



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0058601
(43) 공개일자 2022년05월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/365 (2006.01)
 A61K 31/555 (2006.01) A61K 33/243 (2019.01)
 A61K 39/00 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
 C07K 16/30 (2006.01) C07K 16/32 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 A61K 39/3955 (2013.01)
 A61K 31/365 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7011152
- (22) 출원일자(국제) 2020년09월04일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년04월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2020/074714
- (87) 국제공개번호 WO 2021/043955
 국제공개일자 2021년03월11일
- (30) 우선권주장
 62/896,224 2019년09월05일 미국(US)

- (71) 출원인
 아스트라제네카 아베
 스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
- (72) 발명자
 지양 하이이
 미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 원 메디문 웨이
 이 아스트라제네카 파마수티컬스 엘피
 후양 이판
 미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 원 메디문 웨이
 이 아스트라제네카 파마수티컬스 엘피
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 김진희, 김태홍

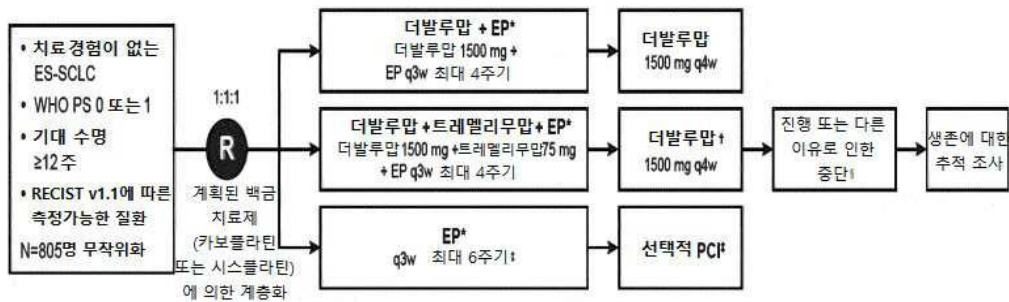
전체 청구항 수 : 총 55 항

(54) 발명의 명칭 확장 병기 소세포 폐암(ES-SCLC)을 치료하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

에토포시드 및 백금 기반 치료제와 조합하여 PD1/PD-L1을 억제하는 항체로 확장 병기 소세포 폐암(extensive-stage small-cell lung cancer, ES-SCLC)을 치료하는 방법이 개시된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/555 (2013.01)
A61K 33/243 (2022.01)
A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2827 (2013.01)
C07K 16/3023 (2013.01)
C07K 16/32 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

데니스 필립

미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 원 메디문 웨이
아스트라제네카 파마수티컬스 엘피

시레 노라

미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 원 메디문 웨이
아스트라제네카 파마수티컬스 엘피

압스트롱 존

영국 씨비2 0에이에이 캠프리지셔 캠프리지 캠프리
지 바이오메디칼 캠퍼스 프란시스 크릭 애비뉴 1
아스트라제네카 유케이 리미티드

명세서

청구범위

청구항 1

확장 병기 소세포 폐암(ES-SCLC) 환자에서 무진행 생존(PFS)을 연장시키는 방법으로서, a) 인간 항-PD-L1 항체 및 b) 에토포시드 및 백금 기반 치료제(EP)로 환자를 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 백금 기반 치료제는 시스플라틴 및/또는 카보플라틴을 포함하는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3; 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체는 더발루맙(durvalumab), 아벨루맙(avelumab) 또는 아테졸리주맙(attezolizumab)인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체는 1500 mg의 고정 용량으로 정맥 내로 3주마다(Q3W) 투여되는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체는 20 mg/kg의 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체의 4주기의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, EP는 인간 항 PD-L1 항체 용량당 정맥 내로 80~100 mg/m²의 에토포시드 및 카보플라틴 곡선 아래 면적 5~6 mg/mL/분 또는 시스플라틴 75~80 mg/m²을 포함하는 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, Q3W의 4주기 완료 후 1500 mg의 인간 항-PD-L1 항체를 정맥 내 Q4W로 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 11

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 항-CTLA-4 항체를 정맥 내 Q3W로 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 인간 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 트레멜리무맙은 75 mg의 고정 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 트레멜리무맙은 1 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 예방적 두개 방사선조사를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 환자를 인간 항-PD-1 항체로 치료하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 인간 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙(pembrolizumab)(KEYTRUDA[®]) 또는 니볼루맙(nivolumab)(OPDIVO[®])을 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, PFS는 EP 단독 치료에 비해 적어도 약 5개월 정도 증가하는 것인 방법.

청구항 19

확장 병기 소세포 폐암(ES-SCLC) 환자에서 전체 생존(OS)을 연장시키는 방법으로서, a) 인간 항-PD-L1 항체 및 b) 에토포시드 및 백금 기반 치료제(EP)로 환자를 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 백금 기반 치료제는 시스플라틴 및/또는 카보플라틴을 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제19항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체는

서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3; 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 것인 방법.

청구항 23

제19항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체는 더발루맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인 방법.

청구항 24

제19항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체는 1500 mg의 고정 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여되는 것인 방법.

청구항 25

제19항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체는 20 mg/kg의 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여되는 것인 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체의 4주기의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, EP는 인간 항 PD-L1 항체 용량당 정맥 내로 80~100 mg/m²의 에토포시드 및 카보플라틴 곡선 아래 면적 5~6 mg/mL/분 또는 시스플라틴 75~80 mg/m²을 포함하는 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, Q3W의 4주기 완료 후 1500 mg의 인간 항-PD-L1 항체를 정맥 내 Q4W로 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 29

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 항-CTLA-4 항체를 정맥 내 Q3W로 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 인간 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 트레멜리무맙은 75 mg의 고정 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 트레멜리무맙은 1 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 33

제19항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 예방적 두개 방사선조사를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 34

제19항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 환자를 인간 항-PD-1 항체로 치료하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 인간 항-PD-1 항체는 켈브롤리주맙(KEYTRUDA[®]) 또는 니블루맙(OPDIVO[®])을 포함하는 것인 방법.

청구항 36

제19항에 있어서, OS는 EP 단독 치료에 비해 적어도 약 3개월 정도 연장되는 것인 방법.

청구항 37

확장 병기 소세포 폐암(ES-SCLC) 환자에서 전체 반응률(ORR)을 개선하는 방법으로서, a) 인간 항-PD-L1 항체 및 b) 에토포시드 및 백금 기반 치료제(EP)로 환자를 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 백금 기반 치료제는 시스플라틴 및/또는 카보플라틴을 포함하는 것인 방법.

청구항 39

제37항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 방법.

청구항 40

제37항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3; 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 것인 방법.

청구항 41

제37항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체는 더발루맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙인 방법.

청구항 42

제37항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체는 1500 mg의 고정 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여되는 것인 방법.

청구항 43

제37항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체는 20 mg/kg의 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여되는 것인 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 인간 항-PD-L1 항체의 4주기의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, EP는 인간 항 PD-L1 항체 용량당 정맥 내로 80~100 mg/m²의 에토포시드 및 카보플라틴 곡선 아래 면적 5~6 mg/mL/분 또는 시스플라틴 75~80 mg/m²을 포함하는 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 46

제42항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 4주기의 치료 완료 후 1500 mg의 인간 항-PD-L1 항체를 정맥 내 Q4W로 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 47

제42항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 항-CTLA-4 항체를 정맥 내 Q3W로 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 인간 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙인 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 트레멜리무맙은 75 mg의 고정 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 50

제48항에 있어서, 트레멜리무맙은 1 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 51

제37항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 예방적 두개 방사선조사를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 52

제37항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 환자를 인간 항-PD-1 항체로 치료하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 인간 항-PD-1 항체는 켈브롤리주맵(KEYTRUDA®) 또는 니볼루맵(OPDIVO®)을 포함하는 것인 방법.

청구항 54

제37항에 있어서, ORR은 EP 단독 치료에 비해 적어도 10% 정도 증가하는 것인 방법.

청구항 55

ES-SCLC의 치료를 필요로 하는 환자에서 ES-SCLC를 치료하는 방법으로서, 환자에게 더발루맵 및 EP를 투여하는 단계 및 선택적으로, 환자에게 트레멜리루맵을 투여하는 단계를 포함하고, 이때, 더발루맵 및 EP는 제1선 치료로서 투여되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 더발루맵(durvalumab) 및 백금-에토포시드(etoposide)의 조합 사용에 기초한 확장 병기(extensive stage) SCLC 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 폐암은 남성과 여성 모두에서 암 사망의 주요 원인이며 모든 암 사망의 약 5분의 1을 차지한다. 폐암은 크게 비소세포 폐암(non-small-cell lung cancer, NSCLC)과 소세포 폐암(small-cell lung cancer, SCLC)으로 나뉘며, 이 중 후자는 모든 진단된 폐암의 13~17%를 차지하며 급속한 증식, 높은 성장 분율 및 광범위한 전이의 조기 발달을 특징으로 한다(Oronsky *et al.* What's new in SCLC? A review. *Neoplasia* 2017;19(10):842-847; Wang *et al.* Survival changes in patients with small cell lung cancer and disparities between different sexes, socioeconomic statuses and ages. *Sci Rep* 2017; 7:1339). SCLC 환자의 7% 미만이 진단 후 5년 동안 생존한다(Byers *et al.* Small cell lung cancer: where do we go from here? *Cancer* 2015 1; 121(5):664-72; Wang *et al.*, 2017). 암이 폐 또는 신체의 다른 부분으로 광범위하게 퍼진 확장 병기 SCLC(ES-SCLC)는 모든 SCLC 사례의 약 2/3를 차지한다(Oronsky *et al.*, 2017). 모든 SCLC 환자의 6%만이 진단 후 5년 동안 생존하게 되므로 예후가 특히 불량하다.

[0003] 30년 이상 동안 ES-SCLC에 대한 표준 치료(제1선 치료)는 4~6주기의 에토포시드 + 시스플라틴(cisplatin) 또는 카보플라틴(carboplatin)(EP)으로 구성되었으며, 대안은 제한적이었다(Pietanza *et al.* Small Cell Lung Cancer: Will Recent Progress Lead to Improved Outcomes? *Clin Cancer Res* 2015; 21:2244-55; Früh *et al.* Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6):vi99-105; Rudin *et al.* Treatment of small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the American College of Chest Physicians guideline. *J Clin Oncol* 2015 8; 33(34):4106-11; Japan Lung Cancer Society: Lung cancer practice guidelines 2018 version III. Small cell lung cancer (SCLC)). EP로 치료 받은 환자의 최대 78%의 초기 반응물에도 불구하고(Farago *et al.* Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2018; 7(1):69-79; Fukuoka *et al.* Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 9; 83(12):855-61), 대부분의 환자는 초기 치료 완료 6개월 이내에 재발하고, 전체 생존(overall survival, OS)의 중앙값은 대략 10개월이다(Farago *et al.*, 2018; Rossi *et al.* Carboplatin-

cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2012; 30:1692-98; Pietanza *et al.*, 2015). 일본 이외의 지역에서, 제2선 환경에서 현재의 표준 치료는 토포테칸이며(Früh *et al.*, 2013; Rudin *et al.*, 2015), 이는 좋지 않은 결과(5%의 반응률 및 백금 불응성 질환 환자의 9%의 1년 생존율)와 관련이 있어(Horita *et al.* Topotecan for Relapsed Small-cell Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of 1347 Patients. *Sci Rep* 2015; 5:15437), 개선된 제1선 요법에 대한 충족되지 않은 상당한 요구를 강조한다.

[0004] 최근 제1선 치료를 포함한 예정 세포사-1(PD-1) 및 예정 세포사 리간드-1(PD-L1) 경로를 표적으로 하는 면역요법이 ES-SCLC 환자에 대한 임상 활성을 증명하였다(Horn *et al.* First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2220-9). PD-1 및 CD80에 대한 PD-L1 결합을 차단하는 선택적 고친화성 인간 IgG1 단일클론 항체인 더발루맵(Durvalumab)(Stewart *et al.* Identification and characterization of durvalumab, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody. *Cancer Immunol Res* 2015; 3:1052-62)은 백금 기반 화학방사선 요법 후 절제 불가능한 III기 비소세포 폐암 환자의 치료에 사용된다(Antonia *et al.* Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919-1929; Antonia *et al.* Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379:2342-2350). 초기 단계 임상 시험에서 더발루맵은 단독 요법으로서, 그리고 항세포독성 T 림프구 관련 항원-4(CTLA-4) 항체인 트레멜리무맵과 조합하여, 재발성 또는 불응성 질환 환자를 포함한 사전 치료된 ES-SCLC 환자에서 지속적인 임상 활성과 관리 가능한 안전성 프로파일을 보여주었다(Cho *et al.* Safety and Clinical Activity of Durvalumab in Combination with Tremelimumab in Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(15_suppl; abstr 8517; Goldman *et al.* Safety and Antitumor Activity of Durvalumab Monotherapy in Patients with Pretreated Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(15_suppl; abstr 8518); Bondarenko *et al.* Preliminary Efficacy of Durvalumab plus Tremelimumab in Platinum-refractory/resistant Extensive Disease-Small Cell Lung Cancer from Cohort A of the Phase 2 BALTIC Study. *Ann Oncol* 2018; 29(suppl_8):viii596-viii602 (Abstract 1665PD)).

[0005] 개선된 제1선 요법에 대한 충족되지 않은 상당한 요구를 해결하기 위해, 본 개시내용은 ES-SCLC 환자의 제1선 치료를 위해, 트레멜리무맵과 함께 또는 트레멜리무맵 없이, EP와 조합한 더발루맵의 투여를 포함하는 방법을 제공한다. 본원에 개시된 바와 같이, 방법은 ES-SCLC 환자의 제1선 치료에 유의하고 예상치 못한 진전을 제공한다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 일반적으로 제1선 요법으로서 환자에서 확장 병기 소세포 폐암(ES-SCLC)을 치료하는 방법에 관한 것으로, 방법은 에토포시드 및 백금 기반 치료제, 그리고 선택적으로 CTLA-4를 억제하는 항체와 조합하여 PD1/PD-L1을 억제하는 항체의 투여를 포함한다.

[0007] 제1 양태에서, 본 개시내용은 확장 병기 소세포 폐암(ES-SCLC) 환자에서 무진행 생존(PFS)을 연장시키는 방법으로서, a) 인간 항-PD-L1 항체 및 b) 에토포시드 및 백금 기반 치료제(EP)로 환자를 치료하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 제1 양태의 일 실시형태에서, 백금 기반 치료제는 시스플라틴 및/또는 카보플라틴을 포함한다. 제1 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 제1 양태의 일 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3; 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 제1 양태의 일 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 더발루맵, 아벨루맵(avelumab) 또는 아테졸리주맵(atezolizumab)이다. 제1 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 1500 mg의 고정 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여된다. 제1 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 20 mg/kg의 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여된다. 제1 양태의 또 다른 실시형태에서, 방법은 인간 항-PD-L1 항체의 4주기의 투여를 포함한다. 제1 양태에 따른 실시형태에서, EP는 인간 항 PD-L1 항체 용량당 정맥 내로 80~100 mg/m²의 에토포시드 및 카보플라틴 곡선 아래 면적 5~6 mg/mL/분 또는 시스플라틴 75~80 mg/m²을 포함하는 용량으로 투여된다.

[0008] 제1 양태의 일 실시형태에서, 방법은 Q3W의 4주기 완료 후 1500 mg의 인간 항-PD-L1 항체를 정맥 내 Q4W로 투여

하는 것을 추가로 포함한다.

- [0009] 제1 양태의 실시형태에서, 방법은 인간 항-CTLA-4 항체를 정맥 내 Q3W로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 항-CTLA-4 항체는 트레멜리루맵이다. 또 다른 실시형태에서, 트레멜리루맵은 75 mg의 고정 용량 또는 1 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0010] 제1 양태의 또 다른 실시형태 또는 이의 다른 실시형태에서, 방법은 환자에게 예방적 두개 방사선조사를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0011] 제1 양태의 또 다른 실시형태 또는 이의 다른 실시형태에서, 방법은 환자를 인간 항-PD-1 항체로 치료하는 것을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맵(pembrolizumab)(KEYTRUDA[®]) 또는 니볼루맵(nivolumab)(OPDIVO[®])을 포함한다.
- [0012] 제1 양태의 또 다른 실시형태에서, PFS는 EP 단독 치료에 비해 적어도 약 5개월 정도 증가한다.
- [0013] 제2 양태에서, 본 개시내용은 확장 병기 소세포 폐암(ES-SCLC) 환자에서 전체 생존(OS)을 연장하는 방법으로서, a) 인간 항-PD-L1 항체 및 b) 에토포시드 및 백금 기반 치료제(EP)로 환자를 치료하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 제2 양태의 일 실시형태에서, 백금 기반 치료제는 시스플라틴 및/또는 카보플라틴을 포함한다. 제2 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 제2 양태의 일 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3; 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 제2 양태의 일 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 더발루맵, 아벨루맵 또는 아테졸리주맵이다. 제2 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 1500 mg의 고정 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여된다. 제2 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 20 mg/kg의 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여된다. 제2 양태의 또 다른 실시형태에서, 방법은 인간 항-PD-L1 항체의 4주기의 투여를 포함한다. 제2 양태에 따른 실시형태에서, EP는 인간 항 PD-L1 항체 용량당 정맥 내로 80~100 mg/m²의 에토포시드 및 카보플라틴 곡선 아래 면적 5~6 mg/mL/분 또는 시스플라틴 75~80 mg/m²을 포함하는 용량으로 투여된다.
- [0014] 제2 양태의 일 실시형태에서, 방법은 Q3W의 4주기 완료 후 1500 mg의 인간 항-PD-L1 항체를 정맥 내 Q4W로 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0015] 제2 양태의 실시형태에서, 방법은 인간 항-CTLA-4 항체를 정맥 내 Q3W로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 항-CTLA-4 항체는 트레멜리루맵이다. 또 다른 실시형태에서, 트레멜리루맵은 75 mg의 고정 용량 또는 1 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0016] 제2 양태의 또 다른 실시형태 또는 이의 다른 실시형태에서, 방법은 환자에게 예방적 두개 방사선조사를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0017] 제2 양태의 또 다른 실시형태 또는 이의 다른 실시형태에서, 방법은 환자를 인간 항-PD-1 항체로 치료하는 것을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맵(KEYTRUDA[®]) 또는 니볼루맵(OPDIVO[®])을 포함한다.
- [0018] 제2 양태의 또 다른 실시형태에서, OS는 EP 단독 치료에 비해 적어도 약 3개월 정도 연장된다.
- [0019] 제3 양태에서, 본 개시내용은 확장 병기 소세포 폐암(ES-SCLC) 환자에서 전체 반응률(ORR)을 개선하는 방법으로서, a) 인간 항-PD-L1 항체 및 b) 에토포시드 및 백금 기반 치료제(EP)로 환자를 치료하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 제3 양태의 일 실시형태에서, 백금 기반 치료제는 시스플라틴 및/또는 카보플라틴을 포함한다. 제3 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 제3 양태의 일 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3; 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 제3 양태의 일 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 더발루맵, 아벨루맵 또는 아테졸리주맵이다. 제3 양태의 또 다른

실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 1500 mg의 고정 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여된다. 제3 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 20 mg/kg의 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여된다. 제3 양태의 또 다른 실시형태에서, 방법은 인간 항-PD-L1 항체의 4주기의 투여를 포함한다. 제3 양태에 따른 실시형태에서, EP는 인간 항-PD-L1 항체 용량당 정맥 내로 80~100 mg/m²의 에토포시드 및 카보플라틴 곡선 아래 면적 5~6 mg/mL/분 또는 시스플라틴 75~80 mg/m²을 포함하는 용량으로 투여된다.

- [0020] 제3 양태의 일 실시형태에서, 방법은 Q3W의 4주기 완료 후 1500 mg의 인간 항-PD-L1 항체를 정맥 내 Q4W로 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0021] 제3 양태의 실시형태에서, 방법은 인간 항-CTLA-4 항체를 정맥 내 Q3W로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙이다. 또 다른 실시형태에서, 트레멜리무맙은 75 mg의 고정 용량 또는 1 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0022] 제3 양태의 또 다른 실시형태 또는 이의 다른 실시형태에서, 방법은 환자에게 예방적 두개 방사선조사를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0023] 제3 양태의 또 다른 실시형태 또는 이의 다른 실시형태에서, 방법은 환자를 인간 항-PD-1 항체로 치료하는 것을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 항-PD-1 항체는 켈브롤리주맙(KEYTRUDA[®]) 또는 니볼루맙(OPDIVO[®])을 포함한다.
- [0024] 제3 양태의 또 다른 실시형태에서, ORR은 EP 단독 치료에 비해 적어도 10% 정도 증가한다.
- [0025] 제4 양태에서, 본 개시내용은 ES-SCLC의 치료를 필요로 하는 환자에서 ES-SCLC를 치료하는 방법으로서, 환자에게 더발루맙 및 EP를 투여하는 단계 및 선택적으로, 환자에게 트레멜리무맙을 투여하는 단계를 포함하고, 이때, 더발루맙 및 EP는 제1선 치료로서 투여되는 것인 방법을 제공한다.
- [0026] 선행하는 양태 또는 이의 실시형태 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, 환자는 인간 항-PD-1 항체를 포함하는 요법에 대한 치료 반응과 관련된 유전자를 발현할 수 있다(즉, 표현형을 가질 수 있다). 일부 양태에서, 환자는 PD-L1(+)이다. 기타 양태에서, 환자는 PD-L1(-)이다. 일부 양태에서, 환자는 EGFR 돌연변이(+)이다. 기타 양태에서, 환자는 EGFR 돌연변이(-) 또는 야생형이다. 일부 양태에서, 환자는 PD-L1과 EGFR 돌연변이 표현형의 조합을 발현시킬 수 있다.
- [0027] 본 개시내용의 기타 특징, 양태, 실시형태 및 이점은 하기의 상세한 설명으로부터 자명하게 될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0028] **도 1**은 본 개시내용의 연구 설계를 도시한 것이다. *EP는 카보플라틴 AUC 5~6 또는 시스플라틴 75~80 mg/m²와 함께 에토포시드 80~100 mg/m²으로 구성된다. [†]환자는 EP 후 추가 용량의 트레멜리무맙을 받았다. [‡]환자는 대조 아암(arm)에서 추가로 2주기의 EP(최대 총 6주기) 및 PCI를 받을 수 있었다. [§]환자는 확인된 질환 진행, 허용할 수 없는 독성, 새로운 PNS 또는 기존 PNS의 악화의 증거, 임신 또는 임신 의향, 다른 시험 치료제를 포함한 대체 항암 요법의 개시, 비순응 또는 동의 철회까지 치료를 계속했다. RECIST v1.1에 따라 질환이 진행되었고(미 확인 및 확인됨) 배정된 치료의 혜택을 계속 받을 수 있으며 진행성 질환의 환경에서 치료 기준을 충족한 모든 아암의 환자는 임상적 이익을 얻는 것으로 판단되는 한 배정된 치료를 계속해서 받을 수 있었다. 여기에는 EP가 포함되었다. 그러나 EP는 면역요법 아암 환자의 경우 최대 4주기, 대조 아암 환자의 경우 최대 6주기로 제한되었다. AUC, 곡선 아래 면적; CT, 화학요법; ES-SCLC, 확장 병기 소세포 폐암; EP, 백금-에토포시드; PCI, 예방적 두개 방사선조사; PD; 진행성 질환; PNS, 신생물발달 증후군; PS, 수행도; q3w, 3주마다; q4w, 4주마다; RECIST, 고형 종양의 반응 평가 기준; WHO, 세계보건기구.

도 2는 본 개시내용에서 양측 5% 유의 수준에서 제1종 오류를 제어하는 데 사용된 게이트키픽 전략을 사용한 계층적 다중 테스트 절차를 도시한 것이다. 가설은 알파-전체 재순환 전략(α -exhaustive recycling strategy)과 함께 다중 테스트 절차를 사용하여 테스트되었다(Burman *et al.* A recycling framework for the construction of Bonferroni-based multiple tests. Stat Med 2009;28:739-61). 이 전략은 OS의 2종의 1차 분석과 PFS의 2종의 2차 분석을 테스트하는 데 사용되었다. 따라서, PFS는 2종의 OS 1차 분석이 유의성을 달성한 경우에만 다중 테스트 절차 내에서 테스트해야 했다. 전체 5% 알파는 1차 종점 사이에서 분할되었다: 4%의 알파 수준은 더발루맙 + EP 대 EP의 OS 분석에 할당되었고, 1%의 알파 수준은 더발루맙 + 트레멜리무맙 + EP 대 EP의 OS 분석에 할

당되었다. EP, 백금-에토포시드; H, 가설; ITT, 치료 의도; OS, 전체 생존기간; PFS, 무진행 생존.

도 3은 치료 의도 모집단의 전체 생존을 도시한 것이다. (3a) 더발루맙 + 트레멜리무맙 + EP 대 EP에 대한 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 그래프; (3b) 더발루맙 + EP 대 EP에 대한 카플란-마이어 그래프; (3c) 더발루맙 + EP 대 EP에 대한 하위군 분석. CI, 신뢰 구간; EP, 백금-에토포시드; OS, 전체 생존; PFS, 무진행 생존.

도 4는 치료 의도 모집단에서 무진행 생존 및 반응 기간을 도시한 것이다. (4a) 더발루맙 + 트레멜리무맙 + EP 대 EP에 대한 무진행 생존의 카플란-마이어 그래프; (4b) 더발루맙 + EP 대 EP에 대한 무진행 생존의 카플란-마이어 그래프; (4c) 더발루맙 + 트레멜리무맙 + EP 대 EP에 대한 반응 기간의 카플란-마이어 그래프; (4d) 더발루맙 + EP 대 EP에 대한 반응 기간의 카플란-마이어 그래프.

도 5는 표적 병변 크기의 기준선으로부터의 최상의 변화 백분율을 도시한 것이다. (5a) 더발루맙 + 트레멜리무맙 + EP 대 EP. (5b) 더발루맙 + EP 대 EP.

도 6은 확인된 객관적 반응을 도시한 것이다. 도 6은 RECIST v1.1에 따른 전체 반응률을 도시한 것이다. 도 6b는 반응 기간(DoR)을 도시한 것이다. OR, 교차비. D+EP, 더발루맙 및 EP(에토포시드 및 카보플라틴 또는 시스플라틴).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0029] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는다.
- [0030] 하기 참고문헌은 본 발명에 사용되는 많은 용어의 일반적인 정의를 당업자에게 제공한다: 문헌[Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994)]; 문헌[The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988)]; 문헌[The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991)]; 및 문헌[Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)]. 본원에서 사용되는 바와 같이, 하기 용어들은 달리 명시되지 않는 한, 아래에서 그 용어들에 부여된 의미를 갖는다.
- [0031] 본 개시내용에서, "포함하다(comprises)", "포함하는(comprising)", "함유하는(containing)" 및 "갖는(having)" 등은 미국 특허법에서 이들에게 부여된 의미를 가질 수 있고, "포함하다(includes)", "포함하는(including)" 등을 의미할 수 있다. 마찬가지로 "본질적으로 ~으로 이루어지는(consisting essentially of)" 또는 "본질적으로 이루어지는(consists essentially)"이라는 용어는 미국 특허법에서 부여된 의미를 가지며, 이 용어는 개방형으로, 언급된 것의 기본 또는 신규 특성이 언급된 것 이상의 존재에 의해 변경되지 않는 한 언급된 것 이상의 존재를 허용하지만, 종래 기술의 양태는 배제한다.
- [0032] 구체적으로 언급되거나, 문맥상 명확하지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다. 구체적으로 언급되거나, 문맥상 명확하지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 단수형("a", "an", 및 "the")은 단수형 또는 복수형으로 이해된다.
- [0033] 구체적으로 언급되거나, 문맥상 명확하지 않는 한, 본원에서 사용되는 "약"은 당해 분야의 통상의 허용 범위 내, 예를 들어 평균의 2 표준 편차 이내로 이해된다. 용어 "약"은 언급되는 값의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05% 또는 0.01% 이내인 것으로 이해될 수 있다. 문맥상 달리 자명하지 않는 한, 본원에 제공되는 모든 수치는 "약"이란 용어로 수식된다.
- [0034] 본원의 변수의 임의의 정의에서의 화학기의 목록의 언급은 나열된 기의 임의의 단일한 기 또는 조합으로서의 해당 변수의 정의를 포함한다. 본원에서 변수 또는 양태에 대한 양태의 설명에는 임의의 단일 양태로서 또는 임의의 기타 양태 또는 이들의 일부의 조합으로 해당 양태가 포함된다.
- [0035] 본원에 제공되는 임의의 조성물 또는 방법은 본원에 제공되는 기타 조성물 또는 방법 중 하나 이상의 임의의 것과 조합될 수 있다.
- [0036] 본원에 제공되는 범위는 이 범위 내의 모든 값에 대한 약칭인 것으로 이해된다. 예를 들어, 1 내지 50의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 및 50으로 이루어진 군으로부터의 임의의 숫자, 숫자의 조합, 또는 하위 범위를 포함하는 것으로 이해된다.
- [0037] "항-PD-L1 항체"는 PD-L1 폴리펩티드와 선택적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 의미한다. 예시

적인 항-PD-L1 항체는, 예를 들어 본원에서 참고로 포함되는 미국 특허 제8,779,108호 및 제9,493,565호에 기술되어 있다. 일부 양태에서, 더발루맵, 아벨루맵 및 아테줄리주맵은 예시적인 PD-L1 항체이다. 추가의 양태에서, 더발루맵은 예시적인 PD-L1 항체이다.

- [0038] 본원에서 사용되는 용어 "더발루맵"은 전체가 본원에서 참고로 포함되는 미국 특허 제9,493,565호에 개시된 바와 같이, PD-L1에 선택적으로 결합하여 PD-1 및 CD80 수용체에 대한 PD-L1의 결합을 차단하는 항체("2.14H90PT"로 지칭됨)를 지칭한다. 더발루맵의 결정성 단편(fragment crystallizable: Fc) 도메인은 항체 의존적 세포 매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC)의 매개를 초래하는 보체 성분 C1q 및 Fc γ 수용체에 대한 결합을 감소시키는 IgG1 중쇄의 불변 도메인에서 삼중 돌연변이를 함유한다. 더발루맵은 시험관 내에서 인간 T 세포 활성화의 PD-L1 매개 억제를 완화시킬 수 있으며, T 세포 의존성 기작을 통해 이중익식 모델에서 종양 성장을 억제한다.
- [0039] "항-PD-1 항체"는 PD-1 폴리펩티드와 선택적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 의미한다. 일부 양태에서, 니볼루맵 또는 팜브롤리주맵은 예시적인 PD-1 항체이다.
- [0040] 본원에서 사용되는 용어 "트레멜리우맵"은 전체가 본원에서 참고로 포함되는 미국 특허 제8,491,895호에 개시된 바와 같이, CTLA-4 폴리펩티드에 선택적으로 결합하는 항체(클론 11.2.1로 지칭됨)를 지칭한다. 트레멜리우맵은 인간 CTLA-4에 특이적이며, 관련 인간 단백질에 대한 교차 반응성이 없다. 트레멜리우맵은 CTLA-4의 억제 효과를 차단하여 T 세포 활성화를 증진시킨다. 트레멜리우맵은 Fc 수용체에 대한 최소한의 특이적 결합을 나타내고, 자연 살해(NK) 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC) 활성을 유도하지 않으며, 플레이트 결합 응집 후 억제 신호를 전달하지 않는다.
- [0041] "완전 반응"(CR)은 측정 가능한지의 여부와는 무관하게 모든 병변의 소실 및 새로운 병변의 부재를 지칭한다. 확인은 최초 문서 작성일로부터 4주 이상 반복적인 연속 평가를 이용하여 구현될 수 있다. 새롭고 측정 불가능한 병변에는 CR이 배제된다.
- [0042] "부분 반응"(PR)은 기준선 대비 25%의 종양 부하(tumor burden)의 감소를 지칭한다. 확인은 최초 문서 작성일로부터 적어도 4주의 연속적인 반복 평가를 이용하여 구현될 수 있다.
- [0043] "진행성 질환"(PD)은 기록된 최저치(최저점(nadir)) 대비 25%의 종양 부하의 증가를 지칭한다. 확인은 최초 문서 작성일로부터 적어도 4주의 연속적인 반복 평가를 이용하여 구현될 수 있다. 새롭고 측정 불가능한 병변에 의해 PD가 한정되지 않는다.
- [0044] "안정 질환"(SD)은 CR, PR 또는 PD에 대한 기준을 충족시키지 않음을 지칭한다. SD는 기준선 대비 50%의 종양 부하에서의 감소가 확립될 수 없으며, 최저점과 비교하여 25%의 증가가 확립될 수 없음을 나타낸다.
- [0045] 본원에서 지칭되는 바와 같이, "PD-L1"은 PD-L1 서열과 적어도 약 85%, 95% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열 또는 이의 단편을 지칭할 수 있다. PD-L1은 또한 당해 분야에서 B7-H1로도 지칭된다. 일부 양태에서, PD-L1 폴리펩티드 또는 이의 단편은 NCBI 등록번호 NP_001254635와 적어도 약 85%, 95% 또는 100%의 서열 동일성을 갖고, PD-1 및 CD80 결합 활성을 갖는다.
- [0046] PD-L1 폴리펩티드 서열(NCBI 등록번호 NP_001254635; 서열번호 9):
- [0047] 1 MRIFAVFIFM TYWHLNAPY NKINQRILVV DPTSEHELT CQAEQPKAE VIWTSSDHQV
- [0048] 61 LSGKTTTNS KREEKLFNVT SLRINTTTN EIFYCTFRRL DPEENHTAEL VIPELPLAHP
- [0049] 121 PNERTHLVIL GAILLCLGVA LTFIFRLRKG RMDVKKCGI QDTNSKKQSD THLEET
- [0050] 일부 양태에서, "PD-L1 핵산 분자"는 PD-L1 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 예시적인 PD-L1 핵산 분자 서열은 NCBI 등록번호 NM_001267706으로 제공된다.
- [0051] PD-L1 핵산 서열(NCBI 등록번호 NM_001267706 mRNA; 서열번호 10):
- [0052] 1 ggcgcaacgc tgagcagctg gcgcgtcccg cgcgcccca gttctgcgca gcttcccag
- [0053] 61 gctccgcacc agccgcgctt ctgtccgct gcagggcatt ccagaaagat gaggatattt
- [0054] 121 gctgtcttta tattcatgac ctactggcat ttgctgaacg cccatacaa caaatcaac
- [0055] 181 caaagaattt tgggtgtgga tccagtcacc tctgaacatg aactgacatg tcaggctgag

[0056] 241 ggctacccca aggccgaagt catctggaca agcagtgacc atcaagtcct gagtggtaag
 [0057] 301 accaccacca ccaattccaa gagagaggag aagcttttca atgtgaccag cacactgaga
 [0058] 361 atcaacacaa caactaatga gattttctac tgcactttta ggagattaga tcctgaggaa
 [0059] 421 aaccatacag ctgaattggg catcccagaa ctacctctgg cacatcctcc aatgaaagg
 [0060] 481 actcacttgg taattctggg agccatctta ttatgccttg gtgtagcact gacattcatc
 [0061] 541 ttccgtttta gaaaaggag aatgatggat gtgaaaaat gtggcatcca agatacaaac
 [0062] 601 tcaaagaagc aaagtgtac acatttggag gagacgtaat ccagcattgg aacttctgat
 [0063] 661 cttcaagcag ggattctcaa cctgtggttt aggggttcat cggggctgag cgtgacaaga
 [0064] 721 ggaaggaatg ggcccgtggg atgcaggcaa tgtgggactt aaaaggccca agcactgaaa
 [0065] 781 atggaacctg gcgaaagcag aggaggagaa tgaagaaaga tggagtcaa cagggagcct
 [0066] 841 ggaggagac cttgatactt tcaaatgcct gaggggtcga tgcagcctg tgacaggag
 [0067] 901 aaaggatact tctgaacaag gagcctcaa gcaaatcacc cattgctcat cctaggaaga
 [0068] 961 cgggttgaga atccctaatt tgagggtcag ttctgcaga agtgccttt gcctccactc
 [0069] 1021 aatgcctcaa ttgttttct gcatgactga gagtctcagt gttggaacgg gacagtattt
 [0070] 1081 atgtatgagt ttttctatt tattttgagt ctgtgaggtc ttcttctcat gtgagtgtgg
 [0071] 1141 ttgtgaatga tttcttttga agatatttg tagtagatgt tacaattttg tcgccaact
 [0072] 1201 aaacttctg cttaatgatt tgctcacatc tagtaaaaca tggagtattt gtaagggtct
 [0073] 1261 tggctcctc tataactaca agtatacatt ggaagcataa agatcaaacc gttggttgca
 [0074] 1321 taggatgtca cttttattta accattaat actctggttg acctaactt attctcagac
 [0075] 1381 ctcaagtgtc tgtgcagtat ctgttccatt taaatatcag ctttacaatt atgtggtagc
 [0076] 1441 ctacacacat aatctcattt catcgctgta accacctgt tgtgataacc actattattt
 [0077] 1501 taccatcgt acagctgagg aagcaaacag attaagtaac ttgccaac cagtaaatag
 [0078] 1561 cagacctcag actgccacce actgtccttt tataatacaa ttacagcta tttttactt
 [0079] 1621 taagcaattc ttttattcaa aaaccattta ttaagtgcc ttgcaatc aatcgctgtg
 [0080] 1681 ccaggcattg aatctacaga tgtgagcaag acaaagtacc tgtcctcaag gagctcatag
 [0081] 1741 tataatgagg agattaacaa gaaaatgtat tattacaatt tagtccagtg tcatagcata
 [0082] 1801 aggatgatgc gaggggaaaa cccgagcagt gttgccaaga ggaggaaata ggccaatgtg
 [0083] 1861 gtctgggacg gttggatata cttaacatc ttaataatca gagtaatttt catttaciaa
 [0084] 1921 gagaggtcgg tacttataat aacctgaaa aataacactg gaattccttt tctagcatta
 [0085] 1981 tatttattcc tgatttgcct ttgcatata atctaagct tgtttatata gtgtctggtg
 [0086] 2041 ttgtttaaca gttctgtctt ttctatttaa atgccactaa attttaaatt cataccttc
 [0087] 2101 catgattcaa aattcaaaag atccatggg agatggttgg aaaatctcca ctteatcctc
 [0088] 2161 caagccattc aagtttctt tccagaagca actgctactg ctttctctc atatgttctt
 [0089] 2221 ctaaagatag tctacatttg gaaatgtatg ttaaaagcac gtatttttaa aattttttc
 [0090] 2281 ctaaagatga acacattgta tgtctgctgt gtactttgct atttttatt attttagtgt
 [0091] 2341 ttcttatata gcagatggaa tgaattttaa gttcccaggg ctgaggatcc atgccttctt

[0092] 2401 tgtttctaag ttatctttcc catagctttt cattatcttt catatgatcc agtatatggt
 [0093] 2461 aatatgtcc tacatataca tttagacaac caccatttgt taagtatttg ctctaggaca
 [0094] 2521 gagtttggat ttgtttatgt ttgctcaaaa ggagacccat gggtctctcca ggggtgactg
 [0095] 2581 agtcaatcta gtcttaaaaa gcaatcttat tattaactct gtatgacaga atcatgtctg
 [0096] 2641 gaacttttgt tttctgcttt ctgtcaagta taaacttcac tttgatgctg tacttgcaaa
 [0097] 2701 atcacatttt ctttctggaa attccggcag tgtaccttga ctgctagcta ccctgtgcca
 [0098] 2761 gaaaagcctc attcgttgtg cttgaaccct tgaatgccac cagctgtcat cactacacag
 [0099] 2821 ccctcctaag aggcttctgt gaggtttcga gattcagatg ccctgggaga tcccagagtt
 [0100] 2881 tcctttccct ctggccata ttctgggtgc aatgacaagg agtaccttgg ctttgccaca
 [0101] 2941 tgtcaaggct gaagaaacag tgtctccaac agagctcctt gtgttatctg tttgtacatg
 [0102] 3001 tgcatttga cagtaattgg tgtgacagtg ttctttgtgt gaattacagg caagaattgt
 [0103] 3061 ggctgagcaa ggcacatagt ctactcagtc tattcctaag tcctaactcc tccttgggt
 [0104] 3121 gttggatttg taaggcactt tatccctttt gtctcatggt tcatcgtaaa tggcataggc
 [0105] 3181 agagatgata cctaattctg catttgattg tcactttttg tacctgcatt aatttaataa
 [0106] 3241 aatattctta tttattttgt tacttgggtac accagcatgt ccattttctt gtttattttg
 [0107] 3301 tgtttaataa aatgttcagt ttaacatccc agtggagaaa gttaaaaa

[0108] 예정 세포사-1("PD-1")은 T 세포 조절인자의 확장된 CD28/CTLA4 패밀리의 대략 31 kD의 I형 막 단백질 구성원이다(문헌[Ishida, Y. et al. (1992) Induced Expression Of PD-1, A Novel Member Of The Immunoglobulin Gene Superfamily, Upon Programmed Cell Death," EMBO J. 11 :3887-3895] 참조). PD-1은 활성화된 T 세포, B 세포 및 단핵구에서 발현되고(Agata *et al.* (1996) "Expression Of The PD-1 Antigen On The Surface Of Stimulated Mouse T And B Lymphocytes," Int. Immunol. 8(5):765-772; Yamazaki *et al.* (2002) "Expression Of Programmed Death 1 Ligands By Murine T Cells And APC," J. Immunol. 169:5538-5545), 자연 살해(NK) T 세포에서 낮은 수준으로 발현된다(Nishimura, H. *et al.* (2000) "Facilitation of Beta Selection and Modification of Positive Selection in the Thymus of PD-1-Deficient Mice," J. Exp. Med. 191: 891-898; Martin-Orozco *et al.* (2007) "Inhibitory Costimulation And Anti-Tumor Immunity," Semin. Cancer Biol. 17(4):288-298). PD-1은 PD-L1 또는 PD-L2의 결합에 의한 활성화 후 면역계의 하향 조절을 담당하는 수용체로서(Martin- Orozco, N. *et al.* (2007) "Inhibitory Costimulation and Anti-Tumor Immunity," Semin. Cancer Biol. 17(4):288-298), 세포 사멸 유도체로서 기능한다(Ishida, Y. *et al.* (1992) "Induced Expression of PD-1, A Novel Member of the Immunoglobulin Gene Superfamily, Upon Programmed Cell Death," EMBO J. 11: 3887-3895; Subudhi, S.K. et al. (2005) "The Balance Of Immune Responses: Costimulation Verse Coinhibition," J. Molec. Med. 83: 193-202) (Lazar- Molnar, E. et al. (2008) "Crystal Structure of the Complex Between Programmed Death-1 (PD-1) And Its Ligand PD-L2," Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 105(30): 10483-10488). 이 과정은 PD-L1의 과발현을 통해 많은 종양에서 이용되어 면역 반응이 억제된다.

[0109] PD-1은 종양학에서 면역 매개 요법에 대해 잘 검증된 표적으로, 특히 흑색종 및 비소세포 폐암(NSCLC) 치료에서 긍정적인 임상 시험 결과가 도출된 바 있다. PD-1/PD-L1 상호작용의 길항적 억제로 인해 T 세포 활성화가 증가하여, 숙주 면역계에 의한 종양 세포의 인식 및 제거를 향상시킨다. 감염 및 종양을 치료하고 적응성 면역 반응을 상향 조절하기 위해 항-PD-1 항체를 사용하는 것이 제안되었다.

[0110] 본 개시내용에서 사용되는 바와 같이, "항체"란 용어는 면역글로불린 또는 이의 단편 또는 유도체를 지칭하고, 항체가 시험관 내 또는 생체 내에서 생성되는지와는 무관하게 항원 결합 부위를 포함하는 임의의 폴리펩티드를 포함한다. 이 용어는 다클론성, 단클론성, 단일특이적, 다중특이적, 비특이적, 인간화, 단일쇄, 키메라, 합성, 재조합, 하이브리드, 돌연변이 및 이식 항체를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. "온전한 항체"에서와 같이 "온전한"이란 용어에 의해 달리 수식되지 않는 한, 본 개시내용의 목적상 "항체"란 용어는 또한 Fab, F(ab')₂,

Fv, scFv, Fd, dAb, 및 항원 결합 기능, 예를 들어, PD-L1과 특이적으로 결합하는 능력을 보유한 기타 항체 단편과 같은 항체 단편을 포함한다. 전형적으로, 이러한 단편은 항원 결합 도메인을 포함한다.

- [0111] "항원 결합 도메인", "항원 결합 단편" 및 "결합 단편"이란 용어는 항체와 항원 사이의 특이적 결합에 관여하는 아미노산을 포함하는 항체 분자의 일부를 지칭한다. 예를 들어, 항원이 큰 경우, 항원 결합 도메인은 항원의 일부에만 결합할 수 있다. 항원 결합 도메인과의 특이적 상호작용을 담당하는 항원 분자의 일부는 "에피토프" 또는 "항원 결정기"로 지칭된다. 항원 결합 도메인은 전형적으로 항체 경쇄 가변 영역(VL) 및 항체 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하지만, 반드시 둘 다를 포함할 필요는 없다. 예를 들어, 소위 Fd 항체 단편은 VH 도메인으로만 이루어지지만, 여전히 온전한 항체의 일부 항원 결합 기능을 유지한다.
- [0112] 항체의 결합 단편은 재조합 DNA 기술 또는 온전한 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생성된다. 결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 및 단일쇄 항체를 포함한다. "이중특이적" 또는 "이기능성" 항체 이외의 항체는 각각의 결합 부위가 동일한 것으로 이해된다. 효소인 파파인으로의 항체의 소화는 "Fab" 단편으로도 공지된 2개의 동일한 항원 결합 단편 및 항원 결합 활성이 없지만 결정화 능력이 있는 "Fc" 단편을 생성한다. 효소인 펩신으로의 항체의 소화는 항체 분자의 2개의 아암(arm)이 연결되어 유지되고, 2개의 항원 결합 부위를 포함하는 F(ab')₂ 단편을 생성한다. F(ab')₂ 단편은 항원을 가교하는 능력을 갖는다. 본원에서 사용되는 경우 "Fv"는 항원 인식 부위 및 항원 결합 부위 둘 다를 보유하는 항체의 최소 단편을 지칭한다. 본원에서 사용되는 경우 "Fab"는 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 CH1 도메인을 포함하는 항체의 단편을 지칭한다.
- [0113] "mAb"란 용어는 단클론 항체를 지칭한다. 본 발명의 항체는 전체 천연 항체, 이중 특이적 항체; 키메라 항체; Fab, Fab', 단일쇄 V 영역 단편(scFv), 융합 폴리펩티드 및 비통상적인 항체를 제한 없이 포함한다.
- [0114] "단리된", "정제된" 또는 "생물학적으로 순수한"이란 용어는 이의 천연 상태로 발견되는 바와 같이 정상적으로는 이것과 동반되는 성분이 다양한 정도로 존재하지 않는 물질을 지칭한다. "단리"는 본래의 공급원 또는 환경으로부터의 분리 정도를 나타낸다. "정제"는 단리보다 높은 분리 정도를 나타낸다. "정제된" 또는 "생물학적으로 순수한" 단백질에는 임의의 불순물이 단백질의 생물학적 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않도록 하거나 기타 유해한 결과를 야기하지 않도록 하는 데 충분할 정도로 기타 물질이 존재하지 않는다.
- [0115] "특이적으로 결합하는"은 분자(예를 들어, 폴리펩티드)를 인식하고 결합하지만 샘플, 예를 들어 실질적으로는 생물학적 샘플 내의 기타 분자를 인식하여 결합하지 않는 화합물(예를 들어, 항체)을 의미한다. 예를 들어, 특이적으로 결합하는 2개의 분자는 생리적 조건 하에 상대적으로 안정적인 복합체를 형성한다. 특이적 결합은 보통 수준의 용량 내지 높은 용량과 함께 낮은 친화도를 갖는 비특이적 결합과는 구분이 되는 바와 같이 높은 친화도 및 낮은 용량 내지 보통 수준의 용량을 특징으로 한다. 통상적으로, 결합은 친화도 상수 K_A 가 $10^6 M^{-1}$ 보다 높거나, 더욱 바람직하게는 $10^8 M^{-1}$ 보다 높을 때 특이적인 것으로 간주된다. 필요한 경우, 비특이적 결합은 결합 조건을 변경함으로써 실질적으로 특이적 결합에 영향을 미치지 않으면서 감소될 수 있다. 적절한 결합 조건, 예를 들어, 항체의 농도, 용액의 이온 강도, 온도, 결합을 허용하는 시간, 차단제(예를 들어, 혈청 알부민, 밀크 카제인)의 농도 등은 일상적인 기술을 사용하여 당업자에 의해 최적화될 수 있다.
- [0116] 본원에서 일반적으로 사용되는 바와 같이, "치료하다", "치료하는", "치료" 등의 용어는 장애 또는 질환 및/또는 장애 또는 질환과 연관된 증상의 진행을 감소, 완화 또는 감소시키는 것을 지칭한다. 배제되지는 않지만, 장애, 질환 또는 병태를 치료한다는 것은 장애, 질환 또는 병태 또는 이와 연관된 증상의 완전 제거를 요구하지는 않는 것으로 인지될 것이다. 특정 양태 및 NSCLC와 관련한 양태에서, "치료하다", "치료하는", "치료"는 1차 또는 2차 임상 종점 중 임의의 하나 또는 이들의 조합을 구현하는 것을 지칭할 수 있다.
- [0117] 서열
- [0118] 더발루맵 경쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 1로서 제공된다.
- [0119] 더발루맵 중쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 2로서 제공된다.
- [0120] CDR1, CDR2 및 CDR3의 더발루맵 중쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 3(CDR1), 서열번호 4(CDR2) 및 서열번호 5(CDR3)로서 제공된다.
- [0121] CDR1, CDR2 및 CDR3의 더발루맵 경쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 6(CDR1), 서열번호 7(CDR2) 및 서열번호 8(CDR3)로서 제공된다.
- [0122] 본 개시내용은 확장 병기 소세포 폐암(ES-SCLC)을 앓는 환자를 치료하는 방법으로서, 에토포시드 및 백금 기반

치료제와 조합하여 인간 항-PD-L1 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 추가로, 방법은 또한 인간 항-CTLA-4 항체의 투여를 포함할 수 있다. 특히, 본원에 개시되어 있는 임상 결과에서 유래한 데이터는 개선된 치료 방법을 제공하며, 실질적으로 ES-SCLC에 대한 기존의 치료 표준(제1선 치료)을 재정의한다. 개선된 치료 방법은 환자의 전체 생존(OS), 무진행 생존(PFS), 전체 반응률(ORR), 반응 기간(DoR), 또는 사망까지의 시간의 상당한 개선을 제공할 수 있다.

- [0123] 따라서, 본원에 기재된 다양한 양태에서, 개선된 방법은 ES-SCLC 환자를 치료하기 위한 새로운 제1선 치료 옵션을 제공한다.
- [0124] 제1 양태에서, 본 개시내용은 확장 병기 소세포 폐암(ES-SCLC) 환자에서 무진행 생존(PFS)을 연장시키는 방법으로서, a) 인간 항-PD-L1 항체 및 b) 에토포시드 및 백금 기반 치료제(EP)로 환자를 치료하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 제1 양태의 일 실시형태에서, 백금 기반 치료제는 시스플라틴 및/또는 카보플라틴을 포함한다. 제1 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 제1 양태의 일 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3; 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 제1 양태의 일 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 더발루맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙이다. 제1 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 1500 mg의 고정 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여된다. 제1 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 20 mg/kg의 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여된다. 제1 양태의 또 다른 실시형태에서, 방법은 인간 항-PD-L1 항체의 4주기의 투여를 포함한다. 제1 양태에 따른 실시형태에서, EP는 인간 항 PD-L1 항체 용량당 정맥 내로 80~100 mg/m²의 에토포시드 및 카보플라틴 곡선 아래 면적 5~6 mg/mL/분 또는 시스플라틴 75~80 mg/m²을 포함하는 용량으로 투여된다.
- [0125] 제1 양태의 일 실시형태에서, 방법은 Q3W의 4주기 완료 후 1500 mg의 인간 항-PD-L1 항체를 정맥 내 Q4W로 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0126] 제1 양태의 실시형태에서, 방법은 인간 항-CTLA-4 항체를 정맥 내 Q3W로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙이다. 또 다른 실시형태에서, 트레멜리무맙은 75 mg의 고정 용량 또는 1 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0127] 제1 양태의 또 다른 실시형태 또는 이의 다른 실시형태에서, 방법은 환자에게 예방적 두개 방사선조사를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0128] 제1 양태의 또 다른 실시형태 또는 이의 다른 실시형태에서, 방법은 환자를 인간 항-PD-1 항체로 치료하는 것을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 항-PD-1 항체는 웹브롤리주맙(KEYTRUDA[®]) 또는 니볼루맙(OPDIVO[®])을 포함한다.
- [0129] 제1 양태의 또 다른 실시형태에서, PFS는 EP 단독 치료에 비해 적어도 약 5개월 정도 증가한다.
- [0130] 제2 양태에서, 본 개시내용은 확장 병기 소세포 폐암(ES-SCLC) 환자에서 전체 생존(OS)을 연장하는 방법으로서, a) 인간 항-PD-L1 항체 및 b) 에토포시드 및 백금 기반 치료제(EP)로 환자를 치료하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 제2 양태의 일 실시형태에서, 백금 기반 치료제는 시스플라틴 및/또는 카보플라틴을 포함한다. 제2 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 제2 양태의 일 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3; 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 제2 양태의 일 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 더발루맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙이다. 제2 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 1500 mg의 고정 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여된다. 제2 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 20 mg/kg의 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여된다. 제2 양태의 또 다른 실시형태에서, 방법은 인간 항-PD-L1 항체의 4주기의 투여를 포함한다. 제2 양태에 따른 실시형태에서, EP는 인간 항 PD-L1 항체 용량당 정맥 내로 80~100 mg/m²의 에토포시드 및 카보플라틴 곡선 아래 면적 5~6 mg/mL/분 또는 시스플라틴

75~80 mg/m²을 포함하는 용량으로 투여된다.

- [0131] 제2 양태의 일 실시형태에서, 방법은 Q3W의 4주기 완료 후 1500 mg의 인간 항-PD-L1 항체를 정맥 내 Q4W로 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0132] 제2 양태의 실시형태에서, 방법은 인간 항-CTLA-4 항체를 정맥 내 Q3W로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙이다. 또 다른 실시형태에서, 트레멜리무맙은 75 mg의 고정 용량 또는 1 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0133] 제2 양태의 또 다른 실시형태 또는 이의 다른 실시형태에서, 방법은 환자에게 예방적 두개 방사선조사를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0134] 제2 양태의 또 다른 실시형태 또는 이의 다른 실시형태에서, 방법은 환자를 인간 항-PD-1 항체로 치료하는 것을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 항-PD-1 항체는 웹브롤리주맙(KEYTRUDA[®]) 또는 니블루맙(OPDIVO[®])을 포함한다.
- [0135] 제2 양태의 또 다른 실시형태에서, OS는 EP 단독 치료에 비해 적어도 약 3개월 정도 연장된다.
- [0136] 제3 양태에서, 본 개시내용은 확장 병기 소세포 폐암(ES-SCLC) 환자에서 전체 반응률(ORR)을 개선하는 방법으로서, a) 인간 항-PD-L1 항체 및 b) 에토포시드 및 백금 기반 치료제(EP)로 환자를 치료하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 제3 양태의 일 실시형태에서, 백금 기반 치료제는 시스플라틴 및/또는 카보플라틴을 포함한다. 제3 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 제3 양태의 일 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3; 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 제3 양태의 일 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 더발루맙, 아벨루맙 또는 아테졸리주맙이다. 제3 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 1500 mg의 고정 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여된다. 제3 양태의 또 다른 실시형태에서, 인간 항-PD-L1 항체는 20 mg/kg의 용량으로 정맥 내 Q3W로 투여된다. 제3 양태의 또 다른 실시형태에서, 방법은 인간 항-PD-L1 항체의 4주기의 투여를 포함한다. 제3 양태에 따른 실시형태에서, EP는 인간 항 PD-L1 항체 용량당 정맥 내로 80~100 mg/m²의 에토포시드 및 카보플라틴 곡선 아래 면적 5~6 mg/mL/분 또는 시스플라틴 75~80 mg/m²을 포함하는 용량으로 투여된다.
- [0137] 제3 양태의 일 실시형태에서, 방법은 Q3W의 4주기 완료 후 1500 mg의 인간 항-PD-L1 항체를 정맥 내 Q4W로 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0138] 제3 양태의 실시형태에서, 방법은 인간 항-CTLA-4 항체를 정맥 내 Q3W로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙이다. 또 다른 실시형태에서, 트레멜리무맙은 75 mg의 고정 용량 또는 1 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0139] 제3 양태의 또 다른 실시형태 또는 이의 다른 실시형태에서, 방법은 환자에게 예방적 두개 방사선조사를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0140] 제3 양태의 또 다른 실시형태 또는 이의 다른 실시형태에서, 방법은 환자를 인간 항-PD-1 항체로 치료하는 것을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 항-PD-1 항체는 웹브롤리주맙(KEYTRUDA[®]) 또는 니블루맙(OPDIVO[®])을 포함한다.
- [0141] 제3 양태의 또 다른 실시형태에서, ORR은 EP 단독 치료에 비해 적어도 10% 정도 증가한다.
- [0142] 제4 양태에서, 본 개시내용은 ES-SCLC의 치료를 필요로 하는 환자에서 ES-SCLC를 치료하는 방법으로서, 환자에게 더발루맙 및 EP를 투여하는 단계 및 선택적으로, 환자에게 트레멜리무맙을 투여하는 단계를 포함하고, 이때, 더발루맙 및 EP는 제1선 치료로서 투여되는 것인 방법을 제공한다.
- [0143] 선행하는 양태 또는 이의 실시형태 중 임의의 것의 일부 실시형태에서, 환자는 인간 항-PD-1 항체를 포함하는 요법에 대한 치료 반응과 관련된 유전자를 발현할 수 있다(즉, 표현형을 가질 수 있다). 일부 양태에서, 환자는 PD-L1(+)이다. 기타 양태에서, 환자는 PD-L1(-)이다. 일부 양태에서, 환자는 EGFR 돌연변이(+)이다. 기타 양태에서, 환자는 EGFR 돌연변이(-) 또는 야생형이다. 일부 양태에서, 환자는 PD-L1과 EGFR 돌연변이 표현형의 조합

을 발현시킬 수 있다.

- [0144] 위의 양태에 추가하여, 본원에 개시된 치료는 항-PD-L1 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 2, 3 또는 4주마다 1회 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 투여량으로 정맥 내 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0145] 위의 양태에 추가하여, 본원에 개시된 치료는 200, 250, 500, 1000, 또는 1500 mg의 고정 용량으로 2, 3 또는 4주마다 1회 항-PD-L1 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 정맥 내 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0146] 위의 양태의 양태에서, 환자는 인간 항-PD-L1 항체를 포함하는 요법에 대한 치료 반응과 연관이 있는 유전자를 발현시킬 수 있다(즉, 표현형을 가질 수 있다). 일부 양태에서, 환자는 PD-L1(+)이다. 기타 양태에서, 환자는 PD-L1(-)이다. 샘플이 PD-L1 막 염색으로 25% 이상의 종양 세포를 포함할 경우 샘플은 "PD-L1 양성"으로 결정되었다. 더발루맵(Study CP1108; ClinicalTrials.gov number NCT01693562)에 대한 컷오프(cutoff) 및 채점(scoring) 알고리즘은 사전에 결정되어 있었다.
- [0147] 일부 양태에서, 환자는 EGFR 돌연변이(+)이다. 기타 양태에서, 환자는 EGFR 돌연변이(-) 또는 야생형이다. 일부 양태에서, 환자는 PD-L1과 EGFR 돌연변이 표현형의 조합을 발현시킬 수 있다.
- [0148] 위의 양태에 추가하여, 본원에 개시된 치료는 최대 52주 이상, 약 14일마다, 또는 3주마다, 또는 4주마다, 주어진 용량의 치료제(항체 및/또는 화학치료제)를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0149] 전체 생존(OS)은 치료일에 시작하여 임의의 원인으로 인한 사망까지의 기간에 관한 것이다. OS는 소정의 기간, 예를 들어 12개월, 18개월, 24개월 등과 같은 기간 내에서의 전체 생존을 지칭할 수 있다. 이 같은 기간은, 예를 들어 24개월에 전체 생존의 카플란-마이어 추정치에 대한 치료 개시 후 24개월에 생존 중인 환자의 수(%)를 지칭하는 "OS24"로서 식별될 수 있다.
- [0150] 무진행 생존(PFS)은 치료일에 시작하여 객관적인 질환의 진행일(RECIST 1.1) 또는 사망일(진행 부재 하의 임의의 원인에 의한 사망)까지의 기간에 관한 것이다. 일부 양태에서, 방법은 PFS의 증가를 제공한다. 일부 양태에서, 방법은 적어도 9개월 내지 적어도 약 24개월(예를 들어, 적어도 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월 또는 그 이상, 및 최대 약 5년)의 PFS를 제공한다.
- [0151] 반응 기간(DoR)은 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR) 중 최초로 문서로 기록된 반응일로부터 RECIST 1.1 또는 진행의 부재 하의 사망에 대해 최초로 문서로 기록된 진행의 반응까지의 시간을 지칭한다. 양태에서, 방법은 적어도 약 9개월 내지 적어도 약 36개월의 DoR의 증가를 제공한다.
- [0152] 객관적 반응률(ORR)은 RECIST 1.1에 대해 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR) 중 적어도 1회 방문 반응을 한 환자의 수(%)를 지칭한다. 양태에서, 방법은 적어도 약 9개월 내지 적어도 약 36개월의 DoR의 증가를 제공한다.
- [0153] 개시된 방법은 화학치료제(예를 들어, 에토포시드 및 백금 기반 치료제, 예컨대, 시스플라틴 및/또는 카보플라틴)와 조합하여 면역치료제(예를 들어, 인간 항-PD-L1 항체 또는 인간 항-PD-1 항체)를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0154] 위에서 언급한 바와 같이, 그리고 본원에 예시된 바와 같이, 방법은 ES-SCLC 환자를 치료한다.
- [0155] 암 병기 결정(cancer staging)은 당해 분야에서 일반적으로 알려져 있고 받아들여지는 임의의 시험을 이용하여 수행될 수 있다. 특정 양태에서, 암 병기 결정은 미국 암연합회(AJCC)의 TNM 시스템을 포함할 수 있다. 일반적으로, TNM 시스템은 원발성 종양(종양, T)의 크기 및 위치; 암이 림프노드까지 확산하였는지의 여부 및 만약 확산하였다면 감염된 림프절(결절, N)의 위치 및 개수; 및 암이 신체의 기타 부분까지 확산하였는지의 여부 및 만약 확산하였다면 원발성 암(전이, M)의 정도 및 위치를 결정하기 위해 다양한 시험 및 스캔으로부터 얻어진 결과를 제공한다. 각각의 유형의 암이 그 자신의 특정 시스템을 가질 수 있을지라도 TNM 병기 결정 시스템은 일반적으로 각각의 문자에 대한 등급별 병기(scaled scoring)를 이용한다.
- [0156] 종양에 있어서, "T"는 일반적인 종양의 크기, 위치 및 종양이 주변 조직에 침투하였는지의 여부를 설명하기 위한 숫자(예를 들어, 0 내지 4)와 연관이 있다. 보다 크고 보다 많은 침윤성 종양에는 보다 높은 숫자가 주어지며, 암에 따라 "a", "b" 또는 "m"(복수의 경우)과 같은 소문자가 부가되어 보다 많은 세부사항을 제공할 수 있다.
- [0157] 결절의 경우에도 유사하게, "N"은 암이 림프절에서 발견되었는지의 여부를 설명하기 위한 숫자(예를 들어, 0 내지 3)와 연관이 있으며, 또한 암이 함유된 림프노드의 개수를 나타낼 수 있다. 보다 많은 림프절이 암과 관련이

있는 경우에 보다 높은 숫자가 배정될 수 있다.

- [0158] 전이의 경우, "M"은 암이 신체의 기타 부분으로 확산되었는지의 여부를 나타내며, 확산이 없는 경우에 M0으로, 또는 암이 확산되어 있는 경우에 M1로 표시된다.
- [0159] T, N 및 M 결과는 암의 병기, 전형적으로 4개의 병기, 즉 1기 내지 4기 중 하나를 결정하기 위해 조합될 수 있다. 또한 일부 암은 0기가 있다. 0기는 원 위치에 있는 암을 설명한 것으로, 주변 조직으로의 임의의 확산 없이 초기 조직에 국한되어 남아 있다. 이러한 암의 병기는 통상 수술에 의해 전체 종양을 제거함으로써 종종 치료 가능성이 높다. 1기 또는 초기 병기의 암은 전형적으로 주변 조직 내로 깊숙이 성장하지 않고 림프절 또는 인체의 기타 부분까지 확산하지 않은 작은 암 또는 종양을 설명하기 위해 사용된다. 2기 및 3기는 주변 조직 내로 보다 깊숙이 성장하였고 또한 림프절까지 확산했을 수 있지만 기타 조직으로 전이되지 않은 보다 큰 암 또는 종양을 설명한다. 4기는 인체의 기타 장기 또는 부분까지 확산되었으며 종종 진행성 또는 전이성 암으로서 식별되는 암을 설명한다.
- [0160] 병기 결정은 회복 가능성 및 추천 요법을 제공하기 위한 예후 인자의 선택적 분석을 포함할 수 있다. 예후 인자는 암 세포의 외관; 종양 마커 발현의 분석; 및 종양 유전학의 분석에 기초하여 암을 등급화하는 것(grading)을 포함할 수 있다.
- [0161] TNM 시스템은 SCLC와 NSCLC 모두에 사용될 수 있지만, SCLC는 일반적으로 다른 시스템을 사용하여 병기가 결정된다.
- [0162] SCLC의 병기
- [0163] SCLC에는 2개의 병기가 있다: "제한 병기" 및 "확장 병기". 제한 병기 SCLC는 암이 흉부 한쪽에만 있고 단일 방사선장으로 치료될 수 있음을 나타낸다. 일반적으로, 제한 병기 SCLC에는 한쪽 폐에만 있고 흉부의 같은 쪽 림프절에 도달했을 수 있는 암이 포함된다. 예외는 종양이 단일 폐 전체에 퍼져 암이 하나의 "포트(port)"에서 방사선 요법으로 치료할 수 있을 만큼 작은 영역에 국한되지 않는 SCLC이다. 이러한 암은 한쪽에만 있음에도 불구하고 확장 병기로 간주된다.
- [0164] SCLC의 두 번째 병기 또는 "확장 병기" SCLC는 종양이 한 포트의 방사선 요법 치료 영역을 넘어 확산된, 예컨대, 단일 폐 전체에 걸쳐, 반대쪽 폐, 흉부의 다른 쪽의 림프절, 신체의 다른 부분, 또는 폐 주변의 체액까지 광범위하게 퍼진 SCLC 암이다.
- [0165] 항-PD-L1 항체
- [0166] PD-L1에 특이적으로 결합하여 PD-L1 활성을 억제하는 항체(예를 들어, PD-1 및/또는 CD80에 결합하는 항체)는 본원에 개시되어 있는 방법에서 유용하다.
- [0167] 더발루맵은 PD-L1에 대해 선택성을 갖고 PD-1 및 CD80 수용체에 대한 PD-L1의 결합을 차단하는 예시적인 항-PD-L1 항체이다. 더발루맵은 시험관 내에서 인간 T 세포 활성화의 PD-L1 매개 억제를 완화시킬 수 있으며, T 세포 의존성 기작을 통해 이종이식 모델에서 종양 성장을 억제한다. 개시된 방법에서 유용한 기타 약제로는 PD-L1 및/또는 PD-1을 억제하는 약제, 예를 들어 인간 항-PD-L1 항체인 아벨루맵 및 아테졸리주맵 또는 인간 항-PD-1 항체인 니볼루맵 및 펌브롤리주맵을 들 수 있다.
- [0168] 특정 양태에서, 본원에 개시되어 있는 방법에 사용되는 항체는 PD-1/PD-L1 축을 붕괴하는 임의의 약제이다.
- [0169] 본원에 제공되는 방법에서 사용하기 위한 더발루맵(또는 이의 단편)에 관한 정보는 전체가 본원에서 참고로 포함되는 미국 특허 제8,779,108호 및 제9,493,565호에서 찾아볼 수 있다. 더발루맵의 결정성 단편(fragment crystallizable: Fc) 도메인은 항체 의존적 세포 매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC)의 매개를 초래하는 보체 성분 C1q 및 Fc γ 수용체에 대한 결합을 감소시키는 IgG1 중쇄의 불변 도메인에서 삼중 돌연변이를 함유한다.
- [0170] 본원에 제공되는 방법에서 사용하기 위한 더발루맵 및 이의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 양태에서, 본원에 제공되는 방법에서 사용하기 위한 더발루맵 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 양태에서, 본원에 제공되는 방법에서 사용하기 위한 더발루맵 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 이때 중쇄 가변 영역은 Kabat 정의된 서열번호 3 내지 서열번호 5의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 Kabat 정의된 서열번호 6

내지 서열번호 8의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함한다. 당업자라면 Chothia 정의된 CDR 정의, Abm 정의된 CDR 정의, 또는 당업자에게 공지된 기타 CDR 정의를 용이하게 식별할 수 있을 것이다. 특정 양태에서, 본원에 제공되는 방법에서 사용하기 위한 더발루맵 또는 이의 항원 결합 단편은 전체가 본원에서 참고로 포함되는 미국 특허 제8,779,108호 및 제9,493,565호에 개시된 바와 같은 2.14H9OPT 항체의 가변 중쇄 및 가변 경쇄 CDR 서열을 포함한다.

- [0171] 본원에 개시된 바와 같이, ES-SCLC 환자에게 ES-SCLC를 치료하기 위해 EP 및 선택적으로 항-CTLA-4 항체, 및/또는 이의 항원 결합 단편과 함께, 항-PD-1 항체 및/또는 이의 항원 결합 단편, 및/또는 항-PD-L1 항체, 예컨대 더발루맵 및/또는 이의 항원 결합 단편과 같은 치료제가 투여될 수 있다. 이들 치료제의 일부 또는 전부는 2주, 3주, 4주 또는 6주(또는 더 짧거나 더 길게) 지속되는 주기에서 1회 투여될 수 있고, 치료가 환자에게 이익을 제공하는 한 각 주기는 반복될 수 있다. 추가 양태에서, 환자에게 치료제의 서브세트(예를 들어, 단일 치료제만)와 함께, 이들 치료제의 일부 또는 전부를 함유하는 하나 이상의 주기의 완료 후에 추가의 후속 용량이 투여될 수 있다. 후속 용량은 환자의 나이, 체중, 임상 평가, 종양 부하 및/또는 담당의의 판단을 비롯한 기타 인자에 따라 다양한 시간 간격으로 투여될 수 있다.
- [0172] 특정 양태에서, 투여 사이의 간격은 3주마다일 수 있다. 특정 양태에서, 투여 사이의 간격은 4주마다일 수 있다. 추가의 양태에서, 투여 사이의 간격은 2개월마다일 수 있다(예를 들어, 후속 투약기 및/또는 유지기(maintenance phase) 동안).
- [0173] 환자에게 투여될 더발루맵 또는 이의 항원 결합 단편의 양은 조절될 수 있으며, 환자의 나이, 체중, 임상 평가, 종양 부하 및/또는 담당의의 판단을 비롯한 기타 인자와 같은 다양한 매개변수에 따라 다를 수 있다. 일부 양태에서, 투여량은 고정 용량이다.
- [0174] 특정 양태에서, 환자에게 1회 이상의 용량의 더발루맵이 투여되며, 이때 용량은 약 1 mg/kg이다. 특정 양태에서, 환자에게 1회 이상의 용량의 더발루맵이 투여되며, 이때 용량은 약 3 mg/kg이다. 특정 양태에서, 환자에게 1회 이상의 용량의 더발루맵이 투여되며, 이때 용량은 약 10 mg/kg이다. 특정 양태에서, 환자에게 1회 이상의 용량의 더발루맵이 투여되며, 이때 용량은 약 15 mg/kg이다. 특정 양태에서, 환자에게 1회 이상의 용량의 더발루맵이 투여되며, 이때 용량은 약 20 mg/kg이다.
- [0175] 특정 양태에서, 환자에게 1회 이상의 용량의 더발루맵이 투여되며, 이때 용량은 1500 mg의 고정 용량이다.
- [0176] 특정 양태에서, 환자에게 1500 mg의 더발루맵이 4주마다 투여된다.
- [0177] 일부 실시형태에서, 더발루맵과 같은 항-PD-L1 항체의 투여는 1500 mg의 고정 용량으로 투여되고, 트레멜리무맵은 75 mg의 고정 용량으로 투여된다.
- [0178] 일부 실시형태에서, 더발루맵과 같은 항-PD-L1 항체의 투여는 20 mg/kg의 체중 기반 용량으로 투여되고, 트레멜리무맵은 1 mg/kg의 체중 기반 용량으로 투여된다.
- [0179] 일부 실시형태에서, 환자에게 1500 mg 용량의 더발루맵, 선택적으로, 75 mg 용량의 트레멜리무맵, 80~100 mg/mL 용량의 에토포시드, 및 5~6 mg/mL/분의 카보플라틴 AUC 용량 또는 75~80 mg/m² 용량의 시스플라틴이 정맥 내 Q3W로 투여된다.
- [0180] 특정 양태에서, 본원에 개시된 치료제의 투여는 비경구 투여를 통한 것이다. 예를 들어, 더발루맵 또는 이의 항원 결합 단편 및 EP는 정맥 내 주입 또는 피하 주사에 의해 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 투여는 정맥 내 주입에 의해 이루어진다.
- [0181] 특정 양태에서, 더발루맵 또는 이의 항원 결합 단편 및 EP는 추가적인 암 요법과 조합하여 또는 추가적인 암 요법과 함께 본원에 제공되는 방법에 따라 투여된다. 이러한 요법으로는 베무라페닙(Vemurafenib), 에를로티닙(Erlotinib), 아파티닙(Afatinib), 세특시맵(Cetuximab), 베바시주맵(Bevacizumab), 에를로티닙 또는 페메트렉세드(Pemetrexed)와 같은 화학치료제 또는 기타 화학치료제뿐만 아니라 방사선 또는 임의의 기타 항암 치료를 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0182] 본원에 제공되는 방법은, 예를 들어 감소된 종양 크기, 종양 성장의 지연, 또는 안정적인 상태의 유지를 포함하는 데이터에 의해 구체적으로 확인되고 예시된 것을 넘어 추가적인 임상적 이익을 제공할 수 있다. 특정 양태에서, 종양 크기의 감소는 적절한 통계 분석을 기초로 유의미할 수 있다. 종양 크기의 감소는 기준선에서의 환자의 종양 크기와 비교하여 측정될 수 있거나, 예상되는 종양 크기, 큰 환자 모집단에 기초하여 예상되는 종양의

크기 또는 대조 모집단의 종양 크기에 대해 측정될 수 있다. 본원에 제공되는 특정 양태에서, 에토포시드 및 시스플라틴 및/또는 카보플라틴과 함께 더발루맙의 투여에 의해 종양 크기가 적어도 25%, 적어도 50% 또는 적어도 75% 감소할 수 있다.

[0183] 본원에 제공되는 방법은 종양 성장을 감소 또는 지연시킬 수 있다. 일부 양태에서, 지연 또는 감소는 통계적으로 유의미할 수 있다. 종양 성장의 감소는 기준선에서의 환자의 종양 성장과 비교하여 측정될 수 있거나, 예상되는 종양 성장, 큰 환자 모집단에 기초하여 예상되는 종양 성장 또는 대조 모집단의 종양 성장에 대해 측정될 수 있다.

[0184] 본원에 제공되는 방법에 따르면, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 더발루맙 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 바람직한 약동학적 매개변수를 초래할 수 있다. 총 약물 노출은 "곡선 아래 면적"(AUC)을 사용하여 추정될 수 있다. "AUC(tau)"는 투약 기간이 종료될 때까지의 AUC를 지칭하는 반면, "AUC(inf)"는 무한대까지의 AUC를 지칭한다. 투여는 약 100 내지 약 2,500 d 1-g/mL의 AUC(tau)를 초래할 수 있다. 투여는 약 15 내지 약 350 1-g/mL의 최대 관찰 농도(Cmax)를 초래할 수 있다. 더발루맙 또는 이의 항원 결합 단편의 반감기는 약 5일 내지 약 25일일 수 있다. 또한, 더발루맙 또는 이의 항원 결합 단편의 소거율(clearance)은 약 1 내지 10 mL/일/kg일 수 있다.

[0185] 본원에 제공되는 바와 같이, 더발루맙 또는 이의 항원 결합 단편은 또한 유리 PD-L1 수준을 감소시킬 수 있다. 유리 PD-L1은 (예를 들어, 더발루맙에 의해) 결합되지 않은 PD-L1을 지칭한다. 일부 양태에서, PD-L1 수준은 적어도 80% 정도 감소한다. 일부 양태에서, PD-L1 수준은 적어도 90% 정도 감소한다. 일부 양태에서, PD-L1 수준은 적어도 95% 정도 감소한다. 일부 양태에서, PD-L1 수준은 적어도 99% 정도 감소한다. 일부 양태에서, PD-L1 수준은 더발루맙 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 이후에 제거된다. 일부 양태에서, 더발루맙 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는, 예를 들어 더발루맙 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 이전에 PD-L1 수준의 증가 속도와 비교하여 PD-L1 수준의 증가 속도를 감소시킨다.

[0186] 본원에 개시되어 있는 방법의 실시는, 달리 언급하지 않는 한, 충분히 당업자의 범위 내에 있는 분자 생물학(재조합 기법을 포함함), 미생물학, 세포 생물학, 생화학 및 면역학의 통상적인 기법을 이용한다. 이러한 기법은 문헌, 예컨대 ["Molecular Cloning: A Laboratory Manual", second edition (Sambrook, 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (Gait, 1984); "Animal Cell Culture" (Freshney, 1987); "Methods in Enzymology" "Handbook of Experimental Immunology" (Weir, 1996); "Gene Transfer Vectors for Mammalian cells" (Miller and Calos, 1987); "Current Protocles in Molecular Biology" (Ausubel, 1987); "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis, 1994)]; 문헌["Current Protocols in Immunology" (Coligan, 1991)]에서 충분히 설명된다.

[0187] 하기 실시예는 양태의 일부 및 전술한 양태에 대한 예시를 제공하며, 청구된 발명의 범위를 한정하기 위한 것은 아니다.

[0188] 실시예

[0189] 실시예 1: ES-SCLC 환자의 제1선 치료를 위한, EP와 조합한, 트레멜리무맙과 함께 또는 트레멜리무맙이 없는, 더발루맙의 임상 평가

[0190] 대부분의 SCLC 환자는 진단 시 예후가 좋지 않은 확장 병기(ES) 질환을 앓는다. 최근, 면역요법은 ES-SCLC에서 임상 활성을 증명하였다. 이 실시예는 ES-SCLC 환자의 제1선 치료를 위한, EP와 조합한, 트레멜리무맙과 함께 또는 트레멜리무맙이 없는, 더발루맙의 효능 및 안전성을 평가하는 3상, 무작위화, 공개 표지, 후원자 맹검 시험(CASPIAN, ClinicalTrials.gov 번호 NCT03043872)의 결과를 제공한다.

[0191] 환자

[0192] 자격이 있는 환자에는 조직학적 또는 세포학적으로 문서화된 ES-SCLC을 앓고, 치료 경험이 없는 성인이 포함되었다. 환자는 또한 세계보건기구(WHO) 수행도 점수가 0 또는 1이고, RECIST v1.1에 따른 측정 가능한 질환이 있었고, 연구 시작 후 12주 이상의 기대 수명이 있었다. 뇌 전이가 있는 환자는 무증상이거나 치료를 받고 연구 등록 전 최소 1개월 동안 스테로이드 및 항경련제로부터 안정적인 경우 자격이 있었다.

[0193] 주요 제외 기준에는 흉부에 대한 방사선요법 또는 계획된 공고화 흉부 방사선요법의 이력; 활성 또는 이전의 자가면역 또는 염증성 장애; 전신 치료를 필요로 하는 자가면역 성질의 부신생물 증후군; 활성 원발성 면역결핍증의 병력; 통제되지 않는 동시 질환 또는 활성 감염이 포함되었다.

[0194] 설계 및 치료

[0195] 환자들은 1:1:1의 비율로 무작위화되어 더발루맙 1500 mg + EP, 더발루맙 1500 mg + 트레멜리무맙 75 mg + EP 또는 EP를 투여받았다(도 1). 3개의 연구 아암 모두에서, 화학요법은 카보플라틴 곡선 아래 면적 5~6 mg/mL/분 또는 시스플라틴 75~80 mg/m²(각 주기의 제1일에 투여됨)와 함께, 에토포시드 80~100 mg/m²(각 주기의 제1일 내지 제3일에 투여됨)으로 구성되었다. 무작위화는 계획된 백금 치료제에 따라 층화되었다. 면역요법 아암의 환자들은 3주마다(q3w) EP + 더발루맙을 4주기까지 투여 받은 후, 4주마다(q4w) 더발루맙 1500 mg을 유지하였다. EP 아암의 환자는 추가로 2주기의 EP(최대 총 6주기)와 예방적 두개 방사선조사(PCI)를 받을 수 있었다. 환자는 고형 종양의 반응 평가 기준 버전 1.1(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor version 1.1, RECIST v1.1)에서 정의된 질환 진행, 허용할 수 없는 독성, 또는 기타 중단 기준이 충족될 때까지 치료를 계속하였다. 임상적 이익의 증거가 있는 경우, 질환 진행 후 연구 치료를 계속하는 것이 허용되었다(도 1). EP에서 면역요법 + EP 아암으로의 연구 중 교차는 허용되지 않았다. 일반적인 투약 계획은 표 1에 제시되어 있다.

[0196] [표 1]

[0197] 투약 계획.

| 치료 아암 | 화학요법 중 Q3W | | | | 화학요법 후 Q4W | | |
|--------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|-------------------|-------------------|
| | 사이클 1 제 0 주 | 사이클 2 제 3 주 | 사이클 3 제 6 주 | 사이클 4 제 9 주 | 제 12 주 | 제 16 주 | 제 20 주부터 PD 까지 |
| 제 1 아암 | EP + Durva + Treme | EP + Durva + Treme | EP + Durva + Treme | EP + Durva + Treme | Durva | Durva + Treme* | Durva |
| 제 2 아암 | EP + Durva | EP + Durva | EP + Durva | EP + Durva | Durva | Durva | Durva |
| 제 3 아암 | EP | EP | EP | EP** | | | |

* 용량 지연의 경우, 제 1 아암에서 최대 5 회의 조합 용량이 투여되도록 하기 위해 화학요법 후에 2 회 이상의 더발루맙 + 트레멜리무맙 조합 용량을 제공할 수 있었다. ** 제 3 아암에서, 환자가 추적 조사에 들어가기 전에 임상적으로 지표가 나타난 경우 EP는 제 12 주와 제 15 주에 추가 2 주기의 q3w 에 대해 제공될 수 있었다(즉, 무작위화 후 총 6 주기). PCI 또한 제공될 수 있다. 이는 제 3 아암의 환자에 대해 제 12 주에 시작하는 계획된 스캔 일정 q8w 를 바꾸지 않는다. 더발루맙 용량은 화학요법 중 및 화학요법 후 1500 mg 이고, 트레멜리무맙 용량은 화학요법 중 및 화학요법 후 75 mg 이다. 비교: 체중이 30 kg 이하로 떨어지는 환자는 체중이 30 kg 초과로 개선될 때까지 20mg/kg 의 더발루맙 및 1 mg/kg 의 트레멜리무맙에 해당하는 체중 기반 투약을 받았으며, 체중이 30 kg 초과로 개선되는 시점에서 환자는 더발루맙 1500 mg 의 및 75 mg 의 트레멜리무맙의 고정 투약을 받기 시작했다. EP, 에토포시드 및 백금 기반 화학요법; Durva, 더발루맙; PD 진행성 질환; Treme 트레멜리무맙; q3w, 3 주마다; q4w, 4 주마다.

[0198] 종점 및 평가

[0199] 종양 영상화는 처음 12주 동안은 6주마다, 이후에는 객관적 질환 진행이 확인될 때까지 8주마다 수행되었다. 생존율은 치료 중단 후 2개월마다 평가되었다. 유해 사례(AE)는 국립암연구소(National Cancer Institute) 유해 사례에 대한 공통 용어 기준 버전 4.03에 따라 등급이 매겨졌다.

[0200] 1차 종점은 OS(무작위화로부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간)였다. 2차 종점에는 무진행 생존(PFS; 무작위화로부터 객관적 질환 진행일 또는 진행의 부재 하에서 임의의 원인에 의한 사망까지의 시간), 객관적 반응률(ORR), 18개월 및 24개월에서의 OS, 6개월 및 12개월에서의 PFS 및 안전성이 포함되었다. PFS 및 ORR은 RECIST v1.1에 따라 평가되었다.

[0201] 1차 종점은 OS(무작위화로부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간)였다. 2차 종점에는 무진행 생존(PFS; 무작위화로부터 객관적 질환 진행일 또는 진행의 부재 하에서 임의의 원인에 의한 사망까지의 시간), 객관적 반응률(ORR), 18개월 및 24개월에서의 OS, 6개월 및 12개월에서의 PFS 및 안전성이 포함되었다. PFS 및 ORR은 RECIST v1.1에 따라 평가되었다.

[0202] 통계 분석

[0203] EP 단독에 비해 더발루맙 + EP 또는 더발루맙 + 트레멜리무맙 + EP에서 OS가 유의하게 더 긴 경우 연구는 양성으로 간주되었다. 제1종 오류를 5%(양측)로 제어하기 위해 1차 OS 분석과 2차 PFS 분석에 걸쳐 게이트키퍼 전략을 사용하는 계층적 다중 테스트 절차를 사용하였다(도 2). 4% 및 1%의 알파는 더발루맙 + EP 대 EP의 경우 OS 및 더발루맙 + 트레멜리무맙 + EP 대 EP의 경우 OS의 1차 종점에 각각 할당되었다. PFS는 두 OS 1차 분석이 모두 유의미한 경우에만 다중 테스트 절차 내에서 공식적으로 테스트해야 했다.

[0204] OS의 최종 분석을 위해 더발루맙 + EP 및 EP 아암에서 425건의 사례를 얻고, 더발루맙 + 트레멜리무맙 + EP 및 EP 아암에서 425건의 사례를 얻기 위하여(80%의 성숙도) 1:1:1 무작위화에 약 795명의 환자가 필요하였다. 표본 크기 추정치는 표 2에 자세히 설명되어 있다.

[0205] [표 2]

[0206] 표본 크기 추정.

| 1 차 종점 | 검정력(%) | HR | 사례 | 전체 양측 유의 수준(%) |
|------------------------------|--------|------|-----|----------------|
| OS (더발루맵 + EP 대 EP) | 96 | 0.69 | 425 | 4* |
| OS (더발루맵 + 트레멜리무맵 + EP 대 EP) | 89 | 0.69 | 425 | 1* |

*다중 비교를 설명하기 위한 O'Brien-Fleming 접근법에 가까운 Lan-DeMets 지출 함수를 사용하여 목표 OS 사례의 75%가 발생했을 때 계획된 OS 의 1 회의 중간 분석과 OS 의 최종 분석을 위한 조정(Lan K-KG et al. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika 1983; 70:659-63). EP, 백금-에토포시드; HR, 위험 비율; OS, 전체 생존.

[0207]

[0208]

효능 데이터는 실제 치료를 받았는지 여부와 관계 없이 모든 무작위 환자를 포함하여 치료 의도 기반으로 분석되었다. 적어도 1회 용량의 연구 치료를 받은 모든 환자가 안전성 분석에 포함되었다. Cox 비례 위험 모델을 사용하여 추정된 HR 및 95% 신뢰 구간(CI)과 함께, 계획된 백금 치료제(카보플라틴 또는 시스플라틴)에 대해 조정하는 계층화된 로그 순위 테스트를 사용하여 OS 및 PFS를 분석하였다. 카플란-마이어 방법을 사용하여 OS 및 PFS의 생존 곡선을 추정하였다. OS에 대한 민감도 분석에는 탈락 편향(attrition bias)을 배제하기 위한 중도 절단 패턴 검사가 포함되었다. PFS에 대한 민감도 분석에는 탈락 편향 및 평가 시간 편향 평가가 포함되었다. 치료 아암 간의 ORR을 비교하기 위한 교차비 및 95% CI는 계획된 백금 치료제에 대해 조정된 로지스틱 회귀 모델을 사용하여 계산되었다.

[0209]

결과

[0210]

환자 및 치료

[0211]

연구 기간 동안 972명의 환자가 선별되었으며 그 중 167명은 제외되었고 805명은 D+T+EP(n=268), D+EP(n=268) 및 EP 단독(n=269)에 무작위로 배정되었다. 기준선 인구 통계는 일반적으로 군 간에 균형이 잘 잡혀 있었다(표 3). 모든 군에서, 연령 중앙값은 63세(IQR 57-68)였으며, 대부분의 환자는 남성(805명 중 576명[72%]), 현재 또는 과거 흡연자(753명[94%])였으며, 진단 시 IV기 질환이 있었다(735명[91%]). 수치상, D+EP군 및 EP군에 비해 D+T+EP군에서 기준선에서 더 많은 환자가 WHO 수행도 점수가 0이었고, 남성이었으며, 뇌 또는 CNS 전이가 있었고, 간 전이가 있었다.

[0212]

[표 3]

[0213] 기준선 환자 인구통계 및 질환 특징.*

| | 더발루맵 + 트레멜리무맵 + EP (n=268) | 더발루맵 + EP (n=268) | EP (n=269) |
|-----------------|-------------------------------------|----------------------|---------------|
| 중앙값 연령(세) | 63 (58-68) | 62 (58-68) | 63 (57-68) |
| 연령군(세) | | | |
| <65 | 154 (57%) | 167 (62%) | 157 (58%) |
| ≥65 | 114 (43%) | 101 (38%) | 112 (42%) |
| 성별 | | | |
| 남성 | 202 (75%) | 190 (71%) | 184 (68%) |
| 여성 | 66 (25%) | 78 (29%) | 85 (32%) |
| 인종 | | | |
| 백인 | 215 (80%) | 229 (85%) | 221 (82%) |
| 아시아인 | 47 (18%) | 36 (13%) | 42 (16%) |
| 흑인 또는 아프리카계 미국인 | 1 (<1%) | 2 (1%) | 3 (1%) |
| 기타 또는 누락 | 5 (2%) | 1 (<1%) | 3 (1%) |
| 병기* | | | |
| III | 18 (7%) | 28 (10%) | 24 (9%) |
| IV | 230 (93%) | 240 (90%) | 245 (91%) |
| WHO 수행도 | | | |
| 0 | 109 (41%) | 99 (37%) | 90 (33%) |
| 1 | 159 (59%) | 169 (63%) | 179 (67%) |
| 흡연 이력 | | | |
| 흡연 미경험자 | 15 (6%) | 22 (8%) | 15 (6%) |
| 과거 흡연자 | 141 (53%) | 126 (47%) | 128 (48%) |
| 현재 흡연자 | 112 (42%) | 120 (45%) | 126 (47%) |
| 뇌 또는 CNS 전이 | | | |
| 예 | 38 (14%) | 28 (10%) | 27 (10%) |
| 아니오 | 230 (86%) | 240 (90%) | 242 (90%) |
| 간 전이 | | | |
| 예 | 117 (44%) | 108 (40%) | 104 (39%) |
| 아니오 | 131 (56%) | 160 (60%) | 165 (61%) |

데이터는 중앙값(IQR) 또는 n(%)이다. EP = 에토프로시드 + 시스플라틴 또는 카보플라틴.
*모든 환자가 확장 병기 소세포 폐암을 앓는 것으로 확인되었다.

[0214]

[0215]

화학요법을 받은 795명의 환자 중 618명(78%)이 카보플라틴을, 198명(25%)이 시스플라틴을 받았다. D+T+EP군, D+EP군 및 EP군에서 화학요법을 이용한 총 치료 기간의 중앙값(IQR)은 각각 12.3(12.0-13.5), 12.1(12.0-13.1), 및 19.0(12.6-20.3)주였다(표 4). 각 치료군의 환자 중 80% 이상이 적어도 4주기의 화학요법을 받았다. D+T+EP군의 환자는 D+EP군의 환자에 비해 더발루맵에 대해 감소된 노출을 나타내었다(표 4). 더발루맵을 이용한 총 치료 기간의 중앙값(IQR)은 D+T+EP군에서 23.1주(14.1-38.3)주, D+EP군에서 28.0주(20.0-43.9)주였다. 더발루맵 용량 횟수의 중앙값(IQR)은 D+T+EP군에서 6(4-10)이고, D+EP군에서 7(6-11)이었다. D+T+EP군의 266명의 치료 환자 중 161명(61%)이 계획된 5회 용량의 트레멜리무맵을 받았다(표 4).

[0216]

[표 4]

[0217] 화학요법 및 치료 기간(안전성 모집단)

| | 더발루맵 + 트레멜리루맵 + EP | 더발루맵 + EP | EP |
|---------------------------|--------------------------|------------------|------------------|
| 면역요법 | (n=266) | (n=265) | (n=266) |
| 더발루맵 용량 횟수의 중앙값 | 6 (4-10) | 7 (6-11) | - |
| 12 회 이상의 더발루맵 용량을 투여받는 환자 | 56 (21%) | 66 (25%) | - |
| 더발루맵 총 기간의 중앙값(주) | 23.1 (14.1-38.3) | 28.0 (20.0-43.9) | - |
| 트레멜리루맵 용량 횟수의 중앙값 | 5 (4-5) | - | - |
| 5 회의 트레멜리루맵 용량을 투여받는 환자 | 161 (61%) | - | - |
| 트레멜리루맵 총 기간의 중앙값(주) | 20.0 (12.1-21.3) | - | - |
| 화학요법 | (n=264*) | (n=265) | (n=266) |
| 투여받은 백금 [†] | | | |
| 카보플라틴 | 202 (77%) | 208 (78%) | 208 (78%) |
| 시스플라틴 | 66 (25%) | 65 (25%) | 67 (25%) |
| EP 의 주기 수의 중앙값* | 4 (4-4) | 4 (4-4) | 6 (4-6) |
| 4 주기 이상의 EP 를 투여받는 환자* | 215 (81%) | 230 (87%) | 225 (85%) |
| 5 주기 이상의 EP 를 투여받는 환자* | 1 (<1%) | 3 (1%) | 167 (63%) |
| 6 주기의 EP 를 투여받는 환자* | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 151 (57%) |
| EP 총 기간의 중앙값(주)* | 12.3 (12.0-13.5) | 12.1 (12.0-13.1) | 19.0 (12.6-20.3) |

[0218]

[0219] 효능

[0220] 중간 분석에서, 확인된 ORR은 EP에 비해 더발루맵 + EP에서 더 높았다(67.9% 대 57.6%; 교차비, 1.56; 95% CI, 1.095-2.218)(도 6 및 표 5). 더발루맵 + EP로 치료한 6명(2.2%)의 환자와 EP로 치료한 2명(0.7%)의 환자가 확인된 완전 반응을 달성했다. 반응 기간의 중앙값은 더발루맵 + EP 및 EP로 치료한 환자의 경우 모두 5.1개월이었다. 반응을 보인 환자 중 12개월에서 계속 반응 중인 비율은 EP에 비해 더발루맵 + EP에서 더 높았다(22.7% 대 6.3%).

[0221] [표 5]

[0222] 중간 분석의 전체 반응

| | 더발루맙 + EP (n=268) | EP (n=269) |
|---------------------------|----------------------|---------------|
| ORR, n(%) [*] | 182 (67.9) | 155 (57.6) |
| 교차비 (95% CI) [†] | 1.56 (1.095-2.218) | - |
| 최상의 객관적 반응, n(%) | | |
| 완전 반응 | 6 (2.2) | 2 (0.7) |
| 부분 반응 | 176 (65.7) | 153 (56.9) |
| 안정 질환, 6 주 이상 | 20 (7.5) | 42 (15.6) |
| 진행성 질환 | 32 (11.9) | 31 (11.5) |
| 평가할 수 없음 | 3 (1.1) | 8 (3.0) |
| DoR 중앙값, 개월 (95% CI) | 5.1 (4.9-5.3) | 5.1 (4.8-5.3) |
| 계속 반응 중(%) | | |
| 6 개월 | 39.3 | 34.0 |
| 12 개월 | 22.7 | 6.3 |

*RECIST v1.1 에 따른 ORR 은 완전 반응 또는 부분 반응 중 적어도 1 회 방문 반응을 한 환자의 수(%)로서 정의된다. 포함된 데이터는 확인된 반응에 대한 것이다. †치료 아암 간의 ORR 을 비교하기 위한 교차비 및 95% CI 는 계획된 백금 치료제(카보플라틴 또는 시스플라틴)에 대해 조정된 로지스틱 회귀 모델을 사용하여 계산되었다.

[0223]

[0224] 데이터 컷오프 기준으로, 중도절단된 환자에서 OS에 대한 추적 기간의 중앙값은 25.1개월(IQR 22.3-27.9)이었다. D+T+EP군의 268명의 환자 중 30명(11%)과 D+EP군의 268명의 환자 중 32명(12%)은 계속해서 더발루맙 치료를 받았다. D+T+EP군의 268명의 환자 중 117명(44%), D+EP군의 268명의 환자 중 123명(46%), EP군의 환자 269명 중 125명(46%)이 적어도 하나의 후속 전신 항암 치료를 받았고, 거의 모든 환자가 화학요법을 받았다(표 6). 소수의 환자가 후속 면역요법을 받았다: D+T+EP군에서 3명(1%), D+EP군에서 6명(2%), EP군에서 17명(6%). D+EP군(51명의 환자[19%]) 및 EP군(49명의 환자[18%])과 비교하여 D+T+EP군(31명의 환자[12%])에서 2종 이상의 후속 선의 전신 항암 치료가 수치상으로 더 낮게 사용되는 것이 관찰되었다. EP군의 269명의 환자 중 22명(8%)이 화학요법 후 PCI를 받았다. 또한, 연구 치료 중단 후 PCI 사용이 D+T+EP군의 환자 268명 중 7명(3%)에서 보고되었다.

[0225] [표 6]

[0226] 후속 항암 요법

| | 더발루맙 + 트레멜리무맙 + EP (n=268) | 더발루맙 + EP (n=268) | EP (n=269) |
|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------|---------------|
| 연구 치료를 받은 환자, n (%) | 266 (99) | 265 (99) | 266 (99) |
| 연구 치료를 진행 중인 환자 | 30 (11) | 32 (12) | 0 |
| 임의의 후속 요법을 받는 환자, n (%) | 117 (44) | 123 (46) | 125 (46) |
| 화학요법 | 115 (43) | 120 (45) | 118 (44) |
| 단일 치료제 | 54 (20) | 64 (24) | 72 (27) |
| 이중 백금(Platinum doublet) | 46 (17) | 59 (22) | 50 (19) |
| 기타 | 33 (12) | 30 (11) | 31 (12) |
| 면역요법 | 3 (1) | 6 (2) | 17 (6) |
| 단일 치료제 | 1 (<1) | 1 (<1) | 5 (2) |
| 면역요법 + 면역요법 | 0 | 2 (1) | 3 (1) |
| 면역요법 + 화학요법 | 1 (<1) | 1 (<1) | 3 (1) |
| 면역요법 + 기타 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 시험 치료제 | 0 | 3 (1) | 7 (3) |
| 기타 전신 요법 | 5 (2) | 4 (1) | 5 (2) |
| 1 선 이상의 후속 치료를 받는 환자, n (%) | 117 (44) | 123 (46) | 125 (46) |
| 2 선 이상의 후속 치료를 받는 환자, n (%) | 31 (12) | 51 (19) | 49 (18) |
| 2 선 초과 후속 치료를 받는 환자, n (%) | 7 (3) | 16 (6) | 13 (5) |

[0227]

[0228]

최종 분석 데이터 컷오프에서, D+T+EP군 및 EP군에 걸쳐 438명이 사망했다(81.6%의 성숙도). D+T+EP군에서 207명(77%)의 환자와 EP군에서 231명(86%)의 환자가 사망했다. 데이터 컷오프에서 관찰된 사례 수를 기반으로, D+T+EP 대 EP에 대한 OS의 최종 분석에서 지출된 다중도 조정된 양측 α 는 4.18%였다(즉, 0.0418 미만의 p 값은 통계적으로 유의미한 것으로 간주되었다). D+T+EP의 경우 EP에 비해 OS에서 수치상 개선이 있었다; HR 0.82(95% CI 0.68-1.00; $p=0.0451$; 도 3a). OS 중앙값은 D+T+EP의 경우 10.4개월(95% CI 9.6-12.0) 대 EP의 경우 10.5개월(9.3-11.2)이었고, 18개월 OS 비율은 30.7%(25.2-36.4) 대 24.8%(19.7-30.1)였고, 24개월 OS 비율은 23.4%(18.4-28.8) 대 14.4%(10.3-19.2)였다.

[0229]

데이터 컷오프 기준으로, D+T+EP군의 268명의 환자 중 229명(85%) 및 EP군의 269명의 환자 중 236명(88%)이 질환이 진행되었거나 사망했다. D+T+EP 대 EP의 경우 PFS에 대한 HR은 0.84였다(95% CI 0.70-1.01; 도 4a). PFS 중앙값은 D+T+EP의 경우 4.9개월(95% CI 4.7-5.9) 대 EP의 경우 5.4개월(4.8-6.2)이었고, 12개월 PFS 비율은 16.9%(12.6-21.7) 대 5.3%(2.9-8.8)였고, 24개월 PFS 비율은 11.5%(7.9-15.8) 대 2.9%(1.2-5.8)였다.

[0230]

D+T+EP(267명의 환자 중 198명[74%]) 대 EP(269명의 환자 중 190명[71%])에서 시험자가 평가한 미확인 객관적 반응을 보이는 환자의 비율은 비슷했다; 교차비[OR] 1.19(95% CI 0.82-1.75; 표 7). D+T+EP군(267명의 환자 중 156명[58%])에서 확인된 객관적 반응(사후 분석)을 보이는 환자의 비율은 EP군(269명의 환자 중 156명[58%])과 동일했다; OR 1.02(0.72-1.44). 표적 병변 크기의 기준선으로부터의 최상의 감소 중앙값(IQR)은 EP군에서 -55.9%(-71.3, -35.8)과 비교하여 D+T+EP군에서 -59.3%(-73.6, -40.0)였다. 반응의 깊이는 도 5a에 제시되어 있다. 확인된 반응을 보이는 환자 중, 반응 기간의 중앙값은 D+T+EP군(5.2개월[95% CI 4.9-5.6])과 EP군(5.1개월[4.8-5.3])에서 유사했다(도 4c). 계속 반응 중인 환자의 추정 백분율은 D+T+EP 대 EP에서 12개월(24.9%[18.4-30.0] 대 7.3%[3.8-12.4]) 및 24개월(17.2%[11.4-24.0] 대 3.9%[1.4-8.4])에 더 높았다.

[0231]

최종 분석 데이터 컷오프에서, D+EP군 및 EP군에 걸쳐 441명이 사망했다(82.1%의 성숙도). D+EP군에서 210명(78%)의 환자와 EP군에서 231명(86%)의 환자가 사망했다. EP와 비교하여 D+EP에 대한 중간 분석에서 관찰된 OS 이익은 추가 11개월의 추적 조사에서 유지되었다. 이 업데이트된 분석에서 OS에 대한 HR은 0.75(95% CI 0.62-

0.91; 명목 p=0.0032; 도 3b)였다. OS의 중앙값은 D+EP에서 12.9개월(95% CI 11.3-14.7)이었고 24개월 OS 비율은 22.2%(17.3-27.5)였다. OS에 대한 HR은 중간 분석에서 관찰된 바와 같이 사전 지정된 모든 환자 하위군에서, 그리고 기준선에서 간 전이에 의해 정의된 사후 하위군에 걸쳐, EP에 비해 D+EP를 일관되게 선호했다(도 3c).

[0232] 데이터 컷오프 기준으로, D+EP군의 268명의 환자 중 234명(87%)이 질환이 진행되었거나 사망했다. PFS는 0.80의 HR(95% CI 0.66-0.96, 도 4b)로 EP에 비해 D+EP를 선호했다. PFS의 중앙값은 D+EP에서 5.1개월(95% CI 4.7-6.2)이었고 12개월 및 24개월의 PFS 비율은 17.9%(13.5-22.8) 및 11.0%(7.5-15.2)였다.

[0233] 확인된 객관적 반응을 보이는 환자의 비율은 EP(58%)보다 D+EP(268명의 환자 중 182명[68%])에서 더 높았다; OR 1.53(95% CI 1.08-2.18, 표 6). 표적 병변 크기의 기준선으로부터의 최상의 감소 중앙값(IQR)은 D+EP군에서 -60.4%(-72.9, -44.3)였다. 반응의 깊이는 도 5b에 제시되어 있다. 확인된 반응을 보이는 환자 중, 반응 기간의 중앙값은 D+EP군 및 EP군에서 동일했다(도 4d). 12개월 및 24개월에 D+EP에서 계속 반응 중인 환자의 비율(23.2%[95% CI 17.3-29.7] 및 13.5%[8.7-19.3])은 두 시점(7.3% 및 3.9%; 위 참조)에서 모두 EP군보다 더 높았다.

[0234] [표 7]

[0235] 중앙 반응 요약.

| | 더발루맘 + 트레멜리무맘 + EP (n=268) | 더발루맘 + EP (n=268) | EP (n=269) |
|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|
| 미확인 객관적 반응,* n/N† (%) | 198/267 (74) | 213/268 (79) | 190/269 (71) |
| EP에 대한 교차비(95% CI)* | 1.19 (0.82-1.73) | 1.61 (1.09-2.40) | - |
| 확인된 객관적 반응,* n/N† (%) | 156/267 (58) | 182/268 (68) | 156/269 (58) |
| EP에 대한 교차비(95% CI)* | 1.02 (0.72-1.44) | 1.53 (1.08-2.18) | - |
| 최상의 객관적 반응, n (%) | | | |
| 완전 반응 | 8 (3) | 7 (3) | 2 (1) |
| 부분 반응 | 148 (55) | 175 (65) | 134 (57) |
| 적어도 6 주 동안 안정 질환 | 32 (12) | 20 (7) | 42 (16) |
| 미확인 반응 | 42 (16) | 31 (12) | 33 (12) |
| 진행성 질환 | 29 (11) | 32 (12) | 31 (12) |
| 평가할 수 없음 | 9 (3) | 3 (1) | 7 (3) [‡] |
| 표적 병변 크기의 기준선으로부터의 최상의 감소(%) | | | |
| 중앙값(IQR) | -59.3 (-73.6, -40.0) | -60.4 (-72.9, -44.3) | -55.9 (-71.3, -35.8) |
| 평균 (SD) | -56.3 (25.10) | -57.0 (24.59) | -52.1 (26.20) |
| 반응 기간의 중앙값(95% CI), 개월 [‡] | 5.2 (4.9-5.6) | 5.1 (4.9-5.3) | 5.1 (4.8-5.3) |
| 계속 반응 중, % (95% CI) [‡] | | | |
| 6 개월 | 40.2 (32.4-47.8) | 39.3 (32.2-46.3) | 34.7 (27.1-42.4) |
| 12 개월 | 24.9 (18.4-32.0) | 23.2 (17.3-29.7) | 7.3 (3.8-12.4) |
| 24 개월 | 17.2 (11.4-24.0) | 13.5 (8.7-19.3) | 3.9 (1.4-8.4) |

포함된 데이터는 달리 명시된 경우를 제외하고 확인된 반응에 대한 것이다. EP = 에토포시드 + 시스플라틴 또는 카보플라틴.

*고형 종양의 반응 평가 기준 버전 1.1에 따라 시험자 검토에 의한 객관적 반응은 적어도 1 회의 방문에서 완전 반응 또는 부분 반응(미확인 반응)을 보인 환자로 정의된다. 확인된 반응의 경우, 초기 반응 후 4 주 이내에 확인 스캔이 필요했다.

†N = 기준선에서 측정 가능한 질환이 있는 환자

[0236]

#교차비 및 95% CI 는 계획된 백금(카보플라틴 또는 시스플라틴)에 대해 조정된 로지스틱 회귀 모델을 사용하여 계산되었다. 1 초과 교차비는 면역요법을 선호한다. 5 미확인 반응을 보인 1 명의 환자를 포함함(추가 평가가 없기 때문에 평가할 수 없음). 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정함.

- [0237] 안전성
- [0238] 치료 관련 AE, 중대한 AE 및 중단을 초래하는 AE는 표 8에 설명되어 있다.
- [0239] [표 8]
- [0240] 치료 관련 유해 사례(안전성 모집단)

| | 다발루맵+ 트라팔리우맵+ EP (n=266) | | 다발루맵+ EP (n=265) | | EP (n=266) | |
|---|--------------------------|------------|------------------|------------|------------|------------|
| | 임의의 등급 | 3등급 또는 4등급 | 임의의 등급 | 3등급 또는 4등급 | 임의의 등급 | 3등급 또는 4등급 |
| 임의의 치료 관련 사례, n (%) | 240 (90) | 147 (55) | 237 (89) | 121 (46) | 239 (90) | 138 (52) |
| 임의의 치료 관련 중대한 사례, n (%) | 67 (25) | 55 (21) | 35 (13) | 25 (9) | 50 (19) | 45 (17) |
| 중단을 초래하는 임의의 치료 관련 사례, n (%) ^a | 43 (16) | 26 (10) | 16 (6) | 3 (1) | 13 (5) | 4 (2) |
| 사망을 초래하는 임의의 치료 관련 사례, n (%) ^b | 12 (5) | - | 6 (2) | - | 2 (1) | - |
| 임의의 등급 범주에서 발생률이 5% 이상인 치료 관련 유해 사례 또는 임의의 군에서 발생률이 2% 이상인 3 등급 또는 4 등급의 사례, n (%) ^c | | | | | | |
| 호중구감소증 | 110 (41) | 81 (30) | 104 (39) | 61 (23) | 116 (44) | 86 (32) |
| 빈혈 | 84 (32) | 27 (10) | 85 (32) | 21 (8) | 103 (39) | 38 (14) |
| 탈모 | 72 (27) | 0 | 75 (28) | 3 (1) | 85 (32) | 2 (1) |
| 메스꺼움 | 66 (25) | 3 (1) | 74 (28) | 0 | 74 (28) | 5 (2) |

[0241]

| | 더발루맙+ 트레멜리루맙+ EP (n=266) | | 더발루맙+ EP (n=265) | | EP (n=266) | |
|------------|--------------------------|------------|------------------|------------|------------|------------|
| | 일도의 등급 | 3등급 또는 4등급 | 일도의 등급 | 3등급 또는 4등급 | 일도의 등급 | 3등급 또는 4등급 |
| 혈소판 감소증 | 49 (18) | 22 (8) | 37 (14) | 14 (5) | 48 (18) | 24 (9) |
| 피로 | 41 (15) | 2 (1) | 30 (11) | 2 (1) | 36 (14) | 3 (1) |
| 식욕 감소 | 33 (12) | 2 (1) | 33 (12) | 1 (<1) | 35 (13) | 1 (<1) |
| 백혈구 감소증 | 31 (12) | 15 (6) | 36 (14) | 15 (6) | 32 (12) | 14 (5) |
| 구토 | 25 (9) | 2 (1) | 32 (12) | 0 | 38 (14) | 2 (1) |
| 무력증 | 23 (9) | 3 (1) | 27 (10) | 2 (1) | 31 (12) | 2 (1) |
| 변비 | 25 (9) | 1 (<1) | 23 (9) | 0 | 24 (9) | 0 |
| 설사 | 33 (12) | 7 (3) | 17 (6) | 2 (1) | 15 (6) | 2 (1) |
| 호흡기 수 감소 | 11 (4) | 11 (4) | 24 (9) | 16 (6) | 28 (11) | 17 (6) |
| 열성 호흡기 감소증 | 15 (6) | 12 (5) | 15 (6) | 13 (5) | 17 (6) | 17 (6) |
| 감상선 기능 항진증 | 24 (9) | 1 (<1) | 22 (8) | 0 | 0 | 0 |
| 발진 | 30 (11) | 3 (1) | 10 (4) | 0 | 6 (2) | 0 |
| 감상선 기능 저하증 | 22 (8) | 2 (1) | 23 (9) | 0 | 0 | 0 |
| 가려움증 | 26 (10) | 0 | 11 (4) | 0 | 4 (2) | 0 |
| 백혈구 수 감소 | 9 (3) | 8 (3) | 12 (5) | 4 (2) | 17 (6) | 6 (2) |
| 감각 이상 | 9 (3) | 1 (<1) | 14 (5) | 0 | 11 (4) | 0 |
| 혈소판 수 감소 | 6 (2) | 3 (1) | 14 (5) | 4 (2) | 13 (5) | 6 (2) |
| 리파제 증가 | 7 (3) | 5 (2) | 10 (4) | 8 (3) | 2 (1) | 1 (<1) |

지도 기간 동안 및 연구 지도의 마지막 용량 후 최대 90 일 또는 일의의 후속 요법의 시작(어느 것이든 먼저 발생한 시기)까지 발생한 일의의 연구 치료와 아마도 관련이 있는 것으로 시험자가 평가한 모든 유해 사례가 열거된다.

EP = 에토포시드 + 시스플라틴 또는 카보플라틴.

† 사망을 초래한 치료 관련 유해 사례는 더발루맙 + 트레멜리루맙 + EP 군에서는 각각 2 명의 환자에서의 사망, 열성 호흡기 감소증, 폐 색전증이었으며, 각각 1 명의 환자에서의 장염, 일반적인 신체 건강 악화/다창기 기능장애 중추근, 폐렴, 폐렴/간염, 호흡 부전, 및 급사였고; 더발루맙 + EP 군에서는 각각 1 명의 환자에서의 심정지, 탈수, 간독성, 간질성 폐 질환, 병혈구감소증 및 폐렴증이었으며; EP 군에서는 각각 1 명의 환자에서의 병혈구감소증 및 혈소판 감소증/출혈이었다.

‡ 사례는 모든 치료군에서 빈도의 내림차순으로 열거된다.

[0242] 논의

[0243] CASPIAN은 카보플라틴 또는 시스플라틴 화학요법의 선택 및 에토포시드와 조합한 PD-1/PD-L1 차단을 이용한 유의미한 생존 이익을 증명하는 최초의 중추적인 시험이다. 이는 최근 몇 년(2014~2016년)에 시스플라틴 함유 화학요법이 전 세계적으로 다양한 지역에서 ES-SCLC의 제1선 치료에서 환자의 27~42%에 사용되었다는 점을 감안할 때, 중요한 치료적 진전을 나타낸다(DiBonaventura MD, Shah-Manek B, Higginbottom K, Penrod JR, Yuan Y. Adherence to recommended clinical guidelines in extensive disease small-cell lung cancer across the US, Europe, and Japan. *Ther Clin Risk Manag* 2019; **15**: 355-66).

[0244] D+EP는 계획된 중간 분석에서 EP 단독과 비교하여 개선된 생존의 1차 종점을 충족하였다(Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; **394**: 1929-39). 2년이 넘는 추적 조사의 중앙값이 포함된 이 업데이트된 분석은 D+EP를 사용한 경우의 지속적인 OS 개선을 증명하였다. 살아있는 환자의 비율은 모든 중요한 시점에서 D+EP 대 EP에서 수치상 더 높았다; 24개월 OS 비율은 D+EP에서 22.2% 대 EP에서 14.4%였고, 카플란-마이어 곡선의 분리는 추적 조사가 종료될 때까지 유지되었다. D+EP 대 EP에서의 OS 이익은 시스플라틴으로 치료한 환자와 기준선에서 뇌 전이가 있는 환자를 포함하여 모든 환자 하위군에서 일관되게 증명되었다. 업데이트된 분석에서, PFS는 0.80(95% CI 0.66-0.96)의 HR로 EP에 비해 D+EP를 계속하여 선호하였다. PFS 비율은 12개월(17.9% 대 5.3%) 및

24개월(11.0% 대 2.9%)에서 D+EP 대 EP에서 수치적으로 더 높았다. 미확인 객관적 반응률과 확인된 객관적 반응률은 중간 분석과 일관되게, D+EP 대 EP에서 약 10% 더 높았다. 또한, 계속 반응 중인 환자의 비율은 12개월(23.2% 대 7.3%) 및 24개월(13.5% 대 3.9%) 둘 다에서 EP보다 D+EP에서 더 높았다. 추가 1년의 추적 조사 후, D+EP는 중간 분석 및 개별 치료제의 확립된 안전성 프로파일과 일치하는 관리 가능한 안전성 프로파일을 계속 보여주었다.

[0245] 두 면역요법군에 대한 OS 카플란-마이어 곡선의 꼬리는 유사했으며, 각 군에서 20%가 넘는 환자가 24개월에 생존하였다. 이는 ES-SCLC 환자에서 EP에 더발루맵을 부가하고, 이어서 편리한 4주마다 투약하는 더발루맵을 유지할 경우, 일관된, 지속적인 이익이 있음을 시사한다. 지속적인 이익은 역사적으로 장기 생존 이익을 증명하기 어려웠던 이 공격적인 질환 환경에서 특히 주목할 만하다. 면역요법군 간의 유사성은 PFS 카플란-마이어 곡선의 꼬리에서도 관찰되었다. (EP군의 5%와 비교하여) 두 더발루맵군에서 거의 20%의 환자가 12개월에 무진행이었고, 이들 환자 중 많은 수가 24개월에도 무진행을 유지했다는 관찰은 D+EP로 장기간 임상 이익을 얻은 ES-SCLC 환자의 비율이 있음을 시사한다.

[0246] 이는 또한 ES-SCLC에서 화학요법과 병용하여 이중 면역 체크포인트 차단을 평가한 3상 시험의 첫 번째 보고서이기도 하다. D+T+EP의 OS 중앙값은 EP와 비교하여 유사했지만, D+T+EP군의 카플란-마이어 곡선은 10개월 후에 EP 곡선에서 분리되기 시작했으며, 특히 24개월 OS 비율은 D+T+EP에서 23.4% 대 EP에서 14.4%였다. PFS에 대한 HR은 D+T+EP 대 EP에 대해 0.84였으며, 관련 95% CI는 1(0.70~1.01)을 초과했다. OS와 유사하게, 카플란-마이어 곡선이 늦게 분리되었으며 12개월 및 24개월 PFS 비율은 D+T+EP 대 EP에서 수치상 더 높았다(각각 16.9% 대 5.3% 및 11.5% 대 2.9%). 확인된 객관적 반응률 또는 반응 기간의 중앙값에서 D+T+EP군과 EP군 간에 유사성이 있었다. 그러나 계속 반응 중인 환자의 비율은 12개월 및 24개월 둘 다에서 EP보다 D+T+EP에서 더 높았다.

[0247] 결론적으로, 이 무작위화, 공개 표지, 3상 시험의 결과는 강건한 대조군과 비교하여 ES-SCLC 환자에서 EP에 더발루맵을 부가함으로써 지속되는 OS 이익을 증명한다. 모든 군의 안전성 결과는 개별 약물의 알려진 안전성 프로파일과 일관되게 유지되었다. 이러한 결과는 ES-SCLC의 제1선 치료에 대한 새로운 표준 치료로서 D+EP의 사용을 뒷받침하며, 백금 선택의 유연성과 환자와 의사를 위한 치료 옵션을 확장하는 4주마다의 유지 투약 일정을 제공한다.

[0248] 기타 양태

[0249] 상술한 설명으로부터 본원에 기술되어 있는 본 발명을 다양한 용도 및 조건에 적용하기 위해 본 발명에 대해 변형 및 변경이 이루어질 수 있다는 것이 자명할 것이다. 또한 이 같은 양태는 하기 청구범위의 범주 내에 있다.

[0250] 본원에서의 변수에 대한 임의의 정의에서 성분 목록에 대한 설명에는 임의의 단일 성분 또는 나열된 성분의 조합(또는 하위조합)으로서 이러한 변수에 대한 정의가 포함되어 있다. 본원에서의 양태에 대한 설명에는 임의의 단일 양태로서, 또는 임의의 기타 양태 또는 이의 일부와의 조합으로 이러한 양태가 포함되어 있다.

[0251] 본 명세서에 언급된 모든 특허 및 간행물은 개개의 독립적인 특허 및 간행물이 참고로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 나타나 있을지라도 본원에서 동일한 정도로 참고로 포함된다.

[0252] 서열 목록

[0253] 서열번호 1 -

[0254] EIVLTQSPGTL_SSPGERATL_SCRASQRVSSSYLA_WYQQKPGQAP_RLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT_ISRLEPEDFAVYYCQ_YGSLP_WTFGQG_TTKVEIK

[0255] 서열번호 2 -

[0256] EVQLVESGGGLVQ_PGGSLRL_SCAASGFTFSRYWMSW_RQAPGKGLEW_VANIKQD_GSEKYYVDSV_KGRFT_ISRDNAKNSLYLQ_MNSLRAEDTAVYYCAREGG_WFGELAFDYWGQ_TLVTVSS

[0257] 서열번호 3 - VH CDR1 - GFTFSRYWMS

[0258] 서열번호 4 - VH CDR2 - NIKQD_GSEKYYVDSV_KG

[0259] 서열번호 5 - VH CDR3 - EGGWFGELAFDY

[0260] 서열번호 6 - VL CDR1 - RASQRVSSSYLA

[0261] 서열번호 7 - VL CDR2 - DASSRAT

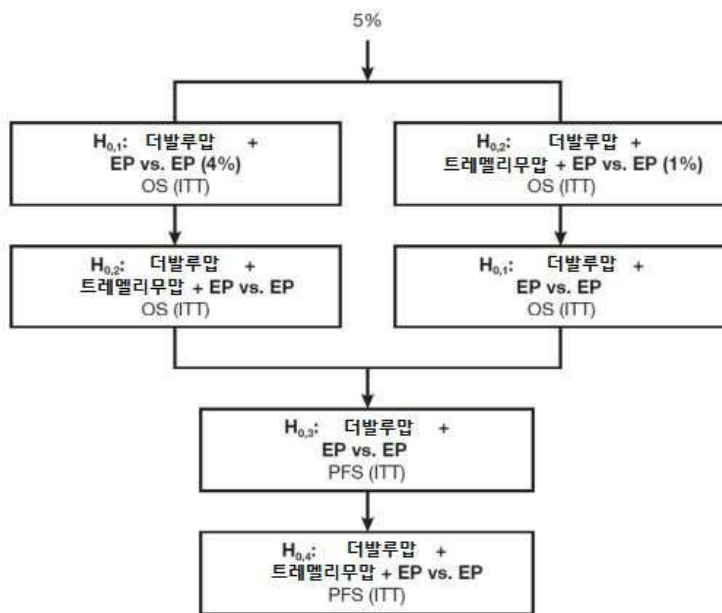
[0262] 서열번호 8 - VL CDR3 - QQYGSLPWT

도면

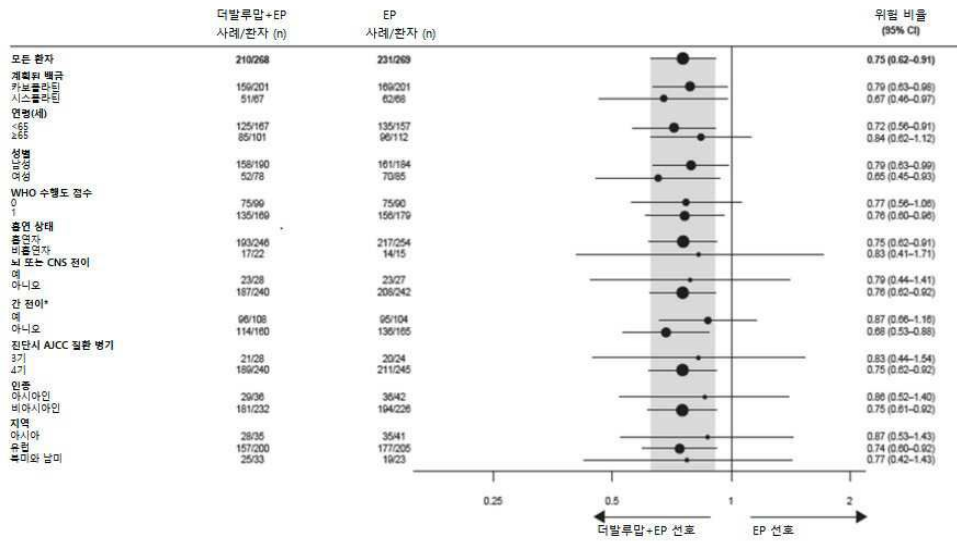
도면1



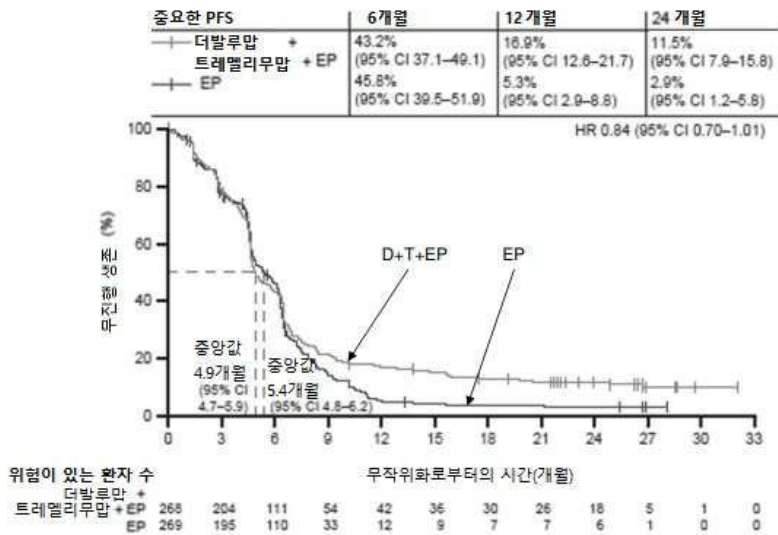
도면2



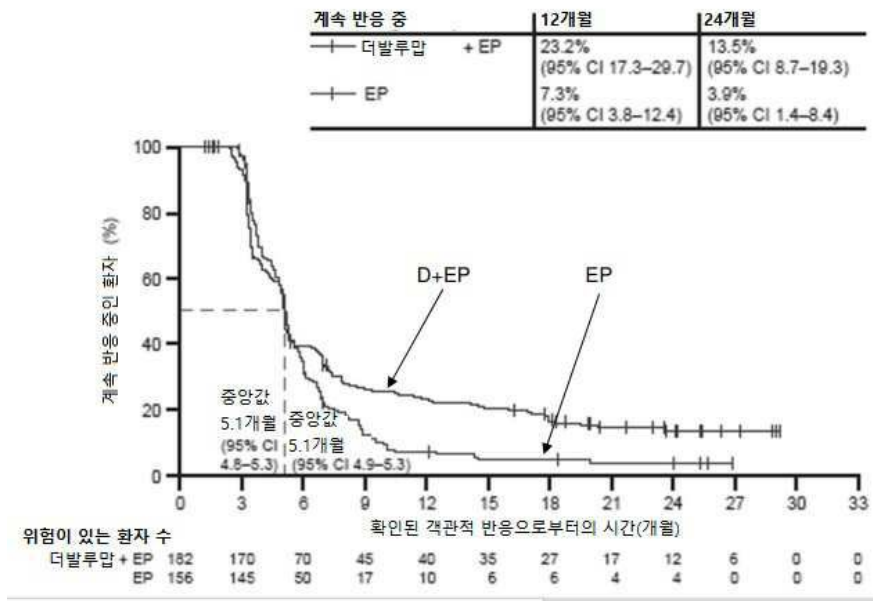
도면3c



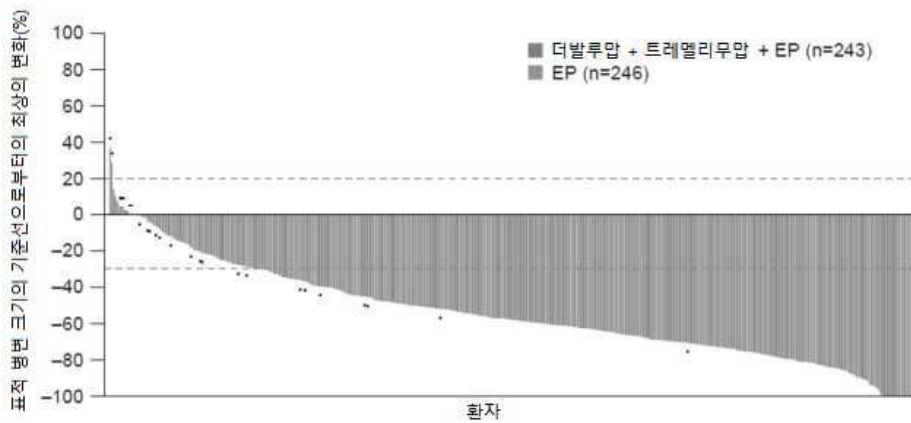
도면4a



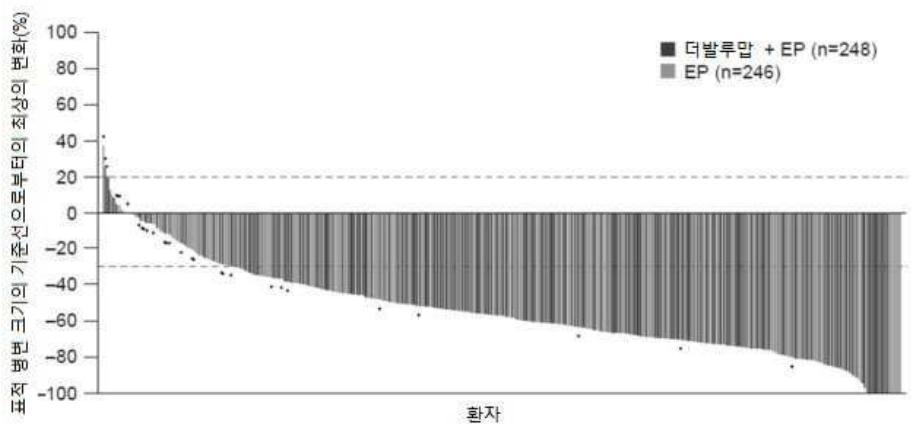
도면4d



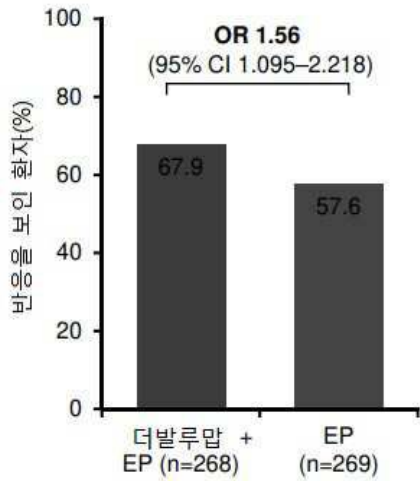
도면5a



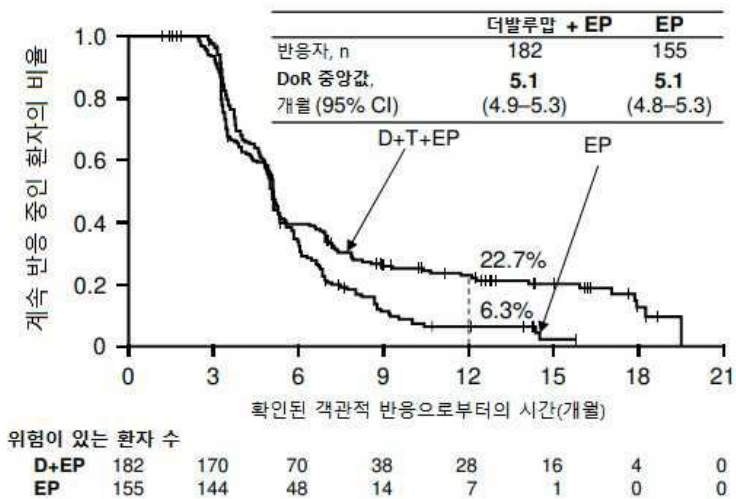
도면5b



도면6a



도면6b



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ASTRAZENECA AB

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING LATE STAGE LUNG CANCER

<130> B7H1-240-WO-PCT

<140><141><150> 62/896,224

<151> 2019-09-05

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly 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> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 3

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser

1 5 10
 <210> 4
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <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> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 5
Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 6
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 6
Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 7
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 8
<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 8

Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 9

<211> 176

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu

1 5 10 15

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro

20 25 30

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys

35 40 45

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys

50 55 60

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr

65 70 75 80

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr

85 90 95

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile

100 105 110

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu Val

115 120 125

Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr Phe Ile

130 135 140

Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys Gly Ile

| | | | | |
|---|-----|-----|-----|------|
| 145 | 150 | 155 | 160 | |
| Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu Glu Thr | | | | |
| | 165 | 170 | 175 | |
| <210> 10 | | | | |
| <211> 3349 | | | | |
| <212> DNA | | | | |
| <213> Homo sapiens | | | | |
| <400> 10 | | | | |
| ggcgcaacgc tgagcagctg gcgcgctcccg cgcggccecca gttctgcgca gcttcccgag | | | | 60 |
| gctccgcacc agccgcgctt ctgtccgcct gcagggcatt ccagaaagat gaggatattt | | | | 120 |
| gctgtcttta tattcatgac ctactggcat ttgctgaacg cccatacaa caaatcaac | | | | 180 |
| caaagaattt tggttgtgga tccagtcacc tctgaacatg aactgacatg tcaggctgag | | | | 240 |
| ggctacccca aggccgaagt catctggaca agcagtgacc atcaagtctt gagtggtaag | | | | 300 |
| accaccacca ccaattccaa gagagaggag aagcttttca atgtgaccag cacactgaga | | | | 360 |
| atcaacacaa caactaatga gattttctac tgcactttta ggagattaga tcctgaggaa | | | | 420 |
| aaccatacag ctgaattggt catcccagaa ctacctctgg cacatcctcc aaatgaaagg | | | | 480 |
| actcacttgg taattctggg agccatctta ttatgccttg gtgtagcact gacattcadc | | | | 540 |
| ttccgtttaa gaaaaggag aatgatggat gtgaaaaaat gtggcatcca agatacaaac | | | | 600 |
| tcaaagaagc aaagtgatac acatttggag gagacgtaat ccagcattgg aacttctgat | | | | 660 |
| cttcaagcag ggatttctcaa cctgtggttt aggggttcat cggggctgag cgtgacaaga | | | | 720 |
| ggaaggaatg ggcccgtggg atgcaggcaa tgtgggactt aaaaggccca agcactgaaa | | | | 780 |
| atggaacctg gcgaaagcag aggaggagaa tgaagaaaga tggagtcaaa cagggagcct | | | | 840 |
| ggagggagac ctigatactt tcaaatgcct gaggggctca tcgacgcctg tgacagggag | | | | 900 |
| aaaggatact tctgaacaag gagcctcaa gcaaatcadc cattgctcat cctaggaaga | | | | 960 |
| cgggttgaga atccctaatt tgagggtcag ttctctcaga agtgcctttt gcctccactc | | | | 1020 |
| aatgcctcaa tttgttttct gcatgactga gactctcagt gttggaacgg gacagtattt | | | | 1080 |
| atgtatgagt ttttctatt tattttgagt ctgtgaggtc ttcttgtcat gtgagtgtgg | | | | 1140 |
| ttgtgaatga tttcttttga agatatattg tagtagatgt tacaattttg tcgccaact | | | | 1200 |
| aaacttgctg cttaatgatt tgctcacatc tagtaaaaca tggagtattt gtaaggtgct | | | | 1260 |
| tggctctctc tataactaca agtatacatt ggaagcataa agatcaaacc gttggttgca | | | | 1320 |
| taggatgtca cttttattta acccattaat actctggttg acctaacttt attctcagac | | | | 1380 |

ctcaagtgtc tgtgcagtat ctgttccatt taaatatcag ctttacaatt atgtggtagc 1440

ctacacacat aatctcattt catcgtgta accaccctgt tgtgataacc actattatit 1500

taccatcgt acagctgagg aagcaaacag attaagtaac ttgcccaaac cagtaaatag 1560

cagacctcag actgccacc actgtccttt tataatacaa tttacagcta tattttactt 1620

taagcaatc ttttattcaa aaaccattta ttaagtgcc ttgcaatc aatcgtgtg 1680

ccaggcattg aatctacaga tgtgagcaag acaaagtacc tgtcctcaag gagctcatag 1740

tataatgagg agattaacaa gaaaatgtat tattacaatt tagtccagtg tcatagcata 1800

aggatgatgc gaggggaaaa cccgagcagt gttgccaaga ggaggaaata ggccaatgtg 1860

gtctgggacg gttggatata cttaacatc ttaataatca gagtaatttt catttacaaa 1920

gagaggtcgg tacttaaaat aacctgaaa aataaactg gaattccttt tctagcatta 1980

tatttatcc tgatttgcct ttgccatata atctaagct tgtttatata gtgtctggta 2040

ttgtttaaca gtctgtctt ttctatttaa atgccactaa atttaaatt catacctttc 2100

catgattcaa aattcaaaag atccatggg agatggttg aaaatctcca ctcatcctc 2160

caagccatc aagtttctt tccagaagca actgctactg cctttcatc atatgttctt 2220

ctaaagatag tctacattg gaaatgtat ttaaaagcac gtattttaa aattttttc 2280

ctaaatagta acacattgta tgtctgctgt gtactttgct atttttatit attttagtgt 2340

ttcttatata gcagatggaa tgaattgaa gttcccaggg ctgaggatcc atgccttctt 2400

tgtttctaag ttatcttcc catagctttt cattatcttt catatgatcc agtatatgtt 2460

aaatatgtc tacatafaca tttagacaac caccattgt taagtattg ctctaggaca 2520

gagtttggat ttgtttatgt ttgctcaaaa ggagacccat gggctctcca ggtgactg 2580

agtcaatcta gtctaaaaa gcaatctat tattaactct gtatgacaga atcatgtctg 2640

gaactttgt tttctgctt ctgtcaagta taaactcac tttgatgtg tacttgcaaa 2700

atcacattt cttctggaa attccggcag tgtacctga ctgctagcta cctgtgcca 2760

gaaaagcctc atcgtttg cttgaacct tgaatgccac cagctgtcat cactacacag 2820

ccctcctaag aggttctctg gaggtttcga gattcagatg ccctgggaga tcccagagtt 2880

tcctttccct cttggccata ttctgggtgc aafgacaagg agtaccttg ctttgccaca 2940

tgtaagget gaagaaacag tgtctcaac agagctcctt gtgttatctg tttgtacatg 3000

tgcatitgta cagtaattgg tgtgacagtg ttctttgtgt gaattacagg caagaattgt 3060

ggctgagcaa ggcacatagt ctactcagtc tattcctaag tcctaactcc tccttggtt 3120

| | |
|--|------|
| gttgatttg taaggcactt tatccctttt gtctcatggt tcatcgtaaa tggcataggc | 3180 |
| agagatgata cctaattctg catttgattg tactttttg tacctgcatt aatttaataa | 3240 |
| aatattctta tttattttgt tacttgggtac accagcatgt ccattttctt gtttattttg | 3300 |
| tgtttaataa aatgttcagt ttaacatccc agtggagaaa gttaaaaaa | 3349 |