



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0149740
(43) 공개일자 2022년11월08일

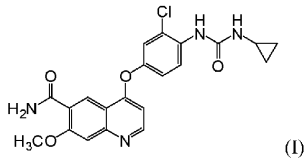
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 31/47 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7034434
(22) 출원일자(국제) 2021년03월04일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년10월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/020858
(87) 국제공개번호 WO 2021/178657
국제공개일자 2021년09월10일
- (30) 우선권주장
62/985,500 2020년03월05일 미국(US)
- (71) 출원인
머크 샤프 앤드 돔 엘엘씨
미국 07065 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
에자이 알앤드디 매니지먼트 가부시키키가이샤
일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4초메 6반 10고
- (72) 발명자
모레노, 블랑카 호멧
미국 19454-2505 펜실베이니아주 노스 웨일즈 노스 섬니타운 파이크 351
이브라힘, 네거트
미국 19454-2505 펜실베이니아주 노스 웨일즈 노스 섬니타운 파이크 351
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장덕순, 이상남

전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 PD-1 길항제, CTLA4 길항제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 사용하여 암을 치료하는 방법

(57) 요약

암 (예를 들어, 흑색종 또는 RCC)의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 (a) PD-1 길항제; (b) CTLA4 길항제; 및 (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, 흑색종 또는 RCC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 이러한 작용제를 함유하는 키트 및 암의 치료를 위한 이러한 작용제의 치료 조합물의 용도가 제공된다.



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/04 (2018.01)

C07K 16/2818 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/507 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

페리니, 로돌포 플뢰리

미국 19454-2505 펜실베이니아주 노스 웨일즈 노스
섬니타운 파이크 351

다이데, 스콧, 제이.

미국 19454-2505 펜실베이니아주 노스 웨일즈 노스
섬니타운 파이크 351

에빙하우스, 스캇, 더블유.

미국 19454-2505 펜실베이니아주 노스 웨일즈 노스
섬니타운 파이크 351

알투라, 레이첼 엘리슨

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애
비뉴 126

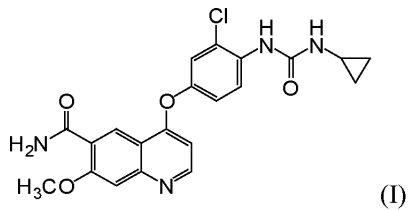
명세서

청구범위

청구항 1

암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게

- (a) PD-1 길항제;
- (b) CTLA-4 길항제; 및
- (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.



청구항 2

제1항에 있어서, 암이 방광암, 유방암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 신세포 암종 (RCC), 간세포성 암종 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 암이 RCC인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, RCC가 진행성 RCC인 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, RCC가 전이성 RCC인 방법.

청구항 6

제2항에 있어서, 암이 흑색종인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 흑색종이 진행성 흑색종인 방법.

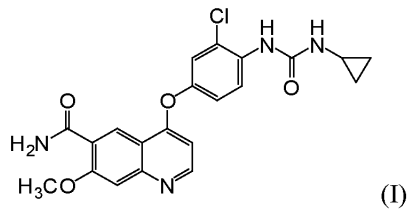
청구항 8

제6항에 있어서, 흑색종이 전이성 흑색종인 방법.

청구항 9

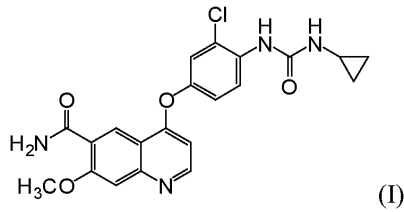
- (a) PD-1 길항제;
- (b) CTLA-4 길항제; 및
- (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염

을 포함하는 키트.



청구항 10

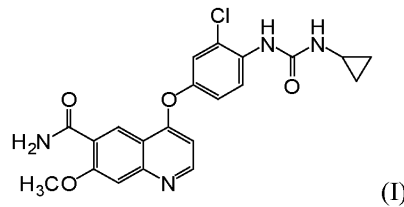
제8항에 있어서, 인간 환자에게 PD-1 길항제, CTLA-4 길항제 및 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함하는 키트.



청구항 11

인간 환자에서 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도이며, 여기서 치료 조합물은

- (a) PD-1 길항제;
- (b) CTLA-4 길항제; 및
- (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 것인 용도.



청구항 12

제11항에 있어서, 암이 방광암, 유방암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 신세포 암종 (RCC), 간세포성 암종 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 13

제12항에 있어서, 암이 RCC인 용도.

청구항 14

제12항에 있어서, 암이 흑색종인 용도.

청구항 15

제14항에 있어서, 흑색종이 불응성 흑색종인 용도.

청구항 16

제14항에 있어서, 흑색종이 흑색종 뇌 전이인 용도.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 길항제가 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편인 방법, 키트 또는 용도.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 길항제가 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이며, 여기서 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 아테졸리주맙이 아닌 것인 방법, 키트 또는 용도.

청구항 19

제17항에 있어서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체가 인간화 항체인 방법, 키트 또는 용도.

청구항 20

제17항에 있어서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체가 인간 항체인 방법, 키트 또는 용도.

청구항 21

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, CTLA-4 길항제가 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편인 방법, 키트 또는 용도.

청구항 22

제21항에 있어서, 항-인간 CTLA-4 모노클로날 항체가 인간화 항체인 방법, 키트 또는 용도.

청구항 23

제21항에 있어서, 항-인간 CTLA-4 모노클로날 항체가 인간 항체인 방법, 키트 또는 용도.

청구항 24

제17항에 있어서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체가 펩트폴리주맙인 방법, 키트 또는 용도.

청구항 25

제17항에 있어서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체가 니볼루맙인 방법, 키트 또는 용도.

청구항 26

제17항에 있어서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체가 세미플리맙인 방법, 키트 또는 용도.

청구항 27

제21항에 있어서, 항-인간 CTLA-4 모노클로날 항체가 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 것인 방법, 키트 또는 용도.

청구항 28

제21항에 있어서, 항-인간 CTLA-4 모노클로날 항체가 서열식별번호: 14에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역 및 서열식별번호: 15에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역을 포함하는 것인 방법, 키트 또는 용도.

청구항 29

제21항에 있어서, 항-인간 CTLA-4 모노클로날 항체가 서열식별번호: 23에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 경쇄 및 서열식별번호: 22에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 중쇄를 포함하는 것인 방법, 키트 또는 용도.

청구항 30

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) PD-1 길항제가 펌브롤리주맵이고;

(b) CTLA-4 길항제가 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편인

방법, 키트 또는 용도.

청구항 31

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) PD-1 길항제가 니볼루맵이고;

(b) CTLA-4 길항제가 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편인

방법, 키트 또는 용도.

청구항 32

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) PD-1 길항제가 세미플리맵이고;

(b) CTLA-4 길항제가 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편인

방법, 키트 또는 용도.

청구항 33

제30항에 있어서, 인간 환자에게 200 mg, 240 mg, 400 mg 또는 2 mg/kg 펌브롤리주맵을 투여하고, 펌브롤리주맵을 6주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 34

제30항에 있어서, 인간 환자에게 400 mg 펌브롤리주맵을 투여하고, 펌브롤리주맵을 6주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 35

제31항에 있어서, 인간 환자에게 240 mg 또는 3 mg/kg 니볼루맵을 2주마다 1회 또는 480 mg 니볼루맵을 4주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 36

제32항에 있어서, 인간 환자에게 350 mg 세미플리맵을 투여하고, 세미플리맵을 3주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 37

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자에게 약 1 mg 내지 약 200 mg의 항-인간 CTLA-4 항체를 투여하고, 항-인간 CTLA4 항체를 6주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 인간 환자에게 1, 1.25, 1.4, 2.0, 2.5, 2.9, 5, 7.9, 10, 12.5, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 또는 200 mg의 항-인간 CTLA-4 항체를 투여하고, 항-인간 CTLA-4 항체를 3주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 인간 환자에게 25 mg의 항-인간 CTLA-4 항체를 투여하는 것인 방법.

청구항 40

제33항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자에게 8, 10, 12, 14, 18, 20 또는 24 mg 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하고, 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 41

흑색종의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게

(a) 400 mg 펌브롤리주맙;

(b) 25 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA-4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및

(c) 20 mg 렌바티닙

을 투여하는 것을 포함하는, 흑색종을 치료하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 각각의 (a) 및 (b)를 6주마다 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, (c)를 1일 1회 투여하는 것인 방법.

청구항 44

제41항에 있어서, (a) 및 (b)를 동일한 날에 투여하고, (a) 및 (b)를 순차적으로 또는 공동으로 투여하는 것인 방법.

청구항 45

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 그의 제약상 허용되는 염이 렌바티닙 메실레이트인 방법, 키트 또는 용도.

발명의 설명

기술 분야

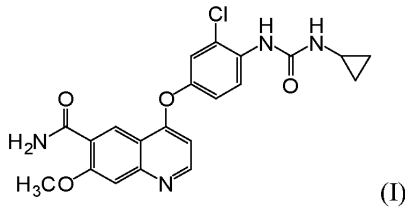
[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 3월 5일에 출원된 미국 가출원 번호 62/985,500을 우선권 주장하며, 이의 개시내용은 그 전원이 참조로 포함된다.

[0003] I. 분야

[0004] (a) 프로그램화된 사멸 1 단백질 (PD-1) 길항제, (b) 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (CTLA4) 길항제 및 (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드 (렌바티닙) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 사용하여 암 (예를 들어, 신세포 암종

(RCC), 방광암, 유방암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 결장직장암 (CRC), 간세포성 암종 (HCC), 흑색종)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.



[0005]

배경 기술

[0006]

II. 발명의 배경

[0007]

PD-1은 면역 조절 및 말초 내성의 유지에서 중요한 선수로 인식된다. PD-1 또는 그의 리간드 (예를 들어, PD-L1)를 표적화하는 면역 체크포인트 요법은 다수의 인간 암 유형의 임상 반응에서 획기적인 개선을 가져왔다 (Brahmer et al., N Engl J Med, 366: 2455-2465 (2012); Garon et al., N Engl J Med, 372:2018-2028 (2015); Hamid et al., N Engl J Med, 369:134-144 (2013); Robert et al., Lancet, 384:1109-1117 (2014); Robert et al., N Engl J Med, 372: 2521-2532 (2015); Robert et al., N Engl J Med, 372:320-330 (2015); Topalian et al., N Engl J Med, 366:2443-2454 (2012); Topalian et al., J Clin Oncol, 32:1020-1030 (2014); Wolchok et al., N Engl J Med, 369:122-133 (2013)). PD-1 축을 표적화하는 면역 요법은 PD-1 수용체에 대해 지시된 모노클로날 항체 (예를 들어, 키트루다(KEYTRUDA)® (렘브롤리주맵), 머크 앤 캄파니, 인크.(Merck and Co., Inc.), 뉴저지주 케널워스; 오피디보(OPDIVO)® (니볼루맵), 브리스톨-마이어스 스쿼프 캄파니 (Bristol-Myers Squibb Company), 뉴저지주 프린스턴) 및 PD-L1 리간드에 결합하는 항체 (예를 들어, 테센트릭 (TECENTRIQ)® (아테졸리주맵), 제넨테크(Genentech), 캘리포니아주 샌프란시스코)를 포함한다.

[0008]

이러한 항체의 효능은 다른 승인된 또는 실험적 암 요법, 예를 들어 방사선, 수술, 화학요법제, 표적화 요법, 종양에서 조절이상인 다른 신호전달 경로를 억제하는 작용제 및 다른 면역 증진제와 조합되어 투여되는 경우에 증진될 수 있는 것으로 제안되었다. PD-1의 길항제와 조합되어 시험된 하나의 이러한 작용제는 세포독성 T 림프구 연관 항원 4 (CTLA4로 약칭됨)의 길항제이다.

[0009]

CTLA4는 유전자 구조, 염색체 위치, 서열 상동성 및 유전자 발현에서 CD28분자와 매우 밀접한 관계를 갖는다. 둘 다는 활성화된 T 세포의 표면 상에서 주로 발현되는 공동-자극 분자 B7에 대한 수용체이다. B7에 결합한 후, CTLA4는 마우스 및 인간 T 세포의 활성화를 억제하여, T 세포의 활성화에서 음성 조절 역할을 할 수 있다.

[0010]

CTLA4 mAb 또는 CTLA4 리간드는 CTLA4가 그의 천연 리간드에 결합하는 것을 방지함으로써, CTLA4에 의한 T 세포 음성 조절 신호의 전달을 차단하고 다양한 항원에 대한 T 세포의 반응성을 증진시킬 수 있다. 이러한 측면에서, 생체내 및 시험관내 연구로부터의 결과는 실질적으로 일치한다. 현재, 일부 CTLA4 mAb가 전립선암, 방광암, 결장직장암, 위장관암, 간암, 악성 흑색종 등을 치료하기 위한 임상 시험에서 시험되고 있다 (Grosso et al., CTLA-4 blockade in tumor models: an overview of preclinical and translational research. Cancer Immun. 13:5 (2013)).

[0011]

T 세포의 기능에 영향을 미치는 중요한 인자로서, CTLA4 및 CTLA4 mAb는 신체 내의 면역 미세환경을 방해함으로써 질환에 대한 특이적 치료 효과를 생성할 수 있다. 이들은 높은 효능을 가지며, 전통적인 의학의 결핍을 해결하여, 유전자 요법의 신규 경로를 연다. CTLA4 및 CTLA4 mAb는 실험 및 다양한 임상 시험 단계에서 시험되고 있다. 예를 들어, 자가면역 질환에서, 이들은 천식의 동물 모델에서 기도 과민반응을 효과적으로 억제하고, 류마티스성 질환의 발생을 예방하고, 신체에서 동종이식편에 대한 면역 반응을 매개하는 것 등으로 나타났다. 다른 한편으로는, 생물학적 유전자 요법이 단기간 임상 시험에서 어떠한 유해 효과도 나타내지 않았지만, 장기간 적용 후 잠재적 효과에 주의를 기울여야 한다. 예를 들어, CTLA4 mAb에 의한 CTLA4-B7 신호전달의 과도한 차단은 자가면역 질환의 발생을 유발할 수 있다. 항체가 그의 항원에 특이적으로 결합하여 표적 세포의 용해를 유도하거나 또는 병리상태의 진행을 차단할 수 있기 때문에, 항체, 특히 인간화 항체를 기반으로 하는 약물의 개발 및 이용은 인간에서의 악성 종양 및 다른 면역 질환의 임상 치료에서 중요한 유의성을 갖는다.

[0012]

티로신 키나제는 성장 인자 신호전달의 조절에 관여하며, 따라서 암 요법을 위한 중요한 표적이다. 렌바티닙은 종양 증식에 관여하는 다른 혈관신생촉진 및 종양원성 경로-관련 RTK (혈소판-유래 성장 인자 (PDGF) 수용체

PDGFR α ; KIT; 및 RET 원종양유전자 (RET) 포함)에 추가로 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 수용체 (VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) 및 VEGFR3 (FLT4)) 및 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체 FGFR1, 2, 3 및 4의 키나제 활성을 선택적으로 억제하는 다중 RTK (다중-RTK) 억제제이다. 특히, 렌바티닙은 X선 결정 구조 분석을 통해 확인된 바와 같이 VEGFR2에 대한 새로운 결합 방식 (유형 V)을 보유하고, 동역학적 분석에 따르면 키나제 활성의 신속하고 강력한 억제를 나타낸다.

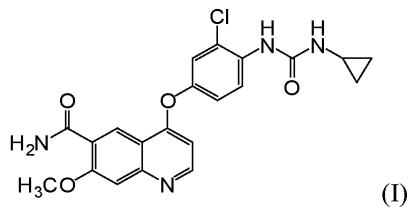
[0013] 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항적 항체의 효능은 다른 승인된 또는 실험적 암 요법, 예를 들어 방사선, 수술, 화학요법제, 표적화 요법, 종양에서 조절이상인 다른 신호전달 경로를 억제하는 작용제 및 다른 면역 증진제와 조합되어 투여되는 경우에 증진될 수 있는 것으로 제안되었다. 그러나, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체와 조합된 어떤 작용제가 효과적인지 또는 어떤 환자에서 조합물이 치료 효능을 증진시킬 수 있는지에 관한 명확한 가이드라인은 없다. 따라서, 암에 대한 강력한 면역 반응을 생성할 수 있는 고효능 치료 조합물에 대한 미충족 필요가 관련 기술분야에 존재한다.

발명의 내용

[0014] III. 개요

[0015] 본 개시내용은 치료제의 조합물, 예를 들어 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 조합물을 사용하여 암, 감염성 질환 또는 감염을 치료하는 방법, 제약 조성물, 용도 및 키트를 제공한다.

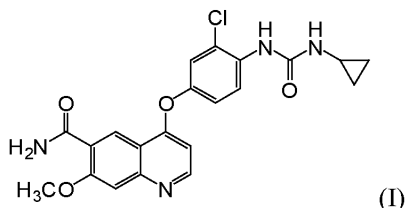
[0016] 본 개시내용은 PD-1 길항제, CTLA4 길항제 및 화학식 (I)에 의해 나타내어진 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 (렌바티닙) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 사용하여 암 (예를 들어, 흑색종 또는 RCC)을 치료하는 방법을 제공한다.



(I)

[0017]

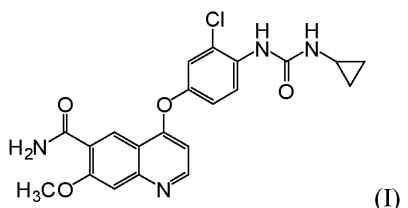
[0018] 본 개시내용은 추가로 PD-1 길항제, CTLA4 길항제 및 화학식 (I)에 의해 나타내어진 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 (렌바티닙) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트를 제공한다.



(I)

[0019]

[0020] 또한, 암 (예를 들어, RCC, 흑색종)을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 치료 조합물은 PD-1 길항제, CTLA4 길항제 및 화학식 (I)에 의해 나타내어진 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 (렌바티닙) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.



(I)

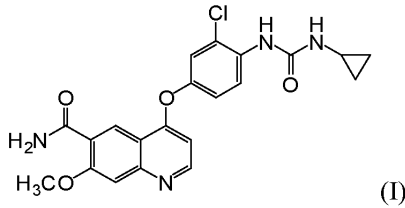
[0021]

[0022] 한 측면에서, 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:

[0023] (a) PD-1 길항제;

[0024] (b) CTLA4 길항제; 및

[0025] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드 (렌바티닙) 또는 그의 제약상 허용되는 염.



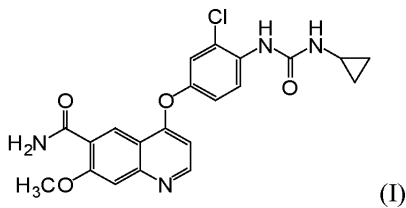
[0026]

[0027] 한 측면에서, 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 데 사용하기 위한 치료 조합물이 본원에 제공된다:

[0028] (a) PD-1 길항제;

[0029] (b) CTLA4 길항제; 및

[0030] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드 (렌바티닙) 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0031]

[0032] 일부 실시양태에서, 암은 골육종, 횡문근육종, 신경모세포종, 신장암, 백혈병, 신장 이행 세포암, 방광암, 윌름스 암, 난소암, 췌장암, 유방암, 전립선암, 골암, 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암), 위암, 결장직장암, 자궁경부암, 활막 육종, 두경부암, 편평 세포 암종, 림프종 (예를 들어, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 또는 비-호지킨 림프종 (NHL)), 다발성 골수종, 신세포암, 망막모세포종, 간모세포종, 간세포성 암종, 흑색종, 신장의 횡문근양 종양, 유잉 육종, 연골육종, 뇌암, 교모세포종, 수막종, 뇌하수체 선종, 전정 슈만세포종, 원시 신경외배엽 종양, 수모세포종, 성상세포종, 역형성 성상세포종, 피지교종, 상피세포종, 맥락종 유두종, 진성 다혈구혈증, 혈소판혈증, 특발성 골수섬유증, 연부 조직 육종, 갑상선암, 자궁내막암 및 카르시노이드 암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 암은 흑색종이다. 특정 실시양태에서, 암은 PD-1 치료 불응성 흑색종이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 흑색종 뇌 전이를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 암은 불응성 흑색종이다.

[0033] 특정 실시양태에서, 암은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 암은 재발성이다. 다른 실시양태에서, 암은 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성이다.

[0034] 한 실시양태에서, 암은 골육종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 횡문근육종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 신경모세포종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 신장암이다. 한 실시양태에서, 암은 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 신장 이행 세포암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 방광암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 윌름스 암이다. 한 실시양태에서, 암은 난소암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 췌장암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 유방암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 전립선암이다. 한 실시양태에서, 암은 골암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 폐암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 위암이다. 한 실시양태에서, 암은 결장직장암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 자궁경부암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 활막 육종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 두경부암이다. 한 실시양태에서, 암은 편평 세포 암종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 림프종이다. 한 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 NHL이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 다발성 골수종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 신세포암이다. 한 실시양태에서, 암은 망막모세포종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 간모세포종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 간세포성 암종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 흑색종이다. 한 실시

양태에서, 암은 신장의 횡문근양 종양이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 유잉 육종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 연골육종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 뇌암이다. 한 실시양태에서, 암은 교모세포종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 수막종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 뇌하수체 선종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 전정 슈반세포종이다. 한 실시양태에서, 암은 원시 신경외배엽 종양이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 수모세포종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 성상세포종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 역형성 성상세포종이다. 한 실시양태에서, 암은 췌장교종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 상의세포종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 맥락종 유두종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 진성 다혈구혈증이다. 한 실시양태에서, 암은 혈소판혈증이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 특발성 골수섬유증이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 연부 조직 육종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 갑상선암이다. 한 실시양태에서, 암은 자궁내막암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 카르시노이드 암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 불응성 두경부암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성/불응성 NHL (rrNHL)이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 PD-1 불응성 rrNHL이다.

[0035] 일부 실시양태에서, 암은 방광암, 유방암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 결장직장암 (CRC), 신세포 암종 (RCC), 간세포암종 (HCC) 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0036] 특정 실시양태에서, 암은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 암은 재발성이다. 다른 실시양태에서, 암은 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성이다. 특정 실시양태에서, 암은 절제가능하다.

[0037] 한 실시양태에서, 암은 방광암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 유방암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 NSCLC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 CRC이다. 한 실시양태에서, 암은 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 HCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 흑색종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 흑색종이고, 환자는 흑색종 뇌 전이를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 암은 불응성 흑색종이다. 한 실시양태에서, 암은 PD-1 불응성 흑색종이다. 한 실시양태에서, 암은 진행성 흑색종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 전이성 흑색종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 흑색종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성 흑색종이다. 다양한 실시양태에서, 암은 국부 진행성 또는 절제가능하다. 다양한 실시양태에서, 암은 아주반트로 치료되었다. 다양한 실시양태에서, 암은 네오아주반트로 치료되었다.

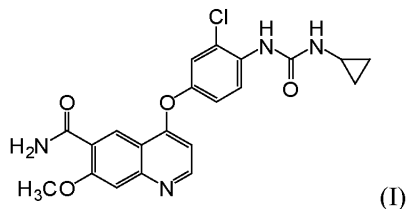
[0038] 한 실시양태에서, 암은 진행성 신세포 암종 (RCC)이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 전이성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 불응성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성 RCC이다.

[0039] 또 다른 측면에서, 하기를 포함하는 키트가 본원에 제공된다:

[0040] (a) PD-1 길항제;

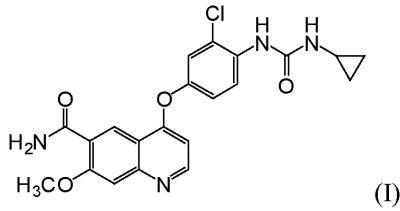
[0041] (b) CTLA4 길항제; 및

[0042] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드 (렌바티닙) 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0043]

[0044] 특정 실시양태에서, 키트는 인간 환자에게 PD-1 길항제, CTLA4 길항제 및 화학식 (I)에 의해 나타내어진 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드 (렌바티닙) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다.



[0045]

[0046]

또 다른 측면에서, 인간 환자에서 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:

[0047]

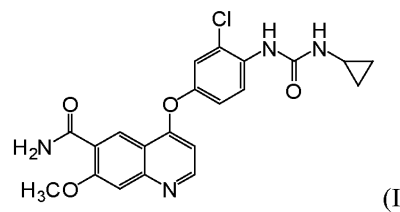
(a) PD-1 길항제;

[0048]

(b) CTLA4 길항제; 및

[0049]

(c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드 (렌바티닙) 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0050]

[0051]

일부 실시양태에서, 암은 방광암, 유방암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 결장직장암 (CRC), 신세포 암종 (RCC), 간세포성 암종 (HCC) 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0052]

특정 실시양태에서, 암은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 암은 재발성이다. 다른 실시양태에서, 암은 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성이다.

[0053]

한 실시양태에서, 암은 방광암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 유방암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 NSCLC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 CRC이다. 한 실시양태에서, 암은 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 HCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 흑색종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 흑색종이고, 환자는 흑색종 뇌 전이를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 암은 불응성 흑색종이다.

[0054]

한 실시양태에서, 암은 진행성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 전이성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 불응성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성 RCC이다.

[0055]

다양한 실시양태에서, 대상체 또는 환자는 암을 갖고, 적어도 1종의 유방암 유전자 (예를 들어, BRCA)를 발현한다. 다양한 실시양태에서, 암 또는 대상체로부터의 샘플은 소정 수준의 적어도 1종의 유방암 유전자 (BRCA)를 갖거나 이를 발현하는 것으로 밝혀졌다. 다양한 실시양태에서, 적어도 1종의 BRCA 유전자는 BRCA1 또는 BRCA2이다. 한 실시양태에서, 암은 BRCA 음성이다. 예를 들어, 암 (예를 들어 유방암 및 난소암)은 BRCA 음성 암이다. 한 실시양태에서, 암은 BRCA 양성이다.

[0056]

본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트, 용도 또는 사용을 위한 조합물의 특정 실시양태에서, 대상체는 인간 환자이다.

[0057]

특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법, 제약 조성물, 키트, 용도 또는 사용을 위한 조합물은 암을 치료하기 위한 것이다.

[0058]

본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 특정 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다.

[0059]

본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 다른 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다.

[0060]

본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 인간화 항체이다.

- [0061] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 인간 항체이다.
- [0062] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 인간화 항체이다.
- [0063] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 인간 항체이다.
- [0064] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 특정 실시양태에서, CTLA4 길항제는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다.
- [0065] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 일부 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체는 인간화 항체이다.
- [0066] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 다른 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체는 인간 항체이다.
- [0067] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트, 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 독립적으로 펩브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 티셀리주맙, 캄렐리주맙 및 토리팔리맙으로부터 선택된다.
- [0068] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 펩브롤리주맙이다.
- [0069] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 니볼루맙이다.
- [0070] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 세미플리맙이다.
- [0071] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 피딜리주맙이다 (미국 특허 번호 7,332,582).
- [0072] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 AMP-514 (메데이문 엘엘씨(MedImmune LLC), 메릴랜드주 게이더스버그)이다.
- [0073] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 PDR001 (미국 특허 번호 9,683,048)이다.
- [0074] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 BGB-A317 (미국 특허 번호 8,735,553)이다.
- [0075] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 MGA012 (마크로제닉스(MacroGenics), 메릴랜드주 록빌)이다.
- [0076] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 특정 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체는 각각 서열 식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열 식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함한다.
- [0077] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 일부 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체는 서열식별번호: 14에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역 및 서열식별번호: 15에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역을 포함한다.
- [0078] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 다른 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체는 서열식별번호: 23에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 경쇄 및 서열식별번호: 22에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 중쇄를 포함한다.
- [0079] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염은 렌바티닙 메실레이트이다. 경구 투여용 캡슐은 각각 4.90 mg 또는 12.25 mg의 렌바티닙 메실레이트에 등가인 4 mg 또는 10 mg의 렌바티닙을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 렌바티닙의 제약상 허용되는 염, 예컨대

렌바티닙 메실레이트가 투여되고, 사용되는 렌바티닙의 용량이 4 mg인 경우에, 의료 진료의는 4.90 mg의 렌바티닙 메실레이트를 투여하는 것을 알 것이다. 또 다른 실시양태에서, 렌바티닙의 제약상 허용되는 염, 예컨대 렌바티닙 메실레이트가 투여되고, 사용되는 렌바티닙의 용량이 10 mg인 경우에, 의료 진료의는 12.25 mg의 렌바티닙 메실레이트를 투여하는 것을 알 것이다.

[0080] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 하나의 구체적 실시양태에서, PD-1 길항제는 펌프롤리주맙이고; CTLA4 길항제는 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다.

[0081] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 하나의 구체적 실시양태에서, PD-1 길항제는 니볼루맙이고; CTLA4 길항제는 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다.

[0082] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 하나의 구체적 실시양태에서, PD-1 길항제는 세미플리맙이고; CTLA4 길항제는 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다.

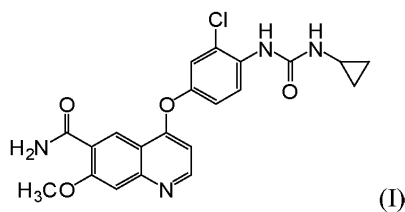
[0083] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 하나의 구체적 실시양태에서, CTLA4 길항제는 6개의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하며, 여기서 6개의 CDR은 (a) 서열식별번호: 14에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) 가변 도메인의 CDR1, CDR2 및 CDR3; 및 (b) 서열식별번호: 15에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 (LC) 가변 도메인의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다.

[0084] 또 다른 측면에서, T 세포를 하기와 접촉시키는 것을 포함하는, T 세포 활성을 증진시키는 방법이 본원에 제공된다:

[0085] (a) 항-인간 PD-1 항체 (예를 들어, 모노클로날 항체) 또는 그의 항원 결합 단편;

[0086] (b) 항-인간 CTLA4 항체 (예를 들어, 모노클로날 항체) 또는 그의 항원 결합 단편; 및

[0087] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드 (렌바티닙) 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0088]

[0089] 일부 실시양태에서, T 세포 활성의 증진은 시험관내에서 일어난다. 다른 실시양태에서, T 세포 활성의 증진은 생체내에서 일어난다. 예를 들어, 증진은 인간 대상체 또는 인간 환자를 포함하나 이에 제한되지 않는 대상체에서 일어난다.

[0090] 특정 실시양태에서, T 세포 활성의 증진은 증가된 시토카인 생산에 의해 측정된다. 다른 실시양태에서, T 세포 활성의 증진은 증가된 세포 증식에 의해 측정된다.

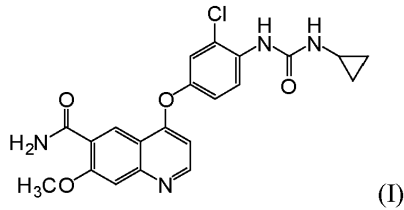
[0091] 일부 실시양태에서, T 세포를 하기와 접촉시키는 것을 포함하는, T 세포의 시토카인 생산을 증가시키는 방법이 본원에 제공된다:

[0092] (a) 항-인간 PD-1 항체 (예를 들어, 모노클로날 항체) 또는 그의 항원 결합 단편;

[0093] (b) 항-인간 CTLA4 항체 (예를 들어, 모노클로날 항체) 또는 그의 항원 결합 단편; 및

[0094] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀

린카르복스아미드 (렌바티닙) 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0095]

[0096]

일부 실시양태에서, T 세포의 증가된 시토키인 생산은 시험관내에서 일어난다. 다른 실시양태에서, T 세포의 증가된 시토키인 생산은 생체내에서 일어난다.

[0097]

본원에 기재된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 인간 환자에게 200 mg, 240 mg 또는 2 mg/kg 펌브롤리주맙을 투여하고, 펌브롤리주맙을 3주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 200 mg 펌브롤리주맙을 3주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 240 mg 펌브롤리주맙을 3주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 2 mg/kg 펌브롤리주맙을 3주마다 1회 투여한다.

[0098]

본원에 기재된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게 400 mg 펌브롤리주맙을 투여하고, 펌브롤리주맙을 6주마다 1회 투여한다.

[0099]

본원에 기재된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 인간 환자에게 240 mg 또는 3 mg/kg 니볼루맙을 2주마다 1회 또는 480 mg 니볼루맙을 4주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 240 mg 니볼루맙을 2주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 3 mg/kg 니볼루맙을 2주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 480 mg 니볼루맙을 4주마다 1회 투여한다.

[0100]

본원에 기재된 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 인간 환자에게 350 mg 세미플리맙을 투여하고, 세미플리맙을 3주마다 1회 투여한다.

[0101]

본원에 기재된 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하고, 인간 환자에게 약 1 mg 내지 약 100 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 3주마다 1회 투여한다. 일부 실시양태에서, 인간 환자에게 1, 10, 25, 50, 75 또는 100 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 3주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 1 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 3주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 10 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 3주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 25 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 3주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 50 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 3주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 75 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 3주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 100 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 3주마다 1회 투여한다.

[0102]

본원에 기재된 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하고, 인간 환자에게 약 1 mg 내지 약 100 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 6주마다 1회 투여한다. 일부 실시양태에서, 인간 환자에게 1, 10, 25, 50, 75 또는 100 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 6주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 1 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 6주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 10 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 6주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 25 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 6주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 50 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 6주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 75 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 6주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 100 mg의 항-인간 CTLA4 항체를 6주마다 1회 투여한다.

[0103]

본원에 기재된 바와 같은 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 인간 환자에게 8, 10, 12, 14, 18, 20 또는 24 mg 렌바티닙을 1일 1회 투여한다.

- [0104] 따라서, 일부 실시양태에서, 인간 환자에게 하기를 부여한다:
- [0105] (a) 200 mg, 240 mg 또는 2 mg/kg 펌브롤리주맙 3주 또는 6주마다 1회;
- [0106] (b) 1, 10, 25, 50, 75 또는 100 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편 6주마다 1회; 및
- [0107] (c) 8, 10, 12, 14, 18, 20 또는 24 mg 렌바티닙 1일 1회.
- [0108] 특정 실시양태에서, 인간 환자에게 하기를 부여한다:
- [0109] (a) 200 mg, 240 mg 또는 2 mg/kg 펌브롤리주맙 6주마다 1회;
- [0110] (b) 1, 10, 25, 50, 75 또는 100 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편 6주마다 1회; 및
- [0111] (c) 8, 10, 12, 14, 18, 20 또는 24 mg 렌바티닙 1일 1회.
- [0112] 특정 실시양태에서, 인간 환자에게 하기를 부여한다:
- [0113] (a) 200 mg 펌브롤리주맙 6주마다 1회;
- [0114] (b) 25 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편 6주마다 1회; 및
- [0115] (c) 20 mg 렌바티닙 1일 1회.
- [0116] 특정 실시양태에서, 인간 환자에게 하기를 부여한다:
- [0117] (a) 240 mg 펌브롤리주맙 6주마다 1회;
- [0118] (b) 25 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편 6주마다 1회; 및
- [0119] (c) 20 mg 렌바티닙 1일 1회.
- [0120] 특정 실시양태에서, 인간 환자에게 하기를 부여한다:
- [0121] (a) 2 mg/kg 펌브롤리주맙 6주마다 1회;
- [0122] (b) 25 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편 6주마다 1회; 및
- [0123] (c) 20 mg 렌바티닙 1일 1회.
- [0124] 특정 실시양태에서, 인간 환자에게 하기를 부여한다:
- [0125] (a) 400 mg 펌브롤리주맙 6주마다 1회;
- [0126] (b) 25 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편 6주마다 1회; 및
- [0127] (c) 20 mg 렌바티닙 1일 1회.

- [0128] 구체적 실시양태에서, RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 부여하는 것을 포함하는, RCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0129] (a) 400 mg 펌브롤리주맙 6주마다 1회;
- [0130] (b) 25 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편 6주마다 1회; 및
- [0131] (c) 20 mg 렌바티닙 1일 1회.
- [0132] 구체적 실시양태에서, 흑색종의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 부여하는 것을 포함하는, 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0133] (a) 400 mg 펌브롤리주맙 6주마다 1회;
- [0134] (b) 25 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편 6주마다 1회; 및
- [0135] (c) 20 mg 렌바티닙 1일 1회.
- [0136] 이러한 방법의 특정 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 및 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체는 동일한 날에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 및 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체는 순차적으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 및 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체는 공동으로 투여된다.
- [0137] 본원에 기재된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 일부 실시양태에서, 렌바티닙의 제약상 허용되는 염-렌바티닙 메실레이트가 사용될 수 있다. 렌바티닙 메실레이트가 사용되는 경우에, 렌바티닙 메실레이트의 투여량은 8, 10, 12, 14, 18, 20 또는 24 mg 렌바티닙이 제공하는 것과 동일한 몰 당량의 렌바티닙을 제공하도록 적절하게 조정된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0138] IV. 발명의 상세한 설명
- [0139] 1. 정의
- [0140] 특정 기술 과학 용어는 하기에 구체적으로 정의된다. 본 명세서의 다른 곳에서 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 다른 기술 과학 용어는 본 개시내용이 관련된 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다.
- [0141] 수치적으로 정의된 파라미터 (예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편 또는 렌바티닙의 용량, 또는 본원에 기재된 조합 요법을 사용한 치료 시간의 길이)를 수식하는 데 사용되는 경우의 "약"은 파라미터가 그 파라미터에 대해 언급된 수치 값 또는 범위의 20% 이내, 15% 이내, 10% 이내, 9% 이내, 8% 이내, 7% 이내, 6% 이내, 5% 이내, 4% 이내, 3% 이내, 2% 이내, 1% 이내 또는 그 미만임을 의미하며; 적절한 경우에, 언급된 파라미터는 가장 가까운 정수로 반올림될 수 있다. 예를 들어, 약 5 mg/kg의 용량은 4.5 mg/kg 내지 5.5 mg/kg으로 달라질 수 있다.
- [0142] 첨부된 청구범위를 포함하여 본원에 사용된 단수 형태의 단어는 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 그의 상응하는 복수 지시대상을 포함한다.
- [0143] 용어 "투여" 또는 "투여하다"는 신체 외부에 존재하는 물질 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체, 항-CTLA4 항체 및 렌바티닙)을 환자 내로 주사하거나 또는 달리 물리적으로 전달하는, 예컨대 경구, 점막, 피내, 정맥내, 피하, 근육내 전달 및/또는 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 물리적 전달 방법에 의해 전달하는 행위를 지칭한다.
- [0144] "항-PD-1 항체"는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체를 의미한다. PD-1은 면역 조절 및 말초

내성의 유지에서 중요한 분자로서 인식된다. PD-1은 나이브 T, B 및 NKT 세포 상에서 중간 정도로 발현되고, 림프구, 단핵구 및 골수 세포 상에서 T/B 세포 수용체 신호전달에 의해 상향조절된다 (Sharpe, A.H, Wherry, E.J., Ahmed R., and Freeman G.J. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nature Immunology* (2007); 8:239-245). PD-1에 대한 2종의 공지된 리간드인 PD-L1 (B7-H1) 및 PD-L2 (B7-DC)는 다양한 조직에서 일어나는 인간 암에서 발현된다. 예를 들어 난소암, 신장암, 결장직장암, 췌장암, 간암 및 흑색종의 큰 샘플 세트에서, PD-L1 발현은 후속 치료와 무관하게 불량한 예후와 상관관계가 있고 전체 생존을 감소시킨 것으로 밝혀졌다 (Dong H et al. *Nat Med.* 2002 Aug;8(8):793-800; Yang et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jun;49(6 (2008): 49: 2518-2525; Ghebeh et al. *Neoplasia* (2006) 8: 190-198; Hatanishi J et al. *Proceeding of the National Academy of Sciences* (2007): 104: 3360-3365; Thompson RH et al. *Clinical genitourin Cancer* (2006): 5: 206-211; Nomi, T. Sho, M., Akahori, T., et al. *Clinical Cancer Research* (2007);13:2151-2157; Ohigashi Y et al. *Clin. Cancer Research* (2005): 11: 2947-2953; Inman et al. *Cancer* (2007): 109: 1499- 1505; Shimauchi T et al. *Int. J. Cancer* (2007): 121:2585-2590; Gao et al. *Clinical Cancer Research* (2009) 15: 971-979; Nakanishi J.. *Cancer Immunol Immunother.* (2007) 56: 1173-1182; Hino et al. *Cancer* (2010): 00:1-9.). 유사하게, 중앙 침윤 림프구 상의 PD-1 발현은 유방암 및 흑색종에서 기능장애성 T 세포를 표시하고 (Ghebeh H., *BMC Cancer.* 2008 Feb 23;8:57; 및 Ahmadzadeh M et al. *Blood* (2009) 114: 1537-1544), 신암에서 불량한 예후와 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다 (Thompson RH et al., *Clinical Cancer Research* (2007) 15: 1757-1761). 따라서, PD-L1 발현 중앙 세포는 PD-1 발현 T 세포와 상호작용하여 T 세포 활성화 및 면역 감시의 회피를 감소시킴으로써, 중앙에 대한 손상된 면역 반응에 기여하는 것으로 제안되었다.

[0145] PD-1과 그의 리간드 PD-L1 및 PD-L2 중 하나 또는 둘 다 사이의 상호작용을 억제하는 여러 모노클로날 항체가 암을 치료하기 위해 승인되었다. 펙트몰리주맵은 프로그램화된 세포 사멸 1 (PD 1) 수용체에 대한 높은 결합 특이성을 가져, 그와 프로그램화된 세포 사멸 리간드 1 (PD-L1) 및 프로그램화된 세포 사멸 리간드 2 (PD-L2)와의 상호작용을 억제하는 강력한 인간화 이뮤노글로불린 G4 (IgG4) mAb이다. 전임상 시험관내 데이터에 기초하여, 펙트몰리주맵은 PD-1에 대해 높은 친화도 및 강력한 수용체 차단 활성을 갖는다. 키트루다® (펙트몰리주맵)는 다수의 적응증에 걸쳐 환자의 치료를 위해 지시된다. "PD-1 길항제"는 면역 세포 (T 세포, B 세포 또는 NKT 세포) 상에서 발현된 PD-1에 대한 암 세포 상에서 발현된 PD-L1의 결합을 차단하고, 바람직하게는 또한 면역-세포 발현된 PD-1에 대한 암 세포 상에서 발현된 PD-L2의 결합을 차단하는 임의의 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 의미한다. PD-1 및 그의 리간드에 대한 대체 명칭 또는 동의어는 PD-1의 경우 PDCD1, PD1, CD279 및 SLEB2; PD-L1의 경우 PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 및 B7-H; 및 PD-L2의 경우 PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc 및 CD273을 포함한다. 인간 개체를 치료하는 임의의 치료 방법, 의약 및 개시된 용도에서, PD-1 길항제는 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L1의 결합을 차단하고, 바람직하게는 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L1 및 PD-L2 둘 다의 결합을 차단한다. 인간 PD-1 아미노산 서열은 NCBI 로커스 번호(Locus No.) NP_005009에서 찾아볼 수 있다. 인간 PD-L1 및 PD-L2 아미노산 서열은 각각 NCBI 로커스 번호: NP_054862 및 NP_079515에서 찾아볼 수 있다. PD-1 길항제는 항-PD-L1 모노클로날 항체인 아테졸리주맵이 아니다.

[0146] "CTLA4 길항제"는 인간 CTLA4에 특이적으로 결합하고 CTLA4와 그의 리간드, CD80 (B7.1) 및 CD86 (B7.2)의 상호작용을 차단하는 임의의 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 의미한다. "항-CTLA4 항체"는 인간 CTLA4에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체를 의미한다. 항-CTLA4 항체는 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있고, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 불변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직한 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv 및 Fv 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0147] 본원에 사용된 용어 "항체"는 목적하는 생물학적 또는 결합 활성을 나타내는 임의의 형태의 이뮤노글로불린 분자를 지칭한다. 따라서, 이는 가장 넓은 의미로 사용되고, 구체적으로 모노클로날 항체 (전장 모노클로날 항체 포함), 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체), 인간화, 완전 인간 항체 및 키메라 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "모 항체"는 의도된 용도를 위한 항체의 변형 전에, 예컨대 인간 치료제로서 사용하기 위한 항체의 인간화 전에 항원에 대한 면역계의 노출에 의해 획득된 항체이다. 본원에 사용된 용어 "항체"는 무손상 폴리클로날 또는 모노클로날 항체뿐만 아니라, 달리 명시되지 않는 한, 특이적 결합의 경우 무손상 항체와 경쟁하는 그의 임의의 항원 결합 부분, 항원 결합 부분을 포함하는 융합 단백질 및 항원 인식 부위를 포함하는 이뮤노글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 형태를 포괄한다.

[0148] 일반적으로, 기본 항체 구조 단위는 사량체를 포함한다. 각각의 사량체는 폴리펩티드 쇠의 2개의 동일한 쌍을 포함하며, 각각의 쌍은 1개의 "경쇄" (약 25 kDa) 및 1개의 "중쇄" (약 50-70 kDa)를 갖는다. 각각의 쇠의 아미노-말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100 내지 110개 또는 그 초과 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 항체 결합 부위를 형성한다. 따라서, 일반적으로, 무손상 항체는 2개의 결합 부위를 갖는다. 중쇄의 카르복시-말단 부분은 주로 이펙터 기능을 담당하는 불변 영역을 정의할 수 있다. 전형적으로, 인간 경쇄는 카파 및 람다 경쇄로 분류된다. 추가로, 인간 중쇄는 전형적으로 뮤, 델타, 감마, 알파 또는 엡실론으로 분류되고, 항체의 이소형을 각각 IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE로 정의한다. 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되고, 중쇄는 또한 약 10개 이상의 아미노산의 "D" 영역을 포함한다. 일반적으로, 문헌 [Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))]을 참조한다.

[0149] 본원에 사용된 "가변 영역" 또는 "V 영역" 또는 "V 쇠"는 상이한 항체 사이의 서열이 가변적인 IgG 쇠의 절편을 의미한다. 항체의 "가변 영역"은 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역을 단독으로 또는 조합하여 지칭한다. 중쇄의 가변 영역은 "V_H"로 지칭될 수 있다. 경쇄의 가변 영역은 "V_L"로 지칭될 수 있다.

[0150] 전형적으로, 중쇄 및 경쇄 둘 다의 가변 영역은 비교적 보존된 프레임워크 영역 (FR) 내에 위치하는, 상보성 결정 영역 (CDR)으로도 불리는 3개의 초가변 영역을 포함한다. CDR은 통상적으로 프레임워크 영역에 의해 정렬되어, 특이적 에피토프에 대한 결합을 가능하게 한다. 일반적으로, 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 다는 N-말단에서 C-말단으로 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 각각의 도메인에 대한 아미노산의 배치는 일반적으로 문헌 [Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, et al., (1987) J Mol. Biol. 196:901-917 또는 Chothia, et al., (1989) Nature 342:878-883]의 정의에 따른다.

[0151] "CDR"은 항체 V_H β-시트 프레임워크의 비-프레임워크 영역 내의 3개의 초가변 영역 (H1, H2 또는 H3) 중 하나 또는 항체 V_L β-시트 프레임워크의 비-프레임워크 영역 내의 3개의 초가변 영역 (L1, L2 또는 L3) 중 하나를 지칭한다. 따라서, CDR은 프레임워크 영역 서열 내에 산재된 가변 영역 서열이다. CDR 영역은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 카바트(Kabat)에 의해 항체 가변 도메인 내의 가장 초가변성인 영역으로 정의되었다. CDR 영역 서열은 또한 코티아(Chothia)에 의해 보존된 b-시트 프레임워크의 일부가 아니고 이에 따라 상이한 입체형태에 적합화될 수 있는 잔기로서 구조적으로 정의되었다. 둘 다의 용어는 관련 기술분야에 널리 인식되어 있다. CDR 영역 서열은 또한 AbM, 접촉 및 IMGT에 의해 정의되었다. 정규 항체 가변 영역 내의 CDR의 위치는 수많은 구조의 비교에 의해 결정되었다 (Al-Lazikani et al., 1997, J. Mol. Biol. 273:927-48; Morea et al., 2000, Methods 20:267-79). 초가변 영역 내의 잔기의 수는 상이한 항체에서 달라지기 때문에, 정규 위치 대비 추가의 잔기는 통상적으로 정규 가변 영역 넘버링 스킴에서 잔기 번호 옆에 a, b, c 등으로 넘버링된다 (Al-Lazikani et al., 상기 문헌). 이러한 명명법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 유사하게 널리 공지되어 있다. 예를 들어 카바트 넘버링 및 IMGT 고유 넘버링 시스템을 포함한 넘버링 시스템 사이의 상응성은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 하기 표 1에 제시된다. 일부 실시양태에서, CDR은 카바트 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같다. 다른 실시양태에서, CDR은 IMGT 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같다. 또 다른 실시양태에서, CDR은 AbM 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같다. 또 다른 실시양태에서, CDR은 코티아 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같다. 또 다른 실시양태에서, CDR은 접촉 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같다.

[0152] 표 1. CDR 넘버링 시스템 사이의 상응성

	카바트 + 코티아	IMGT	카바트	AbM	코티아	접촉
V _H CDR1	26-35	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
V _H CDR2	50-65	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58
V _H CDR3	95-102	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101
V _L CDR1	24-34	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36
V _L CDR2	50-56	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55
V _L CDR3	89-97	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96

[0153]

- [0154] "키메라 항체"는 중쇄 및/또는 경쇄의 한 부분이 특정한 중 (예를 들어, 인간)으로부터 유래되거나 특정한 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 서열을 함유하고, 쇠(들)의 나머지는 또 다른 중 (예를 들어, 마우스)으로부터 유래되거나 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체, 뿐만 아니라 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 이러한 항체의 단편을 지칭한다.
- [0155] "인간 항체"는 인간 이뮤노글로불린 단백질 서열 또는 그의 유도체를 포함하는 항체를 지칭한다. 인간 항체는 마우스, 마우스 세포 또는 마우스 세포로부터 유래된 하이브리도마에서 생산되는 경우에 무린 탄수화물 쇠를 함유할 수 있다. 유사하게, "마우스 항체" 또는 "랫 항체"는 각각 마우스 또는 랫트 이뮤노글로불린 서열 또는 그의 유도체만을 포함하는 항체를 지칭한다.
- [0156] "인간화 항체"는 비-인간 (예를 들어, 무린) 항체뿐만 아니라 인간 항체로부터의 서열을 함유하는 항체의 형태를 지칭한다. 이러한 항체는 비-인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유한다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 1개, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비-인간 이뮤노글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 이뮤노글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체는 또한 임의로 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 한 부분, 전형적으로 인간 이뮤노글로불린의 것을 포함할 것이다. 접두어 "hum", "hu" 또는 "h"는 인간화 항체를 모 설치류 항체와 구별하기 위해 필요한 경우에 항체 클론 명칭에 추가될 수 있다. 설치류 항체의 인간화 형태는 일반적으로 모 설치류 항체의 동일한 CDR 서열을 포함할 것이지만, 친화도를 증가시키거나, 인간화 항체의 안정성을 증가시키거나 또는 다른 이유로 특정 아미노산 치환이 포함될 수도 있다.
- [0157] 본원에 사용된 "모노클로날 항체" 또는 "mAb" 또는 "Mab"는 실질적으로 동종인 항체의 집단을 지칭하며, 즉 집단을 구성하는 항체 분자는 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 아미노산 서열이 동일하다. 대조적으로, 통상적인 (폴리클로날) 항체 제제는 전형적으로 종종 상이한 에피토프에 특이적인 그의 가변 도메인, 특히 그의 CDR에 상이한 아미노산 서열을 갖는 다수의 상이한 항체를 포함한다. 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 동종인 항체 집단으로부터 수득되는 바와 같은 항체의 특징을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로 해석되지는 않을 것이다. 예를 들어, 본 개시내용에 따라 사용될 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al. (1975) Nature 256:495]에 처음 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나 또는 재조합 DNA 방법 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 참조)에 의해 제조될 수 있다. "모노클로날 항체"는 또한, 예를 들어 문헌 [Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628 및 Marks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222:581-597]에 기재된 기술을 사용하여 과지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 또한, 문헌 [Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731]을 참조한다.
- [0158] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 "항체 단편" 또는 "항원 결합 단편"은 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 단편, 예를 들어 1개 이상의 CDR 영역을 보유하는 단편을 지칭한다. PD-1 또는 CTLA4"에 특이적으로 결합하는" 항체는 다른 단백질과 비교하여 PD-1 또는 CTLA4 (적절한 경우)에 대한 우선적 결합을 나타내는 항체이지만, 이 특이성이 절대적인 결합 특이성을 요구하지 않는다. 항체는 그의 결합이, 예를 들어 바람직하지 않은 결과, 예컨대 가양성을 생성하지 않으면서 샘플 중 표적 단백질의 존재를 결정하는 경우에 그의 의도된 표적에 대해 "특이적"인 것으로 간주된다. 항체 또는 그의 결합 단편은 비-표적 단백질과의 친화도보다 적어도 2배 더 큰, 바람직하게는 적어도 10배 더 큰, 보다 바람직하게는 적어도 20배 더 큰, 가장 바람직하게는 적어도 100배 더 큰 친화도로 표적 단백질에 결합할 것이다.
- [0159] 항원 결합 부분은, 예를 들어 Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, CDR을 포함하는 단편 및 단일 쇠 가변 단편 항체 (scFv) 및 항원 (예를 들어, PD-1 또는 CTLA4)에 대한 특이적 항원 결합을 부여하기에 충분한 이뮤노글로불린의 적어도 한 부분을 함유하는 폴리펩티드를 포함한다. 항체는 임의의 부류, 예컨대 IgG, IgA 또는 IgM (또는 그의 하위부류)의 항체를 포함하고, 항체는 임의의 특정한 부류일 필요는 없다. 중쇄의 불변 영역의 항체 아미노산 서열에 따라, 이뮤노글로불린은 상이한 부류로 배정될 수 있다. 5종의 주요 부류의 이뮤노글로불린: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 존재하고, 이들 중 몇몇은 하위부류 (이소형), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 나눌 수 있다. 상이한 부류의 이뮤노글로불린에 상응하는 중쇄 불변 영역은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마 및 뮤로 불린다. 상이한 부류의 이뮤노글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 형상은 널리 공지되어 있다.
- [0160] 본원에 사용된 용어 "적어도 1종의" 항목 또는 "1종 이상의" 항목 각각은 목록으로부터 선택된 단일 항목뿐만 아니라 목록으로부터 선택된 2종 이상의 항목의 혼합물을 포함한다.
- [0161] 본원에 사용된 용어 "면역 반응"은 하기 중 어느 1종 이상에 관한 것이다: 특이적 면역 반응, 비-특이적 면역

반응, 특이적 및 비-특이적 반응 둘 다, 선천성 반응, 1차 면역 반응, 적응성 면역, 2차 면역 반응, 기억 면역 반응, 면역 세포 활성화, 면역 세포-증식, 면역 세포 분화 및 시토카인 발현.

[0162] 본원에 사용된 용어 "대상체" (대안적으로 "환자")는 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 포유동물을 지칭한다. 포유동물은 수컷 또는 암컷일 수 있다. 포유동물은 인간, 소과 (예를 들어, 소), 돼지과 (예를 들어, 돼지), 양과 (예를 들어, 양), 염소과 (예를 들어, 염소), 말과 (예를 들어, 말), 개과 (예를 들어, 집개), 고양이과 (예를 들어, 집고양이), 토끼목 (예를 들어, 토끼), 설치류 (예를 들어, 래트 또는 마우스), 프로시온 로터 (예를 들어, 라쿤)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0163] 본원에 사용된 용어 "필요로 하는 대상체"는 본원에 정의된 바와 같은 암 또는 감염성 질환으로 진단되었거나 이를 갖는 것으로 의심되는 대상체를 지칭한다.

[0164] 본 개시내용에 의해 제공된 치료제 및 조성물은 임의의 적합한 경장 투여 경로 또는 비경구 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 용어 "경장 투여 경로"는 위장관의 임의의 부분을 통한 투여를 지칭한다. 경장 경로의 예는 경구, 점막, 협측 및 직장 경로 또는 위내 경로를 포함한다. 투여의 "비경구 경로"는 경장 경로 이외의 다른 투여 경로를 지칭한다. 비경구 투여 경로의 예는 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 종양내, 방광내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 경기관, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내, 피하 또는 국소 투여를 포함한다. 본 개시내용의 치료제 및 조성물은 임의의 적합한 방법을 사용하여, 예컨대 경구 섭취, 경비위관, 위루관, 주사, 주입, 이식형 주입 펌프 및 삼투 펌프에 의해 투여될 수 있다. 적합한 투여 경로 및 방법은 다수의 인자, 예컨대 사용되는 특정 치료제, 목적하는 흡수 속도, 사용되는 특정 제제 또는 투여 형태, 치료되는 장애의 유형 또는 중증도, 특정 작용 부위 및 환자의 상태에 따라 달라질 수 있고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있다.

[0165] 항체 (예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-CTLA4 항체) 또는 항체 내의 아미노산 영역과 관련하여 사용되는 경우의 용어 "변이체"는 천연 또는 비변형된 서열과 비교하여 1개 이상 (예컨대, 예를 들어 약 1 내지 약 25, 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 15, 약 1 내지 약 10 또는 약 1 내지 약 5개)의 아미노산 서열 치환, 결실 및/또는 부가를 포함하는 펩티드 또는 폴리펩티드를 지칭할 수 있다. 예를 들어, 항-PD-1 항체의 변이체는 천연 또는 이전에 비변형된 항-PD-1 항체의 아미노산 서열에 대한 1개 이상 (예컨대, 예를 들어 약 1 내지 약 25, 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 15, 약 1 내지 약 10 또는 약 1 내지 약 5개)의 변화로부터 생성될 수 있다. 변이체는 자연 발생될 수 있거나 또는 인공적으로 구축될 수 있다. 폴리펩티드 변이체는 변이체를 코딩하는 상응하는 핵산 분자로부터 제조될 수 있다. 구체적 실시양태에서, 항체 변이체 (예를 들어, 항-PD-1 항체 변이체 또는 항-CTLA4 항체 변이체)는 적어도 항체 기능적 활성을 보유한다. 구체적 실시양태에서, 항-PD-1 항체 변이체는 PD-1에 결합하고/거나 PD-1 활성화에 대해 길항적이다. 일부 실시양태에서, 항-CTLA4 항체 변이체는 CTLA4에 결합하고/거나 CTLA4 활성화에 대해 길항적이다.

[0166] "보존적으로 변형된 변이체" 또는 "보존적 치환"은 단백질의 생물학적 활성 또는 다른 목적하는 특성, 예컨대 항원 친화도 및/또는 특이성을 변경하지 않으면서 변화가 빈번하게 이루어질 수 있도록 단백질 내의 아미노산이 유사한 특징 (예를 들어, 전하, 측쇄 크기, 소수성/친수성, 백본 입체형태 및 강성 등)을 갖는 다른 아미노산으로 치환된 것을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 일반적으로 폴리펩티드의 비-필수 영역에서의 단일 아미노산 치환이 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않는다는 것을 인식한다 (예를 들어, 문헌 [Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)] 참조). 추가로, 구조적으로 또는 기능적으로 유사한 아미노산의 치환은 생물학적 활성을 파괴할 가능성이 더 적다. 예시적인 보존적 치환은 하기 표 2에 제시된다.

[0167] 표 2. 예시적인 보존적 아미노산 치환

원래 잔기	보존적 치환
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

[0168]

[0169] "상동성"은 2개의 폴리펩티드 서열이 최적으로 정렬되는 경우에 이들 사이의 서열 유사성을 지칭한다. 2개의 비교된 서열 둘 다에서의 위치가 동일한 아미노산 단량체 서브유닛에 의해 점유되는 경우에, 예를 들어 2개의 상이한 Ab의 경쇄 CDR에서의 위치가 알라닌에 의해 점유된다면, 2개의 Ab는 그 위치에서 상동이다. 상동성의 퍼센트는 2개의 서열에 의해 공유된 상동 위치의 수를 비교된 위치의 총수로 나눈 것 x 100이다. 예를 들어, 서열이 최적으로 정렬되는 경우에 2개의 서열 내의 10개의 위치 중 8개가 매치되면, 2개의 서열은 80% 상동성이다. 일반적으로, 비교는 2개의 서열이 최대 퍼센트 상동성을 제공하도록 정렬되는 경우에 이루어진다. 예를 들어, 비교는 BLAST 알고리즘에 의해 수행될 수 있으며, 여기서 알고리즘의 파라미터는 각각의 참조 서열의 전체 길이에 걸쳐 각각의 서열 사이의 최대 매치를 제공하도록 선택된다.

[0170]

하기 참고문헌은 서열 분석에 종종 사용되는 BLAST 알고리즘에 관한 것이다: BLAST 알고리즘: 문헌 [Altschul, S.F., et al., (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Gish, W., et al., (1993) Nature Genet. 3:266-272; Madden, T.L., et al., (1996) Meth. Enzymol. 266:131-141; Altschul, S.F., et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; Zhang, J., et al., (1997) Genome Res. 7:649-656; Wootton, J.C., et al., (1993) Comput. Chem. 17:149-163; Hancock, J.M. et al., (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70]; 정렬 점수화 시스템: 문헌 [Dayhoff, M.O., et al., "A model of evolutionary change in proteins." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Schwartz, R.M., et al., "Matrices for detecting distant relationships." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3." M.O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Altschul, S.F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565; States, D.J., et al., (1991) Methods 3:66-70; Henikoff, S., et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919; Altschul, S.F., et al., (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300]; 정렬 통계: 문헌 [Karlin, S., et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268; Karlin, S., et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877; Dembo, A., et al., (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039; 및 Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, New York].

[0171]

본원에 사용된 "RECIST 1.1 반응 기준"은 적절한 경우 반응이 측정될 맥락에 기초하여 표적 병변 또는 비표적 병변에 대해 문헌 [Eisenhauer, E.A. et al., Eur. J. Cancer 45:228-247 (2009)]에 제시된 정의를 의미한다.

[0172]

"지속 반응"은 본원에 기재된 바와 같은 치료 중지 후 지속적인 치료 효과를 의미한다. 일부 실시양태에서, 지속 반응은 치료 지속기간과 적어도 동일하거나 또는 치료 지속기간보다 적어도 1.5, 2.0, 2.5 또는 3배 더 긴

지속기간을 갖는다.

[0173] 본원에 사용된 암을 "치료하다" 또는 "치료하는"은 암을 갖거나 또는 암으로 진단된 대상체에게 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 조합물을 투여하여 적어도 1종의 양성 치료 효과, 예컨대, 예를 들어 감소된 암 세포 수, 감소된 종양 크기, 감소된 말초 기관 내로의 암 세포 침윤 속도 또는 감소된 종양 전이 또는 종양 성장 속도를 달성하는 것을 의미하며, 이는 경구, 정맥, 피내, 정맥내, 피하, 근육내 전달 및/또는 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 물리적 전달 방법에 의한 투여를 포함한다. "치료"는 하기: 항종양 면역 반응을 유도/증가시키는 것, 1종 이상의 종양 마커의 수를 감소시키는 것, 종양 또는 혈액암의 성장 또는 질환, 예컨대 암의 진행을 정지 또는 지연시키는 것, 질환의 안정화, 종양 세포의 성장 또는 생존을 억제하는 것, 1종 이상의 양성 병변 또는 종양의 크기를 제거 또는 감소시키는 것, 1종 이상의 종양 마커의 수준을 감소시키는 것, 질환의 임상 징후를 호전 또는 제거하는 것, 임상 증상의 중증도 또는 지속기간을 감소시키는 것, 유사한 비치료 환자에서 예상된 생존에 비해 환자 또는 생존을 연장시키는 것 및 양성 상태의 완전 또는 부분 완화를 유도하는 것 중 1종 이상을 포함할 수 있으며, 여기서 질환은 암이고, 여기서 암은 방광암, 유방암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 결장직장암 (CRC), 신세포 암종 (RCC), 간세포성 암종 (HCC) 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 임의의 특정한 질환 증상을 완화시키는 데 효과적인 치료제의 양은 환자의 질환 상태, 연령 및 체중, 및 대상체에서 목적하는 반응을 도출해내는 약물의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 질환 증상이 완화되었는지 여부는 그 증상의 중증도 또는 진행 상태를 평가하기 위해 의사 또는 다른 숙련된 건강관리 제공자에 의해 전형적으로 사용되는 임의의 임상 측정에 의해 평가될 수 있다.

[0174] 암에서의 양성 치료 효과는 다수의 방식으로 측정될 수 있다 (문헌 [W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009)] 참조). 예를 들어, 종양 성장 억제와 관련하여, NCI 표준에 따르면, $T/C \leq 42\%$ 가 항종양 활성의 최소 수준이다. $T/C < 10\%$ 는 높은 항종양 활성 수준으로 간주되며, $T/C (\%) = \text{치료군의 종양 종양 부피} / \text{대조군의 종양 종양 부피} \times 100$ 이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 달성되는 치료는 PR, CR, OR, PFS, DFS 및 OS 중 임의의 것이다. "종양 진행까지의 시간"으로도 지칭되는 PFS는 치료 동안 및 치료 후 암이 성장하지 않는 시간의 길이를 나타내고, 환자가 CR 또는 PR을 경험한 시간의 양뿐만 아니라 환자가 SD를 경험한 시간의 양을 포함한다. DFS는 환자가 질환 없이 유지되는 치료 동안 및 치료 후 시간의 길이를 지칭한다. OS는 나일브 또는 비치료 개체 또는 환자와 비교하여 기대 수명의 연장을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 대한 반응은 RECIST 1.1 반응 기준을 사용하여 평가되는 PR, CR, PFS, DFS 또는 OR 중 임의의 것이다. 암 환자를 치료하는 데 효과적인 본 개시내용의 조합 요법에 대한 치료 요법은 환자의 질환 상태, 연령 및 체중 및 대상체에서 항암 반응을 도출하는 요법의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 본 개시내용의 임의의 측면의 한 실시양태는 모든 대상체에서 양성 치료 효과를 달성하는 데 효과적이지 않을 수 있지만, 관련 기술분야에 공지된 임의의 통계적 검정, 예컨대 스튜던트 t-검정, 카이²-검정, 만-휘트니에 따른 U-검정, 크루스칼-왈리스 검정 (H-검정), 존키어-터프스트라-검정 및 윌콕슨-검정에 의해 결정 시 통계적으로 유의한 수의 대상체에서 효과적이어야 한다.

[0175] 용어 "제약상 허용되는 담체"는 치료제의 전달을 위한 제제에 사용하기에 적합한 임의의 불활성 물질을 지칭한다. 담체는 부작방지제, 결합제, 코팅제, 분해제, 충전제 또는 희석제, 보존제 (예컨대 항산화제, 항박테리아제 또는 항진균제), 감미제, 흡수 지연제, 습윤제, 유화제, 완충제 등일 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 (예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 텍스트로스, 식물성 오일 (예컨대 올리브 오일), 염수, 완충제, 완충 염수 및 등장화제, 예컨대 당, 폴리알콜, 소르비톨 및 염화나트륨을 포함한다.

[0176] 본원에 사용된 용어 "조합", "조합 요법" 및 "치료 조합물"은 적어도 1종의 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 적어도 1종의 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의로 추가의 치료제 각각이 중첩 기간에 걸쳐 협용 방식으로 환자에게 투여되는 치료를 지칭한다. 적어도 1종의 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 (또는 그의 항원-결합 단편)를 사용한 치료 ("항-PD-1 치료") 기간은 환자가 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 (또는 그의 항원-결합 단편)를 사용한 치료를 받는 기간; 즉, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 (또는 그의 항원-결합 단편)의 초기 투여로부터 치료 주기의 최종일까지의 기간이다. 유사하게, 적어도 1종의 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 (또는 그의 항원-결합 단편)를 사용한 치료 ("항-CTLA4 치료") 기간은 환자가 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 (또는 그의 항원-결합 단편)를 사용한 치료를 받는 기간; 즉, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 (또는 그의 항원-결합 단편)의 초기 투여로부터 치료 주기의 최종일까지의 기간이다. 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용한 치료 ("렌바티닙 치

료") 기간은 환자가 렌바티닙을 사용한 치료를 받는 기간; 즉, 렌바티닙의 초기 투여로부터 치료 주기의 최종일까지의 기간이다. 본원에 기재된 방법 및 치료 조합물에서, 항-PD-1 치료는 항-CTLA4 치료와 적어도 1일 중첩되고, 렌바티닙 치료와 적어도 1일 중첩된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 치료, 항-CTLA4 치료 및 렌바티닙 치료는 동일한 기간이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 치료는 항-CTLA4 및/또는 렌바티닙 치료 전에 시작된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 치료는 항-CTLA4 및/또는 렌바티닙 치료 후에 시작된다. 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 치료는 항-PD-1 및/또는 렌바티닙 치료 전에 시작된다. 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 치료는 항-PD-1 및/또는 렌바티닙 치료 후에 시작된다. 일부 실시양태에서, 렌바티닙 치료는 항-CTLA4 및/또는 항-PD-1 치료 전에 시작된다. 다른 실시양태에서, 렌바티닙 치료는 항-CTLA4 및/또는 항-PD-1 치료 후에 시작된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 치료는 항-CTLA4 및/또는 렌바티닙 치료의 종결 전에 종결된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 치료는 항-CTLA4 및/또는 렌바티닙 치료의 종결 후에 종결된다. 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 치료는 항-PD-1 및/또는 렌바티닙 치료의 종결 전에 종결된다. 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 치료는 항-PD-1 및/또는 렌바티닙 치료의 종결 후에 종결된다. 특정 실시양태에서, 렌바티닙 치료는 항-CTLA4 및/또는 항-PD-1 치료의 종결 전에 종결된다. 다른 실시양태에서, 렌바티닙 치료는 항-CTLA4 및/또는 항-PD-1 치료의 종결 후에 종결된다.

[0177] 용어 "치료 요법", "투여 프로토콜" 및 "투여 요법"은 본 개시내용의 조합 요법에서 각각의 치료제의 투여 용량 및 시기를 지칭하는 것으로 상호교환가능하게 사용된다.

[0178] 용어 "암", "암성" 또는 "악성"은 전형적으로 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학적 상태를 지칭하거나 기재한다. 암의 예는 암종, 림프종, 백혈병, 모세포종 및 육종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 암의 보다 특정한 예는 편평 세포 암종, 골수종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 신경교종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병 (AML), 다발성 골수종, 위장 (관) 암, 신암, 난소암, 간암, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 결장직장암, 자궁내막암, 신장암, 전립선암, 갑상선암, 흑색종, 연골육종, 신경모세포종, 췌장암, 다형성 교모세포종, 자궁경부암, 뇌암, 위암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장 암종 및 두경부암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0179] 암으로 진단되었거나 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에 적용될 때의 "종양"은 임의의 크기의 악성 또는 잠재적으로 악성인 신 생물 또는 조직 덩어리를 지칭하고, 원발성 종양 및 속발성 신 생물을 포함한다. 종양의 비제한적 예는 고형 종양 (예를 들어, 육종 (예컨대 연골육종), 암종 (예컨대 결장 암종), 모세포종 (예컨대 간모세포종) 등) 및 혈액 종양 (예를 들어, 백혈병 (예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML)), 림프종 (예컨대 DLBCL), 다발성 골수종 (MM) 등)을 포함한다.

[0180] "종양 부하"로도 지칭되는 "종양 부담"은 신체 전반에 걸쳐 분포된 종양 물질의 총량을 지칭한다. 종양 부담은 림프절 및 골수를 포함한, 신체 전반에 걸친 암 세포의 총수 또는 종양(들)의 총 크기를 지칭한다. 종양 부담은 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법에 의해, 예컨대, 예를 들어 대상체로부터의 제거 시에, 예를 들어 캘리퍼를 사용하여 또는 신체 내에 있는 동안에는 영상화 기술, 예를 들어 초음파, 골 스캔, 컴퓨터 단층촬영 (CT) 또는 자기 공명 영상화 (MRI) 스캔을 사용하여 종양(들)의 치수를 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0181] 용어 "종양 부피" 또는 "종양 크기"는 종양의 길이 및 폭으로서 측정될 수 있는 종양의 총 크기를 지칭한다. 종양 크기는 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법에 의해, 예컨대, 예를 들어 대상체로부터 제거 시에, 예를 들어 캘리퍼를 사용하여 제거 시에 종양(들)의 치수를 측정하거나, 또는 신체 내에 있는 동안에는 영상화 기술, 예를 들어 골 스캔, 초음파, CT 또는 MRI 스캔을 사용하여 종양(들)의 치수를 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0182] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 세포, 조직 또는 대상체에게 단독으로 또는 추가의 치료제와 조합되어 투여되는 경우에 감염 또는 질환, 예를 들어 암 또는 암의 진행의 1종 이상의 증상에서 측정가능한 개선을 유발하는 데 효과적인 항-PD-1 항체 또는 항원 결합 단편, 본 발명의 항-CTLA4 항체 또는 항원 결합 단편 및 렌바티닙의 양을 지칭한다. 유효 용량은 증상의 적어도 부분적 호전, 예를 들어 종양 수축 또는 제거, 종양 성장의 결여, 증가된 생존 시간을 유발하기에 충분한 항체 또는 단편의 양을 추가로 지칭한다. 단독으로 투여되는 개별 활성 성분에 적용되는 경우에, 유효 용량은 그 성분 단독을 지칭한다. 조합물에 적용되는 경우에, 유효 용량은 조합되어 투여되든지, 연속으로 투여되든지 또는 동시에 투여되든지, 치료 효과를 생성하는 활성 성분의 조합된 양을 지칭한다. 치료제의 유효량은 진단 척도 또는 파라미터를 적어도 10%; 통상적으로 적어도 20%; 바람직하게는 적어도 약 30%; 보다 바람직하게는 적어도 40%, 가장 바람직하게는 적어도 50%만큼 개선시킬 수 있다. 유효량은 또한 주관적 척도가 질환 중증도를 평가하는 데 사용되는 경우에 주관적 척도의 개선을 가져올 수 있다. 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합되어 투여되는 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편의 독성 및 치료 효능

은 임의의 수의 시스템 또는 수단에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편의 독성 및 치료 효능은, 예를 들어 LD50 (집단의 50%에 치사성인 용량) 및 ED50 (집단의 50%에서 치료상 유효한 용량)을 결정하기 위해 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 제약 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비가 치료 지수 (LD50/ED50)이다. 이들 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투여량 범위를 공식화하는 데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 전혀 없는 ED50을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 사용되는 투여 형태 및 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다.

[0183] 실시양태가 본원에서 용어 "포함하는"으로 기재되는 모든 경우에, "로 이루어진" 및/또는 "로 본질적으로 이루어진"의 용어로 기재된 다른 유사한 실시양태가 또한 제공되는 것으로 이해된다.

[0184] 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용된 바와 같은 "본질적으로 이루어진다" 및 "본질적으로 이루어지다" 또는 "본질적으로 이루어진"과 같은 변형은 임의의 언급된 요소 또는 요소 군의 포함 및 명시된 투여 요법, 방법 또는 조성물의 기본 또는 신규 특성을 실질적으로 변화시키지 않는, 언급된 요소와 유사하거나 상이한 성질의 다른 요소의 임의적인 포함을 나타낸다.

[0185] 달리 명백하게 언급되지 않는 한, 본원에 인용된 모든 범위는 포함적이며; 즉, 범위는 범위의 상한치 및 하한치에 대한 값뿐만 아니라 그 사이의 모든 값을 포함한다. 예로서, 본원에 기재된 온도 범위, 백분율, 당량 범위 등은 범위의 상한치 및 하한치 및 그 사이의 연속 임의의 값을 포함한다. 본원에 제공된 수치 값 및 용어 "약"의 사용은 $\pm 1\%$, $\pm 2\%$, $\pm 3\%$, $\pm 4\%$, $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 15\%$ 및 $\pm 20\%$ 의 변동 및 그의 등가 수치를 포함할 수 있다. 모든 범위는 또한 모든 포함된 하위-범위를 포함하는 것으로 의도되지만, 반드시 명백하게 제시되지 않는다는 점이다. 예를 들어, 3 내지 7일의 범위는 3, 4, 5, 6 및 7일을 포함하는 것으로 의도된다. 추가로, 본원에 사용된 용어 "또는"은 적절한 경우 조합될 수 있는 대안을 나타내며; 즉 용어 "또는"은 각각 개별적으로 열거된 대안뿐만 아니라 그의 조합을 포함한다.

[0186] 본 개시내용의 측면 또는 실시양태가 마쿠쉬 군 또는 다른 대안적 군의 관점에서 기재되는 경우에, 본 개시내용은 전체로서 열거된 전체 군, 뿐만 아니라 개별 군의 각각의 구성원 및 주요 군의 모든 가능한 하위군, 뿐만 아니라 군 구성원 중 1종 이상이 부재하는 주요 군을 포괄한다. 본 개시내용은 또한 청구범위에서 임의의 군 구성원 중 1종 이상의 명백한 배제를 고려한다.

[0187] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 관련된 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 상충되는 경우에, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다", 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 언급된 정수 또는 정수의 군을 포함하지만 임의의 다른 정수 또는 정수의 군을 배제하지 않음을 암시하는 것으로 이해될 것이다. 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수를 포함할 것이고, 복수 용어는 단수를 포함할 것이다. 용어 "예컨대" 또는 "예를 들어"에 이어지는 임의의 예(들)는 총망라한 것이거나 제한적인 것으로 의도되지 않는다.

[0188] 예시적인 방법 및 물질이 본원에 기재되지만, 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 또한 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있다. 물질, 방법 및 예는 단지 예시적이며, 제한적인 것으로 의도되지 않는다.

[0189] 2. 약어와 확장 용어

[0190] 표 3. 약어

약어	확장 용어
IL	I차
ADA	항약물 항체
AE	유해 사건
AJCC	미국 공동 암 위원회
ALT	알라닌 아미노트랜스퍼라제
항-CTLA-4	항세포독성 T-림프구-연관 단백질 4
APaT	치료되는 모든 참가자
aPTT	활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간
BCG	바실루스 칼메트-게랭
BICR	맹검 독립적 중앙기관 검토
BP	혈압
BRAF	v-raf 무린 육종 바이러스 종양유전자 상동체 B1
C1	제1주기
C2	제2주기
C3	제3주기
C4	제4주기
C5	제5주기
C6	제6주기
C10	제10주기
C14	제14주기
C1D1	제1주기 제1일
CD	분화 클러스터
CDR	상보성 결정 영역
CD28	분화 클러스터 28
CHO	차이니스 햄스터 난소
CIV	중앙 영상 공급업체
CNS	중추 신경계
CR	완전 반응
CSR	임상 연구 보고
CT	컴퓨터 단층촬영
CTCAE	유해 사건에 대한 통상 용어 기준
CTCAE 5.0	유해 사건에 대한 통상 용어 기준, 버전 5.0
CTLA-4	세포독성 T-림프구-연관 단백질 4
D1	제1일
D8	제8일
D15	제15일
D/C	중단
DLT	용량-제한 독성

[0191]

DNA	데옥시리보핵산
DOR	반응 지속기간
ECG	심전도
ECHO	심장초음파
ECI	임상 관심 사건
ECOG	동부 협동 종양학 그룹
EFS	무사건 생존
EOT	치료 종료
EU	유럽 연합
FR	프레임워크 영역
HBsAg	B형 간염 표면 항원
HBV	B형 간염 바이러스
HCV	C형 간염 바이러스
HIV	인간 면역결핍 바이러스
IA	중간 분석
IB	임상시험 자료집
IC50	평균 억제 농도
ICF	사전 동의서
iCPD	iRECIST 확인된 진행성 질환
iCR	iRECIST 완전 반응
IgG	이뮤노글로불린 G
IgG1	이뮤노글로불린 G, 하위부류 1
IMP	임상시험용 의약품
IND	임상시험용 신규 약물
IO	면역-종양학
IP	복강내
iPR	iRECIST 부분 반응
irAE	면역-관련 유해 사건
iRECIST	면역-기반 치료제에 대한 고형 종양의 반응 평가 기준 1.1
iSD	iRECIST 안정 질환
IT	종양내
ITT	이뮤노글로불린 테일 티로신
ITIM	면역수용체 티로신-기반 억제 모티프
iUPD	iRECIST 비확인된 진행성 질환
IV	정맥내
IVD	시험관내 진단
kg	킬로그램
LVEF	좌심실 박출 계수
mAb	모노클로날 항체
MedDRA	규제 활동을 위한 의학 사전
Mg	밀리그램

[0192]

mL	밀리리터
Mm	밀리미터
mm ³	세제곱 밀리미터, 0.001 mL
MPK	밀리그램 퍼 킬로그램
MRI	자기 공명 영상화
MSD	머크 샤프 및 돔 코퍼레이션 (머크 앤 캠퍼나, 인크.의 자회사).
MSI	미소위성체 불안정성
mTPI	변형된 독성 확률 구간
MUGA	다중-게이팅 획득
N	치료군 내 대상체 수
NCI	국립 암 연구소
NE	추정불가
NK	천연 킬러 (세포)
NK T	천연 킬러 T (세포)
NSCLC	비소세포 폐암
OR	전체 반응
ORR	객관적 반응률
OS	전체 생존
PBPK	생리학-기반 PK
PD-1	프로그램화된 세포-사멸 1
PDGFR	혈소판-유래 성장 인자 수용체
PD-L1	프로그램화된 세포-사멸 리간드 1
PD-L2	프로그램화된 세포-사멸 리간드 2
PE	신체 검사
PET	양전자 방출 단층촬영
PFS	무진행 생존
PK	약동학
PO	구강에 의해 (경구로)
PP	프로토콜에 따라
pPR	병리학적 부분 반응
PR	부분 반응
PRO	환자-보고 결과
pRR	병리학적 반응률
PT	프로트롬빈 시간
PTT	부분 트롬보플라스틴 시간
Q2W	2주마다
Q3W	3주마다
Q6W	6주마다
Q9W	9주마다
Q12W	12주마다
Q24W	24주마다

[0193]

QD	1일 1회 / 1일에 1회 투여
Q5D	5일마다 투여
Q7D	7일마다 투여
Q10D	10일마다 투여
QoL	삶의 질
QTc	QTc 간격은 심장의 전기 시스템이 재분극되는 데 걸리는 시간 길이로, 심박수에 대해 조정된다.
RCC	신세포 암종
RECIST	고형 종양의 반응 평가 기준
RECIST 1.1	고형 종양의 반응 평가 기준 1.1
RENCA	신장 세포 암종
RNA	리보핵산
RP2D	권장 2상 용량
RR	호흡률
SAE	심각한 유해 사건
SD	안정 질환
SEM	평균의 표준 오차
SoA	활동 스케줄
T3	트리아이오도티로닌
T/C	치료군 동물의 중앙 종양 부피/대조군 동물의 중앙 종양 부피
TSH	갑상선-자극 호르몬
μg, ug, UG	마이크로그램
US	미국
VEGF	혈관 내피 성장 인자
VEGFR	혈관 내피 성장 인자 수용체
V _H	이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역
V _K	이뮤노글로불린 카파 경쇄 가변 영역
V _L	이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역
WOCBP	여성/가임 여성

[0194]

[0195]

3. PD-1 길항제

[0196]

PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 차단하고, 바람직하게는 또한 PD-1에 대한 PD-L2의 결합을 차단하는 임의의 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 포함한, 본원에 개시된 다양한 방법, 키트 및 용도에 사용될 수 있는 PD-1 길항제 또는 항-인간 PD-1 모노클로날 항체가 본원에 제공된다.

[0197]

PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편, PD-1 펩티드 또는 PD-1 에피토프에 결합하고, PD-1과 그의 리간드 PD-L1 또는 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 임의의 모노클로날 항체가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편, PD-1 펩티드 또는 PD-1 에피토프에 결합하고, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단한다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편, PD-1 펩티드 또는 PD-1 에피토프에 결합하고, PD-1과 PD-L2 사이의 상호작용을 차단한다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편, PD-1 펩티드 또는 PD-1 에피토프에 결합하고, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용 및 PD-1과 PD-L2 사이의 상호작용을 차단한다.

[0198]

PD-L1 폴리펩티드, PD-L1 폴리펩티드 단편, PD-L1 펩티드 또는 PD-L1 에피토프에 결합하고, PD-L1과 PD-1 사이의 상호작용을 차단하는 임의의 모노클로날 항체가 또한 사용될 수 있다.

[0199]

특정 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 웹브롤리주맵, 니볼루맵, 세미플리맵, 피딜리주맵 (미국 특허 번호 7,332,582), AMP-514 (메드이븐 엘엘씨, 메릴랜드주 게이더스버그), PDR001 (미국 특허 번호 9,683,048), BGB-A317 (미국 특허 번호 8,735,553) 및 MGA012 (마크로제닉스, 메릴랜드주 록빌)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 웹브롤리주맵이다. 한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 웹브롤리주맵이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 니볼루맵이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 세미플리맵이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 피딜리주맵이다. 한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 AMP-514이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 PDR001이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 BGB-A317이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는

MGA012이다.

- [0200] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 특정 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 각각 서열식별번호: 34, 35 및 36에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (V_L) 상보성 결합 영역 1 (CDR1), V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 39, 40 및 41에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (V_H) CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함한다.
- [0201] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 37에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역 및 서열식별번호: 42에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역을 포함한다.
- [0202] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 38에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 경쇄 및 서열식별번호: 43에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 중쇄를 포함한다.
- [0203] 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 니블루맙이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 세미플리맙이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 피딜리주맙이다. 한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 AMP-514이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 PDR001이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 BGB-A317이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 MGA012이다.
- [0204] 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875, US2011/0271358 및 WO 2008/156712 (이들의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 임의의 항체, 그의 항원 결합 단편 또는 그의 변이체일 수 있다.
- [0205] 본원에 기재된 다양한 방법, 키트 및 용도에 사용될 수 있는, 인간 PD-L1에 결합하는 모노클로날 항체의 예는 US8383796 (이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시되어 있다. 기재된 다양한 방법, 키트 및 용도에서 PD-1 길항제로서 유용한 특이적 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 두르발루맙, 아벨루맙 및 BMS-936559를 포함한다.
- [0206] 본원에 기재된 다양한 방법, 키트 및 용도에 유용한 다른 PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 면역부착 분자, 예를 들어 불변 영역, 예컨대 이뮤노글로불린 분자의 Fc 영역에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 함유하는 융합 단백질을 포함한다. PD-1에 특이적으로 결합하는 면역부착 분자의 예는 WO2010/027827 및 WO2011/066342 (이들의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다. 본원에 기재된 다양한 방법, 키트 및 용도에서 PD-1 길항제로서 유용한 특이적 융합 단백질은, PD-L2-Fc 융합 단백질이며 인간 PD-1에 결합하는 AMP-224 (B7-DCIg로도 공지됨)를 포함한다.
- [0207] 다양한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의 아미노산 서열의 변이체를 포함한다. 변이체 아미노산 서열은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 및/또는 부가를 갖는 것을 제외하고는 참조 서열과 동일하다. 일부 실시양태에서, 치환, 결실 및/또는 부가는 CDR에서 이루어진다. 일부 실시양태에서, 치환, 결실 및/또는 부가는 프레임워크 영역에서 이루어진다. 특정 실시양태에서, 아미노산 치환 중 1, 2, 3, 4 또는 5개는 보존적 치환이다.
- [0208] 한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의 V_L 도메인 중 하나에 대해 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75% 또는 50% 서열 상동성을 갖는 V_L 도메인을 갖고, PD-1 또는 PD-L1에 대한 특이적 결합을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의 V_H 도메인 중 하나에 대해 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75% 또는 50% 서열 상동성을 갖는 V_H 도메인을 갖고, PD-1 또는 PD-L1에 대한 특이적 결합을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는

항-인간 PD-L1 항체의 V_L 도메인 중 하나에 대해 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75% 또는 50% 서열 상동성을 갖는 V_L 도메인 및 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의 V_H 도메인 중 하나에 대해 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75% 또는 50% 서열 상동성을 갖는 V_H 도메인을 갖고, PD-1 또는 PD-L1에 대한 특이적 결합을 나타낸다.

[0209] 한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의 V_L 도메인 중 하나에 최대 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과인 아미노산 치환, 결실 및/또는 부가를 갖는 V_L 도메인을 갖고, PD-1 또는 PD-L1에 대한 특이적 결합을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의 V_H 도메인 중 하나에 최대 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과인 아미노산 치환, 결실 및/또는 부가를 갖는 V_H 도메인을 갖고, PD-1 또는 PD-L1에 대한 특이적 결합을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의 V_L 도메인 중 하나에 최대 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과인 아미노산 치환, 결실 및/또는 부가를 갖는 V_L 도메인 및 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의 V_H 도메인 중 하나에 최대 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과인 아미노산 치환, 결실 및/또는 부가를 갖는 V_H 도메인을 갖고, PD-1 또는 PD-L1에 대한 특이적 결합을 나타낸다.

[0210] 다양한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 IgM, IgG, IgD, IgA 및 IgE를 포함한 임의의 부류의 이뮤노글로불린으로부터 선택된다. 바람직하게는, 항체는 IgG 항체이다. IgG₁, IgG₂, IgG₃ 및 IgG₄를 포함한 IgG의 임의의 이소형이 사용될 수 있다. 상이한 불변 도메인이 본원에 제공된 V_L 및 V_H 영역에 부가될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체 (또는 단편)의 특정한 의도된 용도가 변경된 이펙터 기능을 필요로 하는 경우에, IgG1 이외의 다른 중쇄 불변 도메인이 사용될 수 있다. IgG1 항체가 긴 반감기 및 이펙터 기능, 예컨대 보체 활성화 및 항체-의존성 세포성 세포독성을 제공하지만, 이러한 활성이 항체의 모든 용도에 바람직한 것은 아닐 수 있다. 이러한 경우에, 예를 들어 IgG4 불변 도메인이 사용될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 중쇄 불변 도메인은 항체의 목적하는 특징을 생성하기 위해 1개 이상의 아미노산 돌연변이를 함유한다 (예를 들어, S228P 돌연변이를 갖는 IgG4). 이들 목적하는 특징은 변형된 이펙터 기능, 물리적 또는 화학적 안정성, 항체의 반감기 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0211] 통상적으로, 본원에 개시된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 및 그의 항원 결합 단편의 아미노산 서열 변이체는 참조 항체 또는 항원 결합 단편의 아미노산 서열 (예를 들어, 중쇄, 경쇄, V_H , V_L 또는 인간화 서열)과 적어도 75%, 보다 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 85%, 보다 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 적어도 95, 98 또는 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 가질 것이다. 서열에 대한 동일성 또는 상동성은 서열을 정렬하고 필요한 경우 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성한 후, 임의의 보존적 치환은 서열 동일성의 일부로서 간주하지 않으면서, 참조 서열과 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율로서 본원에 정의된다. 항체 서열 내의 N-말단, C-말단 또는 내부 연장, 결실 또는 삽입 중 어떠한 것도 서열 동일성 또는 상동성에 영향을 미치는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0212] 서열 동일성은 2개의 서열이 최적으로 정렬되는 경우에 2개의 폴리펩티드의 아미노산이 동등한 위치에서 동일한 정도를 지칭한다. 서열 동일성은 BLAST 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있으며, 여기서 알고리즘의 파라미터는 각각의 참조 서열의 전체 길이에 걸쳐 각각의 서열 사이의 최대 매치를 제공하도록 선택된다. 하기 참고문헌은 서열 분석에 종종 사용되는 BLAST 알고리즘에 관한 것이다: BLAST 알고리즘: 문헌 [Altschul, S.F., et al., (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Gish, W., et al., (1993) Nature Genet. 3:266-272; Madden, T.L., et al., (1996) Meth. Enzymol. 266:131-141; Altschul, S.F., et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; Zhang, J., et al., (1997) Genome Res. 7:649-656; Wootton, J.C., et al., (1993) Comput. Chem. 17:149-163; Hancock, J.M. et al., (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70]; 정렬 점수화 시스템: 문헌 [Dayhoff, M.O., et al., "A model of evolutionary change in proteins." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Schwartz, R.M., et al., "Matrices for detecting distant relationships." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Altschul, S.F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565; States, D.J.,

et al., (1991) Methods 3:66-70; Henikoff, S., et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919; Altschul, S.F., et al., (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300]; 정렬 통계: 문헌 [Karlin, S., et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268; Karlin, S., et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877; Dembo, A., et al., (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039; 및 Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, New York].

- [0213] 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 인간 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 인간화 항체이다.
- [0214] 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 경쇄는 인간 카파 백본을 갖는다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 경쇄는 인간 람다 백본을 갖는다.
- [0215] 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG1 백본을 갖는다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG2 백본을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG3 백본을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG4 백본을 갖는다.
- [0216] 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG1 변이체 백본을 갖는다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG2 변이체 백본을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG3 변이체 백본을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG4 변이체 (예를 들어, S228P 돌연변이를 갖는 IgG4) 백본을 갖는다.
- [0217] 4. CTLA4 길항제
- [0218] 본 발명의 임의의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도에 유용한 "항-CTLA4 항체"는 인간 CTLA4에 특이적으로 결합하고 CTLA4와 그의 리간드인 CD80 (B7.1) 및 CD86 (B7.2)의 상호작용을 차단하는 모노클로날 항체 (mAb) 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 항-CTLA4 항체는 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있고, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 불변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직한 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv 및 Fv 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0219] 본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 한 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 미국 특허 번호 6,984,720 및 문헌 [WHO Drug Information 19(4): 61 (2005)]에 개시된, 현재 이필리무맙으로 공지되고 예르보이(Yervoy)TM로 시판되는 인간 모노클로날 항체 10D1이다. 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 미국 특허 출원 공개 번호 2012/263677 또는 PCT 국제 출원 공개 번호 WO 2012/122444 또는 WO 2007/113648 A2에 기재된 IgG2 모노클로날 항체인, CP-675,206으로도 공지된 트레멜리무맙이다.
- [0220] 본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 추가 실시양태에서, 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 24, 25 및 26에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 27, 28 및 29에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함한다.
- [0221] 본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 인간 CTLA4에 결합하고, (a) 서열식별번호: 30에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (b) 서열식별번호: 31에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다.
- [0222] 본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 한 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 서열식별번호: 32에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 33에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 서열식별번호: 32 및/또는 서열식별번호: 33의 항원 결합 단편이며, 여기서 항원 결합 단편은 CTLA4에 특이적으로 결합한다.
- [0223] 본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 한 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 국제 출원 공개 번호 WO 2016/015675 A1에 개시된 임의의 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 한 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 하기 CDR을 포함하는 모노클로날 항체이다:

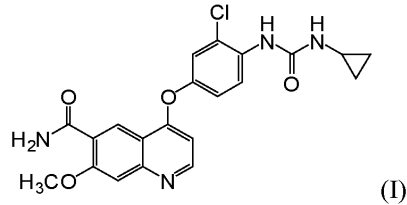
- [0224] 아미노산 서열 GFTFSDNW (서열식별번호: 1)를 포함하는 CDRH1;
- [0225] 아미노산 서열 IRNKPYNVET (서열식별번호: 2)를 포함하는 CDRH2;
- [0226] 아미노산 서열 TAQFAY (서열식별번호: 3)를 포함하는 CDRH3;
- [0227] 및/또는
- [0228] 아미노산 서열 ENIYGG (서열식별번호: 4)를 포함하는 CDRL1;
- [0229] 아미노산 서열 GAT (서열식별번호: 5)를 포함하는 CDRL2; 및
- [0230] QNVLRSPFT (서열식별번호: 6); QNVLSRHPG (서열식별번호: 7); 또는 QNVLSSRPG (서열식별번호: 8)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDRL3.
- [0231] 본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 한 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 8D2/8D2 (RE) 또는 그의 변이체, 8D2H1L1 또는 그의 변이체, 8D2H2L2 또는 그의 변이체, 8D2H3L3 또는 그의 변이체, 8D2H2L15 또는 그의 변이체, 또는 8D2H2117 또는 그의 변이체이다.
- [0232] 본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 8D2/8D2 (RE)의 변이체, 8D2H1L1의 변이체, 8D2H2L2의 변이체, 8D2H2L15의 변이체 또는 8D2H2117의 변이체이며, 여기서 VH 쇄 아미노산 서열 내 위치 18에서의 메티오닌 (Met)은 독립적으로 류신 (Leu), 발린 (Val), 이소류신 (Ile) 또는 알라닌 (Ala)으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다. 본 발명의 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 상기 표에 제시된 바와 같은 8D2H2L2 변이체 1의 서열을 포함한다.
- [0233] 본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 서열식별번호: 22에 제시된 전체 중쇄 아미노산 서열 및 서열식별번호: 23에 제시된 전체 경쇄 서열을 갖는 8D2H2L2 변이체 1이다.
- [0234] 본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 한 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 2018년 3월 1일에 공개된 국제 출원 공개 번호 WO 2018/035710 A1에 개시된 바와 같은 기재된 임의의 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다.
- [0235] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 특정 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 항체 (예를 들어, 모노클로날 항체) 또는 그의 항원 결합 단편은 각각 서열식별번호: 4에 대해 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, 서열식별번호: 5에 대해 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 서열 동일성의 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR2 및 서열식별번호: 6, 7 또는 8에 대해 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 서열 동일성의 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR3 및 서열식별번호: 1, 2 및 3에 대해 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함한다.
- [0236] 통상적으로, 본원에 개시된 항-CTLA4 모노클로날 항체 및 그의 항원 결합 단편의 아미노산 서열 변이체는 참조 항체 또는 항원 결합 단편의 아미노산 서열 (예를 들어, 중쇄, 경쇄, V_H , V_L 또는 인간화 서열)과 적어도 75%, 보다 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 85%, 보다 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 적어도 95, 98 또는 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 가질 것이다. 서열에 대한 동일성 또는 상동성은 서열을 정렬하고 필요한 경우 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성한 후, 임의의 보존적 치환은 서열 동일성의 일부로서 간주하지 않으면서, 참조 서열과 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율로서 본원에 정의된다. 항체 서열 내의 N-말단, C-말단 또는 내부 연장, 결실 또는 삽입 중 어떠한 것도 서열 동일성 또는 상동성에 영향을 미치는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- [0237] 5. PD-1 길항제, CTLA4 길항제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 사용하여 암을 치료하는 방법
- [0238] 또 다른 측면에서, 기재된 PD-1 길항제, CTLA4 길항제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 사용하여 암 (예를 들어, RCC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0239] 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 특정 실시양태에서, CTLA4 길항제는 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다.
- [0240] 특정 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함

한다:

(a) PD-1 길항제;

(b) CTLA4 길항제; 및

(c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



일부 실시양태에서, 암은 방광암, 유방암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 결장직장암 (CRC), 신세포 암종 (RCC), 간세포성 암종 (HCC) 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

특정 실시양태에서, 암은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 암은 재발성이다. 다른 실시양태에서, 암은 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성이다.

한 실시양태에서, 암은 방광암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 유방암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 NSCLC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 CRC이다. 한 실시양태에서, 암은 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 HCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 흑색종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 흑색종이고, 환자는 흑색종 뇌 전이를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 암은 불응성 흑색종이다.

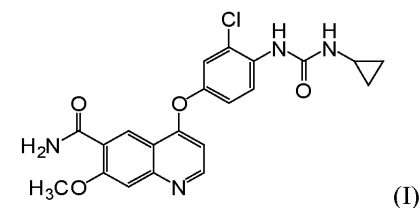
한 실시양태에서, 암은 진행성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 전이성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 불응성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성 RCC이다.

특정 실시양태에서, RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, RCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:

(a) PD-1 길항제;

(b) CTLA4 길항제; 및

(c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.

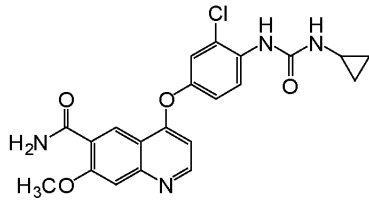


일부 실시양태에서, 진행성 RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 진행성 RCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:

(a) PD-1 길항제;

(b) CTLA4 길항제; 및

[0257] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



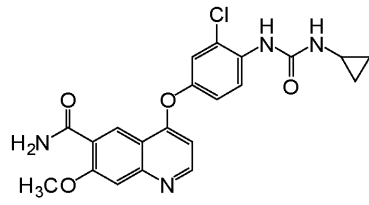
[0258]

[0259] 다른 실시양태에서, 전이성 RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 부여하는 것을 포함하는, 전이성 RCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:

[0260] (a) PD-1 길항제;

[0261] (b) CTLA4 길항제; 및

[0262] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



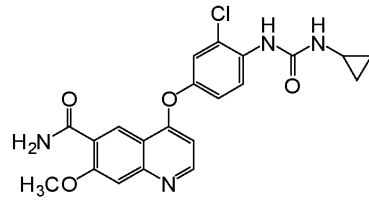
[0263]

[0264] 또 다른 실시양태에서, 재발성 RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 부여하는 것을 포함하는, 재발성 RCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:

[0265] (a) PD-1 길항제;

[0266] (b) CTLA4 길항제; 및

[0267] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



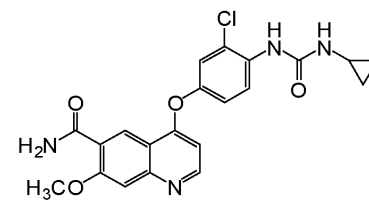
[0268]

[0269] 또 다른 실시양태에서, 불응성 RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 부여하는 것을 포함하는, 불응성 RCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:

[0270] (a) PD-1 길항제;

[0271] (b) CTLA4 길항제; 및

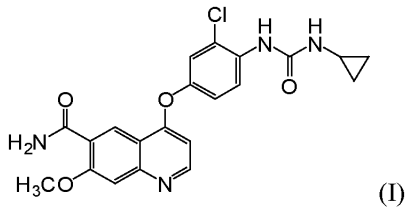
[0272] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



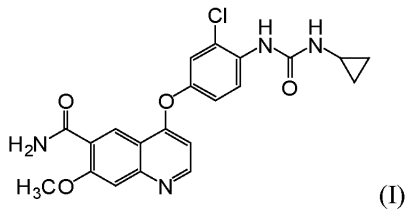
[0273]

[0274] 다른 실시양태에서, 재발성 및 불응성 RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 부여하는 것을 포함하는, 재발성 및 불응성 RCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:

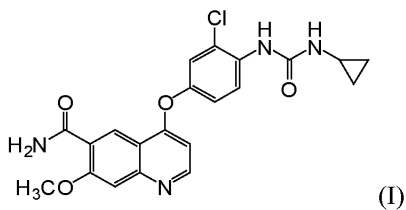
- [0275] (a) PD-1 길항제;
- [0276] (b) CTLA4 길항제; 및
- [0277] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



- [0278]
- [0279] 다른 실시양태에서, 흑색종의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0280] (a) PD-1 길항제;
- [0281] (b) CTLA4 길항제; 및
- [0282] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



- [0283]
- [0284] 다른 실시양태에서, 불응성 흑색종의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 불응성 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0285] (a) PD-1 길항제;
- [0286] (b) CTLA4 길항제; 및
- [0287] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



- [0288]
- [0289] 특정 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함한다:
- [0290] (a) 섹션 V.2에 개시된 바와 같은 PD-1 길항제;
- [0291] (b) 섹션 V.3에 개시된 바와 같은 CTLA4 길항제; 및
- [0292] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0293] 특정 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 인간 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 인간화 항체이다.
- [0294] 특정 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 인간 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 인간화 항체이다.

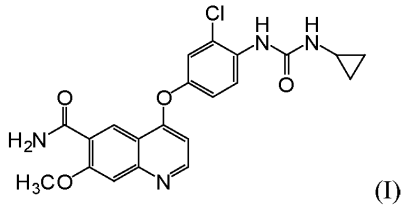
[0295] 특정 실시양태에서, CTLA4 길항제는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체는 인간 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체는 인간화 항체이다.

[0296] 따라서, 특정 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:

[0297] (a) 인간 또는 인간화 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편;

[0298] (b) 인간 또는 인간화 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및

[0299] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



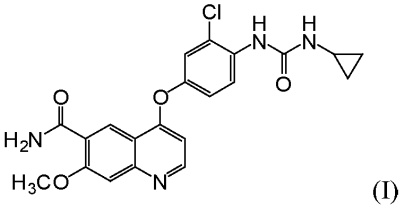
[0300]

[0301] 일부 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:

[0302] (a) 인간 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편;

[0303] (b) 인간 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및

[0304] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



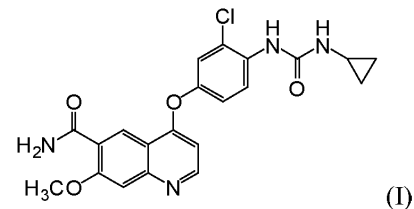
[0305]

[0306] 다른 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:

[0307] (a) 인간화 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편;

[0308] (b) 인간화 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및

[0309] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0310]

[0311] 본원에 제공된 다양한 방법의 한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 펩브롤리주맵이다.

[0312] 본원에 제공된 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 니볼루맵이다.

[0313] 본원에 제공된 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 세미플리맵이다.

- [0314] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함한다.
- [0315] 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 14에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역 및 서열식별번호: 15에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역을 포함한다.
- [0316] 본원에 제공된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 23에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 경쇄 및 서열식별번호: 22에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 중쇄를 포함한다.
- [0317] 따라서, 본원에 제공된 다양한 방법의 하나의 구체적 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 부여하는 것을 포함한다:
- [0318] (a) 펙브롤리주맙;
- [0319] (b) 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0320] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0321] 본원에 제공된 다양한 방법의 하나의 구체적 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 부여하는 것을 포함한다:
- [0322] (a) 니볼루맙;
- [0323] (b) 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0324] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0325] 본원에 제공된 다양한 방법의 하나의 구체적 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 부여하는 것을 포함한다:
- [0326] (a) 세미플리맙;
- [0327] (b) 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0328] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0329] 본원에 제공된 다양한 방법의 하나의 구체적 실시양태에서, RCC를 치료하는 방법은 그의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 부여하는 것을 포함한다:
- [0330] (a) 펙브롤리주맙;
- [0331] (b) 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0332] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0333] 본원에 제공된 다양한 방법의 하나의 구체적 실시양태에서, RCC를 치료하는 방법은 그의 치료를 필요로 하는 인

간 환자에게 하기를 수여하는 것을 포함한다:

(a) 니볼루맵;

(b) 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및

(c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.

본원에 제공된 다양한 방법의 하나의 구체적 실시양태에서, RCC를 치료하는 방법은 그의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 수여하는 것을 포함한다:

(a) 세미플리맵;

(b) 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및

(c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.

한 실시양태에서, RCC는 진행성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 전이성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 재발성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 불응성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 재발성 및 불응성 RCC이다.

본원에 제공된 다양한 방법의 하나의 구체적 실시양태에서, 흑색종을 치료하는 방법은 흑색종의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 수여하는 것을 포함한다:

(a) 펌브롤리주맵;

(b) 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및

(c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.

본원에 제공된 다양한 방법의 하나의 구체적 실시양태에서, 흑색종을 치료하는 방법은 흑색종의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 수여하는 것을 포함한다:

(a) 니볼루맵;

(b) 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및

(c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.

본원에 제공된 다양한 방법의 하나의 구체적 실시양태에서, 흑색종을 치료하는 방법은 흑색종의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 수여하는 것을 포함한다:

(a) 세미플리맵;

(b) 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및

(c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.

한 실시양태에서, 흑색종은 불응성 흑색종이다.

6. 투약 및 투여

- [0356] 추가로, PD-1 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편), CTLA4 길항제 (예를 들어, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편) 및 다중-RTK 억제제 (예를 들어, 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염)의 조합물을 사용하여 암 (예를 들어, RCC)을 치료하기 위한 투여 요법 및 투여 경로가 본원에 제공된다.
- [0357] 본원에 개시된 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편 또는 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 매일, 1주에 1-7회, 매주, 격주, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 매월, 격월, 분기마다, 반년마다, 매년 등으로 투여되는 용량에 의해 투여될 수 있다. 용량은, 예를 들어 정맥내로, 피하로, 국소로, 경구로, 비강으로, 직장으로, 근육내, 뇌내로, 척수내로 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 용량은 정맥내로 투여된다. 특정 실시양태에서, 용량은 피하로 투여된다. 특정 실시양태에서, 용량은 경구로 투여된다. 치료 기간에 대한 총 용량은 일반적으로 적어도 0.05 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 보다 일반적으로 적어도 0.2 $\mu\text{g/kg}$, 0.5 $\mu\text{g/kg}$, 1 $\mu\text{g/kg}$, 10 $\mu\text{g/kg}$, 100 $\mu\text{g/kg}$, 0.25 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 5.0 mg/ml, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg 또는 그 초과이다. 용량은 또한 대상체의 혈청 중 항체 (예를 들어, 항-PD-1 항체) 또는 그의 항원 결합 단편의 미리 결정된 표적 농도, 예컨대 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 $\mu\text{g/mL}$ 또는 그 초과를 달성하도록 제공될 수 있다.
- [0358] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 10, 20, 50, 80, 100, 200, 300, 400, 500, 1000 또는 2500 mg/대상체로 매주, 격주, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 8주마다, 9주마다, 10주마다, 12주마다, 매월, 격월 또는 분기마다 기준으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다. 일부 구체적 방법에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 용량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 9 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 8 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 7 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.7 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 약 0.8 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 약 0.9 mg/kg 내지 약 2 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg 또는 약 2.0 mg/kg 내지 약 4.0 mg/kg이다. 일부 구체적 방법에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 용량은 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 25 mg 내지 약 500 mg, 약 50 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 150 mg 내지 약 250 mg, 약 175 mg 내지 약 250 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 150 mg 내지 약 240 mg, 약 175 mg 내지 약 240 mg 또는 약 200 mg 내지 약 240 mg이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 용량은 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 240 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg 또는 500 mg이다.
- [0359] 한 실시양태에서, 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 (a) 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; (b) 서열식별번호: 4, 5 및 7에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR 또는 (c) 서열식별번호: 4, 5 및 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함한다.
- [0360] 한 실시양태에서, 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함한다.
- [0361] 일부 실시양태에서, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 80, 90, 100, 110, 120, 125, 130, 140, 150, 160, 170, 175, 180, 190, 200, 500, 1000 또는 2500 mg/대상체로 매주, 격주, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 8주마다, 9주마다, 10주마다, 12주마다, 매월, 격월 또는 분기마다 기준으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 80, 90, 100, 110, 120, 125, 130, 140, 150, 160, 170, 175, 180, 190, 200 mg/대상체로 매주, 격주, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 8주마다, 9주마다, 10주마다, 12주마다, 매월, 격월 또는 분기마다 기준으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다.
- [0362] 일부 구체적 방법에서, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 용량은 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 25 mg 내지 약 500 mg, 약 50 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 150 mg 내지 약 250 mg, 약 175 mg 내지 약 250 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 150 mg 내지 약 240 mg, 약 175 mg 내지 약 240 mg, 약 200 mg 내지 약 240 mg이다. 일부 실시양태에서, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는

는 그의 항원 결합 단편의 용량은 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 240 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg 또는 500 mg이다.

[0363] 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 용량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 9 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 8 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 7 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.7 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 약 0.8 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 약 0.9 mg/kg 내지 약 2 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg 내지 약 4.0 mg/kg이다. 일부 구체적 방법에서, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 용량은 약 1.0 mg/ml, 1.25 mg/ml, 1.4 mg/ml, 2.0 mg/ml, 2.5 mg/ml, 2.9 mg/ml, 5 mg/ml, 7.9 mg/ml, 10 mg/ml, 12.5 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, 75 mg/ml, 100 mg/ml, 125 mg/ml, 150 mg/ml, 175 mg/ml 또는 200 mg/ml이다.

[0364] 일부 구체적 방법에서, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 용량은 약 1 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 용량은 1 mg, 2.9 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg 또는 50 mg이다. 한 실시양태에서, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 용량은 25 mg이다.

[0365] 본원에 기재된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 펙트올리주맵이고, 인간 환자에게 200 mg, 240 mg, 400 mg, 480 mg, 720 mg 또는 2 mg/kg 펙트올리주맵을 투여하고, 펙트올리주맵을 3주 또는 6주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 200 mg 펙트올리주맵을 3주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 240 mg 펙트올리주맵을 3주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 2 mg/kg 펙트올리주맵을 3주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 400 mg 펙트올리주맵을 3주마다 1회 투여한다.

[0366] 본원에 기재된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 펙트올리주맵이고, 인간 환자에게 400 mg 펙트올리주맵을 투여하고, 펙트올리주맵을 6주마다 1회 투여한다.

[0367] 본원에 기재된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 펙트올리주맵이고, 인간 환자에게 200 mg, 240 mg, 400 mg, 480 mg, 720 mg 또는 2 mg/kg 펙트올리주맵을 투여하고, 펙트올리주맵을 6주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 200 mg 펙트올리주맵을 6주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 240 mg 펙트올리주맵을 6주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 400 mg 펙트올리주맵을 6주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 480 mg 펙트올리주맵을 6주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 720 mg 펙트올리주맵을 6주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 2 mg/kg 펙트올리주맵을 6주마다 1회 투여한다.

[0368] 본 발명의 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 환자에게 12주 이상 동안 대략 6주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 환자에게 18주 이상, 24주 이상, 30주 이상, 36주 이상, 42주 이상, 48주 이상, 54주 이상, 60주 이상, 66주 이상, 72주 이상, 78주 이상, 84주 이상 또는 90주 이상 동안 6주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 투여는 동일한 날에 이루어진다.

[0369] 하위-실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 동일한 날에 동시에 (예를 들어, 단일 제제로 또는 개별 제제로서 공동으로) 투여된다. 대안적 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 동일한 날에 어느 순서로든 순차적으로 (예를 들어, 개별 제제로서) 투여된다. 동일한 날의 순차적 투여의 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 먼저 투여된다. 동일한 날의 순차적 투여의 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 먼저 투여된다. 본원에 기재된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 펙트올리주맵이고, 인간 환자에게 200 mg 펙트올리주맵을 투여하고, 펙트올리주맵을 3주마다 1회 투여한다. 본원에 기재된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 펙트올리주맵이고, 인간 환자에게 400 mg 펙트올리주맵을 투여하고, 펙트올리주맵을 6주마다 1회 투여한다.

[0370] 본원에 기재된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 니볼루맵이고, 인간 환자에게 240 mg 또는 3 mg/kg 니볼루맵을 투여하고, 니볼루맵을 2주마다 1회 투여한다.

하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 240 mg 니볼루맵을 2주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 3 mg/kg 니볼루맵을 2주마다 1회 투여한다. 본원에 기재된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 니볼루맵이고, 인간 환자에게 480 mg 니볼루맵을 투여하고, 니볼루맵을 4주마다 1회 투여한다.

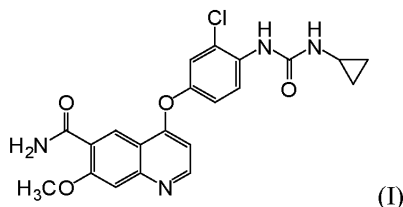
- [0371] 본원에 기재된 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 세미플리맵이고, 인간 환자에게 350 mg 세미플리맵을 투여하고, 세미플리맵을 3주마다 1회 투여한다.
- [0372] 본원에 기재된 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하고, 인간 환자에게 약 1 내지 약 200 mg 항-인간 CTLA4 항체를 투여하고, 항-인간 CTLA4 항체를 6주마다 1회 투여한다. 본원에 기재된 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하고, 인간 환자에게 1-100 mg 항-인간 CTLA4 항체를 투여하고, 항-인간 CTLA4 항체를 6주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 1.4 mg/ml 항-인간 CTLA4 항체를 6주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 25 mg 항-인간 CTLA4 항체를 6주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 50 mg 항-인간 CTLA4 항체를 6주마다 1회 투여한다.
- [0373] 특정 실시양태에서, 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 경구로 투여한다. 일부 실시양태에서, 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 8, 10, 12, 14, 18, 20 또는 24 mg의 렌바티닙의 1일 용량으로 투여한다.
- [0374] 따라서, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0375] (a) 200 mg, 240 mg, 400 mg 또는 2 mg/kg 캄브롤리주맵;
- [0376] (b) 1-200 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0377] (c) 8, 10, 12, 14, 18, 20 또는 24 mg 렌바티닙
- [0378] 을 투여하며, 여기서 각각의 (a) 및 (b)를 3 또는 6주마다 1회 투여하고, 여기서 (c)를 매일 투여한다.
- [0379] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0380] (a) 200 mg, 240 mg, 400 mg, 2 mg/kg 또는 22.mg/mL 캄브롤리주맵;
- [0381] (b) 1-200 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0382] (c) 8, 10, 12, 14, 18, 20 또는 24 mg 렌바티닙
- [0383] 을 투여하며, 여기서 각각의 (a) 및 (b)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (c)를 매일 투여한다.
- [0384] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0385] (a) 200 mg 캄브롤리주맵;
- [0386] (b) 25 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0387] (c) 20 mg 렌바티닙

- [0388] 을 투여하며, 여기서 각각의 (a) 및 (b)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (c)를 매일 투여한다.
- [0389] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0390] (a) 240 mg 펌브롤리주맙;
- [0391] (b) 25 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0392] (c) 20 mg 렌바티닙
- [0393] 을 투여하며, 여기서 각각의 (a) 및 (b)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (c)를 매일 투여한다.
- [0394] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0395] (a) 2 mg/kg 펌브롤리주맙;
- [0396] (b) 25 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0397] (c) 20 mg 렌바티닙
- [0398] 을 투여하며, 여기서 각각의 (a) 및 (b)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (c)를 매일 투여한다.
- [0399] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0400] (a) 400 mg 펌브롤리주맙;
- [0401] (b) 25 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0402] (c) 20 mg 렌바티닙
- [0403] 을 투여하며, 여기서 (a)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (b)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (c)를 매일 투여한다.
- [0404] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0405] (a) 200 mg 펌브롤리주맙;
- [0406] (b) 1.4 mg/ml의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0407] (c) 20 mg 렌바티닙
- [0408] 을 투여하며, 여기서 각각의 (a) 및 (b)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (c)를 매일 투여한다.
- [0409] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0410] (a) 400 mg 펌브롤리주맙;
- [0411] (b) 50 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0412] (c) 20 mg 렌바티닙

- [0413] 을 투여하며, 여기서 각각의 (a) 및 (b)를 3주마다 1회 투여하고; 여기서 (c)를 매일 투여한다.
- [0414] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0415] (a) 400 mg 펌브롤리주맙;
- [0416] (b) 100 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0417] (c) 20 mg 렌바티닙
- [0418] 을 투여하며, 여기서 각각의 (a) 및 (b)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (c)를 매일 투여한다.
- [0419] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0420] (a) 400 mg 펌브롤리주맙;
- [0421] (b) 200 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0422] (c) 20 mg 렌바티닙
- [0423] 을 투여하며, 여기서 각각의 (a) 및 (b)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (c)를 매일 투여한다.
- [0424] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0425] (a) 400 mg 펌브롤리주맙;
- [0426] (b) 225 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0427] (c) 14 mg 렌바티닙
- [0428] 을 투여하며, 여기서 각각의 (a) 및 (b)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (c)를 매일 투여한다.
- [0429] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0430] (a) 400 mg 펌브롤리주맙;
- [0431] (b) 25 mg의, 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0432] (c) 10 mg 렌바티닙
- [0433] 을 투여하며, 여기서 각각의 (a) 및 (b)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (c)를 매일 투여한다.
- [0434] 일부 실시양태에서, 조합 요법에서의 치료제 (예를 들어, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편 또는 렌바티닙) 중 적어도 1종은 치료제가 동일한 상태를 치료하기 위한 단독요법으로서 사용되는 경우에 전형적으로 사용되는 동일한 투여 요법 (용량, 빈도 및 치료 지속기간)을 사용하여 투여된다. 다른 실시양태에서, 환자는 치료제 (예를 들어, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편 또는 렌바티닙) 중 적어도 1종이 단독요법으로서 사용되는 경우보다 조합 요법에서 더 낮은 총량, 예를 들어 더 적은 용량, 덜 빈번한 용량 및/또는 더 짧은 치료 지속기간의 치료제를 받는다.
- [0435] 본원에 개시된 조합 요법은 종양을 제거하기 위한 수술 전 또는 후에 사용될 수 있고, 방사선 치료 전, 동안 또는 후에 사용될 수 있다.

- [0436] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합 요법은 이전에 생물요법제 또는 화학요법제로 치료되지 않은, 즉 치료-나이프인 환자에게 투여된다. 다른 실시양태에서, 조합 요법은 생물요법제 또는 화학요법제를 사용한 선행 요법 후에 지속 반응을 달성하는 데 실패한, 즉 치료-경험이 있는 환자에게 투여된다.
- [0437] 본원에 개시된 치료 조합물은 특정한 질환 또는 상태 (예를 들어, 암)의 예방, 치료, 제어, 호전 또는 위험 감소에 사용되는 다른 항암제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 다른 활성제와 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 다른 활성제는 그에 대해 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로, 본원에 개시된 조합물 중 1종 이상의 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0438] 1종 이상의 추가의 활성제는 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편 또는 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염과 공-투여될 수 있다. 추가의 활성제(들)는 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 1종 이상의 공-투여 작용제와 함께 단일 투여 형태로 투여될 수 있다. 추가의 활성제(들)는 또한 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편 또는 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 투여 형태와 별개의 투여 형태(들)로 투여될 수 있다.
- [0439] 7. 제약 조성물
- [0440] 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 치료제 (예를 들어, PD-1 길항제, CTLA4 길항제 및 렌바티닙)를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다.
- [0441] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 제약상 허용되는 담체를 추가로 포함한다.
- [0442] 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물은 목적하는 정도의 순도를 갖는 항체를 임의로 생리학상 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제 (예를 들어, 문헌 [Remington, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed. 1980)] 참조)와 혼합함으로써 수용액 또는 동결건조된 형태 또는 다른 건조된 형태의 형태로 저장하기 위해 제조될 수 있다.
- [0443] 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용되는 투여량 및 농도에서 그에 노출되는 세포 또는 포유동물에게 비-독성이다. 종종 제약상 허용되는 담체는 수성 pH 완충 용액이다. 제약상 허용되는 담체의 예는 완충제, 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 아세테이트 및 다른 유기 산; 항산화제, 예컨대 아스코르브산; 저분자량 (예를 들어, 약 10개 미만의 아미노산 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신; 모노사카라이드, 디사카라이드 및 다른 탄수화물, 예컨대 글루코스, 만노스 또는 텍스트린; 킬레이트 화제, 예컨대 EDTA; 당 알콜, 예컨대 만니톨 또는 소르비톨; 염-형성 반대이온, 예컨대 나트륨; 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 트윈(TWEEN)TM, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 및 플루로닉스(PLURONICS)TM를 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 또한 희석제, 아주반트 (예를 들어, 프로인트 아주반트 (완전 또는 불완전)), 부형제 또는 비히클을 지칭할 수 있다. 이러한 담체는 멸균 액체, 예컨대 물 및 오일, 예컨대 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것, 예컨대 땅콩 오일, 대두 오일, 미네랄 오일, 참깨 오일 등일 수 있다. 물은 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)이 정맥내로 투여되는 경우의 예시적인 담체이다. 염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액은 또한 액체 담체로서, 특히 주사액을 위해 사용될 수 있다. 적합한 부형제 (예를 들어, 제약 부형제)는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 원하는 경우에, 조성물은 또한 미량의 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 정제, 환제, 캡슐, 분말, 지속-방출 제제 등의 형태를 취할 수 있다.
- [0444] 8. 키트
- [0445] 또 다른 측면에서, 적합한 포장 재료 내로 포장된 본원에 개시된 치료제 (예를 들어, PD-1 길항제, CTLA4 길항제 및 렌바티닙) 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 키트는 임의로 그 안에 성분의 설명 또는 성분의 시험관내, 생체내 또는 생체의 사용에 대한 지침서를 포함하는 라벨 또는 포장 삽입물을 포함한다.
- [0446] 일부 실시양태에서, 키트는 하기를 포함한다:

- [0447] (a) PD-1 길항제;
- [0448] (b) CTLA4 길항제; 및
- [0449] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0450] 특정 실시양태에서, 키트는 인간 환자에게 PD-1 길항제, CTLA4 길항제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다.
- [0451] 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 실시양태에서, CTLA4 길항제는 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다.
- [0452] 한 실시양태에서, 키트는 (a) 1회 이상의 투여량의 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; (b) 1회 이상의 투여량의 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; (c) 1회 이상의 투여량의 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (d) 인간 환자에게 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것에 대한 지침서를 포함한다.
- [0453] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 펙트롤리주맙이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 니볼루맙이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 세미플리맙이다.
- [0454] 섹션 V.6에 기재된 투여량의 항-PD-1 모노클로날 항체, 항-CTLA4 모노클로날 항체 또는 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원의 다양한 키트에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 특정 치료 기간 (예를 들어, 3, 6, 12 또는 24주 등) 동안 충분한 투여량의 각각의 성분을 포함한다. 예를 들어, 키트는 3주 치료에 충분한 200 mg 투여량의 펙트롤리주맙, 1회 25 mg 투여량의 항-CTLA4 항체 및 21회 20 mg 투여량의 렌바티닙 (또는 등가량의 렌바티닙의 제약상 허용되는 염)을 포함할 수 있다. 또는, 키트는 또한 6주 치료에 충분한 400 mg 투여량의 펙트롤리주맙, 1회 25 mg 투여량의 항-CTLA4 항체 및 42회 20 mg 투여량의 렌바티닙 (또는 등가량의 렌바티닙의 제약상 허용되는 염)을 포함할 수 있다.
- [0455] 일부 실시양태에서, 키트는 성분, 예컨대 용기, 분할된 병 또는 분할된 호일 패키지를 개별적으로 보유하기 위한 수단을 포함한다. 본 개시내용의 키트는 상이한 투여 형태, 예를 들어 경구 및 비경구의 투여를 위해, 개별 조성물의 상이한 투여 간격으로의 투여를 위해 또는 개별 조성물의 서로에 대한 적정을 위해 사용될 수 있다.
- [0456] 9. 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도
- [0457] 또 다른 측면에서, 인간 환자에서 암 (예를 들어, 흑색종 또는 RCC)을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0458] (a) PD-1 길항제;
- [0459] (b) CTLA4 길항제; 및
- [0460] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



- [0461]
- [0462] 일부 실시양태에서, 암은 방광암, 유방암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 결장직장암 (CRC), 신세포 암종 (RCC), 간세포성 암종 (HCC) 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0463] 특정 실시양태에서, 암은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 암은 재발성이다. 다른 실시양태에서, 암은 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성이다.
- [0464] 한 실시양태에서, 암은 방광암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 유방암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은

NSCLC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 CRC이다. 한 실시양태에서, 암은 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 HCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 흑색종이다.

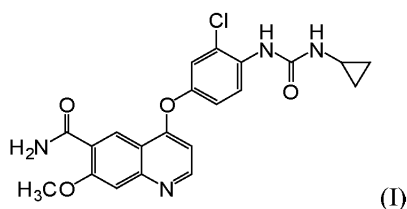
[0465] 한 실시양태에서, 암은 진행성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 전이성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 불응성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성 RCC이다.

[0466] 한 실시양태에서, 인간 환자에서 RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:

[0467] (a) PD-1 길항제;

[0468] (b) CTLA4 길항제; 및

[0469] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



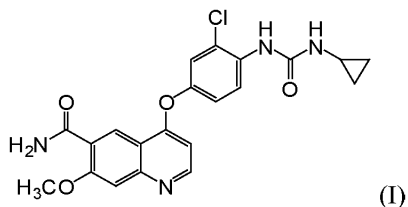
[0470]

[0471] 일부 실시양태에서, 인간 환자에서 진행성 RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:

[0472] (a) PD-1 길항제;

[0473] (b) CTLA4 길항제; 및

[0474] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



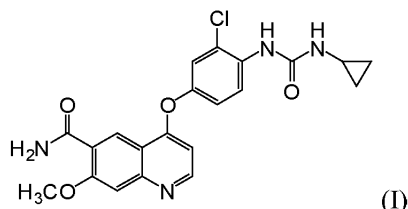
[0475]

[0476] 다른 실시양태에서, 인간 환자에서 전이성 RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:

[0477] (a) PD-1 길항제;

[0478] (b) CTLA4 길항제; 및

[0479] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



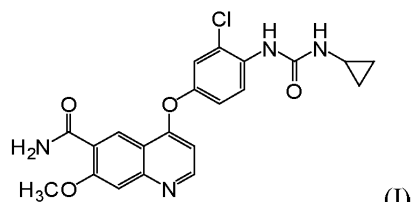
[0480]

[0481] 또 다른 실시양태에서, 인간 환자에서 재발성 RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:

[0482] (a) PD-1 길항제;

[0483] (b) CTLA4 길항제; 및

[0484] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(I)

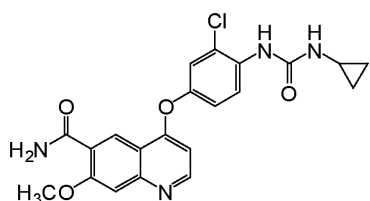
[0485]

[0486] 또 다른 실시양태에서, 인간 환자에서 불응성 RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:

[0487] (a) PD-1 길항제;

[0488] (b) CTLA4 길항제; 및

[0489] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(I)

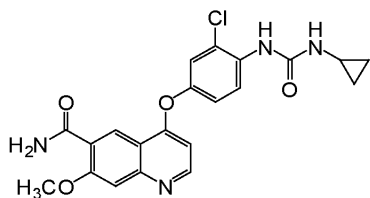
[0490]

[0491] 다른 실시양태에서, 인간 환자에서 재발성 및 불응성 RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:

[0492] (a) PD-1 길항제;

[0493] (b) CTLA4 길항제; 및

[0494] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(I)

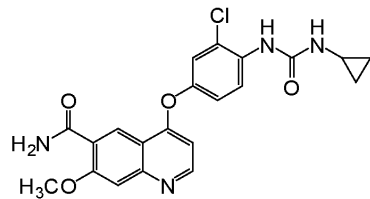
[0495]

[0496] 다른 실시양태에서, 인간 환자에서 흑색종을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:

[0497] (a) PD-1 길항제;

[0498] (b) CTLA4 길항제; 및

[0499] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.

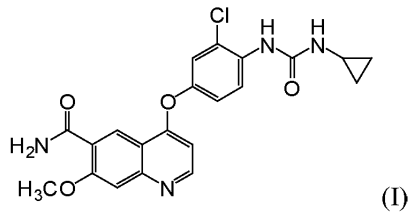


(I)

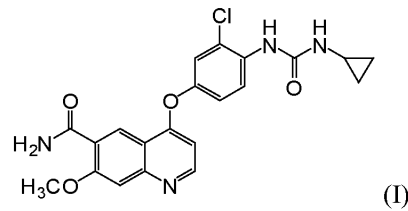
[0500]

[0501] 다른 실시양태에서, 인간 환자에서 불응성 흑색종을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:

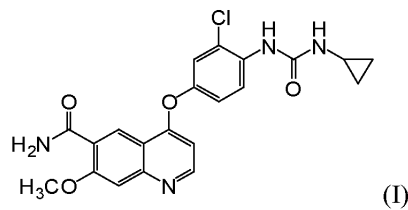
- [0502] (a) PD-1 길항제;
- [0503] (b) CTLA4 길항제; 및
- [0504] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



- [0505]
- [0506] 다른 실시양태에서, 인간 환자에서 흑색종 뇌 전이 흑색종을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0507] (a) PD-1 길항제;
- [0508] (b) CTLA4 길항제; 및
- [0509] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.

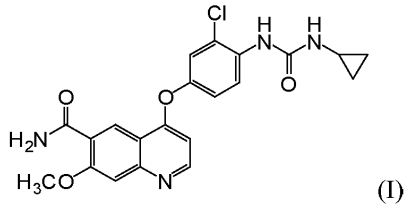


- [0510]
- [0511] 또 다른 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0512] (a) 섹션 V.2에 개시된 바와 같은 PD-1 길항제;
- [0513] (b) 섹션 V.3에 개시된 바와 같은 CTLA4 길항제; 및
- [0514] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



- [0515]
- [0516] 특정 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 인간 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 인간화 항체이다.
- [0517] 특정 실시양태에서, CTLA4 길항제는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체는 인간 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체는 인간화 항체이다.
- [0518] 따라서, 특정 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0519] (a) 인간 또는 인간화 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편;
- [0520] (b) 인간 또는 인간화 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및

[0521] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



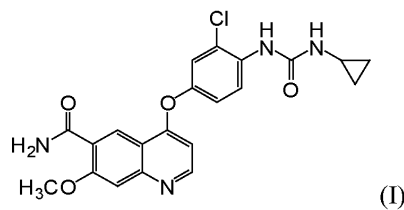
[0522]

[0523] 일부 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:

[0524] (a) 인간 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편;

[0525] (b) 인간 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및

[0526] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



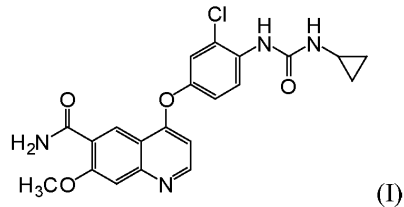
[0527]

[0528] 다른 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:

[0529] (a) 인간화 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편;

[0530] (b) 인간화 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및

[0531] (c) 화학식 (I)에 의해 나타내어진 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0532]

[0533] 본원에 제공된 다양한 용도의 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 웨브를 리주맵이다. 본원에 제공된 다양한 용도의 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 니볼루맵이다. 본원에 제공된 다양한 용도의 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 세미플리맵이다.

[0534] 본원에 제공된 다양한 용도의 특정 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함한다.

[0535] 본원에 제공된 다양한 용도의 일부 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 14에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L 영역 및 서열식별번호: 15에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H 영역을 포함한다.

[0536] 본원에 제공된 다양한 용도의 다른 실시양태에서, 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 23에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 경쇄 및 서열식별번호:

22에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 중쇄를 포함한다.

- [0537] 따라서, 하나의 구체적 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0538] (a) 펙트롤리주맙;
- [0539] (b) 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0540] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0541] 하나의 구체적 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0542] (a) 니볼루맙;
- [0543] (b) 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0544] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0545] 하나의 구체적 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0546] (a) 세미플리맙;
- [0547] (b) 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0548] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0549] 하나의 구체적 실시양태에서, RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0550] (a) 펙트롤리주맙;
- [0551] (b) 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0552] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0553] 하나의 구체적 실시양태에서, RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0554] (a) 니볼루맙;
- [0555] (b) 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0556] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0557] 하나의 구체적 실시양태에서, RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0558] (a) 세미플리맙;

- [0559] (b) 각각 서열식별번호: 4, 5 및 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, V_L CDR2 및 V_L CDR3 및 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, V_H CDR2 및 V_H CDR3을 포함하는 항-인간 CTLA4 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및
- [0560] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0561] 한 실시양태에서, RCC는 진행성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 전이성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 재발성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 불응성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 재발성 및 불응성 RCC이다.
- [0562] 본 발명의 다수의 실시양태가 기재되었다. 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 이해될 것이다. 각각의 실시양태는 1개 이상의 다른 실시양태와 조합되며, 이러한 조합이 실시양태의 설명과 일치하는 정도로 조합될 수 있음이 추가로 이해될 것이다.
- [0563] 실시예
- [0564] 본 섹션의 실시예는 제한으로서가 아니라 예시로서 제공된다.
- [0565] 실시예 1: 흑색종 환자에서 항-PD-1 항체를 항-CTLA4 항체 및 렌바티닙과 조합하여 투여하는 임상 시험
- [0566] 흑색종을 갖는 환자에서 펌브롤리주맙 및 렌바티닙과 조합된 CTLA4 길항제 (MK-1308)의 1 / 2상 개방-표지 롤링 아암(rolling arm) 우산형 플랫폼 설계에 대한 설계 개관. 흑색종을 갖는 참가자는 ICF 스크리닝을 받고 (어떠한 분자 시험도 요구되지 않음), 참가자가 PD-1 불응성 흑색종을 갖는 경우 하위연구 02A로 진행한다.
- [0567] 본 연구는 본 연구 내에서 PD-1 불응성 흑색종의 치료를 위한 임상시험용 작용제의 효능을 평가할 1 / 2상, 롤링 아암, 다기관, 개방-표지, 적응 설계 연구이다.
- [0568] 참가자에게 400 mg 펌브롤리주맙을 6주마다 1회 (Q6W) IV에 의해, CTLA4 길항제 (MK-1308) (25 mg Q6W의 고정 용량으로) 및 렌바티닙 (20 mg QD (1일 1회) PO (구강에 의해, 경구로))과 조합하여 투여할 것이다. 렌바티닙을 명시된 용량으로 매일 경구로 투여한다. 1종 초과와 작용제가 동일한 날에 제공되어야 하는 경우에, 투여 순서는 펌브롤리주맙 및 이어서 렌바티닙이다.
- [0569] 2020년 10월 28일 데이터 컷오프 시점에, 총 14명의 참가자를 펌브롤리주맙 (400 mg) Q6W, MK-1308 (25 mg) Q6W 및 렌바티닙 (20 mg) QD의 삼중 조합물에 등록시켰다. 이들 참가자 중 10명을 안전성 도입 단계(Safety Lead-in phase)에 등록시키고, 이들 참가자 중 4명을 효능 단계(Efficacy phase)에 등록시켰다. 안전성 도입 단계의 참가자 중 7명은 DLT 모니터링 기간을 완료하였다. 모든 14명의 참가자를 분석하였다. 안전성 도입 단계에서 용량 제한 독성 (DLT)은 없었고, 본 발명자들은 20 mg 렌바티닙 용량에서 권장 2상 투여를 확립할 수 있었다. 20 mg의 렌바티닙과의 이러한 삼중 조합물은 일반적으로 잘 허용되었다. 4명의 환자 (28.6%)는 등급 3-5 약물 관련 AE를 경험하였으며, 모두 등급 3이고, 2명의 SAE가 존재하였다. 등급 3-5 약물-관련 AE를 경험한 4명의 환자 중 2명 (14.3%)은 고혈압을 경험하였고, 1명의 환자 (7.1%)는 혈액 알칼리성 포스파타제 증가를 경험하였고, 1명의 환자 (7.1%)는 색전증을 경험하였고, 1명의 환자 (7.1%)는 감마-글루타미트펩티다제 증가를 경험하였다.
- [0570] 14명의 연구 참가자 중에서, 4명의 환자는 등급 3 약물-관련 유해 사건을 경험하였고, 등급 4 및 5 약물-관련 유해 사건은 관찰되지 않았다. 2명의 참가자는 특별 관심 유해 사건 (AEOSI)을 가졌다. 1명의 참가자는 갑상선기능저하증을 가졌고, 1명의 참가자는 췌장염을 가졌다. 총 14명의 치료된 참가자 중에서, 예비 데이터는 8명 (57.1%)이 1건 이상의 약물-관련 AE를 가졌다는 것을 나타낸다.
- [0571] 2명의 환자는 그의 렌바티닙 용량을 감소시켰고, 1명은 독성으로 인해 렌바티닙을 완전히 중단하였다 - 참가자는 MK1308 + 펌브롤리주맙을 사용한 치료를 계속하였다. 데이터 컷오프 후에 이러한 삼중 조합물 효능 단계에서 1건의 사망이 보고되었다.
- [0572] 렌바티닙의 3가지 미리 결정된 용량 수준이 탐구될 수 있다 (용량 수준 0, 용량 수준 -1, 용량 수준 -2).
- [0573] 환자 특징은 표 4에서 확인된다. 안전성 도입 단계로부터의 추가의 환자 데이터는 하기 표에서 찾아볼 수 있다.

[0574] 표 4 - 치료 부문을 기준으로 한 참가자 특징 (APaT 집단)

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 렌바티닙 20 mg QD	
	n	(%)
집단 내 참가자	14	
성별		
남성	12	85.7
여성	2	14.3
연령 (세)		
<65	8	57.1
≥65	6	42.9
범위	33 내지 78	
인종		
백인	12	85.7
결측	2	14.3
민족		
히스패닉계 또는 라틴계	1	7.1
히스패닉계도 라틴계도 아님	12	85.7
보고되지 않음	1	7.1
ECOG		
0	8	57.1
1	6	42.9
LDH		
≤ULN	12	85.7
>ULN 그러나 <2X ULN	1	7.1
≥2X ULN	1	7.1
등록 시 전체 암 병기		
IIIC	2	14.3
IV	12	85.7
뇌 전이*		
없음	14	100.0
전이 병기결정		
MO	2	14.3
M1a(0)	4	28.6
M1b(0)	1	7.1
M1c(0)	5	35.7
M1c(1)	2	14.3
중양 평가에 기초한 기준선 종양 크기 (mm)		
데이터를 갖는 참가자	7	
중양값	20	
범위	10.0 내지 31.0	
요법의 선행 차수		

[0575]

1차	11	78.6
2차	3	21.4
선행 아주반트 전신 면역요법		
예	12	85.7
아니오	2	14.3
진행성/재발성 질환에 대한 선행 전신 면역요법		
예	2	14.3
아니오	12	85.7
선행 아주반트 전신 BRAF/MEK 억제제		
예	1	7.1
아니오	13	92.9
진행성/재발성 질환에 대한 선행 전신 BRAF/MEK 억제제		
예	1	7.1
아니오	13	92.9
BRAF 돌연변이 상태		
BRAF 돌연변이체	5	35.7
BRAF 야생형	9	64.3
BRAF 상태 및 선행 BRAFi/MEKi 치료 사용		
BRAF 돌연변이체 (선행 치료 없음)	3	21.4
BRAF 돌연변이체, 선행 아주반트 BRAFi/MEKi 치료, 전이성 질환에 대한 BRAFi/MEKi 치료 없음	1	7.1
BRAF 돌연변이체, 전이성 질환에 대한 선행 BRAFi/MEKi 치료, 아주반트 BRAFi/MEKi 치료 없음	1	7.1
M 병기 M1d인 참가자는 없음; 어떠한 참가자도 뇌 전이에 대해 이전에 국부 치료를 받은 적이 없음		

[0576]

[0577]

표 5: 렌바티닙 CSAE 카테고리 및 대표 용어를 기준으로 한 임상적으로 유의한 유해 사건 (발생률 > 0%)을 갖는 참가자 (APaT 집단)

	n	%
집단 내 참가자	14	
1건 이상의 유해 사건을 가짐	8	(57.1)
유해 사건을 갖지 않음	6	(42.9)
심장 기능장애	1	(7.1)
심부전	1	(7.1)
출혈	1	(7.1)
객혈	1	(7.1)
간독성	1	(7.1)
감마-글루타미트랜스퍼라제 증가	1	(7.1)
고혈압	6	(42.9)
감상선기능저하증	2	(14.3)
혈액 감상선 자극 호르몬 증가	1	(7.1)
감상선기능저하증	1	(7.1)
단백뇨	1	(7.1)
신장 사건	1	(7.1)
혈액 크레아티닌 증가	1	(7.1)

[0578]

[0579] 표 6: 약물 관련 유해 사건을 갖는 참가자의 요약

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 렌바티닙 20 mg QD g	
	n	(%)
APaT 집단 내 대상체	14	100
약물-관련 AE를 가짐	12	85.7
등급 3-5 약물-관련 AE를 가짐	4	28.6
약물-관련 AE로 인한 용량 중단을 가짐	3	21.4
약물-관련 SAE를 가짐	2	14.3
약물-관련 AE로 인해 1종 이상의 약물을 중단한 자	1*	7.1
약물-관련 AE로 인해 사망한 자	0	0
약물-관련 AE로 인해 모든 연구 치료를 중단한 자	0	0
*렌바티닙은 약물 관련 G3 색전증으로 인해 C3 후에 중단하였다. 참가자는 MK1308 + 펌브롤리주맵을 사용한 치료를 계속하였다. ^슬라이드 22 내지 24의 세부사항 (펌브롤리주맵 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 렌바티닙 20 mg QD)		

[0580]

[0581] 표 7: 대표 용어의 빈도 감소를 기준으로 한 심각한 유해 사건 (발생률 > 0%)을 갖는 참가자 (APaT 집단)

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 렌바티닙 20 mg QD	
	n	(%)
집단 내 참가자	14	
1건 이상의 유해 사건을 가짐	2	(14.3)
유해 사건을 갖지 않음	12	(85.7)
색전증	1	(7.1)
체장염	1	(7.1)
모든 참가자는 각각의 적용가능한 행 및 열에 대해 1회 계수된다. MedDRA V23.1 대표 용어 중 약물과 관련되지 않은 "신생물 진행", "악성 신생물 진행" 및 "질환 진행"은 배제된다. 마지막 용량의 120일까지의 심각한 유해 사건이 포함된다. 데이터베이스 컷오프 일자: 2020년 10월 28일.		

[0582]

[0583] 표 8: 대표 용어의 빈도 감소를 기준으로 한 등급 3-5 유해 사건 (발생률 > 0%)을 갖는 참가자 (APaT 집단)

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 렌바티닙 20 mg QD	
	n	(%)
집단 내 참가자	14	
1 건 이상의 유해 사건을 가짐	4	(28.6)
유해 사건을 갖지 않음	10	(71.4)
고혈압	2	(14.3)
혈액 알칼리성 포스파타제 증가	1	(7.1)
색전증	1	(7.1)
감마-글루타미트랜스퍼라제 증가	1	(7.1)
모든 참가자는 각각의 적용가능한 행 및 열에 대해 1 회 계수된다. MedDRA V23.1 대표 용어 중 약물과 관련되지 않은 "신생물 진행", "악성 신생물 진행" 및 "질환 진행"은 배제된다. 마지막 용량의 90 일까지의 비-심각한 유해 사건 및 마지막 용량의 120 일까지의 심각한 유해 사건이 포함된다. 등급은 NCI CTCAE 버전 5 에 기초한다. 데이터베이스 컷오프 일자: 2020 년 10 월 28 일.		

[0584]

[0585] 표 9: 유해 사건 요약 (APaT 집단)

		MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 렌바티닙 20 mg QD	
		N	(%)
집단 내 참가자		14	
	1 건 이상의 유해 사건을 가짐	12	(85.7)
	유해 사건을 갖지 않음	2	(14.3)
	약물-관련 ^a 유해 사건을 가짐	12	(85.7)
	렘브롤리주맙 관련	10	(71.4)
	퀴본리맙 관련	10	(71.4)
	렌바티닙 관련	12	(85.7)
	독성 등급 3-5 유해 사건을 가짐	4	(28.6)
	독성 등급 3-5 약물-관련 유해 사건을 가짐	4	(28.6)
	심각한 유해 사건을 갖지 않음	2	(14.3)
	심각한 약물-관련 유해 사건을 가짐	2	(14.3)
	사망한 자	0	(0.0)
	약물-관련 유해 사건으로 인해 사망한 자	0	(0.0)
	유해 사건으로 인한 용량 중단 ^b 을 가짐	3	(21.4)
	렘브롤리주맙의 중단	0	(0.0)
	퀴본리맙의 중단	0	(0.0)
	렌바티닙의 중단	3	(21.4)
	유해 사건으로 인한 렌바티닙의 용량 감소를 가짐	0	(0.0)
	유해 사건으로 인해 중단함 ^c	1	(7.1)
	렘브롤리주맙 중단	0	(0.0)
	퀴본리맙 중단	0	(0.0)
	렌바티닙 중단	1	(7.1)
	약물-관련 유해 사건으로 인해 중단함	1	(7.1)
	심각한 유해 사건으로 인해 중단함	1	(7.1)
	심각한 약물-관련 유해 사건으로 인해 중단함	1	(7.1)
^a 임상연구자에 의해 약물과 관련된 것으로 결정됨. ^b 임의의 연구 의약의 용량 중단. ^c 임의의 연구 의약의 연구 의약 철회. 마지막 용량 후 90 일까지의 비-심각한 유해 사건 및 마지막 용량 후 120 일까지의 심각한 유해 사건이 포함된다. MedDRA V23.1 대표 용어 중 약물과 관련되지 않은 "신생물 진행", "악성 신생물 진행" 및 "질환 진행"은 배제된다. (데이터베이스 컷오프 일자: 2020 년 10 월 28 일).			

[0586]

[0587] 표 10: 약물 노출의 요약 (APaT 집단)

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 렌바티닙 20 mg QD (N=14)
렌바티닙을 받은 일수	
평균	31.8
중앙값	21.5
SD	26.50
범위	1.0 내지 90.0
헵브롤리주맵을 받은 일수	
평균	24.9
중앙값	1.0
SD	31.60
범위	1.0 내지 85.0
퀴본리맵을 받은 일수	
평균	24.9
중앙값	1.0
SD	31.60
범위	1.0 내지 85.0
렌바티닙의 투여 횟수	
평균	2.1
중앙값	1.5
SD	1.27
범위	1.0 내지 5.0

[0588]

[0589] 표 11: 기관계 분류 및 대표 용어를 기준으로 한 유해 사건 (발생률 > 0%)을 갖는 참가자 (APaT 집단)

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 렌마티닙 20 mg QD	
	n	(%)
집단 내 참가자	14	
1건 이상의 유해 사건을 가짐	12	(85.7)
유해 사건을 갖지 않음	2	(14.3)
혈액 및 림프계 장애	2	(14.3)
림프구감소증	1	(7.1)
호중구감소증	1	(7.1)
혈소판감소증	1	(7.1)
심장 장애	1	(7.1)
심부전	1	(7.1)
내분비 장애	1	(7.1)
갑상선기능저하증	1	(7.1)
위장 장애	6	(42.9)
복부 통증	1	(7.1)
상복부 통증	1	(7.1)
변비	2	(14.3)
설사	2	(14.3)
구강 건조	1	(7.1)
소화불량	1	(7.1)
입술 변색	1	(7.1)
연하통	1	(7.1)
췌장염	1	(7.1)
구내염	1	(7.1)
일반적 장애 및 투여 부위 상태	6	(42.9)
무력증	3	(21.4)
흉부 불편감	1	(7.1)
흉부 통증	1	(7.1)
오한	1	(7.1)
피로	1	(7.1)
고체온	1	(7.1)
점막 염증	2	(14.3)

[0590]

[0591] 표 12: 기관계 분류 및 대표 용어를 기준으로 한 유해 사건 (발생률>0%)을 갖는 참가자 (APaT 집단)

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 렌바티닙 20 mg QD	
	n	(%)
일반적 장애 및 투여 부위 상태	6	(42.9)
발열	2	(14.3)
감염 및 침입	2	(14.3)
칸디다 감염	1	(7.1)
모낭염	2	(14.3)
손상, 중독 및 시술 합병증	1	(7.1)
절지동물 교상	1	(7.1)
상처 합병증	1	(7.1)
임상연구사건	4	(28.6)
혈액 알칼리성 포스파타제 증가	1	(7.1)
혈액 크레아티닌 증가	1	(7.1)
혈액 락테이트 데히드로게나제	1	(7.1)
혈액 락트산 증가	1	(7.1)
혈액 갑상선 자극 호르몬 증가	1	(7.1)
혈액 트리글리세리드 증가	1	(7.1)
C-반응성 단백질 증가	1	(7.1)
감마-글루타미트 트랜스퍼라제 증가	1	(7.1)
리파제 증가	2	(14.3)
체중 감소	2	(14.3)
대사 및 영양 장애	4	(28.6)
식욕 감소	2	(14.3)
플레이트 결핍	1	(7.1)
고혈량증	1	(7.1)
지알부민혈증	1	(7.1)
지칼륨혈증	1	(7.1)
저마그네슘혈증	2	(14.3)
저인산혈증	2	(14.3)
근골격 및 결합 조직 장애	3	(21.4)
관절통	1	(7.1)
요통	1	(7.1)

[0592]

[0593] 표 13: 기관계 분류 및 대표 용어를 기준으로 한 유해 사건 (발생률 > 0%)을 갖는 참가자 (APaT 집단)

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 렌바티닙 20 mg QD	
	n	(%)
근골격 및 결합 조직 장애	3	(21.4)
근육통	1	(7.1)
양성, 악성 및 상세불명 신생물 (낭 및 폴립 포함)	1	(7.1)
중앙 통증	1	(7.1)
신경계 장애	4	
두통	3	(21.4)
좌골신경통	1	(7.1)
신장 및 비뇨기 장애	1	(7.1)
단백뇨	1	(7.1)
호흡기, 흉부 및 종격 장애	7	(50.0)
기침	1	(7.1)
발성장애	6	(42.9)
운동성 호흡곤란	1	(7.1)
객혈	1	(7.1)
구인두 통증	1	(7.1)
통증성 호흡	1	(7.1)
삼출성 기침	1	(7.1)
피부 및 피하 조직 장애	4	(28.6)
야간 발한	1	(7.1)
소양증	1	(7.1)
발진	1	(7.1)
두드러기	1	(7.1)
혈관 장애	8	(57.1)
심부 정맥 혈전증	1	(7.1)
색전증	1	(7.1)
고혈압	6	(42.9)

[0594]

[0595] 표 14: 기관계 분류 및 대표 용어를 기준으로 한 유해 사건 (발생률 > 0%)을 갖는 참가자 (APaT 집단)

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 렌바티닙 20 mg QD (N=14)	
	n	(%)
혈관 장애	8	(57.1)
저혈압	1	(7.1)
모든 참가자는 각각의 적용가능한 행 및 열에 대해 1 회 계수된다. 마지막 용량의 90 일까지의 비-심각한 유해 사건 및 마지막 용량의 120 일까지의 심각한 유해 사건이 포함된다. MedDRA V23.1 대표 용어 중 약물과 관련되지 않은 "신생물 진행", "악성 신생물 진행" 및 "질환 진행"은 배제된다. 데이터베이스 컷오프 일자: 2020 년 10 월 28 일		

[0596]

[0597] 표 15: 최대 독성 등급을 기준으로 한 임상적으로 유의한 유해 사건 (CSAE)인 유해 사건을 갖는 참가자

	웹브롤리주맙 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 렌마티닙 20 mg QD	
	n	(%)
집단 내 참가자	14	
1건 이상의 유해 사건을 가짐	8	57.1
등급 1	1	7.1
등급 2	4	28.6
등급 3	2	14.3
등급 4	1	7.1
유해 사건을 갖지 않음	6	42.9
갑상선기능저하증	1	7.1
등급 2	1	7.1
혈액 크레아티닌 증가	1	7.1
등급 2	1	7.1
혈액 갑상선 자극 호르몬 증가	1	7.1
등급 1	1	7.1
심부전	1	7.1
등급 1	1	7.1
감마-글루타미트트랜스퍼라제 증가	1	7.1
등급 4	1	7.1
객혈	1	7.1
등급 1	1	7.1
고혈압	6	42.9
등급 2	4	28.6
등급 3	2	14.3
단백뇨	1	7.1
등급 2	1	7.1

[0598]

[0599] 목적 및 중점

[0600] 임상 시험 하위연구에 대한 목적 및 중점의 목록이 하기 표에 제시된다.

[0601] 표 16: 목적 및 중점

목적	중점
1 차	
안전성 도입 단계: 이전 1 상 연구에서 평가되지 않은 치료 조합물의 안전성 및 내약성을 평가하고, 적용가능한 경우 RP2D를 확립하기 위함.	- 용량-제한 독성 (DLT). - 유해 사건 (AE). - AE로 인한 연구 개입 중단.
효능 단계: 유해 사건 (AE)을 갖는 참가자의 비율에 기초하여 각각의 치료 부문의 안전성 및 내약성을 평가하기 위함.	- 유해 사건 (AE). - AE로 인한 연구 개입 중단.
효능 단계: RECIST 1.1에 따라 맹검 독립적 중앙기관 검토 (BICR)에 의해 평가된 바와 같은 각각의 치료 부문의 객관적 반응을 (ORR)을 평가하기 위함.	- 객관적 반응 (OR): 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR).
2 차	
효능 단계: RECIST 1.1에 따라 BICR에 의해 평가된 바와 같은반응 지속기간 (DOR)을 평가하기 위함.	DOR: CR 또는 PR을 나타내는 참가자의 경우, DOR은 CR 또는 PR의 최초 기록된 증거로부터 질환 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 어느 것이든 먼저 발생하는 것까지의 시간으로 정의됨.
효능 단계: RECIST 1.1에 따라 BICR에 의해 평가된 바와 같은무진행 생존 (PFS)을 평가하기 위함.	PFS: 무작위화 일자로부터 RECIST 1.1에 따라 BICR에 의해 최초 기록된 PD 일자 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 어느 것이든 먼저 발생하는 것까지의 시간.
효능 단계: 전체 생존 (OS)을 평가하기 위함.	OS: 무작위화 일자로부터 사망 일자까지의 시간.
효능 단계: RECIST 1.1에 따라 BICR에 의해 평가된 바와 같은 임상 이익률 (CBR)을 평가하기 위함.	CBR: RECIST 1.1에 따른 BICR에 의한 평가에 기초하여 안정 질환 (SD) ≥6개월 또는 CR 또는 PR을 달성한 참가자의 백분율.
3 차/탐색적	
효능 단계: 종양 크기 변화와 DOR, PFS 및 OS의 상관관계를 평가하기 위함.	종양 크기 변화: 기준선으로부터의 표적 병변의 합계의 퍼센트 변화
효능 단계: 임상시험용 작용제에 대한 약동학 (PK) 프로파일 및 항-약물 항체 (ADA) 형성을 특징화하기 위함.	각각의 작용제의 혈장 농도 ADA 형성을
효능 단계: 펩티도리주맙, 렌바티닙 및 다른 임상시험용 작용제와의 연구 치료 조합물의 임상 반응/저항성, 안전성 및/또는 작용 메커니즘을 나타낼 수 있는 분자 (계놈, 대사 및/또는 프로테오믹스) 바이오마커를 확인하기 위함.	혈액 및/또는 종양 조직을 사용하는, 치료에 대한 반응 또는 저항성의 분자 (계놈, 대사 및/또는 프로테오믹스) 결정기.

[0602]

[0603] 투여

[0604] 초기에, 3명의 용량-제한 독성 (DLT) 평가가능한 참가자를 용량 수준 0에 등록시킬 것이다. DLT에 대해 평가가 능하지 않은 참가자를 대체하거나 또는 안전성 도입 단계 동안 용량 수준의 철저한 평가를 보장하기 위해 필요 한 경우에 3명 초과 내지 6명의 참가자를 용량 수준 0에 등록시킬 수 있다. 사건은 제1 치료 주기 동안 또는 연구 개입의 제1 용량으로부터 3주에 발생하고 기준 중 적어도 1개를 충족하는 경우에 DLT로 간주될 것이다. DLT를 경험한 환자는 이들이 하기 기준을 충족하는 경우에 하위연구에 남아있도록 허용될 것이다: (1) 임상연구 자는 참가자가 하위연구에 남아있기에 적절하다고 여김, 및 (2) 사건은 해소되었고, 더 이상 DLT의 정의를 충족 하지 않음.

[0605] 다음 평가가능한 참가자에 대한 용량 권장사항은, 10명의 참가자 중 ≤4명이 DLT를 경험하면서 10명의 참가자가 용량 수준 0에서 연구될 때까지, 처음 3명의 DLT 평가가능한 참가자에서 관찰된 DLT 수 및 mTPI 표에 따라 달라 질 것이다. 용량 수준 0이 허용되지 않는 경우에, 더 낮은 용량 수준이 선택될 수 있다.

[0606] 참가자가 DLT 평가에 대해 평가가능하게 되면, DLT에 대해 평가가능한 참가자의 수 대 DLT가 발생한 참가자의 수를 연속적으로 평가할 것이다.

- [0607] 용량 수준에 대해 10명의 참가자로 등록이 확장되고, 10명의 참가자 중 ≤ 4 명에서 DLT가 발생한 경우에, 용량 확인은 정지될 것이다. 용량 수준에 대해 10명의 참가자로 등록이 확장되고, $>4/10$ 명의 참가자에서 DLT가 발생한 경우에, 다음 더 낮은 용량을 확장시켜 용량-반응 관계를 추가로 탐구할 수 있다.
- [0608] 임상연구자는 각각의 독성 사건을 렌바티닙 단독, CTLA4 길항제 (예를 들어 MK-1308) 단독, 펌브롤리주맵 단독 또는 조합물에 기인한 것으로 결정하고, CTLA4 길항제 (예를 들어 MK-1308) 및 펌브롤리주맵 및 렌바티닙에 대한 용량 지연 및 재시작 기준을 따를 수 있다. 참가자는 이 임상시험 치료 부문에서 CTLA4 길항제 (예를 들어 MK-1308) 또는 펌브롤리주맵의 임의의 용량 조절을 갖지 않을 수 있다. CTLA4 길항제 (예를 들어 MK-1308) 또는 펌브롤리주맵에 기인한 독성이 해소되지 않거나 또는 치료를 재개하기 위한 기준이 충족되지 않는 경우에, 참가자는 CTLA4 길항제 (예를 들어 MK-1308) 또는 펌브롤리주맵을 중단하여야 한다. 참가자는 이 임상시험 치료 부문에서 렌바티닙의 용량 조절을 가질 수 있다. 렌바티닙에 기인한 독성이 해소되지 않거나 또는 치료를 재개하기 위한 기준이 충족되지 않는 경우에, 참가자는 렌바티닙을 중단하여야 한다. 하기 투여 표 (표 6-9)를 참조한다.
- [0609] 임상연구자의 견해에서, 독성이 연구 개입 중 1종의 작용제와 명확하게 관련된 것으로 판단되는 경우에, 다른 작용제가 아닌 그 1종의 작용제를 유지하지 않는 것이 적절하다. 예를 들어, 조합 부문에서, CTLA4 길항제 (예를 들어 MK-1308) 또는 펌브롤리주맵이 그 약물에 기인한 유해 사건으로 인해 유지되는 경우에, 렌바티닙은 계속 투여될 수 있다. 임상연구자가 유해 사건의 원인인 것으로 판단하는 약물과 관련하여 적절한 기록이 요구된다. 임상연구자의 견해에서, 독성이 2종의 작용제의 조합과 관련되는 경우에, 두 약물은 권장 용량 조절에 따라 유지되어야 한다. 의뢰자와의 협의 후에 하기 용량 조절 표에 대한 예외적인 상황이 고려될 수 있다.
- [0610] 독성이 마지막 치료 후 12주 내에 등급 0 내지 1로 해소되지 않는 경우에, CTLA4 길항제 (예를 들어 MK-1308) 및/또는 펌브롤리주맵 및/또는 렌바티닙은 의뢰자와의 협의 후에 중단되어야 한다.
- [0611] 임상연구자 및 의뢰자 동의 하에, 12주 후 여전히 등급 2인 실험실 AE를 갖는 참가자는 단지 무증상이고 제어된 경우에만 시험에서 치료를 계속할 수 있다.
- [0612] 임의의 등급 4 약물-관련 AE 후에, 참가자는 의뢰자와의 협의 없이 연구 개입을 재시작해서는 안된다. (독성은 재시작 전에 등급 0 내지 1 또는 기준선으로 해소되어야 함).
- [0613] 표 17 - 펌브롤리주맵, CTLA4 길항제 (예: MK-1308) 및 렌바티닙의 투여 수준

	용량 수준 0	용량 수준 -1	용량 수준 -2
펌브롤리주맵	400 mg	400 mg	400 mg
항-CTLA4 항체	25 mg	25 mg	25 mg
렌바티닙	20 mg	14 mg	10 mg

[0614]

[0615] 표 18 - 렌바티닙-관련 유해 사건에 대한 용량 조절 가이드라인

치료-관련 독성 ^{a,b}	관리	용량 조정
등급 1 또는 허용되는 등급 2		
	치료 계속	변화 없음
허용되지 않는 등급 2 ^{c,d} 또는 등급 3 ^{e,g}		
제 1 발생	등급 0-1 또는 허용되는 등급 2 로 해소될 때까지 렌바티닙을 중단함	렌바티닙 용량을 1 일 1 회 14 mg 으로 감소시킴 (1-수준 감소)
제 2 발생 (동일한 독성 또는 새로운 독성)	등급 0-1 또는 허용되는 등급 2 로 해소될 때까지 렌바티닙을 중단함	렌바티닙 용량을 1 일 1 회 10 mg 으로 감소시킴 (1-수준 감소)
제 3 발생 (동일한 독성 또는 새로운 독성)	등급 0-1 또는 허용되는 등급 2 로 해소될 때까지 렌바티닙을 중단함	렌바티닙 용량을 1 일 1 회 8 mg 으로 감소시킴 (1-수준 감소)
제 4 발생 (동일한 독성 또는 새로운 독성)	렌바티닙을 중단함	의뢰자와 논의함
등급 4 ^f : 연구 개입을 중단함		
a 28 일 초과 동안 렌바티닙을 사용한 연구 개입의 중단은 연구 개입이 재개될 수 있기 전에 의뢰자 승인이 요구될 것이다. b 임의의 렌바티닙 중단 또는 용량 감소 전에 오심, 구토, 고혈압, 갑상선기능저하증 및/또는 설사에 대한 최적의 의학적 관리를 개시한다. c 참가자 및/또는 의사에 의해 허용되지 않는 것으로 판단된 등급 2 독성에만 적용가능하다. d 체중 감소를 갖는 비만 참가자 ($BMI \geq 30$)는 그의 기준선 체중으로 또는 그의 기준선 체중의 10% 내로 (즉, 등급 1 체중 감소) 돌아갈 필요는 없다. 이들 참가자는 그의 체중이 적어도 1 주 동안 안정하게 유지되고 이들이 적어도 25 의 BMI 에 도달하면 더 낮은 용량에서 연구 개입을 재시작할 수 있다. 새로운 안정한 체중은 추가의 용량 감소를 위한 새로운 기준선으로서 사용되어야 한다. e 무증상 실험실 이상, 예컨대 임상연구자에 의해 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는 등급 ≥ 3 의 아밀라제 및 리파제 상승의 경우, 치료의 계속은 의뢰자와 논의되어야 한다. f 비-생명-위협적인 것으로 판단된 실험실 이상을 배제하며, 이 경우 등급 3 으로서 관리한다. g 등급 3 혈전색전성 사건의 경우, 렌바티닙을 영구적으로 중단한다.		

[0616]

[0617]

표 19 - 펄브롤리주맙과 연관된 면역-관련 유해 사건에 대한 용량 조절 및 독성 관리 가이드라인

irAE	독성 등급 (CTCAE V5.0)	펄브롤리주맙 을 사용한 행위	코르티코스테로이드 및/또는 다른 요법	모니터링 및 추적
폐장 염	등급 2	보류함	코르티코스테로이드 를 투여함 (초기 용량 1-2 mg/kg 프레드니손 또는 등가물, 이어서 점감). 기회 감염에 대한 예방적 항생제를 첨가함.	참가자를 폐장염의 징후 및 증상에 대해 모니터링함. 의심되는 폐장염을 갖는 참가자를 방사선촬영 영상화로 평가하고, 코르티코스테로이 드 치료를 개시함.
	재발성 등급 2, 등급 3 또는 4	영구적으로 중단함		
설사 / 결장 염	등급 2 또는 3	보류함	코르티코스테로이드 를 투여함 (초기 용량 1-2 mg/kg 프레드니손 또는 등가물, 이어서 점감).	참가자를 소장결장염 (즉, 설사, 복통, 열을 동반한 또는 비동반한 대변 내의 혈액 또는 점액) 및 장 천공 (예를 들어, 복막 징후 및 장폐쇄증)의 징후 및 증상에 대해 모니터링함.
	재발성 등급 3 또는 등급 4	영구적으로 중단함		

일반적 지침:

1. 중증 및 생명-위협적 irAE 는 IV 코르티코스테로이드에 이어서 경구 스테로이드로 치료되어야 한다. 다른 면역억제 치료는 irAE 가 코르티코스테로이드에 의해 제어되지 않는 경우에 시작되어야 한다.
2. 마지막 펄브롤리주맙 치료 12 주 내에 irAE 가 해소되지 않거나 코르티코스테로이드 용량이 $\leq 10 \text{ mg/일}$ 이 아닌 경우에 펄브롤리주맙은 영구적으로 중단되어야 한다.
3. 코르티코스테로이드 점감은 irAE 가 $\leq$ 등급 1 일 때 시작하여 적어도 4 주 동안 계속되어야 한다.
4. 펄브롤리주맙이 보류된 경우에, 펄브롤리주맙은 irAE 가 코르티코스테로이드 점감 후 $\leq$ 등급 1 로 감소된 후에 재개될 수 있다.

[0618]

[0619] 표 20 - 캄브롤리주맵 주입 반응 용량 조절 및 치료 가이드라인

NCICTCAE 등급	치료	후속 투여에서의 예비투약
등급 1 경도 반응; 주입 중단이 지시되지 않음; 개입이 지시되지 않음.	임상연구자의 견해에서 참가자가 의학적으로 안정한 것으로 간주될 때까지 의학적으로 지시된 바와 같이 활력 징후의 모니터링을 증가시킴.	없음
등급 2 요법 또는 주입 중단이 요구되지만, 대증 치료 (예를 들어, 항히스타민제, NSAID, 마약, IV 유체)에 즉시 반응하며; 예방 약이 ≤ 24 시간 동안 지시됨.	주입을 중단함. 추가적 적절한 의료 요법은 하기를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않음: IV 유체, 항히스타민제, NSAID, 아세트아미노펜, 마약. 임상연구자의 견해에서 의학적으로 안정한 것으로 간주될 때까지 활력 징후의 모니터링을 증가시킴. 약물 주입을 중단한지 1 시간 내에 증상이 해소되는 경우, 주입을 원래 주입 속도의 50%로 재시작할 수 있음 (예를 들어, 100mL/hr 에서 50 mL/hr 로). 그렇지 않으면, 증상이 해소될 때까지 투여를 유지할 것이고, 참가자는 다음 스케줄링된 용량을 위해 예비투약되어야 함. 적절한 예비투약에도 불구하고 등급 2 독성이 발생한 참가자는 추가의 연구 개입을 영구적으로 중단하여야 함.	참가자는 캄브롤리주맵의 주입 1.5 시간 (± 30 분) 전에 하기를 사용하여 예비투약될 수 있음: -디펜히드라민 50 mg PO (또는 등가 용량의 항히스타민제). -아세트아미노펜 500-1000 mg PO (또는 등가 용량의 진통제).

[0620]

[0621] 캄브롤리주맵 투여

[0622] 캄브롤리주맵은 Q3W로 주어지는 경우에 매 치료 주기의 제1일에 또는 Q6W로 주어지는 경우에 매 다른 치료 주기의 제1일에 30분 IV 주입으로서 투여될 것이다. 현장은 주입 시간을 가능한 한 30분에 근접하게 맞추기 위한 모든 노력을 해야 한다. 그러나, 현장마다의 주입 펌프의 가변성을 고려하면, -5분 및 +10분의 범위는 허용된다 (즉, 주입 시간은 30분: -5분/ +10분임).

[0623] 캄브롤리주맵과 CTLA4 길항제 MK-1308

[0624] 진행중인 다기관, 다중-부문, 개방-표지 1b상 연구 (MK-1308-001)는 고형 종양을 갖는 참가자에서 캄브롤리주맵과 조합된 MK-1308 (CTLA4 길항제)을 평가하는 것이다 (NCT03179436). 용량 증량에서, MK-1308을 단독요법 x 1주기로서 25 mg 또는 75 mg (코호트 1 및 2) IV Q3W로, 캄브롤리주맵 200 mg Q3W x 4주기와 조합하여 제공하고, 이어서 캄브롤리주맵 단독요법을 수행하였다. 용량 확인에서, 1L 진행성 NSCLC를 갖는 참가자를 25 mg Q3W (부문 A), 25 mg Q6W (부문 B) 또는 75 mg Q6W (부문 C)의 MK-1308로, 캄브롤리주맵 200 mg Q3W와 조합하여 치료하였다. 반응을 Q9W 평가하였다.

[0625] MK-1308의 이러한 최초 인간 대상 연구는 통상적인 요법에 대해 불응성인 진행성/전이성 고형 종양 (1L 치료-나 이브 NSCLC 및 2L SCLC)을 갖는 참가자에서 캄브롤리주맵과 조합되어 사용되는 경우에 MK-1308의 용량 증량의 안전성, 내약성, PK 및 약역학을 평가하기 위해 설계되었다. MK-1308의 PK가 전형적으로 낮은 클리어런스 및 제한된 부피 분포를 갖는 다른 인간화 mAb의 것과 일치할 것으로 예상하는 것은 합리적이다. 이필리무맵의 집단 PK 모델을 사용하여, 25 mg MK-1308 고정 용량으로부터의 노출의 분포는 0.3 mg/kg 체중-기반 이필리무맵 용량으로 수득된 것과 상당히 중첩되었고, 75 mg MK-1308 고정 용량으로부터의 노출은 1.0 mg/kg 체중-기반 이필리무맵 용량으로 수득된 것과 상당히 중첩되었다 [Feng, Y., et al. 2014]. 캄브롤리주맵과 유사하게, MK-1308의 고정-용량 요법은 치료 시설에서 물류 체인의 복잡성을 감소시키고 폐기물을 감소시킬 것으로 예상된다. Q3W 또는 Q6W 스케줄의 25 mg MK-1308의 보다 낮은 용량을 도입하는 목적은 보다 낮은 용량에서 유사한 반응물이 달성될 수 있는지를 결정하는 것이었으며, 이는 CTLA-4 길항작용으로부터 면역-관련 독성의 감소를 가져올 것으로 예상될 것이다. Q6W 간격의 75 mg MK-1308 용량을 평가하는 목적은 NSCLC 집단에서의 1상 체크메이트 (CheckMate)-012 결과에 기초하여 유사한 허용되는 독성 및 중단물로 예상된 반응물을 달성하는 것이었다

[Hellmann, M. D., et al. 2016]. 이 임상 연구에 참가하는 참가자에 대한 구체적 이익 및 위험에 관한 세부사항은 임상시험 자료집 (IB) 및 사전 동의 문서에서 찾아볼 수 있다.

[0626] PD-1/L1에 대해 불응성인 진행성 흑색종을 갖는 참가자는 하기 증거에 기초하여 효능 확장 단계에서 본 연구에 등록되도록 계획된다: (1) 체크메이트 067 연구에서 이필리무맙/니볼루맙 후 개선된 반응률; (2) 키노트 (KEYNOTE)-029 연구에서 이필리무맙/렘브롤리주맙으로의 치료 후 개선된 반응률; 및 (3) 유사한 흑색종 집단에서의 머크 단일-기관 협업 연구로부터의 결과 [Wolchok, J. D., et al. 2017] [Long, G. V., et al. 2017] [Olsonm, D., et al. 2018].

[0627] MK-1308 안전성, 항종양 활성, 약동학 (PK) 및 약역학 바이오마커 데이터의 중간 분석을 07-NOV-2018 데이터베이스 잠금에 기초하여 연구의 용량 증량 및 용량 확인 단계에 대해 수행하였다. 진행성 1L NSCLC 집단 (부분 B)에서 Q6W 투여된 MK-1308 25 mg에 대한 확인과 함께 맹검 독립적 중앙기관 검토 (BICR)에 의한 ORR은 Q6W 주어진 75 mg 용량 수준에 대한 ORR과 유사하였다 (각각 33% 대 22%). DLT에 대한 목표 비율은 코호트 1, 2 또는 3 중 어느 것에서도 도달되지 않았지만; 그러나, 보다 높은 독성 비율은 약물-관련 AE, 등급 3 내지 5 AE, SAE 및 치료 중단 또는 조절로 이어지는 AE를 포함한 여러 상이한 AE 특징 중에서 보다 높은 MK-1308 용량과 상관관계가 있었다. 등급 3 내지 5 AE 비율은 코호트 1에서 29%, 코호트 2에서 71% 및 코호트 3에서 100%였다. 용량 확인 단계에서, 보다 낮은 MK-1308 용량 및 보다 긴 치료 기간은 보다 유리한 독성 프로파일을 가졌다 (부분 B에서 45%, 부분 A에서 48%, 부분 C에서 53% 및 부분 E에서 86% [렘브롤리주맙 200 mg Q3W와 조합된 MK-1308 75 mg]). 최초 등급 3 내지 5 AE까지의 시간은 보다 높은 MK-1308 용량 및 보다 빈번한 투여에서 보다 신속하였다 (부분 B에서 7개월, 부분 A에서 5.2개월, 부분 C에서 5.6개월 및 부분 E에서 1.1개월). 가장 흔한 AE는 피로 (24.9%), 소양증 (24.4%), 발진 (23.5%), 식욕 감소 (22.5%), AST 증가 (19.2%), ALT 증가 (17.4%), 설사 (16.4%) 및 갑상선기능저하증 (16%)이었다. 종합하면, 효능, 안전성 및 PK 데이터는 렘브롤리주맙과 조합하여 사용하기 위한 MK-1308에 대한 RP2D로서 Q6W로 주어진 25 mg의 선택을 유도하였다.

[0628] 렘브롤리주맙과 렌바티닙

[0629] E7080-A001-111/키노트-146은 승인된 요법으로의 치료 후에 진행되었거나 또는 이용가능한 표준 유효 요법이 없는 6가지 유형의 바이오마커-비선택된 전이성 고형 종양, 예컨대 흑색종 (포도막 흑색종 제외)에서 렘브롤리주맙과 조합된 렌바티닙의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 진행중인 다중 코호트 2상 연구이다. 연구는 진행중이지만, 더 이상 흑색종 환자를 등록시키지 않는다. 적격 환자는 18세 이상이고, 조직학적으로 확인된 비포도막 흑색종, 0 내지 2종의 선행 전신 항암 요법 및 0 또는 1의 ECOG 점수를 갖는다. 1차 종점은 기준선, 제24주까지 Q6W 및 그 후 Q9W로 수행된 임상연구자-판독 중앙 평가에 의해 결정된 바와 같은 iRECIST에 기초한 제24주에서의 ORR이다. 2차 종점은 객관적 반응률 (ORR), 반응 지속기간 (DOR), 무진행 생존 (PFS), 전체 생존 (OS) 및 조합물의 안전성 및 내약성을 포함한다. 모든 참가자는 200 mg 렘브롤리주맙 IV Q3W와 조합하여 20 mg 렌바티닙을 매일 받았다. 데이터 컷오프 (01-MAR-2018)에서, 21명의 전이성 흑색종 환자가 등록되었고, 참가자의 38%가 1종 이상의 선행 항암 요법을 가졌다.

[0630] 모든 등록된 참가자 (N = 21)에 대해, 제24주에서의 ORR은 임상연구자 검토에 의해 iRECIST를 사용하여 47.6% (95% CI: 25.7, 70.2)였다. 10명의 확인된 반응 중에서, 9명 (42.9%)은 PR이었고, 1명 (4.8%)은 CR이었다. 안정 질환은 7명 (33.3%)의 참가자에서 관찰되었고, 3명 (14.3%)은 진행성 질환을 경험하였다. 1명의 참가자는 미지의 반응을 가졌다. 객관적 반응의 중앙 지속기간은 12.5개월 (95% CI, 2.7개월, NE)이었다. 관찰된 중앙 PFS는 7.6개월 (95% CI: 2.6개월, 15.8개월)이었다.

[0631] 모든 참가자는 ≥ 1 건의 치료-관련 AE를 경험하였다. 치명적인 치료-관련 AE는 없었다. 가장 흔한 임의의 등급의 치료-관련 AE는 피로 (52%), 식욕 감소 (48%), 설사 (48%), 고혈압 (48%), 발성장애 (43%) 및 오심 (43%)이었다. 치료-관련 AE로 인한 용량 감소 및 중단이 각각 13명 (62%) 및 10명 (47.6%)의 참가자에서 발생하였다.

[0632] 렘브롤리주맙과 조합된 렌바티닙의 안전성 프로파일은 악성 흑색종 및 다른 종양 유형을 갖는 환자에서 관리가 능한 것으로 보이고, 단독요법으로서 투여되는 경우 각각의 작용제의 안전성 프로파일과 일치한다.

[0633] 렘브롤리주맙, MK-1308 및 렌바티닙

[0634] 1차 목적은 유해 사건을 갖는 참가자의 비율에 기초하여 임상시험용 치료 조합물 (렘브롤리주맙 및 렌바티닙과 조합된 MK-1308)의 안전성 및 내약성을 평가하고, 고형 종양의 반응 평가 기준 1.1 (RECIST 1.1)에 따라 맹검 독립적 중앙기관 검토에 의해 평가된 바와 같은 객관적 반응률 (ORR)을 평가하는 것이다.

[0635] 2차 목적은 RECIST 1.1에 따라 BICR에 의해 평가된 바와 같은 반응 지속기간 (DOR)을 평가하는 것이다. DOR은

완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)의 최초 기록된 증거로부터 질환 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 어느 것이든 먼저 발생하는 것까지의 시간으로 정의된다.

[0636] 3차/탐색적 목적은 RECIST 1.1에 따라 BICR에 의해 평가된 바와 같은 무진행 생존 (PFS)의 평가를 포함한다. PFS는 무작위화/할당 일자로부터 질환 진행의 최초 기록 일자 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 어느 것이든 먼저 발생하는 것까지의 시간이다. 추가적으로, 본 연구는 전체 생존 (OS)을 평가하는 데 사용될 것이다. OS는 무작위화/할당 일자로부터 임의의 원인으로 인한 사망 일자까지의 시간이다. ORR은 RECIST 1.1에 따라 (및 면역 기반 치료제에 대한 RECIST 1.1 (iRECIST)에 따라) 임상연구자에 의해 평가된 바와 같이 평가된다. 본 연구의 목적은 실시예에서 각각의 작용제의 약동학 (PK) 프로파일, 투여 후 각각의 작용제의 순환 항암물 항체의 개발을 특징화하고, 펌브롤리주맙, MK-1308 및 렌바티닙의 임상 반응/저항성, 안전성 및/또는 작용 메커니즘을 나타낼 수 있는 분자 (게놈, 대사 및/또는 프로테오믹스) 바이오마커를 확인하는 것이다. 연구는 또한 전반적 건강 상태/삶의 질 (QoL) 및 신체 기능에 대한 환자-보고 결과 (PRO) 점수에 있어서 기준선으로부터의 점수 변화 및 진정한 악화까지의 시간 (TTD)을 평가하고, 유럽 삶의 질 5-차원 5-수준 (EQ-5D-5L) 설문지에 의해 평가된 바와 같은 건강 상태를 평가하여 유용성 점수를 생성하고, 중앙 성장 동역학에 대한 요법의 효과를 평가하는 데 사용될 것이다.

[0637] RECIST 1.1은 효능 측정을 위해 영상을 평가하는 경우 BICR에 의해 및 적격성을 결정하는 경우 지역 현장에 의해 사용된다. 면역-기반 치료제에 대한 변형된 RECIST 1.1 (iRECIST) 평가는 미국 식품 의약품국 및 유럽 의약품청 참가와 함께, 산업 및 학술분야의 선두 전문가 투입 하에, RECIST 연구 그룹에 의해 개발 및 공개되었다. 표적 병변의 1차원 측정, 비-표적 병변의 정성적 평가 및 반응 카테고리는 RECIST 1.1에 의한 진행이 관찰될 때까지 RECIST 1.1과 동일하다. 그러나, 참가자가 임상적으로 안정한 경우에, 방사선촬영상 진행을 확인하기 위해 추가의 영상화가 수행될 수 있다. iRECIST는 중앙 반응 및 진행을 평가하고 치료 결정을 내리기 위해, 뿐만 아니라 명시된 경우 탐색적 효능 분석을 위해 임상연구자에 의해 사용된다.

[0638] 적어도 18세인 흑색종을 갖는 남성/여성 참가자가 본 연구에 등록된다. 최대 대략 100명의 참가자가 등록될 것이다. 참가자 집단은 PD-1 불응성 흑색종을 갖는다.

[0639] 최대 28일의 스크리닝 단계 후에, 각각의 참가자는 대략 2년 동안 또는 질환 진행이 임상연구자에 의해 RECIST 1.1에 따라 방사선촬영으로 기록될 때, 허용되지 않는 AE, 동의 철회 또는 사망, 연구 개입의 추가 투여를 막는 병발 질병, 참가자를 중단시키기로 한 임상연구자의 결정, 연구 개입 또는 절차 요건의 비준수, 또는 연구 개입의 중지가 요구되는 행정적 이유 중 어느 것이든 먼저 발생하는 것까지 연구 개입을 받을 것이다. 임상연구자-결정된 확인된 완전 반응 (CR)을 달성한 참가자는 적어도 24주의 연구 개입이 투여된 후에 연구 개입 정지를 고려할 수 있다. 추가로, RECIST 1.1에 따른 확인된 CR이 달성되면, CR이 최초 기록된 후에 연구 개입의 적어도 2회의 추가의 용량을 받아야 한다.

[0640] 치료하는 임상연구자가, 참가자가 계속된 개입에 의해 임상 이익을 경험할 수 있고, 참가자가 iRECIST (면역-기반 치료제에 대한 RECIST 1.1)에 따른 연구 개입을 견딜 수 있는 것으로 간주하는 한, 참가자는 RECIST 1.1-정의된 질환 진행 이후의 연구 개입을 계속하도록 허용될 것이다. iRECIST에 따른 질환 진행 이후의 치료는 의뢰자 협의 및 승인 시 허용될 수 있다.

[0641] 치료 종료 (EOT) 후, 각각의 참가자는 AE의 발생 및 자발적으로 보고된 임신에 대해 추적될 것이다.

[0642] 방사선촬영상 질환 진행으로 인해 중단된 참가자는 치료후 안전성 및 생존 추적으로 이동할 것이다. 방사선촬영상 질환 진행 이외의 다른 이유로 중단된 참가자는 질환 진행이 임상연구자에 의해 RECIST 1.1에 따라 방사선촬영으로 기록되거나, 비연구 암 치료가 개시되거나, 동의가 철회되거나, 임신하거나, 사망하거나 또는 추적 소실될 때까지 질환 상태에 대한 치료후 안전성 및 추적 영상화를 가질 것이다. 모든 참가자는 사망, 동의 철회 또는 본 연구의 종료까지 전체 생존 (OS)에 대해 추적될 것이다.

[0643] 본 연구는 PD-1 불응성 흑색종을 갖는 참가자를 포함할 것이다. PD-1 불응성 흑색종은 항-PD-1/L1 mAb를 단독 요법으로서 또는 다른 체크포인트 억제제 또는 다른 요법과 조합하여 투여하는 치료 시에 진행되었어야 한다. 참가자는 적어도 2회 용량의 승인된 항-PD-1/L1 mAb를 받았어야 하고, RECIST 1.1에 의해 정의된 바와 같이 PD-1/L1 후에 질환 진행을 나타내어야 한다. 이 세팅에서는 승인된 요법이 존재하지 않고, 따라서 이 집단은 높은 필요를 갖는 것으로 간주된다.

[0644] 본 연구는 펌브롤리주맙 기반/비-펌브롤리주맙-기반 조합물을 평가하는 1개 이상의 임상시험 치료 부문으로 이루어질 것이다. 1개 초과인 임상시험 치료 부문이 임의의 주어진 시간에 개방되는 경우에, 참가자는 등록을 위

해 개방된 임상시험 치료 부문 중 1개에 무작위로 배정될 것이다.

- [0645] 조합물의 RP2D가 별개의 1상 연구에서 확립되었다면 본 연구는 단지 효능 단계로만 이루어질 것이다. 그러나, 조합물의 RP2D가 이전에 확립되지 않은 경우 (즉, 2종 이상의 임상시험용 작용제와 조합된 펌브롤리주맵), 본 연구는 다음 2개의 단계를 가질 것이다: 조합물의 예비 RP2D가 확립될 초기 안전성 도입 단계, 이어서 효능 단계.
- [0646] 효능 중점
- [0647] 본 연구의 1차 효능 목적은 PD-1 불응성 흑색종을 갖는 참가자에서 펌브롤리주맵과 함께 또는 그 없이 다양한 임상시험용 작용제의 항종양 효과를 평가하는 것이다.
- [0648] 본 연구는 1차 효능 중점으로서 객관적 반응을 사용할 것이다. 객관적 반응률은 CR 또는 PR로서 최상의 반응을 갖는 참가자의 비율로 정의된다. 반응은 RECIST 1.1 (기관당 최대 10개의 표적 병변 및 최대 5개의 표적 병변을 따르도록 변형됨)을 사용하여 BICR에 기초한다. 객관적 반응률은 임상시험용 치료 부문의 항종양 활성을 평가하기 위한 적절한 중점이다.
- [0649] ORR에 의해 측정된 치료 효과는 가속화된 승인을 지지하거나, 전통적인 승인을 지지하거나, 또는 특정 질환, 사용 맥락, 효과의 규모, CR의 수, 반응의 지속성, 질환 세팅, 종양의 위치, 이용가능한 요법 및 위험-이익 관계에 기초하여 직접적인 임상 이익을 나타낼 수 있다.
- [0650] 본 연구는 2차 효능 중점으로서 DOR을 사용할 것이다. 반응 지속기간은 반응의 자격을 갖춘 가장 이른 일자로부터 질환 진행의 가장 이른 일자 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 어느 것이든 먼저 도래하는 것까지의 시간으로 정의된다. BICR에 의해 평가된, 기관당 최대 10개의 표적 병변 및 최대 5개의 표적 병변을 따르도록 변형된 RECIST 1.1에 따른 반응 지속기간은, 효능의 추가의 척도로서의 역할을 할 것이고, 규제 기관 및 종양학 커뮤니티 둘 다에 의해 통상적으로 허용되는 중점이다.
- [0651] 본 연구는 탐색적 효능 중점으로서 PFS를 사용할 것이다. 무진행 생존은 BICR에 의해 평가된 바와 같이 RECIST 1.1 기준에 기초하여 무작위화/할당 일자로부터 질환 진행의 최초 일자 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 어느 것이든 먼저 도래하는 것까지의 시간으로 정의된다. 영상은 반응 평가에서 편향을 최소화하기 위해 치료 배정에 대해 맹검인 중앙 영상 공급업체에 의해 판독될 것이다. 무진행 생존은 종양 성장을 반영할 수 있고, 생존 이익의 결정 전에 평가될 수 있다. 그의 결정은 후속 요법에 의해 혼동되지 않는다. PFS에 의해 측정된 치료 효과는 가속화된 승인을 지지하기 위한 대용 중점, 전통적인 승인을 지지하기 위한 대용 중점일 수 있거나, 또는 이는 특정 질환, 사용 맥락, 효과의 규모, 질환 세팅, 전이 부위의 위치, 이용가능한 요법, 위험-이익 관계 및 주요 질환 부위에서의 진행을 지연 또는 방지하거나 (예를 들어, 뇌 또는 척추에서의 새로운 병변의 지연) 또는 보다 독성인 요법의 투여를 지연시키는 임상 결과에 기초하여 직접적인 임상 이익을 나타낼 수 있다. 본 연구는 또한 탐색적 중점으로서 RECIST 1.1에 따라 임상연구자에 의해 평가된 바와 같은 ORR을 평가할 것이다.
- [0652] 추가적으로, 본 연구는 탐색적 효능 중점으로서 OS를 사용할 것이다. 전체 생존은 무작위화 임상 연구에서 새로운 항진생물 요법의 우월성의 입증을 위한 황금 표준으로서 인식되었다. 본 연구에서의 전체 생존은 무작위화/할당 일자로부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의된다.
- [0653] 포함 기준
- [0654] 참가자는 하기 모두가 적용되는 경우에만 연구에 포함되기에 적격이다:
- [0655] 1. 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 흑색종을 갖는다.
- [0656] 2. 국부 요법을 받을 수 없는, AJCC 제8판 병기결정 기준 (부록 9 참조)에 따른 절제불가능한 III기 또는 IV기 흑색종을 갖는다.
- [0657] 3. BICR에 의해 확인된 바와 같이 RECIST 1.1에 따라 CT 또는 MRI에 의한 적어도 1개의 측정가능한 병변의 존재를 가짐.
- [0658] a. 피부 병변 및 다른 표재성 병변은 측정가능한 병변으로 간주되는 것이 아니라, 비표적 병변으로 간주될 수 있다.
- [0659] b. 참가자가 RECIST 1.1에 따라 단지 1개의 측정가능한 병변을 갖는 경우에, 생검 시편은 비표적 병변 또는 보

관 조직으로부터 수득되어야 한다. 생검 시편이 단독 표적 병변으로부터 수득된 경우에, 반복 스크리닝 CT가 생검후 수득되어야 하고, 측정가능한 질환이 BICR에 의해 확인되어야 한다.

- [0660] c. 이전에 방사선조사된 영역에 있는 병변은 방사선의 완료 이후 병변의 성장이 기록되지 않는 한 측정가능한 것으로 간주되지 않아야 한다.
- [0661] 4. 항-PD-1/L1 mAb를 단독요법으로서 또는 다른 체크포인트 억제제 또는 다른 요법과 조합하여 투여하는 치료 시에 진행되었다. PD-1 치료 진행은 하기 기준 모두를 충족시킴으로써 정의된다:
- [0662] a. 승인된 항-PD-1/L1 mAb의 적어도 2회 용량을 받았다.
- [0663] b. RECIST 1.1에 의해 정의된 바와 같이 PD-1/L1 후 질환 진행이 나타났다. 질환 진행의 초기 증거는 급속한 임상 진행의 부재 하에, 최초 기록된 진행성 질환의 일자로부터 4주 이상에서 제2 평가에 의해 확인되어야 한다. 이러한 결정은 임상연구자에 의해 이루어진다. 진행성 질환이 임상연구자에 의해 iRECIST에 따라 확인 되면, 진행성 질환 기록의 초기 일자가 질환 진행 일자로 간주될 것이다.
- [0664] c. 진행성 질환은 항-PD-1/L1 mAb의 마지막 용량으로부터 12주 내에 기록되었다.
- [0665] d. III기 또는 IV기 흑색종의 완전한 절제 후 보조 치료로서 항-PD-1 요법을 받고, 적극 치료 중에 또는 항-PD-1을 정지한지 6개월 내에 질환 재발 (절제불가능한 국소-영역 질환 또는 원격 전이)을 갖는 참가자. 이들 참가자에 대해, 하기가 적용된다: 1) 재발 이후의 질환 진행을 확인하기 위한 제2 평가가 요구되지 않음; 및 2) 이들은 적어도 2회의 선행 용량의 항-PD-1/L1 mAb를 받았어야 함. 이 참가자 집단은 각각의 임상시험 치료 부문에서 대략 20%로 제한될 수 있다.
- [0666] e. CTLA-4 억제제를 사용한 선행 요법은 허용되지 않을 것이다.
- [0667] 5. 연구전 영상을 제출하였다. 주: 현장 연구 팀은 항-PD-1/L1 작용제의 개시 후 RECIST 1.1/iRECIST에 따라 방사선촬영상 진행이 일어났음을 결정하기 위해 적어도 3일부터 진단 품질을 갖는 연구전 영상을 검토하였어야 한다. CIV는 이들 스캔을 받았어야 하고, 이들이 포함 기준 4: 참가자는 항-PD-1/L1 작용제에 불응성이어야 한다는 것의 후향적 분석을 위해 본 연구에서 치료 무작위화/할당 전에 허용되는 진단 품질을 갖는다는 것을 확인시켜 주었어야 한다. CIV는 치료 무작위화/할당 전에 이 적격성 기준을 확인하지 못할 것이다.
- [0668] 6. 진행성 흑색종에 대해 3차 초과 요법을 받지 않았다.
- [0669] 7. 종양 생검을 제공하였다.
- [0670] a. 참가자는 종양 병리학 실험실에서 종양 조직의 적절성의 확인을 위해 스크리닝 동안 종양 샘플을 제출하여야 한다. 종양 조직 샘플을 제출하지 않은 참가자는 무작위화/할당되지 않을 것이다.
- [0671] b. 종양 샘플은 새로 수득되어야 한다 (매우 바람직함). 새롭게 수득된 조직이 제공될 수 없는 경우에; 의뢰자와의 논의 후에 보관 샘플이 허용될 수 있다. PD-1/L1 작용제 치료 중 진행된 후 수득된 보관 샘플만이 허용될 것이다.
- [0672] c. 새로운 조직 샘플이 제출되면, 종양 생검이 단독 표적 병변으로부터 수득되지 않는 것이 바람직하다. 생검 시편이 단독 표적 병변으로부터 수득된 경우에, 반복 스크리닝 CT가 생검후 수득되어야 하고, 측정가능한 질환이 BICR에 의해 확인되어야 한다.
- [0673] 8. 남성 참가자 - 남성 참가자가 개입 기간 동안 및 렌바티닙의 마지막 용량 후 적어도 30일 동안 하기에 동의하는 경우에 참가하기에 적격이다:
- [0674] a. 바람직한 통상의 생활방식으로서 이성과의 성교를 금지하고 (장기간 및 지속적으로 금욕함), 금욕을 유지하는데 동의하거나, 또는
- [0675] b. 하기와 같이 부정자증인 (정관절제술을 받거나 또는 의학적 원인에 속발성임) 것으로 확인되지 않는 한 피임을 사용하는 것에 동의하여야 한다:
- [0676] i. 현재 임신하지 않은 가임 여성 (WOCBP)과 음경-질 성교를 가질 때 남성 콘돔 사용 플러스 파트너의 추가 피임 방법 사용에 동의한다. 주: 임신 또는 모유수유 파트너가 있는 남성은 음경-질 성교의 각각의 에피소드 동안 음경-질 성교 금지를 유지하거나 남성 콘돔 사용에 동의하여야 한다.
- [0677] 9. 여성 참가자는 임신 또는 모유수유 중이 아니고, 하기 조건 중 적어도 1개가 적용되는 경우에, 참가하기에

적격이다:

- [0678] a. WOCBP가 아니거나,
- [0679] b. WOCBP이며, 개입 기간 동안 및 펄브롤리주맙 후 적어도 120일 또는 렌바티닙 후 30일 중 어느 것이든 마지막에 발생하는 것 동안 부록 5에 기재된 바와 같이, 고도로 효과적이고 (매년 <1%의 실패율) 낮은 사용자 의존성을 갖는 피임 방법을 사용하거나, 또는 그의 바람직한 통상의 생활방식으로서 이성과의 성교를 금지하는 것이다 (장기간 및 지속적으로 금욕함). 임상연구자는 연구 개입의 제1 용량과 관련하여 피임 방법 실패에 대한 가능성 (즉, 비준수, 최근 개시)을 평가하여야 한다.
- [0680] ● WOCBP는 연구 개입의 제1 용량 전 24시간 내에 고감도 임신 검사 (지역 규제의 요구에 따라 소변 또는 혈청)에서 음성이어야 한다.
- [0681] ● 소변 검사가 음성으로 확인될 수 없으면 (예를 들어, 모호한 결과), 혈청 임신 검사가 요구된다. 이러한 경우에, 참가자는 혈청 임신 결과가 양성인 경우에 참가로부터 배제되어야 한다.
- [0682] ● 임상연구자는 임신이 조기에 검출되지 않은 여성이 포함될 위험을 감소시키기 위해 의료 병력, 월경 이력 및 최근의 성적 활동의 검토를 담당한다.
- [0683] 배제 기준
- [0684] 참가자는 참가자가 하기인 경우 연구로부터 배제되어야 한다:
- [0685] 의학적 상태
- [0686] 1. 면역결핍의 진단을 받거나 또는 연구 개입의 제1 용량 전 7일 내에 만성 전신 스테로이드 요법 (1일 10 mg을 초과하는 투여의 프레드니손 등가물) 또는 임의의 다른 형태의 면역억제 요법을 받고 있다. 기관지확장제, 흡입 스테로이드 또는 국부 스테로이드 주사의 간헐적 사용이 요구되는 천식을 갖는 참가자는 연구로부터 배제되지 않을 것이다.
- [0687] 2. 지난 2년 내에 진행되고 있거나 적극 치료가 요구되는 알려진 추가의 악성종양을 갖는다. 속발성 악성종양 배제에 대한 예외는 피부의 기저 세포 암종, 피부의 편평 세포 암종, 결절 침범이 없는 <1 mm 깊이의 새로운 비례양화 원발성 흑색종, 잠재적으로 치유 요법을 받은 등급 1 여포성 림프종 또는 상피내 암종 (예를 들어, 유방암종, 상피내 자궁경부암)을 포함한다.
- [0688] 3. 알려진 활성 CNS 전이 및/또는 암종성 수막염을 갖는다. 이전에 치료된 CNS 전이를 갖는 참가자는 이들이 안정하고 (적어도 4주 간격의 2회 스캔에 의해 입증된 바와 같이 연구 개입의 제1 용량 전 영상화에 의한 진행의 증거 없이 안정성을 제공하고, 임의의 신경계 증상이 기준선으로 복귀함), 반복 영상화에 의해 확인된 새로운 또는 확대된 뇌 전이의 증거를 갖지 않으며, 연구 개입 전 적어도 14일 동안 스테로이드가 요구되지 않는다면 참가할 수 있다. 안정성을 보여주는 제2 스캔은 스크리닝 단계 내에서 획득된 경우 기준선 스캔으로서 사용될 수 있다.
- [0689] 주: 무증상의 이전에 비치료된 뇌 전이를 갖는 참가자는 뇌에 ≤3개의 총 병변이 존재하고 그의 최장 직경이 <1 cm인 한 참가할 수 있다. 이들 병변의 안정성은 반복 영상화에 의해 확인될 필요가 없다. 기준선 MRI 뇌 스캔은 모든 참가자에 대해 수득될 것이다. 뇌 CT 스캔은 MRI가 금지되는 경우에만 사용되어야 한다. 안정성을 보여주는 제2 뇌 MRI는 스크리닝 단계 내에서 획득된 경우 기준선 스캔으로서 사용될 수 있다.
- [0690] 4. 안구 또는 점막 흑색종을 갖는다.
- [0691] 5. 또 다른 mAb를 사용한 치료에 대한 이전의 임상적으로 유의한 과민 반응을 포함한, 활성 물질 또는 임의의 그의 부형제에 대한 알려진 과민성을 갖는다. 부형제의 목록에 대해서는, 각각의 IB를 참조한다.
- [0692] 6. 지난 2년간 전신 치료 (즉, 질환 조절제, 코르티코스테로이드 또는 면역억제 약물의 사용)가 요구된 활성자가면역 질환을 갖는다. 대체 요법 (예를 들어, 부신 또는 뇌하수체 기능부전에 대한 티록신, 인슐린 또는 생리학적인 코르티코스테로이드 대체 요법)은 전신 치료의 형태로 간주되지 않고 허용된다.
- [0693] 7. 전신 요법이 요구되는 활성 감염을 갖는다.
- [0694] 8. 알려진 인간 면역결핍 바이러스 (HIV; HIV 1/2 항체) 병력을 갖는다. 지역 보건 기관에 의해 지시되지 않는 한 HIV의 시험은 요구되지 않는다 (국가-특이적 요건에 대해서는 부록 11 참조).

- [0695] 9. 알려진 B형 간염 (HBsAg 반응성으로 정의됨) 병력 또는 알려진 C형 간염 바이러스 (HCV RNA [정성적]로 정의됨) 감염을 갖는다. 주: 지역 보건 기관에 의해 지시되지 않는 한 B형 간염 및 C형 간염에 대한 어떠한 시험도 요구되지 않는다 (국가-특이적 요건에 대해서는 부록 11 참조).
- [0696] 10. 스테로이드가 요구되는 (비감염성) 폐장염의 병력 또는 현재 폐장염을 갖는다.
- [0697] 11. 활성 결핵 (TB; 바실루스 투베르쿨로시스)의 병력을 갖는다. (국가-특이적 요건에 대해서는 부록 11 참조).
- [0698] 12. 무작위화 또는 치료 할당 전 24시간 내에 소변 임신 검사에서 양성인 WOCBP (부록 5 참조). 소변 검사가 양성이거나 또는 음성으로 확인될 수 없는 경우, 혈청 임신 검사가 요구될 것이다.
- [0699] 주: 스크리닝 임신 검사와 연구 개입의 제1 용량 사이에 24시간 초과가 경과한 경우에, 또 다른 임신 검사 (소변 또는 혈청)가 수행되어야 하고, 참가자가 연구 개입을 받기 시작하기 위해서는 음성이어야 한다.
- [0700] 선행/비용 요법
- [0701] 13. 무작위화/할당 전 4주 내에 임상시험용 작용제를 포함한 선행 전신 항암 요법을 받았다. 주: 참가자는 이전 요법으로 인해 모든 AE로부터 $\leq$ 등급 1 또는 기준선까지 회복되어야 한다. $\leq$ 등급 2 신경병증 및/또는 $\leq$ 등급 2 내분비병증을 갖는 참가자는 적격일 수 있다. 주: 참가자가 대수술을 받는 경우, 이들은 연구 개입 시작 전 개입으로부터의 독성 및/또는 합병증으로부터 적절하게 회복되어야 한다.
- [0702] 14. 연구 개입의 제1 용량의 2주 내에 선행 방사선요법을 받았다. 참가자는 모든 방사선-관련 독성으로부터 회복되었어야 하고, 코르티코스테로이드가 요구되지 않으며, 방사선 폐장염을 갖지 않았어야 한다.
- [0703] 15. 대수술 (연구 개입의 제1 용량 $\leq$ 3주 전)을 받았다. 주: 참가자가 대수술을 받은 경우, 이들은 연구 개입의 제1 용량 전에 개입으로부터의 독성 및/또는 합병증으로부터 적절하게 회복되었어야 한다. 대수술 후 적절한 상처 치유는 적격성에 대한 경과 시간과 무관하게 임상적으로 평가되어야 한다.
- [0704] 16. 연구 개입의 제1 용량 전 30일 내에 생백신을 받았다. 생백신의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 홍역, 볼거리, 풍진, 수두/대상포진 (수두), 황열, 광견병, BCG 및 장티푸스 백신. 주사를 위한 계절성 인플루엔자 백신은 일반적으로 사 바이러스 백신이고 허용되지만; 비강내 인플루엔자 백신 (예를 들어, 플루미스트(FluMist)®)은 생 약독화 백신이고 허용되지 않는다.
- [0705] 선행/공동 임상 연구 경험
- [0706] 17. 임상시험용 작용제의 연구에 현재 참가하고 있거나 또는 참가한 적이 있거나 또는 연구 개입의 제1 용량 전 4주 내에 임상시험용 장치를 사용하였다. 주: 임상시험 연구의 추적 단계에 들어간 참가자는 이전 임상시험용 작용제의 마지막 용량으로부터 4주 후에 참가할 수 있다.
- [0707] 다른 배제기준
- [0708] 18. 치료 임상연구자의 견해에서, 연구의 결과를 혼동시킬 수 있거나, 연구의 전체 지속기간 동안 참가를 방해할 수 있거나 또는 참가하는 것이 참가자에게 최선의 이익이 아닌 임의의 상태, 요법 또는 실험실 이상의 이익을 갖거나 또는 그의 현재 증거를 갖는다.
- [0709] 19. 스크리닝 방문에서 시작하여 연구 개입의 마지막 용량 후 120일까지, 연구의 계획된 지속기간 내에 임신하거나 모유수유 중이거나 또는 아이를 갖거나 아버지가 될 것으로 예상된다.
- [0710] 20. 동종 조직/실질 기관 이식을 받았다.
- [0711] 21. 기존 등급 $\geq$ 3의 위장 또는 비위장 누공을 갖는다.
- [0712] 22. 주요 혈관의 침습 또는 종양내 공동화의 포위의 방사선촬영상 증거를 갖는다. 주: 주요 혈관에 대한 근접도는 렌바티닙 요법 후 종양 수축/괴사와 연관된 중증 출혈의 잠재적 위험 때문에 고려되어야 한다.
- [0713] 23. 연구 개입의 제1 용량 전 2주 내에 임상적으로 유의한 객혈 또는 종양 출혈을 갖는다.
- [0714] 24. 뉴욕 심장 학회 부류 III 또는 IV 울혈성 심부전, 불안정형 협심증, 심근경색, 뇌 혈관 사고 또는 혈류역학적 불안정성과 연관된 심장 부정맥을 포함한, 연구 개입의 제1 용량으로부터 12개월 내에 임상적으로 유의한 심혈관 질환을 갖는다. 주: 의학적으로 제어되는 부정맥은 허용될 것이다.

- [0715] 25. 소변 단백질 ≥ 1 g/24시간이다. 주: 요분석에서 >1+ 단백뇨를 갖는 참가자는 단백뇨의 정량적 평가를 위해 24시간 소변 수집을 할 것이다.
- [0716] 26. >480 msec로의 QTc 간격 (프리테리시아 식을 사용하여 계산됨)의 연장을 갖는다.
- [0717] 27. MUGA 또는 심장초음파에 의해 결정 시 기관 정상 범위 미만의 LVEF를 갖는다.
- [0718] 28. 흡수장애, 위장 문합술 또는 렌바티닙의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 임의의 다른 상태를 포함한 위장 상태가 존재한다.
- [0719] 29. 연구 요건에의 협조를 방해할 알려진 정신 또는 물질 남용 장애를 갖는다.
- [0720] 용량 제한 독성
- [0721] 용량-제한 독성은 안전성 도입 단계의 제1 주기 동안 관찰된 독성으로부터 정의될 것이다. 임상연구자 평가에서 독성이 명확하게 연구 개입과 관련되지 않은 것으로 결정되지 않는 한, 하기 독성 중 임의의 것의 발생은 DLT로 간주될 것이다:
- [0722] ● 등급 4 비혈액학적 독성 (실험실 아님)
- [0723] ● ≥ 7 일 지속되는 등급 4 혈액학적 독성, 예외로
- [0724] ○ 임의의 지속기간의 등급 4 혈소판 수 감소
- [0725] ○ 출혈과 연관된 경우 등급 3 혈소판 수 감소
- [0726] ○ ≥ 21 일 지속되는 등급 4 림프구감소증
- [0727] ● 최적의 지지 관리에도 불구하고 >3일 지속되는 임의의 비혈액학적 AE $\geq$ 등급 3 (실험실 아님)
- [0728] ● 하기의 경우, 임의의 등급 3 또는 등급 4의 임상적으로 유의한 비혈액학적 실험실 이상:
- [0729] ○ 참가자를 치료하기 위해 의학적 개입이 요구됨, 또는
- [0730] ○ 이상이 입원으로 이어짐, 또는
- [0731] ○ 이상이 >1주 동안 지속됨
- [0732] ● 등급 3 또는 등급 4의 임의의 열성 호중구감소증
- [0733] ● 참가자가 DLT 기간 동안 연구 개입을 중단하도록 하는 임의의 치료 관련 AE
- [0734] ● 임의의 등급 5 독성
- [0735] ● 제3주기의 개시에 >2주 지연을 유발하는 임의의 치료-관련 독성
- [0736] 스크리닝 시 및 RECIST 1.1 진행 전의 평가
- [0737] RECIST 1.1에 기초한 방사선촬영상 질환 진행까지, 별개의 iRECIST 평가는 없다.
- [0738] RECIST 1.1 진행 시의 평가 및 결정
- [0739] 임상연구자에 의해 결정 시 RECIST 1.1에 의한 방사선학적 진행성 질환의 증거를 나타내는 참가자의 경우, 임상연구자는 반복 영상화가 얻어질 때까지 (참가자 관리를 위해 iRECIST를 사용함) 참가자에 대한 연구 개입을 계속할지 여부를 결정할 것이다. 임상연구자에 의한 이러한 결정은 참가자의 전체 임상 상태에 기초하여야 한다.
- [0740] 임상 안정성은 하기와 같이 정의된다:
- [0741] ● 질환의 임상적으로 유의한 진행을 나타내는 증상 및 징후의 부재
- [0742] ● ECOG 수행 상태의 감소 없음
- [0743] ● 증가된 무통각, 방사선 또는 다른 완화적 관리를 포함한, 강화된 관리가 요구되지 않음
- [0744] 임상적으로 불안정한 것으로 간주되는 임의의 참가자는 현장-평가된 진행성 질환의 제1 방사선학적 증거 존재 시에 연구 개입으로부터 중단되어야 하고, iRECIST에 의한 진행성 질환의 확인을 위한 반복 종양 영상화가 요구되지는 않는다.

- [0745] 임상연구자가 치료를 계속하기로 결정하는 경우에, 참가자는 연구 개입을 계속 받을 수 있고, 중앙 평가는 임상 연구자 평가에 따라 iRECIST에 의한 진행성 질환을 확인하기 위해 4 내지 8주 후에 반복되어야 한다. 영상은 잠재적인 후향적 BICR을 위해 중앙 영상 공급업체에 계속 보내져야 한다.
- [0746] 중앙 플레어는 하기를 포함한, RECIST 1.1에 따른 방사선촬영상 진행을 유발하는 임의의 인자로서 나타날 수 있다:
- [0747] ● 기준선에서 확인된 표적 병변(들)의 직경의 합계의 $\geq 20\%$ 의 증가 및 최저점으로부터 ≥ 5 mm 증가
- [0748] ● 주: iRECIST 공개물은 용어 "측정치의 합계"를 사용하지만, 원래의 RECIST 1.1 용어와 일치하게 이 프로토콜에서는 "직경의 합계"가 사용될 것이다.
- [0749] ● 기준선에서 확인된 비표적 병변(들)의 명백한 진행
- [0750] ● 새로운 병변(들)의 발생
- [0751] iRECIST는 iUPD (비확인된 진행성 질환) 및 iCPD (확인된 진행성 질환)를 포함한 새로운 반응 카테고리를 정의한다. iRECIST 평가의 목적을 위해, RECIST 1.1에 따른 진행을 보여주는 제1 방문은 어느 인자가 진행을 유발하였는지에 상관없이 방문 (전체) 반응 iUPD가 배정될 것이다.
- [0752] 이 방문에서, RECIST 1.1에 의해 기준선에서 확인된 표적 및 비표적 병변은 통상적으로 평가될 것이다.
- [0753] 새로운 병변은 RECIST 1.1에서의 기준선 병변 평가에 대한 것과 동일한 크기 한계값 및 규칙을 사용하여 측정가능한 또는 비-측정가능한 것으로 분류될 것이다. 측정가능한 새로운 병변으로부터, 총 5개 이하의 병변 (기관당 2개 이하)이 새로운 병변 - 표적으로서 선택될 수 있다. 이들 병변의 직경의 합계가 계산될 것이고, 기준선에서의 표적 병변에 대한 직경의 합계와 구별되어 유지될 것이다. 모든 다른 새로운 병변은 새로운 병변 - 비표적으로서 정성적으로 추적될 것이다.
- [0754] 확증적 영상화 시의 평가
- [0755] 확증적 영상화에서, 참가자는 확인된 진행 (전체 반응 iCPD)으로서 또는 지속적인 비확인된 진행 (전체 반응 iUPD)을 나타내는 것으로서 또는 질환 안정성 또는 반응 (iSD/iPR/iCR)을 나타내는 것으로서 분류될 것이다.
- [0756] 진행의 확인
- [0757] 하기 중 어느 것이 발생하는 경우에, 진행은 확인된 것으로 간주되고, 전체 반응은 iCPD일 것이다:
- [0758] ● 이전 방문에서 iUPD에 대한 기초인 인자 중 임의의 것이 악화를 나타냄
- [0759] - 표적 병변의 경우, 악화는 임의의 이전 iUPD 시점과 비교하여 ≥ 5 mm의 직경 합계의 추가 증가임
- [0760] - 비표적 병변의 경우, 악화는 이전 iUPD 시점과 비교하여 전체 병변의 임의의 유의한 성장이며; 이는 RECIST 1.1의 "명백한" 표준을 충족시킬 필요는 없음
- [0761] - 새로운 병변의 경우, 악화는 이들 중 임의의 것임:
- [0762] ○ 이전 iUPD 시점으로부터 ≥ 5 mm만큼 직경의 새로운 병변 합계의 증가
- [0763] ○ 새로운 비표적 병변의 가시적 성장
- [0764] ○ 추가의 새로운 병변의 출현
- [0765] ● 임의의 새로운 인자가 RECIST 1.1에 의한 진행성 질환을 촉발한 것으로 보임
- [0766] 지속성 iUPD
- [0767] 하기와 같은 경우에, 진행은 확인되지 않은 것으로 간주되고, 전체 반응은 iUPD로 유지된다:
- [0768] ● 상기 확인된 진행-확인 인자 중 어떠한 것도 발생하지 않음, 및
- [0769] ● 표적 병변의 직경의 합계 (초기 표적 병변)는 초기 PD 한계값 (RECIST 1.1에 의함) 초과로 유지됨
- [0770] 확인을 위한 추가의 영상화는 iUPD가 관찰된 영상화로부터 4 내지 8주에 스케줄링되어야 한다. 이는 원래 방문 스케줄에서의 다음 방문에 상응할 수 있다. 후속 확인 영상화의 평가는 가능한 iCPD, iUPD 및 iSD/iPR/iCR 결과와 함께 동일한 방식으로 진행된다.

- [0771] iUPD의 해소
- [0772] 하기와 같은 경우에, 진행은 확인되지 않은 것으로 간주되고, 전체 반응은 iSD/iPR/iCR이 된다:
- [0773] ● 상기 확인된 진행-확인 인자 중 어떠한 것도 발생하지 않음, 및
- [0774] ● 표적 병변의 직경의 합계 (초기 표적 병변)는 초기 진행성 질환 한계값을 초과하지 않음
- [0775] 반응은 iSD 또는 iPR (표적 병변의 직경의 합에 따라) 또는 모든 병변이 해소되는 경우에 iCR로 분류된다.
- [0776] 이 경우에, 초기 iUPD는 가성-진행인 것으로 간주되고, 진행에 대한 의심 수준은 "리셋"된다. 이는 방사선촬영 상 진행을 나타내는 다음 방문이, 그것이 발생할 때마다, iRECIST에 의한 iUPD로 다시 분류되고, iCPD 반응이 배정될 수 있기 전에 확인 과정이 반복된다는 것을 의미한다.
- [0777] 확증적 영상화 후의 관리
- [0778] 임상연구자에 의해 평가된 바와 같이, 반복 영상화가 iRECIST에 따른 진행성 질환을 확인하지 못하고, 참가자가 계속 임상적으로 안정한 경우에, 연구 개입이 계속될 수 있고, 정기적 영상화 스케줄을 따를 수 있다. 진행성 질환이 확인되는 경우에, 참가자는 연구 개입을 중단할 것이다.
- [0779] 가성-진행 해소 후의 방문에서의 진행의 검출
- [0780] 가성-진행의 해소 (즉, iSD/iPR/iCR의 달성) 후, iUPD는 하기 사건 중 임의의 것에 의해 나타내어진다:
- [0781] ● 표적 병변
- [0782] - 직경의 합계는 처음으로 또는 이전의 가성-진행의 해소 후에 진행성 질환 한계값 ($\geq 20\%$ 및 최저점으로부터 ≥ 5 mm 증가)에 도달한다. 최저점은 항상 가성-진행 사례 전 또는 후에 전체 하위연구 동안 관찰된 직경의 최소 합계이다.
- [0783] ● 비표적 병변
- [0784] - 비표적 병변이 명백한 진행을 나타낸 적이 없는 경우에, 처음으로 그렇게 나타냈다면 iUPD가 된다.
- [0785] - 비표적 병변이 이전 명백한 진행을 나타냈고, 이러한 진행이 해소되지 않은 경우에, iUPD는 전체로서 취해진 비-표적 병변의 임의의 유의한 추가의 성장으로부터 비롯된다.
- [0786] ● 새로운 병변
- [0787] - 새로운 병변이 처음으로 출현함
- [0788] - 추가의 새로운 병변이 출현함
- [0789] - 이전에 확인된 새로운 표적 병변은 새로운 병변의 직경의 합계가 그 합계의 최저점 값으로부터 ≥ 5 mm의 증가를 나타냄
- [0790] - 이전에 확인된 비표적 병변은 임의의 유의한 성장을 나타냄
- [0791] 상기 임의의 사건이 발생하는 경우에, 그 방문에 대한 전체 반응은 iUPD이고, iUPD 평가 과정 (상기 확증적 영상화에서의 평가 참조)을 반복한다.
- [0792] 진행은 iCPD가 발생할 수 있기 전에 확인되어야 한다. 결정 과정은 초기 진행성 질환에 대한 iUPD 확인 과정과 동일하지만, 1가지 예외가 있다: iUPD의 이전 사례에서 새로운 병변이 발생하였고, 확증적 영상화에서 새로운 병변 부담이 그의 최소 값으로부터 증가한 경우 (새로운 표적 병변에 대해, 직경의 합계가 그의 최저점으로부터 ≥ 5 mm 증가함), iUPD는 iSD 또는 iPR로 해소될 수 없다. 이는 새로운 병변 부담의 감소가 iSD 또는 iPR로의 해소를 가능하게 할 때까지 또는 확증적 인자가 iCPD를 유발할 때까지 iUPD를 유지할 것이다. iRECIST에 관한 추가의 세부사항은 iRECIST 공개물 [Seymour, L., et al. 2017]에 제공된다.
- [0793] AJCC 제8판 병기결정 기준 및 전체 병기결정 표
- [0794] AJCC는 흑색종을 정의하기 위해 TNM 분류에 의해 병기를 지정하였다. 하기 병기결정 표 (표 21-24)는 AJCC 제8판으로부터 적합화된 것이다. 보다 많은 정보에 대해서는 AJCC 가이드라인을 참조한다 [Gershenwald, J. E., et al. 2017]. ECOG 수행 상태가 표 25에 열거된다.

[0795] 표 21: 흑색종 T 카테고리 정의

T 병기	T 병기 정의 (두께 및 궤양화)
TX	원발성 종양 두께는 평가할 수 없음 (궤양화 상태는 적용가능하지 않음)
T0	원발성 종양의 증거 없음 (궤양화 상태는 적용가능하지 않음)
Tis	상피내 흑색종 (궤양화 상태는 적용가능하지 않음)
T1	≤1.0 mm (궤양화 상태는 미지이거나 또는 명시되지 않음)
T1a	<0.8 mm, 궤양화 부재
T1b	<0.8 mm, 궤양화 존재 또는 0.8-1.0 mm, 궤양화 존재 또는 부재
T2	>1.0-2.0 mm (궤양화 상태는 미지이거나 또는 명시되지 않음)
T2a	>1.0-2.0 mm, 궤양화 부재
T2b	>1.0-2.0 mm, 궤양화 존재
T3	>2.0-4.0 mm (궤양화 상태는 미지이거나 또는 명시되지 않음)
T3a	>2.0-4.0 mm, 궤양화 부재
T3b	>2.0-4.0 mm, 궤양화 존재
T4	>4.0 mm (궤양화 상태는 미지이거나 또는 명시되지 않음)
T4a	>4.0 mm, 궤양화 부재
T4b	>4.0 mm, 궤양화 존재

[0796]

[0797] 약어: T = 원발성 종양.

[0798] 표 22: 흑색종 N 카테고리 정의

N 카테고리	종양-침범 부위 림프절의 수	통과, 위성 및/또는 미소위성 전이의 존재
NX	부위 림프절이 평가되지 않음 (예외: 병리학적 N 카테고리는 T1 흑색종에 요구되지 않음, 임상 N 정보를 사용함)	아니오
N0	검출된 부위 전이 없음	아니오
N1	1개의 종양-침범 림프절, 또는 종양-침범 림프절 없이 임의의 수의 통과, 위성 및/또는 미소위성 전이	
N1a	1개가 임상적으로 잠재성임 (SLN 생검에 의해 검출됨)	아니오
N1b	1개가 임상적으로 검출됨	아니오
N1c	부위 림프절 질환 없음	예
N2	2 또는 3개의 종양-침범 림프절, 또는 1개의 종양-침범 림프절과 함께 임의의 수의 통과, 위성 및/또는 미소위성 전이	
N2a	2 또는 3개가 임상적으로 잠재성임 (SLN 생검에 의해 검출됨)	아니오
N2b	2 또는 3개, 이 중 적어도 1개가 임상적으로 검출됨	아니오
N2c	1개가 임상적으로 잠재성이거나 또는 임상적으로 검출됨	예
N3	4개 이상의 종양-침범 림프절, 또는 2개 이상의 종양-침범 림프절과 함께 임의의 수의 통과, 위성 및/또는 미소위성 전이, 또는 통과, 위성 및/또는 미소위성 전이가 없는 또는 있는 임의의 수의 멍친 림프절.	
N3a	4개 이상이 임상적으로 잠재성임 (SLN 생검에 의해 검출됨)	아니오
N3b	4개 이상, 이 중 적어도 1개가 임상적으로 검출됨, 또는 임의의 수의 멍친 림프절의 존재	아니오
N3c	2개 이상이 임상적으로 잠재성이거나 또는 임상적으로 검출됨, 및/또는 임의의 수의 멍친 림프절의 존재.	예

[0799]

[0800]

약어: N = 부위 림프절; SLN = 감시 림프절.

[0801] 표 23: 흑색종 M 카테고리 정의

M 카테고리	해부학적 부위	락테이트 데히드로게나제 수준
M0	원격 전이의 증거 없음	적용가능하지 않음
M1	원격 전이의 증거	하기 참조
M1a	피부, 근육을 포함한 연부 조직 및/또는 비부위 림프절로의 원격 전이	기록되지 않거나 또는 명시되지 않음
M1a(0)		상승하지 않음
M1a(1)		상승함
M1b	질환의 M1a 부위를 갖거나 갖지 않는 폐로의 원격 전이	기록되지 않거나 또는 명시되지 않음
M1b(0)		상승하지 않음
M1b(1)		상승함
M1c	질환의 M1a 또는 M1b 부위를 갖거나 갖지 않는 비중추 신경계 내장 부위로의 원격 전이	기록되지 않거나 또는 명시되지 않음
M1c(0)		상승하지 않음
M1c(1)		상승함
M1d	질환의 M1a, M1b 또는 M1c 부위를 갖거나 갖지 않는 CNS로의 원격 전이	기록되지 않거나 또는 명시되지 않음
M1d(0)		상승하지 않음
M1d(1)		상승함

[0802]

[0803] 약어: CNS = 중추 신경계; M = 원격 전이.

[0804] 표 24: AJCC 병리학적 (pTNM) 병기결정 군

병기결정 (AJCC 제8판)			
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIA	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIB	T0	N1b, N1c	M0
IIIC	T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0
IIIA	T1a/b-T2a	N1a 또는 N2a	M0
IIIB	T1a/b-t2a	N1b/c 또는 N2b	M0
IIIB	T2b/T3a	N1a-N2b	M0
IIIC	T1a-T3a	N2c 또는 N3a/b/c	M0
IIIC	T3b/T4a	임의의 N _≥ N1	M0
IIIC	T4b	N1a-N2c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	임의의 T, Tis	임의의 N	M1

[0805]

[0806] 약어: M0 = 원격 전이의 증거 부재; N0 = 종양-침범 림프절 부재 및 통과, 위성 및/또는 미소위성 전이 부재를 비롯하여, 검출된 부위 전이 부재; pTNM = 병리학적 종양, 림프절 및 전이.

[0807] 표 25: ECOG 수행 상태

등급	설명
0	정상 활동. 완전히 활동함, 제한 없이 모든 질환전 수행을 수행할 수 있음.
1	증상이 있지만, 보행함. 신체적으로 격렬한 활동이 제한되지만, 보행하고 가벼운 또는 좌식 성질의 작업 (예를 들어, 가벼운 집안일, 사무실 업무)을 수행할 수 있음.
2	시간의 <50%를 침상에 있음. 보행하고 모든 자기-관리가 가능하지만, 어떠한 작업 활동도 수행할 수 없음. 깨어있는 시간의 약 >50%를 일어나 있음.
3	시간의 >50%를 침상에 있음. 단지 제한된 자기 관리가 가능하고, 깨어있는 시간의 50% 초과 동안 침상 또는 의자에 매여있음.
4	100% 침상에 있음. 완전히 불능화됨. 어떠한 자기 관리도 할 수 없음. 침상 또는 의자에 완전히 매여있음.
5	사망.

약어: ECOG = 동부 협동 종양학 그룹
 Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity and Response Criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982. The Eastern Cooperative Oncology Group, Robert Comis M.D., Group Chair.

[0808]

[0809] 연구 개입의 중단 및 참가자 철회

[0810] 연구 개입의 중단이 연구로부터의 철회를 나타내지는 않는다. 연구 개입 중단 이후의 임상 사건에 대한 특정 데이터가 연구에 중요할 수 있기 때문에, 참가자가 연구 개입을 중단한 경우에도, 그 데이터는 참가자의 마지막 스케줄링된 추적을 통해 수집되어야 한다. 따라서, 명시된 치료 기간의 완료 전에 연구 개입을 중단하는 모든 참가자는 계속 연구에 참가할 것이다.

[0811] 참가자는 임의의 이유로 임의의 시간에 연구 개입을 중단할 수 있거나 또는 임의의 뜻밖의 효과가 발생한다면 임상연구자의 판단으로 연구 개입을 중단할 수 있다. 추가로, 참가자는 연구 개입이 부적절하거나, 연구 계획이 위반되거나 또는 관리 및/또는 다른 안전성 이유로 인해 임상연구자 또는 의뢰자에 의한 연구 개입을 중단할 수 있다.

[0812] 참가자는 연구 개입을 중단하여야 하지만, 하기 중 임의의 이유로 연구에서 계속 모니터링되어야 한다:

[0813] ● 참가자 또는 참가자의 법적 허용 대리인이 연구 개입 중단을 요청한다.

[0814] ● 참가자는, 임상연구자 및/또는 의뢰자의 견해에서, 참가자를 연구 개입의 계속된 투여로부터 불필요한 위험에 놓이게 하는 의학적 상태 또는 개인적 상황을 갖는다.

[0815] ● 참가자는 혈청 임신 검사에서 양성으로 확인된다.

[0816] ● 기록된 질환 진행. 주: 참가자는 임상연구자-평가된 임상 안정성이 관찰되고 참가자가 연구 개입을 허용하는 경우에 기록된 RECIST 1.1-정의된 진행 이후에 치료를 계속하도록 허용될 것이다. iRECIST에 따른 진행성 질환 이후의 치료는 의뢰자 협의 및 승인 후에 본 연구에서 허용될 수 있다. 적합화 및 iRECIST 과정의 설명은 부록 8에 제공되며, 추가의 세부사항은 iRECIST 공개물 [Seymour, L., et al. 2017]에 제공된다.

[0817] ● 임의의 악성종양의 임의의 진행 또는 재발, 또는 적극 치료가 요구되는 또 다른 악성종양의 임의의 발생. 속발성 악성종양에 대한 예외는 피부의 기저 세포 암종, 피부의 편평 세포 암종, 결절 침범이 없는 <1 mm 깊이 의 새로운 비-궤양화 원발성 흑색종, 잠재적 치유 요법을 받은 등급 1 여포성 림프종 또는 상피내 암종 (예를 들어, 유방 암종, 상피내 자궁경부암)을 포함한다. 계속되는 요법 전에 의뢰자와 함께 예외가 논의되어야 한다.

[0818] ● 재발성 등급 2 폐장염 및 치료 중단 (용량 조절)이 요구될 수 있는 다른 AE.

[0819] ● 대략 2년의 연구 개입의 완료.

- [0820] 사전 동의
- [0821] 임상연구자 또는 의학적으로 자격이 있는 피지명자 (지역 요건과 일치함)는 임상 연구에 참가하기 전에 각각의 잠재적 참가자 또는 각각의 참가자의 법적 허용 대리인으로부터 문서화된 동의를 얻어야 한다. 연구 동안 참가자의 상태 (예를 들어, 건강 또는 대다수 요건의 연령)에 대한 변화가 존재하는 경우에, 임상연구자 또는 의학적으로 자격이 있는 피지명자는 적절한 동의가 있는지 확인해야 한다.
- [0822] 종양 영상화 및 질환의 평가
- [0823] 영상 수집 및 CIV로의 전송 방법은 현장 영상화 매뉴얼에서 찾아볼 수 있다. 흉부, 복부, 골반 및 목 (질환이 존재하는 경우)의 진단 품질 CT는 기준선 및 모든 스케줄링된 추적 방문에서 요구된다. 종양 영상화는 CT에 의해 획득하는 것이 매우 바람직하며; PET/CT의 CT 부분은 현장 영상화 매뉴얼에 따라 진단 품질을 갖는 경우에 독립형 CT 대신에 사용될 수 있다. 현장의 표준 실무가 전용 CT보다는 PET/CT로 참가자를 추적하는 경우에, 이들 초기 영상은 RECIST 1.1 및 iRECIST와 일치하게 선행 항-PD-1/L1 억제제 투여 시 진행을 보여야 한다. 새로운 병변이 없는 경우에 PET에 의한 "기존 질환의 악화"에 대한 허용은 없을 것이다. PET/CT 또는 진단 품질 CT 상에서 관찰된 새로운 병변이 있어야 한다. 추가의 정보에 대해서는 현장 영상화 매뉴얼을 참조한다.
- [0824] 복부 및 골반에 대해, 아이오딘화 조영제를 사용한 CT가 금지되는 경우에 또는 지역 실무에 의해 지시되는 경우에 조영-증강 MRI가 사용될 수 있다. 자기 공명 영상화가 뇌 영상화에 매우 바람직한 양식이다. 양식에 관한 그러한 영상화 기술, 이상적으로는 그러한 스캐너 및 조영제의 사용은 기존 및 새로운 종양 부담의 평가의 재현성을 최적화하고 영상화에 기초한 반응 또는 진행의 평가의 정확도를 개선시키기 위해 본 연구 전반에 걸쳐 참가자에서 사용되어야 한다. 주: 종양 영상화를 평가할 목적으로, 용어 "임상연구자"는 현장에서의 지역 임상연구자 및/또는 현장 또는 현장외 시설에서의 방사선학적 검토자를 지칭한다.
- [0825] 뇌 영상화는 스크리닝 시 모든 참가자에 대해 요구된다. 자기 공명 영상화가 바람직하지만; MRI가 의학적으로 금지되는 경우에, CT 영상화가 허용될 것이다.
- [0826] 현장으로부터의 모든 연구 참가자에 대한 스크리닝 시에 수행된 모든 스케줄링된 영상은 무작위화 전에 RECIST 1.1에 따라 BICR에 의해 측정가능한 질환의 존재를 검증하기 위해 CIV에 제출될 것이다. 현장으로부터의 모든 연구 참가자에 대한 모든 후속 스케줄링된 영상은 CIV에 제출될 것이다. 추가로, 질환 진행을 결정하기 위해 스케줄링되지 않은 시점에 취득된 영상 (다른 양식을 통한 것을 포함함), 뿐만 아니라 다른 이유로 취득된 영상, 및 임상연구자 평가에 기초하여 방사선학적 진행을 캡처한 영상이 또한 CIV에 제출될 것이다.
- [0827] 초기 종양 영상화
- [0828] 스크리닝 시의 초기 종양 영상화는 연구 개입의 제1 용량 일자 전 28일 내에 수행되어야 한다. 초기 영상 제출 (BICR에 의한 RECIST 1.1에 따른 측정가능한 질환의 실시간 확인을 위한 스크리닝 영상화) 및 CIV 진단 품질 검토 (BICR에 의한 연구전 영상의 실시간 품질 검토)를 위해 추가의 시간이 필요한 경우에, 법적 의뢰자 협의 후에 최대 7일까지의 스크리닝 기간의 연장이 승인될 수 있다. 상용 임상 관리의 일부로서 수행된 종양 영상화는, 이것이 진단 품질을 갖고 연구 개입의 제1 용량 전 28일 내에 수행되는 경우에 스크리닝 종양 영상화로서 사용하기에 허용된다.
- [0829] 본 연구에서 이전에 치료된 뇌 전이를 갖는 참가자는 이들이 안정한 뇌 전이, 즉 영상화에 의한 진행의 증거가 없는 뇌 전이 (적어도 4주 간격의 2회 스캔에 의해 안정성을 제공하는 것으로 입증된 바와 같이, MRI가 선행 영상화에서 사용된 경우에 MRI에 의해 확인되거나 또는 CT가 연구 개입의 제1 용량 전 선행 영상화에서 사용된 경우에 CT 영상화에 의해 확인됨)를 갖는다면 참가할 수 있다.
- [0830] 연구 동안의 종양 영상화
- [0831] 제1 연구중 영상화 평가는 무작위화 일자로부터 9주 (63일 $\pm$ 7일)에 수행되어야 한다. 후속 종양 영상화는 제1 년 동안 (제52주까지) 9주마다 (63일 $\pm$ 7일) 수행되어야 하며, 그 후 영상화 간격은 ~2년 동안 (제104주까지) 12주마다 (84일 $\pm$ 7일)로 증가하고; 그 후 Q24W 또는 임상적으로 지시되는 경우 더 빨리 수행된다. 영상화 시기는 역일을 따라야 하고, 주기 시작 시의 지연에 대해 조정되지 않아야 한다. 임상연구자가 치료를 계속하고 iRECIST, 새로운 항암 치료의 시작, 동의 철회 또는 사망 중 어느 것이든 먼저 발생하는 것을 따르도록 선택하지 않는 한, RECIST 1.1에 따라 임상연구자에 의해 질환 진행이 확인될 때까지 영상화가 계속 수행되어야 한다. 모든 보충 영상이 CIV에 제출되어야 한다.
- [0832] iRECIST에 따라, 질환 진행은 임상적으로 안정한 참가자에서 현장-평가된 진행성 질환의 제1 방사선학적 증거 4

내지 8주 후 현장에 의해 확인되어야 한다. 비확인된 질환 진행을 갖는 참가자는 진행이 현장에 의해 확인될 때까지 임상연구자의 판단으로 치료를 계속할 수 있다. 확증적 영상화를 받은 참가자는 4주 미만 후인 경우에 다음 스케줄링된 종양 영상화를 받을 필요가 없으며; 종양 영상화는 임상적으로 안정한 경우에 후속 스케줄링된 영상화 시점에서 재개될 수 있다. 현장에 의해 평가된 바와 같이, iRECIST에 의한 확인된 질환 진행을 갖는 참가자는 연구 개입을 중단할 것이다.

[0833] 치료 종료 및 추적 종양 영상화

[0834] 연구 개입을 중단하는 참가자의 경우, 종양 영상화는 치료 중단 시 (± 4 주 기간)에 수행되어야 한다. 이전 영상화가 중단 일자 전 4주 내에 얻어진 경우에, 치료 중단 시의 영상화는 의무적이지 않다. 기록된 질환 진행으로 인해 연구 개입을 중단하는 참가자의 경우, 임상연구자가 iRECIST를 실행하지 않도록 선택한 경우 이것이 최종 요구된 종양 영상화이다.

[0835] 기록된 질환 진행 없이 연구 개입을 중단하는 참가자의 경우, 새로운 항암 치료의 시작, 질환 진행, 임신, 사망, 동의 철회 또는 본 연구의 종료 중 어느 것이든 먼저 발생하는 것까지 치료 중에 (제1년 동안 [제52주까지] 9주마다 및 제1년 후 대략 12주마다) 사용된 동일한 영상화 스케줄을 사용하여 종양 영상화에 의해 질환 상태를 계속 모니터링하기 위해 모든 노력이 이루어져야 한다.

[0836] RECIST 1.1 질환의 평가

[0837] RECIST 1.1은 종양 반응, 질환 진행 일자의 평가를 위한 1차 척도로서 및 질환 상태 (예를 들어, 연구 개입의 중단)와 관련된 모든 프로토콜 가이드라인에 대한 기초로서 사용될 것이다. RECIST 1.1은 총 최대 5개의 표적 병변 및 기관당 2개를 언급하지만, 이 프로토콜은 종양 부담의 보다 넓은 샘플링을 가능하게 하기 위해 임상적으로 관련된 경우 총 최대 10개의 표적 병변 및 기관당 5개를 허용한다.

[0838] iRECIST는 RECIST 1.1에 기초하지만, 면역요법 약물에서 관찰된 독특한 종양 반응을 설명하도록 적합화된다. iRECIST는 종양 반응 및 진행을 평가하고 치료 결정을 내리기 위해 임상연구자에 의해 사용될 것이다. 임상적으로 안정한 경우에, 참가자는 진행이 임상연구자에 의해 확인될 때까지 중단되어서는 안된다. 초기 방사선학적 진행성 질환에도 불구하고 치료를 계속하도록 하는 이러한 허용은 일부 참가자가 면역요법의 시작 후 처음 몇개월 내에 일시적 종양 플레어를 가질 수 있고, 이어서 후속 질환 반응을 경험할 수 있다는 관찰을 고려한다. 이 데이터는 임상 데이터베이스에 캡처될 것이다.

[0839] 임상적으로 불안정한 것으로 간주되는 임의의 참가자는 현장-평가된 진행성 질환의 제1 방사선학적 증거의 종양 확인 시에 연구 개입을 중단하여야 하고, iRECIST에 의한 진행성 질환의 확인을 위한 반복 종양 영상화가 요구되지는 않는다.

[0840] 임상연구자가 치료를 계속하기로 결정하는 경우에, 참가자는 연구 개입을 계속 받을 수 있고, 종양 평가는 임상연구자 평가에 따라 iRECIST에 의한 진행성 질환을 확인하기 위해 4 내지 8주 후에 반복되어야 한다. 영상은 잠재적인 후향적 BICR을 위해 종양 영상 공급업체에 계속 보내져야 한다.

[0841] 임상연구자에 의해 평가된 바와 같이, 반복 영상화가 iRECIST에 따른 진행성 질환을 확인하지 못하고, 참가자가 계속 임상적으로 안정한 경우에, 연구 개입이 계속될 수 있고, 정기적 영상화 스케줄을 따를 수 있다. 진행성 질환이 확인되는 경우에, 참가자는 연구 개입을 중단할 것이다.

[0842] 참가자가 확인된 방사선활영상 진행 (iCPD)을 갖는 경우에, 연구 개입은 중단되어야 하지만; 참가자가 임상적으로 의미있는 이익을 달성하고 있는 경우에, 연구 개입을 계속하는 예외는 의뢰자와의 협의 후에 고려될 수 있다.

[0843] 진행의 제1 방사선학적 증거 후 영상화 및 치료 요건의 요약이 표 24에 제공된다.

표 26: 진행성 질환의 제1 방사선학적 증거 후 영상화 및 치료

	임상적으로 안정함		임상적으로 불안정함	
	영상화	치료	영상화	치료
RECIST 1.1에 의한 진행성 질환의 제1 방사선학적 증거	4 내지 8 주에 영상화를 반복하여 진행성 질환을 확인함.	iRECIST에 의해 현장에서 확증적 종양 영상화를 기다리는 동안 임상연구자의 판단으로 연구 개입을 계속할 수 있음.	4 내지 8 주에 영상화를 반복하여 단지 임상연구자의 판단에 따라 진행성 질환을 확인함.	치료를 중단함.
반복 종양 영상화는 임상연구자 평가에 따라 iRECIST에 의한 PD (iCPD)를 확인시켜 줌.	추가 영상화는 요구되지 않음.	치료를 중단함 (의뢰자와의 협의 시 예외가 가능함).	추가 영상화는 요구되지 않음.	적용가능하지 않음.
반복 종양 영상화는 임상연구자 평가에 따라 iRECIST에 의한 iUPD를 보여줌.	4 내지 8 주에 영상화를 반복하여 진행성 질환을 확인함. 다음 정기적으로 스케줄링된 영상화 방문에서 이루어질 수 있음.	임상연구자의 판단으로 연구 개입을 계속함.	4 내지 8 주에 영상화를 반복하여 단지 임상연구자의 판단에 따라 진행성 질환을 확인함.	치료를 중단함.
반복 종양 영상화는 임상연구자 평가에 따라 iRECIST에 의한 iSD, iPR 또는 iCR을 보여줌.	정기적으로 스케줄링된 영상화 평가를 계속함.	임상연구자의 판단으로 연구 개입을 계속함.	정기적으로 스케줄링된 영상화 평가를 계속함.	임상연구자의 판단에 따라 상태가 개선되고/거나 임상적으로 안정한 경우에 연구 개입을 재시작할 수 있음. 다음 종양 영상화는 정기적 영상화 스케줄에 따라 수행되어야 함.

안전성 평가

안전성 평가는 특히 AE 및 SAE의 수집, 활력 징후의 모니터링, 신체 검사, 심전도 (ECG)의 수행, MUGA 스캔 (테크네튬-기반 추적자를 사용함) 또는 LVEF를 평가하기 위한 스크리닝 시의 ECHO 및 임신 검사를 포함한다.

안전성 중점

안전성 중점은 AE, SAE 및 AE로 인한 연구 개입 중단을 포함한다. 추가로, 안전성 및 내약성은 AE, 실험실 시험 및 활력 징후를 포함한 모든 관련 파라미터의 임상 검토에 의해 평가될 것이다.

유해 사건 (AE)

● AE는 연구 개입과 관련된 것으로 간주되든 아니든, 연구 개입의 사용과 일시적으로 연관된, 임상 연구 참가자에서의 임의의 뜻밖의 의학적 사건이다.

● 주: AE는 따라서 연구 개입의 사용과 일시적으로 연관된 임의의 불리하고 의도하지 않은 징후 (비정상적 실험실 소견 포함), 증상 또는 질환 (새로운 또는 악화된)일 수 있다.

하기가 AE로서 포함된다:

- [0854] ● 임상연구자의 의학적 및 과학적 판단에서 임상적으로 유의한 것으로 간주된, 임의의 비정상적 실험실 시험 결과 (혈액학, 임상 화학 또는 요분석) 또는 다른 안전성 평가 (예를 들어, ECG, 방사선학적 스캔, 활력 징후 측정) (기준선으로부터 악화된 것 포함).
- [0855] ● 상태의 빈도 및/또는 강도의 증가를 포함한, 만성 또는 간헐적 기준 상태의 악화.
- [0856] ● 연구 시작 전에 존재할 수 있었을 지라도 연구 개입 투여 후에 검출 또는 진단된 새로운 상태.
- [0857] ● 의심되는 약물-약물 상호작용의 징후, 증상 또는 임상 후유증.
- [0858] ● 연구 개입 또는 병용 의약의 의심되는 과용량의 징후, 증상 또는 임상 후유증.
- [0859] ● 연관된 AE를 갖는 과용량의 모든 보고 (우연한 것이든 의도적인 것이든)에 대해, AE 용어는 임상 증상 또는 비정상적 시험 결과를 반영하여야 한다. 임의의 연관된 임상 증상 또는 비정상적 실험실 결과가 없는 과용량은 용어 "유해 효과가 없는 우연한 또는 의도적인 과용량"을 사용하여 보고된다.
- [0860] 하기 사건은 본 연구의 목적상 AE 정의를 충족시키지 않는다:
- [0861] ● 의학적 또는 외과적 절차 (예를 들어, 내시경검사, 충수절제술): 절차로 이어지는 상태가 AE이다.
- [0862] ● 뜻밖의 의학적 사건이 발생하지 않은 상황 (사회적 및/또는 편의적 이유로 병원에 입원).
- [0863] ● 악화되지 않는, 연구의 시작 시에 존재하거나 검출된 기존 질환(들) 또는 상태(들)의 예상되는 나날의 변동.
- [0864] ● 악화되지 않은 기존 상태를 치료하기 위해 사전 동의 전에 계획된 수술.
- [0865] 심각한 유해 사건 (SAE)
- [0866] 사건이 상기에 따라 AE가 아니면, 심각한 조건이 충족되더라도 SAE일 수 없다. SAE는 임의의 용량에서, 하기인, 임의의 뜻밖의 의학적 사건으로 정의된다:
- [0867] ● 사망을 초래한다.
- [0868] ● 생명-위협적이다. "심각한"의 정의에서 용어 "생명-위협적"은 참가자가 사건 시에 사망의 위험이 있었던 사건을 지칭한다. 이는 가설적으로 보다 중증인 경우에 사망을 유발할 수 있었던 사건을 지칭하지는 않는다.
- [0869] ● 입원환자 입원 또는 기존 입원의 연장이 요구된다. 입원은, 입원이 관찰을 계속하기 위한 예방 조치인 경우에도, 체류 기간과 상관없이 입원환자 입원으로 정의된다. 주: 악화되지 않은 기존 상태를 치료하기 위한 선택적 절차를 위한 입원은 SAE가 아니다. 기존 상태는 MSD 제품의 사용 전에 진단되고 참가자의 의료 병력에 기록된 임상 상태이다.
- [0870] ● 지속적이거나 유의한 장애/불능을 초래한다. 용어 장애는 사람의 정상 생활 기능 수행 능력의 실질적인 파괴를 의미한다. 이러한 정의는 일상 생활 기능을 방해하거나 막을 수 있지만 실질적인 파괴를 구성하지는 않는 비교적 경미한 의학적 유의성의 경험, 예컨대 비합병성 두통, 오심, 구토, 설사, 인플루엔자 및 우발적 외상 (예를 들어, 염좌 발목)은 포함하지 않는 것으로 의도된다.
- [0871] ● 선천성 기형/출생 결함이다. 진단까지의 시간에 상관없이 제품을 복용하는 참가자의 자손에서.
- [0872] ● 다른 중요한 의학적 사건. 의학적 또는 과학적 판단은 SAE 보고가 다른 상황, 예컨대 즉각적으로 생명-위협적이지 않을 수 있거나 또는 사망이나 입원을 초래하지 않을 수 있지만 참가자를 위태롭게 할 수 있거나 또는 상기 정의에 열거된 다른 결과 중 1가지를 예방하기 위해 의학적 또는 외과적 개입이 요구될 수 있는 중요한 의학적 사건에서 적절한지 여부를 결정함에 있어서 수행되어야 한다. 이들 사건은 통상적으로 심각한 것으로 간주되어야 한다. 이러한 사건의 예는 침습성 또는 악성 암, 알레르기성 기관지염에 대한 응급실 또는 가정에서의 집중 치료, 입원을 유발하지 않는 혈액 이혼화증 또는 경련, 또는 약물 의존 또는 약물 남용의 발생을 포함한다.
- [0873] 객관적 반응률 (ORR)
- [0874] ORR은 BICR에 의해 평가된 바와 같은 RECIST 1.1에 따른 확인된 CR 또는 PR을 달성하는 참가자의 백분율로 정의된다. 추적 스캔이 없는 참가자는 비반응자로 간주될 것이다. RECIST 1.1 및 iRECIST에 따라 임상연구자에 의해 평가된 바와 같은 ORR은 탐색적 종점으로 간주된다.
- [0875] 반응 지속기간 (DOR)

[0876] BICR에 의해 평가된 바와 같은 RECIST 1.1에 따른 확인된 CR 또는 PR을 나타내는 참가자의 경우, 반응 지속기간은 CR 또는 PR의 최초 기록된 증거로부터 질환 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 어느 것이든 먼저 발생하는 것까지의 시간으로 정의된다.

[0877] 무진행 생존 (PFS)

[0878] 무진행 생존은 무작위화/할당 일자로부터 BICR에 의한 RECIST 1.1에 따른 최초 기록된 진행성 질환 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 어느 것이든 먼저 발생하는 것까지의 시간으로 정의된다.

[0879] 전체 생존 (OS)

[0880] 전체 생존은 무작위화/할당 일자로부터 임의의 원인으로 인한 사망 일자까지의 시간으로 정의된다.

[0881] 연구 치료는 하기 표 27에 요약된다.

[0882] 표 27: 연구 치료

연구 치료 명칭	투여 제제	투여 빈도	단위 용량 함량	투여량 수준(들)	투여 경로	요법/ 치료 기간
MK-1308	주입용 용액	6주마다 (Q6W)	50 mg/ml	25 mg	IV 주입	최대 2년의 치료 동안 각각의 21일 주기의 제1일
펜브롤리주 맵	주입용 용액	6주마다 (Q6W)		400 mg	IV 주입	최대 2년의 치료 동안 각각의 21일 주기의 제1일
렌마티닙	캡슐	1일 1회 (QD)	10 mg 4 mg	10, 14, 또는 20 mg	경구	최대 2년의 치료 동안 각각의 21일 주기의 매일
* 필요한 경우 렌마티닙의 연속 용량 감소를 위해 4mg 캡슐이 제공됨						

[0883]

표 28: 임상시험 요약

표 28: 펠브롤리주맙 + MK-1308 + 펜바티닙 (SoA는 안전성 도입 및 효능 단계에서의 참가자에게 적용가능함)														
연구 기간	치료 주기 = 21 일						EOT ^b	치료 후			주			
								안전성	주석	생존				
방문 시기 / 주기 수	1	2	제 3 주기 밋그 이후 ^a			D/C	마지막 용량 30 일 후	Q12W	Q24W	Q12W		모든 질차 및 평가는 달리 나타내지 않는 한 연구 개입의 투여 전에 수행되어야 한다.		
주기 일	1	8	15	1	8	15	1							
스케줄링 기간 (일)		±3	±3	±3	±3	±3	±3	+7	±7	±7	±7			
투여 절차														
병용 의약 검토	X	X	X	X	X	X	X	X	X		병용 의약은 마지막 용량 후 90 일 동안 (또는 SAE의 경우 마지막 용량 후 최대 120 일 동안) 기록될 것이다.			
무작위화/할당	X										참가자는 연구 개입의 제 1 용량 전 및 적격성의 확인 후 최대 3 일까지 무작위화/할당될 수 있다. 연구 개입의 제 1 용량에 대한 모든 질차 및 평가는 무작위화/할당 후에 수행되어야 한다.			
펠브롤리주맙 아몰 키트의 분배	X							X			매 주기의 제 1 일 (예를 들어, CID1, C2D1, C3D1 등)			
펠브롤리주맙 투여	X							X			펠브롤리주맙은 최대 2년의 치료 동안 Q6W (즉, 격 주기)로 투여될 것이다.			

[0884]

[0885]

MK-1308 약물 키트의 분배	X								X						매 주기의 제 1 일 (예를 들어, CID1, C2D1, C3D1 등)
MK-1308 투여	X								X						MK-1308 은 최대 2 년의 치료 동안 Q6W (즉, 격 주기)로 투여될 것이다.
렌바티넵 약물 키트의 분배	X			X					X						매 주기의 제 1 일 (예를 들어, CID1, C2D1, C3D1 등) 주: 주기의 중간에 렌바티넵의 용량 감소가 허용될 것이다.
렌바티넵 투여	X	X	X	X	X	X	X	X							렌바티넵은 최대 2 년의 치료 동안 21 일 주기로 매일 투여될 것이다. CID1, C2D1, C3D1 등에서, 렌바티넵은 적용가능한 경우 펌프를 주 0.4 시간에 복용될 것이다. 렌바티넵은 클리닉에서 CID1, C3D1, C3D1 등에 복용될 것이다. 참가자는 임상 이익이 존재하는 경우 임상연구자의 판단으로 2 년 넘게 렌바티넵을 계속하도록 허용될 수 있다.
후속 항진 생물 치료									X	X	X	X			모든 항암 요법은 사망 또는 생존 추적의 종결 시까지 기록될 것이다. 클리닉 방문이 실행가능하지 않은 경우에, 추적 정보는 전화 또는 이메일을 통해 얻어질 수 있다.

[0886]

[0887]

a - 임상연구자-결정된 완전 반응 (CR)을 달성하고 연구 개입을 중단하는 참가자는 30일 안전성 추적 방문이 있을 것이고, SoA에 따라 추적 방문으로 이동할 것이다.

[0888]

b - EOT 방문이 연구 개입의 마지막 용량으로부터 ~ 30일에 이루어진 경우에, 30일 안전성 추적 방문은 요구되지 않는다. 이러한 상황에서, 30일 안전성 추적 방문 및 EOT에서 요구되는 모든 절차는 1회 수행되고, 단지 EOT 방문에 들어간다. 치료 종료는 참가자가 모든 연구 개입을 중단한 일자로 정의될 것이다.

[0889]

c - 진행성 질환 이외의 다른 이유로 연구 개입을 중단 (D/C)하는 참가자의 경우, 질환 상태를 모니터링하기 위한 추적 방문은 진행성 질환 또는 새로운 항암 요법의 개시까지 계속된다. 진행성 질환으로 인해 연구 개입을 중단 (D/C)하는 참가자는 바로 생존 추적으로 진행할 것이다.

[0890]

d - 뇌 MRI는 모든 참가자에 대해 스크리닝 시에 수행되어야 한다. 스크리닝 시에 뇌 전이를 갖는 참가자의 경우, 뇌 MRI는 연구 개입의 제52주까지 Q9W 및 그 후 제104주까지 Q12W 수행되어야 하며; 제104주 후에, 영상화는 Q24W마다 또는 임상적으로 지시되는 경우 더 빨리 수행되어야 한다. 뇌 CT 스캔은 MRI가 금기되는 경우에만 사용되어야 한다. 양식 및 조영제 사용에 관한 그러한 영상화 기술은 기존 및 새로운 종양 부담의 가시화를 최적화하기 위해 연구 전반에 걸쳐 참가자에서 사용되어야 한다.

[0891] V. 서열 목록

[0892] 본 명세서는 서열 목록의 컴퓨터 판독가능 형태 (CRF) 카피와 함께 출원된다. CRF는 파일명이 24797-WO-PCT-SEQLIST.txt이고, 2021년 2월 18일에 생성되었고, 크기가 40.0 KB이며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0893] 하기 표 29는 본 명세서에 개시된 모든 서열을 요약한다.

[0894] 표 29. 서열식별번호 및 상응하는 서열

SEQ ID NO	설명	서열
1	CDRH1	GFTFSDNW
2	CDRH2	IRNKPYNYET
3	CDRH3	TAQFAY
4	CDRL1	ENIYGG
5	CDRL2	GAT
6	CDRL3	QNVLRSPFT
7	CDRL3	QNVLSRHPG
8	CDRL3	QNVLSSRPG
9	VH 8D2/8D2 (RE)	EVKLDETGGGLVQGRPMKLSCVASGFTFSDNWMNW VRQSPEKGLEWLAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRFTISR DDSKSSVYLQMNNLRGDMGIYYCTAQFAYWGQGT LTVVSA
10	VL 8D2/8D2 (RE)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCGTSENIYGGLNHWYQRK QGKSPQLLIFGATNLADGMSSRFSGSGSGRQYSLKISSL HPDDVATYYCQNVLRSPFTFGSGTKLEI
11	VH 8D2H1L1	EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSDNWMNW VRQAPGKGLEWLAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRFTISR DDSKNSVYLQMNSLKTEDTGVIYYCTAQFAYWGQGT LTVVSS
12	VL 8D2H1L1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRTSENIYGGLNHWYQRK QGKSPKLLIYGATNLASGMSSRFSGSGSGTDYTLKISSL HPDDVATYYCQNVLRSPFTFGSGTKLEIK
13	VH 8D2H2L2	EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSDNWMNW VRQAPGKGLEWLAQIRNKPYNYETYYASVKGRFTISR DDSKNSVYLQMNSLKTEDTGVIYYCTAQFAYWGQGT LTVVSS
14	VL 8D2H2L2 및 8D2H2L2 변이체 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRTSENIYGGLNHWYQRK PGKSPKLLIYGATNLASGVSSRFSGSGSGTDYTLTISSLQ PEDVATYYCQNVLRSPFTFGSGTKLEIK
15	VH 8D2H2L2 변이체 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNWMNW RQAPGKGLEWLAQIRNKPYNYETYYASVKGRFTISR DSKNSVYLQMNSLKTEDTGVIYYCTAQFAYWGQGT LTVVSS
16	VH 8D2H3L3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNWMNW RQAPGKGLEWVAQIRNKPYNYETEEAASVKGRFTISR DSKNSAYLQMNSLKTEDTAVIYYCTAQFAYWGQGT LTVVSS

[0895]

SEQ ID NO	설명	서열
17	VL 8D2H3L3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYGGLNWAYQQ KPGKAPKLLIYGATSLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYYCQNVLRSPFTFGSGTKLEIK
18	VH 8D2H2L15	EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSDNWMNW VRQAPGKGLEWLAQIRNKPYNYYETYYASVKGRFTISR DDSKNSVYLQMNSLKTEDTGVYYCTAQFAYWGQGT LTVSS
19	VL 8D2H2L15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYGGLNWAYQRK PGKSPKLLIYGATNLAGVSSRFSGSGSGTDYTLTISSLQ PEDVATYYCQNVLSRHPGFGSGTKLEIK
20	VH 8D2H2L17	EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSDNWMNW VRQAPGKGLEWLAQIRNKPYNYYETYYASVKGRFTISR DDSKNSVYLQMNSLKTEDTGVYYCTAQFAYWGQGT LTVSS
21	VL 8D2H2L17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYGGLNWAYQRK PGKSPKLLIYGATNLAGVSSRFSGSGSGTDYTLTISSLQ PEDVATYYCQNVLSRHPGFGSGTKLEIK
22	전체 중쇄 8D2H2L2 변이체 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNWMNWV RQAPGKGLEWLAQIRNKPYNYYETYYASVKGRFTISR D SKNSVYLQMNSLKTEDTGVYYCTAQFAYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
23	전체 경쇄 8D2H2L2 변이체 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYGGLNWAYQRK PGKSPKLLIYGATNLAGVSSRFSGSGSGTDYTLTISSLQ PEDVATYYCQNVLRSPFTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
24	CDRL1 (이필리무맵)	RASQSVGSSYLA
25	CDRL2 (이필리무맵)	GAFSRAT

[0896]

SEQ ID NO	설명	서열
26	CDRL3 (이필리무맵)	QQYGSSPWT
27	CDRH1 (이필리무맵)	SYTMH
28	CDRH2 (이필리무맵)	FISYDGNKYYADSVKG
29	CDRH3 (이필리무맵)	TGWLGPFDY
30	중쇄 VR (이필리무맵)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWV RQAPGKGLEWVTFISYDGNKYYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGT LVTVSS
31	경쇄 VR (이필리무맵)	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRL E PEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK
32	중쇄 (이필리무맵)	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

[0897]

SEQ ID NO	설명	서열
		Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
33	경쇄 (이펠리루맵)	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
34	헴브롤리주맵, VL-CDR1	RASKGVSTSGYSYLH
35	헴브롤리주맵, VL-CDR2	LASYLES
36	헴브롤리주맵, VL-CDR3	QHSRDLPLT
37	헴브롤리주맵, VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQKPGQAPRLLIYLASYLES ~~GV~~ PARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK
38	헴브롤리주맵, 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQKPGQAPRLLIYLASYLES ~~GV~~ PARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN

[0898]

SEQ ID NO	설명	서열
		ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	팸브롤리주맵, VH-CDR1	NYYMY
40	팸브롤리주맵, VH-CDR2	GINPSNGGTNFNEKFKN
41	팸브롤리주맵, VH-CDR3	RDYRFDMGFDY
42	팸브롤리주맵, VH	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYW VRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTD SSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYW GQGTTTVTVSS
43	팸브롤리주맵, 중쇄	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYW VRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTD SSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYW GQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK

[0899]

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> MERCK SHARP & DOHME CORP.

Moreno, Blanca Homet

Ibrahim, Nageatte

Perini, Rodolfo Fleury

Diede, Scott J.

Ebbinghaus, Scot W.

Altura, Rachel Allison

<120> METHODS FOR TREATING CANCER USING A COMBINATION OF A PD-1

ANTAGONIST, A CTLA4 ANTAGONIST, AND LENVATINIB OR A

PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF

<130> 24797-WO-PCT

<150> 62/985,500

<151> 2020-03-05

<160> 43

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Monoclonal antibody CDRH1

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn Trp

1 5

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Monoclonal antibody CDRH2

<400> 2

Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr

1 5 10

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Monoclonal antibody CDRH3

<400> 3

Thr Ala Gln Phe Ala Tyr

1 5

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Monoclonal antibody CDRL1

<400> 4

Glu Asn Ile Tyr Gly Gly

1 5

<210> 5
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Monoclonal antibody CDRL2
 <400> 5
 Gly Ala Thr
 1
 <210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Monoclonal antibody CDRL3
 <400> 6
 Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe Thr
 1 5
 <210> 7
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Monoclonal antibody CDRL3
 <400> 7
 Gln Asn Val Leu Ser Arg His Pro Gly
 1 5
 <210> 8
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Monoclonal antibody CDRL3
 <400> 8
 Gln Asn Val Leu Ser Ser Arg Pro Gly
 1 5
 <210> 9
 <211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2/8D2 (RE) VH

<400> 9

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

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

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

115

<210> 10

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2/8D2 (RE) VL

<400> 10

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

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

Phe Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Met Ser Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Ser Leu His Pro

65 70 75 80
Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105

<210> 11

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H1L1 VH

<400> 11

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H1L1 VL

<400> 12

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Gly

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Gln Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Ser Gly Met Ser Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Lys Ile Ser Ser Leu His Pro

65 70 75 80

Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 13

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H2L2 VH

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr

85 90 95
 Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 14

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H2L2 VL

<400> 14

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Gly

20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe

85 90 95
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 15

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H2L2 VH - VARIANT 1

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 16

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D3H3L3 VL

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 17

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D3H3L3 VL

<400> 17

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Gly
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 18

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H2L15 VH

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 19

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H2L15 VL

<400> 19

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Gly

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

<210> 20

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H2L17 VH

<400> 20

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

50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser

115

<210> 21

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H2L17 VL

<400> 21

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Gly

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 22

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H2L2 Full Heavy Chain - VARIANT 1

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

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

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

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

 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 23

 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 8D2H2L2 Full Light Chain - VARIANT 1
 <400> 23
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Gly
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

 Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe

85 90 95
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys 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

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light and heavy chain Ipilimumab - CDRL1

<400> 24

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

1 5 10

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light and heavy chain Ipilimumab - CDRL2

<400> 25

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr

1 5
 <210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Light and heavy chain Ipilimumab - CDRL3
 <400> 26

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr

1 5
 <210> 27
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Light and heavy chain Ipilimumab - CDRH1

<400> 27
 Ser Tyr Thr Met His

1 5
 <210> 28
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Light and heavy chain Ipilimumab - CDRH2
 <400> 28

Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15
 Gly

<210> 29
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Light and heavy chain Ipilimumab - CDRH3
 <400> 29

Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5

<210> 30

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain VR - Ipilimumab

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr 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 Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 31

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain VR - Ipilimumab

<400> 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 32

<

211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mature heavy chain and the mature light chain of Ipilimumab

<400> 32

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

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr 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 Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 33
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Mature heavy chain and the mature light chain of Ipilimumab
 <400> 33
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
 20 25 30

 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95

 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab VL-CDR1

<400> 34

Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His
 1 5 10 15

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab, VL-CDR2

<400> 35

Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser
 1 5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab VL-CDR3

<400> 36

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 37

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab VL

<400> 37

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 38

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab Light Chain

<400> 38

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

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

 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 39
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Pembrolizumab VH-CDR1

<400> 39

Asn Tyr Tyr Met Tyr

1 5

<210> 40

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Pembrolizumab VH-CDR2

<400> 40

Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asn

<210> 41

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab VH-CDR3

<400> 41

Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 42

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab Variable Region

<400>

42

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab Heavy Chain

<400> 43

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370

375

380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385

390

395

400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405

410

415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420

425

430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435

440

445