



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I887800 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：112138765

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 11 日

(51)Int. Cl. : C07K16/18 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/10/12 美國

63/415,526

2022/10/13 美國

63/415,928

2023/03/02 美國

63/449,478

(71)申請人：美商默沙東有限責任公司(美國) MERCK SHARP & DOHME LLC (US)

美國

(72)發明人：阿卡拉 奧莫博拉吉 AKALA, OMOBOLAJI (US)；查許 艾利歐特 凱斯

CHARTASH, ELLIOT KEITH (US)；喜爾瓦 卡洛琳娜 德 米蘭達 SILVA,

CAROLINA DE MIRANDA (BR)；拉拉 瑪莉卡 LALA, MALLIKA (IN)；瑪雅瓦

拉 卡皮爾 MAYAWALA, KAPIL (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

(56)參考文獻：

TW 202210098A

TW 202227133A

TW 202235433A

WO 2022/094567A1

期刊 Shawn Shouye Wang, et al., "US FDA-approved therapeutic antibodies with high-concentration formulation: summaries and perspectives", Antibody Therapeutics, Vol. 4, Issue 4, 無, 18 November 2021, Pages 262-272

審查人員：吳思瑩

申請專利範圍項數：58 項 圖式數：8 共 158 頁

(54)名稱

經由皮下投予抗 PD1 抗體以治療癌症之組合物及方法

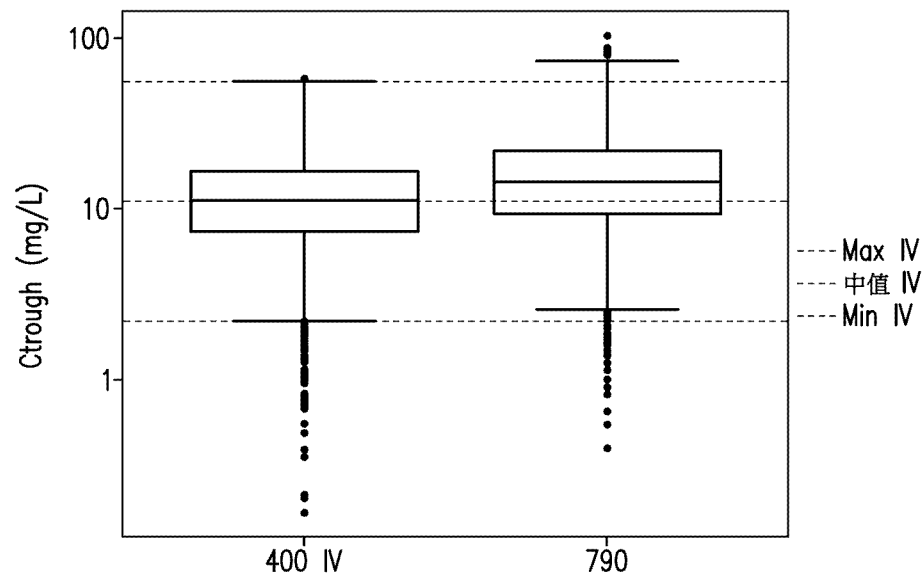
(57)摘要

本發明係關於用於治療患者之癌症之組合物及方法，其包括每六週向該患者經皮下投與特定量之 PD-1 拮抗劑，例如抗 PD-1 抗體(例如派立珠單抗(pembrolizumab))或其抗原結合片段，伴隨或不伴隨透明質酸酶。於特定實施例中，抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之量為約 600 mg 至約 1000 mg。於特定實施例中，該投與約每三週發生，及抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之量為約 300 mg 至約 500 mg。於某些實施例中，該 PD-1 拮抗劑為派立珠單抗或其抗原結合片段。亦提供經調配用於皮下投與之組合物及套組，其包含特定劑量之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，及其用於治療癌症之用途。

The invention relates to compositions and methods for treating cancer in a patient comprising subcutaneously administering a PD-1 antagonist, e.g., an anti-PD-1 antibody (e.g. pembrolizumab), or antigen binding fragment thereof, with or without hyaluronidase every six weeks, in specific amounts to the patient. In specific embodiments, the amount of anti-PD-1 antibody, or antigen binding fragment thereof, is about 600 mg to about 1000 mg. In specific embodiments, the administration occurs about every three

weeks, and the amount of anti-PD-1 antibody, or antigen binding fragment thereof, is about 300 mg to about 500 mg. In certain embodiments, the PD-1 antagonist is pembrolizumab, or an antigen binding fragment thereof. Also provided are compositions and kits formulated for subcutaneous administration comprising a particular dosage of an anti-PD-1 antibody, or antigen-binding fragment thereof, and uses thereof for treating cancer.

指定代表圖：



【圖3A】



I887800

【發明摘要】**【中文發明名稱】**

經由皮下投予抗PD1抗體以治療癌症之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CANCER WITH
SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF ANTI-PD1 ANTIBODIES

【中文】

本發明係關於用於治療患者之癌症之組合物及方法，其包括每六週向該患者經皮下投與特定量之PD-1拮抗劑，例如抗PD-1抗體(例如派立珠單抗(pembrolizumab))或其抗原結合片段，伴隨或不伴隨透明質酸酶。於特定實施例中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段之量為約600 mg至約1000 mg。於特定實施例中，該投與約每三週發生，及抗PD-1抗體或其抗原結合片段之量為約300 mg至約500 mg。於某些實施例中，該PD-1拮抗劑為派立珠單抗或其抗原結合片段。亦提供經調配用於皮下投與之組合物及套組，其包含特定劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，及其用於治療癌症之用途。

【英文】

The invention relates to compositions and methods for treating cancer in a patient comprising subcutaneously administering a PD-1 antagonist, e.g., an anti-PD-1 antibody (e.g. pembrolizumab), or antigen binding fragment thereof, with or without hyaluronidase every six weeks, in specific amounts to the patient. In specific embodiments, the amount of anti-PD-1 antibody, or antigen binding fragment thereof, is about 600

mg to about 1000 mg. In specific embodiments, the administration occurs about every three weeks, and the amount of anti-PD-1 antibody, or antigen binding fragment thereof, is about 300 mg to about 500 mg. In certain embodiments, the PD-1 antagonist is pembrolizumab, or an antigen binding fragment thereof. Also provided are compositions and kits formulated for subcutaneous administration comprising a particular dosage of an anti-PD-1 antibody, or antigen-binding fragment thereof, and uses thereof for treating cancer.

【指定代表圖】

圖3A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

經由皮下投予抗PD1抗體以治療癌症之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CANCER WITH
SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF ANTI-PD1 ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於可用於治療癌症之組合物及療法。特定言之，本發明係關於一種治療癌症之方法，其包括使用本文中指定之劑量方案向有需要患者投與抗PD-1抗體或其抗原結合片段。亦提供經調配用於皮下投與之組合物及套組，其包含特定劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

【先前技術】

【0002】 PD-1經識別為免疫調節及維持外周耐受性中之重要角色。PD-1在初始T、B及自然殺手T (NKT)細胞上適度表現及藉由在淋巴細胞、單核細胞及骨髓細胞上信號傳導之T/B細胞受體上調(Sharpe等人，The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nature Immunology* (2007); 8:239-245)。

【0003】 PD-1之兩種已知配位體PD-L1 (B7-H1)及PD-L2 (B7-DC)於各種組織中出現之人類癌症中表現。於癌症之大的樣本集(例如，卵巢癌、腎癌、結腸直腸癌、胰臟癌及肝癌及黑色素瘤)中，顯示PD-L1表現與差的預後及減少之總生存期相關聯，不管後續治療如何(Dong等人，*Nat Med.* 8(8):793-800 (2002)；Yang等人，*Invest Ophthalmol Vis Sci.*

49: 2518-2525 (2008) ; Ghebeh 等人 , *Neoplasia* 8:190-198 (2006) ; Hamanishi 等人 , *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 3360-3365 (2007) ; Thompson 等人 , *Cancer* 5: 206-211 (2006) ; Nomi 等人 , *Clin. Cancer Research* 13:2151-2157 (2007) ; Ohigashi 等人 , *Clin. Cancer Research* 11: 2947-2953 (2005) ; Inman 等人 , *Cancer* 109: 1499-1505 (2007) ; Shimauchi 等人 , *Int. J. Cancer* 121:2585-2590 (2007) ; Gao 等人 , *Clin. Cancer Research* 15: 971-979 (2009) ; Nakanishi J. *Cancer Immunol Immunother.* 56: 1173-1182 (2007) ; 及 Hino 等人 , *Cancer* 00: 1-9 (2010)) 。

【0004】 相似地，發現在腫瘤浸潤淋巴細胞上之PD-1表現以標記乳癌及黑色素瘤中之功能障礙T細胞(Ghebeh 等人 , *BMC Cancer*. 2008 8:5714- 15 (2008) ; 及Ahmadzadeh 等人 , *Blood* 114: 1537-1544 (2009)) 及與腎癌之差的預後相關(Thompson 等人 , *Clinical Cancer Research* 15: 1757-1761(2007))。因此，已提出，表現PD-L1之腫瘤細胞與表現PD-1之T細胞相互作用以減弱T細胞活性及逃避免疫監督，從而促進針對該腫瘤之受損免疫反應。

【0005】 靶向PD-1軸線之免疫檢查點療法已導致多種人類癌症中之臨床反應之突破性改進(Brahmer 等人 , *N Engl J Med* 2012, 366: 2455-65 ; Garon 等人 , *N Engl J Med* 2015, 372: 2018-28 ; Hamid 等人 , *N Engl J Med* 2013, 369: 134-44 ; Robert 等人 , *Lancet* 2014, 384: 1109-17 ; Robert 等人 , *N Engl J Med* 2015, 372: 2521-32 ; Robert 等人 , *N Engl J Med* 2015, 372: 320-30 ; Topalian 等人 , *N Engl J Med* 2012, 366: 2443-54 ; Topalian 等人 , *J Clin Oncol* 2014, 32: 1020-30 ; 及 Wolchok 等人 ,

N Engl J Med 2013, 369: 122-33)。靶向PD-1軸線之免疫療法包括針對PD-1受體之單株抗體(KEYTRUDA™ (派立珠單抗), Merck and Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA 及 OPDIVO™ (納武單抗(nivolumab)), Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA)及亦結合至PD-L1配位體之彼等(MPDL3280A ; TECENTRIQ™ (阿特珠單抗(atezolizumab)), Genentech, San Francisco, CA, USA ; IMFINZI™ (度伐單抗(durvalumab)), AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE ; 及 BAVENCIO™ (阿維魯單抗(avelumab)), Merck KGaA, Darmstadt, Germany)。兩種治療方法已證實於多種癌症類型中之抗腫瘤效應。

【0006】透明質酸酶為將存在於細胞外基質中之透明質酸降解之酶。已知於人類中存在六種類型之透明質酸酶：Hyal1、Hyal2、Hyal3、Hyal4、HyalPS1及PH20/SPAM1。PH20/SPAM1 (下文中稱作PH20)於精子質膜及頂體膜中表現。

【0007】透明質酸酶將透明質酸水解，從而降低細胞外基質中之透明質酸之黏度及增加其至組織(皮膚)之滲透性。皮膚之皮下區域具有約7.0至7.5之中性pH。在各種類型之透明質酸酶中，廣泛使用PH20(Bookbinder等人，2006)。於使用PH20之實例中，PH20通常與經皮下注射之抗體治療劑共同投與(Bookbinder等人，2006)。由FDA批准之rHuPH20 (亦稱作Hyalenex®)經指定為增加其他經注射藥物之分散及吸收之佐劑。

【0008】目前批准之用於多種癌症適應症之抗PD-1抗體治療係呈IV輸注以(i) 200 mg或2 mg/kg Q3W或(ii) 400 mg Q6W之劑量投與。開發允許抗PD-1抗體之安全且有效皮下劑量與透明質酸酶之投與之給藥時程表

將係有益的，該投與提供經批准之IV輸注劑量之可比較的暴露。IV輸注之替代(諸如皮下投與)將對患者提供便利性及靈活性，減少患者於治療室內之時間，及縮短由提供者投與該治療所需之時間。

【發明內容】

【0009】 本發明提供利用抗PD-1抗體或其抗原結合片段治療癌症患者之替代、便利、成本有效的皮下給藥方案，其中預期給藥時程表提供抗PD-1抗體或其抗原結合片段之安全且有效劑量。具體而言，本發明提供一種治療有需要人類患者之癌症之方法，其包括每6週向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段；其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含(a)各自包含如SEQ ID NO: 1、2及3中所闡述之胺基酸序列之輕鏈(LC)互補決定區(CDR) LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3，及各自包含如SEQ ID NO: 6、7及8中所闡述之胺基酸序列之重鏈(HC) CDR HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3。於特定實施例中，該抗體或其抗原結合片段併與透明質酸酶投與，於特定實施例中該透明質酸酶包含人類透明質酸酶。於本發明之實施例中，該抗體或抗原結合片段為派立珠單抗或其抗原結合片段。於另一實施例中，該抗PD-1抗體為派立珠單抗。

【0010】 本發明亦提供一種治療有需要人類患者之癌症之方法，其包括約每3週向該患者經皮下投與約300 mg至約500 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段及透明質酸酶；其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含(a)各自包含如SEQ ID NO: 1、2及3中所闡述之胺基酸序列之輕鏈(LC)互補決定區(CDR) LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3，及各自包含如SEQ ID NO: 6、7及8中所闡述之胺基酸序列之重鏈(HC) CDR HC-

CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3。於本發明之實施例中，該透明質酸酶為人類透明質酸酶。於本發明之實施例中，該抗體或抗原結合片段為派立珠單抗或其抗原結合片段。於另一實施例中，該抗PD-1抗體為派立珠單抗。

【0011】 本發明亦關於一種用於皮下注射之醫藥組合物，其包含約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段及約700單位至約50000單位之人類透明質酸酶。本發明亦關於一種用於皮下注射之醫藥組合物，其包含約300 mg至約500 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段及約700單位至約50000單位之人類透明質酸酶。

【0012】 於所有本文中所揭示之治療方法、組合物及用途中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段抑制PD-L1至PD-1之結合，及較佳地亦抑制PD-L2至PD-1之結合。於本發明之治療方法、組合物及用途之特定實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段為單株抗體，其特異性結合至PD-1且阻斷PD-L1至PD-1之結合。於一個特定實施例中，該抗PD-1抗體包含重鏈及輕鏈，其中該輕鏈及重鏈各自包含SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:10或11之胺基酸序列。

【0013】 於所揭示之治療方法、組合物及用途之特定實施例中，該癌症表現PD-L1及PD-L2中之一者或二者。於特定實施例中，PD-L1表現於該癌症中存在或升高。

【圖式簡單說明】

【0014】 圖1顯示於KEYNOTE-252中以200 mg Q3W IV輸注之 C_{trough} 相對於腫瘤大小變化的平坦暴露-反應。來自KEYNOTE-555之以400 mg Q6W IV輸注之 C_{trough} 落入建立平坦暴露-反應之 C_{trough} 之此範圍

內。

【0015】 圖2A至圖2F.觀測到之來自KEYNOTE-555之藥物動力學資料與派立珠單抗400 mg Q6W之模型預測之藥物動力學譜相比較(A：第1週期，B：穩態)；派立珠單抗200 mg Q3W及2 mg/kg Q3W之模型預測之 C_{trough} ，與400 mg Q6W相比較(C：初始治療六週，D：穩態)；及派立珠單抗200 mg Q3W、2 mg/kg Q3W及10 mg/kg Q2W之模型預測之 C_{max} ，與400 mg Q6W相比較(E：初始治療六週，F：穩態)。

【0016】 圖3A顯示在第1週期時使用基於藥物動力學(「PK」)模型之模擬在派立珠單抗之790 mg Q6W SC及400 mg Q6W IV之劑量下之 C_{trough} 的分佈(第5、第25、第50、第75及第95百分位；自下至上之實線)。Min IV係指來自400 mg Q6W IV劑量之暴露量度之分佈的第5百分位值；中值IV係指來自400 mg Q6W IV劑量之暴露量度之分佈的第50百分位值；Max IV係指來自400 mg Q6W IV劑量之暴露量度之分佈的第95百分位值；Min IV、中值IV及Max IV為自下至上之虛線。

【0017】 圖3B顯示在穩態(第3週期)時使用基於PK模型之模擬在派立珠單抗之790 mg Q6W SC及400 mg Q6W IV之劑量下之 C_{trough} 的分佈(第5、第25、第50、第75及第95百分位；自下至上之實線)。Min IV係指來自400 mg Q6W IV劑量之暴露量度之分佈的第5百分位值；中值IV係指來自400 mg Q6W IV劑量之暴露量度之分佈的第50百分位值；Max IV係指來自400 mg Q6W IV劑量之暴露量度之分佈的第95百分位值；Min IV、中值IV及Max IV為自下至上之虛線。

【0018】 圖4A顯示在第1週期時使用基於PK模型之模擬在派立珠單抗之790 mg Q6W SC及400 mg Q6W IV之劑量下之 $AUC_{0\text{至}6\text{週}}$ 的分佈(第5、

第25、第50、第75及第95百分位，自下至上之實線)。Min IV係指來自400 mg Q6W IV劑量之暴露量度之分佈的第5百分位值；中值IV係指來自400 mg Q6W IV劑量之暴露量度之分佈的第50百分位值；Max IV係指來自400 mg Q6W IV劑量之暴露量度之分佈的第95百分位值；Min IV、中值IV及Max IV為自下至上之虛線。

【0019】圖4B顯示在穩態(第3週期)時使用基於PK模型之模擬在派立珠單抗之790 mg Q6W SC及400 mg Q6W IV之劑量下之AUC_{0至6週}的分佈(第5、第25、第50、第75及第95百分位，自下至上之實線)。Min IV係指來自400 mg Q6W IV劑量之暴露量度之分佈的第5百分位值；中值IV係指來自400 mg Q6W IV劑量之暴露量度之分佈的第50百分位值；Max IV係指來自400 mg Q6W IV劑量之暴露量度之分佈的第95百分位值；Min IV、中值IV及Max IV為自下至上之虛線。

【0020】圖5顯示在穩態(第3週期)時使用基於PK模型之模擬在派立珠單抗之790 mg Q6W SC及400 mg Q6W IV之劑量下之C_{max}的分佈(第5、第25、第50、第75及第95百分位；自下至上之實線)。Min IV係指來自400 mg Q6W IV劑量之暴露量度之分佈的第5百分位值；中值IV係指來自400 mg Q6W IV劑量之暴露量度之分佈的第50百分位值；Max IV係指來自400 mg Q6W IV劑量之暴露量度之分佈的第95百分位值；Min IV、中值IV及Max IV為自下至上之虛線。

【0021】圖6A顯示在第1週期時使用基於PK模型之模擬在派立珠單抗-HLN之395 mg Q3W (左圖為於3週後之C_{trough}；右圖為於6週後之C_{trough})及790 mg Q6W SC之劑量下之C_{trough}的分佈(第5、第25、第50、第75及第95百分位；自下至上之實線)。Min Ref係指來自790 mg Q6W SC

劑量之暴露量度之分佈的第5百分位值；中值Ref係指來自790 mg Q6W SC劑量之暴露量度之分佈的第50百分位值；Max Ref係指來自790 mg Q6W SC劑量之暴露量度之分佈的第95百分位值；Min Ref、中值Ref及Max Ref為自下至上之虛線。

【0022】 圖6B顯示在穩態時使用基於PK模型之模擬在派立珠單抗-HLN之395 mg Q3W及790 mg Q6W SC之劑量下之 C_{trough} 的分佈(第5、第25、第50、第75及第95百分位；自下至上之實線)。Min Ref係指來自790 mg Q6W SC劑量之暴露量度之分佈的第5百分位值；中值Ref係指來自790 mg Q6W SC劑量之暴露量度之分佈的第50百分位值；Max Ref係指來自790 mg Q6W SC劑量之暴露量度之分佈的第95百分位值；Min Ref、中值Ref及Max Ref為自下至上之虛線。

【0023】 圖7A顯示在第1週期時使用基於PK模型之模擬在派立珠單抗-HLN之395 mg Q3W及790 mg Q6W SC之劑量下之 $AUC_{0\text{至}6\text{週}}$ 的分佈(第5、第25、第50、第75及第95百分位；自下至上之實線)。Min Ref係指來自790 mg Q6W SC劑量之暴露量度之分佈的第5百分位值；中值Ref係指來自790 mg Q6W SC劑量之暴露量度之分佈的第50百分位值；Max Ref係指來自790 mg Q6W SC劑量之暴露量度之分佈的第95百分位值；Min Ref、中值Ref及Max Ref為自下至上之虛線。

【0024】 圖7B顯示在穩態時使用基於PK模型之模擬在派立珠單抗-HLN之395 mg Q3W及790 mg Q6W SC之劑量下之 $AUC_{0\text{至}6\text{週}}$ 的分佈(第5、第25、第50、第75及第95百分位；自下至上之實線)。Min Ref係指來自790 mg Q6W SC劑量之暴露量度之分佈的第5百分位值；中值Ref係指來自790 mg Q6W SC劑量之暴露量度之分佈的第50百分位值；Max Ref係指

來自790 mg Q6W SC劑量之暴露量度之分佈的第95百分位值；Min Ref、中值Ref及Max Ref為自下至上之虛線。

【0025】圖8為基於PK模型之派立珠單抗清除率跨適應症之相似性。每種適應症之個體(以上顯示之每種適應症之個體之數目)中之事後估計之個別基線清除率值的分佈百分位由線(第50分位)、盒(第25至第75分位)及鬚(第5至第95分位)表示。以上各盒-鬚圖中提供每組之樣品大小(N)。NSCLC =非小細胞肺癌；HN =頭頸鱗狀細胞癌；UC =尿路上皮癌；MSIH =高微衛星不穩定性癌症；HCC =肝細胞癌；cHL =典型霍奇金氏淋巴瘤；PMBCL =原發性縱膈B-細胞淋巴瘤。

【實施方式】

【0026】本發明提供患者(例如，人類患者)之治療方法(例如，治療癌症之方法)，其包括皮下投與指定劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段，及視情況透明質酸酶(及於特定實施例中，人類透明質酸酶)。預期此投與提供抗PD-1抗體或其抗原結合片段之安全且有效劑量。亦提供經調配用於皮下投與之組合物及套組，其包含一定劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，及視情況透明質酸酶(例如，人類透明質酸酶)，及其用於治療癌症之用途。於本發明之某些實施例中，該抗PD-1抗體為派立珠單抗或派立珠單抗之抗原結合片段。

I.縮略語及定義

【0027】如整篇本說明書及隨附申請專利範圍中所用，下列縮略語適用：

AUC濃度-時間曲線下面積

AUCss在穩態時之濃度-時間曲線下面積

CDR互補決定區

C1信賴間隔

CL清除率

$C_{\max,ss}$ 在穩態時之峰值濃度

CPS組合之陽性評分

CV參數之個體間分佈之變異係數；

ECOG美國東岸癌症臨床研究合作組織

eGFR：估計之腎小球濾過率

E-R暴露(濃度)-反應

F生物可利用率

FFPE福馬林固定石蠟包埋

FR框架區

GM幾何平均值

HCC肝細胞癌

HNSCC頭頸鱗狀細胞癌

HL霍奇金氏淋巴瘤

IgG免疫球蛋白G

IHC免疫組織化學

IMAX：時間對CL之最大效應

IV靜脈內

k_a 一階吸收速率常數

LPS淋巴瘤比例評分

mAb單株抗體

MCC梅克爾(Merkel)細胞癌

MEL黑色素瘤

MMR錯配修復

MPS改良之比例評分

MRI磁共振成像

MSI-H高微衛星不穩定性

NCI國家癌症研究院

NSCLC非小細胞肺癌

OS總生存期

PD-1程式化死亡1 (亦稱作程式化細胞死亡- 1及程式化死亡受體1)

PD-L1程式化細胞死亡1配位體1

PD-L2程式化細胞死亡1配位體2

PFS無進展生存期

PK藥物動力學

Q室間清除率

Q2W每兩週一個劑量

Q3W每三週一個劑量

Q6W每六週一個劑量

RCC腎細胞癌

RSE相對標準誤差

SC皮下

TI₅₀達成對清除率之最大效應之50%的時間

t_{lag}吸收之滯後時間

TPS腫瘤比例評分

V_c中央分佈體積

V_H免疫球蛋白重鏈可變區

V_L免疫球蛋白輕鏈可變區

V_p外周分佈體積

【0028】 呈現之群體參數估計排除協變量效應；因此，此等估計適用於具有平均特徵之假設典型患者。

【0029】 為了可更容易理解本發明，以下明確定義某些技術及科學術語。除非本文檔中另有明確定義，否則本文中所用之所有其他技術及科學術語具有由本發明從屬技術之一般技術者通常所理解之含義。

【0030】 如整篇本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非上下文另有明確指定，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包含複數個提及物。除非上下文明確指定所指示可能性中之一者，否則提及「或」指示任一種或兩種可能性。於一些情況下，採用「及/或」強調任一種或兩種可能性。

【0031】 當修飾物質或組合物之數量(例如，mg)或表徵方法步驟之參數之值或類似者時，術語「約(about/approximately)」係指可(例如)透過該物質或組合物之製備、表徵及/或使用中涉及之典型量測、處理及採樣程序；透過此等程序中之無意誤差；透過製備或使用該等組合物或進行該等程序所採用之成分之製造、來源或純度的差異；及類似者發生的數量變化。於某些實施例中，「約(about/approximately)」可意指 $\pm 0.1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 9\%$ 、 $\pm 10\%$ 或 $\pm 11\%$ 之變化。

【0032】 當其適用於動物、人類、實驗個體、細胞、組織、器官或生物流體時，「投與」及「治療」係指外源醫藥、治療劑、診斷劑或組合物與動物、人類、個體、細胞、組織、器官或生物流體之接觸。如本文中所用，「治療(Treat/treating)」癌症意指向患有癌症或經診斷患有癌症之個體投與抗PD-1抗體或抗原結合片段以達成對癌症之至少一種積極治療效應，諸如例如，減少之癌細胞數目、減少之腫瘤大小、降低之癌細胞浸潤至外周器官中之速率、或降低腫瘤轉移或腫瘤生長速率。「治療」可包括下列中之一或多者：誘導/增加抗腫瘤免疫反應、減少一或多種腫瘤標誌物之數目、停止或延遲腫瘤或血癌之生長或與PD-1結合至其配位體PD-L1及/或PD-L2相關聯之疾病(「PD-1相關疾病」)(諸如癌症)之進展、PD-1相關疾病穩定、抑制腫瘤細胞之生長或生存、消除或減少一或多個癌病變或腫瘤之大小、減少一或多種腫瘤標誌物之含量、改善或廢除PD-1相關疾病之臨床表現、降低PD-1相關疾病(諸如癌症)之臨床症狀之嚴重度或持續時間、相對於相似未經治療之患者之預期之生存期延長患者之生存期、及誘導癌症或其他PD-1相關疾病之完全或部分緩解。

【0033】 癌症之積極治療效應可以許多方法量測(參見，W. A. Weber, *J. Nucl. Med.* 50:1S-10S (2009))。例如，關於腫瘤生長抑制，根據NCI標準， $T/C \leq 42\%$ 為抗腫瘤活性之最低水平。認為 $T/C < 10\%$ 為高抗腫瘤活性水平，其中 $T/C (\%) = \text{經治療之腫瘤體積中值} / \text{對照之腫瘤體積中值} \times 100$ 。於特定實施例中，藉由治療上有效量達成之治療為無進展生存期(PFS)、無疾病生存期(DFS)或總生存期(OS)中之任一者。PFS，亦稱作「達至腫瘤進展之時間」指示在治療期間及於治療後癌症不生長之時間長度，及包含患者經歷完全反應或部分反應之時間量，以及患者經歷穩定

疾病之時間量。DFS係指在治療期間及於治療後患者保持無疾病之時間長度。OS係指如與初始或未經治療之個體或患者相比，預期壽命之延長。雖然本發明之治療方法、組合物及用途之實施例不可於每個患者中有效達成積極治療效應，但是其應於統計上顯著數目之個體中達成積極治療效應，如藉由此項技術中已知之任何統計試驗(諸如司圖登特氏(Student's) t-檢定、 χ^2 -檢定、根據Mann及Whitney之U-檢定、Kruskal-Wallis檢定(H-檢定)、Jonckheere-Terpstra檢定及Wilcoxon檢定)所測定。

【0034】「抗體」係指展示所需生物或結合活性之任何形式之抗體。因此，其以最寬含義使用及具體而言覆蓋(但不限於)單株抗體(包括全長單株抗體)、多株抗體、人源化全人類抗體及嵌合抗體。「親本抗體」為在修飾抗體用於意欲用途(諸如用作人類治療劑之抗體之人源化)之前藉由將免疫系統暴露於抗原中而獲得之抗體。

【0035】一般而言，基本抗體結構單元包含四聚體。各四聚體包含兩個相同對之多肽鏈，各對具有一條「輕」鏈(約25 kDa)及一條「重」鏈(約50至70 kDa)。各鏈之胺基端部分包含主要負責抗原識別之約100至110個或更多個胺基酸之可變區。重鏈之羧基端部分可限定主要負責效應功能之恆定區。通常，將人類輕鏈分類為 κ 及 λ 輕鏈。此外，通常將人類重鏈分類為 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ，及將抗體之同型各自定義為IgM、IgD、IgG、IgA及IgE。於輕鏈及重鏈內，可變區及恆定區藉由約12個或更多個胺基酸之「J」區連接，其中該重鏈亦包含約10個或更多個胺基酸之「D」區。一般而言，參見，**Fundamental Immunology**第7章(Paul, W.編輯，第2版，Raven Press, N.Y. (1989))。

【0036】各輕鏈/重鏈對之可變區形成抗體結合位點。因此，一般而

言，完整抗體具有兩個結合位點。除了於雙功能或雙特異性抗體中，兩個結合位點一般係相同。

【0037】通常，重鏈及輕鏈二者之可變域包含三個高度變異區，亦稱作互補決定區(CDR)，其位於相對保守框架區(FR)內。該等CDR通常藉由框架區比對，使能結合至特異性抗原決定基。一般而言，自N-端至C-端，輕鏈及重鏈可變域二者包含FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。胺基酸至各域之分配一般根據**免疫學關注之蛋白質序列 (Sequences of Proteins of Immunological Interest)**之定義，Kabat等人；National Institutes of Health, Bethesda, Md.；第5版；NIH公開案第91-3242號 (1991)；Kabat (1978) *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75；Kabat等人 (1977) *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616；Chothia等人(1987) *J Mol. Biol.* 196:901-917或Chothia等人(1989) *Nature* 342:878-883。

【0038】除非另有指定，否則「抗體片段」或「抗原結合片段」係指抗體之抗原結合片段，即，保留特異性結合至藉由全長抗體結合之抗原之能力之抗體片段，例如，保留一或多個CDR區(例如，三個重鏈CDR及三個輕鏈CDR)之片段。抗原結合片段之實例包括(但不限於) Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段。

【0039】如本發明之治療方法、組合物及用途之任一者中所用，「抗PD-1抗體」包含單株抗體(mAb)或其抗原結合片段，其特異性結合至人類PD-1。PD-1及其配位體之替代名稱或同義詞包括：針對PD-1之PDCD1、PD1、CD279及SLEB2；針對PD-L1之PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274及B7-H；及針對PD-L2之PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc及CD273。於本發明之治療方法、組合物及用途之任一者中，

其中人類個體正在經治療，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段為阻斷人類PD-L1結合至人類PD-1或阻斷人類PD-L1及PD-L2二者結合至人類PD-1之PD-1拮抗劑。人類PD-1胺基酸序列可見於NCBI基因座編號：NP_005009中。人類PD-L1及PD-L2胺基酸序列各自可見於NCBI基因座編號：NP_054862及NP_079515中。抗PD-1抗體可為人類抗體、人源化抗體或嵌合抗體，及可包含人類恆定區。於特定實施例中，該人類恆定區選自由IgG1、IgG2、IgG3及IgG4恆定區組成之群，及於特定實施例中，該人類恆定區為IgG1或IgG4恆定區。於特定實施例中，該抗原結合片段選自由Fab、Fab'-SH、F(ab')₂、scFv及Fv片段組成之群。

【0040】「AUC」及「C_{max}」為於藥物投與後人類全身暴露於藥物(例如，派立珠單抗)之藥物動力學量度，及通常認為為藥物功效之驅動因素。「AUC」表示歷時給藥間隔之平均暴露。「C_{max}」為於其投與後不久觀測到之最大或最高(峰值)藥物濃度。於呈皮下注射投與派立珠單抗之特定情況下，峰值濃度於輸注結束後立即發生。C_{max}為通常認為為安全之驅動因素之度量。

【0041】「生物治療劑」意指以支持腫瘤維持及/或生長或抑制抗腫瘤免疫反應之任何生物路徑阻斷配位體/受體信號傳導之生物分子，諸如抗體或融合蛋白。

【0042】術語「緩衝劑」包含維持本發明之調配物之溶液pH於可接受範圍內或針對本發明之凍乾調配物，在凍乾之前提供可接受溶液pH的彼等劑。術語「凍乾(lyophilization/lyophilized)」及「冷凍乾燥」係指將待乾燥之材料首先冷凍及然後藉由於真空環境中升華移除冰或冷凍溶劑之過程。賦形劑可包含於經預先凍乾之調配物中以增強凍乾產品在儲存後

之穩定性。

【0043】 「 C_{trough} 」為在給藥間隔結束時達成之低谷濃度。SC:IV C_{trough} 比率為在相同給藥間隔結束時利用SC劑量相對於IV劑量達成之 C_{trough} 之比率。

【0044】 如本文中所用，「共同投與」係指同時或在約相同時間向個體投與之藥劑。該等藥劑可在投與之前可呈或可不呈物理組合。例如，抗PD-1抗體及透明質酸酶可含於分開小瓶中，及當呈液體溶液時，可混合至相同注射裝置中，及同時向患者投與。

【0045】 如本文中所用，「共同調配 (Co-formulated/co-formulation/ coformulation/co-formulated)」係指經調配在一起及呈組合產品儲存於單一小瓶、容器、裝置或容器(例如，注射裝置)中而非經個別調配及儲存及然後在投與之前混合或分開投與之至少兩種不同蛋白質或藥劑。

【0046】 術語「癌症」、「癌性」或「惡性」係指或描述哺乳動物之生理學狀況，其通常藉由不受調節之細胞生長表徵。癌症之實例包括(但不限於)癌、淋巴瘤、白血病、母細胞瘤及肉瘤。此等癌症之更特定實例包括(但不限於)鱗狀細胞癌、骨髓瘤、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、神經膠質瘤、霍奇金氏(Hodgkin's)淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、急性骨髓性白血病(AML)、多發性骨髓瘤、胃腸(道)癌、腎癌(renal cancer)、卵巢癌、肝癌、淋巴母細胞性白血病、淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、子宮內膜癌、腎癌(kidney cancer)、前列腺癌、甲狀腺癌、黑色素瘤、軟骨肉瘤、神經母細胞瘤、胰臟癌、多形性神經膠質母細胞瘤、子宮頸癌、腦癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌及頭頸癌。可根據本發明治療之

另外癌症包括藉由PD-L1及PD-L2中之一者或二者於經測試組織樣品中之增加之表現表徵的彼等。

【0047】 「CDR」意指免疫球蛋白可變區中之互補決定區，其一般使用Kabat編號系統定義。

【0048】 「化療劑」為可用於治療癌症之化學化合物。化療劑之類別包括(但不限於)：烷基化劑、抗代謝物、激酶抑制劑、紡錘體毒素植物生物鹼、細胞毒性/抗腫瘤抗生素、拓撲異構酶抑制劑、光敏劑、抗雌激素劑及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、抗孕酮劑、雌激素受體下調劑(ERD)、雌激素受體拮抗劑、黃體化激素釋放激素促效劑、抗雄激素劑、芳香酶抑制劑、EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、抑制牽涉異常細胞增殖或腫瘤生長之基因之表現的反義寡核苷酸。可用於本發明之治療方法、組合物及用途中之化療劑包括細胞抑制劑及/或細胞毒性劑。

【0049】 「嵌合抗體」係指重鏈及/或輕鏈之一部分與源自特定物種(例如，人類)或屬於特定抗體類別或子類別之抗體之對應序列相同或同源，而該(等)鏈之其餘部分與源自另一物種(例如，小鼠)或屬於另一抗體類別或子類別之抗體之對應序列相同或同源的抗體，以及此等抗體之片段，只要其展示所需生物活性。

【0050】 整篇說明書及申請專利範圍中以包含含義使用「包括(Comprising)」或變異體，諸如「包括(comprise/comprises/comprised of)」，即，除非上下文由於表述語言或必要暗示而另有要求，否則指定所指定特徵之存在，但是不排除可實質性增強本發明之實施例中之任一者之操作或功用之另外特徵之存在或添加。

【0051】 「經保守改性之變異體」或「保守取代」係指蛋白質之胺

基酸經具有相似特徵(例如，電荷、側鏈大小、疏水性/親水性、骨架構型及剛性等)之其他胺基酸之取代，使得可頻繁作出變化而不改變蛋白質之生物活性或其他所需性質，諸如抗原親和力及/或特異性。熟習此項技術者知曉，一般而言，多肽之非必需區域中之單一胺基酸取代實質上不改變生物活性(參加，例如，Watson等人(1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co.，第224頁(第4版))。此外，結構上或功能上相似胺基酸之取代不太可能破壞生物活性。表1中闡述示例性保守取代。

表1.示例性保守胺基酸取代

原始殘基	保守取代
Ala (A)	Gly；Ser
Arg (R)	Lys；His
Asn (N)	Gln；His
Asp (D)	Glu；Asn
Cys (C)	Ser；Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp；Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn；Gln
Ile (I)	Leu；Val
Leu (L)	Ile；Val
Lys (K)	Arg；His
Met (M)	Leu；Ile；Tyr
Phe (F)	Tyr；Met；Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr；Phe
Tyr (Y)	Trp；Phe
Val (V)	Ile；Leu

【0052】 「診斷性抗PD-L單株抗體」意指特異性結合至在某些哺乳動物細胞表面上表現之指定PD-L (PD-L1或PD-L2)之成熟形式的mAb。成熟PD-L缺少預分泌前導序列，亦稱作前導肽。本文中術語「PD-L」及

「成熟PD-L」可互換使用，及除非另有指定或自上下文顯而易見，否則應理解為意指相同分子。

【0053】 如本文中所用，診斷性抗人類PD-L1 mAb或抗hPD-L1 mAb係指特異性結合至成熟人類PD-L1之單株抗體。成熟人類PD-L1分子由下列序列之胺基酸19至290組成：

MRIFAVFIFMTYWHELLNAFTVTVPKDLVVVEYGSNMTIECKFPVEKQ
LDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSL
GNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQR
ILVVDPTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKRE
EKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPN
ERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQS
DTHLEET (SEQ ID NO:21)。

【0054】 可用作福馬林固定石蠟包埋 (FFPE) 之腫瘤組織切片中之PD-L1表現之免疫組織化學(IHC)檢測之診斷性mAb之診斷性抗人類PD-L1 mAb的特定實例為抗體20C3及抗體22C3，其述於WO 2014/100079中。此等抗體包含下表2中所示之輕鏈及重鏈可變區胺基酸序列：

表2.單株抗體20C3及22C3	
20C3輕鏈成熟可變區	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWY QQKPGQSPKLLIWASTRESGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISVQ AEDLAVYYCQQSYDVVTFGAGTKLELK	SEQ ID NO:22
20C3重鏈成熟可變區	
QVQVQQSGAELAEPGASVKMSCKASGYIFTSYWMHWLKQR PGQGLEWIGYINPSSDYNEYSEKFMDKATLTADKASTTAYM QLISLTSEDSAVYYCARSGWLVHGDYYFDYWGGTTTLTVSS	SEQ ID NO:23
22C3輕鏈成熟可變區	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLLHTSTRKNYLAWY QQKPGQSPKLLIWASTRESGVDPDRFTGSGSGTDFTLTISVQ AEDLAVYYCKQSYDVVTFGAGTKLELK	SEQ ID NO:24

22C3重鏈成熟可變區	
QVHLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYWIHWIKQRP GQGLEWIGYINPSSGYHEYNQKFIDKATLTADRSSSTAYMHL TSLTSEDSAVYYCARSGWLIHGDYYFDWVGQGTTLTVSS	SEQ ID NO:25

【0055】 已經報導可用於FFPE組織切片中之PD-L1表現之IHC檢測的另一抗人類PD-L1 mAb (Chen, B.J.等人，*Clin Cancer Res* 19: 3462-3473 (2013))為自Sino Biological, Inc. (Beijing, P.R. China；目錄號10084-R015)公開可得之兔抗人類PD-L1 mAb。

【0056】 如本文中所用，「框架區」或「FR」意指排除CDR區之免疫球蛋白可變區。

【0057】 「人類抗體」係指僅包含人類免疫球蛋白序列之抗體。若於小鼠中，於小鼠細胞中，或於源自小鼠細胞之雜交瘤中產生，則人類抗體可含有鼠科碳水化合物鏈。相似地，「小鼠抗體」或「大鼠抗體」各自係指僅包含小鼠或大鼠免疫球蛋白序列之抗體。

【0058】 「人源化抗體」係指含有來自非人類(例如，鼠科)抗體以及人類抗體之序列之抗體形式。此等抗體含有源自非人類免疫球蛋白之最小序列。一般而言，該人源化抗體將包含至少一個及通常兩個可變域之實質上所有，其中高度變異環之所有或實質上所有對應於非人類免疫球蛋白之彼等及FR區之所有或實質上所有為人類免疫球蛋白序列之彼等。該人源化抗體視情況亦將包含免疫球蛋白恆定區(Fc)，通常人類免疫球蛋白之免疫球蛋白恆定區之至少一部分。當區分人源化抗體與親本啮齒動物抗體必要時，將前綴「hum」、「hu」或「h」添加至抗體純系名稱中。雖然可包含某些胺基酸取代以增加親和力、增加人源化抗體之穩定性或出於其他原因，但是啮齒動物抗體之人源化形式一般將包含親本啮齒動物抗體之相同CDR序列。

【0059】「高度變異區」係指負責抗原結合之抗體之胺基酸殘基。高度變異區包含來自「互變決定區」或「CDR」（即，輕鏈可變域中之LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3及重鏈可變域中之HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3）之胺基酸殘基。參見Kabat等人(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (藉由序列定義抗體之CDR區)，亦參見Chothia及Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (藉由結構定義抗體之CDR區)。術語「框架」或「FR」殘基係指除了本文中定義為CDR殘基之高度變異區殘基之彼等可變域殘基。

【0060】「免疫原性劑」係指能誘導激素及/或細胞介導之免疫反應之組合物。免疫原性劑可包括(例如)衰弱癌細胞、腫瘤抗原、抗原呈遞細胞(諸如經腫瘤源抗原或核酸脈衝之樹突狀細胞)、免疫刺激細胞激素(例如，IL-2、IFN α 2、GM-CSF)及經編碼免疫刺激細胞激素(諸如但不限於GM-CSF)之基因轉染之細胞。

【0061】「有需要」係指需要治療。

【0062】如本文中所用，「Kabat」意指由Elvin A. Kabat ((1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)倡導之免疫球蛋白比對及編號系統。

【0063】如本文中所用，「單株抗體」或「mAb」或「Mab」係指實質上同型抗體之群體，即，包含該群體之抗體分子之胺基酸序列相同，不同之處在於可以最小量存在之可能天然產生之突變。相比之下，習知(多株)抗體製劑通常包含於其可變域，特定言之其CDR中具有不同胺基酸

序列之眾多不同抗體，其通常特異性針對不同抗原決定基。修飾語「單株」指示如獲自實質上同型抗體群體之抗體之特徵，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。例如，待根據本發明使用之單株抗體可藉由首先由Kohler等人(1975) *Nature* 256: 495所述之雜交瘤方法製備，或可藉由重組DNA方法(參見，例如，美國專利第4,816,567號)製備。「單株抗體」亦可自噬菌體抗體庫使用例如Clackson等人(1991) *Nature* 352: 624-628及Marks等人(1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581-597中所述之技術分離。亦參見Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731。

【0064】「微衛星不穩定性(MSI)」係指與腫瘤之缺陷DNA錯配修復相關聯之基因組不穩定形式。參見Boland等人，*Cancer Research* 58, 5258-5257, 1998。於一個實施例中，MSI分析可使用五種國家癌症研究院(National Cancer Institute /NCI)建議之微衛星標誌物：BAT25 (GenBank 寄存編號9834508)、BAT26 (GenBank 寄存編號9834505)、D5S346 (GenBank 寄存編號181171)、D2S123 (GenBank 寄存編號187953)、D17S250 (GenBank 寄存編號177030)進行。可使用另外標誌物，例如，BAT40、BAT34C4、TGF- β -RII及ACTC。用於MSI分析之市售套組包括(例如) Promega MSI多重PCR分析、基於活體外診斷裝置使用自福馬林固定石蠟包埋(FFPE)之腫瘤組織樣本之FoundationOne® CDx (F1CDx)下一代定序。

【0065】「高頻率微衛星不穩定性」或「高微衛星不穩定性(MSI-H)」係指其中以上指定之五種NCI標誌物中之兩者或更多者顯示其DNA之不穩定性或其DNA中之總標誌物 ≥ 30 至40%證實不穩定性(即，具有插入/缺失突變)的腫瘤。

【0066】如本文中所用，「非MSI-H癌症」係指微衛星穩定(MSS)及低頻率MSI (MSI-L)癌症。

【0067】「微衛星穩定(MSS)」係指其中以上指定之五種NCI標誌物中無一者顯示其DNA之不穩定性(即，具有插入/缺失突變)的腫瘤。

【0068】「患者」(本文中或者稱作「受試者」或「個體」)係指能利用本發明之方法及組合物治療之哺乳動物(例如，大鼠、小鼠、犬、貓、兔)，最佳地人類。於特定實施例中，該患者為成人患者。於其他實施例中，該患者為小兒科患者。

【0069】除非另有指定，否則「PD-L1」或「PD-L2」表現意指指定PD-L蛋白在細胞表面上或指定PD-L mRNA於細胞或組織內之表現之任何可檢測含量。PD-L蛋白表現可於腫瘤組織切片之IHC分析中利用診斷性PD-L抗體或藉由流動式細胞測量術檢測。或者，PD-L蛋白藉由腫瘤細胞之表現可藉由PET成像使用特異性結合至所需PD-L標靶，例如，PD-L1或PD-L2之結合劑(例如，抗體片段、親合抗體及類似者)檢測。用於檢測及量測PD-L mRNA表現之技術包括逆轉錄聚合酶鏈反應(RT-PCR)及實時定量RT-PCR。

【0070】已描述用於定量腫瘤組織切片之IHC分析中之PD-L1蛋白質表現的若干方法。參見，例如，Thompson等人，*PNAS* 101 (49): 17174-17179 (2004)；Thompson等人，*Cancer Res.* 66:3381-3385 (2006)；Gadiot等人，*Cancer* 117:2192-2201 (2011)；Taube等人，*Sci Transl Med* 4, 127ra37 (2012)；及Toplian等人，*New Eng. J Med.* 366 (26): 2443-2454 (2012)。

【0071】一種方法採用針對PD-L1表現之陽性或陰性之簡單二元終

點，其中陽性結果根據展示細胞表面膜染色之組織學證據之腫瘤細胞的百分比定義。若總腫瘤細胞之至少1%及較佳地5%展示細胞表面膜染色之組織學證據，則將腫瘤組織切片被視為針對PD-L1表現陽性。

【0072】於另一方法中，腫瘤組織切片中之PD-L1表現係於腫瘤細胞以及浸潤免疫細胞(其主要包含淋巴細胞)中定量。將展示膜染色之腫瘤細胞及浸潤免疫細胞之百分比單獨定量為< 5%、5至9%，及然後以10%增量上至100%。針對腫瘤細胞，若評分< 5%，則將PD-L1表現視為陰性，及若評分 $\geq$ 5%，則陽性。以稱作調整之炎症評分(AIS)之半定量量測報告免疫浸潤物中之PD-L1表現，其藉由將膜染色細胞之百分比乘以浸潤物之強度測定，其被分級為無(0)、輕度(分數為1，罕見淋巴細胞)、中度(分數為2，腫瘤藉由淋巴組織細胞聚集物之局竈浸潤)或重度(分數為3，擴散性浸潤)。若AIS $\geq$ 5，則將腫瘤組織切片被視為藉由免疫浸潤物針對PD-L1表現陽性。

【0073】來自藉由IHC利用診斷性PD-L1抗體染色之腫瘤之組織切片亦可藉由使用評分方法於腫瘤細胞及浸潤免疫細胞二者中於組織切片中評估PD-L1表現來針對PD-L1蛋白質表現評分。參見WO 2014/165422。一種PD-L1評分方法包括檢查用於染色之組織切片中之各腫瘤巢，及將組織切片分配至經改良之H評分(MHS)及經改良之比例評分(MPS)中之一者或二者。為分配MHS，於所有檢查之腫瘤巢中跨所有存活腫瘤細胞及經染色之單核發炎性細胞估計四個單獨百分比：(a)不具有染色(強度= 0)之細胞，(b)弱染色(強度=1+)，(c)中度染色(強度=2+)及(d)強染色(強度=3+)。細胞必須具有至少部分膜染色來以弱、中度或強染色百分比包含。然後將估計之百分比(其加總為100%)輸入 $1 \times (\text{弱染色細胞之百分比}) + 2 \times$

(中度染色細胞之百分比) + 3 x (強染色細胞之百分比)之公式，及將結果以MHS分配至組織切片。MPS藉由於所有檢查之腫瘤巢中跨所有存活腫瘤細胞及經染色之單核發炎性細胞估計具有任何強度之至少部分膜染色之細胞的百分比分配，及將所得百分比以MPS分配至組織切片。於特定實施例中，若MHS或MPS係陽性，則將腫瘤指定為針對PD-L1表現陽性。

【0074】將腫瘤中之PD-L1表現評分/定量之另一方法為「組合之陽性評分」或「CPS」，其係指用於測定來自患者之腫瘤樣品之PD-L1表現評分的演算法。CPS可用於選擇患者用於利用特定治療方案治療，該等方案包括投與抗PD-1抗體之治療方法，其中PD-L1之表現與特定患者群體相對於不表現PD-L1之相同患者群體之更高反應速率相關聯。CPS藉由測定來自具有腫瘤之患者之腫瘤組織中之存活PD-L1陽性腫瘤細胞之數目、存活PD-L1陰性腫瘤細胞之數目、及存活PD-L1陽性單核發炎細胞(MIC)之數目及使用下列公式計算CPS來測定：

$$\frac{(\text{PD-L1陽性腫瘤細胞數目}) + (\text{PD-L1陽性MIC數目})}{(\text{PD-L1陽性腫瘤細胞數目}) + (\text{PD-L1陰性腫瘤細胞數目})} \times 100\%$$

$$(\text{PD-L1陽性腫瘤細胞數目}) + (\text{PD-L1陰性腫瘤細胞數目})。$$

【0075】於特定實施例中，所用之PD-L1表現評分方法為「淋巴瘤比例評分」。淋巴瘤藉由消除淋巴結之架構或轉移性位點之架構之匯合細胞之同型群體表徵。「LPS」或「淋巴瘤比例評分」為表現PD-L1之此細胞群體之百分比。當測定LPS時，不試圖區分真正贅生細胞與反應性細胞。PD-L1表現藉由任何強度之部分或完全膜染色表徵。

【0076】針對PD-L1表現之又一評分方法為「TPS」或「腫瘤比例評分」，其為在細胞膜上表現PD-L1之腫瘤細胞之百分比。TPS通常包含以任何強度(弱、中度或強)表現PD-L1之贅生細胞之百分比，其可使用免

疫組織化學分析使用診斷性抗人類PD-L1 mAb (例如，見上所述之抗體20C3及抗體22C3)測定。若存在膜染色，包含具有部分膜染色之細胞，則認為細胞表現PD-L1。

【0077】 PD-L mRNA表現之程度可與頻繁用於定量RT-PCR中之一或多個參考基因(諸如泛素(ubiquitin)C)之mRNA表現程度相比。

【0078】 於特定實施例中，PD-L1藉由惡性細胞及/或藉由腫瘤內之浸潤免疫細胞之表現(蛋白質及/或mRNA)程度基於與PD-L1藉由適宜對照之表現(蛋白質及/或mRNA)程度相比經測定為「過度表現」或「升高」。例如，對照PD-L1蛋白質或mRNA表現程度可為於相同類型之非惡性細胞或來自經匹配正常組織之選擇中定量之水平。於特定實施例中，若樣品中之PD-L1蛋白質(及/或PD-L1 mRNA)大於對照至少10%、20%或30%，則腫瘤樣品中之PD-L1表現經測定為升高。

【0079】 「派立珠單抗」(先前稱作MK-3475、SCH 900475及蘭布利珠單抗(lambrolizumab))，本文中或者稱作「pembro」，為人源化IgG4 mAb，具有WHO藥物資訊，第27卷，第2期，第161至162頁(2013)中所述之結構及其包含表3中所述之重鏈及輕鏈胺基酸序列及CDR。派立珠單抗由U.S. FDA批准，如於KEYTRUDA™之處方資訊(Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ USA；初次美國批准2014年，2021年3月更新)中所述。

【0080】 如本文中所用，「派立珠單抗變異體」意指包含與派立珠單抗中之彼等相同之重鏈及輕鏈序列之單株抗體，不同之處在於具有在位於輕鏈CDR外部之位置處之三、兩個或一個保守胺基酸取代及位於重鏈CDR外部之六個、五個、四個、三個、兩個或一個保守胺基酸取代，例

如，變異體位置位於FR區或恆定區，及視情況具有重鏈之C端離胺酸或甘胺酸殘基之缺失。換言之，派立珠單抗及派立珠單抗變異體包含相同CDR序列，但是由於各自在其全長輕鏈及重鏈序列之不超過三個或六個其他位置處具有保守胺基酸取代而彼此不同。派立珠單抗變異體關於下列性質與派立珠單抗實質上相同：與PD-1之結合親和力及阻斷PD-L1及PD-L2各者與PD-1結合之能力。

【0081】「醫藥調配物」或「醫藥組合物」係指呈允許活性成分有效之形式且不含有對將向其投與調配物之個體有毒之另外組分的製劑。

【0082】「醫藥上可接受」係指可合理向個體投與以提供所採用之活性成分之有效劑量及當向人類投與時，「一般認為安全」，即，生理上耐受且通常不產生過敏或相似非所需反應，諸如胃部不適及類似者之賦形劑(媒劑、添加劑)及組合物。於另一實施例中，此術語係指由聯邦或州政府監管機構批准或於美國藥典(U.S. Pharmacopeia)或用於動物及更特定言之人類之另一公認藥典中所列之分子實體及組合物。

【0083】藥物動力學「穩態」為在藥物濃度由於多個劑量之任何累積經最大化及認為全身藥物暴露於投與各後續劑量後均勻期間的時間段；於派立珠單抗之特定情況下，穩態在投與約16週時及於投與約16週後達成。

【0084】「含鉑化療」(亦稱作鉑劑)係指用於治療癌症之化療劑之使用，其為鉑之配位錯合物。含鉑化療劑為交聯DNA之烷基化劑，其導致無效DNA錯配修復及一般導致細胞凋亡。鉑劑之實例包括順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)及奧沙利鉑(oxaliplatin)。

【0085】如本文中所用，「RECIST 1.1反應標準」意指Eisenhauer,

E.A.等人，*Eur. J. Cancer* 45:228-247 (2009)中針對目標病變或非目標病變所闡述之定義，視情況基於正在量測反應之上下文。

【0086】「治療劑」係指相對於抗PD-1抗體或其抗原結合片段之另外劑。治療劑可為(例如)化療劑、生物治療劑或免疫原性劑。

【0087】「組織切片」係指組織樣品之單一部分或片，例如，來自正常組織或腫瘤之樣品之組織切割的薄片。

【0088】當「腫瘤」應用於經診斷患有癌症或疑似患有癌症之個體時，其係指任何大小之惡性或潛在惡性贅生物或組織團塊，及包括原發性腫瘤及繼發性贅生物。實體腫瘤為通常不含有囊腫或液體區域之組織之異常生長或團塊。針對形成其之細胞之類型命名不同類型之實體腫瘤。實體腫瘤之實例為肉瘤、癌及淋巴瘤。白血病(血癌)一般不形成實體腫瘤(國家癌症研究院，癌症術語詞典)。

【0089】如本文中所用，「腫瘤突變負荷」或「TMB」係指腫瘤基因組中之體細胞突變之數目及/或每腫瘤基因組之面積之體細胞突變之數目。TMB高(或TMB-H)係指具有高突變負荷之腫瘤。於特定實施例中，若腫瘤含有 ≥ 10 個突變/百萬鹼基(Mut/Mb)，則將其稱作TMB-H。經FDA批准之試驗，諸如 FoundationOne® CDx可用於實體腫瘤以測定實體腫瘤是否為TMB-H (即，具有 ≥ 10 個突變/百萬鹼基)。

【0090】如本文中所用，「可變區」或「V區」意指IgG鏈之片段，其於不同抗體之間之序列中可變。其於輕鏈中擴展至Kabat殘基109及於重鏈中擴展至113。

【0091】「PH 20」係指SEQ ID NO: 16之野生型PH20透明質酸酶。

【0092】如本文中所用，「PH20變異體」為於SEQ ID NO: 16中具有胺基酸殘基取代(包括M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D及I361T)之PH20之變異體。

【0093】「PH20變異體片段」或「其PH20變異體片段」或「PH20變異體之片段」為具有SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基1至36、1至37、1至38、1至39、1至40、1至41或1至42之N端缺失；及/或胺基酸殘基455至509、456至509、457至509、458至509、459至509、460至509、461至509、462至509、463至509、464至509、465至509、466至509、467至509、468至509、469至509、470至509、471至509、472至509、473至509、474至509、475至509、476至509、477至509、478至509、479至509、480至509、481至509、482至509、483至509、484至509、485至509、486至509、487至509、488至509、489至509、490至509、491至509、492至509、493至509、494至509、495至509、496至509、497至509、498至509、499至509、500至509、501至509、502至509、503至509、504至509、505至509、506至509、507至509、508至509或509之C端缺失之PH20變異體，其中編號參考SEQ ID NO: 16。

【0094】「單位」或「U」係指透明質酸酶活性之一個單位：在適用於透明質酸及酶反應之條件下引起600 nm下之光學強度之變化及根據校準曲線使用活性標準物計算之PH20變異體或其片段的量。分析之實例述於US 2022/0089738之實例4中。透明質酸(HA)結合至白蛋白及白蛋白-HA複合體發展濁度。當HA藉由透明質酸酶水解時，白蛋白-HA複合體之濁度降低。因而，此分析量測濁度以測定PH20變異體或其片段之透明質酸酶活性。透明質酸酶活性係基於下列反應：

透明質酸-----> 二醣及單醣+更小透明質酸片段。

熟習此項技術者理解以單位/mg透明質酸酶之透明質酸酶活性可取決於透明質酸酶之純度、製造製程等變化。

II.可用於本發明之PD-1抗體及抗原結合片段

【0095】 可用於本發明之調配物、治療方法、組合物及用途中之結合至人類PD-1之mAb之實例述於US 7,521,051、US 8,008,449及US 8,354,509中。於本發明之治療方法、組合物及用途中可用作PD-1拮抗劑或抗PD-1抗體之特異性抗人類PD-1 mAb包括：派立珠單抗(先前稱作MK-3475、SCH 900475及蘭布利珠單抗)，具有WHO藥物資訊，第27卷，第2期，第161至162頁(2013)中所述結構之人源化IgG4 mAb。

【0096】 於本發明之治療方法、組合物、套組及用途之特定實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含：(a)各自包含如SEQ ID NO: 1、2及3中所闡述之胺基酸序列之輕鏈CDR LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3，及各自包含如SEQ ID NO: 6、7及8中所闡述之胺基酸序列之重鏈CDR HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3。於其他實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段為人源化抗體。於其他實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段為嵌合抗體。於特定實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段為單株抗體。

【0097】 於本發明之治療方法、組合物、套組及用途之其他實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段特異性結合至人類PD-1及包含(a)包含如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列之重鏈可變區，及(b)包含選自由SEQ ID NO: 4或其變異體組成之群之胺基酸序列之輕鏈可變區。於一個實施例中，特異性結合至人類PD-1之抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含

(a)包含如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列之重鏈可變區，及(b)包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0098】 重鏈可變區序列或全長重鏈序列之變異體與參考序列相同，除了於框架區(即，CDR外部)中具有至多17個保守胺基酸取代，及較佳地於框架區中具有小於10個、9個、8個、7個、6個或5個保守胺基酸取代。輕鏈可變區序列或全長輕鏈序列之變異體與參考序列相同，除了於框架區(即，CDR外部)中具有至多5個保守胺基酸取代，及較佳地於框架區中具有小於4個、3個或2個保守胺基酸取代。

【0099】 於本發明之治療方法、組合物、套組及用途之另一實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段為特異性結合至人類PD-1之單株抗體及包含(a)包含如SEQ ID NO: 10-15中任一者或其變異體中所闡述之胺基酸序列或由其組成之重鏈；及(b)包含如SEQ ID NO: 5或其變異體中所闡述之胺基酸序列或由其組成之輕鏈。於一個實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段為特異性結合至人類PD-1之單株抗體及包含(a)由如SEQ ID NO: 10至15中任一者中所闡述之胺基酸序列組成之重鏈；及(b)由如SEQ ID NO: 5中所闡述之胺基酸序列組成之輕鏈。

【0100】 於本發明之治療方法、組合物、套組及用途之又一實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段為特異性結合至人類PD-1之單株抗體及包含(a)包含如SEQ ID NO: 11中所闡述之胺基酸序列或由其組成之重鏈，及(b)包含如SEQ ID NO: 5中所闡述之胺基酸序列或由其組成之輕鏈。

【0101】 下表3提供用於本發明之治療方法、組合物、套組及用途中之示例性抗PD-1 mAb之胺基酸序列的列表。

表3.示例性抗PD-1抗體序列

抗體特徵	胺基酸序列	SEQ ID NO.
派立珠單抗輕鏈		
CDR1	RASKGVSTSGYSYLH	1
CDR2	LASYLES	2
CDR3	QHSRDLPLT	3
可變區	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWY QQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISS LEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK	4
輕鏈	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWY QQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISS LEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	5
派立珠單抗重鏈		
CDR1	NYMY	6
CDR2	GINPSNGGTNFNEKFKN	7
CDR3	RDYRFDMGFDY	8
可變區	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG TTVTVSS	9
重鏈	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLK	10
重鏈	XVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE	11

抗體特徵	胺基酸序列	SEQ ID NO.
	NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLG X為焦麩胺酸鹽	
重鏈	XVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK X為焦麩胺酸鹽	12
重鏈	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLG	13
重鏈	XVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSL X為焦麩胺酸鹽	14
重鏈	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH	15

抗體特徵	胺基酸序列	SEQ ID NO.
	QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSL	

如熟習此項技術者已知，焦麩胺酸為焦麩胺酸鹽之共軛酸，及於溶液中與焦麩胺酸鹽處於平衡中。

III.人類透明質酸酶

【0102】 已知於人類中存在六種類型之透明質酸酶：Hyal1、Hyal2、Hyal3、Hyal4、HyalPS1及PH20/SPAM1。具有修飾、突變、添加、截短之此等透明質酸酶之重組形式可用於所揭示之方法、用途、組合物及套組中。參見，例如，美國專利第7,767,429號、第8,431,380號、第7,871,607號、國際公開案第WO 2020/022791號、美國專利公開案第US2006/0104968號及歐洲專利1858926，及許多其他專利及出版物。此等劑之實例為已知劑PEGPH20或rHuPH20。本發明之方法、用途、組合物及套組包含任何人類透明質酸酶或其片段或其變異體或片段之用途。

PH20變異體及其片段

【0103】 於一個實施例中，該PH20變異體或其片段進一步包含選自由T341、L342、S343、I344及N363組成之群之在一或多個位置處的胺基酸殘基取代。於一個實施例中，該PH20變異體或其片段進一步包含選自由T341A、T341C、T341D、T341G、T341S、L342W、S343E、I344N及N363G組成之群之一或多個胺基酸殘基取代。

【0104】 於PH20變異體或其片段之一個實施例中，該等胺基酸殘基取代選自由下列胺基酸殘基取代組組成之群：

- (a) T341S、L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D及I361T；

(b) L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D及I361T；

(c) M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D、I361T及N363G；

(d) T341G、L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D及I361T；

(e) T341A、L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D及I361T；

(f) T341C、L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D及I361T；

(g) T341D、L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D及I361T；

(h) I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D及I361T；及

(i) S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D及I361T。

【0105】 於PH20變異體或其片段之一個實施例中，該等胺基酸殘基取代由以下組成：T341S、L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D及I361T。

【0106】 於PH20變異體片段之上述實施例之一個態樣中，該PH20變異體片段具有SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基1至36、1至37、1至38、1至39、1至40、1至41或1至42之N端缺失。於另一實施例中，該PH20變異體

片段具有SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基1至36之N端缺失。於另一實施例中，該PH20變異體片段具有SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基1至37之N端缺失。於另一實施例中，該PH20變異體片段具有SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基1至38之N端缺失。

【0107】 於PH20變異體片段之上述實施例之另一態樣中，該PH20變異體片段具有胺基酸殘基455至509、456至509、457至509、458至509、459至509、460至509、461至509、462至509、463至509、464至509、465至509、466至509、467至509、468至509、469至509、470至509、471至509、472至509、473至509、474至509、475至509、476至509、477至509、478至509、479至509、480至509、481至509、482至509、483至509、484至509、485至509、486至509、487至509、488至509、489至509、490至509、491至509、492至509、493至509、494至509、495至509、496至509、497至509、498至509、499至509、500至509、501至509、502至509、503至509、504至509、505至509、506至509、507至509、508至509或509之C端缺失之PH20變異體，其中編號參考SEQ ID NO: 16。於一個實施例中，其PH20變異體片段具有胺基酸殘基455至509、458至509、461至509、464至509、465至509、466至509、467至509、468至509、470至509、471至509、472至509、473至509、474至509、475至509、476至509、478至509、480至509、482至509、484至509、486至509、488至509或490至509之C端缺失，其中編號參考SEQ ID NO: 16。於一個實施例中，該PH20變異體片段具有胺基酸殘基468至509之C端缺失，其中編號參考SEQ ID NO: 16。

【0108】 於一個實施例中，該PH20變異體片段由SEQ ID NO: 17或

18中所闡述之胺基酸序列組成。於其他實施例中，該PH20變異體或其片段為EP3636752之表11中所揭示之序列中之任一者。

表4：透明質酸酶及示例性變異體

蛋白質	序列	SEQ ID NO:
野生型 PH20	MGVLKFKHIFRSFVKSSGVSQIVFTLLIPCCLTNFRAPPVIPNVPFL WAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVITIFYVDRLGY YPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVID WEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNVQLSLTEATEKAKQEF EKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFN VEIKRNDLDSWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVS KIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWG TLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQQVCIRKN WNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLS CKEKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFKPPMETEEPQIFYNASPSTLSATMFIVSILFLIISVASL	16
PH20 變異體1	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATG QGVITIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYM PVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNVQLSLT EATEKAKQEF EKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKK PGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNR VREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGA SGIVIWGTL SITRTKESCQAIKEYMDTTLNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQQ VCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYC SCYSTLSCKEKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFKPPMETEEPQIFYNASP STLS	17
PH20 變異體2	FRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTI FYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLG MAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNVQLSLTEATEKAKQ EFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFN VEIKRNDLDSWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIP DAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWG SWEN TRTKESCQAIKEYMDTTLNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQQVCIRKNWNSS DYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCKEKA DVKDTDAVDVCIADGVCIDAF	18

【0109】 於本發明之方法、組合物、套組及用途之一個態樣中，該醫藥組合物包含約165 mg/mL抗人類PD-1抗體或其抗原結合片段，約10 mM組胺酸緩衝液，約10 mM L-甲硫胺酸或其醫藥上可接受之鹽，約7% w/v蔗糖，約0.02 % w/v聚山梨醇酯80及PH20變異體或片段。於一個實施例中，該醫藥組合物包含約130 mg/mL抗人類PD-1抗體或其抗原結合片

段，約10 mM組胺酸緩衝液，約10 mM L-甲硫胺酸或其醫藥上可接受之鹽，約7% w/v蔗糖，約0.02 % w/v聚山梨醇酯80及PH20變異體或片段。

【0110】 於醫藥組合物之特定實施例中，該PH20變異體或其片段係以約1000 U/ml之濃度存在。於另一實施例中，該PH20變異體或其片段之濃度為約1500 U/ml。於另一實施例中，該PH20變異體或其片段之濃度為約2000 U/ml。於另一實施例中，該PH20變異體或其片段之濃度為約3000 U/ml。於另一實施例中，該PH20變異體或其片段之濃度為約4000 U/ml。於另一實施例中，該PH20變異體或其片段之濃度為約5000 U/ml。於另一實施例中，該PH20變異體或其片段之濃度為約6000 U/ml。於另一實施例中，該PH20變異體或其片段之濃度為約1000至6000 U/ml。於另一實施例中，該PH20變異體或其片段之濃度為約2000至5000 U/ml。

【0111】 於醫藥組合物之特定實施例中，該PH20變異體或其片段係以約150 U/ml之濃度存在。於另一實施例中，該PH20變異體或其片段之濃度為約300 U/ml。於另一實施例中，該PH20變異體或其片段之濃度為約600 U/ml。於另一實施例中，該PH20變異體或其片段之濃度為約750 U/ml。於另一實施例中，該PH20變異體或其片段之濃度為約150至5000 U/ml。於另一實施例中，該PH20變異體或其片段之濃度為約500至8000 U/ml。

【0112】 於本發明之方法、組合物、套組及用途之其他態樣中，該醫藥組合物包含約165 mg/mL之抗人類PD-1抗體，及2000 U/ml PH20變異體或片段。於一個實施例中，該醫藥組合物包含約130 mg/mL之抗人類PD-1抗體，及2000 U/ml PH20變異體或片段。

rHuPH20及其片段

【0113】 rHuPH20，亦稱作Hylenex®，由SEQ ID NO: 20之胺基酸序列組成，其為SEQ ID NO:16之野生型人類PH20之胺基酸殘基36至482 (胺基酸殘基1至36為信號肽序列)。於一個實施例中，該rHuPH20或變異體或片段為SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基36至464、36至465、36至466、36至467、36至468、36至469、36至470、36至471、36至472、36至473、36至474、36至475、36至476、36至477、36至478、36至479、36至480、36至481、36至482、或36至483；SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基37至464、37至465、37至466、37至467、37至468、37至469、37至470、37至471、37至472、37至473、37至474、37至475、37至476、37至477、37至478、37至479、37至480、37至481、37至482、或37至483；SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基38至464、38至465、38至466、38至467、38至468、38至469、38至470、38至471、38至472、38至473、38至474、38至475、38至476、38至477、38至478、38至479、38至480、38至481、38至482、或38至483；SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基39至464、39至465、39至466、39至467、39至468、39至469、39至470、39至471、39至472、39至473、39至474、39至475、39至476、39至477、39至478、39至479、39至480、39至481、39至482、或39至483；SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基40至464、40至465、40至466、40至467、40至468、40至469、40至470、40至471、40至472、40至473、40至474、40至475、40至476、40至477、40至478、40至479、40至480、40至481、40至482、或40至483；SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基41至464、41至465、41至466、41至467、41至468、41至469、41至470、41至471、41至472、41至473、41至474、41至475、41至476、41至477、41至478、

41至479、41至480、41至481、41至482、或41至483；或SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基42至464、42至465、42至466、42至467、42至468、42至469、42至470、42至471、42至472、42至473、42至474、42至475、42至476、42至477、42至478、42至479、42至480、42至481、42至482、或42至483。於較佳實施例中，該rHuPH20變異體由SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基36至483（其為SEQ ID NO: 19）組成。於較佳實施例中，該rHuPH20片段由SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基36至477組成。於較佳實施例中，該rHuPH20片段由SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基36至478組成。於較佳實施例中，該rHuPH20片段由SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基36至479組成。於較佳實施例中，該rHuPH20片段由SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基36至480組成。於較佳實施例中，該rHuPH20片段由SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基36至481組成。於另外實施例中，該rHuPH20變異體或片段為美國專利第7767429號中所揭示之彼等，其全文係以引用的方式併入本文中。

表5：透明質酸酶及示例性變異體

蛋白質	序列	SEQ ID NO:
rHuPH20 變異體1	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHL WGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTA LYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYT RIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKS CLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQQGVCIRKNWNSS DYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTL SCKEKADVKD TDAVDVCIADGVCID AFLKPPMETEEPQIFYN	19
rHuPH20	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHL WGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTA	20

	LYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYT RIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKS CLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSS DYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTL SCKEKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLEKPPMETEETEEPIFY	
--	---	--

【0114】 於一個態樣中，本發明之方法、組合物、套組及用途使用包含約165 mg/mL抗人類PD-1抗體、約10 mM組胺酸緩衝液、約10 mM L-甲硫胺酸或其醫藥上可接受之鹽、約7% w/v蔗糖、約0.02 % w/v聚山梨醇酯80及rHuPH20或變異體或片段之醫藥組合物。於一個實施例中，該醫藥組合物包含約130 mg/mL抗人類PD-1抗體或其抗原結合片段、約10 mM組胺酸緩衝液、約10 mM L-甲硫胺酸或其醫藥上可接受之鹽、約7% w/v蔗糖、約0.02 % w/v聚山梨醇酯80，及rHuPH20或變異體或片段。

【0115】 於醫藥組合物之特定實施例中，該rHuPH20或其變異體或片段係以約1000 U/ml之濃度存在。於另一實施例中，該rHuPH20或其變異體或片段之濃度為約1500 U/ml。於另一實施例中，該rHuPH20或其變異體或片段之濃度為約2000 U/ml。於另一實施例中，該rHuPH20或其變異體或片段之濃度為約3000 U/ml。於另一實施例中，該rHuPH20或其變異體或片段之濃度為約4000 U/ml。於另一實施例中，該rHuPH20或其變異體或片段之濃度為約5000 U/ml。於另一實施例中，該rHuPH20或其變異體或片段之濃度為約6000 U/ml。於另一實施例中，該rHuPH20或其變異體或片段之濃度為約1000至6000 U/ml。於另一實施例中，該rHuPH20或其變異體或片段之濃度為約2000至5000 U/ml。

【0116】 於醫藥組合物之特定實施例中，該rHuPH20或其變異體或片段係以約150 U/ml之濃度存在。於另一實施例中，該rHuPH20或其變異體或片段之濃度為約300 U/ml。於另一實施例中，該rHuPH20或其變異體或片段之濃度為約600 U/ml。於另一實施例中，該rHuPH20或其變異體或

片段之濃度為約750 U/ml。於另一實施例中，該rHuPH20或其變異體或片段之濃度為約150至5000 U/ml。於另一實施例中，該rHuPH20或其變異體或片段之濃度為約500至8000 U/ml。

【0117】於另一態樣中，本發明之方法、組合物、套組及用途使用包含約165 mg/mL之抗人類PD-1抗體或其抗原結合片段及約2000 U/ml之rHuPH20或變異體或片段之醫藥組合物。於一個實施例中，該醫藥組合物包含約130 mg/mL之抗人類PD-1抗體或其抗原結合片段及約2000 U/ml之rHuPH20或變異體或片段。

IV. 本發明之方法及用途

【0118】本發明提供一種治療有需要人類患者之癌症之方法，其包括每約六週向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段及人類透明質酸酶。於另一態樣中，本發明提供抗PD-1抗體或其抗原結合片段及人類透明質酸酶之用途，其用於製備用於治療人類患者之癌症之藥劑，其中每約六週向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段。於另一態樣中，本發明提供抗PD-1抗體或其抗原結合片段之用途，其用於製備用於治療人類患者之癌症之藥劑，其中每約六週向該患者經皮下共同投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段及人類透明質酸酶。於另一態樣中，本發明提供用於治療人類患者之癌症之醫藥組合物，其包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段及人類透明質酸酶，其中每約六週向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段及人類透明質酸酶。於另一態樣中，本發明提供用於治療人類患者之癌症之醫藥組合物，其包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中每約六週向該

患者經皮下共同投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段及人類透明質酸酶。

【0119】 本發明亦提供一種治療有需要人類患者之癌症之方法，其包括每約六週向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段。於另一態樣中，本發明提供抗PD-1抗體或其抗原結合片段之用途，其用於製備用於治療人類患者之癌症之藥劑，其中每約六週向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段。於另一態樣中，本發明提供用於治療人類患者之癌症之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中每約六週向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

【0120】 本發明進一步提供一種治療有需要人類患者之癌症之方法，其包括每約三週向該患者經皮下投與約300 mg至約500 mg抗PD-1抗體或其抗原結合片段及人類透明質酸酶。於另一態樣中，本發明提供抗PD-1抗體或其抗原結合片段及人類透明質酸酶之用途，其用於製備用於治療人類患者之癌症之藥劑，其中每約三週向該患者經皮下投與約300 mg至約500 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段及人類透明質酸酶。於另一態樣中，本發明提供抗PD-1抗體或其抗原結合片段之用途，其用於製備用於治療人類患者之癌症之藥劑，其中每約三週向該患者經皮下共同投與約300 mg至約500 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段及人類透明質酸酶。於另一態樣中，本發明提供用於治療人類患者之癌症之醫藥組合物，其包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段及人類透明質酸酶，其中每約三週向該患者經皮下投與約300 mg至約500 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段及人類透明質酸酶。於另一態樣中，本發明提供用於治療

人類患者之癌症之醫藥組合物，其包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中每約三週向該患者經皮下共同投與約300 mg至約500 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段及人類透明質酸酶。

【0121】 於本發明之特定實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段為派立珠單抗。於其他實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段為派立珠單抗變異體。

【0122】 於本發明之方法或用途中任一者之實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段與人類透明質酸酶組合之生物可利用率為55至60%。於本文中所述方法或用途中任一者之實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段與人類透明質酸酶組合之生物可利用率為57至59%。於本文中所述方法或用途中任一者之實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段與人類透明質酸酶組合之生物可利用率為57%。

【0123】 於本發明之方法或用途中任一者之實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之皮下投與導致 C_{trough} ，其在藉由每6週靜脈內(IV)投與途徑投與之400 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段之 C_{trough} 的20%內。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之皮下投與導致 C_{trough} ，其與藉由每6週靜脈內(IV)投與途徑投與之400 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段之 C_{trough} 至少相同或比之大不到35%。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之皮下投與導致 C_{trough} ，其與藉由每6週靜脈內(IV)投與途徑投與之400 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段之 C_{trough} 至少相同或比之大不到30%。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之皮下投與導致 C_{trough} ，其與藉由每6週靜脈內(IV)投與途徑投與之抗PD-1抗體或其抗原結合片段之400 mg劑量之 C_{trough} 至少相

同或比之大不到20%。

【0124】 於本發明之方法或用途之特定實施例中，該抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段之皮下投與導致與藉由400 mg Q6W IV投與途徑投與之劑量之 C_{trough} 相同或更大的 C_{trough} 。於本文中所述方法或用途中任一者之實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之皮下投與導致至少0.8、至少1、至少1.2、至少1.3、至少1.4、至少1.5或至少1.6之皮下 C_{trough} 與IV C_{trough} 的比率。於特定實施例中，該皮下投與導致具有至少0.8或更大之SC:IV C_{trough} 比率之PK譜。於特定實施例中，該皮下投與導致具有至少1.0或更大之SC:IV C_{trough} 比率之PK譜。於特定實施例中，該皮下投與導致至少1.2更大之SC:IV C_{trough} 比率。於特定實施例中，該皮下投與導致至少1.3更大之SC:IV C_{trough} 比率。於特定實施例中，該皮下投與導致至少1.4更大之SC:IV C_{trough} 比率。於特定實施例中，該皮下投與導致至少1.5更大之SC:IV C_{trough} 比率。於特定實施例中，該皮下投與導致至少1.6更大之SC:IV C_{trough} 比率。

【0125】 於本發明之方法或用途之特定實施例中，該劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段之皮下投與導致0.8至1.6、1.0至1.6、1.1至1.6、1.2至1.6、1.3至1.6、1.4至1.6、1.2至1.5、1.3至1.5、1.4至1.5或1.3至1.4之SC:IV C_{trough} 比率。

【0126】 於本發明之方法或用途之特定實施例中，該劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段之皮下投與導致1.0至1.6之SC:IV C_{trough} 比率。於特定實施例中，該皮下投與導致1.1至1.6之SC:IV C_{trough} 比率。於特定實施例中，該皮下投與導致1.2至1.6之SC:IV C_{trough} 比率。於特定實施例中，該皮下投與導致1.3至1.6之SC:IV C_{trough} 比率。於

特定實施例中，該皮下投與導致1.4至1.6之SC:IV C_{trough} 比率。於特定實施例中，該皮下投與導致1.2至1.5之SC:IV C_{trough} 比率。於特定實施例中，該皮下投與導致1.3至1.5之SC:IV C_{trough} 比率。於特定實施例中，該皮下投與導致1.4至1.5之SC:IV C_{trough} 比率。於特定實施例中，該皮下投與導致1.3至1.4之SC:IV C_{trough} 比率。

【0127】於本發明之方法或用途之特定實施例中，該劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段之皮下投與導致 $AUC_{(0至6週)}$ ，其為在第1週期或穩態時藉由Q6W IV投與途徑投與之400 mg劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段之 $AUC_{(0至6週)}$ 之至少0.8比率。於特定實施例中，該皮下投與於六個投與週期後導致具有至少0.8、1.0或更大之SC:IV $AUC_{(0至6週)}$ 比率之PK譜。

【0128】於本發明之方法或用途之特定實施例中，該癌症選自由以下組成之群：黑色素瘤、肺癌、頭頸癌、膀胱癌、乳癌、胃腸癌、多發性骨髓瘤、肝細胞癌、梅克爾細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌、淋巴瘤、腎癌、間皮瘤、卵巢癌、食道癌、肛門癌、膽道癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、唾腺癌、前列腺癌(例如，激素難治性前列腺癌)、胰臟癌、結腸癌、肝癌、甲狀腺癌、神經膠質母細胞瘤、神經膠質瘤及其他贅生性惡性腫瘤。

【0129】於特定實施例中，該肺癌為非小細胞肺癌。

【0130】於特定實施例中，該肺癌為小細胞肺癌。

【0131】於特定實施例中，該淋巴瘤為霍奇金氏淋巴瘤。

【0132】於特定實施例中，該淋巴瘤為非霍奇金氏淋巴瘤。於特定實施例中，該淋巴瘤為原發性縱膈大B-細胞淋巴瘤(PMBCL)。於特定實

施例中，該淋巴瘤為瀰漫性大B-細胞淋巴瘤(DLBCL)。於特定實施例中，該淋巴瘤為套細胞淋巴瘤。

【0133】 於特定實施例中，該乳癌為三陰性乳癌。

【0134】 於特定實施例中，該乳癌為ER+/HER2-乳癌。

【0135】 於特定實施例中，該乳癌為HR+/HER2-乳癌。

【0136】 於特定實施例中，該乳癌為HER2+乳癌。

【0137】 於特定實施例中，該乳癌為ER+乳癌。

【0138】 於特定實施例中，該乳癌為生殖系BRCA突變HER2-乳癌。

【0139】 於特定實施例中，該膀胱癌為尿路上皮癌。

【0140】 於特定實施例中，該頭頸癌為鼻咽癌。於特定實施例中，該癌症為甲狀腺癌。於其他實施例中，該癌症為唾腺癌。於其他實施例中，該癌症為頭頸鱗狀細胞癌。

【0141】 於特定實施例中，該癌症為具有高程度之微衛星不穩定性(MSI-H)之轉移性結腸直腸癌。

【0142】 於特定實施例中，該癌症為微衛星穩定(MSS)結腸直腸癌。

【0143】 於特定實施例中，該癌症為具有高程度之微衛星不穩定性(MSI-H)之實體腫瘤。

【0144】 於特定實施例中，該癌症為具有高突變負荷之實體腫瘤。

【0145】 於本發明之方法或用途之特定實施例中，該癌症選自由以下組成之群：黑色素瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸鱗狀細胞癌、典型霍奇金氏淋巴瘤、原發性縱膈大B-細胞淋巴瘤、尿路上皮癌、微衛星

不穩定性-高或錯配修復缺陷癌、胃癌、食道癌、子宮頸癌、肝細胞癌、梅克爾細胞癌、腎細胞癌、子宮內膜癌、由具有高突變負荷之腫瘤表徵之癌症、皮膚鱗狀細胞癌及三陰性乳癌。

【0146】 於本發明之方法或用途之特定實施例中，該癌症選自由以下組成之群：黑色素瘤、非小細胞肺癌、頭頸鱗狀細胞癌、典型霍奇金氏淋巴瘤、原發性縱膈大B-細胞淋巴瘤、尿路上皮癌、微衛星不穩定性-高或錯配修復缺陷癌、胃癌、食道癌、子宮頸癌、肝細胞癌、梅克爾細胞癌、腎細胞癌、子宮內膜癌、由具有高突變負荷之腫瘤表徵之癌症、皮膚鱗狀細胞癌及三陰性乳癌。

【0147】 於本發明之方法或用途之特定實施例中，該癌症選自由以下組成之群：黑色素瘤、非小細胞肺癌、頭頸鱗狀細胞癌、尿路上皮癌、典型霍奇金氏淋巴瘤、原發性縱膈大B-細胞淋巴瘤(PMBCL)、MSI-H癌症、MSI-H或錯配修復缺陷結腸直腸癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、食道癌、子宮頸癌、肝細胞癌、梅克爾細胞癌、腎細胞癌、子宮內膜癌、皮膚鱗狀細胞癌、腫瘤突變負荷-高(TMB-H)癌及三陰性乳癌。

【0148】 於第一實施例(實施例E1)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之癌症之方法，其包括每約六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。於特定實施例中，每六週一次投與該抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

【0149】 於第二實施例(實施例E2)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之不可切除或轉移性黑色素瘤之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠

單抗)或其抗原結合片段。於特定實施例中，每六週投與該抗PD-1抗體或其抗原結合片段一次。於第三實施例(實施例E3)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。於特定實施例中，每六週投與該抗PD-1抗體或其抗原結合片段一次。

【0150】 於實施例E3之子實施例(實施例E3-A)中，該患者患有具有高PD-L1表現[(腫瘤比例評分(TPS) $\geq 50\%$)]之腫瘤且先前未經含鉑化療治療。

【0151】 於實施例E3之另一子實施例(實施例E3-B)中，該患者患有具有PD-L1表現(TPS $\geq 1\%$)之腫瘤且先前已經含鉑化療治療。於實施例E3-B之特定實施例中，該患者在接受含鉑化療或至少一種先前化療時或後具有疾病進展。

【0152】 於實施例E3之另一子實施例(實施例E3-C)中，該患者患有具有PD-L1表現(TPS $\geq 1\%$)之腫瘤且先前未經含鉑化療治療。於一個實施例中，該患者患有第III期非小細胞肺癌，且非手術切除或確定性化學輻射之候選。於一個實施例中，該患者患有轉移性非小細胞肺癌。於實施例E3之又一子實施例(實施例E3-D)中，未測試該患者之腫瘤之PD-L1表現。於此實施例中，該患者經抗PD-1抗體或其抗原結合片段治療，不管PD-L1表現。於特定實施例中，該患者先前未經含鉑化療治療。

【0153】 於實施例E3 (包含實施例E3-A、E3-B及E3-C)之某些實施例中，PD-L1 TPS藉由FDA批准之試驗測定。

【0154】 於實施例E3 (包含實施例E3-A、E3-B、E3-C及E3-D)之某

些實施例中，該患者之腫瘤不具有EGFR或ALK基因組異常。

【0155】 於實施例E3 (包含實施例E3-A、E3-B、E3-C及E3-D)之某些實施例中，該患者之腫瘤具有EGFR或ALK基因組異常且在接受抗PD-1抗體或其抗原結合片段之前在接受該(等)EGFR或ALK異常之治療時或後具有疾病進展。

【0156】 於第四實施例(實施例E4)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之轉移性或III期非小細胞肺癌(NSCLC)之方法，其包括：(1)每約六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段，及(2)向該患者投與培美曲塞(pemetrexed)及鉑化療(例如，卡鉑)。於實施例E4之子實施例中，該患者在開始利用抗PD-1抗體或其抗原結合片段之組合治療方案之前先前未經抗癌治療劑治療。

【0157】 於實施例E3及E4 (包含其子實施例)之某些實施例中，該患者患有非鱗狀非小細胞肺癌。

【0158】 於實施例E3及E4 (包含其子實施例)之某些實施例中，該患者亦經卡鉑及紫杉醇(paclitaxel)或白蛋白結合型紫杉醇治療。於一個實施例中，卡鉑藉由靜脈內輸注以5至6 mg/ml/min之AUC投與，紫杉醇藉由每21天靜脈內輸注200 mg/m²投與，及白蛋白結合型紫杉醇藉由每7天靜脈內輸注100 mg/m²投與。

【0159】 於實施例E4之子實施例中，以500 mg/m²之量向該患者投與培美曲塞。

【0160】 於實施例E4之子實施例中，以每3週500 mg/m²之量向該患者投與培美曲塞。

【0161】 於實施例E4之子實施例中，每21天經由靜脈內輸注向該患者投與培美曲塞。於特定實施例中，輸注時間為約10分鐘。

【0162】 於實施例E4之子實施例(實施例E4-A)中，本發明進一步包括每天一次向該患者投與約400 µg至約1000 µg葉酸，在向該患者投與培美曲塞之前約7天開始及繼續直至於向該患者投與培美曲塞之最後劑量後約21天。於某些實施例中，葉酸係經口投與。

【0163】 於實施例E4及E4-A之子實施例(實施例E4-B)中，本發明進一步包括在培美曲塞之第一次投與之前約1週及培美曲塞投與之約每三個週期(即，約每9週)向該患者投與約1 mg維生素B12。於某些實施例中，該維生素B12係經肌肉內投與。

【0164】 於實施例E4、E4-A及E4-B之子實施例(實施例E4-C)中，本發明進一步包括在培美曲塞投與之前一天、當天及後一天每天兩次向該患者投與約4 mg地塞米松(dexamethasone)。於某些實施例中，地塞米松係經口投與。於第五實施例(實施例E5)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之復發性或轉移性頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。

【0165】 於實施例E5之子實施例(實施例E5-A)中，該患者先前經含鉑化療治療。於某些實施例中，該患者在含鉑化療時或後具有疾病進展。

【0166】 於實施例E5之子實施例(實施例E5-B)中，該患者患有轉移性或不可切除復發性HNSCC及該方法進一步包括投與鉑及5-FU (氟尿嘧啶(Fluorouracil))用於HNSCC之一線治療。

【0167】 於實施例E5之子實施例(實施例E5-C)中，抗PD-1抗體(例

如，派立珠單抗)係呈單藥劑投與用於患有轉移性或不可切除復發性 HNSCC之患者之一線治療，其中該患者之腫瘤表現PD-L1 (CPS $\geq 1\%$)。

【0168】 於實施例E5之子實施例(實施例E5-D)中，抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)與鉑及5-氟尿嘧啶(5-FU)化療組合向患者投與用於轉移性或不可切除復發性頭頸鱗狀細胞癌之一線治療，該等患者之腫瘤表現PD-L1，具有CPS ≥ 1 。

【0169】 於實施例E5之子實施例(實施例E5-E)中，投與抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)用於治療患者之轉移性或不可切除復發性頭頸鱗狀細胞癌，該等患者之腫瘤表現PD-L1，具有 $\geq 50\%$ TPS，及在含鉑化療時或後進展。

【0170】 於實施例E5-B及E5-D之實施例中，該鉑化療為藉由每三週靜脈內輸注以5 mg/ml/min之AUC投與的卡鉑，或藉由每三週靜脈內輸注100 mg/m²投與之順鉑，及每三週連續4天以1000 mg/m²/天投與5-FU。

【0171】 於第六實施例(實施例E6)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之難治性或復發性典型霍奇金氏淋巴瘤(cHL)之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。

【0172】 於第七實施例(實施例E7)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之典型霍奇金氏淋巴瘤(cHL)之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段，其中該患者於(a)針對cHL之一或多線療法後，(b)針對cHL之2線或更多線療法後，或(c)針對cHL之3線或更多線療法後復發。

【0173】 於實施例E6及E7之子實施例中，該患者為成人患者。

【0174】 於實施例E6及E7之替代子實施例中，該患者為小兒科患者。

【0175】 於第八實施例(實施例E8)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之局部晚期或轉移性尿路上皮癌之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。於一個實施例中，該患者無資格進行含鉑化療或在含鉑化療期間或之後或於利用含鉑化療之新輔助或輔助治療之12個月內具有疾病進展。

【0176】 於實施例E8之子實施例中，該患者無資格進行含順鉑之化療。

【0177】 於實施例E8之子實施例中，該患者在含鉑化療期間或之後或於利用含鉑化療之新輔助或輔助治療之12個月內具有疾病進展。

【0178】 於實施例E8之子實施例中，該患者之腫瘤表現PD-L1。於實施例E8之子實施例中，該患者腫瘤表現PD-L1 (CPS >10)。

【0179】 於第九實施例(實施例E9)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之不可切除或轉移性微衛星不穩定性-高(MSI-H)或錯配修復(MMR)缺陷實體腫瘤之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。

【0180】 於實施例E9之子實施例中，該患者於先前抗癌治療後具有疾病進展。

【0181】 於實施例E9之子實施例中，該患者患有晚期或復發性子宮

內膜癌。於一個實施例中，在利用含鉑療法之先前治療時或後存在疾病進展及該患者不是治癒性手術或輻射之候選。

【0182】 於實施例E9之子實施例中，該患者患有不可切除或轉移性胃癌、小腸癌或膽管癌。於一個實施例中，該患者在至少一種先前療法時或後具有疾病進展。

【0183】 於第十實施例(實施例E10)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之不可切除或轉移性MSI-H或MMR缺陷結腸直腸癌之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。

【0184】 於實施例E10之子實施例中，該患者於利用氟嘧啶、奧沙利鉑(oxaliplatin)及伊立替康(irinotecan)之先前治療後具有疾病進展。

【0185】 於第十一實施例(實施例E11)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之復發性局部晚期不可切除或轉移性胃癌或胃食道接合部腺癌之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。於特定實施例中，該胃癌或胃食道接合部腺癌係HER2-陽性。於特定實施例中，本發明進一步包括利用曲妥珠單抗(trastuzumab)、氟嘧啶及含鉑化療治療患者。於特定實施例中，利用抗PD-1抗體、曲妥珠單抗、氟嘧啶及含鉑化療之治療為第一線治療。於一個實施例中，曲妥珠單抗在第一次輸注時以8 mg/kg及於後續週期中以6 mg/kg投與，接著化療：順鉑80 mg/m²持續至多6個週期及5-FU 800 mg/m²/天持續5天或奧沙利鉑130 mg/m²至多6至8個週期，各者係每三週投與及卡培他濱(capecitabine) 1,000 mg/m²每天兩次持續14天。於一個實施例中，每6週經皮下投與之該抗PD-1抗體(例

如，派立珠單抗)在曲妥珠單抗及化療之前在各週期之第1天投與。

【0186】 於第十二實施例(實施例E12)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之復發性局部晚期或轉移性食道癌或胃食道接合部腺癌之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。

【0187】 於實施例E12之子實施例中，該方法進一步包括以組合投與以氟嘧啶為主化療及含鉑化療。

【0188】 於另一第十二實施例(實施例E12)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之復發性局部晚期或轉移性食道癌或HER-2陰性胃食道接合部腺癌之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段，與以氟嘧啶為主化療及含鉑化療組合，及該患者之腫瘤具有PD-L1組合之陽性評分(CPS) ≥ 10 。

【0189】 於實施例E12之子實施例中，該以氟嘧啶為主化療及含鉑化療為順鉑80 mg/m²持續至多6個週期及5-FU 800 mg/m²/天持續5天或奧沙利鉑130 mg/m²至多6至8個週期，各者係每三週投與及卡培他濱1,000 mg/m²每天兩次持續14天。

【0190】 於實施例E11及E12之子實施例中，該患者之腫瘤表現PD-L1。於實施例E11及E12之子實施例中，該患者之腫瘤具有PD-L1組合之陽性評分(CPS) ≥ 1 。

【0191】 於實施例E11及E12之子實施例中，該患者在一或多個先前療法線時或後具有疾病進展。於特定實施例中，先前療法線包括氟嘧啶及含鉑化療。

【0192】 於實施例E11及E12之子實施例中，該患者在兩個或更多個先前療法線時或後具有疾病進展，該等療法線包括含氟嘧啶之化療及含鉑化療。

【0193】 於實施例E11及E12之子實施例中，該患者在一或多個先前療法線時或後具有疾病進展，該等療法線包括HER2/neu靶向療法。

【0194】 於實施例E11及E12之子實施例中，該患者在兩個或更多個先前療法線時或後具有疾病進展，該等療法線包括HER2/neu靶向療法。

【0195】 於第十三實施例(實施例E13)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之癌症之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段，其中該患者患有選自由以下組成之群之癌症：黑色素瘤、肺癌、頭頸癌、膀胱癌、乳癌、胃腸癌、多發性骨髓瘤、肝細胞癌、淋巴瘤、腎癌、間皮瘤、卵巢癌、食道癌、肛門癌、膽道癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、肝細胞癌、梅克爾細胞癌、腎細胞癌、子宮內膜癌、皮膚鱗狀細胞癌、甲狀腺癌及唾液腺癌。

【0196】 於第十四實施例(實施例E14)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之癌症之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段，其中該患者患有小細胞肺癌。於子實施例中，該患者先前經以鉑為主化療及至少一個其他先前療法線治療。

【0197】 於第十五實施例(實施例E15)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之非霍奇金氏淋巴瘤之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)

或其抗原結合片段。

【0198】 於實施例E15之子實施例中，該非霍奇金氏淋巴瘤為原發性縱膈大B-細胞淋巴瘤(PMBCL)。於患者患有PMBCL之特定實施例中，該患者患有難治性PMBCL。於特定實施例中，該患者於一或多個先前療法線後復發。於特定實施例中，該患者於兩個或更多個先前療法線後復發。於特定實施例中，該患者先前未經另一療法線治療。於特定實施例中，該患者為成人。於特定實施例中，該患者為小兒科患者。

【0199】 於第十六實施例(實施例E16)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之轉移性鱗狀NSCLC之方法，其包括：(1)約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段，及(2)向該患者投與(i)卡鉑及紫杉醇，或(ii)卡鉑及白蛋白結合型紫杉醇。

【0200】 於第十七實施例(實施例E17)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之梅克爾細胞癌(MCC)之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。於實施例E17之特定子實施例中，該癌症為復發性局部晚期MCC。於實施例E17之特定子實施例中，該癌症為轉移性MCC。

【0201】 於實施例E17之子實施例中，該患者為成人患者。於實施例E17之替代子實施例中，該患者為小兒科患者。

【0202】 於第十八實施例(實施例E18)中，本發明包括一種輔助治療有需要人類患者之黑色素瘤之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其

抗原結合片段，其中該患者先前已經切除一或多個黑色素瘤病變。於實施例E18之子實施例中，該方法包括治療經切除之高風險III期黑色素瘤。於實施例E18之子實施例中，該方法包括治療經切除之IIB或IIC期黑色素瘤。

【0203】 於第十九實施例(實施例E19)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之肝細胞癌(HCC)之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。於實施例E19之特定實施例中，該患者先前經索拉非尼(sorafenib)治療。

【0204】 於第二十實施例(實施例E20)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之腎細胞癌(RCC)之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。

【0205】 於實施例E20之子實施例中，該癌症為晚期透明細胞RCC。

【0206】 於實施例E20之子實施例中，該癌症為晚期或轉移性腎細胞癌(RCC)。

【0207】 於實施例E20之子實施例(實施例E20C)中，該抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)係用於於腎切除術後或於腎切除術及切除轉移性病變後具有中高或高復發風險之RCC之患者的輔助治療。

【0208】 於第二十一實施例(實施例E21)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之乳癌之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結

合片段。

【0209】 於實施例E21之子實施例中，該乳癌為三陰性乳癌。於另一子實施例中，該患者進一步經化療治療。於另一子實施例中，該TNBC為復發性不可切除或轉移性TNBC且該患者之腫瘤表現PD-L1 (CPS ≥ 10)。

【0210】 於實施例E21之子實施例中，該乳癌為ER+/HER2-乳癌。

【0211】 於實施例E21之另一子實施例中，該患者患有高風險早期或局部晚期TNBC及該方法包括利用抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)與作為新輔助治療之化療組合治療患者，及然後利用抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)作為單藥劑作為於手術後之輔助治療來治療患者。於一個實施例中，在治療方案之第1至4週期之第1天向該患者投與新輔助抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)之四個週期與以下組合：在治療方案之第1至4週期之第1天每3週以AUC 5 mg/mL/min或在治療方案之第1至4週期之第1、8及15天每週以AUC 1.5 mg/mL/min之卡鉑及在治療方案之第1至4週期之第1、8及15天每週紫杉醇80 mg/m²；接著在治療方案之第5至8週期之第1天新輔助抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)之四個另外週期與以下組合：在治療方案之第5至8週期之第1天每3週多柔比星(Doxorubicin) 60 mg/m²或表柔比星(epirubicin) 90 mg/m²及在治療方案之第5至8週期之第1天每3週環磷醯胺600 mg/m²；及於手術後，輔助抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)之9個週期。

【0212】 於第二十二實施例(實施例E22)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之鼻咽癌之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原

結合片段。

【0213】 於第二十三實施例(實施例E23)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之甲狀腺癌之方法，其包括約每六週一次向該患者投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。

【0214】 於第二十四實施例(實施例E24)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之唾腺癌之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。

【0215】 於第二十五實施例(實施例E25)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之癌症之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段，其中該癌症選自由以下組成之群：黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)、復發性或難治性典型霍奇金氏淋巴瘤(cHL)、原發性縱膈大B-細胞淋巴瘤(PMBCL)、尿路上皮癌、微衛星不穩定性-高或錯配修復缺陷結腸直腸癌、胃癌、食道癌、子宮頸癌、肝細胞癌、梅克爾細胞癌、腎細胞癌、子宮內膜癌、TMB-H癌、皮膚鱗狀細胞癌及三陰性乳癌。

【0216】 於實施例25之子實施例(實施例25B)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之癌症之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段，其中該癌症選自由以下組成之群：黑色素瘤、非小細胞肺癌、復發性或難治性典型霍奇金氏淋巴瘤、原發性縱膈大B-細胞淋巴瘤、

頭頸鱗狀細胞癌、尿路上皮癌、食道癌、胃癌、子宮頸癌、PMBCL、MSI-H癌症、肝細胞癌、梅克爾細胞癌、腎細胞癌、子宮內膜癌、TMB-H癌、皮膚鱗狀細胞癌及三陰性乳癌。

【0217】於第二十六實施例(實施例26)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之癌症之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段，其中該癌症為血基質惡性病。

【0218】於實施例E26之子實施例中，該血基質惡性病選自由以下組成之群：急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、瀰漫性大B-細胞淋巴瘤(DLBCL)、EBV-陽性DLBCL、原發性縱膈大B-細胞淋巴瘤、T-細胞/富含組織細胞大B-細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(HL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、多發性骨髓瘤(MM)、骨髓細胞白血病-1蛋白(MCL-1)、骨髓增生異常症候群(MDS)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)及小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)。

【0219】於第二十七實施例(實施例27)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之癌症之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段，其中該患者具有高突變負荷之腫瘤。於實施例E27之子實施例中，該腫瘤為實體腫瘤。於特定實施例中，該患者為成人患者。於特定實施例中，該患者為小兒科患者。

【0220】於實施例E27之子實施例中，高突變負荷為至少約10個突變/所檢查之基因組之百萬鹼基。於其他實施例中，高突變負荷為至少約

11個突變/所檢查之基因組之百萬鹼基、至少約12個突變/所檢查之基因組之百萬鹼基或至少約13個突變/所檢查之基因組之百萬鹼基。

【0221】 於第二十八實施例(實施例28)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之食道癌之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。

【0222】 於實施例E28之子實施例中，該患者在接受抗PD-1抗體或其抗原結合片段之前進行一個先前標準療法線。於另一實施例中，該患者在接受抗PD-1抗體或其抗原結合片段之前進行一或多個標準療法線。於另一實施例中，該患者在接受抗PD-1抗體或其抗原結合片段之前進行兩個或更多個標準療法線。於特定實施例中，該標準療法包括下列中之一或多者：紫杉醇、多西他賽(docetaxel)或伊立替康。

【0223】 於實施例E28之子實施例中，該患者患有晚期或轉移性食道腺癌或鱗狀細胞癌。

【0224】 於實施例E28之子實施例中，該患者患有晚期或轉移性Siewert I型食道胃接合部腺癌。

【0225】 於實施例E28之子實施例中，該患者之腫瘤表現PD-L1 (組合之陽性評分[CPS] ≥ 10)。

【0226】 於第二十九實施例(實施例29)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之高風險非肌肉浸潤性膀胱癌(NMIBC)之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。於特定實施例中，該患者患有NMIBC與原位癌(CIS)或CIS加上乳頭狀疾病。

【0227】 於實施例E29之子實施例中，該患者在經抗PD-1抗體或其抗原結合片段治療之前先前經標準療法治療。於特定實施例中，該先前療法為卡介苗(*Bacillus Calmette-Guérin*/BCG)療法。於特定實施例中，該患者對BCG療法不反應。於特定實施例中，該患者無資格進行根治性膀胱切除術或選擇不經歷根治性膀胱切除術。

【0228】 於第三十實施例(實施例30)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之皮膚鱗狀細胞癌(cSCC)之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。於特定實施例中，該皮膚鱗狀細胞癌不可藉由手術或輻射治癒。

【0229】 於第三十一實施例(實施例31)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之子宮內膜癌之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。

【0230】 於實施例E31之一些子實施例中，該子宮內膜癌為非MSI-H或錯配修復缺陷(dMMR)之晚期子宮內膜癌。於特定實施例中，該患者於先前全身療法後具有疾病進展。

【0231】 於實施例E31之一些子實施例中，該子宮內膜癌為MSI-H或dMMR之晚期子宮內膜癌，如藉由FDA批准之試驗所測定，其中該患者於任何環境中於先前全身療法後具有疾病進展。於特定實施例中，該患者不是治癒手術或輻射之候選。

【0232】 於第三十二實施例(實施例32)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之子宮頸癌之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投

與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段。於一個實施例中，該子宮頸癌為復發性或轉移性子宮頸癌及該患者在化療時或於化療後具有疾病進展。

【0233】於實施例E32之子實施例中，該方法進一步包括利用化療利用或不利用貝伐單抗(bevacizumab)治療患者。於特定實施例中，該子宮頸癌為永久、復發性或轉移性子宮頸癌及該患者之腫瘤表現PD-L1 (CPS $\geq$ 1)。於一個實施例中，該化療為紫杉醇175 mg/m²及順鉑50 mg/m²或紫杉醇175 mg/m²及卡鉑AUC 5 mg/mL/min，及在每三週之第1天投與。於一個實施例中，利用貝伐單抗化療為紫杉醇175 mg/m²及順鉑50 mg/m²或紫杉醇175 mg/m²及卡鉑AUC 5 mg/mL/min及貝伐單抗15 mg/kg，及在每三週之第1天投與。

【0234】於實施例E32之子實施例中，該子宮頸癌為在化療時或於化療後具有疾病進展之復發性或轉移性子宮頸癌，該患者之腫瘤表現PD-L1 (CPS $\geq$ 1)。

【0235】於第三十三實施例(實施例33)中，本發明包括一種治療有需要人類患者之IB、II或IIIA期非小細胞肺癌(NSCLC)之方法，其包括約每六週一次向該患者經皮下投與約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段用於切除後之輔助治療。

【0236】於實施例E33之子實施例(E33-A)中，該患者具有先前以鉑為主之化療。

【0237】於本文中所述之本發明之方法或用途之任一者(包含實施例E1至E33)中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段為本文中本發明之實施方式之第II節「可用於本發明之PD-1抗體及抗原結合片段」中所述之抗體或

其抗原結合片段中之任一者。於特定實施例中，該抗PD-1抗體為派立珠單抗或其抗原結合片段，或與派立珠單抗交叉競爭結合至人類PD-1之抗體。於特定實施例中，該抗PD-1抗體為派立珠單抗變異體。

【0238】 於本文中所述之本發明之方法或用途之任一者(包含實施例E1至E33)中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段可與第III節中所述之透明質酸酶共同投與或共同調配。於一個實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段與人類透明質酸酶共同投與。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段與人類透明質酸酶共同調配。於特定實施例中，該人類透明質酸酶為rHuPH20。於特定實施例中，該人類透明質酸酶為PH20變異體2。

【0239】 於本文中所述之本發明之方法或用途之任一者(包含實施例E1至E33)中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以每六週約600 mg至約1000 mg之劑量向該患者投與。於另外實施例中，向該患者投與之該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以每六週約600 mg至約950 mg之劑量。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週約600 mg至約900 mg之劑量投與。於另外實施例中，向該患者投與之該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以每六週約650 mg至約800 mg之劑量。於另外實施例中，向該患者投與之該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以每六週約660 mg至約800 mg之劑量。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週約700 mg至約800 mg之劑量投與。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週約760 mg至約800 mg之劑量投與。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週約760 mg至約790 mg之劑量投與。

【0240】 於本文中所述之本發明之方法或用途之任一者(包含實施例E1至E33)中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週600 mg至1000 mg之劑量投與。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週600 mg至950 mg之劑量向該患者投與。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週600 mg至900 mg之劑量投與。於另外實施例中，向該患者投與之該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以每六週650 mg至800 mg之劑量。於另外實施例中，向該患者投與之該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以每六週660 mg至800 mg之劑量。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週700 mg至800 mg之劑量投與。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週760 mg至800 mg之劑量投與。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週760 mg至790 mg之劑量投與。

【0241】 於本文中所述之本發明之方法或用途之任一者(包含實施例E1至E33)中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週760 mg之劑量投與。於一個實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週770 mg之劑量投與。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週780 mg之劑量投與。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週790 mg之劑量投與。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週800 mg之劑量投與。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週810 mg之劑量投與。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週650 mg之劑量投與。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每六週750 mg之劑量投與。

【0242】 於本文中所述之本發明之方法或用途之任一者(包含實施例

E1至E33)中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約每三週約300 mg至約500 mg之劑量與人類透明質酸酶(包含在第III節下所述彼等)向患者經皮下投與。於本文中所述之本發明之方法或用途之任一者(包含實施例E1至E33)中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約每三週約300 mg至約500 mg之劑量與PH20變異體2向該患者經皮下投與。於本文中所述之本發明之方法或用途之任一者(包含實施例E1至E33)中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約每三週約300 mg至約500 mg之劑量與rHuPH20向該患者經皮下投與。於特定實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段每三週、每三週 ± 5 天、 ± 4 天、 ± 3 天、 ± 2 天或 ± 1 天向該患者經皮下投與。

【0243】於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每三週約300 mg至約500 mg之劑量與人類透明質酸酶投與。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每三週約350 mg至約450 mg之劑量與人類透明質酸酶投與。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每三週約360 mg至約420 mg之劑量與人類透明質酸酶投與。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每三週約380 mg至約410 mg之劑量與人類透明質酸酶投與。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每三週380 mg之劑量與人類透明質酸酶投與。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每三週385 mg之劑量與人類透明質酸酶投與。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每三週390 mg之劑量與人類透明質酸酶投與。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每三週395 mg之劑量與人類透明質酸酶投與。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每三週325 mg之劑量與人類透明質酸酶投與。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或抗

原結合片段係以每三週400 mg之劑量與人類透明質酸酶投與。

【0244】於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每三週300 mg至500 mg之劑量與人類透明質酸酶投與。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每三週350 mg至450 mg之劑量與人類透明質酸酶投與。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每三週360 mg至420 mg之劑量與人類透明質酸酶投與。於另外實施例中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段係以每三週380 mg至410 mg之劑量與人類透明質酸酶投與。

【0245】於上述本發明之方法或用途之任一者(包含實施例E1至E33)中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段與本文中定義之人類透明質酸酶PH20變異體或片段共同投與。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段與PH20變異體2呈組合物調配。例如，US20220089739 (其內容係以引用的方式併入本文中)描述包含派立珠單抗及PH20變異體之液體組合物之製備。

【0246】於一個實施例中，該組合物包含130 mg/ml之抗PD-1抗體或其抗原結合片段。於其他實施例中，該組合物包含160 mg/ml之抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

【0247】於另外實施例中，該組合物進一步包含L-甲硫胺酸。於特定實施例中，L-甲硫胺酸係以約10 mM之濃度存在。

【0248】於另外實施例中，該組合物進一步包含約pH 5.0至pH 6.0之組胺酸緩衝液。於特定實施例中，組胺酸係以約10 mM之濃度存在。

【0249】於另外實施例中，該組合物進一步包含蔗糖。於特定實施例中，蔗糖係以約70 mg/mL之濃度存在。於特定實施例中，蔗糖係以7%

(w/v)之濃度存在。

【0250】於本發明之另外實施例中，該組合物進一步包含聚山梨醇酯80。於特定實施例中，聚山梨醇酯80係以約0.2 mg/mL之濃度存在。於特定實施例中，聚山梨醇酯80係以0.02% (w/v)之濃度存在。

【0251】於特定實施例中，該組合物包含10 mM L-甲硫胺酸、10 mM組胺酸(pH 5.5)、7%蔗糖、0.02%聚山梨醇酯80及130 mg/mL之抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

【0252】於特定實施例中，該組合物包含10 mM L-甲硫胺酸、10 mM組胺酸(pH 5.5)、7%蔗糖、0.02%聚山梨醇酯80及165 mg/mL之抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

【0253】於本文中所述之方法或用途之特定實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以一或多次注射經皮下投與。於特定實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以2次注射投與。

【0254】於一個實施例中，790 mg抗PD-1抗體或其抗原結合片段係呈包含130 mg/mL之組合物以一次注射經皮下投與。於一個實施例中，790 mg之抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以兩次注射經皮下投與。

【0255】於一個實施例中，790 mg抗PD-1抗體或其抗原結合片段係呈包含165 mg/mL之組合物以一次注射經皮下投與。於一個實施例中，790 mg抗PD-1抗體或其抗原結合片段係呈包含165 mg/mL之組合物以兩次注射經皮下投與。於另一實施例中，包含165 mg/mL之抗PD-1抗體或其抗原結合片段之4.8 mL組合物係以一次注射經皮下投與。

【0256】於一個實施例中，395 mg抗PD-1抗體或其抗原結合片段係呈包含130 mg/mL之組合物以一次注射經皮下投與。於一個實施例中，

395 mg抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以兩次注射經皮下投與。

【0257】 於一個實施例中，395 mg抗PD-1抗體或其抗原結合片段係呈包含165 mg/mL之組合物以一次注射經皮下投與。於一個實施例中，395 mg抗PD-1抗體或其抗原結合片段係呈包含165 mg/mL之組合物以兩次注射經皮下投與。於另一實施例中，包含165 mg/mL抗PD-1抗體或其抗原結合片段之2.4 mL組合物係以一次注射經皮下投與。於另一實施例中，包含165 mg/mL抗PD-1抗體或其抗原結合片段之1.2 mL組合物係以兩次注射各者經皮下投與。

【0258】 於本發明之任何方法及用途中，本文中所述之劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段係與約700單位至約50000單位人類透明質酸酶之劑量共同調配或共同投與。於一個實施例中，該劑量為約2000單位至約20000單位人類透明質酸酶。於一個實施例中，該劑量為約5000單位至約15000單位人類透明質酸酶。於一個實施例中，約10000單位至約30000單位人類透明質酸酶係與某一劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段共同調配或共同投與。於一個實施例中，該劑量為約7000單位至約13000單位人類透明質酸酶。於一個實施例中，該劑量為約8000單位至約10000單位人類透明質酸酶。於一個實施例中，該劑量為約4000單位至約6000單位人類透明質酸酶。於一個實施例中，該劑量為4800單位人類透明質酸酶。於一個實施例中，該劑量為9600單位人類透明質酸酶。

【0259】 於一個實施例中，該人類透明質酸酶與該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約12.15單位: 1 mg之比率共同調配或共同投與。於一個實施例中，該人類透明質酸酶與該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約12單位: 1 mg之比率共同調配或共同投與。於一個實施例中，該人類透明

質酸酶與該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約10至14單位: 1 mg之比率共同調配或共同投與。於一個實施例中，該人類透明質酸酶與該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約8至18單位: 1 mg之比率共同調配或共同投與。於一個實施例中，該人類透明質酸酶與該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約6至25單位: 1 mg之比率共同調配或共同投與。於一個實施例中，該人類透明質酸酶與該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約3至36單位: 1 mg之比率共同調配或共同投與。

【0260】 於本文中所述之方法或用途之任一者(包含實施例E1至E33及其子實施例)中，該方法可進一步包括投與一或多種「另外治療劑」(如本文中所用，「另外治療劑」係指相對於抗PD-1抗體或其抗原結合片段之另外劑)。另外治療劑可為例如化療劑、生物治療劑(包括，但不限於，CTLA4、TIGIT、VEGF、EGFR、Her2/neu、VEGF受體、其他生長因子受體CD20、CD40、CD-40L、OX-40、4-1BB及ICOS之抗體)、免疫原性劑(例如，減毒癌細胞、腫瘤抗原、抗原呈遞細胞(諸如經腫瘤源抗原或核酸脈衝之樹突狀細胞)、免疫刺激細胞激素(例如IL-2、IFN α 2、GM-CSF)及經編碼免疫刺激細胞激素(諸如，但不限於，GM-CSF)之基因轉染之細胞)。

【0261】 如上所指定，於本發明之方法或用途之特定實施例中，該方法進一步包括投與另外治療劑。於特定實施例中，該另外治療劑為抗CTLA4抗體或其抗原結合片段、抗LAG3抗體或其抗原結合片段、抗GITR抗體或其抗原結合片段、抗TIGIT抗體或其抗原結合片段、抗CD27抗體或其抗原結合片段、抗ILT3抗體或其抗原結合片段、或抗ILT4抗體或其抗原結合片段。於一個實施例中，該另外治療劑為表現IL-12之新城

疫(Newcastle disease)病毒載體。於另一實施例中，該另外治療劑為地那西林(dinaciclib)。於另一實施例中，該另外治療劑為那瓦瑞新(navarixin)。於另一實施例中，該另外治療劑為韋瑞韋羅(vicriviroc)。

【0262】於另一實施例中，該另外治療劑為溶瘤病毒。於一個實施例中，該另外治療劑為柯薩奇病毒(Coxsackievirus)或CVA21。於一個實施例中，該另外治療劑為CAVATAK™。

【0263】於又一實施例中，該另外治療劑為STING促效劑。於另一實施例中，該另外治療劑為IL-27拮抗劑。於一個實施例中，該另外治療劑為PARP抑制劑。於一個實施例中，該另外治療劑為多激酶抑制劑。於一個實施例中，該另外治療劑為MEK抑制劑。於一個實施例中，該另外治療劑為4-1BB促效劑。於一個實施例中，該另外治療劑為奈塔布替尼(nemtabrutinib)。於另一實施例中，該另外治療劑為貝組替凡(belzutifan)。

【0264】化療劑之實例包括烷基化劑，諸如塞替派(thiotepa)及環磷醯胺；烷基磺酸酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮雜環丁烷，諸如苯并多巴(benzodopa)、碳醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)及脲多巴(uredopa)；伸乙基亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基三聚氰胺；多聚乙醯(acetogenin) (尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(camptothecin) (包括合成類似物托泊替康(topotecan))；苔蘚抑素(bryostatin)；卡利斯他汀(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；

隱藻毒素(cryptophycin) (特定言之隱藻毒素1及隱藻毒素8)；多司他丁(dolastatin)；多卡黴素(duocarmycin) (包括合成類似物KW-2189及CBI-TMI)；軟珊瑚醇(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑制素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、氮芥(mechlorethamine)、鹽酸氧化氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法崙(melphalan)、新恩比興(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲黴素(chlorozotocin)、氟替莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如，卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素 γ II及卡奇黴素 ϕ II，參見，例如，Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A；雙膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽(clodronate)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新抑癌素(neocarzinostatin)發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素(actinomycin)、安曲黴素(authramycin)、重氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素C (cactinomycin)、卡拉比辛(carabycin)、卡胺黴素(caminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素D (dactinomycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-二氮雜-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星(doxorubicin) (包括嗎啉基-多柔比星、氰基嗎啉基-多柔比星、2-吡咯基-多柔比星及去

氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、埃索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、馬西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(諸如絲裂黴素C)、麥可酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎拉黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈佐星(streptozocin)、結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝劑，諸如胺甲喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(flourouracil) (5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸(denopterin)、胺甲喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-阿紮脲苷(azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿嘧啶、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟脲苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美匹司坦(mepitiostane)、甾內酯(testolactone)；抗腎上腺劑，諸如胺魯米特(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如阿魏酸(frolic acid)；乙醯葡醛酯(aceglatone)；醒磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；胺苯吡啶(amsacrine)；阿莫司汀(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elformithine)；依利醋鉍(elliptinium

acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂(gallium nitrate)；羥基脲；香菇多醣(lentinan)；山莨菪鹼(lonidamine)；美登醇(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；尼曲吡啶(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；苯那美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴嗪(procarbazine)；雷佐生(razoxane)；根黴素(rhizoxin)；西佐呋喃(sizofuran)；鎳螺旋胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecene) (尤其T-2毒素、韋拉卡瑞(verracurin) A、桿孢菌素(roridin) A及胍丁胺(anguidine))；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌血生(pipobroman)；甲托辛(gacytosine)；阿糖胞苷(arabinoside) (「Ara-C」)；環磷醯胺；塞替派；紫杉烷(taxoid)，例如，紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(doxetaxel)；苯丁酸氮芥；吉西他濱(gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；胺甲喋呤；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春鹼(vinblastine)；鉑；依託泊苷(etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼(vincristine)；長春瑞濱(vinorelbine)；諾法魯胺(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；柔紅黴素(daunomycin)；胺喋呤(aminopterin)；希羅達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃醇，諸如視黃酸；卡培他

濱；及以上任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物。亦包含用於調節或抑制激素對腫瘤作用之抗激素劑，諸如抗雌激素劑及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene)(Fareston)；抑制調節腎上腺中之雌激素產生之酶芳香酶之芳香酶抑制劑，諸如，例如，4(5)-咪唑、胺魯米特、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、依西美坦(exemestane)、福美司坦(formestane)、法曲唑(fadrozole)、氟氯唑(vorozole)、來曲唑(letrozole)及阿那曲唑(anastrozole)；及抗雄激素劑，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；及以上任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物。

【0265】 於包含投與另外治療劑(即，除了抗PD-1抗體(例如，派立珠單抗)或其抗原結合片段外)之步驟之特定實施例中，於組合療法中之另外治療劑可使用當使用藥劑作為單藥療法用於治療相同癌症時通常採用之相同劑量方案(劑量、頻率及治療持續時間)投與。於其他實施例中，患者接受較當使用藥劑作為單藥療法時更低總量之組合療法中之另外治療劑，例如，更小劑量、更少頻率劑量及/或更短治療持續時間。

【0266】 適宜劑量之測定藉由臨床醫生(例如)使用此項技術中已知或懷疑影響治療或預測影響治療之參數或因素進行。藥劑之適宜劑量(「治療上有效量」)將取決於(例如)待治療之病狀、病狀之嚴重度及過程、藥劑是否出於預防或治療目的投與、先前療法、患者之臨床史及對藥劑之反應、所用藥劑之類型、及主治醫師之裁量。一般而言，劑量以稍微

小於最佳劑量之量開始及之後將其增加小增量直至相對於任何副作用效應達成所需或最佳效應。

【0267】 組合療法中之另外治療劑可經口、經腫瘤內或非經腸(包括靜脈內、肌肉內、腹膜內、皮下、直腸、局部及經皮投與途徑)投與。例如，組合治療可包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段及CTLA抗體或其抗原結合片段，其二者均可經靜脈內或經皮下投與，以及可經口投與之化療劑。

【0268】 於特定實施例中，本發明之組合療法可在手術移除腫瘤之前或之後使用及可在輻射療法之前、期間或之後使用。當患者之腫瘤不可切除時，亦可使用本發明之組合療法。

【0269】 於特定實施例中，本發明之組合療法向先前尚未經生物治療劑或化療劑治療之患者投與，即，係初始治療。於其他實施例中，組合療法向於利用生物治療劑或化療劑之先前療法後失敗達成持續反應之患者投與，即，為經歷治療。

【0270】 本發明之組合療法可用於治療足夠大以藉由觸診或藉由此項技術中熟知之成像技術(諸如MRI、超音波或CAT掃描)發現之腫瘤。於特定實施例中，本發明之組合療法係用於治療具有至少約200 mm³、300 mm³、400 mm³、500 mm³、750 mm³或至多1000 mm³之尺寸之晚期腫瘤。

【0271】 於特定實施例中，本發明之組合療法向患有表現PD-L1之癌症之人類患者投與。於特定實施例中，PD-L1表現於自患者移除之腫瘤樣品之FFPE或冷凍組織切片之IHC分析中使用診斷性抗人類PD-L1抗體或其抗原結合片段檢測。患者之醫生可訂購診斷試驗以測定在開始利用抗

PD-L1抗體或其抗原結合片段治療之前自患者移除之腫瘤組織樣品中之PD-L1表現，但是設想醫生可在開始治療後之任何時間，諸如例如於完成治療週期後，訂購第一或後續診斷試驗。

V. 套組及組合物

【0272】 本發明亦關於用於皮下注射之醫藥組合物，其包含約600 mg至約1000 mg抗PD-L1抗體或其抗原結合片段，及約700單位至約50000單位人類透明質酸酶之劑量。本發明亦關於用於皮下注射之醫藥組合物，其包含約600 mg至約1000 mg抗PD-L1抗體或其抗原結合片段，及約7290單位至約12150單位人類透明質酸酶之劑量。於一個實施例中，用於皮下注射之醫藥組合物包含約700 mg至約800 mg抗PD-L1抗體或其抗原結合片段，及約700單位至約50000單位人類透明質酸酶之劑量。於一個實施例中，用於皮下注射之醫藥組合物包含約700 mg至約800 mg抗PD-L1抗體或其抗原結合片段，及約8505單位至約9720單位人類透明質酸酶之劑量。於一個實施例中，用於皮下注射之醫藥組合物包含790 mg抗PD-L1抗體或其抗原結合片段，及9600單位人類透明質酸酶之劑量。

【0273】 本發明亦關於用於皮下注射之醫藥組合物，其包含約600 mg至約1000 mg劑量之抗PD-L1抗體或其抗原結合片段。於一個實施例中，用於皮下注射之醫藥組合物包含約700 mg至約800 mg劑量之抗PD-L1抗體或其抗原結合片段。於一個實施例中，用於皮下注射之醫藥組合物包含約760 mg至約790 mg劑量之抗PD-L1抗體或其抗原結合片段。於一個實施例中，用於皮下注射之醫藥組合物包含790 mg劑量之抗PD-L1抗體或其抗原結合片段。

【0274】 本發明亦關於用於皮下注射之醫藥組合物，其包含約300

mg至約500 mg抗PD-L1抗體或其抗原結合片段，及約700單位至約50000單位人類透明質酸酶之劑量。本發明亦關於用於皮下注射之醫藥組合物，其包含約300 mg至約500 mg抗PD-L1抗體或其抗原結合片段，及約3645單位至約6075單位人類透明質酸酶之劑量。於一個實施例中，用於皮下注射之醫藥組合物包含約350 mg至約400 mg抗PD-L1抗體或其抗原結合片段，及約700單位至約50000單位人類透明質酸酶之劑量。於一個實施例中，用於皮下注射之醫藥組合物包含約350 mg至約400 mg抗PD-L1抗體或其抗原結合片段，及約4252單位至4860單位人類透明質酸酶之劑量。於一個實施例中，用於皮下注射之醫藥組合物包含395 mg抗PD-L1抗體或其抗原結合片段，及4800單位人類透明質酸酶之劑量。於一個實施例中，用於皮下注射之醫藥組合物包含395 mg劑量之派立珠單抗，及約33 µg SEQ ID NO: 18之人類透明質酸酶。於另一實施例中，用於皮下注射之醫藥組合物包含790 mg劑量之派立珠單抗，及約66 µg SEQ ID NO: 18之人類透明質酸酶。於一個實施例中，用於皮下注射之醫藥組合物包含395 mg劑量之抗PD-1抗體，及約33 µg SEQ ID NO: 18之人類透明質酸酶。於另一實施例中，用於皮下注射之醫藥組合物包含790 mg劑量之抗PD-1抗體，及約66 µg SEQ ID NO: 18之人類透明質酸酶。於上述實施例之一個實施例中，該抗PD-1抗體為單株抗體，其包含由如SEQ ID NO: 11中闡述之胺基酸序列組成之重鏈及由如SEQ ID NO: 5中闡述之胺基酸序列組成之輕鏈。

【0275】 於本文中所述之方法、用途及組合物之任一者中，將約700單位至約50000單位人類透明質酸酶與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段之劑量共同調配。於一個實施例中，將約3000單位至約15000單位人類

透明質酸酶與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段之劑量共同調配。於一個實施例中，將約3000單位至約7000單位人類透明質酸酶與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段之劑量共同調配。於一個實施例中，將約7000單位至約14000單位人類透明質酸酶與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段之劑量共同調配。於一個實施例中，將約10000單位至約30000單位人類透明質酸酶與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段之劑量共同調配。於一個實施例中，將約8000單位至約10000單位人類透明質酸酶與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段之劑量共同調配。於一個實施例中，將約4000單位至約5000單位人類透明質酸酶與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段之劑量共同調配。於一個實施例中，將約9600單位人類透明質酸酶與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段之劑量共同調配。於一個實施例中，將約4800單位人類透明質酸酶與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段之劑量共同調配。

【0276】於一個實施例中，將人類透明質酸酶與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係以約12.15單位: 1 mg之比率共同調配。於一個實施例中，將人類透明質酸酶與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係以約12單位: 1 mg之比率共同調配或共同投與。於一個實施例中，將人類透明質酸酶與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係以約10至14單位: 1 mg之比率共同調配或共同投與。於一個實施例中，將人類透明質酸酶與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係以約8至18單位: 1 mg之比率共同調配或共同投與。於一個實施例中，將人類透明質酸酶與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係以約6至25單位: 1 mg之比率共同調配或共同投與。於一個實施例中，將人類透明質酸酶與抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係以約3至36單位: 1 mg之比率共同調配或共同投與。

【0277】 於上述實施例中，該醫藥組合物可含於小瓶、身上裝置或一或多個預填充注射器中。本文中所述醫藥組合物中之任一者可用於第IV節中所述之方法或用途中。

【0278】 本發明亦關於用於治療患有癌症之患者之套組，該套組包含：(a)用於皮下注射之組合物，其包含約600 mg至約1000 mg或約300 mg至約500 mg (或第IV或V節中所述之劑量或組合物)劑量之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，及視情況人類透明質酸酶(以第III、IV或V節中所述之量中之任一者)，或在此節下之上述實施例之醫藥組合物中之任一者及(b)於用於治療本文中所述癌症之方法或用途之任一者中使用(a)之組合物或醫藥組合物的說明書。

【0279】 本發明之套組可提供抗PD-1抗體或其抗原結合片段及視情況人類透明質酸酶於容器中及包含包裝插入物。該容器含有至少約600 mg至約1000 mg，或約300 mg至約500 mg包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段及視情況約700單位至約50000單位人類透明質酸酶之組合物之劑量，及包含使用組合物治療患有癌症之患者之說明書的包裝插入物或標籤。該容器可包含任何形狀及/或材料(例如，塑膠或玻璃)。例如，該容器可為小瓶、注射器或瓶。該套組可進一步包含可用於投與藥劑之其他材料，諸如身上裝置、針及注射器。於套組之特定實施例中，說明書說明藥劑意欲用於治療患者，如以上本發明之第IV節命名之方法及用途之實施例E1至E33中任一項中所述。

【0280】 於一個實施例中，該組合物包含130 mg/ml抗PD-1抗體或其抗原結合片段。於其他實施例中，該組合物包含165 mg/ml抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

【0281】 於另外實施例中，該組合物進一步包含L-甲硫胺酸。於特定實施例中，L-甲硫胺酸係以約10 mM之濃度存在。

【0282】 於另外實施例中，該組合物進一步包含約pH 5.0至pH 6.0之組胺酸緩衝液。於特定實施例中，組胺酸係以約10 mM之濃度存在。

【0283】 於另外實施例中，該組合物進一步包含蔗糖。於特定實施例中，蔗糖係以約70 mg/mL之濃度存在。於特定實施例中，蔗糖係以7% (w/v)之濃度存在。

【0284】 於另外實施例中，該組合物進一步包含聚山梨醇酯80。於特定實施例中，聚山梨醇酯80係以約0.2 mg/mL之濃度存在。於特定實施例中，聚山梨醇酯80係以0.02% (w/v)之濃度存在。

【0285】 於特定實施例中，該組合物包含10 mM L-甲硫胺酸、10 mM組胺酸(pH 5.5)、7%蔗糖、0.02%聚山梨醇酯80及130 mg/mL之抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

【0286】 於特定實施例中，該組合物包含10 mM L-甲硫胺酸、10 mM組胺酸(pH 5.5)、7%蔗糖、0.02%聚山梨醇酯80及165 mg/mL之抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

【0287】 於另外實施例中，該組合物進一步包含2000 U/ml PH20變異體2。於另外實施例中，該組合物進一步包含2000 U/ml rHuPH20。

【0288】 於一個實施例中，該組合物含於小瓶中。於另一實施例中，該組合物含於一或多個預填充注射器中。於一個實施例中，該組合物含於兩個預填充注射器中。

【0289】 於本發明之套組或組合物之任一者中，該抗PD-1抗體或抗原結合片段可為本發明之實施方式之第II節「可用於本發明之PD-1抗體及

抗原結合片段」中所述之抗體或抗原結合片段中的任一者。於一個實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段為派立珠單抗。於另一實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段為派立珠單抗變異體。

【0290】 於本發明之套組或組合物之任一者中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段可與第III節中所述之人類透明質酸酶共同調配。

【0291】 本發明之此等及其他態樣(包含以下所列之示例性特定實施例)將自其中含有之教示顯然。

一般方法

【0292】 分子生物學之標準方法述於Sambrook、Fritsch及Maniatis (1982及1989年第2版，2001年第3版) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY；Sambrook及Russell (2001) *Molecular Cloning*，第3版，Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY；Wu (1993) *Recombinant DNA*，第217卷，Academic Press, San Diego, CA)中。標準方法亦於Ausbel等人(2001) *Current Protocols in Molecular Biology*，第1至4卷，John Wiley and Sons, Inc. New York, NY中出現，其描述細菌細胞中之選殖及DNA誘變(第1卷)，哺乳動物及酵母中之選殖(第2卷)，糖結合物及蛋白質表現(第3卷)生物資訊(第4卷)。

【0293】 本文中提及之所有出版物出於描述及揭示可結合本發明使用之方法學及材料之目的以引用的方式併入。

【0294】 本文中已參考附圖描述本發明之不同實施例，應瞭解，本發明不限於彼等精確實施例，及其中各種變化及修改可由熟習此項技術者在不背離如隨附申請專利範圍中所定義之本發明之範圍或精神下實現。

實例1

群體PK模型開發

【0295】 目前批准派立珠單抗以呈IV輸注投與之200 mg或2 mg/kg Q3W或400 mg Q6W之劑量用於多種癌症適應症。具有透明質酸酶之替代皮下(「SC」)調配物將對患者及開處方者提供方便及靈活性。進行經設計以評估派立珠單抗與透明質酸酶PH20變異體2組合之SC調配物(「SC派立珠單抗-HLN」或「派立珠單抗-HLN SC」)在派立珠單抗之兩種不同溶液強度(濃度165 mg/ml (臂1)及130 mg/ml (臂2))下之生物可利用率的I期臨床研究。於此研究中使用皮下劑量(650 mg歷時6週給藥間隔(週期)，以兩種不同濃度/體積(如表6中所示)之派立珠單抗提供，與派立珠單抗之IV劑量比較(400 mg歷時6週給藥間隔))估計派立珠單抗之兩種不同皮下溶液強度(於兩個獨立研究臂中)之生物利用率。

表6.派立珠單抗-HLN SC調配物	
130 mg/mL派立珠單抗	165 mg/ml派立珠單抗
2000 U/ml PH20變異體2	2000 U/ml PH20變異體2
7% w/v蔗糖	7% w/v蔗糖
0.02% w/v聚山梨醇酯80	0.02% w/v聚山梨醇酯80
10 mM組胺酸緩衝液	10 mM 組胺酸緩衝液
10 mM L-甲硫胺酸	10 mM L-甲硫胺酸

【0296】 於如下交叉設計中向於各研究臂中患有晚期黑色素瘤或非小細胞肺癌(NSCLC)或腎細胞癌(RCC)之患者各投與SC及IV派立珠單抗二者：第1週期：SC 650 mg；第2週期：IV 400 mg；第3週期：SC 650 mg；第4至18週期：IV 400 mg。

【0297】 有資格患者為≥18歲，具有不順從局部療法之不可切除III

或IV期黑色素瘤，按照RECIST v1.1可量測疾病，美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group)性能狀態為0或1，或針對晚期疾病尚未接受先前療法(除了針對*BRAF*^{V600}突變疾病*BRAF*/*MEK*抑制劑及自隨機分組接受≥4週之先前輔助或新輔助療法)；為不具有*EGFR*、*ALK*或*ROS1*基因組腫瘤異常之轉移性(IV期[根據目前AJCC標準，M1a、M1b或M1c])非鱗狀NSCLC，或轉移性(IV期[根據目前AJCC標準，M1a、M1b或M1c])鱗狀NSCLC之NSCLC之組織學或細胞學證實的診斷；具有透明細胞組分之RCC之組織學或細胞學證實之診斷，該RCC具有或不具有肉瘤樣特徵、不可切除、局部晚期/轉移性(即，根據AJCC，IV期RCC)；及針對晚期ccRCC尚未接受先前全身療法。

【0298】 針對患有NSCLC或RCC之參與者，利用派立珠單抗-HLN SC及派立珠單抗IV治療包含與護理標準療法組合，如下：

NSCLC：利用培美曲塞及鉑(卡鉑或順鉑)化療用於患有不具有*EGFR*或*ALK*基因組腫瘤異常之轉移性非鱗狀NSCLC之患者的1L治療；或利用卡鉑及紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇用於患有轉移性鱗狀NSCLC之患者之1L治療。

RCC：利用阿西替尼(axitinib)用於患有晚期RCC之患者之1L治療。

表7 研究干預

臂	干預名稱	單位劑量強度	劑量水平	投與途徑	方案/治療期/
臂1	派立珠單抗-HLN SC 165 mg/mL	231 mg可遞送劑量/1.4 mL小瓶	650 mg	SC	3.94 mL SC Q6W第1週期及第3週期之第1天
臂2	派立珠單抗-HLN SC 130 mg/mL	182 mg可遞送劑量/1.4 mL小瓶	650 mg	SC	5 mL SC Q6W第1週期及第3週期之第1天

臂	干預名稱	單位劑量強度	劑量水平	投與途徑	方案/治療期/
臂1及臂2	派立珠單抗	100 mg/小瓶	400 mg	IV輸註	400 mg IV Q6W自第2週期及第4至18週期
臂1及臂2	培美曲塞	100 mg小瓶 500 mg小瓶	500 mg/m ²	IV輸註	500 mg/m ² IV Q3W
臂1及臂2	卡鉑	1 mL，10 mg	AUC 5 mg/mL/min 非鱗狀 AUC 6 mg/mL/min 鱗狀	IV輸註	各21天週期之第1天持續4個週期
臂1及臂2	紫杉醇	1 mL，6 mg	200 mg/m ²	IV輸註	各21天週期之第1天持續4個週期
臂1及臂2	白蛋白結合型紫杉醇	100 mg之紫杉醇含於單次使用小瓶中用於復水	100 mg/m ²	IV輸註	各21天週期之第1、8、15天持續4個週期
臂1及臂2B	阿西替尼	5 mg錠劑	5 mg	經口	BID連續
臂1及臂2	順鉑	50 mg小瓶	75 mg/m ²	IV輸註	各21天週期之第1天持續4個週期

【0299】 來自1期臨床試驗之透過第1週期(即，第0至6週)及第2週期(即，第7至12週)收集之來自81個個體的血清濃度資料係用於表徵以與透明質酸酶之共調配物提供之SC派立珠單抗之PK，連同使用群體PK分析之廣泛歷史派立珠單抗IV PK資料。將非線性混合效應建模利用來自先前建立之派立珠單抗參考PK模型之前資料應用於1期資料。參考派立珠單抗PK模型係基於自患有各種癌症之2993名患者收集之派立珠單抗PK資料，該等患者於I期或III期臨床研究中接受1至10 mg/kg Q2W、2至10 mg/kg Q3W或200 mg Q3W之派立珠單抗劑量。自1期資料針對SC投與評估派立珠單抗吸收階段PK參數，及亦評價兩種溶液強度之間之任何差異。分佈及消除參數(清除率(CL)、中心分佈體積(Vc)、室間清除率(Q)及外周分佈體積(Vp))係自參考IV模型固定，因為此等階段針對IV及SC投與相同。考慮到該研究中之SC投與之小樣品尺寸及短持續時間，即，兩個治療週

第 87 頁(發明說明書)

期，描述時間依賴性之參數及患者基線特徵對派立珠單抗PK之效應亦自先前建立之參考IV PK模型固定。

【0300】 所開發之新群體PK模型能同時描述於IV或SC (伴透明質酸酶)投與後之派立珠單抗PK。表8中顯示組合之SC及IV群體PK模型之最終參數評估。SC投與之吸收階段藉由一階吸收速率(ka)及生物可利用率(F)參數表徵。分佈及消除階段藉由具有時間依賴性清除率及固定體重效應之兩室模型，如參考派立珠單抗PK模型中歷史建立來描述。SC溶液之強度之協變效應之納入非統計上顯著，這指示在兩種派立珠單抗-HLN SC溶液強度(即，臂1 165 mg/mL及臂2 130 mg/ml)之間之生物可利用率及吸收速率無有意義差異。擬合優度評價證實作為藥物濃度或時間函數之結構偏差不存在。分析顯示當SC投與時，派立珠單抗-HLN具有57% (範圍：38%至75%)之估計之生物可利用率。估計達成具有透明質酸酶之皮下調配物之最大派立珠單抗血清濃度的中值時間為4天(範圍2至35天)。此外，於1期研究中於1/83 (< 2%)個體中觀測到抗藥物抗體(ADA)。

表8			
參數	值	% RSE	% CV
使用1期研究資料之估計之參數			
Ka (/天) [吸收速率]	0.279	5.81	42.4
F [生物可利用率]	0.572	3.04	20.9
殘差，SC	0.274	2.47	
殘差，IV	0.211	6.02	
來自參考IV模型之固定參數			
CL (L/天)	0.281	-	30.6
Vc (L)	3.53	-	19.1
Q (L/天)	0.889	-	30.6
Vp (L)	2.75	-	19.1
時間對CL之最大效應	-0.218	-	79.5
TI ₅₀ (天)	65.5	-	

希爾	2.99	-	
CL及Q之 α (異速比例因子)	0.534	-	
Vc及Vp之 α (異速比例因子)	0.514	-	
白蛋白對CL之效應	-0.849	-	
eGFR對CL之效應	0.123	-	
性別對CL之效應	-0.162	-	
基線ECOG對CL之效應	-0.0697	-	
基線腫瘤大小對CL之效應	0.0933	-	
膽紅素對CL之效應	-0.0488	-	
白蛋白對Vc之效應	-0.233	-	
性別對Vc之效應	-0.131	-	
腫瘤類型(NSCLC相對於其他)對Vc之效應	-0.059	-	
CV，個體間參數分佈之變化係數；eGFR，估計之腎小球濾過率；NSCLC，非小細胞肺癌；RSE，相對標準誤差；TI ₅₀ ，達成對清除率至最大效應之50%之時間。呈現之群體平均參數估計表示具有平均基線特徵之典型患者。			

【0301】 1期研究之現有結果顯示，不存在SC派立珠單抗-HLN之新穎全身安全性信號。所有注射位點反應係不嚴重，大多數溫和(1級)及經有效管理。在SC派立珠單抗-HLN及派立珠單抗IV週期二者期間之總體安全性譜與派立珠單抗單藥療法及於患有NSCLC及RCC之參與者中投與之護理標準治療之已知安全性譜一致。

【0302】 派立珠單抗-HLN之兩種測試之SC溶液強度(130 mg/ml及165 mg/ml)具有相似吸收PK。派立珠單抗-HLN之SC投與係良好耐受，不具有顯著 ADA。基於使用來自此研究之估計之生物可利用率及個體間可變性之基於PK模型之模擬的分析，據信760至790 mg Q6W之派立珠單抗-HLN之皮下劑量應導致與派立珠單抗IV之400 mg Q6W之批准之劑量相似暴露。

實例2

【0303】 與透明質酸酶共同調配之SC派立珠單抗跨多種腫瘤類型基於使用利用400 mg Q6W IV作為參考方案建模及模擬之評價的每週六次

(Q6W)給藥時程表。

【0304】 目前批准用於多種癌症適應症之派立珠單抗(抗PD-1檢查點抑制劑)已證實當藉由靜脈內輸注(IV)以200 mg Q3W、2 mg/kg Q3W或400 mg Q6W之劑量時的安全性及功效。針對功效及安全性二者之派立珠單抗藥物動力學(PK)及暴露(濃度)-反應(E-R)關係之穩健表徵允許使用基於模型之方法以支援派立珠單抗之替代投與途徑。先前，於294名晚期黑色素瘤患者中之KN-252功效資料顯示，在派立珠單抗之200 mg Q3W IV劑量下歷經3.5至32.5 µg/ml之C_{trough}範圍的平坦暴露-反應關係。於89名晚期黑色素瘤患者中之KN-555 PK資料顯示，觀測到之400 mg Q6W IV之C_{trough}正好於先前建立之平坦暴露-反應關係之範圍內。因此，400 mg Q6W IV之C_{trough}足以最大化派立珠單抗功效[圖1]。

【0305】 KEYNOTE-555 (NCT03665597)為於患有晚期黑色素瘤之患者中研究派立珠單抗之開放標籤、多群組、1期臨床試驗。群組B研究以每6週400 mg之劑量之靜脈內派立珠單抗的藥物動力學、功效及安全性。篩選101名患者及接受治療。觀測到一線派立珠單抗之預期範圍內之臨床上有意義客觀反應率及持久無進展生存期。客觀反應率為50.5% (95% CI，40.4-60.6)；19名患者(18.8%)具有完全反應及32 (31.7%)具有部分反應。未達到中值反應持續時間(NR；範圍，2.4+ 至21.0+個月)。中值無進展生存期為13.8個月(95% CI，4.1-NR)。觀測到之藥物動力學暴露與派立珠單抗400 mg Q6W IV之模型預測一致且係於其他批准及測試之方案(2 mg/kg或200 mg Q3W IV及10 mg/kg Q2W IV)之暴露內(參見圖2)。群組B之安全性與派立珠單抗於黑色素瘤中利用200 mg Q3W IV方案之已知譜可比較。3至5級治療相關不良事件於13名患者(12.9%)中發生。三名

患者(3.0%)由於治療相關不良事件停藥。

【0306】 2期KEYNOTE-B68試驗研究每6週IV投與400 mg之派立珠單抗於復發/難治性(R/R)典型霍奇金氏淋巴瘤(cHL)或原發性縱膈B-細胞淋巴瘤(PMBCL)中之功效及安全性。在資料截止時，招募66名pt (60名R/R cHL，6名R/R PMBCL)。中值隨訪(範圍)針對具有R/R cHL之pt為8.9個月(1至15.9)及針對具有R/R PMBCL之pt為10.6個月(5.1至15.4)。ORR針對具有R/R cHL之pt為65% (95% CI，51.6至76.9 [33.3% CR；31.7% PR])，及針對具有R/R PMBCL之pt為50% (95% CI，11.8至88.2 [33.3% CR; 16.7% PR])。藥物相關不良事件(AE)於具有R/R cHL之24名pt (40%)及具有R/R PMBCL之2名pt (33.3%)中發生。≥3級藥物相關AE於具有R/R cHL之3名pt (5%)及具有R/R PMBCL之1名pt (16.7%)中發生。免疫介導之AE於具有R/R cHL之13名pt (21.7%)及具有R/R PMBCL之1名pt (16.7%)中發生。≥3級免疫介導之AE於具有R/R cHL之2名pt (3.3%)中發生。在約9個月之隨訪情況下，派立珠單抗400 mg Q6W IV證實於具有R/R cHL及R/R PMBCL之pt中之穩健抗腫瘤活性，不具有新的安全性擔憂。觀測到之ORR與派立珠單抗200 mg Q3W IV於R/R cHL及R/R PMBCL中相似。

【0307】 進行基於PK模型之模擬以選擇SC劑量，靶向SC PK暴露譜與經批准之400 mg Q6W IV劑量之暴露譜之一致性及基於利用派立珠單抗IV之臨床經驗之總體暴露譜。該等模擬在評價派立珠單抗-HLN SC之1期研究之匯集之資料集(總N=3105個個體)及包含來自先前IV派立珠單抗之1期及III期試驗之患有黑色素瘤或非小細胞肺癌(NSCLC)之2993個個體的參考派立珠單抗IV PK資料集上進行。

【0308】 使用組合之SC及IV PK模型(述於表8中)，針對自第1週期至第3週期(18週，達到穩態)範圍自600 mg至1200 mg Q6W派立珠單抗-HLN SC及400 mg Q6W派立珠單抗IV之劑量來模擬派立珠單抗血清濃度，該模型包含群體平均PK參數之估計以及各參數之個體間可變性及殘差。針對資料集中之各個體，在第1週期(第一劑量)及第3週期(表示穩態)二者時測定在給藥間隔結束時之模擬之低谷濃度(C_{trough})及曲線下面積(AUC)暴露。 C_{trough} 及AUC_{0至6週}指示PK暴露量度及視作派立珠單抗功效之驅動因素。第1週期表示於投與第一劑量後達成之PK暴露。第3週期表示在穩態時達成之PK暴露，該穩態時之暴露為然後將在整個治療持續時間維持之暴露。針對派立珠單抗之各SC劑量及400 mg IV劑量計算 C_{trough} 及AUC_{0至6週}之幾何平均值(GM)。然後，針對第1及3週期計算此等PK暴露量度二者之SC相對於IV派立珠單抗之幾何平均比率(GMR) (作為各調配組之GM之比率)。

【0309】 基於PK模型之模擬指示，範圍自600至1000 mg Q6W之派立珠單抗-HLN SC (具有透明質酸酶PH20變異體2)劑量導致與經由IV輸注投與之派立珠單抗之400 mg Q6W之批准之劑量可比較的暴露，及鑑於具有建立之安全性之10 mg/kg Q2W IV之最高臨床評價之劑量係安全。原則上，相似PK暴露導致派立珠單抗之相似功效及安全性，考慮到已針對派立珠單抗完善確認針對功效及安全性二者之暴露-反應關係。因此，預期此範圍之SC劑量具有與400 mg Q6W IV可比較的功效及安全性。

【0310】 針對暴露(AUC或 C_{trough})下端，使用圍繞GMR > 0.8之90% CI之普遍接受之下界邊際建立非劣性係適當。此將確定與透明質酸酶共同調配之經皮下投與之派立珠單抗之劑量的功效不會較藉由IV投與途徑投與

之派立珠單抗(「IV派立珠單抗」)之劑量(400 mg Q6W)之功效更差。

【0311】 所開發之模擬顯示，600 mg Q6W或更高之SC派立珠單抗-HLN劑量均具有大於1之平均SC:IV C_{trough}比率及600 mg Q6W或更高之SC派立珠單抗-HLN劑量均具有大於0.8之平均SC:IV AUC比率。參見表9A及9B。表9A至B顯示第1週期之C_{trough}及穩態時之C_{trough} (C_{troughSS})跨不同評價之Q6W SC劑量相對於400 mg Q6W IV派立珠單抗的SC (皮下):IV (靜脈內)幾何平均值(GM)比率(GMR)。表9C至D顯示第1週期(AUC.C1)及穩態時(AUC.ss)之AUC_{0至6週}之SC:IV GMR。

表9A：第1週期C_{trough}之藉由試驗之GM及GMR

方案	幾何平均值	方案IV	幾何平均值IV	GMR
600 mg SC Q6W	10.5	400 mg IV Q6W	10.5	1.00
620 mg SC Q6W	10.9	400 mg IV Q6W	10.5	1.04
640 mg SC Q6W	11.3	400 mg IV Q6W	10.5	1.08
650 mg SC Q6W	11.4	400 mg IV Q6W	10.5	1.09
660 mg SC Q6W	11.6	400 mg IV Q6W	10.5	1.10
680 mg SC Q6W	12.0	400 mg IV Q6W	10.5	1.14
700 mg SC Q6W	12.3	400 mg IV Q6W	10.5	1.17
720 mg SC Q6W	12.7	400 mg IV Q6W	10.5	1.21
740 mg SC Q6W	13.0	400 mg IV Q6W	10.5	1.24
760 mg SC Q6W	13.4	400 mg IV Q6W	10.5	1.28
790 mg SC Q6W	13.9	400 mg IV Q6W	10.5	1.32
800 mg SC Q6W	14.1	400 mg IV Q6W	10.5	1.34
900 mg SC Q6W	15.8	400 mg IV Q6W	10.5	1.50
1000 mg SC Q6W	17.6	400 mg IV Q6W	10.5	1.68
1100 mg SC Q6W	19.3	400 mg IV Q6W	10.5	1.84
1200 mg SC Q6W	21.1	400 mg IV Q6W	10.5	2.01

表9B： C_{trough}SS之藉由試驗之GM及GMR

方案	幾何平均值	方案 IV	幾何平均值.IV	GMR
600 mg SC Q 6W	17.4	400 mg IV Q6W	17.7	0.983
620 mg SC Q 6W	18.0	400 mg IV Q6W	17.7	1.020
640 mg SC Q 6W	18.6	400 mg IV Q6W	17.7	1.050
650 mg SC Q 6W	18.9	400 mg IV Q6W	17.7	1.070
660 mg SC Q 6W	19.2	400 mg IV Q6W	17.7	1.080
680 mg SC Q 6W	19.7	400 mg IV Q6W	17.7	1.110
700 mg SC Q 6W	20.3	400 mg IV Q6W	17.7	1.150
720 mg SC Q 6W	20.9	400 mg IV Q6W	17.7	1.180
740 mg SC Q 6W	21.5	400 mg IV Q6W	17.7	1.210
760 mg SC Q 6W	22.1	400 mg IV Q6W	17.7	1.250
790 mg SC Q 6W	22.9	400 mg IV Q6W	17.7	1.290
800 mg SC Q 6W	23.2	400 mg IV Q6W	17.7	1.310
900 mg SC Q 6W	26.1	400 mg IV Q6W	17.7	1.470
1000 mg SC Q 6W	29.0	400 mg IV Q6W	17.7	1.640
1100 mg SC Q 6W	31.9	400 mg IV Q6W	17.7	1.800
1200 mg SC Q 6W	34.8	400 mg IV Q6W	17.7	1.970

表9C： 第1週期AUC之藉由試驗之GM及GMR

方案	幾何平均值	方案.IV	幾何平均值.IV	GMR
600 mg SC Q6W	1060	400 mg IV Q6W	1310	0.809
620 mg SC Q6W	1100	400 mg IV Q6W	1310	0.840
640 mg SC Q6W	1130	400 mg IV Q6W	1310	0.863
650 mg SC Q6W	1150	400 mg IV Q6W	1310	0.878
660 mg SC Q6W	1170	400 mg IV Q6W	1310	0.893
680 mg SC Q6W	1200	400 mg IV Q6W	1310	0.916
700 mg SC Q6W	1240	400 mg IV Q6W	1310	0.947
720 mg SC Q6W	1270	400 mg IV Q6W	1310	0.969
740 mg SC Q6W	1310	400 mg IV Q6W	1310	1.000
760 mg SC Q6W	1340	400 mg IV Q6W	1310	1.020
790 mg SC Q6W	1400	400 mg IV Q6W	1310	1.070
800 mg SC Q6W	1410	400 mg IV Q6W	1310	1.080
900 mg SC Q6W	1590	400 mg IV Q6W	1310	1.210
1000 mg SC Q6W	1770	400 mg IV Q6W	1310	1.350
1100 mg SC Q6W	1940	400 mg IV Q6W	1310	1.480
1200 mg SC Q6W	2120	400 mg IV Q6W	1310	1.620

表9D： AUC_{ss}之藉由試驗之GM及GMR

方案	幾何平均值	方案 IV	幾何平均值 IV	GMR
600 mg SC Q6W	1550	400 mg IV Q6W	1840	0.842
620 mg SC Q6W	1600	400 mg IV Q6W	1840	0.870
640 mg SC Q6W	1650	400 mg IV Q6W	1840	0.897
650 mg SC Q6W	1680	400 mg IV Q6W	1840	0.913
660 mg SC Q6W	1710	400 mg IV Q6W	1840	0.929
680 mg SC Q6W	1760	400 mg IV Q6W	1840	0.957
700 mg SC Q6W	1810	400 mg IV Q6W	1840	0.984
720 mg SC Q6W	1860	400 mg IV Q6W	1840	1.010
740 mg SC Q6W	1910	400 mg IV Q6W	1840	1.040
760 mg SC Q6W	1970	400 mg IV Q6W	1840	1.070
790 mg SC Q6W	2040	400 mg IV Q6W	1840	1.110
800 mg SC Q6W	2070	400 mg IV Q6W	1840	1.120
900 mg SC Q6W	2330	400 mg IV Q6W	1840	1.270
1000 mg SC Q6W	2590	400 mg IV Q6W	1840	1.410
1100 mg SC Q6W	2840	400 mg IV Q6W	1840	1.540
1200 mg SC Q6W	3100	400 mg IV Q6W	1840	1.680

範圍自760至790 mg Q6W之SC派立珠單抗-HLN劑量具有與經由IV輸注投與之派立珠單抗之400 mg Q6W之批准之劑量相似PK暴露。基於所進行之分析，預期760至790 mg Q6W之劑量之SC派立珠單抗-HLN之功效與400 mg Q6W IV派立珠單抗之功效基於下列為相似：

整個治療持續時間預期以760至790 mg Q6W SC劑量之C_{trough}高於400 mg Q6W IV約25至30%。此外，C_{trough}之分佈在第1週期及穩態二者下在SC與IV之間大部分重疊。參見圖3A及3B。整個治療持續時間預期以760至790 mg Q6W SC劑量之AUC_{0至6週}暴露高於400 mg Q6W IV約2至10%。此外，AUC_{0至6週}之分佈在第1週期及穩態二者下在SC與IV之間大部分重疊。參見圖4A及圖4B。

【0312】 於比較SC派立珠單抗與IV派立珠單抗之情況下，重要的是

應注意在SC與IV投與之間於PK譜中固有存在之關鍵差異。通常，針對可比較劑量(針對生物可利用率調整)，利用SC投與之濃度歷時約4天逐漸累積，及於SC投與派立珠單抗後之峰值濃度(C_{max})較在IV輸注結束時達成之 C_{max} 低得多。具體而言，預期利用760至790 mg Q6W SC劑量之 C_{max} 較以400 mg Q6W IV達成之 C_{max} 減少更多(在第1週期時低約38至35%及在穩態時低約25至22%)。參見圖5。因此，利用派立珠單抗-HLN SC劑量範圍，整個治療相對於400 mg Q6W之批准之IV劑量不存在 C_{max} 預期的增加。此外，760至790 mg Q3W SC派立珠單抗-HLN之所有PK暴露當然將良好保持在10 mg/kg Q2W IV之5倍更高劑量/暴露以下，其為具有建立之安全性之最高臨床評價之劑量。因此，於SC投與760至790 mg Q6W SC派立珠單抗-HLN後之安全性譜不可能與針對識別之400 mg Q6W IV派立珠單抗劑量先前建立之安全性譜不同，及因此不進一步評價暴露上界之定量評估。

【0313】 具有透明質酸酶PH20變異體2之派立珠單抗SC之III期臨床試驗之選定劑量為790 mg Q6W。圖3A及圖3B概述群體模擬之結果，其包含派立珠單抗之790 mg Q6W SC及400 mg Q6W IV之劑量之 C_{trough} 之可變性。所開發之模擬顯示，790 mg Q6W SC劑量導致一般與400 mg Q6W IV劑量重疊之跨不同患者之 C_{trough} 的範圍。圖4A及圖4B概述群體模擬之結果，其包含派立珠單抗之790 mg Q6W SC及400 mg Q6W IV之劑量之 $AUC_{0至6週}$ 之可變性。該等模擬顯示，790 mg Q6W SC劑量導致一般與400 mg Q6W IV劑量重疊之跨不同患者之 $AUC_{0至6週}$ 的範圍。圖5概述群體模擬之結果，其包含派立珠單抗之790 mg Q6W SC及400 mg Q6W IV之劑量之 C_{max} 之可變性。該等模擬顯示790 mg Q6W SC劑量導致一般低於400 mg Q6W IV劑量之跨不同患者之 C_{max} 的範圍。圖3A及圖3B、圖4A及圖4B

各自描述 C_{trough} 及 $AUC_{0 \text{ 至 } 6 \text{ 週}}$ 在第1週期及穩態時之分佈(第5、第25、第50、第75及第95百分位)，及圖5描述使用基於PK模型之模擬在派立珠單抗之790 mg Q6W SC及400 mg Q6W IV之劑量下之 C_{max} 在穩態時的分佈(第5、第25、第50、第75及第95百分位)。

【0314】總之，如由表9A至表9D、圖3A、圖3B、圖4A、圖4B及圖5所支援之基於模型之模擬指示，經SC投與之派立珠單抗-HLN之790 mg Q6W之劑量應導致最佳PK暴露譜，其與派立珠單抗IV之400 mg Q6W之批准的劑量相似，因此維持功效，同時亦保留於臨床安全性邊際內。

實例3

評價於患有轉移性非小細胞肺癌之參與者之一線治療中伴隨化療投與之與透明質酸酶共同調配之皮下派立珠單抗(派立珠單抗-HLN)相對於靜脈內派立珠單抗之藥物動力學及安全性的3期隨機分組、開放標籤臨床研究

【0315】此為派立珠單抗-HLN及鉑雙重化療相對於派立珠單抗IV及鉑雙重化療於患有未經治療之轉移性NSCLC之參與者中之3期隨機分組、活性對照的、平行組、多站點、開放標籤研究。

【0316】於至多28天之篩選期後，參與者將以2:1比率隨機分成臂1或臂2。一個週期為6週。臂1為派立珠單抗-HLN Q6W與鉑雙重化療組合持續至多18個週期。臂2為派立珠單抗IV Q6W與鉑雙重化療組合持續至多18個週期。

【0317】鉑雙重化療係如下：針對非鱗狀NSCLC：培美曲塞Q3W與鉑化療(順鉑Q3W或卡鉑Q3W)之至多4次輸注，接著培美曲塞維持直至滿足停止研究干預之條件中之一者。針對鱗狀NSCLC：卡鉑Q3W與紫杉

烷(紫杉醇Q3W或白蛋白結合型紫杉醇[第1及2週期之第1、8、15、22、29及36天])之至多4次輸注。

【0318】 隨機分組將藉由ECOG性能狀態、組織學、PD-L1 TPS及區域分層。各參與者將接受研究干預直至滿足停止研究干預之條件中之一者。

【0319】 該研究之雙重主要目標為比較派立珠單抗-HLN相對於派立珠單抗IV在Q6W給藥方案下之第1週期AUC_{0至6週}及穩態(第3週期)C_{trough}。非劣性將利用0.8之非劣性邊際評價。腫瘤反應將按照對RECIST 1.1之調整進行評價。亦將進行安全性評估。

【0320】 指示派立珠單抗IV與鉑雙重化療組合為患有轉移性NSCLC之患者之一線治療。此研究將首要比較在Q6W給藥方案下均與化療組合之派立珠單抗-HLN (臂1)與派立珠單抗IV (臂2)之間於患有未經治療之轉移性NSCLC之參與者中的派立珠單抗暴露。亦將使用基於模型之暴露進行派立珠單抗-HLN與派立珠單抗200 mg IV Q3W之間之派立珠單抗C_{trough}的另外描述性比較。

研究目標及終點：

【0321】 於患有未經治療之轉移性NSCLC之參與者中：

表10

目標 主要	終點
- 目標：比較派立珠單抗-HLN與派立珠單抗IV之第1週期AUC - 預期結果：派立珠單抗-HLN就幾何平均值派立珠單抗第1週期AUC而言相對派立珠單抗IV非劣性	第1週期AUC_{0至6週}
目標：比較派立珠單抗-HLN與派立珠單抗IV 之穩態(第3週期) C_{trough}	穩態(第3週期) C_{trough} 主要分析將在C_{trough}之基於模型之值上進行

預期結果：派立珠單抗-HLN就幾何平均值派立珠單抗穩態(第3週期) C_{trough}相對派立珠單抗IV非劣性	
次要	
為了評價派立珠單抗-HLN相對於派立珠單抗IV Q6W之派立珠單抗暴露	- 第1週期：C_{max}及C_{trough} - 穩態(第3週期)：AUC_{0至6週}及C_{max}
為了評價派立珠單抗-HLN及派立珠單抗IV之循環抗派立珠單抗抗體之開發	抗派立珠單抗抗體
為了評價派立珠單抗-HLN相對於派立珠單抗IV Q3W之派立珠單抗C_{trough}	- 第1週期：基於模型之C_{trough} - 穩態：基於模型之C_{trough}
為了按照RECIST 1.1評價派立珠單抗-HLN及派立珠單抗IV之ORR，如藉由BICR所評估	客觀反應：CR或PR
為了按照RECIST 1.1評價派立珠單抗-HLN及派立珠單抗IV之PFS，如藉由BICR所評估	PFS：自隨機分組至第一次登記在案之疾病進展或由於任何原因之死亡之時間，無論哪個先發生
為了評價派立珠單抗-HLN及派立珠單抗IV之OS	OS：自隨機分組至由於任何原因之死亡之時間
為了按照RECIST 1.1評價派立珠單抗-HLN及派立珠單抗IV之DOR，如藉由BICR所評估	DOR：自第一次登記在案之CR或PR之證據直至疾病進展或由於任何原因之死亡之時間，無論哪個先發生
為了評價派立珠單抗-HLN及派立珠單抗IV之安全性及耐受性	- AE - 由於AE停止研究干預

表11：總體研究設計

干預組名稱	藥物	劑量強度	劑量頻率	投與途徑	治療期
臂1 (非鱗狀及鱗狀)	派立珠單抗-HLN	7790 mg	QQ6W	SC	18個週期
臂2 (非鱗狀及鱗狀)	派立珠單抗	4400 mg	QQ6W	IV	18個週期
臂1及臂2 (非鱗狀)	培美曲塞	5500 mg/m ²	QQ3W	IV	無限制
臂1及臂2 (非鱗狀)	順鉑	775 mg/m ²	QQ3W	IV	2個週期
臂1及臂2 (非鱗狀及鱗狀)	卡鉑	AAUC5-6 ^b	QQ3W	IV	2個週期
臂1及臂2 (鱗狀)	紫杉醇	2200 mg/m ²	QQ3W	IV	2個週期
臂1及臂2 (鱗狀)	白蛋白結合型紫杉醇	1100 mg/m ²	D第1及2週期之第1、8、15、22、29及36天	IV	2個週期

AUC=曲線下面積；IV=靜脈內；Q3W=每3週；Q6W=每6週；SC=皮下。^a 週期= 6週

^b 針對非鱗狀，AUC 5 mg/ml/min；針對鱗狀，AUC 6 mg/ml/min

藥物動力學終點之基本原理

【0322】 第1週期AUC_{0至6週}及穩態(第3週期) C_{trough}之雙重首要終點將用於比較派立珠單抗-HLN與派立珠單抗IV Q6W之間之派立珠單抗暴露。第1週期AUC_{0至6週}為最保守PK值以確保SC暴露相對於IV之非劣性。由於累積，在派立珠單抗之SC與IV投與之間之暴露的任何差異應於多次給藥後減少。因此，證實在第1週期之SC AUC暴露之非劣性亦將暗示在穩態時之非劣性。基於吾人分析，不預期於SC給藥後在穩態時之較高AUC暴露超過派立珠單抗之建立之臨床安全性邊際(即，在10 mg/kg Q2W IV下之暴露)。

【0323】 穩態(第3週期) C_{trough}為於第三劑量後在6週給藥間隔結束時之濃度，其針對派立珠單抗係穩態。因為mAb之藥理學活性透過與特定標靶之直接相互作用介導，所以目標飽和可用作最大藥理學及治療活性之替代。預期派立珠單抗在批准之IV劑量下之暴露在整個給藥間隔維持PD-1目標飽和及從而維持功效。因此，可認為400 mg Q6W之批准之IV劑量之C_{trough}為高於維持目標飽和及功效之臨限值。派立珠單抗穩態(第3週期) C_{trough}針對派立珠單抗-HLN之非劣性之證實將使能推斷將維持與派立珠單抗IV給藥相似之功效。

【0324】 次要PK終點將使能進一步表徵派立珠單抗暴露：針對與派立珠單抗IV Q6W之比較：第1週期：C_{max}，C_{trough}；穩態(第3週期)：AUC_{0至6週}及C_{max}。針對與派立珠單抗IV Q3W之比較：在第1週期及穩態時

之基於模型之 C_{trough} 。

【0325】 基於PK模型之模擬指示790 mg Q6W之派立珠單抗SC劑量導致與 400 mg Q6W之批准之派立珠單抗IV劑量相似暴露。預期在790 mg Q6W之劑量下SC派立珠單抗保留功效，基於下列：

- 預期整個治療持續時間在790 mg Q6W SC劑量下之 C_{trough} 高於400 mg Q6W IV約30%。此外， C_{trough} 之分佈在第1週期及穩態二者下在SC與IV之間重疊(參見圖3A及圖3B)。

- 預期整個治療持續時間在790 mg Q6W SC劑量下之 $AUC_{0\text{至}6\text{週}}$ 暴露高於400 mg Q6W IV約10%。此外， $AUC_{0\text{至}6\text{週}}$ 之分佈在第1週期及穩態二者下在SC與IV之間重疊(參見圖4A及圖4B)。

【0326】 預期在790 mg Q6W之劑量下SC派立珠單抗維持安全性，基於下列：

- 預期 C_{max} 低於在400 mg Q6W IV下達成之 C_{max} (在第1週期時低約35%及在穩態時低約22%) (圖5)。因此，不存在整個治療持續時間預期之 C_{max} 相對於400 mg Q3W IV之批准之劑量的增加。

- 預期在6週之給藥間隔及整個治療之持續時間之所有SC暴露(C_{max} 、 C_{avg} 、 C_{trough})保持在低於400 mg Q6W IV之 C_{max} 及初始濃度及良好低於針對臨床安全性建立之最高劑量及暴露(即，10 mg/kg Q2W)。

【0327】 總之，如上所討論，所開發之基於模型之模擬指示，經皮下投與之派立珠單抗-HLN之790 mg Q6W之劑量應導致最佳PK暴露譜，其與派立珠單抗IV之400 mg Q6W之批准之劑量之PK暴露譜相似，因此維持功效，同時亦保留於臨床安全性邊際內。

實例4

基於使用利用Q6W SC派立珠單抗-HLN作為參考方案建模及模擬之評價，SC派立珠單抗-HLN跨多種腫瘤類型之每週三次(Q3W)給藥時程表

【0328】 所開發之基於PK模型之模擬指示，790 mg Q6W之SC派立珠單抗與透明質酸酶PH20變異體2之給藥方案導致與經由IV輸注投與之派立珠單抗之400 mg Q6W之批准的劑量相似暴露。原則上，相似PK暴露導致派立珠單抗之相似功效及安全性，考慮到針對功效及安全性二者之暴露-反應關係已針對派立珠單抗良好建立。使用此暴露匹配方法，使用基於PK模型之模擬選擇SC派立珠單抗-HLN之Q3W劑量，利用Q6W SC派立珠單抗-HLN劑量作為參考。

【0329】 進行基於PK模型之模擬以選擇Q3W SC劑量，目標在於SC PK暴露譜與Q6W SC劑量之PK暴露譜的一致性及其基於利用派立珠單抗IV之臨床經驗之總體暴露譜。該等模擬在評價派立珠單抗-HLN SC之1期研究之匯集之資料集(總N=3105個個體)，及包含來自IV派立珠單抗之先前1期及III期試驗之患有黑色素瘤或非小細胞肺癌(NSCLC)之2993個個體的參考派立珠單抗IV PK資料集上進行。

【0330】 使用組合之SC及IV PK模型(述於表8中)，針對自第1週期至第6週期或第3週期(18週，達到穩態)範圍自380 mg至410 mg Q3W派立珠單抗-HLN SC之劑量及對應於Q3W劑量兩倍之Q6W SC劑量範圍來模擬派立珠單抗血清濃度，該模型包含群體平均PK參數之估計以及各參數之個體間可變性及殘差。針對資料集中之各個體，在第1週期(第一劑量)及穩態(針對Q3W第6週期或針對Q6W第3週期)二者時測定在給藥間隔結束時之模擬之低谷濃度(C_{trough})及曲線下面積(AUC)暴露。 C_{trough} 及AUC指示PK暴露量度及視作派立珠單抗功效之驅動因素。第1週期表示於投與第

一劑量後達成之PK暴露。在穩態時達成之PK暴露為然後將在整個治療持續時間維持之暴露。針對派立珠單抗之各SC劑量計算C_{trough}及AUC之幾何平均值(GM)。然後，針對第1治療週期及穩態計算此等PK暴露量度二者之SC相對於IV派立珠單抗之幾何平均比率(GMR) (作為各調配組之GM之比率)。

【0331】 所開發之模擬顯示，為對應Q6W SC派立珠單抗-HLN劑量之一半之Q3W SC派立珠單抗-HLN劑量自第1週期至穩態具有超過Q6W SC劑量之C_{trough} (平均SC-Q3W:SC-Q6W C_{trough}比率大於1)、在第1週期之可比較AUC暴露(平均SC-Q3W:SC-Q6W AUC比率大於0.8)及在穩態時之相同AUC暴露(平均SC-Q3W:SC-Q6W AUC比率為1)。參見表12A至表12D。表12A至表12B顯示第1週期之C_{trough}及穩態時之C_{trough} (C_{troughss})跨派立珠單抗-HLN之不同評價之Q3W及Q6W SC劑量的Q3W:Q6W幾何平均比率(GMR)。於表12A中，SC-Q3W方案之採樣期為3週，及SC-Q6W參考之採樣期為6週。於表12B中，SC-Q3W方案之採樣期為6週，及SC-Q6W參考之採樣期為6週。表12C至表12D顯示第1週期1 (AUC.C1)、第2週期及穩態(AUC.ss)之AUC_{0至6週}跨派立珠單抗-HLN之不同評價之Q3W及Q6W SC劑量的Q3W:Q6W GMR。於表12C至D中，SC-Q3W方案之採樣期為6週，及SC-Q6W參考之採樣期為6週。

表12A：第1週期3W之C_{trough}之藉由試驗的GM及GMR

方案	幾何平均值	方案REF	幾何平均值.REF	GMR
380 mg SC Q3W	15.3	760 mg SC Q6W	13.4	1.14
390 mg SC Q3W	15.8	780 mg SC Q6W	13.7	1.15
395 mg SC Q3W	16.0	790 mg SC Q6W	13.9	1.15
410 mg SC Q3W	16.6	820 mg SC Q6W	14.4	1.15

表12B：C_{trough} ss之藉由試驗之GM及GMR

方案	幾何平均值	方案.REF	幾何平均值.REF	GMR
380 mg SC Q3W	34.5	760 mg SC Q6W	22.1	1.56
390 mg SC Q3W	35.4	780 mg SC Q6W	22.6	1.57
395 mg SC Q3W	35.9	790 mg SC Q6W	22.9	1.57
410 mg SC Q3W	37.2	820 mg SC Q6W	23.8	1.56

表12C：AUC.6w ss之藉由試驗之GM及GMR

方案	幾何平均值	方案.REF	幾何平均值.REF	GMR
380 mg SC Q3W	1950	760 mg SC Q6W	1970	0.990
390 mg SC Q3W	2000	780 mg SC Q6W	2020	0.990
395 mg SC Q3W	2030	790 mg SC Q6W	2040	0.995
410 mg SC Q3W	2110	820 mg SC Q6W	2120	0.995

表12D：AUC.6w第1/2週期之藉由試驗之GM及GMR

方案	幾何平均值	方案.REF	幾何平均值.REF	週期	GMR
380 mg SC Q3W	1120	760 mg SC Q6W	1340	C1	0.836
380 mg SC Q3W	1680	760 mg SC Q6W	1730	C2	0.971
390 mg SC Q3W	1150	780 mg SC Q6W	1380	C1	0.833
390 mg SC Q3W	1730	780 mg SC Q6W	1780	C2	0.972
395 mg SC Q3W	1160	790 mg SC Q6W	1400	C1	0.829
395 mg SC Q3W	1750	790 mg SC Q6W	1800	C2	0.972
410 mg SC Q3W	1200	820 mg SC Q6W	1450	C1	0.828
410 mg SC Q3W	1820	820 mg SC Q6W	1870	C2	0.973

【0332】 具有透明質酸酶PH20變異體2之派立珠單抗SC之選定劑量為790 mg Q6W。具有透明質酸酶PH20變異體2之派立珠單抗SC在Q3W下之對應選定劑量為395 mg。基於吾人分析，預期保留SC派立珠單抗-HLN在395 mg Q3W之劑量下之功效，基於下列：

預期整個治療持續時間在395 mg Q3W SC劑量下之C_{trough}高於790 mg Q6W SC約15至60%。此外，C_{trough}之分佈在第1週期及穩態二者下在SC-Q3W與SC-Q6W之間大部分重疊。參見圖6A及圖6B。

預期整個治療持續時間在395 mg Q3W SC劑量下之 $AUC_{0\text{至}6\text{週}}$ 暴露與790 mg Q6W SC相似。此外， $AUC_{0\text{至}6\text{週}}$ 之分佈在第1週期及穩態二者下在SC-Q3W與SC-Q6W之間大部分重疊。參見圖7A及圖7B。

預期維持SC派立珠單抗-HLN在395 mg Q3W之劑量下之安全性，考慮到 $C_{\max}$ 將在整個治療自第1週期至穩態維持在低於790 mg Q6W劑量。

【0333】圖6A至圖6B概述群體模擬之結果，其包含派立珠單抗-HLN之395 mg Q3W SC及790 mg Q6W SC之劑量之 C_{trough} 的可變性。所開發之模擬顯示，395 mg Q3W SC劑量導致一般與790 mg Q6W SC劑量重疊之跨不同患者之 C_{trough} 之範圍。圖7A及圖7B概述群體模擬之結果，其包含派立珠單抗-HLN之395 mg Q3W SC及790 mg Q6W SC之劑量之 $AUC_{0\text{至}6\text{週}}$ 的可變性。該等模擬顯示395 mg Q3W SC劑量導致一般與790 mg Q6W SC劑量重疊之跨不同患者之 $AUC_{0\text{至}6\text{週}}$ 之範圍。圖6A及圖6B、圖7A及圖7B各自描述使用基於PK模型之模擬在派立珠單抗-HLN之395 mg Q3W及790 mg Q6W SC之劑量下之在第1週期及穩態時 C_{trough} 及 $AUC_{0\text{至}6\text{週}}$ 的分佈(第5、第25、第50、第75及第95百分位)。顯示於3105個個體中之模擬之PK暴露量度。

【0334】總之，如由表12A至表12D、圖6A、圖6B、圖7A及圖7B支援之基於模型之模擬指示，經SC投與之派立珠單抗-HLN之395 mg Q3W之劑量應導致最佳PK暴露譜，其與派立珠單抗-HLN SC之790 mg Q6W之PK暴露譜一致，因此維持功效，同時亦保留於臨床安全性邊際內。此外，基於吾人分析，亦預期300至500 mg Q3W SC派立珠單抗-HLN劑量係安全且有效，及與600至1000 mg Q6W SC派立珠單抗-HLN劑量之PK暴露可比較。

【0335】 將約50名患有不可切除晚期黑色素瘤之參與者分配至表7之I期臨床試驗之臂4 (165 mg/mL派立珠單抗-HLN SC，2.39 ml)。治療週期為利用派立珠單抗-HLN SC在395 mg派立珠單抗劑量下21天(Q3W)。監測第1週期及穩態(第6週期)之PK暴露量度，包括 C_{trough} 、 C_{max} 及AUC。於臂4中監測總生存期、安全性及抗派立珠單抗抗體。於派立珠單抗-HLN SC治療後之派立珠單抗低谷濃度(C_{trough})將藉由收集在第1及6週期之第1天在給藥前(0至3小時)；在第1及6週期之第2、4、6、10及15天之任何時間之患者PK樣品來量測。於派立珠單抗-HLN SC治療後之派立珠單抗最大血漿濃度(C_{max})將藉由收集在第1及6週期之第1天在給藥前(0至3小時)；在第1及6週期之第2、4、6、10及15天之任何時間之患者PK樣品來量測。於派立珠單抗-HLN SC治療後之派立珠單抗曲線下面積(AUC)將藉由收集在第1及6週期之第1天在給藥前(0至3小時)；在第1及6週期之第2、4、6、10及15天之任何時間之患者PK樣品來量測。

實例5

基於使用利用400 mg Q6W IV作為參考方案之PK建模及模擬之評價，SC派立珠單抗(不具有透明質酸酶)跨多種腫瘤類型之每週六次(Q6W)給藥時程表

【0336】 來自如上所述之SC派立珠單抗-HLN之1期研究之PK資料一般與來自不具有透明質酸酶之SC派立珠單抗(KEYNOTE-555群組A，表6中之相同調配物而不具有透明質酸酶)之1期研究之PK資料一致。比較兩個研究之結果示於表13中。因而，此等調配物之生物利用率大部分重疊之範圍且資料證實，透明質酸酶之添加不顯著影響派立珠單抗SC投與之PK。因而，預期自具有透明質酸酶或不具有透明質酸酶之SC派立珠單抗

之給定劑量之投與產生之PK暴露(C_{trough} 、AUC、 C_{max})的分佈相似。因此，藉由推斷，亦預期當應用於不具有透明質酸酶之SC派立珠單抗時，790 mg之選定Q6W劑量及針對具有透明質酸酶之SC派立珠單抗識別之600至1000 mg之劑量範圍係安全且有效。

表13：派立珠單抗-HLN及派立珠單抗之皮下調配物之藥物動力學資料

	派立珠單抗-HLN SC (N=81個體，針對PK分析)	派立珠單抗SC (N=31個體，針對PK分析)
生物可利用率	57% (範圍：38%至75%)	66% (範圍：33%至98%)
Tmax	4天 (範圍：2-35天)	5.5天(範圍：3-14天)
ADA	1/83	0/36

實例6

派立珠單抗跨腫瘤類型及組合療法之藥物動力學

【0337】 在派立珠單抗臨床開發之過程中，跨多種適應症及治療環境之廣泛歷史及新興資料指示，PK及免疫原性二者一般跨腫瘤類型及在單藥療法與組合治療之間一致。此外，派立珠單抗針對功效及安全性二者之暴露-反應關係已基於黑色素瘤及非小細胞肺癌(NSCLC)中之8種隨機劑量比較而完善確立且顯示於之自2 mg/kg Q3W至10 mg/kg Q2W IV之>5倍劑量/暴露範圍之臨床研究中平坦。基於來自跨研究之治療臂之資料之匯集的分析，一致平坦暴露-反應關係亦針對其他適應症(例如，頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)、典型霍奇金氏淋巴瘤(cHL)、UC (尿路上皮癌)、GC (胃癌)、PMBCL (原發性縱膈大B-細胞淋巴瘤)及MSI-H癌症)觀測到(圖8)。

PK跨腫瘤類型之一致性

【0338】 用作派立珠單抗標籤基礎之派立珠單抗之參考PK模型係基於表徵派立珠單抗PK之結論性分析，該PK基於2993名患有黑色素瘤或NSCLC之參與者自KEYNOTE-001、KEYNOTE-002、KEYNOTE-006、

KEYNOTE-010及KEYNOTE-024 (包含2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W及200 mg Q3W之劑量)之穩健資料集。腫瘤類型於參考分析中對PK不具有有意義影響。已針對PK參數跨其他批准之適應症(HNSCC、UC、GC、MSI-H癌症、cHL、PMBCL、HCC及子宮頸癌)之一致性另外評價模型。將來自具有此等癌症類型之參與者之資料添加至參考資料集(基於黑色素瘤及NSCLC)中，及重新評估參考模型之參數。此更新之PK分析(包含若干批准之腫瘤類型)產生與基於黑色素瘤及NSCLC之參考分析一致的模型參數評估。

【0339】此外，PK在個別腫瘤類型與參考PK模型(黑色素瘤及NSCLC)之間之一致性已藉由覆蓋針對模型之90%預測間隔觀測到之濃度來評價。此等分析揭示，觀測到之濃度於預測濃度之範圍內減少，不管基於重量之給藥或固定給藥；於血液學腫瘤(諸如cHL及PMBCL)中見到最小差異，認為其非臨床上有意義。此指示，PK模型能適當描述派立珠單抗跨腫瘤類型之PK，從而證實派立珠單抗於IV投與後跨適應症之PK之相似性。

PK在單藥療法與組合治療之間之一致性

【0340】化療劑通常於肝中代謝且通常對體內單株抗體之處置不有任何影響。如於文獻中充分描述，單株抗體主要藉由人類網狀內皮系統異化。一般而言，在派立珠單抗與小分子之間之PK相互作用非藥理學上期望，因為於派立珠單抗之處置中不涉及代謝或轉運蛋白路徑。

【0341】於投與派立珠單抗與化療(KEYNOTE-021、KEYNOTE-189：利用卡鉑/順鉑及培美曲塞；KEYNOTE-407：利用卡鉑及紫杉醇/白蛋白結合型紫杉醇；KEYNOTE-048：利用卡鉑/順鉑及5-FU；及

KEYNOTE-426：利用阿西替尼)之多種臨床研究中，如與利用派立珠單抗單藥療法相比，未見對派立珠單抗之總體暴露之影響。

對派立珠單抗-HLN投與之適用性

【0342】 於SC投與之背景下，不預期生物可利用率及吸收受腫瘤類型或組合腫瘤影響(Anselmo AC等人，Nat Rev Drug Discov. 2019; 18:19-40)及鑑於分佈階段及消除階段與IV相同，應維持PK跨腫瘤類型及治療環境之一致性。因此，基於NSCLC與化療組合中進行之研究在SC與IV調配物之間進行之派立珠單抗PK參數比較應同等適用以對針對派立珠單抗適應症在SC與IV之間之匹配暴露，及因此對橋接功效及安全性進行推斷。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="C260013SEQBX20241120C.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-11-19">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>112138765</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-10-11</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/415, 526</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-10-12</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">美商默沙東有限責任公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>MERCK SHARP & DOHME LLC</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">經由皮下投予PD1抗體以治療癌症之組合物及方法</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>25</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q2">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASKGVSTSGYSYLH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LASYLES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q6">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QHSRDLPLT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q8">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA SYLESGV
    PARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA SYLESGV
    PARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
    FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
    SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q12">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NYMY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q14">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GINPSNGGTNFNEKFKN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="ql6">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RDYRFDMGFDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql8">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNE
KFKNRVTLTSDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNE
KFKNRVTLTSDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q22">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q23">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Pyroglutamate</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>XVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGINPSNGGTNFNE
KFKNRVTLTSDSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q24">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q25">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Pyroglutamate</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>XVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNE
    KFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
    AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVKDKRVESKY
    GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
    VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
    SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK</INSDSeq_seque
    nce>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q26">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNE
KFKNRVTLTSDSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLGLG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>445</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..445</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q28">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q29">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Pyroglutamate</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNE
KFKNRVTLTSDSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPTVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTITCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSL</INSDSeq_sequenc
e>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>445</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..445</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q30">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNE
KFKNRVTLTSDSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSS</INSDSeq_sequenc
e>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>509</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..509</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q32">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGVLKFKHIFRSFVKSSGVSQIVFTFLLIPCCLTLNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFC LG
KFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGM
AVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNVQLSLTEATEKAKQEFKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFP
DCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLSWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFA
YTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQ
EQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQSEKFYCSYSTLSCKEKADV KDTDAVDVCIADG
VCIDAFLKPPMETEEPQIFYNASPSTLSATMFIVSILFLIISVASL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>455</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q34">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFC LGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTIFYVDRLG
YYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNV
QLSLTEATEKAKQEFKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLSWLWNEST
ALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIV
IWGTL SITRTKESCQAIKEYMDTTLNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTV
```

```
RGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCKEKADVKTDAVDVCIADGVCIDAF LKPPMETEEPQIFYNASPSTLS</ INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>431</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..431</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q36">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTFYVDRLGYY
PYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNVQL
SLTEATEKAKQEFKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLSQLWNESTAL
YPSIYLN TQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIW
GSWENTRTKESCQAIKEYMDTTLNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRG
KPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCKEKADVKTDAVDVCIADGVCIDAF</ INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>448</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q38">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTFYVDRLG
YYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNV
QLSLTEATEKAKQEFKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLWSLWNEST
ALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIV
IWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTV
RGKPTLEDLEQFSEKFYCSYSTLSCKEKADVKDTDAVDVCIDAGVCIDAFKPPMETEEPQIFYN</INSDSeq_sequ
ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q40">
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LNFRAAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTFYVDRLG
YYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNV
QLSLTEATEKAKQEFKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLWSLWNEST
ALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIV
IWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTV
RGKPTLEDLEQFSEKFYCSYSTLSCKEKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQIFY</INSDSeq_seque
nce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>290</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..290</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q42">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLVVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDK
NI IQFVHGEE DLKVQHSSYRQRRLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRIL
VVD PVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTA
ELV IPELPLAHPNERNTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET</INSDSeq_se
```

```

quence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 22" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q44">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQQSYDVVTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q46">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQVQQSGAELAEPGASVKMSCKASGYIFTSYWMHWLKQRPQGGLWIGYINPSSDYNEYSE
KFMDKATLTADKASTTAYMQLISLTSEDSAVYYCARSGWLVHGDYYFDYWGGQTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q48">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLHTSTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYDVVTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 25" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q50">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVHLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYWIHWIKRPGQGLEWIGYINPSSGYHEYNQ
    KFI DKATLTADRSSSTAYMHLTSLTSEDSAVYYCARSGWLIHGDIYFDWGGTTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種抗PD-1抗體之用途其係用於製造在有需要人類患者治療癌症之藥劑，其中該治療包括每六週向該患者經皮下投與自 $760 \pm 10\%$ mg 至 $790 \pm 10\%$ mg 之劑量之抗PD-1抗體及人類透明質酸酶，且其中該抗PD-1抗體包含：

- (a) 包含如SEQ ID NO: 10至15中任一者所載之胺基酸序列之重鏈；及
- (b) 包含如SEQ ID NO: 5所載之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該患者每六週經皮下投與790 mg劑量之抗PD-1抗體及人類透明質酸酶。

【請求項3】

如請求項2之用途，其中抗PD-1抗體係與人類透明質酸酶共同調配。

【請求項4】

如請求項2之用途，其中該藥劑包含790 mg 之抗PD-1抗體及9600單位之人類透明質酸酶。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之該抗PD-1抗體達到與以靜脈內(IV)途徑投與該抗PD-1抗體相比1.2至1.5之SC:IV C_{trough} 比率。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之

該抗PD-1抗體達到與以靜脈內(IV)途徑投與該抗PD-1抗體相比1.3至1.4之SC:IV C_{trough} 比率。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之該抗PD-1抗體達到與以靜脈內(IV)途徑投與該抗PD-1抗體相比 $1.0 \pm 10\%$ 至 $1.35 \pm 10\%$ 之SC C_{trough} 與IV C_{trough} 之比率。

【請求項8】

如請求項1至4中任一項之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之該抗PD-1抗體達到與以靜脈內(IV)途徑投與該抗PD-1抗體相比 $1.3 \pm 10\%$ 之SC C_{trough} 與IV C_{trough} 之比率。

【請求項9】

如請求項1至4中任一項之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之該抗PD-1抗體在第一週期或穩態時達到之 $AUC_{0 \text{ 至 } 6 \text{ 週}}$ 與以靜脈內(IV)途徑投與該抗PD-1抗體達到之 $AUC_{0 \text{ 至 } 6 \text{ 週}}$ 相比0.8至1.2之比率。

【請求項10】

如請求項1至4中任一項之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之該抗PD-1抗體在第一週期或穩態時達到之 $AUC_{0 \text{ 至 } 6 \text{ 週}}$ 與以靜脈內(IV)途徑投與該抗PD-1抗體達到之 $AUC_{0 \text{ 至 } 6 \text{ 週}}$ 相比1.0至1.2之比率。

【請求項11】

如請求項1至4中任一項之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之該抗PD-1抗體在第一週期或穩態時達到之 $AUC_{0 \text{ 至 } 6 \text{ 週}}$ 與以靜脈內(IV)途徑投與該抗PD-1抗體達到之 $AUC_{0 \text{ 至 } 6 \text{ 週}}$ 相比 $1.1 \pm 10\%$ 之比率。

【請求項12】

如請求項1至4中任一項之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之該抗PD-1抗體在第一週期時達到之 C_{max} 較以靜脈內(IV)途徑投與該抗PD-1抗體達到之 C_{max} 低35至38%。

【請求項13】

如請求項1至4中任一項之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之該抗PD-1抗體在第一週期時達到之 C_{max} 較以靜脈內(IV)途徑投與該抗PD-1抗體達到之 C_{max} 低 $35\pm3.5\%$ 。

【請求項14】

如請求項1至4中任一項之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之該抗PD-1抗體在穩態時達到之 C_{max} 較以靜脈內(IV)途徑投與該抗PD-1抗體達到之 C_{max} 低20至30%。

【請求項15】

如請求項1至4中任一項之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之該抗PD-1抗體在穩態時達到之 C_{max} 較以靜脈內(IV)途徑投與該抗PD-1抗體達到之 C_{max} 低22至25%。

【請求項16】

如請求項1至4中任一項之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之該抗PD-1抗體在穩態時達到之 C_{max} 較以靜脈內(IV)途徑投與抗PD-1抗體達到之 C_{max} 低 $22\%\pm2.2\%$ 。

【請求項17】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、非小細胞肺癌、頭頸癌、尿路上皮癌、乳癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、多發性骨髓瘤、肝細胞癌、梅克爾(merkel)細胞癌、腎細

胞癌、子宮內膜癌、皮膚鱗狀細胞癌、非霍奇金氏(Hodgkin)淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、間皮瘤、卵巢癌、小細胞肺癌、食道癌、肛門癌、膽道癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、唾腺癌、前列腺癌及神經膠質母細胞瘤。

【請求項18】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、非小細胞肺癌、頭頸癌、尿路上皮癌、乳癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、肝細胞癌、梅克爾細胞癌、腎細胞癌、子宮內膜癌、皮膚鱗狀細胞癌、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、間皮瘤、卵巢癌、小細胞肺癌、食道癌、結腸直腸癌及子宮頸癌。

【請求項19】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該患者具有高突變負荷之腫瘤。

【請求項20】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該患者具有微衛星不穩定-高(MSI-H)或錯配修復缺陷實體腫瘤。

【請求項21】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該癌症為不可切除或轉移性黑色素瘤；或經切除之IIB、IIC或III期黑色素瘤。

【請求項22】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該癌症為轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)。

【請求項23】

如請求項22之用途，其中該患者患有如藉由腫瘤比例評分(TPS)所量測 $\geq 1\%$ 之PD-L1表現的腫瘤且先前未經含鉑化療治療，或該患者患有如藉由腫瘤比例評分(TPS)所量測 $\geq 50\%$ 之PD-L1表現的腫瘤。

【請求項24】

如請求項22之用途，其中該患者之腫瘤不具有EGFR或ALK基因組異常。

【請求項25】

如請求項22之用途，其中該治療進一步包括向該患者投與治療有效量之培美曲塞(pemetrexed)及鉑化療。

【請求項26】

如請求項25之用途，其中該患者患有非鱗狀非小細胞肺癌及該培美曲塞藉由每21天以 500 mg/m^2 之量靜脈內輸注投與該患者，及該鉑化療為每21天以 75 mg/m^2 之量向該患者投與順鉑(cisplatin)。

【請求項27】

如請求項22之用途，其中該NSCLC為鱗狀或非鱗狀且該患者亦經治療有效量之卡鉑(carboplatin)及紫杉醇(paclitaxel)或白蛋白結合型紫杉醇(nab-paclitaxel)治療。

【請求項28】

如請求項27之用途，其中該卡鉑藉由以5至 6 mg/ml/min 之AUC之靜脈內輸注投與，該紫杉醇藉由每21天靜脈內輸注 200 mg/m^2 投與，及該白蛋白結合型紫杉醇藉由每7天靜脈內輸注 100 mg/m^2 投與。

【請求項29】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該癌症為經切除之IB、II或IIIA

期非小細胞肺癌。

【請求項30】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該癌症為復發性或轉移性頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)或子宮頸癌。

【請求項31】

如請求項29之用途，其中該患者之腫瘤表現如藉由組合之陽性評分(CPS)所量測 ≥ 1 之PD-L1。

【請求項32】

如請求項1至4中任一項之用途，其中：(1)該患者為成人且該癌症為復發性或難治性典型霍奇金氏淋巴瘤(cHL)，或(2)該患者為小兒科患者且該癌症為難治性cHL，或於針對cHL之2線或更多線療法後已復發之cHL。

【請求項33】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該癌症為局部晚期或轉移性尿路上皮癌、局部晚期或轉移性胃癌或胃食道接合部腺癌、難治性或復發性原發性縱隔大B-細胞淋巴瘤(PMBCL)、肝細胞癌、腎細胞癌(RCC)、復發性或局部晚期或轉移性梅克爾細胞癌(MCC)。

【請求項34】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該癌症為三陰性乳癌、ER+/HER2-乳癌、或局部晚期或轉移性食道癌或胃食道接合部。

【請求項35】

如請求項34之用途，其中該患者之腫瘤表現如藉由組合之陽性評分(CPS)所量測 ≥ 10 之PD-L1。

【請求項36】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該癌症為晚期腎細胞癌(RCC)。

【請求項37】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、非小細胞肺癌、頭頸鱗狀細胞癌、尿路上皮癌、典型霍奇金氏淋巴瘤、原發性縱膈大B-細胞淋巴瘤(PMBCL)、MSI-H癌症、MSI-H或錯配修復缺陷結腸直腸癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、食道癌、子宮頸癌、肝細胞癌、梅克爾細胞癌、腎細胞癌、子宮內膜癌、皮膚鱗狀細胞癌、腫瘤突變負荷-高(TMB-H)癌及三陰性乳癌。

【請求項38】

如請求項3之用途，其中該人類透明質酸酶與該抗PD-1抗體係以約3至36單位: 1 mg之比率共同調配。

【請求項39】

如請求項3之用途，其中該人類透明質酸酶與該抗PD-1抗體係以約6至25單位: 1 mg之比率共同調配。

【請求項40】

如請求項3之用途，其中該人類透明質酸酶與該抗PD-1抗體係以約10至14單位: 1 mg之比率共同調配。

【請求項41】

如請求項3之用途，其中該人類透明質酸酶與該抗PD-1抗體係以約12.15單位: 1 mg之比率共同調配。

【請求項42】

如請求項1、2及38至41中任一項之用途，其中該人類透明質酸酶為

PH20變異體或其片段，其中該PH20變異體具有於SEQ ID NO: 16中包含M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D及I361T之胺基酸殘基取代，及其片段具有SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基1至36、1至37、1至38、1至39、1至40、1至41或1至42之N端缺失；及/或胺基酸殘基455至509、456至509、457至509、458至509、459至509、460至509、461至509、462至509、463至509、464至509、465至509、466至509、467至509、468至509、469至509、470至509、471至509、472至509、473至509、474至509、475至509、476至509、477至509、478至509、479至509、480至509、481至509、482至509、483至509、484至509、485至509、486至509、487至509、488至509、489至509、490至509或491至509之C端缺失，其中該編號參考SEQ ID NO: 16。

【請求項43】

如請求項1、2及38至41中任一項之用途，其中該人類透明質酸酶為rHuPH20或其變異體或片段，其中該rHuPH20或其變異體或片段為SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基36至464、36至465、36至466、36至467、36至468、36至469、36至470、36至471、36至472、36至473、36至474、36至475、36至476、36至477、36至478、36至479、36至480、36至481、36至482、36至483、37至464、37至465、37至466、37至467、37至468、37至469、37至470、37至471、37至472、37至473、37至474、37至475、37至476、37至477、37至478、37至479、37至480、37至481、37至482、37至483、38至464、38至465、38至466、38至467、38至468、38至469、38至470、38至471、38至472、38至473、38至474、38

至475、38至476、38至477、38至478、38至479、38至480、38至481、
38至482、38至483、39至464、39至465、39至466、39至467、39至
468、39至469、39至470、39至471、39至472、39至473、39至474、39
至475、39至476、39至477、39至478、39至479、39至480、39至481、
39至482、39至483、40至464、40至465、40至466、40至467、40至
468、40至469、40至470、40至471、40至472、40至473、40至474、40
至475、40至476、40至477、40至478、40至479、40至480、40至481、
40至482、40至483、41至464、41至465、41至466、41至467、41至
468、41至469、41至470、41至471、41至472、41至473、41至474、41
至475、41至476、41至477、41至478、41至479、41至480、41至481、
41至482、41至483、42至464、42至465、42至466、42至467、42至
468、42至469、42至470、42至471、42至472、42至473、42至474、42
至475、42至476、42至477、42至478、42至479、42至480、42至481、
42至482或42至483。

【請求項44】

如請求項1、2及38至41中任一項之用途，其中該人類透明質酸酶為
SEQ ID NO: 18。

【請求項45】

如請求項1、2及38至41中任一項之用途，其中該人類透明質酸酶為
SEQ ID NO: 17、19或20。

【請求項46】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體為單株抗體，其
包含由如SEQ ID NO: 10中所載之胺基酸序列組成之重鏈，及由如SEQ ID

NO: 5中所載之胺基酸序列組成之輕鏈。

【請求項47】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體為單株抗體，其包含由如SEQ ID NO: 11中所載之胺基酸序列組成之重鏈，及由如SEQ ID NO: 5中所載之胺基酸序列組成之輕鏈。

【請求項48】

如請求項49之用途，其中該抗PD-1抗體為派立珠單抗。

【請求項49】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體係於包含130 mg/mL之該抗PD-1抗體之組合物中。

【請求項50】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體係於包含165 mg/mL之該抗PD-1抗體之組合物中。

【請求項51】

如請求項49之用途，其中該組合物包含2000 U/ml之該人類透明質酸酶。

【請求項52】

如請求項50之用途，其中該組合物包含2000 U/ml之該人類透明質酸酶。

【請求項53】

一種派立珠單抗及人類透明質酸酶之用途，其係用於製備再有需要人類患者治療癌症之藥劑，其中該治療包含每六週一次向該患者經皮下投與包含790 mg之派立珠單抗及9600單位之人類透明質酸酶，且其中該人類透

明質酸酶由SEQ ID NO: 18中胺基酸序列組成。

【請求項54】

如請求項53之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：黑色素瘤、非小細胞肺癌、頭頸鱗狀細胞癌、尿路上皮癌、典型霍奇金氏淋巴瘤、原發性縱膈大B-細胞淋巴瘤(PMBCL)、MSI-H癌症、MSI-H或錯配修復缺陷結腸直腸癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、食道癌、子宮頸癌、肝細胞癌、梅克爾細胞癌、腎細胞癌、子宮內膜癌、皮膚鱗狀細胞癌、腫瘤突變負荷-高(TMB-H)癌及三陰性乳癌。

【請求項55】

如請求項53之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之派立珠單抗達到與以靜脈內(IV)途徑投與派立珠單抗相比1.3至1.4之SC:IV C_{trough} 比率。

【請求項56】

如請求項53之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之派立珠單抗在第一週期或穩態時達到之 $AUC_{0\text{至}6\text{週}}$ 與以靜脈內(IV)途徑投與派立珠單抗達到之 $AUC_{0\text{至}6\text{週}}$ 相比1.0至1.2之比率。

【請求項57】

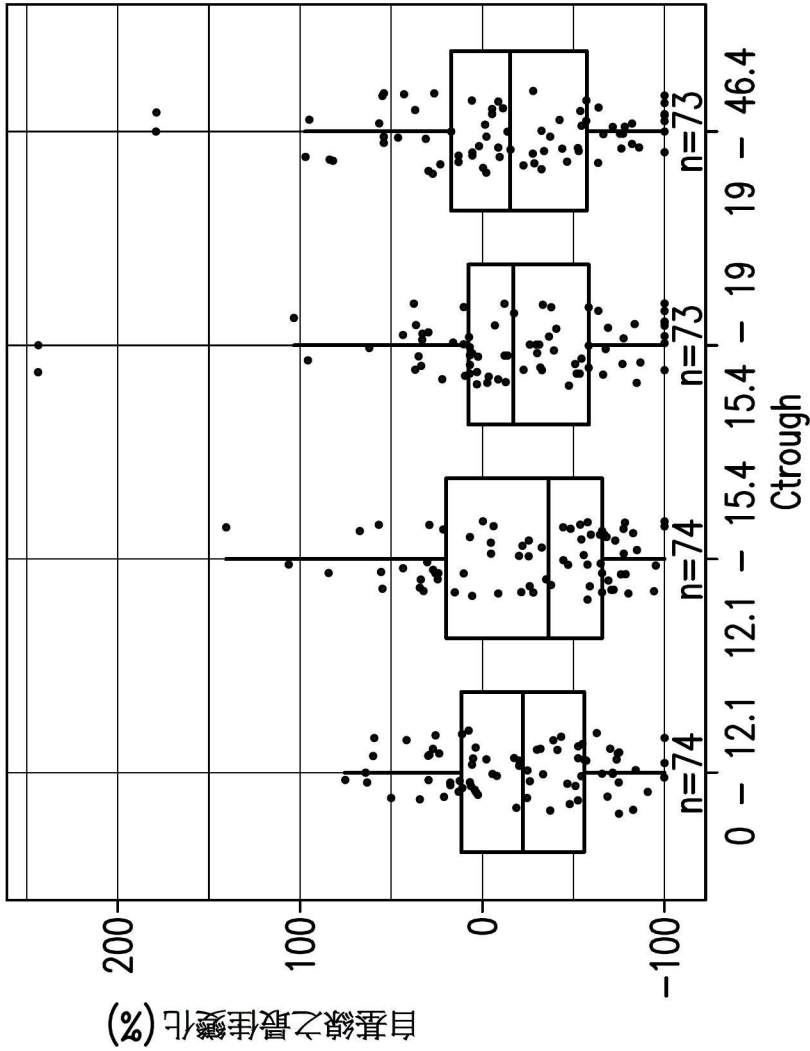
如請求項54之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之派立珠單抗達到與以靜脈內(IV)途徑投與派立珠單抗相比1.3至1.4之SC:IV C_{trough} 比率。

【請求項58】

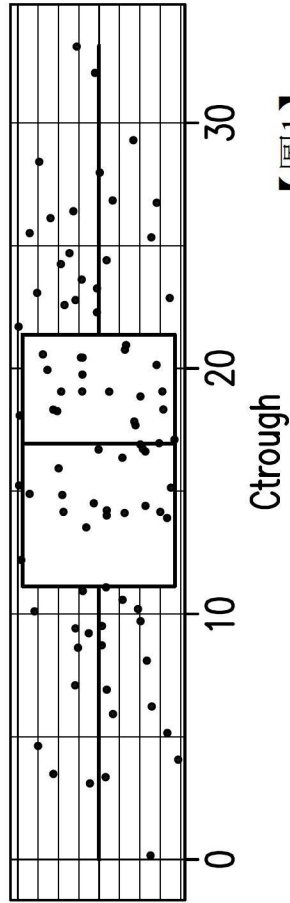
如請求項54之用途，其中以每6週皮下(SC)投與400 mg之派立珠單抗在第一週期或穩態時達到之 $AUC_{0\text{至}6\text{週}}$ 與以靜脈內(IV)途徑投與派立珠單抗達到之 $AUC_{0\text{至}6\text{週}}$ 相比1.0至1.2之比率。

【發明圖式】

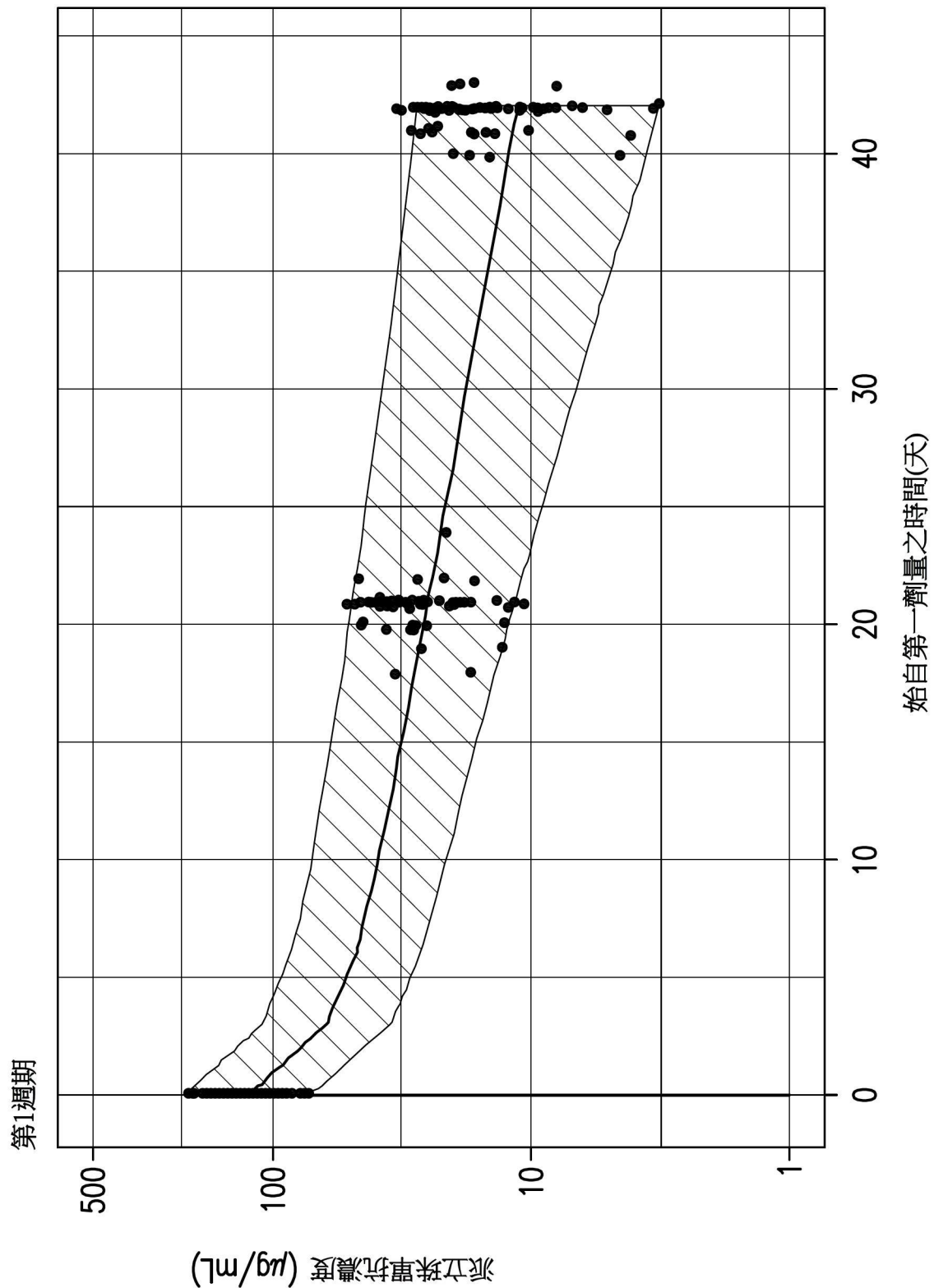
來自KN252 (N=294)之0.1至46.4 μ g/
ml之Ctough上的平坦ER關係



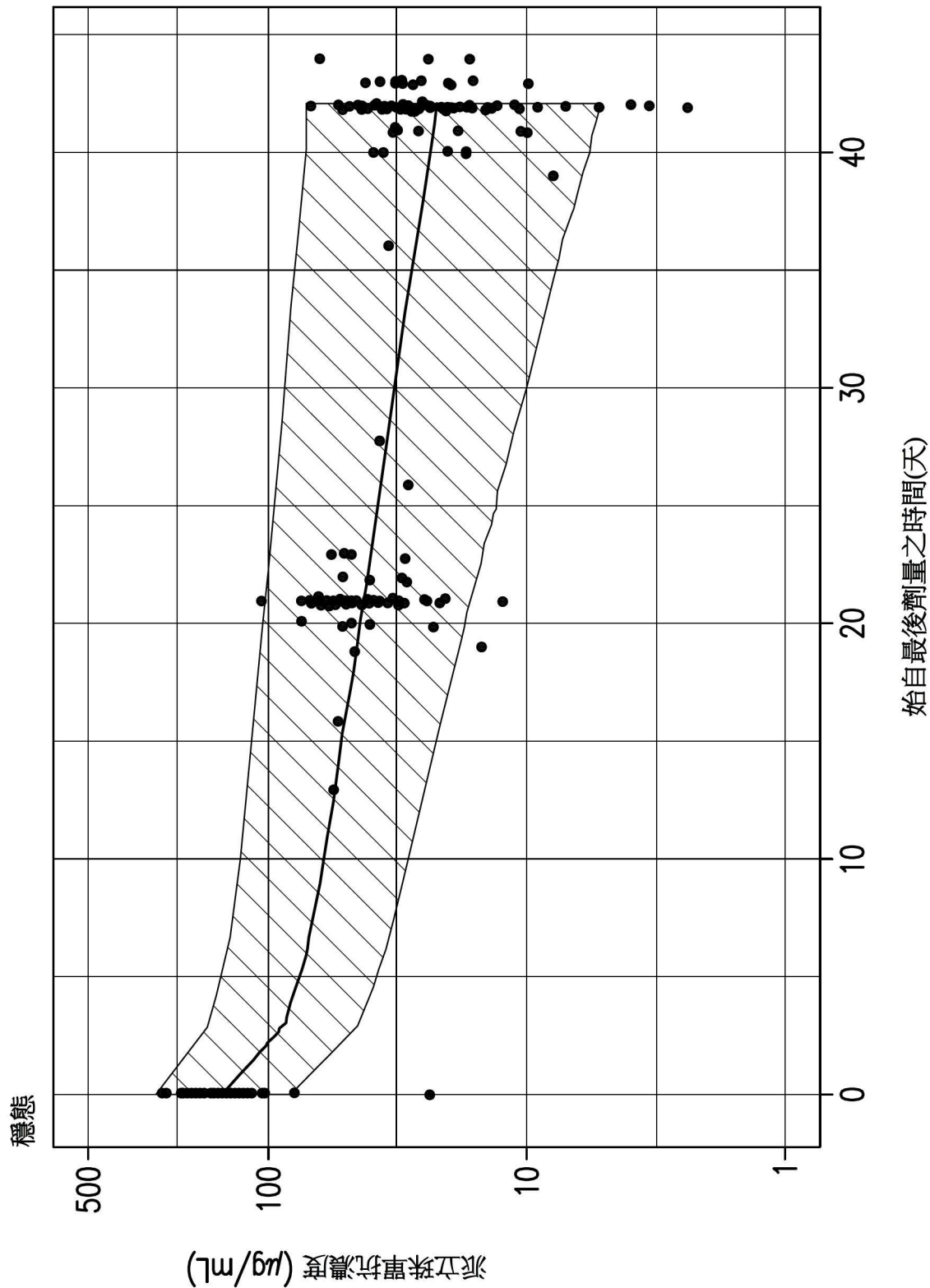
來自KN555 (N=89)之在400 mg Q6W IV下觀
測到的Ctough。中值Ctough：16.9 μ g/ml



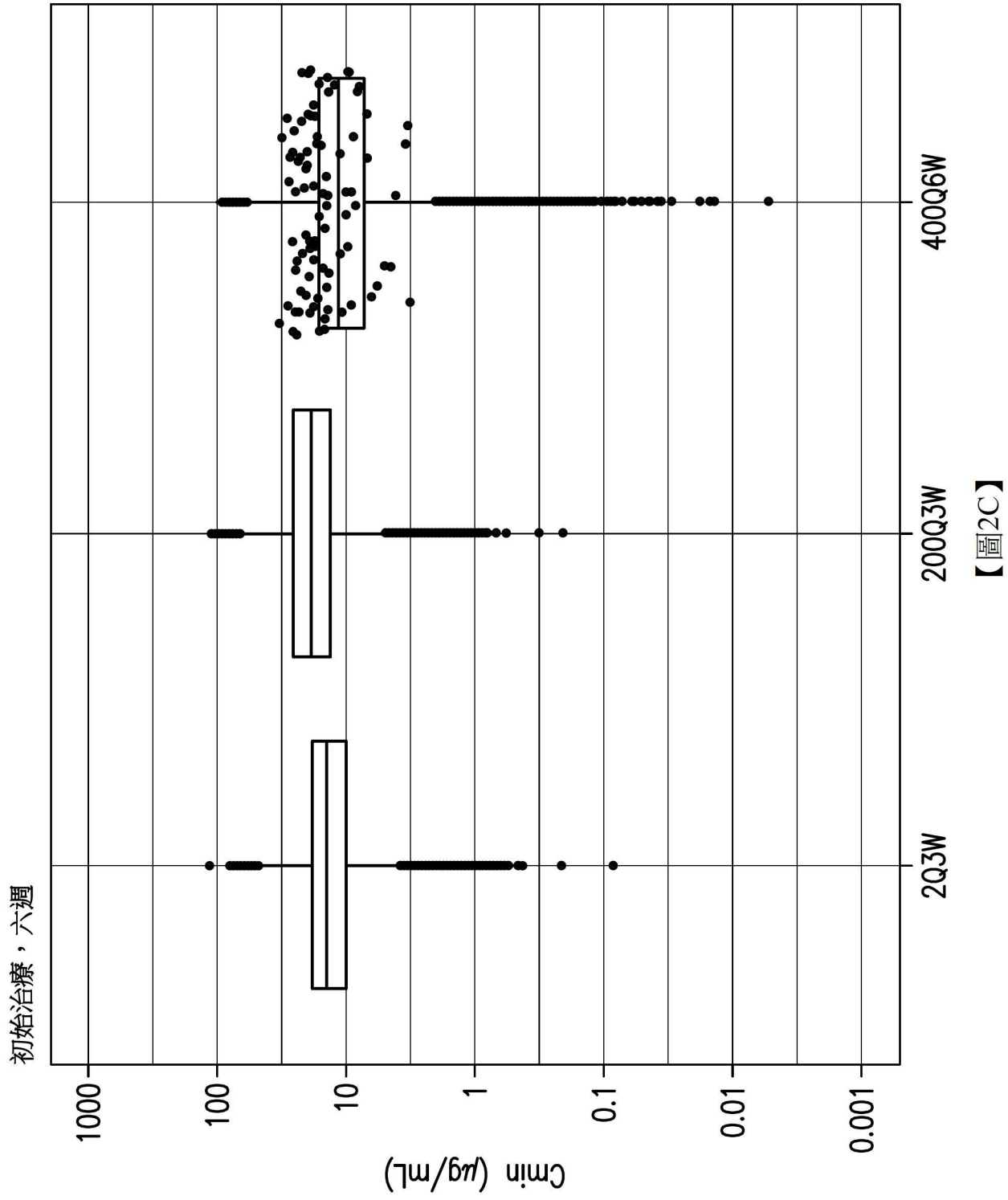
【圖1】

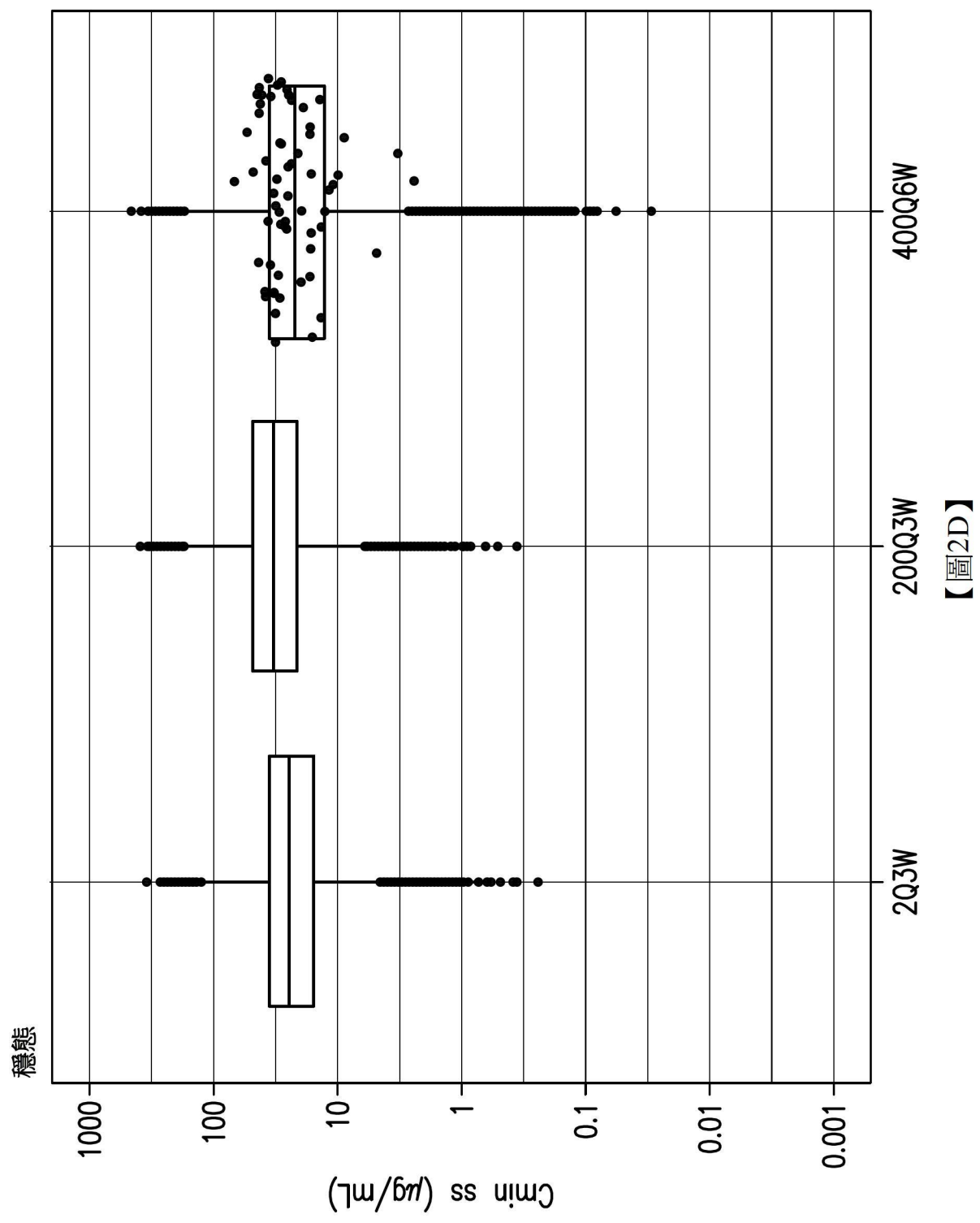


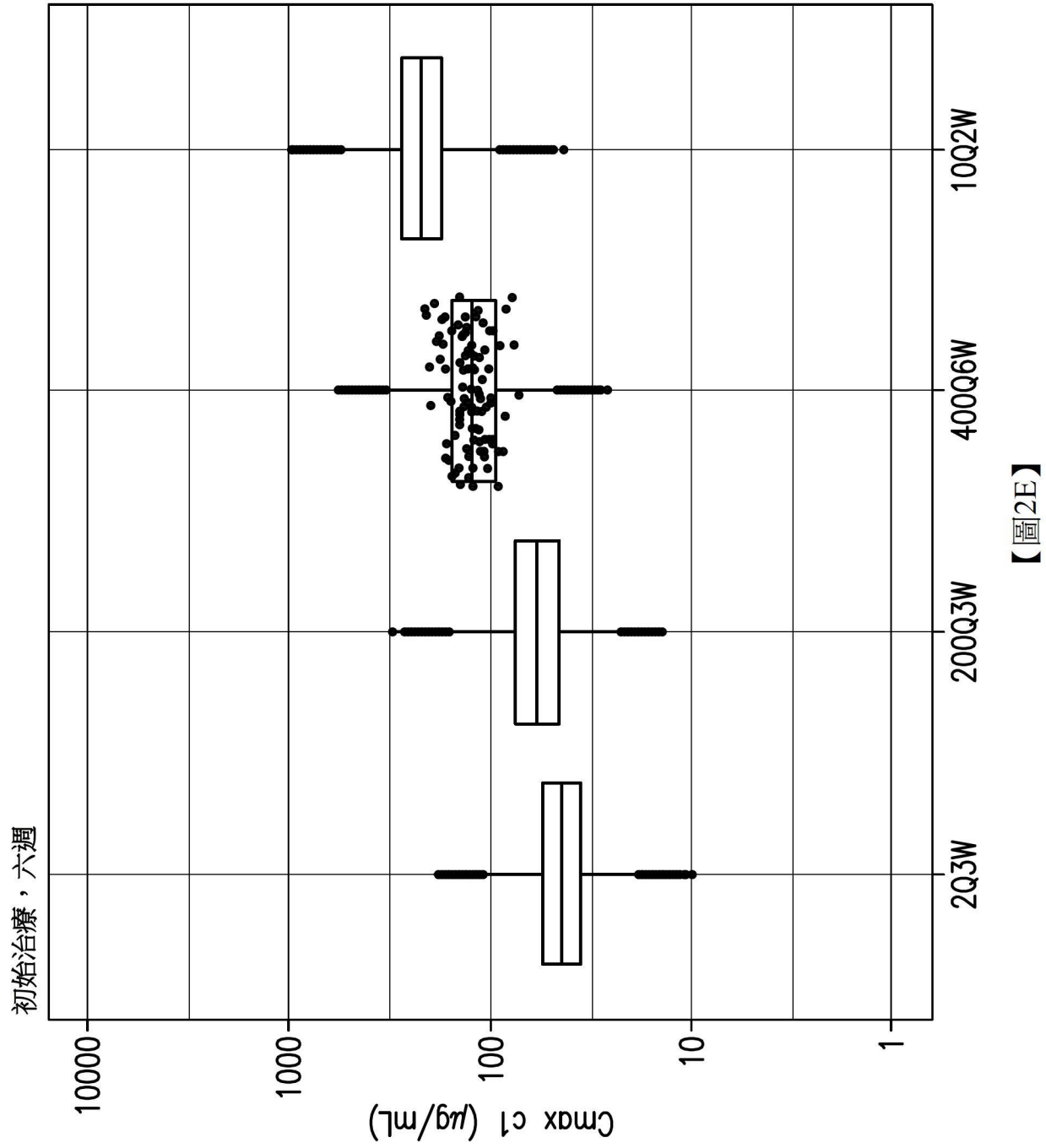
【圖2A】

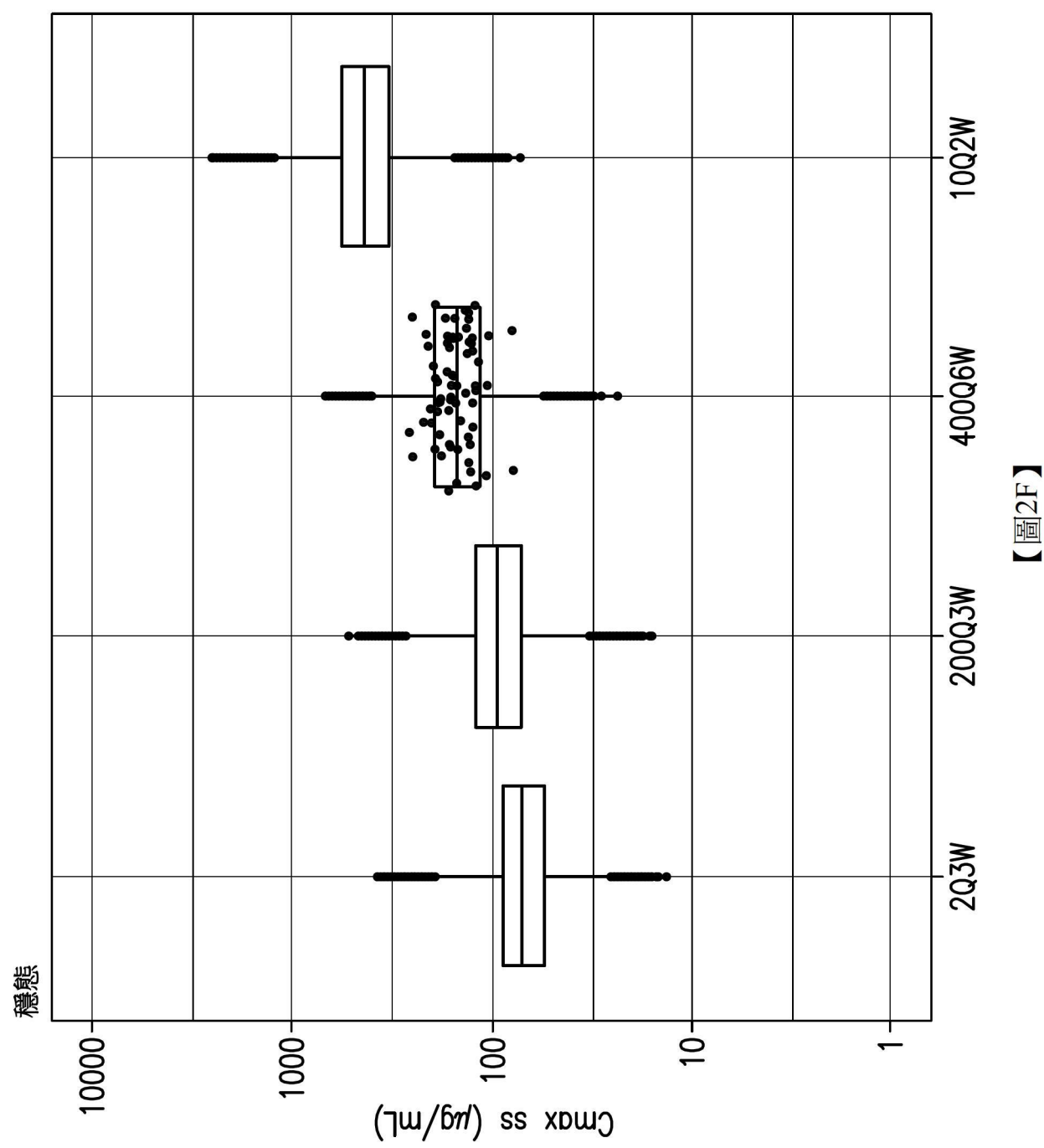


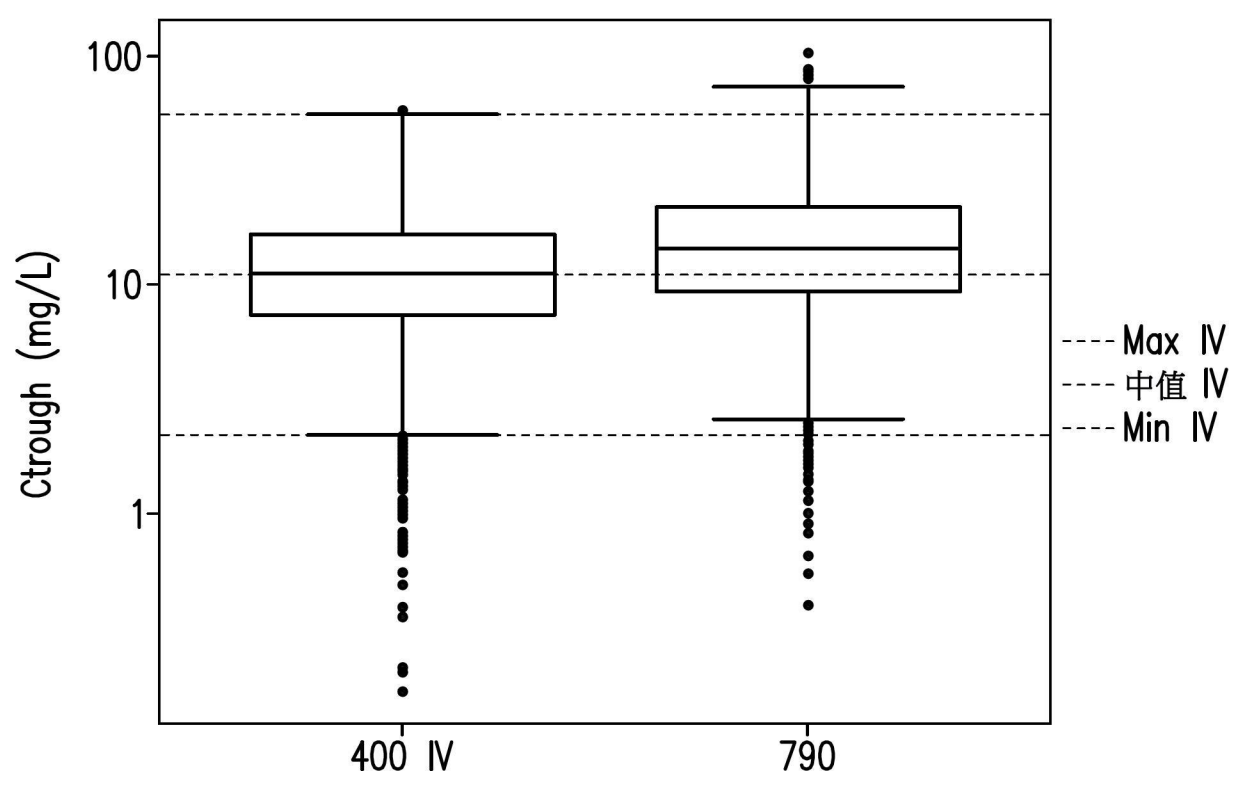
【圖2B】



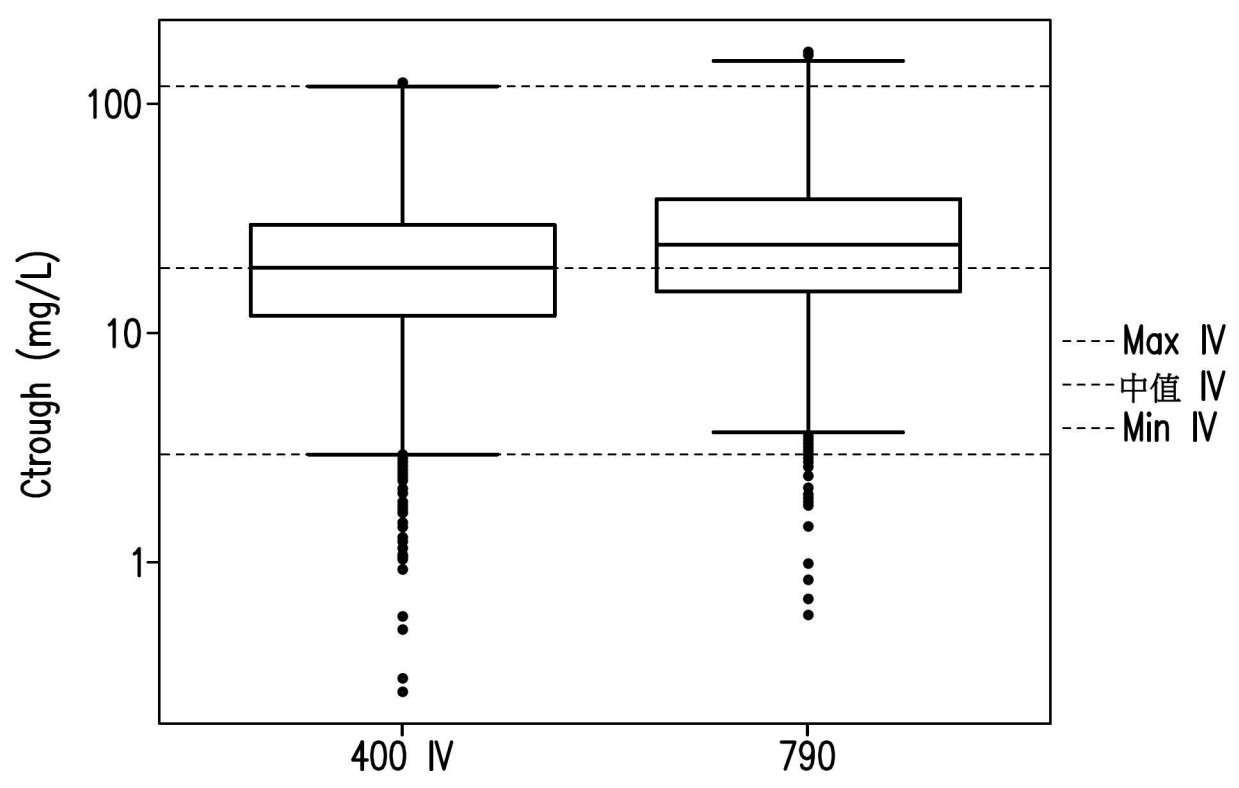




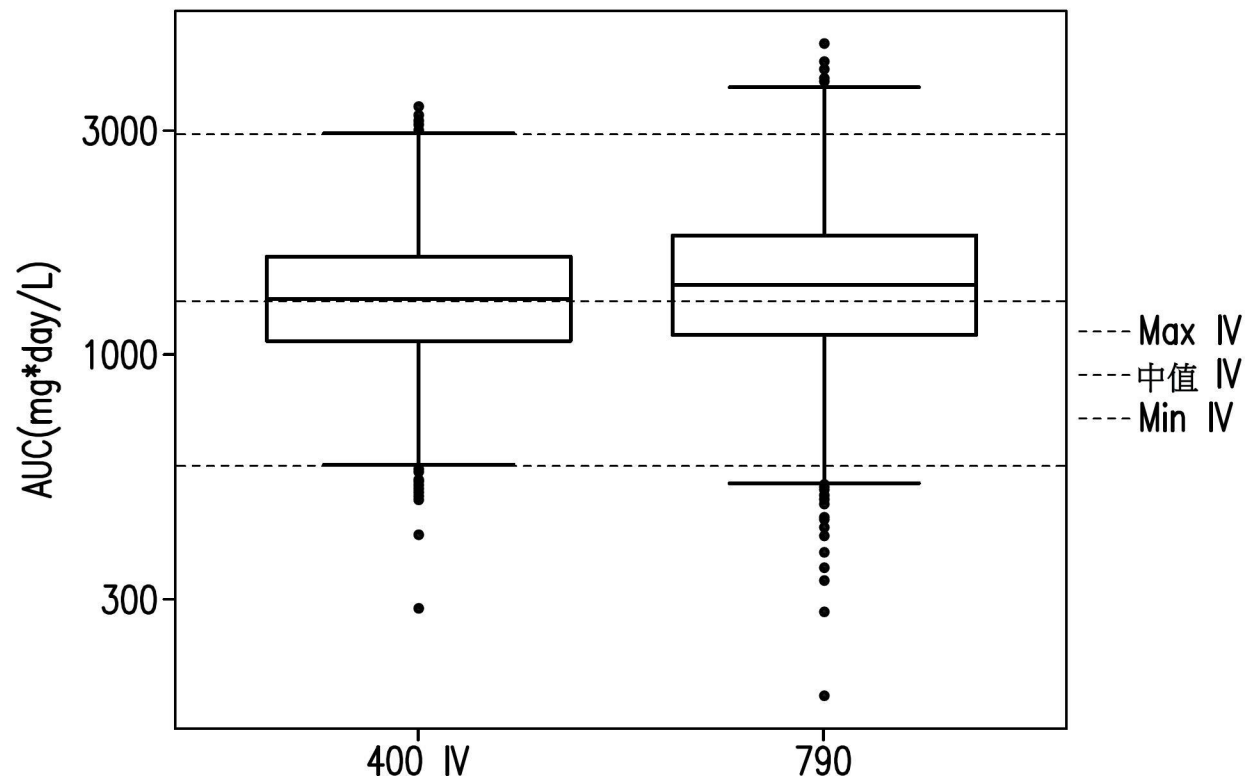




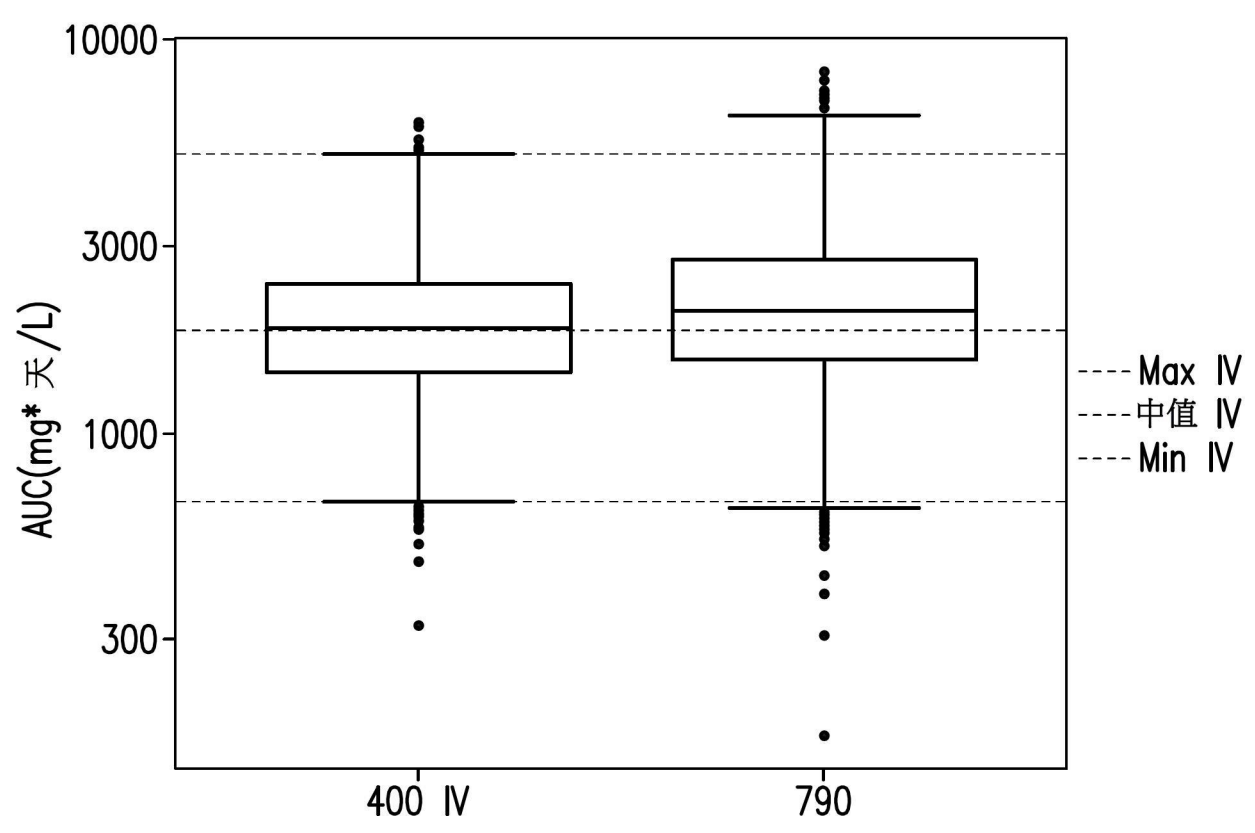
【圖3A】



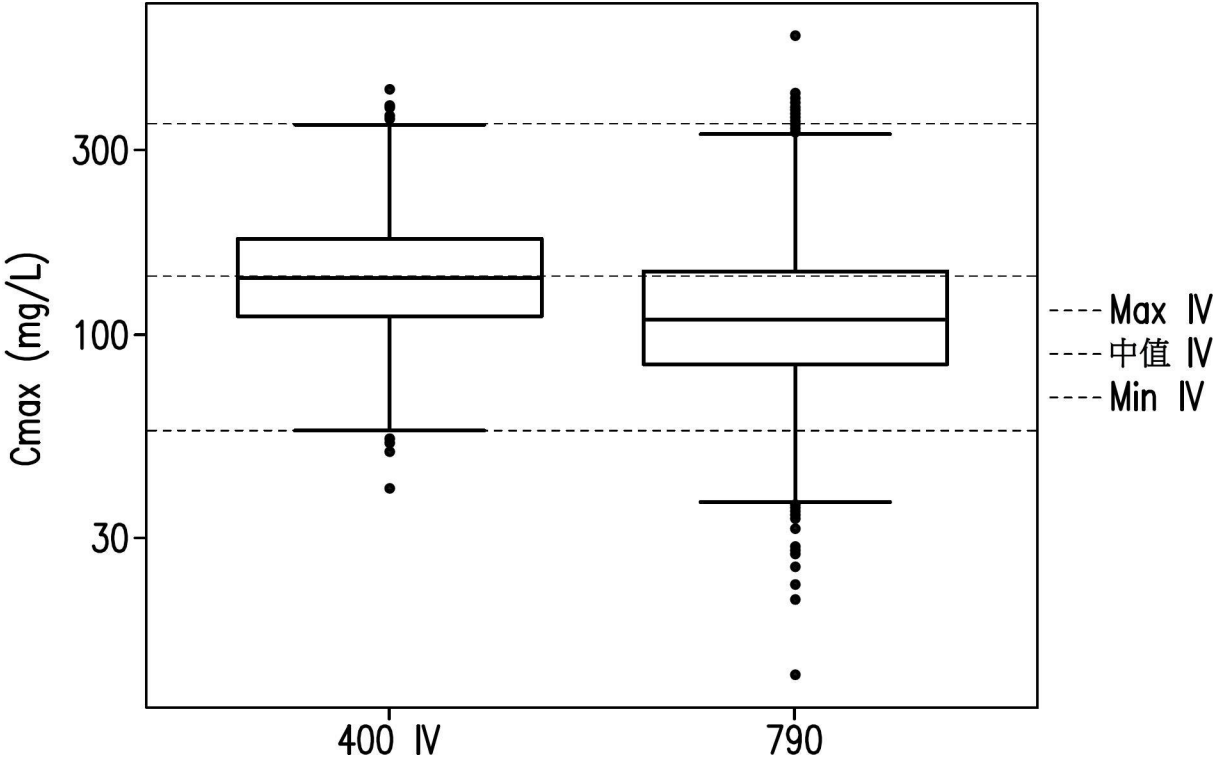
【圖3B】



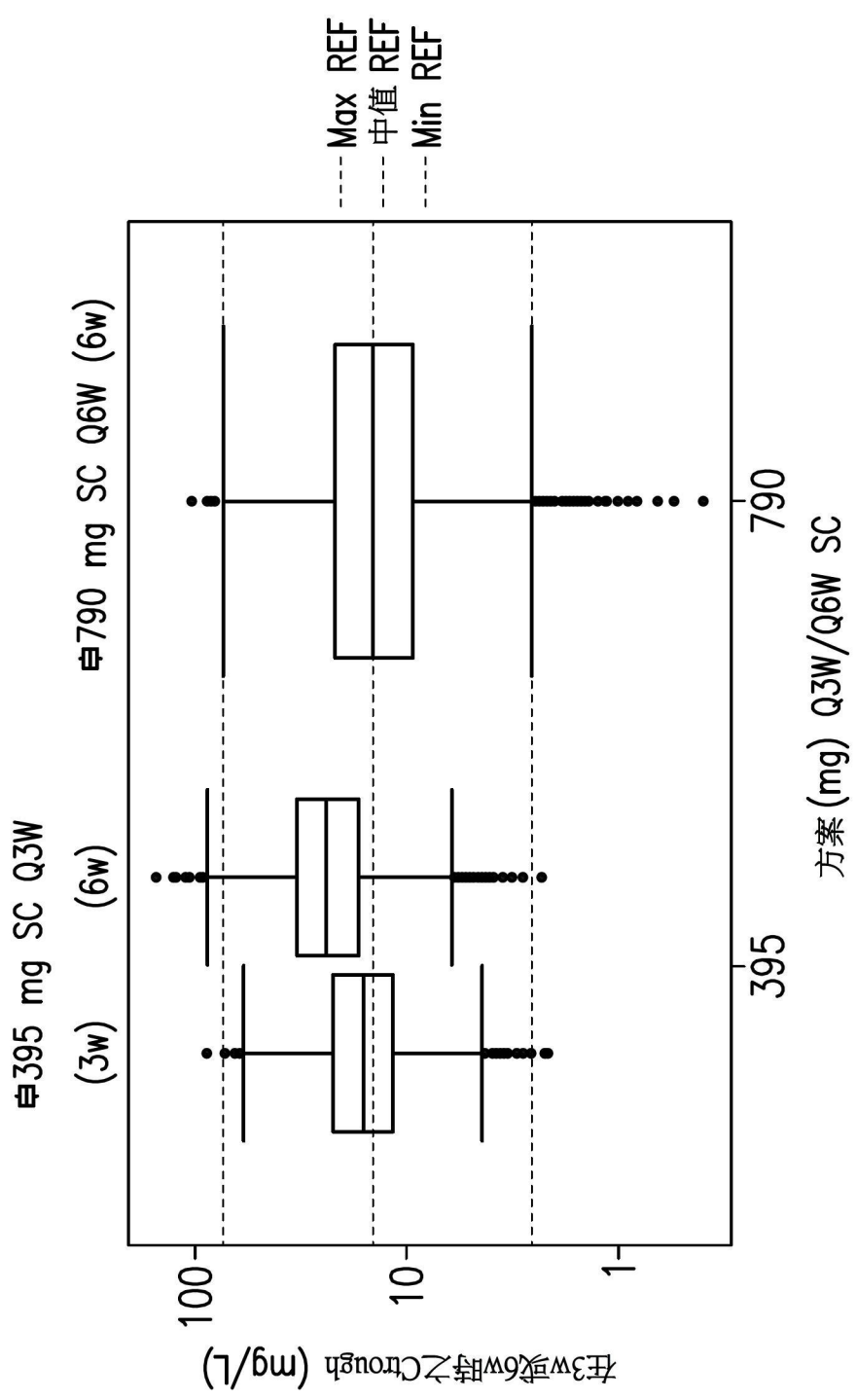
【圖4A】



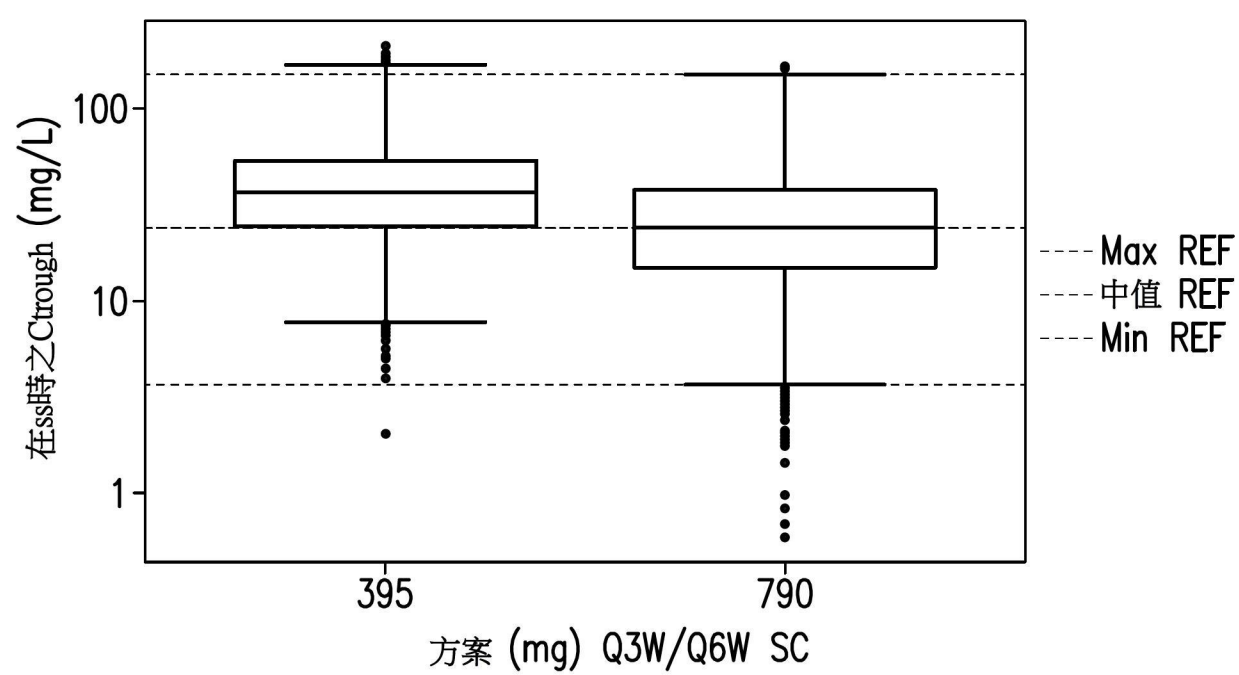
【圖4B】



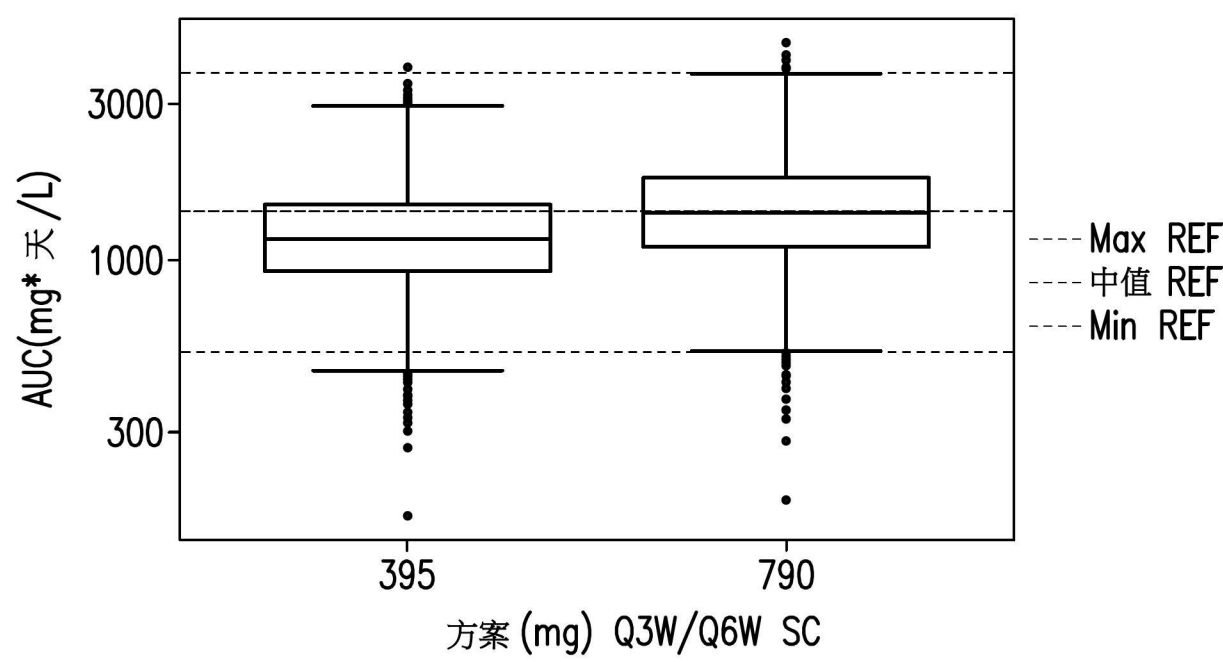
【圖5】



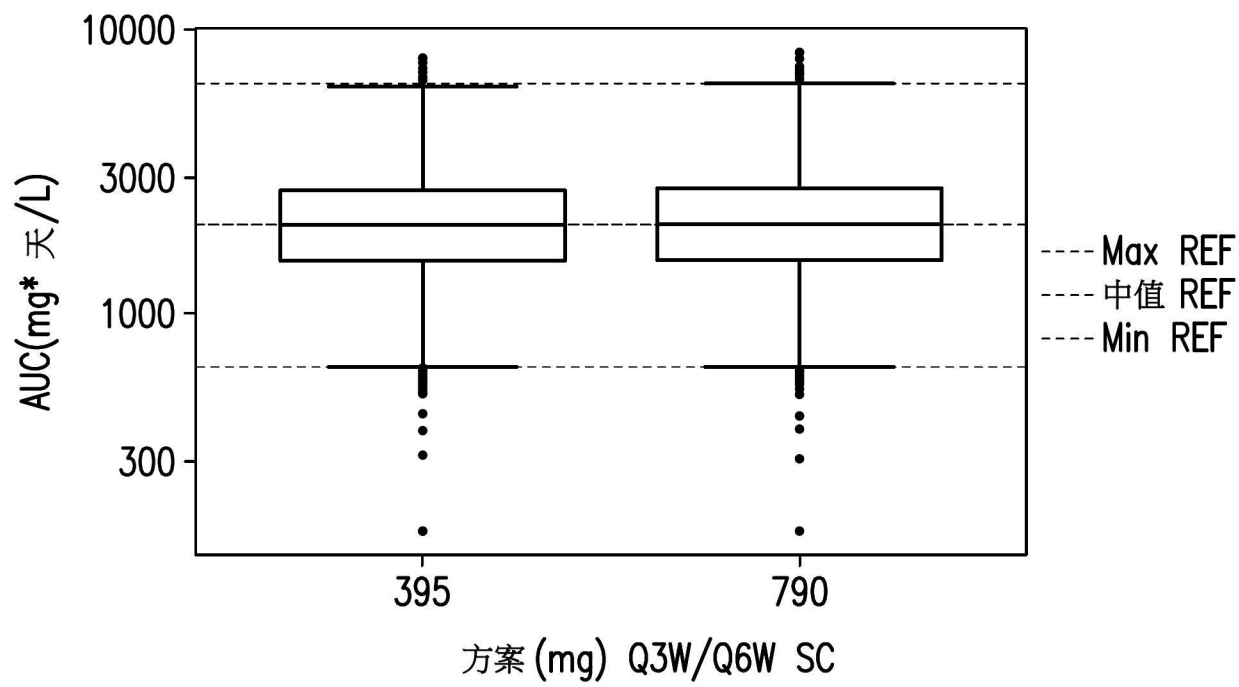
【圖6A】



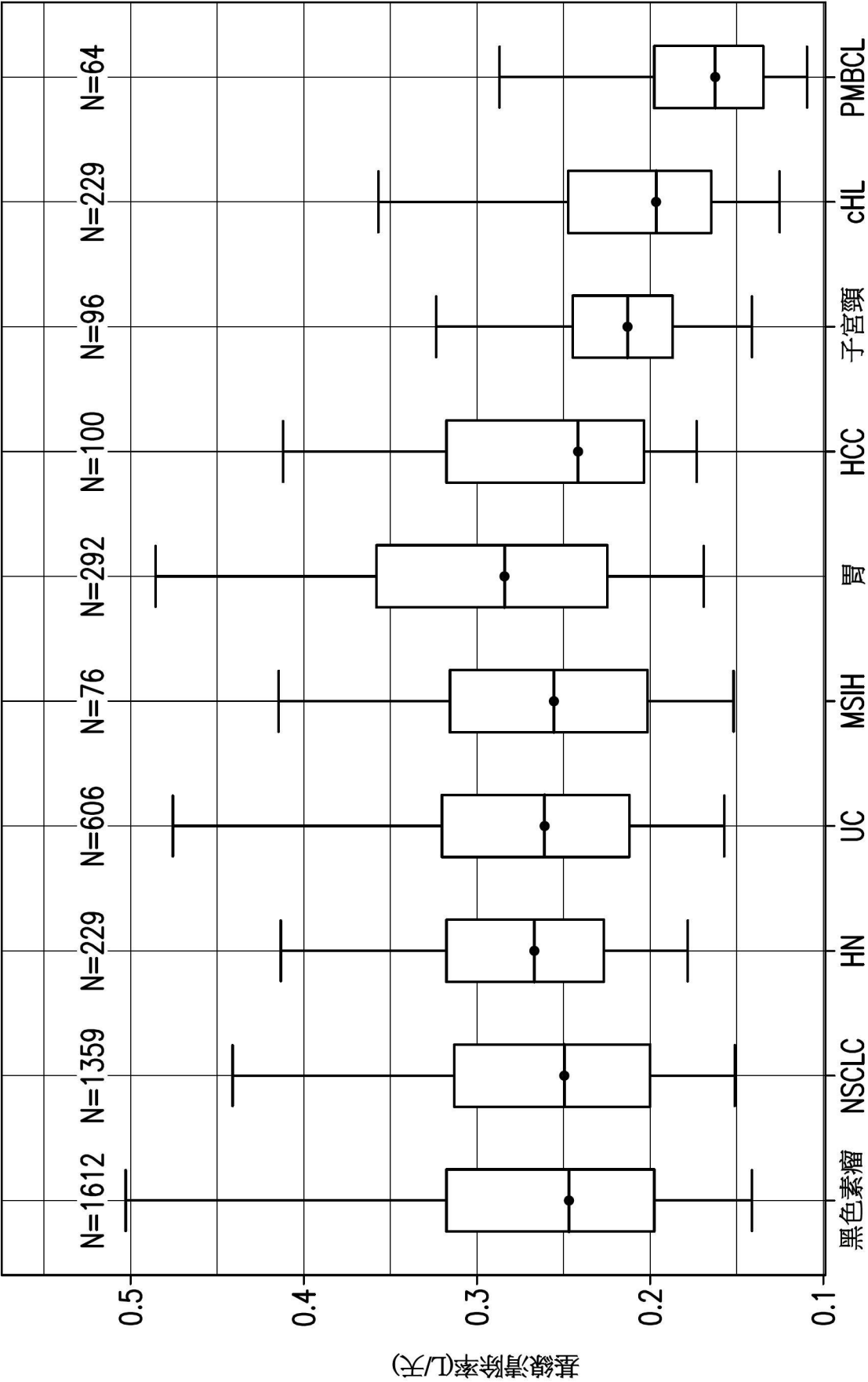
【圖6B】



【圖7A】



【圖7B】



【圖8】