



공개특허 10-2024-0056664



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0056664
(43) 공개일자 2024년04월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2827 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7013414(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년09월11일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2022-7040760
원출원일자(국제) 2014년09월11일
심사청구일자 2022년11월21일
- (85) 번역문제출일자 2024년04월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2014/069425
- (87) 국제공개번호 WO 2015/036499
국제공개일자 2015년03월19일
- (30) 우선권주장
61/876,509 2013년09월11일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
메디뮨 리미티드
영국 씨비21 6지에이치 캠브리지 그랜타 파크 밀
스테인 빌딩
- (72) 별명자
나르왈 라제시
미국 20878 메릴랜드주 케이더스버그 원 메디뮨
웨이 메디뮨 엘엘씨 내
페어만 데이빗
영국 씨비21 6지에이치 캠브리지 캠브리지 그란
타 파크밀스타인 빌딩 메디뮨 리미티드 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 18 항

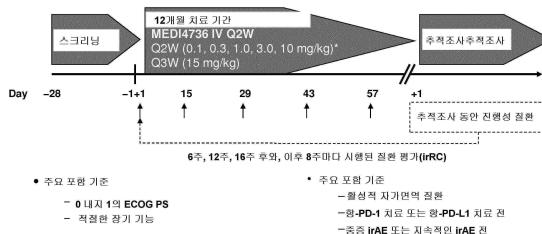
(54) 발명의 명칭 종양 치료용 항-B7-H1 항체

(57) 요약

본 발명은 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, B7-H1-발현 종양의 치료 방법을 제공한다.

대 표 도

MEDI4736 연구의 시간표



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

(72) 발명자

로빈스 풀미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨
이 메디뮨 엘엘씨 내**리앙 마이나**미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨
이 메디뮨 엘엘씨 내**슈나이더 아미**미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨
이 메디뮨 엘엘씨 내**샤베츠 카를로스**미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨
이 메디뮨 엘엘씨 내**혜를 카리나**미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨
이 메디뮨 엘엘씨 내**팍 민**미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨
이 메디뮨 엘엘씨 내**루 홍**미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨
이 메디뮨 엘엘씨 내**레벨라토 마를론**미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨
이 메디뮨 엘엘씨 내**스틸 케이트**미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨
이 메디뮨 엘엘씨 내**보우트린 안마리**미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨
이 메디뮨 엘엘씨 내**쉬 리**미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨
이 메디뮨 엘엘씨 내**홍 쟁양**미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨
이 메디뮨 엘엘씨 내**히그스 브랜든**미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 원 메디뮨 웨
이 메디뮨 엘엘씨 내**로스코스 로린**미국 20878 메릴랜드주 게이터스부르크 원 메디
뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내

(30) 우선권주장

61/971,212 2014년03월27일 미국(US)

61/978,401 2014년04월11일 미국(US)

62/003,349 2014년05월27일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

PD-L1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 두경부 편평상피암종(SCCHN)을 갖는 것으로 확인된 환자를 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 10 mg/kg의 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 투여되고, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이

서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1;

서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2;

서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3;

서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1;

서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및

서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3

을 포함하고, SCCHN 종양 세포 중 25% 이상이 PD-L1 양성인 약학적 조성물.

청구항 2

PD-L1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 두경부 편평상피암종(SCCHN)을 갖는 것으로 확인된 환자를 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 10 mg/kg의 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 투여되고, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이

서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 VL; 및

서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 VH

을 포함하고, SCCHN 종양 세포 중 25% 이상이 PD-L1 양성인 약학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 14일 내지 21일마다 반복된 투여를 위한 것인 약학적 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 종양이 하나 이상의 화학치료제에 불응성인 약학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 화학치료제는 베무라페닙(Vemurafenib), 아파티닙(Afatinib), 세툭시맙(Cetuximab), 카르보플라틴(Carboplatin), 베바시주맙(Bevacizumab), 에를로티닙(Erlotinib), 또는 페메트렉세드(Pemetrexed)인 약학적 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, SCCHN은 편평상피암종인 약학적 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, SCCHN은 비편평상피암종인 약학적 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, PD-L1 상태는 면역조직화학을 이용하여 검출되는 것인 약학적 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 VL; 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 10

PD-L1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 두경부 편평상피암종(SCCHN)을 갖는 것으로 확인된 환자를 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 15 mg/kg의 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 투여되고, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이

서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1;

서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2;

서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3;

서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1;

서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및

서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3

을 포함하고, SCCHN 종양 세포 중 25% 이상이 PD-L1 양성인 약학적 조성물.

청구항 11

PD-L1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 두경부 편평상피암종(SCCHN)을 갖는 것으로 확인된 환자를 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 15 mg/kg의 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 투여되고, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이

서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 VL; 및

서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 VH

을 포함하고, SCCHN 종양 세포 중 25% 이상이 PD-L1 양성인 약학적 조성물.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 14일 내지 21일마다 반복된 투여를 위한 것인 약학적 조성물.

청구항 13

제10항 또는 제11항에 있어서, SCCHN이 하나 이상의 화학치료제에 불응성인 약학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 화학치료제는 베무라페닙(Vemurafenib), 아파티닙(Afatinib), 세툭시맙(Cetuximab), 카르보플라틴(Carboplatin), 베바시주맙(Bevacizumab), 에를로티닙(Erlotinib), 또는 페메트렉세드(Pemetrexed)인 약학적 조성물.

청구항 15

제10항 또는 제11항에 있어서, SCCHN은 편평상피암종인 약학적 조성물.

청구항 16

제10항 또는 제11항에 있어서, SCCHN은 비편평상피암종인 약학적 조성물.

청구항 17

제10항 또는 제11항에 있어서, PD-L1 상태는 면역조직화학을 이용하여 검출되는 것인 약학적 조성물.

청구항 18

제10항 또는 제11항에 있어서, 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 VL; 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함하는 것인 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 종양 치료용 항-B7-H1 항체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

암은 계속해서, 세계적으로 주요한 건강상의 부담이 되고 있다. 암 치료의 진전에도 불구하고, 특히 기존의 치료법에 내성인 진행성 질환 또는 암 환자의 경우, 보다 효과적이며 독성이 더 작은 치료법에 대한, 충족되지 않은 의학적 요구가 계속해서 존재한다.

[0003]

면역계는 종양-연관 항원을 인지하고, 이를 발현하는 암세포를 제거할 수 있다. 이러한 종양 면역 감시 또는 종양 면역편집 과정은 종양 성장을 방지하고 이에 대항하는 데 중요한 역할을 하며, 종양-침윤성 럼프구, 보다 구체적으로는 세포독성 T 세포의 수준은 다수의 암들에서 향상된 예후와 상관관계가 있어 왔다. 따라서, 면역 반응의 증강은 종양 조절 수단을 제공할 수 있다.

[0004]

B7-H1(프로그래밍된 사멸 리간드 1(PD-L1) 또는 CD274로도 공지되어 있음)은, T-세포 활성화의 조절에 관여하는 수용체와 리간드의 복합한 시스템의 일부이다. 정상 조직에서, B7-H1은 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 대식세포, 간엽 줄기세포, 골수-유래성 비만 세포뿐만 아니라 다양한 비조혈세포(nonhematopoietic cell)에서 발현된다. B7-H1의 정상적인 기능은, 이의 2개의 수용체인 프로그래밍된 사멸 1(PD-1 또는 CD279로도 공지되어 있음) 및 CD80(B7-1로도 공지되어 있음)과의 상호작용을 통해 T-세포 활성화와 관용 간의 균형을 조절하는 것이다.

[0005]

B7-H1은 또한, 종양에 의해 발현되며, 복수의 부위들에서 작용하여, 종양이 숙주 면역계에 의한 검출 및 제거를 피하는 데 일조한다. B7-H1은 광범위한 암에서 높은 빈도로 발현된다. 일부 암에서, B7-H1의 발현은 낫아진 생존율 및 바람직하지 못한 예후와 연관이 있어 왔다. B7-H1과 이의 수용체 간의 상호작용을 차단하는 항체는 시험관 내에서 B7-H1-의존적인 면역억제 효과를 경감시키며, 항종양 T 세포의 세포독성 활성을 증강시킬 수 있다.

[0006]

MEDI4736은, B7-H1이 PD-1 수용체 및 CD80 수용체 둘 다에 결합하는 것을 차단할 수 있는, 인간 B7-H1에 관한 인간 모노클로날 항체이다. 따라서, 발생률이 높은 종양뿐만 아니라 제한된 치료 옵션 및 불량한 결과를 가진 덜 보편적인 유형의 종양을 비롯하여 종양의 치료에 대해 충족되지 않은 요구가 높은 경우, 인간 환자에서 종양에 대한 MEDI4736의 효과를 시험하였다.

발명의 내용

[0007]

본 발명은, MEDI4736을 인간 환자에게 투여하는 방법, 및 MEDI4736을 사용하여 인간 환자에서 종양을 치료하는 방법을 제공한다.

[0008]

소정의 측면에서, 인간 환자에서 B7-H1-발현 종양의 치료 방법은 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 투여는 종양 크기를 감소시킨다.

[0009]

소정의 측면에서, B7-H1-발현 종양을 가진 인간 환자에 의해 생성되는 항-약물 항체를 최소화하는 방법은 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 환자는 항-B7-H1 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 치료를 받는다.

[0010]

소정의 측면에서, 인간 환자에서 B7-H1-발현 종양의 치료 방법은 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 투여는 AUC(tau)를 약 100 d · $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 2,500 d · $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 제공한다.

[0011]

소정의 측면에서, 인간 환자에서 B7-H1-발현 종양의 치료 방법은 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 투여는 C_{max}를 약 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 350 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 제공한다.

[0012]

소정의 측면에서, 인간 환자에서 B7-H1-발현 종양의 치료 방법은 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 환자에

계 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 반감기는 약 5일 내지 약 25일이다.

[0013] 소정의 측면에서, 인간 환자에서 B7-H1-발현 종양의 치료 방법은 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 청소율은 약 1 ml/day/kg 내지 약 10 ml/day/kg이다.

[0014] 소정의 측면에서, 인간 환자에서 B7-H1-발현 종양의 치료 방법은 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 약 3 mg/kg의 투약량으로 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0015] 소정의 측면에서, 인간 환자에서 B7-H1-발현 종양의 치료 방법은 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 약 15 mg/kg의 투약량으로 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0016] 소정의 측면에서, 인간 환자에서 B7-H1-발현 종양의 치료 방법은 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 1 mg/kg으로 투여하는 것은 종양 크기의 감소에 충분하다.

[0017] 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 적어도 2개의 투약량으로 투여된다. 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 적어도 3개의 투약량으로 투여된다. 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 적어도 5개의 투약량으로 투여된다.

[0018] 일부 구현예에서, 투여는 종양 성장을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 투여는 종양 크기를 축소시킨다. 일부 구현예에서, 투여는 종양 크기를 25% 이상 축소시킨다. 일부 구현예에서, 투여는 종양 크기를 50% 이상 축소시킨다. 일부 구현예에서, 투여는 종양 크기를 75% 이상 축소시킨다.

[0019] 일부 구현예에서, 투여는, 환자에 의해 항-약물 항체가 생성되는 경향을 최소화한다. 일부 구현예에서, MEDI4736로 치료받는 환자 중 10% 이하가 항-약물 항체를 생성한다. 일부 구현예에서, MEDI4736로 치료받는 환자 중 9% 이하가 항-약물 항체를 생성한다. 일부 구현예에서, MEDI4736로 치료받는 환자 중 8% 이하가 항-약물 항체를 생성한다. 일부 구현예에서, MEDI4736로 치료받는 환자 중 7% 이하가 항-약물 항체를 생성한다.

[0020] 일부 구현예에서, 투여는 AUC(tau) 측정의 중앙 범위를 제공한다. 따라서, 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여는 AUC(tau)를 약 100 d · μ g/mL 내지 약 2,500 d · μ g/mL로 제공한다. 일부 구현예에서, 투여는 Cmax 측정의 중앙 범위를 제공한다. 따라서, 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여는 Cmax를 약 15 μ g/mL 내지 약 350 μ g/mL로 제공한다. 일부 구현예에서, 투여는 반감기 측정의 중앙 범위를 제공한다. 따라서, 예를 들어, 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 반감기는 약 5일 내지 약 25일이다. 일부 구현예에서, 투여는 청소율 측정의 중앙 범위를 제공한다. 따라서, 예를 들어, 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 청소율은 약 1 ml/day/kg 내지 약 10 ml/day/kg이다.

[0021] 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 약 0.1 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 10 mg/kg 또는 약 15 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 약 1 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 약 3 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 약 10 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 약 15 mg/kg으로 투여된다.

[0022] 일부 구현예에서, 투여는 약 14일 내지 21일마다 반복된다. 일부 구현예에서, 투여는 약 14일마다 반복된다. 일부 구현예에서, 투여는 약 21일마다 반복된다.

[0023] 일부 구현예에서, 종양 크기는 축소되거나 종양 성장을 감소되며, 후속해서 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 약 2달마다 유지 치료법으로서 투여된다.

[0024] 일부 구현예에서, 종양 크기는 약 6주 이내에 25% 이상 축소된다. 일부 구현예에서, 투여는 종양 크기를 50% 이상 축소시킨다. 일부 구현예에서, 종양 크기는 약 10주 이내에 50% 이상 축소된다. 일부 구현예에서, 투여는 종양 크기를 75% 이상 축소시킨다. 일부 구현예에서, 종양 크기는 약 10주 이내에 75% 이상 축소된다.

[0025] 일부 구현예에서, 투여는 부분적인 반응을 유도한다. 일부 구현예에서, 투여는 완전한 반응을 유도한다. 일부 구현예에서, 투여는 무진행 생존율(progression free survival; PFS)을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 투여는 총 생존율(OS)을 증가시킨다.

[0026] 일부 구현예에서, 투여는 유리 B7-H1 수준을 80% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 유리 B7-H1

수준을 90% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 유리 B7-H1 수준을 95% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 유리 B7-H1 수준을 99% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 B7-H1 수준의 증가 속도를 감소시킬 수 있다.

[0027] 일부 구현예에서, 종양은 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 흑색종, 신세포암종, 비소세포폐암 또는 결장직장암이다. 일부 구현예에서, 종양은 흑색종이다. 일부 구현예에서, 종양은 신세포암종이다. 일부 구현예에서, 종양은 비소세포폐암이다. 일부 구현예에서, 종양은 결장직장암이다.

[0028] 일부 구현예에서, 종양은 NSCLC(편평상피암종), 간세포암(HCC), 삼중-음성 유방암(triple-negative breast cancer; TNBC), 췌장암, GI 암, 흑색종, 포도막 흑색종 또는 두경부 편평상피암종(SCCHN)이다. 일부 구현예에서, 종양은 NSCLC(편평상피암종)이다. 일부 구현예에서, 종양은 HCC이다. 일부 구현예에서, 종양은 TNBC이다. 일부 구현예에서, 종양은 췌장암이다. 일부 구현예에서, 종양은 GI 암이다. 일부 구현예에서, 종양은 흑색종이다. 일부 구현예에서, 종양은 포도막 흑색종이다. 일부 구현예에서, 종양은 SCCHN이다.

[0029] 일부 구현예에서, 종양은 흑색종, 신세포암종, 비소세포폐암(편평상피), 비소세포폐암(비편평상피), 결장직장암, HCC, TNBC, 췌장암, GI 암, 포도막 흑색종 또는 SCCHN이다.

[0030] 일부 구현예에서, 종양은 하나 이상의 화학치료제에 불응성이다. 일부 구현예에서, 화학치료제는 베무라페닙(Vemurafenib), 에를로티닙(Erlotinib), 아파티닙(Afatinib), 세톡시맙(Cetuximab), 카르보플라틴(Carboplatin), 베바시주맙(Bevacizumab), 에를로티닙 또는 페메트렉세드(Pemetrexed)이다.

[0031] 일부 구현예에서, 환자는 동부 종양학 협력 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) 수행 상태를 0 또는 1로 가진다.

[0032] 일부 구현예에서, 투여는 정맥내 주입에 의한 것이다. 일부 구현예에서, 투여는 약 1시간 동안 수행된다.

[0033] 제공되는 방법의 소정의 측면에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 도 4 내지 도 6에 도시된 바와 같은 약물동력학 프로파일을 제공한다.

[0034] 제공되는 방법의 소정의 측면에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 실시예 2에서 수특된 바와 같은 약물동력학 프로파일을 제공한다.

[0035] 제공되는 방법의 소정의 측면에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 도 7 내지 도 9에 도시된 바와 같은 종양 치료를 제공한다.

[0036] 제공되는 방법의 소정의 측면에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 실시예 2에 나타낸 바와 같은 종양 치료를 제공한다.

[0037] 본 발명은 또한, 실시예 3에 나타낸 바와 같은 가용성 B7-H1의 정량화 방법을 제공한다.

[0038] 또 다른 측면에서, 본 발명은 B7-H1-발현 종양을 가진 것으로 확인된 환자의 치료 방법을 제공하며, 본 방법은 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 환자는 하나 이상의 종양 세포에서 B7-H1의 발현을 검출함으로써 확인된다.

[0039] 또 다른 측면에서, 본 발명은 B7-H1을 발현하는 종양 세포를 가진 것으로 확인된 인간 환자에게 MEDI4736을 투여하는 단계를 포함하는, MEDI4736 암 치료의 효능을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0040] 상기 측면의 다양한 구현예들에서, B7-H1은 예를 들어, 포르말린으로 고정되고 파라핀이 포매된 종양 검체에서, 면역조직화학을 이용하여 검출된다. 다른 구현예에서, 종양 세포 중 25% 이상은 B7-H1-막 염색을 함유한다. 다른 구현예에서, B7-H1-발현 종양을 가진 것으로 확인된 환자에서 객관적인 반응률(objective response rate)은 40% 또는 50%로 존재한다. 다른 구현예에서, 종양은 흑색종, 신세포암종, 비소세포폐암, 췌장 선암종, 위식도암 종, 포도막 흑색종, 삼중 음성 유방암종, 간세포암종, 편평상피암종 또는 결장직장암이다. 다른 구현예에서, 종양은 비소세포폐암(예, 편평상피암종 또는 비편평상피암종)이다. 다른 구현예에서, 종양은 두경부 편평상피암종이다. 다른 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 약 0.1 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 10 mg/kg 또는 약 15 mg/kg으로 투여된다. 특정한 구현예에서, 투여는 약 14일 또는 21일마다 반복된다. 다른 구현예에서, MEDI4736은 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 적어도 5개의 투약량으로 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0041]

도 1은 2주마다(Q2W) 정맥내로(IV) 투여된 MEDI4736의 치료 시간표를 도시한 것이다. 면역-관련 반응 기준 (immune-related response criteria; irRC)은 6주, 12주 및 16주 후와, 이후 8주마다 측정된다.

도 2a는 연구의 투약-확장 및 투약-증가 부분에 대한 연구 흐름도를 도시한 것이다. 연구의 투약 확장 부분은 2주 투약 스케줄(Q2W) 및 3주 투약 스케줄(Q3W)을 이용하여 수행된다. 비소세포폐암(NSCLC) 환자, 흑색종 환자 및 다른 종양 환자는 연구의 증가 부분에서 평가되며; 도 2b는 확장에서의 종양 유형을 도시한 것이다.

도 3은 투약-증가 연구에서 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 15 mg/kg의 MEDI4736으로 치료받는 개체의 베이스라인 인구통계학을 도시한 것이다.

도 4는 연구 중 투약-증가기 동안에 MEDI4736(Q2W)을 0.1 mg/kg 또는 0.3 mg/kg으로 투여한 후 수득된 약물동력학 데이터에 대한 요약을 도시한 것이다. "AUC" = 곡선하 면적; "Cmax" = 관찰된 최대 농도(페널 A).

도 5는 연구 중 투약-증가기 동안에 MEDI4736(Q2W)을 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg으로 수여받은 환자에서 관찰된, 시간 경과에 따른 MEDI4736의 농도를 도시한 것이다.

도 6은 연구 중 투약-증가기 동안에 MEDI4736(Q2W)을 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg으로 수여받은 환자에서 관찰된, 시간 경과에 따른 표적 개입(target engagement)을 도시한 것이다. "LLOQ"는 정량의 하한이다.

도 7은 MEDI4736을 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg 또는 1 mg/kg으로 수여받은 비소세포폐암(NSCLC) 환자, 흑색종 환자 또는 결장직장암(CRC) 환자에서 관찰된, MEDI4736의 임상 활동도를 도시한 것이다. 최상의 반응은 안정한 질환 (stable disease; SD), 진행성 질환(progressive disease; PD), 부분적인 반응(PR) 또는 평가되지 않음(NE)으로서 특징화된다.

도 8은 MEDI4736을 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg 또는 15 mg/kg으로 수여받은 환자에서, 종양 크기에 미치는 MEDI4736의 효과를 도시한 것이다.

도 9는 NSCLC 종양에 미치는 10 mg/kg MEDI4736의 효과를 도시한 것이다.

도 10은 NSCLC(비편평상피 및 편평상피)에 대한 모든 투약량 수준에 대한, 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도시한 것이다.

도 11은 진행성 피부 흑색종에 대한 모든 투약량 수준에 대한, 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도시한 것이다.

도 12는 10 mg/kg MEDI4736 2QW로 치료한 SCCHN 환자에 대한, 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도시한 것이다.

도 13은 10 mg/kg MEDI4736 2QW(페널 A)로 치료한 췌장 선암종 환자에 대한, 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도시한 것이며; 베이스라인으로부터의 종양 크기의 최상의 변화는 패널 B에 도시되어 있다.

도 14a 및 도 14b는 10 mg/kg MEDI4736 2QW로 치료한 위식도암 환자에 대한, 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도시한 것이다(도 14a). 베이스라인으로부터의 종양 크기의 최상의 변화는 도 14b에 도시되어 있다.

도 15는 10 mg/kg MEDI4736 2QW로 치료한 간세포암종(HCC) 환자에 대한, 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도시한 것이다. 베이스라인으로부터의 종양 크기의 최상의 변화는 패널 B에 도시되어 있다.

도 16은 10 mg/kg MEDI4736 2QW로 치료한 삼중 음성 유방암(TNBC) 환자에 대한, 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도시한 것이다.

도 17은 10 mg/kg MEDI4736 2QW로 치료한 포도막 흑색종 환자에 대한, 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도시한 것이다.

도 18a는 2개 스캔에서 평가가능한, 10 mg/kg MEDI4736 2QW로 치료한 NSCLC 환자에 대한, 베이스라인으로부터의 종양 크기 변화%의 비교를 도시한 것이다. 도면은 PD-L1 양성 종양 환자, PD-L1 음성 종양 환자, 및 PD-L1 종양 상태가 이용가능하지 않은 환자를 도시한 것이다. 흡연자인 것으로 확인된 환자는 별표로 표시한다. 모든 환자들에 대한 ORR(확인된 CR + PR)은 3.7%였다. PD-L1+ 환자에 대한 ORR 비율은 10%였다.

도 18b는 1개 스캔에서 평가가능한, 모든 투약량 수준의 MEDI4736 2QW로 치료한 NSCLC 환자에 대한, 베이스라인으로부터의 종양 크기 변화%의 비교를 도시한 것이다. 도면은 PD-L1 양성 종양 환자, PD-L1 음성 종양 환자, 및

PD-L1 종양 상태가 이용가능하지 않은 환자를 도시한 것이다. 흡연자인 것으로 확인된 환자는 별표로 표시한다. 모든 확인된 환자들에 대한 ORR(확인된 CR + PR)은 4.3%였다(모든 미확인 환자에 대한 ORR은 8.5%였음). PD-L1+ 환자에 대한 ORR 비율은 8.3%였다.

도 19는 증가기에서 6개의 종양 유형에 대한 종양 크기의 변화를 도시한 것이다.

도 20은 10 mg/kg Q2W MEDI4736으로 치료한 체장암 환자의 반응을 도시한 것이다. 패널 A는 초기 스크리닝을 도시한 것이며, 패널 B는 6주째의 환자를 도시한 것이다.

도 21은 10 mg/kg MEDI4736의 2회 주입으로 치료하기 전(패널 A) 및 치료한 후(패널 B), 여성 SCCHN 환자에서의 반응을 도시한 것이다.

도 22는 NSCLC의 개체 조직(새로운 생검)에서 PD-L1의 염색을 도시한 것이다.

도 23은 신생세포 및 면역세포를 나타내는, 개체 조직(새로운 생검)에서 PD-L1의 염색을 도시한 것이다.

도 24는 신생세포, 면역세포 및 내피세포를 나타내는, 개체 조직에서 PD-L1의 염색을 도시한 것이다.

도 25a 내지 도 25c는 환자의 PD-L1 종양 상태에 대한, MEDI4736 치료에 대한 환자의 반응을 도시한 것이다. 도 25a는 비편평상피 NSCLC 및 편평상피 NSCLC에서 MEDI4736 치료 후, 종양 크기를 보여주는 스파이더 도면(spider plot)이다. 도 25b는 PD-L1 양성 NSCLC 종양 및 PD-L1 음성 NSCLC 종양에서 MEDI4736 치료 후, 종양 크기를 보여주는 스파이더 도면이다. 도 25c는 PD-L1 양성 NSCLC 환자 및 PD-L1 음성 NSCLC 환자에서 종양 크기를 보여주는 워터폴 도면(waterfall plot)이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042]

용어 단수형("a" 또는 "an")의 실재물(entity)은 하나 이상의 해당 실재물을 지칭함에 주지해야 하며; 예를 들어, "항-B7-H1 항체"는 하나 이상의 항-B7-H1 항체를 나타내는 것으로 이해된다. 이와 같이, 용어 단수형("a" 또는 "an"), "하나 이상의" 및 "적어도 하나"는 본원에서 상호호환적으로 사용된다.

[0043]

본 발명은 종양 치료 방법을 제공한다. 제공되는 방법은, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0044]

본원에서 제공되는 방법에 사용될 MEDI4736(또는 이의 단편)에 대한 정보는 국제 특허 공개 WO 2011/066389 A1에서 찾을 수 있으며, 이의 개시내용은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. MEDI4736의 결정화가능한 단편(fragment crystallizable; Fc) 도메인은, 항체-의존적인 세포-매개 세포독성(ADCC)을 매개하는 데 관여하는 보체 성분 C1q 및 Fc γ 수용체에의 결합을 감소시키는, IgG1 중쇄의 불변 도메인에 삼중 돌연변이를 함유한다. MEDI4736은 B7-H1에 대해 선택적이며, B7-H1이 PD-1 수용체 및 CD80 수용체에 결합하는 것을 차단한다. MEDI4736은, T-세포 의존적인 기전을 통해, 시험관 내에서 B7-H1-매개의 인간 T-세포 활성화 억제를 경감시키고, 이종이식 모델에서 종양 성장을 저해할 수 있다.

[0045]

본원에서 제공되는 방법에 사용될 MEDI4736 및 이의 항원-결합 단편은 중쇄 및 경쇄 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정한 측면에서, 본원에서 제공되는 방법에 사용될 MEDI4736 및 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정한 측면에서, 본원에서 제공되는 방법에 사용될 MEDI4736 및 이의 항원-결합 단편은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서, 중쇄 가변 영역은 서열 번호:3 내지 서열 번호:5의 Kabat-정의된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하며, 경쇄 가변 영역은 서열 번호:6 내지 서열 번호:8의 Kabat-정의된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함한다. 당업자는, Chothia-정의된 CDR 정의, Abm-정의된 CDR 정의 또는 당업자에게 공지된 CDR 정의를 쉽게 확인할 수 있을 것이다. 특정한 측면에서, 본원에서 제공되는 방법에 사용될 MEDI4736 및 이의 항원-결합 단편은 WO 2011/066389 A1에 개시된 바와 같은 2.14H9OPT 항체의 가변 중쇄 CDR 서열 및 가변 경쇄 CDR 서열을 포함하며, 상기 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0046]

소정의 측면에서, 종양 제시 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 투여받는다. MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 환자에게 유익함을 여전히 제공하면서도, 단지 1회 또는 가끔 투여될 수 있다. 추가적인 측면에서, 환자는 부가적인 후속 투약량(follow-on dose)을 투여받는다. 후속 투약량은 환자의 연령, 체중, 임상적 평가, 종양 부하(tumor burden) 및/또는 담당의사의 판단을 비롯한 다른 인자들에 따라 다양한 시간 간격들에서 투여될 수 있다.

[0047]

투약 사이의 간격은 2주마다일 수 있다. 투약 사이의 간격은 3주마다일 수 있다. 투약 사이의 간격은 2달마다일

수 있다(예, 유지기(maintenance phase) 동안).

[0048] 투약 간격은 또한, 약 14일마다 또는 약 21일마다일 수 있다. 일부 구현예에서, "약" 14일마다 또는 "약" 21일마다는, 14일 +/- 2일 또는 21일 +/- 2일을 가리킨다. 일부 구현예에서, MEDI4736의 투여는 약 14일 또는 21일마다이다.

[0049] 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 적어도 2개의 투약량으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 적어도 3개의 투약량, 적어도 4개의 투약량, 적어도 5개의 투약량, 적어도 6개의 투약량, 적어도 7개의 투약량, 적어도 8개의 투약량, 적어도 9개의 투약량, 적어도 10개의 투약량 또는 적어도 15개 또는 그 이상의 투약량으로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 2주의 치료 기간 동안, 4주의 치료 기간 동안, 6주의 치료 기간 동안, 8주의 치료 기간 동안, 12주의 치료 기간 동안, 24주의 치료 기간 동안, 또는 1년 또는 그 이상의 치료 기간 동안 투여된다. 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 3주의 치료 기간 동안, 6주의 치료 기간 동안, 9주의 치료 기간 동안, 12주의 치료 기간 동안, 24주의 치료 기간 동안, 또는 1년 또는 그 이상의 치료 기간 동안 투여된다. 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 2개월의 치료 기간 동안, 4개월의 치료 기간 동안, 6개월의 또는 그 이상의 치료 기간 동안(예, 유지기 동안) 투여된다.

[0050] 환자에게 투여될 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 양은 환자의 연령, 체중, 임상적 평가, 종양 부하 및/또는 담당의사의 판단을 비롯한 다른 인자들과 같은 다양한 파라미터들에 따라 다를 수 있다.

[0051] 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 하나 이상의 투약량으로 투여받으며, 여기서, 투약량은 약 0.1 mg/kg이다. 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 하나 이상의 투약량으로 투여받으며, 여기서, 투약량은 약 0.3 mg/kg이다. 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 하나 이상의 투약량으로 투여받으며, 여기서, 투약량은 약 1 mg/kg이다. 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 하나 이상의 투약량으로 투여받으며, 여기서, 투약량은 약 3 mg/kg이다. 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 하나 이상의 투약량으로 투여받으며, 여기서, 투약량은 약 10 mg/kg이다. 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 하나 이상의 투약량으로 투여받으며, 여기서, 투약량은 약 15 mg/kg이다.

[0052] 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 적어도 2개의 투약량으로 투여받으며, 여기서 투약량은 약 0.1 mg/kg이다. 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 적어도 2개의 투약량으로 투여받으며, 여기서 투약량은 약 0.3 mg/kg이다. 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 적어도 2개의 투약량으로 투여받으며, 여기서 투약량은 약 1 mg/kg이다. 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 적어도 2개의 투약량으로 투여받으며, 여기서 투약량은 약 3 mg/kg이다. 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 적어도 2개의 투약량으로 투여받으며, 여기서 투약량은 약 10 mg/kg이다. 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 적어도 2개의 투약량으로 투여받으며, 여기서 투약량은 약 15 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 적어도 2개의 투약량은 약 2주 간격으로 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 2개의 투약량은 약 3주 간격으로 투여된다.

[0053] 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 적어도 3개의 투약량으로 투여받으며, 여기서 투약량은 약 0.1 mg/kg이다. 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 적어도 3개의 투약량으로 투여받으며, 여기서 투약량은 약 0.3 mg/kg이다. 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 적어도 3개의 투약량으로 투여받으며, 여기서 투약량은 약 1 mg/kg이다. 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 적어도 3개의 투약량으로 투여받으며, 여기서 투약량은 약 3 mg/kg이다. 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 적어도 3개의 투약량으로 투여받으며, 여기서 투약량은 약 10 mg/kg이다. 소정의 측면에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 적어도 3개의 투약량으로 투여받으며, 여기서 투약량은 약 15 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 적어도 3개의 투약량은 약 2주 간격으로 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 3개의 투약량은 약 3주 간격으로 투여된다.

[0054] 소정의 측면에서, 본원에 제공되는 방법에 따른 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 비경구 투여를 통해서이다. 예를 들어, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 정맥내 주입에 의해 또는 피하 주사에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 정맥내 주입에 의해서이다.

[0055] 소정의 측면에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 제공되는 방법에 따라 부가적인 암 치료법과 조합하여 또는 함께 투여된다. 이러한 치료법으로는, 비제한적인 예로, 베무라페닙, 에를로티닙, 아파티닙, 세툭

시맙, 카르보플라틴, 베바시주맙, 에를로티닙 또는 페메트렉세드, 또는 다른 화학치료제와 같은 화학치료제, 뿐만 아니라 방사선치료 또는 임의의 다른 항암 치료를 포함한다.

[0056] 본원에 제공되는 방법은 종양 크기를 축소시키거나, 종양 성장을 지연시키거나 정상 상태(steady state)를 유지 시킬 수 있다. 소정의 측면에서, 종양 크기의 축소는 적절한 통계학적 분석을 토대로 유의미할 수 있다. 종양 크기의 축소는, 베이스라인에서 환자의 종양 크기를, 예상되는 종양 크기에 대해, 규모가 큰 환자 집단을 토대로 예상되는 종양 크기에 대해, 또는 대조군 집단의 종양 크기에 대해 비교함으로써 측정될 수 있다. 본원에 제공되는 소정의 측면에서, MEDI4736의 투여는 종양 크기를 25% 이상 축소시킬 수 있다. 본원에 제공되는 소정의 측면에서, MEDI4736의 투여는 제1 치료의 약 6주 이내에 종양 크기를 25% 이상 축소시킬 수 있다. 본원에 제공되는 소정의 측면에서, MEDI4736의 투여는 종양 크기를 50% 이상 축소시킬 수 있다. 본원에 제공되는 소정의 측면에서, MEDI4736의 투여는 제1 치료의 약 10주 이내에 종양 크기를 50% 이상 축소시킬 수 있다. 본원에 제공되는 소정의 측면에서, MEDI4736의 투여는 종양 크기를 75% 이상 축소시킬 수 있다. 본원에 제공되는 소정의 측면에서, MEDI4736의 투여는 제1 치료의 약 10주 이내에 종양 크기를 75% 이상 축소시킬 수 있다.

[0057] 소정의 측면에서, 본원에 제공되는 방법의 사용, 즉, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 제1 치료의 6주 이내, 7주 이내, 8주 이내, 9주 이내, 10주 이내, 12주 이내, 16주 이내, 20주 이내, 24주 이내, 28주 이내, 32주 이내, 36주 이내, 40주 이내, 44주 이내, 48주 이내 또는 52주 이내에 종양 크기를 축소시킨다.

[0058] 일부 구현예에서, 1 mg/kg의 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 투여(예, 2주마다 또는 3주마다, 적어도 1개의 투약량, 적어도 2개의 투약량, 적어도 3개의 투약량, 적어도 4개의 투약량, 적어도 5개의 투약량, 적어도 6개의 투약량, 적어도 7개의 투약량, 적어도 8개의 투약량, 적어도 9개의 투약량, 적어도 10개 또는 그 이상의 투약량)는 종양 크기를 축소시키기에 충분할 수 있다. 그러나, 본원에 제공되는 바와 같이, 더 큰 투약량은 또한, 예를 들어 효능, 필요한 투약 횟수 또는 소정의 약물동력학 파라미터를 최적화하기 위해, 투여될 수 있다.

[0059] 본원에 제공되는 방법은 종양 성장을 감소시키거나 지연시킬 수 있다. 일부 측면에서, 감소 또는 지연은 통계학적으로 유의미할 수 있다. 종양 성장의 감소는, 베이스라인에서 환자의 종양 성장을, 예상되는 종양 성장에 대해, 규모가 큰 환자 집단을 토대로 예상되는 종양 성장에 대해, 또는 대조군 집단의 종양 성장에 대해 비교함으로써 측정될 수 있다.

[0060] 소정의 측면에서, 환자는 질환 통제(disease control; DC)를 달성한다. 질환 통제는 완전한 반응(CR), 부분적인 반응(PR) 또는 안정한 질환(SD)일 수 있다.

[0061] "완전한 반응"(CR)은 측정가능하거나 측정가능하지 않은 간에 모든 병변의 소멸, 및 새로운 병변의 부재를 지칭한다. 확인은, 제1 문서화 일자로부터 4주 이상 반복적이며 연속적인 평가를 이용하여 수득될 수 있다. 새로운, 비-측정가능한 병변은 CR을 배제한다.

[0062] "부분적인 반응"(PR)은 베이스라인에 관하여 50% 이상의 종양 부하 감소를 지칭한다. 확인은, 제1 문서화 일자로부터 4주 이상 연속적인 반복 평가를 이용하여 수득될 수 있다.

[0063] "진행성 질환"(PD)은 기록된 최소(최하점)에 관하여 25% 이상의 종양 부하 증가를 지칭한다. 확인은, 제1 문서화 일자로부터 4주 이상 연속적인 반복 평가를 이용하여 수득될 수 있다. 새로운, 비-측정가능한 병변은 PD를 규정하지 않는다.

[0064] "안정한 질환"(SD)은 CR, PR 또는 PD의 기준을 충족시키지 않음을 지칭한다.

[0065] 소정의 측면에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 무진행 생존율(PFS)을 증가시킬 수 있다.

[0066] 소정의 측면에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 총 생존율(OS)을 증가시킬 수 있다.

[0067] 소정의 측면에서, 환자는 특정한 유형의 종양을 가진다. 일부 구현예에서, 종양은 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 종양은 흑색종, 신세포암종, 비소세포폐암(예, 편평상피암종 또는 선암종) 또는 결장직장암이다. 일부 구현예에서, 종양은 흑색종, 비소세포폐암(예, 편평상피암종 또는 선암종) 또는 결장직장암이다. 일부 구현예에서, 종양은 흑색종이다. 일부 구현예에서, 종양은 신세포암종이다. 일부 구현예에서, 종양은 비소세포폐암이다. 일부 구현예에서, 종양은 결장직장암이다.

[0068] 일부 구현예에서, 종양은 NSCLC(편평상피암종), 간세포암(HCC), 삼중-음성 유방암(TNBC), 췌장암, GI 암, 흑색종, 포도막 흑색종 또는 두경부 편평상피암종(SCCHN)이다. 일부 구현예에서, 종양은 NSCLC(편평상피암종)이다. 일부 구현예에서, 종양은 HCC이다. 일부 구현예에서, 종양은 TNBC이다. 일부 구현예에서, 종양은 췌장암이다.

일부 구현예에서, 종양은 GI 암이다. 일부 구현예에서, 종양은 흑색종이다. 일부 구현예에서, 종양은 포도막 흑색종이다. 일부 구현예에서, 종양은 SCCHN이다.

[0069] 일부 구현예에서, 종양은 흑색종, 신세포암종, 비소세포폐암(편평상피), 비소세포폐암(비편평상피), 결장직장암, HCC, TNBC, 췌장암, GI 암, 포도막 흑색종 또는 SCCHN이다.

[0070] 일부 구현예에서, 환자는 사전에 하나 이상의 화학치료제로 치료를 받은 적이 있다. 일부 구현예에서, 환자는 사전에 2개 이상의 화학치료제로 치료를 받은 적이 있다. 화학치료제는 비제한적인 예로, 베무라페닙, 에를로티닙, 아파티닙, 세툭시맙, 카르보플라틴, 베바시주맙, 에를로티닙 및/또는 페메트렉세드일 수 있다.

[0071] 일부 구현예에서, 종양은 하나 이상의 화학치료제에 불응성이거나 내성이다. 일부 구현예에서, 종양은 2개 이상의 화학치료제에 불응성이거나 내성이다. 종양은, 비제한적인 예로, 베무라페닙, 에를로티닙, 아파티닙, 세툭시맙, 카르보플라틴, 베바시주맙, 에를로티닙 및/또는 페메트렉세드 중 하나 이상에 불응성이거나 내성일 수 있다.

[0072] 일부 구현예에서, 환자는 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 전, 동부 종양학 협력 그룹(ECOG)(Oken MM, et al. Am. J. Clin. Oncol. 5: 649-55 (1982)) 수행 상태를 0 또는 1로 가진다.

[0073] 본원에 제공되는 방법에 따라, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 바람직한 약물동력학 파라미터를 유도할 수 있다. 총 약물 노출은 "곡선하 면적"(AUC)을 사용하여 추정될 수 있다. "AUC(tau)"는, 투약 기간 종료까지의 AUC를 지칭하는 반면, "AUC(inf)"는 무한대까지의 AUC를 지칭한다. 투여는 AUC(tau)를 약 $100 \text{ d} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 $2,500 \text{ d} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ 로 제공할 수 있다. 투여는 관찰된 최대 농도(Cmax)를 약 $15 \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 $350 \mu\text{g}/\text{mL}$ 로 제공할 수 있다. MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 반감기는 약 5일 내지 약 25일일 수 있다. 또한, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 청소율은 약 $1 \text{ mL}/\text{day}/\text{kg}$ 내지 $10 \text{ mL}/\text{day}/\text{kg}$ 일 수 있다.

[0074] 본원에 제공되는 바와 같이, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 또한, 유리 B7-H1 수준을 감소시킬 수 있다. 유리 B7-H1은 (예, MEDI4736에 의해) 결합되지 않은 B7-H1을 지칭한다. 일부 구현예에서, B7-H1 수준은 80% 이상 감소된다. 일부 구현예에서, B7-H1 수준은 90% 이상 감소된다. 일부 구현예에서, B7-H1 수준은 95% 이상 감소된다. 일부 구현예에서, B7-H1 수준은 99% 이상 감소된다. 일부 구현예에서, B7-H1 수준은 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 후, 제거된다. 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는, 예를 들어, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 전 B7-H1 수준의 증가 속도와 비교하여, B7-H1 수준의 증가 속도를 감소시킨다.

[0075] 유리하게는, 본원에 제공되는 투여 방법은 또한, 본원에 제공되는 항-약물 항체 반응을 최소화한다. 이에, 일부 구현예에서, MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편을 항-B7-H1, 항-B7-1 또는 항-PD-1을 사용한 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것은, 환자에 의해 생성되는 항-약물 항체를 최소화한다. 일부 구현예에서, 항-약물 항체는 MEDI4736으로 치료받는 환자에서 MEDI4736 노출에 영향을 미치지 않는다.

실시예

실시예 1: 환자 및 방법

(a) 개체

[0076] 이 연구에서 개체는 표준 치료법에 불응성이거나 표준 치료법이 존재하지 않는 진행성 악성 흑색종, 신세포암종(RCC), 비소세포폐암(NSCLC) 또는 결장직장암(CRC)을 가진 18세 이상일 것이 요구되었다. 연구의 투약-확장기에서 개체는, 표준 치료법에 불응성이거나 표준 치료법이 존재하지 않는 진행성 악성 흑색종, NSCLC 또는 CRC를 가진 성인일 것이다. 투약-확장기에서 부가적인 개체는 NSCLC(편평상피암종), 간세포암(HCC), 삼중-음성 유방암(TNBC), 췌장암, GI 암, 흑색종, 포도막 흑색종 또는 두경부 편평상피암종(SCCHN)을 가졌다. 암은 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인되어야 한다. 개체는 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 상태를 0 또는 1로 가질 뿐만 아니라 적절한 장기 및 골수 기능을 가질 것이 요구된다. 적절한 장기 및 골수 기능은 하기와 같이 정의되었다: 혈액글로빈 $\geq 9 \text{ g/dL}$; 절대 중성구 계수 $\geq 1,500/\text{mm}^3$; 림프구 계수 $\geq 800/\text{mm}^3$; 혈소판 계수 $\geq 100,000/\text{mm}^3$; 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) $\leq 2.5 \times$ 규격화된 정상의 상한(upper limit of normal; ULN); 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN, 단, 입증된 또는 의심되는 길버트 질환을 가진 개체의 경우는 제외함(이들 개체의 경우, 빌리루빈은 $\leq 5 \times$ ULN이어야 함); 크레아틴 청소율의 확인을 위해 Cockcroft-Gault 방정식에 의해 또는 24시간 소변 수집에 의해 확인되는 바와 같이 크레아틴 청소율 $\geq 50 \text{ mL}/\text{min}$.

[0080] 개체는, 항-PD-1 치료법 또는 항-PD-L1 치료법 전에, 또는 중증의 또는 지속적인 면역-관련 부작용(irAE) 전에 활성적 자가면역 질환을 가지는 경우, 참여할 수 없다. 개체는 암 치료를 위한 임의의 동시적인 화학치료법, 면역치료법, 생물학적 또는 호르몬 치료법을 받는 것이 허용되지 않지만, 암과 관련없는 병태(예, 당뇨병 치료용 인슐린 및 호르몬 대체 치료법)에 대한 호르몬의 동시 사용은 허용된다.

[0081] (b) 연구의 설계

[0082] 연구는, 멀티센터, 오픈-라벨, 1상(Phase 1)의, 인간에서 처음으로 수행되는(first-time-in-human) 투약-증가 및 투약-확장 연구로서, 여기서, 복수의 투약량의 MEDI4736은 정맥내(IV) 주입을 통해 암 환자에게 투여된다. MEDI4736은 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 및 15 mg/kg의 투약량으로 투여되었다. 연구 흐름도는 도 1에 도시되어 있다. 투약 제1일은 제1일로 간주되며, 질환의 평가는 6주, 12주 및 16주 후와, 이후 8주마다 수행된다.

[0083] 투약-증가는 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 및 10 mg/kg의 투약량으로, 상이한 코호트에 2주마다 (Q2W)(+/- 2일) 투여하여 수행하였다.

[0084] 개별 투약-증가는, 15 mg/kg으로 3주마다(Q3W) 투여하여 수행하였다. 그런 다음, 확장기는 투약-증가에서 확인된 최대 내성 투약량(maximum tolerated dose; MTD) 또는 최적 생물학적 용량(optimal biological dose; OBD)을 사용하여 수행한다.

[0085] 15 mg/kg Q2W의 투약량 또한, 수행될 수 있다.

[0086] 투약 증가

[0087] 투약-증가기에서, 제1 투약량의 MEDI4736을 제1 코호트의 모든 개체들에게 0.1 mg/kg 주입으로서 4시간에 걸쳐 투여하였다. 제1 코호트에 대한 후속적인 주입(제2 투약량 및 제3 투약량 등)을 60분 Q2W 제공하였다. 후속적인 코호트에 대한 투약량은 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg, 3.0 mg/kg 또는 10 mg/kg였으며, 60분 IV 주입 Q2W으로서 투여하였다. 초기 투약 증가에 대한 투약 코호트에 대한 요약을 하기 표 1에 제공한다. 15 mg/kg의 부가적인 투약량을 또한, Q3W에서 투여하였다.

표 1

표 1: Q2W 투약 계획

투약 코호트	개체수	투약 계획
1	3-6	처음 투약 동안에 4시간 IV 주입으로서, 이후 2주마다 1회씩 60분 IV 주입으로서 0.1 mg/kg
2	3-6	2주마다 1회씩 60분 IV 주입으로서 0.3 mg/kg
3	3-6	2주마다 1회씩 60분 IV 주입으로서 1.0 mg/kg
4	3-6	2주마다 1회씩 60분 IV 주입으로서 3.0 mg/kg
5	3-6	2주마다 1회씩 60분 IV 주입으로서 10 mg/kg
6	3-6	3주마다 1회씩 60분 IV 주입으로서 15 mg/kg

[0089] Q2W 투약 증가 계획에서 모든 코호트들의 완료와 더불어, Q3W 계획을 이용한 개별 투약 증가가 시작되며, 이용 가능한 안전성, PK/약역학 및 임상적 데이터를 토대로 15 mg/kg Q3W 이하의 투약량으로 진행된다. Q3W 증가에서 시작 투약량은 최적 생물학적 투약량(OBD)(또는 OBD가 확인되지 않는 경우, 시험된 최고 투약량)과 동등한 투약 속도(평균 mg/kg/주)이다. 투약-증가기에서 개체는, 확인된 PD, 대체 암 치료법의 개시, 허용불가능한 독성, 또는 치료를 중단할 다른 이유들이 발생할 때까지 치료를 계속한다. 확인된 질환 통제(DC)를 달성하는 개체에서, 치료는 확인된 DC 일자로부터 6개월이 지날 때까지 계속될 수 있다. DC는 3개월 이상의 기간 동안 안정한 질환(SD), 부분적인 반응(PR) 및 완전한 반응(CR)을 포함할 것이다. 투약 확장Q2W 및 Q3W에서 투약 증가의 완료 후, 확장기에 대한 투약 계획이 선택된다. 투약 확장 코호트에 등록된 개체는 최대 내성 투약량(MTD), 최적 생물학적 투약량(OBD), 또는 MTD나 OBD 중 어느 것도 확인되지 않는 경우 투약 증가 동안에 평가되는 최고 투약량에서, 선택된 투약량 및 빈도에서 IV 주입으로서 제공되는 MEDI4736을 수여받을 것이다. 질환 통제(DC)를 달성하는 개체는 치료를 계속할 것이며, 그런 다음, 유지기에 들어갈 것이다. 유지기 동안 임의의 시기에 진행 성 질환(PD)이 확인되는 경우, MEDI4736은, 확인된 PD 또는 MEDI4736을 중단할 다른 이유가 나타날 때까지 IV 주입으로서 재투여될 것이다.

- [0090] 유지기
- [0091] 증가기 또는 확장기 동안 질환 통제(DC)를 달성하는 개체는, 확인된 DC 일자로부터 6개월이 경과할 때까지 치료가 계속될 수 있는 유지기에 들어간다.
- [0092] 유지 기간 동안, MEDI4736은 2개월마다 IV 주입으로서 6개월 동안 투여된다. 개체의 신체 검사는 2달, 4달 및 6달째에 수행될 것이다. 매 2개월 투약 후 6개월에, MEDI4736은 중단된다. 진행성 질환(PD)이 확인되는 경우, MEDI4736은, 확인된 PD, 대체 암 치료법의 개시, 허용불가능한 독성, 동의의 철회, 또는 치료를 중단할 다른 이 유들이 발생할 때까지, 최대 2년 동안 Q2W 또는 Q3W 스케줄에서 IV 주입으로서 재투여된다.
- [0093] (c) 약물동력학, 항-종양 및 안전성 평가
- [0094] 혈청 내 MEDI4736 농도의 측정을, 인증된 면역분석법을 사용하여 Q2W 투약-증가기 동안에 수행하였다. 약물동력학 평가, 뿐만 아니라 가용성 B7-H1(sB7-H1) 농도를 위한 혈액 검체를 Q2W 투약-증가기 동안에 하기의 스케줄에 따라 수집하였다:
- 제1 투약: 제1일 예비투약, 주입 종료(EOI), 및 EOI 후 3시간, 및 제2일, 제3일, 제5일 및 제10일(+/- 1일). 주입 시작 후 2시간째에 부가적인 검체를, 제1 연구 개체의 처음 4시간 주입 동안에 취하였다.
 - 제2 투약: 예비투약, EOI, EOI 후 3시간, 및 제8일.
 - 후속적인 짹수 투약량 단독: 예비투약 및 EOI.
 - 중단 또는 마지막 투약 시, 약물동력학(PK) 검체는 마지막 투약 후, 14일, 30일, 2개월 및 3개월째에 취해야 한다.
- [0095] Q3W 투약 동안, 약물동력학 평가를, 제1 투약 후 제15일에 혈액 검체를 수집하는 것을 제외하고는, Q2W 투약과 동일한 스케줄로 수행한다. 투약-확장기 동안, 약물동력학 평가를 2개월마다 수행한다(제1일 예비투약 및 EOI). 또한, 중단 또는 마지막 투약 시, 약물동력학(PK) 검체는 마지막 투약 후, 14일, 30일, 2개월 및 3개월째에 취한다. 유지기 동안, 약물동력학 평가 및 sB7-H1의 평가를 제14일 및 제30일(+/- 3일)에, 그리고 2개월, 4개월 및 6개월(+/- 1주)째에 수행한다.
- [0100] 항-약물 항체(ADA)의 존재를, Q2W 투약-증가기 동안에 제1일(예비주입) 및 투약 2 후 모든 투약량에서 평가하였다(및 계속 평가할 것임). ADA를 Q3W 투약-증가기 및 투약-확장기에서 동일한 스케줄에 따라 평가할 것이다. 유지기 동안, ADA를 6개월(+/- 1주)째에 평가할 것이다.
- [0101] 종양 평가를, Q2W 투약-증가기에서 스크리닝 동안(제-28일 내지 제-1일)과 7주째에 수행하였다(및 계속 수행할 것임). 종양 평가를 Q3W 투약-증가기 및 투약-확장기에서 동일한 스케줄에 따라 수행한다. 종양 평가로는 하기의 평가를 포함할 수 있다: 신체 검사(이용가능하다면 피부 병변의 사진 및 측정 수반), 가슴, 복부 및 골반의 CT 또는 MRI 스캔, 및 뇌의 CT 또는 MRI 스캔. 뇌의 컴퓨터 단층촬영 또는 MRI는 스크리닝시에만 수행되거나, 개체가 신경학적인 증상이 있는 경우 수행된다. 유지기 동안에, 종양 평가를 2개월, 4개월 및 6개월(+/- 1주)째에 수행한다.
- [0102] 확장기 동안, 종양 생검을 또한, 스크리닝 동안(제-28일 내지 제-1일)과 7주째에 수행한다.
- [0103] 항-종양 활성의 평가는 면역-관련 객관적인 반응률(ORR), 면역-관련 질환 통제율(DCR), 반응의 면역-관련 기간(DR), 면역-관련 무진행 생존율(PFS) 및 총 생존율(OS)을 토대로 한다. 면역-관련 반응 기준(Wolchok et al., Clin Cancer Res. 15:7412-20 (2009))을 이용하여, 종양 반응을 확인하였다.
- [0104] ORR은, 확인된 완전한 반응(CR) 또는 확인된 부분적인 반응(PR)을 가진 개체의 비율로서 정의된다. 확인된 반응은, 반응의 처음 입증 후, ≥ 4 주에서 반복된 영상 연구를 계속하는 것이다. DCR은 CR, PR 또는 안정한 질환(SD)을 가진 개체(SD를 달성하는 개체는 ≥ 3 개월 동안 SD를 유지하는 경우 DCR에 포함될 것임)의 비율로서 정의된다. ORR 및 DCR의 95% 신뢰 구간(CI)은 정확한 확률 방법을 사용하여 추정된다. 반응 기간(DR)은, 목적 반응의 제1 입증으로부터 제1의 입증된 질환 진행까지의 기간이다. 무진행 생존율(PFS)은, MEDI4736의 치료 시작부터 확인된 면역-관련 질환 진행 또는 임의의 이유에 의한 사망이 입증될 때까지 측정된다. 총 생존율(OS)은 MEDI4736의 치료 시작 시부터 사망까지의 시간이다.
- [0105] MEDI4736의 투여 후, 부작용을 모니터링한다. 다른 평가들로는, 신체 검사, 바이탈 사인(vital sign) 모니터링 및 실험 측정을 포함한다.

[0106]

실시예 2: 결과

[0107]

(a) 등록 및 베이스라인 특징

[0108]

Q2W 투약-증가기에서 MEDI4736을 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg 또는 1 mg/kg으로 투여한 개체의 베이스라인 특징을 하기 표 2에 제공한다. 또한, 245명의 환자를 10 mg/kg Q2W로 치료하고, 6명의 환자를 15 mg/kg Q3W로 치료하였다.

표 2

표 2: Q2W 투약에 대한 인구통계학

특징	0.1 mg/kg (n=4)	0.3 mg/kg (n=4)	1.0 mg/kg (n=3)	Total (N=11)
평균 연령 (세)	58.5 (46-65)	68.0 (65-71)	65.3 (43-77)	63.8 (43-77)
성별 (남성/여성)	2/2	3/1	1/2	6/5
베이스라인에서 ECOG 1 (n)	2	1	2	5
베이스라인에서 ECOG 0 (n)	2	3	1	6
암 치료 전 평균 수 (범위)	9.8 (5-17)	5.8 (4-9)	6.0 (1-10)	7.3 (1-17)
결장직장 종양 (n)	0	1	0	1
흑색종 (n)	1	0	1	2
NSCLC (n)	3	3	2	8

[0110]

Q2W 투약-증가기 및 Q3W 투약-증가기에서 MEDI4736을 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 또는 15 mg/kg으로 투여한 개체의 베이스라인 특징을 도 3에 제공한다. (b) 약물동력학 Q2W 투약-증가기에서 MEDI4736을 0.1 mg/kg 및 0.3 mg/kg로 투여한 약물동력학 데이터를 도 4에 요약한다. MEDI4736은 보다 낮은 투약량에서 비-선형 PK를 나타내었으나, ≥1.0 mg/kg Q2W의 투약량에서 선형 PK가 나타났다. 도 5를 참조한다. MEDI4736은 또한, 표적 개입에서 투약량-의존적인 증가를 나타내었으며(도 6), 이는 MEDI4736과 B7-H1의 결합과 일치한다. pK 데이터를 사용한 계산 및 가용성 B7-H1의 측정을 토대로, ≥0.3 mg/kg Q2W의 투약량에서 상당한 표적 점유가 달성되었으며, ≥3 mg/kg Q2W의 투약량에서 거의 완전한 포화가 예상된다. 도 6을 참조한다. (c) 효능

[0111]

강하게 예비치료를 받은 환자 및 종양 부하가 큰 환자를 포함한 환자에서 모든 투약량 수준에서 종양 위축이 관찰되었다. 활성은 신속하게(6주) 드러났으며, 오래 지속되었다. 부분적인 반응(PR) 및 안정한 질환(SD)은 0.1 mg/kg Q2W로 적게 수여받은 환자에서 관찰되었다. 도 7 및 하기 표 3을 참조한다.

표 3

투약량 (mg/kg)	투약 빈도	개체 ID	수여받은 투약 횟수	최상의 반응	종양 부하의 변화%
0.1	Q2W	1056201004	25	SD	-47.6
0.1	Q2W	1056201006	11	PD	50.3
0.1	Q2W	1245501002	3	NE	NE
0.1	Q2W	1245501003	8	PD	55.8
0.3	Q2W	1094301002	5	PD	+>100
0.3	Q2W	1245501006	24	PR	-60.1
0.3	Q2W	1351901002	1	NE	NE
0.3	Q2W	1351901004	22	PR	-71.2
1	Q2W	1056201009	19	SD	-46.6
1	Q2W	1094301003	18	PR	-83.3
1	Q2W	1351901007	17	PR	-76.8

3	Q2W	1056201010	5	SD	-16.1
3	Q2W	1094301004	7	PD	38
3	Q2W	1351901008	3	PD	+>100
10	Q2W	1002501208	5	SD	32.4
10	Q2W	1056201201	5	PD	+>100
10	Q2W	1094301205	13	SD	9.3
10	Q2W	1245501206	5	PD	60
10	Q2W	1351901209	3	PD	82
10	Q2W	1371501207	2	PD	75.1
15	Q3W	1002501313	1	NA	NA
15	Q3W	1056201213	4	SD	16.4
15	Q3W	1245501211	5	SD	-5
15	Q3W	1351901223	4	SD	10
15	Q3W	1371501297	2	NA	NA
15	Q3W	1372001228	5	SD	0

[0113] 또한, 종양 부하는 10 mg/kg Q2W 이하를 수여받는 환자에서 83% 감소하였다. 도 7 내지 도 9를 참조한다. 예를 들어, 0.3 mg/kg을 수여받는 1명의 NSCLC 선암종 환자(1351901004)는 6주 후 종양 부하의 31% 감소를 나타내었으며, 23주 후 종양 부하의 71% 감소를 나타내었다. 예방적 스테로이드를 1명의 개체에 사용하였으며, 이는 임상 활동에 영향을 미치는 것으로는 보이지 않았다. 투약-확장기에서, 임상 활동은 비소세포폐암, 흑색종 및 혀장암 개체에서 초기에 관찰되었다. 안정한 질환(12주째)은 비소세포폐암(비편평상피), 혀장암, GI 암, 흑색종 및 두경부 편평상피암종 개체에서 관찰되었다. NSCLC(비편평상피 및 편평상피)에 대한 모든 투약 수준에 있어서 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도 10에 도시한다. 진행성 피부 흑색종에 대한 모든 투약 수준에 있어서 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도 11에 도시한다.

[0114] 10 mg/kg MEDI4736 2QW로 치료한 SCCHN 환자에 대한 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도 12에 도시한다.

[0115] 10 mg/kg MEDI4736 2QW로 치료한 혀장 선암종 환자에 대한 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도 13에 도시한다. SD [41-108일] 또는 이보다 양호한 개체는 8명이 있다. 이들 중, 6명의 환자는 연구 등록 전 치료법의 $\geq 2L$ 를 가졌다. SD 또는 이보다 양호한 8명의 환자 중 7명은 PD-L1(-)(또 다른 환자의 PD-L1 상태는 알려져 있지 않음)이다.

[0116] 10 mg/kg MEDI4736 2QW로 치료한 위식도암 환자에 대한 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도 14에 도시한다. SD [35-174일] 또는 이보다 양호한 개체는 9명이 있다. 이들 중, 6명의 환자는 연구 등록 전 치료법의 $\geq 2L$ 를 가졌다. SD 또는 이보다 양호한 3명의 환자는 PD-L1(-)이며, 2명은 PD-L1(+)이고, 나머지들은 알려져 있지 않다.

[0117] 10 mg/kg MEDI4736 2QW로 치료한 간세포암종(HCC) 환자에 대한 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도 15에 도시한다. 등록된 17명의 환자 중, 모두는 사전에 소라페닙(Sorafenib)을 수여받았다. 3명은 HBV(+)이며, 2명은 HCV(+)이고, 나머지는 HBV(-) & HCV(-)이다. SD [33-76일] 또는 이보다 양호한 개체는 5명이 있다. 이들 중, 4명은 연구 등록 전 치료법의 $\geq 2L$ 를 가졌다; 1 HBV(+); 4 HBV(-) & HCV(-). SD 또는 이보다 양호한 3명의 환자는 PD-L1(-)이며, 이들 환자의 나머지에서 PD-L1 상태는 알려져 있지 않다.

[0118] 10 mg/kg MEDI4736 2QW로 치료한 삼중 음성 유방암(TNBC) 환자에 대한 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도 16에 도시한다.

[0119] 10 mg/kg MEDI4736 2QW로 치료한 포도막 흑색종 환자에 대한 베이스라인으로부터의 종양 크기의 변화%를 도 17에 도시한다.

[0120] 2개 스캔에서 평가가능한, 10 mg/kg MEDI4736 2QW로 치료한 NSCLC 환자에 대한, 베이스라인으로부터의 종양 크기 변화%의 비교를 도 18a에 도시한 것이다. 도면은 PD-L1 양성 종양 환자, PD-L1 음성 종양 환자, 및 PD-L1 종양 상태가 이용가능하지 않은 환자를 도시한 것이다. 흡연자인 것으로 확인된 환자는 별표로 표시한다. 모든 환자들에 대한 ORR(확인된 CR + PR)은 3.7%였다. PD-L1+ 환자에 대한 ORR 비율은 10%였다.

[0121] 1개 스캔에서 평가가능한, 모든 투약량 수준의 MEDI4736 2QW로 치료한 NSCLC 환자에 대한, 베이스라인으로부터의 종양 크기 변화%의 비교를 도 18b에 도시한 것이다. 도면은 PD-L1 양성 종양 환자, PD-L1 음성 종양 환자,

및 PD-L1 종양 상태가 이용가능하지 않은 환자를 도시한 것이다. 흡연자인 것으로 확인된 환자는 별표로 표시한다. 모든 확인된 환자들에 대한 ORR(확인된 CR + PR)은 4.3%였다(모든 미확인 환자에 대한 ORR은 8.5%였음). PD-L1+ 환자에 대한 ORR 비율은 8.3%였다.

[0122] 증가기에서 6개의 종양 유형에 대한 종양 크기의 변화를 도 19에 도시한다.

[0123] 확장기에서 10 mg/kg MEDI4736 Q2W로 치료한 1명의 환자의 반응을 도 20에 도시한다. 상부 좌측 폐널에 환자의 종양이 표시되어 있다. 6주 후, 종양은 상부 우측 폐널에 도시된 바와 같이 위축되어 있다.

[0124] MEDI4736 (10 mg/kg Q2W)을 단지 2회 주입한 후, SCCHN (PD-L1⁺) 환자에서 종양 퇴화의 급격한 효과를 도 21에 도시한다.

PD-L1 염색

[0125] 종양 폐널 유래의 종양 조직에서 PD-L1 염색을 수행하여, 다양한 종양들에서 PD-L1의 수준을 IHC에 의해 평가하였다. 그 결과를 표 4에 나타낸다.

표 4

종양	시험된 N	N PD-L1 양성			% 양성
NSCLC - SCC	75	22			29.3
NSCLC - 선암종	36	12			33.3
소세포 LC	37	2			5.4
유방 - TN	42	11			26.2
두경부 SCC	18	3			16.7
위	20	3			15.0
HCC	40	4			10.0
방광	18	2			11.1
포도막 흑색종	12	3			25.0
종피종	20	1			12.6
췌장	25	1			3.6
CRC	32	1			3.1
RCC	20	0			0.0
난소	48	0			0.0

[0126] 10 mg/kg Q2W 투약량(N=245)은 관용성이 양호하였다. 가장 빈번한 SAE를 하기 표 5에 나타낸다:

표 5

	Q2W						Q3W	
	0.1 mg/kg N = 4	0.3 mg/kg N = 4	1 mg/kg N = 3	3 mg/kg N = 3	10 mg/kg N = 245	15 mg/kg N = 6		
다량적한 용어에 의해 상위 15개의 가장 빈번한 AE								
피로	1(25.0%)	2(50.0%)	1(33.3%)	0(0.0%)	68 (27.8%)	3 (50.0%)		
증점근관	1(25.0%)	2(50.0%)	1(33.3%)	1(33.3%)	40 (16.3%)	1 (16.7%)		
메스꺼움	0(0.0%)	1(25.0%)	2(66.7%)	0(0.0%)	37 (15.1%)	2 (33.3%)		
식욕감퇴	0(0.0%)	1(25.0%)	1(33.3%)	0(0.0%)	32 (13.1%)	0(0.0%)		
변비	0(0.0%)	1(25.0%)	1(33.3%)	1(33.3%)	28 (11.4%)	0(0.0%)		
발열	0(0.0%)	3(75.0%)	0(0.0%)	1(33.3%)	21 (8.6%)	2 (33.3%)		
기침	1(25.0%)	1(25.0%)	0(0.0%)	1(33.3%)	20 (8.2%)	3 (50.0%)		
복통	0(0.0%)	1(25.0%)	1(33.3%)	0(0.0%)	19 (7.8%)	0(0.0%)		
설사	1(25.0%)	2(50.0%)	1(33.3%)	0(0.0%)	19 (7.8%)	0(0.0%)		
발진	1(25.0%)	2(50.0%)	2(66.7%)	0(0.0%)	18 (7.4%)	0(0.0%)		
구토	1(25.0%)	1(25.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	20 (8.2%)	1 (16.7%)		
현기증	0(0.0%)	1(25.0%)	2(66.7%)	0(0.0%)	17 (6.9%)	0(0.0%)		
두통	1(25.0%)	1(25.0%)	1(33.3%)	0(0.0%)	16 (6.5%)	1 (16.7%)		
소양증	0(0.0%)	0(0.0%)	1(33.3%)	0(0.0%)	19 (7.8%)	0(0.0%)		
오한	0(0.0%)	1(25.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	17 (6.9%)	0(0.0%)		

[0129]

[0130] (d) 안전성 및 항-약물 항체

[0131] MEDI4736은 일반적으로 관용성이 양호하였다. 폐렴, 결장염(임의의 등급) 또는 고혈당증 중 어느 것도 관찰되지 않았다. 또한, 치료-관련 등급이 ≥3인 사건은 0.1 mg/kg 내지 3 mg/kg 코호트에서 관찰되지 않았다. 투약-제한적 독성은 관찰되지 않았다. 6개의 코호트에 대한 부작용의 요약은 하기 표 6에 나타나 있다:

표 6

	안전성에 대한 요약 - 부작용 개요					
	Q2W		Q3W			
	0.1 mg/kg N = 4	0.3 mg/kg N = 4	1 mg/kg N = 3	3 mg/kg N = 3	10 mg/kg N = 245	15 mg/kg N = 6
일의의 AE	4 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	178 (72.7%)	6 (100%)
G3/4 AE	1 (25.0%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	60 (24.5%)	2 (33.3%)
SAE	1 (25.0%)	2 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	49 (20.0%)	2 (33.3%)
AE 내지 D/C	1	1 (25.0%)	0	0	15 (6.1%)	0
관련 AE	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	82 (33.5%)	5 (83.3%)
관련 G3/4 AE	0	0	0	0	12 (4.9%)	1 (16.7%)
관련 AE 내지 D/C*	0	0	0	0	1 (0.4%)	0

[0132]

[0133] ADA의 매우 낮은 발생률은 0.1 mg/kg 내지 3 mg/kg의 투약 범위 동안에 관찰되었다. 특히, 0.1 mg/kg 내지 1 mg/kg의 투약 범위의 투약량을 수여받은 15명의 환자 중 1명만이 ADA 양성으로 나타났으며, PK/PD가 연루되어 있다. 0.1 mg/kg 내지 1.0 mg/kg의 투약 범위에서 약물 노출 또는 표적 억제에 미치는 영향에 대한 증거는 없었다.

[0134]

(e) 고찰

[0135]

이 연구는, MEDI4736가 바람직한 pK 특성을 가지며 일반적으로 관용성이 양호함을 나타낸다. 또한, MEDI4736은 ADA의 낮은 발생률을 유도하면서도, 고형 종양 (비제한적인 예로, 흑색종, 비소세포폐암, 췌장 선암종, 포도막 흑색종, 두경부 편평상피암종, 위식도암 및 간세포암종을 포함함)의 치료에 효과적이다. 임상적 이익은 시험된 모든 투약 수준에서 관찰되었으며, 활성은 6주째와 같이 조기에 기록되었다.

[0136]

실시예 3: 가용성 B7-H1의 정량

[0137]

(MED4736에 결합되지 않은) 가용성 B7-H1을 전기화학발광(ECL) 기재 분석법을 사용하여 측정하였다. 인간 혈청에서 가용성 B7-H1을 분석하는 데 사용되는 특정한 절차는 하기와 나타나 있다.

[0138]

(a) 플레이트 제조

[0139]

I-차단 완충제(I-Blocking Buffer; IBB)(MedImmune)를 실온(RT)으로 평형화시키고, 시약 저장소(reagent reservoir)(Fisher Scientific #07-200-127)로 이송하였다. IBB 150 μl 를 스트렙타비딘-코팅된 플레이트(Meso Scale Discovery("MSD") Cat. L11SA/L15SA)의 각각의 플레이트 웰로 피랫팅하였다. 플레이트를 덮고, 오비탈 플레이트 진탕기에서 약 450 rpm에서 진탕하면서, 실온에서 최소 1시간(4시간 이하) 동안 인큐베이션하였다.

[0140]

포착 항체 작용액(Working Solution; WS)을, IBB를 RT에서 사용하기 직전에 제조하였다. 포착 항체는 US 2013/0034559에 기술된 바와 같은 비오티닐화된 항-인간 B7-H1 IgG1 TM 항체, 클론 2.7A4이다. 우선, 포착 항체 스타크액 100 μl 이상을, IBB에서 하기 표 7에 나타낸 바와 같이 1000 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도로 예비회석시켰다. 다음, 250 $\mu\text{g/mL}$ 포착 항체 WS를, 하기 표 8에 지시된 부피를 사용하여 폴리프로필렌 튜브 내의 IBB에서 제조하였다. 다음, 포착 항체 WS를 시약 저장소로 이송하였다.

표 7

표 7: 10 mg/mL 의 스타크 농도를 가정하는 포착 항체 스타크액의 예비회석

용액	표적 농도	IBB Vol (μl)	공급원 용액	공급원 용액 부피 (μl)	회석률
포착 항체 예비회석 (PD)	1000 $\mu\text{g/mL}$	90	포착 항체 스타크액	10	10

표 8

표 8: 포착 항체 PD로부터 포착 항체 WS의 제조

용액	표적 농도	IBB Vol (μl)	공급원 용액	공급원 용액 부피 (μl)	회석률
예비회석 A	10 $\mu\text{g/mL}$	990	포착 항체 PD	10	100
포착 항체 WS	250 ng/mL	7800	예비회석 A	200	40

[0143]

플레이트 차단은, 플레이트 워셔를 사용하여 $3 \times 300 \mu\text{l}$ 1X ELISA 세척 완충제(1x PBS, 0.05% Tween 20)로 플레이트를 세척함으로써 종결하였다. 플레이트를 건조 블로팅하고, 포착 항체 WS의 웰 당 $35 \mu\text{l}$ 로 즉시 코팅하였다. 플레이트를 밀봉하고, 오비탈 플레이트 진탕기에서 약 450 rpm에서 진탕하면서, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다.(b) 시험 검체, 참조 검체, 및 품질 조절 검체 제조시험될 인간 혈청 검체를 RT에서 해동시키고, 균일해질 때까지 부드럽게 혼합하였다. 이들 검체는 희석하지 않은 채 사용하였다. 재조합 B7-H1의 참조 표준 스타크액(RS 스타크)을 분석 매트릭스(AM): 널 캐프(Neal Calf) 혈청(Lonza, Cat 14-401F)에서 하기 표 9에 지시된 바와 같이 $47 \mu\text{g/mL}$ 의 농도로 예비희석시켰다. RS 예비희석물을, 2000(S1), 1000(S2), 500(S3), 250(S4), 125(S5), 62.5(S6), 31.3(S7), 15.6(S8), 7.8(S9) 및 3.9(S10) $\mu\text{g/mL}$ 의 최종 참조 표준 농도에 대해 하기 표 10에 지시된 바와 같이 AM에서 단계적으로 희석시켰다. AM-단독 검체 또한 포함시켰다. 희석물은 폴리프로필렌 타이터 튜브 또는 등가물에서 제조하였다.

표 9

[0144]

표 9: $470 \mu\text{g/mL}$ 의 RS 스타크 농도를 가정하는, 참조 표준 스타크액의 예비희석

용액	표적 농도	분석 매트릭스 부피 (μl)	공급원 용액	공급원 용액 부피 (μl)	희석률
RS 예비희석	$47 \mu\text{g/mL}$	90	RS 스타크, $470 \mu\text{g/mL}$	10	10

표 10

[0145]

표 10: 참조 표준 희석물의 제조

용액	표적 농도	분석 매트릭스 부피 (μl)	공급원 용액	공급원 용액 부피 (μl)	희석률
예비희석 A	$4700 \mu\text{g/mL}$	90	RS Pre-Dil. $47 \mu\text{g/mL}$	10	10.0
예비희석 B	47 ng/mL	990	예비희석 A	10	100.0
S1	2000 pg/mL	800	예비희석 B	35.6	23.5
S2	1000 pg/mL	400	S1	400	2.0
S3	500 pg/mL	400	S2	400	2.0
S4	250 pg/mL	400	S3	400	2.0
S5	125 pg/mL	400	S4	400	2.0
S6	62.5 pg/mL	400	S5	400	2.0
S7	31.3 pg/mL	400	S6	400	2.0
S8	15.6 pg/mL	400	S7	400	2.0
S9	7.8 pg/mL	400	S8	400	2.0
S10	3.9 pg/mL	400	S9	400	2.0
AM	0 pg/mL	400	N/A	N/A	N/A

[0146]

AM 중의 품질 조절(QC) 검체 예비희석물뿐만 아니라 고 QC 검체, 중 QC 검체 및 저 QC 검체를 하기 표 11에 지시된 바와 같이 폴리프로필렌 튜브 또는 등가물에서 제조하였다. 사용된 QC 스타크액은 90% 소 혈청(Lonza, Cat. 14-401F) 중의 재조합 B7-H1 단백질이었다.

표 11

[0147]

표 11: QC 검체 희석물의 제조

용액	표적 농도	분석 매트릭스 부피 (μl)	공급원 용액	공급원 용액 부피 (μl)	희석률
예비희석 A	$4700 \mu\text{g/mL}$	90	QCS, $47 \mu\text{g/mL}$	10	10.0
예비희석 B	47 ng/mL	990	예비희석 A	10	100.0
예비희석 C	4.7 pg/mL	180	예비희석 B	20	10.0
예비희석 D	0.47 pg/mL	180	예비희석 C	20	10.0
QC1 (고)	800 pg/mL	400	예비희석 B	6.9	58.8

QC2 (중)	200 pg/ml	400	예비 희석 C	17.8	23.5
QC3 (저)	32 pg/ml	400	예비 희석 D	29.2	14.7

[0148] (c) 가용성 B7-H1 DETECTION제조된 플레이트를 $3 \times 300 \mu\text{l}$ 1X ELISA 세척 완충제로 세척하고, 건조 블로팅하였다. 시험 검체, 참조 표준, 품질 조절 및 분석 매트릭스 단독을 플레이트 상의 이중 웰로 이송하였다(각각 $35 \mu\text{l}$). 플레이트를 밀봉하고, 오비탈 플레이트 진탕기에서 약 450 rpm에서 진탕하면서, RT에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 1차 검출 항체 작용액(WS)을 하기 표 12에 지시된 바와 같이 폴리프로필렌 튜브 내의 IBB($1 \mu\text{g}/\text{mL}$)에서 제조하였다. 1차 검출 항체는 마우스 항-인간 B7-H1 IgG1 항체 클론 130021(R&D Systems, Cat. MAB1561)($0.5 \text{ mg}/\text{mL}$)였다.

표 12

표 12: 1차 검출 항체 작용액(WS)의 제조

용액	표적 농도	IBB Vol (μl)	공급원 용액	공급원 용액 부피 (μl)	희석률
1차 검출 항체 WS	$1 \mu\text{g}/\text{mL}$	8000	1차 검출 항체 스팩액, $500 \mu\text{g}/\text{mL}$	16	500

[0150] 플레이트를 진탕기로부터 꺼내고, $3 \times 300 \mu\text{l}$ 1X ELISA 세척 완충제로 세척하고, 건조 블로팅하였다. 1차 검출 항체 WS를 시약 저장소로 이송한 다음, $35 \mu\text{l}$ 를 각각의 플레이트 웰로 퍼펫팅하였다. 플레이트를 다시 밀봉하고, 오비탈 플레이트 진탕기에서 약 450 rpm에서 진탕하면서, RT에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 2차 검출 항체 작용액(WS)을 하기 표 13에 지시된 바와 같이 폴리프로필렌 튜브 내의 IBB($1 \mu\text{g}/\text{mL}$)에서 제조하였다. 2차 검출 항체는 루테늄-표지된 염소 항-마우스 B7-H1 폴리클로날 항체(MSD, Cat. R32AC-1)($0.5 \text{ mg}/\text{mL}$)였다. 2차 검출 항체 WS를 빛으로부터 보호하였다.

표 13

표 13: 2차 검출 항체 작용액(WS)의 제조

용액	표적 농도	IBB Vol (μl)	공급원 용액	공급원 용액 부피 (μl)	희석률
2차 검출 항체 WS	$1 \mu\text{g}/\text{mL}$	8000	2차 검출 항체 스팩액, $500 \mu\text{g}/\text{mL}$	16	500

[0152] 플레이트를 진탕기로부터 꺼내고, $3 \times 300 \mu\text{l}$ 1X ELISA 세척 완충제로 세척하고, 건조 블로팅하였다. 2차 검출 항체 WS를 시약 저장소로 이송한 다음, $35 \mu\text{l}$ 를 각각의 플레이트 웰로 퍼펫팅하였다. 플레이트를 다시 밀봉하고, 빛으로부터 보호하면서 오비탈 플레이트 진탕기에서 약 450 rpm에서 진탕하면서, RT에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 판독 완충제 T(1x)를, 판독 완충제 T(4x)(MSD Cat. R92TC-1) 시약을 하기 표 14에 지시된 바와 같이 폴리프로필렌 튜브 내에서 세포 Culture-Grade Water에서 희석시킴으로써 제조하였다.

표 14

표 14: 2차 검출 항체 작용액(WS)의 제조

용액	표적 농도	세포 배양-그레이트 워터 부피 (μl)	공급원 용액	공급원 용액 부피 (μl)	희석률
1x 판독 완충제 T	1x	15	4x 판독 완충제 T	5	4

[0154] 플레이트를 진탕기로부터 꺼내고, $3 \times 300 \mu\text{l}$ 1X ELISA 세척 완충제로 세척하였다. 플레이트를 덮고, 1X 판독 완충제 T의 첨가 직전에만 건조 블로팅하였다. 판독 완충제 T(1x)를 시약 저장소로 이송하였다. 판독이 되도록 분석 플레이트의 덮개를 열고, 건조 블로팅하였다. 판독 완충제 T(1x)를 분석 플레이트($150 \mu\text{l}$)의 모든 웰에 퍼펫팅하고, 플레이트를 5분 이내에 판독하였다.(d) 데이터 분석데이터를 분석용 SoftMax® Pro GxP v. 5.2 소프

트웨어(Molecular Devices)로 전송하고, 1/y2 가중된 4-파라미터 로지스틱 곡선 맞춤 모델을 사용하여 ECL 신호에 대해 참조 표준 농도의 그래프를 그렸다. 모든 참조 표준 및 QC 검체 희석물에 대한 sB7-H1의 pg/ml을 (역)계산하였다. 각각의 참조 표준 및 QC 검체 희석물에 대한 이중 웰의 변동 계수(%CV)를 또한, 계산하였다. 이를 데이터를 사용하여, 플레이트가 허용 기준(Acceptance Criteria)을 충족하는지 확인하였다. 하기의 허용 기준이 충족되는 경우, 플레이트는 유효한 것으로 고려되었다:

- [0155] 1- 참조 표준 수준 S2 내지 S7에 대한 평균% 회복은 $\pm 25\%$ 이내에 존재하였으며, 수준 S8은 정상 농도의 $\pm 30\%$ 이내에 존재하였으며;
- [0156] 2- 표준 참조 수준 S2 내지 S7의 각각의 역계산된 농도에 대한 %CV는 25% 이하였으며, 수준 S8은 30% 이하였으며;
- [0157] 3- 각각의 QC 수준에 대한 평균% 회복은 정상 농도의 $\pm 25\%$ 이내에 존재하였고;
- [0158] 4- 3개의 QC 수준 중 적어도 2개에 대한 역계산된 농도에 대한 %CV는 25% 이하였다.
- [0159] 유효 플레이트의 경우, 각각의 검체에서 sB7-H1의 pg/ml을 참조 표준을 사용하여 계산하였다. 시험 검체를 순수한(neat) 상태로 시험하였기 때문에, 각각의 시험 검체에 대한 희석률은 1.0이며, 희석률 보정은 필요하지 않았다. 생성되는 데이터는 100% 혈청에서의 sB7-H1 농도를 나타낸다.
- [0160] 시험 검체에 대한 데이터를 또한 검수하여, 허용 범주를 충족하는지 확인하였다. 하기의 허용 기준이 충족되는 경우, 시험 검체 판독은 유효한 것으로 고려되었다:
- [0161] 1- 2개 중복의 역계산된 농도는 분석 작용 범위 내에 속하였으며;
- [0162] 2- 시험 검체의 역계산된 평균 농도에 대한 %CV는 25% 이하였다.
- [0163] 시험 검체들 중 하나에 대한 역계산된 농도가 분석 작용 범위 내에 속하고, 다른 하나는 분석 정량 하한(LLQ) 보다 낮거나 분석 정량 상한 ULQ보다 높은 경우, 하기의 기준을 적용하였다:
- 역계산된 평균 농도의 %CV가 25% 초과인 경우, 시험 검체는 유효하지 않은 것으로 간주하였다.
- [0164] - 역계산된 평균 농도의 %CV가 25% 이하인 경우와, 역계산된 평균 농도가 분석 작용 범위 내에 존재하는 경우, 시험 검체는 유효한 것으로 간주하였으며, 시험 검체의 역계산된 평균 농도를 기록하였다.
- [0165] - 역계산된 평균 농도의 %CV가 25% 이하인 경우, 시험 검체는 유효한 것으로 간주하였으며, 정량 한계보다 낮거나 정량 한계보다 높은 것으로 기록하였다.
- [0166] 2개의 시험 검체 중복에 대한 역계산된 농도가 분석 LLQ보다 낮은 경우, 시험 검체는 유효한 것으로 간주하였으며, 정량 한계보다 낮은 것으로 기록하였다.
- [0167] 시험 검체 중복들 중 하나에 대한 역계산된 농도가 분석 작동 범위보다 낮고, 다른 중복은 범위를 벗어나는 경우, 하기의 기준을 적용하였다:
- 범위를 벗어난 중복의 ECL 값이 분석의 평균 LLQ ECL보다 낮은 경우, 시험 검체는 유효한 것으로 간주하였으며, 정량 한계보다 낮은 것으로 기록하였다.
- [0168] - 범위를 벗어난 중복의 ECL 값이 분석의 평균 ULQ ECL보다 높은 경우, 시험 검체는 유효하지 않은 것으로 간주하였다.
- [0169] 2개의 시험 검체 중복에 대한 역계산된 농도가 분석 ULQ보다 높은 경우, 시험 검체는 유효한 것으로 간주하였으며, 정량 한계보다 높은 것으로 기록하였다.
- [0170] 시험 검체 중복들 중 하나에 대한 역계산된 농도가 분석 작동 범위보다 높고, 다른 중복은 범위를 벗어나는 경우, 하기의 기준을 적용하였다:
- 범위를 벗어난 중복의 ECL 값이 분석의 평균 ULQ ECL보다 높은 경우, 시험 검체는 유효한 것으로 간주하였으며, 정량 한계보다 높은 것으로 기록하였다.
- [0171] 2개의 시험 검체 중복에 대한 역계산된 농도가 분석 LLQ보다 낮은 경우, 시험 검체는 유효한 것으로 간주하였으며, 정량 한계보다 낮은 것으로 기록하였다.
- [0172] 시험 검체 중복들 중 하나에 대한 역계산된 농도가 분석 작동 범위보다 높고, 다른 중복은 범위를 벗어나는 경우, 하기의 기준을 적용하였다:
- 범위를 벗어난 중복의 ECL 값이 분석의 평균 LLQ ECL보다 높은 경우, 시험 검체는 유효한 것으로 간주하였으며, 정량 한계보다 높은 것으로 기록하였다.
- [0173] - 범위를 벗어난 중복의 ECL 값이 분석의 평균 ULQ ECL보다 낮은 경우, 시험 검체는 유효하지 않은 것으로 간주하였다.
- [0174] - 범위를 벗어난 중복의 ECL 값이 분석의 평균 ULQ ECL보다 높은 경우, 시험 검체는 유효하지 않은 것으로 간주하였다.
- [0175] 시험 검체 중복들 중 하나에 대한 역계산된 농도가 분석 작동 범위 내에 속하고, 다른 중복은 범위를 벗어나는

경우, 시험 검체는 유효하지 않은 것으로 간주하였다.

[0176] 2개의 시험 검체 중복에 대한 역계산된 농도가 범위를 벗어나는 경우, 하기의 기준을 적용하였다.

[0177] - 2개의 ECL 값 모두가 분석의 평균 LLOQ ECL보다 낮은 경우, 시험 검체는 유효한 것으로 간주하였으며, 정량 한계보다 낮은 것으로 기록하였다.

[0178] - 2개의 ECL 값 모두가 분석의 평균 ULOQ ECL보다 높은 경우, 시험 검체는 유효한 것으로 간주하였으며, 정량 한계보다 높은 것으로 기록하였다.

[0179] - 하나의 중복의 ECL 값은 분석의 평균 LLOQ ECL보다 낮으며, 다른 중복의 ECL 값은 ULOQ ECL보다 높은 경우, 시험 검체는 유효하지 않은 것으로 간주하였다.

[0180] 이들 절차를 사용하여, 상기 실시예 1 내지 2에서 상기에서 제공되는 바와 같이, 인간 혈청 검체에서 가용성 B7-H1을 확인하였다.

[0181] 실시예 4: PD-L1 발현은 환자 반응률을 유도한다

[0182] NSCLC 환자의 개체 조직을 포르말린으로 고정되고 파라핀이 포매된 조직 검체에서, 면역조직화학에 의해 PDL1 발현에 대해 특징화하였다. 검체가 PDL1 막 염색된 종양 세포를 25% 이상 함유하는 경우, 검체는 "PD-L1 양성" 인 것으로 확인되었다. PDL1 분석법을 사용하여 분석한, NSCLC 집단에서 이러한 검체의 보급률(prevalence)은 20% 내지 40%였다.

[0183] 컷오프 및 스코어링 알고리즘을, I상 시험(CP1108)에 참여한 약 60명의 환자의 검체를 평가함으로써 확인하였다. 3상 시험에 대한 컷오프가 구축되었으며, NSCLC 환자 중 대략 40%가 PD-L1 양성이다(하기 표 15).

표 15

표 15: PD-L1 발현은 반응의 주요 유도 인자이다.

제제	PDL1+	PDL1-	PDL1+ 집단-NSCLC
MEDI4736	39%* (5/13)	5%* (1/19)	39% (24/62)

*데이터 전에 12주 미만 동안 치료를 받은 환자는 검열하여 배제하였다.

[0185] PDL1-발현 종양을 가진 것으로 확인된 환자는 선별되지 않은 환자보다 MEDI4736 치료에 대해 반응하는 경향이 더 크다(하기 표 16). 10 mg/kg MEDI4736으로 16주 내지 24주 넘게 치료를 받은 PDL1-양성 NSCLC 환자에서 객관적인 반응률은 50%였다(표 16). 이러한 급격한 반응률은 PDL1 음성 환자 또는 선별되지 않은 환자에서는 관찰되지 않았다(표 16). 이들 결과는, PDL1 발현이 NSCLC에서 반응의 주요 유도 인자임을 의미한다.

표 16

객관적인 반응은 시간 경과에 따라 발전한다

등록 이후 시간 (MEDI4736 10mg/kg)	≥ 24wks	≥ 16wks	≥ 12wks	≥ 6wks
PD-L1 ⁺	50% (1/2)	50% (2/4)	39% (5/13)	25% (5/20)
PD-L1 ⁻	17% (1/6)	11% (1/9)	5% (1/19)	6% (2/35)
선택되지 않음*	10% (2/20)	11% (3/27)	13% (6/47)	9% (7/75)

[0187] MEDI4736에 대한 완전한 반응 또는 부분적인 반응(CR/PR)은 10 mg/kg MEDI4736으로 16주 내지 24주 넘게 치료를 받은 PDL1-양성 NSCLC 환자 중 50%에서 관찰되었다(하기 표 17). MEDI4736 치료에 대한 조기 반응은 단지 6주 내지 12주 이내에 관찰할 수 있다(표 17).

표 17

[0188]

PDL1⁺ NSCLC 환자에서 반응률(MEDI4736, 10mg/kg)

등록 이후 시간	≥24주 (투약 ≤11/4/13)	≥16주 (투약 ≤12/30/13)	≥12주 (투약 ≤ 1/27/14)	≥6주 (투약 ≤ 3/10/14)
PD-L1 ⁺ , n	2	4	13	20
CR/PR, % (n)	50% (1)	50% (2)	38.5% (5)	25% (5)

[0189]

MEDI4736에 대한 반응의 주요 유도 인자는 PD-L1⁺ 상태이다. 선택되지 않은 환자는 MEDI4736에 대한 반응성을 동일하게 높은 비율로 나타내지 않았다(하기 표 18).

豆 18

[0190]

선택되지 않은 NSCLC 환자에서 반응률(MEDI4736, 모든 투약량)

등록 이후 시간	≥24주 (투약≤11/4/13)	≥16주 (투약≤12/30/13)	≥12주 (투약≤ 1/27/14)	≥6주 (투약≤ 3/10/14)
평가가능한 반응, n	31	38	58	87
CR/PR, % (n)	16.1% (5)	15.8% (6)	15.5% (9)	11.5% (10)

[0191]

질환 반응에 대한 요약을 표 19.1(10 mg/kg Q2W)에 제공한다. 종양 검체가 PDL1-양성인 기준을 충족하는 경우, 즉, PDL1 막이 염색된 종양 세포를 25% 이상 함유하는 경우(M스코어 >25%), 40% 반응률은 적어도 16주 내지 24주 또는 그 이상 동안 치료를 받은 환자에서 관찰되었다. 39%의 완전한 반응 또는 부분적인 반응률은 적어도 16주 내지 24주 또는 그 이상 동안 10 mg/kg Q2W로 치료를 받은 두경부 편평상피암종(SCCHN) 개체에서 관찰되었다. 모든 투약량 수준에서 질환 반응에 대한 요약을 표 19.2에 나타낸다. 완전한 반응률 또는 부분적인 반응률은 PDL1-양성 NSCLC에 대한 기준을 충족하는 환자에서 최고였다(표 19.2). 치료 시간이 더 긴 NSCLC 및 SCCHN에서 더 큰 이득이 관찰되었다(표 19.2). 표 19.3은 투약 증가가 수행된 개체에서 질환 반응의 요약을 나타낸 것이다(Q2W 및 Q3W).

[0192]

Page 1 of 1	
제 10-2024-0056664호 특허 등록증	

[0196]

[0197]

추가적인 환자 반응률은 도 25a 내지 도 25c에 도시되어 있다. MEDI4736 치료에 대한 비편평상피 NSCLC 환자 및 편평상피 NSCLC 환자의 반응은 도 25a에 도시되어 있다. 중양 PD-L1 상태(양성, 음성 또는 NA)에 대한 반응률은 도 25b 및 도 25c에 도시되어 있다. 데이터는, PD-L1 양성 중양 환자에서 반응률 증가를 나타낸다.

[0198]

당업자는, 단지 일상적인 실험을 사용하여, 본원에 기술된 개시내용의 특정한 측면들에 대한 많은 등가물들을 인지하거나, 알게 될 수 있을 것이다. 이러한 등가물들은 하기의 청구항에 포함되고자 한다.

[0199]

다양한 공개문헌들이 본원에 인용되어 있으며, 이들의 개시내용은 그 전체가 원용에 의해 포함된다.

[0200]

상기 발명은 이해를 명확하게 하고자 예시 및 실시예에 의해 다소 상세히 기술되어 있지만, 소정의 변화 및 변형이 첨부된 청구항의 범위 내에서 시행될 수 있음을 분명할 것이다.

[0201]

서열 목록

[0202]

서열 번호:1

[0203]

> PCT/US2010/058007_77 PCT/US2010/058007 유기체: 호모 사피엔스 유래의 서열 77

[0204]

EIVLTQSPGTLSSLPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPLWTFGQQG
TKVEIK

[0205]

서열 번호:2

[0206]

> PCT/US2010/058007_72 PCT/US2010/058007 유기체: 호모 사피엔스 유래의 서열 72

[0207]

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGW
FGELAFDYWGQGTLVTVSS

[0208]

서열 번호:3 - VH CDR1

[0209]

> PCT/US2010/058007_73 PCT/US2010/058007 유기체: 호모 사피엔스 유래의 서열 73

[0210]

GFTFSRYWMS

[0211]

서열 번호:4 - VH CDR2

[0212]

> PCT/US2010/058007_74 PCT/US2010/058007 유기체: 호모 사피엔스 유래의 서열 74

[0213]

NIKQDGSEKYYVDSVKG

[0214]

서열 번호:5 - VH CDR3

[0215]

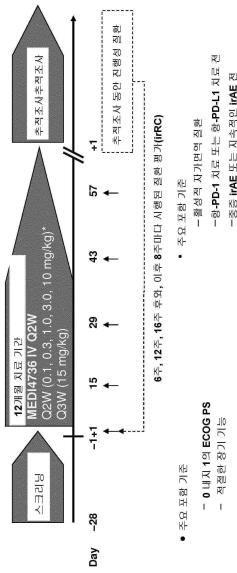
> PCT/US2010/058007_75 PCT/US2010/058007 유기체: 호모 사피엔스 유래의 서열 75

- [0216] EGGWFGEAFDY
- [0217] 서열 번호:6 - VL CDR1
- [0218] > PCT/US2010/058007_78 PCT/US2010/058007 유기체: 호모 사피엔스 유래의 서열 78
- [0219] RASQRVSSSYLA
- [0220] 서열 번호:7 - VL CDR2
- [0221] > PCT/US2010/058007_79 PCT/US2010/058007 유기체: 호모 사피엔스 유래의 서열 79
- [0222] DASSRAT
- [0223] 서열 번호:8 - VL CDR3
- [0224] > PCT/US2010/058007_80 PCT/US2010/058007 유기체: 호모 사피엔스 유래의 서열 80
- [0225] QQYGSLLPWT

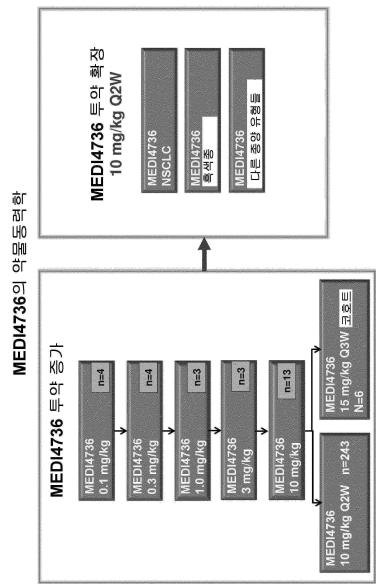
도면

도면1

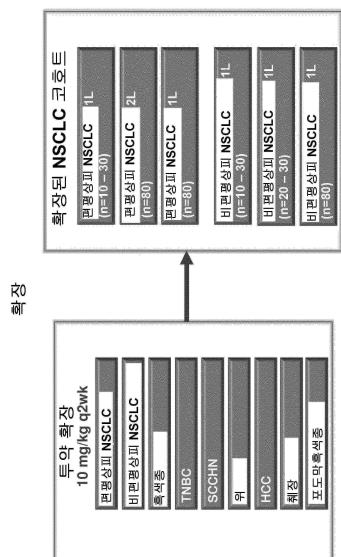
MEDI4736 연구의 시간표



도면2a



도면2b



도면3

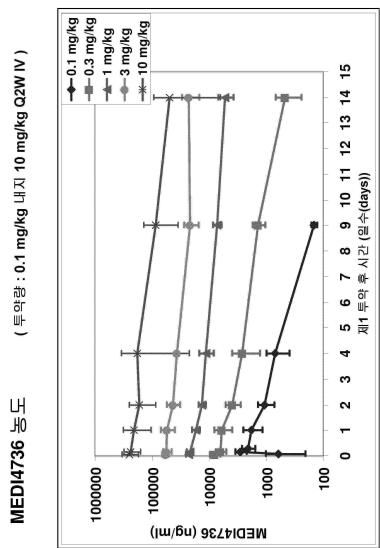
특성	INECO 735						t _{dw} (15 mg/g (m6))
	0.1 mg/g (n=16)	0.3 mg/g (n=65)	1.0 mg/g (n=77)	3 mg/g (n=69)	10 mg/g (n=27)	t _{dw} (n=27)	
병기 처리, 세(95%)	58.5 (48-65)	68.0 (61-71)	65.3 (47-77)	57.0 (42-69)	57.7 (37-76)	61.8 (41-78)	
성장, n, %, 나이(세)	222 1	31 3	112 1	12 0	6/7 3	13/14 3	4/2
네이스터 쟈니 헤이 네이스터 헤이 ECOO PS	2 1	1 3	2 1	0 3	3 9	3 18	2 4
암 표지 철 종이(8%, 10%)	6.0 (4-10)	3.5 (2-4)	4.0 (1-8)	3.0 (1-4)	4.0 (1-6)	2.4 (2-5)	
수상 유형, n	0	1	0	1	0	2	0
CRC	0	1	0	1	0	2	0
希思 마이크로 NSCLC	1	0	1	0	2	4	5
마이크로 NSCLC	3	2	2	1	9	17	1
마이크로 NSCLC	0	1	0	0	0	2	0
ROC	0	0	0	0	0	0	0

도면4

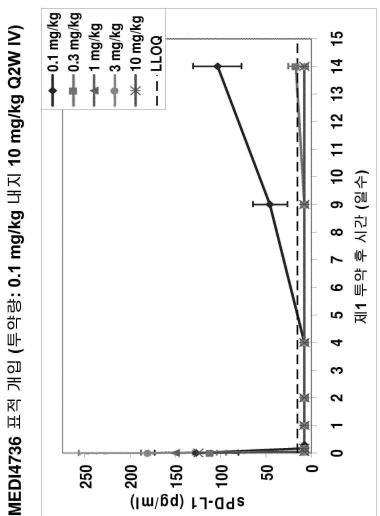
ME04738의 두약형 (mg/mL)	인 ²⁷ Al(¹ Al/In) (d ¹⁰ mg/mL)	안전성 험기 (Al/Cu(Al/AlCu))	실제 인간의 C _{max} (ug/mL)	안전성 험기 (C _{max} /m ₀ C _{max})
0.1	6	4733	2.8	1.357
0.3	28	1014	8.0	47.5

MEDI4736의 약물동학

도면5



도면6

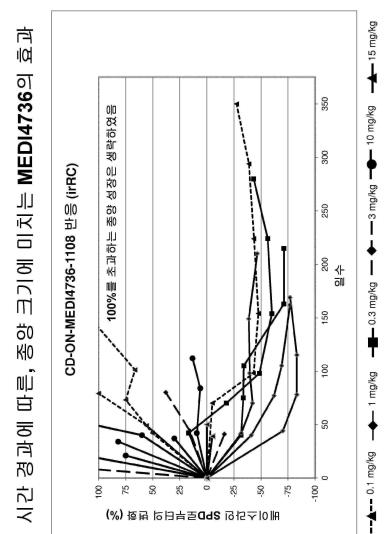


도면7

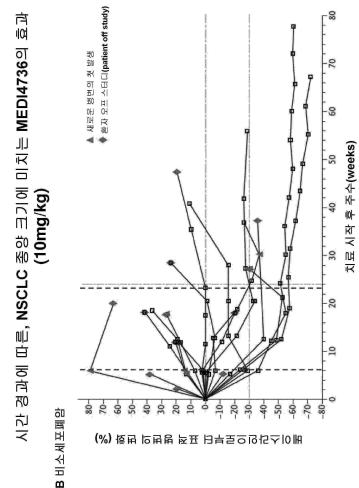
제품명	제조일자	유통기한	화상의 변용 (IFRC)		총 양 부피 면적%
			수아발은 투약 횟수	SD	
MDM736 포장 수준	1056201004	NSCLC	18+	SD	-47.6%
0.1 mg/kg Q2W	1056201006	NSCLC	11	PD	+50.3%
0.1 mg/kg Q2W	1245501002	NSCLC	3	NE	NE
0.1 mg/kg Q2W	1245501003	NSCLC	8	PD	+55.8
0.1 mg/kg Q2W	1094301002	CRC	5	PD	+>100%
0.3 mg/kg Q2W	1245501006	NSCLC	12+	SD	+60.1%
0.3 mg/kg Q2W	1351901002	NSCLC	1	NE	NE
0.3 mg/kg Q2W	1351901004	NSCLC	11+	SD	-34.1%
0.1 mg/kg Q2W	1056201009	NSCLC	8+	SD	-42.2%
1.0 mg/kg Q2W	1094301003	NSCLC	9+	PR	-83.1%
1.0 mg/kg Q2W	1351901007	NSCLC	8+	PR	-68.1%
1.0 mg/kg Q2W		NSCLC			

환자 1056201004는 투약 전 예방적 스테로이드를 수여받았음.

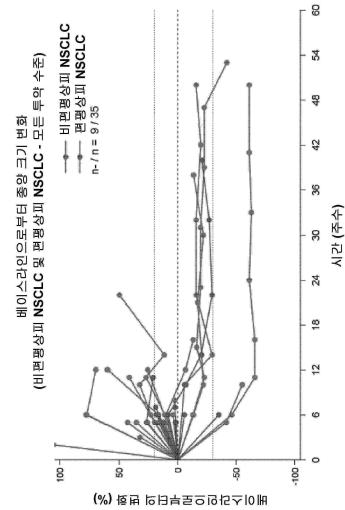
도면8



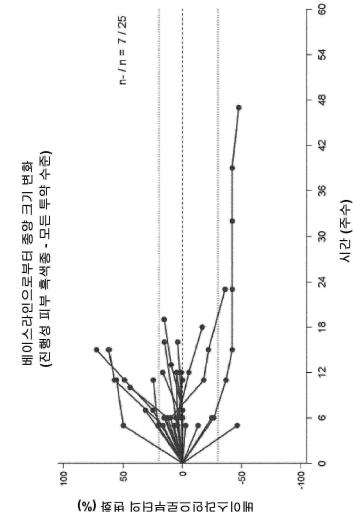
도면9



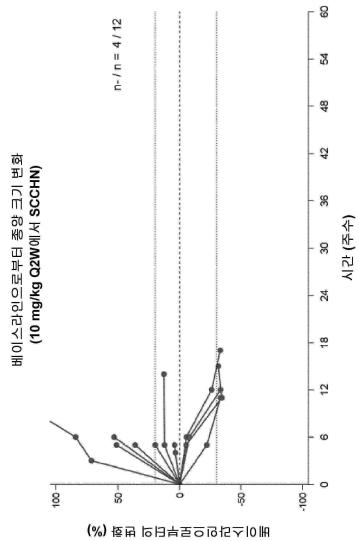
도면10



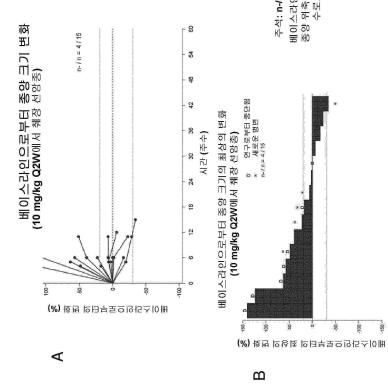
도면11



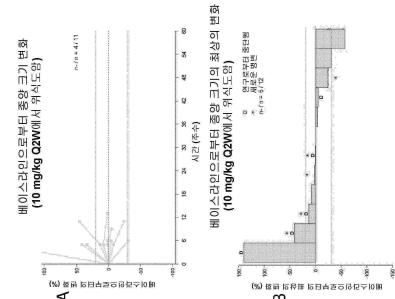
도면12



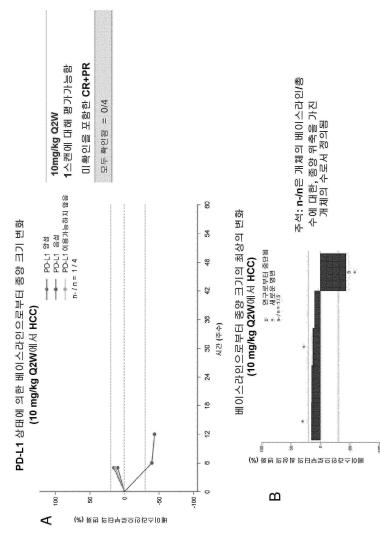
도면13



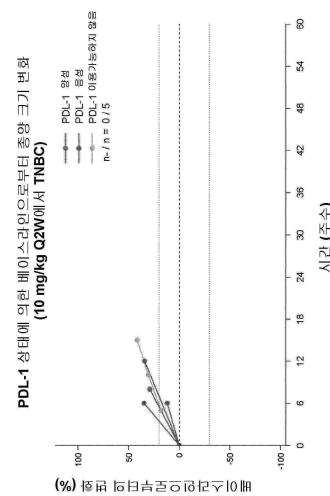
도면14



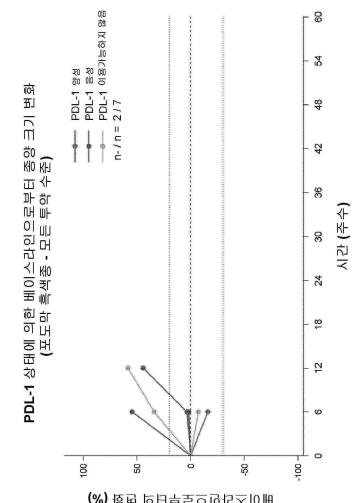
도면15



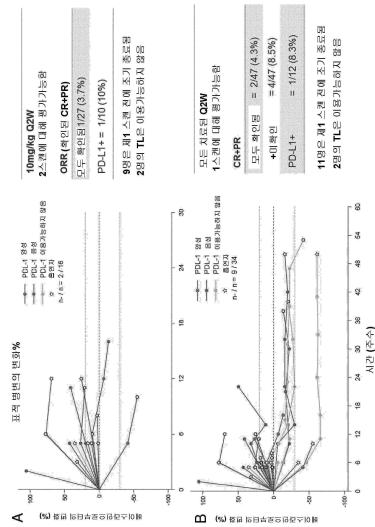
도면16



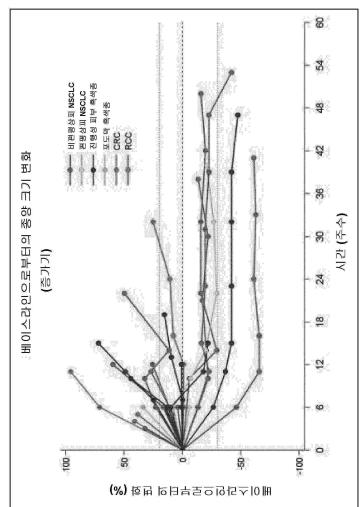
도면17



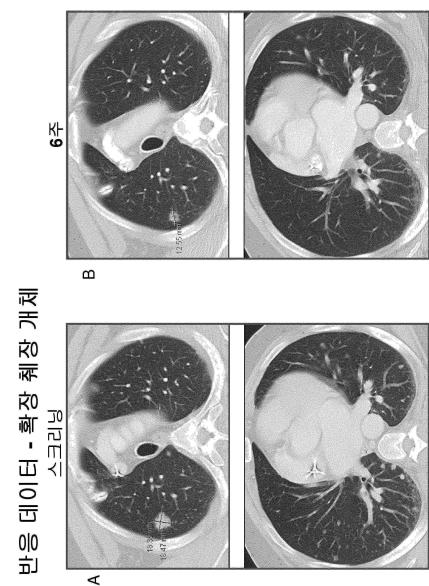
도면18



도면 19



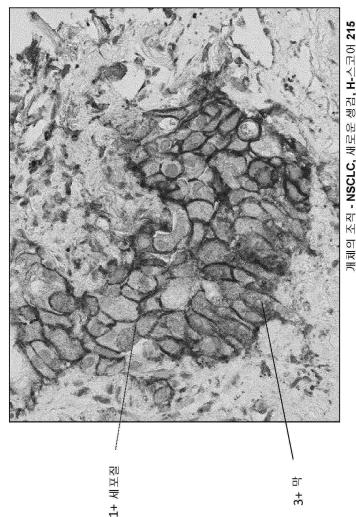
도면20



도면21

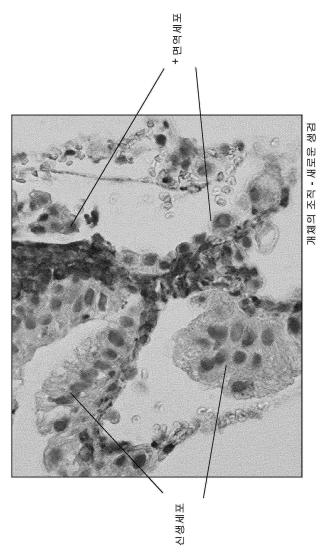


도면22

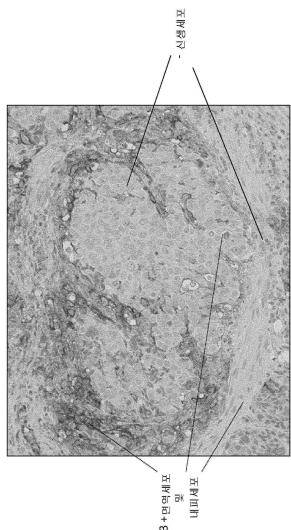


개체의 조직 · NSCLC, 새로운 생검, H-E 200 215

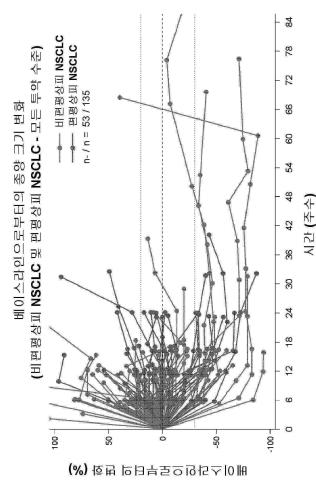
도면23



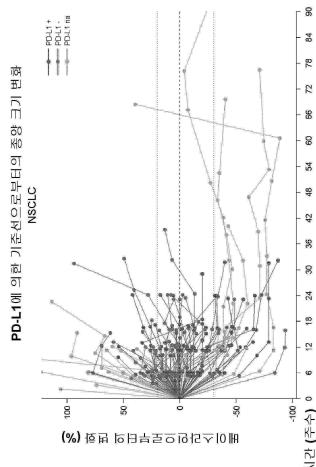
도면24



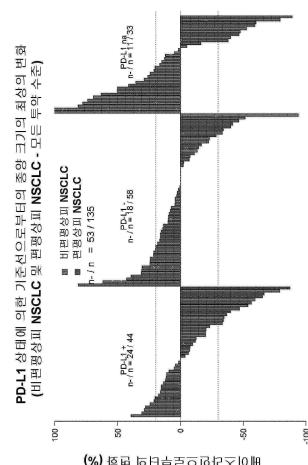
도면25a



도면25b



도면25c



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> MEDIMMUNE, LLC

<120> ANTI-B7-H1 ANTIBODIES FOR TREATING TUMORS

<130> B7H1-200W01

<140> PCT/EP2014/069425

<141> 2014-09-11

<150> 62/003,349

<151> 2014-05-27

<150> 61/978,401

<151> 2014-04-11

<150> 61/971,212

<151> 2014-03-27

<150> 61/876,509

<151> 2013-09-11

<160> 8

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 2

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser

1 5 10

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 5

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro Trp Thr

1 5