



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0084880
(43) 공개일자 2020년07월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 38/20 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61K 47/56 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 14/55 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 38/2013 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7015988
(22) 출원일자(국제) 2018년11월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년06월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/059448
(87) 국제공개번호 WO 2019/090330
국제공개일자 2019년05월09일
(30) 우선권주장
62/582,174 2017년11월06일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국 뉴저지 (우편번호 08540-4000) 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 피.오. 박스 4000
넥타르 테라퓨틱스
미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 사우스 미션 베이 블러바드 455 스위트 100
(72) 발명자
클레멘스, 웬디 엘.
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
잘레브스키, 조나단
미국 94563 캘리포니아주 오리엔트 오크 리지 레인 34
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **종양을 치료하는 방법**

(57) 요약

본 개시내용은 대상체에게 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 종양은 흑색종, 신세포 암종(RCC), 비소세포 폐 암종(NSCLC), 요로상피암(UC), 유방암, 또는 그의 임의의 조합으로부터 유래된다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/56 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 14/55 (2013.01)

C07K 16/2818 (2013.01)

A61K 2039/507 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C07K 2317/21 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

호치, 우데

미국 94110 캘리포니아주 샌프란시스코 네바다 스트리트 229

타글리아페리, 마리

미국 94960 캘리포니아주 샌 안셀모 태리 로드 135

(30) 우선권주장

62/629,481 2018년02월12일 미국(US)

62/712,814 2018년07월31일 미국(US)

(c) (a) 및 (b) 둘 다를 행하는 것
인 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼투맙 또는 펌브롤리주맙인 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체가 약 1, 2, 3, 또는 4주마다 1회 적어도 약 200, 적어도 약 220, 적어도 약 240, 적어도 약 260, 적어도 약 280, 적어도 약 300, 적어도 약 320, 적어도 약 340, 적어도 약 360, 적어도 약 380, 적어도 약 400, 적어도 약 420, 적어도 약 440, 적어도 약 460, 적어도 약 480, 적어도 약 500 또는 적어도 약 550 mg의 균일 용량으로 투여되는 것인 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, CD-122-편향 효능제가 약 1, 2, 3, 또는 4주마다 1회 적어도 약 0.0001 mg/kg 내지 적어도 약 0.1 mg/kg 체중 범위의 용량으로 투여되는 것인 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체가 3주마다 약 360 mg의 용량으로 투여되고, CD-122-편향 효능제가 약 3주마다 약 0.006 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는 것인 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제가 개별 조성물로 공동으로 투여되거나, 또는
- (b) 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제가 공동 투여를 위해 단일 조성물로서 혼합되는 것인 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 종양이 PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다를 발현하는 하나 이상의 세포를 포함하는 것인 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 적어도 1종의 선행 화학요법 치료를 받은 것인 조성물.

청구항 15

- (a) 항-PD-1 항체의 약 10 mg 내지 약 600 mg 범위의 투여량;
- (b) CD-122-편향 효능제의 약 0.0001 mg 내지 약 0.1 mg 범위의 투여량;
- (c) 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제를 대상체에게 투여하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 압을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 대상체에게 항-프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 항체 및 CD-122-편향 효능제를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 종양은 흑색종, 신세포 암종 (RCC), 비소세포 폐암 (NSCLC), 요로상피암 (UC), 유방암, 또는 그의 임의의 조합으로부터 유래된다.

배경 기술

[0002] 인간 암은 다수의 유전적 및 후성적 변경을 보유하고, 면역계에 의해 잠재적으로 인식가능한 신생항원을 생성한

다 (Sjoblom et al., (2006) Science 314:268-74). T 및 B 림프구로 구성된 적응 면역계는 다양한 종양 항원에 반응하는 정교한 특이성 및 광범위한 능력과 함께, 강력한 항암 잠재력을 갖는다. 추가로, 면역계는 상당한 가소성 및 기억 성분을 입증한다. 적응 면역계의 모든 이들 속성의 성공적인 활용은 면역요법을 모든 암 치료 양식들 중에서 고유하게 만들 것이다.

[0003] 면역 반응을 조절하는 다중 비-중복 분자 경로의 표적화 요법은 항종양 면역요법을 증진시킬 수 있다. 그러나, 모든 조합이 허용되는 안전성 및/또는 효능을 갖지는 않는다. 단독요법 및 다른 면역요법 조합과 비교하여 항종양 면역 반응을 증진시키는, 허용되는 안전성 프로파일 및 높은 효능을 갖는 조합 요법에 대한 필요가 남아있다.

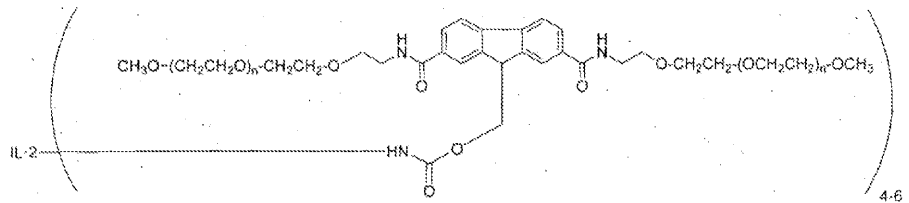
발명의 내용

[0004] 본 개시내용의 특정 측면은 (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 중합체에 접합된 인터루킨-2 (IL-2) 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 종양은 흑색종, 신세포 암종 (RCC), 비소세포 폐 암종 (NSCLC), 요로상피암 (UC), 유방암, 또는 그의 임의의 조합으로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 유방암은 삼중 음성 유방암 (TNBC)이다.

[0005] 본 개시내용의 일부 측면은 (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 흑색종으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 흑색종으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 다른 측면은 (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 신세포 암종 (RCC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 신세포 암종 (RCC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 다른 측면은 (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 비소세포 폐 암종 (NSCLC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 비소세포 폐 암종 (NSCLC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 다른 측면은 (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 요로상피암 (UC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 요로상피암 (UC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 다른 측면은 (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 삼중 음성 유방암 (TNBC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 삼중 음성 유방암 (TNBC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 중합체에 접합된 인터루킨-2 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체는 수용성 중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체는 수용성 중합체이다.

[0006] 일부 실시양태에서, 투여는 종양을 치료한다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 세포 표면 상의 인터루킨-2 수용체 $\beta \gamma$ (IL-2R $\beta \gamma$)와 상호작용한다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 CD-122-편향 효능제가 세포 표면 상의 IL-2R $\alpha \beta \gamma$ 와 상호작용하는 것보다 세포 표면 상의 IL-2R $\beta \gamma$ 와 더 강하게 상호작용한다. 일부 실시양태에서, 세포는 자연 킬러 (NK) 세포, CD4+ 세포, CD8+ 세포, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 NK 세포, CD8+ 세포, CD4+ 헬퍼 T 세포, 또는 그의 임의의 조합의 클론 확장을 촉진한다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 CD4+ Treg 세포의 클론 확장을 촉진하지 않는다.

[0007] 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 하기 화학식을 포함한다:



화학식 (I)

[0008]

[0009] 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제의 투여는 투여 전의 종양에서의 종양 침윤 림프구 (TIL)의 증식과 비교하여 종양에서의 TIL의 증식을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제의 투여는 투여 전의 이펙터 T 세포 상의 PD-1 발현과 비교하여 대상체에서 이펙터 T 세포 상의 PD-1 발현을 증가시킨다.

[0010] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맵과 교차-경쟁한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵과 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체 또는 그의 부분이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 팜브롤리주맵이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 오피비(OPDIVO)®이다.

[0011] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 적어도 약 200, 적어도 약 220, 적어도 약 240, 적어도 약 260, 적어도 약 280, 적어도 약 300, 적어도 약 320, 적어도 약 340, 적어도 약 360, 적어도 약 380, 적어도 약 400, 적어도 약 420, 적어도 약 440, 적어도 약 460, 적어도 약 480, 적어도 약 500 또는 적어도 약 550 mg의 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 적어도 약 200 mg 내지 적어도 약 600 mg 범위의 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 240 mg, 약 360 mg, 약 480 mg, 또는 약 560 mg의 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 240 mg의 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 360 mg의 균일 용량으로 투여된다.

[0012] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 1, 2, 3, 또는 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 2주마다 또는 3주마다 약 1회 약 240 mg, 약 360 mg, 약 480 mg, 또는 약 560 mg의 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 2주마다 약 1회 약 240 mg의 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 3주마다 약 1회 약 360 mg의 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 임상 이익이 관찰되는 한 또는 다루기 힘든 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지 투여된다.

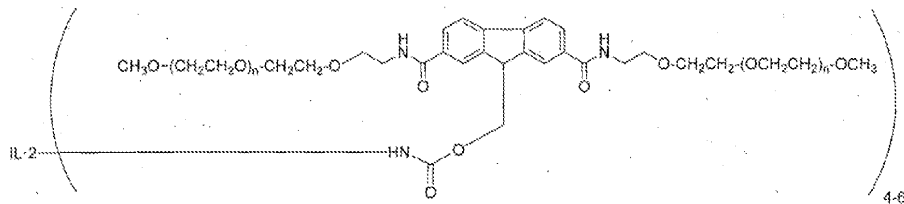
[0013] 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 적어도 약 0.0001 mg/kg 내지 적어도 약 0.1 mg/kg 체중 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 적어도 약 0.001 mg/kg 내지 적어도 약 0.01 mg/kg 체중 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 약 0.003 mg/kg, 약 0.004 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.006 mg/kg, 약 0.007 mg/kg, 약 0.008 mg/kg, 약 0.009 mg/kg, 또는 약 0.01 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 약 0.003 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 약 0.006 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 약 1, 2, 3, 또는 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 약 2주마다 약 0.003 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 약 2주마다 약 0.006 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 약 3주마다 약 0.006 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 3주마다 약 360 mg의 용량으로 투여되고, CD-122-편향 효능제는 약 3주마다 약 0.006 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다.

[0014] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제는 정맥내 투여를 위해 제제화된다.

[0015] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제는 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제는 서로 30분 내에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 CD-122-편향 효능제 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 항-PD-1 항체 전에 투여된다.

- [0016] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제는 개별 조성물로 공동으로 투여된다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제는 공동 투여를 위해 단일 조성물로서 혼합된다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 치료 용량 미만으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 치료 용량 미만으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제는 각각 치료 용량 미만으로 투여된다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 종양은 PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다를 발현하는 하나 이상의 세포를 포함한다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 대상체는 초기 투여 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년의 무진행 생존을 나타낸다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제의 투여는 투여 전의 종양의 크기에 비해 종양의 크기를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 종양의 크기는 투여 전의 종양의 크기와 비교하여 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100%만큼 감소된다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 1종의 선행 화학요법 치료를 받았다.
- [0023] 본 개시내용의 다른 측면은 (a) 항-PD-1 항체의 약 10 mg 내지 약 600 mg 범위의 투여량; (b) CD-122-편향 효능제의 약 0.0001 mg 내지 약 0.1 mg 범위의 투여량; (c) 본원에 개시된 임의의 방법에서 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제를 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 암을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 키트에 관한 것이다.
- [0024] 실시양태
- [0025] E1. (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.
- [0026] E2. E1에 있어서, CD-122-편향 효능제가 중합체에 접합된 인터류킨-2 (IL-2) 단백질을 포함하는 것인 방법.
- [0027] E3. E1 또는 E2에 있어서, 종양이 흑색종, 신세포 암종 (RCC), 비소세포 폐 암종 (NSCLC), 요로상피암 (UC), 유방암, 또는 그의 임의의 조합으로부터 유래된 것인 방법.
- [0028] E4. E3에 있어서, 유방암이 삼중 음성 유방암 (TNBC)인 방법.
- [0029] E5. (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 흑색종으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 흑색종으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.
- [0030] E6. (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 신세포 암종 (RCC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 신세포 암종 (RCC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.
- [0031] E7. (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 비소세포 폐 암종 (NSCLC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 비소세포 폐 암종 (NSCLC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.
- [0032] E8. (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 요로상피암 (UC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 요로상피암 (UC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.
- [0033] E9. (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 삼중 음성 유방암 (TNBC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 삼중 음성 유방암 (TNBC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

- [0034] E10. E5 내지 E9 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가 중합체에 접합된 인터류킨-2 단백질을 포함하는 것인 방법.
- [0035] E11. E1 내지 E10 중 어느 하나에 있어서, 투여가 종양을 치료하는 것인 방법.
- [0036] E12. E1 내지 E11 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가 세포 표면 상의 인터류킨-2 수용체 $\beta\gamma$ (IL-2R $\beta\gamma$)와 상호작용하는 것인 방법.
- [0037] E13. E1 내지 E12 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가, CD-122-편향 효능제가 세포 표면 상의 IL-2R $\alpha\beta\gamma$ 와 상호작용하는 것보다 세포 표면 상의 IL-2R $\beta\gamma$ 와 더 강하게 상호작용하는 것인 방법.
- [0038] E14. E12 또는 E13에 있어서, 세포가 자연 킬러 (NK) 세포, $CD4^+$ 세포, $CD8^+$ 세포, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.
- [0039] E15. E1 내지 E14 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가 NK 세포, $CD8^+$ 세포, $CD4^+$ 헬퍼 T 세포, 또는 그의 임의의 조합의 클론 확장을 촉진하는 것인 방법.
- [0040] E16. E15에 있어서, CD-122-편향 효능제가 $CD4^+$ Treg 세포의 클론 확장을 촉진하지 않는 것인 방법.
- [0041] E17. E1 내지 E16 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가 하기 화학식을 포함하는 것인 방법.



- [0042] E18. E1 내지 E17 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제의 투여가 투여 전의 종양에서의 종양 침윤 림프구 (TIL)의 증식과 비교하여 종양에서의 TIL의 증식을 증가시키는 것인 방법.
- [0044] E19. E1 내지 E18 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제의 투여가 투여 전의 이펙터 T 세포 상의 PD-1 발현과 비교하여 대상체에서 이펙터 T 세포 상의 PD-1 발현을 증가시키는 것인 방법.
- [0045] E20. E1 내지 E19 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맵과 교차-경쟁하는 것인 방법.
- [0046] E21. E1 내지 E20 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼루맵과 동일한 에피토프에 결합하는 것인 방법.
- [0047] E22. E1 내지 E21 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체 또는 그의 부분인 방법.
- [0048] E23. E1 내지 E22 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 중쇄 불변 영역을 포함하는 것인 방법.
- [0049] E24. E1 내지 E23 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼루맵인 방법.
- [0050] E25. E1 내지 E24 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 웹브롤리주맵인 방법.
- [0051] E26. E1 내지 E25 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0052] E27. E1 내지 E26 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 적어도 약 200, 적어도 약 220, 적어도 약 240, 적어도 약 260, 적어도 약 280, 적어도 약 300, 적어도 약 320, 적어도 약 340, 적어도 약 360, 적어도 약 380, 적어도 약 400, 적어도 약 420, 적어도 약 440, 적어도 약 460, 적어도 약 480, 적어도 약 500 또는 적어도 약 550 mg의 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0053] E28. E1 내지 E27 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 적어도 약 200 mg 내지 적어도 약 600 mg 범위의 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0054] E29. E1 내지 E28 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 약 240 mg, 약 360 mg, 약 480 mg, 또는 약 560 mg

의 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.

- [0055] E30. E1 내지 E29 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 약 240 mg의 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0056] E31. E1 내지 E29 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 약 360 mg의 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0057] E32. E1 내지 E31 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 약 1, 2, 3, 또는 4주마다 1회 투여되는 것인 방법.
- [0058] E33. E1 내지 E32 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 2주마다 또는 3주마다 약 1회 약 240 mg, 약 360 mg, 약 480 mg, 또는 약 560 mg의 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0059] E34. E1 내지 E33 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 2주마다 약 1회 약 240 mg의 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0060] E35. E1 내지 E33 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 3주마다 약 1회 약 360 mg의 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0061] E36. E1 내지 E35 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 임상 이익이 관찰되는 한 또는 다루기 힘든 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지 투여되는 것인 방법.
- [0062] E37. E1 내지 E36 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가 적어도 약 0.0001 mg/kg 내지 적어도 약 0.1 mg/kg 체중 범위의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0063] E38. E1 내지 E37 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가 적어도 약 0.001 mg/kg 내지 적어도 약 0.01 mg/kg 체중 범위의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0064] E39. E1 내지 E38 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가 약 0.003 mg/kg, 약 0.004 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.006 mg/kg, 약 0.007 mg/kg, 약 0.008 mg/kg, 약 0.009 mg/kg, 또는 약 0.01 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0065] E40. E1 내지 E39 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가 약 0.003 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0066] E41. E1 내지 E40 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가 약 0.006 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0067] E42. E1 내지 E41 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가 1, 2, 3, 또는 4주마다 약 1회 투여되는 것인 방법.
- [0068] E43. E1 내지 E42 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가 약 2주마다 약 0.003 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0069] E44. E1 내지 E43 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가 약 2주마다 약 0.006 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0070] E45. E1 내지 E44 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가 약 3주마다 약 0.006 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0071] E46. E1 내지 E45 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 3주마다 약 360 mg의 용량으로 투여되고, CD-122-편향 효능제가 약 3주마다 약 0.006 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0072] E47. E1 내지 E46 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제가 정맥내 투여를 위해 제제화되는 것인 방법.
- [0073] E48. E1 내지 E47 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제가 순차적으로 투여되는 것인 방법.
- [0074] E49. E1 내지 E48 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제가 서로 30분 내에 투여되는 것인 방법.
- [0075] E50. E1 내지 E49 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 CD-122-편향 효능제 전에 투여되는 것인 방법.
- [0076] E51. E1 내지 E50 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가 항-PD-1 항체 전에 투여되는 것인 방법.

- [0077] E52. E1 내지 E51 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제가 개별 조성물로 공동으로 투여되는 것인 방법.
- [0078] E53. E1 내지 E51 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제가 공동 투여를 위해 단일 조성물로서 혼합되는 것인 방법.
- [0079] E54. E1 내지 E52 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 치료 용량 미만으로 투여되는 것인 방법.
- [0080] E55. E1 내지 E53 중 어느 하나에 있어서, CD-122-편향 효능제가 치료 용량 미만으로 투여되는 것인 방법.
- [0081] E56. E1 내지 E55 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제가 각각 치료 용량 미만으로 투여되는 것인 방법.
- [0082] E57. E1 내지 E56 중 어느 하나에 있어서, 종양이 PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다를 발현하는 하나 이상의 세포를 포함하는 것인 방법.
- [0083] E58. E1 내지 E57 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 초기 투여 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년의 무진행 생존을 나타내는 것인 방법.
- [0084] E59. E1 내지 E58 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제의 투여가 투여 전의 종양의 크기에 비해 종양의 크기를 감소시키는 것인 방법.
- [0085] E60. E59에 있어서, 종양의 크기가 투여 전의 종양의 크기와 비교하여 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100%만큼 감소되는 것인 방법.
- [0086] E61. E1 내지 E60 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 오피보®인 방법.
- [0087] E62. E1 내지 E61 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 적어도 1종의 선행 화학요법 치료를 받은 것인 방법.
- [0088] E63. (a) 항-PD-1 항체의 약 10 mg 내지 약 600 mg 범위의 투여량; (b) CD-122-편향 효능제의 약 0.0001 mg 내지 약 0.1 mg 범위의 투여량; (c) E1 내지 E61 중 어느 하나의 방법에서 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제를 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 암을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 키트.

도면의 간단한 설명

- [0089] 도 1a는 항-CTLA-4 항체, 항-PD-1 항체, CD-122-편향 효능제, 항-CTLA-4 + 항-PD-1 항체, CD-122-편향 효능제 + 항-PD-1 항체, 및 비히클 대조군을 포함한, 평균 종양 크기에 대한 다양한 요법의 효과를 보여주는 전임상 데이터의 그래프 표현이다. 도 1b-1c는 CD-122-편향 효능제 단독요법으로의 치료 후 환자 혈액에서의 PD-1⁺/CD8⁺ T 세포 증식 수준 (도 1b) 및 CD-122-편향 효능제 단독요법으로의 치료 후 종양 조직에 존재하는 CD8⁺ T 세포 및 Treg 세포의 기준선으로부터의 배수 변화 (도 1c)의 그래프 표현이다.

도 2는 1b상 용량 증량 및 확장 연구의 개략도이다.

도 3은 1b상 연구에서 36명의 대상체에 대한 종양 유형 및 용량별 표적 병변에서의 최상의 퍼센트 변화를 예시하는 그래프 표현이다. 환자에게 표시된 바와 같이 CD-122-편향 효능제 및 니볼루맙을 포함하는 조합 요법을 투여하였다. * 최상의 전체 반응은 PD (표적 병변의 경우 SD, 비-표적 병변에 대해 PD)이고; # 최상의 전체 반응은 SD (표적 병변의 경우 PR, 확장적 스캔에서 새로운 병변에 대해 PD)이고; + 최상의 전체 반응은 PR (표적 병변의 경우 CR, 비-표적 병변은 여전히 존재함)이다. 표적 병변의 평가를 포함한 기준선-후 스캔에 의해 환자에 대한 데이터를 제시한다. 2명의 환자는 도면에 포함되지 않았다: 1명의 환자는 제1 기준선-후 종양 평가 전에 임상 진행으로 인해 연구를 중단하였고, 치료 중인 1명의 환자는 기준선-후 스캔받지 않았다.

도 4a-4c는 IV기 치료-나이프 흑색종 환자 (n = 11)에 대한 시간 경과에 따른 표적 병변의 퍼센트 변화 (도 4a), 표적 병변의 기준선으로부터의 퍼센트 변화 (도 4b), 및 반응까지의 시간 및 지속기간 (도 4c)의 그래프 표현이다. 수평 점선은 RECIST (버전 1.1) 기준에 따른 PD 및 반응에 대한 역치를 나타낸다 (도 4a-4b). # 최

상의 전체 반응은 SD (표적 병변의 경우 PR, 확증적 스캔 상의 새로운 병변에 대해 PD)이고; + 최상의 전체 반응은 PR (표적 병변의 경우 CR, 비-표적 병변은 여전히 존재함)이다 (도 4a-4b). + 최상의 전체 반응은 PR (표적 병변의 경우 CR, 비-표적 병변은 여전히 존재함)이다 (도 4c).

도 5a-5c는 IV기 치료-나이브 1차 신세포 암종 (RCC 1L) 환자 (n = 13)에 대한 시간 경과에 따른 표적 병변의 퍼센트 변화 (도 5a), 표적 병변의 기준선으로부터의 퍼센트 변화 (도 5b), 및 반응까지의 시간 및 지속기간 (도 5c)의 그래프 표현이다. 효능은 1회 초과 또는 2회 초과 기준선 후 스캔을 받은 환자에 대해 평가가능하였다. 수평 점선은 RECIST (버전 1.1) 기준에 따른 PD 및 반응에 대한 역치를 나타낸다 (도 5a-5b). # 최상의 전체 반응은 SD (표적 병변의 경우 PR, 확증적 스캔 상의 새로운 병변에 대해 PD)이고; + 최상의 전체 반응은 PR (표적 병변의 경우 CR, 비-표적 병변은 여전히 존재함)이다 (도 5a-5b).

도 6a-6c는 IV기 치료-나이브, PD-L1 음성 비소세포 폐 암종 (NSCLC) 환자 (1차 및 2차; n = 4)에 대한 시간 경과에 따른 표적 병변의 퍼센트 변화 (도 6a), 표적 병변의 기준선으로부터의 퍼센트 변화 (도 6b), 및 반응까지의 시간 및 지속기간 (도 6c)의 그래프 표현이다. 수평 점선은 RECIST (버전 1.1) 기준에 따른 PD 및 반응에 대한 역치를 나타낸다 (도 6a-6b). # 최상의 전체 반응은 SD (표적 병변의 경우 PR, 확증적 스캔 상의 새로운 병변에 대해 PD)이고; + 최상의 전체 반응은 PR (표적 병변의 경우 CR, 비-표적 병변은 여전히 존재함)이다 (도 6a-6b).

도 7은 CD-122-편향 효능제 및 니볼루맙의 조합물을 포함하는 1차 요법을 투여받은 38명의 흑색종 환자에 대한, 기준선 대비 종양 크기의 변화의 그래프 표현이다. 프로토콜에 따라, 평가가능한 효능은 ≥ 1 의 기준선 후 스캔을 받은 환자로 정의된다. 3명의 환자는 1차 스캔 전에 중단되었다 (TEAE [n=1] 및 의사 판단 [n=2]으로 인함). † 11명의 평가가능한 LDH >ULN. 플롯에 표시되지 않은 1명의 환자는 조사자 평가에 의하면 프로토콜에 따른 표적 병변을 가졌지만, BICR에 의하면 기준선에서 표적 병변을 갖지 않았다. 환자는 연구 동안 비-표적 병변에 기초하여 SD를 달성하였다. #: 최상의 전체 반응은 PD이다. *: 최상의 전체 반응은 SD이다. +: 최상의 전체 반응은 표적 병변의 -100% 감소를 갖는 PR이다. §: 최상의 전체 반응 CR은 확인되지 않고; PR이 확인된다.

도 8은 CD-122-편향 효능제 및 니볼루맙의 조합 요법의 투여 후, 치료 지속기간에 대해 플롯팅된 38명의 흑색종 환자에 대한 기준선 대비 종양 크기의 변화의 그래프 표현이다. 프로토콜에 따라, 평가가능한 효능은 ≥ 1 의 기준선 후 스캔을 받은 환자로 정의된다. 3명의 환자는 1차 스캔 전에 중단되었다 (TEAE [n=1] 및 의사 판단 [n=2]으로 인함). 3명의 반응자는 반응 6개월 후에 진행되었다. 모든 3명의 환자는 표적 병변의 종양 체어를 유지하면서 (-100%, -100%, -50%) 새로운 병변을 가져, 진행되었다. 플롯에 표시되지 않은 1명의 환자는 조사자 평가에 의하면 프로토콜에 따른 표적 병변을 가졌지만, BICR에 의하면 기준선에서 표적 병변을 갖지 않았다. 환자는 연구 동안 비-표적 병변에 기초하여 안정 질환 (SD)을 달성하였다.

도 9는 CD-122-편향 효능제 및 니볼루맙의 조합물을 포함하는 1차 요법을 투여받은 흑색종 환자에 대한 바이오마커 방법론의 개략적 표현이다. C = 사이클; D = 일 (예를 들어, C1D1 = 사이클 1, 제1일).

도 10a-10b는 CD-122-편향 효능제 단독요법 (도 10a) 또는 CD-122-편향 효능제 및 니볼루맙의 조합물 (도 10b)을 포함하는 1차 요법의 투여 후 시간 경과에 따른 흑색종 환자에 존재하는 림프구의 수와 중첩된 CD-122-편향 효능제 활성 시토카인의 수준의 그래프 표현이다. 림프구 수준을 표준 혈액학 분석 (N=17 엑셀(EXCEL) 및 N=328 피봇-02(PIVOT-02))으로부터 수득하였다. CD-122-편향 효능제-AC (CD-122-편향 효능제 활성 시토카인, 2-PEG 및 1-PEG IL-2)를 검증된 방법 (N=17 엑셀 및 N=48 피봇-02)에 의해 측정하였다.

도 11a-11b는 CD-122-편향 효능제 단독요법 (도 11a) 또는 CD-122-편향 효능제 및 니볼루맙의 조합물 (도 11b)을 포함하는 1차 요법을 반복 투여한 후의 흑색종 환자의 혈액 내 림프구 수의 그래프 표현이다. 림프구 수준을 표준 혈액학 분석으로부터 수득하였다. 단독요법 시험 엑셀로부터의 데이터를 갖는 모든 환자 (N=17) 및 피봇-02에 등록된 조합 요법의 모든 1차 흑색종 환자 (N=41, 평균 $\pm$ SE)가 분석에 포함되었다.

도 12a-12b는 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포에 대한 기준선 대비 사이클 1에서의 항원-경험 T 세포의 퍼센트 (도 12a; HLA DR+ 세포에 의해 표시된 바와 같음) 및 T 세포 상의 ICOS의 세포 표면 발현 수준 (도 12b)의 그래프 표현이다. HLA-DR-양성 T 세포를 유동 세포측정법을 사용하여 열거하고, 각각의 모 세포 집단의 비율 (%)로서 제시하였다. 매칭되는 D1 및 D8 사이클 1 샘플을 갖는 모든 환자가 분석에 포함되었고 (N=9; 막대는 각각의 집단에 대한 중앙값을 보여줌), D8/D1로부터의 배수-변화가 제공된다. * $p < 0.05$, D8 vs. D1. ICOS-양성 T 세포를 유동 세포측정법을 사용하여 열거하고, ICOS의 세포 표면 발현을 분자의 등가 염색 형광색소 (MESF) 참조

곡선으로부터 계산하였다. 매칭되는 D1 및 D8 사이클 1 샘플을 갖는 모든 환자가 분석에 포함되었고 (N=9, 막대는 각각의 집단에 대한 중앙값을 보여줌), D8/D1로부터의 배수-변화가 제공된다. * $p < 0.05$, D8 vs D1.

도 13a-13b는 기준선 (도 13a) 및 치료 후 제3주 (도 13b)에 수득한 CD-122-편향 효능제 및 니블루맙의 조합물로 치료한 대표적인 흑색종 환자로부터 채취한 종양 생검의 면역형광 염색의 영상이다. 표시된 염색 시약과 함께 벡트라(Vectra)를 사용하여 면역형광 염색을 수행하였다. 영상을 20X 배율로 수득하였다. DAPI는 DNA를 염색하고, SOX-10은 흑색종 종양 항원이고, CD3/CD8은 T 세포를 염색하고, CD68은 대식세포를 염색한다. CD8에 대한 IHC를 표준 방법에 의해 수득하였다. 매칭되는 기준선 및 제3주 생검을 갖는 모든 1차 흑색종 환자 (N=8)가 분석에 포함되었다. 도 13c는 기준선 및 치료 후 제3주에 수득한 CD-122-편향 효능제 및 니블루맙의 조합물로 치료한 흑색종 환자로부터 채취한 종양 생검에서의, CD8 침윤 IHC 염색의 변화의 그래프 표현이다. 도 13a-13b에 사용된 대표적인 환자 ("환자 A")가 도 13c에 제시된다.

도 14a는 치료-전 대비 치료-중의 차등 발현의 볼케이노 플롯이다. 엣지Seq(EdgeSeq)를 모든 이용가능한 샘플, N=11 기준선 (BL) 및 N=5 제3주 (W3)에 대해 수행하였다. 단지 2명의 환자만이 매칭되는 BL 및 W3 샘플을 가졌다. 볼케이노 플롯: Q1 및 Q3 지점은 둘 다 통계적으로 유의하였고 (p -값 ≤ 0.05), 2-배를 초과하여 더 높았다 (선형 공간에서). 수직 파선은 2-배 증가/감소를 보여주고, 수평 파선은 통계적 유의성에 대한 역치를 보여준다. 도 14b-14e는 기준선 대비 제3주의 세포 활성화 및 공동-억제 수용체 (도 14b; 4-1BB, CD86, PD-1, 및 LAG3), 세포독성 이펙터 기능을 갖는 단백질 (도 14c; 퍼포린, 그랜자임, 및 IFN γ), 흑색종 종양 항원 SLC7A5 (도 14d), 및 Th2/TH17 및 억제 시토카인 (도 14e; IL17A, RORC, IL4, GATA3, 및 TGF β 1)을 코딩하는 유전자의 발현을 예시한 막대 그래프이다. 별모양은 통계적으로 유의한 유전자를 나타낸다 (p -값 ≤ 0.05).

도 15는 기준선, 및 CD-122-편향 효능제 및 니블루맙의 조합물을 사용한 1차 치료 후의 선택된 흑색종 환자에 대한 제3주의 TCR 클론의 분포의 그래프 표현이다. 제3주의 TIL의 퍼센트는 $4.4 \pm 1\%$ 인 것으로 확인되었다 (N=7). 종양 생검을 핵산으로 프로세싱하고, 이뮤노SEQ(immunoSEQ)를 사용하는 TCR 레퍼토리 분석에 사용하였다. 매칭되는 기준선 및 제3주 샘플을 갖는 모든 1차 흑색종 환자 (N=7)를 % 생산 빈도로서 보고하였다. 기준선에서 보다 풍부한 TCR 클론은 적색으로 제시되고, 제3주에 보다 풍부한 클론은 청색으로 제시된다. 진한 회색 점은 시점 사이에서 유의하지 않았고, 밝은 회색 점은 낮은 풍부도로 인해 제외되었다. 회색 파선은 빈도 균등을 열거하고, 적색 파선은 통계적 비교에 사용된 집단을 확인시켜준다. 새로운 T 세포 침윤은 타원으로 제시되고, 위쪽 박스에서 N=7에 대해 요약된다.

도 16은 CD-122-편향 효능제를 포함하는 조합 요법에 의한 1차 치료 후 흑색종 환자에서의 최상의 전체 반응에 대한 기준선 CD8+ 종양 침윤 림프구와 PD-L1 발현 사이의 상관관계를 예시하는 그래프 표현이다. 원형은 완전 반응 (CR)을 나타내고, 정사각형은 부분 반응 (PR)을 나타내고, 삼각형은 안정 질환 (SD)을 나타내고, 별표는 진행성 질환 (PD)을 나타낸다. 기준선 종양 생검을 면역조직화학에 의해 CD8 세포 계수 (N=26)에 대해, 28-8 방법을 사용하여 PD-L1 발현에 대해 (N=26), 또는 파운데이션 TMB 방법을 사용하여 종양 돌연변이 부담 (TMB, N=12)에 대해 평가하였다. 매칭되는 기준선 CD8 및 %PD-L1을 갖는 각각의 환자를 x/y 좌표로서 플롯팅하고, BOR과 상관시켰다. 각각의 기호는 개별 환자 (CR: N=7, PR: N=9, SD: N=4, 및 PD: N=6)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0090] 본 개시내용은 대상체에게 항-프로그래밍된 사멸-1 (PD-1) 항체 및 CD-122-편향 효능제를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 중합체, 예컨대 수용성 중합체에 접합된 인터류킨-2 단백질을 포함한다. 특정 실시양태에서, 종양은 흑색종, 신세포 암종 (RCC), 비소세포 폐 암종 (NSCLC), 요로상피암 (UC), 유방암, 또는 그의 임의의 조합으로부터 유래된다.

[0091] 용어

[0092] 본 개시내용이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다. 본원에 달리 명백하게 제공된 경우를 제외하고, 본 출원에 사용된 바와 같은 하기 용어들 각각은 다음에 제시된 의미를 가질 것이다. 추가의 정의가 출원 전반에 걸쳐 제시된다.

[0093] 본원에 사용된 용어 "및/또는"은 2개의 명시된 특색 또는 성분 각각을 함께 또는 따로 구체적으로 개시하는 것으로서 이해되어야 한다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에 사용된 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A" (단독), 및 "B" (단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 어구에 사용된 용어 "및/또는"은 각각의 하기 측면: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는

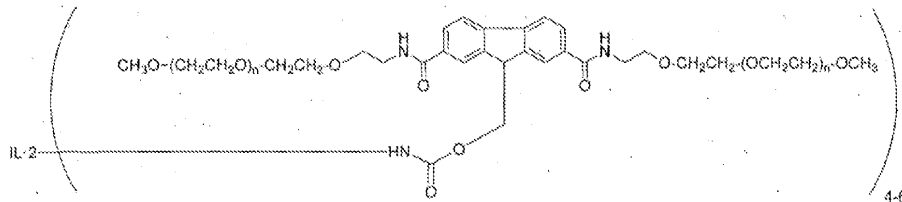
C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독)를 포괄하는 것으로 의도된다.

- [0094] 측면이 언어 "포괄하는"을 사용하여 본원에 기재된 경우에, "로 이루어진" 및/또는 "로 본질적으로 이루어진"과 관련하여 기재된 다른 유사한 측면이 또한 제공되는 것으로 이해된다.
- [0095] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 관련된 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌 [the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press]은 통상의 기술자에게 본 개시내용에 사용된 많은 용어에 대한 일반 사전 정보를 제공한다.
- [0096] 단위, 접두어 및 기호는 시스템 인터내셔널 드 유니테스 (SI) 허용 형태로 나타내어진다. 수치 범위는 범위를 정의하는 수를 포함한다. 본원에 제공된 표제는 본 개시내용의 다양한 측면을 제한하는 것이 아니며, 이는 본 명세서를 전체로서 참조할 수 있다. 따라서, 바로 하기에 정의되는 용어는 본 명세서를 그 전문을 참조하여 보다 충분히 정의된다.
- [0097] "투여하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여 치료제를 대상체에게 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 항-PD-1 항체 및/또는 CD-122-편향 효능제에 대한 예시적인 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척수 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 경장 및 국소 투여 외의, 통상적으로 주사에 의하는 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함한다. 치료제는 전형적으로 비-비경구 경로를 통해, 또는 경구로 투여될 수 있다. 다른 비-비경구 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어, 비강내로, 질로, 직장으로, 설하로 또는 국소로의 경로를 포함한다. 또한, 투여는 예를 들어 1회, 복수회, 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.
- [0098] 본원에 사용된 "유해 사건" (AE)은 의학적 치료의 사용과 연관된, 임의의 바람직하지 않고 일반적으로 의도되지 않거나 원하지 않는 징후 (비정상적 실험실 발견 포함), 증상, 또는 질환이다. 의학적 치료는 1건 이상의 연관된 AE를 가질 수 있고 각각의 AE는 동일하거나 상이한 수준의 중증도를 가질 수 있다. "유해 사건을 변경할" 수 있는 방법에 대한 언급은 상이한 치료 요법의 사용과 연관된 1종 이상의 AE의 발생률 및/또는 중증도를 감소시키는 치료 요법을 의미한다.
- [0099] "항체" (Ab)는, 비제한적으로, 항원에 특이적으로 결합하고 디설피드 결합에 의해 상호연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)를 포함하는 당단백질 이뮤노글로불린, 또는 그의 항원-결합 부분을 포함할 것이다. 각각의 H 쇠는 중쇄 가변 영역 (본원에서 V_H 로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 적어도 3개의 불변 도메인, C_{H1} , C_{H2} 및 C_{H3} 을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 V_L 로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 불변 도메인, C_L 을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 명명되는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는, 상보성 결정 영역 (CDR)으로 명명되는 추가변성 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 는 아미노-말단으로부터 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)을 포함한, 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다.
- [0100] 이뮤노글로불린은 IgA, 분비형 IgA, IgG 및 IgM을 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적으로 공지된 이소형 중 임의의 것로부터 유래할 수 있다. 또한 IgG 하위부류는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "이소형"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 항체 부류 또는 하위부류 (예를 들어, IgM 또는 IgG1)를 지칭한다. 용어 "항체"는, 예로서, 자연 발생 및 비-자연 발생 항체 둘 다; 모노클로날 및 폴리클로날 항체; 키메라 및 인간화 항체; 인간 또는 비인간 항체; 완전 합성 항체; 및 단일 쇠 항체를 포함한다. 비인간 항체는 인간에서 그의 면역원성이 감소하도록 재조합 방법에 의해 인간화될 수 있다. 명백하게 언급되지 않는 경우, 및 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 용어 "항체"는 또한 상기 언급된 이뮤노글로불린 중 임의의 것의 항원-결합 단편 또는 항원-결합 부분을 포함하

고, 1가 및 2가 단편 또는 부분, 및 단일쇄 항체를 포함한다.

- [0101] "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭한다 (예를 들어, PD-1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 PD-1 이외의 다른 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 그러나, PD-1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 항원, 예컨대 상이한 종으로부터의 PD-1 분자와 교차-반응성을 가질 수 있다. 더욱이, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 또 다른 작용제 (예를 들어, 소분자 약물)에 부착된 접합체를 포함한다.
- [0102] 용어 "모노클로날 항체" (mAb)는 단일 분자 조성의 항체 분자, 즉, 1차 서열이 본질적으로 동일하고 특정한 에피토프에 대해 단일 결합 특이성 및 친화도를 나타내는 항체 분자의 비-자연 발생 체제를 지칭한다. 모노클로날 항체는 단리된 항체의 예이다. 모노클로날 항체는 하이브리도마, 재조합, 트랜스제닉 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있는 다른 기술에 의해 생산될 수 있다.
- [0103] "인간 항체" (HuMAB)는 FR 및 CDR 둘 다가 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 추가로, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우에, 불변 영역은 또한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된다. 개시내용의 인간 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 중, 예컨대 마우스의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 그래프팅된 것인 항체를 포함하는 것으로 의도되지는 않는다. 용어 "인간 항체" 및 "완전 인간 항체"는 동의어로 사용된다.
- [0104] "인간화 항체"는 비-인간 항체의 CDR 밖의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두가 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 상응하는 아미노산으로 대체된 것인 항체를 지칭한다. 인간화 형태의 항체의 한 실시양태에서, CDR 밖의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두는 인간 이뮤노글로불린으로부터의 아미노산으로 대체된 반면에 1개 이상의 CDR 내의 일부, 대부분 또는 모든 아미노산은 변화되지 않는다. 아미노산의 작은 부가, 결실, 삽입, 치환 또는 변형은, 이들이 특정한 항원에 결합하는 항체의 능력을 제거하지 않는 한, 허용가능하다. "인간화 항체"는 원래 항체의 경우와 유사한 항원 특이성을 유지한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체의 CDR은 비인간, 포유동물 항체로부터의 CDR을 함유한다. 다른 실시양태에서, 인간화 항체의 CDR은 조작된, 합성 항체로부터의 CDR을 함유한다.
- [0105] "키메라 항체"는, 가변 영역이 하나의 종으로부터 유래되고, 불변 영역은 또 다른 종으로부터 유래된 항체, 예컨대 가변 영역은 마우스 항체로부터 유래되고, 불변 영역은 인간 항체로부터 유래된 항체를 지칭한다.
- [0106] "항-항원 항체"는 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 예를 들어, 항-PD-1 항체는 PD-1에 특이적으로 결합한다.
- [0107] 항체의 "항원-결합 부분" (또한 "항원-결합 단편"으로 불림)은 전체 항체에 의해 결합되는 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하는 항체의 1개 이상의 단편을 지칭한다.
- [0108] "암"은 신체 내 비정상 세포의 비제어된 성장을 특징으로 하는 다양한 질환의 광범위한 군을 지칭한다. "암" 또는 "암 세포"는 종양을 포함할 수 있다. 비조절된 세포 분열 및 성장은 이웃 조직을 침습하는 악성 종양의 형성을 발생시키고, 또한 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 원위 부분으로 전이할 수 있다. 전이 후, 원위 종양은 전이-전 종양"으로부터 유래된" 것으로 언급될 수 있다. 예를 들어, 흑색종"으로부터 유래된 종양"은 전이된 흑색종의 결과인 종양을 지칭한다. 원위 종양이 전이-전 종양으로부터 유래되기 때문에, 종양"으로부터 유래된" 것은 또한 전이-전 종양을 포함할 수 있으며, 예를 들어 흑색종으로부터 유래된 종양은 흑색종을 포함할 수 있다.
- [0109] "CD-122", "인터류킨-2 수용체 β ", "IL-2R β ", 또는 "IL2RB"는 인터류킨 2 (IL-2)에 대한 수용체의 베타 서브유닛을 지칭한다. CD-122는 IL-2R 알파 서브유닛과 이량체화되고, 면역 세포의 표면 상의 IL-2R 감마 서브유닛과 추가로 상호작용하여 IL-2 수용체를 형성한다. IL-2와 IL-2R $\alpha\beta\gamma$ 복합체의 결합은 CD4⁺ Treg 세포의 증식을 촉진한다. 반대로, CD-122는 또한 γ 서브유닛 단독과 함께 이량체화되어 IL-2R $\beta\gamma$ 복합체를 형성한다. IL-2와 IL-2R $\beta\gamma$ 복합체의 결합은 자연 킬러 (NK) 세포, CD8⁺ T 세포, 및 CD4⁺ 헬퍼 T 세포의 증식을 구동한다. 따라서, IL-2R $\beta\gamma$ 복합체의 우선적인 활성화는 면역 반응을 촉진하는 반면에, IL-2R $\alpha\beta\gamma$ 복합체의 활성화는 면역억제 반응을 촉진한다.
- [0110] 본원에 사용된 "CD-122 효능제", "CD-122 편향 효능제", "IL-2R β -편향 효능제," 또는 "IL-2R β 효능제"는 CD-

IL-2 또는 IL-2R β 를 활성화 또는 자극할 수 있는 임의의 분자를 지칭한다. 효능제는 소분자, 중합체, 폴리펩티드, 또는 그의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 중합체에 접합된 IL-2 단백질 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 IL-2R α β γ 에 비해 IL-2R β γ 에 결합하고 이를 활성화시킨다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 IL-2R α β γ 에 비해 IL-2R β γ 에 선택적으로 결합하고 이를 활성화시킨다. 특정 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 IL-2R α β γ 에 결합하지 않는다. 특정한 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 하기 화학식 I을 포함한다:



[0111]

[0112] 화학식 (I)은 또한 (2,7-(비스-메톡시PEG-카르복시아미드)(9H-플루오렌-9-일)메틸 N-카르바메이트)₄₋₆인터류킨-2로도 지칭된다.

[0113] 본원에 사용된 "중합체"는 다중 반복 서브유닛을 포함하는 비-펩티드성 분자를 지칭한다. 중합체는 자연 발생 또는 합성일 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체는 수용성 중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체는 수용성 중합체이다. 일부 실시양태에서, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다. 일부 실시양태에서, 중합체는 하기 화학식 (II)에 포함된다:

[0114] 결합 분자, 예를 들어, CD-122-편향 효능제는, 그것이 다른 물질, 예를 들어 IL-2R α β γ 에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력으로, 보다 쉽게, 및/또는 더 긴 지속기간으로 결합하는 경우에, 수용체, 예를 들어 IL-2R β γ 에 "우선적으로 결합"한다. 예를 들어, IL-2R β γ 에 우선적으로 결합하는 CD-122-편향 효능제는, 그것이 다른 IL-2R, 특히 IL-2R α β γ 에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력으로, 보다 쉽게, 및/또는 더 긴 지속기간으로 IL-2R β γ 에 결합하는 분자이다. 예를 들어, CD-122-편향 효능제는, 세포 표면 상의 IL-2R β γ 및 IL-2R α β γ 둘 다의 존재 하에 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 초과 CD-122-편향 효능제가 IL-2R β γ 에 결합하는 경우에, IL-2R β γ 에 우선적으로 결합한다. 또한, 본 정의를 읽음으로써, 예를 들어 제1 표적, 예를 들어 IL-2R β γ 에 우선적으로 결합하는 CD-122-편향 효능제 (또는 모이어티 또는 에피토프)는 제2 표적, 예를 들어 IL-2R α β γ 에 우선적으로 결합할 수 있거나 또는 우선적으로 결합할 수 없다는 것을 이해하여야 한다. 이와 같이, "우선적 결합"은 독점적 결합을 (포함할 수는 있지만) 반드시 필요로 하는 것은 아니다. 따라서, 일부 측면에서, "우선적 결합"은 "독점적 결합"일 수 있다. 이들 개념을 예시하기 위해, CD-122-편향 효능제의 50%가 IL-2R β γ 에 특이적으로 결합하고, 50%가 IL-2R α β γ 에 특이적으로 결합한다면, 이러한 결합은 "비-선택적" 또는 "비-우선적"일 것이다. 50% 미만의 CD-122-편향 효능제가 IL-2R α β γ 에 결합하고 50% 초과가 IL-2R β γ 에 결합한다면, CD-122-편향 효능제는 IL-2R β γ 에 "우선적으로 결합"할 것이다. CD-122-편향 효능제가 IL-2R α β γ 에 결합하지 않고 오직 IL-2R β γ 에만 결합한다면, CD-122-편향 효능제는 IL-2R β γ 에 "독점적으로 결합"할 것이다.

[0115] 용어 "면역요법"은 면역 반응을 유도하거나, 증진시키거나, 억제하거나 또는 달리 변형시키는 것을 포함하는 방법에 의해, 질환을 앓거나, 질환에 걸릴 위험이 있거나 또는 질환의 재발을 앓고 있는 대상체를 치료하는 것을 지칭한다.

[0116] 대상체의 "치료" 또는 "요법"은 질환과 연관된 증상, 합병증, 상태, 또는 생화학적 적응증의 발병, 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전시키거나, 완화시키거나, 호전시키거나, 억제하거나, 늦추거나 또는 방지하는 것을 목적으로 대상체에 대해 수행되는 임의의 유형의 개입 또는 과정, 또는 그에 대한 활성제의 투여를 지칭한다.

[0117] "프로그램화된 사멸-1" (PD-1)은 CD28 패밀리에 속하는 면역억제 수용체를 지칭한다. PD-1은 생체내 이전에 활성화된 T 세포 상에서 우세하게 발현되고, 2종의 리간드, PD-L1 및 PD-L2에 결합한다. 본원에 사용된 용어 "PD-1"은 인간 PD-1 (hPD-1), hPD-1의 변이체, 이소형, 및 중 상동체, 및 hPD-1과 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-1 서열은 진뱅크 수탁 번호 U64863 하에 찾아볼 수 있다.

[0118] "프로그램화된 사멸 리간드-1" (PD-L1)은 PD-1에 결합 시 T 세포 활성화 및 시토카인 분비를 하향조절하는, PD-1에 대한 2종의 세포 표면 당단백질 리간드 중 하나이다 (다른 것은 PD-L2임). 본원에 사용된 용어 "PD-L1"은

인간 PD-L1 (hPD-L1), hPD-L1의 변이체, 이소형, 및 종 상동체, 및 hPD-L1과 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-L1 서열은 진뱅크 수탁번호 Q9NZQ7 하에 찾아볼 수 있다.

- [0119] "대상체"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. 용어 "비인간 동물"은 척추동물, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 및 설치류, 예컨대 마우스, 래트 및 기니 피그를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.
- [0120] 약물 또는 치료제의 "치료 유효량" 또는 "치료 유효 투여량"은, 단독으로 사용되거나 또는 또 다른 치료제와 조합되어 사용되는 경우에, 질환의 발병에 대해 대상체를 보호하거나, 또는 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지에 의해 입증되는 질환 퇴행을 촉진하는 약물의 임의의 양이다. 질환 퇴행을 촉진하는 치료제의 능력은 숙련된 진료의에게 공지되어 있는 다양한 방법을 사용하여, 예컨대 임상 시험 동안 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정에서 작용제의 활성을 검정함으로써 평가될 수 있다.
- [0121] 본원에 사용된 "치료 용량 미만"은 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)의 치료를 위해 단독으로 투여되는 경우 치료 화합물 (예를 들어, 항체 및/또는 효능제)의 통상적 또는 전형적 용량보다 더 낮은 치료 화합물의 용량을 의미한다.
- [0122] 예로서, "항암제"는 대상체에서 암 퇴행을 촉진한다. 일부 실시양태에서, 약물의 치료 유효량은 암을 제거하는 지점까지 암 퇴행을 촉진한다. "암 퇴행을 촉진하는"은 유효량의 약물을 단독으로 또는 항암제와 조합하여 투여하여 종양 성장 또는 크기의 감소, 종양의 괴사, 적어도 1종의 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지를 발생시키는 것을 의미한다. 또한, 치료와 관련한 용어 "유효한" 및 "유효성"은 약리학적 유효성 및 생리학적 안전성 둘 다를 포함한다. 약리학적 유효성은 환자에서 암 퇴행을 촉진하는 약물의 능력을 지칭한다. 생리학적 안전성은 약물의 투여로부터 발생하는 세포, 기관 및/또는 유기체 수준에서의 독성의 수준, 또는 다른 유해 생리학적 효과 (유해 효과)를 지칭한다.
- [0123] 종양의 치료에 대한 예로서, 치료 유효량의 항암제는 세포 성장 또는 종양 성장을, 비치료 대상체에 비해 적어도 약 10%만큼, 적어도 약 20%만큼, 적어도 약 30%만큼, 적어도 약 40%만큼, 적어도 약 50%만큼, 적어도 약 60%만큼, 적어도 약 70%만큼, 또는 적어도 약 80%만큼, 적어도 약 90%만큼, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100% 억제한다.
- [0124] 개시내용의 다른 실시양태에서, 종양 퇴행은 적어도 약 20일, 적어도 약 30일, 적어도 약 40일, 적어도 약 50일, 또는 적어도 약 60일의 기간 동안 관찰되고 계속될 수 있다. 이들 치료 유효성의 궁극적인 측정에도 불구하고, 면역요법 약물의 평가는 또한 "면역-관련 반응 패턴"을 감안해야 한다.
- [0125] "면역-관련 반응 패턴"은 암-특이적 면역 반응을 유도함으로써 또는 천연 면역 과정을 변형시킴으로써 항종양 효과를 생성하는, 면역요법제로 치료된 암 환자에서 종종 관찰되는 임상 반응 패턴을 지칭한다. 이러한 반응 패턴은, 전통적인 화학요법제의 평가에서는 질환 진행으로 분류되고 약물 실패와 동의어인 종양 부담의 초기 증가 또는 새로운 병변의 출현에 이어지는 유익한 치료 효과를 특징으로 한다. 따라서, 면역요법제의 적절한 평가는 표적 질환에 대한 이들 작용제의 효과의 장기간 모니터링을 필요로 할 수 있다.
- [0126] 약물의 치료 유효량은 "예방 유효량"을 포함하며, 이는 암이 발생할 위험이 있는 대상체 (예를 들어, 전-악성 상태를 갖는 대상체) 또는 암의 재발을 겪을 위험이 있는 대상체에게 단독으로 또는 항암제와 조합되어 투여되는 경우에, 암의 발생 또는 재발을 억제하는 약물의 임의의 양이다. 일부 실시양태에서, 예방 유효량은 암의 발생 또는 재발을 전적으로 방지한다. 암의 발생 또는 재발을 "억제하는 것"은 암의 발생 또는 재발 가능성을 경감시키거나, 또는 암의 발생 또는 재발을 전적으로 방지하는 것을 의미한다.
- [0127] 개시내용의 방법 및 투여량과 관련하여 용어 "균일 용량"의 사용은 환자의 체중 또는 체표면적 (BSA)과 무관하게 환자에게 투여되는 용량을 의미한다. 따라서 균일 용량은 mg/kg 용량 (즉, 체중-기반 투여량)으로 제공되는 것이 아니라, 오히려 작용제 (예를 들어, CD-122-편향 효능제 및/또는 항-PD-1 항체)의 절대량으로 제공된다. 예를 들어, 60 kg 사람 및 100 kg 사람은 동일한 용량의 항체 (예를 들어, 360 mg의 항-PD-1 항체)를 제공받을 것이다.
- [0128] 본원에 언급된 용어 "체중-기반 용량"은 환자에게 투여되는 용량이 환자의 체중을 기반으로 하여 계산된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 60 kg 체중을 갖는 환자가 3 mg/kg의 항-PD-1 항체를 필요로 하는 경우에, 투여를 위

해 항-PD-1 항체의 적절한 양 (즉, 180 mg)을 계산하고 사용할 수 있다.

- [0129] 개시내용의 방법과 관련하여 용어 "고정 용량"의 사용은 단일 조성물 중의 2종 이상의 상이한 항암제 (예를 들어, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제)가 서로 특정한 (고정) 비로 조성물 중에 존재한다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 고정 용량은 항암제의 중량 (예를 들어, mg)을 기반으로 한다. 특정 실시양태에서, 고정 용량은 항암제의 농도 (예를 들어, mg/ml)를 기반으로 한다.
- [0130] 대안적 사용 (예를 들어, "또는")은 대안 중 하나, 둘 다, 또는 그의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 단수 형태는 임의의 언급되거나 열거된 성분 중 "하나 이상"을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0131] 용어 "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 특정한 값 또는 조성에 대한 허용 오차 범위 내의 값 또는 조성을 지칭하며, 이는 부분적으로 값 또는 조성이 측정 또는 결정되는 방법, 즉 측정 시스템의 한계에 좌우될 것이다. 예를 들어, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야에서의 실시예 따라 1 또는 1 초과의 표준 편차 내에 있음을 의미할 수 있다. 대안적으로, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 최대 20%의 범위를 의미할 수 있다. 또한, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 용어는 값의 최대 10배 또는 최대 5-배를 의미할 수 있다. 특정한 값 또는 조성이 출원 및 청구범위에서 제공되는 경우에, 달리 언급되지 않는 한, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"의 의미는 그러한 특정한 값 또는 조성에 대한 허용 오차 범위 내에 있는 것으로 가정되어야 한다.
- [0132] 본원에 사용된 용어 "약 매주 1회", "약 2주마다 1회", 또는 임의의 다른 유사한 투여 간격 용어는 대략적인 횟수를 의미한다. "약 매주 1회"는 7일 ± 1일마다, 즉, 6일마다 내지 8일마다를 포함할 수 있다. "약 2주마다 1회"는 14일 ± 3일마다, 즉, 11일마다 내지 17일마다를 포함할 수 있다. 유사한 근사법이, 예를 들어 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 및 약 12주마다 1회에 적용된다. 일부 실시양태에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은, 제1 용량이 제1주 중 임의의 날에 투여될 수 있고, 이어서 다음 용량이 각각 제6주 또는 제12주 중 임의의 날에 투여될 수 있다는 것을 의미한다. 다른 실시양태에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은, 제1 용량이 제1주의 특정한 날 (예를 들어, 월요일)에 투여되고, 이어서 다음 용량이 각각 제6주 또는 제12주의 동일한 날 (즉, 월요일)에 투여된다는 것을 의미한다.
- [0133] 본원에 기재된 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비 범위 또는 정수 범위는 달리 나타내지 않는 한, 언급된 범위 내의 임의의 정수 값, 및 적절한 경우에, 그의 분율 (예컨대 정수의 1/10 및 1/100)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0134] 개시내용의 다양한 측면이 하기 서브섹션에 추가로 상세하게 기재되어 있다.
- [0135] 개시내용의 방법
- [0136] 본 개시내용은, 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체") 또는 프로그램화된 사멸 리간드 1 (PD-L1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-L1 활성을 억제하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분 ("항-PD-L1 항체") 및 CD-122-편향 효능제를 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양 또는 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 중합체에 접합된 IL-2 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체는 수용성 중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체는 수용성 중합체이다.
- [0137] 일부 실시양태에서, 종양은 흑색종, 신세포 암종 (RCC), 비소세포 폐 암종 (NSCLC), 요로상피암 (UC), 유방암, 또는 그의 임의의 조합으로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 유방암은 삼중 음성 유방암 (TNBC)이다. 특정 실시양태에서, 투여는 종양을 치료한다.
- [0138] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조합 요법은 이러한 방법에 의해 해소될 수 있거나 예방될 수 있는 임의의 상태를 앓고 있는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 상태는 암, 예컨대, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 종피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 직장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평 세포암, 기저 세포암, 선암종, 한선암, 피지선암, 유두상 암, 유두상 선암종, 낭선암종, 수질성 암, 기관지원성 암, 신세포암, 간세포암, 담관암, 용모막암종, 정상피종, 배아성 암, 윌름스 종양, 자궁경부암, 고환암, 폐암, 소세포 폐암, 방광암, 상피암, 신경교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포

중, 청신경종, 꺾지교종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 망막모세포종 및 백혈병이다.

- [0139] CD-122-편향 효능제와 조합된 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체는 새로운 T 세포 클론을 종양 미세환경 내로 구동시킬 수 있거나, 새로운 세포 프라이밍을 촉진할 수 있거나, T 세포 트래픽킹을 촉진할 수 있거나, 또는 그의 임의의 조합을 행할 수 있다.
- [0140] 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 세포 표면 상의 IL-2R β γ 와 상호작용한다. 특정 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 IL-2R α β γ 의 존재 하에 세포 표면 상의 IL-2R β γ 와 우선적으로 상호작용한다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 CD-122-편향 효능제가 세포 표면 상의 IL-2R α β γ 와 상호작용하는 것보다 세포 표면 상의 IL-2R β γ 와 더 강하게 상호작용한다. 특정 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 세포 표면 상의 IL-2R α β γ 보다 세포 표면 상의 IL-2R β γ 에 대해 더 높은 친화도를 갖는다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제의 친화도는 세포 표면 상의 IL-2R α β γ 보다 세포 표면 상의 IL-2R β γ 에 대해 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 3.5배, 적어도 약 4배, 적어도 약 4.5배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 또는 적어도 약 10배 더 높다. 일부 실시양태에서, CD-122는 세포 표면 상의 IL-2R β γ 와 독점적으로 상호작용한다. 특정 실시양태에서, CD-122는 세포 표면 상의 IL-2R α β γ 와 상호작용하지 않는다.
- [0141] 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 세포 표면 상의 IL-2R β γ 와 상호작용하고, 여기서 세포는 면역 세포이다. 일부 실시양태에서, 세포는 자연 킬러 (NK) 세포, CD4⁺ 세포, CD8⁺ 세포, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 NK 세포의 클론 확장을 촉진한다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 CD4⁺ 헬퍼 T 세포의 클론 확장을 촉진한다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 CD8⁺ T 세포의 클론 확장을 촉진한다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제와 세포 표면 상의 IL-2R β γ 의 결합은 CD4⁺ Treg 세포의 클론 확장을 억제한다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 CD4⁺ Treg 세포의 클론 확장을 촉진하지 않는다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 NK 세포, CD4⁺ 헬퍼 T 세포, 및/또는 CD8⁺ 세포의 수를 증가시킴으로써 항종양 면역 반응을 촉진한다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 CD4⁺ Treg 세포의 확장을 억제하여 면역억제 반응을 억제함으로써 항종양 면역 반응을 촉진한다.
- [0142] 특정 실시양태에서, CD-122-편향 효능제의 투여는 투여 전의 종양에서의 종양 침윤 림프구 (TIL)의 증식과 비교하여 종양에서 TIL의 증식을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제의 투여는 투여 전의 종양에서의 TIL의 증식과 비교하여 종양에서의 TIL의 증식을 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900%, 또는 적어도 약 1000%만큼 증가시킨다. 특정 실시양태에서, CD-122-편향 효능제의 투여는 투여 전의 종양 종양에서의 종양 침윤 림프구 (TIL)의 수와 비교하여 TIL의 수를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제의 투여는 투여 전의 종양에서의 TIL의 수와 비교하여 종양에서의 TIL의 수를 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900%, 또는 적어도 약 1000%만큼 증가시킨다.
- [0143] 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제의 투여는 투여 전의 이펙터 T 세포 상의 PD-1 발현과 비교하여 대상체에서 이펙터 T 세포 상의 PD-1 발현을 증가시킨다. 특정 실시양태에서, CD-122-편향 효능제의 투여는 투여 전의 이펙터 T 세포 상에서의 PD-1 발현과 비교하여 대상체에서의 이펙터 T 세포 상에서의 PD-1 발현을 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 적어도 약 500%, 적어도 약 600%, 적어도 약 700%, 적어도 약 800%, 적어도 약 900%, 또는 적어도 약 1000%만큼 증가시킨다.
- [0144] 특정 실시양태에서, 대상체는 1, 2, 3, 4, 5종 또는 그 초과인 선행 암 치료를 받았다. 다른 실시양태에서, 대상체는 치료-나이프이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 다른 암 치료 중 진행되었다. 특정 실시양태에서, 선행 암 치료는 면역요법을 포함하였다. 다른 실시양태에서, 선행 암 치료는 화학요법을 포함하였다. 일부 실시

알타에서, 종양은 재발되었다. 일부 실시양태에서, 종양은 전이성이다. 다른 실시양태에서, 종양은 전이성이 아니다.

[0145] 일부 실시양태에서, 대상체는 종양을 치료하기 위해 선행 요법을 받았고, 종양은 재발성 또는 불응성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 종양을 치료하기 위해 선행 면역-종양학 (I-O) 요법을 받았고, 종양은 재발성 또는 불응성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 종양을 치료하기 위해 1종 초과 선행 요법을 받았고, 대상체는 재발성 또는 불응성이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체 단독요법 또는 CD-122-편향 효능제 단독요법을 제공받았다.

[0146] 일부 실시양태에서, 선행 차수의 요법은 화학요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학요법은 백금-기반 요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 백금-기반 요법은 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트립플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 백금-기반 항신생물제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 백금-기반 요법은 시스플라틴을 포함한다. 하나의 특정한 실시양태에서, 백금-기반 요법은 카르보플라틴을 포함한다.

[0147] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 요법 (예를 들어, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제의 투여)은 대상체의 생존 기간을 효과적으로 증가시킨다. 예를 들어, 대상체의 생존 기간은 오직 어느 하나의 또 다른 요법, 또는 조합 요법의 2가지 구성원 중 오직 1가지 단독 (예를 들어, 항-PD-1 항체 단독) 또는 대안적 조합 요법으로 치료받은 또 다른 대상체와 비교하여, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 또는 적어도 약 1년 또는 그 초과만큼 증가된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵 또는 펙트롤리주맵) 및 CD-122-편향 효능제의 조합 요법은 대상체의 생존 기간을 항-PD-L1 항체 (예를 들어, MPDL3280A 또는 아테졸리주맵) 및 CD-122-편향 효능제의 조합 요법을 사용한 대상체의 생존 기간보다 더 높은 (약 1개월 더 높은, 약 2개월 더 높은, 약 3개월 더 높은, 약 4개월 더 높은, 약 5개월 더 높은, 약 6개월 더 높은, 약 7개월 더 높은, 약 8개월 더 높은, 약 9개월 더 높은, 약 10개월 더 높은, 약 11개월 더 높은, 또는 약 1년 더 높은) 수준으로 증가시킨다.

[0148] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 요법은 대상체의 무진행 생존 기간을 효과적으로 증가시킨다. 예를 들어, 대상체의 무진행 생존은 오직 어느 하나의 또 다른 요법, 또는 조합 요법의 2가지 구성원 중 오직 1가지 단독 (예를 들어, 항-PD-1 항체 단독 또는 CD-122-편향 효능제 단독) 또는 대안적 조합 요법으로 치료받은 또 다른 대상체와 비교하여, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 또는 적어도 약 1년만큼 증가된다.

[0149] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 요법은 대상체 군에서 반응률을 효과적으로 증가시킨다. 예를 들어, 대상체 군에서 반응률은 오직 어느 하나의 또 다른 요법, 또는 조합 요법의 2가지 구성원 중 오직 1가지 단독 (예를 들어, 항-PD-1 항체 단독 또는 CD-122-편향 효능제 단독) 또는 대안적 조합 요법으로 치료받은 또 다른 대상체 군과 비교하여, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, at last 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 또는 적어도 약 100%만큼 증가된다.

[0150] 개시내용에 유용한 항-PD-1 항체

[0151] 관련 기술분야에 공지된 항-PD-1 항체는 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있고, 본원에 제공된 것은 비제한적 예이다. 높은 친화도로 PD-1에 특이적으로 결합하는 다양한 인간 모노클로날 항체가 미국 특허 번호 8,008,449에 개시되어 있다. 미국 특허 번호 8,008,449에 개시된 항-PD-1 인간 항체는 하기 특징 중 1종 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어(Biacore) 바이오센서 시스템을 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정된 바와 같이, 1×10^{-7} M 이하의 K_D 로 인간 PD-1에 결합함; (b) 인간 CD28, CTLA-4 또는 ICOS에 실질적으로 결합하지 않음; (c) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시킴; (d) MLR 검정에서 인터페론- γ 생산을 증가시킴; (e) MLR 검정에서 IL-2 분비를 증가시킴; (f) 인간 PD-1 및 시노몰구스 원숭이 PD-1에 결합함; (g) PD-L1 및/또는 PD-L2의 PD-1에 대한 결합을 억제함; (h) 항원-특이적 기억 반응을 자극함; (i) 항체 반응을 자극함; 및 (j) 생체내 종양 세포 성장을 억제함. 본 개시내용에서 사용가능한 항-PD-1 항체는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 상기 특징 중 적어도 1개, 일부 실시양태에서, 적어도 5개를 나타내는 모노클로날 항체를 포

함한다.

- [0152] 다른 항-PD-1 모노클로날 항체가, 예를 들어 미국 특허 번호 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 및 8,354,509, 미국 공개 번호 2016/0272708, 및 PCT 공개 번호 WO 2012/145493, WO 2008/156712, WO 2015/112900, WO 2012/145493, WO 2015/112800, WO 2014/206107, WO 2015/35606, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2017/020291, WO 2017/020858, WO 2016/197367, WO 2017/024515, WO 2017/025051, WO 2017/123557, WO 2016/106159, WO 2014/194302, WO 2017/040790, WO 2017/133540, WO 2017/132827, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/106061, WO 2017/19846, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825, 및 WO 2017/133540에 기재되어 있고, 이들 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.
- [0153] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙 (또한 오피디보(OPDIVO)®, 5C4, BMS-936558, MDX-1106, 및 ONO-4538로도 공지됨), 펌브롤리주맙 (머크(Merck); 또한 키트루다(KEYTRUDA)®, 람브롤리주맙, 및 MK-3475로도 공지됨; WO2008/156712 참조), 스파르탈리주맙 (노파르티스(Novartis), 또한 PDR001로도 공지됨; WO 2015/112900 참조), MEDI-0680 (아스트라제네카(AstraZeneca), 또한 AMP-514로도 공지됨; WO 2012/145493 참조), 세미플리맙 (레게네론(Regeneron), 또한 REGN-2810으로도 공지됨; WO 2015/112800 참조), JS001 (타이조우 준시 파마(TAIZHOU JUNSHI PHARMA); 문헌 [Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)] 참조), 티슬렐리주맙 (베이진(Beigene), BGB-A317로도 공지됨; WO 2015/35606 및 US 2015/0079109 참조), INCSHR1210 (지양수 헝루이 메디신(Jiangsu Hengrui Medicine), 또한 SHR-1210으로도 공지됨; WO 2015/085847; 문헌 [Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)] 참조), TSR-042 (테사로 바이오파마슈티칼(Tesaro Biopharmaceutical), 또한 ANB011로도 공지됨; WO2014/179664 참조), GLS-010 (옥시(Wuxi)/하얼빈 글로리아 파마슈티칼스(Harbin Gloria Pharmaceuticals), 또한 WBP3055로도 공지됨; 문헌 [Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)] 참조), AM-0001 (아르모(Armo)), STI-1110 (소렌토 테라퓨틱스(Sorrento Therapeutics); WO 2014/194302 참조), AGEN2034 (아제누스(Agenus); WO 2017/040790 참조), MGA012 (마크로제닉스(Macrogenics); WO 2017/19846 참조), IBI308 (이노벤트(Innovent); WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825, 및 WO 2017/133540 참조), 및 BCD-100 (바이오캐드(Biocad))으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0154] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호작용을 선택적으로 방지하여 항종양 T-세포 기능의 하향-조절을 차단하는 완전 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 체크포인트 억제제 항체이다 (미국 특허 번호 8,008,449; Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56).
- [0155] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙이다. 펌브롤리주맙은 인간 세포 표면 수용체 PD-1 (프로그램화된 사멸-1 또는 프로그램화된 세포 사멸-1)에 대해 지시된 인간화 모노클로날 IgG4 (S228P) 항체이다. 펌브롤리주맙은, 예를 들어 미국 특허 번호 8,354,509 및 8,900,587에 기재되어 있다.
- [0156] 또한 개시된 방법에서 사용가능한 항-PD-1 항체는, 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 인간 PD-1에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-PD-1 항체, 예를 들어 니볼루맙과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,008,449 및 8,779,105; WO 2013/173223 참조). 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 본원에 기재된 항-PD-1 항체 중 임의의 것, 예를 들어 니볼루맙과 동일한 에피토프에 결합한다. 항체가 항원에의 결합에 대해 교차-경쟁하는 능력은 이들 모노클로날 항체가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하고 그러한 특정한 에피토프 영역에 대한 다른 교차-경쟁 항체의 결합을 입체적으로 방해한다는 것을 나타낸다. 이들 교차-경쟁 항체는 PD-1의 동일한 에피토프 영역에 대한 그의 결합에 있어서 참조 항체, 예를 들어 니볼루맙과 매우 유사한 기능적 특성을 갖는 것으로 예상된다. 교차-경쟁 항체는 표준 PD-1 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 니볼루맙과 교차-경쟁하는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다 (예를 들어, WO 2013/173223 참조).
- [0157] 특정 실시양태에서, 인간 PD-1에의 결합에 대해 인간 PD-1 항체, 니볼루맙과 교차-경쟁하거나, 또는 그와 동일한 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 조작된 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 이러한 키메라, 조작된, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.
- [0158] 또한 개시내용의 방법에서 사용가능한 항-PD-1 항체는 상기 항체의 항원-결합 부분을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 충분히 입증되었다.
- [0159] 개시된 방법 또는 조성물에서 사용하는데 적합한 항-PD-1 항체는, PD-1에 높은 특이성 및 친화도로 결합하고, PD-L1 및/또는 PD-L2의 결합을 차단하고, PD-1 신호전달 경로의 면역억제 효과를 억제하는 항체이다. 본원에

개시된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, 항-PD-1 "항체"는, PD-1 수용체에 결합하며 리간드 결합을 억제하고 면역계를 상향-조절하는데 있어서 전체 항체와 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합 부분 또는 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맙과 교차-경쟁한다.

[0160] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 0.1 mg/kg 내지 20.0 mg/kg 체중 범위의 용량으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8주마다 1회, 예를 들어 0.1 mg/kg 내지 10.0 mg/kg 체중 범위의 용량으로 2, 3, 또는 4주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 또는 10 mg/kg 체중의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 또는 10 mg/kg 체중의 용량으로 3주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 5 mg/kg 체중의 용량으로 3주마다 약 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체, 예를 들어, 니볼루맙은 약 3 mg/kg 체중의 용량으로 2주마다 약 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체, 예를 들어, 펌브롤리주맙은 약 2 mg/kg 체중의 용량으로 3주마다 약 1회 투여된다.

[0161] 본 개시내용에 유용한 항-PD-1 항체는 균일 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 100 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 900 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 700 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 1000 mg, 약 200 mg 내지 약 900 mg, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 480 mg, 또는 약 240 mg 내지 약 480 mg의 균일 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 적어도 약 200 mg, 적어도 약 220 mg, 적어도 약 240 mg, 적어도 약 260 mg, 적어도 약 280 mg, 적어도 약 300 mg, 적어도 약 320 mg, 적어도 약 340 mg, 적어도 약 360 mg, 적어도 약 380 mg, 적어도 약 400 mg, 적어도 약 420 mg, 적어도 약 440 mg, 적어도 약 460 mg, 적어도 약 480 mg, 적어도 약 500 mg, 적어도 약 520 mg, 적어도 약 540 mg, 적어도 약 550 mg, 적어도 약 560 mg, 적어도 약 580 mg, 적어도 약 600 mg, 적어도 약 620 mg, 적어도 약 640 mg, 적어도 약 660 mg, 적어도 약 680 mg, 적어도 약 700 mg, 또는 적어도 약 720 mg의 균일 용량으로, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10주의 투여 간격으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 200 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg의 균일 용량으로, 약 1, 2, 3, 또는 4주의 투여 간격으로 투여된다.

[0162] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 200 mg의 균일 용량으로 3주마다 약 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 200 mg의 균일 용량으로 2주마다 약 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 240 mg의 균일 용량으로 2주마다 약 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 360 mg의 균일 용량으로 3주마다 약 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 480 mg의 균일 용량으로 4주마다 약 1회 투여된다.

[0163] 개시내용에 유용한 항-PD-L1 항체

[0164] 항-PD-1 및 항-PD-L1은 동일한 신호전달 경로를 표적화 하고, 임상 시험에서 신세포 암종을 비롯한 다양한 암에서 유사한 수준의 효능을 나타내는 것으로 제시되었기 때문에 (문헌 [Brahmer et al. (2012) N Engl J Med 366:2455-65; Topalian et al. (2012a) N Engl J Med 366:2443-54; WO 2013/173223] 참조), 항-PD-L1 항체는 본원에 개시된 치료 방법 중 임의의 것에서 항-PD-1 항체를 대체할 수 있다. 관련 기술분야에 공지된 항-PD-L1 항체는 본 개시내용의 방법에서 사용될 수 있다. 본 개시내용의 방법에 유용한 항-PD-L1 항체의 예는 미국 특허 번호 9,580,507에 개시된 항체를 포함한다. 미국 특허 번호 9,580,507에 개시된 항-PD-L1 인간 모노클로날 항체는 하기 특징 중 1종 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어 바이오센서 시스템을 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정된 바와 같이, 1×10^{-7} M 이하의 K_D 로 인간 PD-L1에 결합함; (b) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시킴; (c) MLR 검정에서 인터페론- γ 생산을 증가시킴; (d) MLR 검정에서 IL-2 분비를 증가시킴; (e) 항체 반응을 자극함; 및 (f) T 세포 이펙터 세포 및/또는 수지상 세포에 대한 T 조절 세포의 효과를 역전시킴. 본 개시내용에서 사용가능한 항-PD-L1 항체는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하고 상기 특징 중 적어도 1개, 일부 실시양태에서, 적어도 5개를 나타내는 모노클로날 항체를 포함한다.

[0165] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (또한 12A4, MDX-1105로도 공지됨; 예를 들어, 미국 특허 번호 7,943,743 및 WO 2013/173223 참조), 아테졸리주맙 (로슈(Roche); 또한 테센트릭(TECENTRIQ)®으로도 공지됨; MPDL3280A, RG7446; US 8,217,149 참조; 또한, 문헌 [Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000] 참조), 두르발루맙 (아스트라제네카; 또한 임핀지(IMFINZI)TM, MEDI-4736으로도 공지됨; WO

2011/066389 참조), 아벨루맵 (화이자(Pfizer)); 또한 바벤시오(BAVENCIO)®, MSB-0010718C로도 공지됨; WO 2013/079174 참조), STI-1014 (소렌토; WO2013/181634 참조), CX-072 (Cytomx; WO2016/149201 참조), KN035 (3D 메드/알파맵(Med/Alphamab)); 문헌 [Zhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017)] 참조), LY3300054 (일라이 릴리 캄파니(Eli Lilly Co.)); 예를 들어, WO 2017/034916 참조), 및 CK-301 (체크포인트 테라퓨틱스(Checkpoint Therapeutics)); 문헌 [Gorelik et al., AACR:Abstract 4606 (Apr 2016)] 참조)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0166] 특정 실시양태에서, PD-L1 항체는 아테졸리주맵 (테센트릭®)이다. 아테졸리주맵은 완전 인간화 IgG1 모노클로날 항-PD-L1 항체이다.
- [0167] 특정 실시양태에서, PD-L1 항체는 두르발루맵 (임핀지™)이다. 두르발루맵은 인간 IgG1 카파 모노클로날 항-PD-L1 항체이다.
- [0168] 특정 실시양태에서, PD-L1 항체는 아벨루맵 (바벤시오®)이다. 아벨루맵은 인간 IgG1 람다 모노클로날 항-PD-L1 항체이다.
- [0169] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 모노클로날 항체는 28-8, 28-1, 28-12, 29-8, 5H1, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0170] 또한 개시된 방법에서 사용가능한 항-PD-L1 항체는, 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하고 인간 PD-L1에의 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-PD-L1 항체, 예를 들어 아테졸리주맵, 두르발루맵, 및/또는 아벨루맵과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 중 임의의 것, 예를 들어 아테졸리주맵, 두르발루맵, 및/또는 아벨루맵과 동일한 에피토프에 결합한다. 항체가 항원에의 결합에 대해 교차-경쟁하는 능력은 이들 항체가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하고 그러한 특정한 에피토프 영역에 대한 다른 교차-경쟁 항체의 결합을 입체적으로 방해한다는 것을 나타낸다. 이들 교차-경쟁 항체는 PD-L1의 동일한 에피토프 영역에 대한 그의 결합에 있어서 참조 항체, 예를 들어 아테졸리주맵 및/또는 아벨루맵과 매우 유사한 기능적 특성을 갖는 것으로 예상된다. 교차-경쟁 항체는 표준 PD-L1 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 아테졸리주맵 및/또는 아벨루맵과 교차-경쟁하는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다 (예를 들어, WO 2013/173223 참조).
- [0171] 특정 실시양태에서, 인간 PD-L1에의 결합에 대해 인간 PD-L1 항체, 아테졸리주맵, 두르발루맵, 및/또는 아벨루맵과 교차-경쟁하거나, 또는 그와 동일한 에피토프 영역에 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 인간 대상체에 대한 투여의 경우, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라 항체, 조작된 항체, 또는 인간화 또는 인간 항체이다. 이러한 키메라, 조작된, 인간화 또는 인간 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.
- [0172] 또한 개시된 개시내용의 방법에서 사용가능한 항-PD-L1 항체는 상기 항체의 항원-결합 부분을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 충분히 입증되었다.
- [0173] 개시된 방법 또는 조성물에서 사용하는데 적합한 항-PD-L1 항체는, PD-L1에 높은 특이성 및 친화도로 결합하고, PD-1의 결합을 차단하고, PD-1 신호전달 경로의 면역억제 효과를 억제하는 항체이다. 본원에 개시된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, 항-PD-L1 "항체"는, PD-L1에 결합하며 수용체 결합을 억제하고 면역계를 상향-조절하는데 있어서 전체 항체와 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합 부분 또는 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 PD-L1에의 결합에 대해 아테졸리주맵, 두르발루맵, 및/또는 아벨루맵과 교차-경쟁한다.
- [0174] 본 개시내용에 유용한 항-PD-L1 항체는 PD-L1에 특이적으로 결합하는 임의의 PD-L1 항체, 예를 들어 인간 PD-1에의 결합에 대해 두르발루맵, 아벨루맵, 또는 아테졸리주맵과 교차-경쟁하는 항체, 예를 들어 두르발루맵, 아벨루맵, 또는 아테졸리주맵과 동일한 에피토프에 결합하는 항체일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 두르발루맵이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 아벨루맵이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵이다.
- [0175] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 약 0.1 mg/kg 내지 약 20.0 mg/kg 체중, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 13 mg/kg, 약 14 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 16 mg/kg, 약 17 mg/kg, 약 18 mg/kg, 약 19 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg 범위의 용량으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8주마다 약 1회 투여된다.

- [0176] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 약 15 mg/kg 체중의 용량으로 3주마다 약 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 약 10 mg/kg 체중의 용량으로 2주마다 약 1회 투여된다.
- [0177] 다른 실시양태에서, 본 개시내용에 유용한 항-PD-L1 항체는 균일 용량이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 약 200 mg 내지 약 1600 mg, 약 200 mg 내지 약 1500 mg, 약 200 mg 내지 약 1400 mg, 약 200 mg 내지 약 1300 mg, 약 200 mg 내지 약 1200 mg, 약 200 mg 내지 약 1100 mg, 약 200 mg 내지 약 1000 mg, 약 200 mg 내지 약 900 mg, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 약 700 mg 내지 약 1300 mg, 약 800 mg 내지 약 1200 mg, 약 700 mg 내지 약 900 mg, 또는 약 1100 mg 내지 약 1300 mg의 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 적어도 약 240 mg, 적어도 약 300 mg, 적어도 약 320 mg, 적어도 약 400 mg, 적어도 약 480 mg, 적어도 약 500 mg, 적어도 약 560 mg, 적어도 약 600 mg, 적어도 약 640 mg, 적어도 약 700 mg, 적어도 720 mg, 적어도 약 800 mg, 적어도 약 880 mg, 적어도 약 900 mg, 적어도 960 mg, 적어도 약 1000 mg, 적어도 약 1040 mg, 적어도 약 1100 mg, 적어도 약 1120 mg, 적어도 약 1200 mg, 적어도 약 1280 mg, 적어도 약 1300 mg, 적어도 약 1360 mg, 또는 적어도 약 1400 mg의 균일 용량으로, 약 1, 2, 3, 또는 4주의 투여 간격으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 약 1000 mg의 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 약 1100 mg의 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 약 1200 mg의 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 약 1300 mg의 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 약 1400 mg의 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 약 1500 mg의 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 약 1200 mg의 균일 용량으로 3주마다 약 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 약 800 mg의 균일 용량으로 2주마다 약 1회 투여된다.
- [0178] CD-122-편향 효능제
- [0179] 본원에 사용된 CD-122-편향 효능제는 IL-2R β , 및 특히 IL-2R β γ 복합체를 자극할 수 있는 분자이다. 특정 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 중합체, 예를 들어 수용성 중합체, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 중합체에 접합된 IL-2 단백질 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체는 PEG를 포함한다. 다른 실시양태에서, PEG 중합체는 분지형 중합체이다.
- [0180] 다른 실시양태에서, 중합체는 수용성 중합체, 즉 비-펩티드성 수용성 중합체이다. "수용성, 비-펩티드성 중합체"는 실온에서 물 중 적어도 35% (중량 기준) 가용성, 70% 초과 (중량 기준), 또는 95% 초과 (중량 기준) 가용성인 중합체를 지칭한다. 전형적으로, "수용성" 중합체의 비여과 수성 제제는 여과 후 동일한 용액에 의해 투과되는 광의 양의 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%를 투과한다. 일부 실시양태에서, 수용성 중합체는 물 중 적어도 95% (중량 기준) 가용성이거나, 또는 물 중 완전히 가용성이다. "비-펩티드성"과 관련하여, 중합체는 그것이 35% (중량 기준) 미만의 아미노산 잔기를 갖는 경우에 비-펩티드성이다.
- [0181] 본원에 사용된 "PEG" 또는 "폴리에틸렌 글리콜"은 임의의 수용성 폴리(에틸렌 옥시드)를 포괄하는 것으로 의도된다. 달리 나타내지 않는 한, "PEG 중합체" 또는 폴리에틸렌 글리콜은 실질적으로 모든 (바람직하게는 모든) 단량체 서브유닛이 에틸렌 옥시드 서브유닛인 것이지만, 중합체는, 예를 들어 접합을 위해, 별개의 말단 캡핑 모이어티 또는 관능기를 함유할 수 있다. 본 발명에 사용하기 위한 PEG 중합체는, 예를 들어 합성 변환 동안 말단 산소(들)가 대체되었는지 여부에 따라, 하기 2개의 구조 중 1개를 포함할 것이다: " $-(CH_2CH_2O)_n-$ " 또는 " $-(CH_2CH_2O)_{n-1}CH_2CH_2-$ ". 상기 언급된 바와 같이, PEG 중합체의 경우, 가변기 (n)는 약 3 내지 4000의 범위이고, 전체 PEG의 말단 기 및 아키텍처는 달라질 수 있다. 중합체의 기하구조 또는 전체 구조에 관하여 "분지형"은 분지점으로부터 또는 중심 모이어티로부터 연장된 2개의 중합체 "아암"을 갖는 중합체를 지칭한다.
- [0182] 전형적으로, 접합체 중 수용성 중합체의 중량-평균 분자량은 약 100 달톤 내지 약 150,000 달톤이다. 그러나, 예시적인 범위는 5,000 달톤 초과 내지 약 100,000 달톤 범위, 약 6,000 달톤 내지 약 90,000 달톤 범위, 약 10,000 달톤 내지 약 85,000 달톤 범위, 10,000 달톤 초과 내지 약 85,000 달톤 범위, 약 20,000 달톤 내지 약 85,000 달톤 범위, 약 53,000 달톤 내지 약 85,000 달톤 범위, 약 25,000 달톤 내지 약 120,000 달톤 범위, 약 29,000 달톤 내지 약 120,000 달톤 범위, 약 35,000 달톤 내지 약 120,000 달톤 범위, 및 약 40,000 달톤 내지 약 120,000 달톤 범위의 중량 평균 분자량을 포함한다.
- [0183] 수용성 중합체에 대한 예시적인 중량-평균 분자량은 약 100 달톤, 약 200 달톤, 약 300 달톤, 약 400 달톤, 약 500 달톤, 약 600 달톤, 약 700 달톤, 약 750 달톤, 약 800 달톤, 약 900 달톤, 약 1,000 달톤, 약 1,500 달톤, 약 2,000 달톤, 약 2,200 달톤, 약 2,500 달톤, 약 3,000 달톤, 약 4,000 달톤, 약 4,400 달톤, 약

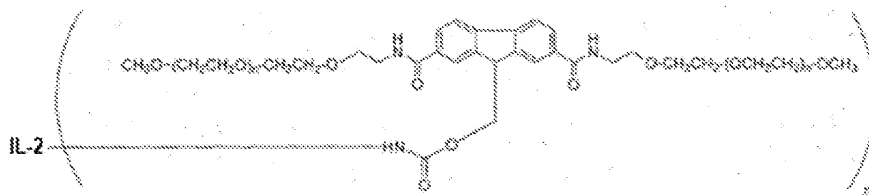
4,500 달톤, 약 5,000 달톤, 약 5,500 달톤, 약 6,000 달톤, 약 7,000 달톤, 약 7,500 달톤, 약 8,000 달톤, 약 9,000 달톤, 약 10,000 달톤, 약 11,000 달톤, 약 12,000 달톤, 약 13,000 달톤, 약 14,000 달톤, 약 15,000 달톤, 약 20,000 달톤, 약 22,500 달톤, 약 25,000 달톤, 약 30,000 달톤, 약 35,000 달톤, 약 40,000 달톤, 약 45,000 달톤, 약 50,000 달톤, 약 55,000 달톤, 약 60,000 달톤, 약 65,000 달톤, 약 70,000 달톤, 및 약 75,000 달톤을 포함한다. 상기 중 임의의 총 분자량을 갖는 수용성 중합체의 분지형 버전 (예를 들어, 2 개의 10,000 달톤 중합체 채로 구성된 분지형 20,000 달톤 수용성 중합체)이 또한 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 각각의 분지형 PEG 분자의 중량-평균은 약 20,000 달톤이다.

[0184]

수용성 중합체, 예컨대 PEG와 관련하여 분자량은 수 평균 분자량 또는 중량 평균 분자량으로서 표현될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본원의 분자량에 대한 모든 언급은 중량 평균 분자량을 지칭한다. 분자량 결정, 수 평균 및 중량 평균 둘 다는 겔 투과 크로마토그래피 또는 다른 액체 크로마토그래피 기술을 사용하여 측정될 수 있다. 분자량 값을 측정하기 위한 다른 방법, 예컨대 수 평균 분자량을 결정하기 위한 말단-기 분석 또는 총괄적 특성 (예를 들어, 동결점 강하, 비점 상승, 또는 삼투압) 측정의 사용, 또는 중량 평균 분자량을 결정하기 위한 광 산란 기술, 초원심분리 또는 점도측정법의 사용이 또한 사용될 수 있다. 본원에 기재된 중합체는 전형적으로 다분산계이며 (즉, 중합체의 수 평균 분자량 및 중량 평균 분자량이 동등하지 않음), 이는 바람직하게는 약 1.2 미만, 보다 바람직하게는 약 1.15 미만, 보다 더 바람직하게는 약 1.10 미만, 보다 더 바람직하게는 약 1.05 미만, 및 가장 바람직하게는 약 1.03 미만의 낮은 다분산도 값을 갖는다.

[0185]

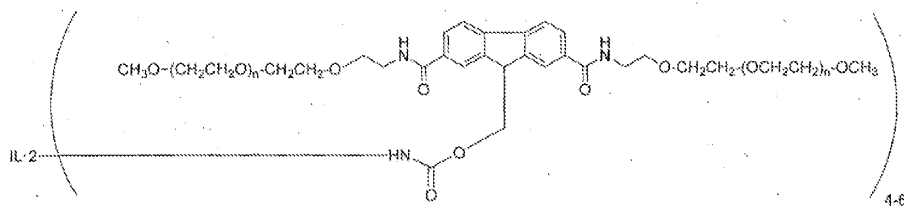
일부 실시양태에서, 중합체 부분은 인터류킨-2 모이어티 ("IL-2")의 아미노 기에 대해 카르바메이트 연결을 포함하는 하기 화학식 (II)에 포함되며, 여기서 카르바메이트 연결의 "NH"~ 부분은 인터류킨-2 모이어티의 아미노 기를 나타내고:



[0186]

[0187]

여기서, (n) (괄호 밖)은 약 6의 평균 값을 갖고, 이는 또한 (2,7-(비스-메톡시PEG-카르복시아미드)(9H-플루오렌-9-일)메틸 N-카르바메이트)_{6avg} 인터류킨-2로도 지칭된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 그의 제 약상 허용되는 염을 포함한 하기 화학식 (I)에 따른 접합체를 포함하며:



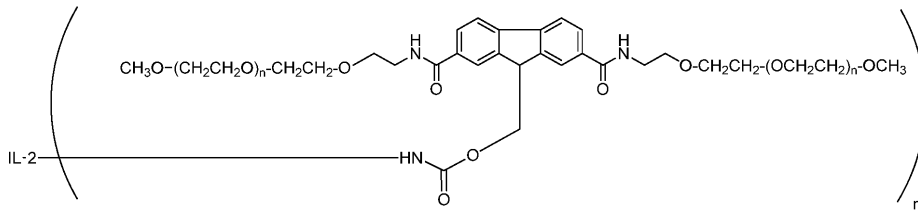
화학식 (I)

[0188]

[0189]

각각의 "n"은 독립적으로 약 3 내지 약 1000의 정수이다. 각각의 "n"에 대한 대표적인 범위는, 예를 들어, 약 40 내지 약 550의 정수, 또는 약 60 내지 약 500의 정수, 또는 약 113 내지 약 400의 정수, 또는 200-300을 포함한다. 특정 실시양태에서, 각각의 폴리에틸렌 글리콜 채에서 "n"은 약 227이고 (즉, 중앙 플루오레닐 코어로부터 연장된 각각의 폴리에틸렌 글리콜 채는 약 10,000 달톤의 중량 평균 분자량을 가지므로, 전체 분지형 PEG 모이어티의 중량 평균 분자량은 약 20,000 달톤임), 즉, 본원에서 멀티(2,7-(비스-메톡시PEG_{10kd}-카르복시아미드)(9H-플루오렌-9-일)메틸 N-카르바메이트)인터류킨-2 또는 (2,7-(비스-메톡시PEG_{10kd}-카르복시아미드)(9H-플루오렌-9-일)메틸 N-카르바메이트)₄₋₆ 인터류킨-2로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 조성물에 대한 평균 PEG화 정도는 인터류킨-2 모이어티당 약 6개 PEG 분자이다. 화학식 (I)에 기재된 바와 같은 중합체 접합체 조성물에 대한 평균 PEG화 정도를 결정하기 위해, 전형적으로 단백질을 비신코닌산 (BCA) 검정과 같은 방법에 의해 또는 UV 분석에 의해 정량화하여 샘플 내의 단백질의 물을 결정한다. 이어서, PEG 모이어티가 방출되는 조건에 샘플을 노출시켜 PEG 모이어티를 방출시키고, 이어서 방출된 PEG를 정량화하고 (예를 들어, BCA 또는 UV에 의한), 물 단백질과 상관시켜 평균 PEG화 정도를 결정한다.

[0190] 하나 이상의 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 조성물은 하기 화학식에 포괄되는 화합물:



[0191]

[0192] 및 그의 제약상 허용되는 염을 10% 이하 (몰량 기준), 바람직하게는 5% 이하 (몰량 기준)로 함유하며, 여기서 IL-2는 인터류킨-2이고, (n) (괄호 외부)은 1, 2, 3, 7 및 >7로 이루어진 군으로부터 선택된 정수이다.

[0193] 일부 실시양태에서, 중합체는 IL-2에 접합된다. 일부 실시양태에서, IL2는 재조합 IL-2이다. 일부 실시양태에서, IL-2는 프로류킨(PROLEUKIN)® (즉, 알데스류킨)이다.

[0194] 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 IL-2R α β γ 보다 IL-2R β γ 에 대해 편향된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 IL-2R α β γ 보다 IL-2R β γ 에 더 큰 친화도로 결합한다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 IL-2R α β γ 에 대한 CD-122-편향 효능제의 친화도보다 적어도 약 2-배, 적어도 약 3-배, 적어도 약 4-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 7-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배 더 큰 친화도로 IL-2R β γ 에 결합한다. 특정 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 IL-2R α β γ 보다 적어도 약 5-배 더 큰 친화도로 IL-2R β γ 에 결합한다. 특정 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 IL-2R α β γ 보다 적어도 약 10-배 더 큰 친화도로 IL-2R β γ 에 결합한다. 특정 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 IL-2R α β γ 에 결합하지 않는다. 특정 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 IL-2R α β γ 에 결합하지만, 이를 활성화시키거나 자극하지 않는다.

[0195] 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 장기 작용한다. 장기 작용, IL-2RP-선택적 효능제의 비제한적 예가 WO 2012/065086 및 WO 2015/125159에 기재되어 있다. 특정 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 IL-2의 생체 내 반감기보다 큰 생체 내 반감기를 갖는다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제의 생체 내 반감기는 IL-2의 생체 내 반감기보다 적어도 약 2-배, 적어도 약 3-배, 적어도 약 4-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 6-배, 적어도 약 7-배, 적어도 약 8-배, 적어도 약 9-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 25-배, 또는 적어도 약 50-배 더 크다. 특정 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 IL-2의 생체 내 반감기보다 적어도 약 5-배 더 큰 생체 내 반감기를 갖는다. 특정 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 IL-2의 생체 내 반감기보다 적어도 약 10-배 더 큰 생체 내 반감기를 갖는다.

[0196] 투여

[0197] 특정 실시양태에서, 본 방법은 유효량의 항-PD-1 항체 및 유효량의 CD-122-편향 효능제를 투여하는 것을 포함한다. 항-PD-1 항체 및/또는 CD-122-편향 효능제의 유효량은 균일 용량, 체중 기반 용량, 또는 둘 다일 수 있다. 투여 요법은 최적의 목적하는 반응, 예를 들어, 최대 치료 반응 및/또는 최소 유해 효과를 제공하기 위해 조정된다.

[0198] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵)는 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 적어도 약 200 mg 내지 적어도 약 600 mg 범위의 균일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 적어도 약 200 mg, 적어도 약 210 mg, 적어도 약 220 mg, 적어도 약 230 mg, 적어도 약 240 mg, 적어도 약 250 mg, 적어도 약 260 mg, 적어도 약 270 mg, 적어도 약 280 mg, 적어도 약 290 mg, 적어도 약 300 mg, 적어도 약 310 mg, 적어도 약 320 mg, 적어도 약 330 mg, 적어도 약 340 mg, 적어도 약 350 mg, 적어도 약 360 mg, 적어도 약 370 mg, 적어도 약 380 mg, 적어도 약 390 mg, 적어도 약 400 mg, 적어도 약 410 mg, 적어도 약 420 mg, 적어도 약 430 mg, 적어도 약 440 mg, 적어도 약 450 mg, 적어도 약 460 mg, 적어도 약 470 mg, 적어도 약 480 mg, 적어도 약 490 mg, 적어도 약 500 mg, 적어도 약 510 mg, 적어도 약 520 mg, 적어도 약 530 mg, 적어도 약 540 mg, 적어도 약 550 mg 적어도 약 560 mg, 적어도 약 570 mg, 적어도 약 580 mg, 적어도 약 590 mg, 또는 적어도 약 600 mg의 균일 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 240 mg, 약 360 mg, 약 480 mg, 또는 약 560 mg의 균일 용량으로 투여된다. 하나의 특정한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵)는 약 360 mg의 균일 용량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵)는 약 240 mg의 균일 용량으로 투여된다.

[0199] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 체중-기반 용량으로 투여된다. 항-PD-1 항체의 투여의 경우, 투여량은 대

상체 체중의 적어도 약 0.01 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 0.1 mg/kg 내지 적어도 약 10 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 약 7.5 mg/kg 내지 약 12.5 mg/kg, 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 30 mg/kg 범위일 수 있다. 예를 들어, 투여량은 적어도 약 0.1 mg/kg, 적어도 약 0.3 mg/kg, 적어도 약 1 mg/kg, 적어도 약 2 mg/kg, 적어도 약 3 mg/kg, 적어도 약 5 mg/kg, 또는 적어도 약 10 mg/kg 체중일 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체의 투여량은 3 mg/kg 체중이다.

[0200] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체에 대한 투여 요법은 정맥내 투여를 통한 약 0.3-1 mg/kg 체중, 약 5 mg/kg 체중, 약 1-5 mg/kg 체중, 또는 약 1-3 mg/kg 체중을 포함하며, 항체는 완전 반응까지 또는 진행성 질환이 확인될 때까지 최대 약 6-주 또는 약 12-주 사이클로 약 14-21일마다 주어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체 치료, 또는 임의의 조합 치료는 적어도 약 1개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 18개월, 적어도 약 24개월, 적어도 약 3년, 적어도 약 5년, 또는 적어도 약 10년 동안 계속된다.

[0201] 투여 스케줄은 전형적으로 항체의 전형적인 약동학적 특성에 기초하여 지속적인 수용체 점유율 (RO)을 발생시키는 노출을 달성하도록 설계된다. 예시적인 치료 요법은 1주에 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 1개월 1회, 3-6개월 또는 그 초과마다 1회 투여하는 것을 수반한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체, 예컨대 니볼루맵은 대상체에게 2주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항체는 3주마다 1회 투여된다. 투여량 및 스케줄링은 치료 과정 동안 바뀔 수 있다. 항-PD-1 항체는 적어도 2회의 용량으로 투여될 수 있고, 각각의 용량은 2회 용량 사이에 2주마다의 투여 간격으로의 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 예를 들어, 약 3 mg/kg의 양이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 적어도 3, 4, 5, 6 또는 7회 용량 (즉, 다중 용량)으로 투여되고, 각각의 용량은 2회의 인접해서 주어지는 용량 사이에 2주마다의 투여 간격으로의 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 예를 들어, 약 3 mg/kg의 양이다. 투여량 및 스케줄링은 치료 과정 동안 바뀔 수 있다. 예를 들어, 항-PD-1 단독요법의 경우 투여 스케줄은 항체를 (i) 6-주 사이클로 2주 마다; (ii) 6회 투여량 동안 4주마다, 이어서 3개월마다; (iii) 3주마다; 또는 (iv) 3-10 mg/kg 1회에 이어서, 2-3주마다 1 mg/kg을 투여하는 것을 포함할 수 있다. IgG4 항체가 전형적으로 2-3주의 반감기를 갖는다는 것을 고려하면, 개시내용의 항-PD-1 항체에 대한 투여 요법은 0.3-10 mg/kg 체중, 예를 들어, 1-5 mg/kg 체중, 예를 들어, 1-3 mg/kg 체중의 정맥내 투여를 통하는 것을 포함하고, 항체는 완전 반응까지 또는 진행성 질환이 확인될 때까지 최대 6-주 또는 12-주 사이클로 14-21일마다 주어진다.

[0202] 특정한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 1, 2, 또는 3주마다 1회 적어도 약 0.1 mg/kg 내지 적어도 약 10.0 mg/kg 체중 범위의 용량으로 투여된다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵)는 약 2주마다 1회 적어도 약 3 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙브롤리주맵)는 3주마다 적어도 약 200 mg 또는 3주마다 2 mg/kg (최대 200 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 아벨루맵)는 2주마다 10 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0203] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 CD-122-편향 효능제와 함께 고정 용량으로 투여된다.

[0204] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 매주 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 또는 약 8주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 3주마다 1회 투여된다.

[0205] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 2주마다 또는 3주마다 약 1회 약 240 mg, 약 360 mg, 약 480 mg, 또는 약 560 mg의 균일 용량으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 3주마다 약 1회 약 360 mg의 균일 용량으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 2주마다 약 1회 약 240 mg의 균일 용량으로 투여된다.

[0206] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 임상 이익이 관찰되는 한 또는 다루기 힘든 독성 또는 질환 진행이 발생할 때까지 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 사이클, 적어도 약 2 사이클, 적어도 약 3 사이클, 적어도 약 4 사이클, 적어도 약 5 사이클, 적어도 약 7 사이클, 적어도 약 10 사이클, 적어도 약 15 사이클, 적어도 약 20 사이클, 또는 적어도 약 25 사이클 동안 투여된다.

[0207] 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 체중-기반 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 적어도 약 0.0001 mg/kg 내지 적어도 약 0.1 mg/kg 체중 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 적어도 약 0.001 mg/kg 내지 적어도 약 0.01 mg/kg 체중 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향

효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 적어도 약 0.003 mg/kg 내지 적어도 약 0.009 mg/kg 체중 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 0.003 mg/kg, 약 0.004 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.006 mg/kg, 약 0.007 mg/kg, 약 0.008 mg/kg, 약 0.009 mg/kg, 또는 약 0.01 mg/kg 체중 단백질 당량의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 0.003 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 다른 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 0.006 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 다른 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 0.009 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다.

[0208] 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 매주 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회, 또는 약 8주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 3주마다 1회 투여된다.

[0209] 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 2주마다 약 0.003 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 2주마다 약 0.006 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 3주마다 약 0.006 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 3주마다 약 0.009 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다.

[0210] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵)는 3주마다 약 360 mg의 용량으로 투여되고, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 3주마다 약 0.006 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵)는 2주마다 약 240 mg의 용량으로 투여되고, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 3주마다 약 0.006 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵)는 2주마다 약 240 mg의 용량으로 투여되고, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 3주마다 약 0.003 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵)는 2주마다 약 240 mg의 용량으로 투여되고, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 2주마다 약 0.006 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵)는 3주마다 약 360 mg의 용량으로 투여되고, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 약 3주마다 약 0.009 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다.

[0211] 일부 실시양태에서, CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))의 치료 용량 미만이 본원의 방법에 사용된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵)의 치료 용량 미만이 본원의 방법에 사용된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵) 및 CD-122-편향 효능제 (예를 들어, 화학식 (I))는 각각 치료 용량 미만으로 투여된다.

[0212] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제는 정맥내 투여를 위해 제제화된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제는 순차적으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제는 서로 30분 내에 투여된다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 CD-122-편향 효능제 전에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, CD-122-편향 효능제는 항-PD-1 항체 전에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제는 개별 조성물로 공동으로 투여된다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제는 공동 투여를 위해 단일 조성물로서 혼합된다.

[0213] 흑색종

[0214] 본 개시내용의 특정 측면은 (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 흑색종으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 흑색종으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 흑색종 (MEL)은 피부에서 우세하게 발견되는 멜라닌-생산 세포인 멜라닌세포의 악성 종양이다. 이는 다른 피부암보다 덜 흔하긴 하지만, 조기에 진단되지 않을 경우에는 가장 위험한 피부암이고, 피부암 사망의 대부분 (75%)을 차지한다. MEL의 발병률은 전세계적으로 백인 집단에서 증가 추세인데, 특히 적은 양의 피부 색소침착을 나타내는 사람은 태양으로부터 과도한 자외선 광 노출을 받을 수 있다. 유럽에서, 발병률은 100,000명 집단당 < 10-20명; 미국에서는 100,000명당 20-30명이고; 호주에서 가장 높은 발병률이 관찰되며, 100,000명당 50-60명이다 (Garbe et al., Eur. J. Cancer. 48(15):2375-90 (2012)). MEL은 미국에서 새로운 모든 암 사례의 약 5%를 차지하고, 발병률은 매년 거의 3%씩 지속적으로 상승하고 있다. 이는 2013년 미국에서의 추정 76,690건의 새로운 사례 및 9,480건의 연관 사망으로 해석된다 (Siegel et al., CA Cancer J. Clin. 63(1):11-30 (2013)).

- [0215] 상피내 (0기) 또는 초기 MEL (I-II기)의 경우에는, 외과적 절제가 1차 치료이다. 일반적으로, 국부 질환이 있고 종양 두께가 1.0 mm 이하인 환자에 대한 예후는 우수하며, 5-년 생존율은 90% 초과이다 (NCCN 가이드라인 (NCCN GUIDELINES)®, 2013-흑색종). 동반이환 또는 미용적으로 민감한 종양의 위치로 인해 상피내 흑색종에 대해 외과적 절제를 실행할 수 없는 경우에는, 국소 이미퀴모드 (INN) 및 방사선요법이 특히 악성 흑색점에 대한 치료로 부상하고 있다. MEL을 치료하기 위한 화학요법제는 c-KIT 돌연변이를 갖는 흑색종의 경우에 다카르바진, 테모졸로미드 및 이마티닙, 고-용량 인터류킨-2, 및 카르보플라틴과 함께하거나 함께하지 않는 파클리탁셀을 포함한다. 그러나, 이들 치료는 그리 대단하지 않은 성공에 미쳤고, 반응률은 1차 (1L) 및 2차 (2L) 세팅에서 20% 미만이었다.
- [0216] 종양 두께가 1.0 mm 초과인 국부 흑색종 환자의 경우, 생존율은 50-90%의 범위이다. 국부 절절 수반 가능성은 종양 두께가 증가함에 따라 증가한다. III기 MEL (임상적으로 양성 결절 및/또는 통과 질환)의 경우에는, 5-년 생존율이 20-70%의 범위이다. 지금까지 가장 치명적인 것은 IV기 MEL로, 원격 전이성 흑색종 환자의 장기 생존율은 10% 미만이다 (NCCN 가이드라인®, 2013 - 흑색종).
- [0217] 본 발명의 방법으로 치료될 수 있는 흑색종의 유형은 악성 흑색점, 악성 흑자 흑색종, 표재 확산성 흑색종, 말단 흑자 흑색종, 점막 흑색종, 결절성 흑색종, 폴립양 흑색종, 결합조직형성 흑색종, 무멜라닌 흑색종, 연조직 흑색종, 작은 모반-유사 세포를 갖는 흑색종, 스피즈 모반의 특색을 갖는 흑색종 또는 포도막 흑색종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 방법으로 치료될 수 있는 흑색종의 병기는 (i) I / II기 (침습성 흑색종): 1.0 mm 미만의 원발성 종양 두께, 궤양화 부재, 및 유사분열 $< 1/\text{mm}^2$ 를 특징으로 하는 T1a; 1.0 mm 미만의 원발성 종양 두께, 궤양화 존재, 또는 유사분열 $\geq 1/\text{mm}^2$ 를 특징으로 하는 T1b; 1.01-2.0 mm 원발성 종양 두께, 궤양화 부재를 특징으로 하는 T2a; (ii) II기 (높은 위험성 흑색종): 1.01-2.0 mm 원발성 종양 두께, 궤양화 존재를 특징으로 하는 T2b; 2.01-4.0 mm 원발성 종양 두께, 궤양화 부재를 특징으로 하는 T3a; 2.01-4.0 mm 원발성 종양 두께, 궤양화 존재를 특징으로 하는 T3b; 4.0 mm 초과 원발성 종양 두께, 궤양화 부재를 특징으로 하는 T4a; 또는 4.0 mm 초과 원발성 종양 두께, 궤양화 존재를 특징으로 하는 T4b; (iii) III기 (국부 전이): 단일 양성 림프절을 특징으로 하는 N1; 2 내지 3개의 양성 림프절 또는 국부 피부/통과 전이를 특징으로 하는 N2; 또는 4개의 양성 림프절 또는 1개의 림프절 및 국부 피부/통과 전이를 특징으로 하는 N3; 및 (iv) IV기 (원격 전이): 원격 피부 전이, 정상 LDH를 특징으로 하는 M1a; 폐 전이, 정상 LDH를 특징으로 하는 M1b; 또는 다른 원격 전이 또는 상승된 LDH와 함께 임의의 원격 전이를 특징으로 하는 M1c를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0218] 신세포 암종 (RCC)
- [0219] 본 개시내용의 특정 측면은 (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 신세포 암종 (RCC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 신세포 암종 (RCC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. RCC는 자발적 퇴행을 나타내는 가장 흔한 종양 중 하나이고 (Elhilali et al. (2000) BJU Int 86:613-8; Inman et al. (2013) Eur Urol 63:881-9), 전통적인 화학요법 및 방사선요법은 실망적인 것으로 입증되었다. I기 RCC는 7 센티미터 이하인 종양을 특징으로 하며, 신장에서만 발견된다. 그러나, II기에서, 종양은 7 센티미터 초과일 수 있고, 신장에서만 발견된다. III기에서, 종양은 임의의 크기일 수 있고, 암은 신장에서 및 1개 이상의 근처 림프절에서만 발견되거나; 또는 암은 신장의 주요 혈관 또는 신장 주위의 지방 조직층에서 발견된다. 암은 또한 1개 이상의 근처 림프절에서 발견될 수 있다. IV기에서, 암은 신장 주위의 지방 조직층을 넘어 확산되고, 암이 있는 신장 위의 부신에서, 또는 근처의 림프절; 또는 다른 기관, 예컨대 폐, 간, 골 또는 뇌에서 발견될 수 있고, 림프절로 확산될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 방법에 의해 치료될 수 있는 RCC는 재발성 RCC이다.
- [0220] 비소세포 폐암 (NSCLC)
- [0221] 본 개시내용의 특정 측면은 (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 비소세포 폐암 (NSCLC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 비소세포 폐암 (NSCLC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. NSCLC는 미국과 전세계적으로 암 사망의 주요 원인으로, 이는 유방암, 결장암 및 전립선암을 합한 것을 초과한다. 미국에서, 추정 228,190건의 새로운 폐 및 기관지 사례가 미국에서 진단될 것이고, 질환으로 인해 일부 159,480명의 사망이 발생할 것이다 (Siegel et al. (2014) CA Cancer J Clin

64(1):9-29). 대부분의 환자 (대략 78%)는 진행성/재발성 또는 전이성 질환으로 진단된다. 폐암에서 부신으로의 전이가 흔히 발생하며, 환자의 약 33%가 이러한 전이를 갖는다. NSCLC 요법은 점진적으로 OS를 개선시켜 왔지만, 이익은 정체상태이다 (말기 환자에 대한 중앙값 OS는 단지 1년임). 1L 요법 후 진행은 거의 모든 이들 대상체에서 일어났고, 5-년 생존율은 불응성 세팅에서 단지 3.6%이다. 2005년에서 2009년까지, 미국에서 폐암에 대한 전체 5-년 상대 생존율은 15.9%였다 (NCCN 가이드라인®, 버전 3.2014 - 비소세포 폐암, www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (최종 액세스 2014년 5월 14일)에서 이용가능함).

[0222] 본 방법은 임의의 병기의 종양을 치료할 수 있다. 특정 실시양태에서, 종양은 임의의 병기의 NSCLC로부터 유래된다. NSCLC에는 적어도 7가지 병기가 사용된다: 잠재기 (은닉기), 0기 (상피내 암종), I기, II기, IIIA기, IIIB기, 및 IV기. 잠재기에서, 암은 영상화 또는 기관지경검사에 의해 발견할 수 없다. 0기에서, 암 세포는 기도의 내층에서 발견된다.

[0223] 한 실시양태에서, 본 방법은 I기 비-편평 NSCLC를 치료한다. I기 NSCLC는 IA기 및 IB기로 나뉘어진다. IA기에서, 종양은 단지 폐 내에만 존재하고, 3 센티미터 이하이다. IB기에서, 암은 림프절로 확산되지 않았고, 하기 중 1개 이상에 해당한다: 1) 종양이 3 센티미터 초과 5 센티미터 이하임; 2) 암이 주기관지로 확산되었고, 기관이 기관지와 연결되는 곳 아래 적어도 2 센티미터에 존재함; 3) 암이 폐를 덮는 막의 최내각 층으로 확산되었음; 또는 4) 폐의 일부가 허탈상태가 되었거나 또는 기관이 기관지와 연결되는 영역에 폐장염 (폐의 염증)이 발생하였음.

[0224] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 II기 비-편평 NSCLC를 치료한다. II기 NSCLC는 IIA기 및 IIB기로 나뉘어진다. IIA기에서, 암은 림프절로 확산되었거나 또는 확산되지 않았다. 암이 림프절로 확산되었으면, 암은 단지 종양과 동일한 쪽 흉부의 림프절, 암이 있는 림프절 또는 폐 내 또는 기관지 근처로만 확산될 수 있고, 하기 중 1개 이상에 해당한다: 1) 종양이 5 센티미터 이하임; 2) 암이 주기관지로 확산되었고, 기관이 기관지와 연결되는 곳 아래 적어도 2 센티미터에 존재함; 3) 암이 폐를 덮는 막의 최내각 층으로 확산되었음; 또는 4) 폐의 일부가 허탈상태가 되었거나 또는 기관이 기관지와 연결되는 영역에 폐장염 (폐의 염증)이 발생하였음. 암이 림프절로 확산되지 않았고, 하기: 1) 종양이 5 센티미터 초과 7 센티미터 이하임; 2) 암이 주기관지로 확산되었고, 기관이 기관지와 연결되는 곳 아래 적어도 2 센티미터에 존재함; 3) 암이 폐를 덮는 막의 최내각 층으로 확산되었음; 또는 4) 폐의 일부가 허탈상태가 되었거나 또는 기관이 기관지와 연결되는 영역에 폐장염 (폐의 염증)이 발생하였음 중 1개 이상에 해당한다면 종양은 또한 IIA기인 것으로 간주된다. IIB기에서, 암은 림프절로 확산되었거나 또는 확산되지 않았다. 암이 림프절로 확산되었으면, 암은 단지 종양과 동일한 쪽 흉부의 림프절로만 확산될 수 있고, 암이 있는 림프절은 폐 내 또는 기관지 근처이며, 하기 중 1개 이상에 해당한다: 1) 종양이 5 센티미터 초과 7 센티미터 이하임; 2) 암이 주기관지로 확산되었고, 기관이 기관지와 연결되는 곳 아래 적어도 2 센티미터에 존재함; 3) 암이 폐를 덮는 막의 최내각 층으로 확산되었음; 또는 4) 폐의 일부가 허탈상태가 되었거나 또는 기관이 기관지와 연결되는 영역에 폐장염 (폐의 염증)이 발생하였음. 암이 림프절로 확산되지 않았고, 하기: 1) 종양이 7 센티미터 초과임; 2) 암이 주기관지 (기관이 기관지와 연결되는 곳 아래 적어도 2 센티미터에 존재함), 흉벽, 횡경막, 또는 횡경막을 제어하는 신경으로 확산되었음; 3) 암이 심장 주위의 막 또는 흉벽의 내층으로 확산되었음; 4) 전체 폐가 허탈상태가 되었거나 또는 폐장염 (폐의 염증)이 발생하였음; 또는 5) 동일한 폐엽에 1개 이상의 별개의 종양이 존재함 중 1개 이상에 해당한다면 종양은 또한 IIB기인 것으로 간주된다.

[0225] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 임의의 방법은 III기 비-편평 NSCLC를 치료한다. IIIA기는 3개의 섹션으로 나뉘어진다. 이들 3개의 섹션은 1) 종양의 크기; 2) 종양이 발견되는 곳 및 3) (존재하는 경우) 어느 림프절이 암을 갖는지에 기초한다. IIIA기 NSCLC의 제1 유형에서, 암은 종양과 동일한 쪽 흉부의 림프절로 확산되었고, 암이 있는 림프절은 흉골 근처이거나 또는 기관지가 폐로 들어가는 곳이다. 추가적으로: 1) 종양은 임의의 크기일 수 있고; 2) 폐의 일부 (기관이 기관지와 연결되는 곳) 또는 전체 폐가 허탈상태가 되거나 또는 폐장염 (폐의 염증)이 발생할 수 있고; 3) 동일한 폐엽에 1개 이상의 별개의 종양이 존재할 수 있고; 4) 암은 하기: a) 주기관지, 그러나 기관이 기관지와 연결되는 영역은 아님, b) 흉벽, c) 횡경막 및 그것을 제어하는 신경, d) 폐 주위의 막 또는 흉벽의 내층, e) 심장 주위의 막 중 임의의 곳으로 확산될 수 있다. IIIA기 NSCLC의 제2 유형에서, 암은 종양과 동일한 쪽 흉부의 림프절로 확산되었고, 암이 있는 림프절은 폐 내 또는 기관지 근처이다. 추가적으로: 1) 종양은 임의의 크기일 수 있고; 2) 전체 폐가 허탈상태가 되거나 또는 폐장염 (폐의 염증)이 발생할 수 있고; 3) 암이 있는 폐엽 중 임의의 것에 1개 이상의 별개의 종양이 존재할 수 있고; 4) 암은 하기: a) 주기관지, 그러나 기관이 기관지와 연결되는 영역은 아님, b) 흉벽, c) 횡경막 및 그것을 제어하는 신경, d) 폐 주위의 막 또는 흉벽의 내층, e) 심장 또는 그 주위의 막, f) 심장으로 이어지는 또는 그로부터의 주요 혈관,

g) 기관, h) 식도, i) 후두 (보이스 박스)를 제어하는 신경, j) 흉골 (흉부 골) 또는 백본, 또는 k) 용골 (기관이 기관지와 연결되는 곳)로 확산될 수 있다. IIIA기 NSCLC의 제3 유형에서, 암은 림프절로 확산되지 않았고, 종양은 임의의 크기일 수 있으며, 암은 하기 중 어느 하나로 확산되었다: a) 심장, b) 심장으로 이어지는 또는 그로부터의 주요 혈관, c) 기관, d) 식도, e) 후두 (보이스 박스)를 제어하는 신경, f) 흉골 (흉부 골) 또는 백본, 또는 g) 용골 (기관이 기관지와 연결되는 곳). IIIB기는 1) 종양의 크기, 2) 종양이 발견되는 곳, 및 3) 어느 림프절이 암을 갖는지에 따라 2개의 섹션으로 나뉘어진다. IIIB기 NSCLC의 제1 유형에서, 암은 종양과 대향하는 쪽 흉부의 림프절로 확산되었다. 추가적으로, 1) 종양은 임의의 크기일 수 있고; 2) 폐의 일부 (기관이 기관지와 연결되는 곳) 또는 전체 폐가 허탈상태가 되거나 또는 폐장염 (폐의 염증)이 발생할 수 있고; 3) 암이 있는 폐엽 중 임의의 것에 1개 이상의 별개의 종양이 존재할 수 있고; 4) 암은 하기: a) 주기관지, b) 흉벽, c) 횡경막 및 그것을 제어하는 신경, d) 폐 주위의 막 또는 흉벽의 내층, e) 심장 또는 그 주위의 막, f) 심장으로 이어지는 또는 그로부터의 주요 혈관, g) 기관, h) 식도, i) 후두 (보이스 박스)를 제어하는 신경, j) 흉골 (흉부 골) 또는 백본, 또는 k) 용골 (기관이 기관지와 연결되는 곳)로 확산될 수 있다. IIIB기 NSCLC의 제2 유형에서, 암은 종양과 동일한 쪽 흉부의 림프절로 확산되었다. 암이 있는 림프절은 흉골 (흉부 골) 근처 또는 기관지가 폐로 들어가는 곳이다. 추가적으로, 1) 종양은 임의의 크기일 수 있고; 2) 동일한 폐의 상이한 엽에 별개의 종양이 존재할 수 있고; 3) 암은 하기 중 임의의 곳으로 확산되었다: a) 심장, b) 심장으로 이어지는 또는 그로부터의 주요 혈관, c) 기관, d) 식도, e) 후두 (보이스 박스)를 제어하는 신경, f) 흉골 (흉부 골) 또는 백본, 또는 g) 용골 (기관이 기관지와 연결되는 곳).

- [0226] 일부 실시양태에서, 개시내용의 방법은 IV기 비-편평 NSCLC를 치료한다. IV기 NSCLC에서, 종양은 임의의 크기일 수 있고, 암은 림프절로 확산될 수 있다. IV기 NSCLC에서 하기 중 1개 이상이 해당한다: 1) 양쪽 폐에 1개 이상의 종양이 존재함; 2) 암이 폐 또는 심장 주위의 유체에서 발견됨; 및 3) 암이 신체의 다른 부분, 예컨대 뇌, 간, 부신, 신장 또는 골로 확산되었음.
- [0227] 일부 실시양태에서, 대상체는 비흡연자이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 이전 흡연자이다. 한 실시양태에서, 대상체는 현재 흡연자이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 편평 암 세포를 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-편평 암 세포를 갖는다.
- [0228] 요로상피 암종 (UC)
- [0229] 본 개시내용의 특정 측면은 (a) 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 ("항-PD-1 항체"); 및 (b) CD-122-편향 효능제를 요로상피 암종 (UC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 요로상피 암종 (UC)으로부터 유래된 종양을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, UC는 방광 암종을 포함한다. 다른 실시양태에서, UC는 요관의 암종을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, UC는 신우의 암종을 포함한다. 특정 실시양태에서, UC는 방광암, 요관암 및 신우암 중 어느 1종 이상의 암종을 포함한다.
- [0230] 일부 실시양태에서, UC는 이행 세포 암종을 포함한다. 이행 세포 암종은 방광, 요관 및 신우 내부를 라이닝하는 요로상피 세포로부터 발생한다.
- [0231] 일부 실시양태에서, UC는 편평 세포 암종을 포함한다. 예를 들어 방광의 편평 세포 암종은 순수한 편평 표현형을 갖는 방광 요로상피로부터 발생한다.
- [0232] 일부 실시양태에서, UC는 선암종을 포함한다. 예를 들어 방광의 선암종은 전적으로 악성 선상피로 구성된 종양으로 정의된다.
- [0233] 특정 실시양태에서, UC 또는 그로부터 유래된 암은 방광 암종, 요관의 암종, 신우의 암종, 이행 세포 암종, 편평 세포암, 선암종, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0234] PD-L1 발현 상태
- [0235] 대상체에서 종양의 PD-L1 상태는 본원에 개시된 임의의 조성물을 투여하거나 또는 임의의 방법을 사용하기 전에 측정될 수 있다. PD-L1 발현은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다.
- [0236] PD-L1 발현을 평가하기 위해, 한 실시양태에서, 시험 조직 샘플은 요법을 필요로 하는 환자로부터 수득될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, PD-L1 발현의 평가는 시험 조직 샘플을 수득하지 않고 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 적합한 환자를 선택하는 것은 (i) 임의로 조직의 암을 갖는 환자로부터 수득된 시험 조직 샘플 (시험 조직 샘플은 종양 세포 및/또는 종양-침윤 염증 세포를 포함함)을 제공하는 것; 및 (ii) 시험 조직 샘플에서 세

포 표면 상에 PD-L1을 발현하는 세포의 비율이 미리 결정된 역치 수준보다 더 높다는 평가에 기초하여 시험 조직 샘플에서 세포의 표면 상에 PD-L1을 발현하는 세포의 비율을 평가하는 것을 포함한다.

[0237] 그러나, 시험 조직 샘플에서 PD-L1 발현을 측정하는 것을 포함하는 임의의 방법에서, 환자로부터 획득된 시험 조직 샘플을 제공하는 것을 포함하는 단계는 임의적인 단계인 것으로 이해되어야 한다. 또한, 특정 실시양태에서 시험 조직 샘플에서 세포 표면 상에 PD-L1을 발현하는 세포를 확인하거나 또는 그의 수 또는 비율을 결정하기 위한 "측정" 또는 "평가" 단계는 PD-L1 발현에 대한 변형적 검정 방법에 의해, 예를 들어 리버스 트랜스크립타제-폴리머라제 연쇄 반응 (RT-PCR) 검정 또는 IHC 검정을 수행함으로써 수행되는 것으로 이해되어야 한다. 특정의 다른 실시양태에서, 어떠한 변형적 단계도 수반되지 않고, PD-L1 발현은, 예를 들어 실험실로부터의 시험 결과 보고를 검토함으로써 평가된다. 특정 실시양태에서, PD-L1 발현의 평가까지의 및 이를 포함한 방법 단계는 중간 결과를 제공하며, 이는 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체 요법에 대해 적합한 후보를 선택하는데 사용하기 위해 의사 또는 다른 건강관리 제공자에게 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 중간 결과를 제공하는 단계는 의료 진료의 또는 의료 진료의 지시 하에 활동하는 사람에 의해 수행된다. 다른 실시양태에서, 이들 단계는 독립적인 실험실에 의해 수행되거나 또는 독립적인 사람, 예컨대 실험실 기술자에 의해 수행된다.

[0238] 임의의 본 방법의 특정 실시양태에서, PD-L1을 발현하는 세포의 비율은 PD-L1 RNA의 존재를 결정하기 위한 검정을 수행함으로써 평가된다. 추가 실시양태에서, PD-L1 RNA의 존재는 RT-PCR, 계내 혼성화 또는 RNase 보호에 의해 결정된다. 다른 실시양태에서, PD-L1을 발현하는 세포의 비율은 PD-L1 폴리펩티드의 존재를 결정하는 검정을 수행함으로써 평가된다. 추가 실시양태에서, PD-L1 폴리펩티드의 존재는 면역조직화학 (IHC), 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA), 생체내 영상화, 또는 유동 세포측정법에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, PD-L1 발현은 IHC에 의해 검정된다. 모든 이들 방법의 다른 실시양태에서, PD-L1의 세포 표면 발현은, 예를 들어 IHC 또는 생체내 영상화를 사용하여 검정된다. Chen et al., (2013) Clin Cancer Res 19(13): 3462-3473.

[0239] 영상화 기술은 암 연구 및 치료에 있어서 중요한 도구를 제공하였다. 양전자 방출 단층촬영 (PET), 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 형광 반사 영상화 (FRI), 형광-매개 단층촬영 (FMT), 생물발광 영상화 (BLI), 레이저-스캐닝 공초점 현미경검사 (LSCM) 및 다광자 현미경검사 (MPM)를 포함한, 분자 영상화 시스템에 있어서의 최근의 발전은, 이들 기술이 암 연구에 훨씬 더 많이 사용될 가능성이 있음을 예고할 것이다. 이들 분자 영상화 시스템 중 일부는, 임상가가 종양이 신체 내 어디에 위치하는지를 확인하게 할 뿐만 아니라, 종양 거동 및/또는 치료 약물에 대한 반응성에 영향을 미치는 특정 분자, 세포 및 생물학적 프로세스의 발현 및 활성을 가시화하도록 한다 (Condeelis and Weissleder, "In vivo imaging in cancer," Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2(12):a003848 (2010)). PET의 감도 및 해상도와 커플링된 항체 특이성은, 이뮤노PET 영상화가 조직 샘플에서 항원의 발현을 모니터링 및 검정하는데 특히 매력적이며 한다 (McCabe and Wu, "Positive progress in immunoPET-not just a coincidence," Cancer Biother. Radiopharm. 25(3):253-61 (2010); Olafsen et al., "ImmunoPET imaging of B-cell lymphoma using 124I-anti-CD20 scFv dimers (diabodies)," Protein Eng. Des. Sel. 23(4):243-9 (2010)). 임의의 본 방법의 특정 실시양태에서, PD-L1 발현은 이뮤노PET 영상화에 의해 검정된다. 임의의 본 방법의 특정 실시양태에서, 시험 조직 샘플에서 PD-L1을 발현하는 세포의 비율은 시험 조직 샘플에서 세포 표면 상의 PD-L1 폴리펩티드의 존재를 결정하는 검정을 수행함으로써 평가된다. 특정 실시양태에서, 시험 조직 샘플은 FFPE 조직 샘플이다. 다른 실시양태에서, PD-L1 폴리펩티드의 존재는 IHC 검정에 의해 결정된다. 추가 실시양태에서, IHC 검정은 자동화 과정을 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, IHC 검정은 PD-L1 폴리펩티드에 결합하는 항-PD-L1 모노클로날 항체를 사용하여 수행된다.

[0240] 본 방법의 한 실시양태에서, 자동화 IHC 방법은 FFPE 조직 시편에서 세포 표면 상의 PD-L1의 발현을 검정하는데 사용된다. 본 개시내용은 시험 샘플 및 음성 대조군 샘플을 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체와, 항체 또는 그의 부분과 인간 PD-L1 사이에 복합체의 형성을 허용하는 조건 하에 접촉시키는 것을 포함하는, 시험 조직 샘플에서 인간 PD-L1 항원의 존재를 검출하는 방법, 또는 인간 PD-L1 항원의 수준 또는 샘플 내 항원을 발현하는 세포의 비율을 정량화하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 시험 및 대조군 조직 샘플은 FFPE 샘플이다. 이어서 복합체의 형성이 검출되며, 여기서 시험 샘플과 음성 대조군 샘플 사이의 복합체 형성에서의 차이는 샘플 내 인간 PD-L1 항원의 존재를 나타낸다. 다양한 방법이 PD-L1 발현을 정량화하는데 사용된다.

[0241] 특정한 실시양태에서, 자동화 IHC 방법은 (a) 자동염색기에서 장착된 조직 절편을 탈파라핀화 및 재수화하고; (b) 10분 동안 110°C로 가열된, 탈칼로킹 챔버 및 pH 6 완충제를 사용하여 항원을 회수하고; (c) 시약을 자동염색기 상에 세팅하고; (d) 조직 시편에서 내인성 퍼옥시다제를 중화시키는 단계; 슬라이드 상의 비-특이적 단백질을-결합 부위를 차단하는 단계; 슬라이드를 1차 항체와 함께 인큐베이션하는 단계; 1차 후 차단제와 함께 인큐

배이션하는 단계; 노보링크 중합체와 함께 인큐배이션하는 단계; 발색원 기질을 첨가하고 현상하는 단계; 및 헤마톡실린으로 대조염색하는 단계를 포함하는 자동염색기를 실행하는 것을 포함한다.

[0242] 종양 조직 샘플에서 PD-L1 발현을 평가하기 위해, 병리학자는 현미경 하에서 각각의 필드 내 막 PD-L1⁺ 종양 세포의 수를 조사하고, 양성인 세포의 백분율을 속으로 추정된 다음, 이를 평균내어 최종 백분율에 이르게 한다. 상이한 염색 강도는 0/음성, 1+/약함, 2+/중간, 및 3+/강함으로 정의된다. 전형적으로, 백분율 값은 먼저, 0 및 3+ 버킷에 할당된 다음, 중간 1+ 및 2+ 강도가 고려된다. 고도로 불균질한 조직에 대해서는, 시편이 여러 구역으로 분할되고, 각각의 구역이 개별적으로 스코어링화된 다음, 백분율 값의 단일 세트에 합해진다. 상이한 염색 강도에 대한 음성 및 양성 세포의 백분율이 각각의 영역으로부터 결정되고, 각각의 구역에 대한 중앙값이 제공된다. 조직에 대해 최종 백분율 값이 각각의 염색 강도 카테고리 제공된다: 음성, 1+, 2+, 및 3+. 모든 염색 강도의 합은 100%여야 한다. 한 실시양태에서, PD-L1 양성일 필요가 있는 세포의 역치 수는 적어도 약 100, 적어도 약 125, 적어도 약 150, 적어도 약 175, 또는 적어도 약 200개 세포이다. 특정 실시양태에서, PD-L1 양성일 필요가 있는 세포의 역치 수는 적어도 약 100개 세포이다.

[0243] 염색은 또한 종양-침윤 염증 세포, 예컨대 대식세포 및 림프구에서 평가된다. 대부분의 경우에, 염색이 많은 비율의 대식세포에서 관찰되기 때문에 대식세포가 내부 양성 대조군으로서의 역할을 한다. 3+ 강도로 염색되도록 요구되지는 않지만, 임의의 기술적 실패를 배제하기 위해서는 대식세포의 염색의 부재가 고려되어야 한다. 대식세포 및 림프구는 형질 막 염색에 대해 평가되고, 모든 샘플에 관해 각각의 세포 카테고리에 대해 양성 또는 음성인 것으로서만 기록된다. 염색은 또한, 외부/내부 종양 면역 세포 지정에 따라 특징화된다. "내부"는 면역 세포가 종양 세포들 사이에 물리적으로 삽입되어 있지 않으면서, 종양 조직 내에 및/또는 종양 영역의 경계 상에 있는 것을 의미한다. "외부"는 면역 세포가 결합 조직과 회합된 주변부 또는 임의의 회합된 인접 조직에서 발견되면서, 종양과 어떠한 물리적 회합도 없는 것을 의미한다.

[0244] 이들 스코어링 방법의 특정 실시양태에서, 샘플은 독립적으로 작업하는 2명의 병리학자에 의해 스코어링되고, 스코어는 후속적으로 통합된다. 특정의 다른 실시양태에서, 양성 및 음성 세포의 확인은 적절한 소프트웨어를 사용하여 스코어링된다.

[0245] 히스토스코어는 IHC 데이터의 보다 정량적인 척도로서 사용된다. 히스토스코어는 하기와 같이 계산된다:

[0246] $\text{히스토스코어} = [(\% \text{ 종양} \times 1 (\text{낮은 강도})) + (\% \text{ 종양} \times 2 (\text{중간 강도}))$

[0247] $+ (\% \text{ 종양} \times 3 (\text{높은 강도}))]$

[0248] 히스토스코어를 결정하기 위해, 병리학자는 시편 내에서 각각의 강도 카테고리에 있는 염색된 세포의 백분율을 추정한다. 대부분의 바이오마커의 발현이 불균질하기 때문에, 히스토스코어는 전체 발현의 보다 참된 표현이다. 최종 히스토스코어 범위는 0 (발현 부재) 내지 300 (최대 발현)이다.

[0249] 시험 조직 샘플에서 PD-L1 발현을 정량화하는 대안적 수단 IHC는 염증 밀도에 종양-침윤 염증 세포에 의한 퍼센트 PD-L1 발현을 곱한 것으로서 정의되는 스코어인 보정 염증 스코어 (AIS)를 결정하는 것이다 (Taube et al., "Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape," Sci. Transl. Med. 4(127):127ra37 (2012)).

[0250] 한 실시양태에서, 종양 (예를 들어, NHL 및/또는 HL로부터 유래된 종양)의 PD-L1 발현 수준은 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 11%, 적어도 약 12%, 적어도 약 13%, 적어도 약 14%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100%이다. 또 다른 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 1%이다. 다른 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 5%이다. 특정 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 10%이다. 한 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 25%이다. 특정한 실시양태에서, 종양의 PD-L1 상태는 적어도 약 50%이다.

[0251] 일부 실시양태에서, 본원에 사용된 "PD-L1 양성"은 적어도 약 1%의 PD-L1 발현을 지칭한다. 다른 실시양태에서, 본원에 사용된 "PD-L1 양성"은 적어도 약 5%의 PD-L1 발현을 지칭한다. 한 실시양태에서, PD-L1 양성 종양은 따라서 자동화 IHC에 의해 측정 시, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100%의 PD-L1을

발현하는 종양 세포를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, "PD-L1 양성"은 세포의 표면 상에 PD-L1을 발현하는 적어도 100개의 세포가 존재한다는 것을 의미한다.

[0252] 제약 조성물

[0253] 본 개시내용의 치료제는 조성물, 예를 들어 항체 및 제약상 허용되는 담체를 함유하는 제약 조성물로 구성될 수 있다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 생리학상 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항 박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체를 함유하는 조성물에 대한 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의함)에 적합하다. 일부 실시양태에서, 피하 주사는 할로자임 테라퓨틱스(Halozyne Therapeutics)의 엔한즈(ENHANZE)® 약물-전달 기술 (미국 특허 번호 7,767,429 참조, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기초한다. 엔한즈®는 세포외 매트릭스로 인한 피하로 전달될 수 있는 생물제제 및 약물의 부피에 대한 전통적인 제한을 벗어난 제조합 인간 히알루로니다제 효소 (rHuPH20)와 Ab의 공동-제제를 사용한다 (미국 특허 번호 7,767,429 참조). 본 개시내용의 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 염, 항산화제, 수성 및 비수성 담체, 및/또는 아주반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 포함할 수 있다.

[0254] 키트

[0255] 또한 치료 용도를 위한 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제를 포함하는 키트가 본 개시내용의 범주 내에 있다. 키트는 전형적으로, 키트의 내용물의 의도된 사용을 나타내는 라벨 및 사용에 대한 지침서를 포함한다. 용어 라벨은 키트 상에 또는 키트와 함께 공급되거나, 또는 달리 키트에 동봉되는 임의의 문서 또는 기록물을 포함한다. 따라서, 본 개시내용은 (a) 항-PD-1 항체의 약 10 mg 내지 약 600 mg 범위의 투여량; (b) CD-122-편향 효능제의 약 0.0001 mg 내지 약 0.1 mg 범위의 투여량; 및 (c) 본원에 개시된 조합 요법 방법 중 임의의 것에서 항-PD-1 항체 및 CD-122-편향 효능제를 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 암을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 CD122 효능제는 단위 투여 형태로 공동-패키징될 수 있다. 인간 환자를 치료하기 위한 특정 실시양태에서, 키트는 본원에 개시된 항-인간 PD-1 항체, 예를 들어, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, MEDI0680 (이전에 AMP-514), AMP-224, 또는 BGB-A317을 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 본원에 개시된 CD-122-편향 효능제를 포함한다.

[0256] 본 개시내용은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 추가로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌의 내용은 명백하게 본원에 참조로 포함된다.

[0257] 실시예

[0258] 실시예 1

[0259] 다양한 유형의 종양의 치료를 위한 항-PD-1 항체 (니볼루맙) 및 CD-122-편향 효능제를 포함하는 조합 요법의 안전성 및 효능을 평가하기 위해 1b상 임상 시험을 수행하였다.

[0260] 전임상 데이터는 CD-122-편향 효능제 및 항-PD-1 항체의 조합물로의 치료 후 종양 크기가 감소되었음을 보여주었다 (도 1a). 종양 크기의 이러한 감소는 항-PD-1 단독요법, CD-122-편향 효능제 단독요법, 항-CTLA-4 단독요법, 및 항-PD-1 항체 및 항-CTLA-4 항체의 조합 요법 후에 관찰된 종양 크기에 대한 효과보다 더 현저하고, 더 지속적이다 (도 1a).

[0261] CD-122-편향 효능제 단독요법의 효과를 조사한 선행 임상 시험은 CD-122-편향 효능제로의 치료가 치료 제8일에 환자의 혈액 내의 $CD8^+$ / $PD-1^+$ 세포의 증식을 증가시켰다는 것을 보여주었다 (도 1b). CD-122-편향 효능제 단독요법은 또한, 면역억제 Treg 세포의 수는 유사하게 증가시키지 않으면서, 기준선에 비해 종양 조직 내의 $CD8^+$ T 세포의 수를 거의 30-배만큼 증가시키는 것으로 발견되었다 (도 1c).

[0262] 연구 설계

[0263] 시험의 1차 결과 측정은 니볼루맙 및 CD-122-편향 효능제의 조합 요법의 안전성 및 내약성을 결정하고; 최대 허용 용량 (MTD) 및/또는 권장 2상 용량 (RP2D)을 규정하고; RP2D에서 객관적 반응을 (ORR)에 의해 효능을 평가하기 위한 것이었다. 2차 결과 측정은 전체 생존 (OS) 및 무진행 생존 (PFS)을 포함하였다. 탐색적 목적은 RP2D에서의 효능을 결정하고; 면역학적 효과를 평가하고, 질환-특이적 약역학 마커를 수용하고; CD-122-편향 효능제, 니볼루맙 및 대사물질의 약동학 (PK)을 측정하고; 항-약물 항체의 개발을 평가하고; 종양에서 효능 측정 및 PD-L1 발현 사이의 연관성을 평가하는 것을 포함하였다.

[0264] 연구에 등록된 NSCLC 환자는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)-감수성 돌연변이 및/또는 역형성 림프종 키나제 (ALK) 전위가 결여된, IV기 NSCLC의 조직학적으로 확인되거나 세포학적으로 확인된 진단을 받았다. 환자는 진행성 또는 전이성 질환에 대한 선행 백금-기반 화학요법-함유 요법 동안 또는 그 후에 질환 재발 또는 진행을 경험했을 수 있거나, 또는 환자는 표준 관리를 거부한다. 국부 진행성 질환에 대해 주어진 백금-함유 보조, 신 보조, 또는 결정적 화학방사선 요법을 받고, 요법 완료의 6개월 내에 재발성 (국부 또는 전이성) 질환이 발생한 환자가 적격이다.

[0265] NSCLC 환자를 하위집단 A (면역-중양화 ("I-O") 나이브) 및 하위집단 B (I-O 재발성/불응성)로 나누었다. 하위 집단 A에서, 1차 및 2차 환자는 체크포인트 억제제, 예컨대 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PD-L2, 항-CD137, 또는 항-CTLA-4 항체, 또는 T 세포 공동-자극 또는 체크포인트 경로를 특이적으로 표적화하는 임의의 다른 항체 또는 약물, 또는 인돌아민 2,3-디옥시게나제 경로 억제제, 암 백신, 입양 세포 요법, 또는 다른 시토카인 요법을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 선행 I-O 요법을 받지 않았어야 한다. 하위집단 B에서, 2차 및 3차 환자는 단독의 또는 화학요법과 조합된 체크포인트 억제제 (항-PD-1 또는 항-PD-L1)에 의한 요법을 오직 하나의 선행 차수에서만 받았어야 하고, 이것이 그의 가장 최근의 항암 치료여야 한다. 환자는 체크포인트 억제제에 의한 치료 동안의 또는 치료 완료의 24개월 내의 질환 진행을 기록해야 한다.

[0266] 나머지 대상체는 국부 진행성 또는 전이성 신세포 암종, 흑색종, 비소세포 폐암 (NSCLC), 방광암, 또는 삼중 음성 유방암 (TNBC)의 조직학적으로 확인된 진단을 받아야 한다. 흑색종 환자는 공지된 BRAF 상태를 가져야 한다. I-O 재발성/불응성 환자는 항-PD-1/PD-L1에 의한 1회의 선행 차수 요법에 의한 치료 동안 또는 그 후의 질환 진행을 기록해야 한다. 환자는 선행 IL-2 요법을 받은 경우에는 제외되었다.

[0267] 총 38명의 환자가 등록되었고, 이 중 11명은 이전에 흑색종으로 진단되었고, 22명은 이전에 RCC로 진단되었고, 5명은 이전에 NSCLC로 진단되었다 (도 2; 표 1).

[0268] 표 1: 환자 인구통계 및 질환 특징

	총 (N=38)	흑색종 (N=11)	RCC (N=22)	NSCLC (N=5)
성별				
남성	30 (78.9%)	7 (63.6%)	19 (86.4%)	4 (80.0%)
여성	8 (21.1%)	4 (36.4%)	3 (13.6%)	1 (20.0%)
연령 (세)				
중앙값 (범위)	61 (22-72)	62 (22-70)	61 (45-72)	58 (53-72)
ECOG 수행 상태				
0	25 (65.8%)	8 (72.7%)	15 (68.2%)	2 (40.0%)
1	13 (34.2%)	3 (27.3%)	7 (31.8%)	4 (80.0%)
전이성 질환에 대한 선행 전신 요법				
0	26 (68.4%)	11 (100%)	14 (63.6%)	1 (20.0%)
1	12 (31.6%)	0	8 (36.4%)	4 (80.0%)

[0269]

[0270] 다중 상승 용량 (MAD) 단계 동안, 4명의 환자에게 3주마다 0.006 mg/kg 체중 CD-122-편향 효능제 (화학식 I, 상기) 및 2주마다 니볼루맙 240 mg의 조합물을 투여하였고; 3명의 환자에게 2주마다 0.003 mg/kg 체중 CD-122-편향 효능제 및 2주마다 니볼루맙 240 mg의 조합물을 투여하였고; 3명의 환자에게 2주마다 0.006 mg/kg 체중 CD-122-편향 효능제 및 2주마다 니볼루맙 240 mg의 조합물을 투여하였고; 3명의 환자에게 3주마다 0.006 mg/kg 체중 CD-122-편향 효능제 및 3주마다 니볼루맙 360 mg의 조합물을 투여하였고; 3명의 환자에게 3주마다 0.009 mg/kg 체중 CD-122-편향 효능제 및 3주마다 니볼루맙 360 mg의 조합물을 투여하였다. 나머지 22명의 환자는 3주마다 0.006 mg/kg 체중 CD-122-편향 효능제 및 3주마다 니볼루맙 360 mg의 조합물을 제공받았다. 계획된 2상 시험은 흑색종, RCC, NSCLC, UC (예를 들어, 방광암), 및 TNBC의 치료를 위한 3주마다의 0.006 mg/kg 체중 CD-122-편향 효능제 및 3주마다의 니볼루맙 360 mg를 포함하는 조합 요법의 효능을 조사할 것이다.

[0271] 효능은 RECIST v1.1 및 면역-관련 RECIST (irRECIST)에 따라 8주 (± 1주)마다 평가하였다. 프로토콜에 따라

효능-평가가능한 것은 ≥ 1 의 기준선 후 스캔을 받은 환자를 포함한다. 유해 사건은 유해 사건에 대한 통상 용어 기준 (CTCAE) v4.03에 의해 평가되었다. 안전성-평가가능한 것은 데이터 컷오프로서 ≥ 1 용량의 연구 치료를 포함한다. 종양 유형별 기준선 PDL1 상태를 확인하는 것을 포함하여, 바이오마커 탐색적 분석을 수행하였다.

11명의 흑색종 대상체 중에서, 6명 (54%)은 돌연변이체 V600E BRAF 상태를 가졌고, 5명 (45.5%)은 양성 (>5%) PD-L1 상태를 가졌다 (표 2). 22명의 RCC 대상체 중에서, 14명은 1L RCC로서 분류되었고, 이 중 4명 (28.6%)은 양성 (>1%) PD-L1 상태를 갖는 것으로 확인되었다 (표 2). 8명의 RCC 대상체는 2L RCC로 분류되었고, 이 중 5명 (62.5%)은 양성 (>1%) PD-L1 상태를 갖는 것으로 확인되었다 (표 2). 5명의 NSCLC 대상체 중 누구도 PD-L1 양성 (>1%)인 것으로 확인되지 않았다 (표 2).

표 2: 질환 특징

흑색종	N = 11	%
BRAF 상태		
돌연변이체 V600E	6	54.5
야생형	5	45.5
기준선에서의 LDH*		
높음	4	36.4
정상	7	63.6
PD-L1 상태**		
양성 >5%	5	45.5
음성	6	54.5
병기		
M1a	1	9.1
M1b	2	18.2
M1c	8	72.7
기준선에서의 간 전이		
있음	4	36.4
없음	7	63.6
RCC	N = 22	%
1L IMDC 스코어	n=14	
유리함	2	14.3
중간정도	12	85.7
1L PD-L1 상태 **	N=14	
양성 >1%	4	28.6
음성	8	57.1
이용가능한 생검 없음	2	14.3
2L PD-L1 상태 **	N=8	
양성 >1%	5	62.5
음성	3	37.5
NSCLC	N = 5	%
조직학적 하위유형		
선암종	4	80.0
편평	1	20.0
흡연		
있음	4	80.0
미지	1	20.0
PD-L1 상태 **		
양성 >1%	0	0
음성	5	100.0

* 투여 전 최대값에 기초함.

** 신선한 또는 보관된 종양에 대한 28-8 또는 22C3 검정을 사용하여 특정 컷오프로 측정함.

결과

CD-122-편향 효능제 및 니볼루마브의 조합물로 치료된 모든 36명의 환자 중에서, 26명 (72%)은 표적 병변의 크기 감소를 보였다 (도 3). 3주마다 1회 0.006 mg/kg CD-122-편향 효능제 및 3주마다 1회 투여되는 360 mg 니볼루

맙의 투여를 RP2D로서 선택하였다 (도 2-3).

[0279] 3주마다 1회 0.006 mg/kg CD-122-편향 효능제 및 3주마다 1회 투여되는 360 mg 니볼루맙의 조합 요법에 의한 흑색종 환자의 치료는 RECIST에 의하면 7/11명의 환자 (64%)의 최상의 전체 반응 (ORR)을 발생시켰고, 질환 제어율 (DCR; 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR), 또는 안정 질환 (SD)의 최상의 전체 반응)은 10/11 (91%)이었다. iRECIST에 의하면, 흑색종 환자의 ORR은 8/11 (73%)이었다. 중앙값 반응까지의 시간은 1.7개월이었다. PD-L1 상태에 관계없이, 11명의 흑색종 환자 중 9명이 종양 크기의 감소를 경험하였다 (도 4a-4b). 최상의 전체 반응을 갖는 7명의 환자 중에서, 2명의 환자는 완전 반응을 나타내었고, 5명의 환자는 부분 반응을 나타내었다 (도 4c).

[0280] 유사한 결과가 1차 신세포 암종 (RCC 1L) 환자에서 관찰되었고, 여기서 RECIST에 의한 최상의 전체 반응은 환자의 6/13 (46%)에서 관찰되었고, 11/13 (85%)은 DCR을 경험하였다 (도 5a-5b). 중앙값 반응까지의 시간은 1.9개월이었다. 13명의 RCC 1L 환자 중 10명은 PD-L1 상태에 관계없이 종양 크기의 감소를 경험하였다 (도 5a-5b). DCR을 나타내는 11명의 환자 중에서, 1명의 환자는 완전 반응을 나타내었고, 5명의 환자는 부분 반응을 나타내었고, 5명의 환자는 안정 질환을 나타내었다 (도 5c).

[0281] NSCLC 2차 (2L) 환자의 경우, RECIST에 의한 최상의 전체 반응은 환자의 3/4 (75%)에서 관찰되었고, 3/4 (75%)는 DCR을 경험하였다 (도 6a-6b). 중앙값 반응까지의 시간은 1.7개월이었다. 단지 1명의 NSCLC 1L 환자가 연구에 등록되었고, 이 환자는 안정 질환을 경험하였다 (도 6a). 모든 NSCLC 환자는 PD-L1 음성이었다. DCR을 나타내는 4명의 NSCLC 1L/2L 환자 중, 1명의 환자는 완전 반응을 나타내었고, 2명의 환자는 부분 반응을 나타내었고, 1명의 환자는 안정 질환을 나타내었다 (도 6c).

[0282] 각각의 상태에 대한 최상의 전체 반응을 표 3에 요약한다.

[0283] 표 3: RECIST 1.1에 의한 최상의 전체 반응.

환자	1L 흑색종	1L RCC		2L RCC	1L NSCLC	2L NSCLC
		≥ 1 스캔	≥ 2 스캔 또는 PD**			
총 평가가능	11	13	10	7	1	4
ORR (CR+PR)	7 (64%)	6 (46%)	6 (60%)	1 (14%)	0 (0)	3 (75%)
CR	2 ⁺ (18%)	1 [#] (8%)	1 [#] (10%)	0	0	1 [#] (25%)
PR	5 (45%)	5 (38%)	5 (50%)	1 (14%)	0	2 (50%)
SD	3 (27%)	5 (38%)	2 (20%)	6 (86%)	1 (100%)	0
DCR (CR+PR+SD)	10 (91%)	11 (85%)	8 (80%)	7 (100%)	1 (100%)	3 (75%)
PD	1	2	2	0	0	1

[0284]

[0285] CR, 완전 반응; DCR, 질환 제어율; ORR, 객관적 반응률; PR, 부분 반응; PD, 진행성 질환; SD, 안정 질환; ⁺ CR은 CR을 갖는 2명의 환자 중 1명에 대해 확인을 기다리는 중임; [#] PR은 확인된 환자에 대한 것임. CR은 확인을 기다리는 중임; ** 적어도 2회의 기준선-후 스캔 후를 받았거나 제1 기준선-후 스캔 중 진행된 환자.

[0286] 치료-관련 유해 사건 (AE)으로 인한 연구 중단은 없었고, 치료 관련 사망도 없었다. 치료-관련 AE를 표 4에 요약한다.

[0287] 표 4: 치료-관련 유해 사건.

선호 용어 ^{III}	총 (N=38)	CD-122- 편향 효능제 0.006 q3w + Nivo 360 (N=25)	CD-122- 편향 효능제 0.006 q3w + Nivo 240 (N=4)	CD-122- 편향 효능제 0.006 q2w + Nivo 240 (N=3)	CD-122- 편향 효능제 0.003 q2w + Nivo 240 (N=3)	CD-122- 편향 효능제 0.009 q3w + Nivo 360 (N=3)
등급 3 또는 4	4 (10.5%)	1 (4.0%)	1 (25.0%)	0	0	2 (66.7%)
산증	1 (2.6%)	0	0	0	0	1 (33.3%) [◇]
관절통	1 (2.6%)	0	1 (25.0%)	0	0	0
설사	1 (2.6%)	0	0	0	0	1 (33.3%) [◇]
고혈당증	1 (2.6%)	0	0	0	0	1 (33.3%) [◇]
감상선기능항진증	1 (2.6%)	0	0	0	0	1 (33.3%) [◇]
저혈압	1 (2.6%)	1 (4.0%)	0	0	0	0
실신	1 (2.6%)	0	0	0	0	1 (33.3%)
감상선염	1 (2.6%)	1 (4.0%)	0	0	0	0
등급 1&2 (>25%)						
피로	28 (73.7%)	17 (68.0%)	4 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)
플루 유사 증상**	26 (68.4%)	15 (60.0%)	3 (75.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)
발진*	23 (60.5%)	13 (52.0%)	4 (100.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)
소양증	16 (42.1%)	8 (32.0%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
두통	14 (36.8%)	8 (32.0%)	3 (75.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
오심	14 (36.8%)	8 (32.0%)	3 (75.0%)	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)
설사	12 (31.6%)	8 (32.0%)	2 (50.0%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
관절통	11 (28.9%)	6 (24.0%)	3 (75.0%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)
식욕 감소	10 (26.3%)	3 (12.0%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)

[0288]

[0289]

^[1] 환자는 가장 높은 등급을 사용하여 각각의 선호 용어 하에 1회만 계수됨; * 발진은 하기 MedDRA 선호 용어를 포함함: 발진, 홍반성 발진, 황반성 발진 및 반점구진성 발진; ** 플루-유사 증상은 하기 MedDRA 선호 용어를 포함함: 인플루엔자-유사 질병, 발열, 및 오한. ◇ AE는 동일한 환자에서 발생하였고, 환자는 CD-122-편향 효능제 0.003 mg/kg + nivo 360 mg q3w로 용량 감소되었고, 환자는 계속 치료받았고, 진행 중 PR이 확인되었다.

[0290]

CD-122-편향 효능제 플러스 니볼루맵은 차별되고 상보적인 면역 활성화 메카니즘을 갖는 면역-종양학 작용제의 신규 조합물이다. 효능 결과는 PD-L1 음성 및 양성 환자 둘 다에서 중요한 임상 활성을 입증하였다. 반응이 있는 모든 환자를 계속 치료하였다. 소수의 환자가 치료 중 급속 진행을 경험하였다: 흑색종 1차: ORR 64% (2 CR, 5 PR), DCR 91%, mTTR 1.7 mos; RCC 1차: ORR 46% (1 CR, 5 PR), DCR 85%, mTTR 1.9 mos; NSCLC 2차 (PD-L1 음성): ORR 75% (1 CR, 2 PR), DCR 75%, mTTR 1.7 mos.

[0291]

CD-122-편향 효능제 플러스 니볼루맵은 안전하고 허용가능하며, 편리한 외래환자 요법으로서 투여될 수 있다. TRAE로 인한 연구 중단은 없었고, 치료 관련 사망도 없었다. CD-122-편향 효능제는 니볼루맵과 연관된 irAE에 대한 위험을 증가시키지 않았다.

[0292]

RP2D는 3주마다 1회 정맥내로 전달되는 CD-122-편향 효능제 0.006 mg/kg 플러스 니볼루맵 360 mg으로 확립되었다.

[0293]

실시에 2

[0294]

흑색종, 신세포 암종 (RCC), 비소세포 폐 암종 (NSCLC), 삼중 음성 유방암 (TNBC), 및 요로상피 암종 (UC)을 포함한 진행성 암 환자에서 니볼루맵과 조합된 CD-122-편향 효능제를 조사하는 개방-표지, 1/2상 연구가 진행 중이다. CD-122-편향 효능제 단독요법은 종양에서 새롭게 증식성인 CD8+ T 세포를 증가시키고, 세포 표면 PD-1

및 PD-L1 발현을 증가시켰고, 이는 항-PD-1 요법에 의한 잠재적 상승작용적 메커니즘을 입증한다.

- [0295] P1 용량 증량 동안, 환자에게 240 mg 또는 360 mg 니볼루맵과 조합된 0.003 mg/kg, 0.006 mg/kg, 또는 0.009 mg/kg CD-122-편향 효능제를 제공하였고, 이는 2 또는 3주마다 1회 외래환자로서 정맥내 투여되었다. P2 확장 동안, 360 mg 니볼루맵과 조합된 0.006 mg/kg CD-122-편향 효능제의 RP2D를 3주마다 1회 공동으로 투여하였다. RECIST v1.1에 의해 8주마다 반응을 평가하였다. 매칭된 종양 샘플을 면역 세포 집단, 유전자 발현, 및 T 세포 수용체 레퍼토리에서 기준선으로부터의 변화에 대해 평가하였다. 종양 기준선 PD-L1 단백질 발현을 IHC 검정에 의해 항-PD-L1 항체 (28-8)를 사용하여 평가하였다.
- [0296] 162명의 환자 (P1, n=38; P2, n=124)가 안전성에 대해 평가가능하였다. 환자에서 RP2D에서의 모든 등급의 가장 흔한 치료 관련 유해 사건 (TRAE) (>25%)은 플루-유사 증상 (63%), 피로 (39%), 발진 (38%) 및 소양증 (30%)이었다. RP2D에서의 등급 3+ TRAE는 11%였다. TRAE로 인해 치료가 중단된 환자는 없었고; 어떠한 용량에서도 치료 관련 사망은 발생하지 않았다.
- [0297] 총 60명의 면역-종양학 (IO) 치료 나이트 IV기 환자 (P1, n=30; P2, n=30)에서 효능이 평가가능하였다 (≥1 스캔) (23명의 흑색종, 24명의 RCC, 6명의 NSCLC, 4명의 UC, 및 3명의 TNBC 환자). 30명의 P2 환자 중 22명은 오직 1회의 스캔을 받았다.
- [0298] 23명의 흑색종 (1L) 환자에서의 전체 반응률 (CR+PR) 및 DCR (CR+PR+SD)은 52% 및 78%였다. 23명의 MEL 환자 중 18명은 공지된 PD-L1 상태를 가졌다. 전체 반응률은 PD-L1(+) 환자의 경우 5/9 (56%)였고, PD-L1(-) 기준선 환자의 경우 4/9 (44%)였다. 24명의 RCC (1L) 환자에서의 전체 반응률 및 DCR은 각각 54% 및 79%였다. 24명의 RCC 환자 중 20명은 공지된 PD-L1 상태를 가졌다. 전체 반응률은 PD-L1(+) 환자의 경우 4/7 (57%)이었고, PD-L1(-) 환자의 경우 7/13 (54%)이었다. 6명의 NSCLC (1-2L) 환자에서의 전체 반응률 및 DCR은 각각 50% 및 67%였다. 6명의 환자 중 5명은 공지된 PD-L1 상태를 가졌다. 전체 반응률은 PD-L1(-) 환자에서 3/5 (60%)였다. 4명의 UC (1L)에서의 전체 반응률 및 DCR은 각각 75% 및 100%였다. 3명의 TNBC (1-2L) 환자에서의 전체 반응률 및 DCR은 33%였다.
- [0299] 60명의 평가가능한 환자에서, 32건의 반응 중 32건이 진행 중이고 (0.3+ 내지 12.0+ 개월), 60명의 환자 중 45명이 여전히 치료받고 있다.
- [0300] CD-122-편향 효능제 및 니볼루맵에 의한 조합 요법은 치료-관련 유해 사건 (TRAE) 중단 없이 잘 허용되었다. 예비 효능은 고무적인 ORR/DCR을 보여주었고, 치료된 5가지 종양 유형 중 5가지에서 반응이 관찰되었다.
- [0301] 실시예 3
- [0302] 흑색종 환자에서, 낮은 수준의 종양-침윤 림프구 및 낮은/부재하는 PD-L1 발현은 항-PD-1/항-PD-L1 요법에 대한 반응을 제한한다. CD-122-편향 효능제 (IL-2Rβ γ-편향된 시토카인)를 사용한 단독요법은 혈액 및 종양에서 림프구의 증식 및 상승을 자극하고, PD-1/PD-L1 발현을 증가시킨다. 본 실시예는 전신 면역계 및 국부 종양 미세 환경에 대한 CD-122-편향 효능제 및 니볼루맵의 영향에 대한 데이터를 제시한다.
- [0303] 연구 설계
- [0304] 진행 중인 임상 시험에, RECIST v1.1에 따라 측정가능한 질환, PS 0-1의 ECOG 스코어, 충분한 기관 기능, 및 신선한 생검 및 보관된 조직을 갖는, 국부 진행성 또는 전이성 고형 흑색종을 갖는 (공지된 BRAF 상태를 가짐) 41명의 환자가 등록되었다. 대상체에게 1차 요법으로서 0.006 mg/kg 체중의 CD-122-편향 효능제를 3주마다 1회, 플러스 360 mg 균일 용량의 니볼루맵을 3주마다 1회 투여하였다.
- [0305] 1차 종점은 CTCAEv4.03에 따른 안전성 및 내약성; 약 8주마다 1회 평가된 RECIST v1.1에 따른 객관적 반응률 (ORR); 및 적어도 1회의 기준선 후 스캔을 받은 환자로서 정의되는 효능을 포함한다. 2차 종점은 BOR, 반응 지속기간 (DOR), 무진행 생존 (PFS), 임상 이익률, mTTR, 전체 생존 (OS), 및 약동학 (PK) 데이터를 포함하였다. 또한, 바이오마커 종점은 절대 림프구 계수, 호산구, 및 혈액 면역-표현형결정을 추가로 포함하였다. 임상적으로 실행가능한 경우에, 기준선 및 치료-중 생검 (제3주)을 환자에서 수집하였다.

[0306] 표 5: 환자 인구통계 및 질환 특징

	총 (n=41)
성별	
여성	17 (41.5%)
남성	24 (58.5%)
연령 (세)	
중앙값 (범위)	63 (22-80)
ECOG 수행 상태	
0	32 (78.0%)
1	9 (22.0%)
PD-L1 상태*	
양성 $\geq 1\%$	21 (51.2%)
음성 $<1\%$	15 (36.6%)
미지	5 (12.2%)
BRAF 상태	
돌연변이체 (V600E, V600K)	15 (36.6%)
야생형	25 (61.0%)
미지	1 (2.4%)
LDH‡	
정상	29 (70.7%)
상승 $>ULN\#$	12 (29.3%)
병기 (제7판 AJCC)	
M0	0 (0%)
M1a	6 (14.6%)
M1b	18 (43.9%)
M1c	17 (41%)
간전이	
있음	11 (26.8%)
없음	30 (73.2%)

[0307]

[0308]

바이오마커 하위군의 인구통계는 전체 집단을 대표함; * PD-L1 상태는 신선한 또는 보관된 종양에 대한 28-8 진단에 의해 결정되거나, 또는 조사자 보고됨; ‡ 투여 전 최대 값에 기초함; # $>2X$ ULN을 갖는 8명의 환자 및 $>3X$ ULN을 갖는 4명의 환자.

[0309]

모든 환자는 혈액 세포 분석에 대해 평가가능하였고, 여기서 38명의 환자는 효능에 대해 평가가능하였다 (≥ 1 회 추적 스캔). 다중스펙트럼 IHC, 유전자 발현, 및 TCR 서열분석을 사용하여 종양 생검을 분석하였다. 유동 세포측정법 및 혈액학을 사용하여 혈액 세포를 평가하였다. PD-L1 발현을 다코 28-8 팜Dx(DAKO 28-8 PharmDx) 검정을 사용하여 평가하였다.

[0310]

결과

[0311]

CD-122-편향 효능제 및 니볼루맙의 조합물로 치료된 38명의 평가가능한 환자 중, 12명의 대상체 (32%)는 표적 병변의 100% 감소를 경험하였고, 9명의 대상체 (24%)는 완전 반응을 경험하였다 (도 7). 질환 제어율 (DCR; 완전 반응 (CR) + 부분 반응 (PR) + 안정 질환 (SD))은 76% (29/38)였다. PD-L1-음성 종양을 갖는 대상체는 43% (6/14)가 적어도 부분 반응을 경험하였고; PD-L1-양성 종양을 갖는 대상체의 68% (13/19)는 적어도 부분 반응을 경험하였다 (미지의 PD-L1 상태의 종양을 갖는 20% (1/5) 대상체는 표적 병변 크기의 100% 감소를 경험함). 또한, 2배 ULN 이상의 LDH 수준을 갖는 대상체의 45% (5/11)는 적어도 부분 반응을 가졌고, 간 전이를 갖는 대상체의 50% (5/10)도 적어도 부분 반응을 가졌다. 맹검 독립적 중앙기관 검토 (BICR) (ORR 50% (19/38)) 및 조사자 평가된 방사선학적 검토 사이에 높은 수준의 일치가 관찰되었다 (ORR 53% (20/38)).

[0312]

중앙값 반응까지의 시간은 2개월이었고, 중앙값 추적 시간은 7.2개월이었다 (도 8). 중앙값 반응 지속기간은 도달하지 않았고 (2.6, 16.6+), 여전히 반응하는 환자의 퍼센트는 17 (85%)이었다. 중앙값 기준선으로부터의

퍼센트 감소는 -50%였다.

- [0313] 니볼루맵 및 CD-122-편향 효능제의 조합물은 잘 허용되었고, 외래환자 세팅에서 투여될 수 있다. 흑색종 코호트에서의 내약성 프로파일은 연구의 전체 집단과 일치한다. 등급 3 이상의 시토카인 관련 AE는 존재하지 않았고, 연속 투여에 의해 관찰되는 AE의 빈도가 감소되었다. 시토카인 관련 AE는 후속 사이클의 치료에 의해 감소하였고, 이는 모두 저등급이었다. AE는 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID) 및 일반의약품 (OTC)에 의해 쉽게 관리되었다. 용량 지연 또는 용량 감소는 필요하지 않았고, 시토카인-관련 AE로 인해 연구가 중단된 대상체는 없었다. 수화 가이드라인은 효과적이었고, 어떠한 대상체도 등급 3 이상의 저혈압은 경험하지 않았다. CD-122-편향 효능제의 전구약물 설계는 고용량 IL-2와 비교하여 보다 낮은 빈도의 시토카인-관련 AE를 설명한다.
- [0314] 바이오마커
- [0315] IL-2 수용체 경로의 활성화는 다양한 수단에 의해 입증되었다: 혈액 중 림프구 분석, 혈액 중 림프구의 유동 세포측정법에 의한 면역표현형 분석, 면역형광 및 IHC를 사용한 종양 생검의 세포 분석, 엡지Seq를 사용한 종양 생검의 유전자 발현, 및 이뮤노SEQ를 사용한 TCR 레퍼토리 분석. 바이오마커 방법론의 개략도를 도 9에 제공한다. 모든 환자는 모든 사이클에서 절대 림프구 계수에 대해 평가되었다. 유동 세포측정법 및 종양 생검을 위한 혈액을 사이클 1에서 종양 유형당 대략 10명의 환자로부터 수집하였다.
- [0316] CD-122-편향 효능제 전구약물의 활성화 약물로의 전이는 혈액 중 림프구의 수와 상관된다 (도 10a-10b). CD-122-편향 효능제 전구약물은 시간 경과에 따라 활성 시토카인 (AC)을 방출한다. 투여 후 제2일-제4일에, CD-122-편향 효능제 AC의 피크 수준은 일과성 림프구감소증과 일치한다 (도 10a-10b). 제8일-제10일에, CD-122-편향 효능제 AC가 순환을 청정화함에 따라 일과성 림프구증가증 및 증식성 (Ki67+) 세포의 존재 [제시되지 않음]가 관찰되었다 (도 10a-10b). 림프구 효과는, 효과가 CD-122-편향 효능제 단독요법에 의해 관찰되었고 (도 10a) 니볼루맵으로부터는 거의 기인하지 않았기 때문에 (도 10b), CD-122-편향 효능제에 의해 구동되는 것이다.
- [0317] CD-122-편향 효능제는 추가로, 단독요법 (도 11a) 및 니볼루맵과 조합된 것 (도 11b) 둘 다, 모든 사이클 이후 림프구의 연속적인 가동화를 구동하는 것으로 관찰되었다. CD-122-편향 효능제는 면역계의 신속한 활성화를 제공한다. 림프구 가동화 효과는 연속 치료 사이클과 일치하고 유지된다. 이들 림프구 효과는, 효과가 CD-122-편향 효능제 단독요법에 의해 관찰되었고 (도 11a) 니볼루맵으로부터는 거의 기인하지 않았기 때문에 (도 11b), CD-122-편향 효능제에 의해 구동되는 것이다.
- [0318] 혈액의 면역 모니터링은 CD-122-편향 효능제 및 니볼루맵의 투여 후 IL-2 경로의 명백한 활성화를 나타내었다. 림프구 수는 최저점으로부터 9-배 증가하였고 (N=41), 투여 후 7일에 그의 피크에 도달하였다. 림프구 수는 각각의 사이클 후에 증가의 규모를 유지하였다. 증식 (Ki67+, N=12) CD4+, CD8+ 및 NK 세포의 비율은 기준선에 비해 각각 13-배, 20-배, 및 6-배 증가하였다. 유사한 면역 활성화가 CD-122-편향 효능제 단일 작용제에 의해 보고되었다 (각각 기준선에 비해 8-배, 8-배, 및 7-배). 면역 세포는, 기준선에 비해 각각 3-배, 2-배, 및 6-배의 CD4+, CD8+ 및 NK 세포 상에서의 HLA-DR 발현의 증가된 비율을 가지며, 항원-경험 표현형을 입증하였다 (도 12a; NK 세포 데이터는 제시되지 않음). ICOS 수준은 CD4+ T 세포 상에서 3-배 및 CD8+ T 세포 상에서 2-배 증가하였다 (도 12b). ICOS 증가는 CD-122-편향 효능제 단독요법 후에도 또한 관찰되었다 (데이터는 제시되지 않음).
- [0319] 연속 종양 생검 (n=12)은, 모두 기준선에 비해 6- 내지 17-배 범위로의 종양 상에서의 PD-L1의 상승된 발현 (PD-L1 음성에서 양성으로 전환된 환자) (도 13a-13b), CD8 침윤의 증가된 총 수 (도 13c), 및 증식 세포의 증가된 비율 (데이터는 제시되지 않음)을 포함하여, 종양 미세환경에 대한 국부 효과를 입증하였다. 면역형광 및 IHC 방법 사이에 우수한 일치가 존재하였다.
- [0320] CD-122-편향 효능제 및 니볼루맵의 조합물은 유리한 항종양 유전자 발현 변화 및 종양에서의 항원 감소를 촉진한다. 도 14a는 치료-중 v. 치료-전 차등 발현의 볼케이노 플롯을 제공한다. 치료 후 종양내 유전자 발현 분석은, 유형 II 인터페론 유전자 서명의 유도를 포함한, CD-122-편향 효능제 작용 메커니즘과 연관된 네트워크에서의 상승을 보여주었다. 세포 활성화 및 공동-억제 수용체를 코딩하는 유전자 (도 14b; 4-1BB, CD86, PD-1, 및 LAG3) 및 세포독성 이펙터 기능을 갖는 단백질을 코딩하는 유전자 (도 14c; 퍼포린, 그랜자임, 및 IFN γ)는 기준선에 비해 제3주에 발현이 증가하는 것으로 발견되었다. 또한, 흑색종 종양 항원 SLC7A5의 발현이 기준선에 비해 제3주에 감소하는 것으로 발견되었다 (도 14d). 기준선에 비해 제3주에 Th2/TH17 및 억제 시토카인 (IL17A, RORC, IL4, GATA3, 및 TGF β 1)의 발현에서는 차이가 거의 또는 전혀 관찰되지 않았다 (도 14e).
- [0321] CD-122-편향 효능제 및 니볼루맵의 조합물은 새로운 T 세포 클론을 종양 미세환경 내로 구동한다. 도 15는 선

택 환자에 대한 기준선 및 제3주의 TCR 클론의 분포를 보여준다. 모든 환자는 제3주에, 기준선에서는 존재하지 않는 새로운 클론을 입증하였다. 이들 결과는 조합 요법이 새로운 세포 프라이밍 및 T 세포 트래픽킹을 촉진한다는 것을 나타낸다. 또한, 최상의 전체 반응에 대한 기준선 CD-8 종양 침윤 림프구와 PD-L1 발현 사이에 상관관계가 관찰되었다.

[0322] 도 16은 CD-122-편향 효능제 및 니볼루맵을 포함하는 조합 요법에 의한 1차 치료 후 흑색종 환자에서의 최상의 전체 반응에 대한 기준선 CD8+ 종양 침윤 림프구와 PD-L1 발현 사이의 상관관계를 보여준다. 원형은 완전 반응 (CR)을 나타내고, 정사각형은 부분 반응 (PR)을 나타내고, 삼각형은 안정 질환 (SD)을 나타내고, 별표는 진행성 질환 (PD)을 나타낸다. 기준선 종양 생검을 면역조직화학에 의해 CD8 세포 계수 (N=26)에 대해, 28-8 방법을 사용하여 PD-L1 발현에 대해 (N=26), 또는 파운데이션 TMB 방법을 사용하여 종양 돌연변이 부담 (TMB, N=12)에 대해 평가하였다. 낮은 기준선 TIL을 갖는 환자의 42% (5/13)는 ORR (CR 또는 PR)을 가졌고, 낮은 기준선 TIL을 갖는 대상체의 54% (7/13)는 DCR (CR, PR, 또는 SD)을 가졌다. TMB와 종양 감소 사이에 명백한 상관관계가 없는 12명의 환자에 대해 TMB를 평가하였다 (데이터는 제시되지 않음).

[0323] 혈액 중 활성화 및 증식 CD4, CD8, 및 NK 세포와 함께 절대 림프구 계수에서의 증가에 의해 IL-2 경로의 분명한 활성화가 입증되었다. 일련의 종양 생검은 PD-L1의 상승된 발현, CD8 침윤의 증가된 총 수 및 증식, 및 T 세포 침윤 및 종양 사멸과 연관된 증가된 유전자 발현 네트워크를 포함하여, 종양 미세환경에 대한 유의한 효과를 입증하였다. TCR 레퍼토리 분석은 CD-122-편향 효능제 플러스 니볼루맵에 의한 치료 후 새로이 트래픽킹된 클론 침윤의 존재를 입증한다. 이들 데이터에 기초하면, CD-122-편향 효능제는 IL-2 경로의 강건한 효능제이고, 니볼루맵과 함께 유의한 임상 활성을 위한 전신 및 국부 면역 활성화를 촉진한다. CD-122-편향 효능제 플러스 니볼루맵 대 니볼루맵 (1:1)의, 치료-나이프 진행성 흑색종 환자에서의 전반적인 3상 시험이 수행될 것이다.

[0324] 실시예 4

[0325] 치료-나이프 절제불가능한 또는 전이성 MEL에 대한 표준 관리는 니볼루맵을 비롯한 체크포인트 면역요법으로 이루어진다. 그러나, 최대 55%의 환자는 니볼루맵에 반응하지 않는다. IL-2는 암 요법으로서 검증된 시토킨이고, 면역계에 대한 다면발현 효과를 입증하였다. IL-2 $\beta \gamma$ 수용체를 통한 지속적인 신호전달을 제공하여 T 조절 세포보다 이펙터 CD8+ T 및 NK 세포를 우선적으로 활성화시키고 확장시키기 위해 CD-122-편향 효능제를 설계하였다 (Hurwitz ME et al. ASCO GU 2017). 1상 시험에서, CD-122-편향 효능제 단독요법은 잘 허용되었다 (Hurwitz ME et al. ASCO GU 2017). 1/2상 피벗-02 시험의 용량 확장 단계에서, CD-122-편향 효능제 플러스 니볼루맵은 또한 권장된 2상 용량 (RP2D; CD-122-편향 효능제 0.006 mg/kg IV, 3주마다 1회 플러스 니볼루맵 360 mg IV, 3주마다 1회)에서 잘 허용되었고, RP2D에서의 1차 CD-122-편향 효능제 플러스 니볼루맵 중인 많은 흑색종 환자는 85%의 전체 반응률 (ORR) 및 71%의 질환 제어율을 달성하였다 (Diab A et al. ASCO 2018). 여기서, 본 발명자들은 CD-122-편향 효능제 플러스 니볼루맵 개발 프로그램에서 제1 3상 시험의 설계를 제시한다.

[0326] 방법

[0327] 이러한 3상, 무작위화, 개방-표지 연구 목적은 CD-122-편향 효능제 플러스 니볼루맵의 유효성, 안전성, 및 내약성을 평가하기 위한 것이다. 적격 대상체는 조직학적으로 확인된 III기 또는 IV기 흑색종 및 ECOG 수행 상태 (PS) ≤ 1 또는 란스키 PS $\geq 80\%$ 를 갖는 적어도 12세의 대상체이다. 대상체는 보조 치료의 완료 6개월 내에 활성 뇌 또는 연수막 전이, 포도막 흑색종, 또는 재발을 갖는 경우에 부적격하다. 대상체는 PD-L1 상태, BRAF 돌연변이 상태, 및 M0/M1 임의의 (0) vs M1 임의의 (1)에 의해 계층화될 것이다. 대상체는 CD-122-편향 효능제 플러스 니볼루맵 RP2D 또는 니볼루맵 360 mg을 IV로 3주마다 1회, 최대 24개월까지, RECIST 1.1 진행까지, 또는 허용되지 않는 독성까지 제공받도록 무작위화될 것이다 (추정 N = 764). 1차 종점은 ORR 및 맹검 독립적 중앙 기관 검토 (BICR)에 의한 무진행 생존 (PFS) 및 전체 생존 (OS)이다. 2차 종점은 바이오마커 집단에서의 조사자 및 BICR에 의한 ORR 및 PFS, 바이오마커 집단에서의 OS, 및 안전성을 포함한다. 추가의 종점은 약동학 및 삶의 질 평가를 포함한다.

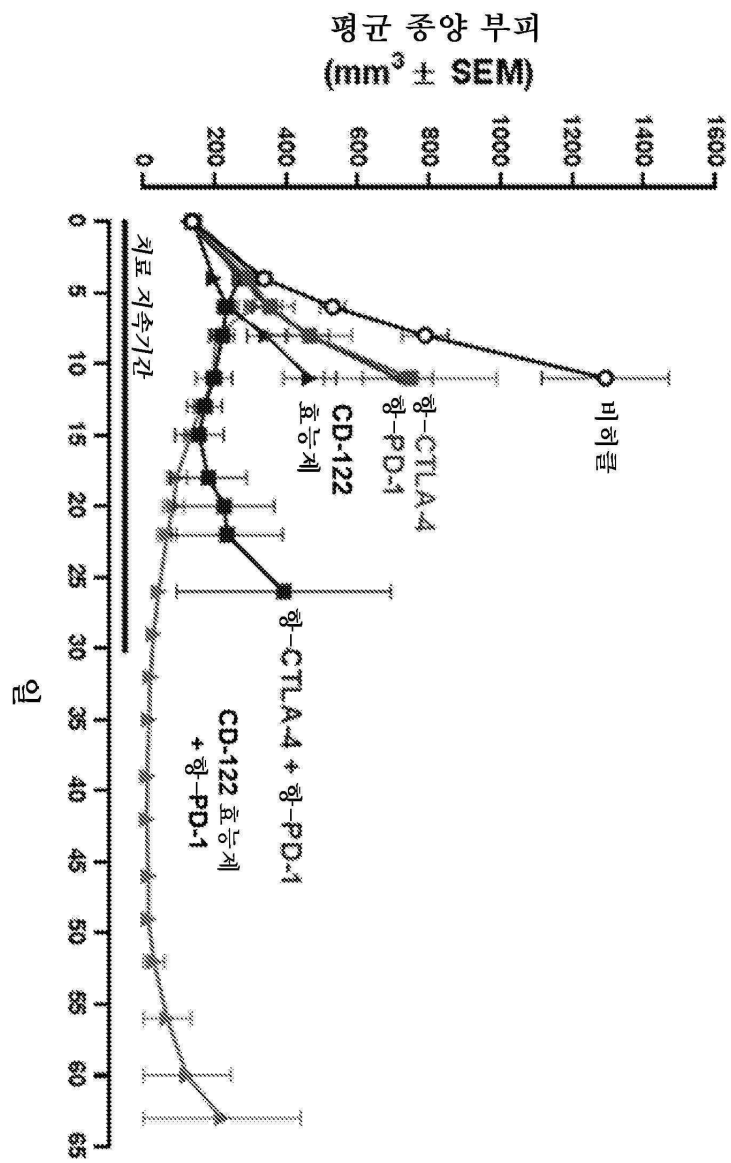
[0328] 실시예 5

[0329] 진행 중인 연구에서, 진행성 및/또는 전이성 요로상피 암종 (UC)을 갖는 대상체에게 1차 요법으로서 0.006 mg/kg의 CD-122-편향 효능제를 정맥내로, 플러스 360 mg의 니볼루맵을 정맥내로, 3주마다 1회 투여하였다. 대상체는 시스플라틴에 의한 1차 요법에 부적격하였거나, 또는 표준 관리 요법을 거부하였다. 반응은 8주마다 평가하였다. 매칭되는 혈액 및 종양 생검을 PD-L1 발현 (다코 28-8 파마Dx IHC에 의해 평가됨)을 포함하여 바이오마커에 대해 평가하였고, 여기서 PD-L1-양성은 $\geq 1\%$ 종양 세포 염색으로 정의된다.

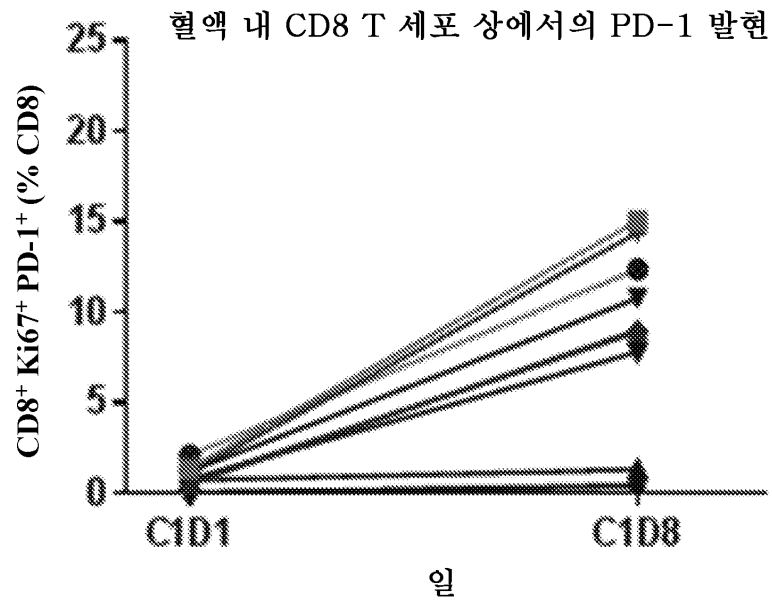
- [0330] 34명의 대상체에게 1회 이상의 용량의 치료를 제공하였다 (시스플라틴 부적격 [n=22]; SOC 거부 [n=12]). 대상체의 중앙값 연령은 70세이다. 34명의 대상체 중, 23명은 효능 평가가능하였고 (프로토콜에 따라 1회 이상의 치료후 스캔을 갖는 것으로 정의됨), 7명은 제1 스캔 계류중이고, 1명의 대상체는 비-적격성 (표적 병변 없음)으로 제외되었고, 3명의 대상체는 제1 스캔 전에 중단하였다. 효능에 대한 역치는 사전명시된 플레밍 객관적 반응률 (ORR) 분석 하에서 모든 1차 진행성/전이성 UC 코호트에서 초과하였다. 효능 평가가능한 집단에서, 전체 ORR은 48% (11/23; 95% CI 27 - 69%)였고, 17% CR을 (4/23) 및 70% (16/23) DCR이었다. ORR은 PD-L1-음성 대상체에서 50% (5/10; 95% CI 19 - 81%) 및 PD-L1-양성 대상체에서 56% (5/9; 95% CI 21 - 86%)였다. PD-L1 상태는 4명의 효능-평가가능한 대상체에서 미지상태였다. 가장 흔한 치료-관련 유해 사건 (TRAE; >30%)은 피로 (59%), 발열 (38%), 오한 (32%), 및 플루-유사 증상 (32%)이었다. 등급 3 이상의 TRAE가 대상체의 18%에서 발생하였고, 대상체의 8.8%는 TRAE로 인해 중단하였다. 등급 4 또는 등급 5 TRAE는 발생하지 않았다. 22명의 대상체는 이용가능한 기준선 PD-L1 결과를 가졌다 (PD-L1-양성 [n=11]; PD-L1 음성 [n=11]). 11개의 PD-L1-음성 기준선 샘플 중 10개는 매칭되는 제3주 생검을 가졌다. 이들 중에서, 6/10 (60%)은 제3주에 PD-L1-양성으로 전환되었다.
- [0331] CD-122-편향 효능제 및 니볼루마프에 의한 조합 요법은 진행성/전이성 UC를 갖는 대상체에서 완전 반응, 및 허용되는 예비 안전성 프로파일을 비롯한, 고무적인 임상 활성을 보여주었다. 효능은 PD-L1-음성 및 PD-L1-양성 종양에서 ORR이 유사하여, PD-L1 상태와 독립적인 것으로 보인다.
- [0332] 구체적 실시양태의 상기 기재는 본 발명의 일반적 특성을 충분히 밝혀낼 것이며, 다른 이들은 관련 기술분야의 기술 내의 지식을 적용함으로써, 본 발명의 일반적 개념으로부터 벗어나지 않으면서 과도한 실험 없이 이러한 구체적 실시양태를 다양한 적용을 위해 용이하게 변형 및/또는 변경시킬 수 있을 것이다. 따라서, 이러한 적합화 및 변형은 본원에 제시된 교시 및 지침을 기초로, 개시된 실시양태의 등가물의 의미 및 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 명세서의 용어 및 어구가 본 발명의 교시 및 지침을 고려하여 관련 기술분야의 통상의 기술자들에게 해석되도록, 본원의 어구 또는 용어는 설명을 위한 것이며 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다.
- [0333] 본 발명의 다른 실시양태는 명세서의 고려사항 및 본원에 개시된 본 발명의 실시로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 명세서 및 실시예는 단지 예시적인 것으로 여겨지며, 본 발명의 진정한 범주 및 취지는 하기 청구범위에 의해 제시되는 것으로 의도된다.
- [0334] 본원에 개시된 모든 공개, 특허 및 특허 출원은, 각각의 개별 공개, 특허 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 지시된 것과 동일한 정도로 참조로 포함된다.
- [0335] 본 출원은 2017년 11월 6일에 출원된 미국 가출원 번호 62/582,174, 2018년 2월 12일에 출원된 62/629,481, 및 2018년 7월 31일에 출원된 62/712,814의 이익을 주장하며, 이들은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

도면

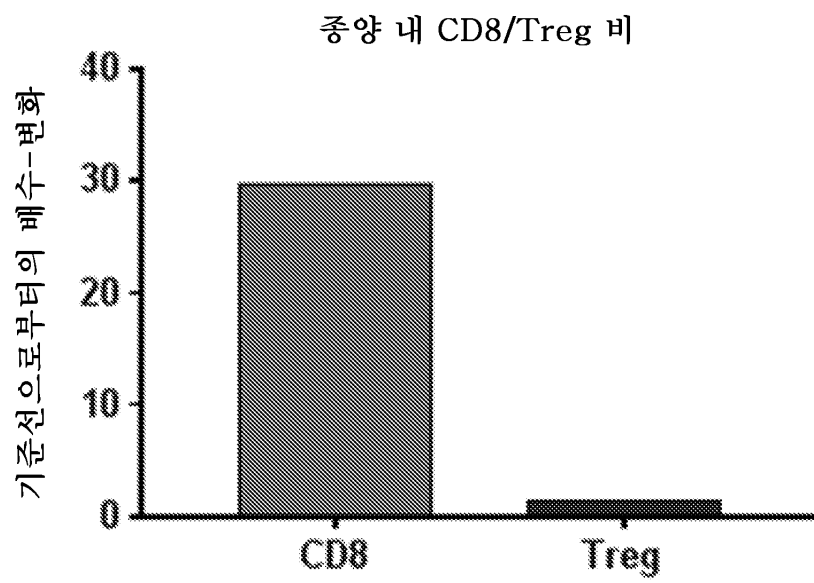
도면1a



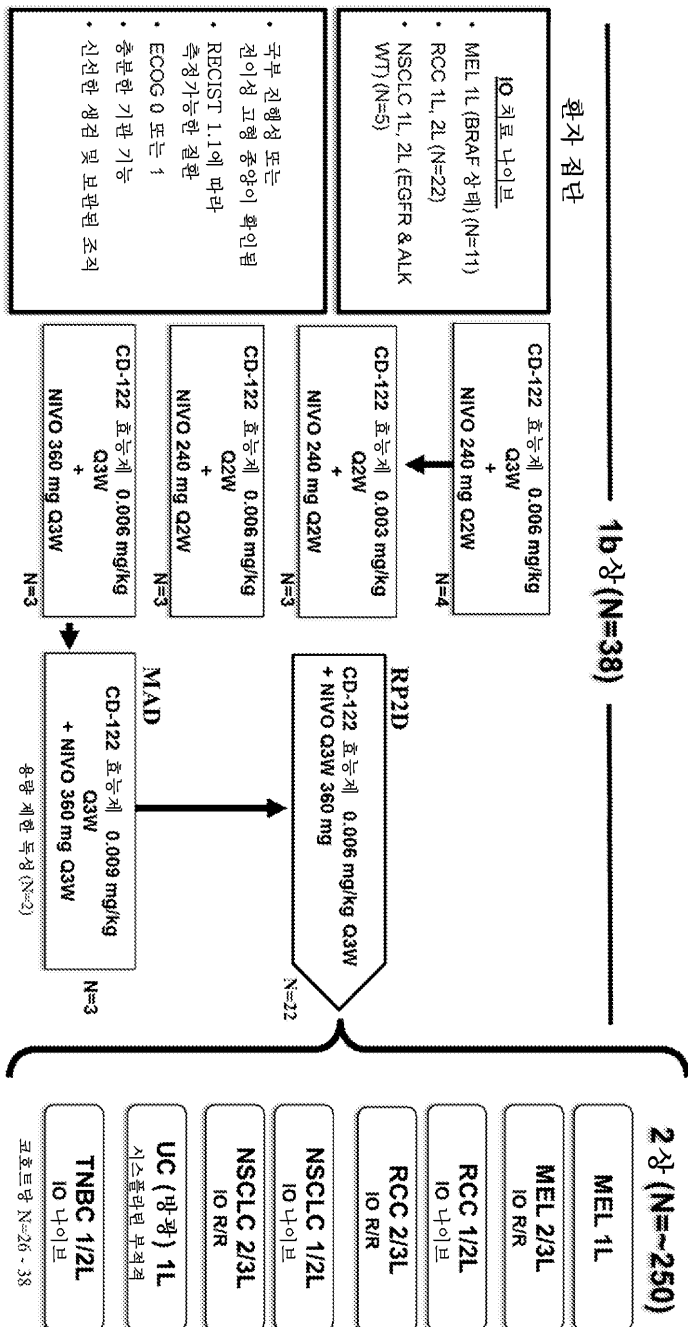
도면1b



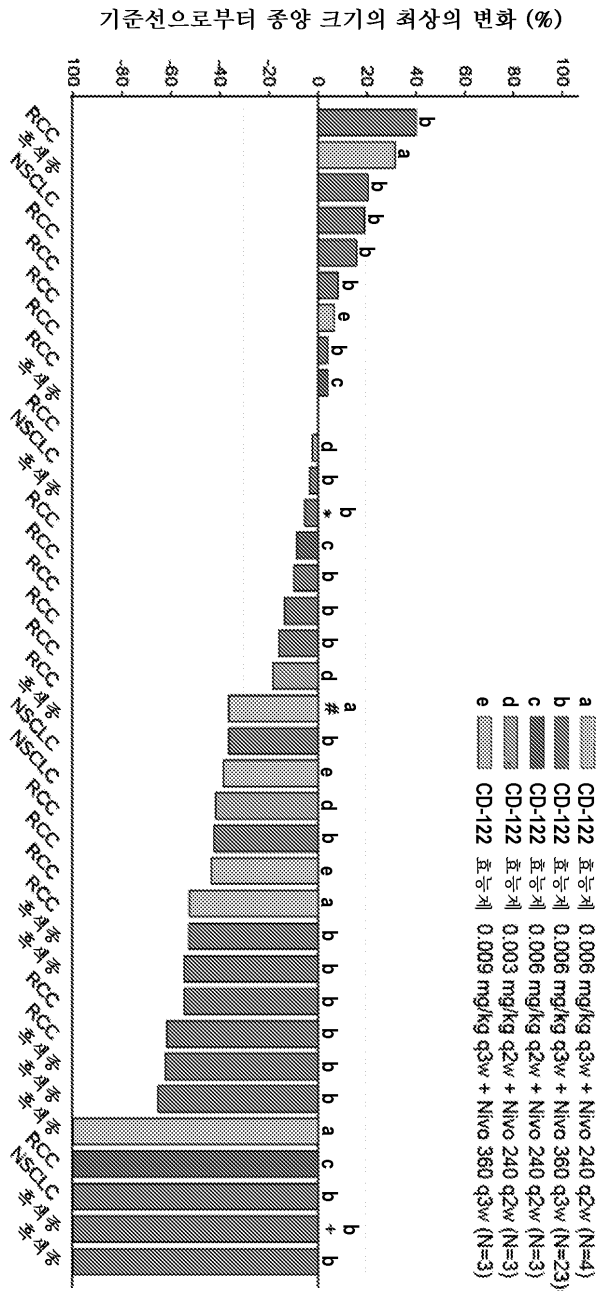
도면1c



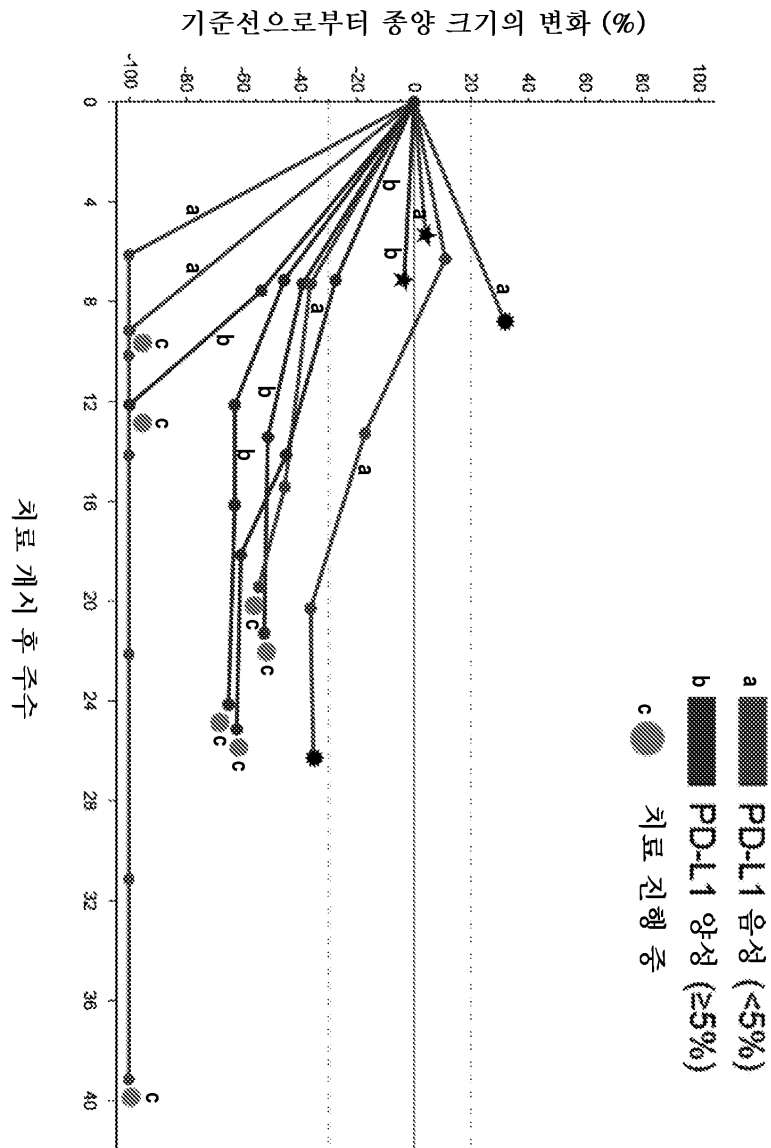
도면2



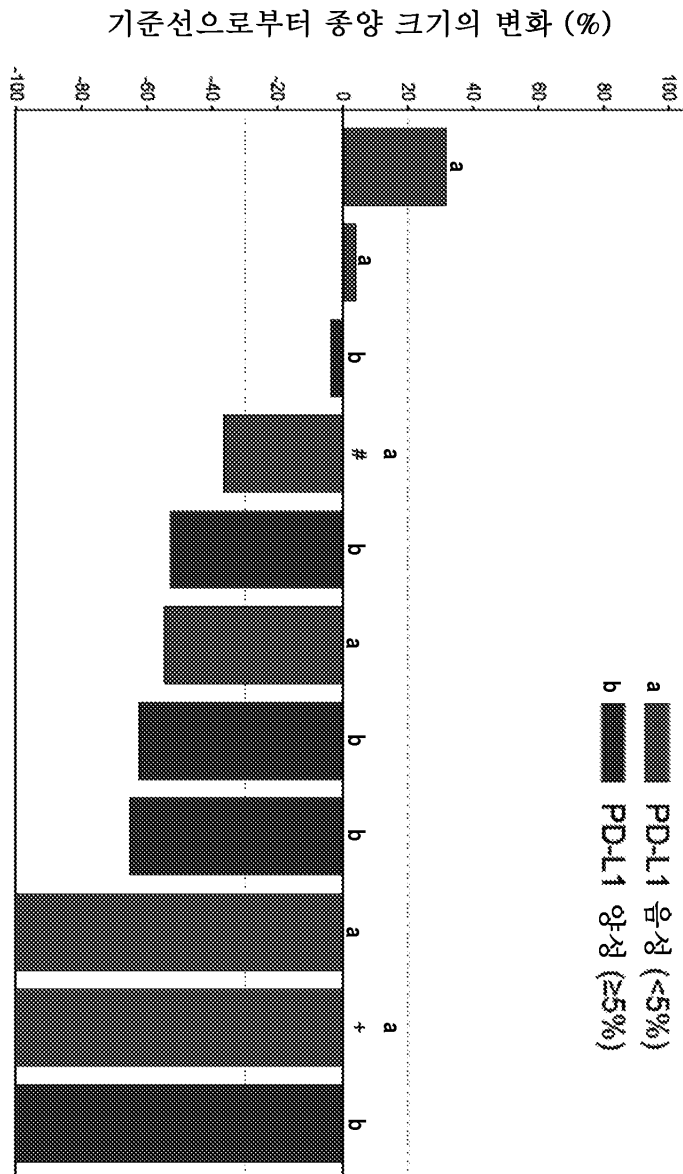
도면3



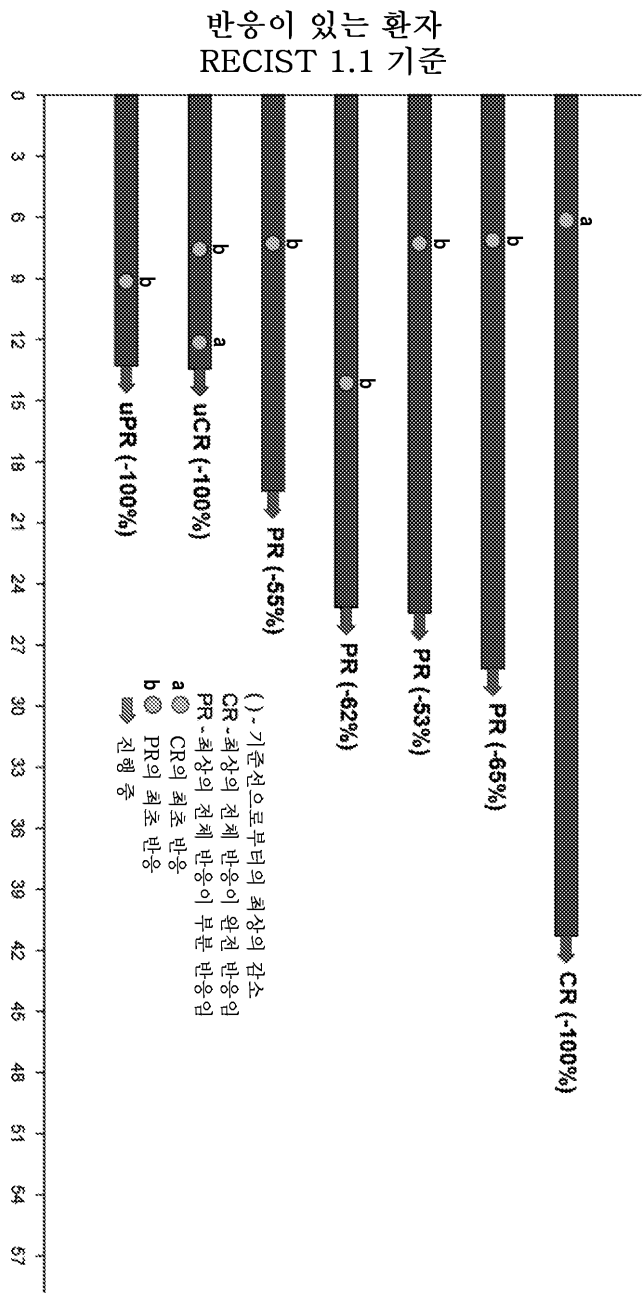
도면4a



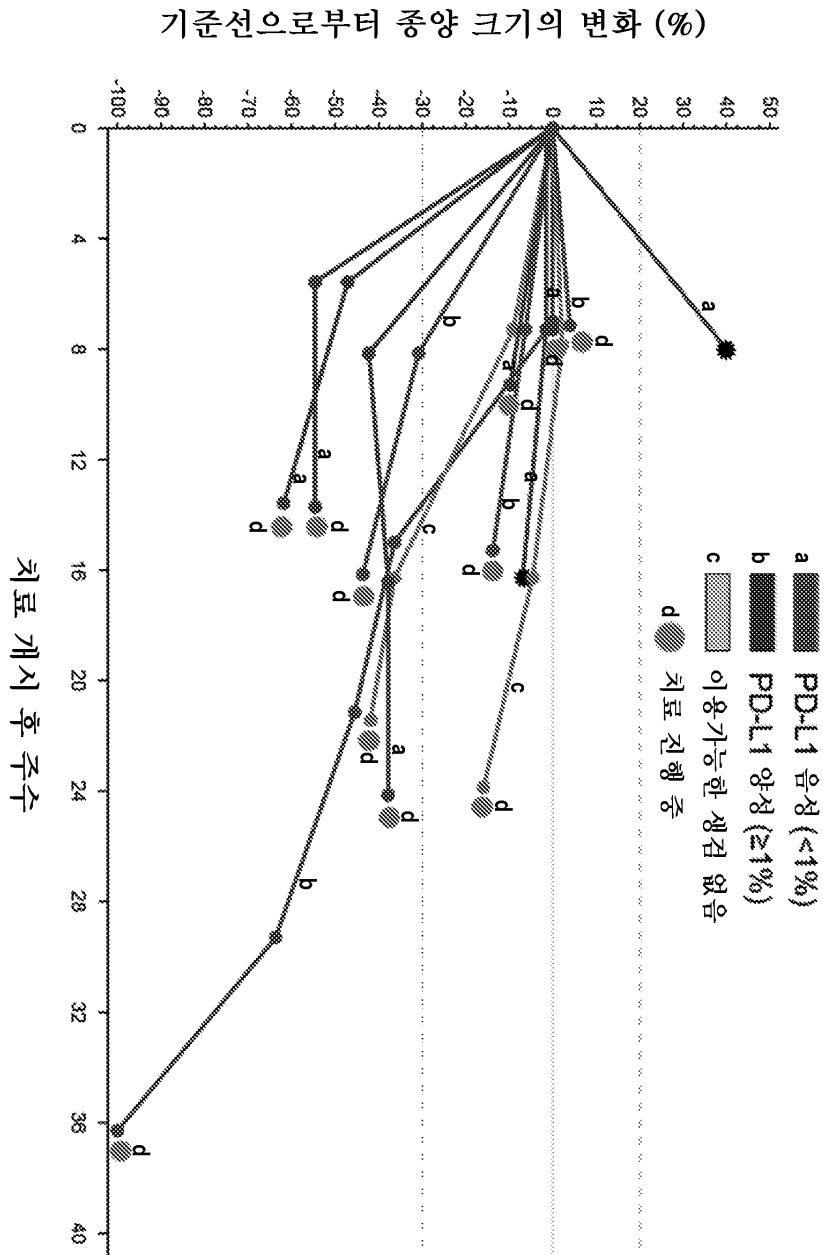
도면4b



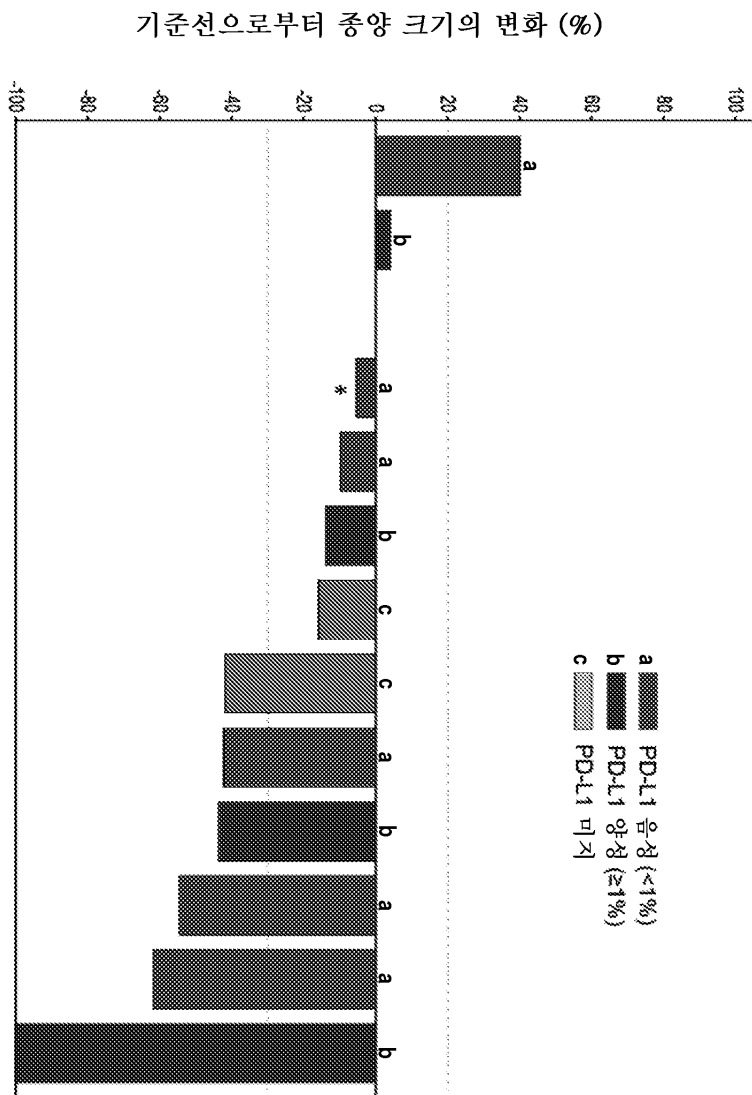
도면4c



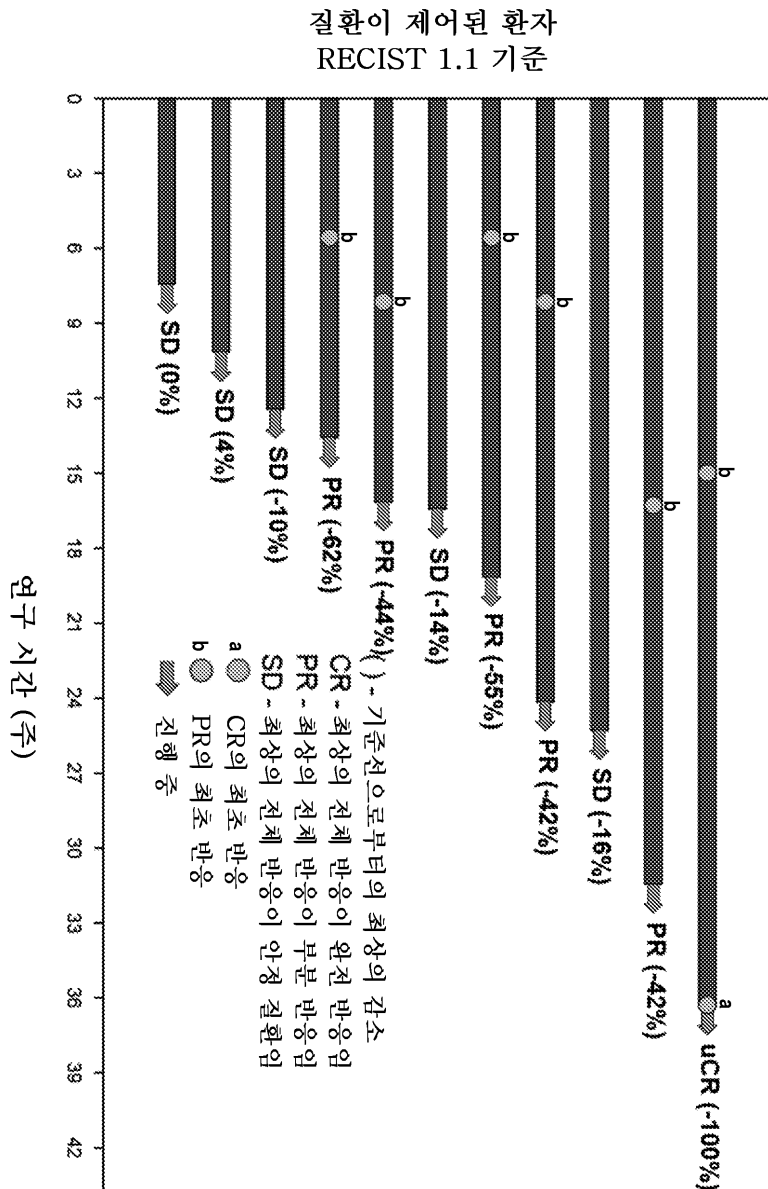
도면5a



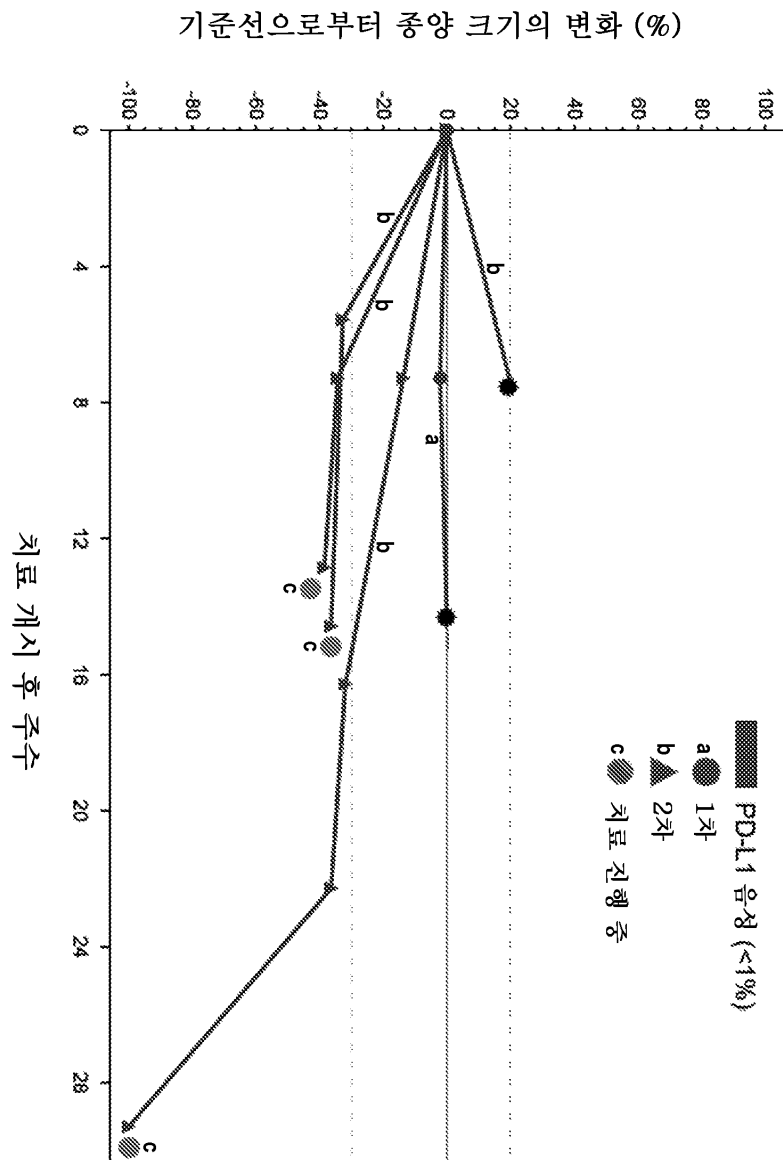
도면5b



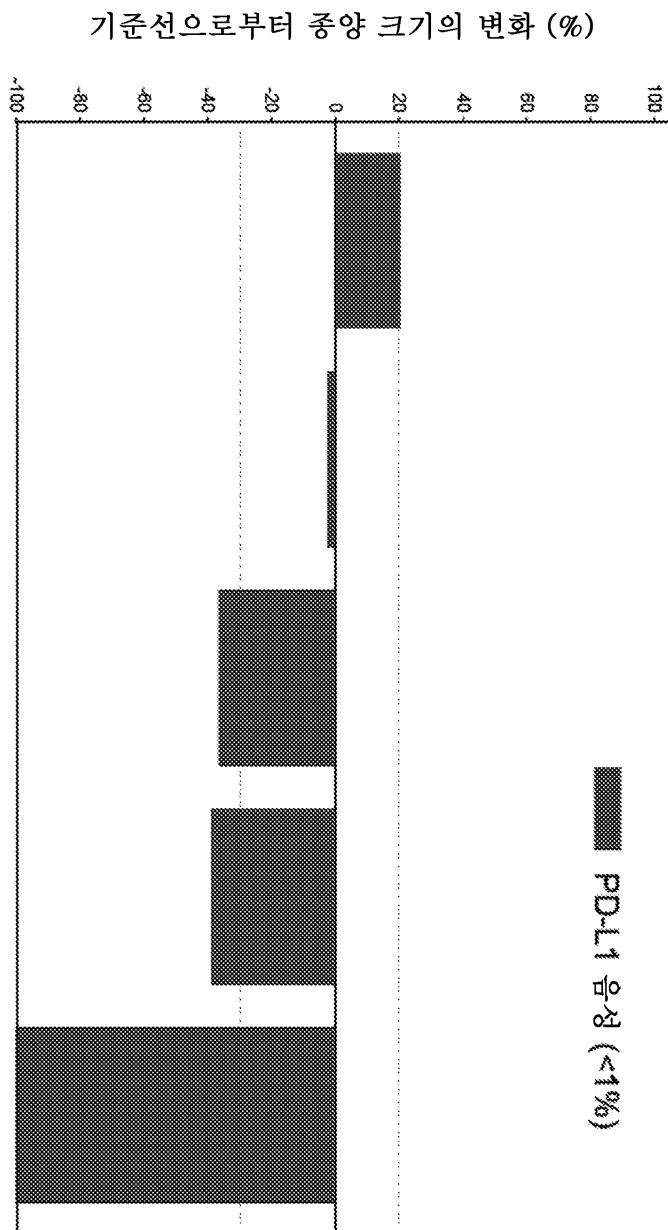
도면5c



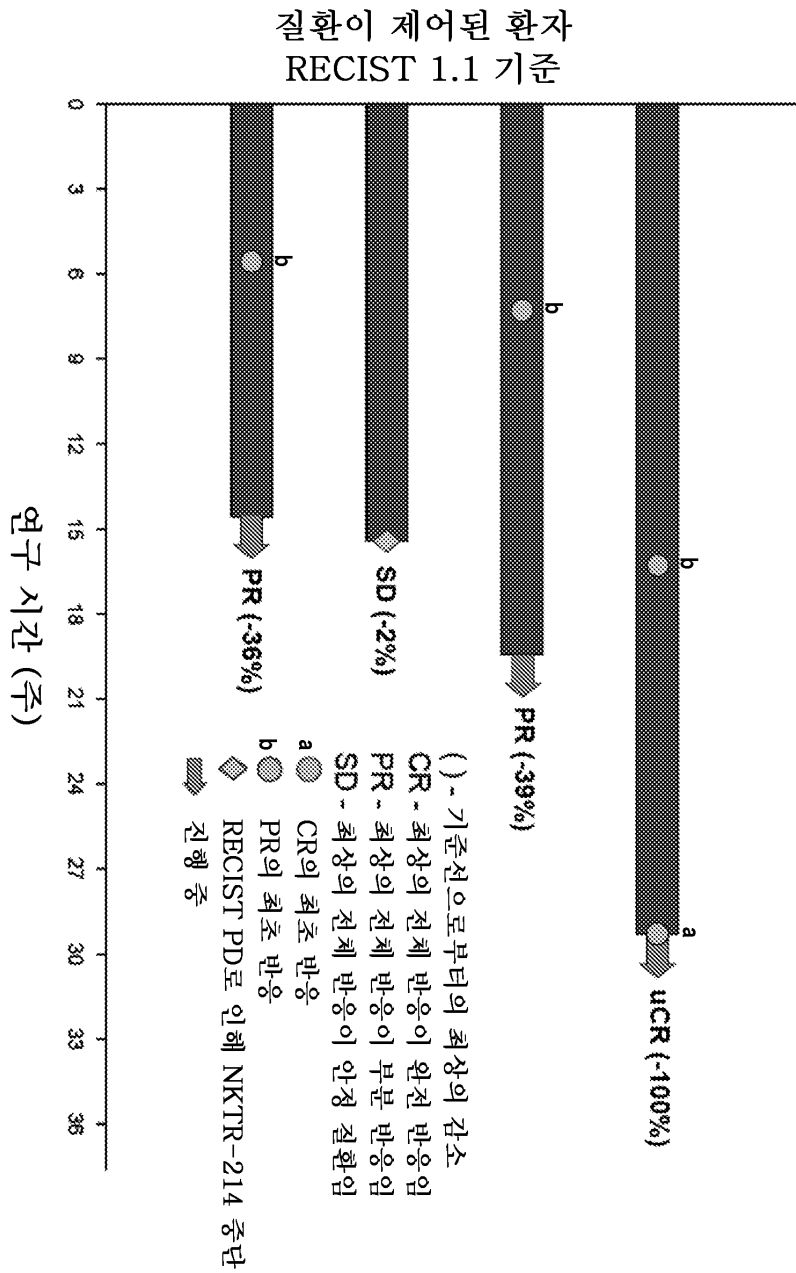
도면6a



도면6b

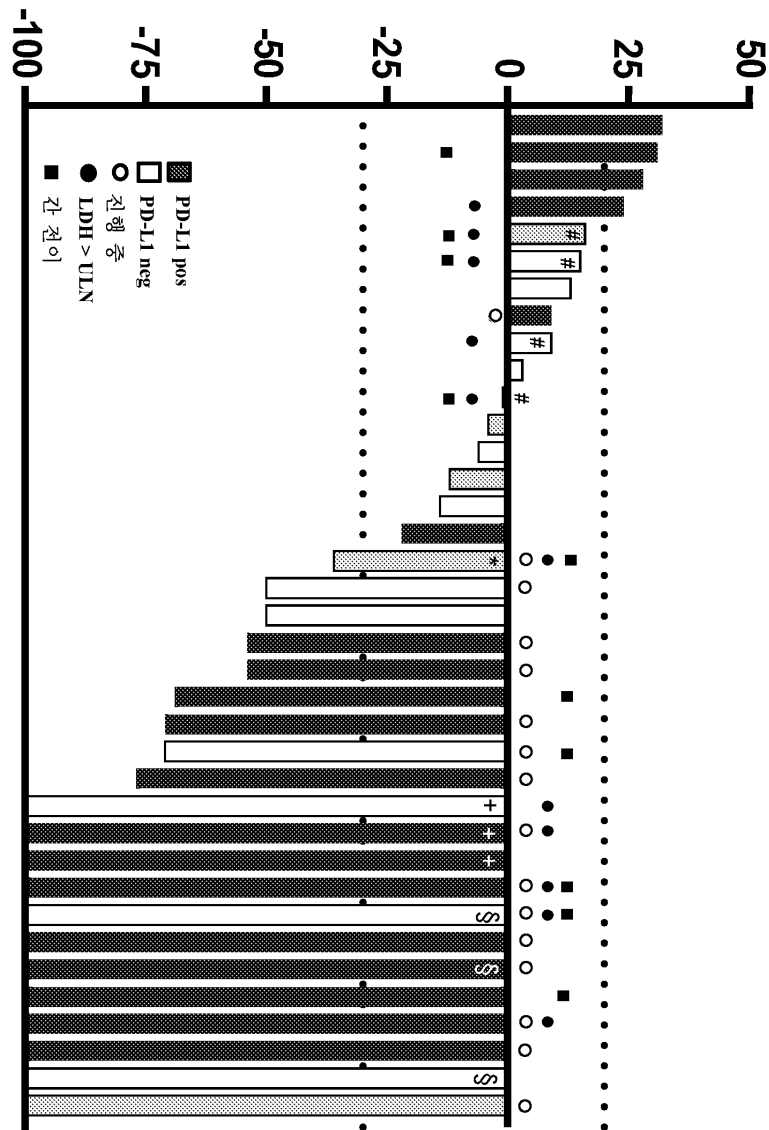


도면6c

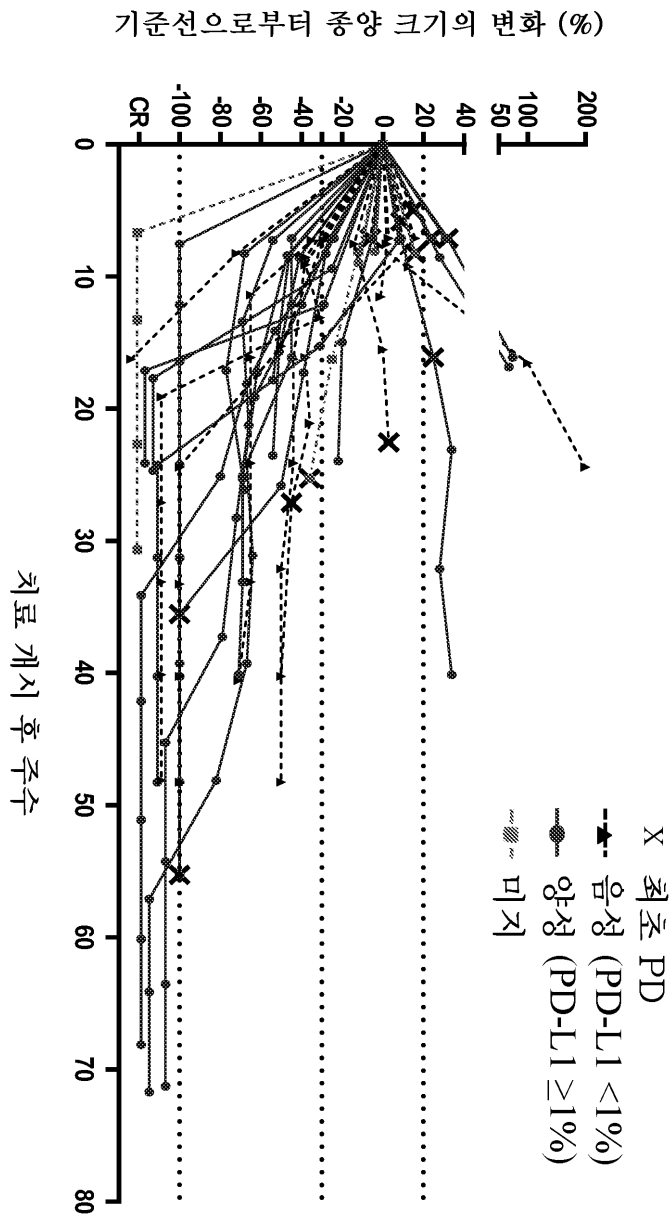


도면7

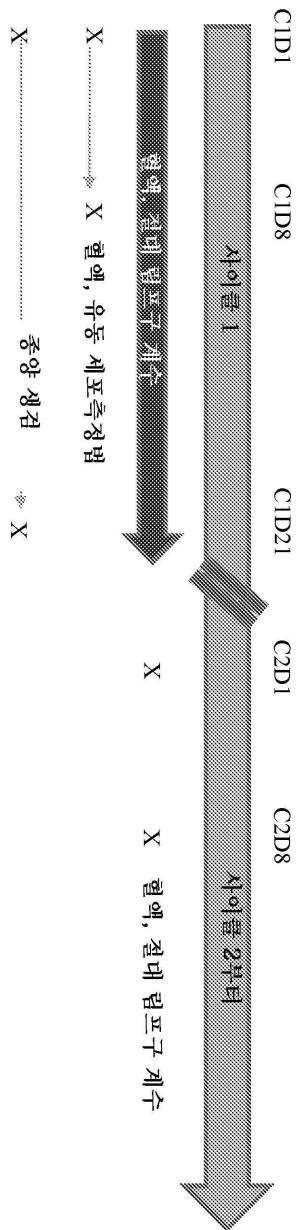
기준선으로부터 종양 크기의 변화 (%)



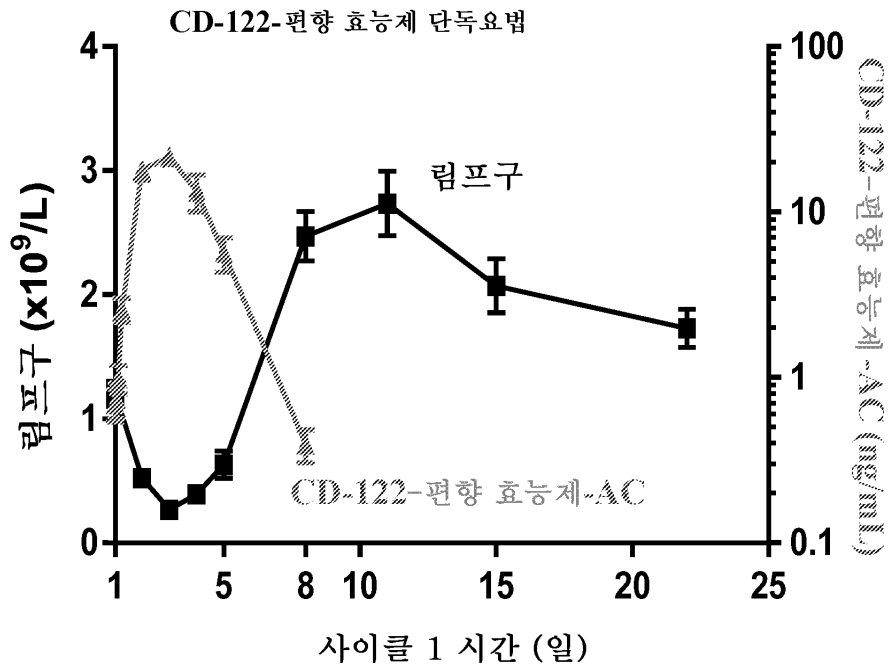
도면8



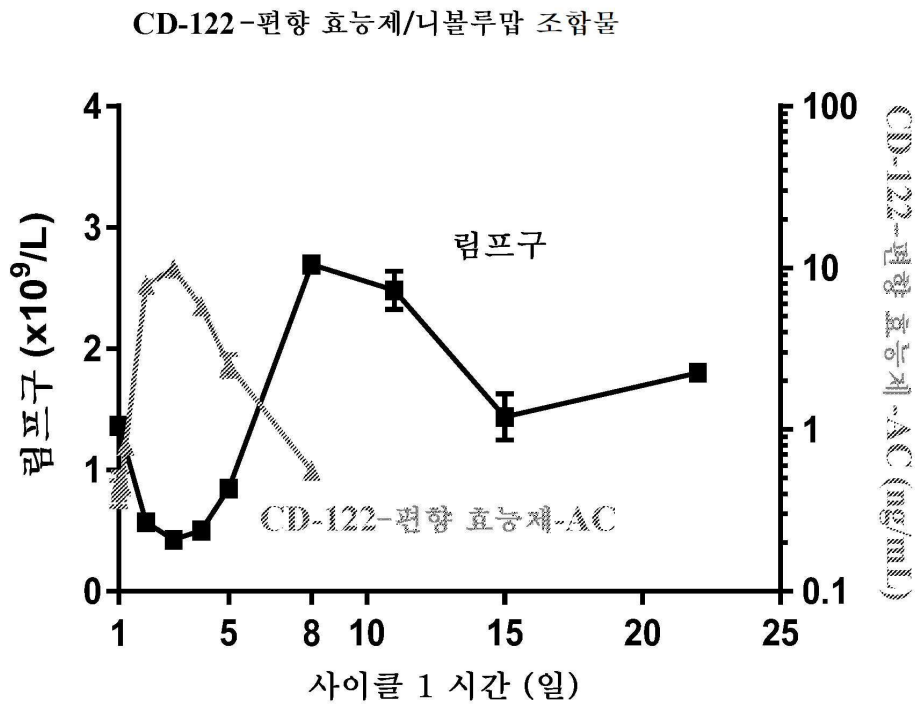
도면9



도면10a

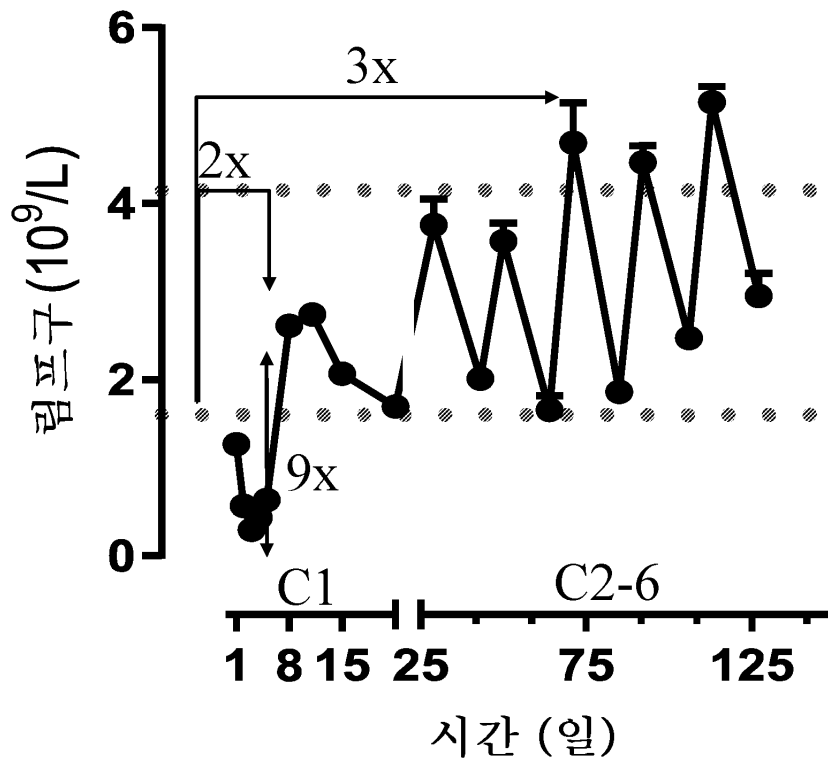


도면10b

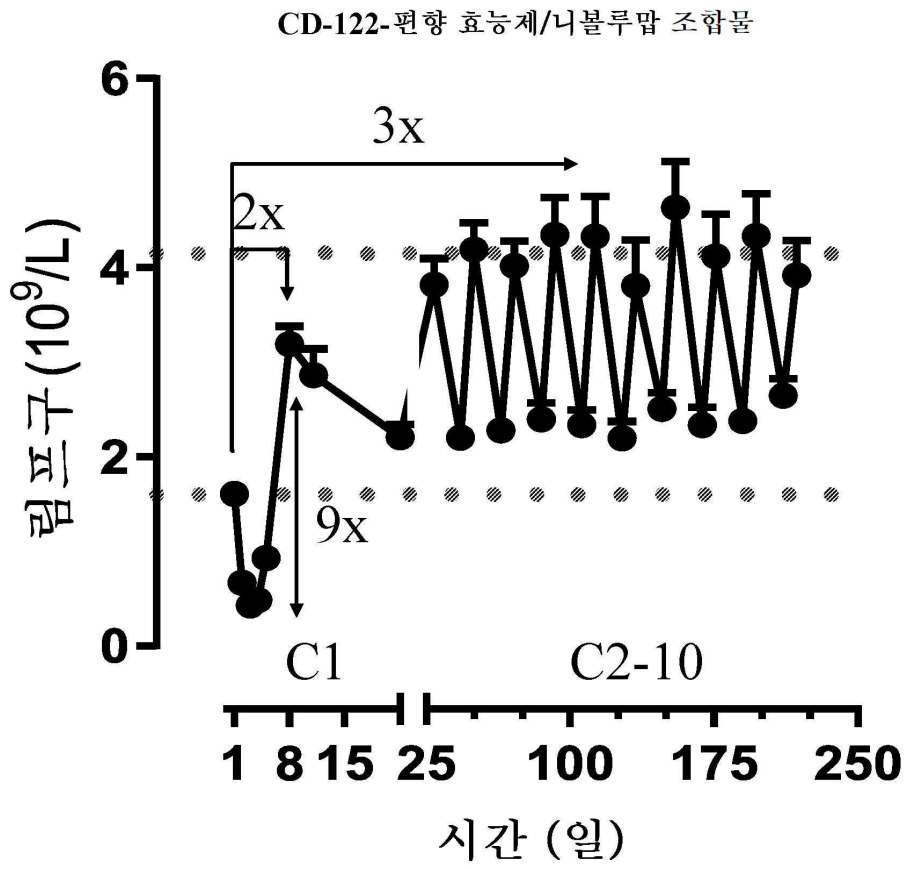


도면11a

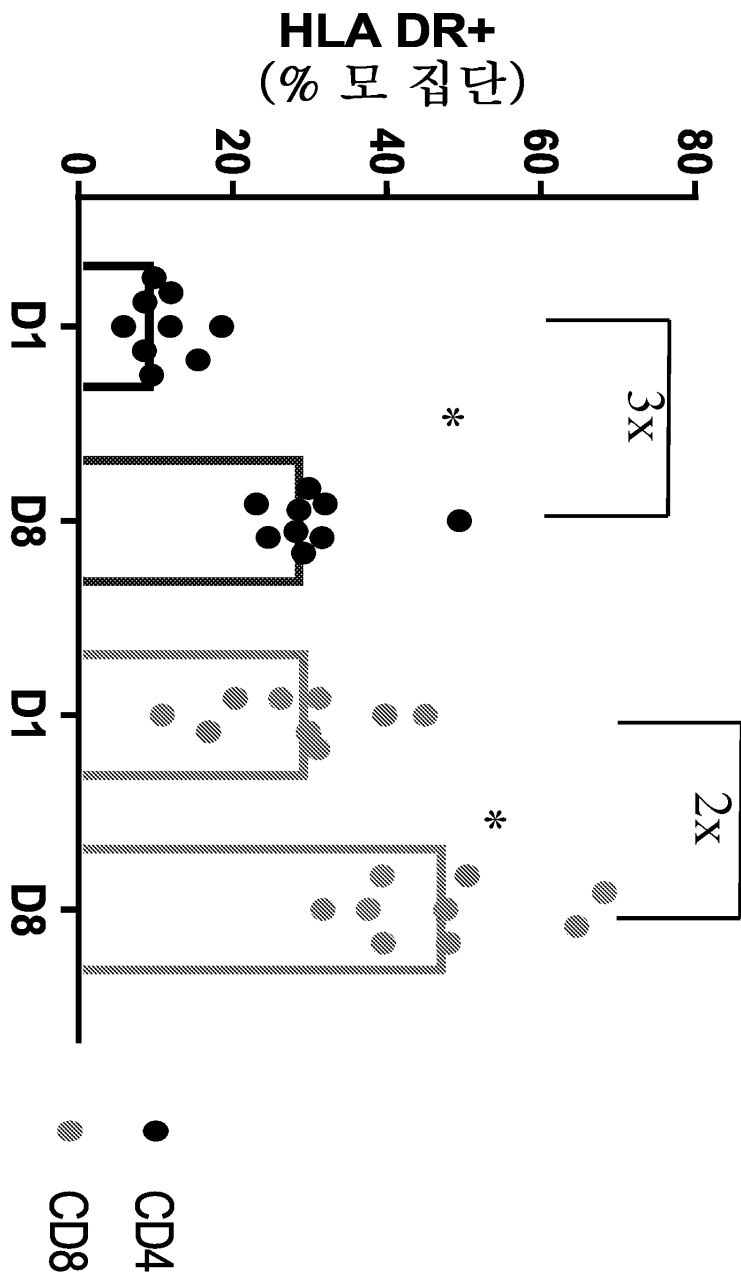
CD-122-편향 효능제 단독요법



도면11b

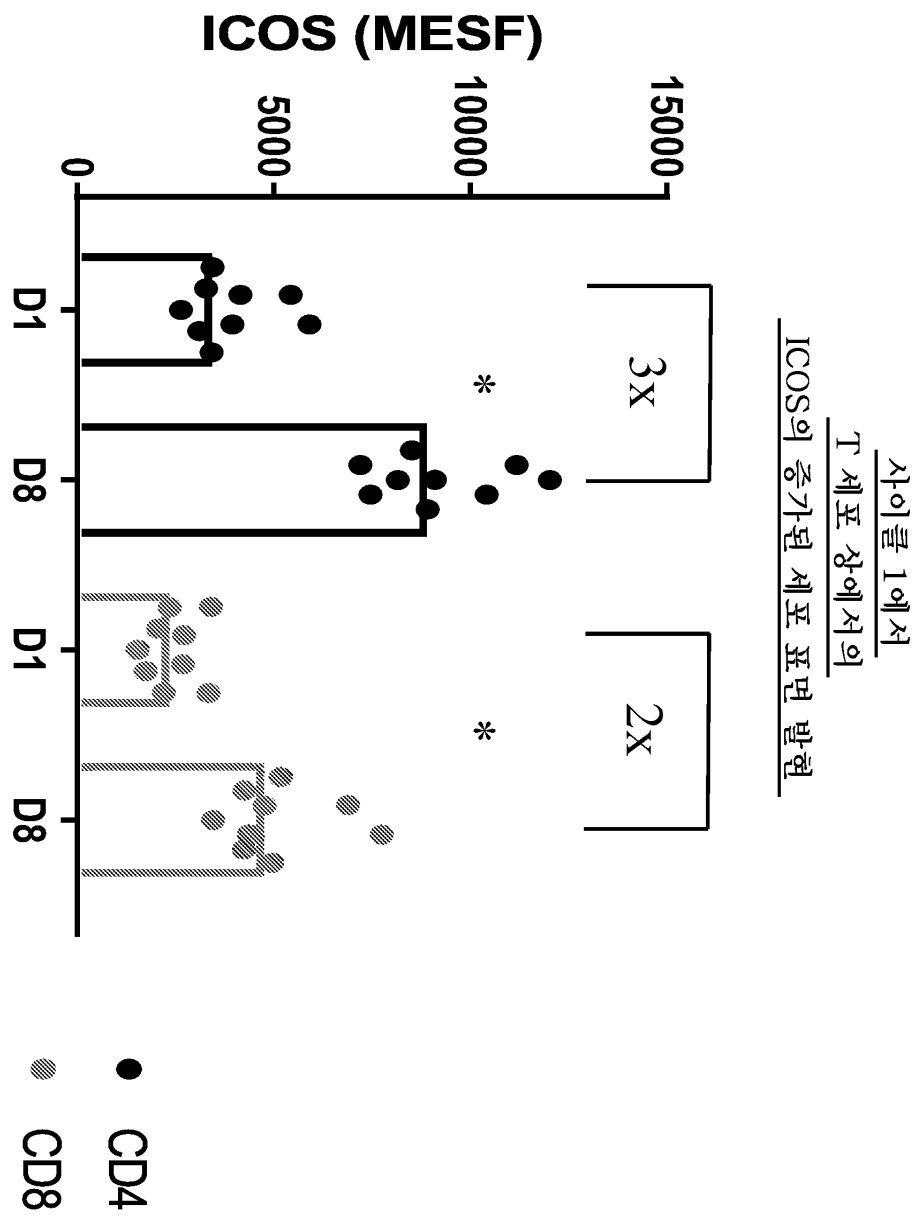


도면12a

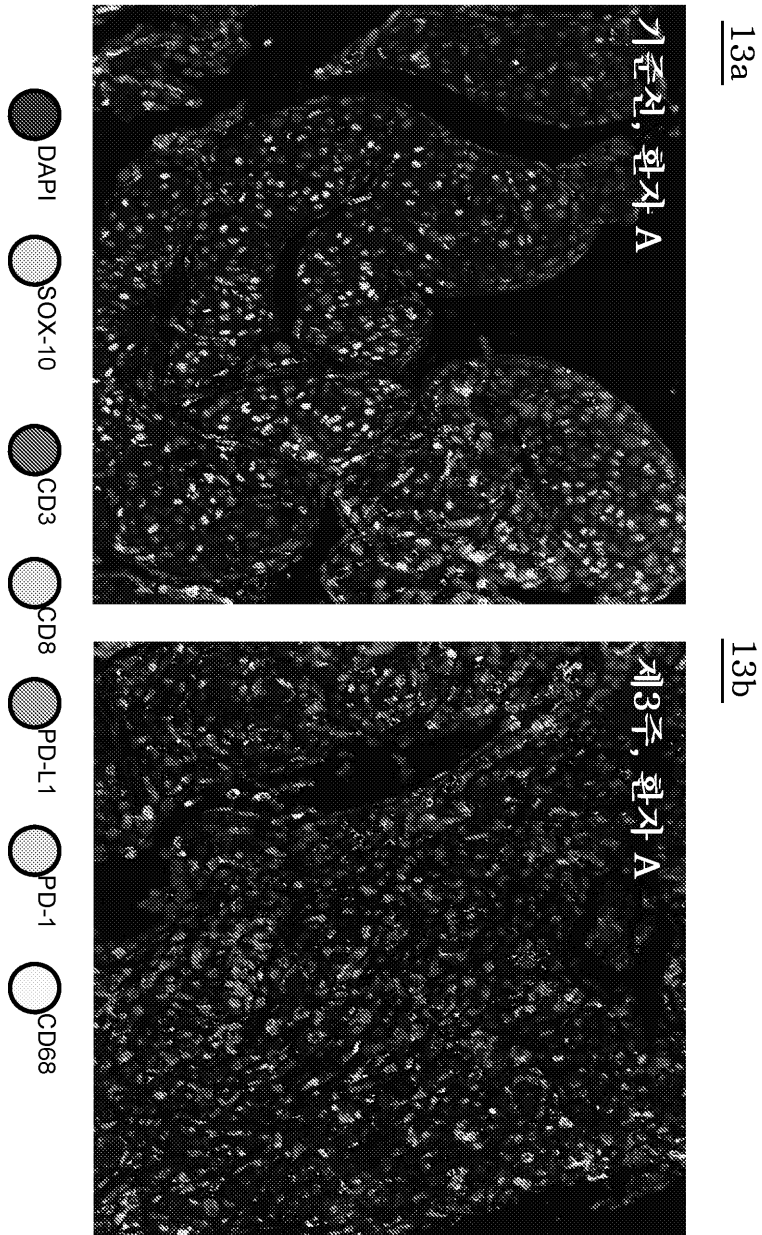


사이클 1에서 항원-경험 T 세포

도면12b



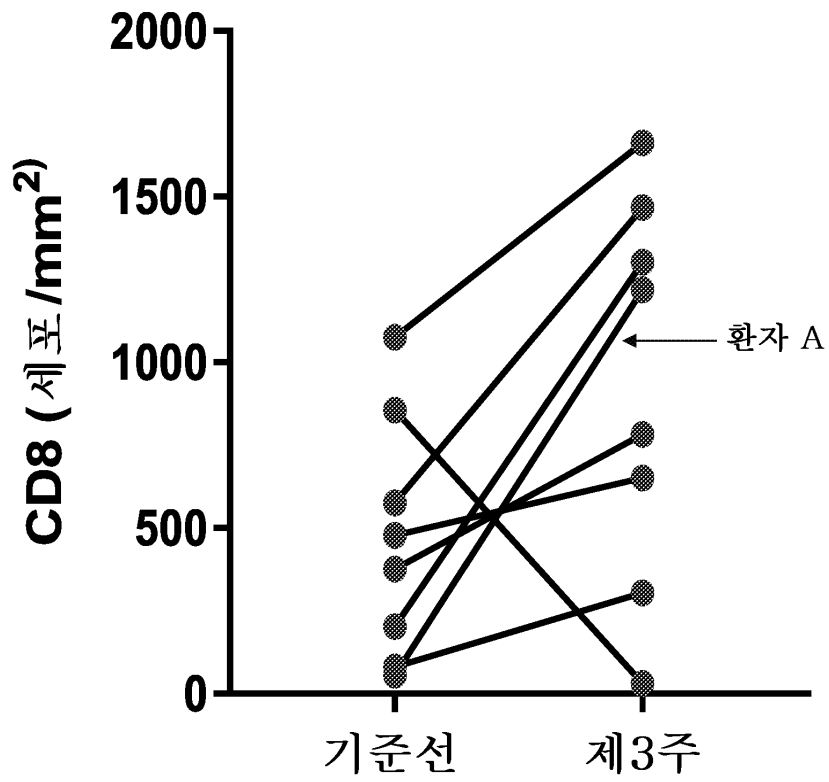
도면13i



도면13ii

13c

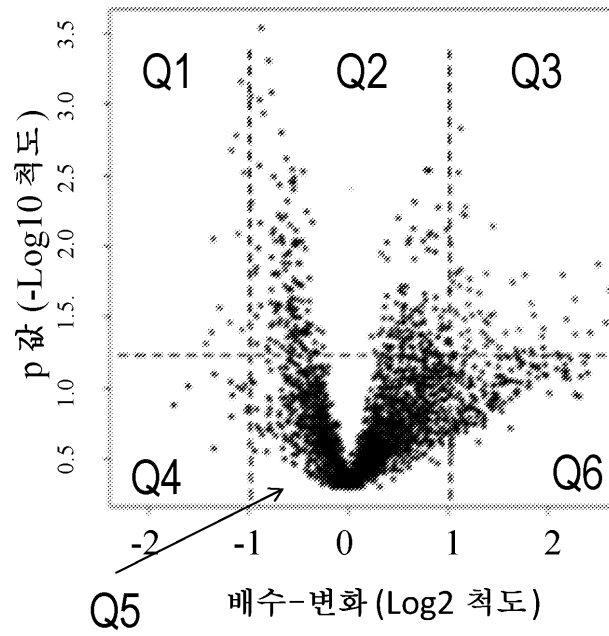
CD8 침윤에서의 변화
IHC 염색



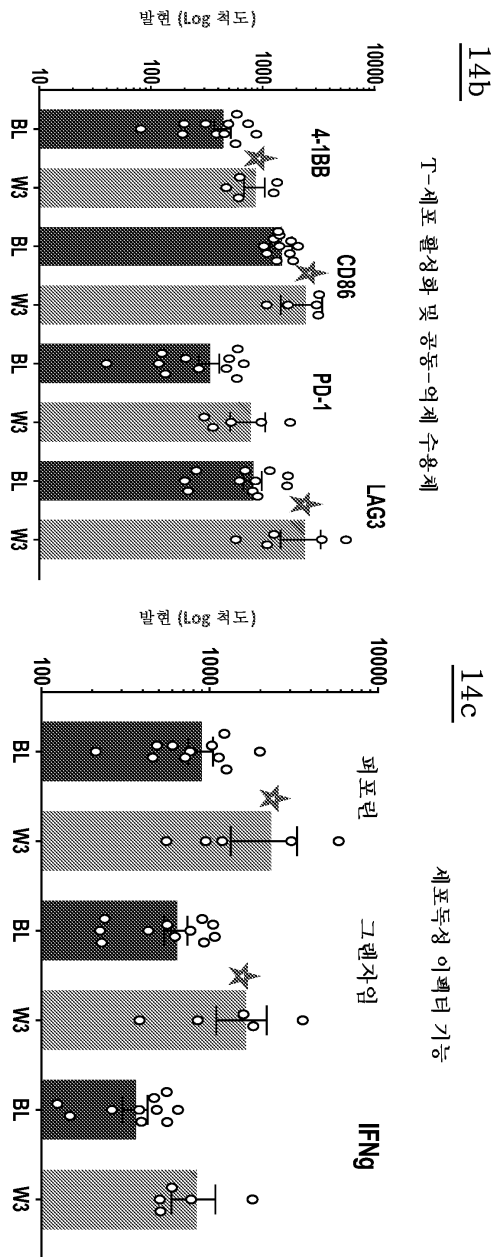
도면14i

14a

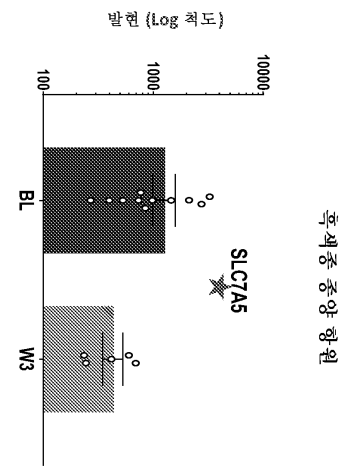
차등 발현의 볼케이노 플롯
치료-중/치료-전



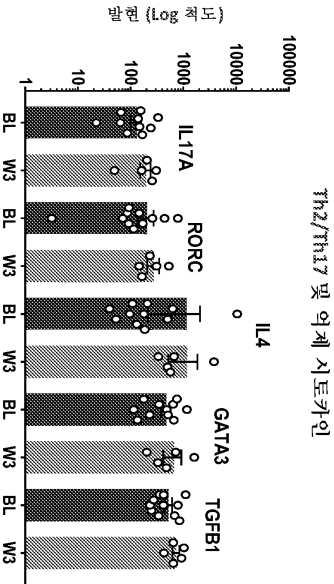
도면14ii



도면14iii



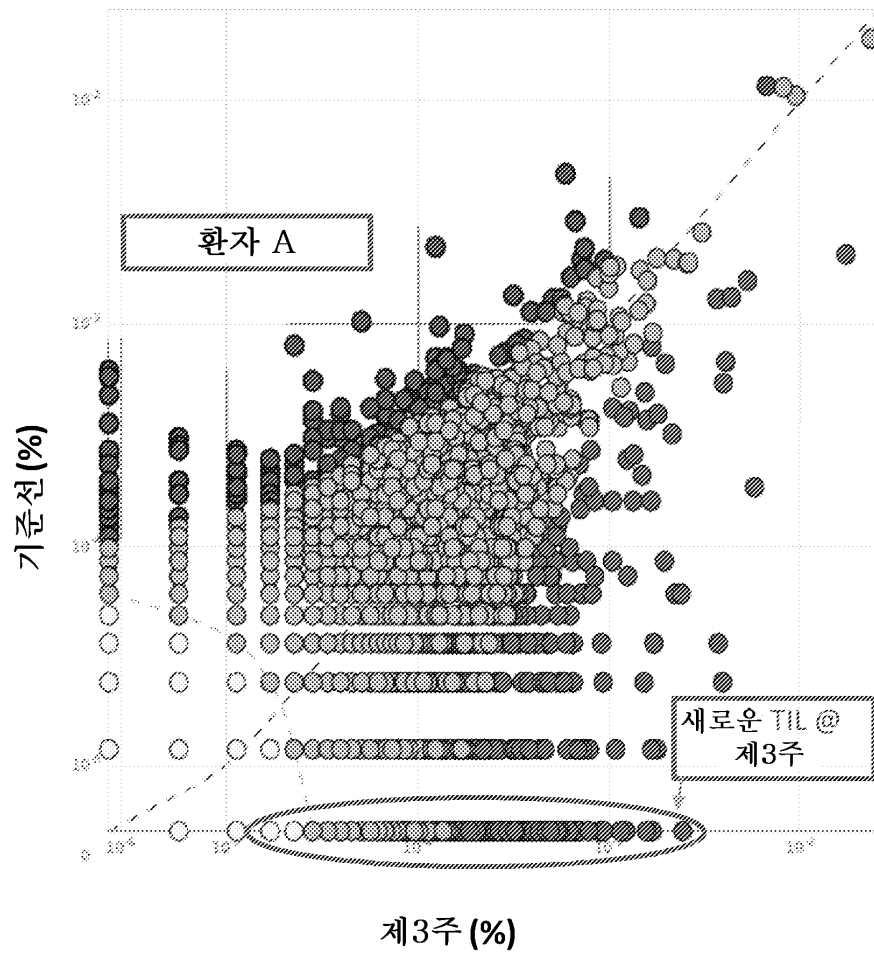
14d



14e

도면15

TCR 클론에서의 대표적 변화



도면16

