

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6949718号

(P6949718)

(45) 発行日 令和3年10月13日 (2021. 10. 13)

(24) 登録日 令和3年9月27日 (2021. 9. 27)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 39/395 (2006. 01)

A 6 1 K 39/395

N

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/26 (2006. 01)

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/02 (2006. 01)

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/16 (2006. 01)

A 6 1 K 47/16

請求項の数 15 (全 76 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-554282 (P2017-554282)
 (86) (22) 出願日 平成28年4月15日 (2016. 4. 15)
 (65) 公表番号 特表2018-513159 (P2018-513159A)
 (43) 公表日 平成30年5月24日 (2018. 5. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/027913
 (87) 国際公開番号 W02016/168716
 (87) 国際公開日 平成28年10月20日 (2016. 10. 20)
 審査請求日 平成31年4月12日 (2019. 4. 12)
 (31) 優先権主張番号 62/149, 325
 (32) 優先日 平成27年4月17日 (2015. 4. 17)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/265, 268
 (32) 優先日 平成27年12月9日 (2015. 12. 9)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100122301
 弁理士 富田 憲史
 (74) 代理人 100157956
 弁理士 稲井 史生

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗PD-1抗体と他の抗体の組み合わせを含む組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

1 : 3 比のイピリマブ対ニボルマブであって、約 2.86 mg/mL イピリマブ、約 8.57 mg/mL ニボルマブを含み、約 1.86 % w/v マンニトール、約 78.57 mM NaCl、約 65.71 μM DTPA および約 0.023 % PS80 を含む、医薬組成物であって、組成物が 5.4 ~ 6.6 の pH を有する、医薬組成物。

【請求項2】

クエン酸ナトリウム二水和物、トリス塩酸、またはその両方を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

1 : 3 比のニボルマブ対イピリマブであって、約 1.54 mg/mL ニボルマブ、約 4.62 mg/mL イピリマブを含み、約 18.46 mM トリス塩酸、約 1.54 mM クエン酸ナトリウム二水和物、約 96.15 mM NaCl、約 1.15 % w/v マンニトール、約 93.85 μM ペンテト酸、約 0.012 % PS80 を含む、医薬組成物であって、組成物が 5.4 ~ 6.6 の pH を有する、医薬組成物。

【請求項4】

約 30 mg ニボルマブおよび約 90 mg イピリマブを含む、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

約 40 mg ニボルマブおよび約 120 mg イピリマブを含む、請求項3に記載の組成物。

【請求項6】

10

20

組成物のpHが少なくとも約6.0、約6.2、約6.5、または約6.6である、請求項1～5の何れかに記載の組成物。

【請求項7】

組成物のpHが約6.0である、請求項1～6の何れかに記載の組成物。

【請求項8】

組成物のpHが約6.1である、請求項1～6の何れかに記載の組成物。

【請求項9】

組成物のpHが約6.2である、請求項1～6の何れかに記載の組成物。

【請求項10】

組成物のpHが約6.2である、請求項3～5の何れかに記載の組成物。

10

【請求項11】

1：3比のニボルマブ対イピリムマブであって、約1.54mg/mlニボルマブ、約4.62mg/mlイピリムマブを含み、約18.46mMトリス塩酸、約1.54mMクエン酸ナトリウム二水和物、約96.15mM NaCl、約1.15%w/vマンニトール、約93.85μMペンテト酸、約0.012%PS80を含む、医薬組成物であって、医薬組成物が6.2のpHを有する、医薬組成物。

【請求項12】

請求項1～11の何れかに記載の組成物および組成物を必要とする患者に投与するための指示を含む、キット。

【請求項13】

20

ニボルマブおよびイピリムマブを混合して所望の比率を得ることを含む、請求項1～11の何れかに記載の組成物を製造する方法。

【請求項14】

必要とする対象における疾患の処置のために使用される、請求項1～11の何れかに記載の医薬組成物。

【請求項15】

疾患ががんである、請求項14に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本明細書をとおして、種々の刊行物が括弧内に著者名と日付または特許番号もしくは特許公開番号により引用される。これらの刊行物の開示は、これによりその全体を、本発明がここに記載され、請求された当時の当業者に知られていた技術の状態をより完全に説明するために、本明細書に引用することによりその全体を包含させる。しかしながら、ここに引用する引用文献は、このような引用文献が本願発明の先行技術であることを認めるとして解釈されてはならない。

【0002】

発明の分野

本発明は、用量比固定製剤で免疫チェックポイント抗体と第二抗体の組み合わせを含む医薬組成物に関する。

40

【背景技術】

【0003】

発明の背景

ヒト癌は、多数の遺伝的および後成的変更を有し、免疫系が認識できる可能性のあるネオアンチゲンを産生する(Sjoblom et al. (2006) Science 314:268-74)。Tリンパ球およびBリンパ球からなる適応免疫系は、強力な抗癌能を有し、多様な腫瘍抗原に応答する広い能力および絶妙な特異性を備える。さらに、免疫系は、相当な柔軟性およびメモリー要素を示す。適応免疫系のこれらの全ての性質の利用の成功は、免疫療法を、全癌処置モダリティの中で独特なものとする。

【0004】

50

近年、いくつかの免疫チェックポイント経路阻害剤が、進行型メラノーマの患者の処置のための細胞傷害性Tリンパ球抗原4 (CTLA-4) に結合し、阻害する抗体 (Ab) であるイピリムマブ (ヤーボイ (登録商標)) の開発およびプログラム死-1 (PD-1) 受容体に特異的に結合し、阻害性PD-1/PD-1リガンド経路を遮断するニボルマブおよびペムブロリズマブ (以前はランブロリズマブ; USAN Council Statement (2013) Pembrolizumab: Statement on a nonproprietary name adopted by the USAN Council (ZZ-165), November 27, 2013) のような抗体の開発を含む、癌処置のための新規免疫療法アプローチを提供し始めている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0005】

免疫チェックポイント抗体を、他の抗体と組み合わせて投与できる。しかしながら、2抗体の投与は、2抗体の異なる投与および投与間隔により、複数時点での複数静脈内注射を強いられる厄介を生じ得る。さらに、2抗体は、極端に異なる安定性プロファイルを有し得る。各抗体の独特な性質、例えば、Fcグリコシル化、部分的重鎖C末端Lysプロセッシング、Fcメチオニン酸化、ヒンジ領域開裂およびLys残基の糖化の多様性により、各抗体は、種々の物理化学的および/または熱力学的特性、例えば、熱、凍結、光、極端なpH、攪拌、莫大なストレス、ある金属および有機溶媒に曝したときの異なる分解プロファイルを有する。それゆえに、2抗体を含む単一製剤が便利さを改善するとしても、各抗体の独特な性質がこのような単一製剤の開発を困難とする。

20

【課題を解決するための手段】

【0006】

発明の概要

本発明は、X量の抗PD-1抗体またはその抗原結合フラグメントを含む第一抗体またはその抗原結合フラグメントおよびY量の第二抗体またはその抗原結合フラグメントを含む医薬組成物に関し、ここで、X量対Y量の比は、約50:1~約1:50である。ある態様において、X対Y比は約50:1、約40:1、約30:1、約20:1、約10:1、約5:1、約3:1、約1:1、約1:3、約1:5、約1:10、約1:20、約1:30、約1:40または約1:50である。

【0007】

30

ある態様において、抗PD-1抗体はニボルマブまたはペムブロリズマブである。特定の態様において、抗PD-1抗体はニボルマブである。

【0008】

ある態様において、第一抗体またはその抗原結合フラグメントのX量は、少なくとも約60mg、約80mg、約100mg、約120mg、約140mg、約160mg、約180mg、約200mg、約220mg、約240mg、約260mg、約280mgまたは約300mgである。ある態様において、第一抗体のX量は、少なくとも約80mg、約160mgまたは約240mgである。他の態様において、第一抗体またはその抗原結合フラグメントのX量は約60mg、約80mg、約100mg、約120mg、約140mg、約160mg、約180mg、約200mg、約220mg、約240mg、約260mg、約280mgまたは約300mgである。ある態様において、第一抗体またはその抗原結合フラグメントのX量は約80mgまたは約240mgである。他の態様において、第一抗体またはその抗原結合フラグメントのX量は少なくとも約300mgを超える。ある態様において、第一抗体またはその抗原結合フラグメントのX量は少なくとも約300mg~少なくとも約500mg、少なくとも約300mg~少なくとも約450mg、少なくとも約300mg~少なくとも約400mg、少なくとも約300mg~少なくとも約350mg、少なくとも約350mg~少なくとも約500mg、少なくとも約400mg~少なくとも約500mgまたは少なくとも約450mg~少なくとも約500mgである。ある態様において、X量は少なくとも約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mg、約350mg、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、約400mg、約410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約46

40

50

0mg、約470mg、約480mg、約490mg、約500mgである。ある特定の態様において、第一抗体またはその抗原結合フラグメントのX量は約360mgである。他の態様において、第一抗体またはその抗原結合フラグメントのX量は約480mgである。

【0009】

ある面において、第二抗体またはその抗原結合フラグメントは抗CTLA4抗体であり得る。第一抗体(例えば、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体)のX量対第二抗体(例えば、抗CTLA-4抗体)のY量の比は約3:1、約1:1または約1:3である。ある態様において、(i)抗PD-1抗体のX量は約240mgであり、抗CTLA-4抗体のY量は約80mgである、(ii)X量は約80mgであり、Y量は約80mgである、(iii)X量は約160mgであり、Y量は約160mgである、(iv)X量は約240mgであり、Y量は約240mgであるまたは(v)X量は約80mgであり、Y量は約240mgである。ある態様において、抗CTLA4抗体はトレメリムマブまたはイピリムマブである。

10

【0010】

他の面において、第二抗体は抗LAG3抗体であり得る。第一抗体(例えば、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体)のX量対第二抗体(例えば、抗LAG-3抗体)のY量の比は約12:1、約3:1または約1:1である。特定の態様において、抗LAG3抗体はBMS-986016である。

【0011】

他の面において、第二抗体は抗CD137抗体である。ある態様において、第一抗体(例えば、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体)のX量対第二抗体(例えば、抗CD-137抗体)のY量の比は約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:10、約1:20、約1:30、約1:40、約1:50、約50:1、約40:1、約30:1、約20:1、約10:1、約5:1、約4:1または約2:1である。特定の態様において、抗CD137抗体はウレルマブである。

20

【0012】

ある態様において、第二抗体は抗KIR抗体である。ある態様において、第一抗体(例えば、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体)のX量対第二抗体(例えば、抗KIR抗体)のY量の比は約30:1、約10:1、約3:1、約1:1または約1:2である。ある態様において、抗KIR抗体は1-7F9またはリリルマブである。

【0013】

ある面において、第二抗体は抗GITR抗体であり得る。ある態様において、抗GITR抗体はMK4166またはTRX518である。他の態様において、第一抗体(例えば、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体)のX量対第二抗体(例えば、抗GITR抗体)のY量は約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8、約1:9、約1:10、約2:1、約3:1、約4:1、約5:1、約6:1、約7:1、約8:1、約9:1または約10:1である。

30

【0014】

他の面において、第二抗体は、抗TGFβ抗体、抗IL-10抗体、抗B7-H4抗体、抗Fasリガンド抗体、抗CXCR4抗体、抗メソセリン抗体、抗CD27抗体、抗CD73抗体およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される。

40

【0015】

本発明の医薬組成物は、さらに充填剤、安定化剤、キレート剤、界面活性剤、緩衝剤、イオン性剤およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される1以上のさらなる成分を含み得る。

【0016】

ある態様において、本発明の医薬組成物を1以上の種々の緩衝剤中に製剤する。例えば、本発明の組成物をTris-Cl、ヒスチジン、クエン酸またはTris-クエン酸緩衝液中に製剤できる。ある態様において、組成物をTris-Cl緩衝液中に製剤し、Tris-Clの濃度は少なくとも約5mM、約10mM、約15mM、約20mM、約25mM、約30mM、約35mM、約40mMまたは約50mMである。他の態様において、Tris-Cl

50

の濃度は約 20 mM である。他の態様において、組成物をクエン酸緩衝液中に製剤し、クエン酸の濃度は少なくとも約 5 mM、約 10 mM、約 15 mM、約 20 mM、約 25 mM、約 30 mM、約 35 mM、約 40 mM または約 50 mM である。特定の態様において、クエン酸濃度は約 10 mM または約 20 mM である。ある態様において、組成物をヒスチジン緩衝液中に製剤し、ヒスチジンの濃度は少なくとも約 5 mM、約 10 mM、約 15 mM、約 20 mM、約 25 mM、約 30 mM、約 35 mM、約 40 mM または約 50 mM である。ある態様において、ヒスチジン濃度は約 20 mM である。他の態様において、組成物を Tris-クエン酸緩衝液中に製剤し、Tris-Cl の濃度は少なくとも約 5 mM、約 10 mM、約 15 mM、約 20 mM、約 25 mM、約 30 mM、約 35 mM、約 40 mM または約 50 mM であり、クエン酸の濃度は少なくとも約 2 mM、約 5 mM、約 10 mM、約 15 mM、約 20 mM、約 25 mM、約 30 mM、約 35 mM、約 40 mM または約 50 mM である。ある態様において、Tris-Cl の濃度は約 13.3 mM であり、クエン酸の濃度は約 6.7 mM である。

10

【0017】

本発明の組成物は、約 5～約 8 の範囲の pH を有し得る。例えば、組成物の pH は、少なくとも約 5、約 5.1、約 5.2、約 5.3、約 5.4、約 5.5、約 5.6、約 5.7、約 5.8、約 5.9、約 6.0、約 6.1、約 6.2、約 6.3、約 6.4、約 6.5、約 6.6、約 6.7、約 6.8、約 6.9、約 7.0、約 7.1、約 7.2、約 7.3、約 7.4、約 7.5、約 7.6、約 7.7、約 7.8、約 7.9 または約 8.0 であり得る。ある態様において、組成物の pH は少なくとも約 6.0、約 6.2、約 6.5、約 6.6 または約 7.0 である。

【0018】

20

組成物はさらに充填剤を含み得る。ある態様において、充填剤は NaCl、マンニトール、グリシン、アラニンおよびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される。

【0019】

ある態様において、組成物は安定化剤を含む。安定化剤はスクロース、トレハロース、ラフィノース、アルギニンまたはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される。

【0020】

他の態様において、組成物はキレート剤を含む。キレート剤はジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA)、エチレンジアミン四酢酸、ニトリロ三酢酸およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される。

30

【0021】

ある態様において、界面活性剤は、ポリソルベート 80 (PS80)、ポリソルベート 20 (PS20) およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される。

【0022】

ある態様において、組成物は、少なくとも約 5 mM、少なくとも約 10 mM、少なくとも約 15 mM、少なくとも約 20 mM、少なくとも約 25 mM、少なくとも約 30 mM、少なくとも約 35 mM、少なくとも約 40 mM、少なくとも約 45 mM、少なくとも約 50 mM、少なくとも約 60 mM、少なくとも約 70 mM、少なくとも約 75 mM、少なくとも約 80 mM、少なくとも約 90 mM、少なくとも約 100 mM、少なくとも約 110 mM、少なくとも約 120 mM、少なくとも約 130 mM、少なくとも約 140 mM、少なくとも約 150 mM、少なくとも約 175 mM、少なくとも約 200 mM、少なくとも約 225 mM、少なくとも約 250 mM、少なくとも約 275 mM、少なくとも約 300 mM、少なくとも約 350 mM、少なくとも約 400 mM、少なくとも約 450 mM または少なくとも約 450 mM の濃度の NaCl を含む。ある態様において、NaCl の濃度は約 100 mM、約 96.15 mM、約 83.3 mM、約 78.57 mM または約 50 mM である。

40

【0023】

ある態様において、組成物は、少なくとも約 0.25 %、少なくとも約 0.5 %、少なくとも約 0.75 %、少なくとも約 1 %、少なくとも約 1.5 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 2.5 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 3.5 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 4.5 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 7.5 % または少なくとも約 10 % の濃度

50

のマンニトール(%w/v) USPを含む。ある態様において、マンニトールの濃度は約1%、約1.15%、約1.67%、約1.86%または約3%である。

【0024】

ある態様において、組成物は、少なくとも約5 μM、少なくとも約10 μM、少なくとも約15 μM、少なくとも約20 μM、少なくとも約25 μM、少なくとも約30 μM、少なくとも約40 μM、少なくとも約50 μM、少なくとも約60 μM、少なくとも約70 μM、少なくとも約75 μM、少なくとも約80 μM、少なくとも約90 μM、少なくとも約100 μM、少なくとも約110 μM、少なくとも約120 μM、少なくとも約130 μM、少なくとも約140 μM、少なくとも約150 μM、少なくとも約175 μMまたは少なくとも約200 μMの濃度のDTPA、USPを含む。ある態様において、DTPAの濃度は約20 μM、約50 μM、約65.71 μM、約73.3 μM、約93.85 μMまたは100 μMである。

10

【0025】

ある態様において、組成物は、少なくとも約0.005%、少なくとも約0.01%、少なくとも約0.015%、少なくとも約0.02%、少なくとも約0.03%、少なくとも約0.04%、少なくとも約0.05%、少なくとも約0.06%、少なくとも約0.07%、少なくとも約0.08%、少なくとも約0.09%または少なくとも約0.1%の濃度のPS80(%w/v)を含む。ある態様において、PS80の濃度は約0.01%、約0.012%、約0.013%、約0.02%、約0.23%、約0.04%または約0.05%である。

20

【0026】

ある態様において、組成物は、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約4.5%、少なくとも約5%、少なくとも約5.5%、少なくとも約6%、少なくとも約6.5%、少なくとも約7%、少なくとも約7.5%、少なくとも約8%、少なくとも約8.5%、少なくとも約9%、少なくとも約9.5%、少なくとも約10%、少なくとも約12%または少なくとも約15%の濃度のスクロース(%w/v)を含む。ある態様において、スクロースの濃度は約6%または約8.5%である。

【0027】

ある態様において、本発明は次の組成物を含む。(i) pH約6.2の約13.3mM Tris、約6.7mM クエン酸、約1.67%マンニトール、約83.3mM NaCl、約73.3 μM DTPAおよび約0.013% PS80を含む緩衝液に1:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む医薬組成物、(ii) pH約6.6の約1.15%マンニトール、約96.15mM NaCl、約93.85 μM DTPAおよび約0.012% PS80を含むTris-クエン酸緩衝液に3:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む医薬組成物、(iii) pH約6.0の約1.86%マンニトール、約78.57mM NaCl、約65.71 μM DTPAおよび約0.023% PS80を含むTris-クエン酸緩衝液に1:3比のニボルマブ対イピリムマブを含む医薬組成物、(iv) pH約6の約50mM NaCl、約50 μM DTPA、約6%スクロースおよび約0.05% PS80を含む20mM ヒスチジン緩衝液に3:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む医薬組成物、(v) pH約7の約50mM NaCl、約50 μM DTPA、約6%スクロースおよび約0.05% PS80を含む約20mM ヒスチジン緩衝液に3:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む医薬組成物、(vi) pH約6の約50 μM DTPA、約8.5%スクロースおよび約0.05% PS80を含む約20mM ヒスチジン緩衝液に3:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む医薬組成物、(vii) pH約6の約50mM NaCl、約50 μM DTPA、約6%スクロースおよび約0.05% PS80を含む約20mM クエン酸緩衝液に3:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む医薬組成物、(viii) pH約6の約50mM NaCl、約20 μM DTPA、約3%マンニトールおよび約0.04% PS80を含む約20mM クエン酸緩衝液に3:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む医薬組成物、(ix) pH約6の約50mM NaCl、約100 μM DTPA、約3%マンニトールおよび約0.02% PS80を含む

30

40

50

む約20mM クエン酸緩衝液に1:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む医薬組成物、(x)pH約6.5の約50mM NaCl、約100μM DTPA、約3%マンニトールおよび約0.02%PS80を含む約20mM クエン酸緩衝液に1:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む医薬組成物、(xi)pH約6.5の約100mM NaCl、約100μM DTPA、約1.0%マンニトールおよび約0.02%PS80を含む約20mM クエン酸緩衝液に1:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む医薬組成物または(xii)pH約6.0の約50mM NaCl、約100μM DTPA、約6%スクロースおよび約0.02%PS80を含む約20mM クエン酸緩衝液に1:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む医薬組成物。

【0028】

10

他の態様において、本発明は、pH約6.0で約4.62mg/ml ニボルマブ、約1.54mg/ml イピリムマブ、約18.5mM トリス塩酸、約1.5mM クエン酸ナトリウム二水和物、約96.2mM NaCl、約1.2%マンニトール、約93.9μM ペンテト酸および約0.012%PS80を含む、1:3比のニボルマブ対イピリムマブを含む医薬組成物またはpH約6.3で約4.61mg/ml ニボルマブ、約1.54mg/ml イピリムマブ、約18.46mM トリス塩酸、約1.54mM クエン酸ナトリウム二水和物、約96.15mM NaCl、約1.15%マンニトール、約93.85μM ペンテト酸および約0.012%PS80を含む、1:3比のニボルマブ対イピリムマブを含む医薬組成物を含む。

【0029】

20

製剤後の本発明の組成物は、約5℃で少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約1ヶ月間、少なくとも約2ヶ月間、少なくとも約3ヶ月間、少なくとも約6ヶ月間、少なくとも約9ヶ月間、少なくとも約1年間、少なくとも約2年間または少なくとも約5年間安定であり、保存できる。ある態様において、組成物は、約40℃で少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約1ヶ月間、少なくとも約2ヶ月間、少なくとも約3ヶ月間、少なくとも約6ヶ月間、少なくとも約9ヶ月間、少なくとも約1年間、少なくとも約2年間または少なくとも約5年間安定であり、保存できる。他の態様において、組成物は、約25℃で少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約1ヶ月間、少なくとも約2ヶ月間、少なくとも約3ヶ月間、少なくとも約6ヶ月間、少なくとも約9ヶ月間、少なくとも約1年間、少なくとも約2年間または少なくとも約5年間安定であり、保存できる。

30

【0030】

本発明の医薬組成物は、例えば、特定の温度で長期間保存された後、ストレスにより酸性ピークの微少の変化を示し得る。ある態様において、組成物は、約6ヶ月間または約3ヶ月間、約5℃で保存された後、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%または約1%未満の酸性ピークの変化を示す。ある態様において、組成物は、約3ヶ月間、約25℃で保存された後、約15%、約14%、約13%、約12%、約11%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%または約1%未満である酸性ピークの変化を示す。他の態様において、組成物は、約3ヶ月間、約40℃で保存された後、約15%、約14%、約13%、約12%、約11%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%または約1%未満である酸性ピークの変化を示す。

40

【0031】

本発明の組成物はまた、長期間、数週間、数ヶ月間または数年間保存された後、高分子量ピークの微少の変化の変化を示し得る。ある態様において、組成物は、約3ヶ月間、約4℃で保存された後、約5%、約4%、約3%、約2%、約1.5%、約1.4%、約1.3%、約1.2%、約1.1%、約1%、約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%または約0.1%未満の高分子量ピークの変化を示す。他の態様において、組成物は、約2ヶ月間または約3ヶ月間、約25℃で保存された後、約5%、約4%、約3%、約2%、約1.5%、約1.4%、約1.3%、約

50

1.2%、約1.1%、約1%、約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%または約0.1%未満の高分子量ピークの変化を示す。他の態様において、組成物は、約2ヶ月間または約3ヶ月間、約40℃で保存された後、約5%、約4%、約3%、約2%、約1.5%、約1.4%、約1.3%、約1.2%、約1.1%、約1%、約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%または約0.1%未満である高分子量ピークの変化を示す。

【0032】

さらに、ある態様において、組成物は、毛管等電点電気泳動(c I E F)分析により決定される主ピークの微少の変化を示し得る。ある態様において、組成物は、約1ヶ月間、約4℃で保存された後、約5%、約4%、約3%、約2%、約1.5%、約1.4%、約1.3%、約1.2%、約1.1%、約1%、約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%または約0.1%未満の主ピークの変化を示す。ある態様において、組成物は、約1ヶ月間、約25℃で保存された後、約5%、約4%、約3%、約2%、約1.5%、約1.4%、約1.3%、約1.2%、約1.1%、約1%、約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%または約0.1%未満である毛管等電点電気泳動(c I E F)分析の主ピークの変化を示す。ある態様において、組成物は、約1ヶ月間、約40℃で保存された後、約5%、約4%、約3%、約2%、約1.5%、約1.4%、約1.3%、約1.2%、約1.1%、約1%、約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%または約0.1%未満である毛管等電点電気泳動(c I E F)分析の主ピークの変化を示す。

【0033】

ある態様において、組成物は、低分子量ピークの微少の変化を示す。ある態様において、組成物は、約2ヶ月間、約40℃で保存された後、約5%、約4%、約3%、約2%、約1.5%、約1.4%、約1.3%、約1.2%、約1.1%、約1%、約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%または約0.1%未満の低分子量ピークの変化を示す。ある態様において、組成物は、約2ヶ月間、約25℃で保存された後、約5%、約4%、約3%、約2%、約1.5%、約1.4%、約1.3%、約1.2%、約1.1%、約1%、約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%または約0.1%未満である低分子量ピークの変化を示す。ある態様において、組成物は、約2ヶ月間、約4℃で保存された後、約5%、約4%、約3%、約2%、約1.5%、約1.4%、約1.3%、約1.2%、約1.1%、約1%、約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%または約0.1%未満である低分子量ピークの変化を示す。

【0034】

ある態様において、組成物を使用前に希釈する。ある態様において、組成物を使用前に0.9%塩化ナトリウム注、USPまたは5%デキストロース注、USPで希釈する。ある態様において、組成物を第一抗体および第二抗体の所望の濃度を得るために希釈する。

【0035】

ある態様において、本発明は、ここに開示する組成物を含むキットに関する。

【0036】

ある態様において、本発明は、ここに開示する組成物を製造する方法に関する。ある態様において、抗PD-1抗体医薬品を含む製剤を、第二抗体医薬品を含む製剤と混合して、緩衝液を換えることなく最終医薬品における所望の比を得る。ある態様において、抗PD-1抗体医薬物質を含む製剤および第二抗体医薬物質を含む製剤を、最終医薬品における所望の比を得るために混合する前に、緩衝液交換および／または濃縮に付す。

【0037】

ある態様において、本発明は、患者にここに開示する組成物を投与することを含む、処置を必要とする患者に対して免疫応答を調節する方法に関する。

【0038】

ある態様において、本発明は、患者にここに開示する組成物を投与することを含む、処置を必要とする患者に2抗体を同時に投与する方法に関し、ここで、抗体は、少なくとも一つの疾患または状態を処置し得る。

【0039】

ある態様において、本発明は、患者にここに開示する組成物を投与することを含む、疾患または状態を処置する方法に関する。

【0040】

ある態様において、疾患または状態は、感染性疾患である。ある態様において、疾患は癌である。ある態様において、癌はメラノーマ癌、腎癌、前立腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性メラノーマ、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、ファロピウス管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮頸の癌腫、膣の癌腫、外陰の癌腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病を含む慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管の癌、腎盂癌腫、中枢神経系(CNS)新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、T細胞リンパ腫、アスベストにより誘発されるものを含む環境誘発癌およびこれらの何れかの組み合わせである。

【0041】

ある態様において、組成物を静脈内投与する。ある態様において、組成物を投与前に希釈する。ある態様において、組成物を均一用量で投与する。ある態様において、単一用量で患者に投与する第一抗体の量および第二抗体の量は、それぞれ、X量およびY量と同一である。ある態様において、組成物を体重に基づく用量で投与する。ある態様において、患者に投与する第一抗体の量は少なくとも約0.5mg/kg、約1mg/kg、約1.5mg/kg、約2mg/kg、約3mg/kgまたは約5mg/kgである。ある態様において、患者に投与する第一抗体の量は少なくとも約1mg/kgである。

【0042】

ある態様において、組成物を少なくともほぼ毎週、少なくともほぼ週に2回、少なくともほぼ2週毎、少なくともほぼ3週毎または少なくともほぼ毎月投与する。ある態様において、投与は、少なくとも約8週間、少なくとも約12週間、少なくとも約3ヶ月間、少なくとも約6ヶ月間、少なくとも約9ヶ月間、少なくとも約1年間、少なくとも約18ヶ月間、少なくとも約2年間または2年間を超えて続く。ある態様において、患者は他の抗癌剤でも処置される。

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】図1は抗CTLA4抗体(すなわち、イピリムマブ)および抗PD-1抗体(すなわち、ニボルマブ)医薬物質(DS)および医薬品(DP)製剤の組成を示す。

【0044】

【図2】図2Aは、抗PD-1抗体(例えば、ニボルマブ)および抗CTLA-4抗体(例えば、イピリムマブ)の組み合わせた1:1投与量比固定組み合わせ(FDRC=fixed dose ratio combination)製剤のサイズ排除クロマトグラフィー(SEC=size exclusion chromatography)の結果を示す。図2Bは、抗PD-1抗体(例えば、ニボルマブ)および抗CTLA-4抗体(例えば、イピリムマブ)の組み合わせた1:1投与量比固定組み合わせ(FDRC=投与量比固定組み合わせ)製剤の画像化毛管等電点電気泳動(cIEF)分析を示す。ECは、Trisおよびクエン酸緩衝液の混合物を示す。図2A~Bにおいて、ニボルマブDPおよびイピリムマブDP結果を対照として示し、そして抗PD-1抗体および抗CTLA4抗体(例えば、ニボルマブおよびイピリムマブ)の組み合わせをEC FDRCとして示す。図2Aは、0日対照と比較した、3ヶ月間、40℃で保存した製剤における高分子量(HMW)ピークサイズ(%)の実際の変化を示す。各プロトタイプ製剤につい

10

20

30

40

50

て、25℃で調整したpHならびにポリソルベート80(PS80)、NaClおよびマンニトールの濃度を、図2Aにおけるx軸の下に示す。図2Bは、0日対照と比較した、6ヶ月間、5℃で保存した製剤におけるニボルマブおよびイピリムマブの酸性ピークサイズ(%)の実変化を示す。各製剤について、25℃で調整したpHならびにNaClおよびマンニトールの濃度を、図2Bにおけるx軸の下に示す。図2A～Bにおいて、データ点をN(ニボルマブ)、C(ニボルマブとイピリムマブの組み合わせ)およびI(イピリムマブ)として示す。

【0045】

【図3】図3A～Bは、抗PD-1抗体(例えば、ニボルマブ)および抗CTLA-4抗体(例えば、イピリムマブ)の1:3、1:1または3:1投与量比固定製剤のSEC分析の結果を示す。ニボルマブDPおよびイピリムマブDP結果を対照として示し、そして抗PD-1抗体および抗CTLA-4抗体(例えば、ニボルマブおよびイピリムマブ)の組み合わせをECとして示す(図3A～B)。図3Aは、0日目(最初)のHMWピークサイズ(%)、40℃で2ヶ月後のHMWピークサイズおよび各サンプルおよびプロトタイプ(EC:pH6.0(1イピリムマブ:3ニボルマブ)、EC:pH6.2(1イピリムマブ:1ニボルマブ)およびEC:pH6.6(3イピリムマブ:1ニボルマブ))製剤について、0日対照と2ヶ月間、40℃の製剤の間のHMWピークサイズ変化を示す。図3Bは、0日目(最初)のLMWピークサイズ(%)、40℃で2ヶ月後のLMWピークサイズ、0日対照と2ヶ月間、40℃で保存後の各製剤の間のLMWピークサイズ変化および0日対照と3ヶ月間、25℃で保存後の各製剤の間のLMWピークサイズ変化を示す。各製剤について、25℃で調整したpHの濃度、イピリムマブ濃度、ニボルマブ濃度、PS80およびNaClをx軸の下に示す(図3A～B)。

【0046】

【図4】図4A～Bは、3ヶ月間、25℃(図4A)、3ヶ月間、5℃(図4B)および1ヶ月間、25℃(図4C)で保存後の抗PD-1抗体(例えば、ニボルマブ)および抗CTLA-4抗体(例えば、イピリムマブ)の1:3、1:1または3:1投与量比固定製剤のcIEF分析の結果を示す。ニボルマブDPおよびイピリムマブDP結果を対照として示す(図4A～B)。選択した時点での0日対照に対するニボルマブ(N)およびイピリムマブ(I)酸性ピークサイズ(%)の実際の差を、対照および各プロトタイプ(EC:pH6.0(1イピリムマブ:3ニボルマブ)、EC:pH6.2(1イピリムマブ:1ニボルマブ) ; およびEC:pH6.6(3イピリムマブ:3ニボルマブ))製剤について示す(図4A～B)。各製剤についての25℃での理論的pH、緩衝剤タイプおよびイピリムマブ対ニボルマブ比を図4A～Bにおけるx軸の下に示し、そして各製剤についてのNaCl濃度、25℃での理論的pHおよびイピリムマブ対ニボルマブ比を図4Cにおけるx軸の下に示す。理論的pHは、安定試験pHと同等である(図4A～B)。

【0047】

【図5】図5A～Bは、抗PD-1抗体(例えば、ニボルマブ)および抗CTLA-4抗体(例えば、イピリムマブ)についての新規実験計画(DOE)3:1投与量比固定製剤のSEC(図5A)およびcIEF(図5B)分析の結果を示す。ニボルマブDPおよびイピリムマブDP結果を対照として示す(図5A～B)。図5Aは、対照製剤および各プロトタイプ製剤(Combo New、Combo 4、Combo 5、Combo 6およびCombo 8)について、0日目(最初)のHMWピークサイズ(%)、3ヶ月間、40℃後のHMWピークサイズ、0日対照と3ヶ月間、40℃で保存後の製剤の間のHMWピークサイズの変化および0日対照と3ヶ月間、25℃で保存後の製剤の間のHMWピークサイズの変化を示す。図5Bは、3ヶ月間、25℃で保存後の各製剤プロトタイプについて、0日対照に対するニボルマブ(N)およびイピリムマブ(I)酸性ピークサイズ(%)の実際の差を示す。各製剤のイピリムマブ対ニボルマブ比、NaCl、マンニトールおよびスクロースの濃度、25℃での理論的pHおよび緩衝剤タイプをx軸の下に示す(図5A～B)。

【0048】

【図6】図6A～Bは、3ヶ月間、40℃(図6A)および3ヶ月間、5℃(図6B)後の抗

10

20

30

40

50

P D-1 抗体(例えば、ニボルマブ)および抗 C T L A-4 抗体(例えば、イピリムマブ)についてのプラットフォーム混合型(P C) 1:1、1:3 または 3:1 投与量比固定製剤の S E C 分析の結果を示す。ニボルマブ D P およびイピリムマブ D P 結果を対照として示す(図 6 A~B)。図 6 A は、0 日対照および各対照および 3 ヶ月間、40℃で保存後のプロトタイプ(P C: p H 6.0-1:1、P C: p H 5.5-1:3、P C: p H 6.0-1:3、P C: p H 6.5-1:3 および P C: p H 6.0-3:1) 製剤の間の H M W ピークサイズ(%) の実際の変化を示す。図 6 B は、各製剤について、0 日目(最初)の H M W ピークサイズ(%) および 3 ヶ月間、5℃後の H M W ピークサイズを示す。各製剤についての緩衝剤タイプおよびイピリムマブ対ニボルマブ比を x 軸の下に示す(図 6 A~B)。

【0049】

10

【図 7】図 7 A~B は、3 ヶ月間、25℃(図 7 A) および 3 ヶ月間、5℃(図 7 B) 後の抗 P D-1 抗体(例えば、ニボルマブ)および抗 C T L A-4 抗体(例えば、イピリムマブ)のプラットフォーム混合型(P C) 1:1、1:3 または 3:1 投与量比固定製剤の c I E F 分析の結果を示す。ニボルマブ D P およびイピリムマブ D P 結果を対照として示す(図 7 A~B)。図 7 A は、3 ヶ月間、25℃で保存後の各対照およびプロトタイプ(P C: p H 6.0-1:1、P C: p H 5.5-1:3、P C: p H 6.0-1:3、P C: p H 6.5-1:3 および P C: p H 6.0-3:1) 製剤についての、0 日対照に対するニボルマブ(N) およびイピリムマブ(I) 酸性ピークサイズ(%) の実際の差を示す。図 7 B は、3 ヶ月間、5℃保存後の、各製剤についての、0 日対照に対するニボルマブ(N) およびイピリムマブ(I) 酸性ピークサイズ(%) の実際の差を示す。各製剤についての緩衝剤タイプおよびイピリムマブ対ニボルマブ比を x 軸の下に示す(図 7 A~B)。

20

【0050】

【図 8】図 8 は、1 ヶ月間、40℃で保存後の、ニボルマブ-D P ベースの F D R C (1:1) 製剤の S E C 分析の結果を示す。ニボルマブ D P およびイピリムマブ D P 結果を対照として示す(図 8)。0 日対照および 1 ヶ月間、40℃で保存後の製剤の間の H M W ピークサイズ(%) における実際の変化を、各対照およびプロトタイプ(A、B、C および D) 製剤について示す(図 8)。各製剤についてのイピリムマブ対ニボルマブ比、緩衝剤タイプおよび理論的に調整した p H を x 軸の下に示す(図 8)。

【0051】

【図 9】図 9 は、3 ヶ月間、25℃保存後の、ニボルマブ-D P ベースの F D R C (1:1) 製剤の c I E F 分析の結果を示す。ニボルマブ D P およびイピリムマブ D P 結果を対照として示す。図 9 は、3 ヶ月間、25℃で保存後の各対照およびプロトタイプ(A、B、C および D) 製剤について、0 日対照に対するニボルマブ(N) およびイピリムマブ(I) 酸性ピークサイズ(%) の実際の差を示す。各製剤についてのイピリムマブ対ニボルマブ比、緩衝剤タイプおよび理論的に調整した p H を x 軸の下に示す。

30

【0052】

【図 10】図 10 は、25℃/60% R H (相対湿度) での F D R C および市販組成物におけるイピリムマブ酸性ピーク分解速度を示す。F D R C 組成物を表 7 に示す。

【0053】

【図 11】図 11 は、25℃/60% R H での F D R C および市販組成物におけるニボルマブ酸性ピーク分解速度を示す。F D R C 組成物を表 7 に示す。

40

【0054】

【図 12】図 12 は、p H 範囲探索試験における、イピリムマブおよびニボルマブの 25℃での酸性ピークプロファイルを示す。

【0055】

【図 13】図 13 は、耐久性試験からの D P プロトタイプのサイズ排除クロマトグラフィー高分子量プロファイルを示す。F D R C D P の H M W プロファイルは、2℃~8℃および 25℃で 6 ヶ月間保存後未変化のままであった。

【0056】

【図 14】図 14 は、2℃~8℃および 25℃で 6 ヶ月間保存後の F D R C D P のサイ

50

ズ排除クロマトグラフィー単量体プロファイルを示す。

【0057】

【図15】図15は、イピリムマブ酸性ピークプロファイルを示す。評価は、pH7.0で高温範囲の酸性ピークプロファイルの増加により示されるとおり、25℃の加速温度での脱アミドのpH依存を示す。

【0058】

【図16】図16は、ニボルマブ酸性ピークプロファイルを示す。評価は、pH7.0で高温範囲の酸性ピークプロファイルの増加により示されるとおり、25℃の加速温度での脱アミドのpH依存を示す。

【0059】

【図17】図17は、イピリムマブ主ピークプロファイルを示す。評価は、pH7.0で高温範囲の酸性ピークプロファイルの増加により示されるとおり、25℃の加速温度での脱アミドのpH依存を示す。

【0060】

【図18】図18は、ニボルマブ主ピークプロファイルを示す。評価は、pH7.0で高温範囲の酸性ピークプロファイルの増加により示されるとおり、25℃の加速温度での脱アミドのpH依存を示す。

【0061】

【図19】図19は、cIEFプロファイルに対するpHの影響を示す。

【0062】

【図20】図20は、5.4～6.6のpH範囲にわたるiCIEFプロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0063】

発明の詳細な記載

本発明は、抗PD-1抗体および第二抗体両者を含む医薬組成物に関する。ある態様において、組成物は用量比固定製剤である。このような単一製剤用量比固定組成物の利点は、処置の時間(例えば、静脈内投与組成物について)の短縮または投与負担(例えば、複数i.v.注射)の軽減および両薬物についての複合薬物プロファイルを有する能力による、医療コンプライアンスの改善を含み得る。しかしながら、このような単一製剤用量比固定組成物は、2抗体間の望まない相互作用を誘発し、それにより活性成分の総量が低下することがあり、同時に医師が用量をカスタマイズする手腕を制限する。

【0064】

用語

本開示がより容易に理解され得るために、いくつかの用語をまず定義する。本明細書において使用する限り、ここで他に明確に提供される場合を除き、次の用語の各々は、下に示す意味を有する。さらなる定義は明細書を通して示す。

【0065】

用語“および／または”は、ここで使用するとき、二つの特定した特性または成分の各々の、他方を伴うかまたは伴わない特定の開示として解釈すべきである。それゆえに、ここで“Aおよび／またはB”のような文脈において使用する用語“および／または”は、“AおよびB”、“AまたはB”、“A”(単独)および“B”(単独)を含むことを意図する。同様に、“A、Bおよび／またはC”のような文脈において使用する用語“および／または”は、次のA、BおよびC、A、BまたはC、AまたはC、AまたはB、BまたはC、AおよびC、AおよびB、BおよびC、A(単独)、B(単独)ならびにC(単独)の態様の各々を包含することが意図される。

【0066】

ある態様がここで用語“含む”を用いて記載されているとき、“からなる”および／または“から本質的になる”の用語で記載される類似の態様も提供されることは理解される。

【0067】

特に断らない限り、ここで使用する全ての技術的および科学的用語は、本開示が関連する分野の当業者に共通して理解されるものと同じ意味を有する。例えば、the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; and the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、当業者に本開示において使用する用語の大部分の一般的な意味を解説する。

【0068】

単位、接頭辞および記号は、Système International de Unités(SI)が容認する形態で使用される。数値範囲は、当該範囲を規定する数値を含む。本明細書とする表題は、本開示の内容を制限するものではなく、それは明細書を全体として参照することによって理解される。従って、以下に定義する用語は、明細書をその全体を参照してより十分に説明される。

【0069】

“投与”は、当業者に知られる種々の方法および送達系の何れかを使用した、治療剤を含む組成物の対象への物理的導入をいう。ここに開示する製剤の好ましい投与経路は、例えば注射または注入による、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または他の非経腸投与経路を含む。ここで使用する用語“非経腸投与”は、通常注射による、経腸および局所投与以外の投与方式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ内、病巣内、囊内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、囊下、クモ膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および注入、ならびにインビボ電気穿孔を含むが、これらに限定されない。ある態様において、製剤は、非経腸ではない経路、好ましくは経口で投与される。他の非経腸ではない経路は、局所、表皮または粘膜投与経路、例えば、鼻腔内、腔、直腸、舌下または局所を含む。投与はまた、例えば、1回、複数回および／または1期間以上の複数期間にわたり実施し得る。

【0070】

ここで使用する“有害事象”(AE)は、医学的処置の適用と関係する、何らかの好ましくないおよび一般に意図されないまたは望まない徴候(検査所見異常を含む)、症状または疾患である。例えば、有害事象は、処置に応答した免疫系の活性化または免疫系細胞(例えば、T細胞)の増殖と関係し得る。医学的処置は1以上のAEと関係し得て、各AEは、同一または異なるレベルの重症度を有し得る。“有害事象を変える”ことができる方法は、異なる処置レジメの使用と関連する1以上のAEの発生率および／または重症度を低減させる、処置レジメを意味する。

【0071】

“抗体”(Ab)は、特異的に抗原に結合し、ジスルフィド結合により相互接続された少なくとも2重(H)鎖および2軽(L)鎖を含む糖タンパク質免疫グロブリンまたはその抗原結合部分を含むべきであるが、これに限定されない。各H鎖は、重鎖可変領域(ここでは V_H と略す)および重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は、3定常ドメイン、 C_{H1} 、 C_{H2} および C_{H3} を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域(ここでは V_L と略す)および軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は1定常ドメイン、 C_L を含む。 V_H および V_L 領域は、さらに、フレームワーク領域(FR)と呼ばれるより保存された領域で分断される、相補性決定領域(CDR)と呼ばれる超可変性の領域に細分され得る。各 V_H および V_L は3CDRおよび4FRを含み、アミノ末端からカルボキシ末端で、次の順番で配置される: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。抗体の定常領域は、免疫グロブリンの、免疫系の種々の細胞(例えば、エフェクター細胞)および古典的補体系の第一成分(C1q)を含む、宿主組織または因子への結合に介在できる。

【0072】

免疫グロブリンは、IgA、分泌型IgA、IgGおよびIgMを含むが、これらに限定されない一般的に知られるアイソタイプの何れかに由来し得る。IgGサブクラスも当

10

20

30

40

50

業者に周知であり、ヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 を含むが、これらに限定されない。“アイソタイプ”は、重鎖定常領域遺伝子によりコードされる抗体クラスまたはサブクラス(例えば、I g M または I g G 1)をいう。用語“抗体”は、例として、天然に存在するおよび天然に存在しない抗体の両者、モノクローナルおよびポリクローナル抗体、キメラおよびヒト化抗体、ヒトまたは非ヒト抗体、完全合成抗体ならびに一本鎖抗体を含む。非ヒト抗体は、ヒトにおけるその免疫原性を低減するために、組換え方法によりヒト化され得る。明示されず、文脈から他の解釈が示されない限り、用語“抗体”はまた前記免疫グロブリンの何れかの抗原結合フラグメントまたは抗原結合部分も含み、一価および二価フラグメントまたは部分および一本鎖抗体を含む。

【0073】

10

用語“モノクローナル抗体”(“mAb”)は、単一分子組成の抗体分子、すなわち、一次配列が本質的に同一であり、特定のエピトープに対して単一結合特異性および親和性を示す、抗体分子の天然に存在しない調製物をいう。mAb は、単離抗体の一例である。mAb は、ハイブリドーマ、組換え、トランスジェニックまたは当業者に知られる他の技術により製造できる。

【0074】

“ヒト”抗体(HuMAb)は、フレームワークおよびCDR領域両者がヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する、可変領域を有する抗体をいう。さらに、抗体が定常領域を含むならば、定常領域もヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来である。本発明のヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によりコードされないアミノ酸残基(例えば、インビトロで無作為またはインビボで部位特異的変異誘発または体細胞変異により誘発した変異)を含み得る。しかしながら、ここで使用する用語“ヒト抗体”は、マウスのような他の哺乳類種の生殖系列由来のCDR配列がヒトフレームワーク配列に移植されている、抗体を含むことは意図しない。用語“ヒト”抗体および“完全ヒト”抗体は、同義的に使用される。

20

【0075】

“ヒト化抗体”は、非ヒト抗体のCDRドメイン外のアミノ酸の一部、大部分または全てがヒト免疫グロブリン由来の対応するアミノ酸で置き換えられる、抗体をいう。ヒト化形態のAbのある状態において、CDRドメイン外のアミノ酸の一部、大部分または全てがヒト免疫グロブリンのアミノ酸で置き換えられており、一方1以上のCDR領域内のアミノ酸の一部、大部分または全ては変わらない。アミノ酸の小さな付加、欠失、挿入、置換または修飾は、抗体が特定の抗原に結合する能力をなくさない限り、許容される。“ヒト化”抗体は、元の抗体に類似する抗原特異性を保持する。

30

【0076】

“キメラ抗体”は、可変領域がマウス抗体由来であり、定常領域がヒト抗体由来である抗体のような、可変領域がある種由来であり、定常領域が他の種由来である、抗体をいう。

【0077】

“抗抗原”抗体は、抗原に特異的に結合する抗体をいう。例えば、抗PD-1抗体は、PD-1に特異的に結合し、抗CTLA-4抗体は、CTLA-4に特異的に結合する。

40

【0078】

抗体の“抗原結合部分”(“抗原結合フラグメント”とも称する)は、抗体全体により結合される抗原に特異的に結合する能力を保持する、抗体の1以上のフラグメントをいう。

【0079】

“癌”は、体内の異常細胞の非制御の増殖により特徴付けられる、種々の疾患の広い群をいう。非制御の細胞分裂による増殖は、近隣組織に浸潤し、リンパ系または血流を通して体の遠位部分にも転移し得る、悪性腫瘍の形成をもたらす。“癌”または“癌組織”は腫瘍を含み得る。

【0080】

“CD137”、“CD-137”、“腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバ

50

ー9 (TNFRSF9) ”、“4-1BB”および“リンパ球活性化により誘導されたもの (ILA)”は、全て、腫瘍壊死因子受容体ファミリーの同じメンバーをいう。一つの活性CD137が、活性化T細胞の共刺激性活動と関連付けられている(Jang et al. (1998) Biochem. Biophys. Res. Commun. 242 (3): 613-20)。ここで使用する用語“CD137”は、ヒトCD137 (hCTLA-4)、hCD137のバリエーション、アイソフォームおよび種ホモログおよびhCD137と少なくとも一つの共通エピトープを有するアナログを含む。hCD137のアミノ酸配列は、GenBank Accession No. NP_001552下に見ることができる。

【0081】

“細胞傷害性Tリンパ球抗原4”(CTLA-4)は、CD28ファミリーに属する免疫抑制性受容体をいう。CTLA-4は、インビボでT細胞に排他的に発現され、2つのリガンド、CD80およびCD86に結合する(それぞれB7-1およびB7-2とも呼ばれる)。ここで使用する用語“CTLA-4”は、ヒトCTLA-4 (hCTLA-4)、hCTLA-4のバリエーション、アイソフォームおよび種ホモログおよびhCTLA-4と少なくとも一つの共通エピトープを有するアナログを含む。完全hCTLA-4配列は、GenBank Accession No. AAB59385の下に見ることができる。

【0082】

“疾患”は、身体上の損傷の直接の結果ではない、生物、例えばヒトにおける構造または機能の何らかの障害をいう。“感染性疾患”は、細菌、真菌、寄生ウイルスまたは他の病原体などの生物により引き起こされる疾患をいう。

【0083】

ここで使用する“投与間隔”は、ここに開示する製剤の複数用量が対象に投与される間に経過する時間をいう。投与間隔は、従って、範囲として示され得る。

【0084】

ここで使用する用語“投与頻度”は、ある時間中に、ここに開示する製剤の複数用量を投与する頻度をいう。投与頻度は、ある期間あたりの投与回数、例えば、週に1回または2週間に1回として示され得る。

【0085】

本発明の組成物に関する用語“用量比固定”の使用は、単一組成物中の2以上の異なる抗体が、組成物中に、互いに特定の(固定)投与量比で存在することを意味する。ある態様において、投与量比用量比固定は、抗体の重量(例えば、mg)に基づく。ある態様において、用量比固定は、抗体の濃度(例えば、mg/ml)に基づく。ある態様において、比は、少なくとも約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8、約1:9、約1:10、約1:15、約1:20、約1:30、約1:40、約1:50、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:120、約1:140、約1:160、約1:180、約1:200、約200:1、約180:1、約160:1、約140:1、約120:1、約100:1、約90:1、約80:1、約70:1、約60:1、約50:1、約40:1、約30:1、約20:1、約15:1、約10:1、約9:1、約8:1、約7:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1または約2:1第一抗体mg対第二抗体mgである。例えば、第一抗体および第二抗体の3:1比は、バイアルが、約240mgの第一抗体と80mgの第二抗体または約3mg/mlの第一抗体と1mg/mlの第二抗体を含み得ることを意味し得る。

【0086】

本発明の組成物に関する用語“均一用量”の使用は、患者の体重または体表面積(BSA)と無関係に、患者に投与される用量を意味する。均一用量は、それゆえにmg/kg用量ではなく、薬剤(例えば、抗CTLA4抗体および/または抗PD-1抗体)の絶対量として提供される。例えば、60kgのヒトおよび100kgのヒトは、同用量の組成物(例えば、240mgの抗PD-1抗体と80mgの抗CTLA4抗体両者を含む単一固定投与量製剤バイアル中の240mgの抗PD-1抗体および80mgの抗CTLA4抗体(または120mgの抗PD-1抗体と40mgの抗CTLA4抗体を含む2つの固定投与量製剤バイアルな

10

20

30

40

50

ど))を受ける。

【0087】

ここでいう用語“体重ベースの用量”は、患者に投与される用量が患者の体重に基づき計算されることを意味する。例えば、60kg体重の患者が3mg/kgの抗PD-1抗体と1mg/kgの抗CTLA4抗体の組み合わせを必要とするとき、抗PD-1抗体および抗CTLA4抗体の3:1投与量比固定製剤から、抗PD-1抗体(すなわち、180mg)および抗CTLA4抗体(すなわち、60mg)の適切な量を一度に導くことができる。

【0088】

ここで使用する用語“対照組成物”は、第一抗体または第二抗体の何れかを含むが、両者は含まない、組成物をいう。対照組成物は、一抗体の存在以外、第一抗体および第二抗体を含む組成物と同じ成分を含み得る。他の態様において、対照組成物は、市販の、対応する組成物、例えば、抗PD-1抗体についてオプジーボ(登録商標)またはキイトルーダ(登録商標)または抗CTLA-4抗体についてヤーボイ(登録商標)である。

【0089】

用語“GITR”、“腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー18”、“活性化誘導性TNFRファミリー受容体”または“グルココルチコイド誘導性TNFR関連タンパク質”は、全て、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーのメンバーのタンパク質をいう。GITRは、ヒトにおいてTNFRSF18遺伝子によりコードされる。これは、細胞外ドメインにおける3システイン偽反復により特徴付けられる241アミノ酸I型膜貫通タンパク質であり、T細胞受容体誘発アポトーシスから細胞を特異的に保護するが、細胞をFas誘発、デキサメタゾン処置またはUV照射を含む他のアポトーシスシグナルから保護しない(Nocentini, G, et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci, USA 94:6216-622)。ここで使用する用語GITRは、ヒトGITR(hGITR)、hGITRのバリエーション、アイソフォームおよび種ホモログおよびhGITRと少なくとも一つの共通エピトープを有するアナログを含む。hGITRの3アイソフォームが同定されており、その全て、C末端部分以外、同じ細胞外ドメインを共有する。バリエーション1(Accession No. NP_004186)は241アミノ酸からなり、最長転写物である。これは、バリエーション2と比較して、フレームシフトに至る余剰コード化セグメントを含む。得られたタンパク質(アイソフォーム1)は、アイソフォーム2と比較して、異なりかつ短いC末端を有する。バリエーション2(Accession No. NP_683699)は、255アミノ酸からなり、可溶性である最長タンパク質(アイソフォーム2)をコードする。バリエーション3(Accession No. NP_683700)は、バリエーション2と比較して、フレームシフトに至る余剰コード化セグメントを含む。得られたタンパク質(アイソフォーム3)は、アイソフォーム2と比較して異なりかつ短いC末端を含み、234アミノ酸からなる。

【0090】

用語“免疫療法”は、免疫応答の誘導、増強、抑制または他の調節を含む方法による、疾患に罹患しているまたは罹患するもしくは再発するリスクにある対象の処置をいう。

【0091】

用語“LAG3”、“LAG-3”または“リンパ球活性化遺伝子-3”は、リンパ球活性化遺伝子-3をいう。ここで使用する用語LAG-3は、ヒトLAG-3(hLAG-3)、hLAG-3のバリエーション、アイソフォームおよび種ホモログおよびhLAG-3と少なくとも一つの共通エピトープを有するアナログを含む。用語“ヒトLAG-3”は、Genbank Accession No. NP_002277を有するヒトLAG-3の完全アミノ酸配列のようなヒト配列LAG-3をいう。用語“マウスLAG-3”は、Genbank Accession No. NP_032505を有するマウスLAG-3の完全アミノ酸配列のような、マウス配列LAG-3をいう。LAG-3は、当分野で、例えば、CD223としても知られる。ヒトLAG-3配列は、Genbank Accession No. NP_002277のヒトLAG-3と、例えば、保存的変異または非保存的領域における変異を有することにより異なる可能性があり、LAG-3は、Genbank Accession No. NP_002277のヒトLAG-3と実質的に同じ生物学的機能を有する。例えば、ヒトLAG-3の生物学的機能は、本開示の抗体により特異的に結合さ

れるLAG-3の細胞外ドメインにおけるエピトープを有することまたはヒトLAG-3の生物学的機能は、MHCクラスII分子に結合することである。

【0092】

本発明の製剤と関連してここで使用する用語“凍結乾燥物”は、それ自体当分野で知られるフリーズドライ法により製造された製剤を意味する。溶媒(例えば、水)を、真空下に凍結させ、続いて昇華させ、高温で残存水を脱離させる。医薬分野において、凍結乾燥物は、通常残存水分約0.1%~5%(w/w)であり、粉末または物理的に安定なケーキとして存在する。凍結乾燥物は、再構成媒体添加後の速い溶解により特徴付けられる。

【0093】

用語“キラーIg様受容体”、“キラー阻害性受容体”または“KIR”は、KIR遺伝子ファミリーのメンバーである遺伝子またはこのような遺伝子から調製したcDNAによりコードされるタンパク質またはポリペプチドをいう。KIR遺伝子およびKIR遺伝子産物の命名法ならびに例示的KIRのGenbank受託番号を含むKIR遺伝子ファミリーの詳細なレビューは、“The KIR Gene Cluster” by M. Carrington and P. Norman, available at the NCBI web-site called Bookshelf (accessible at ncbi.nlm.nih.gov/books)である。ここで使用する用語KIRは、ヒトKIR(hKIR)、hKIRのバリエーション、アイソフォームおよび種ホモログおよびhKIRと少なくとも一つの共通エピトープを有するアナログを含む。ヒトKIR遺伝子およびcDNAの配列、ならびにそれらのタンパク質産物は、GenBankを含む公的データベースで入手可能である。ヒトKIRの非限定的例示的GenBankエントリーは、次の受託番号を有する：KIR2DL1：GenBank accession number U24076, NM_014218, AAR16197またはL41267；KIR2DL2：GenBank accession number U24075またはL76669；KIR2DL3：GenBank accession number U24074またはL41268；KIR2DL4：GenBank accession number X97229；KIR2DS1：GenBank accession number X89892；KIR2DS2：GenBank accession number L76667；KIR2DS3：GenBank accession number NM_012312またはL76670(スプライスバリエーション)；KIR3DL1：GenBank accession number L41269；およびKIR2DS4：GenBank accession number AAR26325。KIRは、1~3細胞外ドメインを含み得て、長い(すなわち、40アミノ酸を超える)または短い(すなわち、40アミノ酸未満の)細胞質側末端を有し得る。ここで先に記載したとおり、これらの特性は、KIRの命名法を決定する。KIRは、さらに、その全体を参照によりここに包含させる、国際公開WO/2014/055648号に記載される。

【0094】

“プログラム死-1(PD-1)”は、CD28ファミリーに属する免疫抑制性受容体をいう。PD-1は、インビボで予め活性化されたT細胞に主に発現し、2リガンド、PD-L1およびPD-L2に結合する。ここで使用する用語“PD-1”は、ヒトPD-1(hPD-1)、hPD-1のバリエーション、アイソフォームおよび種ホモログおよびhPD-1と少なくとも一つの共通エピトープを有するアナログを含む。完全hPD-1配列は、GenBank Accession No. U64863の下に見ることができる。“PD-1”および“PD-1受容体”は、ここでは相互交換可能に使用する。

【0095】

“プログラム死リガンド-1(PD-L1)”は、PD-1への結合により、T細胞活性化およびサイトカイン分泌を下方制御する、PD-1の二つの細胞表面糖タンパク質リガンドの一方(他方はPD-L2)である。ここで使用する用語“PD-L1”は、ヒトPD-L1(hPD-L1)、hPD-L1のバリエーション、アイソフォームおよび種ホモログおよびhPD-L1と少なくとも一つの共通エピトープを有するアナログを含む。完全hPD-L1配列は、GenBank Accession No. Q9NZQ7下に見ることができる。

【0096】

ここで使用する用語“再構成製剤”は、凍結乾燥され、希釈剤の添加により再溶解された製剤を意味する。希釈剤は、例えば、0.9%塩化ナトリウム注、USPまたは5%デキストロース注、USPを含み得る。

10

20

30

40

50

【0097】

“対象”は、あらゆるヒトまたは非ヒト動物を含む。用語“非ヒト動物”は、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌならびにマウス、ラットおよびモルモットのような齧歯類のような脊椎動物を含むが、これらに限定されない。ある態様において、対象はヒトである。用語“対象”および“患者”は、ここでは相互交換可能に使用する。

【0098】

薬物または治療剤の“治療有効量”または“治療有効用量”は、単独でまたは他の治療剤と組み合わせて使用したとき、疾患症状の重症度軽減、無疾患症状期間の頻度増加および期間延長または疾患発症による機能障害または身体障害の予防により証明される、疾患の発症から対象を守るまたは疾患軽減を促進する、何れかの薬物量である。治療剤が疾患軽減を促進する能力は、臨床治験中にヒト対象において、ヒトにおける効果の予測的動物モデル系においてまたはインビトロアッセイにおける薬剤の活性のアッセイによるような、技術を有する実施者に知られる多様な方法を使用して評価できる。

10

【0099】

ここで使用する“治療量以下の用量”は、過増殖疾患(例えば、癌)の処置に単独で投与したとき、治療化合物の通常のまたは典型的な用量より低い、該治療化合物(例えば、抗体)の用量をいう。

【0100】

対象の“処置”または“治療”は、症状、合併症または状態または疾患と関連する生化学的兆候の発現、進行、進展、重症度または再発の回復、軽減、寛解、抑制、減速または阻止を目的とした、対象へ施される何らかの形態の介入または過程または活性剤の投与をいう。

20

【0101】

選択肢(例えば、“または”)の使用は、選択肢の一つ、両者またはこれらの何れかの組み合わせを意味すると解釈すべきである。ここで使用する単数表現は、記載されるまたは列挙される成分の“1以上”をいうと解釈されるべきである。

【0102】

用語“約”または“本質的に含む”は、当業者により決定される特定の値または組成物の許容される誤差範囲内にある値または組成物をいい、これは、一部、どのように値または組成物が測定または決定されたか、すなわち、測定系の限界による。例えば、“約”または“本質的に含む”は、当分野の慣習に従い、1または1を超える標準偏差を意味し得る。あるいは、“約”または“本質的に含む”は、最大10%または20%(すなわち、±10%または±20%)の範囲を意味し得る。例えば、約3mgは、2.7mg~3.3mg(10%について)または2.4mg~3.6mg(20%について)の間のあらゆる数を含み得る。さらに、特に生物学的系または過程に関して、本用語は、値の一桁までまたは5倍までを意味し得る。特定の値または組成物が明細書および特許請求の範囲に提供されるとき、特に断らない限り、“約”または“本質的に含む”の意味は、その特定の値または組成物の許容可能な誤差範囲内にあると想定されるべきである。

30

【0103】

用語“ほぼ週に1回”、“ほぼ2週に1回”または何らかのここで使用する他の類似投与間隔の用語は、およその数をいう。“ほぼ週に1回”は、7日±1日毎、すなわち、6日毎~8日毎を含み得る。“ほぼ2週に1回”は、14日±3日毎、すなわち、11日毎~17日毎を含み得る。類似の近似表現が、例えば、ほぼ3週に1回、ほぼ4週に1回、ほぼ5週に1回、ほぼ6週に1回およびほぼ12週に1回に適用される。ある態様において、ほぼ6週に1回またはほぼ12週に1回の投与間隔は、第一用量を、第一週の何れかの日に投与し、次の用量を、それぞれ6週目または12週目の何れかの日に投与できることを意味する。他の態様において、ほぼ6週に1回またはほぼ12週に1回の投与間隔は、最初の用量を、第一週の特定の曜日(例えば、月曜日)に投与し、次の用量を、それぞれ6週目または12週目の同じ曜日(すなわち、月曜日)に投与することを意味する。

40

【0104】

50

ここに記載するとおり、あらゆる濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲または整数範囲は、特に断らない限り、記載される範囲内のあらゆる整数および、適切であるときには、その分数(例えば、整数の $1/10$ および $1/100$)の値を含むと解釈すべきである。

【0105】

本発明の種々の側面を、次のサブセクションでさらに詳細に記載する。

【0106】

抗PD-1および抗PD-L1抗体

本発明の組成物は、1:100~100:1比で第一抗体および第二抗体を含む。ある側面において、第一抗体は抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体である。PD-1は、活性化T細胞およびB細胞により発現される重要な免疫チェックポイント受容体であり、免疫抑制に介在する。PD-1はCD28ファミリーの受容体のメンバーであり、これは、CD28、CTLA-4、ICOS、PD-1およびBTLAを含む。PD-1についての二つの細胞表面糖タンパク質リガンド、プログラム死リガンド-1(PD-L1)およびプログラム死リガンド-2(PD-L2)が同定されており、これらは抗原提示細胞ならびに多くのヒト癌で発現され、PD-1への結合によりT細胞活性化およびサイトカイン分泌を下方制御することが示されている。PD-1/PD-L1相互作用阻害は、前臨床モデルにおいて強力な抗腫瘍活性に介在する。

【0107】

高親和性でPD-1に特異的に結合するHuMAbが米国特許8,008,449号および8,779,105号に開示されている。他の抗PD-1 mAbは、例えば、米国特許6,808,710号、7,488,802号、8,168,757号および8,354,509号およびPCT公開WO2012/145493号に記載されている。米国特許8,008,449号に開示の抗PD-1 HuMAbの各々は、1以上の次の特徴を示すことが示されている。(a) Biacore バイオセンサー装置を使用する表面プラズモン共鳴により決定して、ヒトPD-1に 1×10^{-7} M以下の K_D で結合する、(b) ヒトCD28、CTLA-4またはICOSに実質的に結合しない、(c) 混合リンパ球反応(MLR)アッセイでT細胞増殖を増加させる、(d) MLRアッセイでインターフェロン- γ 産生を増加させる、(e) MLRアッセイでIL-2分泌を増加させる、(f) ヒトPD-1およびカニクイザルPD-1に結合する、(g) PD-L1および/またはPD-L2のPD-1への結合を阻害する、(h) 抗原特異的記憶応答を刺激する、(i) Ab応答を刺激するおよび(j) インビボで腫瘍細胞増殖を阻害する。本発明に有用な抗PD-1抗体は、ヒトPD-1に特異的に結合し、前記特徴の少なくとも一つ、好ましくは少なくとも五つを示すmAbである。

【0108】

ある態様において、抗PD-1抗体はニボルマブである。ニボルマブ(“オプジーボ(登録商標)”としても知られる; 以前は5C4、BMS-936558、MDX-1106またはONO-4538と命名)は、PD-1リガンド(PD-L1およびPD-L2)との相互作用を選択的に阻止し、それにより抗腫瘍T細胞機能の下方制御を遮断する、完全ヒトIgG4(S228P)PD-1免疫チェックポイント阻害剤抗体である(米国特許8,008,449号; Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56)。他の態様において、抗PD-1抗体またはそのフラグメントは、ニボルマブと交差競合する。他の態様において、抗PD-1抗体またはそのフラグメントは、ニボルマブと同じエピトープに結合する。ある態様において、抗PD-1抗体は、ニボルマブと同じCDRを有する。

【0109】

他の態様において、抗PD-1抗体またはそのフラグメントは、ペムブロリズマブと交差競合する。ある態様において、抗PD-1抗体またはそのフラグメントは、ペムブロリズマブと同じエピトープに結合する。ある態様において、抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブと同じCDRを有する。他の態様において、抗PD-1抗体はペムブロリズマブである。ペムブロリズマブ(“キイトルーダ(登録商標)”、ランブロリズマブおよびMK-

3475としても知られる)は、ヒト細胞表面受容体PD-1(プログラム死-1またはプログラム細胞死-1)に対するヒト化モノクローナルIgG4抗体である。ペムプロリズマブは、例えば、米国特許8,354,509号および8,900,587号に記載され、<http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789>(最終アクセス:2014年12月14日)も参照のこと。ペムプロリズマブは、再発または難治性メラノーマの処置についてFDAにより承認されている。

【0110】

他の態様において、抗PD-1抗体またはそのフラグメントは、MED10608と交差競合する。さらに他の態様において、抗PD-1抗体またはそのフラグメントは、MED10608と同じエピトープに結合する。ある態様において、抗PD-1抗体は、MED10608と同じCDRを有する。他の態様において、抗PD-1抗体は、モノクローナル抗体であるMED10608(以前はAMP-514)である。MED10608は、例えば、米国特許8,609,089B2号または<http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047>(最終アクセス:2014年12月14日)に記載されている。

【0111】

ある態様において、第一抗体は、抗PD-1アンタゴニストである。抗PD-1アンタゴニストの一例は、B7-DC Fc融合タンパク質であるAMP-224である。AMP-224は、米国公開2013/0017199号または<http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?cdrid=700595>(最終アクセス:2015年7月8日)に記載されている。

【0112】

他の態様において、抗PD-1抗体またはそのフラグメントは、BGB-A317と交差競合する。ある態様において、抗PD-1抗体またはそのフラグメントは、BGB-A317と同じエピトープに結合する。ある態様において、抗PD-1抗体は、BGB-A317と同じCDRを有する。ある態様において、抗PD-1抗体は、ヒト化モノクローナル抗体であるBGB-A317である。BGB-A317は、米国公開2015/0079109号に記載される。

【0113】

開示の組成物に有用な抗PD-1抗体はまた、ヒトPD-1に特異的に結合し、ヒトPD-1への結合についてニボルマブと交差競合する単離抗体である(例えば、米国特許8,008,449号および8,779,105号;WO2013/173223号参照)。抗原への結合について抗体が交差競合する能力は、これらの抗体が、抗原の同じエピトープ領域に結合し、その特定のエピトープ領域への他方の交差競合抗体の結合を立体障害することを示す。これらの交差競合抗体は、PD-1の同じエピトープ領域への結合のために、ニボルマブと極めて類似する機能的特性を有することが予測される。交差競合抗体は、Biacore分析、ELISAアッセイまたはフローサイトメトリーのような標準的PD-1結合アッセイにおけるニボルマブとの交差競合の能力に基づき、容易に同定され得る(例えば、WO2013/173223号参照)。

【0114】

ある態様において、ニボルマブとヒトPD-1への結合について交差競合するまたはヒトPD-1の同じエピトープ領域に結合する抗体はmAbである。ヒト対象への投与のために、これらの交差競合抗体は、キメラ抗体またはヒト化もしくはヒト抗体であり得る。このようなキメラ、ヒト化またはヒトmAbは、当分野で周知の方法により製造および単離できる。

【0115】

本発明の組成物に有用な抗PD-1抗体はまた上記抗体の抗原結合部分も含む。抗体の抗原結合機能が、完全長抗体のフラグメントにより実施され得ることは十分に示されている。抗体の“抗原結合部分”なる用語に包含される結合フラグメントの例は、(i)Fabフラグメント、V_L、V_H、C_LおよびC_{H1}ドメインからなる一価フラグメント、(ii)F(ab')₂フラグメント、ヒンジ領域でジスルフィド架橋により接続された2Fabフ

10

20

30

40

50

ラグメントを含む二価フラグメント、(iii) V_H および C_{H1} ドメインからなる F_d フラグメントおよび(iv) 抗体の単一アームの V_L および V_H ドメインからなる F_v フラグメントを含む。

【0116】

開示する組成物における使用に適する抗PD-1抗体は、高特異性および親和性でPD-1に結合し、PD-L1および／またはPD-L2の結合を遮断し、PD-1シグナル伝達経路の免疫抑制性効果を阻害する、抗体である。ここに開示する組成物または方法のいずれにおいても、抗PD-1“抗体”は、PD-1受容体に結合し、リガンド結合を阻害し、免疫系を上方制御する抗体全体のものに類似する機能的特性を示す、抗原結合部分またはフラグメントを含む。ある態様において、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分
10
は、ヒトPD-1への結合についてニボルマブと交差競合する。他の態様において、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分は、キメラ、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体またはその一部である。ある態様において、抗体はヒト化抗体である。他の態様において、抗体はヒト抗体である。IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4アイソタイプの抗体が使用され得る。

【0117】

ある態様において、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分は、ヒトIgG1またはIgG4アイソタイプの重鎖定常領域を含む。ある他の態様において、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分のIgG4重鎖定常領域の配列は、ヒンジ領域におけるセリン残基を、通常IgG1アイソタイプ抗体の対応する位置に見られるプロリン残基に置き換える、
20
S228P変異を含む。ニボルマブに存在するこの変異は、野生型IgG4抗体と関係するFc受容体活性化についての低親和性を保持しながら、内在性IgG4抗体とのFabアーム交換を阻止する(Wang et al., 2014)。さらに他の態様において、抗体は、ヒトカッパまたはラムダ定常領域である軽鎖定常領域を含む。他の態様において、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分は、mAbまたはその抗原結合部分である。抗PD-1抗体の投与を含むここに記載する治療方法の何れかのある態様において、抗PD-1抗体はニボルマブである。他の態様において、抗PD-1抗体はペムブロリズマブである。他の態様において、抗PD-1抗体は米国特許8,008,449号に記載のヒト抗体17D8、2D3、4H1、4A11、7D3および5F4から選択される。さらに他の態様において、抗PD-1抗体は、MED10608(以前はAMP-514)、AMP-224または
30
ピディリズマブ(CT-011)である。

【0118】

ある態様において、開示する組成物の第一抗体は抗PD-L1抗体である。抗PD-1および抗PD-L1が同じシグナル伝達経路を標的とし、臨床治験で多様な癌において類似レベルの有効性を示すことが示されているため、抗PD-L1抗体は、ここに開示する治療方法または組成物のいずれにおいても抗PD-1抗体の代替であり得る。ある態様において、抗PD-L1抗体は、BMS-936559(以前は12A4またはMDX-1105)である(例えば、米国特許7,943,743号、WO2013/173223号参照)。他の態様において、抗PD-L1抗体はMPDL3280A(RG7446およびアテゾリズマブとしても知られる)(例えば、Herbst et al. 2013 J Clin Oncol 31(suppl):
40
3000; 米国特許8,217,149号参照)、MED14736(Khleif, 2013, In: Proceedings from the European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 802)またはMSB0010718C(アベルマブとも称される; US2014/0341917号参照)である。ある態様において、上記PD-L1抗体とヒトPD-L1への結合について交差競合するまたはヒトPD-L1の同じエピトープ領域に結合する抗体はmAbである。ヒト対象への投与のために、これらの交差競合抗体はキメラ抗体であってよくまたはヒト化またはヒト抗体であってよい。このようなキメラ、ヒト化またはヒトmAbは、当分野で周知の方法により製造および単離できる。

【0119】

10

20

30

40

50

抗CTLA-4抗体

本発明で使用する抗CTLA-4抗体は、CTLA-4とヒトB7受容体の相互作用を妨害するようにヒトCTLA-4に結合する。CTLA-4とB7の相互作用が、CTLA-4受容体を有するT細胞の不活性化をもたらすシグナルを伝達するため、相互作用の妨害は、効率的にこのようなT細胞の活性化を誘発、増強または延長し、それにより免疫応答を誘発、増強または延長する。

【0120】

高親和性でCTLA-4に特異的に結合するHuMAbは、米国特許6,984,720号および7,605,238号に開示されている。他の抗CTLA-4 mAbが、例えば、米国特許5,977,318号、6,051,227号、6,682,736号および7,034,121号に開示されている。米国特許6,984,720号および7,605,238号に開示される抗CTLA-4 HuMAbは、1以上の次の特徴を示すことが示されている。(a) Biacore分析により決定される、少なくとも約 10^7 M^{-1} または約 10^9 M^{-1} または約 $10^{10} \text{ M}^{-1} \sim 10^{11} \text{ M}^{-1}$ またはそれより高い平衡結合定数(K_a)に反映される結合親和性でヒトCTLA-4に特異的に結合する、(b)少なくとも約 10^3 、約 10^4 または約 $10^5 \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$ の動態結合定数(k_a)、(c)少なくとも約 10^3 、約 10^4 または約 $10^5 \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$ の動態解離定数(k_d)および(d)CTLA-4のB7-1(CD80)およびB7-2(CD86)への結合を阻害する。本発明に有用な抗CTLA-4抗体はヒトCTLA-4に特異的に結合し、前記特徴の少なくとも一つ、少なくとも二つまたは少なくとも三つを示すmAbを含む。臨床に使用される抗CTLA-4抗体の例は、米国特許6,984,720号に開示のヒトmAb 10D1(現在イピリムマブとして知られ、ヤーボイ(登録商標)として販売)である。

【0121】

臨床に使用される抗CTLA-4抗体の例は、米国特許6,984,720号に開示のヒトmAb 10D1(現在イピリムマブとして知られ、ヤーボイ(登録商標)として販売)である。イピリムマブは、本明細書に開示する方法において使用するための抗CTLA-4抗体である。イピリムマブは、CTLA-4のそのB7リガンドへの結合を遮断し、それによりT細胞活性化を刺激し、進行型メラノーマの患者の全生存(OS)を改善する、完全ヒト、IgG1モノクローナル抗体である。

【0122】

本発明方法に有用な他の抗CTLA-4抗体はトレメリムマブ(CP-675,206としても知られる)である。トレメリムマブは、ヒトIgG2モノクローナル抗CTLA-4抗体である。トレメリムマブは、WO/2012/122444号、米国公開2012/263677号またはWO公開2007/113648A2号に記載されている。

【0123】

本発明の組成物に有用な抗CTLA-4抗体はまたヒトCTLA-4に特異的に結合し、ヒトCTLA-4への結合についてイピリムマブもしくはトレメリムマブと交差競合するまたはイピリムマブもしくはトレメリムマブと同じヒトCTLA-4のエピトープ領域に結合する単離抗体も含む。ある態様において、イピリムマブもしくはトレメリムマブとヒトCTLA-4への結合について交差競合するまたはヒトCTLA-4の同じエピトープ領域に結合する抗体は、ヒトIgG1アイソタイプの重鎖を含む抗体である。ヒト対象への投与のために、これらの交差競合抗体は、キメラ抗体またはヒト化またはヒト抗体である。有用な抗CTLA-4抗体はまた、Fab、 $\text{F(ab}')_2$ 、FdまたはFvフラグメントのような上記抗体の抗原結合部分も含む。

【0124】

抗LAG-3抗体

本発明の抗LAG-3抗体はヒトLAG-3に結合する。LAG-3に結合する抗体は、国際公開WO/2015/042246号および米国公開2014/0093511号および2011/0150892号に開示されている。

【0125】

本発明に有用なLAG-3抗体の例は25F7(米国公開2011/0150892号に記載)である。本発明に有用なLAG-3抗体のさらなる例はBMS-986016である。ある態様において、組成物に有用な抗LAG-3抗体は、25F7またはBMS-986016と交差競合する。他の態様において、組成物に有用な抗LAG-3抗体は、25F7またはBMS-986016と同じエピトープに結合する。他の態様において、抗LAG-3抗体は、25F7またはBMS-986016の6CDRを含む。

【0126】

抗CD137抗体

抗CD137抗体は、CD137発現免疫細胞に特異的に結合し、活性化し、腫瘍細胞に対する、特定の細胞傷害性T細胞応答における免疫応答を刺激する。CD137に結合する抗体は、米国公開2005/0095244号および米国特許7,288,638号、6,887,673号、7,214,493号、6,303,121号、6,569,997号、6,905,685号、6,355,476号、6,362,325号、6,974,863号および6,210,669号に開示されている。

【0127】

ある態様において、抗CD137抗体は、米国特許7,288,638号(20H4.9-IgG4[10C7またはBMS-663513])に記載されるウレルマブ(BMS-663513)である。ある態様において、抗CD137抗体は、米国特許7,288,638号に記載されるBMS-663031(20H4.9-IgG1)である。ある態様において、抗CD137抗体は、米国特許6,887,673号に記載される4E9またはBMS-554271である。ある態様において、抗CD137抗体は、米国特許7,214,493号、6,303,121号、6,569,997号、6,905,685号または6,355,476号に開示される抗体である。ある態様において、抗CD137抗体は、米国特許6,362,325号に記載される、1D8またはBMS-469492、3H3またはBMS-469497または3E1である。ある態様において、抗CD137抗体は、米国特許6,974,863号に開示の抗体である(例えば53A2)。ある態様において、抗CD137抗体は、発行された米国特許6,210,669号に開示の抗体である(例えば1D8、3B8または3E1)。ある態様において、抗体は、PfizerのPF-05082566(PF-2566)である。他の態様において、本発明に有用な抗CD137抗体は、ここに開示する抗CD137抗体と交差競合する。ある態様において、抗CD137抗体は、ここに開示する抗CD137抗体と同じエピトープに結合する。他の態様において、本発明に有用な抗CD137抗体は、ここに開示する抗CD137抗体の6CDRを含む。

【0128】

抗KIR抗体

KIRと特異的に結合する抗体は、NK細胞上のキラー細胞免疫グロブリン様受容体(KIR)とそのリガンドの相互作用を遮断する。これらの受容体の遮断はNK細胞の活性化、そして、NK細胞による腫瘍細胞の破壊の可能性を促進する。抗KIR抗体の例は、国際公開WO/2014/055648号、WO2005/003168号、WO2005/009465号、WO2006/072625号、WO2006/072626号、WO2007/042573号、WO2008/084106号、WO2010/065939号、WO2012/071411号およびWO/2012/160448号に開示されている。

【0129】

本発明に有用な一つの抗KIR抗体は、国際公開WO2008/084106号に最初に記載されたりリルマブ(BMS-986015、IPH2102または1-7F9のS241Pバリエーションとも称される)である。本発明に有用なさらなる抗KIR抗体は、国際公開WO2006/003179号に記載された1-7F9(IPH2101とも称される)である。ある態様において、本発明組成物のための抗KIR抗体は、リリルマブまたは1-7F9とKIRへの結合について交差競合する。他の態様において、抗KIR抗

体は、リリルマブまたは I-7F9 と同じエピトープに結合する。他の態様において、抗 KIR 抗体は、リリルマブまたは I-7F9 の 6 CDR を含む。

【0130】

抗 GITR 抗体

用量比固定で抗 PD-1 抗体と組み合わせるための抗 GITR 抗体は、ヒト GITR 標的に特異的に結合し、グルココルチコイド誘発腫瘍壊死因子受容体 (GITR) を活性化するあらゆる抗 GITR 抗体である。GITR は、制御 T 細胞、エフェクター T 細胞、B 細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞および活性化樹状細胞を含む、複数タイプの免疫細胞の表面に発現される、TNF 受容体スーパーファミリーのメンバーである (“抗 GITR アゴニスト抗体”)。特に、GITR 活性化は、エフェクター T 細胞の増殖および機能を増強し、同時に活性化 T 制御細胞により誘発される抑制を阻止する。さらに、GITR 刺激は、NK 細胞、抗原提示細胞および B 細胞のような他の免疫細胞の活性増加により、抗腫瘍免疫を促進する。抗 GITR 抗体の例は、国際公開 WO/2015/031667 号、WO2015/184,099 号、WO2015/026,684 号、WO11/028683 および WO/2006/105021 号、米国特許 7,812,135 および 8,388,967 および米国公開 2009/0136494 号、2014/0220002 号、2013/0183321 号および 2014/0348841 号に開示されている。

【0131】

ある態様において、本発明に有用な抗 GITR 抗体は、TRX518 (例えば、Schaer et al. Curr Opin Immunol. (2012) Apr; 24(2): 217-224 および WO/2006/105021 号に記載) である。他の態様において、本発明に有用な抗 GITR 抗体は、MK4166 または MK1248 および WO11/028683 号および米国 8,709,424 号に記載され、かつ、例えば、配列番号 104 を含む V_H 鎖および配列番号 105 を含む V_L 鎖を含む、抗体であり、ここで、配列番号は WO11/028683 号または米国 8,709,424 号のものである。ある態様において、抗 GITR 抗体は、WO2015/031667 号に開示の抗 GITR 抗体、例えば、それぞれ WO2015/031667 号の配列番号 31、71 および 63 を含む V_H CDR1~3 および WO2015/031667 号の配列番号 5、14 および 30 を含む V_L CDR1~3 を含む、抗体である。ある態様において、抗 GITR 抗体は、WO2015/184099 号に開示の抗 GITR 抗体、例えば、抗体 Hum231#1 または Hum231#2 またはその CDR (例えば、pab1967、pab1975 または pab1979) である。ある態様において、抗 GITR 抗体は、JP2008278814 号、WO09/009116 号、WO2013/039954 号、US20140072566 号、US20140072565 号、US20140065152 号または WO2015/026684 号に開示の抗 GITR 抗体または INBRX-110 (INHIBRx)、LKZ-145 (Novartis) または MEDI-1873 (MedImmune) である。ある態様において、抗 GITR 抗体は、PCT/US2015/033991 号に記載の抗 GITR 抗体である (例えば、28F3、18E10 または 19D3 の可変領域を含む抗体)。例えば、抗 GITR 抗体は、次の V_H および V_L 鎖またはその CDR を含む抗体であり得る。

【0132】

V_H: QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFS SYGMHWVRQAPGKGL EWVAVI WYEGSNKY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGGSMVRGDYYYGMDVWGQGT TTVTVS (配列番号 1) および
V_L: AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQG ISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPYTFGQG TKLEIK (配列番号 2); または

【0133】

V_H: QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFS SYGFHWV

RQAPGKGLEWVAVIWIYAGSNKFYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGQLDY YYYVMDVWGQGT
TVTVSS (配列番号3)および

V_L:DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQG ISSWLAWYQ
QKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS
LQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQG TKLEIK (配列番号4); また
は

【0134】

V_H:VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS SYGMHWVR
QAPGKGLEWVAVIWIYAGSNKYADSVKGRFTISRDN SKNT
L YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGRIAVAFYYSMDVWGQGT
TVTVSS (配列番号5)および

V_L:DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQG ISSWLAWYQ
QKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS
LQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQG TKLEIK (配列番号6)。

【0135】

ある態様において、上記V_HおよびV_L軽鎖の対またはそのCDR抗体を含む抗体は、
野生型または、例えば、エフェクターレスであるように変異された何れかの、IgG1ア
イソタイプの重鎖定常領域を含む。ある態様において、抗GITR抗体は、次の重鎖およ
び軽鎖アミノ酸配列を含む。

【0136】

重鎖:QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS SYGMHWV
RQAPGKGLEWVAVIWIYEGSNKYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGDY YYGMDVWGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECP PCPAP
VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQ
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLT VVH QDWL
NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHEALHN
HYTQKSLSLSPG (配列番号7)および

軽鎖:AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQG ISSALAWYQ
QKPGKAPKLLIYDASSLES GVPSPRFSGSGSGTDFTLTIS
LQPEDFATYYCQQFN SYPYTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFI
FPSPDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT
HQGLSSSPVTKSFNRGEC (配列番号8)または

【0137】

重鎖:QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS SYGMHWV
RQAPGKGLEWVAVIWIYEGSNKYADSVKGRFTISRDN SKN
TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGDY YYGMDVWGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV E PKSCDKTHTCP PCP
APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLT VLVH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN

10

20

30

40

50

YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS C SVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号9)および
軽鎖: AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQ
QKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFS GSGSGTDFTLTISS
LQPEDFATYYCQQFNSTPYTFGGQGTKLEIKRTVAAPS VFI
FPSPDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT
HQGLSSPVT KSFNRGEC (配列番号8)。

【0138】

ある態様において、本発明組成物の抗GITR抗体は、ここに記載する抗GITR抗体、例えば、TRX518、MK4166またはここに記載するV_HドメインおよびV_Lドメインアミノ酸配列を含む抗体と交差競合する。ある態様において、本発明組成物の抗GITR抗体は、ここに記載する抗GITR抗体、例えば、TRX518、MK4166またはここに記載するV_HドメインおよびV_Lドメインアミノ酸配列を含む抗体と同じエピトープに結合する。ある態様において、抗GITR抗体は、TRX518、MK4166またはここに記載するV_HドメインおよびV_Lドメインアミノ酸配列を含む抗体の6CDRを含む。医薬組成物の例は、抗PD-1抗体、例えば、ニボルマブ、MK-3475(ペムブロリズマブ)またはアテゾリズマブおよび抗GITRアゴニスト抗体、例えば、TRX518、MK4166またはここに記載するV_HドメインおよびV_Lドメインアミノ酸配列を含む抗体を含み、ここで、抗PD-1抗体の量(例えば、濃度(例えば、mg/ml)または重量(例えば、mg))対抗GITR抗体の量(例えば、それぞれ濃度(例えば、mg/ml)または重量(例えば、mg))の比は、約1:1~20、約1:1~10、約1:1~5、約1:2~5、約1:2~3、約1:3~5、約1~20:1、約1~10:1、約1~5:1、約2~5:1、約2~3:1または約3~5:1である。例えば、(i)抗PD-1または抗PD-L1抗体対(2)抗GITR抗体の比は、1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1または10:1であり得る。“:”は、“対”をいい、例えば、“1:1~20”は、1対1~20から選択される数の比である。この組み合わせを、毎週、二週毎、三週毎または毎月投与し得る。

【0139】

ある態様において、抗PD-1または抗PD-L1抗体例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブまたはアテゾリズマブを抗GITR抗体と共に製剤し、ここで、抗GITR抗体は、0.1mg~1000mgの用量、例えば、均一用量、例えば、0.1mg~100mg、0.5mg~100mg、1mg~100mg、5mg~100mg、10mg~100mg、50mg~100mg、0.1mg~300mg、0.5mg~300mg、1mg~300mg、5mg~300mg、10mg~300mg、50mg~300mg、100mg~300mgまたは200mg~300mgである。抗PD-1または抗PD-L1抗体と共に製剤し得る抗GITR抗体の量の例は、約0.1mg、約0.3mg、約0.5mg、約1mg、約3mg、約10mg、約30mg、約100mg、約200mg、約240mg、約250mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mgまたは約1000mgを含む。ある態様において、抗PD-1または抗PD-L1抗体は抗GITR抗体と共に製剤され、ここで、抗PD-1またはPD-L1抗体の量は、100mg~300mgの用量(例えば、均一用量)、例えば、200mg~300mg、220mg~260mg、230mg~250mgまたは240mg、例えば約60mg、約80mg、約100mg、約120mg、約140mg、約160mg、約180mg、約200mg、約220mg、約240mg、約260mg、約280または約300mgである。

【0140】

例示的態様において、抗PD-1または抗PD-L1抗体、例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブまたはアテゾリズマブを抗GITR抗体、例えば、(i)それぞれ配列番号1および2、それぞれ配列番号3および4またはそれぞれ配列番号5および6のアミノ酸配列を含むV_HおよびV_Lドメインまたは可変領域のこれらの対の何れかのV_H CDR1

、CDR2、CDR3およびV_L CDR1、CDR2およびCDR3または(ii)それぞれ配列番号7および8またはそれぞれ配列番号7および9のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖を含む抗体と、次の80mg～300mgの抗PD-1もしくは抗PD-L1抗体対1mg～1000mgの抗GITR抗体、80mg～300mgの抗PD-1もしくは抗PD-L1抗体対1mg～100mgの抗GITR抗体、80mg～300mgの抗PD-1もしくは抗PD-L1抗体対10mg～100mgの抗GITR抗体、80mg～300mgの抗PD-1もしくは抗PD-L1抗体対100mg～300mgの抗GITR抗体または80mg～300mgの抗PD-1もしくは抗PD-L1抗体対100mg～300mgの抗GITR抗体の固定用量比で共製剤する。例示的態様において、ニボルマブは抗GITR抗体と共製剤され、ここで、ニボルマブの量は約80mgまたは約240mgである。固定用量組み合わせを、例えば、ほぼ1週毎、ほぼ2週毎、ほぼ3週毎またはほぼ4週毎の約30分、約30分～60分、約60分または約60分～90分にわたる静脈内点滴として投与し得る。

【0141】

ある態様において、約3mg/kgの抗PD-1抗体、例えば、ニボルマブを、例えば、約0.1mg/kg～10mg/kg、約0.1mg/kg～5mg/kg、約0.5mg/kg～10mg/kg、約0.5mg/kg～5mg/kg、約0.5mg/kg～2mg/kg、約1mg/kg～2mg/kgまたは約2mg/kg～5mg/kgの抗GITR抗体、例えば、TRX518、MK4166またはここに記載する重鎖および軽鎖または可変領域またはCDRを含む抗体と一緒に、固定用量組み合わせとして、例えば、ほぼ1週毎、ほぼ2週毎、ほぼ3週毎またはほぼ4週毎の約30分、約30分～60分、約60分または約60分～90分にわたる、例えば、静脈内点滴として投与し得る。ある態様において、約2mg/kgの抗PD-1抗体、例えば、ニボルマブまたはMK-3475を、約0.1mg/kg～10mg/kg、約0.1mg/kg～5mg/kg、約0.5mg/kg～10mg/kg、約0.5mg/kg～5mg/kg、約0.5mg/kg～2mg/kg、約1mg/kg～2mg/kgまたは約2mg/kg～5mg/kg抗GITR抗体、例えば、MK4166またはここに記載する重鎖および軽鎖または可変領域またはCDRを含む抗体と一緒に、例えば、固定用量組み合わせとして、例えば、ほぼ1週毎、ほぼ2週毎、ほぼ3週毎またはほぼ4週毎の約30分、約30分～60分または約60分にわたる、例えば、静脈内点滴として投与する。mg/kgでの抗体の量を、固定投与量比製剤に必要な抗体の重量(mg)または濃度(mg/ml)を決定するために計算できる。ある態様において、抗PD-1抗体および抗GITR抗体は、例えば、バイアルまたはデュアルチャンバーシリンジ中の、凍結乾燥組成物として提供される。凍結乾燥組成物は、例えば、約50mgの抗PD-1または抗PD-L1抗体、例えば、ニボルマブ、MK3475またはアテゾリズマブおよび約5mg～250mg、約10mg～250mg、約30mg～100mg、約30～70mgまたは約50mgの抗GITR抗体、例えば、TRX-518、MK4166またはここに記載する重鎖および軽鎖または可変領域またはCDRを含む抗体。

【0142】

さらなる抗体

ある態様において、第一抗体と組み合わせる第二抗体は、国際公開WO/2009/073533号に開示のような抗TGFβ抗体である。ある態様において、第二抗体は、国際公開WO/2009/073533号に開示のような抗IL-10抗体である。ある他の態様において、第二抗体は、国際公開WO/2009/073533号に開示の抗B7-H4抗体である。ある態様において、第二抗体は、国際公開WO/2009/073533号に開示の抗Fasリガンド抗体である。ある態様において、第二抗体は、米国公開2014/0322208号に開示のような抗CXCR4抗体である(例えば、ウロクブルマブ(BMS-936564))。ある態様において、第二抗体は、米国特許8,399,623号に開示のような抗メソセリン抗体である。ある態様において、第二抗体は、抗HER2抗体、例えば、ハーセプチン(米国特許5,821,337号)、トラスツズマブまたはトラスツズマブ エムタンシン(カドサイラ、例えば、WO/2001/000244号)である。ある態様において、第一抗体と組み合わせる第二抗体は、抗CD27抗体である。ある態様において、抗CD-27抗体は、例えば、米国特許9,169,325に開示

10

20

30

40

50

のような、ヒトCD27のアゴニストであるヒトIgG1抗体である、バルリルマブ(“CDX-1127”および“1F5”としても知られる)である。ある態様において、第一抗体と組み合わせる第二抗体は抗CD73抗体。ある態様において、抗CD73抗体はCD73.4.IgG2C219S.IgG1.1fである。

【0143】

製剤、医薬組成物および投与量

本発明の製剤において、第一抗体および第二抗体を本発明の単一組成物、例えば、第一抗体および第二抗体および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に製剤される。ある態様において、第一抗体は抗PD-1抗体である。他の態様において、第一抗体は抗PD-L1抗体である。抗PD-L1抗体を、ここに記載する組成物または方法のいずれにおいても、抗PD-1抗体の代わりに使用できる。

10

【0144】

ここで使用する、“薬学的に許容される担体”は、生理学的に適合性である任意かつ全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張化および吸収遅延剤などを含む。ある態様において、抗体を含む組成物のための担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経腸、脊髄または表皮投与(例えば、注射または注入による)に適する。本発明の医薬組成物は、1以上の薬学的に許容される塩、抗酸化剤、水性および非水性担体および／または防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤のようなアジュバントを含み得る。

【0145】

ある態様において、第一抗体および第二抗体を含む組成物を、単回用バイアルに提供する。他の態様において、第一抗体および第二抗体を含む組成物を、多回使用バイアルに提供する。

20

【0146】

他の態様において、第一抗体(例えば、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体)を、任意の既知第二抗体と製剤する。ある態様において、第二抗体は抗CTLA4抗体である。ある態様において、抗CTLA4抗体はトレメリムマブまたはイピリムマブである。ある態様において、第二抗体は抗CD137抗体である。ある態様において、抗CD137抗体はウレルマブである。ある態様において、第二抗体は抗LAG3抗体である。ある態様において、抗LAG3抗体は25F7である。ある態様において、第二抗体は抗GITR抗体である。ある態様において、抗GITR抗体は、MK4166、TRX518、PC

30

【0147】

ある態様において、第一抗体および第二抗体は、組成物に用量比固定(すなわち固定比)で存在する。他の態様において、この用量比固定は、少なくとも約1:200~少なくとも約200:1、少なくとも約1:150~少なくとも約150:1、少なくとも約1:100~少なくとも約100:1、少なくとも約1:75~少なくとも約75:1、少なくとも約1:50~少なくとも約50:1、少なくとも約1:25~少なくとも約25:1、少なくとも約1:10~少なくとも約10:1、少なくとも約1:5~少なくとも約5:1、少なくとも約1:4~少なくとも約4:1、少なくとも約1:3~少なくとも約3:1または少なくとも約1:2~少なくとも約2:1抗PD-1抗体(または抗PD-L1抗体)mg対第二抗体mgである。ある態様において、用量比固定は、少なくとも約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8、約1:9、約1:10、約1:15、約1:20、約1:30、約1:40、約1:50、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:120、約1:1

40

50

40、約1：160、約1：180または約1：200抗PD-1抗体(または抗PD-L1抗体)対第二抗体である。ある態様において、用量比固定は、少なくとも約2：1、約3：1、約4：1、約5：1、約6：1、約7：1、約8：1、約9：1、約10：1、約15：1、約20：1、約30：1、約40：1、約50：1、約60：1、約70：1、約80：1、約90：1、約100：1、約120：1、約140：1、約160：1、約180：1または約200：1第一抗体mg対第二抗体mgである。

【0148】

他の態様において、組成物は、第一抗体および第二抗体を一定比(例えば、200：1～1：200、100：1～1：100、20～1：1～1：20またはここに開示する何れかの比)で含み、ここで、組成物は、次のものからなる群から選択される1以上の特徴を有する。(i) 2℃～8℃で6ヶ月間保存後、組成物における凝集が、対照組成物(すなわち、第一抗体または第二抗体何れかを含む組成物)における凝集と同等である、(ii) 2℃～8℃で6ヶ月間保存後、組成物における断片化が対照組成物(すなわち、第一抗体または第二抗体何れかを含む組成物)における凝集と同等である、(iii) 2℃～8℃で6ヶ月間保存後、組成物における第一抗体または第二抗体の脱アミド(deamidation)が対照組成物(すなわち、第一抗体または第二抗体何れかを含む組成物)における抗体の脱アミドと同等である、(iv) 2℃～8℃で6ヶ月間保存後、組成物における粒子状物質のレベルが対照組成物(すなわち、第一抗体または第二抗体何れかを含む組成物)における微粒子状物質のレベルと同等であるおよび(v)これらの何れかの組み合わせが見られる。

【0149】

さらに他の態様において、組成物は、第一抗体および第二抗体を一定の比(例えば、200：1～1：200、100：1～1：100、20～1：1～1：20またはここに開示する何れかの比)で含み、ここで、組成物は、次のものからなる群から選択される1以上の特徴を有する。(i) 25℃で6ヶ月間保存後、組成物における凝集が対照組成物(すなわち、第一抗体または第二抗体何れかを含む組成物)における凝集と同等である、(ii) 25℃で6ヶ月間保存後、組成物における断片化が対照組成物(すなわち、第一抗体または第二抗体何れかを含む組成物)における断片化と同等である、(iii) 25℃で6ヶ月間保存後、組成物における第一抗体または第二抗体の脱アミドが対照組成物(すなわち、第一抗体または第二抗体何れかを含む組成物)における抗体の脱アミドと同等である、(iv) 25℃で6ヶ月間保存後、組成物における粒子状物質のレベルが対照組成物(すなわち、第一抗体または第二抗体何れかを含む組成物)における微粒子状物質のレベルと同等であるおよび(v)これらの何れかの組み合わせが見られる。

【0150】

ある態様において、組成物の凝集を、サイズ排除高速液体クロマトグラフィー(SE-HPLC)により検出できる、組成物中の高分子量(HMW)種のレベルにより測定する。ある態様において、組成物の断片化を、SE-HPLCにより検出される、組成物中の低分子量(LMW)種のレベルにより測定する。ある態様において、組成物の脱アミドを、カチオン交換クロマトグラフィー(CEX)または画像化毛管等電点電気泳動(iCIEF)により検出する、組成物中の酸性電荷バリエーションのレベルにより測定する。

【0151】

ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は、少なくとも約60mg、約80mg、約100mg、約120mg、約140、約160mg、約180mg、約200mg、約220mg、約240mg、約260mg、約280mgまたは約300mgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は、少なくとも約310mg、約320mg、約330mg、約340mg、約350mg、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、約400mg、約410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mgまたは約500mgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は約60mg～約300mg、約60mg～約100mg、約100mg～約200mgまたは約200mg～約300mgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は約300mg～約500mg、約300mg～約450mg、約300mg～約400mg

、約300mg～約350mg、約350mg～約500mg、約400mg～約500mgまたは約450mg～約500mgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は少なくとも約80mg、約160mgまたは約240mgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は少なくとも約240mgまたは少なくとも約80mgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は少なくとも約360mgまたは少なくとも約480mgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は少なくとも約0.5mg/kg、少なくとも約1mg/kg、少なくとも約2mg/kg、少なくとも約3mg/kgまたは少なくとも約5mg/kgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は約0.5mg/kg～約5mg/kg、約0.5mg/kg～約5mg/kg、約0.5mg/kg～約3mg/kgまたは約0.5mg/kg～約2mg/kgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は少なくとも約1mg/kgである。ある態様において、抗PD-1抗体はニボルマブまたはペムブロリズマブである。

10

【0152】

ある態様において、抗PD-1抗体はペムブロリズマブであり、組成物中の抗PD-1抗体の量は少なくとも約50mg、少なくとも約75mg、少なくとも約100mg、少なくとも約150mg、少なくとも約200mg、少なくとも約250mgまたは少なくとも約300mgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は少なくとも約100mgまたは少なくとも約200mgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は少なくとも約300mg、少なくとも約350mg、少なくとも約400mg、少なくとも約450mgまたは少なくとも約500mgである。ある態様において、抗PD-1抗体はペム
ブロリズマブであり、疾患または状態の処置に使用する抗PD-1抗体の量は体重ベースの
用量、例えば、少なくとも約0.5mg/kg、少なくとも約1mg/kg、少なくとも約2mg/kg、
少なくとも約3mg/kg、少なくとも約5mg/kg、少なくとも約10mg/kg、少なくとも
約15mg/kgまたは少なくとも約20mg/kgであり得る。ある態様において、疾患または
状態の処置に使用できる抗PD-1抗体の量は、体重ベースの用量、例えば、少なくと
も約1mg/kg、少なくとも約2mg/kgまたは少なくとも約10mg/kgである。ある態様
において、第二抗体は抗CTLA4抗体であり、固定用量は、約1：1、約3：1または約
1：3抗PD-1抗体mg対抗CTLA4抗体mgである。ある態様において、組成物中の抗
CTLA4抗体の量は、少なくとも約60mg、約80mg、約100mg、約120mg、約1
40、約160mg、約180mg、約200mg、約220mg、約240mg、約260mg、約
280mgまたは約300mgである。ある態様において、組成物中の抗CTLA4抗体の量
は約60mg～約300mg、約60mg～約100mg、約100mg～約200mgまたは約20
0mg～約300mgである。ある態様において、組成物中の抗CTLA4抗体の量は少なく
とも約80mg、約160mgまたは約240mgである。ある態様において、組成物中の抗C
TLA4抗体の量は少なくとも約240mgである。ある態様において、組成物中の抗C
TLA4抗体の量は少なくとも約1mg/kg、少なくとも約2mg/kg、少なくとも約3mg/kg
または少なくとも約5mg/kgである。ある態様において、組成物中の抗CTLA4抗体の
量は体重ベースの用量として使用し、例えば、約1mg/kg～約10mg/kg、約1mg/kg～
約5mg/kgまたは約2mg/kg～約5mg/kgである。ある態様において、組成物中の抗C
TLA4抗体の量は少なくとも約3mg/kgである。ある態様において、(i)X量は約240
mgおよびY量は約80mg、(ii)X量は約80mgおよびY量は約80mg、(iii)X量は約1
60mgおよびY量は約160mg、(iv)X量は約240mgおよびY量は約240mgまたは(
v)X量は約80mgおよびY量は約240mgである。

20

30

40

【0153】

ある態様において、第二抗体は抗KIR抗体であり、固定用量は約30：1、約10：1、約3：1、約1：1、約1：2または約3：10抗PD-1抗体mg対抗KIR抗体mgである。

【0154】

ある態様において、第二抗体は抗LAG3抗体であり、固定用量は約80：3、約80：1、約12：1、約3：1または約1：1抗PD-1抗体mg対抗LAG3抗体mgである

50

。ある態様において、組成物中の抗LAG3抗体の量は少なくとも約60mg、約80mg、約100mg、約120mg、約140、約160mg、約180mg、約200mg、約220mg、約240mg、約260mg、約280mg、約300mgまたは約350mgである。ある態様において、組成物中の抗LAG3抗体の量は約60mg～約350mg、約60mg～約300mg、約100mg～約300mgまたは約150mg～約250mgである。ある態様において、抗LAG3抗体の量は少なくとも約240mgである。

【0155】

ある態様において、第二抗体は抗CD137抗体であり、固定用量は約1：1、約1：2、約1：3、約1：4、約1：5、約1：10、約10：1、約5：1、約4：1または約2：1抗PD-1抗体mg対抗CD137抗体mgである。ある態様において、組成物中の抗CD137抗体の量は少なくとも約1mg、少なくとも約2mg、少なくとも約3mg、少なくとも約4mg、少なくとも約5mg、少なくとも約6mg、少なくとも約7mg、少なくとも約8mg、少なくとも約9mg、少なくとも約10mg、少なくとも約12mg、少なくとも約15mgまたは少なくとも約20mgである。ある態様において、組成物中の抗CD137抗体の量は約1mg～約20mg、約1mg～約15mg、約5mg～約12mgまたは約5mg～約10mgである。ある態様において、組成物中の抗CD137抗体の量は少なくとも約8mgである。

10

【0156】

ある態様において、第二抗体は抗CD73抗体であり、固定用量は約1：1、約1：2、約1：3、約1：4、約1：5、約1：10、約10：1、約5：1、約4：1または約2：1抗PD-1抗体mg対抗CD73抗体mgである。ある態様において、組成物中の抗CD73抗体の量は約100mg～約2000mgまたは約150mg～約1600mgである。ある態様において、組成物中の抗CD73抗体の量は少なくとも約100mg、150mg、200mg、300mg、500mg、600mg、800mg、1000mg、1200mgまたは1600mgである。

20

【0157】

ある態様において、抗CD73抗体CD73.4.IgG2C219S.IgG1.1fおよびニボルマブを、次の組み合わせ用量の一つの固定用量として投与する。50mgの抗CD73抗体および240mgのニボルマブを2週毎、50mgの抗CD73抗体および360mgのニボルマブを3週毎、150mgの抗CD73抗体および240mgのニボルマブを2週毎、150mgの抗CD73抗体および360mgのニボルマブを3週毎、300mgの抗CD73抗体および240mgのニボルマブを2週毎、300mgの抗CD73抗体および360mgのニボルマブを3週毎、600mgの抗CD73抗体および240mgのニボルマブを2週毎、600mgの抗CD73抗体および360mgのニボルマブを3週毎、1200mgの抗CD73抗体および240mgのニボルマブを2週毎、1200mgの抗CD73抗体および360mgのニボルマブを3週毎、1600mgの抗CD73抗体および240mgのニボルマブを2週毎、1600mgの抗CD73抗体および360mgのニボルマブを3週毎、2000mgの抗CD73抗体および240mgのニボルマブを2週毎ならびに2000mgの抗CD73抗体および360mgのニボルマブを3週毎。

30

【0158】

ある態様において、PD-1抗体および第二抗体を、2抗体の現在の製剤を使用して組み合わせる(例えば、クエン酸ベース緩衝液中の2mlの抗PD-1抗体を、Trisベース緩衝液中の2mlの抗CTLA4抗体と、緩衝液交換せずに組み合わせる)。

40

【0159】

ある態様において、組成物は、充填剤、安定化剤、キレート剤、界面活性剤、緩衝剤およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される、1以上のさらなる成分を含む。ある態様において、緩衝剤は、クエン酸緩衝液、Tris緩衝液、Tris-Cl緩衝液、ヒスチジン緩衝液、TAE緩衝液、HEPES緩衝液、TBE緩衝液、リン酸ナトリウム緩衝液、MES緩衝液、硫酸アンモニウム緩衝液、リン酸カリウム緩衝液、チオシアン酸カリウム緩衝液、コハク酸緩衝液、酒石酸緩衝液、DIPSO緩衝液、HEPPS

50

O緩衝液、POPSO緩衝液、PIPES緩衝液、PBS緩衝液、MOPS緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、カコジル酸緩衝液、グリシン緩衝液、硫酸緩衝液、イミダゾール緩衝液、塩化グアニジニウム緩衝液、リン酸－クエン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、マロン酸緩衝液、3－ピコリン緩衝液、2－ピコリン緩衝液、4－ピコリン緩衝液、3,5－ルチジン緩衝液、3,4－ルチジン緩衝液、2,4－ルチジン緩衝液、Ac es、マロン酸ジエチル緩衝液、N－メチルイミダゾール緩衝液、1,2－ジメチルイミダゾール緩衝液、TAPS緩衝液、ビス－Tris緩衝液、L－アルギニン緩衝液、乳酸緩衝液、グリコール酸緩衝液を含む。

【0160】

ある態様において、PD－1抗体および第二抗体を、2つの個々の抗体製剤の一つの緩衝液条件に基づく緩衝液で製剤する。ある態様において、使用する緩衝液条件は抗PD－1抗体のものである。ある態様において、抗PD－1抗体はニボルマブであり、2抗体をニボルマブのクエン酸ベース緩衝液系で製剤する。ある態様において、緩衝液はクエン酸緩衝液である。

10

【0161】

ある態様において、PD－1抗体および第二抗体を、2抗体のそれら自体のいずれの緩衝液条件とも異なる緩衝液条件で製剤する。ある態様において、緩衝液はクエン酸ベース緩衝液である。ある態様において、緩衝液中のクエン酸の濃度は少なくとも約5mM、約10mM、約15mM、約20mM、約25mM、約30mM、約35mM、約40mMまたは約50mMである。ある態様において、クエン酸の濃度は約5mM～約50mM、ある態様において、約5mM～約40mM、約5mM～約30mM、約5mM～約20mM、約5mM～約15mM、約10mM～約30mMまたは約15mM～約25mMである。ある態様において、クエン酸の濃度は約10mMである。ある態様において、クエン酸の濃度は約20mMである。

20

【0162】

ある態様において、使用する緩衝液はTrisベース緩衝液である。ある態様において、Tris緩衝液はTris－Cl緩衝液である。ある態様において、緩衝液中のTris－Clの濃度は少なくとも約5mM、約10mM、約15mM、約20mM、約25mM、約30mM、約35mM、約40mMまたは約50mMである。ある態様において、Tris－Clの濃度は約5mM～約50mM、約10mM～約50mM、約10mM～約40mM、約10mM～約30mMまたは約15mM～約25mMである。ある態様において、Tris－Clの濃度は約20mMである。

30

【0163】

ある態様において、使用する緩衝液はヒスチジンベース緩衝液である。ある態様において、ヒスチジンの濃度は少なくとも約5mM、約10mM、約15mM、約20mM、約25mM、約30mM、約35mM、約40mMまたは約50mMである。ある態様において、ヒスチジンの濃度は約5mM～約50mM、約5mM～約40mM、約5mM～約30mM、約5mM～約25mMまたは約10mM～約15mMである。ある態様において、ヒスチジンの濃度は約20mMである。

【0164】

ある態様において、使用する緩衝液はTris－クエン酸緩衝液である。ある態様において、Tris－Clの濃度は少なくとも約5mM、約10mM、約15mM、約20mM、約25mM、約30mM、約35mM、約40mMまたは約50mMであり、クエン酸の濃度は少なくとも約2mM、約5mM、約10mM、約15mM、約20mM、約25mM、約30mM、約35mM、約40mMまたは約50mMである。ある態様において、Tris－Clの濃度は約5mM～約20mM、約5mM～約15mMまたは約10mM～約15mMであり、クエン酸の濃度は約1mM～約15mM、約1mM～約10mMまたは約5mM～約10mMである。ある態様において、Tris－Clの濃度は約13.3mMであり、クエン酸の濃度は約6.7mMである。

40

【0165】

ある態様において、組成物のpHは少なくとも約5、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6.0、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7.0、約7.1

50

、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5、約7.6、約7.7、約7.8、約7.9または約8.0である。ある態様において、組成物のpHは約5.0～約8.0、約5.5～約6.5、約6.0～約7.0または約6.5～約7.5である。ある態様において、pHは約6.0であり、他の態様において、pHは約7.0である。他の態様において、pHは約6.2である。他の態様において、pHは約6.5である。他の態様において、pHは約6.6である。他の態様において、pHは約5.5である。

【0166】

ある態様において、本発明の組成物は、さらに充填剤を含む。充填剤は、NaCl、マンニトール、グリシン、アラニンおよびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択できる。他の態様において、本発明の組成物は安定化剤を含む。安定化剤は、スクロース、トレハロース、ラフィノース、アルギニンまたはこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択できる。他の態様において、本発明の組成物は界面活性剤を含む。界面活性剤は、ポリソルベート80(PS80)、ポリソルベート20(PS20)およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択できる。ある態様において、組成物はさらにキレート剤を含む。キレート剤は、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)、エチレンジアミン四酢酸、ニトリロ三酢酸およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択できる。

【0167】

ある態様において、組成物はNaCl、マンニトール、ペンテト酸(DTPA)、スクロース、PS80およびこれらの何れかの組み合わせを含む。他の態様において、組成物は、NaClを少なくとも約5mM、少なくとも約10mM、少なくとも約15mM、少なくとも約20mM、少なくとも約25mM、少なくとも約30mM、少なくとも約35mM、少なくとも約40mM、少なくとも約45mM、少なくとも約50mM、少なくとも約60mM、少なくとも約70mM、少なくとも約75mM、少なくとも約80mM、少なくとも約90mM、少なくとも約100mM、少なくとも約110mM、少なくとも約120mM、少なくとも約130mM、少なくとも約140mM、少なくとも約150mM、少なくとも約175mM、少なくとも約200mM、少なくとも約225mM、少なくとも約250mM、少なくとも約275mM、少なくとも約300mM、少なくとも約350mM、少なくとも約400mM、少なくとも約450mMまたは少なくとも約450mMの濃度で含む。他の態様において、組成物は、約10mM～約200mM NaCl、約25mM～約150mM NaCl、約40mM～約125mM NaCl、約25mM～約75mM NaCl、約50mM～約100mM NaClまたは約75mM～125mM NaClを含む。ある態様において、組成物は約100mM NaClを含む。ある態様において、組成物は約50mM NaClを含む。他の態様において、組成物は約83.3mM NaClを含む。さらに他の態様において、組成物は約96.15mM NaClを含む。特定の態様において、組成物は約78.57mM NaClを含む。

【0168】

ある態様において、組成物は、マンニトール(%w/v)USPを少なくとも約0.25%、少なくとも約0.5%、少なくとも約0.75%、少なくとも約1%、少なくとも約1.5%、少なくとも約2%、少なくとも約2.5%、少なくとも約3%、少なくとも約3.5%、少なくとも約4%、少なくとも約4.5%、少なくとも約5%、少なくとも約7.5%または少なくとも約10%の濃度で含む。他の態様において、組成物は、約0.5%～約5%マンニトール、約0.5%～約4%マンニトール、約0.5%～約1.5%マンニトール、約1%～約2%マンニトールまたは約2.5%～約3.5%マンニトールを含む。さらに他の態様において、組成物は、約1%マンニトールを含む。さらに他の態様において、組成物は、約3.0%マンニトールを含む。ある態様において、組成物は、約1.67%マンニトールを含む。ある態様において、組成物は、約1.15%マンニトールを含む。特定の態様において、組成物は、約1.86%マンニトールを含む。

【0169】

他の態様において、組成物は、ペンテト酸(DTPA)、USPを、少なくとも約5μM、少なくとも約10μM、少なくとも約15μM、少なくとも約20μM、少なくとも約25μM、少なくとも約30μM、少なくとも約40μM、少なくとも約50μM、少なくとも

約 60 μM 、少なくとも約 70 μM 、少なくとも約 75 μM 、少なくとも約 80 μM 、少なくとも約 90 μM 、少なくとも約 100 μM 、少なくとも約 110 μM 、少なくとも約 120 μM 、少なくとも約 130 μM 、少なくとも約 140 μM 、少なくとも約 150 μM 、少なくとも約 175 μM または少なくとも約 200 μM の濃度で含む。ある態様において、組成物は、約 10 μM ～約 200 μM DTPA、約 10 μM ～約 150 μM DTPA、約 10 μM ～約 100 μM DTPA、約 10 μM ～約 30 μM DTPA、約 50 μM ～約 100 μM DTPA または約 75 μM ～約 125 μM DTPA を含む。他の態様において、組成物は、DTPA を約 100 μM で含む。ある態様において、組成物は、DTPA を約 20 μM で含む。さらに他の態様において、組成物は、DTPA を約 73.3 μM で含む。特定の態様において、組成物は、DTPA を約 50 μM で含む。具体的な態様において、組成物は DTPA を約 93.85 μM で含む。ある態様において、組成物は、DTPA を約 65.71 μM で含む。

【0170】

ある態様において、組成物は、ポリソルベート 80、NF(P S 80)(%w/v)を、少なくとも約 0.005%、少なくとも約 0.01%、少なくとも約 0.015%、少なくとも約 0.02%、少なくとも約 0.03%、少なくとも約 0.04%、少なくとも約 0.05%、少なくとも約 0.06%、少なくとも約 0.07%、少なくとも約 0.08%、少なくとも約 0.09% または少なくとも約 0.1% の濃度で含む。他の態様において、組成物は、約 0.005%～約 0.1% P S 80、約 0.005%～約 0.02% P S 80、約 0.005%～約 0.05% P S 80、約 0.01%～約 0.02% P S 80、約 0.02%～約 0.1% P S 80 または約 0.01%～約 0.03% P S 80 を含む。さらに他の態様において、組成物は、P S 80 を約 0.01% の濃度で含む。さらに他の態様において、組成物は、P S 80 を約 0.04% の濃度で含む。ある態様において、組成物は、P S 80 を約 0.013% の濃度で含む。特定の態様において、組成物は、P S 80 を約 0.05% の濃度で含む。ある態様において、組成物は、P S 80 を約 0.02% の濃度で含む。他の態様において、組成物は、P S 80 を約 0.012% の濃度で含む。具体的な態様において、組成物は、P S 80 を約 0.23% の濃度で含む。

【0171】

ある態様において、組成物は、スクロース(%w/v)を、少なくとも約 1%、少なくとも約 2%、少なくとも約 3%、少なくとも約 4%、少なくとも約 4.5%、少なくとも約 5%、少なくとも約 5.5%、少なくとも約 6%、少なくとも約 6.5%、少なくとも約 7%、少なくとも約 7.5%、少なくとも約 8%、少なくとも約 8.5%、少なくとも約 9%、少なくとも約 9.5%、少なくとも約 10%、少なくとも約 12% または少なくとも約 15% スクロースの濃度で含む。他の態様において、組成物は、約 1%～約 10%、約 2%～約 10%、約 5%～約 10%、約 5%～約 7% または約 7.5%～約 10% スクロースを含む。さらに他の態様において、組成物は、約 6% スクロースを含む。さらに他の態様において、組成物は、約 8.5% スクロースを含む。他の態様において、組成物は、約 8.0% スクロースを含む。

【0172】

ある態様において、組成物は、T r i s－クエン酸緩衝液中のニボルマブおよびイピリムマブを含む。ある態様において、組成物は、約 6.2 の pH で約 13.3mM T r i s (または 13.3mM T r i s $\pm$ 10%、20%、30%、40% または 50%)、約 6.7mM クエン酸 (または 6.7mM クエン酸 $\pm$ 10%、20%、30%、40% または 50%)、約 1.67% マンニトール (1.67% マンニトール $\pm$ 10%、20%、30%、40% または 50%)、約 83.3mM N a C l (または 83.3mM N a C l $\pm$ 10%、20%、30%、40% または 50%)、約 73.3 μM DTPA (または 73.3 μM DTPA $\pm$ 10%、20%、30%、40% または 50%) および約 0.013% P S 80 (または 0.013% P S 80 $\pm$ 10%、20%、30%、40% または 50%) を含む緩衝液中、1:1 比のニボルマブ対イピリムマブを含む。ある態様において、組成物は、約 6.6 の pH で約 1.15% マンニトール (または 1.15% マンニトール $\pm$ 10%、20%、30%、4

10

20

30

40

50

0%または50%)、約96.15mM NaCl(または96.15mM NaCl±10%、20%、30%、40%または50%)、約93.85μM DTPA(または93.85μM DTPA±10%、20%、30%、40%または50%)および約0.012%PS80(または0.012%PS80±10%、20%、30%、40%または50%)を含むTris-クエン酸緩衝液中、3:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む。ある態様において、組成物は、約6.0のpHで約1.86%マンニトール(または1.86%マンニトール±10%、20%、30%、40%または50%)、約78.57mM NaCl(または78.57mM NaCl±10%、20%、30%、40%または50%)、約65.71μM DTPA(または65.71μM DTPA±10%、20%、30%、40%または50%)および約0.023%PS80(または0.023%PS80±10%、20%、30%、40%または50%)を含むTris-クエン酸緩衝液中、1:3比のニボルマブ対イピリムマブを含む。

10

【0173】

他の態様において、組成物は、ヒスチジン緩衝液中のニボルマブおよびイピリムマブを含む。ある態様において、組成物は、pH約6で約50mM NaCl(または50mM NaCl±10%、20%、30%、40%または50%)、約50μM DTPA(または50μM DTPA±10%、20%、30%、40%または50%)、約6%スクロース(または6%スクロース±10%、20%、30%、40%または50%)および約0.05%PS80(または0.05%PS80±10%、20%、30%、40%または50%)を含む20mM ヒスチジン緩衝液(または20mM ヒスチジン緩衝液±10%、20%、30%、40%または50%)中、3:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む。ある態様において、組成物は、pH約7で約50mM NaCl(または50mM NaCl±10%、20%、30%、40%または50%)、約50μM DTPA(または50μM DTPA±10%、20%、30%、40%または50%)、約6%スクロース(または6%スクロース±10%、20%、30%、40%または50%)および約0.05%PS80(または0.05%PS80±10%、20%、30%、40%または50%)を含む約20mM ヒスチジン緩衝液中、3:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む。ある態様において、組成物は、pH約6で約50μM DTPA(または50μM DTPA±10%、20%、30%、40%または50%)、約8.5%スクロース(または8.5%スクロース±10%、20%、30%、40%または50%)および約0.05%PS80(または0.05%PS80±10%、20%、30%、40%または50%)を含む約20mM ヒスチジン緩衝液(または20mM ヒスチジン緩衝液±10%、20%、30%、40%または50%)中、3:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む。ある態様において、組成物は、pH5.5、6.0または6.5で5μM DTPA(または50μM DTPA±10%、20%、30%、40%または50%)、0.05%PS80(または0.05%PS80±10%、20%、30%、40%または50%)および8.0%スクロース(または8.0%スクロース±10%、20%、30%、40%または50%)を含むヒスチジン緩衝液(20mM±10%、20%、30%、40%または50%)中、1:1、3:1または1:3比のニボルマブ対イピリムマブを含む。ある態様において、組成物は、クエン酸緩衝液中のニボルマブおよびイピリムマブを含む。他の態様において、組成物は、pH約6で約50mM NaCl(または50mM NaCl±10%、20%、30%、40%または50%)、約50μM DTPA(または50μM DTPA±10%、20%、30%、40%または50%)、約6%スクロース(または6%スクロース±10%、20%、30%、40%または50%)および約0.05%PS80(または0.05%PS80±10%、20%、30%、40%または50%)を含む約20mMクエン酸緩衝液(または20mMクエン酸緩衝液±10%、20%、30%、40%または50%)中、3:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む。他の態様において、組成物は、pH約6で約50mM NaCl(または50mM NaCl±10%、20%、30%、40%または50%)、約20μM DTPA(または20μM DTPA±10%、20%、30%、40%または50%)、約3%マンニトール(または3%マンニトール±10%、20%、30%、40%または50%)

20

30

40

50

%)および約0.04%PS80(または0.04%PS80±10%、20%、30%、40%または50%)を含む約20mMクエン酸緩衝液(または20mMクエン酸緩衝液±10%、20%、30%、40%または50%)中、3:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む。さらに他の態様において、組成物は、pH約6で約50mM NaCl(または50mM

NaCl±10%、20%、30%、40%または50%)、約100μM DTPA(または100μM DTPA±10%、20%、30%、40%または50%)、約3%マンニトール(または3%マンニトール±10%、20%、30%、40%または50%)および約0.02%PS80(または0.02%PS80±10%、20%、30%、40%または50%)を含む約20mMクエン酸緩衝液(または20mMクエン酸緩衝液±10%、20%、30%、40%または50%)中、1:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む。ある態様において、組成物は、pH約6.5で約50mM NaCl(または50mM NaCl±10%、20%、30%、40%または50%)、約100μM DTPA(または100μM DTPA±10%、20%、30%、40%または50%)、約3%マンニトール(または3%マンニトール±10%、20%、30%、40%または50%)および約0.02%PS80(または0.02%PS80±10%、20%、30%、40%または50%)を含む約20mMクエン酸緩衝液(または20mMクエン酸緩衝液±10%、20%、30%、40%または50%)中、1:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む。ある態様において、組成物は、pH約6.5で約100mM NaCl(または100mM NaCl±10%、20%、30%、40%または50%)、約100μM DTPA(または100μM DTPA±10%、20%、30%、40%または50%)、約1.0%マンニトール(または1.0%マンニトール±10%、20%、30%、40%または50%)および約0.02%PS80(または0.02%PS80±10%、20%、30%、40%または50%)を含む約20mMクエン酸緩衝液(または20mMクエン酸緩衝液±10%、20%、30%、40%または50%)中、1:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む。さらに他の態様において、組成物は、pH約6.0で約50mM NaCl(または50mM NaCl±10%、20%、30%、40%または50%)、約100μM DTPA(または100μM DTPA±10%、20%、30%、40%または50%)、約6%スクロース(または6%スクロース±10%、20%、30%、40%または50%)および約0.02%PS80(または0.02%PS80±10%、20%、30%、40%または50%)を含む約20mMクエン酸緩衝液(または20mMクエン酸緩衝液±10%、20%、30%、40%または50%)中、1:1比のニボルマブ対イピリムマブを含む。

【0174】

ある態様において、組成物は、pH約6.0で約4.62mg/ml ニボルマブ、約1.54mg/ml イピリムマブ、約18.5mM トリス塩酸、約1.5mMクエン酸ナトリウム二水和物、約96.2mM NaCl、約1.2%マンニトール、約93.9μM ペンテト酸および約0.012%PS80を含む、1:3比のニボルマブ対イピリムマブを含む。

【0175】

ある態様において、組成物は、pH約6.3で約4.61mg/ml ニボルマブ、約1.54mg/ml イピリムマブ、約18.46mM トリス塩酸、約1.54mMクエン酸ナトリウム二水和物、約96.15mM NaCl、約1.15%マンニトール、約93.85μM ペンテト酸および約0.012%PS80を含む、1:3比のニボルマブ対イピリムマブを含む。

【0176】

ある態様において、医薬組成物は、バイアルあたり30mgのニボルマブおよび90mgのイピリムマブを含む。他の態様において、組成物は、バイアルあたり40mgのニボルマブおよび120mgのイピリムマブを含む。

【0177】

他の態様において、組成物は、第三抗体を含む。ある態様において、第三抗体は、ここに開示する何れかの抗体である。

【0178】

10

20

30

40

50

組成物の安定性

ある態様において、ここに開示する組成物は、約 0℃、約 5℃、約 10℃、約 15℃、約 20℃、約 25℃、約 30℃、約 35℃、約 40℃、約 45℃、約 50℃または約 55℃で少なくとも約 1 週間、少なくとも約 2 週間、少なくとも約 1 ヶ月間、少なくとも約 2 ヶ月間、少なくとも約 3 ヶ月間、少なくとも約 6 ヶ月間、少なくとも約 9 ヶ月間、少なくとも約 1 年間、少なくとも約 2 年間または少なくとも約 5 年間安定である。

【0179】

他の態様において、組成物は、約 5℃で約 1 ヶ月間、約 2 ヶ月間、約 3 ヶ月間、約 4 ヶ月間、約 6 ヶ月間または約 1 年間保存された後、約 15%、約 14%、約 13%、約 12%、約 11%、約 10%、約 9%、約 8%、約 7%、約 6%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%または約 1%未満である酸性ピーク(例えば、脱アミド)を示す。他の態様において、組成物は、約 25℃で約 1 ヶ月間、約 2 ヶ月間、約 3 ヶ月間、約 4 ヶ月間、約 6 ヶ月間または約 1 年間保存後、酸性ピークの約 15%、約 14%、約 13%、約 12%、約 11%、約 10%、約 9%、約 8%、約 7%、約 6%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%または約 1%未満の変化を示す。ある態様において、組成物は、約 40℃で約 1 ヶ月間、約 2 ヶ月間、約 3 ヶ月間、約 4 ヶ月間、約 6 ヶ月間または約 1 年間保存後、酸性ピークの約 15%、約 14%、約 13%、約 12%、約 11%、約 10%、約 9%、約 8%、約 7%、約 6%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%または約 1%未満の変化を示す。ある態様において、酸性ピークを画像化毛管等電点電気泳動アッセイ(cIEF)を使用して測定する。

【0180】

ある態様において、本発明の組成物の脱アミドは、組成物が対照組成物(第一抗体または第二抗体何れかを含む組成物)の酸性ピーク(例えば、脱アミド)と比較して、約 15%、約 14%、約 13%、約 12%、約 11%、約 10%、約 9%、約 8%、約 7%、約 6%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%または約 1%未満である酸性ピークを示すならば、対照組成物の脱アミドと同等である。

【0181】

ある態様において、組成物は、約 5℃で約 1 ヶ月間、約 2 ヶ月間、約 3 ヶ月間、約 4 ヶ月間、約 6 ヶ月間または約 1 年間保存された後、約 15%、約 14%、約 13%、約 12%、約 11%、約 10%、約 9%、約 8%、約 7%、約 6%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%または約 1%未満である高分子量(HMW)ピーク(例えば、凝集)の変化を示す。ある態様において、組成物は、約 25℃で約 1 ヶ月間、約 2 ヶ月間、約 3 ヶ月間、約 4 ヶ月間、約 6 ヶ月間または約 1 年間保存後、約 15%、約 14%、約 13%、約 12%、約 11%、約 10%、約 9%、約 8%、約 7%、約 6%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%または約 1%未満である、HMWピークの変化を示す。ある態様において、組成物は、約 40℃で約 1 ヶ月間、約 2 ヶ月間、約 3 ヶ月間、約 4 ヶ月間、約 6 ヶ月間または約 1 年間保存後、約 15%、約 14%、約 13%、約 12%、約 11%、約 10%、約 9%、約 8%、約 7%、約 6%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%または約 1%未満である、HMWピークの変化を示す。ある態様において、組成物は、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1.5%、約 1.4%、約 1.3%、約 1.2%、約 1.1%、約 1%、約 0.9%、約 0.8%、約 0.7%、約 0.6%、約 0.5%、約 0.4%、約 0.3%、約 0.2%、約 0.1%または約 0.1%未満より少ない、HMWピークの変化を示す。ある態様において、組成物は、約 5℃、約 25℃または約 40℃で約 1 ヶ月間、約 2 ヶ月間、約 3 ヶ月間、約 4 ヶ月間、約 6 ヶ月間または約 1 年間保存された後、約 15%、約 14%、約 13%、約 12%、約 11%、約 10%、約 9%、約 8%、約 7%、約 6%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2.5%、約 2%、約 1.5%、約 1%、約 0.9%、約 0.8%、約 0.7%、約 0.6%、約 0.5%、約 0.4%、約 0.3%、約 0.2%または約 0.1%である HMWピークを示す。ある態様において、高分子量ピークをクロマトグラフィーを使用して測定する。ある態様において、クロマトグラフィーはサイズ排除クロマトグラフィーである。

【0182】

ある態様において、本発明の組成物の凝集(例えば、HMW種のレベル)は、組成物が対

10

20

30

40

50

照組成物(第一抗体または第二抗体の何れかを含む組成物)のH MW種ピークと比較して約15%、約14%、約13%、約12%、約11%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%または約1%未満であるH MW種ピークの変化を示すならば、対照組成物の凝集と同等である。

【0183】

ある態様において、組成物は、約5℃で約1ヶ月間、約2ヶ月間、約3ヶ月間、約4ヶ月間、約6ヶ月間または約1年間保存された後、約15%、約14%、約13%、約12%、約11%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%または約1%未満の主ピークの変化を示す。ある態様において、組成物は、約25℃で約1ヶ月間、約2ヶ月間、約3ヶ月間、約4ヶ月間、約6ヶ月間または約1年間保存後、約15%、約14%、約13%、約12%、約11%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%または約1%未満の主ピークの変化を示す。ある態様において、組成物は、約40℃で約1ヶ月間、約2ヶ月間、約3ヶ月間、約4ヶ月間、約6ヶ月間または約1年間保存後、約15%、約14%、約13%、約12%、約11%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%または約1%未満の主ピークの変化を示す。ある態様において、組成物は、約5%、約4%、約3%、約2%、約1.5%、約1.4%、約1.3%、約1.2%、約1.1%、約1%、約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%または約0.1%未満である主ピークの変化を示す。ある態様において、主ピークを、画像化毛管等電点電気泳動アッセイ(c I E F)を使用して測定する。

【0184】

ある態様において、組成物は、約5℃で約1ヶ月間、約2ヶ月間、約3ヶ月間、約4ヶ月間、約6ヶ月間または約1年間保存された後、約15%、約14%、約13%、約12%、約11%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%または約1%未満である、低分子量(L MW)ピーク(例えば、断片化)の変化を示す。ある態様において、組成物は、約25℃で約1ヶ月間、約2ヶ月間、約3ヶ月間、約4ヶ月間、約6ヶ月間または約1年間保存後、約15%、約14%、約13%、約12%、約11%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%または約1%未満である、L MWピークの変化を示す。ある態様において、組成物は、約40℃で約1ヶ月間、約2ヶ月間、約3ヶ月間、約4ヶ月間、約6ヶ月間または約1年間保存後、約15%、約14%、約13%、約12%、約11%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%または約1%未満である、L MWピークの変化を示す。ある態様において、組成物は、約5%、約4%、約3%、約2%、約1.5%、約1.4%、約1.3%、約1.2%、約1.1%、約1%、約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%または約0.1%未満である、L MWピークの変化を示す。ある態様において、組成物は、約5℃、約25℃または約40℃で約1ヶ月間、約2ヶ月間、約3ヶ月間、約4ヶ月間、約6ヶ月間または約1年間保存された後、約15%、約14%、約13%、約12%、約11%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2.5%、約2%、約1.5%、約1%、約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%または約0.1%であるL MWピークを示す。ある態様において、低分子量ピークを、クロマトグラフィーを使用して測定する。ある態様において、クロマトグラフィーはサイズ排除クロマトグラフィーである。

【0185】

ある態様において、本発明の組成物の断片化(例えば、L MW種のレベル)は、第一抗体および第二抗体を含む組成物が、対照組成物(第一抗体または第二抗体の何れかを含む組成物)のL MW種ピークと比較して、約15%、約14%、約13%、約12%、約11%、約10%、約9%、約8%、約7%、約6%、約5%、約4%、約3%、約2%または約1%未満であるL MW種ピークの変化を示すならば、対照組成物の断片化と同等である。

【0186】

ここに開示する組成物の製造方法

ある態様において、本発明は、ここに開示する組成物の何れかの製造方法に関する。他の態様において、抗PD-1抗体医薬品を含む製剤を、第二抗体医薬品を含む製剤と混合して、緩衝液を変えることなく最終医薬製品における所望の比を得る。他の態様において、最終組成物はTris-クエン酸緩衝液中にある。

【0187】

ある態様において、抗PD-1抗体医薬物質を含む製剤および第二抗体医薬物質を含む製剤を、最終医薬製品における所望の比を得るために混合する前に、緩衝液交換および/または濃縮に付す。

【0188】

他の態様において、組成物を使用前に希釈する。ある態様において、組成物を使用前に0.9%塩化ナトリウム注、USPまたは5%デキストロース注、USPで希釈する。他の態様において、組成物を希釈して、第一抗体および第二抗体の所望の濃度の点滴を得る。さらに他の態様において、第一抗体および第二抗体の最終濃度は、約1mg/ml～約500mg/ml、約1mg/ml～約450mg/ml、約1mg/ml～約400mg/ml、約1mg/ml～約350mg/ml、約1mg/ml～約300mg/ml、約1mg/ml～約250mg/ml、約1mg/ml～約200mg/ml、約1mg/ml～約150mg/ml、約1mg/ml～約100mg/ml、約1mg/ml～約90mg/ml、約1mg/ml～約80mg/ml、約1mg/ml～約70mg/ml、約1mg/ml～約60mg/ml、約1mg/ml～約50mg/ml、約1mg/ml～約40mg/ml、約1mg/ml～約30mg/ml、約1mg/ml～約20mg/ml、約1mg/ml～約15mg/ml、約1mg/ml～約10mg/ml、約1mg/ml～約9mg/ml、約1mg/ml～約8mg/ml、約1mg/ml～約7mg/ml、約1mg/ml～約6mg/ml、約1mg/ml～約5mg/ml、約1mg/ml～約4mg/ml、約1mg/ml～約3mg/ml、約1mg/ml～約2mg/ml、約0.5mg/ml～約3mg/ml、約50mg/ml～約400mg/mlまたは約100mg/ml～約300mg/mlである。

【0189】

ある態様において、希釈注入液を、希釈後、室温での保存時間は約10時間、約9時間、約8時間、約7時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間または約1時間未満である。ある態様において、希釈注入液を、希釈後、冷蔵(約2℃～約8℃)での保存は約1週間、約6日間、約5日間、約4日間、約3日間、約2日間、約1日間または約12時間未満である。

【0190】

本発明の方法

本発明は、疾患または状態を有する対象を、ここに開示する何れかの組成物で処置する方法に関する。ある態様において、方法は、X量の抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体である第一抗体およびY量の第二抗体を含む医薬組成物を投与することに関し、ここで、第一抗体の量対第二抗体の量の比は、組成物中、約100:1～約1:100の固定用量比である。

【0191】

ある態様において、疾患または状態は感染性疾患である。他の態様において、疾患または状態は癌である。さらに他の態様において、癌はメラノーマ癌、腎癌、前立腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性メラノーマ、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、ファロピウス管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮頸の癌腫、膣の癌腫、外陰の癌腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病を含む慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管の癌、腎盂癌腫、中枢神経系(CNS)新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、T細胞リンパ腫、アスベストにより誘発されるものを含む環境誘発癌またはこれ

10

20

30

40

50

らの何れかの組み合わせである。さらに他の態様において、癌は肺癌、転移性メラノーマ、膠芽腫または腎細胞癌である。

【0192】

ある態様において、癌は、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、扁平非小細胞肺癌(N S C L C)、非扁平N S C L C、神経膠腫、消化管癌、腎癌(例えば明細胞癌)、卵巣癌、肝臓癌、大腸癌、子宮内膜癌、腎癌(例えば、腎細胞癌(R C C))、前立腺癌(例えばホルモン難治性前立腺腺癌)、甲状腺癌、神経芽細胞腫、脾臓癌、膠芽腫(多形神経膠芽腫)、子宮頸癌、胃癌、膀胱癌、肝細胞腫、乳癌、結腸癌および頭頸部癌(または癌腫)、胃癌、胚細胞腫瘍、小児肉腫、副鼻腔ナチュラルキラー、メラノーマ(例えば、転移性悪性メラノーマ、例えば皮膚または眼内悪性メラノーマ)、骨癌、皮膚癌、子宮癌、肛門領域の癌、精巣癌、ファロピウス管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮頸の癌腫、膣の癌腫、外陰の癌腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児固形腫瘍、尿管癌、腎盂癌腫、中枢神経系(C N S)新生物、原発性C N Sリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、T細胞リンパ腫、アスベストにより誘発されるものを含む環境誘発癌、ウイルス関連癌(例えば、ヒトパピローマウイルス(H P V)関連腫瘍)および2つの腫瘍な血液細胞系譜、すなわち、骨髄細胞株(顆粒球、赤血球、血小板、マクロファージおよび肥満細胞を産生する)またはリンパ系細胞株(B細胞、T細胞、NK細胞および形質細胞を産生する)の何れか由来の血液悪性腫瘍、例えば、全タイプの白血病、リンパ腫および骨髄腫、例えば、急性、慢性、リンパ球性および／または骨髄性白血病、例えば、急性白血病(A L L)、急性骨髄性白血病(A M L)、慢性リンパ性白血病(C L L)および慢性骨髄性白血病(C M L)、未分化A M L(M O)、骨髄芽球性白血病(M 1)、骨髄芽球性白血病(M 2;細胞成熟を伴う)、前骨髄球性白血病(M 3またはM 3バリエーション[M 3 V])、骨髄単球性白血病(M 4または好酸球増加症を伴うM 4バリエーション[M 4 E])、単球性白血病(M 5)、赤白血病(M 6)、巨核芽球白血病(M 7)、孤立性顆粒球性肉腫および緑色腫、リンパ腫、例えばホジキンリンパ腫(H L)、非ホジキンリンパ腫(N H L)、B細胞血液系腫瘍、例えば、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、リンパ形質細胞様リンパ腫、単球様B細胞リンパ腫、粘膜内リンパ系組織(M A L T)リンパ腫、未分化(例えば、K i 1+)大細胞リンパ腫、成人T細胞リンパ腫／白血病、マントル細胞リンパ腫、血管免疫芽細胞性T細胞リンパ腫、血管中心性リンパ腫、腸管T細胞リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫、前駆体Tリンパ芽球性リンパ腫、Tリンパ芽球性およびリンパ腫／白血病(TーL b l y／TーA L L)、末梢T細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、移植後リンパ増殖性疾患、真性組織球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫(L B L)、リンパ系系列の造血腫瘍、急性リンパ芽球性白血病、びまん性大B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性組織球性リンパ腫(D H L)、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆体Bリンパ芽球性リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫(C T L C)(菌状息肉症またはセザリー症候群とも称される)およびワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症を伴うリンパ形質細胞様リンパ腫(L P L)、骨髄腫、例えばI g G骨髄腫、軽鎖骨髄腫、非分泌型骨髄腫、くすぶり型骨髄腫(緩徐進行性骨髄腫とも称される)、孤立性形質細胞腫および多発性髄膜腫、慢性リンパ性白血病(C L L)、ヘアリー細胞リンパ腫、骨髄系列の造血腫瘍、線維肉腫および横紋筋肉腫を含む間葉起源の腫瘍、セミノーマ、奇形癌腫、星状細胞腫、シュワン腫を含む中枢および末梢神経の腫瘍、線維肉腫、横紋筋肉腫および骨肉腫を含む間葉起源の腫瘍、およびメラノーマ、色素性乾皮症、ケラトアカントーマ、セミノーマ、甲状腺濾胞性癌および奇形癌腫を含む他の腫瘍、小細胞および大脳様細胞型のものを含むT前リンパ性白血病(TーP L L)のようなT細胞障害を含むが、これに限定されないリンパ系系列の造血腫瘍、例えばT細胞およびB細胞腫瘍、好ましくはT細胞型の大型顆粒リンパ球白血病(L G L)、a／d TーN H L肝脾リンパ腫、末梢／胸腺後T細胞リンパ腫(多形性および免疫芽細胞サブタイプ)、血管中心性(鼻)T細胞リンパ腫、頭頸部癌、腎癌、直腸癌、甲状腺癌、急性骨髄リンパ腫、ならびに該癌のあらゆる組み合わせである。ここに記載する方法は、転移性癌の処置にも使用でき

10

20

30

40

50

る。

【0193】

ある態様において、組成物を何れかのさらなる抗癌剤とともに投与する。他の態様において、抗癌剤は、当分野で知られる何れかの抗癌剤である。さらに他の態様において、抗癌剤は第三抗体である。ある態様において、第三抗体は、ここに開示する何れかの抗体である。

【0194】

他の態様において、組成物を静脈内投与する。ある態様において、組成物を投与前に再構成する。さらに他の態様において、組成物を投与前に希釈する。特定の態様において、組成物を均一用量で投与する。他の態様において、組成物を体重に基づく用量で投与する

10

【0195】

ある態様において、組成物を少なくともほぼ毎週、少なくともほぼ週に2回、少なくともほぼ2週毎、少なくともほぼ3週毎または少なくともほぼ毎月投与する。ある態様において、処置は少なくとも約4週間、少なくとも約8週間、少なくとも約12週間、少なくとも約3ヶ月間、少なくとも約6ヶ月間、少なくとも約9ヶ月間、少なくとも約1年間、少なくとも約18ヶ月間、少なくとも約2年間または2年間を超えて続く。

【0196】

ある態様において、本発明は、ここに開示する何れかの組成物を投与することを含む、免疫応答の調節方法に関する。

20

【0197】

ある態様において、本発明の組成物(例えば、抗PD-1抗体の投与または抗PD-1抗体と他の抗癌治療の投与)は、対象の生存期間を効率的に延長させる。例えば、対象の生存期間は、他の治療のみ(例えば、標準治療)または組成物の2メンバーの一方単独のみ(例えば、抗PD-1抗体単独)で処置された他の対象と比較したとき、少なくとも約1ヶ月間、少なくとも約2ヶ月間、少なくとも約3ヶ月間、少なくとも約4ヶ月間、少なくとも約5ヶ月間、少なくとも約6ヶ月間、少なくとも約7ヶ月間、少なくとも約8ヶ月間、少なくとも約9ヶ月間、少なくとも約10ヶ月間、少なくとも約11ヶ月間または少なくとも約1年間またはそれ以上延長する。ある態様において、生存期間は、少なくとも約2ヶ月間延長される。ある態様において、本発明の治療は、対象の無増悪生存期間を効率的に延長する。例えば、対象の無増悪生存期間は、未処置対象または他の治療(例えば、標準治療処置)または組成物の2メンバーの一方のみ単独(例えば、抗PD-1またはPD-L1抗体単独)でのみ処置された対象と比較したとき、少なくとも約1ヶ月間、少なくとも約2ヶ月間、少なくとも約3ヶ月間、少なくとも約4ヶ月間、少なくとも約5ヶ月間、少なくとも約6ヶ月間、少なくとも約7ヶ月間、少なくとも約8ヶ月間、少なくとも約9ヶ月間、少なくとも約10ヶ月間、少なくとも約11ヶ月間または少なくとも約1年間延長される。ある態様において、無増悪生存期間は、少なくとも約2ヶ月間延長される。ある態様において、本発明の治療は、対象群の応答率を効率的に増加させる。例えば、対象群における応答率は、他の治療のみ(例えば、標準治療)または組成物の2メンバーの一方単独のみ(例えば、抗PD-1抗体単独)、すなわち、単剤療法で処置した他の対照群と比較したとき、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約99%または少なくとも約100%増加する。

30

40

【0198】

ここに開示する組成物の投与量

ある態様において、組成物を患者の体重と無関係に均一用量で投与する。例えば、抗PD-1抗体と第二抗体を、患者の体重を考慮することなく、0.1mg、0.5mg、1mg、2

50

mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、50 mg、75 mg、80 mg、200 mg、240 mg、300 mg、360 mg、400 mg、480 mg、500 mg、750 mgまたは1500 mgまたはここに開示する何れかの他の用量の均一用量で投与してよい。ある態様において、組成物を、ここに開示する何れかの用量で、体重に基づく用量で投与する。ある態様において、単一用量で患者に投与する第一抗体の量および第二抗体の量は、それぞれ、X量およびY量と同一である。

【0199】

本発明の組み合わせ治療方法のある態様において、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分の治療有効用量は、60 mg、約80 mg、約100 mg、約120 mg、約140、約160 mg、約180 mg、約200 mg、約220 mg、約240 mg、約260 mg、約280 mgまたは約300 mg含む。ある態様において、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分の治療有効用量は、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg、約390 mg、約400 mg、約410 mg、約420 mg、約430 mg、約440 mg、約450 mg、約460 mg、約470 mg、約480 mg、約490 mgまたは約500 mg含む。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の用量は約60 mg〜約300 mg、約60 mg〜約100 mg、約100 mg〜約200 mgまたは約200 mg〜約300 mgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の用量は約300 mg〜約500 mg、約300 mg〜約450 mg、約300 mg〜約400 mg、約300 mg〜約350 mg、約350 mg〜約500 mg、約400 mg〜約500 mgまたは約450 mg〜約500 mgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は少なくとも約80 mg、約160 mgまたは約240 mgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は少なくとも約360 mgまたは480 mgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の用量は少なくとも約240 mgまたは少なくとも約80 mgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は約360 mgである。他の態様において、組成物中の抗PD-1抗体の量は約480 mgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の用量は少なくとも約0.5 mg/kg、少なくとも約1 mg/kg、少なくとも約2 mg/kg、少なくとも約3 mg/kgまたは少なくとも約5 mg/kgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の用量は約0.5 mg/kg〜約5 mg/kg、約0.5 mg/kg〜約5 mg/kg、約0.5 mg/kg〜約3 mg/kgまたは約0.5 mg/kg〜約2 mg/kgである。ある態様において、組成物中の抗PD-1抗体の用量は、少なくとも約1 mg/kgである。対応する第二抗体の用量は、所望の比を使用して計算される。

【0200】

ある態様において、抗PD-1抗体を治療量以下の用量、すなわち、癌の処置のために単剤療法として投与するときの通常のまたはFDA承認用量より顕著に低い治療剤の用量で投与する。組成物中の第二抗体の量は、所望の比に基づき計算される。典型的な3 mg/kgより低い、しかし、0.001 mg/kgより低くないニボルマブの投与量は、治療量以下の用量である。ここでの方法において使用する抗PD-1抗体の治療量以下の用量は0.001 mg/kgより高く、3 mg/kgより低い。ある態様において、治療量以下の用量は約0.001 mg/kg〜約1 mg/kg、約0.01 mg/kg〜約1 mg/kg、約0.1 mg/kg〜約1 mg/kgまたは約0.001 mg/kg〜約0.1 mg/kg体重である。ある態様において、治療量以下の用量は、少なくとも約0.001 mg/kg、少なくとも約0.005 mg/kg、少なくとも約0.01 mg/kg、少なくとも約0.05 mg/kg、少なくとも約0.1 mg/kg、少なくとも約0.5 mg/kgまたは少なくとも約1.0 mg/kg体重である。ニボルマブの0.3 mg/kg〜1.0 mg/kgの用量を受けた15対象からの受容体占有データは、PD-1占有が、この用量範囲で用量非依存的であるように見えることを示す。全用量を通し、平均占有率は85% (範囲、70%〜97%)であり、72% (範囲、59%〜81%)の平均プラトー占有であった。ある態様において、0.3 mg/kgの用量は、最大生物活性に至るのに十分な暴露を可能とし得る。

【0201】

ある態様において、組成物を、ほぼ週に1回、ほぼ2週に1回、ほぼ3週に1回または

10

20

30

40

50

ほぼ一月に1回、静脈内点滴により投与する。ある態様において、組成物をほぼ3週に1回投与する。ある態様において、360mgの抗PD-1抗体または抗原結合フラグメントを3週に1回投与する。他の態様において、480mgの抗PD-1抗体または抗原結合フラグメントを1回4週に1回投与する。ある態様において、点滴は、少なくとも約10分、約20分、約30分、約45分、約60分、約90分、約2時間、約3時間、約4時間または約5時間にわたる。

【0202】

本発明の医薬組成物における活性成分の実際の用量レベルは、患者に過度の毒性とならずに、特定の患者、組成物および投与方式について所望の治療応答を達成するのに有効である活性成分の量が得られるように、均一またはでも変動してもよい。選択用量レベルは、用いる特定の発明の組成物の活性、投与経路、投与時間、用いる特定の化合物の排泄速度、処置の期間、用いる特定の組成物と組み合わせて使用する他の薬物、化合物および／または物質、処置する患者の年齢、性別、体重、状態、一般的健康および病歴および医学分野で周知の類似因子を含む、多様な薬物動態因子による。本発明の組成物を、当分野で周知の1以上の多様な方法を使用して、1以上の投与経路により投与できる。当業者には認識されたとおり、経路および／または投与方式は、所望の結果により変わる。

【0203】

キット

本発明の範囲内にあるのは、また、抗PD-1抗体／第二抗体組成物および治療使用に関する指示を含むキットである。キットは、典型的にキットの内容物の意図される用途および使用のための指示を示す、指示書を含む。用語指示書は、キット上にまたはキットと共にもしくは他の方法でキットに添付された、あらゆる記述されたまたは記録された書類をいう。従って、本発明は、(a)適当な用量のここに開示する組成物および(b)ここに開示する方法の何れかにおいて組成物を使用するための指示を含む、キットを提供する。

【0204】

本発明を、次の実施例によりさらに説明するが、これを限定と解釈してはならない。本明細書を通して引用する全ての引用文献の内容を、引用により本明細書に明示的に包含させる。

【実施例】

【0205】

いくつかの製剤可能性試験を、単一用量比固定比組み合わせ(FDRC)製剤におけるイピリムマブおよびニボルマブの安定性の評価のために実施した。図1は、医薬物質(DS)または医薬製剤(DP)(これは、次の実施例において記載しているとき、対照として使用した)におけるイピリムマブおよびニボルマブの製剤を示す。

【0206】

実施例1

製剤可能性試験を、イピリムマブおよびニボルマブの個々の製剤(図1)を、最終イピリムマブ対ニボルマブ比1:1で混合することにより製造した、単一用量比固定組み合わせ(FDRC)製剤におけるイピリムマブおよびニボルマブの安定性を評価するために実施した。

【0207】

イピリムマブ(BMS-734016)DPは5mg/mL イピリムマブをpH7.0の20mM Tris-HCl、100mM NaCl、1.0%(w/v)マンニトール、100μM ペンテト酸(DTPA)および0.01%ポリソルベート80(PS80)中に含み、40mL入り50mL瓶および10mL入り10mLバイアルとして入手可能である(図1)。ニボルマブ(BMS-936558)DPは10mg/mL ニボルマブをpH6.0の20mMクエン酸緩衝液(クエン酸ナトリウム二水和物)、50mM NaCl、3.0%(w/v)マンニトール、20μM DTPAおよび0.02%PS80中に含み、10mL入り10mLバイアルとして入手可能である(図1)。

【0208】

1 : 1 イピリムマブ対ニボルマブ比を達成するために、80 mLのイピリムマブDP (2瓶)を40 mLのニボルマブDP (4バイアル)と混合し、3.3 mg/mL イピリムマブおよび3.3 mg/mL ニボルマブを有する混合製品を調製した。得られたFDRC製剤は、表1に示すとおり、pH 6.2で13.3 mM Tris-HCl、6.7 mMクエン酸、83.3 mM NaCl、1.67 % (w/v) マンニトール、73.3 μ M DTPAおよび0.013 % w/v PS80を含んだ。

【表1】

表1：混合EC FDRC (1 : 1) 製剤

プロダクト	比	バイアル中の最終濃度: (mg/mL)		Tris	クエン酸	pH	マンニトール	NaCl	DTPA	PS80
		Ipi (mg/mL)	Nivo (mg/mL)	mM	mM		%w/v	mM	μ M	% w/v
1	1:1	3.3	3.3	13.3	6.7	6.2	1.67	83.3	73.3	0.013

10

【0209】

FDRC (1 : 1) 製剤を濾過し、10 ccガラスバイアルに等分し (5 mL/バイアル)、栓をし、密閉した。次いでバイアルを5 °Cまたは40 °Cで保存した。サンプルを0日目、1週目、2週目、1ヶ月目、2ヶ月目、3ヶ月目および6ヶ月目に分析した。0日目サンプルを対照として使用した。

【0210】

20

サンプル分析 — 方法

各時点で、サンプルバイアルを外観、室温でのpH、H I A C、サイズ排除クロマトグラフィーおよび画像化毛管等電点電気泳動 (c I E F) により分析した。H I A C (Royco) は、光遮蔽式粒子計数技術装置である。

【0211】

サイズ排除クロマトグラフィー (S E C) を、EMPOWERTM 2 Softwareを使用し、2497二重波長UV検出器を備えたWATERS (登録商標) 2695 ALLIANCE (登録商標) HPLC上のTSKGEL (登録商標) Guard SW_{XL} ガードカラムを用いるTSKGEL (登録商標) G3000SW_{XL} を使用する、分析的サイズ排除HPLC (S E -H P L C) により実施した。系をpH 6.8の0.1 M NaH₂PO₄、0.1 M Na₂SO₄ および15 % アセトニトリル (A C N) で平衡化した (移動相)。サンプルを、濃度が12.5 mg/mLを超えない限り、非希釈で分析した。サンプル濃度が12.5 mg/mLを超えたならば、サンプルを対応する緩衝液で50 mg/mLに希釈した。サンプルをHPLCバイアルに移し、その後5 °C ± 3 °Cの温度で分析的HPLC系において分析および保存した。計100 μ gのサンプルを分析用に注入し、均一溶媒、カラム温度22 °Cで、移動相を使用して流した。流速は、1.0 mL/分であり、サンプルあたりのランタイム20分で、検出波長280 nmであった。

30

【0212】

画像化毛管等電点電気泳動 (c I E F) を、Alcottサンプラーを備えたProtein SIMPLETM iCE3装置を使用して実施した。サンプルを2 M尿素および0.35 % メチルセルロース (M C) を用いて2.5 mg/mL濃度で分析した。100 μ m内径の50 mmキャピラリーを使用して、分離を実施した。電解質溶液は0.1 % M C中80 mM H₃PO₄であり、陰極液溶液は0.1 % M C中100 mM NaOHであった。担体両性電解質は、1 % PHARMALYTE (登録商標) 5-8および3 % PHARMALYTE (登録商標) 8-10.5であった。集束時間は13分であり、集束電圧は、最初の1分は1.5 kV (300 V/cm) で開始し、続いて残りの12分は3 kV (600 V/cm) であった。検出を280 nmで実施した。

40

【0213】

サンプル分析 — 結果

S E C を、3ヶ月間、40 °Cで保存後のニボルマブDP およびイピリムマブDP 対照および1 : 1 投与量比組み合わせ (E C F D R C (1 : 1)) 製剤で実施した (図2A)。3ヶ月間、40 °Cで保存後、ニボルマブDP 対照HMWピークサイズは約1.6 % 増加し、イ

50

ピリムマブDP対照HMWピークサイズは約0.25%増加した(図2A)。EC FDR C(1:1)製剤HMWピークサイズは、3ヶ月間、40℃で保存後、約0.7%増加した(図2A)。6ヶ月間、40℃で保存後、EC FDR C(1:1)製剤HMWピークサイズは、0.555%から最終HMWピークサイズ2.82%まで増加し、約2.265%の増加であった(表2)。6ヶ月間、5℃で保存後、EC FDR C(1:1)製剤HMWピークサイズは、0.555%から最終HMWピークサイズ0.525%に減少した(表2)。

【表2】

表2：混合EC FDR C(1:1)毛管等電点電気泳動およびサイズ排除クロマトグラフイー結果

薬物	cIEF酸性ピーク(初期)	cIEF酸性ピーク(6ヶ月/5℃)	cIEF酸性ピーク(5℃での変化)	SEC H MW初期	SEC H MW6ヶ月/40℃	SEC H MW6ヶ月/5℃	SEC H MW40℃での変化	SEC H MW5℃での変化
イピリムマブ	34	38.16	4.16	0.555	2.82	0.525	2.265	-0.03
ニボルマブ	35.09	38.65	3.56					

【0214】

cIEFを、6ヶ月間、5℃で保存後、ニボルマブDPおよびイピリムマブDP対照およびEC FDR C(1:1)製剤で実施した(図2B)。6ヶ月間、5℃で保存後、ニボルマブDP対照酸性ピークサイズは約1.3%増加し、イピリムマブDP酸性ピークサイズは約3%増加した(図2B)。EC FDR C(1:1)製剤について、ニボルマブ酸性ピークサイズは約3.56%、0日目の35.09%(最初)から6ヶ月目の38.65%まで増加し、一方、イピリムマブ酸性ピークサイズは、約4.16%、0日目の34%(最初)から6ヶ月目の38.16%まで増加した(表2および図2B)。

【0215】

この試験は、広い濃度範囲の混合緩衝液系、すなわち、Tris-クエン酸緩衝液組成物で使用するために利用できる。

【0216】

実施例2

製剤可能性試験を、イピリムマブおよびニボルマブの個々の製剤を最終比3:1、1:1および1:3で混合することにより調製したイピリムマブ/ニボルマブFDR Cの安定性を評価するために実施した(表3)。FDR C製剤を、イピリムマブDS 5mg/mLおよびニボルマブDS 20mg/mLを混合して、3:1、1:1および1:3タンパク質比となるように調製した(表3)。各混合溶液をさらに攪拌子で室温で30分攪拌し、バイアルに移し、経時的安定性試験のために保存した。バイアルを、5℃、25℃および40℃で最大12ヶ月間保存した。

【表3】

表3：EC FDR C(3:1; 1:1; 1:3) — イピリムマブDPおよびニボルマブDPの製剤の組み合わせ

プロトタイプ	比	バイアル中の最終濃度: (mg/mL)		pH	マニトール % w/v	NaCl mM	DTPA μM	PS80 % w/v
		Ipi	Nivo					
EC: pH 6.6	3:1	4.62	1.54	6.6	1.15	96.15	93.85	0.012
EC: pH 6.0	1:3	2.86	8.57	6.0	1.86	78.57	65.71	0.023
EC: pH 6.2	1:1	4.00	4.00	6.2	1.67	83.33	73.33	0.013

【0217】

3:1 イピリムマブ対ニボルマブ比を有するプロトタイプEC: pH 6.6は、pH

6.6で4.62mg/mL イピリムマブ、1.54mg/mL ニボルマブ、1.15%w/v マンニトール、96.15mM NaCl、93.85μM DTPAおよび0.012%w/v PS80を含んだ。1:3 イピリムマブ対ニボルマブ比を有するプロトタイプEC: pH6.0は、pH6.0で2.86mg/mL イピリムマブ、8.57mg/mL ニボルマブ、1.86%w/v マンニトール、78.57mM NaCl、65.71μM DTPAおよび0.023%w/v PS80を含んだ。1:1 イピリムマブ対ニボルマブ比を有するプロトタイプEC: pH6.2は、pH6.2で4.00mg/mL イピリムマブ、4.00mg/mL ニボルマブ、1.67%w/v マンニトール、83.33mM NaCl、73.33μM DTPAおよび0.013%w/v PS80を含んだ。

【0218】

10

SEC分析

一般に、HMWおよびLMWの小さな増加が、全3プロトタイプで観察された(図3A~B)。SECを、2ヶ月間、40℃で保存後、ニボルマブDP対照、イピリムマブDP対照およびEC: FDRC製剤EC: pH6.0(1:3)、EC: pH6.2(1:1)およびEC: pH6.6(3:1)について実施した(図3Aおよび3B)。イピリムマブ対照製剤は、0日目約0.4%の初期HMWピークサイズを有し、これは、2ヶ月間、40℃で保存後、約0.1%増加して最終HMWピークサイズ0.5%強となった(図3A)。ニボルマブ対照製剤は、0日目約0.8%の初期HMWピークサイズを有し、これは、2ヶ月間、40℃で保存後、約0.7%増加して最終HMWピークサイズ1.5%を超えた(図3A)。EC: pH6.0 FDRC製剤(1:3)は、0日目約0.6%の初期HMWピークサイズを有し、これは、2ヶ月間、40℃で保存後、約0.7%増加して最終HMWピークサイズ約1.3%となった(図3A)。EC: pH6.2 FDRC製剤(1:1)は、0日目約0.5%の初期HMWピークサイズを有し、これは、2ヶ月間、40℃で保存後、約0.5%増加して最終HMWピークサイズ約1.0%となった(図3A)。EC: pH6.6 FDRC製剤(3:1)は、0日目約0.5%の初期HMWピークサイズを有し、これは、2ヶ月間、40℃で保存後、約0.3%増加して最終HMWピークサイズ約0.8%となった(図3A)。

20

【0219】

種々の製剤について低分子量(LMW)ピークサイズも0日目、40℃で2ヶ月後および25℃で3ヶ月後測定した(図3B)。イピリムマブ対照製剤は、0日目約0.2%の初期LMWピークサイズを有し、これは40℃で2ヶ月後約0.65%増加して、最終LMWピークサイズ約0.85%となった(図3B)。25℃で3ヶ月間保存後、イピリムマブ対照製剤のLMWピークサイズは約0.1%増加した(図3B)。ニボルマブ対照製剤は、0日目約0.2%の初期LMWピークサイズを有し、これは40℃で2ヶ月後約0.6%増加して、最終LMWピークサイズ約0.8%となった(図3B)。25℃で3ヶ月間保存後、ニボルマブ対照製剤のLMWピークサイズは0.1%未満増加した(図3B)。EC: pH6.0 FDRC製剤(1:3)は、0日目約0.15%の初期LMWピークサイズを有し、これは40℃で2ヶ月後約0.8%増加して、最終LMWピークサイズ約0.95%となった(図3B)。25℃で3ヶ月間保存後、EC: pH6.0(1:3)FDRC製剤のLMWピークサイズは約0.2%増加した(図3B)。EC: pH6.2 FDRC製剤(1:1)は、0日目約0.15%の初期LMWピークサイズを有し、これは40℃で2ヶ月後約1.2%増加して、最終LMWピークサイズ約1.35%となった(図3B)。25℃で3ヶ月間保存後、EC: pH6.2(1:1)FDRC製剤のLMWピークサイズは約0.3%増加した(図3B)。EC: pH6.6 FDRC製剤(3:1)は、0日目約0.15%の初期LMWピークサイズを有し、これは40℃で2ヶ月後約1.5%増加して、最終LMWピークサイズ約1.65%となった(図3B)。25℃で3ヶ月間保存後、EC: pH6.6(3:1)FDRC製剤のLMWピークサイズは約0.1%増加した。

30

40

【0220】

cIEF分析

cIEFを、3ヶ月間、25℃(図4A)、3ヶ月間、5℃(図4B)および1ヶ月間、2

50

5℃(図4C)で保存後、ニボルマブDP対照、イピリムマブDP対照およびEC FDR C製剤EC:pH6.0(1:3)、EC:pH6.2(1:1)およびEC:pH6.6(3:1)で実施した。3ヶ月間、25℃で保存後、ニボルマブDP対照酸性ピークサイズは約0.05%減少し、イピリムマブDP対照酸性ピークサイズは約5.59%増加した(図4A)。FDR C製剤EC:pH6.0(1:3)で、3ヶ月間、25℃で保存後、ニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズはそれぞれ約5%および約5.7%増加した(図4A)。FDR C製剤EC:pH6.2(1:1)で、3ヶ月間、25℃で保存後、ニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズはそれぞれ約6.8%および約6.3%増加した(図4A)。FDR C製剤EC:pH6.6(3:1)で、3ヶ月間、25℃で保存後、ニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズはそれぞれ約4%および約7.8%増加した(図4A)。3つのFDR C製剤にわたって、イピリムマブ酸性ピークサイズは約5.7%~7.8%または1ヶ月平均約2.2%増加し、そしてニボルマブ酸性ピークサイズは約4%~6.8%または1ヶ月平均2%未満(約1.76%)増加した(図4A)。

【0221】

図4Bは、3ヶ月間、5℃で保存したサンプルについて、cIEF分析を使用した初期(0日目)対照に対する酸性ピークサイズの実際の変化を示す。3ヶ月間、5℃で保存後、ニボルマブDP対照酸性ピークサイズは約5.1%減少し、イピリムマブDP対照酸性ピークサイズは約1%減少した(図4B)。FDR C製剤EC:pH6.0(1:3)について、3ヶ月間、5℃で保存後、ニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズはそれぞれ約0.1%増加および約1.5%減少した(図4B)。FDR C製剤EC:pH6.2(1:1)について、3ヶ月間、5℃で保存後、ニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズはそれぞれ約2.1%および約0.5%増加した(図4B)。FDR C製剤EC:pH6.6(3:1)は、3ヶ月間、5℃で保存後イピリムマブ酸性ピークサイズの変化は示さず、ニボルマブ酸性ピークサイズは0.1%未満の減少であった(図4B)。

【0222】

図4Cは、1ヶ月間、25℃で保存したサンプルについて、初期(0日目)対照に対する酸性ピークサイズの実際の変化を示す。1ヶ月間、25℃で保存後、ニボルマブDP対照酸性ピークサイズは約1.05%増加し、イピリムマブDP対照酸性ピークサイズは約1.16%増加した(図4C)。FDR C製剤EC:pH6.0(1:3)について、1ヶ月間、25℃で保存後、ニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズはそれぞれ約2.8%および約1%増加した(図4C)。FDR C製剤EC:pH6.2(1:1)について、1ヶ月間、25℃で保存後、ニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズはそれぞれ約3.1%および約1.6%増加した(図4C)。FDR C製剤EC:pH6.6(3:1)について、1ヶ月間、25℃で保存後、ニボルマブ酸性ピークサイズは変化せず、イピリムマブ酸性ピークサイズは約2.8%増加した(図4C)。

【0223】

実施例3

実験計画(DoE)の検討を、新規イピリムマブ/ニボルマブ製剤候補の決定のために実施した。プロトタイプイピリムマブ/ニボルマブFDR C(3:1)製剤を、表4に示す選択ヒスチジンまたはクエン酸製剤で調製した。全DoE FDR Cプロトタイプを、3:1比で最終濃度10mg/mLのイピリムマブ/ニボルマブに調製した(表4)。FDR Cプロトタイプ“Combo 4”は、理論的pH6で、20mMクエン酸、50mM NaCl、50μM DTPA、6%w/v スクロースおよび0.05%w/v PS80を含んだ。FDR Cプロトタイプ“Combo 5”は、理論的pH6.0で、20mM ヒスチジン、50mM NaCl、50μM DTPA、6%w/v スクロースおよび0.05%w/v PS80を含んだ。FDR Cプロトタイプ“Combo 6”は、理論的pH7で、20mM ヒスチジン、50mM NaCl、50μM DTPA、6%w/v スクロースおよび0.05%w/v PS80を含んだ。FDR Cプロトタイプ“Combo New”は、理論的pH6で、20mM ヒスチジン、50μM DTPA、8.5%w/v スクロースおよび0.05%w/v PS80を含んだ。現在のニボルマブDP製剤に類

似したFDRCプロトタイプ“Combo 8”は、理論的pH6で、20mMクエン酸、50mM NaCl、20μM DTPA、3%w/v マンニトールおよび0.04%w/v PS80を含んだ。

【表4】

表4：Doe FDRC(3:1) — 新規製剤

プロトタイプ (3:1)	pH	20mM	濃度	NaCl	DTPA	スクロース	マンニトール	PS80
		緩衝液	mg/mL	mM	μM	% w/v	% w/v	% w/v
Combo 4	6	クエン酸	10	50	50	6	—	0.05
Combo 5	6	ヒスチジン	10	50	50	6	—	0.05
Combo 6	7	ヒスチジン	10	50	50	6	—	0.05
Combo new	6	ヒスチジン	10	—	50	8.5	—	0.05
Combo 8	6	クエン酸	10	50	20	—	3	0.04

【0224】

Doe FDRC製剤を、次のCombo Newの実施例に準じて調製した。Combo Newを、まずイピリムマブDSおよびニボルマブDS(ELN 96488-024および-025)を限外濾過/透析濾過に付した。具体的には、使い捨てUFDFカセットをニボルマブDSおよびイピリムマブDSに使用した。約250mLのニボルマブの未製剤DS(約21mg/mL)を、透析濾過/濃度モードを使用するUF/DFに使用した。膜差圧(TMP)を15psiに設定し、一方注入ポンプで0.3リットル/分流速を設定した。透析濾過は、3リットルの緩衝液使用後完了した。容器中のサンプルを、秤重量減少に基づきさらに濃縮し、250 PETG瓶に回収した。UFDF後のニボルマブの濃度は30.6mg/mLであった。約500mLのイピリムマブの未製剤DS(約5.2mg/mL)を、透析濾過/濃度モードを使用するUF/DFに使用した。最終製品のイピリムマブ濃度は、A280で16.2mg/mLであった。

【0225】

次に、ヒスチジンスクロースベースの緩衝液中の20mLのイピリムマブDSおよびヒスチジンスクロースベースの緩衝液中の7.5mLのニボルマブDSをD-Tube Dialyzerユニットに加え、表4に示すCombo New緩衝液に対して、24時間、低温室で十分な体積(緩衝液3×交換)を用いて透析した。イピリムマブおよびニボルマブのタンパク質濃度を、次いでHIAで測定した。さらなるイピリムマブDSおよび/またはニボルマブDSおよび適当な緩衝液を添加して、イピリムマブの最終濃度7.5mg/mLおよびニボルマブの最終濃度2.5mg/mLとした(3:1)。残りのプロトタイプCombo 4、Combo 5、Combo 6およびCombo 8は、表4に示す特定の濃度に変えて、Combo Newと同じ方法で製造した。

【0226】

混合DP製剤を次いで濾過し、10ccバイアル(SAP #1215125、バッチ#2L68780)に無菌充填し、栓をし(SAP #1239068、バッチ#0H49862)、クリンプした。いくつかのバイアルを、0日目対照分析のために取り、残りのバイアルを特定の時点で分析用に取り、25℃、25℃および40℃の安定性試験用棚(stability station)に置いた。

【0227】

SEC分析

SECを、3ヶ月間、40℃で保存後、ニボルマブDP対照、イピリムマブDP対照およびDoe FDRC(3:1)製剤Combo New、Combo 4、Combo 5、Combo 6およびCombo 8で実施した(図5A)。イピリムマブ対照製剤は、0日目約0.4%の初期HMWピークサイズを有し、これは3ヶ月間、40℃で保存後、約0.2%増加し、最終HMWピークサイズ約0.6%となった(図5A)。ニボルマブ対照製剤は、0日目約0.7%の初期HMWピークサイズを有し、これは3ヶ月間、40℃で保存後、約1.6%増加し、最終HMWピークサイズ約2.4%となった(図5A)。Co

mb o New F D R C 製剤は、0日目約0.4%の初期HMWピークサイズを有し、これは3ヶ月間、40℃で保存後、約0.1%増加し、最終HMWピークサイズ0.5%強となった(図5A)。C o m b o 4 F D R C 製剤は、0日目約0.6%の初期HMWピークサイズを有し、これは3ヶ月間、40℃で保存後、約0.7%増加し、最終HMWピークサイズ約1.3%となった(図5A)。C o m b o 5 F D R C 製剤は、0日目0.5%弱の初期HMWピークサイズを有し、これは3ヶ月間、40℃で保存後、約0.3%増加し、最終HMWピークサイズ0.8%未満となった(図5A)。C o m b o 6 F D R C 製剤は、0日目約0.5%の初期HMWピークサイズを有し、これは3ヶ月間、40℃で保存後、約0.3%増加し、最終HMWピークサイズ約0.8%となった(図5A)。C o m b o 8 F D R C 製剤は、0日目約0.5%の初期HMWピークサイズを有し、これは3ヶ月間、40℃で保存後、約1.0%増加し、最終HMWピークサイズ約1.5%となった(図5A)。

【0228】

同じ製剤を、3ヶ月間、25℃で保存後S E Cで分析した(図5A)。イピリムマブ対照製剤およびニボルマブ対照製剤のHMWピークサイズは、3ヶ月間、25℃で保存後各々0.1%以下増加した(図5A)。3ヶ月間、25℃で保存後、C o m b o NewおよびC o m b o 8 F D R C 製剤のHMWピークサイズは各々0.1%以下増加し、C o m b o 4、C o m b o 5およびC o m b o 6 F D R C 製剤のHMWピークサイズは各々約0.1%以下減少した(図5A)。

【0229】

c I E F 分析

c I E Fを、3ヶ月間、25℃で保存後、ニボルマブD P対照、イピリムマブD P対照およびD o E F D R C (3:1)製剤C o m b o New、C o m b o 4、C o m b o 5、C o m b o 6およびC o m b o 8で実施した(図5B)。3ヶ月間、25℃で保存後、イピリムマブ対照酸性ピークサイズは約5.59%増加し、ニボルマブD P対照酸性ピークサイズは約0.05%減少した(図5B)。3ヶ月間、25℃で保存後、C o m b o New F D R C 製剤のニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズは、それぞれ約0.64%および5.98%増加した(図5B)。3ヶ月間、25℃で保存後、C o m b o 4 F D R C 製剤のニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズは、それぞれ約5.32%および6.97%増加した(図5B)。3ヶ月間、25℃で保存後、C o m b o 5 F D R C 製剤のニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズは、それぞれ約0.12%および5.34%増加した(図5B)。3ヶ月間、25℃で保存後、C o m b o 6 F D R C 製剤のニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズは、それぞれ約7.01%および12.19%増加した(図5B)。3ヶ月間、25℃で保存後、C o m b o 8 F D R C 製剤のニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズは、各々約7.17%増加した(図5B)。

【0230】

実施例4

製剤可能性試験を、ベースの製剤として、実施例3に特徴付けしたD o E F D R C (3:1)C o m b o New製剤の修正版を使用して、種々のイピリムマブ対ニボルマブ比のイピリムマブ/ニボルマブF D R Cの安定性を評価するために実施した。イピリムマブ/ニボルマブF D R C プラットホーム混合(P C)製剤を、表5に示す、イピリムマブ対ニボルマブ比3:1、1:3および1:1で製造した。全製剤をヒスチジン緩衝液で製造し、最終濃度50 μM D T P A、0.05% w/v P S 8 0および8.0% w/v スクロースであった(表5)。F D R C P Cプロトタイプ4(“P C: pH 5.5-1:3”)は1:3比およびpH 5.5を有し、F D R C P Cプロトタイプ5(“P C: pH 6.0-1:3”)は1:3比およびpH 6.0を有し、F D R C P Cプロトタイプ6(“P C: pH 6.5-1:3”)は1:3比およびpH 6.5を有し、F D R C P Cプロトタイプ7(“P C: pH 6.0-1:1”)は1:1比およびpH 6.0を有し、F D R C P Cプロトタイプ8(“P C: pH 6.0-3:1”)は3:1比およびpH 6.0を有した(表

5)。

【表5】

表5：イピリムマブ／ニボルマブFDRCプラットホーム混合製剤

プロタイプ	比	バイル中の最終濃度:(mg/mL)		pH	マニトール %w/v	NaCl mM	DTPA μM	PS80 %w/v	スクロース %w/v
		Ipi	Nivo						
4	1:3	2.5	7.5	5.5	—	—	50	0.05	8.0
5	1:3	2.5	7.5	6.0	—	—	50	0.05	8.0
6	1:3	2.5	7.5	6.5	—	—	50	0.05	8.0
7	1:1	5	5	6.0	—	—	50	0.05	8.0
8	3:1	7.5	2.5	6.0	—	—	50	0.05	8.0

【0231】

SEC分析

SECを、3ヶ月間、40℃で保存後、ニボルマブDP対照、イピリムマブDP対照およびプラットホーム混合(PC)FDRC製剤PC：pH6.0-1:1、PC：pH5.5-1:3、PC：pH6.0-1:3、PC：pH6.5-1:3およびPC：pH6.0-3:1で実施した(図6A)。3ヶ月間、40℃で保存後、ニボルマブおよびイピリムマブ対照製剤のHMWピークサイズはそれぞれ約1.7%および0.25%増加した(図6A)。3ヶ月間、40℃で保存後、HPC：pH6.0-1:1 FDRC製剤のHMWピークサイズは約0.5%増加した(図6A)。3ヶ月間、40℃で保存後、HPC：pH5.5-1:3 FDRC製剤のHMWピークサイズは約1.25%増加した(図6A)。3ヶ月間、40℃で保存後、HPC：pH6.0-1:3 FDRC製剤のHMWピークサイズは約0.75%増加した(図6A)。3ヶ月間、40℃で保存後、HPC：pH6.5-1:3 FDRC製剤のHMWピークサイズは約0.1%増加した(図6A)。3ヶ月間、40℃で保存後、HPC：pH6.0-3:1 FDRC製剤のHMWピークサイズは約0.25%増加した(図6A)。

【0232】

3ヶ月間、5℃で保存後、同じ製剤をSECで分析した(図6B)。ニボルマブ対照製剤は、0日目約0.70%の初期HMWピークサイズを有し、これは、5℃で3ヶ月後、約0.71%増加した(図6B)。イピリムマブ対照製剤は、0日目約0.4%の初期HMWピークサイズを有し、これは、5℃で3ヶ月後、変化がなかった(図6B)。PC：pH6.0-1:1 FDRC製剤は、0日目約0.44%の初期HMWピークサイズを有し、これは、5℃で3ヶ月後、約0.45%増加した(図6B)。PC：pH5.5-1:3 FDRC製剤は、0日目約0.47%の初期HMWピークサイズを有し、これは、5℃で3ヶ月後、約0.48%増加した(図6B)。PC：pH6.0-1:3 FDRC製剤は、0日目約0.51%の初期HMWピークサイズを有し、これは、5℃で3ヶ月後、変化がなかった(図6B)。PC：pH6.5-1:3 FDRC製剤は、0日目約0.56%の初期HMWピークサイズを有し、これは、5℃で3ヶ月後、約0.58%増加した(図6B)。PC：pH6.0-3:1 FDRC製剤は、0日目約0.37%の初期HMWピークサイズを有し、これは、5℃で3ヶ月後、約0.39%増加した(図6B)。

【0233】

cIEF分析

cIEFを、3ヶ月間、25℃(図7A)および3ヶ月間、5℃(図7B)で保存後、ニボルマブDP対照、イピリムマブDP対照およびプラットホーム混合(PC)FDRC製剤PC：pH6.0-1:1、PC：pH5.5-1:3、PC：pH6.0-1:3、PC：pH6.5-1:3およびPC：pH6.0-3:1で実施した。

【0234】

3ヶ月間、25℃の保存後、ニボルマブ対照酸性ピークサイズは約0.05%減少し、

イピリムマブ対照酸性ピークサイズは約5.59%増加した(図7A)。3ヶ月間、25℃で保存後、PC：pH6.0-1：1 FDR C製剤のニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズはそれぞれ約2.6%および7%増加した(図7A)。PC：pH5.5-1：3 FDR C製剤について、3ヶ月間、25℃で保存後、ニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズは各々約2.1%および5.9%増加した(図7A)。PC：pH6.0-1：3 FDR C製剤について、3ヶ月間、25℃で保存後、ニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズは各々約3.7%および6.8%増加した(図7A)。PC：pH6.5-1：3 FDR C製剤について、3ヶ月間、25℃で保存後、ニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズは各々約5.9%および6.3%増加した(図7A)。PC：pH6.0-3：1 FDR C製剤について、3ヶ月間、25℃で保存後、ニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズは各々約1.3%および6.2%増加した(図7A)。3ヶ月間、25℃で保存したPC FDR C製剤を通して、イピリムマブ酸性ピークサイズは約5.9%~7.0%または月に平均約2.0%増加した(図7A)。FC FDR C製剤のニボルマブ酸性ピークサイズは約1.3%~5.9%または最大月に約2%増加した(図7A)。

【0235】

3ヶ月間、5℃で保存後、ニボルマブ対照酸性ピークサイズは約5.2%減少し、イピリムマブ対照酸性ピークサイズは約1%減少した(図7B)。3ヶ月間、5℃で保存後、PC：pH6.0-1：1 FDR C製剤のニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズは、それぞれ約2%減少および約2.2%増加であった(図7B)。3ヶ月間、5℃で保存後、PC：pH5.5-1：3 FDR C製剤のニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズはそれぞれ約1.1%および約0.3%減少した(図7B)。3ヶ月間、5℃で保存後、PC：pH6.0-1：3 FDR C製剤のニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズはそれぞれ約0.2%減少した(図7B)。3ヶ月間、5℃で保存後、PC：pH6.5-1：3 FDR C製剤のニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズはそれぞれ約0.5%増加および約3.1%減少であった(図7B)。3ヶ月間、5℃で保存後、PC：pH6.0-3：1 FDR C製剤のニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズはそれぞれ約0.1%増加および約0.2%減少であった(図7B)。要するに、pH5.5~6.5にわたり1：3製剤のイピリムマブおよびニボルマブの酸性ピークサイズは3ヶ月間、5℃で保存後本質的に変化なく、3つの異なる比にわたりイピリムマブおよびニボルマブの識別可能な変化はなかった(図7B)。

【0236】

実施例5

製剤可能性試験を、表6に示す数ニボルマブ-DPベース製剤におけるイピリムマブ/ニボルマブ(1：1)FDR Cの安定性を評価するために実施した。これらの製剤は、ニボルマブDP製剤の改良によって設計した(図1)。計24バイアルのイピリムマブDPおよびニボルマブDPを、50kDaの分子量カットオフで遠心式フィルターユニットを使用し、それらの元々のDP緩衝液製剤から、pH6.0で20mM クエン酸および50mM NaClを含む緩衝液製剤(プロトタイプA)への緩衝液交換に付した。プロトタイプB~Dを、表6に示す仕様に到達するように同じ方法で調製した。プロトタイプAは、pH6.0で7.5mg/mL イピリムマブ、7.5mg/mL ニボルマブ、20mMクエン酸、50mM NaCl、3.0%w/v マンニトール、100μM ペンテト酸(DTPA)および0.02%PS80を含んだ。プロトタイプAは、プロトタイプAが00μM ペンテト酸を有し、ニボルマブDPが20μM ペンテト酸を有する以外、ニボルマブDPと同一であった。プロトタイプBは、pH6.5で、7.5mg/mL イピリムマブ、7.5mg/mL ニボルマブ、20mMクエン酸、50mM NaCl、3.0%w/v マンニトール、100μM ペンテト酸(DTPA)および0.02%PS80を含んだ。プロトタイプCは、pH6.5で、7.5mg/mL イピリムマブ、7.5mg/mL ニボルマブ、20mMクエン酸、100mM NaCl、1.0%w/v マンニトール、100μM ペンテト酸(DTPA)および0.02%PS80を含んだ。プロトタイプDは、pH6.0で、7.5mg/mL イピ

リムマブ、7.5mg/mL ニボルマブ、20mMクエン酸、50mM NaCl、6%w/v スクロース、100μM ペンテト酸(DTPA)および0.02%PS80を含んだ。

【表6】

表6：ニボルマブ-DPベースのFDRC(1:1)製剤

プロトタイプA：	クエン酸(20mM)、pH6.0、50mM NaCl、3.0%w/v マンニトール、100μM ペンテト酸、0.02%PS80 中Ipi/Nivo：7.5+7.5
プロトタイプB：	クエン酸(20mM)、pH6.5、50mM NaCl、3.0%w/v マンニトール、100μM ペンテト酸、0.02%PS80 中Ipi/Nivo：7.5+7.5
プロトタイプC：	クエン酸(20mM)、pH6.5、100mM NaCl、1.0%w/v マンニトール、100μM ペンテト酸、0.02%PS80 中Ipi/Nivo：7.5+7.5
プロトタイプD：	クエン酸(20mM)、pH6.0、50mM NaCl、6%w/v スクロース、100μM ペンテト酸、0.02%PS80 中Ipi/Nivo：7.5+7.5

*註：プロトタイプAは、ペンテト酸(DTPA)濃度がイピリムマブDP製剤と同一である以外、ニボルマブDP製剤に類似する(図1参照)。

【0237】

FDRCプロトタイプA、B、CおよびDを0.2ミクロンユニットで濾過し、10cc SCHOTT(登録商標)バイアル(1mLまたは2mL/バイアル)に充填し、栓をし、密閉した。次いで、外観、pH、SEC、HIAcおよびcIEFによる安定性分析のために最大12ヶ月間安定性試験用棚に置いた。

【0238】

SEC分析

SECを、1ヶ月間、40℃で保存後、ニボルマブDP対照、イピリムマブDP対照およびニボルマブ-DPベースのFDRC(1:1)プロトタイプA、B、CおよびDで実施した(図8)。1ヶ月間、40℃で保存後、ニボルマブおよびイピリムマブ対照製剤のHMWピークサイズはそれぞれ約0.38%および0.02%増加した(図8)。1ヶ月間、40℃で保存後、FDRCプロトタイプ製剤のHMWピークサイズは約0.36%増加した(図8)。1ヶ月間、40℃で保存後、FDRCプロトタイプB製剤のHMWピークサイズは約0.41%増加した(図8)。1ヶ月間、40℃で保存後、FDRCプロトタイプC製剤のHMWピークサイズは約0.37%増加した(図8)。1ヶ月間、40℃で保存後、FDRCプロトタイプD製剤のHMWピークサイズは約0.24%増加した(図8)。ニボルマブ対照製剤およびFDRCプロトタイプAおよびB製剤は、各々3%w/v マンニトールを含み、一方イピリムマブ対照製剤およびFDRCプロトタイプC製剤は1%マンニトールを有し、FDRCプロトタイプD製剤はマンニトールを有さなかった(表6参照)。

【0239】

cIEF分析

cIEFを、3ヶ月間、25℃で保存後、ニボルマブDP対照、イピリムマブDP対照およびニボルマブ-DPベースのFDRC(1:1)プロトタイプA、B、CおよびD製剤で実施した(図9)。3ヶ月間、25℃で保存後、ニボルマブ対照酸性ピークサイズは約7.5%増加し、イピリムマブ対照酸性ピークサイズは約8.8%増加した(図9)。3ヶ月間、25℃で保存後、FDRCプロトタイプ製剤のニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズは約9.4%増加した(図9)。3ヶ月間、25℃で保存後、FDRCプロトタイプB製剤のニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズは、それぞれ約8.2%および13.8%増加した(図9)。3ヶ月間、25℃で保存後、FDRCプロトタイプC製剤のニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズは、それぞれ約8.7%および10.2

%増加した(図9)。3ヶ月間、25℃で保存後、FDRCプロトタイプD製剤のニボルマブおよびイピリムマブ酸性ピークサイズは、それぞれ約10.1%および9%増加した(図9)。各々100mM NaClを有するイピリムマブ対照製剤およびFDRCプロトタイプC製剤と、各々50mM NaClを有するニボルマブ対照製剤およびFDRCプロトタイプA、BおよびD製剤を比較することにより、酸性ピーク変化に対するNaClの影響を観察できた(図9；表6)。

【0240】

実施例6

ニボルマブおよびイピリムマブの用量比固定組み合わせ(FDRC)医薬製剤を1：3比で開発した。イピリムマブ/ニボルマブFDRCを、イピリムマブおよびニボルマブの市販品から製造した。図1参照。イピリムマブ医薬物質は、pH7.0で20mM トリス塩酸、100mM 塩化ナトリウム、1.0%(w/v)マンニトール、100μM ペンテト酸、0.01%(w/v) ポリソルベート80中に5mg/mL イピリムマブを含む水溶液である。ニボルマブ医薬物質は、pH6.0で20mM クエン酸ナトリウム、50mM 塩化ナトリウム、3.0%(w/v)マンニトール、20μM ペンテト酸、0.04%(w/v) ポリソルベート80中に20mg/mL ニボルマブを含む水溶液である。イピリムマブ医薬物質およびニボルマブ医薬物質いずれも2℃～8℃で保存する。

【0241】

イピリムマブ/ニボルマブFDRC(3：1)医薬品を、イピリムマブ医薬物質とニボルマブ医薬物質を、3対1のイピリムマブ対ニボルマブ比(タンパク質)で合わせることでより製剤する。6ヶ月間までの開発安定性データは、FDRC医薬製剤が、企図される保存条件である、2℃～8℃で保存したとき、安定であったことを示した。FDRC医薬品は、IV投与用無菌、非発熱性、単回用、防腐剤無添加、等張水溶液である。FDRC医薬品を、希釈せずに総タンパク質濃度6.2mg/mLで投与しても、さらに0.9%塩化ナトリウム注、USPまたは5%デキストロース注、USPで所望の濃度まで希釈してもよい。FDRCをI型フリントガラス管または鋳造バイアルに詰めて、FLUROTEC(登録商標)フィルムコートブチル・ゴムストッパーで栓をする。FDRCの組成を表7に示す。

【表7】

表7. FDRC、イピリムマブおよびニボルマブ医薬品の組成の比較

成分	機能	量(濃度)			
		FDRC	イピリムマブ	ニボルマブ	単位
イピリムマブ(BMS-734016)	活性成分	4.62	5	—	mg/mL
ニボルマブ(BMS-936558)	活性成分	1.54	—	10	mg/mL
トリス塩酸	緩衝剤	18.5	20	—	mM
クエン酸ナトリウム、二水和物	緩衝剤	1.5	—	20	mM
塩化ナトリウム	浸透圧修飾剤	96.2	100	50	mM
マンニトール	浸透圧修飾剤	1.2	1.0	3.0	%(w/v)
ペンテト酸 ¹	金属イオンキレート	93.9	100.0	20.0	μM
ポリソルベート80	界面活性剤	0.012	0.010	0.020	%(w/v)
20～25℃でのpH ²	pH調整	6.0	7.0(4℃で)	6.0	pH単位
注射用水	溶媒	適量			

¹ ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)としても知られる

² イピリムマブおよびニボルマブDS製造中、塩酸および水酸化ナトリウムの希釈溶液を

pH調整のために使用してよい。溶液pHは、DP製造中調整しない

【0242】

表7に示すとおり製造したFDRC DPサンプルの安定性を、企図(5℃)、加速(25℃)およびストレス(40℃)保存条件でモニターした。

【0243】

イピリムマブおよびニボルマブの主要分解経路は、実施例1～5に示すとおり、凝集(SE-HPLCにより検出されるHMW種)、断片化(SE-HPLCにより検出されるLMW種)および脱アミド(CEXまたはiCIEFにより検出される酸性電荷バリエーション)であると同定された。これらの変化を、FDRC開発安定性試験においてSE-HPLCおよびiCIEFによりモニターした。さらに、粒子状物質および結合活性を、これらの試験において指定した時点で、それぞれHIAおよびELISA結合によりモニターした。

10

【0244】

試験から得られた結果は、FDRC DPにおいて、混合HMW種、混合LMW種、ニボルマブの酸性電荷バリエーション、イピリムマブの酸性電荷バリエーションおよび粒子状物質のレベルが、2℃～8℃で6ヶ月間保存後、本質的に未変化であることを示した。

【0245】

25℃の加速条件で6ヶ月間実施した試験は、HMW種の形成速度が、FDRC DP、ニボルマブDPおよびイピリムマブDPで同等であることを示す。FDRC DPにおけるLMW種の形成速度は0.15%/月であり、これは、FDRCが主にイピリムマブにより構成されているため、イピリムマブDPにおける0.18%/月と同等である。FDRC DPにおけるニボルマブ酸性バリエーションの形成速度は1.98%/月であり、これは、ニボルマブDPにおける1.76%/月と同等である。FDRCおよびイピリムマブDPにおけるイピリムマブ酸性バリエーションの形成速度は、それぞれ、2.4%および1.9%/月で同等と見なされた。粒子状物質のレベルは、本質的に未変化のままであった。

20

【0246】

40℃で3ヶ月間保存を経て実施された試験は、類似するが、大きな変化が、この条件下のFDRC DPで観察されたことを示した。

【0247】

使用時試験データは、FDRC DPからおよびIV袋中の個々のニボルマブおよびイピリムマブDPの組み合わせにより製造した製剤溶液の安定性、適合性および同等性を示す。

30

【0248】

要するに、ストレスおよび加速条件でのHMW種、LMW種および酸性バリエーションのような重要品質特性(CQA)の同等な形成速度および推奨保存条件でのこれらのCQAにおける無視できるほどの変化は、ニボルマブおよびイピリムマブの市販のDSを用いるFDRC DPの開発の可能性を示す。上記試験の各々を、下により詳細に示す。

【0249】

SE-HPLCにより検出される凝集および断片化

FDRCの凝集(HMW種)および断片化(LMW種)の程度を、SE-HPLCで試験した。イピリムマブのHMW種、単量体およびLMW種を、それぞれニボルマブのHMW種、単量体およびLMW種と共溶出させる。表8に示す結果は、イピリムマブおよびニボルマブの混合単量体、混合HMW種および混合LMW種の面積パーセントとして記載する。混合HMW種のレベルは、試験当初は0.5%であり、5℃および25℃で6ヶ月間の保存の間本質的に未変化のままであり(0.5%～0.6%範囲)、40℃で3ヶ月間の間に1.0%に増加した。混合LMW種のレベルは、試験当初は0.1%であり、5℃で6ヶ月間の保存の間本質的に未変化のままであり(0.1%～0.2%範囲)、25℃で6ヶ月間の間に1.0%に増加し、40℃で3ヶ月間の保存の間に2.4%に増加した。

40

【表 8】

表 8. S E-H P L Cにより検出したF D R Cにおける混合単量体、HMW種およびL MW種

時間 (月)	混合単量体(%)			混合HMW種(%)			混合L MW種(%)		
	5℃	25℃	40℃	5℃	25℃	40℃	5℃	25℃	40℃
初期	99.3	99.3	99.3	0.5	0.5	0.5	0.1	0.1	0.1
1	NT	99.3	98.9	NT	0.6	0.6	NT	0.2	0.4
2	99.3	99.2	97.5	0.5	0.5	0.8	0.2	0.3	1.7
3	99.3	98.8	96.7	0.5	0.6	1.0	0.2	0.6	2.4
6	99.3	98.4	NT	0.6	0.7	NT	0.2	1.0	NT

N T = 試験せず

【0250】

これらの結果を、5℃、25℃および40℃の装置に置いたイピリムマブ(5mg/mL)およびニボルマブ(10mg/mL)市販D P製剤対照と、それぞれ、表9および10に示す修正S E C-H P L C方法と類似の方法で分析したF D R C D Pと併せて比較した。入手可能なデータに基づき、イピリムマブ、ニボルマブおよびF D R Cが2℃～8℃の推奨保存温度でHMW種を形成する傾向がなく、月あたりのHMW種の形成速度は、表11に示すとおり、25℃および40℃条件でイピリムマブ、ニボルマブおよびF D R Cで同等であることが明らかである。より重要なことに、F D R CにおけるHMWおよびL MW種の形成速度は、F D R Cが主にイピリムマブから構成され、F D R Cにおける総タンパク質濃度、すなわち、6.2mg/mLが5mg/mLのイピリムマブD P濃度に極めて近いこと、イピリムマブのHMWおよびL MW種の形成速度と同等である。ストレスおよび加速条件でのHMWおよびL MW種のようなC Q Aの同等な形成速度および推奨保存条件でのこれらのC Q Aの無視できるほどの変化は、F D R C D Pの開発の可能性を示す。

【表 9】

表 9. S E-H P L Cにより検出されたイピリムマブにおける単量体、HMW種およびL MW種

時間 (月)	単量体(%)			HMW種(%)			L MW種(%)		
	5℃	25℃	40℃	5℃	25℃	40℃	5℃	25℃	40℃
当初	99.38	99.38	99.38	0.4	0.4	0.4	0.22	0.22	0.22
1	99.37	99.33	98.98	0.4	0.38	0.42	0.23	0.29	0.6
2	99.39	99.26	98.54	0.39	0.395	0.51	0.22	0.325	0.955
3	99.37	99.16	96.65	0.4	0.43	0.635	0.23	0.415	2.54
6	99.29	98.62	NT	0.475	0.535	NT	0.245	1.32	NT

【0251】

【表 10】

表 10. SE-HPLCにより検出されたニボルマブにおける単量体、HMW種およびLMW種

時間 (月)	単量体(%)			HMW種(%)			LMW種(%)		
	5℃	25℃	40℃	5℃	25℃	40℃	5℃	25℃	40℃
当初	98.99	98.99	98.99	0.705	0.705	0.705	0.315	0.315	0.315
1	98.98	98.94	98.35	0.705	0.73	1.115	0.32	0.33	0.55
2	98.98	98.91	97.56	0.705	0.76	1.595	0.305	0.34	0.81
3	98.98	98.79	96.45	0.715	0.815	2.37	0.31	0.395	1.18
6	98.91	98.14	NT	0.795	0.965	NT	0.3	0.425	NT

10

【0252】

【表 11】

表 11. SEHPLCにより検出する、イピリムマブ、ニボルマブおよびFDRCにおける単量体、HMW種およびLMW種の月あたりの形成速度

時間 (月)	単量体(%)			HMW種(%)			LMW種(%)		
	5℃	25℃	40℃	5℃	25℃	40℃	5℃	25℃	40℃
FDRC	0.00	0.16	0.92	0.02	0.03	0.17	0.02	0.15	0.82
イピリムマブ	0.01	0.13	0.86	0.01	0.02	0.08	0.00	0.18	0.73
ニボルマブ	0.01	0.14	0.84	0.02	0.04	0.55	0.00	0.02	0.29

20

【0253】

iCIEFにより検出される電荷バリエーション

FDRCの電荷バリエーションプロファイル、iCIEF分析により決定した。イピリムマブおよびニボルマブピークをクロマトグラフィープロファイルで分ける。イピリムマブの酸性ピーク面積、主ピーク面積および塩基性ピーク面積の相対量を表 12 に提供し、ニボルマブの酸性ピーク面積、主ピーク面積および塩基性ピーク面積の相対量を表 13 に提供する。イピリムマブおよびニボルマブ両者の酸性、主および塩基性ピーク面積は、5℃で6ヶ月間の保存を通して本質的に未変化のままであった。電荷プロファイルの変化は、イピリムマブおよびニボルマブ両者について25℃および40℃で観察された。分解は、40℃で極めて短期間に顕著であり、それゆえに、比較に使用せず、DP安定性の評価には挑戦的すぎると見なした。

30

【表 12】

表 12. iCIEFにより検出したFDRCにおけるイピリムマブの電荷プロファイル

時間 (月)	酸性ピーク(%)			主ピーク(%)			塩基性ピーク(%)		
	5℃	25℃	40℃	5℃	25℃	40℃	5℃	25℃	40℃
初期	34.6	34.6	34.6	59.5	59.5	59.5	5.9	5.9	5.9
1	NT	37.2	48.7	NT	56.7	45.2	NT	6.2	6.1
2	34.5	39.6	61.2	57.9	54.5	33.7	7.6	5.9	5.1
3	34.6	42.4	68.3	59.2	51.9	27.4	6.2	5.7	4.3
6	35.6	49.0	NT	59.0	45.9	NT	5.4	5.1	NT

40

【0254】

50

【表 1 3】

表 1 3. i C I E F により検出した F D R C におけるニボルマブの電荷プロファイル

時間 (月)	酸性ピーク(%)			主ピーク(%)			塩基性ピーク(%)		
	5℃	25℃	40℃	5℃	25℃	40℃	5℃	25℃	40℃
初期	33.7	33.7	33.7	59.8	59.8	59.8	6.5	6.5	6.5
1	NT	34.3	45.0	NT	59.8	46.3	NT	5.9	8.7
2	34.8	39.1	61.3	59.3	54.5	31.2	5.9	6.5	7.5
3	33.6	37.7	65.9	60.6	55.2	27.9	5.9	7.1	6.2
6	33.7	45.5	NT	59.3	46.4	NT	7.1	8.1	NT

10

【0 2 5 5】

さらに、先に記載のとおり、上で評価した F D R C 組成物は t r i s . H C l およびクエン酸ナトリウム二水和物からなり、それ故に、アミン緩衝液 T r i s - H C l のために温度により p H が変化しやすい。それ故に、F D R C とニボルマブの間の電荷プロファイル変化は、サンプル調製温度および保存温度と一致する、25℃で実施した。

【0 2 5 6】

表 1 2 に示す F D R C におけるイピリムマブ酸性電荷プロファイルと、25℃条件で p H 7 (4℃) で T r i s - H C l 緩衝液(市販組成物)におけるイピリムマブ対照 D P (表 1 4) との比較は、酸性ピーク形成が、図 1 0 に示すとおりそれぞれ月あたり 2.4% および 1.93% で同等であることを示している。ストレス条件でのこの比較的小さな差異は、表 1 2 に観察されるとおり推奨保存条件(2℃～8℃)で F D R C 医薬品安定性に重要ではないと考えられる。

20

【0 2 5 7】

歴史上、イピリムマブ電荷プロファイルの変化は C E X によりモニターされており、それ故に、データは、イピリムマブの種々の条件での電荷プロファイルの同等性の同定のために集められており、いずれにしても、イピリムマブの主分解経路である脱アミドの可能性は、脱アミド動態が低 p H で通常遅いため、低下している可能性がある。

30

【表 1 4】

表 1 4. 25℃での i C I E F によるイピリムマブの電荷プロファイル

時間(月)	酸性ピーク(%)	主ピーク(%)	塩基性ピーク(%)
	研究室安定性バッチ	研究室安定性バッチ	研究室安定性バッチ
初期	39.71	56.59	3.69
1	42.34	54.84	2.82
3	45.3	51.2	3.5
6	51.6	45	3.4

【0 2 5 8】

25℃条件での表 1 5 に示す F D R C におけるニボルマブ酸性電荷プロファイルと、3 ニボルマブ長期安定性バッチ(L T S B)の比較は、酸性ピーク形成が、図 1 1 に示すとおり、月あたりそれぞれ 1.97% および 1.75% で同等であることを示す。

40

【表 15】

表 15. 25℃での i C I E F によるニボルマブ(GMP バッチにおける)の電荷プロファイル

時間 (月)	酸性ピーク(%)			主ピーク(%)			塩基性ピーク(%)		
	ロット2J7 1008	ロット2J7 1191	ロット2J7 1192	ロット2J7 1008	ロット2J7 1191	ロット2J7 1192	ロット2J7 1008	ロット2J7 1191	ロット2J7 1192
初期	36.1	36.3	35.2	58.1	56.6	58.8	5.8	7.1	6.0
1	33.0	29.6	36.2	61.8	62.9	57.2	5.2	7.5	6.6
3	40.8	39.3	37.2	52.9	52.4	55.6	6.3	8.3	7.2
6	45.7	44.1	44.3	46.4	47.2	47.8	7.9	8.7	7.9

10

【0259】

H I A C により検出された粒子状物質

5℃および25℃で最大6ヶ月間保存されたサンプルを、光遮蔽式粒子計数法(H I A C)を使用して試験して、F D R C D P におけるサイズに従い、粒子のサイズおよび数を決定した。表 16 に示すとおり、 ≥ 2 ミクロン、 ≥ 5 ミクロン、 ≥ 10 ミクロンおよび ≥ 25 ミクロンの粒子状物質値は不定であったが、十分に U S P < 787 > に概説されている承認基準内であった。

【表 16】

表 16. H I A C による粒子状物質

	粒子状物質(粒子/mL)			
	$\geq 2 \mu m$	$\geq 5 \mu m$	$\geq 10 \mu m$	$\geq 25 \mu m$
初期	161	21	5	0
6ヶ月間、5℃	134	43	13	2
6ヶ月間、25℃	174	34	6	1

20

【0260】

E L I S A アッセイにより決定される結合活性

E L I S A アッセイを、イピリムマブのヒト C T L A - 4 受容体への特異的結合およびニボルマブのヒト P D - 1 受容体への特異的結合の試験に利用した。F D R C サンプルにおけるイピリムマブおよびニボルマブの結合活性を、それぞれイピリムマブおよびニボルマブ対照標品に対して計算した。25℃で2ヶ月間の保存を通した F D R C サンプルの結合活性は、提唱される承認基準内であった(70%~130%)(表 17)。

【表 17】

表 17. E L I S A アッセイにより決定した結合活性

保存条件	イピリムマブ対照標品に対する イピリムマブ結合活性(%)	ニボルマブ対照標品に対する ニボルマブ結合活性(%)
初期	87	119
25℃で2ヶ月間	87	78

30

40

【0261】

トリプシンペプチドマッピングアッセイ

脱アミドおよび酸化を測定するために、トリプシンペプチドマッピングアッセイを実施した。サンプルを還元し、アルキル化し、トリプシンで消化した。トリプシンペプチドを C - 18 カラムで分離し、215nm および 280nm で U V 検出器で、続いて質量分析計(L TQ-Orbitrap-Elite)で測定した。相対的定量化を、選択したイオンクロマトグラムにおける未変化ペプチドと修飾ペプチドのピーク面積の比較により達成した。本アッセイの結果

50

を表 18 および 19 に示す。

【表 18】

表 18. トリプシンペプチドマッピング — 脱アミド

保存条件	Nivo H ₄ ³ (%)	Ipi H ₅ ⁴ (%)	Ipi H ₃₇ /Ni vo H ₃₆ D eam1 ⁵ (%)	Ipi H ₃₇ /Ni vo H ₃₆ D eam2 ⁶ (%)	Ipi H ₃₇ /Ni vo H ₃₆ D eam3 ⁷ (%)	Ipi H ₃₇ /Ni vo H ₃₆ D eam4 ⁸ (%)
初期	0.5	2.8	3.4	3.2	1.4	3.6
25℃で 2ヶ月間	0.7	4.6	4.7	4.6	1.5	3.7
25℃で 6ヶ月間	1.0	3.9	5.2	5.9	0.7	2.5

10

【0262】

【表 19】

表 19. トリプシンペプチドマッピング — 酸化

保存条件	Ipi H ₂₁ /Nivo H ₂₂ ⁹ (%)	Nivo H ₄ ¹⁰ (%)	Ipi H ₃ ¹¹ (%)
初期	4.4	0.2	0.5
2ヶ月間、25℃	4.9	0.6	0.5
6ヶ月間、25℃	3.3	0.3	0.2

20

³ Nivo H₄ = ニボルマブについての重鎖トリプシンペプチド # 4

⁴ Ipi H₅ = イピリムマブについての重鎖トリプシンペプチド # 5

⁵ Ipi H₃₇/Nivo H₃₆ Deam1 = イピリムマブについての重鎖トリプシンペプチド # 37 (Asn #) およびニボルマブについての # 36 (Asn #)

⁶ Ipi H₃₇/Nivo H₃₆ Deam2 = イピリムマブについての重鎖トリプシンペプチド # 37 (Asn #) およびニボルマブについての # 36 (Asn #)

⁷ Ipi H₃₇/Nivo H₃₆ Deam3 = イピリムマブについての重鎖トリプシンペプチド # 37 (Asn #) およびニボルマブについての # 36 (Asn #)

30

⁸ Ipi H₃₇/Nivo H₃₆ Deam4 = イピリムマブについての重鎖トリプシンペプチド # 37 (Asn #) およびニボルマブについての # 36 (Asn #)

⁹ Ipi H₂₁/Nivo H₂₂ = イピリムマブについての重鎖トリプシンペプチド # 21 (His/Met #) およびニボルマブについての # 22 (His/Met #)

¹⁰ Nivo H₄ = ニボルマブについての重鎖トリプシンペプチド # 4

¹¹ Ipi H₃ = イピリムマブについての重鎖トリプシンペプチド # 3

【0263】

サンプルの pH 分析

FDCR 医薬製剤の pH を、表 20 に見られるように測定した。

【表 20】

表 20. DP 溶液の pH

保存条件	25℃	5℃
初期	6.58	6.58
2ヶ月間	6.59	6.56
6ヶ月間	6.44	6.38

40

【0264】

FDCR 医薬製剤の使用時安定性

0.9% 塩化ナトリウム注、USP (NS)、IV 袋、IV 点滴セットおよびインライン

50

フィルターを用いるFDRC DPの安定性および適合性を示すために、試験を実施した。5℃で2ヶ月間保存後、FDRC DPサンプルを、IV袋中NSで希釈し、これを25℃で4時間、続いて20時間、5℃で保存した。その後、IV袋の溶液をIVセットおよびインラインフィルターを経て注入した。サンプルを採取し、HIAC、マイクロフローイメージング(MFI)、SE-HPLC、CE-SDS、iCIEFおよび逆相超高速液体クロマトグラフィー(RP-UPLC)により分析した。

【0265】

試験の結果を表21～23に示す。データは、適合性試験完了後、粒子状物質(HIACによる)、凝集(SE-HPLCによる)、断片化(SE-HPLCによる)、純度(CE-SDSによる)、電荷バリエーションプロファイル(iCIEFによる)およびイピリムマブ／ニボルマブタンパク質比(RP-UPLCによる)が初期値からわずかしかわらないまたは変わらないことを示す。

【0266】

結果は、FDRC DPが、IV点滴のために1.5/0.5mg/mL～4.2/1.4mg/mL イピリムマブ／ニボルマブの濃度範囲まで0.9%塩化ナトリウム注、USPで希釈できることを示す。IV袋中の希釈溶液は、5℃で24時間まで保存でき、その24時間の最大4時間までは室温(25℃)で保存できる。

【表21】

表21. FDRC医薬製剤の使用時安定性および同等性

条件	HIAC(粒子/mL)				MFI(粒子/mL)			SE-HPL			CE-SDS(還元)
	≥2μm	≥5μm	≥10μm	≥25μm	2～10μm	≥10μm	≥25μm	HMW(%)	単量体(%)	LMW(%)	純度(%)
1.5/0.5mg/mL イピリムマブ／ニボルマブ											
初期 ¹²	138	26	5	0	353	11.5	0	0.4	99.4	0.3	99.6
24時間 ¹³	213	52	14	0	414	18	1.6	0.3	99.3	0.4	99.6
4.2/1.4mg/mL イピリムマブ／ニボルマブ											
初期	345	77	24	1	888	6.5	0	0.4	99.3	0.3	99.6
24時間	193	36	12	1	455	0	0	0.4	99.3	0.3	99.6

¹² サンプルを、FDRC DPをIV袋で希釈後0時にIV袋から採取した

¹³ サンプルを24時間保存し、IVセットおよびインラインフィルターをとおして注入した後採取した

【0267】

【表 2 2】

表 2 2. F D R C 医薬製剤の使用時安定性および同等性

条件	i C I E F－イピリムマブ			i C I E F－ニボルマブ			RP－UPLC
	酸性 ピーク(%)	主ピーク (%)	塩基性 ピーク(%)	酸性 ピーク(%)	主ピーク (%)	塩基性 ピーク(%)	イピリムマブ/ニボルマブ タンパク質比
1.5／0.5mg/mL イピリムマブ／ニボルマブ							
初期	38.9	56.2	4.9	34.3	57.5	8.3	2.8
24時間	38.0	56.8	5.1	34.2	57.7	8.1	2.8
4.2／1.4mg/mL イピリムマブ／ニボルマブ							
初期	37.2	58.1	4.7	34.2	58.0	7.8	2.9
24時間	37.9	57.2	4.9	34.8	57.9	7.3	2.8

10

【0 2 6 8】

【表 2 3】

表 2 3. F D R C 医薬製剤の使用時安定性および同等性			
条件	A 2 8 0 (従来)	A 2 8 0 (S o l o－V P E)	p H
1.5 / 0.5 mg/mL イピリムマブ/ニボルマブ			
初期	2.0 7	1.9 9 8	6.3 6
24時間	1.9 2 4	2.0 1 2	6.3 3
4.2 / 1.4 mg/mL イピリムマブ/ニボルマブ			
初期	5.6 1 8	5.6 1 5	6.3 8
24時間	5.5 2 9	5.6 4 7	6.3 7

20

【0 2 6 9】

共投与イピリムマブおよびニボルマブ医薬製剤の使用時安定性

30

0.9%塩化ナトリウム注、U S P (N S)、I V 袋、I V 点滴セットおよびインラインフィルターを用いる共投与 D P の安定性および適合性を示すために、試験を実施した。イピリムマブおよびニボルマブ単剤療法 D P バイアルを、I V 袋中 N S で希釈し、これを 25℃で4時間、続いて20時間、5℃で保存した。その後、I V 袋の溶液を I V セットおよびインラインフィルターを経て注入した。サンプルを採取し、H I A C、マイクロフローイメージング(M F I)、S E－H P L C、C E－S D S、i C I E F および逆相超高速液体クロマトグラフィー(R P－U P L C)により分析した。

【0 2 7 0】

試験の結果を表 2 4～2 6 に示す。データは、適合性試験完了後、粒子状物質(H I A C による)、凝集(S E－H P L C による)、断片化(S E－H P L C による)、純度(C E－S D S による)、電荷バリエーションプロファイル(i C I E F による)およびイピリムマブ/ニボルマブタンパク質比(R P－U P L C による)が初期値からわずかしかわらないまたは変わらないことを示す。結果は、共投与 D P が、I V 点滴のために 1.5 / 0.5 mg/mL～4.2 / 1.4 mg/mL イピリムマブ/ニボルマブの濃度範囲まで 0.9%塩化ナトリウム注、U S P で希釈できることを示す。I V 袋中の希釈溶液は、5℃で24時間まで保存でき、その24時間の最大4時間までは室温(25℃)で保存できる。

40

【表 2 4】

表 2 4. 共投与イピリムマブおよびニボルマブ医薬製剤の使用時安定性および同等性

条件	HIAC(粒子/mL)				MFI(粒子/mL)			SE-HPL			CE-SD S(還元)
	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	2~10 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	HMW (%)	単量 体(%)	LMW (%)	純度 (%)
1.5 / 0.5 mg/mL イピリムマブ/ニボルマブ(非DEHP Intravia袋)											
初期 ¹⁴	327	75	10	0	1078	8	1	0.3	99.4	0.2	99.6
24 時間 ¹⁵	49	9	1	0	152	3	1	0.3	99.4	0.3	99.6
1.5 / 0.5 mg/mL イピリムマブ/ニボルマブ(DEHP Viaflex袋)											
初期	373	54	8	0	1233	2	0	0.4	99.3	0.3	99.6
24 時間	35	5	1	0	71	5	1	0.4	99.4	0.3	99.6
4.2 / 1.4 mg/mL イピリムマブ/ニボルマブ(非DEHP Intravia袋)											
初期	862	170	17	0	2979	8	1	0.4	99.3	0.3	99.6
24 時間	112	21	3	0	237	8	0	0.4	99.4	0.3	99.6
4.2 / 1.4 mg/mL イピリムマブ/ニボルマブ(DEHP Viaflex袋)											
初期	431	91	15	0	1400	11	1	0.4	99.4	0.3	99.6
24 時間	53	11	4	0	150	3	1	0.4	99.4	0.3	99.6

¹⁴ サンプルを、F D R C D Pを I V袋で希釈後0時に I V袋から採取した

¹⁵ サンプルを24時間保存し、 I Vセットおよびインラインフィルターをとおして注入した後に採取した

【0271】

【表 25】

表 25. 共投与イピリムマブおよびニボルマブ医薬製剤の使用時安定性および同等性(続き 2)

条件	i C I E F－イピリムマブ			i C I E F－ニボルマブ			R P－U P L C
	酸性 ピーク(%)	主ピーク (%)	塩基性 ピーク(%)	酸性 ピーク(%)	主ピーク (%)	塩基性 ピーク(%)	イピリムマブ/ニボル マブタンパク質比
1.5 / 0.5 mg/mL イピリムマブ/ニボルマブ(非DEHP Intravia袋)							
初期	36.3	59.9	3.8	35.9	59.1	5.0	2.85
24時間	36.2	59.9	3.9	33.8	60.7	5.5	2.80
1.5 / 0.5 mg/mL イピリムマブ/ニボルマブ(DEHP Viaflex袋)							
初期	36.8	59.8	3.4	35.2	58.6	6.2	2.87
24時間	36.2	60.1	3.7	35.3	58.3	6.4	2.79
4.2 / 1.4 mg/mL イピリムマブ/ニボルマブ(非DEHP Intravia袋)							
初期	36.6	59.8	3.6	34.1	59.8	6.1	2.9
24時間	36.9	59.5	3.6	33.6	60.4	6.0	2.87
4.2 / 1.4 mg/mL イピリムマブ/ニボルマブ(DEHP Viaflex袋)							
初期	36.3	59.9	3.8	36.0	57.3	6.7	2.93
24時間	36.7	59.5	3.8	35.2	58.6	6.2	2.92

【0272】

【表 26】

表 26. 共投与イピリムマブおよびニボルマブ医薬製剤の使用時安定性および同等性(続き 3)

条件	A280(従来)	A280(S o l o－V P E)	p H
1.5 / 0.5 mg/mL イピリムマブ/ニボルマブ(非DEHP Intravia袋)			
初期	1.994	1.941	6.21
24時間	1.898	1.936	6.19
1.5 / 0.5 mg/mL イピリムマブ/ニボルマブ(DEHP Viaflex袋)			
初期	2.019	1.982	6.2
24時間	1.879	1.986	6.2
4.2 / 1.4 mg/mL イピリムマブ/ニボルマブ(非DEHP Intravia袋)			
初期	5.701	5.481	6.26
24時間	5.338	5.538	6.24
4.2 / 1.4 mg/mL イピリムマブ/ニボルマブ(DEHP Viaflex袋)			
初期	5.586	5.509	6.26
24時間	5.363	5.499	6.26

【0273】

実施例 7

ニボルマブ－イピリムマブ 1 : 3 用量比固定比組み合わせのための、ニボルマブ－イピリムマブ 1 : 3 用量比固定比組み合わせ(F D R C)における p H およびポリソルベート 8

0 の工程適格性評価 (P P Q) 限度を決定した。F D R C 医薬製剤の定量的組成は表 2 7 に見られる。

【表 2 7】

表 2 7. F D R C 医薬製剤の定量的組成

成分	機能	組成物	バイアルあたりの量(mg)(ニボルマブ/イピリムマブ)	
			3 0 / 9 0	4 0 / 1 2 0
ニボルマブ(BMS-936558)	活性成分	1.54 mg/mL	31.11	41.58
イピリムマブ(BMS-734016)	活性成分	4.61 mg/mL	93.32	124.74
クエン酸ナトリウム、二水和物	緩衝剤	1.54 mM	9.15	12.23
トリス塩酸	緩衝剤	18.46 mM	58.76	78.55
塩化ナトリウム	浸透圧修飾剤	96.15 mM	113.50	151.71
マンニトール	浸透圧修飾剤	1.15 % w/v	232.30	310.50
ペンテト酸	金属イオンキレーター	93.85 μM	0.75	1.00
ポリソルベート 80	界面活性剤	0.012 % w/v	2.42	3.24
塩酸 ¹⁶ 水酸化ナトリウム ¹⁷	pH調整	pH 6.3 まで q.s.		
注射用水	溶媒		20.2 mL まで q.s.	27.0 mL まで q.s.

q.s. = 十分量

pH 限界

¹⁶ ジエチレントリアミン五酢酸としても知られる

¹⁷ イピリムマブおよびニボルマブ D S 製造中、塩酸および水酸化ナトリウムの希釈溶液を pH 調整のために使用してよい。溶液 pH は、F D R C D P 製造中調整しない

【0274】

市販イピリムマブ D S およびニボルマブ D S は、それぞれ 6.6 ~ 7.6 (4℃) および 5.5 ~ 6.5 の pH 承認基準を有する。F D R C D P が入荷 D S にさらに何も操作せずに製造されるため、入荷 D S における多様性のために、F D R C D P における pH の可能性のある範囲を理解するために試験を実施した。

【表 2 8】

表 2 8. 入荷 D S 多様性による F D R C D P pH の多様性

20mM Tris-HCl	20mM クエン酸ナトリウム	最終 pH	
		pH (4℃)	pH (21℃)
pH 6.6	pH 5.5	5.77	5.64
pH 7.0	pH 6.0	6.47	6.32
pH 7.6	pH 6.5	7.34	6.99

【0275】

溶液を、F D R C D P 調製を模倣するために 42 mL の 20mM Tris-HCl および 3.5 mL 20mM クエン酸ナトリウム緩衝液の添加により製造した。この評価の結果(表 2 8)は、F D R C D P の pH 範囲が、5.7 ~ 7.0 の範囲であり、環境条件で標的

pH 6.2～6.3であることを示した。この特質はニボルマブおよびイピリムマブの入荷DSで十分に制御されており、それ故に、5.7または7.0のような極端なpHがFDRC DPで起こる可能性はなさそうである。さらに、イピリムマブおよびニボルマブのCQAの現在の知識に基づき、FDRC DP品質特性へのリスクは、pH範囲が高くなれば高くなることが予測される。この理解に基づき、DP品質特性に対するpHの影響を評価し、また入荷DSからの種々の添加物(pHを含む)における多様性のDP品質特性への影響も理解するために、二つのさらなる試験を開始した。

【0276】

pH範囲探索試験からのデータの評価は、毛管等電点電気泳動(ICEF)によりモニターされる電荷プロファイルおよびサイズ排除クロマトグラフィー(SEC)によりモニターされる高分子量凝集物のような、pHにおける多様性により影響を受ける、FDRCの品質特性に焦点を当てていた。2℃～8℃の推奨保存条件または最大3ヶ月間、25℃で、5.4～6.6(環境)のpH範囲にわたり、FDRC DPのSECプロファイルに識別可能な変化はなかった。数値化可能な変化は加速条件(40℃)でのみ見られ、そこで、評価されたpH範囲がSECプロファイルに影響がないことが示された(表29)。

【表29】

表29. pHにおける多様性による単量体、HMWおよびLMW種(%)

DP ⁷⁰ タイプ (pH)	HMW種(%)			単量体(%)			LMW種(%)		
	初期	1 M / 4 0℃	3 M / 4 0℃	初期	1 M / 4 0℃	3 M / 4 0℃	初期	1 M / 4 0℃	3 M / 4 0℃
5.4	1.12	1.25	1.79	98.7	98.2	96.8	0.1	0.53	1.35
5.7	1.19	1.24	1.69	98.7	98.3	97.1	0.1	0.46	1.16
6.0	1.23	1.24	1.65	98.6	98.3	97.2	0.1	0.43	1.07
6.3	1.24	1.2	1.63	98.6	98.3	97.3	0.1	0.42	1.04
6.6	1.33	1.33	1.7	98.6	98.2	97.2	0.1	0.43	1.05

【0277】

イピリムマブおよびニボルマブの電荷プロファイルは、表30に示すとおり、2℃～8℃の推奨保存温度で6ヶ月間後、分析誤差を越える有意差を何ら示さなかった。イピリムマブおよびニボルマブについての電荷プロファイルは、プロファイルが劇的に変わり、分子が顕著に壊れる40℃と異なり、差異がより識別可能であるとして、主に25℃の保存温度で測定する。図12は、pH 6.0での各対照と比較した、FDRC DPにおけるイピリムマブおよびニボルマブの酸性プロファイルを示す。

【表 3 0】

表 3 0. 5℃で6ヶ月後のpHの多様性による酸性および主ピークプロファイル(c I E F)				
	酸性ピークプロファイル(%)(5℃で6ヶ月後の初期と比較した変化%)		主ピーク変化(%)(5℃で6ヶ月後の初期と比較した変化%)	
D P プロトタイプ(pH)	イピリムマブ	ニボルマブ	イピリムマブ	ニボルマブ
5.4	-1.0	-0.3	-1.0	-0.4
5.7	0.6	-3.7	1.4	-1.8
6.0	0.6	-1.5	0.8	-1.2
6.3	0.9	-2.3	1.5	-1.6
6.6	1.1	-1.9	1.6	-0.7

10

【0 2 7 8】

さらに、評価した pH 範囲が 5.8 ~ 7.0 で変わる、表 3 1 に示す可変因子と共に開始した pH 耐久性試験は、S E C および c I E F プロファイルについて類似の観察をもたらした。

20

【表 3 1】

表 3 1. D P 耐久性試験計画

プロトタイプ	バイアル中の最終濃度: (mg/mL)		pH	Tris	クエン酸	NaCl	マンニトール	PS80	DTPA
	イピリムマブ (mg/mL)	ニボルマブ (mg/mL)		mM	mM	mM	%w/v	%w/v	μ M
1	4.62	1.54	5.8	18.46	1.54	76.92	1.38%	0.005	93.85
2	4.62	1.54	5.8	18.46	1.54	115.38	1.38%	0.020	93.85
3	4.62	1.54	5.8	18.46	1.54	76.92	0.92%	0.020	93.85
4	4.62	1.54	6.4	18.46	1.54	96.15	1.15%	0.012	93.85
5	4.62	1.54	7	18.46	1.54	115.38	1.38%	0.005	93.85
6	4.62	1.54	7	18.46	1.54	76.92	0.92%	0.005	93.85
7	4.62	1.54	6.4	18.46	1.54	96.15	1.15%	0.012	93.85
8	4.62	1.54	5.8	18.46	1.54	115.38	0.92%	0.005	93.85
9	4.62	1.54	7	18.46	1.54	115.38	0.92%	0.020	93.85
10	4.62	1.54	7	18.46	1.54	76.92	1.38%	0.020	93.85

30

【0 2 7 9】

F D R C D P の H M W プロファイルは、図 1 3 に示すとおり 2 ~ 8℃ および 25℃ で 6ヶ月間保存後未変化のままであり(単量体プロファイルは図 1 4 に見られる)、濃度の塩化ナトリウム、マンニトールおよび P S 8 0 のような他の可変因子の存在下でも、pH 効果の欠失を示す。F D R C D P におけるイピリムマブおよびニボルマブの酸性および主ピークプロファイルの評価(図 1 5 ~ 1 8)は、pH 7.0 で高温範囲の酸性ピークプロファイルの増加により示されるとおり、25℃の加速温度での脱アミドの pH 依存を明らかに示す。加速温度でのこの効果は、しかしながら、2℃ ~ 8℃ の推奨保存温度での定量化可能な差異に翻訳されない。

40

【0 2 8 0】

c I E F ピークプロファイルおよび pH の影響を図 1 9 に示し、i c I E F プロファイ

50

ル：5.4～6.6のpH範囲を図20に示す。

【0281】

ポリソルベート80限度：NLT 60 µg/mL

F D R C DP中のポリソルベート80濃度は、主にF D R C DP製造のために混合したイピリムマブおよびニボルマブDSの割合により規定され、F D R C DP中のPS80の標的濃度は120 µg/mLであり、イピリムマブおよびニボルマブDSについての名目上の濃度はそれぞれ100 µg/mLおよび400 µg/mLである。ニボルマブおよびイピリムマブDSの両者について、PS80の発売承認基準はないが、しかしながら、ニボルマブDSおよびイピリムマブDS製造は、それぞれ275 µg/mL～525 µg/mLおよび60 µg/mL～140 µg/mLの工程内制限を有する。

10

【0282】

SEC HMW(%)のようなPS80の多様性により影響を受けるDP特性の予備分析は、識別可能な変化はなく(図13)、H I A Cによる粒子は10～25ミクロン範囲の範囲にあり、現在のUSP承認基準に合う。さらに、F D R C DP製造工程を、充填操作の開始前に満たされる、冗長な除菌用フィルターの下流の中間タンク(35～40 L)の存在により、DPバイアル充填前にフィルターを通す必要がないように設計する。

【0283】

さらに、DP最適化試験、120 µg/ml～1000 µg/mlのPS80濃度範囲を、水平シェーカー上で最大72時間300 rpmで攪拌する最悪の条件下のF D R C DPで評価した。これらの試験は、外観により分析したとき、72時間後何ら可視粒子がないことを示し、全プロトタイプについてのSECプロファイルは、初期時点から識別可能な差異を有しなかった。これに基づき、DP製造側での濃縮PS80濃度での点bかにより、F D R C DPの標的濃度は変えないと決めた。

20

【0284】

しかしながら、食塩水のような点滴溶液での希釈による顕著に低いPS80レベルのための粒子産生またはHMW種形成のリスクの可能性を理解するために、標的濃度120 µg/mlのPS80を有するF D R C DP溶液を生理食塩水で20倍希釈(6 µg/mL)し、得られた溶液を最大24時間外観、H I A Cによる粒子およびSEC HMW(%)について評価する、試験を実施した。この試験は、F D R C DPから調製した点滴溶液中の6 µg/mlまで下げたPS80濃度が、溶液の外観、HMWプロファイルまたはH I A C特徴を何ら変化させず、これは、120 µg/mlに標的濃度を維持する理論的根拠を補強した。さらに、F D R C DPが、臨床での投与および市販品投与の間に点滴溶液を使用して約3倍希釈されることが予測され、これは40 µg/mlのPS80濃度をもたらす。60 µg/mlのNLTの提唱されるPS80濃度は、さらに20 µg/mlの最終点滴溶液濃度をもたらし、これは、上記希釈試験において評価した6 µg/mlの濃度より高い。

30

【0285】

本発明は、米国仮出願62/303,855号(2016年03月04日出願)、62/269,000号(2015年12月17日出願)、62/265,268号(2015年12月09日出願)および62/149,325号(2015年04月17日出願)に基づく優先権を主張し、これらは、その全体を引用により本明細書に包含させる。

40

【図 1】

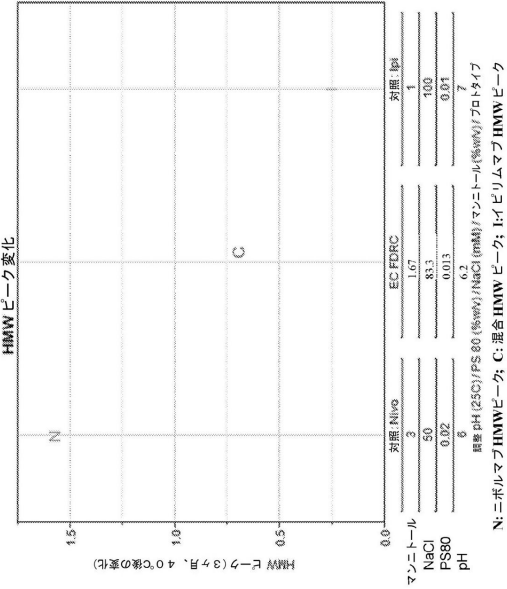
Fig. 1: イピリムマブおよびニボルマブの市販製剤

イピリムマブ組成		DS	DP	ニボルマブ組成		DS	DP
タイプ		IgG1; 分子量: 147,991ダルトン		タイプ		IgG4; 分子量: 143,567ダルトン	
pI:		8.7-8.8		pI:		8.0-8.1	
BMS-794016		5 mg/ml	5 mg/ml	BMS-936558		20 mg/ml	10 mg/ml
Tris HCl, USP		20 mM	20 mM	クエン酸ナトリウム二水和物, USP		20mM	20mM
pH		7.0	7.0	pH		6.0	6.0
塩化ナトリウム, USP		100 mM	100 mM	塩化ナトリウム, USP		50 mM	50 mM
マンニトール (%w/v), USP		1.0 %	1.0 %	マンニトール (%w/v), USP		3.0 %	3.0 %
ベンチトラン(DTPA), USP		100 μM	100 μM	ベンチトラン(DTPA), USP		20 μM	20 μM
ポリソルベート 80, NF		0.01 %	0.01 %	ポリソルベート 80, NF		0.04 %	0.02 %
強度 (充填体積): 50 mg (10 mL 入り)10 mLバイアルおよび 200 mg (40 mL 入り) 50 mLバイアル DP Unit Ops: 充填,完了				強度 (充填体積):100 mg (10 mL 入り)10 mLバイアル DP Unit Ops: 希釈, 充填,完了			

DS: 医薬物質; DP: 医薬品

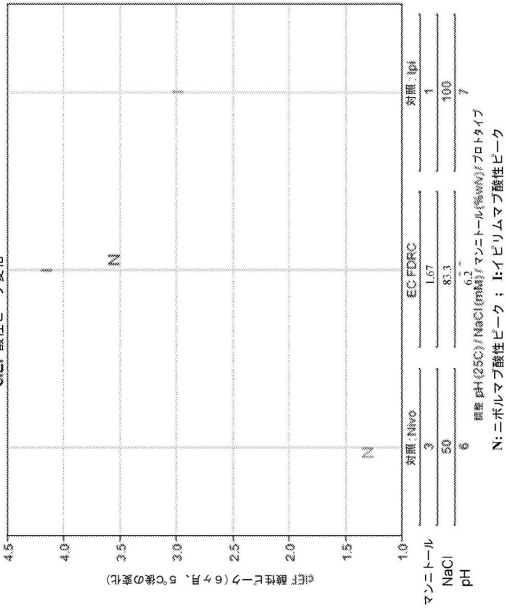
【図 2 A】

Fig. 2A: ニボルマブおよびイピリムマブの 1 : 1 比固定投薬製剤
HMWプロファイル変化(3ヶ月、4 0℃)



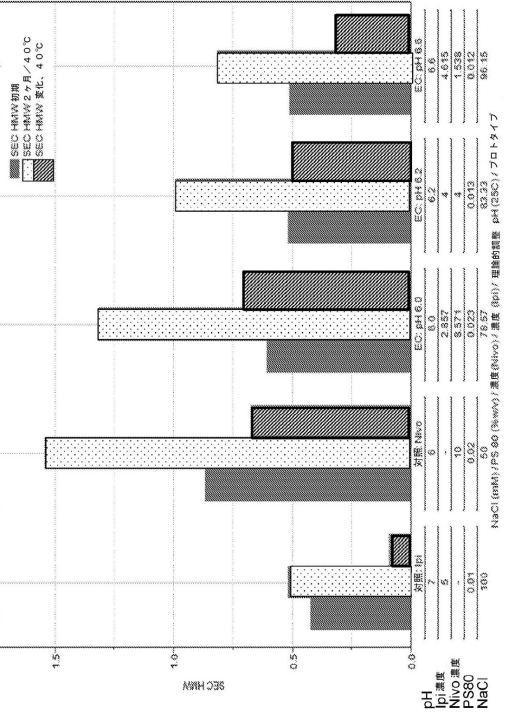
【図 2 B】

Fig. 2B: ニボルマブおよびイピリムマブの 1 : 1 比固定投薬製剤
荷電プロファイル変化(c IEF) (6ヶ月、5℃)



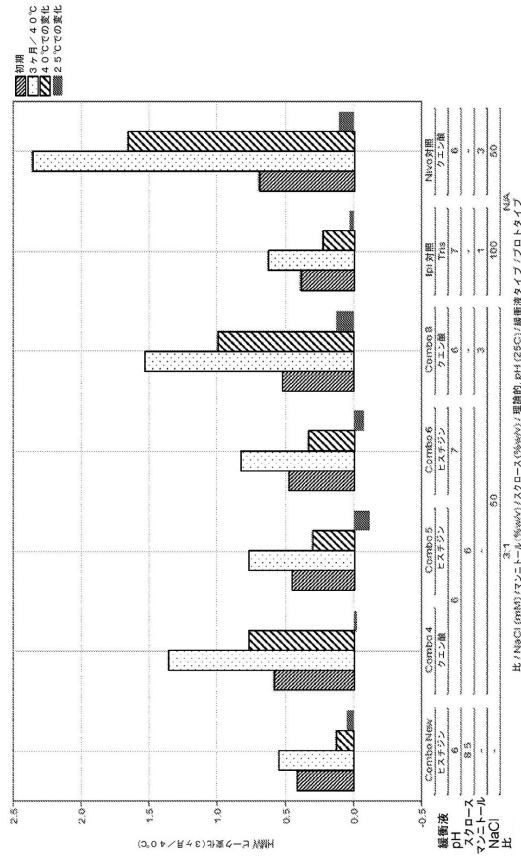
【図 3 A】

Fig. 3A: ニボルマブおよびイピリムマブの 1 : 3、1 : 1 または 3 : 1 比
固定投薬製剤: HMWプロファイル変化(2ヶ月、4 0℃)



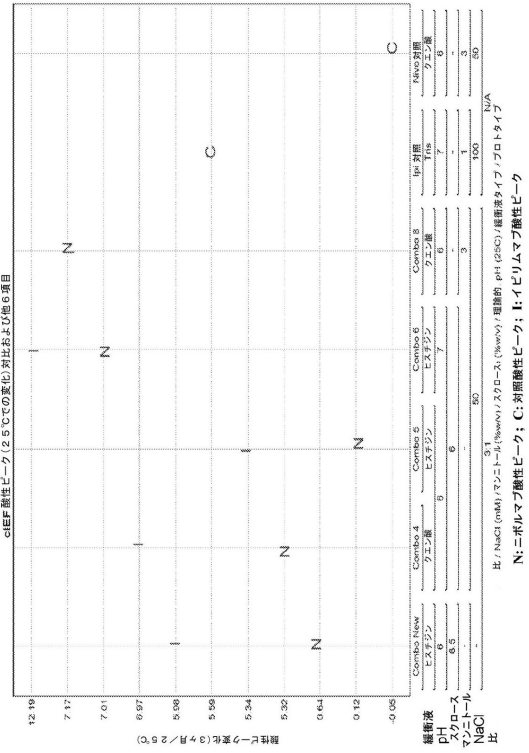
【図 5 A】

Fig. 5A: DoE FDRC (3:1) – 新規製剤
SEC HMW 変化 (3ヶ月、40°Cまたは25°C)



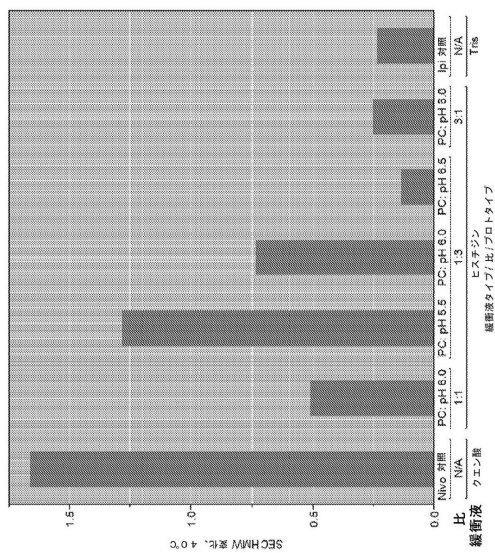
【図 5 B】

Fig. 5B: DoE FDRC (3:1) – 新規製剤
cIEF 酸性ピーク (3ヶ月、25°C)



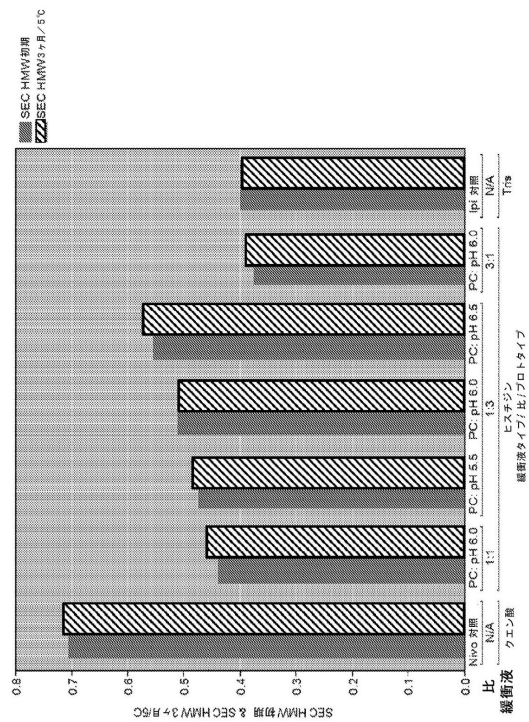
【図 6 A】

Fig. 6A: プラットフォーム混合 (P C) FDRC
SEC HMW 変化 (3ヶ月、40°C)



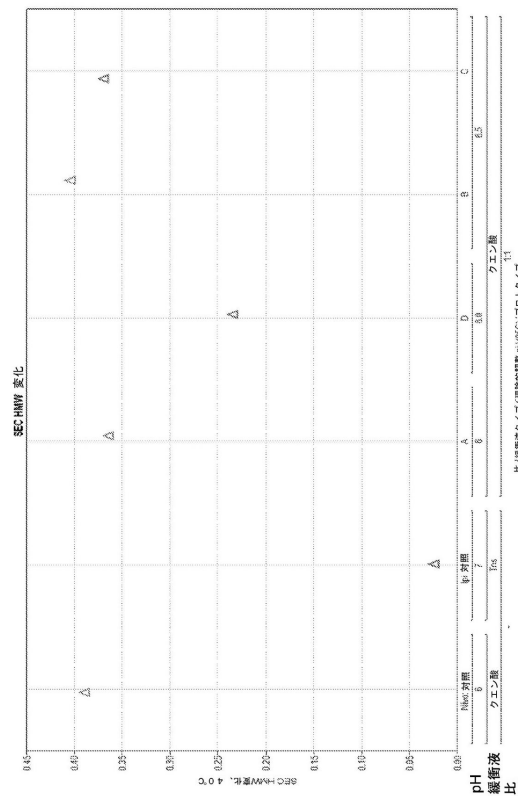
【図 6 B】

Fig. 6B: プラットフォーム混合 (P C) FDRC
SEC HMW 変化 (3ヶ月、5°C)



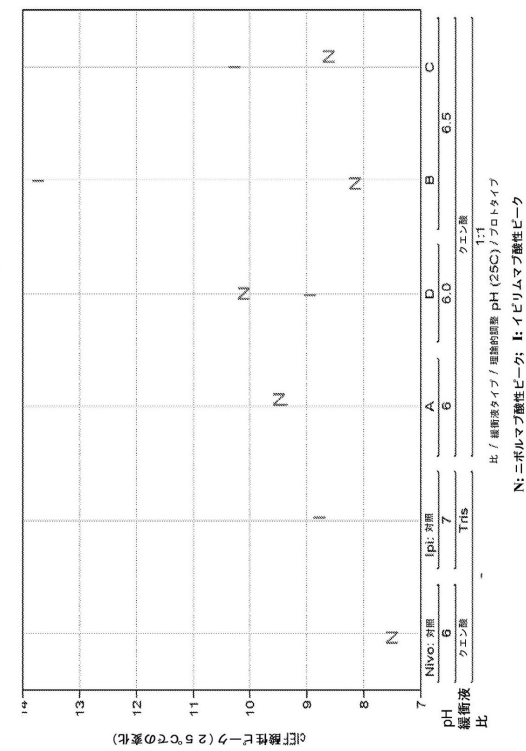
【図 8】

Fig. 8: ニボルブマブ-DP ベース FDRG (1 : 1) 製剤
SEC HMW 変化 (1ヶ月, 40°C)



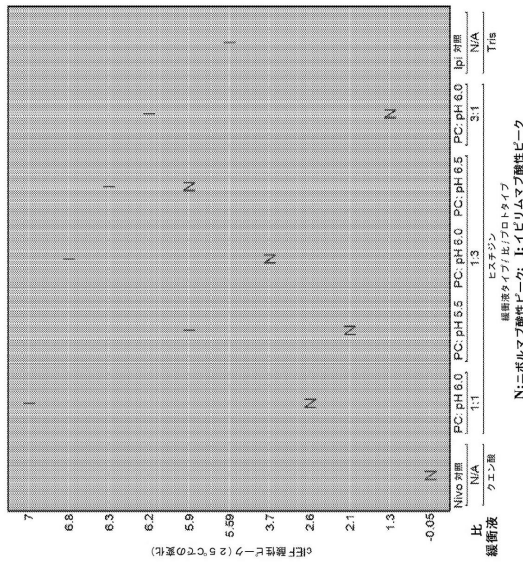
【図 9】

Fig. 9: ニボルブマブ-DP ベース FDRG (1 : 1) 製剤
cIEF 酸性ピーク変化 (3ヶ月, 25°C)



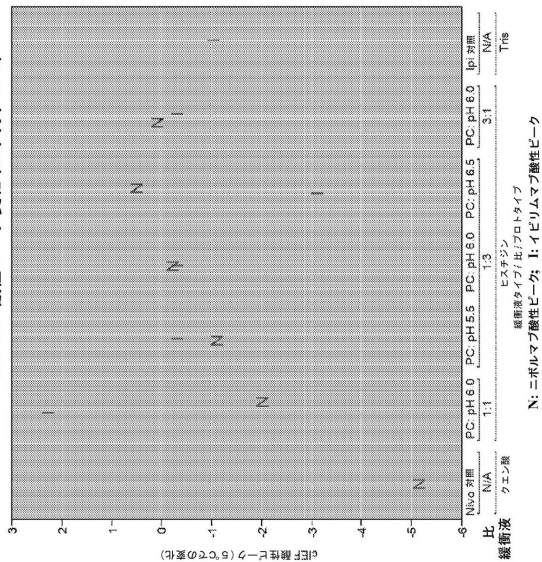
【図 7 A】

Fig. 7A: プラットフォーム混合 (P C) FDRG
c I E F 酸性ピーク変化 (3ヶ月, 25°C)



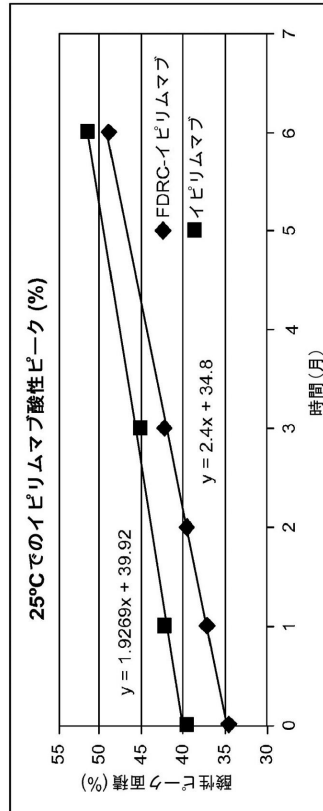
【図 7 B】

Fig. 7B: プラットフォーム混合 (P C) FDRG
c I E F 酸性ピーク変化 (3ヶ月, 5°C)



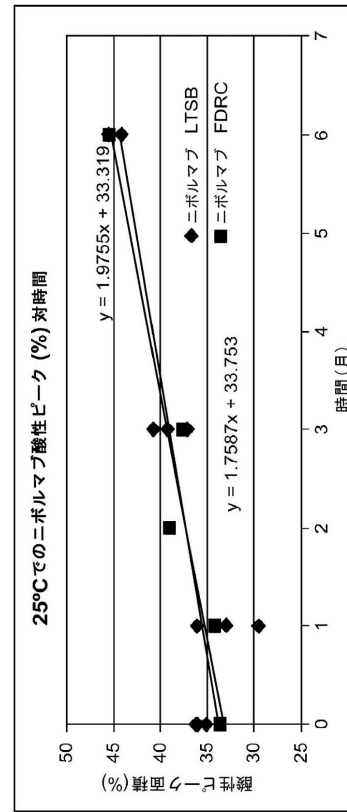
【図 10】

Fig. 10: 25°C/60%RHでのFDRCおよび市販組成物におけるイピリムマブ酸性ピーク分解速度



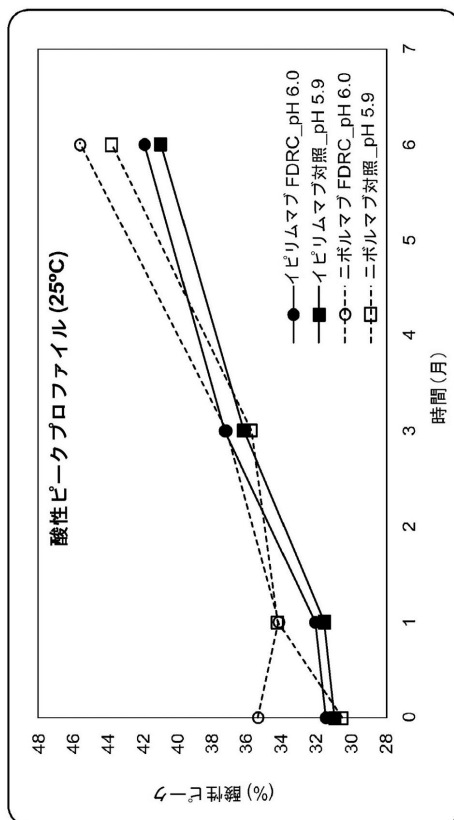
【図 11】

Fig. 11: 25°C/60%RHでのFDRCおよび市販組成物におけるニボルマブ酸性ピーク (%)



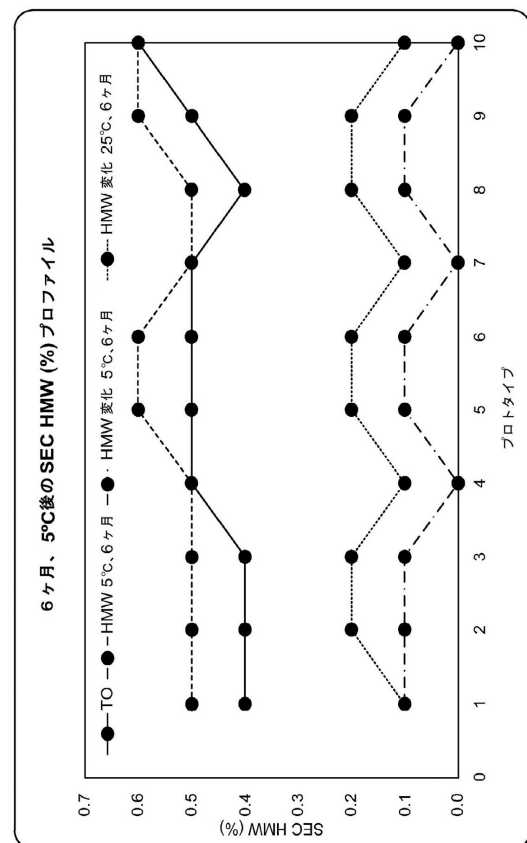
【図 12】

Fig. 12: イピリムマブおよびニボルマブについてのpH範囲探索試験における25°Cでの酸性ピークプロファイル



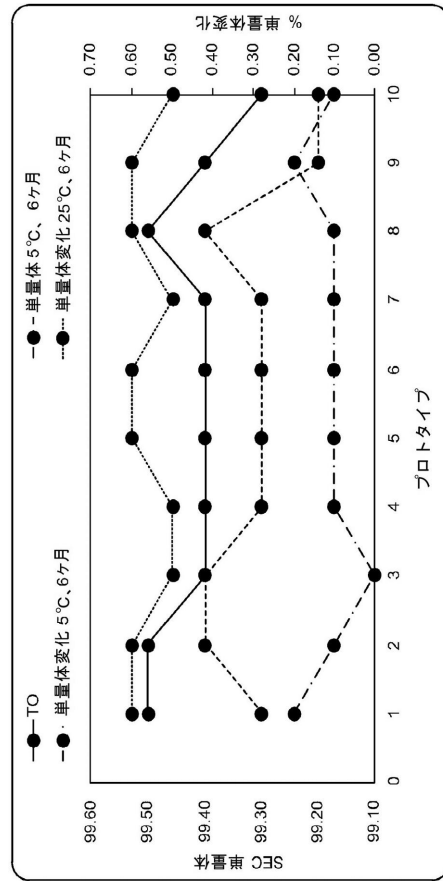
【図 13】

Fig. 13: 耐久性試験からのDPPプロトタイプでのSEC HMWプロファイル



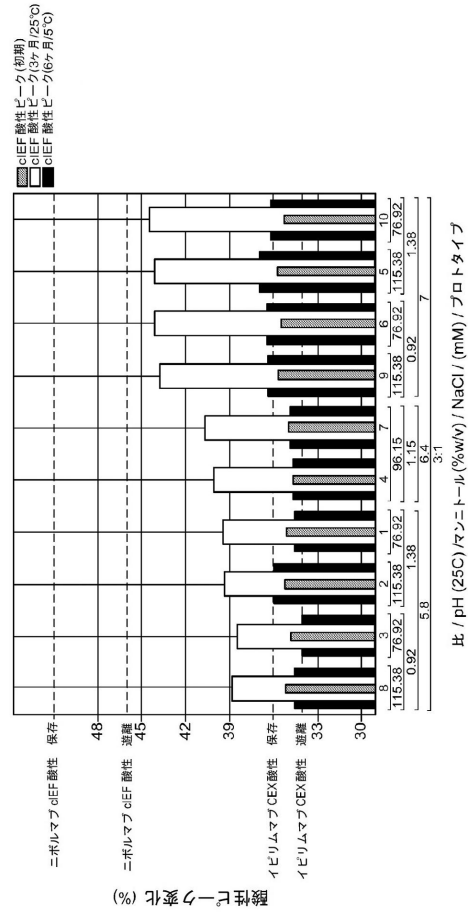
【図 14】

Fig. 14: SEC 単量体プロフィール



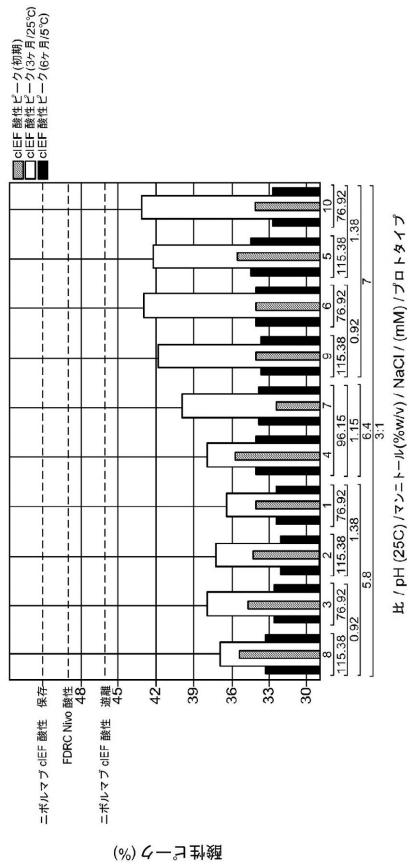
【図 15】

Fig. 15: イピリウムマズ酸性ピークプロフィール



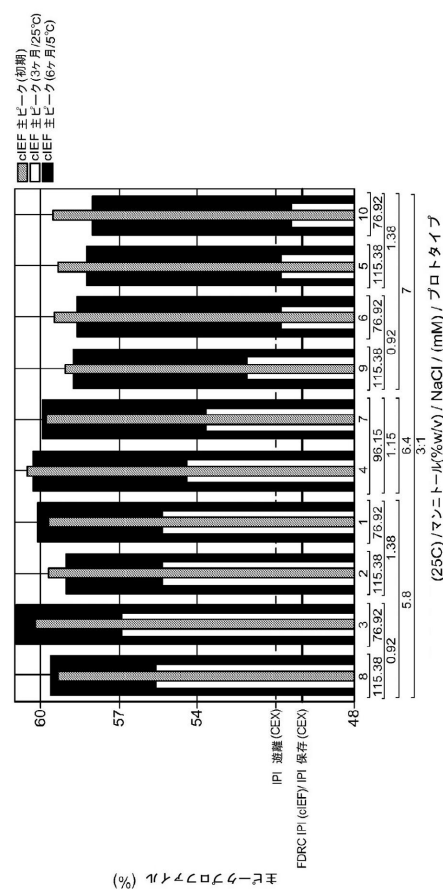
【図 1 6】

Fig. 16: ニボルマルブ酸性ピークプロファイル



【図 17】

Fig. 17: イピリウム主ピークプロフィール



【配列表】

0006949718000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 47/34	(2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 K 16/30	(2006.01)	C 0 7 K 16/30	Z N A
C 0 7 K 16/28	(2006.01)	C 0 7 K 16/28	
C 0 7 K 16/24	(2006.01)	C 0 7 K 16/24	

(31)優先権主張番号 62/269,000

(32)優先日 平成27年12月17日(2015.12.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/303,855

(32)優先日 平成28年3月4日(2016.3.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(74)代理人 100170520

弁理士 笹倉 真奈美

(72)発明者 ビクラム・サディネニ

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード

(72)発明者 ヨン・クワン

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード

(72)発明者 ウォレス・カゼラー

アメリカ合衆国08648ニュージャージー州ローレンス・タウンシップ、パカロ・ロード9番

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献 国際公開第2013/173223 (WO, A1)

国際公開第2014/055648 (WO, A1)

国際公開第2013/190555 (WO, A1)

特表2012-510468 (JP, A)

特表2006-502116 (JP, A)

医薬品添付文書 オプジーボ点滴静注20mg オプジーボ点滴静注100mg オプジーボ点滴静注240
mg, 2014年09月

医学と薬学, 2015年02月, Vol.72, No.2, p.247-254

International Immunology, 2014年, Vol.27, No.1, p.3-10

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 39/00-39/44

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/00-47/69

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)