



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0119867
(43) 공개일자 2016년10월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) **A61K 31/404** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7027017
- (22) 출원일자(국제) 2015년03월04일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년09월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/018727
- (87) 국제공개번호 WO 2015/134605
국제공개일자 2015년09월11일
- (30) 우선권주장
61/948,428 2014년03월05일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
브리스톨-마이어스 스CMP 컴퍼니
미합중국 뉴저지주 08540 프린스톤 루트 206 앤드
프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
쥬리-쿤켈, 마리아
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프
로빈스 라인 로드
개그니어, 폴
미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5
펠트퀘이트, 데이빗
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프
로빈스 라인 로드
- (74) 대리인
양영준, 심미성

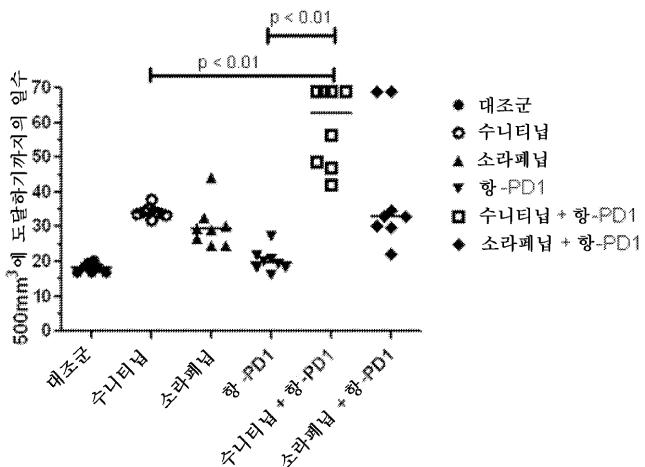
전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 항-PD-1 항체 및 또 다른 항암제의 조합물을 이용한 신장암의 치료

(57) 요약

본 개시내용은 신장암을 앓고 있는 대상체에게 (a) 프로그램된 사멸-1 (PD-1) 수용체와 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합성 부분인 항암제; 및 (b) 또 다른 항암제의 치료상 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법을 제공한다. 다른 항암제는 항-혈관형성 티로신 키나제 억제제 또는 항-세포독성 T-림프구 항원-4 (CTLA-4) 항체일 수 있다. 본 개시내용은 또한, 항-PD-1 항체의 특정 투여량; 항-혈관형성 티로신 키나제 억제제 또는 항-CTLA-4 항체인 또 다른 항암제의 특정 투여량; 및 신장암을 치료하기 위한 상기 개시된 방법 중 임의의 것에서 항-PD-1 항체와 다른 항암제를 사용하는 것에 관한 설명서를 포함하는, 신장암을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61K 31/44 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/977,318 2014년04월09일 미국(US)
61/992,729 2014년05월13일 미국(US)
62/005,600 2014년05월30일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

신장암을 앓고 있는 대상체에게

(a) 프로그램된 사멸-1 (PD-1) 수용체와 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합성 부분인 항암제; 및

(b) 또 다른 항암제

의 치료상 유효량의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 신장 세포 암종인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 인간 PD-1과의 결합을 놓고 니볼루맙과 교차 경쟁하는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체 또는 그의 부분인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼루맙인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 항-PD-1 항체가 팸브롤리주맙인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 다른 항암제가 항-헬관형성 티로신 키나제 억제제인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 약 0.1 내지 약 10.0 mg/체중 kg의 범위의 용량으로 약 2, 3 또는 4주마다 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 2 또는 5 mg/체중 kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 수니티닙인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 수니티닙이, 28일 동안 매일 투여하고 14일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 주기로 12.5 내지 50 mg의 범위의 용량으로 투여되고, 임상적 이득이 관찰되는 한 또는 다루기 힘든 독성이나 질환 진행이 일어날 때까지 상기 주기가 반복되는 것인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 수니티닙이, 28일 동안 매일 투여하고 14일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 주기로 12.5 내지 50 mg의 범위의 용량으로 투여된 다음, 임상적 이득이 관찰되는 한 또는 다루기 힘든 독성이나 질환 진행이 일어날 때까지 수니티닙이 약 37.5 mg으로 매일 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제8항에 있어서, 티로신 키나제 억제제가 과조파닙인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 과조파닙이 임상적 이득이 관찰되는 한 또는 다루기 힘든 독성이나 질환 진행이 일어날 때까지 400 내지 800 mg의 범위의 용량으로 매일 투여되거나 또는 격일로 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 다른 항암제가, 세포독성 T-림프구 항원-4 (CTLA-4)와 특이적으로 결합하고 CTLA-4 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합성 부분인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 인간 CTLA-4와의 결합을 놓고 이필리무맙과 교차 경쟁하는 것인 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체 또는 그의 부분인 방법.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 인간 IgG1 이소형의 중쇄 불변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제16항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 이필리무맙인 방법.

청구항 21

제16항에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 트레멜리무맙인 방법.

청구항 22

제16항에 있어서,

(a) 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분과 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분을 2, 4, 6, 8 또는 10회 용량으로 조합하여, 각각 0.1 내지 10.0 mg/체중 kg의 범위의 용량으로 2, 3 또는 4주마다 적어도 1회 투여하는 유도 기에 이어,

(b) 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분은 전혀 투여하지 않고, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분을 0.1 내지 10 mg/kg의 범위의 용량으로 2, 3 또는 4주마다 적어도 1회 반복해서 투여하는 유지 기를 포함하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

(a) 유도 기가 3주 간격으로 투여된 4회 조합 용량을 포함하는데, 여기서

(i) 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분은 3 mg/체중 kg으로 투여하고 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분은 1 mg/체중 kg으로 투여하거나;

(ii) 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분은 1 mg/체중 kg으로 투여하고 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분은 3 mg/체중 kg으로 투여하거나; 또는

(iii) 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분은 3 mg/체중 kg으로 투여하고 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분은 3 mg/체중 kg으로 투여하며;

(b) 유지 기가, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분을 3 mg/kg의 용량으로 임상적 이득이 관찰되는 한 또는 다루기 힘든 독성이나 질환 진행이 일어날 때까지 2주마다 반복해서 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 항-PD-1 항체와 항-CTLA-4 항체가 정맥내 투여용으로 제형화되는 것인 방법.

청구항 25

제22항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분과 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이, 유도 기 동안 상기 대상체에게 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 항-PD-1 항체와 항-CTLA-4 항체가 서로 30분 이내에 투여되는 것인 방법.

청구항 27

제25항에 있어서,

(a) 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 투여된 다음, 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 투여되거나; 또는

(b) 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 투여된 다음, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제22항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분과 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 별도의 조성물에서 공동으로 투여되는 것인 방법.

청구항 29

제22항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분과 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 공동 투여를 위해 단일 조성물로서 혼합되는 것인 방법.

청구항 30

제22항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 치료량 미만의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 31

제22항에 있어서, 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 치료량 미만의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 32

제22항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분과 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분이 각각 치료량 미만의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 33

제22항에 있어서, 항-PD-1 항체를 유지 기에서 투여하는 것이, 임상적 이득이 관찰되는 한 또는 다루기 힘든 독성이나 질환 진행이 일어날 때까지 지속되는 것인 방법.

청구항 34

(a) PD-1 수용체와 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합성 부분인 항암제 0.1 내지 10 mg/체중 kg의 범위의 투여량;

(b) (i) 항-헬관형성 티로신 키나제 억제제; 또는

(ii) CTLA-4와 특이적으로 결합하고 이를 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합성 부분 0.1 내지 10 mg/체중 kg의 범위의 투여량인,

또 다른 항암제의 투여량; 및

(c) 제1항, 제8항 또는 제16항 중 어느 한 항의 방법에서 항-PD-1 항체 및 다른 항암제를 사용하는 것에 관한 설명서

를 포함하는, 신장암을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 키트.

청구항 35

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분 및 다른 항암제를 투여하면, 치료받지 않은 대상체 또는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분 또는 다른 항암제의 단독요법으로 치료받은 대상체와 비교해서 신장암 조직의 T 세포 침윤이 증가되는 것인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 증가된 T 세포 침윤이 CD4⁺/Ki67⁺ T 세포, CD8⁺ T 세포, CD8⁺/Ki67⁺ T 세포, 또는 그의 임의의 조합물의 증가된 침윤을 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 증가된 T 세포 침윤이 CD4⁺/Ki67⁺ T 세포, CD8⁺/Ki67⁺ T 세포, 또는 둘 다의 증가된 침윤을 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 38

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, T 세포 침윤이 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 또는 약 90% 이상 증가되는 것인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제33항 및 제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분 및 다른 항암제를 투여하면, 치료받지 않은 대상체 또는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분 또는 다른 항암제의 단독요법으로 치료받은 대상체와 비교해서 증식성 T 세포가 증가되는 것인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 증식성 T 세포가 CD4⁺/Ki67⁺ T 세포, CD8⁺ T 세포, CD8⁺/Ki67⁺ T 세포, 또는 그의 임의의 조합물인 방법.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 증식성 T 세포의 빈도가 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 또는 약 90% 이상 증가되는 것인 방법.

청구항 42

제1항 내지 제33항 및 제35항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분

및 다른 항암제를 투여하면, 치료받지 않은 대상체 또는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분 또는 다른 항암제의 단독요법으로 치료받은 대상체와 비교해서 단구성 골수성-유래 억제인자 세포의 수가 감소되는 것인 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 단구성 골수성-유래 억제인자 세포의 수가 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 또는 약 90% 이상 감소되는 것인 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 단구성 골수성-유래 억제인자 세포가 $CD11b^+/Ly6C^{hi}/Ly6G^-$ 발현 또는 $CD11b^+/Ly6C^{low}/Ly6G^-$ 발현을 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 45

제1항 내지 제33항 및 제35항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분 및 다른 항암제를 투여하면, 치료받지 않은 대상체 또는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분 또는 다른 항암제의 단독요법으로 치료받은 대상체와 비교해서 과립구성 골수성 세포의 수가 증가되는 것인 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 과립구성 골수성 세포의 수가 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 또는 약 90% 이상 증가되는 것인 방법.

청구항 47

제45항 또는 제46항에 있어서, 과립구성 골수성 세포가 $CD11b^+/Ly6C^-/Ly6G^+$ 발현을 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 48

제1항 내지 제33항 및 제35항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분 및 다른 항암제를 투여하면, 치료받지 않은 대상체 또는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분 또는 다른 항암제의 단독요법으로 치료받은 대상체와 비교해서 T-조절성 세포가 감소되는 것인 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, T-조절성 세포가 $CD45^+/CD4^+/CD25^+/FoxP3^+$ 발현을 특징으로 하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원 전반에 걸쳐, 각종의 공보물이 저자명 및 날짜, 또는 특허 번호 또는 특허 공개 번호로써 괄호 안에 참조된다. 이들 공보물의 전체 인용은 청구범위 바로 앞의 본 명세서 끝에서 찾을 수 있다. 이들 공보물의 개시 내용은 본원에 기재되고 청구된 본 발명의 시점에서 기준으로 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 최첨단 기술을 더 충분히 설명하기 위해 그들의 전문이 본 출원에 참조로 포함된다. 그러나, 본원의 특정 참고문헌의 인용은 이러한 참고문헌이 본 발명에 대한 선행 기술이라는 것을 인정하는 것으로서 간주되지 말아야 한다.

[0002] 본 발명은 특정 대상체에게 항-프로그램된 사멸-1 (PD-1) 항체인 항암제와 또 다른 항암제의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에게서 신장암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 다른 항암제는 항-세포독성 T-림프구 항원-4 (CTLA-4) 항체, 항-혈관형성 티로신 키나제 억제제, 또는 그의 조합물이다.

배경 기술

[0003] 인간의 암에는 수많은 유전적 및 후성적 변경이 잡복되어 있어, 면역계에 의해 잠재적으로 인식 가능한 신생항원(neoantigen)이 발생된다 (Sjoblom et al., 2006). T 및 B 림프구로 구성된 적응 면역계는 다양한 종양 항

원에 반응하는 정교한 특이성과 광범위한 능력과 함께, 강력한 항암 잠재력을 지니고 있다. 추가로, 면역계는 상당한 가소성과 기억 구성 요소를 명확하게 보여준다. 상기 적응 면역계의 모든 속성들의 성공적인 활용으로 인해, 면역요법은 모든 암 치료 양식들 중에서 독특한 것이 될 것이다.

[0004] 최근까지도, 암 면역요법은 활성화된 이펙터(effector) 세포의 적응-전이, 관련 항원에 대항한 면역화, 또는 시토카인과 같은 비-특이적 면역-자극제를 제공하는 것에 의해 항-종양 면역 반응을 증강시키는 접근 방식에 실질적인 노력을 집중해 왔었다. 그러나 과거 10년간, 특이적 면역 체크포인트 경로 억제제를 개발하고자 집중적으로 노력한 결과, 암을 치료하기 위한 새로운 면역요법적 접근 방식을 제공하기 시작하였는데, 이는 진행성 흑색종 환자를 치료하기 위해 세포독성 T-림프구 항원-4 (CTLA-4)와 결합하고 이를 억제하는 항체 (Ab)인 이필리무맙(ipilimumab) (YERVOY®)의 개발 (문헌 [Hodi et al., 2010]), 및 프로그램된 사멸-1 (PD-1) 수용체와 특이적으로 결합하고 억제성 PD-1/PD-1 리간드 경로를 차단시키는 Ab, 예컨대 니볼루맙(nivolumab) 및 펌브롤리주맙(pembrolizumab) [이전 명칭: 람브롤리주맙(lambrolizumab); USAN Council Statement, 2013]의 개발을 포함한다 (Topalian et al., 2012a, b; Topalian et al., 2014; Hamid et al., 2013; Hamid and Carvajal, 2013; McDermott and Atkins, 2013).

[0005] PD-1은 활성화된 T 및 B 세포에 의해 발현된 주요 면역 체크포인트 수용체이고, 면역억제를 매개한다. PD-1은 CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1, 및 BTLA를 포함하는, CD28 계열 수용체의 한 구성원이다. PD-1에 대한 2개의 세포 표면 당단백질 리간드, 즉 프로그램된 사멸 리간드-1 (PD-L1) 및 프로그램된 사멸 리간드-2 (PD-L2)가 확인되었는데, 이들은 항원-제시 세포뿐만 아니라 많은 인간 암 상에서 발현되고, PD-1과의 결합시 시토카인 분비 및 T 세포 활성화를 하향 조절하는 것으로 밝혀졌다. PD-1/PD-L1 상호 작용을 억제하면, 전임상 모델에서 강력한 항종양 활성이 매개되고 (미국 특허 번호 8,008,449 및 7,943,743), 암을 치료하기 위하여 PD-1/PD-L1 상호 작용의 Ab 억제제를 사용하는 것이 임상 시험에 들어갔다 (Brahmer et al., 2010; Topalian et al., 2012a; Topalian et al., 2014; Hamid et al., 2013; Brahmer et al., 2012; Flies et al., 2011; Pardoll, 2012; Hamid and Carvajal, 2013).

[0006] 니볼루맙 (이전 명칭: 5C4, BMS-936558, MDX-1106, 또는 ONO-4538)은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호 작용을 선택적으로 방지시킴으로써, 항종양 T-세포 기능의 하향 조절을 차단시키는 완전한 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 체크포인트 억제제 Ab이다 (미국 특허 번호 8,008,449; Wang et al., 2014). 니볼루맙은 신장 세포 암종 (RCC; 신장 선암종, 또는 부신종), 흑색종, 및 비-소세포 폐암을 포함한 각종 진행성 고형 종양에서 활성을 나타내었다 (Topalian et al., 2012a; Topalian et al., 2014; Drake et al., 2013; WO 2013/173223).

[0007] 이필리무맙 (YERVOY®)은 CTLA-4가 그의 B7 리간드와 결합하는 것을 차단시킴으로써, T 세포 활성화를 자극하고 진행성 흑색종 환자의 전반적인 생존율 (OS)을 개선시키는, 완전한 인간 IgG1 모노클로날 Ab이다 (Hodi et al., 2010). 제1상 임상 시험에서 니볼루맙과 이필리무맙을 이용한 공동 요법으로 인해, 상당 비율의 진행성 흑색종 환자에게서 신속하고도 심도있는 종양 퇴행이 야기되었고, 이러한 공동 요법은 어느 하나의 Ab 단독보다 상당히 더 유효하였다 (Wolchok et al., 2013; WO 2013/173223). 그러나, 이와 같이 면역조절성 Ab를 조합하는 것이 다른 종양 유형에서도 유사하게 유효할 것인지의 여부는 지금까지 공지되어 있지 않았다.

[0008] 신장암(renal cancer, 신암(kidney cancer)로도 알려짐)은 신장에서 유래되는 암이다. 가장 흔한 유형의 신장 암은 신장 세포 암종 (RCC)이다. RCC가 신장과 바로 그 주변 조직으로만 국한되는 시기에 진단되고 치료받는 경우에는 (I기), 외과적으로 절제함으로써 RCC를 종종 치유할 수 있고, II기뿐만 아니라 III기 RCC에 대해서는 근치적 절제술이 일반적으로 용인되고, 종종 치유력이 있는 요법이다. 이와는 달리, 원격 전이가 존재하는 경우에는 (IV기), 질환이 없는 생존율이 좋지 못하다. 더욱이, 치료받은 임의의 RCC 환자에게 진행성, 반복성 또는 재발성 질환이 동반되는 경우의 예후 역시, 세포 유형이나 병기에 상관없이 좋지 못하다. RCC 환자의 대략 25% 내지 30%가 진단시 전이성 질환을 가지며, 전이성 RCC의 경우에는 중앙 생존이 약 24개월 정도이다 (Gupta et al., 2008; NCCN GUIDELINES®, Version 3.2014 - Kidney Cancer; Heng et al., 2009). 세포독성 화학요법에 대한 반응은 일반적으로, 적절한 수의 환자에게서 연구되어 왔던 어떠한 요법에 대해서도 10%를 초과하지 못하였다. 그러나, RCC의 생물학에 관한 이해가 증가함에 따라, 특이적 성장 경로를 표적으로 하는 7개의 새로운 작용제를 개발하게 되었고, 이에 대한 미국 식품의약국 (FDA) 승인을 받게 되었다. 이와 같이 승인된 표적화 요법 중 2가지, 즉 템시롤리무스(temsirolimus)와 에베롤리무스(everolimus)는 세포 성장, 분할 및 생존을 조절하는 세린/트레오닌 단백질 키나제인 라파마이신의 포유류 표적 (mTOR)을 차단시킨다. 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)-매개된 혈관형성 증진 경로를 표적으로 하는 몇 가지 작용제가 개발되었는데, 이는 5가지 경구 티로신 키나제 억제제 (TKI), 즉 파조파닙(pazopanib), 소라페닙(sorafenib), 수니티닙(sunitinib), 악시티닙(axitinib) 및 티보자닙(tivozanib), 및 항-VEGF 모노클로날 항체 (mAb)인 베바시주맙(bevacizumab)을 포함한

다. 이들 약물은 임상 효능과 질환 진행이 없는 개선된 생존 (PFS)을 나타내지만, 지속적 반응은 드물다. VEGF TKI는 면역-억제성 조절성 T 세포 (Treg) 및 골수성-유래 억제인자 세포 (MDSC)를 억제하여, 면역 환경이 T 세포-매개된 항종양 활성에 더 많은 도움이 되도록 하는 것으로 밝혀졌다. 더욱이, VEGF 축을 표적화하는 것이 RCC-유도된 면역억제를 약화시켜, 조합하여 사용되는 경우에 종양이 면역 조정에 대하여 보다 반응성이 되도록 함으로써, 보다 크고 더 지속적인 치료적 이득이 초래될 수 있다.

[0009] 본원에 기재되는 바와 같이, 2가지 항-혈관형성 (항-VEGF) TKI인 수니티닙 (SUTENT®) 또는 소라페닙 (NEXAVAR®)과 조합되는 니볼루맙의 활성이 전임상 RCC 뮤린 모델에서 조사되었다. 니볼루맙과 수니티닙, 파조파닙 (VOTRIENT®), 또는 이필리무맙의 조합물에 대한 임상 데이터가 또한, 본원에 제공되어 있다.

발명의 내용

[0010] 본 개시내용은 신장암을 앓고 있는 대상체에게 (a) PD-1과 특이적으로 결합하고 이를 억제하는 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분; 및 (b) 또 다른 항암제의 치료상 유효량의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 다른 항암제는 (i) CTLA-4와 특이적으로 결합하고 이를 억제하는 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분, (ii) 항-혈관형성 TKI, 또는 (iii) 그의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 신장암은 RCC이다. 본원에 개시된 치료 방법 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 니볼루맙이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 펌브롤리주맙이다. 본원에 개시된 치료 방법 중 임의의 것의 특정의 다른 실시양태에서, 항-CTLA-4 Ab는 이필리무맙이다. 다른 실시양태에서, 항-CTLA-4 Ab는 트레멜리무맙 (tremelimumab)이다. 또한 다른 실시양태에서, TKI는 수니티닙, 파조파닙, 소라페닙, 악시티닙 또는 티보자닙이다.

[0011] 특정 실시양태에서, 상기 대상체는 신장암에 대해 사전 치료를 받은 적이 있다. 다른 실시양태에서, 신장암은 진행성, 전이성 및/또는 치료 불응성 암이다. 일부 실시양태에서, 상기 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분과 TKI의 조합물을 투여하면, 상기 대상체에게서 지속적인 임상 반응이 유도된다.

[0012] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분과 다른 항암제의 조합물을 투여하면, 치료받지 않은 대상체 또는 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분 또는 다른 항암제의 단독요법으로 치료받은 대상체와 비교해서 신장암 조직 또는 종양의 T 세포 침윤이 증가하게 된다. 다른 실시양태에서, 이와 같이 증가된 T 세포 침윤은 CD4⁺ T 세포, CD8⁺ T 세포, 또는 둘 다가 신장암 조직 또는 종양 내로 침윤되는 것이 증가하는 것을 특징으로 한다. 또한 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분과 또 다른 항암제의 조합물을 투여하면, T 세포 증식이 증가된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분과 다른 항암제의 조합물을 투여하면, 치료받지 않은 대상체 또는 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분 또는 다른 항암제의 단독요법으로 치료받은 대상체와 비교해서 T-조절성 세포가 감소된다.

[0013] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분과 또 다른 항암제의 조합물을 투여하면, 단구성 골수성-유래 억제인자 세포의 수가 감소된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분과 또 다른 항암제의 조합물을 투여하면, 치료받지 않은 대상체 또는 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분 또는 다른 항암제의 단독요법으로 치료받은 대상체와 비교해서 과립구성 골수성 세포의 수가 증가한다. 일부 실시양태에서, 단구성 골수성-유래 억제인자 세포는 CD11b⁺/Ly6C^{hi}/Ly6G⁻의 발현 또는 CD11b⁺/Ly6C^{low}/Ly6G⁻의 발현을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 과립구성 골수성 세포는 CD11b⁺/Ly6C⁻/Ly6G⁺의 발현을 특징으로 한다.

[0014] 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분을 TKI와 조합하여 사용하는 것을 포함하는 방법의 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분의 치료상 유효 투여량은 약 0.1 내지 약 10.0 mg/체중 kg의 범위인데, 이는 약 2 내지 4주마다 1회 정맥 주입함으로써 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분은 약 2 mg/kg 또는 약 5 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여한다.

[0015] 항-PD-1 Ab와 항-CTLA-4 Ab의 조합물의 경우에는, 상기 방법이 특정 실시양태에서, (a) 다음 투여량으로 3주 간격으로 투여되는 항-PD-1 Ab와 항-CTLA-4 Ab의 4회 용량을 포함하는 유도 기: (i) 약 1 mg/kg 항-PD-1 Ab와 약 3 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (ii) 약 3 mg/kg 항-PD-1 Ab와 약 3 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; 또는 (iii) 약 3 mg/kg 항-PD-1 Ab와 약 1 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; 및 (b) 2주마다 약 3 mg/kg의 용량으로 항-PD-1 Ab를 반복 투여하는 것을 포함하는 유지 기를 포함한다.

[0016] 본 개시내용은 또한, (a) PD-1과 특이적으로 결합하고 이를 억제하는 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분의 특정 투여량; (b) (i) CTLA-4와 특이적으로 결합하고 이를 억제하는 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분 또는 (ii) 항-혈관형성 TKI, 예를 들어, 수니티닙 또는 파조파닙의 특정 투여량 중 하나; 및 (c) 신장암을 앓고 있는 대상체를 치

료하기 위하여, 항-PD-1 Ab와 항-CTLA-4 Ab 또는 TKI를 사용하는 것에 관한 설명서를 포함하는, 상기 신장암을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공한다.

[0017] 본 발명의 기타 특색 및 이점은 다음의 상세한 설명 및 실시예로부터 명백할 것이지만, 이로써 제한되지 않아야 한다. 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 과학 잡지, 신문 보고서, 유전자은행 목록, 특히 및 특히 출원을 포함한, 인용된 모든 참고문헌의 내용은 본원에 참조로 명확히 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 평균 종양 용적 성장에 대한, 다음 치료제를 이용한 치료의 효과를 도시한 것이다: 대조군 (채워진 원형), 수니티닙 (열린 원형), 소라페닙 (채워진 삼각형), 항-PD-1 (채워진 역삼각형), 수니티닙 + 항-PD-1 (열린 사각형), 및 소라페닙 + 항-PD-1 (채워진 다이아몬드).

도 2는 대조군 (채워진 원형), 수니티닙 (열린 원형), 소라페닙 (채워진 삼각형), 항-PD-1 (채워진 역삼각형), 수니티닙 + 항-PD-1 (열린 사각형), 및 소라페닙 + 항-PD-1 (채워진 다이아몬드)로 처리된 종양이 500 mm^3 의 용적에 도달하는 데 소요되는 시간을 도시한 것이다.

도 3은 체중 변화 비율 (%)에 대한, 다음 치료제를 이용한 치료의 효과를 도시한 것이다: 대조군 (채워진 원형), 수니티닙 (열린 원형), 소라페닙 (채워진 삼각형), 항-PD-1 (채워진 역삼각형), 수니티닙 + 항-PD-1 (열린 사각형), 및 소라페닙 + 항-PD-1 (채워진 다이아몬드).

도 4는 대조군, 항-PD-1 단독, 수니티닙 단독, 또는 항-PD-1을 수니티닙과 조합하여 처리한 후 렌카(Renca) 종양 내로의 CD4^+ 및 CD8^+ T 세포의 침윤을 도시한 것이다.

도 5는 수니티닙, 소라페닙 또는 항-PD-1 Ab 단독으로 처리하거나, 또는 항-PD-1 Ab를 수니티닙 또는 소라페닙과 조합하여 처리한 후 렌카 종양 모델에서 유동 세포계수법에 의해 종양-침윤성 CD4^+ 면역 세포의 조성을 평가하는 것을 도시한 것이다.

도 6은 수니티닙, 소라페닙 또는 항-PD-1 Ab 단독으로 처리하거나, 또는 항-PD-1 Ab를 수니티닙 또는 소라페닙과 조합하여 처리한 후 렌카 종양 모델에서 유동 세포계수법에 의해 종양-침윤성 CD8^+ 면역 세포의 조성을 평가하는 것을 도시한 것이다.

도 7은 수니티닙, 소라페닙 또는 항-PD-1 Ab 단독으로 처리하거나, 또는 항-PD-1 Ab를 수니티닙 또는 소라페닙과 조합하여 처리한 후 렌카 종양 모델에서 골수성 유래 종양-침윤성 세포 서브세트 ($\text{CD11b}^+/\text{Ly6C}^{\text{hi}}/\text{Ly6G}^-$, $\text{CD11b}^+/\text{Ly6C}^{\text{low}}/\text{Ly6G}^-$, 또는 $\text{CD11b}^+/\text{Ly6C}^-/\text{Ly6G}^+$)를 평가하는 것을 도시한 것이다. 게이팅(Gating): 세포 → 단일선 → $\text{Cd45}^+/\text{생}$ → CD11b^+ .

도 8은 CT26 종양 모델에서 웨티드-특이적 세포독성 반응에 대한 항-PD-1 mAb와 수니티닙의 조합물의 효과를 도시한 것이다. X 축은 세포 사멸의 비율 (%)을 나타낸다. 각 막대는 상단에서 하단으로, (i) 대조군, (ii) 항-PD-1 10 mg/kg, Q3D x 2 IP, (iii) 수니티닙 120 mg/kg, QD x 5, PO, 및 (iv) 항-PD-1 + 수니티닙을 나타낸다.

도 9는 CT26 종양 모델에서 종양 용적에 대한 항-PD-1 mAb와 수니티닙의 조합물의 효과를 도시한 것이다. 종양 용적 (mm^3)은 대조군, 항-PD-1 10 mg/kg Q3Dx IP, 수니티닙 120 mg/kg QDx5 PO, 및 항-PD-1 + 수니티닙의 투여에 대하여 y-축에 제시된다.

도 10a 및 10b는 제1상 연구의 설계를 도시한 것이다. 도 10a 및 10b는 진행성 또는 전이성 RCC (mRCC)가 있는 대상체 (NCT01472081)에게서, 니볼루맙과 수니티닙 또는 파조파닙 (a), 또는 니볼루맙과 이필리무맙 (b)의 조합물의 연구 설계를 각각 도시한 것이다. * 진행성/전이성 RCC에 대하여 이전에 적어도 한 가지 전신 치료 요법을 받은 적이 있지만, 이전에 파조파닙 또는 수니티닙을 투여받은 적이 없는 대상체는 2개의 용량 단계적 상승 아암(arm) 둘 다가 개방된 경우에 이들 아암에 교대 방식으로 배정되었다. 1개의 아암 만이 개방된 경우에는, 이들 대상체가 상기 개방된 아암에 배정되었다. ** 진행성 질환 (PD) 또는 약물 관련 독성으로 인해 중단될 때 까지 또는 대상체가 치료 중단을 승낙할 때까지. *** 이전에 적어도 한 가지 전신 요법을 받은 적이 있고, 단계적 상승-기 아암 S 및/또는 P가 개방된 경우에 이들 아암에 대한 자격이 없었던 대상체는, 2개의 이필리무맙 조합 아암 (I-1 및 I-3) 둘 다를 개방한 경우에 이들 아암에 교대 방식으로 배정되었다. 1개의 아암 만이 개방

된 경우에는, 이들 대상체가 상기 개방된 아암에 배정되었다. # 치료받은 적이 없는 대상체는 모든 참여가 완료될 때까지 모든 아암이 1:1:1:1 비로 개방된 경우에, 4개 아암 (확장 아암 S 및 P, 및 I-1 및 I-3) 중 하나에 무작위로 배정되었다. ## 진행성 질환 (PD) 또는 약물 관련 독성으로 인해 중단될 때까지 또는 대상체가 치료 중단을 승낙할 때까지. 초기 조사관-평가된 RECIST 1.1-규정된 진행을 벗어난 치료는 조사관-평가된 임상 이득을 경험하고 연구 요법을 감내하는 대상체에게서 고려되었다. 이러한 대상체에게서 추가의 진행이 확인된 경우에는 요법을 중단하는 것이 필요하였다. ### I-1 및 I-3 코호트(cohort) 확장, 및 IN-3 용량 부가 코호트의 경우에는, 국한성 또는 국소 진행성 RCC에 대한 하나의 이전의 아주반트 또는 네오아주반트(neoadjuvant) 요법이 허용되었는데, 단 이러한 아주반트 또는 네오아주반트 요법을 마지막으로 투여한 후 ≥6개월에 재발이 일어나야 한다. 이전 요법으로서 RCC에 대한 이전의 시토카인 기반 치료 [예를 들어, 인터페론-알파 (IFN-α) 또는 인터루킨 2 (IL-2)]가 허용되었다. 이와 같이 최소한으로 치료받은 대상체 (치료받은 적이 없는(treatment naive) 대상체 포함)는 모든 참여가 완료될 때까지 모든 아암이 1:1:1 비로 개방된 경우에, 3개 아암 (I-1, I-3 및 IN-3) 중 하나에 무작위로 배정되었다.

도 11은 니볼루맙 조합 요법 연구의 S 및 P 아암에서 수행된 용량 단계적 상승을 도시한 것이다. S 아암은 S + N2가 투여된 7명의 사전 치료받은 대상체; S + N5가 투여된 7명의 사전 치료받은 대상체; 및 S + N5 확장에 참여한 19명의 치료받은 적이 없는 환자를 포함하였다. P 아암은 P + N2가 투여된 20명의 사전 치료받은 대상체를 포함하였다. P 아암의 확장은 없었다.

도 12a-d는 니볼루맙과 수니티닙 또는 파조파닙의 조합물로 치료받은 RCC 대상체의 임상 활성을 도시한 것이다. 거미형 플롯(Spider plot)은 각종 요법을 받은 대상체에게서, 모든 표적 병변의 수직 직경의 곱의 합으로서 측정된, 종양 조직량에 있어서 기준선으로부터의 변화 %를 나타낸다. 도 12a는 수니티닙과 2 mg/kg 니볼루맙의 요법을 도시한 것이다. 도 12b는 수니티닙과 5 mg/kg 니볼루맙의 요법을 도시한 것이다. 도 12c는 파조파닙과 2 mg/kg 니볼루맙의 요법을 도시한 것이다. "+"는 새로운 병변의 첫 번째 발생을 표시한다. 도 12d는 S 및 P 아암 내의 대상체에게서 기준선 표적 병변에서의 최대 비율 (%) 반응을 보여주는 폭포형 플롯이다. 기준선 표적 병변 및 적어도 하나의 후-기준선 표적 병변 평가를 나타내는 대상체가 제시된다. 종양 조직량에 있어서의 양성 변화는 종양 성장을 표시하고; 종양 조직량에 있어서의 음성 변화는 종양 감소를 표시한다. 거미형 플롯 및 폭포형 플롯에서, 수평선은 30% 감소 (PR에 대한 RECIST 1.1 역치) 및 20% 증가 (PD에 대한 RECIST 1.1 역치)를 나타낸다. 기준선으로부터의 30% 이상의 감소가 항상 PR은 아니다.

도 13은 니볼루맙과 수니티닙 (S + N) 또는 니볼루맙과 파조파닙 (P + N)으로 치료받은 대상체에 대하여, 시간에 대하여 플롯된 질환 진행이 없는 생존 (PFS)의 비율을 도시한 것이다. 부호는 중도절단된 관찰을 나타낸다. 위험에 놓인 것으로 열거된 환자의 수는 그 기간에 진입하기 전에 위험에 놓인 수이다. Tx: 치료.

도 14a-14d는 이필리무맙과 니볼루맙의 조합물로 치료받은 RCC 대상체의 임상 활성을 도시한 것이다. 거미형 플롯은 각종 요법을 받은 대상체에게서, 모든 표적 병변의 수직 직경의 곱의 합으로서 측정된, 종양 조직량에 있어서 기준선으로부터의 변화 %를 나타낸다. 도 14a는 3 mg/kg 이필리무맙과 1 mg/kg 니볼루맙의 요법을 도시한 것이다. 도 14b는 1 mg/kg 이필리무맙과 3 mg/kg 니볼루맙의 요법을 도시한 것이다. 도 14c는 3 mg/kg 이필리무맙과 3 mg/kg 니볼루맙의 요법을 도시한 것이다. "+"는 새로운 병변의 첫 번째 발생을 표시한다. 도 14d는 I-1, I-3, 및 IN-3 아암 내의 대상체에게서 기준선 표적 병변에서의 최대 비율 (%) 반응을 보여주는 폭포형 플롯이다. 기준선 표적 병변 및 적어도 하나의 후-기준선 표적 병변 평가를 나타내는 대상체가 제시된다. 종양 조직량에 있어서의 양성 변화는 종양 성장을 표시하고; 종양 조직량에 있어서의 음성 변화는 종양 감소를 표시한다. 거미형 플롯 및 폭포형 플롯에서, 수평선은 30% 감소 (PR에 대한 RECIST 1.1 역치) 및 20% 증가 (PD에 대한 RECIST 1.1 역치)를 나타낸다. 기준선으로부터의 30% 이상의 감소가 항상 PR은 아니다.

도 15는 S, P 및 I 아암 내의 대상체에 대한 폭포형 플롯의 비교를 도시한 것이다. 기준선 표적 병변 및 적어도 하나의 후-기준선 표적 병변 평가를 나타내는 대상체가 제시된다. 종양 조직량에 있어서의 양성 변화는 종양 성장을 표시하고; 종양 조직량에 있어서의 음성 변화는 종양 감소를 표시한다. 수평선은 30% 감소 (PR에 대한 RECIST 1.1 역치) 및 20% 증가 (PD에 대한 RECIST 1.1 역치)를 나타낸다. 기준선으로부터의 30% 이상의 감소가 항상 PR은 아니다.

도 16은 1 mg/kg 이필리무맙 + 3 mg/kg 니볼루맙 (IPI1+INV3) (별표), 3 mg/kg 이필리무맙 + 1 mg/kg 니볼루맙 (IPI3 + NIV1) (원형), 및 3 mg/kg 니볼루맙 + 3 mg/kg 이필리무맙 (IPI3 + NIV3) (삼각형)으로 치료받은 대상체에 대하여, 첫 번째 투여 이후의 시간 (주)에 대하여 플롯된 PFS의 비율을 도시한 것이다. 부호는 겸열될 관찰을 나타낸다. 위험에 놓인 것으로 열거된 환자의 수는 그 기간에 진입하기 전에 위험에 놓인 수이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019]

본 발명은 신장암 환자에게 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 단편과 또 다른 항암제의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 신장암 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 다른 항암제는 항-CTLA-4 Ab, 항-혈관형성 TKI, 또는 그의 임의의 조합물이다.

[0020]

용어

[0021]

본 개시내용이 보다 용이하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 특정의 용어를 먼저 정의한다. 본원에서 달리 명확히 제공된 경우를 제외하고는, 본 출원에 사용된 바와 같은 다음 용어들 각각은 다음에 제시된 의미를 가질 것이다. 부가의 정의가 본 출원 전반에 걸쳐 제시된다.

[0022]

"투여하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 각종 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 이용하여, 치료제를 포함하는 조성물을 특정 대상체에게 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 항-PD-1 Ab에 대한 바람직한 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척수 또는 기타 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 투여 경로를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 "비경구 투여"는 장내 및 국소 투여 이외의 투여, 통상적으로 주사에 의한 투여 방식을 의미하고, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수막강내, 림프관내, 병변내, 관절낭내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 관절낭하, 지주막하, 척수내, 경막 및 흉골내 주사 및 주입뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. TKI는 전형적으로, 비-비경구 경로를 통하여, 바람직하게 경구 투여한다. 다른 비-비경구 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비내, 질내, 직장, 설하 또는 국소적 투여를 포함한다. 투여는 또한, 예를 들어 1회, 복수 회, 및/또는 하나 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행할 수 있다.

[0023]

본원에 사용된 바와 같은 "부작용" (AE)은 의학적 치료의 사용과 연관된 임의의 불리하고 일반적으로 의도하지 않거나 또는 바람직하지 않은 징후 (비정상적인 실험실 연구 결과 포함), 증상 또는 질환이다. 예를 들어, 부작용은 특정 치료에 반응하여 면역계 세포 (예를 들어, T 세포)를 확장시키거나 또는 면역계를 활성화시키는 것과 연관될 수 있다. 의학적 치료는 한 가지 이상의 관련 AE를 가질 수 있고, 각 AE는 동일하거나 상이한 수준의 중증도를 가질 수 있다. "부작용을 변경시킬" 수 있는 방법에 대한 언급은 상이한 치료 요법의 사용과 연관된 한 가지 이상의 AE의 발생률 및/또는 중증도를 감소시키는 치료 요법을 의미한다.

[0024]

"항체" (Ab)는 항원과 특이적으로 결합하는 당단백질 면역글로불린을 포함할 것이지만, 이에 제한되지 않고, 디슬피드 결합에 의해 상호 연결된 적어도 2개의 중쇄 (H)와 2개의 경쇄 (L), 또는 그의 항원-결합성 부분을 포함한다. 각 H 쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 V_H 로서 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 불변 도메인, 즉 C_{H1} , C_{H2} 및 C_{H3} 을 포함한다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 V_L 로서 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 하나의 불변 도메인, 즉 C_L 을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 골격 영역 (FR)으로 명명된, 보다 보존되는 영역이 산재된, 상보성 결정 영역 (CDR)으로 명명된 초가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각 V_H 및 V_L 은 3개의 CDR과 4개의 FR을 포함하는데, 이들은 아미노 말단부터 카르복시 말단 까지 다음 순서로 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호 작용하는 결합성 도메인을 함유한다. Ab의 불변 영역은 면역계의 각종 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전통적 보체 시스템의 제1 성분 ($C1q$)을 포함한, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0025]

면역글로불린은 IgA, 분비성 IgA, IgG 및 IgM을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 통상적으로 공지된 이소형 중 임의의 것으로부터 유래될 수 있다. IgG 하위부류는 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 이는 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. "이소형"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 Ab 부류 또는 하위부류 (예를 들어, IgM 또는 IgG1)를 지칭한다. 용어 "항체"는, 예로서 자연 발생적 Ab와 비-자연 발생적 Ab 둘 다; 모노클로날 및 폴리클로날 Ab; 키메라 및 인간화 Ab; 인간 또는 비-인간 Ab; 완전한 합성 Ab; 및 단일 쇄 Ab를 포함한다. 비-인간 Ab는 인간에서의 그의 면역원성을 저하시키기 위해 재조합 방법에 의해 인간화시킬 수 있다. 명확히 언급되지 않고, 문맥상 달리 표시하지 않는 한, 용어 "항체"는 또한, 전술된 면역글로불린 중 임의의 것의 항원-결합성 단편 또는 항원-결합성 부분을 포함하고, 1가 및 2가 단편 또는 부분, 및 단일 쇄 Ab를 포함한다.

[0026]

"단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 Ab가 실질적으로 없는 Ab를 지칭한다 (예를 들어, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 Ab는 PD-1 이외의 항원과 특이적으로 결합하는 Ab가 실질적으로 없다). 그러나, PD-

1과 특이적으로 결합하는 단리된 Ab는 다른 항원, 예컨대 상이한 종으로부터의 PD-1 분자와 교차 반응성을 지닐 수 있다. 더욱이, 단리된 Ab는 다른 세포성 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.

[0027] 용어 "모노클로날 항체" ("mAb")는 단일 분자 조성의 Ab 분자, 즉 그의 1차 서열이 본질적으로 동일하고 특별한 에피토프에 대해 단일 결합 특이성 및 친화성을 나타내는 Ab 분자의 비-자연 발생적 제제를 지칭한다. mAb는 단리된 Ab의 한 예이다. MAb는 하이브리도마, 재조합, 트랜스체닉 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 기술에 의해 생성될 수 있다.

[0028] "인간" 항체 (HuMAB)는 골격 영역과 CDR 영역 둘 다가 인간 생식세포계 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 영역을 갖는 Ab를 지칭한다. 더욱이, 이러한 Ab가 불변 영역을 함유하는 경우, 이러한 불변 영역 또한, 인간 생식세포계 면역글로불린 서열로부터 유래된다. 본 발명의 인간 Ab는 인간 생식세포계 면역글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관 내에서 무작위 또는 부위 특이적 돌연변이 유발에 의해 또는 생체 내에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유류 종, 예컨대 마우스의 생식세포계로부터 유래된 CDR 서열을 인간 골격 서열 상으로 이식시킨 Ab를 포함하지는 않는다. 용어 "인간" Ab 및 "완전한 인간" Ab는 동의어로 사용된다.

[0029] "인간화 항체"는 비-인간 Ab의 CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두를 인간 면역글로불린으로부터 유래된 상응하는 아미노산으로 대체시킨 Ab를 지칭한다. 인간화 형태의 Ab의 한 실시양태에서, CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두는 인간 면역글로불린으로부터의 아미노산으로 대체시켰던 반면, 하나 이상의 CDR 영역 내의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두는 변화시키지 않는다. 아미노산의 소규모 부가, 결실, 삽입, 치환 또는 변형은 이들이 특별한 항원과 결합할 수 있는 Ab의 능력을 없애지 않는 한은 허용 가능하다. "인간화" Ab는 본래의 Ab와 유사한 항원 특이성을 보유하고 있다.

[0030] "키메라 항체"는 가변 영역이 한 가지 종으로부터 유래되고, 불변 영역이 또 다른 종으로부터 유래되는 Ab, 예컨대 가변 영역이 마우스 Ab로부터 유래되고, 불변 영역이 인간 Ab로부터 유래되는 Ab를 지칭한다.

[0031] "항-항원" Ab는 그 항원과 특이적으로 결합하는 Ab를 지칭한다. 예를 들어, 항-PD-1 Ab는 PD-1과 특이적으로 결합하고, 항-CTLA-4 Ab는 CTLA-4와 특이적으로 결합한다.

[0032] Ab의 "항원-결합성 부분" ("항원-결합성 단편"으로 지칭되기도 함)은 완전한 Ab에 의해 결합된 항원과 특이적으로 결합할 수 있는 능력을 보유하고 있는, Ab의 하나 이상의 단편을 지칭한다.

[0033] "암"은 체내에서 비정상적인 세포의 비제어된 성장을 특징으로 하는 광범위한 각종 질환 군을 지칭한다. 조절되지 않는 세포 분열 및 성장으로 인해 분열되고 성장하여, 주변 조직을 침범하는 악성 종양을 형성시키고, 림프계 또는 혈류를 통하여 신체의 멀리 떨어진 부분으로 전이될 수도 있다. "암" 또는 "암 조직"은 종양을 포함 할 수 있다.

[0034] "세포독성 T-림프구 항원-4 (CTLA-4)"는 CD28 계열에 속하는 면역억제성 수용체를 지칭한다. CTLA-4는 생체 내 T 세포 상에서만 발현되고, 2개의 리간드, 즉 CD80 및 CD86 (각각 B7-1 및 B7-2로 지칭되기도 함)과 결합한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "CTLA-4"는 인간 CTLA-4 (hCTLA-4); hCTLA-4의 변이체, 이소형 및 종 상동체; 및 hCTLA-4와 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hCTLA-4 서열은 유전자은행 수탁 번호 AAB59385 하에 찾을 수 있다.

[0035] 용어 "면역요법"은 면역 반응을 유도시키거나, 증강시키거나, 억제하거나 또는 달리 변형시키는 것을 포함하는 방법에 의해, 특정 질환을 앓고 있거나, 이러한 질환에 걸릴 위험이 있거나 또는 이러한 질환의 재발로 인해 고통받을 위험이 있는 대상체의 치료를 지칭한다.

[0036] 대상체의 "치료" 또는 "요법"은 특정 질환과 연관된 증상, 합병증, 병태 또는 생화학적 징후의 개시, 진행, 발생, 중증도 또는 재발을 역전시키거나, 경감시키거나, 완화시키거나, 억제하거나, 느리게 하거나 또는 방지시키는 것을 목표로 하여 대상체 상에서 수행된 임의의 유형의 시술 또는 과정, 또는 활성제를 상기 대상체에게 투여하는 것을 지칭한다.

[0037] "프로그램된 사멸-1 (PD-1)"은 CD28 계열에 속하는 면역억제성 수용체를 지칭한다. PD-1은 생체 내에서 이미 활성화된 T 세포 상에 주로 발현되고, 2개의 리간드, 즉 PD-L1 및 PD-L2와 결합한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "PD-1"은 인간 PD-1 (hPD-1); hPD-1의 변이체, 이소형 및 종 상동체; 및 hPD-1과 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-1 서열은 유전자은행 수탁 번호 U64863 하에 찾을 수 있다.

[0038] "프로그램된 사멸 리간드-1 (PD-L1)"은 PD-1과의 결합시 시토카인 분비와 T 세포 활성화를 하향 조절해주는,

PD-1에 대한 2개의 세포 표면 당단백질 리간드 중 하나이다 (다른 것은 PD-L2이다). 본원에 사용된 바와 같은 용어 "PD-L1"은 인간 PD-L1 (hPD-L1); hPD-L1의 변이체, 이소형 및 종 상동체; 및 hPD-L1과 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-L1 서열은 유전자은행 수탁 번호 Q9NZQ7 하에 찾을 수 있다.

[0039] "대상체"는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 용어 "비-인간 동물"은 척추동물, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개, 및 설치류, 예컨대 마우스, 래트 및 기니아 피그를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0040] 약물 또는 치료제의 "치료상 유효량" 또는 "치료상 유효 투여량"은 단독으로 사용되거나 또 다른 치료제와 조합하여 사용되는 경우에, 질환 증상의 중증도 감소, 질환 증상이 없는 기간의 빈도 및 지속성 증가, 또는 질환의 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지에 의해 입증된, 질환의 개시에 대항하여 대상체를 보호하거나 또는 질환퇴행을 증진시켜 주는 약물의 임의의 양이다. 질환 퇴행을 증진시킬 수 있는 치료제의 능력은 숙련된 시술자에게 공지된 각종 방법을 이용하여, 예컨대 임상 시험 동안 인간 대상체에게서, 인간에서의 효능을 예측해 주는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정에서 상기 치료제의 활성을 검정함으로써 평가할 수 있다.

[0041] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료량 미만의 용량" 또는 "치료량 미만의 유효량"은 과증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하기 위하여 단독으로 투여된 경우에 치료 화합물의 통상적 또는 전형적인 용량보다 적은 치료화합물 (예를 들어, 항체)의 용량을 의미한다. 예를 들어, 항-PD1 항체 (니블루맙)의 치료량 미만의 용량은 약 3 mg/kg 미만의 상기 항체의 단일 용량이다.

[0042] 대체물 (예를 들어, "또는")의 사용은 이러한 대체물 중 하나, 둘 다 또는 그의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해해야 한다. 본원에 사용된 바와 같은 "단수" 형태는 임의의 언급되거나 나열된 성분 중 "하나 이상"을 지칭하는 것으로 이해해야 한다.

[0043] 예로서, "항암제"는 대상체에게서 암 퇴행을 증진시킨다. 다른 실시양태에서, 치료상 유효량의 약물은 암을 제거하는 지점까지 암 퇴행을 증진시킨다. "암 퇴행을 증진시키는" 것은 유효량의 약물을 단독으로 투여하거나 또는 항신생물제와 조합하여 투여하면, 종양 성장 또는 크기가 감소하거나, 종양이 괴사하거나, 적어도 한 가지 질환 증상의 중증도가 감소하거나, 질환 증상이 없는 기간의 빈도 및 지속성이 증가하거나, 또는 질환의 고통으로 인한 손상 또는 장애가 방지된다는 것을 의미한다. 또한, 치료와 관련한 용어 "유효한" 및 "유효성"은 암리학적 유효성과 생리학적 안전성 둘 다를 포함한다. 암리학적 유효성은 환자에게서 암 퇴행을 증진시킬 수 있는 약물의 능력을 지칭한다. 생리학적 안전성은 약물의 투여로부터 비롯되는, 세포성, 기관 및/또는 유기체 수준에서의 독성 또는 기타 불리한 생리학적 효과 (부작용)의 수준을 지칭한다.

[0044] 종양을 치료하기 위한 예로서, 치료상 유효량의 항암제는 바람직하게, 치료받지 않은 대상체와 비교해서 세포 성장 또는 종양 성장을 약 20% 이상, 보다 바람직하게 약 40% 이상, 보다 더 바람직하게 약 60% 이상, 또한 더 바람직하게 약 80% 이상 억제시킨다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 종양 퇴행은 약 20일 이상, 보다 바람직하게 약 40일 이상, 또는 보다 더 바람직하게 약 60일 이상의 기간 동안 관찰되고 지속될 수 있다. 이를 치료적 유효성의 궁극적인 측정에도 불구하고, 면역요법 약물을 평가하는 것은 또한, "면역 관련" 반응 패턴을 감안해야만 한다.

[0045] "면역 관련" 반응 패턴은 암-특이적 면역 반응을 유도시키거나 또는 천연 면역 과정을 변형시킴으로써 항종양 효과를 생성시키는 면역요법제로 치료받은 암 환자에게서 종종 관찰되는 임상 반응 패턴을 지칭한다. 이러한 반응 패턴은 전통적인 화학요법제를 평가하는 데 있어서 질환 진행으로서 분류될 것이고 약물 실패와 동의어가 될 것인, 종양 조직량의 초기 증가 또는 새로운 병변의 출현 이후에 오는 유익한 치료 효과를 특징으로 한다. 따라서, 면역요법제를 적절히 평가하기 위해서는, 표적 질환에 대한 이들 작용제의 효과를 장기간 모니터링 할 수 있어야 한다.

[0046] 약물의 치료상 유효량은 "예방상 유효량"을 포함하는데, 이는 암 발생 위험이 있는 대상체 (예를 들어, 전-악성 병태를 갖는 대상체) 또는 암 재발로 인해 고통받을 위험이 있는 대상체에게 단독으로 투여되거나 또는 항신생물제와 조합하여 투여되는 경우에, 암의 발생 또는 재발을 억제시키는 약물의 임의의 양이다. 실시양태에서, 예방상 유효량은 암의 발생 또는 재발을 전적으로 방지시켜 준다. 암의 발생 또는 재발을 "억제하는" 것은 암의 발생 또는 재발 가능성을 경감시키거나, 또는 암의 발생 또는 재발을 전적으로 방지시키는 것을 의미한다.

[0047] 대체물 (예를 들어, "또는")의 사용은 이러한 대체물 중 하나, 둘 다 또는 그의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해해야 한다. 본원에 사용된 바와 같은 "단수" 형태는 임의의 언급되거나 나열된 성분 중 "하나 이상"을 지

칭하는 것으로 이해해야 한다.

[0048] 용어 "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 특별한 값 또는 조성에 대해 허용되는 오차 범위 내에 있는 값 또는 조성을 지칭하는데, 이는 부분적으로, 이러한 값 또는 조성이 측정되고 결정되는 방식, 즉 측정 시스템의 한계에 좌우될 것이다. 예를 들어, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야에서 실시할 때마다 1 또는 1 초과의 표준 편차 내에 있다는 것을 의미할 수 있다. 또 다른 한편, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 10% 또는 20% 이하의 범위 (즉, ±10% 또는 ±20%)를 의미할 수 있다. 예를 들어, 약 3 mg/kg은 2.7 mg/kg과 3.3 mg/kg 사이의 임의의 수 (10%의 경우) 또는 2.4 mg/kg과 3.6 mg/kg 사이의 임의의 수 (20%의 경우)를 포함할 수 있다. 더욱이, 특별히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련해서는, 상기 용어가 특정 값의 한 자리 크기 이하 또는 5배 이하를 의미할 수 있다. 특별한 값 또는 조성이 본 출원 및 청구범위에 제공되는 경우, 달리 언급되지 않는 한, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"의 의미는 그 특별한 값 또는 조성에 대해 허용되는 오차 범위 내에 있는 것으로 추정해야 한다.

[0049] 본원에 기재된 바와 같은, 임의의 농도 범위, 비율 (%) 범위, 비 범위 또는 정수 범위는 달리 표시되지 않는 한, 언급된 범위, 및 경우에 따라 그의 분획 (예컨대, 특정 정수의 1/10 및 1/100) 내의 임의의 정수 값을 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0050] 본 발명의 각종 측면이 다음 서브섹션에 추가로 상세히 기재된다.

항-PD-1 항체

[0052] PD-1은 활성화된 T 및 B 세포에 의해 발현된 주요 면역 체크포인트 수용체이고, 면역억제를 매개한다. PD-1은 CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1, 및 BTLA를 포함하는, CD28 계열 수용체의 한 구성원이다. PD-1에 대한 2개의 세포 표면 당단백질 리간드, 즉 프로그램된 사멸 리간드-1 (PD-L1) 및 프로그램된 사멸 리간드-2 (PD-L2)가 확인되었는데, 이들은 항원-제시 세포뿐만 아니라 많은 인간 암 상에서 발현되고, PD-1과의 결합시 시토카인 분비 및 T 세포 활성화를 하향 조절하는 것으로 밝혀졌다. PD-1/PD-L1 상호 작용을 억제하면, 전임상 모델에서 강력한 항종양 활성이 매개된다.

[0053] PD-1과 고 친화도로 특이적으로 결합하는 HuMAb가 미국 특허 번호 8,008,449 및 8,779,105에 개시되었다. 다른 항-PD-1 mAb가, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 및 8,354,509, 및 PCT 공개 번호 WO 2012/145493에 기재되었다. 미국 특허 번호 8,008,449에 개시된 각각의 항-PD-1 HuMAb는 다음 특징들 중 한 가지 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어(Biacore) 바이오센서 시스템을 이용하여 표면 플라스몬 공명에 의해 결정된 바와 같이, 1×10^{-7} M 이하의 K_D 로 인간 PD-1과 결합하는 특징; (b) 인간 CD28, CTLA-4 또는 ICOS와 실질적으로 결합하지 않는 특징; (c) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시키는 특징; (d) MLR 검정에서 인터페론-γ 생성을 증가시키는 특징; (e) MLR 검정에서 IL-2 분비를 증가시키는 특징; (f) 인간 PD-1 및 시노몰구스 원숭이 PD-1과 결합하는 특징; (g) PD-1에 대한 PD-L1 및/또는 PD-L2의 결합을 억제하는 특징; (h) 항원-특이적 기억 반응을 자극하는 특징; (i) Ab 반응을 자극하는 특징; 및 (j) 생체 내에서 종양 세포 성장을 억제하는 특징. 본 발명에 사용 가능한 항-PD-1 Ab는 인간 PD-1과 특이적으로 결합하고, 전술된 특징들 중 한 가지 이상, 바람직하게 5가지 이상을 나타내는 mAb를 포함한다.

[0054] 한 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 니볼루맙 ("OPDIVO®"로서 공지되기도 함; 이전 명칭: 5C4, BMS-936558, MDX-1106, 또는 ONO-4538)은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호 작용을 선택적으로 방지함으로써, 항종양 T-세포 기능의 하향 조절을 차단시키는, 완전한 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 체크포인트 억제제 Ab이다 (미국 특허 번호 8,008,449; Wang et al., 2014 *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56).

[0055] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 펠브롤리주맙 ("KEYTRUDA®", 램브롤리주맙, 및 MK-3475로서 공지되기도 함)은 인간 세포 표면 수용체 PD-1 (프로그램된 사멸-1 또는 프로그램된 세포 사멸-1)에 대항하여 유도된 인간화 모노클로날 IgG4 항체이다. 펠브롤리주맙은, 예를 들어, 미국 특허 번호 8,354,509 및 8,900,587에 기재되어 있다 [또한, http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdr_id=695789 (마지막으로 접근한 날짜: 2014년 12월 14일) 참조]. 펠브롤리주맙은 재발성 또는 치료 불응성 흑색종을 치료하는 것으로 FDA에 의해 승인되었다.

[0056] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 모노클로날 항체인 MEDI0608 (이전 명칭: AMP-514)이다. MEDI0608은, 예를 들어 미국 특허 번호 8,609,089B2 또는 http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdr_id=756047 (마지막으로 접근한 날짜: 2014년 12월 14일)에 기재되어 있다.

- [0057] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간화 모노클로날 항체인 피딜리주맙(Pidilizumab) (CT-011)이다. 피딜리주맙은 미국 특허 번호 8,686,119 B2 또는 WO 2013/014668 A1에 기재되어 있다.
- [0058] 상기 개시된 방법에 사용 가능한 항-PD-1 Ab는 또한, 인간 PD-1과 특이적으로 결합하고, 인간 PD-1과의 결합을 놓고 니볼루맙과 교차 경쟁하는 단리된 Ab를 포함한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,008,449 및 8,779,105; WO 2013/173223 참조). 특정 항원과의 결합을 놓고 교차 경쟁할 수 있는 Ab의 능력은 이들 Ab가 상기 항원의 동일한 에피토프 영역과 결합하고, 그러한 특별한 에피토프 영역에 대한 다른 교차 경쟁성 Ab의 결합을 입체적으로 방해한다는 것을 표시한다. 이들 교차 경쟁성 Ab는 그의 PD-1의 동일한 에피토프 영역과의 결합을 통하여 니볼루맙과 매우 유사한 기능적 특성을 지니는 것으로 예상된다. 교차 경쟁성 Ab는 표준 PD-1 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포계수법에서 니볼루맙과 교차 경쟁할 수 있는 그의 능력에 근거하여 용이하게 확인할 수 있다 (예를 들어, WO 2013/173223 참조).
- [0059] 특정 실시양태에서, 인간 PD-1과의 결합을 놓고 니볼루맙과 교차 경쟁하거나, 또는 니볼루맙처럼 인간 PD-1의 동일한 에피토프 영역과 결합하는 Ab는 mAb이다. 인간 대상체에게 투여하는 경우, 이들 교차 경쟁성 Ab는 바람직하게 키메라 Ab, 또는 보다 바람직하게 인간화 또는 인간 Ab이다. 이러한 키메라, 인간화 또는 인간 mAb는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리할 수 있다.
- [0060] 상기 개시된 발명의 방법에 사용 가능한 항-PD-1 Ab는 또한, 이러한 Ab의 항원-결합성 부분을 포함한다. Ab의 항원-결합성 기능이 완전한 길이의 Ab의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 충분히 입증된 바 있다. Ab의 용어 "항원-결합성 부분" 내에 포함되는 결합성 단편의 예는 (i) V_L , V_H , C_L 및 C_{H1} 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 헌지(hinge) 영역에서 디슬퍼드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 $F(ab')_2$ 단편; (iii) V_H 및 C_{H1} 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 및 (iv) Ab의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어진 Fv 단편을 포함한다.
- [0061] 항-CTLA-4 항체
- [0062] 본 발명의 항-CTLA-4 항체는 CTLA-4와 인간 B7 수용체의 상호 작용을 방해하도록 인간 CTLA-4와 결합한다. CTLA-4와 B7의 상호 작용은 CTLA-4 수용체를 보유하고 있는 T-세포의 불활성화를 초래하는 시그널을 변환시키기 때문에, 상기 상호 작용을 방해하는 것이 이러한 T 세포의 활성화를 효과적으로 유도시키거나, 증강시키거나 또는 연장시킴으로써, 면역 반응을 유도시키거나, 증강시키거나 또는 연장시킨다.
- [0063] CTLA-4와 고 친화도로 특이적으로 결합하는 HuMAb가 미국 특허 번호 6,984,720 및 7,605,238에 개시되었다. 다른 항-CTLA-4 mAb가, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,977,318, 6,051,227, 6,682,736, 및 7,034,121에 기재되었다. 미국 특허 번호 6,984,720 및 7,605,238에 개시된 항-CTLA-4 HuMAb는 다음 특징들 중 한 가지 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어 분석에 의해 결정된 바와 같이, 적어도 약 10^7 M^{-1} , 또는 약 10^9 M^{-1} , 또는 약 10^{10} M^{-1} 내지 10^{11} M^{-1} 또는 그 초과의 평형 회합 상수 (K_a)로써 반영된 결합 친화도로 인간 CTLA-4와 특이적으로 결합하는 특징; (b) 적어도 약 10^3 , 약 10^4 , 또는 약 $10^5 \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 의 역학 회합 상수 (k_a); (c) 적어도 약 10^3 , 약 10^4 , 또는 약 $10^5 \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 의 역학 해리 상수 (k_d); 및 (d) B7-1 (CD80) 및 B7-2 (CD86)에 대한 CTLA-4의 결합을 억제하는 특징. 본 발명에 사용 가능한 항-CTLA-4 Ab는 인간 CTLA-4와 특이적으로 결합하고, 전술된 특징들 중 한 가지 이상, 바람직하게 3가지 이상을 나타내는 mAb를 포함한다. 예시되는 임상 항-CTLA-4 Ab는 미국 특허 번호 6,984,720에 개시된 바와 같은 인간 mAb 10D1 (현재 이필리무맙으로서 공지되고 YERVOY®로서 시판됨)이다.
- [0064] 예시되는 임상 항-CTLA-4 Ab는 미국 특허 번호 6,984,720에 개시된 바와 같은 인간 mAb 10D1 (현재 이필리무맙으로서 공지되고 YERVOY®로서 시판됨)이다. 이필리무맙은 본원에 개시된 방법에 사용하기 위한 항-CTLA-4 Ab이다. 이필리무맙은 CTLA-4가 그의 B7 리간드와 결합하는 것을 차단시킴으로써, T 세포 활성화를 자극하고 진행성 흑색종 환자의 전반적인 생존율(OS)을 개선시켜 주는, 완전한 인간 IgG1 모노클로날 Ab이다.
- [0065] 본 방법에 사용 가능한 또 다른 항-CTLA-4 Ab는 트레멜리무맙 (CP-675,206으로서 공지되기도 함)이다. 트레멜리무맙은 인간 IgG2 모노클로날 항-CTLA-4 항체이다. 트레멜리무맙은 WO/2012/122444, 미국 공개 번호 2012/263677, 또는 WO 공개 번호 2007/113648 A2에 기재되어 있다.
- [0066] 상기 개시된 방법에 사용 가능한 항-CTLA-4 Ab는 또한, 인간 CTLA-4와 특이적으로 결합하고 인간 CTLA-4와의 결

합을 놓고 이필리무맙 또는 트레멜리무맙과 교차 경쟁하거나 또는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙처럼 인간 CTLA-4의 동일한 에피토프 영역과 결합하는 단리된 Ab를 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간 CTLA-4와의 결합을 놓고 이필리무맙 또는 트레멜리무맙과 교차 경쟁하거나, 또는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙처럼 인간 CTLA-4의 동일한 에피토프 영역과 결합하는 Ab는 인간 IgG1 이소형의 중쇄를 포함하는 Ab이다. 인간 대상체에게 투여하는 경우, 이들 교차 경쟁성 Ab는 바람직하게 키메라 Ab, 또는 보다 바람직하게 인간화 또는 인간 Ab이다. 사용 가능한 항-CTLA-4 Ab는 또한, 이러한 Ab의 항원-결합성 부분, 예컨대 Fab, F(ab')₂, Fd 또는 Fv 단편을 포함한다.

[0067] 신장암에 대한 표준 진료 요법

본 발명은 또한, 항-PD-1 항체와 신장암을 치료하기 위한 표준 진료 요법의 조합 요법을 포함한다. 이러한 표준 진료 요법은 항-PD1 항체 치료 전, 치료 동안 또는 치료 후의 임의의 시간에 상기 대상체에 대하여 수행될 수 있다. 일부 경우에, 표준 진료 요법 및 PD-1 항체 치료를 또한, 부가의 치료와 조합한다. 상이한 유형의 암에 대한 표준 진료 요법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 내에 있는 21개 주요 암 센터의 동맹인 국립 종합 암 네트워크 (NCCN)는 광범위한 암에 대한 표준 진료 치료에 관한 상세한 최신 정보를 제공하는 NCCN 종양학 임상 진료 지침 (NCCN GUIDELINES®)을 공표하였다 (문헌 [NCCN GUIDELINES®, 2014] 참조).

RCC는 신장 종양의 대략 90%에 대해 책임이 있는, 성인에게서 가장 흔히 나타나는 유형의 신장암이고, 이들의 80 내지 90%가 투명 세포 조직학의 종양이다 (NCCN GUIDELINES®, Version 3.2014 – Kidney Cancer). RCC는 미국에서 모든 암의 약 3%를 차지하고, 2014년에는 미국에서 63,920명으로 추정되는 환자가 신장암으로 진단될 것이고, 13,860명이 이 질환으로 사망할 것이다 (Siegel et al., 2014). 진단시 대상체의 약 30%에서 전이성 질환이 발견된다.

임상적으로 국소성인 RCC (IA 및 IB기)의 경우에는, 근치적 신절제술 및 네프론 보존술을 포함한 외과적 절제가 효과적인 요법이다. 국소적으로 진행된 종양 (II 및 III기) 환자에 대해서는 부분 신절제술이 일반적으로 적합하지 않은데, 이러한 경우에는 근치적 신절제술이 바람직하다. 종양이 신장 실질에 한정되는 경우에는, 5년 생존율이 60 내지 70%이지만, 전이가 확산된 IV기 질환에서는 상당히 더 낮아진다. IV기 RCC는 RT 및 화학요법에 대해 비교적 내성이 있긴 하지만, 잠재적으로 외과적으로 절제 가능한 원발성 및 다발성 절제 가능한 전이 환자에 대해 전신 요법이 권장되기 전에 환자는 수술 및 종양축소 신절제술로부터 이득을 얻을 수 있다.

최근까지도, 시토카인 IL-2 및 IFN- α , 예를 들어, IFN-2b 및 PegIFN-2b가 진행성 또는 전이성 RCC (mRCC)에 대한 유일한 활성의 전신 치료제였는데, 이들 모두는 5 내지 27%의 객관적 반응률 (ORR)을 제공하는 것으로 보고되었다. IL-2는 15% 지속적 반응률에 근거하여 승인되었다. 그러나, 저혈압 (71%), 설사 (67%), 호흡 곤란 (43%), 발진 (42%), 상심실성 빈맥 (12%), 및 각종 대사성 및 혈액학적 장애를 포함한 실질적 독성으로 인해 (문헌 [Fyfe et al., 1995]), IL-2는 비교적 어렵고 예외적으로 의학적으로 맞는 대상체에게만 투여된다. 또한, 중증의 급성 독성으로 인해, 그를 투여하는 것은 삼차 의료 시설에 있는 집중 치료실에 제한된다. IFN- α 는 RCC의 치료에 승인되지 않았고, IL-2 및 IFN- α 의 제한된 임상적 이득과 실질적 독성 프로파일로 인해, 진행성 또는 전이성 신장 세포 암종을 치료하는 데 있어서 보다 새롭게 표적화된 작용제가 상당 부분 시토카인을 대체하여 왔다.

투명 세포 RCC의 발병 기전에서 저산소증 유도 인자 알파 (HIF- α) 시그널링의 중요성을 인식함으로써, 1L 및 2L 치료에서 두 가지 부류의 표적화 요법, 즉 항-혈관형성 TKI와 mTOR 억제제에 관한 광범위한 연구가 주도되었다 (Mulders, 2009). 혈관형성을 표적으로 한 것은 합리적인데, 이는 구성적 HIF- α 활성화로 인해, 연속해서 종양 증식과 신생혈관계 형성을 초래할 수 있는 몇 가지 단백질 [혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 포함]의 상향 조절 또는 활성화가 야기되기 때문이다. 더욱이, VEGF 활성을 차단하는 것이 면역 환경을 조정할 수 있고, 항종양 반응을 자극할 수 있다. mTOR 경로를 표적화하는 것이 중요한데, 이는 상류 PI3K/Akt/mTOR 시그널링 경로의 활성화가, 구성적 HIF- α 활성화 또는 상향 조절을 발생시키는 한 가지 방법이기 때문이다 (Mulders, 2009).

혈관형성을 표적으로 하는 작용제는 VEGF-수용체 (VEGFR) TKI (예를 들어, 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙, 악시티닙 및 티보자닙) 및 VEGF-결합성 mAb (예를 들어, 베바시주맙)를 포함하는 반면, mTOR 경로를 표적으로 하는 작용제는 mTOR 억제제 (예를 들어, 에베롤리무스 및 템시롤리무스)를 포함한다 (Mulders, 2009; NCCN GUIDELINES®, Version 3.2014 – Kidney Cancer). 그러나, 대부분의 환자들에게 내성이 발생하고 궁극적으로 진행성 질환이 발생하며, OS 개선은 단지, 불량 위험 환자의 하나의 제3상 시험에서만 나타났기 때문에, 지속적 반응은 드문 일인데: 템시롤리무스 (TORISEL®)는 IFN- α 와 비교해서 진행성 RCC 환자에게서 OS에 대한 통계상

유의적인 이득을 보여주었다 (7.3개월과 비교해서 10.9개월이다) (Hudes et al., 2007). 에베롤리무스 (AFINITOR®)는 또한, 위약과 비교해서 중앙 질환 진행이 없는 생존 (PFS)에 있어서 2.1개월 개선을 명확히 보여주었지만, OS에 있어서의 개선은 전혀 없었다 (Motzer et al., 2008). 5개의 승인된 항-혈관형성제 (소라페닙, 수니티닙, 파조파닙, 악시티닙 및 베바시주맙) 및 2개의 승인된 mTOR 억제제 (템시롤리무스, 에베롤리무스) 중에서, 에베롤리무스 만이 항-혈관형성 요법으로의 치료 실패 후 사용하도록 특이적으로 승인되었다. 미국에서는, 에베롤리무스가 수니티닙 또는 소라페닙으로의 1차 치료 실패 후 진행성 RCC를 치료하도록 권고되는 반면, 유럽에서는 그의 질환이 VEGF-표적화 요법시 진행되었거나 이러한 요법으로의 치료 후에 진행된 진행성 RCC 환자에게 보다 광범위하게 권고된다. mTOR 억제제 치료시 진행되는 환자에 대해서는 권장 사항이 없다.

[0074] 신장암의 면역요법

표적화 요법이 여러 차수로 진행되었던 환자에 대하여 유효할 뿐만 아니라 현재의 표준 치료보다 생존을 더 장기간 연장시켜 주는 요법에 유효한 작용제가 명백히 필요하다. IL-2 및 IFN- α 를 훨씬 능가하는, 면역요법에 대한 보다 새로운 접근 방식이 최근에 가능한 것으로 밝혀졌다. 면역요법은 초기에는 mRCC 환자에게서 시험되었는데, 이는 전통적인 화학요법 및 방사선요법이 실망스러운 것으로 입증되었고, 신장 종양이 면역 반응을 유발시킬 수 있는 것으로 공지되었으며, RCC가 자발적 퇴행을 보여주는 가장 흔한 종양이기 때문이다 (Elhilali et al., 2000; Inman et al., 2013). 현재, RCC를 치료하기 위한 각종 면역요법 전략이 임상 개발 중인데, 이는 T 세포 조정, 면역 프라이밍, 및 선천 면역을 포함한다 (Rosenblatt and McDermott, 2011; Inman et al., 2013). PD-1 수용체 또는 그의 PD-L1 리간드를 표적으로 하는 Ab를 이용하여 T 세포 면역억제를 역전시키는 방법이 또한, RCC를 치료하는 데 있어서 매우 전도유망한 것으로 입증되었다 (Topalian et al., 2012a; Brahmer et al., 2012; WO 2013/173223).

[0075] 신장암의 조합 면역요법

작용제, 예를 들어 항-PD-1 Ab와 항-CTLA-4 Ab의 조합을 포함하는 면역요법 접근 방식이 흑색종을 치료하는 데 있어서 상당히 효능이 있는 것으로 입증되었다 (Wolchok et al., 2013; WO 2013/173223). 유추하면, RCC 환자 또한, 상이한 면역요법 약물의 조합 또는 이러한 약물과 표적화 작용제 또는 기타 치료 (수술, 방사선, 표준 암화학요법 또는 백신 포함)의 조합으로부터 이득을 얻을 수 있다. 그러나, 면역요법제를 다른 항암제와 조합하는 경우에, 놀랍고도 예상치 못한 합병증이 종종 관찰되었다. 예를 들어, 항-PD-1 작용제 (각각 니볼루맙 및 MK-3475)를 이용하는, BRAF V600E 돌연변이를 수반하는 2명의 흑색종 환자의 1차 요법은 상당한 독성을 유발시키지 않았지만, 질환 진행시 베무라페닙(vemurafenib) (ZELBORAF®)으로 치료하면, 베무라페닙 치료 과정 초기에 다기관 손상을 수반하는 중증의 과민성 약물 발진이 초래되었다 (Johnson et al., 2013). 1명의 환자에게서 급성 염증성 탈수초성 다발신경병증이 후속 발생하였고, 다른 환자에서는 저 용량 베무라페닙 재시험접종시 아나필락시스가 발생하였다.

RCC와 관련하여 구체적으로 언급하면, mRCC의 치료를 위해 현재까지 승인된 모든 작용제는, IFN- α 와 조합하는 경우에만 승인된 베바시주맙 (AVASTIN®)을 제외하고는 단독요법으로서 승인되었다. 상기 조합은 허용되는 안전성 프로파일과 연계해서 PFS 상의 개선에 근거하여 승인되었지만, IFN- α 가 단독으로 투여된 환자와 비교해서 중앙 OS에 대한 상당한 개선을 초래하지는 못하였고 (문헌 [Escudier et al., 2010; Rini et al., 2010]), 등급 ≥ 3 고혈압 및 단백뇨의 더 높은 발생률을 유발시킨다. 항-혈관형성 요법 + 면역요법의 많은 다른 조합이 임상 시험에서 평가되어 왔지만, 상당한 독성이 종종 관찰되었는데, 이는 수니티닙 + IFN- α (문헌 [Motzer et al., 2009]), 수니티닙 + IL-21 (문헌 [Grunwald et al., 2011]), 수니티닙 + 트레멜리무맙 (문헌 [Rini et al., 2011]), 소라페닙 + IFN- α (문헌 [Escudier et al., 2007; Ryan et al., 2007; Gollob et al., 2007]), 및 소라페닙 + IL-2 (문헌 [Procopio et al., 2011])의 시험을 포함한다.

치료받은 적이 없는 mRCC 대상체 ($n = 25$)에서 수니티닙 + IFN- α 의 사용을 조사하는 제1상 시험에서, 모든 대상체는 치료중에 발생한 등급 3/4 AE, 가장 흔하게는 호중구 감소증, 피로, 및 혈소판 감소증을 경험하였다 (Motzer et al., 2009). 보다 적은 출발 용량이 더 우수하게 관용되길 하였지만, 임상 활성은 저하되었다. 수니티닙 + IFN- α 를 이용한 경우에 관찰된 12% 반응률은 수니티닙 단독을 이용한 경우에 관찰된 27.5%의 과거 반응률보다 더 낮았다. 수니티닙 + IL-21은 또한, 치료받은 적이 없는 대상체 ($n = 9$)에서 제1상 시험에서 연구되었다 (Procopio et al., 2011). 전체 용량 수니티닙을 10 mcg/kg의 IL-21과 조합하는 것은, 이로써 생성되는 혈액학적 용량 제한 독성 (DLT)에 근거하여 매우 독성인 것으로 간주되었지만, 더 낮은 용량의 IL-21과 조합하는 것은, 치료상 관련이 있는 것으로 간주되지 않았다. 수니티닙 + 트레멜리무맙 (항-CTLA-4 Ab; Ribas, 2010; 미국 특허 번호 6,682,736)은 이전에 ≤ 1 전신 요법이 투여된 28명의 mRCC 대상체에게서 제1상 용량-단계

적 상승 시험으로 연구하였다 (Rini et al., 2011). 급속히 발병하는 신부전증의 예상치 못한 독성은 매일 수니티닙 37.5 mg을 12주마다 10 mg/kg 또는 15 mg/kg 트레멜리무맙과 조합하여 투여한 4명의 대상체에게서 관찰되었다. 43% 부분 반응률이 관찰되긴 하였지만, MTD (수니티닙 37.5 mg 매일 + 트레멜리무맙 10 mg/kg q 12주) 하에서의 상기 조합의 독성은 허용되지 않는 것으로 간주되었다.

[0080] 소라페닙과의 조합이 또한, 너무 독성이거나 또는 소라페닙 단독요법보다 더 효과적이지 않은 것으로 입증되었다. 12명의 mRCC 대상체를 포함한 집단에서 소라페닙 + IFN- α 의 제1상 시험 결과, 전체 용량 소라페닙 + IFN 9 MIU가 잘 관용되고 등급 3 천식의 하나의 DLT만이 발견되었다고 결론을 내리긴 하였지만 (Escudier et al., 2007), 2가지 후속 제2상 시험에서는 상기 조합을 사용한 경우에 독성 증가가 발견되었다 (Ryan et al., 2007; Gollob et al., 2007). 치료받은 적이 없는 62명의 mRCC 대상체에서의 소라페닙 + IFN- α 의 제2상 시험에서, 상기 조합물에 대한 확증된 반응률 (19%)은 어느 한 가지 작용제 단독에 대한 과거의 반응률보다 더 높았지만, 대상체의 77%에게서 등급 3 또는 더 쇠약의 독성을 포함한 독성 증가로 인해, 추가 개발이 제한되었다 (Ryan et al., 2007). 40명의 1차 또는 2차 대상체에게서의 소라페닙 + IFN- α 의 제2상 시험에서는, 상기 반응률이 33%였고, 2가지 완전 반응을 포함하였다 (Gollap et al., 2007). 그러나, 상기 조합물은 어느 한 가지 약물 단독보다 더 독성이었고, 요법은 치료 중단과 용량 감소의 경우에만 관용될 수 있었다 (대상체의 65%). 치료받은 적이 없는 128명의 mRCC 대상체에게서의 무작위 제2상 시험에서, 소라페닙 단독과 비교하여 소라페닙 + 피하 IL-2를 연구하였다 (Procopio et al., 2011). IL-2 용량은 독성으로 인해 40명의 대상체를 치료한 후 4.5 MIU에서 3 MIU로 감소시켰다. 반응률이 소라페닙 단독요법 아암에서보다 조합 아암에서 더 높았지만 (각각 27% 대 15%), 중앙 PFS는 두 치료군 간에 유의적으로 상이하지 않았다. 상기 저자는 소라페닙 + IL-2의 조합물을 사용해서는 그 효능이 개선되지 않았다고 결론지었다.

[0081] 따라서, 항-헬관형성 TKI를 포함한 어떠한 조합 요법도, 어느 한 가지 약물을 이용하는 단독요법과 비교해서 증가되고 일반적으로 허용되지 않은 독성을 수반하지 않으면서 RCC에서 개선된 효능을 명확히 보여줄 수 없었다. 흑색종 및 RCC에서의 상기 예는 면역요법 (면역 체크포인트 억제제 약물, 예컨대 항-CTLA-4 또는 항-PD-1 Ab 포함)과 표적화 항암 요법 (예컨대, 항-헬관형성 TKI)의 조합이 예측할 수 없는 것이고, 임상 시험에서 안전성뿐만 아니라 효능에 관하여 조심스럽게 평가해야만 한다는 것을 명백히 표시한다. 니볼루맙 (항-PD-1)과 이필리무맙 (항-CTLA-4)의 조합이 관리 가능한 독성을 수반하면서 흑색종을 치료하는 데 고도로 유효하긴 하였지만 (Wolchok et al., 2013), 이러한 조합이 개별 작용제를 이용하여 RCC 및 다른 암을 치료하는 것보다 인간 대상체에게 상당히 더 유효할 것인지의 여부는 지금까지 공지되지 않았다.

[0082] 제약 조성물 및 투여량

[0083] 본 발명의 치료제는 조성물, 예를 들어 Ab 또는 TKI, 및 제약상 허용되는 담체를 함유하는 제약 조성물 내의 구성 요소가 될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, "제약상 허용되는 담체"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제, 및 생리학상 화합성인 기타 작용제를 포함한다. 바람직하게, Ab를 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 하나 이상의 제약상 허용되는 염, 항산화제, 수성 및 비-수성 담체, 및/또는 아주반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 포함할 수 있다.

[0084] 투여량 요법은 최적의 목적하는 반응, 예를 들어 최대의 치료 반응 및/또는 최소한의 부작용을 제공하도록 조정한다. 또 다른 항암제와 조합하는 것을 포함하여, 항-PD-1 Ab를 투여하는 경우, 투여량은 약 0.01 내지 약 20 mg/대상체의 체중 kg, 약 0.1 내지 약 10 mg/kg의 범위일 수 있다. 예를 들어, 투여량은 약 0.1, 약 0.3, 약 1, 약 2, 약 3, 약 5 또는 약 10 mg/체중 kg, 및 약 0.3, 약 1, 약 2, 약 3, 또는 약 5 mg/체중 kg일 수 있다. 투여 스케줄은 전형적으로, Ab의 전형적인 약동학적 특성을 근거로 하여 지속적인 수용체 점유 (RO)를 가져다주는 노출을 달성하도록 설계된다. 예시적인 치료 요법은 1주 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 1개월에 1회, 약 3개월 내지 6개월마다 1회 또는 더 긴 기간마다 1회 투여하는 것을 수반한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab, 예컨대 니볼루맙은 대상체에게 약 2주마다 1회 투여한다. 다른 실시양태에서, 상기 Ab는 약 3주마다 1회 투여한다. 투여량 및 스케줄링은 치료 과정 동안 변할 수 있다. 예를 들어, 항-PD-1 단독요법에 대한 투여 스케줄은 Ab를 (i) 6주 주기로 2주마다 투여하고; (ii) 6회 투여량에 대하여 4주마다 투여한 다음, 3개월마다 투여하며; (iii) 3주마다 투여하고; (iv) 3 내지 10 mg/kg을 1회 투여한 다음, 2 내지 3주마다 1 mg/kg을 투여하는 것을 포함할 수 있다. IgG4 Ab가 전형적으로, 2 내지 3주의 반감기를 갖고 있다는 것을 고려하면, 본 발명의 항-PD-1 Ab에 대한 투여량 요법은 정맥내 투여를 통하여, 약 0.3 내지 약 10 mg/체중 kg, 바람직하게 약 1 내지 약 5 mg/체중 kg, 보다 바람직하게 약 1 내지 약 3 mg/체중 kg을 포함하는데,

이러한 Ab는 완전 반응 또는 진행성 질환 확증 때까지 6주 또는 12주 이하 주기로 14일 내지 21일 마다 투여한다.

[0085] 다른 항암제와 조합하여 사용되는 경우, 항-PD-1 Ab의 투여량은 단독요법 용량과 비교해서 더 낮을 수 있다. 예를 들어, 전형적인 3주마다 약 3 mg/kg, 예를 들어 약 3주 또는 4주마다 약 0.1 mg/kg 이하보다 상당히 더 낮은 니볼루맙의 투여량이 치료량 미만의 투여량으로서 간주된다. 일부 실시양태에서, 이러한 치료량 미만의 용량은 약 2 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 또는 약 0.01 mg/kg이다. 니볼루맙 0.3 mg/kg 내지 10 mg/kg을 투여한 15명의 대상체로부터의 수용체-점유 데이터는 PD-1 점유가 상기 용량 범위에서 용량-비의존적인 것으로 여겨진다는 것을 표시한다. 모든 용량 전반에 걸쳐, 평균 점유율은 85% (70% 내지 97%의 범위)였는데, 평균 안정 수준 점유율은 72% (59% 내지 81%의 범위)였다 (Brahmer et al., 2010). 따라서, 약 0.3 mg/kg을 투여하는 것이 최대 생물학적 활성을 초래하는 데 충분한 노출을 허용할 수 있다.

[0086] 2주마다 10 mg/kg 이하를 투여하는 보다 높은 니볼루맙 단독요법이 최대 허용 용량 (MTD)에 도달하지 않고서도 달성되긴 하였지만, 체크포인트 억제제 + 항-혈관형성 요법의 다른 시험에서 보고된 상당한 독성 (예를 들어, 문헌 [Johnson et al., 2013; Rini et al., 2011] 참조)은 니볼루맙 용량을 10 mg/kg 미만으로 선택하는 것을 뒷받침해준다.

[0087] 이필리무맙 (YERVOY®)은 3 mg/kg을 3주마다 1회씩 4회 용량으로 정맥내 투여하여 흑색종을 치료하는 것으로 승인되었다. 따라서, 실시양태에서, 약 3 mg/kg은 항-PD-1 Ab와 조합하여 사용되는 이필리무맙의 가장 높은 투여량이긴 하지만, 특정 실시양태에서, 항-CTLA-4 Ab, 예컨대 이필리무맙은 니볼루맙과 조합되는 경우에 약 2주 또는 3주마다 약 0.3 내지 10 mg/체중 kg의 범위 내로 투여할 수 있다. 승인된 3주마다 약 3 mg/kg, 예를 들어 약 3주 또는 4주마다 약 0.3 mg/kg 이하보다 상당히 더 낮은 이필리무맙의 투여량이 치료량 미만의 투여량으로서 간주된다. 일부 실시양태에서, 이러한 치료량 미만의 용량은 약 2 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 또는 약 0.01 mg/kg이다.

[0088] 니볼루맙 3 mg/kg과 이필리무맙 3 mg/kg을 조합 투여하는 것이 흑색종 집단에서 최대 허용 용량 (MTD)을 초과한 반면, 니볼루맙 1 mg/kg + 이필리무맙 3 mg/kg 또는 니볼루맙 3 mg/kg + 이필리무맙 1 mg/kg의 조합 투여는 흑색종 환자에서 관용될 수 있는 것으로 밝혀진 것으로 나타났다 (Wolchok et al., 2013). 따라서, 니볼루맙 10 mg/kg 이하를 2주마다 정맥내 투여하는 것이 관용되긴 하지만, 특정 실시양태에서 항-PD-1 Ab의 용량은 이필리무맙과 조합되는 경우에 약 3 mg/kg를 초과하지 않는다. 특정 실시양태에서, 유해-유익 및 PK-PD 평가에 근거하여, 사용된 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 포함하는데, 각각은 약 2 내지 4주마다 1회, 약 3주마다 1회의 투여 빈도로 투여한다. 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 투여된 이필리무맙과 조합하여, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 투여한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab와 항-CTLA-4 Ab의 조합물은 대상체에게 유도 기에 약 2주 또는 3주마다 2, 3 또는 4회 정맥내 투여한다. 특정 실시양태에서, 니볼루맙과 이필리무맙의 조합물은 유도 기에 약 3주마다 4회 정맥내 투여한다. 이러한 유도 기에 이어 유지 기가 있는데, 이 동안에는 항-PD-1 Ab 만을 상기 대상체에게 약 0.1, 약 0.3, 약 1, 약 2, 약 3, 약 5 또는 약 10 mg/kg의 투여량으로 2주 또는 3주마다 투여하는데, 단 치료는 효능이 있는 것으로 입증되는 한 또는 다루기 힘든 독성이나 질환 진행이 일어날 때까지 지속된다. 특정 실시양태에서, 니볼루맙은 유지 기 동안 약 3 mg/체중 kg의 용량을 약 2주마다 투여한다.

[0089] 니볼루맙을 다른 항암제와 조합하는 경우, 일부 실시양태에서, 이를 작용제는 그들의 승인된 투여량으로 투여할 수 있다. 치료는 임상적 이득이 관찰되는 한 또는 허용되지 않은 독성이나 질환 진행이 일어날 때까지 지속된다. 그럼에도 불구하고, 특정 실시양태에서, 투여되는 이를 항암제의 투여량은 승인된 투여량보다 상당히 더 낮은데, 즉 상기 항암제의 치료량 미만의 투여량을 항-PD-1 Ab와 조합하여 투여한다. 항-PD-1 Ab는 임상 시험에서 단독요법으로서 가장 높은 효능을 야기시키는 것으로 밝혀진 투여량, 예를 들어 약 3 mg/kg의 니볼루맙을 3주마다 약 1회 투여하거나, 또는 상당히 더 낮은 용량, 즉 치료량 미만의 용량으로 투여할 수 있다.

[0090] TKI에 대한 투여 스케줄은 상이한 TKI에 대하여 다양하다. 예를 들어, 수니티닙의 통상의 투여량은 음식을 동반하거나 동반하지 않으면서 50 mg의 고정 용량을 1일 1회 성인에게 경구 투여하는 것을 포함하는데, 개개 환자의 안전성과 내약성에 근거하여 용량을 약 12.5 mg 증가 또는 감소시켜 조정하는 것이 권장된다. 수니티닙은 치료 중일 때는 4주의 스케줄로 투여한 다음, 2주간은 치료를 중단한다. 일부 실시양태에서, 수니티닙은 약 12.5, 약 25, 약 37.5, 약 50, 약 62.5, 약 75, 약 87.5 또는 약 90 mg의 용량으로 1일 1회 투여한다. 소라페

넓은 식사하기 적어도 1시간 전 또는 식후 2시간째에 400 mg의 투여량으로 성인 환자에게 1일 2회 경구 투여한다. 일부 실시양태에서, 소라페닙은 약 100, 약 200, 약 300, 약 400, 약 500, 약 600 또는 약 800 mg의 용량으로 1일 2회 투여한다. 파조파닙은 음식을 동반하지 않으면서 (식사하기 적어도 1시간 전 또는 식후 2시간째) 800 mg의 용량으로 환자에게 1일 1회 경구 투여한다. 일부 실시양태에서, 파조파닙은 약 200, 약 400, 약 600, 약 700, 약 800, 약 900, 또는 약 1000 mg의 용량으로 1일 1회 투여한다. 악시티닙 (INLYTA®)은 음식을 동반하거나 동반하지 않으면서 약 5 mg의 용량으로 환자에게 대략 12시간 간격으로 1일 2회 경구 투여하지만, 필요에 따라 용량을 약 2, 약 3, 약 7 또는 약 10 mg으로 1일 2회 경구 투여하는 것으로 조정할 수 있다. 티보자닙은 아직까지 FDA에 의해 승인되지 않았지만, 약 1 또는 1.5 mg, 바람직하게 1.5 mg의 1일 경구 투여량으로 28일 동안 투여한 다음 14일 동안은 투여를 중단하거나 (문헌 [Eskens et al., 2011]) 또는 21일 동안 투여한 다음 7일 동안은 투여를 중단하는 것이 (문헌 [Nosov et al., 2012])이 권장된다. 일부 실시양태에서, 티보자닙은 약 0.5, 약 0.75, 약 1, 약 1.25, 약 1.5, 약 1.75 또는 약 2 mg의 용량으로 1일 1회 투여한다. TKI를 항-PD-1 Ab와 조합하여 치료하는 경우, 일부 실시양태에서, TKI는 그들의 승인되거나 권장되는 투여량으로 투여한다. 치료는 임상적 이득이 관찰되는 한 또는 허용되지 않은 독성이거나 질환 진행이 일어날 때까지 지속된다.

[0091] 특정 실시양태에서, 투여된 TKI의 투여량은 승인되거나 권장된 투여량이다. 다른 실시양태에서, TKI의 승인된 투여량보다 상당히 더 낮은 투여량, 즉 치료량 미만의 투여량을 항-PD-1 Ab와 조합하여 투여한다. 항-PD-1 Ab는 임상 시험에서 단독요법으로서 가장 높은 효능을 야기시키는 것으로 밝혀진 투여량으로 투여할 수 있는데, 예를 들어 약 3 mg/kg의 니볼루맙을 3주마다 1회 투여할 수 있거나 (Topalian et al., 2012a; Topalian et al., 2012), 또는 보다 낮은 용량, 즉 치료량 미만의 용량으로 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 약 0.1, 약 0.3, 약 1, 약 2, 약 3 또는 약 5 mg/kg의 투여량으로 투여하고, TKI는 약 0.1 mg, 약 0.5, 약 1, 약 2, 약 3, 약 5, 약 7.5, 약 10, 약 12.5, 약 15, 약 20, 약 30, 약 40, 약 50 또는 약 75 mg/kg의 투여량으로 투여한다.

[0092] 투여량 및 투여 빈도는 대상체에게서 상기 Ab의 반감기에 따라서 다양하다. 일반적으로, 인간 Ab는 가장 긴 반감기를 나타내고, 그 다음이 인간화 Ab, 키메라 Ab, 및 비-인간 Ab 순이다. 투여량 및 투여 빈도는 처치가 예방적인지 아니면 치료적인지에 따라서 다양할 수 있다. 예방적 적용에서는, 비교적 저 투여량을 전형적으로, 장기간에 걸쳐 비교적 드문 간격으로 투여한다. 일부 환자는 그의 나머지 여생 동안 치료를 지속적으로 받는다. 치료적 적용에서는, 질환의 진행이 감소되거나 종결될 때까지, 바람직하게는 환자가 질환 증상의 부분적 또는 완전한 완화를 보일 때까지 비교적 고 투여량을 비교적 짧은 간격으로 투여하는 것이 종종 요구된다. 그 후, 환자에게 예방적 요법을 투여할 수 있다.

[0093] 본 발명의 제약 조성물 중의 활성 성분의 실제적 투여량 수준은 환자에게 과도하게 독성이 아니면서, 특별한 환자, 조성물 및 투여 방식에 대한 목적하는 치료 반응을 달성하는 데 유효한 활성 성분의 양을 수득하도록 다양 할 수 있다. 선택된 투여량 수준은 이용된 본 발명의 특별한 조성물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 이용되는 특별한 화합물의 배출 속도, 치료 지속 기간, 이용된 특별한 조성물과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및 /또는 물질, 치료받고 있는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 일반적 건강 및 이전의 병력, 및 의학 분야에 널리 공지된 기타 요인들을 포함한 각종 약동학적 요인에 좌우될 것이다. 본 발명의 조성물은 관련 기술분야에 널리 공지된 각종 방법 중 한 가지 이상을 이용하여 한 가지 이상의 투여 경로를 통하여 투여할 수 있다. 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라서 다양할 것이다.

본 발명의 방법

[0095] 본 개시내용은 신장암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 조합 요법을 포함하는, 신장암을 치료하거나 또는 신장암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 상기 대상체에게 (a) PD-1 수용체와 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분인 항암제; 및 (b) 또 다른 항암 요법의 치료상 유효량의 조합물을 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 신장암의 치료를 필요로 하는 대상체에게서 신장암을 치료하거나 또는 신장암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것인데, 이러한 방법은 상기 대상체에게 (a) 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분; 및 (b) 또 다른 항암제의 치료상 유효량의 조합물을 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 신장암을 치료하거나 또는 신장암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것인데, 이러한 방법은 상기 대상체에게 (a) 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분; 및 (b) 본원의 다른 곳에 개시된 표준 진료 요법의 치료상 유효량의 조합물을 투여하는 것을 포함한다. RCC가 신장 종양의 대략 90%를 차지하기 때문에, 일부 실시양태에서 상기 신장암은 RCC이다. 다른 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 인간

환자이다.

[0096] 특정 실시양태에서, 본 발명은 신장암의 치료를 필요로 하는 대상체에게서 신장암을 치료하거나 또는 신장암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것인데, 이러한 방법은 상기 대상체에게 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분을 투여하는 것을 포함하는데, 여기서 상기 대상체를 또 다른 항암제를 이용하여 공동으로 치료 한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 신장암의 치료를 필요로 하는 대상체에게서 신장암을 치료하거나 또는 신장암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것인데, 이러한 방법은 상기 대상체에게 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분을 투여하는 것을 포함하는데, 여기서 상기 대상체를 본원의 다른 곳에 개시된 표준 진료 요법을 이용하여 공동으로 치료한다. RCC가 신장 종양의 대략 90%를 차지하기 때문에, 일부 실시양태에서 상기 신장암은 RCC이다. 다른 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 인간 환자이다.

[0097] 일부 실시양태에서, PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분 및/또는 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분은 VEGF-수용체 (VEGFr) TKI (예를 들어, 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙, 악시티닙, 및 티보자닙), VEGF-결합성 mAb 및 억제제 [예를 들어, 베바시주맙, 아플리베르셉트(afibbercept), 및 ziv-아플리베르셉트], mTOR 억제제 (예를 들어, 에베롤리무스 및 탬시롤리무스), 시토카인 [예를 들어, IFN- α , IFN-b2, 페길화 IFNb2 (PegIFN-b2), 및 IL-2], 및 유사분열 억제제 (예를 들어, 파클리타센, 도세탁센, 빙크리스틴, 에리볼린, 에스트라무스틴, 에토포시드, 익사베필론, 카바지탁센, 빙크리스틴 리포솜, 비노렐빈, 빙크리스틴, 빙블라스틴, 및 테니포시드)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 부가 항암제와 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, 상기 항암제는 본원에 기재된 임의의 다른 작용제이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 요법 (예를 들어, 항-PD-1 항체의 투여 또는 항-PD-1 항체와 또 다른 항암 요법의 투여)은 상기 대상체의 생존 지속 기간을 효과적으로 증가시켜 준다. 예를 들어, 상기 대상체의 생존 지속 기간은 단지 어느 하나의 또 다른 요법 [예를 들어, 베바시주맙 또는 테모졸로미드(Temozolomide)]으로 치료받은 또 다른 대상체, 또는 조합 요법의 경우에는, 이러한 조합 요법의 2가지 구성원 중 하나만을 단독 (예를 들어, 항-PD-1 항체 단독)으로 치료한 또 다른 대상체와 비교해서, 약 1개월 이상, 약 2개월 이상, 약 3개월 이상, 약 4개월 이상, 약 5개월 이상, 약 6개월 이상, 약 7개월 이상, 약 8개월 이상, 약 9개월 이상, 약 10개월 이상, 약 11개월 이상 또는 약 1년 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 생존 지속 기간은 약 2개월 이상 증가한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 요법은 상기 대상체에게서 질환 진행이 없는 생존의 지속 기간을 효과적으로 증가시킨다. 예를 들어, 상기 대상체의 질환 진행이 없는 생존 기간은 치료받지 않은 대상체, 또는 단지 어느 하나의 또 다른 요법 (예를 들어, 베바시주맙 또는 테모졸로미드)으로 치료받은 대상체, 또는 조합 요법의 경우에는, 이러한 조합 요법의 2가지 구성원 중 하나만을 단독 (예를 들어, 항-PD-1 항체 단독)으로 치료한 대상체와 비교해서, 약 1개월 이상, 약 2개월 이상, 약 3개월 이상, 약 4개월 이상, 약 5개월 이상, 약 6개월 이상, 약 7개월 이상, 약 8개월 이상, 약 9개월 이상, 약 10개월 이상, 약 11개월 이상 또는 약 1년 이상 증가된다. 일부 실시양태에서, 질환 진행이 없는 생존 기간은 약 2개월 이상 증가된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 요법은 대상체의 특정 군에서의 반응률을 효과적으로 증가시켜 준다. 예를 들어, 대상체의 특정 군에서의 반응률은 단지 어느 하나의 또 다른 요법 (예를 들어, 베바시주맙 또는 테모졸로미드)으로 치료받은 대상체의 또 다른 군, 또는 조합 요법의 경우에는, 이러한 조합 요법의 2가지 구성원 중 하나만을 단독 (예를 들어, 항-PD-1 항체 단독)으로 치료한 (즉, 단독요법) 대상체의 또 다른 군과 비교해서, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 99% 이상 또는 약 100% 이상 증가된다.

[0098] 상기 개시된 방법에 사용하기 적합한 항-PD-1 항체 및 항-PD-L1 항체

[0099] 상기 개시된 방법에 사용하기 적합한 항-PD-1 Ab는 PD-1과 고 특이성 및 친화도로 결합하고, PD-L1 및/또는 PD-L2의 결합을 차단시키며, PD-1 시그널링 경로의 면역억제 효과를 억제하는 Ab이다. 본원에 개시된 치료 방법 중 임의의 것에서, 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 "항체"는 PD-1 또는 CTLA-4 수용체와 각각 결합하고; 리간드 결합을 억제하며 면역계를 상향 조절하는 데 있어서 전체 Ab와 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합성 부분 또는 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분은 인간 PD-1과의 결합을 놓고 니볼루맙과 교차-경쟁한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분은 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 Ab 또는 그의 특정 부분이다. 특정 실시양태에서 인간 대상체를 치료하는 경우, 상기 Ab는 인간화 Ab이다. 다른 실시양태에서 인간 대상체를 치료하는 경우, 상기 Ab는 인간 Ab이다. IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 Ab가 사용될 수 있다.

[0100] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분은 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 영역을

포함한다. 특정의 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분의 IgG4 중쇄 불변 영역의 서열은 힌지 영역 내의 세린 잔기를, IgG1 이소형 항체 내의 상응하는 위치에서 정상적으로 발견되는 프롤린 잔기로 대체시키는 S228P 돌연변이를 함유한다. 니볼루맙에 존재하는 상기 돌연변이는 야생형 IgG4 항체와 회합된 Fc 수용체를 활성화시키기 위한 낮은 친화성은 보유하면서도, 내인성 IgG4 항체로의 Fab 아암 교환을 방지시켜 준다 (Wang et al., 2014). 또한 다른 실시양태에서, 상기 Ab는 인간 카파 또는 람다 불변 영역인 경쇄 불변 영역을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분은 mAb 또는 그의 항원-결합성 부분이다. 항-PD-1 Ab의 투여를 포함하는 본원에 기재된 치료 방법 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, 이러한 항-PD-1 Ab는 니볼루맙이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 펜브롤리주맙이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 미국 특허 번호 8,008,449에 기재된 인간 항체 17D8, 2D3, 4H1, 4A11, 7D3 및 5F4로부터 선택된다. 또한 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 MEDI0608 (이전 명칭: AMP-514), AMP-224, 또는 피딜리주맙 (CT-011)이다.

[0101] 다른 실시양태에서, 본 발명은 항-PD-1 길항체를 투여하거나 또는 항-PD-1 길항체를 암을 치료하는 것으로 본원에 기재된 하나 이상의 항암제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 신장암의 치료를 필요로 하는 대상체에게서 신장암을 치료하거나 또는 신장암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 신장암은 RCC이다. 본원에 지칭된 바와 같은 "항-PD-1 길항체"는 PD-1 (수용체)과 PD-L1 (리간드)의 상호 작용을 억제하여, PD-1/PD-L1의 시그널 경로를 차단시키는 임의의 분자를 포함한다. PD-L1 및 PD-L2는 확인된 PD-1에 대한 2개의 리간드이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 길항체는 항-PD-L1 항체이다. PD-L1 및 PD-L2는 PD-1과의 결합시 T 세포 활성화를 하향 조절하는 것으로 밝혀졌다. PD-L1과 PD-L2 둘 다는 PD-1과 결합하는 B7 상동체이지만, 다른 CD28 계열 구성원과는 결합하지 않는다. PD-L1은 각종 인간 암에 풍부한 것으로 밝혀졌다. PD-1과 PD-L1 간의 상호 작용으로 인해, 종양 침윤성 림프구가 감소되고, T-세포 수용체 매개된 증식이 저하되며, 암성 세포에 의해 면역 회피가 초래된다. 면역 억제는 PD-1과 PD-L1의 국소 상호 작용을 억제함으로써 역전될 수 있고, 그 효과는 PD-1과 PD-L2의 상호 작용이 또한 차단되는 경우에 상가적이다. 한 실시양태에서, 본원에 개시된 치료 방법 중 임의의 것에서 항-PD-1 Ab를 항-PD-L1 Ab로 치환시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 Ab는 BMS-936559 (이전 명칭: 12A4 또는 MDX-1105)이다 (예를 들어, 미국 특허 번호 7,943,743; WO 2013/173223 참조). 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 Ab는 MPDL3280A (RG7446으로서 공지되기도 함) (예를 들어, 문헌 [Herbst et al. 2013]; 미국 특허 번호 8,217,149 참조) 또는 MEDI4736 (문헌 [Khleif, 2013])이다.

[0102] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 길항체는 가용성 PD-1 단백질이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 길항체는 PD-1-Fc 융합 단백질이다. 일부 실시양태에서, 이러한 PD-1-Fc 융합 단백질은 본원에 기재된 임의의 PD-1 항체를 Ig Fc 도메인과 융합시킨 결과이다. 일부 실시양태에서, Ig Fc 도메인은 IgG, IgA 또는 IgM 도메인이다. 일부 실시양태에서, 융합 단백질은 화학적 합성에 의해 또는 목적하는 융합 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 창출시킴으로써 창출시킬 수 있다.

[0103] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 길항체는 PD-1과 PD-L1 간의 상호 작용을 억제 또는 방지하는 항-PD-1 융합 단백질, 안티센스 분자, 소분자, 리보자임, 또는 나노보디이다.

[0104] RCC를 치료하기 위한 항-PD-1 Ab와 항-혈관형성 TKI의 조합

[0105] RCC를 치료하기 위한 상기 개시된 방법의 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab와 조합하여 사용되는 다른 항암제, 즉 항-PD-1 Ab 이외의 항암제는 항-혈관형성 TKI이다. RCC를 치료하는 것으로 승인되었거나 또는 임상 시험에서 그 효능이 입증된, 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙, 악시티닙, 및 티보자닙을 포함한 각종 TKI가 상기 개시된 항-PD-1 Ab와의 조합 요법 방법에 사용될 수 있다. 그러나, 이들 조합물의 효능과 안전성이 전임상 또는 임상 시험에서 평가될 때까지는, 단독요법과 비교해서 예상치 못한 독성이나 상당히 증강된 효능의 결여가 발생할 수도 있다는 가능성이 있다. 렌카 뮤린 RCC 모델에서 본원에 개시된 전임상 데이터는 항-PD-1 Ab가 수니티닙과 상승적으로 상호 작용하여 RCC 종양 성장을 억제하는 반면, 항-PD-1 Ab와 소라페닙의 조합물은 상기 뮤린 RCC 모델에서 소라페닙의 낮은 수준의 항-종양 활성을 상당히 증강시키지 못하였다는 것을 표시한다 (도 1 및 2). 항-PD-1 Ab와 수니티닙의 조합물이 상기 뮤린 모델에서 RCC를 치료하는 데 있어서 고도로 유효하다는 사실을 입증한 것 외에도, 인간 RCC 환자에서의 상기 조합물 뿐만 아니라 니볼루맙과 파조파닙의 조합물의 효능과 안전성이 임상 연구에서 검증되었다.

[0106] 실시예 5는 mRCC 환자에게서 수니티닙 또는 파조파닙과 조합되는 니볼루맙의 진행 중인 제1상 시험 (NCT01472081; 실시예 4 참조)의 중간 결과를 제공한다. 그 데이터는 이들 TKI 중 어느 하나와 조합되는 니볼루맙이 이들 환자에게서 상당히 더 높은 항종양 활성과 관리 가능한 안전성 프로파일을 나타낸다는 사실을 보여

준다 (도 12 참조). 따라서, 본 발명의 조합 요법 방법의 특정 실시양태에서, 항-혈관형성 TKI는 수니티닙이다. 다른 실시양태에서, TKI는 파조파닙이다. 추가 실시양태에서, TKI는 악시티닙은 유리한 독성 프로파일을 갖고 있고 (Sonpavde et al., 2008) 이전의 한 가지 전신 요법의 실패 후 진행성 RCC를 치료하는 것으로 FDA에 의해 승인된, VEGF 수용체 1, 2, 및 3의 고도로 선택적인 강력한 억제제이다. 다른 실시양태에서, TKI는 소라페닙이다. 또한 추가의 실시양태에서, TKI는 티보자닙이다. 티보자닙은 RCC의 치료에 관한 임상 시험이 진행되고 있는 VEGFR-1, -2, 및 -3의 강력하고도 선택적인 긴 반감기 억제제이다. 악시티닙 및 티보자닙은 본원의 전임상 또는 임상 연구에서 시험되지 않았다. 그러나, 표적을 벗어난 독성은 최소화하면서, 수니티닙, 파조파닙 및 소라페닙의 VEGFR 억제 활성과 중복되는, 3가지 모든 VEGF 수용체의 고도의 선택적 억제에 근거하면, 악시티닙과 티보자닙 둘 다는 상기 개시된 치료 방법에서 항-PD-1 Ab와 조합하는 데 있어서 탁월한 후보들이다.

[0107] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분과 항-혈관형성성 TKI를 투여하면, 치료받지 않은 대상체 또는 항-PD-1 항체 또는 다른 항암제 중 어느 하나의 단독요법으로 치료받은 대상체와 비교해서, T 세포에 의한 암 조직의 침윤이 증가하게 된다. 실시예 2에 기재되는 바와 같이, 조합 요법으로 인해, 예를 들어, CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포가 신장 종양 내로 국재화되는 것이 증가될 수 있다. 이러한 T 세포 침윤 상의 증가는 치료받지 않은 대상체 또는 항-PD-1 항체 또는 다른 항암제 중 어느 하나의 단독요법으로 치료받은 대상체에서의 T 세포 침윤의 수준보다 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상 또는 약 90% 이상 더 클 수 있다. 상기 개시된 방법은 치료받지 않은 대상체 또는 항-PD-1 항체 또는 다른 항암제 중 어느 하나의 단독요법으로 치료받은 대상체와 비교해서 증가된 T 세포 증식을 추가로 초래할 수 있다. T 세포 증식은 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상 또는 약 90% 이상 증가될 수 있다. 상기 개시된 방법은 또한, 특정 실시양태에서, 치료받지 않은 대상체 또는 항-PD-1 항체 또는 다른 항암제 중 어느 하나의 단독요법으로 치료받은 대상체와 비교해서 T-조절성 세포의 감소를 초래할 수 있다.

[0108] 다른 실시양태에서, 상기 개시된 RCC 치료 방법은 치료받지 않은 대상체 또는 항-PD-1 항체 또는 다른 항암제 중 어느 하나의 단독요법으로 치료받은 대상체와 비교해서, 단구성 골수성-유래 억제인자 세포의 수를 감소시키거나 또는 과립구성 골수성 세포의 수를 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 단구성 골수성-유래 억제인자 세포는 CD11b⁺/Ly6C^{hi}/Ly6G⁻ 발현 또는 CD11b⁺/Ly6C^{low}/Ly6G⁻ 발현을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 과립구성 골수성 세포는 CD11b⁺/Ly6C⁻/Ly6G⁺ 발현을 특징으로 한다. 단구성 골수성-유래 억제인자 세포의 수는 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 또는 약 90% 이상 감소될 수 있다. 과립구성 골수성 세포의 수는 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 또는 약 90% 이상 증가될 수 있다.

[0109] 조합 요법에 사용된 항-PD-1 Ab와 항-혈관형성 TKI의 투여량

[0110] 본 발명의 조합 요법 방법의 특정 실시양태에서, 항-혈관형성 TKI와 조합되는 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분의 치료상 유효 투여량은 약 0.1 내지 약 10.0 mg/체중 kg의 범위의 용량을 포함하는데, 이는 1주 약 1회, 2주마다 약 1회, 3주마다 약 1회, 또는 1개월에 약 1회 정맥내 주입에 의해 투여한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 2 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 약 5 mg/kg의 용량으로 약 3주마다 1회 투여한다.

[0111] 수니티닙의 투여량은 28일 동안 매일 투여하고 14일 동안 투여하지 않는 것을 포함하는 42일 주기로, 예를 들어 성인 RCC 환자에게 약 25 내지 약 50 mg의 범위, 일부 실시양태에서 50 mg의 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있는데, 임상적 이득이 관찰되는 한 또는 다루기 힘든 독성이나 질환 진행이 일어날 때까지 상기 주기를 반복한다. 또 다른 한편으론, 28일 동안 25 내지 50 mg의 용량을 투여하고 14일 동안 투여하지 않는 것에 이어, 임상적 이득이 관찰되는 한 또는 다루기 힘든 독성이나 질환 진행이 일어날 때까지 수니티닙을 37.5 mg으로 매일 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 수니티닙은 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 65, 약 70 또는 약 75 mg/체중 kg의 용량으로 투여한다.

[0112] 항-PD-1 Ab와 조합되는 파조파닙은 약 50, 약 100, 약 200, 약 300, 약 400, 약 500, 약 600, 약 700 또는 약 800 mg의 투여량으로 1일 1회 경구 투여한다. 일부 실시양태에서, 파조파닙은 음식을 동반하지 않으면서 800 mg의 그의 권장 용량으로 1일 1회 투여한다.

- [0113] 항-PD-1 Ab와 조합하여 임상 시험에서 시험되지 않은, 수니티닙 및 파조파닙 이외의 TKI의 투여량은 공지된 치료 투여량에 근거한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 소라페닙은 400 mg의 그의 권장 투여량으로 1일 2회 경구 투여한다. 일부 실시양태에서, 악시티닙 (INLYTA®)은 5 mg의 그의 권장 용량으로 환자에게 1일 2회 대략 12시간 간격으로 경구 투여한다. 일부 실시양태에서, 티보자닙은 1.5 mg의 그의 권장 1일 용량으로 경구 투여하는데, 28일 동안 투여한 다음 14일 동안은 투여를 중단하거나 (문헌 [Eskens et al., 2011]) 또는 21일 동안 투여한 다음 7일 동안은 투여를 중단한다 (Nosov et al., 2012).
- [0114] 실시양태에서, 니볼루맙은 TKI, 예를 들어, 수니티닙 약 50 mg을 각 42일 주기의 1일 내지 28일째에 경구 투여하거나, 또는 파조파닙 약 800 mg을 각 42일 주기의 1일 내지 42일째에 경구 투여하는 것과 조합하여, 각 6주 (42일) 주기의 1일 및 22일째에 약 2 또는 약 5 mg/kg으로 정맥내 주입함으로써 투여한다. 본 방법에 이용된 다른 TKI는 그들의 승인되거나 권장된 투여량 요법에 따라서 투여한다. 치료는 임상적 이득이 관찰되거나 또는 허용되지 않은 독성이나 질환 진행이 일어날 때까지 지속된다.
- [0115] 전임상 모델에서, 예를 들어 항-PD-1과 수니티닙 간에 관찰된 상승적 상호 작용은 이들 치료제 중 하나 또는 둘 다가 환자에게 치료량 미만의 투여량, 즉 암을 치료하기 위하여 단독요법으로서 투여되는 경우에 통상적 또는 FDA-승인된 용량보다 상당히 더 낮은 치료제의 용량으로 투여될 수 있다는 것을 제안한다. 상기 개시된 발명의 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분은 RCC 환자에게 치료량 미만의 용량으로 투여한다. 다른 실시양태에서, TKI는 본원에 기재된 치료량 미만의 용량으로 투여한다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분과 TKI는 각각 본원에 기재된 치료량 미만의 용량으로 투여한다.
- [0116] 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분과 다른 항암제의 조합 요법은 공동으로 또는 순차적으로 (예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분을 첫 번째로 투여하고 다른 항암제를 두 번째로 투여하거나 또는 다른 항암제를 첫 번째로 투여하고 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분을 두 번째로 투여한다) 투여할 수 있다.
- [0117] RCC를 치료하기 위한 항-PD-1 Ab와 항-CTLA-4 Ab의 조합물
- [0118] 본 개시내용은 또한, 항-PD-1 Ab를, CTLA-4와 특이적으로 결합하고 CTLA-4 활성을 억제하는 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분인 또 다른 항암제와 조합하는, RCC를 치료하기 위한 조합 요법 방법을 제공한다. 항-PD-1 Ab인 니볼루맙과 항-CTLA-4 Ab인 이필리무맙을 조합하면, 니볼루맙 또는 이필리무맙 단독을 이용한 경우에 관찰된 활성 보다 상당히 더 높은 수준의 임상 활성 (ORR로써 측정된 바와 같음)이 초래된다는 사실이 본원에서 입증되었다 (실시예 6 참조). 따라서, 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab과 조합하여 사용되는 항-CTLA-4 Ab는 이필리무맙이다. 실시양태에서, 항-CTLA-4 Ab는 트레멜리무맙이다. 다른 실시양태에서, 항-CTLA-4 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분은 인간 CTLA-4와의 결합을 놓고 이필리무맙과 교차 경쟁하는 Ab 또는 그의 부분이다. 특정의 다른 실시양태에서, 항-CTLA-4 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분은 키메라, 인간화 또는 인간 mAb 또는 그의 특정 부분이다. 또한 다른 실시양태에서, 항-CTLA-4 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분은 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 실시양태에서, 항-CTLA-4 Ab는 인간 IgG1 이소형의 중쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0119] 항-PD-1과 항-CTLA-4 Ab를 조합하는 경우, 그 투여 요법은 항-PD-1 Ab와 항-CTLA-4 Ab의 1개 이상, 바람직하게 약 4개의 조합 용량을 환자에게 투여하는 유도 기간 (본원에서 유도 기로서 지정되기도 함)에 이어, 항-PD-1 Ab 단독을 투여하는 것을 포함하는, 즉 항-CTLA-4 Ab를 포함하지 않는 유지 기간 또는 유지 기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 (a) 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분과 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분을 2, 4, 6, 8 또는 10회 용량으로 조합하여, 각각 약 0.1 내지 약 10.0 mg/체중 kg의 범위의 용량으로 약 2주마다 적어도 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회 투여하는 유도 기에 이어, (b) 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분은 전혀 투여하지 않고, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분을 약 0.1 내지 약 10 mg/kg의 범위의 용량으로 약 2주마다 적어도 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회 반복해서 투여하는 유지 기를 포함한다.
- [0120] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분은 치료량 미만의 용량으로 투여한다. 특정의 다른 실시양태에서, 항-CTLA-4 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분은 치료량 미만의 용량으로 투여한다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분과 항-CTLA-4 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분 둘 다는 각각, 치료량 미만의 용량으로 투여한다. 일부 실시양태에서 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분 및/또는 항-CTLA-4 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분은 치료 용량으로 투여한다.
- [0121] 특정 실시양태에서, (a) 상기 유도 기는 적어도 4회 용량을 3주 간격으로 투여하는 것을 포함하는데, 여기서 항

-PD-1 Ab와 항-CTLA-4 Ab는 다음 투여량으로 투여하고: (i) 0.1 mg/kg 항-PD-1 Ab와 3 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (ii) 0.3 mg/kg 항-PD-1 Ab와 3 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (iii) 1 mg/kg 항-PD-1 Ab와 3 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (iv) 3 mg/kg 항-PD-1 Ab와 3 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (v) 5 mg/kg 항-PD-1 Ab와 3 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (vi) 10 mg/kg 항-PD-1 Ab와 3 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (vii) 0.1 mg/kg 항-PD-1 Ab와 1 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (viii) 0.3 mg/kg 항-PD-1 Ab와 1 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (ix) 1 mg/kg 항-PD-1 Ab와 1 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (x) 3 mg/kg 항-PD-1 Ab와 1 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (xi) 5 mg/kg 항-PD-1 Ab와 1 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; 또는 (xii) 10 mg/kg 항-PD-1 Ab와 1 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (b) 유지 기능 항-PD-1 Ab를 3 mg/kg의 용량으로 2주마다 반복해서 투여하는 것을 포함한다.

[0122] 면역 체크포인트를 억제함으로써 면역요법으로 기존에 입증된 임상 효과의 지속성 때문에 (예를 들어, WO 2013/173223 참조), 유지 기능 대체 실시양태에서, 한정된 수의 용량, 예를 들어 1 내지 10회 용량을 포함할 수 있거나, 또는 긴 간격으로 투여하는 것을 포함할 수 있는데, 예를 들어 약 3 내지 6개월마다 1회 또는 약 1 내지 2년마다 1회 또는 그 이상의 간격으로 투여할 수 있다. 유지 기능 임상적 이득이 관찰되는 한 또는 다루기 힘든 독성이나 질환 진행이 일어날 때까지 지속될 수 있다.

[0123] 12주가 지난 후 투여된 이필리무맙이 흑색종에서 임상적 이득에 기여하는 지의 여부가 불확실하고, YEROVY®에 대해 미국 식품 의약품청 (FDA)에 의해 승인되고 유럽 의약국 (EMA)에 의해 승인된 스케줄이 총 4회 용량에 대해 3주마다 투여한다는 사실을 고려해 보면, 특정 실시양태에서 항-CTLA-4 Ab는 유도 기 동안 총 4회 용량에 대해 3주마다 1회 투여한다. 따라서, 특정 실시양태에서, 상기 방법은 (a) 3주 간격으로 투여된 4회 조합 용량으로 이루어진 유도 기 [여기서, (i) 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분은 3 mg/체중 kg으로 투여하고, 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분은 1 mg/체중 kg으로 투여하거나; (ii) 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분은 1 mg/체중 kg으로 투여하고, 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분은 3 mg/체중 kg으로 투여하고, 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분은 3 mg/체중 kg으로 투여한다]; 및 (b) 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분을 3 mg/kg의 용량으로 2주마다 반복해서 투여하는 것을 포함하는 유지 기를 포함한다. 이를 방법의 추가 실시양태에서, 유지 기는 임상적 이득이 관찰되는 한 또는 허용되지 않거나 다루기 힘든 독성이나 질환 진행이 일어날 때까지 지속된다.

[0124] 본 방법의 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 니볼루맙이다. 다른 실시양태에서, 이는 펨브롤리주맙이다. 또한 다른 실시양태에서, 항-CTLA-4 Ab는 이필리무맙이다. 추가 실시양태에서, 항-CTLA-4 Ab는 트레멜리무맙이다. 전형적으로, 항-PD-1 Ab와 항-CTLA-4 Ab는 정맥내 투여용으로 제형화한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합성 부분과 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원-결합성 부분의 조합물은 단일 조성물로서 또는 별도의 조성물로서 공동으로 투여한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 Ab와 항-CTLA-4 Ab는 순차적으로 투여한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 Ab와 항-CTLA-4 Ab는 유도 기 동안 순차적으로 투여한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab와 항-CTLA-4 Ab를 조합하여 투여하는 경우, 이들은 서로 30분 이내에 투여한다. 어느 하나의 Ab를 먼저 투여할 수 있는데, 즉 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab를 투여한 후 항-CTLA-4 Ab를 투여하는 반면, 다른 실시양태에서는, 항-CTLA-4 Ab를 투여한 후 항-PD-1 Ab를 투여한다. 전형적으로, 각 Ab는 60분의 기간에 걸쳐 정맥내 주입함으로써 투여한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab와 항-CTLA-4 Ab는 공동으로 투여하기 위한 제약상 허용되는 제형 내에 단일 조성물로서 혼합된 상태로 공동으로 투여하거나, 또는 제약상 허용되는 제형 내에 각 Ab를 수반한 별도의 조성물로서 공동으로 투여한다.

[0125] 본 방법의 특정 실시양태는 (a) 4회 조합 용량에 대하여 3주마다, 니볼루맙을 정맥내 주입함으로써 투여한 다음 이필리무맙을 정맥내 주입함으로써 투여하는 것으로 이루어진 유도기에 이어, (b) 유도 요법의 4번째 용량 투여 후 3주부터 시작하여 2주마다 또는 유도 요법의 4번째 용량이 치료 지연으로 인해 투여되지 않았다면 113일이 지난 후 3주부터 시작하여 2주마다 정맥내 주입함으로써 니볼루맙을 투여하는 유지 기를 포함한다.

[0126] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분, 항-헬관형성 TKI, 및 항-CTLA-4 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분의 조합물을, RCC를 치료하기 위하여 대상체에게 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-헬관형성 TKI는 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙, 악시티닙, 또는 티보자닙이다. 특정 실시양태에서, 항-헬관형성 TKI는 수니티닙 또는 파조파닙이다. 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA-4 ab는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙이다. 한 특별한 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분, 항-헬관형성 TKI, 및 항-CTLA-4 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분의 조합물을, (i) 0.1 mg/kg 항-PD-1 Ab와 3 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (ii) 0.3 mg/kg 항-PD-1 Ab와 3 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (iii) 1 mg/kg 항-PD-1 Ab와 3 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (iv) 3 mg/kg 항-PD-1 Ab와 3 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (v) 5 mg/kg 항-PD-1 Ab와 3 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab;

(vi) 10 mg/kg 항-PD-1 Ab와 3 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (vii) 0.1 mg/kg 항-PD-1 Ab와 1 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (viii) 0.3 mg/kg 항-PD-1 Ab와 1 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (ix) 1 mg/kg 항-PD-1 Ab와 1 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (x) 3 mg/kg 항-PD-1 Ab와 1 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; (xi) 5 mg/kg 항-PD-1 Ab와 1 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab; 또는 (xii) 10 mg/kg 항-PD-1 Ab와 1 mg/kg의 항-CTLA-4 Ab로부터 선택된 용량으로 투여하는데, 여기서 TKI는 대략 그의 권장 용량으로 투여한다. 예를 들어, 수니티닙은 약 25 내지 약 50 mg의 범위, 일부 실시양태에서 50 mg의 투여량으로 투여할 수 있고; 과조파닙은 약 200, 약 400 또는 약 800 mg의 투여량으로 투여할 수 있으며; 소라페닙은 약 400 mg의 투여량으로 1일 2회 투여할 수 있고; 티보자닙은 1일 약 1.5 mg의 그의 권장 1일 용량으로 경구 투여할 수 있다.

[0127] RCC를 치료하기 위한 항-PD-1 Ab와 기타 공지된 항암 약물의 조합물

관련 기술분야의 통상의 기술자는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원성 단편을 이용하여 RCC를 치료하는 상기 기재된 방법이 RCC의 기타 공지된 치료제와 조합될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원성 단편은 유사분열 억제제, 예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀, 빙크리스틴, 에리불린, 에스트라무스틴, 에토포시드, 익사베필론, 카바지탁셀, 빙크리스틴 리포솜, 비노렐빈, 빙크리스틴, 빈블라스틴, 또는 테니포시드와 조합할 수 있다. 앞서 논의된 바와 같은, IFN- α 또는 IL-2를 포함한 각종 시토카인이 또한, 암을 치료하는 데 유용한 것으로 공지되어 있다. 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원성 단편은 시토카인, 예컨대 IFN- α , IFN-b2, 페길화IFNb2 (PegIFN-b2), 또는 IL-2와 조합할 수 있다. 관련 기술분야에 공지된 기타 소분자 치료제가 또한 적합할 수 있는데, 이는 빈플루닌을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체와 TKI 또는 항-CTLA-4 항체의 조합 치료제를 포함한, 본원에 기재된 항-PD-1 항체는 SOC 치료제를 포함한 본원에 기재된 임의의 다른 치료제와 조합하여 사용된다.

항-PD-1 항체는 특별한 항암 약물에 대하여 표준인 투여량으로 본원에 기재된 다른 공지된 항암 약물 중 하나 이상과 조합하여 투여할 수 있다. 예를 들어, 과조파닙은 약 400 내지 약 800 mg의 투여량으로 투여할 수 있고; 악시티닙은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 또는 적어도 약 10 mg의 투여량으로 투여할 수 있으며; 파클리탁셀 및/또는 도세탁셀은 약 10 mg/ m^2 , 약 25 mg/ m^2 , 약 30 mg/ m^2 , 약 35 mg/ m^2 , 약 40 mg/ m^2 , 약 45 mg/ m^2 , 약 50 mg/ m^2 , 약 75 mg/ m^2 , 약 100 mg/ m^2 , 약 125 mg/ m^2 , 약 150 mg/ m^2 , 약 175 mg/ m^2 , 약 200 mg/ m^2 , 약 225 mg/ m^2 , 약 250 mg/ m^2 , 약 275 mg/ m^2 , 또는 적어도 약 300 mg/ m^2 의 투여량으로 투여할 수 있고; 빈플루닌은 약 50 mg/ m^2 , 약 75 mg/ m^2 , 약 100 mg/ m^2 , 약 125 mg/ m^2 , 약 150 mg/ m^2 , 약 175 mg/ m^2 , 약 200 mg/ m^2 , 약 225 mg/ m^2 , 약 250 mg/ m^2 , 약 275 mg/ m^2 , 약 300 mg/ m^2 , 약 325 mg/ m^2 , 약 350 mg/ m^2 , 약 375 mg/ m^2 , 약 400 mg/ m^2 , 약 425 mg/ m^2 , 약 450 mg/ m^2 , 약 475 mg/ m^2 , 또는 적어도 약 500 mg/ m^2 의 용량으로 투여할 수 있다

[0130] 키트

또한, 치료적 용도를 위한, 항-PD-1 Ab와 TKI를 포함하는 키트가 본 발명의 범위 내에 있다. 키트는 전형적으로, 키트의 내용물의 의도하는 용도와 사용 설명서를 표시하는 라벨을 포함한다. 용어 라벨은 키트 위에 또는 키트와 함께 공급되었거나 그렇지 않으면 키트에 수반되는 임의의 서면 또는 기록된 자료를 포함한다. 따라서, 본 개시내용은 신장암을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공하는데, 이러한 키트는 (a) PD-1 수용체와 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 Ab 또는 그의 항원-결합성 부분인 항암제 0.1 내지 10 mg/체중 kg의 범위의 투여량; (b) (i) 항-혈관형성 TKI, 예를 들어, 치료 중일 때는 4주의 스케줄로 12.5, 25 또는 50 mg의 투여량으로 1일 1회 투여한 다음 2주간 치료를 중단하는 수니티닙, 200, 400 또는 800 mg의 투여량으로 1일 1회 투여되는 과조파닙, 또는 400 mg의 투여량으로 1일 1회 또는 2회 투여되는 소라페닙; 또는 (ii) CTLA-4와 특이적으로 결합하고 이를 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합성 부분 0.1 내지 10 mg/체중 kg의 범위의 투여량인 또 다른 항암제의 특정 투여량; 및 (c) 본원에 개시된 조합 요법 방법 중 임의의 것에서 항-PD-1 Ab와 다른 항암제를 사용하는 것에 관한 설명서를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1, 항-CTLA-4 Ab 및/또는 TKI는 단위 투여 형태로 공동-페키징할 수 있다. 인간 환자를 치료하기 위한 특정 실시양태에서, 상기 키트는 본원에 개시된 항-인간 PD-1 Ab, 예를 들어, 니볼루맙 또는 펜브롤리주맙을 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 키트는 본원에 개시된 항-인간 CTLA-4 Ab, 예를 들어, 이필리무맙 또는 트레멜리무맙을 포함한다.

[0132] 본 발명은 다음 실시예에 의해 추가 예시되는데, 이로써 본 발명이 추가로 제한되지 말아야 한다. 본 출원 전

반에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌의 내용은 분명하게도 본원에 참조로 포함된다.

[0133] 실시예 1

[0134] 마우스 모델에서 항-PD-1과 TKI를 이용한 신장암의 치료

[0135] 재료 및 방법

[0136] 동물

[0137] 8 내지 12주령 암컷 Balb/c 및 C57/BL6 마우스 [하틀란 라보라토리즈 (Harlan Laboratories; 미국 메릴랜드주 프레더릭)]를 모든 연구에 사용하였다. 마우스를 멸균성 미소절연체 우리에서 사육하고, 달리 명시되지 않는 한 멸균성 음식과 물을 무제한으로 공급하였다.

[0138] 시약

[0139] 수니티닙 (SUTENT®)은 신장 세포 암종을 치료하는 것으로 FDA에 의해 승인된 몇 가지 수용체 티로신 키나제 (VEGFR-1, VEGFR-2 및 VEGFR-3, PDGFR- α 및 - β , c-Kit, FLT-3, CSF-1R 및 RET 포함)를 표적으로 하는, 경구적으로 이용 가능한 소분자의 멀티키나제 억제제이다. 수니티닙은 골수성-유래 억제인자 세포의 감소 (문헌 [Ko et al., 2009; Ko et al., 2010]) 및 T-조절성 억제인자 세포의 감소 (문헌 [Hipp et al., 2008; Ozao-Choy et al., 2009])를 포함한 면역조정 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.

[0140] 소라페닙 (NEXAVAR®)은 원발성 신장암 (진행성 신장 세포 암종), 진행성 원발성 간암, 및 방사성 요오드-저항성 진행성 갑상선 암종을 치료하는 것으로 FDA에 의해 승인되었던, 경구적으로 이용 가능한 소분자의 멀티키나제 억제제 (cRAF, bRAF, KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, 및 PDGFR- β)이다. 소라페닙은 아폽토시스 (apoptosis)를 유도함으로써 T-세포 증식을 억제하고 (문헌 [Houben et al., 2009; Molhoek et al., 2009]), 항원-특이적 T 세포의 유도를 저하시키며, 수지상 세포 성숙화를 저하시키는 것으로 보고되었다 (Hipp et al., 2008).

[0141] 항-PD-1 mAb인 4H2는 < 0.5 EU/mg 내독소 수준, > 95% 순도 및 < 5% 고분자량 종을 갖는 것으로 정제 및 인증된 키메라 래트-마우스 항-마우스 PD-1 Ab (미국 특허 번호 8,008,449)이다.

[0142] 뮤린 신장 암종 (렌카) 및 뮤린 결장 선암종 (CT-26) 종양 세포주를 시험관 내에서 10회 미만의 계대 동안 유지하였다.

[0143] 효능 연구

[0144] 종양 세포를 피하 (SC) 이식하였다. 평균 종양 용적이 약 100 mm³에 도달하면, 마우스를 8마리 동물 군으로 무작위 분류하였다. 비히를 (대조군), 수니티닙 (120 mg/kg) 또는 소라페닙 (200 mg/kg)을 14일 동안 1일 1회 경구 투여하였다 (QDx14, PO). MAb 4H2를 총 4회 치료 동안 4일마다 (Q4Dx4) 10 mg/kg으로 복강내 (IP) 투여하였다. 종양을 매주 2회 측정하였고, 종양 용적을 길이 x (폭²/2)로서 계산하였다. 상승 효과는 가장 높은 단일 작용제의 효과를 초과하는 것으로 (EOHSA) 정의되었는데, 즉 조합물의 항종양 효과가 단독요법을 이용하여 관찰된 효과보다 상당히 더 큰 경우에 이러한 조합물은 상승적인 것으로 간주되었다 [P < 0.05, 윌콕슨 사인-랭크(Wilcoxon sign-rank) 시험].

[0145] 결과

[0146] 체내 이식된 RCC 마우스 종양의 중앙 용적에 대한, 단독요법 또는 조합 요법으로서의 항-PD-1과 수니티닙 또는 소라페닙을 이용한 치료 효과가 도 1에 도시되어 있다. 수니티닙 단독요법은 상기 렌카 뮤린 RCC 모델에서, 치료가 끝날 무렵 (33일째; 표 1 참조) 85%의 종양 성장 억제 (TGI)를 초래하는 활성을 나타냈지만; 치료를 중단한 후에는 종양이 점진적으로 성장하였다 (도 1 참조). 단독요법으로서 투여된 경우, 항-PD-1 mAb는 상기 모델에서 불활성이었지만, 항-PD-1과 수니티닙의 조합물은 상당한 항종양 활성 (101%의 TGI)을 초래하였는데, 이로써 완전한 종양 퇴행이 야기되었거나 (표 1) 또는 체내 이식 후 50일 동안의 모니터링이 끝날 때까지 종양 성장이 현저하게 지연되었다 (도 1). 동일한 모델의 2가지 독립적인 연구에서 관찰된 이들 결과는 상기 뮤린 RCC (렌카) 종양 모델에서 나볼루맙 뮤린 대용물 항-PD-1 mAb와 수니티닙 간의 상승적 상호 작용을 보여주는데, 이는 종양 성장을 억제하는 데 있어서의 상기 조합물의 효과가 각각의 치료제에 의해 개별적으로 나타난 억제 수준의 합보다 상당히 더 크기 때문이다.

[0147] 이와는 달리, 소라페닙 단독요법이 상기 RCC 모델에서 활성인 반면 (62% TGI; 표 1), 항-PD-1 mAb와 소라페닙을

이용한 조합 치료는 상기 뮤린 모델에서 소라페닙의 항-종양 활성을 상당히 증강시키지 못하였고, 상승적 효능도 초래하지 못하였다 (도 1).

[0148] 도 2는 종양이 500 mm^3 의 용적에 도달하는 데 소요되는 시간 (일)을 도시한 것이다. 도 1에서의 데이터와 일관되게, 항-PD-1/수니티닙 조합물로 처리된 종양의 성장은 상당히 억제되었고, 이들 종양이 500 mm^3 에 도달하는데 소요된 시간은 약 63일이었는데, 이는 대조군, 항-PD-1 Ab, 수니티닙, 소라페닙, 또는 항-PD-1/소라페닙 조합물로 처리된 종양에 의해 소요된 19일 내지 34일보다 상당히 더 길었다.

[0149] 체내 이식 후 33일째에 측정한, 종양 성장 억제 %가 표 1에 제시된다. 이들 데이터는 도 1 및 2에 제시된 데이터와 일치하는데, 이는 종양 성장이 항-PD-1과 수니티닙의 조합물에 의해 완전하게 억제되는 반면, 다른 처리는 보다 낮은 수준의 종양 성장 억제를 유발시킨다는 것을 확증시켜 준다. 항-PD-1과 소라페닙의 조합물에 비해 항-PD-1과 수니티닙의 조합물에 의해서 더 탁월한 효능이 나타났다는 것은 수니티닙 및 소라페닙 각각에 의해 매개된 상이한 면역조정 효과와 일치하는데, 이는 수니티닙이 암 환자를 치료하기 위한 면역요법 접근 방식과의 조합에 적합하지만, 소라페닙은 그렇지 못하다라는 사실을 제안하고 있다 (문헌 [Hipp et al., 2008] 참조). 그러나, 인간 대상체에서의 항-PD-1과 소라페닙의 조합물의 효과는 마우스 RCC 모델에서 관찰된 효과를 전적으로 반영하지 않을 수 있고, 상기 조합물은 인간 환자를 치료하는 데 고도로 유효할 수 있다.

[0150] <표 1>

[0151] 체내 이식 후 33일째에 시험된 치료제에 의해 매개된 종양 성장 억제 (TGI) 및 객관적 반응률

처리	% TGI	객관적 반응 (OR)
대조군	-	-
수니티닙 ($120 \text{ mg/kg QDx14 D}$)	85	0/8
소라페닙 ($200 \text{ mg/kg QDx14 D}$)	62	0/8
항-PD-1 mAb 4H2 (10 mg/kg Q4Dx4)	51	0/8
항-PD-1 mAb 4H2 (10 mg/kg Q4Dx4) + 수니티닙 ($120 \text{ mg/kg QDx14 D}$)	101	3/8 CR; 2/8 PR
항-PD-1 mAb 4H2 (10 mg/kg Q4Dx4) + 소라페닙 ($200 \text{ mg/kg QDx14 D}$)	77	2/8 CR

[0152]

[0153] CR = 완전 퇴행; PR = 부분 퇴행

[0154] 마우스의 전반적인 체중에 대한 각종 치료제의 효과가 도 3에 도시되어 있다. 항-PD-1과 수니티닙의 조합물이 잘 관용되었는데, 이는 마우스의 체중 감소 결여로써 입증된 바와 같다. 항-PD-1과 소라페닙의 조합물이 또한 잘 관용되었지만, 항-PD-1과 수니티닙의 조합물 보다 분명히 약간 덜하였는데, 이는 소라페닙 조합물이 작긴 하지만 뚜렷한 체중 감소를 유발시켰기 때문이다.

[0155] 실시예 2

[0156] 항-PD-1과 수니티닙을 이용한 치료 후 종양의 면역 세포 침윤

[0157] 치료 및 방법

[0158] 면역조직화학 및 유동 세포계수법 분석을 이용하여 종양의 면역 세포 침윤을 평가하였다.

[0159] 면역조직화학

[0160] 동결된 박편을 아세톤/메탄올 혼합물에 고정시키고, 인산염 완충 식염수 (PBS)에서 세정하였다. 박편을 내인성 폐록시다제에 대하여 차단시키고, 1차 항체 (항-CD8, 항-CD4, 항-FoxP3, 및 항-PD-L1)를 가하며 밤새 인큐베이션하였다. 갈색 중합체-기반 검출 시스템 [바이오케어 메디칼(Biocare Medical)]을 이용하여 발색 현상을 수행

하였는데, 세포성 핵을 가시화하기 위하여 청색 대조 염색으로서 헤마토크실린을 사용하였다.

[0161] 유동 세포계수법에 의한 면역표현형별 검사

[0162] 종양-침윤성 면역 세포를 단리하고 단일-세포 혼탁액으로서 제조한 다음, 염색하고, T-세포 서브세트 (조절성 및 활성화)의 발현 및 골수성 세포의 발현 (즉, CD3, CD4, CD8, FoxP3, CD25, 및 CD69의 발현)에 관하여 알아보기 위하여 유동 세포계수법을 통하여 분석하였다.

[0163] 결과

[0164] 대조군 마우스에서, 면역조직화학 (IHC) 분석한 결과, 종양 주변부에서 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포가 검출되었다 (도 4). 동물에게 수니티닙을 투여한 경우, 대개 상기 주변부로 혈관계를 따라 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포가 유입되었다. 이와는 달리, 마우스에게 항-PD-1 mAb와 수니티닙의 조합물을 투여한 경우에는 종양 전반에 걸쳐 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포의 보다 큰 침윤이 관찰되었다. 항-PD-1 mAb와 수니티닙의 조합물은 각각의 작용제 단독 또는 대조군 비히클과 비교해서 보다 많은 수의 종양-침윤성 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포를 발생시켰다 (도 4). 이와는 달리, 종양 내로의 증가된 T-세포 침윤은 대조군과 비교해서, 항-PD-1 mAb 또는 소라페닙 단독을 이용하거나 또는 항-PD-1 mAb와 소라페닙의 조합물을 이용한 경우에는 관찰되지 않았다 (데이터는 제시되지 않음). 수니티닙 및 소라페닙은 이를 작용제를 항-PD-1 Ab 면역 체크포인트 억제제와 조합하는 경우에 관찰된 상이한 치료 효과와 관련될 수 있는 면역조정 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다.

[0165] 종양-침윤성 면역 세포를 유동 세포계수법으로 분석한 결과, 항-PD-1 mAb를 수니티닙 또는 소라페닙과 조합하여 처리한 군 내에서 현저한 차이가 나타났다 (도 5 내지 7). 항-PD-1 mAb와 소라페닙의 조합물과 비교해서, 항-PD-1 mAb와 수니티닙의 조합물은 (i) 보다 큰 빈도의 증식성 $CD4^+/Ki67^+$, $CD8^+$, 및 $CD8^+/Ki67^+$ 를 발생시켰고 ($P < 0.05$; 도 5 및 6); (ii) $CD11b^+/Ly6C^{hi}/Ly6G^-$ 로써 정의된 바와 같은 단구성 골수성-유래 억제인자 세포 ($P < 0.05$), $CD11b^+/Ly6C^{low}/Ly6G^-$ 를 발현하는 단구성 세포 또는 둘 다 ($P < 0.05$; 도 7)의 비율 (%)을 감소시켰으며; (iii) 과립구성 골수성 세포 $CD11b^+/Ly6C^-/Ly6G^+$ 의 비율 (%)을 증가시켰다 ($P < 0.05$; 도 7). 따라서, 수니티닙과 항-PD-1 mAb의 조합물로 처리하면, 종양 미소환경의 조성 상의 변화가 유도되었는데, 이는 유효한 항종양 면역 반응을 뒷받침해줄 수 있다. 낮은 수의 T-조절성 세포 ($CD45^+/CD4^+/CD25^+/FoxP3^+$)가 실험군 전반에 걸쳐 검출되었는데, 이는 치료 효과를 결정하는 것을 어렵게 만든다 (데이터는 제시되지 않음).

[0166] 실시예 3

[0167] 항원-특이적 면역 반응의 생체내 세포독성의 증강

[0168] 재료 및 방법

[0169] 세포독성 검정

[0170] AH1 항원을 발현하는 CT26 뮤린 결장암 모델이, 치료가 항원-특이적 T 세포에 대한 임의의 효과를 가졌는지를 결정하기 위한 실험에 사용되었다. CT26 세포를 SC 체내 이식한 지 5일 후, 마우스에게 수니티닙 120 mg/kg을 5일 동안 1일 1회 ($QDx5$) 투여하는 것을 수반하거나 수반하지 않으면서, 비히클 또는 항-PD-1 mAb 10 mg/kg를 3 일 간격으로 2회 용량 ($Q3Dx2$)으로 IP 투여하였다. 최종 처리 후 2일 및 4일째에 세포 사멸을 결정하였다.

[0171] 검정하기 하루 전날, 처리된 적이 없는 BALB/c 공여자로부터의 비장 세포를 CT26 웨პ티드 ([H] SPSYVYHQF [OH]; 시그마-제노시스(Sigma-Genosys))와 함께 또는 이를 수반하지 않으면서 인큐베이션하였고, 5(6)-카르복시플루오레스세인 디아세테이트 N-숙신이미딜 에스테르 [CFSE, 시그마-알드리히(Sigma-Aldrich)]로 표지시켰다. 항원-웰스된 세포와 비-웰스된 세포를 조합하고 (1:1), 처리된 마우스 내로 주사하였다. 24시간 후에 유동 세포계수법을 통하여 세포 사멸 비율 (%)을 결정하였다.

[0172] 결과

[0173] CT26 종양 모델에서, 항-PD-1 mAb와 수니티닙의 조합물은 항원-특이적 면역 반응에 대한 증강된 생체내 세포독성을 초래하였다 (도 8). 이러한 증강된 세포독성은 증가된 면역 반응 성분을 나타내었다. 이는 또한, 종양 용적 상의 감소와 상관이 있다 (도 9).

[0174] 실시예 4

[0175] 니볼루맙을 수니티닙, 파조파닙, 또는 이필리무맙과 조합하여 전이성 RCC를 치료하기 위한 제1상 임상 시험

[0176] 집합적으로, 실시예 1 내지 3에 개시된 데이터는 RCC 대상체를 치료하기 위한 항-PD-1 Ab, 예컨대 니볼루맙 또는 펜브롤리주맙과 항-혈관형성 TKI, 예컨대 수니티닙, 파조파닙, 소라페닙, 악시티닙 또는 티보자닙의 조합물의 조사를 뒷받침해준다. 이를 데이터는 수니티닙의 면역조정 특성으로 인해, 유효한 항종양 면역 반응 (이는 항-PD-1 Ab에 의해 확장되고 증강될 수 있었다)을 지지해주는 종양 미소환경 상의 변화가 초래될 수 있다는 것을 제안한다. 항-PD-1 mAb와 소라페닙을 이용한 조합 요법이 뮤린 RCC 모델에서 소라페닙의 항-종양 활성을 상당히 증강시키지 못하였고 상승적 효능을 초래하지는 못하였지만 (도 1), 이러한 조합물은 잘 관용되었고 인간 환자에게서 유효할 수 있었다. 수니티닙, 파조파닙, 또는 이필리무맙과 조합된 니볼루맙의 안전성과 효능은 현재, mRCC 대상체에게서 계속 진행중인 제1상 연구 (NCT01472081)에서 평가 중이다. 파조파닙은 경구적으로 이용 가능한 멀티키나제 억제제 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α 및 - β , 및 c-KIT)이고, 니볼루맙과 이필리무맙의 조합물은 니볼루맙을 이용한 단독요법과 비교해서 흑색종을 치료하는 데 있어서 상당히 증강된 효능을 나타내었다 (Wolchok et al., 2013; WO 2013/173223).

[0177] 상기 제1상 연구의 1차 목표는 니볼루맙 + 수니티닙, 파조파닙 또는 이필리무맙의 전반적인 안전성 및 내약성을 평가하여, RCC 환자에게서 각 조합물의 MTD 및 제2상 권장 용량을 결정하는 것이다. 2차 목표는 상기 조합물의 예비 항종양 활성을 평가하는 것이고, 탐색 목표는 반응이 기준선 PD-L1 발현과 상관이 있는지를 결정하는 것이다.

[0178] 방법

[0179] 연구 설계

[0180] mRCC 대상체에게서 니볼루맙 + 수니티닙, 파조파닙 또는 이필리무맙의 제1상 개방 표지 연구가 계속 진행중이다. 이러한 시험은 다음 5개의 병렬 치료 아암을 포함한다: 니볼루맙 + 수니티닙 (아암 S), 니볼루맙 + 파조파닙 (아암 P), 니볼루맙 3 mg/kg + 이필리무맙 1 mg/kg (아암 I-1), 니볼루맙 1 mg/kg + 이필리무맙 3 mg/kg (아암 I-3), 및 니볼루맙 3 mg/kg + 이필리무맙 3 mg/kg (아암 IN-3). 아암 S 및 아암 P에 대한 치료는 두 부분으로, 즉 용량 단계적 상승 (기존에 치료받은 대상체)에 이어 용량 확장 (치료받은 적이 없는 대상체)으로 수행되고 있다. I-1 및 I-3 아암에 대한 치료는 기존에 치료받은 대상체 뿐만 아니라 치료받은 적이 없는 대상체 둘 다로 이루어진 각 아암에서 단일 초기 코호트이다. 아암 I-1 및 I-3의 확장 코호트 뿐만 아니라 아암 IN-3은 최소한으로 치료받은 (치료받은 적이 없는 것 포함) 대상체로 이루어진다. 아암 S 및 아암 P에 대한 연구 설계가 도 10a에 요약되어 있고, 아암 I-1, I-3 및 IN-3에 대한 연구 설계는 도 10b에 요약되어 있다.

[0181] 연구 집단

[0182] 본 연구 집단은 고령 종양에 대한 반응 평가 기준 (RECIST) 1.1에 의해 정의된 바와 같은 적어도 하나의 측정 가능한 병변을 갖는, 투명-세포 성분을 수반한 조직학적으로 확증된 전이성 신장 세포 암종을 갖는 ≥ 18 세 대상체로 이루어진다. RECIST 1.1에 의해 정의된 바와 같은 측정 가능한 병변을 갖는 비-투명 세포 RCC 대상체는 단지 아암 S 및 아암 P의 용량 단계적 상승 코호트에서 허용된다. 유리하거나 또는 중간 위험 MSKCC [메모리얼 슬론 케터링 암 센터(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)] 예후 스코어 및 카르노프스키(Karnofsky) 수행 상태 (KPS) $\geq 80\%$ 가 또한, 아암 S, P, 및 I-1 및 I-3 본래의 코호트에 요구된다 (아암 I-1 및 I-3 확장 및 IN-3에 대해서는 임의의 MSKCC 예후 스코어가 허용된다).

[0183] 아암 S 및 아암 P

[0184] 대상체가 본 연구의 용량-단계적 상승 부분에 참여할 자격이 생기기 위해서는 진행성/전이성 장소에서 이전에 적어도 한 가지 전신 치료 요법을 받은 적이 있어야만 하지만, 본 연구의 용량-확장 부분에 참여할 자격이 생기기 위해서는 대상체가 치료받은 적이 없어야만 한다. 이전에 파조파닙을 투여한, 용량-단계적 상승기에 참여하는 대상체에게는 니볼루맙 + 수니티닙을 투여하도록 배정되는 반면, 이전에 수니티닙을 투여한 대상체에게는 니볼루맙 + 파조파닙을 투여하도록 배정된다. 이전에 파조파닙과 수니티닙 둘 다를 투여한 대상체는 자격이 없다. 또한, 전신 스테로이드 또는 임의의 다른 면역억제제로 만성적으로 치료받은 대상체, 또는 항-PD-1, 항-PD-L1, 또는 항-PD-L2, 항-CD137, 항-CTLA-4, 또는 유사 작용제로 기존에 치료받은 대상체는 본 연구로부터 배제된다.

[0185] 이전에 수니티닙 또는 파조파닙을 투여한 적이 없는 대상체는 어느 하나의 용량-단계적 상승 아암에 참여할 수

있고, 양 아암이 개방된 경우에는 이를 아암에 교대 방식으로 배정된다. 대략 36명의 대상체 (1개의 아암당 18명의 대상체)가 본 연구의 용량-단계적 상승 부분에서 치료받는 것으로 예상된다. 단계적 상승 코호트의 완료 시, 변형된 독성 확률 간격 (mTPI) 설계에 근거하여 MTD를 평가한다. 어느 하나의 아암 S 또는 아암 P에서, 니볼루맙의 MTD가 $< 5 \text{ mg/kg}$ 인 것으로 결정된 경우에는, 치료받은 적이 없는 대상체에서 안전성 데이터를 수집하기 위해 그 아암을 추가로 확장시키지 않을 것이다. 수니티닙 또는 파조파닙과 조합되는 니볼루맙의 MTD가 5 mg/kg 이상인 것으로 결정된 경우에는, 각각의 아암(들)에서의 별도의 확장 코호트가 5 mg/kg 용량으로 참여하기 위해 개방될 것이다. 아암 S 및 아암 P의 확장 코호트(들)에서는, 치료받은 적이 없는 대상체 만이 참여하므로, 대략 20명의 치료받은 적이 없는 대상체가 아암당 처리된다. 각 처리 주기는 6주간 지속되는데, 니볼루맙은 1일 및 22일째에 투여되고, 항-혈관형성 요법은 수니티닙 (1일 50 mg; 4주 투여, 2주 중단) 및 파조파닙 (1일 800 mg)에 대한 승인된 제품 라벨에 따라서 투여한다.

[0186] 아암 S 및 아암 P에 대한 용량 단계적 상승

[0187] 용량 수준은 표 2 및 3에 규정된다. 니볼루맙의 환자내 용량 단계적 상승은 허용되지 않는다.

[0188] <표 2>

[0189] 니볼루맙 + 수니티닙의 용량-단계적 상승에 대한 용량 수준

용량 수준	니볼루맙 (mg/kg)	수니티닙 (mg)
-1 ^a	0.3	50
1	2.0	50
2	5.0	50

[0190]

[0191] ^a 용량 수준 -1은 단계적 축소가 용량 수준 1에서 필요한 경우에만 참여될 것이다.

[0192] <표 3>

[0193] 니볼루맙 + 파조파닙의 용량-단계적 상승에 대한 용량 수준

용량 수준	니볼루맙 (mg/kg)	파조파닙 (mg)
-1 ^a	0.3	800
1	2.0	800
2	5.0	800

[0194]

[0195] ^a 용량 수준 -1은 단계적 축소가 용량 수준 1에서 필요한 경우에만 참여될 것이다.

[0196] 각각의 용량-단계적 상승 아암에 대한 니볼루맙의 출발 용량은 2 mg/kg 이다. 초기에는, 아암당 7명의 자격이 있는 대상체를 용량 수준 1로 처리하였다. 부가의 대상체를 동일한 용량 수준으로 처리할 것인지 또는 보다 높은 용량 수준 (5 mg/kg)으로 단계적 상승시킬 것인지에 관한 결정은 용량-제한 독성 (DLT) 관찰 기간 동안 관찰된 DLT의 수에 의해 가이드될 것이다. 용량-제한 독성 이외의 이유로 인해 DLT 기간을 끝마치지 못한 대상체는 대체될 것이다. 2 mg/kg 에 대한 안전성과 내약성 프로파일이 허용되지 않는다면, 용량 수준 -1 (0.3 mg/kg)이 고려될 수 있다.

[0197] 아암 S 및 아암 P에 대한 제1상 용량-단계적 상승 시험으로서, 이를 아암 내의 각 용량 하에서의 샘플 크기는 관찰된 독성 및 뒤의 추론에 좌우된다. 총 18명의 대상체가 각 아암 내의 용량-단계적 상승기 동안에 처리되는 것으로 예상된다. 그러나, 대체로 인해 아암당 18명을 초과하는 대상체가 처리될 수 있거나, 또는 가장 낮은 용량 수준에서의 독성으로 인해 아암당 18명 미만의 대상체가 처리될 수도 있다.

[0198] 아암 S 및 아암 P에 대한 용량 확장

[0199] 일단 시험된 모든 용량의 안전성 프로파일과 내약성이 명확히 규명되었고, 니볼루맙 + 수니티닙 및 니볼루맙 + 파조파닙의 조합 투여의 MTD가 소정의 처리 아암에 대하여 규정되면, 그러한 MTD에서의 니볼루맙 용량이 5 mg/kg 이상인 경우에만 그 아암에 대하여 5 mg/kg으로 코호트 확장을 개시한다. 임의의 아암에서 니볼루맙의 MTD가 < 5 mg/kg인 것으로 결정된 경우, 그 아암은 추가로 확장되지 않을 것이다. 부가의 안전성 정보를 획득하기 위하여, 처리 아암당 부가의 20명 대상체는 수니티닙 또는 파조파닙과 조합되는 니볼루맙에 대하여 5 mg/kg 용량 수준으로 처리될 것이다.

[0200] 아암 I-1 및 I-3 (첫 번째 코호트)의 경우

[0201] 이전에 치료받은 대상체와 치료받은 적이 없는 대상체 둘 다가 참여할 자격이 있는데, 대략 20명의 대상체가 각 아암에서 처리되었지만, 기준에 항-PD-1, 항-PD-L1, 또는 항-PD-L2, 항-CD137, 항-CTLA-4, 또는 다른 유사 작용제로 처리된 대상체는 배제되었다. I-1, I-3 및 IN-3 아암에 대한 용량이 다음 표 4에 상세된다. 환자 내에서의 용량 단계적 상승 또는 단계적 축소는 어느 한 가지 약물에 대해서 허용되지 않는다.

[0202] <표 4>

[0203] 니볼루맙 + 이필리무맙의 조합물에 대한 용량 수준

아암	니볼루맙 (mg/kg)	이필리무맙 (mg/kg)
I-1	3.0	1.0
I-3	1.0	3.0
IN-3	3.0	3.0

[0204]

[0205] 각 처리 주기는 6주간 지속된다. 니볼루맙과 이필리무맙을 4회 용량에 대해 3주마다 투여한 다음, 니볼루맙을 유도 요법의 4번째 용량 투여 후 3주부터 시작하여 2주마다 투여하거나 또는 유도 요법의 4번째 용량이 치료 지연으로 인해 투여되지 않았다면 113일이 지난 후 3주부터 시작하여 2주마다 투여한다.

[0206] 아암당 대략 20명의 대상체를 참여시키고 I-1 및 I-3 내의 대상체의 초기 코호트에서 처리할 것이다. 이를 아암은 각 아암당 총 45명의 대상체가 처리되도록 확장되어 (25명의 부가 대상체가 각 아암의 확장 코호트에서 처리된다), 안전성과 효능을 보다 잘 평가할 것이다.

[0207] 아암 I-1, I-3 (확장 코호트) 및 아암 IN-3의 경우

[0208] 최소한으로 치료받은 (치료받은 적이 없는 것 포함) 대상체가 참여할 자격이 있는데, 각 아암에서 대략 25명의 대상체가 처리되었다. 각 처리 주기는 6주간 지속된다. 니볼루맙과 이필리무맙을 4회 용량에 대해 3주마다 투여한 다음, 니볼루맙을 유도 요법의 4번째 용량 투여 후 3주부터 시작하여 2주마다 투여하거나 또는 유도 요법의 4번째 용량이 치료 지연으로 인해 투여되지 않았다면 113일이 지난 후 3주부터 시작하여 2주마다 투여한다.

[0209] 이전에 치료받은 대상체를 처리 아암에 배정함

[0210] 이전에 진행성 또는 전이성 장소에서 치료받은 적이 있는 대상체는 상기 언급된 바와 같은 아암 S 및 P의 용량-단계적 상승 코호트에 배정한다. 이전에 적어도 한 가지 전신 요법을 받은 적이 있긴 하지만, 단계적 상승-기 아암 S 및/또는 P가 개방된 경우에는 이를 아암에 대한 자격을 얻지 못하는 대상체는, 2개의 이필리무맙 조합 아암 (I-1 및 I-3) 둘 다가 개방된 경우에는 이를 아암에 대하여 교대 방식으로 배정된다. 1개의 아암 만이 개방된 경우에는, 이를 대상체가 상기 개방된 아암에 배정된다.

[0211] 치료받은 적이 없는 대상체를 처리 아암에 배정함

[0212] 4개의 아암 모두 (확장 아암 S 및 P; I-1 및 I-3)가 참여를 위해 개방된 경우, 치료받은 적이 없는 대상체는 참여가 완료될 때까지 1:1:1:1 비로 개방된 아암 중 하나에 무작위로 배정된다.

[0213] 최소한으로 치료받은 대상체를 처리 아암에 배정함

[0214] I-1 및 I-3 확장 및 IN-3의 경우, 최소한으로 치료받은 (치료받은 적이 없는 것 포함) 대상체는 참여가 완료될 때까지 1:1:1 비로 개방된 아암 중 하나에 무작위로 배정된다. NCI CTCAE v4.0에 따라서 부작용의 등급을 매긴다. 첫 번째 4번의 평가를 위하여 연구용 약물을 첫 번째 투여한 후로부터 6주마다 (\pm 1주) 질환 평가 의견을

낸 다음, 질환 진행때까지 12주마다 (± 1 주) 질환 평가 의견을 낸다. RECIST 1.1에 따라서 반응 평가를 수행한다. 아암 S 및 아암 P의 용량-단계적 상승기의 경우, 허용되지 않은 독성, 질환 진행, 또는 사전 동의의 철회 때까지 대상체를 처리한다.

[0215] 연구 평가 의견

[0216] 안전성 성과 측정

[0217] 상기 조합물에 대한 안전성/내약성 성과 측정 및 MTD의 결정이 본 연구에 대한 1차 종점이다. 주요 안전성 평가 의견은 (1) 연구용 약물을 마지막으로 투여한 후 100일까지 [또는 약물 관련 부작용 (AE)이 해소되지 않았거나, 안정화되지 않았거나, 기준선으로 회복되지 않았거나 또는 마지막으로 투여한 후 100일까지 비가역적인 것으로 간주되는 경우에는, 이보다 더 길어진다] 발생하는 AE의 발생률, (2) 연구용 약물을 마지막으로 투여한 후 100일까지 [또는 약물 관련 중증의 부작용 (SAE)이 해소되지 않았거나, 안정화되지 않았거나, 기준선으로 회복되지 않았거나 또는 마지막으로 투여한 후 100일까지 비가역적인 것으로 간주되는 경우에는, 이보다 더 길어진다] 발생하는 SAE의 발생률, 및 (3) 혈액학, 혈청 화학 및 소변검사 시험을 포함한, 최악의 독성 등급에 의한 실험실 시험의 빈도 (아암 S 및 아암 P의 경우에는 스크리닝, 기준선, 주기 1 내지 4의 1일, 8일, 22일 및 29일째, 및 주기 5의 1일 및 22일째에 평가하고; 아암 I-1 및 아암 I-3의 경우에는 스크리닝, 기준선, 주기 1 내지 2의 1일, 8일, 22일 및 29일째, 주기 3+의 1일, 15일 및 29일째에 평가하며; 모든 아암의 경우에 치료가 끝날 무렵 및 마지막으로 투여한 후 100일째 후속 방문시 평가한다)를 포함한다.

[0218] 효능 성과 측정

[0219] 항종양 활성이 본 연구에 대한 2차 종점이고, 이는 RECIST 1.1에 근거한 반응 지속 기간 (DOR) 및 객관적 반응률 (ORR)로써 측정된다. 종양 반응은 스크리닝시, 첫 번째 4번의 평가를 위하여 연구용 약물을 마지막으로 투여한 후로부터 6주마다 (± 1 주), 이어서 그 후 질환 진행 때까지 12주마다 (± 1 주) 종양을 평가한 것에 근거한다.

[0220] 실시예 5

[0221] S 및 P 아암에서 나타난 항종양 활성

[0222] 7명의 대상체를, 질환이 진행되거나 허용되지 않은 독성이 나타날 때까지 니볼루맙 (각각 2 또는 5 mg/kg)을 S (50 mg, 4주 투여, 2주 중단)와 조합하여 투여하면서, 아암 S N2 및 S N5 각각에 대하여 처리하였다. DLT는 관찰되지 않았고, MTD도 도달하지 않았다. 따라서, 내약성에 근거하여, 상기 S N5 아암은 19명의 치료받은 적이 없는 부가의 환자 (S 아암의 경우 총 n=33)에 의해 확장되었다. 아암 P에는 N2에서 20명의 대상체가 참여하였는데, 이들에게는 2 mg/kg 니볼루맙을 P (1일 800 mg)와 조합하여 투여하였다. 4개의 DLT (상승된 ALT/AST [n=3], 피로 [n=1])가 관찰되었는데, 이로써 상기 아암이 종료되었다. 수행된 용량 단계적 상승이 도 11에 예시되어 있다.

[0223] S N2 아암 내의 7명의 대상체, S N5 아암 내의 26명의 대상체, 및 P N2 아암 내의 20명의 대상체를 대상으로 하여, 2014년 3월 데이터베이스 잡금에 의한 반응에 관하여 평가할 수 있었다. 임상 활성 (OR: 확증된 완전 [CR] 또는 부분 [PR] 반응)이 표 5에 나타낸 바와 같이 모든 아암에서 관찰되었다. 수니티닙과 2 mg/kg 니볼루맙으로 처리된, 평가 가능한 대상체의 수는 작지만 (7명 환자), 이들 중 1명 (14%)이 완전 반응을 나타냈고, 5명 (71%)이 부분 반응을 나타냈으며, 1명 (14%)이 안정적 질환을 가졌다. 전반적으로, 수니티닙과 양 농도의 니볼루맙 (2 mg/kg 및 5 mg/kg)으로 처리된 33명의 평가 가능한 대상체 중에서 18명 (55%)이 확증된 객관적 반응 (OR)을 나타냈다. 파조파닙과 2 mg/kg 니볼루맙으로 처리된 20명의 평가 가능한 대상체 중에서 9명 (45%)이 확증된 OR을 나타냈다. 반응하는 대상체 중 41% (아암 S) 및 56% (아암 P)에서 첫 번째 평가 (6주)에 의한 반응이 발생하였다. ORR 및 상응하는 2-측 직접 95% CI를 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson)의 방법에 의해 계산하였다.

[0224] <표 5>

[0225]

니볼루맙과 수니티닙 또는 파조파닙으로 처리된 RCC 환자에서의 종양 반응

	SUN + NIV2 (N = 7)	SUN + NIV5 (N = 26)	SUN + NIV (N = 33)	PAZ + NIV2 (N = 20)
BOR				
CR, n (%)	1 (14)	0	1 (3)	0
PR, n (%)	5 (71)	12 (46)	17 (51)	9 (45)
확증되지 않은 CR, n (%)	0	0	0	0
확증되지 않은 PR, n (%)	0	0	0	0
SD, n (%)	1 (14)	9 (35)	10 (30)	7 (35)
PD, n (%)	0	1 (4)	1 (3)	4 (20)
UD, n (%)	0	4 (15)	4 (12)	0
확증된 ORR (A), n (%)	6 (86)	12 (46)	18 (55)	9 (45)
95% CI	(42.1-99.6)	(26.6-66.6)	(36.4-71.9)	(23.1-68.5)
전반적 ORR (B), n (%)	6 (86)	12 (46)	18 (55)	9 (45)
95% CI	(42.1-99.6)	(26.6-66.6)	(36.4-71.9)	(23.1-68.5)
종양 DOR, 주 (95% CI)			66.3	30.1
			(18.1-118+) ^a	(12.1-117.11+) ^b

[0226]

[0227]

BOR: 최상의 전반적 반응; CR: 완전 반응; PR: 부분 반응; SD: 안정적 질환; PD: 진행성 질환; UD: 결정할 수 없음; CI: 신뢰 구간; (A): CR만; (B): CR + 확증되지 않은 반응; 확증되지 않은 반응: 종양 반응을 수반하는 계속 진행 중인 대상체가 최종 종양 평가에서 나타남; DOR: 반응 지속 기간.

[0228]

반응 지속 기간은 아암 S에서 18.1 내지 118++ 주였고, 아암 P에서는 12.1 내지 117.1++ 주였다. 안정적 질환 비율은 아암 S에서 30% (n=10)였고, 아암 P에서 35% (n=7)였다. 종양 반응 지속 기간 및 상응하는 2-측 95% CI는 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법을 이용하여 결정하였다.

[0229]

S 및 P 아암에서 평가 가능한 대상체에 대한 종양 조직량에 관한 효과가 거미형 플롯 (도 12a-c) 및 폭포형 플롯 (도 12d)으로써 예시된다.

[0230]

PAZ + NIV2 아암의 경우 45%에서 SUN + NIV2 아암의 경우 86%까지의 범위인, 표 5에 제시된 확증된 ORR은 니볼루맙 또는 수니티닙 또는 파조파닙 단독요법으로 관찰된 ORR보다 상당히 더 높다. 예를 들어, WO 2013/173223에는 제1상 연구에서 RCC를 치료하기 위하여 니볼루맙 (1 또는 10 mg/kg) 단독을 이용한 경우의 약 28 내지 31%의 ORR이 개시되어 있다. 보다 최근의 분석에서, 문헌 [Motzer et al. (2014)]에는 환자에게 각각 0.3, 2 및 10 mg/kg으로 투여된 니볼루맙을 이용하여 전이성 RCC를 치료하기 위한 제2상 시험에서 20, 22 및 20%의 ORR이 보고되어 있다. 문헌 [Choueiri et al. (2014)]에는 니볼루맙을 0.3, 2 및 10 mg/kg으로 투여하면, 이전에 1 내지 3회의 항-헬관형성 요법으로 사전 치료받은 전이성 RCC 환자에게서 각각 9, 23 및 22%의 ORR이 초래되는 반면, 10 mg/kg 니볼루맙은 치료받은 적이 없는 환자에게서 13%의 ORR을 초래하였다고 보고되어 있다. TKI의 경우, 수니티닙 단독을 이용한 경우에는 약 27.5%의 과거 ORR이 관찰되었고 (예를 들어, 문헌 [Motzer et al., 2007; 2013] 참조), 파조파닙 단독을 이용한 경우에는 약 30%가 관찰되었다 (예를 들어, 문헌 [Sternberg et al., 2010; Motzer et al., 2013] 참조).

[0231]

첫 번째 평가에서는 (6주), S 아암에서 17명의 대상체 중 7명 (41.2%)이 반응자인 반면, P 아암에서는 9명의 대상체 중 5명 (55.6%)이 반응자였다. 계속 진행 중인 반응자는 S 아암에서 17명의 대상체 중 10명 (58.8%)을 차지하고, P 아암에서는 9명의 대상체 중 3명 (33.3%)을 차지한다.

[0232] S 및 P 아암에서 질환 진행이 없는 생존

[0233] 질환 진행이 없는 생존 (PFS)의 비율 대 시간의 플롯이 도 13에 도시되어 있다. 24주째 PFS 비율은 아암 S의 경우 79%였고 아암 P의 경우에는 55%였다. S 아암 (S + N; n=33)에 대한 중앙 PFS는 55.3주 (95% CI 47.9 내지 72.4주)였고, P 아암 (P + N; n=20)에 대해서는 31.4주 (95% CI 12.1 내지 48.1주)였다.

[0234] 기준선 PD-L1 발현에 의한 객관적 반응률

[0235] 종양 조직 수집은 후향적이었다 (S 아암의 경우에는 33개 샘플이 이용 가능하였고, P 아암의 경우에는 20개 샘플이 이용 가능하였다). 표면 PD-L1 발현은 토키 항-인간 PD-L1 mAb, 28-8을 이용하여 다코(Dako) 면역조직화학적 검정에 의해 측정하였다 (WO 2013/173223). 양성 PD-L1 시그널에 대한 컷-오프(cut-off)는 1% 또는 5%의 종양 막 염색이었다. PD-L1 발현 상태에 따라서 분류된, 상기 2개의 아암 내의 환자에게서 관찰된 ORR이 표 6에 제시된다.

[0236] <표 6>

[0237] 니볼루맙과 수니티닙 또는 파조파닙의 조합물로 처리된 RCC 환자에게서의 객관적 반응률 (ORR), 및 PD-L1 종양 발현 상태

아암	PD-L1 컷-오프	PD-L1 상태	ORR ^a , n/N (%)
S	1% 종양 막 염색	+	6/15 (40.0)
		-	10/14 (71.4)
	5% 종양 막 염색	+	1/5 (20.0)
		-	15/24 (62.5)
P	1% 종양 막 염색	+	3/7 (42.9)
		-	5/10 (50.0)
	5% 종양 막 염색	+	1/2 (50.0)
		-	7/15 (46.7)

[0238]

[0239] ^a PD-L1 평가 가능한 환자의 ORR; ORR은 RECIST에 의해 결정된 완전 또는 부분 반응자를 포함한다.

[0240] 이들 데이터는 니볼루맙과 수니티닙 또는 파조파닙의 조합물에 대한 RCC 환자의 반응이 PD-L1의 종양 발현과 상관이 없다는 사실을 나타낸다.

[0241] S 및 P 아암에서의 부작용

[0242] 등급 3 내지 4 관련 부작용 (AE, adverse events)이 아암 S에서는 33명의 환자 중 27명 (82%)에게서 관찰되었고, 아암 P에서는 20명의 환자 중 14명 (70%)에게서 관찰되었다. 대부분의 독성은 TKI의 공지된 프로파일과 일치하였다. 가장 흔한 관련 등급 3 내지 4 AE는 아암 S에서 상승된 ALT 및 고혈압 (각각 18%), 저나트륨혈증 및 감소된 림프구 계수치 (각각 15%)를 포함하였고, 아암 P에서는 상승된 ALT 및 AST 및 설사 (각각 20%) 및 피로 (15%)를 포함하였다. 등급 3 폐렴이 1명의 환자 (아암 S, N5)에게서 발생하였다. 등급 3 내지 4-관련 AE는 아암 S에서 33명의 환자 중 11명 (33%; 3 N2, 8 N5)에게서 치료 중단을 초래하였고, 아암 P에서는 20명의 환자 중 4명 (20%)에게서 치료 중단을 초래하였다. 등급 5 치료 관련 AE는 전혀 관찰되지 않았다. 간 독성은 치료 알고리즘을 이용하여 관리할 수 있었다.

[0243] 전반적으로, 상기 임상 데이터는 니볼루맙과 수니티닙의 조합물이 mRCC 환자에게서 고무적인 항종양 활성과 관리 가능한 안전성 프로파일을 나타낸다는 것을 표시한다. DLT로 인해 아암 P가 종료되었다.

[0244] 실시예 6

[0245] 이필리무맙 아암에서 나타난 항종양 활성

[0246] mRCC 환자 (유리하거나 또는 중간 MSKCC 스코어; 카르노프스키 수행 상태 $\geq 80\%$; 치료받지 않았거나 또는 이전의 면역종양학 치료를 제외한 임의의 수의 이전의 요법을 받음)를 상이한 처리 아암으로 무작위 배정하였다. 1 mg/kg 이필리무맙과 3 mg/kg 니볼루맙으로 처리한 47명의 대상체 (I-1 아암), 3 mg/kg 이필리무맙과 1 mg/kg

니볼루맙으로 처리한 47명의 대상체 (I-3 아암), 및 3 mg/kg 이필리무맙과 3 mg/kg 니볼루맙으로 처리한 6명의 대상체 (IN-3)가 반응에 대해 평가할 수 있었다. 대부분의 환자 (n=54; 54%)가 이전의 전신 요법을 받았다 (I-1: 22; I-3: 26; IN-3: 3). 표 7에 제시된 바와 같이 OR이 I-1 및 I-3 아암에서 관찰되었다. ORR 및 상응하는 2-측 직접 95% CI는 클로페-피어슨의 방법에 의해 계산하였다. 전반적으로, I-1 아암 내의 16명 (34%)의 환자가 확증된 OR을 나타낸 반면, I-3 아암 내의 환자 중 17명 (36%)이 확증된 OR을 나타내었다.

[0247] 이들 ORR은 니볼루맙 단독 (WO 2013/173223; Motzer et al., 2014; Choueiri et al., 2014; 실시예 5 참조) 또는 이필리무맙 단독을 이용한 경우에 관찰된 ORR 보다 상당히 더 높다. 제2상 시험에서 전이성 RCC 환자를 이필리무맙 단독요법으로 치료하면, 코호트 A (3 mg/kg 부하 용량에 이어 3주마다 1 mg/kg 용량 투여)에서 5%의 ORR이 야기되었고, 코호트 B (모든 용량에 대하여 3주마다 3 mg/kg 투여)에서 12.5%의 ORR이 야기되었지만, 이들 2개 군의 특징에 있어서 격차가 존재하여, 효능의 직접적인 비교는 이루어질 수 없다 (Yang et al., 2007).

[0248] 반응의 중앙 지속 기간 (DOR)은 I-3 아암에서 53.9주였고, I-1 아암에서는 도달하지 않았다. 최상의 전반적 반응으로서의 안정적 질환 (SD)은 19명의 환자 (40%) (I-1) 및 18명의 환자 (38%) (I-3)에게서 관찰되었다.

[0249] 평가 가능한 대상체에 대한 종양 조직량에 관한 효과가 거미형 플롯 (도 14a-c) 및 폭포형 플롯 (도 14d)으로써 예시된다. S, P 및 I 아암에서 처리된 대상체에 대한 폭포형 플롯의 비교가 도 15에 도시되어 있다.

[0250] <표 7>

니볼루맙과 수니티닙 또는 파조파닙으로 처리된 RCC 환자에서의 종양 반응

	IPI1 + NIV3 (N = 47)	IPI3 + NIV1 (N = 47)	IPI3 + NIV3 (N = 6)
BOR, n (%)			
CR	1 (2)	1 (2)	0
PR	15 (32)	16 (34)	0
확증되지 않은 CR	0	0	0
확증되지 않은 PR	2 (4)	3 (6)	0
SD	19 (40)	18 (38)	5 (83)
PD	9 (19)	7 (15)	1 (16.7)
UD	1 (2)	2 (4)	0
확증된 ORR (A), n (%)	16 (34)	17 (36)	0
95% CI	(20.949.3)	(22.7-51.5)	
전반적 ORR (B), n (%)	18 (38)	20 (43)	0
95% CI	(24.5-53.6)	(28.3-57.8)	
중앙 PFS, 주 (95% CI)	30.3 (4.7+, 72.6+)	36.0 (4.1, 77.9+)	NR (7.0, 28.1+)
24-주 PFS, % (95% CI)	NC	NC	NC
중앙 DOR, 주	NR	53.9	NC
(범위) ^a 주	(4.1+ - 67.1+)	(6.1+ - 66.0+)	
진행중인 반응, % (n/N)	94 (15/17)	71 (12/17)	

[0252]

[0253] BOR: 최상의 전반적 반응; CR: 완전 반응; PR: 부분 반응; SD: 안정적 질환; PD: 진행성 질환; UD: 결정할 수 없음; CI: 신뢰 구간; (A): CR만; (B): CR + 확증되지 않은 반응; 확증되지 않은 반응: 종양 반응을 수반하는 계속 진행 중인 대상체가 최종 종양 평가에서 나타남; PFS: 질환 진행이 없는 생존, DOR: 반응 지속 기간; NR: 도달하지 않음; ^a 계속 진행 중인 반응의 높은 %로 인해, 중앙 DOR이 오인될 수 있다. 반응 지속 기간은 첫 번

째 반응 일자와 질환 진행 또는 사망 일자 간의 시간 (어느 먼저 일어나는 쪽)으로서 규정된다.

[0254] *I-1 및 I-3 아암에서 질환 진행이 없는 생존*

[0255] PFS의 비율 대 시간의 플롯이 도 16에 도시되어 있다. 중앙 PFS는 I-1 아암에서 30.3주였고, I-3 아암에서 36.0주였다. PFS 비율은 그린우드(Greenwood) 식에 근거하여 유래된 상응하는 95% CI를 이용하여 카플란-마이어 방법론에 의해 추정하였다.

[0256] *기준선 PD-L1 발현에 의한 객관적 반응률*

[0257] 종양 조직 샘플을 후향적으로 수집하였고, 표면 PD-L1 발현을, mAb, 28-8을 이용하여 다코 면역조직화학 검정에 의해 측정하였다 (WO 2013/173223). 양성 PD-L1 시그널에 대한 컷-오프는 1% 또는 5%의 종양 막 염색이었다. PD-L1 발현 상태에 따라서 분류된, 상이한 환자에게서 관찰된 ORR이 표 8에 제시된다.

[0258] <표 8>

[0259] 니볼루맙과 이필리무맙의 조합물로 처리된 RCC 환자에게서의 객관적 반응률 (ORR), 및 PD-L1 종양 발현 상태

PD-L1 컷-오프	PD-L1 상태	ORR ^a , n/N (%)
1% 종양 막 염색	+	11/33 (33.3)
	-	18/55 (32.7)
5% 종양 막 염색	+	3/14 (21.4)
	-	26/74 (35.1)

[0260]

[0261] ^a PD-L1 평가 가능한 환자의 ORR; ORR은 RECIST에 의해 결정된 완전 또는 부분 반응자를 포함한다.

[0262] 이들 데이터는 니볼루맙과 이필리무맙의 조합물에 대한 RCC 환자의 반응이 PD-L1의 종양 발현과 상관이 없다는 사실을 나타낸다.

[0263] *I-1 및 I-3 아암에서의 부작용*

[0264] 등급 3 내지 4 관련 부작용 (AE)이 I1, I3, 및 IN-3 아암에서 각각, 47명 중 16명 (34%), 47명 중 30명 (64%) 및 6명 중 5명 (83%)에게서 관찰되었다. I1 및 I3 아암 각각에서 관련 AE로 인해 5명 (11%) 및 10명 (21%)이 치료를 중단하였다. IN-3 아암에서는 부작용으로 인해 치료를 중단한 환자가 없었지만, 6명 환자 모두에게는 면역-매개된 부작용을 치료하기 위한 스테로이드가 필요하였고, IN3 아암에 참여한 부가의 환자는 없었다. 가장 흔한 등급 3 내지 4 관련 부작용은 상승된 리파제 (20%, n=20), 상승된 ALT (11%, n=11), 설사 (9%, n=9), 및 상승된 AST (6%, n=6)를 포함하였다. 등급 3 내지 4 폐렴은 전혀 관찰되지 않았다.

[0265] 전반적으로, 니볼루맙과 이필리무맙은 허용되는 안전성을 보여주었는데, 등급 3 내지 4 부작용은 정립된 치료 가이드라인 내에서 관리 가능하고, mRCC에서 상당한 항종양 활성의 고무적인 증거를 나타내며, 대부분의 반응은 계속 진행 중이다. ORR은 RCC에서 기준에 니볼루맙 또는 이필리무맙 단독요법을 이용한 경우에 보고된 것보다 더 큰 활성을 제안한다 (Topalian et al., 2012a; Motzer et al., 2014; Choueiri et al., 2014; Yang et al., 2007). I-1 아암에서는 반응의 중앙 지속 기간에 도달하지 않았다. 환자 중 일부는 치료 중단에도 지속적으로 반응하였는데, 이는 상기 요법에 대한 면역 기억 성분을 제안한다. 초기 및 확장 코호트는 IN-3 아암과 함께, 연속적으로 평가된다. 니볼루맙 + 이필리무맙 조합물을 이용한 경우에 보고된 고무적인 항종양 활성이, 일차 mRCC에서 계획된 제3상 조합 시험을 위한 기초이다.

[0266]

참고문헌

- Amin *et al.* (2014) Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 32:5s, (suppl; Abstract 5010, Clinical Science Symposium).
- Blank *et al.* (2005) *Cancer Immunol. Immunother.* 54:307-314.
- Brahmer *et al.* (2010) *J Clin Oncol* 28:3167-75.
- Brahmer *et al.* (2012) *N Engl J Med* 366:2455-65.
- Carter *et al.* (2002) *Eur J Immunol* 32:634-43.
- Choueiri *et al.* (2014) Immunomodulatory activity of nivolumab in previously treated and untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Biomarker-based results from a randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 32:5s, (suppl; Abstract 5012, Clinical Science Symposium).
- Dong *et al.* (2002) *Nat. Med.* 8:787-9.
- Dong *et al.* (2003) *J. Mol. Med.* 81:281-7.
- Drake *et al.* (2013) *BJU Int* 112(Supplement 3):1-17.
- Elhilali *et al.* (2000) *BJU Int* 86:613-8.
- Escudier *et al.* (2007) *Clin Cancer Res* 13(6):1801-1809.
- Escudier *et al.* (2010) *J Clin Oncol* 28(13):2144-50.
- Eskens *et al.* (2011) *Clin Cancer Res* 17(22):7156-63.
- Flies *et al.* (2011) *Yale J Biol Med* 84:409-21.
- Freeman *et al.* (2000) *J Exp Med* 192:1027-34.
- Fyfe *et al.* (1995) *J Clin Oncol* 13(3):688-96.
- Gollob *et al.* (2007) *J Clin Oncol* 25(22): 3288-95.
- Grunwald *et al.* (2011) *Acta Oncol* 50(1):121-126.
- Gupta *et al.* (2008) *Cancer Treat Rev* 34(3):193-205.
- Hamid and Carvajal (2013) *Expert Opin Biol Ther* 13(6):847-61.
- Hamid *et al.* (2013) *N Engl J Med* 369:134-144.
- Hammers *et al.* (2014) Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 32:5s, (suppl; Abstract 4504, Oral Abstract Session).
- Heng *et al.* (2009) *J Clin Oncol*. 27:5794-9.

[0267]

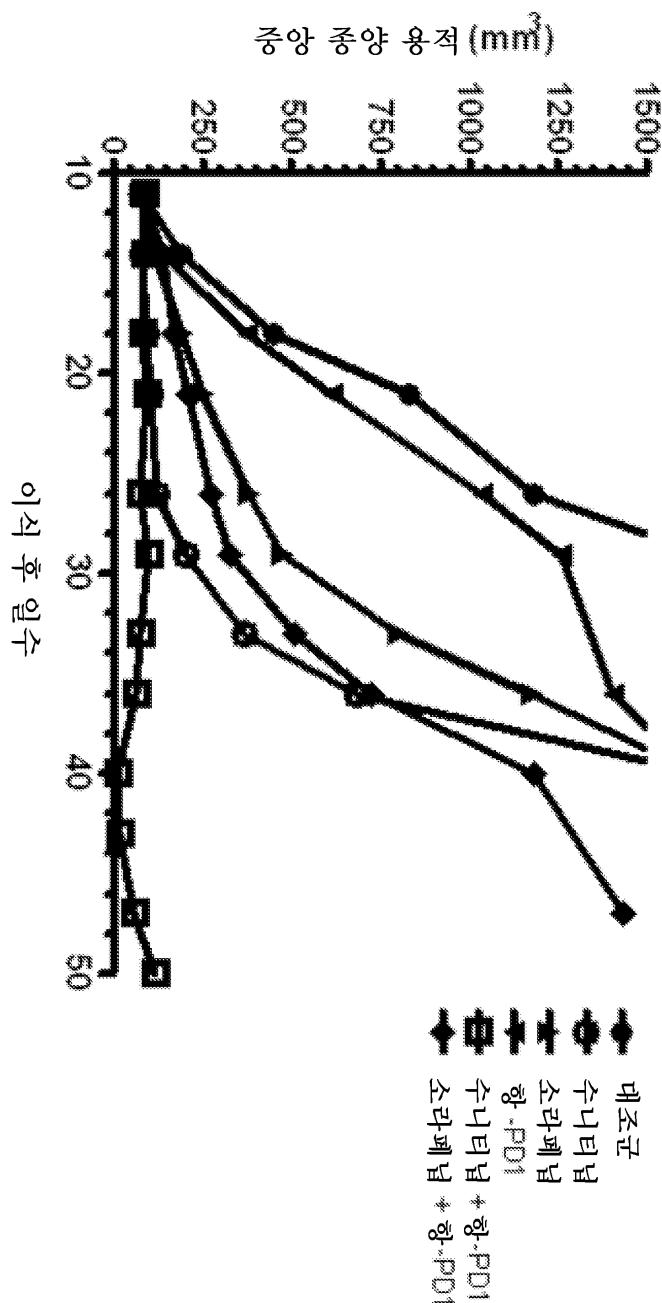
- Herbst *et al.* (2013) *J Clin Oncol* 31(suppl; Abstract 3000).
- Hipp *et al.* (2008) *Blood* 111:5610-20.
- Hodi *et al.* (2010) *N Engl J Med* 363:711-23.
- Houben *et al.* (2009) *Mol Cancer Ther* 28:433-40.
- Hudes *et al.* (2007) *N Engl J Med* 356(22):2271-81.
- Inman *et al.* (2013) *Eur Urol* 63:881-9.
- Konishi *et al.* (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:5094-100.
- Johnson *et al.* (2013) *Cancer Immunol Res* 1:373-77.
- Khleif (2013) In: Proceedings from the European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 802.
- Ko *et al.* (2009) *Clin Cancer Res* 15:2148-57.
- Ko *et al.* (2010) *Cancer Res* 70:3526-36.
- Konishi *et al.* (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:5094-100.
- Latchman *et al.* (2001) *Nat Immunol* 2:261-8.
- McDermott and Atkins (2013) *Cancer Med* 2(5):662-73.
- Molhoek *et al.* (2009) *Cancer Immunol Immunother* 58:867-76.
- Motzer *et al.* (2007) *N Engl J Med* 356:115-24.
- Motzer *et al.* (2008) *Lancet* 372:449-56.
- Motzer *et al.* (2009) *Clin Genitourin Cancer* 7(1):28-33.
- Motzer *et al.* (2013) *N Engl J Med* 369:722-31.
- Motzer *et al.* (2014) Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of a randomized, dose-ranging phase II trial. *J Clin Oncol* 32:5s, (suppl; Abstract 5009, Clinical Science Symposium).
- Mulders (2009) *BJU Int* 104:1585-89.
- NCCN GUIDELINES® (2014), available at:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site, last accessed May 30, 2014.
- Nosov *et al.* (2012) *J Clin Oncol* 30(14):1678-85.
- Ozao-Choy *et al.* (2009) *Cancer Res* 69:2514-22.
- Pardoll (2012) *Nat Rev Cancer* 12:252-64.
- PCT Publication No. WO 2012/145493, published October 26, 2012 by Amplimmune, Inc.

PCT Publication No. WO 2013/173223, published November 21, 2013 by Bristol-Myers Squibb Co.

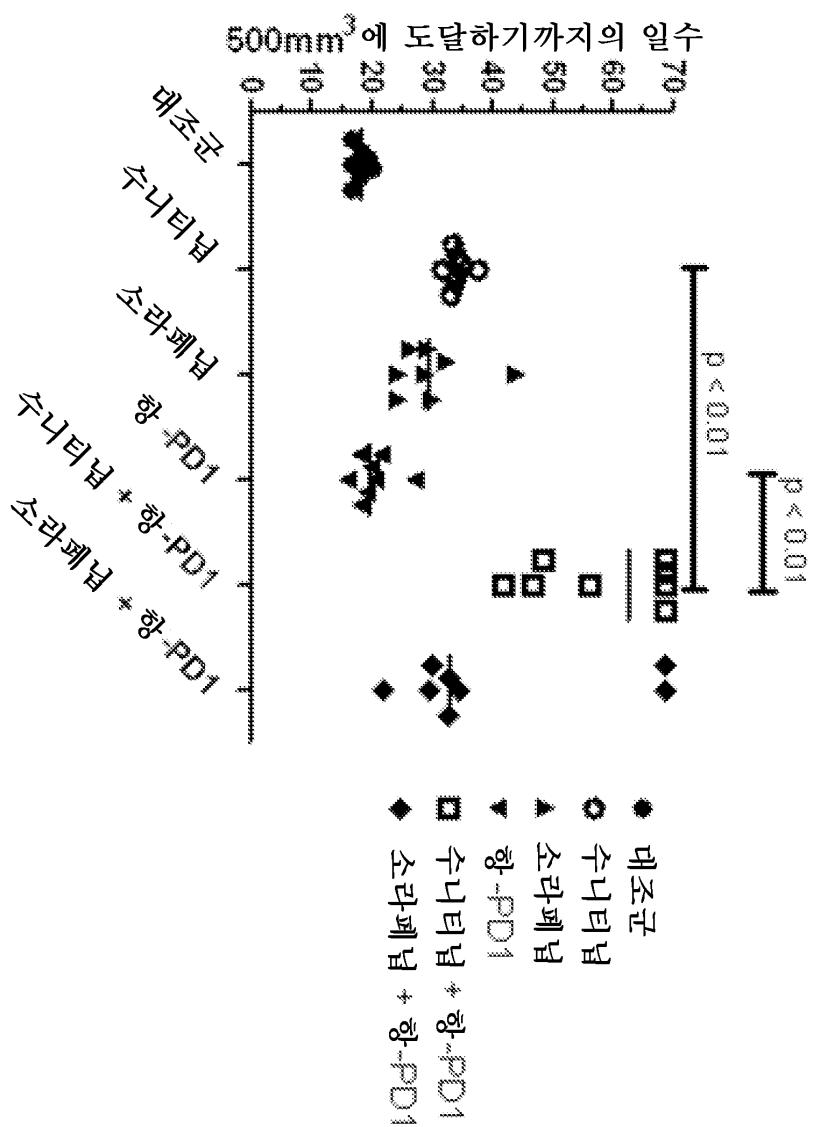
- Procopio *et al.* (2011) *Br J Cancer* 104(8):1256-1261.
- Ribas (2010) *Semin Oncol* 37(5):450-4.
- Rini *et al.* (2010) *J Clin Oncol* 28(13): 2137-43.
- Rini *et al.* (2011) *Cancer* 117:758-67.
- Rosenblatt and McDermott (2011) *Hematol Oncol Clin North Am* 25:793-812.
- Ryan *et al.* (2007) *J Clin Oncol* 25(22):3296-301.
- Siegel *et al.* (2014) *CA Cancer J Clin* 64(1):9-29.
- Sjoblom *et al.* (2006) *Science* 314:268-74.
- Sonpavde *et al.* (2008) *Expert Opin Investig Drugs* 17(5):741-8.
- Sternberg *et al.* (2010) *J Clin Oncol* 28(6):1061-8.
- 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.
- USAN Council Statement (2013) Pembrolizumab: Statement on a nonproprietary name adopted by the USAN Council (ZZ-165), November 27, 2013.
- U.S. Patent No. 5,977,318, issued November 2, 1999 to Linsley *et al.*
- U.S. Patent No. 6,051,227, issued April 18, 2000 to Allison *et al.*
- U.S. Patent No. 6,682,736, issued January 27, 2004 to Hanson *et al.*
- U.S. Patent No. 6,808,710, issued October 26, 2004 to Wood *et al.*
- U.S. Patent No. 6,984,720, issued January 10, 2006 to Korman *et al.*
- U.S. Patent No. 7,034,121, issued April 25, 2006 to Carreno *et al.*
- U.S. Patent No. 7,605,238, issued October 20, 2009 to Korman *et al.*
- U.S. Patent No. 7,488,802, issued February 10, 2009 to Collins *et al.*
- U.S. Patent No. 7,943,743, issued May 17, 2011 to Korman *et al.*
- U.S. Patent No. 8,008,449, issued August 30, 2011 to Korman *et al.*
- U.S. Patent No. 8,168,757, issued May 1, 2012 to Finnefrock *et al.*
- U.S. Patent No. 8,217,149, issued July 10, 2012 to Irving *et al.*
- U.S. Patent No. 8,354,509, issued January 15, 2013 to Carven *et al.*
- Yang *et al.* (2007) *J Immunother* 30(8):825-30.
- 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.
- Wolchok *et al.* (2013) *N Engl J Med* 369(2):122-33.

도면

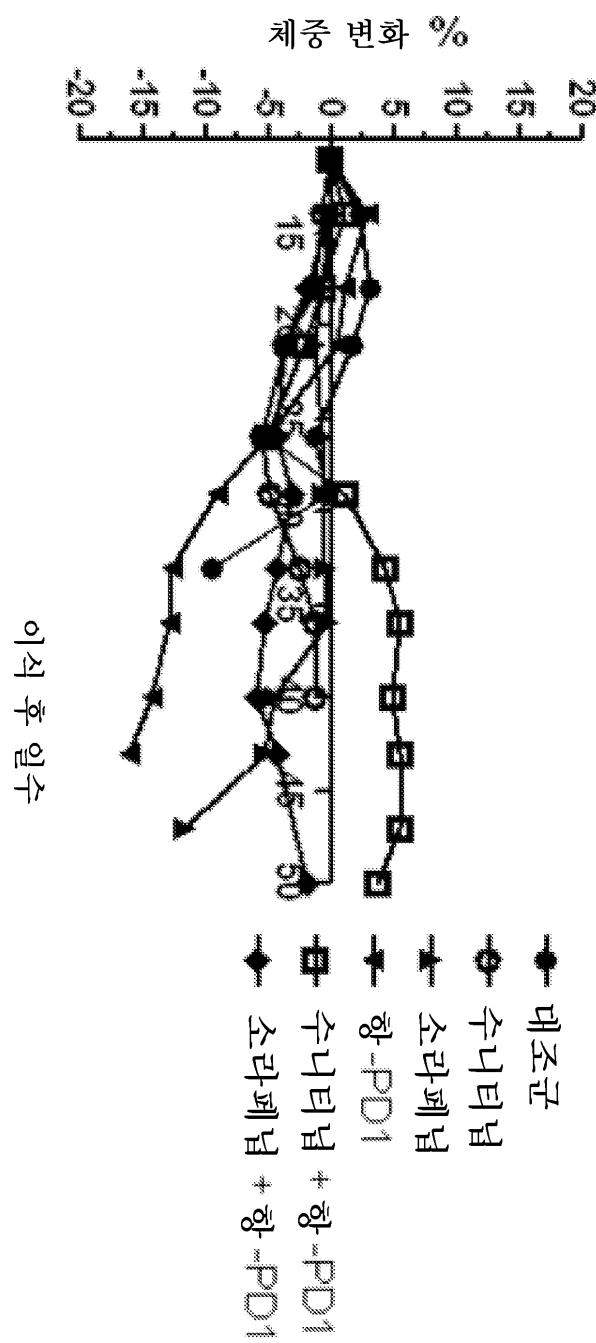
도면1



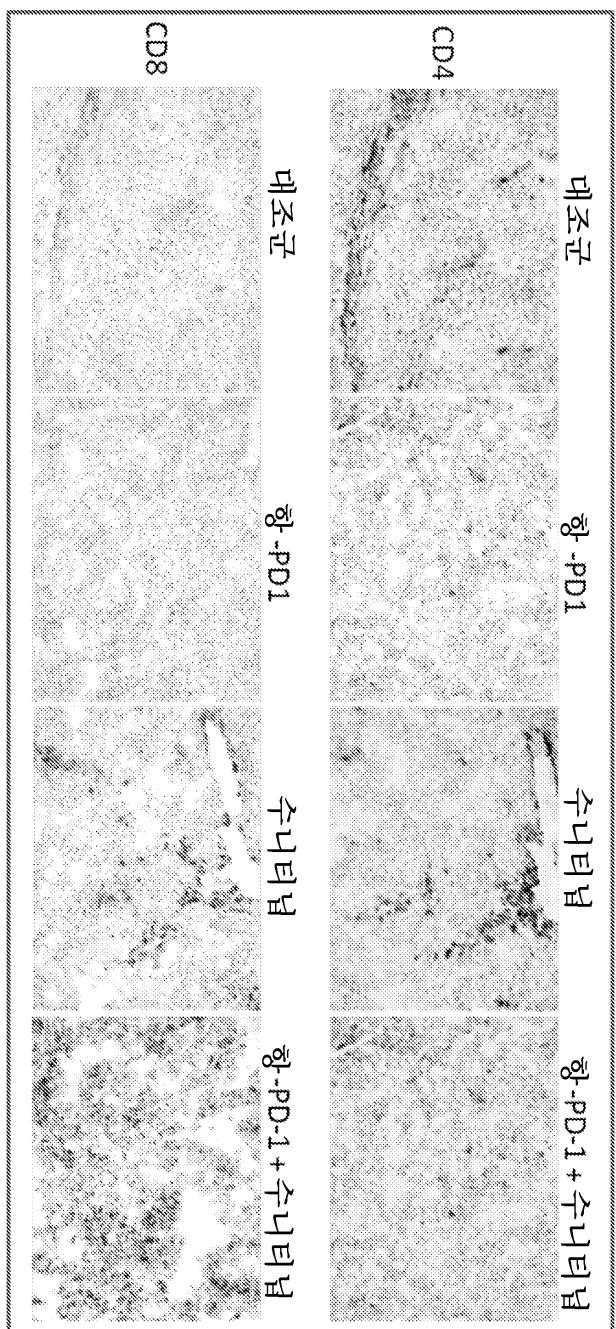
도면2



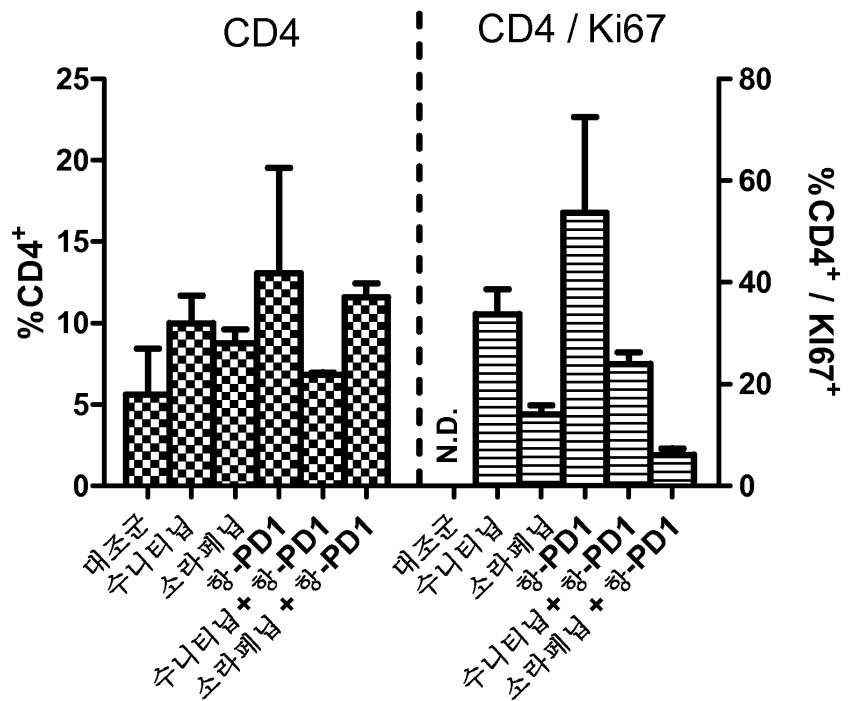
도면3



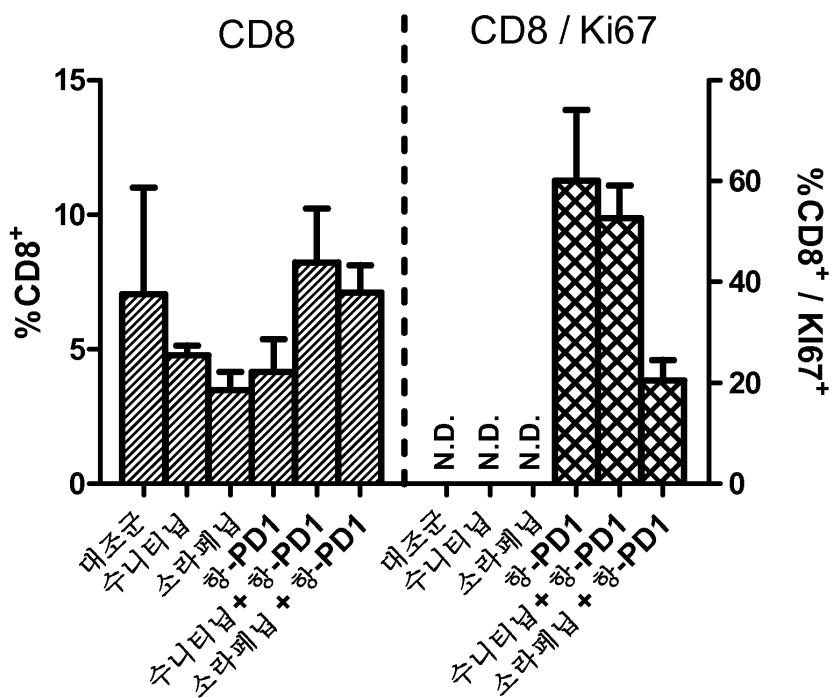
도면4



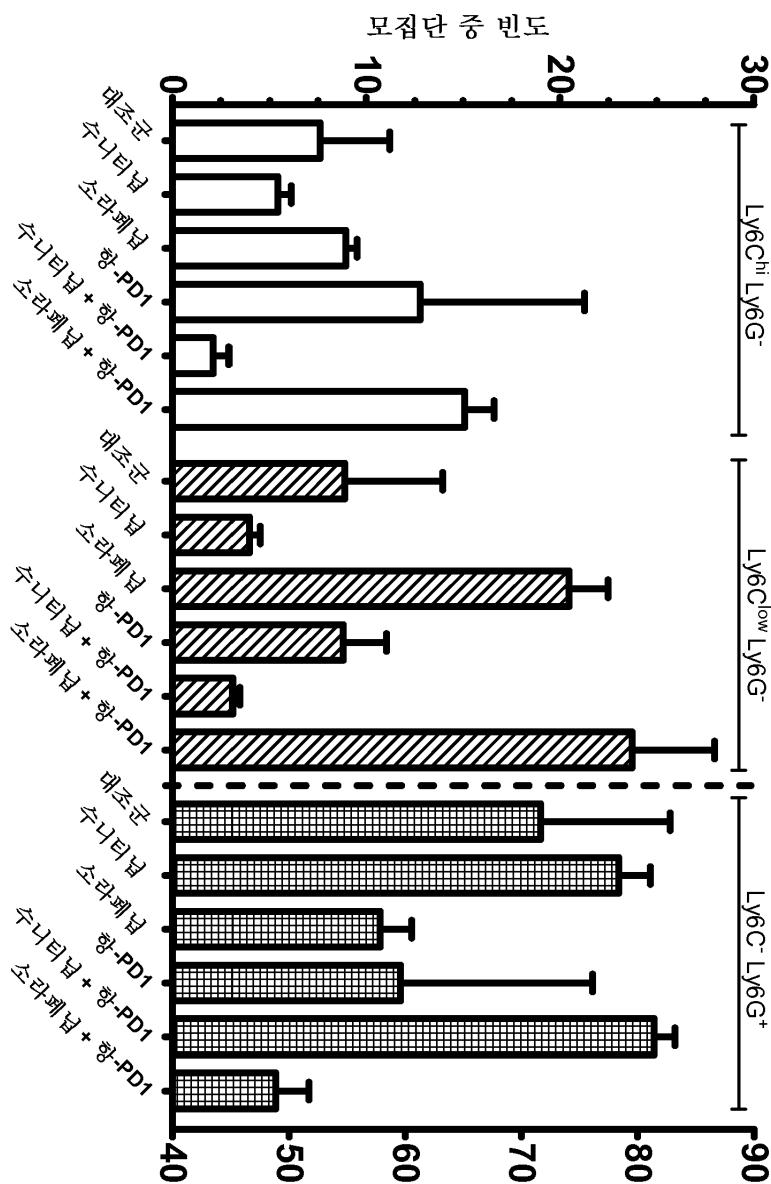
도면5



도면6



도면7



도면8

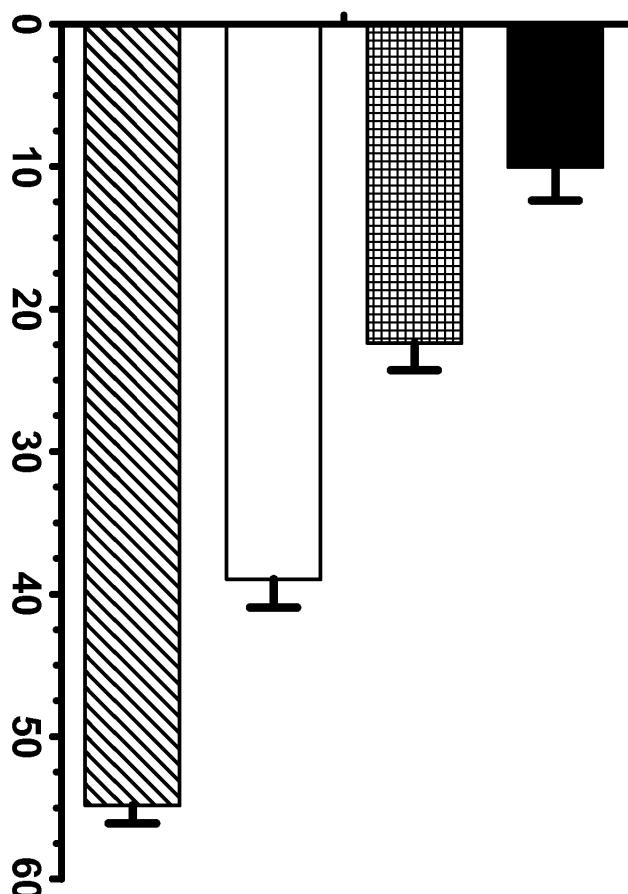
■ 대조군

▨ 흑-PD1 10mg/kg, Q3D×2 IP

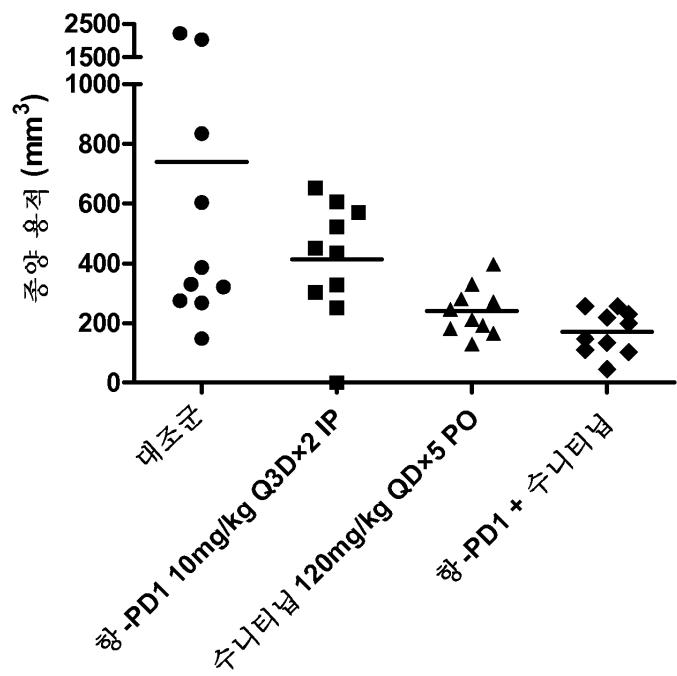
□ 수나티닙 120mg/kg, QD×5 PO

▨ 흑-PD1 + 수나티닙

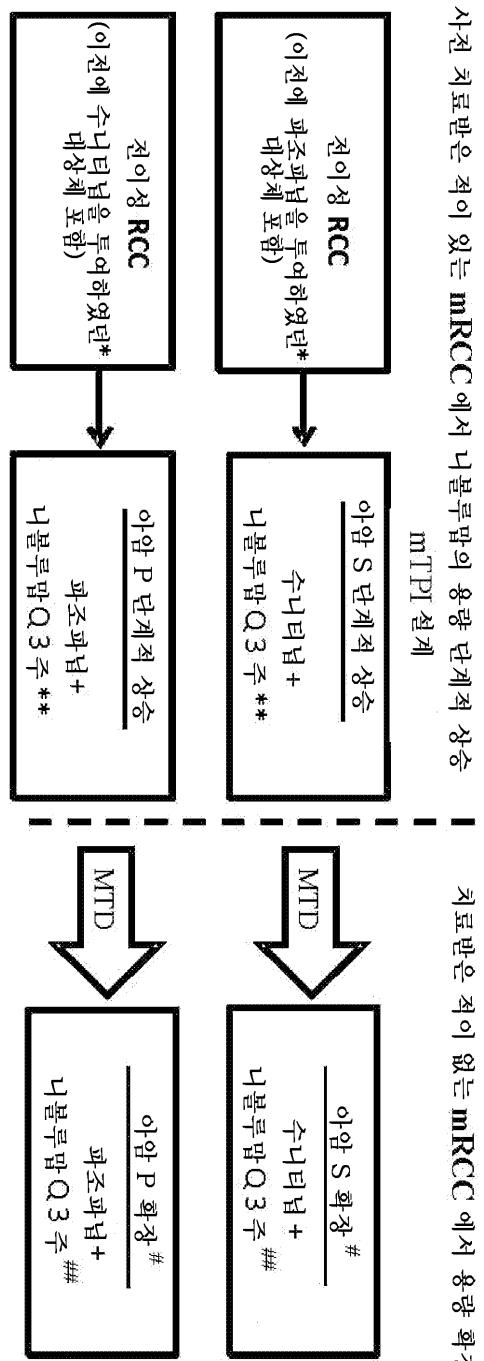
최종 처리 후 2일째



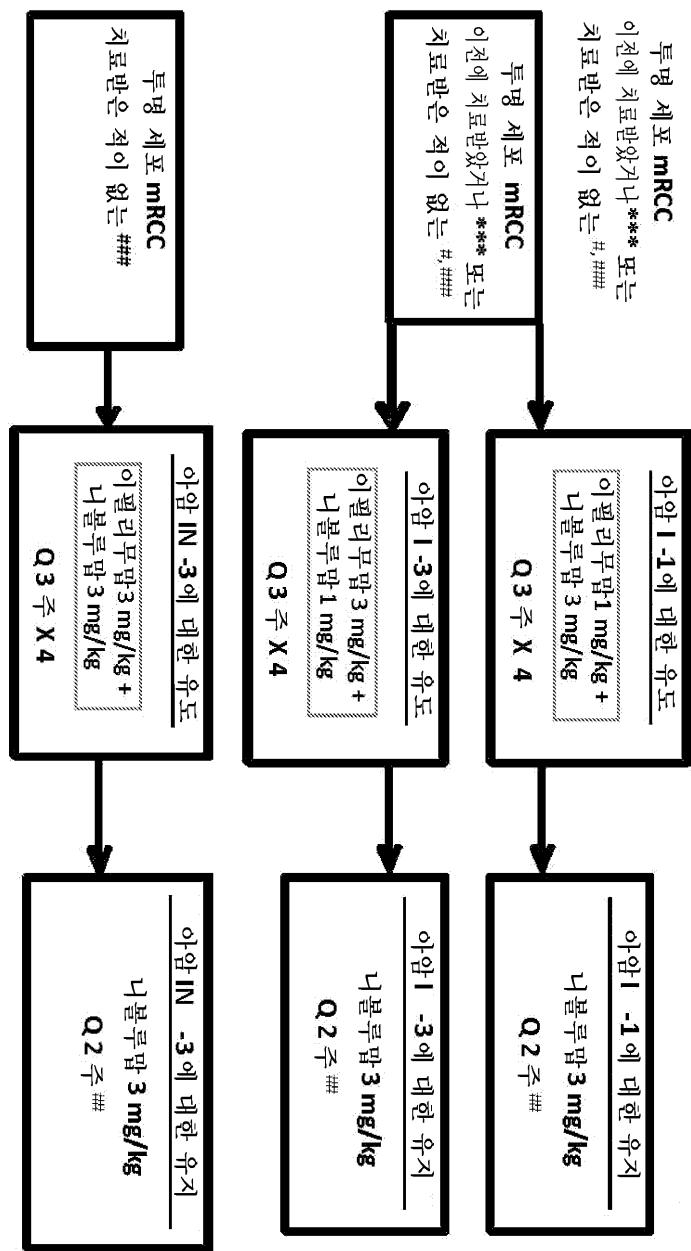
도면9



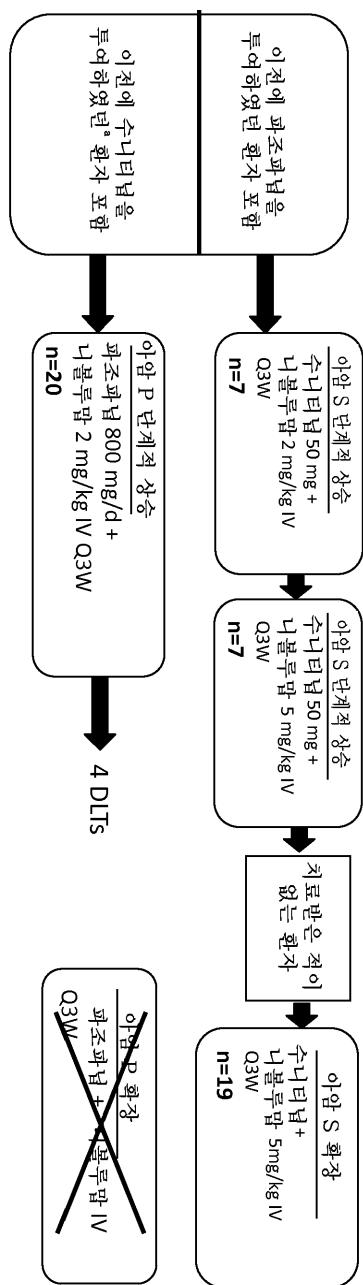
도면10a



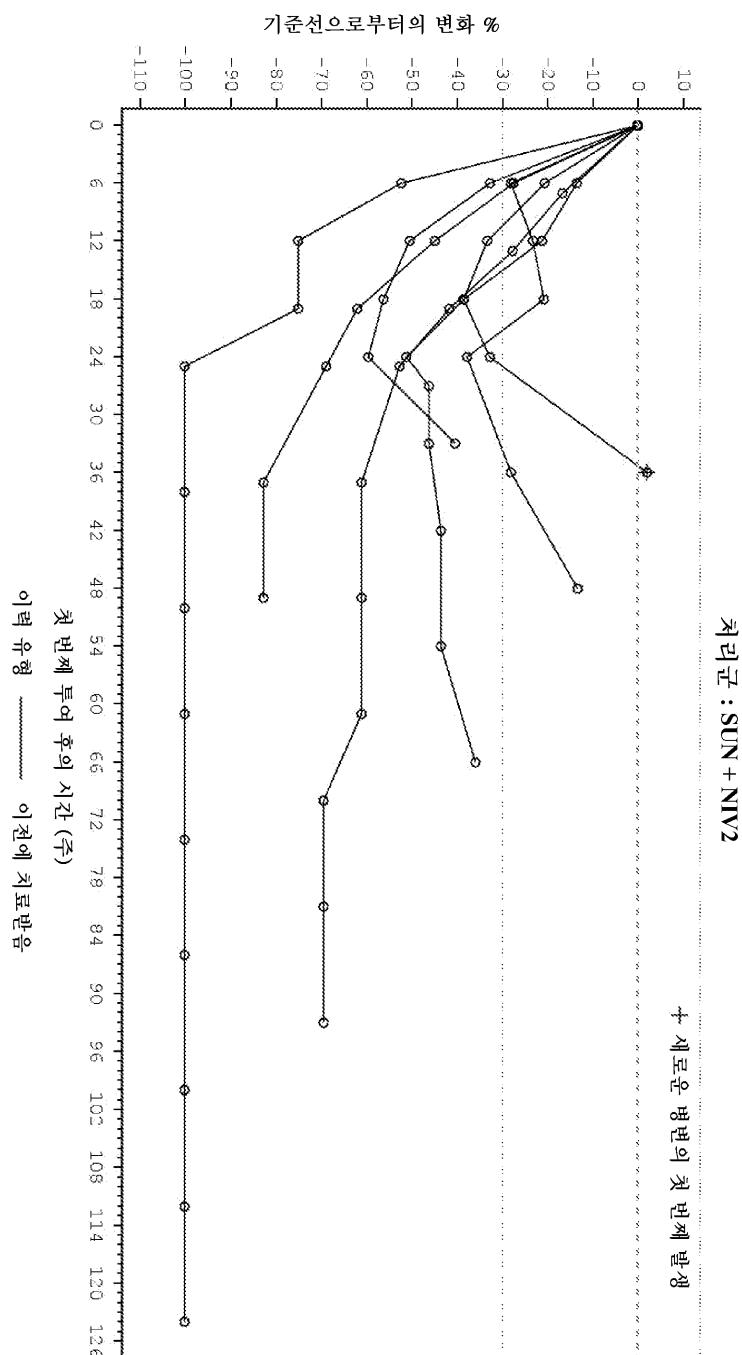
도면10b



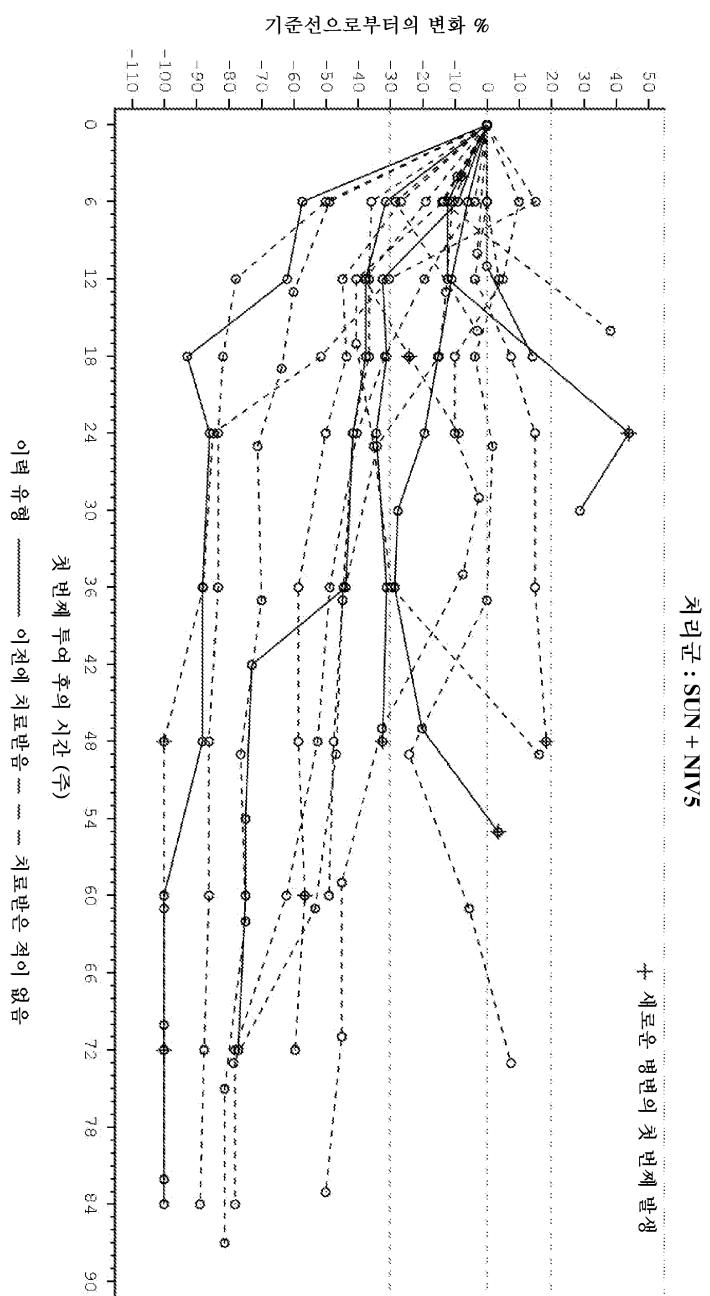
도면11



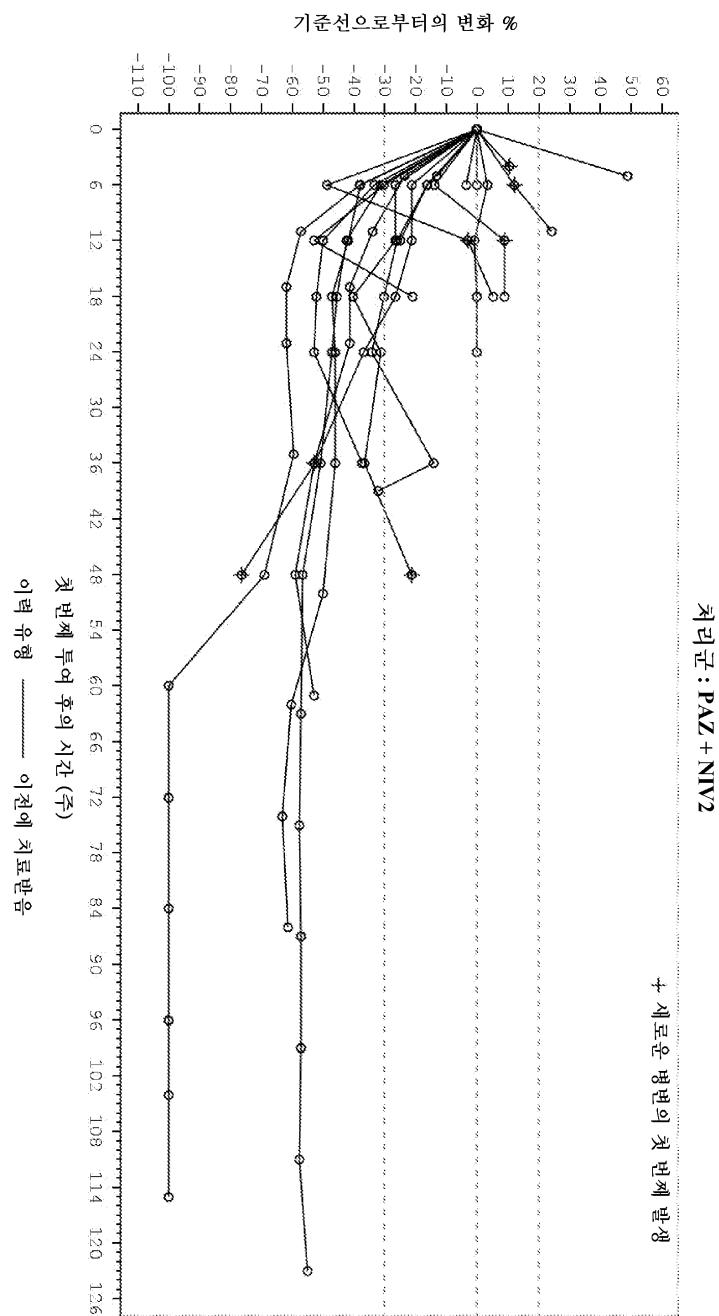
도면12a



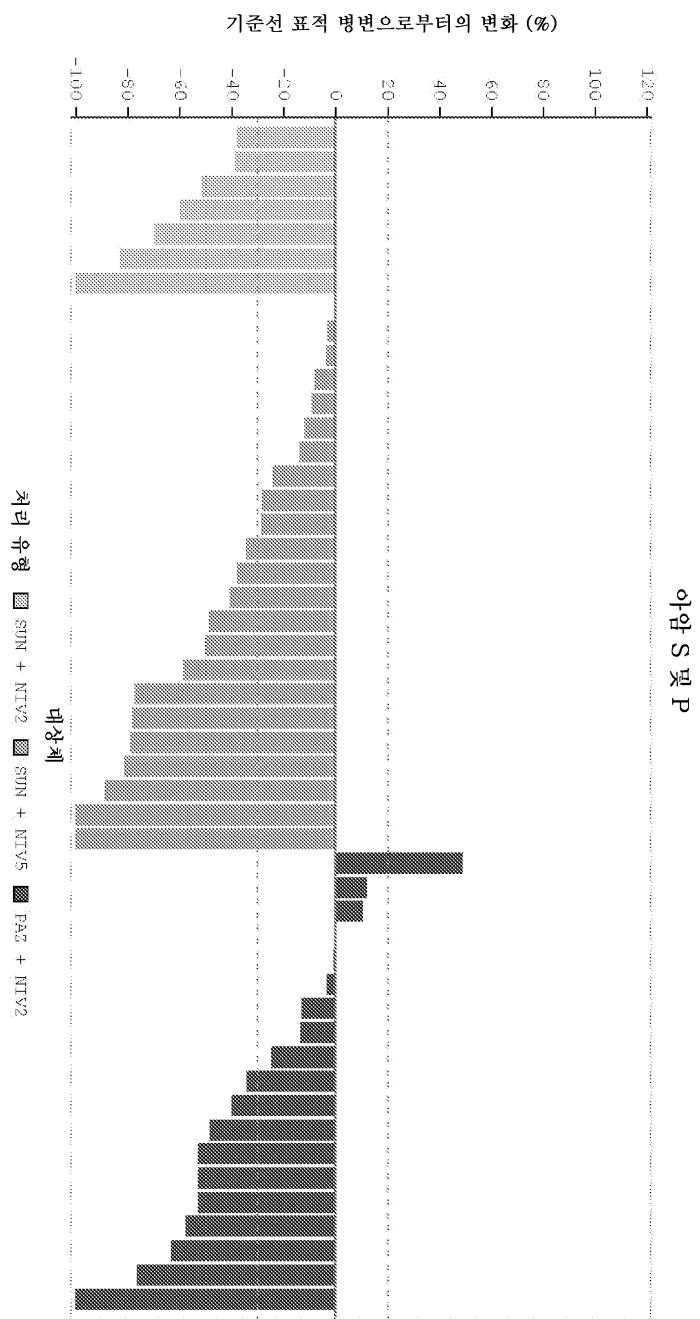
도면12b



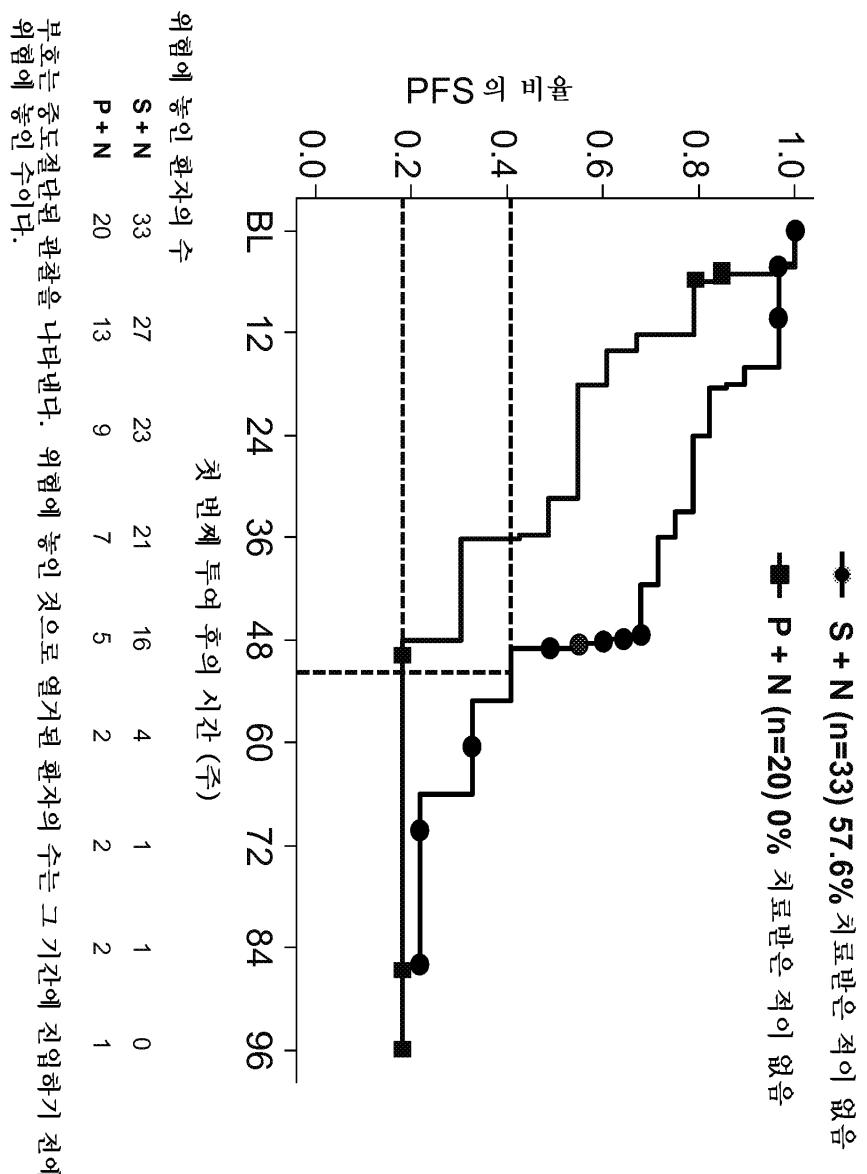
도면12c



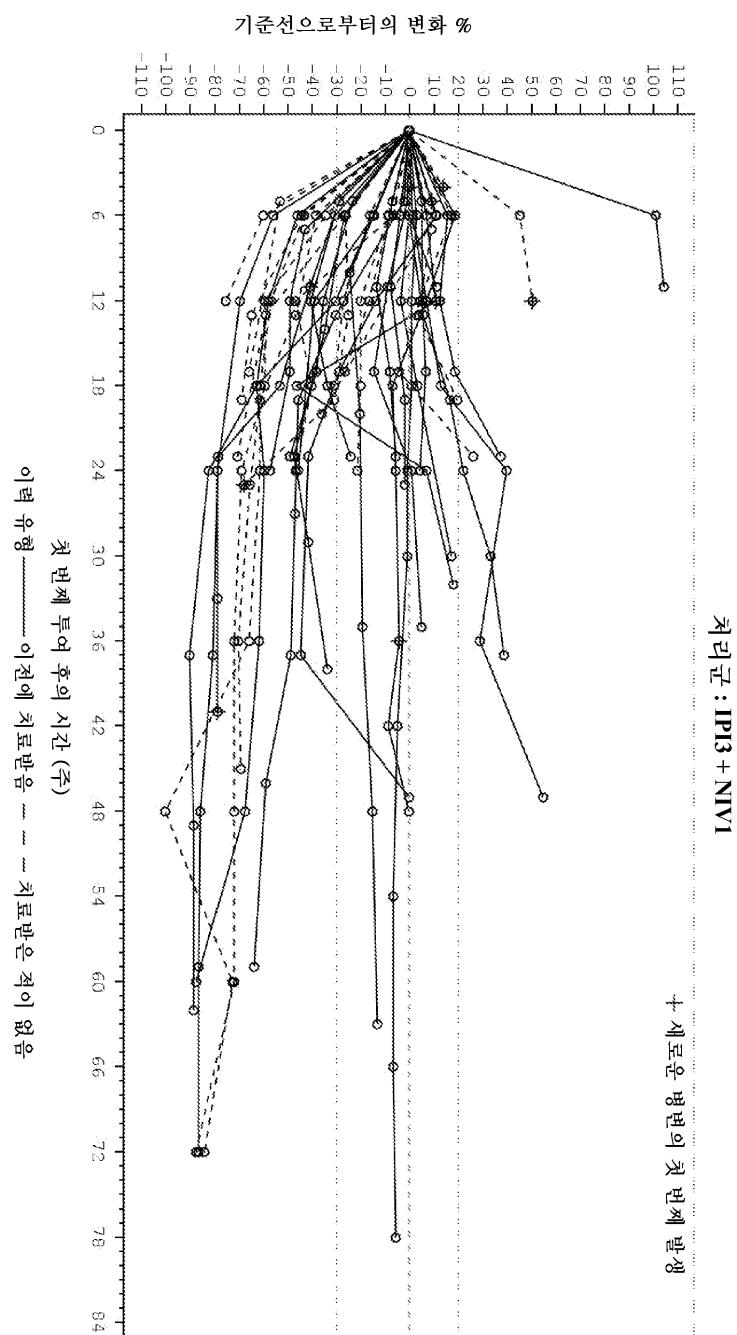
도면12d



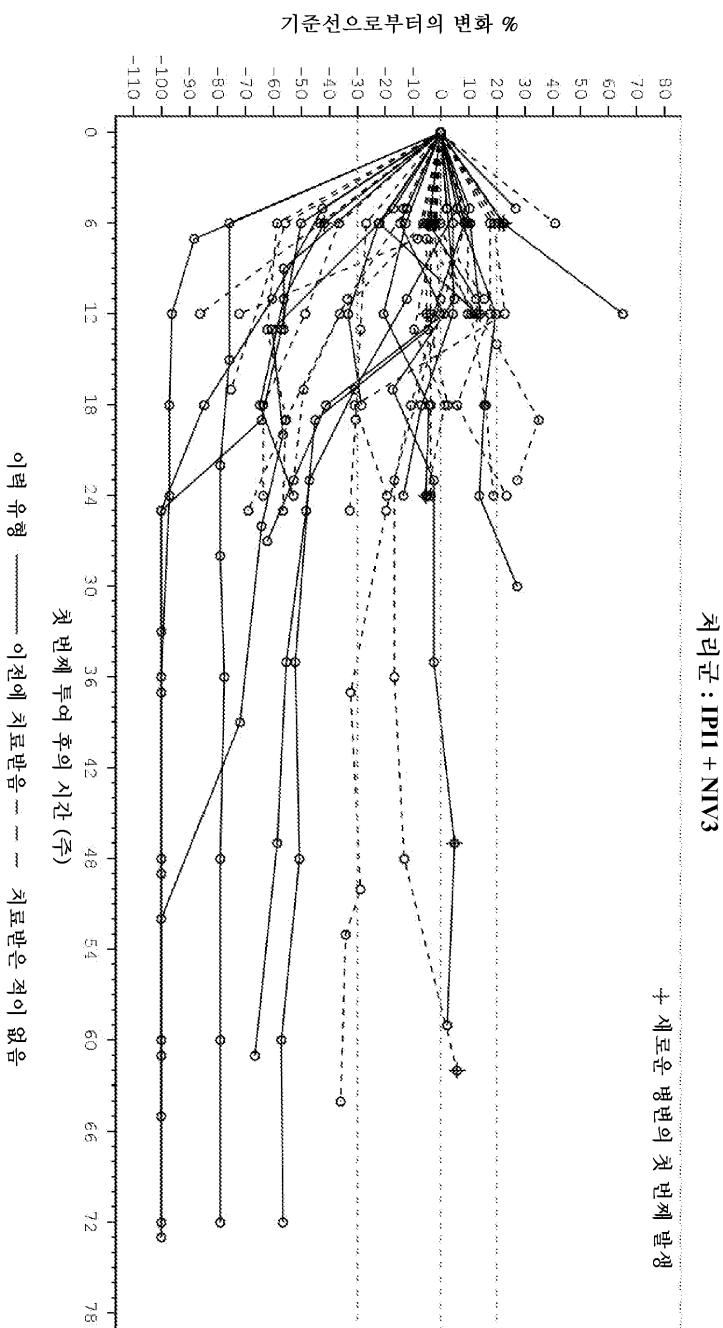
도면13



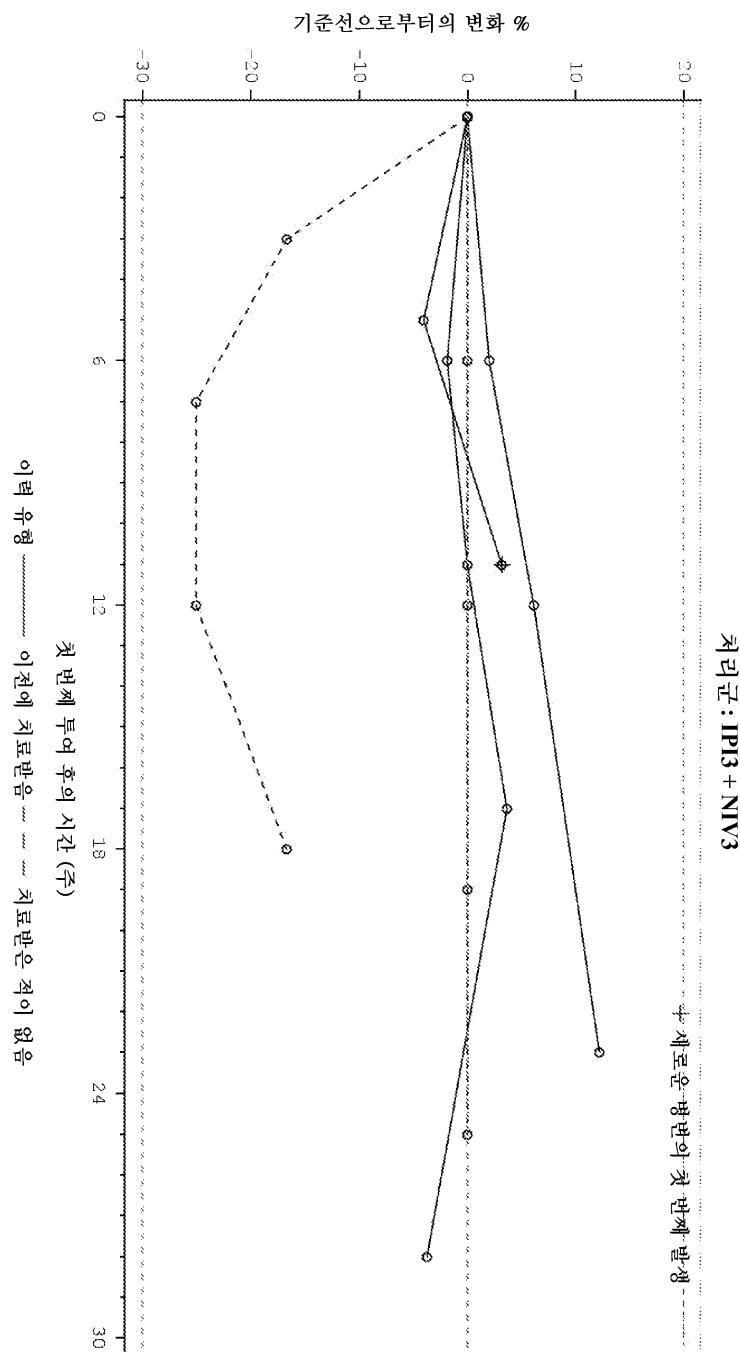
도면14a



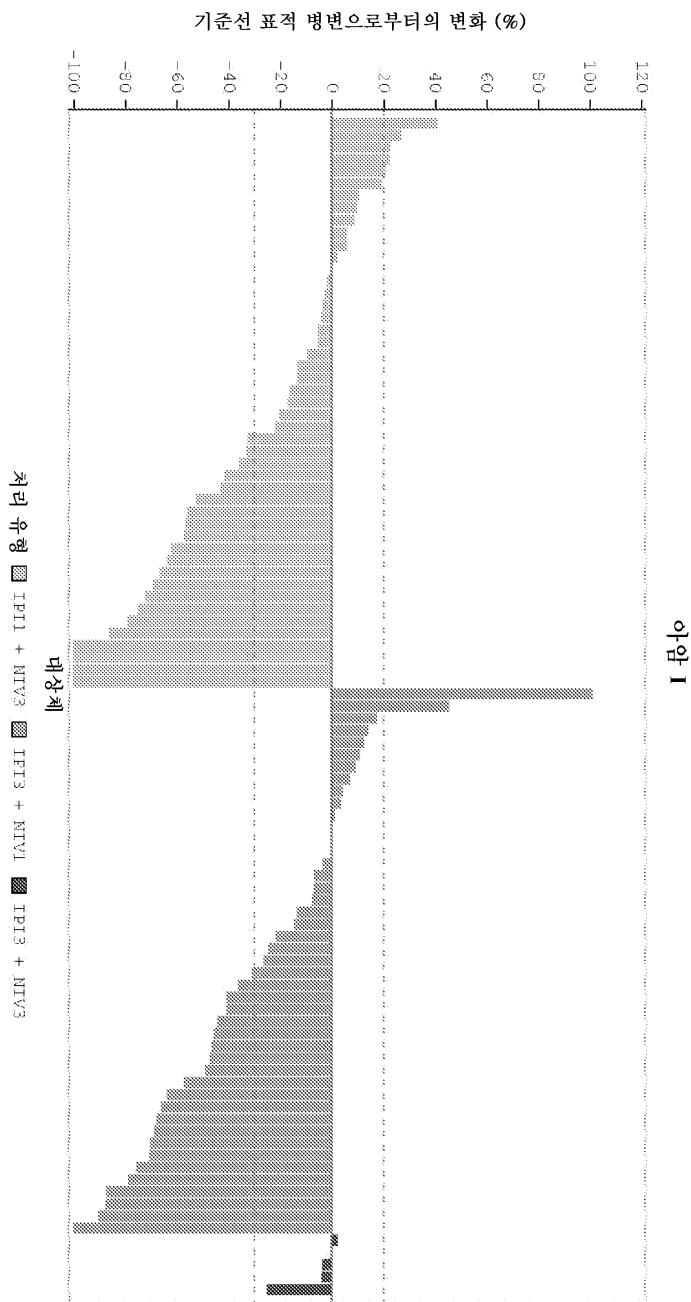
도면14b



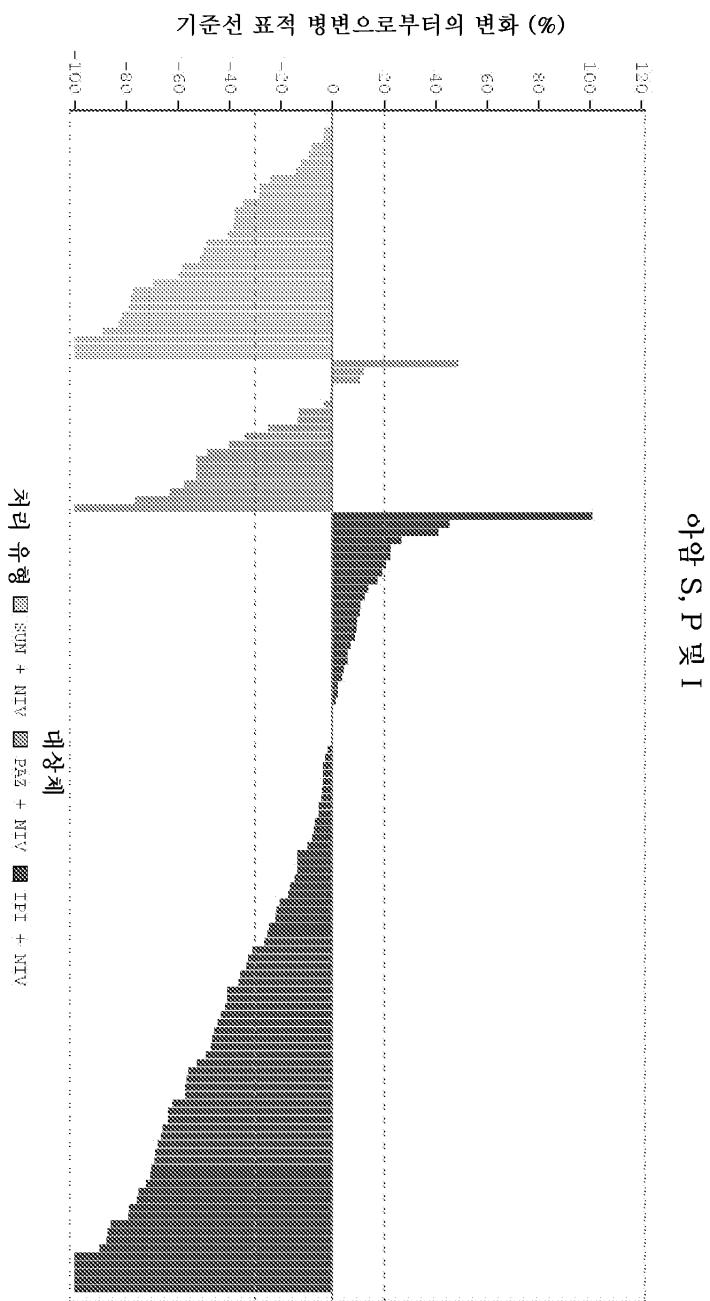
도면14c



도면 14d



도면15



도면16

