



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0065936  
(43) 공개일자 2025년05월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 16/2818 (2013.01)  
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7014642(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년07월14일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2018-7003984  
원출원일자(국제) 2016년07월14일  
심사청구일자 2021년07월14일
- (85) 번역문제출일자 2025년05월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/042297
- (87) 국제공개번호 WO 2017/011666  
국제공개일자 2017년01월19일
- (30) 우선권주장  
62/192,396 2015년07월14일 미국(US)
- (71) 출원인  
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니  
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자  
마네카스, 데메트리오스  
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드  
그로썬, 조셉  
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드  
안데르손, 제프리  
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
- (74) 대리인  
양영준, 이귀동

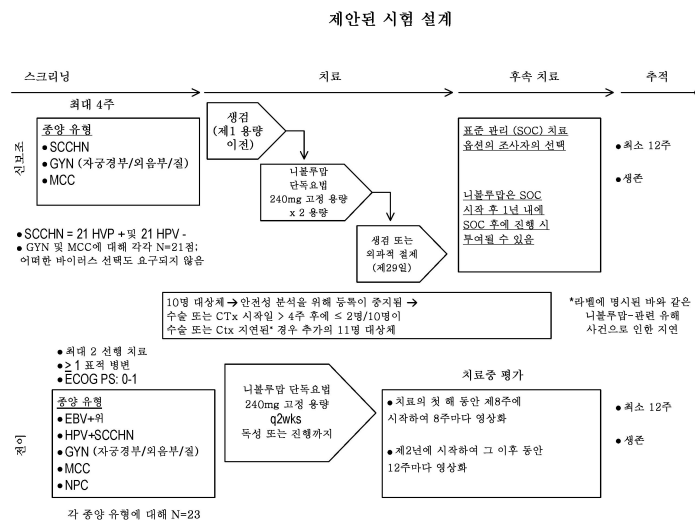
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 면역 체크포인트 억제제를 사용하여 암을 치료하는 방법

(57) 요약

본 개시내용은 대상체에게 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함하는, HPV-양성 두경부 편평 세포 암종을 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 대상체에게 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체를 투여하여 HPV-음성 두경부 편평 세포 암종을 치료하는 방법을 제공한다. 대상체는 또 다른 항암제가 추가적으로 투여될 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

**C07K 16/2827** (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

인간 유두종 바이러스 (HPV) 양성 편평 세포 암종 두경부암 (SCCHN)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 조성물의 용도.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

본 출원 전체에 걸쳐, 다양한 공개가 괄호 내의 저자명 및 날짜에 의해, 또는 특허 번호 또는 특허 공개 번호에 의해 참조된다. 이들 공개에 대한 전체 인용은 특허청구범위 바로 앞에 본 명세서 말미에서 찾아볼 수 있다. 이들 공개의 개시내용은 본원에 기재되고 청구된 본 발명의 시점을 기준으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 최신 기술을 보다 충분히 설명하기 위해 그의 전문이 본 출원에 참조로 포함된다. 그러나, 본원의 참고문헌의 인용은 이러한 참고문헌이 본 발명에 대한 선행 기술이라는 것을 인정하는 것으로서 해석되어서는 안된다.

#### 배경 기술

[0002]

인간 암은 수많은 유전적 및 후성적 변화를 보유하며, 이는 면역계에 의해 잠재적으로 인식 가능한 신생항원을 발생시킨다 (Sjoberg *et al.* (2006) *Science* 314:268-74). T 및 B 림프구로 구성된 적응 면역계는 다양한 종양 항원에 반응하는 광범위한 능력 및 정교한 특이성과 함께, 강력한 항암 잠재력을 갖는다. 추가로, 면역계는 상당한 가소성 및 기억 구성요소를 나타낸다. 적응 면역계의 모든 이들 속성의 성공적인 활용은 면역요법을 모든 암 치료 양식 중에서 특별하게 할 것이다.

[0003]

최근까지도, 암 면역요법은 활성화된 이펙터 세포의 입양-전달, 관련 항원에 대한 면역화, 또는 비-특이적 면역-자극제 예컨대 시토카인을 제공하는 것에 의해 항종양 면역 반응을 증진시키는 접근법에 실질적인 노력을 집중해왔다. 그러나 지난 10년간, 진행성 흑색종을 갖는 환자를 치료하기 위한, CTLA-4에 결합하여 이를 억제하는 항체 (Ab), 이필리무맙 (예르보이(YERVOY)®)의 개발 (Hodi *et al.* (2010) *N Engl J Med* 363:711-23), 및 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 억제 PD-1/PD-1 리간드 경로를 차단하는 항체, 예컨대 니볼루맙 및 펌브롤리주맙 (이전의 램브롤리주맙; 문헌 [USAN Council Statement (2013) Pembrolizumab: Statement on a nonproprietary name adopted by the USAN Council (ZZ-165), November 27, 2013])의 개발을 포함하여, 암을 치료하기 위한 새로운 면역요법적 접근법을 제공하기 위해 특이적 면역 체크포인트 경로 억제제를 개발하기 위한 집중적인 노력이 시작되었다 (Topalian *et al.* (2012a) *N Engl J Med* 366:2443-54; Topalian *et al.* (2012b) *Curr Opin Immunol* 24:207-12; Topalian *et al.* (2014) *J Clin Oncol* 32(10):1020-30; Hamid *et al.* (2013) *N Engl J Med* 369:134-144; Hamid and Carvajal (2013) *Expert Opin Biol Ther* 13(6):847-61; McDermott and Atkins (2013) *Cancer Med* 2(5):662-73).

[0004]

PD-1은 활성화된 T 및 B 세포에 의해 발현되는 주요 면역 체크포인트 수용체이고 면역억제를 매개한다. 니볼루맙 (이전에 5C4, BMS-936558, MDX-1106, 또는 ONO-4538로 지정됨)은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호작용을 선택적으로 방지함으로써, 항종양 T-세포 기능의 하향-조절을 차단하는 완전 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 체크포인트 억제제 항체이다 (미국 특허 번호 8,008,449; 문헌 [Wang *et al.* (2014) *In vitro* characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and *in vivo* toxicology in non-human primates, *Cancer Imm Res*, in press]). 니볼루맙은 이필리무맙 및, BRAF V600 돌연변이 양성인 경우, BRAF 억제제 이후에 절제불가능한 또는 전이성 흑색종 및 질환 진행을 갖는 환자의 치료 및 편평 비소세포 폐암의 치료에 대해 승인되었다.

#### 발명의 내용

[0005]

본 개시내용은 인간 유두종 바이러스 (HPV) 양성 편평 세포 암종 두경부암 (SCCHN)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 각각 프로그램화된 사멸-1 수용체 (PD-1) 또는 프로그램화된 사

멸-리간드 1 (PD-L1)에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성 ("항-PD-1 항체") 또는 PD-L1 활성 ("항-PD-L1 항체")을 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0006] 본 개시내용은 또한 HPV 양성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 (i) 대상체의 샘플 중 HPV의 수준을 측정하는 단계이며, 여기서 대상체는 HPV에 대해 양성인 단계 및 (ii) 대상체에게 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0007] 본 개시내용은 또한 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 요법에 적합한 HPV 양성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법을 제공하며, 이는 대상체의 샘플 중 HPV의 수준을 측정하는 단계이며, 여기서 대상체는 HPV에 대해 양성인 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 투여받는다.

[0008] 본 개시내용은 또한 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 요법에 적합한 HPV 양성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법을 제공하며, 이는 (i) 대상체의 샘플 중 HPV의 수준을 측정하는 단계이며, 여기서 대상체는 HPV에 대해 양성인 단계 및 (ii) 대상체에게 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0009] 특정 실시양태에서, 방법은 하나 이상의 추가의 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 하나의 특정한 실시양태에서, 항암제는 CTLA-4에 특이적으로 결합하고 CTLA-4 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분, 화학요법, 백금-기반 이중 화학요법, 티로신 키나제 억제제, 항-VEGF 억제제, 또는 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0010] 본 개시내용은 또한 인간 유두종 바이러스 (HPV) 음성 편평 세포 암종 두경부암 (SCCHN)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 각각 프로그램화된 사멸-1 수용체 (PD-1) 또는 프로그램화된 사멸-리간드 1 (PD-L1)에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성 ("항-PD-1 항체") 또는 PD-L1 활성 ("항-PD-L1 항체")을 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0011] 본 개시내용은 또한 HPV-음성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 (i) 대상체의 샘플 중 HPV의 수준을 측정하는 단계이며, 여기서 대상체는 HPV에 대해 음성인 단계 및 (ii) 대상체에게 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0012] 본 개시내용은 또한 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 요법에 적합한 HPV-음성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법을 제공하며, 이는 대상체의 샘플 중 HPV의 수준을 측정하는 단계이며, 여기서 대상체는 HPV에 대해 음성인 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 투여받는다.

[0013] 본 개시내용은 또한 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 요법에 적합한 HPV 음성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법을 제공하며, 이는 (i) 대상체의 샘플 중 HPV의 수준을 측정하는 단계이며, 여기서 대상체는 HPV에 대해 음성인 단계 및 (ii) 대상체에게 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0014] 본 개시내용은 또한 HPV 양성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 키트는 (a) 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분; (b) 종양의 HPV 양성을 결정하고, 종양이 HPV에 대해 양성인 경우, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 대상체에게 본원에 기재된 방법으로 투여하는 것에 대한 지침서를 포함한다.

[0015] 본 개시내용은 또한 HPV 음성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 키트는 (a) 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분; (b) 종양의 HPV 음성을 결정하고, 종양이 HPV에 대해 음성인 경우, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 대상체에게 본원에 기재된 방법으로 투여하는 것에 대한 지침서를 포함한다.

## 도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 바이러스-양성 및 바이러스-음성 고형 종양을 갖는 대상체에서 니볼루맙의 비-비교, 2-코호트, 단일-부분, 개방-표지, 1/2상 연구의 개략적 표현을 제공하며, 이는 선택된 바이러스-양성 및 바이러스-음성 종양을 갖는 대상체에서 니볼루맙의 안전성, 내약성, 및 효능을 평가하기 위해 수행될 것이다. 연구는 2개의 코호트: 신보조 코호트 ("신보조") 및 전이/재발 코호트 ("전이")를 갖도록 설계된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 용어

[0018] 본 개시내용이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 본원에 달리 명확하게 제공된 경우를 제외하고는, 각각의 하기 용어는 하기 제시된 의미를 가질 것이다. 추가의 정의가 본 출원 전체에 걸쳐 제시된다.

[0019] "투여하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있는 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여 치료제를 포함하는 조성물을 대상체에게 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체에 대한 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척수 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어, 주사 또는 주입에 의한 투여를 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 통상적으로 주사에 의한, 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 폐내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막의 및 흉골내 주사 및 주입 뿐만 아니라, 생체내 전기천공을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체는 비-비경구 경로를 통해, 일부 실시양태에서, 경구로 투여된다. 다른 비-비경구 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비강내, 질내, 직장, 설하 또는 국소 투여를 포함한다. 투여는 또한 예를 들어 1회, 복수회, 및/또는 하나 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0020] 본원에 사용된 "유해 사건" (AE)은 의학적 치료 사용과 연관된, 바람직하지 않고 일반적으로 의도되지 않거나 또는 원하지 않는 임의의 징후 (비정상적 실험실 발견 포함), 증상, 또는 질환이다. 예를 들어, 유해 사건은 치료에 대한 반응으로 일어나는 면역계의 활성화 또는 면역계 세포 (예를 들어, T 세포)의 확장 및 연관될 수 있다. 의학적 치료는 하나 이상의 연관된 AE를 가질 수 있고 각 AE는 동일하거나 또는 상이한 수준의 중증도를 가질 수 있다. "유해 사건을 변경할" 수 있는 방법에 대한 언급은 상이한 치료 요법의 사용과 연관된 하나 이상의 AE의 발생률 및/또는 중증도를 감소시키는 치료 요법을 의미한다.

[0021] "항체" (Ab)는 비제한적으로, 당단백질 이뮤노글로불린을 포함할 것이며, 이는 항원에 특이적으로 결합하고 디설피드 결합에 의해 상호연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L), 또는 그의 항원-결합 부분을 포함한다. 각 H 쇠는 중쇄 가변 영역 (본원에서  $V_H$ 로서 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 불변 도메인,  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  및  $C_{H3}$ 을 포함한다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서  $V_L$ 로서 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개 도메인,  $C_L$ 을 포함한다.  $V_H$  및  $V_L$  영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 명명된 보다 보존되는 영역 사이에 배치된 상보성 결정 영역 (CDR)으로 명명된 초가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의  $V_H$  및  $V_L$ 은 아미노-말단으로부터 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)을 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0022] 이뮤노글로불린은 IgA, 분비형 IgA, IgG 및 IgM을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 통상적으로 공지되어 있는 이소형 중 임의의 것으로부터 유래될 수 있다. IgG 하위부류는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "이소형"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 항체 부류 또는 하위부류 (예를 들어, IgM 또는 IgG1)를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 이소형의 하나 이상의 아미노산이 돌연변이되어 이펙터 기능을 변경시킬 수 있다. 용어 "항체"는, 예로서, 자연 발생 및 비-자연 발생 Ab 둘 다; 모노클로날 및 폴리클로날 Ab; 키메라 및 인간화 Ab; 인간 또는 비인간 Ab; 완전 합성 Ab; 및 단일쇄 항체를 포함한다. 비인간 항체는 인간에서 그의 면역원성이 감소하도록 재조합 방법에 의해 인간화될 수 있다. 명확하게 언급되지 않을 경우, 및 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 용어 "항체"는 또한 상기 언급된 이뮤노글로불린 중 임의의 것의 항원-결합 단편 또는 항원-결합 부분을 포함하고, 1가 및 2가 단편 또는 부분, 및 단일 쇠 항체를 포함한다.



- [0023] "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 의미한다 (예를 들어, PD-1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 PD-1 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 그러나, PD-1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 항원, 예컨대 상이한 종으로부터의 PD-1 분자와 교차 반응을 가질 수 있다. 더욱이, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.
- [0024] 용어 "모노클로날 항체" ("mAb")는 단일 분자 조성의 항체 분자, 즉, 1차 서열이 본질적으로 동일하고, 특정한 에피토프에 대해 단일 결합 특이성 및 친화성을 나타내는 항체 분자의 비-자연 발생 체제를 지칭한다. mAb는 단리된 항체의 한 예이다. MAb는 하이브리도마, 재조합, 트랜스제닉 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있는 다른 기술에 의해 생산될 수 있다.
- [0025] "인간" 항체 (HuMAb)는 프레임워크 및 CDR 영역 둘 다가 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 게다가, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우, 불변 영역은 또한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된다. 본 발명의 인간 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이 유발 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 종, 예컨대 마우스의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 그래프팅된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 용어 "인간" 항체 및 "완전 인간" 항체는 동의어로 사용된다.
- [0026] "인간화 항체"는 비-인간 항체의 CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두가 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 상응하는 아미노산으로 대체된 항체를 지칭한다. 인간화 형태의 항체의 한 실시양태에서, CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두는 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 아미노산으로 대체된 반면에, 하나 이상의 CDR 영역 내의 일부, 대부분 또는 모든 아미노산은 변화되지 않는다. 특정한 항원에 결합하는 항체의 능력을 제거하지 않는 한, 아미노산의 작은 부가, 결실, 삽입, 치환 또는 변형은 허용가능하다. "인간화" 항체는 원래 항체의 것과 유사한 항원 특이성을 유지한다.
- [0027] "키메라 항체"는, 가변 영역이 하나의 종으로부터 유래되고 불변 영역이 또 다른 종으로부터 유래된 항체, 예컨대 가변 영역이 마우스 항체로부터 유래되고 불변 영역이 인간 항체로부터 유래된 항체를 지칭한다.
- [0028] "항-항원" 항체는, 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 의미한다. 예를 들어, 항-PD-1 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고 항-CTLA-4 항체는 CTLA-4에 특이적으로 결합한다.
- [0029] 항체의 "항원-결합 부분" (또한 "항원-결합 단편"으로 불림)은 전체 항체에 의해 결합되는 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다.
- [0030] "암"은 신체 내에서 비정상 세포의 비제어된 성장을 특징으로 하는 다양한 질환의 광범위한 군을 지칭한다. 비 조절된 세포 분열 및 성장은 이웃 조직을 침습하는 악성 종양의 형성을 일으키고 또한 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 원위 부분으로 전이될 수 있다. 본원에 사용된 "암"은 원발성, 전이성 및 재발성 암을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 암은 두경부암이다. 추가 실시양태에서, 암은 두경부 편평 세포암이다. 일부 실시양태에서, 암은 인간 유두종바이러스 (HPV) 양성 암이다. 다른 실시양태에서, 암은 HPV 음성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 HPV 양성 두경부 편평 세포암이다. 다른 실시양태에서, 암은 HPV 음성 두경부 편평 세포암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 비인두 암종이다. 다양한 실시양태에서, 암은 메르켈 세포 암종이다. 특정 실시양태에서, 메르켈 세포 암종은 폴리오마바이러스-연관이다. 다른 실시양태에서, 암은 자궁경부암, 질암, 또는 외음부암이다. 특정 실시양태에서, 암은 HPV 양성 자궁경부암, 질암, 또는 외음부암이다. 다른 실시양태에서, 암은 HPV 음성 자궁경부암, 질암, 또는 외음부암이다. 일부 실시양태에서, 암은 엡스타인-바르 바이러스 (EBV) 양성 암이다. 다른 실시양태에서, 암은 EBV 음성 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 위식도 접합부 암종 (하부 식도로부터 발생하는 선암종 포함)을 포함하는 위암이다. 추가 실시양태에서, 암은 EBV 양성 위암이다. 추가 실시양태에서, 암은 EBV 음성 위암이다. 다른 실시양태에서, 암은 EBV 양성 비인두 암종이다. 추가 실시양태에서, 암은 EBV 음성 비인두 암종이다.
- [0031] "세포독성 T-림프구 항원-4" (CTLA-4)는 CD28 패밀리에 속하는 면역억제 수용체를 지칭한다. CTLA-4는 생체내에서 전적으로 T 세포 상에서 발현되고, 2종의 리간드, CD80 및 CD86 (또한 각각 B7-1 및 B7-2로 불림)에 결합한다. 본원에 사용된 용어 "CTLA-4"는 인간 CTLA-4 (hCTLA-4), hCTLA-4의 변이체, 이소형, 및 중 상동체, 및 hCTLA-4와 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hCTLA-4 서열은 진뱅크(GenBank) 수탁 번호 AAB59385 하에 찾아볼 수 있다.
- [0032] 본원에 사용된 "투여 간격"은 대상체에게 투여되는 본원의 개시된 제제의 다중 용량 사이에서 경과하는 시간의

양을 의미한다. 투여 간격은 따라서 범위로 나타내어질 수 있다.

[0033] 본원에 사용된 용어 "투여 빈도"는 주어진 시간 내에 본원에 개시된 제제의 용량을 투여하는 빈도를 지칭한다. 투여 빈도는 주어진 시간당 투여의 횟수, 예를 들어, 1주 1회 또는 2주 1회로서 나타내어질 수 있다.

[0034] 본원에 사용된 "EBV 양성"은 엡스타인-바르 바이러스 (EBV; 또한 인간 헤르페스바이러스 4로서 공지됨)에 대해 양성인 암을 갖는 대상체를 지칭한다. 본원에 사용된 "EBV 음성"은 EBV에 대해 음성인 암을 갖는 대상체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체의 EBV 상태는 EBV-특이적 소형 RNA를 검출하기 위한 EBER (엡스타인-바르 바이러스-코딩된 소형 RNA) 계내 혼성화, EBV-특이적 DNA를 증폭시키고 검출하기 위한 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR), 또는 관련 기술분야에 공지되어 있는 임의의 다른 방법을 사용하여 결정된다. 특정 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 적어도 약 100% 초과가 계내 혼성화에서 EBER에 대해 핵 염색을 나타내고, 종양은 EBV-양성으로 간주된다. 한 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 5% 초과가 계내 혼성화에서 EBER에 대해 핵 염색을 나타내고, 종양은 EBV-양성으로 간주된다. 또 다른 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 50% 초과가 계내 혼성화에서 EBER에 대해 핵 염색을 나타내고, 종양은 EBV-양성으로 간주된다. 다른 실시양태에서, 종양 세포의 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 또는 약 1% 이하가 계내 혼성화에서 EBER에 대해 핵 염색을 나타내고, 종양은 EBV-음성으로 간주된다. 추가 실시양태에서, 종양 세포의 5% 이하가 계내 혼성화에서 EBER에 대해 핵 염색을 나타내고, 종양은 EBV-음성으로 간주된다.

[0035] 본원에 사용된 "폴리오마바이러스 양성" 또는 "폴리오마바이러스 연관"은 폴리오마바이러스에 대해 양성인 암을 갖는 대상체를 지칭한다. 폴리오마바이러스는 작은 비-외피보유 DNA 바이러스이며, 그의 일부는 특정 유형의 암과 연관된 것으로 밝혀졌다. 메르켈 세포 폴리오마바이러스 (MCPyV)는 피부의 편평 세포암, 기저 세포 암종, 보웬병, 비소세포 폐 암종, 및 자궁경부암의 종양 세포에서 발견되었다. 특정 실시양태에서, 대상체의 폴리오마바이러스 상태는 폴리오마바이러스 DNA에 대해 지시된 프라이머를 사용한 PCR (실시간 PCR 및 역전사 PCR을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 폴리오마바이러스-특이적 단백질에 대한 면역조직화학, 또는 관련 기술분야에 공지되어 있는 임의의 다른 방법을 사용하여 결정된다. 특정 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 적어도 약 100% 초과가 하나 이상의 폴리오마바이러스-특이적 항원에 대하여 면역조직화학에 의해 강하고 분산된 핵 및/또는 세포질 염색을 나타내고, 종양은 폴리오마바이러스-양성으로 간주된다. 한 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 5% 초과가 하나 이상의 폴리오마바이러스-특이적 항원에 대하여 면역조직화학에 의해 강하고 분산된 핵 및/또는 세포질 염색을 나타내고, 종양은 폴리오마바이러스-양성으로 간주된다. 또 다른 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 50% 초과가 하나 이상의 폴리오마바이러스-특이적 항원에 대하여 면역조직화학에 의해 강하고 분산된 핵 및/또는 세포질 염색을 나타내고, 종양은 폴리오마바이러스-양성으로 간주된다. 다른 실시양태에서, 종양 세포의 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 또는 약 1% 이하가 하나 이상의 폴리오마바이러스-특이적 항원에 대하여 면역조직화학에 의해 강하고 분산된 핵 및/또는 세포질 염색을 나타내고, 종양은 폴리오마바이러스-음성으로 간주된다. 추가 실시양태에서, 종양 세포의 5% 이하의 하나 이상의 폴리오마바이러스-특이적 항원에 대하여 면역조직화학에 의해 강하고 분산된 핵 및/또는 세포질 염색을 나타내고, 종양은 폴리오마바이러스-음성으로 간주된다.

[0036] 용어 "균일 용량"의 사용은 환자의 체중 또는 체표면적 (BSA)과 상관없이 환자에게 투여되는 용량을 의미한다. 따라서 균일 용량은 mg/kg 용량으로 제공되지 않고, 오히려 작용제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)의 절대량으로서 제공된다. 예를 들어, 60 kg 사람 및 100 kg 사람이 동일한 용량의 항체 (예를 들어, 240 mg의 항-PD-1 항체)를 받을 것이다.

[0037] 본 발명의 조성물과 관련하여 용어 "고정 용량"의 사용은 단일 조성물 중에 2종 이상의 상이한 항체가 서로 특정 (고정된) 비로 조성물 중에 존재한다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 고정 용량은 항체의 중량 (예를 들어, mg)에 기초한다. 특정 실시양태에서, 고정 용량은 항체의 농도 (예를 들어, mg/ml)에 기초한다. 일부 실시양태에서, 제1 항체 (mg) 대 제2 항체 (mg)의 비는 적어도 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:15, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90, 약 1:100, 약 1:120, 약 1:140, 약 1:160, 약 1:180, 약 1:200, 약 200:1, 약 180:1, 약 160:1, 약 140:1, 약 120:1, 약 100:1, 약 90:1, 약 80:1, 약 70:1, 약 60:1, 약 50:1, 약 40:1, 약 30:1, 약

20:1, 약 15:1, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 또는 약 2:1이다. 예를 들어, 제1 항체 및 제2 항체의 비가 3:1이라는 것은 바이알이 약 240 mg의 제1 항체 및 80 mg의 제2 항체 또는 약 3 mg/ml의 제1 항체 및 1 mg/ml의 제2 항체를 함유할 수 있다는 것을 의미할 수 있다.

[0038] 본원에 지칭된 용어 "체중에 기초한 용량"은 환자에게 투여되는 용량이 환자의 체중에 기초하여 계산된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 60 kg 체중인 환자가 1 mg/kg의 항-CTLA-4 항체와 조합된 3 mg/kg의 항-PD-1 항체를 필요로 하는 경우, 항-PD1 항체 및 항-CTLA-4 항체의 3:1 비의 고정 용량 투여 체제로부터 한 번에 항-PD-1 항체 (즉, 180 mg) 및 항-CTLA-4 항체 (즉, 60 mg)의 적절한 양을 도출할 수 있다.

[0039] 본원에 사용된 "HPV"는 인간 유두종바이러스를 지칭한다. HPV는 200종 초과 바이러스의 군이다. 저-위험 HPV는 암을 일으키지 않는다. 고-위험 HPV는 암을 일으킬 수 있다. 일부 실시양태에서, HPV 하위유형은 HPV의 임의의 유형일 수 있다. 특정 실시양태에서, HPV는 HPV 하위유형 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 또는 그의 임의의 조합이다.

[0040] 본원에 사용된 "HPV-양성"은 HPV에 대해 양성인 암을 갖는 대상체를 지칭한다. 본원에 사용된 "HPV-음성"은 HPV에 대해 음성인 암을 갖는 대상체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체의 HPV 상태를 결정하는 것은 암 종양이 HPV 또는 HPV로부터 유래된 하나 이상의 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열로부터 유래된 하나 이상의 단백질을 발현하는지를 결정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 적어도 약 100% 초과가 p16에 대하여 면역조직화학에 의해 강하고 분산된 핵 및 세포질 염색을 나타내고, 종양은 HPV-양성으로 간주된다. 구체적 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 70% 초과가 p16에 대하여 면역조직화학에 의해 강하고 분산된 핵 및 세포질 염색을 나타내고, 종양은 HPV-양성으로 간주된다. 특정 실시양태에서, 종양 세포의 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15%, 약 10%, 약 5% 또는 약 1% 이하가 p16에 대하여 면역조직화학에 의해 강하고 분산된 핵 및 세포질 염색을 나타내고, 종양은 HPV-음성으로 간주된다. 추가 실시양태에서, 종양 세포의 30% 이하가 p16에 대하여 면역조직화학에 의해 강하고 분산된 핵 및 세포질 염색을 나타내고, 종양은 HPV-음성으로 간주된다.

[0041] 용어 "면역요법"은 면역 반응을 유도하거나, 증진시키거나, 억제하거나 또는 달리 변형하는 것을 포함하는 방법에 의해, 질환을 앓고 있거나, 또는 질환에 걸릴 위험이 있거나 또는 질환의 재발로 인해 고통받을 위험이 있는 대상체의 치료를 지칭한다. 대상체의 "치료" 또는 "요법"은 질환과 연관된 증상, 합병증 또는 상태, 또는 생화학적 징후의 발병, 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전시키거나, 완화시키거나, 호전시키거나, 억제하거나, 저속화하거나 또는 방지하는 것을 목적으로 하는 대상체에 대해 수행되는 임의의 유형의 시술 또는 과정, 또는 활성제의 투여를 지칭한다.

[0042] 본원에 사용된 "PD-L1 양성"은 "적어도 약 1%의 PD-L1 발현"과 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, PD-L1 발현은 관련 기술분야에 공지되어 있는 임의의 방법에 의해 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, PD-L1 발현은 자동화 IHC에 의해 측정된다. PD-L1 양성 종양은 따라서 자동화 IHC에 의해 측정된 바와 같이 종양 세포의 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 또는 적어도 약 20%가 PD-L1을 발현할 수 있다. 특정 실시양태에서, "PD-L1 양성"은 세포의 표면 상에 PD-L1을 발현하는 적어도 100개의 세포가 존재한다는 것을 의미한다.

[0043] "프로그래밍된 사멸-1 (PD-1)"은 CD28 패밀리에 속하는 면역억제 수용체를 지칭한다. PD-1은 생체내에서 이전에 활성화된 T 세포에서 우세하게 발현되고, 2종의 리간드, PD-L1 및 PD-L2에 결합한다. 본원에 사용된 용어 "PD-1"은 인간 PD-1 (hPD-1), hPD-1의 변이체, 이소형, 및 중 상동체, 및 hPD-1과 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-1 서열은 진뱅크 수탁 번호 U64863 하에 찾아볼 수 있다.

[0044] "프로그래밍된 사멸 리간드-1 (PD-L1)"은 PD-1에 대한 결합 시 T 세포 활성화 및 시토카인 분비를 하향조절하는, PD-1에 대한 2종의 세포 표면 당단백질 리간드 중 하나이다 (다른 것은 PD-L2임). 본원에 사용된 용어 "PD-L1"은 인간 PD-L1 (hPD-L1), hPD-L1의 변이체, 이소형, 및 중 상동체, 및 hPD-L1과 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-L1 서열은 진뱅크 수탁번호 Q9NZQ7 하에 찾아볼 수 있다.

[0045] "대상체"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. 용어 "비인간 동물"은 척추동물 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 및 설치류 예컨대 마우스, 래트 및 기니 피그를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.



- [0046] 약물 또는 치료제의 "치료 유효량" 또는 "치료 유효 투여량"은 단독으로 사용되거나 또는 또 다른 치료제와 조합되어 사용되는 경우에, 질환 증상의 중증도 감소, 질환 증상이 없는 기간의 빈도 및 지속기간 증가, 또는 질환을 앓음으로 인한 손상 또는 장애의 예방에 의해 입증된, 질환의 발병에 대해 대상체를 보호하거나 또는 질환 퇴행을 촉진하는 약물의 임의의 양이다. 질환 퇴행을 촉진하는 치료제의 능력은 예컨대, 임상 시험 동안 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정에서 작용제의 활성을 검정함으로써 숙련된 진료의에게 공지되어 있는 다양한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0047] 본원에서 사용된 "치료 용량 미만"은 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)의 치료를 위해 단독으로 투여되는 경우 치료 화합물의 일반적인 또는 전형적인 용량 미만의 치료 화합물 (예를 들어, 항체)의 양을 의미한다.
- [0048] 예로서, "항암제"는 대상체에서 암 퇴행을 촉진하거나 또는 추가의 종양 성장을 방지한다. 특정 실시양태에서, 약물의 치료 유효량은 암을 제거하는 지점까지 암 퇴행을 촉진한다. "암 퇴행을 촉진하는 것"은 치료 유효량의 약물을, 단독으로 또는 항신생물제와 조합하여 투여하여 종양 성장 또는 크기 감소, 종양 괴사, 적어도 하나의 질환 증상의 중증도 감소, 질환 증상이 없는 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 질환을 앓음으로 인한 손상 또는 장애의 예방을 일으키는 것을 의미한다. 게다가, 치료와 관련한 용어 "유효한" 및 "유효성"은 약리학적 유효성 및 생리학적 안전성 둘 다를 포함한다. 약리학적 유효성은 환자에서 암 퇴행을 촉진하는 약물의 능력을 지칭한다. 생리학적 안전성은 약물의 투여로부터 일어나는 독성의 수준, 또는 세포, 기관 및/또는 유기체 수준에서의 다른 유해한 생리학적 효과 (유해 효과)를 지칭한다.
- [0049] 종양의 치료에 대한 예로서, 치료 유효량의 항암제는 비치료된 대상체에 비해 또는, 특정 실시양태에서, 표준-관리 요법으로 치료된 환자에 비해 적어도 약 10%만큼, 적어도 약 20%만큼, 적어도 약 40%만큼, 적어도 약 60%만큼, 또는 적어도 약 80%만큼 세포 성장 또는 종양 성장을 억제할 수 있다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 종양 퇴행은 적어도 약 20일, 적어도 약 40일, 또는 적어도 약 60일의 기간 동안 관찰되고 계속될 수 있다. 이들 치료 유효성의 궁극적인 측정에도 불구하고, 면역요법 약물의 평가는 또한 "면역-관련" 반응 패턴을 감안해야 한다.
- [0050] "면역-관련" 반응 패턴은 암-특이적 면역 반응을 유도함으로써 또는 천연 면역 과정을 변형시킴으로써 항종양 효과를 생성하는 면역요법제로 치료받은 암 환자에서 종종 관찰되는 임상 반응 패턴을 지칭한다. 이 반응 패턴은, 전통적인 화학요법제의 평가에서는 질환 진행으로 분류되고 약물 실패와 동의어였을 종양 부하의 초기 증가 또는 신규 병변의 출현에 따르는 유익한 치료 효과를 특징으로 한다. 따라서, 면역요법제의 적절한 평가는 표적 질환에 대한 이들 작용제의 효과의 장기간 모니터링을 필요로 할 수 있다.
- [0051] 약물의 치료 유효량은 "예방 유효량"을 포함하며, 이는 암이 발생할 위험이 있는 대상체 (예를 들어, 전-악성 상태를 갖는 대상체) 또는 암의 재발로 인해 고통받을 위험이 있는 대상체에게 단독으로 또는 항신생물제와 조합되어 투여되는 경우에, 암의 발생 또는 재발을 억제시키는 약물의 임의의 양이다. 특정 실시양태에서, 예방 유효량은 암의 발생 또는 재발을 전적으로 방지한다. 암의 발생 또는 재발을 "억제하는" 것은 암의 발생 또는 재발 가능성을 경감시키거나, 또는 암의 발생 또는 재발을 전적으로 방지하는 것을 의미한다.
- [0052] 대체물 (예를 들어, "또는")의 사용은 대체물 중 하나, 둘 다, 또는 그의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 단수 형태는 임의의 언급되거나 또는 열거된 성분 중 "하나 이상"을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0053] 용어 "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 특정한 값 또는 조성에 대해 허용 오차 범위 내의 값 또는 조성을 지칭하며, 이는 부분적으로, 이러한 값 또는 조성이 측정되고 결정되는 방식, 즉 측정 시스템의 한계에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야의 실시당 1 또는 1 초과의 표준 편차 내에 존재한다는 것을 의미할 수 있다. 대안적으로, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 최대 10% 또는 20%의 범위 (즉,  $\pm 10\%$  또는  $\pm 20\%$ )를 의미할 수 있다. 예를 들어, 약 3mg은 2.7 mg 내지 3.3 mg (10% 경우) 또는 2.4 mg 내지 3.6 mg (20% 경우)의 임의의 수를 포함할 수 있다. 게다가, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 용어는 값의 최대 한 자릿수 또는 최대 5-배를 의미할 수 있다. 특정한 값 또는 조성이 본 출원 및 청구범위에 제공되는 경우, 달리 언급되지 않는 한, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"의 의미는 그 특정한 값 또는 조성에 대한 허용 오차 범위 내에 존재하는 것으로 가정되어야 한다.
- [0054] 본원에서 사용된 용어 "약 매주 1회", "약 2주마다 1회" 또는 임의의 다른 유사한 투여 간격 용어는 대략적인 횟수를 의미한다. "약 매주 1회"는 7일  $\pm$  1일마다, 즉, 6일마다 내지 8일마다를 포함할 수 있다. "약 2주마

다 1회"는 14일 ± 3일마다, 즉, 11일마다 내지 17일마다를 포함할 수 있다. 유사한 근사법이, 예를 들어, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회 및 약 12주마다 1회에 대해 적용된다. 일부 실시양태에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은, 제1 용량이 제1주 중 임의의 날에 투여될 수 있고, 이어서 다음 용량이 각각 제6주 또는 제12주 중 임의의 날에 투여될 수 있는 것을 의미한다. 다른 실시양태에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은, 제1 용량이 제1주의 특정한 날 (예를 들어, 월요일)에 투여되고 이어서 다음 용량이 각각 제6주 또는 제12주의 동일한 날 (즉, 월요일)에 투여되는 것을 의미한다. 유사한 원리가 "2주마다 약 1회", "1개월마다 약 1회" 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 어구에 적용된다.

[0055] 본원에 기재된 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비 범위 또는 정수 범위는 달리 나타내지 않는 한, 언급된 범위 내의 임의의 정수 값, 및 적절한 경우에, 그의 분율 (예컨대 정수의 1/10 및 1/100)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0056] 본 발명의 다양한 측면은 하기 서브섹션에서 추가로 상세히 기재된다.

[0057] 본 발명의 방법

[0058] 본 개시내용은 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, 항 PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분)를 단독요법으로서 또는 다른 항암제와 조합하여 사용하여 바이러스와 연관되거나, 그로부터 유래되거나 또는 그에 의해 유발되는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 원발성 암이다. 다른 실시양태에서, 암은 전이성 또는 재발성 암이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간 환자이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 화학요법-나이프 환자 (예를 들어, 이전에 어떠한 화학요법도 받지 않은 환자)이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 또 다른 암 요법 (예를 들어, 화학요법)을 받았으나, 이러한 또 다른 암 요법에 내성이거나 또는 불응성이다.

[0059] 일부 실시양태에서, 본 발명은 HPV와 연관되거나, 그로부터 유래되거나 또는 그에 의해 유발되는 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 치료 유효량의 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, 항 PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분)를 단독요법으로서 또는 하나 이상의 항암제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 HPV 양성 종양을 치료하는 방법을 포함하며 이는 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, 항 PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분)를 투여하는 단계를 포함한다. HPV는 자궁경부암, 항문암, 두경부암 (구인두암 포함), 질암, 외음부암, 및 음경암을 포함하는 여러 유형의 암에서의 원인 인자로서 기여한다. 전세계의 모든 암의 5 퍼센트는 HPV에 의해 유발된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 HPV-양성 암을 갖는 대상체를 확인하는 방법에 관한 것이다. 하위유형 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 66, 68, 및 다른 미확인된 하위유형을 포함하는, HPV 패밀리 중에 200종 초과와 관련 바이러스가 존재한다. 일부 실시양태에서, HPV 하위유형은 HPV 하위유형 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, HPV 하위유형은 HPV 하위유형 16이다. 일부 실시양태에서, HPV 하위유형은 HPV 하위유형 18이다. 특정 실시양태에서 종양 세포의 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 적어도 약 100% 초과가 p16에 대하여 면역조직화학에 의해 강하고 분산된 핵 및 세포질 염색을 나타내고, 종양은 HPV-양성으로 간주된다. 구체적 실시양태에서, 종양 세포의 적어도 약 70% 초과가 p16에 대하여 면역조직화학에 의해 강하고 분산된 핵 및 세포질 염색을 나타내고, 종양은 HPV-양성으로 간주된다.

[0060] 특정 실시양태에서, 본 발명은 HPV 양성 편평 세포 암종 두경부암 (SCCHN)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 HPV 양성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이며, 이는 (i) 대상체의 샘플 중 HPV의 수준을 측정하는 단계이며, 여기서 대상체는 HPV에 대해 양성인 단계 및 (ii) 대상체에게 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 결함에 대해 니볼루맙과 경쟁한다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펄브롤리주맙이다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 결함에 대해 펄브롤리주맙과 경쟁한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 BGB-A317이거나 또는 결함에 대해 BGB-A317과 경쟁한다. 일부 실시양태에서, PD-L1 항체는 BMS-936559,

MPDL3280A, MEDI4736 또는 MSB0010718C이거나 또는 결합에 대해 BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736 또는 MSB0010718C와 경쟁한다.

[0061] 특정 실시양태에서, 본 발명은 면역 체크포인트 억제제 요법, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 요법에 적합한 HPV 양성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법에 관한 것이며, 이는 대상체의 샘플 중 HPV의 수준을 측정하는 단계이며, 여기서 대상체는 HPV에 대해 양성인 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 투여받는다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 요법에 적합한 HPV 양성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법에 관한 것이며, 이는 (i) 대상체의 샘플 중 HPV의 수준을 측정하는 단계이며, 여기서 대상체는 HPV에 대해 양성인 단계 및 (ii) 대상체에게 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0062] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 의해 치료되는 암은 HPV-음성이다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 HPV 음성 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이며 이는 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, 항 PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분)의 치료 유효량을 단독 요법으로서 또는 하나 이상의 항암제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법은 HPV-음성 암을 갖는 대상체를 확인하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 종양 세포의 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15%, 약 10%, 약 5% 또는 약 1% 이하가 p16에 대하여 면역조직화학에 의해 강하고 분산된 핵 및 세포질 염색을 나타내고, 종양은 HPV-음성으로 간주된다. 추가 실시양태에서, 종양 세포의 30% 이하가 p16에 대하여 면역조직화학에 의해 강하고 분산된 핵 및 세포질 염색을 나타내고, 종양은 HPV-음성으로 간주된다.

[0063] 특정 실시양태에서, 본 발명은 HPV 음성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 HPV 음성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이며, 이는 (i) 대상체의 샘플 중 HPV의 수준을 측정하는 단계이며, 여기서 대상체는 HPV에 대해 음성인 단계 및 (ii) 대상체에게 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 결함에 대해 니볼루맙과 경쟁한다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙이다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 결함에 대해 펌브롤리주맙과 경쟁한다. 다른 실시양태에서, PD-L1 항체는 BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736 또는 MSB0010718C이거나 또는 결함에 대해 BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736 또는 MSB0010718C와 경쟁한다.

[0064] 일부 실시양태에서, 본 발명은 면역 체크포인트 억제제 요법, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체에 적합한 HPV-음성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법에 관한 것이며, 이는 대상체의 샘플 중 HPV의 수준을 측정하는 단계이며, 여기서 대상체는 HPV에 대해 음성인 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 면역 체크포인트 억제제 요법, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 투여받는다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 면역 체크포인트 억제제 요법, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 요법에 적합한 HPV 음성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 확인하는 방법에 관한 것이며, 이는 (i) 대상체의 샘플 중 HPV의 수준을 측정하는 단계이며, 여기서 대상체는 HPV에 대해 음성인 단계 및 (ii) 대상체에게 면역 체크포인트 억제제 요법, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0065] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 HPV의 측정은 HPV 또는 HPV로부터 유래된 하나 이상의 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열로부터 유래된 하나 이상의 단백질의 발현을 확인하는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, HPV로부터 유래된 하나 이상의 단백질은 p16, Ki-67, 시클린 D1, p53, ProEx C, E6, E7, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 추가 실시양태에서, 뉴클레오타이드 서열은 p16, Ki-67, 시클린 D1, p53, ProEx C, E6, E7, 또는 그의 임의의 조합을 코딩한다.

[0066] 다른 실시양태에서, HPV로부터 유래된 하나 이상의 단백질은 면역조직화학 방법, ELISA, 웨스턴 블롯 또는 단백질 어레이 또는 관련 기술분야에 공지되어 있는 임의의 다른 검정에 의해 확인된다. 다른 실시양태에서, 뉴클



레오티드 서열은 계내 혼성화 방법, DNA 또는 RNA 어레이 또는 뉴클레오티드 혼성화 기술, 종양 서열분석 기술, 또는 정량적 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR) 또는 관련 기술분야에 공지되어 있는 임의의 다른 검정에 의해 확인된다. 예를 들어, 문헌 [Burd, E., Clin. Microbiol. Rev. 2003 Jan; 16(1): 1-17]을 참조한다. 일부 실시양태에서, HPV DNA는 유형-특이적 PCR, 일반 프라이머 PCR, 또는 액체 혼성화로 검출된다. 특정 실시양태에서, mRNA는 인-셀(In-Cell) (인비리온(Invirion), 미시간주 프랭크포트) 바이러스 로드 시험을 사용하여 시험된다. 추가 실시양태에서, HPV의 측정은 단층 세포검사 또는 조직병리학을 포함한다. 추가 실시양태에서, HPV의 측정은 관련 기술분야에 공지되어 있는 임의의 검정을 사용하여 수행된다. 특정 실시양태에서, 샘플은 원발성 종양 또는 전이성 림프절을 포함한다.

[0067]

특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 암은 EBV-양성 암이다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 EBV-양성 암의 치료를 위해 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분)를 단독요법으로서 또는 다른 항암제와 조합하여 사용하는 것에 관한 것이다. EBV는 외피보유 바이러스이고 헤르페스바이러스 패밀리의 구성원이다. EBV에 연관되는 것으로 여겨지는 암은 비인두암종 (NPC), 위 선암종, 고등급 림프종 (예컨대 버킷 림프종 및 일부 대 B 세포 림프종), 일부 호지킨 림프종 종양, 림프종성 육아종증, 혈관면역모세포성 T 세포 림프종, 말초 T 세포 림프종, NK 세포 종양 및 백혈병, 및 염증성 가성종양-유사 여포성 수지상 세포 종양을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. EBV-연관 종양의 치료는 항바이러스 (간시클로비르, 팜시클로비르, 아시클로비르, 발라시클로비르, 포스카르넛, 및 시도포비르 포함)의 사용 및 면역요법 (모노클로날 항체, 예컨대 CD-20에 대해 지시된 것들의 사용 포함)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료될 수 있는 EBV-양성 종양은 EBV-관련 위 암종 및 보다 낮은 식도로부터 발생하는 선암종을 포함하는 EBV-양성 위-식도 접합부 암종을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, EBV-관련 위 암종 및 EBV-양성 위-식도 접합부 암종을 갖는 대상체는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 단독요법으로서 또는 본원에 개시된 임의의 조합으로 투여받는다. 암성 조직의 외과적 절제는 EBV-관련 위 암종에 대한 표준 관리 치료이다. 한 실시양태에서, EBV-관련 위 암종을 갖는 환자는 외과적 절제 이외에도 니볼루맵을 투여받는다. 또 다른 실시양태에서, EBV-양성 위-식도 접합부 암종을 갖는 환자는 외과적 절제 이외에도 니볼루맵을 투여받는다.

[0068]

특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 암은 폴리오마바이러스-양성 암이다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 폴리오마바이러스-양성 암의 치료를 위해 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분)를 단독요법으로서 또는 다른 항암제와 조합하여 사용하는 것에 관한 것이다. 폴리오마바이러스는 인간 내의 다양한 종양에 연관된 DNA-기반, 비-외피보유 바이러스이다. 예를 들어, 메르켈 세포 폴리오마바이러스 (MCPyV)는 피부의 편평 세포암, 기저 세포 암종, 보웬병, 비소 세포 폐 암종, 및 자궁경부암에서 발견되었다. 메르켈 세포 암종 (MCC), 또는 피부의 신경내분비 암종은 일반적으로 환자의 얼굴, 머리, 또는 목에 나타나는 피부암의 유형이다. MCC를 갖는 환자에 대한 표준 관리 치료는 초기 질환에 대한 외과적 절제에 이어 진행된 질환에 대한 방사선 요법 및 화학요법을 포함한다. MCC를 치료하는 데 사용될 수 있는 화학요법 약물은 에토포시드, 및 카르보플라틴을 포함하는 백금-기반 약물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, MCC 종양을 갖는 대상체는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 단독요법으로서 또는 본원에 개시된 임의의 조합으로 투여받는다. 특정 실시양태에서, MCC 종양을 갖는 환자는 외과적 절제, 방사선 요법, 화학요법, 또는 그의 조합 이외에도 니볼루맵을 투여받는다.

[0069]

자궁경부암, 질암, 및 외음부암은 또한 폴리오마바이러스- 및/또는 HPV-양성일 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 자궁경부암, 질암, 및 외음부암의 치료를 위해 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분)를 단독요법으로서 또는 다른 항암제와 조합하여 사용하는 것에 관한 것이다. 이들 종양은 일반적으로 각 조직의 편평 세포 집단에 영향을 미친다. 자궁경부암은 자궁경부의 편평 세포 암종 뿐만 아니라 자궁경부의 선암종을 포함할 수 있으며, 이는 자궁경부의 입구 및 자궁경내관에 따라 늘어선 선세포 및 원주 세포에 영향을 미친다. 특정 실시양태에서, 자궁경부, 질, 또는 외음부 종양을 갖는 환자는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 단독요법으로서 또는 본원에 개시된 임의의 조합으로 투여받는다. 자궁경부암을 갖는 환자에 대한 표준 관리 치료는 암의 병기에 따라 달라지나, 종종 근치 자궁절제술 (자궁, 자궁경부, 및 질의 일부의 외과적 제거)을 포함한다. 일부 경우에, 환자는 방사선 요법을 화학요법과 조합하여 받을 수 있다. 질암 및 외음부암에 대한 표준 관리 치료는 치료의 단계에 따라 달라지나, 초기 질환에 대한 외과적 절제 및 후기 병기 종양에 대한 화학요법 이외에도 방사선 요법을 포함할 수 있다. 화학요법은 5-FU 또는 백금-기반 약물, 예컨대 시스플라틴을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 폴리오마바이러스- 또는 HPV-양성 자궁경

부, 질, 또는 외음부 종양을 갖는 환자는 외과적 절제 및 화학요법 이외에도 니볼루맵을 투여받는다.

[0070] 비인두 암종 (NPC)는 비인두에서 발생하는 암이다. 엡스타인-바르 바이러스 (EBV)에의 선행 노출은 환자의 NPC 발생 가능성을 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 NPC의 치료를 위해 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 부분)를 단독요법으로서 또는 다른 항암제와 조합하여 사용하는 것에 관한 것이다. 한 실시양태에서, NPC를 갖는 대상체는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 단독요법으로서 또는 본원에 개시된 임의의 조합으로 투여받는다. 초기 NPC는 통상적으로 방사선 요법으로 치료되며, 이는 후기 병기 종양에서, 가장 흔히 5-FU 및 백금-기반 약물, 예컨대 시스플라틴을 포함하는 화학요법으로 보충된다. 특정 실시양태에서, EPV-양성 NPC를 갖는 환자는 방사선 요법 및/또는 화학요법 이외에도 니볼루맵을 투여받는다.

[0071] 다른 실시양태에서, 종양은 PD-L1을 추가로 발현한다. 대상체에서 종양의 PD-L1 상태는 임의의 조성물을 투여하거나 또는 본원에 개시된 임의의 방법을 이용하기 전에 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, 종양의 PD-L1 발현 수준은 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 11%, 적어도 약 12%, 적어도 약 13%, 적어도 약 14%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20% 또는 적어도 약 20% 초과이다. 또 다른 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 1%이다. 다른 실시양태에서, 대상체의 PD-L1 상태는 적어도 약 5%이다. 특정 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 10%이다. PD-L1 상태의 측정은 항체, 계내 mRNA 혼성화, 자동화 IHC 방법을 사용하거나, 또는 문헌 [Taube *et al.*, "Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape," *Sci. Transl. Med.* 4(127):127ra37 (2012)] 또는 미국 가출원 번호 62/152,669, 62/153,954, 및 62/167,674에 기재되어 있는 바와 같이 수행될 수 있다.

[0072] 특정 실시양태에서, 본 발명의 요법 (예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 및, 임의로 또 다른 항암제의 투여)은 대상체의 생존 기간을 효과적으로 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-PD-1 항체 요법 또는 항-PD-L1 항체 요법은 표준 관리 요법과 비교하여 대상체의 생존 기간을 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 요법은 대상체의 전체 생존을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 대상체는 투여 후 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 13개월, 적어도 약 14개월, 적어도 약 15개월, 적어도 약 16개월, 적어도 약 17개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 19개월, 적어도 약 20개월, 적어도 약 21개월, 적어도 약 22개월, 적어도 약 23개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체의 생존 기간 또는 전체 생존은, 단지 표준 관리 요법으로만 치료된 또 다른 대상체에 비해 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50% 또는 적어도 약 75%만큼 증가된다. 다른 실시양태에서, 대상체의 생존 기간 또는 전체 생존은, 단지 표준 관리 요법으로만 치료된 또 다른 대상체에 비해 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년 또는 적어도 약 5년만큼 증가된다.

[0073] 특정 실시양태에서, 본 발명의 요법은 대상체의 무진행 생존의 지속기간을 효과적으로 증가시킨다. 예를 들어, 대상체의 무진행 생존은, 단지 표준 관리 요법으로만 치료된 또 다른 대상체에 비해 적어도 약 2주, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 6개월, 또는 적어도 약 1년만큼 증가된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 요법의 투여 후에, 대상체는 표준 관리 요법의 투여 후의 반응률에 비해 적어도 약 30%, 35%, 36%, 37%, 39%, 40%, 45%, 또는 50%의 전체 반응률을 나타낸다.

[0074] 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 항체 및 항-PD-L1 항체)

[0075] 개시된 방법에 사용하는 데 적합한 면역 체크포인트 억제제는, 높은 특이성 및 친화도로 PD-1에 결합하고, PD-L1의 결합을 차단하고, PD-1 신호전달 경로의 면역억제 효과를 억제하는 항-PD-1 항체를 포함한다. 본원에 개시된 임의의 치료 방법에서, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 "항체"는 각각 PD-1 또는 PD-L1 수용체에 결합하고, 리간드 결합을 억제하고 면역계를 상향조절하는 데 있어서 전체 항체의 것들과 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합 부분을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맵과 교차-경쟁한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 PD-L1에의 결합에 대해 BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736 또는 MSB0010718C와 경쟁한다.

[0076] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체 또는 그의 부분이다. 인간 대상체를 치료하기 위한 특정 실시양태에서, 항체는 인간화 항체이다.



인간 대상체를 치료하기 위한 다른 실시양태에서, 항체는 인간 항체이다. IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 항체가 사용될 수 있다.

[0077] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정의 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 또는 그의 항원-결합 부분의 IgG4 중쇄 불변 영역의 서열은 힌지 영역 내의 세린 잔기를, IgG1 이소형 항체 내의 상응하는 위치에서 일반적으로 발견되는 프롤린 잔기로 대체시키는 S228P 돌연변이를 함유한다. 니볼루맵 내에 존재하는 이 돌연변이는 야생형 IgG4 항체와 회합된 Fc 수용체를 활성화시키기 위한 낮은 친화도를 보유하면서, 내인성 IgG4 항체와의 Fab 아암 교환을 방지한다 (Wang *et al.*, 2014 *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56). 또 다른 실시양태에서, 항체는 인간 카파 또는 람다 불변 영역인 경쇄 불변 영역을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 또는 그의 항원-결합 부분은 mAb 또는 그의 항원-결합 부분이다.

[0078] 높은 친화도로 PD-1에 특이적으로 결합하는 HuMAb는 미국 특허 번호 8,008,449에 개시되어 있다. 다른 항-PD-1 mAb는 예를 들어, 미국 특허 번호 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 및 8,354,509, 및 PCT 공개 번호 WO 2012/145493에 기재되어 있다. 미국 특허 번호 8,008,449에 개시된 각각의 항-PD-1 HuMAb는 하기 특징 중 하나 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어(Biacore) 바이오센서 시스템을 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정된 바와 같이,  $1 \times 10^{-7}$  M 이하의  $K_D$ 로 인간 PD-1에 결합함; (b) 인간 CD28, CTLA-4 또는 ICOS에 실질적으로 결합하지 않음; (c) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시킴; (d) MLR 검정에서 인터페론- $\gamma$  생산을 증가시킴; (e) MLR 검정에서 IL-2 분비를 증가시킴; (f) 인간 PD-1 및 시노물구스 원숭이 PD-1에 결합함; (g) PD-L1 및/또는 PD-L2의 PD-1에의 결합을 억제함; (h) 항원-특이적 기억 반응을 자극함; (i) 항체 반응을 자극함; 및 (j) 생체내 종양 세포 성장을 억제함. 본 발명에서 사용가능한 항-PD-1 항체는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 상기 특징 중 적어도 하나, 일부 실시양태에서, 적어도 5개를 나타내는 mAb를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 캄브롤리주맵이다.

[0079] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵이다. 니볼루맵 (또한 "옵디보(OPDIVO)®"로 공지됨; 이전에는 5C4, BMS-936558, MDX-1106, 또는 ONO-4538로 지정됨)은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호작용을 선택적으로 방지함으로써 항종양 T-세포 기능의 하향-조절을 차단하는 완전 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 체크포인트 억제제 항체이다 (미국 특허 번호 8,008,449; 문헌 [Wang *et al.* *In vitro* characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and *in vivo* toxicology in non-human primates, *Cancer Imm Res*, 2(9):846-56 (2014)]).

[0080] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 니볼루맵과 교차-경쟁한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 니볼루맵과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵과 동일한 CDR을 갖는다.

[0081] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 캄브롤리주맵과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 캄브롤리주맵과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 캄브롤리주맵과 동일한 CDR을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 캄브롤리주맵이다. 캄브롤리주맵 (또한 "키트루다(KEYTRUDA)®", 람브롤리주맵, 및 MK-3475로 공지됨)은, 인간 세포 표면 수용체 PD-1 (프로그래밍된 사멸-1 또는 프로그램화된 세포 사멸-1)에 대해 지시된 인간화 모노클로날 IgG4 항체이다. 캄브롤리주맵은, 예를 들어, 미국 특허 번호 8,354,509 및 8,900,587에 기재되어 있고; 또한 <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789> (최종 접속: 2014년 12월 14일)을 참조한다. 캄브롤리주맵은 재발성 또는 불응성 흑색종의 치료를 위해 FDA에 의해 승인되었다.

[0082] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 MEDI0608과 교차-경쟁한다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 MEDI0608과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 MEDI0608과 동일한 CDR을 갖는다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 모노클로날 항체인 MEDI0608 (이전에 AMP-514)이다. MEDI0608은, 예를 들어, 미국 특허 번호 8,609,089B2 또는 <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047> (최종 접속 2014년 12월 14일)에 기재되어 있다.

[0083] 특정 실시양태에서, 제1 항체는 항-PD-1 길항제이다. 항-PD-1 길항제의 한 예는 B7-DC Fc 융합체 단백질인 AMP-224이다. AMP-224는 미국 공개 번호 2013/0017199 또는 <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?cdrid=700595> (최종 접속 2015년 7월 8일)에

논의되어 있다.

- [0084] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 BGB-A317과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 BGB-A317과 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 BGB-A317과 동일한 CDR을 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간화 모노클로날 항체인 BGB-A317이다. BGB-A317은 미국 공개 번호 2015/0079109에 기재되어 있다.
- [0085] 개시된 방법에 사용가능한 항-PD-1 항체는 또한, 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맵과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,008,449 및 8,779,105; WO 2013/173223 참조). 항체가 항원에의 결합에 대해 교차-경쟁하는 능력은 이들 항체가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하고 특정한 에피토프 영역에 대한 다른 교차-경쟁 항체 결합을 입체적으로 방해한다는 것을 나타낸다. 이들 교차-경쟁 항체는 그의 PD-1의 동일한 에피토프 영역에의 결합에 있어서 니볼루맵의 것들과 매우 유사한 기능적 특성을 갖는 것으로 예측된다. 교차-경쟁 항체는 표준 PD-1 결합 검정 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 니볼루맵과 교차-경쟁하는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다 (예를 들어, WO 2013/173223 참조).
- [0086] 특정 실시양태에서, 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맵과 교차-경쟁하거나, 또는 니볼루맵과 동일한 인간 PD-1의 에피토프 영역에 결합하는 항체는 mAb이다. 인간 대상체에게의 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 이러한 키메라, 인간화 또는 인간 mAb는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있는 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.
- [0087] 개시된 발명의 방법에 사용가능한 항-PD-1 항체는 또한 상기 항체의 항원-결합 부분을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 충분히 입증되었다. 용어 항체의 "항원-결합 부분" 내에 포괄된 결합 단편의 예는 (i)  $V_L$ ,  $V_H$ ,  $C_L$  및  $C_H1$  도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인  $F(ab')_2$  단편; (iii)  $V_H$  및  $C_H1$  도메인으로 이루어진 Fd 단편; 및 (iv) 항체의 단일 아암의  $V_L$  및  $V_H$  도메인으로 이루어진 Fv 단편을 포함한다.
- [0088] 개시된 조성물에 사용하는 데 적합한 항-PD-1 항체는, PD-1에 높은 특이성 및 친화도로 결합하고, PD-L1 및/또는 PD-L2의 결합을 차단하고, PD-1 신호전달 경로의 면역억제 효과를 억제하는 항체이다. 본원에 개시된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, 항-PD-1 "항체"는 PD-1 수용체에 결합하고, 리간드 결합을 억제하고 면역계를 상향조절하는 데 있어서 전체 항체와 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합 부분 또는 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맵과 교차-경쟁한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체 또는 그의 부분이다. 특정 실시양태에서, 항체는 인간화 항체이다. 다른 실시양태에서, 항체는 인간 항체이다. IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 항체가 사용될 수 있다.
- [0089] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정의 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 IgG4 중쇄 불변 영역의 서열은 힌지 영역 내의 세린 잔기를, IgG1 이소형 항체 내의 상응하는 위치에서 일반적으로 발견되는 프롤린 잔기로 대체시키는 S228P 돌연변이를 함유한다. 니볼루맵 내에 존재하는 이 돌연변이는 야생형 IgG4 항체와 회합된 Fc 수용체를 활성화시키기 위한 낮은 친화도를 보유하면서, 내인성 IgG4 항체와의 Fab 아암 교환을 방지한다 (Wang *et al.* (2014)). 또 다른 실시양태에서, 항체는 인간 카파 또는 람다 불변 영역인 경쇄 불변 영역을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 mAb 또는 그의 항원-결합 부분이다.
- [0090] 항-PD-1 항체의 투여를 포함하는 본원에 기재된 치료 방법 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 캄프롤리주맵이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 미국 특허 번호 8,008,449에 기재되어 있는 인간 항체 17D8, 2D3, 4H1, 4A11, 7D3 및 5F4로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 MEDI0608 (이전에 AMP-514), AMP-224, 또는 BGB-A317이다.
- [0091] 개시된 발명의 방법에 사용가능한 항-PD-1 항체는 또한 상기 항체의 항원-결합 부분을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 충분히 입증되었다. 용어 항체의 "항원-결합 부분" 내에 포괄된 결합 단편의 예는 (i)  $V_L$ ,  $V_H$ ,  $C_L$  및  $C_H1$  도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인  $F(ab')_2$  단편; (iii)  $V_H$  및  $C_H1$  도메인으로 이루어진 Fd 단편; 및 (iv) 항체의 단일 아암의  $V_L$  및  $V_H$  도메인으로 이루어진 Fv 단편을 포함한다.

- [0092] 특정 실시양태에서, 방법에 사용된 항-PD-1 항체는 또 다른 PD-1 또는 항-PD-L1 길항제로 대체될 수 있다. 예를 들어, 항-PD-L1 항체가 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 방지함으로써, PD-1의 신호전달 경로에 유사한 효과를 발휘하기 때문에, 항-PD-L1 항체는 본원에 개시된 방법에서 항-PD-1 항체의 사용을 대체할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 HPV 양성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이며, 이는 대상체에게 치료 유효량의 항-PD-L1 항체를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0093] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (이전에 12A4 또는 MDX-1105)이다 (예를 들어, 미국 특허 번호 7,943,743; WO 2013/173223 참조).
- [0094] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MPDL3280A (또한 RG7446으로 공지됨)이다 (예를 들어, 문헌 [Herbst et al. (2013) *J Clin Oncol* 31(suppl):3000. Abstract.]; 미국 특허 번호 8,217,149 참조).
- [0095] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736이다 (또한 두르발루맙으로 불림; 문헌 [Khleif (2013) In: *Proceedings from the European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 802*], 미국 특허 번호 8,779,108 또는 2014년 5월 6일에 출원된 US 2014/0356353 참조).
- [0096] 추가 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MSB0010718C이다 (또한 아벨루맙으로 불림; US 2014/0341917 참조).
- [0097] 항-PD-1 및 항-PD-L1이 동일한 신호전달 경로를 표적화하고 임상 시험에서 RCC를 포함하는 다양한 암에서 유사한 수준의 효능을 나타내는 것으로 밝혀졌기 때문에 (문헌 [Brahmer et al. (2012) *N Engl J Med* 366:2455-65; Topalian et al. (2012a) *N Engl J Med* 366:2443-54]; WO 2013/173223 참조), 항-PD-L1 항체는 본원에 개시된 임의의 치료 방법에서 항-PD-1 항체를 대체할 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (이전에 12A4 또는 MDX-1105)이다 (예를 들어, 미국 특허 번호 7,943,743; WO 2013/173223 참조). 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MPDL3280A (또한 RG7446으로 공지됨) (예를 들어, 문헌 [Herbst et al. (2013) *J Clin Oncol* 31(suppl):3000. Abstract]; 미국 특허 번호 8,217,149 참조) 또는 MEDI4736이다 (Khleif (2013) In: *Proceedings from the European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 802*). 특정 실시양태에서, 인간 PD-L1에의 결합에 대해 상기-참조 PD-L1 항체와 교차-경쟁하거나, 또는 그와 동일한 인간 PD-L1의 에피토프 영역에 결합하는 항체는 mAb이다. 인간 대상체에게 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체일 수 있거나, 또는 인간화 또는 인간 항체일 수 있다. 이러한 키메라, 인간화 또는 인간 mAb는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있는 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.
- [0098] 일부 실시양태에서, 본 발명에 사용되는 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 길항제는 PD-1 Fc 융합체 단백질이다.
- [0099] 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체를 사용하는 조합 요법
- [0100] 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체)는 하나 이상의 다른 항암제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 항암제는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체의 투여 전에 또는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체와의 조합 전에 대상체에게 투여되었다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 항암제는 암을 치료하는 데 효과적이지 않았다. 일부 실시양태에서, 다른 항암제는 본원에 기재되거나 또는 관련 기술분야에 공지되어 있는 임의의 항암제이다. 특정 실시양태에서, 다른 항암제는 항-CTLA-4 항체이다. 한 실시양태에서, 다른 항암제는 화학요법 또는 백금-기반 이중 화학요법 (PT-DC)이다. 특정 실시양태에서, 다른 항암제는 EGFR-표적화 티로신 키나제 억제제 (TKI)이다. 한 실시양태에서, 다른 항암제는 항-VEGF 항체이다. 다른 실시양태에서, 항암제는 백금 작용제 (예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴), 유사분열 억제제 (예를 들어, 파클리탁셀, 알부민-결합 파클리탁셀, 도세탁셀, 탁소테레, 도세카드), 플루오린화 빈카 알칼로이드 (예를 들어, 빈플루닌, 자브로), 비노렐빈, 빈블라스틴, 에토포시드, 또는 페메트렉세드 겐시타빈이다. 한 실시양태에서, 다른 항암제는 5-플루오로우라실 (5-FU)이다. 특정 실시양태에서, 다른 항암제는 관련 기술분야에 공지되어 있는 임의의 다른 항암제이다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 추가의 항암제는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1 항체는 외과적 절제 및/또는 방사선 요법과 조합된다.
- [0101] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체는 또 다른 면역요법과 조합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트의 차단을 수반하는 면역요법은 단독요법으로서 투여된다. 다른 실시양태에서, 면역 체크포인트의 차단을 수반하는 면역요법은 다른 요법과 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, HPV 양성 SCCHN 환자는 상이한 면역요법제 약물의 조합으로부터 이익을 얻을 수 있다.

- [0102] 항-CTLA-4 항체
- [0103] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체는 항-CTLA-4 항체와 조합된다. 조합에 유용한 항-CTLA-4 항체는 인간 CTLA-4에 결합하여 인간 B7 수용체와 CTLA-4의 상호작용을 방해할 수 있다. B7과 CTLA-4의 상호작용은 CTLA-4 수용체를 보유하고 있는 T-세포의 불활성화를 일으키는 신호를 전달하기 때문에, 상호작용의 방해는 이러한 T 세포의 활성화를 효과적으로 유도, 증진 또는 연장시킴으로써, 면역 반응을 유도, 증진 또는 연장시킨다.
- [0104] 높은 친화도로 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 HuMAb는 미국 특허 번호 6,984,720 및 7,605,238에 개시되어 있다. 다른 CTLA-4 mAb는 예를 들어, 미국 특허 번호 5,977,318, 6,051,227, 6,682,736, 및 7,034,121에 기재되어 있다. 미국 특허 번호 6,984,720 및 7,605,238에 개시되어 있는 CTLA-4 HuMAb는 하기 특징 중 하나 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어 분석에 의해 결정된 바와 같이, 적어도 약  $10^7 \text{ M}^{-1}$  또는 약  $10^9 \text{ M}^{-1}$ , 또는 약  $10^{10} \text{ M}^{-1}$  내지  $10^{11} \text{ M}^{-1}$  또는 그 초과에 해당하는 평형 회합 상수 ( $K_a$ )에 의해 반영되는 결합 친화도로 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합함; (b) 적어도 약  $10^3$ , 약  $10^4$ , 또는 약  $10^5 \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 의 동역학적 회합 상수 ( $k_a$ ); (c) 적어도 약  $10^3$ , 약  $10^4$ , 또는 약  $10^5 \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 의 동역학적 해리 상수 ( $k_d$ ); 및 (d) CTLA-4의 B7-1 (CD80) 및 B7-2 (CD86)에 대한 결합을 억제함. 본 발명에 사용가능한 항-CTLA-4 항체는 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합하고 적어도 1개, 적어도 2개 또는, 한 실시양태에서, 적어도 3개의 상기 특징을 나타내는 mAb를 포함한다. 예시적인 임상적 항-CTLA-4 항체는 미국 특허 번호 6,984,720에 개시된 바와 같은 인간 mAb 10D1 (현재 이필리무맵으로서 공지되고 예르보이®로서 시판됨)이다. 이필리무맵은 본원에 개시된 방법에 사용하기 위한 항-CTLA-4 항체이다. 본 방법에 사용가능한 또 다른 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맵이다.
- [0105] 조합에 유용한 예시적인 임상적 항-CTLA-4 항체는 미국 특허 번호 6,984,720에 개시된 바와 같은 인간 mAb 10D1 (현재 이필리무맵으로서 공지되고 예르보이®로서 시판됨)이다. 이필리무맵은 본원에 개시된 방법에 사용하기 위한 항-CTLA-4 항체이다. 이필리무맵은 CTLA-4의 그의 B7 리간드와의 결합을 차단함으로써, T 세포 활성화를 자극하고 진행성 흑색종을 갖는 환자의 전체 생존 (OS)을 개선시키는, 완전 인간, IgG1 모노클로날 항체이다.
- [0106] 본 방법에 유용한 또 다른 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맵 (또한 CP-675,206으로 공지됨)이다. 트레멜리무맵은 인간 IgG2 모노클로날 항-CTLA-4 항체이다. 트레멜리무맵은 WO/2012/122444, 미국 공개 번호 2012/263677, 또는 WO 공개 번호 2007/113648 A2에 기재되어 있다.
- [0107] 개시된 방법에 사용가능한 항-CTLA-4 항체는 또한, 인간 CTLA-4에 특이적으로 결합하고 인간 CTLA-4와의 결합에 대해 이필리무맵 또는 트레멜리무맵과 교차-경쟁하거나 또는 이필리무맵 또는 트레멜리무맵과 동일한 인간 CTLA-4의 에피토프 영역에 결합하는, 단리된 항체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간 CTLA-4와의 결합에 대해 이필리무맵 또는 트레멜리무맵과 교차-경쟁하거나, 또는 이필리무맵 또는 트레멜리무맵과 동일한 인간 CTLA-4의 에피토프 영역에 결합하는 항체는 인간 IgG1 이소형을 갖는 중쇄를 포함하는 항체이다. 인간 대상체에게 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 사용가능한 항-CTLA-4 항체는 또한, 상기 항체의 항원-결합 부분 예컨대 Fab, F(ab'')<sub>2</sub>, Fd 또는 Fv 단편을 포함한다.
- [0108] 이필리무맵 (예르보이®)은 CTLA-4의 그의 B7 리간드와의 결합을 차단시킴으로써, T 세포 활성화를 자극하고 진행성 흑색종을 갖는 환자의 전체 생존 (OS)을 개선시키는 완전 인간, IgG1 모노클로날 항체이다 (Hodi *et al.* (2010) *N Engl J Med* 363:711-23). 1상 임상 시험에서 니볼루맵 및 이필리무맵으로의 공동 요법은 실질적인 비율의 진행성 흑색종 환자에서 신속하고 심도있는 종양 퇴행을 일으키고, 항체 단독보다 유의하게 더 효과적이었다 (문헌 [Wolchok *et al.* (2013) *N Engl J Med* 369(2):122-33]; WO 2013/173223). 그러나, 면역조절 항체의 이러한 조합이 다른 종양 유형에서도 유사하게 효과적일 것인지의 여부는 지금까지 공지되어 있지 않았다.
- [0109] 항-VEGF 항체
- [0110] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체는 항-VEGF 길항제, 예를 들어, 항-VEGF 항체와 조합된다. 혈관 내피 성장 인자 ("VEGF")는 내피 세포-특이적 미토겐이고 혈관신생의 유도인자이다. VEGF는 혈관신생 및 종양 성장 및 발달에서 두드러진 역할을 한다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 항-VEGF 길항제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-VEGF 길항제는 항-VEGF 항체, 그의 항원 결합 분자 또는 단편이다. 특정 실시양태에서, 항-VEGF 항체는 베바시주맵 (미국 특허 번호 7,169,901에 기재되어 있음), 또는 라니비주맵 (미국 특허 번호 7,297,334), VGX-100 (미국 특허 번호 7,423,125), r84 (미국 특허 번호 8,034,905),



아플리베르셉트 (미국 특허 번호 5,952,199), IMC-18F1 (미국 특허 번호 7,972,596), IMC-1C11 (PCT/US2000/02180), 및 라무시루맙 (미국 특허 번호 7,498,414)을 포함하는 관련 기술분야에 공지되어 있는 임의의 다른 VEGF 항체이다.

[0111] 화학요법 및 백금-기반 화학요법

[0112] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 관련 기술분야에 공지되어 있는 임의의 화학요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화학요법은 백금 기반-화학요법이다. 백금-기반 화학요법은 백금의 배위 착물이다. 일부 실시양태에서, 백금-기반 화학요법은 백금-이중 화학요법이다. 한 실시양태에서, 화학요법은 특정한 적응증에 대해 승인된 용량으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 화학요법은 본원에 개시된 임의의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 백금-기반 화학요법은 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 피코플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴, 리포플라틴 또는 그의 조합이다. 특정 실시양태에서, 백금-기반 화학요법은 관련 기술분야에 공지되어 있는 임의의 다른 백금-기반 화학요법이다. 일부 실시양태에서, 화학요법은 뉴클레오티드 유사체 겐시타빈이다. 한 실시양태에서, 화학요법은 플레이트 항대사물이다. 한 실시양태에서, 플레이트 항대사물은 페메트렉세드이다. 특정 실시양태에서 화학요법은 타산이다. 다른 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 다른 실시양태에서, 화학요법은 뉴클레오시드 유사체이다. 한 실시양태에서, 뉴클레오시드 유사체는 겐시타빈이다. 일부 실시양태에서, 화학요법은 관련 기술분야에 공지되어 있는 임의의 다른 화학요법이다. 특정 실시양태에서, 적어도 1개, 적어도 2개 또는 그 초과 화학요법제는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분과 조합되어 투여된다. 한 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 추가적으로 투여된다.

[0113] 티로신 키나제 억제제

[0114] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체는 티로신 키나제 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 게피티닙, 에를로티닙, 그의 조합 또는 관련 기술분야에 공지되어 있는 임의의 다른 티로신 키나제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)에 대해 작용한다. 한 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 추가적으로 투여된다.

[0115] 제약 조성물 및 투여량

[0116] 본 발명의 치료제는 조성물, 예를 들어, 항체 및 제약상 허용되는 담체를 함유하는 제약 조성물 중에 구성될 수 있다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 생리학상 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체를 함유하는 조성물에 대한 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의함)에 적합한 반면, TKI를 함유하는 조성물에 대한 담체는 비-비경구, 예를 들어 경구 투여에 적합하다. 본 발명의 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 염, 항산화제, 수성 및 비수성 담체, 및/또는 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 포함할 수 있다.

[0117] 투여 요법은 최적의 목적하는 반응, 예를 들어 최대의 치료 반응 및/또는 최소의 유해 효과를 제공하도록 조정된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법은 균일 용량 또는 체중에 기초한 용량으로 사용될 수 있다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 또는 그의 항원-결합 부분은 균일 용량으로서 투여된다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 또는 그의 항원-결합 부분은 체중에 기초한 용량으로서 투여된다. 항-PD-1 항체의, 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와의 조합으로의 투여의 경우, 투여량은 약 0.01 내지 약 20 mg/kg, 약 0.1 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 내지 약 5 mg/kg, 약 1 내지 약 5 mg/kg, 약 2 내지 약 5 mg/kg, 약 7.5 내지 약 12.5 mg/kg, 또는 약 0.1 내지 약 30 mg/kg 대상체의 체중 또는 약 80 mg 내지 적어도 800 mg, 약 80 mg 내지 약 700 mg, 약 80 mg 내지 약 600 mg, 약 80 mg 내지 약 500 mg, 약 80 mg 내지 약 400 mg, 약 80 mg 내지 약 300 mg, 약 100 mg 내지 약 300 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 300 mg의 범위일 수 있다. 예를 들어, 투여량은 약 0.1, 약 0.3, 약 1, 약 2, 약 3, 약 5 또는 약 10 mg/kg 체중, 또는 약 0.3, 약 1, 약 2, 약 3, 또는 약 5 mg/kg 체중; 또는 약 80 mg, 약 100 mg, 약 160 mg, 약 200 mg, 약 240 mg, 약 300 mg, 약 320 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 또는 약 800 mg일 수 있다. 투여 스케줄은 전형적으로 항체의 전형적인 약동학적 특성에 기초하여 지속적인 수용체 점유율 (RO)을 일으키는 노출을 달성하도록 설계된다. 예시적인 치료 요법은 약 1주에 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 1개월 1회, 약 3-6개월 또는 그 초과마다 1회 투여를 수반한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 예컨대 니볼루맙은 대상체에게 약 2주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항체는 약 3주마다 1회 투여된다. 투여량 및 스케줄은 치료 과정 동안 변경될 수 있다. 예를 들어, 항-PD-1 단독요법을 위한 투여 스케줄은 Ab를 (i) 약 6-주 사이클에서 약 2주마다; (ii) 약 6회 투여량 동안 약 4주마다, 이어서 약 3개월마다; (iii) 약 3주마다; (iv) 약 3- 약



10 mg/kg 1회에 이어 약 2-3주마다 약 1 mg/kg 투여하는 것을 포함할 수 있다. IgG4 항체가 전형적으로 2-3주의 반감기를 갖는다는 것을 고려하여, 본 발명의 항-PD-1 항체에 대한 투여 요법은 적어도 약 0.3 내지 적어도 약 10 mg/kg 체중, 적어도 약 1 내지 적어도 약 5 mg/kg 체중, 또는 적어도 약 1 내지 적어도 약 3 mg/kg 체중 또는 적어도 약 80 내지 적어도 약 800 mg 정맥내를 통한 투여를 포함하며, 여기서 항체는 완전 반응까지 또는 진행성 질환이 확인될 때까지 최대 약 6-주 또는 약 12-주 사이클에서 약 14-21일마다 주어진다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 단독요법은 진행성 질환 또는 허용되지 않는 독성까지 2주마다 3 mg/kg로 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 단독요법은 진행성 질환 또는 허용되지 않는 독성까지 2주마다 240 mg으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체 치료, 또는 본원에 개시된 임의의 조합 치료는 적어도 약 1개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 18개월, 적어도 약 24개월, 적어도 약 3년, 적어도 약 5년, 또는 적어도 약 10년 동안 계속된다.

[0118] 다른 항암제와 조합되어 사용되는 경우, 항-PD-1 항체의 투여량은 단독요법 용량에 비해 보다 낮을 수 있다. 전형적으로 3 mg/kg 미만이나, 0.001 mg/kg 이상인 니볼루맙의 용량은 치료 투여량 미만이다. 본원의 방법에서 사용되는 항-PD-1 항체의 치료 용량 미만은 0.001 mg/kg 초과 3mg/kg 미만이다. 일부 실시양태에서, 치료 용량 미만은 약 0.001 mg/kg-약 1 mg/kg, 약 0.01 mg/kg-약 1 mg/kg, 약 0.1 mg/kg-약 1 mg/kg, 또는 약 0.001 mg/kg-약 0.1 mg/kg 체중이다. 일부 실시양태에서, 치료 용량 미만은 적어도 약 0.001 mg/kg, 적어도 약 0.005 mg/kg, 적어도 약 0.01 mg/kg, 적어도 약 0.05 mg/kg, 적어도 약 0.1 mg/kg, 적어도 약 0.5 mg/kg, 또는 적어도 약 1.0 mg/kg 체중이다. 일부 실시양태에서, 치료 균일 용량 미만은 2주마다 약 240 mg 미만, 예를 들어 2주마다 약 160 mg 또는 약 80 mg이다. 0.3 mg/kg 내지 10 mg/kg의 니볼루맙 투여를 받은 15명의 대상체로부터의 수용체-점유 데이터는, 이 용량 범위에서 PD-1 점유가 용량-비의존적인 것으로 여겨짐을 나타낸다. 모든 용량에 걸쳐, 평균 점유율은 85% (70% 내지 97% 범위)였으며, 평균 안정 수준 점유율은 72% (59% 내지 81% 범위)였다 (Brahmer et al. (2010) J Clin Oncol 28:3167-75). 일부 실시양태에서, 0.3 mg/kg 투여는 최대 생물학적 활성에 이르기엔 충분한 노출을 가능하게 할 수 있다.

[0119] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (또는 항-PD-L1 항체)의 용량은 제약 조성물에서 고정 용량이다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 균일 용량 (환자 체중과 상관없이 환자에게 주어지는 용량)으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 니볼루맙의 균일 용량은 약 240 mg일 수 있다. 예를 들어, 펌브롤리주맙의 균일 용량은 약 200 mg일 수 있다. 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 약 240 mg의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 약 360 mg의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 약 480 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 360mg의 항-PD-1 항체 또는 항원 결합 단편은 3주마다 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 480mg의 항-PD-1 항체 또는 항원 결합 단편은 4주마다 1회 투여된다.

[0120] 항-PD-L1 항체의, 단독요법으로서 또는 또 다른 항암제와의 조합으로의 투여의 경우, 투여량은 약 0.01 내지 약 20 mg/kg, 약 0.1 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 내지 약 5 mg/kg, 약 1 내지 약 5 mg/kg, 약 2 내지 약 5 mg/kg, 약 7.5 내지 약 12.5 mg/kg, 또는 약 0.1 내지 약 30 mg/kg 대상체 체중 또는 약 80 mg 내지 적어도 800 mg, 약 80 mg 내지 약 700 mg, 약 80 mg 내지 약 600 mg, 약 80 mg 내지 약 500 mg, 약 80 mg 내지 약 400 mg, 약 80 mg 내지 약 300 mg, 약 100 mg 내지 약 300 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 300 mg의 범위일 수 있다. 예를 들어, 투여량은 약 0.1, 약 0.3, 약 1, 약 2, 약 3, 약 5 또는 약 10 mg/kg 체중, 또는 약 0.3, 약 1, 약 2, 약 3, 또는 약 5 mg/kg 체중; 또는 약 80 mg, 약 100 mg, 약 160 mg, 약 200 mg, 약 240 mg, 약 300 mg, 약 320 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 또는 약 800 mg일 수 있다. 투여 스케줄은 전형적으로, 항체의 전형적인 약동학적 특성에 기초하여 지속적인 수용체 점유율 (R0)을 일으키는 노출을 달성 하도록 설계된다. 예시적인 치료 요법은 1주에 약 1회, 2주마다 약 1회, 3주마다 약 1회, 4주마다 약 1회, 1개월에 약 1회, 3-6개월 또는 그 초과마다 약 1회의 투여를 수반한다.

[0121] 2주마다 최대 약 10 mg/kg의 보다 높은 니볼루맙 단독요법 투여가 최대 허용 용량 (MTD)에 도달하지 않고 달성 되었으나, 체크포인트 억제제 + 항혈관신생 요법의 다른 시험에서 보고된 유의한 독성 (예를 들어, 문헌 [Johnson et al. (2013) Cancer Immunol Res 1:373-77; Rini et al. (2011) Cancer 117:758-67] 참조)은 10 mg/kg 미만의 니볼루맙 용량의 선택을 지지한다.

[0122] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (또는 항-PD-L1 항체)의 용량은 제약 조성물에서 고정 용량이다.

[0123] 이필리무맙 (예르보이®)은 흑색종의 치료를 위해 4회 용량 동안 3주마다 1회 정맥내로 3 mg/kg으로 주어지는 것이 승인되었다. 특정 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체의 용량은 체중과 상관없이 환자에게 주어지는 균일 용량

이다. 구체적 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체의 균일 용량은 약 80 mg이다.

[0124] 따라서, 일부 실시양태에서, 약 3 mg/kg은 항-PD-1 항체와 조합되어 사용되는 이필리무맙의 가장 높은 투여량이나, 특정 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체 예컨대 이필리무맙은 니볼루맙과 조합되는 경우, 약 2 또는 3주마다 약 0.3 내지 약 10 mg/kg, 약 0.5 내지 약 10 mg/kg, 약 0.5 내지 약 5 mg/kg, 또는 약 1 내지 약 5 mg/kg 체중의 범위 내로 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 이필리무맙은 니볼루맙과 상이한 투여 스케줄에 투여된다. 일부 실시양태에서, 이필리무맙은 약 매주, 약 2주마다, 약 3주마다, 약 4주마다, 약 5주마다, 약 6주마다, 약 7주마다, 약 8주마다, 약 9주마다, 약 10주마다, 약 11주마다, 약 12주마다 또는 약 15주마다 투여된다.

[0125] 전형적으로 3주마다 3 mg/kg 미만이나, 0.001 mg/kg 이상인 이필리무맙의 투여량은 치료 투여량 미만이다. 본원의 방법에 사용되는 항-CTLA-4 항체의 치료 용량 미만은 0.001 mg/kg 초과 및 3mg/kg 미만이다. 일부 실시양태에서, 치료 용량 미만은 약 0.001 mg/kg-약 1 mg/kg, 약 0.01 mg/kg-약 1 mg/kg, 약 0.1 mg/kg-약 1 mg/kg, 또는 약 0.001 mg/kg-약 0.1 mg/kg 체중이다. 일부 실시양태에서, 치료 용량 미만은 적어도 약 0.001 mg/kg, 적어도 약 0.005 mg/kg, 적어도 약 0.01 mg/kg, 적어도 약 0.05 mg/kg, 적어도 약 0.1 mg/kg, 적어도 약 0.5 mg/kg, 또는 적어도 약 1.0 mg/kg 체중이다. 니볼루맙 3 mg/kg 및 이필리무맙 3 mg/kg의 조합 투여는 흑색종 집단에서 MTD를 초과한 반면, 니볼루맙 1 mg/kg + 이필리무맙 3 mg/kg 또는 니볼루맙 3 mg/kg + 이필리무맙 1 mg/kg의 조합은 흑색종 환자에서 허용되는 것으로 밝혀진 것으로 나타났다 (Wolchok *et al.* (2013) *N Engl J Med* 369(2):122-33). 따라서, 니볼루맙은 2주마다 정맥내로 주어지는 경우 최대 10 mg/kg만큼 허용되지만, 특정 실시양태에서 항-PD-1 항체의 용량은 이필리무맙과 조합되는 경우에 약 3 mg/kg을 초과하지 않는다. 특정 실시양태에서, 유해-유익 및 PK-PD 평가에 기초하여, 사용되는 투여량은 니볼루맙 약 1 mg/kg + 이필리무맙 약 3 mg/kg, 니볼루맙 약 3 mg/kg + 이필리무맙 약 1 mg/kg, 또는 니볼루맙 약 3 mg/kg + 이필리무맙 약 3 mg/kg의 조합을 포함하며, 각각은 약 2-4주마다 1회, 특정 실시양태에서, 약 2주마다 1회 또는 약 3주마다 1회의 투여 빈도로 투여된다. 특정의 다른 실시양태에서, 니볼루맙은 약 0.1, 약 0.3, 약 1, 약 2, 약 3 또는 약 5 mg/kg의 투여량으로, 약 0.1, 약 0.3, 약 1, 약 2, 약 3 또는 약 5 mg/kg의 투여량으로 투여되는 이필리무맙과 조합되어, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회 투여된다. 추가 실시양태에서 사용되는 투여량은 니볼루맙 약 240 mg + 이필리무맙 약 80 mg, 니볼루맙 약 240 mg + 이필리무맙 약 240 mg, 또는 니볼루맙 약 80 mg + 이필리무맙 약 240의 조합을 포함하며, 각각은 약 2-4주마다 1회, 특정 실시양태에서, 약 2주마다 1회 또는 약 3주마다 1회의 투여 빈도로 투여된다. 특정의 다른 실시양태에서, 니볼루맙은 약 40 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 160 mg, 약 200 mg, 약 240 mg, 약 320 mg 또는 약 400 mg의 투여량으로, 약 40 mg, 약 80 mg, 약 160 mg, 약 240 mg, 약 320 mg 또는 약 400 mg의 투여량으로 투여되는 이필리무맙과 조합되어, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회 투여된다.

[0126] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 및 항-CTLA-4 항체의 조합은 1, 2, 3 또는 4회 투여 동안 약 2 또는 3주마다 유도 단계에서 대상체에게 정맥내로 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 항-PD-L1 항체의 조합은 약 4회 투여 동안 약 2주마다 또는 약 3주마다 유도 단계에서 정맥내로 투여된다. 유도 단계 후에 유지 단계가 이어지며, 이 동안에는 치료가 효과적인 것으로 입증되는 한, 또는 관리불가능한 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지는 오직 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체만이 약 2 또는 3주마다 약 0.1, 약 0.3, 약 1, 약 2, 약 3, 약 5 또는 약 10 mg/kg 또는 약 40 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 160 mg, 약 200 mg, 약 240 mg, 약 320 mg 또는 약 400 mg의 투여량으로 대상체에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 니볼루맙은 유지 단계 동안 약 2주마다 약 3 mg/kg 체중 또는 약 240 mg의 용량으로 투여된다.

[0127] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체의 용량은 제2 항암제를 갖는 제약 조성물에서 고정 용량이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 및 항-CTLA-4 항체는 단일 조성물로서 제제화되며, 여기서 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체의 용량 및 항-CTLA-4 항체의 용량은 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:5, 1:3, 1:1, 3:1, 5:1, 10:1, 20:1, 30:1, 40:1, 또는 50:1의 비로 조합된다.

[0128] 다른 항암제와 니볼루맙의 조합을 위해, 이들 작용제는 그들의 승인된 투여량으로 투여된다. 치료는 임상 이익이 관찰되는 한 또는 허용되지 않는 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지 계속된다. 그럼에도 불구하고, 특정 실시양태에서, 투여되는 이들 항암제의 투여량은 승인된 투여량보다 유의하게 더 낮으며, 즉 치료 투여량 미만의 항암제가 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체와 조합되어 투여된다. 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체는 임상 시험에서 단독요법으로서 가장 높은 효능을 생성하는 것으로 밝혀진 투여량, 예를 들어, 약 3주마다 1회 투여되는 약 3 mg/kg의 니볼루맙 (Topalian *et al.* (2012a) *N Engl J Med* 366:2443-54; Topalian *et al.* (2012b) *Curr Opin Immunol* 24:207-12)으로, 유의하게 보다 낮은 용량, 즉 치료 용량 미만으로, 또는 균일 용량, 즉 240 mg으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 2주마다 1회 약 3 mg/kg 또는 240 mg으로

투여된다.

[0129] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체는 특정한 유형의 암에 대한 표준 관리와 조합되어 투여된다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체는 5-FU, 에토포시드 및 백금-기반 약물, 예를 들어 카르보플라틴 또는 시스플라틴을 포함하는 화학요법과 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체는 방사선 요법 이전에, 공동으로 또는 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체는 외과적 절제 이전에, 공동으로 또는 이후에 투여된다.

[0130] 투여량 및 빈도는 대상체에서의 항체의 반감기에 따라 달라진다. 일반적으로, 인간 항체가 가장 긴 반감기를 보이고, 그 다음으로 인간화 항체, 키메라 항체, 및 비인간 항체의 순서이다. 투여량 및 투여 빈도는 치료가 예방적인지 또는 치료적인지에 따라 달라질 수 있다. 예방적 적용에서는, 전형적으로 비교적 낮은 투여량이 장 기간 동안에 걸쳐 비교적 낮은 빈도의 간격으로 투여된다. 일부 환자는 그의 나머지 여생 동안 계속해서 치료를 받는다. 치료적 적용에서는, 질환의 진행이 감소 또는 종결될 때까지, 또는 환자가 질환의 증상의 부분적인 또는 완전한 호전을 보일 때까지, 비교적 짧은 간격에서의 비교적 높은 투여량이 때때로 요구된다. 그 후, 환자는 예방적 요법을 투여받을 수 있다.

[0131] 본 발명의 제약 조성물 중 활성 성분 또는 성분의 실제 투여량 수준은, 특정한 환자에게 독성이 아니면서 특정한 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다. 선택된 투여량 수준은 사용되는 본 발명의 특정한 조성물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정한 화합물의 배출 속도, 치료 지속기간, 사용되는 특정한 조성물과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력 및 의학 기술분야에 널리 공지되어 있는 기타 인자를 포함하는 다양한 약동학적 인자에 따라 달라질 것이다. 본 발명의 조성물은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있는 다양한 방법들 중 하나 이상을 사용하여 하나 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다.

[0132] 키트

[0133] 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체) 및, 임의로 치료 용도를 위한 또 다른 항암제를 포함하는 키트가 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 키트는 전형적으로, 키트의 내용물의 의도되는 용도를 나타내는 라벨 및 사용에 대한 지침서를 포함한다. 용어 라벨은 키트 상에 또는 그와 함께 공급되거나 또는 달리 키트에 동반되는 임의의 문서, 또는 기록물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 HPV 양성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 키트에 관한 것이며, 키트는 (a) 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분); (b) 종양의 HPV 양성을 결정하고, 종양이 HPV에 대해 양성인 경우, 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분)를 대상체에게 본원에 개시된 방법으로 투여하는 것에 대한 지침서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 종양의 HPV 양성을 결정하기 위한 작용제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, HPV 양성은 HPV p16의 발현에 의해 측정된다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 HPV 음성 SCCHN으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 키트에 관한 것이며, 키트는 (a) 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분); (b) 종양의 HPV 음성을 결정하고, 종양이 HPV에 대해 음성인 경우, 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분 또는 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분)를 대상체에게 본원에 개시된 방법으로 투여하는 것에 대한 지침서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 종양의 HPV 음성을 결정하기 위한 작용제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, HPV 음성은 HPV p16의 발현에 의해 측정된다. 추가 실시양태에서, 키트는 하나 이상의 추가의 항암제, 예를 들어 항-CTLA-4 항체 및/또는 TKI를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-CTLA-4 항체 및/또는 TKI는 단위 투여 형태로 공동-패킹될 수 있다. 인간 환자를 치료하기 위한 특정 실시양태에서, 키트는 본원에 개시된 항-인간 PD-1 항체 또는 항-인간 PD-L1 항체 예를 들어, 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵을 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 본원에 개시된 항-인간 CTLA-4 항체, 예를 들어, 이필리무맵 또는 트레멜리무맵을 포함한다.

[0134] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 추가로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본 출원 전체에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌의 내용은 분명하게 본원에 참조로 포함된다.

[0135] 실시예 1

- [0136] 니볼루맵의 비-비교, 2-코호트, 단일-부문, 개방-표지, 1/2상 연구가 선택된 바이러스-양성 및 바이러스-음성 종양을 갖는 대상체에서 니볼루맵의 안전성, 내약성, 및 효능을 평가하기 위해 바이러스-양성 및 바이러스-음성 고형 종양을 갖는 대상체에서 수행될 것이다. 대상체는 진행 또는 허용되지 않는 독성까지 2주마다 30분에 걸쳐 IV에 의해 투여되는 240 mg 니볼루맵의 균일 용량을 받을 것이다. 효능은 객관적 반응률 및 반응 지속기간에 의해 측정될 것이다.
- [0137] 연구는 2개의 코호트: 신보조 코호트 및 전이/재발 코호트를 포함할 것이다. 신보조 코호트의 1차 목적은 하기 종양 유형에서 신보조 니볼루맵 투여의 안전성 및 내약성을 조사하는 것일 것이다: HPV-양성 두경부 편평 세포암 (SCCHN); HPV-음성 SCCHN; 메르켈 세포 암종 (MCC); 및 자궁경부암, 질암, 또는 외음부암 (GYN). 전이/재발 코호트의 1차 목적은 하기 질환을 갖는 대상체에서 니볼루맵 단독요법 (2주마다 IV에 의한 240 mg 균일 용량)의 조사자-평가 객관적 반응률 (ORR)을 평가하는 것일 것이다: 전이성 또는 재발성 비인두 암종 (NPC); 전이성 또는 재발성 EBV 관련 위 암종; 전이성 또는 재발성 메르켈 세포 암종; 전이성 또는 재발성 자궁경부암, 질암, 또는 외음부암; 및 전이성 또는 재발성 HPV-양성 SCCHN.
- [0138] 신보조 코호트의 2차 목적은 종양 특이적 하위세트의 니볼루맵-치료된 대상체에서 면역 세포의 기준선으로부터의 퍼센트 변화 및 바이러스 특이적 T 세포의 선택된 면역 활성화/억제 분자의 기준선으로부터의 퍼센트 변화를 결정하는 것일 것이다. 전이/재발 코호트의 2차 목적은 니볼루맵 단독요법을 받은 대상체에서 무진행 생존 및 전체 생존을 평가하는 것일 것이다.
- [0139] 신보조 코호트에서의 환자는 니볼루맵의 신보조 투여 후 최대 1년 동안 무진행 생존에 대해 평가될 것이다. 환자는 추가로 240 mg 신보조 니볼루맵의 2회 균일 용량 후 종양 부피에서의 기준선으로부터의 퍼센트 변화를 결정하기 위해 모니터링될 것이다. 종양의 병리학적 완전 반응이 또한 SCCHN, 절제가능한 메르켈 세포 암종, 및 자궁경부암, 질암 또는 외음부암에서 신보조 니볼루맵의 2회 용량 후에 외과적 절제를 받은 대상체에서 결정될 것이다.
- [0140] 전이/재발 코호트에서, 전이성 또는 재발성 바이러스-매개 종양을 갖는 대상체에서 니볼루맵 단독요법의, 유해사건 및 특정한 실험실 시험의 독성 비율 (대상체당 가장 나쁜 CTC 등급)으로서 규정되는, 안전성 및 내약성이 또한 모니터링될 것이다.
- [0141] 코호트 둘 다에서, 종양 부위에서의 항바이러스 및 항종양 면역 반응의 변화가 증식 및/또는 기능 검정을 사용하여 평가될 것이다. 연구 관리자는 또한 유전자 발현, 유동 세포측정법, 면역조직화학 및 가용성 인자 검정에 의해 측정된 바와 같은 니볼루맵의 안전성 및 임상 효능 척도 및 말초 혈액 및 종양 조직에서의 약동학적 활성과, PD-L1을 포함하는 말초 혈액 및 종양 조직에서의 선택된 바이오마커 척도 사이의 잠재적인 연관을 조사할 것이다. 대상체는 말초 혈액에서의 바이러스 항원 특이적 T 세포 반응성에 대한 니볼루맵의 효과 및 종양 돌연변이 및 신생항원의 수와 임상 효능 척도 사이의 잠재적 연관 및 종양 항원-특이적 T 세포가 말초부에 존재하는지를 연구하기 위해 추가로 관찰될 것이다. 추가로, 엡스타인-바르 바이러스 (EBV)-양성 위암 및 비인두 암종을 갖는 대상체에서의 치료전 및 치료후 EBV DNA 수준이 이들 환자에서 평가될 것이다.
- [0142] 게다가, 모든 대상체는 EQ-5D에 의해 평가되는 바와 같은 전반적 건강 상태 및 EORTC QLQ-C30에 의해 평가되는 바와 같은 암 특이적 건강 관련 삶의 질에 대해 평가될 것이다. 모든 경우에, 니볼루맵 단독요법의 면역원성 및 약동학이 특징화되고, 가능한 경우에, 노출-반응 관계가 연구될 것이다.
- [0143] 대상체
- [0144] 모든 적격 환자는 조직병리학적으로 확인된 메르켈 세포 암종; EBV-양성 위 또는 위-식도 접합부 암종 (하부 식도로부터 발생하는 선암종 포함); 비인두 암종; 자궁경부, 질, 또는 외음부의 편평 세포 암종; 또는 SCCHN을 가질 것이다. 메르켈 세포 암종을 갖는 대상체의 경우, 메르켈 세포 폴리오마바이러스 (MCPyV) 상태가 등록 후에 결정될 것이다. 전이성 코호트에서 위 종양 유형을 갖는 대상체의 경우, EBV 양성인 EBV-코딩된 RNA (EBER) 계내 혼성화에 의해 규정된다. 전이성 코호트에서 비인두 암종 종양 유형을 갖는 대상체의 경우, EBV 양성은 EBER 계내 혼성화에 의해 규정되는 바와 같고, 바이러스 시험은 단지 선행 시험으로부터의 결과가 이용가능하지 않은 경우에만 후향적으로 수행될 것이다. 전이성 코호트에서 부인과 종양을 갖는 대상체의 경우, HPV 양성은 계내 혼성화, 실시간 PCR, 또는 면역조직화학 (IHC)에 의해 규정된다. 고-위험 HPV 양성은 하기 하위유형을 포함한다: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. 바이러스 시험은 단지 선행 시험으로부터의 결과가 이용가능하지 않은 경우에만 후향적으로 수행될 것이다. 바이러스-양성 신보조 및 전이 코호트에서 두경부의 편평 세포 암종을 갖는 대상체의 경우, HPV 양성은 HPV p16 계내 혼성화, IHC, 또는 종양 서열분석에



의해 규정되고, HPV p16 IHC는 강하고 분산된 핵 및 세포질 염색의 > 70%가 종양 세포에 특이적인 경우 양성으로 해석되어야 한다. HPV 양성 상태를 원발성 종양 또는 전이성 림프절로부터 얻을 수 있다. 바이러스 음성 신보조 코호트에서의 대상체의 경우 HPV 음성은 HPV p16 계내 혼성화, IHC, 또는 종양 서열분석에 의해 기록되어야 한다.

[0145] 신보조 코호트에서의 대상체는 외과적 절제가 계획된 SCCHN을 갖는 대상체들을 포함할 수 있다. 이들 대상체는 새롭게 진단된, 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 편평 세포 암종 또는 구인두의 미분화 암종을 가져야 하고, 대상체는 절제가능한 질환을 갖는 것으로 결정되었어야 한다. 생검은 원발성 종양 또는 전이성 림프절로부터 획득되었을 수 있다. 게다가 이들 대상체는 T2 또는 그 초과와 원발성 병변, N2 또는 그 초과와 결절성 질환, 및 10갑 초과/년의 흡연 이력을 가져야 한다.

[0146] 신보조 코호트의 편평 세포 자궁경부암, 외음부암, 또는 질암 대상체는 외과적 병기결정 또는 화학요법/방사선 치료가 계획된 병기 II 내지 IVA 자궁경부암을 갖는 대상체 또는 치유 의도 수술 또는 화학요법/방사선 치료가 계획된 병기 II 내지 IVA 외음부암 또는 질암을 갖는 대상체를 포함할 것이다.

[0147] 신보조 코호트에서 메르켈 세포 암종을 갖는 대상체는 치료전 생검 (코어 바늘)에 적용가능한 종양을 가져야 하며; 치료후 생검은 수술적 시편으로 이루어질 것이다. 게다가, 대상체는 원발성 종양  $\geq 2$  cm 또는 임의의 크기의 촉진성 부위 림프절 전이 또는 절제가능한 통과 전이를 갖는 병기 IIA- IIIB 질환, 절제가능한 제한된 전이를 갖는 병기 IV 질환, 또는 국부 또는 제도적 수술 실시에 의해 규정되는 절제가능한 질환의 총 부담  $\geq 1$  cm 직경으로 규정되는 국부/국한성 재발성 질환을 특징으로 하는 절제가능한 질환 종양을 가질 것이다.

[0148] 전이/재발 코호트에서의 대상체는 2 이하의 선행 전신 요법으로 치료된 진행성 전이성 또는 재발성 질환을 갖는 대상체를 포함할 것이다. 이들 대상체는 RECIST 1.1 기준에 따라 CT 또는 MRI에 의해 측정가능한 질환을 가질 것이다 (방사선촬영 종양 평가는 제1 용량 이전 35일 내에 수행되어야 함). 절제불가능한 또는 전이성 질환 (진행 병기 III 또는 병기 IV)의 치료를 위한 화학요법 또는 다른 표준 요법을 적극적으로 거부하는 대상체가 또한 이 코호트에 포함될 수 있다. 전이/재발 코호트에서의 대상체는 EBV 양성이며 조직학적으로 확인된 위 또는 위-식도 접합부 암종 (하부 식도로부터 발생하는 선암종 포함); 치유 의도의 국부 요법 (화학요법 존재 또는 부재 하에서의 수술 또는 방사선 요법)에 적용가능하지 않은 조직학적으로 확인된 HPV-양성 SCCHN (구강, 인두, 후두); 조직학적으로 확인된 HPV-양성 자궁경부암, 외음부암, 또는 질암; 어떠한 선행 전신 치료도 받지 않은 경우를 포함하여, 조직학적으로 확인된 메르켈 세포 암종; 및 HPV 연관 비인두 암종 및 각화 편평 세포 암종을 제외한 (WHO 유형 I), 조직학적으로 확인된 EBV-양성 비인두 암종을 갖는 대상체로부터 선택될 것이다.

[0149] 코호트 둘 다에서의 대상체는 18살 이상이고 0 또는 1의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태를 갖도록 요구될 것이다. 대상체는 PD-L1 발현 분석 및 다른 바이오마커 상관 연구를 위해 종양 조직 (보존된 또는 신선한 생검 시편)을 제공하고자 하여야 한다. 생검은 절제, 절개, 또는 코어 바늘이어야 한다. 미세 바늘 흡인은 불충분하다.

[0150] 활성 뇌 전이 또는 연수막 전이를 갖는 대상체는, 뇌 전이가 치료되고 치료 완료 후 적어도 4주 동안 및 연구 약물의 제1 용량 투여 이전 28일 내에 진행의 어떠한 MRI 증거도 없지 않는 한, 연구로부터 배제될 것이다. 연구 약물 투여 이전에 적어도 2주 동안은 어떠한 면역억제 용량의 전신 코르티코스테로이드 (> 10 mg/일 프레드니손 당량)에 대한 요구도 또한 없어야 한다.

[0151] 대상체는 하기 중 어느 것이라도 적용되는 경우에 추가로 배제될 것이다: 조사자의 견해에서, 연구 참여 또는 연구 약물 투여와 연관된 위험을 증가시키거나, 프로토콜 요법을 받는 대상체의 능력을 손상시키거나, 또는 연구 결과의 해석을 방해할 수 있는 임의의 심각한 또는 비제어된 의학적 장애; 활성화되거나, 공지되거나, 또는 의심되는 자가면역 질환 (백반증, 제I형 당뇨병, 단지 호르몬 대체만을 필요로 하는 자가면역 상태로 인한 간류 갑상선기능저하증, 또는 외부 촉발인자의 부재 하에 재발이 예상되지 않은 상태 제외); 연구 약물 투여의 14일 내의 코르티코스테로이드 (> 10 mg 1일 프레드니손 당량) 또는 다른 면역억제 의약으로의 전신 치료를 필요로 하는 상태 (흡입용 또는 국소 스테로이드, 및 부신 대체 투여가 활성 자가면역 질환이 없는 경우에 허용됨); 경동맥, 두개저 또는 경추에 고정된 원발성 종양 또는 결절성 전이; 실험적 항종양 백신, 임의의 T 세포 공-자극 또는 체크포인트 경로, 예컨대 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PD-L2, 항-CD137, 또는 이필리무맙을 포함하는 항-CTLA-4 항체, 또는 T 세포를 특이적으로 표적화하는 다른 의약으로의 선행 치료; 탈모증 및 피로 이외에 선행 항암 요법으로 인한 독성은 연구 약물의 투여 전에 등급 1 (NCI CTCAE 버전 4) 또는 기준선으로 해결되어야 함 (백금 기반 요법 후에 장기간 지속되는 후유증, 예컨대 신경병증을 해결하는 것 및 일으키는 것으로 예상되지 않는 선행 항암 요법으로 인한 독성을 갖는 대상체는 등록이 허용됨); 연구 치료의 제1 투여의 28일 내의 임의의 화학



요법, 방사선 요법, 암을 위한 생물제제, 또는 임상시험 요법으로의 선행 치료 (치료 < 4주 이전에 선행 세포독성 또는 임상시험용 제품을 받은 대상체는, 선행 치료로부터의 독성이 등급 1 (NCI CTCAE 버전 4)로 해결된 경우, 조사자와 후원자 사이의 논의 후에 적격이 될 수 있음); 및 급성 또는 만성 감염을 나타내는 B형 간염 바이러스 표면 항원 (HBV sAg) 또는 C형 간염 바이러스 (리보핵산 또는 HCV 항체)에 대한 양성 판정; 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)에 대한 양성 판정의 공지된 병력 또는 공지된 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS); 연구 약물 성분에 대한 알레르기의 병력, 임의의 모노클로날 항체에 대한 중증 과민 반응의 병력; 임신하거나 또는 모유수유 중인 가임 여성 또는 연구 의약의 투여 이전에 등록시에 임신 검사 양성 판정을 받은 여성.

[0152] 연구 설계 및 치료

[0153] 이 연구는 선택된 바이러스-양성 및 바이러스-음성 고형 종양에서 단일 작용제로서 니볼루맙의 안전성 및 효능을 조사하기 위한 개방-표지, 다기관, 1/2상 시험일 것이다. 신보조 코호트는 3가지 종양 유형의 84명의 대상체를 포함할 것이다 (도 1). 이 코호트는 신보조 니볼루맙 투여의 안전성 및 내약성을 조사하는 역할을 할 것이다.

[0154] 신보조 코호트에서 각 종양 유형에 대한 등록은 처음 10명의 대상체가 등록된 후 안전성을 평가하고 계획된 날짜로부터 4주 넘게 화학요법/방사선 (적절한 경우에 GYN 환자) 또는 수술 (SCCHN, MCC, 및 GYN 환자)이 지연된 대상체의 수를 결정하기 위해 중지될 것이다 (도 1). 단일 종양 유형에 대한 처음 10명의 대상체 중  $\geq 3$ 명이 라벨에 명시된 니볼루맙 면역-관련 유해 사건(들)으로 인해 계획된 수술 날짜 또는 계획된 화학방사선 시작일이 4주 넘게 지연되는 경우, 그 특정한 종양 코호트는 마감될 것이다. 니볼루맙으로 인한 수술의 지연으로 인해 종양 유형(들)이 마감되어야 하면 신보조 코호트에서의 나머지 종양 유형은 등록이 마감되지 않을 것이다. 단일 종양 유형에 대한 처음 8명의 환자가 어떠한 지연도 경험하지 않는 경우, 등록의 중지는 요구되지 않을 것이다.

[0155] 신보조 코호트는 3가지 종양 유형: HPV-양성 및 HPV-음성 SCCHN, HPV-양성 자궁경부암/질암/외음부암, 및 폴리오마바이러스-연관 메르켈 세포 암종이 등록될 것이다. SCCHN 종양 유형은 바이러스 양성의 전향적 (연구 약물 할당 전) 시험을 필요로 할 것이다. 21명의 바이러스-양성 및 21명의 바이러스-음성 SCCHN 대상체가 등록될 것이다. 다른 종양 유형은 높은 (> 85% 양성) 감염성이 주어지기 때문에, 진입을 위한 전향적 바이러스 시험을 필요로 하지 않을 것이다. 바이러스-음성 군은 생물학적 분석을 위한 대조군으로서의 역할을 할 것이다. 대상체는 초기 생검을 받고, 제1일 및 제15일에 240 mg 니볼루맙의 2회 균일 용량을 30분에 걸쳐 정맥내 (IV) 주입에 의해 받고, 외과적 절제 또는 화학요법/방사선이 이어진다 (도 1; 표 1). 어떠한 다른 수술전 요법도 허용되지 않는다.

[0156] 표 1: 니볼루맙 투여 요약

니볼루맙 투여					
코호트	약물	용량	투여 빈도	투여 경로	지속시간
신보조	니볼루맙	240 mg 균일 용량	제1일, 제15일	30분 정맥내 (IV) 주입	2회 용량
전이	니볼루맙	240 mg 균일 용량	2주마다	30분 정맥내 (IV) 주입	진행, 독성, 또는 연구로부터의 중단까지
표준 관리후 니볼루맙으로 치료된 대상체	니볼루맙	240 mg 균일 용량	2주마다	30분 정맥내 (IV) 주입	진행, 독성, 또는 연구로부터의 중단까지

[0157]

[0158] 초기에 니볼루맙으로 치료된 선택된 대상체는 후속 표준 관리 치료를 받을 것이다. 표준 관리 치료 후에, 대상체는 질환 진행, 독성, 또는 연구 중단까지 2주마다 240 mg 니볼루맙의 균일 용량의 반복되는 치료를 IV에 의해 받을 수 있다 (표 1).

[0159] 재발/전이 코호트는 5가지 종양 유형의 115명의 대상체를 포함할 것이다 (도 1). 이 코호트는 니볼루맙 단독요법의 조사자-평가 ORR을 평가하는 역할을 할 것이다.

[0160] 전이 코호트에서 대상체는 전이 또는 재발 세팅에 그의 질환과 함께 등록될 것이다. 이 코호트는 5가지 하기

종양 유형으로 구성될 것이다: EBV-관련 위, EBV-관련 비인두, HPV-양성 SCCHN, HPV-양성 자궁경부/외음부/질, 및 폴리오마바이러스-연관 메르켈 세포 암종. SCCHN 및 위 종양 유형은 바이러스 양성의 전향적 시험을 필요로 할 것이다. 240 mg 니볼루맙의 균일 용량이 RECIST 1.1에 의해 규정되는 바와 같은 허용되지 않는 독성 또는 질환 진행까지 2주마다 30분에 걸쳐 IV에 의해 투여될 것이다 (표 1).

[0161] 평가

[0162] 기준선에서의 안전성 평가는 관련 기저 상태를 포착하기 위해 획득될 병력을 포함할 것이다. 기준선 검사는 징후 및 증상, 체중, 신장, ECOG 수행 상태, 혈압 (BP), 심박수 (HR), 체온, 호흡률, 및 안정 시 및 운동 후 맥박 산소측정법에 의한 산소 포화도를 포함하여야 하며 이는 제1 용량 이전 14일 내에 수행되어야 한다. 병용 의약은 또한 제1 용량 이전 14일 내로부터 연구 치료 전반에 걸쳐 수집될 것이다. 기준선 안전성 실험실 평가는 제1 용량 이전 14일 내에 수행되어야 한다.

[0163] 대상체는 그들이 임의의 연구 약물을 받은 경우에 안전성에 대해 평가될 것이다. 독성 평가는 치료 단계 동안 계속해서 수행될 것이다. 체중, 신장, ECOG 수행 상태, BP, HR, 체온, 호흡률, 및 안정 시 및 운동 후 맥박 산소측정법에 의한 산소 포화도를 포함하는 연구-중 평가가 수행될 것이다. 연구-중 안전성 실험실 평가가 또한 수행될 것이다.

[0164] 효능은 RECIST (고형 종양의 반응 평가 기준) 1.1 기준을 사용하여 조사자에 의해, 진행 중인 연구 치료 결정을 위한 종양 영상화에 의해 평가될 것이다.

[0165] 통계적 분석

[0166] 샘플 크기 결정은 통계적 검정력 계산에 기초하지 않을 것이다. 신보조 코호트의 경우, SCCHN 종양 유형은 21명의 HPV-양성 및 21명의 HPV-음성 대상체를 함유할 것이다. MCC 및 HPV-양성 자궁경부암, 질암, 또는 외음부암 종양 유형은 각각 21명의 대상체를 함유할 것이다. 21명의 샘플 크기는 66% 및 89% 초과 확률로, 각각 5% 및 10%의 발생률로 발생하는 안전성 사건을 검출할 수 있다. 병리학적 완전 반응률에 대해 10%, 15%, 및 20%를 가정하면, 21명의 샘플 크기는 89%, 97% 및 99% 초과 확률로, 각각 적어도 하나의 병리학적 완전 반응을 검출할 수 있다.

[0167] 재발/전이 코호트의 경우, 재발/전이 코호트에서의 각각의 특정한 질환 또는 종양 유형은 23명의 대상체를 함유할 것이다. 표 2는 ORR의 5%, 20%, 및 30% 실제 반응률을 가정하여 0, 1 또는 2명의 반응자 및  $\geq 3$ 명의 반응자를 관찰할 확률을 보여준다. 표 3은 23명의 대상체 중 관찰된 3, 4, 및 5명의 반응자에 기초하여 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법을 사용한 양측 95% 정확 CI를 보여준다.

[0168] 표 2: 실제 ORR을 고려한 반응을 관찰할 확률

ORR의 실제 반응률	0,1 또는 2회 반응을 관찰할 확률	$\geq 3$ 회 반응을 관찰할 확률
5%	89.5%	10.5%
20%	13.3%	86.7%
30%	1.6%	98.4%

[0169]

[0170] 표 3: 23명의 대상체 중 관찰된 반응의 수에 기초하여 클로퍼-피어슨 방법을 사용한 양측 95% 정확 CI

관찰된 반응의 수	3	4	5
관찰된 반응률	3/23 (13.0%)	4/23 (17.4%)	5/23 (21.7%)
95% 정확 CI	(2.8%, 33.6%)	(5.0%, 38.8%)	(7.5%, 43.7%)

[0171]

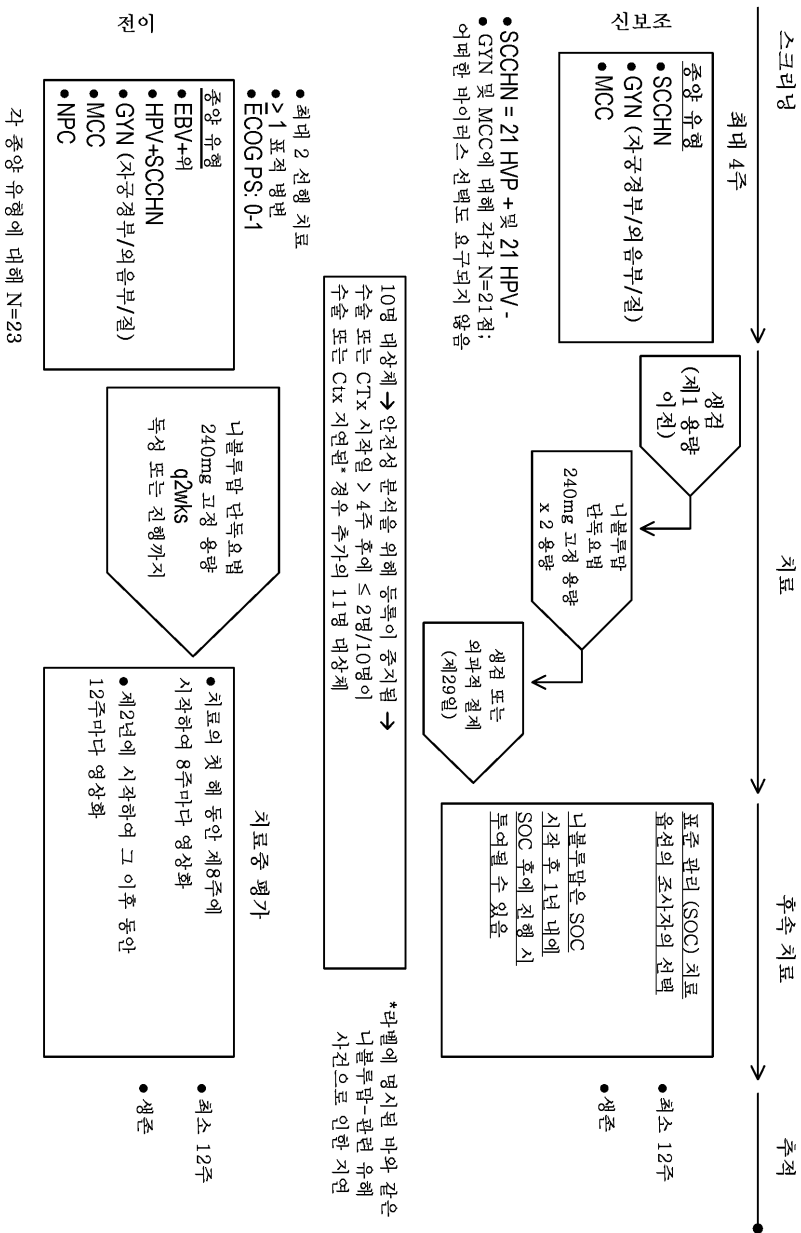
[0172] 종점 및 분석

[0173] 신보조 코호트의 1차 목적은 안전성 평가이다. 모든 기록된 유해 사건은 기관계 분류, 선호 용어, 및 코호트/부문별로 열거 및 표로 제시되고 MedDRA의 가장 최신 버전에 따라 코딩될 것이다. 유해 사건의 발생률은 잠재적 유의성 및 임상적 중요성에 대해 검토될 것이다. 활력 징후 및 임상 실험실 시험 결과는 코호트/부문별로 열거 및 요약될 것이다. 임의의 유의한 신체 검사 소견 및 임상 실험실 시험의 결과가 열거될 것이다. 주입 반응의 발생률이 니볼루맙에 대한 감소된 주입 시간의 안전성 및 내약성을 평가하기 위해 검토될 것이다. 생검

/신보조 코호트에서 약물-관련 AE로 인해 수술이 > 4주 지연된 대상체의 비율이 각 종양 유형에 대해 보고될 것이다.

- [0174] 전이/재발 코호트의 1차 목적은 확인된 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)의 최고 전체 반응 (BOR)을 갖는 대상체의 수를 치료된 대상체의 수로 나눈 것으로서 규정되는 조사자-평가 ORR의 결정이다. BOR은 최초 투여의 날짜와 RECIST 1.1 기준을 사용하여 조사자 평가에 따른 초기의 객관적으로 기록된 종양 진행의 날짜 또는 후속 요법 이전 마지막 종양 평가일의 날짜 사이에 기록된 최고 반응 지정으로 규정된다.
- [0175] 전이 코호트에서 조사자 평가된 ORR은 이항식 반응을 및 클로퍼-피어슨 방법을 사용한 그의 상응하는 양측 95% 정확 CI에 의해 요약될 것이다. DOR은 확인된 PR 또는 CR을 달성하는 대상체에 의해 요약될 것이다. DOR은 최초로 확인된 반응 (CR 또는 PR)으로부터 RECIST 1.1 기준을 사용하여 조사자 평가에 따라 결정되는 바와 같은 초기의 객관적으로 기록된 종양 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망 (어느 것이든 먼저 발생하는 것)의 날짜까지의 시간으로서 규정된다. 진행하지도 사망하지도 않는 대상체의 경우, DOR은 그들의 마지막 평가가능한 종양 평가일에 검열될 것이다. DOR은 단지 CR 또는 PR의 객관적 반응을 갖는 대상체에서만 평가될 것이다.
- [0176] 사건까지의 시간 분포는 카플란 마이어(Kaplan Meier) 기술을 사용하여 추정될 것이다. 이는 PFS (조사자 평가에 기초함) 및 OS에 대해 수행될 것이다. 95% CI에 따른 중앙 PFS 또는 OS가 생존자 함수에 대해 로그-로그 변환된 CI에 기초하여 구축될 것이다. 일부 고정된 시점에서의 비율은 카플란 마이어 추정으로부터 도출될 것이고 상응하는 신뢰 구간은 분산 도출을 위한 그린우드 식 및 생존자 함수에 적용된 로그-로그 변환에 기초하여 도출될 것이다.
- [0177] 선택된 바이오마커에 대한 니블루맵의 약역학적 효과가 시간 및 코호트별로 표로 제시된 요약 통계 및 기준선으로부터의 상응하는 변화 (또는 퍼센트 변화)에 의해 평가될 것이다. 게다가, 바이오마커 결과의 시간 경과, 요약 플롯 또는 개별 대상체 플롯에 의해 그래프로 조사될 것이다. 의미있는 약역학적 경향의 적응증이 존재하는 경우, 방법 예컨대 선형 혼합 모델이 시간 경과에 따른 변화의 패턴을 특징화하는 데 사용될 수 있다. PD-L1 발현 수준 (IHC)과 임상 효능 척도 사이의 잠재적인 연관이 피쳐 정확 검정 또는 적절한 다른 방법론을 사용하여 평가될 것이다.
- [0178] 약동학적 노출, 안전성 및 임상 효능 척도와 다양한 바이오마커 척도의 잠재적인 연관이 데이터 이용가능성에 기초하여 조사될 것이다. 방법 예컨대, 비제한적으로, 로지스틱 회귀 및 그래프 요약이 이들 연관을 평가하기 위해 사용된다.
- [0179] 본 출원은 2015년 7월 14일에 출원된 미국 가출원 번호 62/192,396을 우선권 주장하며; 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

# 제안된 시험 설계



면

면1