

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-514290

(P2020-514290A)

(43) 公表日 令和2年5月21日(2020.5.21)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 39/395 (2006.01)	A 61 K 39/395	T 4 C 076
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	4 C 085
A61K 47/68 (2017.01)	A 61 K 39/395	N 4 H 045
A61K 47/55 (2017.01)	A 61 K 47/68	
A61P 35/02 (2006.01)	A 61 K 47/55	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 84 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-536228 (P2019-536228)	(71) 出願人	308014846 メルク パテント ゲーエムベーハー ドイツ国 64293 ダルムシュタット , フランクフルター シュトラーセ 25 O
(86) (22) 出願日	平成30年1月5日 (2018.1.5)	(74) 代理人	100079108 弁理士 稲葉 良幸
(85) 翻訳文提出日	令和1年8月26日 (2019.8.26)	(74) 代理人	100109346 弁理士 大貫 敏史
(86) 國際出願番号	PCT/US2018/012604	(74) 代理人	100117189 弁理士 江口 昭彦
(87) 國際公開番号	W02018/129331	(74) 代理人	100134120 弁理士 内藤 和彦
(87) 國際公開日	平成30年7月12日 (2018.7.12)		
(31) 優先権主張番号	62/443,698		
(32) 優先日	平成29年1月7日 (2017.1.7)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	62/581,978		
(32) 優先日	平成29年11月6日 (2017.11.6)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 標的TGF-B阻害のための投薬計画及び投薬形態

(57) 【要約】

本開示は、概して、ヒトタンパク質プログラム死リガンド1 (PD-L1) 及び形質転換増殖因子 (TGF-P) を標的にする二機能性タンパク質の、体重に無関係な (BWに無関係な) 投薬計画及び投薬形態に関する。

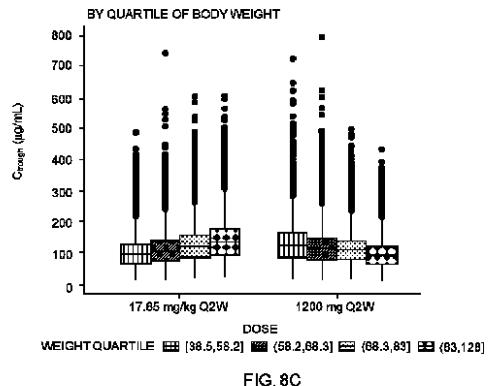


FIG. 8C

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

その必要がある対象において癌を治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法であって、第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドを含む、少なくとも500mgの用量のタンパク質を前記対象に投与することを含み、

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

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

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

【請求項 2】

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

【請求項 3】

前記用量は、500mg～2400mgである、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項 4】

前記用量は、1200mg～1800mgである、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項 5】

前記用量は、1200mgである、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記用量は、1800mgである、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項 7】

前記用量は、2週間ごとに1回又は3週間ごとに1回、投与される、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記タンパク質は、静脈内投与によって投与される、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記静脈内投与は、前記タンパク質を含む製剤を含むプレフィルドバッグ、プレフィルドペン、又はプレフィルドシリンジにより実行される、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

前記バッグは、チューブ及び/又は針を含む導管に接続されている、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

前記癌又は腫瘍は、非小細胞肺癌、黒色腫、膵癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膠芽腫、胃癌、胆道癌、食道癌(扁平上皮細胞癌又は腺癌)、頭部又は頸部の腺腫、及び頭部又は頸部の扁平上皮癌からなる群から選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記癌又は腫瘍は、結腸直腸、乳、卵巣、膵、胃、前立腺、腎臓、子宮頸部、骨髄腫、リンパ腫、白血病、甲状腺、子宮内膜、子宮、膀胱、神経内分泌、頭頸部、肝臓、鼻咽頭、精巣、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、黒色腫、基底細胞皮膚癌、扁平上皮細胞皮膚癌、隆起性皮膚線維肉腫、メルケル細胞癌、膠芽腫、神経膠腫、肉腫、中皮腫、及び骨髄異形成症候群からなる群から選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記腫瘍は、進行固形腫瘍である、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記腫瘍は、前の治療に対して難治性及び/又は抵抗性である、請求項13に記載の方

10

20

30

40

50

法。

【請求項 1 5】

第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドを含む、500mg～2400mgのタンパク質を含む静脈注射用薬剤送達製剤であって、

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

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

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

【請求項 1 6】

前記第1のポリペプチドは、配列番号3のアミノ酸配列を含み、前記第2のポリペプチドは、配列番号1のアミノ酸配列を含む、請求項15に記載の静脈注射用薬剤送達製剤。

【請求項 1 7】

1200mgの前記タンパク質を含む、請求項15又は16に記載の静脈注射用薬剤送達製剤。

【請求項 1 8】

1200mg～2400mgの前記タンパク質を含む、請求項15又は16に記載の静脈注射用薬剤送達製剤。

【請求項 1 9】

1800mgの前記タンパク質を含む、請求項15又は16に記載の静脈注射用薬剤送達製剤。

【請求項 2 0】

前記製剤は、バッグ、ペン、又はシリンジ中に含まれている、請求項15～19のいずれか一項に記載の静脈注射用薬剤送達製剤。

【請求項 2 1】

前記バッグは、チューブ及び/又は針を含む導管に接続されている、請求項20に記載の静脈注射用薬剤送達製剤。

【請求項 2 2】

前記製剤は、凍結乾燥製剤又は液体製剤である、請求項15～21のいずれか一項に記載の静脈注射用薬剤送達製剤。

【請求項 2 3】

第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドを含む、500mg～2400mgのタンパク質を含む製剤を含む薬剤送達デバイスであって、

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

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

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

【請求項 2 4】

前記第1のポリペプチドは、配列番号3のアミノ酸配列を含み、前記第2のポリペプチドは、配列番号1のアミノ酸配列を含む、請求項23に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項 2 5】

1200mgの前記タンパク質を含む、請求項23又は24に記載の薬剤送達デバイス。

10

20

30

40

50

【請求項 2 6】

1200m g ~ 2400m g の前記タンパク質を含む、請求項 2 3 又は 2 4 に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項 2 7】

1800m g の前記タンパク質を含む、請求項 2 3 又は 2 4 に記載の薬剤送達デバイス。
。

【請求項 2 8】

前記デバイスは、バッグ、ペン、又はシリンジである、請求項 2 3 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項 2 9】

前記バッグは、チューブ及び / 又は針を含む導管に接続されている、請求項 2 8 に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項 3 0】

第 1 のポリペプチド及び第 2 のポリペプチドを含む、500m g ~ 2400m g のタンパク質を含む製剤を全体として含む、1つ又はそれ以上の容器を含むキットであって、前記第 1 のポリペプチドは、(a) ヒトタンパク質プログラム死リガンド 1 (P D - L 1) に結合する抗体の重鎖の少なくとも 1 つの可変領域；及び (b) ヒト形質転換増殖因子受容体 II (T G F R I I) 又は形質転換増殖因子 (T G F) に結合することができるその断片を含み、

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

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

【請求項 3 1】

前記第 1 のポリペプチドは、配列番号 3 のアミノ酸配列を含み、前記第 2 のポリペプチドは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 3 0 に記載のキット。

【請求項 3 2】

前記容器は、全体として、1200m g の前記タンパク質を含む、請求項 3 0 又は 3 1 に記載のキット。

【請求項 3 3】

前記容器は、全体として、1200m g ~ 2400m g の前記タンパク質を含む、請求項 3 0 又は 3 1 に記載のキット。

【請求項 3 4】

前記容器は、全体として、1800m g の前記タンパク質を含む、請求項 3 0 又は 3 1 に記載のキット。

【請求項 3 5】

前記製剤は、凍結乾燥製剤又は液体製剤である、請求項 3 0 ~ 3 4 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 3 6】

その必要がある対象において癌を治療する又は腫瘍増殖を阻害するのに使用するための、請求項 1 5 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の静脈注射用薬剤送達製剤、請求項 2 3 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の薬剤送達デバイス、又は請求項 3 0 ~ 3 5 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 3 7】

前記癌又は腫瘍は、非小細胞肺癌、黒色腫、膵癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膠芽腫、胃癌、胆道癌、食道癌（扁平上皮細胞癌又は腺癌）、頭部又は頸部の腺腫、及び頭部又は頸部の扁平上皮癌からなる群から選択される、請求項 3 6 に記載の静脈注射用薬剤送達製剤、薬剤送達デバイス、又はキット。

【請求項 3 8】

前記癌又は腫瘍は、結腸直腸、乳、卵巣、膵、胃、前立腺、腎臓、子宮頸部、骨髄腫、

10

20

30

40

50

リンパ腫、白血病、甲状腺、子宮内膜、子宮、膀胱、神経内分泌、頭頸部、肝臓、鼻咽頭、精巣、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、黑色腫、基底細胞皮膚癌、扁平上皮細胞皮膚癌、隆起性皮膚線維肉腫、メルケル細胞癌、膠芽腫、神経膠腫、肉腫、中皮腫、及び骨髄異形成症候群からなる群から選択される、請求項36に記載の静脈注射用薬剤送達製剤、薬剤送達デバイス、又はキット。

【請求項39】

前記腫瘍は、進行固形腫瘍である、請求項36に記載の静脈注射用薬剤送達製剤、薬剤送達デバイス、又はキット。

【請求項40】

前記腫瘍は、前の治療に対して難治性である、請求項36に記載の静脈注射用薬剤送達製剤、薬剤送達デバイス、又はキット。

10

【請求項41】

前記製剤は、2週間ごとに1回、前記対象に投与される、請求項36～40のいずれか一項に記載の静脈注射用薬剤送達製剤、薬剤送達デバイス、又はキット。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

[0001] 本出願は、2017年1月7日に提出された米国特許出願第62/443,698号及び2017年11月6日に提出された米国特許出願第62/581,978号の利益及び優先権を主張し、それぞれの内容は、事実上それらの全体が参照によって本明細書中に援用される。

20

【0002】

開示の分野

[0002] 本開示は、概して、ヒトタンパク質プログラム死リガンド1(PD-L1)及び形質転換増殖因子(TGF)を標的にする二機能性タンパク質の、体重に無関係な(BWに無関係な)投薬計画及び投薬形態に関する。

30

【背景技術】

【0003】

背景

[0003] プログラム死1(PD-1)/PD-L1軸は、腫瘍免疫回避にとって重要なメカニズムである。長期にわたって抗原を検知し続けているエフェクターT細胞は、PD-1発現によって特徴づけられる、疲弊した表現型を持つようになり、このような状況下で、腫瘍細胞は、PD-L1をアップレギュレートすることによって交戦してくる。そのうえ、腫瘍微小環境では、骨髄系細胞、マクロファージ、実質細胞、及びT細胞は、PD-L1をアップレギュレートする。軸の遮断は、これらのT細胞におけるエフェクター機能を回復させる。

【0004】

[0004] 参照によって本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第20150225483 A1号は、抗プログラム死リガンド1(PD-L1)抗体をTGF中和「トラップ」としての腫瘍増殖因子ベータ受容体II型(TGFRII)の可溶性細胞外ドメインと組み合わせて、単一の分子にした二機能融合タンパク質を記載する。詳細には、タンパク質は、可動性のグリシン-セリンリンカーを介してヒトTGFRIIの細胞外ドメインに遺伝的に融合された抗PD-L1の2つの免疫グロブリン軽鎖及び抗PD-L1の重鎖を含む2つの重鎖からなるヘテロ四量体である(図1を参照)。この抗PD-L1/TGFトラップ分子は、腫瘍微小環境において免疫抑制の2つの重大なメカニズムを標的にするよう設計されている。米国特許出願公開第20150225483 A1号は、患者の体重に基づいた用量でのトラップ分子の投与を記載する。

40

【発明の概要】

50

【課題を解決するための手段】

【0005】

開示の概要

[0005] 本開示は、PD-L1及びTGF- β を標的にする二機能性タンパク質の投与のための改善された投薬計画を提供する。詳細には、様々な投薬頻度で投与される少なくとも500mgの二機能性タンパク質の投与を伴う、体重に無関係な(BWに無関係な)投薬計画及び関係する投薬形態は、抗腫瘍及び抗癌治療薬として使用することができる。BWに無関係な投薬計画は、すべての患者が体重に関係なく、腫瘍部位に十分な薬剤曝露量を有するであろうということを保証する。

【0006】

[0006] 本開示の二機能性タンパク質(抗PD-L1/TGF- β トラップ分子)は、第1及び第2のポリペプチドを含む。第1のポリペプチドは、(a)ヒトタンパク質プログラム死リガンド1(PD-L1)に結合する抗体の重鎖の少なくとも1つの可変領域；及び(b)ヒト形質転換増殖因子受容体II(TGF- β RII)又は形質転換増殖因子(TGF- β)に結合することができるその断片(たとえば可溶性の断片)を含む。第2のポリペプチドは、PD-L1に結合する抗体の軽鎖の少なくとも1つの可変領域を含み、第1のポリペプチドの重鎖及び第2のポリペプチドの軽鎖は、組み合わせられると、PD-L1に結合する抗原結合部位を形成する(たとえば、本明細書において記載される抗体又は抗体断片のいずれか)。本開示の二機能性タンパク質が2つの標的(1)大部分が膜に結合しているPD-L1並びに(2)血液及び間質において可溶性であるTGF- β に結合するので、BWに無関係な投薬計画は、腫瘍部位でPD-L1を阻害するのに有効であるだけでなく、TGF- β を阻害するのにも十分な用量を必要とする。

【0007】

[0007] 一態様では、本開示は、たとえば非小細胞肺癌、黒色腫、脾癌、結腸直腸癌(たとえば治療歴を有する結腸直腸癌(CRC))、卵巣癌、膠芽腫、胃癌(たとえば治療歴を有する再発性の又は難治性の切除不能なステージIVの胃癌)、胆道癌、食道癌(扁平上皮細胞癌又は腺癌)、頭部又は頸部の腺腫、及び頭部又は頸部の扁平上皮癌の、癌の治療又は腫瘍の阻害を提供する。

【0008】

[0008] 本開示はまた、癌の治療において使用するため又は腫瘍増殖の阻害において使用するための上記に記載される二機能性タンパク質を特徴づける。癌又は腫瘍は、結腸直腸(たとえば治療歴を有する結腸直腸癌(CRC))、乳、卵巣、脾、胃(たとえば治療歴を有する再発性の又は難治性の切除不能なステージIVの胃癌)、前立腺、腎臓、子宮頸部、骨髄腫、リンパ腫、白血病、甲状腺、子宮内膜、子宮、膀胱、神経内分泌、頭頸部、肝臓、鼻咽頭、精巣、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、黒色腫、基底細胞皮膚癌、扁平上皮細胞皮膚癌、隆起性皮膚線維肉腫、メルケル細胞癌、膠芽腫、神経膠腫、肉腫、中皮腫、及び骨髄異形成症候群から選択されてもよい。使用は、放射線の投与又は化学療法薬、生物製剤、若しくはワクチンの投与をさらに含んでいてよい。

【0009】

[0009] 本開示はまた、TGF- β の局所的な除去を促進するための方法をも特徴づける。方法は、上記に記載されるタンパク質を投与することを含み、タンパク質は、溶液中のTGF- β に結合し、細胞表面のPD-L1に結合し、細胞(たとえば癌細胞)の中に、結合TGF- β を運ぶ。

【0010】

[0010] 本開示はまた、細胞(たとえば癌細胞又は免疫細胞)におけるSMAD3リン酸化を阻害するための方法であって、腫瘍微小環境中の細胞を上記に記載されるタンパク質に曝露することを含む方法をも特徴づける。

【0011】

[0011] 本開示はまた、腫瘍増殖を阻害する又は癌を治療するための方法をも特徴づける。方法は、腫瘍を、上記に記載されるタンパク質に曝露することを含む。方法は、腫瘍

10

20

30

40

50

を、放射線に又は化学療法薬、生物製剤、若しくはワクチンに曝露することをさらに含んでいてもよい。ある実施形態では、腫瘍又は癌は、結腸直腸（たとえば治療歴を有する結腸直腸癌（C R C））、乳、卵巣、肺、胃（たとえば治療歴を有する再発性の又は難治性の切除不能なステージⅣの胃癌）、前立腺、腎臓、子宮頸部、骨髄腫、リンパ腫、白血病、甲状腺、子宮内膜、子宮、膀胱、神経内分泌、頭頸部、肝臓、鼻咽頭、精巣、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、黒色腫、基底細胞皮膚癌、扁平上皮細胞皮膚癌、隆起性皮膚線維肉腫、メルケル細胞癌、膠芽腫、神経膠腫、肉腫、中皮腫、及び骨髄異形成症候群から選択される。

【0012】

[0012] 「T G F R I I」又は「T G F 受容体Ⅱ」は、野生型ヒトT G F 受容体2型アイソフォームA配列を有するポリペプチド（たとえばNCBI参照配列（RefSeq）受入番号NP_001020018（配列番号8）のアミノ酸配列）又は野生型ヒトT G F 受容体2型アイソフォームB配列を有するポリペプチド（たとえばNCBI RefSeq受入番号NP_003233（配列番号9）のアミノ酸配列）又は配列番号8若しくは配列番号9のアミノ酸配列と実質的に同一な配列を有するポリペプチドを意味する。T G F R I Iは、野生型配列のT G F 結合活性の少なくとも0.1%、0.5%、1%、5%、10%、25%、35%、50%、75%、90%、95%、又は99%を保持してもよい。発現されたT G F R I Iのポリペプチドは、シグナル配列を欠く。

【0013】

[0013] 「T G F に結合することができるT G F R I Iの断片」は、少なくとも20（たとえば少なくとも30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、175、又は200）アミノ酸長であり、野生型受容体又は対応する野生型断片の少なくともいくらかのT G F 結合活性（たとえば少なくとも0.1%、0.5%、1%、5%、10%、25%、35%、50%、75%、90%、95%、又は99%）を保持する、NCBI RefSeq受入番号NP_001020018（配列番号8）若しくはNCBI RefSeq受入番号NP_003233（配列番号9）の任意の部分又は配列番号8若しくは配列番号9と実質的に同一な配列を意味する。典型的に、そのような断片は、可溶性の断片である。例示的なそのような断片は、配列番号10の配列を有するT G F R I Iの細胞外ドメインである。

【0014】

[0014] 「実質的に同一な」は、参照アミノ酸配列に対して、少なくとも50%、望ましくは60%、70%、75%、又は80%、より望ましくは85%、90%、又は95%、最も望ましくは99%のアミノ酸配列同一性を示すポリペプチドを意味する。比較配列の長さは、一般に、少なくとも10アミノ酸、望ましくは少なくとも15の連続アミノ酸、より望ましくは少なくとも20、25、50、75、90、100、150、200、250、300、又は350の連続アミノ酸、最も望ましくは完全長アミノ酸配列であろう。

【0015】

[0015] 「患者」は、ヒト又は非ヒト動物（たとえば哺乳動物）を意味する。「患者」、「対象」、「その必要がある患者」、及び「その必要がある対象」は、本開示において区別なく使用され、本開示において提供される方法及び組成物を使用する投与によって治療することができる疾患又は状態に罹患している又はそれを起こしやすい生物を指す。

【0016】

[0016] 用語「治療する」、「治療すること」、又は「治療」及び本開示において使用される他の文法上の等価物は、疾患、状態、若しくは症状を軽減する、緩和する、回復させる、若しくは予防すること、さらなる症状を予防すること、症状の根底にある代謝的な原因を回復させる若しくは予防すること、疾患若しくは状態を阻害すること、たとえば疾患若しくは状態の発症を阻止すること、疾患若しくは状態を和らげること、疾患若しくは状態の後退を引き起こすこと、疾患若しくは状態によって引き起こされる状態を和らげる

10

20

30

40

50

こと、又は疾患若しくは状態の症状を停止させることを含み、予防処置を含むことが意図される。用語は、治療上の利益及び／又は予防的な利益を実現することをさらに含む。治療上の利益は、治療されている根底にある障害の根絶又は回復を意味する。さらに、治療上の利益は、根底にある障害に関連する、1つ又はそれ以上の生理学的症状の根絶又は回復により実現され、改善が患者において観察される、それにもかかわらず、患者は、なお、根底にある障害で苦しんでいてもよい。

【0017】

[0017] 「癌」は、異常に増える細胞の集団を意味する。本明細書において使用されるように、用語「癌」は、哺乳動物において見つけられるすべてのタイプの癌、新生物、悪性腫瘍、又は良性腫瘍を指し、白血病、癌腫、及び肉腫を含む。例示的な癌は、乳癌、卵巣癌、結腸癌、肝臓癌、腎癌、肺癌、膀胱癌、膠芽腫を含む。さらなる例は、脳癌、肺癌、非小細胞肺癌、黒色腫、肉腫、前立腺癌、子宮頸癌、胃癌、頭頸部癌、子宮癌、中皮腫、転移性骨癌、髄芽腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、原発性血小板増加症、原発性マクログロブリン血症、膀胱癌、前悪性皮膚病変、精巣癌、リンパ腫、甲状腺癌、神経芽細胞腫、食道癌、泌尿生殖器癌、悪性高カルシウム血症、子宮内膜癌、副腎皮質癌、並びに臍内分泌部及び臍外内分泌部の新生物を含む。

【0018】

[0018] 本明細書の説明及び請求項の全体にわたって、「含む」という語並びに「含むこと」及び「含む (comprises)」などのようなこの語の他の形態は、～を含むが、これらに限定されないという意味であり、たとえば他の構成成分を除外するには意図されない。

【0019】

[0019] 「同時投与する」によって、本明細書において記載される組成物が、さらなる療法の投与と同時に、その直前に、又はその直後に投与されることを意味する。本開示のタンパク質及び組成物は、患者に単独で投与することができる又は第2、第3、若しくは第4の治療剤と同時投与することができる。同時投与は、個々の又は組み合わせた（2つ以上の治療剤）、タンパク質又は組成物の同時の又は順次の投与を含むことを意味する。

【0020】

[0020] 用語「1つの」は、単数に限られることを意味するものではない。ある実施形態では、用語「1つの」は、複数形を指してもよい。本開示の全体にわたって使用されるように、単数形「1つの (a)」、「1つの (an)」、及び「その」は、文脈上、明らかに他の意味を示す場合を除き、複数形の指示内容を含む。したがって、たとえば、「組成物」への言及は、单一の組成物だけでなく、複数のそのような組成物を含む。

【0021】

[0021] 「還元」製剤は、二機能性分子が還元製剤中に溶解するように、水性キャリヤ中に凍結乾燥製剤を溶解することによって調製された製剤である。還元製剤は、その必要がある患者への静脈内投与（IV）に適している。

【0022】

[0022] 用語「約」は、製剤の調製において及び疾患又は障害の治療において作用物質の効能を変化させない、作用物質の濃度又は量における任意の最小限の変化を指す。実施形態では、用語「約」は、特定の数値又はデータポイントの±15%を含んでいてもよい。

【0023】

[0023] 範囲は、「約」ある特定の値から及び／又は「約」別の特定の値までとして、本開示において表現することができる。そのような範囲が表現される場合、別の態様には、ある特定の値から及び／又は他の特定の値までが含まれる。同様に、値が、先の例の「約」の使用によって近似値として表現される場合、特定の値が、別の態様を形成することが理解される。範囲のそれぞれの終点が、他の終点に関連して及び他の終点と無関係に有効であることがさらに理解される。本開示において開示される多くの値があり、それぞれの値はまた、その値自体に加えて、「約」その特定の値としても開示されることもまた、

10

20

30

40

50

理解される。本出願の全体にわたって、データは、多くの異なる形式で提供され、このデータは、データポイントの任意の組み合わせについて終点及び起点並びに範囲を示すこともまた、理解される。たとえば、特定のデータポイント「10」及び特定のデータポイント「15」が開示される場合、10及び15を超える、それを超える又はそれに等しい、それ未満の、それ未満の又はそれに等しい、並びにそれに等しいが、10及び15の間と同様に、開示されていると見なされることが理解される。2つの特定の単位量の間のそれぞれの単位量もまた、開示されることもまた、理解される。たとえば、10及び15が開示される場合、11、12、13、及び14もまた、開示される。

【0024】

[0024] 「等張」製剤は、ヒト血液と本質的に同じ浸透圧を有する製剤である。等張製剤は、一般に、約250～350mOsmol/Kg H₂Oの浸透圧を有するであろう。用語「高張」は、ヒト血液の浸透圧を上回る浸透圧を有する製剤を記載するために使用される。等張性は、たとえば、蒸気圧又は氷結型浸透圧計を使用して測定することができる。

10

【0025】

[0025] 用語「緩衝剤」は、水溶液に追加された場合、酸若しくはアルカリを追加した場合に又は溶媒による希釈に際して、pHの変動から溶液を保護することができる1つ又はそれ以上の構成成分を指す。リン酸バッファーに加えて、グリシン酸、炭酸、クエン酸バッファー、及びその他同種のものを使用することができ、この場合、ナトリウム、カリウム、又はアンモニウムイオンは、対イオンとして果たすことができる。

20

【0026】

[0026] 「酸」は、水溶液中で水素イオンを産出する物質である。「薬学的に許容され得る酸」は、それらが製剤される濃度及び手法で無毒な無機酸及び有機酸を含む。

【0027】

[0027] 「塩基」は、水溶液中でヒドロキシリオノンを産出する物質である。「薬学的に許容され得る塩基」は、それらが製剤される濃度及び手法で無毒性の無機塩基及び有機塩基を含む。

【0028】

[0028] 「凍結乾燥保護剤(Iyoprotectant)」は、関心のあるタンパク質と組み合わせられた場合に、凍結乾燥及び続く保存に際してタンパク質の化学的及び/又は物理的不安定性を予防する又は低下させる分子である。

30

【0029】

[0029] 「保存剤」は、細菌作用を低下させ、任意選択で本明細書における製剤に追加されてもよい作用物質である。保存剤の追加は、たとえば、多重使用(複数回投与)製剤の產生を容易にしてもよい。可能性として考えられる保存剤の例は、オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム(アルキル基が長鎖化合物である塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウムの混合物)、及び塩化ベンゼトニウムを含む。他のタイプの保存剤は、フェノール、ブチル、及びベンジルアルコールなどのような芳香族アルコール、メチル又はプロピルパラベンなどのようなアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3ペントノール、並びにm-クレゾールを含む。

40

【0030】

[0030] 「界面活性剤」は、疎水性部分(たとえばアルキル鎖)並びに親水性部分(たとえばカルボキシル基及びカルボキシレート基)の両方を含有する表面活性分子である。界面活性剤は、本発明の製剤に追加されてもよい。本発明の製剤において使用するのに適した界面活性剤は、ポリソルベート(たとえばポリソルベート20又は80)；ポロキサマー(たとえばポロキサマー188)；ソルビタンエステル及び誘導体；Trition；ラウリル硫酸ナトリウム；オクチルグリコシドナトリウム；ラウリル-、ミリスチル-、リノレイル-、又はステアリル-スルホベタイン；ラウリル-、ミリスチル-、リノレイル-、又はステアリル-サルコシン；リノレイル-、ミリスチル-、又はセチル-ベタイン

50

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

【0031】

[0031]他の実施形態及び本開示の詳細は、本明細書において下記に提供される。

10

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】[0032]図1は、(Gly₄Ser)₄Gly(配列番号11)リンカーを介してTGF受容体IIの2つの細胞外ドメイン(ecd)に融合された1つの抗PD-L1抗体を含む抗PD-L1/TGFトラップ分子の略図を示す図である。

【図2】[0033]図2は、抗PD-L1/TGFトラップがPD-L1及びTGFの両方に同時に結合することを実証するツーステップELISAを示す図である。

【図3】[0034]図3は、抗PD-L1/TGFトラップが、IL-2レベルにおける劇的な増加を誘発することを示す図である。

【図4A】[0035]図4Aは、抗PD-L1/TGFトラップに応じたTGF1のインビボにおける除去を示す図である。線グラフは、凡例において示されるように、ナイーブ、アイソタイプコントロール、及び3つの異なる用量を示す。

【図4B】[0035]図4Bは、抗PD-L1/TGFトラップに応じたTGF2のインビボにおける除去を示す図である。線グラフは、凡例において示されるように、ナイーブ、アイソタイプコントロール、及び3つの異なる用量を示す。

【図4C】[0035]図4Cは、抗PD-L1/TGFトラップに応じたTGF3のインビボにおける除去を示す図である。線グラフは、凡例において示されるように、ナイーブ、アイソタイプコントロール、及び3つの異なる用量を示す。

【図4D】[0035]図4Dは、抗PD-L1/TGFトラップによるPD-L1の占有率が、EMT-6腫瘍系における受容体結合モデルを支持することを示す図である。

20

【図5】[0036]図5は、Detroit562異種移植モデルにおける抗PD-L1/TGFトラップコントロール(抗PD-L1(mut)/TGF)の抗腫瘍効能を示す図である。

30

【図6A】[0037]図6Aは、クリアランス及び体重の間の関係を示す散布図を示す図である。線は、CL及びBWの間の関係を示す回帰線を示す。

【図6B】[0037]図6Bは、分布容積(V)及び体重の間の関係を示す散布図を示す図である。線は、V及びBWの間の関係を示す回帰線を示す。

【図7A】[0038]図7Aは、68kgの体重の中央値のシミュレーション集団における固定(1200mg)対mg/kgベースの投薬(17.65mg/kg)についての集団全体についてのC_{av}分布のボックスプロットを示す図である。

40

【図7B】[0038]図7Bは、68kgの体重の中央値のシミュレーション集団における固定(1200mg)対mg/kgベースの投薬(17.65mg/kg)についての集団全体についての曝露量AUC分布のボックスプロットを示す図である。

【図7C】[0038]図7Cは、68kgの体重の中央値のシミュレーション集団における固定(1200mg)対mg/kgベースの投薬(17.65mg/kg)についての集団全体についてのC_{trough}分布のボックスプロットを示す図である。

【図7D】[0038]図7Dは、68kgの体重の中央値のシミュレーション集団における固定(1200mg)対mg/kgベースの投薬(17.65mg/kg)についての集団全体についてのC_{max}分布のボックスプロットを示す図である。

【図7E】[0039]図7Eは、68kgの体重の中央値のシミュレーション集団における固

50

定 (5 0 0 m g) 対 m g / k g ベースの投薬 (7 . 3 5 m g / k g) についての集団全体についての $C_{av,g}$ 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 7 F】[0039] 図 7 F は、 6 8 k g の体重の中央値のシミュレーション集団における固定 (5 0 0 m g) 対 m g / k g ベースの投薬 (7 . 3 5 m g / k g) についての集団全体についての曝露量 A U C 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 7 G】[0039] 図 7 G は、 6 8 k g の体重の中央値のシミュレーション集団における固定 (5 0 0 m g) 対 m g / k g ベースの投薬 (7 . 3 5 m g / k g) についての集団全体についての C_{trough} 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 7 H】[0039] 図 7 H は、 6 8 k g の体重の中央値のシミュレーション集団における固定 (5 0 0 m g) 対 m g / k g ベースの投薬 (7 . 3 5 m g / k g) についての集団全体についての C_{max} 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 8 A】[0040] 図 8 A は、 6 8 k g の体重の中央値のシミュレーション集団における固定 (1 2 0 0 m g) 対 m g / k g (1 7 . 6 5 m g / k g) ベースの投薬についての体重四分位の $C_{av,g}$ 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 8 B】[0040] 図 8 B は、 6 8 k g の体重の中央値のシミュレーション集団における固定 (1 2 0 0 m g) 対 m g / k g (1 7 . 6 5 m g / k g) ベースの投薬についての体重四分位の曝露量 A U C 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 8 C】[0040] 図 8 C は、 6 8 k g の体重の中央値のシミュレーション集団における固定 (1 2 0 0 m g) 対 m g / k g (1 7 . 6 5 m g / k g) ベースの投薬についての体重四分位の C_{trough} 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 8 D】[0040] 図 8 D は、 6 8 k g の体重の中央値のシミュレーション集団における固定 (1 2 0 0 m g) 対 m g / k g (1 7 . 6 5 m g / k g) ベースの投薬についての体重四分位の C_{max} 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 8 E】[0041] 図 8 E は、 6 8 k g の体重の中央値のシミュレーション集団における固定 (5 0 0 m g) 対 m g / k g (7 . 3 5 m g / k g) ベースの投薬についての体重四分位の $C_{av,g}$ 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 8 F】[0041] 図 8 F は、 6 8 k g の体重の中央値のシミュレーション集団における固定 (5 0 0 m g) 対 m g / k g (7 . 3 5 m g / k g) ベースの投薬についての体重四分位の曝露量 A U C 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 8 G】[0041] 図 8 G は、 6 8 k g の体重の中央値のシミュレーション集団における固定 (5 0 0 m g) 対 m g / k g (7 . 3 5 m g / k g) ベースの投薬についての体重四分位の C_{trough} 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 8 H】[0041] 図 8 H は、 6 8 k g の体重の中央値のシミュレーション集団における固定 (5 0 0 m g) 対 m g / k g (7 . 3 5 m g / k g) ベースの投薬についての体重四分位の C_{max} 分布のボックスプロットを示す図である。

【図 9 A】[0042] 図 9 A は、 予測腫瘍容積対観察腫瘍容積を示す、 P K 効能モデルについての適合度の散布図を示す図である。

【図 9 B】[0042] 図 9 B は、 条件付き重み付き残差 (G W R E S) 対投与後の時間を示す、 P K 効能モデルについての適合度の散布図を示す図である。

【図 10 A】[0043] 図 10 A ~ 10 C は、 マウスにおける腫瘍後退に関連する用量及びスケジュールでの抗 P D - L 1 / T G F トラップ分子の予測 P K 及び予測 P D - L 1 受容体占有率 (「 R O 」) を示す図である。図 10 A は、 予測血漿濃度対時間を示す図である。

【図 10 B】[0043] 図 10 A ~ 10 C は、 マウスにおける腫瘍後退に関連する用量及びスケジュールでの抗 P D - L 1 / T G F トラップ分子の予測 P K 及び予測 P D - L 1 受容体占有率 (「 R O 」) を示す図である。図 10 B は、 P B M C における予測 P D - L 1 R O 対時間を示す図である。

【図 10 C】[0043] 図 10 A ~ 10 C は、 マウスにおける腫瘍後退に関連する用量及びスケジュールでの抗 P D - L 1 / T G F トラップ分子の予測 P K 及び予測 P D - L 1 受容体占有率 (「 R O 」) を示す図である。図 10 C は、 肿瘍における予測 P D - L 1 R O

10

20

30

40

50

対時間を示す図である。

【図11A】[0044]図11A～11Cは、マウスにおける腫瘍静止に関連する用量及びスケジュールでの抗PDL1/TGF₁トラップ分子の予測PK及び予測PDL1受容体占有率(「RO」)を示す図である。図11Aは、予測血漿濃度対時間を示す図である。

【図11B】[0044]図11A～11Cは、マウスにおける腫瘍静止に関連する用量及びスケジュールでの抗PDL1/TGF₁トラップ分子の予測PK及び予測PDL1受容体占有率(「RO」)を示す図である。図11Bは、PBM Cにおける予測PDL1 RO対時間を示す図である。

【図11C】[0044]図11A～11Cは、マウスにおける腫瘍静止に関連する用量及びスケジュールでの抗PDL1/TGF₁トラップ分子の予測PK及び予測PDL1受容体占有率(「RO」)を示す図である。図11Cは、腫瘍における予測PDL1 RO対時間を示す図である。

【図12A】[0045]図12A～12Bは、68kgの体重の中央値のシミュレーション集団における様々な投薬計画についての集団全体についてのシミュレーション曝露量分布のボックスプロットを示す図である(図12A: C_{average})。

【図12B】[0045]図12A～12Bは、68kgの体重の中央値のシミュレーション集団における様々な投薬計画についての集団全体についてのシミュレーション曝露量分布のボックスプロットを示す図である(図12B: C_{through})。

【図13】[0046]図13は、すでに進行性である疾患有する(第一選択治療抵抗性の(primary refractory)及び獲得抵抗性の疾患有の両方の)患者が、有効な疾患安定化を実現したことを実証するスパイダープロットを示す図である。疾患応答及び疾患安定化を有する患者は、本研究を開始する前に多種多様な前治療を有することが特に言及され、さらに、治験をスタートする直前に様々な治療を受けており、前にPDXに曝露された患者の不均一な集団における抗PDL1/TGF₁トラップの臨床活性を示唆する(塗りつぶされた三角形: 対象の治療中止; 塗りつぶされた菱形: 新たな病変の第1の発生)。

【図14】[0047]図14は、抗PDL1/PDL1治療により治療された患者における抗PDL1/TGF₁トラップ分子の効能のヒストグラムを示す図である。抗PDL1/TGF₁トラップ分子の効能が、前の抗PDL1/PDL1集団に対して難治性(黒色の棒)及び抵抗性(白色の棒)として同定されたいくらかの患者において観察された(直径の合計の変化百分率のおよそゼロ(0)の値又は負の値は、効能を示す)。

【発明を実施するための形態】

【0033】

体重に無関係な投薬計画

[0048]少なくとも500mgの本明細書において記載される二機能性抗PDL1/TGF₁トラップ分子の投与を伴う体重に無関係な投薬計画を立て、分子についての様々な前臨床及び臨床評価の結果によって特徴づけた。2つの研究が、分子の安全性、耐性、及び薬物動態を調査し、治療された患者の血液から得られた末梢血単核細胞に対するPDL1標的占有率の評価並びにTGF₁、TGF₂、及びTGF₃の濃度の測定を含んだ。これらの評価は、合計350人の対象からのデータに基づいた(固形腫瘍における1、3、10、及び20mg/kgの用量漸増コホート並びに選択した腫瘍タイプにおける3mg/kg、10mg/kg、500mg、及び1200mgの拡大コホート)。分析時のデータ締め切り日の時点で、治療期間の中央値は、およそ28日であった。

【0034】

PK/効能モデル(マウスモデル)

[0049]実験はまた、腫瘍モデルにおける抗PDL1/TGF₁トラップ分子の効能を決定するためにも行った。EMT-6異種移植からの効能結果は、PK/効能モデルを確立するために使用した。マウスにおける確立されたPKモデルは、効能実験設定のために、抗PDL1/TGF₁トラップ血漿曝露量をシミュレートするために使用した。推定パラメーターを、表1に報告する。推定KC50値は、55.3μg/mLであった。

10

20

30

40

50

この値は、抗 P D - L 1 / T G F ト ラ ッ プ 分 子 の 最 大 の 抗 腫 癌 活 性 の 5 0 % を 実 現 す る こ と が で き た 平 均 血 漿 濃 度 を 示 す。

【 0 0 3 5 】

[0050] モデルの基本的な診断プロットは、モデル誤設計を明らかにしなかった。モデル予測により、腫瘍容積分布をとらえることができる（図 9 A）。条件付き重み付き残差は、傾向（trend）なしの平均 0 及び分散 1 で正規分布する（図 9 B）。次いで、P K / 効能モデルは、様々な用量でのヒト予測濃度 - 時間プロファイルを使用し、腫瘍増殖阻害（T G I）をシミュレートするために使用した。

【 0 0 3 6 】

【表 1】

10

表1: EMT-6異種移植マウスにおける抗PD-L1/TGF β ト ラ ッ プ 分 子 に つ い て の マ ウ ス P K / 効能モデルパラメーター

パラメーター	推定値	Std	CV%	%IV
K_d (h ⁻¹)	0.068	0.0005	0.82	40
K_r (h ⁻¹)	0.055	0.0024	4.4	76
$K_{C_{\text{th}}}$ (ng/mL)	55324.6	522.3	4.4	232
K_{max}	2	0.09	1	93
ベースライン(mm ³)	88.3	0.87	1	47

20

【 0 0 3 7 】

P D - L 1 占有率に基づいた応答分析（マウスモデルにおいて）

[0052] 効能実験を使用して、マウスにおける応答について分析し、腫瘍後退又は腫瘍静止のいずれかによってソートし、P K 及び P D - L 1 受容体占有率（R O）を、統合 P K / R O モデルに基づいて予測した。このアプローチは、腫瘍における 9 5 % を上回る P D - L 1 R O に 関 連 す る 4 0 及 び 1 0 0 μ g / m L の 間 の 抗 P D - L 1 / T G F ト ラ ッ プ 分 子 血 漿 濃 度 が、腫瘍後退に達するために必要とされることを実証した（図 9 A ~ 9 B）。末梢における 9 5 % を上回る P D - L 1 R O に 関 連 す る 1 0 及 び 4 0 μ g / m L の 間 の 抗 P D - L 1 / T G F ト ラ ッ プ 分 子 の 血 漿 濃 度 は、腫瘍静止に達するために必要とされる（図 1 0 A ~ 1 0 C）。

30

【 0 0 3 8 】

[0053] マウスにおける応答分析及び予測 P K / R O は、図 1 1 A ~ 1 1 C を導き、これらは、マウスにおける抗 P D - L 1 / T G F ト ラ ッ プ 分 子 に つ い て の P K / R O / 効能を要約する。P D - L 1 R O の 9 5 % は、4 0 μ g / m L の 血 漿 濃 度 で 実 現 さ れ、期 待 / 推 定 T G I は、わざか約 6 5 % で あ る。4 0 μ g / m L を 上 回 る 濃 度 の 増 加 は、腫瘍増殖阻害においてさらなる増加をもたらす。9 5 % の腫瘍増殖阻害は、約 1 0 0 μ g / m L の 平 均 血 漿 濃 度 で 実 現 さ れ る。

40

【 0 0 3 9 】

[0054] 下記に記載される母集団 P K モデルに基づくと、2 週間ごとに1回投与される少なくとも 5 0 0 m g の 均 一 の 用 量 が、約 1 0 0 μ g / m L の 平 均 濃 度 を 維 持 す る た め に 必 要 と さ れ、一 方、2 週間ごとに1回投与される約 1 2 0 0 m g の 均 一 の 用 量 が、約 1 0 0 μ g / m L の $C_{\text{t r o u g h}}$ を 維 持 す る た め に 必 要 と さ れ る。ある実施形態では、約 1 2 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g (たとえば約 1 2 0 0 、約 1 3 0 0 、約 1 4 0 0 、約 1 5 0 0 、約 1 6 0 0 、約 1 7 0 0 、約 1 8 0 0 、約 1 9 0 0 、約 2 0 0 0 、約 2 1 0 0 、約 2 2 0 0 、約 2 3 0 0 、約 2 4 0 0 など) の 本 開 示 の タンパク質 產 物 (たとえば抗 P D - L 1 / T G F ト ラ ッ プ) が、対象に投与される。ある実施形態では、約 1 2 0 0 m g の 抗

50

P D - L 1 / T G F ト ラップ分子は、2週間ごとに1回、対象に投与される。ある実施形態では、約1800mgの抗P D - L 1 / T G F ト ラップ分子は、3週間ごとに1回、対象に投与される。

【0040】

[0055] 実施形態では、約1200mg～約3000mg（たとえば約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mg、約1600mg、約1700mg、約1800mg、約1900mg、約2000mg、約2100mg、約2200mg、約2300mg、約2400mgなど）の、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物が、対象に投与される。

10

【0041】

[0056] ある実施形態では、約1200mgの、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物は、2週間ごとに1回、対象に投与される。ある実施形態では、約1800mgの、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物は、3週間ごとに1回、対象に投与される。

【0042】

ヒトにおける薬物動態学的（PK）分析サンプリング

[0057] 薬物動態学的（PK）データ分析のための血清サンプルは、第1の用量のスタートの前に及び第1の用量の後の以下の時点で収集した：1日目の注入直後及び注入のスタートから4時間後；2日目、1日目の注入の終了から少なくとも24時間後；並びに8日目及び15日目。選択した続く投薬の時、投与前、注入の終了時、及び注入の終了から2～8時間後のサンプルを、15、29、43日目に収集した。57、71、及び85日目の後の時点については、投与前のサンプルを収集し、その後、12週まで6週間ごとに1回のPKサンプリング、次いで、12週間ごとに1回、PKサンプリングを続けた。拡大フェーズでは、まばらなPKサンプリングを行った。

20

【0043】

体重に無関係な投薬計画の確立

[0058] 臨床及び前臨床データによって特徴づけられるように、抗P D - L 1 / T G F ト ラップ分子の投与のための新たな、体重に無関係な投薬計画を、曝露量におけるより少ない変動を実現し、投薬ミスを低下させ、用量の調製に必要な時間を低下させ、かつmg / kg投薬と比較して薬剤浪費を低下させ、したがって好都合な治療成果を容易にするために作成した。一実施形態によれば、少なくとも500mgの均一の用量を、患者の体重にかかわらず投与することができる。別の実施形態によれば、少なくとも1200mgの均一の用量を、患者の体重にかかわらず投与することができる。典型的に、そのような用量は、たとえば2週間ごとに1回又は3週間ごとに1回などのように、繰り返し投与されるであろう。

30

【0044】

[0059] 上記に記載される「ヒトにおけるPK分析サンプリング」からのPKデータは、母集団PKモデルを生成するために及び実行可能な投薬計画のシミュレーションを実行するために使用した。Gastonguay, M., Full Covariate Models as an Alternative to Methods Relying on Statistical Significance for Inferences about Covariate Effects: A Review of Methodology and 42 Case Studies, (2011) p. 20, Abstract 2229において記載される完全アプローチモデルとして知られているモデリング方法を、母集団モデルに対して適用し、データをシミュレーションから得て、以下の特徴を有するパラメーターを得た：線形消失を有する2-コンパートメントPKモデル、CL、V1、及びV2のIIV、付加及び比例残差の組み合わせ、CL及びV1の完全共変量モデル。以下のベースライン共変量を最終モデルに含めた：年齢、体重、性別、人種、アルブミン、CRP、血小板数、eGFR、肝臓の損傷、ECOGスコア、腫瘍の大きさ、腫瘍のタイプ、及び

40

50

生物製剤による以前の治療。本開示のタンパク質（たとえば抗 P D - L 1 / T G F ト ラップ）の薬物動態の典型的なパラメーター推定値について以下の推定値を得た：クリアランス (C L) 0.0177 L / 時 (6.2%)、中央分布容積 (V 1) 3.64 L (8.81%)、末梢分布容積 (V 2) 0.513 L (25.1%)、及びコンパートメント間クリアランス (Q) 0.00219 L / 時 (17.8%)。患者間の変動は、C Lについては22%、V 1については20%、V 2については135%であった。体重は、C L及びV 1の両方と関係のある共変量であった。均一の投薬アプローチを支持するために、本開示のタンパク質（たとえば抗 P D - L 1 / T G F ト ラップ）の曝露量変動に対する投薬戦略の影響について調べた。詳細には、シミュレーションは、2週間ごとに1回の1200 mg の均一の投薬アプローチ対2週間ごとに1回の17.65 mg / kg (68 kg の対象については2週間ごとに1回の1200 mg に対応する又は2週間ごとに1回の15 mg / kg (80 kg の対象については1200 mg に対応する) のB W調整投薬アプローチを使用し、曝露量分布を比較するために実行した。さらなるシミュレーションは、2週間ごとに1回の500 mg の均一の投薬アプローチ対2週間ごとに1回の7.35 mg / kg のB W調整投薬アプローチ (68 kg の対象については2週間ごとに1回の500 mg に対応する) を使用し、曝露量分布を比較するために実行した。そのうえ、シミュレーションを、3週間ごとに1回、以下の均一の用量について評価するために実行した：1200 mg、1400 mg、1600 mg、1800 mg、2000 mg、2200 mg、2400 mg、2600 mg、2800 mg、3000 mg。

10

20

30

40

50

【0045】

[0060] シミュレーションのために以下の手法を使用した：N = 200 セットのパラメーター推定値を、最終 P K モデル分散共分散行列を使用して、パラメーター推定値の多変量正規分布から得た。各パラメーター推定値について、200 の I I V 推定値を、\$ O M E G A 多変量正規分布から得て、合計 40000 (200 × 200) の対象がもたらされた。共変量が一致した 40000 セットを生成するために、元のデータセット (N = 380) を置き換えにより再サンプリングし、定常状態曝露量測定基準 (A U C、C_{a v g}、C_{t r o u g h}、及び C_{m a x}) を、それぞれの投薬計画について生成した。

【0046】

[0061] シミュレーションは、広い B W 範囲にわたって、曝露量における変動が、固定投薬と比較して B W ベースの投薬についてわずかに高いことを示した。68 kg の体重の中央値についての 17.65 mg / kg 及び 1200 mg の均一の用量又は 7.35 mg / kg 及び 500 mg の均一の用量の曝露量分布の例をそれぞれ図 7 A 及び図 7 B に示す。シミュレーションは、さらに、患者集団にわたる体重四分位にわたって曝露量分布における反対の傾向を示した：低体重の患者は、固定投薬でより高い曝露量を有し、高体重の患者は、B W 調整投薬でより高い曝露量を有する。

【0047】

[0062] 68 kg の体重の中央値についての 17.65 mg / kg 及び 1200 mg の均一の用量又は 7.35 mg / kg 及び 500 mg の均一の用量の体重四分位にわたる曝露量分布の例をそれぞれ図 8 A 及び図 8 B に示す。

【0048】

ヒトにおける効果的な用量 / 投薬計画及び曝露量の確立：抗 P D - L 1 / T G F ト ラップの2週間ごとに1回 (q 2 w) の投薬後の 2ⁿ ライン非小細胞肺癌 (2 L N S C L C) における予備的用量応答及び曝露量応答

[0063] 一態様では、用量応答及び曝露量応答の評価は、2 L N S C L C の治療において、2週間ごとに1回 (q 2 w)、500 mg 又は 1200 mg の抗 P D - L 1 / T G F ト ラップを投与された 80 人の対象 (コホート当たり n = 40) からのデータに基づく。対象の用量応答及び曝露量応答を評価した。分析時のデータ締め切りの時点で、合計 17 人の対象が、治療を続けており、追跡調査の中央値は、35.2 (範囲、1.3 ~ 47.3) であった。調査者が評価した未確認奏効率 (O R R) は、25.0 % であり (500 mg O R R、22.5 %; 1200 mg O R R、27.5 %)、9 人の部分寛解

(P R) が 500 mg で見られ、1人の完全寛解 (C R) 及び 10人のP R が 1200 mg で見られた。臨床活性は、P D - L 1 発現レベル全体にわたって観察し、80% P D - L 1 腫瘍発現を有する患者において 1200 mg での 71.4% の O R R が特に言及された (7人の患者)。最もよく見られた治療に関係する有害事象 (T R A E) は、そう痒症 (18.8%)、斑状丘疹状皮疹 (17.5%)、食欲の減少 (12.5%)、及び無力症 (11.3%) であった。グレード 3 T R A E が、20人の患者 (25%) において生じた。治療に関係する死亡は生じなかった。

【0049】

[0064] 曝露量応答評価のために、上記に記載される母集団PKモデルを、これらの80人の患者からの投薬及び共変量についての情報に基づいて第1サイクルの曝露量を予測するために使用した。詳細には、母集団PKパラメーターの経験的ベイス推定値を使用して、単回投与後のAUC及び C_{trough} をすべての対象について予測した (表2及び3)。

10

【0050】

【表2】

表2: コホートごとの予測 AUC_{0-336h, sd} の概要

コホート	中央値(mg*h/L)	2.5-97.5 百分位数(mg*h/L)
500 mg q2w	27346	14561-59193
1200 mg q2w	64981	47449-84799

20

AUC_{0-336h, sd}=母集団PKモデルを使用して予測される、単回投与後の0~336時間の期間にわたるAUC。

【0051】

【表3】

表3: コホートごとの予測 C_{trough, sd} の概要

コホート	中央値(μg/mL)	2.5-97.5 百分位数(μg/mL)
500 mg q2w	31.82	9.803-100.6
1200 mg q2w	78.76	51.25-136.2

30

C_{trough, sd}=母集団PKモデルを使用して予測される、単回投与後のC_{trough}。

【0052】

[0067] 予測曝露量データを、下記の表4及び表5に示されるように、予測曝露量のそれぞれの四分位の応答率を計算するために、500 mg q2w 及び 1200 mg q2w コホートについて組み合わせた。これらの予備的データは、1200 mg q2w が、500 mg q2w と比較して、より好都合な効能プロファイルを提供するかもしれないことを示唆する。さらに、これらのデータは、1200 mg q2w 投薬計画により実現された曝露量の範囲が、2 L NSCLC における応答 (RECIST v1.1による) と関連性があり、この曝露量範囲は、下記の実施例において示されるように、代替の投薬計画を設計するために使用することができる示唆する (図12)。

40

【0053】

【表4】

表4: 2週間毎に1回、500mg又は1200mgの抗PD-L1/TGF β トラップのいずれかにより治療された2L NSCLC対象におけるAUC_{0-336h, sd}によって観察される応答率

AUC _{0-336h, sd} 四分値	500mg コホートにおける 応答者の数	1200mg コホートにおける 応答者の数	四分値ごとの 応答者の総数	総応答率
0-25%	2/20	0/0	2/20	10%
25-50%	5/18	0/2	5/20	25%
50-75%	1/1	4/19	5/20	25%
75-100%	0/1	6/19	6/20	30%

AUC_{0-336h, sd}＝母集団PKモデルを使用して予測される、単回投与後の0～336時間の期間にわたるAUC。

10

【0054】

【表5】

表5: 2週間毎に1回、500mg又は1200mgの抗PD-L1/TGF β トラップのいずれかにより治療された2L NSCLC対象におけるC_{trough, sd}によって観察される応答率(用量グループ当たりn=40)。

20

C _{trough, sd} 四分値	500mg コホートにおける 応答者の数	1200mg コホートにおける 応答者の数	応答者の総数	総応答率
0-25%	1/20	0/0	1/20	5%
25-50%	5/15	0/5	5/20	25%
50-75%	1/3	3/17	4/20	20%
75-100%	1/2	7/18	8/20	40%

C_{trough, sd}＝母集団PKモデルを使用して予測される、単回投与後のC_{trough}。

30

【0055】

様々な投薬頻度による投薬計画の確立

[0070] 様々な投薬頻度によるデータ投与計画を、それほど頻繁でない投与を可能にするために及び／又は併用薬との投薬スケジュールの調和を可能にするために作成した。詳細には、上記に記載される予備的母集団PKモデリング及びシミュレーション手法を、様々な投薬計画についての曝露量をシミュレートするために及び曝露量に基づいた投与計画を比較するために使用した。

40

【0056】

[0071] これらのシミュレーションに基づくと、2週間ごとに1回投与される少なくとも500mgの均一の用量が、典型的な対象について約100 μ g/mLの平均濃度を維持するために必要とされ、一方、2週間ごとに1回投与される約1200mgの均一の用量が、約100 μ g/mLのC_{trough}を維持するために必要とされる。

【0057】

[0072] シミュレーションに基づくと、C_{avg}については、2週間ごとに1回の1200mgが、3週間ごとに1回の1800mgに等しく(図12A)、一方、C_{trough}については、2週間ごとに1回の1200mgが、3週間ごとに1回の2800mgに等しい(図12B)。また、C_{avg}については、2週間ごとに1回の500mgが、3週間ごとに1回の750mgに等しく、C_{trough}については、2週間ごとに1回

50

の 500 mg が、3 週間ごとに 1 回の 1,167 mg に等しい。

【0058】

癌標的としての TGF

[0073] 本開示は、ある腫瘍細胞又は免疫細胞の外部表面に見つけられる細胞免疫チェックポイント受容体を標的にする抗体成分につながれた可溶性サイトカイン受容体 (TGF-RII) を使用して TGF を捕捉することによって、腫瘍微小環境における TGF の局所的な低下を可能にする。免疫チェックポイントタンパク質に対する本開示の抗体成分の例は、抗 PD-L1 である。この二機能性分子は、時に本文書において「抗体 - サイトカイントラップ」と呼ばれ、まさに抗受容体抗体及びサイトカイントラップが物理的に連結されているという理由で、有効である。結果として生じる利点（たとえば別々の分子としての抗体及び受容体の投与に対して）は、部分的には、サイトカインがオートクリン及びパラクリン機能によってたいてい局所的な環境において機能するからである。抗体成分は、サイトカイントラップを、サイトカイントラップが局所的な免疫抑制性のオートクリン又はパラクリン効果を中和することによって非常に有効になり得る腫瘍微小環境に向ける。さらに、抗体の標的が抗体結合に際して内部移行される場合に、サイトカイン / サイトカイン受容体複合体のクリアランスにとって有効なメカニズムが提供される。抗体媒介性の標的内部移行は、PD-L1 について示され、抗 PD-L1 / TGF ラップは、抗 PD-L1 と同様の内部移行率を有することが示された。第 1 に、抗 TGF 抗体が完全には中和していないかもしれません、そして第 2 に、抗 TGF 抗体が、サイトカインの半減期を延ばすキャリヤとして作用し得るので、これは、抗 TGF 抗体の使用にまさる明確な利点である。

【0059】

[0074] 実際に、下記に記載されるように、抗 PD-L1 / TGF ラップによる治療は、腫瘍細胞上の PD-L1 及び免疫細胞上の PD-1 の間の相互作用の同時の遮断並びに腫瘍微小環境における TGF の中和により、相乗的な抗腫瘍効果を誘起する。理論によって拘束されないが、これは、おそらく、2 つの重大な免疫逃避メカニズムの同時の遮断並びにそのうえ単一の分子実体による腫瘍微小環境における TGF の除去から得られる相乗効果によるものである。この除去は、(1) 肿瘍細胞の抗 PD-L1 ターゲティング；(2) TGF ラップによる腫瘍微小環境におけるオートクリン / パラクリン TGF の結合；及び(3) PD-L1 受容体媒介性のエンドサイトーシスによる結合 TGF の破壊によって実現される。さらに、Fc (IgG の結晶化可能断片) の C-末端に融合された TGF-RII は、Fc の N-末端に TGF-RII を置く TGF-RII-Fc よりも数倍強力であった。

【0060】

[0075] TGF は、癌の分子二重人格者としてのその逆説的な役割のために、癌免疫療法において多少疑問の余地のある標的であった (Bierie et al., Nat. Rev. Cancer, 2006; 6:506-20)。他のいくつかのサイトカインのように、TGF 活性は発生段階及び状況に依存性である。実際に、TGF は、発癌プロモーター又は腫瘍抑制因子として作用することができ、腫瘍イニシエーション、進行、及び転移に影響を与える。TGF のこの二重の役割の根底にあるメカニズムは、不明なままである (Yang et al., Trends Immunol. 2010; 31:220-227)。Smad 依存性のシグナル伝達が TGF シグナル伝達の増殖阻害を媒介し、一方、Smad 非依存性の経路が、その腫瘍促進効果に寄与することが想定されたが、Smad 依存性の経路が腫瘍進行に関係することを示すデータもある (Yang et al., Cancer Res. 2008; 68:9107-11)。

【0061】

[0076] TGF リガンド及び受容体の両方は、治療標的として徹底的に研究されてきた。3 つのリガンドアイソフォーム、TGF-1、2、及び 3 があり、これらはすべて、ホモ二量体として存在する。TGF 受容体 (TGF-R) も 3 つあり、これらは TGF-R-I、II、及び III 型と呼ばれる (Lopez-Casillas et al., J Cell Biol. 1994; 124:557-68)。TGF-R-I は、シグナル伝達鎖であり、リガンドに結合することがで

10

20

30

40

50

きない。TGF-R_{II}Iは、高い親和性でリガンドTGF-1及び3に結合するが、TGF-2には結合しない。TGF-R_{II}I/TGF複合体は、シグナル伝達複合体を形成するためにTGF-R_{II}を動員する(Won et al., Cancer Res. 1999; 59:1273-7)。TGF-R_{II}Iは、TGFのそのシグナル伝達受容体への結合の正の調節因子であり、3つのTGFアイソフォームすべてに高い親和性で結合する。細胞表面上で、TGF/TGF-R_{II}I複合体は、TGF-R_{II}Iに結合し、次いでTGF-R_{II}を動員し、TGF-R_{II}Iは、シグナル伝達複合体を形成するためにTGF-R_{II}Iにとって代わる。

【0062】

[0077] 3つの異なるTGFアイソフォームはすべて、同じ受容体によってシグナル伝達するが、それらは、インビオにおいて違う発現パターン及び重複しない機能を有することが知られている。3つの異なるTGF-アイソフォームノックアウトマウスは、異なる表現型を有し、多数の非代償性の機能であることを示す(Bujak et al., Cardiovasc Res. 2007; 74:184-95)。TGF-1ヌルマウスは、造血及び脈管形成の欠損を有し、TGF-3ヌルマウスは、肺疾患の発症及び口蓋発生(palatogenesis)の欠損を表すが、TGF-2ヌルマウスは、様々な発生異常を示し、複数の心奇形が最も顕著である(Bram et al., Circulation. 2001; 103:2745-52; Yamagishi et al., Anat Rec. 2012; 295:257-67)。さらに、TGF-は、虚血及び再灌流傷害の後の心筋の損傷の修復において重大な役割を果たすことが示されている。成人の心臓では、心筋細胞は、TGF-を分泌し、これは、自発的な拍動数を維持するためにオートクリンとして作用する。重要なことは、心筋細胞によって分泌されるTGF-の70~85%は、TGF-2である(Roberts et al., J Clin Invest. 1992; 90:2056-62)。TGF-R_Iキナーゼ阻害剤による治療によって持ち上がった心毒性の問題にもかかわらず、本発明の出願人らは、サルにおいて、抗PD-L1/TGF-トラップについて、心毒性を含む毒性がないことを観察した。

【0063】

[0078] TGF-を中和するための治療上のアプローチは、可溶性の受容体トラップ及び中和抗体としてTGF-受容体の細胞外ドメインを使用することを含む。受容体トラップアプローチのうちで、可溶性のTGF-R_{II}Iが3つのTGF-リガンドすべてに結合するので、可溶性のTGF-R_{II}Iが分かり切った選択肢のように思われるかもしれない。しかしながら、762アミノ酸残基の細胞外ドメインを有する280~330kDグルコサミノグリカン(GAG)-糖タンパク質として天然に存在するTGF-R_{II}Iは、生物療法(biotherapeutic)の開発にとって非常に複雑なタンパク質である。GAGを欠く可溶性のTGF-R_{II}Iは、昆虫細胞において産生することができ、強力なTGF-中和剤であることが示された(Vilchis-Landeros et al., Biochem J 355:215, 2001)。TGF-R_{II}Iの2つの別々の結合ドメイン(エンドグリーンに関係する及びウロモジュリンに関係する)は、独立して発現させることができたが、それらは、可溶性のTGF-R_{II}Iよりも20~100倍低い親和性及びはるかに小さな中和活性を有することが示された(Mendoza et al., Biochemistry. 2009; 48:11755-65)。他方では、TGF-

R_{II}Iの細胞外ドメインは、長さがわずか136のアミノ酸残基であり、25~35kDのグリコシル化タンパク質として産生することができる。組換え可溶性TGF-R_{II}Iは、200pMのK_DでTGF-1に結合することができ、これは、細胞上の完全長TGF-R_{II}Iに対する50pMのK_Dにかなり類似している(Lin et al., J Biol Chem. 1995; 270:2747-54)。可溶性のTGF-R_{II}I-Fcは、抗癌剤として試験され、腫瘍モデルにおいて確立されたマウス悪性中皮腫増殖を阻害することができた(Suzuki et al., Clin. Cancer Res., 2004; 10:5907-18)。TGF-R_{II}Iは、TGF-2に結合せず、TGF-R_{II}Iは、TGF-R_{II}Iよりも低い親和性でTGF-1及び3に結合するので、TGF-R_{II}Iのエンドグリンドメイン及びTGF-R_{II}Iの細胞外ドメインの融合タンパク質が、細菌において産生され、細胞ベースのアッセイにおいて、TGF-R_{II}I又はR_{II}Iのいずれかよりも有効に、TGF-1及び2のシグナル伝達を

10

20

30

40

50

阻害することが示された (Verona et al., Protein Eng Des Sel. 2008; 21:463-73)。

【0064】

[0079] TGF リガンドの 3 つのアイソフォームをすべて中和するさらに別のアプローチは、全部を中和する (pan-neutralizing) 抗 TGF 抗体又は TGF 1、2、及び 3 への結合から受容体を遮断する抗受容体抗体についてスクリーニングすることである。TGF のすべてのアイソフォームに対して特異的なヒト抗体である GC1008 は、進行悪性黒色腫又は腎細胞癌を有する患者においてフェーズ I / II の研究中であった (Morris et al., J Clin Oncol 2008; 26:9028 (Meeting abstract))。治療は安全で、十分に耐容性を示すことがわかったが、限られた臨床上の効能しか観察されず、よって、免疫学的効果のさらなる特徴付けなしで抗 TGF 療法の重要性を説明するのは困難であった (Flavell et al., Nat Rev Immunol. 2010; 10:554-67)。さらに、TGF アイソフォーム特異的抗体が臨床において試験された。TGF 1 に対して特異的な抗体であるメテリムマブは、縁内障手術に対して過度の術後の瘢痕を予防する治療としてフェーズ 2 臨床試験において試験され、また、TGF 2 に対して特異的な抗体であるレルデリムマブは、フェーズ 3 研究において眼の手術の後の瘢痕の改善について安全であるが、効果がないことがわかった (Khaw et al., Ophthalmology 2007; 114:1822-1830)。抗ヒト TGF

R III 抗体 TR1 及び抗マウス TGF R III 抗体 MT1 などのよう、3 つすべての TGF アイソフォームへの結合から受容体を遮断する抗 TGF R III 抗体もまた、マウスモデルにおいて、原発性腫瘍増殖及び転移に対するいくらかの治療上の効能を示した (Zhong et al., Clin Cancer Res. 2010; 16:1191-205)。しかしながら、抗体 TR1 (LY3022859) の最近のフェーズ I の研究において、25 mg (均一の用量) を超える用量漸増は、予防的な治療にもかかわらず、サイトカイン放出のコントロール不良により、安全でないと見なされた (Tolcher et al., Cancer Chemother Pharmacol 2017; 79:673-680)。現在までのところ、かなり毒性であることが多い、TGF シグナル伝達の小分子阻害剤を含む TGF 標的抗癌治療に関する研究の大部分は、多くは、前臨床ステージにあり、得られた抗腫瘍効能は、限られている (Calone et al., Exp Oncol. 2012; 34:9-16; Connolly et al., Int J Biol Sci. 2012; 8:964-78)。

【0065】

[0080] 本開示の抗体 - TGF トラップは、TGF に結合することができるヒト TGF 受容体 II (TGF R III) の少なくとも一部分を含有する二機能性タンパク質である。ある実施形態では、TGF トラップポリペプチドは、TGF に結合することができるヒト TGF 受容体 2 型アイソフォーム A (配列番号 8) の可溶性の部分である。ある実施形態では、TGF トラップポリペプチドは、配列番号 8 の少なくともアミノ酸 73 ~ 184 を含有する。ある実施形態では、TGF トラップポリペプチドは、配列番号 8 のアミノ酸 24 ~ 184 を含有する。ある実施形態では、TGF トラップポリペプチドは、TGF に結合することができるヒト TGF 受容体 2 型アイソフォーム B (配列番号 9) の可溶性の部分である。ある実施形態では、TGF トラップポリペプチドは、配列番号 9 の少なくともアミノ酸 48 ~ 159 を含有する。ある実施形態では、TGF トラップポリペプチドは、配列番号 9 のアミノ酸 24 ~ 159 を含有する。ある実施形態では、TGF トラップポリペプチドは、配列番号 9 のアミノ酸 24 ~ 105 を含有する。

【0066】

作用メカニズム

[0081] 治療抗体による脱阻害のために T 細胞阻害チェックポイントを標的にするアプローチは、精力的に調査されているエリアである (概説については Pardoll, Nat Rev Cancer. 2012; 12:253-264 を参照)。あるアプローチでは、抗体成分又はその抗原結合断片は、たとえば CTLA-4、PD-1、BTLA、LAG-3、TIM-3、又は LAR1 などのよう、T 細胞上の T 細胞阻害チェックポイント受容体タンパク質を標的にする。別のアプローチでは、抗体成分は、たとえば PD-L1 (B7-H1)、B7-DC、HVEM、TIM-4、B7-H3、又は B7-H4 などのよう、抗原提示細胞及び

10

20

30

40

50

腫瘍細胞（それら自体の免疫回避のためにこれらのカウンターレセプターのうちのいくつかを利用する）上のカウンターレセプターを標的にする。

【0067】

[0082] 本開示は、抗体成分又はその抗原結合断片により、脱阻害のためにT細胞阻害チェックポイントを標的にする抗体TGF-トラップを企図する。その目的のために、出願人は、TGF-トラップを、抗PD-1、抗PD-L1、抗TIM-3、及び抗LAG3などの様々なT細胞阻害チェックポイント受容体タンパク質を標的にする抗体と組み合わせることについての抗腫瘍効能を試験した。

【0068】

[0083] プログラム死1(PD-1)/PD-L1軸は、腫瘍免疫回避にとって重要なメカニズムである。長期にわたって抗原を検知し続けているエフェクターT細胞は、PD-1発現によって特徴づけられる、疲弊した表現型を持つようになり、このような状況下で、腫瘍細胞は、PD-L1をアップレギュレートすることによって交戦してくる。そのうえ、腫瘍微小環境では、骨髄系細胞、マクロファージ、実質細胞、及びT細胞は、PD-L1をアップレギュレートする。軸の遮断は、これらのT細胞におけるエフェクター機能を回復させる。抗PD-L1/TGF-トラップはまた、TGF-1(1、2、及び3アイソフォーム)にも結合し、これは、アポトーシス性好中球、骨髄由来抑制細胞、T細胞、及び腫瘍を含む細胞によって腫瘍微小環境において産生される阻害性サイトカインである。可溶性のTGF-RIIによるTGF-の阻害は、CD8+T細胞抗腫瘍効果の増加に関連する仕方で悪性中皮腫を低下させた。活性化CD4+T細胞及びTreg細胞によって産生されるTGF-1の欠如は、腫瘍増殖を阻害し、自然発生癌からマウスを保護することが示された。したがって、TGF-は、腫瘍免疫回避にとって重要と思われる。

10

20

30

40

【0069】

[0084] TGF-は、正常な上皮細胞に対して増殖阻害効果を有し、上皮細胞ホメオスタシスの調節因子として機能し、またTGF-は、初期の発癌現象の間は腫瘍抑制因子として作用する。腫瘍が悪性疾患の方へ進行すると、腫瘍に対するTGF-の増殖阻害効果は、1つ又はそれ以上のTGF-経路シグナル伝達構成成分における突然変異を介して又は腫瘍形成性の再プログラムによって失われる。TGF-阻害に対する感受性の損失とともに、腫瘍は、高レベルのTGF-を産生し続け、次いで、これは、腫瘍増殖を促進する役目を果たす。TGF-サイトカインは、様々な癌のタイプで過剰発現され、腫瘍ステージと相関性がある。腫瘍細胞自体、未成熟骨髄系細胞、調節性T細胞、及び間質性線維芽細胞を含む腫瘍微小環境における多くのタイプの細胞が、TGF-を産生し、これらの細胞は、集団的に、細胞外マトリックス中にTGF-の大きな貯蔵所を生成する。TGF-シグナル伝達は、転移を促進し、血管新生を刺激し、自然免疫及び適応抗腫瘍免疫を抑制することによって腫瘍進行に寄与する。広く免疫抑制性の因子として、TGF-は、活性化された細胞障害性T細胞及びNK細胞のエフェクター機能を直接ダウンレギュレートし、ナイーブCD4+T細胞の免疫抑制性調節性T細胞(Treg)表現型への分化を強力に誘発する。そのうえ、TGF-は、マクロファージ及び好中球を、免疫抑制性のサイトカインの産生に関連する創傷治癒表現型に極性化する。治療上の戦略として、TGF-活性の中和は、有効な抗腫瘍免疫を回復させ、転移を遮断し、血管新生を阻害することによって、腫瘍増殖をコントロールする可能性を有する。

30

【0070】

[0085] これらの経路、PD-1又はPD-L1及びTGF-を組み合わせることは、抗腫瘍アプローチとして魅力的である。同時に起こるPD-1及びTGF-の遮断は、炎症促進性のサイトカインを回復させることができる。抗PD-L1/TGF-トラップは、たとえば、完全ヒトIgG1抗PD-L1抗体のそれぞれの重鎖のC末端にグリシン/セリンリンカーを介して共有結合されたヒトTGF-受容体TGF-RIIの細胞外ドメインを含む。応答は明らかであるが、効果量を増加させる余地があるPD-1/PD-L1クラスについての明らかになりつつある状況を考慮すれば、補足的な免疫調整ステップを共標的にすることは腫瘍応答を改善するであろうということが仮定される。類似するT

40

50

G F 標的作用物質であるフレソリムマブは、T G F 1、2、及び3を標的にするモノクローナル抗体であり、黒色腫を有する対象におけるフェーズI治験において腫瘍応答の最初の証拠を示した。

【0071】

[0086] ある実施形態では、本開示は、抗P D - L 1 / T G F ト ラッ プ (ト ラッ プ コ ントロール「抗P D L - 1 (m u t) / T G F ト ラッ プ」)のT G F R I I 部分が抗腫瘍活性を誘起することを実証した実験を提供する。たとえば、Detroit 562ヒト咽頭癌モデルにおける皮下移植後に、抗P D L - 1 (m u t) / T G F ト ラッ プは、25 μ g、76 μ g、又は228 μ gで投与された場合に、腫瘍容積において用量依存的な低下を誘起した(図5)。

10

【0072】

[0087] ある実施形態では、本開示は、本開示のタンパク質が、P D - L 1 及びT G F の両方に同時に結合することを実証した実験を提供する(図2)。

【0073】

[0088] ある実施形態では、本開示は、本開示のタンパク質(たとえば抗P D - L 1 / T G F ト ラッ プ)が、インビトロにおいてP D - L 1 及びT G F に依存性のシグナル伝達を阻害することを実証した実験を提供する。ある実施形態では、本開示は、本開示のタンパク質が、超抗原刺激後のI L - 2 誘発アッセイによって測定されるように、P D - L 1 媒介性の免疫阻害の遮断を介してインビトロにおけるT細胞エフェクター機能を高めることを実証した実験を提供する(図3)。およそ100ng / m lで、本開示のタンパク質は、インビトロにおいてI L - 2 レベルの劇的な増加を誘発した(図3)。

20

【0074】

[0089] ある実施形態では、本開示は、本開示のタンパク質(たとえば抗P D - L 1 / T G F ト ラッ プ)が、インビオにおいて血液からのT G F の除去を引き起こすことを実証した実験を提供する。55 μ g又は164 μ g又は492 μ gの本開示のタンパク質によるJ H マウスにおける同所移植EMT - 6 乳癌細胞の治療は、T G F 1(図4 A)、T G F 2(図4 B)、及びT G F 3(図4 C)の効率的で特異的な除去をもたらした。さらに、本開示は、本開示のタンパク質が、P D - L 1 標的をふさぎ、本開示のタンパク質が、EMT - 6 腫瘍系における受容体結合モデルにあてはまるという考えを支持することを実証した実験を提供する(図4 D)。

30

【0075】

[0090] ある実施形態では、本開示は、本開示のタンパク質が、P D - L 1 及びT G F に効率的に、特異的に、かつ同時に結合し、様々なマウスモデルにおいて強力な抗腫瘍活性を持ち、腫瘍増殖及び転移を抑制する並びに生存を延ばし、長期的な防御抗腫瘍免疫を与えることを実証した実験を提供する。

【0076】

[0091] ファーストイヒューマンフェーズI用量漸増研究において、抗P D - L 1 / T G F ト ラッ プ分子の薬物動態のモニタリングに加えて、特にT G F サイトカインに対する作用メカニズムについて調査した。

40

【0077】

[0092] 患者は、2週間ごとに1回、約0.3、約1、約3、約10、又は約20mg / k gの5用量レベルで静脈内に投与された抗P D - L 1 / T G F ト ラッ プ分子により治療され、P K 分析は、85日目までサンプルから実行した。P D - L 1 標的占有率は、投与前、2日目(D 2)、D 15、及びD 43に収集された患者血液からフローサイトメトリーによってC D 3 + P B M Cにおいて測定した。さらに、T G F 1 ~ 3 及び炎症促進性のサイトカインの血中レベルを、分析によって検証されたLuminexビーズ及びE C L I Aベースマルチプレックスイムノアッセイを使用して、D 8でのさらなる時点と共に、これらの時点で測定した。一態様では、患者は、2週間ごとに約30mg / k g又は約40mg / k gの用量で、上記に記載されるものを含む6用量レベルで静脈内に投与される抗P D - L 1 / T G F ト ラッ プ分子により治療することができる。6用量レベルで治療

50

された患者のPK分析は、6番目の用量の後にサンプルから実行されてもよい。PD-L1標的占有率もまた、投与前、2日目(D2)、D15、D43、及びD85までに収集された患者血液からフローサイトメトリーによってCD3+PBMCにおいて測定されてもよい。さらに、TGF-1~3及び炎症促進性のサイトカインの血中レベルを、分析によって検証されたLuminexビーズ及びECLIAベースマルチプレックスイムノアッセイを使用して、たとえばD8でのさらなる時点と共に、これらの時点で測定されてもよい。

【0078】

[0093] 結果は、第1のサイクルの間の抗PD-L1/TGF-トラップ分子PK曝露量は、治療の最初の85日以内に著しい蓄積を伴うことなく、3~20mg/kgの間で、ほぼ用量に比例して増加したことを示した。投薬期間の全体にわたって維持された3mg/kg~20mg/kgでPD-L1標的占有率は約80%であった。さらに、0.3~20mg/kgでIFNの小さい(D2で1.7倍)が、有意な誘発があった(p=0.001, n=19)。血液中のTGF-1、TGF-2、及びTGF-3のレベルは、用量レベル1~20mg/kgについて最高の時点でそれぞれ最低99%、92%、及び91%低下した。0.3mg/kgのより低い用量では、TGF-1~3のレベルは、D2及びD8で減少したが、D15では減少しなかった。そのうえ、薬剤PKレベル及びTGF-トラッピングの間に強い相関性がさらにあった。したがって、十分なTGF-1~3のトラッピングは、1mg/kg又はそれを上回る薬剤用量レベルで実現された。

【0079】

抗PD-L1抗体

[0094] 本開示は、当技術分野において記載される任意の抗PD-L1抗体又はその抗原結合断片を含むことができる。抗PD-L1抗体、たとえば29E2A3抗体(Biolegend、カタログ番号329701)は、市販で入手可能である。抗体は、モノクローナル、キメラ、ヒト化、又はヒト抗体とすることができます。抗体断片は、Fab、F(ab')2、scFv、及びFv断片を含み、これらは、下記にさらに詳細に記載される。

【0080】

[0095] 例示的な抗体は、国際公開第2013/079174号において記載される。これらの抗体は、HVR-H1、HVR-H2、及びHVR-H3配列を含む重鎖可変領域ポリペプチドを含むことができ、

(a) HVR-H1配列は、X₁YX₂MX₃(配列番号21)であり、

(b) HVR-H2配列は、S₁Y₂P₃S₄G₅G₆X₇T₈F₉Y₁₀A₁₁D₁₂X₁₃V₁₄K₁₅G₁₆(配列番号22)であり、

(c) HVR-H3配列は、I₁K₂L₃G₄T₅V₆T₇T₈V₉X₁₀Y₁₁(配列番号23)であり、さらにX₁は、K、R、T、Q、G、A、W、M、I、又はSであり、X₂は、V、R、K、L、M、又はIであり、X₃は、H、T、N、Q、A、V、Y、W、F、又はMであり、X₄は、F又はIであり、X₅は、S又はTであり、X₆は、E又はDである。

【0081】

[0096] 一実施形態では、X₁は、M、I、又はSであり、X₂は、R、K、L、M、又はIであり、X₃は、F又はMであり、X₄は、F又はIであり、X₅は、S又はTであり、X₆は、E又はDである。

【0082】

[0097] 別の実施形態では、X₁は、M、I、又はSであり、X₂は、L、M、又はIであり、X₃は、F又はMであり、X₄は、Iであり、X₅は、S又はTであり、X₆は、Dである。

【0083】

[0098] さらに別の実施形態ではX₁は、Sであり、X₂は、Iであり、X₃は、Mであり、X₄は、Iであり、X₅は、Tであり、X₆は、Dである。

【0084】

[0099] 別の態様では、ポリペプチドは、式：(HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-

10

20

30

40

50

F R 4) による H V R の間に並べられた可変領域重鎖フレームワーク配列をさらに含む。

【 0 0 8 5 】

[00100] さらに別の態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列又はヒト生殖細胞系列フレームワーク配列に由来する。

【 0 0 8 6 】

[00101] さらなる態様では、フレームワーク配列の少なくとも 1 つは、以下のとおり：

H C - F R 1 は、 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S (配列番号 24) であり、

H C - F R 2 は、 W V R Q A P G K G L E W V S (配列番号 25) であり、

H C - F R 3 は、 R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R (配列番号 26) であり、

H C - F R 4 は、 W G Q G T L V T V S S (配列番号 27) である。

【 0 0 8 7 】

[00102] さらなる態様では、重鎖ポリペプチドは、H V R - L 1 、H V R - L 2 、及び H V R - L 3 を含む可変領域軽鎖とさらに組み合わせられ、

(a) H V R - L 1 配列は、 T G T X ₇ X ₈ D V G X ₉ Y N Y V S (配列番号 28) であり、

(b) H V R - L 2 配列は、 X _{1 0} V X _{1 1} X _{1 2} R P S (配列番号 29) であり、

(c) H V R - L 3 配列は、 S S X _{1 3} T X _{1 4} X _{1 5} X _{1 6} X _{1 7} R V (配列番号 30) であり、

さらに X ₇ は、 N 又は S であり、 X ₈ は、 T 、 R 、又は S であり、 X ₉ は、 A 又は G であり、 X _{1 0} は、 E 又は D であり、 X _{1 1} は、 I 、 N 、又は S であり、 X _{1 2} は、 D 、 H 、又は N であり、 X _{1 3} は、 F 又は Y であり、 X _{1 4} は、 N 又は S であり、 X _{1 5} は、 R 、 T 、又は S であり、 X _{1 6} は、 G 又は S であり、 X _{1 7} は、 I 又は T である。

【 0 0 8 8 】

[00103] 他の実施形態では、 X ₇ は、 N 又は S であり、 X ₈ は、 T 、 R 、又は S であり、 X ₉ は、 A 又は G であり、 X _{1 0} は、 E 又は D であり、 X _{1 1} は、 N 又は S であり、 X _{1 2} は、 N であり、 X _{1 3} は、 F 又は Y であり、 X _{1 4} は、 S であり、 X _{1 5} は、 S であり、 X _{1 6} は、 G 又は S であり、 X _{1 7} は、 T である。

【 0 0 8 9 】

[00104] さらに別の実施形態では X ₇ は、 S であり、 X ₈ は、 S であり、 X ₉ は、 G であり、 X _{1 0} は、 D であり、 X _{1 1} は、 S であり、 X _{1 2} は、 N であり、 X _{1 3} は、 Y であり、 X _{1 4} は、 S であり、 X _{1 5} は、 S であり、 X _{1 6} は、 S であり、 X _{1 7} は、 T である。

【 0 0 9 0 】

[00105] さらなる態様では、軽鎖は、式：(L C - F R 1 M H V R - L 1) - (L C - F R 2) - (H V R - L 2) - (L C - F R 3) - (H V R - L 3) - (L C - F R 4) による H V R の間に並べられた可変領域軽鎖フレームワーク配列をさらに含む。

【 0 0 9 1 】

[00106] さらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列又はヒト生殖細胞系列フレームワーク配列に由来する。

【 0 0 9 2 】

[00107] さらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、ラムダ軽鎖配列である。

【 0 0 9 3 】

[00108] さらなる態様では、フレームワーク配列の少なくとも 1 つは、以下のとおり：

L C - F R 1 は、 Q S A L T Q P A S V S G S P G Q S I T I S C (配列番号 31) であり、

L C - F R 2 は、 W Y Q Q H P G K A P K L M I Y (配列番号 32) であり、

10

20

30

40

50

L C - F R 3 は、 G V S N R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q A E D E A D Y Y C (配列番号 33) であり、

L C - F R 4 は、 F G T G T K V T V L (配列番号 34) である。

【0094】

[00109] 別の実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗 P D - L 1 抗体又は抗原結合断片を提供し、

(a) 重鎖は、 H V R - H 1 、 H V R - H 2 、及び H V R - H 3 を含み、さらに (i) H V R - H 1 配列は、 X₁ Y X₂ M X₃ (配列番号 21) であり、 (ii) H V R - H 2 配列は、 S I Y P S G G X₄ T F Y A D X₅ V K G (配列番号 22) であり、 (iii) H V R - H 3 配列は、 I K L G T V T T V X₆ Y (配列番号 23) であり、

10

(b) 軽鎖は、 H V R - L 1 、 H V R - L 2 、及び H V R - L 3 を含み、さらに (i) H V R - L 1 配列は、 T G T X₇ X₈ D V G X₉ Y N Y V S (配列番号 28) であり、 (v) H V R - L 2 配列は、 X₁₀ V X₁₁ X₁₂ R P S (配列番号 29) であり、 (vi) H V R - L 3 配列は、 S S X₁₃ T X₁₄ X₁₅ X₁₆ X₁₇ R V (配列番号 30) であり、 X₁ は、 K 、 R 、 T 、 Q 、 G 、 A 、 W 、 M 、 I 、又は S であり、 X₂ は、 V 、 R 、 K 、 L 、 M 、又は I であり、 X₃ は、 H 、 T 、 N 、 Q 、 A 、 V 、 Y 、 W 、 F 、又は M であり、 X₄ は、 F 又は I であり、 X₅ は、 S 又は T であり、 X₆ は、 E 又は D であり、 X₇ は、 N 又は S であり、 X₈ は、 T 、 R 、又は S であり、 X₉ は、 A 又は G であり、 X₁₀ は、 E 又は D であり、 X₁₁ は、 N 又は S であり、 X₁₂ は、 D 、 H 、又は N であり、 X₁₃ は、 F 又は Y であり、 X₁₄ は、 N 又は S であり、 X₁₅ は、 R 、 T 、又は S であり、 X₁₆ は、 G 又は S であり、 X₁₇ は、 I 又は T である。

20

【0095】

[00110] 一実施形態では、 X₁ は、 M 、 I 、又は S であり、 X₂ は、 R 、 K 、 L 、 M 、又は I であり、 X₃ は、 F 又は M であり、 X₄ は、 F 又は I であり、 X₅ は、 S 又は T であり、 X₆ は、 E 又は D であり、 X₇ は、 N 又は S であり、 X₈ は、 T 、 R 、又は S であり、 X₉ は、 A 又は G であり、 X₁₀ は、 E 又は D であり、 X₁₁ は、 N 又は S であり、 X₁₂ は、 N であり、 X₁₃ は、 F 又は Y であり、 X₁₄ は、 S であり、 X₁₅ は、 S であり、 X₁₆ は、 G 又は S であり、 X₁₇ は、 T である。

【0096】

[00111] 他の実施形態では、 X₁ は、 M 、 I 、又は S であり、 X₂ は、 L 、 M 、又は I であり、 X₃ は、 F 又は M であり、 X₄ は、 I であり、 X₅ は、 S 又は T であり、 X₆ は、 D であり、 X₇ は、 N 又は S であり、 X₈ は、 T 、 R 、又は S であり、 X₉ は、 A 又は G であり、 X₁₀ は、 E 又は D であり、 X₁₁ は、 N 又は S であり、 X₁₂ は、 N であり、 X₁₃ は、 F 又は Y であり、 X₁₄ は、 S であり、 X₁₅ は、 S であり、 X₁₆ は、 G 又は S であり、 X₁₇ は、 T である。

30

【0097】

[00112] さらに別の実施形態では、 X₁ は、 S であり、 X₂ は、 I であり、 X₃ は、 M であり、 X₄ は、 I であり、 X₅ は、 T であり、 X₆ は、 D であり、 X₇ は、 S であり、 X₈ は、 S であり、 X₉ は、 G であり、 X₁₀ は、 D であり、 X₁₁ は、 S であり、 X₁₂ は、 N であり、 X₁₃ は、 Y であり、 X₁₄ は、 S であり、 X₁₅ は、 S であり、 X₁₆ は、 S であり、 X₁₇ は、 T である。

40

【0098】

[00113] さらなる態様では、重鎖可変領域は、 (H C - F R 1) - (H V R - H 1) - (H C - F R 2) - (H V R - H 2) - (H C - F R 3) - (H V R - H 3) - (H C - F R 4) のように H V R の間に並べられた 1 つ又はそれ以上のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、 (L C - F R 1) M H V R - L 1) - (L C - F R 2) - (H V R - L 2) - (L C - F R 3) - (H V R - L 3) - (L C - F R 4) のように H V R の間に並べられた 1 つ又はそれ以上のフレームワーク配列を含む。

【0099】

[00114] さらなる態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワー

50

む。

【0 1 1 1】

[00126] 特定の態様では、配列同一性は、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%である。

【0 1 1 2】

[00127] さらに別の実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗P D - L 1 抗体を特徴づけ、

(a) 重鎖は、それぞれM Y M M M (配列番号41)、S I Y P S G G I T F Y A D S V K G (配列番号42)、及びI K L G T V T T V D Y (配列番号37)に対して少なくとも80%の全体的な配列同一性を有するH V R - H 1、H V R - H 2、及びH V R - H 3を含み、

(b) 軽鎖は、それぞれT G T S S D V G A Y N Y V S (配列番号43)、D V S N R P S (配列番号39)、及びS S Y T S S S T R V (配列番号40)に対して少なくとも80%の全体的な配列同一性を有するH V R - L 1、H V R - L 2、及びH V R - L 3を含む。

【0 1 1 3】

[00128] 特定の態様では、配列同一性は、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%である。

【0 1 1 4】

[00129] さらなる態様では、本開示による抗体又は抗体断片において、H V R - H 1、H V R - H 2、及びH V R - H 3の配列と比較して、少なくとも、以下のとおり下線を引くことによって強調されるアミノ酸は、不变のままであり：

(a) H V R - H 1において

【化1】

SYIMM (配列番号35)

、(b) H V R - H 2において

【化2】

SIYPSGGITFYADTVKG (配列番号36)

、(c) H V R - H 3において

【化3】

IKLGTVTVDY (配列番号37)

、さらに、H V R - L 1、H V R - L 2、及びH V R - L 3の配列と比較して、少なくとも、以下のとおり下線を引くことによって強調されるアミノ酸は、不变のままである：

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

(b) H V R - L 2

【化4】

DVSNRPS (配列番号39)

10

20

30

40

50

(c) HVR-L3

【化5】

SSYTSSSTRV (配列番号40)

。

【0115】

[00130] 別の態様では、重鎖可変領域は、(H C - F R 1) - (HVR - H 1) - (H C - F R 2) - (HVR - H 2) - (H C - F R 3) - (HVR - H 3) - (H C - F R 4) のように HVR の間に並べられた1つ又はそれ以上のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(L C - F R 1) - (HVR - L 1) - (L C - F R 2) - (HVR - L 2) - (L C - F R 3) - (HVR - L 3) - (L C - F R 4) のように HVR の間に並べられた1つ又はそれ以上のフレームワーク配列を含む。 10

【0116】

[00131] さらに別の態様では、フレームワーク配列は、ヒト生殖細胞系列配列に由来する。

【0117】

[00132] さらなる態様では、重鎖フレームワーク配列の1つ又はそれ以上は、以下のとおり： 20

H C - F R 1 は、EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (配列番号24) であり、

H C - F R 2 は、WVRQAPGKGLEWVS (配列番号25) であり、

H C - F R 3 は、RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (配列番号26) であり、

H C - F R 4 は、WGQGTLVTVSS (配列番号27) である。

【0118】

[00133] さらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、ラムダ軽鎖配列に由来する

。

【0119】

[00134] さらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列の1つ又はそれ以上は、以下のとおり：

L C - F R 1 は、QSALTQPASVSGSPGQSITISC (配列番号31) であり、

L C - F R 2 は、WYQQHPGKAPKLMIY (配列番号32) であり、

L C - F R 3 は、GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC (配列番号33) であり、

L C - F R 4 は、FGTGTKVTVL (配列番号34) である。

【0120】

[00135] さらに特定の態様では、抗体は、ヒト又はマウス定常領域をさらに含む。

【0121】

[00136] さらなる態様では、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG2、IgG3、IgG4 からなる群から選択される。

【0122】

[00137] ある実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗PDL1抗体を特徴づけ、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：

30

40

【化6】

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSSYIMMVWRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITF
 YADWKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLV
 TVSS (配列番号44)

に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有し、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：

【化7】

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSN
 RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTRVFGTGTKVTVL
 (配列番号45)

に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有する。

【0123】

[00138] 特定の態様では、配列同一性は、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%である。

【0124】

[00139] ある実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗PD-L1抗体を提供し、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：

【化8】

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSMYMMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGI
 TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARIKLGTVTTVDYWG
 QGTLVTVSS (配列番号46)

に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有し、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：

【化9】

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNR
 PSGGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTRVFGTGTKVTVL (配列
 番号47)

に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有する。

【0125】

[00140] 特定の態様では、配列同一性は、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%である。

【0126】

10

20

30

40

50

[00141] 別の実施形態では、抗体は、ヒト、マウス、又はカニクイザル P D - L 1 に結合する。特定の態様では、抗体は、ヒト、マウス、又はカニクイザル P D - L 1 及びそれぞれのヒト、マウス、又はカニクイザル P D - 1 受容体の間の相互作用を遮断することができる。

【0127】

[00142] 別の実施形態では、抗体は、 5×10^{-9} M 又はそれ以下の K D で、好ましくは 2×10^{-9} M 又はそれ以下の K D で、さらにより好ましくは 1×10^{-9} M 又はそれ以下の K D でヒト P D - L 1 に結合する。

【0128】

[00143] さらに別の実施形態では、本開示は、ヒト P D - L 1 の残基 Y 5 6 及び D 6 10 1 を含む機能的なエピトープに結合する抗 P D - L 1 抗体又はその抗原結合断片に関する。

【0129】

[00144] 特定の態様では、機能的なエピトープは、ヒト P D - L 1 の E 5 8、E 6 0 、Q 6 6、R 1 1 3、及び M 1 1 5 をさらに含む。

【0130】

[00145] より特定の態様では、抗体は、ヒト P D - L 1 の残基 5 4 ~ 6 6 及び 1 1 2 ~ 1 2 2 を含む立体エピトープに結合する。

【0131】

[00146] ある実施形態では、本開示は、抗 P D - L 1 抗体又はその抗原結合断片に関し、これは、本明細書において記載される本開示による抗体と、 P D - L 1 への結合について交差競合 (cross-compete) する。

【0132】

[00147] ある実施形態では、本開示は、少なくとも 1 つの薬学的に許容され得るキャリヤと組み合わせて上記に記載される抗 P D - L 1 抗体のいずれかを含むタンパク質及びポリペプチドを特徴づける。

【0133】

[00148] ある実施形態では、本開示は、本明細書において記載されるように、ポリペプチド又は抗 P D - L 1 抗体の軽鎖若しくは重鎖可変領域配列又はその抗原結合断片をコードする単離核酸を特徴づける。ある実施形態では、本開示は、抗 P D - L 1 抗体の軽鎖又は重鎖可変領域配列をコードする単離核酸であって、

(a) 重鎖は、それぞれ S Y I M M (配列番号 3 5)、S I Y P S G G I T F Y A D T V K G (配列番号 3 6)、及び I K L G T V T T V D Y (配列番号 3 7) に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する H V R - H 1、H V R - H 2、及び H V R - H 3 配列を含む、又は

(b) 軽鎖は、それぞれ T G T S S D V G G Y N Y V S (配列番号 3 8)、D V S N R P S (配列番号 3 9)、及び S S Y T S S S T R V (配列番号 4 0) に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する H V R - L 1、H V R - L 2、及び H V R - L 3 配列を含む、単離核酸を提供する。

【0134】

[00149] 特定の態様では、配列同一性は、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、又は 1 0 0 % である。

【0135】

[00150] さらなる態様では、重鎖の核酸配列は、

10

20

30

40

【化 10】

表 10: 治療に関する有害事象(TRAE)

N=31	いずれかの グレード	グレード ≥ 3
いずれかの TRAE, n(%)	14 (45.2)	5 (16.1)
斑状丘疹状の皮疹	6 (19.4)	1 (3.2)
貧血症	3 (9.7)	2 (6.5)
皮疹	3 (9.7)	1 (3.2)
下痢	2 (6.5)	1 (3.2)
疲労	2 (6.5)	0
注入に関する反応	2 (6.5)	0
そう痒症	2 (6.5)	0
(突然死)	1 (3.2)	1 (3.2)

10

であり、
軽鎖の核酸配列は、

【化11】

表11: 患者の特徴

特徴	N=32
性別、n(%)	
男性	16 (50.0)
女性	16 (50.0)
年齢、歳	
中央値	60
範囲	26-81
前の抗癌療法の数、n(%)	
0	0
1	0
2	4 (12.5)
3	9 (28.1)
≥4	19 (59.4)
ECOG パフォーマンスステータス、n(%)	
0	11 (34.4)
1	21 (65.6)
KRAS 突然変異ステータス、n(%)	
野生型	11 (34.4)
突然変異体	21 (65.6)
腫瘍細胞におけるPD-L1発現、n(%)	
≥1%	3 (9.4)
<1%	26 (81.3)
評価可能でなかった	3 (9.4)
原発性腫瘍タイプ、n(%)	
結腸の腺癌	23 (71.9)
直腸の腺癌	9 (28.1)
腫瘍の左右、n(%)	
左	13 (40.6)
右	9 (28.1)
評価可能でなかった	10 (31.3)

10

20

30

40

である。

【0136】

[00151] 抗PD-L1/TGF- β トラップにおいて使用することができるさらなる例示的な抗PD-L1抗体は、米国特許出願公開第2010/0203056号に記載される。本開示の一実施形態では、抗体成分は、YW243.55S70である。本開示の別の実施形態では、抗体成分は、MPDL3289Aである。

【0137】

[00152] ある実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗PD-L1抗体成分を特徴づけ、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：

50

【化12】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWVAWISPYGGS
 TYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGF DYWGQGTL
 VTVSS (配列番号12)

に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有し、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：

【化13】

10

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP
 SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (配列番号13)

に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有する。

【0138】

20

[00153] ある実施形態では、本開示は、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗 P D - L 1 抗体成分を特徴づけ、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：

【化14】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWVAWISPYGGS
 TYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGF DYWGQGTL
 VTVSA (配列番号14)

に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有し、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：

【化15】

30

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP
 SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (配列番号13)

に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有する。

【0139】

40

[00154] 抗 P D - L 1 / T G F ト ラップにおいて使用することができるさらなる例示的な抗 P D - L 1 抗体は、米国特許第 7,943,743 号に記載される。

【0140】

[00155] 本開示の一実施形態では、抗 P D - L 1 抗体は、M D X - 1105 である。

【0141】

[00156] ある実施形態では、抗 P D - L 1 抗体は、M E D I - 4736 である。

【0142】

定常領域

[00157] 本開示のタンパク質及びペプチドは、免疫グロブリンの定常領域又は定常領域の断片、アナログ、変異体、突然変異体、若しくは誘導体を含むことができる。ある実施形態では、定常領域は、ヒト免疫グロブリン重鎖、たとえば I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、又は他のクラスに由来する。ある実施形態では、定常領域は、C H 2 ドメインを含む。ある実施形態では、定常領域は、C H 2 及び C H 3 ドメインを含む又はヒ

50

ンジ - C H 2 - C H 3 を含む。その代わりに、定常領域は、ヒンジ領域、C H 2 ドメイン、及び / 又は C H 3 ドメインのすべて又は一部分を含むことができる。

【 0 1 4 3 】

[00158] 一実施形態では、定常領域は、F c 受容体に対する親和性を低下させる又は F c エフェクター機能を低下させる突然変異を含有する。たとえば、定常領域は、I g G 重鎖の定常領域内のグリコシル化部位を省く突然変異を含有することができる。いくつかの実施形態では、定常領域は、I g G 1 の L e u 2 3 4 、 L e u 2 3 5 、 G l y 2 3 6 、 G l y 2 3 7 、 A s n 2 9 7 、又は P r o 3 3 1 に対応するアミノ酸の位置に突然変異、欠失、又は挿入を含有する(アミノ酸は、EU命名法に従ってナンバリングされる)。特定の実施形態では、定常領域は、I g G 1 の A s n 2 9 7 に対応するアミノ酸の位置に突然変異を含有する。代替の実施形態では、定常領域は、I g G 1 の L e u 2 8 1 、 L e u 2 8 2 、 G l y 2 8 3 、 G l y 2 8 4 、 A s n 3 4 4 、又は P r o 3 7 8 に対応するアミノ酸の位置に突然変異、欠失、又は挿入を含有する。

10

【 0 1 4 4 】

[00159] いくつかの実施形態では、定常領域は、ヒト I g G 2 又は I g G 4 重鎖に由来する C H 2 ドメインを含有する。好ましくは、C H 2 ドメインは、C H 2 ドメイン内のグリコシル化部位を省く突然変異を含有する。一実施形態では、突然変異は、I g G 2 又は I g G 4 重鎖の C H 2 ドメイン内の G l n - P h e - A s n - S e r (配列番号 1 5) アミノ酸配列内のアスパラギンを改変する。好ましくは、突然変異は、アスパラギンをグルタミンに変化させる。その代わりに、突然変異は、G l n - P h e - A s n - S e r (配列番号 1 5) アミノ酸配列内のフェニルアラニン及びアスパラギンの両方を改変する。一実施形態では、G l n - P h e - A s n - S e r (配列番号 1 5) アミノ酸配列は、G l n - A l a - G l n - S e r (配列番号 1 6) アミノ酸配列と交換される。G l n - P h e - A s n - S e r (配列番号 1 5) アミノ酸配列内のアスパラギンは、I g G 1 の A s n 2 9 7 に対応する。

20

【 0 1 4 5 】

[00160] 別の実施形態では、定常領域は、C H 2 ドメイン及びヒンジ領域の少なくとも一部分を含む。ヒンジ領域は、免疫グロブリン重鎖、たとえば I g G 1 、 I g G 2 、 I g G 3 、 I g G 4 、又は他のクラスに由来することができる。好ましくは、ヒンジ領域は、ヒト I g G 1 、 I g G 2 、 I g G 3 、 I g G 4 、又は他の適したクラスに由来する。より好ましくは、ヒンジ領域は、ヒト I g G 1 重鎖に由来する。一実施形態では、I g G 1 ヒンジ領域の P r o - L y s - S e r - C y s - A s p - L y s (配列番号 1 7) アミノ酸配列におけるシステインは、改変される。ある実施形態では、P r o - L y s - S e r - C y s - A s p - L y s (配列番号 1 7) アミノ酸配列は、P r o - L y s - S e r - S e r - A s p - L y s (配列番号 1 8) アミノ酸配列と交換される。ある実施形態では、定常領域は、第 1 の抗体アイソタイプに由来する C H 2 ドメイン及び第 2 の抗体アイソタイプに由来するヒンジ領域を含む。ある実施形態では、C H 2 ドメインは、ヒト I g G 2 又は I g G 4 重鎖に由来し、ヒンジ領域は、改変ヒト I g G 1 重鎖に由来する。

30

【 0 1 4 6 】

[00161] F c 部分及び非 F c 部分の接合部の近くのアミノ酸の改変は、F c 融合タンパク質の血清半減期を劇的に増加させることができる(国際公開第 0 1 5 8 9 5 7 号、この開示は、参照によってこれによって組み込まれる)。したがって、本開示のタンパク質又はポリペプチドの接合部領域は、免疫グロブリン重鎖及びエリスロポイエチンの天然に存在する配列に比べて、好ましくは、接合点の約 1 0 アミノ酸内にある改変を含有することができる。これらのアミノ酸変化は、疎水性の増加を引き起こすことができる。一実施形態では、定常領域は、C - 末端リシン残基が交換された I g G 配列に由来する。好ましくは、I g G 配列の C - 末端リシンは、血清半減期をさらに増加させるために、アラニン又はロイシンなどのような非リシンアミノ酸と交換される。別の実施形態では、定常領域は、定常領域の C - 末端の近くの L e u - S e r - L e u - S e r (配列番号 1 9) アミノ酸配列が、可能性として考えられる接合部 T 細胞エピトープを省くために改変された I

40

50

g G 配列に由来する。たとえば、一実施形態では、Leu-Ser-Leu-Ser(配列番号19)アミノ酸配列は、Ala-Thr-Ala-Thr(配列番号20)アミノ酸配列と交換される。他の実施形態では、Leu-Ser-Leu-Ser(配列番号19)セグメント内のアミノ酸は、グリシン又はプロリンなどのような他のアミノ酸と交換される。IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、又は他の免疫グロブリンクラス分子のC-末端の近くのLeu-Ser-Leu-Ser(配列番号19)セグメントのアミノ酸置換を生成する詳細な方法は、米国特許出願公開第20030166877号において記載され、この開示は、参照によってこれによって組み込まれる。

【0147】

[00162] 本開示に適したヒンジ領域は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、及び他の免疫グロブリンクラスに由来することができる。IgG1ヒンジ領域は、3つのシステインを有し、このうちの2つは、免疫グロブリンの2つの重鎖の間のジスルフィド結合に関係する。これらの同じシステインは、Fc部分の間で効率的でしっかりしたジスルフィド結合形成を可能にする。そのため、本開示のヒンジ領域は、IgG1、たとえばヒトIgG1に由来する。いくつかの実施形態では、ヒトIgG1ヒンジ領域内の第1のシステインは、別のアミノ酸、好ましくはセリンに突然変異させられる。IgG2アイソタイプヒンジ領域は、組換え系における分泌の間にオリゴマー化及び場合により不正確なジスルフィド結合を促進する傾向がある4つのジスルフィド結合を有する。適したヒンジ領域は、IgG2ヒンジに由来することができ、最初の2つのシステインは、好ましくは、それぞれ、別のアミノ酸に突然変異させられる。IgG4のヒンジ領域は、鎖間ジスルフィド結合を非効率的に形成することが知られている。しかしながら、本開示に適したヒンジ領域は、重鎖由来成分の間のジスルフィド結合の正確な形成を高める突然変異を好ましくは含有するIgG4ヒンジ領域に由来することができる(Angal S, et al. (1993) Mol. Immunol., 30:105-8)。

10

20

30

40

【0148】

[00163] 本開示に従って、定常領域は、異なる抗体アイソタイプに由来するCH2及び/又はCH3ドメイン並びにヒンジ領域を含有することができる、すなわちハイブリッド定常領域とすることができます。たとえば、一実施形態では、定常領域は、IgG2又はIgG4に由来するCH2及び/又はCH3ドメイン並びにIgG1に由来する突然変異ヒンジ領域を含有する。その代わりに、別のIgGサブクラスからの突然変異ヒンジ領域が、ハイブリッド定常領域において使用される。たとえば、2つの重鎖の間で効率的なジスルフィド結合を可能にするIgG4ヒンジの突然変異形態を使用することができる。突然変異ヒンジはまた、最初の2つのシステインが別のアミノ酸にそれぞれ突然変異させられるIgG2ヒンジに由来することができる。そのようなハイブリッド定常領域のアセンブリーは、米国特許出願公開第20030044423号において記載されており、この開示は、参照によってこれによって組み込まれる。

【0149】

[00164] 本開示に従って、定常領域は、本明細書において記載される1つ又はそれ以上の突然変異を含有することができる。Fc部分における突然変異の組み合わせは、二機能性分子の血清半減期の延長及びインビボにおける効力の増加に対して相加的又は相乗的効果を有することができる。したがって、例示的な一実施形態では、定常領域は、(i)Leu-Ser-Leu-Ser(配列番号19)アミノ酸配列が、Ala-Thr-Ala-Thr(配列番号20)アミノ酸配列と交換されるIgG配列に由来する領域；(ii)リシンの代わりとなるC-末端アラニン残基；(iii)異なる抗体アイソタイプに由来するCH2ドメイン及びヒンジ領域、たとえばIgG2 CH2ドメイン及び改変IgG1ヒンジ領域；並びに(iv)IgG2由来CH2ドメイン内のグリコシル化部位を省く突然変異、たとえば、IgG2由来CH2ドメイン内のGln-Phe-Asn-Ser(配列番号15)アミノ酸配列の代わりとなるGln-Ala-Gln-Ser(配列番号16)アミノ酸配列を含有することができる。

【0150】

50

抗体断片

[00165] 本開示のタンパク質及びポリペプチドはまた、抗体の抗原結合性断片を含むことでもできる。例示的な抗体断片は、ラクダ科の動物起源のものなどのような s c F v 、 F v 、 F a b 、 F (a b ') 2 、及び单ードメイン V H H 断片を含む。

【 0 1 5 1 】

[00166] 单鎖抗体 (s c F v) としても知られている单鎖抗体断片は、典型的に抗原又は受容体に結合する組換えポリペプチドであり、これらの断片は、1つ又はそれ以上の相互連結リンカーあり又はなしで抗体可変軽鎖配列 (V L) の少なくとも1つの断片につながれた抗体可変重鎖アミノ酸配列 (V H) の少なくとも1つの断片を含有する。そのようなリンカーは、单鎖抗体断片が由来する抗体全体の標的分子結合特異性を維持するためには、一旦 V L ドメイン及び V H ドメインが連結すると V L ドメイン及び V H ドメインの適切な三次元フォールディングが生じるのを確實にするように選択された短く可動性のペプチドであってもよい。一般に、 V L 又は V H 配列のカルボキシル末端は、そのようなペプチドリンカーによって相補的な V L 及び V H 配列のアミノ酸末端に共有結合で連結される。单鎖抗体断片は、分子クローニング、抗体ファージディスプレーライブライマー、又は同様の技術によって生成することができる。これらのタンパク質は、真核細胞又は細菌を含む原核細胞のいずれかにおいて産生することができる。

10

【 0 1 5 2 】

[00167] 单鎖抗体断片は、本明細書に記載される抗体全体の可変領域又は C D R の少なくとも1つを有するアミノ酸配列を含有するが、それらの抗体の定常ドメインのうちのいくつか又はすべてを欠いている。これらの定常ドメインは、抗原結合に必要ではないが、抗体全体の構造の大部分を構成する。そのため、单鎖抗体断片は、定常ドメインの一部又はすべてを含有する抗体の使用に関連する問題のうちのいくつかを改善してもよい。たとえば、单鎖抗体断片は、生体分子及び重鎖定常領域の間の望まれない相互作用又は他の不要な生物学的活性がない傾向がある。そのうえ、单鎖抗体断片は、抗体全体よりもかなり小さく、そのため、抗体全体よりも高い毛細血管透過性を有し、单鎖抗体断片が、より効率的に、局在化し、標的抗原結合性部位に結合するのを可能にしてもよい。さらに、抗体断片は、原核細胞において比較的大規模で産生され、したがって、それらの産生を容易にすることができます。さらに、比較的小さなサイズの单鎖抗体断片は、抗体全体よりもレシピエントにおいて免疫応答を引き起こす可能性が低い。

20

【 0 1 5 3 】

[00168] 抗体全体の特徴と同じ又は同等の結合性の特徴を有する抗体の断片もまた、存在してもよい。そのような断片は、一方若しくは両方の F a b 断片又は F (a b ') 2 断片を含有してもよい。抗体断片は、抗体全体の6つの C D R をすべて含有してもよいが、3、4、又は5つの C D R などのようにすべてよりも少数のそのような領域を含有する断片もまた、機能的である。

30

【 0 1 5 4 】

医薬組成物

[00169] 本開示はまた、治療有効量の本明細書において記載されるタンパク質を含有する医薬組成物をも特徴づける。組成物は、様々な薬剤送達系において使用するために製剤することができる。1つ又はそれ以上の生理学的に許容され得る賦形剤又はキャリヤもまた、適切な製剤のために組成物に含むことができる。本開示において使用するための適した製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985において見つけることができる。薬剤送達のための方法の簡単な概説については、たとえばLanger (Science 249:1527-1533, 1990) を参照されたい。

40

【 0 1 5 5 】

[00170] 一態様では、本開示は、第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドを含む、500mg～2000mgのタンパク質を含む静脈注射用薬剤送達製剤であって、第1のポリペプチドは、(a)ヒトタンパク質プログラム死リガンド1 (P D - L 1) に結合

50

する抗体の重鎖の少なくとも 1 つの可変領域；及び (b) ヒト形質転換増殖因子 受容体 II (TGF RI) 又は形質転換増殖因子 (TGF) に結合することができるその断片を含み、第 2 のポリペプチドは、PD-L1 に結合する抗体の軽鎖の少なくとも 1 つの可変領域を含み、第 1 のポリペプチドの重鎖及び第 2 のポリペプチドの軽鎖は、組み合わせられると、PD-L1 に結合する抗原結合部位を形成する、静脈注射用薬剤送達製剤を提供する。

【0156】

[00171] ある実施形態では、本開示のタンパク質産物は、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む。

10

【0157】

[00172] 本開示のある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、約 500 mg ~ 約 2400 mg の用量 (たとえば約 500 mg ~ 約 2300 mg、約 500 mg ~ 約 2200 mg、約 500 mg ~ 約 2100 mg、約 500 mg ~ 約 2000 mg、約 500 mg ~ 約 1900 mg、約 500 mg ~ 約 1800 mg、約 500 mg ~ 約 1700 mg、約 500 mg ~ 約 1600 mg、約 500 mg ~ 約 1500 mg、約 500 mg ~ 約 1400 mg、約 500 mg ~ 約 1300 mg、約 500 mg ~ 約 1200 mg、約 500 mg ~ 約 1100 mg、約 500 mg ~ 約 1000 mg、約 500 mg ~ 約 900 mg、約 500 mg ~ 約 800 mg、約 500 mg ~ 約 700 mg、約 500 mg ~ 約 600 mg、約 600 mg ~ 2400 mg、約 700 mg ~ 2400 mg、約 800 mg ~ 2400 mg、約 900 mg ~ 2400 mg、約 1000 mg ~ 2400 mg、約 1100 mg ~ 2400 mg、約 1200 mg ~ 2400 mg、約 1300 mg ~ 2400 mg、約 1400 mg ~ 2400 mg、約 1500 mg ~ 2400 mg、約 1600 mg ~ 2400 mg、約 1700 mg ~ 2400 mg、約 1800 mg ~ 2400 mg、約 1900 mg ~ 2400 mg、約 2000 mg ~ 2400 mg、又は約 2300 mg ~ 2400 mg) の本開示のタンパク質 (たとえば抗 PD-L1 / TGF トラップ) (たとえば、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む)) を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、約 500 ~ 約 2000 mg の用量の本開示のタンパク質 (たとえば抗 PD-L1 / TGF トラップ) (たとえば、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む)) を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、約 500 mg の用量の、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを有する本開示のタンパク質産物を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、500 mg の用量の本開示のタンパク質 (たとえば抗 PD-L1 / TGF トラップ) (たとえば、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む)) を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、約 1200 mg の用量の、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを有する本開示のタンパク質産物を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、1200 mg の用量の本開示のタンパク質 (たとえば抗 PD-L1 / TGF トラップ) (たとえば、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む)) を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、約 1200 mg ~ 約 3000 mg (たとえば約 1200 mg ~ 約 3000 mg、約 1200 mg ~ 約 2900 mg、約 1200 mg ~ 約 2800 mg、約 1200 mg ~ 約 2700 mg、約 1200 mg ~ 約 2600 mg、約 1200 mg ~ 約 2500 mg、約 1200 mg ~ 約 2400 mg、約 1200 mg ~ 約 2300 mg、約 1200 mg ~ 約 2200 mg、約 1200 mg ~ 約 2100 mg、約 1200 mg ~ 約 2000 mg、約 1200 mg ~ 約 1900 mg、約 1200 mg ~ 約 1800 mg、

20

30

40

50

約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 7 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 6 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 5 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 4 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 3 0 0 m g 、 約 1 3 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 4 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 5 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 6 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 7 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 8 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 9 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 0 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 2 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 3 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 4 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 5 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 6 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 7 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 8 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 9 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g 、 約 1 3 0 0 m g 、 約 1 4 0 0 m g 、 約 1 5 0 0 m g 、 約 1 6 0 0 m g 、 約 1 7 0 0 m g 、 約 1 8 0 0 m g 、 約 1 9 0 0 m g 、 約 2 0 0 0 m g 、 約 2 1 0 0 m g 、 約 2 2 0 0 m g 、 約 2 3 0 0 m g 、 約 2 4 0 0 m g 、 約 2 5 0 0 m g 、 約 2 6 0 0 m g 、 約 2 7 0 0 m g 、 約 2 8 0 0 m g 、 約 2 9 0 0 m g 、 又は約 3 0 0 0 m g) の本開示のタンパク質産物 (たとえば抗 P D - L 1 / T G F ト ラップ) を含んでいてもよい。ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、約 1 2 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g (たとえば約 1 2 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 9 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 8 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 7 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 6 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 5 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 3 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 2 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 1 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 9 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 8 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 7 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 6 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 5 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 4 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 3 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 2 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 1 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 9 0 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 8 0 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 7 0 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 6 0 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 5 0 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 4 0 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g) の、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを有するタンパク質産物を含んでいてもよい。

【 0 1 5 8 】

[00173] ある実施形態では、静脈注射用薬剤送達製剤は、約 5 2 5 m g 、 約 5 5 0 m g 、 約 5 7 5 m g 、 約 6 0 0 m g 、 約 6 2 5 m g 、 約 6 5 0 m g 、 約 6 7 5 m g 、 約 7 0 0 m g 、 約 7 2 5 m g 、 約 7 5 0 m g 、 約 7 7 5 m g 、 約 8 0 0 m g 、 約 8 2 5 m g 、 約 8 5 0 m g 、 約 8 7 5 m g 、 約 9 0 0 m g 、 約 9 2 5 m g 、 約 9 5 0 m g 、 約 9 7 5 m g 、 約 1 0 0 0 m g 、 約 1 0 2 5 m g 、 約 1 0 5 0 m g 、 約 1 0 7 5 m g 、 約 1 1 0 0 m g 、 約 1 1 2 5 m g 、 約 1 1 5 0 m g 、 約 1 1 7 5 m g 、 約 1 2 0 0 m g 、 約 1 2 2 5 m g 、 約 1 2 5 0 m g 、 約 1 2 7 5 m g 、 約 1 3 0 0 m g 、 約 1 3 2 5 m g 、 約 1 3 5 0 m g 、 約 1 3 7 5 m g 、 約 1 4 0 0 m g 、 約 1 4 2 5 m g 、 約 1 4 5 0 m g 、 約 1 4 7 5 m g 、 約 1 5 0 0 m g 、 約 1 5 2 5 m g 、 約 1 5 5 0 m g 、 約 1 5 7 5 m g 、 約 1 6 0 0 m g 、 約 1 6 2 5 m g 、 約 1 6 5 0 m g 、 約 1 6 7 5 m g 、 約 1 7 0 0 m g 、 約 1 7 2 5 m g 、 約 1 7 5 0 m g 、 約 1 7 7 5 m g 、 約 1 8 0 0 m g 、 約 1 8 2 5 m g 、 約 1 8 5 0 m g 、 約 1 8 7 5 m g 、 約 1 9 0 0 m g 、 約 1 9 2 5 m g 、 約 1 9 5 0 m g 、 約 1 9 7 5 m g 、 約 2 0 0 0 m g 、 約 2 1 0 0 m g 、 約 2 2 0 0 m g 、 約 2 3 0 0 m g 、 又は約 2 4 0 0 m g の本開示のタンパク質 (たとえば抗 P D - L 1 / T G F ト ラップ) を含んでいても

よい。

【0159】

[00174] 本開示の静脈注射用薬剤送達製剤は、バッグ、ペン、又はシリンジ中に含有されてもよい。ある実施形態では、バッグは、チューブ及び／又は針を含む導管に接続されてもよい。ある実施形態では、製剤は、凍結乾燥製剤又は液体製剤であってもよい。ある実施形態では、製剤は、冷凍乾燥されてもよく（凍結乾燥されてもよく）、約12～60本のバイアル中に含有されてもよい。ある実施形態では、製剤は、冷凍乾燥されてもよく、約45mgの冷凍乾燥製剤は、1本のバイアル中に含有されてもよい。ある実施形態では、約40mg～約100mgの冷凍乾燥製剤は、1本のバイアル中に含有されてもよい。ある実施形態では、12、27、又は45本のバイアルからの冷凍乾燥された製剤は、静脈注射用薬剤製剤における治療用量のタンパク質を得るために組み合わせられる。ある実施形態では、製剤は、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物の液体製剤であってもよく、約250mg／バイアル～約2000mg／バイアル（たとえば約250mg／バイアル～約2000mg／バイアル、約250mg／バイアル～約1900mg／バイアル、約250mg／バイアル～約1800mg／バイアル、約250mg／バイアル～約1700mg／バイアル、約250mg／バイアル～約1600mg／バイアル、約250mg／バイアル～約1500mg／バイアル、約250mg／バイアル～約1400mg／バイアル、約250mg／バイアル～約1300mg／バイアル、約250mg／バイアル～約1200mg／バイアル、約250mg／バイアル～約1100mg／バイアル、約250mg／バイアル～約1000mg／バイアル、約250mg／バイアル～約800mg／バイアル、約250mg／バイアル～約900mg／バイアル、約250mg／バイアル～約500mg／バイアル、約250mg／バイアル～約400mg／バイアル、約250mg／バイアル～約300mg／バイアル、約300mg／バイアル～約2000mg／バイアル、約400mg／バイアル～約2000mg／バイアル、約500mg／バイアル～約2000mg／バイアル、約600mg／バイアル～約2000mg／バイアル、約700mg／バイアル～約2000mg／バイアル、約800mg／バイアル～約2000mg／バイアル、約900mg／バイアル～約2000mg／バイアル、約1000mg／バイアル～約2000mg／バイアル、約1100mg／バイアル～約2000mg／バイアル、約1200mg／バイアル～約2000mg／バイアル、約1300mg／バイアル～約2000mg／バイアル、約1400mg／バイアル～約2000mg／バイアル、約1500mg／バイアル～約2000mg／バイアル、約1600mg／バイアル～約2000mg／バイアル、約1800mg／バイアル～約2000mg／バイアル、又は約1900mg／バイアル～約2000mg／バイアル）として保存されてもよい。ある実施形態では、製剤は、液体製剤であってもよく、約600mg／バイアルとして保存されてもよい。ある実施形態では、製剤は、液体製剤であってもよく、約1200mg／バイアルとして保存されてもよい。ある実施形態では、製剤は、液体製剤であってもよく、約1800mg／バイアルとして保存されてもよい。ある実施形態では、製剤は、液体製剤であってもよく、約250mg／バイアルとして保存されてもよい。

【0160】

[00175] 本開示は、製剤を形成する緩衝液中に治療有効量の本開示のタンパク質（たとえば抗PDL1/TGF- β トラップ）を含む液体水性医薬製剤を提供する。

【0161】

[00176] これらの組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌されてもよい又は滅菌ろ過されてもよい。結果として生じる水溶液は、そのまま使用するためにパッケージされてもよく又は凍結乾燥されてもよく、凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌水性キャリヤと組み合わせられる。調製物のpHは、典型的に、3及び11の間に、より好ましくは5及

10

20

30

40

50

び9の間に又は6及び8の間に、最も好ましくは、7～7.5などのように7及び8の間にあるであろう。固体形態をした結果として生じる組成物は、複数の単回投与単位でパッケージされてもよく、それぞれが、固定量の前述の作用物質を含有する。固体形態をした組成物はまた、数量を柔軟にするためにコンテナーにパッケージすることもできる。

【0162】

[00177] ある実施形態では、本開示は、本開示のタンパク質（たとえば抗PDL1/TGF- β トラップ）（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む））を、マンニトール、クエン酸一水和物、クエン酸ナトリウム、リン酸二ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム二水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート80、水、及び水酸化ナトリウムと組み合わせて含む、長期間にわたる有効期間を有する製剤を提供する。
10

【0163】

[00178] ある実施形態では、pH緩衝液中に本開示のタンパク質（たとえば抗PDL1/TGF- β トラップ（たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む））を含む水性製剤が、調製される。本発明のバッファーは、約4～約8、たとえば約4～約8、約4.5～約8、約5～約8、約5.5～約8、約6～約8、約6.5～約8、約7～約8、約7.5～約8、約4～約7.5、約4.5～約7.5、約5～約7.5、約5.5～約7.5、約6～約7.5、約6.5～約7.5、約4～約7、約4.5～約7、約5～約7、約5.5～約7、約6～約7、約4～約6.5、約4.5～約6.5、約5～約6.5、約5.5～約6.5、約4～約6.0、約4.5～約6.0、約5～約6、若しくは約4.8～約5.5の範囲にわたるpHを有していてもよい又は約5.0～約5.2のpHを有していてもよい。上記に詳述されるpHの中間にある範囲もまた、本開示の一部であることが意図される。たとえば、上限値及び/又は下限値として上記に詳述される値のいずれかの組み合わせを使用する値に範囲が含まれることが意図される。この範囲内のpHをコントロールするだろうバッファーの例は、酢酸（たとえば酢酸ナトリウム）、コハク酸（コハク酸ナトリウムなど）、グルコン酸、ヒスチジン、クエン酸、及び他の有機酸バッファーを含む。
20

【0164】

[00179] ある実施形態では、製剤は、約4～約8の範囲にpHを維持するためにクエン酸及びリン酸を含有するバッファー系を含む。ある実施形態では、pH範囲は、約4.5～約6.0若しくは約pH4.8～約5.5であってもよい又は約5.0～約5.2のpH範囲にあってもよい。ある実施形態では、バッファー系は、クエン酸一水和物、クエン酸ナトリウム、リン酸二ナトリウム二水和物、及び/又はリン酸二水素ナトリウム二水和物を含む。ある実施形態では、バッファー系は、約1.3mg/mlのクエン酸（たとえば1.305mg/ml）、約0.3mg/mlのクエン酸ナトリウム（たとえば0.305mg/ml）、約1.5mg/mlのリン酸二ナトリウム二水和物（たとえば1.53mg/ml）、約0.9mg/mlのリン酸二水素ナトリウム二水和物（たとえば0.86）、及び約6.2mg/mlの塩化ナトリウム（たとえば6.165mg/ml）を含む。ある実施形態では、バッファー系は、約1～1.5mg/mlのクエン酸、約0.25～約0.5mg/mlのクエン酸ナトリウム、約1.25～約1.75mg/mlのリン酸二ナトリウム二水和物、約0.7～約1.1mg/mlのリン酸二水素ナトリウム二水和物、及び6.0～6.4mg/mlの塩化ナトリウムを含む。ある実施形態では、製剤のpHは、水酸化ナトリウムにより調整される。
30

【0165】

[00180] 等張化剤（tonicifier）として作用し、抗体を安定させてもよいポリオールもまた、製剤に含まれてもよい。ポリオールは、製剤の所望の等張性を基準にして変動してもよい量で製剤に追加される。ある実施形態では、水性製剤は、等張であってもよい。追加されるポリオールの量もまた、ポリオールの分子量を基準にして変化させてもよい。たとえば、二糖（トレハロースなど）と比較して、より少ない量の单糖（たとえばマンニ

10

20

30

40

50

トル)が、追加されてもよい。ある実施形態では、等張化剤として製剤中に使用されてもよいポリオールは、マンニトールである。ある実施形態では、マンニトール濃度は、約5～約20mg/mlであってもよい。ある実施形態では、マンニトールの濃度は、約7.5～約15mg/mlであってもよい。ある実施形態では、マンニトールの濃度は、約10～約14mg/mlであってもよい。ある実施形態では、マンニトールの濃度は、約12mg/mlであってもよい。ある実施形態では、ポリオールであるソルビトールが、製剤中に含まれてもよい。

【0166】

[00181] 洗浄剤又は界面活性剤もまた、製剤に追加されてもよい。例示的な洗浄剤は、ポリソルベート(たとえばポリソルベート20、80など)又はポロキサマー(たとえばポロキサマー188)などのような非イオン性洗浄剤を含む。追加される洗浄剤の量は、製剤された抗体の凝集を低下させる及び/又は製剤における粒子の形成を最小限にする及び/又は吸着を低下させるような量である。ある実施形態では、製剤は、ポリソルベートである界面活性剤を含んでいてもよい。ある実施形態では、製剤は、洗浄剤であるポリソルベート80又はTween80を含有してもよい。Tween80は、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレアートを記載するために使用される用語である(Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 4th edi., 1996を参照)。ある実施形態では、製剤は、約0.1mg/mL及び約10mg/mLの間の又は約0.5mg/mL及び約5mg/mLの間のポリソルベート80を含有してもよい。ある実施形態では、約0.1%のポリソルベート80は、製剤中に追加されてもよい。

10

20

20

【0167】

凍結乾燥製剤

[00182] 本開示の凍結乾燥製剤は、抗PD-L1/TGF- β トラップ分子及び凍結乾燥保護剤を含む。凍結乾燥保護剤は、糖、たとえば二糖であってもよい。ある実施形態では、凍結乾燥保護剤は、スクロース又はマルトースであってもよい。凍結乾燥製剤はまた、緩衝剤、界面活性剤、增量剤、及び/又は保存剤の1つ又はそれ以上を含んでいてもよい。

【0168】

[00183] 凍結乾燥薬剤製品の安定化に有用なスクロース又はマルトースの量は、少なくとも1:2のタンパク質対スクロース又はマルトースの重量比であってもよい。ある実施形態では、タンパク質対スクロース又はマルトースの重量比は、1:2～1:5であってもよい。

30

【0169】

[00184] ある実施形態では、製剤のpHは、冷凍乾燥前に、薬学的に許容され得る酸及び/又は塩基の追加によって設定されてもよい。ある実施形態では、薬学的に許容され得る酸は、塩酸であってもよい。ある実施形態では、薬学的に許容され得る塩基は、水酸化ナトリウムであってもよい。

【0170】

[00185] 凍結乾燥の前に、本開示のタンパク質を含有する溶液のpHは、約6～約8の間に調整されてもよい。ある実施形態では、凍結乾燥薬剤製品についてのpH範囲は、約7～約8であってもよい。

40

【0171】

[00186] ある実施形態では、塩又はバッファー構成成分は、約10mM～約200mMの量で追加されてもよい。塩及び/又はバッファーは、薬学的に許容され得るものであり、「塩基形成」金属又はアミンと様々な既知の酸(無機及び有機)に由来する。ある実施形態では、バッファーは、リン酸バッファーであってもよい。ある実施形態では、バッファーは、グリシン酸、炭酸、クエン酸バッファーであってもよく、この場合、ナトリウム、カリウム、又はアンモニウムイオンは、対イオンとして果たすことができる。

【0172】

[00187] ある実施形態では、「增量剤」が、追加されてもよい。「增量剤」は、凍結

50

乾燥混合物に対して嵩を増し、凍結乾燥ケーキの物理的構造に寄与する（たとえば、開気孔構造を維持する本質的に均一な凍結乾燥ケーキの產生を容易にする）化合物である。例示の增量剤は、マンニトール、グリシン、ポリエチレンギリコール、及びソルビトールを含む。本発明の凍結乾燥製剤は、そのような增量剤を含有してもよい。

〔 0 1 7 3 〕

[00188] 保存剤は、細菌作用を低下させるために本明細書における製剤に任意選択で追加されてもよい。保存剤の追加は、たとえば、多重使用（複数回投与）製剤の產生を容易にしてもよい。

【 0 1 7 4 】

[00189] ある実施形態では、凍結乾燥薬剤製品は、水性キャリヤと共に構成されてもよい。本明細書において関心のある水性キャリヤは、薬学的に許容され得るものであり（たとえば、ヒトへの投与に安全であり、無毒性である）、冷凍乾燥後の液体製剤の調製に有用であるキャリヤである。例示の希釈剤は、注射用滅菌水（S W F I ）、注射用静菌水（B W F I ）、p H 緩衝液（たとえばリン酸緩衝食塩水）、滅菌生理食塩水、リングル液、又はデキストロース溶液を含む。

〔 0 1 7 5 〕

[00190] ある実施形態では、本開示の凍結乾燥薬剤製品は、注射用滅菌水、U S P (S W F I) 又は 0 . 9 % 塩化ナトリウム注射液、U S P により還元される。還元の間に、凍結乾燥粉剤は、溶液になる。

【 0 1 7 6 】

[00191] ある実施形態では、本開示の凍結乾燥タンパク質産物は、約4.5mL注射用水にされ、0.9%生理食塩水(塩化ナトリウム溶液)により希釈される。

【 0 1 7 7 】

液体製剤

[00192] 実施形態では、本開示のタンパク質産物は、液体製剤として製剤される。液体製剤は、ゴム栓により密封され、アルミニウムクリンプシールにより密閉された U S P / P h E u r のいずれかの I 型 5 0 R バイアル中 1 0 m g / m L 濃度で提供されてもよい。栓は、 U S P 及び P h E u r に従うエラストマーから作製されてもよい。ある実施

形態では、バイアルは、60mLの抽出可能な容積を可能にするよう、約61.2mLのタンパク質産物溶液により充填されてもよい。ある実施形態では、液体製剤は、0.9%生理食塩水により希釈されてもよい。ある実施形態では、バイアルは、約20mg/mL～約50mg/mL（たとえば約20mg/mL、約25mg/mL、約30mg/mL

、約35mg/mL、約40mg/mL、約45mg/mL、又は約50mg/mL)の約61.2mLのタンパク質産物(たとえば抗PD-L1/TGF-トラップ(たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む))溶液を、約1200mg~約3000mg(たとえば、

約 1 2 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 9 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~
約 2 8 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 7 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 6 0 0 m g 、
約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 5 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 4 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~
約 2 3 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 2 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 1 0 0 m g 、
約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 9 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~

約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 9 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~
約 1 8 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 7 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 6 0 0 m g 、
約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 5 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~ 約 1 4 0 0 m g 、 約 1 2 0 0 m g ~
約 1 3 0 0 m g 、 約 1 3 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 4 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、
約 1 5 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 6 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 7 0 0 m g ~

約 1 5 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 6 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 7 0 0 m g ~
約 3 0 0 0 m g 、 約 1 8 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 1 9 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、
約 2 0 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 2 0 0 m g ~
約 3 0 0 0 m g 、 約 2 3 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 4 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、

約 2 5 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 6 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 7 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 8 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、 約 2 9 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g 、

約 1200 mg、約 1300 mg、約 1400 mg、約 1500 mg、約 1600 mg、約 1700 mg、約 1800 mg、約 1900 mg、約 2000 mg、約 2100 mg、約 2200 mg、約 2300 mg、約 2400 mg、約 2500 mg、約 2600 mg、約 2700 mg、約 2800 mg、約 2900 mg、又は約 3000 mg) のタンパク質産物(たとえば抗 P D - L 1 / T G F ト ラッ プ(たとえば、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む))を対象に送達するために 60 mL の抽出可能な容積を可能にするよう、含有してもよい。

【 0178 】

[00193] ある実施形態では、バイアルは、約 20 mg / mL ~ 約 50 mg / mL (たとえば約 20 mg / mL、約 25 mg / mL、約 30 mg / mL、約 35 mg / mL、約 40 mg / mL、約 45 mg / mL、又は 約 50 mg / mL) の約 61.2 mL のタンパク質産物溶液(配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを有するタンパク質産物)を、約 1200 mg ~ 約 3000 mg (たとえば約 1200 mg ~ 約 3000 mg、約 1200 mg ~ 約 2900 mg、約 1200 mg ~ 約 2800 mg、約 1200 mg ~ 約 2700 mg、約 1200 mg ~ 約 2600 mg、約 1200 mg ~ 約 2500 mg、約 1200 mg ~ 約 2400 mg、約 1200 mg ~ 約 2300 mg、約 1200 mg ~ 約 2200 mg、約 1200 mg ~ 約 2100 mg、約 1200 mg ~ 約 2000 mg、約 1200 mg ~ 約 1900 mg、約 1200 mg ~ 約 1800 mg、約 1200 mg ~ 約 1700 mg、約 1200 mg ~ 約 1600 mg、約 1200 mg ~ 約 1500 mg、約 1200 mg ~ 約 1400 mg、約 1200 mg ~ 約 1300 mg、約 1200 mg ~ 約 1200 mg、約 1200 mg ~ 約 1100 mg、約 1200 mg ~ 約 1000 mg、約 1200 mg ~ 約 900 mg、約 1200 mg ~ 約 800 mg、約 1200 mg ~ 約 700 mg、約 1200 mg ~ 約 600 mg、約 1200 mg ~ 約 500 mg、約 1200 mg ~ 約 400 mg、約 1200 mg ~ 約 300 mg、約 1200 mg ~ 約 200 mg、約 1200 mg ~ 約 100 mg、約 1200 mg ~ 約 50 mg、約 1200 mg ~ 約 20 mg、約 1200 mg ~ 約 10 mg) のタンパク質産物を対象に送達するために 60 mL の抽出可能な容積を可能にするよう、含有してもよい。

【 0179 】

[00194] ある実施形態では、本開示の液体製剤は、安定レベルの糖と組み合わせて 10 mg / mL 濃度溶液として調製されてもよい。ある実施形態では、液体製剤は、水性キヤリヤ中で調製されてもよい。ある実施形態では、安定剤は、静脈内投与にとって望ましくない又は適さない粘性をもたらすかもしれない量以下の量で追加されてもよい。ある実施形態では、糖は、二糖、たとえばスクロースであってもよい。ある実施形態では、液体製剤はまた、緩衝剤、界面活性剤、及び保存剤の 1 つ又はそれ以上を含んでいてもよい。

【 0180 】

[00195] ある実施形態では、液体製剤の pH は、薬学的に許容され得る酸及び / 又は塩基の追加によって設定されてもよい。ある実施形態では、薬学的に許容され得る酸は、塩酸であってもよい。ある実施形態では、塩基は、水酸化ナトリウムであってもよい。

【 0181 】

[00196] 凝集に加えて、脱アミドは、発酵、回収 / 細胞清澄化、精製、原薬 / 薬剤製品保存の間に及びサンプル分析の間に生じ得る、ペプチド及びタンパク質の一般的な産物変異体である。脱アミドは、加水分解を受けることができるスクシンイミド中間体を形成する、タンパク質からの NH₃ の損失である。スクシンイミド中間体は、親ペプチドの 1

10

20

30

40

50

7 u の質量減少をもたらす。続く加水分解は、18 u の質量増加をもたらす。スクシンイミド中間体の単離は、水性条件下での不安定性により困難である。そのため、脱アミドは、1 u の質量増加として典型的に検出可能である。アスパラギンの脱アミドは、アスパラギン酸又はイソアスパラギン酸をもたらす。脱アミド率に影響を与えるパラメーターは、pH、温度、溶媒誘電率、イオン強度、一次配列、局所的なポリペプチドコンホーメーション、及び三次構造を含む。ペプチド鎖においてAsnに隣接するアミノ酸残基は、脱アミド率に影響を与える。タンパク質配列におけるAsnの後のGly及びSerは、脱アミドに対して、より高い感受性をもたらす。

【0182】

[00197] ある実施形態では、本開示の液体製剤は、タンパク質産物の脱アミノを予防するためのpH及び湿度の条件下で保たれてもよい。 10

【0183】

[00198] 本明細書において関心のある水性キャリヤは、薬学的に許容され得るものであり（ヒトへの投与に安全であり、無毒性である）、液体製剤の調製に有用であるキャリヤである。例示のキャリヤは、注射用滅菌水（SWFI）、注射用静菌水（BWF）、pH緩衝液（たとえばリン酸緩衝食塩水）、滅菌生理食塩水、リングル液、又はデキストロース溶液を含む。

【0184】

[00199] 保存剤は、細菌作用を低下させるために本明細書における製剤に任意選択で追加されてもよい。保存剤の追加は、たとえば、多重使用（複数回投与）製剤の產生を容易にしてもよい。 20

【0185】

[00200] 静脈内（IV）製剤は、患者が移植の後に入院しており、IVルートを介してすべての薬剤を受けている場合などのような特定の場合に、好ましい投与ルートであってもよい。ある実施形態では、液体製剤は、投与の前に0.9%塩化ナトリウム溶液により希釈される。ある実施形態では、注射用の希釈薬剤製品は、等張であり、静脈内注入による投与に適している。

【0186】

[00201] ある実施形態では、塩又はバッファー構成成分は、10mM～200mMの量で追加されてもよい。塩及び/又はバッファーは、薬学的に許容され得るものであり、「塩基形成」金属又はアミンと様々な既知の酸（無機及び有機）に由来する。ある実施形態では、バッファーは、リン酸バッファーであってもよい。ある実施形態では、バッファーは、グリシン酸、炭酸、クエン酸バッファーであってもよく、この場合、ナトリウム、カリウム、又はアンモニウムイオンは、対イオンとして果たすことができる。 30

【0187】

[00202] 保存剤は、細菌作用を低下させるために本明細書における製剤に任意選択で追加されてもよい。保存剤の追加は、たとえば、多重使用（複数回投与）製剤の產生を容易にしてもよい。

【0188】

[00203] 本明細書において関心のある水性キャリヤは、薬学的に許容され得るものであり（ヒトへの投与に安全であり、無毒性である）、液体製剤の調製に有用であるキャリヤである。例示のキャリヤは、注射用滅菌水（SWFI）、注射用静菌水（BWF）、pH緩衝液（たとえばリン酸緩衝食塩水）、滅菌生理食塩水、リングル液、又はデキストロース溶液を含む。 40

【0189】

[00204] 保存剤は、細菌作用を低下させるために本明細書における製剤に任意選択で追加されてもよい。保存剤の追加は、たとえば、多重使用（複数回投与）製剤の產生を容易にしてもよい。

【0190】

癌を治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法 50

[00205] 一態様では、本開示は、その必要がある対象において癌を治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法であって、第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドを含む、少なくとも500mgのタンパク質の用量を対象に投与することを含む、方法を提供する。第1のポリペプチドは、(a)ヒトタンパク質プログラム死リガンド1(PD-L1)に結合する抗体の重鎖の少なくとも1つの可変領域；及び(b)ヒト形質転換増殖因子受容体II(TGF-RII)又は形質転換増殖因子(TGF)に結合することができるその断片を含む。第2のポリペプチドは、PD-L1に結合する抗体の軽鎖の少なくとも1つの可変領域を含み、第1のポリペプチドの重鎖及び第2のポリペプチドの軽鎖は、組み合わせられると、PD-L1に結合する抗原結合部位を形成する。

【0191】

10

[00206] ある実施形態では、本開示の、癌を治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法は、2つのペプチドを含むタンパク質を対象に投与することを含み、第1のポリペプチドは、配列番号3のアミノ酸配列を含み、第2のポリペプチドは、配列番号1のアミノ酸配列を含む。ある実施形態では、タンパク質は、抗PD-L1/TGFトラップ分子である。

【0192】

[00207] ある実施形態では、本開示の、癌を治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法は、タンパク質(たとえば抗PD-L1/TGFトラップ分子(たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む))を、約1200mg～約3000mg(たとえば約1200mg～約3000mg、約1200mg～約2900mg、約1200mg～約2800mg、約1200mg～約2700mg、約1200mg～約2600mg、約1200mg～約2500mg、約1200mg～約2400mg、約1200mg～約2300mg、約1200mg～約2200mg、約1200mg～約2100mg、約1200mg～約2000mg、約1200mg～約1900mg、約1200mg～約1800mg、約1200mg～約1700mg、約1200mg～約1600mg、約1200mg～約1500mg、約1200mg～約1400mg、約1200mg～約1300mg、約1300mg～約3000mg、約1400mg～約3000mg、約1500mg～約3000mg、約1600mg～約3000mg、約1700mg～約3000mg、約1800mg～約3000mg、約1900mg～約3000mg、約2000mg～約3000mg、約2100mg～約3000mg、約2200mg～約3000mg、約2300mg～約3000mg、約2400mg～約3000mg、約2500mg～約3000mg、約2600mg～約3000mg、約2700mg～約3000mg、約2800mg～約3000mg、約2900mg～約3000mg、約1200、約1300、約1400、約1500、約1600、約1700、約1800、約1900、約2000、約2100、約2200、約2300、約2400、約2500mg、約2600mg、約2700mg、約2800mg、約2900mg、又は約3000mg)の用量で対象に投与することを含む。ある実施形態では、約1200mgの抗PD-L1/TGFトラップ分子は、2週間ごとに1回、対象に投与される。ある実施形態では、約1800mgの抗PD-L1/TGFトラップ分子は、3週間ごとに1回、対象に投与される。ある実施形態では、約1200mgの、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物が、2週間ごとに1回、対象に投与される。ある実施形態では、約1800mgの、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物が、3週間ごとに1回、対象に投与される。

【0193】

20

30

40

[00208] ある実施形態では、用量は、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg

50

0 m g、約 8 7 5 m g、約 9 0 0 m g、約 9 2 5 m g、約 9 5 0 m g、約 9 7 5 m g、約 1 0 0 0 m g、約 1 0 2 5 m g、約 1 0 5 0 m g、約 1 0 7 5 m g、約 1 1 0 0 m g、約 1 1 2 5 m g、約 1 1 5 0 m g、約 1 1 7 5 m g、約 1 2 0 0 m g、約 1 2 2 5 m g、約 1 2 5 0 m g、約 1 2 7 5 m g、約 1 3 0 0 m g、約 1 3 2 5 m g、約 1 3 5 0 m g、約 1 3 7 5 m g、約 1 4 0 0 m g、約 1 4 2 5 m g、約 1 4 5 0 m g、約 1 4 7 5 m g、約 1 5 0 0 m g、約 1 5 2 5 m g、約 1 5 5 0 m g、約 1 5 7 5 m g、約 1 6 0 0 m g、約 1 6 2 5 m g、約 1 6 5 0 m g、約 1 6 7 5 m g、約 1 7 0 0 m g、約 1 7 2 5 m g、約 1 7 5 0 m g、約 1 7 7 5 m g、約 1 8 0 0 m g、約 1 8 2 5 m g、約 1 8 5 0 m g、1 8 7 5 m g、約 1 9 0 0 m g、約 1 9 2 5 m g、約 1 9 5 0 m g、約 1 9 7 5 m g、約 2 0 0 0 m g、2 1 0 0 m g、約 2 2 0 0 m g、約 2 3 0 0 m g、又は約 2 4 0 0 m g であってもよい。 10

【 0 1 9 4 】

[00209] ある実施形態では、用量は、2週間ごとに1回、投与されてもよい。ある実施形態では、タンパク質は、たとえばプレフィルドバッグ、プレフィルドペン、又はプレフィルドシリンジにより、静脈内投与によって投与されてもよい。ある実施形態では、タンパク質は、250 m lの生理的食塩水バッグから静脈内に投与され、静脈内注入は、約1時間（たとえば50～80分間）であってもよい。ある実施形態では、バッグは、チューブ及び／又は針を含む導管に接続される。 20

【 0 1 9 5 】

[00210] ある実施形態では、方法は、たとえば以下の癌を治療する又は腫瘍増殖を阻害する：非小細胞肺癌、黒色腫、臍癌、結腸直腸癌卵巣癌、乳癌、前立腺癌、膠芽腫、胃癌胆道癌、食道癌（扁平上皮細胞癌又は腺癌）、頭部又は頸部の腺腫、頭部又は頸部の扁平上皮癌、前立腺癌、腎臓癌、子宮頸部癌、骨髄腫、リンパ腫、白血病、甲状腺癌、子宮内膜癌、子宮癌、膀胱癌、神経内分泌癌、肝臓癌、鼻咽頭癌、精巣癌、小細胞肺癌、基底細胞皮膚癌、扁平上皮細胞皮膚癌、隆起性皮膚線維肉腫、メルケル細胞癌、神経膠腫、肉腫、中皮腫、及び骨髄異形成症候群。ある実施形態では、方法は、治療歴を有する患者の癌、たとえば治療歴を有する非小細胞肺癌、治療歴を有する黒色腫、治療歴を有する臍癌、治療歴を有する結腸直腸癌、治療歴を有する卵巣癌、治療歴を有する乳癌、治療歴を有する膠芽腫、治療歴を有する再発性の又は難治性の切除不能なステージI Vの胃癌、治療歴を有する胆道癌、治療歴を有する食道癌（扁平上皮細胞癌又は腺癌）、治療歴を有する頭部又は頸部の腺腫、治療歴を有する頭部又は頸部の扁平上皮癌、治療歴を有する前立腺癌、治療歴を有する腎臓癌、治療歴を有する子宮頸部癌、治療歴を有する骨髄腫、治療歴を有するリンパ腫、治療歴を有する白血病、治療歴を有する甲状腺癌、治療歴を有する子宮内膜癌、治療歴を有する子宮癌、治療歴を有する膀胱癌、治療歴を有する神経内分泌癌、治療歴を有する肝臓癌、治療歴を有する鼻咽頭癌、治療歴を有する精巣癌、治療歴を有する小細胞肺癌、治療歴を有する基底細胞皮膚癌、治療歴を有する扁平上皮細胞皮膚癌、治療歴を有する隆起性皮膚線維肉腫、治療歴を有するメルケル細胞癌、治療歴を有する神経膠腫、治療歴を有する肉腫、治療歴を有する中皮腫、及び治療歴を有する骨髄異形成症候群を治療する。 30

【 0 1 9 6 】

[00211] ある実施形態では、腫瘍は、進行固形腫瘍である。ある実施形態では、腫瘍は、前の治療に対して難治性である。ある実施形態では、進行N S C L Cを有し、抗P D - 1又は抗P D - L 1剤（「P D x療法」）により以前に治療され、その結果として、疾患進行と立証された患者は、約1200 m gの抗P D - L 1 / T G F ト ラップを静脈内に投与することによって治療される。前のP D x療法に対する患者の最良総合効果（best overall response）（B O R）が、立証された。ある実施形態では、前のP D x療法後に進行性の疾患（P D）を有し、したがって、第一選択治療抵抗性と見なされる患者は（すなわち、これらの患者の間で、疾患進行が、P D x療法開始後に観察され、治療からいかなる利益も観察されなかった）、約1200 m g～約2400 m g（たとえば約1200 m g～約2400 m g、約1200 m g～約2300 m g、約1200 m g～約2200 m g） 40

0 mg、約 1200 mg ~ 約 2100 mg、約 1200 mg ~ 約 2000 mg、約 1200 mg ~ 約 1900 mg、約 1200 mg ~ 約 1800 mg、約 1200 mg ~ 約 1700 mg、約 1200 mg ~ 約 1600 mg、約 1200 mg ~ 約 1500 mg、約 1200 mg ~ 約 1400 mg、約 1200 mg ~ 約 1300 mg、約 1300 mg ~ 約 2400 mg、約 1400 mg ~ 約 2400 mg、約 1500 mg ~ 約 2400 mg、約 1600 mg ~ 約 2400 mg、約 1700 mg ~ 約 2400 mg、約 1800 mg ~ 約 2400 mg、約 1900 mg ~ 約 2400 mg、約 2000 mg ~ 約 2400 mg、約 2100 mg ~ 約 2400 mg、約 2200 mg ~ 約 2400 mg、又は約 2300 mg ~ 約 2400 mg) の抗 P D - L 1 / T G F ト ラップを静脈内に投与することによって治療される。ある実施形態では、獲得抵抗性として特徴付けられる、すなわち、患者の疾患は、最初のうちは前の P D x 療法に対して応答したが、患者は、最終的に、疾患進行ステージに戻った、という患者は、約 1200 mg ~ 約 2400 mg の、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む抗 P D - L 1 / T G F ト ラップを静脈内に投与することによって治療される。前の P D x 療法に対するこれらの患者の B O R は、安定性の疾患 (S D) 、部分寛解 (P R) 、又は完全寛解 (C R) であり、患者は、その後、続く疾患進行を経験した。これらの N S C L C P D x に失敗したサブコホートにおいて抗 P D - L 1 / T G F ト ラップを使用する論理的根拠は、前の P D x 単独療法に対して応答しなかった患者において臨床応答を刺激する腫瘍免疫活性化を阻害することが知られている分子である T G F - ₁ をさらに中和することにある。

10

20

30

40

【 0197 】

[00212] ある実施形態では、進行 N S C L C を有し、シングルラインのプラチナベースの化学療法中に又はその後に難治性、再発、又は進行性疾患を有した患者は、約 1200 mg ~ 約 2400 mg (たとえば約 1200 mg ~ 約 2400 mg、約 1200 mg ~ 約 2300 mg、約 1200 mg ~ 約 2200 mg、約 1200 mg ~ 約 2100 mg、約 1200 mg ~ 約 2000 mg、約 1200 mg ~ 約 1900 mg、約 1200 mg ~ 約 1800 mg、約 1200 mg ~ 約 1700 mg、約 1200 mg ~ 約 1600 mg、約 1200 mg ~ 約 1500 mg、約 1200 mg ~ 約 1400 mg、約 1200 mg ~ 約 1300 mg、約 1300 mg ~ 約 2400 mg、約 1600 mg ~ 約 2400 mg、約 1700 mg ~ 約 2400 mg、約 1800 mg ~ 約 2400 mg、約 2000 mg ~ 約 2400 mg、約 2100 mg ~ 約 2400 mg、又は約 2300 mg ~ 約 2400 mg) の、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む抗 P D - L 1 / T G F ト ラップを静脈内に投与することによって治療される。ある実施形態では、進行 N S C L C を有し、シングルラインのプラチナベースの化学療法中に又はその後に難治性、再発、又は進行性疾患を有した患者は、2 週間ごとに 1 回、約 1200 mg の用量で抗 P D - L 1 / T G F ト ラップを静脈内に投与することによって治療される。ある実施形態では、進行 N S C L C を有し、シングルラインのプラチナベースの化学療法中に又はその後に難治性、再発、又は進行性疾患を有した患者は、約 500 mg ~ 約 1200 mg (たとえば約 500 mg ~ 約 1000 mg、約 500 mg ~ 約 1000 mg、約 500 mg ~ 約 900 mg、約 500 mg ~ 約 800 mg、約 500 mg ~ 約 700 mg、約 500 mg ~ 約 600 mg) の用量で、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む抗 P D - L 1 / T G F ト ラップを静脈内に投与することによって治療される。ある実施形態では、進行 N S C L C を有し、シングルラインのプラチナベースの化学療法中に又はその後に難治性、再発、又は進行性疾患を有した患者は、2 週間ごとに 1 回、約 500 mg の用量で抗 P D - L 1 / T G F ト ラップを静脈内に投与することによって治療される。

50

【 0198 】

[00213] ある実施形態では、複数の治療歴を有する再発性の又は難治性の切除不能な

50

ステージⅣの胃癌を有する患者は、約1200mg～約2400mg（たとえば約1200mg～約2400mg、約1200mg～約2300mg、約1200mg～約2200mg、約1200mg～約1900mg、約1200mg～約2100mg、約1200mg～約2000mg、約1200mg～約1700mg、約1200mg～約1900mg、約1200mg～約1800mg、約1200mg～約1700mg、約1200mg～約1500mg、約1200mg～約1400mg、約1200mg～約1300mg、約1300mg～約2400mg、約1400mg～約2400mg、約1500mg～約2400mg、約1600mg～約2400mg、約1700mg～約2400mg、約1800mg～約2400mg、約1900mg～約2400mg、約2000mg～約2400mg、約2100mg～約2400mg、約2200mg～約2400mg、又は約2300mg～約2400mg）の、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む抗PD-L1/TGF-₁₀トラップを静脈内に投与することによって治療される。ある実施形態では、複数の治療歴を有する再発性の又は難治性の切除不能なステージⅣの胃癌を有する患者は、2～30週間、2週間ごとに1回、約1200mgの用量で抗PD-L1/TGF-₁トラップを静脈内に投与することによって治療される。ある実施形態では、治療される患者は、少なくとも3回、前の抗癌療法を受けた。ある実施形態では、治療される患者は、少なくとも4回、前の抗癌療法を受けた。

【0199】

[00214] ある実施形態では、治療歴を有する結腸直腸癌（CRC）を有する患者は、約1200mg～約2400mg（たとえば約1200mg～約2400mg、約1200mg～約2300mg、約1200mg～約2200mg、約1200mg～約2100mg、約1200mg～約2000mg、約1200mg～約1900mg、約1200mg～約1800mg、約1200mg～約1700mg、約1200mg～約1600mg、約1200mg～約1500mg、約1200mg～約1400mg、約1200mg～約1300mg、約1300mg～約2400mg、約1400mg～約2400mg、約1500mg～約2400mg、約1600mg～約2400mg、約1700mg～約2400mg、約1800mg～約2400mg、約1900mg～約2400mg、約2000mg～約2400mg、約2100mg～約2400mg、約2200mg～約2400mg、又は約2300mg～約2400mg）の、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む抗PD-L1/TGF-₁トラップを静脈内に投与することによって治療される。ある実施形態では、治療歴を有する結腸直腸癌（CRC）を有する患者は、2～38週間、2週間ごとに1回、約1200mgの用量で抗PD-L1/TGF-₁トラップにより治療される。ある実施形態では、治療される患者は、少なくとも3回、前の抗癌療法を受けた。

【0200】

送達デバイス

[00215] 一態様では、本開示は、第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドを含む、約500mg～約3000mgのタンパク質を含む製剤を含む薬剤送達デバイスであって、第1のポリペプチドは、（a）ヒトタンパク質プログラム死リガンド1（PD-L1）に結合する抗体の重鎖の少なくとも1つの可変領域；及び（b）ヒト形質転換増殖因子受容体II（TGF-₁RII）又は形質転換増殖因子（TGF-₁）に結合することができるその断片を含み、第2のポリペプチドは、PD-L1に結合する抗体の軽鎖の少なくとも1つの可変領域を含み、第1のポリペプチドの重鎖及び第2のポリペプチドの軽鎖は、組み合わせられると、PD-L1に結合する抗原結合部位を形成する、薬剤送達デバイスを提供する。

【0201】

[00216] ある実施形態では、デバイスは、バッグ、ペン、又はシリンジであってよい。ある実施形態では、バッグは、チューブ及び／又は針を含む導管に接続されてもよい

10

20

30

40

50

。

【0202】

[00217] 本開示のある実施形態では、薬剤送達デバイスは、約 500 mg ~ 約 300 mg (たとえば約 500 mg ~ 約 3000 mg、約 500 mg ~ 約 2900 mg、約 500 mg ~ 約 2800 mg、約 500 mg ~ 約 2700 mg、約 500 mg ~ 約 2600 mg、約 500 mg ~ 約 2500 mg、約 500 mg ~ 約 2400 mg、約 500 mg ~ 約 2300 mg、約 500 mg ~ 約 2200 mg、約 500 mg ~ 約 2100 mg、約 500 mg ~ 約 2000 mg、約 500 mg ~ 約 1900 mg、約 500 mg ~ 約 1800 mg、約 500 mg ~ 約 1700 mg、約 500 mg ~ 約 1600 mg、約 500 mg ~ 約 1500 mg、約 500 mg ~ 約 1400 mg、約 500 mg ~ 約 1300 mg、約 500 mg ~ 約 1200 mg、約 500 mg ~ 約 1100 mg、約 500 mg ~ 約 1000 mg、約 500 mg ~ 約 900 mg、約 500 mg ~ 約 800 mg、約 500 mg ~ 約 700 mg ~ 約 3000 mg、約 800 mg ~ 約 3000 mg、約 900 mg ~ 約 3000 mg、約 1000 mg ~ 約 3000 mg、約 1100 mg ~ 約 3000 mg、約 1200 mg ~ 約 3000 mg、約 1300 mg ~ 約 3000 mg、約 1400 mg ~ 約 3000 mg、約 1500 mg ~ 約 3000 mg、約 1600 mg ~ 約 3000 mg、約 1700 mg ~ 約 3000 mg、約 1800 mg ~ 約 3000 mg、約 1900 mg ~ 約 3000 mg、約 2000 mg ~ 約 3000 mg、約 2100 mg ~ 約 3000 mg、約 2200 mg ~ 約 3000 mg、約 2300 mg ~ 約 3000 mg、約 2400 mg ~ 約 3000 mg、約 2500 mg ~ 約 3000 mg、約 2600 mg ~ 約 3000 mg、約 2700 mg ~ 約 3000 mg、約 2800 mg ~ 約 3000 mg、又は約 2900 mg ~ 約 3000 mg) の本開示のタンパク質 (たとえば、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む抗 PD-L1 / TGF-
トラップ) を含んでいてもよい。ある実施形態では、薬剤送達デバイスは、約 500 ~ 約 1200 mg の用量の本開示のタンパク質 (たとえば、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む抗 PD-L1 / TGF-
トラップ) を含んでいてもよい。ある実施形態では、薬剤送達デバイスは、約 500 mg の用量の本開示のタンパク質 (たとえば、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む抗 PD-L1 / TGF-
トラップ) を含んでいてもよい。ある実施形態では、薬剤送達デバイスは、約 1200 mg の用量の本開示のタンパク質 (たとえば、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む抗 PD-L1 / TGF-
トラップ) を含む。ある実施形態では、薬剤送達デバイスは、約 1200 mg 又は約 1800 mg の用量の、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを有するタンパク質産物を含む。

【0203】

[00218] ある実施形態では、薬剤送達デバイスは、約 1200 mg の用量の本開示のタンパク質 (たとえば抗 PD-L1 / TGF-
トラップ (たとえば、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド及び配列番号 1 のアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチドを含む)) を含む。ある実施形態では、薬剤送達デバイスは、約 500 mg、約 525 mg、約 550 mg、約 575 mg、約 600 mg、約 625 mg、約 650 mg、約 675 mg、約 700 mg、約 725 mg、約 750 mg、約 775 mg、約 800 mg、約 825 mg、約 850 mg、約 875 mg、約 900 mg、約 925 mg、約 950 mg、約 975 mg、約 1000 mg、約 1025 mg、約 1050 mg、約 1075 mg、約 1100 mg、約 1125 mg、約 1150 mg、約 1175 mg、約 1200 mg、約 1225 mg、約 1250 mg、約 1275 mg、約 1300 mg、約 1325 mg、約 1350 mg、約 1375 mg、約 1400 mg、約 1425 mg、約 1450 mg、約 1475 mg、約 1500 mg、約 1525 mg、約 1550 mg、約 1575 mg

、約1600mg、約1625mg、約1650mg、約1675mg、約1700mg
 、約1725mg、約1750mg、約1775mg、約1800mg、約1825mg
 、約1850mg、約1875mg、約1900mg、約1925mg、約1950mg
 、約1975mg、約2000mg、約2100mg、約2200mg、約2300mg
 、又は約2400mgの本開示のタンパク質(たとえば抗PD-L1/TGF-トラップ)を含んでいてもよい。

【0204】

キット

[00219] 一態様では、本開示は、約500mg～約2400mg(たとえば約500mg～約2400mg、約500mg～約2300mg、約500mg～約2200mg
 、約500mg～約2100mg、約500mg～約2000mg、約500mg～約1900mg、約500mg～約1800mg、約500mg～約1700mg、約500mg～約1600mg、約500mg～約1500mg、約500mg～約1400mg、約500mg～約1300mg、約500mg～約1200mg、約500mg～約1100mg、約500mg～約1000mg、約500mg～約900mg、約500mg～約800mg、約500mg～約700mg、約500mg～約600mg、約600mg～約2400mg、約700mg～約2400mg、約800mg～約2400mg、約900mg～約2400mg、約1000mg～約2400mg、約1100mg～約2400mg、約1200mg～約2400mg、約1300mg～約2400mg、約1400mg～約2400mg、約1500mg～約2400mg、約1600mg～約2400mg、約1700mg～約2400mg、約1800mg～約2400mg、約1900mg～約2400mg、約2000mg～約2400mg、又は約2300mg～約2400mg)の、第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドを含むタンパク質の製剤を全体として含む、1つ又はそれ以上の容器を含むキットであって、第1のポリペプチドは、(a)ヒトタンパク質プログラム死リガンド1(PD-L1)に結合する抗体の重鎖の少なくとも1つの可変領域；及び(b)ヒト形質転換増殖因子受容体II(TGF-RII)又は形質転換増殖因子(TGF)に結合することができるその断片を含み、第2のポリペプチドは、PD-L1に結合する抗体の軽鎖の少なくとも1つの可変領域を含み、第1のポリペプチドの重鎖及び第2のポリペプチドの軽鎖は、組み合わせられると、PD-L1に結合する抗原結合部位を形成する、キットを提供する。

【0205】

[00220] 本開示のある実施形態では、容器は、全体として、約500mg～約2400mg(たとえば約500mg～約2400mg、約500mg～約2300mg、約500mg～約2200mg、約500mg～約2100mg、約500mg～約2000mg、約500mg～約1900mg、約500mg～約1800mg、約500mg～約1700mg、約500mg～約1600mg、約500mg～約1500mg、約500mg～約1400mg、約500mg～約1300mg、約500mg～約1200mg、約500mg～約1100mg、約500mg～約1000mg、約500mg～約900mg、約500mg～約800mg、約500mg～約700mg、約500mg～約600mg、約600mg～約2400mg、約700mg～約2400mg、約800mg～約2400mg、約900mg～約2400mg、約1000mg～約2400mg、約1100mg～約2400mg、約1200mg～約2400mg、約1300mg～約2400mg、約1400mg～約2400mg、約1500mg～約2400mg、約1600mg～約2400mg、約1700mg～約2400mg、約1800mg～約2400mg、約1900mg～約2400mg、約2000mg～約2400mg、又は約2300mg～約2400mg)の用量の本開示のタンパク質(たとえば抗PD-L1/TGF-トラップ(たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む))を含んでいてもよい。あ

10

20

30

40

50

る実施形態では、容器は、全体として、500～1800mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGF-トラップ）を含んでいてもよい。ある実施形態では、容器は、全体として、500mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGF-トラップ）を含んでいてもよい。ある実施形態では、容器は、全体として、1200mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGF-トラップ）を含んでいてもよい。ある実施形態では、容器は、全体として、1800mgの用量の本開示のタンパク質（たとえば抗PD-L1/TGF-トラップ）を含んでいてもよい。ある実施形態では、製剤は、調製され、液体製剤としてパッケージされ、約250mg/バイアル～約1000mg/バイアル（たとえば約250mg/バイアル～約1000mg/バイアル、約250mg/バイアル～約900mg/バイアル、約250mg/バイアル～約800mg/バイアル、約250mg/バイアル～約700mg/バイアル、約250mg/バイアル～約600mg/バイアル、約250mg/バイアル～約500mg/バイアル、約250mg/バイアル～約400mg/バイアル、約250mg/バイアル～約300mg/バイアル、約300mg/バイアル～約1000mg/バイアル、約400mg/バイアル～約1000mg/バイアル、約500mg/バイアル～約1000mg/バイアル、約600mg/バイアル～約1000mg/バイアル、約700mg/バイアル～約1000mg/バイアル、又は約900mg/バイアル～約1000mg/バイアル）として保存されてもよい。たとえば、ある実施形態では、製剤は、液体製剤であり、約600mg/バイアルとして保存される又は約250mg/バイアルとして保存される。

10

20

30

40

50

【0206】

[00221] ある実施形態では、容器は、全体として、約1200mg又は約1800mgの用量の、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物を含んでいてもよい。ある実施形態では、製剤は、調製され、液体製剤としてパッケージされ、約250mg/バイアル～約1200mg/バイアル（たとえば約250mg/バイアル～約1200mg/バイアル、約250mg/バイアル～約1100mg/バイアル、約250mg/バイアル～約1000mg/バイアル、約250mg/バイアル～約800mg/バイアル、約250mg/バイアル～約700mg/バイアル、約250mg/バイアル～約600mg/バイアル、約250mg/バイアル～約500mg/バイアル、約250mg/バイアル～約400mg/バイアル、約250mg/バイアル～約300mg/バイアル、約300mg/バイアル～約1200mg/バイアル、約400mg/バイアル～約1200mg/バイアル、約500mg/バイアル～約1200mg/バイアル、約700mg/バイアル～約1200mg/バイアル、約800mg/バイアル～約1200mg/バイアル、約900mg/バイアル～約1200mg/バイアル、約1000mg/バイアル～約1200mg/バイアル、又は約1100mg/バイアル～約1200mg/バイアル）の、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを有するタンパク質産物として保存されてもよい。たとえば、ある実施形態では、製剤は、液体製剤であり、約1200mg/バイアルほどのものとして保存される又は約600mg/バイアルとして保存される又は約250mg/バイアルとして保存される。

【0207】

[00222] ある実施形態では、容器は、全体として、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、約900mg、約925mg、約950mg、約975mg、約1000mg、約1025mg、約1050mg、約1075mg、約1100mg、約1125mg、約1150mg、約1175mg、約1200mg、約1225mg、約1250mg、約1275mg、約1300mg、約1325mg、約13

50 mg、約1375 mg、約1400 mg、約1425 mg、約1450 mg、約1475 mg、約1500 mg、約1525 mg、約1550 mg、約1575 mg、約1600 mg、約1625 mg、約1650 mg、約1675 mg、約1700 mg、約1725 mg、約1750 mg、約1775 mg、約1800 mg、約1825 mg、約1850 mg、約1875 mg、約1900 mg、約1925 mg、約1950 mg、約1975 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、又は約2400 mgの本開示のタンパク質(たとえば抗PDL1/TGF- β トラップ(たとえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む)を含んでいてもよい。

【0208】

[00223] ある実施形態では、容器中の製剤は、凍結乾燥製剤又は液体製剤であってもよい。

【0209】

[00224] ある実施形態では、製剤は、適した数のバイアルを含有するキット中にパックされる。投薬法についての情報が含まれていてもよく、これは、承認済みの提出書類に従う。キットは、温度制御デバイスによりモニターされる輸送保冷コンテナー(2 ~ 8)において輸送されてもよい。

【0210】

[00225] 製剤は、使用まで2 ~ 8で保存されてもよい。ある実施形態では、冷凍乾燥薬剤製品は、4.5 mLの注射用水により還元され、約0.9%生理食塩水(塩化ナトリウム注射液)により希釈されてもよく、一方、液体製剤は、約0.9%生理食塩水により希釈されてもよい。製剤のバイアルは、滅菌され、非発熱性のものであってもよく、静菌性の保存剤を含有していなくてもよい。

【0211】

[00226] ある実施形態では、送達デバイスは、ペン型注射器である。ペン型注射器は、使用者が、皮下に又は筋肉内にあらかじめ測定された用量の医薬品を自己投与するのを可能にするように設計されたデバイスである。ペン型注射器は、ケースを有していてもよく、その内部にカートリッジがある。カートリッジは、医薬品又はその構成成分を含有する1つ又は数個のチャンバーを有していてもよく、針アセンブリーに付けられるのに適している。カートリッジは、あらかじめ混合された液体医薬又は注射前に混合される固体医薬及び液体を保持することができる。ケースは、蓄積エネルギー源、たとえば圧縮ばねと共に作動アセンブリーを収容していてもよい。作動アセンブリーの作動は、一連の動きを引き起こし、それによって、医薬化合物が次いで強制的に針を通って使用者の中に入るよう、針がペン型注射器から伸びて使用者の中に入る。注射部位の中にその用量の医薬が送達された後、針は、伸びた位置にとどまてもよい。ペン型注射器が、別々の密閉コンパートメント中に医薬品の複数の構成成分を収容するように設計されたタイプのものである場合、作動アセンブリーが作動した場合に構成成分を強制的に混合する構造が、含まれてもよい。

【0212】

タンパク質產生

[00227] 抗体-サイトカイントラップタンパク質は、一般に、タンパク質を発現するように操作された核酸を含有する哺乳動物細胞を使用して、組換えて產生される。適した細胞株及びタンパク質產生方法の1つの例は、米国特許出願公開第20150225483 A1号の実施例1及び2において記載されるが、種々様々の適したベクター、細胞株、及びタンパク質產生方法が、抗体ベースの生物製剤を產生するために使用されており、これらの抗体-サイトカイントラップタンパク質の合成において使用することができた。

【0213】

治療上の指標

[00228] 本出願において記載される抗PDL1/TGF- β トラップタンパク質(た

10

20

30

40

50

とえば、配列番号3のアミノ酸配列を含む第1のポリペプチド及び配列番号1のアミノ酸配列を含む第2のポリペプチドを含む)は、患者における癌を治療する又は腫瘍増殖を低下させるために使用することができる。例示的な癌は、非小細胞肺癌、黒色腫、臍癌、結腸直腸癌(たとえば治療歴を有する結腸直腸癌(CRC))、卵巣癌、膠芽腫、胃癌(たとえば治療歴を有する再発性の又は難治性の切除不能なステージIVの胃癌)、胆道癌、食道癌(扁平上皮細胞癌又は腺癌)、頭部又は頸部の腺腫、及び頭部又は頸部の扁平上皮癌を含む。

【0214】

[00229] 抗PD-L1/TGF- β トラップにより治療される癌又は腫瘍は、腫瘍におけるPD-L1及びTGF- β の発現又は発現の上昇、予後又は疾患進行とのそれらの発現レベルの相関性、並びにPD-L1及びTGF- β を標的にする治療に対する腫瘍の感受性に関する前臨床及び臨床経験に基づいて選択されてもよい。そのような癌又は腫瘍は、結腸直腸、乳、卵巣、臍、胃、前立腺、腎臓、子宮頸部、膀胱、頭頸部、肝臓、非小細胞肺癌、進行非小細胞肺癌、黒色腫、メルケル細胞癌、及び中皮腫を含むが、これらに限定されない。

10

【実施例】

【0215】

実施例

[00230] ここで全般的に記載されている本開示は、本開示のある態様及び実施形態の例説の目的のために単に含まれる以下の実施例への参照によって、より容易に理解されるであろう、また、決して本開示の範囲を限定するようには意図されない。

20

【0216】

実施例1：静脈注射用薬剤製剤のパッケージ

[00231] 抗PD-L1/TGF- β トラップの製剤は、凍結乾燥製剤又は液体製剤として調製する。凍結乾燥製剤の調製のために、45mgの冷凍乾燥抗PD-L1/TGF- β トラップを滅菌し、1つのコンテナー中で保存する。次いで、癌又は腫瘍と診断された対象に、特定の体重に無関係な用量を送達するために数個のそのようなコンテナーをキット中にパッケージする。用量の必要量に依存して、キットは、12~60バイアルを含有する。その代わりに、製剤は、液体製剤として調製し、パッケージし、250mg/バイアル~1000mg/バイアルとして保存する。たとえば、製剤は、液体製剤であり、600mg/バイアルとして保存する又は250mg/バイアルとして保存する。

30

【0217】

[00232] 製剤は、癌又は腫瘍、たとえば非小細胞肺癌、黒色腫、臍癌、結腸直腸癌(たとえば治療歴を有する結腸直腸癌(CRC))、卵巣癌、膠芽腫、胃癌(たとえば治療歴を有する再発性の又は難治性の切除不能なステージIVの胃癌)、胆道癌、食道癌(扁平上皮細胞癌又は腺癌)、頭部又は頸部の腺腫、及び頭部又は頸部の扁平上皮癌を治療するために使用される。

【0218】

[00233] そのような癌又は腫瘍と診断された対象に、500mg~2000mgの抗PD-L1/TGF- β トラップを含有する製剤を静脈内に投与する。たとえば、対象に、500mgの抗PD-L1/TGF- β トラップ又は1200mgの抗PD-L1/TGF- β トラップを静脈内に投与する。静脈内投与は、生理的食塩水バッグからであり、投与は、2週間に1回である。対象に投与される抗PD-L1/TGF- β トラップの量は、対象の体重に無関係である。

40

【0219】

実施例2：BWに無関係な投薬計画

[00234] 例示的な一実施形態では、500mg又は1200mgのBWに無関係な用量が、非小細胞肺癌(NSCLC)を有する対象に2週間ごとに1回投与された。投与は、約1時間、静脈内に実行した(-10分/+20分、すなわち50分~80分)。可能性として考えられる、注入に関係する反応を静めるために、抗ヒスタミン薬による及びパ

50

ラセタモール（アセトアミノフェン）（たとえば 25 ~ 50 mg ジフェンヒドラミン及び 500 ~ 650 mg パラセタモール [アセトアミノフェン] IV 又は経口等価物）による前投薬を、各投与のおよそ 30 ~ 60 分前に、最初の 2 回の注入について投与した。グレード 2 の注入反応が最初の 2 回の注入の間に見られた場合、前投薬を停止しなかった。前投薬としてのステロイドは許可しなかった。

【0220】

[00235] 抗 PD-L1 / TGF- β トラップ療法で PR 又は CR を実現し、その後、療法を停止させた後に、続いて疾患進行を発症した対象について、12か月までの同じ用量及びスケジュール及び治療期間での治療の1回の再開コースを認めた。この例では、対象は、18歳であり、組織学的に又は細胞学的に証明された、転移性の又は局部的に進行した固体腫瘍を有し、これに対する有効な標準的な療法は存在しない又は標準的な療法は失敗していた。好ましい対象は、白血球 (WBC) 数 $3 \times 10^9 / L$ 、絶対的好中球数 (ANC) $1.5 \times 10^9 / L$ 、リンパ球数 $0.5 \times 10^9 / L$ 、血小板数 $120 \times 10^9 / L$ 、及び Hgb $9 g / dL$ (輸血のない状態で) によって定義される十分な血液機能；総ビリルビンレベル $1.5 \times ULN$ 、AST レベル $2.5 \times ULN$ 、及び ALT レベル $2.5 \times ULN$ によって定義される十分な肝機能；並びにコッククロフト・ゴルト式による又は 24 時間の蓄尿からのクレアチニクリアランスの測定による推定クレアチニクリアランス $> 50 mL / \text{分}$ によって定義される十分な腎機能を有した。腫瘍中に肝病変を有する対象については、AST $5.0 \times ULN$ 、ALT $5.0 \times ULN$ 、及びビリルビン 3.0 を許容され得るものとした。

10

20

30

40

50

【0221】

- [00236] 他の実施形態では、ある対象は、
- シングルラインのプラチナベースの化学療法中に又はその後に再発、難治性、又は進行性疾患を有し、併用免疫療法により以前に治療されたことがない、組織学的に又は細胞学的に確認されたステージ I II b 又は IV NSCLC
 - 治癒的切除を適用可能でない切除不能な又は進行した疾患である組織学的に確認された肝細胞癌であり、1ラインの前のソラフェニブ療法後に進行した（1日当たり少なくとも 400 mg のソラフェニブを少なくとも 14 日間）又は以前にソラフェニブ不耐性であると見なされた癌
 - 前の全身抗癌療法なしの、組織学的に確認されたステージ IV 又は再発性 NSCLC
 - 単独療法としてプラチナベースの化学療法を受け、それに失敗し、疾患進行しなかった患者における、組織学的に確認されたステージ IV 又は再発性 NSCLC
 - 単独療法としてプラチナベースの化学療法を受け、それに失敗し、疾患進行せず、単独療法として抗 PD-1 又は抗 PD-L1 を受け、疾患進行しなかった患者における、組織学的に確認されたステージ IV 又は再発性 NSCLC
 - 切除不能なステージ I II 又は転移性（ステージ IV）黒色腫
 - 以前の放射線治療なしの、切除不能、進行、及び / 又は転移性の、組織学的に確認された膵臓腺癌
 - フルオロピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカン、及び / 又はベバシズマブを含むセカンドラインの全身治療の間に又はその後に進行した結腸又は直腸の組織学的に確認された腺癌
 - 化学療法の一次治療の間に又はその後に進行したトリプルネガティブ乳癌
 - プラチナ系剤及びタキサン系剤を含む少なくとも 2 つの化学療法投与計画により以前に治療された患者においてプラチナ抵抗性 / 難治性である切除不能な転移性疾患である、組織学的に確認された卵巣上皮、卵管、又は腹膜癌
 - 少なくとも 1 つのプラチナ含有化学療法投与計画を以前に受けた患者における切除不能な（ステージ I II 又は IV）疾患である、組織学的に確認された再発性又は転移性食道腺癌
 - 放射線治療及びテモゾロミドにより以前に治療された、組織学的に確認されたグレード IV 悪性神経膠腫

- 補助（すなわち手術後の放射線による）、第一選択治療（すなわち放射線による）、再発性、又は転移性の設定において、プラチナ療法の最後の用量の6か月以内に腫瘍進行又は再発を有する、組織学的に確認された再発性又は転移性頭頸部扁平上皮細胞癌（S C C H N）（口腔、咽頭、喉頭）、ステージI I I / I V

- 進行疾患のための全身療法による標準的なケア治療後の、組織学的に確認された再発性又は持続性の扁平上皮細胞癌、腺扁平上皮癌、又は子宮頸部腺癌

- 標準的な療法が存在しない又は標準的な療法が失敗した、組織学的に又は細胞学的に確認された、再発性又は難治性の切除不能なステージI Vの胃腺癌又は胃食道接合部腺癌

- 標準的な療法が存在しない又は標準的な療法が失敗した、組織学的に又は細胞学的に確認された食道扁平上皮細胞癌

- ワンラインの全身治療に失敗した又は不耐性である、組織学的に又は細胞学的に確認された胆道癌

を有した。

【0222】

[00237] 選択した対象は、免疫賦活性剤を受けた場合に悪化するかもしれない活性な結核又は自己免疫性疾患を有していなかった。

【0223】

実施例3：効能評価

[00238] 腫瘍応答評価は、C Tスキャン又はM R Iによって実行する。ベースラインで実行したスキャンを、続く訪問時に繰り返す。一般に、ベースライン時に検出された病変は、続く腫瘍判定訪問時に、同じ画像手法、好ましくは同じ画像機器を使用して経過観察する。皮膚転移は、それらが標的病変についてR E C I S T 1 . 1を満たす場合、キヤリパーによる測定を使用し、R E C I S T 1 . 1による標的病変として使用することができる。

【0224】

実施例4：抗P D - 1又は抗P D - L 1剤による前の治療に対して難治性又は抵抗性である進行N S C L C患者の治療

[00239] 目的：単独療法としてプラチナベースの化学療法を受け、それに失敗し、疾患進行せず、単独療法として抗P D - 1又は抗P D - L 1を受け、疾患進行しなかった患者における、組織学的に確認されたステージI V又は再発性N S C L Cを、1 2 0 0 m gの抗P D - L 1 / T G F トラップ療法による治療のために選択した。これらのN S C L C P D xに失敗したサブコホートにおいて抗P D - L 1 / T G F トラップを使用する論理的根拠は、腫瘍免疫活性化を阻害することが知られている分子であるT G F - の同時の中和が、P D x単独療法に対して応答しなかった患者において臨床応答を刺激するかもしれないことであった。

【0225】

[00240] 概要：進行N S C L Cを有し、抗P D - 1又は抗P D - L 1剤（「P D x療法」）により以前に治療され、その結果として、疾患進行と立証された患者を、1 2 0 0 m gの抗P D - L 1 / T G F トラップの静脈内投与のために選択した。前のP D x療法に対する患者の最良総合効果（B O R）が、立証された。前のP D x療法後に進行性の疾患（P D）を有した患者のサブコホートは、「第一選択治療抵抗性」と見なされた、すなわち、これらの患者の中で、疾患進行が、P D x療法開始後に観察され、治療からいかなる利益も観察されなかった。患者の別のサブコホートは、「獲得抵抗性」として特徴付けられた、すなわち、患者の疾患は、最初のうちは前のP D x療法に対して応答したが、患者は、最終的に、疾患進行ステージに戻った。獲得抵抗性患者は、続く疾患進行前の前のP D x療法に対して、安定性の疾患（S D）、部分寛解（P R）、又は完全寛解（C R）のB O Rにより特徴付けられた。

【0226】

[00241] 研究設計及び結果：合計83人の患者を、2週間ごとに、1 2 0 0 m gの用量で、抗P D - L 1 / T G F トラップにより治療した。追跡調査の中央値は、2 7 . 3

10

20

30

40

50

週間であった。プライマリーエンドポイントは、RECIST v 1.1 による BOR とし、セカンダリーエンドポイントは、安全性 / 耐性とする。患者のベースライン特徴は、下記の表に列挙する。要約すると、これは、患者の 74.7% が前の治療投与計画を 4 つ以上受けている、多種類の治療歴を有する患者集団であり、様々な年齢及び性別を含んだ。前の PDx 療法に対する応答は、ほぼバランスのとれたものであった（第一選択治療抵抗性、43.4%；獲得抵抗性、53%）。そのうえ、患者はみな、治療スタートの 28 日以内に生検を受け、大部分（65.1%）は、Dakota 73-10 PD-L1 アッセイに基づいて 1% の腫瘍細胞 PD-L1 発現を有することが特に言及された。

【0227】

【表 6】

10

表 6: 患者の特徴

特徴、n(%)	N = 83
性別	
男性	56 (67.5)
女性	27 (32.5)
年齢	
<65	46 (55.4)
≥65	36 (43.4)
ECOG パフォーマンスステータス	
0	27 (32.5)
1	54 (65.1)
2	1 (1.2)
≥3	0 (0.0)
欠測	1 (1.2)
腫瘍 PD-L1 発現	
≥ 1%	54 (65.1)
< 1%	21 (25.3)
未知	8 (9.6)
前の抗癌剤療法の数	
0	0 (0.0)
1	0 (0.0)
2	21 (25.3)
3	26 (31.3)
≥ 4	36 (43.4)
前の抗 PD-1/PD-L1 療法に対する応答	
第一選択治療抵抗性	36 (43.4)
獲得抵抗性	44 (53)
欠測	3 (3.6)

20

30

40

【0228】

[00243] 分析時のデータ締め切り日の時点では、合計 2 人の患者（2.4%）が、RECIST v 1.1 により、調査者によって応答が確認された。疾患制御は、20 人の患者（24.1%）において報告された。独立した放射線学的な調査によって、3 人の患者（3.6%）に部分寛解が確認された。そのうえ、さらに 1 人の PR の確認及び 1 人の PR の未確認が、調査者によって報告され、そのため未確認 ORR は 4.8% まで増加し、

50

6人の患者は、治療を継続した。応答は、前のP D ×療法に対して第一選択治療抵抗性の疾患を有する患者及び獲得抵抗性を有する患者において生じた。

【0229】

[00244] 図13において示されるように、すでに進行性である疾患を有する（第一選択治療抵抗性及び獲得抵抗性の疾患の両方の）患者は、有効な疾患安定化を実現した。疾患応答及び疾患安定化を有する患者は、本研究を開始する前に多種多様な前治療を有することが特に言及され、さらに、治験をスタートする直前に様々な治療を受けており、前にP D ×に曝露された患者の不均一な集団における抗P D - L 1 / T G F ト ラップの臨床活性を示唆する。応答及び疾患制御は、治験スタート時のP D - L 1ステータスに関係なく、高及び低P D - L 1発現患者の両方において並びにさらに、高又は低循環T G F - 1血漿レベルを有する患者において特に言及された。

10

【0230】

[00245] N S C L C P D ×失敗患者において、抗P D - L 1 / T G F ト ラップは、全体として、患者によって十分に耐容性が示され、治療に関する有害事象（T R A E）率は、他の抗P D - 1又は抗P D - L 1単独療法により見られたものと同様であった。ほとんどの患者（n = 60、72.3%）は、いずれかのT R A Eを経験し、グレード3又はそれ以上の事象を経験した割合は、少なかった（n = 19、22.9%）。5%の患者におけるT R A Eを示す表を下記に報告する。疲労/無力症は、非常に多く見られ（36.1%、G 3 + 6.0%）、そう痒（21.7%、G 3 + 2.4%）及び食欲の減少（16.9%、G 3 + 1.2%）が続いた。1人の患者は、治療に関するA E（G 2、湿疹による班）により研究を中止した。1人の患者は、治療に関するとして調査者によって評価された肺炎で死亡した。特に言及すべきことに、角化棘細胞腫及び扁平上皮細胞癌を含む皮膚の病変が、5人の患者（6.0%）において生じ（他のT G F - 阻害性作用物質と同様）、外科的切除によって十分に管理した。

20

【0231】

【表7】

表7: 治療に関する有害事象(TRAE)

N = 85	いずれかの グレード	グレード≥ 3
いずれかの TRAE、n (%)	60 (72.3)	19 (22.9)
貧血症	5 (6.0)	1 (1.2)
関節痛	6 (7.2)	1 (1.2)
食欲の減少	14 (16.9)	1 (1.2)
下痢	6 (7.2)	0 (0.0)
皮膚乾燥	5 (6.0)	0 (0.0)
鼻血	8 (9.6)	0 (0.0)
疲労/無力症	30 (36.1)	5 (6.0)
そう痒症	18 (21.7)	2 (2.4)
斑状丘疹状の皮疹	6 (7.2)	1 (1.2)

30

40

【0232】

[00247] 要約すると、抗P D - L 1 / T G F ト ラップは、2つの免疫抑制性の経路

50

: P D - L 1 及び T G F - を同時に標的にするように設計された、革新的なファースト・イン・クラスの二機能性融合タンパク質であることがわかった。 T G F - 経路の阻害は、そのため、抗 P D - 1 / P D - L 1 剤の治療の失敗の改善を助ける。抗 P D - L 1 / T G F ト ラップによる治療は、抗 P D - 1 又は抗 P D - L 1 療法による前の治療に対して第一選択治療抵抗性又は獲得抵抗性である疾患を有する、多種類の治療歴を有する N S C L C を有する患者において最初の臨床活性をもたらした。

【0233】

実施例 5 : 治療歴を有する再発性又は難治性ステージ I V 胃癌患者の治療

[00248] 目的 : 複数の治療歴を有する再発性の又は難治性の切除不能なステージ I V の胃癌を有する患者を、 1 2 0 0 m g の抗 P D - L 1 / T G F ト ラップ療法による治療のために選択し、安全性及び効能を評価した。 10

【0234】

[00249] 研究設計及び結果 : 進行性の疾患、容認できない毒性、又は治験離脱が確認されるまで、合計 3 1 人の患者を、 2 週間ごとに、 1 2 0 0 m g の用量で、抗 P D - L 1 / T G F ト ラップにより治療した。コホートは、複数の治療歴を有するアジア人の患者集団からなり、 6 7 . 7 % が、少なくとも 3 つの前の抗癌療法を受け、 2 9 . 3 % が、少なくとも 4 つの抗癌療法を受けていた。

【0235】

[00250] 患者のベースライン特徴を、下記の表 8 に列挙する。

【0236】

【表 8】

表 8: 患者の特徴

特徴	N=31
性別、n(%)	
男性	26 (83.9)
女性	5 (16.1)
年齢、歳	
中央値	64
範囲	45-82
前の抗癌療法の数、n(%)	
1	4 (12.9)
2	6 (19.4)
3	12 (38.7)
≥4	9 (29.3)
ECOG パフォーマンスステータス、n(%)	
0	8 (25.8)
1	23 (74.2)

【0237】

[00252] 分析時のデータ締め切り日の時点で、患者は、 6 . 1 (範囲 : 2 ~ 3 0) 週間の期間中央値の間、抗 P D - L 1 / T G F ト ラップを受けた。 3 1 人の評価可能な患者の中で、調査者によって評価されるように R E C I S T v 1 . 1 により B O R として、 5 人の患者は、部分寛解が確認され、 5 人の患者は、安定性の疾患 (S D) を有した。奏効率 (O R R) は、 1 6 . 1 % であり、疾患制御率 (D C R) は、 3 2 . 3 % であった。

【0238】

10

20

30

40

【表9】

表9: 患者の特徴

	N=31
BOR, n (%)	
CR	0
PR	5 (16.1)
SD	5 (16.1)
PD	16 (51.6)
NE	5 (16.1)
ORR, n (%)	
応答率(CR+PR)	5 (16.1)
95% CI	5.5-33.7
DCR, n (%)	
応答率(CR+PR+SD)	10 (32.3)
95% CI	16.7-51.4

10

20

30

40

50

【0239】

[00254] 抗PD-L1 / TGF- β トラップは、全体として、患者によって十分に耐容性が示され、治療に関する有害事象 (TRAE) 率は、他の抗PD-1 / PDL1単独療法により見られたものと同様であった。14人の患者 (45.2%) は、治療に関する有害事象を経験した。4人の患者 (12.9%) は、グレード3のTRAEを経験した。治療に関するグレード4のAEは、生じなかった。1回のグレード5の事象 (合計5回の用量を受けた) は、場合により、治療に関すると見なしたが、先在する胸部大動脈瘤の破裂の疑いは、調査者によって他の考えられる原因として挙げられた。

【0240】

【表10】

表10: 治療に関する有害事象(TRAE)

N=31	いずれかのグレード	グレード \geq 3
いずれかのTRAE, n(%)	14 (45.2)	5 (16.1)
斑状丘疹状の皮疹	6 (19.4)	1 (3.2)
貧血症	3 (9.7)	2 (6.5)
皮疹	3 (9.7)	1 (3.2)
下痢	2 (6.5)	1 (3.2)
疲労	2 (6.5)	0
注入に関する反応	2 (6.5)	0
そう痒症	2 (6.5)	0
(突然死)	1 (3.2)	1 (3.2)

【0241】

[00256] 要約すると、抗PD-L1 / TGF- β トラップは、2つの免疫抑制性の経路 : PDL1及びTGF- β を同時に標的にするように設計された、革新的なファースト・イン・クラスの二機能性融合タンパク質であることがわかった。TGF- β 経路の阻害は、抗PD-1 / PDL1剤の治療の失敗の改善を助けるかもしれない。抗PD-L1 / TGF- β トラップによる治療は、複数の治療歴を有する胃癌を有するアジア人の患者において最初の臨床活性をもたらした。

【0242】

実施例6：複数の治療歴を有する結腸直腸癌（C R C）を有する患者の治療

[00257] 背景及び目的：C R Cは、世界的に、女性及び男性においてそれぞれ第2位及び第3の非常によく見られる癌である。最近、血管新生、炎症性、及び免疫抑制性の特性によって特徴付けられる予後不良の間葉系C M S 4 グループを含め、C R Cの4つのコンセンサス分子サブグループ（consensus molecular subgroup）（C M S）が記載された。T G F - が、この免疫抑制性の表現型を媒介するのに役割を果たすかもしれないことが仮定され、これらの患者において抗P D - L 1 / T G F トラップを使用する論理的根拠を提供する。抗P D - L 1 療法は、ミスマッチ修復欠損（たとえば高頻度マイクロサテライト不安定性（M S I - H））C R Cを有する患者に対して実質的な活性を示したが、転移性C R Cを有する患者のわずか約4%しか、M S I - H腫瘍を有しておらず、これらの治療は、ミスマッチ修復に欠損がない患者において最小限の活性しか有していなかった。

【0243】

[00258] 研究設計及び結果：合計32人の患者を、2週間ごとに、1200mgの用量で、抗P D - L 1 / T G F トラップにより治療した。治療の期間の中央値は、7.1週間（範囲：2~38）であり、分析時のデータ締め切り日の時点で、2人の患者が、積極的治療を続けていた。プライマリーエンドポイントは、R E C I S T v 1.1によるB O Rとし、セカンダリーエンドポイントは、安全性/耐性とする。患者のベースライン特徴を、下記の表に列挙する。要約すると、これは、患者の87.5%が前の治療投与計画を4つ以上受け、全体として良好な臨床状態（P S 0~1）である多種類の治療歴を有する患者集団であり、様々な年齢及び性別を含んだ。腫瘍のおよそ34%が、K R A S突然変異しており、大部分の患者（81.3%）は、D a k o 73-10 P D - L 1 アッセイに基づいて腫瘍細胞上に<1%のP D - L 1発現を有した。腫瘍の左右（tumor-sidedness）については、将来を見越したデータベースへの収集はなされていなかったが、患者の前の癌手術歴に基づいて決定した。この臨床評価を使用して、腫瘍の40.6%は、左側に、28.1%は、右側にあることが特に言及され、31.3%は、利用可能なデータに基づいて決定することができなかった。

【0244】

10

20

【表 11】

表 11: 患者の特徴

特徴	N=32
性別、n(%)	
男性	16 (50.0)
女性	16 (50.0)
年齢、歳	
中央値	60
範囲	26-81
前の抗癌療法の数、n(%)	
0	0
1	0
2	4 (12.5)
3	9 (28.1)
≥4	19 (59.4)
ECOG パフォーマンスステータス、n(%)	
0	11 (34.4)
1	21 (65.6)
KRAS 突然変異ステータス、n(%)	
野生型	11 (34.4)
突然変異体	21 (65.6)
腫瘍細胞における PD-L1 発現、n(%)	
≥1%	3 (9.4)
<1%	26 (81.3)
評価可能でなかった	3 (9.4)
原発性腫瘍タイプ、n(%)	
結腸の腺癌	23 (71.9)
直腸の腺癌	9 (28.1)
腫瘍の左右、n(%)	
左	13 (40.6)
右	9 (28.1)
評価可能でなかった	10 (31.3)

【0 2 4 5】

[00260] 分析時のデータ締め切り日の時点で、1人の患者（3.1%）に部分寛解（P R）が確認された。さらに1人の患者は、安定性の疾患を有し、27人の患者は、最良総合効果として進行性の疾患を有した。応答基準は、独立した調査委員会によって判決され、R E C I S T v 1.1によって定義された。P Rを有する患者は、ミスマッチ修復に欠損がなく（すなわちマイクロサテライト安定性の）、C M S 4、K R A S 突然変異、及びP D - L 1 +（I H C によって腫瘍細胞においてP D - L 1 > 1%）のC R Cを有した。この患者は、発明者らのコホートにおいて最も高い腫瘍細胞P D - L 1発現を有した（20%）。2017年11月1日時点で、P Rを有する患者は、研究を続けており（12.5か月）、部分寛解は進行中であった。さらなる1人の患者は、13か月目に治療を続け、治療の5か月目の間に標的病変への対症的なR Tを受けたことにより疾患が評価可能

10

20

30

40

50

でない。新たな病変は、その時以来生じておらず、非標的病変は、安定性のままである。この患者の C R C は、K R A S 突然変異しており、C M S 及びマイクロサテライトのステータスは、未決であり、P D - L 1 ステータスは、未知である。

【0246】

[00261] C R C 患者において、抗 P D - L 1 / T G F トラップは、全体として、患者によって十分に耐容性が示され、治療に関係する有害事象 (T R A E) 率は、他の抗 P D - 1 / P D - L 1 単独療法により見られたものと同様であった。ほとんどの患者 (n = 22、68.8%) は、いずれかの T R A E を経験し、グレード 3 の事象を経験した割合は、少なかった (n = 4、12.5%)。グレード 4 / 5 の T R A E はなかった。5% の患者における T R A E を示す表を下記に報告する。貧血症、下痢、注入に関係する反応、及び恶心は、非常によく見られた (すべて n = 5、15.6%)。グレード 3 の関係する貧血症の事象が 1 つあった (3.1%)。1 つの T R A E だけが、治療中止に至った (グレード 3 の腸炎)。事象は、疾患進行と同時に生じた。

10

【0247】

【表 12】

表 12: 治療に関係する有害事象(TRAE)

N=32	いずれかの グレード	グレード 3
いずれかの TRAE、n(%)	22 (68.8)	4 (12.5)
貧血症	5 (15.6)	1 (3.1)
下痢	5 (15.6)	0
注入に関係する反応	5 (15.6)	0
恶心	5 (15.6)	0
食欲の減少	4 (12.5)	0
疲労	3 (9.4)	1 (3.1)
筋肉痛	3 (9.4)	0
発熱	3 (9.4)	0
嘔吐	3 (9.4)	0
腹痛	2 (6.3)	0
ざ瘡様の皮膚炎	2 (6.3)	0
倦怠感	2 (6.3)	0
皮疹	2 (6.3)	0
斑状丘疹状の皮疹	2 (6.3)	0
口内炎	2 (6.3)	0
副腎機能障害	1 (3.1)	1 (3.1)
血中ビリルビンの増加	1 (3.1)	1 (3.1)
腸炎	1 (3.1)	1 (3.1)

20

30

40

【0248】

[00263] 要約すると、抗 P D - L 1 / T G F トラップは、2 つの免疫抑制性の経路である T G F - 及び P D - L 1 を同時に標的にするように設計された、革新的なファースト・イン・クラスの二機能性融合タンパク質であることがわかった。抗 P D - L 1 / T G F トラップによる治療は、進行 C R C を有する、複数の治療歴を有する患者において最初の臨床活性をもたらし、B O R として、1 人の患者は、永続性の P R を有し、1 人の患者は、S D を有し、27 人の患者は、P D を有した。8.3 か月間、進行中の P R を有する患者は、M S I 、C M S 4 、K R A S 突然変異、及び P D - L 1 + の C R C を有した。第 2 の患者は、健康を維持し、最初の進行性の疾患の 13 か月後に再発を伴わなかった

50

。

【0249】

実施例7：ヒトにおける効果的な用量 / 投薬計画及び曝露量の確立：抗PDL1/TGF- β トラップの2週間ごとに1回(q2w)の投薬後の2ndライン非小細胞肺癌(2LN₁NSCLC)における予備的用量応答及び曝露量応答

[00264] この研究において、進行 / 再発性NSCLCを有し、プラチナ治療後の、PDL1について未選択の80人の対象に、疾患進行、容認できない毒性、又は治験離脱まで、2週間ごとに1回(q2w)、500mg又は1200mgの抗PDL1/TGF- β トラップを投与した(コホート当たりn=40)。対象の用量応答及び曝露量応答を評価した。分析時のデータ締め切りの時点で、合計17人の対象が、治療を続けており、追跡調査の中央値は、35.2(範囲、1.3~47.3)であった。調査者が評価した未確認奏効率(ORR)は、25.0%であり(500mg ORR、22.5% ; 1200mg ORR、27.5%)、9人の部分寛解(PR)が500mgで見られ、1人の完全寛解(CR)及び10人のPRが1200mgで見られた。臨床活性は、PDL1発現レベル全体にわたって観察した。80% PDL1腫瘍発現を有する患者において1200mgでの71.4%のORRが特に言及された(7人の患者)。最もよく見られた治療に関する有害事象(TRAE)は、そう痒症(18.8%)、斑状丘疹状皮疹(17.5%)、食欲の減少(12.5%)、及び無力症(11.3%)であった。グレード3 TRAEが、20人の患者(25%)において生じた。治療に関する死亡は生じなかった。

10

20

30

【0250】

[00265] 曝露量応答評価のために、母集団PKモデルを、これらの80人の患者からの投薬及び共変量についての情報に基づいて第1サイクルの曝露量を予測するために使用した。詳細には、母集団PKパラメーターの経験的ペイズ推定値を使用して、単回投与後のAUC及びC_{trough}をすべての対象について予測した(表2及び3を参照)。予測曝露量データを、表4及び表5に示されるように、予測曝露量のそれぞれの四分位の応答率を計算するために、500mg q2w及び1200mg q2wコホートについて組み合わせた。

【0251】

配列

配列番号1

分泌抗PDL1ラムダ軽鎖のペプチド配列

【化16】

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPS
GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDeadYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLGQPKANP
TVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNK
YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

配列番号2

40

抗PDL1の分泌H鎖のペプチド配列

【化17】

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITF
 YADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLV
 TVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
 VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNPKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
 KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
 VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
 YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

配列番号3

抗PDL1/TGF- β トラップの分泌H鎖のペプチド配列

【化18】

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITF
 YADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLV
 TVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
 VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNPKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
 KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
 VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
 YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGGGGGGGGGGGGG
 GGGGSGIPPHVQKSVNNDMIVTDNNNGAVKFPQLCKFCVRFSTCDNQKSCMSNCITS
 ICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCVDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKPGETFF
 MCSCSSDECNDNIIFSEYNTSNPD

20

配列番号4

抗PD-L1ラムダ軽鎖の翻訳開始コドンから翻訳終止コドンまでのDNA配列（VLに先行するリーダー配列は、ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子由来のシグナルペプチドである）

30

【化19】

ataggggccctgctggctagactgctgctgtcgctggcgacagcaaggcCAGTCGCCCTGACCCAG
 CCTGCCTCCGTCTGGCTCCCCTGGCCAGTCCATACCATCAGCTGCACCGGCAC
 CTCCAGCGACGTGGCGGCTACAACACTACGTGTCTGGTATCAGCAGCACCCGGCA
 AGGCCCGAACAGCTGATGATCTACGACGTGTCAACCGGCCCTCCGGCGTGTCAAAC
 AGATTCTCCGGCTCCAAGTCCGGAACACCCGCTCCCTGACCATCAGCGGACTGCA
 GGCAGAGGACGAGGCCGACTACTGCTCCTACACCTCCTCCAGCACCAAGAG
 TGTCGGCACCGGCACAAAAGTGACCGTGTGggccagccaaaggccaaaccgtgacactgtcc
 cccatctccggagaactgcaggccaaaggccaccctggctgcctgatctcagattctatccaggccgtgaccgtggccctgg
 aaggctgatggctccccagtgaaaggccggctggaaaccaccaaggccctccaagcagtccaaacaacaatgcggccctccctacc
 tgccctgacccccggcgtggaaagtcccaccggctcagctgccaggtcacacacgagggtccaccgtggaaaagaccgtcg
 ccccaaccgagtgctcaTGA

40

配列番号5

翻訳開始コドンから翻訳終止コドンまでのDNA配列（mVKSPリーダー：下線を引いた小文字；VH：大文字；KからAへの突然変異を有するIgG1m3：小文字；（G4S） \times 4-G（配列番号11）リンカー：太字の大文字；TGF-RIII：太字の下線を引いた小文字；2つの終止コドン：太字の下線を引いた大文字）

【化 2 0】

atggaaacagacacccctgcgtctgtgggtctgcgtgggtgcggccggctccacaggcGAGGTGCAGCTGCTGGAA
TCCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTC
CGGCTTCACCTCTCCAGCTACATCATGATGTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGCAAGG
GCCTGGAATGGGTGTCCTCCATCTACCCCTCCGGCGGCATCACCTCTACGCCGAC
ACCGTGAAGGGCCGGTCAACCATCTCCCGGGACAACCTCAAGAACACCCCTGTACCT
GCAGATGAACCTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCCGGATC
AAGCTGGCACCCTGACCACCGTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAG
TGTCCCTCgctagcacaaggcccacatcgcttcctccctggcacccctcctcaagagcacctctggggcacagcggccctgg
gctgcctgtcaaggactacttccccaaccgggtacgggtcgtggaaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccctccggc
gtcctacagtctcaggactactccctcagcagcgtggtagccctccagcagctgggaccaggacaccatctgcaacatc
aatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagagagttgagccaaatcttgtgacaaaactcacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactccctgggggaccgtcagttccctctcccccctaaaccctcatgatctccggaccctgaggtcacatcg
tgggtgtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaacttgtacgtggacggcgtggagggtcataatgccaagacaaagcc
gcgggaggaggcagtacaacagcacgtaccgtgtggcagcgtccctaccgtcctgaccaggactggctgaatggcaaggagtacaa
gtgcaagggtctccaacaaagccctccagcccccacatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccgagaaccacaggtta
caccctgccccatccgggaggagatgaccaagaaccaggcgtcagcgtaccgtcctggtcaaggcttcatccagcgacatcgcc
gtggagtggagagagcaatggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccgtgtggactccgcacggctcccttcctctatag
caagctaccgtggacaagagcaggtggcagcagggaaacgtctctcatgtccgtatgcgtgaggctctgacaaaccactacacg
cagaagagcctccctgtcccggtgtGGCGGCGAGGAAGCGGAGGAGGTGGCAGCGGTG
GCGGTGGCTCCGGCGGAGGTGGCTCCGGAatccctccctaccgtcagaagtccgtgaacaacac
atgtacgtgacccacaacaacggccgtgaagtccctcagctgtcaagttctgcacgtgagggttcagcacctgcac
agaagtctcgtcatgaccaactgcacatcacaaggcatctgcgagaagccctcaggagggtgtgtggcggtggaggaaag
gacgaaaacatcaccctcgagacccgtgtccatgaccccaagtcgtccctaccacgacttcatcttgc
aagtgcacatcatgaaaggagaagaagcccggtggagacccatcttcatgtgcacgtcagcagcagcagcgtgaa
catatccatgtgaggagatacaacaccagcaaccccgacTGATAA

10

20

配列番号 6

突然変異 A 3 1 G、D 5 2 E、R 9 9 Y を有する抗 P D - L 1 (m u t) / T G F - ト ラ ッ プ の 分 泌 ラ ム ダ 軽 鎮 の ポ リ ペ プ チ ド 配 列

【化 2 1】

30

QSLTQPASVGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYWSYQQHPGKAPKLMYEVSNRPSG
VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTYVFGTGTKVTLGQPKANPT
VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKY
AASSYLSLTPEOWKSHRSYSCOVTHEGSTVEKTVAPTECCS

配列番号 7

抗 P D - L 1 (m u t) / T G F - ト ラ ッ プ の 分 泌 重 鎮 の ポ リ ペ プ チ ド 配 列

【化22】

EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSMYMMMWVRQAPGKGLEWSSIYPSGGI
 TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARIKLGTVTVDYWGQGTL
 VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFP
 AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHCPCP
 APELLGGPSVFLFPPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIASKGQPREP
 QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF
 FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVNHEALHNHYTQKSLSPGAGGGGGGGGGGGGG
 GSAGGGGGGSGIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNC
 TSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVC HDPKLPYHDFILEDAAASPCKIMKEKKPG
 FFMCSCSSDECNDNIIFSEYNTSNPD

10

配列番号8

ヒト T G F R I I アイソフォーム A 前駆体ポリペプチド (N C B I R e f S e q 受入
 番号 : N P _ 0 0 1 0 2 0 0 1 8)

【化23】

MGRGLLRLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHIN
 DMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCITSICEKPQEVCAVWRKN
 DENITLETVC HDPKLPYHDFILEDAAASPCKIMKEKKPGTFFMCSCSSDECNDNIIFSE
 EYNTSNPDLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIFCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLM
 ESEHCAIILEDDESDISSTCANNINHNTELLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFE
 TVAVKIFPYEEYASWKTEKDIIFSDINLKHENILQFLTAEERKTELGKQYWLITAFHAKG
 NLQEYLTRHVISWEDLRKLGSSLARGIAHLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKND
 LTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLANSQVGTARYMAPEVLESRMNLENVESFKQTDV
 YSMALVLWEMTSRCNAVGEVKDYEPPFGSKVREHPCVESMKDNVLDRGRPEIPSFW
 LNHQGIQMVCETLTECWDHDPEARLTAQCVAAERFSELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSL
 NTTK

20

配列番号9

ヒト T G F R I I アイソフォーム B 前駆体ポリペプチド (N C B I R e f S e q 受入
 番号 : N P _ 0 0 3 2 3 3)

【化24】

MGRGLLRLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRF
 STCDNQKSCMSNCITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVC HDPKLPYHDFILEDAA
 SPKCIMKEKKPGTFFMCSCSSDECNDNIIFSEYNTSNPDLLVIFQVTGISLLPPLGVA
 ISVIIIFCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLM
 EFEHCAIILEDDESDISSTCANNINHNT
 ELLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFETVAVKIFPYEEYASWKTEKDIIFSDIN
 LKHENILQFLTAEERKTELGKQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRKLGSSLAR
 GIAHLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKNDLTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDL
 ANSGQVGTARYMAPEVLESRMNLENVESFKQTDVYSMALVLWEMTSRCNAVGEVKDYE
 PPFGSKVREHPCVESMKDNVLDRGRPEIPSFWLNHQGIQMVCETLTECWDHDPEARL
 TAQCVAAERFSELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK

40

配列番号10

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

【化25】

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNNGAVKFPQLCKFCDFVRFSTCDNQKSCMSNCITSICEKPQE
 VCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFLEDAASPKCIMKEKKPGETFFMCSCSS
 DECNDNIIIFSEEYNTSNPD

配列番号1 1

(G 1 y 4 S e r) 4 G 1 y リンカー
 G G G G S G G G G S G G G G S G G G G S G

10

配列番号1 2

抗 P D - L 1 抗体 M P D L 3 2 8 9 A の分泌重鎖可変領域のポリペプチド配列

【化26】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGS
 TYY
 ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGF DYWGQGTLVTV
 SS

配列番号1 3

抗 P D - L 1 抗体 M P D L 3 2 8 9 A の分泌軽鎖可変領域のポリペプチド配列

20

【化27】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP
 SRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR

配列番号1 4

抗 P D - L 1 抗体 Y W 2 4 3 . 5 5 S 7 0 の分泌重鎖可変領域のポリペプチド配列

30

【化28】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGS
 TYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGF DYWGQGTL
 VTVSA

【0252】

参照による組み込み

[00266] 本明細書において参照される特許文献及び科学論文のそれぞれの開示の全体は、事実上、参照によって組み込まれる。

40

【0253】

等価物

[00267] 本開示は、その精神又は本質的な特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で例示されてもよい。そのため、前述の実施形態は、本明細書において記載される本開示を限定するものではなく、あらゆる点において例示と見なされるべきである。様々な実施形態の様々な構造的要素及び様々な開示される方法のステップは、様々なに組み合わせて及び並べ換えて利用されてもよく、そのような変形はすべて、本開示の形態と見なされるべきである。本開示の範囲は、したがって、前述の説明ではなく、添付の請求項によって示され、請求項と同等の意味及び範囲内にある変化はすべて、請求項に包含されることが意図される。

50

【0254】

[00268] 本開示のナンバリングされた実施形態を下記に列挙する。

1. その必要がある対象において癌を治療する又は腫瘍増殖を阻害するための方法であって、第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドを含む、少なくとも500mgの用量のタンパク質を対象に投与することを含み、

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

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

10

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

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

3. 用量は、500mg～2400mgである、請求項1又は2に記載の方法。

4. 用量は、1200mg～1800mgである、請求項1又は2に記載の方法。

5. 用量は、1200mgである、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

6. 用量は、1800mgである、請求項1又は2に記載の方法。

7. 用量は、2週間ごとに1回又は3週間ごとに1回、投与される、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

20

8. タンパク質は、静脈内投与によって投与される、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

9. 静脈内投与は、タンパク質を含む製剤を含むプレフィルドバッグ、プレフィルドペン、又はプレフィルドシリンジにより実行される、請求項8に記載の方法。

10. バッグは、チューブ及び/又は針を含む導管に接続される、請求項9に記載の方法。

11. 癌又は腫瘍は、非小細胞肺癌、黒色腫、膵癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膠芽腫、胃癌、胆道癌、食道癌(扁平上皮細胞癌又は腺癌)、頭部又は頸部の腺腫、及び頭部又は頸部の扁平上皮癌からなる群から選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

12. 癌又は腫瘍は、結腸直腸、乳、卵巣、膵、胃、前立腺、腎臓、子宮頸部、骨髄腫、リンパ腫、白血病、甲状腺、子宮内膜、子宮、膀胱、神経内分泌、頭頸部、肝臓、鼻咽頭、精巣、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、黒色腫、基底細胞皮膚癌、扁平上皮細胞皮膚癌、隆起性皮膚線維肉腫、メルケル細胞癌、膠芽腫、神経膠腫、肉腫、中皮腫、及び骨髄異形成症候群からなる群から選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

30

13. 腫瘍は、進行固形腫瘍である、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

14. 腫瘍は、前の治療に対して難治性及び/又は抵抗性である、請求項13に記載の方法。

15. 第1のポリペプチド及び第2のポリペプチドを含む、500mg～2400mgのタンパク質を含む静脈注射用薬剤送達製剤であって、

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

40

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

第1のポリペプチドの重鎖及び第2のポリペプチドの軽鎖は、組み合わせられると、PD-L1に結合する抗原結合部位を形成する、静脈注射用薬剤送達製剤。

16. 第1のポリペプチドは、配列番号3のアミノ酸配列を含み、第2のポリペプチドは、配列番号1のアミノ酸配列を含む、請求項15に記載の静脈注射用薬剤送達製剤。

17. 1200mgのタンパク質を含む、請求項15又は16に記載の静脈注射用薬剤送

50

達製剤。

18. 1200mg ~ 2400mg のタンパク質を含む、請求項 15 又は 16 に記載の静脈注射用薬剤送達製剤。

19. 1800mg のタンパク質を含む、請求項 15 又は 16 に記載の静脈注射用薬剤送達製剤。

20. 製剤は、バッグ、ペン、又はシリンジ中に含有される、請求項 15 ~ 19 のいずれか一項に記載の静脈注射用薬剤送達製剤。

21. バッグは、チューブ及び / 又は針を含む導管に接続される、請求項 20 に記載の静脈注射用薬剤送達製剤。

22. 製剤は、凍結乾燥製剤又は液体製剤である、請求項 15 ~ 21 のいずれか一項に記載の静脈注射用薬剤送達製剤。

23. 第 1 のポリペプチド及び第 2 のポリペプチドを含む、500mg ~ 2400mg のタンパク質を含む製剤を含む薬剤送達デバイスであって、

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

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

第 1 のポリペプチドの重鎖及び第 2 のポリペプチドの軽鎖は、組み合わせられると、PD-L1 に結合する抗原結合部位を形成する、薬剤送達デバイス。

24. 第 1 のポリペプチドは、配列番号 3 のアミノ酸配列を含み、第 2 のポリペプチドは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 23 に記載の薬剤送達デバイス。

25. 1200mg のタンパク質を含む、請求項 23 又は 24 に記載の薬剤送達デバイス。

。

26. 1200mg ~ 2400mg のタンパク質を含む、請求項 23 又は 24 に記載の薬剤送達デバイス。

27. 1800mg のタンパク質を含む、請求項 23 又は 24 に記載の薬剤送達デバイス。

28. デバイスは、バッグ、ペン、又はシリンジである、請求項 23 ~ 27 のいずれか一項に記載の薬剤送達デバイス。

29. バッグは、チューブ及び / 又は針を含む導管に接続される、請求項 28 に記載の薬剤送達デバイス。

30. 第 1 のポリペプチド及び第 2 のポリペプチドを含む、500mg ~ 2400mg のタンパク質を含む製剤を全体として含む、1つ又はそれ以上の容器を含むキットであって、

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

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

第 1 のポリペプチドの重鎖及び第 2 のポリペプチドの軽鎖は、組み合わせられると、PD-L1 に結合する抗原結合部位を形成する、キット。

31. 第 1 のポリペプチドは、配列番号 3 のアミノ酸配列を含み、第 2 のポリペプチドは、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 30 に記載のキット。

32. 容器は、全体として、1200mg のタンパク質を含む、請求項 30 又は 31 に記載のキット。

33. 容器は、全体として、1200mg ~ 2400mg のタンパク質を含む、請求項 30 又は 31 に記載のキット。

10

20

30

40

50

34. 容器は、全体として、1800mgのタンパク質を含む、請求項30又は31に記載のキット。

35. 製剤は、凍結乾燥製剤又は液体製剤である、請求項30～34のいずれか一項に記載のキット。

36. その必要がある対象において癌を治療する又は腫瘍増殖を阻害するのに使用するための、請求項15～22のいずれか一項に記載の静脈注射用薬剤送達製剤、請求項23～29のいずれか一項に記載の薬剤送達デバイス、又は請求項30～35のいずれか一項に記載のキット。

37. 癌又は腫瘍は、非小細胞肺癌、黒色腫、膵癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膠芽腫、胃癌、胆道癌、食道癌（扁平上皮細胞癌又は腺癌）、頭部又は頸部の腺腫、及び頭部又は頸部の扁平上皮癌からなる群から選択される、請求項36に記載の静脈注射用薬剤送達製剤、薬剤送達デバイス、又はキット。

38. 癌又は腫瘍は、結腸直腸、乳、卵巣、膵、胃、前立腺、腎臓、子宮頸部、骨髄腫、リンパ腫、白血病、甲状腺、子宮内膜、子宮、膀胱、神経内分泌、頭頸部、肝臓、鼻咽頭、精巣、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、黒色腫、基底細胞皮膚癌、扁平上皮細胞皮膚癌、隆起性皮膚線維肉腫、メルケル細胞癌、膠芽腫、神経膠腫、肉腫、中皮腫、及び骨髄異形成症候群からなる群から選択される、請求項36に記載の静脈注射用薬剤送達製剤、薬剤送達デバイス、又はキット。

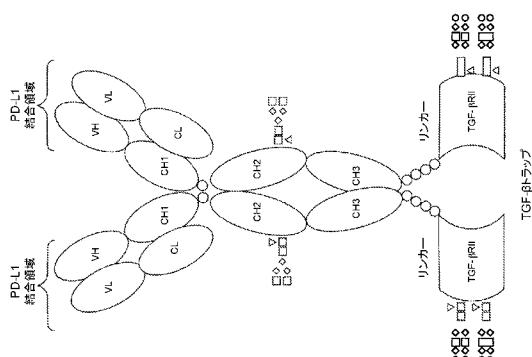
39. 腫瘍は、進行固形腫瘍である、請求項36に記載の静脈注射用薬剤送達製剤、薬剤送達デバイス、又はキット。

40. 腫瘍は、前の治療に対して難治性である、請求項36に記載の静脈注射用薬剤送達製剤、薬剤送達デバイス、又はキット。

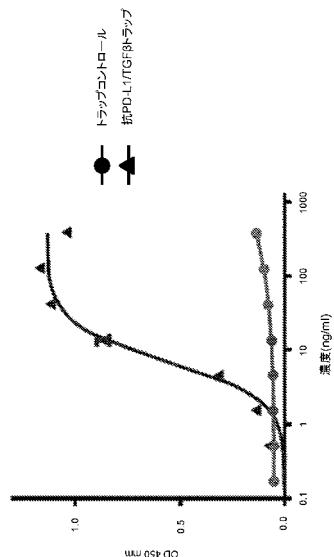
41. 製剤は、2週間ごとに1回、対象に投与される、請求項36～40のいずれか一項に記載の静脈注射用薬剤送達製剤、薬剤送達デバイス、又はキット。

10

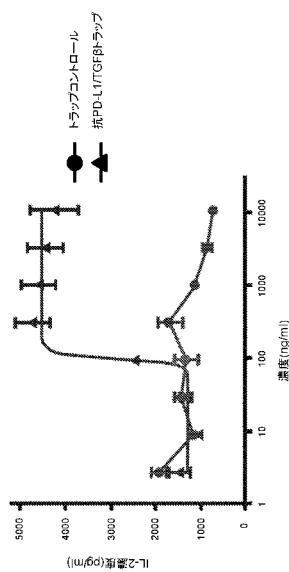
20



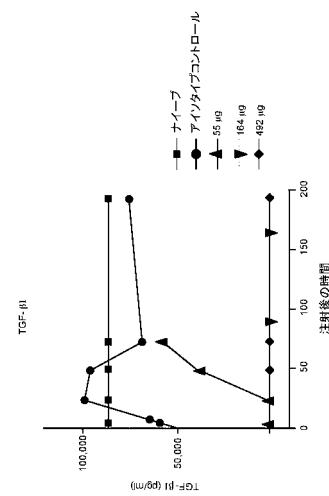
【図2】



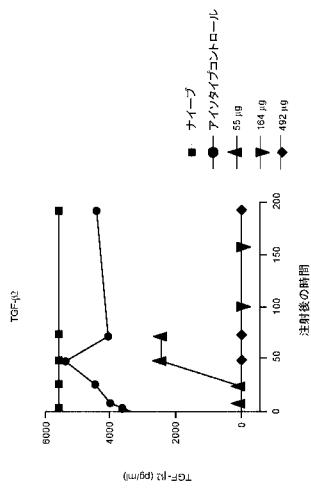
【図3】



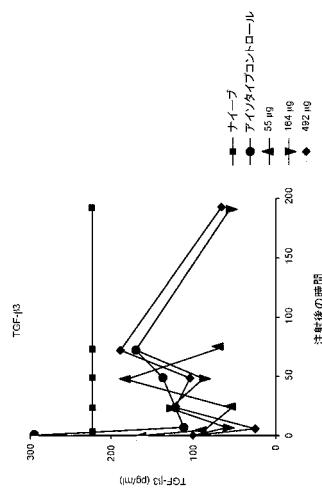
【図4 A】



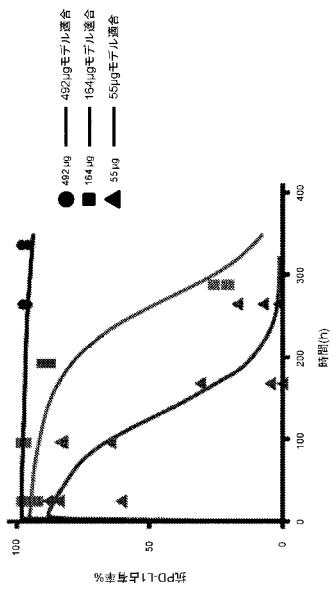
【図4 B】



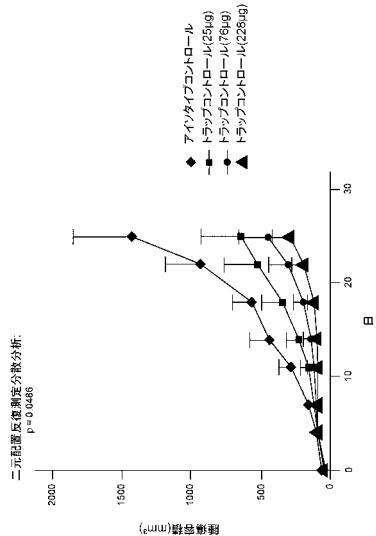
【図4 C】



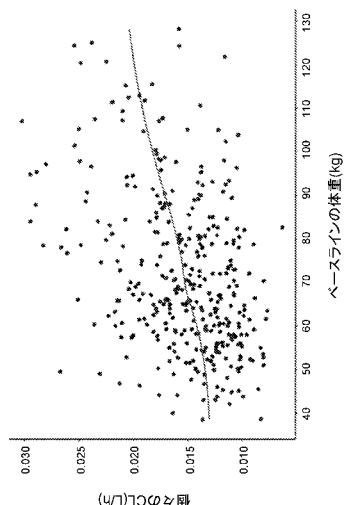
【図4D】



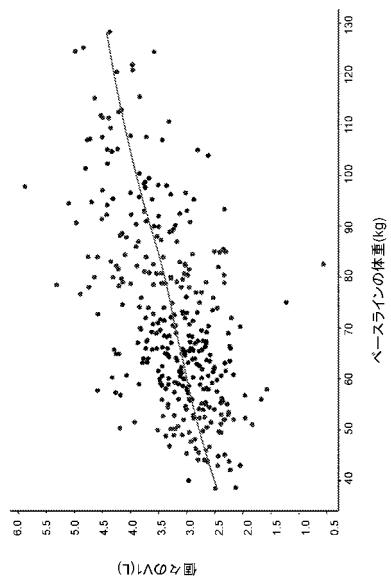
【図5】



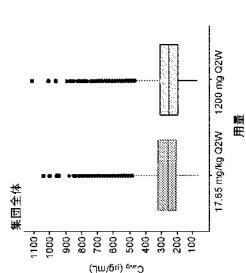
【図6A】



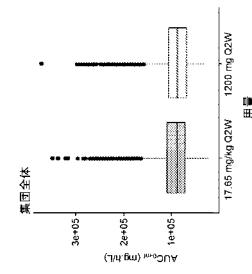
【図6B】



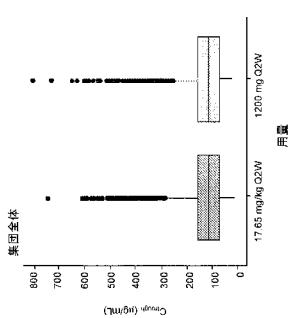
【図 7 A】



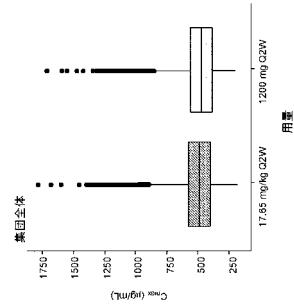
【図 7 B】



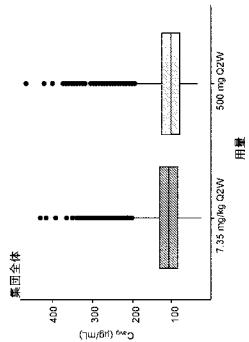
【図 7 C】



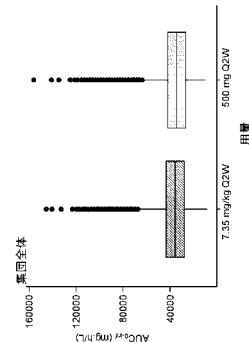
【図 7 D】



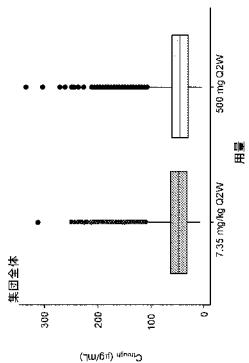
【図 7 E】



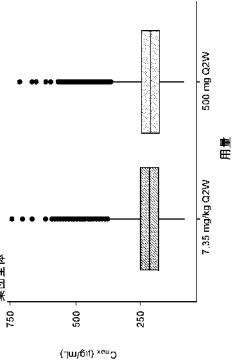
【図 7 F】



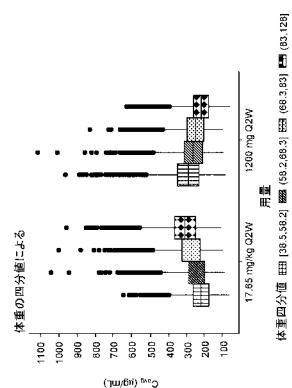
【図 7 G】



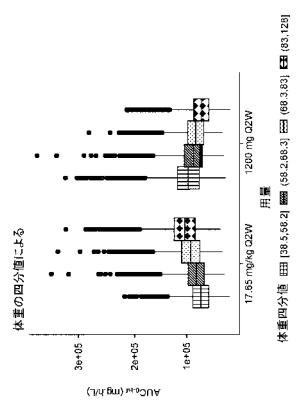
【図 7 H】



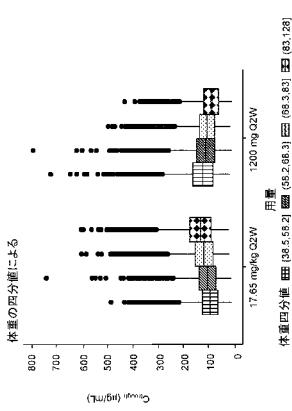
【図 8 A】



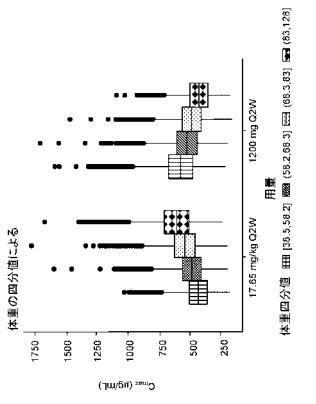
【図 8 B】



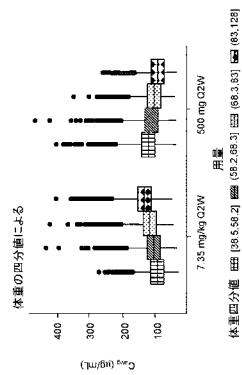
【図 8 C】



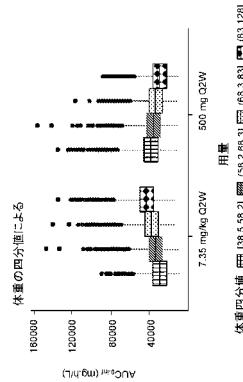
【図 8 D】



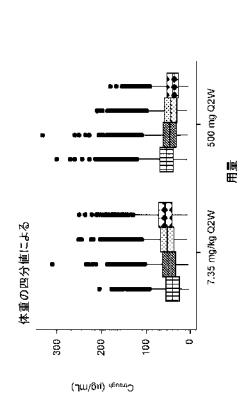
【図 8 E】



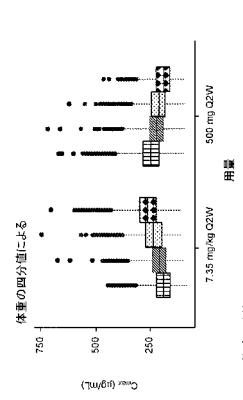
【図 8 F】



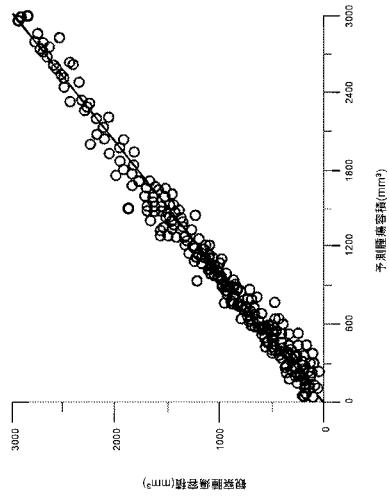
【図 8 G】



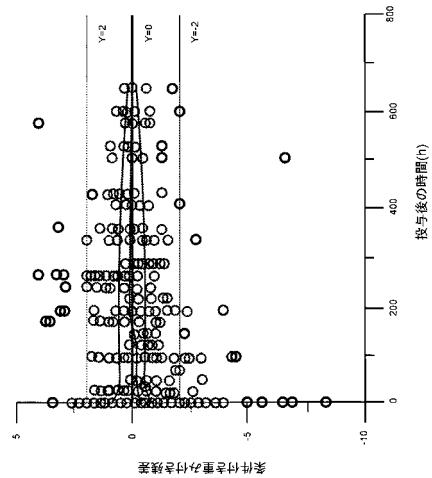
【図 8 H】



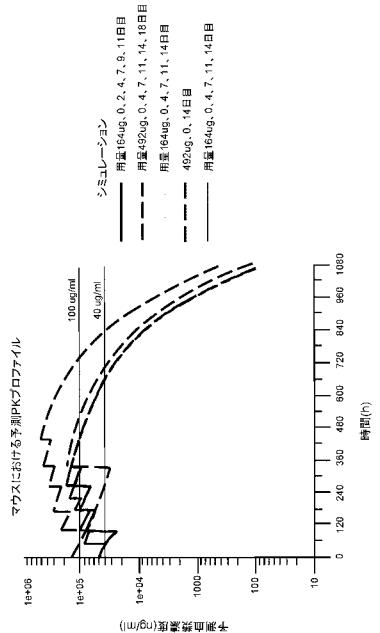
【図 9 A】



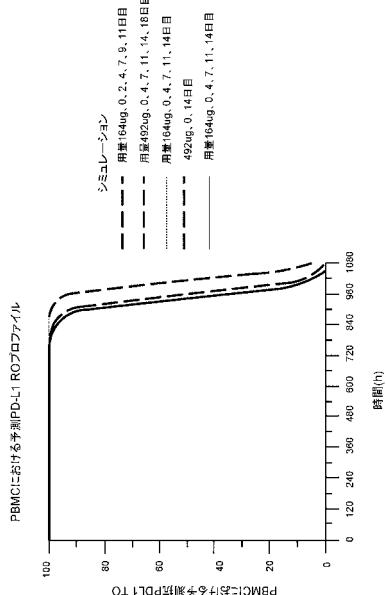
【図 9 B】



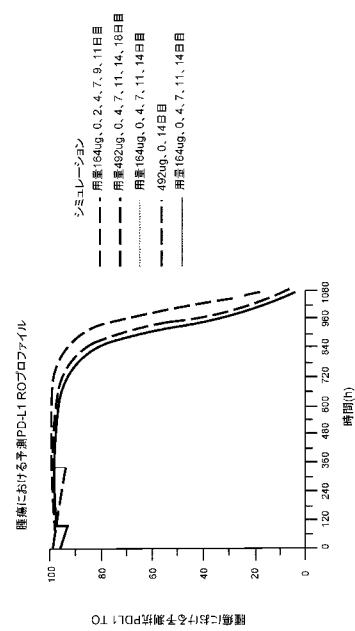
【図 10 A】



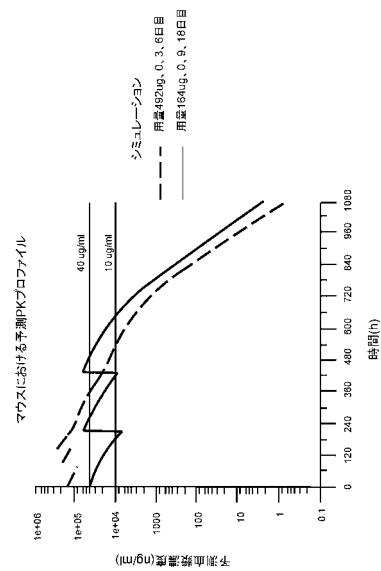
【図 10 B】



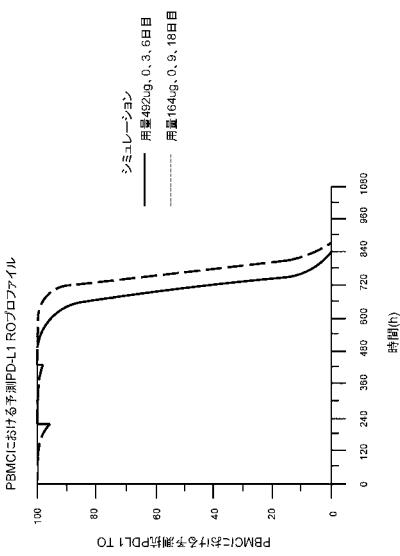
【図 10 C】



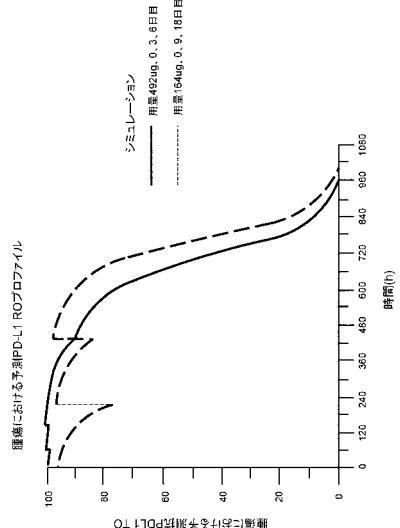
【図 11 A】



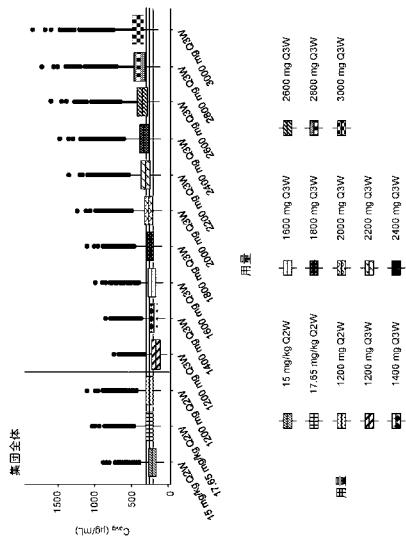
【図 11 B】



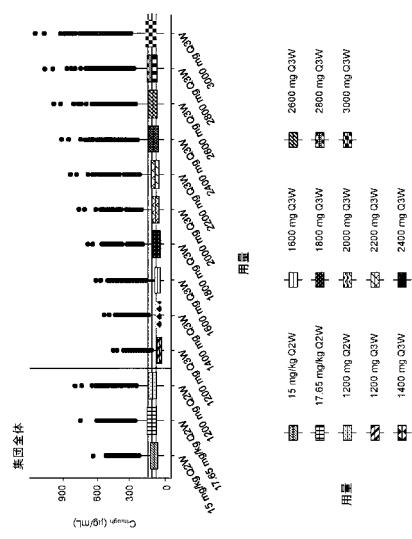
【図 11 C】



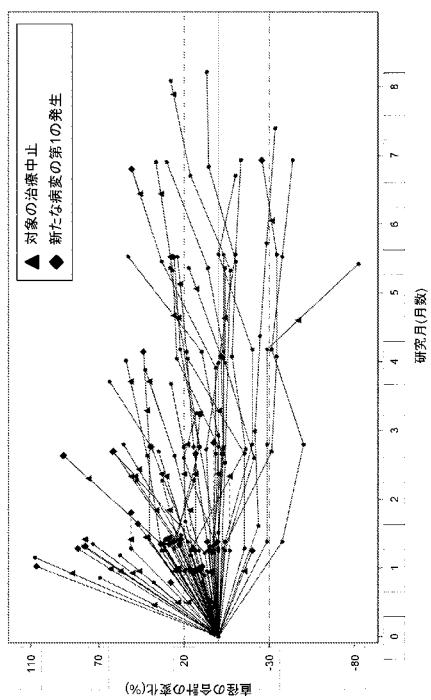
【図12A】



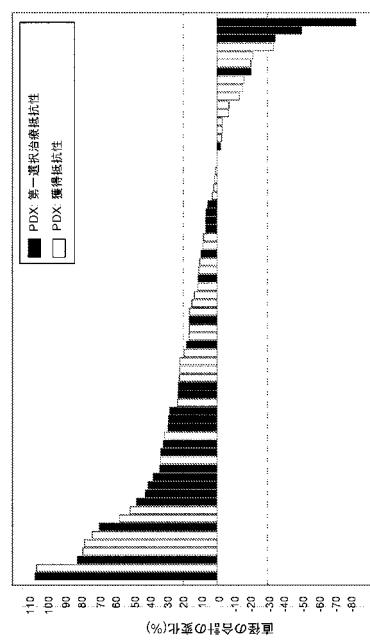
【図12B】



【図13】



【図14】



【配列表】

2020514290000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2018/012604
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 39/395; A61P 35/00; C07K 14/495; C07K 16/46; C07K 19/00; C12N 15/13 (2018.01) CPC - A61K 39/395; A61K 2039/505; C07K 14/495; C07K 14/71; C07K 16/28; C07K 2317/31; C07K 2317/56; C07K 2319/00 (2018.02)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <i>See Search History document</i>		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/134.1; 424/192.1; 435/328; 530/387.3; 536/23.4 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) <i>See Search History document</i>		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/0225483 A1 (MERCK PATENT GMBH) 13 August 2015 (13.08.2015) entire document	1-4, 6, 15-19
Y		23-27, 30-34
Y	US 5,785,682 A (GRABENKORT) 28 July 1998 (28.07.1998) entire document	23-27
Y	US 2016/0106835 A1 (HOOS et al) 21 April 2016 (21.04.2016) entire document	30-34
A	US 2016/0168260 A1 (BIOCON LIMITED) 16 June 2016 (16.06.2016) entire document	1-4, 6, 15-19, 23-27, 30-34
A	US 2016/0340430 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 24 November 2016 (24.11.2016) entire document	1-4, 6, 15-19, 23-27, 30-34
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 13 March 2018		Date of mailing of the international search report 09 APR 2018
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2018/012604
Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)		
<p>1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> forming part of the international application as filed: <input checked="" type="checkbox"/> in the form of an Annex C/ST.25 text file. <input type="checkbox"/> on paper or in the form of an image file.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> furnished together with the international application under PCT Rule 13<i>ter</i>.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.</p> <p>c. <input type="checkbox"/> furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only: <input type="checkbox"/> in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13<i>ter</i>.1(a)). <input type="checkbox"/> on paper or in the form of an image file (Rule 13<i>ter</i>.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).</p> <p>2. <input type="checkbox"/> In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.</p> <p>3. Additional comments: SEQ ID NOs:1 and 3 were searched.</p>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2018/012604
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 5, 7-14, 20-22, 28, 29, 35-41 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest		<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
C 0 7 K 16/46 (2006.01)	A 6 1 K 9/19	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	M
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 0 7 K 16/46	Z N A
C 1 2 N 15/62 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	
	C 1 2 N 15/13	
	C 1 2 N 15/62	Z

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

(特許序注：以下のものは登録商標)

1. T R I T O N
2. プルロニック

(72)発明者 エル バワブ, サメール

ドイツ連邦共和国, フランクフルト アム マイン 6 0 4 8 6, レーミッヒャー リング 5

(72)発明者 デュサール, イザベル

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 9 4, ニーダム, セントラル アベニュー 6 2 0

(72)発明者 ヴァグマイスター, ユリア

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 8 9 0, ウィンチエスター, ヘミングウェイ ストリート 9 0

(72)発明者 カーンデルワル, アカシュ

ドイツ連邦共和国, グリースハイム 6 4 3 4 7, アウグスト ベベル シュトラーセ 6 1

F ターム(参考) 4C076 AA95 BB13 CC27 CC41 EE41 EE59

4C085 AA14 BB01 BB17 CC01 CC31 DD62 DD84 EE01 GG02

4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 DA76 EA28 FA74