

【0578】 植物細胞培養物也可以用作宿主。參見例如美國專利號 5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978 及 6,417,429 (描述了在基因轉殖植物中生產抗體的 PLANTIBODIES™ 技術)。

【0579】 脊椎動物細胞也可用作宿主。例如，可使用適於在懸浮液中生長的哺乳動物細胞係。可用的哺乳動物宿主細胞株的其他實例包括：由 SV40 (COS-7) 轉化的猴腎 CV1 系；人胚胎腎系 (如 Graham 等人，*J. Gen Virol.* 36:59 (1977) 中所述之 293 或 293 細胞)；幼地鼠腎細胞 (BHK)；小鼠睾丸支持細胞 (如 Mather，*Biol. Reprod.* 23: 243-251 (1980) 中所述之 TM4 細胞)；猴腎細胞 (CV1)；非洲綠猴腎細胞 (VERO-76)；人子宮頸癌細胞 (HELA)；犬腎細胞 (MDCK)；Buffalo 大鼠肝細胞 (BRL 3A)；人肺細胞 (W138)；人肝細胞 (Hep G2)；小鼠乳腺腫瘤 (MMT 060562)；TRI 細胞 (如 Mather 等人，*Annals N.Y.Acad. Sci.* 383: 44-68 (1982) 所述)；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他可用的哺乳動物宿主細胞系包括中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞，包括 DHFR- CHO 細胞 (Urlaub 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216 (1980))；及骨髓瘤細胞系，例如 Y0、NS0 和 Sp2/0。有關某些適用於抗體生產的哺乳動物宿主細胞系的綜述，參見例如：Yazaki 和 Wu，*Methods in Molecular Biology，第 248 卷* (B.K.C. Lo 主編，Humana Press，Totowa, NJ)，第 255-268 頁 (2003)。

【0580】 *免疫綴合物*

【0581】 本發明還提供了免疫共軛物，其包含與一種或多種細胞毒性劑諸如化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素 (例如蛋白毒素、細菌、真菌、植物或動物來源之酶活性毒素或其片段) 或放射性同位素共軛的本發明之抗 TIGIT 拮抗劑 (例如，如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，例如替拉哥侖單抗) 及/或 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗))。

【0582】 於一些情況下，免疫共軛物是一種抗體-藥物共軛體 (ADC)，其中抗體與一種或多種藥物共軛，該藥物包括但不限於美登木素生物鹼 (參見美國第 5,208,020 和 5,416,064 號專利及歐洲專利 EP 0 425 235 B1)；澳瑞他汀諸如單甲基澳瑞他汀藥物部分 DE 和 DF (MMAE 和 MMAF) (參見美國第

5,635,483、5,780,588 和 7,498,298 號專利)；尾海兔素；加利車黴素或其衍生物(參見美國第 5,712,374、5,714,586、5,739,116、5,767,285、5,770,701、5,770,710、5,773,001 和 5,877,296 號專利；Hinman 等人, *Cancer Res.* 53: 3336-3342 (1993)；及 Lode 等人，*Cancer Res.* 58: 2925-2928 (1998))；蒽環類藥物，諸如道諾黴素或阿黴素 (參見 Kratz 等人，*Current Med. Chem.* 13: 477-523 (2006)；Jeffrey 等人，*Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16: 358-362 (2006)；Torgov 等人，*Bioconj. Chem.* 16: 717-721 (2005)；Nagy 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 829-834 (2000)；Dubowchik 等人，*Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12: 1529-1532 (2002)；King 等人，*J. Med. Chem.* 45: 4336-4343 (2002)；及美國第 6,630,579 號專利)；甲胺蝶呤；長春地辛；紫杉烷類，諸如多西他賽、紫杉醇、拉洛紫杉醇、特賽紫杉醇及奧他紫杉醇；單端孢黴烯；及 CC1065。

【0583】 在另一個實例中，免疫共軛物包含共軛至酶活性毒素或其片段的如本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如替拉哥侖單抗) 或 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體 (例如阿托珠單抗))，該酶活性毒素或其片段包括但不限於白喉 A 鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素 A 鏈 (來源於銅綠假單胞菌)、蓖麻毒蛋白 A 鏈、相思子毒素 A 鏈、莫迪素 A 鏈、α-八疊球菌、油桐蛋白、香石竹毒蛋白、美洲商陸蛋白 (PAPI、PAPII 和 PAP-S)、苦瓜抑制因子、薑黃素、巴豆毒素、肥皂草抑制劑、白樹毒素、米托菌素、局限曲菌素、酚黴素、伊諾黴素和單端孢黴烯族毒素。

【0584】 在另一個實例中，免疫共軛物包含本文所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如替拉哥侖單抗) 及/或本文所述之 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體) (例如阿托珠單抗) 與放射性原子共軛所形成之放射性共軛物。在另一個實施例中，多種放射性同位素可用於產生放射性共軛物。實例包括 At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212} 和 Lu 的放射性同

位素。當放射性共軛物用於檢測時，它可能包含用於閃爍顯像研究之放射性原子，例如 tc99m 或 I123，或用於核磁共振 (NMR) 成像 (也稱為磁共振成像，mri) 之自旋標記物，例如碘-123、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵。

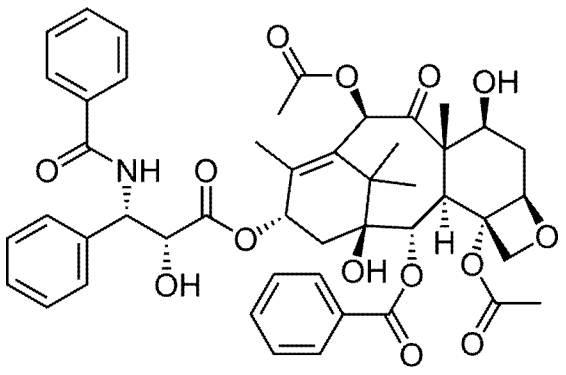
【0585】 抗體和細胞毒性劑之共軛物可使用多種雙功能蛋白耦聯劑進行製備，該雙功能蛋白耦聯劑例如 N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯 (SPDP)、琥珀醯亞胺基-4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯 (SMCC)、亞胺基硫烷 (IT)、亞胺基酸酯的雙功能衍生物 (例如己二酸二甲酯鹽酸鹽)、活性酯 (例如雙琥珀醯亞胺辛二酸)、醛 (例如戊二醛)、雙疊氮化合物 (例如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物 (例如雙-(對重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯 (例如甲苯 2,6-二異氰酸酯) 和雙活性氟化合物 (例如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。例如，蓖麻毒蛋白免疫毒素可按照 Vitetta 等人 (*Science* 238:1098 (1987)) 所述的方法進行製備。用於將放射性核苷酸綴合至抗體的一種示例性螯合劑為碳-14 標記的 1-異硫氰酸根合苄基-3-甲基二亞乙基三胺五乙酸 (MX-DTPA)。參見 WO94/11026。連接子可以為促進細胞中細胞毒性藥物釋放的「可切割連接子」。例如，可使用酸不穩定之連接子、對肽酶敏感之連接子、光不穩定之連接基、二甲基連接子或含二硫鍵之連接子 (Chari 等人，*Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國第 5,208,020 號專利)。

【0586】 本文之免疫共軛物或 ADC 明確考慮但不限於此等用交聯劑製得之共軛物，該交聯劑包括但不限於可商購獲得 (例如從 Pierce Biotechnology, Inc. (Rockford, IL., U.S.A) 商購獲得) 之 BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC 和磺基-SMPB 以及 SVSB (琥珀醯亞胺基-(4-乙烯碸)苯甲酸酯)。

【0587】 *D. 紫杉烷*

【0588】 紫杉烷為可與微管蛋白結合，促進微管組裝及安定化，及/或防止微管解聚之化學治療劑。示例性紫杉烷包括但不限於，紫杉醇 (亦即，TAXOL®，CAS＃33069-62-4)、多西他賽(docetaxel) (亦即，TAXOTERE®，CAS＃114977-28-5)、拉羅他賽 (larotaxel)、卡巴他賽 (cabazitaxel)、米拉他賽 (milataxel)、替塞他賽 (tesetaxel) 及/或奧拉他賽 (orataxel)。本文包括之其他紫杉烷為類紫杉醇 10-脫乙醯漿果赤黴素 III 及/或其衍生物。於一些實施例中，紫杉烷為經白蛋白包被之奈米顆粒 (例如，奈米白蛋白結合型 (nab)-紫杉醇，亦即，ABRAXANE® 及/或 nab-多西他賽，ABI-008)。於一些實施例中，紫杉烷為白蛋白結合型紫杉醇 (ABRAXANE®)。於一些實施例中，紫杉烷配製於 CREMAPHOR® 中 (例如，TAXOL®) 及/或吐溫諸如聚山梨酯 80 中 (例如，TAXOTERE®)。於一些實施例中，紫杉烷為經脂質體包封之紫杉烷。於一些實施例中，紫杉烷為紫杉烷之前驅藥形式及/或共軛形式 (例如，與紫杉醇共價共軛之 DHA、聚麩胺酸紫杉醇 (paclitaxel poliglumex) 及/或亞油基碳酸酯-紫杉醇)。於一些實施例中，將紫杉醇配製為基本上不含界面活性劑 (例如，在不存在 CREMAPHOR 及/或吐溫的情況下，諸如 TOCOSOL® 紫杉醇)。

【0589】 於一些情況下，作為本發明方法之一部分而投予紫杉醇。紫杉醇可能具有以下結構：



於一些情況下，該方法包括投予奈米白蛋白結合型 (nab)-紫杉醇。

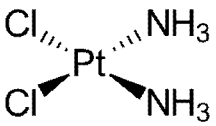
【0590】 技術人員將理解，上述紫杉烷之任意者可以以各種形式諸如鹽形式投予，此視為本發明之一部分。

【0591】 *E. 鉑劑*

【0592】 鉑劑包括含有鉑作為分子不可或缺之部分的有機化合物。通常，鉑類化學治療劑為鉑之配位錯合物。藥物包括但不限於順鉑、卡鉑及奧沙利鉑。

【0593】 鉑劑 (諸如順鉑、卡鉑、奧沙利鉑及斯塔鉑 (staraplatin)) 為廣泛使用之抗腫瘤藥物，可引起作為單加合物之 DNA 的交聯、鏈間交聯、鏈內交聯或 DNA 蛋白交聯。鉑劑通常作動於鳥嘌呤之相鄰 N-7 位置，形成 1,2 鏈內交聯 (Poklar 等人 (1996).*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*93 (15): 7606-11；Rudd 等人 (1995).*Cancer Chemother. Pharmacol*. 35 (4): 323-6)。所導致之交聯抑制了癌細胞中的 DNA 修復及/或 DNA 合成。

【0594】 本文所揭示之方法中使用的示例性鉑劑為順鉑，它具有以下結構：



【0595】 技術人員將理解，上述鉑劑之任意者可以以各種形式諸如鹽形式投予，此視為本發明之一部分。

【0596】 <u>用於一線療法之醫藥組成物、製劑及套組</u>

【0597】 本文所揭示的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑之任意者皆可用於醫藥組成物及製劑中。抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體)、紫杉烷及鉑劑之醫藥組成物及製

劑可藉由將具有所需純度之一種、兩種、三種或全部四種藥劑與一種或多種視需要之藥學上可接受之載劑混合來製備 (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版，Osol, A. 主編 (1980))，呈凍乾製劑或水溶液的形式。藥學上可接受之載劑在所採用之劑量及濃度下通常對接納者無毒，其包括但不限於：緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及蛋胺酸；防腐劑 (諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨；氯化六甲雙銨；苯扎氯銨；氯化本索寧；苯酚、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；鄰苯二酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇及間甲酚)；低分子量 (小於約 10 個殘基) 多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物 (例如，鋅-蛋白質錯合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如聚乙二醇 (PEG)。本文中例示性藥學上可接受之載體進一步包括間質藥物分散劑，例如可溶性中性活性透明質酸酶糖蛋白 (sHASEGP)，例如人類可溶性 PH-20 透明質酸酶糖蛋白，諸如 rHuPH20 (HYLENEX®，Baxter International, Inc.)。某些例示性 sHASEGP 及用法 (包括 rHuPH20) 描述於美國專利公開號 2005/0260186 和 2006/0104968 中。在一個態樣，sHASEGP 與一種或多種附加的糖胺聚醣酶諸如軟骨素酶結合在一起。

【0598】 示例性凍乾抗體製劑揭示於美國專利第 6,267,958 號中。水溶性抗體製劑包括彼等揭示於美國專利第 6,171,586 號及 WO 2006/044908 中者，後者所揭示之製劑包括組胺酸-乙酸鹽緩衝劑。

【0599】 本文所述之製劑還可包含適合於所治療的特定適應症的多於一種活性成分，較佳地，為那些相互無不利影響的具有互補活性成分。例如，可

能期望進一步提供附加治療劑 (例如，化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑及/或抗激素劑，諸如本文上文所述的那些)。此等活性成分適宜地以對預期目的有效的量組合存在。

【0600】 活性成分可以包載在例如透過凝聚技術或透過介面聚合製備的微囊 (例如，分別為羥甲基纖維素微囊或明膠微囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微囊) 中、膠體藥物遞送系統 (例如脂質體、白蛋白微球、微乳、奈米顆粒和奈米囊 (nanocapsule)) 中或粗滴乳狀液中。此等技術揭示於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (第 16 版，Osol, A. 主編，1980)。

【0601】 可以製備緩釋製劑。緩釋製劑的適宜的實例包括含有多肽的固體疏水聚合物的半透性基質，該基質是成形物品的形式，例如膜或微囊。用於體內給藥的製劑通常是無菌的。無菌性可易於例如藉由無菌濾膜過濾來實現。

【0602】 於本發明之另一實施例中，提供一種套組，其包含用於與 PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑聯合使用之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，用於根據本文所揭示的方法之任意者治療患有晚期 ESCC 的受試者。於一些情況下，套組進一步包含 PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及/或鉑劑。

【0603】 於另一實施例中，套組包含替拉哥侖單抗，其用於與阿托珠單抗、紫杉醇及順鉑聯合使用，以根據本文所揭示的方法之任意者治療患有晚期 ESCC 的受試者。於一些實施例中，套組進一步包含阿托珠單抗、紫杉醇及/或順鉑。

【0604】 本文提供之套組可包括 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，阿托珠單抗)，其用於與抗 TIGIT 拮抗劑抗體 (例如，替拉哥侖單抗)、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及/或鉑劑 (例如，順鉑) 聯合使用，以根據本文所揭示的方法之任意者治療患有晚期 ESCC (例如，局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、局部晚期無法手術切除之 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC)，例如，II 期 ESCC、III 期

ESCC 或 IV 期 ESCC (例如，IVA 期 ESCC) 的受試者。於一些實施例中，套組進一步包含替拉哥侖單抗、紫杉醇及/或順鉑。於一些實施例中，套組包含替拉哥侖單抗及阿托珠單抗。於一些實施例中，套組包含替拉哥侖單抗、阿托珠單抗、紫杉醇及順鉑。

【0605】 **V.實例**

【0606】 以下為本發明之方法的實例。應當理解，鑒於上文給出的一般描述，可以實施各種其他實施例。

【0607】 **實例 1.無法手術切除之局部晚期食道鱗狀細胞癌患者之阿托珠單抗與替拉哥侖單抗合用或不與其合用的 III 期隨機、雙盲、安慰劑對照研究。**

【0608】 本實例揭示一項 III 期研究 (YO42137)，該研究評估替拉哥侖單抗加上阿托珠單抗與安慰劑相比在無法手術切除之食道鱗狀細胞癌 (或彼等無法或不願接受手術者) 且癌症於決定性同步化學放射療法之後未進展之患者中的療效及安全性。本項研究之目的為測試以下假設：於 ITT 群體中，替拉哥侖單抗加上阿托珠單抗相對於安慰劑可延長研究者評估之 PFS 及/或 OS 的持續時間。

【0609】 *研究設計*

【0610】 下文揭示一項隨機、III 期、全球性、多中心、雙盲、安慰劑對照研究之細節，該研究旨在評估替拉哥侖單抗與阿托珠單抗聯合使用與安慰劑相比在無法手術切除之局部晚期食道鱗狀細胞癌 (或彼等無法或不願接受手術者) 並且已完成決定性同步化學放射療法之患者中的安全性及療效。第 1 圖呈現研究設計概述。

【0611】 本項研究招募大約 750 名患者，這些患者以 1:1:1 的比例隨機分組到下列之一者三個治療組：

組 A：替拉哥侖單抗 + 阿托珠單抗

組 B：替拉哥侖單抗安慰劑 + 阿托珠單抗

組 C：替拉哥侖單抗安慰劑 + 阿托珠單抗安慰劑

隨機分組根據以下分層因素進行分層：

地理區域 (亞洲與世界其他地區)

PD-L1 表現 (腫瘤及腫瘤相關免疫細胞 (TIC) 評分 ±10%與 ≥ 10%)由中心實驗室使用研究性的 Ventana PD-L1 (SP263) 伴隨診斷 (CDx) 檢定法評估

於決定性化學放射療法之前的疾病階段 (II 期與 III 期與IVA 期)

【0612】 患者接受替拉哥侖單抗加上阿托珠單抗 (組 A)、安慰劑加上阿托珠單抗 (組 B) 或雙重安慰劑 (組 C)。

【0613】 於組 A 中，患者在每個 21 天週期之第 1 天接受藉由靜脈內輸注投予之每 3 週 (Q3W) 1200 mg 固定劑量的阿托珠單抗，然後在每個 21 天週期之第 1 天接受藉由靜脈內輸注投予之 Q3W 600 mg 固定劑量的替拉哥侖單抗，持續至多 17 個週期。

【0614】 無論治療是否延遲，都會繼續進行腫瘤評估，直到出現按照 RECIST v1.1 之放射線照相疾病進展、撤回同意、死亡或研究終止，以先發生者為準。對於因 RECIST v1.1 規定之放射線照相疾病進展以外之原因而中止治療的患者，即使他們開始新的抗癌治療，仍應按計劃繼續進行腫瘤評估，直至撤回同意、死亡或終止研究，以先發生者為準。

【0615】 對於放射線照相進展的模棱兩可之發現 (例如，非常小且不確定之新病灶；現存病灶中之囊性變化或壞死)，必須在 4 至 6 週內再次進行確認性掃描。如果在下一次計劃之評估中確認進展，則記錄的進展日期應為懷疑進展的較早日期。

【0616】 中止治療後，收集有關存活及後續抗癌治療之訊息，直至死亡、隨訪失聯、撤回同意或研究終止，以先發生者為準。

【0617】 患者在治療期間及治療終止後最長 1 年內之特定時間點接受患者報告結局 (PRO) 評估。

【0618】 安全評估包括不良反應之發生率、特性及嚴重性以及實驗室異常，其依據美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 5.0 版 (NCI CTCAE v5.0) 進行分級。CRS 嚴重程度也根據美國移植及細胞療法學會共識等級量表進行分級。實驗室安全性評估包括定期監測血液學及血液化學。

【0619】 採集血清樣本以監測替拉哥侖單抗及阿托珠單抗之藥物動力學，並偵檢是否存在針對替拉哥侖單抗及阿托珠單抗的抗體。

【0620】 亦收集患者樣本 (包括存檔及新鮮腫瘤組織、血清、血漿及血液樣本)，進行探索性生物標記評估。

【0621】 *研究治療劑量和投藥*

【0622】 患者接受替拉哥侖單抗加上阿托珠單抗 (組 A)、安慰劑加上阿托珠單抗 (組 B) 或雙重安慰劑 (組 C)。

【0623】 於組 A 中，患者在每個 21 天週期之第 1 天接受藉由靜脈內輸注投予之每 3 週 (Q3W) 1200 mg 固定劑量的阿托珠單抗，然後在每個 21 天週期之第 1 天接受藉由靜脈內輸注投予之 Q3W 600 mg 固定劑量的替拉哥侖單抗，持續至多 17 個週期。

【0624】 於組 B 中，患者在每個 21 天週期之第 1 天接受藉由靜脈內輸注投予之 Q3W 1200 mg 固定劑量的阿托珠單抗，然後在每個 21 天週期之第 1 天接受藉由 Q3W 靜脈內輸注投予之安慰劑，持續最多 17 個週期。

【0625】 於組 C 中，患者在每個 21 天週期的第 1 天接受藉由 Q3W 靜脈內輸注投予安慰劑，連續兩次投予，持續最多 17 個週期。

【0626】 應繼續進行治療，直到根據研究者評估的《實體腫瘤療效評估標準 1.1 版》 (RECIST v1.1) 達到不可接受之毒性或放射線照相進展，或最多進

行 17 個治療週期，以先發生者為準。在研究期間，患者按計劃之時間間隔接受腫瘤評估。根據臨床指示進行其他掃描。

【0627】 阿托珠單抗/安慰劑

【0628】 在每個 21 天週期的第 1 天，以 1200 mg 之固定劑量藉由靜脈內輸注投予阿托珠單抗/安慰劑。阿托珠單抗/安慰劑劑量固定，並且與體重無關。

【0629】 不允許對阿托珠單抗進行劑量調整。

【0630】 按照表 3 中概述之說明投予阿托珠單抗/安慰劑輸注。

【0631】 表 3. 阿托珠單抗及替拉哥侖單抗/安慰劑的首次及後續輸注投予

	首次輸注	後續輸注
阿托珠單抗/安慰劑輸注	在阿托珠單抗/安慰劑輸注之前，不允許採用任何預先用藥。 • 記錄開始輸注之前 60 分鐘內的生命徵象 (脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。 • 在 60 (± 15) 分鐘內輸注阿托珠單抗/安慰劑。 • 如果臨床指示，則應在輸注期間每 15 (± 5) 分鐘記錄一次生命徵象。 • 告知患者輸注後症狀延遲之可能性，如果患者出現此等症狀，則要求患者與研究醫師聯繫。	如果患者在先前任何一次阿托珠單抗/安慰劑輸注過程中經歷 IRR，則研究者可自行決定使用抗組織胺藥及/或退熱藥進行預先用藥。 • 記錄輸注之前 60 分鐘內的生命徵象。 • 如果對先前之輸注耐受性良好，未有 IRR，則在 30 (± 10) 分鐘內輸注阿托珠單抗/安慰劑，或者如果患者在先前的輸注中發生 IRR，則在 60 (± 15) 分鐘內完成。 • 如果臨床指示或患者在先前輸注過程中經歷 IRR，則在輸注期間記錄生命徵象。
輸注阿托珠單抗/安慰劑後的觀察期	在輸注阿托珠單抗/安慰劑後，患者開始 60 分鐘的觀察期。 • 記錄輸注阿托珠單抗/安慰劑後 30 (± 10) 分鐘的生命徵象 (脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。 • 告知患者輸注後症狀延遲之可能性，如果患者出現此等症狀，則要求患者與研究醫師聯繫。	如果患者對先前的阿托珠單抗/安慰劑輸注耐受良好，未有輸注相關之不良事件，則下一次及後續輸注之後的觀察期可以縮短為 30 分鐘。 • 如果患者在先前的輸注發生了輸注相關之不良事件，則觀察期應為 60 分鐘。

		• 如果臨床指示，則應記錄輸注阿托珠單抗/安慰劑後 30 (±10) 分鐘的生命徵象。
替拉哥侖單抗/安慰劑輸注	• 在替拉哥侖單抗/安慰劑輸注之前，不允許採用任何預先用藥。 • 記錄開始輸注替拉哥侖單抗/安慰劑前 60 分鐘內的生命徵象 (脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。 • 在 60 (± 15) 分鐘內輸注替拉哥侖單抗/安慰劑。 • 輸注過程中每 15 (± 5) 分鐘記錄一次生命徵象。	如果患者在先前任何一次替拉哥侖單抗/安慰劑輸注過程中經歷 IRR，則研究者可自行決定使用抗組織胺藥及/或退熱藥進行預先用藥。 • 記錄替拉哥侖單抗/安慰劑輸注之前 60 分鐘內的生命徵象。 • 如果對先前的輸注耐受性良好，未有輸注相關反應，則應在 30 (± 10) 分鐘內輸注替拉哥侖單抗/安慰劑，或者如果患者在先前的輸注中發生輸注相關反應，則應在 60 (± 15) 分鐘內完成。 • 如果臨床指示，則記錄輸注期間及輸注後的生命徵象。
輸注替拉哥侖單抗/安慰劑後的觀察期	在輸注替拉哥侖單抗/安慰劑後，患者開始 60 分鐘的觀察期。 • 記錄輸注替拉哥侖單抗/安慰劑後 30 (± 10) 分鐘的生命徵象。 • 告知患者輸注後症狀延遲之可能性，如果患者出現此等症狀，則要求患者與研究醫師聯繫。	• 如果患者對先前之替拉哥侖單抗/安慰劑輸注耐受性良好，未有輸注相關不良事件，則觀察期可以縮短為 30 分鐘。 • 如果患者在先前的輸注經歷輸注相關不良事件，則觀察期應為 60 分鐘。 • 如果臨床指示，則記錄輸注替拉哥侖單抗/安慰劑後 30 (± 10) 分鐘的生命徵象。 • 告知患者輸注後症狀延遲之可能性，如果患者出現此等症狀，則將要求患者與研究醫師聯繫。

【0632】 替拉哥侖單抗/安慰劑

【0633】 在投予阿托珠單抗/安慰劑及觀察期後 (見表 3)，患者在每個 21 天週期的第 1 天接受藉由靜脈內輸注投予之 600 mg 的替拉哥侖單抗/安慰劑。替拉哥侖單抗/安慰劑劑量固定，並且與體重無關。

【0634】 不允許對替拉哥侖單抗/安慰劑進行劑量調整。

【0635】 按照表 3 中概述的說明投予替拉哥侖單抗/安慰劑輸注。

【0636】 阿托珠單抗/安慰劑及替拉哥侖單抗/安慰劑

【0637】 只要阿托珠單抗/安慰劑及替拉哥侖單抗/安慰劑未永久停用，以下規則即適用：

•正常情況下，治療週期始於每個 21 天週期第 1 天阿托珠單抗/安慰劑及替拉哥侖單抗/安慰劑的給藥。如果某種研究藥物因相關毒性而延遲投藥，則建議同時延遲另一種研究藥物，因為阿托珠單抗與替拉哥侖單抗的安全性相似；但是，如果研究者認為合適，可以從另一種藥物的投藥開始一個周期。

•如果一種研究藥物因藥物相關毒性而延遲給藥，而另一種研究藥物按計劃給予，則建議延遲的研究藥物將在下一個計劃的輸注時間 (即，在下一個計劃的 21 天週期內) 投予。

【0638】 治療中斷

【0639】 為控制毒性，可以暫時中止研究治療。根據對作用機理的現有表徵結果，替拉哥侖單抗可能引起與阿托珠單抗相似但獨立之不良事件，可能加劇與阿托珠單抗相關不良事件的發生頻率或嚴重性，或者可能具有與阿托珠單抗不疊加的毒性。由於在臨床環境中可能無法將此等情形彼此區分開，因此通常應將免疫媒介不良事件歸因於兩種研究藥物，並且反應於免疫媒介不良事件，應使替拉哥侖單抗/安慰劑及阿托珠單抗/安慰劑兩者之劑量中斷或治療中止。

【0640】 替拉哥侖單抗/安慰劑及阿托珠單抗/安慰劑可暫停最多約 12 週 (大約四個週期)。如果由於任何原因中斷替拉哥侖單抗/安慰劑超過約 12 週，則患者必須永久終止替拉哥侖單抗/安慰劑治療，但如果沒有禁忌症，則可以繼

續使用阿托珠單抗/安慰劑，並在與醫學監測員討論後確定是否認爲毒性與替拉哥侖單抗/安慰劑相關及/或與阿托珠單抗/安慰劑的聯合使用相關。向患者持續 Q3W 投予單藥阿托珠單抗/安慰劑，要求繼續滿足所有其他研究入組標準。

【0641】 如果根據研究者的判斷，患者可能在暫停 > 12 週後恢復替拉哥侖單抗/安慰劑的臨床益處，則此情況除外。在這種情況下，可在醫學監測員批准後重新開始替拉哥侖單抗/安慰劑給藥。

【0642】 如果阿托珠單抗/安慰劑中斷大約 > 12 週 (或大約四個週期)，則患者必須永久停用阿托珠單抗/安慰劑。惟，如果根據研究者的判斷，患者在暫停大約 > 12 週後有可能從阿托珠單抗/安慰劑中獲得臨床益處，則可以在醫學監測員批准後重新開始阿托珠單抗/安慰劑給藥。

【0643】 如果患者必須逐漸減少用於治療不良事件的類固醇，則阿托珠單抗/安慰劑可能從末次投藥起暫停大約 12 週的額外時間，並且替拉哥侖單抗/安慰劑可能從末次投藥起暫停大約 12 週的額外時間，直至停用類固醇，或者直至類固醇降至強體松劑量 ≤ 10 mg/天 (或等效劑量)。可接受的中斷時間長度取決於研究者與醫學監測員之間達成的一致意見。經醫學監測員批准，可以允許以毒性以外之原因 (諸如，手術過程) 中斷劑量。

【0644】 永久停用替拉哥侖單抗/安慰劑及阿托珠單抗/安慰劑兩者之後，監測患者的安全性及療效。

【0645】 *合併療法*

【0646】 合併療法由患者從開始使用研究藥物前 7 天到治療中止訪視，除方案中規定的治療外所用的任何藥物 (例如，處方藥、非處方藥、疫苗、草藥或順勢療法藥物、營養補品) 組成。

【0647】 許可療法

【0648】 在研究過程中，允許患者使用以下療法：

• 口服每年失敗率 <1% 的避孕藥

• 激素替代療法

• 預防性或治療性抗凝療法 (諸如穩定劑量的苯甲香豆醇或低分子量肝素)

• 減毒流感疫苗

• 作為食慾刺激劑投予之醋酸甲地羥孕酮 (Megestrol acetate)

• 礦皮質素 (例如，氟可體松)

• 針對慢性阻塞性肺疾病或哮喘而投予之皮質類固醇

• 針對起立性低血壓或腎上腺皮質機能不足而投予之低劑量的皮質類固醇

【0649】 通常，研究人員應按照當地標準規範，採用臨床上指示為謹慎或禁止療法之支持療法以外的其他支持療法來管理患者的護理 (包括原有病症)。經歷輸注相關症狀之患者可以使用對乙醯胺基酚、布洛芬、苯海拉明、及/或 H2 受體拮抗劑 (例如，啡莫替定、希美替定) 進行對症治療，或按照當地標準規範之同等藥物進行治療。嚴重輸注相關事件表現為呼吸困難、低血壓、喘息、支氣管痙攣、心動過速、血氧飽和度下降或呼吸窘迫，臨床上應採用支持療法 (例如，補充氧及 β2-腎上腺素促效劑) 進行治療。

【0650】 皮質類固醇、免疫抑制藥物及 TNFα 抑制劑

【0651】 全身性皮質類固醇、免疫抑制藥物及 TNFα 抑制劑可能會減弱在阿托珠單抗治療的潛在有益免疫學作用。因此，在常規應用全身性皮質類固醇、免疫抑制藥物或 TNFα 抑制劑的情況下，應考慮使用其他藥物，包括抗組胺藥。如果替代方案不可行，則可根據研究者的判斷服用全身性皮質類固醇、免疫抑制藥物及 TNFα 抑制劑。

【0652】 根據研究者之判斷，建議全身性皮質類固醇用於治療與阿托珠單抗治療相關之特定不良事件。

【0653】 草藥療法

【0654】 不建議同時使用草藥療法，因為它們的藥物動力學、安全性及潛在藥物交互作用通常為未知者。惟，於研究過程中，研究者可以酌情決定使用不旨在治療癌症的草藥療法。

【0655】 禁止療法

【0656】 如下所揭示，禁止使用以下合併療法：

• 在開始研究治療之前的各個時間段 (取決於藥劑) 及研究治療期間，直到疾病進展記錄在案且患者已中止研究治療為止，禁止旨在治療癌症之合併療法 (無論是經過衛生當局批准還是實驗)，但在某些情況下之姑息性放射療法除外。

• 在開始研究治療之前的 28 天內及研究治療期間，禁止進行研究性療法。

• 在開始研究治療前 4 週內、在研究治療期間、在阿托珠單抗/安慰劑之最終劑量後 5 個月內或在替拉哥侖單抗/安慰劑之最終劑量後 90 天內 (以較晚者為準)，禁止使用減毒活疫苗 (例如，FLUMIST ®)。

• 在開始研究治療之前 4 週內或 5 個藥物消除半衰期 (以較長者為準) 及研究治療期間，禁止全身性免疫刺激劑 (包括但不限於，干擾素及 IL-2)，因為這些藥劑與阿托珠單抗聯合使用時可能增加自身免疫疾病的風險。

【0657】 *目標及療效終點*

【0658】 本研究評估替拉哥侖單抗加上阿托珠單抗與安慰劑相比在患有局部局部晚期食道鱗狀細胞癌 (或彼等不能或不願接受手術者) 並且已完成決定

性同步化學放射療法之患者中的療效及安全性。研究之具體目標及相應之終點概述於表 4 中。

【0659】 表 4.目標及相應之終點

主要療效目標	相應之終點
評估 tira + atezo 與雙重安慰劑相比的療效	PFS，由研究者根據 RECIST v1.1 確定，其定義為從隨機分組到疾病進展首次發生或因任何原因死亡的時間 (以先發生者為準) OS，其定義為從隨機分組到因任何原因死亡的時間
評估 tira + atezo 與雙重安慰劑相比的療效	OS，其定義為從隨機分組到因任何原因死亡的時間
次要療效目標	**相應之終點**
評估安慰劑 + atezo 與雙重安慰劑相比的療效	PFS，由研究者根據 RECIST v1.1 確定，其定義為從隨機分組到疾病進展首次發生或因任何原因死亡的時間 (以先發生者為準)
評估 tira + atezo 與安慰劑 + atezo 相比的療效，以證明替拉哥侖單抗之貢獻	PFS，由研究者根據 RECIST v1.1 確定，其定義為從隨機分組到疾病進展首次發生或因任何原因死亡的時間 (以先發生者為準) OS，其定義為從隨機分組到因任何原因死亡的時間
評估 tira + atezo 及安慰劑 + atezo 與雙重安慰劑相比的療效 評估 tira + atezo 與安慰劑 + atezo 相比的療效，以證明替拉哥侖單抗之貢獻	由 IRF 評估之 PFS，由 IRF 根據 RECIST v1.1 確定，其定義為從隨機分組到疾病進展首次發生或因任何原因死亡的時間 (以先發生者為準) 經確認之 ORR，其定義為連續兩次 CR 或 PR 患者的比例由研究者根據 RECIST v1.1 確定，在化學放射療法之後仍有殘留基礎疾病 (即非標靶病變) 的患者中相隔 ≥ 4 週的情況 經確認之 ORR，由 IRF 根據 RECIST v1.1 確定 DOR，由研究者根據 RECIST v1.1 確定，其定義為從經確認之客觀緩解首次發生到疾病

	進展首次發生或因任何原因死亡的時間 (以先發生者為準) DOR，由 IRF 根據 RECIST v1.1 確定 根據 EORTC QLQ-C30 及 EORTC QLQ-OES18 之各個量表測得的在身體機能、角色機能、GHS/QoL 及吞嚥困難方面具有臨床意義上之變化的患者比例
探索性療效目標	**相應之終點**
評估 tira + atezo 及安慰劑 + atezo 與雙重安慰劑相比的療效 評估 tira + atezo 與安慰劑 + atezo 相比的療效，以證明替拉哥侖單抗之貢獻	於 12 個月及 18 個月之 PFS 率，由研究者根據 RECIST v1.1 確定，其定義為在 12 個月或 18 個月時未經歷疾病進展或因任何原因死亡的患者比例 於 12 個月及 18 個月之 PFS 率，由 IRF 根據 RECIST v1.1 確定 於 12 個月及 24 個月之 OS 率，其分別定義為在 12 個月或 24 個月時未經歷因任何原因死亡的患者比例 在 EORTC QLQ-C30 及 EORTC QLQ-OES18 之所有量表中的平均評分以及相對於基線的平均變化 (按週期)
安全性目標	**相應之終點**
評估 tira + atezo 及安慰劑 + atezo 與雙重安慰劑相比的安全性及耐受性	不良事件的發生率及嚴重性 所有事件之嚴重性將根據 NCI CTCAE v5.0 進行分級，並且 CRS 之嚴重性亦將根據 ASTCT 共識分級量表進行分級。
藥物動力學目標	**相應之終點**
表徵替拉哥侖單抗及阿托珠單抗之藥物動力學	特定時間點的替拉哥侖單抗及阿托珠單抗之血清濃度
免疫原性目標	**相應之終點**
評估對替拉哥侖單抗及阿托珠單抗之免疫反應	基線時對於替拉哥侖單抗的 ADA 發生率及研究期間對於替拉哥侖單抗的 ADA 發生率 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
探索性免疫原性目標	**相應之終點**

評估 ADA 的潛在效應	替拉哥侖單抗及阿托珠單抗 ADA 狀態與療效、安全性或 PK 終點之間的關係
探索性生物標記目標	**相應之終點**
鑑定及/或評估與病情進展至更嚴重疾病狀態相關的生物標記 (亦即，預後性生物標記)、與研究治療之獲得性耐藥相關的生物標記、可以提供研究治療活性之證據的生物標記 (亦即，藥效動力學生物標記) 或可以增加對疾病生物學及藥物安全性之知識和了解的生物標記	腫瘤組織及血液中生物標記與療效、安全性、PK、免疫原性或其他生物標記終點之間的關係
探索性健康狀況效用目標	**相應之終點**
評估使用 Atezo + Tira 及安慰劑治療之患者與使用雙重安慰劑者相比的健康狀態效用評分	EQ-5D-5L 的基於索引之評分及 VAS 評分相對於基線的平均變化
ADA = 抗藥物抗體；atezo = 阿托珠單抗；ASTCT =美國移植與細胞治療學會；CR = 完全緩解；DOR = 緩解持續時間；EORTC = 歐洲癌症研究與治療組織；EQ-5D-5L = EuroQol 5 維，5 級問卷；GHS/QoL = 全球健康狀況及生活質量；IRF = 獨立審查機構；NCI CTCAE v5.0 = 美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準，版本 5.0；ORR = 客觀緩解率；OS = 總存活期；PFS = 疾病無惡化存活期；PK = 藥物動力學；PR = 部分緩解；QLQ-C30 = 生命質量核心 30 問卷；QLQ-OES18 = 食道癌生活質量，第 18 單元問卷；RECIST v1.1 = 實體腫瘤之緩解評估標準，版本 1.1；SD = 疾病無變化；tira = 替拉哥侖單抗；VAS = 視覺類比量表。 [a]如果未獲得當地監管機構及/或所需決策機構的批准，則 PK、免疫原性及/或探索性生物標記目標及相關樣本收集將不適用。	

註：根據 RECIST v1.1，通常認為經輻照的病灶無法量測 (除非已證明病灶進展)。因此，本研究中的患者 (在隨機分組之前，其癌症於決定性同步化學放射療法之後無進展) 在基線時不應具有標靶病灶。

【0660】 *療效分析*

【0661】 於本研究中，共同主要療效終點為研究者評估之 PFS (得到獨立審查機構 (IRF) 評估之 PFS 的二次分析支持) 及 OS。本研究測試以下假設：與單獨使用安慰劑相比，使用替拉哥侖單抗加上阿托珠單抗治療將延長 PFS 及 OS。

【0662】 作為終點之 PFS 可以反映腫瘤的生長，可以在確定存活益處之前進行評估。另外，其確定通常不會與隨後的治療混淆，這在局部重病環境中尤其重要。此外，來自幾種腫瘤類型之資料表明 PFS 與 OS 之間存在很強相關性，因此支持 PFS 作為 OS 及臨床益處的可靠替代標 (Adunlin 等人, *Breast Cancer Res Treat*, 154:591-608 (2015)；Dabbous 等人, *Ann Oncol*, 28 Suppl. 3:iii77 (2017))。因此，作為共同主要評估指標之 PFS 可以使患者更早發現益處，並且可以更快地將這種新的治療組合應用於患者。

【0663】 通常認為 OS 之改善為晚期癌症患者臨床益處之最佳衡量指標，並且為客觀且易於衡量的終點。最近之資料也表明，OS 可能為 CIT 的更敏感之終點 (Fehrenbacher 等人, *Lancet*, 387:1837-46 (2016))。由於此等原因，OS 亦為本研究之共同主要評估指標。

【0664】 研究者評估之疾病無惡化存活期

【0665】 研究者評估之 PFS，由研究者根據 RECIST v1.1 確定，其定義為從隨機分組到疾病進展首次發生或因任何原因死亡的時間 (以先發生者為準)。在分析時未有疾病惡化或死亡的患者將在末次腫瘤評估時被審查。未接受基線後腫瘤評估的患者將在隨機分組日期被審查。

【0666】 雙向對數秩檢驗，按地理區域 (亞洲與世界其他地區)、PD-L1 (SP263) 表現 (TIC <10% 與 ≥10%) 以及決定性同步化學放射療法前之疾病期 (II 期與 III 期與 IV 期) 分層，用作進行治療組之間 PFS 比較的初級分析。未分層對數秩檢驗的結果也作為敏感性分析而提供，以檢查分層對數秩檢驗結果之穩健性。

【0667】 使用分層 Cox 比例風險模型估算 HR 及其 95% CI。分層因子與用於初級分層對數秩檢驗的因子相同。亦提供未分層之 HR。

【0668】 利用 Kaplan-Meier 方法估算每個治療組之中位 PFS，並繪製 Kaplan-Meier 曲線以直觀地描述治療組之間的差異。利用 Brookmeyer-Crowley 方法構建每個治療組的中位 PFS 之 95% CI。

【0669】 為了評估藉由人口統計學 (例如，年齡、性別及種族/民族) 及基線特徵 (例如，ECOG 體能狀態，PD-L1 表現) 界定之子群間 PFS 之共同主要療效終點的治療效果均一性，提供了森林圖 (包括估計之 HR)。

【0670】 總存活期

【0671】 OS 定義為從隨機分組到因任何原因死亡的時間。在分析時未報告死亡的患者將在最後一個已知其存活之日期被審查。不具有基線後存活期信息之患者將在隨機分組日期被審查。

【0672】 進行 OS 分析之方法與研究者評估之 PFS 中揭示之方法相似。使用分組序貫設計測試 OS 以說明中期分析。

【0673】 計劃針對 OS 進行兩次中期分析。OS 之第一次中期分析於初級 PFS 分析時進行，預計將在第一位患者隨機分組後約 34 個月進行。可以預計，此時於組 A 及組 C 中將已發生大約 212 個 OS 事件。OS 之第二次中期分析於已在組 A 及組 C 中觀察到大約 240 個 OS 事件時執行，預計將在第一位患者被隨機分組後約 40 個月發生。中期分析由試驗委託者進行。當已於組 A 及組 C 中觀察到大約 280 個 OS 事件時，對 OS 進行最終分析。組 B 與組 C 之間以及組 A 與組 B 之間的 OS 分析時機與組 A 與組 C 之間的 OS 相同。鑒於測試層次結構，如果中期或最終分析中組 A 與組 C 之間的 OS 在統計上不顯著，則組 B 與組 C 之間以及組 A 與組 B 之間的 OS 將不會在此時進行正式測試，但將描述性地進行比較，以表徵阿托珠單抗及替拉哥侖單抗之個體貢獻。在這種情況下，試驗將繼續進行到下一個計劃的 OS 分層測試分析時機。

【0674】如果在進行初級 PFS 分析時在組 A 及組 C 中發生少於 175 個 OS 事件 (500 名患者中的 < 35%)，則推遲第一次中期 OS 分析，直到已發生 212 個 OS 事件。在進行初級 PFS 分析時，在 OS 假設上花費了管理費用　的 0.000001 (對總體 I 型錯誤率的影響可忽略不計)。

【0675】使用分組序貫設計來說明進行中期分析並控制測試層次結構中 OS 終點的雙向 I 型錯誤。分別使用逼近 O'Brien-Fleming 邊界的 Lan-DeMets -耗費函數來計算每個 OS 中期及最終分析的停止邊界。表 5 顯示了共同主要評估指標的中期分析及最終分析的時機以及預計的事件發生率。亦顯示基於每次 PFS/OS 分析中計劃的 PFS/OS 事件數的相應 α 停止邊界及 MDD HR。最終分析中每個 PFS/OS 終點之 MDD HR 被認為在臨床上既有意義又可達成。實際邊界是在 PFS/OS 分析時基於觀察到的信息分數 (亦即，分析時觀察到的實際事件數超過在 ITT 群體中計劃的目標事件總數) 計算的。

【0676】表 5.共同主要評估指標之中期及最終分析的分析時機及停止邊界

共同主要評估指標之計劃分析	事件數 (事件/患者比例) 及停止邊界：HR (雙向 P 值)		
	分析時機 1 (距 FPI 34 個月)	分析時機 2 (距 FPI 40 個月)	分析時機 3 (距 FPI 48 個月)
A 與 C 的研究者評估之 PFS	287 (57%) MDD HR ≤ 0.774 (p ≤ 0.0300)	NA	NA
A 與 C 之 OS (如果 α = 0.02)	212 (42%) MDD HR ≤ 0.686 (p ≤ 0.0061)	240 (48%) MDD HR ≤ 0.714 (p ≤ 0.0090)	280 (56%) MDD HR ≤ 0.751 (p ≤ 0.0165)
A 與 C 之 OS (如果 α = 0.05)	212 (42%) MDD HR ≤ 0.726 (p ≤ 0.0200)	240 (48%) MDD HR ≤ 0.749 (p ≤ 0.0253)	280 (56%) MDD HR ≤ 0.782 (p ≤ 0.0400)
B 與 C 之 OS (如果 α = 0.02)	222 (44%) MDD HR ≤ 0.693 (p ≤ 0.0063)	251 (50%) MDD HR ≤ 0.720 (p ≤ 0.0091)	292 (58%) MDD HR ≤ 0.755 (p ≤ 0.0164)
B 與 C 之 OS (如果 α = 0.05)	222 (44%) MDD HR ≤ 0.732 (p ≤ 0.0203)	251 (50%) MDD HR ≤ 0.754 (p ≤ 0.0255)	292 (58%) MDD HR ≤ 0.786 (p ≤ 0.0399)
A 與 B 之 OS (如果 α = 0.02)	192 (38%) MDD HR ≤ 0.671 (p ≤ 0.0057)	219 (44%) MDD HR ≤ 0.702 (p ≤ 0.0087)	258 (52%) MDD HR ≤ 0.742 (p ≤ 0.0166)

A 與 B 之 OS (如果 $\alpha = 0.05$)	192 (38%) MDD HR ≤ 0.712 ($p \leq 0.0187$)	219 (44%) MDD HR ≤ 0.738 ($p \leq 0.0247$)	258 (52%) MDD HR ≤ 0.775 ($p \leq 0.0403$)

【0677】 IRF 評估之疾病無惡化存活期

【0678】 IRF 評估之 PFS，由 IRF 根據 RECIST v1.1 確定，其定義為從隨機分組到疾病進展首次發生或因任何原因死亡的時間 (以先發生者為準)。在分析時未有疾病惡化或死亡的患者將在末次腫瘤評估時被審查。未接受基線後腫瘤評估的患者將在隨機分組日期被審查。

【0679】 進行 IRF 評估之 PFS 分析的方法與研究者評估之 PFS 中揭示之方法相似。

【0680】 研究者評估之客觀緩解率

【0681】 根據研究者之客觀緩解定義為研究者根據 RECIST v1.1 確定的完全緩解 (CR) 或 PR。不符合這些標準的患者 (包括未接受任何基線後腫瘤評估的患者)，均被視為無反應者。經確認之 ORR 定義為相隔 ≥ 4 周連續兩次連續達成客觀緩解的患者比例。進行 ORR 之分析群體為 ITT 群體中在基線時具有可量測之疾病的所有患者。

【0682】 雙向 Cochran-Mantel-Haenszel 檢驗，按地理區域 (亞洲與世界其他地區)、PD-L1 (SP263) 表現 (TIC < 10% 與 ≥ 10%) 以及決定性同步化學放射療法前之疾病期 (II 期與 III 期與 IV 期) 分層，用於比較進行治療組之間的 ORR。計算每個治療組之 ORR，併計算治療組之間的 ORR 差異。使用 Clopper-Pearson 方法 (Clopper 與 Pearson, *Biometrika*, 26:404-13 (1934)) 得出每個組的 ORR 之 95% CI。ORR 差異的 95% CI 藉由正態逼近計算。

【0683】 IRF 評估之客觀緩解率

【0684】 基於 IRF 根據 RECIST v1.1 評估之腫瘤緩解，獨立地執行 ORR 分析。分析方法與彼等針對研究者評估之 ORR 所揭示者類似。

【0685】 緩解持續時間

【0686】 評估達成客觀緩解之患者的緩解持續時間 (DOR)。DOR 定義為從經確認之客觀緩解 (CR 或 PR，以先記錄之狀態為準) 首次發生到疾病進展首次發生或因任何原因死亡的時間，以先發生者為準。其癌症在分析時尚未有惡化且尚未死亡的患者將在最後一次腫瘤評估日期被審查。如果在客觀緩解首次發生的日期之後未進行任何腫瘤評估，則 DOR 將在首次發生該緩解的日期被審查。DOR 的分析基於患者之非隨機分組子集 (特別是達成客觀緩解之患者)；因此，治療組之間的比較將僅出於描述目的。

【0687】 基於研究者評估之腫瘤緩解以及 IRF 評估之腫瘤緩解，獨立地進行 DOR 分析。分析方法與彼等針對 PFS 所揭示者類似。

【0688】 在機能、生活質量及吞嚥困難方面具有臨床意義上之變化的患者比例

【0689】 根據 EORTC QLQ-C30 及 EORTC QLQ-OES18 之各個量表測得的在身體機能、角色機能、GHS/QoL 及吞嚥困難方面具有臨床意義上之變化 (改善、惡化、保持穩定) 的患者比例藉由治療組匯總。先前公開之最低限度重要差異用於鑑定臨床上有意義的變化 (例如，Osoba 等人, *J Clin Oncol*, 16:139-44 (1998)；Cocks 等人, *J Clin Oncol*, 29:89-96 (2011))。

【0690】 具有里程碑意義之時間點的疾病無惡化存活率

【0691】 基於研究者評估之腫瘤緩解以及 IRF 評估之腫瘤緩解，獨立地使用 Kaplan-Meier 方法對每個治療組分別評估 12 個月及 18 個月的 PFS 率，並使用從 Greenwood 公式得出的標準誤差計算 95% CI。使用正常逼近法估算治療組之間 PFS 率差異的 95% CI。

【0692】 具有里程碑意義之時間點的總存活率

【0693】使用與彼等針對 PFS 率揭示者相同的方法估算 12 個月及 24 個月的 OS 率。

【0694】患者報告結局

【0695】匯總了治療組在每個週期的 EORTC QLQC30 及 EORTC QLQ-OES18 問卷的完成率及資料丟失的原因。

【0696】對 EORTC QLQ-C30 及 EORTC QLQ-OES18 之所有量表均進行訪問均值摘要及相對於基線變化分析。在每個研究組的所有評估時間點，計算線性轉換評分的摘要統計信息 (患者數、平均數、標準偏差、中位數、最小值、最大值、95% CI) (根據 EORTC 評分手冊)。

【0697】*生物標記*

【0698】本研究中，從所有患者收集在決定性化學放射療法之前獲得的存檔組織樣本，並在篩選期間由中心實驗室測試其 PD-L1 表現。本研究招募了關於 PD-L1 狀態的全覆蓋 (all-comer) 群體；惟，根據由中心實驗室使用研究性的 Ventana PD-L1 (SP263) CDx 檢定法評估，患者按 PD-L1 表現分層 (TIC 評分 < 10% 與 ≥ 10%)。美國 FDA 批准使用帕博利珠單抗治療患有復發性局部晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌的患者，該患者在經過一系或多系先前的全身性治療後，其腫瘤為 PD-L1 陽性，使用 DAKO 22C3 PD-L1 免疫組織化學 (IHC) 檢定法確定為 CPS ≥ 10。在食道癌交叉檢定評估中，使用 SP263 PD-L1 TIC ≥ 10% 鑑定出的 PD-L1 陽性病例與彼等使用 22C3 CPS ≥ 10 鑑定者非常相似。

【0699】從患者獲得的存檔、治療前、治療中及/或治療後活檢腫瘤標本用於其他基於腫瘤的生物標記的探索性分析，這些分析可能包括但不限於 PD-L1/PD-1 免疫生物學、TIGIT 免疫生物學、腫瘤免疫生物學、耐藥機制或腫瘤類型或亞型以及腫瘤突變負擔。對生物標記的評估可能有助於確定哪些患者可

能從替拉哥侖單抗加上阿托珠單抗中受益最大，並可能有助於指導新型治療及診斷選擇的未來發展。

【0700】 可以執行 DNA 及/或 RNA 提取及分析，以實現下一代測序 (NGS) 並評估基因之表現，以評估其與療效之關聯性及/或鑑定選定的體細胞突變及疾病途徑，從而加深對疾病病理生物學的了解。

【0701】 在基線及研究期間收集血液樣本，以評估替代性生物標記的變化。探索此等生物標記與安全性及療效終點之間的相關性，以鑑定血液系生物標記，此等生物標記可以預測哪些患者更可能受益於阿托珠單抗。

【0702】 收集組織樣本以進行 DNA 提取，以使整個外顯子組測序 (WES) 能夠鑑定出可預測對研究藥物反應的變異體，此等變異體與疾病進展至更嚴重狀態相關，與發生不良事件的易感性相關，可以導致不良事件之監測或調查的改善，或者可以增加對疾病生物學及藥物安全性的知識及了解。基因組學越來越多地為研究者提供對疾病病理生物學的理解。WES 提供了外顯子組之全面表征，並且與本研究中收集的臨床資料一起，可能會增加開發新治療方法或新方法以監測療效及安全性或預測哪些患者更可能對藥物或藥物產生反應或發展不良事件的機會。在本研究的背景下對資料進行了分析，但也可以與其他研究的資料一起進行探索。更大資料集的可用性將有助於鑑定及表征重要的生物標記及途徑，以支持未來的藥物開發。

【0703】 將接受以下實驗室測試之樣本送至研究中心的本地實驗室進行分析：

• 血液學：WBC 計數、RBC 計數、血紅素、血容比、血小板計數及分類計數 (嗜中性球、嗜酸性球、嗜鹼性球、單核細胞及淋巴細胞)

• 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、鉀、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 及 LDH

• 凝血：INR 及 aPTT

• 甲狀腺功能檢測：促甲狀腺激素、游離三碘甲狀腺素 (T3) (或未實施自由 T3 偵檢之部位的總體 T3) 及游離甲狀腺素 (也稱為 T4)

• EBV 血清學，概述如下：

EBV VCA IgM

EBV VCA IgG 或 Epstein-Barr 核抗原 IgG

如果臨床指示：EBV PCR

• HIV 血清學

• HBV 血清學：所有患者之乙肝表面抗原 (HBsAg)、乙肝表面抗體 (HBsAb) 及總乙肝核心抗體 (HBcAb)；HBsAg 陽性、HBsAg 及 HBsAb 測試陰性、以及總 HBcAb 測試陽性之患者的 HBV DNA

• HCV 血清學：HCV 抗體及 (如果 HCV 抗體測試結果呈陽性) HCV RNA

• 妊娠測試

【0704】 所有具有生育能力的女性在篩選時均將接受血清妊娠測試。 在研究過程中，將會在每個週期的第 1 天執行尿液妊娠測試，並且在終止研究治療後，將會在治療終止訪視時以及在最終劑量之替拉哥侖單抗/安慰劑之後第 90 天或在最終劑量之阿托珠單抗/安慰劑後 5 個月 (以較晚者為準) 進行妊娠測試。如果尿液妊娠試驗結果呈陽性，則必須藉由血清妊娠試驗進行確認。

【0705】 如果女性處於月經初潮後且未達到停經後狀態 (連續 ≥ 12 個月閉經，且無更年期以外之其他原因)，並且未因手術 (亦即，移除卵巢、輸卵管及/

或子宮) 或研究者確定之其他原因 (例如，Müller 氏管發育不全) 而永久性不育，則視爲具有生育能力。

• 尿分析 (pH、比重、葡萄糖、蛋白質、酮及血液)；允許試紙分析

【0706】 將用於以下實驗室測試之樣本 (血液及腫瘤) 送至一個或幾個中心實驗室，或者送至試驗委託者或指定人員處進行分析：

• C 反應性蛋白

• PK 檢定

使用經驗證之免疫檢定法獲得血清樣本，用於測定替拉哥侖單抗及/或阿托珠單抗濃度。

• ADA 檢定

使用經驗證之檢定法獲得血清樣本，用於測定對替拉哥侖單抗及/或阿托珠單抗之 ADA。

• 探索性生物標記檢定

在就診時從所有合格患者獲取血液樣本以進行生物標記評估 (包括但不限於與食道或腫瘤免疫生物學相關的生物標記)。可以處理樣本以獲得血漿、血清及/或周圍血液單核細胞 (PBMC) 及其衍生物 (例如，RNA 及 DNA)。

• 自動抗體檢定

如果在有理由接受此等評估的患者中發生免疫媒介不良事件，則在第一劑研究治療之前的第 1 個周期第 1 天的基線時採集用於評估 PK、ADA 或生物標記的血清樣本進行自動抗體檢測。

【0707】 透過使用以分層為目的之研究性 Ventana PD-L1 (SP263) CDx 檢定法 (TIC <10%與 ≥ 10%) 分析在決定性同步化學放射療法之前收集之存檔組織

樣本的 PD-L1 表現，並且 (視需要) 將會收集新鮮組織樣本以用於其他生物標記之探索性研究及生物標記開發。

基於總腫瘤含量及可存活腫瘤含量，腫瘤組織應具有良好質量。樣本必須包含至少 50 個可存活的腫瘤細胞，無論針規或取回方法如何，此等腫瘤細胞都可以保留細胞背景及組織架構。不得使用細針抽吸、塗刷、胸膜積水產生的細胞沉澱和灌洗液樣本。對於芯針活檢標本，至少應提交三個芯進行評估。

從本研究之外獲得的存檔腫瘤組織樣本用於對 PD-L1 結果及其他生物標記分析進行集中評估，並且將會從所有患者收集 (較佳為石蠟塊；或者至少 15 張未染色之連續切片為可接受者)。在進入研究之前，必須確認存檔腫瘤組織的可用性。如果可以提供 < 15 張未染色的連續玻片，則患者在與醫學監測員進行討論時仍可能符合資格。細針吸引、積液或腹水的細胞沈澱、以及灌洗樣本均不滿足存檔組織的要求。

如果在不同的時間點有足夠的組織，則應優先考慮最近收集的組織。

在本研究期間，要求 (但不是必須) 在不同時間從手術中獲取其他組織樣本的患者也將這些樣本提交給中心進行測試。將會多次獲取單個患者的組織樣本，有助於更好地了解治療的作用機理及疾病生物學。如果未獲得當地監管機構及/或所需決策機構的批准，則該規定將不適用。對於同意進行視需要之活檢的患者，可以根據研究者之判斷，在治療時或進展時收集組織樣本進行活檢。視需要之活檢應包括針對深部腫瘤組織或器官的芯針活檢 (較佳地，至少 3 個芯) 或用於皮膚、皮下或黏膜病灶的切除、切開、穿孔或鑷子活檢。如果未獲得當地監管機構及/或所需決策機構的批准，則該規定將不適用。

【0708】 可執行探索性生物標記分析，以了解此等標記 (例如，TIGIT 狀態) 與研究治療療效之間的關聯。可探索腫瘤具有高 TIGIT 表現的患者人群中的療效結果，如 IHC 及/或 RNA 分析所確定。在本研究的背景下，可以對 WGS 資料進行探索性分析。

【0709】 生物標記之探索性研究可能包括但不限於與腫瘤免疫生物學、PD-L1、淋巴細胞亞群、T 細胞受體庫或與 T 細胞活化相關之細胞因子相關的基因或基因印記的分析。研究可能涉及提取 DNA、無細胞 DNA 或 RNA；分析突變、單核苷酸多型性及其他基因組變異體；透過使用 NGS 對全面基因組進行基因組分析。藉由將種系變異體與體細胞變異體區分開來，可以將血液中提取之 DNA 與從組織中提取之 DNA 進行比較，從而鑑定出體細胞變異體。NGS 方法可包括組織及生物樣本之 WES，但血液樣本之 WES 將僅在參與部位執行。

【0710】 研究性 Ventana PD-L1 (SP263) CDx 檢定法之用途

【0711】 研究性 Ventana PD-L1 (SP263) CDx 檢定法旨在使用配備 OptiView DAB IHC 偵檢套組之 BenchMark ULTRA 染色平台，使用 PD-L1 (SP263) 兔單株抗體對 FFPE 食道鱗狀細胞癌組織中的程式死亡配位子 (PD-L1) 蛋白質進行定性免疫組織化學評估。TIC 評分 <10% 與 ≥ 10% 之 PD-L1 表現用於解釋 IHC 分析結果。

【0712】 使用研究性 Ventana PD-L1 (SP263) CDx 檢定法確定 PD-L1 表現。< 10% 與 ≥ 10% 的 PD-L1 表現之 TIC 評分用作從在決定性同步化學放射療法開始之前收集的存檔標本預處理組織樣本進行患者分層的因素之一。

【0713】 經組織學或細胞學確診為無法手術切除之局部晚期食道鱗狀細胞癌的患者，無論 PD-L1 表現如何，於決定性同步化學放射療法之後尚無進展，則有資格參加該試驗。於內部採購之 669 例食道鱗狀細胞癌組織中，研究

了使用基於 SP263 之 TIC 評分對 PD-L1 表現之普遍性，其中 94% (669 例中之 627 例) 呈 PD-L1 陽性 (TIC ≥ 1%)，並且 41% (669 例中之 274 例) 之 TIC 為 ≥ 10%，此為本研究建議之分層截止值。

【0714】 於決定性同步化學放射療法之前收集的存檔腫瘤組織 (建議存檔時間短於 6 個月者) 用於確定基線 PD-L1 狀態。於決定性同步化學放射療法之前收集的新鮮預處理腫瘤活檢樣本僅用於 PD-L1 測試的可能性很小，這將由研究者自行決定。

【0715】 由於存檔腫瘤標本主要用於 PD-L1 測試，並且 PD-L1 測試的結果將用於全覆蓋試驗中的患者分層，因此就研究性 Ventana PD-L1 (SP263) CDx 檢定法之使用而言，對患者的健康、安全性或福祉沒有風險。

【0716】 患者可能還需要進行其他視需要之活檢以進行探索性生物標記研究，包括藉由研究性 Ventana PD-L1 (SP263) CDx 檢定法評估 PD-L1 以確定 PD-L1 表現量。對於同意進行視需要之活檢的患者，可以根據研究者的判斷，在治療前、治療中或疾病進展時收集組織樣本進行活檢，並根據護理標准採樣。

【0717】 *患者資格*

【0718】 入選標準

【0719】 患者必須滿足以下研究入組條件：

簽署知情同意書

簽署知情同意書時年齡 ≥ 18 歲

能夠遵守研究方案

ECOG 體能狀態評分為 0 或 1

經組織學或細胞學確診的食道鱗狀細胞癌

根據美國癌症/國際癌症控制聯合委員會第 8 版，II　IVA 期的無法手術切除之局部重病 (醫學或手術被拒絕)

在研究過程中，預計患者不會接受腫瘤切除術。

不符合行治愈性手術的條件必須基於合格的醫學，外科或放射腫瘤學家之書面意見。

IVB 期患者被診斷為患有僅具有鎖骨上淋巴結轉移的頸部或上胸食道鱗狀細胞癌，並被主治醫師、多學科小組或腫瘤委員會認為適合進行決定性同步化學放射療法。

根據食道癌區域腫瘤學指南進行決定性同步化學放射治療，其標準如下：

不可手術的癌症患者必須接受至少 2 個週期之鉑類化學療法及與決定性治療 (50-64 Gy) 一致之放射療法，且無 RECIST v1.1 規定的放射線照相進展證據，如藉由在隨機分組之前進行掃描比較 (於決定性同步化學放射療法之前及術後) 記錄在案。根據當地腫瘤學指南，頸部食道鱗狀細胞癌患者可以接受更高之放射劑量 (50-66 Gy)。

隨機分組進行研究必須在最後一次決定性同步化學放射療法之後 1-84 天內進行。

代表性之存檔的福爾馬林固定、石蠟包埋 (FFPE) 腫瘤標本，存檔時間 < 6 個月，於決定性化學放射療法開始之前收集 (或存檔標本或於決定性同步化學放射療法開始之前的新鮮預處理組織) 在石蠟塊中 (較佳)，或 ≥ 15 張未染色的載有新近切割之連續切片的載玻片

具有 < 15 張在基線時可利用之未染色載玻片的患者，可在與醫學監測員討論後合格。如果近期活檢在臨床上不可行，則具有基線時可

利用的存檔時間 ≥ 6 個月之存檔腫瘤標本的患者在與醫學監測員討論後可能為合格者。

基於總腫瘤含量及可存活腫瘤含量，腫瘤組織應具有良好質量，並且在隨機分組之前必須評估其 PD-L1 (SP263) 的表現。

無法評估其腫瘤組織之 PD-L1 表現的患者不合格。

出於分層之目的，如果提交了多個樣本，則患者腫瘤的 PD-L1 評分將為分層前從單個患者測試的所有樣本中最高之 PD-L1 TIC 評分。

可接受之樣本包括用於深部腫瘤組織的芯針活檢或用於皮膚、皮下或黏膜病灶的切除、切開、穿孔或鑷子活檢。

石蠟塊中之 FFPE 腫瘤標本為較佳者。不得使用細針抽吸、塗刷、積液之細胞沈澱及灌洗液樣本。

在開始研究治療之前 14 天內進行最後一次化學療法後，獲得了以下實驗室測試結果所定義的足夠之血液學和終末器官功能：

ANC ≥ 1.2×10^9/L (1200/μL)，無顆粒球聚落刺激因子支持

淋巴細胞計數 ≥ 0.5×10^9/L (500/μL)

血小板計數 ≥ 100×10^9/L (100,000/μL)，無輸血

血紅素 ≥ 90 g/L (9 g/dL)

可以對患者輸血以滿足該標準。

AST、ALT 及 ALP ≤ 2.5 × 正常值上限 (ULN)

總膽紅素 ≤ 1.5 × ULN，以下情況除外：

患有已知 Gilbert 氏病之患者：總膽紅素 ≤ 3 × ULN

肌酐 ≤ 1.5 × ULN

白蛋白 ≥ 25 g/L (2.5 g/dL)

對於未接受抗凝治療的患者：INR 及 aPTT ≤ 1.5 × ULN

對於接受抗凝治療的患者：穩定的抗凝方案

篩選時 HIV 測試呈陰性

對於篩選時無乙型肝炎病毒 (HBV) 感染之患者或乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 測試為陽性及/或乙型肝炎核心總抗體 (HBcAb) 測試為陽性且乙肝表面抗體 (HBsAb) 測試無陽性的患者：HBV DNA < 500 IU/mL。

具有可偵檢之 HBV DNA 的患者應按照機構指南進行管理。抗 HBV 療法應在研究治療開始之前 ≥14 天開始，患者應願意在研究治療期間繼續進行抗 HBV 療法，並應根據機構指南延長治療時間。

篩選時丙型肝炎病毒 (HCV) 抗體測試呈陰性，或篩選時 HCV RNA 測試呈陰性後 HCV 抗體測試呈陽性

HCV RNA 檢測僅適用於 HCV 抗體檢測結果呈陽性的患者。

對於有生育能力的女性：同意禁欲 (避免異性性交) 或使用避孕措施，其定義如下：

在治療期間、於阿托珠單抗/安慰劑末次給藥之後持續 5 個月以及在替拉哥侖單抗/安慰劑末次給藥之後持續 90 天，女性必須禁欲或使用年失敗率 < 1% 的避孕方法。

如果女性處於月經初潮後且未達到停經後狀態 (連續 ≥ 12 個月閉經，且無更年期以外的其他原因)，並且未因手術 (亦即，移除卵巢、輸卵管及/或子宮) 或研究者確定的其他原因 (例如，Müller 氏管發育不全) 而永久性不育，則視爲具有生育能力。生育潛力的定義可以與當地的指南或法規相適應。

年失敗率 < 1% 之避孕方法的實例包括雙側輸卵管結紮術、男性絕育術、抑制排卵的激素避孕藥、子宮內激素釋放裝置及宮內銅節育器。

應根據臨床試驗的持續時間以及患者之較佳和慣常生活方式來評估性禁慾的可靠性。周期性禁欲 (例如，日曆、排卵、症狀熱或排卵後方法) 和戒斷都不是足夠有效的避孕方法。如果當地指南或法規有要求，請在當地知情同意書中說明當地公認之合適避孕方法以及有關禁欲可靠性的資訊。

對於男性：同意禁欲 (避免異性性交) 或使用避孕套，並且同意不捐贈精子，其定義如下：

對於有生育能力之女性伴侶或妊娠之女性伴侶，男性必須在治療期間及替拉哥侖單抗/安慰劑末次給藥後持續 90 天保持禁欲或使用避孕套，以免使胚胎暴露於藥物。在同一時期，男性必須避免捐獻精子。

應根據臨床試驗的持續時間以及患者之較佳和慣常生活方式來評估性禁慾的可靠性。周期性禁欲 (例如，日曆、排卵、症狀熱或排卵後方法) 和戒斷都不是足夠有效的預防藥物暴露的方法。如果當地指南或法規有要求，請在當地知情同意書中說明有關禁欲可靠性的資訊。

【0720】 排除標準

【0721】 將符合以下標準之任意者的患者排除在研究之外：

使用 CD137 促效劑或免疫檢查點封鎖療法進行的先前治療，包括抗-CTLA-4、抗-PD-1、抗-PD-L1 及抗 TIGIT 治療性抗體

先前化學放射療法所致之任何未解決的 NCI CTCAE ≥ 2 級毒性患有不可逆及可控制之聽力損失的患者符合資格。

不能治療之食道完全阻塞的證據

與小細胞食道癌、食道腺癌或混合癌一致之組織學

根據 NCI CTCAE v5.0 標准定義的 ≥ 2 級周圍神經病變

藉由臨床評估或影像學檢查發現食道瘻管之高風險，諸如食道瘻管的既往史或相關症狀，或原發腫瘤侵犯大血管或氣管

先前之食道切除術

篩選時 Epstein-Barr 二氏病毒 (EBV) 病毒殼抗原 IgM 測試呈陽性

EBV 聚合酶連鎖反應 (PCR) 測試應按照臨床指示進行，以篩選活動性感染或疑似慢性活動性感染。將 EBV PCR 測試呈陽性之患者排除在外。

不受控制的腫瘤相關疼痛

需要止痛藥的患者在參加研究時必須接受穩定的治療方案。

需要反復引流 (每月一次或更頻繁) 的不受控制之胸膜積水、心包積液或腹水

允許患者使用留置導管 (例如，PleurX®)。

不受控制之或症狀性高鈣血症 (離子化鈣 > 1.5 mmol/L，鈣 > 12 mg/dL，或校正之鈣 > ULN)

自身免疫性疾病或免疫缺陷的活動或病史，包括但不限於重症肌無力、肌炎、自身免疫性肝炎、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、發炎性腸病、抗磷脂抗體症候群，Wegener 氏肉芽腫病、Sjögren 氏症候群、Guillain-Barré 二氏症候群或多發性硬化症，以下情況除外：

有自身免疫性甲狀腺功能減退病史且正在使用甲狀腺替代激素的患者有資格參加該研究。

接受胰島素治療的受控第 1 型糖尿病患者有資格參加該研究。

僅滿足以下所有條件的具有皮膚病學表現的濕疹、牛皮癬、單純性扁平苔蘚或白斑病患者才有資格參加該研究 (例如，排除銀屑病關節炎的患者)：

皮疹必須覆蓋 < 10% 的身體表面積

疾病在基線時得到了很好的控制，僅需使用低效的外用皮質類固醇

在過去 12 個月內，未發生需要補骨脂素加紫外線 A 輻射、甲氨蝶呤、類維生素 A、生物製劑、口服鈣調神經磷酸酶抑制劑、高效藥或口服皮質類固醇的基礎疾病之急性加重

特發性肺纖維化病史、組織性肺炎 (例如，閉塞性細支氣管炎)、藥源性肺炎或特發性肺炎、或在胸部電腦斷層攝影 (CT) 掃描中發現活動性肺炎的證據

允許有輻射場中放射性肺炎 (纖維化) 史。

活動性肺結核

在開始研究治療之前 3 個月內出現嚴重心血管疾病 (例如，紐約心臟協會 II 級或以上的心臟病、心肌梗塞或腦血管意外)、不穩定的心律不齊或不穩定的心絞痛

患有已知冠狀動脈疾病、不符合上述標準之充血性心力衰竭或左心室射出分率 < 50% 的患者，必須接受穩定的醫療方案，該方案應根據治療醫師的意見進行優化，並在適當情況下諮詢心臟病專家

於決定性同步化學放射開始之前 4 週內，除診斷外的主要外科手術過程

於篩選之前 2 年內有食道癌以外的惡性病史 (轉移或死亡風險可忽略不計 (例如 5 年 OS 率 > 90%) 的惡性病變除外，諸如已得到充分治療之子宮頸原位癌、非黑色素瘤皮膚癌、局部前列腺癌、原位導管癌或 I 期子宮癌)

於篩選之前 2 年內接受針對除 ESCC 以外之淺表性黏膜癌的內視鏡黏膜切除術或剝離術的患者有資格參加該研究。

患有會干擾他們理解、遵循及/或遵守研究過程之能力的疾病或病症的患者

在隨機分組之前 4 週內出現嚴重感染，包括但不限於，因感染、菌血症或重度肺炎並發症而住院，或者研究者認為可能影響患者安全的任何活動性感染。

隨機分組之前 2 週內用治療性口服或 IV 抗生素進行治療接受預防性抗生素 (例如，預防尿路感染或慢性阻塞性肺疾病惡化) 的患者有資格參加該研究。

先前之同種異體幹細胞或實體器官移植

禁止使用研究性藥物、可能影響結果解釋或使患者處於治療並發症高風險中的任何其他疾病、代謝功能障礙、體格檢查發現或臨床實驗室發現

在開始研究治療之前 4 週內使用減毒活疫苗 (例如，FLUMIST®) 進行治療，或者預期在研究治療期間、在最後一次給藥阿托珠單抗/安慰劑後 5 個月內或在最後一次給藥替拉哥侖單抗/安慰劑之後 90 天內 (以較晚者為準) 需要這種疫苗的患者。

患者在隨機分組之前 4 週內、治療期間及最後一次研究治療後 5 個月內不得接受減毒活流感疫苗 (例如，FluMist)。

在隨機分組之前，以任何其他研究性藥劑 (包括 EGFR 抑制劑) 對食道癌進行治療

在隨機分組之前 4 週或 5 個藥物清除半衰期 (以較長者為準) 內用全身免疫刺激劑 (包括但不限於干擾素及白介素 2 (IL-2)) 治療

在隨機分組之前 2 週內或預期研究治療期間需要全身免疫抑制藥物的情況下，使用全身免疫抑制藥物 (包括但不限於皮質類固醇、環磷醯胺、硫

唑嘌呤、甲氨蝶呤、沙利度胺及抗 TNF-α 藥物) 進行治療，以下情況例外：

接受短期小劑量全身免疫抑制劑藥物或一次性脈沖劑量全身免疫抑制劑藥物 (例如，針對顯影劑過敏之 48 小時皮質類固醇治療) 的患者在獲得醫學監測員確認後才有資格參加該研究。

接受礦皮質素 (例如，氟可體松)、用於慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 或哮喘的皮質類固醇、或針對起立性低血壓或腎上腺功能不全之小劑量皮質類固醇的患者有資格參加該研究。

對嵌合或人源化抗體或融合蛋白的嚴重過敏性變態反應史

已知對中國倉鼠卵巢細胞產品或對替拉哥侖單抗或阿托珠單抗製劑的任何成分過敏

研究治療期間、在最後一次給藥阿托珠單抗之後 5 個月內或在最後一次給藥替拉哥侖單抗之後 90 天內 (以較晚發生者為準) 懷孕或哺乳，或打算懷孕。

有生育能力的婦女必須在隨機分組前 14 天內血清妊娠測試結果呈陰性。

【0722】 實例 2.III 期、隨機分組、多中心、雙盲研究，設計為用以評估阿托珠單抗加上替拉哥侖單抗與紫杉醇及順鉑聯合使用與阿托珠單抗安慰劑加上替拉哥侖單抗安慰劑與紫杉醇及順鉑聯合使用相比，作為一線治療在患有無法手術切除之局部晚期、無法手術切除之復發性、或轉移性食道鱗狀細胞癌之患者中的療效及安全性

【0723】 本實例揭示一項隨機分組、III 期、多中心、雙盲研究 (YO42138)，其設計為用以評估，與阿托珠單抗安慰劑加上替拉哥侖單抗安慰劑與紫杉醇及順鉑聯合使用 (安慰劑 + PC) 相比，阿托珠單抗加上替拉哥侖單

抗與紫杉醇及順鉑 (Atezo + Tira + PC) 聯合使用作為一線-治療在患有無法手術切除之局部晚期、無法手術切除之復發性、或轉移性食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 之患者中是否安全且有效。

【0724】 *研究設計*

【0725】 下文揭示一項隨機分組、III 期、多中心、雙盲研究之細節，用於評估 Atezo + Tira + PC 與安慰劑 + PC 相比在患有無法手術切除之局部晚期、無法手術切除之復發性、或轉移性 ESCC 患者中的安全性及療效。第 2 圖說明了研究設計。

【0726】 將合格之患者以 1:1 比例隨機分為 Atezo + Tira + PC 或安慰劑 + PC 組，並按照中心實驗室透過使用研究性 Ventana PD-L1 (SP263) CDx 檢定法所評估之 PD-L1 表現 (腫瘤及腫瘤相關免疫細胞 (TIC) 評分 < 10% 與 TIC 評分 ≥ 10%)、由食道切除術或化學放射療法組成的先前之治愈性治療 (是或否) 以及美國東部腫瘤協作組 (ECOG) 體能狀態 (0 與 1) 進行分層。患者接受表 6 中概述之治療。

【0727】 **表 6.研究治療組**

治療組	劑量、路線及方案 (以投予順序列述藥物)	
	誘導：第 1-6 週期 (21 天之週期)	維持：第 ≥ 7 週期 (21 天之週期)
Atezo + Tira + PC	在第 1 天，阿托珠單抗 1200 mg IV 在第 1 天，替拉哥侖單抗 600 mg IV 在第 1 天，紫杉醇 175 mg/m^2 IV 在第 1 天，順鉑 60-80 mg/m^2 IV [a]	在第 1 天，阿托珠單抗 1200 mg IV 在第 1 天，替拉哥侖單抗 600 mg IV
安慰劑 + PC	在第 1 天，阿托珠單抗安慰劑 IV 在第 1 天，替拉哥侖單抗安慰劑 IV 在第 1 天，紫杉醇 175 mg/m^2 IV 在第 1 天，順鉑 60-80 mg/m^2 IV [a]	在第 1 天，阿托珠單抗安慰劑 IV 在第 1 天，替拉哥侖單抗安慰劑 IV
[a] 順鉑劑量應與製造商及機構之標準一致。		

【0728】 患者接受研究治療，直到發生不可接受之毒性或臨床益處喪失，如研究者在對放射線照相資料及生物化學資料、局部活檢結果 (如果有) 及臨床狀態 (例如，症狀 (諸如疾病引起的疼痛) 加劇) 進行綜合評估後所確定。由於在進行癌症免疫療法的 T 細胞反應的情況下，免疫細胞浸潤可能會導致腫瘤負擔之最初增加 (稱為偽進展)，因此，根據實體腫瘤療效評估標準 1.1 版 (RECIST v1.1) 至放射線照相進展可能並不表示真正的疾病進展。在沒有不可接受之毒性的情況下，如果符合 RECIST v1.1 疾病進展標準同時接受研究治療的患者符合以下所有條件，則可以繼續治療：

- 研究者在審查所有可用資料後確定之臨床益處證據
- 沒有症候及徵象 (包括實驗室值，諸如新的或惡化的高鈣血症) 表明疾病之明確進展
- ECOG 體能狀態的下降可歸因於疾病進展
- 協議允許之醫學干預無法解決的關鍵解剖部位 (例如，軟腦膜疾病) 沒有腫瘤進展

【0729】 在整個研究過程中，均嚴密監視患者之不良事件，並根據美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 5.0 版對不良事件進行分級。實驗室安全性評估包括定期監測血液學及血液化學。患者每 6 至 9 週接受一次腫瘤評估。患者在治療期間及治療終止後最長 1 年內之特定時間點接受患者報告結局 (PRO) 評估。

【0730】 收集血清樣本進行藥物動力學 (PK) 及免疫原性分析。收集周圍血液單核細胞 (PBMC) 及存檔或新近收集的腫瘤組織樣本，用於確定 PD-L1 表現及/或探索性生物標記研究。

【0731】 停止治療後，收集有關存活隨訪及新抗癌療法之訊息，直至死亡 (除非患者撤回同意或試驗委託者終止研究)。

【0732】 *研究治療劑量和投藥*

【0733】 患者接受研究治療，直到發生不可接受之毒性或臨床益處喪失，如研究者在對放射線照相資料及生物化學資料、局部活檢結果 (如果有) 及臨床狀態進行綜合評估後所確定。表 7 匯總了治療方案。

【0734】 阿托珠單抗/安慰劑

【0735】 在每個 21 天週期的第 1 天，藉由靜脈內輸注投予阿托珠單抗 1200 mg 或匹配之安慰劑 (以下稱為「阿托珠單抗」)。按照表 7 中概述的說明投予阿托珠單抗輸注液。

【0736】 **表 7.首次及後續阿托珠單抗輸注的投予**

首次輸注	後續輸注
在阿托珠單抗輸注之前，不允許採用任何預先用藥。 應量測輸注之前 60 分鐘內的生命徵象(脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。 應在 60 (± 15) 分鐘內輸注阿托珠單抗。 如果臨床指示，則應在輸注期間每 15 (± 5) 分鐘量測一次生命徵象，並在輸注後 30 (± 10) 分鐘量測生命徵象。 應告知患者輸注後症狀延遲的可能性，如果患者出現此等症狀，則要求患者與研究醫師聯繫。	如果患者之前經歷與任何輸注相關反應，則可根據研究者的判斷，為後續劑量投予抗組胺藥、退熱藥及/或鎮痛藥進行預先用藥。 應量測輸注之前 60 分鐘內的生命徵象。 如果對先前的輸注耐受性良好，未有輸注相關反應，則應在 30 (± 10) 分鐘內輸注阿托珠單抗，或者如果患者在先前的輸注中發生輸注相關反應，則應在 60 (± 15) 分鐘內完成。 如果患者在之前的輸注過程中經歷與輸注相關反應，或者臨床上有指示，則應在輸注期間以及輸注後 30 (± 10) 分鐘時量測生命徵象。

【0737】 替拉哥侖單抗/安慰劑

【0738】 在每個 21 天週期的第 1 天，藉由靜脈內輸注投予替拉哥侖單抗 600 mg 或匹配之安慰劑 (以下稱為「替拉哥侖單抗」)。在第 1 週期的第 1 天，替拉哥侖單抗將於完成阿托珠單抗輸注後 60 分鐘投予。如果之前的阿托珠單抗輸注耐受性良好而沒有輸注相關反應 (IRR)，則後續輸注之間的間隔將為 30 分鐘；如果患者在先前的阿托珠單抗輸注過程中經歷 IRR，則間隔為 60 分鐘。將會按照表 8 中概述的說明投予替拉哥侖單抗輸注。

【0739】 表 **8.**首次及後續替拉哥侖單抗輸注的投予

首次輸注	後續輸注
在替拉哥侖單抗輸注之前，不允許採用任何預先用藥。 應記錄輸注之前 60 分鐘內的生命徵象 (脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。 應在 60 (± 10) 分鐘內輸注替拉哥侖單抗。 應在輸注期間每 15 (± 5) 分鐘記錄一次生命徵象，並記錄輸注後 30 (± 10) 分鐘的生命徵象。 於替拉哥侖單抗輸注完成後，應觀察患者 60 分鐘。 將會告知患者輸注後症狀延遲的可能性，如果患者出現此等症狀，則要求患者與研究醫師聯繫。	如果患者之前經歷與任何輸注相關反應，則可根據研究者的判斷，為後續劑量投予抗組胺藥、退熱藥及/或鎮痛藥進行預先用藥。 應記錄輸注之前 60 分鐘內的生命徵象。 如果對先前的輸注耐受性良好，未有輸注相關反應，則應在 30 (± 10) 分鐘內輸注替拉哥侖單抗，或者如果患者在先前的輸注中發生輸注相關反應，則應在 60 (± 10) 分鐘內完成。 如果對先前的輸注耐受性良好，未有輸注相關反應，則於替拉哥侖單抗輸注完成後，應觀察患者 30 分鐘；或者如果在先前的輸注過程中經歷輸注相關反應，則於替拉哥侖單抗輸注完成後，應觀察患者 60 分鐘。 如果患者在之前的輸注過程中經歷與輸注相關反應，或者臨床上有指示，則應在輸注期間以及輸注後 15 (± 10) 分鐘時記錄生命徵象。

【0740】 紫杉醇及順鉑

【0741】 在第 1-6 週期的第 1 天 (21 天週期)，患者接受紫杉醇 175 mg/m^2，其在 3 小時 (± 30) 分鐘內藉由 IV 輸注投予，然後接受順鉑 60-80 mg/m^2 (劑量應與製造商及機構標準一致)，其在 2-3 小時 (± 60 分鐘) 內藉由靜脈內輸注投予。在第 1 週期的第 1 天，於完成替拉哥侖單抗輸注後 60 分鐘，投予紫杉醇，以便在替拉哥侖單抗投予後進行觀察。如果之前的替拉哥侖單抗輸注耐受性良好而沒有 IRR，則後續輸注之間的間隔為 30 分鐘；如果患者在先前的替拉哥侖單抗輸注過程中經歷 IRR，則間隔為 60 分鐘。

【0742】 患者應根據機構標準以及紫杉醇及順鉑的製造商說明接受止吐藥及 IV 補液。由於皮質類固醇的免疫調節作用，應將具有皮質類固醇的處方藥減至臨床上可行的程度。

【0743】 劑量調整

【0744】 於本研究中，沒有針對阿托珠單抗或替拉哥侖單抗之劑量調整。

【0745】 為了管理藥物相關之毒性，紫杉醇之劑量及順鉑之劑量最多可減少兩次，如表 9 所示。如果一種化療藥物之劑量因被認為僅與該藥物相關之毒性而減少，則無需減少另一種化療藥物之劑量。

【0746】 表 **9.**紫杉醇及順鉑的建議減少劑量

	初始劑量	首次劑量減少	第二次劑量減少
紫杉醇	175 mg/m^2	135 mg/m^2	90 mg/m^2
順鉑	60-80 mg/m^2	先前劑量的 75%	先前劑量的 75%

【0747】 如果在兩次減少劑量後指示進一步降低順鉑及/或紫杉醇之劑量，則應停止使用該藥物 (或兩種藥物，如果適用)，但患者可根據研究者的判斷繼續進行其他研究治療。減少劑量後，研究者可酌情決定在後續給藥過程中增加劑量。

【0748】 表 10 提供了針對腎損害而減少順鉑劑量的建議。

【0749】 表 **10.**針對腎損害建議之順鉑劑量減少

	肌酐清除率 (mL/min)		
	> 50 至 < 60	> 40 至≤ 50	≤ 40
順鉑劑量	先前劑量的 75%	先前劑量的 75%	永久停用

【0750】 治療中斷

【0751】 為控制毒性，可以暫時中止研究治療。根據對作用機理的現有表徵結果，替拉哥侖單抗可能引起與阿托珠單抗相似但獨立之不良事件，可能加劇與阿托珠單抗相關不良事件的發生頻率或嚴重性，或者可能具有與阿托珠單抗不疊加的毒性。由於在臨床環境中可能無法將此等情形彼此區分開，因此通常應將免疫媒介不良事件歸因於兩種研究藥物，並且反應於免疫媒介不良事件，應使阿托珠單抗及替拉哥侖單抗兩者之劑量中斷或治療中止。

【0752】 阿托珠單抗及/或替拉哥侖單抗可能會暫時停用長達 12 週（大約四個週期)。如果開始使用皮質類固醇治療毒性反應，則必須在 ≥ 1 個月內逐漸縮小劑量至等效於於 ≤ 10 mg/天的口服強體松或同等劑量，然後才能恢復藥

物。如果將阿托珠單抗或替拉哥侖單抗停藥 > 12 週，則該患者將中止使用該藥物。惟，該藥可以停藥 > 12 週，以使患者在恢復治療前逐漸減少皮質類固醇激素。如果醫學監測員認為患者可能獲得臨床益處，則在停藥 > 12 週後可以恢復阿托珠單抗或替拉哥侖單抗。

【0753】 根據作動機制之現有特徵，替拉哥侖單抗可能引起類似於阿托珠單抗但獨立於阿托珠單抗的不良事件。替拉哥侖單抗亦可能加劇阿托珠單抗相關不良事件的發生頻率或嚴重性，或者可能具有與阿托珠單抗不重疊的毒性。由於在臨床環境中可能無法將此等情形彼此區分開，因此通常應將免疫媒介不良事件歸因於兩種藥劑，並且反應於免疫媒介不良事件，應使替拉哥侖單抗及阿托珠單抗兩者之劑量中斷或治療中止。

【0754】 在經歷被認為與研究治療有關之毒性的患者中，可暫停紫杉醇及/或順鉑治療。如果由於毒性作用而已停用紫杉醇或順鉑 > 6 週，則應停止使用兩種化療藥物。惟，如果醫學監測員認為患者可能獲得臨床益處，則在停藥 > 6 週後可以恢復紫杉醇或順鉑。

【0755】 如果中斷一項或多項研究治療，則應重新開始隨後之週期，以使研究治療輸注保持同步。

【0756】 由研究者確定，如果停用阿托珠單抗，則亦應停用替拉哥侖單抗，但如果患者可能從臨床研究中獲益，則可以繼續使用紫杉醇及順鉑。由研究者確定，如果停用紫杉醇、順鉑或替拉哥侖單抗，如果患者可能獲得臨床益處，則可以繼續使用其他藥物。

【0757】 *合併療法*

【0758】 合併療法由患者從開始使用研究藥物前 7 天到治療中止訪視，除方案中規定的治療外所用的任何藥物 （例如，處方藥、非處方藥、疫苗、草藥或順勢療法藥物、營養補品) 組成。

【0759】許可療法

【0760】在研究過程中，允許患者使用以下療法：

• 口服每年失敗率 < 1% 的避孕藥

• 激素替代療法

• 預防性或治療性抗凝療法（諸如穩定劑量的苯甲香豆醇或低分子量肝素)

• 減毒流感疫苗

• 作為食慾刺激劑投予之醋酸甲地羥孕酮（Megestrol acetate)

• 礦皮質素（例如，氟可體松)

• 針對慢性阻塞性肺疾病或哮喘而投予之皮質類固醇

• 針對起立性低血壓或腎上腺皮質機能不足而投予之低劑量的皮質類固醇

• 如下所述之姑息性放射療法（例如，治療已知的骨轉移瘤或緩解疼痛症狀)：

【0761】對於沒有疾病進展記錄的患者，強烈建議研究者為症狀管理提供最大程度的支持，並避免將會干擾對目標病灶之評估的放射療法。

【0762】在姑息性放射療法期間，可以繼續使用替拉哥侖單抗及阿托珠單抗治療。

【0763】根據研究者的判斷，僅可在第二次及後續之阿托珠單抗及替拉哥侖單抗輸注中使用抗組胺藥、退熱藥及/或止痛藥進行預先用藥。

【0764】通常，研究人員應按照當地標準規範，採用臨床上指示為謹慎或禁止療法之支持療法以外的其他支持療法來管理患者的護理（包括原有病症)。經歷輸注相關症狀之患者可以使用對乙醯胺基酚、布洛芬、苯海拉明、及/或 H2 受體拮抗劑（例如，啡莫替定、希美替定) 進行對症治療，或按照當地

標準規範之同等藥物進行治療。嚴重輸注相關事件表現為呼吸困難、低血壓、喘息、支氣管痙攣、心動過速、血氧飽和度下降或呼吸窘迫，臨床上應採用支持療法（例如，補充氧及 β2-腎上腺素促效劑) 進行治療。

【0765】 皮質類固醇及 TNFα 抑制劑

【0766】 全身性皮質類固醇及 TNFα 抑制劑可能會減弱在阿托珠單抗治療的潛在有益免疫學作用。因此，在常規應用全身性皮質類固醇或 TNFα 抑制劑的情況下，應考慮使用其他藥物，包括抗組胺藥。如果替代方案不可行，則可根據研究者的判斷服用全身性皮質類固醇及 TNFα 抑制劑。

【0767】 根據研究者之判斷，建議全身性皮質類固醇用於治療與阿托珠單抗治療相關之特定不良事件。

【0768】 草藥療法

【0769】 不建議同時使用草藥療法，因為它們的藥物動力學、安全性及潛在藥物交互作用通常為未知者。惟，於研究過程中，研究者可以酌情決定使用不旨在治療癌症的草藥療法。

【0770】 禁止療法

【0771】 如下所揭示，禁止使用以下合併療法：

• 在開始研究治療之前的各個時間段（取決於藥劑) 及研究治療期間，直到疾病進展記錄在案且患者已中止研究治療為止，禁止旨在治療癌症之合併療法（無論是經過衛生當局批准還是實驗)，但在某些情況下之姑息性放射療法除外。

• 在開始研究治療之前的 28 天內及研究治療期間，禁止進行研究性療法。

• 在研究治療開始之前 4 週內、在阿托珠單抗治療期間以及在阿托珠單抗最末次給藥後 5 個月內，禁止使用減毒活疫苗（例如，FLUMIST®)。

• 在開始研究治療之前 4 週內或 5 個藥物消除半衰期（以較長者為準)及研究治療期間，禁止全身性免疫刺激劑（包括但不限於，干擾素及 IL-2)，因為這些藥劑與阿托珠單抗聯合使用時可能增加自身免疫疾病的風險。

【0772】 在研究治療期間禁止使用全身性免疫抑制藥物（包括但不限於環磷醯胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤及沙利度胺)，因為這些藥物可能會改變阿托珠單抗之療效及安全性。

【0773】 *目標及療效終點*

【0774】 本研究評估阿托珠單抗加上替拉哥侖單抗與紫杉醇及順鉑聯合使用（Atezo + Tira + PC) 與阿托珠單抗安慰劑加上替拉哥侖單抗安慰劑與紫杉醇及順鉑聯合使用（安慰劑 + PC) 相比，作為一線治療在患有無法手術切除之局部晚期、無法手術切除之復發性、或轉移性 ESCC 之患者中的療效及安全性。研究之具體目標及相應之終點概述於表 11 中。

【0775】 表 **11.**目標及相應之終點

主要療效目標	相應之終點
評估 Atezo + Tira + PC 與安慰劑+ PC 相比之療效	OS，其定義為從隨機分組到因任何原因死亡的時間 PFS，由研究者根據 RECIST v1.1 確定，其定義為從隨機分組到疾病進展首次發生或因任何原因死亡的時間（以先發生者為準)

次要療效目標	相應之終點
評估 Atezo + Tira + PC 與安慰劑+ PC 相比之療效	經確認之 ORR，其定義為研究者根據 RECIST v1.1 確定的相隔 ≥ 4 週之兩次連續 CR 或 PR 的患者比例 DOR，由研究者根據 RECIST v1.1 確定，其定義為從經確認之客觀緩解首次發生到疾病進展首次發生或因任何原因死亡的時間（以先發生者為準)
評估 Atezo + Tira + PC 與安慰劑+ PC 相比之療效	藉由 EORTC QLQ-C30 之各個量表量測的患者報告之身體機能、角色機能及和 GHS/QoL 中的 TTCD，定義為從隨機分組到首次惡化（相對於基線降低 ≥10 個點) 的時間，該時間可維持兩次連續評估之時間或在 3 週內因任何原因死亡 藉由 EORTC QLQ-OES18 之吞嚥困難量表量測的患者報告之吞嚥困難中的 TTCD，定義為從隨機分組到首次惡化（相對於基線增加 ≥10 個點) 的時間，該時間可維持兩次連續評估之時間或在 3 週內因任何原因死亡
探索性療效目標	**相應之終點**
評估 Atezo + Tira + PC 與安慰劑+ PC 相比之療效	TTP，由研究者根據 RECIST v1.1 確定，其定義為從隨機分組到疾病進展首次發生的時間 在 EORTC QLQ-C30 及 EORTC QLQ-OES18 之所有量表中的平均評分以及相對於基線評分的平均變化 根據 EORTC QLQ-C30 及 EORTC QLQ-OES18 之各個量表測得的在身體機能、角色機能、GHS/QoL 及吞嚥困難方面具有臨床意義上之變化的患者比例
安全性目標	**相應之終點**
評估 Atezo + Tira + PC 與安慰劑+ PC 相比之安全性	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 目標生命體徵相較於基線的變化

	目標臨床實驗室檢查結果相較於基線的變化
藥物動力學目標	**相應之終點**
表徵與紫杉醇及順鉑聯合使用時的替拉哥侖單抗及阿托珠單抗的 PK 曲線	特定時間點的替拉哥侖單抗及阿托珠單抗之血清濃度
免疫原性目標	**相應之終點**
評估對與紫杉醇及順鉑聯合使用時的替拉哥侖單抗及阿托珠單抗的免疫反應	基線時對於替拉哥侖單抗的 ADA 發生率及研究期間對於替拉哥侖單抗的 ADA 發生率 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
探索性免疫原性目標	**相應之終點**
評估 ADA 的潛在效應	替拉哥侖單抗及阿托珠單抗 ADA 狀態與療效、安全性或 PK 終點之間的關係
生物標記物目標	**相應之終點**
鑑定及/或評估與病情進展至更嚴重疾病狀態相關的生物標記（亦即，預後性生物標記)、與研究治療之獲得性耐藥相關的生物標記、可以提供研究治療活性之證據的生物標記（亦即，藥效動力學生物標記) 或可以增加對疾病生物學及藥物安全性之知識和了解的生物標記	PBMC 及腫瘤組織中生物標記與療效、安全性、PK、免疫原性或其他生物標記終點之間的關係
健康狀況效用目標	**相應之終點**
評估使用 Atezo + Tira + PC 治療之患者與使用安慰劑+ PC 者相比的健康狀態效用評分	EQ-5D-5L 的基於索引之評分及 VAS 評分相對於基線的平均變化
ADA =抗藥物抗體；Atezo + Tira + PC =使用阿托珠單抗、替拉哥侖單抗、紫杉醇及順鉑之治療；CR =完全緩解；DOR =緩解持續時間；EORTC = 歐洲癌症研究與治療組織；EQ-5D-5L = EuroQol 5- 維，5 級問卷；GHS/QoL = 全球健康狀況及生活質量；NCI CTCAE v5.0 =美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準，版本 5.0；ORR =客觀緩解率；OS = 總存活期；PBMCs =周圍血液單核細胞；PFS =疾病無惡化存活期；PR = 部分緩解；PK =藥物動力學；安慰劑+ PC =使用阿托珠單抗安慰劑、替拉哥侖單抗安慰劑、紫杉醇及順鉑之治療；QLQ-C30 =生命質量核心問卷；QLQ-OES18 =食道癌生活質量問卷；RECIST v1.1 = 實體腫瘤之緩解評估標準，版本 1.1；TTCD =到經確認之惡化的時間；TTP = 到進展之時間；VAS =視覺類比量表。	

【0776】 *療效分析*

【0777】 本研究中，共同主要療效終點為研究者評估之 PFS 及 OS。本研究測試以下假設：與使用安慰劑 + PC 治療相比，使用 Atezo + Tira + PC 治療將延長 PFS 及 OS。

【0778】 作為終點之 PFS 可以反映腫瘤的生長，可以在確定存活益處之前進行評估；另外，其確定通常不會與後續療法混淆。PFS 之改善是代表直接的臨床益處還是臨床益處之替代物，取決於效果之幅度以及新治療與可用療法相比的獲益風險特徵 （FDA 2007；European Medicines Agency 2012)。

【0779】 OS 之改善通常被認為是晚期/無法手術切除或轉移性食道癌患者臨床益處的最佳量度。最近之資料亦表明，OS 可能比 PFS 對癌症免疫療法更敏感。

【0780】 除非另有說明，否則在 ITT 群體中進行療效分析，ITT 群體定義為所有隨機分組的患者，無論他們是否接受任何研究治療，均根據隨機分配的治療分組。

【0781】 總存活期

【0782】 OS 定義為從隨機分組到因任何原因死亡的時間。在分析時未報告死亡的患者將在最後一個已知其存活之日期被審查。不具有基線後存活期信息之患者將在隨機分組日期被審查。

【0783】 該研究的樣本量根據 ITT 群體在 OS 方面證明療效所需之死亡數（OS 事件) 確定。為了透過使用雙向顯著性量為 0.04 的對數秩檢驗來偵檢 OS 之改善，假設目標 HR 為 0.70，則在最終 OS 分析中將需要大約 267 個 OS 事件 （450 位患者中的 59%) 以達成總體 80% 的功效。最小可偵檢差異 （MDD) 為 0.775 的 OS HR （中位 OS 改善 4.1 個月，從安慰劑+ PC 組的 14 個月到

Atezo + Tira + PC 組的 18.1 個月)。預期最終 OS 分析發生在第一例患者隨機分組後約 34 個月。樣本量的計算及 OS 分析時間表的評估基於以下假設：

- 患者按 1:1 比例隨機分為 Atezo + Tira + PC 或安慰劑 + PC 組
- 每個中 OS 的一體式指數分佈
- 安慰劑 + PC 組的 OS 中位數為 14 個月，Atezo + Tira + PC 組的 OS 中位數為 20 個月 （增加 6 個月，對應於 0.70 的目標 HR)
- 每組的 OS 年丟失率為 5%
- 在初級 PFS 分析 （死亡數估計為 176) 時，使用藉由 Lan - DeMets α-耗費函數逼近之 O'Brien　Fleming 停止邊界，進行一次計劃中的 OS 中期分析
- 在大約 16 個月內將招募 450 名患者

【0784】 OS 之一次中期分析於初級 PFS 分析時執行，估計將在第一位患者隨機分組後約 23 個月發生。預計此時將發生大約 176 個 OS 事件 （450 位患者中的 39%)。

【0785】 如果在進行初級 PFS 分析時已發生少於 135 個 OS 事件 （450 名患者中的 ＜ 30%)，則推遲中期 OS 分析，直到已發生 176 個 OS 事件。在進行初級 PFS 分析時，在 OS 假設上花費了管理費用 α 的 0.000001 （對總體 I 型錯誤率的影響可忽略不計)。

【0786】 使用分組序貫設計來說明進行中期分析並控制 OS 的 I 型錯誤。使用 Lan-DeMets α-耗費函數來逼近用於 OS 中期及最終分析之 O'Brien-Fleming 停止邊界。表 12 顯示基於每次 OS 分析所需之 OS 事件數預計的時機及停止邊界；在每次 OS 分析時，都會基於觀察到的訊息分數 （亦即，分析時觀察到的實際事件數超過 ITT 群體中計劃的目標總事件數) 計算實際邊界。

【0787】 **表 12.用於 OS 分析的分析時機及停止邊界**

計劃之分析	計劃之訊息分數	事件（死亡）數	估計來自 FPI 之分析時機[a]	終止邊界：HR（雙向 p 值）	
				α 再循環至 OS（OS α = 0.05）	α 未再循環至（OS α = 0.04）
OS 中期分析	66%	176[b]	23 個月	MDD HR ≤ 0.683（p ≤ 0.012）	MDD HR ≤ 0.672（p ≤ 0.008）
OS 最終分析	100%	267	34 個月	MDD HR ≤ 0.784（p ≤ 0.046）	MDD HR ≤ 0.775（p ≤ 0.037）

FPI = 參加之第一位患者；HR = 危害比；MDD = 最小可偵檢差異；OS = 總存活期；PFS = 疾病無惡化存活期。
註：MDD HR 根據比例危害假設估計。
[a] 分析時機根據協議假設估計。實際時間取決於所需事件已發生之確切時間。
[b] 當已發生大約 293 個 PFS 事件時，將進行 OS 中期分析。預計在進行初級 PFS 分析時將發生大約 176 個 OS 事件。

【0788】 疾病無惡化存活期

【0789】 研究者評估之 PFS，由研究者根據 RECIST v1.1 確定，其定義為從隨機分組到疾病進展首次發生或因任何原因死亡的時間（以先發生者為準)。在分析時未有疾病惡化或死亡的患者將在末次腫瘤評估時被審查。未接受基線後腫瘤評估的患者將在隨機分組日期被審查。

【0790】 當在 ITT 群體中觀察到大約 293 個 PFS 事件（450 名患者中的 65%) 時，進行研究者評估之 PFS 的初級分析。這提供了總體 93.5% 的能力，可以使用對數秩檢驗以 0.01 的雙向顯著性量偵檢 PFS 之目標 HR 為 0.62。MDD 為 0.740 的 PFS HR（中位 PFS 改善 2.1 個月，從安慰劑 + PC 組的 6 個月到 Atezo + Tira + PC 組的 8.1 個月)。預期 PFS 之初級分析發生在第一例患者隨機分組後約 23 個月。基於以下假設進行評估：

- 患者按 1:1 比例隨機分為 Atezo + Tira + PC 或安慰劑 + PC 組
- 每個中 PFS 的一體式指數分佈
- 安慰劑 + PC 組的 PFS 中位數為 6 個月，Atezo + Tira + PC 組的 PFS 中位數為 9.7 個月（增加 3.7 個月，對應於 0.62 的目標 HR)

- 每組的 PFS 年丟失率為 5%
- 在大約 16 個月內將招募 450 名患者

【0791】 客觀緩解率

【0792】 客觀緩解定義為研究者根據 RECIST v1.1 確定的完全緩解 （CR) 或部分緩解 （PR)。不符合此等標準之患者 （包括未接受任何基線後腫瘤評估之患者)，均視為無反應者。經確認之 ORR 定義為相隔 ≥ 4 周連續兩次達成客觀緩解的患者比例。進行 ORR 之分析群體為 ITT 群體中在基線時具有可量測之疾病的所有患者。

【0793】 雙向 Cochran-Mantel-Haenszel 測試，藉由 PD-L1 表現 （TIC 評分 < 10% 與 TIC score ≥ 10%)、先前之治愈性治療 （是與否) 及 ECOG 體能狀態 （0 與 1) 進行分層，其用來比較兩個治療組之間的 ORR。計算每個治療組之 ORR，併計算治療組之間的 ORR 差異。透過使用 Clopper-Pearson 方法 （Clopper 與 Pearson, *Biometrika*, 26:404-13 （1934)) 得出每個組的 ORR 之 95% CI。ORR 差異的 95% CI 藉由正態逼近計算。

【0794】 緩解持續時間

【0795】 在研究者根據 RECIST v1.1 確定達成客觀緩解之患者中，對緩解持續時間 （DOR) 進行評估。DOR 定義為從經確認之客觀緩解 （CR 或 PR，以先記錄之狀態為準) 首次發生到疾病進展首次發生或因任何原因死亡的時間，以先發生者為準。在分析時尚未有惡化且尚未死亡的患者在最後一次腫瘤評估日期被審查。如果在首次發生記錄在案之 CR 或 PR 的日期之後未進行任何腫瘤評估，則 DOR 將在首次發生記錄在案之 CR 或 PR 的日期被審查。DOR 的分析基於患者之非隨機分組子集 （特別是達成客觀緩解之患者)；因此，治療組之間的比較僅出於描述目的。-

【0796】 分析方法與彼等針對 OS 所揭示者類似。

【0797】 到經確認之惡化的時間

【0798】 藉由 EORTC QLQ-C30 之各個量表量測的患者報告之身體機能、角色機能及和 GHS/QoL 中的到經確認之惡化的時間 （TTCD)，定義為從隨機分組到首次惡化 （相對於基線降低 ≥ 10 個點) 的時間，該時間可維持兩次連續評估之時間或在 3 週內因任何原因死亡。

【0799】 藉由 EORTC QLQ-OES18 之吞嚥困難量表量測的患者報告之吞嚥困難中的 TTCD，定義為從隨機分組到首次惡化 （相對於基線增加 ≥ 10 個點) 的時間，該時間可維持兩次連續評估之時間或在 3 週內因任何原因死亡。

【0800】 分析方法與彼等針對 OS 所揭示者類似。

【0801】 到進展之時間

【0802】 到進展之時間定義為從隨機分組到疾病進展首次發生的時間，由研究者根據 RECIST v1.1 確定。在分析時未有疾病惡化的患者將在末次腫瘤評估日期被審查。未接受基線後腫瘤評估的患者將在隨機分組日期被審查。

【0803】 分析方法將會與彼等針對 OS 所揭示者類似。

【0804】 患者報告結局

【0805】 匯總了治療組在每個週期的 EORTC QLQ-C30 及 EORTC QLQ-OES18 問卷的完成率及資料丟失的原因。

【0806】 對 EORTC QLQ-C30 及 EORTC QLQ-OES18 之所有量表均進行訪問均值摘要及相對於基線變化分析。在每個研究組之所有評估時間點，計算線性轉換評分的匯總統計資料 （例如患者數、均值、標準差、中位數、最小、最大、95% CI) （根據 EORTC 評分手冊)。

【0807】 根據 EORTC QLQ-C30 及 EORTC QLQ-OES18 之各個量表測得的在身體機能、角色機能、GHS/QoL 及吞嚥困難方面具有臨床意義上之變化 （改善、惡化、保持穩定) 的患者比例藉由治療組匯總。先前公開之最低限度

重要差異用於鑑定臨床上有意義的變化（例如，Osoba 等人, *J Clin Oncol*, 16:139-44（1998)；Cocks 等人, *J Clin Oncol*, 29:89-96（2011))。

【0808】*生物標記*

【0809】本研究中，從患者收集存檔或基線腫瘤標本，並在篩選期間由中心實驗室測試 PD-L1 表現。除了評估 PD-L1 之狀態外，亦可分析其他探索性生物標記諸如與替拉哥侖單抗及阿托珠單抗 t 之臨床益處、腫瘤免疫生物學、耐藥性機制或腫瘤類型相關的潛在預測性及預後性生物標記。

【0810】在基線及研究期間收集血液樣本，以評估替代性生物標記的變化。與 T 細胞活化及淋巴細胞亞群相關之生物標記的變化可能為替拉哥侖單抗及阿托珠單抗在人體內的生物活性提供證據。探索此等生物標記與安全性及療效終點之間的相關性，以鑑定血液系生物標記，此等生物標記可以預測哪些患者更可能受益於替拉哥侖單抗及阿托珠單抗。

【0811】生物標記之探索性研究可能包括但不限於與腫瘤免疫生物學、PD-L1、TIGIT、淋巴細胞亞群、T 細胞受體庫或與 T 細胞活化相關之基因相關的基因或基因印記的分析。研究可能涉及 DNA 提取以實現 T 細胞-受體測序（僅 PBMC) 或 RNA 提取。

【0812】將接受以下實驗室檢查的樣本送至研究中心的本地實驗室進行分析：

- 血液學：WBC 計數、RBC 計數、血紅素、血容比、血小板計數及分類計數（嗜中性球、嗜酸性球、嗜鹼性球、單核細胞及淋巴細胞)
- 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、鉀、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 及 LDH
- 凝血：INR 及 aPTT

• 甲狀腺功能檢測：促甲狀腺激素、游離三碘甲狀腺素 （T3)（或未實施自由 T3 偵檢之部位的總體 T3) 及游離甲狀腺素 （也稱為 T4)

• 妊娠測試

【0813】 所有具有生育能力的女性在篩選時均將接受血清妊娠測試。在指定的後續訪視中將會進行尿液妊娠測試。如果尿液妊娠測試呈陽性，則必須藉由血清妊娠測試進行確認。

【0814】 如果女性處於月經初潮後且未達到停經後狀態 （連續 ≥ 12 個月閉經，且無更年期以外之其他原因)，並且未因手術 （亦即，移除卵巢、輸卵管及/或子宮) 或研究者確定之其他原因 （例如，Müller 氏管發育不全) 而永久性不育，則視爲具有生育能力。

• 尿分析 （pH、比重、葡萄糖、蛋白質、酮及血液)；允許試紙分析

【0815】 將接受以下實驗室檢查的樣本送至研究中心的本地實驗室或中心實驗室進行分析：

• HIV 血清學

• EBV 血清學，概述如下：

EBV VCA IgM

EBV VCA IgG 或 Epstein-Barr 核抗原 IgG

EBV PCR （僅在臨床上有指示時適用)

• HBV 血清學：所有患者之乙肝表面抗原 （HBsAg)、乙肝表面抗體 （HBsAb) 及總乙肝核心抗體 （HBcAb)；HBsAg 陽性、HBsAg 及 HBsAb 測試陰性、以及總 HBcAb 測試陽性之患者的 HBV DNA

• HCV 血清學：HCV 抗體及 （如果 HCV 抗體測試結果呈陽性) HCV RNA

如果患者在篩選時的 HCV 抗體檢測結果呈陽性，必須亦執行 HCV RNA 檢測以確定是否發生 HCV 感染。

• C 反應性蛋白

【0816】將以下樣本送至一個或幾個中心實驗室，或者送至試驗委託者或指定人員處進行分析：

• 血清樣本，用於透過使用經驗證之檢定法進行替拉哥侖單抗及阿托珠單抗之 PK 分析

所有患者均接受稀疏 PK 樣本收集。

• 血清樣本，用於透過使用經驗證之檢定法評估對於替拉哥侖單抗及阿托珠單抗之 ADA

• PBMC 樣本，用於生物標記及生物標記檢定法開發之探索性研究

• 存檔或在基線時獲得之新採集的腫瘤組織樣本，用於透過使用研究性 Ventana PD L1 （SP263) CDx 檢定法確定 PD-L1 表現，以用於患者分層目的以及用於生物標記及生物標記檢定法之探索性研究

【0817】在隨機分組之前，應提交置於石蠟塊中 （較佳) 之代表性 FFPE 腫瘤標本或至少 12 張載有未染色之新切連續切片的載玻片 （5 張載玻片用於確定 PD-L1 表現，7 張載玻片用於探索性生物標記研究及生物標記檢定法開發) 以及相關病理報告。如果只有 8 - 11 張載玻片可用，則在獲得醫學監測員確認後，患者仍可能有資格進行研究。

【0818】基於總腫瘤含量及可存活腫瘤含量，腫瘤組織應具有良好質量。樣本必須包含至少 50 個可存活的腫瘤細胞，無論針規或取回方法如何，此等腫瘤細胞都可以保留細胞背景及組織架構。經由切除術、芯針活檢 （至少三個芯，包埋在單個石蠟塊中) 或切除、切開、打孔或鑷子活檢收集的樣本皆可接受。細針抽吸 （定義為不保留組織架構並生成細胞懸浮及/或塗片之樣

本)、塗刷、胸膜積水之細胞沈澱及灌洗樣本皆不可接受。來自骨轉移瘤的已脫鈣之腫瘤組織不可接受。

【0819】如果存檔腫瘤組織不可用或被確定為不適合進行所需之測試，則需要進行預處理腫瘤活檢樣本。如果患者之存檔組織測試結果不符合資格標準，也可以進行治療前腫瘤活檢。

【0820】*患者資格*

【0821】入選標準

【0822】患者必須滿足以下研究入組條件：

簽署知情同意書

簽署知情同意書時年齡 ≥ 18 歲

能夠遵守研究方案

經組織學證實之 ESCC

如果主要的組織學成分看起來為鱗狀，除非存在小細胞成分，否則患有混合組織學（亦即，鱗狀及非鱗狀) 腫瘤的患者合格。

符合以下條件的無法手術切除之局部晚期、無法手術切除之復發性或轉移性疾病（亦即，重病，不適合進行決定性治療諸如放射療法、化學放射療法及/或手術)：

未進行針對重病之先前全身性治療

對於接受針對非晚期 ESCC 之先前化學放射療法或化學療法的患者：治療必須以根治性目的或於輔助或新輔助情況下進行，從最末次治療到確診為重病至少間隔 6 個月

根據 RECIST v1.1 之可量測疾病

僅當自輻射以來在該部位明確記錄了進行性疾病時，才可以將先前受輻照之病灶視為可量測之疾病。

適用於確定 PD-L1 表現（如由中心實驗室透過使用研究性 Ventana PD-L1（SP263) CDx 檢定法評估者) 以及適用於探索性生物標記研究及生物標記檢定法開發的代表性腫瘤標本的可用性

在隨機分組之前，應提交置於石蠟塊中（較佳) 之代表性福爾馬林固定石蠟包埋（FFPE) 腫瘤標本或至少 12 張載有未染色之新切連續切片的載玻片（5 張載玻片用於確定 PD-L1 表現，7 張載玻片用於探索性生物標記研究及生物標記檢定法開發) 以及相關病理報告。如果只有 8-10 張載玻片可用，則在獲得醫學監測員確認後，患者仍可能有資格進行研究。如果存檔腫瘤組織不可用或被確定為不適合進行所需之測試，則必須從篩查時的活檢中獲得腫瘤組織。

ECOG 體能狀態評分為 0 或 1

身體質量指數 ≥ 13 kg/m^2

預期壽命 ≥ 3 個月

在開始研究治療之前 14 天內獲得了以下實驗室測試結果所定義的足夠之血液學和終末器官功能：

ANC ≥ 1.5 × 10^9/L（1500/μL)，無顆粒球聚落刺激因子支持

淋巴細胞計數 ≥ 0.5 × 10^9/L（500/μL)

血小板計數 ≥ 100 × 10^9/L（100,000/μL)，無輸血

血紅素 ≥ 90 g/L（9 g/dL)

可以對患者輸血以滿足該標準。

AST、ALT 和 ALP ≤ 2.5 ×正常值上限 ≤ ULN)，以下情況除外：

患者發生有記錄的肝轉移：AST 及 ALT ≤ 5 × ULN

患者發生有記錄之肝轉移或骨轉移：ALP ≤ 5 × ULN

總膽紅素 ≤1.5 × ULN，以下情況除外：

患有已知 Gilbert 氏病之患者：總膽紅素 ≤ 3 × ULN

肌酐 ≤ 1.5 × ULN 且肌酐清除率 ≥ 60 mL/min≤透過使用 Cockcroft-Gault 公式計算)

白蛋白 ≥ 25 g/L ≤ 2.5 g/dL)，無輸血

對於未接受抗凝治療的患者：INR 及 aPTT ≤1.5 × ULN

對於接受抗凝治療的患者：穩定的抗凝方案

篩選時 HIV 測試呈陰性

篩選時 Epstein-Barr 病毒 (EBV) 呈陰性

篩選時 EBV 病毒殼抗原 (VCA) IgM 測試必須呈陰性的患者才有資格參加該研究。如果臨床指示，則患者將在篩查時接受 EBV 聚合酶連鎖反應 (PCR) 測試，並且 PCR 測試必須呈陰性才有資格參加該研究。

具有乙型肝炎病毒 (HBV) 之患者：篩選時 HBV DNA ＜ 500 IU/mL (或 r 2500 拷貝/mL)

具有可偵檢之乙型肝炎表面抗原或可偵檢之 HBV DNA 的患者應按照機構指南進行管理。接受抗病毒藥物治療的患者必須在隨機分組之前至少 2 週開始治療，並且應在研究治療的最末一次給藥後繼續治療至少 6 個月。

篩選時丙型肝炎病毒 (HCV) 抗體測試呈陰性，或篩選時 HCV RNA 測試呈陰性後 HCV 抗體測試呈陽性

將僅對 HCV 抗體檢測結果呈陽性的患者執行 HCV RNA 測試。

對於有生育能力的女性：同意禁欲 (避免異性性交) 或避孕，並且同意不捐贈卵子，其定義如下：

在治療期間、在替拉哥侖單抗末次給藥後 90 天、在阿托珠單抗末次給藥後 5 個月以及在紫杉醇或順鉑末次給藥後 6 個月，女性必須禁

欲或使用年失敗率 < 1% 的避孕方法。在同一時期，女性必須避免捐獻卵子。

如果女性處於月經初潮後且未達到停經後狀態 (連續 ≥ 12 個月閉經，且無更年期以外之其他原因)，並且未因手術 (亦即，移除卵巢、輸卵管及/或子宮) 或研究者確定之其他原因 (例如，Müller 氏管發育不全) 而永久性不育，則視爲具有生育能力。生育潛力的定義可以與當地的指南或法規相適應。

年失敗率 <1% 的避孕方法包括雙側輸卵管結紮術、男性絕育術、抑制排卵的激素避孕藥、子宮內激素釋放裝置及宮內銅節育器。

應根據臨床試驗的持續時間以及患者之較佳和慣常生活方式來評估性禁慾的可靠性。周期性禁欲 (例如，日曆、排卵、症狀熱或排卵後方法) 和戒斷都不是足夠有效的避孕方法。如果當地指南或法規有要求，請在當地知情同意書中說明當地公認之合適避孕方法以及有關禁欲可靠性的資訊。

對於男性：同意禁欲 (避免異性性交) 或使用避孕方法，並且同意不捐贈精子，其定義如下：

如果有一個未懷孕的有生育能力的女性伴侶，則男性必須在治療期間以及紫杉醇或順鉑之末次給藥後 6 個月內禁慾或使用一起導致每年失敗率 < 1% 的避孕套加上其他避孕方法。如果停止化學療法，則在最後一次化學療法後繼續接受超過 6 個月之替拉哥侖單抗的男性必須保持禁慾或使用避孕套，直到替拉哥侖單抗末次給藥之後 90 天。在同一時期，男性必須避免捐獻精子。

有懷孕的女性伴侶，則男性必須在治療期間以及末次給藥替拉哥侖單抗之後 90 天以及末次給藥紫杉醇或順鉑後 6 個月內保持禁慾或使用避孕套，以避免暴露胚胎。

應根據臨床試驗的持續時間以及患者之較佳和慣常生活方式來評估性禁慾的可靠性。周期性禁欲 (例如，日曆、排卵、症狀熱或排卵後方法) 和戒斷都不是足夠有效的避孕方法。如果當地指南或法規有要求，請在當地知情同意書中說明當地公認之合適避孕方法以及有關禁欲可靠性的資訊。

【0823】排除標準

【0824】將符合以下標準之任意者的患者排除在研究之外：

在研究治療開始之前 4 週內對 ESCC 進行姑息性放射治療

瘻管之證據 (食道/支氣管或食道/主動脈)

不能治療之食道完全阻塞的證據

有症狀、未經治療或活動性進展之 CNS 轉移

具有經治療之 CNS 病灶的無症狀患者只有符合以下全部條件才合格：

根據 RECIST v1.1 之可量測疾病必須存在於 CNS 外部。

患者無顱內出血或脊髓出血史。

患者在開始研究治療之前 7 天內未進行立體定向放射療法，在研究治療開始之前 14 天內未進行全腦放射療法，或在研究治療開始之前 28 天內未進行神經外科切除術。

患者沒有對於皮質類固醇作為針對 CNS 疾病之療法的持續需要。允許以穩定劑量進行抗驚厥治療。

轉移僅限於小腦或幕上區域 (亦即，沒有轉移至中腦、腦橋、延髓或脊髓)。

在 CNS 定向療法完成與研究治療開始之間沒有中期進展的證據。

在篩選時新發現的具有 CNS 轉移之無症狀患者在接受放射療法或手術後即有資格參加該研究，而無需重複篩選腦部掃描。

不受控制的腫瘤相關疼痛

需要止痛藥的患者在參加研究時必須接受穩定的治療方案。

可接受姑息性放射療法之有症狀病灶 (例如，骨轉移或引起神經壓迫之轉移) 應在隨機分組之前進行治療。患者應從輻射影響中康復。沒有所需的最短康復期。

如果適合，應考慮在隨機分組之前對可能會導致功能缺陷或頑固性疼痛并進一步生長的無症狀轉移性病灶 (例如，目前與脊髓壓迫無關的硬膜外轉移) 進行局部區域性療法。

需要反復引流 (每月一次或更頻繁) 的不受控制之胸膜積水、心包積液或腹水

允許患者使用留置導管 (例如，PLEURX®)。

不受控制之或症狀性高鈣血症 (離子化鈣 ＞1.5 mmol/L，鈣 ＞12 mg/dL，或校正之鈣 ＞ULN)

軟腦膜病史

自身免疫性疾病或免疫缺陷的活動或病史，包括但不限於重症肌無力、肌炎、自身免疫性肝炎、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、發炎性腸病、抗磷脂抗體症候群，Wegener 氏肉芽腫病、Sjögren 氏症候群、Guillain-Barré 二氏症候群或多發性硬化症，以下情況除外：

有自身免疫性甲狀腺功能減退病史且正在使用甲狀腺替代激素的患者有資格參加本研究。

接受胰島素治療的受控第 1 型糖尿病患者有資格參加該研究。

僅滿足以下所有條件的具有皮膚病學表現的濕疹、牛皮癬、單純性扁平苔蘚或白斑病患者才有資格參加該研究 (例如，排除銀屑病關節炎的患者)：

皮疹必須覆蓋 ＜10% 的身體表面積

疾病在基線時得到了很好的控制，僅需使用低效的外用皮質類固醇

在過去 12 個月內，未發生需要補骨脂素加紫外線 A 輻射、甲氨蝶呤、類維生素 A、生物製劑、口服鈣調神經磷酸酶抑制劑、高效藥或口服皮質類固醇的基礎疾病之急性加重

特發性肺纖維化病史、組織性肺炎 (例如，閉塞性細支氣管炎)、藥源性肺炎或特發性肺炎、或在胸部電腦斷層攝影 (CT) 掃描中發現活動性肺炎的證據

允許有輻射場中放射性肺炎 (纖維化) 史。

在研究治療開始之前 4 週內出現嚴重的慢性或活動性感染，包括但不限於因感染、菌血症或重度肺炎並發症而住院

在研究治療開始之前 2 週內用治療性口服或 IV 抗生素進行治療

接受預防性抗生素 (例如，預防尿路感染或慢性阻塞性肺疾病惡化) 的患者有資格參加該研究。

活動性肺結核

在研究治療開始之前 4 週內或預計在研究期間需要進行除診斷之外的主要外科手術過程

以下心血管危險因素之任意者：

心源性胸痛，其定義為在研究治療開始之前 28 天內限制日常生活工具性活動的中度疼痛

研究治療開始之前 28 天內的有症狀之肺栓塞

研究治療開始之前 6 個月內的急性心肌梗塞

在研究治療之前開始 6 個月內的達到紐約心臟協會 III 級或 IV 級標準之心力衰竭

在研究治療開始之前 6 個月內的 ≥ 2 級心室心律失常

在研究治療開始之前 6 個月內的腦血管病變

在研究治療開始之前 28 天內的不受控制之高血壓，其定義為收縮壓 ≥ 160 mmHg 或舒張壓 ≥ 100 mmHg，儘管使用了降壓藥

在研究治療開始前 28 天內的暈厥或癲癇發作

對嵌合或人源化抗體或融合蛋白的嚴重過敏性變態反應史

於篩選之前 2 年內有惡性病史 (本研究下探究之癌症以及轉移或死亡風險可忽略不計 (例如 5 年總存活 (OS) 率 > 90%) 的惡性病變除外，諸如已得到充分治療之子宮頸原位癌、非黑色素瘤皮膚癌、局部前列腺癌、原位導管癌或 I 期子宮癌)

篩選時的 ≥ 2 級周圍神經病變

在研究治療開始之前 14 天內，不受控制的糖尿病或者鉀、鈉或校正鈣的 ≥ 2 級異常，儘管進行了標準醫學管理

禁止使用研究性藥物、可能影響結果解釋或使患者處於治療並發症高風險中的任何其他疾病、醫療情況、代謝功能障礙、酒精或藥物濫用或依賴、體格檢查發現或臨床實驗室發現

周邊靜脈循環不良

使用 CD137 促效劑、T 細胞共刺激療法或免疫檢查點封鎖療法進行的先前治療，包括抗-CTLA-4、抗-PD-1、抗-PD-L1 及抗 TIGIT 治療性抗體

在研究治療開始之前 4 週或 5 個藥物清除半衰期 (以較長者為準) 內用全身免疫刺激劑 (包括但不限於干擾素及白介素 2) 治療

在研究治療開始之前 14 天或 5 個藥物清除半衰期 (以較長者為準) 內，使用化學療法、免疫療法 (例如，白介素、干擾素、胸腺素) 或任何研究性療法進行治療

在研究治療開始之前 2 週內或預期研究治療期間需要全身免疫抑制藥物的情況下，使用全身免疫抑制藥物 (包括但不限於皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、沙利度胺及抗-TNF-α 藥物) 進行治療，以下情況例外：

接受短期小劑量全身免疫抑制劑藥物或一次性脈沖劑量全身免疫抑制劑藥物 (例如，針對顯影劑過敏之 48 小時皮質類固醇治療) 的患者在與醫學監測員討論後才可能有資格參加該研究

接受礦皮質素 (例如，氟可體松)、用於慢性阻塞性肺疾病或哮喘的皮質類固醇、或針對起立性低血壓或腎上腺功能不全之小劑量皮質類固醇的患者有資格參加該研究

先前之同種異體幹細胞或實體器官移植

在研究治療開始之前 4 週內使用減毒活疫苗進行治療，或預期在研究治療期間或研究治療末次給藥後 5 個月內需要這種減毒活疫苗

同時參加另一項治療性臨床試驗

已知對中國倉鼠卵巢細胞產品或對阿托珠單抗製劑的任何成分過敏

已知對替拉哥侖單抗製劑中的任何成分過敏或超敏

懷孕或哺乳中

有生育能力的婦女必須在研究治療開始之前 14 天內血清妊娠測試結果呈陰性。

【0825】 實例 3.抗 TIGIT 抗體替拉哥侖單抗與阿托珠單抗聯合使用在轉移性食道癌患者中的 Ib 期研究結果

【0826】 Ib 期劑量遞增及劑量擴展研究 (GO30103，NCT02794571) 顯示，替拉哥侖單抗 (tira) 與阿托珠單抗 (atezo) 聯合使用為安全且可耐受，並且在 PD-L1 陽性非小細胞肺癌患者之擴展隊列中觀察到了活性 (Bendell 等人，抗 TIGIT 抗體替拉哥侖單抗作為單一藥劑與阿托珠單抗聯合使用在晚期實體腫瘤患者中之 Ia/Ib 期劑量遞增研究。在：美國癌症研究協會第 111 屆年會論文集；2020 年 6 月 22 日至 24 日。費城 (PA)：AACR；2020 年摘要 CT302 中)。

【0827】 評估 tira + atezo 對先前未使用癌症免疫療法治療的轉移性 PD-L1 陽性食道癌患者中的初步安全性及抗腫瘤活性。

【0828】 *方法*

【0829】 參與此 Ib 期擴展隊列的患者患有鱗狀或腺癌組織學的轉移性食道癌，並已在現有療法上取得了進展。患有 ECOG PS 0-1 的患者，先前未接受癌症免疫療法的治療，並從美國、歐盟及亞洲入選。食道腫瘤之 PD-L1 表現由中心免疫組織化學綜述確定。患者每 3 週 (Q3W) 接受 tira 400 mg 或 600 mg IV + atezo 1200 mg IV Q3W，直至疾病進展、無法忍受之毒性或患者/研究者決定。在資料截止日期 2019 年 12 月 2 日，評估了 tira + atezo 的安全性、耐受性及初步抗腫瘤活性。

【0830】 *結果*

【0831】 治療了 19 例鱗狀或腺癌組織學之轉移性食道癌患者：中位年齡為 62 歲，5 例患者 (26%) 之 ECOG 為 0，14 例患者 (74%) 之 ECOG 為 1，14 例患者 (74%) 已接受 ≥ 2 次先前療法，6 例患者 (32%) 來自亞洲，13 例患者

(68%) 來自美國/歐盟。經研究者評估，63% (12 例患者) 發生與治療相關之 AE (TRAE)，其中 5% (1 例患者) 為 ≥ 3 級；沒有 4 級或 5 級 TRAE。據報導，在 ≥ 15% 的患者中最常見之 AE 為貧血 (3 例患者，佔 16%)、咳嗽 (16%)、吞嚥困難 (16%) 及發熱 (16%)。在至少一項腫瘤評估的 16 例可評估患者中，有 4 例被確認為部分緩解 (客觀緩解率為 25%)，疾病控制率為 50%，其中 2 例仍處於 1+ 年研究中。

【0832】 *結論*

【0833】 Tira 與 atezo 之聯合使用的耐受性良好，並且在轉移性食道癌患者中具有可接受之安全性。在先前未使用免疫療法治療的轉移性食道癌患者隊列中觀察到初步的抗腫瘤活性。

【0834】 實例 4.PD-L1 作為替拉哥侖單抗 + 阿托珠單抗治療之預測性生物標記

【0835】 在 Ib 期研究 (GO30103；NCT02794571) 中，對於多種實體腫瘤類型，替拉哥侖單抗作為單一療法以及與阿托珠單抗聯合使用皆具有良好耐受性。在對 1L NSCLC (NCT03563716) 進行之隨機分組 II 期 CITYSCAPE 研究中，在治療意向 (ITT) 群體中，觀察到了使用替拉哥侖單抗 + 阿托珠單抗與安慰劑 + 阿托珠單抗相比 ORR 及 PFS 之臨床意義明顯改善。PD-L1 腫瘤比例評分 (TPS) ≥ 50% 之子群有更大程度的改善 (使用 PharmDx 22C3 IHC 檢定法評估；資料截止日期為 2019 年 12 月；中位隨訪時間為 10.9 個月)。

【0836】 發現 PD-L1 作為替拉哥侖單抗 + 阿托珠單抗治療之預測性生物標記的價值在不同 PD-L1 檢定法中皆一致。使用 pharmDx 22C3 檢定法 (ITT 群體) 及 Conformité Européenne (歐盟認證) 體外診斷性 CE-IVD0 VENTANA SP263 IHC 檢定法 (生物標記可評估群體) 執行 IHC，以評估所有可用患者樣本

之 PD-L1 蛋白質表現；使用每個檢定法建立之算法對 PD-L1 表現量進行評分。BEP 及 ITT 群體之的基線特徵相似 (表 89)。

【0837】表 **13.**首次及後續替拉哥侖單抗輸注的投予

n，(%)	**ITT (N=135)**	**BEP (SP263)* (n=113)**
年齡（ 65 歲	56 (41%)	49 (43%)
男	87 (64%)	75 (66%)
白人	82 (61%)	70 (62%)
亞裔	41 (30%)	32 (28%)
ECOG PS 0	39 (29%)	29 (26%)
從未使用過煙草	14 (10%)	13 (12%)
非鱗狀組織學	80 (59%)	65 (58%)
PD-L1 TPS ≥50%	58 (43%)	50 (44%)
PD-L1 TPS 1–49%	77 (57%)	63 (56%)
PD-L1 SP263 TC ≥ 50%	45 (33%)	45 (40%)
PD-L1 SP263 TC （ 50%	68 (50%)	68 (60%)
PD-L1 SP263 TC 缺失	22 (16%)	–
TIGIT IHC ≥ 5%	49 (36%)	43 (38%)
TIGIT IHC （ 5%	56 (41%)	54 (48%)
TIGIT IHC 缺失	30 (22%)	16 (14%)

*並非所有患者都有可用於 SP263 IHC 檢定之組織樣本。

【0838】於兩次 IHC 檢定之間，PD-L1 子群的患病率相當 (第 3 圖)。對於 PD-L1 22C3 檢定，高 TPS 被分類為 TPS ≥50%；低 TPS 被分類為 TPS 1-49%。對於 SP263 IHC 檢定，高 TC 被分類為 TC ≥50%；低 TC 被分類為 TC 1–49%。將替拉哥侖單抗 + 阿托珠單抗與阿托珠單抗單一療法相比，於藉由 SP263 (PFS HR 0.56，95% CI：0.34-0.92) 定義之 PD-L1 陽性 (TC ≥1%) 子群與藉由 22C3 定義之 PD-L1 陽性 (TPS ≥1%) 子群之間，觀察到相當之 ORR 及 PFS 改善 (第4A 圖、第 4B 圖、第 5A 圖及第 5B 圖)。將替拉哥侖單抗 + 阿托珠單

抗與阿托珠單抗單一療法相比，於藉由 SP263 (PFS HR 0.23，95% CI：0.10-0.53) 定義之 PD-L1 高 (TC ≥50%) 子群與藉由 22C3 定義之 PD-L1 高 (TPS ≥50%) 子群之間，亦觀察到相當之 ORR 及 PFS 改善 (第6A 圖、第 6B 圖、第 7A 圖及第 7B 圖)。

【0839】 藉由 22C3 或 SP263 IHC 評估之高 PD-L1 表現可能為替拉哥侖單抗+阿托珠單抗聯合治療的重要預測性生物標記。

【0840】 **VI.其他實施例**

【0841】 可根據以下任何編號之實施例來定義本文所述之技術的一些實施例：

1.一種用於治療患有食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 的受試者或受試者群體的方法，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該受試者或受試者群體先前接受過針對 ESCC 的決定性化學放射治療 (例如，決定性同步化學放射治療)。

2.如實施例 1 所述之方法，其中，於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前不超過 89 天，完成該決定性化學放射治療。

3.如實施例 1 或 2 所述之方法，其中，決定性化學放射治療包含至少兩個週期的鉑類化學療法及放射療法，而沒有放射線照相疾病進展之證據。

4.如實施例 1 至 3 中任一項所述之方法，其中，於一個或多個給藥週期期間，不向受試者或受試者群體投予化學療法。

5.如實施例 1 至 4 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的固定劑量投予。

6.如實施例 1 至 5 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 30 mg 至約 800 mg 的固定劑量投予。

7.如實施例 6 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 600 mg 的固定劑量投予。

8.如實施例 1 至 7 中任一項所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的固定劑量投予。

9.如實施例 1 至 8 中任一項所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 800 mg 至約 1400 mg 的固定劑量投予。

10.如實施例 9 所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予。

11.如實施例 10 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，並且該 PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予。

12.如實施例 1 至 11 中任一項所述之方法，其中，一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天。

13.如實施例 1 至 4 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 300 mg 至約 800 mg 的固定劑量投予。

14.如實施例 13 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 400 mg 至約 500 mg 的固定劑量投予。

15.如實施例 14 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予。

16.如實施例 1 至 4 及實施例 13 至 15 中任一項所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的固定劑量投予。

17.如實施例 16 所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 800 mg 至約 1000 mg 的固定劑量投予。

18.如實施例 17 所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

19.如實施例 18 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予，並且 PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

20.如實施例 1 至 4 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的固定劑量投予。

21.如實施例 20 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 800 mg 至約 900 mg 的固定劑量投予。

22.如實施例 21 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 840 mg 的固定劑量投予。

23.如實施例 1 至 4 及實施例 20 至 22 中任一項所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的固定劑量投予。

24.如實施例 23 所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1600 mg 至約 1800 mg 的固定劑量投予。

25.如實施例 24 所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

26.如實施例 25 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 840 mg 的固定劑量投予，並且 PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

27.如實施例 1 至 26 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含以下高度變異區 (HVR)：

HVR-H1 序列，其包含 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

HVR-H2 序列，其包含 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

HVR-H3 序列，其包含 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

HVR-L1 序列，其包含 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

HVR-L2 序列，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

HVR-L3 序列，其包含 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。

28.如實施例 27 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈變異區抗體骨架區 (FR)：

FR-L1，其包含 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7) 之胺基酸序列；

FR-L2，其包含 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8) 之胺基酸序列；

FR-L3，其包含 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；及

FR-L4，其包含 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列。

29.如實施例 27 或 28 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈變異區 FR：

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

FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

30.如實施例 29 所述之方法，其中，X_1 為 E。

31.如實施例 29 所述之方法，其中，X_1 為 Q。

32.如實施例 27 至 31 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：

(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；

(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 結構域及如 (b) 中所定義之 VL 結構域。

33.如實施例 1 至 32 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：

(a) VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及

(b) VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。

34.如實施例 1 至 33 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為單株抗體。

35.如實施例 34 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為人抗體。

36.如實施例 1 至 35 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為全長抗體。

37.如實施例 1 至 26 及實施例 34 至 36 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有完整的 Fc 媒介之效應子功能。

38.如實施例 37 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗、韋伯托利單抗、依替利單抗、EOS084448、SGN-TGT 或 TJ-T6。

39.如實施例 1 至 30 及實施例 32 至 38 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗。

40.如實施例 1 至 26 及實施例 34 至 36 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有增強的 Fc 媒介之效應子功能。

41.如實施例 1 至 26、實施例 34 至 38 及實施例 40 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 SGN-TGT。

42.如實施例 1 至 26 及實施例 34 至 36 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體不具有 Fc 媒介之效應子功能。

43.如實施例 1 至 26、實施例 34 至 36 及實施例 42 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為東瓦納利單抗、BMS-986207、ASP8374 或 COM902。

44.如實施例 1 至 35 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為結合 TIGIT 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變異片段 (scFv) 及 $(Fab')_2$ 片段。

45.如實施例 1 至 26 及實施例 34 至 43 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體。

46.如實施例 45 所述之方法，其中，IgG 類抗體為 IgG1 亞類抗體。

47.如實施例 46 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗、韋伯托利單抗、依替利單抗、EOS084448、SGN-TGT、TJ-T6、BGB-A1217、AB308、東瓦納利單抗或 BMS-986207。

48.如實施例 47 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗。

49.如實施例 45 所述之方法，其中，IgG 類抗體為 IgG4 亞類抗體。

50.如實施例 49 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 ASP8374 或 COM902。

51.如實施例 1 至 50 中任一項所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑或 PD-1 結合拮抗劑。

52.如實施例 51 所述之方法，其中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 拮抗劑抗體。

53.如實施例 1 至 52 項中任一項所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為阿托珠單抗 (MPDL3280A)、MSB0010718C、MDX-1105 或 MEDI4736。

54.如實施例 53 所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為阿托珠單抗。

55.如實施例 51 所述之方法，其中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 拮抗劑抗體。

56.如實施例 55 所述之方法，其中，抗 PD-1 拮抗劑抗體為納武利尤單抗 (MDX-1106)、帕博利珠單抗 (MK-3475) 或 AMP-224。

57.如實施例 1 至 52 中任一項所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含以下 HVR：

HVR-H1 序列，其包含 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列；

HVR-H2 序列，其包含 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列；

HVR-H3 序列，其包含 RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列；

HVR-L1 序列，其包含 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23) 之胺基酸序列；

HVR-L2 序列，其包含 SASFLYS (SEQ ID NO: 24) 之胺基酸序列；及

HVR-L3 序列，其包含 QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25) 之胺基酸序列。

58.如實施例 57 所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：

(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；

(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 結構域及如 (b) 中所定義之 VL 結構域。

59.如實施例 1 至 58 中任一項所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：

VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列；及

VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。

60.如實施例 57 至 59 中任一項所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為單株抗體。

61.如實施例 60 所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為人源化抗體。

62.如實施例 60 或 61 項所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為全長抗體。

63.如實施例 57 至 61 中任一項所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為結合 PD-L1 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變異片段 (scFv) 及 $(Fab')_2$ 片段。

64.如實施例 57 至 63 中任一項所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體。

65.如實施例 64 所述之方法，其中，IgG 類抗體為 IgG1 亞類抗體。

66.如實施例 1 至 65 中任一項所述之方法，其中，該方法包含於該一個或多個給藥週期中之各者的大約第 1 天將抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑投予受試者或受試者群體。

67.如實施例 1 至 66 中任一項所述之方法，其中，該方法包含於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體之前將 PD-1 軸結合拮抗劑投予受試者或受試者群體。

68.如實施例 67 所述之方法，其中，該方法包含投予 PD-1 軸結合拮抗劑後的第一觀察期以及投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第二觀察期。

69.如實施例 68 所述之方法，其中，第一觀察期和第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

70.如實施例 1 至 66 中任一項所述之方法，其中，該方法包含於投予 PD-1 軸結合拮抗劑之前將抗 TIGIT 拮抗劑抗體投予受試者或受試者群體。

71.如實施例 70 所述之方法，其中，該方法包含投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第一觀察期以及投予 PD-1 軸結合拮抗劑後的第二觀察期。

72.如實施例 71 所述之方法，其中，第一觀察期和第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

73.如實施例 1 至 66 中任一項所述之方法，其中，該方法包含將抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑同時投予受試者或受試者群體。

74.如實施例 1 至 73 中任一項所述之方法，其中，該方法包含將抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑靜脈內投予受試者或受試者群體。

75.如實施例 74 所述之方法，其中，該方法包含藉由在 60 ± 10 分鐘內靜脈內輸注而將抗 TIGIT 拮抗劑抗體投予受試者或受試者群體。

76.如實施例 74 或 75 所述之方法，其中，該方法包含藉由在 60 ± 15 分鐘內靜脈內輸注而將 PD-1 軸結合拮抗劑投予受試者或受試者群體。

77.如實施例 1 至 76 中任一項所述之方法，其中，獲自受試者或受試者群體之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有可偵檢的 PD-L1 表現量。

78.如實施例 77 所述之方法，其中，可偵檢的 PD-L1 表現量為可偵檢的 PD-L1 蛋白質表現量。

79.如實施例 78 所述之方法，其中，可偵檢的 PD-L1 蛋白質表現量已藉由免疫組織化學 (IHC) 檢定法確定。

80.如實施例 79 所述之方法，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263、22C3、SP142 或 28-8。

81.如實施例 80 所述之方法，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263。

82.如實施例 81 所述之方法，其中，IHC 檢定法為 Ventana SP263 IHC 檢定法。

83.如實施例 82 所述之方法，其中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 1% 的腫瘤及腫瘤相關免疫細胞 (TIC) 評分。

84.如實施例 83 所述之方法，其中，TIC 評分大於或等於 10%。

85.如實施例 82 或 83 所述之方法，其中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有小於 10% 的 TIC 評分。

86.如實施例 84 所述之方法，其中，TIC 評分大於或等於 10% 且小於 50%。

87.如實施例 80 所述之方法，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 22C3。

88.如實施例 87 所述之方法，其中，IHC 檢定法為 pharmDx 22C3 IHC 檢定法。

89.如實施例 88 所述之方法，其中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10 之綜合陽性評分 (CPS)，或大於或等於 1% 之腫瘤比例評分 (TPS)。

90.如實施例 80 所述之方法，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP142。

91.如實施例 90 所述之方法，其中，IHC 檢定法為 Ventana SP142 IHC 檢定法。

92.如實施例 80 所述之方法，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 28-8。

93.如實施例 92 所述之方法，其中，IHC 檢定法為 pharmDx 28-8 IHC 檢定法。

94.如實施例 77 所述之方法，其中，可偵檢的 PD-L1 表現量為可偵檢的 PD-L1 核酸表現量。

95.如實施例 94 所述之方法，其中，可偵檢的 PD-L1 之核酸表現量業經藉由 RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多重 qPCR 或 RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY 技術、ISH 或其組合來確定。

96.如實施例 1 至 95 中任一項所述之方法，其中，ESCC 為局部晚期 ESCC。

97.如實施例 1 至 96 中任一項所述之方法，其中，ESCC 為無法手術切除之 ESCC。

98.如實施例 1 至 97 中任一項所述之方法，其中，ESCC 為復發性或轉移性 ESCC。

99.如實施例 1 至 98 中任一項所述之方法，其中，ESCC 包含頸部食道腫瘤。

100.如實施例 1 至 99 中任一項所述之方法，其中，ESCC 為 II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC，任選地，其中，IV 期 ESCC 為具有僅鎖骨上淋巴結轉移的 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC。

101.如實施例 1 至 100 中任一項所述之方法，其中，受試者或受試者群體先前未曾用癌症免疫療法治療過。

102.如實施例 1 至 100 中任一項所述之方法，其中，受試者或受試者群體已完成針對 ESCC 之先前癌症免疫療法。

103.如實施例 1 至 102 中任一項所述之方法，其中，該治療與使用 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者或受試者群體的疾病無惡化存活期 (PFS) 增加。

104.如實施例 1 至 103 中任一項所述之方法，其中，該治療與使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體的 PFS 增加。

105.如實施例 1 至 104 中任一項所述之方法，其中，該治療與不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體的 PFS 增加。

106.如實施例 105 所述之方法，其中，該治療將受試者或受試者群體的 PFS 延長至少約 4 個月或約 8 個月。

107.如實施例 105 所述之方法，其中，該治療使得受試者群體的中位 PFS 為約 15 個月至約 23 個月。

108.如實施例 1 至 107 中任一項所述之方法，其中，該治療與使用 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者或受試者群體的總存活期 (OS) 增加。

109.如實施例 1 至 107 中任一項所述之方法，其中，該治療與使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體的 OS 增加。

110.如實施例 1 至 107 中任一項所述之方法，其中，該治療與不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體的 OS 增加。

111.如實施例 110 所述之方法，其中，該治療將受試者或受試者群體的 OS 延長至少約 7 個月或約 12 個月。

112.如實施例 111 所述之方法，其中，該治療使得受試者群體的中位 OS 為約 24 個月至約 36 個月。

113.如實施例 1 至 112 中任一項所述之方法，其中，該治療與使用 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者或受試者群體的客觀緩解持續時間 (DOR) 增加。

114.如實施例 1 至 112 中任一項所述之方法，其中，該治療與使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體的 DOR 增加。

115.如實施例 1 至 112 中任一項所述之方法，其中，該治療與不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者或受試者群體的 DOR 增加。

116.如實施例 1 至 115 中任一項所述之方法，其中，該治療產生完全緩解或部分緩解。

117.如實施例 1 至 116 中任一項所述之方法，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予至少五個給藥週期。

118.如實施例 117 所述之方法，其中，該方法包含向受試者或受試者群體投予 17 個給藥週期。

119.一種用於治療患有 ESCC 的受試者的方法，該方法包含向受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的替拉哥侖單抗及固定劑量為每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的阿托珠單抗，其中，受試者先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療 (例如，決定性同步化學放射治療)。

120.如實施例 119 所述之方法，其中，替拉哥侖單抗以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，並且阿托珠單抗以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予。

121.一種用於治療患有 ESCC 的受試者的方法，該方法包含向受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每兩週約 300 mg 至約 800 mg 的替拉哥侖單抗及固定劑量為每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的阿托珠單抗，其中，受試者先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療 (例如，決定性同步化學放射治療)。

122.如實施例 121 所述之方法，其中，替拉哥侖單抗以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予，並且阿托珠單抗以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

123.一種用於治療患有 ESCC 的受試者的方法，該方法包含向受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的替拉哥侖單抗及固定劑量為每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的阿托珠單抗，其中，受試者先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療 (例如，決定性同步化學放射治療)。

124.如實施例 123 所述之方法，其中，替拉哥侖單抗以每四週約 840 mg 的固定劑量投予，並且阿托珠單抗以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

125.如實施例 119 至 124 中任一項所述之方法，其中，於一個或多個給藥週期期間，不向受試者投予化學療法。

126.如實施例 119 至 125 中任一項所述之方法，其中，獲自受試者之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10% 的 TIC 評分，如藉由使用抗 PD-L1 抗體 SP263 之 IHC 檢定法所確定。

127.如實施例 119 至 126 中任一項所述之方法，其中，獲自受試者之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有小於 10% 的 TIC 評分，如藉由使用抗 PD-L1 抗體 SP263 之 IHC 檢定法所確定。

128.如實施例 119 至 127 中任一項所述之方法，其中，ESCC 為局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、無法手術切除之局部晚期 ESCC、復發性或轉移性 ESCC 或包含頸部食道腫瘤之 ESCC。

129.如實施例 119 至 128 中任一項所述之方法，其中，ESCC 為 II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC。

130.如實施例 129 所述之方法，其中，IV 期 ESCC 為僅具有鎖骨上淋巴結轉移的 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC。

131.如實施例 119 至 130 中任一項所述之方法，其中，該方法包含向受試者投予 17 個給藥週期。

132.如實施例 1 至 131 中任一項所述之方法，其中，受試者為人。

133.一種套組，其包含用於與 PD-1 軸結合拮抗劑聯合使用之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，用於根據實施例 1 至 118 中任一項所述之方法治療患有 ESCC 的受試者。

134.如實施例 133 所述之套組，其中，該套組進一步包含 PD-1 軸結合拮抗劑。

135.一種套組，其包含用於與抗 TIGIT 拮抗劑抗體聯合使用之 PD-1 軸結合拮抗劑，用於根據實施例 1 至 118 中任一項所述之方法治療患有 ESCC 的受試者。

136.如實施例 135 所述之套組，其中，該套組進一步包含抗 TIGIT 拮抗劑抗體。

137.如實施例 133 至136 中任一項所述之套組，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗，並且 PD-1 軸結合拮抗劑為阿托珠單抗。

138.一種用於在治療患有 ESCC 之受試者的方法中使用的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑。

139.用於如實施例 138 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該方法包含向受試者投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，受試者先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療 (例如，決定性同步化學放射治療)。

140.用於如實施例 139 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，於使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體或 PD-1 軸結合拮抗劑之前不超過 89 天，完成該決定性化學放射治療。

141.用於如實施例 139 或 140 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，決定性化學放射治療包含至少兩個週期的鉑類化學療法及放射療法，而沒有放射線照相疾病進展之證據。

142.用於如實施例 139 至 141 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，於一個或多個給藥週期期間，不向受試者投予化學療法。

143.用於如實施例 139 至 142 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的固定劑量投予。

144.用於如實施例 139 至 143 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 30 mg 至約 800 mg 的固定劑量投予。

145.用於如實施例 144 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 600 mg 的固定劑量投予。

146.用於如實施例 139 至 145 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的固定劑量投予。

147.用於如實施例 1 至 146 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 800 mg 至約 1400 mg 的固定劑量投予。

148.用於如實施例 147 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予。

149.用於如實施例 148 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，並且 PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予。

150.用於如實施例 139 至 148 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天。

151.用於如實施例 139 至 142 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 300 mg 至約 800 mg 的固定劑量投予。

152.用於如實施例 151 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 400 mg 至約 500 mg 的固定劑量投予。

153.用於如實施例 152 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予。

154.用於如實施例 139 至 142 及實施例 151 至 153 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的固定劑量投予。

155.用於如實施例 154 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 800 mg 至約 1000 mg 的固定劑量投予。

156.用於如實施例 155 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

157.用於如實施例 156 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予，並且 PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

158.用於如實施例 139 至 142 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的固定劑量投予。

159.用於如實施例 158 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 800 mg 至約 900 mg 的固定劑量投予。

160.用於如實施例 159 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 840 mg 的固定劑量投予。

161.用於如實施例 139 至 142 及實施例 158 至 160 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的固定劑量投予。

162.用於如實施例 161 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1600 mg 至約 1800 mg 的固定劑量投予。

163.用於如實施例 162 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

164.用於如實施例 163 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 840 mg 的固定劑量投予，並且 PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

165.用於如實施例 1 至 164 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含以下高度變異區 (HVR)：

HVR-H1 序列，其包含 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

HVR-H2 序列，其包含 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

HVR-H3 序列，其包含 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

HVR-L1 序列，其包含 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

HVR-L2 序列，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

HVR-L3 序列，其包含 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。

166.用於如實施例 165 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈變異區骨架區 (FR)：

FR-L1，其包含 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7) 之胺基酸序列；

FR-L2，其包含 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8) 之胺基酸序列；

FR-L3，其包含 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；及

FR-L4，其包含 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列。

167.用於如實施例 165 或 166 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈變異區 FR：

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

FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

168.用於如實施例 167 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，X_1 為 E。

169.如實施例 167 所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，X_1 為 Q。

170.用於如實施例 165 至 169 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：

(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；

(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 結構域及如 (b) 中所定義之 VL 結構域。

181.用於如實施例 139 至 170 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：

(a) VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及

(b) VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。

172.用於如實施例 139 至 171 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為單株抗體。

173.如實施例 172 所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為人抗體。

174.用於如實施例 139 至 173 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為全長抗體。

175.於如實施例 139 至 164 及實施例 172 至 174 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有完整的 Fc 媒介之效應子功能。

176.用於如實施例 175 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗、韋伯托利單抗、依替利單抗、EOS084448、SGN-TGT 或 TJ-T6。

177.用於如實施例 139 至 168 及實施例 170 至 176 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗。

178.用於如實施例 139 至 164 及實施例 172 至 174 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有增強的 Fc 媒介之效應子功能。

179.用於如實施例 139 至 164、實施例 172 至 176 及實施例 178 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 SGN-TGT。

180.用於如實施例 139 至 164 及實施例 172 至 174 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體不具有 Fc 媒介之效應子功能。

181.用於如實施例 139 至 164、實施例 172 至 174 及實施例 180 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為東瓦納利單抗、BMS-986207、ASP8374 或 COM902。

182.用於如實施例 129 至 163 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為結合 TIGIT 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變異片段 (scFv) 及 $(Fab')_2$ 片段。

183.用於如實施例 139 至 164 及實施例 172 至 181 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體。184.如實施例 183 所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，IgG 類抗體為 IgG1 亞類抗體。

185.用於如實施例 184 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗、韋伯托利單抗、依替利單抗、EOS084448、SGN-TGT、TJ-T6、BGB-A1217、AB308、東瓦納利單抗或 BMS-986207。

186.用於如實施例 185 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗。

187.如實施例 183 所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，IgG 類抗體為 IgG4 亞類抗體。

188.用於如實施例 187 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 ASP8374 或 COM902。

189.用於如實施例 139 至 188 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑或 PD-1 結合拮抗劑。

190.用於如實施例 189 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 拮抗劑抗體。

191.用於如實施例 1 至 190 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為阿托珠單抗 (MPDL3280A)、MSB0010718C、MDX-1105 或 MEDI4736。

192.用於如實施例 191 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為阿托珠單抗。

193.用於如實施例 189 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 拮抗劑抗體。

194.用於如實施例 193 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 PD-1 拮抗劑抗體為納武利尤單抗 (MDX-1106)、帕博利珠單抗 (MK-3475) 或 AMP-224。

195.用於如實施例 139 至 190 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含以下 HVR：

HVR-H1 序列，其包含 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列；

HVR-H2 序列，其包含 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列；

HVR-H3 序列，其包含 RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列；

HVR-L1 序列，其包含 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23) 之胺基酸序列；

HVR-L2 序列，其包含 SASFLYS (SEQ ID NO: 24) 之胺基酸序列；及

HVR-L3 序列，其包含 QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25) 之胺基酸序列。

196.如實施例 195 所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：

(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；

(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 結構域及如 (b) 中所定義之 VL 結構域。

197.用於如實施例 139 至 196 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：

VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列；及

VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。

198.用於如實施例 195 至 197 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為單株抗體。

199.用於如實施例 198 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為人源化抗體。

200.用於如實施例 198 或 199 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為全長抗體。

201.用於如實施例 195 至 199 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為結合 PD-L1 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變異片段 (scFv) 及 $(Fab')_2$ 片段。

202.用於如實施例 195 至 201 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體。

203.如實施例 202 所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，IgG 類抗體為 IgG1 亞類抗體。

204.用於如實施例 139 至 203 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該方法包含在一個或多個給藥週期中之各者的大約第 1 天將抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑投予受試者。

205.用於如實施例 139 至 204 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該方法包含於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體之前將 PD-1 軸結合拮抗劑投予受試者。

206.用於如實施例 205 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該方法包含於投予 PD-1 軸結合拮抗劑之後的第一觀察期以及於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體之後的第二觀察期。

207.如實施例 206 所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，第一觀察期和第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

208.用於如實施例 139 至 204 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該方法包含於投予 PD-1 軸結合拮抗劑之前將抗 TIGIT 拮抗劑抗體投予受試者。

209.用於如實施例 208 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該方法包含於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體之後的第一觀察期以及於投予 PD-1 軸結合拮抗劑之後的第二觀察期。

210.如實施例 209 所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，第一觀察期和第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

211.用於如實施例 139 至 204 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該方法包含將抗 TIGIT 拮抗劑抗體與 PD-1 軸結合拮抗劑同時投予受試者。

212.用於如實施例 139 至 211 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該方法包含將抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑靜脈內投予受試者。

213.用於如實施例 212 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該方法包含將抗 TIGIT 拮抗劑抗體藉由在 60 ± 10 分鐘內靜脈內輸注投予受試者。

214.用於如實施例 212 或 213 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該方法包含將 PD-1 軸結合拮抗劑藉由在 60 ± 15 分鐘內靜脈內輸注投予受試者。

215.用於如實施例 139 至 214 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，獲自受試者之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有可偵檢的 PD-L1 表現量。

216.用於如實施例 215 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，可偵檢的 PD-L1 表現量為可偵檢的 PD-L1 蛋白質表現量。

217.用於如實施例 216 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，可偵檢的 PD-L1 表現量已藉由免疫組織化學 (IHC) 檢定法確定。

218.用於如實施例 217 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263、22C3、SP142 或 28-8。

219.用於如實施例 218 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263。

220.用於如實施例 219 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，IHC 檢定法為 Ventana SP263 IHC 檢定法。

221.用於如實施例 220 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 1% 的腫瘤及腫瘤相關免疫細胞 (TIC) 評分。

222.用於如實施例 221 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，TIC 評分大於或等於 10%。

223.用於如實施例 220 或 221 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有小於 10% 的 TIC 評分。

224.用於如實施例 222 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，TIC 評分大於或等於 10% 且小於 50%。

225.用於如實施例 218 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 22C3。

226.用於如實施例 225 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，IHC 檢定法為 pharmDx 22C3 IHC 檢定法。

227.用於如實施例 226 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10 的綜合陽性評分 (CPS) 或大於或等於 1% 的 TPS。

228.用於如實施例 218 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP142。

229.用於如實施例 228 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，IHC 檢定法為 Ventana SP142 IHC 檢定法。

230.用於如實施例 218 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 28-8。

231.用於如實施例 230 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，IHC 檢定法為 pharmDx 28-8 IHC 檢定法。

232.用於如實施例 215 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，可偵檢的 PD-L1 表現量為可偵檢的 PD-L1 核酸表現量。

233.如實施例 232 所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體和 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，可偵檢的 PD-L1 之核酸表現量業經藉由 RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多重 qPCR 或 RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY 技術、ISH 或其組合來確定。

234.用於如實施例 139 至 233 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，ESCC 為局部晚期 ESCC。

235.用於如實施例 139 至 234 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，ESCC 為無法手術切除之 ESCC。

236.用於如實施例 139 至 235 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，ESCC 為復發性或轉移性 ESCC。

237.用於如實施例 139 至 236 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，ESCC 包含頸部食道腫瘤。

238.用於如實施例 139 至 237 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，ESCC 為 II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC，任選地，其中，IV 期 ESCC 為具有僅鎖骨上淋巴結轉移的 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC。

239.用於如實施例 139 至 238 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，受試者或受試者群體先前未使用癌症免疫療法治療。

240.用於如實施例 139 至 238 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，受試者已完成針對 ESCC 之先前癌症免疫療法。

241.用於如實施例 139 至 240 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該治療與使用 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者的疾病無惡化存活期 (PFS) 增加。

242.用於如實施例 139 至 241 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該治療與使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者的 PFS 增加。

243.用於如實施例 139 至 242 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該治療與不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者的 PFS 增加。

234.用於如實施例 243 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該治療將受試者或受試者群體的 PFS 延長至少約 4 個月或約 8 個月。

245.用於如實施例 243 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該治療使得受試者群體的中位 PFS 為約 15 個月至約 23 個月。

246.用於如實施例 139 至 245 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該治療與使用 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者的總存活期 (OS) 增加。

247.用於如實施例 139 至 245 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該治療與使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者的 OS 增加。

248.用於如實施例 139 至 245 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該治療與不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者的 OS 增加。

249.用於如實施例 248 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該治療將受試者或受試者群體的 OS 延長至少約 7 個月或約 12 個月。

250.用於如實施例 248 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該治療使得受試者群體的中位 OS 為約 24 個月至約 36 個月。

251.用於如實施例 139 至 250 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該治療與使用 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者的客觀緩解持續時間 (DOR) 增加。

252.用於如實施例 139 至 251 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該治療與使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者的 DOR 增加。

253.用於如實施例 139 至 250 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該治療與不使用抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得受試者的 DOR 增加。

254.用於如實施例 139 至 253 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該治療產生完全緩解或部分緩解。

255.用於如實施例 139 至 254 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該方法包含向受試者投予至少五個給藥週期。

256.用於如實施例 255 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該方法包含向受試者投予 17 個給藥週期。

257.一種抗 TIGIT 拮抗劑抗體於製造用於與 PD-1 軸結合拮抗劑聯合治療患有 ESCC 之受試者的藥物中之用途，其中，該治療根據如實施例 1 至 118 中任一項之方法。

258.一種 PD-1 軸結合拮抗劑於製造用於與抗 TIGIT 拮抗劑抗體聯合治療患有 ESCC 之受試者的藥物中之用途，其中，該治療根據如實施例 1 至 118 中任一項之方法。

259.如實施例 257 或 258 所述之用途，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體與 PD-1 軸結合拮抗劑分別配製。

260.如實施例 257 或 258 所述之用途，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體與 PD-1 軸結合拮抗劑一起配製。

261.一種用於治療患晚期有食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期之抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該受試者或受試者群體未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。

262.一種用於治療不適合手術的患有晚期 ESCC 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑。

263.如實施例 262 所述之方法，其中，受試者或受試者群體未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。

264.如實施例 261 至 263 中任一項所述之方法，其中，受試者或受試者群體未接受過針對非晚期 ESCC 之先前全身性治療。

265.如實施例 261 至 263 中任一項所述之方法，其中，受試者或受試者群體已接受過針對非晚期 ESCC 之先前治療，其中，該針對非晚期 ESCC 之先前治療於診斷為晚期 ESCC 之前至少六個月完成。

266.如實施例 265 所述之方法，其中，針對非晚期 ESCC 之先前治療包含化學放射療法或化學療法。

267.如實施例 266 所述之方法，其中，化學放射療法或化學療法以根治性目的或於輔助或新輔助情況下投予。

268.如實施例 261 至 267 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的固定劑量投予。

269.如實施例 268 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 30 mg 至約 800 mg 的固定劑量投予。

270.如實施例 269 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 600 mg 的固定劑量投予。

271.如實施例 261 至 270 中任一項所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的固定劑量投予。

272.如實施例 271 所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 800 mg 至約 1400 mg 的固定劑量投予。

273.如實施例 272 所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予。

274.如實施例 261 至 273 中任一項所述之方法，其中，紫杉烷以每三週約 100-250 mg/m2 的劑量投予。

275.如實施例 274 所述之方法，其中，紫杉烷以每三週 150-200 mg/m^2 的劑量投予。

276.如實施例 275 所述之方法，其中，紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予。

277.如實施例 261 至 276 中任一項所述之方法，其中，鉑劑以每三週約 20-200 mg/m^2 的劑量投予。

278.如實施例 277 所述之方法，其中，鉑劑以每三週約 40-120 mg/m^2 的劑量投予。

279.如實施例 278 所述之方法，其中，鉑劑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予。

280.如實施例 279 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 1200 mg 的固

定劑量投予，紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予，並且，鉑劑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予。

281.如實施例 261 至 280 中任一項所述之方法，其中，一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天。

282.如實施例 261 至 281 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑於 4 至 8 個誘導期給藥週期中之各者中投予。

283.如實施例 282 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑於六個誘導期給藥週期中之各者中投予。

284.如實施例 282 或 283 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於誘導期給藥週期後的一個或多個維持階段給藥週期中投予。

285.如實施例 284 所述之方法，其中，於一個或多個維持階段給藥週期中之各者中省略紫杉烷及鉑劑。

286.如實施例 282 至 285 中任一項所述之方法，其中，誘導期給藥週期及/或一個或多個維持階段給藥週期中的各者之長度為 21 天。

287.如實施例 261 至 267 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 300 mg 至約 800 mg 的固定劑量投予。

288.如實施例 287 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 400 mg 至約 500 mg 的固定劑量投予。

289.如實施例 288 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予。

290.如實施例 261 至 267 及實施例 287 至 289 中任一項所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的固定劑量投予。

291.如實施例 290 所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 800 mg 至約 1000 mg 的固定劑量投予。

292.如實施例 291 所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

293.如實施例 292 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予，並且 PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

294.如實施例 287 至 293 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於一個或多個維持階段給藥週期中投予，其中，該一個或多個維持階段給藥週期中之各者均省略紫杉烷及鉑劑。

295.如實施例 261 至 267 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的固定劑量投予。

296.如實施例 295 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 800 mg 至約 900 mg 的固定劑量投予。

297.如實施例 296 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 840 mg 的固定劑量投予。

298.如實施例 261 至 267 及實施例 295 至 297 中任一項所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的固定劑量投予。

299.如實施例 298 所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1600 mg 至約 1800 mg 的固定劑量投予。

300.如實施例 299 所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

301.如實施例 300 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 840 mg 的固定劑量投予，並且 PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

302.如實施例 295 至 301 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於一個或多個維持階段給藥週期中投予，其中，該一個或多個維持階段給藥週期中之各者均省略紫杉烷及鉑劑。

303.如實施例 287 至 302 中任一項所述之方法，其中，紫杉烷每週一次、每兩週一次、每三週一次、每三週兩次、每四周一次、每四周兩次、或每四週三次投予。

304.如實施例 287 至 303 中任一項所述之方法，其中，鉑劑每週一次、每兩週一次、每三週一次、每三週兩次、每四周一次、每四周兩次、或每四週三次投予。

305.如實施例 261 至 304 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含以下高度變異區 (HVR)：

HVR-H1 序列，其包含 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

HVR-H2 序列，其包含 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

HVR-H3 序列，其包含 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

HVR-L1 序列，其包含 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

HVR-L2 序列，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

HVR-L3 序列，其包含 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。

306.如實施例 305 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈變異區抗體骨架區 (FR)：

FR-L1，其包含 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7) 之胺基酸序列；

FR-L2，其包含 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8) 之胺基酸序列；

FR-L3，其包含 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；及

FR-L4，其包含 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列。

307.如實施例 305 或 306 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈變異區 FR：

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

FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

308.如實施例 307 所述之方法，其中，X_1 為 E。

309.如實施例 307 所述之方法，其中，X_1 為 Q。

310.如實施例 305 至 309 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：

(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；

(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 結構域及如 (b) 中所定義之 VL 結構域。

311.如實施例 261 至 310 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：

(a) VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及

(b) VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。

312.如實施例 261 至 311 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為單株抗體。

313.如實施例 312 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為人抗體。

314.如實施例 261 至 313 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為全長抗體。

315.如實施例 261 至 304 及實施例 312 至 314 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有完整的 Fc 媒介之效應子功能。

316.如實施例 315 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗、韋伯托利單抗、依替利單抗、EOS084448、SGN-TGT 或 TJ-T6。

317.如實施例 261 至 308 及實施例 310 至 316 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗。

318.如實施例 261 至 304 及實施例 312 至 314 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有增強的 Fc 媒介之效應子功能。

319.如實施例 261 至 304、實施例 312 至 314 及實施例 318 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 SGN-TGT。

320.如實施例 261 至 304 及實施例 312 至 314 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體不具有 Fc 媒介之效應子功能。

321.如實施例 261 至 304、實施例 312 至 314 及實施例 320 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為東瓦納利單抗、BMS-986207、ASP8374 或 COM902。

322.如實施例 261 至 313 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為結合 TIGIT 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變異片段 (scFv) 及 $(Fab')_2$ 片段。

323.如實施例 261 至 304 及實施例 312 至 321 中任一項所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體。

324.如實施例 323 所述之方法，其中，IgG 類抗體為 IgG1 亞類抗體。

325.如實施例 324 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗、韋伯托利單抗、依替利單抗、EOS084448、SGN-TGT、TJ-T6、BGB-A1217、AB308、東瓦納利單抗或 BMS-986207。

326.如實施例 325 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗。

327.如實施例 323 所述之方法，其中，IgG 類抗體為 IgG4 亞類抗體。

328.如實施例 327 所述之方法，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 ASP8374 或 COM902。

329.如實施例 261 至 328 中任一項所述之方法，其中，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑或 PD-1 結合拮抗劑。

330.如實施例 329 所述之方法，其中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 拮抗劑抗體。

331.如實施例 261 至 330 項中任一項所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為阿托珠單抗 (MPDL3280A)、MSB0010718C、MDX-1105 或 MEDI4736。

332.如實施例 331 所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為阿托珠單抗。

333.如實施例 329 所述之方法，其中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 拮抗劑抗體。

334.如實施例 333 所述之方法，其中，抗 PD-1 拮抗劑抗體為納武利尤單抗 (MDX-1106)、帕博利珠單抗 (MK-3475) 或 AMP-224。

335.如實施例 261 至 330 中任一項所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含以下 HVR：

HVR-H1 序列，其包含 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列；

HVR-H2 序列，其包含 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列；

HVR-H3 序列，其包含 RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列；

HVR-L1 序列，其包含 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23) 之胺基酸序列；

HVR-L2 序列，其包含 SASFLYS (SEQ ID NO: 24) 之胺基酸序列；及

HVR-L3 序列，其包含 QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25) 之胺基酸序列。

336.如實施例 335 所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：

(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；

(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 結構域及如 (b) 中所定義之 VL 結構域。

337.如實施例 261 至 336 中任一項所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：

VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列；及

VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。

338.如實施例 335 至 337 中任一項所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為單株抗體。

339.如實施例 338 所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為人源化抗體。

340.如實施例 338 或 339 項所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為全長抗體。

341.如實施例 335 至 339 中任一項所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為結合 PD-L1 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變異片段 (scFv) 及 $(Fab')_2$ 片段。

342.如實施例 335 至 339 中任一項所述之方法，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體。

343.如實施例 342 所述之方法，其中，IgG 類抗體為 IgG1 亞類抗體。

344.如實施例 261 至 343 中任一項所述之方法，其中，紫杉烷為紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇。

345.如實施例 344 所述之方法，其中，紫杉烷為紫杉醇。

346.如實施例 261 至 345 中任一項所述之方法，其中，鉑劑為順鉑或卡鉑。

347.如實施例 346 所述之方法，其中，鉑劑為順鉑。

348.如實施例 261 至 347 中任一項所述之方法，其中，該方法包含於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體之前將 PD-1 軸結合拮抗劑投予受試者或受試者群體。

349.如實施例 348 所述之方法，其中，該方法包含投予 PD-1 軸結合拮抗劑後的第一觀察期以及投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第二觀察期。

350.如實施例 349 所述之方法，其中，第一觀察期和第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

351.如實施例 261 至 347 中任一項所述之方法，其中，該方法包含於投予 PD-1 軸結合拮抗劑之前將抗 TIGIT 拮抗劑抗體投予受試者或受試者群體。

352.如實施例 351 所述之方法，其中，該方法包含投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第一觀察期以及投予 PD-1 軸結合拮抗劑後的第二觀察期。

353.如實施例 352 所述之方法，其中，第一觀察期和第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

354.如實施例 261 至 347 中任一項所述之方法，其中，該方法包含將抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑同時投予受試者或受試者群體。

355.如實施例 261 至 354 中任一項所述之用途，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑於紫杉烷及/或鉑劑之前投予。

356.如實施例 355 所述之方法，其中，該方法包含於鉑劑之前，對受試者或受試者群體投予紫杉烷。

357.如實施例 356 所述之方法，其中，該方法包含投予紫杉烷後的第三觀察期及投予鉑劑後的第四觀察期。

358.如實施例 357 所述之方法，其中，第三觀察期及第四觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

359.如實施例 261 至 358 中任一項所述之方法，其中，該方法包含將抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑靜脈內投予受試者或受試者群體。

360.如實施例 359 所述之方法，其中，該方法包含藉由在 60 ± 10 分鐘內靜脈內輸注而將抗 TIGIT 拮抗劑抗體投予受試者或受試者群體。

361.如實施例 359 或 360 所述之方法，其中，該方法包含藉由在 60 ± 15 分鐘內靜脈內輸注而將 PD-1 軸結合拮抗劑投予受試者或受試者群體。

362.如實施例 359 至361 所述之方法，其中，該方法包含藉由在 3 小時 ± 30 分鐘內靜脈內輸注而將紫杉烷投予受試者或受試者群體。

363.如實施例 359 至 362 所述之方法，其中，該方法包含藉由在 1 至 4 小時內靜脈內輸注而將鉑劑投予受試者或受試者群體。

364.如實施例 261 至 363 中任一項所述之方法，其中，獲自受試者或受試者群體之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有可偵檢的 PD-L1 表現量。

365.如實施例 364 所述之方法，其中，可偵檢的 PD-L1 表現量為可偵檢的 PD-L1 蛋白質表現量。

366.如實施例 365 所述之方法，其中，可偵檢的 PD-L1 蛋白質表現量已藉由免疫組織化學 (IHC) 檢定法確定。

367.如實施例 366 所述之方法，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263、22C3、SP142 或 28-8。

368.如實施例 367 所述之方法，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263。

369.如實施例 368 所述之方法，其中，IHC 檢定法為 Ventana SP263 伴隨診斷 (CDx) 檢定法。

370.如實施例 369 所述之方法，其中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 1% 的腫瘤及腫瘤相關免疫細胞 (TIC) 評分。

371.如實施例 370 所述之方法，其中，TIC 評分大於或等於 10%。

372.如實施例 369 或 370 所述之方法，其中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有小於 10% 的 TIC 評分。

373.如實施例 371 所述之方法，其中，TIC 評分大於或等於 10% 且小於 50%。

374.如實施例 367 所述之方法，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 22C3。

375.如實施例 374 所述之方法，其中，IHC 檢定法為 pharmDx 22C3 IHC 檢定法。

376.如實施例 375 所述之方法，其中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10 之綜合陽性評分 (CPS)，或大於或等於 1% 之 TPS。

377.如實施例 367 所述之方法，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP142。

378.如實施例 377 所述之方法，其中，IHC 檢定法為 Ventana SP142 IHC 檢定法。

379.如實施例 367 所述之方法，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 28-8。

380.如實施例 379 所述之方法，其中，IHC 檢定法為 pharmDx 28-8 IHC 檢定法。

381.如實施例 364 所述之方法，其中，可偵檢的 PD-L1 表現量為可偵檢的 PD-L1 核酸表現量。

382.如實施例 381 所述之方法，其中，可偵檢的 PD-L1 之核酸表現量業經藉由 RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多重 qPCR 或 RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY 技術、ISH 或其組合來確定。

383.如實施例 261 至 382 中任一項所述之方法，其中，晚期 ESCC 為局部晚期 ESCC。

384.如實施例 261 至 383 中任一項所述之方法，其中，晚期 ESCC 為復發性或轉移性 ESCC。

385.如實施例 261 至 384 中任一項所述之方法，其中，晚期 ESCC 為無法手術切除之 ESCC。

386.如實施例 261 至 385 中任一項所述之方法，其中，該治療使得疾病無惡化存活期 (PFS) 為約 8 個月或更久。

387.如實施例 261 至 386 中任一項所述之方法，其中，該治療與使用紫杉烷及鉑劑而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者或受試者群體的 PFS 增加。

388.如實施例 387 所述之方法，其中，該治療將受試者或受試者群體的 PFS 延長至少約 2 個月或約 4 個月。

389.如實施例 387 所述之方法，其中，PFS 之增加為約 4 個月或更久。

390.如實施例 261 至 389 中任一項所述之方法，其中，該治療使得受試者群體的中位 PFS 為約 6 個月至約 10 個月。

391.如實施例 261 至 390 中任一項所述之方法，其中，該治療與使用紫杉烷及鉑劑而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者或受試者群體的 OS 增加。

392.如實施例 391 所述之方法，其中，該治療將受試者或受試者群體的 OS 延長至少約 4 個月或約 6 個月。

393.如實施例 391 所述之方法，其中，該治療使得受試者群體的中位 OS 為約 14 個月至約 20 個月。

394.如實施例 261 至 393 中任一項所述之方法，其中，該治療與使用紫杉烷及鉑劑而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者或受試者群體的客觀緩解持續時間 (DOR) 增加。

395.如實施例 261 至 394 中任一項所述之方法，其中，該治療產生完全緩解或部分緩解。

396.一種用於治療患有晚期 ESCC 之受試者的方法，該方法包含向該受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的阿托珠單

抗、劑量為每三週約 100-250 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週約 20-200 mg/m^2 的順鉑，其中，該受試者未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。

397.如實施例 396 所述之方法，其中，替拉哥侖單抗以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，阿托珠單抗以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予，並且順鉑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予。

398.一種用於治療患有晚期 ESCC 的受試者的方法，該方法包含向受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每兩週約 300 mg 至約 800 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的阿托珠單抗、紫杉醇及順鉑，其中，該受試者未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。

399.如實施例 398 所述之方法，其中，替拉哥侖單抗以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予，並且阿托珠單抗以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

400.一種用於治療患有晚期 ESCC 的受試者的方法，該方法包含向受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的阿托珠單抗、紫杉醇及順鉑，其中，該受試者未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。

401.如實施例 400 所述之方法，其中，替拉哥侖單抗以每四週約 840 mg 的固定劑量投予，並且阿托珠單抗以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

402.一種用於治療患有晚期 ESCC 之受試者的方法，該方法包含向該受試者投予：

(i) 六個誘導期給藥週期的固定劑量為每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週約 100-250 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週約 20-200 mg/m^2 的順鉑；以及

(ii) 一個或多個維持階段給藥週期的固定劑量為每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的替拉哥侖單抗及固定劑量為每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的阿托珠單抗，其中，紫杉醇及順鉑於該一個或多個維持階段給藥週期中之各者中省略，

其中，該受試者未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。

403.如實施例 402 所述之方法，其中：

(i) 於六個誘導期給藥週期中，替拉哥侖單抗以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，阿托珠單抗以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予，並且順鉑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予；並且

(ii) 於一個或多個維持階段給藥週期中，替拉哥侖單抗以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，並且阿托珠單抗以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予。

404.如實施例 396 至 403 中任一項所述之方法，其中，受試者未接受過針對非晚期 ESCC 之先前治療。

405.如實施例 396 至 404 中任一項所述之方法，其中，受試者已接受過針對非晚期 ESCC 之先前治療，其中，該針對非晚期 ESCC 之先前治療於診斷為晚期 ESCC 之前至少六個月完成。

406.如實施例 405 所述之方法，其中，針對非晚期 ESCC 之先前治療包含化學放射療法或化學療法。

407.如實施例 406 所述之方法，其中，化學放射療法或化學療法以根治性目的或於輔助或新輔助情況下投予。

408.如實施例 396 至 407 中任一項所述之方法，其中，獲自受試者之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10% 的 TIC 評分，如藉由使用抗 PD-L1 抗體 SP263 之 IHC 檢定法所確定。

409.如實施例 396 至 407 中任一項所述之方法，其中，獲自受試者之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有小於 10% 的 TIC 評分，如藉由使用抗 PD-L1 抗體 SP263 之 IHC 檢定法所確定。

410.如實施例 396 至 409 中任一項所述之方法，其中，晚期 ESCC 為局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、無法手術切除之局部晚期 ESCC、無法手術切除之復發性 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC。

411.如實施例 261 至 410 中任一項所述之方法，其中，受試者為人。

412.一種套組，其包含用於與 PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑聯合使用之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，用於根據實施例 261 至395 中任一項所述之方法治療患有晚期 ESCC 的受試者。

413.如實施例 412 所述之套組，其中，該套組進一步包含 PD-1 軸結合拮抗劑。

413.一種套組，其包含用於與抗 TIGIT 拮抗劑抗體、紫杉烷及鉑劑聯合使用之 PD-1 軸結合拮抗劑，用於根據實施例 261 至 413 中任一項所述之方法治療患有晚期 ESCC 的受試者。

414.如實施例 413 所述之套組，其中，該套組進一步包含抗 TIGIT 拮抗劑抗體。

415.如實施例 412 至414 中任一項所述之套組，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗，並且 PD-1 軸結合拮抗劑為阿托珠單抗。

416.一種用於在治療患有晚期 ESCC 之受試者的方法中使用的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑。

417.一種用於在治療患有晚期 ESCC 之受試者的方法中使用的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，該方法包含向受試者投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，受試者未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。

418.一種用於在治療不適合手術的患有晚期 ESCC 之受試者的方法中使用的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，該方法包含向受試者投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑。

419.用於如實施例 418 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，受試者未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。

420.用於如實施例 417 至 419 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，受試者未接受過針對非晚期 ESCC 之先前全身性治療。

421.用於如實施例 417 至 419 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，受試者已接受過針對非晚期 ESCC 之先前治療，其中，該針對非晚期 ESCC 之先前治療於診斷為晚期 ESCC 之前至少六個月完成。

422.用於如實施例 421 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中針對非晚期 ESCC 之先前治療包含化學放射療法或化學療法。

423.用於如實施例 422 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，化學放射療法或化學療法以根治性目的或於輔助或新輔助情況下投予。

424.用於如實施例 417 至 423 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的固定劑量投予。

425.用於如實施例 424 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 30 mg 至約 800 mg 的固定劑量投予。

426.用於如實施例 425 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 600 mg 的固定劑量投予。

427.用於如實施例 417 至 426 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的固定劑量投予。

428.用於如實施例 427 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 800 mg 至約 1400 mg 的固定劑量投予。

429.用於如實施例 428 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予。

430.用於如實施例 417 至 429 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，紫杉烷以每三週約 100-250 mg/m^2 的劑量投予。

431.用於如實施例 430 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，紫杉烷以每三週 150-200 mg/m^2 的劑量投予。

432.用於如實施例 417 至 431 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，鉑劑以每三週約 20-200 mg/m^2 的劑量投予，並且/或者其中，紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予。

433.用於如實施例 432 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，鉑劑以每三週約 40-120 mg/m^2 的劑量投予。

434.用於如實施例 433 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，鉑劑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予。

435.用於如實施例 434 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予，紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予，並且，鉑劑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予。

436.用於如實施例 417 至 435 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天。

437.用於如實施例 417 至 436 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑於 4 至 8 個誘導期給藥週期中之各者中投予。

438.用於如實施例 437 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑於六個誘導期給藥週期中之各者中投予。

439.用於如實施例 437 至 438 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於誘導期給藥週期之後的一個或多個維持階段給藥週期中投予。

440.用於如實施例 439 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，於一個或多個維持階段給藥週期中之各者中省略紫杉烷及鉑劑。

441.用於如實施例 437 至 410 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，誘導期給藥週期及/或一個或多個維持階段給藥週期中的各者之長度為 21 天。

442.用於如實施例 417 至 423 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 300 mg 至約 800 mg 的固定劑量投予。

443.用於如實施例 442 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 400 mg 至約 500 mg 的固定劑量投予。

444.用於如實施例 443 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予。

445.用於如實施例 417 至 423 及實施例 442 至 444 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的固定劑量投予。

446.用於如實施例 445 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 800 mg 至約 1000 mg 的固定劑量投予。

447.用於如實施例 446 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

448.用於如實施例 447 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予，並且 PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

449.用於如實施例 442 至 448 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於一個或多個維持階段給藥週期中投予，其中，該一個或多個維持階段給藥週期中之各者均省略紫杉烷及鉑劑。

450.用於如實施例 417 至 423 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的固定劑量投予。

451.用於如實施例 450 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 800 mg 至約 900 mg 的固定劑量投予。

452.用於如實施例 451 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 840 mg 的固定劑量投予。

453.用於如實施例 417 至 423 及實施例 450 至 452 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的固定劑量投予。

454.用於如實施例 453 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1600 mg 至約 1800 mg 的固定劑量投予。

455.用於如實施例 454 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

456.用於如實施例 455 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 840 mg 的固定劑量投予，並且 PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

457.用於如實施例 450 至 456 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於一個或多個維持階段給藥週期中投予，其中，該一個或多個維持階段給藥週期中之各者均省略紫杉烷及鉑劑。

458.用於如實施例 442 至 457 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，紫杉烷每週一次、每兩週一次、每三週一次、每三週兩次、每四周一次、每四周兩次、或每四週三次投予。

459.用於如實施例 442 至 458 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，鉑劑每週一次、每兩週一次、每三週一次、每三週兩次、每四周一次、每四周兩次、或每四週三次投予。

460.用於如實施例 417 至 459 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含以下高度變異區 (HVR)：

HVR-H1 序列，其包含 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

HVR-H2 序列，其包含 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

HVR-H3 序列，其包含 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

HVR-L1 序列，其包含 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

HVR-L2 序列，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

HVR-L3 序列，其包含 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。

461.用於如實施例 460 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈變異區骨架區 (FR)：

FR-L1，其包含 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7) 之胺基酸序列；

FR-L2，其包含 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8) 之胺基酸序列；

FR-L3，其包含 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；及

FR-L4，其包含 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列。

462.用於如實施例 460 或 461 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈變異區 FR：

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

FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

463.用於如實施例 462 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，X_1 為 E。

464.用於如實施例 462 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，X_1 為 Q。

465.用於如實施例 460 至 464 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：

(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；

(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 結構域及如 (b) 中所定義之 VL 結構域。

466.用於如實施例 417 至 465 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：

(a) VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及

(b) VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。

467.用於如實施例 417 至 466 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為單株抗體。

468.用於如實施例 467 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為人抗體。

469.用於如實施例 417 至 468 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為全長抗體。

470.用於如實施例 417 至 459 及實施例 467 至 469 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有完整的 Fc 媒介之效應子功能。

471.用於如實施例 470 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗、韋伯托利單抗、依替利單抗、EOS084448、SGN-TGT 或 TJ-T6。

472.如實施例 417 至 463 及實施例 465 至 471 中任一項所述之抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗。

473.用於如實施例 417 至 459 及實施例 467 至 469 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體具有增強的 Fc 媒介之效應子功能。

474.用於如實施例 417 至 459、實施例 467 至 471 及實施例 473 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 SGN-TGT。

475.用於如實施例 417 至 459 及實施例 467 至 469 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體不具有 Fc 媒介之效應子功能。

476.用於如實施例 417 至 459、實施例 467 至 469 及實施例 475 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為東瓦納利單抗、BMS-986207、ASP8374 或 COM902。

477.用於如實施例 417 至 468 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為結

合 TIGIT 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變異片段 (scFv) 及 $(Fab')_2$ 片段。

478.用於如實施例 417 至 459 及實施例 467 至 476 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體。

479.用於如實施例 478 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，IgG 類抗體為 IgG1 亞類抗體。

480.用於如實施例 479 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗、韋伯托利單抗、依替利單抗、EOS084448、SGN-TGT、TJ-T6、BGB-A1217、AB308、東瓦納利單抗或 BMS-986207。

481.用於如實施例 480 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗。

482.用於如實施例 478 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，IgG 類抗體為 IgG4 亞類抗體。

483.用於如實施例 482 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 ASP8374 或 COM902。

484.用於如實施例 417 至 483 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑或 PD-1 結合拮抗劑。

485.用於如實施例 484 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 拮抗劑抗體。

486.用於如實施例 417 至 485 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為阿托珠單抗 (MPDL3280A)、MSB0010718C、MDX-1105 或 MEDI4736。

487.用於如實施例 486 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為阿托珠單抗。

488.用於如實施例 487 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 拮抗劑抗體。

489.用於如實施例 488 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 PD-1 拮抗劑抗體為納武利尤單抗 (MDX-1106)、帕博利珠單抗 (MK-3475) 或 AMP-224。

490.用於如實施例 417 至 485 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含以下 HVR：

HVR-H1 序列，其包含 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列；

HVR-H2 序列，其包含 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列；

HVR-H3 序列，其包含 RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列；

HVR-L1 序列，其包含 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23) 之胺基酸序列；

HVR-L2 序列，其包含 SASFLYS (SEQ ID NO: 24) 之胺基酸序列；及

HVR-L3 序列，其包含 QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25) 之胺基酸序列。

491.用於如實施例 490 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：

(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；

(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或

(c) 如 (a) 中所定義之 VH 結構域及如 (b) 中所定義之 VL 結構域。

492.用於如實施例 417 至 491 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：

VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列；及

VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。

493.用於如實施例 490 至 492 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為單株抗體。

494.用於如實施例 493 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為人源化抗體。

495.用於如實施例 493 或 494 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為全長抗體。

496.用於如實施例 490 至 494 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為結

合 PD-L1 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變異片段 (scFv) 及 $(Fab')_2$ 片段。

497.用於如實施例 490 至 494 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體。

498.用於如實施例 497 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，IgG 類抗體為 IgG1 亞類抗體。

499.用於如實施例 417 至 498 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，紫杉烷為紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇。

500.用於如實施例 499 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，紫杉烷為紫杉醇。

501.用於如實施例 417 至 500 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，鉑劑為順鉑或卡鉑。

502.用於如實施例 501 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，鉑劑為順鉑。

503.用於如實施例 417 至 502 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該方法包含於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體之前將 PD-1 軸結合拮抗劑投予受試者。

504.用於如實施例 503 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該方法包含於投予 PD-1 軸結合拮抗劑之後的第一觀察期以及於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體之後的第二觀察期。

505.用於如實施例 504 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，第一觀察期及第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

506.用於如實施例 417 至 502 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該方法包含於投予 PD-1 軸結合拮抗劑之前將抗 TIGIT 拮抗劑抗體投予受試者。

507.用於如實施例 506 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該方法包含於投予抗 TIGIT 拮抗劑抗體之後的第一觀察期以及於投予 PD-1 軸結合拮抗劑之後的第二觀察期。

508.用於如實施例 507 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，第一觀察期及第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

509.用於如實施例 417 至 502 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該方法包含將抗 TIGIT 拮抗劑抗體與 PD-1 軸結合拮抗劑同時投予受試者。

510.用於如實施例 417 至 510 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑於紫杉烷或鉑劑之前投予。

511.用於如實施例 510 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑於紫杉烷及鉑劑之前投予。

512.用於如實施例 511 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該方法包含於鉑劑之前將紫杉烷投予受試者。

513.用於如實施例 512 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該方法包含於投予紫杉烷之後的第三觀察期以及於投予鉑劑之後的第四觀察期。

514.用於如實施例 513 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，第三觀察期及第四觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

515.用於如實施例 417 至 514 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該方法包含將抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑靜脈內投予受試者。

516.用於如實施例 515 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該方法包含將抗 TIGIT 拮抗劑抗體藉由在 60 ± 10 分鐘內靜脈內輸注投予受試者。

517.用於如實施例 515 或 516 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該方法包含將 PD-1 軸結合拮抗劑藉由在 60 ± 15 分鐘內靜脈內輸注投予受試者。

518.用於如實施例 515 至 517 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該方法包含將紫杉烷藉由在 3 小時 ± 30 分鐘內靜脈內輸注投予受試者。

519.用於如實施例 515 至 518 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該方法包含將鉑劑藉由在 1 至 4 小時內靜脈內輸注投予受試者。

520.用於如實施例 417 至 519 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，獲自受試者之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有可偵檢的 PD-L1 表現量。

521.用於如實施例 520 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，可偵檢的 PD-L1 表現量為可偵檢的 PD-L1 蛋白質表現量。

522.用於如實施例 521 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，可偵檢的 PD-L1 表現量已藉由免疫組織化學 (IHC) 檢定法確定。

523.用於如實施例 522 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263、22C3、SP142 或 28-8。

524.用於如實施例 523 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263。

525.用於如實施例 524 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，IHC 檢定法為 Ventana SP263 伴隨診斷 (CDx) IHC 檢定法。

526.用於如實施例 525 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 1% 的腫瘤及腫瘤相關免疫細胞 (TIC) 評分。

527.用於如實施例 526 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，TIC 評分大於或等於 10%。

528.用於如實施例 525 或 526 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有小於 10% 的 TIC 評分。

529.用於如實施例 527 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，TIC 評分大於或等於 10% 且小於 50%。

530.用於如實施例 523 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 22C3。

531.用於如實施例 530 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，IHC 檢定法為 pharmDx 22C3 IHC 檢定法。

532.用於如實施例 531 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10 的綜合陽性評分 (CPS) 或大於或等於 1% 的 TPS。

533.用於如實施例 523 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP142。

534.用於如實施例 533 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，IHC 檢定法為 Ventana SP142 IHC 檢定法。

535.用於如實施例 523 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 28-8。

536.用於如實施例 535 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，IHC 檢定法為 pharmDx 28-8 IHC 檢定法。

537.用於如實施例 520 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，可偵檢的 PD-L1 表現量為可偵檢的 PD-L1 核酸表現量。

538.用於如實施例 537 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，可偵檢的 PD-L1 核酸表現量已藉由 RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多重 qPCR 或 RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY 技術、ISH 或其組合來確定。

539.用於如實施例 417 至 538 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，晚期 ESCC 為局部晚期 ESCC。

540.用於如實施例 417 至 539 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，晚期 ESCC 為復發性或轉移性 ESCC。

541.用於如實施例 417 至 540 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，晚期 ESCC 為無法手術切除之 ESCC。

542.用於如實施例 417 至 541 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該治療使得疾病無惡化存活期 (PFS) 為約 8 個月或更久。

543.用於如實施例 417 至 542 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該治療與使用紫杉烷及鉑劑而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者的 PFS 增加。

544.用於如實施例 543 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該治療將受試者或受試者群體的 PFS 延長至少約 2 個月或約 4 個月。

545.用於如實施例 544 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該治療使得受試者群體的中位 PFS 為約 6 個月至約 10 個月。

546.用於如實施例 417 至 545 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該治療使得總存活期 (OS) 為約 18 個月或更久。

547.用於如實施例 417 至 546 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該治療與使用紫杉烷及鉑劑而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者的 OS 增加。

548.用於如實施例 547 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該治療將受試者或受試者群體的 OS 延長至少約 4 個月或約 6 個月。

549.用於如實施例 547 所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該治療使得受試者群體的中位 OS 為約 14 個月至約 20 個月。

550.用於如實施例 417 至 549 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該治療與使用紫杉烷及鉑劑而不使用 PD-1 軸結合拮抗劑及抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得受試者的客觀緩解持續時間 (DOR) 增加。

551.用於如實施例 417 至 550 中任一項所述用途的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該治療產生完全緩解或部分緩解。

552.一種抗 TIGIT 拮抗劑抗體於製造用於與 PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑聯合治療患有晚期 ESCC 之受試者的藥物中之用途，其中，該治療根據如實施例 261 至 395 中任一項之方法。

553.一種 PD-1 軸結合拮抗劑於製造用於與抗 TIGIT 拮抗劑抗體、紫杉烷及鉑劑聯合治療患有晚期 ESCC 之受試者的藥物中之用途，其中，該治療根據如實施例 261 至 395 中任一項之方法。

554.如實施例 552 或 553 所述之用途，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體與 PD-1 軸結合拮抗劑分別配製。

555.如實施例 552 或 553 所述之用途，其中，抗 TIGIT 拮抗劑抗體與 PD-1 軸結合拮抗劑一起配製。

【0842】 儘管為了清楚理解起見，藉由圖示和實例的方式對上述發明進行了詳細描述，但是這些描述和實例不應被解釋為限製本發明的範圍。本文引用的所有專利和科學文獻的揭示內容均以引用的方式明確納入其全部內容。

【序列表】

<110> 美商建南德公司(Genentech, Inc.)
瑞士商赫孚孟拉羅股份公司(F. Hoffmann-La Roche AG)

<120> 使用抗 TIGIT 抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑之治療

<130> 50474-236TW2

<150> PCT/CN2020/096746
<151> 2020-06-18

<160> 34

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 1

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5

<210> 2
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 2

Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 3

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 3

Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 4

Lys Ser Ser Gln Thr Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Lys Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 5

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 6

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 7
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 7

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 8

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

<210> 9
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 9

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

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

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

<220>
<223> 合成構建體

<400> 10

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

<210> 11
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Gln or Glu

<400> 11

Xaa Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
20 25 30

<210> 12
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 12

Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 13
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 13

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

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

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 14

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

<210> 15
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 15

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
20 25 30

<210> 16
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 16

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
20 25 30

<210> 17
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 17

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 18
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 18

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 19
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 19

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

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

Ser Asn Asn Lys Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 20
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 20

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

<210> 21
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 21

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

Lys Gly

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 22

Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 23

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

<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 24

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 25

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr
1 5

<210> 26
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 26

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

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

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

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 27

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 28
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 28

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

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

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

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

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

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

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

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

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 29
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 29

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 30
<211> 244
<212> PRT
<213> 智人

<400> 30

Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
20 25 30

Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
35 40 45

Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln
50 55 60

Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser
65 70 75 80

Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln
85 90 95

Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr
100 105 110

Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu
115 120 125

Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly
130 135 140

Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val
145 150 155 160

Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu
165 170 175

Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser
180 185 190

Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala
195 200 205

Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp
210 215 220

Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe
225 230 235 240

Thr Glu Thr Gly

<210> 31
<211> 223
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31

Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln
20 25 30

Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Cys
35 40 45

Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys Asp Arg Val
50 55 60

Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln Ser Leu Thr Val Asn
65 70 75 80

Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly Thr
85 90 95

Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala Glu
100 105 110

His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly Ala Met Ala Ala Thr
115 120 125

Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val Val Ala Leu Thr Arg
130 135 140

Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu Gly Asp Leu Arg Arg
145 150 155 160

Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser Ala Pro Ser Pro Pro
165 170 175

Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala Gly Leu Cys Gly Glu
180 185 190

Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp Tyr Phe Asn Val Leu
195 200 205

Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe Thr Glu Thr Gly
210 215 220

<210> 32
<211> 290
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr
245 250 255

Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys
260 265 270

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu
275 280 285

Glu Thr
290

<210> 33
<211> 456
<212> PRT
<213> 智人

<400> 33

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

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

260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 34
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34

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

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

Ser Asn Asn Lys Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於治療患有食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 的受試者或受試者群體的方法，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期之抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該受試者或受試者群體先前接受過針對 ESCC 的決定性化學放射治療。

【請求項2】

如請求項 1 之方法，其中，於投予該抗 TIGIT 拮抗劑抗體或該 PD-1 軸結合拮抗劑之前不超過 89 天，完成該決定性化學放射治療。

【請求項3】

如請求項 1 或 2 之方法，其中，在沒有放射線照相疾病進展之證據下，該決定性化學放射治療包含至少兩個週期的鉑類化學療法及放射療法。

【請求項4】

如請求項 1 至 3 中任一項之方法，其中，於該一個或多個給藥週期期間，不向該受試者或受試者群體投予化學療法。

【請求項5】

如請求項 1 至 4 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的固定劑量投予。

【請求項6】

如請求項 1 至 5 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 30 mg 至約 800 mg 的固定劑量投予。

【請求項7】

如請求項 6 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 600

mg 的固定劑量投予。

【請求項8】

如請求項 1 至 7 中任一項之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的固定劑量投予。

【請求項9】

如請求項 1 至 8 中任一項之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 800 mg 至約 1400 mg 的固定劑量投予。

【請求項10】

如請求項 9 之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予。

【請求項11】

如請求項 10 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，並且該 PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予。

【請求項12】

如請求項 1 至 11 中任一項之方法，其中，該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天。

【請求項13】

如請求項 1 至 4 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 300 mg 至約 800 mg 的固定劑量投予。

【請求項14】

如請求項 13 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 400 mg 至約 500 mg 的固定劑量投予。

【請求項15】

如請求項 14 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予。

【請求項16】

如請求項 1 至 4 及 13 至 15 中任一項之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的固定劑量投予。

【請求項17】

如請求項 16 之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 800 mg 至約 1000 mg 的固定劑量投予。

【請求項18】

如請求項 17 之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

【請求項19】

如請求項 18 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予，並且該 PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

【請求項20】

如請求項 1 至 4 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的固定劑量投予。

【請求項21】

如請求項 20 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 800 mg 至約 900 mg 的固定劑量投予。

【請求項22】

如請求項 21 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 840 mg 的固定劑量投予。

【請求項23】

如請求項 1 至 4 及 20 至 22 中任一項之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的固定劑量投予。

【請求項24】

如請求項 23 之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1600 mg 至約 1800 mg 的固定劑量投予。

【請求項25】

如請求項 24 之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

【請求項26】

如請求項 25 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 840 mg 的固定劑量投予，並且該 PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

【請求項27】

如請求項 1 至 26 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含以下高度變異區 (HVR)：

HVR-H1 序列，其包含 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

HVR-H2 序列，其包含 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

HVR-H3 序列，其包含 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

HVR-L1 序列，其包含 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

HVR-L2 序列，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；

及

HVR-L3 序列，其包含 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。

【請求項28】

如請求項 27 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈變異區骨架區 (FR)：

FR-L1，其包含 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7) 之胺基酸序列；

FR-L2，其包含 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8) 之胺基酸序列；

FR-L3，其包含 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；及

FR-L4，其包含 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列。

【請求項29】

如請求項 27 或 28 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈變異區 FR：

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

FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項30】

如請求項 29 之方法，其中，X_1 為 E。

【請求項31】

如請求項 29 之方法，其中，X_1 為 Q。

【請求項32】

如請求項 27 至 31 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：

(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；

(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或

(c) 如 (a) 中之 VH 結構域及如 (b) 中之 VL 結構域。

【請求項33】

如請求項 1 至 32 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：

(a) VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及

(b) VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。

【請求項34】

如請求項 1 至 33 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體為單株抗體。

【請求項35】

如請求項 34 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體為人抗體。

【請求項36】

如請求項 1 至 35 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體

為全長抗體。

【請求項37】

如請求項 1 至 30 及 32 至 36 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗(tiragolumab)。

【請求項38】

如請求項 1 至 35 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體為結合 TIGIT 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變異片段 (scFv) 及 $(Fab')_2$ 片段。

【請求項39】

如請求項 1 至 38 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體。

【請求項40】

如請求項 39 之方法，其中，該 IgG 類抗體為 IgG1 亞類抗體。

【請求項41】

如請求項 1 至 40 中任一項之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑或 PD-1 結合拮抗劑。

【請求項42】

如請求項 41 之方法，其中，該 PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 拮抗劑抗體。

【請求項43】

如請求項 1 至 42 中任一項之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體為阿托珠單抗 (atezolizumab，MPDL3280A)、MSB0010718C、MDX-1105 或 MEDI4736。

【請求項44】

如請求項 43 之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體為阿托珠單抗。

【請求項45】

如請求項 41 之方法，其中，該 PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 拮抗劑抗體。

【請求項46】

如請求項 45 之方法，其中，該抗 PD-1 拮抗劑抗體為納武利尤單抗(nivolumab，MDX-1106)、帕博利珠單抗 (pembrolizumab，MK-3475)或 AMP-224。

【請求項47】

如請求項 1 至 42 中任一項之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含以下 HVR：

HVR-H1 序列，其包含 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列；

HVR-H2 序列，其包含 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列；

HVR-H3 序列，其包含 RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列；

HVR-L1 序列，其包含 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23) 之胺基酸序列；

HVR-L2 序列，其包含 SASFLYS (SEQ ID NO: 24) 之胺基酸序列；及

HVR-L3 序列，其包含 QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25) 之胺基酸序列。

【請求項48】

如請求項 47 之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：

(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；

(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或

(c) 如 (a) 中之 VH 結構域及如 (b) 中之 VL 結構域。

【請求項49】

如請求項 1 至 48 中任一項之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：

VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列；及

VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。

【請求項50】

如請求項 47 至 49 中任一項之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體為單株抗體。

【請求項51】

如請求項 50 之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體為人源化抗體。

【請求項52】

如請求項 50 或 51 之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體為全長抗體。

【請求項53】

如請求項 47 至 51 中任一項之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體為結合 PD-L1 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變異片段 (scFv) 及 $(Fab')_2$ 片段。

【請求項54】

如請求項 47 至 53 中任一項之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體。

【請求項55】

如請求項 54 之方法，其中，該 IgG 類抗體為 IgG1 亞類抗體。

【請求項56】

如請求項 1 至 55 中任一項之方法，其中，該方法包含於該一個或多個給藥週期中之各者的大約第 1 天將該抗 TIGIT 拮抗劑抗體及該 PD-1 軸結合拮抗劑投予該受試者或受試者群體。

【請求項57】

如請求項 1 至 56 中任一項之方法，其中，該方法包含於投予該抗 TIGIT 拮抗劑抗體之前將該 PD-1 軸結合拮抗劑投予該受試者或受試者群體。

【請求項58】

如請求項 57 之方法，其中，該方法包含投予該 PD-1 軸結合拮抗劑後的第一觀察期及投予該抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第二觀察期。

【請求項59】

如請求項 58 之方法，其中，該第一觀察期及該第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

【請求項60】

如請求項 1 至 56 中任一項之方法，其中，該方法包含於投予該 PD-1 軸結合拮抗劑之前將該抗 TIGIT 拮抗劑抗體投予該受試者或受試者群體。

【請求項61】

如請求項 60 之方法，其中，該方法包含投予該抗 TIGIT 拮抗劑抗體

後的第一觀察期及投予該 PD-1 軸結合拮抗劑後的第二觀察期。

【請求項62】

如請求項 61 之方法，其中，該第一觀察期及該第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

【請求項63】

如請求項 1 至 56 中任一項之方法，其中，該方法包含將該抗 TIGIT 拮抗劑抗體及該 PD-1 軸結合拮抗劑同時投予該受試者或受試者群體。

【請求項64】

如請求項 1 至 63 中任一項之方法，其中，該方法包含將該抗 TIGIT 拮抗劑抗體及該 PD-1 軸結合拮抗劑靜脈內投予該受試者或受試者群體。

【請求項65】

如請求項 64 之方法，其中，該方法包含藉由在 60 ± 10 分鐘內靜脈內輸注而將該抗 TIGIT 拮抗劑抗體投予該受試者或受試者群體。

【請求項66】

如請求項 64 或 65 之方法，其中，該方法包含藉由在 60 ± 15 分鐘內靜脈內輸注而將該 PD-1 軸結合拮抗劑投予該受試者或受試者群體。

【請求項67】

如請求項 1 至 66 中任一項之方法，其中，獲自該受試者或受試者群體之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有可偵檢的 PD-L1 表現量。

【請求項68】

如請求項 67 之方法，其中，該可偵檢的 PD-L1 表現量為可偵檢的 PD-L1 蛋白質表現量。

【請求項69】

如請求項 68 之方法，其中，該可偵檢的 PD-L1 蛋白質表現量已藉

由免疫組織化學 (IHC) 檢定法確定。

【請求項70】

如請求項 69 之方法，其中，該 IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263、22C3、SP142 或 28-8。

【請求項71】

如請求項 70 之方法，其中，該 IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263。

【請求項72】

如請求項 71 之方法，其中，該 IHC 檢定法為 Ventana SP263 IHC 檢定法。

【請求項73】

如請求項 72 之方法，其中，該 ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 1% 的腫瘤及腫瘤相關免疫細胞 (TIC) 評分。

【請求項74】

如請求項 73 之方法，其中，該 TIC 評分大於或等於 10%。

【請求項75】

如請求項 72 或 73 之方法，其中，該 ESCC 腫瘤樣本已確定具有小於 10% 的 TIC 評分。

【請求項76】

如請求項 74 之方法，其中，該 TIC 評分大於或等於 10% 且小於 50%。

【請求項77】

如請求項 70 之方法，其中，該 IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 22C3。

【請求項78】

如請求項 77 之方法，其中，該 IHC 檢定法為 pharmDx 22C3 IHC 檢定法。

【請求項79】

如請求項 78 之方法，其中，該 ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10 之綜合陽性評分 (CPS)。

【請求項80】

如請求項 70 之方法，其中，該 IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP142。

【請求項81】

如請求項 80 之方法，其中，該 IHC 檢定法為 Ventana SP142 IHC 檢定法。

【請求項82】

如請求項 70 之方法，其中，該 IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 28-8。

【請求項83】

如請求項 82 之方法，其中，該 IHC 檢定法為 pharmDx 28-8 IHC 檢定法。

【請求項84】

如請求項 67 之方法，其中，該可偵檢的 PD-L1 表現量為可偵檢的 PD-L1 核酸表現量。

【請求項85】

如請求項 84 之方法，其中，該可偵檢的 PD-L1 核酸表現量已藉由 RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多重 qPCR 或 RT-qPCR、微陣列分析、

SAGE、MassARRAY 技術、ISH、或其組合來確定。

【請求項86】

如請求項 1 至 85 中任一項之方法，其中，該 ESCC 為局部晚期 ESCC。

【請求項87】

如請求項 1 至 86 中任一項之方法，其中，該 ESCC 為無法手術切除之 ESCC。

【請求項88】

如請求項 1 至 87 中任一項之方法，其中，該 ESCC 為復發性或轉移性 ESCC。

【請求項89】

如請求項 1 至 88 中任一項之方法，其中，該 ESCC 包含頸部食道腫瘤。

【請求項90】

如請求項 1 至 89 中任一項之方法，其中，該 ESCC 為 II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC，視情況，其中，該 IV 期 ESCC 為具有僅鎖骨上淋巴結轉移的 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC。

【請求項91】

如請求項 1 至 90 中任一項之方法，其中，該受試者或受試者群體先前未曾用癌症免疫療法治療過。

【請求項92】

如請求項 1 至 90 中任一項之方法，其中，該受試者或受試者群體已完成針對 ESCC 之先前癌症免疫療法。

【請求項93】

如請求項 1 至 92 中任一項之方法，其中，該治療與使用該 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用該抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得該受試者或受試者群體的疾病無惡化存活期 (PFS) 增加。

【請求項94】

如請求項 1 至 93 中任一項之方法，其中，該治療與使用該抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用該 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得該受試者或受試者群體的 PFS 增加。

【請求項95】

如請求項 1 至 94 中任一項之方法，其中，該治療與不使用該抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用該 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得該受試者或受試者群體的 PFS 增加。

【請求項96】

如請求項 95 之方法，其中，該治療將該受試者或受試者群體的 PFS 延長至少約 4 個月或約 8 個月。

【請求項97】

如請求項 95 之方法，其中，該治療使得該受試者群體的中位 PFS 為約 15 個月至約 23 個月。

【請求項98】

如請求項 1 至 97 中任一項之方法，其中，該治療與使用該 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用該抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得該受試者或受試者群體的總存活期 (OS) 增加。

【請求項99】

如請求項 1 至 97 中任一項之方法，其中，該治療與使用該抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用該 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得該受試者或

受試者群體的 OS 增加。

【請求項100】

如請求項 1 至 97 中任一項之方法，其中，該治療與不使用該抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用該 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得該受試者或受試者群體的 OS 增加。

【請求項101】

如請求項 100 之方法，其中，該治療將該受試者或受試者群體的 OS 延長至少約 7 個月或約 12 個月。

【請求項102】

如請求項 100 之方法，其中，該治療使得該受試者群體的中位 OS 為約 24 個月至約 36 個月。

【請求項103】

如請求項 1 至 102 中任一項之方法，其中，該治療與使用該 PD-1 軸結合拮抗劑而不使用該抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得該受試者或受試者群體的客觀緩解持續時間 (DOR) 增加。

【請求項104】

如請求項 1 至 102 中任一項之方法，其中，該治療與使用該抗 TIGIT 拮抗劑抗體而不使用該 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得該受試者或受試者群體的 DOR 增加。

【請求項105】

如請求項 1 至 102 中任一項之方法，其中，該治療與不使用該抗 TIGIT 拮抗劑抗體且不使用該 PD-1 軸結合拮抗劑之治療相比，使得該受試者或受試者群體的 DOR 增加。

【請求項106】

如請求項 1 至 105 中任一項之方法，其中，該治療產生完全緩解或部分緩解。

【請求項107】

如請求項 1 至 106 中任一項之方法，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予至少五個給藥週期。

【請求項108】

如請求項 107 之方法，其中，該方法包含向該受試者或受試者群體投予 17 個給藥週期。

【請求項109】

一種用於治療患有 ESCC 的受試者的方法，該方法包含向該受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的替拉哥侖單抗及固定劑量為每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的阿托珠單抗，其中，該受試者先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療。

【請求項110】

如請求項 109 之方法，其中，該替拉哥侖單抗以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，並且該阿托珠單抗以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予。

【請求項111】

一種用於治療患有 ESCC 的受試者的方法，該方法包含向該受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每兩週約 300 mg 至約 800 mg 的替拉哥侖單抗及固定劑量為每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的阿托珠單抗，其中，該受試者先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療。

【請求項112】

如請求項 111 之方法，其中，該替拉哥侖單抗以每兩週約 420 mg 的

固定劑量投予，並且該阿托珠單抗以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

【請求項113】

一種用於治療患有 ESCC 的受試者的方法，該方法包含向該受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的替拉哥侖單抗及固定劑量為每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的阿托珠單抗，其中，該受試者先前接受過針對 ESCC 之決定性化學放射治療。

【請求項114】

如請求項 113 之方法，其中，該替拉哥侖單抗以每四週約 840 mg 的固定劑量投予，並且該阿托珠單抗以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

【請求項115】

如請求項 109 至 114 中任一項之方法，其中，於該一個或多個給藥週期期間，不向該受試者投予化學療法。

【請求項116】

如請求項 109 至 115 中任一項之方法，其中，獲自該受試者之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10% 的 TIC 評分，如已使用抗 PD-L1 抗體 SP263 之 IHC 檢定法所確定。

【請求項117】

如請求項 109 至 116 中任一項之方法，其中，獲自該受試者之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有小於 10% 的 TIC 評分，如已使用抗 PD-L1 抗體 SP263 之 IHC 檢定法所確定。

【請求項118】

如請求項 109 至 117 中任一項之方法，其中，該 ESCC 為局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、無法手術切除之局部晚期 ESCC、復發

性或轉移性 ESCC 或包含頸部食道腫瘤之 ESCC。

【請求項119】

如請求項 109 至 118 中任一項之方法，其中，該 ESCC 為 II 期 ESCC、III 期 ESCC 或 IV 期 ESCC。

【請求項120】

如請求項 119 之方法，其中，該 IV 期 ESCC 為具有僅鎖骨上淋巴結轉移的 IVA 期 ESCC 或 IVB 期 ESCC。

【請求項121】

如請求項 109 至 120 中任一項之方法，其中，該方法包含向該受試者投予 17 個給藥週期。

【請求項122】

如請求項 1 至 121 中任一項之方法，其中，該受試者為人。

【請求項123】

一種套組，其包含用於與 PD-1 軸結合拮抗劑聯合使用之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，用於根據請求項 1 至 108 中任一項之方法治療患有 ESCC 的受試者。

【請求項124】

如請求項 123 之套組，其中，該套組進一步包含 PD-1 軸結合拮抗劑。

【請求項125】

一種套組，其包含用於與抗 TIGIT 拮抗劑抗體聯合使用之 PD-1 軸結合拮抗劑，用於根據請求項 1 至 108 中任一項之方法治療患有 ESCC 的受試者。

【請求項126】

如請求項 125 之套組，其中，該套組進一步包含抗 TIGIT 拮抗劑抗體。

【請求項127】

如請求項 123 至 126 中任一項之套組，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗，並且該 PD-1 軸結合拮抗劑為阿托珠單抗。

【請求項128】

一種用於在治療患有 ESCC 之受試者的方法中使用的抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑，其中，該方法係根據如請求項 1 至 108 中任一項。

【請求項129】

一種抗 TIGIT 拮抗劑抗體於製造用於與 PD-1 軸結合拮抗劑聯合治療患有 ESCC 之受試者的藥物中之用途，其中，該治療係根據如請求項 1 至 108 中任一項之方法。

【請求項130】

一種 PD-1 軸結合拮抗劑於製造用於與抗 TIGIT 拮抗劑抗體聯合治療患有 ESCC 之受試者的藥物中之用途，其中，該治療係根據如請求項 1 至 108 中任一項之方法。

【請求項131】

如請求項 129 或 130 之用途，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體與該 PD-1 軸結合拮抗劑分別配製。

【請求項132】

如請求項 129 或 130 之用途，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體與該 PD-1 軸結合拮抗劑一起配製。

【請求項133】

一種用於用一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑治療受試者或受試者群體的方法，其中，該受試者或受試者群體未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。

【請求項134】

一種用於治療不適合手術的患有晚期 ESCC 之受試者或受試者群體的方法，該方法包含向該受試者或受試者群體投予一個或多個給藥週期的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑。

【請求項135】

如請求項 134 之方法，其中，該受試者或受試者群體未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。

【請求項136】

如請求項 133 至 135 中任一項之方法，其中，該受試者或受試者群體未接受過針對非晚期 ESCC 之先前全身性治療。

【請求項137】

如請求項 133 至 135 中任一項之方法，其中，該受試者或受試者群體已接受過針對非晚期 ESCC 之先前治療，其中，該針對非晚期 ESCC 之先前治療於診斷為該晚期 ESCC 之前至少六個月完成。

【請求項138】

如請求項 137 之方法，其中，該針對非晚期 ESCC 之先前治療包含化學放射療法或化學療法。

【請求項139】

如請求項 138 之方法，其中，該化學放射療法或化學療法以根治性目的或於輔助或新輔助情況下投予。

【請求項140】

如請求項 133 至 139 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的固定劑量投予。

【請求項141】

如請求項 140 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 30 mg 至約 800 mg 的固定劑量投予。

【請求項142】

如請求項 141 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 600 mg 的固定劑量投予。

【請求項143】

如請求項 133 至 142 中任一項之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的固定劑量投予。

【請求項144】

如請求項 143 之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 800 mg 至約 1400 mg 的固定劑量投予。

【請求項145】

如請求項 144 之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予。

【請求項146】

如請求項 133 至 145 中任一項之方法，其中，該紫杉烷以每三週約 100-250 mg/m^2 的劑量投予。

【請求項147】

如請求項 146 之方法，其中，該紫杉烷以每三週 150-200 mg/m^2 的劑量投予。

【請求項148】

如請求項 147 之方法，其中，該紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予。

【請求項149】

如請求項 133 至 148 中任一項之方法，其中，該鉑劑以每三週約 20-200 mg/m^2 的劑量投予。

【請求項150】

如請求項 149 之方法，其中，該鉑劑以每三週約 40-120 mg/m^2 的劑量投予。

【請求項151】

如請求項 150 之方法，其中，該鉑劑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予。

【請求項152】

如請求項 151 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予，該紫杉烷以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予，並且該鉑劑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予。

【請求項153】

如請求項 133 至 152 中任一項之方法，其中，該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天。

【請求項154】

如請求項 133 至 153 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、該紫杉烷及該鉑劑於 4 至 8 個誘導期給藥週期中之各者中投予。

【請求項155】

如請求項 154 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、該紫杉烷及該鉑劑於六個誘導期給藥週期中之各者中投予。

【請求項156】

如請求項 154 或 155 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體及該 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於該誘導期給藥週期後的一個或多個維持階段給藥週期中投予。

【請求項157】

如請求項 156 之方法，其中，於一個或多個維持階段給藥週期中之各者中省略該紫杉烷及該鉑劑。

【請求項158】

如請求項 154 至 157 中任一項之方法，其中，該誘導期給藥週期及/或該一個或多個維持階段給藥週期中之各者的長度為 21 天。

【請求項159】

如請求項 133 至 139 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 300 mg 至約 800 mg 的固定劑量投予。

【請求項160】

如請求項 159 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 400 mg 至約 500 mg 的固定劑量投予。

【請求項161】

如請求項 160 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予。

【請求項162】

如請求項 133 至 139 及 159 至 161 中任一項之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的固定劑量投予。

【請求項163】

如請求項 162 之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 800 mg 至約 1000 mg 的固定劑量投予。

【請求項164】

如請求項 163 之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

【請求項165】

如請求項 164 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予，並且該 PD-1 軸結合拮抗劑以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

【請求項166】

如請求項 159 至 165 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體及該 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於一個或多個維持階段給藥週期中投予，其中，該一個或多個維持階段給藥週期中之各者均省略該紫杉烷及該鉑劑。

【請求項167】

如請求項 133 至 139 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的固定劑量投予。

【請求項168】

如請求項 167 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 800 mg 至約 900 mg 的固定劑量投予。

【請求項169】

如請求項 168 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 840 mg 的固定劑量投予。

【請求項170】

如請求項 133 至 139 及 167 至 169 中任一項之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的固定劑量投予。

【請求項171】

如請求項 170 之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1600 mg 至約 1800 mg 的固定劑量投予。

【請求項172】

如請求項 171 之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

【請求項173】

如請求項 172 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體以每四週約 840 mg 的固定劑量投予，並且該 PD-1 軸結合拮抗劑以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

【請求項174】

如請求項 167 至 173 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體及該 PD-1 軸結合拮抗劑進一步於一個或多個維持階段給藥週期中投予，其中，該一個或多個維持階段給藥週期中之各者均省略該紫杉烷及該鉑劑。

【請求項175】

如請求項 159 至 174 中任一項之方法，其中，該紫杉烷每週一次、每兩週一次、每三週一次、每三週兩次、每四週一次、每四週兩次、或每四週三次投予。

【請求項176】

如請求項 159 至 175 中任一項之方法，其中，該鉑劑每週一次、每

兩週一次、每三週一次、每三週兩次、每四週一次、每四週兩次、或每四週三次投予。

【請求項177】

如請求項 133 至 176 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含以下高度變異區 (HVR)：

HVR-H1 序列，其包含 SNSAAWN (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

HVR-H2 序列，其包含 KTYYRFKWYSDYAVSVKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

HVR-H3 序列，其包含 ESTTYDLLAGPFDY (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

HVR-L1 序列，其包含 KSSQTVLYSSNNKKYLA (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

HVR-L2 序列，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

HVR-L3 序列，其包含 QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。

【請求項178】

如請求項 177 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下輕鏈變異區骨架區 (FR)：

FR-L1，其包含 DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO: 7) 之胺基酸序列；

FR-L2，其包含 WYQQKPGQPPNLLIY (SEQ ID NO: 8) 之胺基酸序列；

FR-L3，其包含 GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC

(SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；及

FR-L4，其包含 FGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列。

【請求項179】

如請求項 177 或 178 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體進一步包含以下重鏈變異區 FR：

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

FR-H2，其包含 WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

FR-H3，其包含 RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

FR-H4，其包含 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項180】

如請求項 179 之方法，其中，X_1 為 E。

【請求項181】

如請求項 179 之方法，其中，X_1 為 Q。

【請求項182】

如請求項 177 至 181 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：

(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；

(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或

(c) 如 (a) 中之 VH 結構域及如 (b) 中之 VL 結構域。

【請求項183】

如請求項 133 至 182 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體包含：

(a) VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 17 或 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及

(b) VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列。

【請求項184】

如請求項 133 至 183 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體為單株抗體。

【請求項185】

如請求項 184 之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體為人抗體。

【請求項186】

如請求項 133 至 185 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體為全長抗體。

【請求項187】

如請求項 133 至 180 及 182 至 186 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗。

【請求項188】

如請求項 133 至 185 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體為結合 TIGIT 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變異片段 (scFv) 及 $(Fab')_2$ 片段。

【請求項189】

如請求項 133 至 188 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體。

【請求項190】

如請求項 189 之方法，其中，該 IgG 類抗體為 IgG1 亞類抗體。

【請求項191】

如請求項 133 至 190 中任一項之方法，其中，該 PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑或 PD-1 結合拮抗劑。

【請求項192】

如請求項 191 之方法，其中，該 PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 拮抗劑抗體。

【請求項193】

如請求項 133 至 192 中任一項之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體為阿托珠單抗 (MPDL3280A)、MSB0010718C、MDX-1105 或 MEDI4736。

【請求項194】

如請求項 193 之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體為阿托珠單抗。

【請求項195】

如請求項 191 之方法，其中，該 PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 拮抗劑抗體。

【請求項196】

如請求項 195 之方法，其中，該抗 PD-1 拮抗劑抗體為納武利尤單抗 (MDX-1106)、帕博利珠單抗 (MK-3475) 或 AMP-224。

【請求項197】

如請求項 133 至 192 中任一項之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含以下 HVR：

HVR-H1 序列，其包含 GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 20) 之胺基酸序列；

HVR-H2 序列，其包含 AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 21) 之胺基酸序列；

HVR-H3 序列，其包含 RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列；

HVR-L1 序列，其包含 RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 23) 之胺基酸序列；

HVR-L2 序列，其包含 SASFLYS (SEQ ID NO: 24) 之胺基酸序列；及

HVR-L3 序列，其包含 QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 25) 之胺基酸序列。

【請求項198】

如請求項 197 之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：

(a) 重鏈變異 (VH) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；

(b) 輕鏈變異 (VL) 結構域，其包含與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；或

(c) 如 (a) 中之 VH 結構域及如 (b) 中之 VL 結構域。

【請求項199】

如請求項 133 至 198 中任一項之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體包含：

VH 結構域，其包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列；及

VL 結構域，其包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列。

【請求項200】

如請求項 197 至 199 中任一項之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體為單株抗體。

【請求項201】

如請求項 200 之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體為人源化抗體。

【請求項202】

如請求項 200 或 201 之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體為全長抗體。

【請求項203】

如請求項 197 至 201 中任一項之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體為結合 PD-L1 之抗體片段，該抗體片段選自由下列所組成之群組：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈變異片段 (scFv) 及 $(Fab')_2$ 片段。

【請求項204】

如請求項 197 至 201 中任一項之方法，其中，該抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 IgG 類抗體。

【請求項205】

如請求項 204 之方法，其中，該 IgG 類抗體為 IgG1 亞類抗體。

【請求項206】

如請求項 133 至 205 中任一項之方法，其中，該紫杉烷為紫杉醇(paclitaxel)或白蛋白結合型紫杉醇(nab-paclitaxel)。

【請求項207】

如請求項 206 之方法，其中，該紫杉烷為紫杉醇。

【請求項208】

如請求項 133 至 207 中任一項之方法，其中，該鉑劑為順鉑(cisplatin)或卡鉑(carboplatin)。

【請求項209】

如請求項 208 之方法，其中，該鉑劑為順鉑。

【請求項210】

如請求項 133 至 209 中任一項之方法，其中，該方法包含於投予該抗 TIGIT 拮抗劑抗體之前將該 PD-1 軸結合拮抗劑投予該受試者或受試者群體。

【請求項211】

如請求項 210 之方法，其中，該方法包含投予該 PD-1 軸結合拮抗劑後的第一觀察期及投予該抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第二觀察期。

【請求項212】

如請求項 211 之方法，其中，該第一觀察期及該第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

【請求項213】

如請求項 133 至 209 中任一項之方法，其中，該方法包含於投予該 PD-1 軸結合拮抗劑之前將該抗 TIGIT 拮抗劑抗體投予該受試者或受試者群體。

【請求項214】

如請求項 213 之方法，其中，該方法包含投予該抗 TIGIT 拮抗劑抗體後的第一觀察期及投予該 PD-1 軸結合拮抗劑後的第二觀察期。

【請求項215】

如請求項 214 之方法，其中，該第一觀察期及該第二觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

【請求項216】

如請求項 133 至 209 中任一項之方法，其中，該方法包含將該抗 TIGIT 拮抗劑抗體及該 PD-1 軸結合拮抗劑同時投予該受試者或受試者群體。

【請求項217】

如請求項 133 至 216 中任一項之方法，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體及該 PD-1 軸結合拮抗劑於該紫杉烷及/或該鉑劑之前投予。

【請求項218】

如請求項 217 之方法，其中，該方法包含於該鉑劑之前將該紫杉烷投予該受試者或受試者群體。

【請求項219】

如請求項 218 之方法，其中，該方法包含投予該紫杉烷後的第三觀察期及投予該鉑劑後的第四觀察期。

【請求項220】

如請求項 219 之方法，其中，該第三觀察期及該第四觀察期的長度各自介於約 30 分鐘至約 60 分鐘之間。

【請求項221】

如請求項 133 至 220 中任一項之方法，其中，該方法包含將該抗 TIGIT 拮抗劑抗體、該 PD-1 軸結合拮抗劑、該紫杉烷及該鉑劑靜脈內投予該受試者或受試者群體。

【請求項222】

如請求項 221 之方法，其中，該方法包含藉由在 60 ± 10 分鐘內靜脈內輸注而將該抗 TIGIT 拮抗劑抗體投予該受試者或受試者群體。

【請求項223】

如請求項 221 或 222 之方法，其中，該方法包含藉由在 60 ± 15 分鐘內靜脈內輸注而將該 PD-1 軸結合拮抗劑投予該受試者或受試者群體。

【請求項224】

如請求項 221 至 223 中任一項之方法，其中，該方法包含藉由在 3 小時 ± 30 分鐘內靜脈內輸注而將該紫杉烷投予該受試者或受試者群體。

【請求項225】

如請求項 221 至 224 中任一項之方法，其中，該方法包含藉由在 1 至 4 小時內靜脈內輸注而將該鉑劑投予該受試者或受試者群體。

【請求項226】

如請求項 133 至 225 中任一項之方法，其中，獲自該受試者或受試者群體之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有可偵檢的 PD-L1 表現量。

【請求項227】

如請求項 226 之方法，其中，該可偵檢的 PD-L1 表現量為可偵檢的 PD-L1 蛋白質表現量。

【請求項228】

如請求項 227 之方法，其中，該可偵檢的 PD-L1 蛋白質表現量已藉由免疫組織化學 (IHC) 檢定法確定。

【請求項229】

如請求項 228 之方法，其中，該 IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263、22C3、SP142 或 28-8。

【請求項230】

如請求項 229 之方法，其中，該 IHC 檢定法使用抗 PD-L1 抗體 SP263。

【請求項231】

如請求項 230 之方法，其中，該 IHC 檢定法為 Ventana SP263 伴隨診斷 (CDx) 檢定法。

【請求項232】

如請求項 231 之方法，其中，該 ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 1% 的腫瘤及腫瘤相關免疫細胞 (TIC) 評分。

【請求項233】

如請求項 232 之方法，其中，該 TIC 評分大於或等於 10%。

【請求項234】

如請求項 231 或 232 之方法，其中，該 ESCC 腫瘤樣本已確定具有小於 10% 的 TIC 評分。

【請求項235】

如請求項 233 之方法，其中，該 TIC 評分大於或等於 10% 且小於 50%。

【請求項236】

如請求項 229 之方法，其中，該 IHC 檢定法使用該抗 PD-L1 抗體 22C3。

【請求項237】

如請求項 236 之方法，其中，該 IHC 檢定法為該 pharmDx 22C3 IHC 檢定法。

【請求項238】

如請求項 237 之方法，其中，該 ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10 之綜合陽性評分 (CPS)。

【請求項239】

如請求項 229 之方法，其中，該 IHC 檢定法使用該抗 PD-L1 抗體

SP142。

【請求項240】

如請求項 239 之方法，其中，該 IHC 檢定法為該 Ventana SP142 IHC 檢定法。

【請求項241】

如請求項 229 之方法，其中，該 IHC 檢定法使用該抗 PD-L1 抗體 28-8。

【請求項242】

如請求項 241 之方法，其中，該 IHC 檢定法為該 pharmDx 28-8 IHC 檢定法。

【請求項243】

如請求項 226 之方法，其中，該可偵檢的 PD-L1 表現量為可偵檢的 PD-L1 核酸表現量。

【請求項244】

如請求項 243 之方法，其中，該可偵檢的 PD-L1 核酸表現量已藉由 RNA-seq、RT-qPCR、qPCR、多重 qPCR 或 RT-qPCR、微陣列分析、SAGE、MassARRAY 技術、ISH、或其組合來確定。

【請求項245】

如請求項 133 至 244 中任一項之方法，其中，該晚期 ESCC 為局部晚期 ESCC。

【請求項246】

如請求項 133 至 245 中任一項之方法，其中，該晚期 ESCC 為復發性或轉移性 ESCC。

【請求項247】

如請求項 133 至 246 中任一項之方法，其中，該晚期 ESCC 為無法手術切除之 ESCC。

【請求項248】

如請求項 133 至 247 中任一項之方法，其中，該治療使得疾病無惡化存活期 (PFS) 為約 8 個月或更久。

【請求項249】

如請求項 133 至 248 中任一項之方法，其中，該治療與使用該紫杉烷及該鉑劑而不使用該 PD-1 軸結合拮抗劑及該抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得該受試者或受試者群體的 PFS 增加。

【請求項250】

如請求項 249 之方法，其中，該治療將該受試者或受試者群體的 PFS 延長至少約 2 個月或約 4 個月。

【請求項251】

如請求項 249 之方法，其中，該治療使得該受試者群體的中位 PFS 為約 6 個月至約 10 個月。

【請求項252】

如請求項 133 至 251 中任一項之方法，其中，該治療使得總存活期 (OS) 為約 18 個月或更久。

【請求項253】

如請求項 133 至 252 中任一項之方法，其中，該治療與使用該紫杉烷及該鉑劑而不使用該 PD-1 軸結合拮抗劑及該抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得該受試者或受試者群體的 OS 增加。

【請求項254】

如請求項 249 之方法，其中，該治療將該受試者或受試者群體的 OS

延長至少約 4 個月或約 6 個月。

【請求項255】

如請求項 249 之方法，其中，該治療使得該受試者群體的中位 OS 為約 14 個月至約 20 個月。

【請求項256】

如請求項 133 至 255 中任一項之方法，其中，該治療與使用該紫杉烷及該鉑劑而不使用該 PD-1 軸結合拮抗劑及該抗 TIGIT 拮抗劑抗體之治療相比，使得該受試者或受試者群體的客觀緩解持續時間 (DOR) 增加。

【請求項257】

如請求項 133 至 256 中任一項之方法，其中，該治療產生完全緩解或部分緩解。

【請求項258】

一種用於治療患有晚期 ESCC 之受試者的方法，該方法包含向該受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週約 100-250 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週約 20-200 mg/m^2 的順鉑，其中，該受試者未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。

【請求項259】

如請求項 258 之方法，其中，該替拉哥侖單抗以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，該阿托珠單抗以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予，紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予，並且順鉑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予。

【請求項260】

一種用於治療患有晚期 ESCC 的受試者的方法，該方法包含向該受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每兩週約 300 mg 至約 800 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每兩週約 200 mg 至約 1200 mg 的阿托珠單抗、紫杉醇及順鉑，其中，該受試者未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。

【請求項261】

如請求項 260 之方法，其中，該替拉哥侖單抗以每兩週約 420 mg 的固定劑量投予，並且該阿托珠單抗以每兩週約 840 mg 的固定劑量投予。

【請求項262】

一種用於治療患有晚期 ESCC 的受試者的方法，該方法包含向受試者投予一個或多個給藥週期的固定劑量為每四週約 700 mg 至約 1000 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每四週約 400 mg 至約 2000 mg 的阿托珠單抗、紫杉醇及順鉑，其中，該受試者未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。

【請求項263】

如請求項 262 之方法，其中，該替拉哥侖單抗以每四週約 840 mg 的固定劑量投予，並且該阿托珠單抗以每四週約 1680 mg 的固定劑量投予。

【請求項264】

一種用於治療患有晚期 ESCC 之受試者的方法，該方法包含向該受試者投予：

(i) 六個誘導期給藥週期的固定劑量為每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的替拉哥侖單抗、固定劑量為每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的阿托珠單抗、劑量為每三週約 100-250 mg/m^2 的紫杉醇及劑量為每三週約 20-200

mg/m^2 的順鉑；以及

(ii) 一個或多個維持階段給藥週期的固定劑量為每三週約 30 mg 至約 1200 mg 的替拉哥侖單抗及固定劑量為每三週約 80 mg 至約 1600 mg 的阿托珠單抗，其中，該紫杉醇及該順鉑於該一個或多個維持階段給藥週期中之各者中省略，

其中，該受試者未接受過針對晚期 ESCC 之先前全身性治療。

【請求項265】

如請求項 264 之方法，其中：

(i) 於該六個誘導期給藥週期中，該替拉哥侖單抗以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，該阿托珠單抗以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予，該紫杉醇以每三週約 175 mg/m^2 的劑量投予，並且該順鉑以每三週約 60-80 mg/m^2 的劑量投予；並且

(ii) 於該一個或多個維持階段給藥週期中，該替拉哥侖單抗以每三週約 600 mg 的固定劑量投予，並且該阿托珠單抗以每三週約 1200 mg 的固定劑量投予。

【請求項266】

如請求項 258 至 265 中任一項之方法，其中，該受試者未接受過針對非晚期 ESCC 之先前治療。

【請求項267】

如請求項 258 至 266 中任一項之方法，其中，該受試者已接受過針對非晚期 ESCC 之先前治療，其中，該針對非晚期 ESCC 之先前治療於診斷為該晚期 ESCC 之前至少六個月完成。

【請求項268】

如請求項 267 之方法，其中，該針對非晚期 ESCC 之先前治療包含

化學放射療法或化學療法。

【請求項269】

如請求項 268 之方法，其中，該化學放射療法或化學療法以根治性目的或於輔助或新輔助情況下投予。

【請求項270】

如請求項 258 至 269 中任一項之方法，其中，獲自該受試者之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有大於或等於 10% 的 TIC 評分，如已使用抗 PD-L1 抗體 SP263 之 IHC 檢定法所確定。

【請求項271】

如請求項 258 至 269 中任一項之方法，其中，獲自該受試者之 ESCC 腫瘤樣本已確定具有小於 10% 的 TIC 評分，如已使用抗 PD-L1 抗體 SP263 之 IHC 檢定法所確定。

【請求項272】

如請求項 258 至 271 中任一項之方法，其中，該晚期 ESCC 為局部晚期 ESCC、無法手術切除之 ESCC、無法手術切除之局部晚期 ESCC、無法手術切除之復發性 ESCC、或復發性或轉移性 ESCC。

【請求項273】

如請求項 133 至 272 中任一項之方法，其中，該受試者為人。

【請求項274】

一種套組，其包含用於與 PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑聯合使用之抗 TIGIT 拮抗劑抗體，用於根據如請求項 133 至 257 中任一項之方法治療患有晚期 ESCC 的受試者。

【請求項275】

如請求項 274 之套組，其中，該套組進一步包含 PD-1 軸結合拮抗

劑。

【請求項276】

一種套組，其包含用於與抗 TIGIT 拮抗劑抗體、紫杉烷及鉑劑聯合使用之 PD-1 軸結合拮抗劑，用於根據如請求項 133 至 257 中任一項之方法治療患有晚期 ESCC 的受試者。

【請求項277】

如請求項 276 之套組，其中，該套組進一步包含該抗 TIGIT 拮抗劑抗體。

【請求項278】

如請求項 274 至 277 中任一項之套組，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體為替拉哥侖單抗，並且該 PD-1 軸結合拮抗劑為阿托珠單抗。

【請求項279】

一種用於在治療患有晚期 ESCC 之受試者的方法中使用的抗 TIGIT 拮抗劑抗體、PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑，其中，該方法係根據如請求項 133 至 257 中任一項。

【請求項280】

一種抗 TIGIT 拮抗劑抗體在製造用於與 PD-1 軸結合拮抗劑、紫杉烷及鉑劑聯合治療患有晚期 ESCC 之受試者的藥物中之用途，其中，該治療係根據如請求項 133 至 257 中任一項之方法。

【請求項281】

一種 PD-1 軸結合拮抗劑在製造用於與抗 TIGIT 拮抗劑抗體、紫杉烷及鉑劑聯合治療患有晚期 ESCC 之受試者的藥物中之用途，其中，該治療係根據如請求項 133 至 257 中任一項之方法。

【請求項282】

如請求項 280 或 281 之用途，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體與該 PD-1 軸結合拮抗劑分別配製。

【請求項283】

如請求項 280 或 281 之用途，其中，該抗 TIGIT 拮抗劑抗體與該 PD-1 軸結合拮抗劑一起配製。

【發明圖式】

無法手術切除之食道鱗狀細胞癌
• PD-L1 全覆蓋
• 僅具有 SCLN 轉移之 II 至 IVA 期及 IVB 期
• 於決定性同步鉑類化學放射療法之後無疾病進展
• ECOG PS 0–1
分層因子：
• 地理區域 (亞洲與世界其他地區)
• PD-L1 表現 (TIC 得分 <10% 與 ≥ 10%)*
• dCRT 之前的疾病階段 (II 期與 III 期與 IV 期)
R 1:1:1
A
B
C
n=750
替拉哥倫單抗 (600 mg) + 阿托珠單抗 (1200 mg) IV Q3W (n = 250)
阿托珠單抗 (1200 mg) + 安慰劑 IV Q3W (n = 250)
安慰劑 + 安慰劑 IV Q3w (n = 250)
1 至 84 天內隨機分組
最後一劑決定性同步化學放射療法之後。
治療，直至發生疾病進展、不可接受之毒性或最多 17 個治療週期

圖 1

食道鱗狀細胞癌
• 無法手術切除之局部晚期、無法手術切除之復發性、或轉移性
• 未進行針對無法手術切除或轉移性疾病的先前全身性治療
R
Atezo + Tira + PC (n=225)
每個 21 天週期的第 1 天：
• 阿托珠單抗 1200 mg
• 替拉哥侖單抗 600 mg
• 紫杉醇 175 mg/m²
• 順鉑 60-80 mg/m²
誘導：第 1 至 6 週期
安慰劑 + PC (n=225)
每個 21 天週期的第 1 天：
• 阿托珠單抗安慰劑
• 替拉哥侖單抗安慰劑
• 紫杉醇 175 mg/m²
• 順鉑 60-80 mg/m²
維持：第 ≥ 7 周期
每個 21 天週期的第 1 天：
• 阿托珠單抗 1200 mg
• 替拉哥侖單抗 600 mg
每個 21 天週期的第 1 天：
• 阿托珠單抗安慰劑
• 替拉哥侖單抗安慰劑
治療，直至發生疾病進展、失去臨床益處或出現無法接受之毒性

圖 2

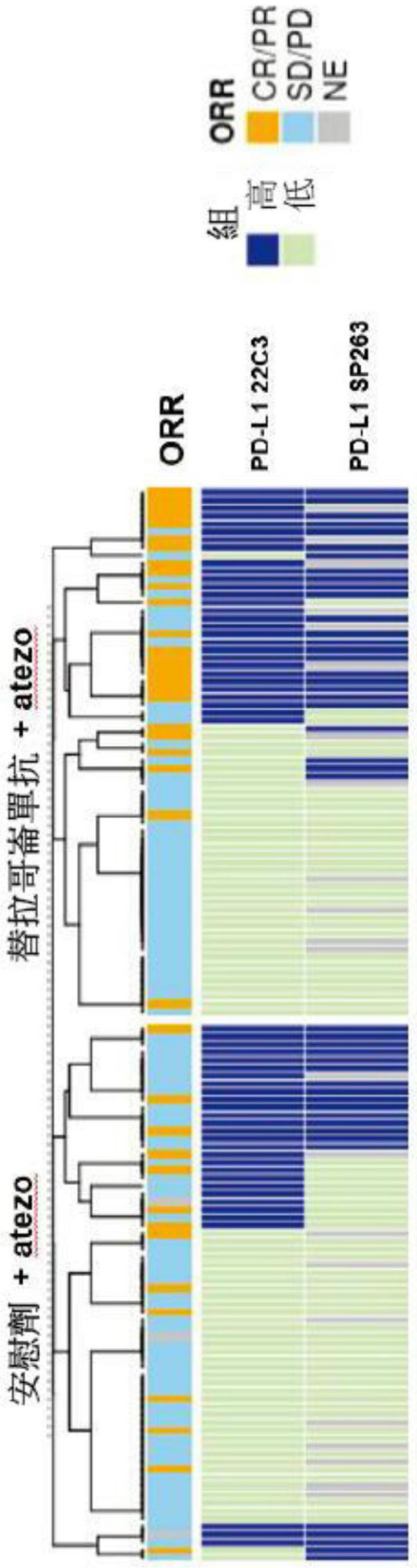

ORR
CR/PR
SD/PD
NE
組
高
低
PD-L1 22C3
PD-L1 SP263
ORR
替拉哥崙單抗 + atezo
安慰劑 + atezo

圖 3

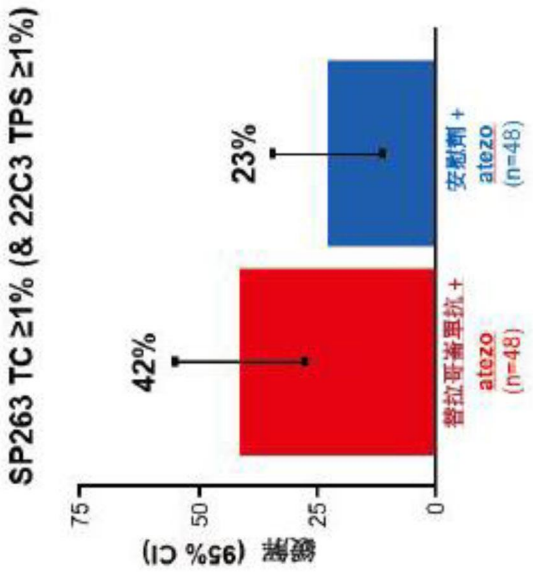

SP263 TC ≥1% (& 22C3 TPS ≥1%)
緩解 (95% CI)
75
50
25
0
42%
23%
碧拉哥崙單抗 + atezo (n=48)
安慰劑 + atezo (n=48)

圖 4B

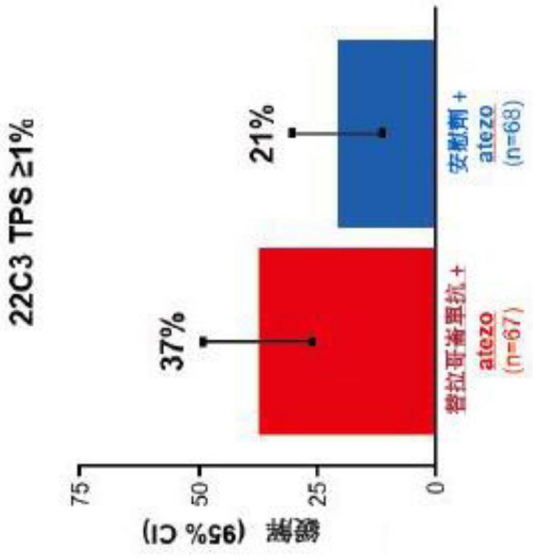

22C3 TPS ≥1%
緩解 (95% CI)
75
50
25
0
37%
21%
碧拉哥崙單抗 + atezo (n=67)
安慰劑 + atezo (n=68)

圖 4A

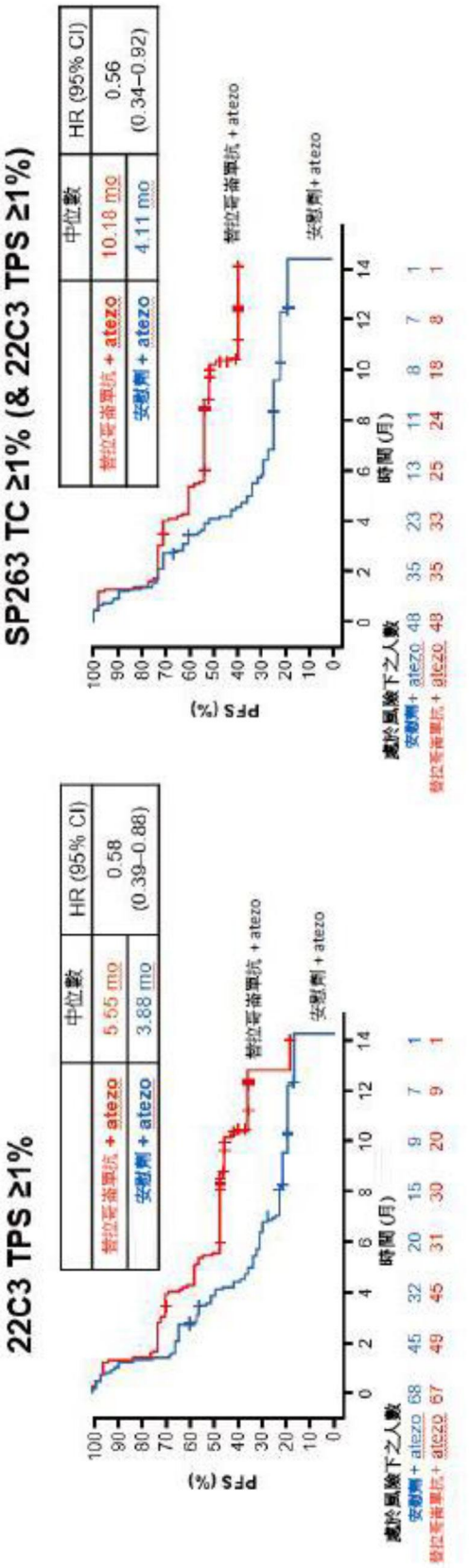

22C3 TPS ≥1%
中位數
HR (95% CI)
替拉奇珠單抗 + atezo
5.55 mo
0.58
安慰劑 + atezo
3.88 mo
(0.39–0.88)
PFS (%)
時間 (月)
處於風險下之人數
安慰劑 + atezo 68 45 32 20 15 9 7 1
替拉奇珠單抗 + atezo 67 49 45 31 30 20 9 1
替拉奇珠單抗 + atezo
安慰劑 + atezo
SP263 TC ≥1% (& 22C3 TPS ≥1%)
中位數
HR (95% CI)
替拉奇珠單抗 + atezo
10.18 mo
0.56
安慰劑 + atezo
4.11 mo
(0.34–0.92)
PFS (%)
時間 (月)
處於風險下之人數
安慰劑 + atezo 48 35 23 13 11 8 7 1
替拉奇珠單抗 + atezo 48 35 33 25 24 18 8 1
替拉奇珠單抗 + atezo
安慰劑 + atezo

圖 5A

圖 5B

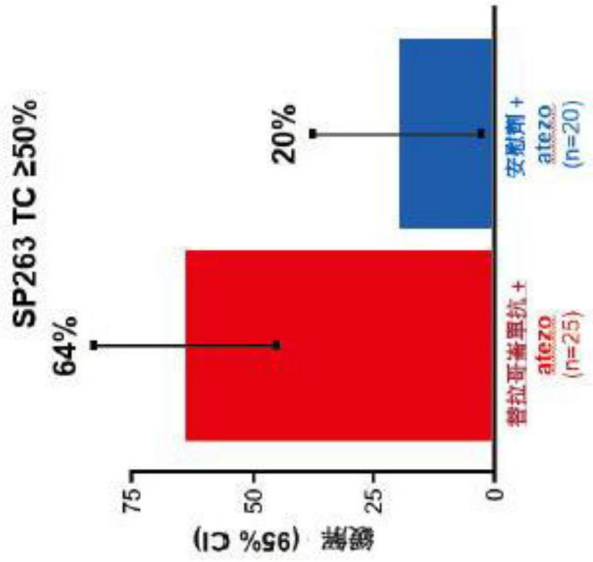

SP263 TC ≥50%
64%
20%
緩解 (95% CI)
75
50
25
0
碧拉哥崙里抗 + atezo (n=25)
安慰劑 + atezo (n=20)

圖 6B

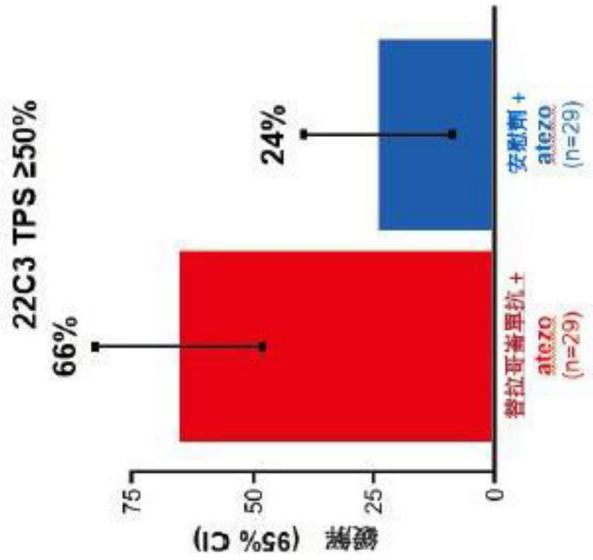

22C3 TPS ≥50%
66%
24%
緩解 (95% CI)
75
50
25
0
碧拉哥崙里抗 + atezo (n=29)
安慰劑 + atezo (n=29)

圖 6A

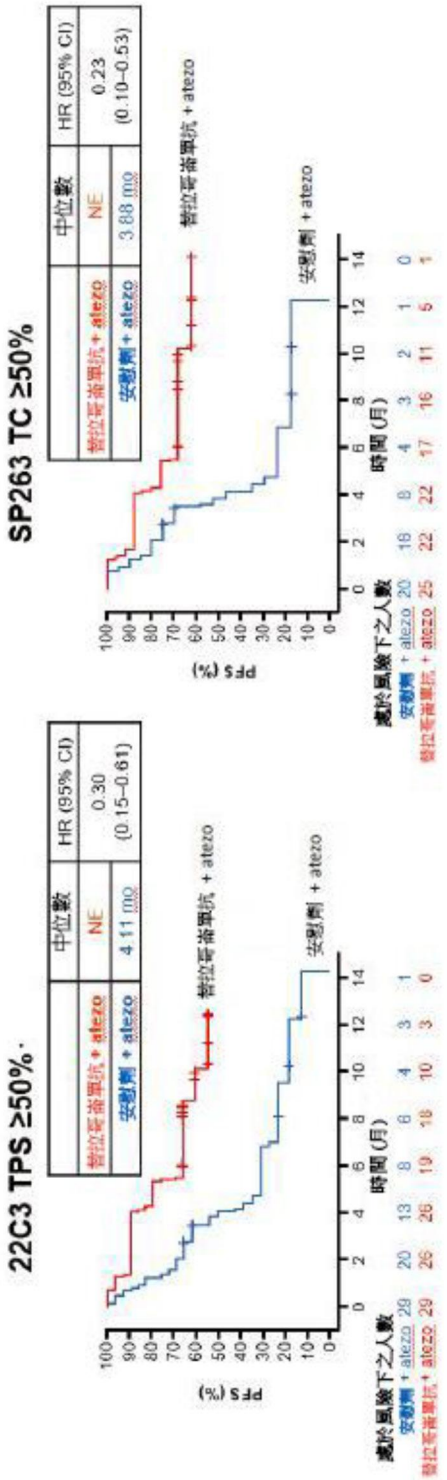

22C3 TPS ≥50%
中位數
HR (95% CI)
替拉哥precise單抗 + atezo
NE
0.30
安慰劑 + atezo
4.11 mo
(0.15–0.61)
PFS (%)
時間 (月)
安慰劑 + atezo
替拉哥precise單抗 + atezo
處於風險下之人數
安慰劑 + atezo 29 20 13 8 6 4 3 1
替拉哥precise單抗 + atezo 29 26 25 19 18 10 3 0
SP263 TC ≥50%
中位數
HR (95% CI)
替拉哥precise單抗 + atezo
NE
0.23
安慰劑 + atezo
3.88 mo
(0.10–0.53)
PFS (%)
時間 (月)
安慰劑 + atezo
替拉哥precise單抗 + atezo
處於風險下之人數
安慰劑 + atezo 20 16 8 4 3 2 1 0
替拉哥precise單抗 + atezo 25 22 22 17 16 11 5 1

圖 7A

圖 7B