(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0099187
(43) 공개일자 2024년06월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2818 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7012748
(22) 출원일자(국제) 2022년10월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년04월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/078875
(87) 국제공개번호 WO 2023/077069
국제공개일자 2023년05월04일
(30) 우선권주장
63/273,660 2021년10월29일 미국(US)

(71) 출원인
온코씨4, 아이엔씨.
미국, 메릴랜드 20850, 록빌, 메디칼 센터 드라이브 9640
(72) 발명자
리우, 양
미국, 20854 메릴랜드, 포토맥, 로비 코트 11516
쩡, 판
미국, 20854 메릴랜드, 포토맥, 로비 코트 11516
데벤포트, 마틴
미국, 20878 메릴랜드, 게이더스버그, 스틸 크릭 레인 614
(74) 대리인
신관호

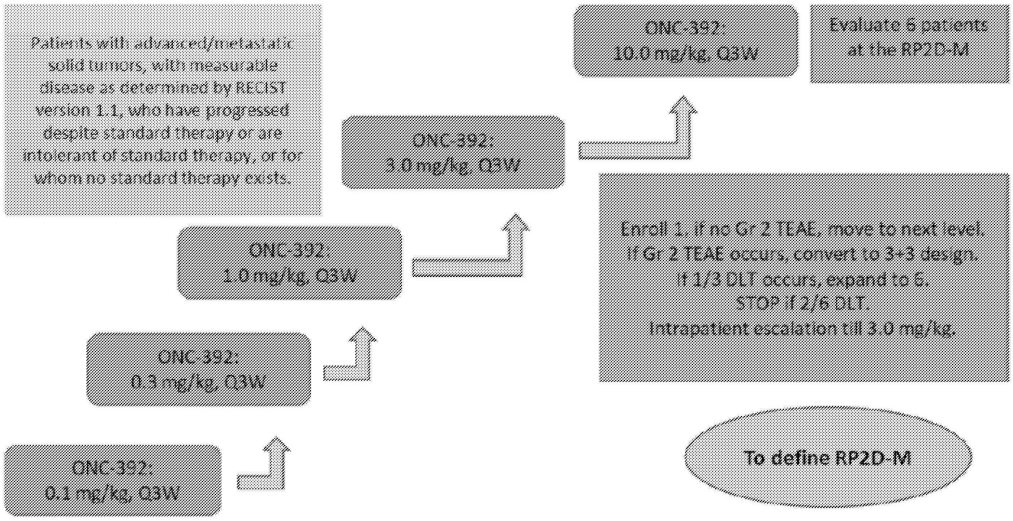
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 **항-CTLA-4 항체 투여 요법**

(57) 요 약

본 발명은 종양 치료에서의 용도를 포함하는 항-CTLA-4 항체 투여 요법에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 35/04 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

항-CTLA-4 항체를 투여하는 방법에 있어서, 상기 항-CTLA-4 항체를 대상체에게 1회 이상의 용량으로 투여하는 것을 포함하며, 각 용량이 독립적으로 약 0.1mg/kg, 0.3mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg 또는 20mg/kg인 항-CTLA-4 항체를 투여하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 또는 6주마다 1회 투여되는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가 약 3주마다 1회 투여되는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

항-CTLA-4 항체의 각 용량이 약 6mg/kg인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

항-CTLA-4 항체의 각 용량이 약 10mg/kg인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

약 10mg/kg의 제1 용량, 약 10mg/kg의 제2 용량, 및 약 1-6mg/kg의 1회 이상의 후속 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

각각의 후속 용량이 약 6mg/kg인 방법.

청구항 8

제6항에 있어서,

각각의 후속 용량이 약 3mg/kg인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가 약 200-300 μg/mL의 피크 농도(C_{max})를 유지하도록 투여되는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

유지된 C_{max}가 약 225-250㎍/mL인 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서,

대상체에게 투여되는 항-CTLA-4 항체의 용량이, (a) 대상체의 혈액 샘플 중 항-CTLA-4 항체의 C_{max} 농도가 300㎍/mL를 초과; (b) 대상체가 제한적 독성을 경험; 또는 (c) 대상체가 종양 치료를 받고 있으며 고형 종양 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)(RECIST) 1.1 기준에 따라 항-CTLA-4 항체 치료에 대해 부분적 또는 완전 반응을 달성하는 경우, 직전 용량에 비해 감소되는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가 정맥 내 투여되는 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가

(a) 서열 식별 번호 1에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(complementarity determining region)(CDR) 1을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열 식별 번호 2-4 중 어느 하나에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열 식별 번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3; 및

(b) 서열 식별 번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열 식별 번호 7-9 중 어느 하나에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열 식별 번호 10에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가 서열 식별 번호 3에 표시된 서열을 포함하는 CDR2를 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 식별 번호 9에 표시된 서열을 포함하는 CDR2를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가 서열 식별 번호 12에 표시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 식별 번호 16에 표시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가 서열 식별 번호 23에 표시된 서열을 포함하는 경쇄, 및 서열 식별 번호 21에 표시된 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체가 종양에 걸린 방법.

청구항 18

제17항에 있어서,

종양이 고형 종양인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

종양이 진행성이거나 전이성인 방법.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체가 이전에 종양에 대한 표준 치료에 대한 실패 또는 불내성(intolerance)을 나타냈던 방법.

청구항 21

제20항에 있어서,

종양이 항-PD-1/PD-L1 치료에 불응성(refractory) 또는 저항성(resistant)인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

종양이 흑색종, 전이성 흑색종, PD(L)-1-불응성 흑색종, 비소세포폐 선종양, 전이성 NSCLC, 드라이버(driver) 돌연변이(예를 들어, EGFR/ALK 돌연변이 또는 기타 표적화 가능한 돌연변이)가 있는 NSCLC, PD-1-불응성 NSCLC, 두경부종양, 선양낭성종양(adenoid cystic carcinoma)(R/M일 수 있음), 편평상피종양, 삼중 음성(기저형) 유방종양, 췌장종양, 신장세포종양, 자궁경부종양, 자궁내막종양, 결장종양, 간세포 종양, 기타 고형 종양 또는 전이성 대장종양(현미 부수체 불안정성(microsatellite instability)을 가질 수 있음)으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 방법.

청구항 23

1회 이상의 항-CTLA-4 항체 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 각 용량은 독립적으로 약 0.1mg/kg, 0.3mg/kg, mg/kg, 3mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg 또는 20mg/kg인 종양 치료가 필요한 대상체에서 종양을 치료하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 또는 6주마다 1회 투여되는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가 약 3주마다 1회 투여되는 방법.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

항-CTLA-4 항체의 각 용량이 약 6mg/kg인 방법.

청구항 27

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

항-CTLA-4 항체의 각 용량이 약 10mg/kg인 방법.

청구항 28

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

약 10mg/kg의 제1 용량, 약 10mg/kg의 제2 용량, 및 약 1-6mg/kg의 1회 이상의 후속 용량을 투여하는 단계를 포

함하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서,

각각의 후속 용량이 약 6mg/kg인 방법.

청구항 30

제28항에 있어서,

각각의 후속 용량이 약 3mg/kg인 방법.

청구항 31

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가 약 200-300 μg/mL의 피크 농도(C_{max})를 유지하도록 투여되는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서,

유지된 C_{max}가 약 225-250 μg/mL인 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서,

대상체에게 투여되는 항-CTLA-4 항체의 용량이, (a) 대상체의 혈액 샘플 중 항-CTLA-4 항체의 C_{max} 농도가 300 μg/mL를 초과; (b) 대상체가 제한적 독성을 경험; 또는 (c) 대상체가 종양 치료를 받고 있으며 고형 종양 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)(RECIST) 1.1 기준에 따라 항-CTLA-4 항체 치료에 대해 부분적 또는 완전 반응을 달성하는 경우, 직전 용량에 비해 감소되는 방법.

청구항 34

제22항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가 정맥 내 투여되는 방법.

청구항 35

제23항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가

(a) 서열 식별 번호 1에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(complementarity determining region)(CDR) 1을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열 식별 번호 2-4 중 어느 하나에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열 식별 번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3; 및

(b) 서열 식별 번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열 식별 번호 7-9 중 어느 하나에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열 식별 번호 10에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가 서열 식별 번호 3에 표시된 서열을 포함하는 CDR2를 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 식별 번호 9에 표시된 서열을 포함하는 CDR2를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가 서열 식별 번호 12에 표시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 식별 번호 16에 표시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서,

항-CTLA-4 항체가 서열 식별 번호 23에 표시된 서열을 포함하는 경쇄, 및 서열 식별 번호 21에 표시된 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 방법.

청구항 39

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

종양이 고형 종양인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서,

종양이 진행성이거나 전이성인 방법.

청구항 41

제23항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체가 이전에 종양에 대한 표준 치료에 대한 실패 또는 불내성(intolerance)을 나타냈던 방법.

청구항 42

제41항에 있어서,

종양이 항-PD-1/PD-L1 치료에 불응성(refractory) 또는 저항성(resistant)인 방법.

청구항 43

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

종양이 흑색종, 전이성 흑색종, PD(L)-1-불응성 흑색종, 비소세포폐 선종양, 전이성 NSCLC, 드라이버(driver) 돌연변이(예를 들어, EGFR/ALK 돌연변이 또는 기타 표적화 가능한 돌연변이)가 있는 NSCLC, PD-1-불응성 NSCLC, 두경부종양, 선양낭성종양(adenoid cystic carcinoma)(R/M일 수 있음), 편평상피종양, 삼중 음성(기저형) 유방종양, 췌장종양, 신장세포종양, 자궁경부종양, 자궁내막종양, 결장종양, 간세포 종양, 기타 고형 종양 또는 전이성 대장종양(현미 부수체 불안정성(microsatellite instability)을 가질 수 있음)으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **연방 정부가 후원하는 연구 또는 개발 관련 진술**

[0002] 본 발명은 국립 종양 연구소(National Cancer Institute, NIH)에 의해 수여된 승인 번호 R44CA250824 하의 정부 지원으로 부분적으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 대해 특정 권리를 갖는다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 종양 치료를 포함하여 항-CTLA-4 항체의 투여 요법(dosing regimens)에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] **발명의 배경**

[0006] CD152(분화 152 클러스터(cluster of differentiation 152))로도 알려진 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)(CTLA-4)는 B7-1(CD80) 및 B7-2(CD86)와 상호작용하여 조절 T 세포의 적절한 기능을 보장하고 자가염증성 질환으로부터 숙주를 보호하는 세포 표면 단백질 수용체이다. 승인된 항체인 이필리무맙(ipilimumab)(Bristol Myers Squibb에서 YERVOY®로 시판)과 같은 항-CTLA-4 단클론 항체(monoclonal antibodies)(mAb)는 다양한 전임상 모델에서 강력하고 광범위한 종양 면역치료 효과(cancer immunotherapeutic effects)(CITE)를 입증했으며 임상적으로 단일 요법(monotherapy) 및 니볼루맙(nivolumab)(항-PD-1, Bristol Myers Squibb에서 OPDIVO®로 시판)과의 병용 요법(combination therapy)의 일부로 모두 사용된다. 그러나 CTLA-4 단일 요법은 항-PD-1/PD-L1 요법보다 면역요법 관련 부작용(immunotherapy-related adverse effects)(irAE)이 더 많다. 또한, 이필리무맙과 니볼루맙 병용 요법을 받은 흑색종 환자에서 중증 irAE(3등급 및 4등급)의 비율이 55%에 달했다. 강한 irAE는 종양 환자가 견딜 수 있는 용량의 수를 더욱 제한한다. 그럼에도 불구하고, 항-PD-1과의 병용은 여러 유형의 종양에서 반응률과 환자 생존율을 크게 향상시켰다. 또한, 항-CTLA-4 항체는 종양 환자에게 장기간 지속되는 면역을 유도한다. 따라서 CTLA-4는 여전히 중요한 면역요법 표적이지만, 항-CTLA-4 mAb의 안전성과 효능을 모두 향상시키는 데에는 주요 과제가 남아 있다.

[0007] ONC-392는 CTLA-4에 대한 선택성이 높은 인간화 단클론 IgG1-카파 이소형(kappa isotype) 항체이다. 최근 ONC-392는 낮은 pH에서 CTLA-4로부터 해리되어 리소좀 분해로부터 탈출하고 세포 표면으로 재활용된다는 것이 입증되었다. ONC-392와 같은 pH 민감성 항체가 pH 민감성인 이필리무맙보다 더 안전할 뿐만 아니라 Treg 고갈 및 종양 거부에 더 효과적이라는 개념을 뒷받침하는 여러 가지 증거가 있다. 첫째, ONC-392는 세포 표면에 CTLA-4를 보존함으로써 더 나은 ADCC를 위해 더 높은 리간드 밀도를 남긴다. 둘째, ONC-392는 종양 미세환경에서 Treg 고갈에 더 효율적이다. 셋째, ONC-392는 큰 종양에 대한 거부를 유도하는 데 훨씬 더 강력하다. 그러나 ONC-392를 사용하여 안전하고 효과적인 치료를 제공하기 위해서는 적절한 투여 일정이 해당 분야에 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0008] **발명의 요약**

[0009] 항-CTLA-4 항체를 대상체에게 1회 이상의 용량으로 투여하는 것을 포함할 수 있는, 항-CTLA-4 항체를 투여하는 방법이 본원에 제공된다. 대상체는 종양에 걸렸을 수 있다. 또한, 대상체에게 1회 이상의 용량의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함할 수 있는, 이를 필요로 하는 대상체에서 종양을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 종양 치료에 사용하기 위한 항-CTLA-4 항체, 종양 치료용 항-CTLA-4 항체를 포함하는 조성물, 및 종양 치료용 약제 제조에 있어서 항-CTLA-4 항체의 용도가 추가로 제공된다. 항-CTLA-4 항체는 펨브롤리주맙(pembrolizumab)일 수 있는 제2 항종양제와 병용될 수 있다.

[0010] 대상체에게 투여되는 항-CTLA-4 항체의 각 용량은 독립적으로 약 0.1mg/kg, 0.3mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 또는 20mg/kg일 수 있다. 항-CTLA-4 항체는 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 또는 6주마다 1회, 특히 약 3주마다 1회 투여될 수 있다. 항-CTLA-4 항체의 각 용량은 약 3mg/kg, 6mg/kg, 또는 10mg/kg일 수 있다. 약 10mg/kg의 제1 용량, 약 10mg/kg의 제2 용량, 및 약 1-6mg/kg의 1회 이상의 후속 용량이 대상체에게 투여될 수 있다. 각각의 후속 용량은 약 6mg/kg 또는 3mg/kg일 수 있다.

[0011] 항-CTLA-4 항체는 약 200-300 μg/mL, 특히 약 225-250 μg/mL, 더 특히 225 μg/mL 또는 250 μg/mL의 항체의 최고 농도(peak concentration)(C_{max})를 유지하기 위해 투여될 수 있다. 대상체에게 투여되는 항-CTLA-4 항체의 용량은, (a) 대상체의 혈액 샘플 중 항-CTLA-4 항체의 C_{max}가 225, 250 또는 300 μg/mL를 초과; (b) 대상체가 제한적 독성(limiting toxicity)을 경험; 또는 (c) 대상체가 종양 치료를 받고 있으며 고형 종양 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)(RECIST) 1.1 기준에 따라 항-CTLA-4 항체 치료에 대해 부분적 또는 완전 반응을 달성하는 경우, 직전 용량에 비해 감소될 수 있다. 항-CTLA-4 항체는 정맥 내 투여될 수 있거나, 조성물 또는 약제는 정맥 내 투여용으로 의도될 수 있다.

[0012] 항-CTLA-4 항체는 (a) 서열 식별 번호 1에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(complementarity determining region)(CDR) 1을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열 식별 번호 2-4 중 어느 하나에 표시된 아미노산

서열을 포함하는 CDR2; 및 서열 식별 번호 5에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3; 및 (b) 서열 식별 번호 6에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; 서열 식별 번호 7-9 중 어느 하나에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 서열 식별 번호 10에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 항-CTLA-4 항체는 서열 식별 번호 3에 표시된 서열을 포함하는 CDR2를 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 식별 번호 9에 표시된 서열을 포함하는 CDR2를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 항-CTLA-4 항체는 서열 식별 번호 12에 표시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 식별 번호 16에 표시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 항-CTLA-4 항체는 서열 식별 번호 23에 표시된 서열을 포함하는 경쇄, 및 서열 식별 번호 21에 표시된 서열을 포함하는 중쇄를 포함할 수 있다. 항-CTLA-4 항체는 ONC-392일 수 있다.

[0013] 종양은 고형 종양일 수 있다. 종양은 진행되었거나 전이되었을 수 있다. 대상체는 이전에 종양에 대한 표준 치료에 대한 실패 또는 불내성(intolerance)을 나타냈을 수 있다. 종양은 항-PD-1/PD-L1 치료에 불응성(refractory)이거나 저항성(registant)일 수 있다. 종양은 흑색종, 전이성 흑색종, PD(L)-1-불응성 흑색종, 비소세포폐 선종양, 전이성 NSCLC, 드라이버(driver) 돌연변이(예를 들어, EGFR/ALK 돌연변이 또는 기타 표적화 가능한 돌연변이)가 있는 NSCLC, PD-1-불응성 NSCLC, 두경부종양, 선양낭성종양(adenoid cystic carcinoma)(R/M일 수 있음), 편평상피종양, 삼중 음성(기저형) 유방종양, 췌장종양, 신장세포종양, 자궁경부종양, 자궁내막종양, 결장종양, 간세포 종양, 기타 고형 종양 또는 전이성 대장종양(현미 부수체 불안정성(microsatellite instability)을 가질 수 있음)일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 ONC-392 단일 요법 임상 시험의 Part A IA상의 다이어그램을 보여준다. DLT=용량 제한적 독성(dose-limiting toxicity); Gr=등급(Grade); Q3W=3주마다; RECIST=고형 종양 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); RP2D-M = 단일 요법으로 ONC-392에 대해 권장되는 II상 용량; TEAE=치료 후 발생한 부작용(treatment-emergent adverse event).

도 2는 펨브롤리주맙과 조합된 ONC-392의 임상 시험의 Part B IA상의 다이어그램을 보여준다. DLT=용량 제한적 독성; NSCLC=비소세포폐종양(non-small cell lung cancer); PD-(L)1=프로그램화된 세포 사멸 단백질 1 또는 이의 리간드(programmed cell death protein 1 or its ligand); Q3W=3주마다; RECIST=고형 종양 반응 평가 기준; RP2D-C = 병용 요법(ONC-392 + 펨브롤리주맙)을 위한 ONC-392의 권장되는 II상 용량.

도 3은 단일 요법(상부) 또는 펨브롤리주맙과의 조합(하부)에서 ONC-392 시험의 Part C IB상 확장의 다이어그램을 보여준다. ALK= 역형성 림프종 키나제(anaplastic lymphoma kinase); ECOG = 동부 협력 종양학 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group); EGFR = 표피 성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor); IO = 면역요법(immunotherapy); IV = 정맥 내(intravenous); Mel = 흑색종(melanoma); mu = 돌연변이(mutation); NSCLC = 비소세포폐종양(non-small cell lung cancer); TNBC = 삼중 음성 유방종양(triple negative breast cancer); Q3W = 3주마다; RECIST v1.1 = 고형 종양 반응 평가 기준 버전 1.1.

도 4는 임상 시험의 Part A IA상에서 ONC-392 단일 요법에 대한 최상의 전반적인 반응을 보여준다.

도 5는 ONC-392 단일 요법 임상시험의 Part A에서 치료받은 환자의 종양 조직 바이오마커(biomarker) 분석 결과를 보여준다. 상단 패널은 7주기 동안 3mg/kg ONC-392를 투여한 NSCLC 환자의 결과를 보여주며, 여기서 CD8(적색), CD4(녹색), Foxp3(보라색) 및 종양 세포(청색)가 표시되어 있다. 왼쪽 하단 패널은 난소종양 환자의 치료 전 결과를 보여주고, 오른쪽 하단 패널은 4주기 동안 10mg/kg ONC-392로 치료한 난소종양 환자의 결과를 보여준다. 여기서 CD8(적색), CD4(녹색) Foxp3(보라색) 및 종양 세포(청색)가 표시되어 있다.

도 6은 최종 모델에 대한 적합도(goodness of fit)(GOF)를 보여준다.

도 7은 시각적 예측 검사(visual predictive check)(VPC) 결과를 보여준다.

도 8은 다양한 투여 요법에서 시뮬레이션된 PK 프로필을 보여준다: #1: 6mg/kg, Q3W; #2: 10mg/kg Q3W; #3: 10mg/kg Q4W; #4 10mg/kg + 6mg/kg 유지 용량의 두 가지 부하 용량, Q3W. 실선은 중앙값 pk 프로필이다; 음영처리된 영역은 90% 예측 구간을 나타낸다.

도 9A-B는 ONC-392 단일 요법을 받은 환자에서 가장 높은 용량을 사용한 ONC-392 항정 상태(steady-state) 노출에 대한 ORR의 모델 예측 확률을 보여준다.

10A-B는 ONC-392 단일 요법을 받은 환자에서 ONC-392 항정 상태 C_{min}(도 10A, 상단), C_{max}(도 10A, 하단) 및

AUC(도 10B)에 대한 3등급 또는 4등급 TRAE의 모델 예측 확률을 보여준다.

도 11A-B는 NSCLC 환자에서 최고 용량을 사용한(단일 요법) ONC-392 항정 상태 노출에 대한 ORR의 모델 예측 확률을 보여준다.

도 12A-B는 NSCLC 환자에서 ONC-392 항정 상태 노출에 대한 ORR 및 3등급 이상 TRAE의 모델 예측 확률을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명자들은 본원에 기술된 항-CTLA-4 항체 투여 요법이 이필리무맙과 비교하여 본질적으로 더 낮은 독성 및 더 높은 효능을 제공한다는 것을 발견했다. 개선된 안전성으로 인해, 본 발명자들은 이들 요법에 대한 임상 데이터가 IV상 고형 종양을 포함하는 종양 환자들 사이에서 장기간의 투여 및 임상 활성을 뒷받침한다는 것을 추가로 결정했다. 특히, 본원에 개시된 투여 요법에 사용될 수 있는 항-CTLA-4 항체는 ONC-392와 같이 CTLA-4 재활용을 보존하고 리소좀 분해를 회피하는 pH 민감성 형태이다.

[0016] **1. 정의.**

[0017] 본원에서 사용된 용어는 단지 특정한 실시예를 기술하기 위해 사용된 것이며 제한하려는 의도는 아니다. 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수형 "하나(a)", "한(an)" 및 "그(the)"는 문맥에서 달리 명시하지 않는 한 복수형을 포함한다.

[0018] 본원에서 수치 범위를 기술하기 위해, 동일한 정밀도를 갖는 그 사이의 각각의 개입 숫자가 명시적으로 고려된다. 예를 들어, 6-9 범위의 경우, 6과 9 외에 숫자 7과 8이 고려되고, 6.0-7.0 범위의 경우, 숫자 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6,9 및 7.0이 명시적으로 고려된다.

[0019] **2. 항-CTLA-4 항체 투여 요법**

[0020] CTLA-4에 대한 pH 민감성 결합을 나타내고 리소좀 분해를 회피하는 항-CTLA-4 항체에 적합할 수 있는 항-CTLA-4 항체 투여 요법이 본원에 제공된다. 특히, 사용될 수 있는 항-CTLA-4 항체는 미국 특허 번호 제10,618,960호에 기재된 pH 민감성 항-CTLA-4 항체를 포함하며, 그 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0021] **a. 항-CTLA-4 항체(Anti-CTLA-4 Antibody)**

[0022] 항-CTLA-4 항체는 아미노산 서열 RASENIYSNLA(서열 식별 번호 1)를 포함하는 상보성 결정 영역(CDR) 1; 아미노산 서열 AATNLQS(서열 식별 번호 2)(LC1), AATNLQD(서열 식별 번호 3)(LC2) 또는 AATSLQS(서열 식별 번호 4)(LC3)를 포함하는 CDR2; 및 아미노산 서열 QHLWGTPYT(서열 식별 번호 5)를 포함하는 CDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다.

[0023] LC1-LC3을 포함하는 경쇄 가변 영역은 각각 다음 서열 중 하나를 포함할 수도 있다:

[0024] LC1

[0025] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLLYAATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHLWGTPYTFGGGT KLEIK (서열 식별 번호 11)

[0026] LC2

[0027] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKQGKAPKLLLYAATNLQDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQHLWGTPYTFGQGT KLEIK (서열 식별 번호 12)

[0028] LC3

[0029] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAATSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHLWGTPYTFGGGT KVEIK (서열 식별 번호 13)

[0030] 보다 구체적으로, LC1-LC3을 포함하는 경쇄는 각각 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함할 수 있다:

[0031] LC1

[0032] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLLYAATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHLWGTPYTFGGGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP

VTKSFNRGEC*(서열 식별 번호 22)

[0033] LC2

[0034] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKQGKAPKLLLYAATNLQDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQHLWGTPYTFGQGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC*(서열 식별 번호 23)

[0035] LC3

[0036] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAATSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHLWGTPYTFGGGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC*(서열 식별 번호 24).

[0037] 항-CTLA-4 항체는 아미노산 서열 GFSLTSYGLS(서열 식별 번호 6)를 포함하는 CDR1; 아미노산 서열 YIWYDGNTNFHPSLKSR(서열 식별 번호 7)(HC1), YIWYDGNTNFHSSLKSR(서열 식별 번호 8)(HC2)을 포함하는 CDR2; 또는 YIWYDGNTNFHSPLKSR(서열 식별 번호 9)(HC3); 및 아미노산 서열 TEGHYYGSNYGYYALDY(서열 식별 번호 10)를 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다.

[0038] HC1-HC3을 포함하는 중쇄 가변 영역은 각각 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함할 수 있다:

[0039] HC1

[0040] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIGYIWYDGNTNFHPSLKSRVTISKDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKTEGHY
YGSNYGYYALDYWGQGTSVTVSS(서열 식별 번호 14)

[0041] HC2

[0042] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIGYIWYDGNTNFHSSLKSRVTISKDTSKSQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKTEGHY
YGSNYGYYALDYWGQGTLVTVSS(서열 식별 번호 15)

[0043] HC3

[0044] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIGYIWYDGNTNFHSPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKTEGHY
YGSNYGYYALDYWGQGTLVTVSS(서열 식별 번호 16).

[0045] 항-CTLA-4 항체는 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함할 수 있다:

[0046] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열 식별 번호 17).

[0047] 중쇄 불변 영역은 또한 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. 서열 식별 번호 17에 표시된 서열과 관련하여, 하나 이상의 돌연변이는 M135Y, S137T, T139E, S181A, E216A 및 K217A, 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 일 실시예에서, 항체의 중쇄 불변 영역은 6개의 돌연변이 모두를 포함한다. 돌연변이체 중쇄 불변 영역은 다음 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

[0048] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNATYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIAATISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열 식별 번호 18).

[0049] 더욱 더 구체적으로, 중쇄 가변 영역 HC1-HC3을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 중쇄는 각각 다음 아미노산 서열 중 하나를 포함할 수 있다:

[0050] HC1

[0051] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIGYIWYDGNTNFHPSLKSRVTISKDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKTEGHY
YGSNYGYYALDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNA
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIAATISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG** (서열 식별 번호 19)

[0052] HC2

[0053] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIGYIWYDGNTNFHSSLKSRVTISKDTSKSQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKTEGHY
YGSNYGYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNA
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIAATISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG** (서열 식별 번호 20)

[0054] HC3

[0055] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIGYIWYDGNTNFHSPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKTEGHY
YGSNYGYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNA
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIAATISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG** (서열 식별 번호 21).

[0056] 서열 식별 번호 19-21에 표시된 중쇄의 아미노산 서열에는 C-말단 라이신(C-terminal lysine)(K)이 추가로 포함될 수 있으며, 이는 발현 수준을 증가시킬 수 있다. 말단 라이신은 항-CTLA-4 항체 생산 동안 또는 항체 투여 시 자연적으로 절단될 수 있다.

[0057] PP4637(LC2/HC3): 일 실시예에서 항-CTLA-4 항체는 서열 식별 번호 1에 표시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 식별 번호 3에 표시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 식별 번호 5에 표시된 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 중쇄 가변 영역은 서열 식별 번호 6에 표시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 식별 번호 9에 표시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 식별 번호 10에 표시된 서열을 포함하는 CDR3를 포함한다. 특히, 경쇄 가변 영역은 서열 식별 번호 12에 표시된 서열을 포함할 수 있고, 중쇄 가변 영역은 서열 식별 번호 16에 표시된 서열을 포함할 수 있다. 더욱 특히, 경쇄는 서열 식별 번호 23에 표시된 서열을 포함할 수 있고, 중쇄는 서열 식별 번호 21에 표시된 서열을 포함할 수 있다. 이 항체는 ONC-392로 지칭될 수 있다.

[0058] PP4631(LC2/HC1): 또 다른 실시예에서, 항-CTLA-4 항체는 서열 식별 번호 1에 표시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 식별 번호 3에 표시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 식별 번호 5에 표시된 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 중쇄 가변 영역은 서열 식별 번호 6에 표시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 식별 번호 7에 표시된 서열을 포함하는 CDR2 및 서열 식별 번호 10에 표시된 서열을 포함하는 CDR3를 포함한다. 특히, 경쇄 가변 영역은 서열 식별 번호 13에 표시된 서열을 포함할 수 있고, 중쇄 가변 영역은 서열 식별 번호 14에 표시된 서열을 포함할 수 있다. 더욱 특히, 경쇄는 서열 식별 번호 23에 표시된 서열을 포함할 수 있고, 중쇄는 서열 식별 번호 19에 표시된 서열을 포함할 수 있다.

[0059] PP4638(LC3/HC3): 추가 실시예에서, 항-CTLA-4 항체는 서열 식별 번호 1에 표시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 식별 번호 4에 표시된 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 식별 번호 5에 표시된 서열을 포함하는 CDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 중쇄 가변 영역은 서열 식별 번호 6에 표시된 서열을 포함하는 CDR1, 서열 식별 번호 9에 표시된 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열 식별 번호 10에 표시된 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. 특히, 경쇄 가변 영역은 서열 식별 번호 12에 표시된 서열을 포함할 수 있고, 중쇄 가변 영역은 서열 식별 번호 16에 표시된 서열을 포함할 수 있다. 더 특히, 경쇄는 서열 식별 번호 24에 표시된 서열을 포함할 수 있고, 중쇄는 서열 식별 번호 21에 표시된 서열을 포함할 수 있다.

[0060] **b. 투여 요법(Dosing Regimens)**

[0061] 항-CTLA-4 항체는 인간일 수 있는 대상체에게 투여될 수 있다. 투여는 본원에 추가로 기술된 바와 같이, 종양을 치료하기 위한 것일 수 있다. 항-CTLA-4 항체는 주사 또는 정맥 내 투여를 통해 전신 투여될 수 있다. 항체는 단일 요법 또는 병용 요법으로 투여될 수 있다. 투여 요법은 항-CTLA-4 항체의 1회 이상의 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 독립적으로, 각각의 용량은 약 0.1mg/kg, 0.3mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg, 5mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 50mg/kg 또는 100mg/kg, 또는 이들 양 중 두 가지 범위의 양일 수 있다. 투여 요법은 상기 용량 중 하나가 대상체에게 투여되는 주기적인 투여를 포함할 수 있다. 각 투여 주기마다 용량은 이전 용량과 다를 수 있다. 투여에는 단계적 증가하는(escalating) 용량이 포함될 수 있다. 일 실시예에서, 항-CTLA-4 항체는 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 또는 6주마다 투여된다. 특히, 항체는 약 3주마다

투여된다. 투여 주기 기간을 설명할 때 "약"은 ±1, 2 또는 3일을 의미할 수 있다.

[0062] 특히, 항-CTLA-4 항체의 용량은 약 1, 3, 6, 또는 10mg/kg, 또는 이들 양 중 2개 범위의 양일 수 있다. 투여 요법은 또한 2회 용량에 대해 10mg/kg, 이어서 1-6mg/kg의 연장 투여를 포함할 수 있다(즉, 각 후속 용량은 1-6mg/kg이다). 연장 투여는 3mg/kg 또는 6mg/kg의 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 각각의 투여는 약 3주마다 1회이다. 투여는 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48 또는 51주의 기간에 걸쳐 이루어질 수 있다. 일 실시예에서, 항-CTLA-4 항체는 단일 요법으로 사용되고 용량은 4주마다 투여되는 10mg/kg이다. 추가 실시예에서, 항-CTLA-4 항체는 펨브롤리주맙과 병용되고 항-CTLA-4 항체 용량은 3주마다 투여되는 3 또는 6mg/kg이며, 이는 펨브롤리주맙 용량 일정과 일치할 수 있다.

[0063] 또 다른 실시예에서, 항-CTLA-4 항체의 약물동력학(pharmacokinetics)이 모니터링되고, 약 200-300㎍/mL의 C_{max}를 유지하도록 투여는 적응적으로 조정된다. C_{max}는 6~52주 동안 유지될 수 있다. 농도는 대상체의 혈청 또는 혈장 샘플일 수 있는 혈액 샘플에서 측정할 수 있다. 일 실시예에서, 투여는 약 200-300㎍/mL, 약 225-250㎍/mL, 약 225㎍/mL, 또는 약 250㎍/mL의 C_{max}를 유지하도록 적응적으로 조정된다. 200, 225, 250 또는 300㎍/mL, 특히 250㎍/mL 또는 300㎍/mL일 수 있는 과도하게 높은 C_{max}를 회피하기 위해 투여는 조정될 수 있다. 일 실시예에서, C_{max}가 과도하게 높은 경우, 대상체가 하나 이상의 제한적 독성을 경험하는 경우, 또는 대상자가 종양에 걸렸고 대상체가 고체 종양 반응 평가 기준(RECIST) 1.1 기준에 따라 부분 또는 완전 반응을 달성한 경우 단계적 감소하는(descalating) 용량 수준이 대상에게 투여된다.

[0064] 항-CTLA-4 항체는 제2 치료제와 조합하여, 별도로 또는 혼합하여 투여될 수 있다. 치료제는 항종양제일 수 있다. 일 실시예에서, 항종양제는 항-CTLA-4 항체와 동일한 날에 투여된다. 특히, 항종양제는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체일 수 있다. 구체적인 실시예에서, 항종양제는 펨브롤리주맙(KEYTRUDA)이다. 일 실시예에서, 펨브롤리주맙은 21일(3주)마다 200mg/주기로 투여된다. 추가 실시예에서, 제2 치료제는 항-CTLA-4 항체와 동일한 날에 투여된다.

[0065] **c. 제제(Formulations)**

[0066] 항-CTLA-4 항체는 본원에 기재된 용량으로 제제화될 수 있다. 일 실시예에서, 제제는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 50 또는 100mg/mL의 항-CTLA-4 항체 또는 그 범위의 양을 포함한다. 일 실시예에서 양은 5mg/mL이다. 제제는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 또는 40 mM의 히스티딘(histidine) 완충액, 또는 이들 양 중 2가지 범위의 양을 포함할 수 있다. 일 실시예에서 양은 20mM이다. 제제는 또한 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9 또는 10.0%(w/v)α,α-트레할로스 이수화물(α-trehalose dihydrate), 또는 이들 양 중 2개 범위의 양를 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 양은 8.8%이다. 제제는 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09 또는 0.10(w/v) 폴리소르베이트(polysorbate) 80, 또는 이들 양 중 2개 범위의 양을 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 양은 0.06%이다. 제제는 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4 또는 6.5의 pH, 또는 그 범위의 pH일 수 있다. 항체를 제제화하기 위한 히스티딘 완충제, α,α-트레할로스 이수화물 및 폴리소르베이트 80에 대한 등가 성분은 당업계에 공지되어 있으며, 대체물로 사용될 수도 있다.

[0067] **3. 종양 치료(Cancer Treatments)**

[0068] 조성물 및 그에 대한 투여 요법은 종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 항-CTLA-4 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있는, 이를 필요로 하는 대상체에서 종양을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 종양 치료에 사용하기 위한 항-CTLA-4 항체, 및 종양 치료용 약제 제조에 있어서 항-CTLA-4 항체의 용도가 본원에 제공된다. 방법, 용도 또는 약제는 본원에 기재된 투여 요법을 사용하여 항-CTLA-4 항체 또는 약제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0069] 종양은 고형 종양일 수 있다. 종양은 진행성(progressive) 국소 진행성 및 전이성 종양 중 하나일 수 있다. 종양은 IV기 종양일 수 있다. 대상체는 국립 종합 종양 네트워크 종양학 임상 진료 지침(National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology)(NCCN 지침)일 수 있는 표준 치료 지침에 대한 실패 또는 불내성을 나타낼 수 있다. 종양은 항-PD-1/PD-L1 치료에 불응성이거나 저항성일 수 있다. 저항성은 원발성(primary) 저항성일 수도 있거나 면역치료 후 질병 진행에 따른 후천적 저항성일 수도 있다. 원발성 PD-1 저항성은 항PD-(L)1 치료 시작 후 24주 이내에 질병이 진행되는 것으로 정의될 수 있다. 후천적 PD-1 저항성은 항PD-(L)1 치료 시작 후 24주 이상의 질병 통제(CR, PR 또는 SD)로 정의될 수 있으며 24주 후에 후속적으로 진

행되었다. 종양은 면역요법 나이브(naive)일 수 있고, PD-L1 종양 비율 점수(Tumor Proportion Score)가 1% 이상인 경우와 같이 PD-L1 양성일 수도 있다. 종양은 비소세포폐종양일 수 있다. 또 다른 실시예에서, 종양은 난소종양, 자궁경부종양, 위식도종양, 폐종양 또는 난소종양이다.

[0070] 대상체는 18세 이상일 수 있다. 대상체는 전이성 질환 또는 국소 요법으로 치료할 수 없는 국소 진행성 질환을 가질 수 있다. 대상체는 또한 특정 종양 유형에 대해 펨브롤리주맙 이외의 확립된 표준 의학 항종양 요법에 실패했거나 그러한 요법에 불내성이었을 수 있다. 대상체는 동부 협력 종양학 그룹 성과 상태(Eastern Cooperative Oncology Group performance status)가 2이상을 가질 수 있다.

[0071] 종양은 세포의 비정상적으로 통제되지 않는 성장으로 인해 발생하는 신생물(neoplasm) 또는 종양일 수 있다. 종양은 백혈병 또는 림프종일 수 있다. 종양은 또한 원위 부위로 전이될 가능성이 있는 세포와 관련될 수도 있다.

[0072] 종양은 다음 중 하나일 수 있다: 방광종양, 유방종양, 결장종양, 신장종양, 간종양, 폐종양, 난소종양, 췌장종양, 위종양, 자궁경부종양, 갑상선종양 또는 피부종양; 편평 세포 종양; 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 버키트 림프종(Berkitt's lymphoma)과 같은 림프 계통의 조혈 종양; 급성 및 만성 골수성 백혈병 또는 전골수구성 백혈병과 같은 골수 계통의 조혈 종양; 섬유육종 또는 횡문근육종과 같은 중간엽 기원의 종양; 흑색종, 정상피종, 사분종양, 신경모세포종 또는 신경교종과 같은 종양; 성상세포종, 신경모세포종, 신경교종 또는 신경초종과 같은 중추 및 말초 신경계의 종양; 섬유육종, 횡문근육종 또는 골육종과 같은 중간엽 기원의 종양; 또는 흑색종, 색소성 건피증, 각화극세포종, 정상피종, 갑상선 여포종양, 또는 기형종양과 같은 종양.

[0073] 종양에 걸린 대상체는 고형 종양 및 진행성 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대한 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 진단을 가질 수 있고, NCCN 지침일 수 있는 표준 진료 지침에 따라 확립된 표준 의학적 항종양 치료법에 실패하거나 불내성을 가질 수 있다. 종양은 펨브롤리주맙이 치료 표준으로 승인된 유형일 수 있다. 종양에 걸린 대상체는 진행성 또는 전이성 종양을 갖고 있을 수 있으며, 이전의 전신 종양 치료 후 질병 진행이 있을 수 있다. 일 실시예에서, 종양은 췌장종양, 삼중 음성 유방종양, 표피 성장 인자 돌연변이 또는 기타 표적화 가능한 돌연변이가 있는 비소세포폐종양(non-small cell lung cancer)(NSCLC), PD-1 불응성 NSCLC, 두경부종양, 및 난소종양이다.

[0074] 종양에 걸린 대상체는 진행성/전이성 종양을 가질 수 있고, 치료 나이브, 면역요법(immunotherapy)(IO) 나이브, 항-프로그램화된 세포사멸 단백질 1 또는 그의 리간드(항-PD)-(L)1에 대한 불응성/저항성(refractory/resistant)(R/R)일 수 있다. 종양은 NSCLC IO 나이브, 종양 비율 점수(Tumor Proportion Score)(TPS)가 ≥1% 이상인 PD-L1 양성, NSCLC IO R/R, 흑색종 IO 나이브 또는 흑색종 IO R/R일 수 있다. 종양은 재발성 및/또는 전이성(recurrent and/or metastatic)(R/M) 선양낭성종양일 수 있으며, 치료 의도 수술이나 방사선 치료가 불가능할 수 있다.

[0075] 종양은 흑색종, 전이성 흑색종, PD(L)-1-불응성 흑색종, 비소세포폐 선종양, 전이성 NSCLC, 드라이버 돌연변이(예를 들어, EGFR/ALK 돌연변이 또는 기타 표적화 가능한 돌연변이)가 있는 NSCLC, PD-1-불응성 NSCLC, 두경부종양, 선양낭성종양(R/M일 수 있음), 편평상피종양, 삼중 음성(기저형) 유방종양, 췌장종양, 신장세포종양, 자궁경부종양, 자궁내막종양, 결장종양, 간세포 종양, 기타 고형 종양 또는 전이성 대장종양(현미 부수체 불안정성을 가질 수 있음)일 수 있다.

[0076] 종양은 세포사멸의 이상으로 인해 발생될 수 있다. 종양은 여포성 림프종, 하나 이상의 p53 돌연변이가 있는 종양, 유방, 전립선 또는 난소의 호르몬 의존성 종양, 가족성 선종성 용종증과 같은 전종양성 병변, 또는 골수이형성 증후군일 수 있다. 종양은 악성종양 또는 증식이상 변화(예를 들어, 화생(metaplasia) 또는 이형성(dysplasia)) 또는 과다증식 장애일 수 있으며, 난소, 방광, 유방, 결장, 폐, 피부, 췌장 또는 자궁에 있을 수 있다. 특히, 종양은 육종, 흑색종 또는 백혈병일 수도 있다.

[0077] 본 발명은 다음의 비제한적인 실시예들에 의해 예시되는 다수의 측면을 갖는다.

[0078] **실시예 1**

[0079] 항-CTLA-4 항체 치료의 안전성 및 효능

[0080] 본 실시예는 종양, 특히 진행성 고형 종양 및 비소세포폐종양(non-small cell lung cancer)(NSCLC)을 치료하기 위한 항-CTLA-4 항체 ONC-392의 안전성 및 효능을 입증한다.

[0081] **적응(증)(Indication)**

[0082] Part A IA상 ONC-392 단일 요법 용량-결정(dose-finding) 코호트의 경우, NCCN 지침과 같은 표준 치료 지침에 따라 확립된 표준 의학적 항종양 요법에 실패하거나 불내성인 후 진행성 국소 진행성 또는 전이성 질환을 갖는 고형 종양의 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 진단을 받은 환자가 등록될 것이다.

[0083] Part B IA상 병용 요법 용량-결정 코호트의 경우, 진행성 국소 진행성 또는 전이성 질환이 있고 종양 유형이 펨브롤리주맙이 표준 치료로 승인된 종양인 고형 종양의 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 진단을 받은 환자가 등록될 것이다. 치료 나이브, 또는 체크포인트 억제제 면역요법 나이브이거나 불응성/저항성 환자가 등록될 수 있다.

[0084] Part C IB상 ONC-392 단일 요법 코호트의 경우, 이전 전신 치료 후 질병 진행이 있는 진행성/전이성 종양 환자는 다음과 같은 단일 요법 부문(arm)에 등록될 것이다: 췌장종양(Arm A), 삼중 음성 유방종양(TNBC)(Arm B), EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor)(표피 성장 인자 수용체) 돌연변이 또는 기타 표적 가능한 돌연변이가 있는 비소세포폐종양(NSCLC)(Arm C), PD-1 불응성 NSCLC(Arm I), 두경부종양(Arm K), 난소종양(Arm L), Arm A, B, C, I, K 및 L(Arm M)에 지정된 종양에 적합하지 않거나 다른 종양 유형인 고형 종양(Arm M).

[0085] Part C IB상 병용 요법 코호트의 경우, 치료 나이브, 또는 면역요법(IO) 나이브, 또는 항프로그램화된 세포사멸 단백질 1 또는 그에 리간드(항-PD-(L)1) 치료에 대한 불응성/저항성(R/R)인 진행성/전이성 종양 환자는 다음 병용 요법 부문에 등록될 것이다: NSCLC IO 나이브, PD-L1 종양 비율 점수(TPS)가 1% 이상인 PD-L1 양성(Arm D), NSCLC IO R/R(Arm E, PD-L1 상태와 상관없음), 흑색종(Mel) IO 나이브(Arm F); 및 Mel IO R/R(Arm G).

[0086] **연구 설계의 요약(Summary of the Study Design)**

[0087] 본 연구는 3개의 연결된 부분으로 구성된다:

[0088] Part A(도 1)는 다양한 조직학의 진행성 고형 종양 환자에서 단일 제제로서 ONC-392의 용량-결정 신속 적정(Dose-finding rapid titration) 연구이다. 이 시험의 목적은 ONC-392 단일 요법에 대한 권장되는 II상 용량(recommended Phase II dose for ONC-392 monotherapy)(RP2D-M)을 정의하는 것이다.

[0089] Part B(도 2)는 펨브롤리주맙이 표준 치료(standard of care)(SOC)로 승인된 다양한 조직학의 진행성 고형 종양 환자에서 펨브롤리주맙과 조합된 ONC 392에 대한 권장되는 II상 용량(recommended Phase II dose for ONC 392 in combination with Pembrolizumab)(RP2D-C)을 정의하기 위해 표준 용량 200mg 펨브롤리주맙과 조합된 ONC-392의 용량-결정 연구이다.

[0090] Part C(도 3)은 안전성 및 초기 효능을 결정하기 위한 단일 요법 및 펨브롤리주맙과의 병용 요법에서 ONC-392의 IB상 확장 코호트이다. 향후 프로토콜 개정에 추가 부문이 포함될 수 있다. Arm A, B, C, I, K, L, M 단일 요법 확장 코호트는 RP2D-M이 결정된 후 시작될 수 있다. 병용 요법을 포함하는 Arms D - G 확장 코호트는 RP2D-C가 결정된 후 시작될 수 있다.

[0091] Arm A: 췌장종양 코호트, ONC-392 단일 요법은 1차 및 2차 전신 치료 후 진행성 질환이 있는 팽대부종양(ampullary cancer)을 포함하는 진행성/전이성 췌장종양 환자들을 등록할 것이다.

[0092] Arm B: TNBC 코호트, ONC-392 단일 요법은 체크포인트 억제제 면역요법을 포함하는 이전 전신 치료 후 진행성 질환이 있는 진행성/전이성 TNBC 환자들을 등록할 것이다.

[0093] Arm C: NSCLC 모노(Mono) 코호트 1, ONC-392 단일 요법은 표적 요법 또는 체크포인트 억제제를 포함하는 이전 전신 치료 후 진행성 질환이 있는 EGFR 또는 ALK 돌연변이 또는 기타 표적화 가능한 돌연변이가 있는 진행성/전이성 NSCLC 환자들을 등록할 것이다.

[0094] Arm D: NSCLC IO 나이브 코호트, ONC-392/펨브롤리주맙 병용 요법은 치료 니이브, 또는 항 PD(L)1 면역요법 나이브 및 PD-L1 양성(PD L1 TPS ≥ 1%)인 진행성/전이성 NSCLC 종양 환자들을 등록할 것이다.

[0095] Arm E: NSCLC IO R/R 코호트, ONC-392/펨브롤리주맙 병용 요법은 PD-L1 상태와 관계없이 이전 항-PD-(L)1 면역요법에 대해 R/R인 진행성/전이성 NSCLC 종양 환자들을 등록할 것이다.

[0096] Arm F: 흑색종 IO 나이브 코호트, ONC-392/펨브롤리주맙 병용 요법은 치료 나이브, 또는 체크포인트 억제제 면역요법 나이브인 진행성/전이성 흑색종 환자들을 등록할 것이다. 이전 전신 화학요법이나 표적 치료가 허용된다.

[0097] Arm G: 흑색종 10 R/R 코호트, ONC-392/펨브롤리주맙 병용 요법은 항-PD-(L)1 면역요법에 대해 R/R인 진행성/전이성 흑색종 환자를 등록할 것이다.

[0098] Arm I: NSCLC 모노 코호트 2, ONC-392 단일 요법은 EGFR 또는 ALK 돌연변이 또는 다른 표적화 가능한 돌연변이가 없고 화학요법 또는 체크포인트 억제제를 포함한 이전 전신 치료 후 진행성 질환이 있는 진행성/전이성 NSCLC 환자를 등록할 것이다. 환자는 등록 전 마지막 치료로 단독으로 또는 조합하여 항-PD-(L)1 치료를 받아야 한다. 이전 항-CTLA-4 치료가 허용된다.

[0099] Arm K: 두경부종양, ONC-392 단일 요법은 진행성/전이성 편평 세포 종양종(HNSCC) 및 선양 낭포성 종양을 제외한 다른 조직학적 유형을 갖고 양성 HPV 유무에 관계없이 화학요법이나 체크포인트 억제제 또는 면역요법을 포함한 이전 전신 치료 후 진행성 질환이 있는 환자들을 등록할 것이다.

[0100] Arm L: 난소종양, ONC-392 단일 요법은 화학요법, 표적 요법 또는 체크포인트 억제제를 포함한 이전 전신 치료 후 진행성 질환이 있는 원발성 복막종양 및 나팔관종양을 포함하는 진행성/전이성 난소종양 환자들을 등록할 것이다.

[0101] Arm M: 고형 종양, ONC-392 단일 요법은 위에서 언급한 단일 요법 부문에 적합하지 않고, 화학요법, 표적 요법 또는 체크포인트 억제제를 포함한 이전 전신 치료 후 진행성 질환이 있는 진행성/전이성 고형 종양 환자들을 등록할 것이다.

[0102] **목표 및 종점(Objectives and Endpoints)**

[0103] [표 1] 목표 및 종점

파트	목적	목표	종점
Part A	1 차	용량-결정 신속 적정(Dose-finding rapid titration)	ONC 392 단일 요법에 대해 최대 허용 용량(Maximum tolerated dose)(MTD) 또는 권장되는 2 상 용량(RP2D-M)
		안전성	치료 후 발생한 부작용(TEAEs) 발생률
	2 차 탐색	단일 제제 ONC-392의 약물동력학(PK) 프로필 특성화	PK 매개변수
		효능	고형 종양 반응 평가 기준 버전 1.1(RECIST 1.1) 및 면역 RECIST(iRECIST)를 기반으로 연구자에 의해 평가된 객관적 반응률(Objective response rate)(ORR) 및 반응 기간(duration of response)(DoR), 질병 통제율(disease control rate)(DCR), 최고 전체 반응(best overall response)(BoR). RECIST 1.1 및 면역 RECIST(iRECIST)를 기반으로 연구자에 의해 평가된 무진행 생존율(Progression-free survival)(PFS). ONC-392 투여 후 전체 생존(Overall survival)(OS).
Part B	1 차	용량-결정(Dose-finding)	Part B1 에 대한 표준 용량의 펨브롤리주맙과 조합하여 ONC-392 에 대해 권장되는 2 상 용량(RP2D-C).
		안전성	치료 후 발생한 부작용(TEAEs) 발생률
	2 차 탐색	표준 치료(SOC) 펨브롤리주맙과 조합하여 ONC-392의 PK 프로필 특성화	PK 매개변수.
		효능	고형 종양 반응 평가 기준 버전 1.1(RECIST 1.1) 및 면역 RECIST(iRECIST)을 기반으로 연구자에 의해 평가된 객관적 반응률(ORR) 및 반응 기간(DoR), 질병 통제율(DCR), 최고 전체 반응(BoR). [RECIST 1.1 및 면역 RECIST(iRECIST)를 기반으로 연구자에 의해 평가된 무진행 생존율(PFS). ONC-392 투여 후 전체 생존(OS).
Part C	1 차	효능	환자가 단일 요법 또는 펨브롤리주맙과의 병용 요법으로 첫 번째 ONC-392 치료를 받은 후 RECIST 1.1을 기반으로 BICR에 의해 평가된 ORR.
		안전성	TEAE 발생률
	2 차 탐색	효능 매개변수	ORR, DoR, BoR and DCR.
		추가 효능 매개변수:	RECIST 1.1 및 iRECIST를 기반으로 연구자에 의해 평가된 PFS. ONC-392 투여 후 OS. iRECIST를 기반으로 BICR에 의해 평가된 ORR, DoR, BoR 및 질병 통제율(DCR).
		노출-반응 상관관계	PK 매개변수

[0104]

[0105] **주요 연구 적격성 기준(Key Study Eligibility Criteria)**

[0106] 연구에 적격이 되려면, 환자는 18세 이상이어야 하고, 전이성 질환 또는 국소 요법으로 치료할 수 없는 국소 진행성 질환을 갖고 있어야 하며, 특정 종양 유형에 대해 펨브롤리주맙 이외의 확립된 표준 의학 항종양 요법에 실패해야 했거나, 그러한 요법에 불내성인 경우나, 또는 연구자의 의견에 따르면 의학적 근거로 특정 형태의 표준 요법에 적합하지 않은 것으로 간주된 경우이다. 환자는 동부 협력 종양학 그룹(ECOG)(Eastern Cooperative Oncology Group) 성과 상태가 2 이하이여야 한다. 아래 표는 연구 적격성 기준을 보여준다.

[0107] [표 2] 연구 적격성

포함 기준	제외 기준
1. 연령 ≥ 18세. 2. 남성 또는 여성; 여성은 임신 테스트 결과가 음성이어야 한다. 3. ECOG 점수가 1 이하이어야 한다. 4. 고형종양 및 진행성 전이성 질환 또는 진행성 국소 진행성 질환의 조직학적 또는 세포학적 진단 5. RECIST V1.1에 따라 측정 가능한 표적 병변이 있어야 한다. 6. 실험실 테스트에 의해 결정된 적절한 기관 기능 7. 서면 동의를 통해 입증된 참여에 대한 자발적인 동의. 8. 여성 환자: 피임법에 대한 동의. 9. 남자 환자: 피임법에 동의. 10. 확장 코호트 부문에서 환자는 연구 팀에게 보관된 진단 조직(재절단 슬라이드 또는 종양 생검)에 대한 접근 권한을 부여하는 데 동의해야 한다.	1. 화학요법 관련 말초 신경병증(운동 또는 감각) 또는 CTCAE 2 이하로 회복된 내분비 AE를 제외한 암 치료제로 인한 이상반응(adverse event)(AE)에서 NCI CTCAE 1 이하로 회복되지 않은 환자는 허용된다. 암치료제의 휴약 기간(washout period)은 화학요법, 방사선, 표적요법의 경우 21일, 단클론 항체요법의 경우 28일로 한다. 티록신, 인슐린, 스테로이드 대체 치료, 수혈 및 비암 질환에 대한 요법과 같은 최상의 지지 치료가 허용된다. 2. 조사제 또는 장치를 테스트하거나 다른 전신 암 치료제를 병용하는 다른 임상시험에 현재 등록되어 있는 환자. 3. 첫 번째 치료 전 7일 이내에 프레드니손(prednisone) 10mg/day 이상의 용량 또는 이에 상응하는 용량으로 만성 전신 스테로이드 치료 요법을 받고 있는 환자. 4. 활동성 뇌전이(brain metastases) 또는 연수막 전이(leptomeningeal metastases)가 있는 환자. 5. ONC-392 또는 ONC-392와 펨브롤리주맙(Pembrolizumab) 병용 투여 전 14일 이내에 전신 IV 항생제가 필요한 활동성 감염이 있는 환자. 요로 감염(urinary tract infection)(UTI)의 정기적인 치료 및/또는 국소 치료가 허용된다. 6. 치료 조사자의 의견으로는 연구 결과를 혼란스럽게 할 수 있는 모든 상태, 치료법 또는 실험실적 이상에 대한 병력 또는 현재 증거가 있고 전체 연구 기간 동안 환자의 참여를 방해하거나 또는 환자의 최선의 이익이 아닌 연구 참여를 하게 되는 환자. 조사자는 후원자와 논의해야 한다. 7. 조사자의 의견으로는 임상시험의 요구사항에 대한 협력을 방해할 것으로 알려진 정신 질환 또는 약물 남용 장애가 있는 환자. 8. 임신 또는 수유중인 환자. 9. Part B의 경우 표준 치료로 펨브롤리주맙이 적합하지 않다고 판단되는 환자.

[0108]

[0109] **투여량/투여 형태, 경로 및 투여 요법(Dosage/Dosage Form, Route, and Dose Regimen)**

[0110] 단일 요법에서의 용량 단계적 증가를 위해, ONC-392의 5가지 용량 수준, 즉 0.1mg/kg, 0.3mg/kg, 1.0mg/kg, 3.0mg/kg 및 10mg/kg을 평가할 것이다. ONC-392는 0.1, 0.3, 1.0mg/kg 용량 수준의 경우 최소 30분, 3.0mg/kg 용량 수준의 경우 최소 60분에 걸쳐 IV 주입으로 투여될 것이다. 10mg/kg 용량 수준에서, 첫 번째 용량에대해 최소 90분의 주입 시간이 필요하고 후속 용량에 대해 최소 60분이 필요하다. ONC-392 투여 간격은 21일(3주마다 [Q3W])이다. 환자 내 용량 단계적 증가는 최대 3mg/kg까지 허용된다.

[0111] ONC-392와 펨브롤리주맙의 조합의 경우, ONC-392는 ONC-392 10mg/kg의 첫 번째 용량이 최소 90분에 걸쳐 투여되어야 한다는 점을 제외하고는 최소 60분에 걸쳐 IV 주입으로 먼저 투여될 것이다. 6.0mg/kg ONC-392 용량 수준의 경우, IV 주입은 60분에 걸쳐 이루어져야 한다. 그런 다음 펨브롤리주맙은 고정된 200mg/dose으로 최소 30분에 걸쳐 IV 투여될 것이다. ONC-392 주입 종료와 펨브롤리주맙 주입 시작 사이에는 최소 30분의 간격이 있다. ONC-392와 펨브롤리주맙은 투여 중에 혼합되어서는 안된다. ONC-392와 펨브롤리주맙은 모두 Q3W로 투여될 것이다.

[0112] 환자가 치료를 견딜 수 있는 경우, 환자가 고형 종양 면역 반응 평가 기준(immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)(iRECIST)에 기초하여 진행성 질환(progressive disease)(PD)을 확인한 후 연구 치

료(단일 요법 및 병용 요법 둘 다)는 추가 4 주기(선택 사항) 동안 계속될 수 있다.

[0113] 허용할 수 없는 독성, 환자의 자발적인 철회 또는 1년(13- 또는 17주기) 중 먼저 발생하는 시점에 연구 치료(단일 요법 및 병용 요법 둘 다)를 중단해야 한다(1년 후 옵션에 대해서는 섹션 5.7 참조).

[0114] Part A 및 Part B에서, 단일 제제로서 또는 펨브롤리주맙과 조합하여 ONC-392를 투여하려면 표 3에 표시된 활력 징후(vital sign) 및 심전도(electrocardiogram)(ECG)의 모니터링이 필요할 것이다.

[0115] Part A: ONC-392, IV 주입 Q3W에 의한 5가지 용량 수준(0.1mg/kg, 0.3mg/kg, 1.0mg/kg, 3.0mg/kg 및 10.0mg/kg). 환자 내 용량 단계적 증가는 3.0mg/kg까지 허용된다. RP2D-M까지 용량 결정. 12개월에 최대 총 17 용량.

[0116] Part B: ONC-392 + IV 주입 Q3W에 의한 200mg/dose의 펨브롤리주맙. RP2D-C까지 용량 결정. 12개월에 최대 총 17주기.

[0117] Part C: Arms A-C 및 Arms I, K, L, M. 다음 투여 일정에 따라 IV 주입에 의한 RP2D-M의 ONC-392. 치료 기간은 최대 1년이 소요될 것이다.

[0118] Part C: Arms D-G. RP2D-C의 ONC-392 + IV 주입 Q3W에 의한 200mg의 펨브롤리주맙. 12개월에 최대 총 17주기. ONC-392 RP2D-C는 6mg/kg인 것으로 결정되었다.

[0119] **계획된 환자 수(Number of Patients Planned)**

[0120] Part A: RP2D-M을 확인하기 위해 최소 10명 및 최대 30명의 환자가 ONC-392 단일 요법에 등록될 것이다.

[0121] Part B: RP2D-C를 확인하기 위해 최소 6명 및 최대 36명의 환자가 ONC-392 및 펨브롤리주맙 병용 요법에 등록될 것이다. 6명의 환자 중 2명 이상의 DLT가 1mg/kg인 경우 용량 단계적 감소가 중단될 것이다.

[0122] Part C: 확장 코호트 연구는 적응형 시험 설계로 수행될 것이다. 각 코호트에 대해 무익성 중지 규칙(futility stopping rule)이 적용될 것이다. 최소 15명 및 최대 30명의 환자가 arm A를 제외하고 각 확장 부문에 등록될 것이며, 이는 최대 30명의 효능 평가 가능 환자가 등록될 것이다.

[0123] **Part A: ONC-392 단일 제제**

[0124] Part A IA상 시험은 21일마다(Q3W) IV 주입을 통한 단일 요법으로서 ONC-392의 0.1mg/kg, 0.3mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg 및 10mg/kg의 미리 정의된 5가지 용량 수준까지 테스트되었다. 이 시험에서는 가속 적정 설계를 사용했다. 어떠한 AE도 없이 0.1mg/kg, 0.3mg/kg, 1.0mg/kg을 투여받은 첫 번째 환자에서 환자 내 용량 단계적 증가를 테스트했다. 이 환자는 3.0mg/kg으로 증량되었으며 어떠한 AE 없이 이 용량으로 3주기를 받았다. 두 번째 환자는 AE 없이 0.3mg/kg으로 시작했다. 그런 다음 등록은 아래 프로토콜에서 3.0mg/kg 및 10.0mg/kg 수준의 3+3 설계로 전환되었다.

[0125] **Part B: NSCLC에서 ONC-392와 펨브롤리주맙의 조합**

[0126] Part B는 NSCLC 환자의 두 코호트에서 ONC-392와 펨브롤리주맙의 조합을 위한 RP2D-C에서 IB상 확장 구성요소가 뒤따르는 IA상 용량 단계적 증가/단계적 감소 연구로 설계되었다.

[0127] 펨브롤리주맙의 용량은 21일마다(Q3W) 투여되는 200mg/주기로 고정되었다.

[0128] **Part B IA상 연구**

[0129] IA상 연구는 200mg의 펨브롤리주맙과 함께 ONC-392에 대한 RP2D-M 용량보다 한 수준 낮은 용량에서 시작되었으며 처음에는 6명의 환자를 등록했다. ONC-392 용량은 다음 시나리오에 따라 조정되었다:

[0130] (1) 1/6명의 환자가 용량 제한적 독성(dose limiting toxicity)(DLT)을 발생시키는 경우, RP2D-M보다 한 수준 낮은 용량은 RP2D-C로 선언되어야 했다.

[0131] 또는:

[0132] (2) 0/6명의 환자가 DLT를 발생시키는 경우, 6명의 추가 환자가 ONC-392에 대한 RP2D-M 용량 수준에 등록되어야 했다. 추가 환자의 1/6 이하에서 DLT가 발생한 경우 RP2D-M은 PR2D-C로 선언되었다.

[0133] 또는:

[0134] (3) 6명의 환자가 등록되기 전에 2개의 DLT가 발생하는 경우, ONC-392 용량은 해당 용량으로 치료된 1/6명 이하

의 환자가 DLT를 발생할 때까지 다음 용량 수준으로 단계적으로 감소되어야 했다. 이 용량 수준은 RP2D-C로 지정되었다. 위의 규칙을 사용하여 용량 수준 1(0.1mg/kg)이 너무 독성이 있는 경우 약물 조합에 대한 추가 탐색(exploration)을 중단해야 했다.

[0135] **Part B IB상 연구**

[0136] Part B IB상 확장 코호트는 둘 다 진행성 NSCLC 환자를 위해 설계되었으며 면역요법 나이브 코호트 및 불응성/저항성 코호트를 포함했다. Part B IA상에서 RP2D-C로 치료받은 6명의 환자의 효능을 평가할 수 있었다. 확장 코호트의 목표 중 하나는 RP2D-C으로 ONC-392 및 펨브롤리주맙의 조합에 대한 보다 포괄적인 안전성 프로필에 도달하는 것이었다. 두 확장 코호트에 등록된 환자의 안전을 보장하기 위해 포콕-유형 경계(Pocock-type boundary)를 사용하여 언제든지 과도한 독성에 대한 조기 중단을 허용했다. DLT의 발생률이 Θ=20%보다 상당히 높으면 언제든지 시험을 중단해야 했다.

[0137] 항-PD(L)1 면역치료 나이브 집단에서, PD-L1 양성(PD-L1 TPS ≥ 1% 또는 다르게는 펨브롤리주맙에 대해 지시됨)을 갖는 진행성 NSCLC 환자가 연구에 포함되었다. 18명의 대상체가 IB상 확장 코호트에 등록되었다.

[0138] 항-PD(L)1 불응성/저항성 집단에서, 질병 진행이 있거나 항-PD(L)1 함유 치료(단일 요법 또는 병용 요법, 또는 화학요법과 결합된 면역요법 포함)를 견딜 수 없는 진행성 NSCLC 환자) 4회 이상의 주기 후가 이 연구에 포함되었다. 이전 CTLA-4 요법은 허용되었다. irAE의 이전 병력이 있었지만 회복된 것은 허용되었다. 18명의 대상체가 IB상 확장 코호트에 등록되었다.

[0139] PD-(L)1 치료 나이브 코호트와 불응성/저항성 코호트에 대한 반응률은 첫 번째 치료 후 6개월에 별도로 결정되었다.

[0140] **Part A의 안전성 결과**

[0141] ONC-392 시험의 Part A에서 평가된 환자의 인구통계(demoographic)는 다음 표에 나와 있다.

[0142] [표 3]

[0143]

Category	Number
Patients	10
Gender (F/M)	7/3
White/Asian/Black	6/3/1
Median age (range)	62 (43-81)
Cancer type	**n/stage**
NSCLC	4/IV
Ovarian cancer	4/IV
GE junction cancer	1/IV
Cervical cancer	1/IV

[0144] 다음 표는 치료 후 발생한 부작용(TEAE)의 요약을 보여준다.

[0145] [표 4]

[0146]

	Any TEAEs			Treatment-Related TEAEs		
	3 mg/kg (N=4)	10 mg/kg (N=6)	Total (N=10)	3 mg/kg (N=4)	10 mg/kg (N=6)	Total (N=10)
Any TEAEs	4 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	2 (50%)	6 (100%)	8 (80%)
Gr1/2	4 (100%)	6 (100%0	10 (100%)	2 (50%)	5 (83%)	7 (70%)
Gr3/4*	1 (25%)	4 (67%)	5 (50%)	0	3 (50%)	3 (30%)
Gr5	0	0	0	0	0	0
DLT	0	0	0	0	0	0
*Three irAEs are pancreatitis (1) and colitis (2) after 3 or 4 cycles of 10 mg/kg treatment						

[0147] 이러한 결과는 두 용량 모두에서 ONC-392가 일반적으로 내성이 좋다는 것을 나타낸다. 췌장염 및 대장염의 3등급 irAE는 관리가 가능하고 가역적이었다. 단일 요법에 대한 PR2D는 10mg/kg, Q3W였다. ONC-392 단일 요법에 대한 최상의 반응이 도 4에 도시되어 있다. 도 5는 종양 조직 바이오마커 분석 결과를 보여준다. 상단 패널은 7주기 동안 3mg/kg ONC-392를 투여한 NSCLC 환자의 결과를 보여주며, 여기서 CD8, CD4, Foxp3 및 종양 세포는 각

각 적색, 녹색, 자홍색 및 청록색으로 표시된다. 왼쪽 하단 패널은 난소종양 환자의 전-치료(pre-treatment) 결과를 보여주고, 오른쪽 하단 패널은 4주기 동안 10mg/kg ONC-392로 치료한 난소종양 환자의 결과를 보여주며, 여기서 CD8, CD4, Foxp3 및 종양 세포는 각각 적색, 녹색, 자홍색 및 청록색으로 표시된다.

[0148] 결과는 ONC-392가 내성이 좋다는 것을 보여준다. 가장 긴 투여는 최대 11주기 동안 3mg/kg이었다. 어떤 용량에서도 DLT 관찰 기간 동안 DLT 또는 3/4등급 AE가 발생하지 않았다. 최대 허용 용량에 도달하지 않았다. 단일 요법에 대한 권장 2상 용량은 10mg/kg으로 결정됐다. 10mg/kg ONC-392로 3 또는 4주기 치료 후 3명의 환자에게서 다음과 같은 3/4등급 AE가 발생했다: 대장염/저칼륨혈증(2) 및 췌장염(1). 이들 3명의 환자 중 2명은 확인되지 않은 완전 반응을 보였으며, 1명은 종양 부담이 감소하면서 안정된 질환을 보였다. 다른 약물 관련 AE는 1/2등급이었으며, 2명 이상의 환자에서 발생한 AE에는 주입 관련 반응, 소양증, 피로 및 TSH 증가가 포함되었다.

[0149] **임상 결과**

[0150] 또한, 6/10명의 환자에게서 유익한 활성이 관찰되었다. 10mg/kg ONC-392로 치료받은 환자 6명 중 2명은 완전 반응을 나타냈고, 10mg/kg ONC-392로 치료받은 환자 6명 중 2명은 종양 부담이 크게 감소하거나 종양에서 T 세포 활성화가 강화된 바이오마커와 함께 안정적 질환을 보였으며, 3mg/kg으로 치료받은 환자 4명 중 2명은 7개월 이상으로 안정된 질환(stable disease)(SD)을 나타냈다. 1차 종양 평가에서는 환자 10명 중 7명에서 안정된 질환이 관찰되었고, 환자 10명 중 1명에서 부분 반응이 관찰되었다. 또한, 세 명의 NSCLC을 갖는 PD-(L)1 불응성/저항성 환자에게서 임상적 개선이 관찰되었다(한 명은 완전 반응, 한 명은 24주 이상 질환 조절을 통해 수술 적격이 되었고, 한 명은 지속적인 치료를 통해 8주차에 안정적 질환 상태를 나타냄).

[0151] **안전성 및 효능 결론**

[0152] ONC-392는 일반적으로 안전하고 내성이 좋았다. 치료 관련 AE가 관리될 수 있다. 그리고 10mg/kg 용량에서는 최대 허용 용량에 도달하지 못했다. ONC-392는 또한 치료적 항종양 활성도 입증했다. CTLA-4 재활용을 보존하고 리소좀 분해를 회피하는 최초의 pH 민감성 단클론 항체로서 ONC-392는 향상된 효능과 감소된 독성을 제공함으로써 CTLA-4 표적화의 위험/이익 비율을 근본적으로 변경할 수 있다.

[0153] **실시예 2**

[0154] **다양한 용량으로 투여된 항-CTLA-4 항체의 임상적 안전성 및 효능 결과**

[0155] 본 실시예는 2주기 동안 10mg/kg Q3W로 투여된 후 최대 12개월 동안 6mg/kg Q3W로 투여된 ONC-392의 안전성과 효능을 입증한다. 이 요법은 진행 중인 ONC-392 연구의 효능 및 안전성 정보, PK, 노출-반응 분석을 기반으로 선택되었다.

[0156] **ONC-392 단일 요법의 임상적 안전성 및 효능 결과**

[0157] ONC-392 단일 요법의 다음 4가지 투여 요법을 테스트했다:

[0158] 1) 흑색종 코호트(Arm J)의 경우 6mg/kg Q3W;

[0159] 2) 췌장종양 코호트 및 HNSCC 코호트(Arm A 및 K)에서 10mg/kg Q3W;

[0160] 3) 진행성 고형 종양 코호트(Arm M)에서 10mg/kg Q4W; 그리고

[0161] 4) PD-1/PD-L1 저항성 NSCLC 코호트 및 난소종양 코호트(Arm I 및 L)에서 10mg/kg Q3W x2, 이어서 6mg/kg Q3W.

[0162] 시험된 다양한 치료 요법으로 ONC-392 단일 요법을 받은 환자 153명 모두의 안전성 데이터는 안전하고 일반적으로 내성이 좋은 것으로 나타났다. 표 5는 ONC-392 단일 요법을 받은 NSCLC 환자에서 안전성 및 ORR의 요약을 제공한다. 요법(Regimen) #3(10mg/kg Q4W)에서 8명의 환자는 PD-1/PD-L1 억제제 치료를 받은 후 화학요법을 받은 NSCLC 환자였다. 그들은 연구에 등록하기 전에 화학요법으로 질환이 진행되었다. 그 중 2명은 치료를 계속하고 있으며 이 환자 그룹에서는 종양 반응이 나타나지 않았다. 제안된 치료 투여 요법인 요법 #4에서 ONC-392를 투여받은 34명의 환자는 2개 부문(arm), 즉, Arm C의 드라이버 돌연변이 환자 12명 및 Arm I의 PD-1/PD-L1 저항성 NSCLC 환자 22명이었다. 종양 반응의 효능은 PD-1/PD-L1 저항성 NSCLC 환자에서 관찰되었다.

[0163] 표 5에 나타난 바와 같이, NSCLC 환자에서 요법 #2, #3 및 #4에 대한 안전성 데이터를 비교하면, 요법 #4(10mg/kg Q3W x 2, 이어서 6mg/kg Q3W)는 연구 치료 중단으로 이어지는 3등급 이상 TRAE(12%), 치료 관련 SAE(12%), 및 TRAE(6%)의 발생률이 가장 낮았다.

[0164] [표 5] ONC-392 단일 요법(Part A 및 Part C)을 받는 NSCLC 환자에서 TEAE 및 ORR 요약

		Regimen #2	Regimen #3	Regimen #4	
	3 mg/kg	10 mg/kg Q3w	10 mg/kg Q4W	10 mg/kgx2 + 6 mg/kg	Total
	(N=1)	(N=3)	(N=8)	(N=34)	(N=46)
Any Grade TEAEs	1 (100.0%)	3 (100.0%)	6 (75.0%)	28 (82.3%)	38 (82.6%)
≥G3 TEAEs	0	2 (66.7%)	4 (50.0%)	20 (58.8%)	26 (56.5%)
Any Grade TRAEs related to ONC-392	0	2 (66.7%)	4 (50.0%)	18 (52.9%)	24 (52.1%)
≥G3 TRAEs	0	2 (66.7%)	2 (25.0%)	4 (11.8%)	8 (17.4%)
Any SAEs	0	2 (66.7%)	4 (50.0%)	18 (52.9%)	24 (52.1%)
SAEs Related to ONC-392	0	2 (66.7%)	2 (25.0%)	4 (11.8%)	8 (17.4%)
TRAEs leading to Dose Interruption	0	0	2 (25.0%)	4 (11.8%)	6 (13.0%)
TRAEs leading to Dose Reduction	0	0	0	0	0
TRAEs leading to Permanent Discontinuation	0	1 (33.3%)	1 (12.5%)	2 (5.9%)	4 (8.7%)
Death Related to ONC-392	0	0	0	0	0
ORR in Evaluable Patients	0/1=0%	1/3=33%	0/6=0%	3/14=21.4%	4/24=16.7%

[0165]

[0166] 낮은 비율의 중증 TRAE 및 임상 활성은 제안된 적응증에 대해 요법 #4를 뒷받침한다. 이러한 용량 선택은 아래에 설명된 추가 임상 약리학 분석에 의해 추가로 뒷받침된다.

[0167] **집단 약물동력학 결과(Population Pharmacokinetic Results)**

[0168] ONC-392의 단일 요법을 받은 57명의 환자 및 펨브롤리주맙과의 병용 요법을 받은 13명의 환자를 포함하여, 70명의 환자로부터의 420개의 측정 가능한 PK 관찰로 집단 PK 모델을 구축했다.

[0169] **방법(Methods)**

[0170] **집단 PK(Population PK)**

[0171] **데이터 소스(Data Source)**

[0172] 컷오프 날짜 2022년 7월 8일로서, ONC-392의 PK 데이터는 정맥 내(intravenous)(IV) 경로로 투여된 0.1 내지 10mg/kg 범위의 용량을 포함했다. 데이터 세트에는 다양한 유형의 종양에 걸린 71명의 환자로부터 얻은 446개의 PK 샘플이 포함되어 있다. 26개의 PK 샘플은 다음 이유 중 하나로 인해 분석에서 제외되었다: 1) 아웃라이어(outlier), 2) 첫 번째 투여 후 음성 시간이 있는 투여 전 샘플, 3) 샘플링 시간 기록 또는 투여 정보가 누락되거나 잠재적으로 부정확함(대상체 001-130). ONC-392의 단일 요법을 받은 57명의 환자와 펨브롤리주맙과의 병용 요법을 받은 13명의 환자를 포함하여 70명의 환자로부터 420개의 측정 가능한 PK 관찰로 집단 PK 모델을 구축했다.

[0173] **소프트웨어 및 방법(Software and Method)**

[0174] 비선형 혼합 효과 분석을 위한 소프트웨어 패키지인 비선형 혼합 효과 모델링 소프트웨어(NONMEM® 버전 7.4; ICON, Hanover, MD, US)를 집단 PK 모델링 및 시뮬레이션에 사용하여 후속 E-R 분석을 위한 노출 측정 기준(exposure metrics)을 도출했다. 진단 플롯과 모든 플롯의 시각적 확인에는 R(버전 4.0.1)이 사용되었다.

[0175] 비선형 혼합 효과 모델을 용량, 시간 및 기타 대상 수준 공변량의 함수로서 ONC-392의 농도-시간 데이터에 맞추었다. 하나 또는 두 개의 구획 구조 모델; 선형 또는 실증적 표적 매개 약물 배치(target mediated drug disposition)(TMDD) 모델을 테스트했다.

[0176] 공변량-매개변수 관계를 초기에 그래픽으로 평가한 후 집단 PK 모델에서 잠재적 공변량을 직접 테스트했다. 모델 진화는 적합도(GOF) 플롯, 목적 함수 값(objective function value)(OFV), PK 매개변수 추정의 정밀도 및 타당성, 시각적 예측 검사(VPC)를 기반으로 했다.

[0177] **베이스라인 공변량의 요약(Summary of Baseline Covariates)**

[0178] 베이스라인 연속형 및 범주형 공변량의 요약이 표 6 및 표 7에 제공된다.

[0179] [표 6] 베이스라인 연속형 공변량의 요약

Covariate	Mean (SD) Median (Min – Max)
Age (years)	63.05 (9.24) 63.00 (43.00 – 83.00)
Body weight (kg)	74.73 (17.20) 73.10 (44.50 – 130.00)
Albumin (g/dL)	3.59 (0.52) 3.70 (1.80 – 4.50)
AST (U/L)	31.70 (27.37) 21.00 (10.00 – 141.00)
Bilirubin (μmol/L)	0.61 (0.35) 0.50 (0.10 – 2.00)
Creatinine clearance (mL/min)	87.30 (40.39 80.45 (25.35 – 271.25)

[0180]

[0181] [표 7] 베이스라인 범주형 공변량의 요약

Covariate	Number of Subjects (%)
Sex	
Male	26 (37.10%)
Female	44 (62.90%)
Race	
White/Caucasian	57 (81.40%)
Black/ African American	4 (5.71%)
Asian	6 (8.57%)
Other/unknown	3 (4.29%)
Cancer Type	
Non-small Cell Lung Cancer	28 (28.60%)
Malignant Melanoma	6 (8.57%)
Hepatocellular Carcinoma	2 (2.86%)
Head and Neck Carcinoma	3 (4.29%)
Ovarian Carcinoma	17 (24.30%)
Colorectal Cancer	2 (2.86%)
Sarcoma	1 (1.43%)
Pancreatic Cancer	4 (5.71%)
Triple Negative Breast Cancer	2 (2.86%)
Other	13 (18.60%)

[0182]

[0183] **집단 PK 결과(Population PK Results)**

[0184] ONC-392의 PK는 1차(first-order) 제거가 있는 2-구획 모델로 가장 잘 설명된다. ONC-392의 전신 클리어런스(clearance)(CL)는 1-82mL/일로 추정되었으며(표 8), 터미널(terminal) $t_{1/2}$는 25.7일로 추정되었다. 베이스라인 알부민은 CL에 대한 중요한 공변량으로 확인되었다; 증가된 알부민 수준은 감소된 CL과 관련이 있다. 체중은 중심 볼륨(central volume)(V1) 및 말초 볼륨(peripheral volume)(V2)을 포함하는 볼륨 용어에 대한 중요한 공변량으로 확인되었다; 체중 증가는 증가된 V1 및 V2와 관련이 있다. ONC-392 PK에 대한 연령, 성별, 인종, AST, 빌리루빈(bilirubin), 크레아티닌(creatinine) 클리어런스, 또는 종양 유형의 영향은 발견되지 않았다. 이들 공변량 중 어느 것도 임상적으로 유의미한 관련성이 있는 것으로 간주되지 않았다. 주목할 만한 점은, PD-1을 사용한 동시 화학요법은 유의미한 PK 공변량이 아니었다.

[0185] [표 8] 최종 모델의 PK 매개변수

Parameter	Fixed Effects		IIV		Shrinkage (%)
	Estimate	RSE %	Estimate	RSE %	
CL (mL/day)	182	4.1%	0.0234	41.2%	44.9%
Q (mL/day)	637	10.9%	--	--	--
V1 (mL)	2850	4.1%	0.0414	17.3%	11.4%
V2 (mL)	3340	12.8%	0.382 0.114 (off-diagonal covariance for V1 and V2)	38.2% 27.5%	14.3%
ALB on CL	-0.866	31.6%	--	--	--
BW on V1 and V2	0.412	29.4%	--	--	--
Proportional Residual Error (SD)	0.152	3.0%	--	--	10.4%

[0186]

[0187] CL=전신 클리어런스; Q=구획간 클리어런스; V1=중앙 볼륨; V2=말초 볼륨.

[0188] 본 임상 연구의 Part C 코호트 확장에서 4가지 치료 요법 중 하나를 받은 환자에서 대략 최고 및 최저 시간의 희박한 PK 샘플링을 수행했다.

[0189] 최종 모델의 적합도(GOF)는 합리적인 모델 적합 및 관찰된 예측과 모델 예측 사이의 좋은 일치를 보여주었다. 잔차 플롯(resdual plots)에서는 모델의 잘못된 사양이 나타나지 않았다(도 6). 시각적 예측 검사(Visual Predictive Check)(VPC) 결과는 최종 모델의 적절한 예측 가능성을 보여주었다(도 7).

[0190] 다양한 용량 수준에서 관찰된 ONC-392의 PK 프로필은 10mg/kg Q3W x 2 + 6mg/kg Q3W의 제안된 투여 요법이 2차 용량 후 전신 농도가 항정 상태 수준에 도달하도록 허용하고 ONC-392의 Kd(1.95㎍/mL, 인간 CTLA-4에 대한 시험관 내 결합을 기준으로 함)보다 훨씬 높은 투여 기간 동안 높은(high) 최저 수준을 유지하고(도 8) 종양 환경에서 적절한 ONC-392 노출이 ONC-392의 항종양 활성을 극대화하도록 보장한다.

[0191] **노출-반응(E-R) 분석(Exposure-response (E-R) Analysis)**

[0192] **노출 메트릭스 도출(Deriving Exposure Metrics)**

[0193] ONC-392의 최종 집단 PK 모델을 사용하여 이후 베이지안(Bayesian) 추정치에 기초하여 농도-시간 프로필을 예측했다. 모델 시뮬레이션된 항정 상태 노출은 노출과 효능/안전성 결과 사이의 예비 관계를 평가하기 위한 PK 메트릭스로 사용되었다. ONC-392-001 연구의 예비 결과에서 이용 가능한 PK 환자(N=70)의 데이터를 효능 및 안전성 분석에 사용한다. 노출 데이터가 있는 70명의 환자 중 57명이 ONC-392 단일 요법을 받았고, 그 중 17명은 NSCLC 환자였다.

[0194] 노출-반응(E-R) 분석을 위해 사용된 데이터는 표 9에 요약되어 있다.

[0195] [표 9] 노출-반응 분석을 위해 사용된 데이터 요약

Number of Patients	Monotherapy	Combination	Total
PK Analysis Population	57	13	70
Dose: 3 mg/kg	4	7	11
Dose: 6 mg/kg	1	6	7
Dose: 10 mg/kg	52	0	52
BOR			
CR	3 (10 mg/kg)	0	3
PR	5 (10 mg/kg)	2 (3 mg/kg)	7
SD	14	6	20
PD	14	2	16
Missing	21	3	24

[0196]

[0197] 제한된 수의 환자로 인해, 이 예비 ER 분석의 결과는 주의해서 해석되어야 한다.

[0198] **ONC-392 단일 요법 환자의 노출-반응 관계**

[0199] 종양 평가 데이터는 단일 요법을 받고 PK 데이터를 보유한 36명의 환자에서 이용 가능하다. 그 중 8명은 임상 반응(PR 또는 CR)을 보였다. ORR의 확률은 노출($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ 및 AUC_{ss})이 증가할수록 더 높아지는 것으로 보인다(도 9A-B). 이러한 상관관계는 $C_{max,ss}$에 대해 가장 유의미했으며, 이는 종양 환경에서 T 조절 세포를 보다 효율적으로 제거하기 위해 ONC-392의 더 높은 Cmax가 필요하다는 개념과 일치한다.

[0200] 노출과 안전성 관계도 조사되었다. ONC-392 단일 요법을 받고 PK 데이터를 보유한 57명의 환자에 대한 안전성 데이터를 이용할 수 있다. 어떤 노출 매개변수($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ 또는 AUC_{ss})를 테스트했는지에 관계없이, 약물 관련 TEAE의 빈도 또는 심각도와 항정 상태 노출의 명확한 상관 관계가 관찰되지 않았으며(도 10A-B), 이는 노출이 테스트된 노출 범위 내에서 심각한 TRAE의 결정 요인이 아니라는 것을 암시한다.

[0201] **NSCLC 환자의 노출-반응 관계**

[0202] 종양 평가 데이터는 단일 요법을 받고 PK 데이터를 보유한 12명의 NSCLC 환자에서 이용가능하다. 노출-반응 분석에서는 통계적으로 유의미한 관계가 나타나지 않았지만, 통계적으로 유의미하지는 않더라도 노출이 증가함에 따라 ORR 확률이 높아지는 경향($C_{max,ss}$)을 시사했다(도 11A-B). AUC_{ss}에 대해서는 덜 명확한 경향이 나타났지만 $C_{min,ss}$에 대해서는 아무런 관계도 관찰되지 않았다.

[0203] 그러나, NSCLC 환자(N=17)에서 더 높은 항정 상태 노출을 갖는 환자는 3등급 이상 TRAE를 가질 가능성이 더 높은 경향이 있다(도 12A-B). 동일한 ONC-392 요법인 10mg/kg Q3W x 2에 이어서 6mg/kg Q3W를 투여받은 Arm I: PD(L)1 저항성 NSCLC 및 Arm L: 난소종양 환자의 안전성 데이터를 비교할 경우, NSCLC 환자는 난소종양 코호트(3등급 40%, 4등급 3.3%, 5등급 0%, 컷오프 날짜 2022년 8월 31일)에 비해 3등급 이상 TRAE 발생률(3등급 13.0%, 4~5등급 0%)이 더 낮았다. NSCLC의 데이터(도 12A-B)와 다양한 종양 유형을 가진 풀링된(pooled) 57명의 환자의 데이터(도 10A-B) 사이의 차이는, 유사하게 노출이 낮은 NSCLC 환자와 비교했을 때, 풀링된 데이터 세트(예를 들어, 다른 유형의 종양 환자)에서 $C_{max,ss}$가 300㎍/mL 미만인 환자 중에서 TRAE 비율이 더 높기 때문이다. NSCLC 환자가 낮은 노출에서 심각한 TRAE가 발생할 가능성이 낮다는 사실은 이 집단에서 TRAE가 발생하려면 더 높은 노출이 필요하다는 개념과 일치한다.

[0204] **요약**

[0205] 본 임상 연구의 Part C 코호트 확장에서 4가지 치료 요법 중 하나를 받은 환자에서 대략 최고 및 최저 시간의 희박한 PK 샘플링을 수행했다. 다양한 용량 수준에서 관찰된 ONC-392의 PK 프로필은 10mg/kg Q3W x 2 + 6 mg/kg Q3W의 제안된 투여 요법이 2차 용량 후 전신 농도가 항정 상태 수준에 도달하도록 허용하고 ONC-392의 Kd(1.95㎍/mL, 인간 CTLA-4에 대한 시험관 내 결합을 기준으로 함)보다 거의 40배 더 높은 중간(median) 최저 수준을 유지함을 나타낸다.

[0206] 특히, 10mg/kg Q3W 또는 10mg/kg + 6mg/kg 유지 용량 Q3W의 부하(loading) 용량을 사용한 환자에서 예비 효능 데이터는 고무적이다. 모든 반응자는 첫 번째 또는 두 번째 종양 평가 당시 PR 또는 CR을 경험했으며 대부분의 반응자는 첫 번째 종양 평가에서 확인되었다. 이는 조기 노출이 ONC-392의 항종양 치료에 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다. 따라서 ONC-392의 항종양 활성을 최대화하기 위해 초기 치료 주기에서 종양에 적절한 ONC-392 노출을 보장하기 위해 10mg/kg Q3W x 2의 높은 부하 용량이 선택되었다. 동시에, 6mg/kg Q3W의 유지 용량은 장기간 사용 시 ONC-392의 효능을 유지하고 독성을 최소화하는 역할을 할 것이다.

[0207] C_{max}가 약 225㎍/ml에 도달할 때까지 ORR 확률의 유의미한 증가가 관찰되지 않았으며, 이 수준은 요법 #2-4에 의해 즉시 달성할 수 있지만, 용량 확장에서 사용되는 요법 #1에 의해 거의 달성할 수 없으며 용량 단계적 증가에서 사용되는 3mg/kg에 의해 달성할 수 없다.

[0208] 안전성과 PK 데이터가 모두 있는 NSCLC 환자(N=17)에서, 더 높은 항정 상태 노출($C_{max,ss}$)을 갖는 환자는 또한 3등급 이상 TRAE를 가질 확률이 더 높다(도 8, 하단 패널). NSCLC 환자가 낮은 노출에서 심각한 TRAE가 발생할 가능성이 낮다는 사실은 유지 용량이 낮은 요법 #4가 장기간에 걸쳐 더 나은 환자 안전성을 허용할 수 있음을 시사한다.

[0209] 본 임상 연구의 용량 단계적 증가 및 용량 확장 부분에서, ONC-392 단일 요법의 안전성 및 효능은 노출 수준이 증가하는, 즉 3mg/kg Q3W, 6mg/kg Q3W, 10mg/kg Q3W, 10mg/kg Q4W 및 10mg/kg x 2, 이어서 6mg/kg, Q3W의 5가지 다른 용량/투여 요법으로 약 130명의 환자를 대상으로 평가되었다. 노출-반응 모델링 결과를 포함한 임상 결

과 및 약리학 데이터를 근거로 10mg/kg x 2, 이어서 6mg/kg, Q3W가 최적 용량으로 간주되어 환자의 3상 개발을 위해 선택되었다. 투여 요법에 대한 이론적 근거는 아래에 다시 요약되어 있다.

[0210] 노출/용량 반응은 ORR의 확률이 C_{max}와 가장 상관관계가 있고, ORR의 급격히 증가하는 확률의 기울기가 C_{max}-ORR 관계를 나타내는 곡선의 변곡점을 기준으로 C_{max}가 약 225μg/ml에 도달한 후에 발생했음을 시사한다. 표 10에 나타난 바와 같이, 이 역치는 시작 용량이 10mg/kg인 경우 즉시 달성 가능하지만 3mg/kg Q3W에서는 결코 달성할 수 없다. 실제로, 3mg/kg에서는 최대 9주기의 장기간 투여와 최고의 안전성 프로필에도 불구하고 4명의 환자에게서 임상 반응이 관찰되지 않았다. 6mg/kg Q3W에서는 이 수준에 가까워지려면 6주기가 걸린다. 전신 면역 요법에 실패한 환자의 예후는 좋지 않기 때문에 잠재적으로 효과적인 용량에 도달하는 데 거의 4개월이 지연되는 요법이 의미 있는 임상적 이점을 제공할 가능성은 거의 없다.

[0211] [표 10] 치료 요법에 의한 예상된 C_{max}

[0212]

Regimens	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6
3 mg/kg Q3W (Part A)	75.1±15.6	90.7±18.4	99.1±18.4	104.0±17.6	106.9±16.9	108.8±16.2
6 mg/kg Q3W (Regimen 1, Part C)	150.1±31.2	181.3±36.8	198.2±36.7	208.0±35.3	213.9±33.7	217.6±32.4
10 mg/kg Q3W (Regimen 3, Part C)	250.2±52.0	302.2±61.4	330.4±61.2	346.6±58.8	356.4±56.2	362.6±53.9
10 mg/kg Q4W (Regimen 3, Part C)	250.2±52.0	292.2±56.4	311.6±54.1	321.4±51.2	326.8±49.0	329.8±47.3
6 mg/kg Q3W following 10 mg/kg Q3Wx2 (Regimen 4, Part C)	250.2±52.0	302.2±61.4	230.3±41.4	225.7±35.0	224.3±32.2	224.0±30.8

[0213] 치료 활성을 부여할 것으로 예상되는 요법 #2-4 중에서, 요법 #4의 선택은 임상 데이터 및 PK에 근거한다. 가장 높은 노출을 제공하는 10mg/kg Q3W의 요법 2는 임상 활성을 나타냈지만 다른 용량/요법에 비해 독성도 가장 높았다. 따라서, 10mg/kg Q3W를 투여받은 환자 중 Part A(용량 단계적 증가) 환자의 50%(3/6)와 Part C 용량 확장 환자의 39%(16/41)에서 3 또는 4 등급 TRAE가 발생했다. 이 요법으로 치료받은 PD(L)1 저항성 NSCLC 환자 2/2명에서 3등급 TRAE가 발생했다. 따라서 안전성 문제로 인해 요법이 선택되지 않았다.

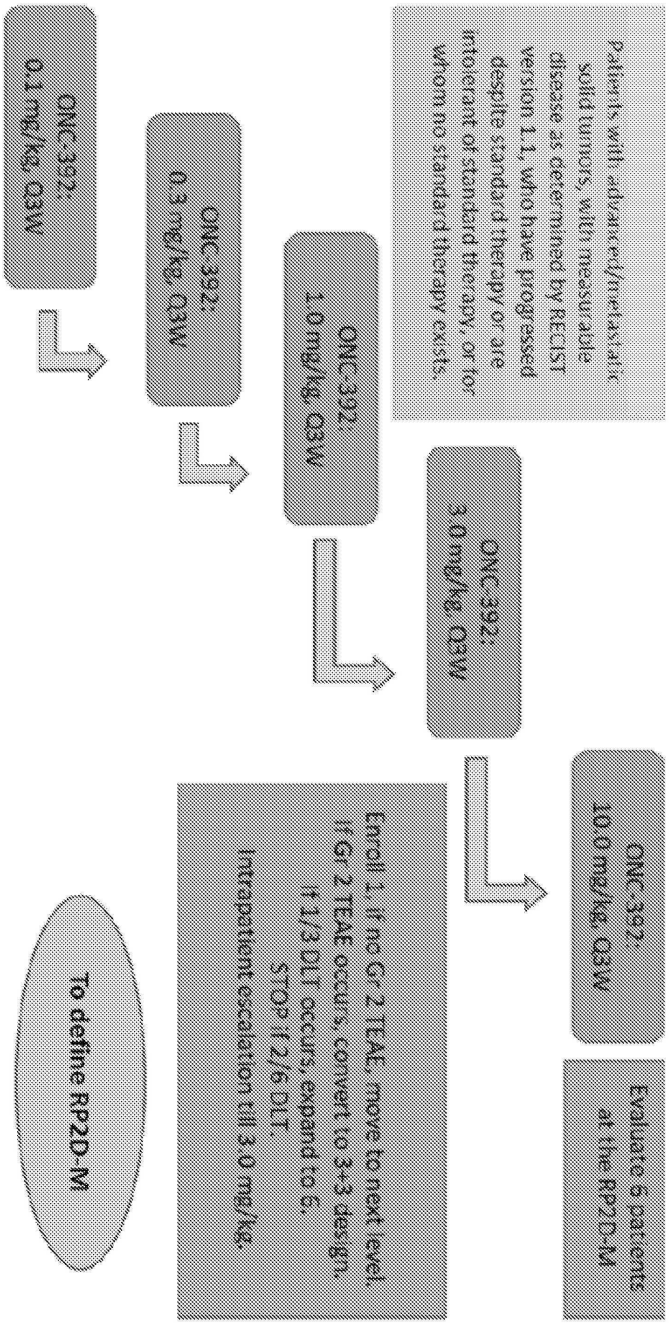
[0214] 10mg/kg으로 시작하는 다른 두 가지 요법, 즉 요법 #3, 10mg/kg Q4W 및 요법 #4, 부하 용량 10mg/kg Q3W x 2에 이어서 6mg/kg Q3W 유지, 중에서 요법 #4에서 더 일찍 더 높은 C_{max}가 달성되지만 요법 #3에서는 더 지속적인 노출이 전달된다. 두 요법 모두 모든 종양 유형에서 비슷한 임상 활성(ORR 13-14%)을 보여주었다. PD(L)-1 저항성 NSCLC 환자를 대상으로 한 1차 및 2차 종양 평가에서 요법 #4가 평가 가능한 환자 10명 중 ORR 30% 및 DCR 70%를 나타냈다는 점은 주목할 만하다. 이러한 데이터는 10mg/kg Q3W x 2에 이어서 6mg/kg 용량이 잠재적으로 의미 있는 임상적 이점을 제공할 수 있음을 시사한다. 이 임상 연구의 예비 결과에 따르면 종양 반응은 2 또는 3주기 후 첫 번째 종양 평가에서 대부분 발생했으며, 이는 10mg/kg의 처음 2회 용량이 중요할 수 있으며 반응을 달성하는 데 필요할 수 있음을 시사한다.

[0215] 더 중요하게는, 제안된 적응증에 대한 요법 #4의 안전성은 NSCLC 환자 중 4/34명(11.8%)만이 3등급 TRAE를 발생했고 어떤 환자도 4등급 또는 5등급 TRAE를 발생하지 않았기 때문에 매우 유리한 것으로 나타났다(표 6). NSCLC 중 C_{max}와 중증 TRAE 위험 사이의 상관관계에 따르면(도 8), 요법 #3에 의해 전달된 지속적인 높은 노출은 장기적으로 안전성 위험을 증가시킬 수 있다.

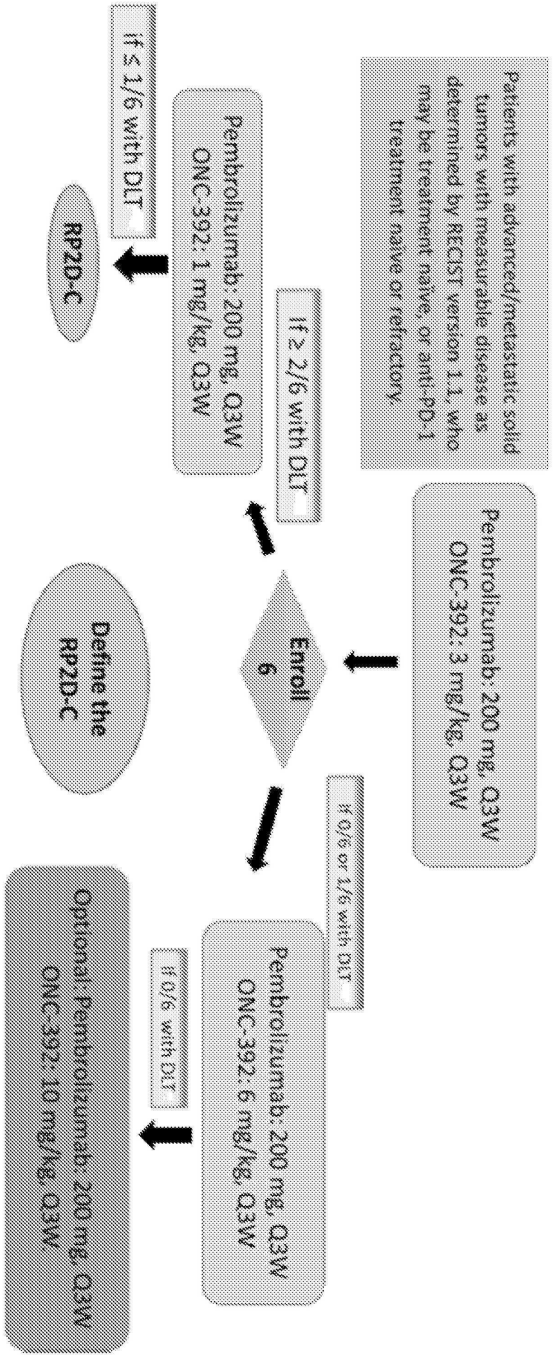
[0216] 결론적으로, 예비 노출-반응 분석 결과와 임상 안전성 및 효능 조사 결과는 10mg/kg Q3W x 2에 이어 6mg/kg Q3W 투여 요법이 최고의 위험/이익 비율을 제공할 가능성이 있음을 시사한다.

도면

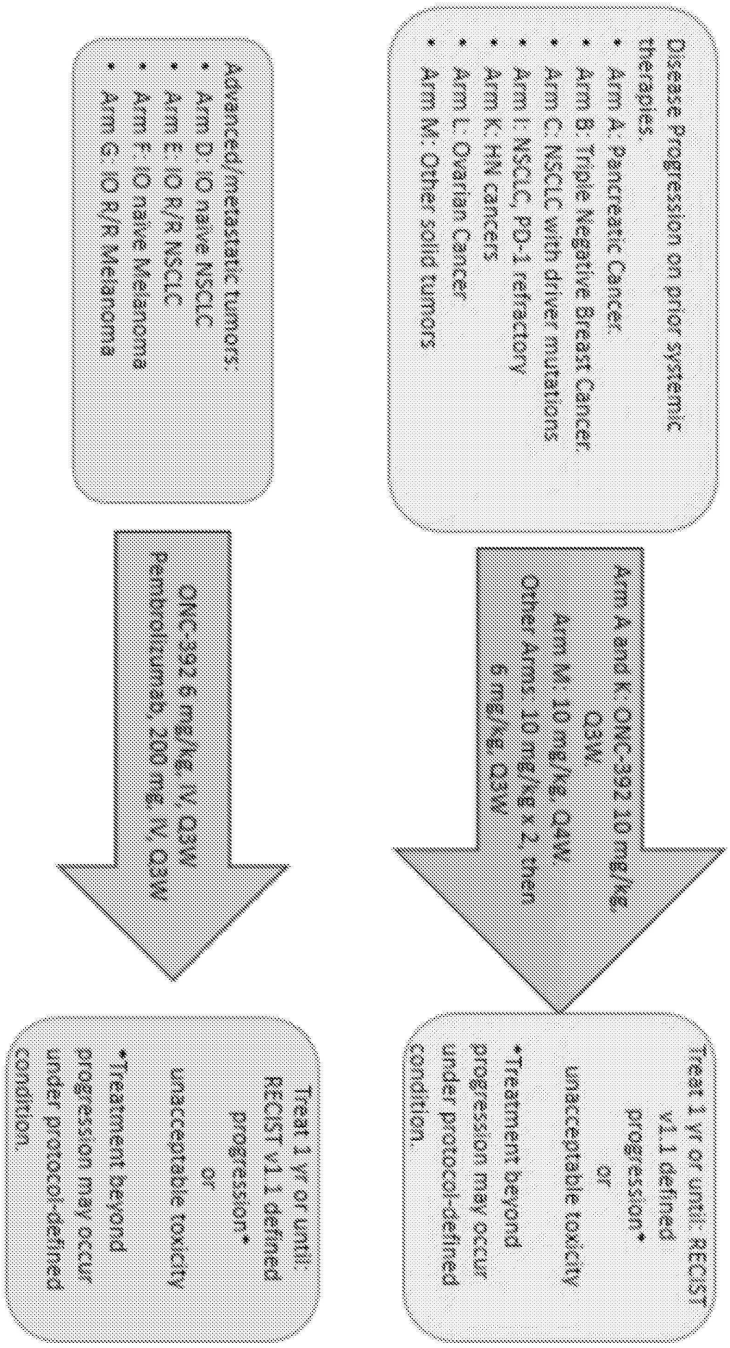
도면1


ONC-392,
0.1 mg/kg, Q3W
ONC-392,
0.3 mg/kg, Q3W
ONC-392,
1.0 mg/kg, Q3W
ONC-392,
3.0 mg/kg, Q3W
ONC-392,
10.0 mg/kg, Q3W
Patients with advanced/metastatic solid tumors with measurable disease as determined by RECIST version 1.1, who have progressed despite standard therapy or are intolerant of standard therapy, or for whom no standard therapy exists.
Enroll 1, if no Gr 2 TEAE, move to next level.
If Gr 2 TEAE occurs, convert to 3+3 design.
If 1/3 DLT occurs, expand to 6.
STOP if 2/6 DLT.
Intrapatient escalation till 3.0 mg/kg.
Evaluate 6 patients at the RP2D-M
To define RP2D-M

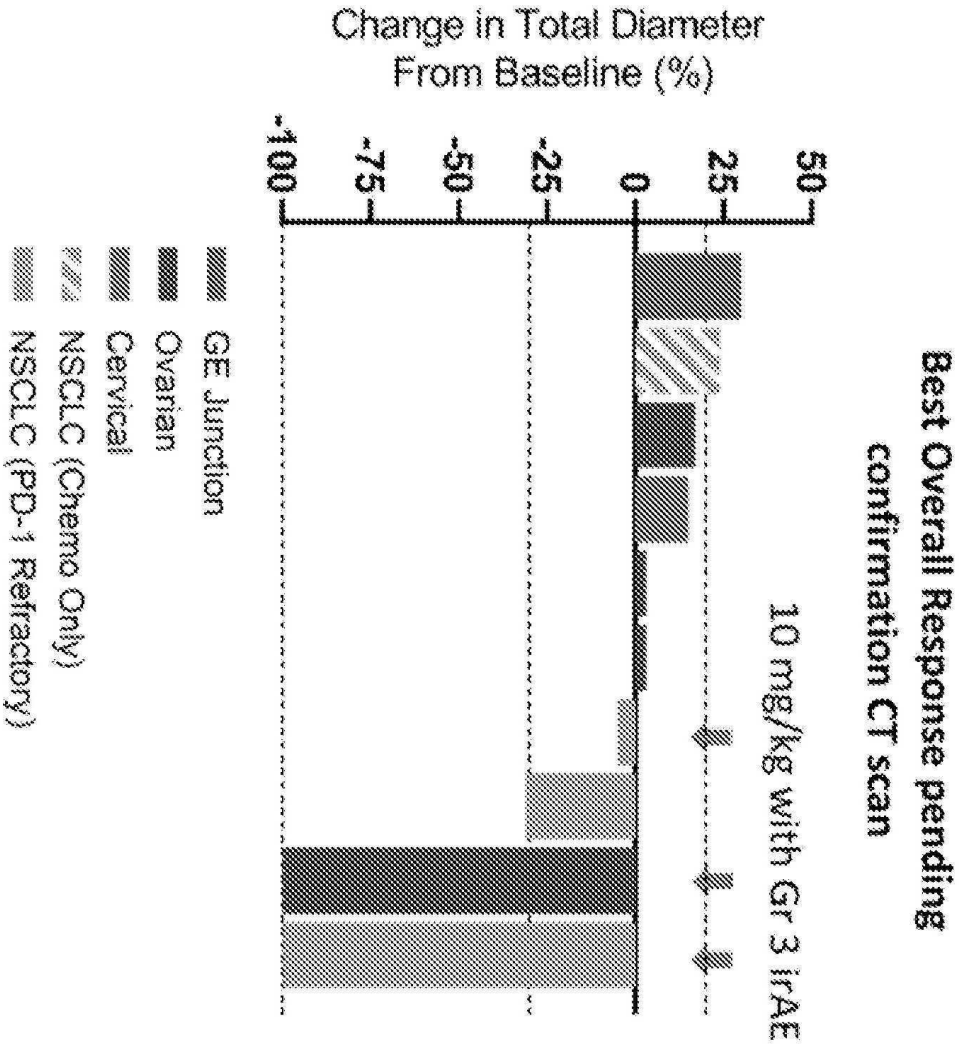
도면2


Patients with advanced/metastatic solid tumors with measurable disease as determined by RECIST version 1.1, who may be treatment naive, or anti-PD-1 treatment naive or refractory
Pembrolizumab: 200 mg, Q3W
ONC-392: 3 mg/kg, Q3W
Enroll 6
If ≥ 2/6 with DLT
Pembrolizumab: 200 mg, Q3W
ONC-392: 1 mg/kg, Q3W
If ≤ 1/6 with DLT
RP2D-C
Define the RP2D-C
If 0/6 or 1/6 with DLT
Pembrolizumab: 200 mg, Q3W
ONC-392: 6 mg/kg, Q3W
If 0/6 with DLT
Optional Pembrolizumab: 200 mg, Q3W
ONC-392: 10 mg/kg, Q3W

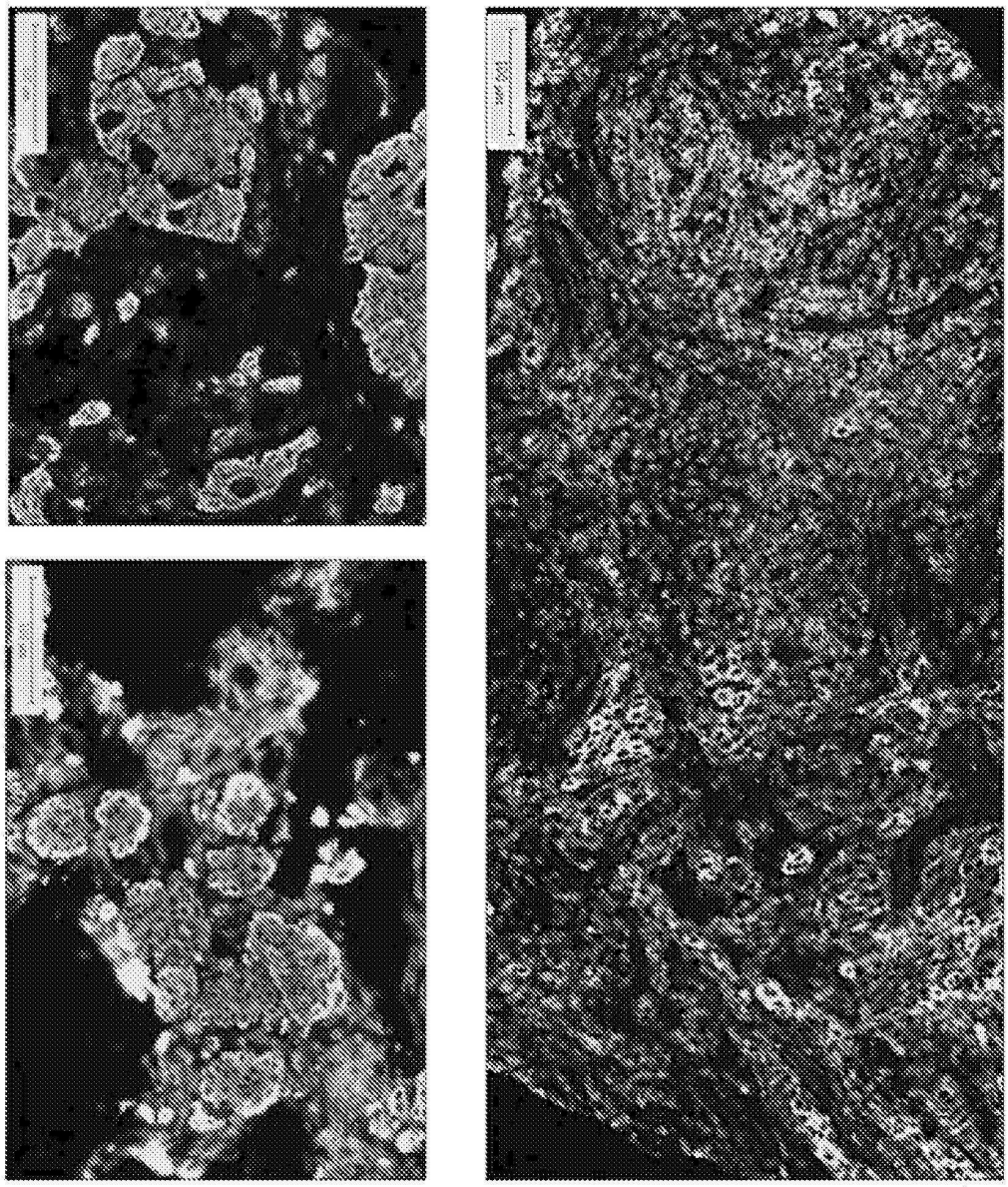
도면3


Disease Progression on prior systemic therapies:
• Arm A: Pancreatic Cancer
• Arm B: Triple Negative Breast Cancer
• Arm C: NSCLC with driver mutations
• Arm I: NSCLC, PD-1 refractory
• Arm K: HN cancers
• Arm L: Ovarian Cancer
• Arm M: Other solid tumors
Arm A and K: ONC-392 10 mg/kg, Q3W
Arm M: 10 mg/kg, Q4W
Other Arms: 10 mg/kg x 2, then 6 mg/kg, Q3W
Treat 1 yr or until: RECIST v1.1 defined progression* or unacceptable toxicity
*Treatment beyond progression may occur under protocol-defined condition.
Advanced/metastatic tumors:
• Arm D: IO naive NSCLC
• Arm E: IO R/R NSCLC
• Arm F: IO naive Melanoma
• Arm G: IO R/R Melanoma
ONC-392 6 mg/kg, IV, Q3W
Pembrolizumab, 200 mg, IV, Q3W
Treat 1 yr or until: RECIST v1.1 defined progression* or unacceptable toxicity
*Treatment beyond progression may occur under protocol-defined condition.

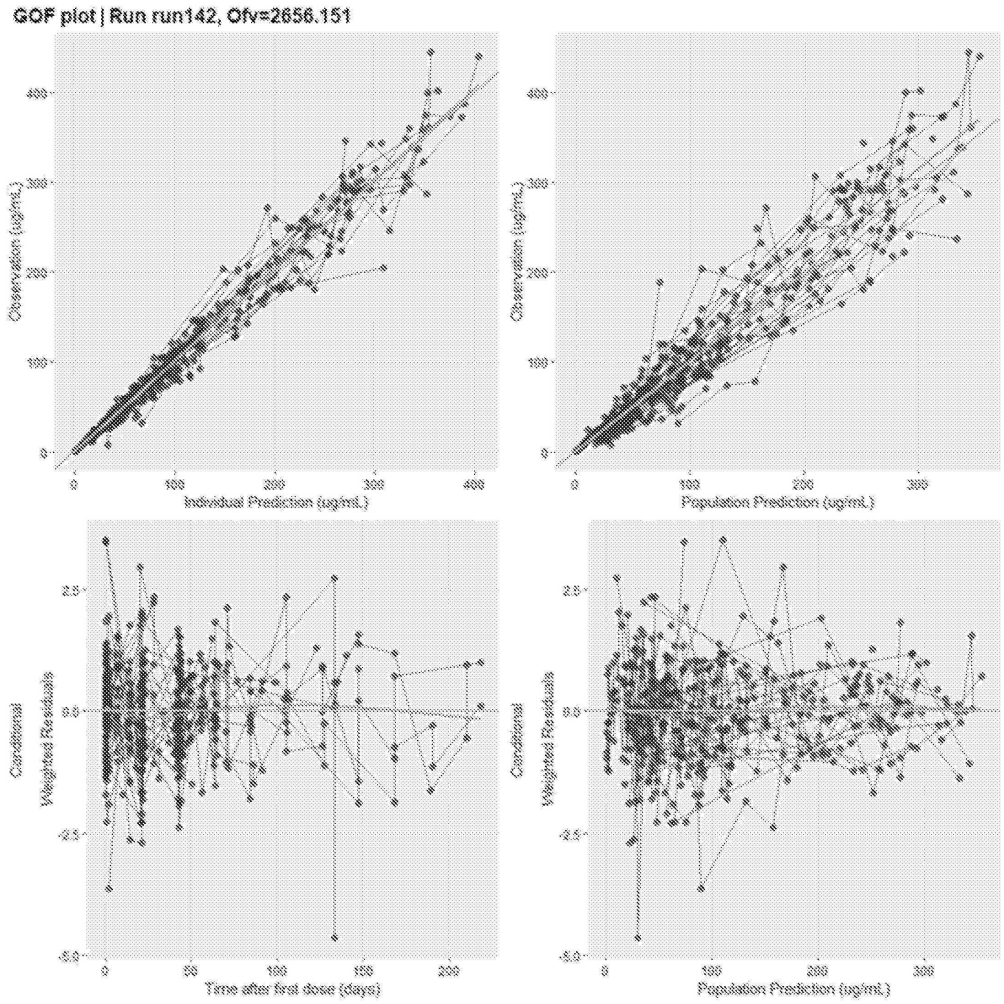
도면4


Change in Total Diameter
From Baseline (%)
-100
-75
-50
-25
0
25
50
Best Overall Response pending
confirmation CT scan
10 mg/kg with Gr 3 irAE
GE Junction
Ovarian
Cervical
NSCLC (Chemo Only)
NSCLC (PD-1 Refractory)

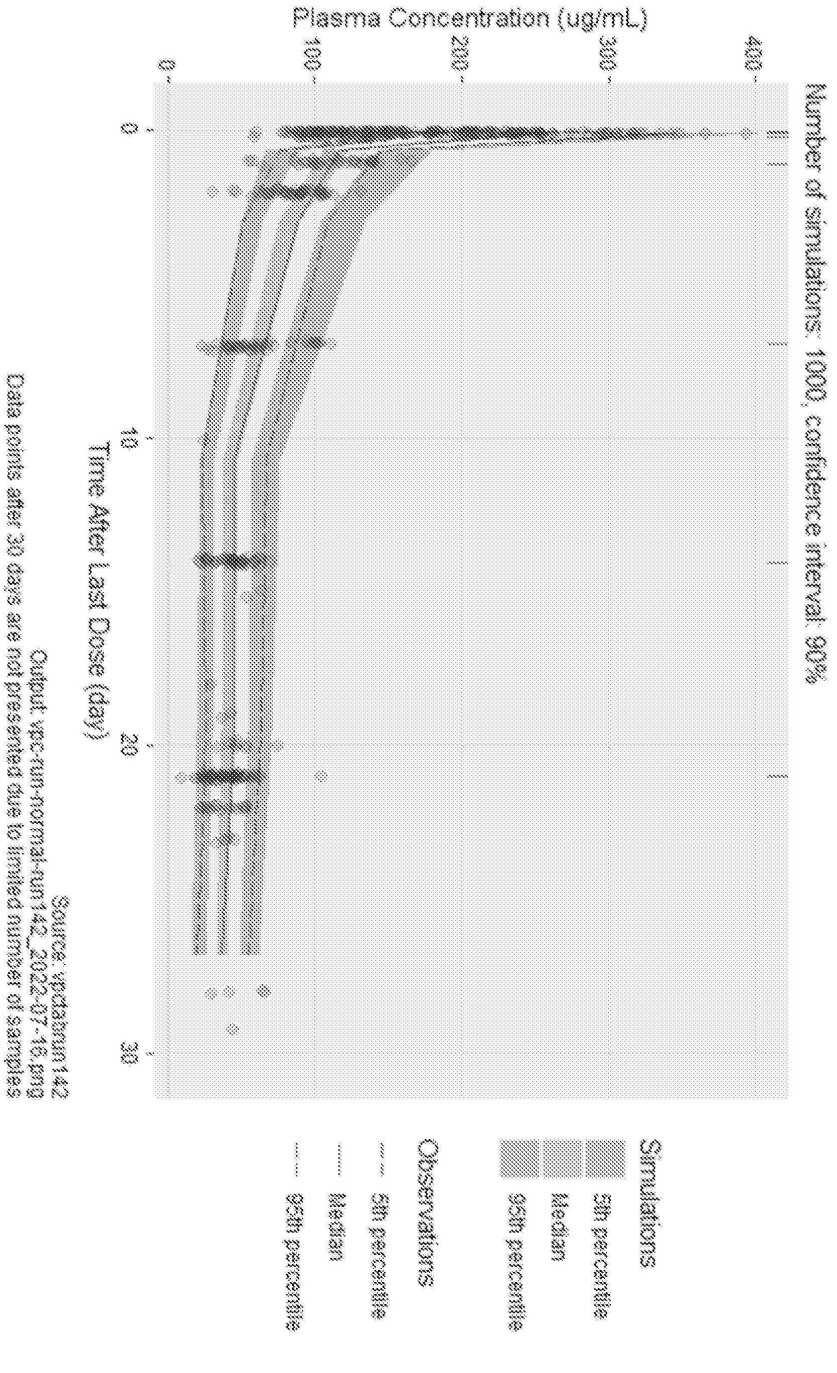
도면5



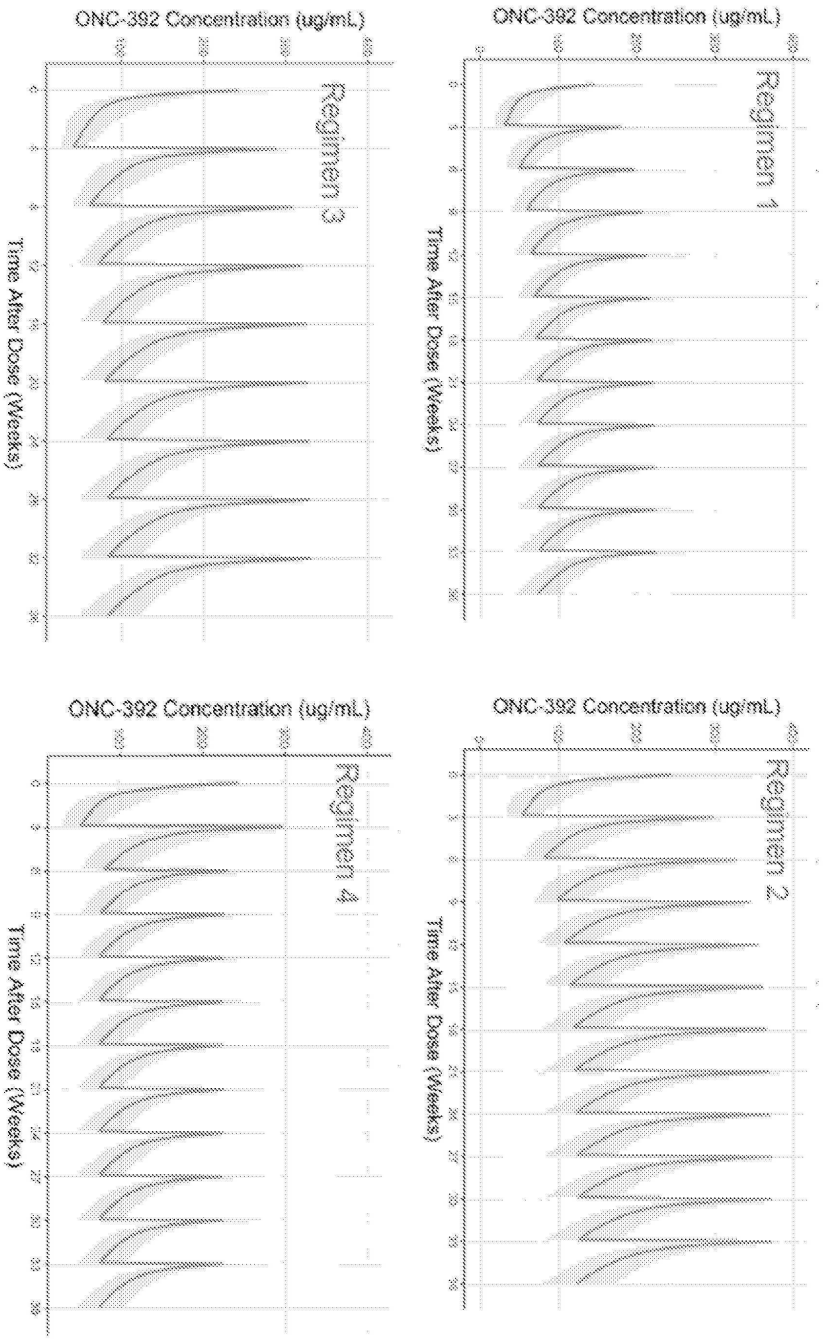
도면6


GOF plot | Run run142, Ofv=2656.151
Observation (ug/mL)
Individual Prediction (ug/mL)
Observation (ug/mL)
Population Prediction (ug/mL)
Conditional Weighted Residuals
Time after first dose (days)
Conditional Weighted Residuals
Population Prediction (ug/mL)

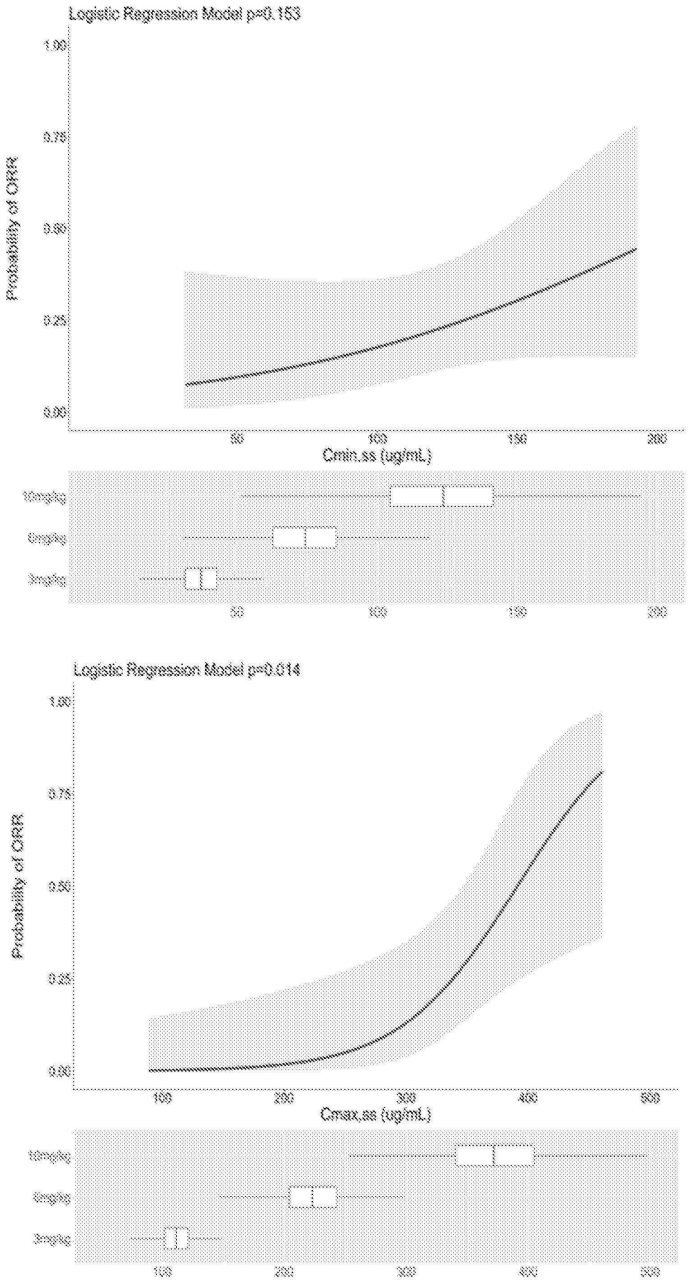
도면7


Plasma Concentration (ug/mL)
0
100
200
300
400
Number of simulations: 1000, confidence interval: 90%
0
10
20
30
Time After Last Dose (day)
Simulations
5th percentile
Median
95th percentile
Observations
5th percentile
Median
95th percentile
Source: xpdatrun142
Output: vpc-run-normal-run142_2022-07-16.png
Data points after 30 days are not presented due to limited number of samples

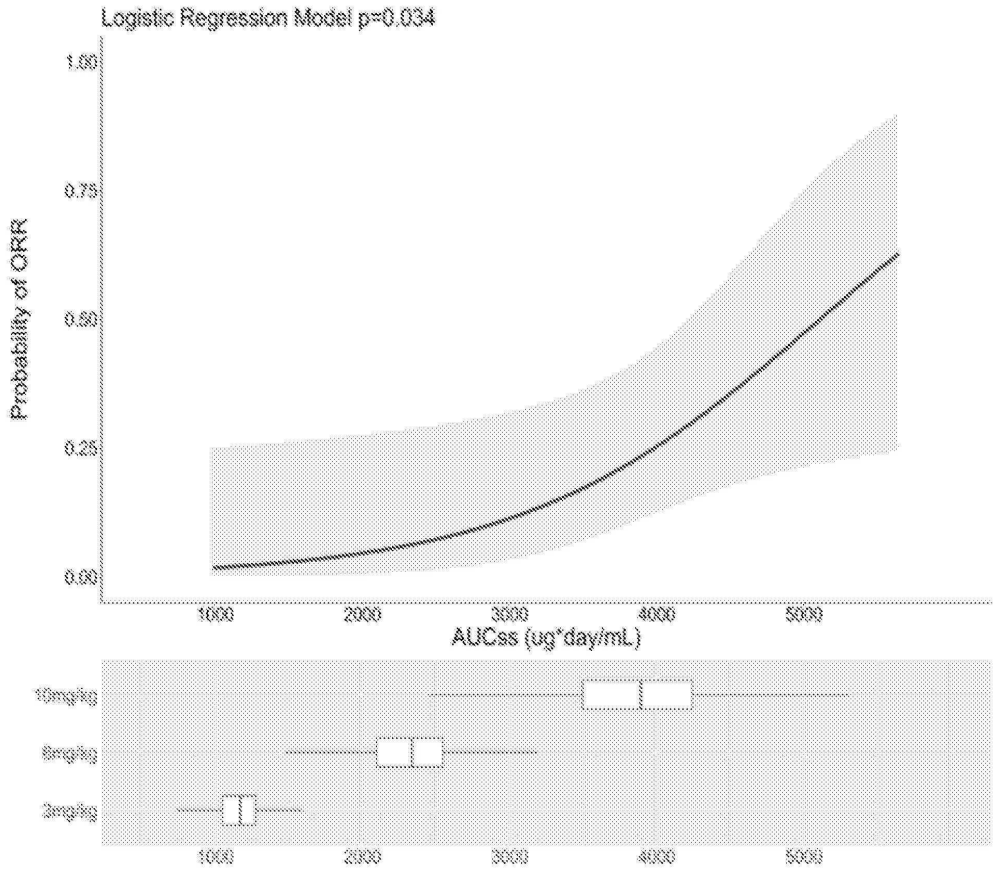
도면8


ONC-392 Concentration (ug/mL)
Regimen 3
Time After Dose (Weeks)
ONC-392 Concentration (ug/mL)
Regimen 1
Time After Dose (Weeks)
ONC-392 Concentration (ug/mL)
Regimen 4
Time After Dose (Weeks)
ONC-392 Concentration (ug/mL)
Regimen 2
Time After Dose (Weeks)

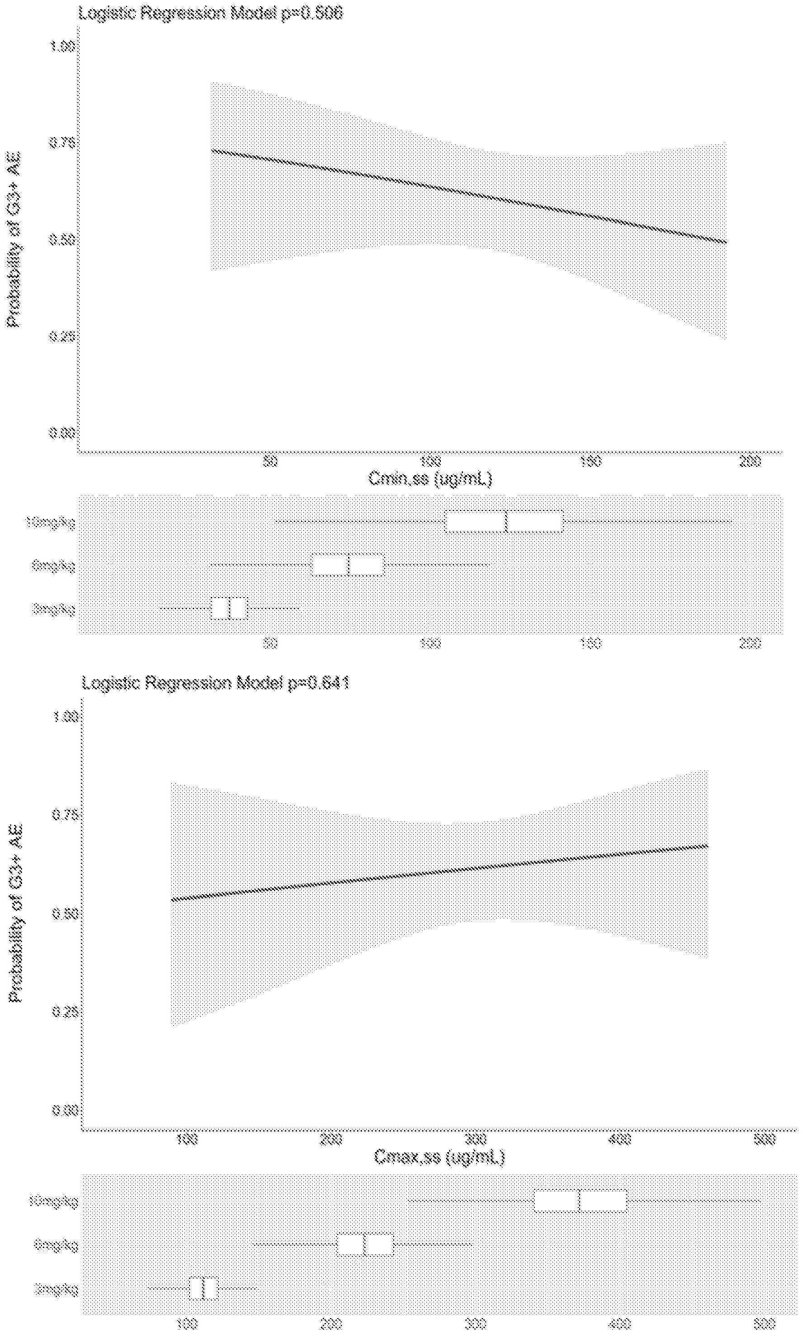
도면9a


Logistic Regression Model p=0.153
Probability of ORR
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
50
100
150
200
Cmin.ss (ug/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg
Logistic Regression Model p=0.014
Probability of ORR
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
100
200
300
400
500
Cmax.ss (ug/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg

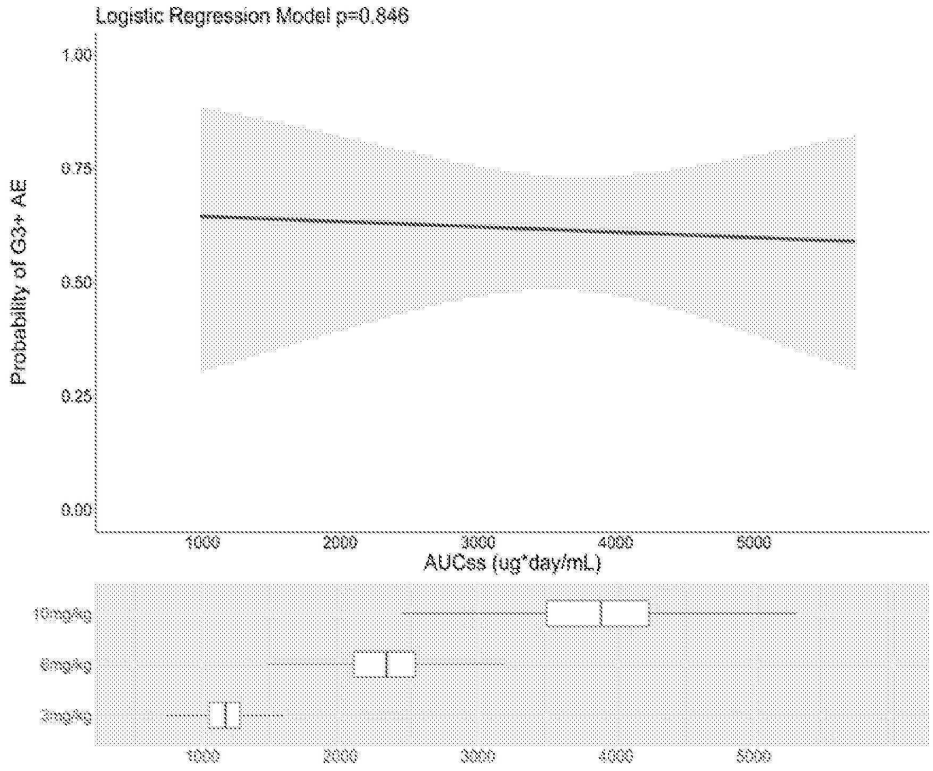
도면9b


Logistic Regression Model p=0.034
Probability of ORR
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
1000
2000
3000
4000
5000
AUCss (ug*day/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg
1000
2000
3000
4000
5000

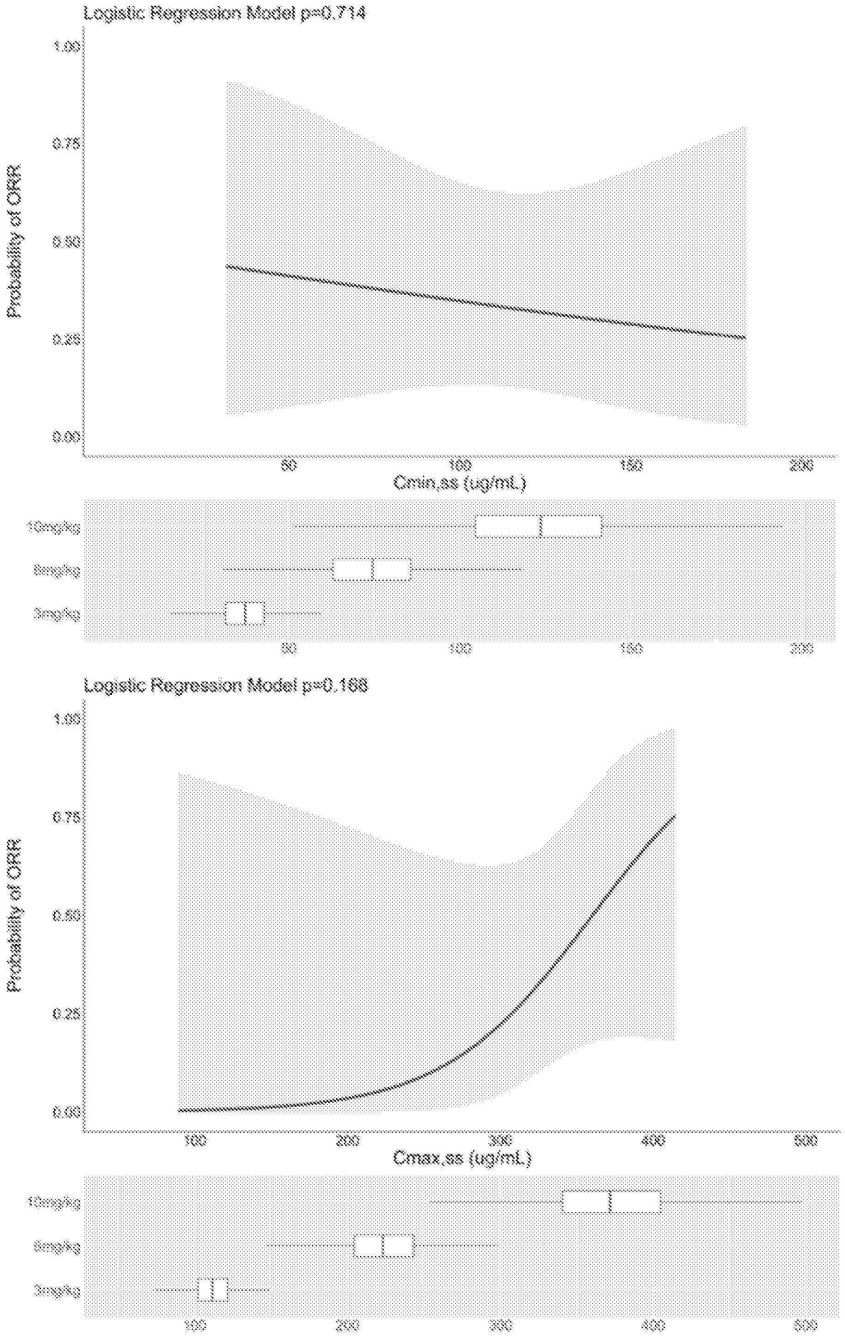
도면10a


Logistic Regression Model p=0.506
Probability of G3+ AE
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
50
100
150
200
Cmin,ss (ug/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg
Logistic Regression Model p=0.641
Probability of G3+ AE
100
200
300
400
500
Cmax,ss (ug/mL)

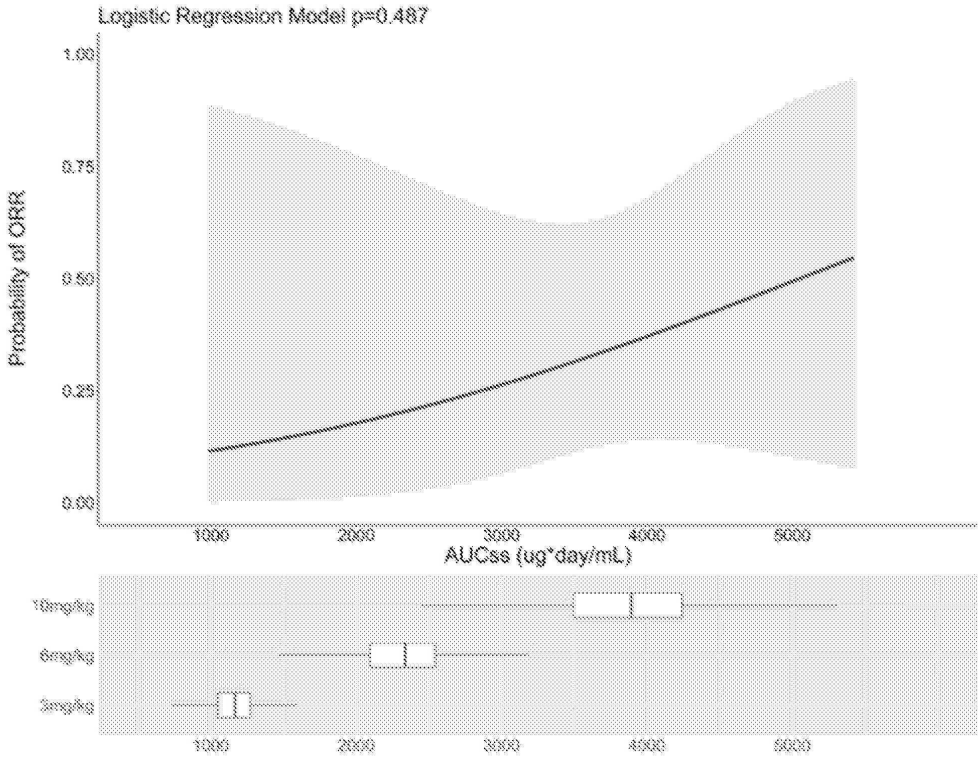
도면10b


Logistic Regression Model p=0.846
Probability of G3+ AE
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
1000
2000
3000
4000
5000
AUCss (ug*day/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg

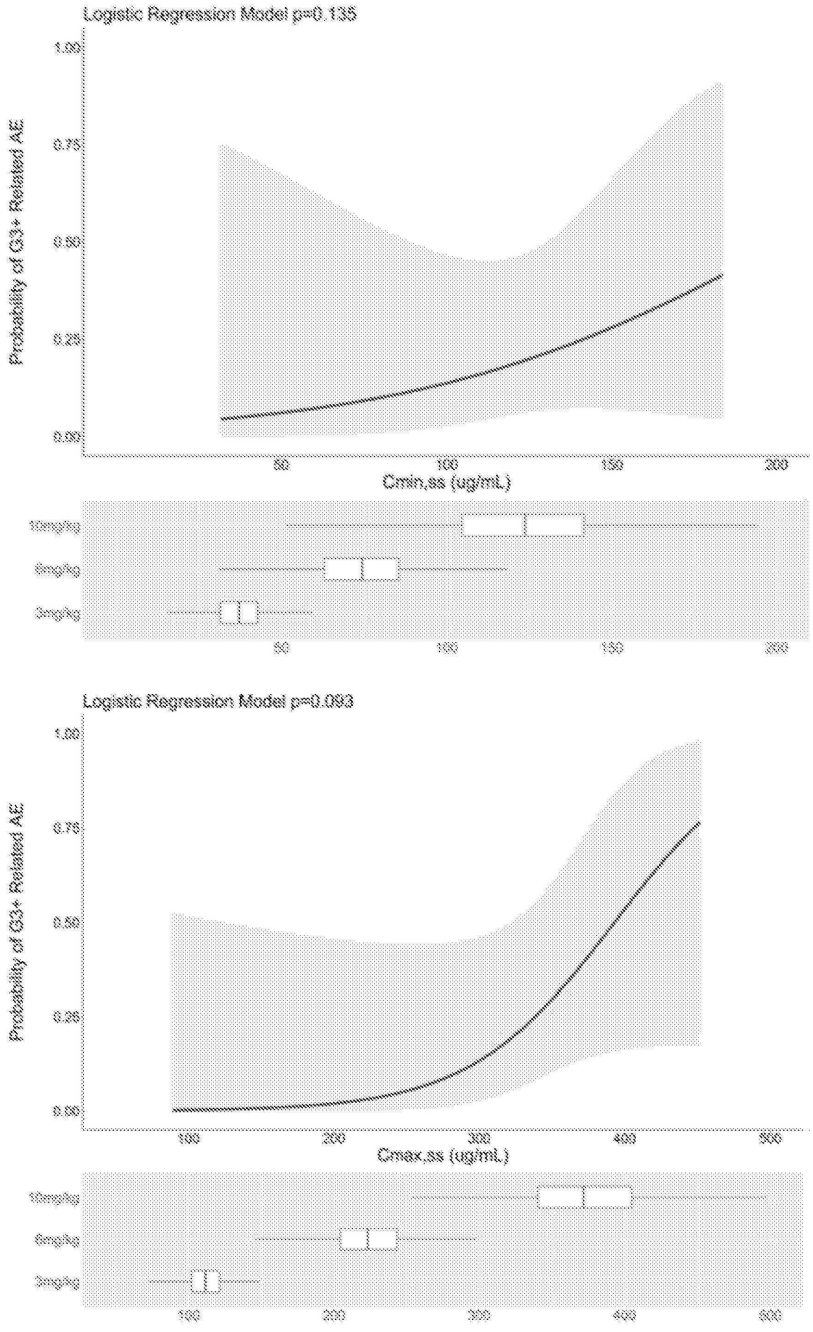
도면11a


Logistic Regression Model p=0.714
Probability of ORR
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
50
100
150
200
Cmin,ss (ug/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg
Logistic Regression Model p=0.168
Probability of ORR
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
100
200
300
400
500
Cmax,ss (ug/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg

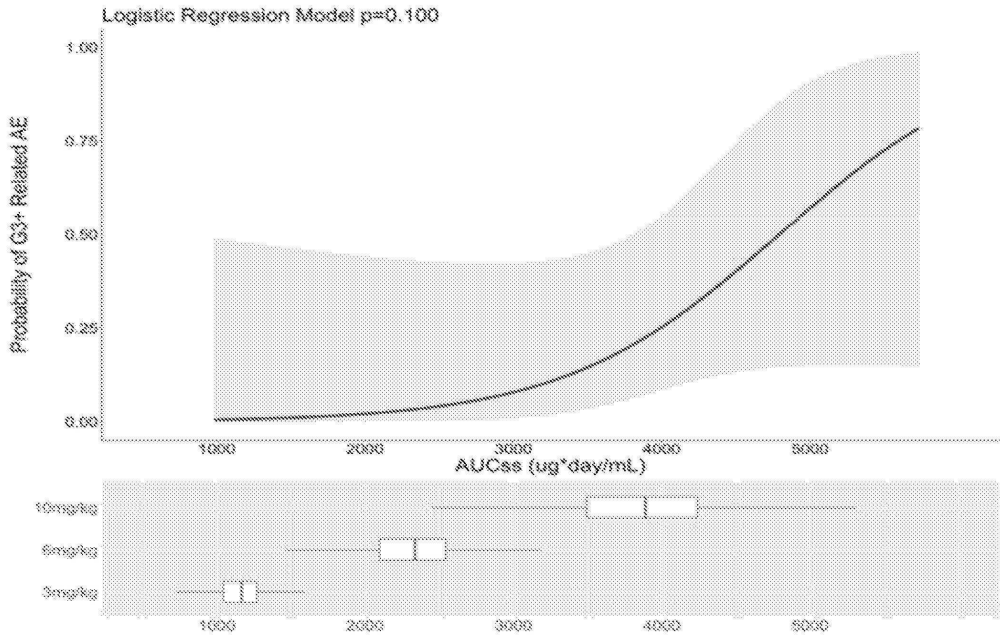
도면11b


Logistic Regression Model p=0.487
Probability of ORR
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
1000
2000
3000
4000
5000
AUCss (ug*day/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg
1000
2000
3000
4000
5000

도면12a


Logistic Regression Model p=0.135
Probability of G3+ Related AE
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
50
100
150
200
Cmin,ss (ug/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg
Logistic Regression Model p=0.093
Probability of G3+ Related AE
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
100
200
300
400
500
Cmax,ss (ug/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg

도면12b


Logistic Regression Model p=0.100
Probability of G3+ Related AE
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
1000
2000
3000
4000
5000
AUCss (ug*day/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.