

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-513541

(P2021-513541A)

(43) 公表日 令和3年5月27日(2021.5.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395	D 4 C 0 7 6
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 P 35/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/04	4 H 0 4 5
<b>A 6 1 K 47/22 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395	T
<b>A 6 1 K 47/26 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/22	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-542960 (P2020-542960)  
 (86) (22) 出願日 平成31年2月8日 (2019.2.8)  
 (85) 翻訳文提出日 令和2年9月29日 (2020.9.29)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/017177  
 (87) 国際公開番号 W02019/160751  
 (87) 国際公開日 令和1年8月22日 (2019.8.22)  
 (31) 優先権主張番号 62/630,038  
 (32) 優先日 平成30年2月13日 (2018.2.13)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/732,828  
 (32) 優先日 平成30年9月18日 (2018.9.18)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 596129215  
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション  
 Merck Sharp & Dohme Corp.  
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907 ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126  
 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 U. S. A.  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠

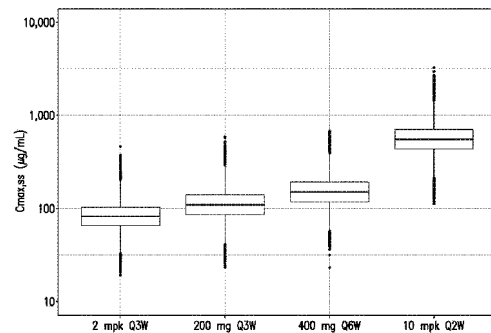
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗PD-1抗体によるがんの処置方法

(57) 【要約】

本発明は、約6週間に1回患者に特定量のPD-1アゴニスト、例えば抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片(例えばペンブロリズマブ)を投与することを含む、患者におけるがんの処置方法に関する。一部の実施形態において、抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片の量は、約400mgである。ある種の実施形態において、PD-1アゴニストは、ペンブロリズマブ又はその抗原結合性断片である。1用量の抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片を含む組成物及びキット、並びにがんを処置するためのその使用も提供される。

【選択図】 図2



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

約 6 週間に 1 回、患者に対して抗 P D - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片約 4 0 0 m g を投与することを含むヒト患者でのがんの処置方法であって、当該抗 P D - 1 抗体又はその抗原結合性断片が、

( a ) 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相補性決定領域 ( C D R ) 及び配列番号 6、7 及び 8 に示されるアミノ酸の配列を含む重鎖 C D R ; 又は

( b ) 配列番号 1 1、1 2 及び 1 3 に示されるアミノ酸の配列を含む軽鎖 C D R 及び配列番号 1 4、1 5 及び 1 6 に示されるアミノ酸の配列を含む重鎖 C D R を含む方法。

10

## 【請求項 2】

前記抗 P D - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片が、

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

( b )

( i ) 配列番号 4 若しくは配列番号 4 のバリエーションに示されるアミノ酸の配列、

( i i ) 配列番号 2 2 若しくは配列番号 2 2 のバリエーションに示されるアミノ酸の配列、又は

( i i i ) 配列番号 2 3 若しくは配列番号 2 3 のバリエーションに示されるアミノ酸の配列

20

を含む軽鎖可変領域

を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

抗 P D - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片が、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及び配列番号 4 に示されるアミノ酸の配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記抗 P D - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片が、

( a ) 配列番号 1 0 若しくは配列番号 1 0 のバリエーションに示されるアミノ酸の配列を含む重鎖、及び

30

( b ) 配列番号 5、配列番号 5 のバリエーション、配列番号 2 4、配列番号 2 4 のバリエーション、配列番号 2 5 若しくは配列番号 2 5 のバリエーションに示されるアミノ酸の配列を含む軽鎖

を含むモノクローナル抗体である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記抗 P D - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片が、配列番号 1 0 に示されるアミノ酸の配列を含む重鎖及び配列番号 5 に示されるアミノ酸の配列を含む軽鎖を含むモノクローナル抗体である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記がんが、メラノーマ、非小細胞肺癌、頭頸部がん、尿路上皮がん、乳がん、消化器がん、多発性骨髄腫、肝細胞がん、非ホジキンリンパ腫、腎臓がん、ホジキンリンパ腫、中皮腫、卵巣がん、小細胞肺癌、食道がん、肛門がん、胆道がん、結腸直腸がん、子宮頸がん、甲状腺がん、又は唾液腺がんからなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

## 【請求項 7】

前記患者が、高遺伝子変異量の腫瘍を有する、請求項 1 ~ 6 にいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記患者が、高頻度マイクロサテライト不安定性 ( M S I - H ) 又はミスマッチ修復欠乏性固形腫瘍を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

- 【請求項 9】  
前記がんが切除不能な又は転移性メラノーマである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 10】  
前記がんが転移性非小細胞肺癌（NSCLC）である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 11】  
前記患者が高 PD - L1 発現 [（腫瘍率スコア（TPS）> 50%）] を有する腫瘍を有し、過去に白金含有化学療法剤で処置されることがない、請求項 10 に記載の方法。
- 【請求項 12】  
前記患者が PD - L1 発現（TPS > 1%）を有する腫瘍を有し、過去に白金含有化学療法剤で処置されることがある、請求項 10 に記載の方法。
- 【請求項 13】  
前記患者の腫瘍が EGFR や ALK ゲノムの異常を全く持たない、請求項 11 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 14】  
前記方法がさらに、前記患者にペメトレキセド及びカルボプラチンを投与することを含む、請求項 11 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 15】  
前記患者が非扁平非小細胞肺癌を有し、前記ペメトレキセドを約 21 日に 1 回、500 mg / m<sup>2</sup> の量で当該患者に投与する、請求項 14 に記載の方法。
- 【請求項 16】  
患者へのペメトレキセド投与の約 7 日前から開始して、当該患者が最後の用量のペメトレキセド投与を受けてから約 21 日まで、葉酸約 400 pg ~ 約 1000 pg を当該患者に投与することをさらに含む、請求項 14 又は請求項 15 に記載の方法。
- 【請求項 17】  
ペメトレキセドの初回投与前の約 1 週間及び約 3 サイクルのペメトレキセド投与ごとに、患者にビタミン B12 約 1 mg を投与することをさらに含む、請求項 14 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 18】  
ペメトレキセド投与の前日、当日、及び翌日に、患者にデキサメタゾン を 1 日 2 回投与することをさらに含む、請求項 14 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 19】  
前記 NSCLC が扁平であり、前記患者がカルボプラチン - パクリタキセル又は nab - パクリタキセルによる処置も受ける、請求項 10 に記載の方法。
- 【請求項 20】  
前記がんが再発性又は転移性頭頸部扁平細胞がん（HNSCC）である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 21】  
前記がんが、（1）難治性古典的ホジキンリンパ腫（cHL）、又は（2）cHL であり、前記患者が 3 以上の系統の cHL の療法後に再発している、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 22】  
前記がんが局所進行性又は転移性尿路上皮癌である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 23】  
前記患者の腫瘍が PD - L1 [複合陽性スコア > 10] を発現する、請求項 22 に記載の方法。
- 【請求項 24】  
前記患者が白金含有化学療法剤に適格ではないか、白金含有化学療法中若しくはその後

10

20

30

40

50

、又は12ヶ月の白金含有化学療法剤によるネオアジュバント又はアジュバント治療以内に疾患進行がある、請求項22に記載の方法。

【請求項25】

前記がんが局所進行性又は転移性胃がん又は食道胃接合部腺癌である、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項26】

前記がんが子宮頸がんである、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項27】

前記子宮頸がんが再発性又は転移性子宮頸がんであり、患者に化学療法時又は化学療法後に疾患進行があった、請求項26に記載の方法。

10

【請求項28】

患者の腫瘍がPD-L1[複合陽性スコア(CPS)>1]を発現する、請求項25、26若しくは27に記載の方法。

【請求項29】

前記がんが縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫(PMBCL)である、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項30】

前記患者が難治性PMBCLを有するか、2以上の系統の前療法後に再発している、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記がんが、切除された高リスク段階IIIメラノーマである、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項32】

前記がんが肝細胞癌である、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項33】

前記がんが腎細胞癌(RCC)である、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項34】

前記がんが、進行性明細胞RCCである、請求項32に記載の方法。

【請求項35】

前記がんが、再発性、局所進行性又は転移性メルケル細胞癌(MCC)である、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項36】

前記抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片を、静脈投与若しくは皮下投与によって前記患者に投与する、請求項1～35のいずれか1項に記載の方法。

【請求項37】

前記抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片がペンブロリズマブである、請求項1～36のいずれか1項に記載の方法。

【請求項38】

ペンブロリズマブ約400mg及び薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項39】

10mMヒスチジン、pH5.5、7%ショ糖、及び0.02%ポリソルベート80をさらに含む、請求項38に記載の組成物。

40

【請求項40】

がん患者を処置するためのキットであって、

(a) 抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片約400mg、及び

(b) 請求項1～36のいずれか1項の方法における前記抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片を使用するための説明書

を含むキット。

【請求項41】

前記抗PD-1抗体がペンブロリズマブである、請求項40に記載のキット。

50

## 【請求項 4 2】

がんを患う個体を処置するための請求項 3 8 ~ 3 9 のいずれか 1 項の組成物又は請求項 4 0 ~ 4 1 のいずれか 1 項のキットの使用。

## 【請求項 4 3】

前記がんがメラノーマ、肺がん、頭頸部がん、膀胱がん、乳がん、消化器がん、多発性骨髄腫、肝細胞がん、リンパ腫、腎臓がん、中皮腫、卵巣がん、食道がん、肛門がん、胆道がん、結腸直腸がん、子宮頸がん、甲状腺がん、又は唾液腺がんである、請求項 4 2 に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

10

## 【0001】

本発明は、がん治療に有用な療法に関する。特に、本発明は、本明細書で具体的に記載の投与計画を用いて、抗 PD - 1 抗体又は抗原結合性断片を、処置を必要とする患者に投与することを含む、がんの処置方法に関するものである。

## 【0002】

## 関連出願の相互参照

本願は、2018年2月13日出願の米国暫定特許出願第 62 / 630 , 038 号及び 2018年9月18日出願の米国暫定特許出願第 62 / 732 , 838 号（これらの内容は、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。）の恩恵を主張するものである。

## 【0003】

20

## 電子的に提出された配列表に関する記載

本願の配列表は、ファイル名「24567WOPCT - SEQLIST - 25JAN2019 . TXT」（作成日：2019年1月25日、サイズ：23.7kb）での ASCII フォーマットの配列表として EFS - Web を介して電子的に提出されている。EFS - Web を介して提出された配列表は、本願の一部であり、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。

## 【背景技術】

## 【0004】

PD - 1 は、免疫制御及び末梢性寛容の維持において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 細胞、B 細胞及び NKT 細胞上に中程度に発現しており、リンパ球、単球及び骨髄系細胞上の T / B 細胞受容体シグナル伝達により上昇する (Sharpe et al., The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. Nature Immunology (2007) 8:239 - 245)。

30

## 【0005】

PD - 1 に対する二つの公知のリガンドである PD - L1 (B7 - H1) 及び PD - L2 (B7 - DC) は、各種組織で生じるヒトのがんにおいて発現される。例えば、卵巣がん、腎臓がん、結腸直腸がん、膵臓がん、肝臓がん及びメラノーマの大規模サンプルセットにおいて、PD - L1 発現は、その後の処置とは無関係に、予後不良及び全生存期間の低減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); Ohigashi et al., Clin. Cancer Research 11:2947 - 2953 (2005); Inman et al., Cancer 109:1499 -

40

50

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)。

【0006】

同様に、腫瘍浸潤性リンパ球上でのPD-1発現は、乳がん及びメラノーマにおける機能障害T細胞を特徴付けること (Ghebeh et al., BMC Cancer. 2008 8:5714-15 (2008); Ahmadzadeh et al., Blood 114:1537-1544 (2009)、並びに、腎臓がんにおける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))。それゆえに、PD-L1を発現する腫瘍細胞は、T細胞活性化を減弱して免疫監視を回避するためにPD-1を発現するT細胞と相互作用し、それによって腫瘍に対する免疫応答障害に寄与することが提唱されている。

10

【0007】

PD-1軸を標的とする免疫チェックポイント治療は、複数のヒトのがんにおいて臨床応答に画期的な改良をもたらした (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; 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受容体に対するモノクローナル抗体 (KEYTRUDA (商標名) (ペンプロリズマブ), Merck and Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA、及び、OPDIVO (商標名) (ニボルマブ)、Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA)、さらに、PD-L1リガンドに結合するもの (MPDL3280A; TECENTRIQ (商標名) (アテゾリズマブ)、Genentech, San Francisco, CA, USA; IMFINZI (商標名) (デュルバルマブ)、AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE; BAVENCIO (商標名) (アベルマブ), Merck KGaA, Darmstadt, Germany) などがある。両方の治療アプローチとも、多くのがんの種類において抗腫瘍効果を実証されている。

20

30

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【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 Immunolog (2007) 8:239-245.

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

【非特許文献3】Yang et al. Invest Ophthalmol Vi

50

- s 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】Hamaniishi 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 13:2151-2157(2007).
- 【非特許文献8】Ohigashi et al., Clin. Cancer Research 11:2947-2953(2005). 10
- 【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) 20
- 【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. 30
- 【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. 40
- 【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.
- 【発明の概要】
- 【発明が解決しようとする課題】
- 【0009】

患者にとってより都合の良い、安全且つ有効用量の抗PD-1抗体の投与を可能とするさらなる投与スケジュールを開発することが有益であると考えられる。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0010】

本発明は、投与スケジュールが安全且つ有効用量の抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片を提供すると予想される、抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片によりがん患者を治療するための代替の低回数の投与計画を提供する。具体的には、本発明は、6週間に1回、患者に対して抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片約400mgを投与することを含むヒト患者でのがんの処置方法であって、当該抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片が、(a)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相補性決定領域(CDR)及び配列番号6、7及び8に示されるアミノ酸の配列を含む重鎖CDR；又は(b)配列番号11、12及び13に示されるアミノ酸の配列を含む軽鎖CDR及び配列番号14、15及び16に示されるアミノ酸の配列を含む重鎖CDRを含む方法を提供する。本発明の好ましい実施形態において、抗体又は抗原結合性断片はペンブロリズマブである。

10

## 【0011】

本発明の実施形態において、患者に投与される抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片の量は約350mg～約450mgである。さらなる実施形態において、抗体又は抗原結合性断片の量は約400mgである。さらなる実施形態において、抗体又は抗原結合性断片の量は400mgである。

## 【0012】

本明細書における上記処置方法、組成物及び使用の全てにおいて、前記PD-1抗体又は抗原結合性断片は、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。本発明の処置方法、組成物及び使用の一部の好ましい実施形態において、PD-1抗体又は抗原結合性断片は、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。ある特定の実施形態において、抗PD-1抗体は重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖及び軽鎖は、図1に示したアミノ酸配列を含む(配列番号5及び配列番号10)。

20

## 【0013】

上記処置方法、組成物及び使用のいずれかの一部の実施形態において、前記がんは、PD-L1及びPD-L2の一方又は両方を発現する。一部の実施形態において、PD-L1発現は、がんで上昇する。

30

## 【0014】

本明細書に記載の方法のいずれかのある種の実施形態において、抗PD-1抗体又は抗原結合性断片は、患者に皮下投与される。

## 【0015】

本明細書に記載の方法のいずれかの別の実施形態において、抗PD-1抗体又は抗原結合性断片は、患者に静脈投与される。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0016】

【図1】本発明で有用である例示的な抗PD-1モノクローナル抗体についての軽鎖及び重鎖のアミノ酸配列を示す図である(それぞれ、配列番号5及び10)。軽鎖及び重鎖可変領域には下線が施してあり(配列番号4及び9)、CDRは太字であって四角で囲われている。

40

【図2】400mg Q6Wについての定常状態でのペンブロリズマブCmaxが2mg/kg Q3W及び200mg Q3W～10mg/kg Q2Wの範囲内にあることを示す図である。

【図3】定常状態でのペンブロリズマブ曝露(Cavg及びCmin)が2mg/kg Q3W及び200mg Q3Wと比較して400mg Q6Wについて同様であることを示す図である。

【図4】200mg、Q3W、フラット(flat)投与計画(上)、Q3W、2mg/kg重量基準投与計画(中央)、及びQ2W、10mg/kg重量基準投与計画(下)と

50

比較した、400 mg Q6W投与計画についての定常状態でのペンプロリズマブ薬物動態プロファイルを示す図である。結果は、対数スケール濃度（図4A）及び直線スケール濃度（図4B）について提供されている。

【発明を実施するための形態】

【0017】

I. 定義及び略称

本明細書及び添付の特許請求の範囲を通じて用いられるとき、次の略称が適用される。

【0018】

AE：有害事象	
AUC <sub>ss</sub> ：定常状態での濃度 - 時間曲線下の面積	10
BCR：盲検独立中央判定	
C <sub>avg,ss</sub> ：定常状態での時間平均濃度	
CDR：相補性決定領域	
CI：信頼区間	
C <sub>max,ss</sub> ：定常状態でのピーク濃度	
C <sub>min,ss</sub> ：定常状態でのトラフ濃度	
CPS：複合陽性スコア	
DOR：奏功期間	
ECG：心電図	
ECOG：米国東海岸がん臨床試験グループ	20
E-R：曝露（濃度）応答	
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：頭頸部扁平細胞がん	
HL：ホジキンリンパ腫	
IgG：免疫グロブリンG	
IHC：免疫組織化学又は免疫組織化学的	
IV：静脈	30
LPS：リンパ腫率スコア	
mAb：モノクローナル抗体	
MCC：メルケル細胞癌	
MEL：メラノーマ	
MMR：ミスマッチ修復	
MPS：修正比率スコア	
MRI：磁気共鳴映像法	
MSI-H：高頻度マイクロサテライト不安定性	
NCI CTA E：国立がん研究所 - 有害事象共通用語規準	
NSCLC：非小細胞肺癌	40
ORR：客観的奏功率	
OS：全生存率	
PD：進行性疾患	
PD-1：プログラム死1（別称：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：無進行生存率	
PK：薬物動態（の）	
Q2W：2週ごとに1回投薬	
Q3W：3週ごとに1回投薬	50

Q 6 W : 6 週ごとに 1 回投薬  
 R C C : 腎細胞癌  
 S A E : 重篤な有害事象  
 S C : 皮下  
 T P S : 腫瘍率スコア  
 V<sub>H</sub> : 免疫グロブリン重鎖可変領域  
 V<sub>L</sub> : 免疫グロブリン軽鎖可変領域

本発明がより容易に理解され得るように、ある種の技術用語及び科学用語を下記で具体的に定義する。本文書中の別の箇所で具体的に定義されない限り、本明細書中で用いられる全ての他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り通例的に理解される意味を持つ。

10

## 【0019】

「又は」という場合、それは、文脈が示された可能なもののうちの一つを明らかに指示しない限り、いずれか又は両方の可能なものを示す。場合により、「及び/又は」は、いずれか又は両方の可能なものを強調するために用いた。

## 【0020】

添付の特許請求の範囲を包含する本明細書中で用いられるとき、言葉の単数形、例えば「a」、「an」及び「the」は、文脈が明らかに別の意味を指示しない限り、それらの対応する複数形の言及を包含する。

20

## 【0021】

「約」という用語は、物質又は組成物の量（例えばmg）、又は方法における段階を特徴付けるパラメータの値などを修飾する場合、例えば、物質若しくは組成物の調製、特性決定及び/又は使用に關与する代表的な測定、取り扱い及びサンプリング手順により；これらの手順における不慮の誤りにより；組成物を製造若しくは使用するのに又は手順を行うのに用いられる成分の製造、原料若しくは純度における相違などにより、生じ得る数量における変動を指す。ある種の実施形態において、「約」は、 $\pm 0.1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 9\%$ 又は $\pm 10\%$ の変動を意味し得る。「約400mg」の用量と言う場合、その用量は、360mg～440mg、370mg～430mg、380mg～420mg、390mg～410mg、395mg～405mg、400mg～440mg、又は390mg～440mgであることができる。別の実施形態において、その用量は、360mg、365mg、370mg、375mg、380mg、385mg、390mg、395mg、400mg、405mg、410mg、415mg、420mg、425mg、430mg、435mg、又は440mgであることができる。治療処置計画における投与間の時間量（即ち、抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片の投与間の時間量、例えば「約6週間」（本明細書においては、「約6週間ごと」と互換的に使用される））に言及する場合、「約」は、6週の日目標日辺りの患者/臨床医の予定及び利用性のゆえに起こり得る言及された時間 $\pm$ 変動を指す。例えば、「約6週間」は、6週間 $\pm$ 5日、6週間 $\pm$ 4日、6週間 $\pm$ 3日、6週間 $\pm$ 2日又は6週間 $\pm$ 1日を指すことができるか、5週間2日～6週間5日を指しても良い。

30

40

## 【0022】

薬物動態「定常状態」は、複数投与によって薬剤濃度の蓄積が最大となっており、その後の各用量を投与した後に全身薬剤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具体的な場合では、定常状態は、約16週間の投与時又は投与後に達成される。

## 【0023】

AUC<sub>ss</sub>、C<sub>avg,ss</sub>及びC<sub>min,ss</sub>は、投与後のヒトにおける薬剤（例えば、ペンブロリズマブ）への全身曝露の薬物動態的尺度であり、代表的には薬物効力の鍵（driver）であると考えられる。AUC<sub>ss</sub>及びC<sub>avg,ss</sub>は、投与間隔にわたる平均曝露を表すが、単位に関して異なっている。「C<sub>min,ss</sub>」は、投与間隔終

50

了後であって、次の用量を投与する直前に観察される最小又は最低（トラフ）薬剤濃度を表す。

【0024】

「 $C_{max, ss}$ 」は、薬剤投与後まもなく観察される最大若しくは最高（ピーク）薬剤濃度である。静脈注入として投与されるペンプロリズマブの具体的な場合は、ピーク濃度は注入終了後直ちに起こる。 $C_{max, ss}$ は、代表的にはドライバー・オブ・ドライバー（driver of driver）と考えられる尺度である。

【0025】

「投与」及び「処置」とは、動物、ヒト、実験対象者、細胞、組織、臓器又は体液に適用されるとき、その動物、ヒト、対象、細胞、組織、臓器又は体液への外因性の医薬、治療剤、診断剤又は組成物の接触を指す。本明細書で用いられる場合、がんを「処置する」又は「処置すること」は、少なくとも一つの陽性治療効果、例えば、がん細胞の数の低減、腫瘍サイズの低下、末梢臓器へのがん細胞の浸潤速度の低下又は腫瘍転移若しくは腫瘍増殖の速度の低下などを達成するために、抗PD-1抗体若しくは抗原結合性断片を、がんを有する対象者又はがんと診断された対象者に投与することを意味する。「処置」には、次のものの1以上：抗腫瘍免疫応答を誘発／増加させること、1以上の腫瘍マーカーの数を減少させること、腫瘍若しくは血液がんの増殖又はPD-1のそのリガンドPD-L1及び／若しくはPD-L2への結合に関連した疾患（「PD-1関連疾患」）、例えばがんの進行を停止又は遅延させること、PD-1関連疾患の安定化、腫瘍細胞の増殖又は生存を阻害すること、1以上のがん性病変又は腫瘍を除去すること又はその大きさを低下させること、1以上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寛解若しくは抑止すること、PD-1関連疾患、例えばがんなどの臨床症候の重症度又は持続期間を低減させること、同様の未処置の患者における予想生存期間と比較して患者の生存期間を延ばすこと、並びにがん状態又は他のPD-1関連疾患の完全寛解又は部分寛解を誘発することなどがあり得る。

【0026】

がんにおける陽性治療効果は、多くの方法で測定することができる（W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009)）。例えば、腫瘍増殖阻害に関して、NCI標準によると、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、ここで $T/C(\%) = \text{処置された腫瘍体積の中央値} / \text{対照の腫瘍体積の中央値} \times 100$ である。一部の実施形態において、治療的有効量により達成される処置は、無増悪生存期間（PFS）、無病生存期間（DFS）又は全生存期間（OS）のいずれかである。PFSは、「腫瘍無増悪期間（Time to Tumor Progression）」とも呼ばれ、がんが増殖しない処置中及び処置後の期間を指し示し、患者が完全応答又は部分応答を経験した時間、並びに、患者が安定疾患を経験した時間を包含する。DFSとは、患者が無病のままである処置中及び処置後の期間をいう。OSとは、ナীব又は未処置の個体又は患者と比較した平均余命の延長をいう。本発明の処置方法、組成物及び使用の実施形態は、あらゆる患者における陽性治療効果の達成に有効でないかもしれないが、当該技術分野で知られている任意の統計的検定、例えば学生t検定、カイ二乗検定、マン及びホイットニーによるU検定、クラスカル・ワリス検定（H-検定）、ヨンキー・テラプストラ検定並びにウイルコクソン検定などによって求められる統計的に有意な数の対象者においては、そうであるはずである。

【0027】

「患者」（或いは、本明細書では「対象者」又は「個体」と称される）という用語は、本発明の方法及び組成物で処置することが可能な哺乳動物（例えば、ラット、マウス、イヌ、ネコ、ウサギ）を指し、最も好ましくはヒトである。一部の実施形態において、患者は、成人の患者である。他の実施形態において、患者は、小児患者である。

【0028】

「抗体」という用語は、所望の生理活性又は結合活性を呈する任意の形態の抗体を指す

10

20

30

40

50

。従って、それは最も広い意味で用いられ、具体的には、モノクローナル抗体（完全長のモノクローナル抗体など）、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網羅するが、それらに限定されるものではない。「親抗体」は、所期の使用のための抗体の改変に先立って、例えばヒト治療剤として使用するための抗体のヒト化に先立って、免疫系の抗原への曝露により得られる抗体である。

#### 【0029】

一般的に、基本的な抗体構造単位はテトラマーを含む。各テトラマーは二つの同一のポリペプチド鎖ペアを包含し、各ペアは一つの「軽」鎖（約25kDa）及び一つの「重」鎖（約50～70kDa）を持つ。各鎖のアミノ末端部分は、主として抗原認識に關与する約100～110個以上のアミノ酸からなる可変領域を包含する。重鎖のカルボキシ末端部分は、主としてエフェクター機能に關与する定常領域を規定し得る。代表的には、ヒトの軽鎖は、カッパ軽鎖及びラムダ軽鎖に分類される。さらに、ヒト重鎖は代表的にはミュー、デルタ、ガンマ、アルファ又はイプシロンに分類され、それぞれ抗体のアイソタイプをIgM、IgD、IgG、IgA及びIgEと規定する。軽鎖及び重鎖内で、可変領域及び定常領域は約12個以上のアミノ酸からなる「J」領域により連結され、重鎖はまた約10以上のアミノ酸からなる「D」領域も包含する。一般に、Fundamental Immunology Ch.7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N. Y. (1989))を参照する。

10

#### 【0030】

各軽鎖/重鎖ペアの可変領域は、抗体結合部位を形成する。それゆえに、一般的に無傷の抗体は二つの結合部位を持つ。二機能性抗体又は二重特異性抗体を除いて、その二つの結合部位は一般的に同じである。

20

#### 【0031】

代表的には、重鎖及び軽鎖両方の可変ドメインは、相補性決定領域(CDR)とも呼ばれる三つの高頻度可変領域を含み、これら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。CDRは通常フレームワーク領域と並んでおり、特異的なエピトープへの結合を可能にする。一般的に、N末端からC末端までに、軽鎖及び重鎖両方の可変ドメインは、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。

30

#### 【0032】

「高頻度可変領域」という用語は、抗原結合に關与する抗体のアミノ酸残基を指す。高頻度可変領域は、「相補性決定領域」又は「CDR」（即ち軽鎖可変ドメイン中のCDRL1、CDRL2及びCDRL3、並びに重鎖可変ドメイン中のCDRH1、CDRH2及びCDRH3）からのアミノ酸残基を含む。Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Mdを参照する（抗体のCDR領域を配列により規定している）；Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917も参照する（抗体のCDR領域を構造により規定している）。「フレームワーク」又は「FR」残基という用語は、本明細書中でCDR残基として規定される高頻度可変領域残基以外のそれらの可変ドメイン残基を指す。

40

50

## 【0033】

別段の断りがなにかぎり、「抗体断片」又は「抗原結合性断片」とは、抗体の抗原結合性断片、即ち完全長の抗体が結合する抗原に特異的に結合する能力を保持した抗体断片、例えば1以上のCDR領域を保持した断片をいう。抗体結合性断片の例には、限定されるものではないが、Fab、Fab<sub>2</sub>及びFv断片などがある。

## 【0034】

特定の標的タンパク質「に特異的に結合する」抗体は、他のタンパク質と比較してその標的への優先的な結合を呈する抗体であるが、この特異性は絶対的な結合特異性を必要としない。抗体の結合がサンプル中の標的タンパク質の存在を決定付けるものであれば、例えば、偽陽性などの望ましくない結果を生じないのであれば、その抗体は所期の標的に関して「特異的」と考えられる。本発明において有用な抗体又はその結合性断片は、非標的タンパク質とのアフィニティーよりも少なくとも2倍強い、好ましくは少なくとも10倍強い、より好ましくは少なくとも20倍強い、及び最も好ましくは少なくとも100倍強いアフィニティーを有して標的タンパク質に結合する。本明細書で用いられる場合、所与のアミノ酸配列、例えば、成熟ヒトPD-1若しくはヒトPD-L1分子のアミノ酸配列を含むポリペプチドに結合するがその配列を欠いたタンパク質に結合しない場合、抗体は、その配列を含むポリペプチドに特異的に結合すると言われる。

10

## 【0035】

「キメラ抗体」とは、重鎖及び/又は軽鎖のある部分は特定の種（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中の対応する配列と同一又は相同であるが、鎖（類）の残部は別の種（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中の対応する配列と同一又は相同である抗体を指し、同様に、それらが所望の生物学的活性を呈する限り、かかる抗体の断片をも指す。

20

## 【0036】

「ヒト抗体」とは、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、マウス細胞又はマウス細胞に由来するハイブリドーマ中で産生された場合はマウスの糖鎖を含有し得る。同様に、「マウス抗体」又は「ラット抗体」とは、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。

## 【0037】

「ヒト化抗体」とは、非ヒト（例えばマウス）抗体からの、並びにヒト抗体からの配列を含有する抗体の形態をいう。かかる抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小限の配列を含有する。一般的に、ヒト化抗体は、少なくとも一つ、代表的にはは二つの可変ドメインの実質的に全てを含み、ここで、非ヒト免疫グロブリンのそれに相当する高頻度可変ループの全て又は実質的に全て、及びFR領域の全て又は実質的に全ては、ヒト免疫グロブリン配列のそれである。ヒト化抗体はまた、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも部分を、代表的にはヒト免疫グロブリンのそれを含んでもよい。接頭辞「hum」、「hu」又は「h」は、ヒト化抗体を親の齧歯類抗体から区別することが必要なときに抗体クローン名称に加えられる。齧歯類抗体のヒト化形態は、一般に、親の齧歯類抗体のものと同じCDR配列を含むが、アフィニティーを向上させるため、ヒト化抗体の安定性を向上させるため、又は他の理由のためにある種のアミノ酸置換が包含され得る。

30

40

## 【0038】

「がん」、「がん性の」又は「悪性」という用語は、代表的には未制御の細胞増殖を特徴とする哺乳動物における生理的状态を指すか又は説明するものである。がんの例には、癌腫、リンパ腫、白血病、芽腫及び肉腫などがあるが、これらに限定されるものではない。かかるがんのより特定の例には、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、消化器（消化管）がん、腎臓がん、卵巣がん、肝臓がん、リンパ芽球性白血病、リンパ性白血病、結腸直腸がん、子宮内膜がん、腎臓がん、前立腺がん、甲状腺がん、メラノーマ、軟骨肉腫、神経芽細胞腫、膵臓がん、多形神経膠芽腫、子宮頸がん、脳がん、胃がん、膀胱がん、肝がん、乳がん、結腸癌腫及び頭頸部がんなどがあるが、これら

50

に限定されるものではない。本発明によって処置され得る別のがんには、試験組織試料中でのPD-L1及びPD-L2のうちの1つ又は両方の発現上昇を特徴とするものなどがある。

【0039】

「生物療法剤」は、腫瘍維持及び/若しくは増殖を支持する又は抗腫瘍免疫応答を抑制する任意の生体経路におけるリガンド/受容体シグナル伝達を遮断する生体分子、例えば抗体又は融合タンパク質などを意味する。

【0040】

「CDR」又は「CDR類」は、Kabatナンバリングシステムを用いて定義される、免疫グロブリン可変領域中の相補性決定領域を意味する。

10

【0041】

「白金含有化学療法」(プラチン類とも称される)は、白金の配位錯体である、がん治療に用いられる化学療法剤の使用を指す。白金含有化学療法剤は、DMAを架橋して、無効なDMAミスマッチ修復を生じ、アポトーシスに至らせるアルキル化剤である。プラチン類の例には、シスプラチン、カルボプラチン及びオキサリプラチンなどがある。

【0042】

「化学療法剤」は、がんの処置において有用な化学物質である。化学療法剤の分類には、限定されるものではないが、アルキル化剤、代謝拮抗剤、キナーゼ阻害剤、紡錘体毒植物アルカロイド、細胞傷害性/抗腫瘍性抗生物質、トポイソメラーゼ(topoisomerase)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下方制御剤(ERD)、エストロゲン受容体アンタゴニスト、黄体形成ホルモン(leutinizing hormone)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、異常な細胞増殖若しくは腫瘍増殖で示唆され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などがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の処置方法において有用な化学療法剤には、細胞増殖抑制剤及び/又は細胞傷害剤などがある。

20

【0043】

「Chothia」は、Al-Lazikani et al., JMB 273: 927-948 (1997)に記載されている抗体ナンバリングシステムを意味する。

30

【0044】

「保存的改変バリエーション」又は「保存的置換」とは、非常に多くの場合、タンパク質の生理活性又は他の所望の性質、例えば抗原アフィニティー及び/又は特異性などを変えることなく変化させ得る、タンパク質中のアミノ酸の、類似した特性(例えば、電荷、側鎖サイズ、疎水性/親水性、骨格構造及び剛性など)を持つ他のアミノ酸との置換を指す。当業者であれば、ポリペプチドの非必須領域における単一のアミノ酸置換が生物学的活性を実質的に変えないことはわかる(例えば、Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p.224 (4th Ed.)を参照する)。加えて、構造的又は機能的に類似したアミノ酸の置換は、生理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。

40

【0045】

表1. 例示的な保存的アミノ酸置換

【表 1】

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)	Asp; 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

10

20

30

## 【 0 0 4 6 】

「から本質的になる (consists essentially of)」、及び、「から本質的になる (consist essentially of)」又は「から本質的になること (consisting essentially of)」のような変形形態は、本明細書及び特許請求の範囲の全体を通じて用いられるとき、任意の列挙された要素又は要素の群を含めること、及び列挙された要素と類似した又は異なる、定められた投薬計画、方法又は組成物の基本的な又は新規の性質を実質的に変化させない他の要素を含めてもよいことを示す。非限定的な例として、列挙されたアミノ酸配列から本質的になる PD-1 抗原結合性断片は、結合性化合物の性質に実質的に影響しない 1 以上のアミノ酸残基の置換を含む、1 以上のアミノ酸をも包含する。

40

## 【 0 0 4 7 】

「を含むこと (comprising)」、又は「を含む (comprise)」、「を含む (comprises)」又は「を含む (comprised of)」のような変形形態は、明示的な言語又は必然的な暗示のために文脈が他の形を必要としない限り、本明細書及び特許請求の範囲の全体を通じて包含的な意味で、即ち、述べら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作用又は有用性を実質的に高め得るさらなる特徴の存在又は追加を排除せずに用いられる。

## 【 0 0 4 8 】

50

「診断用の抗PD-Lモノクローナル抗体」は、ある種の哺乳動物細胞の表面上に発現する指定された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分泌リーダー配列を欠いている。「PD-L」及び「成熟PD-L」という用語は本明細書において互換的に用いられ、別段の断りがない限り、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。

【0049】

本明細書中で用いられるとき、診断用の抗ヒトPD-L1 mAb又は抗hPD-L1 mAbとは、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、次の配列のアミノ酸19~290：

MRIFAVFIFMTYWHL LNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIEC  
 KFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNI IQFVHGEEDLKVQHSS  
 YRQRARLLKDL 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17)からなる。

【0050】

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の抗ヒトPD-L1 mAbの具体例は、20C3抗体及び22C3抗体であり、これらはWO2014/100079に記載されている。これらの抗体は、下記の表2に示される軽鎖及び重鎖可変領域のアミノ酸配列を含む。

【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	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSL LNSRTRKNYLAWYQQ KPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLT1SSVQAEDLA VYYCQQSYDVVTFGAGTKLELK	配列番号 18
20C3 重鎖成熟可変領域	
QVQVQQSGAELAEPEGASVKMSCKASGYIFTSYWMHWLKRPGQ GLEWIGYINPSSDYNEYSEKFMKATLTADKASTTAYMQL1SLTS EDSAVYYCARGWL VHGDYDFDYWGQGTTLTVSS	配列番号 19
22C3 軽鎖成熟可変領域	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSL LHTSTRKNYLAWYQQ KPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLT1SSVQAEDLA VYYCKQSYDVVTFGAGTKLELK	配列番号 20
22C3 重鎖成熟可変領域	
QVHLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYWIHWIKRPGQG LEWIGYINPSSGYHEYNQKFIDKATLTADRSSSTAYMHLTSLTSED SAVYYCARGWLIHGDYDFDFWGQGTTLTVSS	配列番号 21

## 【0051】

FFPE組織切片におけるPD-L1発現のIHC検出のため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)から公に入手可能であるウサギ抗ヒトPD-L1 mAbである。

## 【0052】

本明細書中で用いられる「フレームワーク領域」又は「FR」は、CDR領域を除いた免疫グロブリン可変領域を意味する。

10

## 【0053】

「単離抗体」及び「単離抗体断片」とは精製状態を指し、かかる文脈において、指定された分子が他の生体分子、例えば核酸、タンパク質、脂質、炭水化物その他の物質、例えば細胞残屑及び増殖培地などを実質的に含まないことを意味する。一般に、「単離された」という用語は、本明細書中に記載される結合性化合物の実験的又は治療的な使用を実質的に妨げる量で存在しない限り、かかる物質の完全な非存在、又は水、緩衝剤若しくは塩の非存在を指すことを意図するものではない。

## 【0054】

本明細書で用いられる場合、「Kabat」は、Elvin A. Kabat (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)により開発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。

20

## 【0055】

本明細書中で用いられる「モノクローナル抗体」又は「mAb」又は「Mab」とは、実質的に均一な抗体の集団を指し、即ちその集団を構成する抗体分子のアミノ酸配列は、少量存在し得る潜在的な自然発生変異以外は同一である。対照的に、従来のものである(ポリクローナル)抗体調製物は、代表的には、それらの可変ドメイン、とりわけそれらのCDRの中に異なるアミノ酸配列を持つ数多くの異なる抗体を包含し、これらは異なるエピトープに対して特異的であることが多い。「モノクローナル」という修飾語は、実質的に均一な抗体集団から得られるものとしての抗体の特性を示すものであって、何かしらの特定の方法による抗体産生を必要とするものと解釈されるものではない。例えば、本発明に従って用いられることになるモノクローナル抗体は、Kohler et al. (1975) Nature 256:495により最初に記載されたハイブリドーマ法により作製され得るか、組換えDNA法により作製され得る(例えば米国特許No. 4,816,567を参照する)。「モノクローナル抗体」はまた、ファージ抗体ライブラリーから、例えばClackson et al. (1991) Nature 352:624-628及びMarks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222:581-597に記載される技術を用いて単離され得る。Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731も参照する。

30

40

## 【0056】

本発明の処置方法、組成物、キット及び使用のいずれかで有用である「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)又は抗原結合性断片などがある。PD-1及びそのリガンドの別の名称若しくは同義語には、PD-1についてのPDCD1、PD1、CD279及びSLEB2; PD-L1についてのPDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274及びB7-H; 及びPD-L2についてのPDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc及びCD273などがある。ヒト個体が治療を受けている本発明の処置方法、組成物及び使用のいずれかにおいて、PD-1抗体又はその抗原結合性断片は、ヒトPD-L1のヒトPD-1への結合を遮

50

断するか、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. : NP005009にある。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にある。抗PD-1抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体又はキメラ抗体であることができ、ヒト定常領域を含むことができる。一部の実施形態において、前記ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4定常領域からなる群から選択され、好ましい実施形態において、前記ヒト定常領域はIgG1又はIgG4定常領域である。一部の実施形態において、抗原結合性断片は、Fab、Fab-SH、F(ab')<sub>2</sub>、scFv及びFv断片からなる群から選択される。

10

**【0057】**

本明細書中で用いられる「PD-L1」又は「PD-L2」の発現は、別段の断りが無い限り、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での指定されたPD-L mRNAのいずれか検出可能なレベルの発現を意味する。PD-Lタンパク質の発現は、診断用PD-L抗体を使用して、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り検出され得る。或いは、腫瘍細胞によるPD-Lタンパク質の発現は、所望のPD-Lターゲット、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、アフィボディなど）を用いて、PETイメージングにより検出され得る。PD-L mRNAの発現を検出して測定するための技術としては、RT-PCR及びリアルタイム定量的RT-PCRなどがある。

20

**【0058】**

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に、いくつかの手法が記載されている。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)を参照する。

30

**【0059】**

一つの手法は、PD-L1発現が陽性又は陰性であるというシンプルな二値エンドポイントを使用するものであり、陽性の結果は、細胞表面膜染色の組織学的エビデンスを示す腫瘍細胞のパーセントに関して規定される。腫瘍組織切片は、PD-L1発現が全腫瘍細胞のうち少なくとも1%、好ましくは5%である場合に陽性としてカウントされる。

**【0060】**

別の手法において、腫瘍組織切片中のPD-L1発現は、腫瘍細胞中で、並びに、主にリンパ球を含む浸潤性免疫細胞中で定量される。膜染色を呈する腫瘍細胞及び浸潤性免疫細胞のパーセントは、<5%、5~9%、次いで10%ずつ増やして最大100%として別々に定量される。腫瘍細胞の場合、PD-L1発現は、スコアが<5%スコアであるならば陰性、スコアが5%であるならば陽性としてカウントされる。免疫浸潤物におけるPD-L1発現は、補正炎症スコア(AIS)と呼ばれる半定量的測定値として報告され、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り決定され、無(0)、軽度(スコア1、リンパ球ほとんどなし)、中度(スコア2、リンパ組織球性凝集物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)として評点される。腫瘍組織切片は、AISが5であれば、免疫浸潤物によりPD-L1発現について陽性としてカウントされる。

40

**【0061】**

診断用PD-L1抗体でのIHCにより染色された腫瘍からの組織切片はまた、評点プロセスを用いて組織切片中の腫瘍細胞及び浸潤性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も、PD-L1タンパク質発現について評点され得る。WO20

50

14 / 165422を参照する。一つのPD-L1 評点プロセスは、組織切片中の各腫瘍巣を染色について試験すること、並びにその組織切片に改変Hスコア(MHS)及び改変割合スコア(MPS)のうちの一つ又は両方を割り当てることを含む。MHSを割り当てるため、試験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、細胞が(a)無染色(強度=0)、(b)弱染色(強度=1+)、(c)中染色(強度=2+)及び(d)強染色(強度=3+)であるという四つの別々のパーセントが推算される。細胞は、弱染色、中染色又は強染色のパーセントの中に含まれるには少なくとも部分的な膜染色を持たなければならない。推算されたパーセントは、その合計が100%であり、これは次いで $1 \times (\text{弱染色細胞のパーセント}) + 2 \times (\text{中染色細胞のパーセント}) + 3 \times (\text{強染色細胞のパーセント})$ の式に入力され、その結果はMHSとしてその組織切片に割り当てられる。MPSは、試験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何らかの強度の少なくとも部分的な膜染色を持つ細胞のパーセントを推算すること、並びに結果として得られたパーセントをMPSとしてその組織切片に割り当てることによって割り当てられる。いくつかの実施形態において、腫瘍は、MHS又はMPSが陽性であればPD-L1 発現について陽性と指定される。

10

## 【0062】

腫瘍におけるPD-L1 発現を評点/定量する別の方法は、患者の腫瘍サンプルからPD-L1 発現スコアを求めるためのアルゴリズムを指す「複合陽性スコア」又は「CPS」である。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応答率に関連している抗PD-1抗体の投与を含む処置方法などの特定の治療計画による治療のための患者を選択する上で有用である。CPSを求めるには、腫瘍を有する患者からの腫瘍組織における生存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陽性単核性炎症細胞(MIC)の数を求め、下記式を用いてCPSを計算する。

20

## 【数1】

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

## 【0063】

特定の実施形態において、使用されるPD-L1 発現スコアリング法は、「リンパ腫率スコア」である。リンパ腫は、リンパ節の構造及び転移部位の構造を消す密集細胞の均一群を特徴とする。「LPS」又は「リンパ腫率スコア」は、PD-L1を発現するこの細胞集団のパーセントである。LPSを求める場合、真に腫瘍性の細胞を反応細胞から識別する試みは一切行わない。PD-L1 発現は、あらゆる強度での部分的若しくは完全な膜染色を特徴とする。

30

## 【0064】

PD-L1 発現についてのさらに別の評点法は、細胞膜上でPD-L1を発現する腫瘍細胞のパーセントである「TPS」又は「腫瘍率スコア」である。TPSは代表的には、診断用抗ヒトPD-L1 mAb、例えば上記の抗体20C3及び抗体22C3を用いる免疫組織化学アッセイを用いて求めることができる、いずれかの強度(弱、中若しくは強)でPD-1を発現する腫瘍細胞のパーセントを含む。部分膜染色を有する細胞など、膜染色が存在する場合には、細胞はPD-L1を発現すると考えられる。

40

## 【0065】

PD-L1 mRNAの発現レベルは、定量的RT-PCRにおいて非常に多く用いられる1以上の参照遺伝子、例えばユビキチンCのmRNA発現レベルと比較され得る。

## 【0066】

一部の実施形態において、腫瘍内の悪性細胞及び/又は浸潤性免疫細胞によるPD-L1の発現レベル(タンパク質及び/又はmRNA)は、適切な対照によるPD-L1の発現レベル(タンパク質及び/又はmRNA)との比較に基づいて「過剰発現」又は「上昇

50

」と決定される。例えば、対照のPD-L1タンパク質又はmRNAの発現レベルは、同タイプの非悪性細胞中で又は対応する正常組織からの切片中で定量されるレベルであり得る。一部の好ましい実施形態において、腫瘍試料中のPD-L1タンパク質（及び/又はPD-L1 mRNA）が対照におけるものよりも少なくとも10%、20%又は30%多いならば、腫瘍試料中のPD-L1発現は上昇したと決定される。

【0067】

「組織切片」とは、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出した組織の薄切片をいう。

【0068】

がんと診断された又はがんを持つ疑いのある対象者に適用される「腫瘍」とは、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いい、原発性腫瘍及び続発性新生物を包含する。固形腫瘍は、通常は嚢胞又は液体の領域を含有しない組織の異常増殖物又は塊である。異なるタイプの固形腫瘍が、それらを形成する細胞のタイプによって命名されている。固形腫瘍の例は、肉腫、癌腫及びリンパ腫である。白血病（血液のがん）は、一般に固形腫瘍を形成しない（National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms）。

10

【0069】

本明細書中で用いられる「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、軽鎖中のKabab残基109及び重鎖中の113まで及び。

20

【0070】

本明細書で使用される場合、「RECIST 1.1 応答基準」は、適宜に、応答を測定している文脈に基づいて、標的病変又は非標的病変に関してEisenhauer, E. A. et al., Eur. J. Cancer 45:228-247 (2009)に記載の定義を意味する。

【0071】

II. 本発明で有用なPD-1抗体及び抗原結合性断片

本発明の処置方法、組成物及び使用において有用なヒトPD-1に結合するmAbの例は、US7,521,051、US8,008,449及びUS8,354,509に記載されている。本発明の処置方法、組成物及び使用においてPD-1アンタゴニストとして有用な特異的抗ヒトPD-1mAbには、WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2、ページ161-162 (2013)に記載される構造を有し、かつ図1に示される重鎖及び軽鎖アミノ酸配列を含むヒト化IgG4 mAbであるペンプロリズマブ（以前はMK-3475、SCH900475及びランプロリズマブとして知られていた）並びにWO2008/156712及び表3に記載されるヒト化抗体h409A11、h409A16及びh409A17などがある。

30

【0072】

本発明の処置方法、組成物、キット及び使用の一部の実施形態において、抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片は、(a)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CDR及び配列番号6、7及び8に示されるアミノ酸の配列を含む重鎖CDR；又は(b)配列番号11、12及び13に示されるアミノ酸の配列を含む軽鎖CDR及び配列番号14、15及び16に示されるアミノ酸の配列を含む重鎖CDRを含む。本発明の一部の実施形態において、抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片はヒト抗体である。他の実施形態において、抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片はヒト化抗体である。他の実施形態において、抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片はキメラ抗体である。特定の実施形態において、抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片はモノクローナル抗体である。

40

【0073】

本発明の処置方法、組成物、キット及び使用の他の実施形態において、PD-1抗体又はその抗原結合性断片は、ヒトPD-1に特異的に結合し、(a)配列番号9に示され

50

るアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、若しくはそのバリエーション、及び(b)配列番号4若しく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；配列番号22若しくはそのバリエーション；及び配列番号23若しくはそのバリエーションを含む。

【0074】

重鎖可変領域配列又は全長重鎖配列のバリエーションは、フレームワーク領域(即ち、CDRの外)に最大17の保守的アミノ酸置換を有する以外は基準配列と同一であり、好ましくはフレームワーク領域に10、9、8、7、6若しくは5未満の保守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(即ち、CDRの外)に最大5の保守的アミノ酸置換を有する以外は基準配列と同一であり、好ましくはフレームワーク領域に4、3又は2未満の保守的アミノ酸置換を有する。

10

【0075】

本発明の処置方法、組成物、キット及び使用の別の実施形態において、PD-1抗体又はその抗原結合性断片は、ヒトPD-1に特異的に結合し、(a)配列番号10に示されるアミノ酸の配列を含む若しくはそれからなる重鎖、若しくはそのバリエーション；及び(b)配列番号5に示されるアミノ酸の配列を含む若しくはそれからなる軽鎖、若しくはそのバリエーション；配列番号24、若しくはそのバリエーション；又は配列番号25、若しくはそのバリエーションを含むモノクローナル抗体である。

【0076】

本発明の処置方法、組成物及び使用のさらに別の実施形態において、PD-1抗体又はその抗原結合性断片は、ヒトPD-1に特異的に結合し、(a)配列番号10に示されるアミノ酸の配列を含む若しくはそれからなる重鎖及び(b)配列番号5に示されるアミノ酸の配列を含む若しくはそれからなる軽鎖を含むモノクローナル抗体である。

20

【0077】

下記の表3は、本発明の処置方法、組成物、キット及び使用での使用のための例示的抗PD-1 mAbのアミノ酸配列のリストを提供するものである。

【表 3】

表 3. 例示的抗ヒト PD-1 抗体		
A. WO2008/156712 中の hPD-1.09A の軽鎖及び重鎖 CDR を含む(ペムブロリズマブの軽鎖及び重鎖 CDR)		
CDRL1	配列番号 1	
CDRL2	配列番号 2	
CDRL3	配列番号 3	10
CDRLH1	配列番号 6	
CDRLH2	配列番号 7	
CDRLH3	配列番号 8	
B. WO2008/156712 中の hPD-1.08A の軽鎖及び重鎖 CDR を含む		
CDRL1	配列番号 11	
CDRL2	配列番号 12	
CDRL3	配列番号 13	20
CDRLH1	配列番号 14	
CDRLH2	配列番号 15	
CDRLH3	配列番号 16	
C. WO2008/156712 中の成熟 h109A 重鎖可変領域(V <sub>H</sub> )及び成熟 K09A 軽鎖可変(V <sub>L</sub> )領域のうちの一つを含む		
重鎖 V <sub>H</sub>	配列番号 9(ペムブロリズマブの V <sub>H</sub> )	
軽鎖 V <sub>L</sub>	配列番号 4(ペムブロリズマブの V <sub>L</sub> )又は配列番号 22 又は配列番号 23	30
D. WO2008/156712 中の成熟 409 重鎖及び成熟 K09A 軽鎖のうちの一つを含む		
重鎖	配列番号 10(ペムブロリズマブの重鎖)	
軽鎖	配列番号 5(ペムブロリズマブの軽鎖)又は配列番号 24 又は配列番号 25	

## 【 0 0 7 8 】

## I I I . 本発明の方法及び使用

本発明は、約 6 週間に 1 回、患者に対して抗 PD - 1 抗体又はその抗原結合性断片約 400 mg を投与することを含むヒト患者でのがんの処置方法であって、当該抗 PD - 1 抗体又はその抗原結合性断片が、( a ) 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相補性決定領域 ( C D R ) 及び配列番号 6、7 及び 8 に示されるアミノ酸の配列を含む重鎖 C D R ; 又は ( b ) 配列番号 11、12 及び 13 に示されるアミノ酸の配列を含む軽鎖 C D R 及び配列番号 14、15 及び 16 に示されるアミノ酸の配列を含む重鎖 C D R を含む方法を提供する。本発明の特定の実施形態において、抗 PD - 1 抗体又はその抗原結合性断片はペムブロリズマブである。

## 【 0 0 7 9 】

本発明の一部の実施形態において、抗 PD - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片は、

10

20

30

40

50

患者に対して、12週間以上にわたり約6週間に1回投与される。他の実施形態において、抗PD-1抗体若しくは抗原結合性断片は、患者に対して、18週間以上、24週間以上、30週間以上、36週間以上、42週間以上、48週間以上、54週間以上、60週間以上、66週間以上、72週間以上、78週間以上、84週間以上、又は90週間以上にわたり6週間に1回投与される。

【0080】

第1の実施形態（実施形態E1）において、本発明は、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片400mgを約6週間で1回患者に投与することを含む、ヒト患者でのがんの処置方法を含む。

【0081】

第2の実施形態（実施形態E2）において、本発明は、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片400mgを患者に約6週間で1回投与することを含む、ヒト患者での切除不能又は転移性メラノーマの処置方法を含む。

【0082】

第3の実施形態（実施形態E3）において、本発明は、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片400mgを患者に約6週間で1回投与することを含む、ヒト患者での転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の処置方法を含む。

【0083】

実施形態E3の下位実施形態（実施形態E3-A）において、患者は、高いPD-L1発現〔（腫瘍率スコア（TPS）50%）〕のある腫瘍を有し、過去に白金含有化学療法剤による処置を受けたことがなかった。

【0084】

実施形態E3のさらなる下位実施形態（実施形態E3-B）において、患者は、PD-L1発現（TPS1%）のある腫瘍を有し、過去に白金含有化学療法剤による処置を受けたことがあった。実施形態E3-Bの特定の実施形態において、患者は、白金含有化学療法剤投与時又は投与後に疾患進行を有した。

【0085】

実施形態E3の別の下位実施形態（実施形態E3-C）において、患者はPD-L1発現（TPS1%）のある腫瘍を有し、過去に白金含有化学療法剤による処置を受けたことがなかった。

【0086】

実施形態E3のさらに別の下位実施形態（実施形態E3-D）において、患者は、PD-L1発現の検査を受けない。この実施形態において、患者は、PD-L1発現とは無関係に、抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片によって処置される。特定の実施形態において、患者は過去に白金含有化学療法剤による処置を受けたことがなかった。

【0087】

実施形態E3のある種の実施形態（実施形態E3-A、E3-B、及びE3-Cなど）において、PD-L1TPSは、FDA承認の検査によって求められる。

【0088】

実施形態E3のある種の実施形態（実施形態E3-A、E3-B、E3-C、及びE3-Dなど）において、患者の腫瘍はEGFRやALKゲノム異常を持たない。

【0089】

実施形態E3のある種の実施形態（実施形態E3-A、E3-B、E3-C、及びE3-D）において、患者の腫瘍はEGFR又はALKゲノム異常を有し、抗PD-1抗体、又はその抗原結合性断片の投与を受ける前に、EGFR又はALK異常の処置を受けた時又は受けた後に疾患の進行があった。

【0090】

第4の実施形態（実施形態E4）において、本発明は、（1）抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片400mgを患者に約6週間で1回投与すること、及び（2）ペメトレキセド及びカルボプラチンを患者に投与することを含む、

10

20

30

40

50

ヒト患者での転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の処置方法を含む。実施形態 E 4 の下位実施形態において、患者は、抗 PD - 1 抗体又はその抗原結合性断片、ペメトレキセド及びカルボプラチンによる併用処置計画を開始する前に、抗がん治療剤治療を受けたことはなかった。

【0091】

実施形態 E 3 及び E 4 のある種の実施形態（その下位実施形態など）において、患者は非扁平非小細胞肺癌を有する。

【0092】

実施形態 E 4 の下位実施形態において、ペメトレキセドは、500 mg / m<sup>2</sup> の量で患者に投与される。

【0093】

実施形態 E 4 の下位実施形態において、ペメトレキセドは、21日に1回静脈注入を介して患者に投与される。特定の実施形態において、注入時間は約10分である。

【0094】

実施形態 E 4 の下位実施形態（実施形態 E 4 - A）において、本発明はさらに、患者へのペメトレキセドの投与の約7日前に開始し、患者に最後の用量のペメトレキセドを投与した後約21日まで続けて、葉酸約400 pg ~ 約1000 pg を1日1回投与することを含む。ある種の実施形態において、葉酸は経口投与される。

【0095】

実施形態 E 4 及び E 4 - A の下位実施形態において（実施形態 E 4 - B）、本発明はさらに、ペメトレキセドの初回投与前の約1週間及び約3サイクルのペメトレキセド投与ごとに（即ち、約9週間ごと）、患者にビタミン B 12 約1 mg を投与することを含む。ある種の実施形態において、ビタミン B 12 は筋肉投与される。

【0096】

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）において、本発明はさらに、ペメトレキセド投与前の1日、当日及び翌日に1日2回、デキサメタゾン約4 mg を患者に投与することを含む。ある種の実施形態において、デキサメタゾンは経口投与される。

【0097】

第5の実施形態（実施形態 E 5）において、本発明は、抗 PD - 1 抗体（例えば、ペムプロリズマブ）又はその抗原結合性断片400 mg を患者に約6週間で1回投与することを含む、ヒト患者での再発性又は転移性頭頸部扁平細胞がん（HNSCC）の処置方法を含む。

【0098】

実施形態 E 5 の下位実施形態において、患者は、過去に白金含有化学療法剤による処置を受けたことがある。ある種の実施形態において、患者には、白金含有化学療法剤投与時又はその後疾患の進行があった。

【0099】

第6の実施形態（実施形態 E 6）において、本発明は、抗 PD - 1 抗体（例えば、ペンプロリズマブ）、又はその抗原結合性断片400 mg を患者に約6週間で1回投与することを含む、ヒト患者での難治性古典的ホジキンリンパ腫（cHL）の処置方法を含む。

【0100】

第7の実施形態（実施形態 E 7）において、本発明は、抗 PD - 1 抗体（例えば、ペンプロリズマブ）又はその抗原結合性断片400 mg を患者に約6週間で1回投与することを含み、当該患者が（a）1以上の系統のcHLの治療法、（b）2以上の系統のcHLの治療法、又は（c）3以上の系統のcHLの治療法後に再発している、ヒト患者での古典的ホジキンリンパ腫（cHL）の処置方法を含む。

【0101】

実施形態 E 6 及び E 7 の下位実施形態において、患者は成人患者である。

【0102】

10

20

30

40

50

実施形態 E 6 及び E 7 の別の下位実施形態において、患者は小児患者である。

【0103】

第 8 の実施形態（実施形態 E 8 ）において、本発明は、抗 PD - 1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片 400 mg を患者に約 6 週間で 1 回投与することを含む、ヒト患者での局所進行性又は転移性尿路上皮癌の処置方法を含む。

【0104】

実施形態 E 8 の下位実施形態において、患者はシスプラチン含有化学療法剤に適格ではない。

【0105】

実施形態 E 8 の下位実施形態において、患者は、白金含有化学療法時若しくはその後、又は 12 ヶ月の白金含有化学療法によるネオアジュバント又はアジュバント処置以内に疾患進行を有した。

【0106】

実施形態 E 8 の下位実施形態において、患者の腫瘍は PD - L 1 を発現する（CPS 10）。

【0107】

第 9 の実施形態（実施形態 E 9 ）において、本発明は、抗 PD - 1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）、又はその抗原結合性断片 400 mg を患者に約 6 週間で 1 回投与することを含む、ヒト患者での切除不能な又は転移性、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI - H）又はミスマッチ修復（MMR）欠乏性固形腫瘍の処置方法を含む。

【0108】

実施形態 E 9 の下位実施形態において、患者は、抗がん治療後に疾患進行を有した。

【0109】

第 10 の実施形態（実施形態 E 10 ）において、本発明は、抗 PD - 1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片 400 mg を患者に約 6 週間で 1 回投与することを含む、ヒト患者での切除不能な又は転移性、MSI - H 又は MMR 欠乏性結腸直腸がんの処置方法を含む。

【0110】

実施形態 E 10 の下位実施形態において、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前治療後に疾患進行を有した。

【0111】

第 11 の実施形態（実施形態 E 11 ）において、本発明は、抗 PD - 1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片 400 mg を患者に約 6 週間で 1 回投与することを含む、ヒト患者での再発性局所進行性又は転移性胃がんの処置方法を含む。

【0112】

第 12 の実施形態（実施形態 E 12 ）において、本発明は、抗 PD - 1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片 400 mg を患者に約 6 週間で 1 回投与することを含む、ヒト患者での再発性局所進行性又は転移性食道胃接合部腺癌の処置方法を含む。

【0113】

実施形態 E 11 及び E 12 の下位実施形態において、患者の腫瘍は、PD - L 1 を発現する [複合陽性スコア（CPS） 1] 。

【0114】

実施形態 E 11 及び E 12 の下位実施形態において、患者は、1 以上の系統の前療法時又はその後に疾患の進行を有していた。特定の実施形態において、その系統の前療法には、フルオロピリミジン - 及び白金含有化学療法などがある。

【0115】

実施形態 E 11 及び E 12 の下位実施形態において、患者は、2 以上の系統の前療法（フルオロピリミジン及び白金含有化学療法など）時又はその後に、疾患進行を有した。

【0116】

10

20

30

40

50

実施形態 E 1 1 及び E 1 2 の下位実施形態において、患者は、1 以上の系統の前療法 ( H E R 2 / n e u 標的療法など ) 時又はその後、疾患進行を有した。

【 0 1 1 7 】

実施形態 E 1 1 及び E 1 2 の下位実施形態において、患者は、2 以上の系統の前療法 ( H E R 2 / n e u 標的療法など ) 時又はその後、疾患進行を有した。

【 0 1 1 8 】

第 1 3 の実施形態 ( 実施形態 E 1 3 ) において、本発明は、抗 P D - 1 抗体 ( 例えば、ペンブロリズマブ ) 又はその抗原結合性断片 4 0 0 m g を患者に約 6 週間で 1 回投与することを含む、ヒト患者でのがんの処置方法であって、当該患者がメラノーマ、肺がん、頭頸部がん、膀胱がん、乳がん、消化器がん、多発性骨髄腫、肝細胞がん、リンパ腫、腎臓がん、中皮腫、卵巣がん、食道がん、肛門がん、胆道がん、結腸直腸がん、子宮頸がん、甲状腺がん、及び唾液腺がんからなる群から選択されるがんを有する方法を含む。

10

【 0 1 1 9 】

第 1 4 の実施形態 ( 実施形態 E 1 4 ) において、本発明は、抗 P D - 1 抗体 ( 例えば、ペンブロリズマブ ) 又はその抗原結合性断片 4 0 0 m g を患者に約 6 週間で 1 回投与することを含む、ヒト患者でのがんの処置方法であって、前記患者が小細胞肺癌を有する方法を含む。

【 0 1 2 0 】

第 1 5 の実施形態 ( 実施形態 E 1 5 ) において、本発明は、抗 P D - 1 抗体 ( 例えば、ペンブロリズマブ ) 又はその抗原結合性断片 4 0 0 m g を患者に約 6 週間で 1 回投与することを含む、ヒト患者での非ホジキンリンパ腫の処置方法を含む。

20

【 0 1 2 1 】

実施形態 E 1 5 の下位実施形態において、非ホジキンリンパ腫は、縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( P M B C L ) である。一部の実施形態において、患者が P M B C L を有する場合、患者は難治性 P M B C L を有する。一部の実施形態において、患者は、1 以上の系統の前療法後に再発している。一部の実施形態において、患者は、2 以上の系統の前療法後に再発している。一部の実施形態において、患者は、別系統の療法によって治療されていなかった。

【 0 1 2 2 】

第 1 6 の実施形態 ( 実施形態 E 1 6 ) において、本発明は、( 1 ) 抗 P D - 1 抗体 ( 例えば、ペンブロリズマブ ) 又はその抗原結合性断片 4 0 0 m g を患者に約 6 週間で 1 回投与すること、及び ( 2 ) ( i ) カルボプラチン及びパクリタキセル又は ( i i ) カルボプラチン及び n a b - パクリタキセルを患者に投与することを含む、ヒト患者での転移性扁平 N S C L C の処置方法を含む。

30

【 0 1 2 3 】

第 1 7 の実施形態 ( 実施形態 E 1 7 ) において、本発明は、抗 P D - 1 抗体 ( 例えば、ペンブロリズマブ ) 又はその抗原結合性断片 4 0 0 m g を患者に約 6 週間で 1 回投与することを含む、ヒト患者でのメルケル細胞癌 ( M C C ) の処置方法を含む。実施形態 E 1 7 の特定の下位実施形態において、がんは、再発性局所進行性 M C C である。実施形態 E 1 7 の特定の下位実施形態において、がんは転移性 M C C である。

40

【 0 1 2 4 】

実施形態 E 1 7 の下位実施形態において、患者は成人患者である。実施形態 E 1 7 の別の下位実施形態において、患者は小児患者である。

【 0 1 2 5 】

第 1 8 の実施形態 ( 実施形態 E 1 8 ) において、本発明は、抗 P D - 1 抗体 ( 例えば、ペンブロリズマブ ) 又はその抗原結合性断片 4 0 0 m g を患者に約 6 週間で 1 回投与することを含む、ヒト患者でのメラノーマのアジュバント治療方法であって、患者が切除された 1 以上のメラノーマ病変を有したことがある方法を含む。実施形態 E 1 8 の下位実施形態において、当該方法は、切除した高リスク段階 I I I メラノーマを処置することを含む。

50

## 【0126】

第19の実施形態（実施形態E19）において、本発明は、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片400mgを患者に約6週間で1回投与することを含む、ヒト患者での肝細胞癌（HCC）の処置方法を含む。実施形態E19の一部の実施形態において、患者は、ソラフェニブによる治療を受けたことがある。

## 【0127】

第20の実施形態（実施形態E20）において、本発明は、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片400mgを患者に約6週間で1回投与することを含む、ヒト患者での腎細胞癌（RCC）の処置方法を含む。

## 【0128】

実施形態E20の下位実施形態において、がんは進行性明細胞RCCである。

## 【0129】

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

## 【0130】

実施形態E20の下位実施形態（実施形態E20A）において、患者はさらに、アキシチニブによって処置される。本発明の下位実施形態において、アキシチニブは経口服用される。

## 【0131】

実施形態E20Aの特定の実施形態において、アキシチニブ5mgを、患者が約12時間に1回又は1日2回服用する。

## 【0132】

実施形態E20Aの別の実施形態において、アキシチニブ用量は、1日2回2.5mg、3mg、7mg、又は10mgである。

## 【0133】

第21の実施形態（実施形態E21）において、本発明は、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片400mgを患者に約6週間で1回投与することを含む、ヒト患者での乳がんの処置方法を含む。

## 【0134】

実施形態E21の下位実施形態において、乳がんはトリプルネガティブ乳がんである。

## 【0135】

実施形態E21の下位実施形態において、乳がんはER+/HER2-乳がんである。

## 【0136】

第22の実施形態（実施形態E22）において、本発明は、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片400mgを患者に約6週間で1回投与することを含む、ヒト患者での鼻咽腔がんの処置方法を含む。

## 【0137】

第23の実施形態（実施形態E23）において、本発明は、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片400mgを患者に約6週間で1回投与することを含む、ヒト患者での甲状腺がんの処置方法を含む。

## 【0138】

第24の実施形態（実施形態E24）において、本発明は、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片400mgを患者に約6週間で1回投与することを含む、ヒト患者での唾液腺がんの処置方法を含む。

## 【0139】

第25の実施形態（実施形態E25）において、本発明は、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片400mgを患者に約6週間で1回投与することを含む、ヒト患者でのがんの処置方法であって、当該がんがメラノーマ、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、縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫、頭頸部扁平細胞がん、尿路上皮癌、食道がん、胃がん、子宮頸がん、PMBC L、MSI

10

20

30

40

50

- Hがん、肝細胞癌、及びメルケル細胞癌からなる群から選択される方法を含む。

【0140】

第26の実施形態（実施形態E26）において、本発明は、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片400mgを患者に約6週間で1回投与することを含むヒト患者でのがんの処置方法であって、当該がんが血液悪性腫瘍である方法を含む。

【0141】

実施形態E26の下位実施形態において、前記血液悪性腫瘍は、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、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、T細胞/組織球豊富型大細胞型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。

10

【0142】

第27の実施形態（実施形態E27）において、本発明は、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片400mgを患者に約6週間で1回投与することを含むヒト患者でのがんの処置方法であって、患者が高遺伝子変異量の腫瘍を有する方法を含む。

20

【0143】

特定の実施形態において、高遺伝子変異量は、調べたゲノムの少なくとも約10突然変異/メガ塩基対、調べたゲノムの少なくとも約11突然変異/メガ塩基対、調べたゲノムの少なくとも約12突然変異/メガ塩基対、又は調べたゲノムの少なくとも約13突然変異/メガ塩基対である。

【0144】

第28の実施形態（実施形態E28）において、本発明は、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片400mgを患者に約6週間で1回投与することを含む、ヒト患者での食道がんの処置方法を含む。

【0145】

実施形態E28の下位実施形態において、患者は、抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片の投与を受ける前に一つの系統の標準療法歴を有していた。さらなる実施形態において、患者は、抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片の投与を受ける前に1以上の系統の標準療法歴を有していた。さらなる実施形態において、患者は、抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片の投与を受ける前に2以上の系統の標準療法歴を有していた。特定の実施形態において、前記標準療法は、パクリタキセル、ドセタキセル、又はイリノテカンの1以上を含む。

30

【0146】

実施形態E28の下位実施形態において、患者は、食道の進行性又は転移性腺癌又は扁平細胞癌を有する。

40

【0147】

実施形態E28の下位実施形態において、患者は、食道胃接合部の進行性若しくは転移性ジーベルトI型腺癌を有する。

【0148】

実施形態E28の下位実施形態において、患者の腫瘍は、PD-L1を発現する（複合陽性スコア[CPS] 10）。

【0149】

第29の実施形態（実施形態E29）において、本発明は、抗PD-1抗体（例えば、ペンブロリズマブ）又はその抗原結合性断片400mgを患者に約6週間で1回投与することを含む、ヒト患者での高リスク筋層非浸潤性膀胱がん（NMIBC）の処置方法を

50

含む。一部の実施形態において、患者は、上皮内癌（CIS）又はCIS + 乳頭疾患を有するNMIBCを有する。

【0150】

実施形態E29の下位実施形態において、患者は、抗PD-1抗体又はその抗原結合性断片による処置の前に、標準療法による処置を受けたことがあった。一部の実施形態において、前記事前の療法は、カルメット・ゲラン菌（BCG）療法である。特定の実施形態において、患者は、BCG療法に应答しなかった。一部の実施形態において、患者は、根治的膀胱切除術に不適格であったか、根治的膀胱切除術を受けないことを選択した。

【0151】

上記に記載の本発明の方法のいずれかにおいて（実施形態E1～E29など）、PD-1抗体又は抗原結合性断片は、本明細書における発明の詳細な説明「本発明で有用なPD-1抗体及び抗原結合性断片」のセクションIIに記載の抗体又は抗原結合性断片のいずれかである。一部の実施形態において、抗PD-1抗体は、ペンプロリズマブ若しくはその抗原結合性断片、又はヒトPD-1への結合に関してペンプロリズマブと交差競合する抗体である。一部の実施形態において、抗PD-1抗体は、ペンプロリズマブのバリエーション；即ち、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CDR及び配列番号6、7及び8に示されるアミノ酸の配列を含む重鎖CDRを有する抗体又は抗原結合性断片である。

10

【0152】

上記の本発明の方法のいずれかにおいて（実施形態E1～E29など）、PD-1抗体又はその抗原結合性断片は、患者に約6週間で1回投与される。特定の実施形態において、PD-1抗体又はその抗原結合性断片は、患者に対して6週間に1回、6週間±5日、±4日、±3日、±2日又は±1日に1回投与される。

20

【0153】

本明細書における処置方法のいずれかの実施形態において、患者は、本明細書に記載の抗PD-1抗体若しくは抗原結合性断片のいずれかを含む医薬の静脈（IV）注入で投与される。

【0154】

本明細書における処置方法のいずれかの別の実施形態において、患者は、抗PD-1抗体若しくは抗原結合性断片のいずれかを皮下的に投与されるか（例えば、臨床医によって）、投与を行う。

30

【0155】

実施形態E1～E29及びその下位実施形態などの本明細書に記載の方法のいずれかにおいて、当該方法はさらに、1以上の「付加的治療剤」（本明細書中に用いられるとき、「付加的治療剤」とは、抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片に対して付加的である剤を指す）を含み得る。付加的治療剤は、例えば、抗PD-1抗体以外の化学療法剤、生物療法剤（CTLA4、VEGF、EGFR、Her2/neu、VEGF受容体、他の増殖因子受容体、CD20、CD40、CD-40L、OX-40、4-1BB及びICOSに対する抗体などがあるが、これらに限定されるものではない）、免疫原性剤（例えば、減弱されたがん細胞、腫瘍抗原、腫瘍由来抗原又は核酸をパルスした樹状細胞のような抗原提示細胞、免疫刺激性サイトカイン（例えば、IL-2、IFN-2、GM-CSF）、及び、例えばGM-CSF（これに限定されるものではない）のような免疫刺激性サイトカインをコードする遺伝子をトランスフェクトした細胞）であり得る。

40

【0156】

上述のように、本発明の方法の一部の実施形態において、方法は、付加的な治療剤を投与することをさらに含む。特定の実施形態において、付加的治療剤は、抗CTLA4抗体若しくはその抗原結合性断片、抗LAG3抗体若しくはその抗原結合性断片、抗GITR抗体若しくはその抗原結合性断片、抗TIGIT抗体若しくはその抗原結合性断片、抗CD27抗体若しくはその抗原結合性断片、抗ILT3抗体若しくはその抗原結合性断片、又は抗ILT4抗体若しくはその抗原結合性断片である。一つの実施形態

50

において、付加的治療剤は、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。さらなる実施形態において、付加的治療剤は、ディナシクリブである。別の実施形態において、付加的治療剤は、ナバリキシンである。さらなる実施形態において、付加的治療剤は、ピクリピロクである。

【0157】

さらなる実施形態において、付加的治療剤は、腫瘍溶解性ウイルスである。1実施形態において、付加的治療剤は、コクサッキーウイルス又はCVA21である。1実施形態において、付加的治療剤は、CAVATAK(商標名)である。

【0158】

さらに別の実施形態において、付加的治療剤は、STINGアゴニストである。

10

【0159】

さらなる実施形態において、付加的治療剤は、IL - 27アンタゴニストである。1実施形態において、付加的治療剤は、PARP阻害剤である。1実施形態において、付加的治療剤は、多標的キナーゼ阻害剤である。1実施形態において、付加的治療剤は、MEK阻害剤である。1実施形態において、付加的治療剤は、4 - 1BBアゴニストである。

【0160】

化学療法剤の例としては、アルキル化剤、例えばチオテバ及びシクロスファミドなど；アルキルスルホネート類、例えばブスルファン、イムプロスルファン及びピボスルファンなど；アジリジン類、例えばベンゾドーパ(benzodopa)、カルボコン、メツレドーパ(meturedopa)及びウレドーパ(uredopa)など；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ロメラミン(trimethylolomelamine)を包含するエチレンイミン類及びメチラメラミン類(methylamelamine)；アセトゲニン類(特にプラタシン及びプラタシノン)；カンプトテシン(合成類縁体であるトポテカンなど)；プリオスタチン；カリストアチン；CC - 1065(そのアドゼレシン、カルゼルシン及びピセレシン合成アナログなど)；クリプトフィシン類(とりわけクリプトフィシン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(合成類縁体、KW - 2189及びCBI - TMIなど)；エリユテロピン；パンクラチスタチン；サルコディクチン(sarcodictyin)；スポンジスタチン(spongistatin)；ナイトロジェンマスタード類、例えばクロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド(cholophosphamide)、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、ノブエンピキン(novembichin)、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなど；ニトロスウレア類(nitrosurea)、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなど；抗生物質、例えばエンジイン系抗生物質(例えばカリケアマイシン、特にカリケアマイシンガンマ1I及びカリケアマイシンファイI1、例えばAgnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183 - 186(1994)を参照；ダイネマイシンAを包含するダイネマイシン)；ビスホスホネート類、例えばクロドロネートなど；エスペラミシン；同様にネオカルチノスタチン発色団及び関連の色素タンパク質であるエンジイン系抗生物質クロモモフォア(chromomophore)、アクラシノマイシン類(acclacinomycin)、アクチノマイシン、オートラマイシン(authramycin)、アザセリン、プレオマイシン類、カクチノマイシン、カラビシン(carabicin)、カミノマイシン(caminomycin)、カルジノフィリン、クロモマイシン類、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキシソルピシン(モルフォリノ - ドキシソルピシン、シアノモルフォリノ - ドキシソルピシン、2 - ピロリノ - ドキシソルピシン及びデオキシドキシソルピシンなど)、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン類、例えばマイトマイシンCなど、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン類、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン(potfiromycin)、ピューロマ

20

30

40

50

イシン、クエラマイシン ( *quelamycin* )、ロドルビシン ( *rodorubicin* )、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシンなど；代謝拮抗剤、例えばメトトレキセート及び5 - フルオロウラシル ( 5 - FU ) など；葉酸アナログ、例えばデノプテリン、メトトレキセート、プテロプテリン、トリメトトレキセートなど；プリンアナログ、例えばフルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなど；ピリミジンアナログ、例えばアンシタピン、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、エノシタピン、フロクスウリジンなど；アンドロゲン類、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、テストラクトンなど；抗副腎剤、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなど；葉酸補充剤 ( *folic acid replenisher* )、例えばフロリン酸 ( *frolinic acid* ) など；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレプリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキセート ( *edatraxate* )；デホファミン ( *defofamine* )；デメコルチン；ジアジコン；エルホルミチン ( *elformithine* )；酢酸エリブチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；マイタンシノイド類、例えばマイタンシン及びアンサミトシン類など；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；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸 ( *podophyllinic acid* )；2 - エチルヒドラジン；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；トリコテセン類 ( 特に T - 2 毒素、ベラクリン A ( *verracurin A* )、ロリジン A 及びアングイジン )；ウレタン；ピンデシン；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 ( *gacytosine* )；アラビノシド ( 「 Ara - C 」 )；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド類、例えばパクリタキセル及びドセタキセル；クロラムブシル；ゲムシタピン；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；白金アナログ、例えばシスプラチン及びカルボプラチンなど；ピンプラスチン；白金；エトボシド ( VP - 16 )；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ピノレルピン；ノバントロン；テニボシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；CPT - 11；トポイソメラーゼ阻害剤 RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン ( DMFO )；レチノイド類、例えばレチノイン酸など；カペシタピン；並びに上のいずれかの薬学的に許容される塩、酸又は誘導体を含む。また、腫瘍に対するホルモン作用を制御又は阻害するため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、LY 117018、オナプリストン及びトレミフェン ( フェアストン ) を包含する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 ) など；副腎におけるエストロゲン産生を制御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 ) - イミダゾール類、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、フォルメスタン、ファドロゾール、ポロゾール、レトロゾール及びアナストロゾールなど；並びに抗アンドロゲン剤、例えばフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、リュープロリド及びゴセレリンなど；並びに上のいずれかの薬学的に許容される塩、酸又は誘導体も含まれる。

#### 【 0 1 6 1 】

付加的治療剤を投与するステップを含む一部の実施形態 ( 即ち、PD - 1 抗体 ( 例えば、ペンプロリズマブ ) 若しくはその抗原結合性断片に加えて ) において、組み合わせ治療における付加的治療剤は、剤が同じがんを処置するための単剤治療として用いられるときに代表的に使用されるものと同じ投薬計画 ( 用量、頻度、及び処置の持続期間 ) を用いて投与され得る。他の実施形態において、組み合わせ治療において患者が受ける付加的治療剤の総量は、剤が単剤治療として用いられるときよりも少なく、例えば、用量がより少

10

20

30

40

50

なく、投薬がより低頻度であり、及び/又は処置の持続期間がより短い。

【0162】

組み合わせ治療における付加的治療剤は経口的、腫瘍内又は非経口的に投与することができ、例えば静脈、筋肉、腹腔内、皮下、直腸、局所及び経皮の投与経路である。例えば、組み合わせ処置は、抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片、及び抗CTLA抗体若しくはその抗原結合性断片を含み得て、これらはいずれも静脈投与若しくは皮下投与されてもよく、化学療法剤と同様に、経口投与されてもよい。

【0163】

本発明の組み合わせ治療は、腫瘍を摘出するための外科手術の前又は後に用いられ得て、放射線治療の前、最中又は後に用いられ得る。本発明の組み合わせ療法は、患者の腫瘍が切除不能である場合にも用いることができる。

10

【0164】

一部の実施形態において、本発明の組み合わせ治療は、以前に生物療法剤又は化学療法剤で処置されていない、即ち、処置未経験の患者に投与される。他の実施形態において、組み合わせ治療は、生物療法剤又は化学療法剤での以前に行われた治療の後に持続性応答を達成しなかった、即ち処置を経験した患者に投与される。

【0165】

本発明の組み合わせ療法は、触診によって又は当該技術分野で周知のイメージング技術、例えばMRI、超音波又はCATスキャンなどによって発見するのに十分な大きさの腫瘍を処置するために用いられ得る。一部の実施形態において、本発明の組み合わせ療法は、少なくとも約200mm<sup>3</sup>、300mm<sup>3</sup>、400mm<sup>3</sup>、500mm<sup>3</sup>、750mm<sup>3</sup>、又は最大1000mm<sup>3</sup>の寸法を持つ進行期の腫瘍を処置するために用いられる。

20

【0166】

一部の実施形態において、本発明の組み合わせ療法は、PD-L1を発現するがんを持つヒト患者に投与される。一部の実施形態において、PD-L1発現は、診断用抗ヒトPD-L1抗体若しくはその抗原結合性断片を用いて、患者から摘出された腫瘍試料のFFPE又は凍結組織切片に対するIHCアッセイにおいて検出される。患者の担当医は、PD-1抗体又はその抗原結合性断片での処置の開始前に患者から摘出された腫瘍組織試料中のPD-L1発現を決定するための診断検査をオーダーし得るが、医師が処置開始後の任意の時点、例えば処置サイクルの完了後などに初回又はその後の診断検査をオーダーすることができることも想定される。

30

【0167】

付加的治療剤の投薬量の選択は、その物の血清又は組織代謝回転速度、症候のレベル、その物の免疫原性、及び処置される個体中の標的細胞、組織又は器官のアクセス性を含むいくつかの因子によって決まり得る。付加的治療剤の投薬量は、許容されるレベルの副作用を提供する量であるべきである。従って、各々の付加的治療剤(例えば生物療法剤又は化学療法剤)の投薬量及び投薬頻度は、特定の治療剤、処置されるがんの重症度及び患者特性によって部分的に決定される。抗体、サイトカイン及び低分子の適切な用量選択における指針が利用可能である。例えば、Wawrzynczak(1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina(ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY; Bach(ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY; Baert et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom et al. (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon et al. (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitiz et al. (2000) N

40

50

ew Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky et al. (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602; Physicians Desk Reference 2003 (Physicians Desk Reference, 57th Ed); Medical Economics Company; ISBN:1563634457; 57th edition (November 2002)を参照する。適切な投薬計画の決定は、臨床医によって、例えば当該技術分野において処置に影響することが知られている若しくは影響すると思われる、又は処置に影響すると予測されるパラメーター又は因子を用いて行われ得て、これは、例えば患者の病歴(例えば前治療)、処置されるがんのタイプ及びステージ、並びに組み合わせ療法における1以上の治療剤への応答のバイオマーカーによって決まる。

10

**【0168】****IV. 組成物及びキット**

本発明は、投与量の抗PD-1抗体(例えば、ペンプロリズマブ)若しくはその抗原結合性断片及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む組成物であって、その投与量が約400mgである組成物に関するものでもある。抗PD-1抗体は、例えば、従来の細胞培養及び回収/精製技術を用いてCHO細胞で産生させることができる。

**【0169】**

本発明の実施形態において、当該組成物はさらに、約pH5.0~pH6.0のヒスチジン緩衝液を含む。特定の実施形態において、ヒスチジンは、約10mMの濃度で存在する。本発明の実施形態において、当該組成物はさらに、ショ糖を含む。特定の実施形態において、ショ糖は、約70mg/mLの濃度で存在する。

20

**【0170】**

本発明の実施形態において、当該組成物はさらに、ポリソルベート80を含む。特定の実施形態において、ポリソルベート80は、約0.2mg/mLの濃度で存在する。

**【0171】**

一部の実施形態において、当該組成物は、10mMヒスチジン、pH5.5、7%ショ糖、0.02%ポリソルベート80、及び抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片400mgを含む。

30

**【0172】**

本発明の実施形態において、前記組成物は液体である。

**【0173】**

別の実施形態において、前記組成物は凍結乾燥されている。

**【0174】**

本発明の組成物において、抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片は、本明細書に記載の、即ち発明の詳細な説明「本発明で有用なPD-1抗体及び抗原結合性断片」のセクションIIに記載の抗体及び抗原結合性断片のいずれか(例えば、ペンプロリズマブ)であることができる。

**【0175】**

一部の実施形態において、PD-1アンタゴニストとして抗PD-1抗体を含む組成物は、液体製剤として提供することができるか、凍結乾燥粉末を使用前に注射用無菌水で再生することで調製することができる。WO2012/135408に、本発明での使用に好適なペンプロリズマブを含む液体及び凍結乾燥医薬の調製が記載されている。

40

**【0176】**

本発明は、がん患者を処置するキットであって、(a)抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片400mg及び(b)本明細書に記載のがんの治療方法のいずれかにおける抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片を用いるための説明書を含むキットに関するものでもある。

**【0177】**

50

本発明のキットのいずれかにおいて、PD-1抗体又は抗原結合性断片は、発明の詳細な説明「本発明で有用なPD-1抗体及び抗原結合性断片」のセクションIIに記載の抗体又は抗原結合性断片のいずれかであることができる。

【0178】

本発明のキットは、容器に入った抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片及び添付文書を提供することができる。その容器は、抗PD-1抗体若しくはその抗原結合性断片を含む医薬少なくとも1用量（即ち、約400mg）並びにその医薬を用いてがん患者を処置するための説明書を含む添付文書若しくはラベルを含む。その容器は、同一若しくは異なる形状（例えば、バイアル、注射器及び瓶）及び/又は材料（例えば、プラスチック又はガラス）からなるものであることができる。そのキットはさらに、医薬を投与するのに有用であり得る他の材料、例えば希釈剤、フィルター、IVバッグ及びライン、針及び注射器を含むことができる。キットの一部の好ましい実施形態において、説明書には、医薬が腫瘍を有する患者を処置するためのものであり、腫瘍が例えばIHCアッセイによってPD-L1を発現することが記載されている。一部の実施形態において、腫瘍は、1%PD-L1の腫瘍率スコア（TPS）を有する。別の実施形態において、腫瘍は、50%PD-L1のTPSを有する。PD-L1 TPSは、PD-L1を発現するサンプル中の腫瘍細胞の数である。さらなる実施形態において、腫瘍は、5%PD-L1、10%PD-L1、15%PD-L1、20%PD-L1、25%PD-L1、30%PD-L1、35%PD-L1、40%PD-L1、又は45%PD-L1のTPSを有する。別の実施形態において、患者の腫瘍は、10%のCPSでPD-L1を発現する。別の実施形態において、患者の腫瘍は、5%のCPSでPD-L1を発現する。別の実施形態において、患者の腫瘍は、1%のCPSでPD-L1を発現する。

10

20

【0179】

本発明のこれらの及び他の態様は、下に列記される例示的な具体的実施形態を含めて、本明細書中に含まれる教示から明らかになる。

【0180】

一般的方法

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

30

40

【0181】

免疫沈降、クロマトグラフィー、電気泳動、遠心分離及び結晶化を包含するタンパク質精製方法が報告されている (Coligan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York)。化学分析、化学修飾、翻訳後修飾及び融合タンパク質の生産、タンパク質のグリコシル化が報告

50

されている(例えば Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5 - 16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) *Products for Life Science Research*, St. Louis, MO; pp. 45 - 89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) *BioDirectory*, Piscataway, N. J., pp. 384 - 391を参照する)。ポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体の生産、精製及び断片化が報告されている(Coligan, et al. (2001) *Current Protocols in Immunology*, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow and Lane (1999) *Using Antibodies*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; 上のHarlow and Lane)。リガンド/受容体相互作用の特性評価のための標準的技術が利用可能である(例えば Coligan, et al. (2001) *Current Protocols in Immunology*, Vol. 4, John Wiley, Inc., New Yorkを参照する)。

#### 【0182】

モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体及びヒト化抗体は、調製することができる(例えば Sheperd and Dean (eds.) (2000) *Monoclonal Antibodies*, Oxford Univ. Press, New York, NY; Kontermann and Dubel (eds.) (2001) *Antibody Engineering*, Springer-Verlag, New York; Harlow and Lane (1988) *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139 - 243; Carpenter, et al. (2000) *J. Immunol.* 165: 6205; He, et al. (1998) *J. Immunol.* 160: 1029; Tang et al. (1999) *J. Biol. Chem.* 274: 27371 - 27378; Baca et al. (1997) *J. Biol. Chem.* 272: 10678 - 10684; Chothia et al. (1989) *Nature* 342: 877 - 883; Foote and Winter (1992) *J. Mol. Biol.* 224: 487 - 499; U.S. Pat. No. 6,329,511を参照する)。

#### 【0183】

ヒト化の代替法は、ファージ上にディスプレイされたヒト抗体ライブラリー又はトランスジェニックマウスにおけるヒト抗体ライブラリーを用いることである(Vaughan et al. (1996) *Nature Biotechnol.* 14: 309 - 314; Barbas (1995) *Nature Medicine* 1: 837 - 839; Mendez et al. (1997) *Nature Genetics* 15: 146 - 156; Hoogenboom and Chames (2000) *Immunol. Today* 21: 371 - 377; Barbas et al. (2001) *Phage Display: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay et al. (1996) *Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual*, Academic Press, Sa

n Diego, CA; de Bruin et al. (1999) Nature Biotechnol. 17:397-399)。

【0184】

抗原の精製は、抗体作製に必要ではない。動物に目的抗原を有する細胞を免疫することができる。脾臓細胞を次いで免疫動物から単離し、脾臓細胞をミエローム細胞株と融合することでハイブリドーマを生産することができる(例えばMeygaard et al. (1997) Immunity 7:283-290; Wright et al. (2000) Immunity 13:233-242; 上のPreston et al.; Kaithamana et al. (1999) J. Immunol. 163:5157-5164を参照する)。

10

【0185】

抗体は、例えば、低分子薬、酵素、リボソーム、ポリエチレングリコール(PEG)とコンジュゲートさせることができる。抗体は、治療剤、診断剤、キット又は他の目的のために有用であり、例えば色素、放射性同位体、酵素、又は金属、例えば金コロイドと結合した抗体を包含する(例えばLe Doussal et al. (1991) J. Immunol. 146:169-175; Gibellini et al. (1998) J. Immunol. 160:3891-3898; Hsing and Bishop (1999) J. Immunol. 162:2804-2811; Everts et al. (2002) J. Immunol. 168:883-889を参照する)。

20

【0186】

蛍光活性化細胞選別(FACS)などのフローサイトメトリー法が、利用可能である(例えばOwens, et al. (1994) Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; Givan (2001) Flow Cytometry, 2nd ed.; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) Practical Flow Cytometry, John Wiley and Sons, Hoboken, NJを参照する)。例えば診断剤としての使用のための、核酸プライマー及びプローブを包含する核酸、ポリペプチド並びに抗体の修飾に適した蛍光試薬が利用可能である(Molecular Probes (2003) Catalogue, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) Catalogue, St. Louis, MO)。

30

【0187】

免疫系の組織学の標準的方法が報告されている(例えばMuller-Harmelink(ed.) (1986) Human Thymus: Histopathology and Pathology, Springer Verlag, New York, NY; Hiatt, et al. (2000) Color Atlas of Histology, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA; Louis, et al. (2002) Basic Histology: Text and Atlas, McGraw-Hill, New York, NYを参照する)。例えば抗原性断片、リーダー配列、タンパク質フォールディング、機能ドメイン、グリコシル化部位及び配列アラインメントを決定するためのソフトウェアパッケージ及びデータベースが利用可能である(例えばGenBank, Vector NTI(登録商標) Suite(Informax, Inc., Bethesda, MD); GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); DeCypher(登録商標)(TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada); Menne, et al. (2000) Bioinformatics

40

50

16:741-742; Menne, et al. (2000) Bioinformatics Applications Note 16:741-742; Wren, et al. (2002) Comput. Methods Programs Biomed. 68:177-181; von Heijne (1983) Eur. J. Biochem. 133:17-21; von Heijne (1986) Nucleic Acids Res. 14:4683-4690を参照する)。

【0188】

本明細書中で言及される全ての刊行物は、本発明に関連して用いられ得る方法論及び材料を記載し開示することを目的として、参照により組み込まれる。

【0189】

以上、付随する図面を参照して本明細書中の発明の異なる実施形態について記載したが、理解すべき点として、本発明はそれらの正確な実施形態に限定されるものではなく、添付の特許請求の範囲で定義される本発明の範囲若しくは趣旨から逸脱しない限り、それらにおいて各種の変更及び改変が、当業者によって実行可能である。

【0190】

[実施例]

実施例 1

モデリング及びシミュレーションを用いる評価に基づく複数の腫瘍型でのペンブロリズマブについての6週間1回(Q6W)投与スケジュール

ペンブロリズマブは、複数のがん適応症での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又は2mg/kg Q3Wのいずれかの用量で投与された場合に、安全性及び効力を示している。別の拡大投与計画によって、患者及び処方者の両者に簡便性及び柔軟性の恩恵が提供されるものと考えられる。効力及び安全性の両方についてのペンブロリズマブ薬物動態(PK)及び曝露(濃度-応答(E-R))関係のロバスト特性決定によって、モデルベースのアプローチを用いてペンブロリズマブの別の投与計画を支援することが可能となる。

【0191】

ペンブロリズマブのQ6Wスケジュールにおける用量は、PK定常状態が達成された後に曝露を承認されたQ3W(200mg及び2mg/kg)計画とマッチさせることで選択した。投与計画間の効力及び安全性を、E-Rの知見に基づいてブリッジングした。PK曝露を最大24週間の投与にわたってシミュレーションして、複数の腫瘍型でのPKについて十分に説明するペンブロリズマブの確立された群PKモデル(時間依存的排出あり)を用いて、全ての対象者において定常状態を確保した。効力は、定常状態での曝露マトリクス、AUC<sub>ss</sub>若しくは時間平均濃度(C<sub>avg,ss</sub>)及びトラフ濃度(C<sub>min,ss</sub>)を用いてブリッジングし、それらを投与計画間で比較した。Q6Wスケジュールでのペンブロリズマブの安全性プロファイルは、定常状態での予測ピーク濃度(C<sub>max,ss</sub>)を最大の臨床投与され良好に耐容される用量10mg/kg Q2Wの場合より低くすることでブリッジングした。

【0192】

400mg Q6Wの投与後のペンブロリズマブのPKを予測して、承認された200mg Q3W及び2mg/kg Q3W投与計画でのPKと同様のプロファイルに従うようにする(図4参照)。投与計画間で比較した曝露マトリクスを表4にまとめてある。200mg Q3Wで得られたものと比較した同様の予想曝露(C<sub>avg,ss</sub>又はAUC<sub>ss</sub>、幾何平均(GM)約1%高い)に基づいて(図3参照)、ペンブロリズマブの400mg Q6W投与計画を選択した。1%未満の対象者が、200mg Q3W及び2mg/kg Q3Wの場合と比較して低いC<sub>min,ss</sub>を有すると予想された(図3)。400mg Q6Wについての予想C<sub>max,ss</sub>は、複数の腫瘍型で許容される安全性を有することが明らかになっている10mg/kg Q2Wで得られたもの(図2参照)よりはるかに低い(GM約65%低い)。臨床的に試験された用量でのペンブロリズマブについての同様の曝露プロファイル及び確立されたフラットなE-R関係を考慮すると、

10

20

30

40

50

400 mg Q6Wで得られる臨床転帰は、腫瘍型を超えての200 mg Q3Wによる転帰と同様であると予想される。

【0193】

本明細書で使用されるモデリング及びシミュレーション手法に基づくと、ペンブロリズマブについての400 mg Q6W投与計画によって、承認された200 mg Q3W及び2 mg/kg投与計画と同様のPK曝露となるであろうと予想される。PKシミュレーションは、ペンブロリズマブに関して、400 mg Q6Wでの投与間隔にわたる曝露 - 平均濃度 ( $C_{avg}$ ) (又は曲線下面積 [AUC]) は、承認された200 mg Q3W用量でのものと同様であることで投与計画間で効力をブリッジするものであったことを示している。400 mg Q6Wでのトラフ濃度 ( $C_{min}$ ) は概して、大半 (>99%) の患者で、2 mg/kg又は200 mg Q3Wで得られたものの範囲内であった。400 mg Q6Wでのピーク濃度 ( $C_{max}$ ) は、最も高い臨床試験用量10 mg/kg Q2Wについての $C_{max}$ よりかなり低く、400 mg Q6Wについての安全性プロファイルが、ペンブロリズマブの確立された安全性プロファイルと同等であるはずということを示すものである。ペンブロリズマブについての曝露 - 応答 (E-R) は、適応症を超えて平坦であることが示され、メラノーマ及びNSCLCでのOS予測は、400 mg Q6Wでの効力が、同様の曝露を考慮すると、200 mg又は2 mg/kg Q3Wでのものと同様であると予想されることを示しており、従って、400 mg Q6Wは適応症を超えて有効であると予想される。

10

20

【0194】

表4. シミュレーションに基づく400 mg Q6W投与計画についてのペンブロリズマブPK曝露マトリクスのおよびまとめ

【表4】

別の投与計画	Q6W 400mg
$C_{avg, ss}$	
200mg Q3W に対して、 定常状態での GM における%差	0.7%
$C_{min, ss}$	
2mpk Q3W に対して、 定常状態での GM における%差	-12%
定常状態での 200mg 及び 2mpk Q3W についての範囲 下限以下の患者の%	<1%
$C_{max, ss}$	
10mpk Q2W に対して、 定常状態での GM における%差	-66%

30

40

【0195】

実施例 2

進行メラノーマを有する参加者における400 mg ペンブロリズマブQ6Wの静脈注入の安全性及び耐容性を評価するためのペンブロリズマブのI相無作為臨床試験

本試験は、6週間で1回(Q6W)投与する場合のペンブロリズマブの薬物動態(PK)、安全性及び耐容性を評価するように設計されている。参加者100名のコホートに、ペンブロリズマブQ6W 400 mgを投与する。PK、効力及び安全性データを、この参加者コホートから収集する。進行メラノーマを有する少なくとも18歳の男性/女性参加者を試験に登録する。本試験では、年齢、性別又は他の特性に基づく層化は一切用いな

50

い。

【0196】

参加者には、1～18サイクルのペンブロリズマブQ6W 400mgのIV注入を行う。PK、効力及び安全性データを、これらの参加者から収集する。結果は、Q6W投与した場合のペンブロリズマブの予備PK、効力及び安全性データを提供する。ペンブロリズマブの臨床薬理学及びその確立されたE-Rプロファイルについてのロバストな理解に基づいて、例えば投与スケジュール変更することによって、200mg Q3Wペンブロリズマブが承認されている全ての処置設定（例えば単独療法及び他薬剤との併用）において同様の効力及び安全性を生じさせることが期待される。従って、400mg Q6W投与計画は、モデリング及びシミュレーション解析に基づき、ペンブロリズマブの臨床使用での頻度が相対的に高くない投与計画としての200mg Q3Wと同様の利益-リスクプロファイルを有するものと考えられる（実施例1参照）。

10

【0197】

試験設計

進行メラノーマを有する参加者におけるペンブロリズマブの無作為化、交差、多施設、非盲検安全性試験である試験を、医薬品の臨床試験を実施するにあたり遵守すべき基準（GCP）に準拠して行う。このI相試験は、切除不能な又は転移性メラノーマを有する参加者で行う。処置期間は、42日ごとに最大18サイクル続ける（約2年間）。参加者が処置からの恩恵を受けており、患の進行がなかったか、試験中止の基準を満たしていない限り、処置は続ける。より詳細には、当該試験は、（1）参加者が試験に合格であることを確保するための最長28日のスクリーニング期間及び（2）約104週間のペンブロリズマブによる処置の介入期間からなる。参加者は、Q6Wで最大18サイクルにわたり30分間のIV注入によってペンブロリズマブ投与を受け、（3）参加者について、30日間にわたりAE及び90日間（参加者が新たな抗がん両方を開始している場合は30日間）にわたり重篤な有害事象（SAE）をモニタリングする追跡期間を設ける。処置中断の時点で進行性AEを有する参加者を、解消、安定化まで追跡し、その事象を別の形で説明し、又は参加者を追跡調査から除外する。

20

【0198】

X線での疾患進行以外の理由によって中断する参加者については、疾患進行がRECIST 1.1によってX線的に実証され、そして臨床的に適切な場合は、iRECISTによって施設によって確認され、非試験がん処置の開始、同意撤回、追跡調査からの除外、又は試験終了まで、疾患状況についての処置後追跡撮像を行う。参加者全員を、死亡、参加者による同意撤回、追跡からの除外又は試験終了まで、生存追跡調査期間で全体的生存率に関して電話により追跡する。

30

【0199】

本試験に登録した参加者全員が、進行性メラノーマの診断を受けることになる。本試験の結果は、Q6W投与計画で投与された場合のペンブロリズマブのPK特性についての理解に貢献するものとなる。治験的全身抗がん治療を評価するのに一般に用いられる安全性パラメータを安全性エンドポイントとして含め、それには有害事象（AE）/重篤な有害事象（SAE）の発生、因果関係及び転帰；及びバイタルサイン及び臨床検査値における変化などがあるが、これらに限定されるものではない。AEは、国立がんセンター有害事象共通用語規準[NCICTCAE]バージョン4.0によって定義の方法に従って評価される。

40

【0200】

本試験の目的は、IV注入Q6Wとしての投与後のペンブロリズマブのPKプロファイルの特性決定を行うことにある。参加者全員がサイクル5を完了した後にPKデータを解析する。PKパラメータには、AUC、Cmax及びCminなどがある。抗薬物抗体（ADA）の形成は、治療用量での薬物曝露を混乱させる可能性があり、その後注入関連毒性が生じる原因となり得る。サイクル1、2、4及び5のそれぞれの開始時のペンブロリズマブに対する抗薬物抗体応答を求める。ペンブロリズマブの曝露に対するADAの存在

50

の影響を調べる。

【0201】

本試験は、主要エンドポイントとして盲検下独立中央判定委員会（BICR）によって評価されるRECIST 1.1基準に基づくORRを用いる。客観的奏功率は、特に、効果の程度が大きく、療法の許容されるリスク/利益プロファイルを有する場合、新たな抗腫瘍療法の優位性を示す後期試験の臨床効果の許容される尺度である。画像を撮像CRO（iCRO）に提出し、処置割り当てを知らない独立の中央判定委員会が読影して、応答評価における偏りを最小化する。

【0202】

全生存率（OS）は二次エンドポイントであり、無作為化臨床試験で新たな抗腫瘍療法の優位性を示すための究極の判断基準として認められている。RECIST 1.1は、効力の評価基準について画像を評価する場合にBICRにより、そして適格性を決定する場合に施設（local site）によって使用される。免疫に基づく治療剤（iRECIST）評価のための修正RECIST 1.1が、米国食品・医薬品局及び欧州医薬品庁からの参加とともに、産業界及び学術界からの第一人者からの情報提供を得て、RECISTワーキンググループによって開発及び公開されている。標的病変の一次元測定、非標的病変の定性的評価、及び応答カテゴリーは、RECIST 1.1によって進行が見られるまで、RECIST 1.1と同一である。しかしながら、参加者が臨床的に安定であれば、さらなる撮像を行って、X線的進行を確認することができる。iRECISTは、腫瘍の応答及び進行を評価し、処置決定を行うために、並びに指定されている場合は予備効力解析のために治験責任医師によって用いられる。

10

20

【0203】

選択基準

参加者は、下記の基準の全てが適用される場合にのみ、試験に含まれるのに適格とされる。

【0204】

・参加者は、進行性メラノーマの組織学的又は細胞学的に確認された診断を有する。

【0205】

・参加者は、局所療法を施行できない米国対がん合同委員会（AJCC）分類システムによる切除不能なステージIII又はステージIVメラノーマを有する。

30

【0206】

・参加者は、次の場合を除き、進行性若しくは転移性疾患について処置を受けていない。

【0207】

BRAF V600変異メラノーマは、標準治療標的療法（例えば、BRAF/MEK阻害剤、単独又は併用）を受けたことがあっても良く、本試験には適格であり得る。

【0208】

・事前のアジュバント又はネオアジュバントメラノーマ療法は、それが無作為化の少なくとも4週間前に完了しており、全ての関連するAEが基底線に戻っているか安定している場合（グレード1以下に対する最も細菌の前療法の毒性効果〔脱毛を除く〕の解消）には許容される。対象者が大手術又は>30Gyの放射線療法を受けた場合、その対象者は、介入の毒性及び/又は合併症から回復していなければならない。女性の参加者は、処置期間中、及び少なくとも120日間にわたって、妊娠しておらず、授乳しておらず、そして特定の避妊指導に従うことに同意しているか、インフォームドコンセントを提供している場合には参加適格者である。

40

【0209】

参加者は、米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス0（完全に活動的、全ての疾患前パフォーマンスを制限なく行うことができる）又は1（身体に負担のかかる活動には制限がかかるが、歩行可能であり、軽度若しくは座っての仕事、例えば軽い家事、事務作業は行うことができる）を有するべきであり、表5で定義の十分

50

な臓器機能を有するべきである。検体を回収してから、72時間以内に試験介入を開始する。

【0210】

表5：十分な臓器機能臨床検査値

【表5】

系	臨床検査値
血液学	
絶対好中球数(ANC)	$\geq 1500/\mu\text{L}$
血小板	$\geq 100000/\mu\text{L}$
ヘモグロビン	$\geq 9.0\text{g/dL}$ 又は $\geq 5.6\text{mmol/L}^1$
腎臓	
クレアチニン又は 測定若しくは計算 <sup>2</sup> クレアチニン クリアランス (クレアチニンやCrClに代えて、 GFRを用いることもできる)	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 又は クレアチニンレベル $> 1.5 \times \text{施設 ULN}$ である参加者については $\geq 30\text{mL/分}$
肝臓	
総ビリルビン	総ビリルビンレベル $> 1.5 \times \text{ULN}$ である 参加者の場合、 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 又は直接ビ リルビン $\leq \text{ULN}$
AST (SGOT) 及び ALT (SGPT)	$\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (肝臓転移がある参加者の 場合は $\leq 5 \times \text{ULN}$ )
凝固	
国際標準化比 (INR) 又はプロトロ ンビン時間 (PT) 活性化部分トロンボプラスチン時 間 (aPTT)	PT 若しくは PTT が抗凝固剤の所期用途 の治療範囲内にある限り、患者が抗凝 固剤療法を受けていないのであれば $\leq$ $1.5 \times \text{ULN}$
<sup>1</sup> エリスロポエチン依存性がなく、最近2週間以内に濃厚赤血球 (pRBC) 輸 血がなければ、基準を満足しなければならない。	
<sup>2</sup> クレアチニンクリアランス (CrCl) は、施設基準に従って計算されるべき である。	

10

20

30

40

ALT(SGPT)=アラニンアミノトランスフェラーゼ(血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ);

AST(SGOT)=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ);

GFR=糸球体濾過速度:

ULN=正常上限

【0211】

除外基準

参加者は、下記の基準のいずれかが適用される場合は、試験から除外される。

【0212】

・参加者が、無作為化又は処置割り当て前72時間以内に尿妊娠検査陽性である妊娠可能な女性(WOCBP)である。その尿検査が陽性であるか、陰性と確定できない場合、血清妊娠検査が必要である。

【0213】

・参加者が、切除不能な又は転移性メラノーマのための前全身処置を受けたことがある(上記の選択基準で記載されているものを除く)。

【0214】

・参加者が、抗PD-1、抗PD-L1、若しくは抗PD-L2による、又は別の刺激性若しくは共阻害性T細胞受容体(例えば、OX-40及びCD137)を対象とする薬剤又はアジュバント設定で許容される抗CTLA-4以外のチェックポイント経路を特異的に標的とするいずれか他の抗体若しくは薬剤による前療法を受けたことがある。

【0215】

・参加者が、試験処置開始の2週間以内に前放射線療法を受けたことがある。参加者は、全ての放射線関連毒性から回復しており、コルチコステロイド類を必要とせず、放射線肺炎になったことがないものでなければならない。

【0216】

・参加者が、試験薬の初回投与前30日以内に生ワクチンを受けている。生ワクチンの例には、はしか、おたふく風邪、風疹、水痘/帯状疱疹(水疱瘡)、黄熱病、狂犬病、カルメット・ゲラン菌(BCG)、及び腸チフスワクチンなどがあるが、これらに限定されるものではない。注射用の季節性インフルエンザワクチンは通常、死滅ウイルスワクチンであり、許可されている。しかしながら、鼻腔内インフルエンザワクチン(例えば、Flumist(登録商標))は、弱毒化生ワクチンであり、許容されない。

【0217】

・参加者が、治験薬の試験に現在参加しているか、参加したことがあるか、試験介入の初回投与前4週間以内に治験機器を使用したことがある。

【0218】

・参加者が、免疫不全と診断されているか、試験薬剤の初回投与前7日以内に、慢性全身ステロイド療法(プレドニゾン相当物1日10mgを超えて投与される)を受けているか、いずれか他の形態の免疫抑制療法を受けている。

【0219】

・参加者が、進行性であるか過去2年以内に積極的治療が必要であった既知の別の悪性腫瘍を有している。注:治癒的であり得る療法を受けたことがある、皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平細胞癌又は上皮内癌(例えば、乳癌、イン・サイツでの子宮頸がん)を有する参加者は除外されない。

【0220】

・参加者が、既知の活動性CNS転移及び/又は癌性髄膜炎を有する。処置されたことがある脳転移を有する参加者は、繰り返し撮像(留意すべき点として、繰り返し撮像は試

10

20

30

40

50

験スクリーニング時に行わなければならない。)によって少なくとも4週間にわたりX線的に安定(即ち、進行の証拠がない)であり、臨床的に安定であり、試験介入の初回投与の前少なくとも14日間にわたってステロイド処置の必要がなかった場合は参加することができる。

【0221】

・参加者が、ペンプロリズマブ及び/又はその賦形剤のいずれかに対して重度の過敏性(グレード3)を有する。

【0222】

・参加者が、眼メラノーマを有する。

【0223】

・参加者が、過去2年以内に全身処置(即ち、疾患修飾薬、コルチコステロイド又は免疫抑制剤を使用)が必要であった活動性の自己免疫疾患を有する。補充療法(例えば、副腎不全又は下垂体機能不全に対するチロキシン、インシュリン又は生理的コルチコステロイド補充療法)は、全身処置の形態とは考えられず、許容される。

【0224】

・参加者が、ステロイドを必要とした(非感染性)肺炎歴があるか、現在肺炎である。

【0225】

・参加者が、全身療法を必要とする活動性感染を有する。

【0226】

・参加者が、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染歴を有することがわかっている。

【0227】

・参加者が、B型肝炎(B型肝炎表面抗原[HBsAg]反応性と定義される)歴を有することがわかっているか、活動性C型肝炎ウイルス(HCV RNA[定性的]が検出されると定義される)感染を有することがわかっている。

【0228】

・参加者が、試験の結果を混乱させる可能性があり、試験の全期間にわたる参加者の参加を妨害する可能性があり、又は処置を行う治験責任医師の意見で参加者が参加することが得策ではない、状態、療法若しくは臨床検査的異常の経歴又は現在の証拠を有する。

【0229】

・参加者が、試験の必要条件に協力するのを妨げると考えられる精神障害又は薬物乱用障害を有することがわかっている。

【0230】

・参加者が、妊娠しているか授乳しているか、スクリーニング来院から開始して試験介入の最終用量後120日間にわたり、試験の予定期間内に、子供を妊娠若しくは出産すると予想される。

【0231】

試験介入の中止及び参加者脱落

試験介入の中止は、試験からの脱落を意味するものではない。試験介入中止以降の臨床事象に関するある種のデータが試験に重要である可能性があることから、そのデータは、参加者が試験介入を中止していたとしても、参加者の最終予定追跡で収集しなければならない。従って、プロトコール指定の処置期間が完了する前に試験介入を中止する参加者全員が、試験参加をなおも続けることになる。

【0232】

参加者は、いずれかの理由によりいずれかの時点で試験介入を中止できるか、悪影響が生じた場合に治験責任医師の裁量で、試験介入から脱落することができる。さらに、参加者は、試験介入が不適切であった場合、試験計画が違反された場合、又は管理上の理由及び/又は他の安全上の理由のために、治験責任医師によって試験介入を中止することができる。

【0233】

下記の理由のいずれかのため、参加者は試験介入を中止しなければならないが、試験で

10

20

30

40

50

のモニタリングは続けなければならない。

【0234】

・参加者又は参加者の法定代理人が試験介入の中止を要求する。

【0235】

・参加者が、12連続週超にわたって試験介入投与を中断するか、3累積摂取し忘れ用量がある。

【0236】

・治験責任医師の見解で、参加者が試験介入の継続投与からの不必要なリスクにさらされた医学的状態又は個人的環境を参加者が有している。

【0237】

・参加者が、血清妊娠検査で陽性と確定している。

【0238】

・参加者が、確定されたX線の疾患進行を有する。

【0239】

・参加者に、悪性腫瘍の進行若しくは再発があるか、積極的治療を必要とする別の悪性腫瘍の発生がある。

【0240】

・参加者が、許容できない有害経験を有する。

【0241】

・参加者が、処置のさらなる投与を妨げる上記の別の悪性腫瘍以外の併発疾患を有する。

【0242】

・治験責任医師が、治療の中止を決断する。

【0243】

・参加者が、再発性グレード2肺炎を有する。

【0244】

・参加者が、ペンブロリズマブによる35回の処置(約2年間)を完了している。

【0245】

参加者本人又は参加者の法定代理人が試験からの同意を撤回する場合に、参加者は試験から脱落する。参加者が試験から脱落する場合、その参加者はもはや試験処置は受けず、計画されたプロトコールでの来院に従うこともない。

【0246】

インフォームドコンセント

治験責任医師又は医学的に資格を有する被指名者が、臨床試験に参加する前に各潜在的参加者又は各参加者の法定代理人から同意文書を得る。試験期間中に参加者の状況に変化がある場合(例えば、過半数の健康若しくは年齢要件)、治験責任医師又は医学的に資格を有する被指名者が、適切な同意を整えるようにする。

【0247】

効力/評価

腫瘍評価は、全ての既知若しくは疑われる疾患部位を含む。映像法には、基底線での、及び疾患の進行若しくは脳転移が疑われる場合の胸部、腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影(CT)又は磁気共鳴映像法(MRI)などがあり得る。腫瘍映像は、CTによって得るのが非常に好ましい。胸部、腹部及び骨盤の場合、ヨウ素化造影を行うCTが禁忌である時、又はその国の慣行によって命じられている時には、造影MRIを用いることができる。脳の場合、MRIが非常に好ましい撮像モダリティである。

【0248】

試験を通じて、参加者においては、同じ撮像モダリティ技術(理想的には、同一のスキナ、及び造影の一貫した使用)を用いる。撮像技術の一貫した使用は、既存の及び新たな腫瘍量の評価の再現性を至適化し、応答若しくは進行の評価の正確さを高めるのに役立つであろう。試験参加者全員についての全ての予定された画像を、治験責任医師が疾患進

10

20

30

40

50

行に関して再検討する。さらに、疾患進行を確認するために予定外の時点で得られた画像（他のモダリティによって得られたものを含む）（並びに他の理由によって得られたが、治験責任医師の評価に基づいてX線的進行を捉えている画像）も、試験施設で保管される。

【0249】

スクリーニング時のBICRによるRECIST 1.1に基づく測定可能な疾患の確認を用いて、参加者の適格性を決める。参加者の画像がRECIST 1.1による標的病変としての選択に適している少なくとも一つの病変を示していることがBICRによって確認されることが、参加者割り付けの前に必要である。

【0250】

初回腫瘍撮像

スクリーニング時の初回腫瘍撮像を、初回投与前28日以内に行う。処置のサイクル1第1日後に得られた画像は、スクリーニング評価には含まれない。施設試験チームが、スクリーニング画像を再検討して、参加者がRECIST 1.1により測定可能な疾患を有することを確認する。脳の撮像を行って既存の転移の安定性を示す場合、可能であればMRIを用いる。MRIが医学的に禁忌である場合、造影を行うCTが許容される代替選択肢である。

【0251】

試験中の腫瘍撮像

第1の試験時画像評価を、初回投与前日から12週（84日±7日）で行う。その後腫瘍撮像を、9週（63日±7日）に1回又は臨床的に適応である場合にはそれより高頻度で行う。52週（365日±7日）後に、まだ処置を受けている参加者については、12週（84日±7日）に1回の撮像を行うことになる。

【0252】

繰り返し画像評価によって、客観的応答を確認する。PR又はCRを確認するための腫瘍撮像を、応答の最初の兆候が認められてから少なくとも4週間後に行う。次に、参加者を通常の予定された撮像に戻し、次の予定された撮像時間点で開始する。確認のための追加の撮像を行う参加者は、4週未満後である場合には、次の予定された腫瘍撮像を行う必要はなく、腫瘍撮像は、その次の予定された撮像時間点で再開することができる。

【0253】

修正iRECISTによって、臨床的に安定な参加者における進行性疾患（PD）の最初のX線的証拠があつてから4～8週間後に、施設により、疾患の進行を確認する。疾患進行が確認されていない参加者については、施設によって進行が確認されるまで治験責任医師の裁量で処置を継続することができる。確認撮像を行う参加者については、4週間未満後である場合には次の予定された腫瘍撮像を行う必要がなく、臨床的に安定であれば、腫瘍撮像は、その次の予定された撮像時間点で再開することができる。施設によって評価された、iRECISTによって疾患進行が確認された参加者については、試験処置を中止する。

【0254】

処置の終了及び追跡腫瘍撮像

試験介入を中止する参加者に関しては、処置中止の時点で（±4週ウィンドウ）腫瘍撮像を行う。中止当日前4週間以内に以前の画像が得られた場合、処置中止時に撮像は強制的なものではない。立証された疾患進行のために試験介入を中止する参加者の場合、治験責任医師がiRECISTを実行しないことを選択した場合は、これが最終の必要な腫瘍撮像である。

【0255】

立証された疾患進行がなく試験介入を中止する参加者の場合、新たな抗がん処置の開始、疾患進行、妊娠、死亡、同意の撤回又は試験終了のいずれか最初のものまで、12週（±7日）に1回処置しながら、用いられる同一の撮像スケジュールを用いる腫瘍撮像によって疾患状況のモニタリングを続けるよう、あらゆる努力を払うべきである。

10

20

30

40

50

## 【0256】

疾患のRECIST 1.1 評価

RECIST 1.1 は、腫瘍応答、疾患進行の日付の評価のための主要評価基準として、及び疾患状況（例えば、試験介入の中止）に関連する全てのプロトコル指針の基礎として用いられる。RECIST 1.1 は合計で最大5の及び臓器ごとで最大2の標的病変を参照するが、このプロトコルは、腫瘍量のより広いサンプリングを可能とする上で臨床的に関連がある場合、合計で最大10及び臓器ごとで最大5の標的病変とすることができる。

## 【0257】

疾患のiRECIST 評価

iRECISTはRECIST 1.1に基づくものであるが、免疫療法薬で見られる特有の腫瘍応答を説明するよう適合させたものである。iRECISTは、腫瘍の応答及び進行を評価し、処置の決定を行うために治験責任医師が用いることになる。臨床的に安定である場合、局所放射線検査を行って治験責任医師が進行を確認するまで、参加者は中止されない。初期放射線学的PDがあっても処置を続けるこの許容措置は、一部の参加者において、免疫療法開始後の最初の数ヶ月以内に一過性の急激悪化を起こし、その後に疾患応答を経験し得るという所見を考慮するものである。

10

## 【0258】

臨床的に不安定であると思われる参加者はいずれも、PDの最初の放射線学的証拠を施設が評価した時点で試験介入を中止し、iRECISTによるPDの確認のための繰り返し腫瘍撮像を行うことを要求されない。治験責任医師が処置継続を決定した場合、参加者は試験介入を受けることを続けることができ、腫瘍評価を3～8週間後に繰り返して、治験責任医師の評価により、iRECISTによってPDを確認しなければならない。繰り返し撮像により、治験責任医師による評価で、iRECISTでのPDが確認されず、参加者が臨床的に安定な状態が続く場合、試験介入を継続し、通常のカレンダーに従う。PDが確認されたら、参加者は試験介入を中止する。

20

## 【0259】

参加者においてX線的進行が確認されたら（iCPD）、試験介入を中止する。しかしながら、参加者が臨床的に意味のある利益を得ている状態である場合は、例外的な試験介入継続を考慮する。この場合、試験介入を続ける場合、腫瘍撮像を行うことを続ける。最初のX線的な進行の証拠後の撮像及び処置関連の要件を、表6にまとめている。

30

## 【0260】

表6：進行性疾患の最初のX線的証拠後の撮像及び処置

【表 6】

	臨床的に安定		臨床的に不安定		
	撮像	処置	撮像	処置	
治験責任医師による RECIST1.1 での PD の最初の X 線的証拠	4～8 週での繰り返し撮像によって PD を確認する。	治験責任医師の評価時点及び参加者の同意後に試験処置を続けても良い。	4～8 週での繰り返し撮像によって、治験責任医師の裁量のみで、PD を確認する。	処置を中止する。	10
RECIST1.1 での PD の最初の X 線的証拠	4～8 週での繰り返し撮像によって PD を確認する。	RECIST1.1 での施設による確定的腫瘍画像を待機しながら、治験責任医師の裁量で試験介入を続けても良い。	4～8 週での繰り返し撮像によって、治験責任医師の裁量のみで、PD を確認する。	処置を中止する。	20
繰り返し腫瘍撮像により、治験責任医師の評価で iRECIST によって PD(iCPD)を確認する。	追加の撮像は必要ない。	処置を中止する。	追加の撮像は必要ない。	非適用	30
繰り返し腫瘍撮像により、治験責任医師の評価で iRECIST によ	4～8 週での繰り返し撮像によって、PD を確認す	治験責任医師の裁量で試験介入を続ける。	4～8 週での繰り返し撮像によって、治験責任医	処置を中止する。	40

って iUPD を示す。	る。次回の通常予定された撮像来院で行うことができる。		師の裁量のみで、PDを確認する。	
繰り返し腫瘍撮像により、治験責任医師の評価で、iRECISTによって iSD、iPR 又は iCR を示す。	通常予定された画像評価を続ける。	治験責任医師の裁量で試験介入を続ける。	通常予定された画像評価を続ける。	治験責任医師の裁量で状態が改善されている、及び／又は臨床的に安定である場合、試験介入を再開することができる。次回の腫瘍撮像は、通常の撮像スケジュールに従って行わなければならない。
略称：iCPD=iRECIST 確認進行性疾患；iCR= iRECIST 完全寛解；iPR=iRECIST 確認部分応答；iRECIST=免疫に基づく治療薬に関する修正固形腫瘍応答評価基準 1.1；iSD=iRECIST 安定性疾患；iUPD=iRECIST 未確定進行性疾患；PD=進行性疾患；RECIST1.1=固形腫瘍応答評価基準 1.1；VOP=進行の検証				

10

20

30

40

50

## 【0261】

## 安全性評価

安全性評価には、AE 及び SAE の収集、バイタルサイン及び臨床検査評価（妊娠検査など）のモニタリング、心電図（ECG）及び理学検査の実施、及び併用薬剤の検証などがある。

## 【0262】

## 有害事象

治験責任医師又は資格を有する被指名者が、各対象者を評価して、潜在的な新規若しくは悪化 AE を評価し、臨床的に適応である場合はより高頻度で行う。AE の評価には、種類、発生率、重度（国立がん研究所 - 有害事象共通用語規準 [NCI CTCAE] パージョン 4.0 によって等級分け）、時期、重篤度、及び試験薬剤との関係性などがあるが、これらに限定されるものではない。基底線兆候及び症状などの試験中に生じる有害事象は記録する。

## 【0263】

## 全身理学検査

治験責任医師又は資格を有する被指名者が、スクリーニング期間中に全身理学検査を行う。臨床的に有意な異常所見は病歴として記録する。試験介入の初回投与後、新たな臨床

的に有意な異常所見は A E として記録する。

【 0 2 6 4 】

指向性理学検査

全身理学検査を必要としないサイクルの場合、治験責任医師又は資格を有する被指名者が、試験介入の投与前に臨床的に臨床的に適応があれば指向性理学検査を行う。新たな臨床的に有意な異常所見は、A E として記録される。

【 0 2 6 5 】

バイタルサイン

バイタルサインは、5 分間の休憩後に半仰臥位で測定し、体温、収縮期及び拡張期血圧、呼吸数、心拍数、及び体重などがある。身長を、スクリーニング時のみ収集する。

10

【 0 2 6 6 】

心電図

国の標準的手順を用い、標準的な 1 2 リード E C G を行う。スクリーニング時の臨床的に有意な異常所見は、病歴として記録する。臨床的に必要な場合には、試験時に別の E C G (複数可) を行う。追跡 E C G 時に認められる臨床的に有意な所見は、A E として記録される。

【 0 2 6 7 】

臨床的安全性臨床検査評価

表 7 に詳細に示した試験を、国内の臨床検査室が行う。治験責任医師が必要と決定したら、試験中のいずれの時点でも追加の試験を行うことができる。

20

【 0 2 6 8 】

表 7 : プロトコールで要求される安全性臨床検査評価

【表 7】

臨床検査評価	パラメータ			
血液検査	血小板数	RBC 指数:		鑑別を伴う WBC 数: 好中球 リンパ球 単球 好酸球 好塩基球
	RBC 数	MCV		
	ヘモグロビン	MCH		
	ヘマトクリット	%網状赤血球		
化学検査	血中尿素窒素 (BUN)	カリウム	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)/血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT)	総ビリルビン(及び総ビリルビンが正常の上限を超えて上昇した場合は直接ビリルビン)
	アルブミン	重炭酸塩	塩化物	リン
	クレアチニン	ナトリウム	アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)/血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT)	総タンパク質
	グルコース	カルシウム	アルカリホスファターゼ	TSH 総 T3(又は遊離 T3) 総 T4(又は遊離 T4)a
通常の尿検査	比重 ディップスティックによる pH、グルコース、タンパク質、血液、ケト			

10

20

30

40

	ン、[ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、白血球エステラーゼ] 顕微鏡検査(血液又はタンパク質が異常である場合)	
他のスクリーニング試験	卵胞刺激ホルモン及びエストラジオール(妊娠の可能性がない女性のみで必要に応じて) [血清又は尿][妥当である場合、アルコール及び薬物スクリーニング(最小限、アンフェタミン類、バルビツール酸塩、コカイン、アヘン剤、カンナビノイド類及びベンゾジアゼピン類を含む)] [血清又は尿]β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン(β-hCG)妊娠検査(WOCBPについて必要に応じて) [血清検査[HIV 抗体、B 型肝炎表面抗原[HBsAg]、及びC 型肝炎ウイルス抗体][又は他の検査を指定する][妥当な場合]	10
注：	aT3 及び T4 が好ましい；使えない場合は、遊離 T3 及び遊離 T4 を検査しても良い。 略称：β-hCG=β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン；ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；BUN=血中尿素窒素；HBsAg=B 型肝炎表面抗原；HIV=ヒト免疫不全ウイルス；MCH=平均赤血球ヘモグロビン；MCV=平均赤血球容積；RBC=赤血球；SGOT=血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ；SGPT=血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ；TSH=甲状腺刺激ホルモン；WBC=白血球；WOCBP=妊娠の可能性のある女性	20

## 【0269】

A E、S A E、及び他の要報告安全性事象情報の収集の期間及び頻度

同意文書に署名した後であるが処置割り付け/無作為化前に起こる全ての A E、S A E 及び他の要報告安全性事象情報は、参加者がプラシーボ予行 ( r u n - i n ) 又は他の予行 ( r u n - i n ) 処置を受けている場合、その事象のために参加者が試験から除外される場合、又はその事象が通常の療法のウォッシュアウト若しくは中止、食事又は医療手当など(これらに限定されるものではない)のプロトコール指定の介入の結果である場合、治験責任医師が報告しなければならない。処置割り付け/無作為化の時点から試験介入の停止後 30 日間の A E は全て、治験責任医師によって報告されなければならない。

## 【0270】

処置割り付け/無作為化の時点から試験介入の停止後 90 日間又は参加者が新たな抗がん療法を開始した場合は試験介入の停止後 30 日間のいずれか早い方の重篤基準を満たす A E は全て、治験責任医師が報告しなければならない。さらに、上記で指定した期間外の時点で治験責任医師の手当を受ける S A E はいずれも、その事象が薬剤関連のものと考えられる場合にはただちに報告する。

## 【0271】

統計的効力解析方法

客観的奏功率 ( O R R ) - O R R は、B I C R によって検証された確定 C R 若しくは P R を達成したと報告された参加者の数を A P a T 集団に含まれる参加者の数で割った比率として計算される。O R R 評価を行わない A P a T 解析集団中の参加者は、非応答者としてカウントされる。95% 正確な二項 C I ( C l o p p e r a n d P e a r s o n , 1934 の方法に基づく ) を計算して、真の O R R を得る。

10

20

30

40

50

## 【0272】

無増悪生存率（PFS） - ノンパラメトリックカプラン・マイヤー法を用いてPFS分布を推算する。試験処置の初日からの各種追跡時点でのメジアンPFS及びPFSポイント推算値の95%CIを計算する。疾患進行を定期的に評価することから、PDが実証されなかった最終評価とPDが実証される評価の間の期間のいずれの時点でもPDは起こり得る。PDの真の日付は、PDがBICRによりRECIST1.1に基づいて客観的に実証される第1の評価の日付によって近似される。死亡は常に、PFS事象と考えられる。PFS事象の経験がない参加者は、最終疾患評価で検閲する。PFSの解析に関しては、事象（PD又は死）が複数回の疾患評価が行われなかった直後である場合、行われなかった来院の前の最終疾患評価時点でデータを検閲する。さらに、新たな抗がん療法後のデータを、新たな抗がん療法開始前の最終疾患評価時点で検閲する。参加者が複数の検閲基準を満足する場合、最も早く生じた検閲基準が適用される。

10

## 【0273】

全生存率（OS） - ノンパラメトリックカプラン・マイヤー法を用いてOS分布を推算する。試験処置の初日からの各種追跡時点でのメジアンOS及びOSポイント推算値の95%CIを計算する。

## 【0274】

ノンパラメトリックカプラン・マイヤー法を用いて、奏功期間（DOR） - DORを記述的にまとめている。CR又はPRを示す参加者のサブセットのみをこの解析に含めている。

20

## 【0275】

主要効力エンドポイントの解析戦略

表8に、主要な効力エンドポイントについての一次解析アプローチをまとめてある。

## 【0276】

表8．主要効力エンドポイントの解析戦略

【表 8】

エンドポイント	統計的方法	解析集団	欠測データアプローチ
一次エンドポイント			
BICR による RECIST1.1 で の ORR	二項分布に基づく正 確な方法 (Clopper-Pearson 法)	APaT	評価を行わない参加者は非 応答者と考え、保守的に分母 に含める。
主要二次エンドポイント			
BICR による RECIST1.1 で の PFS	カプラン・マイヤー 法を用いる要約統計	APaT	一次検閲規則
OS	カプラン・マイヤー 法を用いる要約統計	APaT	最終既知生存日で検閲
BICR による RECIST1.1 で の DOR	カプラン・マイヤー 法を用いる要約統計	APaT	非応答者を解析から除外す る。 応答者を検閲規則に従って 検閲する。
a 統計モデルについては、本文中でさらに詳細に述べている。 略称；APaT=処置される全参加者；BICR=盲検下独立中央判定委員会；DOR=奏功期間； ORR=客観的奏功率；OS=全生存率；PFS=無増悪生存率；RECIST=固形腫瘍における応答 評価基準			

10

20

30

## 【0277】

## 統計的安全性解析法

安全性及び耐容性を、有害経験及び臨床検査パラメータなどの全ての関連するパラメータの臨床的レビューによって評価する。あらゆるAEを有する参加者、薬剤関連AEを有する参加者、重篤なAEを有する参加者、薬剤関連及び重篤の両方であるAEを有する参加者、及びAEが原因で中止した参加者のパーセントからなる広いAEカテゴリーを、95%CIとともに点推定値によってまとめた（表9）。

40

## 【0278】

## 表9：安全性パラメータの解析戦略

【表 9】

安全性エンドポイント	群内 95%CI	記述的統計
あらゆる AE	X	X
あらゆる重篤な AE	X	X
あらゆる薬剤関連 AE	X	X
あらゆる重篤且つ薬剤関連 AE	X	X
AE による中止	X	X
特定の AE、SOC 又は PDLC		X
基底線結果からの変化(臨床検査値、バイタルサイン)		X
注：95%CI は、Clopper Pearson 法を用いて計算される。 X=結果が提供されている。 略称；SOC=器官別大分類；PDLC=所定の変化限界		

10

20

## 【0279】

AE は、臨床試験参加者での有害な医学的事象であり、試験介入に関連があると考えられるか否かを問わず、試験介入の使用に時間的に関連するものである。従って、AE は、時間的に薬剤の使用と関連している、好ましくない予期せぬ兆候（異常臨床検査所見など）、症状又は疾患（新たな又は増悪した）であることができる。以下のものが、AE として含まれる。

30

## 【0280】

・基底線から悪化するか、治験責任医師の医学的及び科学的判断で臨床的に有意であると考えられるものを含む、異常な臨床検査結果（血液学的検査、臨床化学検査、又は尿検査）又は他の安全評価（例えば、ECG、放射線スキャン、バイタルサイン測定）。

## 【0281】

・状態の頻度及び/又は強度の上昇/増加を含む慢性若しくは間欠的な既存状態の増悪。

## 【0282】

・試験開始以前に存在していた可能であるものであっても、試験介入投与後に検出若しくは診断された新たな状態。

40

## 【0283】

・薬剤 - 薬剤相互作用が疑われる兆候、症状若しくは臨床的続発症。

## 【0284】

・試験介入又は併用薬のいずれかの過剰投与が疑われる兆候、症状若しくは臨床的続発症。

## 【0285】

・試験中の悪性腫瘍の兆候及び症状の悪化は、AE として報告される。X線写真その他の方法での悪性腫瘍病変の測定によって評価される疾患進行は、その事象によって入院若しくは死亡に至るのでなければ、AE としては報告されない。

50

## 【0286】

以下の事象は、本試験に関して、A E の定義を満足しない。

## 【0287】

・内科的治療又は外科的治療（例えば、内視鏡、虫垂切除術）：手術を受けることとなる状態はA Eである。

## 【0288】

・有害な医学的事象が起こらなかった状況（社会的入院及び／又は便宜的入院）。

## 【0289】

・悪化しない、試験開始時に存在又は検出された既存の疾患若しくは状態の予想された日差変動。

10

## 【0290】

・悪化していなかった既存の状態を治療するための、インフォームドコンセント以前に計画されていた手術。

## 【0291】

ある事象が上記の定義でA Eではない場合、重篤な状態を満足するものであったとしても、それはS A Eであることはできない。S A Eは、いずれかの用量で、

・死亡に至る、

・生命を脅かす[「重篤な」の定義での「生命を脅かす」という用語は、参加者に、その事象の時点で死亡するリスクがあった事象を指す。それは、より重度が高かったとしたら死亡を引き起こした可能性があったと仮定される事象を指すものではない。]、

20

・患者の入院又は既に入院している状態の延長を必要とする[入院は、その入院が継続的観察のための予防的手段である場合であっても、在院日数とは無関係に、入院患者の入院許可と定義される。悪化していない既存の状態を処置するための選択的手続きのための入院はS A Eではない。既存の状態は、M S D製品の使用前に診断され、参加者の病歴で実証される臨床状態である。]、

・永久的又は重大な身体障害／不能となる[身体障害という用語は、正常な生活機能を行う個人の能力の実質的障害を意味する。この定義は、日常生活機能を妨害若しくは障害し得るが、実質的障害を構成しない比較的軽微な医学的意義の経験、例えば単純な頭痛、吐き気、嘔吐、下痢、インフルエンザ及び偶発的外傷（例えば、足関節捻挫）を含むものではない。]、

30

・診断までの時間とは無関係に、薬剤を服用する参加者の子孫における先天異常／出生異常である、

有害な医学的事象と定義される。

## 【0292】

医学的及び科学的判断は、S A E報告が直ちに生命を脅かしたり、死亡や入院に至る可能性が低い、参加者を危険にさらす可能性があるか、上記定義で列記した他の転帰を防止するための医学的若しくは外科的介入を必要とし得る重要な医学的事象などの他の状況で適切であるか否かを決定するのに行使される。これらの事象は通常、重篤と考えられる。そのような事象の例には、浸潤がん若しくは又は悪性がん、アレルギー性気管支炎のための緊急治療室若しくは家庭での集中治療、入院に至ることはない造血機能障害又は痙攣、又は薬物依存性若しくは薬物乱用の発生などがある。

40

## 【0293】

人口統計及び基底線特徴

スクリーニング、割り付けした対象者の数及びパーセント、スクリーニング不首尾の主たる理由、及び中止の主たる理由を表示している。人口統計変数（例えば、年齢、性別）、基底線特徴、一次及び二次診断、及び前療法及び併用療法を、登録被験者全員について記述統計学又はカテゴリー表によってまとめてある。

## 【0294】

下位群解析

各種下位群全体で応答率が一定であるか否かを決定するため、主要エンドポイントにつ

50

いての応答率（公称 95% CI で）の推算値を、下記の分類変数の各カテゴリ内で推算する。

【0295】

- ・年齢カテゴリ（< 65歳と 65歳）
- ・性別（女性と男性）
- ・人種（白人と非白人）
- ・疾患段階（IIIとIVM1aとIVM1bとIVM1c）
- ・脳転移（有りと無し）
- ・ECOG状況（0と1）
- ・PD-L1状況（陽性と陰性）
- ・BRAFW野生型とBRAFW突然変異体（前処置なし）とBRAFW突然変異体（前処置）

10

上記で挙げた下位群のカテゴリ全体にわたる治療効果についての推定された点推定値及びCIを提供する、フォレストプロットを作る。10名未満の参加者を有する指定の下位群は、解析から除外される。

【0296】

本明細書中で引用される全ての参考文献は、各々の個別の刊行物、データベースエントリー（例えばGenbank又はGeneIDエントリー）、特許出願又は特許が参照により組み込まれると具体的に指し示されていた場合と同程度に、参照により組み込まれる。この記述は、出願人により、米国連邦規則法典第37巻第1.57条第(b)項第(1)号(37 C.F.R. § 1.57(b)(1))に従って、かかる引用が参照による組み込みについての専用の記述に直接隣接していなくとも、その各々が米国連邦規則法典第37巻第1.57条第(b)項第(2)号(37 C.F.R. § 1.57(b)(2))に従って明確に識別されているあらゆる個別の刊行物、データベースエントリー（例えばGenbank又はGeneIDエントリー）、特許出願又は特許と関連付けることが意図されたものである。本明細書中の参考文献の引用は、参考文献が関連する従来技術であることを認めるものではなく、これらの刊行物又は文書内容及び日付に関して何らの承認も構成するものではない。

20

【 図 1 】

ペンブロリズマブ軽鎖

EIMLTQSPATLSLSPGERATLSC**R**ASKGVSTSGSYL**H**WYQQKPGQAPRLLY**L**A  
S**S**YLES**G**VPARFSGSGSDFTLTISSLEPEDFAVY**C**Q**H**SRDLPLT**F**GGG**T**KVEIK  
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE  
SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  
(配列番号 5).

ペンブロリズマブ重鎖

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVCSKASGYFT**F****N**Y**M****Y**WVRQAPGQGLEW**M****G****G****I**  
**N**PS**N**CG**T****N**F**N**E**K****F****K****N**RVTLTDSSTITAYMELKSL**Q**DDTAVY**C**A**R****R****D****Y****R****F****D**  
**M****G****F****D****Y****W****G****Q****G****T****T****V****S****S****A****S****T****K****G****P****S****V****F****L****A****P****C****S****R****S****T****S****E****S****T****A****L****G****L****V****K****D****Y****F****P****E****P****V****T**  
VSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG**T**K**T****Y****C****N****V****D****H****K****P****S****N****T****K**  
VDKRVESKYGPPCPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSQE  
DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRWVSLTVLHQDWLNGKEYKC  
KYSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
AVEWESNGQPENNYK**T****T****P****P****V****L****D****S****D****G****S****F****L****Y****S****R****L****T****V****D****K****S****R****W****Q****E****G****N****V****F****S****C****S****V****M****H****E**  
ALHNHYTQKLSLSL**G****K** (配列番号 10).

FIG. 1

【 図 2 】

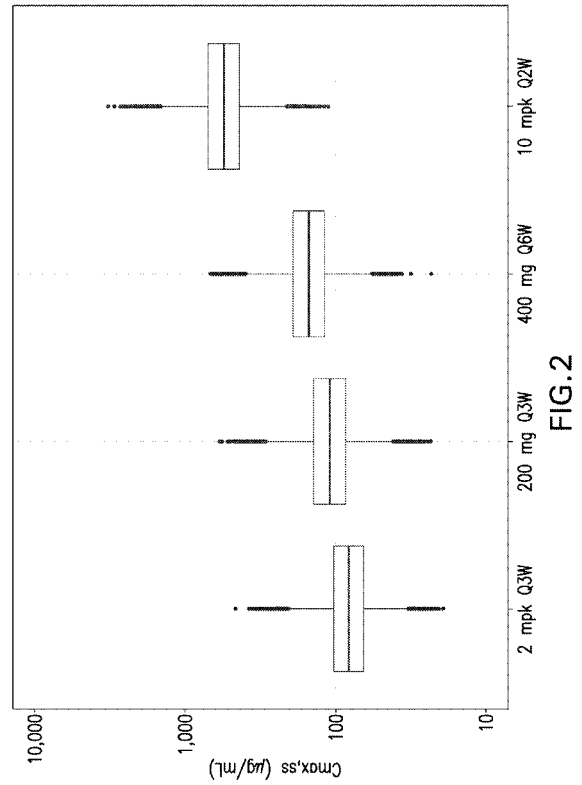


FIG.2

【 図 3 】

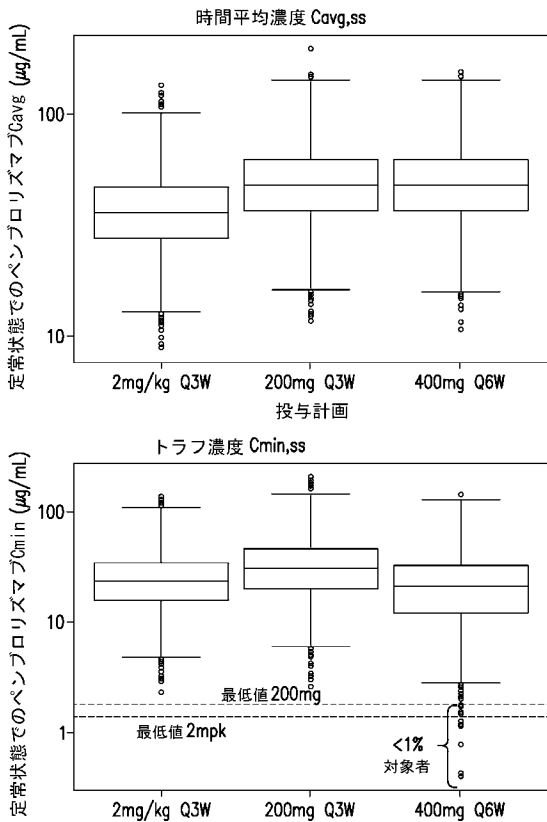


FIG.3

【 図 4 A 】

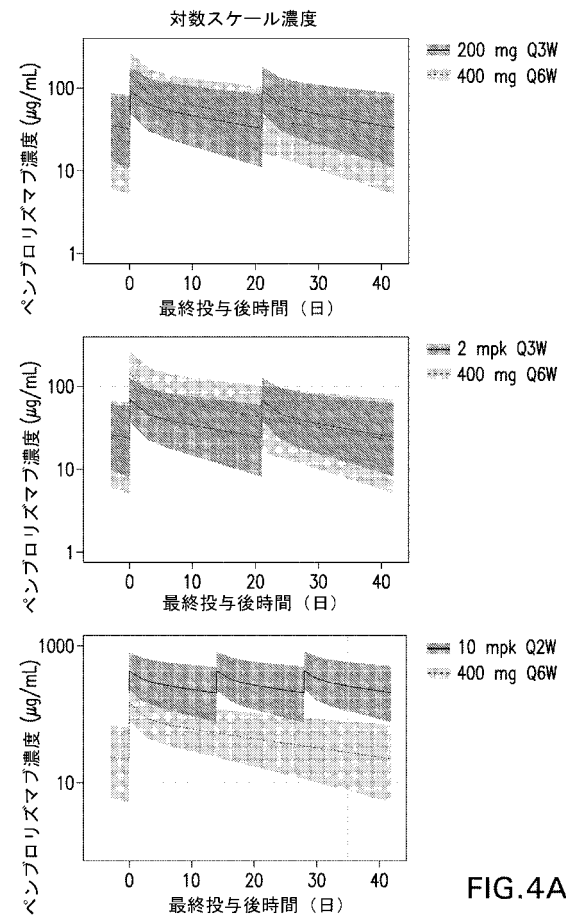


FIG.4A

【 図 4 B 】

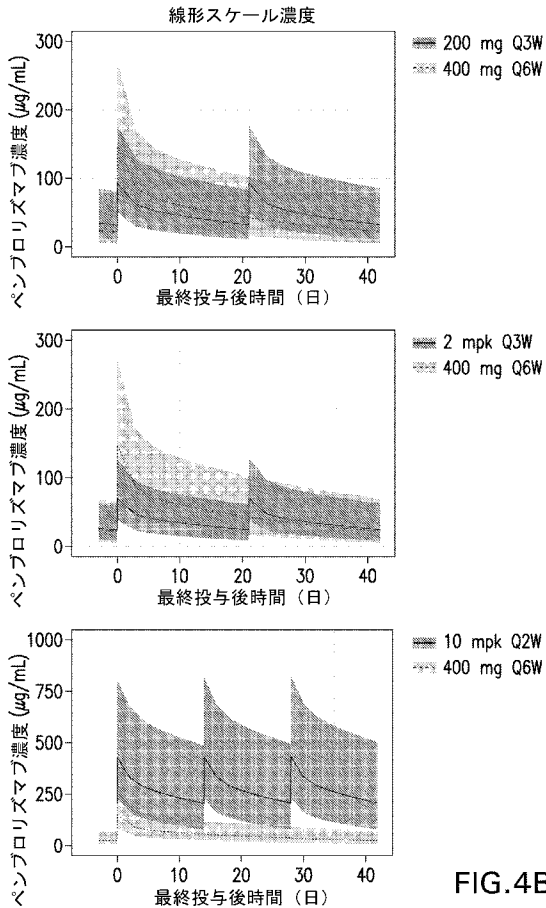


FIG.4B

## 【 配列表 】

2021513541000001.app

## 【 手続補正書 】

【 提出日 】 令和2年10月12日 (2020.10.12)

## 【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

## 【 特許請求の範囲 】

## 【 請求項 1 】

約 6 週間に 1 回、患者に対して抗 PD - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片約 400 mg を投与することを含むヒト患者でのがんの処置方法であって、当該抗 PD - 1 抗体又はその抗原結合性断片が、

( a ) 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相補性決定領域 ( C D R ) 及び配列番号 6、7 及び 8 に示されるアミノ酸の配列を含む重鎖 C D R ; 又は

( b ) 配列番号 11、12 及び 13 に示されるアミノ酸の配列を含む軽鎖 C D R 及び配列番号 14、15 及び 16 に示されるアミノ酸の配列を含む重鎖 C D R

を含む方法。

## 【 請求項 2 】

前記抗 PD - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片が、

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

( b )

( i ) 配列番号 4 若しくは配列番号 4 のバリエーションに示されるアミノ酸の配列、

( i i ) 配列番号 2 2 若しくは配列番号 2 2 のバリエーションに示されるアミノ酸の配列、又は

( i i i ) 配列番号 2 3 若しくは配列番号 2 3 のバリエーションに示されるアミノ酸の配列

を含む軽鎖可変領域

を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

抗 P D - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片が、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及び配列番号 4 に示されるアミノ酸の配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記抗 P D - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片が、

( a ) 配列番号 1 0 若しくは配列番号 1 0 のバリエーションに示されるアミノ酸の配列を含む重鎖、及び

( b ) 配列番号 5、配列番号 5 のバリエーション、配列番号 2 4、配列番号 2 4 のバリエーション、配列番号 2 5 若しくは配列番号 2 5 のバリエーションに示されるアミノ酸の配列を含む軽鎖

を含むモノクローナル抗体である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記抗 P D - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片が、配列番号 1 0 に示されるアミノ酸の配列を含む重鎖及び配列番号 5 に示されるアミノ酸の配列を含む軽鎖を含むモノクローナル抗体である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記がんが、メラノーマ、非小細胞肺癌、頭頸部がん、尿路上皮がん、乳がん、消化器がん、多発性骨髄腫、肝細胞がん、非ホジキンリンパ腫、腎臓がん、ホジキンリンパ腫、中皮腫、卵巣がん、小細胞肺癌、食道がん、肛門がん、胆道がん、結腸直腸がん、子宮頸がん、甲状腺がん、子宮内膜がん、扁平上皮がん又は唾液腺がんからなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記患者が、高遺伝子変異量の腫瘍を有する、請求項 1 ~ 6 にいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記患者が、高頻度マイクロサテライト不安定性 ( M S I - H ) 又はミスマッチ修復欠乏性固形腫瘍を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記がんが切除不能な又は転移性メラノーマである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 0】

前記がんが転移性非小細胞肺癌 ( N S C L C ) である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記がんが再発性又は転移性頭頸部扁平細胞がん ( H N S C C ) である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記がんが、( 1 ) 難治性古典的ホジキンリンパ腫 ( c H L )、又は ( 2 ) c H L であり、患者が 3 以上の系統の c H L の療法後に再発している、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記がんが局所進行性又は転移性尿路上皮癌である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記がんが局所進行性又は転移性胃がん又は食道胃接合部腺癌である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 15】**

前記がんが子宮頸がんである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 16】**

前記がんが縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( P M B C L ) である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 17】**

前記がんが、切除された高リスク段階 I I I メラノーマである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 18】**

前記がんが肝細胞癌である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 19】**

前記がんが腎細胞癌 ( R C C ) である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 20】**

前記がんが、再発性、局所進行性又は転移性メルケル細胞癌 ( M C C ) である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 21】**

前記抗 P D - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片がペンプロリズマブである、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 22】**

ペンプロリズマブ約 400 mg 及び薬学的に許容される担体を含む組成物。

**【請求項 23】**

10 mM ヒスチジン、pH 5.5、7% ショ糖、及び 0.02% ポリソルベート 80 をさらに含む、請求項 22 に記載の組成物。

**【請求項 24】**

がん患者を処置するためのキットであって、

( a ) 抗 P D - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片約 400 mg、及び

( b ) 請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項の方法における前記抗 P D - 1 抗体若しくはその抗原結合性断片を使用するための説明書を含むキット。

**【請求項 25】**

前記抗 P D - 1 抗体がペンプロリズマブである、請求項 24 に記載のキット。

**【請求項 26】**

がんを患う個体を処置するための請求項 22 ~ 23 のいずれか 1 項の組成物又は請求項 24 ~ 25 のいずれか 1 項のキットの使用。

**【請求項 27】**

前記がんがメラノーマ、肺がん、頭頸部がん、膀胱がん、乳がん、消化器がん、多発性骨髄腫、肝細胞がん、リンパ腫、腎臓がん、中皮腫、卵巣がん、食道がん、肛門がん、胆道がん、結腸直腸がん、子宮頸がん、甲状腺がん、子宮内膜がん、扁平上皮がん又は唾液腺がんである、請求項 26 に記載の使用。

**【請求項 28】**

前記がんが子宮内膜がんである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 19/17177
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC - A61K 39/00, A61K 39/395, A61K 47/02, A61K 47/12 (2020.01) CPC - C07K 16/2878, C07K 16/28, C07K 16/30  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/0022814 A1 (ADVAXIS, INC.) 28 January 2016 (28.01.2016) para [0007]; [0083]-[0087]; [0242]-[0267]; [0271]; Table 2; SEQ ID NOs: 7-15 and 18	1-4, 38, 39
A	WO 2016/137850 A1 (MERCK SHARP & DOHME) 01 September 2016 (01.09.2016) Abstract; Figure 2	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 23 June 2020		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-size: 1.2em; font-weight: bold;">17 JUL 2020</div>
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 <div style="text-align: center;">Lee Young</div> Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/17177

**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.: 5-37, 40-43  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

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

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	47/26		
A 6 1 K	9/19	(2006.01)	A 6 1 K	9/08		
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	A 6 1 K	9/19		
			A 6 1 K	39/395		M
			A 6 1 K	39/395		E
			A 6 1 K	39/395		Y
			C 0 7 K	16/28		Z N A

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

(74) 代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74) 代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74) 代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74) 代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74) 代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74) 代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74) 代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(74) 代理人 100203035

弁理士 五味淵 琢也

(74) 代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74) 代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74) 代理人 100202267

弁理士 森山 正浩

(74) 代理人 100182132

弁理士 河野 隆

(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 ララ, マリカ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ジェイン, ロケッシュ  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー  
ン・アベニュー・126

(72)発明者 リー, モンヤオ  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07084、スプリングフィールド、フォレスト・ドライ  
ブ・42、アパートメント・ビー

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA29 BB11 CC27 DD60 DD67 EE23 FF11 FF36 GG06  
4C085 AA13 AA14 BB31 BB36 BB41 BB43 CC22 CC23 DD62 EE01  
GG01  
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 DA76 EA20