

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-504278
(P2025-504278A)

(43)公表日 令和7年2月12日(2025.2.12)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	U	4 B 0 6 4
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T	4 C 0 8 4
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/04		4 C 0 8 5
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 C 0 8 6
		審査請求 有	予備審査請求 未請求	(全90頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-530469(P2024-530469)	(71)出願人	522242018		
(86)(22)出願日	令和5年10月11日(2023.10.11)		メルク・シャープ・アンド・ドーム・エルエルシー		
(85)翻訳文提出日	令和6年6月21日(2024.6.21)		アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/034872		0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウェイ、イ		
(87)国際公開番号	WO2024/081274		ースト・リンカーン・アベニュー・1 2		
(87)国際公開日	令和6年4月18日(2024.4.18)		6		
(31)優先権主張番号	63/415,526	(74)代理人	100114188		
(32)優先日	令和4年10月12日(2022.10.12)		弁理士 小野 誠		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100119253		
(31)優先権主張番号	63/415,928		弁理士 金山 賢教		
(32)優先日	令和4年10月13日(2022.10.13)	(74)代理人	100124855		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 坪倉 道明		
(31)優先権主張番号	63/449,478	(74)代理人	100129713		
			弁理士 重森 一輝		
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 抗PD1抗体の皮下投与により癌を治療するための組成物及び方法

(57)【要約】

本発明は、PD-1アンタゴニスト、例えば、抗PD-1抗体（例えばペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を、ヒアルロニダーゼあり又はなしで、6週間ごとに、特定の量で患者に皮下投与することを含む、患者において癌を治療するための組成物及び方法に関する。具体的な実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の量は、約600mg〜約1000mgである。具体的な実施形態では、投与は、約3週間ごとに行われ、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の量は、約300mg〜約500mgである。ある特定の実施形態では、PD-1アンタゴニストは、ペンブロリズマブ、又はその抗原結合断片である。特定の投薬量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む皮下投与用に製剤化された組成物及びキット、並びに癌を治療するためのその使用も提供される。

【選択図】 図3A

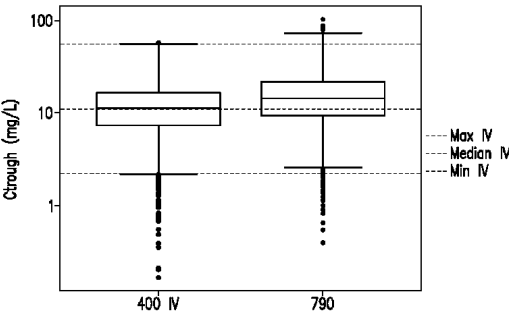


FIG.3A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌の治療を必要とするヒト患者において癌を治療する方法であって、約 600mg～約 1000mg の用量の抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片及びヒトヒアルロニダーゼを前記患者に 6 週間ごとに皮下投与することを含み、

ここで、前記抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片が、

配列番号 1、2 及び 3 にそれぞれ示されるアミノ酸の配列を含む相補性決定領域 (CDR) LC-CDR1、LC-CDR2 及び LC-CDR3 を含む軽鎖 (LC) 可変領域と、配列番号 6、7 及び 8 にそれぞれ示されるアミノ酸の配列を含む CDR HC-CDR1、HC-CDR2 及び HC-CDR3 を含む重鎖 (HC) 可変領域と、

を含む、方法。

10

【請求項 2】

癌の治療を必要とするヒト患者において癌を治療する方法であって、約 600mg～約 1000mg の用量の抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片を前記患者に 6 週間ごとに皮下投与することを含み、

ここで、前記抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片が、

配列番号 1、2 及び 3 にそれぞれ示されるアミノ酸の配列を含む相補性決定領域 (CDR) LC-CDR1、LC-CDR2 及び LC-CDR3 を含む軽鎖 (LC) 可変領域と、配列番号 6、7 及び 8 にそれぞれ示されるアミノ酸の配列を含む CDR HC-CDR1、HC-CDR2 及び HC-CDR3 を含む重鎖 (HC) 可変領域と、

を含む、方法。

20

【請求項 3】

前記用量が、6 週間ごとに投与される 650mg～800mg である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記用量が、6 週間ごとに投与される 700mg～800mg である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記用量が、6 週間ごとに投与される 760mg～790mg である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

30

【請求項 6】

前記用量が 6 週間ごとに投与される 790mg である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 7】

癌の治療を必要とするヒト患者において癌を治療する方法であって、約 300mg～約 500mg の用量の抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片及びヒトヒアルロニダーゼを前記患者に 3 週間ごとに皮下投与することを含み、

ここで、前記抗 PD-1 抗体又は抗原結合断片が、

配列番号 1、2 及び 3 にそれぞれ示されるアミノ酸の配列を含む相補性決定領域 (CDR) LC-CDR1、LC-CDR2 及び LC-CDR3 を含む軽鎖 (LC) 可変領域と、配列番号 6、7 及び 8 にそれぞれ示されるアミノ酸の配列を含む CDR HC-CDR1、HC-CDR2 及び HC-CDR3 を含む重鎖 (HC) 可変領域と、

を含む、方法。

40

【請求項 8】

前記用量が、3 週間ごとに 325～400mg である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記用量が、3 週間ごとに 380～410mg である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記用量が、3 週間ごとに 395mg である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

前記抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片の皮下投与が、6 週間ごとに静脈内 (IV)

50

投与経路によって投与される400mg用量の前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片のC_{trough}の、20%以内である、又は、前記C_{trough}と少なくとも同じである、又は、前記C_{trough}より大きい35%未満、の前記抗体又はその抗原結合断片のC_{trough}をもたらす、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の皮下投与が、6週間ごとに静脈内（IV）投与経路によって投与される400mg用量の前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片に対する0.8:1.6、1.0:1.6、1.1:1.6、1.2:1.6、1.3:1.6、1.4:1.6、1.2:1.5、1.3:1.5、1.4:1.5又は1.3:1.4:のSC:IV C_{trough}比をもたらす、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項13】

前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の皮下投与が、6週間ごとに静脈内（IV）投与経路によって投与される400mg用量の前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片のAUC（0～6週）の少なくとも1.0の比である、前記抗体又はその抗原結合断片のAUC（0～6週）をもたらす、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

前記癌が、黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部癌、尿路上皮癌、乳癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、多発性骨髄腫、肝細胞癌、メルケル細胞癌、腎細胞癌、子宮内膜癌、皮膚扁平上皮癌、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、中皮腫、卵巣癌、小細胞肺癌、食道癌、肛門癌、胆道癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、甲状腺癌、唾液癌、前立腺癌及び神経膠芽腫からなる群から選択される、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項15】

前記癌が、黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部癌、尿路上皮癌、乳癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、肝細胞癌、メルケル細胞癌、腎細胞癌、子宮内膜癌、皮膚扁平上皮癌、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、中皮腫、卵巣癌、小細胞肺癌、食道癌、結腸直腸癌、及び子宮頸癌からなる群から選択される、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

前記患者が、高い変異負荷を有する腫瘍を有するか、又は、マイクロサテライト不安定性高（MSI-H）若しくはミスマッチ修復欠損固形腫瘍を有する、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項17】

前記癌が、切除不能又は転移性黒色腫であるか、又は切除されたステージIIIB、IIC若しくはIII黒色腫である、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記癌が転移性非小細胞肺癌（NSCLC）である、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記患者が、1%以上の腫瘍割合スコア（TPS）によって測定されるPD-L1発現を有する腫瘍を有し、そして以前に白金含有化学療法で治療されていないか、又は、前記患者が、50%以上の腫瘍割合スコア（TPS）によって測定されるPD-L1発現を有する腫瘍を有する、請求項18に記載の方法。

40

【請求項20】

前記患者の腫瘍がEGFR又はALKのゲノム異常を有さない、請求項18～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

治療有効量のペメトレキセド及び白金化学療法を前記患者に投与することを更に含む、請求項18～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

前記患者が非扁平上皮非小細胞肺癌を有し、前記ペメトレキセドが21日ごとに500

50

mg / m^2 の量で前記患者に静脈内注入によって投与され、そして、前記白金化学療法が 21 日ごとに $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ の量で前記患者に投与されるシスプラチンである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

約 $400 \mu\text{g}$ ～ 約 $1000 \mu\text{g}$ の葉酸を 1 日に 1 回、前記患者にペメトレキセドを投与する約 7 日前から開始し、前記患者にペメトレキセドの最後の用量が投与された後約 21 日まで継続して前記患者に投与することを更に含む、請求項 21 又は 22 に記載の方法。

【請求項 24】

ペメトレキセドの最初の投与の約 1 週間前及びペメトレキセド投与の約 3 サイクルごとに約 1 mg のビタミン B_{12} を前記患者に投与することを更に含む、請求項 21 ～ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

ペメトレキセド投与の前日、当日及び翌日に、1 日 2 回、デキサメタゾンを経口投与することを更に含む、請求項 21 ～ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記 NSCLC が扁平上皮又は非扁平上皮であり、前記患者が治療有効量のカルボプラチン及びパクリタキセル又は nab -パクリタキセルでも治療される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 27】

カルボプラチンが、 $5 \sim 6 \text{ mg} / \text{mL} / \text{分}$ の AUC で静脈内注入によって投与され、パクリタキセルが、21 日ごとに $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の静脈内注入によって投与され、そして、 nab -パクリタキセルが、7 日ごとに $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ の静脈内注入によって投与される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記癌が、切除されたステージ IB 、 II 、又は IIIA の非小細胞肺癌である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記癌が、再発性又は転移性の頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) 又は子宮頸癌である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記患者の腫瘍が、複合陽性スコア (CPS) ≥ 1 によって測定される PD-L1 を発現する、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

(1) 前記患者が成人であり、前記癌が再発性若しくは難治性の古典的ホジキンリンパ腫 (cHL) である、又は、(2) 前記患者が小児患者であり、前記癌が難治性 cHL であるか、又は、 cHL に対する 2 つ以上の治療ラインの後に再発した cHL である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記癌が、局所進行性又は転移性尿路上皮癌、局所進行性又は転移性胃癌又は胃食道接合部腺癌、難治性又は再発性の縦隔原発 B 細胞性大細胞型リンパ腫 (PMBCL)、肝細胞癌、腎細胞癌 (RCC)、再発性又は局所進行性又は転移性のメルケル細胞癌 (MCC) である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記癌が、トリプルネガティブ乳癌、 $\text{ER}+$ / HER2 -乳癌、又は局所進行性若しくは転移性食道癌若しくは胃食道接合部である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

前記患者の腫瘍が、複合陽性スコア (CPS) ≥ 10 によって測定される PD-L1 を発現する、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

10

20

30

40

50

前記癌が進行性腎細胞癌（RCC）である、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】

前記癌が、黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、古典的ホジキンリンパ腫、縦隔原発B細胞性大細胞型リンパ腫（PMBCL）、MSI-H癌、MSI-H又はミスマッチ修復不全結腸直腸癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、食道癌、子宮頸癌、肝細胞癌、メルケル細胞癌、腎細胞癌、子宮内膜癌、皮膚扁平上皮癌、高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-H）癌、及びトリプルネガティブ乳癌からなる群から選択される、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

約700単位～約50000単位のヒトヒアルロニダーゼが、前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と共製剤化される、請求項1及び3～36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項38】

前記ヒトヒアルロニダーゼが、前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約3～36単位：1mgの比で共製剤化される、請求項1及び3～36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項39】

前記ヒトヒアルロニダーゼが、前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約6～25単位：1mgの比で共製剤化される、請求項1及び3～36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

前記ヒトヒアルロニダーゼが、前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約10～14単位：1mgの比で共製剤化される、請求項1及び3～36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項41】

前記ヒトヒアルロニダーゼが、前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約12.15単位：1mgの比で共製剤化される、請求項1及び3～36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項42】

請求項1～41のいずれか一項に記載の癌を治療する方法において使用するための抗PD-1抗体又はその抗原結合断片。

【請求項43】

請求項1～41のいずれか一項に記載の癌を治療する方法に使用するための抗PD-1抗体。

【請求項44】

約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片及びヒトヒアルロニダーゼを含む皮下注射用の医薬組成物であって、

ここで、前記ヒトヒアルロニダーゼは、前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と、約3～36単位のヒトヒアルロニダーゼ：1mgの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の比で共製剤化されており、

ここで、前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、

配列番号1、2及び3にそれぞれ示されるアミノ酸の配列を含む相補性決定領域（CDR）LC-CDR1、LC-CDR2及びLC-CDR3を含む軽鎖（LC）可変領域、並びに、配列番号6、7及び8にそれぞれ示されるアミノ酸の配列を含むCDR HC-CDR1、HC-CDR2及びHC-CDR3を含む重鎖（HC）可変領域

を含む、医薬組成物。

【請求項45】

前記用量が、約700mg～約800mgの前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片であり、ここで、前記ヒトヒアルロニダーゼが前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片

10

20

30

40

50

と約 12.15 単位：1mg の比で共製剤化される、請求項 44 に記載の医薬組成物。

【請求項 46】

790mg の用量の抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片、及び 9600 単位のヒトヒアルロニダーゼを含む、請求項 44 に記載の医薬組成物。

【請求項 47】

約 300mg ～約 500mg の用量の抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片及びヒトヒアルロニダーゼを含む皮下注射用の医薬組成物であって、

ここで、前記ヒトヒアルロニダーゼは、前記抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片と、約 3 単位～36 単位のヒトヒアルロニダーゼ：1mg の抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片の比で共製剤化されており、

ここで、前記抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片は、

配列番号 1、2 及び 3 にそれぞれ示されるアミノ酸の配列を含む相補性決定領域（CDR）LC-CDR1、LC-CDR2 及び LC-CDR3 を含む軽鎖（LC）可変領域、並びに配列番号 6、7 及び 8 にそれぞれ示されるアミノ酸の配列を含む CDR HC-CDR1、HC-CDR2 及び HC-CDR3 を含む重鎖（HC）可変領域

を含む、医薬組成物。

【請求項 48】

前記用量が、約 350mg ～約 400mg の前記抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片であり、前記ヒトヒアルロニダーゼが前記抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片と約 12.15 単位：1mg の比で共製剤化される、請求項 47 に記載の医薬組成物。

【請求項 49】

395mg の用量の抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片、及び 4800 単位のヒトヒアルロニダーゼを含む、請求項 47 に記載の医薬組成物。

【請求項 50】

バイアル、注射器、シリンジ、又はデバイス中にある、請求項 44～49 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 51】

前記ヒトヒアルロニダーゼが、PH20 バリエーション又はその断片であり、前記 PH20 バリエーションが、配列番号 16 において M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D、及び I361T を含むアミノ酸残基置換を有し、そして、前記その断片が、配列番号 16 のアミノ酸残基 1～36、1～37、1～38、1～39、1～40、1～41 又は 1～42 の N 末端欠失、並びに／あるいはアミノ酸残基 455～509、456～509、457～509、458～509、459～509、460～509、461～509、462～509、463～509、464～509、465～509、466～509、467～509、468～509、469～509、470～509、471～509、472～509、473～509、474～509、475～509、476～509、477～509、478～509、479～509、480～509、481～509、482～509、483～509、484～509、485～509、486～509、487～509、488～509、489～509、490～509、491～509、492～509、493～509、494～509、495～509、496～509、497～509、498～509、499～509、500～509、501～509、502～509、503～509、504～509、505～509、506～509、507～509、508～509、又は 509 の C 末端欠失のいずれかを有し、ここで、ナンバリングは配列番号 16 を参照することによるものである、請求項 1 及び 3～50 のいずれか一項に記載の方法、使用又は医薬組成物。

【請求項 52】

前記ヒトヒアルロニダーゼが、rHuPH20 又はそのバリエーション若しくは断片であり、前記 rHuPH20 又はそのバリエーション若しくは断片が、配列番号 16 のアミノ酸残基 36～464、36～465、36～466、36～467、36～468、36～46

10

20

30

40

50

9、36～470、36～471、36～472、36～473、36～474、36～475、36～476、36～477、36～478、36～479、36～480、36～481、36～482、36～483、37～464、37～465、37～466、37～467、37～468、37～469、37～470、37～471、37～472、37～473、37～474、37～475、37～476、37～477、37～478、37～479、37～480、37～481、37～482、37～483、38～464、38～465、38～466、38～467、38～468、38～469、38～470、38～471、38～472、38～473、38～474、38～475、38～476、38～477、38～478、38～479、38～480、38～481、38～482、38～483、39～464、39～465、39～466、39～467、39～468、39～469、39～470、39～471、39～472、39～473、39～474、39～475、39～476、39～477、39～478、39～479、39～480、39～481、39～482、39～483、40～464、40～465、40～466、40～467、40～468、40～469、40～470、40～471、40～472、40～473、40～474、40～475、40～476、40～477、40～478、40～479、40～480、40～481、40～482、40～483、41～464、41～465、41～466、41～467、41～468、41～469、41～470、41～471、41～472、41～473、41～474、41～475、41～476、41～477、41～478、41～479、41～480、41～481、41～482、41～483、42～464、42～465、42～466、42～467、42～468、42～469、42～470、42～471、42～472、42～473、42～474、42～475、42～476、42～477、42～478、42～479、42～480、42～481、42～482、又は42～483である、請求項1及び3～50のいずれか一項に記載の方法、使用又は医薬組成物。

10

20

【請求項53】

前記ヒトヒアルロニダーゼが配列番号18である、請求項1及び3～50のいずれか一項に記載の方法、使用又は医薬組成物。

【請求項54】

前記ヒトヒアルロニダーゼが、配列番号17、19又は20である、請求項1及び3～50のいずれか一項に記載の方法、使用又は医薬組成物。

30

【請求項55】

前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片が、

(a) 配列番号9に示されるアミノ酸の配列、又は配列番号9のバリエーションを含む重鎖可変領域、及び

(b) 配列番号4に示されるアミノ酸の配列、又は配列番号4のバリエーションを含む軽鎖可変領域

を含む、請求項1～54のいずれか一項に記載の方法、使用又は医薬組成物。

【請求項56】

前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片が、配列番号9に示されるアミノ酸の配列を含む重鎖可変領域と、配列番号4に示されるアミノ酸の配列を含む軽鎖可変領域と、を含む、請求項1～54のいずれか一項に記載の方法、使用又は医薬組成物。

40

【請求項57】

前記抗PD-1抗体又はその抗原結合断片が抗PD-1抗体である、請求項1～42及び44～56のいずれか一項に記載の方法、使用又は医薬組成物。

【請求項58】

前記抗PD-1抗体が、モノクローナル抗体であって、

(a) 配列番号10～15のいずれか1つに示されるアミノ酸の配列、又は配列番号10～15のいずれか1つのバリエーションを含む重鎖、及び

(b) 配列番号5に示されるアミノ酸の配列、又は配列番号5のバリエーションを含む軽鎖

50

を含むモノクローナル抗体である、請求項 57 に記載の方法、使用又は医薬組成物。

【請求項 59】

前記抗 PD-1 抗体が、配列番号 10 に示されるアミノ酸の配列からなる重鎖と配列番号 5 に示されるアミノ酸の配列からなる軽鎖とを含むモノクローナル抗体である、請求項 58 に記載の方法、使用又は医薬組成物。

【請求項 60】

前記抗 PD-1 抗体が、配列番号 11 に示されるアミノ酸の配列からなる重鎖と配列番号 5 に示されるアミノ酸の配列からなる軽鎖とを含むモノクローナル抗体である、請求項 58 に記載の方法、使用又は医薬組成物。

【請求項 61】

前記抗 PD-1 抗体がペンブロリズマブである、請求項 58 に記載の方法、使用又は医薬組成物。

【請求項 62】

前記抗 PD-1 抗体がペンブロリズマブバリエーションである、請求項 58 に記載の方法、使用又は医薬組成物。

【請求項 63】

前記抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片が、130 mg/mL の前記抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片を含む組成物中にある、請求項 1～62 のいずれか一項に記載の方法、使用又は医薬組成物。

【請求項 64】

前記抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片が、165 mg/mL の前記抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片を含む組成物中にある、請求項 1～62 のいずれか一項に記載の方法、使用又は医薬組成物。

【請求項 65】

前記組成物が 500 U/mL～8000 U/mL の前記ヒトヒアルロニダーゼを含む、請求項 63 又は 64 に記載の方法、使用又は医薬組成物。

【請求項 66】

前記組成物が 2000 U/mL の前記ヒトヒアルロニダーゼを含む、請求項 63 又は 64 に記載の方法、使用又は医薬組成物。

【請求項 67】

前記組成物が、10 mM の L-メチオニン、10 mM のヒスチジン、pH 5.5、7% のスクロース及び 0.02% のポリソルベート 80 を更に含む、請求項 63～66 のいずれか一項に記載の方法、使用又は医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2023 年 3 月 2 日に出願された米国仮出願第 63/449,478 号、2022 年 10 月 13 日に出願された米国仮出願第 63/415,928 号、及び 2022 年 10 月 12 日に出願された米国仮出願第 63/415,526 号の優先権及び利益を主張する国際特許出願であり、その各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、癌の治療に有用な組成物及び療法に関する。特に、本発明は、本明細書で指定される投与レジメンを使用して、抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片を、癌の治療を必要とする患者に投与することを含む、癌を治療する方法に関する。特定の投与量の抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片を含む皮下投与用に製剤化された組成物及びキットも提供される。

【背景技術】

【0003】

PD-1は、免疫調節及び末梢寛容の維持における重要なプレイヤーとして認識されている。PD-1は、ナイーブT、B及びナチュラルキラーT（NKT）細胞上で中程度に発現され、リンパ球、単球及び骨髄細胞上のT/B細胞受容体シグナル伝達によって上方制御される（Sharpe et al., The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. Nature Immunology (2007); 8:239-245）。

【0004】

PD-1の2つの既知のリガンド、PD-L1（B7-H1）及びPD-L2（B7-DC）は、様々な組織で生じるヒト癌で発現される。癌、例えば卵巣癌、腎臓癌、結腸直腸癌、膵臓癌及び肝臓癌並びに黒色腫の大きな試料セットでは、PD-L1発現が、その後の治療に関係なく予後不良及び全生存率の低下と相関することが示された（Dong et al., Nat Med. 8 (8):793-800 (2002); Yang et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 49:2518-2525 (2008); Ghebeh et al. Neoplasia 8:190-198 (2006); Hamanishi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104:3360-3365 (2007); Thompson et al., Cancer 5:206-211 (2006); Nomi et al., Clin. Cancer Research 13:2151-2157 (2007); Ohgashi et al., Clin. Cancer Research 11:2947-2953 (2005); Inman et al., Cancer 109:1499-1505 (2007); Shimauchi et al. Int. J. Cancer 121:2585-2590 (2007); Gao et al. Clin. Cancer Research 15:971-979 (2009); Nakanishi J. Cancer Immunol Immunother. 56:1173-1182 (2007); 及びHino et al., Cancer 00:1-9 (2010)）。

【0005】

同様に、腫瘍浸潤リンパ球上のPD-1発現は、乳癌及び黒色腫では機能不全T細胞を示し（Ghebeh et al., BMC Cancer. 2008 8:5714-15 (2008); 及びAhmadzadeh et al., Blood 114:1537-1544 (2009)）、腎癌では予後不良と相関することが見出された（Thompson et al., Clinical Cancer Research 15:1757-1761 (2007)）。したがって、PD-L1発現腫瘍細胞は、PD-1発現T細胞と相互作用してT細胞の活性化及び免疫監視の回避を減弱させ、それによって腫瘍に対する免疫応答の障害に寄与することが提案されている。

【0006】

PD-1軸を標的とする免疫チェックポイント療法は、複数のヒト癌における臨床応答の革新的な改善をもたらした（Brahmer et al., N Engl J Med 2012, 366:2455-65; Garon et al. N Engl J Med 2015, 372:2018-28; Hamid et al., N Engl J Med 2013, 369:134-44; Robert et al., Lancet 2014, 384:1109-17; Robert et al., N Engl J Med 2015, 372:2521-32; Robert et al., N Engl J Med 2015, 372:320-30; Topalian et al., N Engl J Med 2012, 366:2443-54; Topalian et al., J Clin Oncol 2014, 32:1020-30; 及びWolchok et al., N Engl J Med 2013, 369:122-33）。PD-1軸を標的とする免疫療法には、PD-1受容体（KEYTRUDA（商標

10

20

30

40

50

)(ペンブロリズマブ) Merck and Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA並びにOPDIVO(商標)(ニボルマブ)、Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA)に対するモノクローナル抗体、及びPD-L1リガンド(MPDL3280A; TECENTRIQ(商標)(アテゾリズマブ)、Genentech, San Francisco, CA, USA; IMFINZI(商標)(デュルバルマブ)、AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE; 及びBAVENCIO(商標)(アベルマブ)、Merck KGaA, Darmstadt, Germany)に結合するモノクローナル抗体が含まれる。両方の治療アプローチは、多数の癌型において抗腫瘍効果を実証している。

10

【0007】

ヒアルロニダーゼは、細胞外マトリックス中に存在するヒアルロン酸を分解する酵素である。ヒトには6種類のヒアルロニダーゼ: Hyal1、Hyal2、Hyal3、Hyal4、HyalPS1及びPH20/SPAM1が存在することが知られている。PH20/SPAM1(以下、PH20と記す)は、精子原形質膜及び先体膜に発現する。

【0008】

ヒアルロニダーゼは、ヒアルロン酸を加水分解することにより、細胞外マトリックス中のヒアルロン酸の粘度を低下させ、組織(皮膚)への透過性を増加させる。皮膚の皮下領域は、約7.0~7.5の中性pHを有する。様々な種類のヒアルロニダーゼの中で、PH20が広く使用されている(Bookbinder et al., 2006)。PH20が使用される例では、PH20は、皮下注射される抗体治療剤(Bookbinder et al., 2006)と同時投与されることが多い。Hylenex(登録商標)としても知られ、FDAによって承認されたrHuPH20は、他の注射された薬物の分散及び吸収を増加させるためのアジュバントとして示される。

20

【0009】

複数の癌適応症に使用するための現在承認されている抗PD-1抗体治療は、(i) 200mg若しくは2mg/kg Q3Wのいずれか又は(ii) 400mg Q6Wの用量でIV注入として投与される。承認されたIV注入用量の同等の曝露を提供するヒアルロニダーゼによる抗PD-1抗体の安全かつ有効な皮下用量の投与を可能にする投薬スケジュールを開発することは有益であろう。皮下投与等のIV注入の代替法は、患者に利便性及び柔軟性を提供し、治療室での患者の時間を短縮し、治療を施すために提供者が必要とする時間を短縮する。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Sharpe et al., The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. Nature Immunology (2007); 8: 239-245

【非特許文献2】Dong et al., Nat Med. 8(8): 793-800 (2002)

40

【非特許文献3】Yang et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 49: 2518-2525 (2008)

【非特許文献4】Ghebeh et al. Neoplasia 8: 190-198 (2006)

【非特許文献5】Hamanishi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104: 3360-3365 (2007)

【非特許文献6】Thompson et al., Cancer 5: 206-211 (2006)

【非特許文献7】Nomi et al., Clin. Cancer Research

50

13:2151-2157 (2007)

【非特許文献8】Ohigashi et al., Clin. Cancer Research 11:2947-2953 (2005)

【非特許文献9】Inman et al., Cancer 109:1499-1505 (2007)

【非特許文献10】Shimauchi et al. Int. J. Cancer 121:2585-2590 (2007)

【非特許文献11】Gao et al. Clin. Cancer Research 15:971-979 (2009)

【非特許文献12】Nakanishi J. Cancer Immunol Immunother. 56:1173-1182 (2007)

【非特許文献13】Hino et al., Cancer 00:1-9 (2010)

【非特許文献14】Ghebeh et al., BMC Cancer. 2008 8:5714-15 (2008)

【非特許文献15】Ahmadzadeh et al., Blood 114:1537-1544 (2009)

【非特許文献16】Thompson et al., Clinical Cancer Research 15:1757-1761 (2007)

【非特許文献17】Brahmer et al., N Engl J Med 2012, 366:2455-65

【非特許文献18】Garon et al. N Engl J Med 2015, 372:2018-28

【非特許文献19】Hamid et al., N Engl J Med 2013, 369:134-44

【非特許文献20】Robert et al., Lancet 2014, 384:1109-17

【非特許文献21】Robert et al., N Engl J Med 2015, 372:2521-32

【非特許文献22】Robert et al., N Engl J Med 2015, 372:320-30

【非特許文献23】Topalian et al., N Engl J Med 2012, 366:2443-54

【非特許文献24】Topalian et al., J Clin Oncol 2014, 32:1020-30

【非特許文献25】Wolchok et al., N Engl J Med 2013, 369:122-33

【非特許文献26】Bookbinder et al., 2006

【発明の概要】

【0011】

本発明は、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を用いて癌患者を治療するための代替の簡便で費用効率の高い皮下投与レジメンを提供し、ここで、投与スケジュールは、安全かつ有効な用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を提供すると予想される。具体的には、本発明は、癌の治療を必要とするヒト患者において癌を治療する方法を提供し、約600mg〜約1000mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を患者に6週間ごとに皮下投与することを含み、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、(a)配列番号1、2及び3にそれぞれ示されるアミノ酸の配列を含む軽鎖(LC)相補性決定領域(CDR)LC-CDR1、LC-CDR2及びLC-CDR3と、配列番号6、7及び8にそれぞれ示されるアミノ酸の配列を含む重鎖(HC)CDR HC-CDR1、HC-CDR2及びHC-CDR3と、を含む。具体的な実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、具体的な実施形態ではヒトヒアルロニダーゼを含むヒアルロニダーゼと共に投

10

20

30

40

50

与される。本発明の実施形態では、抗体又は抗原結合断片はペンブロリズマブ又はその抗原結合断片である。更なる実施形態では、抗PD-1抗体はペンブロリズマブである。

【0012】

本発明はまた、癌の治療を必要とするヒト患者において癌を治療する方法を提供し、約300mg～約500mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片をおよそ3週間ごとに患者に皮下投与することを含み、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、(a)配列番号1、2及び3にそれぞれ示されるアミノ酸の配列を含む軽鎖(LC)相補性決定領域(CDR)LC-CDR1、LC-CDR2及びLC-CDR3と、配列番号6、7及び8にそれぞれ示されるアミノ酸の配列を含む重鎖(HC)CDR HC-CDR1、HC-CDR2及びHC-CDR3と、ヒアルロニダーゼと、を含む。本発明の実施形態では、ヒアルロニダーゼはヒトヒアルロニダーゼである。本発明の実施形態では、抗体又は抗原結合断片はペンブロリズマブ又はその抗原結合断片である。更なる実施形態では、抗PD-1抗体はペンブロリズマブである。

10

【0013】

本発明はまた、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片、及び約700単位～約50000単位のヒトヒアルロニダーゼを含む、皮下注射用の医薬組成物に関する。本発明はまた、約300mg～約500mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片、及び約700単位～約50000単位のヒトヒアルロニダーゼを含む、皮下注射用の医薬組成物に関する。

【0014】

20

本明細書中に開示される治療方法、組成物及び使用の全てにおいて、抗PD-1抗体又は抗原結合断片はPD-L1のPD-1への結合を阻害し、好ましくはPD-L2のPD-1への結合も阻害する。本発明の治療方法、組成物及び使用の具体的な実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、PD-1に特異的に結合し、PD-L1のPD-1への結合を遮断するモノクローナル抗体である。特定の一実施形態では、抗PD-1抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、軽鎖及び重鎖は、それぞれ配列番号5及び配列番号10又は11のアミノ酸配列を含む。

【0015】

開示される治療方法、組成物及び使用の具体的な実施形態では、癌はPD-L1及びPD-L2の一方又は両方を発現する。具体的な実施形態では、PD-L1発現は、癌に存在するか又は癌において上昇している。

30

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】KEYNOTE-252における200mg Q3W IV注入でのC trough 対腫瘍サイズ変化についての平坦な曝露応答を示す図である。KEYNOTE-555からの400mg Q6W IV注入でのC troughは、平坦な曝露応答が確立されるC troughのこの範囲内であった。

【図2A】ペンブロリズマブ400mg Q6W(サイクル1)についてのモデル予測薬物動態プロファイルと比較した、KEYNOTE-555からの観察された薬物動態データの図である。

40

【図2B】ペンブロリズマブ400mg Q6W(定常状態)についてのモデル予測薬物動態プロファイルと比較した、KEYNOTE-555からの観察された薬物動態データの図である。

【図2C】400mg Q6Wと比較した、ペンブロリズマブ200mg Q3W及び2mg/kg Q3W(初期治療6週間)についてのモデル予測C troughの図である。

【図2D】400mg Q6Wと比較した、ペンブロリズマブ200mg Q3W及び2mg/kg Q3W(定常状態)についてのモデル予測C troughの図である。

【図2E】400mg Q6Wと比較した、ペンブロリズマブ200mg Q3W、2mg/kg Q3W及び10mg/kg Q2WについてC maxを予測した(初期治療6週間)モデルの図である。

50

【図 2 F】400mg Q6W と比較した、ペンブロリズマブ 200mg Q3W、2mg/kg Q3W 及び 10mg/kg Q2W について C_{max} を予測した（定常状態）モデルの図である。

【図 3 A】790mg Q6W SC 及び 400mg Q6W IV のペンブロリズマブの用量での薬物動態（「PK」）モデルに基づくシミュレーションを使用したサイクル 1 における C_{trough} の分布（5、25、50、75、及び 95 パーセンタイル；下から上への実線）を示す図である。最低 IV は、400mg Q6W IV 用量の曝露測定値の分布から 5 パーセンタイル値を指し、中央値 IV は、400mg Q6W IV 用量についての曝露測定値の分布からの 50 パーセンタイル値を指し、最高 IV は、400mg Q6W IV 用量についての曝露測定値の分布から 95 パーセンタイル値を指し、最低 IV、中央値 IV 及び最高 IV は、下から上への破線である。 10

【図 3 B】ペンブロリズマブの 790mg Q6W SC 及び 400mg Q6W IV の用量での PK モデルに基づくシミュレーションを用いた定常状態（サイクル 3）における C_{trough} の分布（5、25、50、75、及び 95 パーセンタイル；下から上への実線）を示す図である。最低 IV は、400mg Q6W IV 用量の曝露測定値の分布から 5 パーセンタイル値を指し、中央値 IV は、400mg Q6W IV 用量についての曝露測定値の分布からの 50 パーセンタイル値を指し、最高 IV は、400mg Q6W IV 用量についての曝露測定値の分布から 95 パーセンタイル値を指し、最低 IV、中央値 IV 及び最高 IV は、下から上への破線である。

【図 4 A】790mg Q6W SC 及び 400mg Q6W IV のペンブロリズマブの用量での PK モデルに基づくシミュレーションを用いたサイクル 1 における AUC_{0-6wks} の分布（下から上に向かって 5、25、50、75、及び 95 パーセンタイルの実線）を示す図である。最低 IV は、400mg Q6W IV 用量の曝露測定値の分布から 5 パーセンタイル値を指し、中央値 IV は、400mg Q6W IV 用量についての曝露測定値の分布からの 50 パーセンタイル値を指し、最高 IV は、400mg Q6W IV 用量についての曝露測定値の分布から 95 パーセンタイル値を指し、最低 IV、中央値 IV 及び最高 IV は、下から上への破線である。 20

【図 4 B】790mg Q6W SC 及び 400mg Q6W IV のペンブロリズマブの用量での PK モデルに基づくシミュレーションを用いた定常状態（サイクル 3）における AUC_{0-6wks} の分布（下から上に向かって 5、25、50、75、及び 95 パーセンタイルの実線）を示す図である。最低 IV は、400mg Q6W IV 用量の曝露測定値の分布から 5 パーセンタイル値を指し、中央値 IV は、400mg Q6W IV 用量についての曝露測定値の分布からの 50 パーセンタイル値を指し、最高 IV は、400mg Q6W IV 用量についての曝露測定値の分布から 95 パーセンタイル値を指し、最低 IV、中央値 IV 及び最高 IV は、下から上への破線である。 30

【図 5】790mg Q6W SC 及び 400mg Q6W IV のペンブロリズマブの用量での PK モデルに基づくシミュレーションを用いた定常状態（サイクル 3）における C_{max} の分布（5、25、50、75、及び 95 パーセンタイル；下から上への実線）を示す図である。最低 IV は、400mg Q6W IV 用量の曝露測定値の分布から 5 パーセンタイル値を指し、中央値 IV は、400mg Q6W IV 用量についての曝露測定値の分布からの 50 パーセンタイル値を指し、最高 IV は、400mg Q6W IV 用量についての曝露測定値の分布から 95 パーセンタイル値を指し、最低 IV、中央値 IV 及び最高 IV は、下から上への破線である。 40

【図 6 A】ペンブロリズマブ-HLN の 395mg Q3W（左図は 3 週間後の C_{trough} ；右図は 6 週間後の C_{trough} ）及び 790mg Q6W SC の用量で PK モデルに基づくシミュレーションを使用したサイクル 1 における C_{trough} の分布（5、25、50、75、及び 95 パーセンタイル；下から上への実線）を示す図である。最低 Ref は、790mg Q6W SC 用量についての曝露測定値の分布から 5 パーセンタイル値を指し、中央値 Ref は、790mg Q6W SC 用量についての曝露測定値の分布からの 50 パーセンタイル値を指し、最高 Ref は、790mg Q6W SC 用 50

量についての曝露測定値の分布から 95 パーセンタイル値を指し、最低 R e f、中央値 R e f、及び最高 R e f は、下から上への破線である。

【図 6 B】ペンブロリズマブ－H L N の 3 9 5 m g Q 3 W 及び 7 9 0 m g Q 6 W S C の用量で P K モデルに基づくシミュレーションを使用した定常状態での C t r o u g h の分布（5、25、50、75、及び 95 パーセンタイル；下から上への実線）を示す図である。最低 R e f は、7 9 0 m g Q 6 W S C 用量についての曝露測定値の分布から 5 パーセンタイル値を指し、中央値 R e f は、7 9 0 m g Q 6 W S C 用量についての曝露測定値の分布からの 50 パーセンタイル値を指し、最高 R e f は、7 9 0 m g Q 6 W S C 用量についての曝露測定値の分布から 95 パーセンタイル値を指し、最低 R e f、中央値 R e f、及び最高 R e f は、下から上への破線である。

10

【図 7 A】ペンブロリズマブ－H L N の 3 9 5 m g Q 3 W 及び 7 9 0 m g Q 6 W S C の用量で P K モデルに基づくシミュレーションを用いたサイクル 1 での A U C _{0-6 w k s} の分布（5、25、50、75、及び 95 パーセンタイル；下から上への実線）を示す図である。最低 R e f は、7 9 0 m g Q 6 W S C 用量についての曝露測定値の分布から 5 パーセンタイル値を指し、中央値 R e f は、7 9 0 m g Q 6 W S C 用量についての曝露測定値の分布からの 50 パーセンタイル値を指し、最高 R e f は、7 9 0 m g Q 6 W S C 用量についての曝露測定値の分布から 95 パーセンタイル値を指し、最低 R e f、中央値 R e f、及び最高 R e f は、下から上への破線である。

【図 7 B】ペンブロリズマブ－H L N の 3 9 5 m g Q 3 W 及び 7 9 0 m g Q 6 W S C の用量で P K モデルに基づくシミュレーションを用いた定常状態での A U C _{0-6 w k s} の分布（5、25、50、75、及び 95 パーセンタイル；下から上への実線）を示す図である。最低 R e f は、7 9 0 m g Q 6 W S C 用量についての曝露測定値の分布から 5 パーセンタイル値を指し、中央値 R e f は、7 9 0 m g Q 6 W S C 用量についての曝露測定値の分布からの 50 パーセンタイル値を指し、最高 R e f は、7 9 0 m g Q 6 W S C 用量についての曝露測定値の分布から 95 パーセンタイル値を指し、最低 R e f、中央値 R e f、及び最高 R e f は、下から上への破線である。

20

【図 8】適応症にわたる P K モデルに基づくペンブロリズマブクリアランスの類似性の図である。適応症ごとの対象間の事後推定された個々のベースラインクリアランス値の分布のパーセンタイル（上に示す適応症ごとの対象の数）を線（50 番目）、ボックス（25 番目～75 番目）及びひげ（5 番目～95 番目）で表す。各箱ひげプロットの上に、1 群当たりの試料サイズ（N）を示す。N S C L C = 非小細胞肺癌；H N = 頭頸部扁平上皮癌；U C = 尿路上皮癌；M S I H = マイクロサテライト不安定性高癌；H C C = 肝細胞癌；c H L = 古典的ホジキンリンパ腫；P M B C L = 縦隔原発 B 細胞性リンパ腫。

30

【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明は、特定の投与量の抗 P D - 1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片、及び任意でヒアルロニダーゼ（及び具体的な実施形態ではヒトヒアルロニダーゼ）の皮下投与を含む、患者（例えば、ヒト患者）の治療方法（例えば、癌を治療する方法）を提供する。そのような投与は、安全かつ有効な用量の抗 P D - 1 抗体又はその抗原結合断片を提供すると予想される。抗 P D - 1 抗体又はその抗原結合断片、及び任意でヒアルロニダーゼ（例えば、ヒトヒアルロニダーゼ）の投与量を含む、皮下投与用に製剤化された組成物及びキット、並びに癌を治療するためのその使用も提供される。本発明の一定の実施形態では、抗 P D - 1 抗体がペンブロリズマブ又はペンブロリズマブの抗原結合断片である。

40

【0018】

I. 略語及び定義

本明細書及び添付の特許請求の範囲を通して使用される場合、以下の略語が適用される。

【0019】

A U C 濃度－時間曲線下面積

50

AUC _{ss}	定常状態における濃度－時間曲線下面積	
CDR	相補性決定領域	
CL	信頼区間	
CL	クリアランス	
C _{max,ss}	定常状態におけるピーク濃度	
CPS	複合陽性スコア	
CV	パラメータの対象間分布の変動係数；	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
eGFR	：推算糸球体濾過量	
E－R	曝露（濃度）応答	10
F	バイオアベイラビリティ	
FFPE	ホルマリン固定パラフィン包埋	
FR	フレームワーク領域	
GM	幾何平均	
HCC	肝細胞癌	
HNSCC	頭頸部扁平上皮癌	
HL	ホジキンリンパ腫	
IgG	免疫グロブリンG	
IHC	免疫組織染色又は免疫組織化学	
IMAX	：CLに対する時間の最大効果	20
IV	静脈内	
k _a	一次吸収速度定数	
LPS	リンパ腫割合スコア	
mAb	モノクローナル抗体	
MCC	メルケル細胞癌	
MEL	黒色腫	
MMR	ミスマッチ修復	
MPS	修正比例スコア	
MRI	磁気共鳴画像法	
MSI－H	マイクロサテライト不安定性高	30
NCI	国立癌研究所	
NSCLC	非小細胞肺癌	
OS	全生存期間	
PD－1	プログラム死1（別名：プログラム細胞死－1及びプログラム死受容体1）	
PD－L1	プログラム細胞死1リガンド1	
PD－L2	プログラム細胞死1リガンド2	
PFS	無増悪生存期間	
PK	薬物動態	
Q	コンパートメント間クリアランス	
Q2W	2週間に1回	40
Q3W	3週間に1回	
Q6W	6週間に1回	
RCC	腎細胞癌	
RSE	相対標準誤差	
SC	皮下	
TI ₅₀	クリアランスに対する最大効果の50％が達成される時間	
t _{lag}	吸収の遅れ時間	
TPS	腫瘍割合スコア	
V _c	分布の中心体積	
V _H	免疫グロブリン重鎖可変領域	50

V_L 免疫グロブリン軽鎖可変領域

V_p 分布の周辺体積

【0020】

提示された集団パラメータ推定値は共変量の影響を除外し、したがって、そのような推定値は、平均的な特徴を有する仮説上の典型的な患者に適用される。

【0021】

本発明がより容易に理解され得るように、特定の技術的及び科学的用語を以下に具体的に定義する。本明細書の他の箇所で具体的に定義されていない限り、本明細書で使用される他の全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。

【0022】

本明細書及び添付の特許請求の範囲を通して使用される場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈が明らかにそうでないことを指示しない限り、複数の言及を含む。「又は」への言及は、文脈が示された可能性のうちの1つを明確に示さない限り、いずれか又は両方の可能性を示す。場合によっては、「及び／又は」を使用して、いずれか又は両方の可能性を強調した。

【0023】

「約」又は「およそ」という用語は、物質若しくは組成物の量（例えば、mg）、又は方法の工程を特徴付けるパラメータの値等を変更する場合、例えば、物質若しくは組成物の調製、特徴付け及び／又は使用に関する典型的な測定、取り扱い及びサンプリング手順を通して、これらの手順における不注意な誤りによって、組成物を製造若しくは使用するために、又は手順を実施するために使用される成分の製造、供給源又は純度の違いによって等、起こり得る数値量の変動を指す。特定の実施形態では、「約」又は「およそ」は、±0.1%、±0.5%、±1%、±2%、±3%、±4%、±5%、±6%、±7%、±8%、±9%、±10%又は±11%の変動を意味し得る。

【0024】

「投与」及び「治療」は、動物、ヒト、実験対象、細胞、組織、器官、又は生物学的流体に適用される場合、外因性の医薬、治療薬、診断薬、又は組成物と動物、ヒト、対象、細胞、組織、器官、又は生物学的流体との接触を指す。本明細書で使用される場合、癌を「治療する」又は「治療すること」は、癌を有するか、又は癌と診断された対象に抗PD-1抗体又は抗原結合断片を投与して、癌に対する少なくとも1つのプラスの治療効果、例えば、癌細胞の数の減少、腫瘍サイズの減少、末梢器官への癌細胞浸潤の割合の減少、又は腫瘍転移若しくは腫瘍成長の割合の減少を達成することを意味する。「治療」は、以下：抗腫瘍免疫応答を誘導／増加させること、1又は複数の腫瘍マーカーの数を減少させること、腫瘍又は血液の癌の成長又はそのリガンドPD-L1及び／又はPD-L2に結合するPD-1に関連する疾患（「PD-1関連疾患」）の進行を停止又は遅延させること、PD-1関連疾患を安定化させること、腫瘍細胞の成長又は生存を阻害すること、1又は複数の癌性病変又は腫瘍のサイズを排除又は減少させること、1又は複数の腫瘍マーカーのレベルを低下させること、PD-1関連疾患の臨床症状を改善又は抑止すること、癌等のPD-1関連疾患の臨床症状の重症度又は持続期間を減少させること、同様の未治療患者における予想生存期間と比較して生存期間を延長すること、及び癌性状態又は他のPD-1つ又は他のPD-1関連疾患の進行を誘導すること、のうちの1又は複数を含み得る。

【0025】

癌におけるプラスの治療効果は、いくつかの方法で測定することができる（W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50: 1S-10S (2009)を参照されたい）。例えば、腫瘍増殖阻害に関して、NCI規格によれば、T/C ≤ 42%が抗腫瘍活性の最小レベルである。T/C < 10%は、高い抗腫瘍活性レベルと考えられ、T/C (%) = 治療された腫瘍体積の中央値／対照の腫瘍体積の中央値 × 100である。具体的な実施形態では、治療有効量によって達成される治療は、無増悪生存期間（PFS）、無疾患生存

10

20

30

40

50

期間（DFS）又は全生存期間（OS）のいずれかである。PFSは、「腫瘍進行までの時間」とも呼ばれ、治療中及び治療後に癌が成長しない時間の長さを示し、患者が完全奏効又は部分奏効を経験した時間の長さ、並びに患者が安定した疾患を経験した時間の長さを含む。DFSは、患者が疾患を有さないまでである治療中及び治療後の時間の長さを指す。OSは、ナীব又は未治療の個体又は患者と比較した平均余命の延長を指す。本発明の治療方法、組成物及び使用の実施形態は、全ての患者においてプラスの治療効果を達成するのに有効ではないかもしれないが、スチューデントのt検定、カイ二乗検定、マン・ホイットニーによるU検定、クラスカル・ウォリス検定（H検定）、ヨンクヒール・タープストラ検定及びウィルコクソン検定等の当技術分野で公知の任意の統計学的検定によって決定されるように、統計的に有意な数の対象においてそうすべきである。

10

【0026】

「抗体」は、所望の生物学的活性又は結合活性を示す任意の形態の抗体を指す。したがって、それは最も広い意味で使用され、モノクローナル抗体（完全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、及びキメラ抗体を具体的に包含するが、これらに限定されない。「親抗体」は、ヒト治療薬として使用するための抗体のヒト化等の意図された使用のための抗体の改変の前に免疫系を抗原に曝露することによって得られる抗体である。

【0027】

一般に、塩基性抗体構造単位は四量体を含む。各四量体は、ポリペプチド鎖の2つの同一の対を含み、各対は、1つの「光」鎖（約25 kDa）及び1つの「重い」鎖（約50～70 kDa）を有する。各鎖のアミノ末端部分は、抗原認識を主に担う約100～110又はそれ以上のアミノ酸の可変領域を含む。重鎖のカルボキシ末端部分は、主にエフェクター機能を担う定常領域を画定し得る。典型的には、ヒト軽鎖は、カップ軽鎖及びラムダ軽鎖として分類される。更に、ヒト重鎖は、典型的には、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファ、又はイプシロンとして分類され、抗体のアイソタイプをそれぞれIgM、IgD、IgG、IgA、及びIgEと定義する。軽鎖及び重鎖内で、可変領域及び定常領域は、約12個以上のアミノ酸の「J」領域によって連結されており、重鎖はまた、約10個以上のアミノ酸の「D」領域を含む。一般に、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N. Y. (1989))を参照されたい。

20

30

【0028】

各軽鎖／重鎖対の可変領域は、抗体結合部位を形成する。したがって、一般に、インタクトな抗体は2つの結合部位を有する。二機能性抗体又は二重特異性抗体を除いて、2つの結合部位は、一般に、同じである。

【0029】

典型的には、重鎖及び軽鎖の両方の可変ドメインは、比較的保存されたフレームワーク領域（FR）内に位置する、相補性決定領域（CDR）とも呼ばれる3つの超可変領域を含む。CDRは通常、フレームワーク領域によってアラメントされ、特定のエピトープへの結合を可能にする。一般に、N末端からC末端に向かって、軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインの両方が、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及びFR4を含む。各ドメインへのアミノ酸の割り当ては、一般に、Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, et al., (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917又はChothia, et al., (1989) Nature 342:878-883の定義に従う。

40

【0030】

50

別段示されない限り、「抗体断片」又は「抗原結合断片」は、抗体の抗原結合断片、すなわち、全長抗体によって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断片、例えば、1又は複数のCDR領域、例えば、3つの重鎖CDR及び3つの軽鎖CDRを保持する断片を指す。抗原結合断片の例には、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv断片が含まれるが、これらに限定されない。

【0031】

本発明の治療方法、組成物及び使用のいずれかで使用される「抗PD-1抗体」には、ヒトPD-1に特異的に結合するモノクローナル抗体(mAb)又はその抗原結合断片が含まれる。PD-1及びそのリガンドの代替名又は同義語としては、PD-1についてはPDCD1、PD1、CD279及びSLEB2が挙げられ、PD-L1についてはPDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274及びB7-Hが挙げられ、PD-L2についてはPDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc及びCD273が挙げられる。ヒト個体が治療されている本発明の治療方法、組成物及び使用のいずれにおいても、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、ヒトPD-L1のヒトPD-1への結合を遮断する、又はヒトPD-L1及びPD-L2の両方のヒトPD-1への結合を遮断するPD-1アンタゴニストである。ヒトPD-1アミノ酸配列は、NCBI Locus No. : NP_005009に見出すことができる。ヒトPD-L1及びPD-L2アミノ酸配列は、それぞれNCBI Locus No. : NP_054862及びNP_079515に見出すことができる。抗PD-1抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体又はキメラ抗体であり得、ヒト定常領域を含み得る。具体的な実施形態では、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4定常領域からなる群から選択され、具体的な実施形態では、ヒト定常領域はIgG1又はIgG4定常領域である。具体的な実施形態では、抗原結合断片は、Fab、Fab'-SH、F(ab')₂、scFv及びFv断片からなる群から選択される。

【0032】

「AUC」及び「Cmax」は、その投与後のヒトにおける薬物（例えばペンブロリズマブ）への全身曝露の薬物動態学的尺度であり、典型的には薬物有効性の推進要因と考えられる。「AUC」は、投与間隔にわたる平均曝露を表す。「Cmax」は、その投与直後に観察される最大又は最高（ピーク）の薬物濃度である。皮下注射として投与されるペンブロリズマブの特定の場合では、ピーク濃度は注入終了直後に生じる。Cmaxは、典型的には安全の推進要因と考えられるメトリックである。

【0033】

「生物治療剤」は、腫瘍の維持及び／又は成長を支援するか又は抗腫瘍免疫応答を抑制する任意の生物学的経路においてリガンド／受容体シグナル伝達を遮断する抗体又は融合タンパク質等の生物学的分子を意味する。

【0034】

「緩衝剤」という用語は、本発明の製剤の溶液pHを許容範囲に維持するか、又は本発明の凍結乾燥製剤については、凍結乾燥前に許容される溶液pHを提供する薬剤を包含する。「凍結乾燥」、「凍結乾燥」、及び「凍結乾燥」という用語は、乾燥される材料が最初に凍結され、次いで氷又は凍結溶媒が真空環境での昇華によって除去されるプロセスを指す。貯蔵時の凍結乾燥生成物の安定性を高めるために、予備凍結乾燥製剤に賦形剤を含めてもよい。

【0035】

「C trough」は、投与間隔の終わりに達成されるトラフ濃度である。SC:IV C trough比は、同じ投与間隔の終わりににおけるIV用量に対するSC用量で達成されたC troughの比（例えば、幾何平均比）である。

【0036】

本明細書で使用される「共投与」は、同時に又はほぼ同時に対象に投与される薬剤を指す。薬剤は、投与前に物理的組合せであってもなくてもよい。例えば、抗PD-1抗体とヒアルロニダーゼを別々のバイアルに収容し、液体溶液中では同じ注射装置に混合し、患

者に同時に投与してもよい。

【0037】

本明細書で使用される「共製剤化された」又は「共製剤」又は「共製剤」又は「共製剤化された」は、個別に製剤化され、貯蔵され、次いで投与前又は個別に投与される前に混合されるのではなく、一緒に製剤化され、単一のバイアル、容器、装置又は容器（例えば注射装置）に組み合わせた製品として貯蔵される少なくとも2つの異なるタンパク質又は薬剤を指す。

【0038】

「癌」、「癌性」、又は「悪性」という用語は、典型的には調節されない細胞増殖を特徴とする哺乳動物における生理学的状態を指すか又は説明する。癌の例には、癌腫、リンパ腫、白血病、芽細胞腫及び肉腫が含まれるが、これらに限定されない。そのような癌のより具体的な例には、扁平上皮癌、骨髄腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、神経膠腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病（AML）、多発性骨髄腫、胃腸（管）癌、腎臓癌、卵巣癌、肝臓癌、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、結腸直腸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、黒色腫、軟骨肉腫、神経芽腫、脾臓癌、多形性神経膠芽腫、子宮頸癌、脳癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌、及び頭頸部癌が含まれるが、これらに限定されない。本発明に従って治療され得る更なる癌には、試験された組織試料におけるPD-L1及びPD-L2の一方又は両方の発現上昇を特徴とするものが含まれる。

【0039】

「CDR」又は「CDRs」は、一般にKabattナンバリングシステムを使用して定義される、免疫グロブリン可変領域中の（1又は複数の）相補性決定領域を意味する。

【0040】

「化学療法剤」は、癌の治療に有用な化学化合物である。化学療法剤のクラスには、アルキル化剤、代謝拮抗物質、キナーゼ阻害剤、紡錘体毒植物アルカロイド、細胞傷害性／抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、光増感剤、抗エストロゲン剤及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）、抗プロゲステロン剤、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター（ERD）、エストロゲン受容体アンタゴニスト、ロイチン化ホルモン放出ホルモンアゴニスト、抗アンドロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、EGFR阻害剤、VEGF阻害剤、異常な細胞増殖又は腫瘍成長に関与する遺伝子の発現を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドが含まれるが、これらに限定されない。本発明の治療方法、組成物及び使用において有用な化学療法剤には、細胞増殖抑制剤及び／又は細胞傷害剤が含まれる。

【0041】

「キメラ抗体」とは、重鎖及び／又は軽鎖の一部が、特定の種（例えば、ヒト）に由来する抗体又は特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一又は相同であり、（1又は複数の）鎖の残りが、別の種（例えば、マウス）に由来する抗体又は別の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体の対応する配列、並びにそのような抗体の断片と同一又は相同である抗体を指す。

【0042】

「含む（comprising）」又は「含む（comprise）」、「含む（comprises）」若しくは「含んでいる（comprised of）」等の変形は、本明細書及び特許請求の範囲を通して包括的な意味で、すなわち、記載された特徴の存在を特定するが、本発明の実施形態のいずれかの動作又は有用性を実質的に高めることができる更なる特徴の存在又は追加を排除しないために使用されるが、文脈上、明示的な文言又は必要な含意のためにそうでないことが必要な場合は除く。

【0043】

「保存的に改変されたバリエーション」又は「保存的置換」とは、タンパク質の生物学的活性又は他の所望の特性、例えば抗原親和性及び／又は特異性を変化させることなく変更を頻繁に行うことができるように、タンパク質中のアミノ酸を同様の特性（例えば、電荷、

10

20

30

40

50

側鎖サイズ、疎水性／親水性、主鎖立体配座及び剛性等）を有する他のアミノ酸で置換することを指す。当業者は、一般に、ポリペプチドの非必須領域における単一アミノ酸置換が生物学的活性を実質的に変化させないことを認識する（例えば、Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.) を参照されたい）。更に、構造的又は機能的に類似したアミノ酸の置換は、生物学的活性を破壊する可能性が低い。例示的な保存的置換を表 1 に示す。

【表 1】

表 1. 例示的な保存的アミノ酸置換

元の残基	保存的置換
Ala(A)	Gly;Ser
Arg(R)	Lys;His
Asn(N)	Gln;His
Asp(D)	Glu;Asn
Cys(C)	Ser;Ala
Gln(Q)	Asn
Glu(E)	Asp;Gln
Gly(G)	Ala
His(H)	Asn;Gln
Ile(I)	Leu;Val
Leu(L)	Ile;Val
Lys(K)	Arg;His
Met(M)	Leu;Ile;Tyr
Phe(F)	Tyr;Met;Leu
Pro(P)	Ala
Ser(S)	Thr
Thr(T)	Ser
Trp(W)	Tyr;Phe
Tyr(Y)	Trp;Phe
Val(V)	Ile;Leu

【0044】

「診断用抗PD-Lモノクローナル抗体」は、特定の哺乳動物細胞の表面上に発現される指定されたPD-L（PD-L1又はPD-L2）の成熟形態に特異的に結合するmAbを意味する。成熟PD-Lは、リーダーペプチドとも呼ばれる前駆リーダー配列を欠く。「PD-L」及び「成熟PD-L」という用語は、本明細書では互換的に使用され、特に指示がない限り又は文脈から容易に明らかでない限り、同じ分子を意味すると理解されるものとする。

【0045】

本明細書で使用される場合、診断用抗ヒトPD-L1 mAb又は抗hPD-L1 mAbは、成熟ヒトPD-L1に特異的に結合するモノクローナル抗体を指す。成熟ヒトPD-L1分子は、以下の配列のアミノ酸19～290からなる。

【0046】

MRIFAVFI FMTYWHL LNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIEC

K F P V E K Q L D L A A L I V Y W E M E D K N I I Q F V H G E E D L K V Q H S S
Y R Q R A R L L K D Q L S L G N A A L Q I T D V K L Q D A G V Y R C M I S Y G G
A D Y K R I T V K V N A P Y N K I N Q R I L V V D P V T S E H E L T C Q A E G Y
P K A E V I W T S S D H Q V L S G K T T T T N S K R E E K L F N V T S T L R I N
T T T N E I F Y C T F R R L D P E E N H T A E L V I P E L P L A H P P N E R T H
L V I L G A I L L C L G V A L T F I F R L R K G R M M D V K K C G I Q D T N S K
K Q S D T H L E E T (配列番号 21)。

【0047】

ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 腫瘍組織切片における PD-L1 発現の免疫組織化学 (IHC) 検出のための診断用 mAb として有用な診断用抗ヒト PD-L1 mAb の具体例は、抗体 20C3 及び抗体 22C3 であり、これらは国際公開第 2014/100079 号に記載されている。これらの抗体は、以下の表 2 に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列及び重鎖可変領域アミノ酸配列を含む：

10

【表 2】

表 2. モノクローナル抗体 20C3 及び 22C3	
20C3 軽鎖成熟可変領域	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLSNRTR KNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFT GSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQQSYDVVTFG AGTKLELK	配列番号 22
20C3 重鎖成熟可変領域	
QVQVQQSGAELAEPGASVKMSCKASGYIFTSYWM HWLKQRPGQGLEWIGYINPSSDYNEYSEKFMDKA TLTADKASTTAYMQLISLTSEDSAVYYCARSGWL VHGDYYFDYWGGQTTLTVSS	配列番号 23
22C3 軽鎖成熟可変領域	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLLSHTSTR KNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFT GSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYDVVTFG AGTKLELK	配列番号 24
22C3 重鎖成熟可変領域	
QVHLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYWI HWIKQRPGQGLEWIGYINPSSGYHEYNQKFIDKAT LTADRSSSTAYMHLTSLTSEDSAVYYCARSGWLIH GDYYFDFWGGQTTLTVSS	配列番号 25

20

30

【0048】

FFPE 組織切片における PD-L1 発現の IHC 検出に有用であると報告されている別の抗ヒト PD-L1 mAb (Chen, B. J. et al., Clin Cancer Res 19:3462-3473 (2013)) は、Sino Biological, Inc. (Beijing, P. R. China; カタログ番号 10084-R015) から公的に入手可能なウサギ抗ヒト PD-L1 mAb である。

40

【0049】

本明細書で使用される「フレームワーク領域」又は「FR」は、CDR 領域を除く免疫グロブリン可変領域を意味する。

【0050】

「ヒト抗体」は、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体を指す。ヒト抗体は、マウスにおいて、マウス細胞において、又はマウス細胞に由来するハイブリドーマにおいて産生される場合、マウス炭水化物鎖を含有し得る。同様に、「マウス抗体」又は「

50

ラット抗体」は、それぞれマウス又はラットの免疫グロブリン配列のみを含む抗体を指す。

【0051】

「ヒト化抗体」は、非ヒト（例えば、マウス）抗体及びヒト抗体由来の配列を含む抗体の形態を指す。そのような抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含有する。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、超可変ループの全て又は実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、FR領域の全て又は実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のものである。ヒト化抗体にはまた、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部、典型的にはヒト免疫グロブリンの免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部が含まれていてもよい。ヒト化抗体を親齧歯動物抗体と区別する必要がある場合、接頭辞「hum」、「hu」又は「h」を抗体クローンの名称に付加する。齧歯類抗体のヒト化形態は、一般に、親齧歯類抗体の同じCDR配列を含むが、親和性を高めるため、ヒト化抗体の安定性を高めるため、又は他の理由のために、ある特定のアミノ酸置換が含まれ得る。

10

【0052】

「超可変領域」とは、抗原結合に関与する抗体のアミノ酸残基を指す。超可変領域は、「相補性決定領域」又は「CDR」由来のアミノ酸残基を含む（すなわち、軽鎖可変ドメイン中のLC-CDR1、LC-CDR2及びLC-CDR3並びに重鎖可変ドメイン中のHC-CDR1、HC-CDR2及びHC-CDR3）。Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md（配列による抗体のCDR領域の定義）を参照されたい、また、Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917（構造による抗体のCDR領域の定義）を参照されたい。「フレームワーク」又は「FR」残基という用語は、本明細書でCDR残基として定義される超可変領域残基以外の可変ドメイン残基を指す。

20

【0053】

「免疫原性剤」は、体液性及び／又は細胞媒介性の免疫応答を誘導することができる組成物を指す。免疫原性剤には、例えば、弱毒化癌性細胞、腫瘍抗原、腫瘍由来抗原又は核酸でパルスされた樹状細胞等の抗原提示細胞、免疫刺激サイトカイン（例えば、IL-2、IFN α 2、GM-CSF）、及び限定されないが、GM-CSF等の免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトされた細胞が含まれ得る。

30

【0054】

「それを必要とする」とは、治療を必要とすることを指す。

【0055】

「Kabat」は、本明細書で使用される場合、Elvin A. Kabat ((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.) によって開拓された免疫グロブリンのアラインメント及びナンバリングシステムを意味する。

40

【0056】

本明細書で使用される「モノクローナル抗体」又は「mAb」又は「Mab」は、実質的に均一な抗体の集団を指し、すなわち、集団を含む抗体分子は、少量存在し得る天然に存在する可能性のある変異を除いてアミノ酸配列が同一である。対照的に、従来の（ポリクローナル）抗体調製物は、典型的には、異なるエпитープに特異的であることが多いそれらの可変ドメイン、特にそれらのCDRに異なるアミノ酸配列を有する多数の異なる抗体を含む。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体集団から得られる抗体の特徴を示し、特定の方法による抗体の産生を必要とすると解釈されるべきではない。例えば

50

、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、Kohler et al. (1975) Nature 256:495によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製され得るか、又は組換えDNA法（例えば、米国特許第4,816,567号を参照されたい）によって作製され得る。「モノクローナル抗体」はまた、例えば、Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628 and Marks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222:581-597に記載の技術を使用してファージ抗体ライブラリから単離され得る。Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731も参照されたい。
【0057】

「マイクロサテライト不安定性 (MSI)」は、腫瘍における不完全なDNAミスマッチ修復に関連するゲノム不安定性の形態を指す。Boland et al., Cancer Research 58, 5258-5257, 1998を参照されたい。一実施形態では、MSI分析は、5つの国立癌研究所 (NCI) 推奨マイクロサテライトマーカー：BAT25 (GenBankアクセシオン番号9834508)、BAT26 (GenBankアクセシオン番号9834505)、D5S346 (GenBankアクセシオン番号181171)、D2S123 (GenBankアクセシオン番号187953)、D17S250 (GenBankアクセシオン番号177030)を使用して実行することができる。更なるマーカー、例えば、BAT40、BAT34C4、TGF- β -RII及びACTCを使用することができる。市販のMSI分析用キットには、例えば、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 腫瘍組織標本から単離されたDNAを使用するインビトロ診断装置に基づく、Promega MSIマルチプレックスPCRアッセイ、FoundationOne (登録商標) CDx (F1CDx) 次世代シーケンシングが含まれる。

【0058】

「高周波マイクロサテライト不安定性」又は「マイクロサテライト不安定性高 (MSI-H)」は、上に示された5つのNCIマーカーのうちの2つ以上がそのDNAにおいて不安定性を示すか、又はそのDNAにおける全マーカーの30~40%以上が不安定性を示す腫瘍を指す（すなわち、挿入／欠失変異を有する）。

【0059】

本明細書で使用される「非MSI-H癌」は、マイクロサテライト安定性 (MSS) 及び低周波MSI (MSI-L) 癌を指す。

【0060】

「マイクロサテライト安定性 (MSS)」は、上に示された5つのNCIマーカーのいずれもそのDNAにおいて不安定性を示さない腫瘍を指す（すなわち、挿入／欠失変異を有する）。

【0061】

「患者」（本明細書では「対象」又は「個体」とも呼ばれる）は、本発明の方法及び組成物で治療することができる哺乳動物（例えば、ラット、マウス、イヌ、ネコ、ウサギ）、最も好ましくはヒトを指す。具体的な実施形態では、患者は成人患者である。他の実施形態では、患者は小児患者である。

【0062】

「PD-L1」又は「PD-L2」発現は、特に定義されない限り、細胞表面上の指定されたPD-Lタンパク質又は細胞若しくは組織内の指定されたPD-L mRNAの任意の検出可能なレベルの発現を意味する。PD-Lタンパク質発現は、腫瘍組織切片のIHCアッセイにおいて、又はフローサイトメトリーによって、診断PD-L抗体を用いて検出され得る。あるいは、腫瘍細胞によるPD-Lタンパク質発現は、所望のPD-L標的、例えばPD-L1又はPD-L2に特異的に結合する結合剤（例えば、抗体断片、アフィボディ等）を使用して、PETイメージングによって検出され得る。PD-L mRNA発現を検出及び測定するための技術としては、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 及びリアルタイム定量RT-PCRが挙げられる。

【0063】

腫瘍組織切片のIHCアッセイにおいてPD-L1タンパク質発現を定量するためのいくつかのアプローチが記載されている。例えば、Thompson et al., PNAS 101(49):17174-17179(2004); Thompson et al., Cancer Res. 66:3381-3385(2006); Gadiot et al., Cancer 117:2192-2201(2011); Taube et al., Sci Transl Med 4, 127ra37(2012); 及び Toplian et al., New Eng. J Med. 366(26):2443-2454(2012)を参照されたい。

【0064】

1つのアプローチは、PD-L1発現について陽性又は陰性の単純な二値エンドポイントを使用し、陽性結果は、細胞表面膜染色の組織学的証拠を示す腫瘍細胞の割合に関して定義される。全腫瘍細胞の少なくとも1%、好ましくは5%が細胞表面膜染色の組織学的証拠を示す場合、腫瘍組織切片をPD-L1発現について陽性とカウントする。

【0065】

別のアプローチでは、腫瘍組織切片におけるPD-L1発現を、腫瘍細胞並びにリンパ球を主に含む浸潤免疫細胞において定量する。膜染色を示す腫瘍細胞及び浸潤免疫細胞のパーセンテージを、5%未満、5から9%、次いで100%までの10%増分として別々に定量する。腫瘍細胞の場合、PD-L1発現は、スコアが5%未満の場合は陰性、スコアが5%以上の場合は陽性としてカウントされる。免疫浸潤物中のPD-L1発現は、調整炎症スコア(AIS)と呼ばれる半定量的測定として報告されており、これは、膜染色細胞のパーセントに浸潤物の強度を乗算することによって決定され、浸潤物の強度はなし(0)、軽度(スコア1、稀なリンパ球)、中程度(スコア2、リンパ組織球凝集体による腫瘍の限局性浸潤)、又は重度(スコア3、びまん性浸潤)として等級付けされる。AISが ≥ 5 である場合、腫瘍組織切片を免疫浸潤物によるPD-L1発現について陽性としてカウントする。

【0066】

診断PD-L1抗体でIHCによって染色された腫瘍からの組織切片はまた、スコアリングプロセスを使用して腫瘍細胞及び組織切片中の浸潤免疫細胞の両方におけるPD-L1発現を評価することによって、PD-L1タンパク質発現についてスコアリングされる。国際公開第2014/165422号を参照されたい。1つのPD-L1スコアリングプロセスは、染色のために組織切片中の各腫瘍巣を検査すること、及び修正Hスコア(MHS)及び修正比例スコア(MPS)の一方又は両方を組織切片に割り当てることを含む。MHSを割り当てるために、4つの別々のパーセンテージを、試験した腫瘍巣の全てにおいて生存腫瘍細胞及び染色された単核炎症細胞の全てにわたって推定する：(a)染色を有しない細胞(強度=0)、(b)弱い染色(強度=1+)、(c)中程度の染色(強度=2+)及び(d)強い染色(強度=3+)。細胞は、弱、中、又は強の染色割合に含まれるように、少なくとも部分的な膜染色を有さなければならない。次いで、その合計が100%である推定パーセンテージを、 $1 \times (\text{弱染色細胞のパーセント}) + 2 \times (\text{中程度染色細胞のパーセント}) + 3 \times (\text{強染色細胞のパーセント})$ の式に入力し、結果をMHSとして組織切片に割り当てる。MPSは、試験された腫瘍巣の全てにおける生存腫瘍細胞及び染色された単核炎症細胞の全てにわたって、任意の強度の少なくとも部分的な膜染色を有する細胞の割合を推定することによって割り当てられ、得られた割合は、MPSとして組織切片に割り当てられる。具体的な実施形態では、腫瘍は、MHS又はMPSが陽性である場合、PD-L1発現について陽性であると示される。

【0067】

腫瘍におけるPD-L1発現をスコア化／定量化するための別の方法は、「複合陽性スコア」又は「CPS」であり、これは、患者の腫瘍試料からPD-L1発現スコアを決定するためのアルゴリズムを指す。CPSは、PD-L1の発現がPD-L1を発現しない同じ患者集団と比較して特定の患者集団においてより高い奏効率に関連する抗PD-1抗

10

20

30

40

50

体の投与を含む治療方法を含む特定の治療レジメンによる治療のための患者を選択するのに有用である。CPSは、腫瘍を有する患者由来の腫瘍組織中の生存PD-L1陽性腫瘍細胞の数、生存PD-L1陰性腫瘍細胞の数、及び生存PD-L1陽性単核炎症細胞(MIC)の数を決定し、以下の式を使用してCPSを計算することによって決定される。

【0068】

$$\frac{(\# \text{PD-L1 陽性腫瘍細胞}) + (\# \text{PD-L1 陽性MIC})}{(\# \text{PD-L1 陽性腫瘍細胞}) + (\# \text{PD-L1 陰性腫瘍細胞})} \times 100\%$$

（#PD-L1陽性腫瘍細胞）＋（#PD-L1陰性腫瘍細胞）。

【0069】

特定の実施形態では、使用されるPD-L1発現スコアリング方法は「リンパ腫割合スコア」である。リンパ腫は、リンパ節の構造又は転移部位の構造を促進するコンフルエントな細胞の均質な集団を特徴とする。「LPS」又は「リンパ腫割合スコア」は、PD-L1を発現するこの細胞集団のパーセンテージである。LPSを決定する場合、真に新生物性の細胞を反応性細胞と区別する試みは行われない。PD-L1発現は、任意の強度での部分的又は完全な膜染色を特徴とする。

【0070】

PD-L1発現の更に別のスコアリング方法は、細胞膜上のPD-L1を発現する腫瘍細胞の割合である「TPS」又は「腫瘍割合スコア」である。TPSは、典型的には、任意の強度（弱、中、強）でPD-L1を発現する新生物細胞のパーセンテージを含み、これは、診断用抗ヒトPD-L1 mAb、例えば上記の抗体20C3及び抗体22C3を使用する免疫組織化学アッセイを使用して決定することができる。部分的な膜染色を有する細胞を含め、膜染色が存在する場合、細胞はPD-L1を発現すると考えられる。

【0071】

PD-L mRNA発現のレベルを、ユビキチンC等の定量的RT-PCRで頻繁に使用される1又は複数の参照遺伝子のmRNA発現レベルと比較することができる。

【0072】

具体的な実施形態では、悪性細胞及び／又は腫瘍内の浸潤免疫細胞によるPD-L1発現（タンパク質及び／又はmRNA）のレベルは、適切な対照によるPD-L1発現（タンパク質及び／又はmRNA）のレベルとの比較に基づいて「過剰発現」又は「上昇」と判定される。例えば、対照PD-L1タンパク質又はmRNA発現レベルは、同じタイプの非悪性細胞又は一致した正常組織からの切片において定量されるレベルであり得る。具体的な実施形態では、腫瘍試料中のPD-L1発現は、試料中のPD-L1タンパク質（及び／又はPD-L1mRNA）が対照よりも少なくとも10%、20%、又は30%大きい場合に上昇していると判定される。

【0073】

本明細書で「ペンブロ」とも呼ばれる「ペンブロリズマブ」（以前はMK-3475、SCH900475及びラムブロリズマブとして知られていた）は、WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)に記載されている構造を有するヒト化IgG4 mAbであり、表3に記載の重鎖及び軽鎖アミノ酸配列並びにCDRを含む。ペンブロリズマブは、米国FDAによって、Prescribing Information for KEYTRUDA（商標）（Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ USA; initial U.S. approval 2014, updated March 2021）に記載されているように承認されている。

【0074】

本明細書で使用される「ペンブロリズマブバリエント」は、軽鎖CDRの外側に位置する位置に3個、2個又は1個の保存的アミノ酸置換及び重鎖CDRの外側に位置する6個、5個、4個、3個、2個又は1個の保存的アミノ酸置換を有することを除いて、ペンブロリズマブのものと同一の重鎖及び軽鎖配列を含むモノクローナル抗体を意味し、例えば、バリエント位置はFR領域又は定常領域に位置し、重鎖のC末端リジン又はグリシン残基が欠失されていてもよい。換言すれば、ペンブロリズマブ及びペンブロリズマブバリエ

10

20

30

40

50

ントは、同一の C D R 配列を含むが、それらの完全長軽鎖及び重鎖配列のそれぞれ 3 つ又は 6 つ以下の他の位置に保存的アミノ酸置換を有するために互いに異なる。ペンブロリズマブバリエーションは、以下の特性に関してペンブロリズマブと実質的に同じである：P D - 1 に対する結合親和性及び P D - L 1 及び P D - L 2 のそれぞれの P D - 1 への結合を遮断する能力。

【0075】

「医薬製剤」又は「医薬組成物」は、有効成分が有効であることを可能にするような形態であり、製剤が投与される対象に対して毒性である追加の成分を含まない調製物を指す。

【0076】

「薬学的に許容され得る」とは、使用される有効成分の有効量を提供するために対象に合理的に投与することができ、例えば、生理学的に忍容性であり、典型的にはヒトに投与した場合にアレルギー反応又は同様の有害な反応、例えば胃の不調等を引き起こさない賦形剤（ビヒクル、添加剤）及び組成物を指す。別の実施形態では、この用語は、動物、より具体的にはヒトにおける使用のために、連邦政府又は州政府の規制機関によって承認された、又は米国薬局方若しくは別の一般に認識されている薬局方に記載されている分子実体及び組成物を指す。

【0077】

薬物動態学的「定常状態」（Steady state）は、複数回投与による薬物濃度の蓄積が最大化され、投与された各その後の投与後に全身薬物曝露が均一であると考えられる期間であり、ペンブロリズマブの特定の場合では、投与約 16 週間後に定常状態が達成される。

【0078】

「プラチナ含有化学療法」（プラチナとしても知られる）は、プラチナの配位錯体である癌を治療するために使用される（1 又は複数の）化学療法剤の使用を指す。プラチナ含有化学療法剤は、DNA を架橋し、無効な DNA ミスマッチ修復をもたらす、一般にアポトーシスをもたらすアルキル化剤である。プラチナの例としては、シスプラチン、カルボプラチン及びオキサリプラチンが挙げられる。

【0079】

本明細書で使用される「RECIST 1.1 応答基準」は、必要に応じて、応答が測定されている状況に基づいて、標的病変又は非標的病変について Eisenhauer, E. A. et al., Eur. J. Cancer 45: 228-247 (2009) に記載されている定義を意味する。

【0080】

「治療剤」は、抗 P D - 1 抗体又はその抗原結合断片と比較した追加の薬剤を指す。治療剤は、例えば、化学療法剤、生物療法剤、又は免疫原性剤であり得る。

【0081】

「組織切片」は、組織試料の単一の部分又は片、例えば、正常組織又は腫瘍の試料から切り取られた組織の薄い切片を指す。

【0082】

「腫瘍」は、癌と診断された、又は癌を有すると疑われる対象に適用される場合、任意のサイズの悪性又は潜在的に悪性の新生物又は組織塊を指し、原発性腫瘍及び続発性新生物を含む。固形腫瘍は、通常嚢胞又は液体領域を含まない異常な成長又は組織塊である。様々なタイプの固形腫瘍が、それらを形成する細胞のタイプに命名されている。固形腫瘍の例は、肉腫、癌腫及びリンパ腫である。白血病（血液の癌）は一般に固形腫瘍を形成しない（National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms）。

【0083】

本明細書で使用される「腫瘍突然変異負荷」又は「TMB」は、腫瘍ゲノム内の体細胞突然変異の数及び／又は腫瘍ゲノムの面積当たりの体細胞突然変異の数を指す。TMB 高

10

20

30

40

50

(又はTMB-H)は、高い突然変異負荷を有する腫瘍を指す。具体的な実施形態では、腫瘍が ≥ 10 変異／メガベース(Mut/Mb)を含む場合、腫瘍はTMB-Hであると言われる。固形腫瘍がTMB-H(すなわち、10以上の変異／メガベースを有する)であるかどうかを判定するために、固形腫瘍に対して、FDA承認の試験、例えば、FoundationOne(登録商標)CDxが利用可能である。

【0084】

本明細書で使用される「可変領域」又は「V領域」は、異なる抗体間で配列が可変であるIgG鎖のセグメントを意味する。これは、軽鎖のカバット残基109及び重鎖のカバット残基113に及ぶ。

【0085】

「PH20」は、配列番号16の野生型PH20ヒアルロニダーゼを指す。

【0086】

本明細書で使用される「PH20バリエーション」は、配列番号16のM345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D、及びI361Tを含むアミノ酸残基置換を有するPH20のバリエーションである。

【0087】

「PH20バリエーション断片」又は「そのPH20バリエーション断片」又は「PH20バリエーションの断片」は、配列番号16のアミノ酸残基1~36、1~37、1~38、1~39、1~40、1~41、又は1~42のいずれかのN末端欠失、並びに／あるいはアミノ酸残基455~509、456~509、457~509、458~509、459~509、460~509、461~509、462~509、463~509、464~509、465~509、466~509、467~509、468~509、469~509、470~509、471~509、472~509、473~509、474~509、475~509、476~509、477~509、478~509、479~509、480~509、481~509、482~509、483~509、484~509、485~509、486~509、487~509、488~509、489~509、490~509、491~509、492~509、493~509、494~509、495~509、496~509、497~509、498~509、499~509、500~509、501~509、502~509、503~509、504~509、505~509、506~509、507~509、508~509、又は509のC末端欠失のいずれかを有するPH20バリエーションであり、ここで、ナンバリングは配列番号16を参照することによるものである。

【0088】

「単位」又は「U」は、ヒアルロニダーゼ活性の1単位：ヒアルロン酸と酵素との反応に適した条件で600nmの光学密度の変化を引き起こすPH20バリエーション又はその断片の量であって、活性標準を用いて検量線に従って計算される量を指す。アッセイの例は、米国特許出願公開第2022/0089738号の実施例4に記載されている。ヒアルロン酸(HA)はアルブミンと結合し、アルブミン-HA複合体は濁りを生じる。ヒアルロニダーゼでHAを加水分解すると、アルブミン-HA複合体の濁度が低下する。したがって、このアッセイは、濁度を測定して、PH20バリエーション又はその断片のヒアルロニダーゼ酵素活性を決定する。ヒアルロニダーゼ活性は、以下の反応に基づく：

ヒアルロン酸—————>二糖及び単糖+より小さいヒアルロン酸断片。当業者は、ヒアルロニダーゼ1mg当たりの単位でのヒアルロニダーゼ活性が、ヒアルロニダーゼの純度、製造プロセス等に依存して変化し得ることを理解している。

【0089】

II. PD-1本発明に有用な抗体及び抗原結合断片

本発明の製剤、治療方法、組成物及び使用に有用なヒトPD-1に結合するmAbの例は、米国特許第7,521,051号、米国特許第8,008,449号及び米国特許第8,354,509号に記載されている。本発明の治療方法、組成物及び使用においてP

10

20

30

40

50

D-1 アントゴニスト又は抗PD-1抗体として有用な具体的な抗ヒトPD-1 mAbとしては：ペンブロリズマブ（以前はMK-3475、SCH900475及びラムブロリズマブとして知られていた）、WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)に記載されている構造を有するヒト化IgG4 mAbが挙げられる。

【0090】

本発明の治療方法、組成物、キット及び使用の具体的な実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、(a) それぞれ配列番号1、2及び3に示されるアミノ酸の配列を含む軽鎖CDRLC-CDR1、LC-CDR2及びLC-CDR3と、それぞれ配列番号6、7及び8に示されるアミノ酸の配列を含む重鎖CDRHC-CDR1、HC-CDR2及びHC-CDR3とを含む。他の実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片はヒト化抗体である。他の実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片はキメラ抗体である。具体的な実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片はモノクローナル抗体である。

10

【0091】

本発明の治療方法、組成物、キット及び使用の他の実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、ヒトPD-1に特異的に結合し、(a) 配列番号9に示されるアミノ酸配列又はそのバリエーションを含む重鎖可変領域、及び(b) 配列番号4又はそのバリエーションからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。一実施形態では、ヒトPD-1に特異的に結合する抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、(a) 配列番号9に示すアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、(b) 配列番号4のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。

20

【0092】

重鎖可変領域配列又は完全長重鎖配列のバリエーションは、フレームワーク領域（すなわち、CDRの外側）に最大17個の保存的アミノ酸置換を有することを除いて、参照配列と同一であり、好ましくはフレームワーク領域に10、9、8、7、6又は5個未満の保存的アミノ酸置換を有する。軽鎖可変領域配列又は全長軽鎖配列のバリエーションは、フレームワーク領域（すなわち、CDRの外側）に5つまでの保存的アミノ酸置換を有することを除いて参照配列と同一であり、好ましくはフレームワーク領域に4、3又は2未満の保存的アミノ酸置換を有する。

30

【0093】

本発明の治療方法、組成物、キット及び使用の別の実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、ヒトPD-1に特異的に結合し、(a) 配列番号10～15のいずれか1つに示されるようなアミノ酸の配列を含むか、又はそれからなる重鎖、又はそのバリエーションと、(b) 配列番号5に示されるアミノ酸の配列又はそのバリエーションを含むか又はそれからなる軽鎖と、を含むモノクローナル抗体である。一実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、ヒトPD-1に特異的に結合し、(a) 配列番号10～15のいずれか1つに示されるアミノ酸の配列からなる重鎖と、(b) 配列番号5に示されるアミノ酸の配列からなる軽鎖と、を含むモノクローナル抗体である。

【0094】

本発明の治療方法、組成物、キット及び使用の更に別の実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片が、ヒトPD-1に特異的に結合し、(a) 配列番号11に示されるアミノ酸の配列を含むか又はそれからなる重鎖と、(b) 配列番号5に示されるアミノ酸の配列を含むか又はそれからなる軽鎖と、を含むモノクローナル抗体である。

40

【0095】

以下の表3は、本発明の治療方法、組成物、キット及び使用において使用するための例示的な抗PD-1 mAbのアミノ酸配列のリストを提供する。

50

【表 3】

表 3.例示的な抗 PD-1 抗体配列

抗体の特徴	アミノ酸配列	配列番号
ペンブロリズマブ軽鎖		
CDR1	RASKGVSTSGYSYLH	1
CDR2	LASYLES	2
CDR3	QHSRDLPLT	3
可変領域	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA SYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDF AVYYCQHSDRLPLTFGGGTKVEIK	4
軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA SYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDF AVYYCQHSDRLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	5
ペンブロリズマブ重鎖		
CDR1	NYYMY	6
CDR2	GINPSNGGTNFNEKFKN	7
CDR3	RDYRFDMGFDY	8
可変領域	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPS NGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGT TVTVSS	9
重鎖	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPS NGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTCTYTCNVDPKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	10
重鎖	XVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPS NGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTCTYTCNVDPKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK Xはピログルタマートである。	11
重鎖	XVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPS NGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTCTYTCNVDPKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK Xはピログルタマートである。	12

10

20

30

40

50

抗体の 特徴	アミノ酸配列	配列番号
重鎖	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAP GGGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMEL KSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQTTVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGL	13
重鎖	XVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAP GGGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMEL KSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQTTVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGL Xはピログルタマートである。	14
重鎖	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAP GGGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMEL KSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQTTVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGL	15

10

20

30

【0096】

当業者に知られているように、ピログルタミン酸は、ピログルタミン酸の共役酸であり、溶液中のピログルタミン酸と平衡状態にある。

【0097】

III. ヒトヒアルロニダーゼ

ヒトには6種類のヒアルロニダーゼ：Hyal1、Hyal2、Hyal3、Hyal4、HyalPS1及びPH20／SPAM1が存在することが知られている。改変、突然変異、付加、切断を有するこれらのヒアルロニダーゼの組換え形態は、開示された方法、使用、組成物及びキットで使用するができる。例えば、米国特許第7,767,429号、第8,431,380号、第7,871,607号、国際公開第2020／022791号、米国特許出願公開第2006／0104968号及び欧州特許第1858926号、並びに多数の他の特許及び刊行物を参照されたい。そのような薬剤の例は、公知の薬剤PEGPH20又はrHuPH20である。本発明の方法、使用、組成物及びキットは、任意のヒトヒアルロニダーゼ若しくはその断片、又はそのバリエーション若しくは断片の使用を包含する。

40

【0098】

PH20バリエーション及びその断片

一実施形態では、PH20バリエーション又はその断片は、T341、L342、S343、I344及びN363からなる群から選択される1又は複数の位置にアミノ酸残基置換を更に含む。一実施形態では、PH20バリエーション又はその断片は、T341A、T34

50

1 C、T 3 4 1 D、T 3 4 1 G、T 3 4 1 S、L 3 4 2 W、S 3 4 3 E、I 3 4 4 N 及び N 3 6 3 G からなる群から選択される 1 又は複数のアミノ酸残基置換を更に含む。

【0099】

PH 2 0 バリエーション又はその断片の一実施形態では、アミノ酸残基置換は、以下のアミノ酸残基置換基からなる群から選択される。

【0100】

(a) T 3 4 1 S、L 3 4 2 W、S 3 4 3 E、I 3 4 4 N、M 3 4 5 T、S 3 4 7 T、M 3 4 8 K、K 3 4 9 E、L 3 5 2 Q、L 3 5 3 A、L 3 5 4 I、D 3 5 5 K、N 3 5 6 E、E 3 5 9 D 及び I 3 6 1 T；

(b) L 3 4 2 W、S 3 4 3 E、I 3 4 4 N、M 3 4 5 T、S 3 4 7 T、M 3 4 8 K、K 3 4 9 E、L 3 5 2 Q、L 3 5 3 A、L 3 5 4 I、D 3 5 5 K、N 3 5 6 E、E 3 5 9 D 及び I 3 6 1 T；

(c) M 3 4 5 T、S 3 4 7 T、M 3 4 8 K、K 3 4 9 E、L 3 5 2 Q、L 3 5 3 A、L 3 5 4 I、D 3 5 5 K、N 3 5 6 E、E 3 5 9 D、I 3 6 1 T 及び N 3 6 3 G；

(d) T 3 4 1 G、L 3 4 2 W、S 3 4 3 E、I 3 4 4 N、M 3 4 5 T、S 3 4 7 T、M 3 4 8 K、K 3 4 9 E、L 3 5 2 Q、L 3 5 3 A、L 3 5 4 I、D 3 5 5 K、N 3 5 6 E、E 3 5 9 D 及び I 3 6 1 T；

(e) T 3 4 1 A、L 3 4 2 W、S 3 4 3 E、I 3 4 4 N、M 3 4 5 T、S 3 4 7 T、M 3 4 8 K、K 3 4 9 E、L 3 5 2 Q、L 3 5 3 A、L 3 5 4 I、D 3 5 5 K、N 3 5 6 E、E 3 5 9 D 及び I 3 6 1 T；

(f) T 3 4 1 C、L 3 4 2 W、S 3 4 3 E、I 3 4 4 N、M 3 4 5 T、S 3 4 7 T、M 3 4 8 K、K 3 4 9 E、L 3 5 2 Q、L 3 5 3 A、L 3 5 4 I、D 3 5 5 K、N 3 5 6 E、E 3 5 9 D 及び I 3 6 1 T；

(g) T 3 4 1 D、L 3 4 2 W、S 3 4 3 E、I 3 4 4 N、M 3 4 5 T、S 3 4 7 T、M 3 4 8 K、K 3 4 9 E、L 3 5 2 Q、L 3 5 3 A、L 3 5 4 I、D 3 5 5 K、N 3 5 6 E、E 3 5 9 D 及び I 3 6 1 T；

(h) I 3 4 4 N、M 3 4 5 T、S 3 4 7 T、M 3 4 8 K、K 3 4 9 E、L 3 5 2 Q、L 3 5 3 A、L 3 5 4 I、D 3 5 5 K、N 3 5 6 E、E 3 5 9 D 及び I 3 6 1 T；並びに

(i) S 3 4 3 E、I 3 4 4 N、M 3 4 5 T、S 3 4 7 T、M 3 4 8 K、K 3 4 9 E、L 3 5 2 Q、L 3 5 3 A、L 3 5 4 I、D 3 5 5 K、N 3 5 6 E、E 3 5 9 D 及び I 3 6 1 T

【0101】

PH 2 0 バリエーション又はその断片の一実施形態では、アミノ酸残基置換は、T 3 4 1 S、L 3 4 2 W、S 3 4 3 E、I 3 4 4 N、M 3 4 5 T、S 3 4 7 T、M 3 4 8 K、K 3 4 9 E、L 3 5 2 Q、L 3 5 3 A、L 3 5 4 I、D 3 5 5 K、N 3 5 6 E、E 3 5 9 D 及び I 3 6 1 T からなる。

【0102】

PH 2 0 バリエーション断片の前述の実施形態の一態様では、PH 2 0 バリエーション断片は、配列番号 16 のアミノ酸残基 1～36、1～37、1～38、1～39、1～40、1～41 又は 1～42 の N 末端欠失を有する。別の実施形態では、PH 2 0 バリエーション断片は、配列番号 16 のアミノ酸残基 1～36 の N 末端欠失を有する。別の実施形態では、PH 2 0 バリエーション断片は、配列番号 16 のアミノ酸残基 1～37 の N 末端欠失を有する。別の実施形態では、PH 2 0 バリエーション断片は、配列番号 16 のアミノ酸残基 1～38 の N 末端欠失を有する。

【0103】

PH 2 0 バリエーション断片の前述の実施形態の別の態様では、PH 2 0 バリエーション断片は、(1 又は複数の) アミノ酸残基 455～509、456～509、457～509、458～509、459～509、460～509、461～509、462～509、463～509、464～509、465～509、466～509、467～509、468～509、469～509、470～509、471～509、472～509、4

10

20

30

40

50

73～509、474～509、475～509、476～509、477～509、478～509、479～509、480～509、481～509、482～509、483～509、484～509、485～509、486～509、487～509、488～509、489～509、490～509、491～509、492～509、493～509、494～509、495～509、496～509、497～509、498～509、499～509、500～509、501～509、502～509、503～509、504～509、505～509、506～509、507～509、508～509、又は509のC末端欠失を有し、ここで、ナンバリングは配列番号16を参照する。一実施形態では、そのPH20バリエーション断片は、アミノ酸残基455～509、458～509、461～509、464～509、465～509、466～509、467～509、468～509、470～509、471～509、472～509、473～509、474～509、475～509、476～509、478～509、480～509、482～509、484～509、486～509、488～509、又は490～509のC末端欠失を有し、ナンバリングは配列番号16を参照する。一実施形態では、PH20バリエーション断片は、アミノ酸残基468～509のC末端欠失を有し、ナンバリングは配列番号16を参照する。

10

【0104】

一実施形態では、PH20バリエーション断片は、配列番号17又は18に示されるアミノ酸配列からなる。他の実施形態では、PH20バリエーション又はその断片は、欧州特許第3636752号の表11に開示されている配列のいずれかである。

20

【表4】

表4:ヒアルロニダーゼ及び例示的バリエーション

タンパク質	配列	配列番号
野生型 PH20	MGVLKFKHIFFRSFVKSSGVSQIVFTFLIPCCLTNFRAPPVIPNVPFL WAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTFIFYVDR LGY YPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVID WEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNVQLSLTEATEKAKQEF EKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFN VEIKRNDDLSWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVS KIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWG TLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPHYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKN WNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLS CKEKADV KDTDAVDVCIADGVCIDAF LKPPMETE E P Q I FYNASPSTLSATMFIVSILFLISSVASL	16
PH20 バ リエーション 1	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATG QGVTFIFYVDR LGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYM PVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNVQLSLT EATEKAKQEF EKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKK PGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNR VREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGA SGIVIWGTL SITRTKESCQAIKEYMDTTLNPHYIINVTLAAKMCSQVLCQEQG VCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFC SCYSTLSCKEKADV KDTDAVDVCIADGVCIDAF LKPPMETE E P Q I FYNASP STLS	17
PH20 バ リエーション 2	FRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTFI FYVDR LGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNLG MAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNVQLSLTEATEKAKQ EF EKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFN VEIKRNDDLSWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIP DAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGSWEN TRTKESCQAIKEYMDTTLNPHYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSS DYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCKEKA DV KDT DAVDVCIADGVCIDAF	18

30

40

50

【0105】

本発明の方法、組成物、キット及び使用の一態様では、医薬組成物は、約165mg/mLの抗ヒトPD-1抗体又はその抗原結合断片、約10mMのヒスチジン緩衝液；約10mMのL-メチオニン又はその薬学的に許容され得る塩、約7%w/vのスクロース、約0.02%w/vのポリソルベート80、及びPH20バリエーション又は断片を含む。一実施形態では、医薬組成物は、約130mg/mLの抗ヒトPD-1抗体、又はその抗原結合断片、約10mMのヒスチジン緩衝液、約10mMのL-メチオニン、又はその薬学的に許容される塩、約7%w/vのスクロース、約0.02%w/vのポリソルベート80、及びPH20バリエーション又は断片を含む。

【0106】

医薬組成物の具体的な実施形態では、PH20バリエーション又はその断片は、約1000U/mLの濃度で存在する。別の実施形態では、PH20バリエーション又はその断片の濃度は約1500U/mLである。別の実施形態では、PH20バリエーション又はその断片の濃度は約2000U/mLである。別の実施形態では、PH20バリエーション又はその断片の濃度は約3000U/mLである。別の実施形態では、PH20バリエーション又はその断片の濃度は約4000U/mLである。別の実施形態では、PH20バリエーション又はその断片の濃度は約5000U/mLである。別の実施形態では、PH20バリエーション又はその断片の濃度は約6000U/mLである。更なる実施形態では、PH20バリエーション又はその断片の濃度は約1000~6000U/mLである。更なる実施形態では、PH20バリエーション又はその断片の濃度は約2000~5000U/mLである。

【0107】

医薬組成物の具体的な実施形態では、PH20バリエーション又はその断片は、約150U/mLの濃度で存在する。別の実施形態では、PH20バリエーション又はその断片の濃度は約300U/mLである。別の実施形態では、PH20バリエーション又はその断片の濃度は約600U/mLである。別の実施形態では、PH20バリエーション又はその断片の濃度は約750U/mLである。更なる実施形態では、PH20バリエーション又はその断片の濃度は約150~5000U/mLである。更なる実施形態では、PH20バリエーション又はその断片の濃度は約500~8000U/mLである。

【0108】

本発明の方法、組成物、キット及び使用の他の態様では、医薬組成物は、約165mg/mLの抗ヒトPD-1抗体及び2000U/mLのPH20バリエーション又は断片を含む。一実施形態では、医薬組成物は、約130mg/mLの抗ヒトPD-1抗体と、2000U/mLのPH20バリエーション又は断片とを含む。

【0109】

rHuPH20及びその断片

Hylenex（登録商標）としても既知であるrHuPH20は、配列番号20におけるアミノ酸配列からなり、これは、配列番号16における野生型ヒトPH20のアミノ酸残基36~482である（アミノ酸残基1~36はシグナルペプチド配列である）。一実施形態では、rHuPH20又はバリエーション若しくは断片は、配列番号16のアミノ酸残基36~464、36~465、36~466、36~467、36~468、36~469、36~470、36~471、36~472、36~473、36~474、36~475、36~476、36~477、36~478、36~479、36~480、36~481、36~482、又は36~483；配列番号16のアミノ酸残基37~464、37~465、37~466、37~467、37~468、37~469、37~470、37~471、37~472、37~473、37~474、37~475、37~476、37~477、37~478、37~479、37~480、37~481、37~482、又は37~483；配列番号16のアミノ酸残基38~464、38~465、38~466、38~467、38~468、38~469、38~470、38~471、38~472、38~473、38~474、38~475、38~476、38~477、38~478、38~479、38~480、38~481、38

～482、又は38～483；配列番号16のアミノ酸残基39～464、39～465、39～466、39～467、39～468、39～469、39～470、39～471、39～472、39～473、39～474、39～475、39～476、39～477、39～478、39～479、39～480、39～481、39～482、又は39～483；配列番号16のアミノ酸残基40～464、40～465、40～466、40～467、40～468、40～469、40～470、40～471、40～472、40～473、40～474、40～475、40～476、40～477、40～478、40～479、40～480、40～481、340～482、又は40～483；配列番号16のアミノ酸残基41～464、41～465、41～466、41～467、41～468、41～469、41～470、41～471、41～472、41～473、41～474、41～475、41～476、41～477、41～478、41～479、41～480、41～481、41～482、又は41～483；あるいは配列番号16のアミノ酸残基42～464、42～465、42～466、42～467、42～468、42～469、42～470、42～471、42～472、42～473、42～474、42～475、42～476、42～477、42～478、42～479、42～480、42～481、42～482、又は42～483である。好ましい実施形態では、rHuPH20バリエーションは、配列番号16のアミノ酸残基36～483（これは配列番号19である）からなる。好ましい実施形態では、rHuPH20断片は、配列番号16のアミノ酸残基36～477からなる。好ましい実施形態では、rHuPH20断片は、配列番号16のアミノ酸残基36～478からなる。好ましい実施形態では、rHuPH20断片は、配列番号16のアミノ酸残基36～479からなる。好ましい実施形態では、rHuPH20断片は、配列番号16のアミノ酸残基36～480からなる。好ましい実施形態では、rHuPH20断片は、配列番号16のアミノ酸残基36～481からなる。更なる実施形態では、rHuPH20バリエーション又は断片は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第7767429号に開示されているものである。

10

20

【0110】

【表5】

表5:ヒアルロニダーゼ及び例示的バリエーション

30

タンパク質	配列	配列番号
rHuPH20バリエーション1	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRI NATGQGVITIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKA KKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWPKPDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHL WGYLLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLWSLWNESLAL YPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRI VFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCS LLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDY LHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCYSCYSTLS CKEKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFLLKPPMETEETEPQIFYN	19
rHuPH20	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRI NATGQGVITIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKA KKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWPKPDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHL WGYLLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLWSLWNESLAL YPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRI VFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCS LLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDY LHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCYSCYSTLS CKEKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFLLKPPMETEETEPQIFY	20

40

【0111】

一態様では、本発明の方法、組成物、キット及び使用は、約165mg/mLの抗ヒト

50

PD-1抗体、約10mMのヒスチジン緩衝液；約10mMのL-メチオニン又はその薬学的に許容され得る塩、約7%w/vのスクロース、約0.02%w/vのポリソルベート80、及びrHuPH20又はバリエーション若しくは断片を含む。一実施形態では、医薬組成物は、約130mg/mLの抗ヒトPD-1抗体、又はその抗原結合断片、約10mMのヒスチジン緩衝液、約10mMのL-メチオニン、又はその薬学的に許容される塩、約7%w/vのスクロース、約0.02%w/vのポリソルベート80、及びrHuPH20バリエーション又は断片を含む。

【0112】

医薬組成物の具体的な実施形態では、rHuPH20又はそのバリエーション若しくは断片は、約1000U/mLの濃度で存在する。別の実施形態では、rHuPH20又はそのバリエーション若しくは断片の濃度は約1500U/mLである。別の実施形態では、rHuPH20又はそのバリエーション若しくは断片の濃度は約2000U/mLである。別の実施形態では、rHuPH20又はそのバリエーション若しくは断片の濃度は約3000U/mLである。別の実施形態では、rHuPH20又はそのバリエーション若しくは断片の濃度は約4000U/mLである。別の実施形態では、rHuPH20又はそのバリエーション若しくは断片の濃度は約5000U/mLである。別の実施形態では、rHuPH20又はそのバリエーション若しくは断片の濃度は約6000U/mLである。更なる実施形態では、rHuPH20又はそのバリエーション若しくは断片の濃度は約1000~6000U/mLである。更なる実施形態では、rHuPH20又はそのバリエーション若しくは断片の濃度は約2000~5000U/mLである。

【0113】

医薬組成物の具体的な実施形態では、rHuPH20又はそのバリエーション若しくは断片は、約150U/mLの濃度で存在する。別の実施形態では、rHuPH20又はそのバリエーション若しくは断片の濃度は約300U/mLである。別の実施形態では、rHuPH20又はそのバリエーション若しくは断片の濃度は約600U/mLである。別の実施形態では、rHuPH20又はそのバリエーション若しくは断片の濃度は約750U/mLである。更なる実施形態では、rHuPH20又はそのバリエーション若しくは断片の濃度は約150~5000U/mLである。更なる実施形態では、rHuPH20又はそのバリエーション若しくは断片の濃度は約500~8000U/mLである。

【0114】

別の態様では、本発明の方法、組成物、キット及び使用は、約165mg/mLの抗ヒトPD-1抗体又はその抗原結合断片、及び約2000U/mLのrHuPH20又はバリエーション若しくは断片を含む医薬組成物を使用する。一実施形態では、医薬組成物は、約130mg/mLの抗ヒトPD-1抗体又はその抗原結合断片と、約2000U/mLのrHuPH20又はバリエーション若しくは断片とを含む。

【0115】

IV. 本発明の方法及び使用

本発明は、癌の治療を必要とするヒト患者において癌を治療する方法であって、約600mg~約1000mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片、及びヒトヒアルロニダーゼをおよそ6週間ごとに患者に皮下投与することを含む方法を提供する。別の態様では、本発明は、ヒト患者における癌を治療するための医薬品を調製するための抗PD-1抗体又はその抗原結合断片及びヒトヒアルロニダーゼの使用であって、患者に約600mg~約1000mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を約6週間ごとに皮下投与する使用を提供する。別の態様では、本発明は、ヒト患者における癌を治療するための医薬品を調製するための抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の使用であって、患者に約600mg~約1000mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片及びヒトヒアルロニダーゼを約6週間ごとに皮下投与する使用を提供する。別の態様では、本発明は、ヒト患者における癌を治療するための抗PD-1抗体又はその抗原結合断片及びヒトヒアルロニダーゼを含む医薬組成物であって、患者に約600mg~約1000mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片及びヒトヒアルロニダーゼをおよそ6週間ご

とに皮下投与する、医薬組成物を提供する。別の態様では、本発明は、ヒト患者の癌を治療するための抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む医薬組成物であって、患者に約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片及びヒトヒアルロニダーゼを約6週間ごとに皮下投与する、医薬組成物を提供する。

【0116】

本発明はまた、癌の治療を必要とするヒト患者において癌を治療する方法であって、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片をおよそ6週間ごとに患者に皮下投与することを含む方法を提供する。別の態様では、本発明は、ヒト患者の癌を治療するための医薬品を調製するための抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の使用であって、患者に約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を約6週間ごとに皮下投与する使用を提供する。別の態様では、本発明は、ヒト患者における癌を治療するための抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を提供し、ここで、その患者には、およそ6週間ごとに約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片が皮下投与される。

10

【0117】

本発明は更に、癌の治療を必要とするヒト患者において癌を治療する方法であって、約300mg～約500mgの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片及びヒトヒアルロニダーゼをおよそ3週間ごとに患者に皮下投与することを含む方法を提供する。別の態様では、本発明は、ヒト患者における癌を治療するための医薬品を調製するための抗PD-1抗体又はその抗原結合断片及びヒトヒアルロニダーゼの使用であって、患者に約300mg～約500mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片及びヒトヒアルロニダーゼを約3週間ごとに皮下投与する使用を提供する。別の態様では、本発明は、ヒト患者における癌を治療するための抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の使用であって、患者に約300mg～約500mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片及びヒトヒアルロニダーゼを約3週間ごとに皮下投与する使用を提供する。別の態様では、本発明は、ヒト患者における癌を治療するための抗PD-1抗体又はその抗原結合断片及びヒトヒアルロニダーゼを含む医薬組成物であって、患者に約300mg～約500mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片及びヒトヒアルロニダーゼをおよそ3週間ごとに皮下投与する、医薬組成物を提供する。別の態様では、本発明は、ヒト患者の癌を治療するための抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む医薬組成物であって、患者に約300mg～約500mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片とヒトヒアルロニダーゼを約3週間ごとに皮下投与する、医薬組成物を提供する。

20

30

【0118】

本発明の特定の実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片はペンブロリズマブである。他の実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片はペンブロリズマブバリエーションである。

【0119】

本発明の方法又は使用のいずれかの実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼと組み合わせた抗PD-1抗体又はその抗原結合断片のバイオアベイラビリティは55～60%である。本明細書に記載される方法又は使用のいずれかの実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼと組み合わせた抗PD-1抗体又はその抗原結合断片のバイオアベイラビリティは57～59%である。本明細書に記載される方法又は使用のいずれかの実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼと組み合わせた抗PD-1抗体又はその抗原結合断片のバイオアベイラビリティは57%である。

40

【0120】

本発明の方法又は使用のいずれかの実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の皮下投与は、6週間ごとに静脈内（IV）投与経路によって投与される400mg用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片のC troughの20%以内であるC troughをもたらす。別の実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の皮下投与は、6週間ごとに静脈内（IV）投与経路によって投与される400mg用量の抗PD-1

50

抗体又はその抗原結合断片の C_{trough} と少なくとも同じ又は 35% 未満大きい C_{trough} をもたらす。別の実施形態では、抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片の皮下投与は、6 週間ごとに静脈内 (IV) 投与経路によって投与される 400mg 用量の抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片の C_{trough} と少なくとも同じ又は 30% 未満大きい C_{trough} をもたらす。別の実施形態では、抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片の皮下投与は、6 週間ごとに静脈内 (IV) 投与経路によって投与される 400mg 用量の抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片の C_{trough} よりも約 25~30% 大きい C_{trough} をもたらす。別の実施形態では、抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片の皮下投与は、6 週間ごとに静脈内 (IV) 投与経路によって投与される 400mg 用量の抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片の C_{trough} よりも約 30% 大きい C_{trough} をもたらす。別の実施形態では、抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片の皮下投与は、6 週間ごとに静脈内 (IV) 投与経路によって投与される 400mg 用量の抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片の C_{trough} よりも約 20~35% 大きい C_{trough} をもたらす。

10

20

30

40

50

【0121】

本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、抗 PD-1 抗体 (例えば、ペンブロリズマブ) 又はその抗原結合断片の用量の皮下投与は、400mg Q6W の IV 投与経路によって投与される用量の C_{trough} と同じ又はそれより大きい C_{trough} をもたらす。本明細書中に記載される方法又は使用のいずれかの一実施形態では、抗 PD-1 抗体又はその抗原結合断片の皮下投与は、IV C_{trough} に対する皮下 C_{trough} の比 (例えば、幾何平均比) が少なくとも 0.8、少なくとも 1、少なくとも 1.2、少なくとも 1.3、少なくとも 1.4、少なくとも 1.5、又は少なくとも 1.6 である。具体的な実施形態では、皮下投与は、少なくとも 0.8 以上の SC:IV C_{trough} 比を有する PK プロフィールをもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、少なくとも 1.0 以上の SC:IV C_{trough} 比を有する PK プロフィールをもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、少なくとも 1.2 以上の SC:IV C_{trough} 比をもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、少なくとも 1.3 以上の SC:IV C_{trough} 比をもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、少なくとも 1.4 以上の SC:IV C_{trough} 比をもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、少なくとも 1.5 以上の SC:IV C_{trough} 比をもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、少なくとも 1.6 以上の SC:IV C_{trough} 比をもたらす。

【0122】

本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、抗 PD-1 抗体 (例えば、ペンブロリズマブ) 又はその抗原結合断片の用量の皮下投与は、0.8 対 1.6、1.0 対 1.6、1.1 対 1.6、1.2 対 1.6、1.3 対 1.6、1.4 対 1.6、1.2 対 1.5、1.3 対 1.5、1.4 対 1.5 又は 1.3 対 1.4 の SC:IV C_{trough} 比をもたらす。

【0123】

本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、抗 PD-1 抗体 (例えば、ペンブロリズマブ) 又はその抗原結合断片の用量の皮下投与は、1.0 対 1.6 の SC:IV C_{trough} 比をもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、1.1 対 1.6 の SC:IV C_{trough} 比をもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、1.2 対 1.6 の SC:IV C_{trough} 比をもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、1.3 対 1.6 の SC:IV C_{trough} 比をもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、1.4 対 1.6 の SC:IV C_{trough} 比をもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、1.2 対 1.5 の SC:IV C_{trough} 比をもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、1.3 対 1.5 の SC:IV C_{trough} 比をもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、1.4 対 1.5 の SC:IV C_{trough} 比をもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、1.3 対 1.4 の SC:IV C_{trough} 比をもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、約 1.2:1.3 の SC

：IV C t r o u g h比をもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、約1.2：1.4のSC：IV C t r o u g h比をもたらす。

【0124】

本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片の用量の皮下投与は、サイクル1又は定常状態でのQ6W IV投与経路によって投与される400mg用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片のAUC（0～6週）の少なくとも0.8の比であるAUC（0～6週）をもたらす。本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片の用量の皮下投与は、治療（例えば、サイクル1又は定常状態）中のQ6W IV投与経路によって投与される抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の400mg用量のAUC（0～6週）の約1.0の比のAUC（0～6週）をもたらす。本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片の用量の皮下投与は、治療（例えば、サイクル1又は定常状態）中のQ6W IV投与経路によって投与される抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の400mg用量のAUC（0～6週）の約0.8～1.2の比のAUC（0～6週）をもたらす。本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片の用量の皮下投与は、治療（例えば、サイクル1又は定常状態）中のQ6W IV投与経路によって投与される抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の400mg用量のAUC（0～6週）の約1.0～1.1の比のAUC（0～6週）をもたらす。具体的な実施形態では、皮下投与は、6サイクルの投与後に少なくとも0.8、1.0又はそれを超えるSC：IV AUC（0～6週）比を有するPKプロファイルをもたらす。

10

20

【0125】

本発明の方法又は使用のいずれかの実施形態では、6週間ごとに760～790mgでヒトヒアルロニダーゼ（例えば、PH20バリエーション2）と共製剤化された抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）の皮下投与は、6週間ごとに静脈内（IV）投与経路によって投与される400mg用量の抗PD-1抗体のC t r o u g hの20%以内のC t r o u g hをもたらす。本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、6週間ごとに760～790mgでヒトヒアルロニダーゼ（例えば、PH20バリエーション2）と共製剤化される抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）の皮下投与は、400mg Q6WのIV投与経路によって投与される用量の約1.0対1.35の皮下C t r o u g h対IV C t r o u g h（例えば、幾何平均比）の比をもたらす。前述の実施形態の一実施形態では、抗PD-1抗体（例えばペンブロリズマブ）の皮下投与は、PH20バリエーション2と共製剤化され、6週間ごとに790mgである。本発明の方法又は使用の好ましい実施形態では、6週間ごとに790mgでPH20バリエーション2と共製剤化された抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）の皮下投与は、400mg Q6WのIV投与経路によって投与される用量の約1.3の皮下C t r o u g h対IV C t r o u g h（例えば、幾何平均比）の比をもたらす。

30

【0126】

本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、6週間ごとに760～790mgでヒトヒアルロニダーゼ（例えば、PH20バリエーション2）と共製剤化される抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）の皮下投与は、治療期間中にQ6W IV投与経路によって投与される抗PD-1抗体の400mg用量のAUC（0～6週）の約0.8～1.2比のAUC（0～6週）をもたらす。本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、6週間ごとに760～790mgでヒトヒアルロニダーゼ（例えば、PH20バリエーション2）と共製剤化される抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）の皮下投与は、治療期間中にQ6W IV投与経路によって投与される抗PD-1抗体の400mg用量のAUC（0～6週）の約1.0～1.2比のAUC（0～6週）をもたらす。本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、6週間ごとに760～790mgでヒトヒアルロニダーゼ（例えば、PH20バリエーション2）と共製剤化される抗PD-1抗体（例えば、ペンブ

40

50

リズマブ)の皮下投与は、治療期間中にQ6W IV投与経路によって投与される抗PD-1抗体の400mg用量のAUC(0~6週)の約1.0~1.1比のAUC(0~6週)をもたらす。前述の実施形態の一実施形態では、抗PD-1抗体(例えばペンブロリズマブ)の皮下投与は、PH20バリエーション2と共製剤化され、6週間ごとに790mgである。本発明の方法又は使用の好ましい実施形態では、6週間ごとに790mgでPH20バリエーション2と共製剤化される抗PD-1抗体(例えば、ペンブロリズマブ)の皮下投与は、400mg Q6WのIV投与経路によって投与される用量のAUC(0~6週)の約1.1の比のAUC(0~6週)をもたらす。

【0127】

本発明の方法又は使用のいずれかの実施形態では、6週間ごとに760~790mgでヒトヒアルロニダーゼ(例えば、PH20バリエーション2)と共製剤化される抗PD-1抗体(例えばペンブロリズマブ)の皮下投与は、サイクル1で6週間ごとに静脈内(IV)投与経路によって投与される400mg用量の抗PD-1抗体のC_{max}よりも約40%低いC_{max}をもたらす。本発明の方法又は使用のいずれかの実施形態では、6週間ごとに760~790mgでヒトヒアルロニダーゼ(例えば、PH20バリエーション2)と共製剤化される抗PD-1抗体(例えばペンブロリズマブ)の皮下投与は、サイクル1で6週間ごとに静脈内(IV)投与経路によって投与される400mg用量の抗PD-1抗体のC_{max}よりも約35~38%低いC_{max}をもたらす。本発明の方法又は使用のいずれかの実施形態では、6週間ごとに760~790mgでヒトヒアルロニダーゼ(例えば、PH20バリエーション2)と共製剤化される抗PD-1抗体(例えば、ペンブロリズマブ)の皮下投与は、定常状態で6週間ごとに静脈内(IV)投与経路によって投与される400mg用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片のC_{max}よりも約20~30%低いC_{max}をもたらす。本発明の方法又は使用のいずれかの実施形態では、6週間ごとに760~790mgでヒトヒアルロニダーゼ(例えば、PH20バリエーション2)と共製剤化される抗PD-1抗体(例えばペンブロリズマブ)の皮下投与は、定常状態で6週間ごとに静脈内(IV)投与経路によって投与される400mg用量の抗PD-1抗体のC_{max}よりも約22~25%低いC_{max}をもたらす。前述の実施形態の一実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼ(例えば、PH20バリエーション2)と共製剤化される抗PD-1抗体(例えばペンブロリズマブ)の皮下投与は、6週間ごとに790mgである。本発明の方法又は使用のいずれかの実施形態では、6週間ごとに790mgでPH20バリエーション2と共製剤化される抗PD-1抗体(例えばペンブロリズマブ)の皮下投与は、定常状態で6週間ごとに静脈内(IV)投与経路によって投与される400mg用量の抗PD-1抗体のC_{max}よりも約22%低いC_{max}をもたらす。本発明の方法又は使用のいずれかの実施形態では、6週間ごとに790mgのPH20バリエーション2と共製剤化される抗PD-1抗体(例えばペンブロリズマブ)の皮下投与は、サイクル1で6週間ごとに静脈内(IV)投与経路によって投与される、400mg用量の抗PD-1抗体のC_{max}よりも約35%低いC_{max}をもたらす。

【0128】

本発明の方法又は使用のいずれかの実施形態では、3週間ごとに380~395mgでヒトヒアルロニダーゼ(例えば、PH20バリエーション2)と共製剤化される抗PD-1抗体(例えば、ペンブロリズマブ)の皮下投与は、6週間ごとに静脈内(IV)投与経路によって投与される400mg用量の抗PD-1抗体のC_{trough}の20%以内のC_{trough}をもたらす。本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、3週間ごとの380~395mgでヒトヒアルロニダーゼ(例えば、PH20バリエーション2)と共製剤化される抗PD-1抗体(例えば、ペンブロリズマブ)の皮下投与は、400mg Q6W IV投与経路によって投与される用量の約1.0対2.0の皮下C_{trough}対IV C_{trough}(例えば、幾何平均比)の比をもたらす。前述の実施形態の一実施形態では、PH20バリエーション2と共製剤化される抗PD-1抗体(例えばペンブロリズマブ)の皮下投与は、3週間ごとに395mgである。本発明の方法又は使用の好ましい実施形態では、3週間ごとに395mgでPH20バリエーション2と共製剤化された抗PD-1抗体

10

20

30

40

50

(例えば、ペンブロリズマブ)の皮下投与は、400mg Q6WのIV投与経路によって投与される用量の約1.5対2.0の皮下C trough対IV C trough (例えば、幾何平均比)の比をもたらす。

【0129】

本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、3週間ごとに380~395mgでヒトヒアルロニダーゼ (例えば、PH20バリエーション2) と共製剤化される抗PD-1抗体 (例えば、ペンブロリズマブ) の皮下投与は、治療期間中にQ6W IV投与経路によって投与される抗PD-1抗体の400mg用量のAUC (0~6週) の約0.8~1.2比のAUC (0~6週) をもたらす。本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、3週間ごとに380~395mgでヒトヒアルロニダーゼ (例えば、PH20バリエーション2) と共製剤化される抗PD-1抗体 (例えば、ペンブロリズマブ) の用量の皮下投与は、治療期間中にQ6W IV投与経路によって投与される抗PD-1抗体の400mg用量のAUC (0~6週) の約0.8~1.1の比のAUC (0~6週) をもたらす。前述の実施形態の一実施形態では、PH20バリエーション2と共製剤化される抗PD-1抗体 (例えばペンブロリズマブ) の皮下投与は、3週間ごとに395mgである。本発明の方法又は使用の好ましい実施形態では、3週間ごとに395mgでPH20バリエーション2と共製剤化される抗PD-1抗体 (例えば、ペンブロリズマブ) の皮下投与は、400mg Q6W IV投与経路によって投与される用量のAUC (0~6週) の約1.1の比のAUC (0~6週) をもたらす。

【0130】

前述の実施形態の一実施形態では、比は幾何平均比である。前述の実施形態の一実施形態では、比はサイクル1 (皮下投与サイクルに応じて3週間又は6週間) である。前述の実施形態の一実施形態では、比は定常状態にある。前述の実施形態の一実施形態では、比は治療期間中である。

【0131】

本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、癌は、黒色腫、肺癌、頭頸部癌、膀胱癌、乳癌、胃腸癌、多発性骨髄腫、肝細胞癌、メルケル細胞癌、皮膚扁平上皮癌、リンパ腫、腎癌、中皮腫、卵巣癌、食道癌、肛門癌、胆道癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、甲状腺癌、唾液癌、前立腺癌 (例えば、ホルモン抵抗性前立腺癌)、膵臓癌、結腸癌、肝臓癌、甲状腺癌、神経膠芽腫、神経膠腫、及び他の腫瘍性悪性腫瘍からなる群から選択される。

【0132】

具体的な実施形態では、肺癌は非小細胞肺癌である。

【0133】

具体的な実施形態では、肺癌は小細胞肺癌である。

【0134】

具体的な実施形態では、リンパ腫はホジキンリンパ腫である。

【0135】

具体的な実施形態では、リンパ腫は非ホジキンリンパ腫である。具体的な実施形態では、リンパ腫は、縦隔原発B細胞性大細胞型リンパ腫 (PMBCL) である。具体的な実施形態では、リンパ腫はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) である。具体的な実施形態では、リンパ腫はマントル細胞リンパ腫である。

【0136】

具体的な実施形態では、乳癌はトリプルネガティブ乳癌である。

【0137】

具体的な実施形態では、乳癌はER+/HER2-乳癌である。

【0138】

具体的な実施形態では、乳癌は、HR+/HER2-乳癌である。

【0139】

具体的な実施形態では、乳癌はHER2+乳癌である。

【0140】

具体的な実施形態では、乳癌はE R + 乳癌である。

【0141】

具体的な実施形態では、乳癌は、生殖細胞系B R C A 変異H E R 2 - 乳癌である。

【0142】

具体的な実施形態では、膀胱癌は尿路上皮癌である。

【0143】

具体的な実施形態では、頭頸部癌は鼻咽頭癌である。具体的な実施形態では、癌は甲状腺癌である。他の実施形態では、癌は唾液癌である。他の実施形態では、癌は頭頸部の扁平上皮癌である。

10

【0144】

具体的な実施形態では、癌は、高レベルのマイクロサテライト不安定性(M S I - H)を有する転移性結腸直腸癌である。

【0145】

具体的な実施形態では、癌は、マイクロサテライト安定性(M S S) 結腸直腸癌である。

【0146】

具体的な実施形態では、癌は、高レベルのマイクロサテライト不安定性(M S I - H)を有する固形腫瘍である。

【0147】

具体的な実施形態では、癌は、高い突然変異負荷を有する固形腫瘍である。

20

【0148】

本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、癌は、黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、古典的ホジキンリンパ腫、縦隔原発B細胞性大細胞型リンパ腫、尿路上皮癌、マイクロサテライト不安定性が高い又はミスマッチ修復不全の癌、胃癌、食道癌、子宮頸癌、肝細胞癌、メルケル細胞癌、腎細胞癌、子宮内膜癌、高い突然変異負荷量を有する腫瘍を特徴とする癌、皮膚扁平上皮癌、及びトリプルネガティブ乳癌からなる群から選択される。

【0149】

本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、癌は、黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、古典的ホジキンリンパ腫、縦隔原発B細胞性大細胞型リンパ腫、尿路上皮癌、マイクロサテライト不安定性が高い又はミスマッチ修復不全の癌、胃癌、食道癌、子宮頸癌、肝細胞癌、メルケル細胞癌、腎細胞癌、子宮内膜癌、高い突然変異負荷量を有する腫瘍を特徴とする癌、皮膚扁平上皮癌、及びトリプルネガティブ乳癌からなる群から選択される。

30

【0150】

本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、癌は、黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、古典的ホジキンリンパ腫、縦隔原発B細胞性大細胞型リンパ腫(P M B C L)、M S I - H 癌、M S I - H 又はミスマッチ修復不全結腸直腸癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、食道癌、子宮頸癌、肝細胞癌、メルケル細胞癌、腎細胞癌、子宮内膜癌、皮膚扁平上皮癌、高い腫瘍変異負荷(T M B - H) 癌、及びトリプルネガティブ乳癌からなる群から選択される。

40

【0151】

第1の実施形態(実施形態E 1)において、本発明は、癌の治療を必要とするヒト患者において癌を治療する方法であって、約600mg〜約1000mgの用量の抗P D - 1抗体(例えば、ペンブロリズマブ)又はその抗原結合断片をおよそ6週間に1回、患者に皮下投与することを含む、方法を含む。具体的な実施形態では、抗P D - 1抗体又はその抗原結合断片は、6週間に1回投与される。

【0152】

第2の実施形態(実施形態E 2)では、本発明は、約600mg〜約1000mgの用

50

量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を患者に約6週間に1回皮下投与することを含む、それを必要とするヒト患者の切除不能又は転移性黒色腫を治療する方法を含む。具体的な実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、6週間に1回投与される。第3の実施形態（実施形態E3）では、本発明は、転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の治療を必要とするヒト患者における転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の治療方法であって、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片をおよそ6週間に1回患者に皮下投与することを含む、方法を含む。具体的な実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、6週間に1回投与される。

【0153】

実施形態E3（実施形態E3-A）の下位実施形態では、患者は、高いPD-L1発現〔（腫瘍割合スコア（TPS） $\geq$ 50%）〕を有する腫瘍を有し、以前にプラチナ含有化学療法で治療されていない。

【0154】

実施形態E3（実施形態E3-B）の更なる下位実施形態では、患者はPD-L1発現（TPS $\geq$ 1%）を有する腫瘍を有し、以前にプラチナ含有化学療法で治療されていた。実施形態E3-Bの具体的な実施形態では、患者は、プラチナ含有化学療法又は少なくとも1つの事前化学療法を受けたとき又は受けた後に疾患進行を有していた。

【0155】

実施形態E3（実施形態E3-C）の別の下位実施形態では、患者はPD-L1発現（TPS $\geq$ 1%）を有する腫瘍を有し、プラチナ含有化学療法で以前に治療されていない。一実施形態では、患者はステージIII非小細胞肺癌を有し、外科的切除又は根治的化学放射線療法の候補ではない。一実施形態では、患者は転移性非小細胞肺癌を有する。実施形態E3（実施形態E3-D）の更に別の下位実施形態では、患者の腫瘍はPD-L1発現について試験されない。この実施形態では、患者は、PD-L1発現にかかわらず、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片で治療される。具体的な実施形態では、患者は以前にプラチナ含有化学療法で治療されていない。

【0156】

実施形態E3（実施形態E3-A、E3-B、及びE3-Cを含む）の特定の実施形態では、PD-L1TPSは、FDA承認試験によって決定される。

【0157】

実施形態E3（実施形態E3-A、E3-B、E3-C及びE3-Dを含む）の特定の実施形態では、患者の腫瘍は、EGFR又はALKのゲノム異常を有さない。

【0158】

実施形態E3（実施形態E3-A、E3-B、E3-C及びE3-Dを含む）の特定の実施形態では、患者の腫瘍は、EGFR又はALKのゲノム異常を有し、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を受ける前に（1又は複数の）EGFR又はALK異常の治療を受けた又は受けた後に疾患が進行していた。

【0159】

第4の実施形態（実施形態E4）では、本発明は、転移性又はステージIII非小細胞肺癌（NSCLC）の治療を必要とするヒト患者の転移性又はステージIII非小細胞肺癌（NSCLC）を治療する方法であって、（1）約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を、約6週間に1回、患者に皮下投与することと、（2）ペメトレキセド及び白金化学療法（例えば、カルボプラチン）を患者に投与することと、を含む、方法を含む。実施形態E4の下位実施形態では、患者は、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片、ペメトレキセド及びカルボプラチンとの併用治療レジメンを開始する前に、以前に抗癌治療薬で治療されていなかった。

【0160】

実施形態E3及びE4の特定の実施形態（その下位実施形態を含む）では、患者は非扁平上皮非小細胞肺癌を有する。

10

20

30

40

50

【0161】

実施形態 E 3 及び E 4 の特定の実施形態（その下位実施形態を含む）では、患者はまた、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルで治療される。一実施形態では、カルボプラチンは $5 \sim 6 \text{ mg} / \text{ml} / \text{分}$ の AUC で静脈内注入によって投与され、パクリタキセルは 21 日ごとに $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の静脈内注入によって投与され、nab-パクリタキセルは 7 日ごとに $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ の静脈内注入によって投与される。

【0162】

実施形態 E 4 の下位実施形態では、ペメトレキセドを $500 \text{ mg} / \text{m}^2$ の量で患者に投与する。

【0163】

実施形態 E 4 の下位実施形態では、ペメトレキセドは、3 週間ごとに $500 \text{ mg} / \text{m}^2$ の量で患者に投与される。

【0164】

実施形態 E 4 の下位実施形態では、ペメトレキセドは、21 日ごとに静脈内注入によって患者に投与される。具体的な実施形態では、注入時間は約 10 分である。

【0165】

実施形態 E 4 の下位実施形態（実施形態 E 4-A）では、本発明は、約 $400 \mu\text{g} \sim$ 約 $1000 \mu\text{g}$ の葉酸を 1 日 1 回患者に投与することを更に含み、ペメトレキセドを患者に投与する約 7 日前から開始し、患者にペメトレキセドの最後の用量が投与された後約 21 日まで継続する。ある特定の実施形態では、葉酸は、経口投与される。

【0166】

実施形態 E 4 及び E 4-A の下位実施形態（実施形態 E 4-B）では、本発明は、約 1 mg のビタミン B_{12} を、ペメトレキセドの最初の投与の約 1 週間前及びペメトレキセド投与の約 3 サイクルごとに患者に投与すること（すなわち、およそ 9 週間ごとに）を更に含む。特定の実施形態では、ビタミン B_{12} は筋肉内投与される。

【0167】

実施形態 E 4、E 4-A 及び E 4-B の下位実施形態（実施形態 E 4-C）では、本発明は、約 4 mg のデキサメタゾン患者に 1 日 2 回、ペメトレキセド投与の前日、当日及び翌日に投与することを更に含む。ある特定の実施形態では、デキサメタゾンは経口投与される。第 5 の実施形態（実施形態 E 5）では、本発明は、約 $600 \text{ mg} \sim$ 約 1000 mg の用量の抗 PD-1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を約 6 週間に 1 回患者に皮下投与することを含む、それを必要とするヒト患者の再発性又は転移性頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）を治療する方法を含む。

【0168】

実施形態 E 5（実施形態 E 5-A）の下位実施形態では、患者はプラチナ含有化学療法で以前に治療されていた。特定の実施形態では、患者は、プラチナ含有化学療法時又は後に疾患進行を有していた。

【0169】

実施形態 E 5（実施形態 E 5-B）の下位実施形態では、患者は、転移性又は切除不能な再発性 HNSCC を有し、本方法は、HNSCC の第 1 選択治療のためにプラチナ及び 5-FU（フルオロウラシル）を投与することを更に含む。

【0170】

実施形態 E 5 の下位実施形態（実施形態 E 5-C）において、抗 PD-1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）は、転移性又は切除不能な再発性 HNSCC を有する患者であって、患者の腫瘍が PD-L1 を発現する（ $\text{CPS} \geq 1\%$ ）患者の一次治療のための単剤として投与される。

【0171】

実施形態 E 5（実施形態 E 5-D）の下位実施形態では、腫瘍が $\text{CPS} \geq 1$ で PD-L1 を発現する転移性又は切除不能な再発性頭頸部扁平上皮癌の一次治療の患者において、抗 PD-1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）をプラチナ及び 5-フルオロウラシル（5

10

20

30

40

50

－F U）化学療法と組み合わせて投与する。

【0172】

実施形態 E 5（実施形態 E 5－E）の下位実施形態では、抗 P D－1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）を、腫瘍が 50%以上の T P Sで P D－L 1を発現し、プラチナ含有化学療法を受けて又はその後に行進する患者における再発性又は転移性の頭頸部扁平上皮癌の治療のために投与する。

【0173】

実施形態 E 5－B 及び E 5－D の実施形態では、プラチナ療法は、3 週間ごとに 5 m g / m l / 分の A U C で静脈内注入によって投与されるカルボプラチン、又は 3 週間ごとに 1 0 0 m g / m² の静脈内注入によって投与されるシスプラチンであり、5－F U は、3 週間ごとに連続して 1 0 0 0 m g / m² / 日 4 日間投与される。

【0174】

第 6 の実施形態（実施形態 E 6）では、本発明は、それを必要とするヒト患者の難治性又は再発性古典的ホジキンリンパ腫（c H L）を治療する方法であって、約 6 0 0 m g ～約 1 0 0 0 m g の用量の抗 P D－1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を患者に約 6 週間に 1 回皮下投与する工程を含む、方法を含む。

【0175】

第 7 の実施形態（実施形態 E 7）では、本発明は、それを必要とするヒト患者の古典的ホジキンリンパ腫（c H L）を治療する方法であって、約 6 0 0 m g ～約 1 0 0 0 m g の用量の抗 P D－1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を約 6 週間に 1 回患者に皮下投与することを含み、患者が、（a）c H L に対する 1 若しくは複数の治療ライン、（b）c H L に対する 2 若しくは複数の治療ライン、又は（c）c H L に対する 3 若しくは複数の治療ラインの後に再発した、方法を含む。

【0176】

実施形態 E 6 及び E 7 の下位実施形態では、患者は成人患者である。

【0177】

実施形態 E 6 及び E 7 の代替的な下位実施形態では、患者は小児患者である。

【0178】

第 8 の実施形態（実施形態 E 8）では、本発明は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌の治療を必要とするヒト患者の局所進行性又は転移性尿路上皮癌を治療する方法であって、約 6 0 0 m g ～約 1 0 0 0 m g の用量の抗 P D－1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を患者に約 6 週間に 1 回皮下投与する工程を含む、方法を含む。一実施形態では、患者は、プラチナ含有化学療法に適格でないか、又はプラチナ含有化学療法の期間中若しくはその後、又はプラチナ含有化学療法によるネオアジュバント若しくはアジュバント治療の 1 2 ヶ月以内に疾患進行を有する。

【0179】

実施形態 E 8 の下位実施形態では、患者はシスプラチン含有化学療法に適格ではない。

【0180】

実施形態 E 8 の下位実施形態では、患者は、プラチナ含有化学療法中若しくはプラチナ含有化学療法後、又はプラチナ含有化学療法によるネオアジュバント若しくはアジュバント治療の 1 2 ヶ月以内に疾患進行を有していた。

【0181】

実施形態 E 8 の下位実施形態では、患者の腫瘍は P D－L 1を発現する。実施形態 E 8 の他の下位実施形態では、患者腫瘍は P D－L 1を発現する（C P S > 10）。

【0182】

第 9 の実施形態（実施形態 E 9）では、本発明は、約 6 0 0 m g ～約 1 0 0 0 m g の用量の抗 P D－1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を約 6 週間に 1 回患者に皮下投与することを含む、それを必要とするヒト患者の切除不能又は転移性のマイクロサテライト不安定性高（M S I－H）又はミスマッチ修復（M M R）欠損固形腫瘍を治療する方法を含む。

【0183】

実施形態E9の下位実施形態では、患者は以前の抗癌治療後に疾患進行を有していた。

【0184】

実施形態E9の下位実施形態では、患者は進行又は再発した子宮内膜癌を有する。一実施形態では、プラチナ含有療法による以前の治療時又は後に疾患の進行があり、患者は根治手術又は放射線の候補ではない。

【0185】

実施形態E9の下位実施形態では、患者は、切除不能又は転移性の胃癌、小腸癌、又は胆管癌を有する。一実施形態では、患者は、少なくとも1つの以前の治療時又は後に疾患進行を有する。

【0186】

第10の実施形態（実施形態E10）では、本発明は、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を約6週間に1回患者に皮下投与することを含む、治療を必要とするヒト患者の切除不能又は転移性のMSI-H又はMMR欠損結腸直腸癌を治療する方法を含む。

【0187】

実施形態E10の下位実施形態では、患者は、フルオロピリミジン、オキサリプラチン、及びイリノテカンによる事前の治療後に疾患が進行していた。

【0188】

第11の実施形態（実施形態E11）では、本発明は、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を約6週間に1回患者に皮下投与することを含む、治療を必要とするヒト患者の再発性局所進行切除不能若しくは転移性胃癌又は胃食道接合部腺癌を治療する方法を含む。具体的な実施形態では、胃又は胃食道接合部腺癌はHER2陽性である。具体的な実施形態では、本発明は、トラスツズマブ、フルオロピリミジン及びプラチナ含有化学療法で患者を治療することを更に含む。具体的な実施形態では、抗PD-1抗体、トラスツズマブ、フルオロピリミジン及びプラチナ含有化学療法による治療が第1選択治療である。一実施形態では、トラスツズマブが8mg/kgで最初の注入時に投与され、6mg/kgでその後のサイクルで投与され、その後の化学療法が行われ：シスプラチン80mg/m²で6サイクルまで、5-FU800mg/m²/日で5日間、又はオキサリプラチン130mg/m²で6～8サイクルまで、それぞれが3週間ごとに投与され、カペシタビン1,000mg/m²で14日間1日2回投与される。一実施形態では、6週間ごとに皮下投与される抗PD-1抗体（例えばペンブロリズマブ）は、各サイクルの1日目にトラスツズマブ及び化学療法の前に投与される。

【0189】

第12の実施形態（実施形態E12）では、本発明は、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を約6週間に1回患者に皮下投与することを含む、それを必要とするヒト患者の再発性局所進行性又は転移性食道又は胃食道接合部腺癌を治療する方法を含む。

【0190】

実施形態E12の下位実施形態では、本方法は、フルオロピリミジン系化学療法とプラチナ含有化学療法とを組み合わせ投与することを更に含む。

【0191】

別の第12の実施形態（実施形態E12）では、本発明は、治療を必要とするヒト患者の再発性局所進行性若しくは転移性食道又はHER-2陰性胃食道接合部腺癌の治療方法であって、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を、フルオロピリミジン系化学療法及びプラチナ含有化学療法と組み合わせ、およそ6週間に1回、患者に皮下投与することを含み、患者の腫瘍がPD-L1複合陽性スコア（CPS） ≥ 10 を有する、治療方法を含む。

【0192】

実施形態 E 1 2 の下位実施形態では、フルオロピリミジン系化学療法及びプラチナ含有化学療法は、シスプラチン $80 \text{ mg} / \text{m}^2$ を最大 6 サイクル、5-FU $800 \text{ mg} / \text{m}^2$ /日を 5 日間、又はオキサリプラチン $130 \text{ mg} / \text{m}^2$ を最大 6-8 サイクルであり、それぞれ 3 週間ごとに投与し、カペシタビン $1,000 \text{ mg} / \text{m}^2$ を 1 日 2 回、14 日間投与する。

【0193】

実施形態 E 1 1 及び E 1 2 の下位実施形態では、患者の腫瘍は PD-L1 を発現する。実施形態 E 1 1 及び E 1 2 の下位実施形態では、患者の腫瘍は PD-L1 複合陽性スコア (CPS) ≥ 1 を有する。

【0194】

実施形態 E 1 1 及び E 1 2 の下位実施形態では、患者は、1 又は複数の先行治療ライン時又は後に疾患進行を有していた。具体的な実施形態では、従来の治療ラインは、フルオロピリミジン及びプラチナ含有化学療法を含む。

【0195】

実施形態 E 1 1 及び E 1 2 の下位実施形態では、患者は、フルオロピリミジン及びプラチナ含有化学療法を含む 2 つ以上の先行治療ライン時又は後に疾患進行を有していた。

【0196】

実施形態 E 1 1 及び E 1 2 の下位実施形態では、患者は、HER2/neu 標的療法を含む 1 又は複数の先行治療ライン時又は後に疾患進行を有していた。

【0197】

実施形態 E 1 1 及び E 1 2 の下位実施形態では、患者は、HER2/neu 標的療法を含む 2 つ以上の先行治療ライン時又は後に疾患進行を有していた。

【0198】

第 1 3 の実施形態 (実施形態 E 1 3) では、本発明は、治療を必要とするヒト患者の癌を治療する方法であって、約 600 mg ~ 約 1000 mg の用量の抗 PD-1 抗体 (例えばペンブロリズマブ) 又はその抗原結合断片を約 6 週間に 1 回患者に皮下投与することを含み、患者が、黒色腫、肺癌、頭頸部癌、膀胱癌、乳癌、胃腸癌、多発性骨髄腫、肝細胞癌、リンパ腫、腎癌、中皮腫、卵巣癌、食道癌、肛門癌、胆道癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、肝細胞癌、メルケル細胞癌、腎細胞癌、子宮内膜癌、皮膚扁平上皮癌、甲状腺癌、及び唾液癌からなる群から選択される癌を有する、方法を含む。

【0199】

第 1 4 の実施形態 (実施形態 E 1 4) では、本発明は、治療を必要とするヒト患者の癌を治療する方法であって、約 600 mg ~ 約 1000 mg の用量の抗 PD-1 抗体 (例えばペンブロリズマブ) 又はその抗原結合断片を約 6 週間に 1 回患者に皮下投与することを含み、患者が小細胞肺癌を有する、方法を含む。下位実施形態では、患者は、プラチナベースの化学療法及び少なくとも 1 つの他の先行治療ラインで以前に治療されていた。

【0200】

第 1 5 の実施形態 (実施形態 E 1 5) では、本発明は、非ホジキンリンパ腫の治療を必要とするヒト患者の非ホジキンリンパ腫を治療する方法であって、約 600 mg ~ 約 1000 mg の用量の抗 PD-1 抗体 (例えばペンブロリズマブ) 又はその抗原結合断片を患者に約 6 週間に 1 回皮下投与することを含む、方法を含む。

【0201】

実施形態 E 1 5 の下位実施形態では、非ホジキンリンパ腫は、縦隔原発 B 細胞性大細胞型リンパ腫 (PMBC L) である。患者が PMBC L を有する具体的な実施形態では、患者は難治性 PMBC L を有する。具体的な実施形態では、患者は、1 又は複数の先行治療ラインの後に再発している。具体的な実施形態では、患者は、2 つ以上の先行治療ラインの後に再発した。具体的な実施形態では、患者は、以前に別の治療ラインで治療されていなかった。具体的な実施形態では、患者は成人である。具体的な実施形態では、患者は小児患者である。

【0202】

10

20

30

40

50

第16の実施形態（実施形態E16）では、本発明は、転移性扁平上皮NSCLCの治療を必要とするヒト患者の転移性扁平上皮NSCLCを治療する方法であって、（1）約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を約6週間に1回、患者に皮下投与することと、（2）（i）カルボプラチン及びパクリタキセル、又は（ii）カルボプラチン及びnab-パクリタキセルを患者に投与することと、を含む、方法を含む。

【0203】

第17の実施形態（実施形態E17）では、本発明は、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を約6週間に1回患者に皮下投与することを含む、治療を必要とするヒト患者のメルケル細胞癌（MCC）を治療する方法を含む。特に、実施形態E17の下位実施形態では、癌は再発性の局所進行性MCCである。特に、実施形態E17の下位実施形態では、癌は転移性MCCである。

10

【0204】

実施形態E17の下位実施形態では、患者は成人患者である。実施形態E17の代替的な下位実施形態では、患者は小児患者である。

【0205】

第18の実施形態（実施形態E18）では、本発明は、黒色腫のアジュバント療法を必要とするヒト患者における黒色腫のアジュバント療法のための方法であって、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を約6週間に1回患者に皮下投与することを含み、患者は以前に1又は複数の黒色腫病変を切除されたことがある、方法を含む。実施形態E18の下位実施形態では、本方法は、切除された高リスクステージIII黒色腫を治療することを含む。実施形態E18の下位実施形態では、本方法は、切除されたステージIIB又はステージIIC黒色腫を治療することを含む。

20

【0206】

第19の実施形態（実施形態E19）では、本発明は、肝細胞癌（HCC）の治療を必要とするヒト患者の肝細胞癌（HCC）を治療する方法であって、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を患者に約6週間に1回皮下投与することを含む、方法を含む。実施形態E19の具体的な実施形態では、患者は、ソラフェニブで以前に治療された。

30

【0207】

第20の実施形態（実施形態E20）では、本発明は、腎細胞癌（RCC）の治療を必要とするヒト患者の腎細胞癌を治療する方法であって、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を患者に約6週間に1回皮下投与する工程を含む、方法を含む。

【0208】

実施形態E20の下位実施形態では、癌が進行性淡明細胞型RCCである。

【0209】

実施形態E20の下位実施形態では、患者は、進行性又は転移性腎細胞癌（RCC）を有する。

40

【0210】

実施形態E20（実施形態E20C）の下位実施形態では、抗PD-1抗体（例えばペンブロリズマブ）は、腎摘出後、又は腎摘出及び転移性病変の切除後に再発する中程度に高い又は高いリスクのRCCを有する患者のアジュバント治療のためのものである。

【0211】

第21の実施形態（実施形態E21）において、本発明は、乳癌の治療を必要とするヒト患者において乳癌を治療する方法であって、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片をおよそ6週間に1回、患者に皮下投与することを含む、方法を含む。

50

【0212】

実施形態E21の下位実施形態では、乳癌はトリプルネガティブ乳癌である。更なる下位実施形態では、患者は化学療法で更に治療される。更なる下位実施形態では、TNBCは再発性の切除不能又は転移性TNBCであり、患者の腫瘍はPD-L1を発現する(CPS $\geq$ 10)。

【0213】

実施形態E21の下位実施形態では、乳癌はER+/HER2-乳癌である。

【0214】

実施形態E21の更なる下位実施形態では、患者は高リスクの初期段階又は局所進行TNBCを有し、本方法は、ネオアジュバント治療として化学療法と組み合わせた抗PD-1抗体(例えばペンブロリズマブ)で患者を治療し、次いで、手術後のアジュバント治療として単一薬剤としての抗PD-1抗体(例えばペンブロリズマブ)で患者を治療することを含む。一実施形態では、患者に、4サイクルのネオアジュバント抗PD-1抗体(例えばペンブロリズマブ)を、治療レジメンのサイクル1~4の1日目に、治療レジメンのサイクル1~4の1日目に3週間ごとにAUC 5mg/mL/分でのカルボプラチン、又は治療レジメンのサイクル1~4の1、8、及び15日目に毎週のAUC 1.5mg/mL/分でのカルボプラチンと、治療レジメンのサイクル1~4の1、8、及び15日目に毎週のパクリタキセル80mg/m²と組み合わせて投与し、その後、ドキシソルビン60mg/m²又はエピルビン90mg/m²を治療レジメンのサイクル5~8の1日目に3週間ごとに、及びシクロホスファミド600mg/m²を治療レジメンのサイクル5~8の1日目に3週間ごと、と組み合わせた、追加の4サイクルのネオアジュバント抗PD-1抗体(例えばペンブロリズマブ)を投与し、手術後、9サイクルのアジュバント抗PD-1抗体(例えばペンブロリズマブ)が続く。

【0215】

第22の実施形態(実施形態E22)において、本発明は、鼻咽頭癌の治療を必要とするヒト患者の鼻咽頭癌を治療する方法であって、約600mg~約1000mgの用量の抗PD-1抗体(例えば、ペンブロリズマブ)又はその抗原結合断片を患者におよそ6週間に1回皮下投与することを含む、方法を含む。

【0216】

第23の実施形態(実施形態E23)では、本発明は、甲状腺癌の治療を必要とするヒト患者の甲状腺癌を治療する方法であって、約600mg~約1000mgの用量の抗PD-1抗体(例えば、ペンブロリズマブ)又はその抗原結合断片を患者に約6週間に1回投与することを含む、方法を含む。

【0217】

第24の実施形態(実施形態E24)では、本発明は、唾液癌の治療を必要とするヒト患者の唾液癌を治療する方法であって、約600mg~約1000mgの用量の抗PD-1抗体(例えば、ペンブロリズマブ)又はその抗原結合断片を患者に約6週間に1回皮下投与することを含む、方法を含む。

【0218】

第25の実施形態(実施形態E25)では、本発明は、治療を必要とするヒト患者の癌を治療する方法であって、約600mg~約1000mgの用量の抗PD-1抗体(例えば、ペンブロリズマブ)又はその抗原結合断片を約6週間に1回患者に皮下投与することを含み、癌が、黒色腫、非小細胞肺癌(NSCLC)、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、再発性又は難治性古典的ホジキンリンパ腫(cHL)、縦隔原発B細胞性大細胞型リンパ腫(PMBCL)、尿路上皮癌、マイクロサテライト不安定性高又はミスマッチ修復欠損結腸直腸癌、胃癌、食道癌、子宮頸癌、肝細胞癌、メルケル細胞癌、腎細胞癌、子宮内膜癌、TMB-H癌、皮膚扁平上皮癌、及びトリプルネガティブ乳癌からなる群から選択される、方法を含む。

【0219】

実施形態25の下位実施形態(実施形態25B)では、本発明は、治療を必要とするヒ

10

20

30

40

50

ト患者の癌を治療する方法であって、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を約6週間に1回患者に皮下投与することを含み、癌が、黒色腫、非小細胞肺癌、再発性又は難治性古典的ホジキンリンパ腫、縦隔原発B細胞性大細胞型リンパ腫、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、食道癌、胃癌、子宮頸癌、PMBC L、MSI-H癌、肝細胞癌、メルケル細胞癌、腎細胞癌、子宮内膜癌、TMB-H癌、皮膚扁平上皮癌、及びトリプルネガティブ乳癌からなる群から選択される、方法を含む。

【0220】

第26の実施形態（実施形態E26）において、本発明は、癌の治療を必要とするヒト患者において癌を治療する方法であって、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片をおよそ6週間に1回、患者に皮下投与することを含み、癌がヘム悪性腫瘍である、方法を含む。

10

【0221】

実施形態E26の下位実施形態では、ヘム悪性腫瘍は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、EBV陽性DLBCL、縦隔原発B細胞性大細胞型リンパ腫、T細胞／組織球リッチ大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫（HL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、多発性骨髄腫（MM）、骨髄細胞白血病-1タンパク質（MCL-1）、骨髄異形成症候群（MDS）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、及び小リンパ球性リンパ腫（SLL）からなる群から選択される。

20

【0222】

第27の実施形態（実施形態E27）において、本発明は、癌の治療を必要とするヒト患者において癌を治療する方法であって、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片をおよそ6週間に1回、患者に皮下投与することを含み、ここで、患者は、高い変異負荷量を有する腫瘍を有する、方法を含む。実施形態E27の下位実施形態では、腫瘍は固形腫瘍である。具体的な実施形態では、患者は成人患者である。具体的な実施形態では、患者は小児患者である。

【0223】

実施形態E27の下位実施形態では、高い突然変異負荷は、調査されるゲノムのメガベース当たり少なくとも約10個の突然変異である。他の実施形態では、高い突然変異負荷は、検査されるゲノムのメガベース当たり少なくとも約11個の突然変異、検査されるゲノムのメガベース当たり少なくとも約12個の突然変異、又は検査されるゲノムのメガベース当たり少なくとも約13個の突然変異である。

30

【0224】

第28の実施形態（実施形態E28）では、本発明は、食道癌の治療を必要とするヒト患者の食道癌を治療する方法であって、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を患者に約6週間に1回皮下投与する工程を含む、方法を含む。

【0225】

実施形態E28の下位実施形態では、患者は、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を受ける前に、1つの以前の標準治療のラインで進行した。更なる実施形態では、患者は、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を投与される前に、1又は複数の標準治療のラインで進行した。別の実施形態では、患者は、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を投与される前に、2つ以上の標準治療を受けて進行した。特定の実施形態では、標準療法は、パクリタキセル、ドセタキセル、又はイリノテカンの1又は複数を含む。

40

【0226】

実施形態E28の下位実施形態では、患者は、進行性又は転移性の食道腺癌又は扁平上皮癌を有する。

【0227】

50

実施形態 E 2 8 の下位実施形態では、患者は、食道胃接合部の進行性又は転移性の S i e w e r t I 型腺癌を有する。

【0 2 2 8】

実施形態 E 2 8 の下位実施形態では、患者の腫瘍は P D - L 1 を発現している（複合陽性スコア [C P S] ≥ 10 ）。

【0 2 2 9】

第 2 9 の実施形態（実施形態 E 2 9）において、本発明は、高リスクの非筋肉浸潤性膀胱癌（N M I B C）の治療を必要とするヒト患者における高リスクの非筋肉浸潤性膀胱癌を治療する方法であって、約 6 0 0 m g ～約 1 0 0 0 m g の用量の抗 P D - 1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片をおよそ 6 週間に 1 回、患者に皮下投与することを含む、方法を含む。具体的な実施形態では、患者は、上皮内癌（C I S）又は C I S + 乳頭状疾患を伴う N M I B C を有する。

【0 2 3 0】

実施形態 E 2 9 の下位実施形態では、患者は、抗 P D - 1 抗体又はその抗原結合断片で治療される前に、標準的な治療で以前に治療されていた。具体的な実施形態では、先行療法は、カルメット・ゲリン（B C G）菌療法である。特定の実施形態では、患者は B C G 療法に応答しなかった。具体的な実施形態では、患者は、根治的膀胱切除術に不適格であったか、又は根治的膀胱切除術を受けないことを選択した。

【0 2 3 1】

第 3 0 の実施形態（実施形態 E 3 0）では、本発明は、約 6 0 0 m g ～約 1 0 0 0 m g の用量の抗 P D - 1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を約 6 週間に 1 回患者に皮下投与することを含む、治療を必要とするヒト患者の皮膚扁平上皮癌（c s c c）を治療する方法を含む。具体的な実施形態では、皮膚扁平上皮癌は、手術又は放射線によって治療可能ではない。

【0 2 3 2】

第 3 1 の実施形態（実施形態 E 3 1）では、本発明は、子宮内膜癌の治療を必要とするヒト患者の子宮内膜癌を治療する方法であって、約 6 0 0 m g ～約 1 0 0 0 m g の用量の抗 P D - 1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を患者に約 6 週間に 1 回皮下投与する工程を含む、方法を含む。

【0 2 3 3】

実施形態 E 3 1 のいくつかの下位実施形態では、子宮内膜癌は、M S I - H 又はミスマッチ修復欠損（d M M R）ではない進行性子宮内膜癌である。具体的な実施形態では、患者は、以前の全身療法後に疾患進行を有していた。

【0 2 3 4】

実施形態 E 3 1 のいくつかの下位実施形態では、子宮内膜癌は、F D A 承認試験によって判定して、M S I - H 又は d M M R である進行性子宮内膜癌であり、患者は、任意の状況での以前の全身療法後に疾患進行を有していた。具体的な実施形態では、患者は、治療的手術又は放射線の候補ではない。

【0 2 3 5】

第 3 2 の実施形態（実施形態 E 3 2）では、本発明は、約 6 0 0 m g ～約 1 0 0 0 m g の用量の抗 P D - 1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片を約 6 週間に 1 回患者に皮下投与することを含む、治療を必要とするヒト患者の子宮頸癌を治療する方法を含む。一実施形態では、子宮頸癌は再発性又は転移性の子宮頸癌であり、患者は化学療法中又は化学療法後に疾患進行を有していた。

【0 2 3 6】

実施形態 E 3 2 の下位実施形態では、本方法は、ベバシズマブを伴う又は伴わない化学療法で患者を治療することを更に含む。具体的な実施形態では、子宮頸癌は、持続性、再発性、又は転移性の子宮頸癌であり、患者の腫瘍は P D - L 1（C P S > 1 ）を発現する。一実施形態では、化学療法は、パクリタキセル 1 7 5 m g / m² 及びシスプラチン 5 0 m g / m² 又はパクリタキセル 1 7 5 m g / m² 及びカルボプラチン A U C 5 m g / m L

10

20

30

40

50

／分であり、3週間ごとに1日目に投与される。一実施形態では、ペバシズマブによる化学療法は、パクリタキセル $175\text{mg}/\text{m}^2$ 及びシスプラチン $50\text{mg}/\text{m}^2$ 又はパクリタキセル $175\text{mg}/\text{m}^2$ 及びカルボプラチンAUC $5\text{mg}/\text{mL}/\text{分}$ 及びペバシズマブ $15\text{mg}/\text{kg}$ であり、3週間ごとに1日目に投与される。

【0237】

実施形態E32の下位実施形態では、子宮頸癌は、化学療法時又は後に疾患が進行した再発性又は転移性子宮頸癌であり、患者の腫瘍はPD-L1(CPS>1)を発現する。

【0238】

第33の実施形態(実施形態E33)では、本発明は、治療を必要とするヒト患者のステージIB、II、又はIIIAの非小細胞肺癌(NSCLC)を治療する方法であって、約 600mg ～約 1000mg の用量の抗PD-1抗体(例えば、ペンブロリズマブ)又はその抗原結合断片を、切除後のアジュバント治療のために約6週間に1回患者に皮下投与する工程を含む、方法を含む。

【0239】

実施形態E33(E33-A)の下位実施形態では、患者は以前にプラチナ系化学療法を受けていた。

【0240】

本明細書に記載される本発明の任意の方法又は使用(実施形態E1～E33を含む)において、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、本明細書の発明の詳細な説明のセクションII「本発明に有用なPD-1抗体及び抗原結合断片」に記載される抗体又は抗原結合断片のいずれかである。具体的な実施形態では、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブ若しくはその抗原結合断片、又はヒトPD-1への結合についてペンブロリズマブと交差競合する抗体である。具体的な実施形態では、抗PD-1抗体はペンブロリズマブバリエントである。

【0241】

本明細書に記載される本発明の方法又は使用(実施形態E1～E33を含む)のいずれにおいても、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、セクションIIIに記載されるヒアルロニダーゼと同時投与又は同時製剤化され得る。一実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと同時投与される。別の実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと共製剤化される。具体的な実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼはrHuPH20である。具体的な実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼはPH20バリエント2である。

【0242】

本明細書に記載される本発明の方法又は使用(実施形態E1～E33を含む)のいずれか1つでは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、6週間ごとに約 600mg ～約 1000mg の用量で患者に投与される。更なる実施形態では、患者に投与される抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、6週間ごとに約 600mg ～約 950mg の用量である。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週間ごとに約 600mg ～約 900mg の用量で投与される。更なる実施形態では、患者に投与される抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、6週間ごとに約 650mg ～約 800mg の用量である。更なる実施形態では、患者に投与される抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、6週間ごとに約 660mg ～約 800mg の用量である。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週間ごとに約 700mg ～約 800mg の用量で投与される。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週間ごとに約 760mg ～約 800mg の用量で投与される。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週間ごとに約 760mg ～約 790mg の用量で投与される。

【0243】

本明細書に記載される本発明の方法又は使用(実施形態E1～E33を含む)のいずれか1つでは、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週間ごとに 600mg ～ 1000mg の用量で投与される。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週

間ごとに600mg～950mgの用量で患者に投与される。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週間ごとに600mg～900mgの用量で投与される。更なる実施形態では、患者に投与される抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、6週間ごとに650mg～800mgの用量である。更なる実施形態では、患者に投与される抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、6週間ごとに660mg～800mgの用量である。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週間ごとに700mg～800mgの用量で投与される。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週間ごとに760mg～800mgの用量で投与される。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週間ごとに760mg～790mgの用量で投与される。

10

【0244】

本明細書中に記載される本発明の方法又は使用（実施形態E1～E33を含む）のいずれか1つにおいて、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、760mgの用量で6週間ごとに投与される。一実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週間ごとに770mgの用量で投与される。別の実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週間ごとに780mgの用量で投与される。別の実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週間ごとに790mgの用量で投与される。別の実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週間ごとに800mgの用量で投与される。別の実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週間ごとに810mgの用量で投与される。別の実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、6週間ごとに650mg

20

【0245】

本明細書中に記載される本発明の方法又は使用（実施形態E1～E33を含む）のいずれにおいても、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼ（セクションIIIに記載されるものを含む）と共におよそ3週間ごとに約300mg～約500mgの用量で患者に皮下投与される。本明細書中に記載される本発明の方法又は使用（実施形態E1～E33を含む）のいずれにおいても、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、約300mg～約500mgの用量で、およそ3週間ごとにPH20バリエーション2と共に患者に皮下投与される。本明細書中に記載される本発明の方法又は使用（実施形態E1～E33を含む）のいずれにおいても、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、rHuPH20と共に約300mg～約500mgの用量でおよそ3週間ごとに患者に皮下投与される。特定の実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、3週間ごと、3週間ごと±5日ごと、±4日ごと、±3日ごと、±2日ごと又は±1日ごとに患者に皮下投与される。

30

【0246】

更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと共に3週間ごとに約300mg～約500mgの用量で投与される。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと共に3週間ごとに約350mg～約450mgの用量で投与される。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと共に3週間ごとに約360mg～約420mgの用量で投与される。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと共に3週間ごとに約380mg～約410mgの用量で投与される。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと共に3週間ごとに380mgの用量で投与される。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと共に3週間ごとに385mgの用量で投与される。別の実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと共に3週間ごとに390mgの用量で投与される。別の実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと共に3週間ごとに395mgの用量で投与される。別の実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと共に3週

40

50

間ごとに325mgの用量で投与される。別の実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと共に3週間ごとに400mgの用量で投与される。

【0247】

更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと共に3週間ごとに300mg～500mgの用量で投与される。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと共に3週間ごとに350mg～450mgの用量で投与される。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと共に3週間ごとに360mg～420mgの用量で投与される。更なる実施形態では、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、ヒトヒアルロニダーゼと共に3週間ごとに380mg～410mgの用量で投与される。

10

【0248】

上記の本発明の方法又は使用（実施形態E1～E33を含む）のいずれか1つにおいて、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、本明細書中で定義されるヒトヒアルロニダーゼPH20バリエーション又は断片と同時に投与される。別の実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、組成物中のPH20バリエーション2と共に製剤化される。例えば、米国特許出願公開第20220089739号（その内容は参照により本明細書に組み込まれる）は、ペンブロリズマブ及びPH20バリエーションを含む液体組成物の調製を記載している。

【0249】

一実施形態では、組成物は、130mg/mLの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む。他の実施形態では、組成物は、165mg/mLの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む。

20

【0250】

更なる実施形態では、組成物はL-メチオニンを更に含む。特定の実施形態では、L-メチオニンは約10mMの濃度で存在する。

【0251】

更なる実施形態では、組成物は、約pH5.0～pH6.0のヒスチジン緩衝液を更に含む。特定の実施形態では、ヒスチジンは約10mMの濃度で存在する。

【0252】

更なる実施形態では、組成物はスクロースを更に含む。特定の実施形態では、スクロースは約70mg/mLの濃度で存在する。特定の実施形態では、スクロースは7%（w/v）の濃度で存在する。

30

【0253】

本発明の更なる実施において、組成物は、ポリソルベート80を更に含む。特定の実施形態では、ポリソルベート80は、約0.2mg/mLの濃度で存在する。特定の実施形態では、ポリソルベート80は、0.02%（w/v）の濃度で存在する。

【0254】

具体的な実施形態では、組成物は、10mMのL-メチオニン、10mMのヒスチジン、pH5.5、7%のスクロース、0.02%のポリソルベート80、及び130mg/mLの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む。

40

【0255】

具体的な実施形態では、組成物は、10mMのL-メチオニン、10mMのヒスチジン、pH5.5、7%のスクロース、0.02%のポリソルベート80、及び165mg/mLの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む。

【0256】

本明細書に記載される方法又は使用の具体的な実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、1回又は複数回の注射で皮下投与される。具体的な実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、2回の注射で投与される。

【0257】

一実施形態では、790mgの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を、1回の注射で

50

130 mg / mLを含む組成物として皮下投与する。一実施形態では、790 mgの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片が、2回の注射で皮下投与される。

【0258】

一実施形態では、790 mgの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を、1回の注射で165 mg / mLを含む組成物として皮下投与する。一実施形態では、790 mgの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を、2回の注射で165 mg / mLを含む組成物として皮下投与する。更なる実施形態では、165 mg / mLの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む4.8 mLの組成物を、1回の注射で皮下投与する。

【0259】

一実施形態では、395 mgの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を、1回の注射で130 mg / mLを含む組成物として皮下投与する。一実施形態では、395 mgの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片が、2回の注射で皮下投与される。

【0260】

一実施形態では、395 mgの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を、1回の注射で165 mg / mLを含む組成物として皮下投与する。一実施形態では、395 mgの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を、2回の注射で165 mg / mLを含む組成物として皮下投与する。更なる実施形態では、165 mg / mLの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む2.4 mLの組成物を、1回の注射で皮下投与する。更なる実施形態では、165 mg / mLの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む1.2 mLの組成物を、2回の注射の各々で皮下投与する。

【0261】

本発明の任意の方法及び使用において、本明細書に記載される抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の用量は、約700単位～約50000単位の用量のヒトヒアルロニダーゼと共製剤化又は共投与される。一実施形態では、用量は、約2000単位～約20000単位のヒトヒアルロニダーゼである。一実施形態では、用量は、約5000単位～約15000単位のヒトヒアルロニダーゼである。一実施形態では、約10000単位～約30000単位のヒトヒアルロニダーゼは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の用量と共製剤化又は共投与される。一実施形態では、用量は、約7000単位～約13000単位のヒトヒアルロニダーゼである。一実施形態では、用量は、約8000単位～約10000単位のヒトヒアルロニダーゼである。一実施形態では、用量は、約4000単位～約6000単位のヒトヒアルロニダーゼである。一実施形態では、用量は4800単位のヒトヒアルロニダーゼである。一実施形態では、用量は9600単位のヒトヒアルロニダーゼである。

【0262】

一実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約12.15単位：1 mgの比で共製剤化又は共投与される。一実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約12単位：1 mgの比で共製剤化又は共投与される。一実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約10～14単位：1 mgの比で共製剤化又は共投与される。一実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約8～18単位：1 mgの比で共製剤化又は共投与される。一実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約6～25単位：1 mgの比で共製剤化又は共投与される。一実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約3～36単位：1 mgの比で共製剤化又は共投与される。

【0263】

実施形態E1～E33及びその下位実施形態を含む、本明細書に記載される方法又は使用のいずれかでは、方法は、1又は複数の「追加の治療剤」（本明細書で使用される場合、「追加の治療剤」は、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片に対する追加の薬剤を指す）を投与することを更に含み得る。追加の治療剤は、例えば、化学療法剤、生物療法剤（CTLA4、TIGIT、VEGF、EGFR、Her2/neu、VEGF受容体、他

10

20

30

40

50

の成長因子受容体、CD20、CD40、CD-40L、OX-40、4-1BB及びICOSに対する抗体を含むがこれらに限定されない）、免疫原性剤（例えば、弱毒化癌性細胞、腫瘍抗原、腫瘍由来抗原又は核酸でパルスされた樹状細胞等の抗原提示細胞、免疫刺激サイトカイン（例えば、IL-2、IFN α 2、GM-CSF）、及び限定されないが、GM-CSF等の免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトされた細胞）であり得る。

【0264】

上記のように、本発明の方法又は使用の具体的な実施形態では、本方法は、追加の治療剤を投与することを更に含む。特定の実施形態では、追加の治療剤は、抗CTLA4抗体若しくはその抗原結合断片、抗LAG3抗体若しくはその抗原結合断片、抗GITR抗体若しくはその抗原結合断片、抗TIGIT抗体若しくはその抗原結合断片、抗CD27抗体若しくはその抗原結合断片、抗ILT3抗体若しくはその抗原結合断片、又は抗ILT4抗体若しくはその抗原結合断片である。一実施形態では、追加の治療剤は、IL-12を発現するニューカッスル病ウイルスベクターである。更なる実施形態では、追加の治療剤はジナシクリブである。別の実施形態では、追加の治療剤はナバリキシンである。更なる実施形態では、追加の治療剤はピクリビロクである。

10

【0265】

更なる実施形態では、追加の治療剤は腫瘍溶解性ウイルスである。一実施形態では、追加の治療剤は、コクサッキーウイルス又はCVA21である。一実施形態では、追加の治療剤はCAVATAK（商標）である。

20

【0266】

更に別の実施形態では、追加の治療剤はSTINGアゴニストである。更なる実施形態では、追加の治療剤はIL-27アンタゴニストである。一実施形態では、追加の治療剤はPARP阻害剤である。一実施形態では、追加の治療剤は、マルチキナーゼ阻害剤である。一実施形態では、追加の治療剤はMEK阻害剤である。一実施形態では、追加の治療剤は4-1BBアゴニストである。一実施形態では、追加の治療剤は、ネムタブルチニブである。別の実施形態では、追加の治療剤はベルズチファンである。

【0267】

化学療法剤の例としては、チオテパ及びシクロホスファミド等のアルキル化剤；アルキルスルホナート、例えば、ブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファン；ベンゾドパ、カルボコン、メトレドパ、及びウレドパ等のアジリジン類；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、及びトリメチロメラミンを含むエチレンイミン及びメチルアメラミン；アセトゲニン（特にブラタシン及びブラタシノン）；カンプトテシン（合成類似体トポテカンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン1及びクリプトフィシン8）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成類似体、KW-2189及びCB1-TMIを含む）；エレウテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンジスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロフォスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタード等のナイトロジェンマスタード類；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン等のニトロソ尿素；エンジン系抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシン γ 1I及びカリケアマイシン ϕ h1I（例えば、Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186（1994）等の抗生物質；ダイネマイシン（ダイネマイシンAを含む）；ビスホスホナート、例えばクロドロナート；エスペラマイシン；同様にまた、ネオカルジノスタチン発色団及び関連する色素タンパク質エンジン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、

30

40

50

ダウノルビシン、デトレビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキソルビシン（モルホリノードキソルビシン、シアノモルホリノードキソルビシン、2-ピロリジン-ドキソルビシン及びデオキシドキソルビシンを含む）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシンC等のマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポチロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルビシン；メトトレキサート、5-フルオロウラシル（5-FU）等の代謝拮抗剤；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート等の葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン等のプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン等のピリミジン類似体；アンドロゲン、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗アドレナリン、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；フロリン酸等の葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルホルミチン；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；メイタンシン及びアンサミトシン等のメイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特にT-2毒素、ベラクリンA、ロリジンA及びアングジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えばパクリタキセル及びドキシタキセル；クロラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン及びカルボプラチン等の白金類似体；ビンブラスチン；白金；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビנקリスチン；ビノレルビン；ノバントロン；テニボシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼロダ；イバンドロナート；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイン酸等のレチノイド；カペシタビン；及び上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸又は誘導体が挙げられる。腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、及びトレミフェン（Fareston）を含む抗エストロゲン薬及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）；副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4（5）-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、エキセメスタン、ホルメスタン、ファドロゾール、ボロゾール、レトロゾール及びアナストロゾール；並びにフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリン等の抗アンドロゲン剤；並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸又は誘導体も挙げられる。

【0268】

追加の治療剤（すなわち、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合断片に加えて、）を投与する工程を含む具体的な実施形態では、併用療法における追加の治療剤は、その薬剤が同じ癌を治療するための単剤療法として使用される場合に典型的に用いられる同じ投薬レジメン（治療の用量、頻度及び期間）を用いて投与され得る。他の実施形態では、患者は、併用療法において、その薬剤が単剤療法として使用される場合よりも少ない総量の追加の治療剤、例えば、より少ない用量、より少ない頻度の用量、

10

20

30

40

50

及び／又はより短い治療期間を受ける。

【0269】

適切な用量の決定は、例えば、治療に影響を及ぼすか、又は治療に影響を及ぼすと予測される当技術分野で公知の又は疑われるパラメータ又は因子を使用して、臨床医によって行われる。薬剤の適切な投与量（「治療有効量」）は、例えば、治療される状態、状態の重症度及び経過、薬剤が予防目的で投与されるか治療目的で投与されるか、以前の治療、患者の病歴及び薬剤に対する応答、使用される薬剤の種類、並びに主治医の裁量に依存する。一般に、用量は、最適用量よりも幾分少ない量で始まり、その後、任意の負の副作用に対して所望の又は最適な効果が達成されるまで、わずかな増分で増加する。

【0270】

併用療法における追加の治療剤は、経口、腫瘍内、又は非経口的に投与することができ、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、直腸、局所、及び経皮投与経路が挙げられる。例えば、併用治療は、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片、及び抗CTLA抗体又はその抗原結合断片を含み得、これらは両方とも静脈内又は皮下投与され得、化学療法剤は経口投与され得る。

【0271】

具体的な実施形態では、本発明の併用療法は、腫瘍を除去するための手術の前又は後に使用され得、放射線療法の前、最中、又は後に使用され得る。本発明の併用療法は、患者の腫瘍が切除不能である場合にも使用され得る。

【0272】

具体的な実施形態では、本発明の併用療法は、生物療法剤又は化学療法剤で以前に治療されていない、すなわち治療未経験の患者に投与される。他の実施形態では、併用療法は、生物療法剤又は化学療法剤による以前の療法の後で持続的応答を達成することができなかった患者、すなわち、治療を経験した患者に投与される。

【0273】

本発明の併用療法は、触診によって、又は、MRI、超音波、若しくはCATスキャン等の当技術分野で周知のイメージング技術によって見出されるのに十分大きい腫瘍を治療するために使用され得る。具体的な実施形態では、本発明の併用療法は、少なくとも約200mm³、300mm³、400mm³、500mm³、750mm³、又は最大1000mm³の寸法を有する進行期腫瘍を治療するために使用される。

【0274】

具体的な実施形態では、本発明の併用療法は、PD-L1を発現する癌を有するヒト患者に投与される。具体的な実施形態では、PD-L1発現は、患者から取り出された腫瘍試料のFFPE又は凍結組織切片に対するIHCアッセイにおいて、診断用抗ヒトPD-L1抗体又はその抗原結合断片を使用して検出される。患者の医師は、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片による治療の開始前に、患者から取り出された腫瘍組織試料におけるPD-L1発現を決定するための診断試験を指示し得るが、医師は、治療の開始後、例えば治療サイクルの完了後等の任意の時点で第1又は後続の診断試験を指示し得ることが想定される。

【0275】

V. キット及び組成物

本発明はまた、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片、及び約700単位～約50000単位のヒトヒアルロニダーゼを含む、皮下注射用の医薬組成物に関する。本発明はまた、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片、及び約7290単位～約12150単位のヒトヒアルロニダーゼを含む、皮下注射用の医薬組成物に関する。一実施形態では、皮下注射用の医薬組成物は、約700mg～約800mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片、及び約700単位～約50000単位のヒトヒアルロニダーゼを含む。一実施形態では、皮下注射用の医薬組成物は、約700mg～約800mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片、及び約8505単位～約9720単位のヒトヒアルロニダーゼを含む。

10

20

30

40

50

一実施形態では、皮下注射用医薬組成物は、790mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と、9600単位のヒトヒアルロニダーゼを含む。

【0276】

本発明はまた、約600mg～約1000mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む皮下注射用の医薬組成物に関する。一実施形態では、皮下注射用の医薬組成物は、約700mg～約800mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む。一実施形態では、皮下注射用の医薬組成物は、約760mg～約790mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む。一実施形態では、皮下注射用の医薬組成物は、790mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む。

【0277】

本発明はまた、約300mg～約500mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片、及び約700単位～約50000単位のヒトヒアルロニダーゼを含む、皮下注射用の医薬組成物に関する。本発明はまた、約300mg～約500mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片、及び約3645単位～約6075単位のヒトヒアルロニダーゼを含む、皮下注射用の医薬組成物に関する。一実施形態では、皮下注射用の医薬組成物は、約350mg～約400mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片、及び約700単位～約50000単位のヒトヒアルロニダーゼを含む。一実施形態では、皮下注射用の医薬組成物は、約350mg～約400mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片、及び約4252単位～4860単位のヒトヒアルロニダーゼを含む。一実施形態では、皮下注射用医薬組成物は、395mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と、4800単位のヒトヒアルロニダーゼを含む。一実施形態では、皮下注射用の医薬組成物は、395mgの用量のペンブロリズマブと、約33μgの配列番号18のヒトヒアルロニダーゼを含む。別の実施形態では、皮下注射用の医薬組成物は、790mgの用量のペンブロリズマブと、約66μgの配列番号18のヒトヒアルロニダーゼを含む。一実施形態では、皮下注射用の医薬組成物は、395mgの用量の抗PD-1抗体と、約33μgの配列番号18のヒトヒアルロニダーゼを含む。別の実施形態では、皮下注射用の医薬組成物は、790mgの用量の抗PD-1抗体と、約66μgの配列番号18のヒトヒアルロニダーゼを含む。前述の実施形態の一実施形態では、抗PD-1抗体は、配列番号11に示されるアミノ酸の配列からなる重鎖と、配列番号5に示されるアミノ酸の配列からなる軽鎖とを含むモノクローナル抗体である。

【0278】

本明細書中に記載される方法、使用及び組成物のいずれにおいても、約700単位～約50000単位のヒトヒアルロニダーゼが、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の用量と共製剤化される。一実施形態では、約3000単位～約15000単位のヒトヒアルロニダーゼが、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の用量と共製剤化される。一実施形態では、約3000単位～約7000単位のヒトヒアルロニダーゼが、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の用量と共製剤化される。一実施形態では、約7000単位～約14000単位のヒトヒアルロニダーゼが、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の用量と共製剤化される。一実施形態では、約10000単位～約30000単位のヒトヒアルロニダーゼが、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の用量と共製剤化される。一実施形態では、約8000単位～約10000単位のヒトヒアルロニダーゼが、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の用量と共製剤化される。一実施形態では、約4000単位～約5000単位のヒトヒアルロニダーゼが、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の用量と共製剤化される。一実施形態では、約9600単位のヒトヒアルロニダーゼが、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の用量と共製剤化される。一実施形態では、約4800単位のヒトヒアルロニダーゼが、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片の用量と共製剤化される。

【0279】

一実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約12.15単位：1mgの比で共製剤化される。一実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約12単位：1mgの比で共製剤化又は共投

与される。一実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約10～14単位：1mgの比で共製剤化又は共投与される。一実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約8～18単位：1mgの比で共製剤化又は共投与される。一実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約6～25単位：1mgの比で共製剤化又は共投与される。一実施形態では、ヒトヒアルロニダーゼは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片と約3～36単位：1mgの比で共製剤化又は共投与される。

【0280】

前述の実施形態では、医薬組成物は、バイアル、オンボディデバイス、又は1又は複数のプレフィルドシリンジに収容することができる。本明細書に記載の任意の医薬組成物は、セクションIVに記載の方法又は使用において使用することができる。

【0281】

本発明はまた、癌を有する患者を治療するためのキットであって、(a) 約600mg～約1000mg、又は約300mg～約500mgの用量（又はセクションIV若しくはVに記載される用量若しくは組成物）の抗PD-1抗体若しくはその抗原結合断片、及び任意でヒトヒアルロニダーゼ（第III項、第IV項又は第V項に記載の量のいずれかで）、又はこのセクションの下での前述の実施形態における任意の医薬組成物を含む皮下注射用組成物、及び(b) 本明細書に記載される癌を治療するための方法又は使用のいずれかにおいて(a)の組成物又は医薬組成物を使用するための説明書、を含むキットに関する。

【0282】

本発明のキットは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片及び任意でヒトヒアルロニダーゼを容器中に提供し得、添付文書を含む。容器は、少なくとも約600mg～約1000mg、又は約300mg～約500mgの用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む組成物、及び任意で約700単位～約50000単位のヒトヒアルロニダーゼを含有し、添付文書又はラベルは、組成物を用いて癌を有する患者を治療するための説明書を含む。容器は、任意の形状及び／又は材料（例えば、プラスチック又はガラス）で構成されてもよい。例えば、容器は、バイアル、シリンジ又はボトルであってもよい。キットは、オンボディデバイス、針及びシリンジ等、薬剤の投与に有用であり得る他の材料を更に含み得る。キットの具体的な実施形態では、説明書は、上記の実施形態E1～E33のいずれかのIVの表題「本発明の方法及び使用」に記載されているように、医薬が患者の治療における使用を意図していることを記載している。

【0283】

一実施形態では、組成物は、130mg/mLの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む。他の実施形態では、組成物は、165mg/mLの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む。

【0284】

更なる実施形態では、組成物はL-メチオニンを更に含む。特定の実施形態では、L-メチオニンは約10mMの濃度で存在する。

【0285】

更なる実施形態では、組成物は、約pH5.0～pH6.0のヒスチジン緩衝液を更に含む。特定の実施形態では、ヒスチジンは約10mMの濃度で存在する。

【0286】

更なる実施形態では、組成物はスクロースを更に含む。特定の実施形態では、スクロースは約70mg/mLの濃度で存在する。特定の実施形態では、スクロースは7% (w/v) の濃度で存在する。

【0287】

本発明の更なる実施において、組成物は、ポリソルベート80を更に含む。特定の実施形態では、ポリソルベート80は、約0.2mg/mLの濃度で存在する。特定の実施形態では、ポリソルベート80は、0.02% (w/v) の濃度で存在する。

【0288】

具体的な実施形態では、組成物は、10 mMのL-メチオニン、10 mMのヒスチジン、pH 5.5、7%のスクロース、0.02%のポリソルベート80、及び130 mg/mLの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む。

【0289】

具体的な実施形態では、組成物は、10 mMのL-メチオニン、10 mMのヒスチジン、pH 5.5、7%のスクロース、0.02%のポリソルベート80、及び165 mg/mLの抗PD-1抗体又はその抗原結合断片を含む。

【0290】

更なる実施形態では、組成物は、2000 U/mLのPH20バリエーション2を更に含む。更なる実施形態では、組成物は、2000 U/mLのrHuPH20を更に含む。

【0291】

一実施形態では、組成物はバイアルに含まれる。別の実施形態では、組成物は、1又は複数のプレフィルドシリンジに含まれる。一実施形態では、組成物は、2つのプレフィルドシリンジに含まれる。

【0292】

本発明のキット又は組成物のいずれにおいても、抗PD-1抗体又は抗原結合断片は、発明の詳細な説明のセクションII「本発明に有用なPD-1抗体及び抗原結合断片」に記載される抗体又は抗原結合断片のいずれかであり得る。一実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片はペンブロリズマブである。別の実施形態では、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片はペンブロリズマブバリエーションである。

【0293】

本発明のキット又は組成物のいずれにおいても、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片は、セクションIIIに記載されるヒトヒアルロニダーゼと共製剤化され得る。

【0294】

以下に列挙される例示的な具体的な実施形態を含む本発明のこれら及び他の態様は、本明細書に含まれる教示から明らかになるであろう。

【0295】

一般的な方法

分子生物学における標準的な方法は、Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell (2001) Molecular Cloning, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) Recombinant DNA, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA)に記載される。標準的な方法はAusbel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NYに記載されており、細菌細胞及びDNA突然変異誘発におけるクローニング（第1巻）、哺乳動物細胞及び酵母におけるクローニング（第2巻）、複合糖質及びタンパク質発現（第3巻）、並びにバイオインフォマティクス（第4巻）を記載する。

【0296】

本明細書で言及される全ての刊行物は、本発明に関連して使用され得る方法論及び材料を説明及び開示する目的で参照により組み込まれる。

【0297】

添付の図面を参照して本明細書で本発明の異なる実施形態を説明してきたが、本発明はそれらの正確な実施形態に限定されず、添付の特許請求の範囲に定義される本発明の範囲

10

20

30

40

50

又は精神から逸脱することなく、当業者によって様々な変更及び修正が行われ得ることを理解されたい。

【0298】

〔実施例1〕

集団PKモデル作成

ペンブロリズマブは、現在、IV注入として投与される200mg若しくは2mg/kg Q3W又は400mg Q6Wのいずれかの用量での複数の癌適応症における使用について承認されている。ヒアルロニダーゼを含む別の皮下（「SC」）製剤は、患者及び処方者に利便性及び柔軟性を提供するであろう。ペンブロリズマブの2つの異なる溶液強度（濃度165mg/mL（アーム1）及び130mg/mL（アーム2））でヒアルロニダーゼPH20バリエーション2と組み合わせたペンブロリズマブのSC製剤（「SCペンブロリズマブ-HLN」又は「ペンブロリズマブ-HLN SC」）のバイオアベイラビリティを推定するように設計された第I相臨床試験を行った。ペンブロリズマブの2つの異なる皮下溶液強度（2つの独立した試験群）のバイオアベイラビリティを、皮下用量（ペンブロリズマブのIV用量（6週間の投与間隔で400mg）と比較して2つの異なる濃度／体積（表6に示す）のペンブロリズマブで与えられる、6週間の投与間隔（サイクル）で650mg）を使用してこの試験で推定した。

【表6】

表 6.ペンブロリズマブ-HLN SC 製剤	
130mg/mL のペンブロリズマブ 2000U/mL の PH20 バリエーション 2 7%w/v スクロース 0.02%w/v のポリソルベート 80 10mM のヒスチジン緩衝液 10mM の L-メチオニン	165mg/mL のペンブロリズマブ 2000U/mL の PH20 バリエーション 2 7%w/v スクロース 0.02%w/v のポリソルベート 80 10mM のヒスチジン緩衝液 10mM の L-メチオニン

【0299】

進行黒色腫又は非小細胞肺癌（NSCLC）又は腎細胞癌（RCC）を有する各試験群の患者には、以下のクロスオーバー設計でSC及びIVペンブロリズマブの両方をそれぞれ投与した：サイクル1：SC 650mg；サイクル2：IV 400mg；サイクル3：SC 650mg；サイクル4～18：IV 400mg。

【0300】

適格患者は、18歳以上であり、局所療法に適していない切除不能なステージIII又はIV黒色腫、RECISTv1.1による測定可能な疾患を有し、Eastern Cooperative Oncology Groupのパフォーマンスステータスが0又は1であるか、又は進行性疾患に対する事前療法を受けておらず（ただし、BRAF^{V600}変異型疾患に対するBRAF／MEK阻害剤及び事前のアジュバント療法又はネオアジュバント療法は無作為化から4週間以上受けた）、EGFR、ALK又はROS1ゲノム腫瘍異常を有さない転移性（ステージIV [現在のAJCC基準によるM1a、M1b、又はM1c]）非扁平上皮NSCLC、又は転移性（ステージIV [現在のAJCC基準によるM1a、M1b、又はM1c]）扁平上皮NSCLCのいずれかであるNSCLCの組織学的又は細胞学的に確認された診断を有しており、肉腫様特徴を伴う又は伴わない明細胞成分、切除不能な局所進行／転移性（すなわち、AJCCによるステージIV RCC）を伴うRCCの組織学的又は細胞学的に確認された診断を有し、進行したccRCCのための事前の全身療法を受けていなかった。

【0301】

NSCLC又はRCCの参加者について、ペンブロリズマブ-HLN SC及びペンブロリズマブIVによる治療は、以下のように標準治療との組合せを含んでいた：

NSCLC：EGFR又はALKゲノム腫瘍異常を有さない転移性非扁平上皮NSCLC

C 患者の 1 L 治療のためのペメトレキセド及びプラチナ（カルボプラチン又はシスプラチン）化学療法による；あるいは転移性扁平上皮 NSCLC 患者の 1 L 治療のためにカルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルのいずれかによる。

【0302】

RCC：進行した RCC を有する患者の 1 L 治療のためのアキシチニブによる。

【表 7】

表 7 試験介入

アーム	介入の名称	(1 又は複数の) 単位用量強度	(1 又は複数の) 投与量レベル	投与経路	レジメン/ 治療期間/
アーム 1	ペンブロリズ マブ -HLN SC 165mg/mL	1.4mL バイアル 当たり 231mg の送達可能な用 量	650mg	SC	3.94mL SC Q6W サイクル 1 及びサイクル 3 の 1 日目
アーム 2	ペンブロリズ マブ -HLN SC 130mg/mL	1.4mL バイアル 当たり 182mg の送達可能な用 量	650mg	SC	5mL SC Q6W サイクル 1 及びサイクル 3 の 1 日目
アーム 1 及 び 2	ペンブロリズ マブ	100mg/ バイアル	400mg	IV 注入	サイクル 2 及び 4~18 から の 400mg IV Q6W
アーム 1 及 び 2	ペメトレキセ ド	100mg バイアル 500mg バイアル	500mg/m ²	IV 注入	500mg/m ² IV Q3W
アーム 1 及 び 2	カルボプラチ ン	1mL、10mg	AUC5 mg/mL/分 非扁平上皮 AUC6 mg/mL/分 扁平上皮	IV 注入	4 サイクルの各 21 日間サ イクルの 1 日目
アーム 1 及 び 2	パクリタキセル	1mL、6mg	200mg/m ²	IV 注入	4 サイクルの各 21 日間サ イクルの 1 日目
アーム 1 及 び 2	nab-パクリ タキセル	再構成のための 単回使用バイアル における 100mg のパクリ タキセル	100mg/m ²	IV 注入	4 サイクルの各 21 日間サ イクルの 1、8、15 日目
アーム 1 及 び 2B	アキシチニブ	5mg 錠剤	5mg	経口	連続 BID
アーム 1 及 び 2	シスプラチン	50mg バイアル	75mg/m ²	IV 注入	4 サイクルの各 21 日間サ イクルの 1 日目

【0303】

第 I 相臨床試験のサイクル 1（すなわち、0～6 週目）及びサイクル 2（すなわち、7～12 週目）を通して収集した 81 名の対象からの血清濃度データを使用して、ヒアルロニダーゼとの共製剤として与えられた SC ペンブロリズマブの PK を、集団 PK 分析を使用した広範な歴史的ペンブロリズマブ IV PK データと共に特性評価した。非線形混合効果モデリングを、以前に確立されたペンブロリズマブ参照 PK モデルからの事前情報を用いて第 1 相データに適用した。参照ペンブロリズマブ PK モデルは、第 I 相又は第 I I 相臨床試験において 1～10mg/kg Q2W、2～10mg/kg Q3W 又は 200mg Q3W のペンブロリズマブ用量を投与された様々な癌を有する 2993 名の患者から収集されたペンブロリズマブ PK データに基づいた。ペンブロリズマブ吸収相 PK パラメータを第 I 相データから SC 投与について推定し、2 つの溶液強度間の差も評価した。分布及び排出パラメータ（クリアランス（CL）、分布の中心体積（Vc）、コンパ

ートメント間クリアランス（ Q ）、及び分布の周辺体積（ V_p ）は、これらの相が IV 投与及び SC 投与について同じであるので、参照 IV モデルから固定した。試験における試料サイズが小さく、 SC 投与の期間が短いこと、すなわち 2 回の治療サイクルを考慮して、ペンブロリズマブ PK に対する患者ベースライン特性の時間依存性及び効果を記述するパラメータも、以前に確立された参照 IV PK モデルから固定した。

【0304】

開発された新しい集団 PK モデルは、 IV 又は SC （ヒアルロニダーゼあり）投与後のペンブロリズマブ PK を同時に記述することができた。組み合わせた SC 及び IV 集団 PK モデルの最終パラメータ推定値を表 8 に示す。 SC 投与のための吸収相は、一次吸収速度（ k_a ）及びバイオアベイラビリティ（ F ）パラメータによって特徴付けられた。分布及び排出相は、参照ペンブロリズマブ PK モデルにおいて歴史的に確立されたように、時間依存性クリアランス及び体重の固定効果を有する 2 コンパートメントモデルによって記載した。 SC 溶液の強度に対する共変量効果の包含は統計学的に有意ではなく、2 つのペンブロリズマブ— HLN SC 溶液強度間のバイオアベイラビリティ及び吸収速度に有意な差がないことを示した（すなわち、アーム 1 165 mg/mL 及びアーム 2 130 mg/mL ）。適合度評価は、薬物濃度又は時間の関数として構造的バイアスがないことを実証した。分析は、 SC を投与した場合のペンブロリズマブ— HLN が 57% の推定バイオアベイラビリティを有することを示した（範囲：38%～75%）。ヒアルロニダーゼで皮下製剤中の最大ペンブロリズマブ血清濃度を達成する時間の中央値は 4 日であると推定された（2～35 日間の範囲）。更に、第 I 相試験では、抗薬物抗体（ ADA ）が 83 名の対象のうち 1 人（<2%）で観察された。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8			
パラメータ	値	%RSE	%CV
第 1 相試験データを使用した推定パラメータ			
Ka(/日)[吸収率]	0.279	5.81	42.4
F[バイオアベイラビリティ]	0.572	3.04	20.9
残余誤差、SC	0.274	2.47	
残余誤差、IV	0.211	6.02	
参照 IV モデルからの固定パラメータ			
CL(L/日)	0.281	-	30.6
Vc(L)	3.53	-	19.1
Q(L/日)	0.889	-	30.6
Vp(L)	2.75	-	19.1
CL に対する時間の最大効果	-0.218	-	79.5
TI ₅₀ (日)	65.5	-	
ヒル	2.99	-	
CL 及び Q の α (アロメトリックスケーリングファクタ)	0.534	-	
Vc 及び Vp の α (アロメトリックスケーリングファクタ)	0.514	-	
CL に対するアルブミン効果	-0.849	-	
CL に対する eGFR 効果	0.123	-	
CL に対する性別効果	-0.162	-	
CL に対するベースライン ECOG 効果	-0.0697	-	
CL に対するベースライン腫瘍サイズ効果	0.0933	-	
CL に対するビリルビン効果	-0.0488	-	
Vc に対するアルブミン効果	-0.233	-	
Vc に対する性別効果	-0.131	-	
Vc に対する腫瘍タイプ効果(NSCLC 対他)	-0.059	-	
CV、パラメータの対象間分布の変動係数;eGFR、推算糸球体濾過量;NSCLC、非小細胞肺癌;RSE、相対標準誤差;TI ₅₀ 、クリアランスに対する最大効果の 50%が達成された時間。提示された集団平均パラメータ推定値は、平均ベースライン特性を有する典型的な患者を表す。			

【0305】

第 1 相試験の進行中の結果は、SC ペンブロリズマブ-HLN の新しい全身安全シグナルがないことを示している。全ての注射部位反応は非重篤であり、ほとんどが軽度（グレード 1）であり、効果的に管理された。SC ペンブロリズマブ-HLN 及びペンブロリズマブ IV サイクルの両方の間の全体的な安全性プロファイルは、ペンブロリズマブ単独療法の既知の安全性プロファイル及び NSCLC 及び RCC の参加者に投与された標準治療と一致していた。

【0306】

ペンブロリズマブ-HLN（130mg/ml 及び 165mg/ml）の 2 つの試験し

たSC溶液強度は、同様の吸収PKを有していた。ペンブロリズマブ-HLNのSC投与は、有意なADAなしで良好に忍容された。この試験からの推定バイオアベイラビリティ及び対象間の変動性を用いたPKモデルに基づくシミュレーションの分析に基づいて、760～790mg Q6Wのペンブロリズマブ-HLNの皮下用量は、400mg Q6WのペンブロリズマブIVの承認用量と同様の曝露をもたらすと考えられる。

【0307】

【実施例2】

参照レジメンとして400mg Q6W IVを用いたモデリング及びシミュレーションを用いた評価に基づいて、複数の腫瘍型にわたってヒアルロニダーゼと共製剤化されたSCペンブロリズマブの6週間（Q6W）投与スケジュール。

【0308】

ペンブロリズマブは、複数の癌適応症における使用について現在承認されている抗PD-1チェックポイント阻害剤であり、200mg Q3W、2mg/kg Q3W又は400mg Q6Wの用量で静脈内注入（IV）によって投与した場合の安全性及び有効性を実証した。有効性及び安全性の両方についてのペンブロリズマブの薬物動態（PK）及び曝露（濃度）応答（E-R）関係の堅固な特徴付けは、ペンブロリズマブの代替投与経路をサポートするためのモデルベースのアプローチの使用を可能にする。以前に、294名の進行性黒色腫患者におけるKN-252有効性データは、ペンブロリズマブの200mg Q3W IV用量で3.5～32.5ug/mlのC trough範囲にわたって平坦な曝露-応答関係を示した。89名の進行した黒色腫患者におけるKN-555 PKデータは、400mg Q6W IVの観察されたC troughが、先に確立された平坦な曝露-応答関係の範囲内に十分にあることを示す。したがって、400mg Q6W IVのC troughは、ペンブロリズマブ有効性を最大化するのに十分である〔図1〕。

【0309】

KEYNOTE-555（NCT03665597）は、進行性黒色腫の患者においてペンブロリズマブを調査する非盲検、多施設、第1相臨床試験であった。コホートBは、6週間ごとに400mgの用量で静脈内ペンブロリズマブの薬物動態、有効性、及び安全性を調査した。101名の患者をスクリーニングし、治療を受けた。第1選択ペンブロリズマブについて予想される範囲内の臨床的に意味のある客観的奏効率及び永続的な無増悪生存が観察された。客観的奏効率は50.5%（95%CI、40.4～60.6）であり、19名の患者（18.8%）が完全奏効を示し、32名（31.7%）が部分奏効を示した。奏効期間の中央値に達しなかった（NR；2.4+～21.0+ヶ月の範囲）。無増悪生存期間の中央値は13.8ヶ月であった（95%CI、4.1-NR）。観察された薬物動態学的曝露は、ペンブロリズマブ400mg Q6W IVについてのモデル予測と一致し、他の承認及び試験されたレジメン（2mg/kg又は200mg Q3W IV及び10mg/kg Q2W IV）での曝露内であった（図2参照）。コホートBの安全性は、200mg Q3W IVレジメンを用いた黒色腫におけるペンブロリズマブの既知のプロファイルと同等であった。グレード3～5の治療関連有害事象が13名の患者（12.9%）で発生した。3名の患者（3.0%）が治療関連有害事象のために中止した。

【0310】

第2相KEYNOTE-B68試験では、再発性／難治性（R/R）古典的ホジキンリンパ腫（cHL）又は縦隔原発B細胞性リンパ腫（PMBC L）において、6週間ごとにIVで400mg投与されるペンブロリズマブの有効性及び安全性が調査された。データカットオフ時に、66名の患者（60R/R cHL、6R/R PMBC L）が登録された。追跡期間中央値（範囲）は、R/R cHLを有する患者では8.9ヶ月（1～15.9）、R/R PMBC Lを有する患者では10.6ヶ月（5.1～15.4）であった。ORRは、R/R cHLを有する患者については65%（95%CI、51.6～76.9 [33.3%CR；31.7%PR]）であり、R/R PMBC Lについて

10

20

30

40

50

は50% (95%CI、11.8~88.2 [33.3%CR; 16.7%PR])であった。薬物関連有害事象(AE)は、R/R cHLでは24名の患者(40%)で発生し、R/R PMBCLでは2名の患者(33.3%)で発生した。グレード3以上の薬物関連AEは、R/R cHLでは3名の患者(5%)で発生し、R/R PMBCLでは1名の患者(16.7%)で発生した。免疫介在性AEは、R/R cHLでは13名の患者(21.7%)、R/R PMBCLでは1名の患者(16.7%)で発生した。グレード3以上の免疫介在性AEがR/R cHLの2名の患者(3.3%)で発生した。約9ヶ月の追跡調査で、ペンブロリズマブ400mg Q6W IVは、R/R cHL及びR/R PMBCLを有する患者において、新たな安全性の懸念なしに、堅固な抗腫瘍活性を示した。観察されたORRは、R/R cHL及びR/R PMBCL中のペンブロリズマブ200mg Q3W IVと同様であった。

10

【0311】

PKモデルに基づくシミュレーションを実施して、SC用量を選択し、承認された400mg Q6W IV用量とのSC PK曝露プロファイルの一貫性及びペンブロリズマブIVによる臨床経験に基づく全体的曝露プロファイルを標的とした。シミュレーションは、ペンブロリズマブ-HLN SCを評価する第1相試験のプールデータセット(合計N=3105名の対象)、並びにIVペンブロリズマブの以前の第I相及び第III相試験からの黒色腫又は非小細胞肺癌(NSCLC)を有する2993名の対象を含む参照ペンブロリズマブIV PKデータセットで実施した。

【0312】

集団平均PKパラメータの推定値並びに各パラメータの対象間の変動及び残留誤差を含む、SC及びIVを組み合わせたPKモデル(表8に記載)を使用して、サイクル1からサイクル3までの600mg~1200mg Q6Wのペンブロリズマブ-HLN SC及び400mg Q6WのペンブロリズマブIVの範囲の用量(18週間、定常状態を達成)についてペンブロリズマブ血清濃度をシミュレートした。データセット中の各対象について、投与間隔終了時のシミュレートされたトラフ濃度(C_{trough})及び曲線下面積(AUC)曝露を、サイクル1(第1の用量)及びサイクル3(定常状態を表す)の両方で決定した。 C_{trough} 及び AUC_{0-6wks} はPK曝露測定値を示し、ペンブロリズマブ有効性の推進因子と見なされる。サイクル1は、最初の用量を投与した後に達成されたPK曝露を表す。サイクル3は、定常状態で達成されたPK曝露を表し、これは、その後、治療期間を通して維持される曝露である。ペンブロリズマブの各SC用量及び400mg IV用量について、 C_{trough} 及び AUC_{0-6wks} の幾何平均(GM)を計算した。次いで、治療サイクル1及び3について、これらのPK曝露測定値の両方についてのSC対IVペンブロリズマブの幾何平均比(GMR)(各製剤群のGMの比として)を計算した。

20

30

【0313】

PKモデルに基づくシミュレーションは、600~1000mg Q6Wの範囲のペンブロリズマブ-HLN SC(ヒアルロニダーゼPH20バリエーション2を含む)用量が、IV注入を介して投与されるペンブロリズマブの400mg Q6Wの承認された用量と同等の曝露をもたらす、確立された安全性を有する10mg/kg Q2W IVでの最高臨床評価用量を考慮すると安全であることを示す。原則として、有効性及び安全性の両方についての曝露-応答関係がペンブロリズマブについて既に十分に確立されていることを考えると、同様のPK曝露はペンブロリズマブの同様の有効性及び安全性をもたらす。したがって、この範囲のSC用量は、400mg Q6W IVと同等の有効性及び安全性を有すると予想される。

40

【0314】

曝露の下限(AUC又は C_{trough})については、 $GMR > 0.8$ 付近の90%CIの下限の一般に認められているマージンを使用して、非劣性を確立することが適切である。これにより、ヒアルロニダーゼと共製剤化されて皮下投与されるペンブロリズマブの用量の有効性は、IV投与経路によって投与されるペンブロリズマブ(「IVペンブロリ

50

ズマブ」)の用量(400mg Q6W)の有効性よりも悪くないことが確認されるであろう。

【0315】

開発されたシミュレーションは、600mg Q6W以上のSCペンブロリズマブ-HLN用量が全て1を超える平均SC:IV C_{trough}比を有し、600mg Q6W以上のSCペンブロリズマブ-HLN用量が全て0.8を超える平均SC:IV AUC比を有することを示した。表9A及び9Bを参照されたい。表9A～Bは、ペンブロリズマブの400mg Q6W IVと比較した、異なる評価されたQ6W SC用量にわたるサイクル1のC_{trough}及び定常状態のC_{trough}(C_{troughss})のSC(皮下):IV(静脈内)幾何平均(GM)比(GMR)を示す。表9C～Dは、サイクル1(AUC_{C1})及び定常状態(AUC_{ss})におけるAUC_{0-6wks}のSC:IV GMRを示す。

10

【0316】

【表9】

表9A:C_{trough} サイクル1の試験によるGM及びGMR

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

20

30

40

50

【表 1 0】

表 9B C_{troughss} に対する試験による GM 及び GMR

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

10

20

【表 1 1】

表 9C:AUC サイクル 1 に対する試験による GM 及び GMR

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

30

40

50

【表 1 2】

表 9D:AUC_{ss} に対する試験による GM 及び GMR

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

10

20

30

【0317】

760～790mg Q6Wの範囲のSCペンブロリズマブ-HLN用量は、IV注入を介して投与される400mg Q6Wのペンブロリズマブの承認された用量と同様のPK曝露を有する。行われた分析に基づいて、以下に基づいて、760～790mg Q6Wの用量でのSCペンブロリズマブ-HLNの有効性は、400mg Q6W IVペンブロリズマブの有効性と同様であると予想される。

【0318】

760～790mgのQ6W SC用量でのC_{trough}は、治療期間を通して、400mgのQ6W IVよりも約25～30%高いと予想される。更に、C_{trough}の分布は、サイクル1及び定常状態の両方でSCとIVとの間で大きく重複する。図3A及び図3Bを参照されたい。760～790mgのQ6W SC用量でのAUC_{0-6wks}曝露は、治療期間を通して、400mgのQ6W IVよりも約2～10%高いと予想される。更に、AUC_{0-6wks}の分布は、サイクル1及び定常状態の両方でSCとIVとの間で大きく重複する。図4A及び図4Bを参照されたい。

40

【0319】

SCペンブロリズマブをIVペンブロリズマブと比較する場合、SC投与とIV投与との間のPKプロファイルに本質的に存在する重要な違いに留意することが重要である。典

50

型的には、同程度の用量（バイオアベイラビリティについて調整）では、SC投与による濃度が約4日間にわたって徐々に発生し、ペンブロリズマブのSC投与後のピーク濃度（ C_{max} ）は、IV注入の終了時に達成される C_{max} よりもはるかに低い。具体的には、760～790mgのQ6W SC用量では、 C_{max} は、400mgのQ6W IVで達成された C_{max} よりもはるかに低下する（サイクル1で約38～35%低下し、定常状態で約25～22%低下する）と予想される。図5を参照されたい。したがって、ペンブロリズマブ-HLN SC用量範囲では、400mg Q6Wの承認されたIV用量と比較して、治療全体を通して C_{max} の増加は予想されない。更に、760～790mg Q3W SCペンブロリズマブ-HLNの全てのPK曝露は、確立された安全性を有する臨床的に評価された最高用量である10mg/kg Q2W IVでの5倍高い用量／曝露を確実に下回ったままである。したがって、760～790mg Q6W SCペンブロリズマブ-HLNのSC投与後の安全性プロファイルは、同定された400mg Q6W IVペンブロリズマブ用量について以前に確立された安全性プロファイルと異なる可能性は低く、したがって、曝露の上限についての定量的評価は更に評価しなかった。

10

【0320】

ヒアルロニダーゼPH20バリエーションを含むペンブロリズマブSCの第III相臨床試験のための選択された用量は、790mg Q6Wである。図3A及び図3Bは、ペンブロリズマブの790mg Q6W SC及び400mg Q6W IVの用量についての C_{trough} の変動を含む集団シミュレーションの結果を要約している。開発されたシミュレーションは、790mg Q6W SC用量が、400mg Q6W IV用量と一般に重複する様々な患者にわたって C_{trough} の範囲をもたらすことを示した。図4A及び図4Bは、ペンブロリズマブの790mg Q6W SC及び400mg Q6W IVの用量についての AUC_{0-6wks} の変動性を含む集団シミュレーションの結果を要約している。シミュレーションは、790mg Q6W SC用量が、400mg Q6W IV用量と一般に重複する様々な患者にわたって AUC_{0-6wks} の範囲をもたらすことを示した。図5は、ペンブロリズマブの790mg Q6W SC及び400mg Q6W IVの用量についての C_{max} についての変動性を含む集団シミュレーションの結果をまとめたものである。シミュレーションは、790mg Q6W SC用量が、一般に400mg Q6W IV用量よりも低い C_{max} の範囲を異なる患者にわたってもたらすことを示した。図3A及び図3B、図4A及び図4Bは、それぞれ C_{trough} 及び AUC_{0-6wks} のサイクル1及び定常状態での分布（5、25、50、75、及び95パーセンタイル）を示し、図5は、ペンブロリズマブの790mg Q6W SC及び400mg Q6W IVの用量でのPKモデルに基づくシミュレーションを使用した C_{max} の定常状態での分布（5、25、50、75、及び95パーセンタイル）を示す。3105名の対象における模擬PK曝露測定値を示す。

20

30

【0321】

全体として、表9A～D、図3A、図3B、図4A、図4B及び図5によって支持されるモデルベースのシミュレーションは、SC投与されたペンブロリズマブ-HLNの790mg Q6Wの用量が、ペンブロリズマブIVの400mg Q6Wの承認された用量と同様の最適なPK曝露プロファイルをもたらし、したがって、臨床的安全域内にありながら有効性を維持するはずであることを示している。

40

【0322】

【実施例3】

転移性非小細胞肺癌を有する参加者の第1選択治療において化学療法と共に投与されるヒアルロニダーゼと共製剤化された皮下ペンブロリズマブ（ペンブロリズマブ-HLN）対静脈内ペンブロリズマブの薬物動態及び安全性を評価するための第3相無作為化非盲検臨床試験

これは、治療未経験の転移性NSCLCの参加者におけるペンブロリズマブ-HLN及びプラチナダブレット療法対ペンブロリズマブIV及びプラチナダブレット療法の第3相

50

無作為化有効対照並行群多施設非盲検試験である。

【0323】

最大28日間のスクリーニング期間後、参加者を2：1の比でアーム1又はアーム2に無作為に割り当てる。1サイクルは6週間である。アーム1は、プラチナダブレット化学療法と組み合わせた最大18サイクルのペンブロリズマブーHLN Q6Wである。アーム2は、プラチナダブレット化学療法と組み合わせた最大18サイクルのペンブロリズマブIV Q6Wである。

【0324】

プラチナ製剤のダブレット化学療法は以下の通りである：非扁平上皮NSCLCの場合：ペメトレキセドQ3Wを白金化学療法（シスプラチンQ3W又はカルボプラチンQ3W）と共に最大4回注入し、その後、試験介入の中止条件の1つが満たされるまでペメトレキセドを維持する。扁平上皮NSCLCの場合：タキサン（パクリタキセルQ3W又はnab-パクリタキセル [サイクル1及び2の1、8、15、22、29及び36日目]）とのカルボプラチンQ3Wの最大4回の注入。

【0325】

無作為化は、ECOGパフォーマンスステータス、組織学、PD-L1 TPS及び領域によって層別化されるであろう。各参加者は、試験介入の中断のための条件の1つが満たされるまで試験介入を受ける。

【0326】

本試験の二重の主な目的は、Q6W投与レジメンでペンブロリズマブーHLN対ペンブロリズマブIVについてサイクル1 AUC_{0-6wks}及び定常状態（サイクル3）C_{trough}を比較することである。非劣性は、0.8の非劣性マージンで評価される。腫瘍応答を、RECIST 1.1に対する調整に従って評価するであろう。安全性評価も実施する。

【0327】

転移性NSCLC患者の第1選択治療には、プラチナダブレット療法と組み合わせたペンブロリズマブIVが適応される。この試験は、治療未経験の転移性NSCLCの参加者において、両方とも化学療法と組み合わせたQ6W投与レジメンにわたってペンブロリズマブーHLN（アーム1）とペンブロリズマブIV（アーム2）との間のペンブロリズマブ曝露を主に比較する。ペンブロリズマブーHLNとペンブロリズマブ200mg IV Q3Wとの間のペンブロリズマブC_{trough}の更なる記述的比較も、モデルベースの曝露を用いて行う。

【0328】

試験の目的及びエンドポイント：

治療未経験の転移性NSCLCの参加者において：

10

20

30

40

50

【表 13】

表 10

目標	エンドポイント
1 次	
・目的: サイクル 1 AUC に関してペンブロリズマブ-HLN をペンブロリズマブ IV と比較すること ・期待される結果: ペンブロリズマブ-HLN は、幾何平均ペンブロリズマブのサイクル 1 AUC に関してペンブロリズマブ IV と比較して劣っていない	・サイクル 1 AUC_{0-6wks}
・目的: 定常状態(サイクル 3)C_{trough} に関してペンブロリズマブ-HLN とペンブロリズマブ IV とを比較すること ・期待される結果: ペンブロリズマブ-HLN は、幾何平均ペンブロリズマブ定常状態(サイクル 3)C_{trough} に関してペンブロリズマブ IV よりも劣っていない	・定常状態(サイクル 3)C_{trough} 一次解析は、C_{trough} のモデルベースの値に対して実行される。
二次	
・ペンブロリズマブ IV Q6W と比較したペンブロリズマブ-HLN に対するペンブロリズマブ曝露を評価すること	・サイクル 1: C_{max} 及び C_{trough} ・定常状態(サイクル 3): AUC_{0-6wks} 及び C_{max}
・ペンブロリズマブ-HLN 及びペンブロリズマブ IV に対する循環抗ペンブロリズマブ抗体の開発を評価すること	・抗ペンブロリズマブ抗体
・ペンブロリズマブ IV Q3W と比較したペンブロリズマブ-HLN に対するペンブロリズマブ C_{trough} の評価	・サイクル 1: モデルベースの C_{trough} ・定常状態: モデルベースの C_{trough}
・BICR によって評価した RECIST1.1 による ORR に関してペンブロリズマブ-HLN 及びペンブロリズマブ IV を評価すること	・客観的奏効: CR 又は PR
・BICR によって評価した RECIST1.1 による PFS に関してペンブロリズマブ-HLN 及びペンブロリズマブ IV を評価すること	・PFS: 無作為化から、最初に記録された疾患進行又は何らかの原因による死亡までの時間であり、どちらか先に起こったもの
・OS に関してペンブロリズマブ-HLN 及びペンブロリズマブ IV を評価すること	・OS: 無作為化から何らかの原因による死亡までの時間
・BICR によって評価した RECIST1.1 による DOR に関してペンブロリズマブ-HLN 及びペンブロリズマブ IV を評価すること	・DOR: CR 又は PR の最初に記録された証拠から、疾患の進行又は何らかの原因による死亡までの時間であり、どちらか先に起こったもの
・ペンブロリズマブ-HLN 及びペンブロリズマブ IV の安全性及び忍容性を評価すること	・AE ・AE による試験介入の中止

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 11:全体的な試験設計

介入群の名称	薬物	用量強度	用量頻度	投与経路	治療期間
アーム 1 (非扁平上皮及 び扁平上皮)	ペンブロリ ズ マ ブ - HLN	7790mg	QQ6W	SC	18 サイクル
アーム 2 (非扁平上皮及 び扁平上皮)	ペンブロリ ズマブ	4400mg	QQ6W	IV	18 サイクル
アーム 1 及び 2 (非扁平)	ペメトレキ セド	5500mg/ m ²	QQ3W	IV	制限なし
アーム 1 及び 2 (非扁平)	シスプラチ ン	775mg/ m ²	QQ3W	IV	2 サイクル
アーム 1 及び 2 (非扁平上皮及 び扁平上皮)	カルボプラ チン	AAUC5- 6 ^b	QQ3W	IV	2 サイクル
アーム 1 及び 2(扁平上皮)	パクリタキ セル	2200mg/ m ²	QQ3W	IV	2 サイクル
アーム 1 及び 2(扁平上皮)	Nab- パク リタキセル	1100mg/ m ²	サイクル 1 及び 2 の 1、8、15、 22、29 及 び 36 日目	IV	2 サイクル

AUC=曲線下面積;IV=静脈内;Q3W=3 週間ごと;Q6W=6 週間ごと;SC=皮下。 ^a

サイクル=6 週間

^b 非扁平上皮の AUC 5mg/ml/分;扁平上皮の AUC 6mg/ml/分

【0 3 2 9】

薬物動態学的エンドポイントの根拠

サイクル 1 AUC_{0-6wks} 及び定常状態 (サイクル 3) C_{trough} の二重主要評価項目を使用して、ペンブロリズマブ曝露をペンブロリズマブ-HLN とペンブロリズマブ IV Q6W との間で比較する。サイクル 1 の AUC_{0-6wks} は、IV と比較して SC 曝露の非劣性を保証するための最も控えめな PK 値である。ペンブロリズマブの SC 投与と IV 投与との間の曝露の差は、蓄積のために複数回投与後に減少するはずである。したがって、サイクル 1 での SC AUC 曝露の非劣性を実証することは、定常状態での非劣性も意味する。本発明者らの分析に基づく、SC 投与後の定常状態でのより高い AUC 曝露は、ペンブロリズマブについて確立された臨床上の安全域を超えるとは予想されない (すなわち、10mg/kg Q2W IV での曝露)。

【0 3 3 0】

定常状態 (サイクル 3) C_{trough} は、ペンブロリズマブについての定常状態である、3 回目の投与後の 6 週間の投与間隔の終了時の濃度である。mAb の薬理活性は特定の標的との直接相互作用を介して媒介されるので、標的飽和を最大の薬理活性及び治療活性の代用として使用することができる。承認された IV 用量でのペンブロリズマブ曝露は、投与間隔を通して PD-1 標的飽和を維持し、それによって有効性を維持すると予想される。したがって、400mg Q6W の承認された IV 用量の C_{trough} は、それを超えると目標の飽和及び有効性が維持される閾値と考えることができる。ペンブロリズマブ-HLN に対するペンブロリズマブ定常状態 (サイクル 3) C_{trough} の非劣性の実証は、ペンブロリズマブ IV 投与と同様の有効性が維持されるという推論を可能にす

るであろう。

【0331】

副次的PKエンドポイントは、ペンブロリズマブ曝露の更なる特徴付けを可能にする：ペンブロリズマブIV Q6Wとの比較について：サイクル1： C_{max} 、 C_{trough} ；定常状態（サイクル3）： AUC_{0-6wks} 及び C_{max} 。ペンブロリズマブIV Q3Wとの比較のために：サイクル1及び定常状態でのモデルベースの C_{trough}

PKモデルに基づくシミュレーションは、790mg Q6WのペンブロリズマブSC用量が、400mg Q6Wの承認されたペンブロリズマブIV用量と同様の曝露をもたらすことを示している。以下に基づいて、790mg Q6Wの用量のSCペンブロリズマブで有効性が保持されると予想される。

10

【0332】

・790mg Q6W SC用量での C_{trough} は、治療期間を通して400mg Q6W IVよりも約30%高いと予想される。更に、サイクル1及び定常状態の両方でのSCとIVとの間の C_{trough} 重複の分布（図3A及び図3Bを参照）。

【0333】

・790mg Q6W SC用量での AUC_{0-6wks} 曝露は、治療期間を通して400mg Q6W IVよりも約10%高いと予想される。更に、 AUC_{0-6wks} の分布は、サイクル1と定常状態の両方でSCとIVとの間で重複する（図4A及び4B参照）。

。

【0334】

安全性は、以下に基づいて、790mg Q6Wの用量のSCペンブロリズマブで維持されると予想される。

20

【0335】

・ C_{max} は、400mg Q6W IVで達成された C_{max} よりも低い（サイクル1で約35%、定常状態で約22%）と予想される（図5）。したがって、400mg Q3W IVの承認用量と比較して、治療期間を通して予想される C_{max} の増加はない。

【0336】

・6週間の投与間隔及び治療期間中の全てのSC曝露（ C_{max} 、 C_{avg} 、 C_{trough} ）は、400mg Q6W IVの C_{max} 及び初期濃度を下回ったままであり、臨床安全性のために確立された最高用量及び曝露量（すなわち、10mg/kg Q2W）をはるかに下回ると予想される。

30

【0337】

全体として、上記のように、開発されたモデルベースのシミュレーションは、皮下投与されたペンブロリズマブ-HLNの790mg Q6Wの用量が、ペンブロリズマブIVの400mg Q6Wの承認された用量と同様の最適なPK曝露プロファイルをもたらす、それによって有効性を維持しながら、臨床的安全域内にとどまるべきであることを示している。

【0338】

【実施例4】

Q6W SCペンブロリズマブ-HLNを参照レジメンとして用いたモデリング及びシミュレーションを用いた評価に基づく、複数の腫瘍型にわたるSCペンブロリズマブ-HLNの3週間（Q3W）投薬スケジュール

40

開発されたPKモデルに基づくシミュレーションは、790mg Q6WのヒアルロニダーゼPH20バリエーションを含むSCペンブロリズマブの投薬レジメンが、IV注入を介して投与される400mg Q6Wのペンブロリズマブの承認された用量と同様の曝露をもたらすことを示している。原則として、有効性及び安全性の両方についての曝露-応答関係がペンブロリズマブについて既に十分に確立されていることを考えると、同様のPK曝露はペンブロリズマブの同様の有効性及び安全性をもたらす。このような曝露量整合アプローチを使用して、Q6W SCペンブロリズマブ-HLN用量を基準として、PKモデルベースのシミュレーションを使用してSCペンブロリズマブ-HLNのQ3W用量

50

を選択した。

【0339】

PKモデルに基づくシミュレーションを実施して、Q3W SC用量を選択し、Q6W SC用量とのSC PK曝露プロファイルの一貫性及びペンブロリズマブIVによる臨床経験に基づく全体的な曝露プロファイルを標的とした。シミュレーションは、ペンブロリズマブHLN SCを評価する第1相試験のプールデータセット（合計N=3105名の対象）、並びにIVペンブロリズマブの以前の第I相及び第III相試験からの黒色腫又は非小細胞肺癌（NSCLC）を有する2993名の対象を含む参照ペンブロリズマブIV PKデータセットで実施した。

【0340】

ペンブロリズマブ血清濃度を、集団平均PKパラメータの推定値、並びに各パラメータにおける対象間の変動及び残留誤差を含む、SC及びIVを組み合わせたPKモデル（表8に記載）を使用して、380mg～410mg Q3WのペンブロリズマブHLN SCの範囲の用量、並びにサイクル1からサイクル6又はサイクル3までのQ3W用量の2倍に相当するQ6W SC用量の範囲（18週間、定常状態を達成）についてシミュレートした。データセット中の各対象について、投与間隔終了時のシミュレートされたトラフ濃度（C_{trough}）及び曲線下面積（AUC）曝露を、サイクル1（最初の用量）及び定常状態（Q3Wについてはサイクル6又はQ6Wについてはサイクル3）の両方で決定した。C_{trough}及びAUCはPK曝露測定値を示し、ペンブロリズマブ有効性の推進因子と見なされる。サイクル1は、最初の用量を投与した後に達成されたPK曝露を表す。定常状態で達成されるPK曝露は、その後治療期間を通して維持される曝露である。ペンブロリズマブの各SC用量について、C_{trough}とAUCの幾何平均（GM）を計算した。次いで、治療サイクル1及び定常状態について、これらのPK曝露測定値の両方についてのSC対IVペンブロリズマブの幾何平均比（GMR）（各製剤群のGMの比として）を計算した。

【0341】

開発されたシミュレーションは、対応するQ6W SCペンブロリズマブHLN用量の半分であるQ3W SCペンブロリズマブHLN用量が、サイクル1から定常状態までのQ6W SC用量（平均SC-Q3W：SC-Q6W C_{trough}比1超）、サイクル1での匹敵するAUC曝露（平均SC-Q3W：SC-Q6W AUC比0.8超）及び定常状態での同じAUC曝露（平均SC-Q3W：SC-Q6W AUC比1）を超えるC_{trough}を有することを示した。表12A～12Dを参照されたい。表12A～Bは、ペンブロリズマブHLNの異なる評価されたQ3W及びQ6W SC用量にわたる、サイクル1のC_{trough}及び定常状態のC_{trough}（C_{troughss}）のQ3W：Q6W幾何平均比（GMR）を示す。表12Aにおいて、SC-Q3Wレジメンのサンプリング期間は3週間であり、SC-Q6W参照のサンプリング期間は6週間であった。表12Bにおいて、SC-Q3Wレジメンのサンプリング期間は6週間であり、SC-Q6W参照のサンプリング期間は6週間であった。表12C～Dは、ペンブロリズマブHLNの異なる評価されたQ3W及びQ6W SC用量にわたる、サイクル1（AUC_{C1}）、サイクル2及び定常状態（AUC_{ss}）でのAUC_{0-6wks}のQ3W：Q6W GMRを示す。表12C～Dにおいて、SC-Q3Wレジメンのサンプリング期間は6週間であり、SC-Q6W参照のサンプリング期間は6週間であった。

【0342】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

表 12A:Ctrough サイクル 1 3W の試行による GM 及び GMR

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

10

【表 1 6】

表 12B:Ctrough ss の試験による GM 及び GMR

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

20

【表 1 7】

表 12C:AUC.6w ss に対する試験による GM 及び GMR

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

30

【表 1 8】

表 12D:AUC.6w サイクル 1/2 の試験による GM 及び GMR

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

40

【0 3 4 3】

ヒアルロニダーゼ PH 20 バリエント 2 を含むペンブロリズマブ SC の選択された用量は 790mg Q6W である。ヒアルロニダーゼ PH 20 バリエント 2 を含むペンブロリ

50

ズマブ SC の対応する選択用量は Q 3 W で 3 9 5 m g である。本発明者らの分析に基づいて、有効性は、以下に基づいて 3 9 5 m g Q 3 W の用量で SC ペンブロリズマブー H L N で保持されると予想される。

【 0 3 4 4 】

3 9 5 m g Q 3 W SC 用量での C t r o u g h は、治療期間を通して、7 9 0 m g Q 6 W SC よりも約 1 5 ~ 6 0 % 高いと予想される。更に、C t r o u g h の分布は、サイクル 1 及び定常状態の両方で SC - Q 3 W と SC - Q 6 W との間で大きく重複する。図 6 A 及び図 6 B を参照されたい。

【 0 3 4 5 】

3 9 5 m g Q 3 W SC 用量での A U C 0 - 6 w k s 曝露は、治療期間を通して、7 9 0 m g Q 6 W SC と同様であると予想される。更に、A U C 0 - 6 w k s の分布は、サイクル 1 及び定常状態の両方で SC - Q 3 W と SC - Q 6 W との間で大きく重複する。図 7 A 及び図 7 B を参照されたい。

【 0 3 4 6 】

C m a x がサイクル 1 から定常状態までの治療を通して 7 9 0 m g Q 6 W 用量よりも低く維持されると仮定すると、3 9 5 m g Q 3 W の用量の SC ペンブロリズマブー H L N で安全性が維持されると予想される。

【 0 3 4 7 】

図 6 A ~ 図 6 B は、ペンブロリズマブー H L N の 3 9 5 m g Q 3 W SC 及び 7 9 0 m g Q 6 W SC の用量についての C t r o u g h の変動を含む集団シミュレーションの結果を要約している。開発されたシミュレーションは、3 9 5 m g Q 3 W SC 用量が、7 9 0 m g Q 6 W SC 用量と一般に重複する様々な患者にわたって C t r o u g h の範囲をもたらすことを示した。図 7 A 及び 7 B は、ペンブロリズマブー H L N の 3 9 5 m g Q 3 W SC 及び 7 9 0 m g Q 6 W SC の用量についての A U C 0 - 6 w k s の変動性を含む集団シミュレーションの結果を要約している。シミュレーションは、3 9 5 m g Q 3 W SC 用量が、7 9 0 m g Q 6 W SC 用量と一般に重複する様々な患者にわたって A U C 0 - 6 w k s の範囲をもたらすことを示した。図 6 A 及び 6 B、7 A 及び 7 B は、ペンブロリズマブー H L N の 3 9 5 m g Q 3 W 及び 7 9 0 m g Q 6 W SC の用量での P K モデルに基づくシミュレーションを使用した、それぞれ C t r o u g h 及び A U C 0 - 6 w k s のサイクル 1 及び定常状態での分布（5、25、50、75、及び 95 パーセンタイル）を示す。3 1 0 5 名の対象における模擬 P K 曝露測定値を示す。

【 0 3 4 8 】

全体として、表 1 2 A ~ D、図 6 A、図 6 B、図 7 A 及び図 7 B によって支持されるようなモデルベースのシミュレーションは、SC 投与されたペンブロリズマブー H L N の 3 9 5 m g Q 3 W の用量が、7 9 0 m g Q 6 W のペンブロリズマブー H L N SC の用量と一致する最適な P K 曝露プロファイルをもたらし、したがって、臨床的安全域内にありながら有効性を維持するはずであることを示している。更に、本発明者らの分析に基づいて、3 0 0 ~ 5 0 0 m g Q 3 W SC ペンブロリズマブー H L N 用量も安全かつ有効であり、6 0 0 ~ 1 0 0 0 m g Q 6 W SC ペンブロリズマブー H L N 用量の P K 曝露に匹敵すると予想される。

【 0 3 4 9 】

切除不能な進行性黒色腫を有する約 5 0 名の参加者が、表 7 における第 I 相臨床試験の アーム 4 に割り当てられるであろう（1 6 5 m g / m L ペンブロリズマブー H L N SC、2 . 3 9 m l）。治療サイクルは、ペンブロリズマブー H L N SC を含む 3 9 5 m g ペンブロリズマブ用量で 2 1 日間（Q 3 W）である。C t r o u g h、C m a x 及び A U C を含む、サイクル 1 及び定常状態（サイクル 6）での P K 曝露測定を監視する。全生存、安全性及び抗ペンブロリズマブ抗体を群 4 で監視する。ペンブロリズマブー H L N SC 治療後のペンブロリズマブトラフ濃度（C t r o u g h）は、サイクル 1 及び 6 の 1 日目並びにサイクル 1 及び 6 の 2、4、6、10 及び 15 日目の任意の時間に、投与前（0 ~ 3 時間）において患者 P K 試料を収集することによって測定されるであろう。ペンブ

リズマブ-HLN SC 治療後のペンブロリズマブ最大血漿濃度 (C_{max}) は、サイクル 1 及び 6 の 1 日目並びにサイクル 1 及び 6 の 2、4、6、10 及び 15 日目の任意の時間に、投与前 (0～3 時間) において患者 PK 試料を収集することによって測定されるであろう。ペンブロリズマブ-HLN SC 治療後のペンブロリズマブ曲線下面積 (AUC) は、サイクル 1 及び 6 の 1 日目並びにサイクル 1 及び 6 の 2、4、6、10 及び 15 日目の任意の時間に、投与前 (0～3 時間) において患者 PK 試料を収集することによって測定されるであろう。

【0350】

〔実施例 5〕

PK モデリング及び参照レジメンとして 400 mg Q6W IV を用いたシミュレーションを用いた評価に基づく、複数の腫瘍型にわたる SC ペンブロリズマブ (ヒアルロニダーゼなし) の 6 週間 (Q6W) 投与スケジュール

上記の SC ペンブロリズマブ-HLN の第 1 相試験からの PK データは、一般に、ヒアルロニダーゼを含まない SC ペンブロリズマブの第 1 相試験からの PK データと一致した (KEYNOTE-555 コホート A、ヒアルロニダーゼを含まない表 6 の同じ製剤)。両試験を比較した結果を表 13 に示す。このように、バイオアベイラビリティの範囲はこれらの製剤ではほぼ重複しており、データから、ヒアルロニダーゼの添加がペンブロリズマブ SC 投与の PK に有意に影響しないことが確認される。したがって、所与の用量の SC ペンブロリズマブをヒアルロニダーゼと共に、又はヒアルロニダーゼなしで投与することから生じる PK 曝露 (C_{trough} 、 AUC 、 C_{max}) の分布は類似すると予想される。したがって、推測により、ヒアルロニダーゼを含む SC ペンブロリズマブについて同定された 790 mg の選択された Q6W 用量及び 600～1000 mg の用量範囲もまた、ヒアルロニダーゼを含まない SC ペンブロリズマブに適用した場合に安全かつ有効であると予想される。

【表 19】

表 13: ペンブロリズマブ-HLN 及びペンブロリズマブの皮下製剤の薬物動態デー

タ

	ペンブロリズマブ-HLN SC (PK 解析対象は N=81)	ペンブロリズマブ SC (PK 解析対象は N=31)
バイオアベイラビリティ	57%(範囲:38%~75%)	66%(範囲:33%~98%)
Tmax	4 日間(範囲:2~35 日)	5.5 日間(範囲:3~14 日)
ADA	83 のうち 1	36 のうち 0

【0351】

〔実施例 6〕

腫瘍タイプ及び併用療法にわたるペンブロリズマブの薬物動態

ペンブロリズマブの臨床開発の過程で、複数の適応症及び治療状況にわたる広範な歴史的及び新たなデータは、PK 及び免疫原性の両方が一般に腫瘍の種類にわたって、及び単剤療法と併用治療との間で一貫していることを示している。更に、有効性及び安全性の両方に対するペンブロリズマブの曝露-応答関係は、黒色腫及び非小肺癌 (NSCLC) における 8 回の無作為化用量比較に基づいて十分に確立されており、臨床的に試験された 2 mg/kg Q3W～10 mg/kg Q2W IV の 5 倍を超える用量/曝露範囲では平坦であることが示されている。一貫した平坦な曝露-応答関係が、試験全体にわたる治療群からのデータのプール分析に基づいて、他の適応症 (例えば、頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC)、古典的ホジキンリンパ腫 (cHL)、UC (尿路上皮癌)、GC (胃癌)、PMBC (縦隔原発 B 細胞性大細胞型リンパ腫)、及び MSI-H 癌) についても観察されている (図 8)。

【0352】

腫瘍タイプ間のPKの一貫性

ペンブロリズマブ標識の基礎として役立つペンブロリズマブの参照PKモデルは、KEYNOTE-001、KEYNOTE-002、KEYNOTE-006、KEYNOTE-010及びKEYNOTE-024からの黒色腫又はNSCLCの2993名の参加者の堅牢なデータセットに基づいてペンブロリズマブPKを特徴付ける決定的な分析に基づいている(2mg/kg Q3W、10mg/kg Q3W、10mg/kg Q2W及び200mg Q3Wの用量を含む)。腫瘍タイプは、参照分析においてPKに有意な影響を及ぼさなかった。このモデルを、他の承認された適応症(HNSCC、UC、GC、MSI-H癌、cHL、PMBC L、HCC及び子宮頸癌)にわたるPKパラメータの一貫性について更に評価した。これらの癌型を有する参加者からのデータを参照データセット(黒色腫及びNSCLCに基づく)に追加し、参照モデルのパラメータを再推定した。いくつかの承認された腫瘍タイプを含むこの更新されたPK解析は、黒色腫及びNSCLCに基づく参照解析として一貫したモデルパラメータ推定値をもたらした。

10

【0353】

更に、個々の腫瘍タイプと参照PKモデル(黒色腫及びNSCLC)との間のPKの一貫性を、観察された濃度をモデルの90%予測区間に対して重ね合わせることによって評価した。これらの分析により、観察された濃度は、重量ベース又は固定投与にかかわらず、予測濃度の範囲内で減少したことが明らかになり、臨床的に意味があるとは考えられないcHL及びPMBC L等の血液腫瘍においてわずかな差が見られた。これは、PKモデルが腫瘍型にわたってペンブロリズマブPKを十分に説明することができたことを示し、IV投与後の適応症にわたってペンブロリズマブPKの類似性が確認された。

20

【0354】

単独療法と併用療法との間のPKの一貫性

化学療法は、典型的には肝臓で代謝され、典型的には体内でのモノクローナル抗体の配置に影響を及ぼさない。文献に十分に記載されているように、モノクローナル抗体は主にヒト細網内皮系によって異化される。一般に、代謝経路又はトランスポーター経路はペンブロリズマブの配置に関与しないので、ペンブロリズマブと小分子との間のPK相互作用は薬理学的に予想されない。

【0355】

ペンブロリズマブを化学療法と共に投与した複数の臨床試験(KEYNOTE-021、KEYNOTE-189：カルボプラチン/シスプラチン及びペメトレキセドを使用；KEYNOTE-407：カルボプラチン及びパクリタキセル/nab-パクリタキセルを使用；KEYNOTE-048：カルボプラチン/シスプラチン及び5-FUを使用；及びKEYNOTE-426：アキシチニブを使用)では、ペンブロリズマブ単独療法と比較して、ペンブロリズマブの全曝露に対する効果は見られなかった。

30

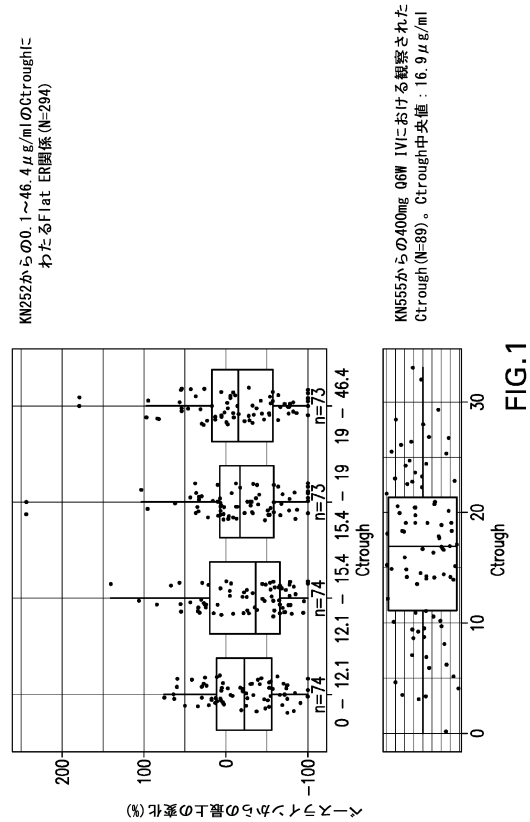
【0356】

ペンブロリズマブ-HLN投与への適用性

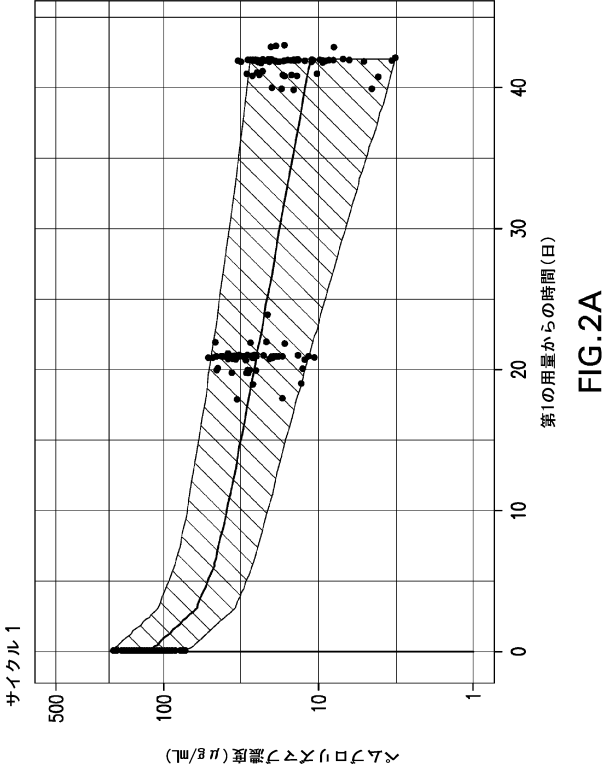
SC投与の状況では、バイオアベイラビリティ及び吸収は、腫瘍タイプ又は併用治療によって影響を受けることは予想されず(Anselmo AC et al., Nat Rev Drug Discov. 2019; 18: 19-40)、分布及び排除段階がIVと同じであることを考えると、腫瘍タイプ及び治療設定にわたるPKの一貫性は維持されるべきである。したがって、化学療法と組み合わせてNSCLCで実施された試験に基づいてSC製剤とIV製剤との間で行われたペンブロリズマブPKパラメータの比較は、ペンブロリズマブ適応症についてのSCとIVとの間の一致した曝露、したがって橋渡しされた有効性及び安全性に関する推論を引き出すために等しく適用されるべきである。

40

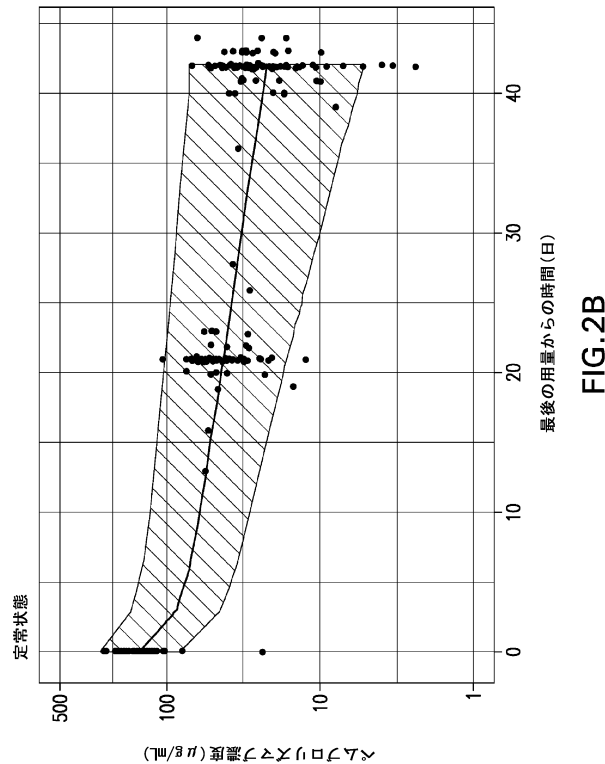
【図面】
【図 1】



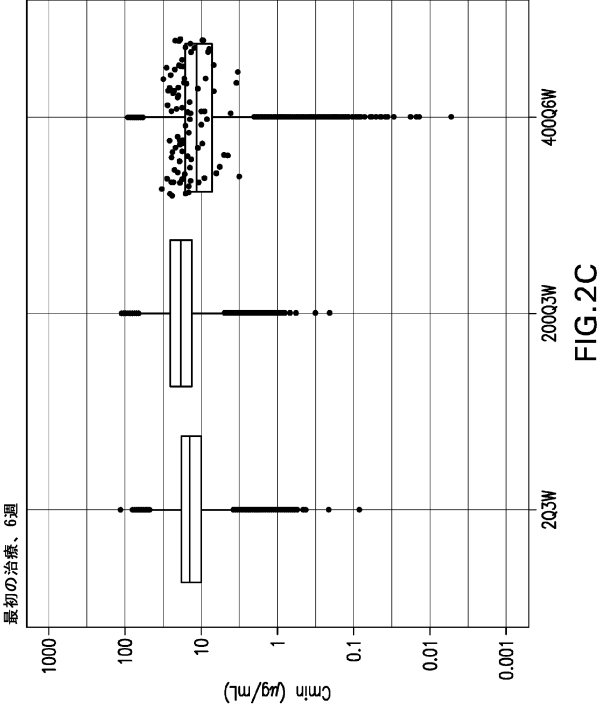
【図 2 A】



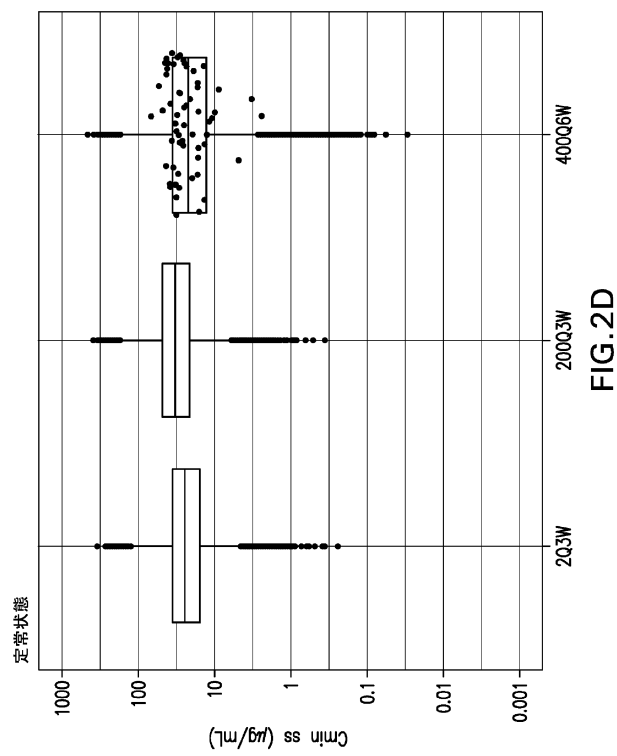
【図 2 B】



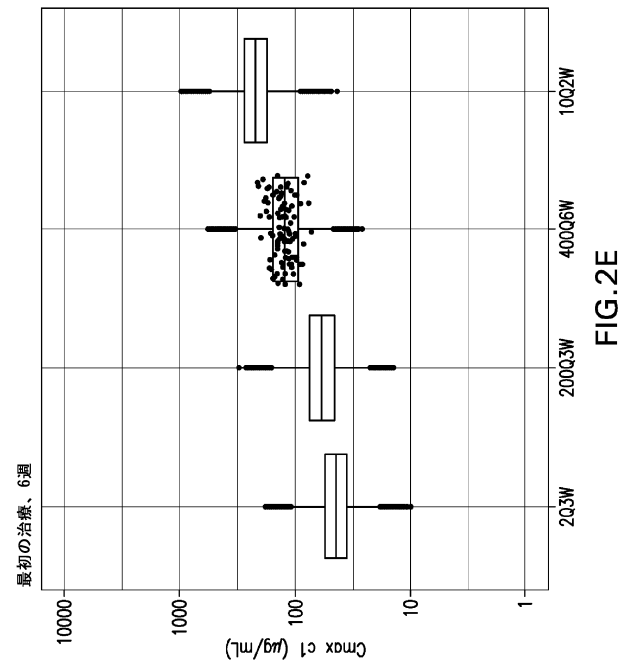
【図 2 C】



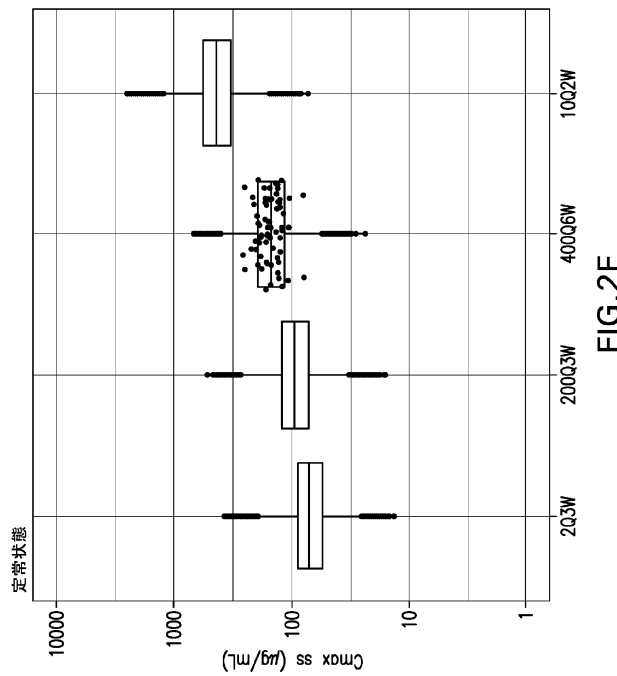
【図 2 D】



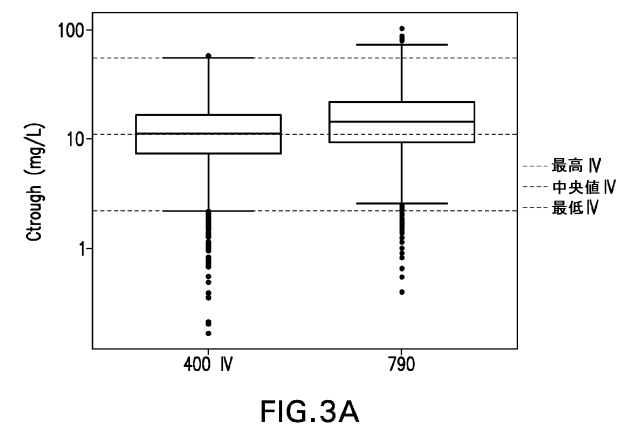
【図 2 E】



【図 2 F】



【図 3 A】



10

20

30

40

50

【 図 3 B 】

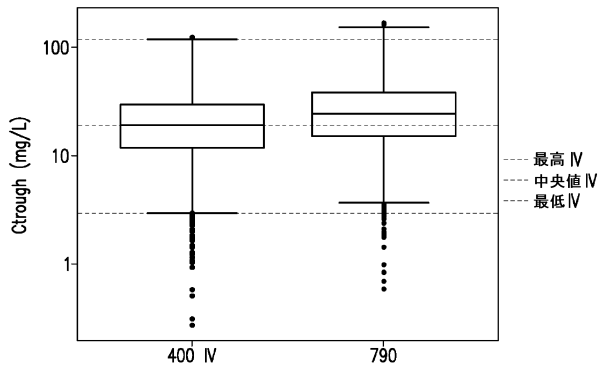


FIG.3B

【 図 4 A 】

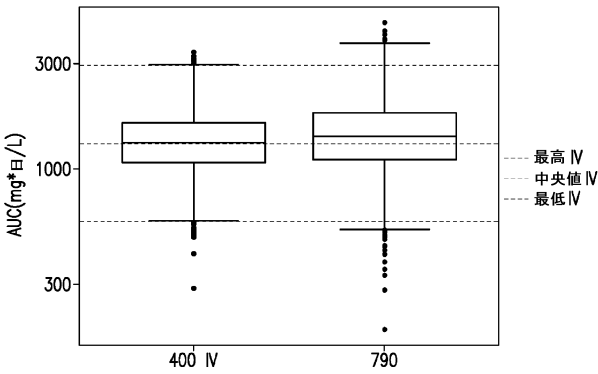


FIG.4A

10

【 図 4 B 】

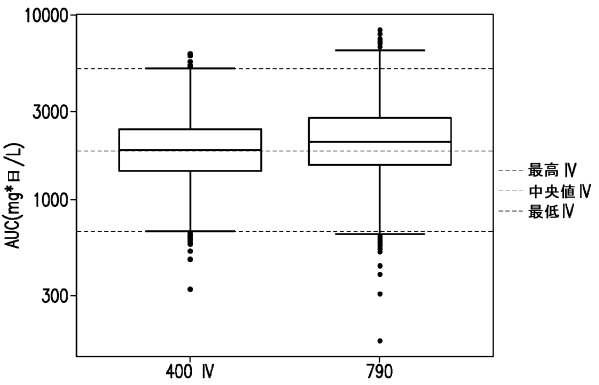


FIG.4B

【 図 5 】

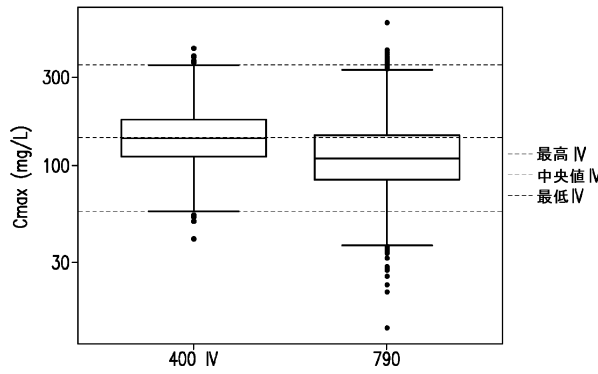


FIG.5

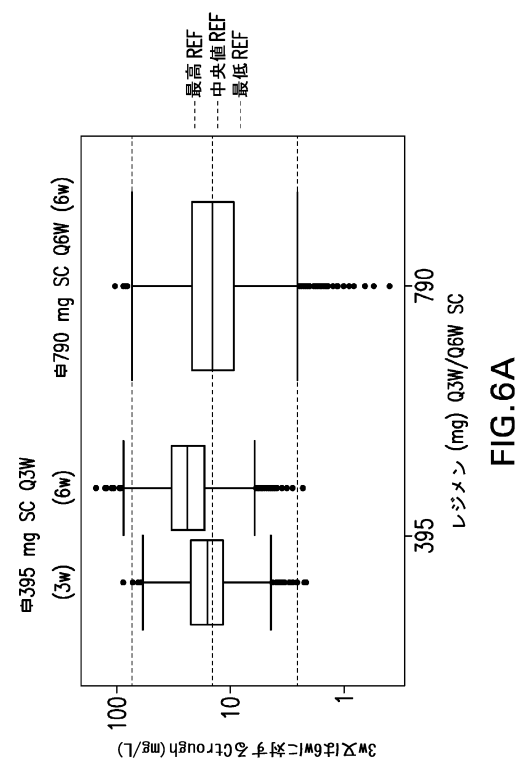
20

30

40

50

【 図 6 A 】



【 図 6 B 】

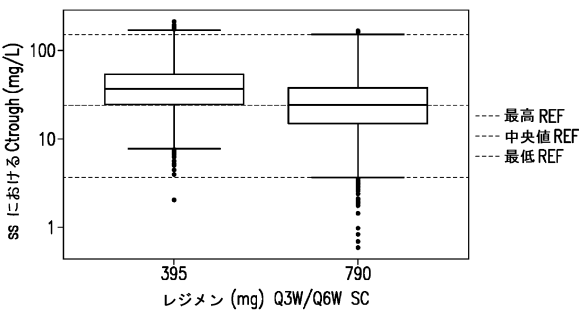


FIG.6B

【 図 7 A 】

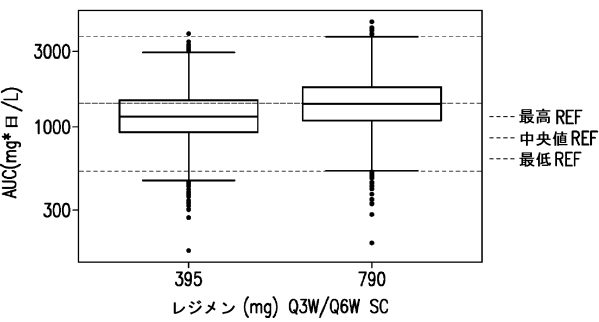


FIG.7A

【 図 7 B 】

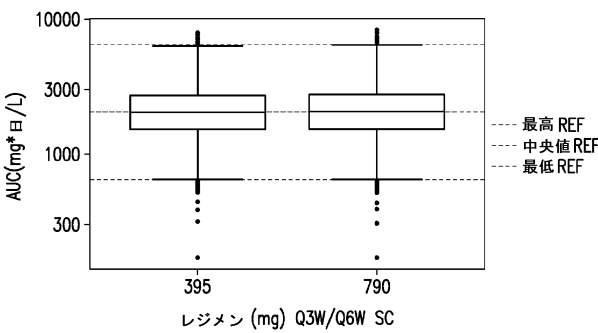


FIG.7B

10

20

30

40

50

【図 8】

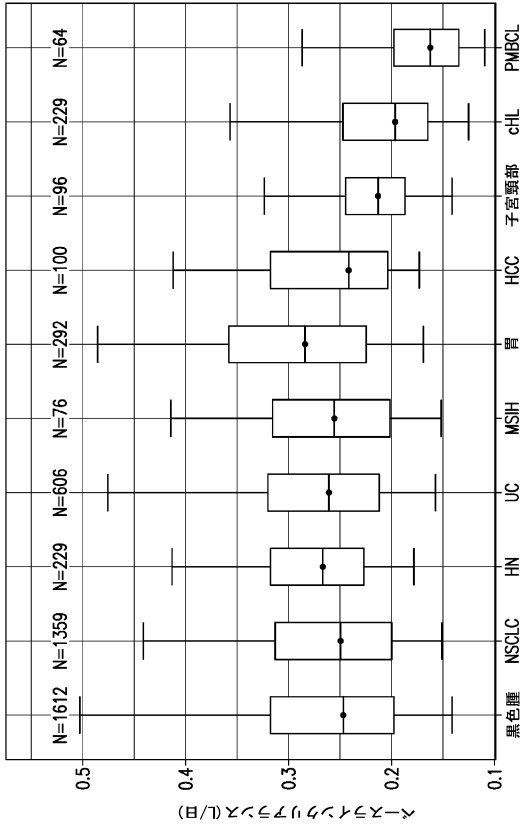


FIG.8

【配列表】

202550427800001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 23/34872
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC - INV. A61K 39/395, A61K 38/47, A61P 35/00, C07K 16/28, C12N 9/24 (2023.01) ADD.		
CPC - INV. A61K 39/39533, A61K 38/47, A61P 35/00, C07K 16/2818, C12N 9/2474 ADD. C12Y 302/01035		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022/094567 A1 (IKENA ONCOLOGY, INC.) 05 May 2022 (05.05.2022) para [0009], [0061], [00168], [00181]; SEQ ID NOS: 12, 14	2, (3-6)/2
X	WO 2022/066832 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP et al.) 31 March 2022 (31.03.2022) pg 2, ln 2-3; pg 2, ln 24-26; pg 25, ln 14-23; pg 42, ln 26-29; pg 43, ln 5-9; pg 50, ln 14-19; pg 51, ln 17-19; pg 56, ln 9-12; pg 57, ln 13-18; SEQ ID NOS: 1-3, 6-8	1, (3-6)/1, 7-10
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 February 2024 (11.02.2024)		Date of mailing of the international search report MAR 11 2024
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Karl Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/34872

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed.

b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),

☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/34872

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 11-43, 51-67
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-10, directed to methods of treating a cancer in a human patient comprising administering an anti-PD-1 antibody or an anti-PD-1 antibody and a human hyaluronidase.

Group II: Claims 44-50, directed to pharmaceutical compositions comprising an anti-PD-1 antibody and a human hyaluronidase.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Continued on Supplemental Page

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-10

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/34872

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Special Technical Features

Group I requires methods of treating cancer in a human patient comprising administering multiple doses of an anti-PD-1 antibody or an anti-PD-1 antibody and a human hyaluronidase, not required by Group II.

Group II requires compositions of matter consisting of a pharmaceutical composition comprising an anti-PD-1 antibody and a human hyaluronidase, not required by Group I.

Common Technical Features

The feature shared by Groups I-II is a dose of from about 300 mg to about 500 mg or about 600 mg to about 1000 mg of an anti-PD-1 antibody or antigen binding fragment thereof, and a human hyaluronidase, wherein the anti-PD-1 antibody, or antigen binding fragment thereof, comprises: a light chain (LC) variable region comprising complementarily determining regions (CDRs) LC-CDR1, LC-CDR2 and LC-CDR3 comprising a sequence of amino acids as set forth in SEQ ID NOs: 1, 2 and 3, respectively, and a heavy chain (HC) variable region comprising CDRs HC-CDR1, HC-CDR2 and HC-CDR3 comprising a sequence of amino acids as set forth in SEQ ID NOs: 6, 7 and 8, respectively.

However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is taught by WO 2022/066832 A1 to Merck Sharp & Dohme Corp et al. (hereinafter 'MSDC').

MSDC discloses a dose of an anti-PD-1 antibody or antigen binding fragment thereof, and a human hyaluronidase (pg 21, in 20-22 - "The invention includes various formulations of a PD-1 antibody, or antigen binding fragment thereof and a PH20 variant or fragment thereof, as described in more detail, infra."; pg 55, in 9-12 - "Example 1: Evaluation of Interaction between pembrolizumab and recombinant human hyaluronidase An initial interaction evaluation between pembrolizumab and recombinant human hyaluronidase enzyme, PH20 variant fragment 2 was performed"; pg 57, in 13-18 - "An initial formulation study was performed to evaluate the stability of formulations comprising of pembrolizumab (25 - 200 mg/mL) and recombinant human hyaluronidase enzyme, PH20 variant fragment 2 (about 125 - 5000 U/mL). Formulations were prepared by combining Pembrolizumab drug substance (185 mg/mL) and enzyme drug substance [solution comprised of PH20 variant fragment 2 (10 mg/mL, ~145k IU/mg) and sodium chloride (145 mM) in histidine buffer (20 mM)] with subsequent dilution";

wherein the anti-PD-1 antibody, or antigen binding fragment thereof, comprises: a light chain (LC) variable region comprising complementarily determining regions (CDRs) LC-CDR1, LC-CDR2 and LC-CDR3 comprising a sequence of amino acids as set forth in SEQ ID NOs: 1, 2 and 3, respectively, and a heavy chain (HC) variable region comprising CDRs HC-CDR1, HC-CDR2 and HC-CDR3 comprising a sequence of amino acids as set forth in SEQ ID NOs: 6, 7 and 8, respectively (pg 25, in 14-23 - "In some embodiments, an anti-human PD-1 antibody or antigen binding fragment thereof for use in the formulations of the invention comprises a light chain variable region comprising three light chain CDRs of CDRL1, CDRL2 and CDRL3 and a heavy chain variable region comprising three heavy chain CDRs of CDRH1, CDRH2 and CDRH3. In one embodiment of the invention, CDRL1 is SEQ ID NO:1 or a variant of SEQ ID NO:1, CDRL2 is SEQ ID NO:2 or a variant of SEQ ID NO:2, and CDRL3 is SEQ ID NO:3 or a variant of SEQ ID NO:3. In one embodiment, CDRH1 is SEQ ID NO:6 or a variant of SEQ ID NO:6, CDRH2 is SEQ ID NO:7 or a variant of SEQ ID NO:7, and CDRH3 is SEQ ID NO:8 or a variant of SEQ ID NO:8"; Note, SEQ ID NOs: 1-3, 6-8 of MSDC exhibit 100% identity with SEQ ID NOs: 1-3, 6-8 of the instant application, respectively).

MSDC does not specifically disclose a dose of from about 300 mg to about 500 mg or about 600 mg to about 1000 mg of an anti-PD-1 antibody or antigen binding fragment thereof.

MSDC does disclose adjusting dosing of the anti-PD-1 antibody (pg 55, in 9-12; pg 57, in 13-18; pg 2, in 24-26 - "The invention provides a formulation, comprising: a) about 20 mg/mL to about 200 mg/mL of an anti-human PD-1 antibody, or antigen binding fragment thereof; b) about 0.0009 - 0.050 mg/ml of a PH20 variant or fragment thereof"; pg 50, in 14-19 - "A pharmaceutical antibody formulation can be administered by continuous infusion, or by doses at intervals of, e.g., one day, 1-7 times per week, one week, two weeks, three weeks, monthly, bimonthly, etc. A preferred dose protocol is one involving the maximal dose or dose frequency that avoids significant undesirable side effects. A total weekly dose is generally at least 0.05 ug/kg... 50 mg/kg body weight or more.").

Since MSDC discloses pharmaceutical compositions comprising various concentrations of an anti-PD-1 antibody and a human hyaluronidase, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to modify the dose, as disclosed by MSDC, to include or instead use a dose of from about 300 mg to about 500 mg or about 600 mg to about 1000 mg of an anti-PD-1 antibody or antigen binding fragment thereof, as determined through routine experimentation in order to optimize a dose for a given subject, such as by, for instance, simply using a sufficient volume of the antibody solutions taught by MSDC to achieve the desired dose.

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Groups I-II therefore lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 (continued)

Claims 11-43, 51-67 are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 47/18 (2017.01)
 A 6 1 K 47/26 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 33/243 (2019.01)
 A 6 1 K 31/337 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4402 (2006.01)
 A 6 1 K 31/573 (2006.01)
 A 6 1 K 31/282 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)
 C 1 2 N 9/26 (2006.01)
 A 6 1 K 38/47 (2006.01)
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)

F I

A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 47/18
 A 6 1 K 47/26
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 33/243
 A 6 1 K 31/337
 A 6 1 K 31/4402
 A 6 1 K 31/573
 A 6 1 K 31/282
 C 0 7 K 16/28
 C 1 2 N 9/26
 A 6 1 K 38/47
 C 1 2 P 21/08

テーマコード (参考)

4 C 2 0 6
 4 H 0 4 5

Z

(32)優先日 令和5年3月2日(2023.3.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川寄 洋祐

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100216839

弁理士 大石 敏幸

(74)代理人 100228980

弁理士 副島 由加里

(74)代理人 100151448

弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 アカラ, オモボラジ

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニ
 ュー・126

(72)発明者 チャータシュ, エリオット・キース

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニ
 ュー・126

(72)発明者 デ・ミランダ・シルヴァ, カロリーナ

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニ

ー・１２６

(72)発明者 ララ, マリカ
アメリカ合衆国、ニュージャージー・０７０６５、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６

(72)発明者 マヤワラ, カピル
アメリカ合衆国、ニュージャージー・０８８３０、イズリン、ステート・ルート・２７・４４、アパートメント・１０１

F ターム (参考) 4B064 AG27 CA19 CC24 DA01
4C076 AA11 BB13 BB16 CC27 DD08 DD51Z DD67
4C084 AA02 AA03 BA44 CA18 DC01 MA02 MA17 MA65 MA66 NA05
ZB26 ZC75
4C085 AA14 BB11 CC23 EE03 GG02 GG04
4C086 AA01 AA02 BA02 BC17 CB05 DA10 HA12 HA28 MA01 MA02
MA03 MA04 MA05 MA17 MA55 MA65 MA66 NA05 ZB26 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB16 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA37 MA75
MA85 MA86 NA05 ZB26 ZC75
4H045 AA11 AA30 BA10 CA40 DA76 DA89 EA20 FA74