



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년11월28일

(11) 등록번호 10-2470294

(24) 등록일자 2022년11월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 16/18* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)  
*A61K 39/395* (2006.01) *A61K 47/68* (2017.01)  
*A61K 51/10* (2006.01) *A61N 5/06* (2006.01)  
*A61N 5/10* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 35/04* (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)  
*C07K 16/30* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07K 16/18* (2013.01)  
*A61K 39/395* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7036323
- (22) 출원일자(국제) 2017년05월12일  
 심사청구일자 2020년04월28일
- (85) 번역문제출일자 2018년12월13일
- (65) 공개번호 10-2019-0007488
- (43) 공개일자 2019년01월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/032397
- (87) 국제공개번호 WO 2017/197259  
 국제공개일자 2017년11월16일
- (30) 우선권주장  
 62/335,743 2016년05월13일 미국(US)  
 (뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌  
 W02015112800 A1\*  
 Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 86, No.  
 2, pp. 343-349 (2013)\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.  
 미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리  
 버 로드 777
- (72) 발명자  
 스코코스 디미트리스  
 미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 쏘 밀 리버 로  
 드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내  
 로위 이스라엘  
 미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 쏘 밀 리버 로  
 드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내
- (74) 대리인  
 장훈

전체 청구항 수 : 총 33 항

심사관 : 이수정

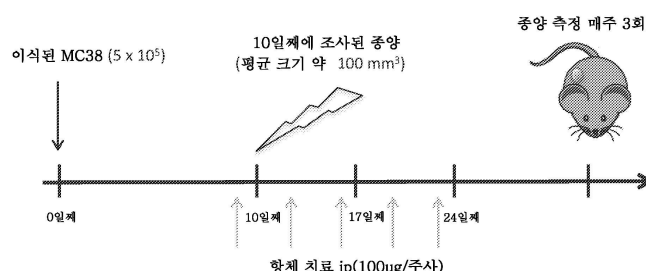
(54) 발명의 명칭 암을 치료하기 위한 항-PD1 항체 및 방사선의 조합

## (57) 요약

본 개시는 암(예를 들면, 고형 종양)의 성장을 치료하거나, 암의 성장을 감소시키거나 또는 암의 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 본 개시의 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 프로그래밍된 사멸 1(PD-1: programmed death 1) 길항제(예를 들면, 항-PD-1 항체)의 치료학적 유효량을 임의로 방사선 치료요법과 조합하여 투여함을

(뒷면에 계속)

## 대표도



포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 방법은 소분할(hypo-fractionated) 방사선을 항-PD-1 항체 또는 이의 단편과 조합하여 투여하여 중앙 억제에서의 연장된 압스코팔(abscopal) 효과를 달성함을 포함한다.

(52) CPC특허분류

(30) 우선권주장

<i>A61K 39/39541</i> (2013.01)	62/340,142	2016년05월23일	미국(US)
<i>A61K 39/39558</i> (2013.01)	62/348,546	2016년06월10일	미국(US)
<i>A61K 39/39575</i> (2013.01)	62/350,305	2016년06월15일	미국(US)
<i>A61K 47/6849</i> (2017.08)	62/364,920	2016년07월21일	미국(US)
<i>C07K 16/28</i> (2013.01)	62/374,020	2016년08월12일	미국(US)
<i>C07K 16/2803</i> (2013.01)	62/451,274	2017년01월27일	미국(US)
<i>C07K 16/2818</i> (2013.01)			
<i>C07K 16/2878</i> (2013.01)			
<i>C07K 16/3053</i> (2013.01)			

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

방사선 치료요법과 조합하여 암을 지닌 대상체에서 제1 종양 및 제2 종양의 성장을 치료하거나 억제하는 방법에 사용하기 위한, 프로그래밍된 사멸 1(PD-1: programmed death 1)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 억제학적 조성물로서, 상기 방법이:

(a) 암을 지닌 대상체를 선택하는 단계; 및

(b) 종양의 성장의 치료 또는 억제를 필요로 하는 상기 대상체에게 방사선 치료요법의 1회 이상의 선량을 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료학적 유효량의 1회 이상의 용량과 조합하여 투여하는 단계

를 포함하고, 여기서 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄 가변 영역(HCVR)의 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 경쇄 가변 영역(LCVR)의 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 각각의 용량이 상기 대상체의 체중의 kg당 3mg 초과 내지 20mg 범위의 양을 포함하고; 상기 방사선 치료요법은 제1 종양에 투여되지만 제2 종양에는 투여되지 않고, 상기 조합의 투여는 제1 종양 및 제2 종양 모두에서 종양 퇴행(tumor regression)을 초래하는, 억제학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 각각의 용량이 상기 대상체의 체중의 kg당 5 또는 10mg을 포함하는, 억제학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 각각의 용량이 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 20 내지 600mg을 포함하는, 억제학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 방사선의 각각의 선량이 2 내지 80 그레이(Gy)를 포함하는, 억제학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 각각의 용량이 상기 대상체의 체중 kg당 10mg을 포함하고, 방사선 치료요법의 각각의 선량이 20 내지 50Gy를 포함하는, 억제학적 조성물.

#### 청구항 6

제4항에 있어서, 상기 방사선 치료요법이 분할(fractionated) 방사선 치료요법인, 억제학적 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 분할 방사선 치료요법이 2 내지 10개의 분할을 포함하는, 억제학적 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 분할 방사선 치료요법이 5개의 분할에서 30Gy를 포함하는, 억제학적 조성물.

#### 청구항 9

제7항에 있어서, 상기 분할 방사선 치료요법이 3개의 분할에서 27Gy를 포함하는, 억제학적 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 각각의 용량이 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 각각의 용량이 직전 투약 후 2주째에 투여되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 상기 방사선 치료요법과 동시에 투여되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

제1항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 상기 방사선 치료요법의 전에 또는 상기 방사선 치료요법의 후에 투여되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합의 투여가 상기 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 방사선 단독의 투여와 비교하여 향상된 치료학적 효능을 초래하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 향상된 치료학적 효능이 종양 퇴행, 압스코팔 효과(abscopal effect), 종양 전이의 억제, 시간 경과에 따른 전이성 병변의 감소, 화학치료제 또는 세포독성제의 감소된 사용, 종양 부담(tumor burden)의 감소, 무진행 생존(progression-free survival)의 증가, 전체 생존의 증가, 완전 반응(complete response), 부분 반응(partial response) 및 안정 질환(stable disease)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 효과를 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 16

제14항에 있어서, 상기 제1 종양 및 제2 종양 각각의 성장이 항체 또는 방사선 단독 중 어느 하나만 투여된 대상체와 비교하여 적어도 50%까지 억제되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 17

제14항에 있어서, 상기 제1 종양 및 제2 종양 각각의 성장이 항-PD-1 항체 전에 방사선 선량이 투여된 대상체와 비교하여 적어도 50%까지 억제되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 18

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 이전 치료요법에 대해 내성이거나, 이전 치료요법에 대해 부적절하게 반응하거나, 또는 이전 치료요법 후에 재발된, 약제학적 조성물.

#### 청구항 19

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 재발 또는 전이성 암인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 20

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 추가의 치료학적 제제 또는 치료요법을 투여함을 추가로 포함하고, 여기서 상기 추가의 치료학적 제제 또는 치료요법이 수술, 화학치료제, 암 백신, 프로그래밍된 사멸 리간드 1(PD-L1) 억제제, 림프구 활성화 유전자 3(LAG3: lymphocyte activation gene 3) 억제제, 세포독성 T-림프구-관련 단백질 4(CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) 억제제, 항-글루코코르티코이드-유도된 종양 괴사 인자 수용체(GITR: glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor) 항체(항-GITR 항체), T-세포 면역글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3(TIM3: T-cell immunoglobulin and mucin-domain

containing-3) 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠기(BTLA: B- and T-lymphocyte attenuator) 억제제, Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT: T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) 억제제, CD47 억제제, 인돌아민-2,3-디옥시게나제(IDO: indoleamine-2,3-dioxygenase) 억제제, 이특이적 항-CD3/항-CD20 항체, 혈관 내피 성장 인자(VEGF: vascular endothelial growth factor) 길항제, 안지오펀텐-2(Ang2) 억제제, 형질전환 성장 인자 베타(TGF $\beta$ ) 억제제, CD38 억제제, 표피 성장 인자 수용체(EGFR: epidermal growth factor receptor) 억제제, 과립구-대식세포 콜로니-자극 인자(GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), 사이클로포스파미드, 종양-특이적 항원에 대한 항체, 바실러스 칼메트-게랭(Bacillus Calmette-Guerin) 백신, 세포독소, 인터류킨 6 수용체(IL-6R) 억제제, 인터류킨 4 수용체(IL-4R) 억제제, IL-10 억제제, IL-2, IL-7, IL-21, IL-15, 항체-약물 접합체, 소염성 약물, 및 식이 보충제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 상기 추가의 치료학적 제제가 항-GITR 항체인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 22

제20항에 있어서, 상기 추가의 치료학적 제제가 사이클로포스파미드인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 23

제20항에 있어서, 상기 추가의 치료학적 제제가 GM-CSF인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 24

제20항에 있어서, 상기 추가의 치료학적 제제가 도세탁셀, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 시스플라틴, 겐시타빈 및 페메트렉시드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 25

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 정맥내, 피하 또는 복강내 투여되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 26

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 고형 종양을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 상기 고형 종양이 결장직장암, 난소암, 전립선암, 유방암, 뇌암, 자궁경부암, 방광암, 항문암, 자궁암, 결장암, 간암, 췌장암, 폐암, 자궁내막암, 골암, 고환암, 피부암, 신장암, 위암, 식도암, 두경부암, 침샘암(salivary gland cancer), 및 골수종으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 28

제26항에 있어서, 상기 고형 종양이 간세포 암종, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포암, 기저 세포 암종, 유방암종, 피하 편평 세포 암종, 연골육종, 혈관육종, 담관암종, 연부 조직 육종, 결장직장암, 흑색종, 메르켈(Merkel) 세포 암종 및 다형성 아교모세포종으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 29

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HCVR이 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고 상기 LCVR이 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 30

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호 1에 대해 90% 서열 동일성을 갖는 HCVR을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 31

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호 2에 대해 90% 서열 동일성을 갖는 LCVR을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 32

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호 1에 대해 90% 서열 동일성을 갖는 HCVR 및 서열번호 2에 대해 90% 서열 동일성을 갖는 LCVR을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 33

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 34

삭제

#### 청구항 35

삭제

#### 청구항 36

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 출원은 PCT 국제 특허 출원으로서 2017년 5월 12일에 제출되고, 2016년 5월 13일에 출원된 US 가특허 출원 제62/335,743호; 2016년 5월 23일에 출원된 제62/340,142호; 2016년 6월 10일에 출원된 제62/348,546호; 2016년 6월 15일에 출원된 제62/350,305호; 2016년 6월 21일에 출원된 제62/364,920호, 2016년 8월 12일에 출원된 제62/374,020호; 및 2017년 1월 27일에 출원된 제62/451,274호에 대한 우선권의 이익을 주장하고, 각각의 개시는 이들의 전문이 본원에 참조에 의해 포함된다.

#### [0002] 서열목록

[0003] 본 출원은 2017년 5월 12일에 생성된 파일명이 "서열목록"인 텍스트 파일로서 전자 형식으로서의 서열목록을 포함하고, 이의 크기는 8.64킬로바이트(KB)이다. 텍스트 파일 "서열목록"의 내용은 본원에 참조에 의해 포함된다.

#### [0004] 본 발명의 분야

[0005] 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 프로그래밍된 사멸 1(PD-1: programmed death 1) 수용체에 특이적으로 결합하는 항체의 치료학적 유효량을 방사선 치료요법과 조합하여 투여함을 포함하는, 암의 치료 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

#### [0006] 본 발명의 배경

[0007] 방사선 치료요법은 종양 성장을 제어하고/제어하거나 종양 세포를 사멸시키기 위해 이온화 방사선의 DNA-손상 특성을 이용하고, 국부 종양 치료요법으로 지난 60년간 광범위하게 사용되어 왔다. 방사선 치료요법은 예를 들면, 종양 항원의 방출로 인하여 면역계에 대한 자극 효과를 촉진시킬 수 있다. 그러나, 방사선은 또한 면역-억압 효과, 예를 들면 조절 T 세포와 같은 억제성 면역 세포의 자극을 유도할 수 있다(Le et al 2015, Clin. Cancer Res. 21: 3393-3401).

[0008] 암 치료요법을 위한 면역 관문 억제제(immune checkpoint inhibitor)의 개발은 방사선 치료요법과의 조합에 관심을 갖게 하였다(Tang et al 2014, Cancer Immunol. Res. 2: 831-838; Teng et al 2015, Cancer Lett. 365: 23-29). 하나의 이러한 면역 관문 억제제는 프로그래밍된 사멸 1(PD-1)이다. 종양 미세환경에서의 PD-1 수용

체 신호전달은 종양 세포가 숙주 면역계에 의한 면역 감시를 벗어나도록 하는데 주요 역할을 한다. PD-1/PD-:1 T-세포 관문 경로의 차단은 면역 반응을 자극하는데 효과적이고 내성이 양호한 접근법이고, 진행성 흑색종, 신 세포암(RCC: renal cell cancer) 및 비-소세포 폐암(NSCLC: non-small cell lung cancer)에서 유의한 목표 반응을 달성하였다(Topalian et al 2012, New Engl. J. Med. 366: 2443-2454). 그러나, 최적 치료요법은 종래 치료요법 및 신규한 면역 치료요법 접근법과 항-PD-1 모노클로날 항체 치료의 조합을 필요로 할 가능성이 있을 것이다. 상보성 면역 조절인자뿐만 아니라 방사선 및 화학 치료요법과 같은 종래 방식의 면역-자극 양상을 사용함으로써 숙주 면역의 집중적(convergent) 양상을 자극하는 조합적 접근법은 보다 효과적인 암 치료요법의 개발을 초래할 수 있다.

## 발명의 내용

### [0009] 본 발명의 간략한 요약

[0010] 소정 실시형태들에 따르면, 본 발명은 대상체에서 암의 적어도 하나의 증상 또는 징후를 치료하거나 또는 개선하거나, 또는 암의 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명의 이러한 양상에 따른 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 프로그래밍된 사멸 1(PD-1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료학적 유효량을 임의로 방사선 치료요법과 조합하여 투여함을 포함한다.

[0011] 소정 실시형태들에 따르면, 본 발명은, 고형 종양을 포함하는 암을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 암을 지닌 대상체를 선택하는 단계 및 1회 이상의 용량의 항-PD-1 항체를 1회 이상의 용량의 방사선 치료요법과 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 고형 종양을 포함하는 암을 치료하기 위한 방법을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 조합 투여는 항체 또는 방사선 단독 중 어느 하나의 투여와 비교하여 향상된 치료학적 효능 또는 항-종양 효능을 초래한다.

[0012] 본 발명의 소정 실시형태들에서, 대상체에서의 암의 적어도 하나의 증상 또는 징후를 치료하거나 또는 개선하거나, 또는 암의 성장을 억제하는 방법이 제공된다. 본 발명의 소정 실시형태들에서, 종양의 성장을 지연시키거나 종양 재발을 예방하기 위한 방법이 제공된다. 본 발명의 소정 실시형태들에서, 암을 지닌 환자의 전체 또는 무진행 생존(progression-free survival)을 증가시키기 위한 방법이 제공된다.

[0013] 본 발명의 이러한 양상에 따른 방법은 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료학적 유효량의 1회 이상의 용량을 순차적으로 투여함을 포함한다. 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체는 방사선 치료요법과 조합하여 투여된다.

[0014] 소정 실시형태들에서, 상기 암 또는 종양은 고형 종양 또는 악성 종양이다. 소정 실시형태들에서, 상기 고형 종양은 결장직장암, 난소암, 전립선암, 유방암, 뇌암, 자궁경부암, 방광암, 항문암, 자궁암, 결장암, 간암, 췌장암, 폐암, 자궁내막암, 골암, 고환암, 피부암, 신장암, 위암, 식도암, 두경부암, 타액선암, 골수종으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0015] 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체는 암을 지닌 환자에게 '제1선' 치료로서 투여되고, 여기서 상기 환자는 암에 대해 사전에 전신 치료를 받지 않았다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체는 암(예를 들면, 전이성 암)을 지닌 환자에게 '제2선' 치료로서 투여되고, 여기서 상기 환자는 화학 치료요법, 수술 및 방사선을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 '치료 기준(standard-of-care)' 치료요법으로 사전에 치료되었다.

[0016] 본 발명의 한 실시형태는 피부암의 치료에 사용하기 위한 항-PD-1 항체에 관한 것이다. 소정 실시형태들에서, 상기 피부암은 피부 편평 세포 암종 및 기저 세포 암종을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 비-흑색종 피부암이다. 상기 항-PD-1 항체는 본원에 기술된 바와 같이 전이성 또는 국부 진행성 피부 편평 세포 암종을 지닌 환자에게 투여될 수 있다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체는 본원에 기술된 바와 같이 진행성 기저 세포 암종을 지닌 환자에게 투여되고, 여기서 상기 환자는 헤지호그(Hedgehog) 경로 억제제(예를 들면, 비스모데길, 소네데길)에 대해 불내성이거나 헤지호그 경로 억제제로 치료되었고 진행성 질환을 나타낸다.

[0017] 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 0.1 내지 20mg을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 0.3, 1, 3, 5 또는 10mg을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 20 내지 600mg을 포함한다. 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 약 200mg을 포함한다. 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 약 250mg을 포함한다. 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 약 350mg을 포함한다.

[0018] 소정 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 1회 이상의 용량으로 투여된다. 소정 실시형태들에서, 방사선



치료요법의 각각의 용량은 2 내지 100그레이(Gy)를 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 소분할(hypofractionated) 방사선 치료요법이다. 소정 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 2 내지 12개 분할을 포함한다.

- [0019] 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 방사선 치료요법의 전에, 방사선 치료요법과 동시에, 또는 방사선 치료요법에 후속하여 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 투여함을 포함한다. 한 실시형태에서, 본 발명의 방법은 방사선 치료요법의 투약 전에 항-PD-1 항체를 투여함을 포함한다.
- [0020] 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 항-PD-1 항체의 각각의 0 내지 50 치료학적 용량을 투여함을 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 12주째에 투여된다. 한 실시형태에서, 각각의 용량은 직전 투약 후 1주째에 투여된다. 한 실시형태에서, 각각의 용량은 직전 투약 후 2주째에 투여된다. 한 실시형태에서, 각각의 용량은 직전 투약 후 3주째에 투여된다.
- [0021] 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량 및 임의로 방사선 치료요법이 치료 사이클에 포함된다. 본 발명의 이러한 양상에 따른 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 적어도 1회의 치료 사이클을 투여함을 포함하고, 여기서 적어도 1회의 치료 사이클은 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 12회 이하의 치료 사이클을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여한다. 소정 실시형태들에서, 적어도 1회의 치료 사이클은 1회 이상의 용량의 방사선 치료요법을 추가로 포함한다. 소정 실시형태들에서, 방사선 치료요법은 단지 1회의 치료 사이클로 투여된다. 소정 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 소분할 방사선 치료요법이다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체는 방사선 치료요법 전에 투여된다.
- [0022] 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체 및 상기 방사선 치료요법은 추가의 치료학적 제제 또는 치료요법(예를 들면, 사이클로포스파미드 또는 본원에 개시된 임의의 제제 또는 치료요법)과 조합하여 투여된다.
- [0023] 소정 실시형태들에서, 상기 치료는 종양 퇴행, 암스코팔 효과(abscopal effect), 종양 전이의 억제, 시간 경과에 따른 전이성 병변의 감소, 화학치료제 또는 세포독성제의 감소된 사용, 종양 부담(burden)의 감소, 무진행 생존(progression-free survival)의 증가, 전체 생존의 증가, 완전 반응, 부분 반응 및 안정한 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치료학적 효과를 생성시킨다.
- [0024] 소정 실시형태들에 따르면, 상기 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단백질은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)의 경쇄 CDR을 포함한다. 본 발명의 방법과 관련하여 사용될 수 있는 항원-결합 단백질의 이러한 한 유형은 REGN2810과 같은 항-PD-1 항체이다.
- [0025] 소정 실시형태들에서, 본 발명은 사람을 포함하는 대상체에서의 암의 성장을 치료하거나 억제하기 위한 의약의 제조시 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단백질의 용도를 제공한다. 소정 실시형태들에서, 상기 암은 고형 종양이다. 소정 실시형태들에서, 상기 암은 결장직장암, 난소암, 전립선암, 유방암, 뇌암, 자궁경부암, 방광암, 항문암, 자궁암, 결장암, 간암, 췌장암, 폐암, 자궁내막암, 골암, 고환암, 피부암, 신장암, 위암, 식도암, 두경부암, 타액선암 또는 골수종이다.
- [0026] 소정 실시형태들에서, 본 발명은 사람을 포함하는 대상체에서의 암의 성장을 치료하거나 억제하기 위해 방사선 치료요법과 조합되는 의약의 제조시 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단백질의 용도를 제공한다. 소정 실시형태들에서, 상기 암은 고형 종양이다. 소정 실시형태들에서, 상기 암은 결장직장암, 난소암, 전립선암, 유방암, 뇌암, 자궁경부암, 방광암, 항문암, 자궁암, 결장암, 간암, 췌장암, 폐암, 자궁내막암, 골암, 고환암, 피부암, 신장암, 위암, 식도암, 두경부암, 타액선암 또는 골수종이다.
- [0027] 한 양상에서, 본 발명은, 암에 걸린 대상체를 치료하기 위한 키트로서, 상기 키트는 (a) PD-1에 특이적으로 결합하여 PD-1을 억제하는 항체 또는 이의 항원-결합부의 용량; 및 (b) 본원에 개시된 방법에 따라 상기 대상체를 치료하기 위해 항-PD-1 항체를 사용하기 위한 지침서를 포함하는, 키트를 제공한다. 소정 실시형태들에서, 상기 암은 결장직장암, 난소암, 전립선암, 유방암, 뇌암, 자궁경부암, 방광암, 항문암, 자궁암, 결장암, 간암, 췌장암, 폐암, 자궁내막암, 골암, 고환암, 피부암, 신장암, 위암, 식도암, 두경부암, 타액선암 및 골수종으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0028] 본 발명의 다른 실시형태들은 후속하는 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용의 검토로부터 명백해질 것이다.

## 도면의 간단한 설명



[0029]

도 1은 MC38 종양이 이식된 마우스에서의 항-PD-1 항체 및 방사선(XRT)의 투약을 포함한다(본원의 실시예 1에 기술된 연구).

도 2는 본원의 실시예 1에 기술된 연구에서 이소타입 대조군 항체(●), 항-PD-1 항체(■), 이소타입 대조군 + 방사선(XRT)(▲) 또는 항-PD-1 항체 + XRT(▼)로 치료된 마우스에서의 평균 종양 성장을 보여준다.

도 3은 본원의 실시예 1에 기술된 연구에서 이소타입 대조군 항체(●), 항-PD-1 항체(■), 이소타입 대조군 + 방사선(XRT)(▲) 또는 항-PD-1 항체 + XRT(▼)로 치료된 마우스의 전체 생존을 보여준다.

도 4는 B16F10.9 종양이 이식된 마우스에서의 항-PD-1 항체 및 방사선(XRT)의 투약을 포함하는 연구 설계를 보여준다(본원의 실시예 2에 기술된 연구).

도 5는 본원의 실시예 2에 기술된 연구에서 이소타입 대조군 항체(●), 항-PD-1 항체(■), 이소타입 대조군 + 방사선(XRT)(▲) 또는 항-PD-1 항체 + XRT(▼)로 치료된 마우스에서의 평균 종양 성장을 보여준다.

도 6은 본원의 실시예 2에 기술된 연구에서 이소타입 대조군 항체(●), 항-PD-1 항체(■), 이소타입 대조군 + 방사선(XRT)(▲) 또는 항-PD-1 항체 + XRT(▼)로 치료된 마우스의 전체 생존을 보여준다.

도 7은 MC38 종양이 이식된 마우스에서의 항-PD-1 항체 및 방사선(XRT)의 투약을 포함하는 연구 설계를 보여준다(본원의 실시예 4에 기술된 연구).

도 8은 본원의 실시예 4에 기술된 연구에서 이소타입 대조군 항체(●), 항-PD-1 항체(■), 이소타입 대조군 + 방사선(XRT)(▲) 또는 항-PD-1 항체 + XRT(▼)로 치료된 마우스에서의 평균 1차 종양 성장을 보여준다.

도 9는 본원의 실시예 4에 기술된 연구에서 이소타입 대조군 항체(●), 항-PD-1 항체(■), 이소타입 대조군 + 방사선(XRT)(▲) 또는 항-PD-1 항체 + XRT(▼)로 치료된 마우스의 전체 생존을 보여준다.

도 10은 본원의 실시예 4에 기술된 연구에서 이소타입 대조군 항체(●), 항-PD-1 항체(■), 이소타입 대조군 + 방사선(XRT)(▲) 또는 항-PD-1 항체 + XRT(▼)로 치료된 마우스에서의 평균 2차 종양 성장을 보여준다.

도 11은 MC38 종양이 이식된 마우스에서의 항-PD-1 항체, 항-GITR 항체 및 방사선(XRT)의 투약을 포함하는 연구 설계를 보여준다(본원의 실시예 5에 기술된 연구).

도 12는 본원의 실시예 5에 기술된 연구에서 이소타입 대조군 항체(●), 항-PD-1 항체(■), 항-GITR 항체(▲), 항-PD-1 항체 및 항-GITR 항체의 조합(▼), 이소타입 대조군 + 방사선(XRT)(◆), 항-PD-1 항체 + XRT(○), 항-GITR 항체 + XRT(□) 또는 항-PD-1 항체, 항-GITR 항체 + XRT의 조합(△)으로 치료된 마우스에서의 평균 종양 성장을 보여준다.

도 13은 본원의 실시예 5에 기술된 연구에서 이소타입 대조군 항체(●), 항-PD-1 항체(■), 항-GITR 항체(▲), 항-PD-1 항체 및 항-GITR 항체의 조합(▼), 이소타입 대조군 + 방사선(XRT)(◆), 항-PD-1 항체 + XRT(○), 항-GITR 항체 + XRT(□) 또는 항-PD-1 항체, 항-GITR 항체 + XRT의 조합(△)으로 치료된 마우스의 전체 생존을 보여준다.

도 14a는 좌측, 기저선 및 우측, 24주째로 화살표에 의해 나타난 기저 세포 암종(BCC) 환자에서의 폐 전이의 방사선 화상을 보여준다.

도 14b는 좌측, 기저선 및 우측, 16주째로 피부 편평 세포 암종(CSCC) 환자에서의 경부 종괴(neck mass)의 방사선 화상을 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030]

본 발명을 기술하기 전에, 본 발명은 기술된 특정 방법 및 실험적 조건은 변할 수 있으므로 이러한 방법 및 조건에 한정되는 것은 아님이 이해되어야만 한다. 또한, 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 한정될 것이므로 본원에 사용된 용어는 특정 실시형태만을 기술할 목적을 위한 것이고 한정되는 것으로 의도되지 않음이 이해되어야만 한다.

[0031]

달리 정의되지 않으면, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당해 분야의 숙련가에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약"은 특정 인용된 수적 값과 관련하여 사용되는 경우 상기 값은 인용된 값으로부터 1% 이하까지 다를 수 있음을 의미한다. 예를 들면, 본원에 사용된 바와 같은 표현 "약 100"은 99 및 101, 및 이들 사이의 모든 값(예를 들면, 99.1, 99.2,

99.3, 99.4 등)을 포함한다.

[0032] 본원에 기술된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 실행에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 재료는 이하에 기술된다. 본원에 언급된 모든 간행물은 이들의 전문을 설명하기 위해 본원에 참조로 도입된다.

[0033] **암의 성장을 치료하거나 억제하는 방법**

[0034] 본 발명은 대상체에서의 암의 적어도 하나의 증상 또는 징후를 치료하거나 이의 중증도를 개선시키거나 이의 감소시키거나 암의 성장을 억제하기 위한 방법을 포함한다. 본 발명의 이러한 양상에 따른 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료학적 유효량을 투여함을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체는 항-종양 치료요법(본원의 다른 곳에 기술됨)과 조합하여 투여된다. 한 실시형태에서, 상기 항-종양 치료요법은 방사선 치료요법이다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료한다" 또는 "치료하는" 등은 증상을 완화시키거나, 일시적 또는 영구적 기준으로 증상의 원인을 제거하고/하거나, 종양 성장을 지연시키거나 억제하고/하거나, 종양 세포 부하(load) 또는 종양 부담을 감소시키고/시키거나, 종양 퇴행을 촉진시키고/시키거나, 종양 수축, 괴사 및/또는 소실을 야기하고/하거나, 종양 재발을 예방하고/하거나, 전이를 예방하거나 억제하고/하거나, 전이성 종양 성장을 억제하고/하거나, 대상체의 생존 지속 기간을 증가시키는 것을 의미한다.

[0035] 본원에 사용된 바와 같은 표현 "이를 필요로 하는 대상체"는 암의 하나 이상의 증상 또는 징후를 나타내고/내거나 고형 종양을 포함하는 암으로 진단되고 이의 치료를 필요로 하는 사람 또는 비-사람 포유동물을 의미한다. 다수의 실시형태들에서, 용어 "대상체"는 용어 "환자"와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 예를 들면, 사람 대상체는 1차 또는 전이성 종양으로 그리고/또는 설명되지 않은 체중 소실, 쇠약감, 지속적 피로, 식욕 상실, 열, 도한, 뼈 통증, 숨참, 팽윤 복부, 흉통/흉압, 비장의 비대 및 암-관련 바이오마커(예를 들면, CA125) 수준의 상승을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 하나 이상의 증상 또는 징후로 진단될 수 있다. 상기 표현은 1차 또는 확립된 종양을 갖는 대상체를 포함한다. 특정 실시형태들에서, 상기 표현은 고형 종양, 예를 들면, 결장암, 유방암, 폐암, 전립선암, 피부암, 간암, 골암, 난소암, 자궁경부암, 췌장암, 두경부암, 및 뇌암을 갖고/갖거나 이에 대한 치료를 필요로 하는 사람 대상체를 포함한다. 상기 용어는 1차 또는 전이성 종양(진행성 악성 종양)을 갖는 대상체를 포함한다. 소정 실시형태들에서, 표현 "이를 필요로 하는 대상체"는 이전 치료요법(예를 들면, 항암제를 이용한 치료)에 내성이거나 이에 대해 불응이거나 또는 이에 의해 부적절하게 제어되는 고형 종양을 갖는 환자를 포함한다. 예를 들면, 상기 표현은 화학 치료요법(예를 들면, 카르보플라틴 또는 도세탁셀)과 같은 이전 치료요법의 하나 이상의 치료선을 이용하여 치료된 대상체를 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 표현 "이를 필요로 하는 대상체"는 하나 이상의 치료선의 이전 치료요법으로 치료되었지만 후속적으로 재발되거나 전이된 고형 종양을 갖는 환자를 포함한다. 예를 들면, 종양 퇴행을 유도하는 하나 이상의 항암제로 치료 받을 수 있지만; 후속적으로 하나 이상의 항암제에 대해 내성인 암(예를 들면, 화학 치료요법-내성 암)이 재발된 고형 종양을 갖는 환자들은 본 발명의 방법으로 치료된다. 상기 표현은 또한 종래의 항암 치료요법이 예를 들면, 독성 부작용으로 인해 권고될 수 없는 고형 종양을 갖는 대상체를 포함한다. 예를 들면, 상기 표현은 독성 부작용을 갖는 1회 이상 사이클의 화학 치료요법을 받은 환자를 포함한다.

[0036] 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 하나 이상의 암-관련 바이오마커[예를 들면, 프로그래밍된 사멸 리간드 1(PD-L1: programmed death ligand 1), CA125, CA19-9, 전립선-특이적 항원(PSA: prostate specific antigen), 락테이트 데하이드로게나제, KIT, 암배아 항원, 표피 성장 인자 수용체(EGFR: epidermal growth factor receptor), ALK 유전자 재배열]의 상승된 수준을 보여주는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 방법은 PD-L1 및/또는 EGFR의 상승된 수준을 갖는 환자에게 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 방사선 치료요법과 조합하여 투여함을 포함한다. 한 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 방법은 암 조직에서의 PD-L1 발현에 기초하여 선택되는 암을 지닌 환자에서 사용된다. 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 암을 지닌 환자를 치료하기 위해 사용되고, 여기서 상기 환자는 암 조직 및/또는 면역 세포에서의 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 50%의 PD-L1 발현에 기초하여 선택된다. 암 조직 및/또는 면역 세포에서의 PD-L1 발현을 측정하는 방법은 당해 분야에 익히 공지되어 있다. 소정 실시형태들에서, 종양 조직에서의 PD-L1의 발현은 PCT 공보 W02016124558 또는 W02016191751 또는 US 특허 출원 공개 US20160305947에 기술된 바와 같이, 당해 분야에 공지되어 있는 임의의 검정에 의해, 예를 들면 ELISA 검정에 의해 또는 면역조직화학(IHC) 검정에 의해 측정된다. 소정 실시형태들에서, PD-L1의 발현은 RNA 발현을 정량화함으로써, 예를 들면 동일반응계내 하이브리드화(in situ hybridization)에 의해 또는 RT-PCR에 의해 측정된다. 소정 실시형태들에서, PD-L1의 발현은 표지된 항-PD-L1 항체를 이용한 영상화에 의해, 예를 들

면 면역-양전자 방출 단층촬영술(immuno-positron emission tomography) 또는 iPET에 의해 측정된다[예를 들면, 문헌(The Oncologist, 12: 1379 (2007)); Journal of Nuclear Medicine, 52(8): 1171 (2011); 2016년 12월 1일에 출원된 US 가특허 출원 제62/428,672호]을 참조한다].

[0037] 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 고형 종양을 지닌 대상체에서 사용된다. 용어 "종양", "암" 및 "악성 종양"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0038] 본원에서 사용되는 용어 "고형 종양"은 일반적으로 낭종(cyst)이나 액체 영역(liquid area)을 함유하지 않는 비정상 조직 덩어리를 말한다. 고형 종양은 양성(암이 아님) 또는 악성(암)일 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 용어 "고형 종양"은 악성 고형 종양을 의미한다. 상기 용어는 이들, 즉 육종, 암종 및 림프종을 형성하는 세포 유형에 대해 명명된 상이한 유형의 고형 종양을 포함한다. 그러나, 상기 용어는 백혈병을 포함하지 않는다. 각종 실시형태들에서, 상기 용어 "고형 종양"은 결합 또는 지지 조직(예를 들면, 뼈 또는 근육)으로부터 발생하는 암(육종으로서 언급됨), 신체 조직에 막을 형성하는 신체의 선(glandular) 세포 및 상피 세포로부터 발생하는 암(암종으로서 언급됨), 및 림프절, 비장 및 흉선과 같은 림프 기관의 암(림프종으로서 언급됨)을 포함한다. 림프구 세포는 신체의 거의 모든 조직에서 발생하고, 따라서 림프종은 광범위한 장기에서 발달할 수 있다. 소정 실시형태들에서, 상기 용어 "고형 종양"은 결장직장암, 난소암, 전립선암, 유방암, 뇌암, 자궁경부암, 방광암, 항문암, 자궁암, 결장암, 간암, 췌장암, 폐암, 자궁내막암, 골암, 고환암, 피부암, 신장암, 위암, 식도암, 두경부암, 타액선암, 및 골수종을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 암을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 용어 "고형 종양"은 간세포 암종, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포암, 기저 세포 암종, 유방 암종, 피부 편평 세포 암종, 연골육종, 혈관육종, 담관암종, 연부 조직 육종, 결장직장암, 흑색종, 메르켈(Merkel) 세포 암종 및 다형성 아교모세포종을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 암을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 용어 "고형 종양"은 치료를 필요로 하는 대상체에서 서로 떨어져 위치된 1개 초과 고형 종양 병변, 예를 들면, 2, 2개 초과, 5개 초과, 10개 초과, 15개 초과, 20개 초과 또는 25개 초과 병변을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 1개 초과 병변은 동일한 장기에서 서로 원위에 위치한다. 소정의 다른 실시형태들에서, 상기 종양 병변은 상이한 장기에 위치할 수 있다.

[0039] 소정 실시형태들에서, 본 발명은 결장직장암, 난소암, 전립선암, 유방암, 뇌암, 자궁경부암, 방광암, 항문암, 자궁암, 결장암, 간암, 췌장암, 폐암, 자궁내막암, 골암, 고환암, 피부암, 신장암, 위암, 식도암, 두경부암, 타액선암, 및 흑색종을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 암의 성장을 치료하거나 억제하는 방법을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 본 발명은 간세포 암종, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포암, 기저 세포 암종, 피부 편평 세포 암종, 연골육종, 혈관육종, 담관암종, 연부 조직 육종, 결장직장암, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 및 다형성 아교모세포종을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 암의 성장을 치료하거나 억제하는 방법을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 본 발명은 전이성 피부 편평 세포 암종(CSCC), 절제 불가능한 국부 진행성 CSCC, 전이성 결장직장암, 진행성 또는 전이성 간세포암, 진행성 비-소세포 폐암, 기저 세포 암종, 재발 다형성 아교모세포종, 거세 재발 전립선암 및 제1선 치료요법에 불응인 임의의 진행성 고형 종양을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 진행성 고형 종양을 치료하는 방법을 포함한다. 이러한 양상에 따른 방법은 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 투여함을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 방법은 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 항-종양 치료요법과 조합하여 투여함을 포함한다. 항-종양 치료요법으로는 화학 치료요법, 방사선, 수술과 같은 종래의 항-종양 치료요법이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 다른 항-종양 치료요법은 본원의 다른 곳에 기술된다. 한 실시형태에서, 상기 항-종양 치료요법은 방사선 치료요법을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 1회 이상의 용량의 항-PD-1 항체가 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10주째에 투여된다. 소정 실시형태들에서, 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 0.1 내지 10mg(예를 들면, 0.3mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg, 또는 10mg/kg)을 포함한다. 소정의 다른 실시형태들에서, 각각의 용량은 20 내지 600mg의 항-PD-1 항체, 예를 들면 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 400mg, 또는 500mg의 항-PD-1 항체를 포함한다.

[0040] 소정 실시형태들에서, 본 발명은 암을 치료하거나 미소부수체 불안정성(MSI: microsatellite instability)을 갖는 암의 성장을 억제하는 방법을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "MSI"로서도 공지되어 있는 용어 "미소부수체 불안정성"은 종양 세포에서의 미소부수체 반복의 변화 또는 부족한 DNA 미스매치 복구(mismatch repair)로 인해 야기된 유전적 과돌연변이성을 말한다. 단순 서열 반복으로서도 공지되어 있는 미소부수체는 1 내지 6개의 염기 쌍 길이의 반복 단위를 포함하는 DNA의 반복된 서열이다. 미소부수체의 길이는 사람마다 고도로 가변적이고, DNA 지문(fingerprint)에 기여하며, 각각의 개체는 설정된 길이의 미소부수체를 갖는다. MSI는 DNA 복제 오류를 수리하기 위한 미스매치 복구(MMR) 단백질의 불안정성으로부터 초래된다. MSI는 DNA 다형성을

포함하고, 여기서 상기 복제 오류는 서열 대신에 길이가 변한다. MSI는 삽입 또는 결실 중 어느 하나 또는 과메틸화(hypermethylation)를 통한 프레임-쉬프트(frame-shift) 돌연변이를 포함하고, 이는 유전자 침묵(gene silencing)을 유도한다. 미소부수체 불안정성은 결장암, 위암, 자궁내막암, 난소암, 간담관암, 요로암, 뇌암, 및 피부암을 초래할 수 있다. 본 발명은 MSI를 갖는 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 임의로 방사선 치료요법과 조합하여 투여함을 포함하는, MSI를 갖는 암을 치료하는 방법을 포함한다.

[0041] 본 발명의 한 실시형태는 MSI를 갖는 전이성 결장직장암, MSI를 갖는 전이성 자궁내막암, 및 MSI를 갖는 거세 재발 전립선암을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 MSI를 갖는 진행성 고형 종양의 치료에 사용하기 위한 항-PD-1 항체(예를 들면, REGN2810)에 관한 것이다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량이 MSI를 갖는 진행성 고형 종양을 지닌 대상체에게 투여되고, 여기서 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 0.1 내지 20mg을 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량은 MSI를 갖는 진행성 고형 종양을 지닌 대상체에게 투여되고, 여기서 각각의 용량은 20 내지 600mg의 항-PD-1 항체를 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다.

[0042] 본원에서 사용되는 바와 같은 "XRT"로서도 칭하는 용어 "방사선 치료요법"은 일반적으로 항암 치료요법의 일부로서 암 세포를 사멸시키기 위해 이온화 방사선을 사용하는 것을 의미한다. X-선, 감마선 또는 하전된 입자(예를 들면, 양성자 또는 전자)를 사용하여 이온화 방사선을 생성시킨다. 방사선 치료요법은 환자 신체의 외부에 위치한 기기에 의해(외부-조사 방사선 치료요법) 또는 환자 신체의 내부에 위치한 공급원에 의해(내부 방사선 치료요법 또는 브라키테라피(brachytherapy)) 또는 정맥내 또는 경구 전달된 전신적 방사성 동위원소를 통해(전신적 방사성 동위원소 치료요법) 전달될 수 있다. 방사선 치료요법은 투여될 방사선의 용량 및 위치를 정확하게 결정하기 위해 컴퓨터 단층촬영(CT: computed tomography), 자기 공명 영상(MRI: magnetic resonance imaging)과 같은 영상-기반 기술과 함께 계획 되고 투여될 수 있다. 각종 실시형태들에서, 방사선 치료요법은 전신(total all-body) 방사선 치료요법, 종래 외부 조사 방사선 치료요법, 정위 방사선 수술(stereotactic radiosurgery), 정위 신체(stereotactic body) 방사선 치료요법, 3-D 입체조형(conformal) 방사선 치료요법, 강도 변조(intensity-modulated) 방사선 치료요법, 화상-안내 방사선 치료요법, 토모테라피(tomotherapy), 브라키테라피 및 전신 방사선 치료요법으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 의도에 따라, 소정 실시형태들에서는 방사선 치료요법은 치유적(curative), 보강적(adjunctive) 또는 완화적(palliative)이다. 특정 실시형태들에서, 용어 "방사선 치료요법"은 소분할 방사선 치료요법을 말한다. 소분할 방사선 치료요법은 방사선 용량이 2개 이상의 분할로 포함되는 방사선 치료요법을 말한다. 각종 실시형태들에서, 각각의 분할은 2 내지 20Gy를 포함한다. 예를 들면, 50Gy의 방사선 용량은 각각 5Gy를 포함하는 10개의 분할들로 나뉘어질 수 있다. 소정 실시형태들에서, 2개 이상의 분할은 연속적 또는 순차적 날들에 투여된다. 소정의 다른 실시형태들에서, 상기 2개 이상의 분할은 2일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 5일에 1회, 6일에 1회, 7일에 1회, 또는 이들의 조합으로 투여된다.

[0043] 소정 실시형태들에 따르면, 본 발명은 종양을 치료하거나 종양의 성장을 지연시키거나 억제하기 위한 방법을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 본 발명은 종양 퇴행을 촉진시키기 위한 방법을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 본 발명은 종양 세포 부하를 감소시키거나 종양 부담을 감소시키기 위한 방법을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 본 발명은 종양 재발을 예방하기 위한 방법을 포함한다. 본 발명의 이러한 양상에 따른 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 방사선 치료요법과 조합하여 순차적으로 투여함을 포함하고, 여기서 상기 항체는 상기 대상체에게 다중 용량으로, 예를 들면 특정 치료학적 투약 용법의 일부로서 투여된다. 예를 들면, 상기 치료학적 투약 용법은 상기 대상체에게 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량을 1일 약 1회, 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 6일마다 1회, 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 1개월마다 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 또는 덜 빈번한 빈도로 투여함을 포함할 수 있다. 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량은 방사선 치료요법의 1회 이상의 용량과 조합하여 투여되고, 여기서 방사선의 1회 이상의 용량은 상기 대상체에게 1일 약 1회, 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 6일마다 1회, 1주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 1개월마다 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 또는 덜 빈번한 빈도로 투여된다.

[0044] 소정 실시형태들에서, 상기 1회 이상의 용량은 한 치료 사이클에 포함된다. 이러한 양상에 따른 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 적어도 1회의 치료 사이클을 투여함을 포함하고, 여기서 상기 적어도 1회의 치료 사이클은 1 내지 10회 용량의 항-PD-1 항체 및 임의로 1회 이상의 용량의 방사선 치료요법을 포함한다. 소정 실시



형태들에서, 2 내지 12회의 치료 사이클이 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.

[0045] 특정 실시형태들에서, 본 발명은 증가된 항-종양 효능 또는 증가된 종양 억제력을 위한 방법을 제공한다. 본 발명의 이러한 양상에 따른 방법은 고형 종양을 지닌 대상체에게 방사선 용량을 투여하기 전에 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하고, 여기서 상기 항-PD-1 항체는 방사선 치료요법의 약 1일, 1일 초과, 2일 초과, 3일 초과, 4일 초과, 5일 초과, 6일 초과, 7일 초과 또는 8일 초과 전에 투여될 수 있다. 소정 실시형태들에서, 상기 방법은 항-PD-1 항체 전에 방사선 용량이 투여된 대상체와 비교하여 예를 들면 약 20%, 20% 초과, 30% 초과, 40% 초과, 50% 초과, 60% 초과, 70% 초과 또는 80% 초과까지 증가된 종양 억제력을 제공한다. 소정 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 소분할 방사선 치료요법을 포함한다.

[0046] 소정 실시형태들에서, 본 발명은 암을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 제1 종양 병변 및 적어도 제2 종양 병변을 지닌 대상체를 선택하고 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량을 방사선 치료요법과 조합하여 투여하여 상기 병변이 둘 다 치료되게 함을 포함하는, 암을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 특정 실시형태들에서, 상기 방법은 제2 종양 병변을 제외한 제1 종양 병변에 방사선 치료요법을 투여함을 포함하고, 여기서 상기 투여는 상기 종양 병변 둘 다에서 종양 퇴행을 유도한다(압스코팔 효과). 소정 실시형태들에서, 상기 방법은 제1 종양 병변 및 적어도 제2 종양 병변을 지닌 대상체를 선택하고 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량을 소분할 방사선 치료요법과 조합하여 투여함을 포함하고, 여기서 상기 소분할 방사선 치료요법은 제2 병변을 제외한 제1 병변에 투여되고, 여기서 상기 병변 둘 다는 이러한 투여에 따라 치료된다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체는 방사선 치료요법의 전에 투여된다.

[0047] 소정 실시형태들에서, 본 발명은 암을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 항-PD-1 항체의 1회 이상의 준-치료학적(sub-therapeutic) 용량을 하나 이상의 항-종양 치료요법, 예를 들면 방사선 치료요법과 조합하여 투여함을 포함하는, 암을 치료하기 위한 방법을 포함한다. 본원의 다른 곳에 정의되는 바와 같은 용어 "준-치료학적 용량"은 치료학적 용량보다 적은 용량을 말하고 투여된 치료요법의 독성을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체의 준-치료학적 용량을 방사선 치료요법과 조합하는 투여하는 것은 항-PD-1 항체 단독의 준-치료학적 용량의 투여와 비교하여 치료학적 항-종양 효능을 초래한다. 소정의 다른 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 화학 치료요법 또는 방사선과 같은 항-종양 치료요법의 준-치료학적 용량과 조합하여 투여함을 포함한다. 예를 들면, 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량은 어느 하나의 단독 치료요법과 비교하여 증가된 효능을 위해 사이클로포스파미드의 준-치료학적 용량과 조합하여 투여될 수 있다.

[0048] 소정 실시형태들에서, 본 발명은 종양 전이 또는 말초 기관으로의 종양 침윤을 억제하거나, 지연시키거나 또는 중지시키는 방법을 포함한다. 이러한 양상에 따른 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 투여함을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체는 방사선과 조합하여 투여된다. 한 실시형태에서, 방사선은 소분할 방사선이다. 한 실시형태에서, 상기 방사선은 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량을 투여한 후에 투여된다.

[0049] 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 진행성 고형 종양을 지닌 대상체에게 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 투여함을 포함한다. 특정 실시형태들에서, 상기 진행성 고형 종양은 전이성 폐암, 두경부암, 간세포암 또는 유방암이다. 소정의 다른 실시형태들에서, 상기 진행성 고형 종양은 피부 편평 세포암이다. 소정 실시형태들에서, 상기 진행성 고형 종양은 지연성(indolent) 또는 공격성(aggressive)이다. 소정 실시형태들에서, 상기 대상체는 이전 치료요법에 반응하지 않거나, (예를 들면, 카르보플라틴을 이용한) 이전 치료요법 후에 재발하였다. 소정 실시형태들에서, 상기 대상체는 제1선 화학 치료요법에 불응인 진행성 고형 종양을 갖는다. 소정의 추가의 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 진행성 고형 종양을 지닌 대상체에게 방사선 및/또는 사이클로포스파미드를 투여함을 추가로 포함한다.

[0050] 소정 실시형태들에서, 본 발명은 결장직장암, 난소암, 전립선암, 유방암, 뇌암, 자궁경부암, 방광암, 항문암, 자궁암, 결장암, 간암, 췌장암, 폐암, 자궁내막암, 골암, 고환암, 피부암, 신장암, 위암, 식도암, 두경부암, 타액선암, 및 골수종을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 암의 성장을 치료하거나 억제하는 방법을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 본 발명은 간세포 암종, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포암, 기저 세포 암종, 피부 편평 세포 암종, 연골육종, 혈관육종, 담관암종, 연부 조직 육종, 결장직장암, 흑색종, 메르켈 세포 암종 및 다형성 아교모세포종을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 암의 성장을 치료하거나 억제하는 방법을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 본 발명은 전이성 피부 편평 세포 암종(CSCC), 절제불가능한 국부 진행성 CSCC, 전이성 결장직장암, 진행성 또는 전이성 간세포암, 진행성 비-소세포 폐암, 재발 다형성 아교모세포종,

새롭게 진단된 다형성 아교모세포종, 거세 재발 전립선암 및 제1선 치료요법에 불응인 임의의 진행성 고형 종양을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 진행성 고형 종양을 치료하는 방법을 포함한다.

[0051] 한 양상에 따르면, 본 발명은 종양의 성장을 치료하거나 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 (a) 피부 편평 세포암종(CSCC)을 지닌 환자를 선택하는 단계[여기서, 상기 환자는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 속성에 기초하여 선택된다: (i) 상기 환자는 국부 진행성 CSCC를 갖는다; (ii) 상기 환자는 전이성 CSCC를 갖는다; (iii) 상기 종양은 절제불가능하다; (iv) 상기 환자는 이전에 적어도 하나의 항-종양 치료요법으로 치료되었다; (v) 상기 환자는 수술할 수 없는 것으로 간주되는 질환을 갖는다; (vi) 수술 및/또는 방사선은 사용이 금지된다; (vii) 상기 환자는 이전에 방사선으로 치료되었고 상기 종양은 방사선에 대해 내성이거나 비반응성이다; (viii) 상기 환자는 국부 진행성 CSCC를 갖고 치유성 수술을 받을 수 없다; (ix) 상기 종양은 uv-유도된 DNA 손상을 포함한다; 그리고 (x) 상기 환자는 종양 세포에서 1% 이상, 5% 이상 또는 10% 이상의 PD-L1 발현을 보여준다]; 및 (b) 이를 필요로 하는 환자에게 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 종양의 성장을 치료하거나 억제하는 방법을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량은 직전 투약 후 1 내지 12주째에, 예를 들면, 직전 투약 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12주째에 투여된다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 환자의 체중 kg당 0.1, 1, 0.3, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10mg을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 각각의 용량은 50 내지 500mg의 항-PD-1 항체, 예를 들면, 200mg, 250mg 또는 350mg의 항-PD-1 항체를 포함하고, 여기서 상기 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5, 1, 2, 3 또는 4주째에 투여된다. 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체는 REGN2810이다.

[0052] 한 양상에 따르면, 본 발명은 종양의 성장을 치료하거나 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 (a) 기저 세포암종(BCC)을 지닌 환자를 선택하는 단계[여기서, 상기 환자는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 속성에 기초하여 선택된다: (i) 상기 환자는 국부 진행성 BCC를 갖는다; (ii) 상기 환자는 전이성 BCC를 갖는다; (iii) 상기 종양은 절제불가능하다; (iv) 상기 환자는 이전에 적어도 하나의 항-종양 치료요법으로 치료되었다; (v) 상기 환자는 이전에 치료되었고 헤지호그 경로 억제제(예를 들면, 비스모데깅, 소네데깅)를 이용한 치료시 진행되었다; (vi) 상기 환자는 헤지호그 경로 억제제에 대해 불내성이다; (vii) 상기 환자는 수술할 수 없는 것으로 간주되거나 치유성 수술을 받을 수 없는 질환을 갖는다; (viii) 수술 및/또는 방사선은 사용이 금지된다; (ix) 상기 환자는 이전에 방사선으로 치료되었고 상기 종양은 방사선에 대해 내성이거나 비반응성이다; (x) 상기 환자는 종양 세포에서 1% 이상, 5% 이상 또는 10% 이상의 PD-L1 발현을 보여준다; 그리고 (ix) 상기 종양은 uv-유도된 DNA 손상을 포함한다]; 및 (b) 이를 필요로 하는 환자에게 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 종양의 성장을 치료하거나 억제하는 방법을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량은 직전 투약 후 1 내지 12주째에, 예를 들면, 직전 투약 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12주째에 투여된다. 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 환자의 체중 kg당 0.1, 1, 0.3, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10mg을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 각각의 용량은 50 내지 500mg의 항-PD-1 항체, 예를 들면 200mg, 250mg 또는 350mg의 항-PD-1 항체를 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5, 1, 2, 3 또는 4주째에 투여된다. 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체는 REGN2810이다.

[0053] 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 직전 투약 후 1주, 2주, 3주 또는 4주째에 투여되고, 여기서 각각의 용량은 50 내지 600mg의 항-PD-1 항체를 포함한다. 한 실시형태에서, 각각의 용량은 200, 250, 300 또는 350mg의 항-PD-1 항체를 포함한다.

[0054] 본 발명의 한 실시형태는 담관암종의 치료에 사용하기 위한 항-PD-1 항체(예를 들면, REGN2810)에 관한 것이다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량이 담관암종을 갖는 대상체에게 투여되고, 여기서 대상체의 체중 kg당 0.1 내지 20mg을 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다. 소정 실시형태들에서, 각각의 용량은 50 내지 500mg의 항-PD-1 항체, 예를 들면 200mg, 250mg 또는 350mg의 항-PD-1 항체를 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5, 1, 2, 3 또는 4주째에 투여된다.

[0055] 본 발명의 한 실시형태는 진행성 간세포암(HCC)의 치료시에 사용하기 위한 항-PD-1 항체(예를 들면, REGN2810)에 관한 것이다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량이 HCC를 지닌 대상체에게 투여되고, 여기서 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 0.1 내지 20mg을 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다. 소정 실시형태들에서, 각각의 용량은 50 내지 500mg의 항-PD-1 항체, 예를 들면, 200mg, 250mg 또는 350mg의 항-PD-1 항체를 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5, 1, 2, 3 또는 4주째에 투여된다.

[0056] 본 발명의 한 실시형태는 연부 조직 육종의 치료시에 사용하기 위한 항-PD-1 항체(예를 들면, REGN2810)에 관한

것이다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량이 연부 조직 육종을 지닌 대상체에게 투여되고, 여기서 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 0.1 내지 20mg을 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다. 소정 실시형태들에서, 각각의 용량은 50 내지 500mg의 항-PD-1 항체, 예를 들면, 200mg, 250mg 또는 350mg의 항-PD-1 항체를 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5, 1, 2, 3 또는 4주째에 투여된다.

[0057] 본 발명의 한 실시형태는 비-소세포 폐암(NSCLC)의 치료시에 사용하기 위한 항-PD-1 항체(예를 들면, REGN2810)에 관한 것이다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량이 NSCLC를 지닌 대상체에게 투여되고, 여기서 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 0.1 내지 20mg을 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량은 NSCLC를 지닌 대상체에게 투여되고, 여기서 각각의 용량은 50 내지 600mg의 항-PD-1 항체를 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다.

[0058] 한 양상에 따르면, 본 발명은 종양의 성장을 치료하거나 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 뇌암을 지닌 대상체를 선택하는 단계 및 이를 필요로 하는 대상체에게 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 종양의 성장을 치료하거나 억제하는 방법을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 뇌암은 다형성 아교모세포종이다. 한 실시형태에서, 상기 대상체는 새롭게 진단된 다형성 아교모세포종을 갖는다. 한 실시형태에서, 상기 대상체는 65세 이상의 연령이다. 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체는 1회 이상의 용량으로서 투여되고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다. 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 1, 3 또는 10mg을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체는 방사선 치료요법과 조합하여 투여된다. 한 실시형태에서, 상기 방사선 치료요법은 소분할 방사선 치료요법이다. 한 실시형태에서, 상기 대상체에게 2 내지 20개의 분할로 20 내지 60Gy를 투여한다. 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량은 1회 이상의 치료 사이클에 포함되고, 여기서 각각의 치료 사이클은 1 내지 6회 용량의 항-PD-1 항체를 포함한다. 한 실시형태에서, 적어도 1회의 치료 사이클은 방사선 치료요법을 추가로 포함한다. 한 추가의 실시형태에서, 상기 방사선 치료요법은 소분할 방사선 치료요법이다. 소정 실시형태들에서, 상기 대상체에게 제1 치료 사이클에서 소분할 방사선 치료요법을 투여하고, 여기서 상기 소분할 방사선 치료요법은 2 내지 20개의 분할로의 20 내지 60Gy를 포함한다. 한 실시형태에서, 상기 대상체에게 제1 치료 사이클에서 상기 항-PD-1 항체의 투여 후 1주째에 소분할 방사선 치료요법을 투여한다. 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 상기 대상체가 상기 항-PD-1 항체의 투여 후 두개내 부종을 발병한 경우 상기 대상체에게 항-혈관신생제를 투여함을 추가로 포함한다. 한 실시형태에서, 상기 항-혈관신생제는 혈관 내피 성장 인자(VEGF: vascular endothelial growth factor) 억제제이다. 한 실시형태에서, 상기 항-혈관신생제는 안지오펙티오텐-2(Ang-2) 억제제(예를 들면, 네스바쿠맙과 같은 항-Ang-2 항체)이다. 소정 실시형태들에서, 상기 VEGF 억제제는 VEGF-억제성 융합 단백질(예를 들면, 아플리버셉트와 같은 "VEGF-트랩" 또는 US 7,087,411에 제시된 바와 같은 다른 VEGF-억제성 융합 단백질), 항-VEGF 항체(예를 들면, 베바시주맙) 및 VEGF 수용체의 소분자 키나제 억제제(예를 들면, 수니티닙, 소라페닙 또는 파조파닙)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0059] 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 "제1선" 치료(예를 들면, 초기 치료)로서 항-PD-1 항체를 방사선 치료요법과 조합하여 투여함을 포함한다. 다른 실시형태들에서, 방사선 치료요법과 조합되는 항-PD-1 항체는 (예를 들면, 이전 치료요법 후에) "제2선" 치료로서 투여된다. 예를 들면, 방사선 치료요법과 조합되는 항-PD-1 항체는 이전 치료요법, 예를 들면 화학 치료요법 후에 재발한 대상체에게 "제2선" 치료로서 투여된다.

[0060] 본 발명의 방법은, 소정 실시형태들에 따르면, 대상체에게 항-PD-1 항체 및 방사선의 치료학적 유효량을 추가의 치료학적 제제 또는 치료학적 용법 또는 절차와 조합하여 투여함을 포함한다. 추가의 치료학적 제제 또는 치료학적 용법 또는 절차는 항-종양 효능을 증가시키고/시킴거나, 하나 이상의 치료요법의 독성 효과를 감소시키고/시킴거나, 하나 이상의 치료요법의 용량을 감소시키기 위해 투여될 수 있다. 각종 실시형태들에서, 상기 추가의 치료학적 제제 또는 치료학적 용법 또는 절차는 예를 들면, 화학 치료요법, 사이클로포스파미드, 수술, 암 백신, 프로그래밍된 사멸 리간드 1(PD-L1) 억제제(예를 들면, 항-PD-L1 항체), 림프구 활성화 유전자 3(LAG3) 억제제(예를 들면, 항-LAG3 항체), 세포독성 T-림프구-관련 단백질 4(CTLA-4) 억제제(예를 들면, 이필리무맙), 글루코코르티코이드-유도된 종양 괴사 인자 수용체(GITR) 억제제(예를 들면, 항-GITR 항체), T-세포 면역글로불린 및 뮤신 함유-3(TIM3) 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠기(BTLA: B- and T-lymphocyte attenuator) 억제제, Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT: T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) 억제제,



CD47 억제제, 인돌아민-2,3-디옥시게나제(IDO: indoleamine-2,3-dioxygenase) 억제제, 혈관 내피 성장 인자(VEGF: vascular endothelial growth factor) 길항제, 안지오프이오티닌-2(Ang2) 억제제, 형질전환 성장 인자 베타(TGFβ) 억제제, 표피 성장 인자 수용체(EGFR: epidermal growth factor receptor) 억제제, 종양-특이적 항원에 대한 항체[예를 들면, CA9, CA125, 흑색종-관련 항원 3(MAGE3), 암배아성 항원(CEA), 비멘틴, 종양-M2-PK, 전립선-특이적 항원(PSA), 뮤신-1, MART-1 및 CA19-9], 항-CD3/항-CD20 이특이적 항체, 백신(예를 들면, 바실러스 칼메트-게랭(Bacillus Calmette-Guerin)), 과립구-대식세포 콜로니-자극 인자, 세포독소, 화학 치료학적 제제, IL-6R 억제제, IL-4R 억제제, IL-10 억제제, 사이토카인, 예를 들면 IL-2, IL-7, IL-21 및 IL-15, 소염성 약물, 예를 들면 코르티코스테로이드 및 비-스테로이드 소염성 약물, 및 식이 보충제, 예를 들면 항산화제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체는 화학 치료학적 제제 및 수술을 포함하는 치료요법과 조합하여 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 어구 "와 조합하여"는 상기 항-PD-1 항체가 대상체에게 방사선 치료요법 및 추가의 치료학적 제제의 투여와 동시에, 이의 투여의 직전에 또는 이의 투여 직후에 투여됨을 의미한다. 소정 실시형태들에서, 상기 추가의 치료학적 제제는 항-PD-1 항체와의 공동-제형(co-formulation)으로서 투여된다.

[0061] 본 발명의 한 실시형태는 두경부 편평 세포 암종(HNSCC)의 치료시에 사용하기 위한 항-PD-1 항체(예를 들면, REGN2810), 방사선 치료요법, 사이클로포스파미드 및 GM-CSF의 조합에 관한 것이다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량은 HNSCC를 지닌 대상체에게 투여되고, 여기서 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 0.1 내지 20mg을 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다. 소정 실시형태들에서, 각각의 용량은 50 내지 500mg의 항-PD-1 항체, 예를 들면, 200mg, 250mg 또는 300mg의 항-PD-1 항체를 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5, 1, 2, 3 또는 4주째에 투여된다.

[0062] 본 발명의 한 실시형태는 유방암의 치료시에 사용하기 위한 항-PD-1 항체(예를 들면, REGN2810), 방사선 치료요법, 및 사이클로포스파미드의 조합에 관한 것이다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량은 유방암을 지닌 대상체에게 투여되고, 여기서 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 0.1 내지 20mg을 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다.

[0063] 본 발명의 한 실시형태는 이전에 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체를 이용하여 치료된 환자에서의 진행성 고형 종양의 치료시에 사용하기 위한 항-PD-1 항체(예를 들면, REGN2810), 방사선 치료요법, 사이클로포스파미드 및 GM-CSF의 조합에 관한 것이다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량은 이를 필요로 하는 환자에게 투여되고, 여기서 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 0.1 내지 20mg을 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다.

[0064] 본 발명의 한 실시형태는 제1선 화학 치료요법에 불응인 진행성 고형 종양의 치료시에 사용하기 위한 항-PD-1 항체(예를 들면, REGN2810), 도세탁셀 및 임의로 카르보플라틴의 조합에 관한 것이다. 소정 실시형태들에서, 도세탁셀은 저용량으로 투여된다. 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량이 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되고, 여기서 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 0.1 내지 20mg을 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다.

[0065] 본 발명의 한 실시형태는 새롭게 진단된 또는 재발 다형성 아교모세포종(GBM)의 치료시에 사용하기 위한 항-PD-1 항체(예를 들면, REGN2810) 및 방사선 치료요법의 조합에 관한 것이다. 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량이 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되고, 여기서 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 0.1 내지 20mg을 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다. 소정 실시형태들에서, 방사선은 본원에 기술된 바와 같은 소분할 방사선 치료요법이다.

[0066] 본 발명의 소정 실시형태들은 자궁경부 편평 세포 암종, 항문 편평 세포 암종, 메르켈 세포 암종, 소장 선암종 또는 난소 장액성 암종의 치료시에 사용하기 위한 항-PD-1 항체(예를 들면, REGN2810) 및 방사선 치료요법의 조합에 관한 것이다. 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량이 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되고, 여기서 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 0.1 내지 20mg을 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다. 소정 실시형태들에서, 방사선은 본원에 기술된 바와 같은 소분할 방사선 치료요법이다.

[0067] 소정 실시형태들에서, 본 발명은 거대 종양 또는 진행성 악성 종양을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 항-PD-1 항체를 방사선 치료요법 및 추가의 치료학적 제제와 조합하여 투여함을 포함하고, 여기서 상기 추가의 치료학적 제제는 조절성 T 세포(Treg)-매개된 면역억압을 극복하기 위해 투여되는, 거대 종양 또는 진행성 악성 종양을 치료하기 위한 방법을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 추가의

치료학적 제제는 항-GITR 항체, 항-LAG3 항체, 사이클로포스파미드 및 GM-CSF로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0068] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "거대 종양"은 종양의 크기를 말한다. 이는 전형적으로 보다 높은 종양 부담 또는 종양 부하와 상호관련되어 있다. 소정 실시형태들에서, 이는 질환의 병기, 예를 들면 진행성 악성 종양과 상호관련되어 있다. 소정 실시형태들에서, 이는 증가된 전이의 가능성(probability)과 상호관련되어 있다.

[0069] 소정 실시형태들에서, 본 발명은 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량을 방사선 치료요법 및 준-치료학적 용량의 사이클로포스파미드와 조합하여 투여함을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 준-치료학적 용량의 사이클로포스파미드(본원에서 "저용량 사이클로포스파미드"로서도 나타냄)는 그 자체로 치료학적 효과를 부여하지 않고 바람직하게는 독성을 야기하지 않는 사이클로포스파미드의 양을 의미한다. 본 발명의 맥락에서 "준-치료학적"인 것으로 간주되는 사이클로포스파미드의 예시 용량으로는 100mg/m<sup>2</sup>, 90mg/m<sup>2</sup>, 80mg/m<sup>2</sup> 또는 그 이하가 포함된다.

[0070] 한 양상에서, 본 발명은 백그라운드(background) 항암 치료학적 용법을 투여받고 있는 대상체에게 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 방사선과 조합하여 투여함을 포함하는 방법을 포함한다. 백그라운드 항암 치료학적 용법은 예를 들면, 화학 치료학적 제제의 투여 과정을 포함할 수 있다. 방사선 치료요법과 조합되는 항-PD-1 항체는 백그라운드 항암 치료학적 용법 외에 부가될 수 있다. 몇몇의 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체는 "백그라운드 스텝-다운(step-down)" 스킴(scheme)의 일부로서 부가되고, 여기서 백그라운드 항암 치료요법은 시간 경과에 따라(예를 들면, 단계적 방식으로) 대상체로부터 점진적으로 중단(withdrawn)되고, 한편 항-PD-1 항체는 시간 경과에 따라 대상체에게 일정한 용량으로, 또는 증가하는 용량으로, 또는 감소하는 용량으로 투여된다. 예를 들면, 백그라운드 항암 치료요법은 저용량으로 또는 준치료학적 용량으로 투여될 수 있는 화학 치료학적 제제를 포함할 수 있다. 소정 실시형태들에서, 본 발명은 암을 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량을 방사선 치료요법 및 화학 치료학적 제제의 1회 이상의 용량과 조합하여 투여함을 포함하고, 여기서 상기 화학 치료학적 제제는 준치료학적 용량으로 투여되는, 암을 치료하기 위한 방법을 포함한다.

[0071] 소정 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 제1 종양 병변에 투여되지만 제2 종양 병변에는 투여되지 않고, 여기서 항-PD-1 항체와 조합되는 투여는 제1 및 제2 종양 병변 둘 다에서 종양 퇴행을 유도한다(압스코팔 효과). 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 연장된 압스코팔 효과를 생성시키기 위해 항-PD-1 항체를 방사선 치료요법과 조합하여 투여함을 포함한다.

[0072] 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 임의로 방사선 치료요법과 조합하여 투여함을 포함하고, 여기서 조합 투여는 종양 성장의 증가된 억제를 유도한다. 소정 실시형태들에서, 종양 성장은 치료되지 않은 대상체 또는 항체 또는 방사선 중 어느 하나가 단독 치료요법으로서 투여된 대상체와 비교하여 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70% 또는 약 80%까지 억제된다. 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체 및/또는 방사선 치료요법의 투여는 증가된 종양 퇴행, 종양 수축 및/또는 소실을 유도한다. 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체 및/또는 방사선 치료요법의 투여는 종양 성장 및 발달의 지연을 유도하고, 예를 들면 종양 성장은 치료되지 않은 대상체 또는 항체 또는 방사선 중 어느 하나가 단독 치료요법으로서 투여된 대상체와 비교하여 약 3일, 3일 초과, 약 7일, 7일 초과, 15일 초과, 1개월 초과, 3개월 초과, 6개월 초과, 1년 초과, 2년 초과, 또는 3년 초과까지 지연될 수 있다. 소정 실시형태들에서, 방사선 치료요법과 조합하는 항-PD-1 항체의 투여는 종양 재발을 예방하고/하거나 대상체의 생존 지속기간을 증가시킨다. 예를 들면 치료되지 않은 대상체 또는 항체 또는 방사선 중 어느 하나가 단독 치료요법으로서 투여된 대상체보다 15일 초과, 1개월 초과, 3개월 초과, 6개월 초과, 12개월 초과, 18개월 초과, 24개월 초과, 36개월 초과 또는 48개월 초과까지 생존 지속기간을 증가시킨다. 소정 실시형태들에서, 방사선 치료요법과 조합하는 항-PD-1 항체의 투여는 무진행 생존 또는 전체 생존을 증가시킨다. 소정 실시형태들에서, 방사선 치료요법과 조합하는 항-PD-1 항체의 투여는 치료되지 않은 대상체 또는 항체 또는 방사선 중 어느 하나를 단독 치료요법으로서 투여 받은 대상체에 비해 예를 들면 2% 초과, 3% 초과, 4% 초과, 5% 초과, 6% 초과, 7% 초과, 8% 초과, 9% 초과, 10% 초과, 20% 초과, 30% 초과, 40% 초과 또는 50% 초과까지 대상체에서의 반응 및 반응 지속시간을 증가시킨다. 소정 실시형태들에서, 암을 지닌 대상체에게 항-PD-1 항체 및/또는 방사선 치료요법의 투여는 종양 세포의 모든 증거의 완전한 소실을 유도한다("완전 반응"). 소정 실시형태들에서, 암을 지닌 대상체에게 항-PD-1 항체 및/또는 방사선 치료요법의 투여는 종양 세포 또는 종양 크기의 적어도 30% 이상의 감소를 유도한다("부분 반응"). 소정 실시형태들에서, 암을 지닌 대상체에게 항-PD-1 항체 및/또는 방사선 치료

요법의 투여는 새로운 측정가능한 병변을 포함하는 종양 세포/병변의 완전한 또는 부분적인 소실을 유도한다. 종양 감소는 당해 분야에 공지되어 있는 임의의 방법들, 예를 들면 X-선, 양성자 방출 단층촬영(PET), 컴퓨터 단층촬영(CT), 자기 공명 영상(MRI), 세포학, 조직학 또는 분자 유전자 분석에 의해 측정할 수 있다.

[0073] 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하고, 여기서 상기 항-PD-1 항체의 투여는 '치료 기준(SOC: standard-of-care)' 치료요법(예를 들면, 화학 치료요법, 수술 또는 방사선)이 투여된 환자와 비교하여 환자의 증가된 전체 생존(OS) 또는 무진행 생존(PFS)을 유도한다. 소정 실시형태들에서, 상기 PFS는 임의의 하나 이상의 SOC 치료요법이 투여된 환자와 비교하여 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 1년, 적어도 2년 또는 적어도 3년까지 증가된다. 소정 실시형태들에서, 상기 OS는 임의의 하나 이상의 SOC 치료요법이 투여된 환자와 비교하여 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 1년, 적어도 2년 또는 적어도 3년까지 증가된다.

[0074] 본 발명은 또한 치료학적 용도를 위해 항-PD-1 항체를 포함하는 키트를 제공한다. 키트는 전형적으로 키트의 내용물의 의도된 용도 및 사용을 위한 지침을 나타내는 레이블(label)을 포함한다. 용어 레이블은 키트 상에 또는 키트와 함께 제공되거나 그렇지 않으면 키트에 동봉된 임의의 문서 또는 기록된 자료를 포함한다. 따라서, 본 개시는 암에 걸린 대상체를 치료하기 위한 키트로서, 상기 키트는 (a) PD-1 활성을 억제하기 위한 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합부의 용량; 및 (b) 본원에 개시된 임의의 치료요법 방법에서 항-PD-1 항체를 사용하기 위한 지침을 포함하는, 키트를 제공한다. 사람 환자를 치료하기 위한 소정 실시형태들에서, 상기 키트는 본원에 개시된 항-사람 PD-1 항체, 예를 들면 REGN2810을 포함한다. 다른 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맵, 펌브롤리주맵 또는 본원에 개시된 임의의 항-PD-1 항체 중 어느 하나일 수 있다. 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체의 용량은 체중 kg당 0.1 내지 10mg의 범위이다. 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체의 용량은 50 내지 600mg을 포함한다.

#### [0075] T 조절성 세포를 억압하는 방법

[0076] 소정 양상들에 따르면, 본 발명은 T 조절성(Treg) 세포의 활성화 및/또는 증식을 억압하거나 억제하기 위한 방법을 제공한다. 소정 실시형태들에서, 본 발명은 Treg 세포의 활성을 억압하기 위한 방법을 제공한다. 이들 양상에 따르면, 상기 방법은 고형 종양을 지닌 대상체를 선택하는 단계 및 상기 대상체에게 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 (i) 방사선 치료요법 및 (ii) 글루코코르티코이드-유도된 종양 괴사 인자 수용체(GITR) 길항제 중 적어도 하나와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 방사선 치료요법 및 GITR 길항제와 조합하여 투여함을 포함한다.

[0077] 소정 실시형태들에서, 상기 GITR 길항제는 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 본 발명의 소정의 예시적 실시형태들에 따르면, 상기 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 USSN 62/256,922(2015년 11월 18일에 출원됨)에 제시된 바와 같은 임의의 항-GITR 항체의 아미노산 서열을 포함하는, 중쇄 가변 영역(HCVR), 경쇄 가변 영역(LCVR) 및/또는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하고, 상기 문헌의 전문은 본원에 참조에 의해 포함된다. 본 발명의 방법과 관련하여 사용될 수 있는 다른 항-GITR 항체로는 US 특허 제9228016호, 제8709424호, 제8591886호, 제7812135호 또는 US 특허 공개 제20150368349호에 제시된 바와 같은 임의의 항-GITR 항체가 포함된다.

[0078] 소정 실시형태들에서, 본 발명은 Treg 활성을 억압하거나 제거하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 방사선 및 세포독성 T-림프구 항원-4(CTLA) 길항제의 1회 이상의 용량과 조합하여 투여함을 포함하는, 방법을 제공한다. 소정 실시형태들에서, 상기 CTLA 길항제는 항-CTLA 항체(예를 들면, 이필리무맵)이다.

[0079] 소정 실시형태들에서, 본 발명은 Treg 활성을 억압하거나 제거하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 방사선 및 림프구 활성화 유전자 3(LAG-3) 길항제의 1회 이상의 용량과 조합하여 투여함을 포함하는, 방법을 제공한다. 소정 실시형태들에서, 상기 LAG-3 길항제는 항-LAG-3 항체이다. 본 발명의 방법과 관련하여 사용될 수 있는 항-LAG-3 항체는 USSN 15/289,032(2016년 10월 7일에 출원됨)에 개시되어 있고, 이의 전문은 본원에 참조에 의해 포함된다.

[0080] 소정 실시형태들에서, 본 발명은 Treg 활성을 억압하거나 제거하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 이를 필요로



하는 대상체에게 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 방사선 및 사이클로포스파미드의 1회 이상의 용량과 조합하여 투여함을 포함하는, 방법을 제공한다.

[0081] 한 양상에서, 본 발명의 방법은 고형 종양을 지닌 대상체에게 항-PD-1 항체를 방사선 치료요법 및 G1TR 길항제, 항-LAG-3 항체 및 사이클로포스파미드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 추가의 치료학적 제제와 조합하여 투여함을 포함하고, 여기서 상기 투여는 종양 성장의 억제, 종양 크기의 감소, 종양 성장의 지연, 종양 전이의 억제, 시간 경과에 따른 전이성 병변의 감소, 화학 치료학적 제제 또는 세포독성제의 감소된 사용, 증가된 생존, 완전 반응, 부분 반응 및 안정한 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 효과를 초래한다. 소정 실시형태들에서, 상기 투여는 대상체에서의 종양 부담의 감소를 초래한다. 소정 실시형태들에서, 상기 대상체는 거대 종양을 갖는다. 본원의 다른 곳에서 정의된 바와 같은 용어 "거대 종양"은 종양의 크기를 말하고 증가된 종양 부담 및 증가된 전이 발생의 가능성과 상호관련되어 있다. 소정 실시형태들에서, 상기 용어는 진행성 악성 종양을 말한다.

[0082] **항-PD-1 항체 및 이의 항원 결합 단편**

[0083] 본 발명의 특정 예시적 실시형태에 따라, 상기 방법은 치료학적 유효량의 항-PD-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여함을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄가 디설파이드 결합에 의해 상호 연결된 4개의 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 면역글로불린 분자, 및 이의 다량체 (예를 들면, IgM)를 포함한다. 전형적인 항체에서, 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 HCVR 또는  $V_H$ 로서 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인  $C_H1$ ,  $C_H2$  및  $C_H3$ 을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 LCVR 또는  $V_L$ 로서 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인( $C_L1$ )을 포함한다.  $V_H$  및  $V_L$  영역은 추가로 프레임워크 영역 (Fr)으로 호칭되는 보다 보존된 영역과 함께 산재되어 있는 상보성 결정 영역 (CDR)으로 호칭되는 초가변 영역으로 세분될 수 있다. 각각의  $V_H$  및  $V_L$ 은 하기의 순서로 아미노 말단으로부터 카복시 말단으로 정렬된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 발명의 상이한 실시형태에서, 항-IL-4R 항체 (또는 이의 항원 결합부)는 사람 생식계열 서열과 동일할 수 있거나 천연적으로 또는 인위적으로 변형될 수 있다. 아미노산 컨센서스 서열은 2개 이상의 CDR의 병행 (side-by-side) 분석을 기준으로 한정될 수 있다.

[0084] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 또한 전체 항체 분자의 항원-결합 단편을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 항체의 "항원 결합부", 항체의 "항원 결합 단편" 등은 임의의 천연적으로 존재하거나, 효소적으로 수득될 수 있거나, 합성되거나 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 유전학적으로 가공된 폴리펩타이드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원 결합 단편은 예를 들면, 항체 가변 및 임의로 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현을 포함하는 단백질용해 분해 또는 재조합 유전학적 가공과 같은 임의의 적합한 표준 기술을 사용하여 전체 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 상기 DNA는 공지되어 있고/있거나 예를 들면, 상업적 공급원, DNA 라이브러리 (예를 들면, 파아지-항체 라이브러리를 포함하는)로부터 용이하게 가용하거나, 합성될 수 있다. DNA는 화학적으로 또는 분자 생물학 기술을 사용함에 의해 서열 분석되고 조작되어, 예를 들면, 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 구성으로 정렬하거나, 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성시키거나, 아미노산을 변형시키거나, 첨가하거나 결실시키는 것 등을 할 수 있다.

[0085] 항원 결합 단편의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: (i) Fab 단편; (ii)  $F(ab')_2$  단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단일쇄 Fv (scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 초가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인지 유닛 (예를 들면, 단리된 상보성 결정 영역 (CDR), 예를 들면, CDR3 펩타이드), 또는 속박된 FR3-CDR3-FR4 펩타이드. 다른 가공된 분자, 예를 들면, 도메인-특이적 항체, 단일쇄 항체, 도메인-결합된 항체, 키메라 항체, CDR-접목 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 나노바디 (예를 들면, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 모듈러 면역약제 (SMIP), 및 샤프 가변 IgNAR 도메인은 또한 본원에 사용된 바와 같은 표현 "항원 결합 단편"에 포함된다.

[0086] 항체의 항원 결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함한다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성을 가질 수 있고 일반적으로 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접해 있거나 프레임내에 있는 적어도 하나의 CDR을 포함한다.  $V_L$  도메인과 연합된  $V_H$  도메인을 갖는 항원 결합 단편에서,  $V_H$  및  $V_L$  도메인은 서로 상대적으로 임의의 적합한 정렬로 위치할 수 있다. 예를 들면, 가변 영역은 이량체일 수 있고  $V_H$ - $V_H$ ,  $V_H$ - $V_L$  또는  $V_L$ - $V_L$  이량체를 함유한다. 대안적으로, 항체의 항원 결합 단편은 단량체성  $V_H$  또는  $V_L$  도메인을 함유할 수

있다.

[0087] 소정 실시형태에서, 항체의 항원 결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유적으로 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 발명의 항체의 항원 결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비제한적인 예시적 구성은 다음을 포함한다: (i)  $V_H-C_H1$ ; (ii)  $V_H-C_H2$ ; (iii)  $V_H-C_H3$ ; (iv)  $V_H-C_H1-C_H2$ ; (v)  $V_H-C_H1-C_H2-C_H3$ ; (vi)  $V_H-C_H2-C_H3$ ; (vii)  $V_H-C_L$ ; (viii)  $V_L-C_H1$ ; (ix)  $V_L-C_H2$ ; (x)  $V_L-C_H3$ ; (xi)  $V_L-C_H1-C_H2$ ; (xii)  $V_L-C_H1-C_H2-C_H3$ ; (xiii)  $V_L-C_H2-C_H3$ ; 및 (xiv)  $V_L-C_L$ . 상기 열거된 예시적 임의의 구성을 포함하는 가변 및 불변 도메인의 임의의 구성에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접적으로 연결될 수 있거나 완전한 또는 부분적 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 적어도 2 (예를 들면, 5, 10, 15, 20, 40, 60 이상) 아미노산으로 이루어질 수 있고 이는 단일 폴리펩타이드 분자에서 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 간에 유연하거나 반-유연한 연결체를 생성한다. 더욱이, 본 발명의 항체의 항원 결합 단편은 서로 간에 및/또는 하나 이상의 단량체  $V_H$  또는  $V_L$  도메인과 함께 (예를 들면, 디설파이드 결합(들)에 의해) 비-공유적 연합하에 상기 열거된 임의의 가변 및 불변 도메인 구성의 동중-이량체 또는 이중-이량체 (또는 다른 다량체)를 포함할 수 있다.

[0088] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 또한 다중특이적 (예를 들면, 이특이적) 항체를 포함한다. 항체의 다중특이적 항체 또는 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 각각의 가변 도메인은 별도의 항원에 특이적으로 결합할 수 있거나 동일한 항원 상에 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 임의의 다중특이적 항체 포맷은 당업계에서 가용한 통상적인 기술을 사용하여 본 발명의 항체 또는 항체의 항원-결합 단편과 관련된 사용을 위해 채택될 수 있다. 예를 들면, 본 발명은 이특이적 항체의 사용을 포함하는 방법을 포함하고, 여기서, 면역글로불린의 하나의 아암은 PD-1 또는 이의 단편에 특이적이고 면역글로불린의 다른 아암은 제2 치료학적 제제에 특이적이거나 치료학적 모이어티에 접합된다. 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 예시된 이특이적 포맷은 제한 없이, 예를 들면, scFv-기반 또는 디아바디 이특이적 포맷, IgG-scFv 융합체, 이원 가변 도메인 (DVD)-Ig, 3기능성 항체, 크롭-인트루-홀, 공통의 경쇄 (예를 들면, 크롭-인트루-홀을 갖는 공통의 경쇄 등), 크로스Mab, 크로스Fab, (씨드) 바디, 류신 지퍼, 두오바디, IgG1/IgG2, 이원 작용 Fab (DAF)-IgG, 및 Mab<sup>2</sup> 이특이적 포맷을 포함한다 (문헌참조: 예를 들면, Klein *et al.* 2012, mAbs 4:6, 1-11, 및 이전 포맷의 검토를 위해 본원에 인용된 문헌들). 이특이적 항체는 또한 펩타이드/핵산 구성을 사용하여 작제될 수 있고, 예를 들면, 여기서, 직교 화학적 반응성을 갖는 비천연 아미노산을 사용하여 부위-특이적 항체-올리고뉴클레오타이드 접합체를 생성하고 이는 이어서 한정된 조성, 결합가 및 기하학적 구조를 갖는 다량체성 복합체로 자가 어셈블리한다. (문헌참조, 예를 들면, Kazane *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* [Epub: Dec. 4, 2012]).

[0089] 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 사람 항체일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "사람 항체"는 사람 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 사람 항체는 그럼에도 불구하고 예를 들면, CDR 및 특히 CDR3에 사람 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되어 있지 않은 아미노산 잔기 (예를 들면, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 도입된 돌연변이 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해)를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "사람 항체"는 마우스와 같은 또 다른 포유동물 종의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 사람 프레임워크 서열 상으로 접목된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0090] 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 재조합 사람 항체일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "재조합 사람 항체"는 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 모든 사람 항체, 예를 들면, 숙주 세포로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체(추가로 하기에 기재된), 재조합의 조합 사람 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 (추가로 하기에 기재된), 사람 면역글로불린 유전자에 대해 유전자전이된 동물 (예를 들면, 마우스)로부터 단리된 항체(문헌참조: 예를 들면, Taylor *et al.* (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) 또는 사람 면역글로불린 유전자 서열의 다른 DNA 서열로의 스플라이싱을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 상기 재조합 사람 항체는 사람 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 특정 실시형태에서, 그러나, 상기 재조합 사람 항체는 시험관내 돌연변이유발 (또는 사람 Ig 서열에 대해 유전자전이된 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발)에 적용되고 따라서, 재조합 항체의  $V_H$  및  $V_L$  영역의 아미노산 서열은 사람 생식계열  $V_H$  및  $V_L$  서열로부터 유래되고 이와 관련되지만 천연적으로 생체내 사람 항체 생식계열 레퍼토리내에 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

- [0091] 특정 실시형태에 따라, 본 발명의 방법에 사용되는 항체는 PD-1에 특이적으로 결합한다. 용어 "특이적으로 결합한다" 등은 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 생리학적 조건하에서 비교적 안정한 항원과 복합체를 형성함을 의미한다. 항체가 항원에 특이적으로 결합할지를 결정하기 위한 방법은 당업계에 널리 공지되어 있고 예를 들면, 평형 투석, 표면 플라즈몬 공명, 등을 포함한다. 예를 들면, 본 발명과 관련하여 사용된 바와 같은 PD-1에 "특이적으로 결합하는" 항체는 표면 플라즈몬 공명 검정에 의한 측정 시 약 500 nM 미만, 약 300 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 90 nM 미만, 약 80 nM 미만, 약 70 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 40 nM 미만, 약 30 nM 미만, 약 20 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 4 nM 미만, 약 3 nM 미만, 약 2 nM 미만, 약 1 nM 미만 또는 약 0.5 nM 미만의  $K_D$ 로 PD-1 또는 이의 부분에 결합하는 항체를 포함한다. 사람 PD-1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 그러나 다른 (비-사람) 종 기원의 PD-1 분자와 같은 다른 항원에 대해 교차-반응성을 가질 수 있다.
- [0092] 본 발명의 특정 예시적 실시형태에 따라, 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 가변 영역 (HCVR), 경쇄 가변 영역 (LCVR), 및/또는 전문이 본원에 포함되는 미국 특허 공개 번호 제20150203579호 제시된 바와 같은 임의의 항-PD-1 항체의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDER)을 포함한다. 특정 예시적 실시형태에서, 본 발명의 방법과 관련하여 사용될 수 있는 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 경쇄 상보성 결정 영역 (LCDR)을 포함한다. 특정 실시형태에 따라, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 3개의 HCDR (HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR (LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 여기서, 상기 HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 HCDR3 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함한다. 여전히 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1을 포함하는 HCVR 및 서열번호 2를 포함하는 LCVR을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 방법은 항-PD-1 항체의 용도를 포함하고, 여기서, 상기 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 예시적 항체는 REGN2810으로서 공지되어 있고 애플루맵으로서도 공지되어 있는 완전한 사람 항-PD-1 항체이다. 특정 예시적 실시형태에 따라, 본 발명의 방법은 REGN2810, 또는 이의 생등가물의 용도를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "생등가물"은 이의 흡수율 및/또는 흡수 정도가 유사한 실험적 조건하에 동일한 물 용량, 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여되는 경우 REGN2810의 것과 상당한 차이를 보여주지 않는 약제학적 등가물 또는 약제학적 대체물인 항-PD-1 항체 또는 PD-1-결합 단백질 또는 이의 단편을 언급한다. 본 발명과 관련하여, 상기 용어는 이들의 안정성, 순도 및/또는 효능에서 REGN2810과 임상적으로 유의적인 차이를 갖지 않는 PD-1과 결합하는 항원 결합 단백질을 언급한다.
- [0093] 본 발명의 소정 실시형태들에 따르면, 상기 항-사람 PD-1 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1에 대해 90%, 95%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 HCVR을 포함한다.
- [0094] 본 발명의 소정 실시형태들에 따르면, 상기 항-사람 PD-1 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 2에 대해 90%, 95%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 LCVR을 포함한다.
- [0095] 본 발명의 소정 실시형태들에 따르면, 상기 항-사람 PD-1 또는 이의 항원-결합 단편은 5개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR을 포함한다. 본 발명의 소정 실시형태들에 따르면, 상기 항-사람 PD-1 또는 이의 항원-결합 단편은 2개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함한다.
- [0096] 서열 동일성은 당해 분야에 공지되어 있는 임의의 방법(예를 들면, GAP, BESTFIT 및 BLAST)에 의해 측정될 수 있다.
- [0097] 본 발명은 또한 암을 치료하기 위한 방법에서의 항-PD-1 항체의 용도를 포함하고, 여기서 상기 항-PD-1 항체는 하나 이상의 보존적 아미노산 치환을 갖는 본원에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 어느 것의 변이체를 포함한다. 예를 들면, 본 발명은 본원에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것과 비교하여 예를 들면 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환을 갖는 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-PD-1 항체의 사용을 포함한다.

- [0098] 본 발명의 방법과 관련하여 사용될 수 있는 다른 항-PD-1 항체는 니블루맵 (US 특허 제8008449호), 펙브롤리주맵 (US 특허 제8354509호), MEDI0608 (US 특허 제8609089호), 피딜리주맵 (US 특허 제8686119호), 또는 미국 특허 번호 제6808710호, 제7488802호, 제8168757호, 제8354509호, 제8779105호, 또는 제8900587호에 제시된 바와 같은 임의의 항-PD-1 항체로서 당업계에 언급되고 공지된 항체를 포함한다.
- [0099] 본 발명의 방법과 관련하여 사용되는 항-PD-1 항체는 pH-의존성 결합 특징을 가질 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 항-PD-1 항체는 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 PD-1로의 감소된 결합을 나타낼 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 항-PD-1 항체는 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 이의 항원으로의 증진된 결합을 나타낼 수 있다. 표현 "산성 pH"는 약 6.2 미만, 예를 들면, 약 6.0, 5.95, 5.9, 5.85, 5.8, 5.75, 5.7, 5.65, 5.6, 5.55, 5.5, 5.45, 5.4, 5.35, 5.3, 5.25, 5.2, 5.15, 5.1, 5.05, 5.0 또는 그 이하의 pH 값을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 표현 "중성 pH"는 약 7.0 내지 약 7.4의 pH를 의미한다. 표현 "중성 pH"는 약 7.0, 7.05, 7.1, 7.15, 7.2, 7.25, 7.3, 7.35, 및 7.4의 pH 값을 포함한다.
- [0100] 특정 경우에, "중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 PD-1로의 감소된 결합"은 중성 pH에서 PD-1로의 항체 결합의  $K_D$  값에 대한 산성 pH에서 PD-1로의 항체 결합의  $K_D$  값의 비율로 나타낸다(또 그 역으로). 예를 들면, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 3.0 이상의 산성/중성  $K_D$  비율을 나타내는 경우, 본 발명의 목적을 위해 "중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 PD-1로의 감소된 결합"을 나타내는 것으로서 간주될 수 있다. 특정 예시적 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편의 산성/중성  $K_D$  비율은 약 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10.0, 10.5, 11.0, 11.5, 12.0, 12.5, 13.0, 13.5, 14.0, 14.5, 15.0, 20.0, 25.0, 30.0, 40.0, 50.0, 60.0, 70.0, 100.0, 또는 그 이상일 수 있다.
- [0101] pH-의존성 결합 특징을 갖는 항체는 예를 들면, 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 특정 항원으로의 감소된 (또는 증진된) 결합에 대해 항체 집단을 스크리닝함에 의해 획득될 수 있다. 추가로, 아미노산 수준에서 항원 결합 도메인의 변형은 pH-의존성 특징을 갖는 항체를 생성시킬 수 있다. 예를 들면, 항원 결합 도메인 (예를 들면, CDR 내)의 하나 이상의 아미노산을 히스티딘 잔기로 치환함에 의해, 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 감소된 항원 결합을 갖는 항체가 획득될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 표현 "산성 pH"는 6.0 이하의 pH를 의미한다.
- [0102] **조합 치료요법**
- [0103] 본 발명의 방법은 대상체에게 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량을 투여함을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 암을 치료하기 위한 부가적 또는 상승작용적 활성을 위해 방사선 치료요법을 항-PD-1 항체와 조합하여 투여함을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 표현 "조합하여"는 방사선 치료요법이 항-PD-1 항체 전, 후 또는 이와 동시에 투여됨을 의미한다. 용어 "조합하여"는 또한 항-PD-1 항체 및 방사선 치료요법의 후속적 또는 동시적 투여를 포함한다. 예를 들면, 방사선 치료요법 "전"에 투여되는 경우, 항-PD-1 항체는 방사선 치료요법 투여 전 150시간 초과 시점, 약 150시간, 약 100시간, 약 72시간, 약 60시간, 약 48시간, 약 36시간, 약 24시간, 약 12시간, 약 10 시간, 약 8시간, 약 6시간, 약 4시간, 약 2시간, 약 1시간, 또는 약 30분, 약 15분 또는 약 10분에 투여될 수 있다. 예를 들면, 방사선 치료요법 "후"에 투여되는 경우, 항-PD-1 항체는 방사선 치료요법 후 약 10분, 약 15분, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 4시간, 약 6시간, 약 8시간, 약 10시간, 약 12시간, 약 24시간, 약 36시간, 약 48시간, 약 60시간, 약 72시간, 또는 72시간 초과 시점에 투여될 수 있다. 방사선 치료요법의 "동시적" 투여는 항-PD-1 항체가 대상체에게 방사선 치료요법의 투여의 10분 미만(전, 후 또는 동시) 내에 투여됨을 의미한다.
- [0104] 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 추가의 치료학적 제제의 투여를 포함하고, 여기서 상기 추가의 치료학적 제제는 항암 약물이다. 본원에 사용된 바와 같은 "항암 약물"은 세포독소, 및 항대사물과 같은 제제, 알킬화제, 안트라사이클린, 항생제, 항유사분열제, 프로카바진, 하이드록시우레아, 아스파라기나제, 코르티코스테로이드, 미오탄 (O,P'-(DDD)), 생물학적 제제 (예를 들면, 항체 및 인터페론) 및 방사능활성제를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 암을 치료하기 위해 유용한 임의의 제제를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같은 "세포독소 또는 세포독성제"는 또한 화학치료학적 제제를 언급하고 세포에 해로운 임의의 제제를 의미한다. 예로는 Taxol® (파클리탁셀), 테모졸라미드, 사이토칼라신 B, 그라미시딘 D, 에티둠 브로마이드, 에메틴, 시스플라틴, 미토마이신, 에토포시드, 테노포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 코이키신, 독소루비신, 다우노루비신, 디하이드록시안트라신 디온, 미톡산트론, 미트라마이신, 액티노마이신 D, 1-테하이드로테스토스테론, 글루코코르티코이드,



프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤, 및 푸로마이신 및 이의 유사체 또는 동족체가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0105] 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 수술, 방사선, 프로그래밍된 사멸 리간드 1(PD-L1) 억제제(예를 들면, US 특허 공개 2015/0203580에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 또는 아테졸리주맙), 림프구 활성화 유전자 3(LAG-3) 억제제(예를 들면, 항-LAG3 항체), 세포독성 T-림프구-관련 단백질 4(CTLA-4) 억제제(예를 들면, 이필리무맙), 글루코코르티코이드-유도된 종양 괴사 인자 수용체(GITR) 억제제(예를 들면, 항-GITR 항체), T-세포 면역글로불린 및 뮤신 함유-3(TIM3) 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠기(BTLA) 억제제, Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT) 억제제, CD47 억제제, 또 다른 T-세포 보조 억제제 또는 리간드의 길항제(예를 들면, CD-28, 2B4, LY108, LAIR1, ICOS, CD160 또는 VISTA에 대한 항체), CD20 억제제(예를 들면, 항-CD20 항체 또는 이특이적 CD3/CD20 항체), 인돌아민-2,3-디옥시게나제 (IDO) 억제제, 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 길항제(예를 들면, "VEGF-트랩", 예를 들면, 미국 특허 제7,087,411호에 제시된 아플리버셉트 또는 다른 VEGF-억제 용합 단백질, 또는 이의 항-VEGF 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들면, 베바시주맙, 또는 라니비주맙) 또는 VEGF 수용체의 소형 분자 키나제 억제제(예를 들면, 수니티닙, 소라페닙, 또는 파조파닙)], 안지오펜이에틴 2(Ang2) 억제제(예를 들면, 네스바쿠맙), 형질전환 성장 인자 베타(TGFβ) 억제제, CD38 억제제, 상피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제(예를 들면, 에를로티닙, 세특시맙), 동시-자극 수용체의 효능제(예를 들면, 글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련 단백질에 대한 효능제), 종양-특이적 항원[예를 들면, CA9, CA125, 흑색종-연관 항원 3 (MAGE3), 암 배아 항원 (CEA), 비멘틴, 종양-M2-PK, 전립선-특이적 항원(PSA), 뮤신-1, MART-1, 및 CA19-9]에 대한 항체, 백신(예를 들면, 바실러스 칼메트-구에린, 암 백신), 사이클로포스파미드, 항원 제시를 증가시키기 위한 보조제(예를 들면, 과립구-대식세포 콜로니-자극 인자), 세포독소, 화학치료학적 제제(예를 들면, 다카바진, 테모졸로미드, 도세탁셀, 독소루비신, 다우노루비신, 시스플라틴, 카보플라틴, 겐시타빈, 메토트렉세이트, 미톡산트론, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 및 빈크리스틴), 인터류킨-6 수용체(IL-6R) 억제제(예를 들면, 사틸루맙), IL-4R 억제제(예를 들면, 두필루맙), IL-10 억제제, 사이토킨, 예를 들면 IL-2, IL-7, IL-21, 및 IL-15, 항체-약물 접합체(ADC)(예를 들면, 항-CD19-DM4 ADC, 및 항-DS6-DM4 ADC), 키메라 항원 수용체 T 세포(예를 들면, CD19-표적화된 T 세포), 항-염증 약물(예를 들면, 코르티코스테로이드, 및 비-스테로이드 항-염증 약물), 및 항산화제와 같은 식이 보충물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 추가의 치료학적 제제 또는 치료학적 용법 또는 절차의 투여를 포함한다.

[0106] 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 항-PD-1 항체를 방사선 치료요법 및 임의로 항-GITR 항체와 조합하여 투여하여 장기 지속성 항-종양 반응을 생성하고/하거나 암을 갖는 환자의 생존을 증진시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 항-PD-1 항체 및 항-GITR 항체를 암 환자에게 투여하기 전, 이와 동시에 또는 이후 방사선 치료요법을 투여함을 포함한다. 예를 들면, 방사선 치료요법은 항체의 하나 이상의 용량의 투여 후 하나 이상의 용량으로 종양 병변에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 방사선 치료요법은 종양 병변에 국소적으로 투여되어 항-PD-1 항체 및/또는 항-GITR 항체의 전신 투여 후 환자의 종양의 국소 면역원성을 증진(방사선 보조)시키고/시키거나 종양 세포를 사멸(절제 방사선)시킬 수 있다. 소정 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 제1 종양 병변에 투여되지만 제2 종양 병변에는 투여되지 않고, 여기서 항-PD-1 항체와 조합되는 투여는 제1 및 제2 종양 병변 둘 다에서 종양 퇴행을 유도한다(압스코팔 효과). 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 연장된 압스코팔 효과를 생성시키기 위해 항-PD-1 항체를 방사선 치료요법 및 임의로 항-GITR 항체와 조합하여 투여함을 포함한다.

[0107] 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체는 방사선 치료요법 및 화학치료학적 제제(예를 들면, 테모졸로미드 또는 사이클로포스파미드), VEGF 길항제(예를 들면, 아플리버셉트) 또는 과립구 대식세포 콜로니-자극 인자와 조합하여 투여될 수 있다.

[0108] **약제학적 조성물 및 투여**

[0109] 본 발명은 대상체에게 항-PD-1 항체를 방사선과 조합하여 투여함을 포함하는 방법을 포함하고, 여기서 상기 항-PD-1 항체는 약제학적 조성물 내에 함유된다. 본 발명의 약제학적 조성물은 적합한 담체, 부형제, 및 적합한 이동, 전달, 관용성 등을 제공하는 다른 제제와 함께 제형화될 수 있다. 다수의 적당한 제형은 모든 약제학적 화학에 공지된 처방에서 발견될 수 있다: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. 이들 제형은 예를 들면, 산제, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소포(예를 들면 LIPOFECTIN™), DNA 접합체, 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀전, 에멀전 카보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반-고체 겔, 및 카보 왁스를 함유하는 반-고체 혼합물을 포함한다. 또한 문헌(Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J

Pharm Sci Technol 52:238-311]을 참조한다.

- [0110] 다양한 전달 시스템이 공지되어 있고 이를 사용하여 본 발명의 약제학적 조성물을 투여할 수 있고, 예를 들면, 리포솜 내 캡슐화, 미세입자, 미세캡슐, 돌연변이체 바이러스를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개된 엔도시토시스(문헌참조: 예를 들면, Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262: 4429-4432). 투여 방법은 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 및 경구 경로를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 조성물은 임의의 간편한 경로에 의해, 예를 들면, 주입 또는 볼러스 주사에 의해, 상피 또는 점막피부 내벽(예를 들면, 경구 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다.
- [0111] 본 발명의 약제학적 조성물은 표준 니들 및 시린지로 피하 또는 정맥내 전달될 수 있다. 추가로, 피하 전달과 관련하여, 펜 전달 장치는 본 발명의 약제학적 조성물을 전달하는데 쉽게 적용된다. 이러한 펜 전달 장치는 재사용가능하거나 1회용일 수 있다. 재사용가능한 펜 전달 장치는 일반적으로 약제학적 조성물을 함유하는 대체가능한 카트릿지를 사용한다. 일단 카트릿지 내 모든 약제학적 조성물이 투여되고 카트릿지가 속 빈 상태가 되면, 속 빈 카트릿지는 용이하게 처분될 수 있고 약제학적 조성물을 함유하는 새로운 카트릿지로 대체될 수 있다. 펜 전달 장치는 이어서 재사용될 수 있다. 1회용 펜 전달 장치에서는 대체가능한 카트릿지가 없다. 차라리, 1회용 펜 전달 장치는 장치내 저장소에 유지되는 약제학적 조성물로 미리 채워진다. 일단 저장소에 약제학적 조성물이 빈(empty) 상태가 되면 전체 장치를 버린다.
- [0112] 소정 상황에서, 약제학적 조성물은 조절 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 펌프가 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 중합체 물질이 사용될 수 있고; 문헌(Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida)을 참조한다. 또 다른 실시형태에서, 조절 방출 시스템은 조성물의 표적에 인접하게 위치할 수 있고 따라서 전신 용량의 분할만을 필요로 한다 (문헌참조, 예를 들면, Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138). 다른 조절 방출 시스템은 문헌 (Langer, 1990, Science 249:1527-1533)에 의한 검토에서 논의된다.
- [0113] 주사가 가능한 제제는 정맥내, 피하, 피내 및 근육내 주사, 점적 주입 등을 위한 투여 형태를 포함할 수 있다. 이들 주사가 가능한 제제는 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 주사가 가능한 제제는 예를 들면, 주사를 위해 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 오일 매질 중에 상기된 바와 같은 항체 또는 이의 염을 용해시키거나, 현탁시키거나 유화시킴에 의해 제조될 수 있다. 주사를 위한 수성 매질로서 예를 들면, 생리학적 식염수, 글루코스를 함유하는 등장성 용액 및 다른 보조제 등이 있고, 이는 적당한 가용화제, 예를 들면, 알콜 (예를 들면, 에탄올), 폴리알콜 (예를 들면, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제 [예를 들면, 폴리소르베이트 80, HCO-50 (수소화된 아주카리유의 폴리옥시에틸렌 (50 mol) 부가물)] 등과 조합하여 사용될 수 있다. 오일 매질로서, 예를 들면, 참깨유, 대두유 등이 사용되고, 이것은 벤질 벤조에이트, 벤질 알콜 등과 같은 가용화제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서 제조된 주사액은 바람직하게 적당한 앰пу울에 충전된다.
- [0114] 유리하게, 상기된 경구 또는 비경구 사용을 위한 약제학적 조성물은 활성 성분의 용량에 맞도록 적합화된 단위 용량 중 투여 형태로 제조된다. 단위 용량 중 상기 투여 형태는 예를 들면, 정제, 환제, 캡슐제, 주사제 (앰пу울제), 좌제 등을 포함한다.
- [0115] 소정 실시형태들에서, 본 발명은 항-PD-1 항체의 치료학적 양 및 약제학적 담체를 포함하는 약제학적 제형을 제공한다. 소정 실시형태들에서, 본 발명은 정맥내 투여에 사용하기 위한 약제학적 조성물 내에 제형화된 (formulated) 항-PD-1 항체를 제공한다.
- [0116] **투여 용법**
- [0117] 본 발명은 항-PD-1 항체를 주당 약 4회, 주당 2회, 주당 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 또는 치료학적 반응이 성취되는 한, 적은 빈도의 투여 빈도로 대상체에게 투여함을 포함하는 방법을 포함한다. 소정 실시형태들에서 본 발명은 방사선 치료요법을 주당 약 7회, 주당 약 4회, 주당 2회, 주당 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 8주마다 1회, 12주마다 1회, 또는 치료학적 반응이 성취되는 한, 적은 빈도의 투약 빈도로 대상체에게 투여함을 포함하는 방법을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 방법은 항-PD-1 항체를 방사선 치료요법과 조합하여 주당 약 7회, 주당 약 4회, 주당 2회, 주당 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다

1회, 8주마다 1회, 9주마다 1회, 12주마다 1회, 또는 치료학적 반응이 성취되는 한, 적은 빈도의 투약 빈도로 대상체에게 투여함을 포함하는 방법을 포함한다.

[0118] 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 방사선 치료요법을 투여함을 포함하고, 여기서 상기 방사선 치료요법은 소분할 방사선 치료요법이다. 소정 실시형태들에서, 상기 소분할 방사선 치료요법은 2 내지 12개의 분할을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 2 내지 12개의 분할은 연속하는 날들에 투여된다. 소정 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량을 투여한 후에 투여된다. 소정 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체는 방사선 치료요법의 1개 이상의 분할 투여의 0.5 내지 2주 전에 투여된다.

[0119] 본 발명의 소정 실시형태들에 따라, 방사선 치료요법과 조합하는 항-PD-1 항체의 다중 용량이 한정된 시간 과정 동안 대상체에게 투여될 수 있다. 본 발명의 상기 양상에 따른 방법은 대상체에게 항-PD-1 항체의 하나 이상의 용량을 방사선 치료요법의 1회 이상의 용량과 조합하여 순차적으로 투여함을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 "순차적으로 투여함"은 항체의 각각의 용량이 상이한 시점에서, 예를 들면, 미리 결정된 간격 (예를 들면, 시간, 일수, 주 또는 개월)에 의해 분리된 상이한 날짜에 대상체에게 투여됨을 의미한다. 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량을 순차적으로 투여함을 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 12주째에 투여된다. 소정 추가의 실시형태들에서, 상기 방법은 방사선 치료요법을 투여함을 추가로 포함한다. 상기 방사선 치료요법은 소분할 방사선 치료요법일 수 있다. 소정 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 2 내지 12개 분할을 포함한다. 몇몇의 실시형태들에서, 상기 방사선 분할은 연속하는 날들 또는 격일로 투여된다. 소정 실시형태들에서, 상기 방사선 분할은 3일에 1회, 4일에 1회, 5일에 1회, 6일에 1회, 7일에 1회 또는 이들의 조합으로 투여된다.

[0120] 소정 실시형태들에서, 본 발명은 항-PD-1 항체의 단일 초기 용량에 이어서 항-PD-1 항체의 하나 이상의 2차 용량 및 임의로 항-PD-1 항체의 하나 이상의 3차 용량을 대상체에게 연속적으로 투여함을 포함하는 방법을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 방법은 방사선 치료요법의 단일 초기 용량에 이어서 방사선 치료요법의 하나 이상의 2차 용량 및 임의로 방사선 치료요법의 하나 이상의 3차 용량을 환자에게 연속적으로 투여함을 추가로 포함한다. 대안의 실시형태들에서, 상기 방법은 소분할 방사선 치료요법의 1개 이상의 분할을 순차적으로 투여함을 추가로 포함한다.

[0121] 본 발명의 소정 실시형태들에 따르면, 대상체에게 한정된 시간 과정 동안 항-PD-1 항체 및 방사선 치료요법의 다중 용량이 투여될 수 있다. 본 발명의 상기 양상에 따른 방법은 대상체에게 항-PD-1 항체 및 방사선의 다중 용량을 순차적으로 투여함을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 "순차적으로 투여함"은 방사선 치료요법과 조합된 항-PD-1 항체의 각각의 용량이 상이한 시점에서, 예를 들면, 미리 결정된 간격 (예를 들면, 시간, 일수, 주 또는 개월)에 의해 분리된 상이한 날짜에 대상체에게 투여됨을 의미한다.

[0122] 용어 "초기 용량", "2차 용량" 및 "3차 용량"은 일시적 투여 순서를 언급한다. 따라서, "초기 용량"은 치료 용법의 개시에 투여되는 용량(또한 "기준선 용량"으로서 언급됨)이고; "2차 용량"은 초기 용량 후 투여되는 용량이고; "3차 용량"은 2차 용량 후 투여되는 용량이다. 초기, 2차, 및 3차 용량은 모두 동일양의 항체 (항-PD-1 항체)를 함유할 수 있다. 특정 실시형태에서, 그러나, 초기, 2차 및/또는 3차 용량에 함유되는 양은 치료 과정 동안에 서로 다양하다 (예를 들면, 적당히 상향 또는 하향 조정됨). 특정 실시형태에서, 하나 이상(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 또는 5)의 용량은 "부하 용량"으로서 치료 용법의 개시에 투여되고 이어서 덜 빈번한 기준 (예를 들면, "유지 용량")으로 투여되는 후속적 용량으로 투여된다. 예를 들면, 항-PD-1 항체는 환자 체중의 약 1 - 3 mg/kg의 부하 용량에 이어서 약 0.1 내지 약 20 mg/kg의 하나 이상의 유지 용량으로 암을 갖는 환자에게 투여될 수 있다.

[0123] 본 발명의 하나의 예시적 실시형태에서, 각각의 2차 및/또는 3차 용량은 직전 선행 투여 몇주 후 ½ 내지 14 (예를 들면, ½, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½ 이상)으로 투여된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "직전 선행 투여"는 다중 투여 순서에서 어떠한 중간 용량 없이 순서에 있어서 바로 다음 용량의 투여 전 환자에게 투여되는 항-PD-1 항체 (및/또는 방사선)의 용량을 의미한다.

[0124] 본 발명의 상기 양상에 따른 방법은 항-PD-1 항체 (및/또는 방사선 치료요법)의 임의의 수의 2차 및/또는 3차 용량을 환자에게 투여함을 포함할 수 있다. 예를 들면, 특정 실시형태에서, 단일 2차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 2개 이상 (예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 이상)의 2차 용량이 환자에게 투여된다. 또한, 특정 실시형태에서, 단일 3차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 2개 이상 (예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 이상)의 3차 용량이 환자에게 투여된다.

- [0125] 다중 2차 용량을 포함하는 실시형태에서, 각각의 2차 용량은 다른 2차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들면, 각각의 2차 용량은 직전 선행 투여 후 1 내지 2주에 환자에게 투여될 수 있다. 유사하게, 다중 3차 용량을 포함하는 실시형태에서, 각각의 3차 용량은 다른 3차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들면, 각각의 3차 용량은 직전 선행 투여 후 2 내지 4주에 환자에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 2차 및/또는 3차 용량이 환자에게 투여되는 빈도는 치료 용법의 과정에 따라 다양할 수 있다. 투여 빈도는 또한 임상 조사 후 개별 환자의 요구에 의존하여 담당의에 의해 치료 과정 동안에 조정될 수 있다.
- [0126] 특정 실시형태에서, 항-PD-1 항체 및/또는 방사선의 하나 이상의 용량은 보다 빈번한 기준(1주 2회, 1주 1회 또는 2주 내 1회)으로 "유도 용량"으로서 치료 용법의 개시에서 이어서 덜 빈번한 기준(예를 들면, 2주 내지 12주에 1회)으로 투여되는 후속적 용량("통합 용량" 또는 "유지 용량")으로 투여된다. 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체 및/또는 방사선의 1회 이상의 용량은 "유도 용량"으로서 치료 용법의 개시시에 보다 빈번하게(매주 2회, 매주 1회 또는 2주에 1회) 투여되고, 이어서 항-PD-1 항체의 후속적 용량이 투여된다.
- [0127] 본 발명은 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량을 방사선 치료요법의 1회 이상의 용량과 조합하여 순차적으로 투여함을 포함하는 방법을 포함하고, 여기서 상기 1회 이상의 용량은 1회 이상의 치료 사이클에 포함된다.
- [0128] 본 발명의 소정 실시형태들에 따르면, 상기 방법은 적어도 1회의 치료 사이클을 투여함을 포함하고, 여기서 적어도 1회의 치료 사이클은 항-PD-1 항체의 1회 이상의 용량 및 임의로 방사선 치료요법의 1회 이상의 용량의 투여를 포함한다. 소정 실시형태들에서, 치료 사이클은 1 내지 10회 용량의 항-PD-1 항체를 포함하고, 여기서 상기 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 8주에 투여된다. 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 6 또는 8회 이하의 치료 사이클의 투여를 포함한다. 소정의 다른 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 12회 이하, 치료학적 효과에 따라서 그 이상의 치료 사이클의 투여를 포함한다. 소정 실시형태들에서, 적어도 1회의 치료 사이클은 방사선 치료요법을 추가로 포함한다. 몇몇의 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 소분할 방사선 치료요법이고, 여기서 상기 소분할 방사선 치료요법은 2 내지 12개의 분할을 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 2 내지 12개의 분할은 연속하는 날들에 투여된다.
- [0129] 본 발명은 암(예를 들면, 고형 종양)을 치료하기 위해 방사선 치료요법과 조합하는 항-PD-1 항체의 환자에게의 순차적 투여를 포함하는 방법을 포함한다. 일부 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 항-PD-1 항체의 하나 이상의 용량에 이어서 방사선 치료요법의 하나 이상의 용량을 투여함을 포함한다. 소정의 추가의 실시형태들에서, 방사선 치료요법은 분할들로 투여된다(소분할 방사선). 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 항-PD-1 항체의 단일 용량, 이어서, 2 내지 10개 분할의 방사선 치료요법, 이어서 항-PD-1 항체의 하나 이상의 용량을 투여함을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 하나 이상의 용량을 투여하고 이어서 방사선 치료요법을 투여하여 암(예를 들면, 고형 종양)을 갖는 대상체에서 종양 성장을 억제하고/하거나 종양 재발을 예방한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 하나 이상의 용량으로 투여되고 이어서 방사선 치료요법을 투여하여 증가된 항-종양 효능(예를 들면, 치료되지 않은 대상체 또는 단독치료요법으로서 어느 하나의 항체가 투여되는 대상체와 비교하여 대상체 종양 성장의 보다 큰 억제)을 초래한다. 본 발명의 대안의 실시형태는 항-PD-1 항체와 관련하여 유사하거나 상이한 빈도로 투여되는 항-PD-1 항체 및 방사선의 동시 투여에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 방사선 치료요법은 항-PD-1 항체 전, 후 또는 이와 동시에 투여된다.
- [0130] **용량**
- [0131] 본 발명의 방법에 따라 대상체에게 투여되는 항-PD-1 항체의 양은 일반적으로 치료학적 유효량이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료학적 유효량"은 하기 중 하나 이상을 유도하는 항체(항-PD-1 항체)의 양을 의미한다: (a) 암, 예를 들면 고형 종양의 증상 또는 징후의 중증도 또는 지속성에서의 감소; (b) 종양 성장의 억제, 또는 종양 괴사, 종양 수축 및/또는 종양 소멸에서의 증가; (c) 종양 성장 및 발병에서의 지연; (d) 종양 전이의 억제; (e) 종양 성장 재발의 예방; (f) 암을 갖는 대상체의 생존 증가; 및/또는 (g) 치료되지 않은 대상체 또는 단독 치료요법으로서 상기 항체가 투여된 대상체와 비교하여 통상의 항암 치료요법을 위한 용도 또는 필요성의 감소(예를 들어, 화학치료학적 또는 세포독성 제제의 감소되거나 제거된 용도).
- [0132] 항-PD-1 항체의 경우에, 치료학적 유효량은 약 0.05mg 내지 약 600mg, 예를 들면, 약 1mg 내지 500mg, 약 10mg 내지 약 450mg, 약 50mg 내지 약 400mg, 약 75mg 내지 약 350mg, 또는 약 100mg 내지 약 300mg의 항체일 수 있다. 예를 들면, 각종 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 양은 약 0.05mg, 약 0.1mg, 약 1.0mg, 약 1.5mg, 약 2.0mg, 약 10mg, 약 20mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 약 300mg, 약



310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 약 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 약 460mg, 약 470mg, 약 480mg, 약 490mg, 약 500mg, 약 510mg, 약 520mg, 약 530mg, 약 540mg, 약 550mg, 약 560mg, 약 570mg, 약 580mg, 약 590mg, 또는 약 600mg의 항-PD-1 항체이다. 한 실시형태에서, 본 발명의 방법에 따라 250mg의 항-PD-1 항체가 투여된다. 한 실시형태에서, 본 발명의 방법에 따라 200mg의 항-PD-1 항체가 투여된다. 한 실시형태에서, 본 발명의 방법에 따라 350mg의 항-PD-1 항체가 투여된다.

[0133] 개별 용량 내에 함유된 항-PD-1 항체의 양은 대상체 체중의 킬로그램 당 밀리그램 (즉, mg/kg)으로 나타낼 수 있다. 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법에 사용되는 항-PD-1 항체는 대상체 체중 kg당 약 0.0001 내지 약 100 mg의 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체는 환자의 체중 kg당 약 0.1mg 내지 약 20mg의 용량으로 투여될 수 있다. 소정 실시형태들에서, 본 발명의 방법은 환자의 체중 kg당 약 1mg, 3mg, 5mg 또는 10mg의 용량으로 항-PD-1 항체를 투여함을 포함한다.

[0134] 소정 실시형태들에서, 환자에게 투여되는 항-PD-1 항체의 양은 치료학적 유효량 미만, 즉 준치료학적 용량일 수 있다. 예를 들면, 항-PD-1 항체의 치료학적 유효량이 3mg/kg을 포함하는 경우, 준치료학적 용량은 3mg/kg 미만의 양, 예를 들면, 2mg/kg, 1.5mg/kg, 1mg/kg, 0.5mg/kg 또는 0.3mg/kg을 포함한다. 본원에서 정의되는 바와 같은 "준치료학적 용량"은 그 자체로 치료학적 효과를 유도하지 않는 항-PD-1 항체의 양을 말한다. 그러나, 소정 실시형태들에서, 항-PD-1 항체의 준치료학적 용량은 제2 그리고 임의로 제3 치료학적 제제와 함께 투여되어 치료학적 효과를 촉진시킨다.

[0135] 소정 실시형태들에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 상기 방사선 치료요법은 2 내지 100 그레이(Gy)를 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 20, 23, 25, 27, 30, 35, 40, 또는 45Gy를 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 50 내지 100, 60 내지 90 또는 70 내지 80Gy를 포함한다. 소정 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 2 내지 12개의 분할로 투여되고(소분할 방사선 치료요법), 여기서 각각의 분할은 2 내지 10Gy를 포함한다. 예를 들면, 30Gy의 방사선은 5개의 분할로 포함되고, 각각의 분할은 6Gy를 포함한다.

#### [0136] 선택된 실시형태들

[0137] 본 발명의 선택된 실시형태들로는 하기가 포함된다:

[0138] 몇몇의 실시형태들에서, 본 개시는

[0139] (a) 암을 지닌 대상체를 선택하는 단계; 및

[0140] (b) 종양의 성장의 치료 또는 억제를 필요로 하는 상기 대상체에게 방사선 치료요법의 1회 이상의 용량을 프로그래밍된 사멸 1(PD-1: programmed death 1)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료학적 유효량의 1회 이상의 용량과 조합하여 투여하는 단계

[0141] 를 포함하고, 여기서 상기 조합 투여는 항체 또는 방사선 단독 투여와 비교하여 향상된 치료학적 효능을 초래하는, 대상체에서의 종양의 성장을 치료하거나 억제하는 방법을 제공한다.

[0142] 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 0.1 내지 20mg을 포함한다.

[0143] 다른 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 0.3, 1, 3, 5 또는 10mg을 포함한다.

[0144] 다른 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 20 내지 400mg을 포함한다.

[0145] 몇몇의 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 200mg을 포함한다.

[0146] 한 실시형태에서, 방사선의 각각의 용량은 2 내지 80그레이(Gy)를 포함한다.

[0147] 다른 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 1, 3 또는 10mg을 포함하고 방사선 치료요법의 각각의 용량은 20 내지 50Gy를 포함한다.

[0148] 다른 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 소분할 방사선 치료요법이다.

[0149] 몇몇의 실시형태들에서, 상기 소분할 방사선 치료요법은 2 내지 10개 분할을 포함한다.

[0150] 한 실시형태에서, 상기 소분할 방사선 치료요법은 5개의 분할로 30Gy를 포함한다.

- [0151] 다른 실시형태에서, 상기 소분할 방사선 치료요법은 3개의 분할로 27Gy를 포함한다.
- [0152] 다른 실시형태들에서, 4 내지 50회 용량의 항-PD-1 항체가 투여되고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다.
- [0153] 몇몇의 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 직전 투약 후 2주째에 투여된다.
- [0154] 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체는 방사선 치료요법의 전에, 방사선 치료요법과 동시에, 또는 방사선 치료요법의 후에 투여된다.
- [0155] 다른 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체는 방사선 치료요법의 전에 투여된다.
- [0156] 다른 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체는 방사선 치료요법의 1주 전에 투여된다.
- [0157] 몇몇의 실시형태들에서, 향상된 치료학적 효능은 종양 퇴행, 압스코팔 효과(abscopal effect), 종양 전이의 억제, 시간 경과에 따른 전이성 병변의 감소, 화학치료제 또는 세포독성제의 감소된 사용, 종양 부담(burden)의 감소, 무진행 생존(progression-free survival)의 증가, 전체 생존의 증가, 완전 반응, 부분 반응 및 안정한 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 효과를 포함한다.
- [0158] 한 실시형태에서, 향상된 치료학적 효능은 방사선조사된 종양의 원위의 종양에서의 종양 퇴행을 포함한다.
- [0159] 다른 실시형태에서, 종양 성장은 항체 또는 방사선 단독 중 어느 하나가 투여된 대상체와 비교하여 적어도 50%까지 억제된다.
- [0160] 다른 실시형태들에서, 종양 성장은 항-PD-1 항체 전에 방사선의 용량이 투여된 대상체와 비교하여 적어도 50%까지 억제된다.
- [0161] 몇몇의 실시형태들에서, 본 개시는 (a) 암을 지닌 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 상기 대상체에게 적어도 1회의 치료 사이클을 투여하는 단계(여기서, 상기 적어도 1회의 치료 사이클은 1 내지 6회 용량의 항-PD-1 항체를 포함하고, 각각의 용량은 직전 투약 후 2주째에 투여된다)를 포함하는, 종양을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0162] 한 실시형태에서, 항-PD-1 항체의 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 1, 3, 5 또는 10mg을 포함한다.
- [0163] 다른 실시형태들에서, 적어도 1회의 치료 사이클은 방사선 치료요법을 추가로 포함한다.
- [0164] 다른 실시형태에서, 상기 방사선 치료요법은 20 내지 50Gy를 포함한다.
- [0165] 다른 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 약 27Gy를 포함한다.
- [0166] 한 실시형태에서, 상기 방사선 치료요법은 약 30Gy를 포함한다.
- [0167] 다른 실시형태에서, 상기 방사선 치료요법은 소분할 방사선 치료요법이다.
- [0168] 다른 실시형태들에서, 상기 소분할 방사선 치료요법은 2 내지 6개의 분할을 포함한다.
- [0169] 몇몇의 실시형태들에서, 상기 소분할 방사선 치료요법은 3개의 분할을 포함한다.
- [0170] 한 실시형태에서, 상기 소분할 방사선 치료요법은 5개의 분할을 포함한다.
- [0171] 다른 실시형태에서, 상기 방사선 치료요법은 3개의 분할로 약 27Gy를 포함한다.
- [0172] 다른 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 5개의 분할로 약 30Gy를 포함한다.
- [0173] 몇몇의 실시형태들에서, 상기 분할은 순차적 날들에 투여된다.
- [0174] 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체는 방사선 치료요법의 1주 전에 투여된다.
- [0175] 다른 실시형태에서, 10회 이하의 치료 사이클이 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0176] 다른 실시형태들에서, 6회의 치료 사이클이 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0177] 몇몇의 실시형태들에서, 방사선 치료요법은 제1 치료 사이클로 투여된다.
- [0178] 한 실시형태에서, 상기 방사선 치료요법은 약 20 내지 50Gy를 포함한다.
- [0179] 다른 실시형태에서, 상기 방사선 치료요법은 소분할 방사선 치료요법을 포함한다.

- [0180] 다른 실시형태들에서, 상기 소분할 방사선 치료요법은 2 내지 6개의 분할을 포함한다.
- [0181] 몇몇의 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 3개의 분할로 약 27Gy를 포함한다.
- [0182] 한 실시형태에서, 상기 방사선 치료요법은 5개의 분할로 약 30Gy를 포함한다.
- [0183] 다른 실시형태에서, 상기 분할은 순차적 날들에 투여된다.
- [0184] 다른 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체는 방사선 치료요법의 1주 전에 투여된다.
- [0185] 몇몇의 실시형태들에서, 각각의 치료 사이클은 4회 용량의 항-PD-1 항체를 포함한다.
- [0186] 한 실시형태에서, 상기 치료는 종양 성장의 억제, 종양 퇴행, 종양 크기의 감소, 종양 세포 수의 감소, 종양 성장의 지연, 압스코팔 효과, 종양 전이의 억제, 시간 경과에 따른 전이성 병변의 감소, 화학치료제 또는 세포독성제의 감소된 사용, 종양 부담의 감소, 무진행 생존의 증가, 전체 생존의 증가, 완전 반응, 부분 반응 및 안정한 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치료학적 효과를 생성시킨다.
- [0187] 다른 실시형태에서, 상기 치료학적 효과는 대상체에서의 방사선조사된 종양의 원위의 종양에서의 종양 퇴행을 포함한다.
- [0188] 다른 실시형태들에서, 상기 종양 성장은 치료되지 않은 대상체와 비교하여 적어도 10일까지 지연된다.
- [0189] 몇몇의 실시형태들에서, 상기 종양 성장은 치료되지 않은 대상체와 비교하여 적어도 50%까지 억제된다.
- [0190] 한 실시형태에서, 상기 종양 성장은 항체 또는 방사선 중 어느 하나가 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 적어도 50%까지 억제된다.
- [0191] 몇몇의 실시형태들에서, 본 개시는 (a) 제1 고형 종양 병변 및 제2 고형 종양 병변을 지닌 대상체를 선택하는 단계(여기서 상기 제2 고형 종양 병변은 상기 제1 고형 종양 병변으로부터 원위에 위치한다); 및 (b) 항-PD-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 방사선 치료요법과 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 종양을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0192] 다른 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 제1 종양 병변에 투여되지만, 제2 종양 병변에는 투여되지 않고, 여기서 상기 투여는 제1 및 제2 종양 병변 둘 다에서 종양 퇴행을 유도한다.
- [0193] 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체는 방사선 치료요법 전에 투여된다.
- [0194] 다른 실시형태에서, 상기 대상체는 이전 치료요법에 대해 내성이거나, 이전 치료요법에 대해 부적절하게 반응하거나, 또는 이전 치료요법 후에 재발된다.
- [0195] 다른 실시형태들에서, 상기 암은 재발성 또는 전이성 암이다.
- [0196] 몇몇의 실시형태들에서, 상기 대상체에게 추가의 치료학적 제제 또는 치료요법을 투여함을 추가로 포함하고, 여기서 상기 추가의 치료학적 제제 또는 치료요법은 수술, 화학치료제, 암 백신, 프로그래밍된 사멸 리간드 1(PD-L1) 억제제, 림프구 활성화 유전자 3(LAG3: lymphocyte activation gene 3) 억제제, 세포독성 T-림프구-관련 단백질 4(CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) 억제제, 글루코코르티코이드-유도된 종양 괴사 인자 수용체(GITR: glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor) 억제제, T-세포 면역글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3(TIM3: T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3) 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠기(BTLA: B- and T-lymphocyte attenuator) 억제제, Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT: T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) 억제제, CD47 억제제, 인돌아민-2,3-디옥시게나제(IDO: indoleamine-2,3-dioxygenase) 억제제, 이특이적 항-CD3/항-CD20 항체, 혈관 내피 성장 인자(VEGF: vascular endothelial growth factor) 길항제, 안지오펜텐-2(Ang2) 억제제, 형질전환 성장 인자 베타(TGF $\beta$ ) 억제제, 표피 성장 인자 수용체(EGFR: epidermal growth factor receptor) 억제제, 과립구-대식세포 콜로니-자극 인자(GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), 사이클로포스파미드, 종양-특이적 항원에 대한 항체, 바실러스 칼메트-게랭(Bacillus Calmette-Guerin) 백신, 세포독소, 인터류킨 6 수용체(IL-6R) 억제제, 인터류킨 4 수용체(IL-4R) 억제제, IL-10 억제제, IL-2, IL-7, IL-21, IL-15, 항체-약물 접합체, 소염성 약물, 및 식이 보충제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0197] 한 실시형태에서, 상기 추가의 치료학적 제제는 항-GITR 항체이다.
- [0198] 다른 실시형태에서, 상기 추가의 치료학적 제제는 사이클로포스파미드이다.



- [0199] 다른 실시형태들에서, 상기 추가의 치료학적 제제는 GM-CSF이다.
- [0200] 몇몇의 실시형태들에서, 상기 추가의 치료학적 제제는 도세탁셀, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 시스플라틴, 잼시타빈 및 페메트렉시드로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0201] 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체는 정맥내, 피하 또는 복강내 투여된다.
- [0202] 다른 실시형태에서, 상기 암은 고형 종양을 포함한다.
- [0203] 다른 실시형태들에서, 상기 고형 종양은 결장직장암, 난소암, 전립선암, 유방암, 뇌암, 자궁경부암, 방광암, 항문암, 자궁암, 결장암, 간암, 췌장암, 폐암, 자궁내막암, 골암, 고환암, 피부암, 신장암, 위암, 식도암, 두경부암, 타액선암, 및 골수종으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0204] 몇몇의 실시형태들에서, 상기 고형 종양은 간세포 암종, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포암, 기저 세포 암종, 유방 암종, 피하 편평 세포 암종, 연골육종, 혈관육종, 담관암종, 연부 조직 육종, 결장직장암, 흑색종, 메르켈(Merkel) 세포 암종 및 다형성 아교모세포종으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0205] 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)의 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함한다.
- [0206] 다른 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 3개의 CDR들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 여기서 HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0207] 다른 실시형태들에서, 상기 HCVR은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 LCVR은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0208] 다른 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0209] 몇몇의 실시형태들에서, 본 개시는 (a) 고형 종양을 지닌 대상체를 선택하는 단계; 및 (b) 상기 대상체에게 (i) 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편, (ii) 방사선 치료요법 및 (iii) 글루코코르티코이드-유도된 종양 괴사 인자 수용체(GITR), 사이클로포스파미드, GM-CSF, 항-LAG3 항체, 도세탁셀 또는 카르보플라틴 중 적어도 하나를 투여하는 단계를 포함하는, T 조절성(Treg) 세포의 활성화 및/또는 증식을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0210] 한 실시형태에서, 상기 대상체는 거대 종양을 갖는다.
- [0211] 다른 실시형태에서, 상기 방사선 용량은 2 내지 50Gy이다.
- [0212] 다른 실시형태들에서, 상기 투여는 종양 성장의 억제, 종양 퇴행, 종양 크기의 감소, 종양 세포 수의 감소, 종양 성장의 지연, 압스코팔 효과, 종양 전이의 억제, 시간 경과에 따른 전이성 병변의 감소, 화학치료제 또는 세포독성제의 감소된 사용, 종양 부담의 감소, 무진행 생존의 증가, 전체 생존의 증가, 완전 반응, 부분 반응 및 안정한 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 효과를 유도한다.
- [0213] 몇몇의 실시형태들에서, 상기 고형 종양은 결장직장암, 난소암, 전립선암, 유방암, 뇌암, 자궁경부암, 방광암, 항문암, 자궁암, 결장암, 간암, 췌장암, 폐암, 자궁내막암, 골암, 고환암, 피부암, 신장암, 위암, 식도암, 두경부암, 타액선암, 및 골수종으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0214] 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR)의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)의 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함한다.
- [0215] 다른 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 3개의 HCDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 3개의 LCDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 여기서 HCDR1은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR2는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고; HCDR3은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR1은 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR3은 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0216] 다른 실시형태들에서, 상기 HCVR은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고 상기 LCVR은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0217] 한 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0218] 몇몇의 실시형태들에서, 본 개시는
- [0219] (a) 피부암을 지닌 대상체를 선택하는 단계; 및
- [0220] (b) 이를 필요로 하는 대상체에게 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료학적 유효량을 투여하는 단계
- [0221] 를 포함하는, 종양의 성장을 치료하거나 억제하는 방법을 제공한다.
- [0222] 한 실시형태에서, 상기 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단독 치료요법으로서 투여된다.
- [0223] 다른 실시형태에서, 상기 피부암은 UV-관련 피부암이다.
- [0224] 다른 실시형태들에서, 상기 피부암은 피부 편평 세포 암종(CSCC), 기저 세포 암종(BCC), 메르켈 세포 암종 및 흑색종으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0225] 몇몇의 실시형태들에서, 단 상기 피부암은 두경부의 편평 세포 암종은 아니다.
- [0226] 한 실시형태에서, 상기 피부암은 전이성이고/이거나, 절제불가능하고/하거나 국부 진행성인 암이다.
- [0227] 다른 실시형태에서, 상기 피부암은 BCC이고, 여기서 상기 환자는 헤지호그 경로 억제제를 이용한 치료에 불내성 이거나 이러한 치료 후에 진행성이다.
- [0228] 다른 실시형태들에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 1회 이상의 용량으로서 투여되고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다.
- [0229] 몇몇의 실시형태들에서, 각각의 용량은 직전 투약 후 2주째에 투여된다.
- [0230] 한 실시형태에서, 각각의 용량은 대상체의 체중 kg 당 1, 3 또는 10mg을 포함한다.
- [0231] 다른 실시형태에서, 상기 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 선행 실시형태들 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 항체이다.
- [0232] 몇몇의 실시형태들에서, 본 개시는 뇌암을 지닌 대상체를 선택하는 단계; 및 이를 필요로 하는 대상체에게 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 종양 성장을 치료하거나 억제하는 방법을 제공한다.
- [0233] 한 실시형태에서, 상기 대상체는 다형성 아교모세포종(GBM)을 갖는다.
- [0234] 다른 실시형태에서, 상기 대상체는 새롭게 진단된 GBM을 갖는다.
- [0235] 다른 실시형태들에서, 상기 대상체는 65세 이상의 연령이다.
- [0236] 몇몇의 실시형태들에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 1회 이상의 용량으로서 투여되고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 0.5 내지 4주째에 투여된다.
- [0237] 한 실시형태에서, 각각의 용량은 직전 투약 후 2주째에 투여된다.
- [0238] 다른 실시형태에서, 대상체의 체중 kg당 1, 3 또는 10mg을 포함한다.
- [0239] 다른 실시형태들에서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 방사선 치료요법을 투여함을 추가로 포함한다.
- [0240] 몇몇의 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 소분할 방사선 치료요법이다.
- [0241] 한 실시형태에서, 상기 대상체에게 2 내지 20개 분할로 20 내지 50Gy의 방사선을 투여한다.
- [0242] 다른 실시형태에서, 상기 대상체에게 상기 항-PD-1 항체의 제1 투약 후 1주째에 방사선 치료요법을 투여한다.
- [0243] 다른 실시형태들에서, 1회 이상의 용량의 항-PD-1 항체는 1회 이상의 치료 사이클에 포함되고, 여기서 각각의

사이클은 1 내지 6회의 항-PD-1 항체를 포함한다.

- [0244] 몇몇의 실시형태들에서, 각각의 치료 사이클은 4회 용량의 항-PD-1 항체를 포함하고, 여기서 각각의 용량은 직전 투약 후 2주째에 투여된다.
- [0245] 한 실시형태에서, 각각의 용량은 대상체의 체중 kg당 1, 3 또는 10mg을 포함한다.
- [0246] 다른 실시형태에서, 제1 치료 사이클은 방사선 치료요법을 추가로 포함한다.
- [0247] 다른 실시형태들에서, 상기 방사선 치료요법은 소분할 방사선 치료요법이다.
- [0248] 몇몇의 실시형태들에서, 상기 대상체에게 2 내지 20개의 분할로 20 내지 50Gy의 방사선을 투여한다.
- [0249] 한 실시형태에서, 상기 대상체에게 5개의 1일 분할로 30Gy를 투여한다.
- [0250] 다른 실시형태에서, 상기 방사선 치료요법은 항-PD-1 항체의 투여 후 1주째에 투여된다.
- [0251] 다른 실시형태들에서, 상기 방법은 상기 대상체가 상기 항-PD-1 항체의 투여 후 두개내 부종을 발병하는 경우에 항-혈관신생제를 투여함을 추가로 포함한다.
- [0252] 몇몇의 실시형태들에서, 상기 항-혈관신생제는 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 억제제 및 안지오프로테틴-2(Ang-2) 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0253] 한 실시형태에서, 상기 항-혈관신생제는 베바시주맙 또는 아플리버셉트이다.
- [0254] 다른 실시형태들에서, 상기 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선행하는 실시형태들 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 항체이다.

[0255] **실시예**

[0256] 하기의 실시예는 당해 분야 숙련가들에게 본 발명의 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 기술을 제공하기 위해 제시되고, 본 발명자들이 이들의 발명으로서 간주하는 것의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 사용되는 숫자(예를 들면, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 확보하기 위한 노력이 이루어졌지만 일부 실험 오차 및 편차가 고려되어야만 한다. 달리 나타내지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다.

[0257] **실시예 1: MC38 종양에 대한 방사선 치료요법과 조합한 항-PD-1 항체의 생체내 효능**

[0258] 본 실시예에서, 마우스에서의 확립된 MC38 종양에 대한 방사선 치료요법과 조합하는 PD-1 차단 효과가 조사되었다.

[0259] 암컷 C57BL/6 마우스(Jackson Laboratory)의 우측 옆구리에  $5 \times 10^5$  MC38 결장 암종 세포를 피하 이식하였다. 평균 종양 체적이 대략 100mm<sup>3</sup>에 도달한 경우 이식 후 9일째에 치료를 개시하였다. 상기 마우스들을 이소타입 대조군(2A3, BioXcell) 또는 PD-1 차단 항체(RMP1-14, BioXcell) 중 어느 하나를 총 5회의 복강내 주사를 위해 매주 2회 5mg/kg으로 투여 받도록 무작위 할당하였다. 항체 치료의 개시 후 1일째에, 방사선 치료요법 그룹에 할당된 마우스들에게 이들의 우측 옆구리 종양에 12Gy의 방사선을 투여하였다. 방사선 치료요법은 RS 2000 Biological Research Irradiator(Rad Source)를 이용하여, 부분 신체 조사 고정기구(정밀 X-선) 및 리드 시트(lead sheeting)(Image Scientific Instruments)로 차폐되어 있는 마취된 마우스(케타민/크실라진)에게 전달하였다. 종양 성장은 모든 마우스가 안락사된 경우 70 내지 80일째까지 매주 3회 평가하였다. 도 1은 항-PD-1 항체 및 방사선의 투약을 포함하는 실험의 연구 설계를 보여준다.

[0260] 도 2 및 표 1은 항-PD-1 항체를 단독으로 또는 방사선과 조합하여 투여한 마우스에서의 평균 종양 체적을 보여준다.

표 1

항-PD-1 항체가 단독으로 또는 방사선과 조합하여 투여된 마우스에서의 평균 종양 체적

이식 후 일수	평균 종양 체적 (mm <sup>3</sup> ±SEM)			
	이소타입 대조군	항-PD-1 항체	이소타입 대조군 + 방사선	항-PD-1 항체 + 방사선
4	15.39±3.70	8.62±3.02	13.28±3.44	10.78±3.01
7	41.11±8.81	38.90±7.09	49.86±11.38	39.36±6.32
8	68.64±10.01	72.03±12.13	74.03±14.83	73.70±14.86
10	85.82±4.10	94.98±22.68	100.88±11.46	122.05±15.05
14	725.87±68.45	834.37±206.70	320.10±58.80	300.67±60.74
16	1023.61±191.41	1123.51±310.04	276.17±82.81	219.29±45.94
18	1573.64±263.65	1710.30±424.30	353.45±121.47	250.17±74.70
21	2688.69±502.39	2569.65±633.35	494.53±211.90	188.98±105.80
23			597.70±267.02	141.37±73.76
25			671.93±347.76	134.87±75.67
28			879.64±403.70	147.82±70.88
30			1081.39±426.80	133.13±88.88
32				177.73±112.81
36				233.44±152.91
39				258.23±158.67
42				316.58±160.91
44				332.73±152.43
46				456.13±209.45
49				564.05±262.32
51				925.92±434.29
53				747.14±350.90
56				1290.10±584.62

[0261]

[0262]

XRT + 이소타입 대조군 치료된 마우스(2/6 마우스)와 비교하여, PD-1(RMP1-14) 차단은 국부 조사(XRT)와 상승작용하였고 MC38-종양 보유 마우스에서 종양 퇴행을 유의하게 유도하였다(4/6 마우스). 종양 성장은 방사선과 조합하여 항-PD-1 항체로 치료한 마우스에서 억제되거나 지연되었다. 항-PD-1 항체 및 방사선으로 치료된 마우스는 500mm<sup>3</sup> 종양 체적에 도달하는데 20일 미만이 걸린 단독 치료요법을 받은 마우스와 비교하여 500mm<sup>3</sup> 종양 체적에 도달하는데 40일 초과가 걸렸다. 종양 퇴행은 XRT + 이소타입 치료된 그룹(거부된 2종의 종양 중 1종이 재발함)에 대한 1.5주에 비해 조합(XRT + 항-PD-1 항체) 치료된 그룹(이 시점에서 거부된 4종의 종양 중 1종이 재발함)에 대해 4주 이하 동안 지속되었다. 이러한 종양 모델에서, 단독 치료요법으로서의 PD-1 차단은 1차 종양 성장에 대한 영향을 갖지 않았다.

표 2

항-PD-1 항체가 단독으로 또는 방사선과 조합하여 투여된 마우스의 생존 백분율

이식 후 일수	이소타입	항-PD-1	방사선 + 이소타입	방사선 + 항- PD-1
4	100	100	100	100
7	100	100	100	100
8	100	100	100	100
10	100	100	100	100
14	100	100	100	100
16	100	100	100	100
18	100	100	100	100
21	100	100	100	100
23	100	83	100	100
25	67	50	100	100
28	33	50	100	100
30	17	17	100	100
32	0	17	67	100
36	0	0	67	100
44	0	0	50	100
46	0	0	50	100
49	0	0	50	100
51	0	0	33	100
53	0	0	17	100
56	0	0	17	100
58	0	0	17	83
60	0	0	17	50
63	0	0	17	50
65	0	0	17	50
81	0	0	17	50
85	0	0	17	50

[0263]

[0264]

조합적 치료(XRT + 항-PD-1 항체)의 치료학적 효능은 모든 다른 치료 그룹들: 이소타입 대조군(70일째에 0% 생존), 항-PD-1 항체 치료(70일째에 0% 생존) 및 XRT + 이소타입 치료된 마우스(70일째에 17% 생존)와 비교하여 통계학적으로 증가된 해당 그룹의 전체 생존(종양 이식 후 70일째에 50% 생존)에 의해 입증되었다(도 3; 표 2).

[0265]

**실시예 2: B16 종양에 대한 항-PD-1 항체 및 방사선 치료요법의 생체내 효능**

[0266]

이 실시예에서, 방사선 치료요법과 조합한 항-마우스 PD-1 항체의 항-종양 효과를 마우스에서 확립된 B16 종양에 대해 조사하였다.

[0267]

암컷 C57BL/6 마우스(Jackson Laboratory)의 우측 옆구리에  $2 \times 10^5$  B16F10.9 흑색종 세포를 피하 이식하였다. 평균 종양 체적이 대략 150mm<sup>3</sup>에 도달한 경우 치료를 개시하였다. 상기 마우스들을 이소타입 대조군(2A3, BioXcell) 또는 PD-1 차단 항체(RMP1-14, BioXcell) 중 어느 하나를 총 5회의 복강내 주사를 위해 매주 2회 5mg/kg으로 투여 받도록 무작위 할당하였다. 항체 치료의 개시 후 1일째에, 방사선 치료요법 그룹에 할당된 마우스들은 이들의 우측 옆구리 종양에 8Gy의 방사선을 투여 받았다. 방사선 치료요법은 RS 2000 Biological Research Irradiator(Rad Source)를 이용하여, 부분 신체 조사 고정기구(정밀 X-선) 및 리드 시트(lead

sheeting)(Image Scientific Instruments)로 차폐되어 있는 마취된 마우스(케타민/크실라진)에게 전달하였다. 종양 성장은 모든 마우스가 안락사된 경우 70 내지 80일째까지 매주 3회 평가하였다. 도 4는 항-PD-1 항체 및 방사선의 투약을 포함하는 실험의 연구 설계를 보여준다.

[0268] 국부 조사(XRT)와 조합한 PD-1(RMP1-14) 차단 항체 치료는 XRT 또는 항-PD-1 항체 단독 치료요법과 비교하여 B16 1차 종양 성장을 지연시켰다(도 5; 표3).

표 3

항-PD-1 항체가 단독으로 또는 방사선과 조합하여 투여된 마우스에서의 평균 종양 체적

이식 후 일수	평균 종양 체적 mm <sup>3</sup> ±SEM			
	이소타입 대조군	항-PD-1 항체	이소타입 대조군 + 방사선	항-PD-1 항체 + 방사선
6	5.75±5.75	8.32±8.32	13.79±13.79	1.14±0.85
8	55.98±27.15	62.66±15.80	57.18±37.79	50.57±38.33
12	157.34±37.88	144.36±37.81	237.84±71.27	177.91±59.17
15	334.71±61.71	193.32±35.53	510.95±171.15	372.53±147.50
18	621.43±136.09	363.80±45.72	739.62±244.10	440.33±194.90
20	939.69±158.50	561.64±49.44	677.48±175.75	486.35±207.65
22	1329.77±202.01	772.16±118.26	759.15±235.94	512.67±220.30
25	2602.08±434.08	1343.42±120.65	1182.27±336.32	789.80±299.24
27		1533.03±179.88	1321.13±400.18	877.82±296.51
29		2104.46±350.48		944.67±333.16
33				1024.71±321.20
36				1237.68±340.52

표 4

항-PD-1 항체가 단독으로 또는 방사선과 조합하여 투여된 마우스의 생존 백분율

이식 후 일수	이소타입	항-PD-1	방사선 + 이소타입	방사선 + 항- PD-1
0	100	100	100	100
6	100	100	100	100
8	100	100	100	100
12	100	100	100	100
15	100	100	100	100
18	100	100	100	100
20	100	100	100	100
22	100	100	100	100
25	100	100	100	100
27	40	100	100	100
29	0	100	80	100
33	0	80	80	100
36	0	20	60	100
39	0	0	60	83
41	0	0	60	83
43	0	0	20	67
46	0	0	20	67
48	0	0	20	50
50	0	0	0	50
53	0	0	0	33
55	0	0	0	33
57	0	0	0	33
60	0	0	0	17
62	0	0	0	17
64	0	0	0	17
66	0	0	0	0

[0270]

[0271]

XRT + 항-PD-1 항체 치료의 조합은 XRT 단독(50일째에 0% 생존), 항-PD-1 항체 단독(40일째에 0% 생존) 및 이소타입 단독(30일째에 0% 생존)과 비교하여 전체 생존을 증가시켰다(50일째에 0% 생존)(도 6; 표 4).

[0272]

**실시예 3: 전이성 폐 종양에 대한 방사선 치료요법과 조합한 항-PD-1 항체의 생체내 효능**

[0273]

본 실시예에서, 방사선 치료요법과 조합한 PD-1 차단 효과의 효과를 마우스에서 확립된 전이성 종양에 대해 조사하였다.

[0274]

암컷 Balb/c 마우스(Jackson Laboratory)의 우측 옆구리에  $1.5 \times 10^5$  4T1 유방 암종 세포를 피하 이식하였다. 평균 종양 체적이 대략 100mm<sup>3</sup>에 도달한 경우 이식 후 12일째에 치료를 개시하였다. 상기 마우스들을 이소타입 대조군(2A3, BioXcell) 또는 PD-1 차단 항체(RMP1-14, BioXcell) 중 어느 하나를 총 5회의 복강내 주사를 위해 매주 2회 5mg/kg으로 투여 받도록 무작위 할당하였다. 항체 치료의 개시 후 1일째에, 방사선 치료요법 그룹에 할당된 마우스들은 이들의 우측 옆구리 종양에 8Gy의 방사선을 투여 받았다. 방사선 치료요법은 RS 2000 Biological Research Irradiator(Rad Source)를 이용하여, 부분 신체 조사 고정기구(정밀 X-선) 및 리드 시트(lead sheeting)(Image Scientific Instruments)로 차폐되어 있는 마취된 마우스(케타민/크실라진)에게 전달하였다. 집락형성 검정(clonogenic assay)을 이용하여 폐 전이성 부담을 평가하기 위해, 종양 성장은 모든 마우스가 안락사된 경우 28일째까지 매주 3회 평가하였다. 간략하게, 조직을 DNase/Liberase TL(Roche)을 이용하여 해리시켰고 60uM 6-티오구아닌이 보충된 배지에서 배양하였다. 배양 2주 후, 플레이트를 메틸렌 블루로 대비염색(counterstained)하였고, 콜로니의 수를 열거하였다(1개의 콜로니는 1개의 전이성 4T1 세포를 나타낸다).



- [0275] 방사선과 조합하여 항 PD-1 항체로 치료하면 종양 퇴행을 촉진시킬뿐만 아니라 전이 성장의 억제를 매개할 것으로 기대된다.
- [0276] **실시예 4: 방사선 치료요법과 조합한 항-사람 PD-1 항체의 생체내 효능은 원위 종양에 대한 압스코팔 효과를 촉진시킨다**
- [0277] 본 실시예에서, 방사선 치료요법과 조합한 PD-1 차단 효과의 효과를 항-사람 PD-1 항체를 이용하여 PD-1에 대해 사람화된 마우스에서의 1차 및 원위 MC38 종양에 대해 조사하였다.
- [0278] 본 실시예에서 사용된 예시의 항-PD-1 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 서열번호 1/2를 포함하는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍; 및 서열번호 3 내지 8을 포함하는 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 완전 사람 모노클로날 항-PD-1 항체인 REGN2810(US20150203279에 개시된 바와 같이 H4H7798N으로서도 공지되어 있음)이다.
- [0279] PD-1에 대해 사람화된 마우스는 VelociGene® 기술을 이용하여 조작하였다(Valenzuela et al 2003, Nat. Biotechnol. 21: 652-659; US 특허 출원 공개 2015/0366174).
- [0280] 0일째(우측 옆구리에 1차 종양) 및 3일째(좌측 옆구리에 종양; 원위 종양)에 암컷 사람화된 PD-1/C57BL/6 마우스에게  $5 \times 10^5$  MC38 결장 암종 세포를 피하 이식하였다. 평균 종양 체적이 대략 150mm<sup>3</sup>에 도달한 경우 치료를 개시하였다. 상기 마우스들을 이소타입 대조군 또는 PD-1 차단 항체(REGN2810) 중 어느 하나를 총 8회의 복강내 주사를 위해 매주 2회 5mg/kg으로 투여 받도록 무작위 할당하였다. 항체 치료의 개시 후 1일째에, 방사선 치료요법 그룹에 할당된 마우스들은 이들의 우측 옆구리 종양에 8Gy의 방사선을 투여 받았다. 방사선 치료요법은 RS 2000 Biological Research Irradiator(Rad Source)를 이용하여, 부분 신체 조사 고정기구(정밀 X-선) 및 리드 시트(lead sheeting)(Image Scientific Instruments)로 차폐되어 있는 마취된 마우스(케타민/크실라진)에게 전달하였다. 1차 및 2차 종양 성장은 모든 마우스가 안락사된 경우 70 내지 80일째까지 매주 3회 평가하였다. 도 7은 항-PD-1 항체 및 방사선의 투약을 포함하는 실험의 연구 설계를 보여준다.
- [0281] **결과**
- [0282] 1차 종양: PD-1 차단(REGN2810) 치료는 XRT + 이소타입 대조군 치료된 마우스(6마리 무종양 마우스 중 1마리)와 비교하여 1차 MC 종양 거부(6마리 무종양 마우스 중 4마리)에서 국부 조사(XRT)와 상승작용하였다. 종양 퇴행은 XRT + 이소타입 치료된 그룹에 대한 3주에 비해 조합 치료된 그룹에서 실험의 종료까지 8주 동안 지속되었다(이 시점에 거부된 종양이 재발함)(도 8; 표 5).

표 5

REGN2810 이 단독으로 또는 방사선과 조합하여 투여된 마우스에서의 평균 1차 종양 체적

이식 후 일수	평균 종양 체적 (mm <sup>3</sup> ±SEM)			
	이소타입 대조군	REGN2810	이소타입 대조군 + 방사선	REGN2810 + 방사선
4	8.47±5.22	13.86±7.13	9.02±3.07	3.75±3.75
5	14.32±4.76	22.08±2.69	27.54±4.90	10.00±3.17
7	39.43±5.36	35.47±6.73	42.72±8.00	32.80±10.60
9	62.68±12.03	84.73±20.91	68.27±11.65	47.26±11.65
10	111.78±24.45	108.15±27.17	96.18±18.07	75.13±11.56
11	147.89±36.11	176.67±43.99	111.87±10.12	110.27±25.02
12	171.76±41.23	154.97±44.16	153.69±16.06	121.88±29.86
14	304.95±94.96	221.70±65.96	147.22±19.77	144.71±34.28
17	609.24±227.64	296.69±95.14	116.65±27.03	135.26±57.41
19		369.17±128.37	114.85±38.73	124.59±55.50
21		442.13±158.80	127.77±36.92	130.00±78.30
24		641.92±275.23	198.40±67.81	113.25±74.51
26		896.32±389.54	252.51±98.39	116.90±101.35
28		1200.99±498.27	331.78±125.55	120.05±89.32
31			477.34±181.97	168.62±151.18
33				189.07±154.91
35				164.70±127.33
38				216.32±159.47
40				219.35±156.39
42				292.37±204.83

[0283]

[0284]

단독 치료요법으로서의 PD-1 차단은 5마리 마우스 중 2마리에서 거부를 매개하였지만; 이의 1차 종양을 거부한 마우스들 중 1마리는 2차 종양 성장으로 죽었고, 이는 실험의 종료까지 1마리의 마우스의 생존을 초래하였다. 조합적 치료(XRT + REGN2810)의 잠재적 치료학적 효능은 모든 다른 그룹들: 이소타입 대조군 또는 XRT 단독(70 일째에 0% 생존) 및 단독 치료요법으로서의 REGN2810(70일째에 20% 생존)과 비교하여 통계학적으로 증가된 전체 생존(종양 이식 후 70일째에 약 67% 생존)에 의해 입증되었다(도 9; 표 6).

표 6

REGN2810 이 단독으로 또는 방사선과 조합하여 투여된 마우스의 생존 백분율

이식 후 일수	이소타입	REGN2810	방사선 + 이소타입	방사선 + REGN2810
0	100	100	100	100
4	100	100	100	100
5	100	100	100	100
7	100	100	100	100
9	100	100	100	100
10	100	100	100	100
11	100	100	100	100
12	100	100	100	100
14	100	100	100	100
17	100	100	100	100
19	83	100	100	100
21	83	100	100	100
24	83	100	100	100
26	50	100	100	100
28	33	100	100	100
31	33	67	100	100
33	33	33	83	100
35	33	33	67	100
38	33	33	50	100
40	17	17	50	100
42	17	17	50	100
44	17	17	50	100
49	0	17	17	83
54		17	0	83
56		17	0	83
59		17	0	83
61		17	0	67
63		17	0	67

[0285]

[0286]

원위 종양: XRT와 조합한 REGN2810은 XRT 단독(2/6 원위 무종양), REGN2810 단독(1/6 원위 무종양) 및 이소타입 대조군 치료된 마우스(1/6 원위 무종양)와 비교하여 6마리의 무종양 마우스 중 5마리로 압스코팔 효과(원위 부위에 이식된 종양의 거부)를 유의하게 촉진시켰다(도 10; 표 7).

표 7

REGN2810 이 단독으로 또는 방사선과 조합하여 투여된 마우스에서의 평균 원위  
종양 체적

이식 후 일수	평균 종양 체적 (mm <sup>3</sup> ±SEM)			
	이소타입 대조군	REGN2810	이소타입 대조군 + 방사선	REGN2810 + 방사선
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
4	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	11.13±11.13	0	0	0
8	20.01±20.01	0	3.26±3.26	0
9	25.43±25.43	7.00±7.00	9.75±9.75	0
11	31.93±29.32	42.24±26.88	28.81±17.01	12.13±12.13
14	56.20±34.46	59.40±29.41	57.64±29.91	20.93±14.07
16		58.64±29.57	95.78±52.87	14.03±9.79
18		151.71±76.86	115.16±59.43	22.87±16.20
21		207.13±128.83	227.22±105.46	17.01±17.01
23		333.43±220.57	335.13±148.86	9.51±9.51
25		506.55±355.36	503.71±211.49	11.45±11.45
28			968.92±418.57	31.59±31.59
30				57.40±57.40
32				83.94±83.94
35				133.89±133.89
37				224.65±224.65

[0287]

[0288] 실시예 5: MC38 종양에 대한 방사선 치료요법 및 G1TR 길항제와 조합한 항-PD-1 항체의 생체내 효능

[0289] 본 실시예에서, 방사선 치료요법 및 글루코코르티코이드-유도된 종양 괴사 인자 수용체(G1TR) 길항제(항-G1TR 항체)와 조합한 PD-1 차단 효과를 마우스에서 확립된 거대 MC38 종양에 대해 조사하였다.

[0290] 암컷 C57BL/6 마우스(Jackson Laboratory)의 우측 옆구리에 5 x 10<sup>5</sup> MC38 결장 암종 세포를 피하 이식하였다. 평균 종양 체적이 대략 150 내지 200mm<sup>3</sup>에 도달한 경우("거대 종양"으로서 분류됨) 치료를 개시하였다. 상기 마우스들을 이소타입 대조군 항체(2A3 또는 LTF-2; BioXcell), 항-PD-1 항체(RMP1-14, BioXCell), 항-G1TR 항체(DTA-1; BioXcell) 또는 항-PD-1 항체와 항-G1TR 항체 둘 다의 조합 중 어느 하나를 총 5회의 복강내 주사를 위해 매주 2회 5mg/kg으로 투여 받도록 무작위 할당하였다. 항체 치료의 개시 후 1일째에, 방사선 치료요법 그룹에 할당된 마우스들은 이들의 우측 옆구리 종양에 8Gy의 방사선을 투여 받았다. 방사선 치료요법은 RS 2000 Biological Research Irradiator(Rad Source)를 이용하여, 부분 신체 조사 고정기구(정밀 X-선) 및 리드 시트(lead sheeting)(Image Scientific Instruments)로 차폐되어 있는 마취된 마우스(케타민/크실라진)에게 전달하였다. 종양 성장은 모든 마우스가 안락사된 경우 70 내지 80일째까지 매주 3회 평가하였다. 도 11은 항-PD-1 항체, 항-G1TR 항체 및 방사선의 투약을 포함하는 실험의 연구 설계를 보여준다.

[0291] 항-PD-1 항체(RMP1-14) 치료는 XRT + 항-G1TR 항체(2/6 무종양), XRT + 항-PD-1 항체(2/5 거부됨) 또는 XRT 단독(0/6 무종양) 치료된 마우스들과 비교하여 거대 MC38 종양 거부(6마리 무종양 마우스 중 4마리)에서 국부 조사(XRT) 및 항-G1TR 항체와 상승작용하였다. (항-PD-1 항체 또는 항-G1TR 항체를 이용한) 단독 치료요법 또는 조합적 치료(항-PD-1 항체 + 항-G1TR 항체)는 항-PD-1 항체 또는 항-G1TR 항체 치료는 1/5 마우스에서 거부를 매개하고 2개의 항체의 조합은 2/5 마우스에서 거부를 매개하여 종양 성장에 대해 최소 효과를 가졌다. 종양 퇴행은 XRT + 항-G1TR 항체 치료된 그룹에 대한 2주에 비해 삼중 조합 치료된 마우스에 대한 치료의 개시 후 6.5주째까지 지속되었다(도 12).

표 8

항-PD-1 항체가 방사선 및 항-GITR 항체와 조합하여 투여된 마우스의 생존 백분율

이식 후 일수	이소타 입	항- PD-1	항- GITR	항-PD-1 + 항- GITR	방사선 + 이소타입	방사선 + 항-PD-1	방사선 + 항-GITR	방사선 + 항-PD-1 + 항- GITR
0	100	100	100	100	100	100	100	100
28	100	100	80	100	100	100	100	100
32	80	80	80	80	100	100	100	100
35	60	60	40	60	100	80	83	100
38	20	20	20	60	40	80	50	100
41	0	20	20	60	20	60	50	100
48	0	20	20	60	0	60	50	83
56	0	20	20	40	0	40	33	67
66	0	20	20	40	0	40	17	67
77	0	20	20	40	0	40	17	67

[0292]

[0293]

표 8 및 도 13은 항-PD-1 항체를 방사선 치료요법 및 항-GITR 항체와 조합하여 투여한 마우스의 생존을 보여준다. 또한, 항-PD-1 항체 + XRT의 투여는 매우 큰 종양(약 300mm<sup>3</sup>)의 종양 퇴행을 유도하였다.

[0294]

**실시예 6: B16 종양에 대해 방사선 치료요법 및 GITR 길항제와 조합한 항-PD-1 항체의 생체내 효능**

[0295]

본 실시예에서, 방사선 치료요법 및 GITR 길항제(항-GITR 항체)와 조합한 PD-1 차단 효과는 마우스에서 확립된 B16 종양에 대해 조사하였다.

[0296]

암컷 C57BL/6 마우스(Jackson Laboratory)의 우측 옆구리에  $2.5 \times 10^5$  B16F10.9 흑색종 세포를 피하 이식하였다. 평균 종양 체적이 대략 100mm<sup>3</sup>에 도달한 경우 치료를 개시하였다. 상기 마우스들을 이소타입 대조군 항체(2A3 또는 LTF-2; BioXcell), 항-PD-1 항체(RMP1-14, BioXcell), 항-GITR 항체(DTA-1; BioXcell) 또는 항-PD-1 항체와 항-GITR 항체 둘 다의 조합 중 어느 하나를 총 5회의 복강내 주사를 위해 매주 2회 5mg/kg으로 투여 받도록 무작위 할당하였다. 항체 치료의 개시 후 1일째에, 방사선 치료요법 그룹에 할당된 마우스들은 이들의 우측 옆구리 종양에 8Gy의 방사선을 투여 받았다. 방사선 치료요법은 RS 2000 Biological Research Irradiator(Rad Source)를 이용하여, 부분 신체 조사 고정기구(정밀 X-선) 및 리드 시트(lead sheeting)(Image Scientific Instruments)로 차폐되어 있는 마취된 마우스(케타민/크실라진)에게 전달하였다. 종양 성장은 모든 마우스가 안락사된 경우 70 내지 80일째까지 매주 3회 평가하였다.

[0297]

항-GITR 항체 및 방사선 치료요법과 조합한 항 PD-1 항체는 방사선 치료요법과 조합한 항-PD-1 항체 또는 단독 치료요법보다 더 종양 퇴행을 촉진시키고 종양 성장을 지연시키는 것으로 기대된다.

[0298]

**실시예 7: 진행성 고형 종양을 지닌 환자에서의 항-PD-1 항체 및 방사선 치료요법의 임상 시험**

[0299]

본 연구는 진행성 고형 종양을 지닌 성인 환자에서 단독으로의 그리고 다른 항암 치료요법과 조합한 항-PD-1 항체의 효능, 안전성 및 내약성을 조사하기 위한 다중 용량 상승 및 확장 아암을 갖는 개방-표지, 멀티센터, 용량 상승 연구이다.

[0300]

본 연구에 사용되는 예시적 항-PD-1 항체는 REGN2810(또한 US20150203579에 개시된 바와 같이 H4H7798N으로서도 공지됨)이고, 이는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 서열번호 1/2를 포함하는 HCV/LCVR 아미노산 서열 쌍; 및 서열번호 3 내지 8을 포함하는 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 완전 사람 모노클로날 항-PD-1 항체이다.

[0301]

**연구 목적**

[0302]

연구의 주요 목적은 진행성 악성 종양을 지닌 환자에서의 단독 치료요법으로서 또는 표적화된 방사선(1차 종양-타겟 치료요법보다는 오히려 면역-자극으로서 작용하도록 하기 위한 의도), 저용량 사이클로포스파미드(조절성 T-세포 반응을 억제하는 것으로 밝혀진 치료요법), 과립구 대식세포 콜로니-자극 인자, 카르보플라틴, 도세탁셀, 또는 이들의 조합과 조합하여 정맥내(IV) 투여된 REGN2810의 안전성, 내약성, 용량-제한 독성(DLT)을 평가하는 것이다.



- [0303] 연구의 2차 목적은 (1) 단독 치료요법으로서 그리고 다른 항암 치료요법(표적화된 방사선, 저용량 사이클로포스파미드 또는 상기 둘 다)과 조합한 REGN2810의 권고된 페이즈 2 용량(RP2D: recommended phase 2 dose)을 측정하는 것; (2) 단독으로의 그리고 각각의 조합 파트너(들)와의 REGN2810의 예비 항종양 활성을 기술하는 것; (3) 단독 치료요법으로서의 그리고 다른 항암 치료요법(표적화된 방사선, 저용량 사이클로포스파미드 또는 상기 둘 다)과 조합한 REGN2810의 PK를 특성확인하는 것; 및 REGN2810의 면역원성을 평가하는 것.
- [0304] **연구 계획에 대한 근거**
- [0305] 본 연구의 용량-상승 페이즈에 대한 3 + 3 모델은 상이한 용량 수준으로의 단독 치료요법으로서 그리고 면역-증강 치료제: 사이클로포스파미드; 2회 투약 용법 중 1회에 전달된 제한된 표적화된 방사선; 또는 조합된 방사선 및 사이클로포스파미드와의 조합으로서 둘 다의 REGN2810의 안전성을 평가할 수 있도록 설계된다.
- [0306] 일단 REGN2810의 내약성이 단독으로 그리고 방사선 및/또는 사이클로포스파미드와 조합하여 확립되면, 안정성을 추가로 확인하고 항종양 활성의 증강을 평가하기 위해, 선택된 징후[NSCLC, BC, HNSCC, CSCC, MSI을 갖는 종양(결장직장, 자궁내막, 전립선, 또는 다른 종양 유형), HCC, 및 다른 진행성 고형 종양]에서 각종 조합 또는 단독 치료요법을 이용하는 다중 확장 코호트를 추가한다. 이들 조합 중 몇몇에 과립구-대식세포 콜로니-자극 인자(GM-CSF), 카르보플라틴 및/또는 도세탁셀을 추가한다.
- [0307] 표 9는 단독 치료요법 및 다른 치료 양식과 조합하여 REGN2810을 이용한 코호트들의 몇몇을 열거한다.

표 9

REGN2810 단독 치료요법 및 조합 치료요법을 위한 확장 코호트들 중 몇몇의 목록

코호트	징후	치료
1	비-소세포 폐암 (NSCLC)	고정 용량(flat dose) - 200 mg REGN2810
2	NSCLC	3 mg/kg REGN2810 + 방사선 치료요법(9 Gy × 3)
3	두경부 편평 세포 암종 (HNSCC)	3 mg/kg REGN2810 + 방사선 치료요법 (9 Gy × 3) + 사이클로포스파미드+ GM-CSF
4	유방암 (BC)	3 mg/kg REGN2810 + 방사선 치료요법 (9 Gy × 3) + 사이클로포스파미드
5	진행성 고형 종양 - 항 PD-1/PD-L1 항체를 이용한 이전 치료	3 mg/kg REGN2810+ 방사선 치료요법 (9 Gy × 3) + 사이클로포스파미드+ GM-CSF
6	진행성 고형 종양 (NSCLC, HNSCC, 및 BC 제외)	3 mg/kg REGN2810+ 방사선 치료요법 (9 Gy × 3) + 사이클로포스파미드+ GM-CSF
7	전이성 (M1) 피부 편평 세포 암종 (CSCC)	3 mg/kg REGN2810
8	절제불가능한 국부적 및/또는 국지적 진행성 CSCC (M0)	3 mg/kg REGN2810
9	비소부수체 불안정성(MSI)을 갖는 전이성 결장직장암	3 mg/kg REGN2810
10	MSI 을 갖는 전이성 자궁내막암	3 mg/kg REGN2810
11	MSI 을 갖는 거세 재발 전립선암	3 mg/kg REGN2810
12	MSI 을 갖는 임의의 다른 진행성 고형 종양	3 mg/kg REGN2810
13	진행성 또는 전이성 간세포암(HCC)	3 mg/kg REGN2810
14	제 1 선 화학 치료요법에 불응인 진행성 고형 종양	3 mg/kg REGN2810 + 카르보플라틴 + 도세탁셀 (저용량)
15	제 1 선 화학 치료요법에 불응인 진행성 고형 종양	3 mg/kg REGN2810 + 도세탁셀(저용량)
16	이전에 치료되지 않은, MSI 을 갖는 전이성 결장직장암	3 mg/kg REGN2810
17	이전에 치료되지 않은 진행성 NSCLC	3 mg/kg REGN2810 + 카르보플라틴 + docetaxel (저용량)
18	새롭게 진단된 다형성 아교모세포종 (GBM)	REGN2810 (1 또는 3 mg/kg) + 방사선 치료요법 (6 Gy x 5 일)
19	재발 GBM	REGN2810 (1 또는 3 mg/kg) + 방사선 치료요법 (6 Gy x 5 일)
20	HIV 및 고형 종양	3 mg/kg REGN2810
21	이전에 치료되지 않은 진행성 NSCLC	3 mg/kg REGN2810 + 카르보플라틴 + 파클리탁셀 (치료 용량(full dose))
22	이전에 치료되지 않은 진행성 비-편평 NSCLC	3 mg/kg REGN2810 + 시스플라틴 + 페메트렉시드
23	이전에 치료되지 않은 진행성 편평 NSCLC	3 mg/kg REGN2810 + 시스플라틴 + 젬시타빈
24	재발 또는 전이성 자궁경부암	3 mg/kg REGN2810
25	헤지호그 경로 억제에 불응인 기저 세포 암종	3 mg/kg REGN2810
26	진행성 고형 종양	3 mg/kg REGN2810

[0308]

[0309]

REGN2810을 사용한 초기 계획 치료는 24주의 추적 관찰로 최대 48주 동안 14일마다이다. 방사선은 REGN2810의 제1 투약 후 1주째에 투여된다. 저용량 사이클로포스파미드는 REGN2810의 각각의 처음 4회 투약의 1일 전에 사이클로포스파미드에 할당된 환자들에게 투여한다.

[0310]

#### 연구 지속기간

[0311]

환자들은 치료의 48주까지 투여받고, 그 후 24주의 추적 기간이 존재한다. 환자는 48주 치료 기간이 완료될 때까지 또는 질환 진행, 허용불가능한 독성, 치료동의의 철회(withdrawal of consent) 또는 다른 연구 철회 기준의 충족시까지 치료를 받는다. 최소 24주의 치료 후, 완전 반응(CR)이 확인된 환자들은 치료를 중단하고 모든 관련 연구 평가(예를 들면, 효능 평가)를 계속하는 것을 선택할 수 있다. 최소 24주의 치료 후, 3회의 연속적 종양 평가에 대해 변하지 않은 안정한 질환(SD) 또는 부분 반응(PR)의 종양 부담 평가를 갖는 환자도 치료를 중단하고 모든 관련 연구 평가(예를 들면, 효능 평가)를 계속하는 것을 선택할 수 있다.

[0312]

#### 연구 집단

- [0313] 본 연구를 위한 표적 집단은 표준 치료요법에 대한 지원자가 아니거나 표준 치료요법을 경험하기를 원하지 않거나, 해당 환자에 대해 임상학적 이점을 전달할 것으로 기대되는 이용가능한 치료요법이 없는 진행성 악성 종양을 지닌 환자; 및 치유불가능하고 표준 치료요법에 대해 반응하지 않았거나 이 표준 치료요법에도 불구하고 중양 진행을 나타낸 악성 종양을 지닌 환자를 포함한다.
- [0314] 포함 기준: 환자는 연구의 포함에 적절한 하기 기준을 충족시켜야만 한다: (1) 이용가능한 대안의 치료 기준 치료학적 옵션이 없는 고형 종양의 진행이 입증됨; (2) 반응 평가에 대한 적어도 1개의 병변. 방사선 치료요법에 할당된 환자는 지표 병변을 억제하면서 안전하게 조사될 수 있는 적어도 하나의 추가 병변을 필요로 하고, 이에 대해 제한적이고 완화된 용량의 방사선이 의학적으로 적절하다고 간주될 수 있다; (3) 환자는 재발성 또는 전이성 질환 설정에서 제1선 치료요법 후에 재발하거나 이에 대해 불응이어야만 하고 완화 방사선 치료요법이 필요한 질환을 가져야만 한다; (4) 이전의 최대 2선의 치료요법에 대해 불응인 미소부수체 불안정성(MSI)을 갖는 전이성 암을 지닌 환자; (5) Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 기능 상태  $\leq 1$ ; (6) 18세 초과; (7) 간 기능: a. 총 빌리루빈  $\leq$  정상의 상한의 1.5배(ULN; 간 전이된 경우  $\leq 3x$  ULN), b. 트랜스아미나제  $\leq 3x$  ULN (또는  $\leq 5.0x$  ULN, 간 전이된 경우), c. 알칼리성 포스파타제(ALP)  $\leq 2.5x$  ULN(또는  $5.0x$  ULN, 간 전이된 경우); (8) 신장 기능; 혈청 크레아티닌  $\leq 1.5x$  ULN; (9) 호중구 수(ANC)  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , c. 혈소판 수  $\geq 75 \times 10^9/L$ ; (10) 서명된 정보에 근거한 동의 제공 능력; 및 (11) 정기 방문, 치료 계획, 실험실 검사 및 기타 연구 관련 절차를 준수할 능력과 의지.
- [0315] **연구 치료제**
- [0316] REGN2810은 멸균된 일회용 바이알 내의 액체로서 공급된다. 각각의 바이알은 25mg/mL 농도의 10mL의 REGN2810을 채취하기에 충분한 체적을 함유한다. REGN2810은 외래환자 환경에서 30분 IV 주입으로서 투여한다. 각 환자의 용량은 개인의 체중에 따라 다르다. REGN2810의 용량은 체중이 10% 이상의 체중 변화에 대해 각 사이클마다 조정된다. REGN2810은 단독으로 또는 방사선 및/또는 사이클로포스파미드와 조합하여 투여된다. 사이클로포스파미드는 200mg/m<sup>2</sup>로 또는 저용량(100mg/m<sup>2</sup>)으로 투여한다.
- [0317] 단독 치료요법
- [0318] REGN2810은 외래환자 환경에서 48주 동안 14일마다 30분에 걸친 IV 주입에 의해 투여된다(즉, 1일째 15 $\pm$ 3, 29 $\pm$ 3, 및 43 $\pm$ 3의 56일 사이클). 할당된 계획된 단독 치료요법 용법은 하기를 포함할 수 있다: (i) 48주 동안 14일마다 30분에 걸친 1mg/kg IV 주입; (ii) 48주동안 14일마다 30분에 걸친 3mg/kg 주입; (iii) 48주 동안 14일마다 30분에 걸친 10mg/kg 주입; (iv) 48주 동안 14일마다 30분에 걸친 0.3mg/kg 주입(MTD가 1mg/kg 미만으로 투여되는 경우); 및 (v) 48주 동안 14일마다 30분에 걸친 200mg 고정 용량(flat dose) IV 주입.
- [0319] 조합 치료요법
- [0320] 동시적 방사선 치료요법, 사이클로포스파미드, GM-CSF, 카르보플라틴, 및 도세탁셀은 처방을 통해 공급되고, 이들의 사용, 용량, 용량 변경, 감소 또는 지연 및 이들의 사용으로부터 초래되는 임의의 잠재적 AE는 REGN2810의 것과 함께 추적된다.
- [0321] **REGN2810 및 방사선의 공동-투여**: REGN2810은 8일째 내지 12일째의 방사선 치료와 조합하여 48주 동안 14일마다 30분에 걸친 IV 주입에 의해 투여된다. 계획된 조합 REGN2810 및 방사선 치료요법 용법은 하기를 포함할 수 있다:
- [0322] ● 48주 동안 14일마다 30분에 걸친 1mg/kg REGN2810 주입 +
- [0323] ● 30Gy 방사선 치료요법(6Gy x 5회/주; 바람직하게는 연속하는 날들에 REGN2810의 제1 투약 후 1주째에 제공됨) +
- [0324] ● 48주 동안 14일마다 30분에 걸친 1mg/kg REGN2810 주입 +
- [0325] ● 27Gy 방사선 치료요법(9Gy x 3회/주; 바람직하게는 연속하는 날들에 REGN2810의 제1 투약 후 1주째에 제공됨) +
- [0326] ● 48주 동안 14일마다 30분에 걸친 3mg/kg REGN2810 주입 +
- [0327] ● 30Gy 방사선 치료요법(6Gy x 5회/주; 바람직하게는 연속하는 날들에 REGN2810의 제1 투약 후 1주째에 제공됨) +

- [0328] ● 48주 동안 14일마다 30분에 걸친 3mg/kg REGN2810 주입 +
- [0329] ● 27Gy 방사선 치료요법(9Gy x 3회/주; 바람직하게는 연속하는 날들에 REGN2810의 제1 투약 후 1주째에 제공됨)
- [0330] 환자는 REGN2810의 제1 투약 후 1주째에 시작하여 매일 6Gy의 5개 분할로서 제공되는 30Gy 또는 REGN2810의 제1 투약 후 1주째에 시작하여 격일로 투여되는 9Gy의 3개 분할로서 제공되는 27Gy 중 어느 하나를 투여 받을 것이다. 방사선에 대해 선택된 병변은 지표 병변(들)을 억제하면서 초점 방사선으로 안전하게 조사될 수 있는 병변이어야만 하고, 이에 대해 제한적이고 완화된 용량의 방사선이 의학적으로 적절하다고 간주될 수 있다.
- [0331] **REGN2810 및 사이클로포스파미드의 공동-투여:** REGN2810은 4회 투약 동안 14일마다 저용량 사이클로포스파미드 100mg/m<sup>2</sup> IV 주입과 조합하여 48주 동안 14일(2주)마다 30분에 걸친 IV 주입에 의해 투여된다. 4회의 사이클로포스파미드 용량의 각각은 처음 4회의 REGN2810 투약의 각각의 1일 전에 투여된다(-1, 14, 28 및 42일째의 제1 56일 사이클)
- [0332] 계획된 조합 REGN2810 및 사이클로포스파미드 용법은 하기를 포함할 수 있다:
- [0333] ● 총 4회 투약을 위해 14일마다(-1, 14, 28 및 42일째의 제1 56일 사이클) 사이클로포스파미드 100mg/m<sup>2</sup> 또는 200mg/m<sup>2</sup> IV; +
- [0334] ● 48주 동안 14일마다 30분에 걸친 3mg/kg REGN2810 주입(3mg/kg < MTD의 단독 치료요법 용량이 제공됨; 3mg/kg > MTD인 경우 용량은 1mg/kg일 것이다).
- [0335] **REGN2810, 방사선 및 사이클로포스파미드의 공동-투여:** 계획된 조합 REGN2810, 방사선 및 사이클로포스파미드 용법은 하기를 포함한다:
- [0336] ● 총 4회 투약을 위해 14일마다(-1, 14, 28 및 42일째의 제1 56일 사이클) 사이클로포스파미드 100mg/m<sup>2</sup>(저용량) IV; +
- [0337] ● 27Gy 방사선 치료요법(9Gy x 3회/주; 바람직하게는 연속하는 날들에 REGN2810의 제1 투약 후 7 또는 8일째에 제공됨) 또는 30Gy 방사선 치료요법(6Gy x 5회/주; 바람직하게는 연속하는 날들에 REGN2810의 제1 투약 후 7 또는 8일째에 제공됨) +
- [0338] ● 48주 동안 14일마다 30분에 걸친 3mg/kg REGN2810 주입(3mg/kg < MTD의 단독 치료요법 용량이 제공됨; 3mg/kg > MTD인 경우 용량은 1mg/kg일 것이다).
- [0339] **REGN2810, 방사선 및 GM-CSF의 공동-투여:** 계획된 조합 REGN2810, 방사선 및 GM-CSF 용법은 하기를 포함한다:
- [0340] ● 4회의 7일 간격으로 7일 동안 매일(1 내지 7일째, 15 내지 21일째, 29 내지 35일째, 및 43 내지 49일째의 제1 56일 사이클) GM-CSF 250mcg SC; +
- [0341] ● 27Gy 방사선 치료요법(9Gy x 3회/주; 바람직하게는 연속하는 날들에 REGN2810의 제1 투약 후 7 또는 8일째에 제공됨); +
- [0342] ● 48주 동안 14일마다 30분에 걸친 3mg/kg REGN2810 주입(3mg/kg < MTD의 단독 치료요법 용량이 제공됨; 3mg/kg > MTD인 경우 용량은 1mg/kg일 것이다).
- [0343] **REGN2810, 방사선, GM-CSF 및 사이클로포스파미드의 공동-투여:** 계획된 조합 REGN2810, 방사선, GM-CSF 및 사이클로포스파미드 용법은 하기를 포함한다:
- [0344] ● 4회의 7일 간격으로 7일 동안 매일(1 내지 7일째, 15 내지 21일째, 29 내지 35일째, 및 43 내지 49일째의 제1 56일 사이클) GM-CSF 250mcg SC; +
- [0345] ● 27Gy 방사선 치료요법(9Gy x 3회/주; 바람직하게는 연속하는 날들에 REGN2810의 제1 투약 후 7 또는 8일째에 제공됨); +
- [0346] ● 총 4회 투약을 위해 14일마다(-1, 14, 28 및 42일째의 제1 56일 사이클) 사이클로포스파미드 100mg/m<sup>2</sup> 또는 200mg/m<sup>2</sup> IV; +
- [0347] ● 48주 동안 14일마다 30분에 걸친 3mg/kg REGN2810 주입(3mg/kg < MTD의 단독 치료요법 용량이 제공됨; 3mg/kg > MTD인 경우 용량은 1mg/kg일 것이다).

- [0348] **카르보플라틴의 존재 또는 부재 하의 REGN2810 및 도세탁셀의 공동-투여:** 제안된 약물 투여 순서는 도세탁셀, 이어서 카르보플라틴(카르보플라틴-함유 코호트에 등록된 경우), 이어서 REGN2810이다:
- [0349] ● 제1 56일 사이클의 1, 8, 29 및 36일째에 대략 1시간에 걸친 도세탁셀 30mg/m<sup>2</sup> IV. 도세탁셀의 제1 투약 전에 텍사메타손 8mg IV가 투여될 것이다. 후속적 도세탁셀 치료를 위해, 텍사메타손 전투약 (premedication)의 용량은 조사자 재량에 따라 8mg 또는 4mg일 수 있다.
- [0350] ● 제1 56일 사이클의 1, 8, 29 및 36일째에 대략 30분에 걸친 카르보플라틴 AUC 2 IV. 카르보플라틴 투약은 카르보플라틴 레이블의 Calvert 공식을 사용해야만 한다. 크레아티닌 소거율(clearance)은 Cockcroft-Gault 방정식을 사용하여 계산해야 한다.
- [0351] ● 48주 동안 14일마다 30분에 걸친 3mg/kg REGN2810 주입.
- [0352] **절차 및 평가**
- [0353] 수행될 스크리닝 절차는 혈청 베타-HCG, 뇌 MRI 및 흉부 X-선을 포함한다.
- [0354] 안전성 절차로는 의학적 병력, 신체 검사, 생체 징후, 심전도(ECG), 응혈, 면역 안전성 검사(REGN2810으로 치료한 환자의 경우), B 증상의 평가 및 수행 상태의 평가, 임상 실험실 검사, AE 및 수반되는 의약이 포함된다.
- [0355] 종양 평가를 위해 수행될 효능 절차는 CT 또는 MRI 스캔, 18F-플루오로데옥시글루코스-양전자 방출 단층촬영 (FDG-PET) 스캔, 및/또는 종양 생검을 포함한다. 종양 평가를 위한 CT 또는 MRI는 스크리닝 방문시(주입 전 28 이내)에 그리고 56±3일에 매 사이클 동안(대략 8주마다) 그리고 질환 진행이 의심될 때에 수행한다. 추가로, 연구 중에 진행되지 않은 환자의 경우, 종양 평가는 추적 방문 3, 5 및 7에 대해 수행된다. 일단 CT 스캔 또는 MRI를 사용하는 것으로 선택이 이루어지면, 동일한 양식으로 후속적 평가가 이루어진다. 종양 반응 평가는 고체 종양 RECIST 버전 1.1의 반응 평가 기준에 따라 수행된다(Eisenhauer et al 2009, Eur. J. Cancer 45: 228-247). RECIST 측정을 위해 표적 병변으로서 선택된 측정가능한 병변도 면역-관련 반응 기준에 대한 지표 병변으로서 포함된다(irRC; Nishino et al 2013, Clin. Cancer Res. 19: 3936-3943). RECIST 반응은 반응물의 통계학적 평가로서 우선 순위가 매겨진다. 개별 환자의 경우, irRC는 비통상적인 반응의 가능성으로 인해 조사자의 재량에 따라 치료를 계속할지 여부에 관한 결정을 공지할 수 있다.
- [0356] PK 및 항-약물 항체(ADA) 평가를 위한 혈액 샘플을 수집하였다.
- [0357] **연구 변수**
- [0358] 연구의 1차 변수는 DLT 발생률(incidence) 및 TEAE의 발생률 및 중증도 및 48주의 치료를 통한 비정상적인 실험실 발견이다.
- [0359] 2차 변수는 하기와 같다:
- [0360] ● 징후에 대한 적절한 기준(본원의 다른 곳에 기술됨)을 이용하여 평가된 항종양 활성:
- [0361] √ CT 또는 MRI에 의해 측정된 기준인 고형 종양에서의 반응 평가 기준(RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; Eisenhauer et al 2009, Eur. J. Cancer 45: 228-247)
- [0362] √ 특정 종양에 대해 다른 평가 기준도 사용되고, 여기서 RECIST 측정값은 표준이 아니다.
- [0363] √ RECIST 측정값에 적용되는 면역-관련 반응 기준(irRC: Immune-Related Response Criteria; Nishino et al 2013, Clin. Cancer Res. 19: 3936-3943). 모든 경우에, RECIST(또는 다른 종양-특이적 기준)는 PD, SD, CR 또는 PR을 측정하는 관리 툴이다. irRC는 임상학적 결정 및 정보 목적을 위해 수집된다.
- [0364] ● 항-REGN2810 항체의 발달의 발생률
- [0365] ● PFS 및 전체 생존에 의해 측정된 항종양 활성
- [0366] 이 연구의 목적을 위해, 환자는 8주마다 반응에 대해 재평가된다. 확인 스캔은 객관적 반응이나 진행성 질환의 초기 기록 후 4주째에도 수득한다. 본 연구에서 반응 및 진행은 개정된 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) 가이드라인(버전 1.1; Eisenhauer et al 2009, Eur. J. Cancer 45: 228-247)에 의해 제안된 국제적 기준을 이용하여 평가된다. 악성 림프절의 경우에 종양 병변의 최장 직경(일차원적 측정)과 최단 직경의 변화가 RECIST 기준에서 사용된다.



- [0367] **병변의 선택**
- [0368] **측정가능한 질환:** 측정가능한 병변은 흉부 X-선에 의해 20mm 이상( $\geq 2\text{cm}$ ) 또는 CT 스캔, MRI 또는 임상학적 검사에 의한 캘리퍼로 10mm 이상( $\geq 1\text{cm}$ )으로서 적어도 하나의 차원(기록될 가장 직경)으로 정확하게 측정할 수 있는 것으로 정의된다. 모든 중앙 측정값은 밀리미터(또는 십진 분수의 센티미터)로 기록해야만 한다. 주의: 방사형 표적 병변의 평가에 대해서는 하기를 참조한다.
- [0369] **악성 림프절:** 병리학적으로 확대되고 측정가능한 것으로 간주되기 위해서는 CT 스캔(CT 스캔 슬라이스 두께가 5mm[0.5cm] 이하인 것이 권장됨)에 의한 평가시 림프절은 단축에서 15mm 이상( $\geq 1.5\text{cm}$ )이어야만 한다. 기저선 및 추적 관찰시 단 축만이 측정되고 추적될 것이다.
- [0370] **측정불가능한 질환:** 작은 병변(최장 직경 < 10mm[<1cm] 또는  $\geq 10$  내지 <15 mm [ $\geq 1$  내지 <1.5 cm]의 단축을 갖는 병리학적 림프절)을 포함하는 모든 다른 병변(또는 질환의 부위)은 측정불가능한 질환으로 간주된다. 골 병변, 연수막 질환, 복수, 늑막/심낭 삼출액, 진피 림프관염/폐렴, 염증성 유방 질환 및 복부의 매스(mass)(CT 또는 MRI가 이어지지 않음)는 측정불가능한 것으로 간주된다. 주의: 방사선학적으로 정의된 단순 낭종에 대한 기준을 충족시키는 양성 병변은 단순한 낭종이므로 악성 병변(측정가능 또는 측정불가능 둘 다)으로서 간주되지 않아야 한다. 양성 전이를 나타내는 것으로 생각되는 '양성 병변'은 상기 기술된 측정가능성의 정의를 충족시키는 경우 측정가능한 병변으로서 간주될 수 있다. 그러나, 비-양성 병변이 동일한 환자에 존재하는 경우, 이들은 표적 병변으로서의 선택에 바람직하다.
- [0371] **표적 병변:** 모든 관련 장기를 대표하는 장기당 최대 2 병변 및 총 5 병변의 모든 측정가능한 병변을 표적 병변으로서 식별하고 기저선에서 기록하고 측정해야한다. 크기(최장 직경을 갖는 병변)를 기준으로 선택된 표적 병변은 모든 관련 장기를 대표하지만 재현가능한 반복 측정에 도움이 되는 병변도 포함된다. 경우에 따라, 가장 병변이 재현가능하게 측정될 수 있는 다음 가장 병변이 선택되는 상황에서 재현가능한 측정에 적합하지 않을 수 있다. 모든 표적 병변에 대한 직경의 합(비-결정성 병변에 대해 가장 길고, 결정성 병변에 대해 단축)을 계산하여 기저선 총 직경으로 보고한다. 림프절을 합계에 포함시키려면 짧은 축만 합계에 더한다. 기저선 합계 직경은 질환의 측정가능한 차원에서 임의의 객관적인 중앙 퇴행을 추가로 특성확인하기 위한 기준으로서 사용한다.
- [0372] **비-표적 병변:** 5개의 표적 병변 이상인 임의의 측정가능한 병변을 포함하는 다른 모든 병변(또는 질환의 부위)이 비-표적 병변으로서 식별되어 기저선에서 기록된다. 이들 병변의 측정은 요구되지 않지만, 후속 조치를 통해 각각 병변의 존재, 부재 또는 드문 경우의 명백한 진전이 기록된다.
- [0373] **측정가능한 질환의 평가 방법**
- [0374] 모든 측정값은 눈금자 또는 캘리퍼를 사용하여 미터 표기법으로서 취하고 기록한다. 모든 기저선 평가는 치료 시작까지 가능한 한 가깝게 수행되며 치료 시작 4주 전까지는 수행하지 않는다. 동일한 평가 방법 및 동일한 기술을 사용하여 기저선 및 추적 관찰 기간 동안 각각 확인되고 보고된 병변을 특성확인해야만 한다. 임상 시험을 통해 평가할 때 영상화는 불가능하지만 추적되는 병변(들)이 관찰될 수 없는 것이 아닌 경우 임상 시험에 의해 평가하는 것이 바람직하다.
- [0375] **임상학적 병변:** 임상 병변은 이들이 피상적인 경우(예를 들면, 피부 결절 및 족지 림프절) 및 캘리퍼에 의해 평가시 10mm 이상(1cm 이상)의 직경인 경우(예를 들면, 피부 결절)에만 측정가능한 것으로 간주된다. 피부 병변의 경우, 병변의 크기를 추정하기 위한 눈금자를 포함하는 컬러 사진에 의한 문서화가 권고된다.
- [0376] **흉부 X-선:** 흉부 x- 선상의 병변은 통기된(aerated) 폐에 의해 명확하게 정의되고 포위될 때 측정가능한 병변으로서 허용된다. 그러나, CT가 바람직하다.
- [0377] **종래의 CT 및 MRI:** 이 가이드라인은 CT 슬라이스 두께가 0.5mm(0.5mm) 이하라는 가정 하에 CT 스캔 상의 병변의 측정가능성을 정의하였다. CT 스캔의 슬라이스 두께가 5 mm (0.5 cm)보다 큰 경우 측정가능한 병변의 최소 크기는 슬라이스 두께의 2배가 되어야 한다. 소정 상황에서는 MRI도 허용된다.
- [0378] **PET-CT:** PET-CT의 일부로 수행된 CT가 진단 CT(IV 및 구강 대비)와 동일한 진단학적 품질을 갖는 경우 PET-CT의 CT 부분을 RECIST 측정에 사용할 수 있으며 d시간 경과에 따라 암 병변을 정확하게 측정할 때에 종래의 CT와 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0379] **초음파:** 초음파는 병변 크기의 평가에 유용하지 않으며 측정 방법으로 사용되어서는 안된다. 새로운 병변이 연구 과정에서 초음파로 확인되면 CT 또는 MRI로 확인하는 것이 좋다. CT에서 방사선 노출에 대한 우려가 있는

경우, 선택된 예에서 CT 대신 MRI를 사용할 수 있다.

- [0380] 내시경 검사, 복강경 검사: 객관적인 종양 평가를 위한 이들 기술의 이용은 권고되지 않는다. 그러나, 이러한 기술은 생검을 얻었을 때 완전한 병리학적 반응을 확인하거나 완전한 반응(CR) 후 재발 또는 외과적 절제술이 중점인 실험에서 재발을 결정하는데 유용할 수 있다.
- [0381] 종양 마커: 종양 마커 단독으로는 반응을 평가할 수 없다. 마커가 처음 정상 상한치를 초과하는 경우, 이는 완전한 임상학적 반응으로 간주되는 환자에 대해 정규화해야만 한다.
- [0382] 세포학, 조직학: 이들 기술은 드문 경우에 부분 반응(PR)과 완전한 반응(CR)을 구별하는데 사용할 수 있다(예를 들면, 공지의 잔여 양성 종양이 남아 있을 수 있는 경우 생식 세포 종양과 같은 종양 유형의 잔류 병변). 측정 가능한 종양이 반응 또는 안정된 질환에 대한 기준을 충족시키는 경우 치료 동안 나타나거나 악화되는 임의의 유출물의 신생물적 기원에 대한 세포학적 확인은 반응 또는 안정한 질환(유출은 치료의 부작용일 수 있음) 및 진행성 질환을 구별하는데 필수적이다.
- [0383] FDG-PET: FDG-PET 반응 평가는 추가 연구를 필요로 하지만, 진행(특히 가능한 '새로운' 질환)의 평가에서 CT 스캔을 보완하기 위한 FDG-PET 스캔 사용을 통합하는 것이 때때로 합리적이다. FDG-PET 이미징을 기반으로 한 새로운 병변은 다음 알고리즘에 따라 식별될 수 있다: a. 기저선에서 음성 FDG-PET, 추적시 양성 FDG-PET는 새로운 병변에 근거한 PD의 징후이다. b. 기저선에서 FDG-PET 없음 및 추적시 양성 FDG-PET: 추적시 양성 FDG-PET CT에 의해 확인된 질환의 새로운 부위에 상응하는 경우, 이는 PD이다. 추적 관찰에서 양성 FDG-PET이 CT에서 새로운 질환 부위로서 확인되지 않는다면, 그 부위에서 진정으로 진행이 발생했는지를 결정하기 위해 추가적인 CT 스캔이 필요하다(만약 그렇다면 PD의 날짜는 초기 비정상 FDG-PET 스캔 날짜임). 추적 관찰시 양성 FDG-PET이 해부학적 이미지를 기반으로 진행되지 않는 CT의 기존 질환 부위에 해당하면 PD가 아니다. c. FDG-PET은 잔여 방사선학적 이상이 섬유화나 흉터를 나타내는 것으로 생각되는 경우 생검과 유사한 방식으로 CR에 대한 반응을 향상시키는데 사용될 수 있다. 이러한 상황에서 FDG-PET의 사용은 프로토콜에 전향적으로 기술되어야 하며 징후에 대한 특정 질환 관련 의학 문헌에 의해 지지되어야 한다. 그러나, 두 방법 모두 FDG-PET의 한계와 생검 해상도/민감도로 인해 위양성 CR로 이어질 수 있음을 알아야 한다. 주의: '양성' FDG-PET 스캔 병변이란 감쇠 보정된 이미지에서 주변 조직의 2배 이상의 흡수로 아비드한(avid) FDG인 병변을 의미한다.
- [0384] 표적 병변의 평가를 위한 반응 기준
- [0385] ● **완전 반응(CR)**: 모든 표적 병변의 소멸. 병리학적 림프절(표적 또는 비표적에 관계 없이)은 단축에서 <10cm(<1cm)까지 감소해야만 한다.
- [0386] ● **부분 반응(PR)**: 기저선 총합 직경을 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계에서 적어도 30% 감소.
- [0387] ● **진행성 질환(PD)**: 연구시 최소 총합을 기준으로 하여 표적 병변 직경의 합계에서 적어도 20%의 증가(이는 연구시 최소인 경우 기저선 총합을 포함한다). 20%의 상대 증가 이외에도 합계는 최소 5mm(0.5 cm)의 절대 증가를 입증해야 한다. (주의: 하나 이상의 새로운 병변의 출현은 또한 진행으로 간주된다).
- [0388] ● **안정한 질환(SD)**: 연구 동안 최소 합계 직경을 기준으로 하여 PR에 적절한 충분한 수축도 없고 PD에 적절한 충분한 증가도 없다.
- [0389] 비표적 병변의 평가를 위한 반응 기준
- [0390] ● **완전 반응(CR)**: 모든 비-표적 병변의 소멸 및 종양 마커 수준의 정규화. 모든 림프절은 비병리학적 크기이어야만 한다(<10cm[<1cm] 단축). 주의: 종양 마커가 처음 정상 상한치를 초과하는 경우, 이는 완전한 임상 반응으로 간주되는 환자에 대해 정규화해야 한다.
- [0391] ● **비-CR/비-PD**: 하나 이상의 비 표적 병변의 지속성 및/또는 정상 범위를 초과하는 종양 마커 수준의 유지.
- [0392] ● **진행성 질환(PD)**: 하나 이상의 새로운 병변의 출현 및/또는 기존의 비표적 병변의 확실한 진행. 확실한 진행은 일반적으로 목표 병변 상태를 넘어서는 안된다. 단일 병변의 증가가 아니라 전체적인 질환 상태 변화를 대표해야 한다.
- [0393] 면역-관련 반응 기준
- [0394] 면역 관련 반응 기준은 모든 표적 병변과 새로운 병변의 가장 긴 직경의 합이 존재하는 경우 이들이 반응을 결정하는데 사용된다는 점에서 RECIST(Version 1.1)와 상이하다. 새로운 병변의 존재 자체는 진행을 결정하지 않

고; 총 종양 부담이 고려된다.

#### [0395] 표적 병변의 평가

[0396] ● **완전 반응(CR)**: 모든 표적 병변의 소멸. 임의의 병리학적 림프절(표적 또는 비표적에 관계 없이)은 단축에서 <10cm(<1cm)까지 감소해야만 한다.

[0397] ● **부분 반응(PR)**: 기저선 총합 직경을 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계에서 적어도 30% 감소.

[0398] ● **진행성 질환(PD)**: 연구시 최소 총합을 기준으로 하여 표적 병변 직경의 합계에서 적어도 20%의 증가(이는 연구시 최소인 경우 기저선 총합을 포함한다). 20%의 상대 증가 이외에도 합계는 최소 5mm(0.5 cm)의 절대 증가를 입증해야 한다. (주의: 하나 이상의 새로운 병변의 출현은 또한 진행으로 간주된다).

[0399] ● **안정한 질환(SD)**: 연구 동안 최소 합계 직경을 기준으로 하고 새로운 병변을 측정을 포함하여 PR에 적절한 충분한 수축도 없고 PD에 적절한 충분한 증가도 없다.

#### [0400] 비-표적 병변의 평가

[0401] ● **완전 반응(CR)**: 모든 비-표적 병변의 소멸 및 종양 마커 수준의 정규화. 모든 림프절은 비병리학적 크기가어야만 한다(<10cm[<1cm] 단축). 주의: 종양 마커가 처음 정상 상한치를 초과하는 경우, 이는 완전한 임상 반응으로 간주되는 환자에 대해 정규화해야 한다.

[0402] ● **비-CR/비-PD**: 하나 이상의 비 표적 병변의 지속성 및/또는 정상 범위를 초과하는 종양 마커 수준의 유지.

[0403] ● **진행성 질환(PD)**: 하나 이상의 새로운 병변의 출현 및/또는 기존의 비표적 병변의 확실한 진행. 확실한 진행은 일반적으로 목표 병변 상태를 넘어서는 안된다. 단일 병변의 증가가 아니라 전체적인 질환 상태 변화를 대표해야 한다. "비-표적" 병변의 명백한 진행만이 예외지만, 이러한 상황에서 치료의 의견이 우선해야 하며, 진행 상태는 나중에 확인해야 한다.

#### [0404] 전체 반응 기준의 평가

[0405] 최상의 전반적인 반응은 치료 시작부터 질환 진행/재발까지 기록된 최상의 반응이다(치료가 시작된 이후 기록된 최소 측정값을 진행성 질환에 대한 기준으로 함). 환자의 최상의 반응 할당은 측정 및 확인 기준 둘 다의 달성에 의존할 것이다. 개정된 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) 버전 1.1(Eisenhauer et al 2009, Eur. J. Cancer 45 : 228-247) 및 면역 관련 반응 기준(irRC; Nishino et al., Clin. Cancer Res. 19 : 3936-3943)은 하기 표 10 및 표 11에 요약되어 있다.

표 10

개정된 RECIST(버전 1.1)에 따른 반응

표적 병변	비-표적 병변	새로운 병변	전체 반응	확인이 요구되는 경우 최상의 전체 반응
CR	CR	아니오	CR	4 주 이상의 확인
CR	비-CR/ 비 -PD	아니오	PR	4 주 이상의 확인
CR	평가되지 않음	아니오	PR	4 주 이상의 확인
PR	비-CR/ 비-PD/ 평가되지 않음	아니오	PR	4 주 이상의 확인
SD	비-CR/비-PD/ 평가되지 않음	아니오	SD	기저선으로부터 4 주 이상 동안 적어도 1 회 문서기록함
PD	임의	예 또는 아니오	PD	이전의 SD, PR 또는 CR 없음
임의	PD	예 또는 아니오	PD	이전의 SD, PR 또는 CR 없음
임의	임의	예	PD	이전의 SD, PR 또는 CR 없음

CR: 완전 반응; PD: 진행성 질환; PR: 부분 반응; SD: 안정한 질환

표 11

면역-관련 반응 기준 평가

표적 병변	비-표적 병변	새로운 병변	전체 반응	확인이 요구되는 경우 최상의 전체 반응
CR	CR	아니오	CR	4 주 이상의 확인
CR	비-CR/ 비-PD	아니오	PR	4 주 이상의 확인
CR	평가되지 않음	아니오	PR	4 주 이상의 확인
PR	비-CR/비-PD/ 평가되지 않음	예 또는 아니오	PR	4 주 이상의 확인
SD	비-CR/ 비-PD/ 평가되지 않음	예 또는 아니오	SD	기저선으로부터 4 주 이상 동안 적어도 1 회 문서기록함
PD	임의	예 또는 아니오	PD	이전의 SD, PR 또는 CR 없음
임의	PD	예 또는 아니오	PD	이전의 SD, PR 또는 CR 없음

CR: 완전 반응; PD: 진행성 질환; PR: 부분 반응; SD: 안정한 질환

[0407]

[0408]

**방사성 표적 병변의 평가**

[0409]

방사성 표적 병변은 고체 종양의 반응 평가 기준(RECIST) 위원회, 버전 1.1에 의해 제안 된 국제 기준의 수정 버전으로 평가된다. 이 프로토콜과 관련된 RECIST 1.1 지침 이외의 추가 정의가 현장 제어를 정의하는데 통합된다.

[0410]

방사성 병변에 대한 반응 기준은 하기와 같다:

[0411]

국소 확대(LE): 치료 시작 이후 기록된 최소 LD를 기준으로 하여 표적 병변의 LD의 적어도 20%의 증가. 이상적으로, 이러한 결정은 CT 이미지 평가에 기초하여 이루어질 것이다.

[0412]

국소 실패(local failure, LF): 프로토콜 치료요법 후 1차 치료된 종양을 말하고 하기 2개의 기준 둘 다를 충족시키는 것에 해당한다: (1) 국소 확대(LE)에 대해 위에서 정의한 바와 같은 종양의 치수의 20% 증가. (2) LE를 충족시키는 기준을 가진 측정가능한 종양은 전치료 병기(staging) PET와 유사한 강도의 흡수로 양전자 방출 단층촬영(PET) 이미징에서 아비드해야 하거나, 측정가능한 종양은 생존가능한 암종을 확인하기 위해 생검해야 한다.

[0413]

국소 제어(LC): 국부적인 실패의 부재.

[0414]

적절한 조직-특이적 윈도우(windowing)를 사용하여 치료 계획 CT 스캔에서 계산된 방사성 표적 병변의 최장 직경(LD)이 기저선 LD로서 보고된다. 기저선 LD는 객관적인 종양을 특성확인하기 위한 기준으로 사용된다. 후속적 평가를 위해, 예정된 프로토콜 추적의 일부로 사용된 폐 윈도우를 사용하여 5mm 연속 재구성 알고리즘을 사용하여 수행한 진단 CT 스캔이 반응 평가 방법으로서 바람직하다. CT 스캔을 사용할 수 없는 경우 대상 병변이 명확하게 보이는 한 MRI 또는 X 선 측정이 허용된다.

[0415]

**결과**

[0416]

REGN2810은 단독으로 또는 조합으로 안전하고 환자에 의한 내약성이 좋다. REGN2810 단독 또는 다른 치료 양식과의 조합으로의 투여는 진행성 고형 종양 환자에서 종양 성장을 억제하고/하거나 종양 퇴행을 촉진한다. 단독 치료요법에 비해 방사선과의 조합 치료요법의 경우에 전체 반응률이 더 우수하다.

[0417]

현재까지 진행성 고형 악성 종양을 갖는 60명의 환자가 치료되었다(이전 치료요법의 4배 이상인 47%). 진행성 고형 악성 종양으로는 결장직장암, 두경부암, 유방암, 연부 조직 육종, 선암, 항문암, 맹장의 암, 방광암, 자궁경부암, 자궁내막암, 식도암, 간암, 비-소세포 폐 선암종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장 육종, 타액선암, 비-흑색종 피부암, 메르켈 세포 암종, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 소장암, 갑상선암 및 자궁암이 포함된다.

[0418]

42명의 환자(70 %)는 1개 이상의 치료 관련 이상 반응(AE)을 경험했다. 가장 흔한 치료 관련 AE는 피로(28.3 %), 관절통(11.7 %) 및 구역(11.7%)이었다. 종양 반응을 평가한 60명의 환자 중 객관적인 반응(PR / CR)이 11명(18.3%)이었고, 질환 제어 (CR / PR / SD)가 31명 (51.7 %)이었다. 방사선 요법을 포함한 병용 요법을 받은 36 명의 환자 중 객관적 반응이 6명 (16.7 %), 질환 제어가 19명 (52.8 %)으로 나타났다. 방사선 치료를 받

지 않은 24 명의 환자 중 5 명 (20.8 %)에서 객관적 반응이 있었고 12 명 (50 %)에서 질환 제어가 나타났다. 표 12는 반응자의 요약을 보여준다.

표 12

반응자들의 요약

대상 체 ID	용량 코호트	암 유형	이전 치료 요법 선의 번호	최상의 반응	최상의 감소율%
41	R2810: 1 mg/kg	담관암종	5	PR	-41.2
50	R2810: 1 mg/kg	피부 편평 세포 암종	2	CR	-100.0
43	R2810: 10 mg/kg	연부 조직 육종	5	PR	-49.1
37	R2810: 10 mg/kg	기저 세포 암종	1	PR	-36.7
36	R2810: 3 mg/kg + CPA: 200 mg/m2	연부 조직 육종	5	PR	-33.3
47	R2810: 1 mg/kg + XRT: 6 Gy x 5	자궁경부 편평 세포 암종	4	PR	-66.7
46	R2810: 1 mg/kg + XRT: 9 Gy x 3	항문 편평 세포 암종	3	PR	-57.1
49	R2810: 1 mg/kg + XRT: 9 Gy x 3	자궁경부 편평 세포 암종	3	CR	-100.0
48	R2810: 3 mg/kg + XRT: 6 Gy x 5	메르켈 세포 암종	1	PR	-72.5
42	R2810: 3 mg/kg + XRT: 6 Gy x 5	소장 선암종	2	PR	-46.7
44	R2810: 3 mg/kg + XRT: 9 Gy x 3	난소 장액성 암종	6	PR	-52.4

[0419]

[0420]

반응자들 중에서, 단일 요법에 대한 반응의 중간 시간은 113 일 (52-226 범위)이었고 방사선 요법 환자는 59 일 (56-113 범위)이었다.

[0421]

실시예 8: 전이성 비-흑색종 피부암: 기저 세포 암종 및 피부 편평 세포 암종에서의 지속적 객관적 반응을 달성하는 모노클로날 항체 REGN2810을 이용한 PD-1 차단제의 사례 보고

[0422]

도입

[0423]

기저 세포 암종(BCC)과 피부 편평 상피 세포 암종(CSCC)은 우세한 위험 인자로서 UV 광에 대한 노출을 공유하고, 따라서 이 종양은 과다돌연변이된다(Chalmers et al 2016, AACR Ann. Meeting, Abs 3576). 다른 악성 종양에서는 높은 돌연변이 부담이 PD-1 면역 체크포인트에 대해 지시된 항체를 이용한 치료요법의 임상학적 이점과 관련이 있다[Le et al 2015, New Engl. J. Med. May 30 (Epub ahead of print)]. 고도로 돌연변이된 종양은 PD-1 면역 체크포인트의 차단에 의해 촉발될 수 있는 이펙터 T 세포를 끌어 당기는 면역원성 종양 신생항원을 발현할 가능성이 더 크다(Mandal and Chan 2016, Cancer Discov. 6: 1-12). 본 실시예는 진행성 폐이식 1 시험에서 완전 사람 항-PD-1 모노클로날 항체(NCT02383212; 본원의 실시예 7에 기술됨)인 REGN2810으로 치료된 전이성 BCC를 지닌 환자 및 전이성 CSCC를 지닌 환자를 기술한다.

[0424]

사례 보고 1

[0425]

환자는 Mohs 수술로 절제한 턱의 좌측면에서 발생한 병기 1 BCC로 진단된 66세의 여성이었다. 2년 후 동일한 위치에서 국소 재발이 확인되었고 광범위한 국소 절제로 좌측 하악으로의 침습과 18개의 림프절 중 하나의 연부(involverment)가 밝혀졌다. 환자는 보조 방사선을 투여받고 흉부 내시경 검사에서 관찰된 폐 결절 확대를 생검하고 전이성 BCC의 존재를 확인하였을 때 4년 동안 완화된 상태를 유지했다. 이 환자는 5 개월 동안 헤지호그 경로 억제제(HHI) 비스모데깅을 투여 받았다. 그녀는 처음에는 반응했지만 진행성 질환 때문에 중단되었다.

[0426]

비스모데깅 치료요법 6개월 후 지속된 느린 진행시, 환자는 2주마다 10 mg/kg IV를 받는 코호트로 REGN2810의 폐이식 1 연구에 등록하고 첫 용량을 투여 받았다. 2개의 폐 전이가 표적 병변으로 추적되었다. 8주의 종료시 반응 평가(3 % 증가) 및 16 주의 종료시 반응 평가(10 % 감소)는 RECIST 기준에 따라 안정한 질환을 입증하였다. 24주의 종료시 반응 평가에서 종양 측정치는 37% 감소했으며 (도 14a), 이는 32주째에 확인되었다. 환자는 치료를 잘 견뎌왔고, REGN2810은 10개월 이상 치료를 계속한다.

[0427]

사례 보고 2

[0428]

환자는 좌측 볼의 피부 편평 세포 암종으로 진단 받은 52세의 남자였다. 그는 가장자리가 명백한 Moh 수술을



받았다. 그는 다중 재발을 경험하였고 적어도 9건의 추가의 Moh 수술을 받았다. 그는 4년 후에 왼쪽 하악에 국소 절제술을 시행하였고, 20개월 만에 좌안검을 제거하였다. 왼쪽 볼, 좌 하악골, 좌측 목(동시 세척시삽 이용), 양측 경부(동시 카르보플라틴 이용)에 보조 방사선 치료요법을 투여하였다. 다른 전신적 치료요법으로는 카페시타빈과 시스플라틴 + 도세탁셀이 있다. 초기 진단 후 10 년이 지난 후, 그는 왼쪽 목 2.2cm 반흔 재발에 대한 명확한 증거로 절제를 받았습니 다. 결과적으로 C4-C5 척추체에서의 침습성 CSCC는 C4-C5 전방 절제술과 C4-C6 후궁 절제술을 이용한 경추의 응급 감압술을 필요로 했다. 그는 또한 관절 운동에 의한 것으로 생각되는 다리 근육의 약점을 개발했으며 보행을 위해 보행 보조기를 사용해야 했다.

[0429] 그는 첫 번째 코호트에서 2 주마다 1 mg/kg REGN2810을 투여하는 페이즈 1 연구에 등록했다. 치료 시작 몇 주 이내에 그의 사지의 힘이 서서히 돌아 왔고 더 이상 워커(walker)를 사용할 필요가 없었다. 16주째의 반응율도 14b에 나타낸다. 왼쪽 목 병변의 완전한 방사선학적 반응은 40주째에 이루어졌다. 환자는 REGN2810으로 계획된 48주간의 프로토콜 치료를 완료했다. 그는 질환 재발의 임상학적 또는 방사선학적 증거 없이 그의 종양 전문의와 계속적인 후속 조치를 계속한다.

[0430] 논의

[0431] 본 실시예는 PD-1 억제제(REGN2810)로 치료된 전이성 BCC 환자에서 최초 확인된 부분 반응과 전이성 CSCC 환자에서 지속적인 완전 반응을 개시한다. 이 페이즈 1 연구에서 이처럼 심하게 전치료된 환자들의 항 PD-1 단독 치료요법에 대한 강력하고 지속적인 반응은 BCC 및 CSCC에서의 높은 돌연변이 부담이 PD-1/PD-L1 체크포인트 경로의 차단에 의해 촉발될 수 있는 항종양 세포 면역을 유발할 수 있다는 가설과 일치한다.

[0432] 이 실시예는 흑색종 이외의 UV 관련 피부암이 PD-1 차단에 민감하다는 일반적인 원칙을 지지한다. 환원주의 모델은 비-동의 돌연변이가 보다 적은 돌연변이 부하를 갖는 것보다 PD-1 차단에 대해 더 반응성일 것임을 예측할 수 있다.

[0433] 실시예 9: 절제불가능한 국부 진행성 또는 전이성 피부 편평 세포 암종(CSCC)을 지닌 환자에서의 항-PD-1 항체의 안전성 및 효능

[0434] 배경

[0435] 절제불가능한 국소 진행성 또는 전이성 CSCC에 대한 치료 기준은 없다. UV에 의해 유발된 DNA 손상으로 인해 대부분의 CSCC는 과다 돌연변이를 일으킨다. 따라서 이 종양은 PD-1 체크포인트 차단에 반응할 수 있다. 본 실시예는 진행성 페이즈 1 시험에서 완전 사람 항-PD-1 모노클로날 항체(본원의 실시예 7에 기술된 NCT02383212)인 REGN2810으로 치료받은 국소 진행성 또는 전이성 CSCC 환자를 기술한다.

[0436] 방법

[0437] REGN2810에 대한 페이즈 1 임상 시험에서의 확장 코호트 (EC)는 원위의 전이성 CSCC (EC 7) 및 국부 진행성 CSCC (EC 8)를 가진 환자들을 등록했다(표 9). 모든 환자는 최대 48 주 동안 2 주마다 정맥으로 3 mg / kg REGN2810을 투여 받았다. 연구 생검은 기준선과 29 일(가능한 경우 진행)에서 수행되었다. 전체 반응율을 결정하기 위해 RECIST 1.1에 따라 8 주마다 종양 측정을 실시했다.

[0438] 결과

[0439] 25명의 환자가 등록되었다 (EC 7에서 10 명, EC 8에서 15 명) : 중간 연령, 72.5 세 (56-88 세); 중앙값 PS1 (범위, 0-1); 20 M : 5F; 이전의 전신 치료요법 용의 중앙값, 1 (범위, 0-3). REGN2810에 대한 중앙값 노출은 6 회 접종(범위, 1 내지 22)이었다. 가장 흔한 치료 관련 부작용은 피로 (16.7 %), 메스꺼움, 관절통 및 발진 (각각 8.3 %)이었다. 다음 3 가지 관련 이상 반응 (AE)은 AST 상승, ALT 상승, 관절통 및 발진으로 1회 발생했다.

[0440] 전체 응답률(uPR + PR + CR)과 질병 통제율 (ORR + SD)은 48 % (11/23, 3uPR, 5 PR, 2 CR, 1 uCR) 및 70 % (16/23, 5 SD 포함)로 나타났다. 2 명의 환자는 아직 평가할 수 없다. PFS와 Median OS의 중앙값이 계산되고 최초 반응 후 REGN2810 치료 중 PD 환자가 한 명뿐이다. 상관적인 과학 연구는 전체 exome 종양 DNA 시퀀싱을 포함하여 진행 중이다.

[0441] 결론

[0442] REGN2810은 진행성 CSCC 환자에서 강력한 항 종양 활성을 입증한다.

- [0443] 실시예 10: 새롭게 진단된 아교모세포종 65세 이상의 환자에서의 치료 기준에 비해 소분할 방사선 치료요법과 조합한 항-PD-1 항체의 임상 시험
- [0444] 도입
- [0445] 아교모세포종은 새로 진단된 환자(nGBM)에서 대략 16 개월의 생존 기간과 반복 설정(rGBM)에서 약 9개월의 치명적인 질환(Friedman et al, 2009, J. Clin. Oncol. 27 : 4733-4740). 새로 진단 된 아교모세포종 환자의 현재 표준 치료는 비록 테모 졸로 마이드의 첨가가 노인들에게서 효능을 향상시키지 못한다는 하위 집단 분석이 제시되었지만(Laperriere et al, 2013, Cancer Treat. Rev. 39 : 350-357) 방사선 치료(6 주 동안 60Gy)와 동시에 테모졸로미드(TMZ)와 보조 테모졸로미드이다(Stupp et al, 2005, N. Engl. J. Med. 352 : 987-996 ).
- [0446] 이 실시예는 nGBM 환자(65 세 이상)에서 전체 생존의 측면에서 저주파 방사선 치료(hfRT) 대 표준 치료(SoC)의 조합으로 항 PD-1 항체의 효능을 평가하기 위한 페이즈 3 연구를 기술한다 .
- [0447] 본 연구에서 사용된 예시의 항-PD-1 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 서열번호 1/2를 포함하는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍; 및 서열번호 3 내지 8을 포함하는 중쇄 및 경쇄 CDR 서열을 포함하는 완전 사람 모노클로날 항-PD-1 항체인 REGN2810(US20150203279에 개시된 바와 같이 H4H7798N으로서도 공지되어 있음)이다.
- [0448] 연구 목적
- [0449] 이 연구의 주요 목적은 nGBM 환자의 65 세 이상 환자를 대상으로 hfRT와 병용 투여 된 REGN2810의 전체 생존율(OS) 측면에서 효능을 평가하는 것이다.
- [0450] 이 연구의 2 차적 목적은 무 진행 생존 (progression-free survival, PFS)의 개선을 결정하는 것이다.
- [0451] 이 연구의 다른 목적은 다음과 같다 : (i) 객관적 반응률 (ORR)의 개선, 반응 지속 기간, 질병 통제 기간; (ii) 신경 종양학 (NANO) 척도에서의 신경 학적 평가를 이용한 임상 평가; (iii) 안전; (iv) 삶의 질 (QoL) 및 정신 상태의 개선; (v) 부종 및 스테로이드 사용의 변화; (vi) 혈청 및 항 REGN2810 항체 내 REGN2810 농도; (vii) 잠재적 인 약동학 적, 예측 적 또는 예후 적 생체 표지 물질 탐색.
- [0452] 연구 계획
- [0453] 이것은 PD-1에 대한 완전 인간 항체 인 REGN2810의 2 : 1 무작위 임상 3 단계 연구이며, 새로 진단 된 아교 모 세포종 환자의 65 세 이상 환자를 대상으로 저 분열 방사선 요법과 치료 기준을 결합한 것이다. 환자는 저주파 방사선 치료법과 메틸화 상태 (메틸화 대 비 메틸화 대 미확인)의 2 : 1 비율 및 절제 범위 (부분 대 총 총 절제)를 층화 인자로 사용하여 REGN2810으로 무작위 배정한다. 효능은 전반적인 생존율로 평가된다.
- [0454] 방사선 요법의 후보자인 nGBM 환자를 2 : 1의 비율로 무작위 추출하여 다음 치료법 중 하나를 받는다.
- [0455] ● 조사 치료요법 : 3 mg / kg REGN2810 IV (2 주마다)와 저분 차화 된 RT (6 Gy X 5, 두 번째 주만). 방사선 요법은주기 1의 주 2에 제공되지만 후속주기에는 제공되지 않는다.
- [0456] ● 비교 치료요법: 표준 RT (일일 방사선 량 5 회 / 주 2Gy)와 6 주간의 치료 TMZ (경구, 75mg / m<sup>2</sup>, 매일)의 표준, 보조 TMZ (경구, 150mg / m<sup>2</sup> ~ 200 mg / m<sup>2</sup> 5 일 / 28 일)를 6 회 반복 하였다. 방사선 요법은 첫 6주 주기에서만 제공된다.
- [0457] 연구 지속기간
- [0458] 이 연구는 28 일의 스크리닝 기간으로 구성되며, 그 후 자격이있는 환자는 총 96 주간의 치료를 위해 최대 56 일 (8 주)의 치료주기를 가질 수 있다. 선별 기간 (하루 -28 일 -1 일) 동안 모든 적격 환자는 중추 병리 확인 및 MGMT 메틸화 결정 및 확인을 위해 전처리 종양 절제술 (부분 또는 완전 절제) 또는 생검이 있어야 한다.
- [0459] 하루 1 / 기준선 후에, 환자들은 8 ± 3, 15 ± 3, 29 ± 3, 43 ± 3 및 56 ± 3 일에 사이클 1 동안 진료소로 돌아간다. 후속 8 주주기 (주기 2-12)마다 환자는 1, 15 ± 3, 29 ± 3, 43 ± 3 및 56 ± 3 일에 진료소로 돌아간다. 종양 평가 (뇌 MRI, iRANO 및 NANO 평가, MMSE 및 EORTC QLQ-C30 / BN20 설문지)는 첫 번째 / 기준선 및 각 치료주기의 마지막에 실시된다. 광범위한 안전 평가가 각주기의 1 일에 발생한다. 일상적인 안전 평가가 매 방문 때마다 수행될 것이다. REGN2810 치료 노출, 임상 활동 또는 기저 질환과 관련된 바이오 마커 (여기에 설명 된 세포 및 분자)의 평가 샘플도 수집된다.

- [0460] 24 주 추적 관찰 기간 동안, 환자는 첫 번째 추적 방문시 마지막 연구 치료 후 21 내지 42 일 후에 병원으로 돌아간다. 후속 추적 방문 (후속 방문 2에서 후속 방문 7)은 매 28 일마다  $\pm$  7 일마다 발생한다. 종양 평가 (뇌 MRI, iRANO 및 NANO 평가, MMSE 및 EORTC QLQ-C30 / BN20 설문지)는 추적 방문 3, 추적 방문 5 및 추적 방문 7에서 이루어진다. 첫 번째 후속 방문; 일상적인 안전성 평가는 후속 후속 방문에서 실시될 것이다. REGN2810 치료 노출, 임상 활동 또는 기저 질환과 관련된 바이오 마커 (여기에 설명 된 세포 및 분자) 평가 용 샘플을 수집한다.
- [0461] **표적 집단**
- [0462] 표적 집단은 nGBM으로 65 세 이상의 환자로 구성된다.
- [0463] **포함 기준** : 환자는 연구에 포함되기 위해 다음 기준을 충족해야 한다. (1) 부분적 또는 완전 절제 수술을받은 조직학적 확인이 가능한 새롭게 진단된 1 차 교 모세포종 (최대 직경 5cm 이하). (2) 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 0-2; (3) 65 세 이상; (4) 간 기능 : (a) 총 빌리루빈  $\leq 1.5 \times$  정상의 상한; (b) ALT 및 AST  $\leq 3 \times$  ULN; (c) 알칼리성 인산 가수 분해 효소 (ALP)  $\leq 2.5 \times$  ULN; (5) 신장 기능 : 혈청 크레아티닌? 1.5? ULN; (6) 골수 기능 : 헤모글로빈  $\geq 9.0$  g / dL; 절대 호중구 수 (ANC)  $\geq 1.5? 109 / L$ ; 혈소판 수가 75 - 109 / L; (7) ICF를 읽고, 이해하고, 기꺼이 서명할 수 있다. (8) 정기 방문, 치료 계획, 검사실 검사 및 기타 연구 관련 절차를 준수 할 능력과 의지.
- [0464] **배제 기준**: 다음 기준 중 하나를 충족시키는 환자는 연구에서 제외된다. (1) GBM에 대한 이전 치료 (수술 제외). (2) Gd-MRI에 금기 사항을 알고 있다. (3) 전신 면역 억제 치료법을 필요로 하는 중증자가 면역 질환의 진행 중이거나 최근 (5 년 이내) 증거로서 면역 관련 이상 반응 (irAEs) 위험을 제안 할 수 있다. vitiligo, 소아 천식, 호르몬 대체만을 필요로 하는 잔여 갑상선 기능 저하증 또는 전신 치료가 필요없는 건선 (4) 진행성 전신 코르티코 스테로이드 치료 (코르티코 스테로이드 사용 제외) 종양 및 비 면역 억제제) 징후는 최대 10mg / 일의 프레드니손 또는 그와 동등한 것이다. (5) 인간 면역 결핍 바이러스로의 알려진 감염 또는 B 형 간염 또는 C 형 간염 바이러스에 의한 활동성 감염을 포함하여, 치료를 요하는 뇌간, 척수 또는 임의의 2 차 뇌 종양 활성 감염에 위치한 1 차 종양. (6) 지난 5 년간 폐렴의 병력 (7) REGN2810 초기 투여 30 일 이내에 모든 연구 또는 항 종양 치료. (8) 일반적으로 항체 요법이나 연구에 특별히 사용 된 약제에 의한 치료로 인한 알레르기 반응이나 급성 과민 반응의 병력. (9) 부적절하게 조절 된 고혈압 (수축기 혈압  $> 150$  mmHg 및 / 또는 확장기 혈압  $> 100$  mmHg로 정의 됨) (10) 독시사이클린 또는 테트라 사이클린에 대한 알려진 알레르기. (REGN2810의 미량 성분으로 인한주의 사항) (11) 뇌척수액 위기 또는 고혈 뇌증의 과거력 (12)이 연구에서 치료 된 것 이외의 침습성 악성 종양의 지난 5 년간의 내원 (절제 제외) / 자궁 경부의 피부 또는 암종의 기초 또는 편평 세포 암종, 또는 국소 치료에 의해 치료 된 다른 국소 종양. (13) 조사자의 평가하에 환자의 참여를 부적절하게 만드는 급성 또는 만성 정신병 문제 (14) Novocure 종양 치료 필드 (Optune NovoTTF-100A 장치)를 검사에 사용. 계획된 또는 예상된 노보 큐어 종양 사용 연구 참여 중 필드 치료 (15) 카무 스티 웨이퍼로 사전 치료 (16) 연구 중 적절한 피임을 연습하지 않으려는 남성의 지속적인 성행위.
- [0465] **연구 치료**
- [0466] 환자는 다음 치료 요법 중 하나를받는다:
- [0467] 연구 요법 : REGN2810 3mg / kg (2 주마다 최대 96 주간 30 분간 정맥 주사 투여) + 사이클 1의 2 주차에 hfRT
- [0468] Comparator : 표준 RT (일일 방사선 량 5 회 / 주 2Gy)와 6 주간의 치료 TMZ (경구, 75mg / m<sup>2</sup>, 매일)의 표준, 보조 TMZ (경구, 150mg / m<sup>2</sup> ~ 200mg / m<sup>2</sup> 5 일 / 28 일). 방사선 요법은 첫 번째주기에만 제공된다.
- [0469] REGN2810은 살균 된 일회용 바이알에 액체로 제공된다. 각 바이알은 25 mg / mL의 농도에서 10 mL의 REGN2810을 회수하기에 충분한 부피를 함유하고 있다. REGN2810은 30 분 정맥 주입으로 투여된다. 각 환자의 복용량은 개인의 체중에 따라 다르다. REGN2810의 용량은 체중의 변화가 10 % 이상인 경우 매주마다 조정해야 한다.
- [0470] 방사선 요법 : 대조군 환자는 표준 방사선 요법 (6 주 동안 60Gy)을 받는다. 실험적 치료 그룹의 환자는 REGN2810의 첫 번째 투여 후 1 주일에 투여 한 hfRT (6 Gy X 5 일일 분수)를 받는다.
- [0471] REGN2810 plus 방사선 (조사 치료) : REGN2810은 8 일에서 12 일 사이의 hfRT와 함께 96 주 동안 매 14 일마다 30 분간 정맥 주입으로 투여된다.
- [0472] 계획된 병용 REGN2810 및 hfRT 처방: 방사선 요법 (6 Gy  $\times$  5 일일 분획에서 hfRT, REGN2810의 첫 번째 투여

후 1 주일 후, 바람직하게는 연속되는 날들로)을 96주 동안 매 14 일마다 30 분 이상 3 mg / kg REGN2810 주입.

- [0473] 방사선 요법에 대한 세부 사항: REGN2810의 첫 번째 투여 후 1 주일부터 시작하여 매일 6 Gy를 5 분의 1로 투여한 환자는 30 Gy를 받는다.
- [0474] 비교기 아암: 표준 치료 (standard of Care): TMZ (oral, 75mg / m<sup>2</sup>, daily)를 표준 RT (5 일 방사선 량 / 2Gy 주)와 6 주간 집중 한 다음 보조 TMZ를 복용. TMZ의 투여 량은 첫 번째 보조제 사이클의 처음 5 일 동안 150mg / m<sup>2</sup>이고, 첫 번째 보조제 주기에서 용인 할 수 없는 혈액학적 독성이 없다면 두 번째 주기에서 시작하여 5 일 / 28 일 동안 200mg / m<sup>2</sup> 증가한다.
- [0475] 첫 번째 보조 순환 동안 관찰 된 모든 비 혈액 학적 독성이 grade ≤ 2 (탈모, 구역질 및 구토 제외)이고 혈소판 수가 100 x 10<sup>9</sup> / L 이상이고 ANC > = 1.5 x 10<sup>9</sup> / L 인 경우 TMZ 용량은 투여 량 1 (200 mg / m<sup>2</sup>)로 확대하고 이 용량을 이후 사이클의 시작 용량으로 사용해야 한다. 1주기 이후 TMZ가 진행되는 비 혈액 학적 독성이 ≥ 2 인 경우 지연되어야 하므로 에스컬레이션이 가능하지 않다. 복용량이 두 번째 주기에서 단계적으로 증가하지 않았다면, 다음 주기에 복용량을 단계적으로 확대해서는 안 된다.
- [0476] CNS 부종 치료법: 연구 중에 증상이 있는 두개 내 부종이 발생하는 환자는 부종이 가라 앉을 때까지 REGN2810 투약과 방사선 요법을 실시한다.
- [0477] 두개 내 부종이 발생하는 환자의 경우 금기(예: 환자가 지난 28 일 이내에 수술을 받지 않은 경우)를 제외하고 베바시주마를 기준 (권장 용량은 3 회까지 5mg / kg Q2W, 1 회 용량 당 Q2W는 10mg / kg 이하)에서 필요량 (PRN)으로 IV를 투여한다.
- [0478] 만약 베바시주마가 두개강 내 부종을 해결하지 못한다면, 증상 관리에 적합한 것으로 여겨지는 최저 용량의 베바시주마에 추가적으로 또는 베바시주마 대체 요법으로 전신 코르티코 스테로이드를 투여할 수 있다. 베바시주마 내성이 없는 환자의 경우 코르티코 스테로이드는 증상 관리에 적합한 양으로 투여된다.
- [0479] 연구 변수
- [0480] 1 차 효능 종점은 무작위 배정일로부터 임의의 원인으로 인한 사망 일까지의 시간 간격으로 정의되는 전반적 생존율 (OS)이다.
- [0481] 주요 2 차 종점은 무-진행 생존 (PFS)으로 무작위 배정일로부터 질병 진행 경과 또는 사망일(임의의 원인에 의한)을 최초로 관찰 한 날짜까지의 시간 간격으로 정의된다. 질병 진행은 iRANO 기준에 의해 결정된다.
- [0482] 다른 2 차 효능 종점은 다음과 같다:
- [0483] 객관적 반응률 (ORR): (iRANO) 기준의 면역 요법 반응 평가에 의해 정의 된 확인 된 완전 반응 (CR) 또는 확인 된 부분 반응 (PR)을 갖는 환자의 비율로 정의된다.
- [0484] 응답 기간: CR 또는 PR의 전반적인 반응이 가장 좋은 환자에 대해 결정된다. 반응 지속 시간은 CR / PR (처음 기록 된 것)에서 재발 성 또는 진행성 질환 (방사선 사진)의 첫 번째 날짜까지 또는 어떤 원인으로 인한 사망까지 측정 기준이 처음 측정 된 시간부터 측정된다.
- [0485] 질병 통제 기간: SD, CR 또는 PR의 전반적인 반응이 가장 좋은 환자를 위해 결정된다. 질병 통제 기간은 치료 시작부터 재발 성 또는 진행성 질환 (방사선 사진)의 첫 번째 날짜까지 또는 원인에 의한 사망까지 측정된다.
- [0486] 삶의 질과 증상 조절 변수: 삶의 질과 증상 조절 변수는 다음과 같다:
- [0487] · 연구 중에 EORTC QLQ-C30 설문지를 사용하여 5 가지 기능 척도, 3 가지 증상 척도, 하나의 전 세계적 건강 상태 척도 및 증상을 평가하는 6 가지 단일 항목 척도
- [0488] · 연구 중 EORTC QLQ-BN20 설문지를 사용하여 4 개의 스케일과 7 개의 단일 항목
- [0489] · NANO를 이용한 임상 평가;
- [0490] · 연구 중 MMSE의 총점
- [0491] · 기저선에서 코르티코 스테로이드의 사용, 연구중 누적 코르티코 스테로이드 사용, 그리고 무-진행 기간 동안 스테로이드가 필요 없거나 저용량의 스테로이드 사용 기간



- [0492] · 기저선에서 베바시주맵 PRN 사용, 연구 기간 동안 누적된 베바시주맵 PRN, 그리고 무-진행 기간 동안 베바시주맵이 없는 기간
- [0493] 탐색 적 바이오 마커 변수: 다른 종점은 임상 적 반응, 행동 기전 및 치료 후 REGN2810과 관련된 가능한 AE와 관련된 약동학적, 예후적 및 예측적 바이오 마커를 포함한다. 바이오 마커 변수는 다음을 포함한다:
- [0494] · 종양 샘플에서 면역 체크 포인트 수용체 PD-L1, GITR 및 LAG3뿐만 아니라 다른 잠재적 바이오 마커 (예: EGFRvIII, Ki67 등)의 발현 수준;
- [0495] · 종양 샘플에서 TIL의 수와 분포;
- [0496] · IDH1 돌연변이 상태, 마이크로위성 불안정성 (MSI) 및 종양 샘플의 돌연변이 부하;
- [0497] · 사이토 카인 및 혈관 신생 인자를 포함한 순환 바이오 마커;
- [0498] · PBMCs에서 관심있는 바이오 마커의 세포 서브 세트 및 발현 수준;
- [0499] · MGMT 프로모터 메틸화 상태 (증화에도 사용됨)
- [0500] 다른 변수로는 혈청 내 REGN2810 농도 (약물 동태 학적 변수)와 항-REGN2810 항체의 개발이 포함된다.
- [0501] 절차와 평가
- [0502] 최대 28 일의 스크리닝 기간이 끝나면 환자들은 총 96 주간의 치료를 위해 최대 56 일의 치료주기를 받고 이어서 24 주간의 추적 관찰 기간을 거친다. 효능, 안전성, PK, ADA 및 탐색 바이오 마커 분석이 수행된다.
- [0503] 효능 절차
- [0504] MRI: 종양 평가를 위한 MRI는 수술 후 72 시간, 스크리닝 방문 (주입 28 일 이내), 매 주기 56 ± 3 일 (약 8 주마다) 및 PD가 의심될 때 수행된다. 질병이 진행되지 않은 환자는 추적 방문 3, 5 및 7에서 추가 종양 검사를 실시한다. 참고: PD가 확인되면 추적 방문 중에 추가 검사가 필요하지 않다. 연구에 임하기 전에 수술 전 및 수술 후 MRI가 수행된 경우, 종양 부피 및 종양 진행의 결정을 돕기 위해 해당 검사를 연구에 제출해야 한다.
- [0505] 종양 반응 평가는 iRANO에 따라 수행된다. 임상적 신경학적 평가는 NANO에 의해 수행 될 것이다. RANO에 따른 평가는 또한 지지 탐구로 수행된다. 그러나 개별 환자의 질병 진행에 대한 주요 결정은 iRANO에 따라 이루어진다.
- [0506] 암 연구 및 치료를 위한 유럽기구 삶의 질 설문지 (EORTC QLQ-C30) 및 EORTC 뇌암 모듈 (EORTC QLQ-BN20) 설문지: EORTC QLQ-C30은 건강 관련 품질을 평가하는 30 가지 항목의 설문지이다. (단일 또는 다중 항목)이 가능한 암 환자의 삶의 질 (HRQoL)을 측정한다. 30 가지 항목 중 24 가지 항목을 다양한 HRQoL 차원을 나타내는 9 가지 항목으로 나눈다. 5 가지 기능 (신체적, 역할, 정서적, 인지적, 사회적), 3 가지 증상 척도 (피로, 통증 및 메스꺼움), 그리고 1 가지 건강 상태의 전체 척도. 나머지 6 가지 단일 항목 척도는 호흡 곤란, 식욕 감퇴, 수면 장애, 변비 및 설사, 질병 치료의 재정적 영향을 평가한다. 높은 점수는 건강 상태 및 기능적 척도의 세계적 척도에 대한 더 나은 HRQoL을 나타내며 증상 척도에 대한 HRQoL은 더 낮다.
- [0507] EORTC QLQ-BN20은 뇌종양에 특유한 20 가지 항목 QoL 평가이며 건강 관련 삶의 질을 평가할 때 EORTC QLQ-C30을 보완하기위한 것이다. EORTC QLQ-BN20 설문지는 4 가지 척도 (미래의 불확실성, 시각 장애, 운동 기능 장애 및 의사 소통 결핍 평가) 및 7 가지 단일 항목을 사용하여 뇌 증상을 가진 환자에게 중요하게 나타나는 질병의 증상, 부작용 및 특정 정신 사회적 문제를 평가한다. (다른 질병의 징후를 평가하는 것 (예: 두통과 발작) 및 치료 독성 효과 [예: 탈모]). 가능한 점수의 범위는 0에서 100 사이이다. 높은 점수는 더 나쁜 HRQoL을 나타낸다.
- [0508] 미니-정신 상태 평가: 미니-정신 상태 검사 (MMSE©는 성인의 인지 상태를 간단하고 정량적으로 측정한 것이다. 그것은 인지 손상을 스크리닝하고, 주어진 시점에서 인지 손상의 심각성을 평가하고, 시간이 지남에 따라 개인의 인지 변화 과정을 추적하는 데 사용할 수 있다. 이 연구에서 MMSE 점수는 질병 평가의 맥락에서 수행된 신경학적 검사의 일부이다.
- [0509] MMSE는 1 일/기저선, 모든 치료주기의 끝에서, 그리고 추적 관찰 기간 동안 매 8 주마다 수행된다. MMSE 평가는 질병 평가 일정과 일치하지만 환자에게 방사선 평가 결과를 발표하기 전에 완료해야 한다. MMSE는 다음 예정된 치료 관리가 시작될 때 완료될 수 있다. 생존 추적 기간 동안 환자가 아직 진행하지 않은 경우 MMSE는 모든 두



번째 생존 방문 (8 주마다)마다 완료되어야 한다.

- [0510] [00388] MMSE의 총점은 가능한 범위가 0 (최악)에서 30 (최고)까지 이다.
- [0511] 안전성 절차
- [0512] 주기 1의 1 일째와 그 이후의 모든 치료 일에 온도, 휴식 혈압, 맥박, 호흡 등 생체 신호와 체중이 주입 전에 수집되고 주입 완료 후 약 15 분 후에 수집된다. 완전한 신체 검사와 12-리드 ECG는 매 주기 시작시에 수행된다.
- [0513] 탐험적인 종양 생체 검사 절차
- [0514] 면역 조직 화학법 (IHC)에 의해 분석되는 관심 바이오 마커에는 EGFRvIII 및 세포 증식의 바이오 마커 (예: Ki67)가 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 종양 침윤 림프구 (CD4, CD8, CD25, FoxP3)의 혈청 표식 뿐만 아니라 PD-L1, GITR 및 LAG-3의 발현 수준 (mRNA 및/또는 단백질)은 REGN2810의 잠재 효과를 탐색하기 위해 종양 생검 샘플에서 분석된다.
- [0515] 종양 DNA 샘플 및 RNA의 추출 및 연구 치료 및 아교 모세포종과 관련된 추정 유전자 생체 표지자의 분석을 위해 종양 조직 샘플을 사용할 수 있다. 혈액 샘플은 1 일/베이스 라인 (predose) 또는 모든 연구 방문시 1 일/베이스 라인에서 수집이 불가능한 경우 생식선 DNA를 분리하기 위해 수집한다. 종양 DNA 분석에는 MGMT 프로모터의 메틸화 상태, IDH1 돌연변이 상태, MSS (microsatellite instability) 및 종양 변이 부담 (REGN2810 및 기타 면역 치료제에 대한 반응을 예측할 수 있는)이 포함된다. 질병 진행, 약물 반응 및 가능한 독성에 영향을 미칠 수 있는 종양 (체세포) DNA 및 생식선 DNA의 유전 변이체 분석이 수행된다. 생식선 DNA는 또한 종양 DNA와 비교하여 악성 프로세스의 잠재적 인 신규 유전자 변이를 탐색하는데도 사용된다.
- [0516] 결과
- [0517] hfRT와 조합된 REGN2810은 nGBM 환자에게 안전하며 잘 견디진다. hfRT와 병용 투여된 REGN2810의 투여는 치료 요법의 표준과 비교하여 nGBM 환자에서 종양 성장을 억제하고 및/또는 종양 퇴보를 촉진한다. REGN2810 및 hfRT로 치료 한 nGBM 환자는 표준 요법과 비교하여 OS가 더 길다.
- [0518] 실시예 11: 진행성 피부 편평 세포 암종 환자에서의 REGN2810의 임상 시험
- [0519] 이 실시예는 페이지 1 시험에서 진행성 CSCC 환자에서 나타나는 양성 결과를 확인하기 위해 수행된 페이지 2 시험을 기술한다 (실시예 7, 8 및 9 참조).
- [0520] 연구 목적
- [0521] 이 연구의 1차 목적은 전반적 반응을 (ORR)로 측정된 대로, 전이성 (결절성 또는 원거리) 피부 편평 세포 암종 (CSCC) (그룹 1) 또는 절제 불가능한 국소 진행성 CSCC (그룹 2) 환자의 REGN2810 단일 요법의 임상적 이점을 평가하는 것이다.
- [0522] 연구의 2차 목적은 다음과 같다: (i) ORR을 산정; (ii) 반응의 지속 기간, 비-진행 생존 (PFS) 및 전반적인 생존 (OS)을 예측하는 것. (iii) 완전한 반응 (CR) 비율을 추정하는 것; (iv) REGN2810의 안전성 및 내약성 평가; (v) REGN2810의 약동학 (PK) 평가; (vi) REGN2810의 면역원성 평가; (vii) EORTC QLQ-C30을 사용하여 삶의 질에 대한 REGN2810의 영향을 평가.
- [0523] 연구 설계
- [0524] 이것은 진행성 CSCC 환자에게 2 주마다 정맥 주사 (IV)되는 3 mg/kg 용량의 REGN2810에 대한 페이지 2, 비-무작위, 2개 그룹, 멀티 센터 연구이다. 연구에는 2 개의 그룹이 있다. 그룹 1은 전이성 CSCC 환자를 대상으로 한다. 그룹 2은 국소적으로 진행된 CSCC가 절제 불가능한 환자를 대상으로 한다. 모든 환자는 REGN2810의 초기 투여 28 일 이내에 검사 절차를 거쳐 적격 여부가 결정된다.
- [0525] 최대 28 일의 스크리닝 기간 후에 환자는 최대 96 주간의 치료를 위해 최대 12회의 56 일 (8 주)치료주기를 받을 수 있다. 각 환자는 각 치료주기 동안 1일, 15 ± 3일, 29 ± 3일 및 43 ± 3 일에 3 mg/kg REGN2810 IV를 투여 받는다. 종양 평가는 각 치료주기가 끝날 때 이루어진다. 각주기의 1 일째에 광범위한 안전성 평가가 이루어지며 각 REGN2810 투약 방문시 일상적 안전성 평가가 수행된다.
- [0526] 환자는 96 주간의 치료 기간이 끝날 때까지 또는 질병 진행, 용인할 수 없는 독성, 동의 철회 또는 확인된 CR이 나타날 때까지 치료를 받는다. 최소 48 주간 치료 후 CR이 확인된 환자는 치료를 중단하고 모든 관련 연구 평가

(예: 유효성 평가)를 계속할 수 있다.

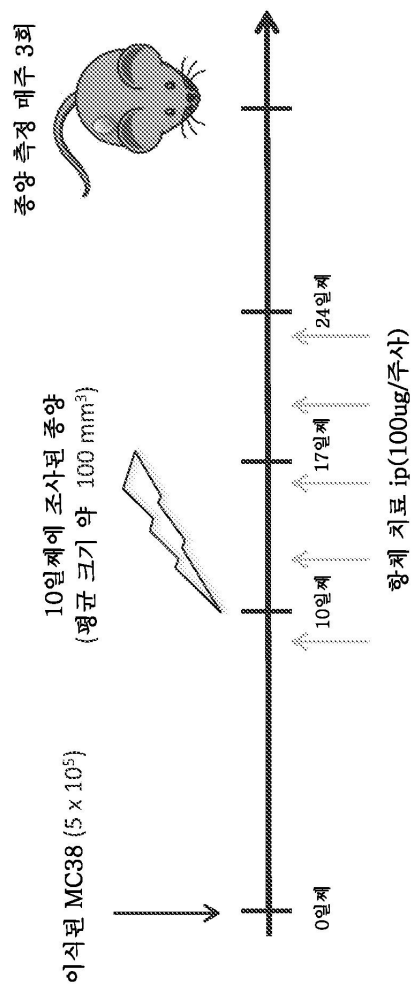
- [0527] 연구 지속기간
- [0528]           스크리닝 (최대 4 주), 최대 96 주간의 치료 및 최대 6 개월의 추적 관찰.
- [0529] 연구 집단
- [0530] 전이성 CSCC를 가지고 있거나 국소적으로 진행된 절제 불가능한 CSCC 환자
- [0531] 연구 치료
- [0532] REGN2810 3 mg/kg을 96주 동안 14 일마다 30 분 동안 IV 투여
- [0533] 연구 변수
- [0534] 이 연구의 1차 효능 종점은 12 회 치료주기 동안의 ORR이다. 전체 반응률은 전이성 CSCC 또는 국소 적으로 진행된 CSCC가 절제 불가능한 환자에 대해 개별적으로 평가된다. 그룹 1의 환자의 경우 고체 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1을 사용하여 ORR을 결정한다. 그룹 2의 환자의 경우 복합 반응 기준을 사용하여 ORR을 결정한다. CR을 얻은 환자에서 종양 생검은 완전 반응 대 부분 반응 (PR)의 최종 결정에 사용된다.
- [0535] 2차 효능 결과 측정은 다음과 같다: 질병 통제 기간; PFS; OS; CR 효율; EORTC QLQ-C30에서 환자보고 결과의 점수 변화; 이상 반응 (AEs); 혈청 중의 REGN2810 농도; 및 항-REGN2810 항체.
- [0536] 절차와 평가
- [0537] 종양 부하를 측정하고 반응 기준을 사용하여 연구 치료의 효능 프로필을 특성화하기 위해 종양 이미징 (컴퓨터 단층 촬영[CT] 또는 자기 공명 영상 [MRI]) 및 디지털 의료 사진 (외부 가시적 병변)을 수행한다.
- [0538] 환자 안전을 보장하고 연구 치료의 안전성 프로파일을 특성화하기 위해 신체 검사, 실험실 검사, 생체 신호, 심전도 (ECG), 가임 여성 임신 테스트 및 AEs 및 수반되는 약물 치료 기록이 수행된다.
- [0539] 다른 평가에는 다음이 포함된다 : PK에 대한 말초 혈액 샘플; 항-REGN2810 항체를 평가하기위한 말초 혈액 샘플; 종양 생검; 및 삶의 질 평가.
- [0540] 결과
- [0541] 임상 시험은 완전히 등록되었으며 현재까지의 결과는 REGN2810의 투여시 종양 성장의 억제를 나타내는 환자와의 페이즈 1 결과 (실시예 7, 8 및 9에서 설명됨)와 일치한다. 이전의 요법으로 치료 받았고 수술을 받지 않은 전이성 CSCC 환자는 항-PD-1 항체 REGN2810으로 치료할 때 완전한 반응, 부분 반응 또는 안정된 질병을 보인다.
- [0542] 실시예 12: 진행성 기저 세포 암종 환자에서의 REGN2810의 임상 시험
- [0543] 페이즈 1 시도에서 진행된 진행성 BCC 환자에게서 나타나는 양성 결과를 확인하기 위해 페이즈 2 시험을 실시했다 (실시예 7 및 8 참조).
- [0544] 연구 목표
- [0545] 연구의 1차 목적은 REGN2810 단일 요법으로 치료할 때 헤지호그 경로 억제제(HHI)로 진행되거나 이전 HHI요법에 내성이 없던 환자에서 전이성 기저 세포 암 (BCC) (그룹 I) 또는 절제 불가능한 국소 진행된 BCC (그룹 II)에 대한 전반적인 반응률 (ORR)을 측정하는 것이다.
- [0546] 그룹 I과 그룹 II 모두에 대한 2 차 목표는 다음과 같다: (i) 조사관의 검토에 따라 ORR을 평가한다. (ii) 반응 지속 기간, PFS (progression-free survival) 및 전반적인 생존율 (OS)을 추정한다. (iii) 완전한 응답 (CR) 비율을 추정; (iv) REGN2810의 안전성 및 내약성 평가; (v) REGN2810의 약동학 (PK) 평가; (vi) REGN2810의 면역 역 원성을 평가; (vii) 삶의 질에 대한 유럽 건강기구 (EORTC QLQ-C30) 및 Skindex-16을 사용하여 삶의 질에 대한 REGN2810의 영향을 평가한다.
- [0547] 연구 설계
- [0548] 이것은 HHI 치료에서 질병의 진행을 경험한 진행성 BCC 환자 혹은 이전 HHI 요법에 내성이 없었던 환자에서 3주마다 (Q3W) 정맥 주사 (IV)로 투여되는 350mg 용량의 REGN2810에 대한 페이즈 2 비-무작위, 2개 그룹, 멀티 센터 연구이다. 연구에는 2 개의 그룹이 있다. 그룹 1은 전이성 BCC 환자를 대상으로 한다. 그룹 2는 국소 진행성 BCC가 절제 불가능한 환자를 대상으로 한다. 모든 환자는 REGN2810의 초기 투여 전 28 일 이내에 검사 절차를

거쳐 적격 여부가 결정된다. 무작위 배정이나 위약 대조는 없다.

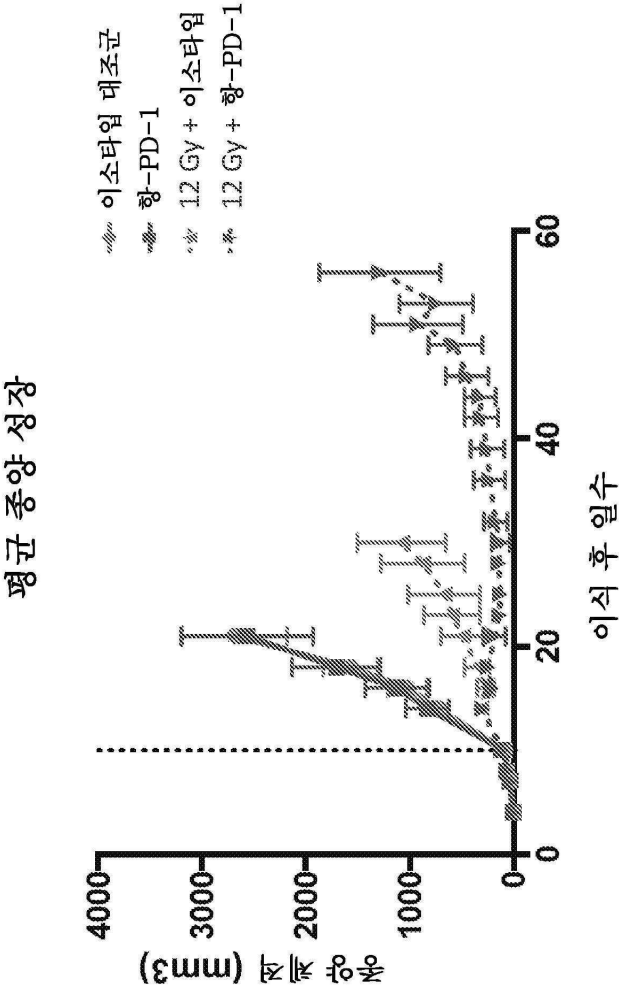
- [0549] 최대 28 일의 스크리닝 기간 후에 환자는 최대 93 주간의 치료를 받는다. 각 환자는 REGN2810 IV 350 mg Q3W를 투여받는다. REGN2810의 주입 시간은 약 30 분 ( $\pm$  10 분)이다. 종양 평가는 각 치료주기가 끝날 때마다 이루어지며, 9주 안에서 5회의 치료 주기 후 12주 안에서 4회의 치료 주기가 이어진다. 각주기의 1일째에 광범위한 안전성 평가가 이루어지며 각 REGN2810 투약 방문 시 일상적인 안전성 평가가 수행된다.
- [0550] 환자는 93 주간의 치료 기간이 끝날 때까지 또는 질병 진행 (PD), 용인할 수 없는 독성, 동의 철회 또는 CR확인 때까지 치료를 받는다. 최소 48 주간 치료 후 CR이 확인된 환자는 치료를 중단하고 모든 관련 연구 평가 (예: 유효성 평가)를 계속할 수 있다. PD로 인해 연구 치료를 중단 한 환자는 마지막 연구 치료 후 30일 (범위 : 28 일 ~ 42 일)후에 병원 방문을 마치고 연구 종료 (EOS) 평가를 완료한다. EOS 방문 후 환자는 사망, 추적 중단, 혹은 연구가 종료될 때까지 생존 상태가 추적된다.
- [0551] 연구 지속기간
- [0552] 최대 28 일의 스크리닝 기간 후에 환자는 최대 93 주간의 치료를 받는다. 연구 방문이 끝나면 28 일의 기간으로 구성된 후속 기간이 있다. 환자는 사망, 추적 중단, 혹은 연구가 종료될 때까지 생존 상태가 추적된다.
- [0553] 연구 집단
- [0554] HHI 요법에서 병의 진행을 경험하거나 전이성 (그룹 1) 또는 국소 진행성 (그룹 2) BCC를 가진 환자 또는 이전 HHI 요법에 내성이 없던 환자.
- [0555] 연구 치료
- [0556] 연구 치료는 REGN2810 350 mg을 3 주 (q3w)에 30 분 ( $\pm$  10 분)에 걸쳐 최대 93 주 동안 IV 투여했다.
- [0557] 종점
- [0558] 이 연구의 제 1 효능 종점은 ORR이다. ORR은 전이성 BCC (그룹 1) 또는 절제 불가능한 국소 진행된 BCC (그룹 2) 환자에 대해 개별적으로 평가된다:
- [0559] · 그룹 1 (전이성 BCC) 환자의 경우, 고체 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1을 사용하여 ORR을 결정한다. RECIST가 모든 전이성 병변을 측정할 수 없는 경우 (뼈 전용 전이가 있는 환자에서 발생할 수 있는 것처럼) 외부에서 표적이 되는 병변이 있는 환자의 경우 임상 반응 기준을 사용할 수 있다.
- [0560] · 그룹 2 (절제 불가능한 국소적으로 진행된 BCC) 환자의 경우 ORR을 결정하기위해 임상 적 기준이 사용된다. 복합 반응 기준은 임상 반응 기준과 RECIST 1.1 모두에 의해 측정 가능한 병변이 있는 환자에게 사용된다.
- [0561] 2차 종점은 다음과 같다: (i) 응답 지속 시간; (ii) PFS; (iii) OS; (iv) CR 효율; (v) EORTC QLQ-C30 및 Skindex-16에서 환자-보고 결과의 점수 변화. (vi) 이상 반응 (AEs); (vii) 혈청 중의 REGN2810 농도; 및 (viii) 항 -REGN2810 항체.
- [0562] 절차와 평가
- [0563] 종양 부하를 측정하고 반응 기준을 사용하여 연구 치료의 효능 프로필을 특성화하기 위해 종양 이미징 (컴퓨터 단층 촬영 [CT] 또는 자기 공명 영상 [MRI]) 및 디지털 의료 사진 (외부 가시적 병변)을 수행한다. 환자 안전을 보장하고 연구 치료의 안전성 프로파일을 특성화하기 위해 신체 검사, 실험실 검사, 생체 신호, 심전도 (ECG), 가임 여성 임신 테스트 및 AEs 및 수반되는 약물 치료 기록이 수행된다. 다른 평가에는 PK에 대한 혈액 샘플, 항-REGN2810 항체를 평가하는 혈액 샘플, 종양 생검, 바이오 마커 및 삶의 질 평가가 포함된다.
- [0564] 결과
- [0565] 페이즈 1 결과 (실시에 7 및 8 참조)와 일관되게, REGN2810의 투여는 헤지호그 경로 억제제(HHI)로 치료할 때 질환의 진행을 보였거나 이전 HHI 요법에 내성이 없었던 진행성 기저 세포 암종 환자에서 종양 퇴행을 초래할 것으로 예상된다. 환자들은 REGN2810으로 치료할 때 완전한 반응, 부분 반응 또는 안정된 질병을 보인다.
- [0566] 본 발명은 본원에 기재된 특정 구현예에 의한 범위로 제한되지 말아야 한다. 실제로, 본원에 기재된 것들 뿐만 아니라 본 발명의 다양한 변형은 이전의 기재 및 첨부된 도면으로부터 당업자에게 자명할 것이다. 상기 변형은 첨부된 청구항의 범위내에 있는 것으로 의도된다.

도면

도면1

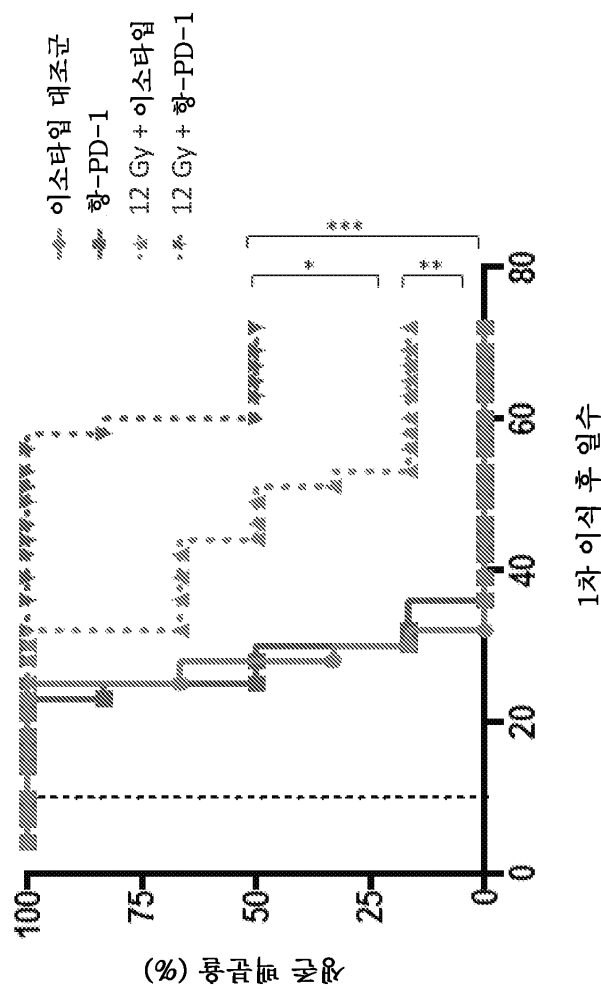


도면2

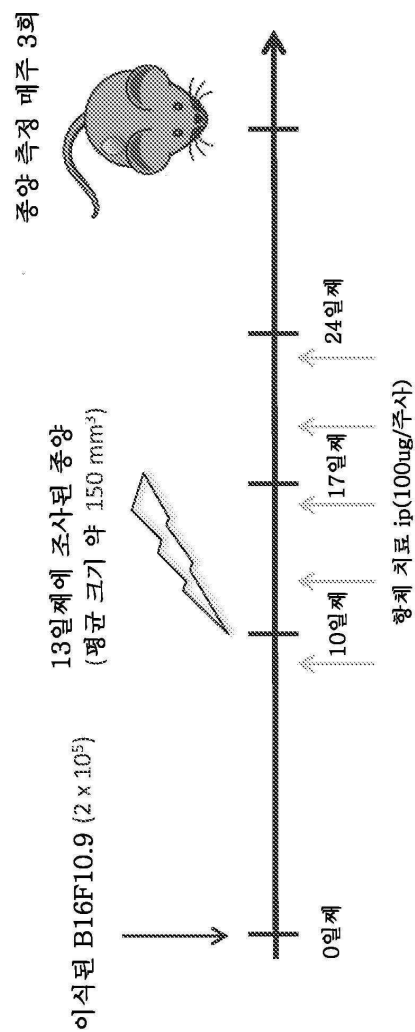




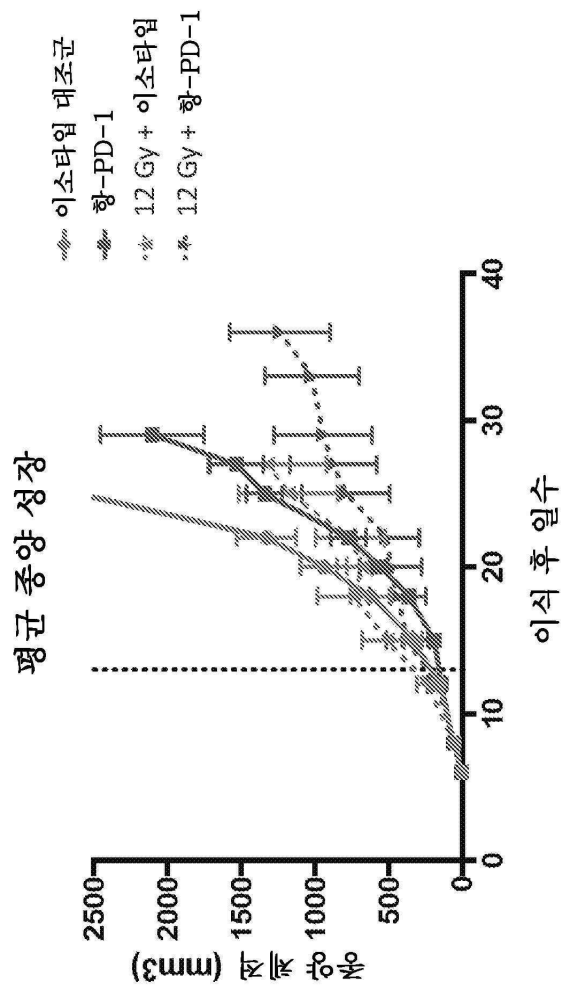
도면3



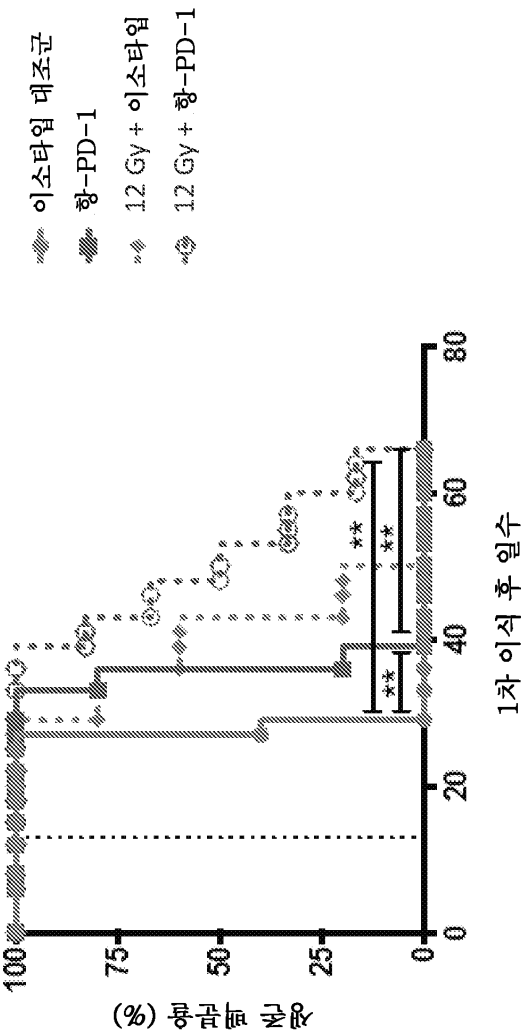
도면4



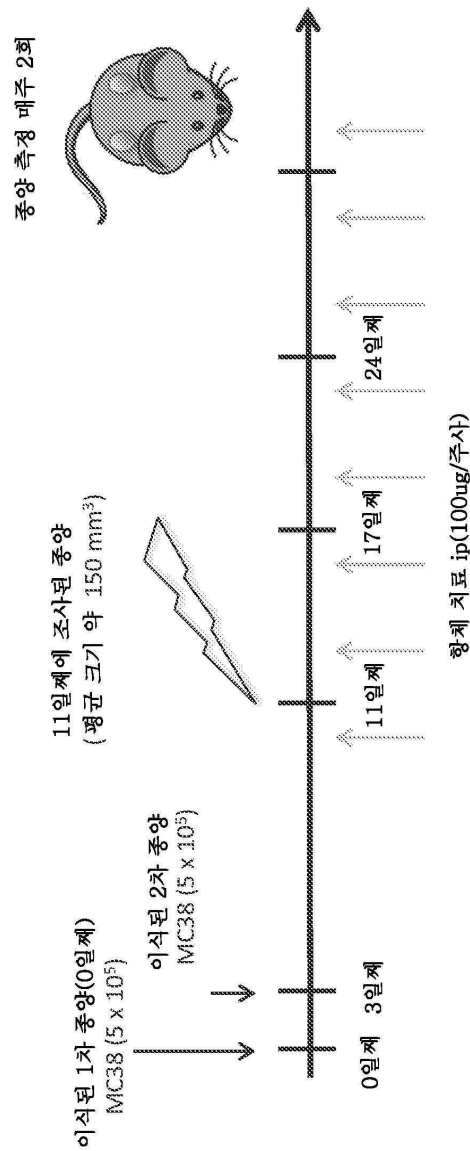
도면5



도면6

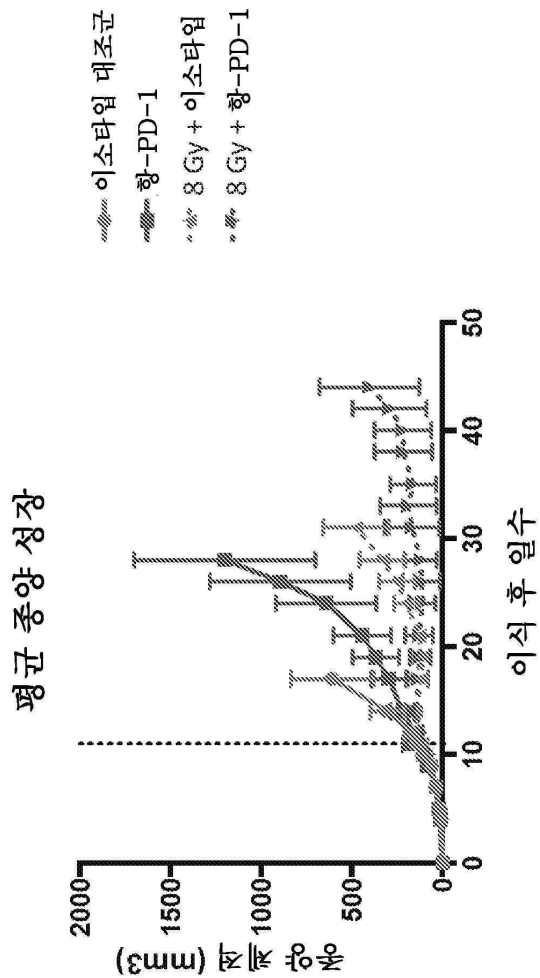


도면7

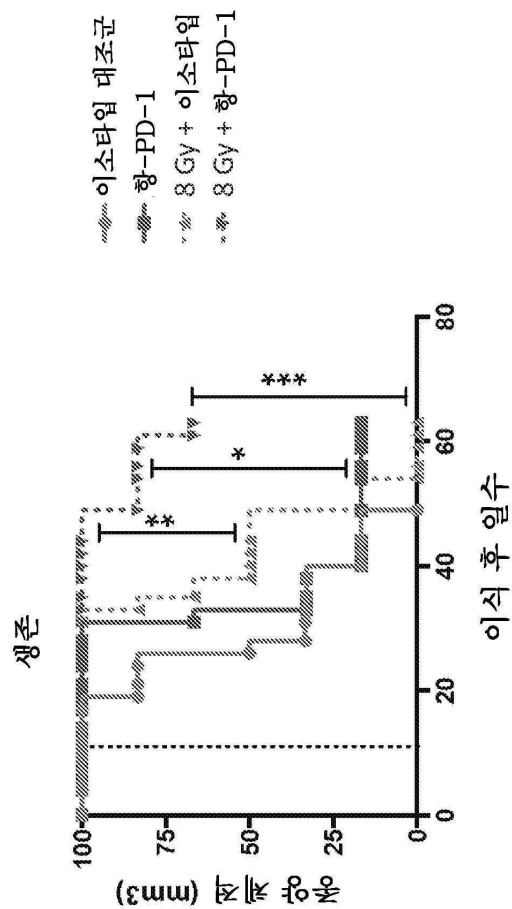




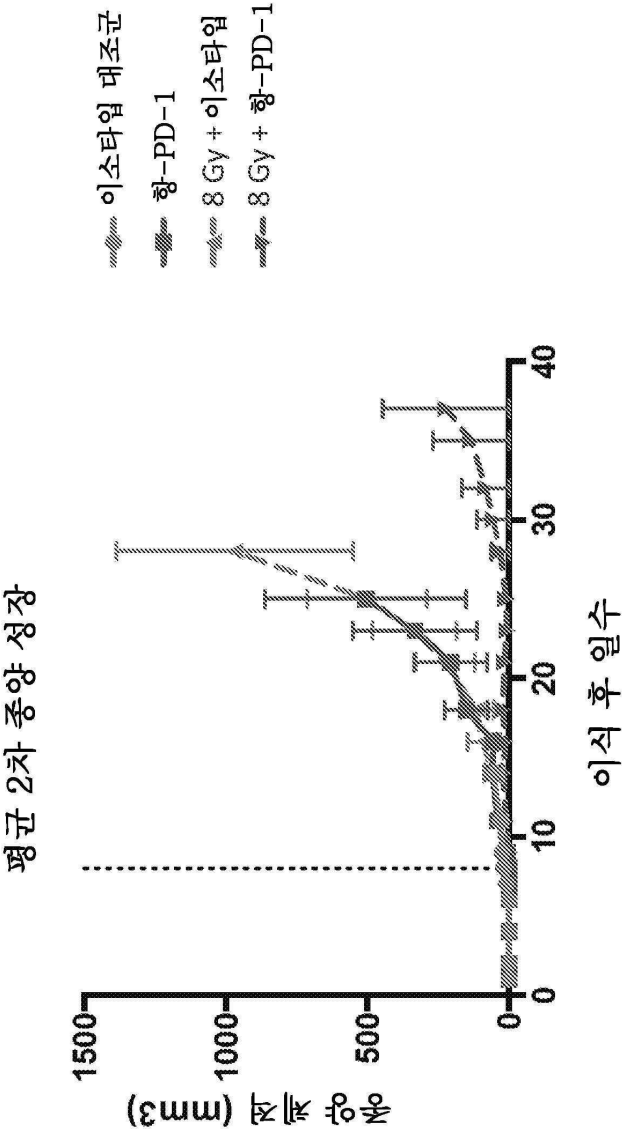
도면8



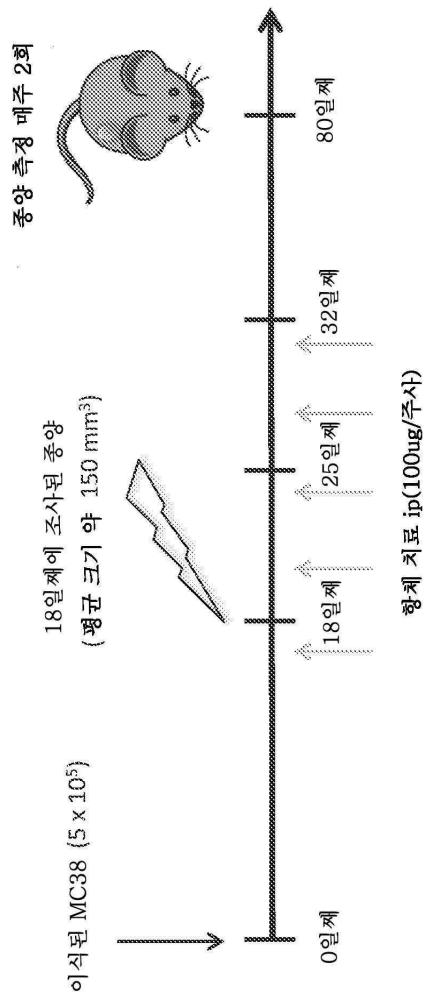
도면9



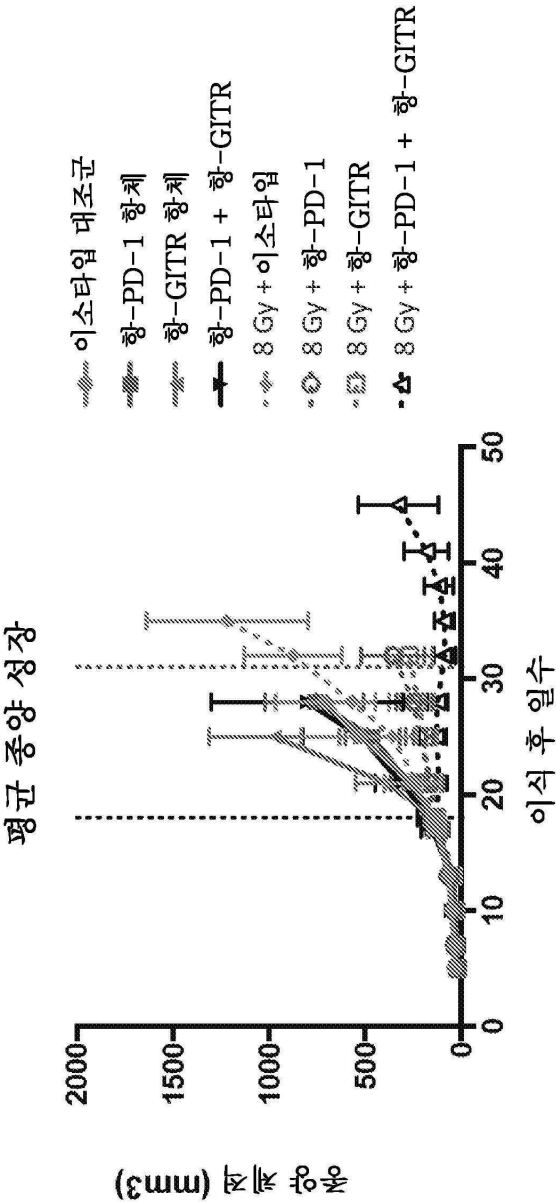
도면10



도면11

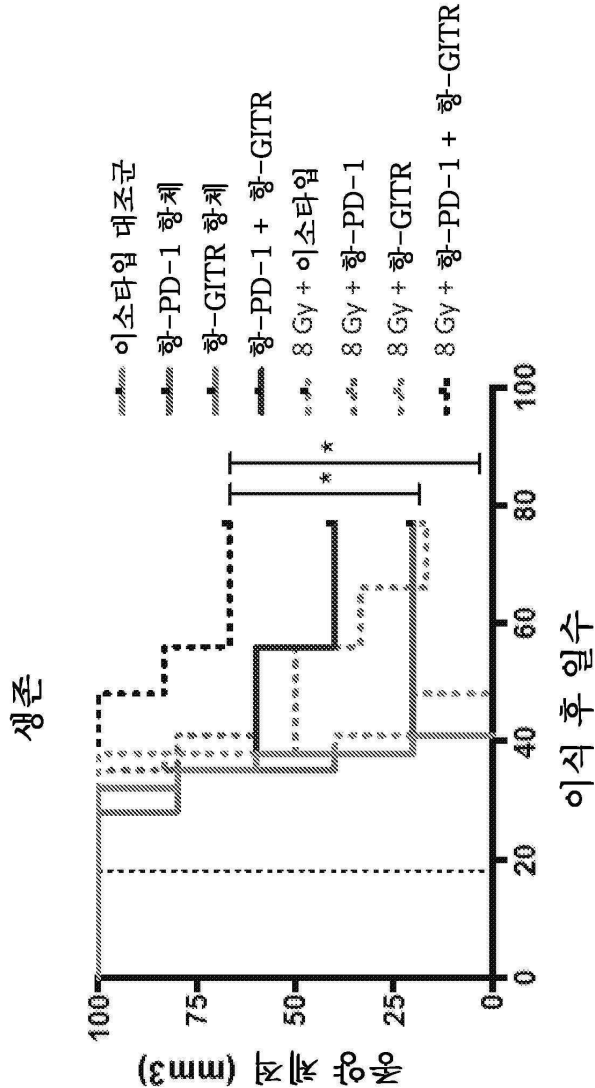


도면12

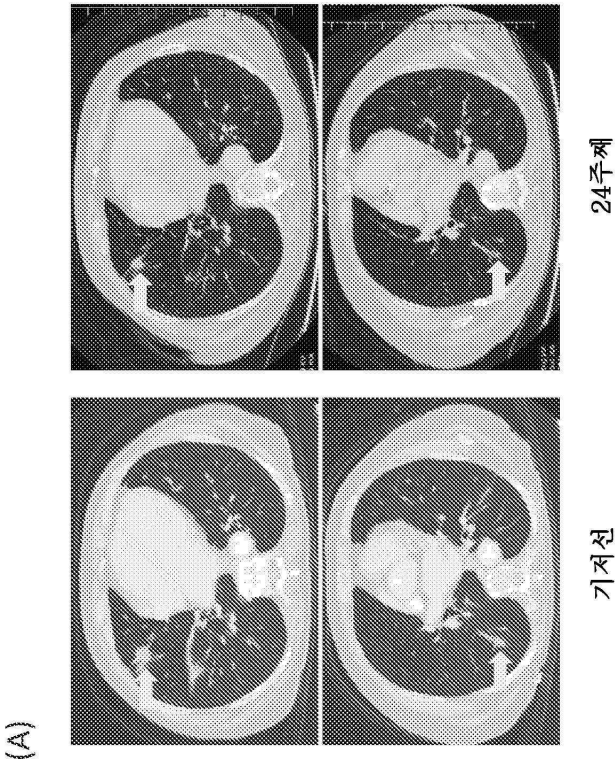




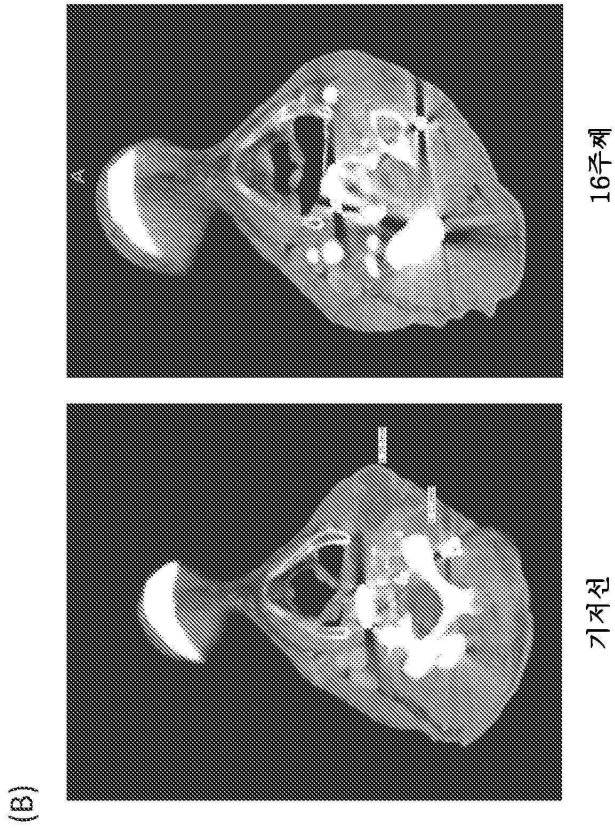
도면13



도면14a



도면14b



# 서열 목록

## SEQUENCE LISTING

<110> REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

<120> COMBINATION OF ANTI-PD-1 ANTIBODIES AND RADIATION TO TREAT CANCER

<130> 10266W001

<150> US62/335,743

<151> 2016-05-13

<150> US62/340,142

<151> 2016-05-23

<150> US62/348,546

<151> 2016-06-10

<150> US62/350,305

<151> 2016-06-15

<150> US62/364,920

<151> 2016-07-21

<150> US62/374,020

<151> 2016-08-12

<150> US62/451,274

<151> 2017-01-27

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 HCVR

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 LCVR

<400> 2

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1

5

10

15

Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Leu Ser Ile Asn Thr Phe

20

25

30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu His Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Thr Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Thr Pro Phe

85

90

95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Val Val Asp Phe Arg

100

105

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 HCDR1

<400> 3

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Gly

1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 HCDR2

<400> 4

Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr

1 5

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 HCDR3

<400> 5

Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 LCDR1

<400> 6



Leu Ser Ile Asn Thr Phe

1 5

<210> 7

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 LCDR2

<400> 7

Ala Ala Ser

1

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 LCDR3

<400> 8

Gln Gln Ser Ser Asn Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 9

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 HC

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
  
 65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                          85                      90                      95  
 Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
                          100                      105                      110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
                          115                      120                      125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
  
 130                      135                      140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145                      150                      155                      160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
                          165                      170                      175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
                          180                      185                      190  
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
  
 195                      200                      205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro  
                          210                      215                      220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 225                      230                      235                      240  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
                          245                      250                      255  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
  
 260                      265                      270  
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
                          275                      280                      285  
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 290                      295                      300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 305 310 315 320  
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln  
 340 345 350  
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 355 360 365  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 370 375 380  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu  
 405 410 415  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 420 425 430  
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435 440

<210> 10

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2810 LC

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Leu Ser Ile Asn Thr Phe  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu His Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Thr Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Val Val Asp Phe Arg Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210