

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-529777

(P2021-529777A)

(43) 公表日 令和3年11月4日 (2021.11.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00 Z N A	4 C 0 8 5
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	4 C 2 0 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 H 0 4 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 91 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-573342 (P2020-573342)	(71) 出願人	308014846
(86) (22) 出願日	令和1年7月1日 (2019.7.1)		メルク パテント ゲーエムベーハー
(85) 翻訳文提出日	令和3年2月22日 (2021.2.22)		ドイツ国 6 4 2 9 3 ダルムシュタット
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/040129		, フランクフルター シュトラッセ 2 5
(87) 国際公開番号	W02020/009992		O
(87) 国際公開日	令和2年1月9日 (2020.1.9)	(74) 代理人	100079108
(31) 優先権主張番号	62/801,014		弁理士 稲葉 良幸
(32) 優先日	平成31年2月4日 (2019.2.4)	(74) 代理人	100109346
(33) 優先権主張国・地域又は機関			弁理士 大貫 敏史
	米国 (US)	(74) 代理人	100117189
(31) 優先権主張番号	62/693,042		弁理士 江口 昭彦
(32) 優先日	平成30年7月2日 (2018.7.2)	(74) 代理人	100134120
(33) 優先権主張国・地域又は機関			弁理士 内藤 和彦
	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 進行非小細胞肺癌の治療のための標的 TGF-β 阻害による組み合わせ療法

(57) 【要約】

本開示は、概して、全身性化学療法剤の投与との組み合わせの二機能融合タンパク質による標的 TGF-β 阻害を含む、進行非小細胞肺癌 (NSCLC) と診断された対象を治療するための方法であって、本開示の二機能融合タンパク質と全身性化学療法剤との組み合わせは、全身性化学療法剤単独と比べて抗癌効能を高める、方法に関する。

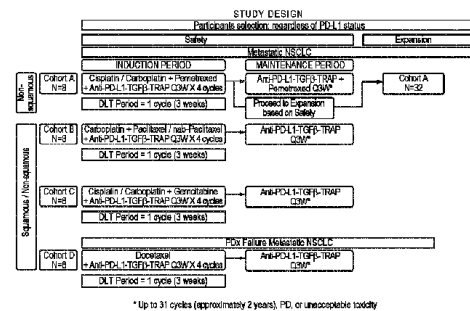


FIG. 8

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

必要がある未治療患者において進行非小細胞肺癌（NSCLC）を治療する又はNSCLC腫瘍増殖を阻害するための方法であって、第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドを含む、少なくとも1800mgの用量のタンパク質を、併用全身性化学療法を用いて前記患者に投与する第1のステップ、並びに少なくとも1800mgの前記タンパク質を投与することを含む第2のステップを含み、

前記第1のポリペプチドは、（a）ヒトタンパク質プログラム死リガンド1（PD-L1）に結合する抗体の重鎖の少なくとも1つの可変領域；及び（b）ヒト形質転換増殖因子β受容体ⅠⅠ（TGFβRIⅠ）又は形質転換増殖因子β（TGFβ）に結合することができるその断片を含み、

前記第2のポリペプチドは、PD-L1に結合する抗体の軽鎖の少なくとも1つの可変領域を含み、

前記第1のポリペプチドの前記重鎖及び前記第2のポリペプチドの前記軽鎖は、組み合わせられると、PD-L1に結合する抗原結合部位を形成する、方法。

【請求項 2】

前記第1のポリペプチドは、配列番号3のアミノ酸配列を含み、前記第2のポリペプチドは、配列番号1のアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記用量は、1800mg～3000mgである、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項 4】

前記用量は、2100mg～2400mgである、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記用量は、2100mgである、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記用量は、2400mgである、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記タンパク質は、3週間ごとに1回、投与される、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記用量は、2100mgであり、3週間ごとに1回、投与される、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

前記用量は、2400mgであり、3週間ごとに1回、投与される、請求項7に記載の方法。

【請求項 10】

前記用量は、3000mgであり、3週間ごとに1回、投与される、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記全身性化学療法は、カルボプラチン又はシスプラチンを含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記全身性化学療法は、3週間ごとに1回投与されるカルボプラチンを含む、請求項11に記載の方法。

【請求項 13】

前記カルボプラチンは、少なくとも4サイクル、21日ごとに1日目にAUC4～AUC6 IVで投与される、請求項12に記載の方法。

【請求項 14】

前記全身性化学療法は、シスプラチンを含む、請求項11に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

前記シスプラチンは、少なくとも4サイクル、21日ごとに1日目に75～100 mg / m² I Vで投与される、請求項14に記載の方法。

【請求項 16】

前記全身性化学療法は、ゲムシタビン又はパクリタキセルを前記患者に同時に投与することを含む、請求項11～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記全身性化学療法は、ゲムシタビンを前記患者に同時に投与することを含む、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

前記ゲムシタビンは、少なくとも4サイクル、21日ごとに1及び8日目に1000～1250 mg / m² I Vで投与される、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

前記全身性化学療法は、パクリタキセルを前記患者に同時に投与することを含む、請求項16に記載の方法。

【請求項 20】

前記パクリタキセルは、少なくとも4サイクル、21日ごとに1日目に175～225 mg / m² I Vで投与される、請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

前記パクリタキセルは、少なくとも4サイクル、21日ごとに1、8、及び15日目にアルブミン結合の100 mg / m² で投与される、請求項19に記載の方法。

【請求項 22】

前記第2のステップは、全身性化学療法剤を投与することをさらに含む、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記NSCLCは、扁平上皮NSCLCである、請求項1～22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記NSCLCは、非扁平上皮NSCLCである、請求項1～22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

必要がある未治療患者において進行非扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）を治療する又は非扁平上皮NSCLC腫瘍増殖を阻害するための方法であって、第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドを含む、少なくとも1800 mgの用量のタンパク質を、ペメトレキセドを含む併用全身性化学療法を用いて前記患者に投与する第1のステップ、並びにペメトレキセドからなる全身性化学療法と組み合わせて少なくとも1800 mgの前記タンパク質を前記患者に投与する第2のステップを含み、

前記第1のポリペプチドは、（a）ヒトタンパク質プログラム死リガンド1（PD-L1）に結合する抗体の重鎖の少なくとも1つの可変領域；及び（b）ヒト形質転換増殖因子β受容体II（TGFβRII）又は形質転換増殖因子β（TGFβ）に結合することができるその断片を含み、

前記第2のポリペプチドは、PD-L1に結合する抗体の軽鎖の少なくとも1つの可変領域を含み、

前記第1のポリペプチドの前記重鎖及び前記第2のポリペプチドの前記軽鎖は、組み合わせられると、PD-L1に結合する抗原結合部位を形成する、方法。

【請求項 26】

前記第1のポリペプチドは、配列番号3のアミノ酸配列を含み、前記第2のポリペプチドは、配列番号1のアミノ酸配列を含む、請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

前記用量は、1800 mg～3000 mgである、請求項25又は26に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 28】

前記用量は、2100mg～2400mgである、請求項25～27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記用量は、2100mgである、請求項25～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記用量は、2400mgである、請求項25～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記タンパク質は、3週間ごとに1回、投与される、請求項25～28のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 32】

前記用量は、2100mgであり、3週間ごとに1回、投与される、請求項31に記載の方法。

【請求項 33】

前記用量は、2400mgであり、3週間ごとに1回、投与される、請求項31に記載の方法。

【請求項 34】

前記用量は、3000mgであり、3週間ごとに1回、投与される、請求項25～27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

前記全身性化学療法は、3週間ごとに1回投与されるカルボプラチン又はシスプラチンを含む、請求項25～34のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 36】

前記全身性化学療法は、カルボプラチンを含む、請求項35に記載の方法。

【請求項 37】

前記カルボプラチンは、少なくとも4サイクル、21日ごとに1日目にAUC4～AUC6 IVで投与される、請求項36に記載の方法。

【請求項 38】

前記全身性化学療法は、シスプラチンを含む、請求項35に記載の方法。

【請求項 39】

前記シスプラチンは、少なくとも4サイクル、21日ごとに1日目に75mg/m² IVで投与される、請求項38に記載の方法。

30

【請求項 40】

前記ペメトレキセドは、3週間ごとに1回、投与される、請求項25～39のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記ペメトレキセドは、少なくとも4サイクル、21日ごとに1日目に500mg/m² IVで投与される、請求項25～40のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記NSCLCは、PD-L1ポジティブである又は前記NSCLCは、PD-L1ポジティブでない、請求項1～41のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 43】

化学療法との組み合わせの免疫療法による前治療時に、又は化学療法とその後の免疫療法による治療による前治療時に、又は免疫療法とその後の白金ベース化学療法による前治療時に転移性NSCLC疾患進行を有すると示された患者において進行非小細胞肺癌（NSCLC）を治療する又はNSCLC腫瘍増殖を阻害するための方法であって、第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドを含む、少なくとも1800mgの用量のタンパク質を、ドセタキセルを含む併用全身性化学療法を用いて前記患者に投与する第1のステップ、並びに少なくとも1800mgの前記タンパク質を投与する第2のステップを含み、前記第1のポリペプチドは、（a）ヒトタンパク質プログラム死リガンド1（PD-L1

50

）に結合する抗体の重鎖の少なくとも1つの可変領域；及び（b）ヒト形質転換増殖因子β受容体ⅠⅠ（TGFβRIⅠ）又は形質転換増殖因子β（TGFβ）に結合することができるその断片を含み、

前記第2のポリペプチドは、PD-L1に結合する抗体の軽鎖の少なくとも1つの可変領域を含み、前記第1のポリペプチドの前記重鎖及び前記第2のポリペプチドの前記軽鎖は、組み合わせられると、PD-L1に結合する抗原結合部位を形成する、方法。

【請求項44】

前記第1のポリペプチドは、配列番号3のアミノ酸配列を含み、前記第2のポリペプチドは、配列番号1のアミノ酸配列を含む、請求項43に記載の方法。

【請求項45】

前記用量は、1800mg～3000mgである、請求項43又は44に記載の方法。

【請求項46】

前記用量は、2100mg～2400mgである、請求項43～45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項47】

前記用量は、2100mgである、請求項43～46のいずれか一項に記載の方法。

【請求項48】

前記用量は、2400mgである、請求項43～46のいずれか一項に記載の方法。

【請求項49】

前記タンパク質は、3週間ごとに1回投与される、請求項43～46のいずれか一項に記載の方法。

【請求項50】

前記用量は、2100mgであり、3週間ごとに1回、投与される、請求項49に記載の方法。

【請求項51】

前記用量は、2400mgであり、3週間ごとに1回、投与される、請求項49に記載の方法。

【請求項52】

前記用量は、3000mgであり、3週間ごとに1回、投与される、請求項45に記載の方法。

【請求項53】

前記免疫療法は、抗PD-L1又は抗PD-1抗体を含む、請求項43～52のいずれか一項に記載の方法。

【請求項54】

前記ドセタキセルは、4サイクル、21日ごとに1日目に75～100mg/m² IVで投与される、請求項43～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

前記NSCLCは、扁平上皮NSCLCである、請求項43～54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項56】

前記NSCLCは、非扁平上皮NSCLCである、請求項43～54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

前記治療は、前記患者の疾患応答又は改善された生存期間をもたらす、請求項1～56のいずれか一項に記載の方法。

【請求項58】

前記疾患応答は、完全寛解、部分寛解、又は安定性の疾患である、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

前記生存期間は、無増悪生存期間（PFS）である、請求項57に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 60】

前記タンパク質は、静脈内投与によって投与される、請求項 1～59 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 61】

前記静脈内投与は、前記タンパク質を含む製剤を含む充填済みのバッグ、充填済みのペン、又は充填済みのシリンジによって実行される、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 62】

前記バッグは、チューブ及び／又は針を含む導管に接続される、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 63】

前記第 2 のステップは、31 サイクル以上継続される、請求項 1～62 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 64】

必要がある未治療患者において進行非小細胞肺癌（NSCLC）を治療する又は NSCLC 腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための第 1 のポリペプチド及び第 2 のポリペプチドを含む抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質であって、前記方法は、少なくとも 1800 mg の用量の前記タンパク質を、併用全身性化学療法を用いて前記患者に投与する第 1 のステップ、及び少なくとも 1800 mg の前記タンパク質を投与することを含む第 2 のステップを含み、

前記第 1 のポリペプチドは、（a）ヒトタンパク質プログラム死リガンド 1（PD-L1）に結合する抗体の重鎖の少なくとも 1 つの可変領域；及び（b）ヒト形質転換増殖因子β受容体 I I（TGFβ R I I）又は形質転換増殖因子β（TGFβ）に結合することができるその断片を含み、

前記第 2 のポリペプチドは、PD-L1 に結合する抗体の軽鎖の少なくとも 1 つの可変領域を含み、

前記第 1 のポリペプチドの前記重鎖及び前記第 2 のポリペプチドの前記軽鎖は、組み合わせられると、PD-L1 に結合する抗原結合部位を形成する、抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 65】

必要がある未治療患者において進行非扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）を治療する又は非扁平上皮 NSCLC 腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための第 1 のポリペプチド及び第 2 のポリペプチドを含む抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質であって、前記方法は、少なくとも 1800 mg の用量の前記タンパク質を、ペメトレキセドを含む併用全身性化学療法を用いて前記患者に投与する第 1 のステップ、及びペメトレキセドからなる全身性化学療法と組み合わせると少なくとも 1800 mg の前記タンパク質を前記患者に投与することを含む第 2 のステップを含み、

前記第 1 のポリペプチドは、（a）ヒトタンパク質プログラム死リガンド 1（PD-L1）に結合する抗体の重鎖の少なくとも 1 つの可変領域；及び（b）ヒト形質転換増殖因子β受容体 I I（TGFβ R I I）又は形質転換増殖因子β（TGFβ）に結合することができるその断片を含み、

前記第 2 のポリペプチドは、PD-L1 に結合する抗体の軽鎖の少なくとも 1 つの可変領域を含み、

前記第 1 のポリペプチドの前記重鎖及び前記第 2 のポリペプチドの前記軽鎖は、組み合わせられると、PD-L1 に結合する抗原結合部位を形成する、抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 66】

化学療法との組み合わせの免疫療法による前治療時に、又は化学療法とその後の免疫療法による治療による前治療時に、又は免疫療法とその後の白金ベース化学療法による前治療時に転移性 NSCLC 疾患進行を有すると示された患者において進行非小細胞肺癌（NSCLC）を治療する又は NSCLC 腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するた

10

20

30

40

50

めの第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドを含む抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質であって、前記方法は、少なくとも1800mgの用量のタンパク質を、ドセタキセルを含む併用全身性化学療法を用いて前記患者に投与する第1のステップ、及び少なくとも1800mgの前記タンパク質を投与する第2のステップを含み、

前記第1のポリペプチドは、(a)ヒトタンパク質プログラム死リガンド1(PD-L1)に結合する抗体の重鎖の少なくとも1つの可変領域；及び(b)ヒト形質転換増殖因子β受容体I I(TGFβRII)又は形質転換増殖因子β(TGFβ)に結合することができるその断片を含み、

前記第2のポリペプチドは、PD-L1に結合する抗体の軽鎖の少なくとも1つの可変領域を含み、前記第1のポリペプチドの前記重鎖及び前記第2のポリペプチドの前記軽鎖は、組み合わされると、PD-L1に結合する抗原結合部位を形成する、抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質。

【請求項67】

前記第1のポリペプチドは、配列番号3のアミノ酸配列を含み、前記第2のポリペプチドは、配列番号1のアミノ酸配列を含む、請求項64～66のいずれか一項に記載の使用のための抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質。

【請求項68】

前記用量は、1800mg～3000mgである、請求項64～67のいずれか一項に記載の使用のための抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質。

【請求項69】

前記用量は、2100mg～2400mgである、請求項64～68のいずれか一項に記載の使用のための抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質。

【請求項70】

前記用量は、2100mgである、請求項64～69のいずれか一項に記載の使用のための抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質。

【請求項71】

前記用量は、2400mgである、請求項64～69のいずれか一項に記載の使用のための抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質。

【請求項72】

前記タンパク質は、3週間ごとに1回、投与される、請求項64～69のいずれか一項に記載の使用のための抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質。

【請求項73】

前記用量は、2100mgであり、3週間ごとに1回、投与される、請求項72に記載の使用のための抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質。

【請求項74】

前記用量は、2400mgであり、3週間ごとに1回、投与される、請求項72に記載の使用のための抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質。

【請求項75】

前記用量は、3000mgであり、3週間ごとに1回、投与される、請求項64～68のいずれか一項に記載の使用のための抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質。

【請求項76】

前記全身性化学療法は、カルボプラチン又はシスプラチンを含む、請求項64若しくは65、又は請求項64若しくは65に従属する請求項67～75のいずれか一項に記載の使用のための抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質。

【請求項77】

前記全身性化学療法は、3週間ごとに1回投与されるカルボプラチンを含む、請求項76に記載の使用のための抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質。

【請求項78】

前記カルボプラチンは、少なくとも4サイクル、21日ごとに1日目にAUC4～AUC6 IVで投与される、請求項77に記載の使用のための抗PD-L1/TGFβトラ

10

20

30

40

50

ップタンパク質。

【請求項 79】

前記全身性化学療法は、シスプラチンを含む、請求項 76 に記載の使用のための抗 PD-L1/TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 80】

前記シスプラチンは、少なくとも 4 サイクル、21 日ごとに 1 日目に 75～100 mg/m² IV で投与される、請求項 79 に記載の使用のための抗 PD-L1/TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 81】

前記全身性化学療法は、ゲムシタビン又はパクリタキセルを前記患者に同時に投与することを含む、請求項 64 に従属する請求項 76～80 のいずれか一項に記載の使用のための抗 PD-L1/TGFβ トラップタンパク質。

10

【請求項 82】

前記全身性化学療法は、ゲムシタビンを前記患者に同時に投与することを含む、請求項 81 に記載の使用のための抗 PD-L1/TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 83】

前記ゲムシタビンは、少なくとも 4 サイクル、21 日ごとに 1 及び 8 日目に 1000～1250 mg/m² IV で投与される、請求項 82 に記載の使用のための抗 PD-L1/TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 84】

20

前記全身性化学療法は、パクリタキセルを前記患者に同時に投与することを含む、請求項 81 に記載の使用のための抗 PD-L1/TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 85】

前記パクリタキセルは、少なくとも 4 サイクル、21 日ごとに 1 日目に 175～225 mg/m² IV で投与される、請求項 84 に記載の使用のための抗 PD-L1/TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 86】

前記パクリタキセルは、少なくとも 4 サイクル、21 日ごとに 1、8、及び 15 日目にアルブミン結合の 100 mg/m² で投与される、請求項 84 に記載の使用のための抗 PD-L1/TGFβ トラップタンパク質。

30

【請求項 87】

前記第 2 のステップは、全身性化学療法剤を投与することをさらに含む、請求項 64 又は請求項 64 に従属する請求項 67～86 のいずれか一項に記載の使用のための抗 PD-L1/TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 88】

前記 NSCLC は、扁平上皮 NSCLC である、請求項 64 又は請求項 64 に従属する請求項 67～87 のいずれか一項に記載の使用のための抗 PD-L1/TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 89】

前記 NSCLC は、非扁平上皮 NSCLC である、請求項 64 又は請求項 64 に従属する請求項 67～87 のいずれか一項に記載の使用のための抗 PD-L1/TGFβ トラップタンパク質。

40

【請求項 90】

前記ペメトレキセドは、3 週間ごとに 1 回、投与される、請求項 65 又は請求項 65 に従属する請求項 67～80 のいずれか一項に記載の使用のための抗 PD-L1/TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 91】

前記ペメトレキセドは、少なくとも 4 サイクル、21 日ごとに 1 日目に 500 mg/m² IV で投与される、請求項 65 又は請求項 65 に従属する請求項 67～80 若しくは 90 のいずれか一項に記載の使用のための抗 PD-L1/TGFβ トラップタンパク質。

50

【請求項 9 2】

前記 NSCLC は、PD-L1 ポジティブである又は前記 NSCLC は、PD-L1 ポジティブでない、請求項 6 4 若しくは 6 5、又は請求項 6 4 若しくは 6 5 に従属する請求項 6 7 ～ 9 1 のいずれか一項に記載の使用のための抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 9 3】

前記免疫療法は、抗 PD-L1 又は抗 PD-1 抗体を含む、請求項 6 6 又は請求項 6 6 に従属する請求項 6 7 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の使用のための抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 9 4】

前記ドセタキセルは、4 サイクル、2 1 日ごとに 1 日目に 7 5 ～ 1 0 0 m g / m² I V で投与される、請求項 6 6 又は請求項 6 6 に従属する請求項 6 7 ～ 7 5 若しくは 9 3 のいずれか一項に記載の使用のための抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 9 5】

前記 NSCLC は、扁平上皮 NSCLC である、請求項 6 6 又は請求項 6 6 に従属する請求項 6 7 ～ 7 5 若しくは 9 3 若しくは 9 4 のいずれか一項に記載の使用のための抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 9 6】

前記 NSCLC は、非扁平上皮 NSCLC である、請求項 6 6 又は請求項 6 6 に従属する請求項 6 7 ～ 7 5 若しくは 9 3 若しくは 9 4 のいずれか一項に記載の使用のための抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 9 7】

前記治療は、前記患者の疾患応答又は改善された生存期間をもたらす、請求項 6 4 ～ 9 6 のいずれか一項に記載の使用のための抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 9 8】

前記疾患応答は、完全寛解、部分寛解、又は安定性の疾患である、請求項 9 7 に記載の使用のための抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 9 9】

前記生存期間は、無増悪生存期間 (PFS) である、請求項 9 7 に記載の使用のための抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 1 0 0】

前記タンパク質は、静脈内投与によって投与される、請求項 6 4 ～ 9 9 のいずれか一項に記載の使用のための抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 1 0 1】

前記静脈内投与は、前記タンパク質を含む製剤を含む充填済みのバッグ、充填済みのペン、又は充填済みのシリンジによって実行される、請求項 1 0 0 に記載の使用のための抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 1 0 2】

前記バッグは、チューブ及び／又は針を含む導管に接続される、請求項 1 0 1 に記載の使用のための抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質。

【請求項 1 0 3】

前記第 2 のステップは、3 1 サイクル以上継続される、請求項 6 4 ～ 1 0 2 のいずれか一項に記載の使用のための抗 PD-L1 / TGFβ トラップタンパク質。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

[0001] 本出願は、2 0 1 8 年 7 月 2 日に提出された米国仮特許出願第 6 2 / 6 9 3 , 0 4 2 号 ; 及び 2 0 1 9 年 2 月 4 日に提出された米国仮特許出願第 6 2 / 8 0 1 , 0 1 4

10

20

30

40

50

号の利益及び優先権を主張し、これらの全開示は、本明細書において参照によって援用される。

【0002】

配列表

[0002] 本出願は、A S C I I形式で電子的に提出され、その全体が参照によってこれによって援用される配列表を含有する。2019年6月19日に作成された前記A S C I Iの原稿は、名前がE M D - 0 1 1 W O _ S L _ S T 2 5 . t x tで、サイズが75,851バイトである。

【0003】

開示の分野

[0003] 本開示は、概して、全身性化学療法剤との組み合わせの二機能融合タンパク質による標的T G F - β 阻害を含む、進行非小細胞肺癌（N S C L C）と診断された対象を治療するための方法に関する。

【背景技術】

【0004】

背景

[0004] N S C L Cは、扁平上皮又は非扁平上皮として広く分類することができる腫瘍の不均一なグループである。非扁平上皮N S L Cは、肺腺癌及び大細胞未分化癌を含む。

【0005】

[0005] N S C L Cを有するすべての患者のおよそ半数は、診断時に進行（ステージI V）又は転移性疾患を呈する。慣習的な白金ベース二剤化学療法は、進行N S C L C患者の生活の質を改善し、生存期間を延長することが示されているが、このグループの患者は現在利用可能な治療によっては治癒不能と見なされ、進行N S C L Cを有する患者の生存期間中央値は8～10か月である。標準的化学療法剤ペメトレキセドによる長期的治療（又は「継続維持療法」）の研究は、生存期間を有意に改善する（たとえばV.Polo and B.Besse,Maintenance Strategies in Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer(NSCLC):In Which Patients,With Which Drugs? 25 ANNALS OF ONCOLOGY 1283-1293(2014)参照；L.G.Paz-Ares et al.,PARAMOUNT:Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer,31 JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 2895-2902(2013)も参照）。しかしながら、早期の第二選択化学療法（「継続維持療法」）は、いかなる臨床的な利益も示していない。第一選択治療計画への第3の化学療法剤の追加は、効能の改善に失敗した。たとえば、S.Ramalingam and C.Belani,Systemic Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer:Recent Advances and Future Directions,13 THE ONCOLOGIST 5-13(suppl 1)(2008)参照。さらに、第3の作用物質の追加について毒性増加が観察された。同論文。

【0006】

[0006] 進行N S C L Cのための治療法を改善するための近年の試行は、E G F R阻害剤又はベバシズマブなどの標的作用物質を標準的な白金ベース化学療法計画に追加することにフォーカスしている。同論文。しかしながら、これらのいずれも治癒性でない。同論文。したがって、進行及び転移性N S C L Cのための治療法の成果を白金ベース二剤化学療法と比べて改善することが必要とされている。

【0007】

[0007] 参照によって本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第20150225483 A1号は、抗プログラム死リガンド1（P D - L 1）抗体をT G F β 中和「トラップ」としての腫瘍増殖因子ベータ受容体I I型（T G F β R I I）の可溶性細胞外ドメインと組み合わせて、単一の分子にした二機能融合タンパク質を記載する。詳細には、タンパク質は、可動性のグリシン-セリンリンカーを介してヒトT G F β R I Iの細胞外ドメインに遺伝的に融合された抗P D - L 1の2つの免疫グロブリン軽鎖及び抗P D - L 1の重鎖を含む2つの重鎖からなるヘテロ四量体である（図1を参照）。この抗P D - L 1 /

TGFβトラップ分子は、腫瘍微小環境において免疫抑制の2つの重大なメカニズムを標的にするように設計されている。米国特許出願公開第20150225483 A1号は、患者の体重に基づいた用量でのトラップ分子の投与を記載する。

【0008】

[0008] 本開示は、全身性化学療法剤の投与との組み合わせの抗PD-L1/TGFβトラップ分子によって、扁平上皮及び非扁平上皮NSCLCの両方を含む進行NSCLCと診断された未治療対象又はPDx不成功転移性NSCLC対象を治療するための方法を提供する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

10

【0009】

開示の概要

[0009] 進行NSCLCと診断された患者の有効な治療のため、本開示は、進行NSCLCを治療し、進行NSCLC患者の疾患予後及び全生存期間を改善する治療計画を提供する。治療されている進行NSCLCは、扁平上皮又は非扁平上皮NSCLCのいずれであってもよく、ベースラインPD-L1発現レベルに無関係である。

【0010】

[0010] 一態様では、本開示は、全身性化学療法剤と組み合わせて抗PD-L1/TGFβトラップを投与して腫瘍細胞死を誘導する一方、2つの免疫抑制経路：PD-L1及びTGFβを同時に標的にすることによって、進行NSCLCを治療するための方法を提供する。一態様では、本開示は、進行NSCLCと診断された未治療対象又はPDx不成功転移性NSCLC対象を治療するための方法において使用するための全身性化学療法剤との組み合わせの二機能融合タンパク質による標的TGFβ阻害のための体重に無関係な投与計画を提供する。

20

【0011】

[0011] 一態様では、本開示は、その必要がある未治療対象又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又はNSCLC腫瘍増殖を阻害するための2ステップ方法であって、第1のステップは、少なくとも1200mg（たとえば2400mg）の用量の抗PD-L1/TGFβトラップを、併用全身性化学療法を用いて対象に投与することを含み、第2のステップは、少なくとも1200mg（たとえば2400mg）の抗PD-L1/TGFβトラップを投与することを含む、方法を提供する。NSCLCは、扁平上皮又は非扁平上皮NSCLCのいずれであってもよい。全身性化学療法は、たとえばシスプラチン又はカルボプラチンとゲムシタビン、ドセタキセル、又はパクリタキセル（ナノ粒子アルブミン結合（nab）-パクリタキセル、又はアルブミン非結合パクリタキセル）との組み合わせを含む白金ベース化学療法であってもよい。

30

【0012】

[0012] 一態様では、本開示は、その必要がある未治療対象において進行非扁平上皮NSCLCを治療する又は非扁平上皮NSCLC腫瘍増殖を阻害するための2ステップ方法であって、第1のステップは、少なくとも1200mg（たとえば2400mg）の用量の抗PD-L1/TGFβトラップを、ペメトレキセドを含む併用全身性化学療法を用いて対象に投与することを含み、第2のステップは、唯一の化学療法剤としてのペメトレキセドと組み合わせて少なくとも1200mg（たとえば2400mg）の抗PD-L1/TGFβトラップを投与することを含む、方法を提供する。第1のステップにおける全身性化学療法は、たとえばシスプラチン又はカルボプラチンとペメトレキセドとの組み合わせを含む白金ベース化学療法であってもよい。

40

【0013】

[0013] 一態様では、本開示は、その必要がある未治療対象において進行非扁平上皮NSCLCを治療する又は非扁平上皮NSCLC腫瘍増殖を阻害するための2ステップ方法であって、第1のステップは、約2400mgの用量の抗PD-L1/TGFβトラップを、ペメトレキセドを含む併用全身性化学療法を用いて対象に投与することを含み、第2

50

のステップは、ペメトレキセドと組み合わせて約2400mgの抗PD-L1/TGFβトラップを投与することを含む、方法を提供する。全身性化学療法は、たとえばシスプラチン/カルボプラチンとペメトレキセドとの組み合わせを含む白金ベース化学療法であってもよい。

【0014】

[0014] 一態様では、本開示は、化学療法との組み合わせの免疫療法による前治療時に、又は化学療法とその後の免疫療法による治療による前治療時に、又は免疫療法とその後の白金ベース化学療法による前治療時に転移性NSCLC疾患進行を有すると示された対象において進行非小細胞肺癌（NSCLC）を治療する又はNSCLC腫瘍増殖を阻害するための方法であって、少なくとも1800mgの用量の本開示において提供される抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質を、ドセタキセルを含む併用全身性化学療法を用いて対象に投与する第1のステップ、及び少なくとも1800mgの抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質を投与する第2のステップを含む、方法を提供する。

10

【0015】

[0015] 一態様では、本開示は、化学療法との組み合わせの免疫療法による前治療時に、又は化学療法とその後の免疫療法による治療による前治療時に、又は免疫療法とその後の白金ベース化学療法による前治療時に転移性NSCLC疾患進行を有すると示された対象において進行非小細胞肺癌（NSCLC）を治療する又はNSCLC腫瘍増殖を阻害するための方法であって、約2400mgの用量の本開示において提供される抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質を、ドセタキセルを含む併用全身性化学療法を用いて対象に投与する第1のステップ、及び約2400mgの抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質を投与する第2のステップを含む、方法を提供する。

20

【0016】

[0016] 本開示の二機能性タンパク質（抗PD-L1/TGFβトラップ分子）は、第1及び第2のポリペプチドを含む。第1のポリペプチドは、（a）ヒトタンパク質プログラム死リガンド1（PD-L1）に結合する抗体の重鎖の少なくとも1つの可変領域；及び（b）ヒト形質転換増殖因子β受容体II（TGFβRII）又は形質転換増殖因子β（TGFβ）に結合することができるその断片（たとえば可溶性の断片）を含む。第2のポリペプチドは、PD-L1に結合する抗体の軽鎖の少なくとも1つの可変領域を含み、第1のポリペプチドの重鎖及び第2のポリペプチドの軽鎖は、組み合わせられると、PD-L1に結合する抗原結合部位を形成する（たとえば、本明細書において記載される抗体又は抗体断片のいずれか）。本開示の二機能性タンパク質が2つの標的（1）大部分が膜に結合しているPD-L1並びに（2）血液及び間質において可溶性であるTGFβに結合するので、BWに無関係な投薬計画は、腫瘍部位でPD-L1を阻害するのに有効であるだけでなく、TGFβを阻害するのに十分な用量を必要とする。

30

【0017】

[0017] 本開示はまた、TGFβの局所的な除去を促進するための方法をも特徴づける。方法は、上記に記載されるタンパク質を投与することを含み、タンパク質は、溶液中のTGFβに結合し、細胞表面のPD-L1に結合し、細胞（たとえば癌細胞）の中に、結合TGFβを運ぶ。

40

【0018】

[0018] 本開示はまた、細胞（たとえば癌細胞又は免疫細胞）におけるSMAD3リン酸化を阻害するための方法であって、腫瘍微小環境中の細胞を上記に記載されるタンパク質に曝露することを含む方法をも特徴づける。

【0019】

[0019] 他の実施形態及び本開示の詳細は、本明細書において下記に提供される。

【図面の簡単な説明】

【0020】

図面の簡単な説明

【図1】 [0020] 図1は、(Gly₄Ser)₄Gly（配列番号11）リンカーを介して

50

TGF β 受容体 I I の 2 つの細胞外ドメイン (ECD) に融合された 1 つの抗 PD-L1 抗体を含む抗 PD-L1/TGF β トラップ分子の略図を示す図である。

【図 2】[0021]図 2 は、抗 PD-L1/TGF β トラップが PD-L1 及び TGF β の両方に同時に結合することを実証するツーステップ ELISA を示す図である。

【図 3】[0022]図 3 は、抗 PD-L1/TGF β トラップが、IL-2 レベルにおける劇的な増加を誘発することを示す図である。

【図 4 A】[0023]図 4 A は、抗 PD-L1/TGF β トラップに応じた TGF β 1 のインビボにおける除去を示す図である。線グラフは、凡例において示されるように、ナイーブ、アイソタイプコントロール、及び 3 つの異なる用量を示す。

【図 4 B】[0023]図 4 B は、抗 PD-L1/TGF β トラップに応じた TGF β 2 のインビボにおける除去を示す図である。線グラフは、凡例において示されるように、ナイーブ、アイソタイプコントロール、及び 3 つの異なる用量を示す。

【図 4 C】[0023]図 4 C は、抗 PD-L1/TGF β トラップに応じた TGF β 3 のインビボにおける除去を示す図である。線グラフは、凡例において示されるように、ナイーブ、アイソタイプコントロール、及び 3 つの異なる用量を示す。

【図 4 D】[0023]図 4 D は、抗 PD-L1/TGF β トラップによる PD-L1 の占有率が、EMT-6 腫瘍系における受容体結合モデルを支持することを示す図である。

【図 5】[0024]図 5 は、Detroit 562 異種移植モデルにおける抗 PD-L1/TGF β トラップコントロール (抗 PD-L1 (mut)/TGF β) の抗腫瘍効能を示す図である。

【図 6 A】[0025]図 6 A は、体重の中央値が 68 kg のシミュレーション集団における固定 (1200 mg) 対 mg/kg ベースの投薬 (17.65 mg/kg) についての集団全体についての C_{avg} 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 6 B】[0025]図 6 B は、体重の中央値が 68 kg のシミュレーション集団における固定 (1200 mg) 対 mg/kg ベースの投薬 (17.65 mg/kg) についての集団全体についての曝露量 AUC 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 6 C】[0025]図 6 C は、体重の中央値が 68 kg のシミュレーション集団における固定 (1200 mg) 対 mg/kg ベースの投薬 (17.65 mg/kg) についての集団全体についての C_{trough} 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 6 D】[0025]図 6 D は、体重の中央値が 68 kg のシミュレーション集団における固定 (1200 mg) 対 mg/kg ベースの投薬 (17.65 mg/kg) についての集団全体についての C_{max} 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 6 E】[0026]図 6 E は、体重の中央値が 68 kg のシミュレーション集団における固定 (500 mg) 対 mg/kg ベースの投薬 (7.35 mg/kg) についての集団全体についての C_{avg} 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 6 F】[0026]図 6 F は、体重の中央値が 68 kg のシミュレーション集団における固定 (500 mg) 対 mg/kg ベースの投薬 (7.35 mg/kg) についての集団全体についての曝露量 AUC 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 6 G】[0026]図 6 G は、体重の中央値が 68 kg のシミュレーション集団における固定 (500 mg) 対 mg/kg ベースの投薬 (7.35 mg/kg) についての集団全体についての C_{trough} 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 6 H】[0026]図 6 H は、体重の中央値が 68 kg のシミュレーション集団における固定 (500 mg) 対 mg/kg ベースの投薬 (7.35 mg/kg) についての集団全体についての C_{max} 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 7 A】[0027]図 7 A ~ 7 C は、マウスにおける腫瘍静止に関連する用量及びスケジュールでの抗 PD-L1/TGF β トラップ分子の予測 PK 及び予測 PD-L1 受容体占有率 (「RO」) を示す図である。図 7 A は、予測血漿濃度対時間を示す図である。

【図 7 B】[0027]図 7 A ~ 7 C は、マウスにおける腫瘍静止に関連する用量及びスケジュールでの抗 PD-L1/TGF β トラップ分子の予測 PK 及び予測 PD-L1 受容体占有率 (「RO」) を示す図である。図 7 B は、PBMC における予測 PD-L1 RO 対時

10

20

30

40

50

間を示す図である。

【図 7 C】 [0027] 図 7 A ～ 7 C は、マウスにおける腫瘍静止に関連する用量及びスケジュールでの抗 PD-L1 / TGFβ トラップ分子の予測 PK 及び予測 PD-L1 受容体占有率（「RO」）を示す図である。図 7 C は、腫瘍における予測 PD-L1 RO 対時間を示す図である。

【図 8】 [0028] 図 8 は、実施例 2 に記載される研究設計の模式図である。図面中で使用される略語：DLT = 用量制限毒性、PD = 進行疾患、NSCLC = 非小細胞肺癌、Q3W = 3 週間ごと。

【発明を実施するための形態】

【0021】

詳細な説明

[0029] 「TGFβRII」又は「TGFβ受容体II」は、野生型ヒトTGFβ受容体2型アイソフォームA配列を有するポリペプチド（たとえばNCBI参照配列（RefSeq）受入番号NP_001020018（配列番号8）のアミノ酸配列）又は野生型ヒトTGFβ受容体2型アイソフォームB配列を有するポリペプチド（たとえばNCBI RefSeq受入番号NP_003233（配列番号9）のアミノ酸配列）又は配列番号8若しくは配列番号9のアミノ酸配列と実質的に同一な配列を有するポリペプチドを意味する。TGFβRIIは、野生型配列のTGFβ結合活性の少なくとも0.1%、0.5%、1%、5%、10%、25%、35%、50%、75%、90%、95%、又は99%を保持してもよい。発現されたTGFβRIIのポリペプチドは、シグナル配列を欠く。

【0022】

[0030] 「TGFβに結合することができるTGFβRIIの断片」は、少なくとも20（たとえば少なくとも30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、175、又は200）アミノ酸長であり、野生型受容体又は対応する野生型断片の少なくともいくらかのTGFβ結合活性（たとえば少なくとも0.1%、0.5%、1%、5%、10%、25%、35%、50%、75%、90%、95%、又は99%）を保持する、NCBI RefSeq受入番号NP_001020018（配列番号8）若しくはNCBI RefSeq受入番号NP_003233（配列番号9）の任意の部分又は配列番号8若しくは配列番号9と実質的に同一な配列を意味する。典型的に、そのような断片は、可溶性の断片である。例示的なそのような断片は、配列番号10の配列を有するTGFβRIIの細胞外ドメインである。TGFβに結合することができるヒトTGFβRIIのある他の例示的な断片は、配列番号50、51、52、53、又は54の配列によって表される。

【0023】

[0031] 「未治療」は、疾患と診断されて以降、進行NSCLC（ステージIV）のための全身性の治療法を以前に受けていない対象又は患者を指す。

【0024】

[0032] 「PDx不成功転移性NSCLC」は、化学療法との組み合わせのPD-（L）1阻害剤（抗PD-1又は抗PD-L1阻害剤（たとえば抗体））による前治療時に、又は化学療法とその後のPD-（L）1阻害剤（抗PD-1又は抗PD-L1阻害剤（たとえば抗体））による治療による前治療時に、又はPD-（L）1阻害剤（抗PD-1又は抗PD-L1阻害剤（たとえば抗体））とその後の白金ベース化学療法による前治療時に転移性NSCLC疾患進行を有した対象又は患者における進行NSCLCを指す。

【0025】

[0033] 「PD-L1ポジティブ」又は「PD-L1+」は、たとえば、Dako IHC 22C3 PharmDxアッセイによって又はVENTANA PD-L1（SP263）アッセイによって決定される≥1%のPD-L1ポジティブ腫瘍細胞を示す。

【0026】

[0034] 「PD-L1高」又は「高PD-L1」は、PD-L1 IHC 73-10

10

20

30

40

50

アッセイ (Dakko) によって決定されるように $\geq 80\%$ の PD-L1 ポジティブ腫瘍細胞又は Dako IHC 22C3 PharmDx アッセイによって決定されるように腫瘍割合スコア (TPS) $\geq 50\%$ を指す (TPS は、IHC 22C3 PharmDx アッセイに関する専門用語であり、膜が部分的に又は完全に染色された (たとえば PD-L1 について染色) 生存腫瘍細胞のパーセンテージについて説明する)。IHC 73-10 アッセイ及び IHC 22C3 アッセイの両方は、それらのそれぞれのカットオフ値で同様の患者集団を選択する。ある実施形態では、VENTANA PD-L1 (SP263) アッセイは、22C3 PharmDx アッセイと非常に一致するが (Sughayer et al., Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol., (2018) を参照)、これもまた、PD-L1 高発現レベルを決定するために使用することができる。

10

【0027】

[0035] 「実質的に同一な」は、参照アミノ酸配列に対して、少なくとも 50% 、望ましくは 60% 、 70% 、 75% 、又は 80% 、より望ましくは 85% 、 90% 、又は 95% 、最も望ましくは 99% のアミノ酸配列同一性を示すポリペプチドを意味する。比較配列の長さは、一般に、少なくとも 10 アミノ酸、望ましくは少なくとも 15 の連続アミノ酸、より望ましくは少なくとも 20 、 25 、 50 、 75 、 90 、 100 、 150 、 200 、 250 、 300 、又は 350 の連続アミノ酸、最も望ましくは完全長アミノ酸配列であろう。

【0028】

[0036] 「患者」は、ヒト又は非ヒト動物 (たとえば哺乳動物) を意味する。「患者」、「対象」、「その必要がある患者」、及び「その必要がある対象」は、本開示において区別なく使用され、本開示において提供される方法及び組成物を使用する投与によって治療することができる疾患又は状態に罹患している又はそれを起こしやすい生物を指す。

20

【0029】

[0037] 用語「治療する」、「治療すること」、又は「治療」及び本開示において使用される他の文法上の等価物は、疾患、状態、若しくは症状を軽減する、緩和する、回復させる、若しくは予防すること、さらなる症状を予防すること、症状の根底にある代謝的な原因を回復させる若しくは予防すること、疾患若しくは状態を阻害すること、たとえば疾患若しくは状態の発症を阻止すること、疾患若しくは状態を和らげること、疾患若しくは状態の後退を引き起こすこと、疾患若しくは状態によって引き起こされる状態を和らげること、又は疾患若しくは状態の症状を停止させることを含み、予防処置を含むことが意図される。用語は、治療上の利益及び／又は予防的な利益を実現することをさらに含む。治療上の利益は、治療されている根底にある障害の根絶又は回復を意味する。さらに、治療上の利益は、根底にある障害に関連する、1 つ以上の生理学的症状の根絶又は回復により実現され、改善が患者において観察される、それにもかかわらず、患者は、なお、根底にある障害で苦しんでいてもよい。

30

【0030】

[0038] 本開示の治療計画の文脈における用語「コンソリデーション」は、一般に当技術分野において理解されたとおり使用される。たとえば、National Cancer Institute によれば、用語「コンソリデーション療法」は、「初回療法後に癌が消失した後に与えられる治療。コンソリデーション療法は、体内に残留し得るあらゆる癌細胞を殺傷するために使用される。これは、放射線療法、幹細胞移植、又は癌細胞を殺傷する薬剤による治療を含んでいてもよい。強化療法又は寛解後療法とも呼ばれる」である。<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/consolidation-therapy>, last visited on June 9, 2018。

40

【0031】

[0039] 用語「無増悪生存期間」又は PFS は、ランダム化 (治療開始の 6 週間以上、後で行うことができる) から疾患進行の不存在下での腫瘍進行又は死亡の最初の確定イベントの日付までの時間と定義される。用語「全生存期間」は、ランダム化から任意の原因による死亡までの時間と定義される。無増悪生存期間は、調査者によって RECIST バ

50

ージョン 1. 1 に従って所定の感度分析として評価される。

【0032】

[0040] 「癌」は、扁平上皮又は非扁平上皮 NSCLC を含む局所進行及び／又は転移性非小細胞肺癌 (NSCLC) を意味する。進行／ステージ I V NSCLC は、その普通の通常の意味に従って使用され、たとえば 1 つ以上の部位への転移によって特徴づけられる NSCLC のステージ I V A 又は I V B を指す。したがって、様々な実施形態では、癌は、転移性 NSCLC である。

【0033】

[0041] 用語「リスク」、「リスクがある」、及び「リスク因子」は、当技術分野において従来理解されたとおり本明細書において使用される。たとえば、リスク因子は、疾患又は損傷を発症させる見込みを増加させる個体の任意の属性、特徴又は曝露量である。ある実施形態では、疾患、障害、又は状態を発症させるリスクがある者は、その疾患、障害、又は状態の発生確率に寄与する又はそれを高めるリスク因子に曝露される者を意味する。

10

【0034】

[0042] 本開示の説明及び請求項の全体にわたって、「含む」という語並びに「含むこと」及び「含む (comprises)」などのようなこの語の他の形態は、～を含むが、これらに限定されないという意味であり、たとえば他の構成成分を除外するようには意図されない。

【0035】

[0043] 「同時投与する」によって、本明細書において記載される組成物が、さらなる療法の投与と同時に、その直前に、又はその直後に投与されることを意味する。本開示のタンパク質及び組成物は、患者に単独で投与することができる又は第 2、第 3、若しくは第 4 の治療剤と同時に投与することができる。同時投与は、個々の又は組み合わせた (2 つ以上の治療剤)、タンパク質又は組成物の同時の又は順次の投与を含むことを意味する。

20

【0036】

[0044] 用語「1 つの」は、単数に限られることを意味するものではない。ある実施形態では、用語「1 つの」は、複数形を指してもよい。本開示の全体にわたって使用されるように、単数形「1 つの (a)」、「1 つの (an)」、及び「その」は、文脈上、明らかに他の意味を示す場合を除き、複数形の指示内容を含む。したがって、たとえば、「組成物」への言及は、単一の組成物だけでなく、複数のそのような組成物を含む。

30

【0037】

[0045] 「還元」製剤は、二機能性分子が還元製剤中に溶解するように、水性キャリア中に凍結乾燥製剤を溶解することによって調製された製剤である。還元製剤は、その必要がある患者への静脈内投与 (I V) に適している。

【0038】

[0046] 用語「約」は、製剤の調製において及び疾患又は障害の治療において作用物質の効能を変化させない、作用物質の濃度又は量における任意の最小限の変化を指す。実施形態では、用語「約」は、特定の数値又はデータポイントの $\pm 15\%$ を含んでいてもよい。

40

【0039】

[0047] 範囲は、「約」ある特定の値から及び／又は「約」別の特定の値までとして、本開示において表現することができる。そのような範囲が表現される場合、別の態様には、ある特定の値から及び／又は他の特定の値までが含まれる。同様に、値が、先の例の「約」の使用によって近似値として表現される場合、特定の値が、別の態様を形成することが理解される。範囲のそれぞれの終点が、他の終点に関連して及び他の終点と無関係に有効であることがさらに理解される。本開示において開示される多くの値があり、それぞれの値はまた、その値自体に加えて、「約」その特定の値としても開示されることもまた、理解される。本出願の全体にわたって、データは、多くの異なる形式で提供され、データは、データポイントの任意の組み合わせについて終点及び起点並びに範囲を示すこともま

50

た、理解される。たとえば、特定のデータポイント「10」及び特定のデータポイント「15」が開示される場合、10及び15を超える、それを超える又はそれに等しい、それ未満の、それ未満の又はそれに等しい、並びにそれに等しいが、10及び15の間と同様に、開示されていると見なされることが理解される。2つの特定の単位量の間のそれぞれの単位量もまた、開示されることもまた、理解される。たとえば、10及び15が開示される場合、11、12、13、及び14もまた、開示される。

【0040】

[0048] 「等張」製剤は、ヒト血液と本質的に同じ浸透圧を有する製剤である。等張製剤は、一般に、約250～350mOsmol/KgH₂Oの浸透圧を有するであろう。用語「高張」は、ヒト血液の浸透圧を上回る浸透圧を有する製剤を記載するために使用される。等張性は、たとえば、蒸気圧又は氷結型浸透圧計を使用して測定することができる。

10

【0041】

[0049] 用語「緩衝剤」は、水溶液に追加された場合、酸若しくはアルカリを追加した場合に又は溶媒による希釈に際して、pHの変動から溶液を保護することができる1つ以上の構成成分を指す。リン酸バッファーに加えて、グリシン酸、炭酸、クエン酸バッファー、及びその他同種のものを使用することができ、この場合、ナトリウム、カリウム、又はアンモニウムイオンは、対イオンとして果たすことができる。

【0042】

[0050] 「酸」は、水溶液中で水素イオンを産出する物質である。「薬学的に許容され得る酸」は、それらが製剤される濃度及び手法で無毒な無機酸及び有機酸を含む。

20

【0043】

[0051] 「塩基」は、水溶液中でヒドロキシリオンを産出する物質である。「薬学的に許容され得る塩基」は、それらが製剤される濃度及び手法で無毒性の無機塩基及び有機塩基を含む。

【0044】

[0052] 「凍結乾燥保護剤 (lyoprotectant)」は、関心のあるタンパク質と組み合わせられた場合に、凍結乾燥及び続く保存に際してタンパク質の化学的及び／又は物理的不安定性を予防する又は低下させる分子である。

【0045】

[0053] 「保存剤」は、細菌作用を低下させ、任意選択で本明細書における製剤に追加されてもよい作用物質である。保存剤の追加は、たとえば、多重使用（複数回投与）製剤の産生を容易にしてもよい。可能性として考えられる保存剤の例は、オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム（アルキル基が長鎖化合物である塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウムの混合物）、及び塩化ベンゼトニウムを含む。他のタイプの保存剤は、フェノール、ブチル、及びベンジルアルコールなどのような芳香族アルコール、メチル又はプロピルパラベンなどのようなアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3ペンタノール、並びにm-クレゾールを含む。

30

【0046】

[0054] 「界面活性剤」は、疎水性部分（たとえばアルキル鎖）並びに親水性部分（たとえばカルボキシル基及びカルボキシレート基）の両方を含有する表面活性分子である。界面活性剤は、本発明の製剤に追加されてもよい。本発明の製剤において使用するのに適した界面活性剤は、ポリソルベート（たとえばポリソルベート20又は80）；ポロキサマー（たとえばポロキサマー188）；ソルビタンエステル及び誘導体；Triton；ラウリル硫酸ナトリウム；オクチルグリコシドナトリウム；ラウリル、ミリスチル、リノレイル、又はステアリルスルホベタイン；ラウリル、ミリスチル、リノレイル、又はステアリルサルコシン；リノレイル、ミリスチル、又はセチルベタイン；ラウラミドプロピルココアミドプロピル、リノールアミドプロピル、ミリスタミドプロピル、パルミドプロピル (palmidopropyl) 、又はイソステアラミドプロピ

40

50

ルベタイン（たとえばラウロアミドプロピル（lauroamidopropyl））；ミリスタミドプロピル、パルミドプロピル、又はイソステアラミドプロピルジメチルアミン；ココイルメチルタウリン酸ナトリウム又はメチルオレイルタウリン酸二ナトリウム；並びにMONA QUAT（商標）シリーズ（Mona Industries, Inc., Paterson, N.J.）、ポリエチレングリコール、ポリプロピルグリコール、及びエチレン及びプロピレングリコールのコポリマー（たとえばプルロニック（登録商標）、PF68など）を含むが、これらに限定されない。

【0047】

体重に無関係な投薬計画

[0055] 少なくとも1200mgの本明細書において記載される二機能性抗PD-L1/TGFβトラップ分子の未治療患者への投与を伴う体重に無関係な投薬計画を立て、分子についての様々な前臨床及び臨床評価の結果によって特徴づけた。2つの研究が、分子の安全性、耐性、及び薬物動態を調査し、治療された患者の血液から得られた末梢血単核細胞に対するPD-L1標的占有率の評価並びにTGFβ1、TGFβ2、及びTGFβ3の濃度の測定を含んだ。これらの評価は、合計350人の対象からのデータに基づいた（固形腫瘍における1、3、10、及び20mg/kgの用量漸増コホート並びに選択した腫瘍タイプにおける3mg/kg、10mg/kg、500mg、及び1200mgの拡大コホート）。

【0048】

PK/効能モデル（マウスモデル）

[0056] 実験はまた、腫瘍モデルにおける抗PD-L1/TGFβトラップ分子の効能を決定するためにも行った。EMT-6異種移植からの効能結果は、PK/効能モデルを確立するために使用した。マウスにおける確立されたPKモデルは、効能実験設定のために、抗PD-L1/TGFβトラップ血漿曝露量をシミュレートするために使用した。推定パラメーターを、表1に報告する。推定KC50値は、55.3μg/mLであり、この値は、抗PD-L1/TGFβトラップ分子の最大の抗腫瘍活性の50%を実現することができた平均血漿濃度を示す。

【0049】

[0057] モデルの基本的な診断プロットは、モデル誤設計を明らかにしなかった。モデル予測により、腫瘍容積分布をとらえることができる。条件付き重み付き残差は、傾向（trend）なしの平均0及び分散1で正規分布する。次いで、PK/効能モデルは、様々な用量でのヒト予測濃度－時間プロファイルを使用し、腫瘍増殖阻害（TGI）をシミュレートするために使用した。

【0050】

[0058]

【表1】

表1: EMT-6異種移植マウスにおける抗PD-L1/TGFβトラップ分子についてのマウスPK/効能モデルパラメーター

パラメーター	推定値	Std	CV%	%IV
K_d (h ⁻¹)	0.068	0.0005	0.62	40
K_e (h ⁻¹)	0.055	0.0024	4.4	76
KC ₅₀ (ng/mL)	55324.6	522.3	4.4	232
K_{max}	2	0.09	1	93
ベースライン(mm ³)	88.3	0.87	1	47

【0051】

P D - L 1 占有率に基づいた応答分析（マウスモデルにおいて）

【0059】 効能実験を使用して、マウスにおける応答について分析し、腫瘍後退又は腫瘍静止のいずれかによってソートし、P K 及び P D - L 1 受容体占有率（R O）を、統合 P K / R O モデルに基づいて予測した。このアプローチは、腫瘍における 95 % を上回る P D - L 1 R O に関連する 40 及び 100 μ g / m L の間の抗 P D - L 1 / T G F β トラップ分子血漿濃度が、腫瘍後退に達するために必要とされることを実証した。末梢における 95 % を上回る P D - L 1 R O に関連する 10 及び 40 μ g / m L の間の抗 P D - L 1 / T G F β トラップ分子の血漿濃度は、腫瘍静止に達するために必要とされる。

【0052】

【0060】 マウスにおける応答分析及び予測 P K / R O は、図 7 A ~ 7 C を導き、これらは、マウスにおける抗 P D - L 1 / T G F β トラップ分子についての P K / R O / 効能を要約する。P D - L 1 R O の 95 % は、40 μ g / m L の血漿濃度で実現され、期待 / 推定 T G I は、わずか約 65 % である。40 μ g / m L を上回る濃度の増加は、腫瘍増殖阻害においてさらなる増加をもたらす。95 % の腫瘍増殖阻害は、約 100 μ g / m L の平均血漿濃度で実現される。

【0053】

【0061】 下記に記載される母集団 P K モデルに基づくと、2 週間ごとに 1 回投与される少なくとも 500 m g の均一の用量が、約 100 μ g / m L の平均濃度を維持するために必要とされ、一方、2 週間ごとに 1 回投与される約 1200 m g の均一の用量が、約 100 μ g / m L の C t r o u g h を維持するために必要とされる。ある実施形態では、約 1200 m g ~ 約 3000 m g（たとえば約 1200 m g、約 1300 m g、約 1400 m g、約 1500 m g、約 1600 m g、約 1700 m g、約 1800 m g、約 1900 m g、約 2000 m g、約 2100 m g、約 2200 m g、約 2300 m g、約 2400 m g など）の本開示のタンパク質産物（たとえば抗 P D - L 1 / T G F β トラップ）が、対象に投与される。ある実施形態では、約 1200 m g の抗 P D - L 1 / T G F β トラップ分子は、2 週間ごとに 1 回、対象に投与される。ある実施形態では、約 2400 m g の抗 P D - L 1 / T G F β トラップ分子は、3 週間ごとに 1 回、対象に投与される。

【0054】

【0062】 実施形態では、約 1200 m g ~ 約 3000 m g（たとえば約 1200 m g、約 1300 m g、約 1400 m g、約 1500 m g、約 1600 m g、約 1700 m g、約 1800 m g、約 1900 m g、約 2000 m g、約 2100 m g、約 2200 m g、約 2300 m g、約 2400 m g など）の、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを有するタンパク質産物が、対象に投与される。ある実施態様では、約 1200 m g ~ 約 3000 m g（たとえば約 1200 m g、約 1300 m g、約 1400 m g、約 1500 m g、約 1600 m g、約 1700 m g、約 1800 m g、約 1900 m g、約 2000 m g、約 2100 m g、約 2200 m g、約 2300 m g、約 2400 m g など）の、配列番号 35、36、及び 37 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチドを含む第 1 のポリペプチド並びに配列番号 38、39、及び 40 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを有するタンパク質産物が、対象に投与される。

【0055】

【0063】 ある実施態様では、約 1200 m g の、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを有するタンパク質産物が、2 週間ごとに 1 回、対象に投与される。ある実施態様では、約 1800 m g の、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを有するタンパク質産物が、3 週間ごとに 1 回、対象に投与される。ある実施形態では、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを有する約 2100 m g のタンパク質産物が、3 週間ごとに 1 回、対象に投与される。ある実施形態では、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド

を有する約 2 4 0 0 m g のタンパク質産物が、3 週間ごとに 1 回、対象に投与される。

【0 0 5 6】

[0064] ある実施形態では、約 1 2 0 0 m g の、配列番号 3 5、3 6、及び 3 7 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド並びに配列番号 3 8、3 9、及び 4 0 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含むタンパク質産物が、2 週間ごとに 1 回、対象に投与される。ある実施形態では、約 1 8 0 0 m g の、配列番号 3 5、3 6、及び 3 7 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド並びに配列番号 3 8、3 9、及び 4 0 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含むタンパク質産物が、3 週間ごとに 1 回、対象に投与される。ある実施形態では、配列番号 3 5、3 6、及び 3 7 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド並びに配列番号 3 8、3 9、及び 4 0 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む約 2 1 0 0 m g のタンパク質産物が、3 週間ごとに 1 回、対象に投与される。ある実施形態では、配列番号 3 5、3 6、及び 3 7 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド並びに配列番号 3 8、3 9、及び 4 0 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む約 2 4 0 0 m g のタンパク質産物が、3 週間ごとに 1 回、対象に投与される。

10

【0 0 5 7】

体重に無関係な投薬計画の確立

[0065] 臨床及び前臨床データによって報告されるように、抗 P D - L 1 / T G F β トラップ分子の投与のための新たな、体重に無関係な投薬計画を、曝露量におけるより少ないばらつきを実現し、投薬ミスを低下させ、用量の調製に必要な時間を低下させ、且つ m g / k g 投薬と比較して薬剤浪費を低下させ、したがって好都合な治療成果を得やすくするために作成した。一実施形態によれば、少なくとも 5 0 0 m g の均一の用量を、患者の体重にかかわらず投与することができる。別の実施形態によれば、少なくとも 1 2 0 0 m g の均一の用量を、患者の体重にかかわらず投与することができる。別の実施形態によれば、1 8 0 0 m g の均一の用量を、患者の体重にかかわらず投与することができる。典型的には、そのような用量は、たとえば 2 週間ごとに 1 回又は 3 週間ごとに 1 回などのように、繰り返し投与されるであろう。たとえば、1 2 0 0 m g の均一の用量を 2 週間ごとに 1 回投与することができる又は 1 8 0 0 m g、2 1 0 0 m g 若しくは 2 4 0 0 m g の均一の用量を 3 週間ごとに 1 回投与することができる。

20

【0 0 5 8】

ヒトにおける薬物動態 (P K) 解析のためのサンプリング

30

[0066] 抗 P D - L 1 / T G F β トラップの最適な均一の量を決定するための薬物動態解析の例は、下記に記載される実験によって提供される。

【0 0 5 9】

[0067] 薬物動態学的 (P K) データ分析のための血清サンプルは、第 1 の用量のスタートの前に及び第 1 の用量の後の以下の時点で収集した：1 日目の注入直後及び注入のスタートから 4 時間後；2 日目、1 日目の注入の終了から少なくとも 2 4 時間後；並びに 8 日目及び 1 5 日目。選択した続く投薬の時、投与前、注入の終了時、及び注入の終了から 2 ~ 8 時間後のサンプルを、1 5、2 9、4 3 日目に収集した。5 7、7 1、及び 8 5 日目の後の時点については、投与前のサンプルを収集し、その後、1 2 週まで 6 週間ごとに 1 回の P K サンプリング、次いで、1 2 週間ごとに 1 回、P K サンプリングを続けた。拡大フェーズでは、まばらな P K サンプリングを行った。

40

【0 0 6 0】

[0068] 上記に記載される P K データは、母集団 P K モデルを生成するために及び実行可能な投薬計画のシミュレーションを実行するために使用した。Gastonguay, M., Full Covariate Models as an Alternative to Methods Relying on Statistical Significance for Inferences about Covariate Effects: A Review of Methodology and 42 Case Studies, (2011) p. 20, Abstract 2229において記載される完全アプローチモデルとして知られているモデリング方法を、母集団モデルに対して適用し、データをシミュレーションから得て、以下の特徴を有するパラメーターを得た：線形消失を有する 2 - コンパートメント P K モデル、C L、V 1、及び V 2 の I I V、付加及び比例残差の組み合わせ、C L

50

及びV1の完全共変量モデル。以下のベースライン共変量を最終モデルに含めた：年齢、体重、性別、人種、アルブミン、CRP、血小板数、eGFR、肝臓の損傷、ECOGスコア、腫瘍の大きさ、腫瘍のタイプ、及び生物製剤による以前の治療。本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ）の薬物動態の典型的なパラメーター推定値について以下の推定値を得た：クリアランス（CL） 0.0177 L/時（6.2%）、中央分布容積（V1） 3.64 L（8.81%）、末梢分布容積（V2） 0.513 L（25.1%）、及びコンパートメント間クリアランス（Q） 0.00219 L/時（17.8%）。患者間の変動は、CLについては22%、V1については20%、V2については135%であった。体重は、CL及びV1の両方と関係のある共変量であった。均一の投薬アプローチを支持するために、本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ）の曝露量変動に対する投薬戦略の影響について調べた。詳細には、シミュレーションは、2週間ごとに1回の1200 mgの均一の投薬アプローチ対2週間ごとに1回の17.65 mg/kg（68 kgの対象については2週間ごとに1回の1200 mgに対応する又は2週間ごとに1回の15 mg/kg（80 kgの対象については1200 mgに対応する）のBW調整投薬アプローチを使用し、曝露量分布を比較するために実行した。さらなるシミュレーションは、2週間ごとに1回の500 mgの均一の投薬アプローチ対2週間ごとに1回の7.35 mg/kgのBW調整投薬アプローチ（68 kgの対象については2週間ごとに1回の500 mgに対応する）を使用し、曝露量分布を比較するために実行した。そのうえ、シミュレーションを、3週間ごとに1回、以下の均一の用量について評価するために実行した：1200 mg、1400 mg、1600 mg、1800 mg、2000 mg、2200 mg、2400 mg、2600 mg、2800 mg、3000 mg。

【0061】

[0069] シミュレーションのために以下の手法を使用した：N=200セットのパラメーター推定値を、最終PKモデル分散共分散行列を使用して、パラメーター推定値の多変量正規分布から得た。各パラメーター推定値について、200のIIV推定値を、\$OMEGA多変量正規分布から得て、合計40000（200×200）の対象がもたらされた。共変量が一致した40000セットを生成するために、元のデータセット（N=380）を置き換えにより再サンプリングし、定常状態曝露量測定基準（AUC、C_{avg}、C_{trough}、及びC_{max}）を、それぞれの投薬計画について生成した。

【0062】

[0070] シミュレーションは、広いBW範囲にわたって、曝露量における変動が、固定投薬と比較してBWベースの投薬についてわずかに高いことを示した。68 kgの体重の中央値についての17.65 mg/kg及び1200 mgの均一の用量又は7.35 mg/kg及び500 mgの均一の用量の曝露量分布の例をそれぞれ図6A及び図6Eに示す。シミュレーションは、さらに、患者集団にわたる体重四分値にわたって曝露量分布における反対の傾向を示した：低体重の患者は、固定投薬でより高い曝露量を有し、高体重の患者は、BW調整投薬でより高い曝露量を有する。

【0063】

ヒトにおける効果的な用量/投薬計画の確立：抗PD-L1/TGFβトラップの2週間ごとに1回（q2w）の投薬後の第2選択非小細胞肺癌（2L NSCLC）における予備的用量応答

[0071] 抗PD-L1/TGFβトラップの治療上の効能の例は、下記に記載される臨床試験によって立証される。

【0064】

[0072] 第1選択標準治療後に進行した、PD-L1について未選択の進行NSCLCを有する患者（免疫療法を以前に受けていない）が、疾患進行、容認できない毒性、又は治験離脱まで2週間ごとに1回（q2w）、500 mg又は1200 mg（コホート当たりn=40）の本開示の抗PD-L1/TGFβトラップを受けるようにランダム化された。主目的は、固形癌効果判定基準バージョン1.1（RECIST v1.1）によっ

て最良総合効果（BOR）を評価することであった。他の目的は、用量探索及び安全性／耐性評価を含んだ。腫瘍細胞PD-L1発現レベル（Abクロン73-10（Dako））〔＞80％＝Abクロン22C3（Dako）で＞50％〕は、PD-L1＜1％、≥1％（PD-L1＋）、又は≥80％（PD-L1高）として特徴づけた。腫瘍細胞PD-L1発現は、75人の患者において評価可能であった。

【0065】

[0073] 解析時のデータカットオフの時点で、80人の患者は、11.9週間（範囲、2～66.1）の中央値の間、抗PD-L1／TGFβトラップを受け、追跡調査の中央値は51.1週間であった。10人の患者が、治療を続ける。治験責任医師が評価した、確認された全奏効率（ORR）は、23.8％であり（500mg ORR、20.0％；1200mg ORR、27.5％）、両方の用量レベルにわたって18の部分寛解（PR）が見られ、1200mgで1つの完全寛解（CR）が見られた。表2において示されるように、臨床活性は、PD-L1発現レベルにわたって観察された：ORRは、1200mgで、PD-L1＋において37.0％、PD-L1高の患者において85.7％であった。最もよく見られた治療に関係する有害事象（TRAE）は、そう痒症（20.0％）、斑状丘疹状皮疹（18.8％）、及び食欲の減少（12.5％）であった。グレード3のTRAEが23人の患者（28.8％）で生じ、グレード4のTRAEが2人の患者で生じた。8人の患者（500mg、n＝2；1200mg、n＝6）は、TRAEにより治療を中止した。治療に関係する死亡は生じなかった。

【0066】

[0074]

【表2】

表2: 2週間毎に1回、500mg又は1200mgの抗PD-L1/TGFβトラップのいずれかにより治療された2L NSCLC患者において観察される奏効率

ORR	500mg	1200mg	合計
すべて, n, %	8/40, 20.0	11/40, 27.5	19/80, 23.8
PD-L1+(≥1%) pts, n, %	6/31, 19.4	11/27, 40.7	17/58, 29.3
PD-L1 高(≥80%) pts, n, %	2/6, 33.3	6/7, 85.7	8/13, 62.0

【0067】

[0075] これらの結果は、抗PD-L1／TGFβトラップ単独療法が十分に耐受性を示し、且つPD-L1サブグループにわたって効能を示し、1200mgでのORRが、それぞれPD-L1＋及びPD-L1高の患者において37.0％及び85.7％であったことを実証する。より高いPD-L1腫瘍細胞発現で有意に改善された奏効率を考慮すると（たとえば1200mgで治療された患者）、2L治療として観察された抗PD-L1／TGFβトラップのこの有望な活性は、未治療PD-L1高又はPD-L1に無関係なNSCLC患者において第一選択（1L）療法として解釈される又は高まることが期待される。

【0068】

様々な投薬頻度による投薬計画の確立

[0076] 様々な投薬頻度によるデータ投与計画を、それほど頻繁でない投与を可能にするために及び／又は併用薬との投薬スケジュールの調和を可能にするために作成した。詳細には、上記に記載される予備的母集団PKモデリング及びシミュレーション手法を、様々な投薬計画についての曝露量をシミュレートするために及び曝露量に基づいた投与計画を比較するために使用した。

【0069】

[0077] これらのシミュレーションに基づくと、2週間ごとに1回投与される少なくとも500mgの均一の用量が、典型的な対象について約100μg/mLの平均濃度を維持するために必要とされ、一方、2週間ごとに1回投与される約1200mgの均一の用量が、約100μg/mLのC_{t r o u g h}を維持するために必要とされる。

【0070】

[0078] シミュレーションに基づくと、C_{a v g}については、2週間ごとに1回の1200mgが、3週間ごとに1回の1800mgに等しく、一方、C_{t r o u g h}については、2週間ごとに1回の1200mgが、3週間ごとに1回の2400mgに等しい。また、C_{a v g}については、2週間ごとに1回の500mgが、3週間ごとに1回の750mgに等しく、C_{t r o u g h}については、2週間ごとに1回の500mgが、3週間ごとに1回の1,167mgに等しい。

10

【0071】

[0079] 3週間ごとに1回のスケジュールで高頻度で投与される抗PD-L1/TGFβトラップと全身性化学療法との併用投与のため、2400mgの3週間ごとに1回の抗PD-L1/TGFβトラップは、フェーズIb/II用量として選択される。3週間ごとに1回の用量の選択のため、定常状態における投薬間隔にわたるC_{t r o u g h, s s}及び平均濃度は、1200mgの2週間ごとに1回の投薬について達成されるものと類似すべき又はそれよりも高くあるべきであり、ほとんどの患者が50μg/mLの標的濃度を超えるC_{t r o u g h, s s}を有するべきである。2400mgの3週間ごとに1回の投薬による投薬間隔にわたる定常状態濃度中央値は、およそ328μg/mLであると予測される。1200mgの2週間ごとに1回の投薬による投薬間隔にわたる定常状態濃度中央値は、およそ246μg/mLであると予測される。

20

【0072】

癌標的としてのTGFβ

[0080] 本開示は、ある腫瘍細胞又は免疫細胞の外部表面に見つけられる細胞免疫チェックポイント受容体を標的にする抗体成分につながれた可溶性サイトカイン受容体(TGFβRII)を使用してTGFβを捕捉することによって、腫瘍微小環境におけるTGFβの局所的な低下を可能にする。免疫チェックポイントタンパク質に対する本開示の抗体成分の例は、抗PD-L1である。本開示の二機能性分子は、時に本明細書において「抗体-サイトカイントラップ」と呼ばれ、まさに抗受容体抗体及びサイトカイントラップが物理的に連結されているという理由で、有効である。結果として生じる利点(たとえば別々の分子としての抗体及び受容体の投与に対して)は、部分的には、サイトカインがオートクリン及びパラクリン機能によってたいてい局所的な環境において機能するからである。抗体成分は、サイトカイントラップを、サイトカイントラップが局所的な免疫抑制性のオートクリン又はパラクリン効果を中和することによって非常に有効になり得る腫瘍微小環境に向ける。さらに、抗体の標的が抗体結合に際して内部移行される場合に、サイトカイン/サイトカイン受容体複合体のクリアランスにとって有効なメカニズムが提供される。抗体媒介性の標的の内部移行は、PD-L1について示され、抗PD-L1/TGFβトラップは、抗PD-L1と同様の内部移行率を有することが示された。第1に、抗TGFβ抗体が完全には中和していないかもしれず、そして第2に、抗TGFβ抗体が、サイトカインの半減期を延ばすキャリアとして作用し得るので、これは、抗TGFβ抗体の使用にまさる明確な利点である。

30

40

【0073】

[0081] 実際に、下記に記載されるように、抗PD-L1/TGFβトラップによる治療は、腫瘍細胞上のPD-L1及び免疫細胞上のPD-1の間の相互作用の同時の遮断並びに腫瘍微小環境におけるTGFβの中和により、相乗的な抗腫瘍効果を誘起する。理論によって拘束されないが、これは、おそらく、2つの重大な免疫逃避メカニズムの同時の遮断並びにそのうえ単一の分子実体による腫瘍微小環境におけるTGFβの除去から得られる相乗効果によるものである。この除去は、(1)腫瘍細胞の抗PD-L1ターゲティ

50

ング；（２）ＴＧＦβトラップによる腫瘍微小環境におけるオートクリン／パラクリンＴＧＦβの結合；及び（３）ＰＤ－Ｌ１受容体媒介性のエンドサイトーシスによる結合ＴＧＦβの破壊によって実現される。さらに、Fc（IgGの結晶化可能断片）のC－末端に融合されたＴＧＦβRIIは、FcのN－末端にＴＧＦβRIIを置くＴＧＦβRII－Fcよりも数倍強力であった。

【００７４】

[0082] TGFβは、癌の分子二重人格者としてのその逆説的な役割のために、癌免疫療法において多少疑問の余地のある標的であった（Bierie et al., Nat. Rev. Cancer, 2006; 6:506-20）。他のいくつかのサイトカインのように、TGFβ活性は発生段階及び状況に依存性である。実際に、TGFβは、発癌プロモーター又は腫瘍抑制因子として作用することができ、腫瘍イニシエーション、進行、及び転移に影響を与える。TGFβのこの二重の役割の根底にあるメカニズムは、不明なままである（Yang et al., Trends Immunol. 2010; 31:220-227）。Smad依存性のシグナル伝達がTGFβシグナル伝達の増殖阻害を媒介し、一方、Smad非依存性の経路が、その腫瘍促進効果に寄与することが想定されたが、Smad依存性の経路が腫瘍進行に関係することを示すデータもある（Yang et al., Cancer Res. 2008; 68:9107-11）。

【００７５】

[0083] TGFβリガンド及び受容体の両方は、治療標的として徹底的に研究されてきた。３つのリガンドアイソフォーム、TGFβ1、2、及び3があり、これらはすべて、ホモ二量体として存在する。TGFβ受容体（TGFβR）も３つあり、これらはTGFβRI、II、及びIII型と呼ばれる（Lopez-Casillas et al., J Cell Biol. 1994; 124:557-68）。TGFβRIは、シグナル伝達鎖であり、リガンドに結合することができない。TGFβRIIは、高い親和性でリガンドTGFβ1及び3に結合するが、TGFβ2には結合しない。TGFβRII／TGFβ複合体は、シグナル伝達複合体を形成するためにTGFβRIを動員する（Won et al., Cancer Res. 1999; 59:1273-7）。TGFβRIIIは、TGFβのそのシグナル伝達受容体への結合の正の調節因子であり、３つのTGFβアイソフォームすべてに高い親和性で結合する。細胞表面上で、TGFβ／TGFβRIII複合体は、TGFβRIIに結合し、次いでTGFβRIを動員し、TGFβRIは、シグナル伝達複合体を形成するためにTGFβRIIIにとって代わる。

【００７６】

[0084] ３つの異なるTGFβアイソフォームはすべて、同じ受容体によってシグナル伝達するが、それらは、インビボにおいて違う発現パターン及び重複しない機能を有することが知られている。３つの異なるTGFβアイソフォームノックアウトマウスは、異なる表現型を有し、多数の非代償性の機能であることを示す（Bujak et al., Cardiovasc Res. 2007; 74:184-95）。TGFβ1ヌルマウスは、造血及び脈管形成の欠損を有し、TGFβ3ヌルマウスは、肺疾患の発症及び口蓋発生（palatogenesis）の欠損を表すが、TGFβ2ヌルマウスは、様々な発生異常を示し、複数の心奇形が最も顕著である（Bartram et al., Circulation. 2001; 103:2745-52; Yamagishi et al., Anat Rec. 2012; 295:257-67）。さらに、TGFβは、虚血及び再灌流傷害の後の心筋の損傷の修復において重大な役割を果たすことが示されている。成人の心臓では、心筋細胞は、TGFβを分泌し、これは、自発的な拍動数を維持するためにオートクリンとして作用する。重要なことには、心筋細胞によって分泌されるTGFβの70～85％は、TGFβ2である（Roberts et al., J Clin Invest. 1992; 90:2056-62）。TGFβRIキナーゼ阻害剤による治療によって持ち上がった心毒性の問題にもかかわらず、本発明の出願人は、サルにおいて、抗PD－L1／TGFβトラップについて、心毒性を含む毒性がないことを観察した。

【００７７】

[0085] TGFβを中和するための治療上のアプローチは、可溶性の受容体トラップ及び中和抗体としてTGFβ受容体の細胞外ドメインを使用することを含む。受容体トラッ

ブアプローチのうちで、可溶性の TGFβRIII が 3 つの TGFβ リガンドすべてに結合するので、可溶性の TGFβRIII が分かり切った選択肢のように思われるかもしれない。しかしながら、762 アミノ酸残基の細胞外ドメインを有する 280～330 kD グルコサミノグリカン (GAG) -糖タンパク質として天然に存在する TGFβRIII は、生物療法 (biotherapeutic) の開発にとって非常に複雑なタンパク質である。GAG を欠く可溶性の TGFβRIII は、昆虫細胞において産生することができ、強力な TGFβ 中和剤であることが示された (Vilchis-Landeros et al., Biochem J., (2001), 355:215)。TGFβRIII の 2 つの別々の結合ドメイン (エンドグリンに関係する及びウロモジュリンに関係する) は、独立して発現させることができたが、それらは、可溶性の TGFβRIII よりも 20～100 倍低い親和性及びはるかに小さな中和活性を有することが示された (Mendoza et al., Biochemistry. 2009; 48:11755-65)。他方では、TGFβRII の細胞外ドメインは、長さがわずか 136 のアミノ酸残基であり、25～35 kD のグリコシル化タンパク質として産生することができる。組換え可溶性 TGFβRII は、200 pM の K_D で TGFβ1 に結合することがさらに示され、これは、細胞上の完全長 TGFβRII に対する 50 pM の K_D にかなり類似している (Lin et al., J. Biol. Chem. 1995; 270:2747-54)。可溶性の TGFβRII-Fc は、抗癌剤として試験され、腫瘍モデルにおいて確立されたマウス悪性中皮腫増殖を阻害することが示された (Suzuki et al., Clin. Cancer Res., 2004; 10:5907-18)。TGFβRII は、TGFβ2 に結合せず、TGFβRIII は、TGFβRII よりも低い親和性で TGFβ1 及び 3 に結合するので、TGFβRIII のエンドグリンドメイン及び TGFβRII の細胞外ドメインの融合タンパク質が、細菌において産生され、細胞ベースのアッセイにおいて、TGFβRII 又は RIII のいずれかよりも有効に、TGFβ1 及び 2 のシグナル伝達を阻害することが示された (Verona et al., Protein Eng'g Des. Sel. 2008; 21:463-73)。

【0078】

[0086] TGFβ リガンドの 3 つのアイソフォームをすべて中和するさらに別のアプローチは、全部を中和する (pan-neutralizing) 抗 TGFβ 抗体又は TGFβ1、2、及び 3 への結合から受容体を遮断する抗受容体抗体についてスクリーニングすることである。TGFβ のすべてのアイソフォームに対して特異的なヒト抗体である GC1008 は、進行悪性黒色腫又は腎細胞癌を有する患者においてフェーズ I / II の研究中であった (Morris et al., J. Clin. Oncol. 2008; 26:9028 (Meeting abstract))。治療は安全で、十分に耐容性を示すことがわかったが、限られた臨床上の効能しか観察されず、よって、免疫学的効果のさらなる特徴づけなしで抗 TGFβ 療法の重要性を説明するのは困難であった (Flavell et al., Nat. Rev. Immunol. 2010; 10:554-67)。さらに、TGFβ アイソフォーム特異的抗体が臨床において試験された。TGFβ1 に対して特異的な抗体であるメテリムマブは、緑内障手術に対して過度の術後の瘢痕を予防する治療としてフェーズ 2 臨床試験において試験され、また、TGFβ2 に対して特異的な抗体であるレルデリムマブは、フェーズ 3 研究において眼の手術の後の瘢痕の改善について安全であるが、効果がないことがわかった (Khaw et al., Ophthalmology 2007; 114:1822-1830)。抗ヒト TGFβRII 抗体 TR1 及び抗マウス TGFβRII 抗体 MT1 などのような、3 つすべての TGFβ アイソフォームへの結合から受容体を遮断する抗 TGFβRII 抗体もまた、マウスモデルにおいて、原発性腫瘍増殖及び転移に対するいくつかの治療上の効能を示した (Zhong et al., Clin. Cancer Res. 2010; 16:1191-205)。しかしながら、抗体 TR1 (LY3022859) の最近のフェーズ I の研究において、25 mg (均一の用量) を超える用量漸増は、予防的な治療にもかかわらず、サイトカイン放出のコントロール不良により、安全でないと見なされた (Tolcher et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 2017; 79:673-680)。現在までのところ、かなり毒性であることが多い、TGFβ シグナル伝達の小分子阻害剤を含む TGFβ 標的抗癌治療に関する研究の大部分は、多くは、前臨床ステージにあり、得られた抗腫瘍効能は、限られている (Calone et al., Exp Oncol. 2012; 34:9-16; Connolly et al., Int. J. Biol. Sci. 2012; 8:964-78)。

【0079】

[0087] 本開示の抗体-TGFβトラップは、TGFβに結合することができるヒトTGFβ受容体I I (TGFβRI I) の少なくとも一部分を含有する二機能性タンパク質である。ある実施形態では、TGFβトラップポリペプチドは、TGFβに結合することができるヒトTGFβ受容体2型アイソフォームA (配列番号8) の可溶性の部分である。ある実施形態では、TGFβトラップポリペプチドは、配列番号8の少なくともアミノ酸73~184を含有する。ある実施形態では、TGFβトラップポリペプチドは、配列番号8のアミノ酸24~184を含有する。ある実施形態では、TGFβトラップポリペプチドは、TGFβに結合することができるヒトTGFβ受容体2型アイソフォームB (配列番号9) の可溶性の部分である。ある実施形態では、TGFβトラップポリペプチドは、配列番号9の少なくともアミノ酸48~159を含有する。ある実施形態では、TGFβトラップポリペプチドは、配列番号9のアミノ酸24~159を含有する。ある実施形態では、TGFβトラップポリペプチドは、配列番号9のアミノ酸24~105を含有する。ある例示的な実施形態では、TGFβトラップポリペプチドは、配列番号10、50、51、52、53、又は54の配列を含有する。

【0080】

[0088] 別の実施形態では、本開示の抗体-TGFβトラップは、国際公開第2018/205985号に開示される融合タンパク質のうちの1つである。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、この公報の表2に掲載される構築物のうちの1つ、その構築物9又は15などである。他の実施形態では、この公報の配列番号11の重鎖配列及び配列番号12の軽鎖配列 [本開示のそれぞれ配列番号61及び62に対応する] を有する抗体は、xが4~5である連結配列 (G₄S)_xGを介して、前記公報の配列番号14又は配列番号15 [本開示のそれぞれ配列番号50及び51に対応する] のTGFβRI I細胞外ドメイン配列に融合される。

【0081】

作用メカニズム

[0089] 治療抗体による脱阻害のためにT細胞阻害チェックポイントを標的にするアプローチは、精力的に調査されているエリアである (概説についてはPardoll, Nat Rev Cancer. 2012; 12:253-264を参照)。あるアプローチでは、抗体成分又はその抗原結合断片は、たとえばCTLA-4、PD-1、BTLA、LAG-3、TIM-3、又はLAI R1などのような、T細胞上のT細胞阻害チェックポイント受容体タンパク質を標的にする。別のアプローチでは、抗体成分は、たとえばPD-L1 (B7-H1)、B7-DC、HVE M、TIM-4、B7-H3、又はB7-H4などのような、抗原提示細胞及び腫瘍細胞 (それら自体の免疫回避のためにこれらのカウンターレセプターのうちのいくつかを利用する) 上のカウンターレセプターを標的にする。

【0082】

[0090] 本開示は、抗体成分又はその抗原結合断片により、脱阻害のためにT細胞阻害チェックポイントを標的にする抗体TGFβトラップを企図する。その目的のために、出願人らは、TGFβトラップを、抗PD-1、抗PD-L1、抗TIM-3、及び抗LAG3などのような様々なT細胞阻害チェックポイント受容体タンパク質を標的にする抗体と組み合わせることについての抗腫瘍効能を試験した。

【0083】

[0091] プログラム死1 (PD-1) / PD-L1軸は、腫瘍免疫回避にとって重要なメカニズムである。長期にわたって抗原を検知し続けているエフェクターT細胞は、PD-1発現によって特徴づけられる、疲弊した表現型を持つようになり、このような状況下で、腫瘍細胞は、PD-L1をアップレギュレートすることによって交戦してくる。そのうえ、腫瘍微小環境では、骨髄系細胞、マクロファージ、実質細胞、及びT細胞は、PD-L1をアップレギュレートする。軸の遮断は、これらのT細胞におけるエフェクター機能を回復させる。抗PD-L1 / TGFβトラップはまた、TGFβ (1、2、及び3アイソフォーム) にも結合し、これは、アポトーシス性好中球、骨髄由来抑制細胞、T細胞

、及び腫瘍を含む細胞によって腫瘍微小環境において産生される阻害性サイトカインである。可溶性の TGFβRII による TGFβ の阻害は、CD8+T 細胞抗腫瘍効果の増加に関連する仕方で悪性中皮腫を低下させた。活性化 CD4+T 細胞及び Treg 細胞によって産生される TGFβ1 の欠如は、腫瘍増殖を阻害し、自然発生癌からマウスを保護することが示された。したがって、TGFβ は、腫瘍免疫回避にとって重要と思われる。

【0084】

[0092] TGFβ は、正常な上皮細胞に対して増殖阻害効果を有し、上皮細胞ホメオスタシスの調節因子として機能し、また TGFβ は、初期の発癌現象の間は腫瘍抑制因子として作用する。腫瘍が悪性疾患の方へ進行すると、腫瘍に対する TGFβ の増殖阻害効果は、1 つ以上の TGFβ 経路シグナル伝達構成成分における突然変異を介して又は腫瘍形成性の再プログラムによって失われる。TGFβ 阻害に対する感受性の損失と同時に、腫瘍は、高レベルの TGFβ を産生し続け、次いで、これは、腫瘍増殖を促進する役目を果たす。TGFβ サイトカインは、様々な癌のタイプで過剰発現され、腫瘍ステージと相関性がある。腫瘍細胞自体、未成熟骨髄系細胞、調節性 T 細胞、及び間質性線維芽細胞を含む腫瘍微小環境における多くのタイプの細胞が、TGFβ を産生し、これらの細胞は、集団的に、細胞外マトリックス中に TGFβ の大きな貯蔵所を生成する。TGFβ シグナル伝達は、転移を促進し、血管新生を刺激し、自然免疫及び適応抗腫瘍免疫を抑制することによって腫瘍進行に寄与する。広く免疫抑制性の因子として、TGFβ は、活性化された細胞障害性 T 細胞及び NK 細胞のエフェクター機能を直接ダウンレギュレートし、ナイーブ CD4+T 細胞の免疫抑制性調節性 T 細胞 (Treg) 表現型への分化を強力に誘発する。そのうえ、TGFβ は、マクロファージ及び好中球を、免疫抑制性のサイトカインの産生に関連する創傷治癒表現型に極性化する。治療上の戦略として、TGFβ 活性の中和は、有効な抗腫瘍免疫を回復させ、転移を遮断し、血管新生を阻害することによって、腫瘍増殖をコントロールする可能性を有する。

【0085】

[0093] 本開示は、進行 NSCLC と診断された未治療対象、又は PDx 不成功転移性 NSCLC 対象を治療するための方法において使用するための標準的化学療法剤との組み合わせの抗 PD-L1/TGFβ トラップ分子による標的 TGFβ 阻害のための投与計画を提供する。治療されている進行 NSCLC は、扁平上皮又は非扁平上皮 NSCLC であってもよく、ベースライン PD-L1 発現レベルに無関係である。

【0086】

[0094] 同時に起こる PD-1 及び TGFβ の遮断は、炎症促進性のサイトカインを回復させることができる。抗 PD-L1/TGFβ トラップは、たとえば、完全ヒト IgG1 抗 PD-L1 抗体のそれぞれの重鎖の C 末端にグリシン/セリンリンカーを介して共有結合されたヒト TGFβ 受容体 TGFβRII の細胞外ドメインを含む。応答は明らかであるが、効果量を増加させる余地がある抗 PD-1/PD-L1 クラスについての明らかになりつつある状況を考慮すれば、補足的な免疫調整ステップを共標的にすることは腫瘍応答を改善するであろうということが仮定される。類似する TGFβ 標的作用物質であるフレソリムマブは、TGFβ1、2、及び 3 を標的にするモノクローナル抗体であり、黒色腫を有する対象におけるフェーズ I 治験において腫瘍応答の最初の証拠を示した。

【0087】

[0095] 本開示は、抗 PD-L1/TGFβ トラップ (トラップコントロール「抗 PD-L1 (mut)/TGFβ トラップ」) の TGFβRII 部分が抗腫瘍活性を誘起することを実証した実験を提供する。たとえば、Detroit 562 ヒト咽頭癌モデルにおける皮下移植後に、抗 PD-L1 (mut)/TGFβ トラップは、25 μg、76 μg、又は 228 μg で投与された場合に、腫瘍容積において用量依存的な低下を誘起した (図 5)。

【0088】

[0096] 本開示は、本開示のタンパク質が、PD-L1 及び TGFβ の両方に同時に結合することを実証した実験を提供する (図 2)。

【0089】

[0097] 本開示は、本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ）が、インビトロにおいてPD-L1及びTGFβに依存性のシグナル伝達を阻害することを実証した実験を提供する。本開示は、本開示のタンパク質が、超抗原刺激後のIL-2誘発アッセイによって測定されるように、PD-L1媒介性の免疫阻害の遮断を介してインビトロにおけるT細胞エフェクター機能を高めることを実証した実験を提供する（図3）。およそ100ng/mlで、本開示のタンパク質は、インビトロにおいてIL-2レベルの劇的な増加を誘発した（図3）。

【0090】

[0098] 本開示は、本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ）が、インビボにおいて血液からのTGFβの除去を引き起こすことを実証した実験を提供する。55μg又は164μg又は492μgの本開示のタンパク質によるJHマウスにおける同所移植EMT-6乳癌細胞の治療は、TGFβ1（図4A）、TGFβ2（図4B）、及びTGFβ3（図4C）の効率的で特異的な除去をもたらした。さらに、本開示は、本開示のタンパク質が、PD-L1標的をふさぎ、本開示のタンパク質が、EMT-6腫瘍系における受容体結合モデルにあてはまるという考えを支持することを実証した実験を提供する（図4D）。

【0091】

[0099] 本開示は、本開示のタンパク質が、PD-L1及びTGFβに効率的に、特異的に、且つ同時に結合し、様々なマウスモデルにおいて強力な抗腫瘍活性を持ち、腫瘍増殖及び転移を抑制する並びに生存期間を延ばし（たとえば6か月、12か月、18か月、22か月、28か月、32か月、38か月、44か月、50か月、56か月、62か月、68か月、74か月、80か月、86か月、92か月、98か月、104か月、又は110か月まで（終点を含む）の生存期間）、長期的な防御抗腫瘍免疫を与えることを実証した実験を提供する。ある実施形態では、延長された生存期間は、少なくとも108か月である。

【0092】

抗PD-L1抗体

[0100] 本開示の抗PD-L1/TGFβトラップ分子は、当技術分野において記載される任意の抗PD-L1抗体又はその抗原結合断片を含むことができる。抗PD-L1抗体、たとえば29E2A3抗体（Biolegend、カタログ番号329701）は、市販で入手可能である。抗体は、モノクローナル、キメラ、ヒト化、又はヒト抗体とすることができる。抗体断片は、Fab、F(ab')₂、scFv及びFv断片を含み、これらは、下記にさらに詳細に記載される。

【0093】

[0101] 例示的な抗体は、国際公開第2013/079174号において記載される。これらの抗体は、HVR-H1、HVR-H2、及びHVR-H3配列を含む重鎖可変領域ポリペプチドを含むことができ、

(a) HVR-H1配列は、X₁YX₂MX₃（配列番号21）であり、

(b) HVR-H2配列は、SIYPSSGGX₄TFYADX₅VKG（配列番号22）であり、

(c) HVR-H3配列は、IKLGTVTTVX₆Y（配列番号23）であり、さらにX₁は、K、R、T、Q、G、A、W、M、I、又はSであり、X₂は、V、R、K、L、M、又はIであり、X₃は、H、T、N、Q、A、V、Y、W、F、又はMであり、X₄は、F又はIであり、X₅は、S又はTであり、X₆は、E又はDである。

【0094】

[0102] 一実施形態では、X₁は、M、I、又はSであり、X₂は、R、K、L、M、又はIであり、X₃は、F又はMであり、X₄は、F又はIであり、X₅は、S又はTであり、X₆は、E又はDである。

【0095】

10

20

30

40

50

[0103] 別の実施形態では、 X_1 は、M、I、又はSであり、 X_2 は、L、M、又はIであり、 X_3 は、F又はMであり、 X_4 は、Iであり、 X_5 は、S又はTであり、 X_6 は、Dである。

【0096】

[0104] さらに別の実施形態では X_1 は、Sであり、 X_2 は、Iであり、 X_3 は、Mであり、 X_4 は、Iであり、 X_5 は、Tであり、 X_6 は、Dである。

【0097】

[0105] 別の態様では、ポリペプチドは、式： $(HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4)$ によるHVRの間に並べられた可変領域重鎖フレームワーク配列をさらに含む。

【0098】

[0106] さらに別の態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列又はヒト生殖細胞系列フレームワーク配列に由来する。

【0099】

[0107] さらに別の態様では、フレームワーク配列の少なくとも1つは、以下のとおり：
HC-FR1は、EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS（配列番号24）であり、

HC-FR2は、WVRQAPGKGLEWVS（配列番号25）であり、

HC-FR3は、RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR（配列番号26）であり、

HC-FR4は、WGQGTLVTVSS（配列番号27）である。

【0100】

[0108] さらに別の態様では、重鎖ポリペプチドは、HVR-L1、HVR-L2、及びHVR-L3を含む可変領域軽鎖とさらに組み合わせられ、

(a) HVR-L1配列は、TGTX₇X₈DVGX₉YNYVS（配列番号28）であり、

(b) HVR-L2配列は、X₁₀VX₁₁X₁₂RPS（配列番号29）であり、

(c) HVR-L3配列は、SSX₁₃TX₁₄X₁₅X₁₆X₁₇RV（配列番号30）であり、

さらに X_7 は、N又はSであり、 X_8 は、T、R、又はSであり、 X_9 は、A又はGであり、 X_{10} は、E又はDであり、 X_{11} は、I、N、又はSであり、 X_{12} は、D、H、又はNであり、 X_{13} は、F又はYであり、 X_{14} は、N又はSであり、 X_{15} は、R、T、又はSであり、 X_{16} は、G又はSであり、 X_{17} は、I又はTである。

【0101】

[0109] 他の実施形態では、 X_7 は、N又はSであり、 X_8 は、T、R、又はSであり、 X_9 は、A又はGであり、 X_{10} は、E又はDであり、 X_{11} は、N又はSであり、 X_{12} は、Nであり、 X_{13} は、F又はYであり、 X_{14} は、Sであり、 X_{15} は、Sであり、 X_{16} は、G又はSであり、 X_{17} は、Tである。

【0102】

[0110] さらに別の実施形態では X_7 は、Sであり、 X_8 は、Sであり、 X_9 は、Gであり、 X_{10} は、Dであり、 X_{11} は、Sであり、 X_{12} は、Nであり、 X_{13} は、Yであり、 X_{14} は、Sであり、 X_{15} は、Sであり、 X_{16} は、Sであり、 X_{17} は、Tである。

【0103】

[0111] さらに別の態様では、軽鎖は、式： $(LC-FR1MHVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4)$ によるHVRの間に並べられた可変領域軽鎖フレームワーク配列をさらに含む。

【0104】

[0112] さらに別の態様では、軽鎖フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列又はヒト生殖細胞系列フレームワーク配列に由来する。

【0105】

[0113] さらに態様では、軽鎖フレームワーク配列は、ラムダ軽鎖配列である。

【0106】

[0114] さらに態様では、フレームワーク配列の少なくとも1つは、以下のとおり：
LC-FR1は、QSALTQPASVSGSPGQSITISC（配列番号31）であり、

LC-FR2は、WYQQHPGKAPKLMITY（配列番号32）であり、

LC-FR3は、GVSNRFSGSGSKSGNTASLTISGLQAEDDEADYYC（配列番号33）であり、

LC-FR4は、FGTGTKVTVL（配列番号34）である。

10

【0107】

[0115] 別の実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗PD-L1抗体又は抗原結合断片を提供し、

(a) 重鎖は、HVR-H1、HVR-H2、及びHVR-H3を含み、さらに(i) HVR-H1配列は、 $X_1 Y X_2 M X_3$ （配列番号21）であり、(ii) HVR-H2配列は、 $S I Y P S G G X_4 T F Y A D X_5 V K G$ （配列番号22）であり、(iii) HVR-H3配列は、 $I K L G T V T T V X_6 Y$ （配列番号23）であり、

(b) 軽鎖は、HVR-L1、HVR-L2、及びHVR-L3を含み、さらに(iv) HVR-L1配列は、 $T G T X_7 X_8 D V G X_9 Y N Y V S$ （配列番号28）であり、(v) HVR-L2配列は、 $X_{10} V X_{11} X_{12} R P S$ （配列番号29）であり、(vi) HVR-L3配列は、 $S S X_{13} T X_{14} X_{15} X_{16} X_{17} R V$ （配列番号30）であり、 X_1 は、K、R、T、Q、G、A、W、M、I、又はSであり、 X_2 は、V、R、K、L、M、又はIであり、 X_3 は、H、T、N、Q、A、V、Y、W、F、又はMであり、 X_4 は、F又はIであり、 X_5 は、S又はTであり、 X_6 は、E又はDであり、 X_7 は、N又はSであり、 X_8 は、T、R、又はSであり、 X_9 は、A又はGであり、 X_{10} は、E又はDであり、 X_{11} は、I、N、又はSであり、 X_{12} は、D、H、又はNであり、 X_{13} は、F又はYであり、 X_{14} は、N又はSであり、 X_{15} は、R、T、又はSであり、 X_{16} は、G又はSであり、 X_{17} は、I又はTである。

20

【0108】

[0116] 一実施形態では、 X_1 は、M、I、又はSであり、 X_2 は、R、K、L、M、又はIであり、 X_3 は、F又はMであり、 X_4 は、F又はIであり、 X_5 は、S又はTであり、 X_6 は、E又はDであり、 X_7 は、N又はSであり、 X_8 は、T、R、又はSであり、 X_9 は、A又はGであり、 X_{10} は、E又はDであり、 X_{11} は、N又はSであり、 X_{12} は、Nであり、 X_{13} は、F又はYであり、 X_{14} は、Sであり、 X_{15} は、Sであり、 X_{16} は、G又はSであり、 X_{17} は、Tである。

30

【0109】

[0117] 他の実施形態では、 X_1 は、M、I、又はSであり、 X_2 は、L、M、又はIであり、 X_3 は、F又はMであり、 X_4 は、Iであり、 X_5 は、S又はTであり、 X_6 は、Dであり、 X_7 は、N又はSであり、 X_8 は、T、R、又はSであり、 X_9 は、A又はGであり、 X_{10} は、E又はDであり、 X_{11} は、N又はSであり、 X_{12} は、Nであり、 X_{13} は、F又はYであり、 X_{14} は、Sであり、 X_{15} は、Sであり、 X_{16} は、G又はSであり、 X_{17} は、Tである。

40

【0110】

[0118] さらに別の実施形態では、 X_1 は、Sであり、 X_2 は、Iであり、 X_3 は、Mであり、 X_4 は、Iであり、 X_5 は、Tであり、 X_6 は、Dであり、 X_7 は、Sであり、 X_8 は、Sであり、 X_9 は、Gであり、 X_{10} は、Dであり、 X_{11} は、Sであり、 X_{12} は、Nであり、 X_{13} は、Yであり、 X_{14} は、Sであり、 X_{15} は、Sであり、 X_{16} は、Sであり、 X_{17} は、Tである。

【0111】

[0119] さらに態様では、重鎖可変領域は、(HC-FR1)-(HVR-H1)-

50

(H C - F R 2) - (H V R - H 2) - (H C - F R 3) - (H V R - H 3) - (H C - F R 4) のように H V R の間に並べられた 1 つ以上のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(L C - F R 1 M H V R - L 1) - (L C - F R 2) - (H V R - L 2) - (L C - F R 3) - (H V R - L 3) - (L C - F R 4) のように H V R の間に並べられた 1 つ以上のフレームワーク配列を含む。

【0112】

[0120] さらに態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列又はヒト生殖細胞系列配列に由来する。

【0113】

[0121] さらに態様では、重鎖フレームワーク配列の 1 つ以上は、以下のとおり：
H C - F R 1 は、E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S (配列番号 24) であり、
H C - F R 2 は、W V R Q A P G K G L E W V S (配列番号 25) であり、
H C - F R 3 は、R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R (配列番号 26) であり、
H C - F R 4 は、W G Q G T L V T V S S (配列番号 27) である。

【0114】

[0122] さらに態様では、軽鎖フレームワーク配列は、ラムダ軽鎖配列である。

【0115】

[0123] さらに態様では、軽鎖フレームワーク配列の 1 つ以上は、以下のとおり：
L C - F R 1 は、Q S A L T Q P A S V S G S P G Q S I T I S C (配列番号 31) であり、
L C - F R 2 は、W Y Q Q H P G K A P K L M I Y (配列番号 32) であり、
L C - F R 3 は、G V S N R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q A E D E A D Y Y C (配列番号 33) であり、
L C - F R 4 は、F G T G T K V T V L (配列番号 34) である。

【0116】

[0124] さらに態様では、重鎖可変領域ポリペプチド、抗体、又は抗体断片は、少なくとも 1 つの C_H 1 ドメインをさらに含む。

【0117】

[0125] より特定の態様では、重鎖可変領域ポリペプチド、抗体、又は抗体断片は、C_H 1、C_H 2、及び C_H 3 ドメインをさらに含む。

【0118】

[0126] さらに態様では、可変領域軽鎖、抗体、又は抗体断片は、C_L ドメインをさらに含む。

【0119】

[0127] さらに態様では、抗体は、C_H 1、C_H 2、C_H 3、及び C_L ドメインをさらに含む。

【0120】

[0128] さらに特定の態様では、抗体は、ヒト又はマウス定常領域をさらに含む。

【0121】

[0129] さらに態様では、ヒト定常領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 2、I g G 3、I g G 4 からなる群から選択される。

【0122】

[0130] さらに特定の態様では、ヒト又はマウス定常領域は、I g G 1 である。

【0123】

[0131] さらに別の実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗 P D - L 1 抗体を特徴づけ、

(a) 重鎖は、それぞれ S Y I M M (配列番号 35)、S I Y P S G G I T F Y A D T V K G (配列番号 36)、及び I K L G T V T T V D Y (配列番号 37) に対して少なくとも

10

20

30

40

50

も 80 % の全体的な配列同一性を有する HVR-H1、HVR-H2、及び HVR-H3 を含み、

(b) 軽鎖は、それぞれ TGTSSDVGGYNYVS (配列番号 38)、DVSNRPS (配列番号 39)、及び SSYTSSSTRV (配列番号 40) に対して少なくとも 80 % の全体的な配列同一性を有する HVR-L1、HVR-L2、及び HVR-L3 を含む。

【0124】

[0132] 特定の態様では、配列同一性は、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % である。

10

【0125】

[0133] さらに別の実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗 PD-L1 抗体を特徴づけ、

(a) 重鎖は、それぞれ MYMMM (配列番号 41)、SIYPSGGITFYADSVKG (配列番号 42)、及び IKLGTVTTVDY (配列番号 37) に対して少なくとも 80 % の全体的な配列同一性を有する HVR-H1、HVR-H2、及び HVR-H3 を含み、

(b) 軽鎖は、それぞれ TGTSSDVGA YNYVS (配列番号 43)、DVSNRPS (配列番号 39)、及び SSYTSSSTRV (配列番号 40) に対して少なくとも 80 % の全体的な配列同一性を有する HVR-L1、HVR-L2、及び HVR-L3 を含む。

20

【0126】

[0134] 特定の態様では、配列同一性は、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % である。

【0127】

[0135] さらに態様では、本開示による抗体又は抗体断片において、HVR-H1、HVR-H2、及び HVR-H3 の配列と比較して、少なくとも、以下のとおり下線を引くことによって強調されるアミノ酸は、不変のままであり：

(a) HVR-H1 において

30

【化 1】

SYIMM (配列番号 35)

、

(b) HVR-H2 において

【化 2】

SIYPSGGITFYADTVKG (配列番号 36)

40

、

(c) HVR-H3 において

【化 3】

IKLGTVTTVDY (配列番号 37)

、さらに、HVR-L1、HVR-L2、及び HVR-L3 の配列と比較して、少なくと

50

も、以下のとおり下線を引くことによって強調されるアミノ酸は、不変のままである：

(a) H V R - L 1 T G T S S D V G G Y N Y V S (配列番号 38)

(b) H V R - L 2

【化 4】

D V S N R P S (配列番号39)

(c) H V R - L 3

【化 5】

10

S S Y T S S S T R V (配列番号40)

。

【0 1 2 8】

[0136] 別の態様では、重鎖可変領域は、(H C - F R 1) - (H V R - H 1) - (H C - F R 2) - (H V R - H 2) - (H C - F R 3) - (H V R - H 3) - (H C - F R 4) のように H V R の間に並べられた 1 つ以上のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(L C - F R 1) - (H V R - L 1) - (L C - F R 2) - (H V R - L 2) - (L C - F R 3) - (H V R - L 3) - (L C - F R 4) のように H V R の間に並べられた 1 つ以上のフレームワーク配列を含む。

20

【0 1 2 9】

[0137] さらに別の態様では、フレームワーク配列は、ヒト生殖細胞系列配列に由来する。

【0 1 3 0】

[0138] さらに態様では、重鎖フレームワーク配列の 1 つ以上は、以下のとおり：
H C - F R 1 は、E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S (配列番号 24) であり、
H C - F R 2 は、W V R Q A P G K G L E W V S (配列番号 25) であり、
H C - F R 3 は、R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R (配列番号 26) であり、
H C - F R 4 は、W G Q G T L V T V S S (配列番号 27) である。

30

【0 1 3 1】

[0139] さらに態様では、軽鎖フレームワーク配列は、ラムダ軽鎖配列に由来する。

【0 1 3 2】

[0140] さらに態様では、軽鎖フレームワーク配列の 1 つ以上は、以下のとおり：
L C - F R 1 は、Q S A L T Q P A S V S G S P G Q S I T I S C (配列番号 31) であり、
L C - F R 2 は、W Y Q Q H P G K A P K L M I Y (配列番号 32) であり、
L C - F R 3 は、G V S N R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q A E D E A D Y Y C (配列番号 33) であり、
L C - F R 4 は、F G T G T K V T V L (配列番号 34) である。

40

【0 1 3 3】

[0141] さらに特定の態様では、抗体は、ヒト又はマウス定常領域をさらに含む。

【0 1 3 4】

[0142] さらに態様では、ヒト定常領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 2、I g G 3、I g G 4 からなる群から選択される。

【0 1 3 5】

[0143] ある実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗 P D - L 1

50

抗体を特徴づけ、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：

【化 6】

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMVWRQAPGKGLEWVSSIYPSSGGITF
YADWKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVVDYWGQGLTVT
VSS (配列番号44)

に対して少なくとも 85% の配列同一性を有し、

10

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：

【化 7】

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSN
RPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL (配列
番号45)

に対して少なくとも 85% の配列同一性を有する。

【0136】

20

[0144] 様々な実施形態では、重鎖配列は、配列番号 44 に対して少なくとも 86% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 45 に対して少なくとも 86% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 44 に対して少なくとも 87% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 45 に対して少なくとも 87% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 44 に対して少なくとも 88% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 45 に対して少なくとも 88% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 44 に対して少なくとも 89% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 45 に対して少なくとも 89% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 44 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 45 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 44 に対して少なくとも 91% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 45 に対して少なくとも 91% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 44 に対して少なくとも 92% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 45 に対して少なくとも 92% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 44 に対して少なくとも 93% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 45 に対して少なくとも 93% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 44 に対して少なくとも 94% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 45 に対して少なくとも 94% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 44 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 45 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 44 に対して少なくとも 96% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 45 に対して少なくとも 96% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 44 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 45 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 44 に対して少なくとも 98% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 45 に対して少なくとも 98% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 44 に対して少なくとも 99% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 45 に対して少なくとも 99% の配列同一性を有する；又は重鎖配列は、配列番号 44 を含み、軽鎖配列は、配列番号 45 を含む。

30

40

【0137】

[0145] ある実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗 PD-L1 抗体を提供し、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：

50

【化 8】

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSMYMMMWVRQAPGKGLEWSSIYPSGGIT
FYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARIKLGTVTTVDYWG
QGTLVTVSS (配列番号46)

に対して少なくとも 85% の配列同一性を有し、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：

【化 9】

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNR
PSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGKVTVL (配列
番号47)

に対して少なくとも 85% の配列同一性を有する。

【0138】

[0146] 様々な実施形態では、重鎖配列は、配列番号 46 に対して少なくとも 86% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 47 に対して少なくとも 86% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 46 に対して少なくとも 87% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 47 に対して少なくとも 87% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 46 に対して少なくとも 88% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 47 に対して少なくとも 88% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 46 に対して少なくとも 89% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 47 に対して少なくとも 89% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 46 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 47 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 46 に対して少なくとも 91% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 47 に対して少なくとも 91% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 46 に対して少なくとも 92% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 47 に対して少なくとも 92% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 46 に対して少なくとも 93% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 47 に対して少なくとも 93% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 46 に対して少なくとも 94% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 47 に対して少なくとも 94% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 46 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 47 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 46 に対して少なくとも 96% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 47 に対して少なくとも 96% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 46 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 47 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 46 に対して少なくとも 98% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 47 に対して少なくとも 98% の配列同一性を有する；又は重鎖配列は、配列番号 46 を含み、軽鎖配列は、配列番号 47 を含む。

【0139】

[0147] 別の実施形態では、抗体は、ヒト、マウス、又はカニクイザル PD-L1 に結合する。特定の態様では、抗体は、ヒト、マウス、又はカニクイザル PD-L1 及びそれぞれのヒト、マウス、又はカニクイザル PD-1 受容体の間の相互作用を遮断することができる。

【0140】

[0148] 別の実施形態では、抗体は、 5×10^{-9} M又はそれ以下のKDで、好ましくは 2×10^{-9} M又はそれ以下のKDで、さらにより好ましくは 1×10^{-9} M又はそれ以下のKDでヒトPD-L1に結合する。

【0141】

[0149] さらに別の実施形態では、本開示は、ヒトPD-L1の残基Y56及びD61を含む機能的なエピトープに結合する抗PD-L1抗体又はその抗原結合断片に関する。

【0142】

[0150] 特定の態様では、機能的なエピトープは、ヒトPD-L1のE58、E60、Q66、R113、及びM115をさらに含む。

【0143】

[0151] より特定の態様では、抗体は、ヒトPD-L1の残基54～66及び112～122を含む立体エピトープに結合する。

【0144】

[0152] ある実施形態では、本開示は、抗PD-L1抗体又はその抗原結合断片に関し、これは、本明細書において記載される本開示による抗体と、PD-L1への結合について交差競合(cross-compete)する。

【0145】

[0153] ある実施形態では、本開示は、少なくとも1つの薬学的に許容され得るキャリアと組み合わせて上記に記載される抗PD-L1抗体のいずれかを含むタンパク質及びポリペプチドを特徴づける。

【0146】

[0154] ある実施形態では、本開示は、本明細書において記載されるように、ポリペプチド又は抗PD-L1抗体の軽鎖若しくは重鎖可変領域配列又はその抗原結合断片をコードする単離核酸を特徴づける。ある実施形態では、本開示は、抗PD-L1抗体の軽鎖又は重鎖可変領域配列をコードする単離核酸であって、

(a) 重鎖は、それぞれSYIMM(配列番号35)、SIYPSGGITFYADTVKG(配列番号36)、及びIKLGTVTTVDY(配列番号37)に対して少なくとも80%の配列同一性を有するHVR-H1、HVR-H2、及びHVR-H3配列を含む、又は

(b) 軽鎖は、それぞれTGTS SDVGGYNYVS(配列番号38)、DVS NRPS(配列番号39)、及びSSYTSSSTRV(配列番号40)に対して少なくとも80%の配列同一性を有するHVR-L1、HVR-L2、及びHVR-L3配列を含む、単離核酸を提供する。

【0147】

[0155] 特定の態様では、配列同一性は、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%である。

【0148】

[0156] さらに態様では、重鎖の核酸配列は、

10

20

30

【化 1 0】

atggagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgctag ctccagcgag	60	
gtgcagctgc tggaatccgg cggaggactg gtgcagcctg gcggctccct gagactgtct	120	
tgcgccgcct ccggcttcac cttctccagc tacatcatga tgtgggtgcg acaggcccct	180	
ggcaagggcc tggaatgggt gtcctccatc taccctccg gcggcatcac cttctacgcc	240	
gacaccgtga agggccgggt caccatctcc cgggacaact ccaagaacac cctgtacctg	300	
cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gatcaagctg	360	10
ggcaccgtga ccaccgtgga ctactggggc cagggcaccc tggtgacagt gtcctccgcc	420	
tccaccaagg gcccacgggt cttccccctg gcacctcct ccaagagcac ctctgggggc	480	
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg	540	
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga	600	
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac	660	
atctgcaacg tgaatcaca gcccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa	720	
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg	780	20
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccttgag	840	
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac	900	
gtggcggcg tggaggtgca taatgccaa acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc	960	
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag	1020	
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa	1080	
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcacg ggatgagctg	1140	
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc	1200	
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgctgctg	1260	30
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	1320	
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag	1380	
aagagcctct ccctgtcccc gggtaaa	1407	

(配列番号48)

であり、
軽鎖の核酸配列は、

【化 1 1】

```

atggagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cttaagccag      60
tccgccctga cccagcctgc ctccgtgtct ggctccctg gccagtcct caccatcagc      120
tgcaccggca cctccagcga cgtgggcggc tacaactacg tgcctggta tcagcagcac      180
cccggcaagg cccccaagct gatgatctac gacgtgtcca accggccctc cggcgtgtcc      240
aacagattct ccggctccaa gtccggcaac accgcctccc tgaccatcag cggactgcag      300
gcagaggacg aggccgacta ctactgctcc tcctacacct cctccagcac cagagtgttc      360
ggcaccggca caaaagtgac cgtgctgggc cagcccaagg ccaaccaaac cgtgacactg      420
ttccccccat cctccgagga actgcaggcc aacaaggcca ccttggtctg cctgatctca      480
gatttctatc caggcgccgt gaccgtggcc tggaaggctg atggctcccc agtgaaggcc      540
ggcgtggaaa ccaccaagcc ctccaagcag tccaacaaca aatacgccgc ctctctctac      600
ctgtccctga cccccagca gtggaagtcc caccggctct acagctgcca ggtcacacac      660
gagggctcca ccgtggaaaa gaccgtcgcc cccaccgagt gctca                      705

```

10

(配列番号49)

20

である。

【0 1 4 9】

[0157] 抗PD-L1／TGFβトラップにおいて使用することができるさらなる例示的な抗PD-L1抗体は、米国特許出願公開第2010／0203056号に記載される。本開示の一実施形態では、抗体成分は、YW243．55S70である。本開示の別の実施形態では、抗体成分は、MPDL3289Aである。

【0 1 5 0】

[0158] ある実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗PD-L1抗体成分を特徴づけ、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：

30

【化 1 2】

```

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAVWISPYGGST
YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLLV
VSS (配列番号12)

```

に対して少なくとも85%の配列同一性を有し、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：

40

【化 1 3】

```

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (配列番号13)

```

に対して少なくとも85%の配列同一性を有する。

【0 1 5 1】

[0159] 様々な実施形態では、重鎖配列は、配列番号12に対して少なくとも86%の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号13に対して少なくとも86%の配列同一性を

50

有する；重鎖配列は、配列番号 1 2 に対して少なくとも 8 7 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 1 3 に対して少なくとも 8 7 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 1 2 に対して少なくとも 8 8 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 1 3 に対して少なくとも 8 8 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 1 2 に対して少なくとも 8 9 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 1 3 に対して少なくとも 8 9 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 1 3 に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 1 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 1 3 に対して少なくとも 9 1 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 2 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 1 3 に対して少なくとも 9 2 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 3 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 1 3 に対して少なくとも 9 3 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 4 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 1 3 に対して少なくとも 9 4 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 1 3 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 6 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 1 3 に対して少なくとも 9 6 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 7 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 1 3 に対して少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 8 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 1 3 に対して少なくとも 9 8 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 1 2 に対して少なくとも 9 9 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 1 3 に対して少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する；又は重鎖配列は、配列番号 1 2 を含み、軽鎖配列は、配列番号 1 3 を含む。

【0152】

[0160] ある実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗 P D - L 1 抗体成分を特徴づけ、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：

【化14】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAVWISPYGGST
YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTTLVT
VSA (配列番号14)

に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有し、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：

【化15】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (配列番号13)

に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する。

【0153】

[0161] 様々な実施形態では、重鎖配列は、配列番号 1 4 に対して少なくとも 8 6 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 1 3 に対して少なくとも 8 6 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 1 4 に対して少なくとも 8 7 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 1 3 に対して少なくとも 8 7 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配

列番号 14 に対して少なくとも 88% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 13 に対して少なくとも 88% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 14 に対して少なくとも 89% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 13 に対して少なくとも 89% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 14 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 13 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 14 に対して少なくとも 91% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 13 に対して少なくとも 91% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 14 に対して少なくとも 92% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 13 に対して少なくとも 92% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 14 に対して少なくとも 93% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 13 に対して少なくとも 93% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 14 に対して少なくとも 94% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 13 に対して少なくとも 94% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 14 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 13 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 14 に対して少なくとも 96% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 13 に対して少なくとも 96% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 14 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 13 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 14 に対して少なくとも 98% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 13 に対して少なくとも 98% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 14 に対して少なくとも 99% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 13 に対して少なくとも 99% の配列同一性を有する；又は重鎖配列は、配列番号 14 を含み、軽鎖配列は、配列番号 13 を含む。

【0154】

[0162] 抗 PD-L1 / TGFβ トラップにおいて使用することができるさらなる例示的な抗 PD-L1 抗体は、米国特許出願公開第 2018 / 0334504 号に記載される。

【0155】

[0163] ある実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗 PD-L1 抗体成分を特徴とし、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：

【化 16】

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNDYWTWIRQHPGKGLLEYIGYISYTGSTYYN
PSLKS RV TISRDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARS GGWLAPFDYWGRGTLVTVSS
(配列番号55)

に対して少なくとも 85% の配列同一性を有し、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：

【化 17】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLFYHSNQKHSLAWYQQKPGQPPKLLIYGAST
RESGV PDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYGYPTFGGGTKVEIK (配列
番号56)

に対して少なくとも 85% の配列同一性を有する。

【0156】

[0164] 様々な実施形態では、重鎖配列は、配列番号 55 に対して少なくとも 86% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 56 に対して少なくとも 86% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 55 に対して少なくとも 87% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 56 に対して少なくとも 87% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 55 に対して少なくとも 88% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 56 に対して少なくとも 88% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 55 に対して少なくとも 89% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 56 に対して少なくとも 89% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 55 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 56 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 55 に対して少なくとも 91% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 56 に対して少なくとも 91% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 55 に対して少なくとも 92% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 56 に対して少なくとも 92% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 55 に対して少なくとも 93% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 56 に対して少なくとも 93% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 55 に対して少なくとも 94% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 56 に対して少なくとも 94% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 55 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 56 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 55 に対して少なくとも 96% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 56 に対して少なくとも 96% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 55 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 56 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 55 に対して少なくとも 98% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 56 に対して少なくとも 98% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 55 に対して少なくとも 99% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 56 に対して少なくとも 99% の配列同一性を有する；又は重鎖配列は、配列番号 55 を含み、軽鎖配列は、配列番号 56 を含む。

10

20

【0157】

[0165] ある実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗 PD-L1 抗体成分を特徴とし、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：

30

【化 18】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIGPNSG
FTSYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSSYDYFDYWGGQTT
VTVSS (配列番号57)

に対して少なくとも 85% の配列同一性を有し、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：

40

【化 19】

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPLLIYAASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTANYYCQQSFEDPLTFGQGTKLEIK (配列番号58)

に対して少なくとも 85% の配列同一性を有する。

【0158】

[0166] 様々な実施形態では、重鎖配列は、配列番号 57 に対して少なくとも 86% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 58 に対して少なくとも 86% の配列同一性を

50

有する；重鎖配列は、配列番号 57 に対して少なくとも 87% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 58 に対して少なくとも 87% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 57 に対して少なくとも 88% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 58 に対して少なくとも 88% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 57 に対して少なくとも 89% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 58 に対して少なくとも 89% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 57 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 58 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 57 に対して少なくとも 91% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 58 に対して少なくとも 91% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 57 に対して少なくとも 92% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 58 に対して少なくとも 92% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 57 に対して少なくとも 93% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 58 に対して少なくとも 93% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 57 に対して少なくとも 94% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 58 に対して少なくとも 94% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 57 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 58 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 57 に対して少なくとも 96% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 58 に対して少なくとも 96% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 57 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 58 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 57 に対して少なくとも 98% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 58 に対して少なくとも 98% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 57 に対して少なくとも 99% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 58 に対して少なくとも 99% の配列同一性を有する；又は重鎖配列は、配列番号 57 を含み、軽鎖配列は、配列番号 58 を含む。

【0159】

[0167] ある実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖配列を含む抗 PD-L1 抗体成分を特徴とし、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：

【化20】

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNDYWTWIRQHPGKGLLEYIGYISYTGSTYYN
PSLKS RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARS GGWLAPFDYWGRGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKR VESKYGPCCPPCPAPEAAGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (配列番号59)

に対して少なくとも 85% の配列同一性を有し、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：

【化 2 1】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLFYHSNQKHSLAWYQQKPGQPPKLLIYGAST
RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYGYPTYTFGGGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号60)

に対して少なくとも 85% の配列同一性を有する。

10

【0160】

[0168] 様々な実施形態では、重鎖配列は、配列番号 59 に対して少なくとも 86% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 60 に対して少なくとも 86% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 59 に対して少なくとも 87% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 60 に対して少なくとも 87% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 59 に対して少なくとも 88% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 60 に対して少なくとも 88% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 59 に対して少なくとも 89% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 60 に対して少なくとも 89% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 59 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 60 に対して少なくとも 90% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 59 に対して少なくとも 91% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 60 に対して少なくとも 91% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 59 に対して少なくとも 92% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 60 に対して少なくとも 92% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 59 に対して少なくとも 93% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 60 に対して少なくとも 93% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 59 に対して少なくとも 94% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 60 に対して少なくとも 94% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 59 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 60 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 59 に対して少なくとも 96% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 60 に対して少なくとも 96% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 59 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 60 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 59 に対して少なくとも 98% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 60 に対して少なくとも 98% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 59 に対して少なくとも 99% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 60 に対して少なくとも 99% の配列同一性を有する；又は重鎖配列は、配列番号 59 を含み、軽鎖配列は、配列番号 60 を含む。

20

30

【0161】

[0169] ある実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖配列を含む抗 PD-L1 抗体成分を特徴とし、

40

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：

【化 2 2】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIGPNSG
FTSYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSSYDYFDYWGQGTT
VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEAA
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLA (配列番号61)

10

に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有し、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：

【化 2 3】

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPLLIYAASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTANYYCQQSFEDPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号62)

20

に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有する。

【0162】

[0170] 様々な実施形態では、重鎖配列は、配列番号 61 に対して少なくとも 86 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 62 に対して少なくとも 86 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 61 に対して少なくとも 87 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 62 に対して少なくとも 87 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 61 に対して少なくとも 88 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 62 に対して少なくとも 88 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 61 に対して少なくとも 89 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 62 に対して少なくとも 89 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 61 に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 62 に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 61 に対して少なくとも 91 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 62 に対して少なくとも 91 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 61 に対して少なくとも 92 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 62 に対して少なくとも 92 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 61 に対して少なくとも 93 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 62 に対して少なくとも 93 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 61 に対して少なくとも 94 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 62 に対して少なくとも 94 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 61 に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 62 に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 61 に対して少なくとも 96 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 62 に対して少なくとも 96 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 61 に対して少なくとも 97 % の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 62 に対して少なくとも 97 % の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 61 に対して少なくとも 98 % の配列同一性を有し、軽鎖配

30

40

50

列は、配列番号 62 に対して少なくとも 98% の配列同一性を有する；重鎖配列は、配列番号 61 に対して少なくとも 99% の配列同一性を有し、軽鎖配列は、配列番号 62 に対して少なくとも 99% の配列同一性を有する；又は重鎖配列は、配列番号 61 を含み、軽鎖配列は、配列番号 62 を含む。

【0163】

[0171] 抗 PD-L1 / TGF β トラップにおいて使用することができるさらなる例示的な抗 PD-L1 抗体は、米国特許第 7, 943, 743 号に記載される。

【0164】

[0172] 本開示の一実施形態では、抗 PD-L1 抗体は、MDX-1105 である。

【0165】

[0173] ある実施形態では、抗 PD-L1 抗体は、MEDI-4736 である。

【0166】

定常領域

[0174] 本開示のタンパク質及びペプチドは、免疫グロブリンの定常領域又は定常領域の断片、アナログ、変異体、突然変異体、若しくは誘導体を含むことができる。ある実施形態では、定常領域は、ヒト免疫グロブリン重鎖、たとえば IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、又は他のクラスに由来する。ある実施形態では、定常領域は、CH2 ドメインを含む。ある実施形態では、定常領域は、CH2 及び CH3 ドメインを含む又はヒンジ-CH2-CH3 を含む。その代わりに、定常領域は、ヒンジ領域、CH2 ドメイン、及び／又は CH3 ドメインのすべて又は一部分を含むことができる。

【0167】

[0175] 一実施形態では、定常領域は、Fc 受容体に対する親和性を低下させる又は Fc エフェクター機能を低下させる突然変異を含有する。たとえば、定常領域は、IgG 重鎖の定常領域内のグリコシル化部位を省く突然変異を含有することができる。いくつかの実施形態では、定常領域は、IgG1 の Leu234、Leu235、Gly236、Gly237、Asn297、又は Pro331 に対応するアミノ酸の位置に突然変異、欠失、又は挿入を含有する（アミノ酸は、EU 命名法に従ってナンバリングされる）。特定の実施形態では、定常領域は、IgG1 の Asn297 に対応するアミノ酸の位置に突然変異を含有する。代替の実施形態では、定常領域は、IgG1 の Leu281、Leu282、Gly283、Gly284、Asn344、又は Pro378 に対応するアミノ酸の位置に突然変異、欠失、又は挿入を含有する。

【0168】

[0176] いくつかの実施形態では、定常領域は、ヒト IgG2 又は IgG4 重鎖に由来する CH2 ドメインを含有する。好ましくは、CH2 ドメインは、CH2 ドメイン内のグリコシル化部位を省く突然変異を含有する。一実施形態では、突然変異は、IgG2 又は IgG4 重鎖の CH2 ドメイン内の Gln-Phe-Asn-Ser（配列番号 15）アミノ酸配列内のアスパラギンを改変する。好ましくは、突然変異は、アスパラギンをグルタミンに変化させる。その代わりに、突然変異は、Gln-Phe-Asn-Ser（配列番号 15）アミノ酸配列内のフェニルアラニン及びアスパラギンの両方を改変する。一実施形態では、Gln-Phe-Asn-Ser（配列番号 15）アミノ酸配列は、Gln-Ala-Gln-Ser（配列番号 16）アミノ酸配列と交換される。Gln-Phe-Asn-Ser（配列番号 15）アミノ酸配列内のアスパラギンは、IgG1 の Asn297 に対応する。

【0169】

[0177] 別の実施形態では、定常領域は、CH2 ドメイン及びヒンジ領域の少なくとも一部分を含む。ヒンジ領域は、免疫グロブリン重鎖、たとえば IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、又は他のクラスに由来することができる。好ましくは、ヒンジ領域は、ヒト IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、又は他の適したクラスに由来する。より好ましくは、ヒンジ領域は、ヒト IgG1 重鎖に由来する。一実施形態では、IgG1 ヒンジ領域の Pro-Lys-Ser-Cys-Asp-Lys（配列番号 17）アミノ酸

配列におけるシステインは、改変される。ある実施形態では、Pro-Lys-Ser-Cys-Asp-Lys（配列番号17）アミノ酸配列は、Pro-Lys-Ser-Ser-Asp-Lys（配列番号18）アミノ酸配列と交換される。ある実施形態では、定常領域は、第1の抗体アイソタイプに由来するCH2ドメイン及び第2の抗体アイソタイプに由来するヒンジ領域を含む。ある実施形態では、CH2ドメインは、ヒトIgG2又はIgG4重鎖に由来し、ヒンジ領域は、改変ヒトIgG1重鎖に由来する。

【0170】

[0178] Fc部分及び非Fc部分の接合部の近くのアミノ酸の改変は、Fc融合タンパク質の血清半減期を劇的に増加させることができる（国際公開第0158957号、この開示は、参照によってこれによって組み込まれる）。したがって、本開示のタンパク質又はポリペプチドの接合部領域は、免疫グロブリン重鎖及びエリスロポイエチンの天然に存在する配列に比べて、好ましくは、接合部の約10アミノ酸内にある改変を含有することができる。これらのアミノ酸変化は、疎水性の増加を引き起こすことができる。一実施形態では、定常領域は、C-末端リシン残基が交換されたIgG配列に由来する。好ましくは、IgG配列のC-末端リシンは、血清半減期をさらに増加させるために、アラニン又はロイシンなどのような非リシンアミノ酸と交換される。別の実施形態では、定常領域は、定常領域のC-末端の近く Leu-Ser-Leu-Ser（配列番号19）アミノ酸配列が、可能性として考えられる接合部T細胞エпитープを省くために改変されたIgG配列に由来する。たとえば、一実施形態では、Leu-Ser-Leu-Ser（配列番号19）アミノ酸配列は、Ala-Thr-Ala-Thr（配列番号20）アミノ酸配列と交換される。他の実施形態では、Leu-Ser-Leu-Ser（配列番号19）セグメント内のアミノ酸は、グリシン又はプロリンなどのような他のアミノ酸と交換される。IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、又は他の免疫グロブリンクラス分子のC-末端の近く Leu-Ser-Leu-Ser（配列番号19）セグメントのアミノ酸置換を生成する詳細な方法は、米国特許出願公開第20030166877号において記載され、この開示は、参照によってこれによって組み込まれる。

【0171】

[0179] 本開示に適したヒンジ領域は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、及び他の免疫グロブリンクラスに由来することができる。IgG1ヒンジ領域は、3つのシステインを有し、このうちの2つは、免疫グロブリンの2つの重鎖の間のジスルフィド結合に関係する。これらの同じシステインは、Fc部分の間で効率的でしっかりしたジスルフィド結合形成を可能にする。そのため、本開示のヒンジ領域は、IgG1、たとえばヒトIgG1に由来する。いくつかの実施形態では、ヒトIgG1ヒンジ領域内の第1のシステインは、別のアミノ酸、好ましくはセリンに突然変異させられる。IgG2アイソタイプヒンジ領域は、組換え系における分泌の間にオリゴマー化及び場合により不正確なジスルフィド結合を促進する傾向がある4つのジスルフィド結合を有する。適したヒンジ領域は、IgG2ヒンジに由来することができ、最初の2つのシステインは、好ましくは、それぞれ、別のアミノ酸に突然変異させられる。IgG4のヒンジ領域は、鎖間ジスルフィド結合を非効率的に形成することが知られている。しかしながら、本開示に適したヒンジ領域は、重鎖由来成分の間のジスルフィド結合の正確な形成を高める突然変異を好ましくは含有するIgG4ヒンジ領域に由来することができる（Angal S., et al. (1993) Mol. Immunol., 30:105-8）。

【0172】

[0180] 本開示に従って、定常領域は、異なる抗体アイソタイプに由来するCH2及び／又はCH3ドメイン並びにヒンジ領域を含有することができる、すなわちハイブリッド定常領域とすることができる。たとえば、一実施形態では、定常領域は、IgG2又はIgG4に由来するCH2及び／又はCH3ドメイン並びにIgG1に由来する突然変異ヒンジ領域を含有する。その代わりに、別のIgGサブクラスからの突然変異ヒンジ領域が、ハイブリッド定常領域において使用される。たとえば、2つの重鎖の間で効率的なジスルフィド結合を可能にするIgG4ヒンジの突然変異形態を使用することができる。突然

変異ヒンジはまた、最初の2つのシステインが別のアミノ酸にそれぞれ突然変異させられるIgG2ヒンジに由来することができる。そのようなハイブリッド定常領域のアセンブリは、米国特許出願公開第20030044423号において記載されており、この開示は、参照によってこれによって組み込まれる。

【0173】

[0181] 本開示に従って、定常領域は、本明細書において記載される1つ以上の突然変異を含有することができる。Fc部分における突然変異の組み合わせは、二機能性分子の血清半減期の延長及びインビボにおける効力の増加に対して相加的又は相乗的效果を有することができる。したがって、例示的な一実施形態では、定常領域は、(i) Leu-Ser-Leu-Ser (配列番号19) アミノ酸配列が、Ala-Thr-Ala-Thr (配列番号20) アミノ酸配列と交換されるIgG配列に由来する領域；(ii) リシンの代わりとなるC-末端アラニン残基；(iii) 異なる抗体アイソタイプに由来するCH2ドメイン及びヒンジ領域、たとえばIgG2 CH2ドメイン及び改変IgG1ヒンジ領域；並びに(iv) IgG2由来CH2ドメイン内のグリコシル化部位を省く突然変異、たとえば、IgG2由来CH2ドメイン内のGln-Phe-Asn-Ser (配列番号15) アミノ酸配列の代わりとなるGln-Ala-Gln-Ser (配列番号16) アミノ酸配列を含有することができる。

【0174】

抗体断片

[0182] 本開示のタンパク質及びポリペプチドはまた、抗体の抗原結合性断片を含むこともできる。例示的な抗体断片は、ラクダ科の動物起源のものなどのようなscFv、Fv、Fab、F(ab')₂、及び単ドメインVHH断片を含む。

【0175】

[0183] 単鎖抗体(scFv)としても知られている単鎖抗体断片は、典型的に抗原又は受容体に結合する組換えポリペプチドであり、これらの断片は、1つ以上の相互連結リンカーあり又はなしで抗体可変軽鎖配列(V_L)の少なくとも1つの断片につながれた抗体可変重鎖アミノ酸配列(V_H)の少なくとも1つの断片を含有する。そのようなリンカーは、単鎖抗体断片が由来する抗体全体の標的分子結合特異性を維持するために、一旦V_Lドメイン及びV_Hドメインが連結するとV_Lドメイン及びV_Hドメインの適切な三次元フォールディングが生じるのを確実にするように選択された短く可動性のペプチドであってもよい。一般に、V_L又はV_H配列のカルボキシル末端は、そのようなペプチドリンカーによって相補的なV_L及びV_H配列のアミノ酸末端に共有結合で連結される。単鎖抗体断片は、分子クローニング、抗体ファージディスプレイライブラリー、又は同様の技術によって生成することができる。これらのタンパク質は、真核細胞又は細菌を含む原核細胞のいずれかにおいて産生することができる。

【0176】

[0184] 単鎖抗体断片は、本明細書に記載される抗体全体の可変領域又はCDRの少なくとも1つを有するアミノ酸配列を含有するが、それらの抗体の定常ドメインのうちのいくつか又はすべてを欠いている。これらの定常ドメインは、抗原結合に必要なではないが、抗体全体の構造の大部分を構成する。そのため、単鎖抗体断片は、定常ドメインの一部又はすべてを含有する抗体の使用に関連する問題のうちのいくつかを改善してもよい。たとえば、単鎖抗体断片は、生体分子及び重鎖定常領域の間の望まれない相互作用又は他の不要な生物学的活性がない傾向がある。そのうえ、単鎖抗体断片は、抗体全体よりもかなり小さく、そのため、抗体全体よりも高い毛細血管透過性を有し、単鎖抗体断片が、より効率的に、局在化し、標的抗原結合性部位に結合するのを可能にしてもよい。さらに、抗体断片は、原核細胞において比較的大規模で産生され、したがって、それらの産生を容易にすることができる。さらに、比較的小さなサイズの単鎖抗体断片は、抗体全体よりもレシピエントにおいて免疫応答を引き起こす可能性が低い。

【0177】

[0185] 抗体全体の特徴と同じ又は同等の結合性の特徴を有する抗体の断片もまた、存

在してもよい。そのような断片は、一方若しくは両方の F a b 断片又は F (a b ')₂ 断片を含有してもよい。抗体断片は、抗体全体の 6 つの C D R をすべて含有してもよいが、3、4、又は 5 つの C D R などのようにすべてよりも少数のそのような領域を含有する断片もまた、機能的である。

【0178】

医薬組成物

[0186] 本開示はまた、治療有効量の本明細書において記載されるタンパク質を含有する医薬組成物をも特徴づける。組成物は、様々な薬剤送達系において使用するために製剤することができる。1 つ以上の生理学的に許容され得る賦形剤又はキャリアもまた、適切な製剤のために組成物に含むことができる。本開示において使用するための適した製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985 において見つけることができる。薬剤送達のための方法の簡単な概説については、たとえば Langer (Science 249:1527-1533, 1990) を参照されたい。

【0179】

[0187] 一態様では、本開示は、第 1 のポリペプチド及び第 2 のポリペプチドを含む、500 mg ~ 2400 mg のタンパク質を含む未治療癌患者又は P D x 不成功転移性 N S C L C 対象において、進行 N S C L C を治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための静脈注射用薬剤送達製剤であって、第 1 のポリペプチドは、(a) ヒトタンパク質プログラム死リガンド 1 (P D - L 1) に結合する抗体の重鎖の少なくとも 1 つの可変領域；及び (b) ヒト形質転換増殖因子 β 受容体 I I (T G F β R I I) 又は形質転換増殖因子 β (T G F β) に結合することができるその断片を含み、第 2 のポリペプチドは、P D - L 1 に結合する抗体の軽鎖の少なくとも 1 つの可変領域を含み、第 1 のポリペプチドの重鎖及び第 2 のポリペプチドの軽鎖は、組み合わせられると、P D - L 1 に結合する抗原結合部位を形成する、静脈注射用薬剤送達製剤を提供する。

【0180】

[0188] ある実施形態では、本開示のタンパク質産物は、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む。ある実施形態では、本開示のタンパク質産物は、配列番号 35、36、及び 37 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド並びに配列番号 38、39、及び 40 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む。

【0181】

[0189] 本開示のある実施形態では、未治療癌患者又は P D x 不成功転移性 N S C L C 患者において進行 N S C L C を治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための静脈注射用薬剤送達製剤は、約 1200 mg ~ 約 2400 mg の用量（たとえば約 1200 mg ~ 約 2300 mg、約 1200 mg ~ 約 2200 mg、約 1200 mg ~ 約 2100 mg、約 1200 mg ~ 約 2000 mg、約 1200 mg ~ 約 1900 mg、約 1200 mg ~ 約 1800 mg、約 1200 mg ~ 約 1700 mg、約 1200 mg ~ 約 1600 mg、約 1200 mg ~ 約 1500 mg、約 1200 mg ~ 約 1400 mg、約 1200 mg ~ 約 1300 mg、約 1300 mg ~ 2400 mg、約 1400 mg ~ 2400 mg、約 1500 mg ~ 2400 mg、約 1600 mg ~ 2400 mg、約 1700 mg ~ 2400 mg、約 1800 mg ~ 2400 mg、約 1900 mg ~ 2400 mg、約 2000 mg ~ 2400 mg、約 2100 mg ~ 2400 mg、約 2200 mg ~ 2400 mg、又は約 2300 mg ~ 2400 mg）の本開示のタンパク質（たとえば抗 P D - L 1 / T G F β トラップ（たとえば配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む））を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、約 2100 ~ 約 2000 mg の用量の本開示のタンパク質（たとえば抗 P D - L 1 / T G F β トラップ（たとえば配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む））を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸

配列を含む第2のポリペプチドを有する、約2100mgの用量の本開示のタンパク質産物を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、2100mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ）（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む）を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、約1200mgの用量の、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有する本開示のタンパク質産物を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、1200mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む））を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有する、約1800mgの用量の本開示のタンパク質産物を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、1800mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む））を含んでいてもよい。

【0182】

[0190] ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド、及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有する約2400mgの用量の本開示のタンパク質産物を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、2400mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば、抗PD-L1/TGFβトラップ（たとえば配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド、及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む））を含んでいてもよい。

【0183】

[0191] ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、1800mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ（たとえば配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む））を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、2100mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ（たとえば配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む））を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、2400mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ（たとえば、配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む））を含んでいてもよい。

【0184】

[0192] ある実施形態では、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための静脈注射用薬剤送達製剤は、約1200mg～約3000mg（たとえば約1200mg～約3000mg、約1200mg～約2900mg、約1200mg～約2800mg、約1200mg～約2700mg、約1200mg～約2600mg、約1200mg～約2500mg、約1200mg～約2400mg、約1200mg～約2300mg、約1200mg～約2200mg、約1200mg～約2100mg、約1200mg～約2000mg、約1200mg～約1900mg、約1200mg～約1800mg、約1200mg～約1700mg、約1200mg～約1600mg、約1200mg～約1500mg、約1200mg～約1400mg、約1200mg～約1300mg、約1300mg～約3000mg、約1400mg～約3000mg、約1500m

g～約3000mg、約1600mg～約3000mg、約1700mg～約3000mg、約1800mg～約3000mg、約1900mg～約3000mg、約2000mg～約3000mg、約2100mg～約3000mg、約2200mg～約3000mg、約2300mg～約3000mg、約2400mg～約3000mg、約2500mg～約3000mg、約2600mg～約3000mg、約2700mg～約3000mg、約2800mg～約3000mg、約2900mg～約3000mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mg、約1600mg、約1700mg、約1800mg、約1900mg、約2000mg、約2100mg、約2200mg、約2300mg、約2400mg、約2500mg、約2600mg、約2700mg、約2800mg、約2900mg、又は約3000mg)の本開示のタンパク質産物 (たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ)を含んでいてもよい。ある実施形態では、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための静脈注射用薬剤送達製剤は、約1200mg～約3000mg (たとえば約1200mg～約3000mg、約1200mg～約2900mg、約1200mg～約2800mg、約1200mg～約2700mg、約1200mg～約2600mg、約1200mg～約2500mg、約1200mg～約2400mg、約1200mg～約2300mg、約1200mg～約2200mg、約1200mg～約2100mg、約1200mg～約2000mg、約1200mg～約1900mg、約1200mg～約1800mg、約1200mg～約1700mg、約1200mg～約1600mg、約1200mg～約1500mg、約1200mg～約1400mg、約1200mg～約1300mg、約1300mg～約3000mg、約1400mg～約3000mg、約1500mg～約3000mg、約1600mg～約3000mg、約1700mg～約3000mg、約1800mg～約3000mg、約1900mg～約3000mg、約2000mg～約3000mg、約2100mg～約3000mg、約2200mg～約3000mg、約2300mg～約3000mg、約2400mg～約3000mg、約2500mg～約3000mg、約2600mg～約3000mg、約2700mg～約3000mg、約2800mg～約3000mg、約2900mg～約3000mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mg、約1600mg、約1700mg、約1800mg、約1900mg、約2000mg、約2100mg、約2200mg、約2300mg、約2400mg、約2500mg、約2600mg、約2700mg、約2800mg、約2900mg、又は約3000mg)の、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチド又は配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物を含んでいてもよい。

【0185】

[0193] ある実施形態では、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための静脈注射用薬剤送達製剤は、約1200mg、約1225mg、約1250mg、約1275mg、約1300mg、約1325mg、約1350mg、約1375mg、約1400mg、約1425mg、約1450mg、約1475mg、約1500mg、約1525mg、約1550mg、約1575mg、約1600mg、約1625mg、約1650mg、約1675mg、約1700mg、約1725mg、約1750mg、約1775mg、約1800mg、約1825mg、約1850mg、約1875mg、約1900mg、約1925mg、約1950mg、約1975mg、約2000mg、約2025mg、約2050mg、約2075mg、約2100mg、約2125mg、約2150mg、約2175mg、約2200mg、約2225mg、約2250mg、約2275mg、約2300mg、約2325mg、約2350mg、約2375mg、又は約2400mgの本開示のタンパク質 (たとえば、配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列

を含む第2のポリペプチドを含む抗PD-L1/TGFβトラップ)を含んでいてもよい。

【0186】

[0194] 本開示の未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための静脈注射用薬剤送達製剤は、バッグ、ペン、又はシリンジ中に含有されてもよい。ある実施形態では、バッグは、チューブ及び/又は針を含む導管に接続されてもよい。ある実施形態では、製剤は、凍結乾燥製剤又は液体製剤であってもよい。ある実施形態では、製剤は、冷凍乾燥されてもよく(凍結乾燥されてもよく)、約12~60本のバイアル中に含有されてもよい。ある実施形態では、製剤は、冷凍乾燥されてもよく、約45mgの冷凍乾燥製剤は、1本のバイアル中に含有されてもよい。ある実施形態では、約40mg~約100mgの冷凍乾燥製剤は、1本のバイアル中に含有されてもよい。ある実施形態では、12、27、又は45本のバイアルからの冷凍乾燥された製剤は、静脈注射用薬剤製剤における治療用量のタンパク質を得るために組み合わせられる。ある実施形態では、製剤は、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有する又は配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物の液体製剤であってもよく、約250mg/バイアル~約2000mg/バイアル(たとえば約250mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約250mg/バイアル~約1900mg/バイアル、約250mg/バイアル~約1800mg/バイアル、約250mg/バイアル~約1700mg/バイアル、約250mg/バイアル~約1600mg/バイアル、約250mg/バイアル~約1500mg/バイアル、約250mg/バイアル~約1400mg/バイアル、約250mg/バイアル~約1300mg/バイアル、約250mg/バイアル~約1200mg/バイアル、約250mg/バイアル~約1100mg/バイアル、約250mg/バイアル~約1000mg/バイアル、約250mg/バイアル~約900mg/バイアル、約250mg/バイアル~約800mg/バイアル、約250mg/バイアル~約700mg/バイアル、約250mg/バイアル~約600mg/バイアル、約250mg/バイアル~約500mg/バイアル、約250mg/バイアル~約400mg/バイアル、約250mg/バイアル~約300mg/バイアル、約300mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約400mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約500mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約600mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約700mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約800mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約900mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約1000mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約1100mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約1200mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約1300mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約1400mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約1500mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約1600mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約1700mg/バイアル~約2000mg/バイアル、約1800mg/バイアル~約2000mg/バイアル、又は約1900mg/バイアル~約2000mg/バイアル)として保存されてもよい。ある実施形態では、製剤は、液体製剤であってもよく、約600mg/バイアルとして保存されてもよい。ある実施形態では、製剤は、液体製剤であってもよく、約1200mg/バイアルとして保存されてもよい。ある実施形態では、製剤は、液体製剤であってもよく、約1800mg/バイアルとして保存されてもよい。ある実施形態では、製剤は、液体製剤であってもよく、約2400mg/バイアルとして保存されてもよい。ある実施形態では、製剤は、液体製剤であってもよく、約250mg/バイアルとして保存されてもよい。

【0187】

[0195] 本開示は、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための製剤を

形成する緩衝液中に治療有効量の本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1／TGFβトラップ）を含む液体水性医薬製剤を提供する。

【0188】

[0196] 未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するためのこれらの組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌されてもよい又は滅菌ろ過されてもよい。結果として生じる水溶液は、そのまま使用するためにパッケージされてもよく又は凍結乾燥されてもよく、凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌水性キャリアと組み合わせられる。調製物のpHは、典型的に、3及び11の間に、より好ましくは5及び9の間に又は6及び8の間に、最も好ましくは、7～7.5などのように7及び8の間にあるであろう。固体形態をした結果として生じる組成物は、複数の単回投与単位でパッケージされてもよく、それぞれが、固定量の前述の作用物質を含有する。固体形態をした組成物はまた、数量を柔軟にするためにコンテナにパッケージすることもできる。

10

【0189】

[0197] ある実施形態では、本開示は、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための、本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1／TGFβトラップ）（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む）を、マンニトール、クエン酸一水和物、クエン酸ナトリウム、リン酸二ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム二水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート80、水、及び水酸化ナトリウムと組み合わせて含む、長期間にわたる有効期間を有する製剤を提供する。

20

【0190】

[0198] ある実施形態では、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための、pH緩衝液中に本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1／TGFβトラップ（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチド又は配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物を含む）を含む水性製剤が、調製される。本発明のバッファーは、約4～約8、たとえば約4～約8、約4.5～約8、約5～約8、約5.5～約8、約6～約8、約6.5～約8、約7～約8、約7.5～約8、約4～約7.5、約4.5～約7.5、約5～約7.5、約5.5～約7.5、約6～約7.5、約6.5～約7.5、約4～約7、約4.5～約7、約5～約7、約5.5～約7、約6～約7、約4～約6.5、約4.5～約6.5、約5～約6.5、約5.5～約6.5、約4～約6.0、約4.5～約6.0、約5～約6、若しくは約4.8～約5.5の範囲にわたるpHを有していてもよい又は約5.0～約5.2のpHを有していてもよい。上記に詳述されるpHの中間にある範囲もまた、本開示の一部であることが意図される。たとえば、上限値及び／又は下限値として上記に詳述される値のいずれかの組み合わせを使用する値に範囲が含まれることが意図される。この範囲内のpHをコントロールするだろうバッファーの例は、酢酸（たとえば酢酸ナトリウム）、コハク酸（コハク酸ナトリウムなど）、グルコン酸、ヒスチジン、クエン酸、及び他の有機酸バッファーを含む。

30

40

【0191】

[0199] ある実施形態では、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための製剤は、約4～約8の範囲にpHを維持するためにクエン酸及びリン酸を含有するバッファー系を含む。ある実施形態では、pH範囲は、約4.5～約6.0若しくは約pH4.8～約5.5であってもよい又は約5.0～約5.2のpH範囲にあっててもよい。ある実施形態では、バッファー系は、クエン酸一水和物、クエン酸ナトリウム、リン酸二ナトリウム二水和物、及び／又はリン酸二水素ナトリウム二水和物を含む。ある実施形態では

50

、バッファー系は、約 1.3 mg/ml のクエン酸（たとえば 1.305 mg/ml）、約 0.3 mg/ml のクエン酸ナトリウム（たとえば 0.305 mg/ml）、約 1.5 mg/ml のリン酸二ナトリウム二水和物（たとえば 1.53 mg/ml）、約 0.9 mg/ml のリン酸二水素ナトリウム二水和物（たとえば 0.86）、及び約 6.2 mg/ml の塩化ナトリウム（たとえば 6.165 mg/ml）を含む。ある実施形態では、バッファー系は、約 1～1.5 mg/ml のクエン酸、約 0.25～約 0.5 mg/ml のクエン酸ナトリウム、約 1.25～約 1.75 mg/ml のリン酸二ナトリウム二水和物、約 0.7～約 1.1 mg/ml のリン酸二水素ナトリウム二水和物、及び 6.0～6.4 mg/ml の塩化ナトリウムを含む。ある実施形態では、製剤の pH は、水酸化ナトリウムにより調整される。

10

【0192】

[0200] 等張化剤 (tonicifier) として作用し、抗体を安定させてもよいポリオールもまた、製剤に含まれてもよい。ポリオールは、製剤の所望の等張性を基準にして変動してもよい量で製剤に追加される。ある実施形態では、水性製剤は、等張であってもよい。追加されるポリオールの量もまた、ポリオールの分子量を基準にして変化させてもよい。たとえば、二糖（トレハロースなど）と比較して、より少ない量の単糖（たとえばマンニトール）が、追加されてもよい。ある実施形態では、等張化剤として製剤中に使用されてもよいポリオールは、マンニトールである。ある実施形態では、マンニトール濃度は、約 5～約 20 mg/ml であってもよい。ある実施形態では、マンニトールの濃度は、約 7.5～約 15 mg/ml であってもよい。ある実施形態では、マンニトールの濃度は、約 10～約 14 mg/ml であってもよい。ある実施形態では、マンニトールの濃度は、約 12 mg/ml であってもよい。ある実施形態では、ポリオールであるソルビトールが、製剤中に含まれてもよい。

20

【0193】

[0201] 洗浄剤又は界面活性剤もまた、製剤に追加されてもよい。例示的な洗浄剤は、ポリソルベート（たとえばポリソルベート 20、80 など）又はポロキサマー（たとえばポロキサマー 188）などのような非イオン性洗浄剤を含む。追加される洗浄剤の量は、製剤された抗体の凝集を低下させる及び／又は製剤における粒子の形成を最小限にする及び／又は吸着を低下させるような量である。ある実施形態では、製剤は、ポリソルベートである界面活性剤を含んでいてもよい。ある実施形態では、製剤は、洗浄剤であるポリソルベート 80 又は Tween 80 を含有してもよい。Tween 80 は、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレートを記載するために使用される用語である（Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 4th edi., 1996 を参照）。ある実施形態では、製剤は、約 0.1 mg/mL 及び約 10 mg/mL の間の又は約 0.5 mg/mL 及び約 5 mg/mL の間のポリソルベート 80 を含有してもよい。ある実施形態では、約 0.1 % のポリソルベート 80 は、製剤中に追加されてもよい。

30

【0194】

凍結乾燥製剤

[0202] 未治療癌患者又は PDx 不成功転移性 NSCLC 対象において進行 NSCLC を治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための凍結乾燥製剤は、抗 PD-L1 / TGFβ トラップ分子及び凍結乾燥保護剤を含む。凍結乾燥保護剤は、糖、たとえば二糖であってもよい。ある実施形態では、凍結乾燥保護剤は、スクロース又はマルトースであってもよい。凍結乾燥製剤はまた、緩衝剤、界面活性剤、増量剤、及び／又は保存剤の 1 つ以上を含んでいてもよい。

40

【0195】

[0203] 凍結乾燥薬剤製品の安定化に有用なスクロース又はマルトースの量は、少なくとも 1 : 2 のタンパク質対スクロース又はマルトースの重量比であってもよい。ある実施形態では、タンパク質対スクロース又はマルトースの重量比は、1 : 2～1 : 5 であってもよい。

【0196】

50

[0204] ある実施形態では、製剤のpHは、冷凍乾燥前に、薬学的に許容され得る酸及び／又は塩基の追加によって設定されてもよい。ある実施形態では、薬学的に許容され得る酸は、塩酸であってもよい。ある実施形態では、薬学的に許容され得る塩基は、水酸化ナトリウムであってもよい。

【0197】

[0205] 凍結乾燥の前に、本開示のタンパク質を含有する溶液のpHは、約6～約8の間に調整されてもよい。ある実施形態では、凍結乾燥薬剤製品についてのpH範囲は、約7～約8であってもよい。

【0198】

[0206] ある実施形態では、塩又はバッファー構成成分は、約10mM～約200mMの量で追加されてもよい。塩及び／又はバッファーは、薬学的に許容され得るものであり、「塩基形成」金属又はアミンと様々な既知の酸（無機及び有機）に由来する。ある実施形態では、バッファーは、リン酸バッファーであってもよい。ある実施形態では、バッファーは、グリシン酸、炭酸、クエン酸バッファーであってもよく、この場合、ナトリウム、カリウム、又はアンモニウムイオンは、対イオンとして果たすことができる。

【0199】

[0207] ある実施形態では、「増量剤」が、追加されてもよい。「増量剤」は、凍結乾燥混合物に対して嵩を増し、凍結乾燥ケーキの物理的構造に寄与する（たとえば、開気孔構造を維持する本質的に均一な凍結乾燥ケーキの産生を容易にする）化合物である。例示の増量剤は、マンニトール、グリシン、ポリエチレングリコール、及びソルビトールを含む。本発明の凍結乾燥製剤は、そのような増量剤を含有してもよい。

【0200】

[0208] 保存剤は、細菌作用を低下させるために本明細書における製剤に任意選択で追加されてもよい。保存剤の追加は、たとえば、多重使用（複数回投与）製剤の産生を容易にしてもよい。

【0201】

[0209] ある実施形態では、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための凍結乾燥薬剤製品は、水性キャリアと共に構成されてもよい。本明細書において関心のある水性キャリアは、薬学的に許容され得るものであり（たとえば、ヒトへの投与に安全であり、無毒性である）、冷凍乾燥後の液体製剤の調製に有用であるキャリアである。例示の希釈剤は、注射用滅菌水（SWFI）、注射用静菌水（BWFI）、pH緩衝液（たとえばリン酸緩衝食塩水）、滅菌生理食塩水、リンゲル液、又はデキストロス溶液を含む。

【0202】

[0210] ある実施形態では、本開示の凍結乾燥薬剤製品は、注射用滅菌水、USP（SWFI）又は0.9%塩化ナトリウム注射液、USPにより還元される。還元の際に、凍結乾燥粉剤は、溶液になる。

【0203】

[0211] ある実施形態では、本開示の凍結乾燥タンパク質産物は、約4.5mL注射用水にされ、0.9%生理食塩水（塩化ナトリウム溶液）により希釈される。

【0204】

液体製剤

[0212] 実施形態では、本開示のタンパク質産物は、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための液体製剤として製剤される。液体製剤は、ゴム栓により密封され、アルミニウムクリンプシールにより密閉されたUSP/PhEurのいずれかのI型50Rバイアル中10mg/mL濃度で提供されてもよい。栓は、USP及びPhEurに従うエラストマーから作製されてもよい。ある実施形態では、バイアルは、60mLの抽出可能な容積を可能にするよう、約61.2mLのタンパク質産物溶液により充填

されてもよい。ある実施形態では、液体製剤は、0.9%生理食塩水により希釈されてもよい。ある実施形態では、バイアルは、約20mg/mL～約50mg/mL（たとえば約20mg/mL、約25mg/mL、約30mg/mL、約35mg/mL、約40mg/mL、約45mg/mL、又は約50mg/mL）の約61.2mLのタンパク質産物（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む））溶液を、約1200mg～約3000mg（たとえば約1200mg～約3000mg、約1200mg～約2900mg、約1200mg～約2800mg、約1200mg～約2700mg、約1200mg～約2600mg、約1200mg～約2500mg、約1200mg～約2400mg、約1200mg～約2300mg、約1200mg～約2200mg、約1200mg～約2100mg、約1200mg～約2000mg、約1200mg～約1900mg、約1200mg～約1800mg、約1200mg～約1700mg、約1200mg～約1600mg、約1200mg～約1500mg、約1200mg～約1400mg、約1200mg～約1300mg、約1300mg～約3000mg、約1400mg～約3000mg、約1500mg～約3000mg、約1600mg～約3000mg、約1700mg～約3000mg、約1800mg～約3000mg、約1900mg～約3000mg、約2000mg～約3000mg、約2100mg～約3000mg、約2200mg～約3000mg、約2300mg～約3000mg、約2400mg～約3000mg、約2500mg～約3000mg、約2600mg～約3000mg、約2700mg～約3000mg、約2800mg～約3000mg、約2900mg～約3000mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mg、約1600mg、約1700mg、約1800mg、約1900mg、約2000mg、約2100mg、約2200mg、約2300mg、約2400mg、約2500mg、約2600mg、約2700mg、約2800mg、約2900mg、又は約3000mg）のタンパク質産物（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチド又は配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物を含む））を対象に送達するために60mLの抽出可能な容積を可能にするよう、含有してもよい。

【0205】

[0213] ある実施形態では、バイアルは、約20mg/mL～約50mg/mL（たとえば約20mg/mL、約25mg/mL、約30mg/mL、約35mg/mL、約40mg/mL、約45mg/mL、又は約50mg/mL）の約61.2mLのタンパク質産物溶液（配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチド又は配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物）を、約1200mg～約3000mg（たとえば約1200mg～約3000mg、約1200mg～約2900mg、約1200mg～約2800mg、約1200mg～約2700mg、約1200mg～約2600mg、約1200mg～約2500mg、約1200mg～約2400mg、約1200mg～約2300mg、約1200mg～約2200mg、約1200mg～約2100mg、約1200mg～約2000mg、約1200mg～約1900mg、約1200mg～約1800mg、約1200mg～約1700mg、約1200mg～約1600mg、約1200mg～約1500mg、約1200mg～約1400mg、約1200mg～約1300mg、約1300mg～約3000mg、約1400mg～約3000mg、約1500mg～約3000mg、約1600mg～約3000mg、約1700mg～約3000mg、約1800mg～約3000mg、約1900mg～約3000mg、約2000mg～約3000mg、約2100mg～約3000mg、約2200mg～約3000mg、約2300mg～約3000mg、約2400mg～約3000mg、約2500mg～約3000mg、約2600mg～約3000mg、約2700mg～約3000mg、約2800mg～約3000mg、約2900mg～約3000mg、又は約3000mg）のタンパク質産物（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチド又は配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物を含む））を対象に送達するために60mLの抽出可能な容積を可能にするよう、含有してもよい。

g、約2500mg～約3000mg、約2600mg～約3000mg、約2700mg～約3000mg、約2800mg～約3000mg、約2900mg～約3000mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mg、約1600mg、約1700mg、約1800mg、約1900mg、約2000mg、約2100mg、約2200mg、約2300mg、約2400mg、約2500mg、約2600mg、約2700mg、約2800mg、約2900mg、又は約3000mg)のタンパク質産物を未治療対象又はPDx不成功転移性NSCLC対象に送達するために60mLの抽出可能な容積を可能にするよう、含有してもよい。

【0206】

[0214] ある実施形態では、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための液体製剤は、安定レベルの糖と組み合わせて10mg/mL濃度溶液として調製されてもよい。ある実施形態では、液体製剤は、水性キャリア中で調製されてもよい。ある実施形態では、安定剤は、静脈内投与にとって望ましくない又は適さない粘性をもたらすかもしれない量以下の量で追加されてもよい。ある実施形態では、糖は、二糖、たとえばスクロースであってもよい。ある実施形態では、液体製剤はまた、緩衝剤、界面活性剤、及び保存剤の1つ以上を含んでいてもよい。

【0207】

[0215] ある実施形態では、液体製剤のpHは、薬学的に許容され得る酸及び／又は塩基の追加によって設定されてもよい。ある実施形態では、薬学的に許容され得る酸は、塩酸であってもよい。ある実施形態では、塩基は、水酸化ナトリウムであってもよい。

【0208】

[0216] 凝集に加えて、脱アミドは、発酵、回収／細胞清澄化、精製、原薬／薬剤製品保存の間に及びサンプル分析の間に生じ得る、ペプチド及びタンパク質の一般的な産物変異体である。脱アミドは、加水分解を受けることができるスクシンイミド中間体を形成する、タンパク質からのNH₃の損失である。スクシンイミド中間体は、親ペプチドの17uの質量減少をもたらす。続く加水分解は、18uの質量増加をもたらす。スクシンイミド中間体の単離は、水性条件下での不安定性により困難である。そのため、脱アミドは、1uの質量増加として典型的に検出可能である。アスパラギンの脱アミドは、アスパラギン酸又はイソアスパラギン酸をもたらす。脱アミド率に影響を与えるパラメーターは、pH、温度、溶媒誘電率、イオン強度、一次配列、局所的なポリペプチドコンホメーション、及び三次構造を含む。ペプチド鎖においてAsnに隣接するアミノ酸残基は、脱アミド率に影響を与える。タンパク質配列におけるAsnの後のGly及びSerは、脱アミドに対して、より高い感受性をもたらす。

【0209】

[0217] ある実施形態では、本開示の未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための液体製剤は、タンパク質産物の脱アミドを予防するためのpH及び湿度の条件下で保たれてもよい。

【0210】

[0218] 本明細書において関心のある水性キャリアは、薬学的に許容され得るものであり（ヒトへの投与に安全であり、無毒性である）、液体製剤の調製に有用であるキャリアである。例示のキャリアは、注射用滅菌水（SWFI）、注射用静菌水（BWFI）、pH緩衝液（たとえばリン酸緩衝食塩水）、滅菌生理食塩水、リンゲル液、又はデキストロス溶液を含む。

【0211】

[0219] 保存剤は、細菌作用を低下させるために本明細書における製剤に任意選択で追加されてもよい。保存剤の追加は、たとえば、多重使用（複数回投与）製剤の産生を容易にしてもよい。

【0212】

[0220] 静脈内（I V）製剤は、患者が移植の後に入院しており、I Vルートを通じてすべての薬剤を受けている場合などのような特定の場合に、好ましい投与ルートであってもよい。ある実施形態では、液体製剤は、投与の前に0.9%塩化ナトリウム溶液により希釈される。ある実施形態では、注射用の希釈薬剤製品は、等張であり、静脈内注入による投与に適している。

【0213】

[0221] ある実施形態では、塩又はバッファー構成成分は、10 mM～200 mMの量で追加されてもよい。塩及び／又はバッファーは、薬学的に許容され得るものであり、「塩基形成」金属又はアミンと様々な既知の酸（無機及び有機）に由来する。ある実施形態では、バッファーは、リン酸バッファーであってもよい。ある実施形態では、バッファーは、グリシン酸、炭酸、クエン酸バッファーであってもよく、この場合、ナトリウム、カリウム、又はアンモニウムイオンは、対イオンとして果たすことができる。

10

【0214】

[0222] 保存剤は、細菌作用を低下させるために本明細書における製剤に任意選択で追加されてもよい。保存剤の追加は、たとえば、多重使用（複数回投与）製剤の産生を容易にしてもよい。

【0215】

[0223] 本明細書において関心のある水性キャリアは、薬学的に許容され得るものであり（ヒトへの投与に安全であり、無毒性である）、液体製剤の調製に有用であるキャリアである。例示のキャリアは、注射用滅菌水（S W F I）、注射用静菌水（B W F I）、p H緩衝液（たとえばリン酸緩衝食塩水）、滅菌生理食塩水、リンゲル液、又はデキストロス溶液を含む。

20

【0216】

[0224] 保存剤は、細菌作用を低下させるために本明細書における製剤に任意選択で追加されてもよい。保存剤の追加は、たとえば、多重使用（複数回投与）製剤の産生を容易にしてもよい。

【0217】

癌を治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法

[0225] 一態様では、本開示は、その必要がある未治療対象又はP D x不成功転移性N S C L C対象において進行N S C L Cを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法であって、全身性化学療法剤と組み合わせて第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドを含む、少なくとも1200 mgの用量のタンパク質を対象に投与することを含む、方法を提供する。第1のポリペプチドは、（a）ヒトタンパク質プログラム死リガンド1（P D - L 1）に結合する抗体の重鎖の少なくとも1つの可変領域；及び（b）ヒト形質転換増殖因子β受容体I I（T G F β R I I）又は形質転換増殖因子β（T G F β）に結合することができるその断片を含む。第2のポリペプチドは、P D - L 1に結合する抗体の軽鎖の少なくとも1つの可変領域を含み、第1のポリペプチドの重鎖及び第2のポリペプチドの軽鎖は、組み合わせられると、P D - L 1に結合する抗原結合部位を形成する。

30

【0218】

[0226] ある実施形態では、本開示の進行N S C L Cを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法は、第1のポリペプチドが配列番号3のアミノ酸配列を含み、第2のポリペプチドが配列番号1のアミノ酸配列を含む2つのペプチドを含むタンパク質を未治療対象に投与することを含む。ある実施形態では、本開示の進行N S C L Cを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法は、第1のポリペプチドが配列番号3のアミノ酸配列を含み、第2のポリペプチドが配列番号1のアミノ酸配列を含む2つのペプチドを含むタンパク質をP D x不成功転移性N S C L C対象に投与することを含む。ある実施形態では、タンパク質は、抗P D - L 1 / T G F βトラップ分子である。

40

【0219】

[0227] ある実施形態では、本開示の二機能タンパク質と組み合わせて投与される全身性化学療法剤は、シスプラチン又はカルボプラチンなどの白金ベース作用物質である。あ

50

る実施形態では、白金ベース作用物質は、パクリタキセル（又はn a bーパクリタキセル）、ゲムシタビン、又はペメトレキセドなどの他の化学療法剤と投与される。ある実施形態では、本開示の二機能タンパク質と組み合わせて投与される全身性化学療法剤は、ドセタキセルなどの非白金ベース薬剤である。当業者によって容易に認識されたとおり、これらの化学療法剤の投与量はF D A承認計画に従って投与され、担当医の判断に従って調整されてもよい。

【0220】

[0228] 本開示の二機能タンパク質と組み合わせて全身性化学療法剤を投与することによって、未治療対象において進行N S C L Cを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法が本明細書において想定される。たとえば、いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の二機能タンパク質と組み合わせてシスプラチン又はカルボプラチンなどの全身性化学療法剤を未治療対象に投与することによって、未治療対象において進行N S C L Cを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法を提供する。ある実施形態では、シスプラチン又はカルボプラチンは、パクリタキセル（又はn a bーパクリタキセル）、ゲムシタビン、又はペメトレキセドなどの他の化学療法剤と投与される。

【0221】

[0229] 本開示の二機能タンパク質と組み合わせて全身性化学療法剤を投与することによって、P D x不成功転移性N S C L C対象において進行N S C L Cを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法が本明細書において想定される。たとえば、いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の二機能タンパク質と組み合わせてドセタキセルをP D x不成功転移性N S C L C対象に投与することによって、P D x不成功転移性N S C L C対象において進行N S C L Cを治療する又は腫瘍増殖を阻害する方法を提供する。

【0222】

[0230] 一実施形態では、本開示において開示される方法に従って治療される未治療対象は、本開示の二機能タンパク質（抗P D－L 1／T G F βトラップ分子）による治療法を以前に受けていない。いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療されることになる未治療癌患者は、上皮増殖因子受容体（E G F R）感作（活性化）突然変異、未分化リンパ腫キナーゼ（A L K）転座、R O S 1突然変異、及びB R A F V 6 0 0 E突然変異から選択される突然変異を有していない。いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療されることになる未治療癌（たとえば非扁平上皮組織像の進行N S C L C（すなわち転移性N S C L C））患者は、上皮増殖因子受容体（E G F R）感作（活性化）突然変異を有していない。いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療されることになる未治療癌（たとえば非扁平上皮組織像の進行N S C L C（すなわち転移性N S C L C））患者は、未分化リンパ腫キナーゼ（A L K）転座を有していない（すなわちA L Kポジティブでない）。いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療されることになる未治療癌（たとえば非扁平上皮組織像の進行N S C L C（すなわち転移性N S C L C））患者は、R O S 1突然変異を有していない。いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療されることになる未治療癌（たとえば非扁平上皮組織像の進行N S C L C（すなわち転移性N S C L C））患者は、B R A F V 6 0 0 E突然変異を有していない。

【0223】

[0231] ある実施形態では、本開示は、化学療法との組み合わせの免疫療法による前治療時に、又は化学療法とその後の免疫療法による治療による前治療時に、又は免疫療法とその後の白金ベース化学療法による前治療時に転移性N S C L C疾患進行を有すると示された対象において進行非小細胞肺癌（N S C L C）を治療する又はN S C L C腫瘍増殖を阻害するための方法であって、少なくとも1 8 0 0 m gの用量の本開示において提供される抗P D－L 1／T G F βトラップタンパク質を、ドセタキセルを含む併用全身性化学療法を用いて対象に投与する第1のステップ、及び少なくとも1 8 0 0 m gの抗P D－L 1／T G F βトラップタンパク質を投与する第2のステップを含む、方法を提供する。

【0224】

[0232] ある実施形態では、本開示は、化学療法との組み合わせの免疫療法による前治

療時に、又は化学療法とその後の免疫療法による治療による前治療時に、又は免疫療法とその後の白金ベース化学療法による前治療時に転移性NSCLC疾患進行を有すると示された対象において進行非小細胞肺癌（NSCLC）を治療する又はNSCLC腫瘍増殖を阻害するための方法であって、約2400mgの用量の本開示において提供される抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質を、ドセタキセルを含む併用全身性化学療法を用いて対象に投与する第1のステップ、及び約2400mgの抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質を投与する第2のステップを含む、方法を提供する。

【0225】

[0233] ある実施形態では、本開示の進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法は、タンパク質（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ分子（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む；又は配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物））を約1200mg～約3000mg（たとえば約1200mg～約3000mg、約1200mg～約2900mg、約1200mg～約2800mg、約1200mg～約2700mg、約1200mg～約2600mg、約1200mg～約2500mg、約1200mg～約2400mg、約1200mg～約2300mg、約1200mg～約2200mg、約1200mg～約2100mg、約1200mg～約2000mg、約1200mg～約1900mg、約1200mg～約1800mg、約1200mg～約1700mg、約1200mg～約1600mg、約1200mg～約1500mg、約1200mg～約1400mg、約1200mg～約1300mg、約1300mg～約3000mg、約1400mg～約3000mg、約1500mg～約3000mg、約1600mg～約3000mg、約1700mg～約3000mg、約1800mg～約3000mg、約1900mg～約3000mg、約2000mg～約3000mg、約2100mg～約3000mg、約2200mg～約3000mg、約2300mg～約3000mg、約2400mg～約3000mg、約2500mg～約3000mg、約2600mg～約3000mg、約2700mg～約3000mg、約2800mg～約3000mg、約2900mg～約3000mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mg、約1600mg、約1700mg、約1800mg、約1900mg、約2000mg、約2100mg、約2200mg、約2300mg、約2400mg、約2500mg、約2600mg、約2700mg、約2800mg、約2900mg、又は約3000mg）の用量で未治療対象又はPDx不成功転移性NSCLC対象に投与することを含む。ある実施形態では、約1200mgの抗PD-L1/TGFβトラップ分子は、2週間ごとに1回、未治療進行NSCLC対象又はPDx不成功転移性NSCLC対象に投与される。ある実施形態では、約1800mgの抗PD-L1/TGFβトラップ分子は、3週間ごとに1回、未治療進行NSCLC対象又はPDx不成功転移性NSCLC対象に投与される。ある実施形態では、約1200mgの、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物は、2週間ごとに1回、未治療対象又はPDx不成功転移性NSCLC対象に投与される。ある実施形態では、約1800mgの、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物は、3週間ごとに1回、未治療進行NSCLC対象又はPDx不成功転移性NSCLC対象に投与される。ある実施形態では、約1800mgの、配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物は、3週間ごとに1回、未治療進行NSCLC対象又はPDx不成功転移性NSCLC対象に投与される。

【0226】

[0234] ある実施形態では、未治療進行NSCLC対象又はPDx不成功転移性NSCLC対象に投与される用量は、約1200mg、約1225mg、約1250mg、約1

10

20

30

40

50

275mg、約1300mg、約1325mg、約1350mg、約1375mg、約1400mg、約1425mg、約1450mg、約1475mg、約1500mg、約1525mg、約1550mg、約1575mg、約1600mg、約1625mg、約1650mg、約1675mg、約1700mg、約1725mg、約1750mg、約1775mg、約1800mg、約1825mg、約1850mg、1875mg、約1900mg、約1925mg、約1950mg、約1975mg、約2000mg、約2025mg、約2050mg、約2075mg、2100mg、約2125mg、約2150mg、約2175mg、約2200mg、約2225mg、約2250mg、約2275mg、約2300mg、約2325mg、約2350mg、約2375mg、又は約2400mgであってもよい。

10

【0227】

[0235] ある実施形態では、未治療の進行NSCLC対象又はPDx不成功転移性NSCLC対象に投与される用量は、2週間ごとに1回、投与されてもよい。ある実施形態では、未治療の進行NSCLC対象又はPDx不成功転移性NSCLC対象に投与される用量は、3週間ごとに1回、投与されてもよい。ある実施形態では、タンパク質は、たとえば充填済みのバッグ、充填済みのペン、又は充填済みのシリンジにより、静脈内投与によって投与されてもよい。ある実施形態では、タンパク質は、250mlの生理的食塩水バッグから静脈内に投与され、静脈内注入は、約1時間（たとえば50～80分間）であってもよい。ある実施形態では、バッグは、チューブ及び／又は針を含む導管に接続される。

20

【0228】

[0236] いくつかの実施形態では、進行NSCLCは、扁平上皮又は非扁平上皮組織像を示す。たとえば、一実施形態では、方法は、扁平上皮進行NSCLCを治療する。いくつかの実施形態では、方法は、非扁平上皮進行NSCLCを治療する。

【0229】

[0237] ある実施形態では、進行NSCLC（たとえば扁平上皮又は非扁平上皮進行NSCLC）を有する未治療対象若しくは患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象は、少なくとも1200mg（たとえば約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mg、約1600mg、約1700mg、約1800mg、約1900mg、約2000mg、約2100mg、約2200mg、約2300mg、約2400mg、又はそれ以上）の、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。ある実施形態では、進行NSCLC（たとえば扁平上皮又は非扁平上皮進行NSCLC）を有する未治療対象若しくは患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象は、少なくとも1200mg（たとえば約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mg、約1600mg、約1700mg、約1800mg、約1900mg、約2000mg、約2100mg、約2200mg、約2300mg、約2400mg、又はそれ以上）の、配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。

30

40

【0230】

[0238] ある実施形態では、進行NSCLC（たとえば扁平上皮又は非扁平上皮進行NSCLC）又はPDx不成功転移性NSCLC対象を有する未治療対象又は患者は、約1200mg～約2400mg（たとえば約1200mg～約2400mg、約1200mg～約2300mg、約1200mg～約2200mg、約1200mg～約2100mg、約1200mg～約2000mg、約1200mg～約1900mg、約1200mg～約1800mg、約1200mg～約1700mg、約1200mg～約1600mg、約1200mg～約1500mg、約1200mg～約1400mg、約1200mg～約1300mg、約1300mg～約2400mg、約1400mg～約2400mg

50

g、約1500mg～約2400mg、約1600mg～約2400mg、約1700mg～約2400mg、約1800mg～約2400mg、約1900mg～約2400mg、約2000mg～約2400mg、約2100mg～約2400mg、約2200mg～約2400mg、又は約2300mg～約2400mg)の、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。

【0231】

[0239] ある実施形態では、進行NSCLC（たとえば扁平上皮又は非扁平上皮進行NSCLC）又はPDx不成功転移性NSCLC対象を有する未治療対象又は患者は、約1200mg～約2400mg（たとえば約1200mg～約2400mg、約1200mg～約2300mg、約1200mg～約2200mg、約1200mg～約2100mg、約1200mg～約2000mg、約1200mg～約1900mg、約1200mg～約1800mg、約1200mg～約1700mg、約1200mg～約1600mg、約1200mg～約1500mg、約1200mg～約1400mg、約1200mg～約1300mg、約1300mg～約2400mg、約1400mg～約2400mg、約1500mg～約2400mg、約1600mg～約2400mg、約1700mg～約2400mg、約1800mg～約2400mg、約1900mg～約2400mg、約2000mg～約2400mg、約2100mg～約2400mg、約2200mg～約2400mg、又は約2300mg～約2400mg)の、配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。

【0232】

[0240] いくつかの実施形態では、進行NSCLC（たとえば扁平上皮又は非扁平上皮進行NSCLC）を有する未治療対象若しくは患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象は、2週間ごとに1回、約1200mgの用量で抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。いくつかの実施形態では、進行NSCLC（たとえば扁平上皮又は非扁平上皮進行NSCLC）を有する未治療対象若しくは患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象は、2週間ごとに1回、1200mgの用量で抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。いくつかの実施形態では、進行NSCLC（たとえば扁平上皮又は非扁平上皮進行NSCLC）を有する未治療対象若しくは患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象は、3週間ごとに1回、約1800mgの用量で抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。いくつかの実施形態では、進行NSCLC（たとえば扁平上皮又は非扁平上皮進行NSCLC）を有する未治療対象若しくは患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象は、3週間ごとに1回、1800mgの用量で抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。いくつかの実施形態では、進行NSCLC（たとえば扁平上皮又は非扁平上皮進行NSCLC）を有する未治療対象若しくは患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象は、3週間ごとに1回、約2400mgの用量で抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。いくつかの実施形態では、進行NSCLC（たとえば扁平上皮又は非扁平上皮進行NSCLC）を有する未治療対象若しくは患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象は、3週間ごとに1回、2400mgの用量で抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。

【0233】

[0241] ある実施形態では、治療されることになる進行NSCLCは、PD-L1ポジティブである。たとえば、ある実施形態では、治療されることになる進行NSCLCは、PD-L1発現（たとえば、PD-L1ポジティブ又は高PD-L1発現）を示す。ある実施形態では、治療されることになる進行NSCLCは、PD-L1発現を示さない。例示的な実施形態では、進行NSCLCは、PD-L1発現に無関係に治療される。

【0234】

[0242] ある実施形態では、進行NSCLCにおけるPD-L1発現レベルは、抗PD-L1抗体を使用して検出される。組織サンプルは、ホルマリン固定パラフィン包埋された進行ステージIV NSCLC組織であってもよい。

【0235】

[0243] いくつかの実施形態では、たとえば、PD-L1高は、73-10アッセイによって決定されるように、 $\geq 80\%$ のPD-L1ポジティブ腫瘍細胞（腫瘍割合スコア〔TPS〕）と定義されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1高は、PD-L1 IHC 22C3 pharmDxアッセイによって決定されるように、腫瘍割合スコア（TPS） $\geq 50\%$ と定義されてもよい。たとえば癌又は腫瘍上のPD-L1などのようなバイオマーカーを検出する方法は、当技術分野においてごく普通であり、本明細書において想定される。非限定的な例は、免疫組織化学的検査、免疫蛍光法及び蛍光標識細胞分取（FACS）を含む。いくつかの実施形態では、たとえば、PD-L1発現レベルは、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）癌組織中のPD-L1タンパク質の評価における使用に意図されるウサギモノクローナル抗PD-L1クローンSP263を使用する定量的免疫化学アッセイであるVENTANA PD-L1（SP263）アッセイによって決定される。PD-L1ステータスは、バックグラウンドを超える任意の膜染色を有する腫瘍細胞のパーセンテージによって、又はバックグラウンドを超える任意の強度における染色（IC+）を有する腫瘍関連免疫細胞のパーセンテージによって決定される。たとえば、US FDAは、デュルバルマブから利益を得る可能性が最も高い局所進行又は転移性尿路上皮癌を有する患者の同定のためのSP263試験を承認し、任意の腫瘍関連免疫細胞によって占有される腫瘍面積のパーセント（免疫細胞存在率（Immune Cells Present）、ICP）を使用して、PD-L1ポジティブ免疫細胞染色を示すICPのパーセント面積であるIC+を決定する。PD-L1ステータスは、以下のいずれかが満たされる場合、高いと見なされる：腫瘍細胞の $\geq 25\%$ が膜染色を示す；又は $ICP > 1\%$ 且つ $IC+ \geq 25\%$ ；又は $ICP = 1\%$ 且つ $IC+ = 100\%$ 。NSCLC上のPD-L1を検出する方法は、“PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer,” Teixeira et al., Ther. Adv. Med. Oncol. (2018), 10に記載されている。ある実施形態では、患者は、PD-L1発現に無関係に登録される。

【0236】

[0244] いくつかの実施形態では、PD-L1高、進行NSCLC（たとえば扁平上皮又は非扁平上皮進行NSCLC）を有する未治療対象若しくは患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象は、2週間ごとに1回、約1200mgの用量で抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。いくつかの実施形態では、PD-L1高、進行NSCLC（たとえば扁平上皮又は非扁平上皮進行NSCLC）を有する未治療対象若しくは患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象は、3週間ごとに1回、約1800mgの用量で抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。いくつかの実施形態では、PD-L1高、進行NSCLC（たとえば扁平上皮又は非扁平上皮進行NSCLC）を有する未治療対象若しくは患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象は、3週間ごとに1回、約2100mgの用量で抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。いくつかの実施形態では、PD-L1高、進行NSCLC（たとえば扁平上皮又は非扁平上皮進行NSCLC）を有する未治療対象若しくは患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象は、3週間ごとに1回、約2400mgの用量で抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。

【0237】

[0245] いくつかの実施形態では、治療されることになる未治療対象又は患者は、EGFR感作突然変異、ALK転座、ROS1突然変異、及びBRAF V600E突然変異から選択される突然変異を有していない。たとえば、いくつかの実施形態では、進行NSCLC（たとえば非扁平上皮組織像の転移性NSCLC）を有するが、EGFR感作突然変異、ALK転座、ROS1突然変異、及びBRAF V600E突然変異から選択され

る突然変異を有していない未治療対象又は患者は、少なくとも500mg（たとえば約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1100mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mg、約1600mg、約1700mg、約1800mg、約1900mg、約2000mg、約2100mg、約2200mg、約2300mg、約2400mg、又はそれ以上）の用量で抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。いくつかの実施形態では、進行NSCLC（たとえば非扁平上皮組織像の転移性NSCLC）を有し、EGFR感作突然変異、ALK転座、ROS1突然変異、及びBRAF V600E突然変異から選択される突然変異を有していない未治療対象又は患者は、2週間ごとに1回、約1200mgの用量で抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。いくつかの実施形態では、進行NSCLC（たとえば非扁平上皮組織像の転移性NSCLC）を有し、EGFR感作突然変異、ALK転座、ROS1突然変異、及びBRAF V600E突然変異から選択される突然変異を有していない未治療対象又は患者は、3週間ごとに1回、約1800mgの用量で抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。いくつかの実施形態では、進行NSCLC（たとえば非扁平上皮組織像の転移性NSCLC）を有し、EGFR感作突然変異、ALK転座、ROS1突然変異、及びBRAF V600E突然変異から選択される突然変異を有していない未治療対象又は患者は、3週間ごとに1回、約2100mgの用量で抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。いくつかの実施形態では、進行NSCLC（たとえば非扁平上皮組織像の転移性NSCLC）を有し、EGFR感作突然変異、ALK転座、ROS1突然変異、及びBRAF V600E突然変異から選択される突然変異を有していない未治療対象又は患者は、3週間ごとに1回、約2400mgの用量で抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与することによって治療される。

10

20

【0238】

[0246] いくつかの実施形態では、本明細書において開示される治療するための方法は、対象又は患者の疾患応答又は改善された生存期間（たとえば6か月、12か月、18か月、22か月、28か月、32か月、38か月、44か月、50か月、56か月、62か月、68か月、74か月、80か月、86か月、92か月、98か月、104か月、又は110か月まで（終点を含む）の生存期間）をもたらし。ある実施形態では、改善された生存期間は、少なくとも108か月である。いくつかの実施形態では、たとえば疾患応答は、完全寛解、部分寛解、又は安定性の疾患であってもよい。いくつかの実施形態では、たとえば改善された生存期間（たとえば6か月、12か月、18か月、22か月、28か月、32か月、38か月、44か月、50か月、56か月、62か月、68か月、74か月、80か月、86か月、92か月、98か月、104か月、又は110か月まで（終点を含む）の生存期間）は、無増悪生存期間（PFS）又は全生存期間（OS）であってもよい。ある実施形態では、PFS及び／又はOSの改善された生存期間は、少なくとも108か月である。いくつかの実施形態では、改善（たとえばPFSにおける）は、本開示の抗PD-L1/TGFβトラップによる治療の開始前の期間と比べて決定される。癌又は腫瘍療法についての疾患応答（たとえば完全寛解、部分寛解、又は安定性の疾患）及び患者生存期間（たとえばPFS、全生存期間（たとえば6か月、12か月、18か月、22か月、28か月、32か月、38か月、44か月、50か月、56か月、62か月、68か月、74か月、80か月、86か月、92か月、98か月、104か月、又は110か月まで（終点を含む）の生存期間））を決定する方法は、当技術分野においてごく普通であり、本明細書において想定される。ある実施形態では、患者生存期間は、少なくとも108か月である。いくつかの実施形態では、疾患応答は、治療される患者を、患部（たとえば、胸郭入口の上部から恥骨結合までのエリアをカバーする胸部／腹部及び骨盤）の造影コンピューター断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像検査（MRI）にかけた後、RECIST 1.1に従って判定される。

30

40

【0239】

50

送達デバイス

[0247] 一態様では、本開示は、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において、進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための薬剤送達デバイスであって、デバイスは、第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドを含む、約500mg～約3000mgのタンパク質を含む製剤を含み、第1のポリペプチドは、(a)ヒトタンパク質プログラム死リガンド1(PD-L1)に結合する抗体の重鎖の少なくとも1つの可変領域；及び(b)ヒト形質転換増殖因子β受容体IⅠ(TGFβRIⅠ)又は形質転換増殖因子β(TGFβ)に結合することができるその断片を含み、第2のポリペプチドは、PD-L1に結合する抗体の軽鎖の少なくとも1つの可変領域を含み、第1のポリペプチドの重鎖及び第2のポリペプチドの軽鎖は、組み合わせられると、PD-L1に結合する抗原結合部位を形成する、薬剤送達デバイスを提供する。

10

【0240】

[0248] ある実施形態では、デバイスは、バッグ、ペン、又はシリンジであってもよい。ある実施形態では、バッグは、チューブ及び／又は針を含む導管に接続されてもよい。

【0241】

[0249] 本開示のある実施形態では、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための薬剤送達デバイスは、約1200mg～約3000mg（たとえば約1200mg～約3000mg、約1200mg～約2900mg、約1200mg～約2800mg、約1200mg～約2700mg、約1200mg～約2600mg、約1200mg～約2500mg、約1200mg～約2400mg、約1200mg～約2300mg、約1200mg～約2200mg、約1200mg～約2100mg、約1200mg～約2000mg、約1200mg～約1900mg、約1200mg～約1800mg、約1200mg～約1700mg、約1200mg～約1600mg、約1200mg～約1500mg、約1200mg～約1400mg、約1200mg～約1300mg、約1300mg～約3000mg、約1400mg～約3000mg、約1500mg～約3000mg、約1600mg～約3000mg、約1700mg～約3000mg、約1800mg～約3000mg、約1900mg～約3000mg、約2000mg～約3000mg、約2100mg～約3000mg、約2200mg～約3000mg、約2300mg～約3000mg、約2400mg～約3000mg、約2500mg～約3000mg、約2600mg～約3000mg、約2700mg～約3000mg、約2800mg～約3000mg、又は約2900mg～約3000mg）の、本開示のタンパク質（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む抗PD-L1/TGFβトラップ；又は配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物）を含んでいてもよい。ある実施形態では、薬剤送達デバイスは、約1200～約2400mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む抗PD-L1/TGFβトラップ）を含んでいてもよい。ある実施形態では、薬剤送達デバイスは、約1800mg、約2100mg、又は約2400mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む抗PD-L1/TGFβトラップ；又は配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物）を含んでいてもよい。

20

30

40

【0242】

[0250] ある実施形態では、薬剤送達デバイスは、約1200mg、約1800mg、約2100mg、又は約2400mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば、配列番号

50

3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む抗PD-L1/TGFβトラップ；又は配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物）を含む。ある実施形態では、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための薬剤送達デバイスは、約1800mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む抗PD-L1/TGFβトラップ；又は配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物）を含む。ある実施形態では、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための薬剤送達デバイスは、約1200mg、約1800mg、約2100mg、又は約2400mgの用量の、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物；又は配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物を含む。

【0243】

[0251] ある実施形態では、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための薬剤送達デバイスは、約1200mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む；又は配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物））を含む。ある実施形態では、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための薬剤送達デバイスは、約1800mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む；又は配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物））を含む。

【0244】

[0252] ある実施形態では、未治療癌患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法において使用するための薬剤送達デバイスは、約1200mg、約1225mg、約1250mg、約1275mg、約1300mg、約1325mg、約1350mg、約1375mg、約1400mg、約1425mg、約1450mg、約1475mg、約1500mg、約1525mg、約1550mg、約1575mg、約1600mg、約1625mg、約1650mg、約1675mg、約1700mg、約1725mg、約1750mg、約1775mg、約1800mg、約1825mg、約1850mg、約1875mg、約1900mg、約1925mg、約1950mg、約1975mg、約2000mg、約2025mg、約2050mg、約2075mg、約2100mg、約2125mg、約2150mg、約2175mg、約2200mg、約2225mg、約2250mg、約2275mg、約2300mg、約2325mg、約2350mg、約2375mg、又は約2400mgの、本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGFβトラップ、たとえば配列番号35、36、及び37のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド並びに配列番号38、39、及び40のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物）を含んでいてもよい。

【0245】

タンパク質産生

[0253] 抗体－サイトカイントラップタンパク質は、一般に、タンパク質を発現するように操作された核酸を含有する哺乳動物細胞を使用して、組換えで産生される。適した細胞株及びタンパク質産生方法の1つの例は、米国特許出願公開第20150225483

A1号の実施例1及び2において記載されるが、種々様々の適したベクター、細胞株、及びタンパク質産生方法が、抗体ベースの生物製剤を産生するために使用されてきており、これらの抗体－サイトカイントラップタンパク質の合成において使用することができた。

【0246】

治療上の指標

[0254] 本出願において記載される抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む）並びに前記抗PD-L1/TGFβトラップタンパク質を含む開示される静脈注射用薬剤送達製剤及び送達デバイスは、未治療患者又はPDx不成功転移性NSCLC対象において進行NSCLCを治療する又は腫瘍増殖を低下させるために使用することができる。

【0247】

[0255] 抗PD-L1/TGFβトラップによって治療されることになる進行NSCLC又は腫瘍は、扁平上皮又は非扁平上皮NSCLCであってもよい。抗PD-L1/TGFβトラップによって治療されることになる進行NSCLC又は腫瘍は、腫瘍中のPD-L1及び／又はTGFβの発現、予後又は疾患進行とのそれらの発現レベルの相関性、並びにPD-L1及びTGFβを標的にする治療に対する腫瘍の感受性に関する前臨床及び臨床経験を有していてもよい。ある実施形態では、抗PD-L1/TGFβトラップによって治療されることになる進行NSCLC又は腫瘍は、腫瘍中のPD-L1の発現を有していない。

【0248】

[0256] いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療されることになる未治療癌（たとえば非扁平上皮組織像の進行NSCLC（すなわち転移性NSCLC））患者は、上皮増殖因子受容体（EGFR）感作（活性化）突然変異、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）転座、ROS1突然変異、及びBRAF V600E突然変異から選択される突然変異を有していない。いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療されることになる未治療癌（たとえば非扁平上皮組織像の進行NSCLC（すなわち転移性NSCLC））患者は、上皮増殖因子受容体（EGFR）感作（活性化）突然変異を有していない。いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療されることになる未治療癌（たとえば非扁平上皮組織像の進行NSCLC（すなわち転移性NSCLC））患者は、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）転座を有していない（すなわちALKポジティブでない）。いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療されることになる未治療癌（たとえば非扁平上皮組織像の進行NSCLC（すなわち転移性NSCLC））患者は、ROS1突然変異を有していない。いくつかの実施形態では、本開示の方法に従って治療されることになる未治療癌（たとえば非扁平上皮組織像の進行NSCLC（すなわち転移性NSCLC））患者は、BRAF V600E突然変異を有していない。

【実施例】

【0249】

実施例

[0257] ここで全般的に記載されている本開示は、本開示のある態様及び実施形態の例説の目的のために単に含まれる以下の実施例への参照によって、より容易に理解されるであろう、また、決して本開示の範囲を限定するようには意図されない。

【0250】

実施例1：静脈注射用薬剤製剤のパッケージ

10

20

30

40

50

[0258] 抗PD-L1/TGFβトラップの製剤は、凍結乾燥製剤又は液体製剤として調製する。凍結乾燥製剤の調製のために、冷凍乾燥抗PD-L1/TGFβトラップを滅菌し、使い捨てガラスバイアル中に保存した。次いで、癌又は腫瘍と診断された対象に、特定の体重に無関係な用量を送達するために数個のそのようなガラスバイアルをキット中にパッケージする。用量の必要量に依存して、キットは、12～60バイアルを含有する。その代わりに、製剤は、液体製剤として調製し、パッケージし、250mg/バイアル～1000mg/バイアルとして保存する。たとえば、製剤は、液体製剤であり、600mg/バイアルとして保存する又は250mg/バイアルとして保存する。別の実施例では、抗PD-L1/TGFβトラップは、10mg/mLの溶液として製剤し、USP/PhEur I型バイアル中に入れ、60mL (600mg/60mL) の抽出可能容量を可能にするように充填し、アルミニウムクリンプシール栓と共に、USP及びPhEurに従う血清フォーマット (serum format) でゴム栓により密封する。

10

【0251】

[0259] 進行NSCLCと診断された対象に、1800mg～2400mgの抗PD-L1/TGFβトラップを含有する製剤を静脈内に投与する。たとえば、対象に、3週間ごとに1回、1800mgの抗PD-L1/TGFβトラップ又は3週間ごとに1回、2100mg若しくは2400mgの抗PD-L1/TGFβトラップを静脈内に投与する。静脈内投与は、生理的食塩水バッグからとする。対象に投与される抗PD-L1/TGFβトラップの量は、対象の体重に無関係である。

20

【0252】

実施例2：進行NSCLC患者コホートの併用化学療法を用いる抗PD-L1/TGFβトラップ投与

[0260] 例示的な一実施形態では、非扁平上皮進行ステージIV NSCLCを有する未治療患者は、PD-L1発現に無関係に、全身性化学療法 (ペメトレキセドとの組み合わせのシスプラチン又はカルボプラチン) と組み合わせて抗PD-L1/TGFβトラップを投与する第1のステップと、ペメトレキセドと組み合わせて抗PD-L1/TGFβトラップを投与するその後の第2のステップによって治療される (コホートA) (図8)。例示的な一実施形態では、扁平上皮又は非扁平上皮進行ステージIV非小細胞肺癌 (NSCLC) のいずれかを有する未治療患者は、PD-L1発現に無関係に、全身性化学療法 (ゲムシタビンとの組み合わせのシスプラチン又はカルボプラチン (コホートC)、又はパクリタキセル (又はnab-パクリタキセルとの組み合わせのカルボプラチン (コホートB)) と組み合わせて抗PD-L1/TGFβトラップを投与する第1のステップと、抗PD-L1/TGFβトラップ単独を投与するその後の第2のステップによって治療される (図8)。例示的な一実施形態では、PDx不成功転移性NSCLCを有した扁平上皮又は非扁平上皮進行ステージIV NSCLCのいずれかを有する患者は、PD-L1発現に無関係に、ドセタキセルと組み合わせて抗PD-L1/TGFβトラップを投与する第1のステップと、抗PD-L1/TGFβトラップ単独を投与するその後の第2のステップによって治療される (コホートD) (図8)。

30

【0253】

[0261] コホートA～Cの患者は、上皮増殖因子受容体 (EGFR) 感作突然変異も未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 転座も有してはならず、試験する場合、ROS1突然変異、又は標的療法が承認される場合、BRAF V600E突然変異をも有してはならない。

40

【0254】

[0262] 例示的な一実施形態では、全身性化学療法は、ゲムシタビンと同時にシスプラチン/カルボプラチンのいずれかとして投与される。例示的な一実施形態では、少なくとも4サイクル、第1のステップにおいてシスプラチンは21日ごとに1日目に100mg/m²の用量で静脈内に投与され、同時にゲムシタビンは21日ごとに1、8、及び15日目に1000mg/m²の用量で静脈内に投与され、全身性化学療法は、第2のステップにおいて中止される。例示的な一実施形態では、少なくとも4サイクル、第1のステッ

50

ブにおいてカルボプラチンは21日ごとに1日目にAUC 4～6の用量で静脈内に投与され、同時にゲムシタビンは21日ごとに1、8、及び15日目に1000mg/m²の用量で静脈内に投与され、全身性化学療法は、第2のステップにおいて中止される。

【0255】

[0263] 例示的な一実施形態では、全身性化学療法は、パクリタキセル（アルブミンに結合又は非結合）と同時にカルボプラチンとして投与される。例示的な一実施形態では、少なくとも4サイクル、第1のステップにおいてカルボプラチンは21日ごとに1日目に3時間にわたってAUC 4～6の用量で静脈内に投与され、同時にパクリタキセル（アルブミンに結合又は非結合）は225mg/m²の用量で静脈内に投与され、全身性化学療法は、第2のステップにおいて中止される。例示的な一実施形態では、少なくとも4サイ

10

【0256】

[0264] 例示的な一実施形態では、全身性化学療法は、ペメトレキセドと同時にシスプラチン／カルボプラチンとして非扁平上皮NSCLC患者に投与される。例示的な一実施形態では、少なくとも4サイクル、第1のステップにおいてシスプラチンは21日ごとに1日目に75mg/m²の用量で静脈内に投与され、同時にペメトレキセドは500mg/m²の用量で静脈内に投与され、第2のステップにおいてペメトレキセドは21日ごとに1日目に500mg/m²の用量で単独で抗PD-L1／TGFβトラップと静脈内に投与される。例示的な一実施形態では、少なくとも4サイクル、第1のステップにおいて21日ごとに1日目にカルボプラチンはAUC 4～6の用量で静脈内に投与され、同時にペメトレキセドは500mg/m²の用量で静脈内に投与され、第2のステップにおいてペメトレキセドは21日ごとに1日目に500mg/m²の用量で単独で抗PD-L1／TGFβトラップと静脈内に投与される。

20

【0257】

[0265] 例示的な一実施形態では、PDx不成功転移性NSCLC対象に、抗PD-L1／TGFβトラップと組み合わせてドセタキセルを投与する。第1のステップにおいてドセタキセルは、3週間ごとに60分にわたって75mg/m²の用量で静脈内に投与される。たとえば、ドセタキセルは、少なくとも4サイクル、21日ごとに1日目に投与される。例示的な一実施形態では、ドセタキセルは、4サイクル、21日ごとに1日目に投与される。

30

【0258】

[0266] H2ブロッカー、制吐薬、デキサメタゾン（経口又は静脈内）からなる標準的な前投薬が、各国ガイドラインに従って投与される。パクリタキセル（又はnab-パクリタキセル）を受ける患者について、各国ガイドラインに従うジフェンヒドラミン25～50mg、H2ブロッカー、及びデキサメタゾン（経口又はIVが容認できる）からなる標準的な前投薬は、パクリタキセル（又はnab-パクリタキセル）の少なくとも30分前に与えるべきである。カルボプラチン及びパクリタキセル（又はnab-パクリタキセル）を受ける患者について、カルボプラチンは、パクリタキセル（又はnab-パクリタキセル）が投与された後に標準的な制吐薬と与えられるだろう。

40

【0259】

[0267] 例示的な一実施形態では、抗PD-L1／TGFβトラップは、1800mgのBWに無関係な用量として進行非小細胞肺癌（NSCLC）を有する癌患者に3週間ごとに1回投与される。投与は、約1時間、静脈内に実行される（-10分／+20分、たとえば50分～80分）。例示的な一実施形態では、抗PD-L1／TGFβトラップは、2100mgのBWに無関係な用量として進行非小細胞肺癌（NSCLC）を有する癌患者に3週間ごとに1回投与される。投与は、約1時間、静脈内に実行される（-10分／+20分、たとえば50分～80分）。

50

【0260】

[0268] 全身性化学療法と組み合わせて抗PD-L1/TGFβトラップを投与するフェーズIb/2、フェーズ2及びフェーズ3研究のため、抗PD-L1/TGFβトラップの3週間ごとに1回の用量を選択するためのモデリングアプローチを使用する。ほとんどの化学療法は3週間ごとに1回投与されるため、抗PD-L1/TGFβトラップについての同じ投薬間隔を簡便性及びコンプライアンスのために用いることができる。3週間ごとに1回の用量の選択のため、2週間ごとに1回の1200mgの用量のものと同等の効能プロファイルが達成され得る。定常状態における投薬間隔にわたる $C_{trough,ss}$ 及び平均濃度は、2週間ごとに1回の1200mgの投薬について達成されるものと類似する又はそれより高く、ほとんどの患者は、 $50\mu g/mL$ の標的濃度を超える $C_{trough,ss}$ を有し得る。用量漸増について投薬の間に特徴づけられる薬物動態・薬力学(PK-PD)プロファイル及び母集団PKベースシミュレーションに基づいて、3週間ごとに1回の2400mgは、2週間ごとに1回の1200mgの投薬と類似する $C_{trough,ss}$ 中央値を達成することが予測される。抗PD-L1/TGFβトラップの消失半減期が約7日である場合、用量のおよその倍化は、2週間ごとに1回の投薬と同じ、3週間ごとに1回の投薬の C_{trough} を維持する。

10

【0261】

[0269] 例示的な一実施形態では、抗PD-L1/TGFβトラップは、2400mgのBWに無関係な用量として進行非小細胞肺癌(NSCLC)を有する癌患者に3週間ごとに1回投与される。投与は、約1時間、静脈内に実行される(−10分/+20分、たとえば50分〜80分)。例示的な一実施形態では、抗PD-L1/TGFβトラップは、2600mg、2800mg、又は3000mgのBWに無関係な用量として進行非小細胞肺癌(NSCLC)を有する癌患者に3週間ごとに1回投与される。投与は、約1時間、静脈内に実行される(−10分/+20分、たとえば50分から80分)。1つ以上の例示的な実施形態では、可能性として考えられる、注入に関係する反応を静めるために、抗ヒスタミン薬による及びパラセタモール(アセトアミノフェン)による前投薬(たとえば25〜50mgジフェンヒドラミン及び500〜650mgパラセタモール[アセトアミノフェン]IV又は経口等価物)を、各抗PD-L1/TGFβトラップを与えるおおよそ30〜60分前に、最初の2回の注入について投与する。グレード ≥ 2 の注入反応が最初の2回の注入の間に観察される場合、前投薬は停止しない。前投薬としてのステロイドは許可しない。

20

30

【0262】

[0270] 以下は、本実施例において使用する、患者の選択基準について記載する。患者は：

- インフォームドコンセントの時点を含め ≥ 18 歳とする
- 進行NSCLCの組織学的確定診断を有する
- RECIST 1.1 (Eisenhauer et al., EJC.2009;45:228-247参照)に基づく測定可能な疾患を有する
- 進行NSCLCの診断以降、全身性の治療法も、抗PD-L1、又は抗CTLA-4抗体などのT細胞共刺激タンパク質(免疫チェックポイント)を標的にするいかなる抗体又は薬剤も以前に受けたことがない(ネオアジュバント/アジュバント療法の一部としての細胞傷害性化学療法、生物学的療法、及び/又は放射線による治療の終了は、療法が、転移性疾患の診断の少なくとも6か月前に終了している限り、認められる)(コホートA、B、及びCに登録される)
- 化学療法との組み合わせのPD-(L)1阻害剤による前治療時に、又は化学療法とその後のPD-(L)1阻害剤による治療、若しくはPD-(L)1阻害剤とその後の白金ベース化学療法による治療時に疾患進行を有した(コホートDに登録される)
- 少なくとも12週間の平均余命を有する(診断後の患者の予後の医師の評価に基づく)
- バイオマーカー分析に十分な利用可能な腫瘍検体(<6か月)を有する

40

50

- ー 0～1のEastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)を有する
- ー ランダム化前3週間以内に測定された1秒量の努力肺活量 (FEV₁) ≥ 1.2リットル又は予測基準量の ≥ 50%と定義される十分な肺機能を有する
- ー 絶対的好中球数 (ANC) ≥ 1.5 × 10⁹ / L、血小板数 ≥ 100 × 10⁹ / L、及びHgb ≥ 9 g / dLによって定義される十分な血液機能を有する
- ー 総ビリルビンレベル ≤ 1.5 × 正常範囲の上限 (ULN)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) レベル ≤ 3.0 × ULN、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベル ≤ 3.0 × ULN及びアルカリホスファターゼ ≤ 2.5 ULNによって定義される十分な肝機能を有する。腫瘍中に肝病変を有する参加者については、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) ≤ 5.0 × ULN、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) ≤ 5.0 × ULN、及びビリルビン ≤ 3.0 × ULNが許容され得る
- ー クレアチニン ≤ 1.5 × ULN又は計算されたクレアチニークリアランス > 30 mL / 分によって定義される十分な腎機能を有する；並びに
- ー 参加者が抗凝固療法を受けていない限り国際標準化比 (INR) 又はプロトロンビン時間 (PT) ≤ 1.5 × ULN及び参加者が抗凝固療法を受けていない限り活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) ≤ 1.5 × ULNと定義される十分な凝固機能を有する。

10

【0263】

20

実施例3：併用化学療法を用いる抗PD-L1 / TGFβトラップによる進行NSCLC患者の治療における治療効能

[0271] 目的：本研究の目的は、PD-L1腫瘍発現に無関係に、進行扁平上皮又は非扁平上皮非小細胞肺癌 (NSCLC) を有する患者のための治療としての全身性化学療法剤との組み合わせの抗PD-L1 / TGFβトラップの安全性、耐容性、及び効能を判定することである。本研究の追加の目的は、PDx不成功転移性NSCLC患者のための治療としての全身性化学療法剤との組み合わせの抗PD-L1 / TGFβトラップの安全性、耐容性、及び効能を判定することである。このNSCLC患者コホートにおいて抗PD-L1 / TGFβトラップを使用する論理的根拠は、抗PD-L1 / TGFβトラップが、腫瘍微小環境における免疫抑制の2つの重大なメカニズムであるPD-L1及びTGFβを標的にするということである。前臨床データは、抗PD-L1 / TGFβトラップが、マウス腫瘍モデルにおいて、抗腫瘍活性を強力に高め、且つ生存期間を延長し、抗PD-L1抗体アベルマブ又はTGFβトラップコントロール単独での効果を上回ることを示唆する。したがって、腫瘍免疫活性化を阻害することが知られている分子であるTGFβの同時の中和は、全身性化学療法剤との組み合わせで患者において臨床応答を刺激するかもしれない。

30

【0264】

[0272] 研究設計：本研究は、進行NSCLCを有する患者又はPDx不成功転移性NSCLC患者のための治療としての全身性化学療法剤との組み合わせの抗PD-L1 / TGFβトラップの臨床的な利益を評価するために、疾患応答及び生存期間のプライマリーエンドポイントを判定する。本研究における患者は、実施例2に記載される患者の選択基準を満たし、進行NSCLCのための全身性の治療法を以前に受けておらず（コホートA、B、又はCにおいて患者は未治療である）、又はPDx不成功転移性NSCLC患者（コホートDにおける患者）である。

40

【0265】

[0273] 患者に、実施例2に記載される2ステップ法に従って静脈内投与量の抗PD-L1 / TGFβトラップ及び全身性化学療法剤を投与する。例示的な一実施形態では、実施例2に記載されるとおり、扁平上皮又は非扁平上皮NSCLCのいずれかを有する参加者に、第1のステップにおいてシスプラチン／カルボプラチン及びゲムシタビンと組み合わせて抗PD-L1 / TGFβトラップを投与し、次いで第2のステップにおいて抗PD

50

ー L 1 / T G F β トラップ単独を投与する。例示的な一実施形態では、実施例 2 に記載されるとおり、扁平上皮又は非扁平上皮 N S C L C のいずれかを有する参加者に、第 1 のステップにおいてカルボプラチン及びパクリタキセル（又は n a b - パクリタキセル）と組み合わせて抗 P D - L 1 / T G F β トラップを投与し、次いで第 2 のステップにおいて抗 P D - L 1 / T G F β トラップ単独を投与する。

【0266】

[0274] 例示的な一実施形態では、実施例 2 に記載されるとおり、非扁平上皮 N S C L C を有する参加者に、第 1 のステップにおいてシスプラチン／カルボプラチン及びペメトレキセドと組み合わせて抗 P D - L 1 / T G F β トラップを投与し、次いで第 2 のステップにおいて抗 P D - L 1 / T G F β トラップをペメトレキセドのみと投与する。

10

【0267】

[0275] 例示的な一実施形態では、実施例 2 に記載されるとおり、P D x 不成功転移性 N S C L C 患者に、第 1 のステップにおいてドセタキセルと組み合わせて抗 P D - L 1 / T G F β トラップを投与し、次いで第 2 のステップにおいて抗 P D - L 1 / T G F β トラップ単独を投与する。

【0268】

[0276] 治療は、固形癌効果判定基準バージョン 1. 1 (R E C I S T 1. 1) による進行性の疾患 (P D)、容認できない毒性が確認されるまで、又は 24 か月まで継続する。P D の場合、患者の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (E C O G P S) が安定したままである場合及び参加者が継続的な治療から利益を得る場合、治療は、P D の最初の決定又は P D の確認を通り過ぎて継続してもよい。安定性の疾患 (S D)、部分寛解 (P R)、又は完全寛解 (C R) を経験する患者は、24 か月の終わりまで治療を継続するであろうが、追加の治療が可能である。

20

【0269】

[0277] 治療の全体にわたって、安全性は、ベースラインの病状、有害事象 (A E)、バイタルサインを含む理学的検査所見、E C O G パフォーマンスステータス、及び臨床検査の記録、報告、及び分析を通して評価する。8 人の参加者のそれぞれの cohorts について、組み合わせは、D L T (用量制限毒性) が 8 人の判定可能な参加者のうち ≤ 2 人で観察される場合、安全と見なされる。

【0270】

[0278] 薬物動態プロファイル：抗 P D - L 1 / T G F β トラップの薬物動態 (P K) プロファイルは、注入終了直後の濃度 ($C_{e o i}$) 及び次回投薬直前の濃度 ($C_{t r o u g h}$) に関して作成する。例示的な一実施形態では、参加者（たとえば本研究の安全性パートにおける参加者）における抗 P D - L 1 / T G F β トラップの薬物動態 (P K) プロファイルは、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 t_{max} 、及び $t_{1/2}$ に関して判定する。[$AUC_{0-t} = 0$ 時間 (= 投薬時間) から最後のサンプリング時間 (t_{last}) までの濃度-時間曲線下面積 (AUC)、この濃度は定量下限以上である。混合対数線形台形公式 (mixed log-linear trapezoidal rule) (リニアアップ (linear up)、ログダウン (log down)) を使用して計算する； $AUC_{0-\infty} = 0$ 時間 (投薬時間) から無限に外挿された AUC 、 λ_z 決定から線形回帰を使用して推定される t_{last} における濃度についての予測値に基づく。 $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_{last} \text{ pred} / \lambda_z$ ； C_{max} = 投薬後に観察された最大血清濃度]。

40

【0271】

[0279] 免疫原性：P D - L 1 / T G F β トラップの免疫原性は、抗薬物抗体 (A D A) アッセイによって、最後の安全性追跡調査訪問を通したスクリーニングから測定する。

【0272】

[0280] 効能評価：抗 P D - L 1 / T G F β トラップに対する腫瘍応答は、C T スキャン又は M R I によって評価する。ベースラインで実行したスキャンを、続く訪問時に繰り返す。一般に、ベースライン時に検出された病変は、続く腫瘍判定訪問時に、同じ画像手法、好ましくは同じ画像機器を使用して経過観察する。皮膚転移は、それらが標的病変に

50

についてのRECIST 1.1を満たす場合、キャリパーによる測定を使用し、RECIST 1.1に従って標的病変として使用することができる。

【0273】

[0281] 血液及び腫瘍中の臨床応答の潜在的マーカー：血液及び腫瘍からの臨床応答のいくつかの潜在的マーカーが、臨床成果と関連し得る。たとえば：血漿中及び腫瘍組織中の腫瘍突然変異負荷（TMB）、血漿中の循環腫瘍DNA（ctDNA）のレベル、腫瘍中で評価される遺伝子若しくは遺伝子シグネチャー、及び／又は免疫組織化学的検査（IHC）によって評価される腫瘍中のPD-L1発現のレベルは、臨床成果と関連する。

【0274】

[0282] 結果：客観的な腫瘍応答は、解析集団における参加者の数によって割った、完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）の最良総合効果（BOR）に達した参加者の数として定義される全奏効率（ORR）によって判定する。無増悪生存期間は、ランダム化からRECIST 1.1に従って評価される客観的な疾患の進行（PD）についての最初の証拠書類提出の日又は任意の原因による死亡のどちらか最初に生じた方までの時間として定義される。全身性化学療法剤との組み合わせの抗PD-L1／TGFβトラップによる治療が、未治療進行NSCLC患者において最初の臨床活性をもたらすことが想定される。治療された患者は、疾患応答（たとえば部分寛解、完全寛解、安定性の疾患）及び／又は改善された生存期間（たとえば無増悪生存期間及び／又は全生存期間）を示す。全身性化学療法剤との組み合わせの抗PD-L1／TGFβトラップによる治療と、その後の抗PD-L1／TGFβトラップコンソリデーション治療が、全身性化学療法単独と比較して未治療進行NSCLC患者又は白金ベース化学療法及び抗PD-1若しくは単剤療法としての抗PD-L1を受けたが失敗した患者の優れた生存期間をもたらすことが想定される。

【0275】

[0283] 要約すると、抗PD-L1／TGFβトラップは、全身性化学療法剤と組み合わせて投与される場合、進行NSCLCの治療を改善する、2つの免疫抑制経路：PD-L1及びTGFβを同時に標的にするように設計される革新的なファーストインクラスの二機能融合タンパク質であることが見出される。

【0276】

配列

配列番号1

分泌抗PD-L1ラムダ軽鎖のペプチド配列

【化24】

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGINYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSG
VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLGQPKANPTV
TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNKNKYAA
SSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

配列番号2

抗PD-L1の分泌H鎖のペプチド配列

10

20

30

40

【化 2 5】

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITF
YADTVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGT LVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

配列番号 3

抗 P D L 1 / T G F β トラップの分泌 H 鎖のペプチド配列

【化 2 6】

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITF
YADTVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGT LVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
GIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQE
VCVAVWRKNDENITLET VCHDPKLPYHDFILED AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSD
ECNDNIIFSEEYNTSNPD

20

30

配列番号 4

抗 P D - L 1 ラムダ軽鎖の翻訳開始コドンから翻訳終止コドンまでの D N A 配列（V L に先行するリーダー配列は、ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子由来のシグナルペプチドである）

【化 2 7】

atgagggccctgctggctagactgctgctgtgcgtgctggctgctccgacagcaagggcCAGTCCGCCCTGACCCAGC
CTGCCTCCGTGTCTGGCTCCCCTGGCCAGTCCATCACCATCAGCTGCACCGGCACCT
CCAGCGACGTGGGCGGCTACAACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAG
GCCCCAAGCTGATGATCTACGACGTGTCCAACCGGCCCTCCGGCGTGTCCAACAG
ATTCTCCGGCTCCAAGTCCGGCAACACCGCCTCCCTGACCATCAGCGGACTGCAGGC
AGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCTCCTCCTACACCTCCTCCAGCACCCAGAGTGTT
CGGCACCGGCACAAAAGTGACCGTGCTGggccagcccaaggccaacccaaccgtgacactgtcccccatc
ctccgaggaactgcaggccaacaaggccaccctggctctgcctgatctcagatttctatccaggcgccgtgaccgtggcctggaaggctgat
ggctccccagtgaaggccggcgtggaaaccaccaagccctccaagcagccaacaacaatacggcgccctcctctacctgtccctgac
ccccgagcagtggaagtcccaccggctctacagctgccaggtcacacacgagggtccaccgtggaaaagaccgtgccccaccgag
tgctcaTGA

10

配列番号 5

20

翻訳開始コドンから翻訳終止コドンまでのDNA配列（m V K S Pリーダー：下線を引いた小文字；V H：大文字；KからAへの突然変異を有するI g G l m 3：小文字；（G 4 S）x 4－G（配列番号11）リンカー：太字の大文字；T G F β R I I：太字の下線を引いた小文字；2つの終止コドン：太字の下線を引いた大文字）

【化 2 8】

atggaaacagacacctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgcccggctccacaggeGAGGTGCAGCTGCTGGAAT
 CCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCG
 GCTTCACCTTCTCCAGCTACATCATGATGTGGGTGCGACAGGCCCTGGCAAGGGCC
 TGGAATGGGTGTCCTCCATCTACCCCTCCGGCGGCATCACCTTCTACGCCGACACCG
 TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAG
 ATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGATCAAGCT
 GGGCACCGTGACCACCGTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAGTGTCTCT
 CCgctagcaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctectccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggt
 caaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgctgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttcccgggtgctctacagtc
 ctcaggacttactccctcagcagcgtggtgacgtgccctccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcacagccc
 agcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacatgccaccgtgccagcacctgaactcctggg
 gggaccgtcagtcttcttcccccaaaaccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
 agccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagt
 acaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtctgcaccaggactgggtgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaaca
 aagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccg
 ggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggtcttatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatg
 ggcagccgggagaacaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaaga
 gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtcccc
 gggtgctGGCGGCGGAGGAAGCGGAGGAGGTGGCAGCGGTGGCGGTGGCTCCGG
 CGGAGGTGGCTCCGGAAatccctccccacgtgcagaagtcggtgaacaacgacatgatcgtgaccgacaacaacg
gcgcctgaagttccctcagctgtgcaagttctgcgacgtgaggttcagcacctgcgacaaccagaagtcctgcatgagcaactgc
agcatcacaagcatctgcgagaagccccaggaggtgtgtgtggccgtgtggaggaagaacgacgaaaacatcacctcgagacc
gtgtgccatgaccccaagctgccctaccagcacttcatcttgaagaagccgcctcccccaagtgcacatgaaggagaagaaga
agccccggcgagaccttcttcatgtgcagctgcagcagcgacgagtgcaatgacaacatcatctttagcgaggagtacaacaccag
caaccccgacTGATAA

10

20

30

配列番号 6

突然変異 A 3 1 G、D 5 2 E、R 9 9 Y を有する抗 PD-L 1 (mut) / TGFβ トロ
 ップの分泌ラムダ軽鎖のポリペプチド配列

【化 2 9】

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSG
 VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYICSSYTSSSTYVFGTGTKVTVLGQPKANPTV
 TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAA
 SSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

40

50

配列番号 7

抗PD-L1 (mut) / TGFβ トラップの分泌重鎖のポリペプチド配列

【化30】

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSMYMMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGIT
FYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARIKLGTVTTVDYWGQGT
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SGIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQ
EVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSS
DECNDNIIFSEEYNTSNPD

10

20

配列番号 8

ヒトTGFβRIIアイソフォームA前駆体ポリペプチド (NCBI RefSeq 受入
番号: NP_001020018)

【化31】

MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINND
MIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDE
NITLETVCHDPKLPYHDFILED AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYN
TSNPDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIIFYCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLMEFSEHC
AIILED RSDISSTCANNINHNTPELLDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFETVAVK
IFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHENILQFLTAERKTEL GKQYWLITAFHAKGNLQEYL
TRHVISWEDLRKLGSS LARGIAHLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKNDLTCCLCD
FGLSLRLDPTLSVDDLANSQVGTARYMAPEVLES RMNLENVESFKQTDVYSMALVL
WEMTSRCNAVGEVKDYEPPFGSKVREHPCVESMKDNVLRDRGRPEIPSWLNHQGIQM
VCETLTECWDHDPEARLTAQCVAERFSELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK

30

40

配列番号 9

ヒトTGFβRIIアイソフォームB前駆体ポリペプチド (NCBI RefSeq 受入
番号: NP_003233)

【化 3 2】

MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEV
CVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED AASP KCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD
LLLVIFQVTGISLLPPLGVAIS VIIIIFYCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLMEFSEHCAIILED RSDISSTCANNINHNTELLP
IELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFETVAVKIFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHEN ILQFLTAEERKTELGKQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRKLGSS
LARGIAHLHS DHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKNDLTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLANSQVGTAR
YMAPEVLES RMNLENVESFKQTDVYSMALVLWEMTSRCNAVGEVKDYEPFPGSKVREHPCVESMKDNVLRDRGRPEIP
SFWLNHQGIQMVCELTTECWDHDPPEARLTAQCVAER FSELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK

10

配列番号 1 0

ヒト TGFβRII アイスフォーム B 細胞外ドメインポリペプチド

【化 3 3】

20

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEV
CVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED AASP KCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

配列番号 1 1

(Gly₄ Ser)₄ Gly リンカー

GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG

配列番号 1 2

30

抗 PD-L1 抗体 MPDL3289A の分泌重鎖可変領域のポリペプチド配列

【化 3 4】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST
YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGT
LVTVSS

配列番号 1 3

抗 PD-L1 抗体 MPDL3289A の分泌軽鎖可変領域のポリペプチド配列

40

【化 3 5】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS
RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR

配列番号 1 4

抗 PD-L1 抗体 YW243.55S70 の分泌重鎖可変領域のポリペプチド配列

【化 3 6】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST
YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLLV
VSA

配列番号 5 0

切断型 ヒト T G F β R I I アイソフォーム B 細胞外ドメインポリペプチド

【化 3 7】

GAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVC
HDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

10

配列番号 5 1

切断型 ヒト T G F β R I I アイソフォーム B 細胞外ドメインポリペプチド

【化 3 8】

VKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHD
PKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

20

配列番号 5 2

切断型 ヒト T G F β R I I アイソフォーム B 細胞外ドメインポリペプチド

【化 3 9】

VTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENIT
LETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSN
PD

30

配列番号 5 3

切断型 ヒト T G F β R I I アイソフォーム B 細胞外ドメインポリペプチド

【化 4 0】

LCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPY
HDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

40

配列番号 5 4

突然変異 ヒト T G F β R I I アイソフォーム B 細胞外ドメインポリペプチド

【化 4 1】

VTDNAGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENIT
LETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSN
PD

50

配列番号 5 5

抗 P D - L 1 抗体の重鎖可変領域のポリペプチド配列

【化 4 2】

QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNDYWTWIRQHPGKGLEIYIGYISYTGSTYYN
PSLKS RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARS GGWLAPFDYWGRGTLVTVSS

配列番号 5 6

抗 P D - L 1 抗体の軽鎖可変領域のポリペプチド配列

【化 4 3】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLFYHSNQKHSLAWYQQKPGQPPKLLIYGAST
RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYGYPTYTFGGGTKVEIK

10

配列番号 5 7

抗 P D - L 1 抗体の重鎖可変領域のポリペプチド配列

【化 4 4】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIGPNSG
FTSYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARGGSSYDYFDYWQGQTT
VTVSS

20

配列番号 5 8

抗 P D - L 1 抗体の軽鎖可変領域のポリペプチド配列

【化 4 5】

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTANYYCQQSFEDPLTFGQGTKLEIK

30

配列番号 5 9

抗 P D - L 1 抗体の重鎖のポリペプチド配列

【化 4 6】

QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGGSISNDYWTWIRQHPGKGLEIYIGYISYTGSTYYN
PSLKS RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARS GGWLAPFDYWGRGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEAAGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
QEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLK

40

配列番号 6 0

50

抗 P D - L 1 抗体の軽鎖のポリペプチド配列

【化 4 7】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLFYHSNQKHS�AWYQQKPGQPPKLLIYGAST
RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYGYPYTFGGGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

配列番号 6 1

抗 P D - L 1 抗体の重鎖のポリペプチド配列

【化 4 8】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIGPNSG
FTSYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARGGSSYDYFDYWGGQTT
VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTCTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEAA
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGA

20

配列番号 6 2

抗 P D - L 1 抗体の軽鎖のポリペプチド配列

【化 4 9】

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTANYYCQQSFEDPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLS
STLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

30

【0 2 7 7】

参照による組み込み

[0284] 本明細書において参照される特許文献及び科学論文のそれぞれの開示の全体は、事実上、参照によって組み込まれる。

40

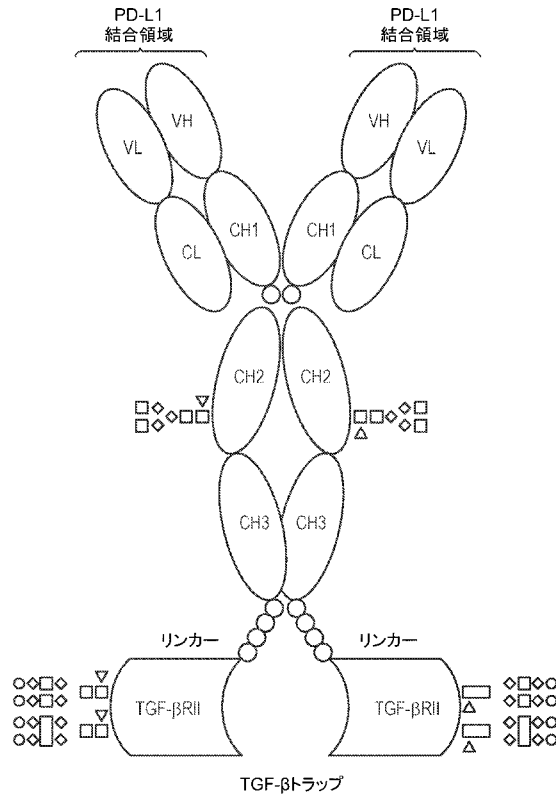
【0 2 7 8】

等価物

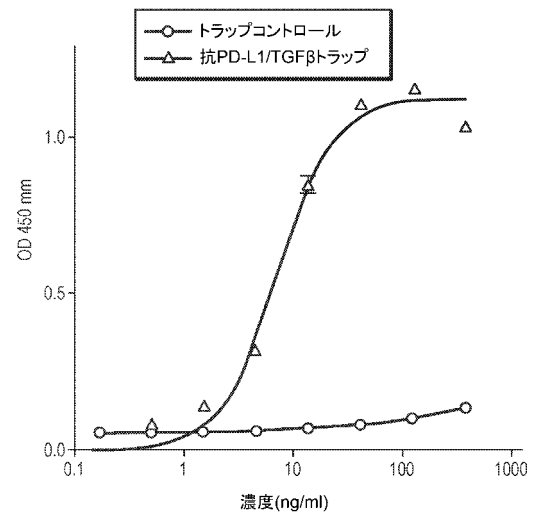
[0285] 本開示は、その精神又は本質的な特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で例示されてもよい。そのため、前述の実施形態は、本明細書において記載される本開示を限定するものではなく、あらゆる点において例示と見なされるべきである。様々な実施形態の様々な構造的要素及び様々な開示される方法のステップは、様々な組み合わせて及び並べ換えて利用されてもよく、そのような変形はすべて、本開示の形態と見なされるべきである。本開示の範囲は、したがって、前述の説明ではなく、添付の請求項によって示され、請求項と同等の意味及び範囲内にある変化はすべて、請求項に包含されることが意図される。

50

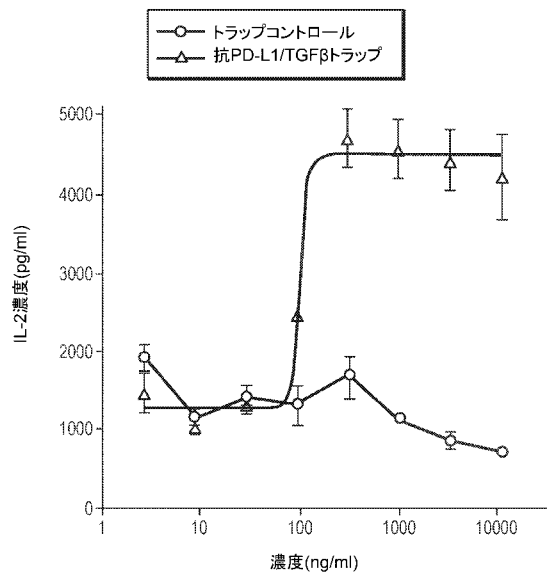
【図 1】



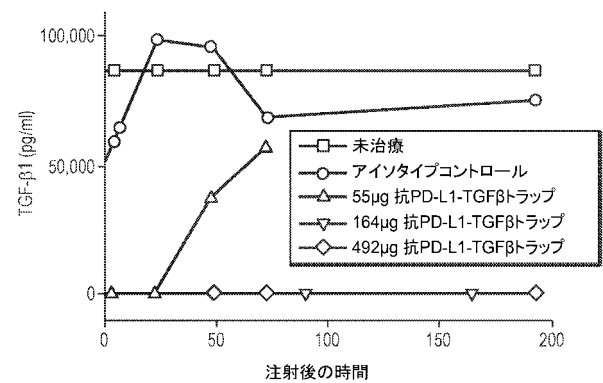
【図 2】



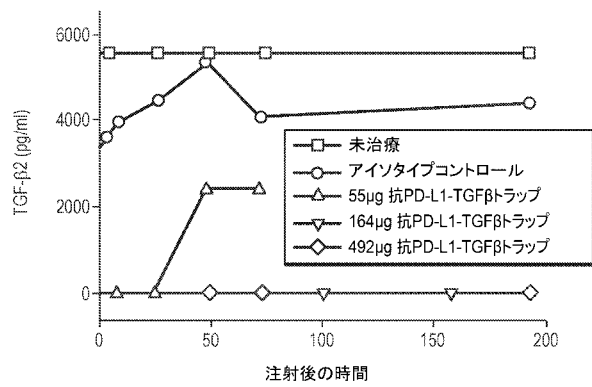
【図 3】



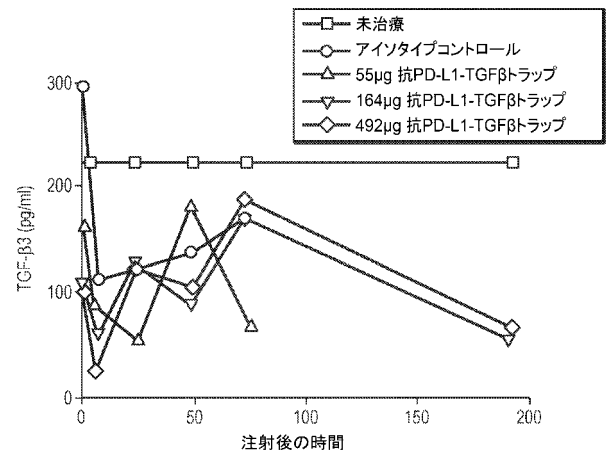
【図 4 A】



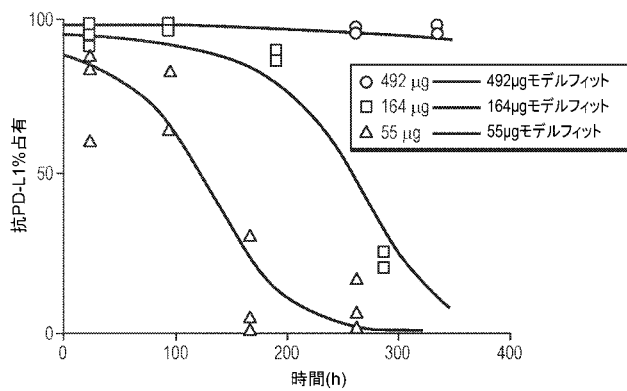
【図 4 B】



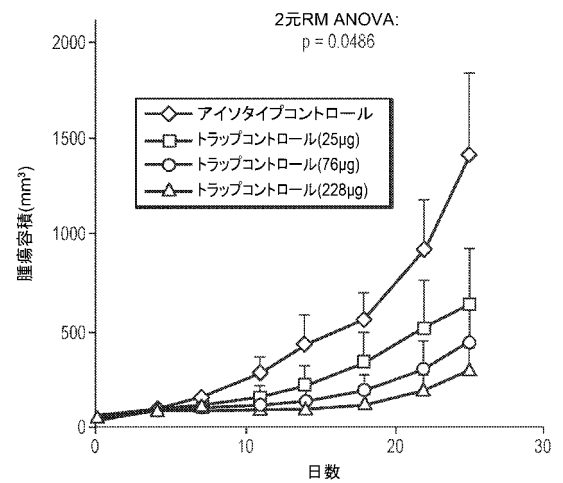
【図 4 C】



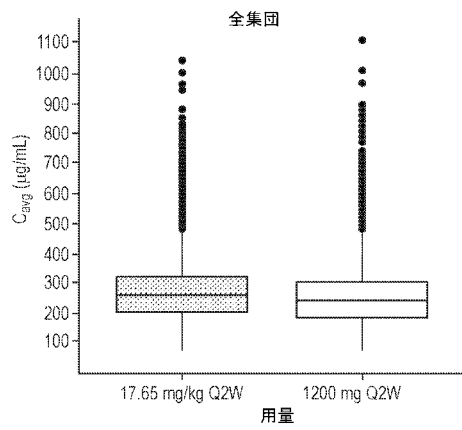
【図 4 D】



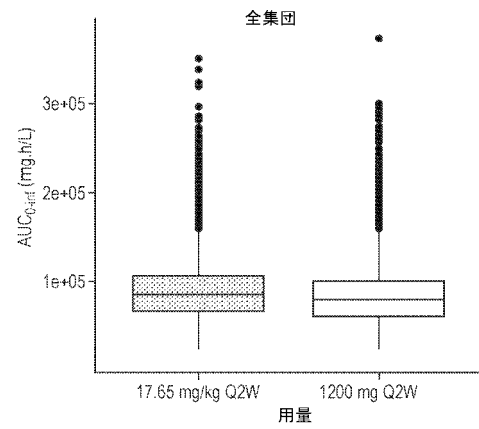
【図 5】



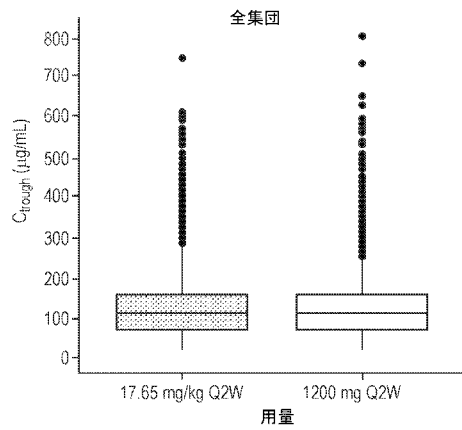
【図 6 A】



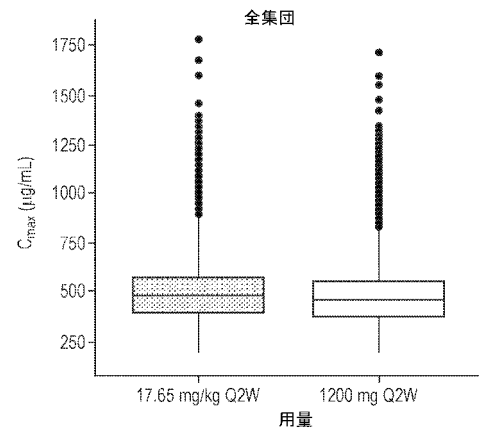
【図 6 B】



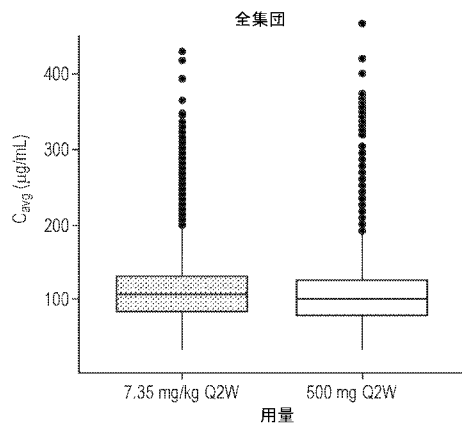
【図 6 C】



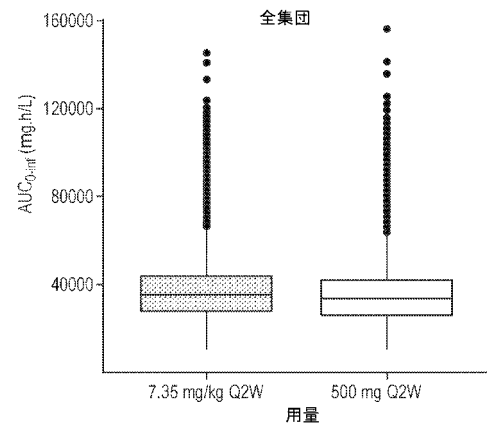
【図 6 D】



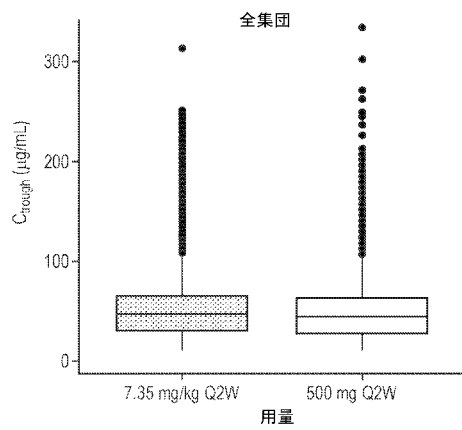
【図 6 E】



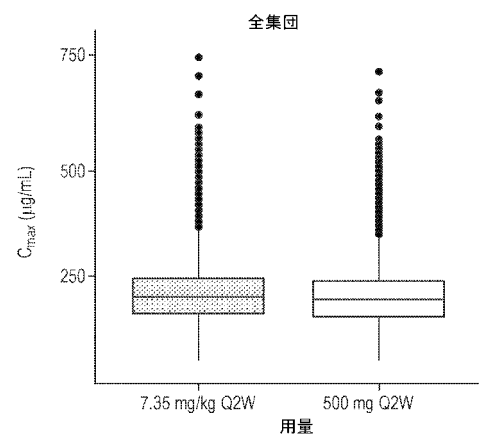
【図 6 F】



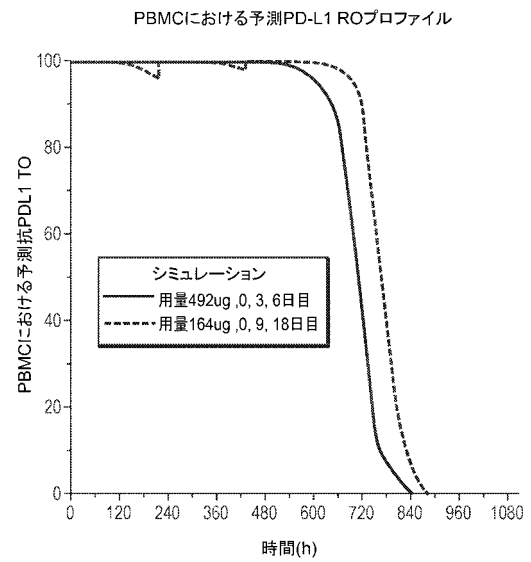
【図 6 G】



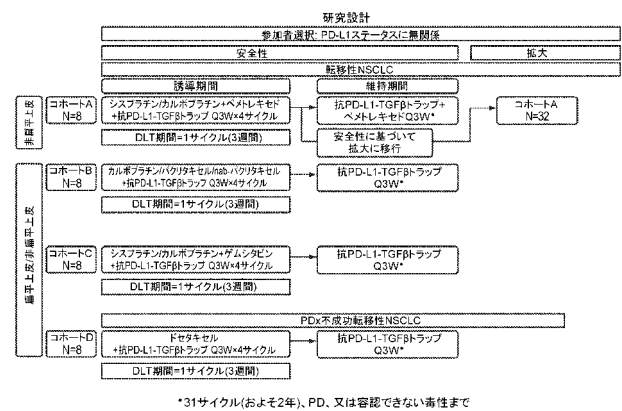
【図 6 H】



【図 7 B】



【図 8】



【配列表】

2021529777000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US19/40129

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US19/40129

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-24, 28-42, 46-51, 53-53, 68-103
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US19/40129

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/282, 38/16, 38/17, 39/395; C07K 14/71, 14/705, 14/495, 16/28, 16/46 (2019.01)

CPC - A61K 31/282, 38/16, 38/17, 39/395; C07K 14/71, 14/705, 14/495, 16/28, 16/46; C12N 15/85, 15/8258

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	WO 2017/223229 A1 (X4 PHARMACEUTICALS, INC.) 28 December 2017; paragraphs [0121], [00149], [0162], [0166], [0227], [0242], [0250], [0253], [0269], [0274], [0313]	1, 3/1, 25, 27/25, 43, 45/43, 64-66 2, 3/2, 26, 27/26, 44, 45/44, 52/45/43-44, 67/64-66
D, Y	US 2015/0225483 A1 (MERCK PATENT GMBH) 13 August 2015; paragraphs [0005], [0007], [0174]	2, 3/2, 26, 27/26, 44, 45/44, 52/45/43-44, 67/64-66
A	(KNUDSON, KM et al.) M7824, a novel bifunctional anti-PD-L1/TGF[beta] Trap fusion protein, promotes anti-tumor efficacy as monotherapy and in combination with vaccine. Oncoimmunology. 14 February 2018, Vol. 7, No. 5; pages 1-14; DOI: 10.1080/2162402X.2018.1426519	1-2, 3/1-2, 25-26, 27/25-26, 43-44, 45/43-44, 52/45/43/44, 64-66, 67/64-66
A	(LAN, Y et al.) Enhanced preclinical antitumor activity of M7824, a bifunctional fusion protein simultaneously targeting PD-L1 and TGF-[beta]. Science. 17 January 2018, Vol. 10, No. 424; pages 1-15; DOI: 10.1126/scitranslmed.aan5488	1-2, 3/1-2, 25-26, 27/25-26, 43-44, 45/43-44, 52/45/43/44, 64-66, 67/64-66

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2019 (17.09.2019)

Date of mailing of the international search report

09 OCT 2019

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US19/40129

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	(STRAUSS, J et al.) Phase I Trial of M7824 (MSB0011359C), a Bifunctional Fusion Protein Targeting PD-L1 and TGF[beta], in Advanced Solid Tumors. Clinical Cancer Research. 3 January 2018, Vol. 24, No. 6; pages 1287-1295; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2653	1-2, 3/1-2, 25-26, 27/25-26, 43-44, 45/43-44, 52/45/43/44, 64-66, 67/64-66
P, X	WO 2018/129331 A1 (MERCK PATENT GMBH) 12 July 2018; entire document	1-2, 3/1-2, 25-26, 27/25-26, 43-44, 45/43-44, 52/45/43/44, 64-66, 67/64-66

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 33/24 (2019.01)	A 6 1 K 31/282	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
C 0 7 K 16/30 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
C 0 7 K 16/24 (2006.01)	C 0 7 K 16/30	
C 0 7 K 16/46 (2006.01)	C 0 7 K 16/24	
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 0 7 K 16/46	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	
	C 0 7 K 16/28	

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. TRITON
2. TWEEN

- (72)発明者 デュサール, イザベル
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02494, ニーダム, セントラル アベニュー 620
- (72)発明者 グレンガ, イタリア
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 01803, バーリントン, キンボール コート 9 アパートメント ナンバー809
- (72)発明者 ヴァグマイスター, ユリア
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 01890, ウィンチェスター, ヘミングウェイ ストリート 90
- (72)発明者 カーンデルワル, アカシュ
ドイツ連邦共和国, グリースハイム 64347, アウグスト ベベル シュトラッセ 61
- (72)発明者 クリステンセン, オラフ
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, アモリー ストリート 80

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA17 MA65 MA66 NA05 NA14 ZA59 ZB26 ZC751
4C085 AA13 AA14 BB41 BB42 BB43 DD62 EE03 GG02
4C086 AA01 AA02 BA02 CB05 EA17 HA12 HA18 MA02 MA04 MA17
MA65 MA66 NA05 NA14 ZA59 ZB26 ZC75
4C206 AA01 AA02 JA16 KA01 MA02 MA04 MA37 MA85 MA86 NA05
NA14 ZA59 ZB26 ZC75
4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 EA28