

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0107941

(43) 공개일자 2025년07월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2818 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7021485(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년04월28일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2017-7033883
원출원일자(국제) 2016년04월28일
심사청구일자 2021년04월28일
- (85) 번역문제출일자 2025년06월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/029878
- (87) 국제공개번호 WO 2016/176504
국제공개일자 2016년11월03일
- (30) 우선권주장
62/153,954 2015년04월28일 미국(US)

- (71) 출원인
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
양, 아르빈
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 1 항

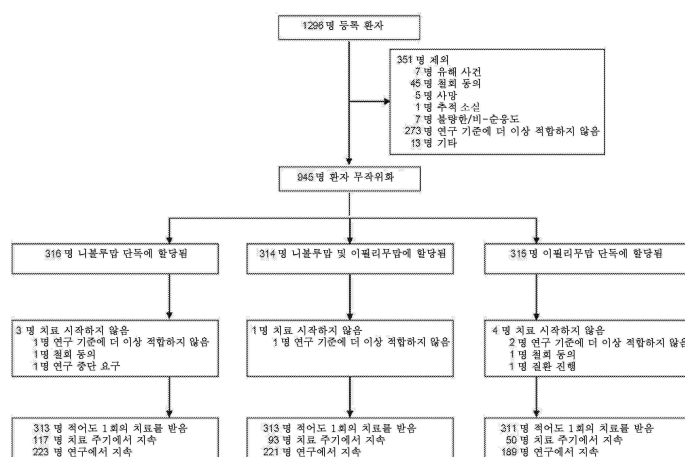
(54) 발명의 명칭 항-PD-1 항체를 사용한 PD-L1-양성 흑색종의 치료

(57) 요약

본 발명은 (i) PD-L1 양성 흑색종을 갖는 환자를 확인하는 것 및 (ii) 환자에게 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 ("항-PD-1 항체 단독요법")을 투여하는 것을 포함하는, 흑색종을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 무진행 생존을 12개월 초과로 연장시키고/거나 종양 크기를 투여 전의 종양 크기와 비교하여 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 또는 약 50% 감소시킬 수 있다.

대표도

환자 흐름도: 연구에서의 환자의 등록, 무작위화, 및 추적



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

인간을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 출원 전반에 걸쳐, 다양한 공개물이 저자명 및 날짜, 또는 특허 번호 또는 특허 공개 번호로 괄호 안에 참조된다. 이들 공개물의 개시내용은 본원에 기재되고 청구된 본 발명으로부터 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 최신 기술을 보다 완전히 기술하기 위해 본 출원에 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 그러나, 본원의 참고문헌의 인용은 이러한 참고문헌이 본 발명에 대한 선행 기술이라는 것을 인정하는 것으로서 해석되지 않아야 한다.

[0002] 본 발명은 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, PD-L1-양성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 인간 암은 수많은 유전적 및 후성적 변형을 보유하며, 이는 면역계에 의해 잠재적으로 인식가능한 신생항원이 발생한다 (Sjoblom et al. (2006) Science 314:268-74). T 및 B 림프구로 구성된 적응 면역계는 다양한 종양 항원에 반응하는 정교한 특이성 및 광범위한 능력과 함께, 강력한 항암 잠재력을 갖는다. 추가로, 면역계는 상당한 가소성 및 기억 구성 요소를 나타낸다. 적응 면역계의 모든 이들 속성들의 성공적인 활용으로 인해 면역요법은 모든 암 치료 양식들 중에서 독특한 것이 될 것이다.

[0004] 최근에, 여러 면역 체크포인트 경로 억제제는 암을 치료하기 위한 신규 면역요법 접근법을 제공하기 시작한 바 있는데, 이는 진행성 흑색종을 갖는 환자의 치료를 위해 세포독성 T-림프구 항원-4 (CTLA-4)와 결합하여 이를 억제하는 항체 (Ab)인 이필리무맙 (예르보이(YERVOY)®)의 개발, 및 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체와 특이적으로 결합하여 억제 PD-1/PD-1 리간드 경로를 차단하는 항체 예컨대 니볼루맙 및 펌브롤리주맙 [이전에 람브롤리주맙; USAN 회의 진술, (2013) 펌브롤리주맙: 2013년 11월 27일의 USAN 회의 (ZZ-165)에 의해 채택된 일반명에 대한 언급]의 개발을 포함한다.

[0005] 개별맞춤형 의학의 신생 분야에 대한 장래성은, 약리유전체학에 있어서의 발전으로 인해, 규정된 하위-집단, 및 궁극적으로는 개별 환자에게 효능을 증진시키고 유해 효과를 최소화하기 위해 맞춤 치료제를 사용하는 것이 증가할 것이라는 점이다. 최근의 성공은, 예를 들어, 필라테피아 염색체-양성 만성 골수성 백혈병 (CML)을 치료하기 위해, bcr-abl 티로신 키나제를 억제하는 단백질 티로신 키나제 억제제인 이마티닙 메실레이트 (글리벡 (GLEEVEC)®); 돌연변이체 역형성 림프종 키나제 (ALK) 유전자를 발현하는 말기 비-소세포 폐암을 갖는 환자의 5%를 치료하기 위한 크리조티닙 (잘코리(XALKORI)®); 및 흑색종 종양의 대략 절반에서 발현되는 돌연변이된 B-Raf 단백질 (V600E-BRAF)의 억제제인 베무라페닙 (젤보라프(ZELBORAF)®)의 개발을 포함한다. 그러나, 선택 암 집단에서 발견된 별개의 활성화 돌연변이를 표적으로 하는 소분자 작용제의 임상 개발과는 달리, 암 면역요법에 있어서 특별한 도전과제는 환자 선택을 가능하게 하고 치료 시 관리를 안내해 주는, 메카니즘-기반의 예측 바이오마커를 확인하는 것이었다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은, (i) PD-L1 양성 흑색종 종양을 갖는 환자를 확인하는 것; 및 (ii) 환자에게 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 투여하는 것 ("항-PD1 항체 단독요법")을 포함하는, 흑색종을 치료하는 방법이고, 여기서 환자는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 및 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 조합물이 투여되는 것 ("조합 요법")이 아닌 것인 방법을 제공한다.

[0007] 본 개시내용은 또한, (i) PD-L1 양성 흑색종 종양을 갖는 환자를 확인하는 것; (ii) 환자에게 항-PD-1 항체 단

독요법을 투여하는 것; 및 (iii) 환자에게 조합 요법을 투여하는 것을 포함하는, 흑색종을 치료하는 방법이고, 여기서 환자는 항-PD-1 단독요법에 의해 효능을 나타내지 않는 것인 방법을 제공한다.

[0008] 본 개시내용은 흑색종 종양을 앓는 환자에게 조합 요법이 아닌 항-PD-1 항체 단독요법을 투여하는 것을 포함하는, 흑색종을 치료하는 방법이고, 여기서 투여 전에 환자는 PD-L1 양성 흑색종 종양을 갖는 것으로 확인된 것인 방법을 추가로 제공한다.

[0009] 본 개시내용은 또한, 흑색종 종양을 앓는 환자에게 항-PD-1 항체 단독요법을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 무진행 생존 기간을 12개월 초과로 연장시키는 방법이고, 여기서 투여 전에 환자는 PD-L1을 발현하는 흑색종 종양을 갖는 것으로 확인되고, 여기서 환자는 12개월 초과로 무진행 생존을 나타내는 것인 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 환자의 무진행 생존은 투여 후에 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 2년, 약 3년, 약 4년, 약 5년, 약 6년, 약 7년, 약 8년, 약 9년, 또는 약 10년 초과로 연장된다. 하나의 특정한 실시양태에서, 환자의 무진행 생존은 14개월 초과로 연장된다.

[0010] 본 개시내용은 또한, 흑색종 종양을 앓는 환자에게 항-PD-1 항체 단독요법을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 종양 크기를 적어도 10% 감소시키는 방법이고, 여기서 투여 전에 환자는 PD-L1을 발현하는 흑색종 종양을 갖는 것으로 확인되고, 여기서 투여는 투여 전의 종양 크기와 비교하여 종양 크기를 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 또는 약 50% 감소시키는 것인 방법을 제공한다.

[0011] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 (i) PD-L1 양성 흑색종 종양을 갖는 환자를 확인하는 것; 및 (ii) 환자에게 항-PD-1 항체 단독요법을 투여하도록 건강관리 제공자에게 지시하는 것을 포함하는, 항-PD-1 항체 단독요법에 적합한 환자를 선택하는 방법을 제공한다.

[0012] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 흑색종 종양에 대한 PD-L1 발현을 측정하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 측정은 시험 조직 샘플 중의, 세포 표면에 PD-L1을 발현하는 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다. 하나의 특정한 실시양태에서, PD-L1의 존재는 자동화된 IHC 검정을 사용하여 결정된다.

[0013] 본 개시내용은 또한, (a) 0.1 내지 10 mg/체중kg 범위의 투여량의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분; 및 (b) 본원에 개시된 방법 중의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분에 대한 사용 지침서를 포함하는, 흑색종 종양을 앓는 환자를 치료하기 위한 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트는 0.1 내지 10 mg/체중kg 범위의 투여량의 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 무작위화, 이중-맹검, 다기관, 3상 시험의 환자 흐름도를 제시한다.

도 2a-c는 치료 의향 집단 (도 2a)에서, 양성 PD-L1 상태를 갖는 환자 (도 2b)에서 및 음성 PD-L1 상태를 갖는 환자 (도 2c)에서의 무진행 생존 데이터를 제시한다. 각 그래프는 니볼루맙 단독 (실선), 이필리무맙 단독 (파선) 또는 니볼루맙 및 이필리무맙의 조합 (점선)으로 치료된 환자에 대한, 개월수에 따른 무진행 생존을 제시한다 (도 2a-c). 니볼루맙, 니볼루맙 플러스 이필리무맙 및 이필리무맙 각각에 대한, 개월수에 따른 위험성이 있는 인원수는 각각의 x-축 아래에 제시된다 (도 2a-c). PD-L1 발현 상태는 검증된 PD-L1 검정 데이터를 기초로 한다 (도 2b-c).

도 3a-b는 니볼루맙 단독으로 치료된 환자들 중에서의 무진행 생존의 하위군 분석을 이필리무맙 단독과 비교하여 제시하고 (도 3a), 니볼루맙 플러스 이필리무맙으로 치료된 환자들 중에서의 무진행 생존의 하위군 분석을 이필리무맙 단독과 비교하여 제시한다 (도 3b).

도 4a-c는 니볼루맙 단독 (도 4a), 니볼루맙 플러스 이필리무맙 (도 4b) 및 이필리무맙 단독 (도 4c)으로 치료된 환자에서 표적 병변에서의 종양 부담 변화를 제시한다. 각각의 그래프에서, y-축은 표적 병변에서 기준선으로부터의 최적 감소 (%)를 제시하고, x-축은 각각의 환자를 제시한다 (도 4a-c).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명은 PD-L1-양성 흑색종을 치료하기 위한 최적 전략을 확인하는 것에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, PD-L1-양성 흑색종에 대해, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 단독요법이 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 및 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 조합 요법보다 더 나은 옵션임을 제시한다. 그러나, 항-PD-L1 항체의 단독요법이 환자에서 작용하지 않는 경우에, 항-PD-1 항체 및 항-CTLA-4 항체의 조합 요법이

환자를 치료하는데 사용될 수 있다.

- [0016] 정의
- [0017] 본 개시내용을 보다 용이하게 이해할 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 본원에 달리 명확하게 제공된 경우를 제외하고는, 각각의 하기 용어는 하기 제시된 의미를 가질 것이다. 추가의 정의가 본 출원 전반에 걸쳐 제시된다.
- [0018] 본원에 사용된 경우의 용어 "및/또는"은 2개의 특정 특색 또는 성분 각각을 함께 또는 따로따로 구체적으로 개시하는 것으로서 이해되어야 한다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A" (단독), 및 "B" (단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 어구에 사용된 용어 "및/또는"은 하기 측면 각각을 포괄하도록 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).
- [0019] 측면이 표현 "포함하는"을 사용하여 본원에 기재된 경우에, "로 이루어진" 및/또는 "로 본질적으로 이루어진"과 관련하여 기재된 다른 유사한 측면이 또한 제공되는 것으로 이해된다.
- [0020] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 관련된 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌 [Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press]은 본 개시내용에 사용된 많은 용어의 일반적 사전을 통상의 기술자에게 제공한다.
- [0021] 단위, 접두어, 및 기호는 시스템 인터내셔널 드 유니테 (SI)에 의해 용인된 형태로 나타낸다. 수치 범위는 범위를 정의하는 수를 포함한다. 본원에 제공된 표제는 본 개시내용의 다양한 측면을 제한하는 것이 아니며, 상기 측면은 본 명세서 전체를 참조할 수 있다. 따라서, 바로 하기에 정의된 용어는 명세서를 그 전문으로 참조하여 보다 충분히 정의된다.
- [0022] "투여하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여 치료제를 포함하는 조성물을 대상체에게 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 본원에 개시된 제제의 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척추 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 통상적으로 주사에 의한, 장관 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 폐내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입 뿐만 아니라, 생체내 전기천공을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제는 비-비경구 경로를 통해 투여되고, 일부 실시양태에서, 경구로 투여된다. 다른 비-비경구 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비내, 질내, 직장, 설하 또는 국소적 투여를 포함한다. 또한, 투여는 또한 예를 들어 1회, 복수회, 및/또는 1 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.
- [0023] 본원에 사용된 "유해 사건" (AE)은 약물 치료 사용과 연관된, 바람직하지 않은, 일반적으로 의도하지 않거나, 또는 원하지 않는 임의의 징후 (비정상적인 실험실 관찰결과 포함), 증상, 또는 질환이다. 예를 들어, 유해 사건은 치료에 반응하는 면역계의 활성화 또는 면역계 세포 (예를 들어, T 세포)의 확장과 연관될 수 있다. 의학 적 치료는 1종 이상의 연관 AE를 가질 수 있고, 각각의 AE는 동일하거나 상이한 수준의 중증도를 가질 수 있다. "유해 사건을 변경할" 수 있는 방법에 대한 언급은 상이한 치료 요법의 사용과 연관된 1종 이상의 AE의 발생률 및/또는 중증도를 감소시키는 치료 요법을 의미한다.
- [0024] "항체" (Ab)는 항원에 특이적으로 결합하는 당단백질 이뮤노글로불린을 포함하나 이에 제한되지 않고, 이는 디설피드 결합에 의해 상호연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L), 또는 그의 항원-결합 부분을 포함한다. 각 H쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 V_H 로서 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 불변 도메인, 즉 C_{H1} , C_{H2} 및 C_{H3} 을 포함한다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 V_L 로서 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 불변 도메인, 즉 C_L 을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 명명된, 보다 보존되는 영역이 산재된, 상보성 결정 영역 (CDR)으로 명명된 추가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각 V_H 및 V_L 은 아미노-말단으로부터 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작

용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)을 비롯한 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0025] 이뮤노글로불린은 IgA, 분비 IgA, IgG 및 IgM을 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적으로 공지된 이소형 중 임의의 것으로부터 유래될 수 있다. IgG 하위부류는 또한 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "이소형"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 항체 부류 또는 하위부류 (예를 들어, IgM 또는 IgG1)를 지칭한다. 용어 "항체"는 예로서 천연 발생 및 비-천연 발생 항체 둘 다; 모노클로날 및 폴리클로날 항체; 키메라 및 인간화된 항체; 인간 또는 비인간 항체; 완전 합성 항체; 및 단일 쇄 항체를 포함한다. 비인간 항체는 인간에서 그의 면역원성을 감소시키는 재조합 방법에 의해 인간화될 수 있다. 명확하게 언급되지 않을 경우, 및 문맥상 달리 명시되지 않는 한, 용어 "항체"는 또한 상기 언급된 이뮤노글로불린 중 임의의 것의 항원-결합 단편 또는 항원-결합 부분을 포함하고, 1가 및 2가 단편 또는 부분, 및 단일 쇄 항체를 포함한다.

[0026] 용어 "모노클로날 항체" ("mAb")는 단일 분자 조성의 항체 분자, 즉, 그의 1차 서열이 본질적으로 동일하고 특별한 에피토프에 대해 단일 결합 특이성 및 친화성을 나타내는 항체 분자의 비-자연 발생 체제를 지칭한다. mAb는 단리된 항체의 한 예이다. MAb는 하이브리도마, 재조합, 트랜스제닉 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 기술에 의해 생성될 수 있다.

[0027] "인간" 항체 (HuMAb)는 프레임워크 및 CDR 영역 둘 다가 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 게다가, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우에, 불변 영역은 또한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된다. 본 발명의 인간 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유 동물 중, 예컨대 마우스의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 그래프팅된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 용어 "인간" 항체 및 "완전 인간" 항체는 동의어로 사용된다.

[0028] "인간화 항체"는 비-인간 항체의 CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 전체가 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 상응하는 아미노산으로 대체된 항체를 지칭한다. 인간화 형태의 항체의 한 실시양태에서, CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두는 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 아미노산으로 대체된 반면에, 1개 이상의 CDR 영역 내의 일부, 대부분 또는 모든 아미노산은 변화되지 않는다. 특정한 항원에 결합하는 항체의 능력을 제거하지 않는 한, 아미노산의 작은 부가, 결실, 삽입, 치환 또는 변형은 허용가능하다. "인간화" 항체는 원래 항체의 것과 유사한 항원 특이성을 보유한다.

[0029] "키메라 항체"는, 가변 영역은 하나의 종으로부터 유래되고, 불변 영역은 또 다른 종으로부터 유래된 항체, 예컨대 가변 영역은 마우스 항체로부터 유래되고, 불변 영역은 인간 항체로부터 유래된 항체를 지칭한다.

[0030] "항-항원" 항체는, 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 의미한다. 예를 들어, 항-PD-1 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, 항-CTLA-4 항체는 CTLA-4에 특이적으로 결합한다.

[0031] 항체의 "항원-결합 부분" ("항원-결합 단편"으로도 명명됨)은 전체 항체가 결합하는 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 의미한다.

[0032] "암"은 신체 내에서 비정상 세포의 제어되지 않는 성장을 특징으로 하는 다양한 질환의 광범위한 군을 지칭한다. 조절되지 않는 세포 분열 및 성장은 그로 인해 이웃 조직을 침습하는 악성 종양의 형성을 야기하고, 또한 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 원위 부분으로 전이될 수 있다. "암" 또는 "암 조직"은 종양을 포함할 수 있다.

[0033] "세포독성 T-림프구 항원-4" (CTLA-4)는 CD28 패밀리에 속하는 면역억제 수용체를 지칭한다. CTLA-4는 전적으로 생체내 T 세포 상에서 발현되고, 2종의 리간드, CD80 및 CD86 (각각 B7-1 및 B7-2로도 불림)에 결합한다. 본원에 사용된 용어 "CTLA-4"는 인간 CTLA-4 (hCTLA-4), hCTLA-4의 변이체, 이소형, 및 중 동족체, 및 hCTLA-4와 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hCTLA-4 서열은 진뱅크 수탁 번호 AAB59385 하에 찾아볼 수 있다.

[0034] 본원에 사용된, PFS로서 약칭될 수 있는 용어 "무진행 생존"은, 환자가 질환을 갖지만 이것이 악화되지 않는 상태로 살아가는, 고형 종양 (즉, 흑색종)의 치료 동안 및 그 후의 기간을 지칭한다.

[0035] 본원에 사용된 "투여 간격"은 대상체에게 투여되는 본원의 개시된 제제의 복수의 용량 사이에서 경과하는 시간

의 양을 의미한다. 투여 간격은 따라서 범위로 나타내어질 수 있다.

- [0036] 본원에 사용된 용어 "투여 빈도"는 주어진 시간 내에 본원에 개시된 제제의 용량을 투여하는 빈도를 지칭한다. 투여 빈도는 주어진 시간당 용량의 횟수, 예를 들어, 1주 1회 또는 2주 1회로서 나타내어질 수 있다.
- [0037] 본 발명의 조성물과 관련하여 용어 "고정 용량"의 사용은 단일 조성물 중에 2종 이상의 상이한 항체가 서로 특정 (고정된) 비로 조성물 중에 존재한다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 고정 용량은 항체의 중량 (예컨대, mg)에 기초한다. 특정 실시양태에서, 고정 용량은 항체의 농도 (예컨대, mg/ml)에 기초한다. 일부 실시양태에서, 제1 항체 (mg) 대 제2 항체 (mg)의 비는 적어도 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:15, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90, 약 1:100, 약 1:120, 약 1:140, 약 1:160, 약 1:180, 약 1:200, 약 200:1, 약 180:1, 약 160:1, 약 140:1, 약 120:1, 약 100:1, 약 90:1, 약 80:1, 약 70:1, 약 60:1, 약 50:1, 약 40:1, 약 30:1, 약 20:1, 약 15:1, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 또는 약 2:1이다. 예를 들어, 제1 항체 및 제2 항체의 비가 3:1이라는 것은 바이알이 약 240 mg의 제1 항체 및 80 mg의 제2 항체 또는 약 3 mg/ml의 제1 항체 및 1 mg/ml의 제2 항체를 함유할 수 있다는 것을 의미할 수 있다.
- [0038] 본 발명의 조성물과 관련하여 용어 "균일 용량"의 사용은 환자의 체중 또는 체표면적 (BSA)과 상관없이 환자에게 투여되는 용량을 의미한다. 따라서 균일 용량은 mg/kg 용량으로 제공되지 않고, 오히려 작용제 (예를 들어, 항-CTLA-4 항체 및/또는 항-PD-1 항체)의 절대량으로서 제공된다. 예를 들어, 60 kg인 사람 및 100 kg인 사람은 동일한 용량의 조성물 (예를 들어, 240 mg의 항-PD-1 항체 및 80 mg의 항-CTLA-4 항체, 둘 다를 함유하는 단일 고정 용량 투여 제제 바이알 중의 240 mg의 항-PD-1 항체 및 80 mg의 항-CTLA-4 항체 (또는 120 mg의 항-PD-1 항체 및 40 mg의 항-CTLA-4 항체를 함유하는 2개의 고정 용량 투여 제제 바이알 등))을 받게 될 것이다.
- [0039] 본원에 지칭된 용어 "체중에 기초한 용량"은 환자에게 투여되는 용량이 환자의 체중에 기초하여 계산된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 60 kg 체중인 환자가 1 mg/kg의 항-CTLA-4 항체와 조합된 3 mg/kg의 항-PD-1 항체를 필요로 하는 경우, 항-PD1 항체 및 항-CTLA-4 항체의 3:1 비의 고정 용량 투여 제제로부터 즉시 항-PD-1 항체 (즉, 180 mg) 및 항-CTLA-4 항체 (즉, 60 mg)의 적절한 양을 도출해 낼 수 있다.
- [0040] 본원에 사용된 용어 "단일 항체 조성물"은 단일 표적, 예를 들어, PD-1에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 조성물을 지칭한다. 본원에 사용된 단일 항체 조성물은, 항체들이 동일한 표적에 특이적으로 결합하는 경우에 항체들, 예를 들어, 니볼루맙 및 펌브롤리주맙의 혼합물을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 단일 항체 조성물은 단지 1종의 특이적 항체, 예를 들어, 니볼루맙 단독 또는 펌브롤리주맙 단독을 포함할 수 있지만, 그의 혼합물은 포함하지 않는다.
- [0041] 본원에 사용된 용어 "항-PD-1 항체 단독요법"은 항-CTLA-4 항체 요법 없이 항-PD-1 항체의 요법을 포함한다. 항-PD-1 항체 단독요법은 그를 필요로 하는 환자에게 항-PD-1 항체의 하나 이상의 용량을 투여하는 것을 포함하거나, 본질적으로 그로 이루어지거나, 또는 그로 이루어지지만, 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하지는 않는다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 단독요법은 그를 필요로 하는 환자에게 항-PD-1 항체의 하나 이상의 용량을 투여하는 것을 포함하지만, 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하지는 않는다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 단독요법은 그를 필요로 하는 환자에게 항-PD-1 항체의 하나 이상의 용량을 투여하는 것을 포함하지만, PD-1 이외의 단백질을 특이적으로 표적화하는 항체를 투여하는 것을 포함하지는 않는다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 단독요법은 그를 필요로 하는 환자에게 항-PD-1 항체의 하나 이상의 용량을 투여하는 것을 포함하지만, 또 다른 항암제를 투여하는 것을 포함하지는 않는다.
- [0042] "면역 반응"은 침입 병원체, 병원체로 감염된 세포 또는 조직, 암성 또는 다른 비정상 세포, 또는 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우에 정상 인간 세포 또는 조직을 선택적으로 표적화하고/거나, 이에 결합하고/거나, 이에 대해 손상을 입히고/거나, 이를 파괴시키고/거나, 이를 척추동물의 신체로부터 제거시키는, 면역계 세포 (예를 들어, T 림프구, B 림프구, 자연 킬러 (NK) 세포, 대식세포, 호산구, 비만 세포, 수지상 세포 및 호중구), 및 이들 세포 중 임의의 것 또는 간에 의해 생산된 가용성 거대분자 (항체, 시토카인, 및 보체 포함)의 작용을 지칭한다.
- [0043] 세포 표면 PD-L1 발현과 관련된 용어 "PD-L1 양성" 또는 "PD-L1 발현 양성"은 해당 비율을 초과하여 샘플이 세포 표면 PD-L1을 발현하는 것으로 스코어링되는, 종양 세포 및 종양-침윤성 염증 세포를 포함하는 시험 조직 샘플 중의 세포의 비율을 지칭한다. mAb 28-8을 사용한 면역조직화학 (IHC) 검정법에 의한 세포 표면 발현의 경우에, PD-L1 양성 종양 또는 PD-L1 발현 양성 종양은, 세포의 총수의 적어도 약 0.01%, 적어도 약 0.5%, 적어도

약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 또는 적어도 약 30%가 PD-L1을 발현함을 의미한다. PD-L1 양성 종양 또는 PD-L1 발현 양성 종양은 또한 PD-L1을 발현하는 종양으로서 본원에서 표현될 수 있다. 다른 실시양태에서, PD-L1 양성 종양 또는 PD-L1 발현 양성 종양은 세포의 총수의 적어도 약 0.1% 내지 적어도 약 20%가 PD-L1을 발현함을 의미한다. 특정 실시양태에서, PD-L1 양성 종양 또는 PD-L1 발현 양성 종양은, 세포의 총수의 적어도 약 0.1% 내지 적어도 약 10%가 PD-L1을 발현함을 의미한다. 일부 실시양태에서, PD-L1 양성 또는 PD-L1 발현 양성 종양은, 세포의 총수의 적어도 약 1%가 세포 표면에 PD-L1을 발현함을 의미한다. 다른 실시양태에서, PD-L1 양성 또는 PD-L1 발현 양성 종양은, 세포의 총수의 적어도 약 5%가 세포 표면에 PD-L1을 발현함을 의미한다. 하나의 특정한 실시양태에서, PD-L1 양성 또는 PD-L1 발현 양성 종양은, 세포의 총수의 적어도 약 1%, 또는 1-5% 범위가 세포 표면에 PD-L1을 발현함을 의미한다.

[0044] 세포 표면 PD-L1 발현에 관하여 "PD-L1 음성" 또는 "PD-L1 발현 음성"은 검출가능한 양의 세포 표면 PD-L1의 결여를 지칭한다. 예를 들어, mAb 28-8을 사용한 IHC 검정법에 의한 세포 표면 발현의 경우에, PD-L1 음성 종양 또는 PD-L1 발현 음성 종양은, 세포의 0.01% 미만이 PD-L1의 검출가능한 수준을 발현함을 의미한다. 일부 실시양태에서, PD-L1 음성 종양 또는 PD-L1 발현 음성 종양은 제로 (0) 세포가 PD-L1의 검출가능한 수준을 발현함을 의미한다. 일부 실시양태에서, PD-L1 음성 또는 PD-L1 발현 음성 종양은 PD-L1 양성 또는 PD-L1 발현 양성 종양 이외의 임의의 종양이다.

[0045] "프로그램화된 사멸-1 (PD-1)"은 CD28 패밀리에 속하는 면역억제 수용체를 지칭한다. PD-1은 생체내에서 이전에 활성화된 T 세포에서 주로 발현되고, 2종의 리간드, PD-L1 및 PD-L2에 결합한다. 본원에 사용된 용어 "PD-1"은 인간 PD-1 (hPD-1), hPD-1의 변이체, 이소형 및 중 동족체, 및 hPD-1과 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-1 서열은 진뱅크 수탁 번호 U64863 하에 찾아볼 수 있다.

[0046] "프로그램화된 사멸 리간드-1 (PD-L1)"은 PD-1에 대한 결합 시 T 세포 활성화 및 시토카인 분비를 하향조절하는, PD-1에 대한 2종의 세포 표면 당단백질 리간드 중 하나이다 (다른 것은 PD-L2임). 본원에 사용된 용어 "PD-L1"은 인간 PD-L1 (hPD-L1), hPD-L1의 변이체, 이소형, 및 중 동족체, 및 hPD-L1과 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-L1 서열은 진뱅크 수탁번호 Q9NZQ7 하에 찾아볼 수 있다.

[0047] 본원에 사용된 "환자"는 암 (예를 들어, 흑색종)을 앓고 있는 임의의 환자를 포함한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0048] 약물 또는 치료제의 "치료상 유효량" 또는 "치료상 유효 투여량"은 단독으로 사용되거나 또 다른 치료제와 조합되어 사용되는 경우에, 질환 증상의 중증도 감소, 질환 증상이 없는 기간의 빈도 및 지속성 증가, 또는 질환의 고통으로 인한 손상 또는 장애의 예방에 의해 입증된, 질환의 발병에 대하여 대상체를 보호하거나 또는 질환 퇴행을 증진시키는 약물의 임의의 양이다. 질환 퇴행을 촉진시킬 수 있는 치료제의 능력은 예컨대, 임상 시험 중 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정법에서 상기 작용제의 활성을 검정함으로써 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0049] 대상체의 "치료" 또는 "요법"은 질환과 연관된 증상, 합병증, 상태 또는 생화학적 징후의 발병, 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전시키거나, 완화시키거나, 호전시키거나, 억제하거나, 저속화하거나 또는 방지하는 것을 목적으로 하는 대상체에 대해 수행되는 임의의 유형의 기술 또는 과정, 또는 활성제의 투여를 지칭한다.

[0050] "종양-침윤성 염증 세포"는 전형적으로 대상체에서 염증 반응에 참여하고, 종양 조직을 침윤시키는 모든 유형의 세포이다. 이러한 세포는 종양-침윤성 림프구 (TIL), 대식세포, 단핵구, 호산구, 조직구 및 수지상 세포를 포함한다.

[0051] 대체물 (예를 들어, "또는")의 사용은 이러한 대체물 중의 하나, 둘 다 또는 그의 모든 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 "단수" 형태는 언급되거나 나열된 어느 성분 중의 "하나 이상"을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[0052] 용어 "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 특별한 값 또는 조성에 대해 허용가능한 오차 범위 내에 있는 값 또는 조성을 지칭하는데, 이는 부분적으로, 이러한 값 또는 조성이 측정되고 결정되는 방식, 즉 측정 시스템의 한계에 좌우될 것이다. 예를 들어, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 당해 기술분야에서 실시할 때마다 1 또는 1초과의 표준 편차 내에 있다는 것을 의미할 수 있다. 대안적으로, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 10% 또는 20% 이하의 범위 (즉, $\pm 10\%$ 또는 $\pm 20\%$)를 의미할

수 있다. 예를 들어, 약 3mg은 2.7 mg 내지 3.3 mg (10% 경우) 또는 2.4 mg 내지 3.6 mg (20% 경우)의 임의의 수를 포함할 수 있다. 게다가, 특히 생물학적 시스템 또는 공정과 관련하여, 상기 용어는 값의 한 자릿수 이하 또는 5-배 이하를 의미할 수 있다. 특별한 값 또는 조성이 본 출원 및 청구범위에 제공되는 경우, 달리 언급되지 않는 한, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"의 의미는 그 특별한 값 또는 조성에 대한 허용가능한 오차 범위 내에 있는 것으로 추정되어야 한다.

[0053] 본원에 사용된 용어 "약 1주 1회", "약 매주 1회", "약 2주마다 1회", 또는 임의의 다른 유사 투여 간격 용어는 근사치를 의미하고, "약 1주 1회" 또는 "약 매주 1회"는 7일±2일마다, 즉, 5일마다 내지 9일마다를 포함할 수 있다. "1주 1회"의 투여 빈도는 따라서 5일마다, 6일마다, 7일마다, 8일마다, 또는 9일마다일 수 있다. "약 2주마다 1회"는 14일 ±3일마다, 즉, 11일마다 내지 17일마다를 포함할 수 있다. 예를 들어, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회 및 약 7주마다 1회에 대해 유사한 근사법이 적용된다. 일부 실시양태에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은, 제1 용량이 제1 주 중 임의의 날에 투여될 수 있고, 이어서 후속 용량이 각각 제6 또는 제12주 중 임의의 날에 투여될 수 있음을 의미한다. 다른 실시양태에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은, 제1 용량이 제1 주의 특정한 날 (예를 들어, 월요일)에 투여되고, 이어서 후속 용량이 각각 제6 또는 제12주의 동일한 날 (예를 들어, 월요일)에 투여되는 것을 의미한다.

[0054] 본원에 기재된 바와 같이, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비 범위 또는 정수 범위는 달리 나타내지 않는 한, 언급된 범위 내의 임의의 정수 값, 및 적절한 경우에, 그의 분율 (예컨대 정수의 1/10 및 1/100)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0055] 본 발명의 다양한 측면은 하기 하위섹션에서 추가로 상세히 기재된다.

[0056] 본 발명의 방법

[0057] 본 발명은 그를 필요로 하는 대상체에서 PD-L1-양성 흑색종을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일반적인 흑색종 집단 (PD-L1-음성 종양 및 PD-L1-양성 종양의 혼합)에서, 항-PD-L1 항체 및 항-CTLA-4 항체의 조합 요법은 항-PD-1 항체 또는 항-CTLA-4 항체 중 어느 하나의 단독요법보다 더 우수한 무진행 생존을 나타낸다. 도 2a를 참조한다. 그러나, 본 발명은, PD-L1-양성 흑색종 집단에서, 항-PD-1 항체 단독요법의 무진행 생존이 항-PD-1 항체 및 항-CTLA-4 항체의 조합 요법에서와 실질적으로 동일하다는 것을 확인한다. 도 2b를 참조한다. 따라서, PD-L1-양성 종양을 갖는 환자에서, 항-PD-1 항체의 단독요법은 조합 요법만큼 효과적인 수 있다. 환자에서 조합 요법의 독성을 감소시키기 위해, 본 발명은 PD-L1-양성 종양을 갖는 환자를 확인하며, 초기 치료 옵션에 대해 항-PD-1 항체의 단독요법을 제공하는 것을 제공한다. 환자는 어떤 이유에서든 초기 옵션에 실패한 경우에 항-PD-1 항체 및 항-CTLA-4 항체의 조합 요법으로 투여될 수 있다.

[0058] 한 실시양태에서, 본 발명은, (i) PD-L1-양성 흑색종 종양을 갖는 환자를 확인하는 것; 및 (ii) 환자에게 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 포함하는 단일 항체 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 흑색종을 치료하는 방법이고, 여기서 환자는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 및 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 조합으로 투여되는 것 ("조합 요법")이 아닌 것인 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 (i) PD-L1-양성 흑색종 종양을 갖는 환자를 확인하는 것; (ii) 환자에게 항-PD-1 항체 단독요법을 투여하는 것; 및 (iii) 조합 요법을 투여하는 것을 포함하는, 흑색종을 치료하는 방법이고, 여기서 환자는 항-PD-1 항체 단독요법에 의해 효능을 나타내지 않는 것인 방법을 포함한다.

[0059] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 (i) PD-L1 양성 흑색종 종양을 갖는 환자를 확인하는 것; 및 (ii) 환자에게 (a) 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 ("항-PD1 항체 단독요법"); 또는 (b) 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 및 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 조합물을 투여하는 것 ("조합 요법")을 포함하는, 흑색종을 치료하는 방법을 포함한다. 항-PD-1 항체 단독요법 또는 조합 요법의 선택은 단독요법 또는 조합 요법에 의한 환자의 이전 독성 프로파일 또는 이전 병력을 기초로 할 수 있다.

[0060] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 흑색종 종양을 앓는 환자에게 조합 요법이 아닌 항-PD1 항체 단독요법을 투여하는 것을 포함하는, 흑색종을 치료하는 방법이고, 여기서 투여 전에 환자는 PD-L1-양성 흑색종 종양을 갖는 것으로 확인된 것인 방법을 포함한다. 본 발명의 방법은 (i) 항-PD-1 단독요법에 의해 효능을 나타내지 않는 환자를 확인하는 것; 및 (ii) 항-PD-1 단독요법에 의해 효능을 나타내지 않는 환자에게 조합 요법을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 하나의 특정한 실시양태에서, 본 발명은 (i) PD-L1 양성 흑색종 종양을 갖는 환자를 확인

하는 것; (ii) 환자에게 항-PD-1 항체 단독요법을 투여하는 것; (iii) 항-PD-1 단독요법에 의해 효능을 나타내지 않는 환자를 확인하는 것; 및 (iv) 항-PD-1 단독요법에 의해 효능을 나타내지 않는 환자에게 조합 요법을 투여하는 것을 포함하는, 흑색종을 치료하는 방법을 포함한다.

[0061] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 흑색종 종양을 앓는 환자에게 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 단독요법을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 무진행 생존 기간을 12개월 초과로 연장시키는 방법이고, 여기서 투여 전에 환자는 PD-L1-양성 흑색종 종양을 갖는 것으로 확인되고, 여기서 환자는 12개월 초과로 무진행 생존을 나타내는 것인 방법을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은, (i) PD-L1-양성 흑색종 종양을 앓는 환자를 확인하는 것; (ii) 흑색종 종양을 앓는 환자에게 항-PD-1 단독요법을 투여하는 것; 및 (iii) 항-PD-1 단독요법에 의해 효능을 나타내지 않는 환자에게 조합 요법을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 무진행 생존 기간을 12개월 초과로 연장시키는 방법이고, 여기서 환자는 12개월 초과로 무진행 생존을 나타내는 것인 방법을 제공한다. 본 발명에 따르면, 환자의 무진행 생존은, 투여 후에, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 2년, 약 3년, 약 4년, 약 5년, 약 6년, 약 7년, 약 8년, 약 9년, 또는 약 10년 초과로 연장될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 환자의 무진행 생존은 14개월 초과로 연장된다.

[0062] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 흑색종 종양을 앓는 환자에게 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 단독요법을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 종양 크기를 적어도 10% 감소시키는 방법이고, 여기서 투여 전에 환자는 PD-L1-양성 흑색종 종양을 앓는 것으로 확인되고, 여기서 투여는 투여 전의 종양 크기와 비교하여 종양 크기를 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 또는 약 50% 감소시키는 것인 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 (i) PD-L1-양성 흑색종 종양을 앓는 환자를 확인하는 것; 및 (ii) 환자에게 항-PD-1 항체 단독요법을 투여하는 것; 및 (iii) 항-PD-1 단독요법에 의해 효능을 나타내지 않는 환자에게 조합 요법을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 투여는 투여 전의 종양 크기와 비교하여 종양 크기를 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 또는 약 50% 감소시킨다. 투여 후의 종양 크기는 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 감소될 수 있다. 종양은 투여 후에 환자의 신체로부터 완전히 제거될 수 있다.

[0063] 본 발명은 또한, 환자에게 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 단독요법을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에 대해 재발을 예방하고/거나 완화를 유도하는 방법이고, 여기서 투여 전에 환자는 PD-L1-양성 흑색종 종양을 앓는 것으로 확인된 것인 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 (i) PD-L1-양성 흑색종 종양을 앓는 환자를 확인하는 것; (ii) 환자에게 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분을, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 및 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 조합이 아닌 단독요법으로서 투여하는 것을 포함한다.

[0064] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 암 치료 중, 흑색종 종양을 앓고 있는 환자에게 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 단독요법을 투여하는 것을 포함하는, 환자 집단에서 객관적 반응률을 55% 초과로 증가시키는 방법이고, 여기서 투여 전에 각각의 환자는 PD-L1 양성 흑색종 종양을 앓는 것으로 확인되고, 여기서 객관적 반응률은 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75% 초과인 방법을 포함한다. 방법은 항-PD-1 단독요법에 의해 효능을 나타내지 않는 환자에게 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 및 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 조합 요법을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 방법은 투여 전에 각각의 환자가 PD-L1-양성 흑색종 종양을 앓는 것으로 확인하는 것을 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, 방법 내 각각의 환자는 (i) 12개월 초과로 연장된 무진행 생존, (ii) 투여 전의 종양 크기와 비교하여 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 또는 약 50%의 종양 크기 감소, 또는 (iii) 둘 다를 추가로 특징으로 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자 집단은 적어도 100명의 PD-L1 양성 흑색종 종양을 앓는 환자일 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자 집단은 적어도 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 또는 1000명의 PD-L1 양성 흑색종 종양을 앓는 환자일 수 있다.

[0065] 추가 실시양태에서, 본 발명은 (i) PD-L1-양성 흑색종 종양을 앓는 환자를 확인하는 것; 및 (ii) 환자에게 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 단독요법을 투여하도록 건강관리 제공자에게 지시하는 것을 포함하는, 항-PD-1 항체 단독요법에 적합한 환자를 선택하는 방법을 제공한다. 방법은 환자에게 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0066] 개시내용은 또한 흑색종을 앓는 대상체의 치료를 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 (a) PD-L1-양성 종양을 앓는 환자를 선택하는 것, (b) 항-PD-1 항체 단독요법에 적합하지 않은 환자를 추가로 선택하는 것, 및 (c) 선택된 환자에게 항-PD-1 항체 및 항-CTLA-4 항체의 조합 요법 또는 표준 관리 치료제, 예를 들어, 항-CTLA-4 항체

단독요법을 투여하는 것을 포함한다. 단독요법에 적합하지 않은 환자의 추가의 선택은 단독요법에 반응하지 않는 환자 또는 단독요법에 대해 지나치게 큰 독성을 갖는 환자일 수 있다. 이들 환자는 조합 요법에 대해 효능을 나타내는데, 이는, 임의의 이론에 구애됨이 없이, 조합 요법이 상이한 작용 메커니즘을 이용할 수 있기 때문이다. 또한, 환자는 1종 또는 2종의 항체의 보다 낮은 용량을 가질 수 있는 조합 요법에 대해 내약성이 있을 수 있다.

[0067] 본 발명의 방법은 항-PD-1 단독요법 및/또는 조합 요법의 결과로서 흑색종 종양을 치료하고, 종양 크기를 감소시키고, 종양의 성장을 예방하고, 환자로부터 종양을 제거하고, 종양의 재발을 예방하고, 환자에서 완화를 유도하거나, 또는 그의 조합일 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 단독요법 및/또는 조합 요법은 완전 반응을 유도한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 단독요법 및/또는 조합 요법은 부분 반응을 유도한다.

[0068] 흑색종

[0069] 흑색종 (MEL)은 멜라닌세포, 즉 피부에서 주로 발견되는 멜라닌-생성 세포의 악성 종양이다. 이는 다른 피부암보다 덜 흔하긴 하지만, 조기에 진단되지 않을 경우에는 가장 위험한 피부암이고, 피부 암 사망의 대부분 (75%)을 차지한다. MEL의 발병률은 전세계적으로 백인 집단에서 증가 추세인데, 특히 적은 양의 피부 색소침착을 나타내는 사람은 태양으로부터 과도한 자외선 광 노출을 받을 수 있다. 유럽에서는, 발병률이 100,000명당 < 10-20이고; 미국에서는 100,000명당 20-30명이며, 가장 높은 발병률이 관찰되는 호주에서는 100,000명당 50-60명이다 (Garbe et al., Eur. J. Cancer. 48(15):2375-90 (2012)). MEL은 미국 (U.S.)에서 새로운 모든 암사건의 약 5%를 차지하고, 발병률은 매년 거의 3%씩 지속적으로 상승하고 있다. 이로써, 미국에서 2013년에 76,690명의 새로운 사건이 발생한 것으로 추정되며, 9,480명이 이와 관련하여 사망하였다 (Siegel et al., CA Cancer J. Clin. 63(1):11-30 (2013)).

[0070] 계내 (0기) 또는 초기 MEL (I 내지 II기)의 경우에는, 외과적 절제가 1차 치료이다. 일반적으로, 국소성 질환이 있고 종양 두께가 1.0 mm 이하인 환자에 대한 예후는 우수하며, 5년 생존율은 90% 초과이다 (NCCN 가이드라인(NCCN GUIDELINES)®, 2013- Melanoma). 동반 이환 또는 미용적으로 민감한 종양의 위치로 인해 계내 흑색종에 대해 외과적 절제를 실행할 수 없는 경우에는, 국소 이미퀴모드 (INN) 및 방사선요법이 특히 악성 흑색종에 대한 치료로 부상하고 있다. MEL을 치료하기 위한 화학요법제는 c-KIT 돌연변이를 갖는 흑색종의 경우에 다카르바진, 테모졸로미드 및 이마티닙; 고 용량 인터루킨-2, 및 카르보플라틴과 조합하거나 조합하지 않는 파클리탁셀을 포함한다. 그러나, 이들 치료는 적당한 성공을 가져다주었으며, 반응률은 1선 치료 (1L) 및 2선 치료 (2L) 셋팅에서 20% 미만이었다.

[0071] 두께가 1.0 mm 초과인 국소성 흑색종 환자의 경우, 생존율은 50-90%의 범위이다. 국소 결절 침범의 가능성은 종양 두께가 증가함에 따라 증가한다. III기 MEL (임상적으로 양성 결절 및/또는 이동 중인 질환)의 경우에는, 5년 생존율이 20-70%의 범위이다. 지금까지 가장 치명적인 것은 IV기 MEL이고, 여기서 원격 전이성 흑색종 환자의 장기 생존율은 10% 미만이다 (NCCN 가이드라인®, 2013 - melanoma).

[0072] 본 방법으로 치료될 수 있는 흑색종의 유형은 악성 흑색점, 악성 흑자 흑색종, 표재 확산성 흑색종, 말단 흑자 흑색종, 점막 흑색종, 결절성 흑색종, 폴립양 흑색종, 결합조직형성 흑색종, 무멜라닌 흑색종, 연조직 흑색종, 소형 모반-유사 세포를 갖는 흑색종, 스피츠 모반의 특색을 갖는 흑색종 또는 포도막 흑색종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 방법으로 치료될 수 있는 흑색종의 스테이지는 (i) I / II기 (침습성 흑색종): 1.0 mm 미만의 원발성 종양 두께, 궤양화 없음, 및 유사분열 < 1/mm²를 특징으로 하는 T1a; 1.0 mm 미만의 원발성 종양 두께, 궤양화 있음 또는 유사분열 ≥ 1/mm²를 특징으로 하는 T1b; 1.01-2.0 mm 원발성 종양 두께, 궤양화 없음을 특징으로 하는 T2a; (ii) II기 (고위험 흑색종): 1.01-2.0 mm 원발성 종양 두께, 궤양화 있음을 특징으로 하는 T2b; 2.01-4.0 mm 원발성 종양 두께, 궤양화 없음을 특징으로 하는 T3a; 2.01-4.0 mm 원발성 종양 두께, 궤양화 있음을 특징으로 하는 T3b; 4.0 mm 초과 원발성 종양 두께, 궤양화 없음을 특징으로 하는 T4a; 또는 4.0 mm 초과 원발성 종양 두께, 궤양화 있음을 특징으로 하는 T4b; (iii) III기 (국부 전이): 단일 양성 림프절을 특징으로 하는 N1; 2 내지 3개의 양성 림프절 또는 국부 피부/이동 중인 전이를 특징으로 하는 N2; 또는 4개의 양성 림프절 또는 1개의 림프절 및 국부 피부/이동 중인 전이를 특징으로 하는 N3; 및 (iv) IV기 (원격 전이): 원격 피부 전이, 정상 LDH를 특징으로 하는 M1a; 폐 전이, 정상 LDH를 특징으로 하는 M1b; 또는 다른 원격 전이 또는 임의의 원격 전이와 상승된 LDH를 특징으로 하는 M1c를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 방법에 의해 치료가능한 PD-L1-양성 종양은 종양 세포 및/또는 종양 침윤성 염증 세포의 표면에 대한 PD-L1 발현을 가질 수 있다.

- [0073] PD-L1 발현의 측정
- [0074] 특정 실시양태에서, 본 방법을 위한 PD-1 단독요법에 적합한 환자를 확인하는 것은 흑색종 종양 세포 또는 종양 침윤성 염증 세포의 표면에 대한 PD-L1 발현을 측정 또는 평가하는 것을 포함한다. 어구 "PD-L1을 발현하는 종양", "PD-L1 발현 종양", "PD-L1 양성 종양" 및 "PD-L1 발현 양성 종양"은 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 어구의 의미는 본원의 다른 곳에서도 제공된다. PD-L1 발현을 측정 또는 평가하는 방법은 적용가능한 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다.
- [0075] PD-L1 발현을 평가하기 위해, 한 실시양태에서, 시험 조직 샘플은 요법을 필요로 하는 환자로부터 획득된다. 또 다른 실시양태에서, PD-L1 발현의 평가는 시험 조직 샘플의 획득 없이 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 적합한 환자를 선택하는 것은 (i) 조직의 암을 갖는 환자로부터 획득된 시험 조직 샘플 (시험 조직 샘플은 종양 세포 및/또는 종양-침윤성 염증 세포를 포함함)을 임의로 제공하는 것; 및 (ii) 시험 조직 샘플 중의, 세포 표면에 PD-L1을 발현하는 세포의 비율이, 사전결정된 역치 수준보다 더 높다는 평가를 기초로 하여 시험 조직 샘플 중의, 세포의 표면에 PD-L1을 발현하는 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다.
- [0076] 그러나, 시험 조직 샘플 중의 PD-L1 발현의 측정을 포함하는 어떠한 방법에서도, 환자로부터 수득된 시험 조직 샘플을 제공하는 것을 포함하는 단계가 임의적인 단계라는 것이 이해되어야 한다. 즉, 특정 실시양태에서, 방법은 이러한 단계를 포함하고, 다른 실시양태에서는, 이러한 단계가 방법에 포함되지 않는다. 또한, 특정 실시양태에서 시험 조직 샘플 중의, 세포 표면에 PD-L1을 발현하는 세포를 확인하거나, 또는 이러한 세포의 수 또는 비율을 결정하기 위한 "측정" 또는 "평가" 단계는 PD-L1 발현에 대한 변형적 검정 방법에 의해, 예를 들어 역전 사효소-중합효소 연쇄 반응 (RT-PCR) 검정 또는 IHC 검정을 수행함으로써, 수행된다는 것이 이해되어야 한다. 특정의 다른 실시양태에서, 변형적 단계는 전혀 수반되지 않고, PD-L1 발현은, 예를 들어 실험실로부터의 시험 결과 보고서를 고찰함으로써 평가된다. 특정 실시양태에서, 지금까지 방법의 단계, 및 예컨대, PD-L1 발현의 평가는 중간 결과를 제공하며, 이는 항-PD-1 항체 및 항-CTLA-4 항체의 조합 요법에 대해 적합한 후보를 선택하는데 사용하기 위한 의사 또는 다른 건강관리 제공자에게 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 중간 결과를 제공하는 단계는 의사 또는 의사의 지시 하에 활동하는 사람에 의해 수행된다. 다른 실시양태에서, 이들 단계는 독립적인 실험실에 의해 수행되거나 또는 독립적인 사람 예컨대 실험실 기술자에 의해 수행된다.
- [0077] 본 방법의 어느 것의 특정 실시양태에서, PD-L1을 발현하는 세포의 비율은 PD-L1 RNA의 존재를 결정하는 검정을 수행함으로써 평가된다. 추가 실시양태에서, PD-L1 RNA의 존재는 RT-PCR, 계내 혼성화 또는 RNase 보호에 의해 결정된다. 다른 실시양태에서, PD-L1을 발현하는 세포의 비율은 PD-L1 폴리펩티드의 존재를 결정하는 검정을 수행함으로써 평가된다. 추가 실시양태에서, PD-L1 폴리펩티드의 존재는 면역조직화학 (IHC), 효소-연결 면역 흡착 검정 (ELISA), 생체내 영상화, 또는 유동 세포측정법에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, PD-L1 발현은 IHC에 의해 검정된다. 이들 방법 모두의 다른 실시양태에서, PD-L1의 세포 표면 발현은, 예를 들어 IHC 또는 생체내 영상화를 이용하여 검정된다.
- [0078] 영상화 기술은 암 조사 및 치료에 있어서 중요한 도구를 제공하였다. 양전자 방출 단층촬영 (PET), 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 형광 반사 영상화 (FRI), 형광-매개 단층촬영 (FMT), 생물발광 영상화 (BLI), 레이저-스캐닝 공초점 현미경검사 (LSCM) 및 다광자 현미경검사 (MPM)를 포함한, 분자 영상화 시스템에 있어서의 최근의 개발은, 이들 기술을 암 조사에 훨씬 더 많이 사용한다는 것을 예고할 것이다. 이들 분자 영상화 시스템 중 일부는, 임상이가 종양이 신체 내의 어느 부위에 위치하는지를 볼 수 있을 뿐만 아니라 종양 거동 및/또는 치료 약물에 대한 반응성에 영향을 미치는 생물학적 과정, 구체적인 분자 및 세포의 발현 및 활성을 가시화할 수 있도록 한다 (Condeelis and Weissleder, Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2(12):a003848 (2010). PET의 감도 및 해상도와 커플링된 항체 특이성은 면역PET 영상화가 조직 샘플 중의 항원의 발현을 모니터링하고 검정하는데 특히 매력적하도록 한다 (McCabe and Wu, Cancer Biother. Radiopharm. 25(3):253-61 (2010); Olafsen et al., Protein Eng. Des. Sel. 23(4):243-9 (2010)). 본 방법의 어느 것의 특정 실시양태에서, PD-L1 발현은 면역PET 영상화에 의해 검정된다. 본 방법의 어느 것의 특정 실시양태에서, 시험 조직 샘플 중의, PD-L1을 발현하는 세포의 비율은 이러한 시험 조직 샘플 중의 세포의 표면에서의 PD-L1 폴리펩티드의 존재를 결정하는 검정을 수행함으로써 평가된다. 특정 실시양태에서, 시험 조직 샘플은 FFPE 조직 샘플이다. 다른 실시양태에서, PD-L1 폴리펩티드의 존재는 IHC 검정에 의해 결정된다. 추가 실시양태에서, IHC 검정은 자동화 공정을 이용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, IHC 검정은 PD-L1 폴리펩티드에 결합하는 항-PD-L1 mAb를 이용하여 수행된다.
- [0079] 자동화 IHC에 의한 세포-표면 PD-L1 발현의 검정

- [0080] 본 방법의 한 실시양태에서, 자동화 IHC 방법은 FFPE 조직 표본에서 세포의 표면에 대한 PD-L1의 발현을 검정하는데 사용된다. 본 개시내용은 시험 샘플 및 음성 대조군 샘플을, 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 mAb 또는 그의 부분과 인간 PD-L1 간에 복합체의 형성을 허용하는 조건 하에 상기 항체와 접촉시키는 것을 포함하는, 시험 조직 샘플 중에서의 인간 PD-L1 항원의 존재를 검출하거나, 또는 인간 PD-L1 항원의 수준을 정량화하거나 샘플 중의, 이러한 항원을 발현하는 세포의 비율을 정량화하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 시험 및 대조군 조직 샘플은 FFPE 샘플이다. 이어서, 복합체의 형성이 검출되고, 여기서 시험 샘플과 음성 대조군 샘플 간의 복합체에서의 차이는 상기 샘플 중에 인간 PD-L1 항원이 존재한다는 지표이다. 다양한 방법을 사용하여 PD-L1 발현을 정량화한다.
- [0081] 특정한 실시양태에서, 자동화 IHC 방법은 (a) 자동염색기에 올려진 조직 절편을 탈파라핀화 및 재수화시키는 단계; (b) 10분 동안 110℃로 가열된, 탈클로킹 챔버 및 pH 6 완충제를 이용하여 항원을 회복하는 단계; (c) 시약을 자동염색기 상에 설정하는 단계; 및 (d) 조직 표본에서 내인성 과산화효소를 중화시키는 단계; 슬라이드 상의 비-특이적 단백질-결합 부위를 차단시키는 단계; 이 슬라이드를 1차 Ab와 함께 인큐베이션하는 단계; 1차 후차단제와 인큐베이션하는 단계; 노보링크 중합체와 함께 인큐베이션하는 단계; 발색원 기질을 부가하고 발색하는 단계; 및 헤마토크실린으로 대조염색하는 단계를 포함하도록 상기 자동염색기를 수행하는 단계를 포함한다.
- [0082] 종양 조직 샘플 중에서의 PD-L1 발현을 평가하기 위해, 병리학자는 현미경으로 각 필드에서 막 PD-L1⁺ 종양 세포의 수를 조사하고, 양성인 세포의 백분율을 마음속으로 추정한 다음, 이를 평균 내어 최종 백분율에 이르게 한다. 상이한 염색 강도는 0/음성, 1+/약함, 2+/중간 정도, 및 3+/강함으로서 정의된다. 전형적으로, 백분율 값을 먼저, 0 및 3+ 버킷에 할당한 다음, 중간에 있는 1+ 및 2+ 강도를 고려한다. 고도로 이질적인 조직에 대해서는, 표본을 여러 구역으로 나누는데, 각 구역은 별도로 스코어링한 다음, 백분율 값의 단일 세트에 합한다. 상이한 염색 강도에 대한 음성 및 양성 세포의 백분율을 각 영역으로부터 결정하고, 각 구역에 대한 중앙값이 제공된다. 최종 백분율 값은 각각의 염색 강도 범주의 조직에 제공된다: 음성, 1+, 2+, 및 3+. 모든 염색 강도의 합은 반드시 100%여야 한다.
- [0083] 염색은 또한, 종양-침윤성 염증 세포, 예컨대 대식세포 및 림프구에서 평가된다. 대부분의 경우, 대식세포는 내부 양성 대조군으로서 제공되는데, 이는 염색이 상당 비율의 대식세포에서 발견되기 때문이다. 3+ 강도로 염색될 필요는 없지만, 어떠한 기술적 실패도 배제하기 위해서는 대식세포의 염색의 부재가 고려되어야 한다. 대식세포 및 림프구를 혈장 막 염색에 관하여 평가하고, 모든 샘플을 각 세포 범주에 대해 양성 또는 음성인 것으로서만 기록한다. 염색은 또한, 외부/내부 종양 면역 세포 명칭에 따라 명확히 특징화된다. "내부"는 면역 세포가 종양 세포들 중에 물리적으로 삽입되지 않으면서도 종양 영역의 경계 상에 및/또는 종양 조직 내에 있는 것을 의미한다. "외부"는 종양과의 물리적 연합이 전혀 없는 것을 의미하는데, 면역 세포는 결합 조직 또는 어느 연합된 인접 조직과 연합된 말초에서 발견된다.
- [0084] 이들 스코어링 방법의 특정 실시양태에서, 샘플은 독립적으로 작업하는 2명의 병리학자에 의해 스코어링하고, 후속적으로 이러한 스코어를 통합한다. 특정의 다른 실시양태에서, 적절한 소프트웨어를 이용하여 양성 및 음성 세포의 확인을 스코어링한다.
- [0085] 히스토스코어는 IHC 데이터의 보다 정량적 조치로서 사용된다. 이 히스토스코어는 하기와 같이 계산된다:
- [0086] 히스토스코어 = $[(\% \text{ 종양} \times 1 (\text{낮은 강도})) + (\% \text{ 종양} \times 2 (\text{중간 강도}))$
- [0087] $+ (\% \text{ 종양} \times 3 (\text{높은 강도}))]$
- [0088] 히스토스코어를 결정하기 위해, 병리학자는 표본 내에서 각 강도 범주로 염색된 세포의 백분율을 추정한다. 대부분의 바이오마커의 발현이 불균일하기 때문에, 히스토스코어가 전반적인 발현을 보다 진정하게 대표한다. 최종 히스토스코어 범위는 0 (발현 없음) 내지 300 (최대 발현)이다.
- [0089] 시험 조직 샘플 IHC 중에서 PD-L1 발현을 정량화하는 대안적 수단은 염증 밀도에 종양-침윤성 염증 세포에 의한 PD-L1 발현 퍼센트를 곱한 것으로서 정의된 스코어인 조정된 염증 스코어 (AIS)를 결정하는 것이다 (Taube et al., Sci. Transl. Med. 4(127):127ra37 (2012)).
- [0090] 항-PD-1 항체
- [0091] PD-1은 활성화된 T 및 B 세포에 의해 발현되는 주요 면역 체크포인트 수용체이고, 면역억제를 매개한다. PD-1은 CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1 및 BTLA를 포함하는 수용체의 CD28 패밀리의 구성원이다. 항원-제시 세포 뿐만 아니라, 많은 인간 암에서 발현되는, PD-1에 대한 2종의 세포 표면 당단백질 리간드, 프로그램화된 사멸 리간드

-1 (PD-L1) 및 프로그램화된 사멸 리간드-2 (PD-L2)가 확인되었고, 이는 PD-1에 결합 시, T 세포 활성화 및 시토크인 분비를 하향 조절하는 것으로 제시된 바 있다. PD-1/PD-L1 상호작용 억제제가 전임상 모델에서 강력한 항종양 활성을 매개한다.

[0092] 고친화도로 PD-1에 특이적으로 결합하는 HuMAb가 미국 특허 번호 8,008,449 및 8,779,105에 개시된 바 있다. 다른 항-PD-1 mAb가, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 및 8,354,509 및 PCT 공개 번호 WO 2012/145493에 기재된 바 있다. 미국 특허 번호 8,008,449에 개시된 각 항-PD-1 HuMAb는 하기 특징 중 1종 이상을 나타내는 것으로 입증된 바 있다: (a) 비아코어 바이오센서 시스템을 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정 시, 1×10^{-7} M 이하의 K_D 로 인간 PD-1에 결합하는 특징; (b) 인간 CD28, CTLA-4 또는 ICOS에는 실질적으로 결합하지 않는 특징; (c) 혼합형 림프구 반응 (MLR) 검정법에서 T-세포 증식을 증가시키는 특징; (d) MLR 검정법에서 인터페론- γ 생산을 증가시키는 특징; (e) MLR 검정법에서 IL-2 분비를 증가시키는 특징; (f) 인간 PD-1 및 시노몰구스 원숭이 PD-1에 결합하는 특징; (g) PD-L1 및/또는 PD-L2의 PD-1에의 결합을 억제하는 특징; (h) 항원-특이적 기억 반응을 자극하는 특징; (i) 항체 반응을 자극하는 특징; 및 (j) 생체내 종양 세포 성장을 억제하는 특징. 본 발명에 유용한 항-PD-1 항체는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 mAb를 포함하고, 상기 특징 중 적어도 1종, 적어도 2종, 적어도 3종, 적어도 4종, 또는 적어도 5종을 나타낸다.

[0093] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙 (이는 또한 "옵디보(OPDIVO)®"로도 공지됨; 이전 명칭 5C4, BMS-936558, MDX-1106, 또는 ONO-4538)은, PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호작용을 선택적으로 방해함으로써 항종양 T-세포 기능의 하향-조절을 차단하는 완전 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 체크포인트 억제제 항체이다 (미국 특허 번호 8,008,449; Wang et al., Cancer Immunol Res. 2(9):846-56 (2014)). 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 니볼루맙과 교차-경쟁한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 니볼루맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙과 동일한 CDR을 갖는다.

[0094] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 펌브롤리주맙과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 펌브롤리주맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙과 동일한 CDR을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙이다. 펌브롤리주맙 ("키트루다(KEYTRUDA)®", 램브롤리주맙, 및 MK-3475로도 공지됨)은, 인간 세포 표면 수용체 PD-1 (프로그램화된 사멸-1 또는 프로그램화된 세포 사멸-1)에 대한 인간화 모노클로날 IgG4 항체이다. 펌브롤리주맙은, 예를 들어, 미국 특허 번호 8,354,509 및 8,900,587에 기재되어 있고; 또한 인터넷사이트 [<http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789>] (최종 접속: 2014년 12월 14일)를 참조한다. 펌브롤리주맙은 재발성 또는 불응성 흑색종의 치료를 위해 FDA에 의해 승인된 바 있다.

[0095] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 MEDI0608과 교차-경쟁한다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 MEDI0608과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 MEDI0608과 동일한 CDR을 갖는다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 모노클로날 항체인 MEDI0608 (이전에 AMP-514)이다. MEDI0608은, 예를 들어, 미국 특허 번호 8,609,089B2 또는 인터넷사이트 [<http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047>] (최종 접속 2014년 12월 14일)에 기재되어 있다.

[0096] 특정 실시양태에서, 제1 항체는 항-PD-1 길항제이다. 항-PD-1 길항제의 한 예는 B7-DC Fc 융합체 단백질인 AMP-224이다. AMP-224는 미국 공개 번호 2013/0017199 또는 인터넷사이트 [<http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?cdrid=700595>] (최종 접속 2015년 7월 8일)에 논의되어 있다.

[0097] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 BGB-A317과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 BGB-A317과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 BGB-A317과 동일한 CDR을 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간화 모노클로날 항체인 BGB-A317이다. BGB-A317은 미국 공개 번호 2015/0079109에 기재되어 있다.

[0098] 일부 실시양태에서, 항체는, PD-1에 결합하는 것으로 이전에 보고되었지만, 상이한 표적에 결합하는 것으로 여겨지는 항체인 피딜리주맙 (CT-011)이다. 피딜리주맙은 미국 특허 번호 8,686,119 B2 또는 WO 2013/014668 A1에 기재되어 있다.

[0099] 개시된 조성물에 유용한 항-PD-1 항체는 또한, 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 인간 PD-1 결합에 대해 니볼루맙과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,008,449 및 8,779,105; WO

2013/173223 참조). 항체가 항원에 대한 결합을 위해 교차-경쟁하는 능력은 이들 항체가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하여 상기 특정 에피토프 영역에 대한 다른 교차-경쟁 항체 결합을 입체적으로 방해한다는 것을 나타낸다. 이들 교차-경쟁 항체는 그의 PD-1의 동일한 에피토프 영역에의 결합에 있어서 니볼루맙의 것과 매우 유사한 기능적 특성을 갖는 것으로 예측된다. 교차-경쟁 항체는 표준 PD-1 결합 검정법 예컨대 비아코어 분석법, ELISA 검정법 또는 유동 세포측정법에서 니볼루맙과 교차-경쟁할 수 있는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다 (예를 들어, WO 2013/173223 참조).

[0100] 특정 실시양태에서, 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맙과 교차-경쟁하거나, 또는 니볼루맙과 동일한 인간 PD-1의 에피토프 영역에 결합하는 항체는 mAb이다. 인간 대상체에 대한 투여를 위해, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체 또는 인간화 또는 인간 항체일 수 있다. 이러한 키메라, 인간화 또는 인간 mAb는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.

[0101] 개시된 발명의 조성물에 유용한 항-PD-1 항체는 또한 상기 항체의 항원-결합 부분을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 충분히 입증된 바 있다. 용어 항체의 "항원-결합 부분"에 포괄된 결합 단편의 예는 (i) V_L , V_H , C_L 및 C_H1 도메인으로 구성된 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설피드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 $F(ab')_2$ 단편; (iii) V_H 및 C_H1 도메인으로 구성된 Fd 단편; 및 (iv) 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 구성된 Fv 단편을 포함한다.

[0102] 개시된 조성물에 사용하기에 적합한 항-PD-1 항체는, PD-1과 고 특이성 및 친화도로 결합하고, PD-L1 및/또는 PD-L2의 결합을 차단하며, PD-1 신호전달 경로의 면역억제 효과를 억제하는 항체이다. 본원에 개시된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, 항-PD-1 "항체"는 PD-1 수용체에 결합하고, 리간드 결합을 억제하며 면역계를 상향조절하는데 있어서 전체 항체와 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합 부분 또는 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 PD-1과의 결합에 대해 니볼루맙과 교차-경쟁한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체 또는 그의 부분이다. 특정 실시양태에서, 항체는 인간화 항체이다. 다른 실시양태에서, 항체는 인간 항체이다. IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 항체가 사용될 수 있다.

[0103] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형을 갖는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정의 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 IgG4 중쇄 불변 영역의 서열은 힌지 영역 내의 세린 잔기를, IgG1 이소형 항체 내의 상응하는 위치에서 정상적으로 발견되는 프롤린 잔기로 대체시키는 S228P 돌연변이를 함유한다. 니볼루맙에 존재하는 이러한 돌연변이는 야생형 IgG4 항체와 회합된 Fc 수용체를 활성화시키기 위한 낮은 친화성은 보유하면서도, 내인성 IgG4 항체로의 Fab 아암 교환을 방지한다 (Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56). 또 다른 실시양태에서, 상기 항체는 인간 카파 또는 람다 불변 영역인 경쇄 불변 영역을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 mAb 또는 그의 항원-결합 부분이다. 항-PD-1 항체의 투여를 포함하는 본원에 기재된 치료 방법 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펩트라이두맙이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 미국 특허 번호 8,008,449에 기재된 인간 항체 17D8, 2D3, 4H1, 4A11, 7D3 및 5F4로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 MEDI0608 (이전 명칭: AMP-514), AMP-224, 또는 BGB-A317이다.

[0104] 항-PD-1 및 항-PD-L1이 동일한 신호전달 경로를 표적화하고, 임상 시험에 있어서 RCC (문헌 [Brahmer et al. (2012) N Engl J Med 366:2455-65; Topalian et al. (2012a) N Engl J Med 366:2443-54]; WO 2013/173223 참조)를 비롯한 다양한 암에서 유사한 수준의 효능을 나타내는 것으로 제시된 바 있기 때문에, 항-PD-L1 항체는 본원에 개시된 치료 방법 중 임의의 것에서 항-PD-1 Ab로 대체될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (이전에 12A4 또는 MDX-1105) (예를 들어, 미국 특허 번호 7,943,743; WO 2013/173223 참조)이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MPDL3280A (RG7446으로도 공지됨) (예를 들어, 문헌 [Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000. Abstract; 미국 특허 번호 8,217,149] 참조) 또는 MEDI4736 (Khleif (2013) In: Proceedings from the European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 802)이다. 특정 실시양태에서, 인간 PD-L1에의 결합에 대해 상기-참조 PD-L1 항체와 교차-경쟁하거나, 또는 상기-참조 PD-L1 항체와 동일한 인간 PD-L1의 에피토프 영역에 결합하는 항체는 mAb이다. 인간 대상체에 대한 투여를 위해, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체일 수 있거나, 또는 인간화 또는 인간 항체일 수 있다. 이러한 키메라, 인간화 또는 인간 mAb는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.

- [0105] 항-PD-L1 항체
- [0106] 특정 실시양태에서, 본 출원은 단독요법으로서의 항-PD-1 항체 대신 항-PD-L1 항체의 사용을 포괄한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 PD-L1 수용체, 즉, PD-1에 대한 그의 리간드 PD-L1의 결합을 억제한다.
- [0107] 본 발명에 유용한 항-PD-L1 항체는 본원에 개시된 V_H 및/또는 V_L 서열 중 하나 이상을 갖는 항체로부터 출발하여 조작된 항체를 포함하며, 이러한 조작된 항체는 출발 항체로부터 변경된 특성을 가질 수 있다. 항-PD-L1 항체는 본 발명의 변형된 항-PD-1 항체의 조작을 위해 상기 기재된 바와 같은 다양한 변형에 의해 조작될 수 있다.
- [0108] 본 발명의 항-PD-L1 항체는 또한, 포르말린-고정 파라핀-포매 (FFPE) 조직 표본에서 PD-L1과 결합할 수 있는 그의 능력을 위해 선택된 단리된 항체를 포함한다. FFPE 샘플의 사용은 종양에서의 PD-L1 발현과 질환 예후 또는 진행 간의 상관관계를 장기간 추적 분석하는데 필수적이다. FFPE 조직과 비교해서 동결 조직에서 PD-L1을 염색하기 위해 상이한 항체를 사용하는 것, 및 PD-L1의 막 및/또는 세포질 형태를 구별할 수 있는 특정 항체의 능력은 PD-L1 발현과 질환 예후를 상관짓는 문헌에 보고된 이질적인 데이터 중 일부를 해명할 수 있다 (Hamanishi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104(9):3360-3365 (2007); Gadiot et al., Cancer 117(10):2192-2201 (2011)). 본 개시내용은 종양 세포 및 종양-침윤성 염증 세포를 포함하는 FFPE 조직 샘플 중의 막 인간 PD-L1과 고친화도로 특이적으로 결합하는 여러 도끼 mAb를 제공한다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 본 방법에 유용한 항-PD-L1 항체는 각각 서열식별번호 1 및 2로 제시된 mAb 28-8을 포함한다. 카바트 시스템을 이용하여 서술된 바와 같은, mAb 28-8의 중쇄 및 경쇄 CDR 도메인의 서열은 서열식별번호 3-8에 제시되어 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명에 유용한 항-PD-L1 항체는 mAb 28-1, 28-12, 29-8 및 20-12 또는 그의 항원-결합 부분, 예를 들어, 예컨대 Fab, F(ab')₂ Fd, Fv, 및 scFv, di-scFv 또는 bi-scFv, 및 scFv-Fc 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디 및 단리된 CDR을 포함한다.
- [0110] 항-CTLA-4 항체
- [0111] 본 발명의 항-CTLA-4 항체는 CTLA-4와 인간 B7 수용체의 상호 작용을 방해하도록 인간 CTLA-4와 결합한다. CTLA-4와 B7의 상호작용은 CTLA-4 수용체를 보유하고 있는 T-세포의 불활성화를 초래하는 신호를 변환시키기 때문에, 상호작용을 방해하는 것이 이러한 T 세포의 활성화를 효과적으로 유도, 증진 또는 연장시킴으로써, 면역 반응을 유도, 증진 또는 연장시킨다.
- [0112] 고친화도로 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 HuMAb는 미국 특허 번호 6,984,720 및 7,605,238에 개시된 바 있다. 다른 항-PD-1 mAb는, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,977,318, 6,051,227, 6,682,736, 및 7,034,121에 기재된 바 있다. 미국 특허 번호 6,984,720 및 7,605,238에 개시된 항-PD-1 HuMAb는 하기 특징 중 1종 이상을 나타내는 것으로 입증된 바 있다: (a) 비아코어 분석에 의해 결정 시, 적어도 약 10^7 M^{-1} , 또는 약 10^9 M^{-1} , 또는 약 10^{10} M^{-1} 내지 10^{11} M^{-1} 또는 그 초과와 평형 회합 상수 (K_a)으로써 반영된 결합 친화도로 인간 CTLA-4와 특이적으로 결합하는 특징; (b) 적어도 약 10^3 , 약 10^4 , 또는 약 $10^5 \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 의 동역학 회합 상수 (k_a); (c) 적어도 약 10^3 , 약 10^4 , 또는 약 $10^5 \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 의 동역학 해리 상수 (k_d); 및 (d) B7-1 (CD80) 및 B7-2 (CD86)에 대한 CTLA-4의 결합을 억제하는 특징. 본 발명에 유용한 항-CTLA-4 항체는 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합하며 상기 특징 중 적어도 1종, 적어도 2종, 또는 적어도 3종을 나타내는 mAb를 포함한다.
- [0113] 예시적인 임상 항-CTLA-4 항체는 미국 특허 번호 6,984,720에 개시된 바와 같은 인간 mAb 10D1 (현재 이필리무맙으로서 공지되고 예르보이®로서 시판됨)이다. 이필리무맙은 본원에 개시된 방법에 사용하기 위한 항-CTLA-4 항체이다. 이필리무맙은 CTLA-4가 그의 B7 리간드와 결합하는 것을 차단시킴으로써, T 세포 활성화를 자극하고 진행성 흑색종을 갖는 환자의 전반적인 생존율 (OS)을 개선시키는, 완전한 인간 IgG1 모노클로날 항체이다.
- [0114] 본 방법에 유용한 또 다른 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙 (CP-675,206으로도 공지됨)이다. 트레멜리무맙은 인간 IgG2 모노클로날 항-CTLA-4 항체이다. 트레멜리무맙은 WO/2012/122444, 미국 공개 번호 2012/263677, 또는 미국 공개 번호 2007/113648 A2에 기재되어 있다.
- [0115] 개시된 조성물에 유용한 항-CTLA-4 항체는 또한, 인간 CTLA-4와 특이적으로 결합하고 인간 CTLA-4와의 결합에 대해 이필리무맙 또는 트레멜리무맙과 교차-경쟁하거나, 또는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙과 동일한 인간 CTLA-4의 에피토프 영역에 결합하는, 단리된 항체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간 CTLA-4와의 결합에 대해 이필리무맙 또는 트레멜리무맙과 교차-경쟁하거나, 또는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙과 동일한 인간 CTLA-

4의 에피토프 영역에 결합하는 항체는 인간 IgG1 이소형을 갖는 중쇄를 포함하는 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여를 위해, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 유용한 항-CTLA-4 항체는 또한, 상기 항체의 항원-결합 부분 예컨대 Fab, F(ab')₂, Fd 또는 Fv 단편을 포함한다.

[0116] 투여량

[0117] 항-PD-1 항체는 적합한 환자에게 치료 유효량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 내지 적어도 약 20.0 mg/체중kg 범위의 투여량으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 개별 적으로 적어도 약 0.1, 적어도 약 0.3, 적어도 약 0.5, 적어도 약 1, 적어도 약 3, 적어도 약 5, 적어도 약 10 또는 적어도 약 20 mg/kg, 예를 들어, 적어도 약 1 내지 적어도 약 10 mg/kg, 예를 들어, 적어도 약 1 내지 적어도 약 3 mg/kg, 예를 들어, 적어도 약 3 mg/kg, 예를 들어, 적어도 약 1 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 항-PD-1 항체는 6개 이하 내지 72개 이하의 용량에 대해 또는 임상 이익이 관찰되는 기간 동안, 또는 관리불가능한 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지, 적어도 약 매주 1회, 적어도 약 2주마다 1회, 적어도 약 3주마다 1회, 또는 적어도 약 4주마다 1회, 또는 적어도 매달 1회의 투여 빈도로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 1 또는 약 3 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 요법은 대상체에 항-PD-1 항체를 6 내지 72개의 용량에 대해 또는 임상 이익이 관찰되는 기간 동안, 또는 관리불가능한 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지, 약 매주 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회, 또는 매달 1회의 투여 빈도로 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 48개 이하의 용량에 대해 약 1 mg/kg의 투여량으로 약 3주마다 1회의 투여 빈도로 투여된다.

[0118] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 하기 투여량으로 투여된다: (a) 0.1 mg/kg 항-PD-1 항체; (b) 0.3 mg/kg 항-PD-1 항체; (c) 1 mg/kg 항-PD-1 항체; (d) 3 mg/kg 항-PD-1 항체; (e) 5 mg/kg 항-PD-1 항체; (f) 10 mg/kg 항-PD-1 항체; (g) 0.1 mg/kg 항-PD-1 항체; (h) 0.3 mg/kg 항-PD-1 항체; (i) 1 mg/kg 항-PD-1 항체; (j) 3 mg/kg 항-PD-1 항체; (k) 5 mg/kg 항-PD-1 항체; 또는 (l) 10 mg/kg 항-PD-1 항체. 특정한 실시양태에서, 방법은 1 mg/kg 항-PD-1 항체의 투여를 포함한다.

[0119] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체의 투여량은 유도 투여 스케줄 및 유지 투여 스케줄 동안 일정하게 유지된다. 특정 실시양태에서, 요법은 (i) 항-PD-1 항체를 적어도 2, 4, 6, 8 또는 10개 용량에 대해 적어도 약 2주마다 1회, 적어도 약 3주마다 1회, 또는 적어도 약 4주마다 1회, 또는 적어도 매달 1회의 투여 빈도로 투여하고, 이어서 항-PD-1 항체를 적어도 2, 4, 6, 8 또는 12개 용량에 대해 적어도 약 2주마다 1회, 적어도 약 3주마다 1회, 또는 적어도 약 4주마다 1회, 또는 적어도 약 매달 1회의 투여 빈도로 투여하는 것을 포함하는 유도 투여 스케줄; 이어서 (ii) 항-PD-1 항체를 적어도 4, 6, 8, 10, 12 또는 16개 용량에 대해, 또는 임상 이익이 관찰되는 기간 동안, 또는 관리불가능한 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지, 적어도 약 8주마다 1회, 약 12주마다 1회, 또는 약 16주마다 1회, 또는 적어도 약 분기마다 1회의 투여 빈도로 투여하는 것을 포함하는 유지 투여 스케줄을 포함한다. 하나의 특정한 실시양태에서, 투여 스케줄은 약 3 mg/kg의 항-PD-1 항체를 2주마다 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 투여 스케줄은 약 1 mg/kg의 항-PD-1 항체를 3주마다 4개 용량에 대해, 이어서 약 3 mg/kg의 항-PD-1 항체를 2주마다 투여하는 것을 포함한다.

[0120] 이러한 방법의 특정 실시양태에서, 유지 투여 스케줄은 항-PD-1 항체를 4, 6, 8, 10, 12 또는 16개 이하의 용량으로 조합 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 공동 요법은 (i) 항-PD-1 항체를 2, 4, 6 또는 8개 용량에 대해 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회, 또는 매달 1회의 투여 빈도로 투여하고, 이어서 항-PD-1 항체를 2, 4, 6, 8 또는 12개 용량에 대해 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회, 또는 매달 1회의 투여 빈도로 투여하는 것을 포함하는 유도 투여 스케줄; 이어서 (ii) 항-PD-1 항체를 4, 6, 8, 10, 12 또는 16개 용량에 대해, 또는 임상 이익이 관찰되는 기간 동안, 또는 관리불가능한 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지, 약 8주마다 1회, 약 12주마다 1회 또는 약 16주마다 1회, 또는 약 분기마다 1회의 투여 빈도로 투여하는 것을 포함하는 유지 투여 스케줄을 포함한다.

[0121] 특정한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 1 mg/kg 항-PD-1 항체의 투여량으로 3주마다 투여된다.

[0122] 본 방법의 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 비경구 투여, 예를 들어, 정맥내 투여되도록 제제화된다.

[0123] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효 투여량은 고정 용량 (체중 기준 투여가 아님)이고, 약 60 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 약 220 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 또는 약 300 mg을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효 투여량은 약 320 mg, 360mg, 400 mg, 420mg, 480 mg, 500mg, 540 mg,

550mg, 600mg, 620 mg, 650mg, 680mg, 700 mg, 720mg, 780 mg, 800mg, 840mg, 또는 900mg을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 항-PD-1 항체의 용량은 약 60 mg 내지 약 300 mg, 약 60 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 항-PD-1 항체의 양은 적어도 약 80 mg, 약 160 mg, 또는 약 240 mg이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 항-PD-1 항체의 용량은 적어도 약 240 mg 또는 적어도 약 80 mg이다.

[0124] 다른 실시양태에서, 투여량은 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다, 9주마다, 또는 10주마다 주어진다.

[0125] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 약 240 mg의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 약 360 mg의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 약 480 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 360mg의 항-PD-1 항체 또는 항원 결합 단편은 3주마다 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 480mg의 항-PD-1 항체 또는 항원 결합 단편은 4 주마다 1회 투여된다.

[0126] 항-PD-1 항체 및 항-CTLA-4 항체의 조합물은 적합한 환자에게 치료 유효량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 항체는 적어도 약 0.1 내지 적어도 약 20.0 mg/체중kg 범위의 투여량으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 항-PD-1 및 항-CTLA-4 항체는 개별적으로 적어도 약 0.1, 적어도 약 0.3, 적어도 약 0.5, 적어도 약 1, 적어도 약 3, 적어도 약 5, 적어도 약 10 또는 적어도 약 20 mg/kg, 예를 들어, 적어도 약 1 내지 적어도 약 10 mg/kg, 예를 들어, 적어도 약 1 내지 적어도 약 3 mg/kg, 예를 들어, 적어도 약 3 mg/kg, 예를 들어, 적어도 약 1 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 각각의 항-PD-1 항체 및 항-CTLA-4 항체는 6개 이하 내지 72개 이하의 용량에 대해 또는 임상 이익이 관찰되는 기간 동안, 또는 관리불가능한 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지, 적어도 약 매주 1회, 적어도 약 2주마다 1회, 적어도 약 3주마다 1회, 또는 적어도 약 4주마다 1회, 또는 적어도 매달 1회의 투여 빈도로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 1 또는 약 3 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 순차 요법은 대상체에게 항-PD-1 항체를 6 내지 72개의 용량에 대해 또는 임상 이익이 관찰되는 기간 동안, 또는 관리불가능한 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지, 약 매주 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회, 또는 매달 1회의 투여 빈도로 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1은 48개 이하의 용량에 대해 약 1 mg/kg의 투여량으로 약 3주마다 1회의 투여 빈도로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 1 또는 3 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 순차 요법은 대상체에게 항-CTLA-4 항체를 6 내지 72개 이하의 용량에 대해 또는 임상 이익이 관찰되는 기간 동안, 또는 관리불가능한 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지, 약 매주 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회, 또는 매달 1회의 투여 빈도로 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 48개 이하의 용량에 대해 약 3 mg/kg의 투여량으로 약 3주마다 1회의 투여 빈도로 투여된다.

[0127] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 및 항-CTLA-4 항체는 하기 투여량으로 투여된다: (a) 0.1 mg/kg 항-PD-1 항체 및 3 mg/kg 항-CTLA-4 항체; (b) 0.3 mg/kg 항-PD-1 항체 및 3 mg/kg 항-CTLA-4 항체; (c) 1 mg/kg 항-PD-1 항체 및 3 mg/kg 항-CTLA-4 항체; (d) 3 mg/kg 항-PD-1 항체 및 3 mg/kg 항-CTLA-4 항체; (e) 5 mg/kg 항-PD-1 항체 및 3 mg/kg 항-CTLA-4 항체; (f) 10 mg/kg 항-PD-1 항체 및 3 mg/kg 항-CTLA-4 항체; (g) 0.1 mg/kg 항-PD-1 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체; (h) 0.3 mg/kg 항-PD-1 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체; (i) 1 mg/kg 항-PD-1 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체; (j) 3 mg/kg 항-PD-1 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체; (k) 5 mg/kg 항-PD-1 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체; 또는 (l) 10 mg/kg 항-PD-1 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체. 특정한 실시양태에서, 방법은 1 mg/kg 항-PD-1 항체 및 3 mg/kg 항-CTLA-4 항체의 투여를 포함한다.

[0128] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 및 항-CTLA-4 항체 각각의 투여량은 유도 투여 스케줄 및 유지 투여 스케줄 동안 일정하게 유지된다. 특정 실시양태에서, 요법은 (i) 항-PD-1 및 항-CTLA-4 항체를 적어도 2, 4, 6, 8 또는 10 개 용량에 대해 적어도 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회, 또는 적어도 매달 1회의 투여 빈도로 조합 투여하고, 이어서 항-PD-1 항체 단독을 적어도 2, 4, 6, 8 또는 12개 용량에 대해 적어도 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회, 또는 적어도 매달 1회의 투여 빈도로 투여하는 것을 포함하는 유도 투여 스케줄; 이어서 (ii) 항-PD-1 및 항-CTLA-4 항체를 적어도 4, 6, 8, 10, 12 또는 16개 용량에 대해, 또는 임상 이익이 관찰되는 기간 동안, 또는 관리불가능한 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지, 적어도 약 8 주마다 1회, 약 12주마다 1회, 또는 약 16주마다 1회, 또는 적어도 약 분기마다 1회의 투여 빈도로 조합 투여하는 것을 포함하는 유지 투여 스케줄을 포함한다.

[0129] 이러한 방법의 특정 실시양태에서, 유지 투여 스케줄은 항-PD-1 및 항-CTLA-4 항체를 4, 6, 8, 10, 12 또는 16

회 이하의 용량으로 조합 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 공동 요법은 (i) 항-PD-1 및 항-CTLA-4 항체를 2, 4, 6 또는 8개 용량에 대해 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회, 또는 매달 1회의 투여 빈도로 조합 투여하고, 이어서 항-PD-1 항체 단독을 2, 4, 6, 8 또는 12개 용량에 대해 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회, 또는 매달 1회의 투여 빈도로 투여하는 것을 포함하는 유도 투여 스케줄; 이어서 (ii) 항-PD-1 및 항-CTLA-4 항체를 4, 6, 8, 10, 12 또는 16개 용량에 대해, 또는 임상 이익이 관찰되는 기간 동안, 또는 관리불가능한 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지, 약 8주마다 1회, 약 12주마다 1회 또는 약 16주마다 1회, 또는 약 분기마다 1회의 투여 빈도로 조합 투여하는 것을 포함하는 유지 투여 스케줄을 포함한다.

[0130] 특정한 실시양태에서, 항-PD-1 및 항-CTLA-4 항체는 3주마다 약 1 mg/kg의 항-PD-1 항체 및 3주마다 약 3 mg/kg의 항-CTLA-4 항체의 투여량으로 투여된다.

[0131] 본 방법의 특정 실시양태에서, 항-PD-1 및 항-CTLA-4 항체는 비경구 투여, 예를 들어, 정맥내 투여를 위해 제제화된다. 특정의 다른 실시양태에서, 항-PD-1 및 항-CTLA-4 항체가 조합되어 투여되는 경우에, 이들은 서로 약 30분 이내에 투여된다. 어느 하나의 항체가 먼저 투여될 수 있는데, 즉, 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체가 투여된 후 항-CTLA-4 항체가 투여되는 반면, 다른 실시양태에서는, 항-CTLA-4 항체가 투여된 후 항-PD-1 항체가 투여된다. 전형적으로, 각 항체는 약 60분의 기간에 걸쳐 정맥내로 투여된다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 및 항-CTLA-4 항체는 공동 투여를 위한 제약상 허용되는 제제 중의 단일 조성물로서 혼합되어 동시에 투여되거나, 또는 제약상 허용되는 제제 중에 각 항체를 포함하는 개별 조성물로서 공동 투여된다.

[0132] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 항-CTLA-4 항체는 단일 조성물 중에 제제화된다. 단일 조성물 중 항-PD-1 항체의 양 및 항-CTLA-4 항체의 양의 비는 10:1 내지 1:10일 수 있다. 다른 실시양태에서, 단일 조성물 중 항-PD-1 항체의 양 및 항-CTLA-4 항체의 양의 비는 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 또는 1:5이다. 특정한 실시양태에서, 단일 조성물 중 항-PD-1 항체의 양 및 항-CTLA-4 항체의 양의 비는 1:3이다.

[0133] 일부 실시양태에서, 조성물은 환자의 체중에 관계 없이 균일 용량으로 투여된다. 예를 들어, 항-PD-1 항체와 항-CTLA-4 항체 각각은 환자의 체중에 관계 없이 20, 50, 75, 80, 160, 200, 240, 300, 360, 400, 480, 500, 750 또는 1500 mg의 균일 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서 조성물은 본원에 개시된 임의의 용량으로 체중-기준 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 단일 용량으로 환자에게 투여되는 항-PD-1 항체의 양 및 항-CTLA-4 항체의 양은 동일하다.

[0134] 다른 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효 투여량은 약 60 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 약 220 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 또는 약 300 mg을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 항-CTLA-4 항체의 용량은 약 60 mg 내지 약 300 mg, 약 60 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 항-CTLA-4 항체의 양은 적어도 약 80 mg, 약 160 mg, 또는 약 240 mg이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 항-CTLA-4 항체의 용량은 적어도 약 240 mg 또는 적어도 약 80 mg이다.

[0135] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체의 균일 용량은 80 mg이고, 항-CTLA-4 항체의 균일 용량은 240 mg이다.

[0136] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 암의 치료를 위한 단독요법으로서 투여되는 경우에, 치료제의 치료 용량 미만으로, 즉, 통상의 용량 또는 FDA-승인된 용량보다 현저히 더 낮은 용량으로 투여된다. 조성물 중 제2 항체의 양은 목적하는 비를 기준으로 계산된다.

[0137] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 매주 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 매달 1회 정맥내 주입으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 조성물은 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 주입은 적어도 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 45분, 약 60분, 약 90분, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간 또는 약 5시간에 걸쳐 발생한다.

[0138] 본 발명의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 특정한 환자에게 과도하게 독성이 아니면서 상기 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하기에 유효한 활성 성분의 양을 수득하도록 고정되거나 달라질 수 있다. 선택된 투여량 수준은 사용되는 본 발명의 특정 조성물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정 화합물의 배출 속도, 치료 지속기간, 사용되는 특정 조성물과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료받는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 일반 건강 상태 및 이전의 병력 및 의학 분야에 널리 공지된 유사 인자를 비롯한 다양한 약동학적 인자에 의존할 것이다. 본 발명의 조성물은 관련 기술분야에 널리 공지된 다양한 방법들 중 1종 이상의 것을 사용하여 하나 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있

다. 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 의존하여 달라질 것이다.

[0139]

키트

[0140]

또한 치료 용도를 위한, 항-PD-1 항체를 포함하는 제약 키트, 및 환자를 조합 요법에 대해 스크리닝하거나 또는 항-PD-1 단독요법의 효능을 예측하기 위한 바이오마커로서 막 PD-L1 발현을 검정하기 위한 항-PD-L1 항체를 포함하는 진단 키트를 비롯한 키트가 본 발명의 범주 내에 있다. 일부 실시양태에서, 제약 키트는 치료 용도를 위해 추가로 항-PD-1 항체 및 항-CTLA-4 Ab의 조합을 포함한다. 키트는 전형적으로, 키트의 내용물의 의도되는 용도를 표시하는 라벨 및 사용에 대한 지침서를 포함한다. 용어 "라벨"은 키트 상에 또는 키트와 함께 공급되거나, 또는 달리 키트에 동반되는 임의의 문서 또는 기록물을 포함한다. 제약 키트의 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 항-CTLA-4 항체와 함께 단위 투여 형태로 공동-포장된다. 진단 키트의 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 PD-L1 발현을 검출하고/하거나 정량화하기 위한 검정을 수행하기 위해 항-PD-1 항체와 함께 공동-포장된다. 하나의 특정한 실시양태에서, 진단 키트는 항-CTLA-4 항체를 추가로 포함한다.

[0141]

특정 실시양태에서, 제약 키트는 항-인간 PD-1 HuMAb인 니볼루맵을 포함한다. 다른 실시양태에서, 제약 키트는 항-인간 PD-L1 HuMAb인 BMS-936559를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제약 키트는 항-인간 CTLA-4 HuMAb인 이필리무맵을 포함한다. 특정 실시양태에서, 진단 키트는 그의 아미노산 서열이 서열식별번호 1 및 2에 각각 제시된 V_H 및 V_L 영역을 포함하는 토끼 항-인간 PD-L1 mAb인 28-8을 포함한다. 다른 실시양태에서, 진단 키트는 무린 항-인간 PD-L1 mAb인 5H1을 포함한다 (Dong et al., Nature Med. 8(8):793-800 (2002)).

[0142]

일부 실시양태에서, 본 발명은

[0143]

(a) 적어도 약 0.1 내지 적어도 약 10 mg/체중kg 범위의 투여량의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분; 및

[0144]

(b) 본원에 개시된 방법에서의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 사용에 대한 지침서

[0145]

를 포함하는, 흑색종 종양을 앓는 환자를 치료하기 위한 키트를 제공한다.

[0146]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0147]

(a) 적어도 약 0.1 내지 적어도 약 10 mg/체중kg 범위의 투여량의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분;

[0148]

(b) 적어도 약 0.1 내지 적어도 약 10 mg/체중kg 범위의 투여량의 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합 부분; 및

[0149]

(c) 본원에 개시된 방법에서의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 및 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 사용에 대한 지침서

[0150]

를 포함하는, 흑색종 종양을 앓는 환자를 치료하기 위한 키트를 제공한다.

[0151]

본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 추가의 제한으로 해석되어서는 안된다. 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌의 내용은 분명하게 본원에 참조로 포함된다.

[0152]

실시예

[0153]

실시예 1

[0154]

무작위화, 이중-맹검, 다기관, 3상 시험을 수행하여 사전에 비치료된 전이성 흑색종에서의, 니볼루맵 단독 또는 이필리무맵과 조합된 니볼루맵의 안전성 및 효능을 이필리무맵 단독과 비교하여 평가하였다.

[0155]

환자

[0156]

적격인 환자는 조직학적으로 확인된 III기 (절제불가능함) 또는 IV기 흑색종을 가졌으며, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종에 대한 어떠한 사전 전신 치료도 없었다. 다른 적격성 기준은 적어도 18세의 연령, 0 (증상 없음)을 나타냄 또는 1 (경도 증상을 나타냄)의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 스코어, RECIST v1.1에 따라 컴퓨터 단층촬영 또는 자기 공명 영상화에 의해 측정가능한 질환, PD-L1 상태의 평가를 위한 전이성 또는 절제불가능한 종양으로부터 수집된 조직의 이용가능성, 및 공지된 BRAF V600 돌연변이 상태 (또는 국부 표준에 따른 BRAF V600 돌연변이 시험과 일치함)를 포함하였다. 주요 배제 기준은 활성 뇌 전이, 안구 흑색종 또는 자가 면역 질환, 및 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PD-L2 또는 항-CTLA-4 항체를 사용한 임의의 선행 치료의 존재였다. 연구 약물 투여 14일 이내에 전신 코르티코스테로이드 치료 또는 다른 면역억제 의약을 필요로 하는 환자는 제외

되었다.

[0157] 연구 설계 및 치료

[0158] 이중-맹검, 3상 연구에서, 등록 환자를 1:1:1 비로 무작위로 할당하여 체중 1킬로그램당 3 mg의 니볼루맵을 2주마다 (플러스 이필리무맵-매칭된 위약), 또는 킬로그램당 1 mg의 니볼루맵을 3주마다 플러스 킬로그램당 3 mg의 이필리무맵을 3주마다 4개 용량에 대해 (플러스 니볼루맵-매칭된 위약), 이어서 킬로그램당 3 mg의 니볼루맵을 2주마다 사이클 3 및 이후에 대해, 또는 킬로그램당 3 mg의 이필리무맵을 3주마다 4개 용량에 대해 (플러스 니볼루맵-매칭된 위약) 수여하였다.

[0159] 니볼루맵 및 이필리무맵 둘 다를 정맥내 주입에 의해 투여하였다. 무작위화는 종양 PD-L1 상태 (양성 vs. 음성 또는 불확정), BRAF 돌연변이 상태 (V600 돌연변이 양성 vs. 야생형), 및 미국 암 연합 위원회 전이 스테이지 (M0, M1a, 또는 M1b vs. M1c)에 따라 계층화되었다. RECIST v1.1-정의된 질환 진행, 허용되지 않는 독성 또는 동의 철회가 일어날 때까지 치료를 계속하였다. 환자는, 이들이 임상 악화 없이 임상 이익을 가지며, 조사자에 의해 평가 시 실질적인 유해 효과를 갖지 않는다면, 진행 이후에도 치료될 수 있다.

[0160] 무진행 생존 및 전체 생존은 공동-1차 종점이었다. 2차 종점은 객관적 반응을, 무진행 및 전체 생존에 대한 예측 바이오마커로서의 종양 PD-L1 발현, 및 건강-관련 삶의 질을 포함하였다. 탐색적 종점은 객관적 반응의 지속기간 및 연구 약물 요법의 안전성/내약성을 포함한다.

[0161] 평가

[0162] 환자를 RECIST v1.1에 따라, 무작위화 후 12주째에 및 49주 동안 6주마다 지속, 및 이어서 진행 또는 치료 중단 시 (어느 것이든지 나중에 발생하는 것)까지 12주마다 종양 반응에 대해 평가하였다. 무진행 생존은 무작위화 일과 기록된 진행 또는 사망의 제1일 사이의 시간으로서, 어느 것이든지 먼저 발생하는 것으로서 정의되었다. 진행 이후에 치료된 환자는 조사자에 의해 평가 시, 후속 종양 반응에 관계 없이, 초기 진행 이벤트의 시점에서 진행성 질환을 갖는 것으로 고려하였다. 종양 세포의 표면에 대한 PD-L1의 발현은 토끼 모노클로날 항-인간 PD-L1 항체 (클론 28-8) 및 다코 (캘리포니아주 카운티리아)에 의해 개발된 분석적으로 검증된 자동화 검정을 사용하여 포르말린-고정, 파라핀-포매 종양 표본에서 면역조직화학에 의해 중앙 실험실에서 평가하였다. PD-L1 양성은 종양 세포 중 적어도 5%가, 평가될 수 있는 적어도 100개의 종양 세포를 함유하는 섹션에서 임의의 강도의 세포 표면 PD-L1 염색을 나타내는 것으로서 정의되었다. 불확정 상태는 멜라닌 함량 또는 강한 세포질 염색으로 인해 종양 세포-표면 발현이 식별될 수 없는 샘플에 기인하였다.

[0163] 각각의 3개의 치료군에서 적어도 하나의 용량의 연구 약물을 수여받은 임의의 환자가 안전성의 평가에 포함되었다. 유해 사건의 중증도는 국립 암 연구소 유해 사건에 대한 통상 용어 기준, 버전 4.0.18에 따라 등급화되었다. 안전성 평가를 치료 단계 동안, 및 연구 약물의 최종 용량 후 100일까지 연속적으로 행하였다.

[0164] 통계적 분석

[0165] 3개의 치료 부문으로 1:1:1 비로 무작위화된 대략 915명의 환자의 연구 샘플 크기를 계획하였다. 무진행 생존의 비교를 위해, 적어도 9개월의 추적에서 관찰하고자 계획된 이벤트의 수는 0.71의 평균 위험 비 및 0.005의 제I종 오류 (양측)를 검출하는 대략 83% 검정력을 제공하였다. 니볼루맵 플러스 이필리무맵과 이필리무맵 단독 사이에서, 및 니볼루맵 단독과 이필리무맵 단독 사이에서의 무진행 생존을 PD-L1 상태, BRAF 돌연변이 상태, 및 전이 스테이지 (상기 기재된 바와 같음)에 따라 계층화된 양측 로그-순위 시험을 사용하여 비교하였다. 연구는 니볼루맵 단독과 니볼루맵 플러스 이필리무맵 군의 정규 통계적 비교를 위해 설계되지는 않았다. 위험 비 및 상응하는 양측 99.5% 신뢰 구간 (CI)은, 치료군을 단일 공변량으로서 상기 인자에 의해 계층화하면서 콕스 비례 위험 모델을 이용하여 추정하였다. 무진행 생존 곡선, 95% CI 하의 중앙값, 및 95% CI 하의 6, 12, 및 18개월에서의 무진행 생존율을 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정하였다. 전체 생존은 모든 환자가 22개월의 최소 추적을 갖는 경우에 분석될 것이다.

[0166] 결과

[0167] 환자 및 치료

[0168] 2013년 7월부터 2014년 3월까지, 총 1296명의 환자를 오스트레일리아, 유럽, 이스라엘, 뉴질랜드 및 북아메리카 내 137개의 센터에서 등록하였다. 총 945명의 환자를 무작위화하였다: 316명의 환자가 니볼루맵 군으로 할당되고, 314명이 니볼루맵 플러스 이필리무맵 군으로 할당되고, 315명이 이필리무맵 군으로 할당되었다 (도 1). 기준선 특징은 3개의 군에 걸쳐 균형을 맞추었다. 총 58.0%가 M1c기 질환을 가졌고, 36.1%가 상승된 락테이트 테

히드로게나제 수준을 가졌고, 31.5%가 BRAF 돌연변이를 가졌고, 26.5%가 양성 PD-L1 상태를 가졌다 (표 1).

표 1. 환자의 기준선 특징.

특징	니랄루맙 단독 (N=316)	니랄루맙 플러스 이펠리무맙 (N=314)	이펠리무맙 단독 (N=315)	총계 (N=945)
연령 - 나이				
평균	58.7	59.3	60.8	59.6
범위	25-90	18-88	18-89	18-90
연령군 - 수 (%)				
<65세	198 (62.7)	185 (58.9)	182 (57.8)	565 (59.8)
≥ 65, < 75세	79 (25.0)	94 (29.9)	89 (28.3)	262 (27.7)
≥ 75세	39 (12.3)	35 (11.1)	44 (14.0)	118 (12.5)
성별 - 수 (%)				
남성	202 (63.9)	206 (65.6)	202 (64.1)	610 (64.6)
여성	114 (36.1)	108 (34.4)	113 (35.9)	335 (35.4)
ECOG 수행 상태 - 수 (%)				
0	238 (75.3)	230 (73.2)	224 (71.1)	692 (73.2)
1	77 (24.4)	83 (26.4)	91 (28.9)	251 (26.6)
2	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)
보고되지 않음	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
M1a - 수 (%)				
M1c	184 (58.2)	181 (57.6)	183 (58.1)	548 (58.0)
M0, M1a, 또는 M1b	132 (41.8)	133 (42.4)	132 (41.9)	397 (42.0)
락테이트 데히드로게나제 - 수 (%)*				
≤ ULN	196 (62.0)	199 (63.4)	194 (61.6)	589 (62.3)
>ULN	112 (35.4)	114 (36.3)	115 (36.5)	341 (36.1)
≤2x ULN	271 (85.8)	276 (87.9)	279 (88.6)	826 (87.4)

특징	니볼루맵 단독 (N=316)	니볼루맵 플러스 이필리무맵 (N=314)	이필리무맵 단독 (N=315)	총계 (N=945)
>2x ULN	37 (11.7)	37 (11.8)	30 (9.5)	104 (11.0)
미지	8 (2.5)	1 (0.3)	6 (1.9)	15 (1.6)
기준선에서의 뇌 전이 - 수 (%)				
있음	8 (2.5)	11 (3.5)	15 (4.8)	34 (3.6)
없음	308 (37.5)	303 (96.5)	300 (95.2)	911 (96.4)
PD-L1 상태 - 수 (%)				
양성	80 (27.8)	68 (24.5)	75 (27.1)	223(26.4)
음성	208 (72.2)	210 (75.5)	202 (72.9)	620 (73.5)
BRAF 상태 - 수 (%)				
돌연변이	100 (31.6)	101 (32.2)	97 (30.8)	298 (31.5)
돌연변이 없음	216 (68.4)	213 (67.8)	218 (69.2)	647 (68.5)

* ULN은 정상 상한치를 나타냄.

모든 무작위화 환자를 데이터베이스 잠금 시 (2015년 2월 17일)에 최소 9개월 동안 추적하고; 니볼루맵 군 내 313명 중 117명의 환자 (37.4%), 니볼루맵 플러스 이필리무맵 군 내 313명 중 93명의 환자 (29.7%), 및 이필리무맵 군 내 311명 중 50명의 환자 (16.1%)를 지속 연구 치료하였다 (표 2). 중단에 대한 가장 빈번한 원인은 니볼루맵 및 이필리무맵 단독요법 군에서 질환 진행 (각각 313명 중 154명의 환자 [49.2%] 및 311명 중 202명의 환자 [65.0%])인 것에 비해, 니볼루맵 플러스 이필리무맵 군에서는 연구 약물 독성이었다 (313명 중 120명의 환자 [38.3%]). 사망 환자의 수는 니볼루맵 군에서 85명 (27.2%), 니볼루맵 플러스 이필리무맵 군에서 86명 (27.5%), 및 이필리무맵 군에서 114명 (36.7%)이었다.

니볼루맵 단독 또는 이필리무맵 단독을 수여받은 환자에서 용량 개수 중앙값은 각각 15 (범위 1-38) 및 4 (1-4)였다. 조합 군에서, 용량 개수 중앙값은 니볼루맵에 대해 4 (범위 1-39) 및 이필리무맵에 대해 4 (범위 1-4)이고; 313명 중 147명의 환자 (47%)가 조합 치료 후에 4개 이상의 용량의 니볼루맵 단독요법을 수여받았다.

- [0175] 효능
- [0176] 무진행 생존 중앙값은 니볼루맵 군에서 6.5개월 (95% 신뢰 구간 [CI], 4.3 내지 9.5), 니볼루맵 플러스 이필리무맵 군에서 11.5개월 (95% CI, 8.9 내지 16.5) 및 이필리무맵 군에서 2.9개월 (95% CI, 2.8 내지 3.4) 이었다 (도 2a). 이필리무맵 군과 비교하여 무진행 생존에서의 유의한 개선이 니볼루맵 플러스 이필리무맵 군에서 관찰되었다 (위험 비, 0.42; 95% CI, 0.31 내지 0.57; $P < 0.0001$) (도 2a). 또한 이필리무맵 군과 비교하여 무진행 생존에서의 유의한 개선이 니볼루맵 군에서 관찰되었다 (위험 비, 0.57; 95% CI, 0.43 내지 0.76; $P < 0.00001$) (도 2a). 니볼루맵 플러스 이필리무맵과 니볼루맵 군 사이의 비교를 위한 위험 비는 0.74 (95% CI, 0.60 내지 0.92)였다.
- [0177] 사전 명시된 환자 하위군, 예컨대 PD-L1 상태, BRAF 돌연변이 상태, 및 전이 스테이지에 의해 정의된 하위군 중에서의 무진행 생존의 분석은 이필리무맵과 비교하여 니볼루맵 또는 니볼루맵 플러스 이필리무맵에서 일치하는 개선을 제시하였다 (도 3). 조합 군에서, PFS 중앙값은 BRAF 돌연변이를 갖는 환자 중에서 11.7개월 (95% CI, 8.0 내지 도달불가값)이고, 야생형 BRAF를 갖는 환자에서 11.2개월 (95% CI, 8.3 내지 도달불가값)이었다 (도 3b). 양성 PD-L1 종양 상태를 갖는 환자의 경우, 니볼루맵, 니볼루맵 플러스 이필리무맵, 및 이필리무맵 군에서의 무진행 생존 중앙값은 각각 14.0개월 (95% CI, 9.1 내지 도달불가값), 14.0개월 (95% CI, 9.7 내지 도달불가값), 및 3.9개월 (95% CI, 2.8 내지 4.2)이었다 (도 2b). 음성 PD-L1 종양 상태를 갖는 환자의 경우, 니볼루맵, 니볼루맵 플러스 이필리무맵, 및 이필리무맵 군에서의 무진행 생존 중앙값은 각각 5.3개월 (95% CI, 2.8 내지 7.1개월), 11.2개월 (95% CI, 8.0 내지 도달불가값) 및 2.8개월 (95% CI, 2.8 내지 3.1)이었다 (도 2c).
- [0178] 조사자-평가된 객관적 반응률은 니볼루맵, 니볼루맵 플러스 이필리무맵, 및 이필리무맵 군에서 각각 43.7% (95% CI, 38.1 내지 49.3%), 57.6% (95% CI, 52.0 내지 63.2), 및 19.0% (95% CI, 14.9 내지 23.8)였다 (표 3). 완전한 반응을 갖는 환자의 백분율은 니볼루맵 또는 이필리무맵 단독 군 중 어느 하나보다 니볼루맵 플러스 이필리무맵 군에서 더 높았다 (11.5% vs. 8.9% 및 2.2%) (표 3). 객관적 반응까지의 시간은 각각의 군에서 유사하였고 (표 3), 반응 지속기간의 중앙값은 어느 군에서도 도달하지 않았다.
- [0179] 종양 표적 병변의 가장 긴 직경의 합계에서의 중앙값 감소는 니볼루맵, 니볼루맵 플러스 이필리무맵, 및 이필리무맵 군에서 각각 -34.5% (사분위간 범위: -75.4 내지 15.4), -51.1% (-75.8 내지 -10.2), 및 5.8% (-28.0 내지 33.3)였다 (도 4). PD-L1-양성 종양을 갖는 환자 중에서, 객관적 반응률은 니볼루맵, 니볼루맵 플러스 이필리무맵, 및 이필리무맵 군에 대해 각각 57.5% (95% CI, 45.9 내지 68.5), 72.1% (95% CI, 59.9 내지 82.3), 및 21.3% (95% CI, 12.7 내지 32.3)였고; PD-L1-음성 종양을 갖는 환자에서, 객관적 반응률은 41.3% (95% CI, 34.6 내지 48.4), 54.8% (95% CI, 47.8 내지 61.6), 및 17.8% (95% CI, 12.8 내지 23.8)였다 (표 4).

표 2. 환자 배치.*

	니발루맙 단독 (N=313)	니발루맙 플러스 이펠리무맙 (N=313)	이펠리무맙 단독 (N=311)
치료 기간에서의 환자 - 수 (%)			
지속	117 (37.4)	93 (29.7)	50 (16.1)
지속하지 않음	196 (62.6)	220 (70.3)	261 (83.9)
치료를 지속하지 않은 원인 - 수 (%)			
질환 진행	154 (49.2)	69 (22.0)	202 (65.0)
연구 약물 독성	27 (8.6)	120 (38.3)	47 (15.1)
연구 약물과 비관련된 유해 사건	5 (1.6)	12 (3.8)	4 (1.3)
중단 치료를 요구한 환자	5 (1.6)	5 (1.6)	4 (1.3)
사망	5 (1.6)	5 (1.6)	4 (1.3)
최대 임상 이익	2 (0.6)	2 (0.6)	0
불량한/비-순응도	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
철회 동의 환자	0	3 (1.0)	0
주적 소실	1 (0.3)	0	0
연구 기준에 더 이상 적합하지 않은 환자	0	1 (0.3)	0
기타	0	3 (1.0)	2 (0.6)
연구에서의 환자 - 수 (%)			
지속	223 (71.2)	221 (70.6)	189 (60.8)
사망	85 (27.2)	86 (27.5)	114 (36.7)
지속하지 않음	5 (1.6)	6 (1.9)	8 (2.6)

* 데이터베이스 잠금 시점 2015년 2월 17일.

표 3. 치료에 대한 반응.

반응	니볼루맙 단독 (N=316)	니볼루맙 플러스 이펠리무맙 (N=314)	이펠리무맙 단독 (N=315)
최적 전체 반응 - 수 (%)†			
완전 반응	28 (8.9)	36 (11.5)	7 (2.2)
부분 반응	110 (34.8)	145 (46.2)	53 (16.8)
인정된 질환	34 (10.8)	41 (13.1)	69 (21.9)
진행성 질환	119 (37.7)	71 (22.6)	154 (48.9)
결정될 수 없음	25 (7.9)	21 (6.7)	32 (10.2)
객관적 반응 ‡			
환자의 수 (% [95% CI])	138 (43.7 [38.1-49.3])	181 (57.6 [52.0-63.2])	60 (19.0 [14.9-23.8])
추정 오즈비 (95% CI)§	3.40 (2.02-5.72)	6.11 (3.59-10.38)	---
양측 P 값	<0.00001	<0.00001	---
객관적 반응까지의 시간 - mo			
반응자의 수	138	181	60
중앙값	2.78	2.76	2.79
범위	2.3-12.5	1.1-11.6	2.5-12.4

† 최적 전체 반응은 RECIST v1.1을 사용하여 조사자에 의해 평가되었음.

‡ 데이터는 완전 반응을 갖는 환자 및 부분 반응을 갖는 환자를 포함함.

§ 이펠리무맙 단독 대비.

표 4. PD-L1 상태에 의한 객관적 반응률.

PD-L1 양성			
	니볼루맙 단독 (N=80)	니볼루맙 플러스 이필리무맙 (N=68)	이필리무맙 단독 (N=75)
객관적 반응 [†]			
환자의 수 (% [95% CI])	46 (57.5 [45.9-68.5])	49 (72.1 [59.9-82.3])	16 (21.3 [12.7-32.3])
추정 오즈비 (95% CI) [§]	5.03 (2.44-10.37)	10.41 (4.63-23.40)	---
PD-L1 음성			
	니볼루맙 단독 (N=208)	니볼루맙 플러스 이필리무맙 (N=210)	이필리무맙 단독 (N=202)
객관적 반응 [†]			
환자의 수 (% [95% CI])	86 (41.3 [34.6-48.4])	115 (54.8 [47.8-61.6])	36 (17.8 [12.8-23.8])
추정 오즈비 (95% CI) [§]	3.25 (2.05-5.13)	5.90 (3.71-9.38)	---

[†] 최적 전체 반응은 RECIST v1.1을 사용하여 조사자에 의해 평가되었음.

[§] 이필리무맙 단독 대비.

유해 사건

임의의 등급의 치료-관련 유해 사건이 니볼루맙, 니볼루맙 플러스 이필리무맙 군, 및 이필리무맙 군에서 각각 환자의 82.1%, 95.5%, 및 86.2%에서 발생하였다 (표 5). 니볼루맙 군에서 가장 흔한 유해 사건은 피로 (환자의 34.2%), 발진 (21.7%) 및 설사 (19.2%)였다. 니볼루맙 플러스 이필리무맙 및 이필리무맙 군에서, 설사 (각각 환자의 44.1% 및 33.1%), 피로 (35.1% 및 28.0%), 및 소양증 (33.2% 및 35.4%)이 가장 흔하였다 (표 5). 등급 3 또는 4의 치료-관련 유해 사건의 발생률은 또한, 니볼루맙 또는 이필리무맙 군 중 어느 하나에서보다 니볼루맙 플러스 이필리무맙 군에서 더 높았으며 (55.0% vs. 16.3% 및 27.3%), 설사가 가장 흔하였다 (각각 니볼루맙, 니볼루맙 플러스 이필리무맙, 및 이필리무맙 군에서 2.2%, 9.3%, 및 6.1%) (표 5). 중단을 초래하는 임의의 등급의 치료-관련 유해 사건은 니볼루맙, 니볼루맙 플러스 이필리무맙, 및 이필리무맙 군에서 각각 환자의 7.7%, 36.4%, 및 14.8%에서 발생하였으며, 가장 흔한 것은 설사 (각각 1.9%, 8.3%, 및 4.5%) 및 결장염 (각각

0.6%, 8.3%, 및 7.7%)이었다 (표 5). 연구-약물 독성으로 인한 1명의 사망이 니볼루맵 군 (호중구감소증)에서, 및 1명이 이펠리무맵 군에서 (심장 정지) 보고되었지만, 이러한 유해 사건은 선행 연구에서 이들 약물과 연관된 바가 없었다. 어떠한 치료-관련 사망도 조합 군에서는 보고되지 않았다.

가장 빈번한 등급 3 또는 4의 치료-관련 선택 유해 사건은 설사 (니볼루맵, 니볼루맵 플러스 이펠리무맵, 및 이펠리무맵 군에서 각각 환자의 2.2%, 9.3%, 및 6.1%), 결장염 (각각 0.6%, 7.7% 및 8.7%), 증가된 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (각각 1.3%, 8.3% 및 1.6%), 및 증가된 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (각각 1.0%, 6.1%, 및 0.6%)였다 (표 6). 면역 조정제의 사용으로, 등급 3 또는 4의 선택 유해 사건에 대한 해소율은 일반적으로 치료군 사이에서 유사하였고, 니볼루맵 플러스 이펠리무맵 군 내 기관 카테고리 사이에서 85-100%였다. 선행 연구에 관찰된 바와 같이, 모든 치료군 내 대부분의 내분비 사건은 해소되지 않았다 (표 7).

표 5. 유해 사건 (안전성 집단).*

사건	니볼루맵 단독 (N=313)		니볼루맵 플러스 이펠리무맵 (N=313)		이펠리무맵 단독 (N=311)	
	총계	등급 3 또는 4	총계	등급 3 또는 4	총계	등급 3 또는 4
사건을 갖는 환자의 수 (%)						
임의의 유해 사건	311 (99.4)	136 (43.5)	312 (99.7)	215 (68.7)	308 (99.0)	173 (55.6)
치료-관련 유해 사건 [†]	257 (82.1)	51 (16.3)	299 (95.5)	172 (55.0)	268 (86.2)	85 (27.3)
설사	60 (19.2)	7 (2.2)	138 (44.1)	29 (9.3)	103 (33.1)	19 (6.1)
피로	107 (34.2)	4 (1.3)	110 (35.1)	13 (4.2)	87 (28.0)	3 (1.0)
소양증	59 (18.8)	0	104 (33.2)	6 (1.9)	110 (35.4)	1 (0.3)
발진	81 (25.9)	2 (0.6)	126 (40.3)	15 (4.8)	102 (32.8)	6 (1.9)
오심	41 (13.1)	0	81 (25.9)	7 (2.2)	50 (16.1)	2 (0.6)
발열	18 (5.8)	0	58 (18.5)	2 (0.6)	21 (6.8)	1 (0.3)
감소된 식욕	34 (10.9)	0	56 (17.9)	4 (1.3)	39 (12.5)	1 (0.3)
알라닌 아미노트랜스퍼라제의 증가	12 (3.8)	4 (1.3)	55 (17.6)	26 (8.3)	12 (3.9)	5 (1.6)
구토	20 (6.4)	1 (0.3)	48 (15.3)	8 (2.6)	23 (7.4)	1 (0.3)
아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제의 증가	12 (3.8)	3 (1.0)	48 (15.3)	19 (6.1)	11 (3.5)	2 (0.6)
감상신기능저하증	27 (8.6)	0	47 (15.0)	1 (0.3)	13 (4.2)	0
결장염	4 (1.3)	2 (0.6)	37 (11.8)	24 (7.7)	36 (11.6)	27 (8.7)
관절통	24 (7.7)	0	33 (10.5)	1 (0.3)	19 (6.1)	0
두통	23 (7.3)	0	32 (10.2)	1 (0.3)	24 (7.7)	1 (0.3)
호흡곤란	14 (4.5)	1 (0.3)	32 (10.2)	2 (0.6)	13 (4.2)	0
중단 유해 치료-관련 유해 사건	24 (7.7)	16 (5.1)	114 (36.4)	92 (29.4)	46 (14.8)	41 (13.2)

* 유해 사건의 중증도는 국립 암 연구소 유해 사건에 대한 통상 용어 기준, 버전 4.0에 따라 등급화하였음.

[†] 본원에 열거된 치료-관련 유해 사건은 3개의 연구군 중 임의의 군에서 환자의 적어도 10%에서 보고되었음.

표 6. 치료-관련 선택 유해 사건 (안전성 집단).*

사건	니블루맙 단독 (N=313)		니블루맙 플러스 이펠리무맙 (N=313)		이펠리무맙 단독 (N=311)	
	총계	등급 3 또는 4	총계	등급 3 또는 4	총계	등급 3 또는 4
임의의 선택 유해 사건	194 (62.0)	24 (7.7)	275 (87.9)	124 (39.6)	229 (73.6)	58 (18.6)
사건을 앓는 환자의 수 (%)						
치료-관련 선택 유해 사건†						
피부	131 (41.9)	5 (1.6)	185 (59.1)	18 (5.8)	168 (54.0)	9 (2.9)
소양증	59 (18.8)	0	104 (33.2)	6 (1.9)	110 (35.4)	1 (0.3)
발진	68 (21.7)	1 (0.3)	89 (28.4)	9 (2.9)	65 (20.9)	5 (1.6)
반점-구진상 발진	13 (4.2)	1 (0.3)	37 (11.8)	6 (1.9)	37 (11.9)	1 (0.3)
백반증	23 (7.3)	1 (0.3)	21 (6.7)	0	12 (3.9)	0
위장	61 (19.5)	7 (2.2)	145 (46.3)	46 (14.7)	114 (36.7)	36 (11.6)
설사	60 (19.2)	7 (2.2)	138 (44.1)	29 (9.3)	103 (33.1)	19 (6.1)
결장염	4 (1.3)	2 (0.6)	37 (11.8)	24 (7.7)	36 (11.6)	27 (8.7)
간	20 (6.4)	8 (2.6)	94 (30.0)	59 (18.8)	22 (7.1)	5 (1.6)
알라닌 아미노트랜스퍼라제의 증가	12 (3.8)	4 (1.3)	55 (17.6)	26 (8.3)	12 (3.9)	5 (1.6)
아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제의 증가	12 (3.8)	3 (1.0)	48 (15.3)	19 (6.1)	11 (3.5)	2 (0.6)
내분비	45 (14.4)	2 (0.6)	94 (30.0)	15 (4.8)	34 (10.9)	7 (2.3)
감상신기능저하증	27 (8.6)	0	47 (15.0)	1 (0.3)	13 (4.2)	0
감상신기능향진증	13 (4.2)	0	31 (9.9)	3 (1.0)	3 (1.0)	0
뇌하수체염	2 (0.6)	1 (0.3)	24 (7.7)	5 (1.6)	12 (3.9)	6 (1.9)
폐	5 (1.6)	1 (0.3)	22 (7.0)	3 (1.0)	6 (1.9)	1 (0.3)
폐장염	4 (1.3)	1 (0.3)	20 (6.4)	3 (1.0)	5 (1.6)	1 (0.3)

* 유해 사건의 중증도는 국립 암 연구소 유해 사건에 대한 통상 용어 기준, 버전 4.0에 따라 등급화하였음.

† 본원에 열거된 치료-관련 선택 유해 사건은 3개의 연구군 중 임의의 군에서 환자의 적어도 5%에서 보고되었음.

[0203] 표 7. 면역 조정 의약 (IMM)을 사용한 치료-관련 선택 유해 사건의 관리.

선택 유해 사건 기관 카테고리	니볼루맙			니볼루맙 플러스 이필리무맙			이필리무맙		
	IMM 관련된 환자, n (%)	IMM으로 치료 후 AE의 해소를 갖는 환자, n (%)	해소까지의 시간 중앙값, 주 (95% CI)	IMM 관련된 환자, n (%)	IMM으로 치료 후 AE의 해소를 갖는 환자, n (%)	해소까지의 시간 중앙값, 주 (95% CI)	IMM 관련된 환자, n (%)	IMM으로 치료 후 AE의 해소를 갖는 환자, n (%)	해소까지의 시간 중앙값, 주 (95% CI)
피부 등급 3-4	33/131 (25.2) 3/5 (60.0)	17 (54.8) 3 (75.0)	34.9 (18.0, NE) 2.1 (0.9, NE)	80/185 (43.2) 12/18 (66.7)	55 (75.3) 12 (65.7)	8.6 (7.0, 12.6) 3.4 (1.1, 12.4)	58/168 (34.5) 5/9 (55.6)	41 (74.5) 5 (83.3)	12.4 (8.9, 19.1) 6.1 (4.4, NE)
위장 등급 3-4	9/61 (14.8) 5/7 (71.4)	5 (71.4) 3 (90.0)	4.0 (0.8, NE) NE (0.8, NE)	71/145 (49.0) 41/46 (89.1)	62 (83.9) 41 (97.6)	4.5 (3.5, 5.7) 3.0 (1.9, 4.3)	54/114 (47.4) 33/36 (91.7)	44 (88.0) 31 (86.6)	4.9 (2.9, 7.6) 4.7 (1.9, 6.1)
내분비 등급 3-4	5/45 (11.1) 2/2 (100)	2 (40.0) 0	24.3 (7.1, NE) NE (NE, NE)	36/94 (38.3) 10/15 (66.7)	14 (41.2) 5 (45.5)	NE (10.4, NE) NE (4.5, NE)	15/34 (44.1) 7/7 (100.0)	4 (28.6) 3 (42.9)	NE (0.71, NE) NE (0.43, NE)
간 등급 3-4	8/22 (36.4) 7/8 (87.5)	6 (100.0) 6 (100.0)	7.0 (2.0, 27.1) 7.0 (2.0, 27.1)	46/95 (48.4) 37/60 (61.7)	43 (95.6) 38 (100.0)	5.9 (3.3, 6.6) 4.1 (3.0, 6.1)	3/22 (13.6) 2/5 (40.0)	3 (100.0) 2 (100.0)	4.1 (4.0, 7.7) 5.9 (4.0, 7.7)
폐 등급 3-4	4/5 (80.0) 1/1 (100)	4 (100.0) 1 (100.0)	3.3 (2.3, 9.1) 2.3 (NE, NE)	17/22 (77.3) 2/3 (66.7)	16 (94.1) 2 (100.0)	6.1 (1.1, 8.3) 4.2 (1.1, 7.3)	3/6 (50.0) 1/1 (100)	2 (66.7) 1 (100.0)	6.1 (6.0, 6.3) 4.7 (NE, NE)
신장 등급 3-4	1/3 (33.3) 0/1	1 (100.0) 0	0.3 (NE, NE) -	4/17 (23.5) 3/6 (50.0)	3 (100.0) 3 (100.0)	1.7 (0.4, 3.7) 1.7 (0.4, 3.6)	3/8 (37.5) 1/1 (100)	3 (100.0) 1 (100.0)	4.6 (0.6, 16.1) 4.6 (NE, NE)

[0204]

[0205]

[0206]

논의

이러한 무작위, 이중-맹검, 3상 연구에서, 니볼루맙 단독 및 니볼루맙 및 이필리무맙의 조합 둘 다는 이필리무맙 단독과 비교하여 사전에 비치료된 진행성 흑색종에서의 무진행 생존 및 객관적 반응을 유의하게 증가시켰다. 이들 결과는 독립적으로 PD-L1 중앙 상태, BRAF 돌연변이 상태, 또는 전이 스테이지에서 관찰되었다. BRAF 돌연변이 비율 (31.5%)은 진행성 질환에 대해 일반적으로 보고된 40-50%보다 더 낮았지만, 연구 참가자의 기준선 특징은 진행성 흑색종을 갖는 환자의 전형이었다. 연구의 1차 종점이 아닌 경우에, 니볼루맙 및 이필리무맙의 조합은 모든 연구 집단에서 니볼루맙 단독과 비교하여 수치적으로 더 긴 무진행 생존 및 보다 높은 반응을 유발하였다. 반응까지의 시간은 군들 사이에 유사하였지만, 제1 중앙 평가가 제12주에 수행되었고, 따라서 조합에 의해 반응이 보다 더 이르게 발생했을 가능성은 미지수로 남아있다.

[0207]

이러한 연구에서 니볼루맙 및 이필리무맙의 조합에 대해 보고된 무진행 생존 중앙값 (BRAF-돌연변이 환자에서 11.7개월)은 BRAF-돌연변이체 전이 흑색종에서 BRAF 및 MEK 억제제의 조합에 대해 최근에 보고된 것과 유사하다

(베무라페닙 및 코비메티닙의 경우 9.9개월; 다브라페닙 및 트라메티닙의 경우 9.3 내지 11.4개월). 이러한 표적 요법에 대한 내성은 단독요법으로 사용되는 경우에 거의 불가피하고, 많은 경우에 매우 신속하다. 조합된 니볼루맵 및 이필리무맵에 대해 확인된 객관적 반응률 (57.6%)은 진행성 흑색종에서 PD-1 차단 단독에 의해 관찰된 것보다 수치적으로 더 높다 (야생형 BRAF를 갖는, 치료받은 적이 없는 환자에서 니볼루맵 [40%] 또는 이필리무맵-치료받은 적이 없는 환자에서 펌브롤리주맵 [37%]).

[0208] 하위군 분석의 결과는, 니볼루맵 단독 대비 니볼루맵 및 이필리무맵의 조합의 가장 큰 이점은 음성 PD-L1 종양 발현의 셋팅에서 발생할 수 있음을 시사한다. PD-L1-양성 군에서, 니볼루맵 단독 및 니볼루맵 플러스 이필리무맵 둘 다는 이필리무맵 단독과 비교하여 무진행 생존의 유사한 연장을 유발하였지만, 객관적 반응률은 니볼루맵 또는 이필리무맵 단독에 비해 조합 군에서 수치적으로 더 높았다. 따라서, 바이오마커로서의 PD-L1의 사용은 임상가가 단독요법 대비 조합 요법의 위험-이익에 관련하여 보다 정보에 입각한 결정을 하도록 할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 음성 PD-L1 발현의 셋팅에서 이필리무맵 및 니볼루맵의 조합의 적어도 상가적 활성의 관찰은 흑색종 뿐만 아니라 PD-1 체크포인트 억제제가 평가 중인 다른 종양 유형에서도 관심대상이다.

[0209] 이러한 연구에서 유해 사건의 발생률은, 일반적으로, 니볼루맵 군에서 가장 낮고, 조합 군에서 가장 높았다. 등급 3 또는 4의 약물-관련 유해 사건의 전체 발생률은, 대부분의 유해 사건, 특히 간 독성에서의 다소 높은 발생률의 결과로서, 이필리무맵 단독과 비교하여 조합 군에서 더 높았으며 (39.6% 대 18.6%), 여기서 등급 3 또는 4 ALT/AST 평가의 비율은 조합에 대해 6-8%이고, 이필리무맵 단독에 대해서는 대략 1%였다. 1명의 약물-관련 사망이 니볼루맵 및 이필리무맵 군에서 각각 보고되었지만, 조합 군에서는 보고되지 않았다. 전체적으로, 니볼루맵 및 이필리무맵의 조합의 안전성 프로파일은 니볼루맵 또는 이필리무맵 단독을 사용한 선행 경험과 일치하였다. 어떠한 새로운 안전성 신호도 확인되지 않았고, 유해 사건은 면역 조정제로 해소되는 대부분의 선택 유해 사건과 같이, 확립된 치료 가이드라인으로 관리가능하였다. 이들 데이터는, 니볼루맵 및 이필리무맵의 조합이 넓은 범위의 임상 셋팅에서 안전하게 사용될 수 있음을 시사한다.

[0210] 요약하면, 본 보고서는 사전에 비치료된 진행성 흑색종에서, 이필리무맵 단독과 비교하여, 니볼루맵 단독 및 니볼루맵 및 이필리무맵의 조합에 대해 증가된 무진행 생존 및 객관적 반응률을 제시한다. 조합에서의 유해 사건은 확립된 알고리즘으로 관리되었으며, 어떠한 연구 약물-관련 사망도 없었다. 전체적으로, 니볼루맵 단독 및 니볼루맵 및 이필리무맵의 조합은 사전에 비치료된 진행성 흑색종을 위한 유망한 치료 옵션이다.

[0211] 본 출원은 2015년 4월 28일에 출원된 미국 가출원 번호 62/153,954의 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0212] 서열

[0213] 28-8의 V_H 아미노산 서열 (오리크톨라구스 쿠니쿨루스(*Oryctolagus cuniculus*)) (서열식별번호: 1)

[0214] Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly Val Gln Cys Leu Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Ile Thr Asn Tyr His Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Thr Ser Ser Gly Ile Gly Ser Ser Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asn Leu Arg Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Tyr Phe Thr Asn Thr Tyr Tyr Ala Leu Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[0215] 28-8의 V_L 아미노산 서열 (오리크톨라구스 쿠니쿨루스) (서열식별번호: 2)

[0216] Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Thr Ser Thr Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Val Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Arg Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Arg Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Ala Gly Ser

[0217] 28-8의 중쇄 CDR1 서열 (오리크톨라구스 쿠니쿨루스) (서열식별번호: 3)

[0218] Asn Tyr His Met Phe

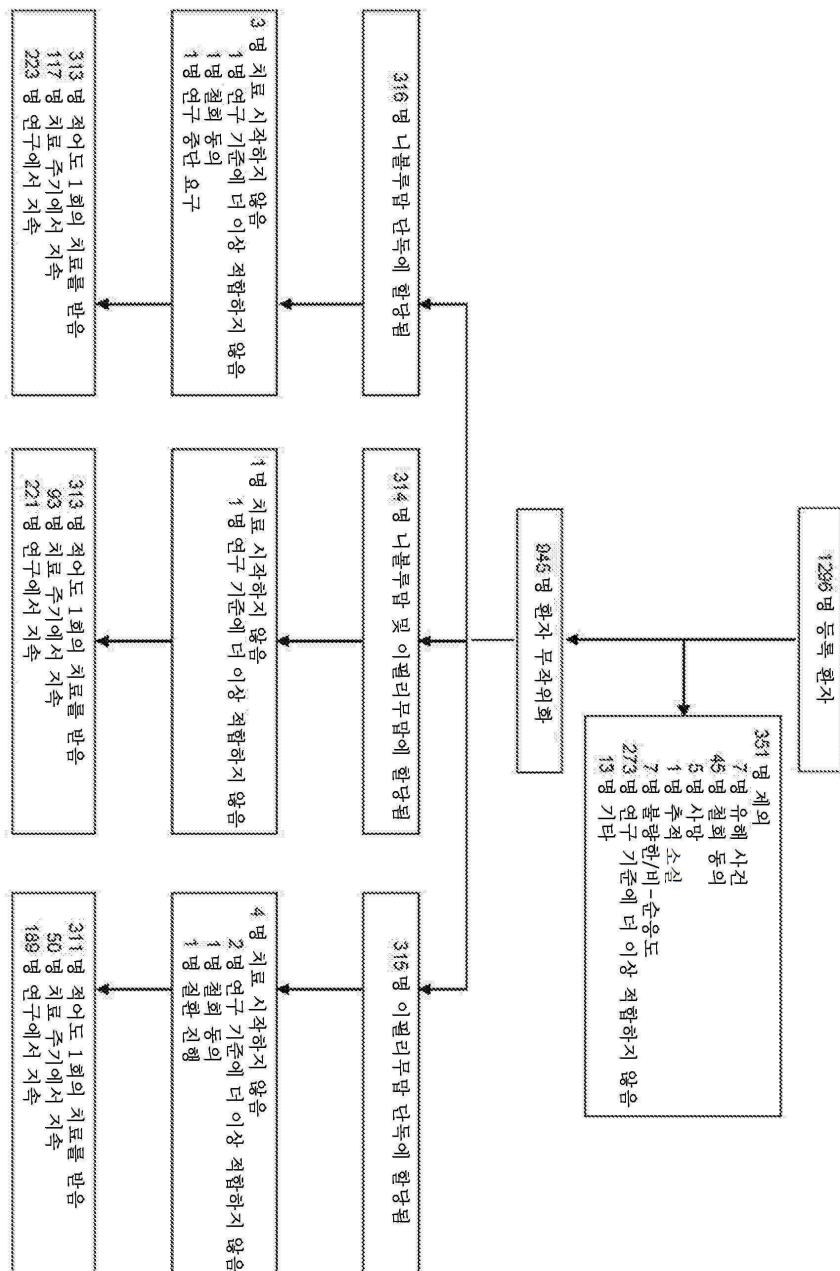
[0219] 28-8의 중쇄 CDR2 서열 (오리크톨라구스 쿠니쿨루스) (서열식별번호: 4)

[0220] Val Ile Thr Ser Ser Gly Ile Gly Ser Ser Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

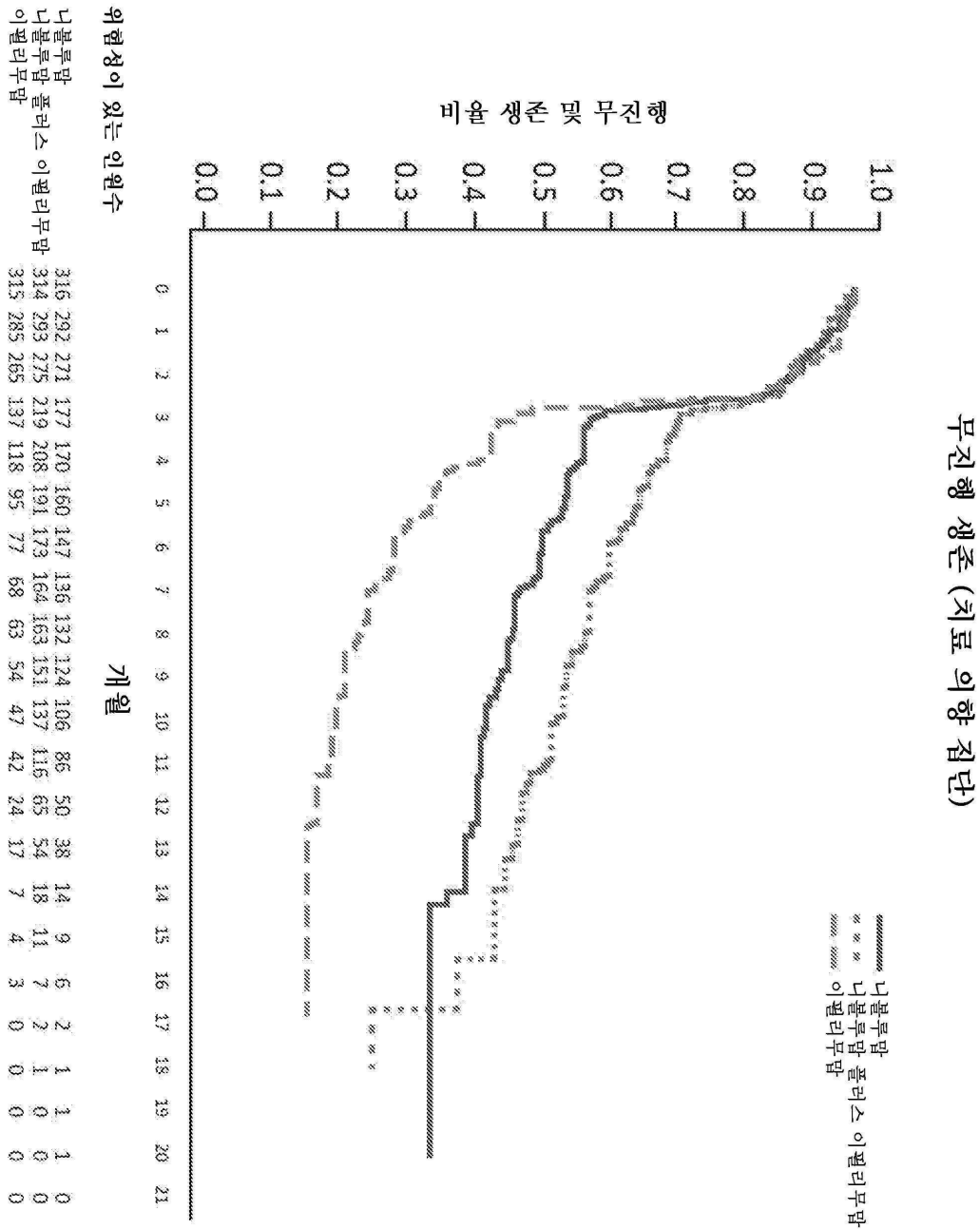
- [0221] 28-8의 중쇄 CDR3 서열 (오리크톨라구스 쿠니쿨루스) (서열식별번호: 5)
- [0222] Asp Tyr Phe Thr Asn Thr Tyr Tyr Ala Leu Asp Ile
- [0223] 28-8의 경쇄 CDR1 서열 (오리크톨라구스 쿠니쿨루스) (서열식별번호: 6)
- [0224] Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Val Tyr Leu Ala
- [0225] 28-8의 경쇄 CDR2 서열 (오리크톨라구스 쿠니쿨루스) (서열식별번호: 7)
- [0226] Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser
- [0227] 28-8의 경쇄 CDR3 서열 (오리크톨라구스 쿠니쿨루스) (서열식별번호: 8)
- [0228] Leu Gly Ser Ala Gly Ser Asp Asp Ala Ala

도면

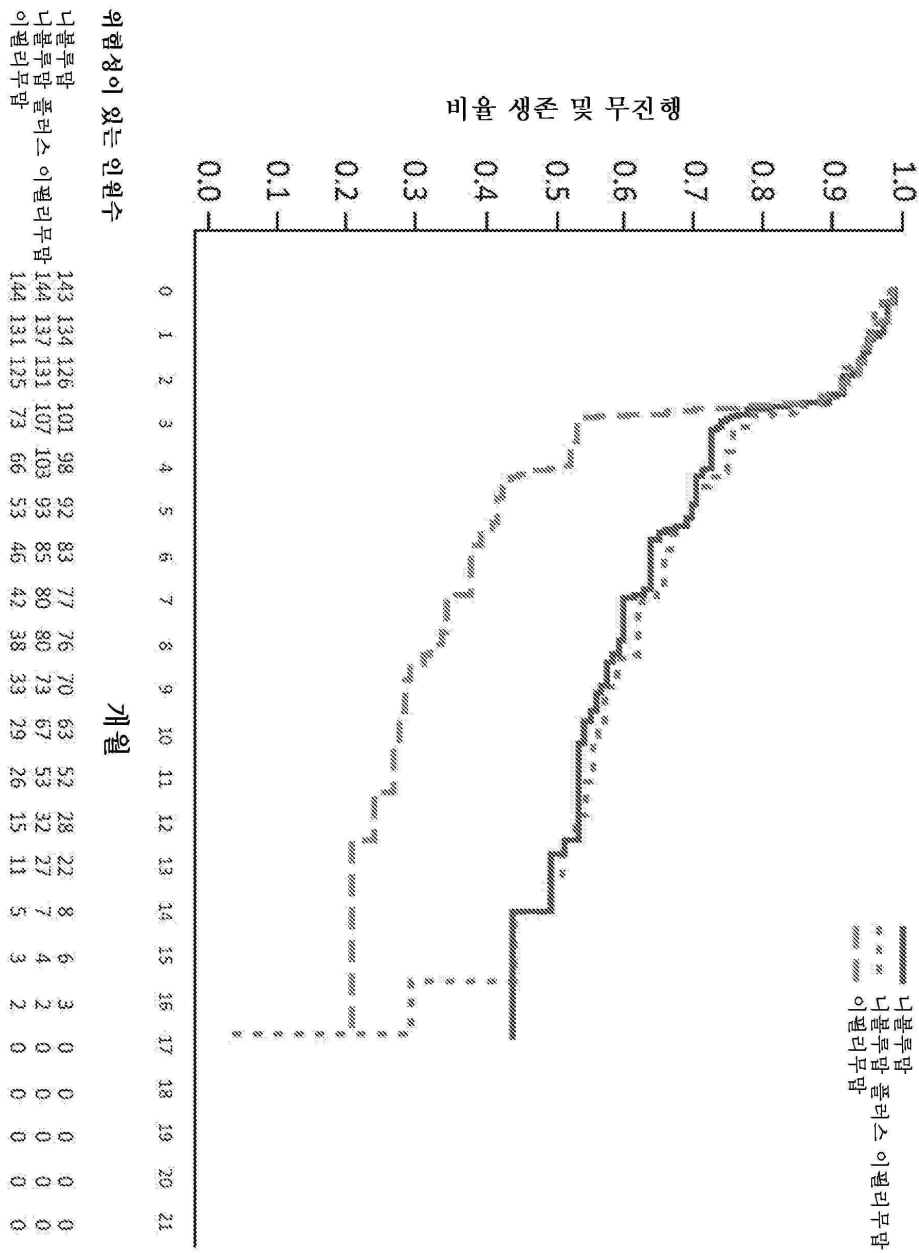
도면1



도면2a

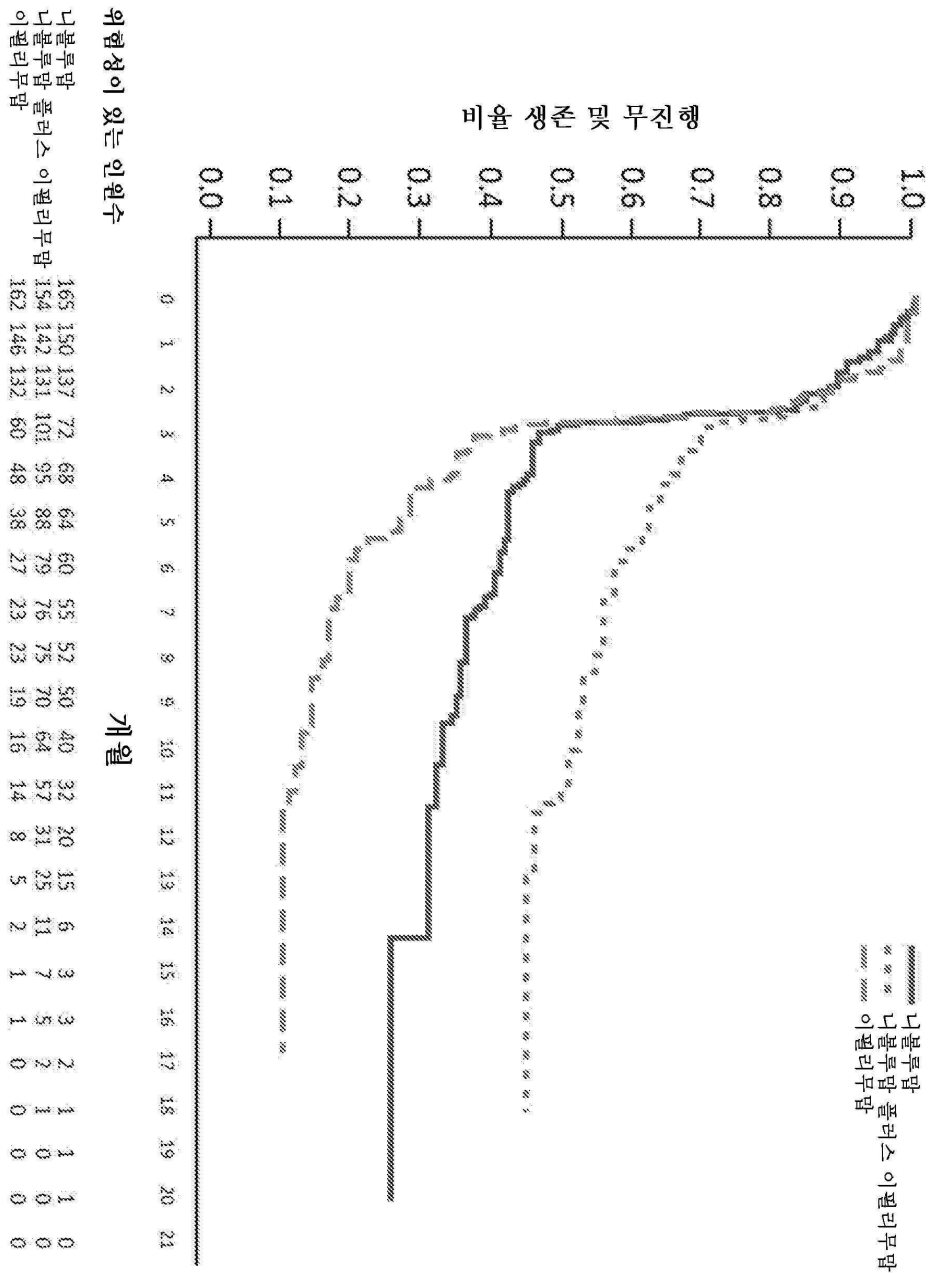


양성 PD-L1 상태를 갖는 환자에서의 무진행 생존



도면2b

음성 PD-L1 상태를 갖는 환자에서의 무진행 생존



도면2c

무진행 생존의 하위군 분석

(A) 니블루탐 대 이펠리무탐

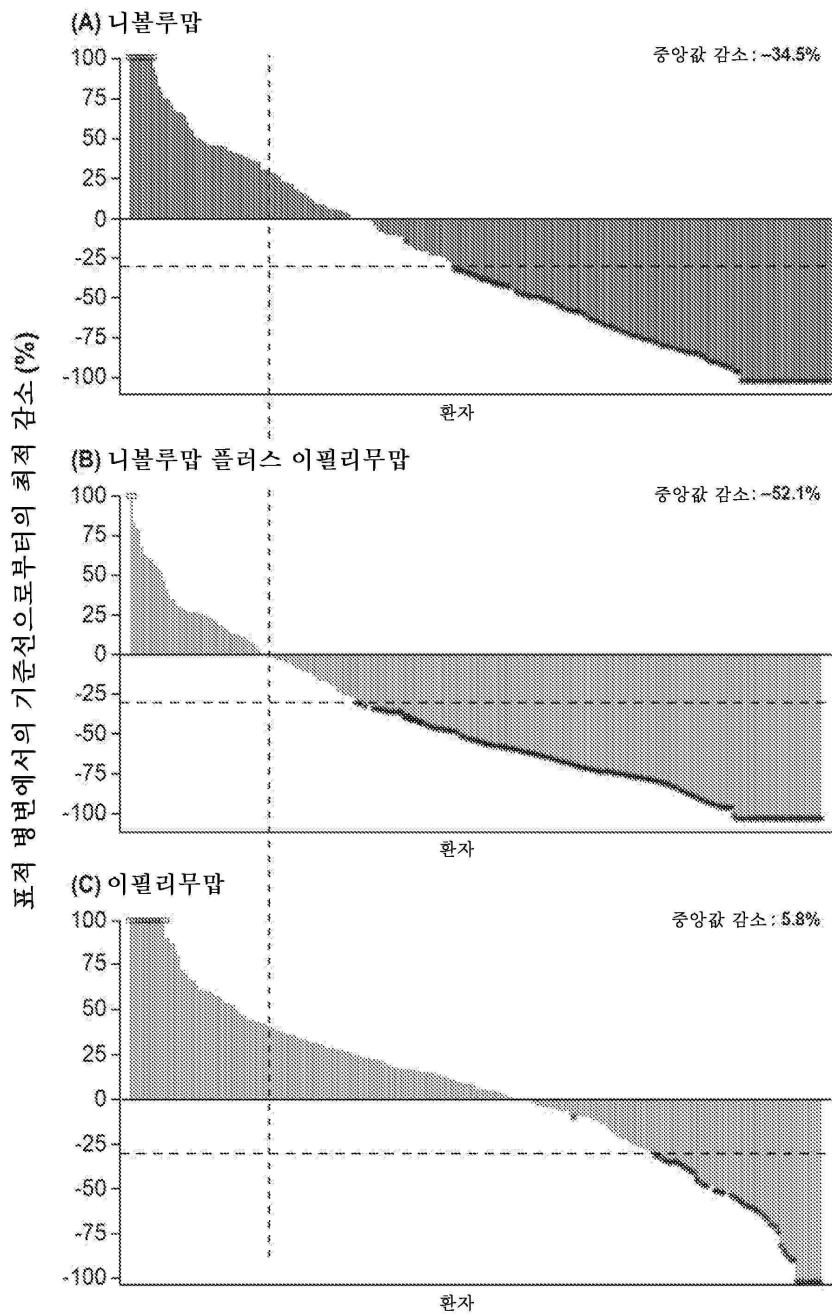
	니블루탐		이펠리무탐		비증화 위험 비 (95% CI)
	사건의 N (관자의 N)	PFS 중앙값 (95% CI)	사건의 N (관자의 N)	PFS 중앙값 (95% CI)	
전체	845	174 (216)	827 (215)	2.88 (2.78, 3.42)	0.57 (0.47, 0.69)
8454 돌연변이 상태					
돌연변이 제	300	87 (88)	68 (100)	4.04 (2.79, 5.52)	0.77 (0.54, 1.09)
아생형	645	117 (218)	188 (215)	2.83 (2.78, 3.08)	0.58 (0.38, 0.83)
연구 진입에서의 M기					
845484548454	388	83 (121)	82 (126)	4.17 (3.96, 5.52)	0.54 (0.39, 0.74)
8454	558	111 (188)	142 (189)	2.78 (2.73, 2.83)	0.59 (0.48, 0.78)

(B) 니블루탐 플러스 이펠리무탐 대 이펠리무탐

	니블루탐+이펠리무탐		이펠리무탐		비증화 위험 비 (95% CI)
	사건의 N (관자의 N)	PFS 중앙값 (95% CI)	사건의 N (관자의 N)	PFS 중앙값 (95% CI)	
전체	845	151 (214)	234 (215)	2.88 (2.78, 3.42)	0.43 (0.35, 0.53)
8454 돌연변이 상태					
돌연변이 제	300	48 (102)	68 (100)	4.04 (2.79, 5.52)	0.47 (0.32, 0.68)
아생형	645	103 (213)	188 (215)	2.83 (2.78, 3.08)	0.41 (0.32, 0.53)
연구 진입에서의 M기					
845484548454	388	51 (128)	82 (126)	4.17 (3.96, 5.52)	0.35 (0.25, 0.50)
8454	558	100 (185)	142 (189)	2.78 (2.73, 2.83)	0.48 (0.37, 0.62)

도면4

표적 병변에서의 중앙 부담 변화



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Yang, Arvin

<120> TREATMENT OF PD-L1-POSITIVE MELANOMA USING AN ANTI-PD-1 ANTIBODY

<130> 3338.032PC02/C-K/ELE/BMD

<150> 62/153,954

<151> 2015-04-28

<160> 8

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 141

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Leu Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro

20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Ile Thr

35 40 45

Asn Tyr His Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

50 55 60

Trp Ile Gly Val Ile Thr Ser Ser Gly Ile Gly Ser Ser Ser Thr Thr

65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser

85 90 95

Thr Thr Val Asn Leu Arg Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala

100 105 110

Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Tyr Phe Thr Asn Thr Tyr Tyr Ala Leu

115 120 125

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135 140

<210> 2

<211> 116

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400>

> 2

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser
 20 25 30
 Thr Ser Thr Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser
 35 40 45
 Gln Ser Ile Ser Val Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Arg Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr
 85 90 95
 Ile Ser Gly Val Gln Arg Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly
 100 105 110
 Ser Ala Gly Ser
 115

<210> 3
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 3

Asn Tyr His Met Phe
 1 5
 <210> 4
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 4
 Val Ile Thr Ser Ser Gly Ile Gly Ser Ser Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala
 1 5 10 15
 Thr Trp Ala Lys Gly
 20
 <210> 5

<211> 12

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 5

Asp Tyr Phe Thr Asn Thr Tyr Tyr Ala Leu Asp Ile

1 5 10

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 6

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Val Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 7

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 8

Leu Gly Ser Ala Gly Ser Asp Asp Ala Ala

1 5 10