



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0087938  
(43) 공개일자 2021년07월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 51/10 (2006.01) A61B 6/00 (2006.01)  
A61B 6/03 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)  
G01N 33/534 (2006.01) G01N 33/566 (2006.01)  
G01N 33/68 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 51/1093 (2020.05)  
A61B 6/037 (2020.08)
- (21) 출원번호 10-2021-7012365  
(22) 출원일자(국제) 2019년09월27일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2021년04월23일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/053642  
(87) 국제공개번호 WO 2020/069433  
국제공개일자 2020년04월02일  
(30) 우선권주장  
62/738,938 2018년09월28일 미국(US)  
62/826,606 2019년03월29일 미국(US)
- (71) 출원인  
이미지넵 인코포레이티드  
미국, 캘리포니아 90301, 인글우드, 유닛 디, 423  
힌드리 애비뉴  
(72) 발명자  
월슨, 이안, 앤드류  
미국, 캘리포니아 90301, 인글우드, 스위트 디,  
423 힌드리 애비뉴  
베헤라, 디팩  
미국, 캘리포니아 90301, 인글우드, 스위트 디,  
423 힌드리 애비뉴  
르, 윌리엄, 후이  
미국, 캘리포니아 90301, 인글우드, 스위트 디,  
423 힌드리 애비뉴  
(74) 대리인  
이명진

전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 CD8 이미징 구조체 및 이의 사용 방법

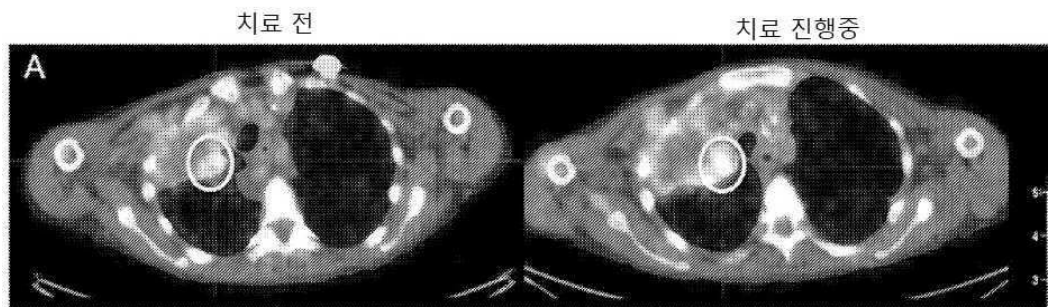
(57) 요약

항원-결합 구조체 및 이의 사용 방법

요약서

CD8에 결합하는 항원 결합 구조체, 뿐만 아니라 제형, 그리고 이를 이용하는 방법이 본원에서 기술된다.

대표도 - 도64d



(52) CPC특허분류

*A61B 6/481* (2013.01)  
*A61K 51/1069* (2020.05)  
*A61K 51/1096* (2013.01)  
*C07K 16/2815* (2013.01)  
*G01N 33/534* (2013.01)  
*G01N 33/566* (2013.01)  
*G01N 33/6872* (2013.01)  
*C07B 2200/05* (2013.01)  
*C07K 2317/30* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는, 방법:

대상체에게 인간 CD8에 결합하는 라벨된 항원 결합 구조체를 제공하고,

이때 상기 라벨은  $^{89}\text{Zr}$ 을 포함하고,

이때 상기 라벨은 주사 시  $0.5\text{--}3\text{ mCi} \pm 20\%$ 의 방사선을 제공하며,

이때  $0.2 \sim 10\text{mg}$  양의 전체 항원 결합 구조체가 해당 대상체에게 제공된다.

#### 청구항 2

환자를 치료하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 방법:

암으로 진단받은 인간 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체의 용량을 투여하고, 이때 이 용량은 다음을 포함하며:

$^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체는 약  $0.5 \sim 3.6\text{ mCi}$ 의 방사선 활성을 제공하고; 그리고

약  $10\text{ mg}$  또는 그 미만의 상기 항원-결합 구조체;

상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 해당 환자에게서  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 탐지하여, 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 생성시키는 것을 더 포함하며, 이때 제 1 시점은 투여 후 약 6 시간 내지 36 시간 시점이며;

해당 환자의 상기 제 1 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물에서 CD8 세포의 제 1 풍도 및/또는 분포를 결정하고;

해당 환자에게 암에 대한 제 1 치료를 투여하고;

제 1 치료제 투여 후, 암 진단을 받은 인간 환자에게 제 2 용량의 상기 항원-결합 구조체를 투여하고;

해당 환자의 상기 제 2 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물에서 CD8 세포의 제 2 풍도 및/또는 분포를 결정하고;

상기 환자의 제 1 이미지를 환자의 제 2 이미지와 비교하여, 이 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로 하여 해당 환자 제 2 암의 치료제를 투여한다.

#### 청구항 3

청구항 2에 있어서, 이때 비교는 제 2 이미지의 침윤 증가 여부를 판단하는 것을 포함하고, 증가는 제 1 치료요법이 효과가 있고, 따라서 1 치료를 지속한다는 것을 나타내며, 이때 제 2 이미지에서 침윤의 변화 또는 감소 없다는 것은 제 1 치료요법이 효과가 없으며, 상기 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로 하여, 해당 환자에게 제 2 함 치료요법을 투여한다는 것을 나타내는, 방법.

#### 청구항 4

환자를 치료하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는, 방법:

암으로 진단받은 인간 환자에게 CD8 PET 추적자의 용량을 투여하고, 이때 이 용량은 다음을 포함하며:

주사시 약  $0.5 \sim 3.6\text{ mCi}$ 의 방사선 활성을 제공하는 CD8 PET 추적자; 그리고

약  $5\text{ 마이크로그램} \sim 50\text{ mg}$ 의 CD8 PET 추적자;

해당 환자에서 CD8 PET 추적자를 탐지하고, 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서, 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 생성시키고, 이때 제 1 시점은 투여 후 약 1 시간 내지 36 시간 시점이며;

해당 환자의 상기 제 1 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물에서 CD8 PET 추적자의 제 1 풍도 및/또는 분포를 결정하고;

해당 환자에게 암에 대한 제 1 치료를 투여하고;

제 1 치료제 투여 후, 암 진단을 받은 인간 환자에게 제 2 용량의 해당 CD8 PET 추적자를 투여하고;

해당 환자의 상기 제 2 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물에서 CD8 PET 추적자의 제 2 풍도 및/또는 분포를 결정하고;

상기 환자의 제 1 이미지를 환자의 제 2 이미지와 비교하여, 이 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로 하여 해당 환자 제 2 암의 치료제를 투여한다.

#### 청구항 5

청구항 1-4중 임의의 한 항에 있어서, 이때 제 1 풍도는 이 환자의 제 1 이미지 상에 해당 CD8 PET 추적자 또는  $^{89}\text{Zr}$  신호의 제 1 강도이며, 이때 제 2 풍도는 이 환자의 제 1 이미지 상에 해당 CD8 PET 추적자 또는  $^{89}\text{Zr}$  신호의 제 2 강도인, 방법.

#### 청구항 6

청구항 1-4중 임의의 한 항에 있어서, 이때 종양의 위치는 환자의 제 1 이미지에서 보다 환자의 제 2 이미지에서 방사선의 증가로 표시되는, 방법.

#### 청구항 7

청구항 2-6중 임의의 한 항에 있어서, 이때 제 1 시점은 투여 후 20 ~ 34 시간 시점이며, 이때 제 2 풍도 및/또는 분포의 결정은 제 2 용량이 투여된 후 20 ~ 34 시간 시점에 일어나는, 방법.

#### 청구항 8

청구항 4에 있어서, 이때 CD8 PET 추적자는 반감기가 3시간 미만인 PET 동위원소를 포함하는, 방법.

#### 청구항 9

대상체를 치료하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 방법:

신생물을 보유하고, 면역요법제 ("IOT")으로 치료중인 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고;

이때 상기 항원 결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함하고,

이때 상기 항원 결합 구조체는 해당 대상체에게서 면역 반응을 야기하지 않고,

이때 해당 검출가능한 마커는  $^{89}\text{Zr}$ 을 포함하고,

이때 해당 검출가능한 마커는 주사 시  $0.5-3 \text{ mCi} \pm 20\%$ 의 방사선을 제공하며, 그리고

이때 0.2 ~ 10mg 양의 전체 항원 결합 구조체가 해당 환자에게 제공된다.

상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하고 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고; 그리고

대체 IOT가 해당 환자에게 투여되며 만일 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 아니라면, 해당 신생물의 TIL 상태가 양성이 될 때까지 상기 방법을 반복하는 단계를 포함한다.

#### 청구항 10

청구항 9에 있어서, 이때 모니터링은 투여 후 8 시간 안에 수행되는, 방법.



#### 청구항 11

청구항 9에 있어서, 이때 모니터링 또는 추가 제 2 모니터링은 투여 후 36 시간 안에 실시되는, 방법.

#### 청구항 12

암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법에 있어서 다음을 포함하는 방법:

CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 1 이미지를 제공하고;

후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고;

후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 2 이미지를 제공하고;

제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여 다음을 결정한다:

a) 해당 종양이 CD8 침윤 증가를 보여주는지의 여부, 또는

b) 종양이 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨을 주는지,

이때, a)인 경우, 그러면 해당 대상체에게 이 치료요법을 지속하도록 지시한다.

#### 청구항 13

청구항 12에 있어서, 이때 b)의 경우라면, 그 다음 또다른 라운드의 요법을 투여하고, 이 종양 내 해당 CD8 세포의 제 3 이미지를 제공하고; 제 1 이미지와 제 3 이미지를 비교하고 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소되었는지를 결정하는 것을 포함하고; 그리고 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨이 보이면, 해당 요법을 중단하는, 방법.

#### 청구항 14

암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 방법:

CD8 PET 추적자를 이용하여 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 1 이미지를 제공하고;

후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고;

치료요법 투여 후, 해당 CD8 PET 추적자를 이용하여 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 2 이미지를 제공하고;

제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여 다음을 결정한다:

a) 해당 종양이 CD8 침윤 증가를 보여주는지의 여부, 또는

b) 종양이 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨을 주는지,

이때, a)인 경우, 그러면 해당 대상체에게 이 치료요법을 지속하도록 지시한다.

#### 청구항 15

인간 대상체를 치료하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는 방법:

후보 치료제를 인간 대상체에게 투여하고;

인간 대상체에 있는 종양의 크기가 해당 후보 치료제에 반응하여 증가되었는지 또는 감소되었는지 여부를 결정하고;

해당 후보 치료제 이후, 크기가 감소되었다면, 그런 다음, CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 후보 치료제에 반응하여 종양 안에 존재하는 CD8의 양이 증가되었는지를 결정하고,

이때 CD8의 양 증가 없이 종양 크기 증가는 종양 진행을 나타내는 반면, CD8의 양 증가와 함께 종양 크기의 증가 종양 허위진행을 나타내고, 이때 만일 해당 환자가 종양 허위진행을 경험하는 경우, 치료는 지속되며, 이때 만일 해당 환자가 종양 진행을 경험하는 경우, 치료는 변경된다.

## 청구항 16

라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법에 있어서, 다음을 포함하는, 방법:

$^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 투여하고;

약 6 시간 이내에, 대상체의  $^{18}\text{F}$  분포에 대해 해당 대상체를 PET 스캔하고;

CD8 PET 추적자를 해당 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 PET 추적자는  $^{89}\text{Zr}$ 을 포함하고; 그리고

CD8 PET 추적자의 투여 후 약 36 시간 내에,  $^{89}\text{Zr}$  분포에 대해 해당 대상체에서 PET 스캔을 수행한다.

## 청구항 17

청구항 1-16중 임의의 한 항에 있어서, 이때 해당 대상체 또는 환자는 치료요법을 수용하고, 이때 이 치료요법은 다음중 적어도 하나로부터 선택되는, 방법: 이필리무맙, 펌브롤리주맙, 니볼루맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 그리고 두르발루맙.

## 청구항 18

청구항 1-16중 임의의 한 항에 있어서, 이때 해당 대상체 또는 환자는 치료요법을 수용하고, 이때 이 치료요법은 다음중 적어도 하나로부터 선택되는, 방법: BMS-1001, BMS-1116, CA-170, CA-327, 이미퀴모드(imiquimod), 레스퀴모드, 852A, VTX-2337, ADU-S100, MK-1454, 이브루티닙, 3AC, 이텔라리십, IPI-549, 에파카도스테트, AT-38, CPI-444, 비파테난트, 프레라테난트, PBF, ZD4635, 가루니세르티닙, OTX015/MK-8628, CPI-0610.

## 청구항 19

청구항 1-16중 임의의 한 항에 있어서, 이때 해당 대상체 또는 환자는 치료요법을 수용하고, 이때 이 치료요법은 다음중 적어도 하나로부터 선택되는 방법: LAG-3에 대한 항체, TIGIT에 대한 항체, MK-4280, MK-7684, 및/또는 케이트루다와 복합되어 앞서 기술된 것중 임의의 것.

## 청구항 20

청구항 1-3, 5-7, 9-11, 12, 13, 15, 17, 18, 또는 19중 임의의 한 항에 있어서, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 미니바디 또는 디아바디이며, 이때 상기 항원 결합 구조체는 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 필수적으로 인간 아미노산 서열로 구성되며, 경쇄 가변 영역은 필수적으로 인간 아미노산 서열로 구성되는, 방법.

## 청구항 21

청구항 1-3, 5-7, 9-11, 12, 13, 15, 17, 18, 또는 19중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:147 내의 3개 중쇄 CDRs과 서열 식별 번호:147 내의 3개 경쇄 CDRs을 포함하는, 방법.

## 청구항 22

청구항 1-3, 5-7, 9-11, 12, 13, 15, 17, 18, 또는 19중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:147에 있는 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 중쇄 가변 영역, 그리고 서열 식별 번호:147에 있는 경쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

## 청구항 23

청구항 1-3, 5-7, 9-11, 12, 13, 15, 17, 18, 또는 19중 임의의 한 항에 있어서, 이때 해당 대상체 또는 환자는 다음중 하나 또는 그 이상의 암에서 선택된 암을 가지고 있는, 방법: 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 그리고 백혈병, 림프성 악성 종양, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 그리고 백혈병, 림프구성 악성 종양, 편평세포 암(가령, 상피 편평세포 암), 폐암, 소(small)-세포 폐암, 비-소 세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평 암종, 복막 암, 간세포의 암, 위 또는 위의 암, 위장암, 췌장암, 교모세포종, 경부암, 난소 암, 간 암, 방광 암, 요도관 암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장 또는 콩팥암, 전립선 암, 외음 암, 갑상선암, 간의 암종, 항문 암종, 음경 암종, 흑색종, 다발성 골수종 및 B-세포 림프종, 뇌, 뿐만

아니라 두경부암, 성인 및 소아 고형 암, 그리고 고형 종양.

#### 청구항 24

청구항 2-15 및 17중 임의의 한 항에 있어서, 이때 해당 치료는 본원에서 제공된 면역 체크 포인트 억제제, IOT, 또는 화학치료요법적 제제가 내포되나, 이에 국한되지 않은 본원에서 제공된 치료요법중 적어도 하나를 포함하는, 방법.

#### 청구항 25

전술한 항들중 임의의 한 항에 있어서, 이때 인간 CD8은 인간 CD8 알파쇄인, 방법.

#### 청구항 26

전술한 항들중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 항원 결합 구조체는 인간 CD8 베타쇄보다 인간 CD8 알파쇄에 대해 선택적인, 방법.

#### 청구항 27

전술한 항들중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 항원 결합 구조체는 인간 CD8 알파쇄보다 인간 CD8 베타쇄에 대해 선택적인, 방법.

#### 청구항 28

전술한 항들중 임의의 한 항에 있어서, 이때 알파쇄는 서열 식별 번호:134의 서열을 갖는, 방법.

#### 청구항 29

전술한 항들중 임의의 한 항에 있어서, 이때 인간 CD8은 인간 CD8 베타쇄인, 방법.

#### 청구항 30

전술한 항들중 임의의 한 항에 있어서, 이때 검출가능한 마커의 증가는 CD8 침윤 증가의 증가가 있음을 나타내는, 방법.

#### 청구항 31

전술한 항들중 임의의 한 항에 있어서, 이때 제 1 이미지에서 제 2 이미지로 CD8 PET 추적자로부터의 신호 증가는 종양에서 침윤 증가의 증가가 있음을 나타내는, 방법.

#### 청구항 32

전술한 항들중 임의의 한 항에 있어서,

이때 침윤의 증가는 제 1 치료요법이 해당 종양에 효과적임을 나타내고,

이때 침윤의 증가는 제 1 이미지와 제 2 이미지 간에 탐지된 PET 신호의 증가로 나타나며, 그리고

이때 PET 탐지 신호는 CD8 PET 추적자 또는 CD8 항원 결합 구조체의 검출가능한 마커로부터 나오는, 방법.

#### 청구항 33

청구항 32에 있어서, 이때 PET 탐지된 신호의 증가는 적어도 10%인, 방법.

#### 청구항 34

청구항 32에 있어서, 이때 PET 탐지된 신호의 증가는 적어도 100%인, 방법.

#### 청구항 35

청구항 32에 있어서, 이때 PET 탐지된 신호의 증가는 적어도 1000%인, 방법.

#### 청구항 36

청구항 1-15 및 17중 임의의 한 항에 있어서, 표준 흡수 값 ("SUV")을 결정하는 것을 더 포함하며, SUV를 결정하는 방법은 다음을 포함하는, 방법:

$r$ 을 결정하고, 여기에서  $r$ 은 PET 스캐너를 이용하여 관심 영역("ROI") 내에서 측정된 항원 결합 구조체로부터 나온 방사선의 방사능활성 농도 (kBq/ml)이며;

$a'$ 를 결정하고, 이때  $a'$ 는 주사된 검출가능한 마커 (kBq)의 데코이-보정된 양이며;

환자의 체중,  $w$ 를 결정하고; 그리고

$r (a'/W)$ 의 결과로써 SUV 결정한다.

#### 청구항 37

청구항 36에 있어서, 두 번째 합산된 신호 수준을 결정하기 위해 제 2 ROI에 대한 프로세스를 반복하고, 첫 번째 합산 신호 수준과 두 번째 합산 신호 수준을 비교하고, 이때 제 1 이미지에서 제 2 이미지로 CD8 ROI 추적자로부터의 신호 증가는 종양에서 침윤 증가의 증가가 있음을 나타내는, 방법.

#### 청구항 38

인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 시각화하기 위한 비-침습성 방법에서, 다음을 포함하는 방법:

(a) 인간 대상체에게 선택적으로 CD8에 결합하고, PET 검출가능한 마커로 라벨된 추적자를 투여하고,

(b) IHC (면역조직화학) 부재 하에서 PET에 의해 (a) 이후 1-36 시간 안에 대상체에서 추적자의 분포를 모니터링하고, 이때 PET 스캔은 해당 대상체 내 조직 용적이 선택된 양 초과 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포로 침윤되었는지를 나타낸다.

#### 청구항 39

다음을 포함하는 진단 조성물:

$3.0 \pm 20\%$  mCi의  $^{89}\text{Zr}$ -Df-라벨된 항원 결합 구조체;

20 mM 히스티딘;

5% 슈크로스;

51-62 mM 염화 나트륨;

141-194 아르기닌; 그리고

2-20 mM 글루탐산.

#### 청구항 40

청구항 39에 있어서, 이때 대상체의 체중 kg당 1-250 마이크로그램의 항원 결합 구조체가 있고, 이때 상기 항원 결합 구조체는 미니바딘, 조성물.

#### 청구항 41

다음을 포함하는 CD8 조성물용 제형:

CD8 항원 결합 구조체, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체의 크기는 105 kDa 미만이며; 그리고

해당 CD8 항원 결합 구조체와 연합된  $^{89}\text{Zr}$  방사능라벨, 이때 방사능라벨은 해당 제형에 대해 0.5 초과하지만, 3.6 mCi 미만의 방사선을 제공한다.

이때 해당 제형은 인간에게 투여하도록 구성된다.

#### 청구항 42

청구항 41에 있어서, 이때 방사능라벨은 0.5 초과하지만, 1.0 mCi 미만의 방사선을 제공하는, 제형.

#### 청구항 43

청구항 42에 있어서, 이때 방사능라벨은 0.75 mCi 미만의 방사선을 제공하는, 제형.

#### 청구항 44

청구항 1-3, 5-7, 9-13, 15, 또는 17-38중 임의의 한 항에 따른 방법에 있어서 용도, 또는 약물로써 용도를 위한 항원-결합 구조체.

#### 청구항 45

청구항 4-8, 14, 16, 17-19, 또는 24-38중 임의의 한 항에 따른 방법에 있어서 용도, 또는 약물로써 용도를 위한 CD8 PET 추적자.

#### 청구항 46

청구항 44에 있어서, 또는 청구항 45에 있어서, 이때 방사능라벨은 0.5 초과하지만, 1.0 mCi 미만의 방사선을 제공하는, 항원-결합 구조체 또는 CD8 PET 추적자.

#### 청구항 47

청구항 44에 있어서, 또는 청구항 45에 있어서, 이때 방사능라벨은 0.75 mCi 미만의 방사선을 제공하는, 항원-결합 구조체 또는 CD8 PET 추적자.

#### 청구항 48

청구항 39-40, 청구항 41-43, 청구항 44, 46 또는 47, 또는 청구항 45, 46 또는 47에 있어서, 이미지화, 탐지, 진단, 수술, 단계 파악, 치료, 치료 모니터링, 질환 진행 모니터링, 그리고 모니터링 요법중 적어도 하나에 용도에 사용을 위한 조성물, 제형, 항원-결합 구조체 또는 CD8 PET 추적자.

#### 청구항 49

청구항 39-40, 청구항 41-43, 청구항 44, 46 또는 47, 또는 청구항 45, 46 또는 47에 있어서, 이미지화, 탐지, 진단, 수술, 단계 파악, 치료, 치료 모니터링, 질환 진행 모니터링, 그리고 CD8 의존적 장애, 임의선택적으로 암의 모니터링 요법중 적어도 다음 하나의 용도에 사용을 위한 조성물, 제형, 항원-결합 구조체 또는 CD8 PET 추적자.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

우선권

[0002]

본 출원은 PCT 출원으로써, 2018년 9월 28일자로 제출된 U.S. 출원 번호 62/738,938, 및 2019년 3월 29일자로 제출된 U.S. 출원 번호 62/826,606에 대한 우선권을 주장하며, 이들 둘의 전문은 본원의 참고자료에 전문이 편입된다.

[0003]

서열 목록

[0004]

본 출원은 전자 형식의 서열 목록이 함께 제출되었다. 이 서열 목록은 2019년 9월 27일에 생성된 IGNAB047WOSEQLIST.txt라는 파일로 제공되며, 크기는 126,124 바이트이다. 서열 목록의 전자 형식의 정보는 전체가 참고자료로 본원에 편입된다.

### 배경 기술

[0005]

배경

[0006]

분야

[0007]

이 기술은 일반적으로 CD8과 관련된 이미징 및 치료 측면과 관련된다.

[0008] **관련 기술의 설명**

[0009] CD8 (분화 클러스터)은 막경유 당단백질이며, T-세포의 하위클래스 (세포독성 T-세포가 내포됨)에 대한 특이적 마커(marker)다. CD8은 CD8 알파 서브 유닛과 CD8 베타 서브 유닛의 이중이량체 또는 CD8 알파 동종이량체로 어셈블리된다. 어셈블리된 이량체 CD8 복합체는 MHC 클래스 I 세포에 의해 제시되는 항원을 인지하기 위해 T-세포 수용체 (TCR)와 함께 공동-수용체로 작용한다. CD8은 T-세포의 발달 및 성숙 T-세포의 활성화에 역할을 한다. T-세포 국소화의 변화는 면역 반응 진행을 반영할 수 있고, 시간 경과에 따라 발생할 수 있다.

[0010] U.S. 특허 공개 번호 20160024209에서 논의된 것들을 비롯하여 다수의 CD8 지향된 항원 결합 구조체들이 존재한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0011] **요약**

[0012] 일부 구체예들에서, 생체내에서 CD8을 모니터링하는 방법이 제공된다. 이 방법은 CD8 미니바디(minibody)를 대상체에게 제공하는 것을 포함하며, 이때 해당 CD8 미니바디는 CD8에 결합하고 (도 1C에 나타난 것과 같이), 이때 해당 미니바디는 검출가능한 마커로 라벨되며; 그리고 해당 CD8 미니바디를 해당 대상체에게 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체 안에 해당 CD8 미니바디의 분포를 모니터링한다.

[0013] 일부 구체예들에서, 생체내에서 CD8을 모니터링하는 방법은 CD8 미니바디를 대상체에게 제공하는 것을 포함하며, 이때 해당 CD8 미니바디는 CD8 (도 1C에 나타난 것과 같이)에 결합하고, 이때 해당 미니바디는 검출가능한 마커로 라벨되며; 그리고 해당 대상체 안에 해당 CD8 미니바디의 분포를 모니터링하며, 이때 이러한 모니터링은 해당 대상체의  $\text{mm}^2$  당 500개 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포로 침윤된 조직을 탐지할 수 있고, 이때 모니터링은 PET를 통하여 이루어진다.

[0014] 일부 구체예들에서, CD8 포지티브 세포를 시각화시키는 방법은 CD8 미니바디를 대상체에게 제공하는 것을 포함하며, 이때 해당 CD8 미니바디는 검출가능한 마커로 라벨되며, 이때 해당 CD8 미니바디 서열에서 인간화되어, 인간 CD8에 결합하고; 그리고 해당 CD8 미니바디를 해당 대상체에게 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체 안에 해당 CD8 미니바디의 분포를 모니터링하고, 이때 이러한 모니터링은 해당 대상체의  $\text{mm}^2$  당 500개 또는 그 미만의 CD8 포지티브 세포로 침윤된 조직을 탐지할 수 있고, 이때 모니터링은 PET를 통하여 이루어진다.

[0015] 일부 구체예들에서, 상기 세포 카운트 (이를 테면, 500개 또는 그 미만)는 10 마이크론 또는 30 마이크론 깊이 기준이다.

[0016] 일부 구체예들에서, 인간에서 세포를 가시화시키는 방법은 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 대상체에게 제공하는 것을 포함하며, 이때 해당 수단은 검출가능한 라벨을 포함하고; 그리고 해당 대상체에게 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체에서 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단의 제 1 분포를 모니터링하고, 결정하는 것을 포함한다.

[0017] 일부 구체예들에서, 대상체에게 미니바디를 투여하는 방법은 대상체에게 인간 CD8에 결합하는 라벨된 미니바디를 제공하는 것을 포함하고, 이때 3 mCi+20%의 방사선이가 해당 라벨된 미니바디를 통하여 해당 대상체에게 제공되며, 이때 전체 단백질의 0.2 ~ 10mg의 양이 해당 대상체에게 제공된다.

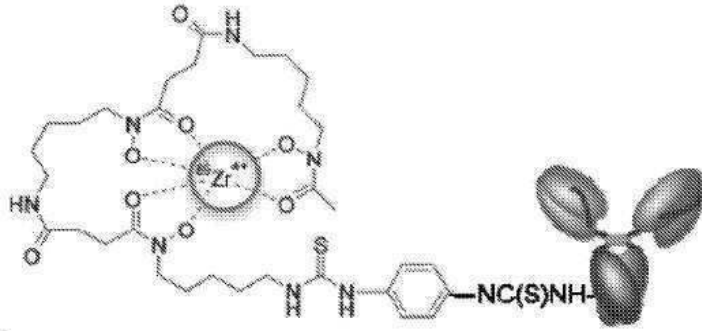
[0018] 일부 구체예들에서, 대상체에게 미니바디를 투여하는 방법은 대상체에게 인간 CD8에 결합하는 라벨된 미니바디를 제공하는 것을 포함하고, 이때 방사선의 0.75-1.5+/- 20% mCi가 해당 라벨된 미니바디를 통하여 해당 대상체에게 제공되며, 이때 전체 단백질의 0.2 ~ 10mg의 양이 해당 대상체에게 제공된다.

[0019] 일부 구체예들에서, 환자를 치료하는 방법은 암으로 진단받은 인간 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체의 용량을 투여하는 것을 포함하고, 이때 이 용량(dose)은 다음을 포함한다:  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체 (약 3 mCi의 방사선 활성을 제공함); 그리고 약 10 mg 또는 그 미만의 상기 항원-결합 구조체. 이 방법은 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 해당 환자에게서  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 탐지하여, 해당 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 만들고, 이때 제 1 시점은 투여 후 약 6 시간 내지 36 시간이며; 해당 환자의 제 1 이미지에 기초하여 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물(neoplasia)에서 CD8 세포의 제 1 분

도 및/또는 분포를 결정하고; 그리고 해당 하나 또는 그 이상의 조직의 CD8 세포의 제 1 풍도 및/또는 분포를 기초하여 해당 환자에게 암에 대한 제 1 치료를 투여하는 것을 더 포함한다.

- [0020] 일부 구체예들에서, 종양을 치료하는 방법은 미니바디를 대상체에게 투여하여, 해당 미니바디가 이 대상체 안에 있는 종양에 결합하여 라벨된 종양이 형성되도록 하는 것을 포함하고, 이때 상기 미니바디는 인간 CD8에 결합하고, 이때 상기 미니바디는 검출가능한 라벨에 연계된다. 상기 미니바디가 임의의 종양의 표면에 편향된 방식으로 결합하여 라벨된 종양을 형성하는 경우, 면역 체크포인트(checkpoint) 억제제로 구성된 군에서 선택된 치료제(treatment)를 투여한다. 상기 미니바디가 도처의 모든 종양에 결합하여 라벨된 종양을 형성하는 경우, 면역 체크포인트 억제제를 투여하지 않는다.
- [0021] 일부 구체예들에서, 대상체를 치료하는 방법은 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 인간 미니바디를 투여하고; 해당 인간 미니바디의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL")의 제 1 상태를 결정하고; 그리고 해당 신생물의 적어도 제 1 TIL 상태에 근거하여 해당 환자를 치료하는 것을 포함한다.
- [0022] 일부 구체예들에서, 대상체에서 CD8 분포를 분석하는 방법은 제 1 PET 이미지를 통하여 검출가능한 마커의 분포 이미지를 제공하고 (이때 상기 검출가능한 마커는 CD8 미니바디에 연계되며, 이때 해당 CD8 미니바디 인간 CD8에 결합하고, 이때 해당 CD8 미니바디는 해당 면역체에서 면역 반응을 일으키지 않고); 해당 대상체의 제 2 PET 이미지를 통하여 FDG 마커 분포의 이미지를 제공하고; 상기 제 1 PET 이미지를 상기 제 2 PET 이미지 상에 겹쳐진 것을 포함하는 제 3 PET 이미지를 생성시키고; 그리고 상기 제 3 PET 이미지에 기초하여 종양이 TIL인지를 확인하는 것을 포함한다.
- [0023] 일부 구체예들에서, 대상체를 치료하는 방법은 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고; 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고; 그리고 적어도 하나의 신생물의 TIL 상태가 네가티브인 경우, 면역요법제 ("IOT")를 해당 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 선택적으로, 상기 상태가 TIL 포지티브가 될 때까지 지속된다.
- [0024] 일부 구체예들에서, 대상체를 치료하는 방법은 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고; 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고; 그리고 상기 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 아닌 경우, 대체 면역요법제 ("IOT")를 해당 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 선택적으로, 상기 상태가 TIL 포지티브가 될 때까지 지속된다.
- [0025] 일부 구체예들에서, 종양을 특징화시키는 방법은 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 인간 대상체에게 적용시키고, 이때 상기 항원-결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함하고; 상기 검출가능한 마커 분포를 모니터링하고; 상기 검출가능한 마커 분포를 기반으로 하여 이미지를 생성하고; 그리고 사용자가 해당 종양을 특징화할 수 있도록 이 사용자에게 해당 이미지를 나타내는 것을 포함한다.
- [0026] 일부 구체예들에서, 이미지를 생성시키는 방법은 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 적용시키고, 이때 상기 항원-결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함하고; 해당 종양 내 위치 안에 적어도 하나의 검출가능한 마커를 탐지하고, 탐지된 각 검출가능한 마커에 대해 포지티브 픽셀(pixel)을 할당하고; 그리고 할당된 각 포지티브 픽셀 분포에 기초하여 이미지를 생성시키고, 이때 이 이미지는 비-일과적(non-transitory) 컴퓨터 판독가능한 매체에 저장된다.
- [0027] 일부 구체예들에서, 양전자 방출 단층 촬영 ("PET") 방법은 대상체에게 CD8에 결합하는 추적자(tracer)를 투여하고; 섬광체(scintillator)를 제공하고; 해당 섬광체를 이용하여 상기 추적자에 의해 만들어진 광자 쌍을 탐지하고; 그리고 해당 광자 쌍의 탐지를 이용하여 해당 섬광체로부터 결과물을 가져 오고, 이를 일치(coincidence) 이벤트 목록으로 전환시키도록 구성된 프로세서를 통해 처리되는 일치 이벤트 목록을 통해 추적자의 공급원의 위치를 알아내는 것을 포함하고, 이때 해당 대상체 내 조직 또는 신생물 mm<sup>3</sup> 당 약 300 ~ 약 500개의 CD8 포지티브 세포가 탐지될 수 있다.
- [0028] 일부 구체예들에서, 진단 조성물을 제조하는 방법은 미니바디를 테스페리옥사민에 콘쥬게이트 Df-미니바디를 만들고; 이 Df-미니바디에 <sup>89</sup>Zr를 방사능라벨링시켜 방사능라벨된 미니바디를 만들고; 상기 방사능라벨된 미니바디를 정제하고; 그리고 해당 방사능라벨된 미니바디와 콜드 미니바디를 혼합하여 진단 조성물을 만드는 것을 포함하고, 이때 상기 미니바디와 콜드 미니바디는 CD8 상의 동일한 에피토프에 결합한다.
- [0029] 일부 구체예들에서, 진단 조성물은 3.0±20% mCi의 <sup>89</sup>Zr-Df-라벨된 미니바디; 20 mM 히스티딘; 5% 슈크로스; 51-62 mM 염화 나트륨; 141-194 아르기닌; 그리고 2-20 mM 글루탐산을 포함한다.

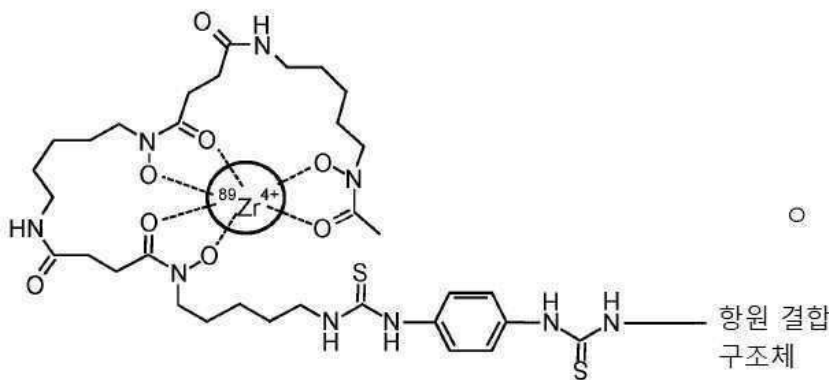
[0030] 일부 구체예들에서, 진단 조성물은 다음 구조를 포함하는 라벨된 미니바디를 포함한다:



[0031]

[0032] 이때 이 미니바디는 서열 식별 번호: 1, 3, 16, 또는 147 안의 중쇄 가변 영역과 서열 식별 번호: 7, 9, 15 또는 147 안의 경쇄 가변 영역을 포함하고, 이때 해당 조성물은 적어도 3 mCi의 방사선을 제공한다.

[0033] 일부 구체예들에서, 진단 조성물은 다음 구조를 포함하는 라벨된 미니바디를 포함한다:



[0034]

[0035] 이때 이 미니바디는 서열 식별 번호: 1, 3, 16, 또는 147 안의 중쇄 가변 영역과 서열 식별 번호: 7, 9, 15 또는 147 안의 경쇄 가변 영역을 포함하고, 이때 해당 조성물은 적어도 3 mCi의 방사선을 제공한다.

[0036] 일부 구체예들에서, 조성물은 CD8에 결합하고, 활성 마커를 포함하는 제 1 미니바디; 그리고 CD8에 결합하는 제 2 미니바디를 포함하며, 이때 제 2 미니바디는 비활성 마커를 포함하거나, 또는 활성 마커가 결합되어 있다.

[0037] 일부 구체예들에서, 진단 조성물은 방사능라벨에 콘쥬게이트된 제 1 CD8 미니바디; 그리고 방사능라벨에 콘쥬게이트 안 된 제 2 CD8 미니바디를 포함하고, 이때 제 1 미니바디와 제 2 CD8 미니바디는 동일한 서열을 갖고, 이때 해당 조성물은 약 3 mCi의 방사선을 제공하고, 이때 해당 조성물은 전체 단백질 양의 1.5-10 mg을 제공한다.

[0038] 일부 구체예들에서, 대상체를 이미지화시키는 방법은 상기에서 제공된 조성물중 임의의 하나를 투여하고; 해당 대상체를 이미지화시켜 제 1 이미지를 얻고; 상기에서 제공된 조성물중 임의의 하나의 제 2 용량을 투여하고; 그리고 해당 대상체를 이미지화시켜 제 2 이미지를 얻고; 그리고 제 1 이미지를 제 2 이미지에 비교하는 것을 포함한다.

[0039] 일부 구체예들에서, 표준 흡수 값(uptake value)을 결정하는 방법은 항원 결합 구조체를 대상체에게 적용하고, (이때 상기 항원 결합 구조체는 방사능활성 프로브를 포함하고); r을 결정하며, 여기에서 r은 PET 스캐너를 이용하여 측정된 항원 결합 구조체에서 나온 방사선의 방사능활성 농도 (kBq/ml) 이며; a'를 결정하고, 이때 a'는 주사된 방사능라벨된 추적자 (kBq)의 데코이-보정된 양(decay-corrected amount)이며; 환자의 체중인 w를 측정하고; 그리고 SUV는  $r(a'/w)$ 의 결과로 결정하는 것을 포함한다.

[0040] 일부 구체예들에서, 이미지를 분석하는 방법은 이미지를 제공하고; 이 이미지를 표시하여 이미지에 제 1 관심 영역 (ROI)을 특정하고; 제 1 ROI 내의 데이터 포인트에 대한 신호 강도를 결정하고; 제 1 ROI 내에서 신호 강도의 평균 값을 결정하고; 제 1 ROI 내에서 각 신호 강도를 합산하여, 제 1 ROI에 대한 신호 수준의 제 1 합계를 얻는 것을 포함하고, 이때 제 1 ROI는 대상체에게 투여된 항원 결합 구조체와 연합된 검출가능한 마커의 양에 대한 데이터를 나타낸다.



- [0041] 일부 구체예들에서, 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하는 방법이 제공된다. 이 방법은 대상체에게 인간 CD8에 결합하는 라벨된 항원 결합 구조체를 제공하는 것을 포함한다. 상기 라벨은  $^{89}\text{Zr}$ 를 포함하며, 상기 라벨을 주사하면 0.75 (또는 0.5) - 3 mCi+20%의 방사선을 제공하고, 0.2 ~ 10mg 양의 전체 항원 결합 구조체가 해당 대상체에게 제공된다.
- [0042] 일부 구체예들에서, 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 다음을 포함한다: a) 암으로 진단받은 인간 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체의 용량을 투여하고, 이때 이 용량은 약 0.75 (또는 0.5) 내지 3.6 mCi의 방사선 활성을 제공하는  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체; 그리고 약 10 mg 또는 그 미만의 상기 항원-결합 구조체를 포함하며; b) 해당 환자에서 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 탐지하여 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 생성시키고, 이때 제 1 시점은 투여 후 약 6 시간 내지 36 시간의 시점이며; c) 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물에서 해당 환자의 상기 제 1 이미지를 기반으로 하여 CD8 세포의 제 1 풍도 및/또는 분포를 결정하고; d) 해당 환자에게 암에 대한 제 1 치료를 투여하고; e) 제 1 치료제 투여 후, 암 진단을 받은 인간 환자에게 제 2 용량의 상기 항원-결합 구조체를 투여하고; f) 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물에서 환자의 제 2 이미지를 기반으로 하여 CD8 세포의 제 2 풍도 및/또는 분포를 결정하고; 그리고 g) 상기 환자의 제 1 이미지를 환자의 제 2 이미지와 비교하고, 상기 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로 하여, 해당 환자에게 해당 암의 제 2 치료제를 투여한다.
- [0043] 일부 구체예들에서, 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 다음을 포함한다: a) 암으로 진단받은 인간 환자에게 CD8 PET 추적자의 용량이 투여되고, 이때 이 용량은 다음을 포함한다: 약 0.75 (또는 0.5) 내지 3.6 mCi의 방사선 활성을 제공하는 CD8 PET 추적자; 그리고 약 5 마이크로그램 ~ 50 mg의 해당 CD8 PET 추적자 (또는 약 20 마이크로그램 ~ 10 mg); b) 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 해당 환자에서 CD8 PET 추적자를 탐지하여, 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 생성시키고, 이때 제 1 시점은 투여 후 약 1 시간 내지 36 시간 시점이며; c) 해당 환자의 상기 제 1 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물에서 해당 CD8 PET 추적자의 제 1 풍도 및/또는 분포를 결정하고; d) 해당 환자에게 암에 대한 제 1 치료를 투여하고; e) 제 1 치료제 투여 후, 암 진단을 받은 인간 환자에게 제 2 용량의 해당 CD8 PET 추적자를 투여하고; f) 환자의 제 2 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물에서 해당 CD8 PET 추적자의 제 2 풍도 및/또는 분포를 결정하고; 그리고 g) 상기 환자의 제 1 이미지를 환자의 제 2 이미지와 비교하고, 상기 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로 해당 환자에게 해당 암의 제 2 치료제를 투여한다.
- [0044] 일부 구체예들에서, 이 방법은 신생물을 보유하고, 면역요법제 ("IOT")으로 치료중인 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고; 이때 상기 항원 결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함하고, 이때 상기 항원 결합 구조체는 해당 대상체에게서 면역 반응을 야기하지 않고, 이때 해당 검출가능한 마커는  $^{89}\text{Zr}$ 를 포함하고, 이때 해당 검출가능한 마커는 주사하면 0.5-3 mCi+20%의 방사선을 제공하고, 이때 0.2 ~ 10mg 양의 전체 항원 결합 구조체가 해당 환자에게 제공되며; 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고; 그리고 상기 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 아니면 대체 IOT가 해당 환자에게 투여되고, 해당 신생물의 TIL 상태가 양성이 될 때까지 상기 방법을 반복하는 단계를 포함한다.
- [0045] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 다음을 포함한다: i) CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 1 이미지를 제공하고; ii) 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고; iii) 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 2 이미지를 제공하고; 그리고 iv) 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여 다음을 결정하고: a) 해당 종양이 CD8 침윤 증가를 보여주는지, 또는 b) 해당 종양이 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨을 주는지를 결정하고, 이때, a)인 경우, 그러면 해당 대상체에게 이 치료요법을 지속하도록 지시한다.
- [0046] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 다음을 포함한다: i) CD8 PET 추적자를 이용하여 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 1 이미지를 제공하고; ii) 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고; iii) 치료요법 투여 후, 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 2 이미지를 제공하고 해당 CD8 PET 추적자를 이용하여; 그리고 iv) 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여 다음을 결정하고: a) 해당 종양이 CD8 침윤 증가를 보여주는지, 또는 b) 해당 종양이 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소

됨을 주는지를 결정하고, 이때, a)인 경우, 그러면 해당 대상체에게 이 치료요법을 지속하도록 지시한다.

[0047] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 다음을 포함한다: a) 후보 치료제를 인간 대상체에게 투여하고; b) 인간 대상체에 있는 종양의 크기가 해당 후보 치료제에 반응하여 증가되었는지 또는 감소되었는지를 결정하고; 그리고 c) 해당 후보 치료제 이후, 크기가 감소되었다면, 그러면 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 후보 치료제에 반응하여 종양 안에 존재하는 CD8의 양이 증가되었는지를 결정한다. CD8의 양 증가 없이 종양 크기 증가는 종양 진행을 나타내고, 반면 CD8의 양 증가와 함께 종양 크기의 증가는 종양 허위(pseudo)-진행을 나타내며, 이때 만일 해당 환자가 종양 허위진행을 경험하는 경우, 치료는 지속되며, 이때 만일 해당 환자가 종양 진행을 경험하는 경우, 치료는 변경된다.

[0048] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에게 라벨을 투여하는 방법이 제공된다. 이 방법은 다음을 포함한다:  $^{18}\text{F}$ 을 대상체에게 투여하고; 약 6 시간 이내에, 해당 대상체의  $^{18}\text{F}$  분포에 대해 해당 대상체를 PET 스캔하고; CD8 PET 추적자를 해당 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 PET 추적자는  $^{89}\text{Zr}$ 을 포함하고; 그리고 CD8 PET 추적자의 투여 후 약 36 시간 내에  $^{89}\text{Zr}$  분포에 대해 해당 대상체에서 PET 스캔을 실시한다. 일부 구체예들에서,  $^{18}\text{F}$ 은 반감기가 3시간 미만인 임의의 PET 동위원소다.

[0049] 일부 구체예들에서, 진단 조성물은 다음을 포함한다:  $3.0 \pm 20\%$  mCi의  $^{89}\text{Zr}$ -Df-라벨된 항원 결합 구조체; 20 mM 히스티딘; 5% 슈크로스; 51-62 mM 염화 나트륨; 141-194 아르기닌; 그리고 2-20 mM 글루탐산.

[0050] 일부 구체예들에서, CD8 조성물에 대한 제형은 CD8 항원 결합 구조체 (이때 해당 CD8 항원 결합 구조체의 크기는 105 kDa 미만이며); 그리고 해당 CD8 항원 결합 구조체와 연합된  $^{89}\text{Zr}$  방사능라벨 (이때 방사능라벨은 해당 제형에 대해 0.5 초과의 그러나 3.6 (또는 3.0)미만의 mCi의 방사선을 제공하며)을 포함하고, 이때 해당 제형은 인간에게 투여하도록 형상화된다.

## 도면의 간단한 설명

[0051] 도면의 간단한 설명

도 1A는 CD8에 대해 이가(bivalent) 결합을 갖는 미니바디의 도해의 일부 구체예를 도시한다.

도 1B는 미니바디의 도식의 일부 구체예를 도시한다.

도 1C는 CD8 알파의 예를 제공한다.

도 2A는 인간 항체 (4D5v8)에 대한 OKT8 가변 중쇄 ( $V_H$ ) 영역과 본 발명의 인간화된  $V_H$  영역 (IAB-huCD8 구조체)의 정렬의 일부 구체예를 도시한다. CDR 영역 (Chothia)의 일부 구체예들은 박스로 표시된 영역이다).

도 2B는 인간화된  $V_L$  영역에 대한 OKT8 가변 경쇄 ( $V_L$ ) 영역과 IAB-huCD8 구조체의 정렬의 일부 구체예를 도시한다. CDR 영역 (Chothia)의 일부 구체예들은 박스로 표시된 영역이다).

도 3A는 항원에 대해 이가 결합을 보여주는 cys-디아바디의 도해의 일부 구체예를 도시한다.

도 3B는 항원에 대해 이가 결합을 보여주는 cys-디아바디의 도해를 도시한다.

도 4는 키메라 IAB-huCD8 미니바디  $V_L$ - $V_H$  서열의 일부 구체예를 도시한다.

도 5는 키메라 IAB-huCD8 미니바디  $V_H$ - $V_L$  서열의 일부 구체예를 도시한다.

도 6은 인간화된 IAB-huCD8 미니바디  $V_L$ - $V_H$  서열의 일부 구체예를 도시한다.

도 7은 인간화된 IAB-huCD8 미니바디  $V_H$ - $V_L$  서열의 일부 구체예를 도시한다.

도 8은 인간화된 IAB-huCD8 cys-디아바디  $V_L$ -5- $V_H$  서열의 일부 구체예를 도시한다.

도 9는 인간화된 IAB-huCD8 cys-디아바디  $V_H$ -5- $V_L$  서열의 일부 구체예를 도시한다.

도 10은 인간화된 IAB-huCD8 cys-디아바디  $V_L$ -8- $V_H$  서열의 일부 구체예를 도시한다.

- 도 11은 인간화된 IAB-huCD8 cys-디아바디  $V_H$ -8- $V_L$  서열의 일부 구체예를 도시한다.
- 도 12A는 cys-디아바디에 대한 서열들의 일부 구체예를 묘사한다.
- 도 12B는 디아바디에 대한 서열들의 일부 구체예를 묘사한다.
- 도 12C는  $V_L$ 에 대한 서열들의 일부 구체예를 묘사한다.
- 도 12D는 hu $V_L$ 에 대한 서열들의 일부 구체예를 묘사한다.
- 도 12E는  $V_H$ 에 대한 서열들의 일부 구체예를 묘사한다.
- 도 12F는 hu $V_H$  (버전 1에서 버전 "a")에 대한 서열들의 일부 구체예를 묘사한다.
- 도 12G는 hu $V_H$  (버전 1에서 버전 "b")에 대한 서열들의 일부 구체예를 묘사한다.
- 도 12H는 hu $V_H$  (버전 2에서 버전 "c")에 대한 서열들의 일부 구체예를 묘사한다.
- 도 12I는 hu $V_H$  (버전 2에서 버전 "c")에 대한 서열들의 일부 구체예를 묘사한다.
- 도 13는 pcDNA<sup>TM</sup> 3.1/myc-His(-) 버전 A, B, C에 대한 벡터 맵(map)의 일부 구체예를 도시한다.
- 도 14는 표적의 존재 또는 부재를 탐지하는 방법의 일부 구체예들을 도시한다.
- 도 15는 IAB22M  $\gamma$ 2 EH1의 일부 구체예들에 대한 단백질 서열 정보를 보여준다.
- 도 16은 IAB22M  $\gamma$ 2 EH2 변이체의 일부 구체예들에 대한 단백질 서열 정보를 보여준다.
- 도 17A는 IAB22M  $\gamma$ 1 EH1의 일부 구체예들에 대한 단백질 서열 정보를 보여준다.
- 도 17B는 IAB22M  $\gamma$ 2 NH1의 일부 구체예들에 대한 단백질 서열 정보를 보여준다.
- 도 17C는 IAB22M  $\gamma$ 2 NH2의 일부 구체예들에 대한 단백질 서열 정보를 보여준다.
- 도 18은 표 3에 열거된 힌지 변이체의 일부 구체예들 ( $\gamma$ 1 EH1 상단,  $\gamma$ 1 EH3 중간,  $\gamma$ 1 EH4 하단)을 도시한다.
- 도 19A는 IAB22M  $\gamma$ 1 EH3의 일부 구체예들에 대한 단백질 서열 정보를 보여준다.
- 도 19B는 IAB22M  $\gamma$ 1 EH5의 일부 구체예들에 대한 단백질 서열 정보를 보여준다.
- 도 19C는 IAB22M  $\gamma$ 3/ $\gamma$ 1 EH6의 일부 구체예들에 대한 단백질 서열 정보를 보여준다.
- 도 19D는 IAB22M  $\gamma$ 3/ $\gamma$ 1 EH7의 일부 구체예들에 대한 단백질 서열 정보를 보여준다.
- 도 19E는 IAB22M  $\gamma$ 3/ $\gamma$ 1 EH8의 일부 구체예들에 대한 단백질 서열 정보를 보여준다.
- 도 20은 IAB22M  $\gamma$ 1 EH2의 일부 구체예들에 대한 단백질 서열 정보를 보여준다.
- 도 21은 상이한 항원-특이성을 갖는 Mbs의 VL 도메인과 VH 도메인의 단백질 서열 정보를 나타낸다.
- 도 22는 링커 서열의 다양한 구체예들의 단백질 서열 정보를 나타낸다.
- 도 23은 힌지 영역의 다양한 구체예들의 단백질 서열 정보를 나타낸다.
- 도 24는 C<sub>H</sub>3 도메인의 다양한 구체예들의 단백질 서열 정보를 나타낸다.
- 도 25는 IAB22M  $\gamma$ 1 EH1(M1) 및 IAB22M  $\gamma$ 1 EH3(M1) 각각의 구체예의 단백질 서열들의 정렬을 보여준다. 서열 차이는 상자로 나타낸다.
- 도 26은 IAB22M  $\gamma$ 1 EH3(M1)의 구체예의 DNA 및 해독된 단백질 서열을 보여준다. 박스에는 신호, CDR, 링커 및 힌지 서열을 보여준다.
- 도 27은 IAB22M  $\gamma$ 1 EH5(M1)의 구체예의 DNA 및 해독된 단백질 서열을 보여준다.
- 도 28은 IAB22M  $\gamma$ 1 EH7(M1)의 구체예의 DNA 및 해독된 단백질 서열을 보여준다.

도 29는 IAB22M  $\gamma$  1 EH8(M1)의 구체예의 DNA 및 해독된 단백질 서열을 보여준다.

도 30은 IAB22M  $\gamma$  2 EH2(M1)의 구체예의 DNA 및 해독된 단백질 서열을 보여준다.

도 31은 VH-K67R 다형성과 함께, IAB22M  $\gamma$  2 EH2(M1)의 구체예의 DNA 및 해독된 단백질 서열을 보여준다.

도 32는 IAB22M VH 도메인의 구체예의 단백질 서열을 보여준다.

도 33은 호모 사피엔스(*homo sapiens*)의 T-세포 표면 당단백질 CD8 알파쇄의 구체예의 단백질 서열을 보여준다.

도 34는 호모 사피엔스(*homo sapiens*)의 T-세포 표면 당단백질 CD8 베타쇄의 구체예의 단백질 서열을 보여준다.

도 35는 공작된(engineered) 미니바디 (Mb)의 실례를 보여준다.

도 36은 인간 IgG1에 기초한 Mb 힌지의 각종 구체예 ( $\gamma$  1 EH1 상단 및  $\gamma$  1 EH2 하단)의 실례를 보여준다.

도 37은 인간 IgG2에 기초한 Mb 힌지의 각종 구체예 ( $\gamma$  2 EH1 상단 및  $\gamma$  2 EH2 하단)의 실례를 보여준다.

도 38은 인간 IgG2에 기초한 추가 Mb 힌지의 각종 구체예 ( $\gamma$  2 NH1 상단 및  $\gamma$  2 NH2 하단)의 실례를 보여준다.

도 39는 CD8 미니바디의 일부 구체예를 묘사한다.

도 40은 본 명세서의 일부 구체예들에 따라,  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 제조를 보여주는 개략도이다.

도 41은 본 명세서의 일부 구체예들에 따라,  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 제작 동안 단위 단계 및 각 테스트를 묘사하는 흐름도를 보여준다.

도 42A와 42B는 HPB-ALL (도 3A) 및 정제된 인간 T 세포 (도 3B) 상에서 AlexaFluor-488 사전-라벨된 IAB22M2C를 이용한 경쟁 FACS 검정법의 결과를 보여준다.

도 43은 인간 PBMC를 이용한 T 세포 증식 검정법의 결과를 보여준다.

도 44는 인간 PBMC 사이토킨 방출 검정법의 결과를 보여준다.

도 45는 인간 PBMC를 이용한 T 세포 생존 (도 6A) 검정법 및 T 세포 증식 (도 6B) 검정법의 결과를 보여준다.

도 46은 표 3을 나타내는데, 이 표에서는 인간에서 정맥내 20  $\mu\text{g/kg}$  용량의  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C에 대한 약동학적 예상 매개변수를 보여준다.

도 47은 기전에서 인간 CD34 줄기 세포가 이식된 NSG 마우스의 혈액에서 T-세포 집단의 FACS 분석 결과를 보여준다.

도 48은 24 시간 시점에서 인간 CD34 줄기 세포가 이식된 NSG 마우스의 혈액에서 T-세포 집단의 FACS 분석 결과를 보여준다.

도 49는 인간 CD34 조상(progenitor) 세포가 이식된 마우스의 혈청 샘플에서 시행된 LegendPlex™ Th1 비드 검정법의 결과를 보여준다.

도 50-도 54는  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C에 대한 결과를 묘사한다.

도 55는 일부 항원 결합 구조체의 사용 일정에 대한 흐름도이다.

도 56은 스크리닝 및 환자 선별에 대해 본원에서 제공된 다양한 방법들의 일부 구체예의 흐름도이다. 도면 설명문은 도 56의 5624에 제공된다.

도 57은 치료 개시 및 효과 모니터링에 대해 본원에서 제공된 다양한 방법들의 일부 구체예의 흐름도이다. 도면 설명문은 도 57의 5719에 제공된다.

도 58은 독성에 대한 치료 모니터링에 대해 본원에서 제공된 다양한 방법들의 일부 구체예의 흐름도이다. 도면 설명문은 도 58의 5824에 제공된다.

도 59는 제품 개념 사용 사례에 대한 스크리닝 및 환자 선별에 대해 본원에서 제공된 다양한 방법들의 일부 구

체예의 흐름도이다. 도면 설명문은 도 59의 5920에 제공된다.

도 60은 제품 사용 경우에 대한 치료 개시 및 효과 모니터링에 대해 본원에서 제공된 다양한 방법들의 일부 구체예의 흐름도이다. 도면 설명문은 도 60의 6019에 제공된다.

도 61은 제품 사용 경우에 대한 독성에 대한 치료 모니터링에 대해 본원에서 제공된 다양한 방법들의 일부 구체예의 흐름도이다. 도면 설명문은 도 61의 6125에 제공된다.

도 62A는 실시예 85에 요약된 중앙 판독 설계를 나타내는 그래프이다.

도 62B-62H는 단계 I에 등록된 각 대상체의 SUV평균으로부터 결정된 참조 조직에 대한 시간 활성 곡선(TACs)를 보여준다. 도 62B-62J, 62L, 및 62M, 차트 아래에있는 범례의 순서는 그래프의 막대 순서를 표시한다.

도 62I 및 62J는 0.5 mg 및 1.5 mg에서 단계 I과 단계 II의 막대 기록이다.

도 62K는 결절 취입(uptake) 빈도를 보여주는 그래프다.

도 62L 및 M은 표적 종양 병소의 각 평균 시점에서 SUV최대 및 SUV피크 흡수 값의 분포에 대한 플롯이다.

도 62N 은 투여 6시간 또는 6일 이내 <sup>89</sup>Zr로 라벨된 항원 결합 구조체가 표적 (CD8)에 결합하는 능력을 보여주는 PET 스캔을 전반적으로 보여준다.

도 63A는 IHC 분석을 이용하여 결정하였을 때, 방사능추적자 취입과 CD8+ T 세포 카운트의 상관관계에 대한 정량적인 결과를 제공하는 단계들을 도시한 차트이다.

도 63B 및 63C는 SUV 기반 측정 (SUV최대 및 SUV피크)와 기선에서 (a) 및 치료-중(b) 생검 샘플의 평균 CD8+ T 세포 카운트의 선형 상관관계를 설명하는, 회귀 계수 ( $r^2$ )가 내포된, 그래프다.

도 63D는 SUV최대 (a) 및 SUV피크(b)에 대해 기선 및 치료-중 결과 모두를 플롯할 때, 회귀 계수 ( $r^2$ )가 내포된, 선형관계를 설명하는 그래프다.

도 64A는 몇 가지 상이한 시점에 걸쳐 두 대상체의 PET 이미지들을 묘사한다.

도 64B 및 64C는 종양 미세환경을 좀 더 완벽하게 특징화하기 위해, CD8 PET와 FDG PET의 조합을 묘사한다.

도 64D는 응답자(responder) 이미지 (PET/CT)이다.

도 64E는 다양한 치료의 효과를 테스트하기 위하여 상기 미니바디 구조체를 이용한 결과를 보여주는 PET 스캔 및 PET/CT 융합된 스캔이다.

도 64F는 비-응답자 이미지 (PET 및 PET/CT 스캔)이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### [0052] 다양한 구체예의 상세한 설명

본 명세서는 비-침습적 방법을 통하여 생체내에서 CD8 분자와, 따라서 CD8+ T 세포를 시각화시키는 방법을 제공한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 방사능라벨된 항원-결합 구조체, 이를 테면, <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C는 인간 환자의 생체내에서 CD8+ T 세포 탐지용 PET 이미지화 제제이다. 일부 구체예들에서, 본 명세서의 이러한 방법들은 면역요법에 대한 국소 면역반응 및 전신 면역 반응을 더 잘 이해하고, 대상체에 전반적으로 우수한 면역요법제 또는 암 치료법을 선택하고, 및/또는 암 치료에 대한 신규한 면역요법 제제를 얻는다".

[0054] CD8 발현과 관련된 각종 암의 모니터링, 진단 및 치료에 대한 다양한 방법 및 조성물 (이에 대한 각종 조성물 및 이의 추가적인 대체 용도 포함)이 본원에서 제공된다. 본원에서 제공된 일부 구체예들은 대상체 안에 CD8 분자 및/또는 CD8 함유하는 세포, 이를 테면, CD8+ T 세포의 분포를 모니터링할 수 있도록 한다. 일부 구체예들에서, 이것은 항원 결합 구조체, 이를 테면, 라벨된, 그리고 인간 CD8에 결합하는 미니바디를 이용하여 적어도 부분적으로 얻게 된다.

[0055] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체의 속성은 해당 항원 결합 구조체의 우수한 분포 시기(당일 이미지화가 가능하거나, 또는 단일 용량으로 여러날 이미지화가 가능함)를 가능하게 한다 (검출가능한 마커와 연계되거

나 또는 연합될 수 있고).

- [0056] 본원에서 제공된 일부 구체예들은 인간 대상체 안에 종양 또는 신생물의 특징화를 더 많이 하도록 허용한다. 예를 들면, 이 프로세스를 통해 다양한 CD8을 함유하는 세포가 종양 또는 신생물에 어떻게, 또는 얼마나 효과적으로 침투하는지 결정할 수 있다. 이 프로세스에 기초하여, 예를 들어, 종양 또는 신생물의 상태를 한 상태에서 다른 상태로의 변경에 가장 효과적인 방법을 확인하기 위한 대체 치료를 제공함으로써, 대상체에 대한 올바른 치료 선택을 결정할 수 있다. 예를 들면, 면역 표현형을 관찰할 수 있으면, 해당 대상체의 현재 면역 표현형이 무엇인지 확인할 수 있고 (예를 들면, 면역 불모, 면역 배제된, 또는 TIL 포지티브 (또는 염증화된)), 그 다음, 해당 상태를 변경해야 하는 지 여부, 해당 상태를 변경하기 위해 어떤 치료요법을 사용해야 하는 지, 그리고 새로운 상태가 주어지면 해당 환자를 치료하기 위해 어떤 후속 치료요법을 사용해야 하는지 결정할 수 있다.
- [0057] 당업자는 본원에서 본 발명에 사용된 "종양의 특징화"가 "면역 불모(immune desert), 면역 배제된(immune excluded), 또는 TIL 포지티브 (또는 염증화된)"에 추가하여, 다양한 단어 및 어구로 표현될 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실무자는 관찰된 결과를 설명하기 위해, "핫(hot)", "콜드(cold)" 또는 "중간("intermediate)" 등급을 사용할 것이다. 다른 특징화에 의해 CD8 함유하는 림프구에 대한 좀더 상세한 조직학적 정보, 이를 테면, 위치 (침습성 경계, 종양 표면, 종양 코어); 또는 해당 종양의 밀도 (가령, 면역 밀도 및 양)을 제공할 수 있다. 다른 특성화에 의해 "핫" 종양이 균질하게 침윤되었는지 또는 이질적으로 침윤되었는지를 구별할 수 있다. 일부 실무자는 4-가지 범주의 더 포괄적인 종양 분류를 선호 할 수 있다: 핫, 변경-제외된(altered-excluded), 변경된-면역억압된(altered-immunosuppressed), 그리고 콜드. 이러한 모든 단어 및 문구는 본 발명의 관찰된 결과의 설명에 허용되며, 여기에서 임의의 한 문구의 사용이 관찰에 대한 다른 적절한 설명의 사용을 배제하려는 의도가 아니다.
- [0058] 또한, 이들 CD8 항원 결합 구조체의 사용으로 인한 생성 정보를 분석하고, 특징화하는 각종 방법들이 또한 제공되며, 이들은 예를 들면, 대상체에 맞는 정확한 치료요법을 제공하도록 한다.
- [0059] 본원에서 제공된 바와 같이, 이들 CD8 항원 결합 구조체, 방법, 및 제형들은 신생물의 CD8 상태의 결정에 유용할 것이다. 그 다음, 이 정보는 다양한 방법, 예를 들면, 면역요법제가 대상체에 잘 맞는지를 일반적으로 결정 (이를 테면, 신생물 TIL 포지티브인지)에 이용될 수 있다. 대안으로, 이 정보는 대상체에서 각종 치료요법제를 스크리닝하는데 사용되어, 대상체가 특정 면역요법제를 제공받을 때, 이 면역요법제가 해당 대상체에게 효과적인지 (이를 테면, 신생물이 초기 면역 배제된 또는 면역 불모이지만, TIL 포지티브(또는 염증화된)를 결정할 수 있다. 일반적으로 말하자면, 제공된 방법들(모니터링 또는 치료 등을 위한) 중 임의의 것은 어떠한 처리방식을 위해 사용될 수 있다. 따라서, 특정 상황 또는 구체예에서 하나의 공개는 또한 다른 하나를 공개하는 의도이다 (대응하는 특정 상황 또는 구체예에서). 단순히, 후속 단계 (이를 테면, i) 면역요법제를 TIL 포지티브인 대상체에게 투여하는 것과 ii) 면역요법제(또는 새로운 면역요법제)를 대상체에게 투여하여 이들의 종양 표현형이 TIL 포지티브로 변하게 하는 것)가 변경될 수 있다.
- [0060] 다음 섹션은 다양한 용어에 대한 다양한 정의와 일부 용어에 대한 다양한 구체예의 간략한 목록을 제공한다. 이 섹션 다음에는 다양한 방법에 대한 상세한 설명, 그리고 여기에 제공된 발명에 대해 고려되는 다양한 옵션 및 구체예에 관한 추가 세부 사항이 있다. 이 섹션에 이어 일련의 실시예들이 나온다.
- [0061] 정의 및 각종 구체예
- [0062] 정의되지 않는 것들에 대해서는 당업자에 의해 이해되는 용어의 평범하고, 일반적인 의미가 적용된다.
- [0063] 병태의 "치료하는" 또는 "치료"란 병태를 예방하고, 해당 병태의 발병 및/또는 발병 속도를 늦추고, 상태가 발생할 위험을 줄이며, 해당 병태와 관련된 증상의 발달을 예방 및/또는 지연, 해당 병태와 관련된 증상의 감소 또는 종료, 해당 병태의 완전하게 또는 부분적으로 회귀시키거나, 또는 이들의 일부 조합을 지칭한다. 용어 "예방하다"란 장애 또는 질환의 절대적인 금지가 아니다. 치료는 대상체에서 종양 또는 신생물의 면역 표현형 변경 (TIL 포지티브에 대한 불모에서 TIL 양성으로 제외됨) 및 그 특정 표현형의 종양에 대한 후속 치료요법제 적용이 내포된다.
- [0064] "치료요법적 유효량" 또는 "치료요법적 유효 용량"이란 표적 병태의 예방과, 치료, 장애 및/또는 증상의 발병 지연 및/또는 해당 병태와 연합된 증상의 완화시키는 바람직한 치료요법적 치료 효과를 만드는 양이다. 이러한 양은 치료 화합물의 특성 (활성, 약동학, 약력학 및 생체이용률 포함), 피험자의 생리적 상태 (연령, 성별, 질병 유형 및 상태, 전반적인 신체 상태, 주어진 용량에 대한 반응성 및 약물 유형 포함), 제형내 약제학적으로 허용되는 운반체 또는 운반체들의 특성 및/또는 투여 경로를 포함하나, 이에 국한되지 않는 다양한 요인에 따라



달라질 수 있다. 임상 및 약리학 분야의 숙련자는 예를 들어, 화합물 투여에 대한 대상체의 반응을 모니터링하고, 본 명세서에서 제공된 바와 같이, 그에 따라 용량을 조정하는 관례적인 실험을 통해 치료요법적 효과량을 결정할 수 있을 것이다. 추가 지침에 대해서는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21.sup.st Edition, Univ. of Sciences in Philadelphia (USIP), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2005를 참고.

- [0065] 용어 "CD8 PET 추적자"란 CD8과 연합하거나, 또는 선택적으로 결합하고, 해당 CD8 분자에 마커 또는 라벨을 연합시킬 수 있는 임의의 분자를 나타낸다. 여기에는 이를 테면, 항원 결합 구조체, 항체, 미니바디, 디아바디, cys-디아바디, 나노바디, 등의 특면들이 내포된다. CD8 PET 추적자 범위 안에는 CD8에 선택적으로 결합하는 작은 펩티드 및 분자들이 더 내포되며, 여기에는 PET 마커 또는 PET 검출가능한 라벨이 연합될 수 있다 (이를 테면, 연계된 또는 공유적으로 결합된). CD8 PET 추적자의 추가 예로는 CD8 특이적 포획 제제들이 내포되는데, 이를 테면, WO2017/176769(이러한 CD-8 특이적 포획 제제에 관한 참고용으로 본원에 이의 전문이 편입된다)에 기재된 것들이 내포된다. 일부 구체예들에서, 제공된 방법들중 임의의 방법은 WO2017/176769에서 제공하는 바와 같이, 다음중 임의의 포획 제제가 내포된, CD8 포획 제제(또는 단순히 "리간드")를 이용할 수 있다:
- [0066] (1) HGRGH-링커-wplrf, 에피토프 2C (AAEGLDTQR) 및 에피토프 IN (SQFRVSPLD)에 대해 표적화됨.
- [0067] (2) HGRGH-링커-AKYRG, 에피토프 2C (AAEGLDTQR) 및 에피토프 IN (SQFRVSPLD)에 대해 표적화됨.
- [0068] (3) Ghtwp-링커-hGrGh, 에피토프 2N (FLLYLSQNKP) 및 에피토프 2C (AAEGLDTQR)에 대해 표적화됨.
- [0069] (4) PWITHG-링커-AKYRG, 에피토프 2N (FLLYLSQNKP) 및 에피토프 IN (SQFRVSPLD)에 대해 표적화됨.
- [0070] 일부 구체예들에서, CD8에 결합하는 분자는 다음중 하나 또는 그 이상으로 구성되거나, 또는 하나 또는 그 이상을 포함한다:
- [0071] 1) a. HGSYG; b. KRLGA; c. AKYRG; d. hallw; e. lrGyw; f. vashf; g - nGnvh; h. wplrf; i. rwfnv; j havwh; k. wvplw; l. ffrly; 그리고 m. wyyGf중 적어도 하나에 대해 80-100% 동일한 서열; 또는
- [0072] 2) a. AGDSW; b. HVRHG; c. HGRGH; d. THPTT; e. FAGYH; f. WTEHG; g. PWITHG; h. TNDFD; i. LFPFD; j. slrfG; k. yfrGs; l. wnwvG; m. vawlG; n. fhvhG; o. wvsnv; p. wsvnv; q. InshG; r. yGGvr; s. nsvhG; t. ttvhG; u. fdvGh; v. rhGwk; w. Ghtwp; 그리고 x. hGrGh로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열에 대해 80-100% 동일한 서열.
- [0073] 일부 구체예들에서, 포획 제제를 스크리닝 및/또는 만드는 방법은 국제 공개 번호 WO 2012/106671, WO 2013/033561, WO 2013/009869 및 WO 2014/074907에서 또한 찾아볼 수 있으며, 이들 각각은 본원에 전문이 참고 자료로 편입된다. 일부 구체예들에서, 해당 CD8 PET 추적자는 200kDa, 170 kDa, 150kDa, 120 kDa, 105 kDa, 100 kDa, 80kDa, 50 kDa, 30 kDa, 10 kDa, 5 kDa, 또는 2 kDa 미만이다.
- [0074] 용어 "항원 결합 구조체"에는 각종 항체 및 이의 결합 단편들이 내포된다. 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 및/또는 6개 CDRs를 포함하는 구조체들이 또한 내포된다. 일부 구체예들에서, 통상적인 항체의 적절한 프레임워크 영역 간에 이들 CDRs이 분포될 것이다. 일부 구체예들에서, 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역 안에 이들 CDRs이 함유될 수 있다. 일부 구체예들에서, 중쇄 및/또는 경쇄 안에 이들 CDRs이 있을 수 있다. 일부 구체예들에서, 단일 펩티드 쇄 안에 이들 CDRs이 있을 수 있다. 일부 구체예들에서, 공유적으로 함께 연계된 두 개 또는 그 이상의 펩티드 쇄 안에 이들 CDRs이 있을 수 있다. 일부 구체예들에서, 이들은 이항화결합에 의해 공유적으로 함께 연계될 수 있다. 일부 구체예들에서, 이들은 연계 분자 또는 모이어티에 의해 연계될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 단백질은 비-공유적이며, 이를 테면, 디아바디와 단가(monovalent) scFv이다. 여기에 달리 명시되지 않는 한, 본원에 기재된 항원 결합 구조체는 주지의 표적 분자에 결합한다. 이 용어에는 또한 미니바디가 내포된다.
- [0075] 용어 "CD8 항원 결합 구조체"란 CD8에 결합하는 항원 결합 구조체를 지칭한다. 여기에는 미니바디, cys-디아바디, ScFv, 등이 내포된다. 이 용어는 명시적으로 또는 맥락을 암시하지 않는 한, 전장(full-length) 항체가 또한 내포된다. CD8란 "인간 CD8"을 의미하며, 인간 CD8 알파 쇄를 의미한다: [HGNC:HGNC:1706](#) Ensembl:ENSG00000153563 MIM:186910; 인간 CD8 베타 쇄 [HGNC:HGNC:1707](#) Ensembl:ENSG00000172116 MIM:186730. 일부 구체예들에서, 해당 CD8 항원 결합 구조체는 단일 쇄이다. 일부 구체예들에서, 해당 CD8 항원 결합 구조체는 연계된-다중-쇄이다. 일부 구체예들에서, 해당 CD8 항원 결합 구조체는 인간화된다. 일부 구체예들에서, 해당 CD8 항원 결합 구조체는 인간에게 (반복적으로) 투여될 때, 면역원성이 없거나 또는 낮은 것

으로 드러난다. 일부 구체예들에서, 해당 CD8 항원 결합 구조체는 인간화되며, 인간에게 (반복적으로) 투여될 때, 면역원성이 없거나 또는 낮은 것으로 드러난다. 일부 구체예들에서, 해당 CD8 항원 결합 구조체에는 달리 명시되지 않는 한, 검출가능한 라벨이 내포된다.

[0076] 용어 "세포 증식성 장애" 및 "증식성 장애"는 어느 정도의 비정상 세포 증식과 연관된 장애를 지칭한다. 한 구체예에서, 상기 세포 증식성 장애는 암이다.

[0077] 본원에서 사용된 "종양"이란 악성 또는 양성이건 간에 모든 신생물 세포 성장과 증식, 그리고 모든 전-암성 및 암 세포와 조직을 지칭한다. 용어 "암", "암의", "세포 증식성 장애", "증식성 장애" 및 "종양"은 본 명세서에서 언급된 바와 같이 상호 배타적이지 않다. 용어 "신생물"에는 용어 종양이 포괄된다.

[0078] "종양"이란 달리 명시되지 않는 한, 고형 종양을 의미하고; 대상체에서 신생물, 그리고 인간 세포의 비정상적인 세포 성장이 내포된다(외부 유기체에 의한 감염은 내포되지 않는다).

[0079] "종양의 표면" 또는 "종양 표면"이란 해당 대상체의 정상 세포 (가령, 비-종양 및 비-종양 유도된)와 접촉시 종양 덩어리의 외측 경계를 의미한다. 이는 또한 "종양 가장자리" 또는 "종양 경계"와 때때로 호환된다. 세포 수준에서, 두께가 몇 개의 세포에서 수백 개의 세포에 이르기까지 다양하며, 주변 정상 세포와 균일하지 않게 통합 될 수 있다.

[0080] 용어 "암"과 "암의"란 조절불가능한 세포 성장을 전형적으로 특징으로 하는 포유류의 생리학적 상태를 지칭하거나 또는 설명한다. 암의 예로는 암종, 림프종, 모세포종, 백혈병 또는 림프구 악성을 포함하나 이에 국한되지 않는다 이러한 암의 좀더 구체적인 예는 편평세포 암 (가령, 상피 편평세포 암), 소(small)-세포 폐암, 비-소 세포 폐암이 포함된 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평 암종, 복막 암, 간세포의 암, 위장암이 포함된 위의 또는 위암, 췌장암, 교모세포종, 경부암, 난소 암, 간 암, 방광 암, 요도관 암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장 또는 콩팥암, 전립선암, 외음 암, 갑상선암, 간의 암종, 항문 암종, 음경 암종, 흑색종, 다발성 골수종 및 B-세포 림프종, 뇌, 뿐만 아니라 두경부 암, 그리고 관련 전이가 내포된다. 용어 암에는 성인 및 소아 고형암이 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 고형 종양일 수 있다.

[0081] 용어 "표적" 또는 "표적 분자"는 CD8 단백질을 표시한다. CD8 단백질의 예시는 당업계에 공지이며, 예를 들면, 서열 식별 번호:24, 도 1C, 또는 도 33, 또는 도 34의 CD8 단백질이 내포된다. 예를 들면, CD8에 결합하는 항원 결합 구조체의 결합에 관련하여, 용어 CD8은 CD8의 알파쇄, CD8의 베타쇄, 그리고 CD8의 알파쇄와 베타쇄 모두를 나타낸다.

[0082] 용어 "항체"에는 공작된 또는 그렇지 않으면 변형된 형태의 면역글로블린, 이를 테면, 인트라바디(intrabodies), 키메라 항체, 온전체 인간 항체, 인간화된 항체, 항체 단편들, 그리고 헤테로콘주제이트 항체 (이를 테면, 이중특이적 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 등.)이 내포되나, 이에 국한되지 않는다. 용어 "항체"에는 cys-디아바디 및 미니바디가 내포된다. 따라서, "항체"에 관하여 본원에서 제공된 모든 각 구체예에서 달리 명시적으로 나타내지 않는 한, cys-디아바디 및/또는 미니바디 구체예로써 구현된다. 용어 "항체"에는 면역글로블린 패밀리의 폴리펩티드, 또는 비-공유적으로, 가역적으로, 그리고 특정 방식으로 상응하는 항원에 결합하는 면역글로블린 단편을 포함하는 폴리펩티드가 내포된다. 예시적인 항체 구조 단위는 사량체(tetramer)를 포함한다. 일부 구체예들에서, 전장 항체는 두개의 동일한 쌍의 폴리펩티드쇄를 포함하며, 각 쌍은 하나의 "경쇄"와 하나의 "중쇄" (이항화결합을 통하여 연결됨)를 갖는다. 인지된 면역글로블린 유전자들은 카파, 람다, 알파, 감마, 델타, 입실론 및 뮤 불변 영역 유전자들, 뿐만 아니라 무수한 면역글로블린 가변 영역 유전자들을 함유한다. 전장쇄의 경우, 경쇄는 카파 또는 람다로 분류된다. 전장쇄의 경우, 중쇄는 감마, 뮤, 알파, 델타 또는 입실론으로 분류되며, 이는 다시 차례로 면역글로블린 클래스, IgG, IgM, IgA, IgD, 그리고 IgE로 정의된다. 각쇄의 N-말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100 내지 110 개 이상의 아미노산의 가변 영역을 특징한다. 용어 가변 경쇄( $V_L$ ) 및 가변 중쇄( $V_H$ )는 차례로 경쇄와 중쇄의 이들 영역을 지칭한다. 본 출원에서 사용될 때, "항체"는 항체의 모든 변이 및 이의 단편들이 포괄된다. 따라서, 전장 항체, 키메라 항체, 인간화된 항체, 단일쇄 항체(scFv), Fab, Fab', 그리고 동일한 결합 특이성을 갖는 이들 단편들의 다량체 형태 (이를 테면,  $F(ab')_2$ )가 이 개념의 범위 안에 있다. 일부 구체예들에서, 항체는 원하는 표적에 특이적으로 결합한다.

[0083] "상보성-결정 도메인" 또는 "상보성 결정 영역" ("CDRs")은 상호교환적으로  $V_L$  및  $V_H$ 의 초가변 영역을 지칭한다. CDRs은 그러한 표적 단백질에 대한 특이성을 품고 있는 항체쇄의 표적 단백질-결합 부위이다. 일부 구체예들



에서, 각  $V_L$  및/또는  $V_H$ 에는 3개의 CDRs(N-말단에서 순차적으로 CDR1-3으로 번호매김됨)이 있고, 이는 해당 가변 도메인의 약 15-20%로 구성된다. CDRs는 표적 단백질의 에피토프에 구조적으로 상보적이고, 따라서 결합 특이성에 직접적으로 책임이 있다. 소위 프레임워크 영역 (FRs)이라고 하는  $V_L$  또는  $V_H$ 의 나머지 스트레치는 아미노산 서열의 변이가 적다 (Kuby, Immunology, 4th ed., Chapter 4. W.H. Freeman & Co., New York, 2000).

[0084] CDRs 및 프레임워크 영역의 위치는 당 업계에 잘 알려진 다양한 정의를 사용하여 결정될 수 있는데 이를 테면, Kabat (Wu, T. T., E. A. Kabat. 1970. *An analysis of the sequences of the variable regions of Bence Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity*. J. Exp. Med. 132: 211-250; Kabat, E. A., Wu, T. T., Perry, H., Gottesman, K., and Foeller, C. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., NIH Publication No. 91-3242, Bethesda, MD), Chothia (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987); Chothia et al., Nature, 342:877-883 (1989); Chothia et al., J. Mol. Biol., 227:799-817 (1992); Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol., 273:927-748 (1997)), ImMunoGeneTics database (IMGT) (worldwide web 상의 [imgt.org/](http://imgt.org/)에서) Giudicelli, V., Duroux, P., Ginestoux, C., Folch, G., Jabado-Michaloud, J., Chaume, D. 그리고 Lefranc, M.-P. IMGT/LIGM-DB, IMGT® 번역글로볼린 및 T 세포 수용체 뉴클레오티드 서열에 대한 광범위한 데이터 베이스 Nucl. Acids Res., 34, D781-D784 (2006), PMID: 16381979; Lefranc, M.-P., Pommié, C., Ruiz, M., Giudicelli, V., Foulquier, E., Truong, L., Thouvenin-Contet, V. and Lefranc, G., IMGT 번역글로볼린 및 T 세포 수용체 가변 도메인 및 Ig 슈퍼패밀리 V-유사 도메인에 대한 독특한 번호매김 Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (2003). PMID: 12477501; Brochet, X., Lefranc, M.-P. and Giudicelli, V. IMGT/V-QUEST: IG 및 TR 표준화된 V-J 및 V-D-J 서열 분석을 위한 상당히 맞춤화된 그리고 집적된 시스템 Nucl. Acids Res, 36, W503-508 (2008); AbM (Martin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:9268-9272 (1989); the contact definition (MacCallum et al., J. Mol. Biol., 262:732-745 (1996)), 및/또는 자동화된 모델링 및 분석 도구 Honegger A, Plückthun A, (world wide web [bioc dot uzh dot ch/antibody/Numbering/index dot html](http://bioc dot uzh dot ch/antibody/Numbering/index dot html)).

[0085] 용어 "결합 특이성 결정인자" 또는 "BSD"는 상호 교환적으로 항체의 결합 특이성을 결정하는 데 필요한 상보성 결정 영역 내의 최소 연결(contiguous) 또는 비-연접 아미노산 서열을 지칭한다. 최소 결합 특이성 결정인자는 하나 또는 그 이상의 CDR 서열 안에 있을 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 최소 결합 특이성 결정인자들은 항체의 중쇄와 경쇄의 CDR3 서열의 일부 또는 전장 안에(가령, 이들에 의해 전적으로 결정됨) 있다. 일부 구체예들에서, 중쇄 가변 영역의 CDR3은 항원 결합 구조체 특이성을 위해 충분하다.

[0086] 종양 표면에 대해 용어 "편향된 방식으로 결합한다"와 "비-편향된 방식으로 결합한다"란 종양의 이미지, 여기에서 해당 검출가능한 라벨이 해당 종양 표면에 실질적으로 결합하는 것으로 관찰되거나 (종양 내부에서 결합은 상대적으로 감소되거나 또는 결여된) ("편향됨") 또는 여기에서 해당 검출가능한 라벨이 해당 종양의 표면과 유의적으로 연합되지 않은 ("비-편향됨") 것으로 관찰된 종양의 이미지를 말하며, 예를 들면, 종양 내부 전체에 고르게 또는 고르지 않게 분산되거나 또는 종양에 전혀 없을 수 있다. "편향됨(biased)"에는 해당 종양의 부피를 실질적으로 관류하지 않고, 종양의 임의의 가장자리에 선택적으로 결합하는 것이 내포된다.

[0087] 용어 "관심 영역" 또는 "ROI"는 인간 대상체에서 CD8 분포의 이미지에서 또는 이미지 상에서 인간 운영자에 의해 선택적으로 자동화 또는 반-자동화된 이미지 처리 방법에 의해 선택되는 이미지의 하위-영역을 의미하며, 종양을 식별하는 이미지 영역에 좁게 제한된 영역, 또는 다른 진단 방법(가령, FDG-PET, CT 스캔, MRI, 생검, 외관 검사, 등.)에 따라 종양이 함유된 것으로 예상되는 영역을 말한다.

[0088] 용어 "허위진행(pseudoprogression)" 및 "허위-진행(pseudo-progression)"은 학술 문헌 및 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 과잉 진행(hyper-progression)은 면역요법 시작 후 질병 진행의 급속한 증가다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 임의의 허위-진행 방법을 마찬가지로 과잉-진행에 적용할 수 있다.

[0089] CD8 항원 결합 구조체를 포함하는 조성물과 관련된 용어 "활성 마커"는 "검출가능한 라벨"과 상호 교환가능하며, 방출을 인지하는 특화된 검출 방법을 이용하여 특정 된 것을 사용하여 의문(interrogation)에 기초한 방출 또는 자발적 방출에 의해 검출될 수 있는 화학적 모이어티 또는 화합물을 의미하며, 이러한 마커에는 형광 이미지화 구성요소 또는 방사능라벨이 내포된다. "비활성 마커"란 화학적 분해로 인해 특화된 검출 방법을 사용하여 더 이상 검출할 수 없거나, 또는 이전의 자발적 방출 및 이로 인해 특화된 검출 방법을 사용하여 더 이상 검출할 수 없는 구조체 상의 화합물 또는 화학적 모이어티를 의미한다.

- [0090] 대상체에게 투여되었던,  $^{89}\text{Zr}$ -연합된 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링, 검출, 비교 또는 관찰 내용에 있어서 용어 "분포"란 해당 대상체의 전신 또는 일부 신체 스캔과 관련하여 CD8 항원 결합 구조체와 연합된 검출된 라벨의 생물분포의 시각적 이미지를 의미하며, 이 이미지는 평면 이미지 (2-차원) 또는 컴퓨터 지원된 3-차원 표현 (홀로그래프 포함)으로 표현될 수 있고, 개별 조직 수준 및 개별 종양 수준에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 관찰하기 위해 조작자 또는 임상자에게 유용한 형식이다. 고급 형태의 이미징에서, "분포"는 전신 또는 신체일부의 스캔의 시각적 이미지가 아닐 수 있지만, 대신 대상체의 종양 유무 및 TIL 상태에 대한 전산화된 평가 보고서일 수 있다. " $^{89}\text{Zr}$ 의 분포에 대한  $^{18}\text{F}$  분포 비교"는 개별 조직과 종양을 비교할 수 있도록, 각 분포에서 대상체의 스캔을 정렬해야 한다.
- [0091] 고형 종양에서 반응 평가 기준 ("RECIST"). 종양 반응의 컴퓨터 단층 촬영 (CT) 해부학 영상의 경우, 가장 일반적인 표준은 RECIST이다. 이것은 종양의 크기를 평가하여 변화를 확인한다-성장은 치료가 효과가 없음을 나타내며, 종양 크기의 감소는 치료가 성공적임을 나타낸다.
- [0092] 고형 종양에서 PET 반응 기준 ("PERCIST").  $^{18}\text{F}$ -FDG 양전자 방출 단층촬영 (PET)을 사용한 대사적 종양 반응 평가의 핵 이미징에서 표준은 고형 종양의 PET 반응 기준 (PERCIST)이다.
- [0093] 본원에서 사용된 "항체 가변 경쇄" 또는 "항체 가변 중쇄"는 차례로  $V_L$  또는  $V_H$ 을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 내인성  $V_L$ 은 유전자 세그먼트 V (가변) 및 J (정선)에 의해 인코딩되고, 내인성  $V_H$ 은 V, D (다양성) 및 J에 의해 인코딩된다.  $V_L$  또는  $V_H$ 는 각각 CDR과 프레임워크 영역이 내포된다. 본 출원에서, 항체 가변 경쇄 및/또는 항체 가변 중쇄는 때때로, 집합적으로 "항체 쇠"라고 지칭될 수 있다. 이들 용어는 당업자가 쉽게 인지할 수 있는 바와 같이,  $V_L$  또는  $V_H$ 의 기본 구조를 파괴하지 않는 돌연변이를 포함하는 항체 쇠를 포괄한다. 일부 구체예들에서, 전장 중쇄 및/또는 경쇄가 고려된다. 일부 구체예들에서, 중쇄 및/또는 경쇄의 가변 영역만이 존재하는 것이 고려된다.
- [0094] 항체는 온전한 면역글로불린 또는 다양한 펩티드분해효소를 사용한 분해에 의해 생성되는 다수의 단편으로 존재할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 펩신은 항체의 힌지 영역에서 이황화결합 아래를 절단하여, 이황화 결합에 의해  $V_H$ - $C_H1$ 에 연결된 경쇄( $V_L$ - $C_L$ )인 Fab'의 이량체인  $F(ab)'_2$ 를 만든다.  $F(ab)'_2$ 는 약한 조건하에서 환원되어, 힌지 영역에 있는 이황화 링키지(linkage)를 절단하고, 이로 인하여  $F(ab)'_2$  이량체는 Fab' 단량체로 전환된다. Fab' 단량체는 힌지 영역의 일부가 있는 Fab이다. (Paul, Fundamental Immunology 3d ed. (1993). 다양한 항체 단편이 온전한 항체의 절단 측면에서 정의되지만, 당업자는 이러한 단편이 화학적으로 또는 재조합 DNA 방법론을 사용하여 새로(*de novo*) 합성될 수 있음을 인지할 것이다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "항체"에는 전체 항체의 변형에 의해 생성된 항체 단편들 또는 재조합 DNA 방법을 이용하여 새로 합성된 것들 (이를 테면, 단일 쇠 Fv) 또는 파아지 디스플레이 라이브러리를 이용하여 식별된 것들이 또한 내포된다 (이를 테면, McCafferty et al., Nature 348:552-554 (1990) 참고).
- [0095] 단일클론 또는 다중클론 항체 준비를 위해, 임의의 당분야에 공지된 기술이 이용될 수 있다 (이를 테면, Kohler & Milstein, Nature 256:495-497 (1975); Kozbor et al., Immunology Today 4:72 (1983); Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, pp. 77-96. Alan R. Liss, Inc. 1985; Advances in the production of human monoclonal antibodies Shixia Wang, Antibody Technology Journal 2011:1 1-4; J Cell Biochem. 2005 Oct 1;96(2):305-13; Recombinant polyclonal antibodies for cancer therapy; Sharon J, Liebman MA, Williams BR; 그리고 Drug Discov Today. 2006 Jul, 11(13-14):655-60, Recombinant polyclonal antibodies: the next generation of antibody therapeutics?, Haurum JS). 단일 쇠 항체 생산을 위한 기술 (U.S. 특허 번호 4,946,778)을 이용하여 본 발명의 폴리펩티드에 대한 항체를 만들 수 있다. 또한, 유전자삽입 마우스, 또는 다른 유기체 이를 테면, 다른 포유류를 이용하여 온전한 인간 단일클론 항체를 발현시킬 수 있다. 대안으로, 파아지 디스플레이 기술을 이용하여 선택된 항원에 대한 고 친화성 결합자를 식별해낼 수 있다 (이를 테면, McCafferty et al., supra; Marks et al., Biotechnology, 10:779-783, (1992) 참고).
- [0096] 비-인간 항체를 인간화 또는 영장류화하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 비-인간 원천으로부터 도입된 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 보유한다. 이들 비-인간 아미노산 잔기는 대개 "수입(import)" 잔기라고 하며, "수입(import)" 가변 도메인으로부터 전형적으로 취해진다. 일부 구체예들에서, 용어 "공여자(donor)" 서열과 "수령자(acceptor)" 서열이 이용될 수 있다. 인간화는 Winter와 그의-동료 가 실행한 방법에 따라 설치류 CDRs 또는 CDR 서열을 인간 항체의 대응하는 서열로 대체시킴으로써, 본질적으로

수행될 수 있다(이를 테면, Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science 239:1534-1536 (1988) 및 Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)). 따라서, 이러한 인간화된 항체는 키메라 항체 (U.S. 특허 번호 4,816,567)이며, 이때 무손상(intact) 인간 가변 도메인보다 실질적으로 적은 수가 비-인간 종의 상응하는 서열로 대체되었다. 실제, 인간화된 항체들은 전형적으로 이의 일부 상보성 결정 영역 ("CDR") 잔기들과 일부 프레임워크 (FR) 잔기들(가성)이 설치류 항체들의 유사 부위의 잔기로 대체된, 인간 항체들이다.

[0097] "키메라 항체"는 (a) 불변 영역, 또는 이의 일부분이 변경되거나, 대체되거나 또는 교환되어, 항원 결합 부위(가변 영역)가 클래스, 작동체 기능 및/또는 종의 상이한 또는 변경된 것의 불변 영역에 연결되거나, 또는 해당 키메라 항체에 새로운 속성을 부여하는 전적으로 상이한 분자, 이를 테면, 효소, 독소, 호르몬, 성장 인자, 및 약물에 연계된 항체 분자이거나; 또는 (b) 가변 영역, 또는 이의 일부분이 상이한 또는 변경된 항원 특이성을 갖는 가변 영역으로 변경되거나, 대체되거나 또는 교환된 항체 분자다.

[0098] 항체에는 다른 단백질들과 함께 융합 단백질에 화학적으로 콘주게이트되거나 또는 이렇게 발현되는 하나 또는 그 이상의 면역글로불린 쇠가 더 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 단가 scFv 구조체일 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 이중특이적 구조체일 수 있다. 이중특이적 또는 이중 기능성 항체는 상이한 두 개의 중쇄/경쇄 쌍과 두 개의 상이한 결합 부위를 갖는 인위적인 하이브리드 항체다. 본 발명의 다른 항원-결합 단편들 또는 항체 부분에는 이가 scFv (디아바디), 이중특이적 scFv 항체(이때 해당 항체 분자는 상이한 두 개의 에피토프를 인지함), 단일 결합 도메인 (sdAb 또는 나노바디), 및 미니바디가 내포된다.

[0099] 용어 "항체 단편"에는 항체의 하나 또는 그 이상의 항원 결합 단편들 단독으로, 또는 다른 분자, 이를 테면, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fab, Fv, rIgG (환원된 IgG), scFv 단편들 (단가, 삼가(tri-valent), 등.), 단일 도메인 단편들 (나노바디), 펩티바디(peptibodies), 미니바디, 디아바디, 및 cys-디아바디와 조합된 것들이 내포되나, 이에 국한되지 않는다. 용어 "scFv"는 단일 쇠 Fv ("단편 가변") 항체, 이때 통상적인 두 개의 쇠 항체의 중쇄 가변 도메인과 경쇄 가변 도메인은 연결되어, 하나의 쇠가 형성된 항체를 지칭한다.

[0100] 약제학적으로 수용가능한 담체는 관심 화합물을 신체의 한 조직, 기관 또는 일부로부터 신체의 다른 조직, 기관 또는 일부로 운반 또는 수송하는 데 관여하는 약제학적으로 수용가능한 물질, 조성물 또는 비히클을 지칭한다. 예를 들면, 상기 담체는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질, 또는 이들의 일부 조합일 수 있다. 상기 담체의 각 성분은 제형의 다른 성분과 양립 할 수 있어야 한다는 점에서 "약제학적으로 수용가능한"것이여야 한다. 또한 접촉할 수 있는 신체의 임의의 조직, 기관 또는 일부분과 접촉하여 사용하기에 적합해야 하는데, 즉, 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성의 위험, 또는 치료 효과에 비해 과도한 임의의 다른 합병증의 위험이 없어야 한다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 임의의 적합한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여 경로에는 에어로졸, 장, 비강, 안구, 경구, 비경구, 직장, 경피 (이를 테면, 국소 크림 또는 연고, 패치) 또는 질이 포함되나, 이에 국한되지 않은 당분야에 공지된 임의의 투여 경로를 지칭할 수 있다. "경피" 투여는 국소 크림 또는 연고를 사용하거나 또는 경피 패치를 사용하여 수행할 수 있다. "비-경구(parenteral)"란 안와내 주입, 동맥내, 낭내(intracapsular), 심장내, 피내(intradermal), 근육내, 복강내, 폐내, 척추내, 흉골내, 척수강내, 자궁내, 정맥내, 지주막하, 피막하, 피하, 경점막 또는 경기관(transtracheal)을 포함하는 주사와 일반적으로 관련된 투여 경로를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 중쇄 또는 절제 동안 국소적으로 수술중 전달될 수 있다.

[0101] 용어 "CD8 의존적 장애"에는 면역학적 구성요소 (암 면역요법에 대한 반응 포함)가 있는 암, 자가면역 질환, 염증 장애 그리고 폐암, 난소암, 결장직장 흑색종 등을 비롯한, 그러나 이에 국한되지 않는 암이 내포된다.

[0102] 미니바디는 항원에 대한 이가 결합 속성을 유지하면서, 전장 항체보다 분자량이 더 작은 항체 형태다. 미니바디의 크기가 작기 때문에, 미니바디는 시스템에서 더 신속하게 청소(clearance)를 하고, 종양 조직을 표적으로 할 때 침투력이 향상된다. 신속한 청소와 복잡한 강력한 표적화 능력을 갖춘 미니 바디는 장기간의 순환 시간으로 인해 환자의 투여 또는 선량측정(dosimetry)에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 세포독성/방사능활성 페이로드의 진단 이미지 및 전달에 유리하다.

[0103] 항원, 이를 테면, 단백질 간의 상호작용을 설명하는 문맥에서 사용될 때 항체 또는 항체-유래된 결합 제제에 "특이적으로(또는 선택적으로) 결합하는"이라는 어구는 생물학적 샘플, 이를 테면, 혈액, 혈청, 혈장 또는 조직 샘플에서 단백질과 다른 생물적 물질(biologics)의 이질성 집단 안에 해당 항원의 존재를 결정하는 결합 반응을 지칭한다. 따라서, 지정된 면역검정 조건 하에서, 일부 구체예들에서, 특정 결합 특이성을 갖는 항체 또는 결

합 제제는 배경의 적어도 2 배로 특정 항원에 결합하고, 샘플에 존재하는 다른 항원에는 상당한 양으로 실질적으로 결합하지 않는다. 이러한 조건 하에서 항체 또는 결합 제제에 대한 특이적 결합은 해당 항체 또는 제제가 특정 단백질에 대한 특이성을 요구할 수 있다. 다양한 면역검정법 포맷을 이용하여 특정 단백질과의 특이적 면역반응성을 갖는 항체를 선별할 수 있다. 예를 들면, 고형-상(phase) ELISA 면역검정법은 단백질과의 특이적 면역반응성을 갖는 항체를 선별하는데 이용된다 (특이적 면역반응성을 결정하는데 이용되는 면역검정법 포맷 및 조건에 대해 설명하는 이를 테면, Harlow & Lane, Using Antibodies, A Laboratory Manual (1998) 참고). 일반적으로, 특이적 또는 선택적 결합 반응은 배경 신호에 대해 적어도 두 배, 더 일반적으로 배경에 대해 적어도 10 내지 100 배 신호를 생성한다.

[0104] 용어 "평형 해리 상수 ( $K_D$ , M)"는 해리 속도 상수 ( $k_d$ , 시간<sup>-1</sup>)를 연합 속도 상수 ( $k_a$ , 시간<sup>-1</sup>, M<sup>-1</sup>)로 나눈 것을 말한다. 평형 해리 상수는 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 본 발명의 항체는 일반적으로 약  $10^{-7}$  또는  $10^{-8}$  M 미만, 예를 들면, 약  $10^{-9}$  M 또는  $10^{-10}$  M 미만, 일부 구체예들에서, 약  $10^{-11}$  M,  $10^{-12}$  M, 또는  $10^{-13}$  M 미만의 평형 해리 상수를 가질 것이다.

[0105] 용어 "단리된"이란 핵산 또는 단백질에 적용될 때, 핵산 또는 단백질이 자연 상태에서 연합된 다른 세포 성분들이 본질적으로 없음을 의미한다. 일부 구체예들에서, 그것은 건조 또는 수용액에 있을 수 있다. 순도 및 균질성(homogeneity)은 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 또는 고성능 액체 크로마토그래피와 같은 분석 화학 기술을 사용하여 결정할 수 있다. 조제물(preparation)에 존재하는 지배적 종류의 단백질은 실질적으로 정제된다. 특히, 단리된 유전자는 해당 유전자 옆에 있고, 관심대상 유전자 이외의 단백질을 인코딩하는 오픈 리딩 프레임으로부터 분리된다. 용어 "정제된"이란 핵산 또는 단백질이 전기영동 겔에서 본질적으로 하나의 밴드만을 나타낸다는 것을 말한다. 일부 구체예들에서, 해당 핵산 또는 단백질의 적어도 85%는 순수하고, 더욱 바람직하게는 적어도 95%는 순수하고, 그리고 가장 바람직하게는 생체 조건에 존재하는 분자의 적어도 99%가 순수함을 나타낼 수 있다.

[0106] 용어 "핵산" 또는 "폴리뉴클레오티드"란 단일 또는 이중-가닥 형태의 데옥시리보핵산 (DNA) 또는 리보핵산 (RNA) 및 이의 중합체를 지칭한다. 특별히 제한되지 않는 한, 이 용어에는 기준 핵산과 유사한 결합 성질을 갖고, 자연 발생적 뉴클레오티드들과 동일한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오티드의 공지된 유사체를 내포하는 핵산이 포괄된다. 명시적으로 지적되지 않는 한, 특정 핵산 서열은 명시된 서열 뿐만 아니라, 보존적으로 변형된 이의 변이체들(가령, 축중 코돈 치환), 대립유전자, 오르소로그(orthologs), SNPs, 그리고 상보적 서열(complementary)이 또한 포괄된다. 특히, 축중 코돈 치환은 하나 또는 그 이상의 선택된 (또는 모든) 코돈의 세 번째 위치가 혼합-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다(Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985); 그리고 Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994)).

[0107] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기들의 중합체를 포함하는 것으로 본 명세서에서 호환된다. 상기 용어들은 아미노산 중합체, 뿐만 아니라 자연 발생적 아미노산 중합체 및 비-자연 발생적 아미노산 중합체에 적용되며, 이때 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기는 대응하는 자연 발생적 아미노산의 인위적인 화학적 모방체이다.

[0108] 용어 "아미노산"이란 자연적으로 생성되는 아미노산과 합성 아미노산, 뿐만 아니라 자연적으로 생성되는 아미노산과 유사한 방식으로 기능을 하는 아미노산 유사체들과 아미노산 모방체를 지칭한다. 자연 발생 아미노산은 유전자 코드에 의해 인코딩된 것 뿐만 아니라 추후 변형되는 아미노산, 예를 들어 하이드록시프롤린, 감마-카르복시글루타메이트 및 O-포스포세린이다. "아미노산 유사체들(amino acid analogs)"이란 자연적으로 생성되는 아미노산과 동일한 기본 화학 구조, 가령, 수소에 결합된 알파-탄소, 카르복실기, 아미노기, 및 R 기를 갖는 화합물, 예를 들면, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 술폭시드, 메티오닌 메틸 술포니움이다. 이러한 유사체들은 변형된 R 기들(이를 테면, 노르류신) 또는 변형된 펩티드 백본을 보유하지만, 자연적으로 생성되는 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 유지한다. "아미노산 모방체(mimetics)"란 아미노산의 일반적인 화학 구조와는 상이한 구조를 갖지만, 그러나 자연 발생적 아미노산과 유사한 방식으로 기능을 하는 화학 화합물들을 지칭한다.

[0109] "보존적으로 변형된 변이체"는 아미노산과 핵산 서열들에 모두 적용된다. 특정 핵산 서열들에 있어서, "보존적으로 변형된 변이체"란 동일한 또는 기본적으로 동일한 아미노산 서열들을 인코딩하는 핵산을 지칭하거나, 또는 상기 핵산은 아미노산 서열, 기본적으로 동일한 서열들을 인코딩하지 않는다. 유전자 코드의 축중성(degeneracy)으로 인하여, 기능적으로 동일한 핵산의 다수는 임의의 주어진 단백질을 인코딩한다. 예를 들면,



코돈 GCA, GCC, GCG 및 GCU는 모두 아미노산 알라닌을 인코딩한다. 따라서, 알라닌이 코돈으로 특정화된 모든 위치에서 상기 코돈은 인코딩된 폴리펩티드의 변형없이 표시된 대응하는 임의의 코돈으로 변경될 수 있다. 이러한 핵산 변이는 "침묵 변이(silent variations)"이며, 이는 보존적으로 변형된 변이 중 한 종류이다. 폴리펩티드를 인코딩하는 본 명세서에서의 모든 핵산 서열은 또한 핵산의 모든 가능한 침묵 변이를 나타낸다. 당업자는 핵산에서 각 코돈 (오직 메티오닌에 대한 코돈인 AUG, 그리고 오직 트립토판에 대한 코돈인 TGG를 제외)은 기능적으로 동일한 분자를 만들기 위하여 변형될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 따라서, 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산의 각 침묵 변이는 각 표시된 서열에 내포된다.

[0110] 아미노산 서열들에 있어서, 인코딩된 서열에서 단일 아미노산 또는 작은 비율의 아미노산의 변경, 추가 또는 결손되는 핵산, 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질 서열에 개별 치환, 결손, 추가는 "보존적으로 변형된 변이체"이며, 이때 상기 변형으로 한 아미노산이 화학적으로 유사한 아미노산으로 치환되게 된다는 것을 당업자는 인지할 것이다. 기능적으로 유사한 아미노산을 제공하는 보존적 치환 표는 이 기술 분야에 잘 알려져 있다. 이러한 보존적으로 변형된 변이체는 본 발명의 다형 변이체, 중간 상동체 및 대립유전자에 추가되며, 이들이 배제되지 않는다.

[0111] 다음의 8개 각 군은 서로에 대하여 보존적 치환이 되는 아미노산들을 포함한다: 1) 알라닌 (A), 글리신 (G); 2) 아스파르트산 (D), 글루탐산 (E); 3) 아스파라긴 (N), 글루타민 (Q); 4) 아르지닌 (R), 리신 (K); 5) 이소류신 (I), 류신 (L), 메티오닌 (M), 발린 (V); 6) 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y), 트립토판 (W); 7) 세린 (S), 트레오닌 (T); 그리고 8) 시스테인 (C), 메티오닌 (M) (이를 테면, Creighton, Proteins (1984) 참고).

[0112] "서열 동일성 백분율"은 비교 창을 통해 최적으로 정렬된 두 서열을 비교함으로써 결정될 수 있으며, 이때 비교 창에 폴리뉴클레오티드 서열 일부는 두 서열의 최적 정렬을 위해 추가 또는 결손을 포함하지 않는 참조 서열 (이를 테면, 본 발명의 폴리펩티드)과 비교하였을 때 추가 또는 결손(가령, 갭)을 포함할 수 있다. 상기 백분율은 정합된 위치의 숫자를 얻기 위하여 두 서열 모두에서 동일한 잔기가 있는 위치들의 수를 파악하고, 비교 창에서 전체 위치 수를 정합되는 위치 수로 나누고, 그리고 그 결과에 100을 곱하여 서열 동일성 백분율을 얻음으로써, 산출될 수 있다.

[0113] 두 가지 또는 그 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열들 내용에서 용어 "동일한" 또는 "동일성" 백분율은 동일한 서열인 두 가지 또는 그 이상의 서열들 또는 하위서열들을 지칭한다. 서열들이 하기 서열 비교 창 또는 하기 서열 비교 알고리즘(또는 당업자들이 이용가능한 다른 알고리즘)중 하나를 이용하여 측정될 때 지정된 영역에 걸쳐 최대 대응을 위하여 비교되고, 정렬될 때, 또는 수작업 배열 및 눈으로 관찰에 의해, 두 서열이 아미노산 잔기들 또는 뉴클레오티드들의 명시된 백분율에서 동일한 (가령, 참고 서열의 전체 서열에 걸쳐 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)하다면, 이 두 서열은 "실질적으로 동일하다". 본원에서 제공된 일부 구체예들은 본원에서 구체화된 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드에 각각 실질적으로 동일한 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드(이를 테면, 도 2A, 2B, 또는 4-11, 12C-12I중 임의의 하나에서 구체화된 가변 영역; 도 2A, 2B, 또는 12C ~ 12I중 임의의 하나에서 구체화된 CDRs; 도 2A, 2B, 또는 12C-12I중 임의의 하나에서 구체화된 FRs; 그리고 도 12A-12I 또는 4-11중 임의의 하나에서 구체화된 핵산 서열)를 제공한다. 임의선택적으로, 적어도 참고 서열의 약 15, 25 또는 50개 뉴클레오티드 길이의 영역, 또는 더 바람직하게는 100개 내지 500개 또는 1000개 또는 참고 서열 전장에 걸쳐 동일성이 존재한다. 아미노산 서열에 있어서, 동일성 또는 실질적 동일성은 참고 서열의 적어도 5, 10, 15 또는 20개 아미노산 길이의 영역, 임의선택적으로 적어도 약 25, 30, 35, 40, 50, 75 또는 100개 아미노산 길이의 영역, 임의선택적으로 적어도 약 150, 200 또는 250개 아미노산 길이의 영역, 또는 참조 서열의 전장에 걸쳐 존재할 수 있다. 더 짧은 아미노산 서열, 이를 테면, 20개 또는 그 미만의 아미노산의 서열의 경우, 일부 구체예들에서, 실질적 동일성은 한 개 또는 두 개 아미노산 잔기가 본원에서 정의된 보존적 치환에 따라 보존적으로 치환될 때, 존재한다.

[0114] 서열 비교를 위해, 전형적으로 테스트 서열과 비교되는 하나의 서열은 기준 서열로 삼는다. 서열 비교 알고리즘을 사용하는 경우, 테스트 서열과 기준 서열을 컴퓨터에 입력하고, 필요에 따라 하위 서열 좌표를 지정하고, 그리고 서열 알고리즘 프로그램 매개 변수를 지정한다. 디폴트 프로그램 매개 변수를 사용할 수 있거나, 대체 매개 변수를 지정할 수 있다. 그 다음, 서열 비교 알고리즘은 프로그램 매개 변수에 기초하여, 기준 서열에 대한 테스트 서열의 서열 동일성 백분율을 산출한다.

[0115] 본원에 사용된 "비교 창"은 20 내지 600 개, 일반적으로 약 50 내지 약 200 개, 보다 일반적으로 약 100 내지 약 150 개로 구성된 그룹으로부터 선택된 연결된 위치들 중 임의의 하나의 세그먼트에 대한 언급이 내포되며, 이때 두 서열을 최적으로 정렬시킨 후, 동일한 수의 연결 위치의 참조 서열과 해당 서열을 비교할 수 있다. 비

교를 위한 서열 정렬 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 가령, Smith and Waterman, (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c의 국소 상동성 알고리즘, Needleman and Wunsch, (1970) J. Mol. Biol. 48:443의 상동성 정렬 알고리즘, Pearson and Lipman, (1988) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444의 유사성 방법의 조사, Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.에서 이들 알고리즘 GAP, BESTFIT, FASTA, 그리고 TFASTA의 자동 실행, 또는 수작업 정렬 및 시각적 관찰(가령, Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology (1995 supplement) 참고)에 의해, 비교를 위한 최적의 서열 정렬을 수행할 수 있다.

[0116] 서열 동일성 백분율 및 서열 유사성 백분율을 결정하는데 적합한 두 가지 예시적인 알고리즘이 BLAST 및 BLAST 2.0 알고리즘이며, 이들은 차례로 Altschul et al. (1977) Nuc. Acids Res. 25:3389-3402, 그리고 Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410에서 기술된다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 National Center for Biotechnology Information를 통해 공개적으로 제공된다. 이 알고리즘은 먼저 의문(query) 서열에서 길이 W의 짧은 단어를 식별하여 높은 스코어 서열 쌍 (HSP)을 식별하는 것을 포함하며, 이는 데이터베이스 서열에서 동일한 길이의 단어와 정렬될 때, 일부 양의 값 임계 값 점수 T와 일치하거나 또는 충족된다. T는 인접 단어 점수 임계 값 (Altschul et al., supra)이라고 한다. 이러한 초기 이웃 단어 히트(hits)는 더 긴 HSPs를 찾기 위한 검색 시작용 씨드 역할을 한다. 누적 정렬 점수가 증가되는 한, 각 서열의 양 방향으로 단어 히트는 확장된다. 뉴클레오타이드 서열에 대해, 매개변수 M (한 쌍의 일치 잔기에 대한 보상 스코어; 항상 > 0) 및 N (부정합 잔기에 대한 페널티 스코어; 항상 <0)을 사용하여 누적 스코어가 산출된다. 아미노산 서열의 경우, 스코어링 매트릭스(scoring matrix)를 사용하여 누적 스코어를 계산한다. 다음과 같은 경우 각 방향으로의 단어 히트(hits) 확장이 중지된다: 누적 정렬 점수는 최대 달성 값에서 수량 X만큼 떨어질 때; 하나 또는 그 이상의 음수-스코어링 잔기 정렬로 인해 누적 스코어가 0 또는 그 이하로 갈 때; 또는 두 서열의 끝에 도달할 때. BLAST 알고리즘 매개변수 W, T 및 X는 정렬의 감도와 속도를 결정한다. BLASTN 프로그램 (뉴클레오타이드 서열에 대한)에서 디폴트로 단어길이 (W) 11, 기대치 (E) 또는 10, M = 5, N = -4가 이용되며, 그리고 두 가닥의 비교이다. 아미노산 서열, BLASTP 프로그램은 디폴트로 단어 길이 3, 기대치 (E) 10 및 BLOSUM62 스코어링 매트릭스(Henikoff and Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915 참고) 정렬 (B) 50, 기대치 (E) 10, M=5, N=-4가 이용되며, 그리고 두 가닥의 비교이다.

[0117] BLAST 알고리즘은 두 서열 간의 유사성의 통계학적 분석을 수행한다 (이를 테면, Karlin and Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5787 참고). BLAST 알고리즘에 의해 제공되는 유사성의 한 가지 척도는 최소 합계 확률 (P (N))이며, 이는 두 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 간의 정합이 우연히 발생할 확률을 나타낸다. 예를 들면, 테스트 핵산과 참조 핵산의 비교에서 최소 합 확률이 약 0.2 미만, 보다 바람직하게는 약 0.01 미만, 가장 바람직하게는 약 0.001 미만인 경우, 핵산은 참조 서열과 유사한 것으로 간주된다.

[0118] 2 개의 핵산 서열 또는 폴리펩티드가 실질적으로 동일하다는 표시는 아래에 기술된 바와 같이, 제 1 핵산에 의해 인코딩된 폴리펩티드가 제 2 핵산에 의해 인코딩된 폴리펩티드에 대해 생성된 항체와 면역학적으로 교차 반응한다는 것이다. 따라서, 일부 구체예들에서, 폴리펩티드는 일반적으로 제 2 폴리펩티드와 실질적으로 동일하며, 예를 들어, 두 펩티드는 보존적 치환에 의해서만 상이하다. 두 핵산 서열이 실질적으로 동일하다는 또다른 표시는 두 분자 또는 이들의 보체가 아래에 설명된 바와 같이 엄격한 조건 하에서 서로 하이브리드된다는 것이다. 두 핵산 서열이 실질적으로 동일하다는 또다른 표시는 서열을 증폭하는데 동일한 프라이머가 사용될 수 있다는 것이다.

[0119] 용어 "대상체", "환자", 및 "개체"는 상호호환적으로 검사 및/또는 치료중인 실체를 지칭한다. 여기에는 예를 들면, 포유류, 가령, 인간 또는 비-인간 영장류 포유류가 내포된다. 포유류는 실험실 포유류, 이를 테면, 마우스, 랫, 토끼, 햄스터가 또한 될 수 있다. 일부 구체예들에서, 포유류는 농업용 포유동물 (예를 들어, 말, 양, 소, 돼지, 낙타) 또는 가축 포유동물 (예를 들어, 개, 고양이) 일 수 있다.

[0120] 용어 "치료요법적 수용가능한 양" 또는 "치료요법적 효과적인 용량"은 원하는 결과를 달성하기에 충분한 양을 상호 교환적으로 지칭한다. 일부 구체예들에서, 치료요법적 수용가능한 양은 바람직하지 못한 부작용을 유도 또는 초래하지 않는다. 치료요법적 수용가능한 양은 먼저 저-용량을 투여한 다음, 원하는 효과가 달성될 때까지 해당 용량을 점진적으로 증가시킴으로써 결정될 수 있다.

[0121] 용어 "공동-투여"란 개체의 혈액 또는 검사할 샘플에서 2 개의 활성제를 투여하는 것을 의미한다. 공동-투여되는 활성 제제는 동시에 또는 순차적으로 전달 될 수 있다.

[0122] "라벨" 또는 "검출가능한 마커"는 본원에서 상호 호환적으로 이용되며, 항체를 생성하기 위해, 항체에 직접적

으로 콘쥬게이트된, 또는 간접적으로 연합된 검출 가능한 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 상기 라벨은 그 자체로 (예를 들어, 방사성동위 원소 라벨 또는 형광 라벨) 검출될 수 있거나, 또는 효소 라벨의 경우, 검출가능한 기질 화합물 또는 조성물의 화학적 변형을 촉매할 수 있다.

[0123] 용어 "ImmunoPET"는 방사능라벨된 항체의 양전자 방출 단층촬영 (PET)에 이용되는 용어다.

[0124] 용어 "세포독성 제제(cytotoxic agent)"란 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 세포의 기능을 저해 또는 막는 및/또는 세포 사멸 또는 파괴시키는 물질을 지칭한다. 상기 용어에는 방사능활성 동위원소(가령, At.sup.211, I.sup.131, I.sup.125, Y.sup.90, Re.sup.186, Re.sup.188, Sm.sup.153, Bi.sup.212, P.sup.32, Pb.sup.212 및 Lu의 방사능활성 동위원소), 화학요법제 가령, 메토틱렉세이트, 아드리아미신, 빈카 알칼로이드(빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드), 독소루비신, 멜파란, 미토마이신 C, 클로람부칠, 다우로루비신 또는 다른 삼입 물질, 효소 및 이의 단편들, 이를 테면 핵산 분해 효소, 항생제, 및 독소 이를 테면, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 소분자 독소 또는 효소 활성 독소, 이의 단편 및/또는 변이체 포함, 그리고 하기에 개시하는 다양한 항종양제 또는 항암제가 내포된다. 다른 세포 독성 제제는 하기에 기재되어 있다. 종양파괴성 제제는 종양 세포의 파괴를 일으키는 원인이 된다.

[0125] "독소"는 세포의 성장 또는 증식에 해로운 영향을 미칠 수 있는 임의의 물질이다.

[0126] "화학치료요법적 제제"는 암 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학요법제의 예로는 다음을 포함한다: 알킬화제, 이를 테면 티오테파 및 CYTOXAN<sup>TM</sup> 시클로포스파미드; 알킬 술포네이트, 이를 테면 부술포, 임프로술포 및 피포술포; 아지리딘 이를 테면 벤조도파, 카르보케온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌포스포라미드 및 트리에틸올로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸라멜라민; 아세토게닌 (구체적으로 블라타신 및 블라타시논); 델타-9-테트라히드로카나비놀 (드로나비놀, MARINOL<sup>TM</sup>); 베타-라파촌; 라파출; 콜치신; 배투리닌산; 캄포테신 (토포테칸의 합성 유사체 포함 (HYCAMTIN<sup>TM</sup>), CPT-11 (이리노테칸, CAMPTOSAR<sup>TM</sup>), 아세틸캄포테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄포테신); 브리요스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (이의 아도제레신, 카르케레신 및 비제레신 합성 유사체); 포도필로톡신; 포도필린산; 테니포시드; 크립토피신 (구체적으로 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 도라스타틴; 두오카르마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1을 포함); 에레우테로빈; 판크라스타틴; 사르코딕틴; 스폰기스타틴; 질소 무스타르드, 이를 테면 클로람부칠, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로에타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜파란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 무스타르드; 니트로소우레아, 이를 테면 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴; 항생제, 이를 테면 에네딘 항생제 (가령, 칼리케아미친, 구체적으로 칼리케아미친 감마11 및 칼리케아미친 오메가11 (가령, Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994))); 디네미친 A를 포함하는 디네미친; 에스페라미친; 뿐만 아니라 네오카르지노스테틴 발색단 및 관련된 색단백질 에네딘 항생제 발색단), 아클라치노미신, 악티노미친, 아우트라미친, 아자세린, 블레오미신, 각티노미신, 카라비친, 카르미노미친, 카르지노필린, 클로로모미신, 닥티노미친, 다우노루비친, 데토루비친, 6-디아조-5-옥소-L-노르루신, ADRIAMYCIN<sup>TM</sup> 독소루비친 (모르포리노-독소루비친, 시아노모르포리노-독소루비친, 2-피롤리노-독소루비친 및 데옥시독소루비친을 포함), 에피루비친, 에소루비친, 이다루비친, 마르셀로마이신, 미토마이신, 이를 테면 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 퀘라마이신, 로도루비친, 스트레프토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스테틴, 조루비친; 항-대사물질, 이를 테면 메토틱렉세이트 및 5-플로오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체, 이를 테면 데노프테린, 메토틱렉세이트, 프테로프테린, 트레메트렉세이트; 퓨린 유사체, 이를 테면 플루다라빈, 6-멜캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 이를 테면 안시타빈, 아자시타빈, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록시우리딘; 안드로젠, 이를 테면 칼루스테론, 드로모스타논 프로피오네이트, 에피토스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항-아드레날, 이를 테면 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄; 엽산 보충물, 이를 테면 프로린산(frolic acid); 아세갈톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부칠; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데오파민; 데메콜친; 디아지퀸; 엘포르니틴; 엘프르니늄 아세테이트; 에포티론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌(lonidainine); 메이탄시노이드, 이를 테면 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미토산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스테틴; 펜아메트; 피라루비친; 로소산트론; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK.RTM. 다당류 복합체 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg); 라조산; 리조신; 시조피란; 스피로게르마니움; 테누존산; 트리아지퀴온; 2,2',2"-트리클로로트리메틸아민; 트리코테센 (구체



적으로 T-2 특신, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안퀴딘); 우레탄; 빈데신 (ELDISINE<sup>TM</sup>, FILDESIN<sup>TM</sup>); 다카르바진; 마노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 티오테파; 탁소이드, 가령, TAXOL.RTM. 파클리탁셀 (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE<sup>TM</sup> 크레모포어-프리, 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제제 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill), 및 TAXOTERE<sup>TM</sup> 도세탁셀 ((Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 클로람부칠; 클로란부칠; 겐시타빈 (GEMZAR<sup>TM</sup>); 6-티오구라닌; 멀캅토피린; 메토크세이트; 백금 유사체, 이를 테면 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴 (VELBAN<sup>TM</sup>); 플라티늄; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토산트론 빈크리스틴 (ONCOVIN<sup>TM</sup>); 옥사플라틴; 류코보빈; 비노렐빈 (NAVELBINE<sup>TM</sup>); 노반트론; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프레틴; 이반드로네이트; 토포이소페라제 억제제 RFS 2000; 디플로로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 이를 테면 레티논산; 카페시타빈 (XELODA<sup>TM</sup>); 상기중 임의의 것의 약학적으로 수용가능한 염, 산 또는 이의 유도체; 뿐만 아니라 상기중 2개 또는 그 이상의 조합, 이를 테면 CHOP, 사이클로포스파미드, 독소루비친, 빈크리스틴, 및 프레디니솔론의 복합 치료요법의 약어, 그리고 FOLFOX, 5-FU 및 류코보빈과 복합된 옥살리플라틴 (ELOXATIN<sup>TM</sup>)의 치료요법의 약어.

[0127] 또한, 이 정의에는 암의 성장을 촉진할 수 있는 호르몬의 영향을 조절, 감소, 차단 또는 억제하는 작용을 하는 항-호르몬 제제를 또한 포함하며, 종종 전신 또는 전신 치료의 형태로 사용된다. 이들 자체가 호르몬일 수 있다. 예로는 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERMs), 예를 들면, 탐옥시펜 (NOLVADEX<sup>TM</sup> 탐옥시펜 포함), EVISTA<sup>TM</sup> 랄옥시펜, 드롤록시펜, 4-히드록시탐옥시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 FARESTON<sup>TM</sup> 토레미펜; 항-프로게스테론; 에스트로겐 수용체 하향-조절물질 (ERDs); 난소를 억제 또는 차단시키는 기능을 하는 물질, 예를 들면, 황체형성 호르몬-방출 호르몬 (LHRH) 작용제, 이를 테면 LUPRON<sup>TM</sup> 및 ELIGARD<sup>TM</sup> 루프롤리드 아세테이트, 고세레린 아세테이트, 부세레린 아세테이트 및 트리프테린; 기타 항-안드로겐, 이를 테면 플루타미드, 니루타미드 및 비칼루타미드; 그리고 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 아로마타제 효소를 억제하는 아로마타제 억제제, 이를 테면, 예를 들면, 4(5)-이미다졸, 아미노그루테티미드, MEGASE<sup>TM</sup> 메게스트롤 아세테이트, AROMASIN<sup>TM</sup> 엑세메스탄, 포르메스타니 (formestanie), 화드로졸, RIVISOR<sup>TM</sup> 보로졸, FEMARA<sup>TM</sup> 레트로졸, 및 ARIMIDEX<sup>TM</sup> 아나스트로졸이 내포된다. 추가적으로, 화학요법제의 이러한 정의에는 다음을 포함한다: 비스포스포네이트, 이를 테면 클로드로네이트 (예를 들면, BONEFOS<sup>TM</sup> 또는 OSTAC<sup>TM</sup>), DIDROCAL<sup>TM</sup> 에티드로네이트, NE-58095, ZOMETA<sup>TM</sup> 조레드론산/조레드로네이트, FOSAMAX<sup>TM</sup> 알레드로네이트, AREDIA<sup>TM</sup> 파미드로네이트, SKELID<sup>TM</sup> 티루드로네이트, 또는 ACTONEL<sup>TM</sup> 리세드로네이트; 뿐만 아니라 트록사타빈 (1,3-디옥살란 뉴클레오시드 시토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오티드, 구체적으로 비정상적인 세포 증식에 연루된 신호생성 경로에서 유전자 발현을 억제하는 것들, 이를 테면, 예를 들면, PKC-알파, Raf, H-Ras, 및 상피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신, 이를 테면 THERATOPE<sup>TM</sup> 백신 및 유전자 요법 백신, 예를 들면, ALLOVECTIN<sup>TM</sup> 백신, LEUVECTIN<sup>TM</sup> 백신, 및 VAXID<sup>TM</sup> 백신; LURTOTECAN<sup>TM</sup> 토포이소메라제 1 억제제; ABARELIX<sup>TM</sup> rmRH; 라파니니브 디토실레이트 (ErbB-2 및 EGFR 듀얼 티로신 키나제 소-분자 억제제, 또한 GW572016으로도 공지됨); 그리고 상기 중 임의의 것의 약학적으로 수용가능한 염, 산 또는 유도체.

[0128] 본 명세서에서 이용되는 "성장 저해성 물질"은 시험관 또는 생체내에서 세포의 성장을 저해시키는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 따라서, 성장 저해성 제제는 S 상 세포의 비율을 상당히 감소시키는 것일 수 있다. 성장 억제제의 예는 G1 정지 및 M-상 정지를 유도하는 제제와 같은 세포주기 진행을 차단하는 제제 (S 상 이외의 장소에서)를 포함한다. 전통적인 M-상 차단제는 빈카 (빈크리스틴 및 빈블라스틴), 탁산, 및 토포이소메라제 II 억제제, 이를 테면 독소루비친, 에피루비친, 다우노루비친, 에토포시드, 및 블레오마이신을 포함한다. G1을 붙잡아두는 이들 물질은 S-상 억제로 퍼질 수 있는데, 예를 들면, DNA 알킬화제, 이를 테면 탐옥시펜, 프레디니손, 카다르바진, 메클로에타민, 시스플라틴, 메토크세이트, 5-플로오로우라실, 및 ara-C. 추가 정보는 The Molecular Basis of Cancer, Mendelsohn and Israel, eds., Chapter 1, entitled "Cell cycle regulation, oncogenes, and antiantineoplastic drugs" by Murakami et al. (WB Saunders: Philadelphia, 1995), 구체적으로 p. 13에서 찾아볼 수 있다. 탁산 (파클리탁셀과 도세탁셀)은 모두 주목 나무에서 추출한 항암제다. 유럽 주목으로부터 유래된 도세탁셀 (TAXOTERE<sup>TM</sup>, Rhone -Poulenc Rorer)은 파클리탁셀의 합성 유사체 (TAXOL<sup>TM</sup>,

Bristol-Myers Squibb)다. 파클리탁셀과 도세탁셀은 튜불린 이합체 (tubulin dimer)로부터 미세소관 조립을 촉진하고, 탈중합(depolymerization)을 방지하여 미세소관을 안정화시켜 세포의 유사 분열을 억제한다.

[0129] "면역요법"("면역자극" 및 "IOT"라고도 함)은 질병에 대한 숙주 면역 반응을 자극하는 요법 (예를 들면, 제제 또는 치료 과정)을 통한 질병의 예방 또는 치료를 의미한다. 면역요법으로 많은 질병을 치료할 수 있다. 최근 몇 년 동안 학술 문헌에서는 종양이나 또는 신생물의 면역 회피 특성을 감소시켜, 자연 또는 변형된 면역 세포가 암 조직의 식별 및 제거를 목적으로 하는 암 치료를 나타내는 면역-종양학을 구체적으로 언급하기 위해 면역요법을 자주 사용했다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 면역요법은 문맥에서 특별히 달리 지시하지 않는 한, 면역-종양학을 의미한다. "면역요법"은 또한 문맥에 따라 면역요법 제제, 또는 그러한 제제를 사용하는 방법을 지칭할 수 있다. 다양한 면역치료요법 제제가 현재 이용가능하며, 더 많은 것들이 임상 및 전임상 개발 단계에 있다. 잘 알려진 면역치료요법적 제제에는 다음이 내포되나, 이에 국한되지 않는다: 체크포인트 억제제 ("CPI") 요법 (가령, 항-PD-1 (Keytruda® 펌브롤리주맵) 또는 항-PD-L1 (Opdivo® 니볼루맵) 결합 제제), IL2 및 이의 단편들 또는 전부약물들 (가령, NKTR-214, PEG-콘주게이트된 IL2의 전구약물 (알테스루킨)), 다른 CD122 (IL2RB 인터루킨 2 수용체 하위단위 베타) 결합 리간드, GAd-NOUS-20 네오항원 백신 (D'Alise et al 2017; NKTR-214 활성을 강화시킬 수 있다), T-세포 이중-특이적 제제 요법, T-세포 소진의 역전을 위한 요법, 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO)의 저해 (이를 테면, 에파카도스테트 (INCB024360)를 이용), 그리고 CAR-T 요법.

[0130] 용어 "면역 체크 포인트 억제제" (때로 "ICI"라고도 지칭됨), 또는 "체크포인트 억제제" (때로 "CPI") 또는 "면역 체크포인트 차단 억제제" 및 다른 모든 유사한 용어들은 면역치료요법의 하위클래스를 나타낸다. 예시에는 면역계 세포의 일부 유형, 이를 테면, T 세포, 그리고 일부 암 세포에 의해 만들어진 특정 단백질을 차단시키는 분자들이 내포된다. 이들 단백질은 면역 반응을 억제하고, T 세포가 암 세포를 죽이는 것을 막을 수 있다. 이러한 단백질이 차단되면, 면역계는 자유롭게 활성화되고, T 세포가 암 세포를 죽일 수 있게 된다. 일부 구체예들에는 항-PD1 및 항-PD-L1 결합 제제, 항-CTLA4 제제, 그리고 항-CTLA-4/B7-1/B7-2가 내포되나, 이에 국한되지 않는 다중-특이적 제제가 내포된다. 추가 면역치료요법제에는 체크포인트 억제제, 이를 테면, 이필리무맵 (에르보이(Yervoy)), 펌브롤리주맵 (케이트루다(Keytruda)), 니볼루맵 (오피디보(Opdivo)), 아테졸리주맵 (테센트립(Tecentriq), 아벨루맵 (바벤씨오(Bavencio), 그리고 두르발루맵 (임핀지(Imfinzi))이 내포된다. IOTs에는 또한 트레멜리무맵 및 피딜리주맵이 내포된다. BMS-1001, BMS-1116, CA-170, CA-327, 이미퀴모드(imiquimod), 레스퀴모드, 852A, VTX-2337, ADU-S100, MK-1454, 이브루티닙, 3AC, 이텔라리십, IPI-549, 에파카도스테트, AT-38, CPI-444, 비파데난트, 프레라데난트, PBF, AZD4635, 가루니세르티닙, OTX015/MK-8628, CPI-0610을 비롯한 작은 분자 ICIs 또한 개발 중에 있다(c.f. Kerr and Chisolm (2019) The Journal of Immunology, 2019, 202: 11-19.)

[0131] IOTs에는 CPIs가 아니지만, 암에 대한 숙주 면역계를 활성화하거나, 또는 종양을 CPI 치료요법에 취약하게 만드는 다른 양식(modalities)이 또한 내포된다. 이러한 대체 IOTs에는 다음이 내포되나, 이에 국한되지 않는다: T-세포 면역조절자, 이를 테면, 사이토킨 IL-2, IL-7, IL-15, IL-21, IL-12, GM-CSF 및 IFN $\alpha$  (Synthorx Therapeutics의 THOR-707; 그리고 Nektar Therapeutics의 NKTR-214 벡페그알테스루킨을 비롯한); 기타 각종 인터페론 및 인터루킨; TGF $\beta$ 1 억제제 (이를 테면, Scholar Rock가 개발중인 SRK-181); 종양용해성(Oncolytic) 요법 (종양용해성 바이러스 요법을 비롯한); 입양 세포 요법, 이를 테면, T 세포-요법 (CAR-T 세포 요법을 비롯); 암 백신 (예방적 기반 및 치료 기반 모두). 면역요법에는 종양 세포가 종양 연합된 항원을 발현시키도록 하거나, 또는 이들을 드러내도록 하는 표적화된 치료요법을 비롯하여, 종양 세포에서 네오항원의 부하를 증가시키는 전략이 또한 내포된다 (c.f. Galon and Bruni (2019) Nature Reviews Drug Discovery v. 18, pages197-218). 추가 IOTs에는 TLR9 리간드 (Checkmate Pharmaceuticals), A2A/A2B 듀얼 길항제 (Arcus Biosciences) 및 내인성 효소를 지향하는 백신화 펩티드, 이를 테면, IDO-1 및 아르기나제 (IO Biotech)가 내포된다. IOTs에는 HS-110, HS-130 및 PTX-35가 내포된다 (Heat Biologics).

[0132] 당업자는 면역요법들을 서로 조합하여 사용할 수 있음을 인지한다. 면역치료요법은 해당 질환에 대한 다른 치료법의 전, 후 또는 병행하여 또한 사용할 수도 있는데, 암의 경우, 방사선 요법, 모든 유형의 화학요법 (세포독성 제제, 화학치료요법적 제제, 항-호르몬 제제, 그리고 상기에서 언급된 성장 저해성 제제를 비롯하여) 및 외과적 절제가 내포된다.

[0133] 일부 구체예들에서, CD8에 작용하거나, 이를 통하여 작용하는 임의의 방법을 이용할 수 있다. 이를 "CD8 요법"이라고 명명한다. 이 요법에는 면역요법, 세포 요법, 백신, 면역반응/기능을 부양/복원하기 위한 치료요법, 종양 병소와 관련하여 CD8+ T 세포의 존재, 활성화, 숫자 또는 트래피킹에 영향을 미치는 임의의 치료, 화학 요

법, 종양용해성 바이러스, 방사선 요법, 세포 요법 등이 내포된다.

[0134] "종양-침윤성 림프구" 또는 "TIL"란 림프구, 이를 테면, 고형 종양의 경계 안에서 발견되는 CD8 함유하는 T-세포를 지칭한다.

[0135] "종양-침윤성 림프구 상태" 또는 "TIL" 상태 또는 다른 유사한 용어는 림프구, 특히 CD8 함유하는 T-세포가 종양 또는 신생물 또는 종양 기질 안으로 침투할 수 있는 정도를 나타낸다. 신생물은 해당 CD8 세포가 종양 또는 종양 기질 자체를 침투할 수 있을 때, 그리고 종양 또는 종양 기질 자체에서 발견될 때, TIL 포지티브로 특징화된다. TIL 포지티브는 추가적으로 TIL 포지티브 상동성 (종양 내부를 통하여 고르게 분포) 또는 TIL 포지티브 이질성 (종양 내부를 통하여 상당히 불균형하게 분포되거나, 또는 부분적 분포)으로 세분될 수 있다. TIL 포지티브 종양은 "염증화된(inflamed)"으로 또한 기재될 수 있다. 신생물은 CD8+ 세포가 종양 또는 신생물을 실질적으로 침윤하지 못할 때 (이를 테면, 일반적인 배경 잡음 신호를 제외하고), TIL 네가티브로 특징화된다. 일반적으로, 이들 TIL 네가티브 신생물은 면역 배제된 또는 면역 불모이다.

[0136] "PET"는 분자 수준에서 인간의 장기 및 조직의 기능과 대사의 관찰에 사용할 수 있는 진단 기술이다. PET의 경우, 양전자 방사능활성 약물 (이를 테면,  $^{18}\text{F}$ -FDG)이 인간 체내로 주사될 수 있다. FDG를 사용하면, FDG (플루데옥시글루코스)의 대사가 포도당과 유사하기 때문에, FDG는 포도당을 소화하는 세포에 집합될 것이다. 빠르게 성장하는 종양 조직에 의한 방사능활성 약물의 취입은 상이하다.  $^{18}\text{F}$ 의 붕괴에 의해 방출되는 양전자와 조직의 전자는 반대 방향으로 동일한 에너지를 가진 두 개의 감마 광자를 생성하는 소멸 반응을 겪게 된다. 인체를 둘러싼 검출기 어레이는 동시 측정 기술(coincidence measurement technique)을 사용하여 두 개의 광자를 검출하고, 양전자의 위치 정보를 결정할 수 있다. 그런 다음, 이미지 재구성 소프트웨어를 사용하여, 위치 정보를 처리함으로써, 인체 내 양전자의 단층 촬영 이미지를 구축할 수 있다. 일부 상황에서, 면역-PET가 이용될 수 있는데, 여기에서 상기 라벨 (이를 테면,  $^{18}\text{F}$ )은 항원 결합 구조체에 부착되거나, 또는 연합된다. 이러한 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체의 분포는 모니터링될 수 있으며, 이 분포는 항원 결합 구조체의 결합 속성 및 분포 특성에 따라 달라진다. 예를 들면, CD8 지향된 미니바디가 이용된다면, PET를 사용하여 숙주의 시스템을 통해 CD8 분자의 분포를 모니터링할 수 있다. PET 시스템은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들면, U.S. 특허 공개 번호 20170357015, 20170153337, 20150196266, 20150087974, 20120318988, 및 20090159804가 내포되며, PET 관련 설명 및 이의 사용에 관해 본원의 참고자료에 이들 전문이 각각 편입된다.

[0137] 본 명세서에 제공된 구체예 및 대응하는 상세한 설명은 소프트웨어, 또는 컴퓨터 메모리 내의 데이터 비트에 대한 연산의 상징적 표현 또는 알고리즘의 관점에서 제시될 수 있다. 이러한 설명 및 제시는 당업자가 자신의 작업의 본질을 당업자에게 효과적으로 전달하는 것이다. 여기서 사용되는 용어와 일반적으로 사용되는 알고리즘은 원하는 결과로 이어지는 자체-일관된 단계 시퀀스로 간주된다. 이들 단계는 물리적인 양의 물리적 조작이 필요한 단계들이다. 반드시 그런 것은 아니지만, 일반적으로 이러한 양은 저장, 전송, 결합, 비교 및 기타 조작이 가능한 광학, 전기 또는 자기(magnetic) 신호의 형태를 취한다. 주로 일반적인 사용의 이유로 이러한 신호를 비트(bits), 값, 요소, 기호, 문자, 용어, 숫자 등으로 지칭하는 것이 편리한 것으로 입증되었다.

[0138] 다음의 설명에서, 예시적인 구체예들은 특정 작업을 수행하거나 구현하는 루틴, 프로그램, 객체, 구성 요소, 데이터 구조 등을 포함하는 프로그램 모듈 또는 기능적 프로세스로서 구현될 수 있고, 특정 작업 또는 추상 데이터 유형을 수행하며, 기존 네트워크 요소에서 기존 하드웨어를 사용하여 구현될 수 있는 동작의 동작 및 상징적 표현을 참조하여 설명될 수 있다. 이러한 기존 하드웨어에는 하나 또는 그 이상의 중앙 처리 장치 (CPUs), 디지털 신호 프로세서 (DSPs), 애플리케이션 특정 통합 회로, 필드 프로그램가능한 게이트 어레이(FPGAs) 등이 내포될 수 있다.

[0139] 또한, 예시적인 구체예의 소프트웨어로 구현된 측면은 일반적으로 일부 형태의 프로그램 저장 매체에 인코딩되거나, 또는 일부 유형의 전송 매체를 통해 구현될 수 있다는 점에 유의한다. 프로그램 저장 매체 (예: 비-일과적 저장 매체)는 자기(magnetic) 매체 (예: 플로피 디스크 또는 하드 드라이브) 또는 광학 매체(예: 콤팩트 디스크 판독 전용 메모리 또는 "CD ROM")일 수 있으며, 읽기 전용이거나, 또는 무작위 액세스가 가능할 수 있다. 유사하게, 전송 매체는 꼬인 전선 쌍(twisted wire pairs), 동축 케이블, 광섬유, 또는 당업계에 알려진 다른 적절한 전송 매체일 수 있다. 예시적인 구체예는 임의의 주어진 구현의 이러한 측면에 의해 제한되지 않는다.

[0140] 그러나, 이러한 용어와 유사한 용어는 모두 적절한 물리량과 연관되어야 하며, 이러한 수량에 적용되는 편리한 라벨일 뿐이라는 점을 명심해야 한다. 달리 구체적으로 언급하지 않거나 논의에서 명백한 경우가 아니면, 용어, 이를 테면, "프로세싱(processing)" 또는 "컴퓨팅(computing)", "산출(calculating)", 또는 "결정

(determining)" 또는 "디스플레이(displaying)" 또는 이와 유사한 것들은 컴퓨터 시스템의 리지스터 또는 메모리 안에 있는 물리적, 전자적 양으로 표시된 데이터를 조작하고, 컴퓨터 시스템 또는 유사한 전자 컴퓨팅 장치/하드웨어의 작업 및 프로세스를 나타낸다, 컴퓨터 시스템의 리지스터 또는 메모리 또는 기타 그러한 정보 저장, 전송 또는 디스플레이 장치로 물리량으로 유사하게 표시된 다른 데이터로 전환시키는 작업 및 과정을 지칭한다.

**[0141] 이미지화 - 모니터 반응**

[0142] 일부 구체예들에서, 대상체가 IOT에 반응 하는지를 결정하는 방법은 생체내 기술을 통하여 ROI 내 해당 대상체에 대한 CD8 기선 분포를 제공하고, IOT를 투여하고, 그리고 ROI 내 해당 대상체에 대한 처리된 CD8 분포를 제공하는 것을 포함한다. 상기 처리된 CD8 분포는 IOT 투여 후 35일 안에 얻는다. 해당 대상체가 IOT에 반응 하는지 여부를 결정하기 위해, 상기 처리된 CD8 분포를 해당 CD8의 기선 분포와 비교한다.

[0143] 일부 구체예들에서, 대상체가 IOT에 반응 하는지를 결정하는 방법은 ROI 내 해당 대상체에 대한 CD8 기선 분포를 제공하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 대상체가 IOT에 반응 하는지를 결정하는 방법은 생체내 기술을 통하여 ROI 내 해당 대상체에 대한 CD8 기선 분포를 제공하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 대상체가 IOT에 반응 하는지를 결정하는 방법은 생체내 기술을 통하여 ROI 내 해당 대상체에 대한 CD8 기선 분포를 제공하고, IOT를 투여하는 것을 포함한다.

[0144] 일부 구체예들에서, 대상체가 IOT에 반응 하는지를 결정하는 방법은 생체내 기술을 통하여 ROI 내 해당 대상체에 대한 CD8 기선 분포를 제공하고, IOT를 투여하고, 그리고 ROI 내 해당 대상체에 대한 처리된 CD8 분포를 제공하는 것을 포함한다.

[0145] 대상체가 IOT에 반응 하는지를 결정하는 방법의 일부 구체예들에서, 처리된 CD8 분포는 IOT 투여 후 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30일 안에 얻는다.

[0146] 일부 구체예들에서, 체크 포인트 억제제에 대한 대상체의 반응을 예측하는 방법은 ROI 내 해당 대상체에 대한 CD8 기선 분포를 제공하고, 생체내 기술을 통하여, 체크포인트 억제제를 투여하고, ROI 내 해당 대상체에 대한 체크포인트 억제제 CD8 분포를 제공하는 것을 포함한다. 상기 체크포인트 억제제 CD8 분포는 IOT 투여 후 35일 안에 얻는다. 해당 대상체가 상기 체크포인트 억제제에 반응하는 지 여부를 결정하기 위해, 상기 체크포인트 억제제 CD8 분포는 해당 CD8의 기선 분포와 비교된다. 일부 구체예들에서, 체크 포인트 억제제에 대한 대상체의 반응을 예측하는 방법은 ROI 내 해당 대상체에 대한 CD8 기선 분포를 제공하는 것을 포함한다.

[0147] 일부 구체예들에서, 체크 포인트 억제제에 대한 대상체의 반응을 예측하는 방법은 생체내 기술을 통하여 ROI 내 해당 대상체에 대한 CD8 기선 분포를 제공하는 것을 포함한다.

[0148] 일부 구체예들에서, 체크 포인트 억제제에 대한 대상체의 반응을 예측하는 방법은 생체내 기술을 통하여 ROI 내 해당 대상체에 대한 CD8 기선 분포를 제공하고, 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 체크 포인트 억제제에 대한 대상체의 반응을 예측하는 방법은 생체내 기술을 통하여 ROI 내 해당 대상체에 대한 CD8 기선 분포를 제공하고, 체크포인트 억제제를 투여하고, ROI 내 해당 대상체에 대한 체크포인트 억제제 CD8 분포를 제공하는 것을 포함한다.

[0149] 체크 포인트 억제제에 대한 대상체의 반응을 예측하는 방법의 일부 구체예들에서, 처리된 CD8 분포는 IOT 투여 후 3-8일 안에 얻는다. 체크 포인트 억제제에 대한 대상체의 반응을 예측하는 방법의 일부 구체예들에서, 상기 체크포인트 억제제 CD8 분포는 IOT 투여 후 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30일 안에 얻는다. 체크 포인트 억제제에 대한 대상체의 반응을 예측하는 방법의 일부 구체예들에서, 처리된 CD8 분포는 IOT 투여 후 3-5 일, 4-6 일, 5-7 일, 또는 6-8 일 안에 얻는다.

[0150] 일부 구체예들에서, 치료요법의 효과를 모니터링하는 방법은 대상체에 대한 제 1 CD8 이미지를 제공하고, 해당 대상체는 치료요법의 기선에 있으며, 해당 대상체에게 치료요법제를 투여하고, 그리고 대상체에 대한 제 2 CD8 이미지를 제공하는 것을 포함한다. 해당 대상체에게 치료요법제가 투여된 후 적어도 하루를 보냈다. CD8 이미지화 제제의 유의적인 증가가 없다면, 해당 대상체는 이 치료요법에 반응하지 않는다.

[0151] 일부 구체예들에서, 치료요법의 효과를 모니터링하는 방법은 제 1 CD8 이미지를 제공하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 치료요법의 효과를 모니터링하는 방법은 치료요법의 기선에 있는 대상체에 대한 제 1 CD8 이미지를 제공하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 치료요법의 효과를 모니터링하는 방법은 치료요법의 기선에 있는 대상체에 대한 제 1 CD8 이미지를 제공하고, 그리고 해당 대상체에게 치료요법제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 치료요법의 효과를 모니터링하는 방법은 치료요법의 기선에 있는 대상체에 대한 제 1



CD8 이미지를 제공하고, 해당 대상체에게 치료요법제를 투여하고, 그리고 해당 대상체에 대한 제 2 CD8 이미지를 제공하는 것을 포함한다.

[0152] 일부 구체예들에서, 종양을 분석하는 방법은 후보 치료제에 대해 반응하여 대상체의 종양에서 상대적인 CD8 침윤 정도를 특징화시키는 것을 포함하고, 전술한 특징화는 방사능라벨을 포함하는 CD8 항원 결합 구조체를 통하여 CD8 침윤 정도의 증가 또는 감소 여부를 관찰하는 것을 포함한다. CD8 침윤 증가는 해당 후보 치료제가 치료요법제로 기능을 한다는 것을 나타낸다. CD8 침윤 감소는 해당 후보 치료제가 치료요법제로 기능을 하지 못한다는 것을 나타낸다. 해당 후보 치료제가 투여되기 전과 해당 후보 치료제가 투여된 후 사이에 상기 종양 크기가 증가되었다.

[0153] 일부 구체예들에서, 종양을 분석하는 방법은 대상체의 종양에서 상대적인 CD8 침윤 정도를 특징화시키는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 종양을 분석하는 방법은 후보 치료제에 대해 반응하여 대상체의 종양에서 상대적인 CD8 침윤 정도를 특징화시키는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 종양을 분석하는 방법은 후보 치료제에 대해 반응하여 대상체의 종양에서 상대적인 CD8 침윤 정도를 특징화시키는 것을 포함하고, 전술한 특징화는 CD8 침윤 정도의 증가 또는 감소 여부를 관찰하는 것을 포함한다.

[0154] 일부 구체예들에서, 종양을 분석하는 방법은 후보 치료제에 대해 반응하여 대상체의 종양에서 상대적인 CD8 침윤 정도를 특징화시키는 것을 포함하고, 전술한 특징화는 방사능라벨을 포함하는 CD8 항원 결합 구조체를 통하여 CD8 침윤 정도의 증가 또는 감소 여부를 관찰하는 것을 포함한다.

#### [0155] 비-침습성 이미지화를 위해 CD8 항원 결합 구조체를 사용

[0156] 일부 구체예들에서, PET를 사용하여 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 시각화시키는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 PET 검출가능한 라벨로 라벨링되며, 그리고 해당 CD8 항원 결합 구조체의 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하는 것을 포함한다. 이러한 모니터링은 해당 대상체의  $\text{mm}^2$  당 500개 또는 그 미만의 CD8 포지티브 세포로 침윤된 조직을 탐지할 수 있다. 이러한 모니터링은 PET를 통하여 이루어지고, 이 분포를 시각화시키기 위한 이미지로 전환된다.

[0157] 일부 구체예들에서, PET를 사용하여 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 시각화시키는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, PET를 사용하여 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 시각화시키는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 CD8 항원 결합 구조체는 PET 검출가능한 라벨로 라벨링되는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, PET를 사용하여 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 시각화시키는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 CD8 항원 결합 구조체는 PET 검출가능한 라벨로 라벨링되며, 그리고 해당 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하는 것을 포함한다.

[0158] 일부 구체예들에서, PET를 사용하여 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 시각화시키는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 CD8 항원 결합 구조체는 PET 검출가능한 라벨로 라벨링되며, 그리고 해당 CD8 항원 결합 구조체의 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하는 것을 포함한다.

[0159] PET를 사용하여 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 시각화시키는 방법의 일부 구체예들에서, 이러한 모니터링은 해당 대상체 안에  $\text{mm}^2$  당 1, 5, 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500개 미만의, 또는 앞서 언급한 값들 중 임의의 두 가지로 특정된 범위 내의 값으로 CD8 포지티브 세포에 의해 침윤된 조직을 탐지할 수 있다.

[0160] 일부 구체예들에서, 인간에서 세포를 가시화시키는 방법은 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 대상체에게 제공하며, 이때 해당 수단은 검출가능한 라벨을 포함하며, 그리고 해당 대상체에게 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체에서 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단의 제 1 분포를 모니터링하고, 결정하는 것을 포함한다.

[0161] 일부 구체예들에서, 인간에서 세포를 가시화시키는 방법은 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 대상체에게 제공하는 것을 포함하며, 해당 수단은 검출가능한 라벨을 포함한다.

[0162] 일부 구체예들에서, 인간에서 세포를 가시화시키는 방법은 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 대상체에게



게 제공하여, 이때 해당 수단은 검출가능한 라벨을 포함하며, 그리고 해당 대상체에서 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단의 제 1 분포를 모니터링하고, 결정하는 것을 포함한다.

[0163] 일부 구체예들에서, 인간에서 세포를 가시화시키는 방법은 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 대상체에게 제공하고, 이때 해당 수단은 검출가능한 라벨을 포함하며, 그리고 해당 대상체에게 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체에서 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단의 제 1 분포를 모니터링하고, 결정하는 것을 포함한다.

[0164] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 PET 검출가능한 라벨로 라벨링되며, 그리고 해당 대상체에서 PET 검출가능한 라벨을 갖는 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 그리고 PET 검출가능한 라벨이 이 대상체의 공지의 종양 또는 의심이 가는 종양을 침투한 정도를 평가하는 것을 포함한다. 상기 PET 검출가능한 라벨이 해당 종양을 침투했다면, 이 종양은 TIL 포지티브이고, 만일 침투하지 못했다면, 이 종양은 TIL 네가티브이다.

[0165] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0166] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 해당 CD8 항원 결합 구조체는 PET 검출가능한 라벨로 라벨링된다.

[0167] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 PET 검출가능한 라벨로 라벨링되며, 해당 대상체에서 PET 검출가능한 라벨을 갖는 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하는 것을 포함한다.

[0168] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 PET 검출가능한 라벨로 라벨링되며, 해당 대상체에서 PET 검출가능한 라벨을 갖는 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 그리고 PET 검출가능한 라벨이 이 대상체의 공지의 종양 또는 의심이 가는 종양을 침투한 정도를 평가하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 암을 가지고 있는 대상체에서 CD8 세포의 분포 변화를 이미지화시키는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체를 투여하고, PET에 의해 이 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포를 결정하고, 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하고, 그 다음 PET에 의해 이 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포를 결정하는 것을 포함한다. 제 1 분포와 제 2 분포의 차이는 변화를 실증한다. 일부 구체예들에서, 암을 가지고 있는 대상체에서 CD8 세포의 분포 변화를 이미지화시키는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체를 투여하는 것을 포함한다.

[0169] 일부 구체예들에서, 암을 가지고 있는 대상체에서 CD8 세포의 분포 변화를 이미지화시키는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체를 투여하고, 그리고 PET에 의해 이 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포를 결정하는 것을 포함한다.

[0170] 일부 구체예들에서, 암을 가지고 있는 대상체에서 CD8 세포의 분포 변화를 이미지화시키는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체를 투여하고, PET에 의해 이 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포를 결정하고, 그리고 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0171] 일부 구체예들에서, 암을 가지고 있는 대상체에서 CD8 세포의 분포 변화를 이미지화시키는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체를 투여하고, PET에 의해 이 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포를 결정하고, 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 그 다음 PET에 의해 이 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포를 결정하는 것을 포함한다. 암을 가지고 있는 대상체에서 CD8 세포의 분포 변화를 이미지화시키는 방법의 일부 구체예들에서, 제 2 분포는 CD8 항원 결합 구조체의 투여 후 10일 안에 획득된 해당 대상체의 제 2 PET 이미지를 기반으로 하여 결정된다. 암을 가지고 있는 대상체에서 CD8 세포의 분포 변화를 이미지화시키는 방법의 일부 구체예들에서, 제 2 분포는 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 투여를 기반으로 하여 결정된다.

[0172] **TIL 포지티브 종양의 CD8 T-세포 밀도의 정량화**

[0173] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 그 이후 해당 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 PET로 모니터링하는 것을 포함한다. 이러한 모니터링으로 TIL 포지티브 종양이 확인된다. 이러한 모니터링에 의해 다음중 적어도 하나가 제공된다:

해당 대상체에서  $\text{mm}^2$  당 500개 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포로 침윤된 종양, 해당 대상체에서  $\text{mm}^2$  당 500개 초과 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포로 침윤된 종양, 해당 대상체에서  $\text{mm}^2$  당 200개 초과 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포로 침윤된 종양, 100-500개 초과 또는 그 미만 CD8 함유하는 세포/ $\text{mm}^2$ 로 침윤된 종양, 1% 미만의 CD8 함유하는 세포, 1-50% CD8 함유하는 세포 또는 50% 초과 CD8 함유하는 세포로 침윤된 종양, 4 마이크론 조직 섹션에서 2.5 ~ 25% 세포의 IHC에 대응하는 CD8 함유하는 세포를 포함하는 종양, 대응하는 종양의  $\text{mm}^3$  당 10,000 ~ 100,000개의 CD8 함유하는 세포를 포함하는 종양, 대응하는 종양의 CD8 함유하는 세포의 밀도가 낮은(콜드) 또는 높은(핫) 종양. 일부 구체예들에서, 상기 백분율은 대응하는 종양에서 추정된 전체 종양 세포 당 CD8 함유하는 세포의 백분율로 계산할 수 있다.

[0174] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 그 이후 해당 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 PET로 모니터링하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 그 이후 해당 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 PET에 의해 모니터링하는 것을 포함하고, 이러한 모니터링으로 TIL 포지티브 종양이 확인된다.

[0175] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 그 이후 해당 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 PET에 의해 모니터링하는 것을 포함하고, 이러한 모니터링으로 TIL 포지티브 종양이 확인되며, 이러한 모니터링에 의해 다음중 하나 또는 그 이상이 제공된다: 해당 대상체에서  $\text{mm}^2$  당 500개 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포로 침윤된 종양, 해당 대상체에서  $\text{mm}^2$  당 500개 초과 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포로 침윤된 종양, 해당 대상체에서  $\text{mm}^2$  당 200개 초과 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포로 침윤된 종양, 100-500개 초과 또는 그 미만 CD8 함유하는 세포/ $\text{mm}^2$ 로 침윤된 종양, 1% 미만의 CD8 함유하는 세포, 1-50% CD8 함유하는 세포 또는 50% 초과 CD8 함유하는 세포로 침윤된 종양, 4 마이크론 조직 섹션에서 2.5 ~ 25% 세포의 IHC에 대응하는 CD8 함유하는 세포를 포함하는 종양, 대응하는 종양의  $\text{mm}^3$  당 10,000 ~ 100,000개의 CD8 함유하는 세포를 포함하는 종양, 그리고 대응하는 종양의 CD8 함유하는 세포의 밀도가 낮은(콜드) 또는 높은(핫) 종양.

[0176] 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법의 일부 구체예들에서, CD8 함유하는 세포의 종양 침윤은 대안적으로 대응하는 종양의 생검에서 실행된 면역조직화학에 의해 확인된다.

[0177] 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법의 일부 구체예들에서, CD8 함유하는 세포 밀도의 종양 침윤은 대응하는 종양의 생검에 의해 확인되지 않는다.

[0178] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체에서 종양 상태에 관한 보고서를 얻는다. 일부 구체예들에서, 보고서는 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법의 결과가 내포된 섹션을 포함한다. 일부 구체예들에서, 보고서는 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법의 결과가 내포된 섹션, 그리고 임의선택적으로, 해당 대상체의 대응하는 종양의 생검 결과에 대한 섹션을 포함한다.

[0179] 일부 구체예들에서, 보고서는 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법의 결과가 내포된 섹션, 그리고 임의선택적으로, RECIST 또는 PERCIST 기준에 따른 종양 상태에 관한 섹션을 포함한다.

[0180] 일부 구체예들에서, 보고서는 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법의 결과가 내포된 섹션, 임의선택적으로, 해당 대상체의 대응하는 종양의 생검 결과에 대한 섹션, 그리고 임의선택적으로, RECIST 또는 PERCIST 기준에 따른 종양 상태에 관한 섹션을 포함한다.

[0181] 뇌

[0182] 일부 구체예들에서, 인간 대상체의 뇌에서 고형 종양을 확인하는 방법은 PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 적어도 머리를 PET로 스캔하고, 그리고 뇌에서 PET 검출가능한 라벨의 분포를 제공하는 것을 포함한다. 상기 분포에서 CD8 농축된 영역의 확인은 해당 대상체의 뇌 안에 고형 종양이 존재함을 나타낸다.

[0183] 일부 구체예들에서, 인간 대상체의 뇌에서 고형 종양을 확인하는 방법은 PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 해당 대상체의 적어도 머리를 PET로 스캔하는 것을 포함한다.

- [0184] 일부 구체예들에서, 인간 대상체의 뇌에서 고형 종양을 확인하는 방법은 PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 적어도 머리를 PET로 스캔하고, 그리고 뇌에서 PET 검출가능한 라벨의 분포를 제공하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 종양에 대한 치료 효과를 결정하는 방법은 PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 적어도 머리를 PET로 스캔하고, 그리고 뇌에서 PET 검출가능한 라벨의 분포를 제공하고, 상기 분포에서 해당 대상체의 뇌 안에 고형 종양의 존재는 나타내는 CD8 농축된 영역의 확인하는 방법에 의해 인간 대상체의 뇌에서 고형 종양을 확인하고, 해당 대상체는 면역요법제, 방사선 및/또는 화학요법을 이용하여 치료하고, PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 적어도 머리를 PET로 스캔하고, 그리고 뇌에서 PET 검출가능한 라벨의 분포를 제공하는 것을 포함하는 인간 대상체의 뇌에서 고형 종양을 확인하는 방법을 반복함으로써, 종양을 확인하는 것을 포함한다. 상기 분포에서 CD8 농축된 영역의 확인은 해당 대상체의 뇌에 고형 종양이 존재함을 나타내고, B에서 치료에 후속적으로 종양 크기의 변화 또는 TIL 상태의 변화를 결정하고, 이 치료가 효과적인 지를 결정한다.
- [0185] 일부 구체예들에서, 종양에 대한 치료 효과를 결정하는 방법은 PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 인간 대상체의 뇌에서 고형 종양을 확인하는 방법에 의해 종양을 확인하는 것을 포함한다.
- [0186] 일부 구체예들에서, 종양에 대한 치료 효과를 결정하는 방법은 PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 적어도 머리를 PET로 스캔하는 것을 포함하는 인간 대상체의 뇌에서 고형 종양을 확인하는 방법에 의해 종양을 확인하는 것을 포함한다.
- [0187] 일부 구체예들에서, 종양에 대한 치료 효과를 결정하는 방법은 PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 적어도 머리를 PET로 스캔하는 것을 포함하는 인간 대상체의 뇌에서 고형 종양을 확인하는 방법에 의해 종양을 확인하는 것을 포함한다.
- [0188] 일부 구체예들에서, 종양에 대한 치료 효과를 결정하는 방법은 PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 적어도 머리를 PET로 스캔하고, 그리고 뇌에서 PET 검출가능한 라벨의 분포를 제공하고, 상기 분포에서 해당 대상체의 뇌 안에 고형 종양의 존재는 나타내는 CD8 농축된 영역의 확인하는 방법에 의해 인간 대상체의 뇌에서 고형 종양을 확인하고, 해당 대상체를 면역요법제, 방사선 및/또는 화학요법을 이용하여 치료하는 것을 포함한다.
- [0189] 일부 구체예들에서, 종양에 대한 치료 효과를 결정하는 방법은 PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 적어도 머리를 PET로 스캔하고, 그리고 뇌에서 PET 검출가능한 라벨의 분포를 제공하고, 상기 분포에서 해당 대상체의 뇌 안에 고형 종양의 존재는 나타내는 CD8 농축된 영역의 확인하는 방법에 의해 인간 대상체의 뇌에서 고형 종양을 확인하고, 해당 대상체는 면역요법제, 방사선 및/또는 화학요법을 이용하여 치료하고, PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 대상체의 뇌에 고형 종양을 확인하는 방법을 반복하는 것을 포함한다.
- [0190] 일부 구체예들에서, 종양에 대한 치료 효과를 결정하는 방법은 PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 적어도 머리를 PET로 스캔하고, 그리고 뇌에서 PET 검출가능한 라벨의 분포를 제공하고, 상기 분포에서 해당 대상체의 뇌 안에 고형 종양의 존재는 나타내는 CD8 농축된 영역의 확인하는 방법에 의해 인간 대상체의 뇌에서 고형 종양을 확인하고, 해당 대상체는 면역요법제, 방사선 및/또는 화학요법을 이용하여 치료하고, PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 적어도 머리를 PET로 스캔하는 것을 포함하는 대상체의 뇌에 고형 종양을 확인하는 방법을 반복하는 것을 포함한다.
- [0191] 일부 구체예들에서, 종양에 대한 치료 효과를 결정하는 방법은 PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 적어도 머리를 PET로 스캔하고, 그리고 뇌에서 PET 검출가능한 라벨의 분포를 제공하고, 상기 분포에서 해당 대상체의 뇌 안에 고형 종양의 존재는 나타내는 CD8 농축된 영역의 확인하는 방법에 의해 인간 대상체의 뇌에서 고형 종양을 확인하고, 해당 대상체는 면역요법제, 방사선 및/또는 화학요법을 이용하여 치료하고, PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 적어도 머리를 PET로 스캔하고, 그리고 뇌에서 PET 검출가능한 라벨의 분포를 제공하는 것을 포함하는 인간 대상체의 뇌에서 고형 종양을 확인하는 방법을 반복함으로써, 종양을 확인하는 것을 포함한다.

다.

- [0192] 종양에 대한 치료 효과를 결정하는 방법의 일부 구체예들에서, 해당 치료가 효과적이지 않다면, 대체 치료를 해당 대상체에게 투여한다.
- [0193] 일부 구체예들에서, 생체내 CD8 함유하는 세포를 모니터링하는 방법은 CD8 미니바디를 인간 대상체에게 제공하고, 이때 도 1C에 나타낸 것과 같이 해당 CD8 미니바디는 인간 CD8에 결합하고, 이 미니바디는 PET 검출가능한 마커로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체에서 이 미니바디의 분포를 모니터링하는 것을 포함한다. 이러한 모니터링으로 해당 대상체의 조직 용적이 CD8 함유하는 세포의 선택된 양을 초과하여 또는 그 미만으로 침윤된 조직을 구별해낸다. 이러한 모니터링은 PET를 통하여 이루어진다.
- [0194] 일부 구체예들에서, 생체내 CD8 함유하는 세포를 모니터링하는 방법은 CD8 미니바디를 인간 대상체에게 제공하는 것을 포함한다.
- [0195] 일부 구체예들에서, 생체내 CD8 함유하는 세포를 모니터링하는 방법은 CD8 미니바디를 인간 대상체에게 제공하는 것을 포함하고, 해당 CD8 미니바디는 인간 CD8에 결합한다(도 1C에 나타냄).
- [0196] 일부 구체예들에서, 생체내 CD8 함유하는 세포를 모니터링하는 방법은 CD8 미니바디를 인간 대상체에게 제공하는 것을 포함하고, 해당 CD8 미니바디는 인간 CD8에 결합하고(도 1C에 나타냄), 해당 미니바디는 PET 검출가능한 마커로 라벨되어 있다.
- [0197] 일부 구체예들에서, 생체내 CD8 함유하는 세포를 모니터링하는 방법은 CD8 미니바디를 인간 대상체에게 제공하고, 해당 CD8 미니바디는 인간 CD8에 결합하고(도 1C에 나타냄), 이 미니바디는 PET 검출가능한 마커로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체에서 미니바디의 분포를 모니터링하는 것을 포함한다.
- [0198] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 가시화시키는 방법은 CD8 미니바디를 인간 대상체에게 투여하고, 상기 이 미니바디는 PET 검출가능한 마커로 라벨되어 있으며, 상기 미니바디 서열은 인간화되며, 인간 CD8에 결합하고, 그리고 해당 대상체에게 미니바디를 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체에서 미니바디의 분포를 모니터링하는 것을 포함한다. 이 방법은 해당 조직의 용적이 해당 대상체 안에서 선택된 양 초과 또는 그 미만의 양으로 CD8 함유하는 세포에 의한 침윤이 있는지를 구별할 수 있다. 이러한 모니터링은 PET를 통하여 이루어진다. 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 가시화시키는 방법은 CD8 미니바디를 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 가시화시키는 방법은 CD8 미니바디를 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 이 미니바디는 PET 검출가능한 마커로 라벨되어 있다.
- [0199] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 가시화시키는 방법은 CD8 미니바디를 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 이 미니바디는 PET 검출가능한 마커로 라벨되어 있으며, 상기 미니바디 서열은 인간화되며, 인간 CD8에 결합한다.
- [0200] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 가시화시키는 방법은 CD8 미니바디를 인간 대상체에게 투여하고, 이때 이 미니바디는 PET 검출가능한 마커로 라벨되어 있으며, 이 미니바디 서열은 인간화되며, 인간 CD8에 결합하며, 그리고 해당 대상체에게 미니바디를 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체에서 미니바디의 분포를 모니터링하는 것을 포함한다.
- [0201] 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 가시화시키는 방법의 일부 구체예들에서, 상기 CD8 함유하는 세포의 선택된 양은 100-500개 세포/ $\text{mm}^2$ 의 IHC 척도에 상응한다. 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 가시화시키는 방법의 일부 구체예들에서, 상기 CD8 함유하는 세포의 선택된 양은 4 미크론 조직 섹션에서 세포의 2.5 ~ 25%의 IHC 척도에 상응한다. 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 가시화시키는 방법의 일부 구체예들에서, 상기 CD8 함유하는 세포의 선택된 양은  $\text{mm}^3$  당 10,000 ~ 100,000개의 세포다. 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 가시화시키는 방법의 일부 구체예들에서, 상기 CD8 함유하는 세포의 선택된 양은  $\text{mm}^3$  당 1,000 ~ 1000,000개의 세포다.
- [0202] 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 가시화시키는 방법의 일부 구체예들에서, 상기 조직은 4 미크론 두께다. 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 가시화시키는 방법의 일부 구체예들에서, 취급 시간은 모든 CD8 항원 결합 구조체에서 일치한다.
- [0203] 본원에서 제공된 임의의 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 자연에서 발생되지 않은 인공 구조체일 수 있



다.

[0204] **치료 방법**

[0205] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공된 관찰 방법 또는 진단 방법중 임의의 것들은 해당 대상체를 치료하는 방법과 병용되거나, 또는 보충될 수 있다.

[0206] 일부 구체예들에서, 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 암으로 진단받은 인간 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체의 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 이 용량은 약 0.7-3 mCi의 방사선 활성을 제공하는 <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조체, 그리고 약 10 mg 또는 그 미만의 상기 항원-결합 구조체를 포함한다. 이 방법은 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 해당 환자에게서 <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조체를 탐지하여, 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 생성시키는 것을 더 포함하며, 이때 제 1 시점은 투여 후 약 6 시간 내지 36 시간 시점이다. 이 방법은 해당 환자의 상기 제 1 이미지를 기반으로 하여, 이 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 (및/또는 신생물) 에서 CD8 세포의 제 1 풍도 및/또는 분포를 결정하고, 그리고 하나 또는 그 이상의 조직에서 CD8 세포의 제 1 풍도 및/또는 분포를 기반으로 하여, 해당 환자에게 암에 대한 제 1 치료제 (암을 파괴하거나, 이의 표현형을 변경시키도록 기획된)를 투여하는 것을 더 포함한다.

[0207] 일부 구체예들에서, 이 방법은 제 1 치료제 투여 후, 제 2 시점에 상응하는, 그리고 해당 항원-결합 구조체의 표적에 대한 제 2 부위-특이적 정보를 포함하는 환자의 제 2 이미지를 기반으로 하여 이 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 (및/또는 신생물) 에서 CD8 세포의 제 2 풍도 및/또는 분포를 결정하는 것을 더 포함한다. 이 방법은 상기 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로, 해당 환자에게 제 2 암의 치료제를 투여하는 것을 추가 포함할 수 있다.

[0208] 일부 구체예들에서, 이 방법은 상기 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로, 제 2 치료제의 치료요법적 용량을 최적화시키는 것을 추가 포함한다.

[0209] 일부 구체예들에서, 미니바디를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 종양을 치료하는 방법이 제공되는데, 이 미니바디가 해당 대상체 내 종양에 결합하여, 라벨된 종양이 형성되도록 한다. 상기 미니바디는 인간 CD8에 결합하고, 상기 미니바디는 검출가능한 라벨에 연계된다. 상기 미니바디가 임의의 종양의 표면에 편향된 방식으로 결합하여 라벨된 종양을 형성한다면, 그 다음 면역 체크포인트 억제제를 투여하고, 상기 미니바디가 종양 전체에 결합하여 라벨된 종양을 형성한다면, 그 다음 면역 체크포인트 억제제가 투여되지 않는다. 상기 미니바디가 도처의 모든 종양에 결합하여 라벨된 종양을 형성하는 경우, 면역 체크포인트 억제제를 투여하지 않는다.

[0210] 일부 구체예들에서, 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 미니바디를 대상체에게 투여하여, 해당 미니바디가 이 대상체 안에 있는 종양에 결합하여 라벨된 종양이 형성되도록 하는 것을 포함하고, 이때 상기 미니바디는 인간 CD8에 결합하고, 이때 상기 미니바디는 검출가능한 라벨에 연계된다. 상기 미니바디가 임의의 종양의 표면에 편향된 방식으로 결합하여 라벨된 종양을 형성한다면, 그 다음 면역 체크포인트 억제제로 구성된 군에서 선택된 치료제를 투여하고, 상기 미니바디가 종양 전체에 결합하여 라벨된 종양을 형성한다면, 그 다음 면역 체크포인트 억제제가 투여되지 않는다.

[0211] 일부 구체예들에서, 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고, 이 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고, 그리고 적어도 하나의 신생물의 TIL 상태가 네가티브라면, 면역요법제 ("IOT")를 해당 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 이 방법으로 신생물을 TIL 포지티브로 전환시킬 수 있다.

[0212] 일부 구체예들에서, 대상체를 치료하는 방법이 제공되는데, 이 방법은 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고, 이 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고, 그리고 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 아니라면 (이를 테면, TIL 네가티브, 이를 테면, 불모 또는 면역 배제된 상태), 대체 면역요법제 ("IOT")를 해당 환자에게 투여한다. 임의선택적으로, 상기 상태가 TIL 포지티브가 될 때 까지 이러한 변이를 지속한다.

[0213] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양의 제 1 이미지의 제공에 반응하여, 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 대상체 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양의 제 2 이미지를 제공하고, 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여 (a) 종양이 CD8 침윤 증가를 보여주는지 또는 (b) 종양이 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨을 주는지를 결정하고, 만일 a)인 경우, 그러면 해당 대상체에게 이



치료요법을 지속하도록 지시한다.

- [0214] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양의 제 1 이미지의 제공에 반응하여, 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0215] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양의 제 1 이미지의 제공에 반응하여, 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고, 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 대상체 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양의 제 2 이미지를 제공하는 것을 포함한다.
- [0216] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양의 제 1 이미지의 제공에 반응하여, 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고, 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 대상체 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양의 제 2 이미지를 제공하고, 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하는 것을 포함한다.
- [0217] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양의 제 1 이미지의 제공에 반응하여, 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고, 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 대상체 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양의 제 2 이미지를 제공하고, 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여, 이 종양에서 CD8 침윤 증가를 보여주는 지를 결정하는 것을 포함한다.
- [0218] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양의 제 1 이미지의 제공에 반응하여, 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고, 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 대상체 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양의 제 2 이미지를 제공하고, 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여, 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소되었는 지를 결정하는 것을 포함한다.
- [0219] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양의 제 1 이미지의 제공에 반응하여, 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고, 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 대상체 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양의 제 2 이미지를 제공하고, 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여, 이 종양에서 CD8 침윤 증가를 보여주는 지 여부를 결정하고, 그리고 이 종양에서 CD8 침윤 증가를 보여주었다면, 그러면 해당 대상체에게 이 치료요법을 지속하도록 지시한다.
- [0220] **IOT를 이용한 치료 방법**
- [0221] 일부 구체예들에서, 어떤 후보 치료요법제로 치료되고, 제공되어야 할지를 결정하는 방법이 제공된다. 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 1 이미지를 제공하고, 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 2 이미지를 제공하고, 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여 (a) 이 종양에서 CD8 침윤 증가를 보여주는지 또는 (b) 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨을 주는지를 결정하고, 이때, 만일 (a)인 경우라면, 그러면 해당 대상체에게 이 치료요법을 지속하도록 지시한다.
- [0222] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 1 이미지를 제공하고, 그리고 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0223] 일부 구체예들에서, 치료될 종양을 모니터링하기 보다는 (이 문맥에서 첫 번째 종양), 상이한 종양 (이 문맥에서 두 번째 종양)을 모니터링하고, 두 번째 종양의 상태 또는 반응에 따라 첫 번째 종양 치료의 기반으로 삼을 수 있다. 이것은 본 명세서에 제공된 임의의 구체예에서 수행될 수 있다.
- [0224] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 1 이미지를 제공하고, 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 2 이미지를 제공하는 것을 포함한다.

- [0225] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 1 이미지를 제공하고, 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 2 이미지를 제공하고, 그리고 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하는 것을 포함한다.
- [0226] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 1 이미지를 제공하고, 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 2 이미지를 제공하고, 그리고 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여 이 종양에서 CD8 침윤 증가를 보여주는지 여부를 결정하는 것을 포함한다.
- [0227] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 1 이미지를 제공하고, 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 2 이미지를 제공하고, 그리고 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소되었는지를 결정하는 것을 포함한다.
- [0228] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 1 이미지를 제공하고, 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 2 이미지를 제공하고, 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소되었는지를 결정하는 것을 포함하고, 이때 만일 이 종양에서 CD8 침윤 증가를 보여준다면, 그러면 해당 대상체에게 이 치료요법을 지속하도록 지시한다.
- [0229] 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨이 보이면, 그 다음 또다른 라운드의 요법을 투여하고, 이 종양 내 해당 CD8 세포의 제 3 이미지를 제공하고; 제 1 이미지와 제 3 이미지를 비교하여 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소되었는지를 결정하고; 그리고 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨이 보이면, 해당 요법을 중단하는 것을 포함한다. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 요법은 방사선요법을 포함한다. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 제 1 이미지는 해당 대상체의 종양 내 해당 CD8 세포의 이미지이다. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 제 1 이미지는 해당 대상체로부터 유래된 것이 아닌 종양 내 해당 CD8 세포의 이미지이다. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 제 1 이미지는 데이터베이스, 그리고 개체에서 얻거나, 또는 개체의 컬렉션의 복합 데이터다. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨이 보이면, 그 다음, 대체 후보 치료제를 포함하는 요법을 투여한다.
- [0230] 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨이 보이면, 그 다음, 대체 후보 치료제를 포함하는 요법을 투여하고, 그리고 이 요법을 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양 내 해당 CD8 세포의 제 3 이미지를 제공한다.
- [0231] 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨이 보이면, 그 다음, 대체 후보 치료제를 포함하는 요법을 투여하고, 해당 요법 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 이 대상체의 종양 내 해당 CD8 세포의 제 3 이미지를 제공하고; 그리고 제 3 이미지와 제 2 이미지, 또는 제 3 이미지와 제 1 이미지를 비교한다.
- [0232] 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨이 보이면, 그 다음, 대체 후보 치료제를 포함하는 요법을 투여하고, 해당 요법 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 이 대상체의 종양 내 해당 CD8 세포의 제 3 이미지를 제공하고; 그리고 제 3 이미지와 제 2 이미지, 또는 제 3 이미지와 제 1 이미지를 비교하여, 이 종양에서 CD8 침윤 증가를 보여주는지 여부를 결정한다.
- [0233] 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨이 보이면, 그 다음, 대체 후보 치료제를 포함하는 요법을 투여하고, 해당 요법 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 이 대상체의 종양 내 해당 CD8 세포의 제 3 이미지를 제공하고; 그리고 제 3 이미지와 제 2 이미지, 또는 제 3 이미지와 제 1 이미지를 비교하여, 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소되었는지를

결정한다. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨이 보이면, 그 다음, 대체 후보 치료제를 포함하는 요법을 투여하고, 해당 요법 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 이 대상체의 종양 내 해당 CD8 세포의 제 3 이미지를 제공하고; 제 3 이미지와 제 2 이미지, 또는 제 3 이미지와 제 1 이미지를 비교하여, 이 종양에서 CD8 침윤 증가를 보여주는지 여부를 결정하고, 그리고 이 종양에서 CD8 침윤 증가를 보여준다면, 그 다음 해당 대상체에게 대체 후보 치료제를 포함하는 요법을 지속할 것을 지시한다.

[0234] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고; 그리고 만일 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법제 치료를 중단하는 것을 포함한다.

[0235] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 그리고 면역요법제 치료를 중단하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 그리고 해당 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법제 치료를 중단하는 것을 포함한다.

[0236] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고; 그리고 만일 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 포지티브라면, 면역요법제 치료를 지속하는 것을 포함한다.

[0237] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 그리고 면역요법제 치료를 지속하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 그리고 만일 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 포지티브라면, 면역요법제 치료를 지속하는 것을 포함한다.

[0238] 일부 구체예들에서, 이 방법은 IOT로 이미 치료를 받지 않은 나이브(naïve) 환자와 IOT로 이미 치료를 받은 환자를 구별할 수 있도록 한다. 일부 구체예들에서, 이들 방법은 IOT로 이미 치료를 받았던 환자에게 이용된다.

[0239] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하고, 그런 다음, CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 만일 대상체 안의 모든 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법제 치료를 중단하는 것을 포함한다.

[0240] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0241] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 그런 다음, CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0242] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 그런 다음, CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하는 것을 포함한다.

[0243] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하고, 그런 다음, CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 그리고 만일 대상체 안의 모든 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL

네가티브라면, 면역요법제 치료를 중단하는 것을 포함한다.

- [0244] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 기존에 면역요법제로 치료를 받지 않은 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 만일 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0245] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 기존에 면역요법제로 치료를 받지 않은 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0246] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 기존에 면역요법제로 치료를 받지 않은 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하고, 그리고 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하는 것을 포함한다.
- [0247] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 기존에 면역요법제로 치료를 받지 않은 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 그리고 만일 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0248] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 기존에 면역요법제로 치료를 받지 않은 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 만일 대상체 안의 모든 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법제 투여에 반대 의견을 제시하는 것을 포함한다.
- [0249] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 기존에 면역요법제로 치료를 받지 않은 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0250] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 기존에 면역요법제로 치료를 받지 않은 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하고, 그리고 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하는 것을 포함한다.
- [0251] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 기존에 면역요법제로 치료를 받지 않은 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 그리고 만일 대상체 안의 모든 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법제 투여에 반대 의견을 제시하는 것을 포함한다.
- [0252] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 면역요법제로 이미 치료를 받았던 환자에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 그리고 만일 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 대체 면역요법제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 면역요법제로 이미 치료를 받았던 환자에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0253] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 면역요법제로 이미 치료를 받았던 환자에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하고, 그리고 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하는 것을 포함한다.
- [0254] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 면역요법제로 이미 치료를 받았던 환자에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 그리고 만일 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 대체 면역요법제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0255] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 면역요법제로 이미 치료를 받았던 환자에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 만일 대상체 안의 모든 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0256] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 면역요법제로 이미 치료를 받았던 환자에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.



- [0257] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 면역요법제로 이미 치료를 받았던 환자에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하고, 그리고 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하는 것을 포함한다.
- [0258] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 면역요법제로 이미 치료를 받았던 환자에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고, 만일 대상체 안의 모든 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0259] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 면역요법제의 선별을 통지하기 위해, 환자 샘플 내 추가적인 생물마커의 수준 측정을 포함한다. 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 면역요법제의 선별을 통지하기 위해, 환자 샘플 내 추가적인 생물마커의 수준 측정을 포함하며, 추가 생물마커는 PD-L1 상태, T-세포 수용체 클론형성능(clonality), 돌연변이성 부하(burden), 네오펙틴 부하, 면역 유전자 시그니처, 및 다중플렉스 면역조직화학중에서 선택된다.
- [0260] **ID 종양 상태 및 화합물 투여**
- [0261] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하여, 해당 CD8 항원 결합 구조체는 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포에 결합하여 라벨된 종양이 형성되도록 하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체 인간 CD8에 결합하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨에 연계되며, 이 종양에 또는 종양 주변에 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 탐지하고, 만일 해당 CD8 항원 결합 구조체가 임의의 종양 표면에서 편향된 방식으로 결합한다면, 그 다음 면역요법제로 구성된 군에서 선택된 치료를 투여하고, 그리고 만일 해당 CD8 항원 결합 구조체가 모든 종양을 통하여 비-편향된 방식으로 결합한다면, 그 다음 면역 체크포인트 억제제를 투여하지 않고, 또는 만약 CD8 항원 결합 구조가 비-편향된 방식으로 결합하지만 종양 내부에 없는 경우, 그 다음 면역요법제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0262] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0263] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하여, 해당 CD8 항원 결합 구조체는 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포에 결합하여 라벨된 종양이 형성되도록 하는 것을 포함한다.
- [0264] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하여, 해당 CD8 항원 결합 구조체는 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포에 결합하여 라벨된 종양이 형성되도록 하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체 인간 CD8에 결합하는 것을 포함한다.
- [0265] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하여 해당 CD8 항원 결합 구조체는 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포에 결합하여 라벨된 종양이 형성되도록 하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체 인간 CD8에 결합하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨에 연계되는 것을 포함한다.
- [0266] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하여 해당 CD8 항원 결합 구조체는 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포에 결합하여 라벨된 종양이 형성되도록 하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체 인간 CD8에 결합하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨에 연계되며, 그리고 이 종양에 또는 종양 주변에 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 탐지하는 것을 포함한다.
- [0267] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하여 해당 CD8 항원 결합 구조체는 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포에 결합하여 라벨된 종양이 형성되도록 하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체 인간 CD8에 결합하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨에 연계되며, 그리고 이 종양에 또는 종양 주변에 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 탐지하고, 그리고 만일 해당 CD8 항원 결합 구조체가 임의의 종양 표면에서 편향된 방식으로 결합한다면, 그 다음 면역요법제로 구성된 군에서 선택된 치료를 투여하는 것을 포함한다.
- [0268] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하여 해당 CD8 항원 결합 구조체는 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포에 결합하여 라벨된 종양이 형성되도록 하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체 인간 CD8에 결합하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨에



연계되며, 그리고 이 종양에 또는 종양 주변에 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 탐지하고, 그리고 만일 해당 CD8 항원 결합 구조체가 모든 종양을 통하여 비-편향된 방식으로 결합한다면, 그 다음 면역 체크포인트 억제제를 투여하지 않지 않는 것을 포함한다.

- [0269] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하여 해당 CD8 항원 결합 구조체는 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포에 결합하여 라벨된 종양이 형성되도록 하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체 인간 CD8에 결합하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨에 연계되며, 그리고 이 종양에 또는 종양 주변에 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 탐지하고, 그리고 만약 CD8 항원 결합 구조가 비-편향된 방식으로 결합하지만 종양 내부에 없는 경우, 그 다음 면역요법제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0270] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은 인간 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체를 투여하고, 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하여 종양 내 제 1 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고, 그리고 적어도 신종양 조직의 제 1 TIL 상태를 기반으로 하여 해당 환자를 치료하는 것을 포함한다.
- [0271] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은 인간 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은 인간 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체를 투여하고, 그리고 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하여 종양 내 제 1 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하는 것을 포함한다.
- [0272] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은 인간 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체를 투여하고, 그리고 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하여 종양 내 제 1 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고, 그리고 적어도 신종양 조직의 제 1 TIL 상태를 기반으로 하여 해당 환자를 치료하는 것을 포함한다.
- [0273] 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 제 1 TIL 상태는 해당 CD8 항원 결합 구조체가 확인된 모든 종양 용적에 결합할 때이다. 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 제 2 TIL 상태는 해당 CD8 항원 결합 구조체가 편향된 방식으로 임의의 종양 가장자리에 결합할 때이다.
- [0274] 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 해당 대상체가 제 2 TIL 상태를 가질 때, 이 대상체에게 면역요법제가 적용된다. 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 해당 대상체가 제 1 TIL 상태를 갖는다면, 이 대상체에게 면역요법제를 투여하지 않는다. 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 적어도 제 1 TIL 상태는 다음중 적어도 하나에 이용된다: 임상 시험을 위한 인간 대상체의 분류 또는 선택; 치료요법적 치료를 위한 인간 대상체를 추천 또는 이의 적격성 결정; 이 치료요법에 대한 인간 대상체의 반응을 예측; 및/또는 방사선요법, 화학요법, 생물학적 요법, 그리고 면역요법제로 구성된 군에서 선택된 치료요법에 대한 반응 예측. 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, CD8 항원 결합 구조체의 모니터링은 종양 표면에서 검출가능한 마커의 분포에 대한 함수로 취득되며, 이는 해당 종양의 내부 영역 또는 용적과 비교하였을 때, 종양 표면에서 CD8 포지티브 세포에 대한 결합의 증가를 드러낸다. 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, CD8 항원 결합 구조체의 모니터링은 해당 종양의 내부 영역 또는 용적에서 검출가능한 마커의 분포에 대한 함수로 취득된다.
- [0275] 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 만일 CD8 항원 결합 구조체의 모니터링이 종양 표면에서 검출가능한 마커의 분포에 대한 함수로 취득되고, 해당 종양의 내부 영역 또는 용적과 비교하였을 때 종양 표면에서 CD8 포지티브 세포에 대한 결합의 증가가 드러난다면, 그 다음 해당 대상체에게 면역요법제를 제공한다.
- [0276] 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 만일 CD8 항원 결합 구조체의 모니터링이 종양 표면에서 검출가능한 마커의 분포로 취득되고, 해당 종양의 내부 영역 또는 용적과 비교하였을 때 종양 표면에서 CD8 포지티브 세포에 대한 결합의 증가가 드러난다면, 그 다음 해당 대상체에게 면역요법제가 제공되며, 그리고 만일 종양 표면에서 검출가능한 마커의 분포에서 해당 종양의 내부 영역 또는 용적과 비교하였을 때 종양 표면에서 CD8 포지티브 세포에 대한 결합의 증가가 이러한 면역요법제로 치료 후에도 지속된다면, 그 다음 해당 대상체에게 대체 면역요법제를 제공한다.
- [0277] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고, 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하고 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고, 그리고 만일 적어도 하나의 신생물의 TIL 상태가 네가티브라면, 이 TIL 상태를 네가

티브에서 포지티브로 전환시키기 위해, 면역요법제 ("IOT")를 해당 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

- [0278] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 신생물을 보유한 환자에게 항원-결합 구조체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고, 그리고 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하는 것을 포함한다.
- [0279] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고, 그리고 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고, 그리고 적어도 하나의 신생물의 TIL 상태가 네가티브라면, 면역요법제 ("IOT")를 해당 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0280] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고, 그리고 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고, 그리고 적어도 하나의 신생물의 TIL 상태가 네가티브라면, TIL 상태를 네가티브에서 포지티브로 전환시키기 위해, 면역요법제 ("IOT")를 해당 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0281] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고, 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고, 그리고 만일 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 아니라면, 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 될 때까지 대체 면역요법제 ("IOT")를 해당 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하는 것을 포함한다.
- [0282] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고, 그리고 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정대체 면역요법제를 해당 환자에게 투여한다.
- [0283] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고, 그리고 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고, 그리고 만일 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 아니라면 대체 면역요법제 ("IOT")를 해당 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0284] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고, 그리고 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고, 그리고 만일 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 아니라면 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 될 때까지 대체 면역요법제 ("IOT")를 해당 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0285] 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 모니터링은 투여 후 8 시간 안에 수행된다. 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 이러한 모니터링 또는 제 2 모니터링은 투여 후 36 시간 안에 시행된다.
- [0286] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은, 만일 인간 대상체가 제 1 치료를 제공받는다면, 해당 대상체의 종양에 CD8 세포가 있는 지를 CD8 결합 분자를 통하여 결정하고, 만일 있다면, 이 치료요법을 지속하고, 그리고 콜드(cold)라면, 이 치료요법은 제 2 치료로 변경시키고, 그리고 만일 해당 인간 대상체가 제 1 치료를 제공받지 않는다면, 해당 대상체의 종양에 CD8 세포가 있는 지를 CD8 결합 분자를 통하여 결정하고, 만일 있다면, 해당 인간 대상체에게 IOT를 투여하는 것을 포함한다.
- [0287] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은, 만일 인간 대상체가 제 1 치료를 제공받는다면, 해당 대상체의 종양에 CD8 세포가 있는 지를 CD8 결합 분자를 통하여 결정하는 것을 포함한다.
- [0288] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은, 만일 인간 대상체가 제 1 치료를 제공받는다면, 해당 대상체의 종양에 CD8 세포가 있는 지를 CD8 결합 분자를 통하여 결정하고, 만일 있다면, 이 치료요법을 지속하는 것을 포함한다.
- [0289] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은, 만일 인간 대상체가 제 1 치료를 제공받는다면, 해당 대상체의 종양에 CD8 세포가 있는 지를 CD8 결합 분자를 통하여 결정하고, 그리고 콜드라면, 이 치료요법

은 제 2 치료로 변경시키는 것을 포함한다.

- [0290] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은, 만일 해당 인간 대상체가 제 1 치료를 제공받지 않는다면, 해당 대상체의 종양에 CD8 세포가 있는 지를 CD8 결합 분자를 통하여 결정하는 것을 포함한다.
- [0291] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법은, 만일 해당 인간 대상체가 제 1 치료를 제공받지 않는다면, 해당 대상체의 종양에 CD8 세포가 있는 지를 CD8 결합 분자를 통하여 결정하고, 만일 있다면, 그 다음 해당 인간 대상체에게 IOT를 투여하는 것을 포함한다.
- [0292] 일부 구체예들에서, 환자를 위한 치료를 선택하는 방법은 CD8 결합 구조체를 인간 환자에게 투여하고, 해당 환자에서 종양의 TIL 상태를 결정하고, 이때 해당 종양이 콜드라면, 이 종양의 TIL 상태를 변경시키는 IOT를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 환자를 위한 치료를 선택하는 방법은 CD8 결합 구조체를 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0293] 일부 구체예들에서, 환자를 위한 치료를 선택하는 방법은 CD8 결합 구조체를 인간 환자에게 투여하고, 그리고 해당 환자에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 것을 포함한다.
- [0294] 일부 구체예들에서, 환자를 위한 치료를 선택하는 방법은 CD8 결합 구조체를 인간 환자에게 투여하고, 그리고 해당 환자에서 종양의 TIL 상태를 결정하고, 그리고 해당 종양이 콜드라면, 그 다음 IOT를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 환자를 위한 치료를 선택하는 방법은 CD8 결합 구조체를 인간 환자에게 투여하고, 그리고 해당 환자에서 종양의 TIL 상태를 결정하고, 그리고 해당 종양이 콜드라면, 그 다음 이 종양의 TIL 상태를 변경시키는 IOT를 투여하는 것을 포함한다.
- [0295] 일부 구체예들에서, 대상체를 위한 치료를 변경시키는 방법은 제 1 치료요법에 인간 대상체를 적용하고, CD8 결합 구조체를 이 인간 대상체에게 투여하고, 제 1 치료요법 하에 이 인간 대상체가 TIL 포지티브인 종양을 보유하는 지를 결정하고, 그리고 만일 제 1 치료요법 하에 해당 대상체가 TIL 포지티브인 종양을 보유한다면, 이 치료요법을 지속하고, 그리고 만일 제 1 치료요법 하에 해당 대상체가 TIL 네가티브인 종양을 보유한다면 제 1 치료요법을 중단시키는 것을 포함한다.
- [0296] 일부 구체예들에서, 대상체를 위한 치료를 변경시키는 방법은 제 1 치료요법에서 인간 대상체를 식별하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 대상체를 위한 치료를 변경시키는 방법은 제 1 치료요법에서 인간 대상체를 식별하고, 그리고 CD8 결합 구조체를 이 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 대상체를 위한 치료를 변경시키는 방법은 제 1 치료요법에서 인간 대상체를 식별하고, 그리고 CD8 결합 구조체를 이 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 제 1 치료요법 하에 이 인간 대상체가 TIL 포지티브인 종양을 보유하는 지를 결정하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 대상체를 위한 치료를 변경시키는 방법은 제 1 치료요법에서 인간 대상체를 식별하고, 그리고 CD8 결합 구조체를 이 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 제 1 치료요법 하에 이 인간 대상체가 TIL 포지티브인 종양을 보유하는 지를 결정하고, 그리고 만일 제 1 치료요법 하에 해당 대상체가 TIL 포지티브인 종양을 보유한다면, 이 치료요법을 지속하는 것을 포함한다.
- [0297] 일부 구체예들에서, 대상체를 위한 치료를 변경시키는 방법은 제 1 치료요법에서 인간 대상체를 식별하고, 그리고 CD8 결합 구조체를 이 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 제 1 치료요법 하에 이 인간 대상체가 TIL 포지티브인 종양을 보유하는 지를 결정하고, 그리고 만일 제 1 치료요법 하에 해당 대상체가 TIL 네가티브인 종양을 보유한다면 제 1 치료요법을 중단시키는 것을 포함한다.
- [0298] 본원에서 사용된 바와 같이, TIL 상태를 기반으로 "치료를 선택" 및 "치료를 변경"이란 하나 또는 그 이상의 치료요법적 제제의 투여 또는 치료의 하나 또는 그 이상의 치료요법적 과정의 선택, 중단, 추가, 병합 또는 변형 중 하나 또는 그 이상을 의미할 수 있다. 상기 제제 또는 치료는 면역요법제일 수 있거나, 또는 화학요법, 방사선 또는 수술일 수 있다. 전형적으로, 여기에서 이 종양은 공지된 종양의 한 부류로 확인되었다면, 치료는 그러한 종양의 표준 치료로 알려진 것 중에서 선택된다. 대안으로, 의사와 환자의 재량에 따라 사용되는 실험적 치료일 수 있다. 면역요법제 문맥에서 전술한 실시예로써, 일선 치료요법은 일반적으로 PD1 또는 CTLA4 면역 체크포인트 억제제를 사용한 단일요법이다. 차선 치료요법은 대개 체크포인트 억제제의 조합이다. 치료요법적으로 권장되는 접근방법은 이 개발 분야에서 자주 변경된다. 본 발명의 일관된 특징은 이러한 치료요법적 접근 방법이 투여된 CD8 항원 결합 구조체의 PET-이미지화에 의해 하나 또는 그 이상의 종양의 CD8 TIL 상태를 신속하고, 비-침습성에 의한 결정에 기초하여 선택될 수 있다(또는 대조적으로 무시될 수 있다)는 것이다.
- [0299] Hot/Altered-Excluded/Altered-immunosuppressed/Cold scale을 이용하여 CD8 TIL 상태에 따라 제안될 수 있는 치료의 개요는 Galon and Bruni (2019) Nature Reviews Drug Discovery v. 18, 페이지 197-218의 도 3에 제시

된다(이는 특별히 본원에 참고자료에 편입된다). 본 발명은 이제 CD8 TIL 상태를 결정하는 방법에 대한 주요 개선 사항을 제공하고, 따라서 적절한 치료요법을 선택할 수 있다.

- [0300] 본 발명에 의해 영향을 받는 치료요법적 접근방법의 예시는 면역제요법에 반응하는 일반적인 암(흑색종 및 폐암)에서 볼 수 있다. 이러한 암과 다른 암은 너로 전이될 수 있다. 이러한 병태에 대한 현재 치료 표준에는 다음이 내포된다:
- [0301] 악성 흑색종의 경우: (발병률 100,000 명 당 2.8-3.1) 일선 치료: 수술+ 체크포인트 단일 또는 복합 억제제 (PD-1 또는 PD-1+ CTLA-4); 차선 치료: 첫 번째 치료에 따라 달라짐: 종양이 특정 돌연변이를 획득했다면, 일선 치료요법의 반복, 화학요법, 복합 면역 체크포인트 억제제, 또는 표적화된 요법.
- [0302] 비-소 세포 폐암 (NSCL)의 경우: (발병률 100,000명 당 52 내지 75명) 일선 치료: 수술(또는 방사선요법)+ 화학요법; 차선 치료: 상이한 화학치료요법적 제제 (오세탁셀, 겐시타빈, 페메트렉시드, 그리고 엘로티닙), 또는 특정 돌연변이 유전자가 돌연변이를 보인다면 표적화된 요법 (아파티닙, 이시메르티닙, 크리조티닙, 아렉티닙, 그리고 세리티닙), 또는 면역요법제.
- [0303] 공격성 형태의 뇌 암 다형 교모세포종 (GBM)의 경우: (발병률 100,000명 3.19 명) 일선 치료는 최대 외과적 절제, 방사선요법, 그리고 테모졸로미드와 함께 동반 및 어쥬먼트 화학요법; 차선 치료: 상이한 화학요법 (프로카르바진/로무스틴/빈크리스틴 (PCV)) 또는 화학요법+ 생물제제 (베바씨주맙/이리노데칸 (BI)).
- [0304] 이들 예시적인 치료는 본 발명에 의해 제공되는 CD8 TIL 상태의 신속하고, 비-침습성 결정으로 제공되는 인지에 의해 이제 개선될 수 있다.
- [0305] 일부 구체예들에서, 이 방법은 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하기 위한 비-침습성 방법을 제공한다. 이 방법은 다음중 하나 또는 그 이상을 포함한다: a. CD8 PET 추적자를 해당 대상체에게 투여하고, b. 해당 대상체의 PET 이미지를 얻고, 그리고 c. PET 이미지에서 종양의 SUV에 기초하여 해당 대상체 종양의 TIL 상태를 결정한다. 일부 구체예들에서, SUV는 L3 척추 동물 대 대동맥으로 종양 PET 방출의 비율을 기반으로 산출된다.
- [0306] **치료-콜드 및 핫 복합**
- [0307] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하고, 이때 이 용량은 약 0.5 mCi 내지 약 3.6 mCi의 방사선 활성과 약 10 mg 또는 그 미만의 항원 결합 구조체를 제공하는 <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조체를 포함하고, 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 해당 환자에게서 <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조체를 검출하고, 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 생성시키고, 이때 제 1 시점은 투여 후 약 6 시간 내지 36 시간 시점이며, 해당 환자 해당 환자의 상기 제 1 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 종양(들)에서 CD8 포지티브 세포의 제 1 풍도 및/또는 분포를 결정하고, 그리고 해당 환자에게 하나 또는 그 이상의 종양(들)에서 CD8의 제 1 풍도 및/또는 분포에 대한 제 1 치료제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0308] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0309] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하는 것을 포함하고, 이때 이 용량은 <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조체를 포함한다. 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하고, 이때 이 용량은 방사선 활성을 제공하는 <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조체를 포함한다. 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하는 것을 포함하고, 이때 이 용량은 약 0.5 mCi ~ 약 3.6 mCi의 방사선 활성을 제공하는 <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조체를 포함한다. 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하는 것을 포함하고, 이때 이 용량은 <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조체를 포함하며, 그리고 이 용량은 약 10 mg 또는 그 미만의 상기 항원 결합 구조체를 포함한다.
- [0310] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하고, 이때 이 용량은 약 0.5 mCi ~ 약 3.6 mCi의 방사선 활성을 제공하는 <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결



합 구조체를 포함하고, 그리고 이 환자에게서  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 검출하는 것을 포함한다.

- [0311] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하는 것을 포함하고, 이때 이 용량은  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 포함하고, 이때 이 용량을 포함하며 약 10 mg 또는 그 미만의 상기 항원 결합 구조체, 그리고 이 환자에게서  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 검출하는 것을 포함한다.
- [0312] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하는 것을 포함하고, 이때 이 용량은 약 0.5 mCi 내지 약 3.6 mCi의 방사선 활성과 약 10 mg 또는 그 미만의 항원 결합 구조체를 제공하는  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 포함한다.
- [0313] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하는 것을 포함하고, 이때 이 용량은 약 0.5 mCi 내지 약 3.6 mCi의 방사선 활성과 약 10 mg 또는 그 미만의 항원 결합 구조체를 제공하는  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 포함하고, 그리고 이 환자에게서  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 검출하는 것을 포함한다.
- [0314] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하는 것을 포함하고, 이때 이 용량은 약 0.5 mCi 내지 약 3.6 mCi의 방사선 활성과 약 10 mg 또는 그 미만의 항원 결합 구조체를 제공하는  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 포함하고, 그리고 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 이 환자에게서  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 검출하는 것을 포함한다.
- [0315] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하는 것을 포함하고, 이때 이 용량은  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체 약 0.5 mCi 내지 약 3.6 mCi의 방사선 활성과 약 10 mg 또는 그 미만의 항원 결합 구조체를 제공하는, 그리고 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 이 환자에게서  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 검출하여 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 생성시키는 것을 포함한다.
- [0316] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하는 것을 포함하고, 이때 이 용량은 약 0.5 mCi 내지 약 3.6 mCi의 방사선 활성과 약 10 mg 또는 그 미만의 항원 결합 구조체를 제공하는  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 포함하고, 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 이 환자에게서  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 검출하여 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 생성시키는 것을 포함하고, 이때 제 1 시점은 투여 후 약 6 시간 내지 36 시간 시점이다.
- [0317] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하는 것을 포함하고, 이때 이 용량은 약 0.5 mCi 내지 약 3.6 mCi의 방사선 활성과 약 10 mg 또는 그 미만의 항원 결합 구조체를 제공하는  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 포함하고, 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 이 환자에게서  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 검출하여 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 생성시키고, 이때 제 1 시점은 투여 후 약 6 시간 내지 36 시간 시점이며, 그리고 해당 환자 해당 환자의 상기 제 1 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 종양(들)에서 CD8 포지티브 세포의 제 1 풍부도 및/또는 분포를 결정하는 것을 포함한다.
- [0318] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하고, 이때 이 용량은 약 0.5 mCi 내지 약 3.6 mCi의 방사선 활성과 약 10 mg 또는 그 미만의 항원 결합 구조체를 제공하는  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 포함하고, 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 해당 환자에게서  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 검출하고, 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 생성시키고, 이때 제 1 시점은 투여 후 약 6 시간 내지 36 시간 시점이며, 그리고 해당 환자 해당 환자의 상기 제 1 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 종양(들)에서 CD8 포지티브 세포의 제 1 풍부도 및/또는 분포를 결정하고, 그리고 해당 환자에게 하나 또는 그 이상의 종양(들)에서 CD8의 제 1 풍부도 및/또는 분포에 대한 제 1 치료제를 투여하는 것을 포함한다.



- [0319] 일부 구체예들에서, 제 1 시점은 해당 용량이 투여 후 약 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 또는 48 시간, 또는 앞서 언급된 값들 중 두 개로 특정된 범위 내의 값이다.
- [0320] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 제 1 치료제 투여 후, 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 종양에서 CD8 세포의 제 2 풍도 및/또는 분포를 결정하는 것을 더 포함한다.
- [0321] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 제 1 치료제 투여 후, 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 종양에서 이 환자의 제 2 이미지를 기반으로 하여 CD8 세포의 제 2 풍도 및/또는 분포를 결정하는 것을 더 포함한다.
- [0322] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 제 1 치료제 투여 후, 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 종양에서 제 2 시점에 대응하는 이 환자의 제 2 이미지를 기반으로 하여 CD8 세포의 제 2 풍도 및/또는 분포를 결정하는 것을 더 포함한다.
- [0323] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 제 1 치료제 투여 후, 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 종양에서 해당 CD8 항원 결합 구조체의 표적에 대한 제 2 부위-특이적 정보를 포함하는 이 환자의 제 2 이미지를 기반으로 하여 CD8 세포의 제 2 풍도 및/또는 분포를 결정하는 것을 더 포함한다.
- [0324] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 제 1 치료제 투여 후, 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 종양에서 제 2 시점에 대응하고, 해당 CD8 항원 결합 구조체의 표적에 대한 제 2 부위-특이적 정보를 포함하는 이 환자의 제 2 이미지를 기반으로 하여 CD8 세포의 제 2 풍도 및/또는 분포를 결정하는 것을 더 포함한다.
- [0325] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 제 1 치료제 투여 후, 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 종양에서 제 2 시점에 대응하고, 해당 CD8 항원 결합 구조체의 표적에 대한 제 2 부위-특이적 정보를 포함하는 이 환자의 제 2 이미지를 기반으로 하여 CD8 세포의 제 2 풍도 및/또는 분포를 결정하고, 그리고 이 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로 종양에 대한 제 2 치료제를 해당 환자에게 투여하는 것을 더 포함한다.
- [0326] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 제 2 치료제의 치료요법적 용량을 최적화시키는 것을 더 포함한다.
- [0327] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 이 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로 제 2 치료제의 치료요법적 용량을 최적화시키는 것을 더 포함한다.
- [0328] **치료-전반적인 접근법**
- [0329] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 해당 대상체의 신체의 적어도 30%를 스캔하여 신체내 이 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 결정하고, 이 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 통하여 해당 대상체의 신체 내 적어도 두개의 별개 종양을 식별해내고, 별개 두 개 종양 각각의 종양-침윤성 림프구 (TIL) 상태를 결정하고, 그리고 만일 이들 적어도 두 개 종양의 TIL 상태가 동일하다면, 제 1 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 또는 만일 이들 적어도 두 개 종양의 TIL 상태가 상이하다면, 제 2 치료요법을 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 라벨된다.
- [0330] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있다.
- [0331] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체의 신체의 적어도 30%를 스캔하는 것을 포함한다.
- [0332] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체의 신체의 적어도

30%를 스캔하여 신체내 이 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 결정하는 것을 포함한다.

- [0333] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체의 신체의 적어도 30%를 스캔하여 신체내 이 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 결정하고, 그리고 해당 대상체의 신체내 적어도 두 개의 별개 종양을 식별해내는 것을 포함한다.
- [0334] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체의 신체의 적어도 30%를 스캔하여 신체내 이 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 결정하고, 그리고 이 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 통하여 해당 대상체의 신체내 적어도 두 개의 별개 종양을 식별해내는 것을 포함한다.
- [0335] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체의 신체의 적어도 30%를 스캔하여 신체내 이 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 결정하고, 그리고이 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 통하여 해당 대상체의 신체내 적어도 두 개의 별개 종양을 식별해내고, 그리고 별개 두 개 종양 각각의 종양-침윤성 림프구 (TIL) 상태를 결정하는 것을 포함한다.
- [0336] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체의 신체의 적어도 30%를 스캔하여 신체내 이 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 결정하고, 그리고 이 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 통하여 해당 대상체의 신체내 적어도 두 개의 별개 종양을 식별해내고, 별개 두 개 종양 각각의 종양-침윤성 림프구 (TIL) 상태를 결정하고, 그리고 만일 이들 적어도 두 개 종양의 TIL 상태가 동일하다면, 제 1 치료요법을 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0337] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체의 신체의 적어도 30%를 스캔하여 신체내 이 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 결정하고, 이 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 통하여 해당 대상체의 신체내 적어도 두 개의 별개 종양을 식별해내고, 그리고 별개 두 개 종양 각각의 종양-침윤성 림프구 (TIL) 상태를 결정하고, 그리고 만일 이들 적어도 두 개 종양의 TIL 상태가 상이하다면, 제 2 치료요법을 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0338] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체 신체의 적어도 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 99%, 또는 전술한 값들중 임의의 두 개 값에 의해 한정된 값을 스캔하는 것을 포함한다.
- [0339] 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 적어도 두 개 종양이 동일한지 또는 상이한지를 결정하는 것은 이러한 적어도 두 개 종양의 상태 또는 위치를 표시하는 것과 관련된다. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 이러한 표시는 두 종양의 위치를 2D 또는 3D로 제시하는 것을 포함한다. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 해당 CD8 항원 결합 구조체는 <sup>89</sup>Zr와 연합된다.
- [0340] 일부 구체예들에서, 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하는 방법이 제공된다. 이 방법은 대상체에게 인간 CD8에 결합하는 라벨된 항원 결합 구조체를 제공하는 것을 포함한다. 상기 라벨은 <sup>89</sup>Zr를 포함하며, 상기 라벨을 주사하면 0.75 (또는 0.5) - 3 mCi  $\pm$  20%의 방사선을 제공하고, 0.2 ~ 10mg 양의 전체 항원 결합 구조체가 해당 대상체에게 제공된다.
- [0341] 방사선의 양을 언급하는 본원에 제공된 임의의 구체예의 경우, 이 영은 해당 대상체에게 주사 또는 적용할 때 (이를 테면, 그 시점에서) 존재하는 방사선의 양일 수 있다.
- [0342] 일부 구체예들에서, 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 다음을 포함한다: a) 암으로 진단받은 인간 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체의 용량을 투여하고, 이때 이 용량은 약 0.75 (또는 0.5) 내지 3.6 mCi의 방사선 활성을 제공하는 <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조체; 그리고 약 10 mg 또는 그 미만의 상기 항원-결합 구조체를 포함하며; b) 해당 환자에게서 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조

체를 탐지하여 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 생성시키고, 이때 제 1 시점은 투여 후 약 6 시간 내지 36 시간의 시점이며; c) 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물에서 해당 환자의 상기 제 1 이미지를 기반으로 하여 CD8 세포의 제 1 풍도 및/또는 분포를 결정하고; d) 해당 환자에게 암에 대한 제 1 치료를 투여하고; e) 제 1 치료제 투여 후, 암 진단을 받은 인간 환자에게 제 2 용량의 상기 항원-결합 구조체를 투여하고; f) 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물에서 환자의 제 2 이미지를 기반으로 하여 CD8 세포의 제 2 풍도 및/또는 분포를 결정하고; 그리고 g) 상기 환자의 제 1 이미지를 환자의 제 2 이미지와 비교하고, 상기 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로 하여, 해당 환자에게 해당 암의 제 2 치료제를 투여한다.

[0343] 일부 구체예들에서, 상기 방법의 경우, 비교는 제 2 이미지의 침윤 증가 여부를 판단하는 것을 포함하고, 증가는 제 1 치료요법이 효과가 있고, 따라서 1 치료를 지속한다는 것을 나타내며, 이때 제 2 이미지에서 침윤의 변화 또는 감소 없다는 것은 제 1 치료요법이 효과가 없으며, 상기 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로 하여, 해당 환자에게 제 2 함 치료요법을 투여한다는 것을 나타낸다

[0344] 일부 구체예들에서, 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 다음을 포함한다: a) 암으로 진단받은 인간 환자에게 CD8 PET 추적자의 용량이 투여되고, 이때 이 용량은 다음을 포함한다: 약 0.75 (또는 0.5) 내지 3.6 mCi의 방사선 활성을 제공하는 CD8 PET 추적자; 그리고 약 5 마이크로그램 ~ 50 mg의 해당 CD8 PET 추적자 (또는 약 20 마이크로그램 ~ 10 mg); b) 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 해당 환자에서 CD8 PET 추적자를 탐지하여, 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 생성시키고, 이때 제 1 시점은 투여 후 약 1 시간 내지 36 시간 시점이며; c) 해당 환자의 상기 제 1 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물에서 해당 CD8 PET 추적자의 제 1 풍도 및/또는 분포를 결정하고; d) 해당 환자에게 암에 대한 제 1 치료를 투여하고; e) 제 1 치료제 투여 후, 암 진단을 받은 인간 환자에게 제 2 용량의 해당 CD8 PET 추적자를 투여하고; f) 환자의 제 2 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물에서 해당 CD8 PET 추적자의 제 2 풍도 및/또는 분포를 결정하고; 그리고 g) 상기 환자의 제 1 이미지를 환자의 제 2 이미지와 비교하고, 상기 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로 해당 환자에게 해당 암의 제 2 치료제를 투여한다.

[0345] 일부 구체예들에서, 이 방법은 다음을 포함한다: 신생물을 보유하고, 면역요법제 ("IOT")으로 치료중인 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고; 이때 상기 항원 결합 구조체는검출가능한 마커를 포함하고, 이때 상기 항원 결합 구조체는 해당 대상체에게서 면역 반응을 야기하지 않고, 이때 해당 검출가능한 마커는 <sup>89</sup>Zr을 포함하고, 이때 해당 검출가능한 마커는 주사하면 0.5-3 mCi ± 20%의 방사선을 제공하고, 이때 0.2 ~ 10mg 양의 전체 항원 결합 구조체가 해당 환자에게 제공되며; 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 중앙-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고; 그리고 상기 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 아니면 대체 IOT가 해당 환자에게 투여되고, 해당 신생물의 TIL 상태가 양성이 될 때까지 상기 방법을 반복한다.

[0346] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우, 제 1 풍도는 이 환자의 제 1 이미지 상에 해당 CD8 PET 추적자 또는 <sup>89</sup>Zr 신호의 제 1 강도이며, 이때 제 2 풍도는 이 환자의 제 1 이미지 상에 해당 CD8 PET 추적자 또는 <sup>89</sup>Zr 신호의 제 2 강도이다.

[0347] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우, 중앙의 위치는 환자의 제 1 이미지에서 보다 환자의 제 2 이미지에서 방사선의 증가로 표시된다.

[0348] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우, 제 1 시점은 투여 후 20 ~ 34 시간 시점이며, 이때 제 2 풍도 및/또는 분포는 제 2 용량이 투여된 후 20 ~ 34 시간 시점에서 결정된다.

[0349] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우, 해당 CD8 PET 추적자는 <sup>18</sup>F를 포함한다. 일부 구체예들에서, 해당 CD8 PET 추적자는 반감기가 3시간 미만인 PET 동위원소를 포함한다.

[0350] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우, 모니터링은 투여 후 8 시간 안에 수행된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우, 모니터링 또는 추가적인 제 2 모니터링은 투여 후 36 시간 안에 실시된다.

[0351] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 다음을 포함한다: i) CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 대상체의 중앙 내 CD8 세포의 제 1 이미지를 제공하고; ii) 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고; iii) 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조

체를 이용하여 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 2 이미지를 제공하고; 그리고 iv) 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여 다음을 결정하고: a) 해당 종양이 CD8 침윤 증가를 보여주는지, 또는 b) 해당 종양이 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨을 주는지를 결정하고, 이때, a)인 경우, 그러면 해당 대상체에게 이 치료요법을 지속하도록 지시한다. 일부 구체예들에서, b)의 경우라면, 그 다음 또다른 라운드 of 요법을 투여하고, 이 종양 내 해당 CD8 세포의 제 3 이미지를 제공하고; 제 1 이미지와 제 3 이미지를 비교하고 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소되었는지를 결정하고; 그리고 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨이 보이면, 해당 요법을 중단한다.

[0352] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 다음을 포함한다: i) CD8 PET 추적자를 이용하여 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 1 이미지를 제공하고; ii) 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고; iii) 치료요법 투여 후, 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 2 이미지를 제공하고 해당 CD8 PET 추적자를 이용하여; 그리고 iv) 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여 다음을 결정하고: a) 해당 종양이 CD8 침윤 증가를 보여주는지, 또는 b) 해당 종양이 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨을 주는지를 결정하고, 이때, a)인 경우, 그러면 해당 대상체에게 이 치료요법을 지속하도록 지시한다.

[0353] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 다음을 포함한다: a) 후보 치료제를 인간 대상체에게 투여하고; b) 인간 대상체에 있는 종양의 크기가 해당 후보 치료제에 반응하여 증가되었는지 또는 감소되었는지를 결정하고; 그리고 c) 해당 후보 치료제 이후, 크기가 감소되었다면, 그러면 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 후보 치료제에 반응하여 종양 안에 존재하는 CD8의 양이 증가되었는지를 결정한다. CD8의 양 증가 없이 종양 크기 증가는 종양 진행을 나타내고, 반면 CD8의 양 증가와 함께 종양 크기의 증가는 종양 허위(pseudo)-진행을 나타내며, 이때 만일 해당 환자가 종양 허위진행을 경험하는 경우, 치료는 지속되며, 이때 만일 해당 환자가 종양 진행을 경험하는 경우, 치료는 변경된다.

[0354] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에게 라벨을 투여하는 방법 제공된다. 이 방법은 다음을 포함한다:  $^{18}\text{F}$ 을 대상체에게 투여하고; 약 6 시간 이내에, 해당 대상체의  $^{18}\text{F}$  분포에 대해 해당 대상체를 PET 스캔하고; CD8 PET 추적자를 해당 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 PET 추적자는  $^{89}\text{Zr}$ 을 포함하고; 그리고 CD8 PET 추적자의 투여 후 약 36 시간 내에  $^{89}\text{Zr}$  분포에 대해 해당 대상체에서 PET 스캔을 실시한다.  $^{18}\text{F}$ 의 PET를 위한 시간은 예를 들면 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 시간이거나, 이들 사이의 임의의 범위를 비롯한 시간일 수 있다.  $^{89}\text{Zr}$ 의 PET를 위한 시간은 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36 시간이거나, 이들 사이의 임의의 범위를 비롯한 시간일 수 있다.

[0355] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법), 해당 대상체 또는 환자는 치료요법을 수용하고, 이때 이 치료요법은 다음중 적어도 하나로부터 선택된다: 이필리무맵, 팜브롤리주맵, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 그리고 두르발루맵. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우, 이때 해당 대상체 또는 환자는 치료요법을 수용하고, 이때 이 치료요법은 다음중 적어도 하나로부터 선택된다: BMS-1001, BMS-1116, CA-170, CA-327, 이미퀴모드(imiquimod), 레스퀴모드(Resiquimod), 852A, VTX-2337, ADU-S100, MK-1454, 이브루티닙(Ibrutinib), 3AC, 이델라리십(Idelalisib), IPI-549, 에파카도스테트, AT-38, CPI-444, 비파데난트(Vipadenant), 프레라데난트(Preladenant), PBF, ZD4635, 가루니세르티닙(Galuniseritib), OTX015/MK-8628, CPI-0610. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우, 이때 해당 대상체 또는 환자는 치료요법을 수용하고, 이때 이 치료요법은 다음중 적어도 하나로부터 선택된다: LAG-3, TIM3, B7-H4 및/또는 TIGIT중 하나 또는 그 이상에 대해 선택적인 항원 결합 구조체, 또는 대안으로 MK-4280, MK-7684, 및/또는 케이트루다(Keytruda)와 복합된 앞서 기술된 것중 임의의 것.

[0356] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법) 해당 CD8 항원 결합 구조체는 미니바디 또는 디아바디이며, 이때 상기 항원 결합 구조체는 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역을 포함하고, 이때 이 중쇄 가변 영역은 필수적으로 인간 아미노산 서열로 구성되며, 이 경쇄 가변 영역은 필수적으로 인간 아미노산 서열로 구성된다.

[0357] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법), 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호: 16 또는 147 내 3개 중쇄 CDRs과 서열 식별 번호: 15 또는 147 내 3개 경쇄 CDRs을 포함한다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우, 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호: 1, 3, 16, 또는 147 내 중쇄 가



변 영역에 대해 적어도 80% 동일한 중쇄 가변 영역, 그리고 서열 식별 번호:7, 9, 15, 또는 147 내 경쇄 가변 영역에 대해 적어도 80% 동일한 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0358] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:147의 서열에 대해 적어도 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 더 큰 백분율로 동일하다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:147의 서열에 대해 적어도 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 더 큰 백분율로 유사하다.

[0359] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법), 해당 대상체 또는 환자는 다음 암종 하나 또는 그 이상으로부터 선택된 암을 가지고 있다: 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 그리고 백혈병, 림프성 악성 종양, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 그리고 백혈병, 림프구성 악성 종양, 편평세포 암 (가령, 상피 편평세포 암), 폐암, 소(small)-세포 폐암, 비-소 세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평 암종, 복막 암, 간세포의 암, 위 또는 위의 암, 위장암, 췌장암, 교묘세포종, 경부암, 난소 암, 간 암, 방광 암, 요도관 암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장 또는 콩팥암, 전립선암, 외음 암, 갑상선암, 간의 암종, 항문 암종, 음경 암종, 흑색종, 다발성 골수종 및 B-세포 림프종, 뇌, 뿐만 아니라 두경부암, 성인 및 소아 고형 암, 그리고 고형 종양.

[0360] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법), 상기 치료는 면역 체크 포인트 억제제, IOT, 또는 본원에서 제공된 화학치료요법적 체제를 포함하나, 이에 국한되지 않는 치료요법적 적어도 하나를 포함한다.

[0361] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법), 인간 CD8은 인간 CD8 알파쇄이다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법), 상기 항원 결합 구조체는 인간 CD8 베타쇄보다 인간 CD8 알파쇄에 대해 선택적이다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법), 상기 항원 결합 구조체는 인간 CD8 알파쇄보다 인간 CD8 베타쇄에 대해 선택적이다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우, 알파쇄는 서열 식별 번호:134의 서열이다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법), 인간 CD8은 인간 CD8 베타쇄이다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공된 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우, 베타쇄는 서열 식별 번호:135의 서열이다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법), 검출가능한 마커의 증가는 CD8 침윤 증가의 증가가 있음을 나타낸다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법), 제 1 이미지에서 제 2 이미지로 CD8 PET 추적자로부터의 신호 증가는 종양에서 침윤 증가의 증가가 있음을 나타낸다.

[0362] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법), 침윤의 증가는 제 1 치료요법이 해당 종양에 효과적임을 나타내고, 이때 침윤의 증가는 제 1 이미지와 제 2 이미지 간에 탐지된 PET 신호 증가로 나타내며, 이때 PET 탐지 신호는 CD8 PET 추적자 또는 CD8 항원 결합 구조체의 검출가능한 마커에서 나오는 신호다.

[0363] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법), PET 탐지된 신호의 증가는 적어도 10%이다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우, PET 탐지된 신호의 증가는 적어도 100%이다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우, PET 탐지된 신호의 증가는 적어도 1000%이다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우, PET 탐지된 신호의 증가는 적어도 5000%이다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우, PET 탐지된 신호의 증가는 적어도 10,000%이다.

[0364] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법), 표준 흡수 값 ("SUV")을 결정하는 것을 더 포함하며, SUV를 결정하는 방법은 다음을 포함한다: a) r을 결정하고, 여기에서 r은 항원 결합 구조체의 방사선 관심 영역 ("ROI") 내에서 PET 스캐너로 측정된 방사능활성 농도 (kBq/ml)이며; b) a'를 결정하고, 이때 a'는 주사된 검출가능한 마커



(kBq)의 테코이-보정된 양이며; c) 환자의 체중, w를 결정하고, 그리고 d)  $r(a'/W)$ 의 결과로써 SUV 결정한다.

[0365] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법), 이 방법은 두 번째 합산된 신호 수준을 결정하기 위해 제 2 ROI에 대한 프로세스를 반복하고, 첫 번째 합산 신호 수준과 두 번째 합산 신호 수준을 비교하는 것을 더 포함하고, 이때 첫 번째 합산 신호 수준이 두 번째 합산 신호 수준보다 낮을 때, 이것은 제 2 ROI에서 CD8 증가가 있음을 나타낸다.

[0366] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 방법들중 임의의 하나의 방법의 경우 (치료 또는 진단 또는 이미지화 방법을 비롯한 이에 국한되지 않은 방법), 이때 분석된 샘플은 20 미크론 두께다.

#### [0367] 모니터링 방법

[0368] 일부 구체예들에서, 생체내에서 CD8을 모니터링하는 방법이 제공된다. 이 방법은 CD8 미니바디를 대상체에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 해당 CD8 미니바디는 CD8 서열 (도 1C에 나타낸 것과 같이)에 결합하고, 그리고 해당 미니바디는 검출가능한 마커로 라벨된다. 이 방법은 해당 CD8 미니바디를 해당 대상체에게 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체 안에 해당 CD8 미니바디의 분포를 모니터링하는 것을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예들에서, 임의의 항원 결합 구조체가 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 이용된 미니바디는 이를 테면, 라벨 또는 검출가능한 마커, 이를 테면,  $^{89}\text{Zr}$ 와 함께, 도 39 (서열 식별 번호:147)에서 명시된 것들중 하나이다. 이 방법은 단독으로 또는 다른 기술과 복합되어, 숙주 내에서 CD8의 분포를 모니터링을 허용한다. 일부 구체예들에서, 숙주 내 CD8 분포의 모니터링 및/또는 결정으로 CD8의 분포+ 세포, 이를 테면, CD8+ T 세포를 현시된다. 따라서, 본원에서 제공된 하나 또는 그 이상의 구조체를 이용하여 숙주 내 CD8+ T 세포의 모니터링이 허용된다.

[0369] 일부 구체예들에서, CD8 미니바디를 대상체에게 투여하는 시기와 후속적인 모니터링 간의 지속기간은 특정 애플리케이션에 필요하거나 또는 적절하다. 일부 구체예들에서, 이 기간은 6-36 시간 이내, 예를 들면, 10-32, 12-30, 14-30, 또는 18-28 시간이다. 일부 구체예들에서, 투여 시점과 모니터링 (예를 들면, PET를 통하여) 간의 기간은 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36 시간, 앞의 두 값 사이에 정의된 임의의 범위다. 이들 범위는 본원에서 제공된 방법들중 임의의 방법에 적용할 수 있다.

[0370] 일부 구체예들에서, 생체내에서 CD8을 모니터링하는 방법이 제공된다. 이 방법 CD8 미니바디를 대상체에게 제공하는 것을 포함하며, 이때 CD8 미니바디는 CD8 (도 1C에 나타낸 것과 같이)에 결합하고, 그리고 해당 미니바디는 검출가능한 마커로 라벨된다. 이 방법은 해당 대상체 안에 해당 CD8 미니바디의 분포를 모니터링하는 것을 더 포함하고, 이때 이러한 모니터링은 해당 대상체 내에서(예를 들면, 20 미크론 깊이)  $\text{mm}^2$  당 500개 또는 그 미만의 CD8를 함유하는 세포로 침윤된 조직을 탐지할 수 있다. 모니터링은 PET를 통하여 이루어진다.

[0371] 일부 구체예들에서, 상기 미니바디(또는 임의의 항원 결합 구조체)는 인간 CD8에 결합하는 (서열 식별 번호:24, 도 1C, 도 33, 또는 도 34의 것들을 비롯하여) 범주의 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 다른 CD8 서열에도 또한 결합할 수 있다. 일부 구체예들에서, 이 구조체는 비-인간 CD8에 결합하지 않는다. 일부 구체예들에서, 이 구조체는 자연 발생적 인간 CD8에 결합할 수 있다.

[0372] 일부 구체예들에서, 탐지 감도는 500개 세포/입방 mm 보다 더 작을 수 있는데, 예를 들면, 200, 250, 300, 350, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 495, 499, 또는 500, 앞의 두 값 사이에 정의된 임의의 범위일 수 있다. 일부 구체예들에서, 탐지 감소 수준이 500개 세포/ $\text{mm}^2$  이상일 수 있다 (이를 테면, 20 미크론 깊이에서). 투여 시간과 대상체에서의 검출 사이에 본원에 제공된 임의의 기간이 사용될 수 있다.

[0373] 일부 구체예들에서, CD8 포지티브 세포를 시각화시키는 방법이 제공된다. 이 방법은 CD8 미니바디를 대상체에게 제공하는 것을 포함한다. 해당 CD8 미니바디는 검출가능한 마커로 라벨된다. 해당 CD8 미니바디는 인간화되며 및/또는 서열에서 탈면역화되고(deimmunized), 인간 CD8에 결합한다. 이 방법은 해당 CD8 미니바디를 해당 대상체에게 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체 안에 해당 CD8 미니바디의 분포를 모니터링하는 것을 더 포함하고, 이때 이러한 모니터링은 해당 대상체의  $\text{mm}^2$  당 500개 또는 그 미만의 CD8 포지티브 세포로 침윤된 조직을 탐지할 수 있고 (이를 테면, 20 미크론 깊이), 이때 모니터링은 PET를 통하여 이루어진다.

[0374] 일부 구체예들에서, 인간에서 세포를 가시화시키는 방법이 제공된다. 이 방법은 인간 CD8 포지티브 세포에 결

합하는 수단을 대상체에게 제공하는 것을 포함하고, 이때 해당 수단은 검출가능한 라벨을 포함한다. 이 방법은 인간 대상체에게 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 투여 후 6-36 시간 안에 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단의 제 1 분포를 이 대상체에서 모니터링하고, 결정하는 것을 더 포함한다.

[0375] 일부 구체예들에서, 해당 대상체에서 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단은 본원에서 제공된 임의의 하나 또는 그 이상의 CD8 항원 결합 구조체다. 일부 구체예들에서, 해당 수단은 본원의 도면들 또는 표들중 임의의 하나에서 제공된 서열중 임의의 하나다. 일부 구체예들에서, 해당 수단은 본원에 제공된 임의의 항원 결합 구조체로부터 6개 CDRs 모두가 내포된 임의의 항원 결합 구조체다.

[0376] 일부 구체예들에서, 이 방법은 제 1 분포를 모니터링하고 결정한 후, 해당 대상체에서 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단의 제 2 분포를 모니터링하고 결정하고; 그리고 제 1 분포와 제 2 분포를 비교하여 분포에서 변화를 결정하는 것을 더 포함한다.

[0377] 일부 구체예들에서, 이 방법은 제 1 치료요법적 체제를 해당 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단과 함께 대상체에게 투여하거나, 또는 이 수단 제공에 앞서 투여하는 것을 더 포함한다. 분포에서 변화를 이용하여 제 1 치료요법적 체제의 효과를 결정한다. 만일 분포에서 변화가 종양 내 CD8 포지티브 세포 양의 증가를 나타낸다면, 적어도 제 1 치료요법적 체제의 제 2 용량을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 만일 분포에서 변화가 종양 내 CD8 포지티브 세포 양의 감소를 나타낸다면, 제 2 치료요법적 체제가 해당 대상체에게 투여된다.

[0378] 일부 구체예들에서, 이 방법은 제 1 치료요법적 체제를 해당 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단과 함께 대상체에게 투여하거나, 또는 이 수단 제공에 앞서 투여하는 것을 더 포함한다. 분포에서 변화를 이용하여 제 1 치료요법적 체제의 효과를 결정한다. 만일 분포에서 변화가 종양 내 CD8 포지티브 세포 양의 증가를 나타낸다면, 적어도 제 1 치료요법적 체제의 제 2 용량을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 만일 분포에서 변화가 종양 내 CD8 포지티브 세포 양의 변화가 없거나 또는 감소를 나타낸다면, 제 1 치료요법적 체제의 제 2 용량을 해당 대상체에게 투여하지 않는다.

[0379] 일부 구체예들에서, 이 방법은 제 1 치료요법적 체제를 해당 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단과 함께 대상체에게 투여하거나, 또는 이 수단 제공에 앞서 투여하는 것을 더 포함한다. 분포에서 변화를 이용하여 제 1 치료요법적 체제의 효과를 결정한다. 만일 분포에서 변화가 종양 내 CD8 포지티브 세포 양의 변화가 없거나 또는 증가를 나타낸다면, 적어도 제 1 치료요법적 체제의 제 2 용량을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 만일 분포에서 변화가 종양 내 CD8 포지티브 세포 양의 변화가 감소를 나타낸다면, 제 1 치료요법적 체제의 제 2 용량을 해당 대상체에게 투여하지 않는다.

[0380] 따라서, 일부 구체예들에서 (본원에서 제공된 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 임의의 수단을 이용하여, 또는 본원에서 제공된 CD8에 대한 임의의 항원 결합 구조체를 이용하여, 대상체에서 CD8의 분포 및/또는 CD8+ 세포, 및/또는 CD8+ T세포의 변화를 결정할 수 있다. 이 변경 사항은 다양한 옵션, 예를 들면, 잠재적 또는 현재 치료요법제, 및/또는 이의 제형, 및/또는 이의 양, 및/또는 이의 투여 계획의 효과를 결정하는 것이 내포된 옵션에 사용될 수 있다. 아래 더 상세하게 기술된 바와 같이, 이 방법은 또한 신생물의 TIL 상태를 모니터링하는데 이용될 수 있다.

[0381] 일부 구체예들에서, 대상체에게 미니바디를 투여하는 방법이 제공된다. 이 방법은 대상체에게 인간 CD8에 결합하는 라벨된 미니바디를 제공하는 것을 포함한다. 미니바디를 통하여 투여된 적절한 양의 방사선이 제공될 수 있다. 일부 구체예들에서, 3 mCi  $\pm$  20%의 방사선이 해당 라벨된 미니바디를 통하여 해당 대상체에게 제공되며, 0.2 ~ 10mg의 전체 단백질이 해당 대상체에게 제공된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공된 임의의 양의 방사선이 해당 대상체에게 투여될 수 있고, 한편 적어도 방사능활성의 일부를 위한 1.5 내지 10mg의 전체 단백질이 전달 시스템이 된다.

[0382] 일부 구체예들에서, 대상체에게 미니바디를 투여하는 방법이 제공된다. 이 방법은 대상체에게 인간 CD8에 결합하는 라벨된 미니바디를 제공하는 것을 포함하고, 이때 0.75 (또는 0.5) - 1.5  $\pm$  20% mCi의 방사선이 해당 라벨된 미니바디를 통하여 해당 대상체에게 제공되며, 이때 전체 단백질의 0.2 ~ 10mg의 양이 해당 대상체에게 제공된다. 여기에서 더 낮은 용량의 방사선이 이용되는, 일부 구체예들에서 제 2 용량은 제 1 용량이 투여된 후 3-4일 이내 투여될 수 있으며, 이로써 더 선명한 이미지를 얻을 수 있다.

[0383] 일부 구체예들에서, 0.5, 0.6, 0.7, 0.75, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 또는 그 이상의 mCi의 방사선은 0.2, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 mg 또는 그 이상의 상기 미니바디 또는 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체에

게 투여된다. 일부 구체예들에서, 대략 3 mCi 용량은 6-36 시간의 초기 이미지와 추가 용량 투여없이 3-10 일, 가능하면 14 일의 제 2 이미지를 허용한다.

[0384] **PET-기반으로 한 이미지화**

[0385] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 PET 스캔 실행 방법은 본원에 제공된 임의의 하나 또는 그 이상의 조성물 또는 제형을 투여하고, 해당 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포가 일어나도록 명시된 시간 동안 기다리고, 그리고 스캔을 위해 명시된 시간에 걸쳐 PET 스캔 수행하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 PET 스캔 실행 방법은 본원에 제공된 임의의 하나 또는 그 이상의 조성물 또는 제형을 투여하는 것을 포함한다.

[0386] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 PET 스캔 실행 방법은 본원에 제공된 임의의 하나 또는 그 이상의 조성물 또는 제형을 투여하고, 그리고 해당 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포가 일어나도록 명시된 시간 동안 기다리는 것을 포함한다.

[0387] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 PET 스캔 실행 방법은 본원에 제공된 임의의 하나 또는 그 이상의 조성물 또는 제형을 투여하고, 그리고 해당 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포가 일어나도록 명시된 시간 동안 기다리고, 그리고 스캔을 위해 명시된 시간에 걸쳐 PET 스캔 수행하는 것을 포함한다. 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법의 일부 구체예들에서, 해당 CD8 항원 결합 구조체 분포를 위한 명시된 시간은 1 시간 ~ 36 시간이다. 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법의 일부 구체예들에서, 해당 CD8 항원 결합 구조체 분포를 위한 명시된 시간은 5 시간 ~ 24 시간이다. 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법의 일부 구체예들에서, 해당 CD8 항원 결합 구조체 분포를 위한 명시된 시간은 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 4 h, 8 h, 12 h, 16 h, 20 h, 24 h, 28 h, 32 h, 36 h, 40 h, 44 h, 48 h, 52 h, 56 h, 60 h, 64 h, 68 h, 또는 72 h, 또는 앞서 언급한 값들 중 임의의 두 가지로 특정된 범위 내의 값이다.

[0388] 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법의 일부 구체예들에서, 스캔을 위한 명시된 기간은 10 분 ~ 1 시간이다. 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법의 일부 구체예들에서, 스캔을 위한 명시된 기간은 12 분 ~ 40 분이다. 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법의 일부 구체예들에서, 스캔을 위한 명시된 기간은 약 12 ~ 약 20 분이며, 방사능 라벨은 0.5를 초과하지만, 1.1 mCi 미만의 방사선을 제공한다. 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법의 일부 구체예들에서, 방사능 라벨은 1.0 mCi 미만의 방사선을 제공한다. 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법의 일부 구체예들에서, 해당 대상체에서 종양 위치, 분포, 비율 및/또는 상태를 얻기 위해에서 위치, 분포, 비율 및/또는 종양 상태를 얻기 위해, PET 스캔을 수행한다.

[0389] 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법의 일부 구체예들에서, 해당 대상체에서 종양 위치, 분포, 비율 및/또는 상태를 얻기 위해 PET 스캔을 수행하고, 이때 PET 스캔 장치는 인간용으로 설정된다.

[0390] 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법의 일부 구체예들에서, 스캔을 위한 명시된 기간은 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 또는 60 분, 또는 앞서 언급한 값들 중 임의의 두 가지로 특정된 범위 내의 값이다.

[0391] 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법의 일부 구체예들에서, 방사능 라벨은 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75, 또는 2 mCi의 방사선, 또는 앞서 언급한 값들 중 임의의 두 가지로 특정된 범위 내의 값의 방사선을 제공한다.

[0392] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법은 인간 CD8 항원에 결합하는 미니바디를 투여하고, 이때 상기 미니바디는 방사능활성 라벨에 콘쥬게이트되고, 이때 이 미니바디의 투여로 0.5를 초과하지만, 1.1 mCi 미만의 방사선이 제공되며, 1-36 시간 동안 기다리고, 그리고 스캐닝을 위해 15-30분에 걸쳐 PET 스캔을 수행하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에 제공된 방사선량, 지속 시간 또는 대기 시간에 관한 임의의 범위는 이 구체예의 맥락에서 사용될 수 있다.

[0393] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법 미니바디를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법은 인간 CD8 항원에 결합하는 미니바디를 투여하는 것을 포함한다.

[0394] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 PET 스캔 실행 방법은 인간 CD8 항원에 결합하는 미니바디를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 미니바디는 방사능활성 라벨에 콘쥬게이트된다.

[0395] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 PET 스캔 실행 방법은 인간 CD8 항원에 결합하는 미니바디를 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 미니바디는 방사능활성 라벨에 콘쥬게이트되고, 이때 이 미니바디의 투여로 0.5를 초과

하지만, 1.1 mCi 미만의 방사선이 제공된다.

- [0396] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 PET 스캔 실행 방법은 인간 CD8 항원에 결합하는 미니바디를 투여하고, 이때 상기 미니바디는 방사능활성 라벨에 콘쥬게이트되고, 그리고 1-36 시간 동안 기다리는 것을 포함한다.
- [0397] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 PET 스캔 실행 방법은 인간 CD8 항원에 결합하는 미니바디를 투여하고, 이때 상기 미니바디는 방사능활성 라벨에 콘쥬게이트되고, 이때 이 미니바디의 투여로 0.5를 초과하지만, 1.1 mCi 미만의 방사선이 제공되며, 그리고 1-36 시간 동안 기다리는 것을 포함한다.
- [0398] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 PET 스캔 실행 방법은 인간 CD8 항원에 결합하는 미니바디를 투여하고, 이때 상기 미니바디는 방사능활성 라벨에 콘쥬게이트되고, 이때 이 미니바디의 투여로 0.5를 초과하지만, 1.1 mCi 미만의 방사선이 제공되며, 그리고 1-36 시간 동안 기다리고, 그리고 스캐닝을 위해 15-30분에 걸쳐 PET 스캔을 수행하는 것을 포함한다.
- [0399] 일부 구체예들에서, 양전자 방출 단층 촬영 ("PET") 방법은 인간 대상체에게 CD8에 결합하는 추적자를 투여하고; 섬광체를 제공하고; 해당 섬광체를 이용하여 상기 추적자에 의해 만들어진 광자 쌍을 탐지하고; 그리고 해당 광자 쌍의 탐지를 이용하여 해당 섬광체로부터 결과물을 가져 오고, 이를 일치 이벤트 목록으로 전환시키도록 구성된 프로세서를 통해 처리되는 일치 이벤트 목록을 통해 추적자의 공급원의 위치를 알아내는 것을 포함하고, 이때 해당 대상체 내 조직 또는 신생물  $\text{mm}^2$  당 약 300 ~ 약 500개의 CD8 포지티브 세포가 탐지될 수 있다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공된 CD8 포지티브 세포 숫자에 관한 임의의 범위는 이 구체예의 맥락에서 사용될 수 있다.
- [0400] 일부 구체예들에서, PET 방법은 인간 대상체에게 CD8에 결합하는 추적자를 투여하고; 섬광체를 제공하고; 해당 섬광체를 이용하여 상기 추적자에 의해 만들어진 광자 쌍을 탐지하고; 그리고 해당 광자 쌍의 탐지를 이용하여 해당 섬광체로부터 결과물을 가져 오고, 이를 일치 이벤트 목록으로 전환시키도록 구성된 프로세서를 통해 처리되는 일치 이벤트 목록을 통해 추적자의 공급원의 위치를 알아내는 것을 포함하고, 이때 해당 대상체 내 조직 또는 신생물  $\text{mm}^2$  당 약 300 ~ 약 500개의 CD8 포지티브 세포가 탐지될 수 있다.
- [0401] 일부 구체예들에서, PET 방법은 추적자를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, PET 방법은 CD8에 결합하는 추적자를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, PET 방법은 CD8에 결합하는 추적자를 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, PET 방법은 CD8에 결합하는 추적자를 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 섬광체를 제공하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, PET 방법은 CD8에 결합하는 추적자를 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 섬광체를 제공하고, 그리고 해당 섬광체를 이용하여 상기 추적자에 의해 만들어진 광자 쌍을 탐지하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, PET 방법은 CD8에 결합하는 추적자를 인간 대상체에게 투여하는, 그리고 섬광체를 제공하고, 그리고 해당 섬광체를 이용하여 상기 추적자에 의해 만들어진 광자 쌍을 탐지하고, 그리고 해당 광자 쌍의 탐지를 이용하여 추적자 공급원의 위치를 알아내는 것을 포함한다.
- [0402] PET 방법은 인간 대상체에게 CD8에 결합하는 추적자를 투여하고; 섬광체를 제공하고; 해당 섬광체를 이용하여 상기 추적자에 의해 만들어진 광자 쌍을 탐지하고; 그리고 해당 광자 쌍의 탐지를 이용하여 해당 섬광체로부터 결과물을 가져 오고, 이를 일치 이벤트 목록으로 전환시키도록 구성된 프로세서를 통해 처리되는 일치 이벤트 목록을 통해 추적자의 공급원의 위치를 알아내는 것을 포함한다.
- [0403] 일부 구체예들에서, PET 방법은 CD8에 결합하는 추적자를 인간 대상체에게 투여하여, 섬광체를 제공하고, 해당 섬광체를 이용하여 상기 추적자에 의해 만들어진 광자 쌍을 탐지하고, 해당 광자 쌍의 탐지를 이용하여 해당 섬광체로부터 결과물을 가져 오고, 이를 일치 이벤트 목록으로 전환시키도록 구성된 프로세서를 통해 처리되는 일치 이벤트 목록을 통해 추적자의 공급원의 위치를 알아내는 것을 포함하고, 이때 이 대상체 안의 조직 또는 신생물  $\text{mm}^2$  당 약 300 ~ 약 500개 CD8 포지티브 세포가 탐지될 수 있다. 일부 구체예들에서, 대상체 안의 조직 또는 신생물  $\text{mm}^2$  당 약 250 ~ 약 550개 CD8 포지티브 세포가 탐지될 수 있다.
- [0404] 일부 구체예들에서, 대상체 안의 조직 또는 신생물  $\text{mm}^2$  당 약 200 ~ 약 600개 CD8 포지티브 세포가 탐지될 수 있다. 일부 구체예들에서, 대상체 안의 조직 또는 신생물  $\text{mm}^2$  당 약 150 ~ 약 600개 CD8 포지티브 세포가 탐지될 수 있다.
- [0405] 일부 구체예들에서, 대상체에서 CD8 분포를 분석하는 방법이 제공된다. 이 방법은 제 1 PET 이미지를 통하여



검출가능한 마커의 분포 이미지를 제공한다. 해당 검출가능한 마커는 CD8 미니바디에 연계된다. 해당 CD8 미니바디 인간 CD8에 결합하고, 이때 해당 CD8 미니바디는 해당 면역체에서 면역 반응을 일으키지 않는다. 이 방법은 해당 대상체의 제 2 PET 이미지를 통하여 FDG 마커 분포의 이미지 (이를 테면, 플루독시글루코스 ( $^{18}\text{F}$ ))를 제공하고, 제 2 PET 이미지 상에 제 1 PET 이미지가 겹쳐진 것을 포함하는 제 3 PET 이미지를 만들어내고, 이러한 제 3 PET 이미지를 기반으로 하여 종양이 TIL인지를 식별해내는 것을 더 포함한다.

[0406] 일부 구체예들에서, 대상체에서 CD8 분포를 분석하는 방법이 제공된다. 이 방법은 제 1 PET 이미지를 통하여 검출가능한 마커의 분포 이미지를 제공한다. 해당 검출가능한 마커는 CD8 미니바디에 연계된다. 해당 CD8 미니바디 인간 CD8에 결합하고, 이때 해당 CD8 미니바디는 해당 면역체에서 면역 반응을 일으키지 않는다. 이 방법은 해당 대상체의 제 2 PET 이미지를 통하여 FDG 마커 분포의 이미지 (이를 테면, 플루독시글루코스 ( $^{18}\text{F}$ ))를 제공하는 것을 더 포함한다. PET의 제 1 이미지와 제 2 이미지를 기반으로 하여 종양 상태를 확인한다.

[0407] 일부 구체예들에서, MRI 및/또는 CT 스캔은 종양의 위치를 확인하기 위해 수행될 수 있다. 본원에서 제공된 방법들중 임의의 방법을 위해 이것이 실행될 수 있다. 본원에서 제공된 다른 기술을 그 다음 이용하여 종양 또는 신생물의 활성 상태 및 이의 TIL 상태를 결정할 수 있다.

#### [0408] 이미지화--듀얼 투여/듀얼 이미지화 옵션

[0409] 일부 구체예들에서, 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 투여하고, 약 6 시간 이내에, 이 대상체의  $^{18}\text{F}$  분포를 위해 이 대상체에서 PET 스캔을 수행하고, CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는  $^{89}\text{Zr}$ 에 연계되어 있으며, 그리고 해당 CD8 항원 결합 구조체의 투여 후 약 36 시간 이내,  $^{89}\text{Zr}$ 의 분포에 대해 해당 대상체에서 PET 스캔을 수행하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0410] 일부 구체예들에서, 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 투여하고, 그리고 약 6 시간 이내에 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 투여하고, 그리고 약 6 시간 이내에 이 대상체의  $^{18}\text{F}$  분포를 위해 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 투여하고, 그리고 약 6 시간 이내에 이 대상체의  $^{18}\text{F}$  분포를 위해 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하고, 그리고 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 투여하고, 그리고 약 6 시간 이내에 이 대상체의  $^{18}\text{F}$  분포를 위해 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하고, 그리고 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는  $^{89}\text{Zr}$ 에 연계되어 있다.

[0411] 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 투여하고, 약 6 시간 이내에, 이 대상체의  $^{18}\text{F}$  분포를 위해 이 대상체에서 PET 스캔을 수행하고, CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는  $^{89}\text{Zr}$ 에 연계되어 있으며, 그리고 해당 CD8 항원 결합 구조체의 투여 후 약 36 시간 이내 해당 대상체에서 PET 스캔을 수행하는 것을 포함한다.

[0412] 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 투여하고, 약 6 시간 이내에, 이 대상체의  $^{18}\text{F}$  분포를 위해 이 대상체에서 PET 스캔을 수행하고, CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는  $^{89}\text{Zr}$ 에 연계되어 있으며, 그리고 해당 CD8 항원 결합 구조체의 투여 후 약 36 시간 이내 해당 대상체에서  $^{89}\text{Zr}$  분포에 대해 PET 스캔을 수행하는 것을 포함한다. 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법의 일부 구체예들에서, 약 2 시간 이내에 해당 대상체의  $^{18}\text{F}$  분포에 대해 이 대상체에서 PET 스캔을 수행한다.

[0413] 일부 구체예들에서, 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 의 분포를  $^{89}\text{Zr}$ 의 분포와 비교하여, 해당 대상체에서 서로 겹쳐지는  $^{18}\text{F}$  또는  $^{89}\text{Zr}$  분포가 상승된 영역이 있는 지를 확인하는 것을 더 포함하고, 이때  $^{18}\text{F}$ 가 상승

된 영역이 동일한 영역에서 겹쳐지는  $^{89}\text{Zr}$  상승이 또한 있다면 이는 이 종양이 TIL 포지티브임을 나타내고, 그리고 동일한 영역에서 겹쳐지는  $^{89}\text{Zr}$  상승이 없다면, 이 종양은 TIL 네가티브로 결정되는 것을 더 포함한다.

[0414] 일부 구체예들에서, 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법은  $^{18}\text{F}$  분포를  $^{89}\text{Zr}$  분포와 비교하는 것을 더 포함한다. 일부 구체예들에서, 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법은  $^{18}\text{F}$  분포를  $^{89}\text{Zr}$  분포와 비교하여, 해당 대상체에서 서로 겹쳐지는  $^{18}\text{F}$  또는  $^{89}\text{Zr}$  분포가 상승된 영역이 있는 지를 확인하는 것을 더 포함한다.

[0415] 일부 구체예들에서, 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 의 분포를  $^{89}\text{Zr}$ 의 분포와 비교하여, 해당 대상체에서 서로 겹쳐지는  $^{18}\text{F}$  또는  $^{89}\text{Zr}$  분포가 상승된 영역이 있는 지를 확인하는 것을 더 포함하고, 이때  $^{18}\text{F}$ 가 상승된 영역이 동일한 영역에서 겹쳐지는  $^{89}\text{Zr}$  상승이 또한 있다면 이는 이 종양이 TIL 포지티브임을 나타낸다.

[0416] 일부 구체예들에서, 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 의 분포를  $^{89}\text{Zr}$ 의 분포와 비교하여, 해당 대상체에서 서로 겹쳐지는  $^{18}\text{F}$  또는  $^{89}\text{Zr}$  분포가 상승된 영역이 있는 지를 확인하는 것을 더 포함하고, 이때  $^{18}\text{F}$ 가 상승된 영역이 동일한 영역에서 겹쳐지는  $^{89}\text{Zr}$  상승이 또한 있다면 이는 이 종양이 TIL 포지티브임을 나타내고, 그리고  $^{18}\text{F}$ 가 상승된 영역이 동일한 영역에서  $^{89}\text{Zr}$  상승된 것과 겹쳐지지 않는다면, 이 종양은 TIL 네가티브로 결정된다.

[0417] 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법의 일부 구체예들에서,  $^{18}\text{F}$  투여와 CD8 항원 결합 구조체의 투여 간의 기간은 10 일을 넘지 않는다. 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법의 일부 구체예들에서,  $^{18}\text{F}$  투여와 CD8 항원 결합 구조체의 투여 간의 기간은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 일이거나, 또는 앞서 언급한 값들 중 임의의 두 가지로 특정된 범위 내의 값이다.

[0418] 일부 구체예들에서, 인간 대상체의 이미지를 준비하는 방법이 제공된다. 일부 구체예들에서, 이 방법은 MRI 또는 FDG-PET 스캔 현시와 관련된 제 1 데이터 세트를 제공하고, 이때 MRI 또는 FDG-PET 스캔은 적어도 하나의 종양을 나타내고;  $^{89}\text{Zr}$ -CD8 항원 결합 구조체의 PET 스캔 현시와 관련된 제 2 데이터 세트를 제공하고, 이때 제 2 데이터 세트는 적어도 하나의 CD8 관심 영역 ("ROI")을 나타내고; 그리고 이들 두 데이터 세트로부터 복합 이미지를 만들어내고, 이때 이 복합 이미지는 적어도 하나의 종양과 적어도 하나의 CD8 ROI의 비교를 제공한다.

[0419] 일부 구체예들에서, 대상체에서 CD8 분포를 분석하는 방법은 제 1 PET 이미지를 통하여 검출가능한 마커의 분포 이미지를 제공하고, 이때 해당 검출가능한 마커는 CD8 항원 결합 구조체에 연계되며; 해당 대상체의 제 2 PET 이미지를 통하여 FDG 마커 분포의 이미지를 제공하고, 제 2 PET 이미지 상에 제 1 PET 이미지가 겹쳐진 것이 포함되는 제 3 이미지를 만들어내고, 그리고 이러한 제 3 이미지를 기반으로 하여 종양의 TIL 상태를 확인하는 것을 포함한다.

[0420] 대상체에서 CD8 분포 분석 방법의 일부 구체예들에서, FDG 마커는  $^{18}\text{F}$ 이다.

[0421] 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은 인간 대상체에서  $^{18}\text{F}$  분포를 스캐닝하여 적어도 하나의 종양을 확인하고, 이 인간 대상체에서  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 스캐닝하여 이 대상체 내  $^{89}\text{Zr}$ 의 농도 상승을 확인하고, 그리고 적어도 하나의 종양이 해당 대상체 내  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승된 임의의 하나 또는 그 이상의 위치와 겹쳐진다면 이 종양은 염증화된 것으로 확인되는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 의 분포에 대한 스캐닝을 포함한다.

[0422] 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은 인간 대상체 내  $^{18}\text{F}$ 의 분포에 대한 스캐닝을 포함한다. 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은 적어도 하나의 종양을 확인하기 위해 인간 대상체 내  $^{18}\text{F}$ 의 분포에 대한 스캐닝을 포함한다.

[0423] 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은 적어도 하나의 종양을 확인하기 위해 인간 대상체 내  $^{18}\text{F}$ 의 분포에 대한 스캔하고, 그리고 인간 대상체에서  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 스캐닝하는 것을 포

한단다.

- [0424] 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은 적어도 하나의 종양을 확인하기 위해 인간 대상체 내  $^{18}\text{F}$ 의 분포에 대한 스캔하고, 인간 대상체에서  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 스캐닝하여 해당 대상체 내  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승되었는 지를 확인하는 것을 포함한다.
- [0425] 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은 인간 대상체에서  $^{18}\text{F}$  분포를 스캐닝하여 적어도 하나의 종양을 확인하고, 이 인간 대상체에서  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 스캐닝하여 이 대상체 내  $^{89}\text{Zr}$ 의 농도 상승을 확인하고, 그리고 적어도 하나의 종양이 해당 대상체 내  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승된 임의의 하나 또는 그 이상의 위치와 겹쳐진다면 이 종양은 염증화된 것으로 확인되는 것을 포함한다. 종양 특징을 확인하는 방법의 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 상승된 농도의  $^{89}\text{Zr}$ 은 적어도 하나의 종양 성장 영역이 아닌 위치와 비교하여 상승된다. 종양 특징을 확인하는 방법의 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 상승된 농도의  $^{89}\text{Zr}$ 은 적어도 하나의 종양 성장 영역이 아닌, 그러나 이 종양을 함유하는 동일한 장기 내 있는 위치와 비교하여 상승된다.
- [0426] 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승된 위치와 종양의 위치가 겹쳐지지 않는다면, 이 종양은 IOT로 치료하는 것을 더 포함한다.
- [0427] 종양 특징을 확인하는 방법의 일부 구체예들에서, 대상체에서 적어도 하나의 종양이  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승된 임의의 하나 또는 그 이상을 갖는 위치와 겹쳐지지 않는다면, 해당 대상체에게 후보 치료제를 투여하여 종양의 상태를 면역 배제된 또는 면역 불모에서 침윤된 상태로 변경시킨다. 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하기 위한 방법은 인간 대상체에서  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포에 대한 스캐닝을 반복하여, 해당 대상체 내  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승된 위치가 후보 치료제에 의해 변화되었는 지를 확인하고, 그리고 적어도 하나의 종양이  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포로부터 이 대상체 안에  $^{89}\text{Zr}$ 의 임의의 하나 또는 그 이상의 상승된 농도를 갖는 위치와 겹쳐진다면, 이 종양은 염증화된 것으로 확인하는 것을 더 포함한다.
- [0428] 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하여 이 대상체 내  $^{18}\text{F}$  분포를 확인하여 종양 현시를 제공하고,  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 제공하고, 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하여 이 대상체의 CD8 분포 현시에서 이 대상체 내  $^{89}\text{Zr}$ 의 상승된 농도를 확인하고, 그리고 해당 종양의 현시와 CD8 분포의 현시를 비교하여, 이들 두 현시에서 겹쳐지는 영역을 확인하는 것을 포함한다. 종양 위치 영역과  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승된 영역은 종양이 염증화되고, IOT가 필요하지 않음을 나타내고, 이때 종양이 있지만, 그러나  $^{89}\text{Zr}$ 의 농도가 상승되지 않은 영역은 종양이 염증화되지 않고, 이들의 TIL 상태를 조정하기 위해 IOT가 필요함을 나타낸다.
- [0429] 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 제공하는 것을 포함한다.
- [0430] 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 제공하고, 그리고 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하는 것을 포함한다.
- [0431] 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 제공하고, 그리고 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하여 이 대상체 내  $^{18}\text{F}$  분포를 확인하는 것을 포함한다.
- [0432] 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 제공하고, 그리고 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하여 이 대상체 내  $^{18}\text{F}$  분포를 확인하고, 종양 현시를 제공하는 것을 포함한다.
- [0433] 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 제공하고, 그리고 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하여 이 대상체 내  $^{18}\text{F}$  분포를 확인하고, 종양 현시를 제공하고, 그리고  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체

를 해당 대상체에게 제공하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하여 이 대상체 내  $^{18}\text{F}$  분포를 확인하여 종양 현시를 제공하고,  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 제공하고, 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하여 이 대상체의 CD8 분포 현시에서 이 대상체 내  $^{89}\text{Zr}$ 의 상승된 농도를 확인하는 것을 포함한다.

[0434] 일부 구체예들에서, 종양 특징을 확인하는 방법은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하여 이 대상체 내  $^{18}\text{F}$  분포를 확인하여 종양 현시를 제공하고,  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 제공하고, 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하여 이 대상체의 CD8 분포 현시에서 이 대상체 내  $^{89}\text{Zr}$ 의 상승된 농도를 확인하고, 그리고 해당 종양의 현시와 CD8 분포의 현시를 비교하여, 이들 두 현시에서 겹쳐지는 영역을 확인하는 것을 포함한다.

[0435] 종양 특징을 확인하기 위한 방법의 일부 구체예들에서, 종양 위치 영역과  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승된 영역은 종양이 염증화되고, IOT가 필요하지 않음을 나타내고, 이때 종양이 있지만, 그러나  $^{89}\text{Zr}$ 의 농도가 상승되지 않은 영역은 종양이 염증화되지 않고, 이들의 TIL 상태를 조정하기 위해 IOT가 필요함을 나타낸다. 종양 특징을 확인하기 위한 방법의 일부 구체예들에서, 제 1 시점에서  $^{18}\text{F}$ 가 대상체에게 투여되고, 또는 MRI 스캔이 실행되며, 이때  $^{89}\text{Zr}$ 은 제 1 시점 이후 10일 이내 해당 대상체에게 투여된다.

[0436] 종양 특징을 확인하기 위한 방법의 일부 구체예들에서, 제 1 시점에서  $^{18}\text{F}$ 는 해당 대상체에게 투여되고, 또는 MRI 스캔이 실행되며, 이때  $^{89}\text{Zr}$ 은 제 1 시점 이후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 일 이내, 또는 앞서 언급한 값들 중 임의의 두 가지로 특정된 범위 내의 값에서 해당 대상체에게 투여된다. 일부 구체예들에서, 각 이미지는 디스플레이를 통해 사용자에게 제시된다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 이미지는 메모리에 저장되거나 컴퓨터 판독 가능 매체에 기록된다. 일부 구체예들에서, 제 1 이미지와 제 2 이미지에 각각 상이한 색을 부여하여, 이들의 현상 또는 이의 신호 및/또는 신호 강도의 결여는 제 3 PET 이미지에서 바로 시각화된다. 일부 구체예들에서, 임의의 이미지화 옵션이 해당 대상체에서 암 또는 신종양 조직의 국소 활동 또는 존재를 나타내는 한, FDG에 대한 제 2 PET 이미징의 대안으로 사용될 수 있다.

[0437] 일부 구체예들에서, FDG 이미지는 해당 대상체에서 종양 또는 신생물 영역을 나타내거나 또는 특정한다. 제 1 이미지화 (해당 CD8 기반으로 한 이미지)의 겹쳐짐으로 특정된 종양 또는 신생물 내 TIL의 수준 또는 양을 결정할 수 있다. 따라서, 제 1 이미지 (CD8)에 대한 해당 검출가능한 마커가 해당 대상체에서 종양 또는 신생물 (제 2 이미지, 이를 테면, FDG PET를 통하여)으로 특정된 영역에 없다면, 신생물은 CD8 불모 또는 CD8 배제된 (이를 테면, 종양 내에 CD8+ T 세포가 존재하는 경우 매우 적음) 것으로 확인할 수 있다. 대안으로, 만일 제 1 이미지에서 CD8이 신생물로 특정된 영역의 주변에만 존재하는 것으로 나타난다면, 그러면 이 종양은 CD8+ T 세포에 대해 면역 배제된 종양으로 확인될 수 있다. 끝으로, 제 1 이미지에서 신생물로 특정된 영역 전체에 CD8이 존재하는 것으로 나타난다면, 그러면 이 종양은 침윤된 TIL로 확인될 수 있다.

[0438] 일부 구체예들에서, 인간 대상체에서 CD8 분포를 모니터링하는 방법이 제공된다. 이 방법은 제 1 PET 스캔을 제공하고, 이때 제 1 PET 스캔은 CD8 미니바디 PET 스캔을 포함하고, 제 2 PET 스캔을 제공하고, 이때 제 2 PET 스캔은 플루오로데옥시글루코스 ("FDG") PET 스캔을 포함하고, 제 1 및 제 2 PET 스캔의 공동-국소화가 있는 경우, 그러면 TIL 신생물에 적합한 치료요법으로 해당 대상체를 치료하고, 그리고 제 1 및 제 2 PET 스캔의 유의적인 공동-국소화가 없는 경우, 그러면 면역 배제된 종양 또는 면역 불모 종양에 적합한 치료요법으로 해당 대상체를 치료하는 것을 포함한다.

[0439] 일부 구체예들에서, TIL 포지티브 신생물에 적합한 치료요법은 T-세포 활성을 증가시킴으로써 종양을 파괴시키는 전략 (이를 테면, PD-L1, MEK, FAP-IL2v, VEGF, CEA-IL2v, CSf-1R, A2A, TIGIT, CD38 치료요법) 또는 T 세포의 재지향화(redirecting) 또는 참여시킴으로써 종양을 파괴시키는 전략 (이를 테면, CEA CD3 또는 CD20 CD3 치료요법)이 내포된 면역요법제중 적어도 하나이다. 종양이 TIL 포지티브(또는 유사한 용어)인 경우, 본원에서 제공된 임의의 방법을 위하여 이들 치료요법중 임의의 것이 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 이 치료요법에는 표준 화학요법과 함께 외부 빔(beam) 및 표적화된 방사선요법이 내포된다. 일부 구체예들에서, T-세포를 증가시키거나, 또는 조정하는 것으로 나타난 치료요법이 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, CART 요법이 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 여기에는 종양 병소에 대해 CD8+ T 세포 존재, 활성화, 숫자 또는 트래피킹



에 영향을 주는 임의의 치료가 내포될 수 있다. 여기에는 화학요법, 종양용해성 바이러스, 백신, 방사선 요법, 세포 치료요법 등이 내포될 수 있다. 일부 구체예들에서, 종양을 TIL 네가티브에서 TIL 포지티브로 전환시킬 때, 해당 종양이 TIL 네가티브 (이를 테면, 면역 배제된 또는 면역 불모)에서 TIL 포지티브가 될 때 까지 상이한 치료요법제, 양, 방법, 이의 조합 등등을 변화시키면서 지속할 수 있다.

[0440] 일부 구체예들에서, 면역 배제된 경우에 적합한 치료는 기질 장벽을 극복함으로써 (이를 테면, 히알루로난), T 세포를 종양에 집결시키거나 (이를 테면, VEGF 및 CXCR4 치료요법) 또는 T 세포를 재지향화시키고, 참여시킴(이를 테면, CEA CD3 또는 CD20 CD3 치료요법)으로써 종양의 침윤을 허용하는 하나 또는 그 이상의 접근법이다. 종양이 면역 배제된(또는 유사한 용어) 경우, 본원에서 제공된 임의의 방법을 위하여 이들 치료요법중 임의의 것이 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 면역 불모 신생물에 적합한 치료는 증가된 T-세포 프라이밍을 통하여 T-세포 면역성을 증가시키는 전략, 항원 생성 및 현시, 항원 생성/방출/운반을 강화시킴으로써 보충 및 재지향화 (NY-ESO-1, CD19, HDAC, EZH2, DNMT, HER2, BRAF, EGFR-TKI, ALK, PARP, MEK 치료요법이 내포되나, 이에 국한되지 않음), 항원 제시 및 T-세포 프라이밍 강화 (CD40 치료요법), 그리고 T 세포의 재지향화 및 참여 (이를 테면, CEA CD3 및 CD20 CD3 치료요법) 시키는 것들중 하나 또는 그 이상의 것이다. 종양이 면역 불모된(또는 유사한 용어) 경우, 본원에서 제공된 임의의 방법을 위하여 이들 치료요법중 임의의 것이 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 면역 배제란 항-종양 T 세포가 종양 미세환경을 효율적으로 침윤하지 못함으로써 종양 부위에 축적되는 것을 나타내며, T 세포는 종양 기질을 침투하는 능력이 없기 때문에 효과적이지 못하다. 일부 구체예들에서 면역 불모란 기존의 면역력이 부족하고, 종양-특이적 T 세포의 효과적인 생성이 없음을 나타낸다. 일부 구체예들에서, TIL 포지티브 또는 "염증화된" 것이라 T 세포가 종양을 침윤하고, 종양 부위에 기존 면역성이 존재함을 나타낸다. 일부 구체예들에서, 백신은 이러한 옵션 및/또는 중간엽-상피 전환의 조절에 사용될 수 있다. 항종양 T 세포는 종양 부위에 축적되지만, 그러나 종양 미세 환경에 효율적으로 침투하지 못한다. T 세포는 종양 기질을 침투하는 능력이 없기 때문에 효과적이지 못하다. 따라서, 속도-제한 단계는 종양 기질을 통한 T-세포 침투이다. 항종양 T 세포는 종양 기질을 침투하는 능력이 없기 때문에 효과적이지 못하다. T 세포는 종양 기질을 침투하는 능력이 없기 때문에 효과적이지 못하다. 따라서, 속도-제한 단계는 종양 기질을 통한 T-세포 침투이다. 항종양 T 세포는 종양 기질을 침투하는 능력이 없기 때문에 효과적이지 못하다. T 세포는 종양 기질을 침투하는 능력이 없기 때문에 효과적이지 못하다. 따라서, 속도-제한 단계는 종양 기질을 통한 T-세포 침투이다. 항종양 T 세포는 종양 기질을 침투하는 능력이 없기 때문에 효과적이지 못하다. T 세포는 종양 기질을 침투하는 능력이 없기 때문에 효과적이지 못하다. 따라서, 속도-제한 단계는 종양 기질을 통한 T-세포 침투이다.

[0441] 일부 구체예들에서, 종양을 특징화시키는 방법이 제공된다. 이 방법은 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 인간 대상체에게 적용시키는 것을 포함하고 (이를 테면, 본원에서 제공된 미니바디), 이때 상기 항원-결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함한다. 이 방법은 상기 검출가능한 마커 분포를 모니터링하고, 이러한 검출가능한 마커 분포를 기반으로 하여 이미지를 만들어내고, 그리고 사용자가 해당 종양을 특징화할 수 있도록 이 사용자에게 해당 이미지를 디스플레이하는 것을 더 포함한다.

[0442] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되거나 또는 생성된 하나 또는 그 이상의 이미지는 메모리에 저장되거나 사용자에게 표시되고 및/또는 PET 데이터로부터 처리되거나 또는 다른 PET 데이터와 복합된다. 일부 구체예들에서, 이 이미지는 비-일과적 컴퓨터 판독가능한 매체에 저장된다.

[0443] 일부 구체예들에서, 다중 PET 스캔이 수행되는데, 예를 들면, 적어도 2 내지 300회 시행될 수 있다. 일부 구체예들에서, 이 용량 및/또는 방법으로 해당 대상체에서 암이 없어질 때까지 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 개월 마다 PET 스캔을 허용한다. 일부 구체예들에서, 더 낮은 방사선 용량, 이를 테면, 1 미만의 mCi (이를 테면, 0.7 또는 0.75)으로 본원에서 제공된 방법들중 임의의 방법으로 대상체의 모니터링을 지속할 수 있도록 한다.

[0444] 일부 구체예들에서, 이미지를 생성시키는 방법이 제공된다. 이 방법은 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 적용시키는 것을 포함하고, 이때 상기 항원-결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함한다. 이 방법은 해당 종양 내 위치 안에 적어도 하나의 검출가능한 마커를 탐지하고, 탐지된 각 검출가능한 마커에 대해 포지티브 픽셀을 할당하는 것을 더 포함한다. 이 방법은 할당된 각 포지티브 픽셀 분포에 기초하여 이미지를 생성시키는 것을 포함하고, 이때 이 이미지는 비-일과적 컴퓨터 판독가능한 매체에 저장된다.

[0445] 일부 구체예들에서, 양전자 방출 단층 촬영 ("PET") 방법이 제공된다. 이 방법은 인간 대상체에게 CD8에 결합하는 추적자를 투여하고; 섬광체를 제공하고; 해당 섬광체를 이용하여 상기 추적자에 의해 만들어진 광자 쌍을

탐지하고; 그리고 해당 광자 쌍의 탐지를 이용하여 해당 섬광체로부터 결과물을 가져 오고, 이를 일치 이벤트 목록으로 전환시키도록 구성된 프로세서를 통해 처리되는 일치 이벤트 목록을 통해 추적자의 공급원의 위치를 알아내는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 추적자는 검출가능한 마커 또는 라벨을 갖는 CD8 미니바디를 포함한다. 일부 구체예들에서, 대상체 안의 조직 또는 신생물  $\text{mm}^2$  당 약 300 ~ 약 500개 CD8 포지티브 세포가 탐지될 수 있다 (이를 테면, 20 마이크론 두께 섹션에서). 본원에 제공된 임의의 다른 범위의 세포 카운트 역시 이 방법에 적용될 수 있다.

[0446] 일부 구체예들에서, 대상체를 이미지화시키는 방법이 제공된다. 이 방법은 본원에서 제공된 조성물중 임의의 하나의 제 1 용량을 투여하고, 해당 대상체를 이미지화시켜 제 1 이미지를 얻고; 본원에서 제공된 조성물중 임의의 하나의 제 2 용량을 투여하고; 그리고 해당 대상체를 이미지화시켜 제 2 이미지를 얻고; 그리고 제 1 이미지를 제 2 이미지에 비교하는 것을 포함한다.

[0447] 일부 구체예들에서, 이러한 비교는 대상체의 치료 반응 평가에 도움이 된다. 예를 들면, 대상체에서 특정 약물 또는 치료요법의 효과를 평가할 때, 이러한 비교는 예를 들면, 종양 상태 (TIL 포지티브 또는 면역 배제된 및/또는 면역 불모 간)의 변화) 또는 종양 크기 또는 수의 변화를 보여줄 수 있다.

[0448] 일부 구체예들에서, 이러한 비교를 이용하여 해당 대상체에게 제공되는 치료요법적 용량이 결정된다. 예를 들면, 제 1 이미지를 얻은 후, 제 1 잠재적 용량을 해당 대상체에게 투여한다. 그 다음 제 2 이미지를 제 1 이미지와 비교하여, 주어진 용량이 변화에 우호적인지 여부를 결정할 수 있다. 이 용량을 상향 또는 하향 조정할 수 있으며, 추가 이미지를 얻을 수 있다. 이는 예를 들어, 제형, 농도, 조합, 투여 빈도, 대체 화합물, 추가 부형제, 투여시기, 대상체가 치료 중에 겪고 있는 추가 활성 등이 내포된 임의의 치료 변수를 테스트하는 데 사용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공된 방법을 이용하여 종양의 표현형을 면역 불모, 면역 배제된에서 TIL 포지티브(또는 염증화된)으로 전환시키거나 및/또는 이들 간에 변환되는지를 볼 수 있다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공된 방법을 이용하여 종양 자체를 감소시키기 위해 또는 사멸시키기 위해 종양 치료에서 특정 치료요법적 화합물의 효과를 볼 수 있다. 일부 구체예들에서, 두 가지 목표를 모두 사용할 수 있다.

[0449] 일부 구체예들에서, 사전-치료 기선 CD8 PET 스캔으로 종양 병소의 TIL 상태를 알 수 있다. 또한, 임의의 CD8 T-세포 영향을 주는 치료 후 1-8주 이내 획득된 치료-후 CD8 PET 스캔으로, 기선과 비교하여 TIL 상태에 있어서 치료 효과를 탐지할 수 있다. TIL 상태의 이러한 기능적 변화는 해당 환자에 대한 최종 치료 반응 및 임상 결과와 관련될 수 있다. 따라서 CD8 PET 스캔으로 표준 치료 후속으로 CT, MRI 또는 FDG PET 스캔을 통한 이미지화에 의해 현재 탐지되는 것보다 훨씬 더 빠른 결과를 예측할 수 있다.

[0450] 일부 구체예들에서, 단일 종양/신생물 또는 이의 클러스터를 단순히 스캐닝하는 것이라기 보다는, 이 과정은 대상체의 전신 또는 관련 섹션에 적용된다. 더 낮은 용량의 방사선과 해당 CD8 구조체의 더 높은 효과로, 관련 방법과 복합될 때, 시각화는 대상체의 단지 한 섹션에만 국한시킬 필요가 없고, 대신 해당 대상체 전체를 통하여 또는 이에 걸쳐 이 항원 결합 구조체(이를 테면, 본원에서 제공된 미니바디)를 분포시키는데 적합한 방식으로 그리고 충분한 수준으로 항원 결합 구조체를 적용시킬 수 있다. 일부 구체예들에서, 신체에 있는 종양의 대부분을 이미지화시키면, 보다 완전하고 및/또는 효과적인 예측이 이루어지고, 적절한 치료에 대한 결정이 내려질 수 있다. 일부 구체예들에서, 적어도 2개의 종양이 동일한 시간에 이미지화되고, 예를 들면, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 개 또는 100개 또는 그 이상의 종양이 단일 PET 또는 스캐닝 세션에서 이미지화된다. 일부 구체예들에서, 해당 대상체 용적의 적어도 10%가 단일 세션에서 스캔되며, 예를 들면, 해당 대상체 용적의 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%가 단일 세션에서 스캔된다. 이러한 세션, 종양의 수 및/또는 대상체의 용적이 다수 스캔될 수 있다 (예를 들면, 매주, 격주, 매월, 2 개월마다 또는 3 개월마다).

[0451] **치료-이미지 PET/MRI의 조합**

[0452] 본원에서 제공된 일부 구체예들은 CD8의 분포를 단독으로 또는 다른 이미지화 기술과 복합하여 모니터링함으로써, 한 가지 치료요법이 대상체에서 얼마나 효과적으로 기능하는지 모니터링할 수 있다. 본원에서 제공된 일부 구체예들에서 다양한 CD8 이미징 기술이 결합될 수 있다.

[0453] 일부 구체예들에서, 종양을 갖고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 대상체의 PET 및 a) MRI 또는 b) CT의 복합 이미지를 제공하고, 이때 이러한 복합 이미지에서 적어도 하나의 종양 영역과 CD8 관심 영역 (ROI)에서 겹쳐진 부분이 드러나고, 이때 적어도 하나의 종양 영역은 a) MRI 데이터 또는 b) CT 데이터에 의해 특정되며, 해당 CD8 ROI는 PET 데이터에 의해 특정되며, PET 및 a) MRI 또는 b) CT의 복합 이미지를 검토하여 환자의 종양 TIL

상태를 결정하고, 그리고 해당 종양이 TIL 네가티브라면, 이 환자에게 IOT 치료를 제공하는 것을 포함한다.

- [0454] 일부 구체예들에서, 종양을 갖고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체의 PET와 MRI의 복합 이미지를 제공하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 종양을 갖고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체의 PET와 CT의 복합 이미지를 제공하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 종양을 갖고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체의 PET와 MRI 및/또는 CT의 복합 이미지를 제공하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 종양을 갖고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체의 PET와 MRI의 복합 이미지를 제공하는 것을 포함하고, 이때 이러한 복합 이미지에서 적어도 하나의 종양 영역과 CD8 ROI의 겹쳐진 부분이 드러난다. 일부 구체예들에서, 종양을 갖고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체의 PET와 CT의 복합 이미지를 제공하는 것을 포함하고, 이때 이러한 복합 이미지에서 적어도 하나의 종양 영역과 CD8 ROI의 겹쳐진 부분이 드러난다. 일부 구체예들에서, 종양을 갖고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체의 PET와 MRI 및/또는 CT의 복합 이미지를 제공하는 것을 포함하고, 이때 이러한 복합 이미지에서 적어도 하나의 종양 영역과 CD8 ROI의 겹쳐진 부분이 드러난다.
- [0455] 일부 구체예들에서, 종양을 갖고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체의 해당 대상체의 PET와 MRI 및/또는 CT의 복합 이미지를 제공하는 것을 포함하고, 이때 이러한 복합 이미지에서 적어도 하나의 종양 영역과 CD8 ROI의 겹쳐진 부분이 드러나고, 이때 적어도 하나의 종양 영역은 MRI 데이터에 의해 특정되며, 해당 CD8 ROI는 PET 데이터에 의해 특정된다.
- [0456] 일부 구체예들에서, 종양을 갖고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체의 해당 대상체의 PET와 MRI 및/또는 CT의 복합 이미지를 제공하는 것을 포함하고, 이때 이러한 복합 이미지에서 적어도 하나의 종양 영역과 CD8 ROI의 겹쳐진 부분이 드러나고, 이때 적어도 하나의 종양 영역은 CT 데이터에 의해 특정되며, 해당 CD8 ROI는 PET 데이터에 의해 특정된다.
- [0457] 일부 구체예들에서, 종양을 갖고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체의 PET와 MRI 및/또는 CT의 복합 이미지를 제공하고, 이때 이러한 복합 이미지 적어도 하나의 종양 영역과 CD8 ROI의 겹쳐진 부분이 드러나고, 이때 적어도 하나의 종양 영역은 MRI 데이터 또는 CT 데이터에 의해 특정되며, 해당 CD8 ROI는 PET 데이터에 의해 특정되며, PET와 MRI의 복합 이미지를 검토하여 환자의 종양 TIL 상태를 결정하는 것을 포함한다.
- [0458] 일부 구체예들에서, 종양을 갖고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체의 PET와 MRI 및/또는 CT의 복합 이미지를 제공하고, 이때 이러한 복합 이미지 적어도 하나의 종양 영역과 CD8 ROI의 겹쳐진 부분이 드러나고, 이때 적어도 하나의 종양 영역은 MRI 데이터 또는 CT 데이터에 의해 특정되며, 해당 CD8 ROI는 PET 데이터에 의해 특정되며, PET와 CT의 복합 이미지를 검토하여 환자의 종양 TIL 상태를 결정하는 것을 포함한다.
- [0459] 일부 구체예들에서, 종양을 갖고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법은 해당 대상체의 PET와 MRI 및/또는 CT의 복합 이미지를 제공하고, 이때 이러한 복합 이미지 적어도 하나의 종양 영역과 CD8 ROI의 겹쳐진 부분이 드러나고, 이때 적어도 하나의 종양 영역은 MRI 데이터 또는 CT 데이터에 의해 특정되며, 해당 CD8 ROI는 PET 데이터에 의해 특정되며, PET와 MRI 또는 CT의 복합 이미지를 검토하여 환자의 종양 TIL 상태를 결정하고, 이 종양이 TIL 네가티브인 경우 해당 환자에게 IOT 치료를 제공하는 것을 포함한다.
- [0460] **치료-특이적 종양**
- [0461] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 해당 대상체의 신체에서 적어도 일차(primary) 종양과 2차 종양 상태를 확인하고, 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 통하여 일차 종양의 TIL 상태를 확인하고, 일차 종양의 TIL 상태를 기반으로 하여 제 1 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하여 일차 종양의 후속 TIL 상태를 결정하고, 그리고 이러한 일차 종양의 TIL 상태를 이용하여 해당 대상체를 위한 적절한 후속 치료를 결정하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0462] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 라벨된다.
- [0463] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있다.
- [0464] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고,

이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체 신체 내 적어도 일차 종양 상태를 확인하는 것을 포함한다.

- [0465] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체 신체 내 적어도 일차 종양 및 2차 종양 상태를 확인하는 것을 포함한다.
- [0466] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체 신체 내 적어도 일차 종양 상태를 확인하고, 그리고 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 통하여 해당 일차 종양의 TIL 상태를 확인하는 것을 포함한다.
- [0467] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체 신체 내 적어도 일차 종양 상태를 확인하고, 그리고 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 통하여 해당 일차 종양의 TIL 상태를 확인하고, 그리고 일차 종양의 TIL 상태를 기반으로 하여 제 1 치료요법을 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0468] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체 신체 내 적어도 일차 종양 상태를 확인한다, 그리고 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 통하여 해당 일차 종양의 TIL 상태를 확인하고, 그리고 일차 종양의 TIL 상태를 기반으로 하여 제 1 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 일차 종양의 후속 TIL 상태를 결정하는 것을 포함한다.
- [0469] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체 신체 내 적어도 일차 종양 상태를 확인하고, 그리고 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 통하여 해당 일차 종양의 TIL 상태를 확인하고, 그리고 일차 종양의 TIL 상태를 기반으로 하여 제 1 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고 일차 종양의 후속 TIL 상태를 결정하고, 그리고 이러한 일차 종양의 TIL 상태를 이용하여 해당 대상체를 위한 적절한 후속 치료를 결정하는 것을 포함한다.
- [0470] 일부 구체예들에서, 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며, 그리고 해당 대상체 신체 내 적어도 일차 종양 및 2차 종양 상태를 확인하고, 그리고 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 통하여 해당 일차 종양의 TIL 상태를 확인하고, 그리고 일차 종양의 TIL 상태를 기반으로 하여 제 1 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고 일차 종양의 후속 TIL 상태를 결정하고, 그리고 이러한 일차 종양의 TIL 상태를 이용하여 해당 대상체를 위한 적절한 후속 치료를 결정하는 것을 포함한다.
- [0471] 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 2차 종양의 TIL 상태는 제 1 치료요법 후에 또한 결정된다. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서 2차 종양의 TIL 상태는 제 1 치료요법 후에 또한 결정되지만, 이 TIL 상태는 일차 종양의 치료에 이용되지 않는다. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 일차 종양의 TIL 상태는 제 1 치료요법은 제 1 종양에 효과적임을 나타낸다. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 일차 종양의 TIL 상태는 제 1 치료요법이 제 1 종양에 효과적임을 나타내고, 따라서, 제 1 치료요법을 지속한다.
- [0472] 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 제 1 치료요법은 2차 종양에 효과적이지 않다. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 제 1 치료요법은 2차 종양에 효과적이지 않고, 그리고 제 1 치료요법을 지속한다.
- [0473] 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 제 1 치료요법은 일차 종양에 효과적이지 않다.
- [0474] 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 제 1 치료요법은 일차 종양에 효과적이지 않지만, 2차 종양에 효과적이다.
- [0475] 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 제 1 치료요법은 일차 종양에 효과적이지 않지만, 2차 종양에 효과적이며, 이 방법은 제 2 치료요법을 해당 대상체에게 투여하는 것을 더 포함한다.



[0476] **모니터링/치료의 추가 구체예**

[0477] 본원에서 제공된 임의의 구체예는 본원에서 기재된 하나 또는 그 이상의 구성요소들에 더하여, 다음의 하나 또는 그 이상의 구체예 및/또는 대체가 내포되거나, 또는 이들로 대체될 수 있다.

[0478] 본원에서 제공된 임의의 구체예들에서, SUV 값 (피크, 평균, 변화, 등.)의 중요도를 결정하기 위해, 이것은 표준 또는 참조 값에 비교된다. 일부 구체예들에서, 이러한 표준 또는 참조 값은 세트 또는 사전-특정된 값일 수 있다. 일부 구체예들에서, 이러한 표준 또는 참조 값은 PET 이미지 자체로부터 나온 것이지만, 위치는 다르다. 일부 구체예들에서, 이러한 표준 또는 참조는 PET 이미지에서 가져오며, 간, 비장, 골수 (L3 척추), 골격근 (L5의 오른쪽 척추 주위근) 및/또는 대동맥에서 하나 또는 그 이상의 수준이다. 일부 구체예들에서, 이것은 종양의 변화 정도와 비교하여, 참조 영역 중 하나의 변화 정도를 시각적으로 비교한 것이다. 따라서, 탐지가능한 마커 (신호, CD8 항원 결합, 등.)에서 변화를 주시하는 본원에서 제공된 임의의 구체예에서, 간, 비장, 골수 (L3 척추), 골격근 (L5의 오른쪽 척추 주위근) 및/또는 대동맥 중 하나 또는 그 이상에서 변화에 비교하여 (또는 변화 없음), 종양 위치의 변화를 볼 수 있다.

[0479] 본원에서 제공된 바와 같이, 이들 CD8 항원 결합 구조체, 방법, 그리고 제형은 신생물의 CD8 상태를 결정하는데 유용하게 이용될 수 있다. 그 다음, 이 정보는 다양한 방법, 예를 들면, 면역요법제가 대상체에 잘 맞는지를 일반적으로 결정 (이를 테면, 신생물 TIL 포지티브인지)에 이용될 수 있다. 대안으로, 이 정보는 대상체에서 각종 치료요법제를 스크리닝하는데 사용되어, 대상체가 특정 면역요법제를 제공받을 때, 이 면역요법제가 해당 대상체에게 효과적인지 (이를 테면, 신생물이 초기 면역 배제된 또는 면역 불모이지만, TIL 포지티브(또는 염증화된)를 결정할 수 있다. 일반적으로 말하자면, 제공된 방법들(모니터링 또는 치료 등을 위한) 중 임의의 것은 어떠한 처리방식을 위해 사용될 수 있다. 따라서, 특정 상황 또는 구체예에서 하나의 공개는 또한 다른 하나를 공개하는 의도이다 (대응하는 특정 상황 또는 구체예에서).

[0480] 일부 구체예들에서, CD8의 모니터링은 다음의 결정 함수로써 획득된다: a) 종양의 내부 영역 또는 용적과 비교하였을 때, 종양의 외부 가장자리에서 결합 증가를 나타내는 종양의 외부 가장자리에 검출가능한 마커의 분포 b) 종양의 내부 영역 또는 용적 (예를 들면, 종양 전체)에서 검출가능한 마커의 분포; 또는 c) 종양의 위치에 대해 유의적으로 편향되지 않거나 또는 연계되지 않은 검출가능한 마커의 분포 (이를 테면, 면역 불모). 일부 구체예들에서, 만약 a)라면, 그렇다면, 해당 대상체에게 비-면역요법제 기반으로 한 요법을 제공한다. b) 또는 c)의 경우라면, 그렇다면, 해당 대상체에게 면역요법제 기반으로 한 요법을 제공한다. 이러한 유형의 접근 방식은 모든 상황에서 면역요법을 사용해야 하는 것은 아니지만, 면역요법이 대상에게 적합한 지 결정할 수 있다. 다른 구체예들에서, 특정 면역요법이 옵션 b) 또는 c) (면역요법제가 기능을 하지 못하는 경우)에서 옵션 a) (해당 대상체의 경우 면역요법이 기능을 하는 경우)로의 전환에 얼마나 잘 작용하는 지를 결정하기 위해, CD8을 모니터링할 수 있다.

[0481] 일부 구체예들에서, a)는 종양의 가장 바깥쪽 경계에 마커의 적어도 1 %가 존재하는 것으로 정의되며, 이때 이 종양의 가장 바깥쪽 둘레는 이 종양의 이미지 영역의 (예를 들면) 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10%를 넘지 않는다. 일부 구체예들에서, 이것은 이미지에서 영역 당 카운트 밀도로 결정된다.

[0482] 일부 구체예들에서, 다양한 분포 패턴 간의 임의의 상대적인 차이는 종양 유형을 특성화할 때 고려할 수 있다. 일부 구체예들에서, a) 하나의 시나리오와 다른 것을 비교하여, 이 시나리오에 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 %의 증가가 있는 경우 (이를 테면, 경계 편향 대(vs) 전체적으로 고름 대(vs) 없음). 일부 구체예들에서, a)에서 증가는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50 배 증가 또는 그 이상이다. 일부 구체예들에서, b)는 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100% 증가다. 일부 구체예들에서, b)에서 증가는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50 배 증가 또는 그 이상이다. b)에서 증가는 신생물 외부 또는 이를 둘러싼 신생물이 아닌 조직과 비교하였을 때, 해당 신생물의 내부에 있는 마커의 증가 또는 마커의 신호 증가일 수 있다. 일부 구체예들에서, 비교란 공지된 대조군, 즉, 예를 들어, 종양이 없는 것으로 알려진 영역에 종양 영역을 비교하는 것 수 있다. 일부 구체예들에서, 이러한 비교는 양성 대조군에 대한 비교, 또는 a), b), 또는 c)의 조건을 충족하는 조직과의 비교일 수도 있다. 일부 구체예들에서, a)는 면역 배제 종양을 대표한다. 일부 구체예들에서, b)는 TIL 종양(또는 염증화된)을 대표한다. 일부 구체예들에서, c)는 면역 불모 종양을 대표한다.

[0483] 일부 구체예들에서, 해당 CD8 신호는 CD8+ T 세포의 수를 나타내며, 신생물 또는 종양에 국한되거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 공동-국소화는 종양 또는 신생물을 확인할 수 있는 임의의 기술 또는 분석을 통해 결정될 수 있다. 일부 구체예들에서, 해당 CD8 분자의 분포(또는 이미지 안에 시노 또는 픽셀, 또는 전자 파일 안에 이러

한 정보를 나타내는 데이터)를 이용하여 CD8 T 세포 분포를 결정하거나, 및/또는 종양 또는 신생물이 CD8+인지 및/또는 침윤되었는지 여부, 또는 이 종양의 침윤 정도 또는 이 종양의 침윤에서 변화를 CD8+ T 세포를 통하여 결정한다.

[0484] 일부 구체예들에서, b)는 내부 영역과 외부 영역 사이의 이미지 강도 차이가 100 % 이상은 되지 않는 것으로 정의되며, 이때 외부 영역은 종양 이미지 영역의 10 %를 넘지 않는 종양의 가장 바깥 쪽 경계로 정의된다. 즉, b)는 종양의 외부 표면에 비교하여, 종양 내 CD8의 분포가 상대적으로 미미하거나 또는 무의미함을 나타낸다. 환언하면, CD8을 갖는 세포는 신생물을 침윤할 수 있다. 일부 구체예들에서, 침윤이 탐지되는 한, 그러면 b)를 적용할 수 있다. 일부 구체예들에서, b)에서 변화 정도를 모니터링한다 (이를 테면, 경계와 내부 섹션 간의 분포의 개선(좀더 고른 분포) 또는 감소됨(더 편향되어, 종양내 존재하는 CD8의 감소됨).

[0485] 본원에서 제공된 임의의 구체예는 아래 표 0.1A에서 나타난 바와 같은 PET 스캔 프로세스에 대한 임의의 또는 모든 매개변수를 이용하거나, 또는 적절한 경우 임의의 다른 매개변수 세트를 이용할 수 있다.

[0486] 표 0.1A

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 방사성약제      | <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 용량         | 5-10 분에 걸쳐 I.V.로 투여된 3(±20%) mCi의 <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 방식         | 2D, 3D 목록-모드, 또는 TOF<br><br>가능하면, 목록 모드에서 획득해야 한다.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 환자 위치      | 팔을 나란히 하고, 누움. CT 와 PET 획득 간에 위치는 일관되게 한다.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 스캔 장소/적용범위 | 알고 있는 질환 또는 의심 질환의 모든 영역이 내포된, 발에서 두개골의 정점까지                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 전송 스캔      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 140 kVp</li> <li>• mAs: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 24(±3) hrs. p.i. 스캔: 저-용량 CT (40-80 mAs)</li> <li>○ 선택적 방문 5 이후 주입 스캔: 저-용량 CT (10 mAs)</li> </ul> </li> <li>• CT 회전 당 0.8 sec</li> <li>• 3-5 밀리미터 (mm) 슬라이스 두께</li> <li>• 테이블 속도 15mm/회전</li> <li>• 피치(Pitch): 1:5:1</li> </ul> |
| 방출 스캔      | 2-7 분/베드 위치<br><br>해당 대상체의 키에 따라, 싱글 베드 위치가 적절한 해부학 적 범위를 제공할 수 있다.                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 이미지 재현     | NMCTG 에 의해 동일한 품질의 이미지를 제공하도록 일관되고, 맞춤화된 재현 알고리즘이 사용되었다.                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 매트릭스 크기    | 매트릭스 크기는 NMCTG 레포트에서 특정됨 (256x256)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 이미지        | 비-감쇠 보정 및 감쇠 보정                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

[0487]

[0488] 본원에서 제공된 일부 구체예들에서, 상대적인 "강도"는 신호에 대한 설명이다. 이를 설명하는 또 다른 옵션은 신호 분포다. TIL 포지티브 상황의 경우, 종양 전체에서 검출가능한 마커가 발견될 수 있다. 즉, 종양 전체에 걸친 신호 분포의 편향이 비교적 적고, 검출가능한 마커는 종양 내에 있다. 면역 배제 상황의 경우, 항원 결합 구조체의 검출가능한 마커는 종양 또는 신생물의 경계에 이의 분포가 편향된다. 면역 불모의 경우, 항원 결합

구조체의 검출가능한 마커는 편향되어, 종양의 외부보다는 종양의 임의의 내부에 더 적다. 본원에서 제공된 임의의 구체예는 상대 강도 또는 신호 강도 또는 분포 또는 신호 분포의 관점에서 설명될 수 있다. "신호" 또는 "픽셀"과 관련하여 설명된 구체예들은 또한 항원 결합 구조체 및/또는 검출가능한 마커의 실제 위치를 개시하는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 이들 용어는 이 출원 전체에서 서로 호환될 수 있다.

[0489] 일부 구체예들에서, 외측 경계와 내측 영역 사이의 변별 (a와 b를 변별)은 알려진 TIL 포지티브 종양 대비(vs) 공지의 CD8 배제 종양에 의해 정의될 수 있다. 일부 구체예들에서, 이러한 변별(distinction)은 수치적일 수 있는데, 예를 들면, 종양의 가장 바깥의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10%를 경계(perimeter)로 정의하고, 그리고 이 바깥 영역에 의해 둘러싸여 있는 나머지 영역이 내부 영역이 될 수 있다. 적절하다면, 다른 값들이 사용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 경계와 내부 영역 사이의 비율 또는 백분율을 사용할 수 있다. 예를 들면, CD8 (또는 CD8 라벨 또는 마커)의 신호 또는 분포의 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100 %가 경계에 존재하는 경우 라면, 상황에 따라 이 종양은 b) (TIL)이라기 보다는 a) (배제)에 더 가까울 수 있다. 물론, 종양 내에서 유의적인 신호가 전혀 없는 경우에도, 이 종양은 여전히 옵션 c) (면역 불모)이다.

[0490] 일부 구체예들에서, 이미지 또는 분석은 PET 스캔과 CT 이미지가 둘 다 될 수 있다. 즉, 본원에 제공된 임의의 구체예들에 대해, 이미징에 관한 한 "PET"에 대한 임의의 참조는 PET 이미지와 복합된 CT 이미지의 추가(이를 테면, PET/CT 융합 이미지 또는 스캔 프로세스 또는 결과)가 내포된 것으로 간주된다. 따라서, 일부 구체예들에서, 스캔 또는 스캔 프로세스 또는 이와 유사한 것을 참조하는 본원에 제공된 방법은 PET 스캔 또는 PET와 CT 스캔이 내포될 수 있다. 다양한 구체예들의 경우, CT 스캔은 특정 장기(organ)에 대해 더 나은 정보를 제공할 것이다.

[0491] 일부 구체예들에서, 치료요법의 효과를 모니터링할 때, 종양의 상태 및 종양 상태의 변화 (이를 테면, TIL 포지티브, 면역 배제된 (단지 경계) 또는 면역 불모 (T 세포와 이 종양의 연관성이 전혀 없음)를 모니터링할 수 있다. 일부 구체예들에서, 각 범주 내의 변화를 살펴서, 예를 들어, 종양이 TIL이 되거나 또는 면역배제되는지를 살핀다. 일부 구체예들에서, 임의의 포지티브 변화 (TIL을 향한)는 이러한 전이에 해당 치료요법이 작용함을 나타낼 것이다. 일부 구체예들에서, 이런 변화는 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100%이다. 일부 구체예들에서, 이런 변화는 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 배(fold)이다. 일부 구체예들에서, 임의의 네가티브 변화 (TIL로부터 멀어지거나, 또는 면역 배제된 방향으로)는 해당 치료요법이 기능을 하지 못함을 나타낼 것이다. 일부 구체예들에서, 이런 변화는 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100%이다. 일부 구체예들에서, 이런 변화는 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 배이다.

[0492] 일부 구체예들에서, 모니터링은 투여 6 시간 이내에 실시된다. 일부 구체예들에서, 모니터링은 투여 후 8 시간 안에 수행된다. 일부 구체예들에서, 모니터링은 투여 후 1~48시간에 실시된다. 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 또는 48, 앞의 두 값 사이에 정의된 임의의 범위. 이해되는 바와 같이, 조기 모니터링 (예를 들어, 투여 포함을 포함하여 5 시간 이전)을 수행하여 음성 대조군을 얻거나, 또는 기존 투여로부터 남은 라벨 또는 마커가 있는지 결정할 수 있다. 전형적으로, 6-36 시간 은 관심 조직 전체에 마커 분포에 대한 적절한 시간을 제공할 것이다.

[0493] 일부 구체예들에서, 한 번 이상의 모니터링 단계, 이를 테면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 그 이상 실행될 수 있다. 일부 구체예들에서, 이러한 모니터링 또는 제 2 모니터링은 투여 후 36 시간 안에 실시된다. 모니터링 단계의 다른 반복에도 동일하게 적용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 후속 모니터링 단계는 상기 항원 결합 구조체의 재투여와 관련된다.

[0494] 일부 구체예들에서, 다중 항원 결합 구조체는 동일한 시간에 적용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 다른 진단, 이를 테면, FDG 및/또는 18F이 해당 대상체에게 또한 투여될 수 있고, 이 종양은 해당 CD8 데이터와 함께 이미징화되거나 및/또는 공동-국소화될 수 있다. 일부 구체예들에서, 종양 또는 신생물을 이미징하거나 또는 시각화하기 위한 임의의 옵션은 CD8 영상화에 대한 현재 접근방식과 복합될 수 있으므로, CD8을 종양에 공동-국소화시킬 수 있다.

[0495] 본원에서 제공된 모니터링 및/또는 치료를 위한 모든 방법은 대상체의 관점에서 또한 고려되고, 제시도될 수 있다. 따라서, 본원에서 제공된 임의의 구체예는 예를 들면, 제공되거나, 또는 관리되기 보다는 이를 수용하는 대상체의 관점에서 재특징화될 수 있다. 따라서, 일부 구체예들에서, 해당 대상체는 먼저 모니터링 프로세스를 제공받아 이를 거치고, 그 다음 특정 종양 유형을 기반으로 적합한 치료요법을 제공받는다. 유사하게, 일부 구

체예들에서, 해당 대상체는 먼저 제 1 테스트 치료요법을 제공받고, 그리고 제 1 치료요법을 더 받거나, 또는 대체 치료요법을 받아야 하는 지(받는 지)를 결정하기 위해 제 1 치료요법의 효과를 모니터링한다.

[0496] 일부 구체예들에서, 제 1 PET 스캔을 제공함으로써 모니터링이 이루어진다. 일부 구체예들에서, 제 1 또는 제 2 또는 후속 모니터링은 대체 스캔, 이를 테면, CT 스캔을 통하여 이루어진다. 일부 구체예들에서, 해당 CD8 항원 결합 구조체의 모니터링을 가능하게 하는 임의의 스캐닝 시스템 또는 방법이 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 이것은 종양 또는 신생물의 위치와 모양을 모니터링하거나 또는 결정할 수 있는 임의의 스캐닝 시스템 또는 방법을 복합시켜, 두 시스템의 결과를 결합하여 공동-국소화가 있는지 여부를 결정할 수 있다면, 이들 두 시스템은 복합될 수 있다.

[0497] 일부 구체예들에서, 모니터링은 제 2 PET 플루오로데옥시글루코스 ("FDG") PET 스캔을 제공하는 것을 더 포함한다. 종양 이미지화를 허용하는 임의의 스캔이 일부 구체예들에서 이용될 수 있다.

[0498] 일부 구체예들에서, 제 1 스캔과 제 2 스캔을 비교하여 신생물에서 해당 CD8의 공동-국소화 여부를 결정한다. 일부 구체예들에서, 제 1 스캔과 제 2 스캔을 비교하여 대상체에게 투여된 치료요법이 대상체의 건강을 개선시키는지, 또는 종양의 면역 상태를 변경시키는지 (예를 들면, 면역 배제된 상태에서 TIL 포지티브로 변화) 여부를 결정한다.

[0499] 일부 구체예들에서, 상기 신생물은 공지의 종양이다. 일부 구체예들에서, 공지의 종양은 본원에서 제공되는 암 유형들중 하나 또는 그 이상에서 선택된다.

[0500] 일부 구체예들에서, 상기 치료는 다음을 포함한다: a) 확인된 종양의 상태에 따라, 이 종양을 직접 치료하고 (이를 테면, TIL 포지티브 종양에 적합한 TIL 포지티브 치료요법 또는 면역 불모 종양에 적합한 면역 불모 치료요법, 또는 b) 면역 불모 종양에서 면역 배제된 또는 TIL 포지티브 요법 (적합한 치료요법이 제공된 시점에서) 로 전환되도록, 또는 면역 배제된 종양에서 TIL 포지티브 종양 (TIL 요법이 해당 대상체에게 투여될 시점에서) 으로 전환되도록 치료요법을 지속한다(모니터링 동안 시간 경과에 따라 가변적일 수 있다). 본원에 제공되는 임의의 치료요법이 특정 종양 상태에 대해 적절하다면 투여될 수 있다.

[0501] 일부 구체예들에서, CD8 분포 결정은 PET에 의해 관찰된 CD8 포지티브 세포 밀도를 결정하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, CD8 결정은 PET를 통하여 해당 대상체 내 CD8 포지티브 T 세포의 이미지화에 의해 실시된다.

[0502] 일부 구체예들에서, 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 신생물을 보유한 환자 인간 CD8에 결합하는 인간 미니바디를 투여하고, 해당 인간 미니바디의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL")의 제 1 상태를 결정하고, 그리고 신생물의 적어도 제 1 TIL 상태 (이를 테면, 면역 불모, 면역 배제된, 또는 TIL 포지티브)를 기반으로 하여 이 환자를 치료하는 것을 포함한다.

[0503] 일부 구체예들에서, 해당 대상체는 제 1 TIL 상태 결정과 제 2 TIL 상태 결정 사이에 치료요법을 제공받는다. TIL 상태에서 해당 치료요법의 효과가 그 다음 결정될 수 있다. 또한 대상체에 대한 치료요법을 개선 및/또는 맞춤화하는 방법을 찾기 위해, 제 1 라운드에서 또는 제 2 TIL 상태 결정 후에 해당 치료요법을 변경할 수 있다. 이 프로세스를 통하여 예를 들면, 용량의 투여 시기, 용량의 투여량, 상이한 치료요법의 조합, 종양 상태를 기반으로 한 치료요법의 변이 (예를 들면, 면역 불모 종양이었을 때 TIL 상태로)들을 비롯한 임의의 변수가 변화되고 모니터링될 수 있다. 일부 구체예들에서, 치료요법이 기능을 하지 않거나, 또는 원하는 데로 기능을 하지 않을 때, 제 1 치료요법은 중단되고, 상이한 제 2 치료요법이 투여된다. 일부 구체예들에서, 제 1 치료요법은 중단되고, 그러나 제 2 및/또는 추가 숫자의 치료요법이 부가된다. 따라서, 이 방법을 통해 치료요법의 효과를 모니터링할 수 있고, 그 다음 제 1 치료요법이 작용하지 않는다면 더 나은 치료요법을 선택한다 (종양 또는 신생물의 면역 배제된 및/또는 면역 불모 상태를 TIL 포지티브 종양 또는 신생물로 전환시키기 위하여 직접적인 치료 또는 옵션).

#### [0504] 허위진행(PSEUDOPROGRESSION)

[0505] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공된 방법의 일부 또다른 장점은 종양 진행과 허위-진행(pseudo-progression)을 구별할 수 있게 한다는 점이다. 항-종양 면역 반응의 특성은 종양 성장이나 새로운 병소의 출현으로 질환 진행의 모습을 만들 수 있다. (1) 이것은 허위-진행으로 알려져 있다. 허위-진행은 종양 세포 성장을 반영하지 않지만, 질환 진행으로 잘못-분류될 수 있다. (1) 실제 하위-진행은 치료요법적 제제 이를 테면, 면역요법제에 의해 유도될 수 있는 항-종양 면역성을 반영한다. 종양이 성장하는 것처럼 보이거나, 또는 면역 세포가 종양 부위에 침윤할 때 새로운 병소가 나타날 수 있다. (1) 적응성 면역 반응을 탐제하는 데 필요한 시간으로 인해,



허위-진행은 충분한 반응이 나타날 때까지 지속적인 종양 성장을 또한 반영할 수도 있다. (1,3) 허위-진행과 질환 진행을 구별하는 것은 어려울 수 있다. (1) 조직학적 확인이 항상 가능한 것은 아니다. 본원에서 제공된 일부 구체예들은 허위-진행을 식별하고, 구별해내는 편리하고, 신속한 방법을 제공한다. 허위-진행은 TIL 네가티브 상태에서 TIL 포지티브 상태로의 신생물 전환의 관찰에 의해 식별되며, 동일한 시간에 이 신생물은 종 부피에서 지속적인 성장을 보여준다. 진행이 허위-진행으로 안전하게 분류될 수 있다면, 환자는 변경보다는 기존 치료 체계를 계속하는 것이 이상적일 것이다. (1. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. Clin Cancer Res. 2009;15:7412-7420. 2. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. J Clin Oncol. 2015;33:3541-3543. 3. Hales RK, Banchereau J, Ribas A, et al. Assessing oncologic benefit in clinical trials of immunotherapy agents. Ann Oncol. 2010;21:1944-1951.)

[0506] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 후보 치료제를 인간 대상체에게 투여하고, 인간 대상체에 있는 종양의 크기가 해당 후보 치료제에 반응하여 증가되었는지 또는 감소되었는지 여부를 결정하고, 해당 후보 치료제 이후, 크기가 감소되었다면, 그런 다음, CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 후보 치료제에 반응하여 종양 안에 존재하는 CD8의 양이 증가되었는지를 결정하는 것을 포함하고, 이때 CD8의 양 증가 없이 종양 크기 증가는 종양 진행을 나타내는 반면, CD8의 양 증가와 함께 종양 크기의 증가는 종양 허위진행을 나타내고, 이때 만일 해당 환자가 종양 허위진행을 경험하는 경우, 치료는 지속되며, 이때 만일 해당 환자가 종양 진행을 경험하는 경우, 치료는 변경된다. 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 후보 치료제를 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0507] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 후보 치료제를 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 인간 대상체에 있는 종양의 크기가 해당 후보 치료제에 반응하여 증가되었는지 또는 감소되었는지 여부를 결정하는 것을 포함한다.

[0508] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 후보 치료제를 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 인간 대상체에 있는 종양의 크기가 해당 후보 치료제에 반응하여 증가되었는지 또는 감소되었는지 여부를 결정하고, 그리고 해당 후보 치료제 이후, 크기가 감소되었다면, 그런 다음, CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 후보 치료제에 반응하여 종양 안에 존재하는 CD8의 양이 증가되었는지를 결정하는 것을 포함한다.

[0509] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 후보 치료제를 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 인간 대상체에 있는 종양의 크기가 해당 후보 치료제에 반응하여 증가되었는지 또는 감소되었는지 여부를 결정하고, 그리고 해당 후보 치료제 이후, 크기가 감소되었다면, 그런 다음, CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 후보 치료제에 반응하여 종양 안에 존재하는 CD8의 양이 증가되었는지를 결정하는 것을 포함하고, 이때 CD8의 양 증가 없이 종양 크기 증가가 있다면, 이것은 종양 진행을 나타낸다.

[0510] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 후보 치료제를 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 인간 대상체에 있는 종양의 크기가 해당 후보 치료제에 반응하여 증가되었는지 또는 감소되었는지 여부를 결정하고, 그리고 해당 후보 치료제 이후, 크기가 감소되었다면, 그런 다음, CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 후보 치료제에 반응하여 종양 안에 존재하는 CD8의 양이 증가되었는지를 결정하는 것을 포함하고, 이때 CD8의 양 증가와 함께 종양 크기의 증가가 있다면, 이것은 종양 허위진행을 나타낸다.

[0511] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 후보 치료제를 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 인간 대상체에 있는 종양의 크기가 해당 후보 치료제에 반응하여 증가되었는지 또는 감소되었는지 여부를 결정하고, 그리고 해당 후보 치료제 이후, 크기가 감소되었다면, 그런 다음, CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 후보 치료제에 반응하여 종양 안에 존재하는 CD8의 양이 증가되었는지를 결정하는 것을 포함하고, 이때 CD8의 양 증가 없이 종양 크기 증가가 있다면 이것은 종양 진행을 나타내고, 그리고 만일 해당 환자가 종양 진행을 경험하는 경우, 치료는 변경된다.

[0512] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 후보 치료제를 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 인간 대상체에 있는 종양의 크기가 해당 후보 치료제에 반응하여 증가되었는지 또는 감소되었는지 여부를 결정하고, 그리고 해당 후보 치료제 이후, 크기가 감소되었다면, 그런 다음, CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 후보 치료제에 반응하여 종양 안에 존재하는 CD8의 양이 증가되었는지를 결정하는 것을 포함하고, 이때 CD8의 양 증가와 함께 종양 크기의 증가가 있다면, 이것은 종양 허위진행을 나타내고, 그리고 만일 해당 환자가 종양 허위진행을 경험하는 경우, 치료는 지속된다.

- [0513] 일부 구체예들에서, 인간 대상체를 치료하는 방법은 후보 치료제를 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 인간 대상체에 있는 종양의 크기가 해당 후보 치료제에 반응하여 증가되었는지 또는 감소되었는지 여부를 결정하고, 그리고 해당 후보 치료제 이후, 크기가 감소되었다면, 그런 다음, CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 후보 치료제에 반응하여 종양 안에 존재하는 CD8의 양이 증가되었는지를 결정하는 것을 포함하고, 이때 CD8의 양 증가 없이 종양 크기 증가는 종양 진행을 나타내는 반면, CD8의 양 증가와 함께 종양 크기의 증가 종양 허위진행을 나타내고, 이때 만일 해당 환자가 종양 허위진행을 경험하는 경우, 치료는 지속되며, 이때 만일 해당 환자가 종양 진행을 경험하는 경우, 치료는 변경된다. 인간 대상체를 치료하는 방법의 일부 구체예들에서, 해당 환자는 허위 진행을 갖는 것으로 의심되는 환자로 먼저 식별된다.
- [0514] 일부 구체예들에서, 인간 환자에게 면역요법제 사용 후, 종양 진행과 종양 허위진행을 구별해내는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 인간 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포와 제 1 ROI를 탐지하고, 그 다음후보 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하고, 그 다음 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포와 제 2 ROI를 탐지하는 것을 포함하고, 이때 CD8 결합의 증가 없이 종양 크기가 증가한다면 종양 진행을 나타내는 반면, CD8 결합 증가와 함께 종양 크기의 증가는 종양 허위진행을 나타내고, 이때 만일 해당 환자가 종양 허위진행을 경험하는 경우, 치료는 지속되며, 이때 만일 해당 환자가 종양 진행을 경험하는 경우, 치료는 변경된다.
- [0515] 일부 구체예들에서, 인간 환자에게 면역요법제 사용 후, 종양 진행과 종양 허위진행을 구별해내는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 투여하는 것을 포함한다.
- [0516] 일부 구체예들에서, 인간 환자에게 면역요법제 사용 후, 종양 진행과 종양 허위진행을 구별해내는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0517] 일부 구체예들에서, 인간 환자에게 면역요법제 사용 후, 종양 진행과 종양 허위진행을 구별해내는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포를 탐지하는 것을 포함한다.
- [0518] 일부 구체예들에서, 인간 환자에게 면역요법제 사용 후, 종양 진행과 종양 허위진행을 구별해내는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 제 1 ROI를 탐지하는 것을 포함한다.
- [0519] 일부 구체예들에서, 인간 환자에게 면역요법제 사용 후, 종양 진행과 종양 허위진행을 구별해내는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포와 제 1 ROI를 탐지하고, 그 다음 후보 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0520] 일부 구체예들에서, 인간 환자에게 면역요법제 사용 후, 종양 진행과 종양 허위진행을 구별해내는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포와 제 1 ROI를 탐지하고, 그 다음 후보 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하고, 그 다음 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포와 제 2 ROI를 탐지하는 것을 포함하고, 이때 CD8 결합의 증가 없이 종양 크기가 증가한다면 종양 진행을 나타내는 반면, CD8 결합 증가와 함께 종양 크기의 증가는 종양 허위진행을 나타내고, 이때 만일 해당 환자가 종양 허위진행을 경험하는 경우, 치료는 지속되며, 이때 만일 해당 환자가 종양 진행을 경험하는 경우, 치료는 변경된다.
- [0521] 일부 구체예들에서, 인간 환자에게 면역요법제 사용 후, 종양 진행과 종양 허위진행을 구별해내는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 인간 대상체에게 투여하고, 그리고 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포와 제 1 ROI를 탐지하고, 그 다음후보 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 그 다음 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포와 제 2 ROI를 탐지하는 것을 포함하고, 이때 CD8 결합의 증가 없이 종양 크기가 증가한다면 종양 진행을 나타내는 반면, CD8 결합 증가와 함께 종양 크기의 증가는 종양 허위진행을 나타내고, 이때 만일 해당 환자가 종양 허위진행을 경험하는 경우, 치료는 지속되며, 이때 만일 해당 환자가 종양 진행을 경험하는 경우, 치료는 변경된다.
- [0522] 일부 구체예들에서, 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포와 제 1 ROI를 탐지하고; 후보 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포와 제 2 ROI를 탐지하는 것을 포함하며, 이때, 만일 제 1 ROI와 비교하여 제 2 ROI가 동일하거나 또는 더 큰 영역이라면 (해당 대상체에 대해), CD8 침윤 증가를 나타낸다면, 그러면 해당 후보 면역요법제 투여를 지속하고; 또는 만일 제 1 ROI와 비교하여 제 2 ROI가 동일하거나 또는 더 큰 영역이라면 (해당 대상체에 대해), 그리고 CD8 침윤의 증가

가 없는 것으로 나타나면, 그러면 해당 후보 면역요법제 투여는 중단된다.

- [0523] 일부 구체예들에서, 제 1 TIL 상태는 인간 미니 바다가 종양 전체에 결합하는 상태이며, 제 2 TIL 상태는 종양 가장자리에 선택적으로 결합하는 상태이며, 해당 대상체가 제 2 TIL 상태를 갖는다면 (이를 테면, 면역 배제된, 또는 다른 구체예들에서, 면역 불모), 해당 대상체에게 특정 요법 또는 면역요법제가 적용된다. 일부 구체예들에서, 해당 대상체가 제 1 TIL 상태를 갖는다면, 해당 대상체에게 면역요법제가 적용되지 않는데, 그 이유는 이들 신체는 종양을 이미 표적으로 하기 때문이다. 일부 구체예들에서, TIL 포지티브 종양을 표적으로 하는데 적합한 치료요법이 이용된다.
- [0524] 일부 구체예들에서, 제 1 TIL 상태는 인간 미니 바다가 확인된 종양 전체에 결합하는 상태이며 (이를 테면, 염증화된 또는 TIL 포지티브), 그리고 제 2 TIL 상태는 종양 용적의 상동성 관주없이 인간 미니바다가 임의의 종양 가장자리에 선택적으로 결합하는 상태 (이를 테면, 면역 배제된)이다. "용적 전체를 통한 결합"이란 종양이 면역 배제된 또는 면역 불모 종양이 아니라는 것이다. 대신, 종양은 숙주 내에서 T 세포가 종양내에서 기능할 수 있는 수준으로 허용한다. 대개, 이것은 TIL 포지티브 또는 "염증화된다"라고 지칭할 수 있다. 결합이 종양 부피 전체에 걸쳐 발생하는 상황과 대조적으로, 결합이 "종양 가장자리에서" 또는 "주로 가장자리에서" 발생하는 상황도 있다. 이것은 별개의 시나리오다. TIL 포지티브 (또는 염증화된) 시나리오의 경우 종양 가장자리에서 일정량의 결합이 발생하는 것은 기술적으로 정확하지만, 종양 내에 T 세포가 있는 경우에도 거의 동일하다. 대조적으로, 일부가 "가장자리에서" 결합하는 것으로 특징화되면, 다른 곳보다 가장자리에서 훨씬 더 많은 결합이 발생함을 나타낸다. 즉, 종양의 가장자리에 국소화 편향이 있음을 나타낸다. 일부 구체예들에서, 종양은 이 종양의 용적을 균일하게 관주하는 세포없이, 종양 가장자리에 적어도 일부 결합이 있을 때 이 종양은 면역 배제된 종양이다.
- [0525] 일부 구체예들에서, 이 상태는 다음중 적어도 하나에 대해 이용될 수 있다: a) 임상 시험을 위한 인간 대상체의 분류; b) 치료요법적 치료를 위한 인간 대상체를 추천 또는 이의 적격성 결정, c) 이 치료요법에 대한 인간 대상체의 반응을 예측; 및/또는 d) 방사선요법, 화학요법, 생물학적 요법, 그리고 면역요법제로 구성된 군에서 적어도 하나로부터 선택된 치료요법에 대한 반응 예측. 일부 구체예들에서, 이 방법에는 면역자극, 체크포인트 억제제 요법, 바이러스 벡터 요법 (가령, Nektar), 백신 요법, 이중-특이적 제제 요법, 화학요법, T-세포 소진 요법 (가령, 트립토판), IDO 요법, CAR-T 요법, 및/또는 PDL1 억제 요법중 하나 또는 그 이상이 내포된다.
- [0526] 일부 구체예들에서, 종양의 TIL 상태로, 임상의는 그 다음 치료요법에 대한 반응을 예측하거나 및/또는 기획할 수 있다. 임상의는 TIL 상태를 이용하여 방사선요법, 화학요법, 생물학적 치료요법 (종양 표적화된 치료요법적 생물제제 제제), 그리고 면역요법제 중에서 선택하거나, 또는 선택된 치료를 권장할 수 있다.
- [0527] 전-임상 이미지화 데이터에서  $\text{mm}^2$  당 대략적으로 400 ~ 12,000개 세포 범위의 CD8+ T 세포 밀도가 이미지화될 수 있다. 환자의 종양 샘플에서  $\text{mm}^2$  당 58 ~ 7230개 세포 밀도의 CD8+ T 세포들이 함유된 것으로 나타났고 [Tumeh et al., 2014], 이것은  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C가 환자에서  $\text{mm}^2$  당 400개 이상의 다양한 세포 밀도에서 종양을 이미지화할 수 있음을 나타낸다.
- [0528] 일부 구체예들에서, 임의의 하나 또는 그 이상의 방법 또는 조성물에는 다음 측면들중 하나 또는 그 이상이 내포될 수 있다(또는 조성물의 경우 이들이 포함되도록 구성됨).
- [0529] 방사성약제 측면에서, 다음이 적용될 수 있다. 이 화합물은  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C일 수 있다.  $^{89}\text{Zr}$ 는 양전자 E평균 398 KeV 및 E최대 897 KeV 값을 갖고, 이들 값은 실질적으로  $^{18}\text{F}$ 의 것과 상이하다. 일부 스캐너에는 이미징 획득을 위해  $^{89}\text{Zr}$  동위 원소를 선택하는 옵션이 있을 수 있다.  $^{89}\text{Zr}$  설정을 수동으로 입력하면 다른 도움이 될 수 있다.  $^{89}\text{Zr}$  이미지화를 위한 관련 입력 매개변수에는 (오로지 예로써)  $T_{1/2} = 3.3$  일 (78.41 hr 또는 4705 분 또는 282,276 secs) 및 양전자 붕괴 분율 0.227(22.7%)이 내포된다. 올바른 설정을 사용하지 않으면, 이미징 질이 실질적으로 저하되는 결과를 초래하며, 이는 이미징-후 처리 알고리즘으로 복구할 수 없다.
- [0530] 용량 측면에서, 3 ( $\pm 20\%$ ) mCi의  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C (0.2 ~ 1.5 mg의 단백질) 용량이 이용될 수 있다 (오로지 예로써). 용량은 시간대에 걸쳐 일관될 수 있다. 추적 스캔의 경우, 환자 체중이 급격히 변하지 않는 한, 방사성 추적자 용량은 순(net) 기선 용량의  $\pm 10\%$ 이 되어야 한다.
- [0531] 방식 측면에서, 많은 옵션, 이를 테면, 2D, 3D 목록-모드, 또는 TOF이 이용될 수 있다. 가능한 경우, 목록 모드에서 획득을 수행할 수 있다.
- [0532] 환자 위치에 있어서, 팔을 나란히 하고 누는 것을 비롯한 많은 옵션이 이용될 수 있다. CT와 PET 획득 간에 위

치는 일관되어야 한다.

- [0533] 스캔 장소/적용범위에 있어서, 다양한 옵션이 고려될 수 있다. 흑색종 대상체의 경우: 발에서부터 상지(upper extremities)를 비롯한 두개골까지 이용될 수 있다. 비-흑색종 대상체의 경우: 대상체에 대해 일관된 스캔 적용범위를 담보하는 두개골에서 무릎 또는 관심 영역까지 이용될 수 있다.
- [0534] 전송 스캔 매개변수에 있어서, 오로지 예로써, 다음이 내포된 각종 옵션이 이용가능하다:
- [0535] 140 kVp,
- [0536] mAs:
- [0537] • 1-2 시간 주입-후 스캔: 저-용량 CT (80 mAs)
- [0538] • 주입-후 6-8 시간 (옵션), 24 시간, 48 시간, 그리고 92-144 시간
- [0539] 스캔: 저-용량 CT (10 mAs)
- [0540] • CT 회전 당 0.8 sec
- [0541] • 3 - 5 mm 슬라이스 두께
- [0542] • 테이블 속도 15mm/회전
- [0543] • 피치(Pitch): 1.5:1
- [0544] 방출 스캔에 있어서, 다양한 옵션이 이용가능하다. 오로지 예로써, 다음이 관련될 수 있다: 2-7 분/베드 위치, 해당 대상체의 키에 따라, 싱글 베드 위치가 적절한 해부학 적 범위를 제공할 수 있다.
- [0545] 이미지 재현에 있어서, 다양한 옵션이 이용가능하다. 오로지 예로써, 다음이 관련될 수 있다:
- [0546] 재현 알고리즘은 시간대에 걸쳐 일관되어야 한다.
- [0547] 정량적 반복 재현이 바람직하다.
- [0548] 정규화, 데드 타임, 랜덤 이벤트, 분산, 감쇠 및 감도에 대한 보정
- [0549] 일부 구체예들에서, 매트릭스는 128 x 128 또는 이상일 수 있다.
- [0550] 일부 구체예들에서, 다음 보기를 사용할 수 있다. 비-감쇠 보정 및/또는 감쇠 보정
- [0551] 일부 구체예들에서, 해당 환자는 이미지화 전, 방광을 비워야 한다.
- [0552] 일부 구체예들에서, 다음이 또한 적용될 수 있다. DICOM 요구. 투여 위치는 89Zr-Df-IAB22M2C의 작은 샘플 바이알 (용기)을 준비하여, 이를 스캐닝 동안 환자의 발목 또는 계획된 스캐닝 시야 (가령, 허벅지 또는 무릎)의 바닥에 위치시켜, 생체선량측정 분석을 위한 참고자료로 삼을 수 있다. 샘플 바이알의 목적은 생체 용량 측정 추정에 필요한 스캐너 카운트 보정을 위해, 알려진 양의 89Zr-활성의 외부 공급원을 갖는 것이다. 이 샘플 바이알의 준비 및 보관을 위한 한 가지 예시적인 사례는 다음과 같다:
- [0553] 1) 튜베르쿨린 주사기를 사용하여, 주입 후 제공된 바이알로부터 0.15cc의 89Zr-Df-IAB22M2C를 빼낸다.
- [0554] 2) 용량 측정기(calibrator)에 놓고, 측정 및 측정 시간을 기록한다. 데이터 전송 양식의 주석 섹션의 IE에 이들 값을 기록한다 (부록 VI 참조).
- [0555] 3) 10cc 주사기에 5cc 생리 식염수로 희석한다.
- [0556] 4) 누출 방지를 위해, 주사기와 밀봉을 두 번 포장한다.
- [0557] 5) 스캔 할 때마다 환자의 발목 근처 또는 계획된 스캔 시계 하단(가령, 허벅지 아래 이미징이 수행되지 않는 경우 중간 허벅지 또는 무릎)에 샘플 바이알을 위치시킨다.
- [0558] 6) 스캔 사이에 적절한 차폐를 사용하여 냉장고에 보관하고, 환자를 최종 스캔 후 폐기한다.
- [0559] **표적 분자의 존재 또는 부재를 탐지하는 방법**
- [0560] 항원 결합 구조체는 *생체내* 및/또는 *시험관내*에서 표적 분자의 존재 또는 부재를 탐지하는데 이용될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 미니바드를 비롯한 임의의 항원 결합 구조체가 본원에서 제공되는 임의의 방법 및/또는



제형에 이용될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에는 표적의 존재 또는 부재를 탐지하는 방법이 내포된다. 이 방법에는 항원 결합 구조체를 샘플에 적용하는 것이 내포될 수 있다. 이 방법에는 표적 분자, CD8에 항원 결합 구조체의 결합을 탐지하거나, 또는 결합의 부재를 탐지하는 것이 내포될 수 있다.

[0561] 도 14에서는 시험관 내에서 CD8의 존재 또는 부재를 탐지하는 방법의 일부 구체예들이 설명된다. 도 14에 나타난 단계는 임의의 서열에서 실행될 수 있고, 및/또는 임의선택적으로 반복될 수 있거나 및/또는 제거될 수 있고, 그리고 추가 단계가 이 방법에 임의선택적으로 부가될 수 있음을 인지할 것이다. 본원에 기술된 항원 결합 구조체를 샘플 100에 적용할 수 있다. 옵션 세척 110이 실행될 수 있다. 임의선택적으로, 2차 항원 결합 구조체를 샘플 120에 적용할 수 있다. 옵션 세척 130이 실행될 수 있다. 표적 분자에 항원 결합 구조체의 결합 또는 결합의 부재가 탐지될 수 있다 140.

[0562] 일부 구체예들에서, 본원에 기술된 항원 결합 구조체는 생체내에서 샘플에 적용된다. 상기 항원 결합 구조체는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구체예들에서, 해당 대상체는 인간이다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 대상체에게 주입된다. 일부 구체예들에서, 상기 주입은 정맥내 주입이다. 일부 구체예들에서, 상기 주입은 복강내 주입이다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 해당 대상체에게 국소적으로(topically) 또는 지역적으로(locally) (중재적 또는 수술 중 적용의 경우와 같이) 적용된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체를 함유하는 캡슐이 해당 대상체에게, 예를 들면 구강으로 또는 복강내로 적용된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 대상체에 의한 면역원성 반응 위험을 감소시키기 위해 선택된다. 예를 들면, 인간 대상체의 경우, 상기 항원 결합 구조체는 본원에서 기술된 바와 같이, 인간화될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체의 생체내 적용 후, 샘플, 또는 샘플의 일부분을 숙주에서 떼어낸다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 생체내에서 적용되며, 본원에서 기술된 바와 같이 일정 기간 동안 생체내에서 항온처리되며, 그리고 샘플을 시험관내에서 분석용으로 떼어내고, 예를 들면, 본원에서 기술된 바와 같이, 시험관내에서 표적 분자에 결합된 항원 결합 구조체를 시험관내에서 탐지하거나, 또는 이의 결합 부재를 탐지한다.

[0563] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 시험관내에서 샘플에 적용된다. 일부 구체예들에서, 샘플은 대상체로부터 새로 수거되는데, 예를 들면 생검된다. 일부 구체예들에서, 이 샘플은 대상체로부터 수거된 후, 항온처리된다. 일부 구체예들에서, 이 샘플은 고정된다. 일부 구체예들에서, 이 샘플에는 온전한(whole) 장기 및/또는 조직이 내포된다. 일부 구체예들에서, 이 샘플에는 하나 또는 그 이상의 온전한 세포가 내포된다. 일부 구체예들에서, 이 샘플은 세포 추출물에서 기인되는, 예를 들면 용해물(lysates)이다. 일부 구체예들에서, 용액내 항원 결합 구조체는 샘플의 용액에 추가된다. 일부 구체예들에서, 용액내 항원 결합 구조체는 용액을 함유하지 않은 샘플, 예를 들면, 동결건조된 샘플에 추가되고, 따라서 이 샘플은 재구성된다. 일부 구체예들에서, 동결건조된 항원 결합 구조체는 용액을 함유하는 샘플에 추가되고, 따라서 이 항원 결합 구조체는 재구성된다.

[0564] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 시험관내 분석을 위해 샘플과 함께 임의선택적으로 항온처리된다. 상기 항원 결합 구조체는 약 10 일을 넘지 않는 기간 동안, 예를 들면, 약 10 일, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 일을 넘지 않는, 또는 약 23 시간을 넘지 않는, 예를 들면, 약 23 시간, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.75, 0.5, 0.25, 또는 0.1 시간을 넘지 않는 시간 동안 항온처리될 수 있으며, 이때 열거된 임의의 두 값 사이의 범위도 내포된다. 일부 구체예들에서, 항온처리는 상기 항원 결합 구조체가 투여된 대상체 내에서 항온처리된다. 일부 구체예들에서, 상기 항온처리는 인큐베이터 안에서 이루어진다. 일부 구체예들에서, 상기 인큐베이터는 고정된 온도, 예를 들면 약 21℃, 실온, 25℃, 29℃, 34℃, 37℃, 또는 40℃에서 유지된다.

[0565] 일부 구체예들에서, 상기 표적에 결합되지 않은 항원 결합 구조체는 샘플로부터 임의선택적으로 제거된다. 일부 구체예들에서, 이 샘플은 세척된다. 샘플 세척에는 결합되지 않은 항원 결합 구조체를 함유하는 용액을 제거하고, 항원 결합 구조체를 함유하지 않는 용액 (이를 테면, 완충 용액)을 추가하는 것이 내포될 수 있다. 일부 구체예들에서, 시험관내에서 샘플은 예를 들어, 결합되지 않은 항원 결합 구조체를 함유하는 용액을 흡입, 피펫팅, 펌핑 또는 배수하고, 항원 결합 구조를 함유하지 않는 용액을 첨가하여, 세척한다. 일부 구체예들에서, 생체내 샘플은 예를 들면, 대상체에게 항원 결합 구조체를 함유하지 않은 용액을 투여하거나, 또는 국소적으로 항원 결합 구조체 투여 부위를 세척함으로써 이 샘플을 세척한다. 일부 구체예들에서, 이러한 세척은 적어도 2회, 예를 들면 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 또는 20 회 실행한다. 일부 구체예들에서, 세척 또는 여러차례 세척 후, 결합안된 항체의 적어도 약 50%, 예를 들면, 적어도 약 50%, 60%, 70%, 75%, 80%,

85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상은 샘플로부터 제거된다.

[0566] 일부 구체예들에서, 결합안된 항원 결합 구조체는 샘플로부터 제거된다. 상기 항원 결합 구조체를 샘플에 적용 후, 표적에 결합된 항원 결합 구조체는 표적에 결합되지 않은 항원 결합 구조체와 평형에 도달하고, 항원 결합 구조체의 적용 후 어느 시점에서, 표적에 결합된 항원 결합 구조체의 양은 실질적으로 증가하지 않는다. 이 시간 후에, 표적에 결합되지 않은 항원 결합 구조체의 양의 적어도 일부가 제거될 수 있다. 일부 구체예들에서, 결합안된 항원 결합 구조체는 이 항체 또는 단편이 전달된 대상체의 대사적 프로세스 또는 다른 신체적 프로세스에 의해 제거된다. 일부 구체예들에서, 결합안된 항원 결합 구조체는 결합안된 항원 결합 구조체를 파괴 또는 탈안정화시키는 제제, 예를 들면, 단백분해효소 또는 중화 항체를 추가함으로써 제거된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체 적용 후 1일 시점에서, 적용된 항원 결합 구조체의 적어도 30%, 예를 들면, 적어도 약 30%, 40%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.9%가 제거되었다. 일부 구체예들에서, 항원 결합 구조체 적용 후 2일 시점에서, 적용된 항원 결합 구조체의 적어도 40%, 예를 들면, 적어도 약 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.9%가 제거되었다.

[0567] 일부 구체예들에서, 표적, CD8의 존재 또는 부재가 탐지된다. 표적의 존재 또는 부재는 샘플 내 항원 결합 구조체의 존재 또는 부재를 기반으로 탐지될 수 있다. 샘플에서 예를 들면 세척 및/또는 대사적 제거에 의해 항원 결합 구조체의 빼내거나 및/또는 제거 후, 샘플 안에 남아있는 항원 결합 구조체는 표적의 존재를 나타내는 한편, 샘플 안에 항원 결합 구조체의 부재는 표적의 부재를 나타낸다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 신장을 통한 제거에 편향되도록 구성된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 간을 통한 제거에 편향되도록 구성된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 바와 같이, hIgG2 또는 IgG2 힌지 및/또는 C<sub>H</sub>3 영역의 적어도 일부분을 함유하는 항원 결합 구조체는 실질적으로 간을 통하여 제거되도록 구성될 수 있다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 바와 같이, IgG2 또는 IgG2 힌지 및/또는 C<sub>H</sub>3 영역의 적어도 일부분을 함유하는 항원 결합 구조체는 실질적으로 간을 통하여 제거되도록 구성될 수 있지만, 실질적으로 신장을 통해 제거되지는 않는다. 일부 구체예들에서, 간에서 제거되는 항원 결합 구조체와 신장에서 제거되는 항원 결합 구조체의 비율은 적어도 약 2:1, 예를 들면, 약 2:1, 3:1, 3.5:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1, 100:1, 또는 200:1이며, 나열된 값들에서 임의의 값 사이의 범위가 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 신장보다는 간을 통한 제거 가능성이 증가될 가능성을 증가시키는 분자량을 갖도록, 제거 동안 이량체로 남아 있다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 약 60 kDa의 신장 역치 이상의 원자량, 예를 들면, 약 65 kDa, 70 kDa, 80 kDa, 90 kDa, 100 kDa, 120 kDa, 150 kDa, 또는 200 kDa 원자량을 유지하고, 그리고 열거된 임의의 두 값 사이의 범위도 내포된다.

[0568] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 본원에서 기술된 바와 같이, 검출가능한 마커가 내포된다. 따라서, 항원 결합 구조체의 존재는 해당 검출가능한 마커를 탐지함으로써 추론될 수 있다.

[0569] 일부 구체예들에서, 2차 항원 결합 구조체를 이용하여 상기 항원 결합 구조체를 탐지한다. 2차 항원 결합 구조체는 특이적으로 상기 항원 결합 구조체에 결합할 수 있다. 예를 들면, 2차 항원 결합 구조체에는 숙주 유형의 항체, 또는 항원 결합 구조체 자체에 대항하는 다중클론 항체 또는 단일클론 항체, 디아바디, 미니바디, 등이 내포될 수 있다. 2차 항원 결합 구조체는 본원에서 기술된 바와 같이, 검출가능한 마커에 콘주게이트될 수 있다. 2차 항원 결합 구조체는 샘플에 적용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 2차 항원 결합 구조체는 상기 항원 결합 구조체와 실질적으로 동일한 방식으로 샘플에 적용된다. 예를 들면, 만일 상기 항원 결합 구조체가 대상체에게 주입된 경우라면, 2차 항원 결합 구조체 또한 대상체에게 주입될 수 있다.

[0570] 일부 구체예들에서, 양전자 방출 단층촬영 (PET), 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 자기 공명 이미지화 (NMR), 또는 형광 방출의 탐지중 적어도 하나를 통하여 상기 항원 결합 구조체의 결합 또는 결합의 부재를 탐지한다. PET에는 microPET 이미지화가 내포될 수 있지만, 이에 국한되지 않는다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체의 결합 또는 결합의 부재는 두 가지 또는 그 이상의 형태의 이미지화를 통하여 탐지된다. 일부 구체예들에서, 근-적외선 (NIR) 및/또는 Cerenkov을 통하여 탐지될 수 있다.

[0571] 일부 구체예에는 면역계의 진단 이미지화를 위하여 T-세포 하위집단의 표면에 결합된 특이적 생물마커인 인간 CD8의 탐지가 내포된다. 표적 분자의 이미지화로 생체내 T-세포 국소화의 탐지가 가능할 수 있다. T-세포 국소화에서 변화는 다양한 치료 또는 질환 상태의 결과로써 면역 반응 진행을 반영할 수 있고, 시간 경과에 따라 발생될 수 있다. 예를 들면, 이미지화 T-세포 국소화는 면역요법에 유용할 수 있다. 입양 면역요법(adoptive immunotherapy)이란 환자의 고유 T-세포를 시험관내에서 조작하여, 해당 환자에게로 재-도입시키는 형태의 요법이다. 이러한 형태의 치료 경우, T-세포의 이미지화는 치료 상태를 모니터링하고 및/또는 결정하는데 유용할

수 있다. 따라서, 일부 구체예들에서, 표적 분자의 국소화를 모니터링하는 것은 약물 개발에서 작용 기전, 효능 및/또는 안전성을 분석하는 데 유용할 수 있고 및/또는 질환의 임상 관리에 도움이 될 수 있다.

[0572] 일부 구체예들에서, 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 구조체의 CDRs, 예를 들면, 항체 OKT8의 경우, 미니바디 및 cys-디아바디 배열로 조정되었다. 무린 항체의 CDRs는 인간 미니바디 및 cys-디아바디 프레임워크에 접목되고, 따라서 키메라 미니바디가 생성된다. 항체 V 도메인은 전형적으로 이황화-내 결합을 형성하는 두 개 시스테인을 함유한다. OKT8 V<sub>H</sub>는 프레임워크 3 (FR3)에 잉여의 시스테인을 갖고, 이는 단백질의 발현을 방해할 수 있는데, 그 이유는 응집으로 이어지고, 결과적으로 소포체에 정체될 수 있다. 따라서, 일부 구체예들에는 프레임워크 내 잉여 시스테인을 세린으로 대체시켜 만든 미니바디가 내포된다.

[0573] 일부 구체예들에서, CD8+ 세포를 제 1 항원에 표적화시키는 방법이 제공된다. 이 방법에는 이중특이적 항원 결합 구조체를 샘플에 적용시키는 것이 내포될 수 있다. 해당 이중특이적 항원 결합 구조체에는 본원에 기술된 CD8 항원 결합 구조체가 내포될 수 있다. 상기 이중특이적 항체에는 제 1 항원, 예를 들면 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR's, scFv, 또는 미니바디 또는 cys-디아바디의 단량체에 결합하는 항원 결합 구조체가 내포될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 이중특이적 항체에는 본원에 기술된 항원 결합 구조체의 1, 2, 또는 3 HCDR's, 및/또는 본원에 기술된 항원 결합 구조체의 1, 2, 또는 3 LCDR's이 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 이중특이적 항원 결합 구조체에는 본원에 기술된 항원 결합 구조체의 scFv가 내포된다. 일부 구체예에서, 상기 이중특이적 항원 결합 구조체에는 본원에서 기술된 바와 같이 V<sub>H</sub> 서열 또는 V<sub>L</sub> 서열이 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 이중특이적 항원 결합 구조체에는 본원에서 기술된 바와 같이, 미니바디 또는 cys-디아바디 단량체가 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 이중특이적 항원 결합 구조체는 생체내 샘플, 예를 들면 대상체의 장기 또는 조직에 적용된다. 일부 구체예들에서, 상기 이중특이적 항원 결합 구조체는 시험관내 샘플에 적용된다. 임의의 하나의 이론에 국한되지 않고, 일부 구체예들에서, 상기 이중특이적 항원 결합 구조체는 표적 포지티브 세포 상의 표적에 결합하고, 그리고 제 1 세포 상의 제 1 항원 (CD8과는 상이할 수 있음)에 결합하고, 따라서 해당 표적 포지티브 세포를 제 1 세포에 근접하게 가져온다. 예를 들면, CD8+ T 세포가 암 세포에 근접하게 올 수 있다면, 암 세포에 대항하는 면역반응을 실시할 수 있다.

[0574] 일부 구체예들에서, 해당 항-CD8 항원 결합 구조체는 인간 CD8+ T-세포를 특이적으로 표적화하는 이미지화 제제일 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 항-CD8 단편들은 CD8을 발현시키는 T-세포의 특정 하위부류에 직접 결합하고, 이의 국소화를 탐지할 수 있다. 일부 구체예들에서, CD8을 교차 연결할 수 있는 공작된 단편들은 T 세포 수용체를 통한 신호 전달을 강화하고, 바이러스 병원체를 제거하고, 종양 항원 및 백신에 반응하는 대상체의 능력을 향상시킬 수 있다.

[0575] 일부 구체예들에서, 상기 미니바디 및 cys-디아바디 항체 포맷은 진단 이미지화를 위한 원하는 약동학적 특성을 보유하는 한편, 부모계 항체의 높은 결합 친화성 및 특이성은 유지한다. 전장 부모계 항체의 이미지화와 비교하였을 때, 이들 단편들은 훨씬 더 신속하게 제거되지만, 여전히 신속하고, 고-대비 이미지화를 위하여 항원에 표적화될 수 있다. 동일한 유리한 약동학적 속성들은 면역 반응을 표적화하는 데 유리하여, 보다 제어된 T 세포 자극을 허용하고, 과잉 자극(예를 들면, 사이토킨 폭풍)의 바람직하지 않은 효과를 방지한다. 전-임상 모델에서, 미니바디와 cys-디아바디의 혈청 반감기가 짧아, 미니바디의 경우 주사 후 약 16-20 시간, cys-디아바디의 경우 주입 후 2-6 시간에 최적의 이미지화가 가능하다. 같은 날 이미지화는 환자 치료 관리와 관련하여 클리닉에서 상당한 이점을 제공할 수 있다.

[0576] 또한, cys-디아바디 항체 포맷은 C-말단 시스테인 꼬리를 특징으로 한다. 이 두 설프히드릴 그룹 (약한 감소 후)은 cys-디아바디의 결합 활성을 방해하지 않는 방사능라벨과 같은 기능적 모이어티의 부위-특이적 콘쥬게이션을 위한 전략을 제공한다.

[0577] 일부 구체예들에서, 이들 항원 결합 구조체는 진단 이미지화 제제 (적합한 방사능동위원소 이를 태면, 요오드-124, Cu-64 또는 Zr-89 (PET 이미지화의 경우) 또는 형광단 (형광 이미지화의 경우)으로 라벨링한 후)일 수 있다. 임상적 이미지화 제제로써, 이들 CD8 항원 결합 구조체는 치료의 모니터링을 지원할 수 있고, 환자 선별 도구로 이용될 수 있다.

[0578] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 CD8에 대해 매우 특이적이며, 고-친화성 결합이 요구되는 용도에 사용될 수 있다. 진단 이미지화 이외에도, 이들 단편은 상이한 기능기의 부착 여부에 따라, 몇 가지 상이한 목적에 기여할 수 있다.

[0579] 적절한 적외선 또는 형광 염료를 부착하면, 이러한 구조체는 이미지-유도된 수술 중(intraoperative) 수술을 위

한 표적화 제제로 사용될 수 있다.

[0580] 일부 구체예들에서, 단편에 부착된 기능 그룹에 대한 변형 외에도, 이중특이적 단편들의 사용을 통하여 (여기에서 이 단편은 2개의 상이한 항원에 결합할 수 있음), CD8+ 세포를 제 2 항원에 함께 가져가는 것이 가능하다. 이중특이적 전장 항체는 면역계의 세포독성 세포를 종양 세포로 가져가기 위한 암 면역요법에 이용되었다. 따라서, 이러한 구체예들은 또한 적합한 항원 결합 구조체의 경우에도 고려된다.

[0581] 일부 구체예들에서, 시험관내 그리고 생체내 모두에서 인간 CD8 알파에 결합할 수 있고, 이를 특이적으로 표적화하는 공작된 scFv, 미니바디, 그리고 cys-디아바디 항체 단편들이 본원에서 제공된다.

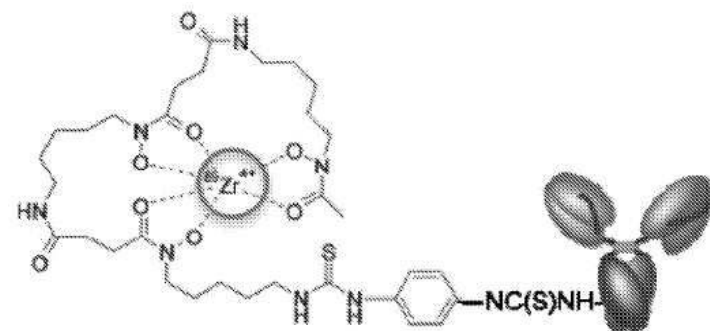
#### [0582] 조성물/제형/키트

[0583] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공된 방법에 적합한 임의의 조성물이 기재된 방법에 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 이용된 조성물에는 적어도 다음의 것들이 내포된다:  $3.0 \pm 20\%$  mCi의  $^{89}\text{Zr}$ -Df-라벨된 미니바디, 20 mM 히스티딘, 5% 슈크로스, 51-62 mM 염화 나트륨, 141-194 아르기닌, 그리고 2-20 mM 글루탐산. 일부 구체예들에서, 방사선 양은 0.5 ~ 3.6 mCi, 예를 들면 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 및 3.6이며, 그리고 전술한 임의의 두 값에 의해 특정된 임의의 양이 내포된다. 일부 구체예들에서, 10, 15, 20, 25, 또는 30 mM의 히스티딘 (전술한 임의의 두 값에 의해 특정된 임의의 양이 내포된)이 존재할 수 있다. 일부 구체예들에서, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10% 슈크로스 또는 슈크로스의 대체물(전술한 임의의 두 값에 의해 특정된 임의의 양이 내포된)이 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 염화 나트륨의 양은 40, 45, 50, 55, 60, 65, 또는 70 mM (전술한 임의의 두 값에 의해 특정된 임의의 양이 내포된)일 수 있고, 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 아르기닌의 양은 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 또는 160 mM (전술한 임의의 두 값에 의해 특정된 임의의 양이 내포된)일 수 있고, 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 글루탐산의 양은 1, 2, 5, 10, 20, 25, 또는 30 mM, (전술한 임의의 두 값에 의해 특정된 임의의 양이 내포된)일 수 있고, 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 방사선의 양은 0.5 ~ 1이며, 예를 들면 0.7 mCi 또는 0.75 mCi일 수 있다. 일부 구체예들에서, 더 낮은 양의 방사선으로 라벨된 미니바디의 후속 반복 투여 간의 시간을 더 단축시킬 수 있다.

[0584] 일부 구체예들에서, 1 ~ 250 마이크로그램의 조성물은 대상체 체중 kg 당 미니바디 또는 항원 결합 구조체, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 또는 250가 이용된다(전술한 임의의 두 값에 의해 특정된 임의의 양이 내포된다).

[0585] 일부 구체예들에서, 해당 조성물은 1.2-1.5mg의 라벨된 미니바디(또는 항원 결합 구조체, 이보다 더 높을 수 있음)를 포함한다.

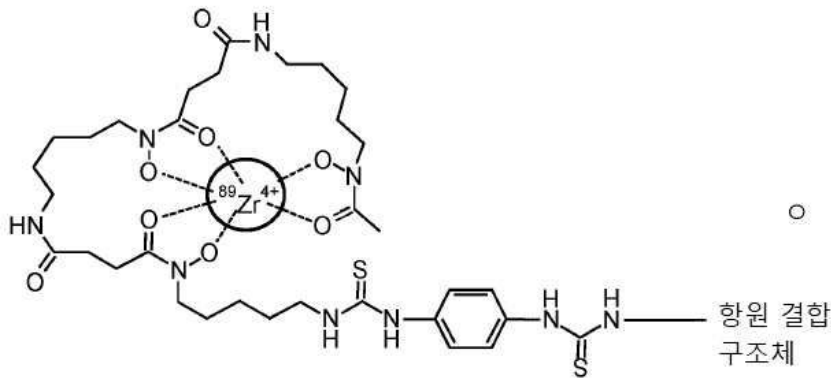
[0586] 일부 구체예들에서, 상기 진단 조성물은 다음 구조를 갖는 라벨된 미니바디를 포함한다:



[0587]



[0588] 일부 구체예들에서, 진단 조성물은 다음 구조를 포함하는 라벨된 항원 결합 구조체를 포함한다:



[0589]

[0590] 이때 이 미니바디는 서열 식별 번호: 1, 3 또는 16의 중쇄 가변 영역 (또는 147 안에 있는 중쇄 가변 영역) 및 서열 식별 번호: 7, 9, 또는 15의 경쇄 가변 영역 (또는 147 안에 있는 경쇄 가변 영역)을 포함하며, 이때 해당 조성물 적어도 3 mCi의 방사선을 제공한다.

[0591] 일부 구체예들에서, 상기 금속 킬레이터는 테페록사민 ("DF")이다. 일부 구체예들에서, 상기 금속 킬레이터는 DOTA이다. 일부 구체예들에서, 상기 금속 킬레이터는 PCTA이다. 일부 구체예들에서, 상기 금속 킬레이터는 DTPA이다. 일부 구체예들에서, 상기 금속 킬레이터는 NODAGA이다. 일부 구체예들에서, 이들중 임의의 것(또는 다른 것)을 이용하여 단백질에 콘쥬게이트되도록, 이소티오시아네이트, NHS-에스테르, CHX-A"-DTPA, HBED, NOTA, DO2P, 사이클람, TETA, TE2P, SBAD, NOTAM, DOTAM, PCTA, NO2A, 또는 말레이미드로 변형을 가질 수 있다. 해당 검출가능한 마커는 방사능활성 금속 또는 상자성이온인 경우, 일부 구체예들에서, 이 마커는 이들 이온을 결합하기 위해 긴 꼬리에 부착된 하나 또는 그 이상의 킬레이트기를 갖는 긴 꼬리를 갖는 제제와 반응할 수 있다. 긴 꼬리는 폴리리신, 다당류, 또는 이온 결합을 위해 킬레이트기에 결합될 수 있는 펜던트기를 갖는 기타 유도체 화 또는 유도체화 가능한 쇄와 같은 중합체일 수 있다. 구체예들에 따라 이용될 수 있는 킬레이트기의 예시에는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA), DOTA, NOTA, NOGADA, NETA, 테페록사민 (DfO), 포르피린, 폴리아민, 크라운 에테르, 비스-티오세미카르바존, 폴리옥심, 그리고 유사 그룹들이 내포되나, 이에 국한되지 않는다. 킬레이트는 면역반응성의 손실을 최소화하고, 응집 및/또는 내부 가교를 최소화하면서, 분자에 결합을 형성할 수 있는 그룹에 의해 항원 결합 구조체에 연계될 수 있다. 망간, 철 및 가돌리늄과 같은 비-방사능활성 금속과 복합될 때, 동일한 킬레이트는 본원에 기재된 항원 결합 구조체 및 담체와 함께 사용될 때 MRI에 유용하다. NOTA, NOGADA, DOTA 및 TETA와 같은 거대고리(macrocyclic) 킬레이트는 차례로 갈륨, 이트륨 및 구리의 방사성핵종이 내포되지만, 이에 국한되지 않는 다양한 금속 및 방사능금속과 함께 사용된다. RAIT의 경우  $^{223}\text{Ra}$ 와 같이 핵종의 안정적 결합에 관심이 있는 거대고리형 폴리에테르와 같은 다른 고리-타입 킬레이트가 사용될 수 있다. 특정 구체예들에서, 킬레이팅 모이어티를 이용하여 PET 이미징 화 제제, 이를 테면,  $\text{Al}^{18}\text{F}$  복합체를 PET 분석에 사용을 위한 표적화 분자에 부착시킬 수 있다.

[0592] 일부 구체예들에서, 미니바디 (이를 테면, 서열 식별 번호:147)는 중쇄 가변 영역(도 39에 나타낸) 및 경쇄 가변 영역(도 39에 나타낸)을 더 포함하며, 이때 해당 조성물은 적어도 0.7 ~ 1.5 ~ 3 mCi의 방사선을 제공한다. 일부 구체예들에서, 상기 미니바디 또는 항원 결합 구조체에 도 39에 나타낸 CDRs 만을 이용한다.

[0593] 일부 구체예들에서, CD8에 결합하고 활성 마커 (이를 테면, 검출가능한 마커)를 포함하는 제 1 미니바디; 그리고 CD8에 결합하는 제 2 미니바디를 포함하는 조성물이 제공되며, 이때 제 2 미니바디는 비활성 마커를 포함하거나, 또는 활성 마커가 없다 (이를 테면, 해당 검출가능한 마커의 존재 또는 신호를 나타내지 않음).

[0594] 일부 구체예들에서, 해당 조성물 안에 제 1 미니바디와 제 2 미니바디는 약 1:7의 비율로 존재한다.

[0595] 일부 구체예들에서, 진단 조성물은 방사능라벨에 콘쥬게이트된 제 1 CD8 미니바디와 방사능라벨에 콘쥬게이트되지 않은 제 2 CD8 미니바디를 포함한다. 제 1 미니바디와 제 2 CD8 미니바디는 동일한 서열을 가질 수 있고, 해당 조성물은 약 0.7 ~ 1.5 ~ 3 mCi의 방사선을 제공하며, 이때 해당 조성물은 1.5-10 mg의 전체 단백질 양을 제공한다.

[0596] 일부 구체예들에서, 본원에 제공된 임의의 조성물이 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 임의의 CD8 항원 결합 구조체는 본원에서 기술된 바와 같은 측면을 제공하도록 구성되는

한, 본 방법에 이용될 수 있다.

- [0597] 일부 구체예들에서, 해당 CD8 미니바디는 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구체예들에서, 이 중쇄 가변 영역은 필수적으로 인간 아미노산 서열로 구성되며, 이 경쇄 가변 영역은 필수적으로 인간 아미노산 서열로 구성된다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공된 임의의 하나 또는 그 이상의 해당 CD8 미니바디(또는 항원 결합 구조체)가 이용될 수 있으며, 이때 해당 CD8 미니바디(또는 항원 결합 구조체)는 서열 식별 번호:24, 도 1C, 또는 도 33, 또는 도 34의 서열로 구성된 CD8 서열에 결합한다.
- [0598] 일부 구체예들에서, 상기 미니바디(또는 항원 결합 구조체; 서열 식별 번호:147)는 도 39 (가령, 서열 식별 번호: 147 안에 중쇄 CDRs)의 중쇄 CDRs, 그리고 도 39 (가령, 서열 식별 번호: 147 안에 경쇄 CDRs)의 경쇄 CDRs를 포함한다.
- [0599] 일부 구체예들에서, 상기 미니바디(또는 항원 결합 구조체)는 도 39의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 (서열 식별 번호:147 내)에 적어도 80% 동일한 중쇄 가변 영역, 그리고 도 39의 경쇄 아미노산 서열 (서열 식별 번호: 147 내)에 적어도 80% 동일한 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0600] 일부 구체예들에서, 진단 조성물에는  $3.0 \pm 20\%$  mCi의  $^{89}\text{Zr}$ -Df-라벨된 항원 결합 구조체; 20 mM 히스티딘; 5% 슈크로스; 51-62 mM 염화 나트륨; 141-194 아르기닌; 그리고 2-20 mM 글루탐산중 하나 또는 그 이상이 내포된다. 추가 구체예들에서, 대상체의 체중 kg당 1-250 마이크로그램의 항원 결합 구조체가 있고, 이때 상기 항원 결합 구조체는 미니바디 또는 디아바디이다. 일부 구체예들에서, CD8 PET 추적자는 상기 항원 결합 구조체를 대체한다.
- [0601] 일부 구체예들에서, CD8 조성물 (CD8 탐지용)을 위한 제형에는 다음중 하나 또는 그 이상이 내포될 수 있다: CD8 항원 결합 구조체, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체의 크기는 105 kDa 미만이며; 그리고 해당 CD8 항원 결합 구조체에 연합된  $^{89}\text{Zr}$  방사능라벨, 이때 방사능라벨은 해당 제형에 대해 0.5 초과하지만 3(또는 3.6) 미만의 mCi의 방사선을 제공하며, 이때 해당 제형은 인간에게 투여하도록 구성된다. 추가 구체예들에서, 방사능라벨은 0.5 초과하지만, 1.0 mCi 미만의 방사선을 제공한다. 추가 구체예들에서, 방사능라벨은 0.75 mCi 미만의 방사선을 제공한다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 미니바디 또는 디아바디이다. 일부 구체예들에서, CD8 PET 추적자는 상기 항원 결합 구조체를 대체한다.
- [0602] **낮은 방사선 용량**
- [0603] 일부 구체예들에서, CD8 조성물에 대한 제형은 CD8 항원 결합 구조체 (이때 해당 CD8 항원 결합 구조체의 크기는 105 kDa 미만이며)와 해당 CD8 항원 결합 구조체와 연합된  $^{89}\text{Zr}$  방사능라벨을 포함한다. 방사능라벨은 해당 제형에 대해 0.5 초과하지만, 3 mCi 미만의 방사선을 제공한다. 해당 제형은 인간에게 투여하도록 구성된다. 일부 구체예들에서, CD8 조성물용 제형은 CD8 항원 결합 구조체를 포함한다. 일부 구체예들에서, CD8 조성물용 제형은 CD8 항원 결합 구조체를 포함하며, 해당 CD8 항원 결합 구조체의 크기는 105 kDa 미만이다.
- [0604] 일부 구체예들에서, CD8 조성물용 제형은 CD8 항원 결합 구조체(이때 해당 CD8 항원 결합 구조체의 크기는 105 kDa 미만임)와 해당 CD8 항원 결합 구조체에 연합된  $^{89}\text{Zr}$  방사능라벨을 포함한다.
- [0605] CD8 조성물용 제형의 일부 구체예들에서, 방사능라벨은 0.5 초과하지만, 1.0 mCi 미만의 방사선을 제공한다. CD8 조성물용 제형의 일부 구체예들에서, 방사능라벨은 0.75 mCi 미만의 방사선을 제공한다.
- [0606] 일부 구체예들에서, CD8 미니바디 제형은 적어도 1.5mg의 CD8 미니바디, 그리고 1.5 mCi 또는 이 미만의  $^{89}\text{Zr}$ 을 포함한다. 해당 제형은 인간에게 투여하도록 구성된다.
- [0607] 일부 구체예들에서, CD8 미니바디 제형은 적어도 1.5mg의 CD8 미니바디, 그리고 1.5 mCi 또는 이 미만의  $^{89}\text{Zr}$ 을 포함하며, 이때 해당 제형은 인간에게 투여하도록 구성된다.
- [0608] 일부 구체예들에서, CD8 미니바디 제형은 적어도 1.5mg의 CD8 미니바디, 그리고 1.5 mCi 또는 이 미만의  $^{89}\text{Zr}$ 을 포함한다.
- [0609] **핫/콜드(HOT/COLD)**
- [0610] 일부 구체예들에서, 조성물은 활성 마커를 갖는 CD8 항원 결합 구조체를 포함하는 제 1 부분, 그리고 비활성 마커를 갖거나, 또는 활성 마커가 없는 CD8 항원 결합 구조체를 포함하는 제 2 부분을 포함한다. 일부 구체예들에

서, 조성물은 제 1 부분, 그리고 제 2 부분을 포함한다.

- [0611] 일부 구체예들에서, 조성물은 활성 마커를 갖는 CD8 항원 결합 구조체를 포함하는 제 1 부분을 포함한다.
- [0612] 일부 구체예들에서, 조성물은 비활성 마커를 갖거나, 또는 활성 마커가 없는 CD8 항원 결합 구조체를 포함하는 제 2 부분을 포함한다. 조성물의 일부 구체예들에서, 해당 조성물에 존재하는 제 1 부분과 제 2 부분은 약 1:1 ~ 약 1:50 또는 약 1:7의 몰 비율로 존재한다.
- [0613] 일부 구체예들에서, 진단 조성물은 방사능라벨이 결합되어 있는 제 1 CD8 항원 결합 구조체, 그리고 방사능라벨이 결합되어 있지 않은 제 2 CD8 항원 결합 구조체를 포함한다. 제 1 및 제 2 CD8 항원 결합 구조체는 동일한 아미노산 서열을 갖고, 1:1 ~ 1:50의 몰 비율로 존재한다. 해당 조성물은 약 0.5 mCi ~ 약 3.6 mCi의 방사선을 제공하고, 이때 해당 조성물은 0.1-10 mg의 전체 단백질 양을 제공한다. 일부 구체예들에서, 진단 조성물은 제 1 CD8 항원 결합 구조체, 그리고 제 2 CD8 항원 결합 구조체를 포함한다. 일부 구체예들에서, 진단 조성물은 방사능라벨이 결합되어 있는 제 1 CD8 항원 결합 구조체를 포함한다.
- [0614] 일부 구체예들에서, 진단 조성물은 방사능라벨이 결합되어 있지 않은 제 2 CD8 항원 결합 구조체를 포함한다.
- [0615] 진단 조성물의 일부 구체예들에서, 전체 단백질 양은 0.5 ~ 10 mg이다.
- [0616] 일부 구체예들에서, 진단 조성물을 제작하는 방법 CD8 항원 결합 구조체를 테스페리옥사민에 콘쥬게이트시켜 Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 만들고, 해당 Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체에 <sup>89</sup>Zr을 방사능라벨링시켜 방사능라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 만들고, 그리고 방사능라벨된 CD8 항원 결합 구조체에 비-방사능라벨된 (콜드) Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 혼합시켜 진단 조성물을 만드는 것을 포함한다. 해당 제형은 인간 투여용으로 구성된다.
- [0617] 일부 구체예들에서, 진단 조성물을 제작하는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 테스페리옥사민에 콘쥬게이트시켜 Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 만드는 것을 포함한다.
- [0618] 일부 구체예들에서, 진단 조성물을 제작하는 방법 CD8 항원 결합 구조체를 테스페리옥사민에 콘쥬게이트시켜 Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 만들고, 해당 Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체에 <sup>89</sup>Zr을 방사능라벨링시켜 방사능라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 만들고, 그리고 방사능라벨된 CD8 항원 결합 구조체에 비-방사능라벨된 (콜드) Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 혼합시켜 진단 조성물을 만드는 것을 포함한다.
- [0619] 일부 구체예들에서, 진단 조성물을 제작하는 방법 CD8 항원 결합 구조체를 테스페리옥사민에 콘쥬게이트시켜 Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 만들고, 그리고 해당 Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체에 <sup>89</sup>Zr을 방사능라벨링시켜 방사능라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 만들고, 그리고 방사능라벨된 CD8 항원 결합 구조체에 비-방사능라벨된 (콜드) Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 혼합시켜 진단 조성물을 만드는 것을 포함한다.
- [0620] **제형/아르기닌**
- [0621] 일부 구체예들에서, 조성물은 <sup>89</sup>Zr-라벨된 CD8 항원 결합 구조체, 20 mM 히스티딘, 5% 슈크로스, 51-62 mM 염화 나트륨, 아르기닌, 그리고 2-20 M 글루탐산을 포함한다. 해당 조성물은 진단용으로 인간 대상체에게 투여하도록 구성된다. 일부 구체예들에서, 조성물은 <sup>89</sup>Zr-라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 포함한다.
- [0622] 일부 구체예들에서, 조성물은 <sup>89</sup>Zr-라벨된 CD8 항원 결합 구조체, 그리고 20 mM 히스티딘을 포함한다. 일부 구체예들에서, 조성물은 <sup>89</sup>Zr-라벨된 CD8 항원 결합 구조체, 20 mM 히스티딘, 그리고 5% 슈크로스를 포함한다. 일부 구체예들에서, 조성물은 <sup>89</sup>Zr-라벨된 CD8 항원 결합 구조체, 20 mM 히스티딘, 5% 슈크로스, 그리고 51-62 mM 염화 나트륨을 포함한다. 일부 구체예들에서, 조성물은 <sup>89</sup>Zr-라벨된 CD8 항원 결합 구조체, 20 mM 히스티딘, 5% 슈크로스, 51-62 mM 염화 나트륨, 그리고 아르기닌을 포함한다. 일부 구체예들에서, 조성물은 <sup>89</sup>Zr-라벨된 CD8 항원 결합 구조체, 20 mM 히스티딘, 5% 슈크로스, 51-62 mM 염화 나트륨, 아르기닌, 그리고 2-20 M 글루탐산을 포함한다. 일부 구체예들에서, 조성물은 <sup>89</sup>Zr-라벨된 CD8 항원 결합 구조체, 그리고 하나 또는 그 이상의 20 mM 히스티딘, 5% 슈크로스, 51-62 mM 염화 나트륨, 아르기닌, 그리고 2-20 M 글루탐산을 포함한다. 해당 조성물의 일부 구체예들에서, 상기 <sup>89</sup>Zr-라벨된 CD8 항원 결합 구조체는 미니바디이며, 조성물은 대상체 체중 kg 당

1-250 마이크로그램을 포함한다.

- [0623] 해당 조성물의 일부 구체예들에서, 상기 89Zr-라벨된 CD8 항원 결합 구조체는 미니바디이며, 조성물은 대상체 체중 kg 당 0.5-500, 0.25-750, 또는 0.125-1000 마이크로그램을 포함한다. 해당 조성물의 일부 구체예들에서, 상기 89Zr-라벨된 CD8 항원 결합 구조체는 미니바디이며, 조성물은 1.2-1.5 mg의 CD8 항원 결합 구조체를 포함한다. 해당 조성물의 일부 구체예들에서, 상기 89Zr-라벨된 CD8 항원 결합 구조체는 미니바디이며, 조성물은 1.1-1.6, 1.0-1.7, 0.9-1.8, 0.8-1.9, 또는 0.7-2.0 mg의 CD8 항원 결합 구조체를 포함한다.
- [0624] 일부 구체예들에서, CD8 항원 결합 구조체 제형 CD8 항원 결합 구조체 그리고 유리(free) 아르기닌을 포함한다. 해당 제형은 인간에게 투여하도록 구성된다. 일부 구체예들에서, CD8 항원 결합 구조체 제형은 CD8 항원 결합 구조체를 포함한다.
- [0625] 일부 구체예들에서, CCD8 항원 결합 구조체 제형 CD8 항원 결합 구조체 그리고 유리(free) 아르기닌을 포함한다.
- [0626] CD8 항원 결합 구조체 제형의 일부 구체예들에서, 상기 유리 아르기닌은 80 ~ 200 mM로 존재한다. CD8 항원 결합 구조체 제형의 일부 구체예들에서, 상기 유리 아르기닌은 60 ~ 250 mM로 존재한다. CD8 항원 결합 구조체 제형의 일부 구체예들에서, 상기 유리 아르기닌은 40 ~ 300 mM로 존재한다. CD8 항원 결합 구조체 제형의 일부 구체예들에서, 상기 유리 아르기닌은 약 10, 20, 40, 80, 120, 160, 200, 240, 280, 또는 320 mM, 또는 앞서 언급한 값들 중 임의의 두 가지로 특정된 범위 내의 값으로 존재한다.
- [0627] 항원 결합 구조체 (항체 및 결합 단편들이 내포됨)
- [0628] 항원 결합 구조체란 표적 분자에 특이적으로 결합하는, 또는 이 분자와 면역학적 반응성이 있는 면역글로불린 또는 면역글로불린-관련된 분자의 하나 또는 그 이상의 부분이 내포된 분자다. CD8에 결합하는 임의의 항원 결합 구조체는 본원에서 제공되는 임의의 조성물 (이를 테면, 제형) 또는 방법에 이용될 수 있다.
- [0629] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체로 면역계의 진단 이미지화를 위하여 T-세포 하위집단의 표면에 결합된 특이적 생물마커인 인간 CD8의 탐지가 허용된다. CD8의 이미지화로 T-세포 국소화의 생체내 탐지가 가능하다. T-세포 국소화에서 변화는 다양한 치료 또는 질환 상태의 결과로써 면역 반응 진행을 반영할 수 있고, 시간 경과에 따라 발생될 수 있다.
- [0630] 일부 구체예들에서, 이것은 면역요법을 위한 T-세포 국소화 이미지화에 유용하다. 입양 면역요법(adoptive immunotherapy)이란 환자의 고유 T-세포를 시험관내에서 조작하여, 해당 환자에게로 재-도입시키는 형태의 요법이다. 이러한 형태의 치료 경우, T-세포의 이미지화는 치료 상태를 결정하는데 유용할 수 있다.
- [0631] 또한, CD8은 바이러스 병원체를 제거하고, 종양에 면역을 제공하는 기능을 하는 세포용해성(cytolytic) T 세포의 활성화에 중요한 하류 신호전달 경로를 활성화하는 역할을 한다. CD8 포지티브 T 세포는 항원 제시 세포의 MHC I 단백질 내에 있는 짧은 펩티드를 인지할 수 있다. 일부 구체예들에서, CD8을 지향하도록 공작된 단편들은 T 세포 수용체를 통한 신호 전달을 강화하고, 바이러스 병원체를 제거하고, 종양 항원에 반응하는 대상체의 능력을 향상시킬 수 있다. 따라서, 일부 구체예들에서, 본원에 제공된 항원 결합 구조체는 작용제(agonists)일 수 있고, CD8 표적을 활성화시킬 수 있다. 일부 구체예들에서, 작용제 scFv, 미니바디, cys-디아바디, 및/또는 항체가 제공된다. 일부 구체예들에서, 이러한 작용제 항원 결합 구조체에는 본원에서 제공되는 하나 또는 그 이상의 CDRs, 중쇄 가변 영역, 또는 경쇄 가변 영역이 내포된다. 일부 구체예들에서, 이러한 작용제는 바이러스 병원체를 제거하고, 종양에 면역성을 제공하는 기능을 하는 세포용해성 T 세포의 활성화에 중요한 하류 신호전달 경로를 활성화시킬 수 있다.
- [0632] 일부 상황에서, 이미지화에 전장 항체를 사용하는 것은 일반적으로 전장 항체의 혈청 반감기가 길기 때문에, 영상화는 투여 후 1 주 이상의 일정이 요구되기 때문에 최적은 아니다.
- [0633] 면역 세포의 하위유형의 이미지화를 위한 또다른 표적-기반 접근 방법은 작은 분자에 관련된다. 예를 들면, 내인성 면역계의 진단 이미지화를 위한 한 가지 접근 방식은 세포의 대사 경로의 변화를 감지하는 소분자 추적자, 이를 테면,  $^{18}\text{F}$ -플루오르아세테이트 ( $^{18}\text{F}$ )-FAC)를 사용하는 것과 관련된다. 이러한 추적자는 대사 경로의 변화를 감지하기 때문에, 주로 활성화된 T 세포가 내포된 높은 대사 활동을 가진 세포 집단을 표적으로 삼는다. 이 접근법의 한계는 T 세포의 활성화된 하위 집합만을 감지하는 반면, 항-CD8 항체 단편을 사용한 이미징은 표적이 활성화된 CD8 세포와 휴지중인 CD8 세포들 모두에서 발현되는 CD8을 발현시키는 T-세포 전체 집단을 감지한다. 일부 구체예들에서, 두 가지 접근방법이 모두 이용될 수 있다.



[0634] 일부 구체예들에서, 상기 미니바디 포맷은 동중이량체이며, 각 단량체는 인간 IgG1 C<sub>H</sub>3 도메인에 연계된 단일-쇄 가변 단편 (scFv)을 갖는다 (도 1A 및 1B 참고). 일부 구체예들에서, 상기 scFv는 가변 중쇄 (V<sub>H</sub>) 및 경쇄 (V<sub>L</sub>) 도메인으로 구성되며, 이들은 18개의 아미노산 GlySer-풍부한 링커에 의해 연결된다. 일부 구체예들에서, 상기 scFv는 인간 IgG1 상측 및 코어 힌지 영역 (15개 잔기)과, 이어서 10개의 아미노산 GlySer 링커에 의해 인간 IgG1 C<sub>H</sub>3 도메인에 테터링된다. 상기 미니바디 (V<sub>H</sub>-V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>3)는 안정적인 이량체로 존재하는데, 그 이유는 C<sub>H</sub>3 도메인들 간의 연합, 뿐만 아니라 힌지 영역에 이황화결합의 형성 때문이다. 상기 미니바디의 분비를 허용하기 위해, 신호 서열이 가변 중쇄 도메인의 N-말단에 융합되어 있다. 일부 구체예들에서, GlySer 잔기들로 인해 유연성이 있다. 일부 구체예들에서, 글루타민 및/또는 리신 잔기를 부가하여 용해도를 강화시킬 수 있다.

[0635] 키메라 IAB-huCD8 미니바디의 두 개 변이체가 또한 공작되었는데, 이들은 가변 영역의 방향에서 상이하다 (V<sub>H</sub>에서 V<sub>L</sub>로, 그리고 V<sub>L</sub>에서 V<sub>H</sub>로). 모든 항체 V 도메인은 이황화-내 결합을 형성하는 두 개 시스테인을 함유한다. OKT8 V<sub>H</sub>는 프레임워크 3 (FR3)에 잉여의 시스테인을 갖고, 이는 단백질의 발현을 방해할 수 있는데, 그 이유는 응집으로 이어지고, 결과적으로 소포체(ER)에 정체될 수 있다. 이 키메라 미니바디는 프레임워크 내 잉여 시스테인을 세린으로 대체시켜 (뮤린 V<sub>H</sub>의 C84S) 만들었다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공된 임의의 구체예는 상기 C84S 조정이 내포되도록 조정될 수 있다. 표 0.1, 0.2 및 0.3은 본원에 제공된 다양한 항원 결합 구조체들의 배열의 일부 구체예들을 요약한 것이다.

[0636] 표 0.1 미니바디 (도 12A-12I에서 서열 식별 참조)

| 1                   | 2                    | 3                                                        | 4                             | 5                                                          | 6                                                       |
|---------------------|----------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 이름                  | 리더(Leader)           | 영역 1                                                     | 링커                            | 영역 2                                                       | 나머지                                                     |
| 키메라<br>IAb_Mb1_CD8  | 리더<br>서열 식별<br>번호:34 | 뮤린 V <sub>L</sub><br>서열 식별<br>번호:40                      | 18 aa<br>링커<br>서열 식별<br>번호:36 | 뮤린 V <sub>H</sub><br>서열<br>식별<br>번호:44                     | IgG1<br>힌지/링커-C <sub>H</sub> 3<br>도메인<br>서열 식별<br>번호:38 |
| 키메라<br>IAb_Mb2_CD8  | 리더<br>서열 식별<br>번호:34 | 뮤린 V <sub>H</sub><br>서열 식별<br>번호:44                      | 18 aa<br>링커<br>서열 식별<br>번호:36 | 뮤린 V <sub>L</sub><br>서열<br>식별<br>번호:40                     | IgG1<br>힌지/링커-C <sub>H</sub> 3<br>도메인<br>서열 식별<br>번호:38 |
| 인간화된<br>IAb_Mb1_CD8 | 리더<br>서열 식별<br>번호:34 | hu V <sub>L</sub><br>서열 식별<br>번호:9                       | 18 aa<br>링커<br>서열 식별<br>번호 36 | huV <sub>H</sub><br>(2 <sup>nd</sup> )<br>서열<br>식별<br>번호:6 | IgG1<br>힌지/링커-C <sub>H</sub> 3<br>도메인<br>서열 식별<br>번호:38 |
| 인간화된<br>IAb_Mb2_CD8 | 리더<br>서열 식별<br>번호:34 | Hu V <sub>H</sub><br>(2 <sup>nd</sup> )<br>서열 식별<br>번호:6 | 18 aa<br>링커<br>서열 식별<br>번호 36 | huV <sub>L</sub><br>서열<br>식별<br>번호:9                       | IgG1<br>힌지/링커-C <sub>H</sub> 3<br>도메인 서열<br>식별 번호:38    |

[0637]

[0638] 표 0.2 친화성 성숙된 미니바디 (도 12A-12I에서 서열 식별 참조)

| 1                   | 2                           | 3                                               | 4                                   | 5                                               | 6                                                                                           |
|---------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 이름                  | 리더                          | 영역 1                                            | 링커                                  | 영역 2                                            | 나머지                                                                                         |
| IAb_Mb1a_CD8        | 리더<br>서열<br>식별<br>번호:3<br>4 | huV <sub>L</sub><br>서열<br>식별<br>번호:42           | 18aa<br>링커<br>서열<br>식별<br>번호:3<br>6 | huV <sub>H</sub><br>(버전 a)<br>서열<br>식별<br>번호:46 | IgG1<br>힌지/링커-<br>C <sub>H</sub> 3 도메인<br>서열 식별<br>번호:38                                    |
| IAb_Mb2a_CD8        | 리더<br>서열<br>식별<br>번호:3<br>4 | huV <sub>H</sub><br>(버전 a)<br>서열<br>식별<br>번호:46 | 18aa<br>링커<br>서열<br>식별<br>번호:3<br>6 | huV <sub>L</sub><br>서열<br>식별<br>번호:42           | IgG1<br>힌지/링커-<br>C <sub>H</sub> 3 도메인<br>서열 식별<br>번호:38                                    |
| IAb_Mb1b_CD8        | 리더<br>서열<br>식별<br>번호:3<br>4 | huV <sub>L</sub><br>서열<br>식별<br>번호:42           | 18aa<br>링커<br>서열<br>식별<br>번호:3<br>6 | huV <sub>H</sub><br>(버전 b)<br>서열<br>식별<br>번호:48 | IgG1<br>힌지/링커-<br>C <sub>H</sub> 3 도메인<br>서열 식별<br>번호:38                                    |
| IAb_M1b_CD8 IgG2 NH | 리더<br>서열<br>식별<br>번호:3<br>4 | huV <sub>L</sub><br>서열<br>식별<br>번호:42           | 18aa<br>링커<br>서열<br>식별<br>번호:3<br>6 | huV <sub>H</sub><br>(버전 b)<br>서열<br>식별<br>번호:48 | IgG2<br>고유(native)<br>힌지<br>서열 식별<br>번호:55, IgG2<br>C <sub>H</sub> 3 도메인,<br>서열 식별<br>번호:80 |
| IAb_M1b_            | 리더                          | huV <sub>L</sub>                                | 18aa                                | huV <sub>H</sub>                                | IgG2 힌지-                                                                                    |

[0639]

|                  |                         |                                                 |                                 |                                                 |                                                                                  |
|------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| CD8 IgG2<br>EH   | 서열<br>식별<br>번호:34       | 서열<br>식별<br>번호:42                               | 링커<br>서열<br>식별<br>번호:36         | (버전 b)<br>서열<br>식별<br>번호:48                     | 연장(extension)<br>서열 식별<br>번호:79, IgG2<br>C <sub>H</sub> 3 도메인,<br>서열 식별<br>번호:80 |
| IAb_Mb2b<br>_CD8 | 리더<br>서열<br>식별<br>번호:34 | huV <sub>H</sub><br>(버전 b)<br>서열<br>식별<br>번호:48 | 18aa<br>링커<br>서열<br>식별<br>번호:36 | huV <sub>L</sub><br>서열<br>식별<br>번호:42           | IgG1<br>힌지/링커-<br>C <sub>H</sub> 3 도메인<br>서열 식별<br>번호:38                         |
| IAb_Mb1c<br>_CD8 | 리더<br>서열<br>식별<br>번호:34 | huV <sub>L</sub><br>서열<br>식별<br>번호:42           | 18aa<br>링커<br>서열<br>식별<br>번호:36 | huV <sub>H</sub><br>(버전 c)<br>서열<br>식별<br>번호:50 | IgG1<br>힌지/링커-<br>C <sub>H</sub> 3 도메인<br>서열 식별<br>번호:38                         |
| IAb_Mb2c<br>_CD8 | 리더<br>서열<br>식별<br>번호:34 | huV <sub>H</sub><br>(버전 c)<br>서열<br>식별<br>번호:50 | 18aa<br>링커<br>서열<br>식별<br>번호:36 | huV <sub>L</sub><br>서열<br>식별<br>번호:42           | IgG1<br>힌지/링커-<br>C <sub>H</sub> 3 도메인<br>서열 식별<br>번호:38                         |
| IAb_Mb1d<br>_CD8 | 리더<br>서열<br>식별<br>번호:34 | huV <sub>L</sub><br>서열<br>식별<br>번호:42           | 18aa<br>링커<br>서열<br>식별<br>번호:36 | huV <sub>H</sub><br>(버전 d)<br>서열<br>식별<br>번호:52 | IgG1<br>힌지/링커-<br>C <sub>H</sub> 3 도메인<br>서열 식별<br>번호:38                         |

[0640]

|                  |                         |                                                 |                                 |                                       |                                                          |
|------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| IAb_Mb2d<br>_CD8 | 리더<br>서열<br>식별<br>번호:34 | huV <sub>H</sub><br>(버전 d)<br>서열<br>식별<br>번호:52 | 18aa<br>링커<br>서열<br>식별<br>번호:36 | huV <sub>L</sub><br>서열<br>식별<br>번호:42 | IgG1<br>힌지/링커-<br>C <sub>H</sub> 3 도메인<br>서열 식별<br>번호:38 |
|------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------|

[0641]

[0642] 표 0.3 Cys-디아바디 (도 12A-12I에서 서열 식별 참조)

| 1                    | 2                       | 3                                            | 4                           | 5                                               | 6                           |
|----------------------|-------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------|
| 이름                   | 리더                      | 영역 1                                         | 링커                          | 영역 2                                            | 나머지                         |
| IAb_Cys-<br>Db1b_CD8 | 리더<br>서열<br>식별<br>번호:26 | huV <sub>L</sub><br>서열 식별<br>번호:42           | 5aa 링커<br>서열<br>식별<br>번호:28 | huV <sub>H</sub><br>(버전 b)<br>서열<br>식별<br>번호:48 | Cys 꼬리<br>서열<br>식별<br>번호:32 |
| IAb_Cys-<br>Db2b_CD8 | 리더<br>서열<br>식별<br>번호:26 | huV <sub>H</sub> (버전<br>b) 서열<br>식별<br>번호:48 | 5aa 링커<br>서열<br>식별<br>번호:28 | huV <sub>L</sub><br>서열<br>식별<br>번호:42           | Cys 꼬리<br>서열<br>식별<br>번호:32 |
| IAb_Cys-<br>Db3b_CD8 | 리더<br>서열<br>식별<br>번호:26 | huV <sub>L</sub><br>서열 식별<br>번호:42           | 8aa 링커<br>서열<br>식별<br>번호:30 | huV <sub>H</sub><br>(버전 b)<br>서열<br>식별<br>번호:48 | Cys 꼬리<br>서열<br>식별<br>번호:32 |
| IAb_Cys-<br>Db4b_CD8 | 리더<br>서열<br>식별<br>번호:26 | huV <sub>H</sub> (버전<br>b) 서열<br>식별<br>번호:48 | 8aa 링커<br>서열<br>식별<br>번호:30 | huV <sub>L</sub><br>서열<br>식별<br>번호:42           | Cys 꼬리<br>서열<br>식별<br>번호:32 |

[0643]

[0644]

표 0.1, 0.2, 그리고 03 (도 12A-12I에서 서열 식별 참조)에는 미니바디 (표 0.1 및 0.2) 및 cys-디아바디 (표 0.3)에 이용될 수 있는 단량체들에 대한 서열 배열이 도시된다. 표의 각 행은 단량체 구조체의 서열을 나타내며, 왼쪽-에서-오른쪽은 N-말단에서 C-말단으로 방향을 나타낸다. 일부 구체예들에서, 각 단량체 구조체에 보여진 서열은 서로 직접적으로 연계된다. 따라서, 일부 구체예들에서, 이 구조체에는 표 0.1, 표 0.2, 또는 표 0.3 (도 12A-12I에서 서열 식별 참조)에서 단일 행에 있는 임의의 구조체가 내포될 수 있다. 일부 구체예들에서, 이 구조체에는 표 0.1, 표 0.2, 또는 표 0.3 (도 12A-12I에서 서열 식별 참조)에 있는 임의의 조합이 내포될 수 있다. 일부 구체예들에서, 예를 들면, 첫 번째 행, 2 열의 첫 번째 항목은 첫 번째 행, 3 열, 첫 번째 행, 4 열, 첫 번째 행, 5 열, 첫 번째 행, 6열과 복합될 수 있다. 일부 구체예들에서, 3 열과 6 열은 서로 바꿀 수 있다. 일부 구체예들에서, 첫 번째 행, 2 열의 첫 번째 항목은 첫 번째 행, 3 열, 두 번째 행, 4 열, 두 번째 행, 5 열, 두 번째 행, 6열과 복합될 수 있다. 따라서, 이들 표는 단일 행 안에, 그리고 여러 행에 걸쳐 (그리고 열이 바뀐 상태) 가능한 모든 조합을 나타낸다.

[0645]

일부 구체예들에서, 항원 결합 구조체에는 중쇄 CDR1 (HCDR1), 서열 식별 번호: 3, 6, 16, 44, 46, 48, 50, 52, 또는 147의 HCDR1; 중쇄 CDR2 (HCDR2), 서열 식별 번호: 3, 6, 16, 44, 46, 48, 50, 52 또는 147의 HCDR2; 중쇄 CDR3 (HCDR3), 서열 식별 번호: 3, 6, 16, 44, 46, 48, 50, 52, 또는 147의 HCDR3; 경쇄 CDR1 (LCDR1), 서열 식별 번호: 9, 15, 42 또는 147의 LCDR1; 경쇄 CDR2 (LCDR2), 서열 식별 번호: 9, 15, 42, 또는 147의 LCDR2; 및/또는 경쇄 CDR3 (LCDR3), 서열 식별 번호: 9, 15, 42, 또는 147의 LCDR3이 내포된다. 일부 구체예들에서, 항원 결합 구조체에는 HCDR1, 서열 식별 번호:48 또는 147의 HCDR1, HCDR2, 서열 식별 번호:48 또는 147의 HCDR2, HCDR3, 서열 식별 번호:48 또는 147의 HCDR3, LCDR1, 서열 식별 번호:42 또는 147의 LCDR1, LCDR2, 서열 식별 번호:42 또는 147의 LCDR2, 그리고 LCDR3, 서열 식별 번호:42 또는 147의 LCDR3이 내포된다. (도 12A-12I에서 서열 식별 참조)

[0646]

일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 상기 CDRs중 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 (이들 CDRs의 일부 구체예들은 도 2A, 2B, 12C-12I 또는 도 39에 나타냄)가 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 HCDR3이 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 표적 분자에 특이적으로 결합한다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 본원에 제공된 CDRs을 갖는 하나 또는 그 이상의 항체와 결합하기 위해 경쟁한다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 본원에서 기재된 적어도 3개 중쇄 CDRs이 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 중쇄 CDR3이 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구



조체에는 본원에서 제공된 중쇄 CDR2 서열들중 임의의 하나가 내포된다.

- [0647] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 인간 또는 인간화된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 적어도 하나의 인간 프레임워크 영역, 또는 인간 프레임워크 영역에 대해 적어도 약 80% 서열 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 90%, 93%, 95%, 97%, 또는 99% 동일한 프레임워크 영역이 내포된다. 일부 구체예들에서 상기 항원 결합 구조체에는 중쇄 FR1 (HFR1), 서열 식별 번호:3, 6, 16, 44, 46, 48, 50, 52, 또는 147의 HFR1; 중쇄 FR2 (HFR2), 서열 식별 번호:3, 6, 16, 44, 46, 48, 50, 52, 또는 147의 HFR2; 중쇄 FR3 (HFR3), 서열 식별 번호:3, 6, 16, 44, 46, 48, 50, 52, 또는 147의 HFR3; 중쇄 FR4 (HFR4), 서열 식별 번호:3, 6, 16, 44, 46, 48, 50, 52, 또는 147의 HFR4; 경쇄 FR1 (LFR1), 서열 식별 번호:9, 15, 42, 또는 147의 LFR1; 경쇄 FR2 (LFR2), 서열 식별 번호:9, 15, 42, 또는 147의 LFR2; 경쇄 FR3 (LFR3), 서열 식별 번호:9, 15, 42, 또는 147의 LFR3; 그리고 경쇄 FR4 (LFR4), 서열 식별 번호:9, 15, 42, 또는 147의 LFR4가 내포된다.
- 일부 구체예들에서 상기 항원 결합 구조체에는 중쇄 FR1 (HFR1), 서열 식별 번호:48 또는 147의 HFR1; 중쇄 FR2 (HFR2), 서열 식별 번호:48 또는 147의 HFR2; 중쇄 FR3 (HFR3), 서열 식별 번호:48 또는 147의 HFR3; 중쇄 FR4 (HFR4), 서열 식별 번호:48 또는 147의 HFR4; 경쇄 FR1 (LFR1), 서열 식별 번호:42 또는 147의 LFR1; 경쇄 FR2 (LFR2), 서열 식별 번호:42 또는 147의 LFR2; 경쇄 FR3 (LFR3), 서열 식별 번호:42 또는 147의 LFR3; 그리고 경쇄 FR4 (LFR4), 서열 식별 번호:42 또는 147의 LFR4가 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 열거된 FRs중 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개가 내포된다. (도 12A-12I에서 서열 식별 참조)
- [0648] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 검출가능한 마커가 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 치료요법적 제제가 내포된다.
- [0649] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 이가(bivalent)이다. 이가 항원 결합 구조체에는 적어도 제 1 항원 결합 도메인, 예를 들면 제 1 scFv, 그리고 적어도 제 2 항원 결합 도메인, 예를 들면 제 2 scFv가 내포될 수 있다. 일부 구체예들에서, 이가 항원 결합 구조체는 적어도 두 개 단량체, 예를 들면, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 단량체가 내포된 다량체이며, 각 단량체는 항원 결합 도메인을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 미니바디이다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 예를 들면, cys-디아바디를 비롯한, 디아바디이다. scFv, 및/또는 미니바디 및/또는 cys-디아바디에는 본원에서 제공된 임의의 CDR 및 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역 구체예들이 내포될 수 있다 (예를 들면, CDR 서열들은 도 2A, 2B, 그리고 12C-12I에서 제공된다). 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 단가(monovalent) scFv이다. 일부 구체예들에서, HCDR1, 도 2A, 도 12E-12I, 또는 서열 식별 번호:3, 6, 16, 44, 46, 48, 50, 52, 또는 147의 HCDR1; HCDR2, 도 2A, 도 12E-12I, 또는 서열 식별 번호:3, 6, 16, 44, 46, 48, 50, 52, 또는 147의 HCDR2; HCDR3, 도 2A, 도 12E-12I, 또는 서열 식별 번호:3, 6, 16, 44, 46, 48, 50, 52, 또는 147의 HCDR3; LCDR1, 도 2B, 도 12C, 도 12D, 서열 식별 번호:9, 15, 42, 또는 147의 LCDR1; LCDR2, 도 2B, 도 12C, 도 12D, 서열 식별 번호:9, 15, 42, 또는 147의 LCDR2, 그리고 LCDR3, 도 2B, 도 12C, 도 12D, 서열 식별 번호:9, 15, 42, 또는 147의 LCDR3이 내포된, 단가 scFv이 제공된다. 일부 구체예들에서, HCDR1, 서열 식별 번호:48 또는 147의 HCDR1, HCDR2, 서열 식별 번호:48 또는 147의 HCDR2, HCDR3, 서열 식별 번호:48 또는 147의 HCDR3, LCDR1, 서열 식별 번호:42 또는 147의 LCDR1, LCDR2, 서열 식별 번호:42 또는 147의 LCDR2, 그리고 LCDR3, 서열 식별 번호:42 또는 147의 LCDR3이 내포된, 단가 scFv이 제공된다. 일부 구체예들에서, CDRs은 도 12D에 나타난 바와 같이, Chothia에 따라 특정된다 (도 12A-12I에서 서열 식별 참조).
- [0650] 일부 구체예들에서, 단가 scFv에는 도 2A, 도 4-11, 도 12C-12I의 중쇄 가변 영역, 또는 서열 식별 번호:3, 6, 16, 44, 46, 48, 50, 52, 또는 147의 중쇄 가변 영역이 내포된다. 일부 구체예들에서, 단가 scFv에는 도 2B, 4-11, 12C, 12D의 경쇄 가변 영역, 서열 식별 번호:9, 15, 40, 42, 또는 147의 경쇄 가변 영역이 내포된다. 일부 구체예들에서, 단가 scFv에는 도 2A, 도 4-11, 도 12C-12I의 중쇄 가변 영역, 또는 서열 식별 번호:3, 6, 16, 44, 46, 48, 50, 52, 또는 147의 중쇄 가변 영역, 그리고 도 2B, 4-11, 12C, 12D의 경쇄 가변 영역, 서열 식별 번호:9, 15, 40, 42, 또는 147의 경쇄 가변 영역이 내포된다. 일부 구체예들에서, 단가 scFv에는 서열 식별 번호:48 또는 147에서 중쇄 가변 영역에서 중쇄 가변 영역, 그리고 서열 식별 번호:42 또는 147에서 경쇄 가변 영역의 경쇄 가변 영역이 내포된다 (도 12A-12I에서 서열 식별 참조).
- [0651] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 이중특이적이다. 이중특이적 항체에는 적어도 제 1 결합 도메인, 예를 들면, 제 1 에피토프에 특이적으로 결합하는 scFv, 그리고 적어도 제 2 결합 도메인, 예를 들면, 제 2 에피토프에 특이적으로 결합하는 scFv가 내포될 수 있다. 따라서, 이중특이적 항원 결합 구조체는 두 개 또는 그 이상의 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 구체예들에서, 제 1 에피토프와 제 2 에피토프는 동일한 항원의 일부이며, 따라서 이중특이적 항원 결합 구조체는 동일한 항원의 두 개 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 구체예들

에서, 제 1 에피토프는 제 1 항원의 일부분이며, 제 2 에피토프는 제 2 항원의 일부분이고, 따라서 이중특이적 항원 결합 구조체는 두 개의 상이한 항원에 결합한다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 동시에 두 개 에피토프에 결합한다.

[0652]

일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 중쇄 가변 영역, 서열 식별 번호:3, 6, 16, 18, 20, 22, 44, 46, 48, 50, 52, 또는 147의 중쇄 가변 영역을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:3에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열이 내포된 중쇄 가변 영역을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:6에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열이 내포된 중쇄 가변 영역을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:44에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열이 내포된 중쇄 가변 영역을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:46에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열이 내포된 중쇄 가변 영역을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:48에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열이 내포된 중쇄 가변 영역을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:50에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열이 내포된 중쇄 가변 영역을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:52에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열이 내포된 중쇄 가변 영역을 갖는다. (도 12A-12I에서 서열 식별 참조) 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:52에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열이 내포된 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는다.

[0653]

일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:9, 16, 18, 20, 22, 40, 또는 42이 내포된 경쇄 가변 영역을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:9에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열이 내포된 경쇄 가변 영역을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:40에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열이 내포된 경쇄 가변 영역을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 서열 식별 번호:42에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열이 내포된 경쇄 가변 영역을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 인간 항원 결합 구조체이며, 상기에서 열거된 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역을 갖거나, 또는 상기에서 열거된 중쇄 및/또는 경쇄 가변 서열과 최소한 동일한 중쇄 및 경쇄를 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 서열 식별 번호:48에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 중쇄 가변 영역, 그리고 서열 식별 번호:42에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 경쇄 가변 영역이 내포된다. (도 12A-12I에서 서열 식별 참조)

[0654]

본원에서 제공된 일부 구체예들에는 본원에서 제공된 하나 또는 그 이상의 항원 결합 구조체와 표적 분자 결합에 대해 경쟁하는 항원 결합 구조체가 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 경쟁하는 항원 결합 구조체는 표적 분자 상에서 참조 항원 결합 구조체가 결합하는 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 구체예들에서, 상기 참조 항원 결합 구조체는 표적 분자의 제 1 에피토프에 결합하고, 상기 경쟁하는 항원 결합 구조체는 해당 표적 분자의 제 2 에피토프에 결합하지만, 해당 참조 항원 결합 구조체가 이의 표적 분자에 결합을 간섭하는데, 예를 들면, 해당 참조 항원 결합 구조체의 결합을 공간적으로 차단시킴으로써, 또는 이의 표적 분자에 형태학적 변화를 유도함으로써 간섭한다. 일부 구체예들에서, 제 1 에피토프는 제 2 에피토프와 중첩된다. 일부 구체예들에서, 표 0.1 및/또는 표 0.2의 3열과 5열은 서로 바뀔 수 있다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공된 임의의 중쇄 가변 영역은 본원의 cFv, 미니바디, 및/또는 디아바디에 대한 임의의 경쇄 가변 영역과 복합될 수 있다. 일부 구체예들에서, 표 0.1, 표 0.2, 그리고 표 0.3에서 임의의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역 (3 열 및 5 열)은 서로 교환되거나, 또는 또다른 경쇄 또는 중쇄 가변 영역과 교환되어, 항원 결합 구조체 (이를 테면, scFv, cys-디아

바디, 미니바디, 또는 항체)가 만들어질 수 있다.

- [0655] 일부 구체예들에서, 상기 미니바디 및 cys-디아바디 포맷은 진단 이미지화 및 특정 치료요법적 적용에 약동학적 특징을 보유하는 한편, 부계 항체의 높은 결합 친화성 및 특이성은 유지한다. 전장 부모계 항체의 이미지화와 비교하였을 때, 이러한 단편은 항원을 표적으로 하며, 신속하게 제거되어, 신속한 고-대비 영상화될 수 있다는 점에서 약동학이 더 바람직하다. 일부 구체예들에서, 미니바디 및 cys-디아바디의 더 짧은 혈청 반감기는 상기 미니바디의 경우 주사 후 대략적으로 8-48 시간, 그리고 cys-디아바디의 경우 주사 후 2-24 시간의 범위에 걸쳐 이미지화를 가능하게 한다. 더 나은 조직 침투와 함께 빠른 혈청 제거는 당일 이미징을 허용하여, 환자 치료 관리와 관련하여 클리닉에서 상당한 이점을 제공한다.
- [0656] 또한, cys-디아바디 항체 포맷은 C-말단 시스테인 꼬리를 특징으로 한다. 이 두 설프히드릴 그룹 (약한 감소 후)은 cys-디아바디의 결합 활성을 방해하지 않는 방사능라벨과 같은 기능적 모이어티의 부위-특이적 콘쥬게이션을 위한 전략을 제공한다.
- [0657] 표적 분자에 결합하는 디아바디
- [0658] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 디아바디일 수 있다. 상기 디아바디에는 중쇄 ( $V_H$ ) 가변 도메인이 내포된 제 1 폴리펩티드 쇄와, 이 제 1 폴리펩티드 쇄에 연결된 경쇄 가변 도메인 ( $V_L$ )이 내포될 수 있다. 일부 구체예들에서, 이들 경쇄 가변 도메인과 중쇄 가변 도메인은 링커에 의해 연결될 수 있다. 상기 링커는 제 1 폴리펩티드 쇄와 제 2 폴리펩티드 쇄 상의 두 도메인 간에 페어링 가능성을 줄일 수 있는 적합한 길이의 링커일 수 있으며, 제 2 폴리펩티드 쇄 상의 중쇄 가변 도메인  $V_H$  에 링커에 의해 연계된 경쇄 가변 도메인 ( $V_L$ )을 포함하며, 이때 링커는 제 2 폴리펩티드 쇄 상의 두 도메인 간의 유의적인 페어링을 하기엔 길이가 너무 짧다.
- [0659] 일부 구체예들에서, 링커의 적절한 길이는 제 1 및 제 2 폴리펩티드 쇄의 상보적 도메인 간의 쇄 페어링을 촉진하고, 2 개의 기능적 항원 결합 부위를 갖는 이량체 분자의 어셈블리를 촉진할 수 있다. 따라서, 일부 구체예들에서, 상기 디아바디는 이가(bivalent)이다. 일부 구체예들에서, 상기 디아바디는 시스테인 연계된 디아바디 (Cys-Db)일 수 있다. 2 개의 항원 부위에 결합하는 Cys-Db의 개략도가 도 3A 및 3B에 예시되어있다.
- [0660] 일부 구체예들에서, 상기 링커는 펩티드일 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 링커는 이를 테면 어셈블리를 촉진하는 임의의 적합한 길이, 예를 들면, 1 ~ 20개 아미노산, 이를 테면, 5 ~ 10개 아미노산 길이일 수 있다. 본원에서 추가 기술된 바와 같이, 일부 cys-디아바디에는 5 ~ 8개 길이의 아미노산인 펩티드 링커가 내포될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 링커는 반드시 아미노산으로 만들어질 필요가 없고, 그리고 예를 들면, 변형된 아미노산이 내포될 수 있다 (예를 들면, Increased Resistance of Peptides to Serum Proteases by Modification of their Amino Groups, Rossella Galati, Alessandra Verdina, Giuliana Falasca, 그리고 Alberto Chersi, (2003) Z. Naturforsch., 58c, 558-561). 일부 구체예들에서, 상기 링커의 길이는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 개 아미노산일 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 링커의 길이는 2 ~ 30 용스트롬, 예를 들면 2.5 ~ 27 용스트롬이다.
- [0661] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 인간화된 cys-디아바디가 내포된다. 상기 인간화된 cys-디아바디에는 가변 경쇄 ( $V_L$ ) 도메인에 연계된 가변 중쇄 ( $V_H$ ) 도메인, 그리고 C-말단 시스테인이 내포된 단일-쇄 가변 단편 (scFv)이 내포될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 인간화된 cys-디아바디는 동종이량체이다. 일부 구체예들에서, 상기 인간화된 디아바디는 이종이량체이다. 일부 구체예들에서, 각각 시스테인 말단 잔기를 갖는 개별 단량체들이 제공된다.
- [0662] 일부 구체예들에서, 인간화된 cys-디아바디의 scFv는  $V_H$ - $V_L$  배향 또는  $V_L$ - $V_H$  배향을 갖는다. 본원에서 사용된 바와 같이,  $V_H$ - $V_L$  (본원에서 또한 " $V_H V_L$ "로 지칭됨) 배향이란 scFv의 가변 중쇄 도메인 ( $V_H$ )은 가변 경쇄 도메인 ( $V_L$ ) 보다 상류에 있고,  $V_L V_H$  배향이란 scFv의  $V_L$  도메인은  $V_H$  도메인의 상류에 있음을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "상류(뉴클레오티드)"란 아미노산의 N-말단을 향하거나 또는 뉴클레오티드의 5' 단부를 지향한다는 의미다.
- [0663] 상기 항체 가변 영역은 본원에서 기술된 바와 같이, 링커에 의해 함께 연계될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 링커는 본원에서 기술된 바와 같이, GlySer 링커이다.
- [0664] 일부 구체예들에서, cys-디아바디에는 검출가능한 마커가 내포된다.

- [0665] 일부 구체예들에서, cys-디아바디에는 단량체 쌍이 내포된다. 각 단량체에는 폴리펩티드가 내포될 수 있다. 일부 구체예들에서, 단량체의 폴리펩티드는 동일하다 (예를 들면, cys-디아바디는 동종이량체일 수 있다). 일부 구체예들에서, 단량체의 폴리펩티드는 상이하다 (예를 들면, cys-디아바디는 이종이량체일 수 있다).
- [0666] 일부 구체예들에서, 단량체의 폴리펩티드에는 서열 식별 번호:12 (도 8 참고)가 내포된다. 일부 구체예들에서, 단량체의 폴리펩티드에는 서열 식별 번호:12에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열 (cys-디아바디 ( $V_L$ -5- $V_H$ ))이 내포된다. (도 8에서 서열 식별 참조)
- [0667] 일부 구체예들에서, 단량체의 폴리펩티드에는 서열 식별 번호:13 (도 9 참고)이 내포된다. 일부 구체예들에서, 단량체의 폴리펩티드에는 서열 식별 번호:13에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93, 94, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열 (cys-디아바디 ( $V_H$ -5- $V_L$ ))이 내포된다. (도 9에서 서열 식별 참조)
- [0668] 일부 구체예들에서, 단량체의 폴리펩티드에는 서열 식별 번호:14 ( $V_L$ -8- $V_H$ )] (도 10 참고)가 내포된다. 일부 구체예들에서, 단량체의 폴리펩티드에는 서열 식별 번호:14에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93, 94, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 서열 이 내포된다.
- [0669] 일부 구체예들에서, 단량체의 폴리펩티드에는 서열 식별 번호:15 (인간화된 IAB-huCD8 cys-디아바디 ( $V_H$ -8- $V_L$ )) (도 11 참고)가 내포된다. 일부 구체예들에서, 단량체의 폴리펩티드에는 서열 식별 번호:15에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93, 94, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 서열 이 내포된다.
- [0670] 일부 구체예들에서, 단량체의 폴리펩티드에는 서열 식별 번호:147이 내포된다. 일부 구체예들에서, 단량체의 폴리펩티드에는 서열 식별 번호:147에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93, 94, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 서열 이 내포된다.
- [0671] 일부 구체예들에서, 단량체의 폴리펩티드에는 표 0.3에 나타난 임의의 복합 섹션이 내포되는데, 여기에는 표 0.3에서 제시된 단량체에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93, 94, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 서열을 갖는 단량체 폴리펩티드가 내포된다.
- [0672] 일부 구체예들에서, 시스템들은 서로 가교된다. 일부 구체예들에서, 시스템들은 환원되고, 따라서, 이들 시스템을 형성하는 꼬리들이 서로 이황화결합을 형성하지 못한다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 "꼬리 형성" 시스템은 하나 또는 그 이상의 검출가능한 마커, 이를 테면, 형광 프로브와 공유 결합을 형성한다.
- [0673] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 명세서는 일반적으로 "cys-디아바디"를 언급하지만, 동일한 또는 유사한 목적을 이루기 위해 대체 배열이 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 임의의 공유적으로 변형가능한 모이어티를 하나 또는 그 이상의 시스템 대신 이용할 수 있다. 예를 들면, 여기에는 GlySer 링커, GlyLeu 링커, 및/또는 짧은 태그 다음에 삽입 시스템이 내포될 수 있다. 일부 구체예들에서, 연결은 코일드 코일(coiled coil) 또는 류신 지퍼를 통해 이루어질 수 있다. 일부 구체예들에서, "꼬리" 자체는 그 말단에 작용기를 포함할 수 있는데, 이는 이황화 결합 자체 대신하여, 각 폴리펩티드의 말단의 원하는 잔기 및/또는 위치에 선택적으로 결합할 수 있다. 일부 구체예들에서, 이 꼬리가 두 폴리펩티드 쇠 사이에 공간을 제공하기 보다는, 공유적으로 변형가능한 모이어티는 중쇄 또는 경쇄 폴리펩티드의 단부에 직접부착될 수 있지만, 그러나 두 개 공유적으로 변형가능한 모이어티는 링커에 의해 연결될 수 있다.
- [0674] 일부 구체예들에서, 표적 분자에 결합하는 키메라 cys-디아바디가 제공된다. 일부 구체예들에서, 키메라 cys-디아바디에는  $V_L$ - $V_H$  포맷의 단량체가 내포되며, 그리고 서열 식별 번호:12 또는 14, (도 8 또는 10)의 서열, 또는 이에 대해 적어도 약 80% 동일한, 예를 들면, 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열이 내포된다. 일부 구체예들에서, 키메라 cys-디아바디에는  $V_H$ - $V_L$  포맷의 단량체가 내포되며, 그리고 서열 식별 번호:13 또는 15, (도 9 또는 11)의 서열, 또는 이에 대해 적어도 약 80% 동일한, 예를 들면, 적어도



약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열이 내포된다.

[0675] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 임의의 구조체 (cys-디아바디 구체예로 명시된 배열들을 비롯하여)는 scFv 구체예로써 제공될 수 있다. 이러한 구체예들에서, 이 구조체는 여전히 꼬리에 시스테인을 포함할 수 있지만, 단순히 가교-연결되지는 않는다. 다른 구체예들에서, 이 구조체는 꼬리를 가질 필요도 없거나, 또는 꼬리에 시스테인을 가질 필요가 없다.

[0676] 링커 및/또는 꼬리 옵션

[0677] 일부 구체예들에서, 개별 항체의 경우, 중쇄 가변 도메인과 경쇄 가변 도메인은 상이한 방식으로 연합될 수 있다. 이러한 이유로, 서로 다른 링커 길이를 사용하면 구조적 유연성과 이동-범위를 허용하여 이황화 결합의 형성을 보장한다.

[0678] 일부 구체예들에서, 두 링커 길이는 약 1 ~ 50개의 사이(이 범위 비롯) 아미노산일 수 있고, 예를 들면, 2 ~ 15개, 2 ~ 14개, 3 ~ 13개, 4 ~ 10개, 또는 5개 아미노산 ~ 8개 아미노산일 수 있다. 일부 구체예들에서, 디아바디를 위한 쌍 안에 있는 각 링커는 동일한 길이일 수 있다. 일부 구체예들에서, 쌍 안의 각 링커의 길이는 상이할 수 있다. 일부 구체예들에서, 링커 길이 쌍이 원하는 조합을 허용하거나 및/또는 촉진시킨다면, 링커 길이 쌍의 임의의 조합이 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 변형된 아미노산이 이용될 수 있다.

[0679] 도 8-11에서는 4개의 Cys-Db 변이체,  $V_H$ -5- $V_L$ ,  $V_H$ -8- $V_L$ ,  $V_L$ -5- $V_H$ , 그리고 VL8VH를 제공한다(도 8 - 11, 그리고 표 0.3 참고). 4 가지 변이체 모두의 발현 및 결합을 만들고, 이를 테스트하면, 각각의 새로운 Cys-Db에 대한 단백질 생산을 위한 원하는 포맷을 확인할 수 있다. 변이체 세트를 평가하면, 이황화 가교를 사용할 수 있는 곳에서 고-품질의 안정적인 단백질이 생산되는지 확인하는 데 도움이 될 수 있다. 따라서, cys-Db의 작제는 - 상기 미니바디에서 처럼 한 개의 링커가 아닌 두 개의 별개 링커 길이의 사용 뿐만 아니라 가변 영역의 두 배향,  $V_H$ - $V_L$  및  $V_L$ - $V_H$ 이 모두 사용될 수 있다.

[0680] 일부 구체예들에서, 상기 링커는 GlySer 링커이다. GlySer 링커는 Gly 및/또는 Ser 잔기들이 풍부한 폴리펩티드일 수 있다. 일부 구체예들에서, GlySer 링커의 아미노산 잔기의 적어도 약 40%, 예를 들면 적어도 약 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%는 Gly, Ser, 또는 Gly와 Ser의 조합일 수 있다. 일부 구체예들에서, GlySer 링커는 적어도 약 2개 아미노산 길이, 예를 들면, 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 또는 40개 아미노산 길이이다. 일부 구체예들에서, 상기 링커에는 서열 식별 번호:28, 30, 및/또는 36중 적어도 하나의 서열이 내포된다. (도 12A)

[0681] 일부 구체예들에서, 시스테인이 상기 디아바디의 C-말단에 추가된다. 이 시스테인으로 상기 디아바디 복합체가 공유적 시스테인 결합을 형성할 수 있게 되며, 기능 모이어티 이를 태면, 방사능라벨의 부위-특이적 콘주게이션을 위한 이용가능한 항 잔기에 대한 옵션을 제공한다. 일부 구체예들에서, 항체 자체의 말단 단부가 변경되어, 시스테인이 함유된다. 일부 구체예들에서, 꼬리 서열, 예를 들면 (Gly-Gly-Cys)이 C-말단에 추가된다. 일부 구체예들에서, 시스테인 꼬리 서열로 cys-디아바디의 두 단량체가 서로 이황화결합을 형성할 수 있게 된다. 일부 구체예들에서, 시스테인 꼬리 서열로 cys-디아바디는 검출가능한 모이어티 이를 태면, 검출가능한 마커 및/또는 치료요법적 제제와 이황화 링커지를 형성할 수 있게 된다. 시스테인 꼬리의 선폴히드릴기는 원하는 기능적 모이어티, 예를 들면 검출가능한 마커 및/또는 치료요법적 제제의 부위-특이적 콘주게이션 전, 약한 환원을 겪을 수 있다. 일부 구체예들에서, 꼬리는 적어도 약 1개 아미노산 길이, 예를 들면 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 또는 40개 아미노산 길이이다. 일부 구체예들에서, 상기 꼬리에는 적어도 하나의 서열 식별 번호:32 (도 12A)이 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 꼬리의 길이는 3 ~ 8개 아미노산 길이이다. 일부 구체예들에서, 상기 꼬리에는 코일드 코일(coiled coil) 또는 류신 지퍼가 내포될 수 있거나 및/또는 내포된다. 상기에 명시된 바와 같이, 일부 구체예들에서, 시스테인은 c-말단에 위치하고; 그러나, 이것은 시스테인이 c-말단 아미노산의 최종 아미노산이 되도록 위치해야 한다는 것은 아니다. 대신, 이것은 시스테인이 해당 단백질의 C-말단에 위치하는 잔기들중 임의의 잔기의 일부분일 수 있음을 나타낸다.

[0682] 일부 구체예들에서, 두 개 C-말단 간의 연계 옵션은 시스테인에 의해 직접 및/또는 간접적으로, 가교에 의해 이루어질 수 있다.

[0683] 표적 분자에 결합하는 미니바디

[0684] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 미니바디이거나, 또는 이를 포함한다. "미니바디"란 본원에서 기

술된 바와 같이, 동종이량체가 내포되며, 이때 각 단량체는 링커, 이를 테면, 힌지 서열에 의해 인간 IgG1 C<sub>H</sub>3 도메인에 연계된 단일-쇄 가변 단편 (scFv)이다. 일부 구체예들에서, 상기 힌지 서열은 **도 12B**, 서열 식별 번호: 53-60으로 나타낸 인간 IgG1 또는 IgG2 힌지 서열이다. 일부 구체예들에서, CH3 서열은 도 12A 및 12B, 서열 식별 번호: 37-38 및 80-81에 나타낸 IgG1 C<sub>H</sub>3, 또는 IgG2 C<sub>H</sub>3 서열을 포함한다.

[0685] 일부 구체예들에서, 상기 힌지 서열은 인공적인 힌지 서열이다. 일부 구체예들에서, 상기 힌지 서열은 4개 클래스중 임의의 하나 또는 그 이상에서 유래된 IgG 힌지일 수 있다. 상기 인공적인 힌지 서열에는 인간 IgG1 또는 IgG2 힌지의 일부분, 그리고 GlySer 링커 (Vh 영역과 Vl 영역을 연계시키는 일반적인 링커 서열과 구별하기 위해 이 섹션에서는 "연장"으로 공지됨) 서열이 내포될 수 있다.

[0686] 일부 구체예들에서, 상기 인공적인 힌지 서열에는 인간 IgG1 힌지의 대략적으로 첫 14 또는 15개 잔기에 이어서 연장 서열이 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 연장은 본원에서 제공된 임의의 것일 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 연장은 6, 7, 8, 9 또는 10개 길이의 아미노산인, GlySer 연장 서열일 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 인공적인 힌지 서열에는 IgG1 힌지의 대략적으로 첫 15개 잔기에 이어서 길이가 약 10개 아미노산인 GlySer 연장 서열이 내포된다. 일부 구체예들에서, C<sub>H</sub>3 도메인 간의 연합으로 해당 미니바디는 안정적인 이량체로 존재하게 한다.

[0687] 일부 구체예들에서, 상기 힌지 서열은 인간 IgG2 힌지 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 힌지 서열은 IgG2 힌지 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 힌지 서열은 고유 hIgG2IgG2 서열 ("NH")을 포함한다. 본원의 구체예와 결합되어 이용될 수 있는 예시적인 고유 힌지 서열은 도 12B, 서열 식별 번호:55에 나타낸다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공되는 구조체중 임의의 것과 모든 구조체는 hIgG2 힌지 영역과 함께 이용될 수 있다.

[0688] 일부 구체예들에서, 상기 힌지 서열은 서열 식별 번호:55, 도 12B의 고유 인간 IgG2 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 힌지 서열은 인공적인 IgG2 힌지 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 고유 IgG2 서열은 인공적인 힌지-연장 (EH) 서열을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 인공적인 힌지-연장 서열은 서열 식별 번호:79, 도 12B를 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 인공적인 힌지 서열에는 대략적으로 첫 12 ~ 15개 잔기, 예를 들면, 인간 IgG2 힌지 서열의 12개 잔기에 이어서 길이가 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개의 아미노산인 GlySer 연장 서열이 내포된다. 본원의 구체예와 결합되어 이용될 수 있는 예시적인 인공적인 힌지 서열은 도 12B, 서열 식별 번호:79에 나타낸다. 일부 구체예들에서, 임의의 상기 명시된 힌지 영역 옵션 (이를 테면, 표 0.1 또는 표 0.2)이 미니바디에 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 표 0.1 또는 표 0.2에 기재된 임의의 힌지 영역은 IgG2 힌지 영역을 대체할 수 있다. 일부 구체예들에서, 표 0.1 또는 표 0.2에서의 임의의 구조체, 및/또는 도면에 묘사된 임의의 구조체는 hIgG2 또는 IgG2의 힌지 영역의 일부 또는 전부를 대체한 묘사된 힌지 영역을 가질 수 있다.

[0689] 일부 구체예들에서, 상기 미니바디 scFv 서열에는 서열 본원에서 기술된 바와 같이 (예를 들면, **도 2A, 2B, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11**, 그리고 **12C-12I** 및 표 0.1과 표 0.2) 디아바디 서열에 유사한 및/또는 동일한 CDR 및/또는 FR, 그리고 또는 가변 영역이 내포될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 미니바디 scFv는 본원에서 기술된 바와 같이, cys-디아바디의 scFv에 동일한 서열 (CDR, CDRs, 6개 CDRs의 전체 세트, 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 중쇄 및 경쇄 가변 영역, 등.)를 갖는다.

[0690] 일부 구체예들에서, 상기 미니바디는 서열 식별 번호:3, 6, 9, 16, 18, 20, 22, 34, 36, 38, 53-60, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 147 및/또는 표 0.1 및/또는 표 0.2에서 배열된 서열에 대해 적어도 약 80% 동일한, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93, 94, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 갖는다. (도 2A-12I에서 서열 식별 참조)

[0691] 일부 구체예들에서, 상기 미니바디는 서열 식별 번호:3, 6, 9, 16, 18, 20, 22, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 또는 147의 서열에 대해 적어도 약 80% 동일한, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93, 94, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 사변 쇠 영역을 갖는다. (도 2A-12I에서 서열 식별 참조)

[0692] scFv는 V<sub>H</sub>-V<sub>L</sub> 또는 V<sub>L</sub>-V<sub>H</sub> 배향을 가질 수 있다. 일부 구체예들에서, V<sub>H</sub> 와 V<sub>L</sub> 은 아미노산 링커 서열에 의해 서로 연계된다. 상기 아미노산 링커는 본원에서 기술된 바와 같은 링커일 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 링커는 GlySer-풍부이며, 길이는 대략적으로 15-20개 아미노산이다. 또다른 구체예에서, 상기 링커는 GlySer 풍부

이며, 길이는 18개 아미노산이다. 일부 구체예들에서, 상기 링커 길이는 약 1 ~ 50개 아미노산 사이에서 가변적(이들 내포)인데, 예를 들면, 2 ~ 30개, 3 ~ 20개, 4 ~ 15개, 또는 5개 아미노산 내지 8개 아미노산이다. 일부 구체예들에서, 상기 미니바디 scFv는 본원에서 기술된 바와 같이, cys-디아바디의 scFv에 대해 적어도 약 80% 동일한, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93, 94, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 갖는다. scFv는  $V_H V_L$  또는  $V_L V_H$  배향을 가질 수 있다.

[0693] 일부 구체예들에서, 상기 미니바디의 각 단량체는 N-말단에서 C-말단 방향으로 다음의 요소들이 내포된다: (a)  $V_L$  도메인에 연계된  $V_H$  도메인을 내포하고, 표적 분자에 결합하는 scFv 서열, (b) 인간 IgG1 힌지 영역을 포함하는 힌지-연장 도메인, 그리고 (c) 인간 IgG C<sub>H</sub>3 서열. 일부 구체예들에서, 상기 미니바디의 각 단량체는 N-말단에서 C-말단 방향으로 다음의 요소들이 내포된다: (a)  $V_L$  도메인에 연계된  $V_H$  도메인을 내포하고, 표적 분자에 결합하는 scFv 서열, (b) 본원에서 기술된 바와 같은 IgG2 힌지 영역을 포함하는 힌지-연장 도메인, 그리고 (c) 인간 IgG C<sub>H</sub>3 서열. 일부 구체예들에서, 상기 미니바디의 각 단량체에는 IgG2, IgG3, 또는 IgG4 C<sub>H</sub>3이 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 미니바디의 각 단량체에는 IgA 또는 IgD의 CH3 도메인 및/또는 IgM 및/또는 IgE의 CH4 도메인이 내포될 수 있다. 일부 구체예들에서, 핵산에 의해 인코딩된 미니바디는 본원에서 기술된 바와 같이, 세포, 세포 계통 또는 다른 적합한 발현 시스템에 의해 발현될 수 있다. 따라서, 신호 서열이 scFv의 N-말단에 융합되어, 세포 또는 세포 계통에서 발현될 때, 해당 미니바디를 방출시킬 수 있다.

[0694] 일부 구체예들에서, scFv, 미니바디, cys-디아바디 및/또는 항체에는 도 2A 및/또는 2B에 나타내고, 별표로 표시된 하나 또는 그 이상의 잔기가 내포된다. 일부 구체예들에서, 도 2A 또는 2B에서 별표로 표시된 하나 또는 그 이상의 잔기는 존재하지만, 나머지 서열은 가변적일 수 있다. 예를 들면, 이 서열은 해당 서열의 나머지 서열에 대해 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 백분율 또는 그 이상으로 동일할 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 인간 및/또는 인간화된 항원 결합 구조체에는 도 2A에서 별표로 표시된 하나 또는 그 이상의 잔기, 예를 들면 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 또는 47개의 잔기가 내포될 것이다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 도 2A에서 하나 또는 그 이상의 밀줄쳐진 잔기들이 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 도 2A에서 하나 또는 그 이상의 밀줄쳐지지 않은 잔기들이 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 도 2A에서 하나 또는 그 이상의 밀줄쳐지지 않은 잔기들이 내포되며, 뿐만 아니라 박스로 표시된 CDR 섹션이 내포되지만, 반면 다른 잔기들의 가변은 허용된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체

[0695] 대안으로, 및/또는 추가적으로, 상기 항원 결합 구조체에는 도 2A 또는 2B에서 하나 또는 그 이상의 별표로 표시된 잔기, 예를 들면 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 잔기가 내포될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 도 2A 또는 2B에서 하나 또는 그 이상의 밀줄쳐지지 않은 잔기들이 내포된다. 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 도 2A 또는 2B에서 하나 또는 그 이상의 밀줄쳐지지 않은 잔기들이 내포되며, 뿐만 아니라 상자로 표시된 CDR 섹션이 내포되지만, 반면 다른 잔기들의 가변은 허용된다. 일부 구체예들에서, CDR 잔기는 유지되며, 별표로 표시된 잔기들도 유지되지만, 하나 또는 그 이상의 다른 잔기들의 가변은 허용된다.

[0696] 일부 구체예들에서, 표적 분자에 결합하는 키메라 미니바디가 제공된다. 일부 구체예들에서, 키메라 미니바디에는  $V_L$ - $V_H$  포맷의 단량체가 내포되며, 그리고 서열 식별 번호:16 또는 20의 서열, 또는 이에 대해 적어도 약 80% 동일한, 예를 들면, 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열이 내포된다. 일부 구체예들에서, 키메라 미니바디에는  $V_H$ - $V_L$  포맷의 단량체가 내포되며, 그리고 서열 식별 번호:18 또는 22의 서열, 또는 이에 대해 적어도 약 80% 동일한, 예를 들면, 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열이 내포된다. (도 2A-12I에서 서열 식별 참조)

[0697] 일부 구체예들에서, 단량체의 폴리펩티드에는 표 0.1 및 표 0.2에 나타난 임의의 복합 섹션이 내포되는데, 여기에는 표 0.1 및 표 0.2에서 제시된 단량체에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 적어도 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93, 94, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 서열을 갖는 단량체 폴리펩티드가 내포된다.

[0698] 일부 구체예들에서, 상기 미니바디는 huIgG2 힌지 변이체, 연장된 힌지 ( $\gamma$ 2 EH2) (도 16) 또는 천연 힌지 ( $\gamma$ 2 NH1)(도 17B)로 만들어진 IAB22M Mbs 이다.

- [0699] 이용될 수 있는 미니바디의 일부 구체예들의 추가적인 구조적 측면은 도 17A, 17B, 그리고 16에 도시된 바와 같고, 다음이 내포된다: CD8 결합 구조체의 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M- $\gamma$ 1-EH1 (도 17A), - $\gamma$ 2 NH1 (도 17B) 및 - $\gamma$ 2 EH2 (도 16) 변이체들.
- [0700] 일부 구체예들에서, 상기 미니바디는 도 17C에 나타난 것과 같고, 이 도면에서는 IAB22M  $\gamma$ 2 NH2의 일부 구체예들에 대한 단백질 서열 정보를 도시한다.
- [0701] 일부 구체예들에서, 상기 미니바디는 힌지 변이체 (도 18에 나타냄)가 내포될 수 있다.
- [0702] 일부 구체예들에서, 상기 미니바디에는 IgG1 서열로부터 유래된 공작된 힌지 EH2, EH3 ( $\gamma$ 1 EH2 (도 20) 및  $\gamma$ 1 EH3 (도 19A))가 내포된다.
- [0703] 일부 구체예들에서, 단가 scFv에는 도 21의 경쇄 가변 영역이 내포된다.
- [0704] 일부 구체예들에서, 상기 미니바디에는 하나 또는 그 이상의 상기 링커 서열 (도 22에서 도시됨)이 내포될 수 있다.
- [0705] 일부 구체예들에서, 본원에서 제공된 임의의 힌지 영역 (이를 테면, 표 0.4)은 본원에서 제공된 임의의 하나 또는 그 이상의 미니바디에 적용할 수 있다.
- [0706] 표 0.4

**힌지 변이체 (도 23 을 참고하여 번호매김됨)**

| 전체 힌지                         | 상부 힌지                     | 코어 힌지                     | 하부 힌지                    |
|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 인간 IgG1 NH1<br>(서열 식별 번호:116) | EPKSCDKTHT (서열 식별 번호:93)  | CPPCP (서열 식별 번호:122)      | APELLGGP (서열 식별 번호:123)  |
| 인간 IgG1 EH1 (서열 식별 번호:92)     | EPKSCDKTHT (서열 식별 번호:93)  | CPPC (서열 식별 번호:94)        | GGGSSGGGSG (서열 식별 번호:88) |
| 인간 IgG1 NH2<br>(서열 식별 번호:117) | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호:101) | CPPCP (서열 식별 번호:122)      | APELLGGP (서열 식별 번호:123)  |
| 인간 IgG1 EH2 (서열 식별 번호:111)    | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호:101) | CPPC (서열 식별 번호:94)        | GGGSSGGGSG (서열 식별 번호:88) |
| 인간 IgG1 NH3<br>(서열 식별 번호:118) | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호:101) | CPPCPPC (서열 식별 번호:102)    | APELLGGP (서열 식별 번호:123)  |
| 인간 IgG1 EH3 (서열 식별 번호:100)    | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호:101) | CPPCPPC (서열 식별 번호:102)    | GGGSSGGGSG (서열 식별 번호:88) |
| 인간 IgG1 NH4<br>(서열 식별 번호:119) | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호:101) | CPPCVCPPC (서열 식별 번호:105)  | APELLGGP (서열 식별 번호:123)  |
| 인간 IgG1 EH4 (서열 식별 번호:120)    | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호:101) | CPPCVCPPC (서열 식별 번호:105)  | GGGSSGGGSG (서열 식별 번호:88) |
| 인간 IgG1 NH5<br>(서열 식별 번호:121) | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호:101) | CPPCPPCPPC (서열 식별 번호:104) | APELLGGP (서열 식별 번호:123)  |
| 인간 IgG1 EH5 (서열 식별 번호:103)    | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호:101) | CPPCPPCPPC (서열 식별 번호:104) | GGGSSGGGSG (서열 식별 번호:88) |
| 인간 IgG2 NH1<br>(서열 식별 번호:97)  | ERK (서열 식별 번호:86)         | CCVECPCP (서열 식별 번호:87)    | APPVAGP (서열 식별 번호:98)    |
| 인간 IgG2 EH1 (서열 식별 번호:85)     | ERK (서열 식별 번호:86)         | CCVECPCP (서열 식별 번호:87)    | GGGSSGGGSG (서열 식별 번호:88) |
| 인간 IgG2 NH2<br>(서열 식별 번호:99)  | ERK (서열 식별 번호:86)         | SCVECPCP (서열 식별 번호:91)    | APPVAGP (서열 식별 번호:98)    |
| 인간 IgG2 EH2 (서열 식별 번호:90)     | ERK (서열 식별 번호:86)         | SCVECPCP (서열 식별 번호:91)    | GGGSSGGGSG (서열 식별 번호:88) |

[0707]



| 전체 힌지                           | 상부 힌지                          | 코어 힌지                        | 하부 힌지                       |
|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| IgG3/IgG1 EH6<br>(서열 식별 번호:106) | ELKTPLGDTTHT<br>(서열 식별 번호:107) | CVECPPC (서열<br>식별 번호:108)    | GGGSSGGGSG<br>(서열 식별 번호:88) |
| IgG3/IgG1 EH7<br>(서열 식별 번호:109) | ELKTPLGDTTHT<br>(서열 식별 번호:107) | CPPCPPC (서열<br>식별 번호:102)    | GGGSSGGGSG<br>(서열 식별 번호:88) |
| IgG3/IgG1 EH8<br>(서열 식별 번호:110) | ELKTPLGDTTHT<br>(서열 식별 번호:107) | CPPCPPCPPC (서열<br>식별 번호:104) | GGGSSGGGSG<br>(서열 식별 번호:88) |
| IgG4 NH (서열 식별<br>번호:124)       | ESKYGPP (서열 식별<br>번호:126)      | CPPCP (서열 식별<br>번호:122)      | APEFLGGP (서열<br>식별 번호:127)  |
| IgG4 EH (서열 식별<br>번호:146)       | ESKYGPP (서열 식별<br>번호:126)      | CPPCP (서열 식별<br>번호:122)      | GGGSSGGGSG<br>(서열 식별 번호:88) |

[0708]

[0709]

항원 결합 구조체의 구성요소의 일부 구체예들은 도 24에 나타내며, 이 도면에서 C<sub>H</sub>3 도메인의 각종 구체예들의 단백질 서열 정보를 보여준다.

[0710]

도 25는 IAB22M  $\gamma$  1 EH1(M1) 및 IAB22M  $\gamma$  1 EH3(M1) 각각의 구체예의 단백질 서열들의 정렬을 보여준다. 서열 차이는 박스로 나타낸다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 이들 구조체를 이용할 수 있거나, 또는 각종 구조체들 간에 보존된 서열이 내포된 대체 구조체를 이용할 수 있다.

[0711]

도 26은 IAB22M  $\gamma$  1 EH3(M1)의 구체예의 DNA 및 해독된 단백질 서열을 보여준다. 박스에는 신호, CDR, 링커 및 힌지 서열을 보여준다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 이들 구성요소는 본원에서 제공된 하나 또는 그 이상의 임의의 방법 또는 제형에 별개로 또는 함께 이용될 수 있다.

[0712]

도 27은 IAB22M  $\gamma$  1 EH5(M1)의 구체예의 DNA 및 해독된 단백질 서열을 보여준다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 이들 구성요소는 본원에서 제공된 하나 또는 그 이상의 임의의 방법 또는 제형에 별개로 또는 함께 이용될 수 있다.

[0713]

도 28은 IAB22M  $\gamma$  1 EH7(M1)의 구체예의 DNA 및 해독된 단백질 서열을 보여준다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 이들 구성요소는 본원에서 제공된 하나 또는 그 이상의 임의의 방법 또는 제형에 별개로 또는 함께 이용될 수 있다.

[0714]

도 29는 IAB22M  $\gamma$  1 EH8(M1)의 구체예의 DNA 및 해독된 단백질 서열을 보여준다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 이들 구성요소는 본원에서 제공된 하나 또는 그 이상의 임의의 방법 또는 제형에 별개로 또는 함께 이용될 수 있다.

[0715]

도 30은 IAB22M  $\gamma$  2 EH2(M1)의 구체예의 DNA 및 해독된 단백질 서열을 보여준다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 이들 구성요소는 본원에서 제공된 하나 또는 그 이상의 임의의 방법 또는 제형에 별개로 또는 함께 이용될 수 있다.

[0716]

도 31은 VH-K67R 다형성과 함께, IAB22M  $\gamma$  2 EH2(M1)의 구체예의 DNA 및 해독된 단백질 서열을 보여준다. 일부 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 이들 구성요소는 본원에서 제공된 하나 또는 그 이상의 임의의 방법 또는 제형에 별개로 또는 함께 이용될 수 있다.

[0717]

도 32는 IAB22M VH 도메인의 구체예의 단백질 서열을 보여준다. 일부 구체예들에서, 이 구조체의 하나 또는 그 이상의 이들 구성요소는 본원에서 제공된 하나 또는 그 이상의 임의의 방법 또는 제형에 별개로 또는 함께 이용될 수 있다.

[0718]

본원에서 기술된 바와 같이, 상기 항원 결합 구조체는 CD8에 결합할 수 있다. 이들 CD8 단백질은 당업계에 공지이다. 이러한 단백질의 예시에는 예를 들면 CD8 (이를 테면,  $\alpha$ -쇄) (도 33; 서열 식별 번호:134) 및 CD8 (이를 테면,  $\beta$ -쇄) (도 34; 서열 식별 번호:135)이 내포된다.

[0719]

도 35는 공작된 미니바디 (Mb)의 예시를 보여준다. 일부 구체예들에서, 이 구조체는 본원에서 제공된 하나 또는 그 이상의 배열 (방법, 제형, 등.)에서 이용될 수 있다.

[0720]

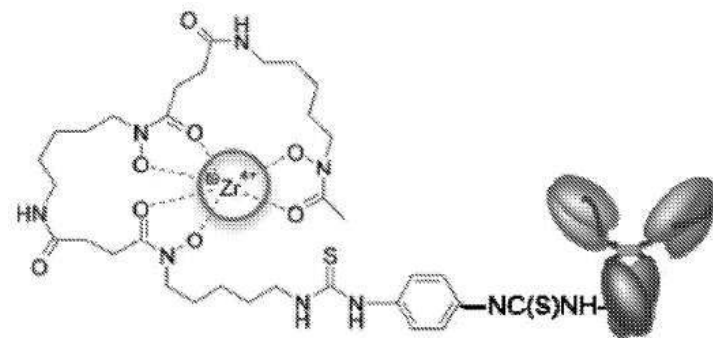
도 36은 인간 IgG1에 기반된 Mb 힌지의 각종 구체예들 ( $\gamma$  1 EH1 상단 및  $\gamma$  1 EH2 하단)의 실례를 보여준다. 일부 구체예들에서, 이들 구성요소는 본원에서 제공되는 CD8 항원 결합 구조체의 하나 또는 그 이상의 배열 (방

법, 제형, 등.)에서 이용될 수 있다.

[0721] 도 37은 인간 IgG2에 기초한 Mb 힌지의 각종 구체예 ( $\gamma 2$  EH1 상단 및  $\gamma 2$  EH2 하단)의 실례를 보여준다. 일부 구체예들에서, 이들 구성요소는 본원에서 제공되는 CD8 항원 결합 구조체의 하나 또는 그 이상의 배열 (방법, 제형, 등.)에서 이용될 수 있다.

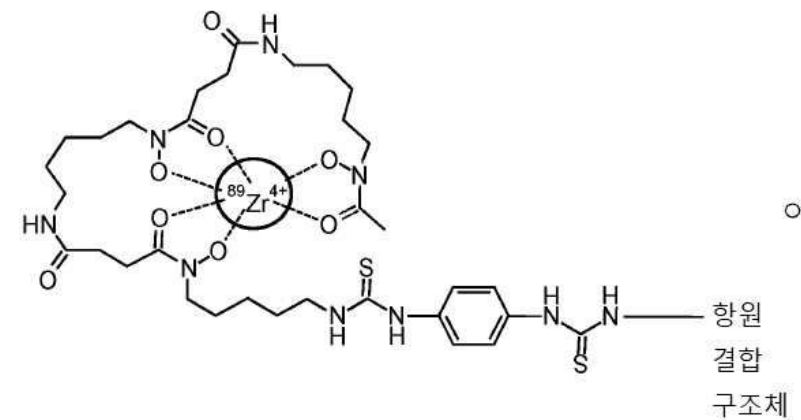
[0722] 도 38은 인간 IgG2에 기초한 추가 Mb 힌지의 각종 구체예 ( $\gamma 2$  NH1 상단 및  $\gamma 2$  NH2 하단)의 실례를 보여준다. 일부 구체예들에서, 이들 구성요소는 본원에서 제공되는 CD8 항원 결합 구조체의 하나 또는 그 이상의 배열 (방법, 제형, 등.)에서 이용될 수 있다.

[0723] 도 39는 CD8 미니바디의 일부 구체예를 묘사한다. 일부 구체예들에서, 이 구조체(또는 이의 변이체)는 본원에서 제공된 임의의 다른 배열 (방법, 제형, 등.)에서 이용될 수 있다. 일부 구체예들에서, 이 분자는 본원에서 제공된 하나 또는 그 이상의 방법 또는 본원에서 제공된 하나 또는 그 이상의 제형에서 이용될 때, 다른 CD8 결합 구조체보다 개선된 것이다. 일부 구체예들에서, 이 분자는 시스테인를 거쳐 검출가능한 마커, 그리고 전형적으로 다음 두 개 검출가능한 마커중 하나에 연계된다.



[0724]

[0725] 또는



[0726]

[0727] 항원 결합 구조체 변형

[0728] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체에는 적어도 하나의 변형이 내포된다. 예시적인 변형에는 당화, 아세틸화, 페길화, 포스포릴화, 아미드화, 보호기/차단기에 의한 유도체화, 단백질분해 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질에 링키지에 의해 변형되었지만, 이에 국한되지 않은 변형된 항원 결합 구조체가 내포된다. 다양한 화학적 변형 중 임의의 것을 임의의 특정 화학적 절단, 아세틸화, 포르밀화 및 튜니카마이신의 대사 합성 등을 포함하는 공지된 기술에 의해 수행할 수 있다. 일부 구체예들에서, 유도체는 하나 또는 그 이상의 비-천연 아미노산을 함유할 수 있다.

[0729] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 또다른 물질에 콘쥬게이트되어 항-표적 콘쥬게이트가 형성된다. 본원에서 기술된 바와 같이, 이들 콘쥬게이트는 지질, 탄수화물, 단백질 또는 다른 원자 및 분자에 항원 결합 구조체를 연계시키는 공지의 방법에 의해 준비될 수 있다. 일부 구체예들에서, 상기 콘쥬게이트는 적합한 링키지 또는 결합을 이용하여 부위-특이적 콘쥬게이션에 의해 형성된다. 부위-특이적 콘쥬게이션은 항원 결합 구조체의 결합 활성을 더 보호할 것이다. 물질은 환원된 항원 결합 구조체의 힌지 영역에 이황화결합 형성을 통하여 콘쥬게이트되거나 또는 부착될 수 있다. 예를 들면, scFv 단편의 C-말단에 시스테인 잔기의 도입, 이를 테

면, 본원에서 기술된 바와 같이, cys-디아바디로 도입된 것들은 항원 결합 부위에서 멀리 떨어진 부위에서 다양한 제제에 대한 부위-특이적 티올 반응성 커플 링을 허용한다. 콘주게이트 형성에 사용되는 다른 연결 또는 결합은 공유 결합, 비-공유 결합, 황화물 링키지, 히드라존 링키지, 히드라진 링키지, 에스테르 링키지, 아미도 링키지 및 아미노 링키지, 이미노 링키지, 티오세미카바존 링키지, 에미카바존 링키지, 옥심 링키지 및 탄소-탄소 링키지를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0730] 검출가능한 마커

[0731] 일부 구체예들에서, 변형된 항원 결합 구조체는 검출가능한 마커에 콘주게이트된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "검출가능한 마커(detectable marker)"에는 표적 분자, 세포, 조직, 장기 및 이와 유사한 것들의 위치 및/또는 양을 진단, 탐지 또는 시각화에 유용한 원자, 분자 또는 화합물이 내포된다. 구체예에 따라 이용될 수 있는 검출가능한 마커에는 방사능활성 물질 (이를 테면, 방사능동위원소, 방사능핵종, 방사능라벨 또는 방사능추적자), 염료, 조영 제제, 형광 화합물 또는 분자, 생물발광 화합물 또는 분자, 효소 및 강화 제제 (이를 테면, 상자성이온)가 내포되나, 이에 국한되지 않는다. 또한, 일부 나노 입자, 예를 들어, 양자점 및 금속 나노 입자 (하기에 기술됨)는 탐지 체제체로서 사용하기에 적합할 수 있다. 일부 구체예들에서, 해당 검출가능한 마커는 IndoCyanine Green (ICG)이다. 특정 문맥 (예를 들면, PET)에서 사용될 때, PET를 통하여 가시화가능한 검출가능한 마커가 이용된다.

[0732] 구체예에 따라 검출가능한 마커로 이용될 수 있는 예시적인 방사능활성 물질에는  $^{18}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ -FAC,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{45}\text{Ti}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{52}\text{Fe}$ ,  $^{59}\text{Fe}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{75}\text{Sc}$ ,  $^{77}\text{As}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{94}\text{Tc}$ ,  $^{94}\text{Tc}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{105}\text{Pd}$ ,  $^{105}\text{Rh}$ ,  $^{111}\text{Ag}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{142}\text{Pr}$ ,  $^{143}\text{Pr}$ ,  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{154-158}\text{Gd}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{166}\text{Dy}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{169}\text{Er}$ ,  $^{175}\text{Lu}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{189}\text{Re}$ ,  $^{194}\text{Ir}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{199}\text{Au}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{211}\text{Pb}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{223}\text{Ra}$  및  $^{225}\text{Ac}$ 가 내포되나, 이에 국한되지 않는다. 검출가능한 마커로 이용될 수 있는 예시적인 상자성이온 물질에는 전이 이온 및 란타넘 금속 (가령, 6 ~ 9, 21-29, 42, 43, 44, 또는 57 ~ 71개의 원자수를 갖는 금속)이 내포되나, 이에 국한되지 않는다. 이들 금속에는 Cr, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb 및 Lu의 이온들이 내포된다.

[0733] 해당 검출가능한 마커는 방사능활성 금속 또는 상자성이온인 경우, 일부 구체예들에서, 이 마커는 이들 이온을 결합하기 위해 긴 꼬리에 부착된 하나 또는 그 이상의 킬레이트기를 갖는 긴 꼬리를 갖는 제제와 반응할 수 있다. 긴 꼬리는 폴리리신, 다당류, 또는 이온 결합을 위해 킬레이트기에 결합될 수 있는 펜던트기를 갖는 기타 유도체 화 또는 유도체화 가능한 쇠와 같은 중합체일 수 있다. 구체예들에 따라 이용될 수 있는 킬레이트기의 예시에는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA), DOTA, NOTA, NOGADA, NETA, 데페록사민 (DfO), 포르피린, 폴리아민, 크라운 에테르, 비스-티오세미카바존, 폴리옥심, 그리고 유사 그룹들이 내포되나, 이에 국한되지 않는다. 킬레이트는 면역반응성의 손실을 최소화하고, 응집 및/또는 내부가교를 최소화하면서, 분자에 결합을 형성할 수 있는 그룹에 의해 항원 결합 구조체에 연계될 수 있다. 망간, 철 및 가돌리늄과 같은 비-방사능활성 금속과 복합될 때, 동일한 킬레이트는 본원에 기재된 항원 결합 구조체 및 담체와 함께 사용될 때 MRI에 유용하다. NOTA, NOGADA, DOTA 및 TETA와 같은 거대고리(macrocyclic) 킬레이트는 차례로 갈륨, 이트륨 및 구리의 방사능핵종이 내포되지만, 이에 국한되지 않는 다양한 금속 및 방사능금속과 함께 사용된다. RAIT의 경우 방사능핵종, 이를 테면, 라듐-223의 안정적 결합에 관심이 있는 거대고리형 폴리에테르와 같은 다른 고리-타입 킬레이트가 사용될 수 있다. 특정 구체예들에서, 킬레이팅 모이언터를 이용하여 PET 이미징화 제제, 이를 테면, 알루미늄- $^{18}\text{F}$  복합체를 PET 분석에 사용을 위한 표적화 분자에 부착시킬 수 있다.

[0734] 본원의 구체예에 따른 검출가능한 마커로 이용될 수 있는 예시적인 조영제에는 바륨, 디아트리지오에이트, 에티오드화 오일, 구연산 갈륨, 요오카르 민산, 요오세탐산, 요오드아미드, 요오디파미드, 요오독산, 요오굴아미드, 요오핵실, 요오파미드, 요오파노산, 요오프로세믹산, 요오세팜산, 요오세린산, 요오술라미드 메글민, 요오세메틱산, 요오타술, 요오테르틴산, 요오탈라민산, 요오트록산, 이옥사글산, 요옥소트리조산, 아이포테이트, 메글루민, 메트리자미드, 메트리조에이트, 프로필요오돈, 염화 탈루스, 또는 이들의 조합이 내포되나, 이에 국한되지 않는다.

[0735] 본원의 구체예에 따른 검출가능한 마커로 이용될 수 있는 생물발광 및 형광 화합물 또는 분자 및 염료에는 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트 (FITC), OREGON GREEN™, 로다민, 텍사스 레드(Texas red), 테트라

로다민 이소티오시아네이트 (TRITC), Cy3, Cy5, 그리고 이와 유사한 것들), 형광 마커 (이를 테면, 녹색 형광 단백질 (GFP), 피코에리트린, 그리고 이와 유사한 것들), 종양-연합된 단백질분해효소에 의해 활성화되는 자가켄칭되는 형광 화합물, 효소 (이를 테면, 루시페라제, 양고추냉이 과산화효소, 알칼리성 인산분해효소, 그리고 이와 유사한 것들), 나노입자, 바이오틴, 디곡시제닌 또는 이들의 조합이 내포되나, 이에 국한되지 않는다.

[0736] 본원의 구체예에 따른 검출가능한 마커로 이용될 수 있는 효소에는 양고추냉이 과산화 효소, 알칼리성 포스파타제, 산성 포스파타제, 포도당 산화효소,  $\beta$ -갈락토시다제,  $\beta$ -글루코로니다제 또는  $\beta$ -락타마제가 내포되나, 이에 국한되지 않는다. 이러한 효소는 검출가능한 신호를 생성하기 위해 발색원, 형광성 화합물 또는 발광성 화합물과 조합하여 사용될 수 있다.

[0737] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체는 나노입자에 콘주게이트된다. 용어 "나노입자(nanoparticle)"란 크기가 나노미터 단위로 측정되는 미세 입자, 예를 들어, 약 100nm 미만의 적어도 하나의 크기를 갖는 입자를 말한다. 나노입자는 가시 광선을 흡수하지 않고, 산란시킬 수 있을 정도로 작기 때문에 검출가능한 물질로 사용할 수 있다. 예를 들면, 금 나노입자는 상당한 가시광 소멸 속성을 가지며, 용액에서 진한 적색에서 흑색을 띤다. 그 결과, 나노입자에 콘주게이트된 항원 결합 구조체를 포함하는 조성물을 이용하여 대상체에서 T-세포를 생체내 이미지화시킬 수 있다. 크기 범위의 작은 끝에서 나노입자는 종종 클러스터라고 지칭된다. 금속, 유전체 및 반도체 나노입자 뿐만 아니라, 하이브리드 구조 (예를 들면, 코어-셸 나노입자)가 형성되었다. 나노스피어, 나노로드 및 나노캡은 성장되는 모양중 일부에 불과하다. 반도체 양자점과 나노결정은 나노입자의 추가 유형의 예시이다. 이러한 나노규모 입자들이 항원 결합 구조체에 콘주게이트될 때, 이들은 본원에서 기술된 바와 같이, T-세포의 생체내 탐지를 위한 이미지화 제제로 이용될 수 있다.

[0738] 키트

[0739] 일부 구체예들에서, 키트가 제공된다. 일부 구체예들에서, 키트에는 본원에 기술된 항원 결합 구조체가 내포된다. 일부 구체예들에서, 키트에는 본원에 기술된 항원 결합 구조체를 인코딩하는 핵산이 내포된다. 일부 구체예들에서, 키트에는 본원에서 기술된 항원 결합 구조체를 생산하는 세포주가 내포된다. 일부 구체예들에서, 키트에는 본원에서 기술된 바와 같이, 검출가능한 마커가 내포된다. 일부 구체예들에서, 키트에는 본원에서 기술된 바와 같이, 치료요법적 제제가 내포된다. 일부 구체예들에서, 키트에는 완충제가 내포된다. 일부 구체예들에서, 키트에는 양성 대조군, 예를 들면, CD8, CD8+ 세포, 또는 이의 단편들이 내포된다. 일부 구체예들에서, 키트에는 음성 대조군, 예를 들면, CD8가 실질적으로 없는 표면 또는 용액이 내포된다. 일부 구체예들에서, 키트에는 포장기 내포된다. 일부 구체예들에서, 키트에는 지침이 내포된다. 일부 구체예들에서, 키트에는 조성물에 관한 다음 중 하나 또는 그 이상의 문서 또는 종이 또는 기타 매체가 내포된다: 받은 날짜, 조제된 날짜, 조제된 수량 및 약품이 분배된 환자 고유 식별 번호.

[0740] 핵산

[0741] 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체의 폴리펩티드는 핵산에 의해 인코딩되며, 생체내 또는 시험관내에서 발현되며, 또는 이들 펩티드는 화학적으로 합성될 수 있다. 따라서, 일부 구체예들에서, 항원 결합 구조체를 인코딩하는 핵산이 제공된다. 일부 구체예들에서, 상기 핵산은 cys-디아바디 또는 미니바디의 한 부분 또는 단량체를 인코딩한다. 일부 구체예들에서, 상기 핵산은 두 개 또는 그 이상의 단량체, 예를 들면, 적어도 2개 단량체를 인코딩한다. 다중 단량체를 인코딩하는 핵산은 적어도 2 개의 단량체 간의 핵산 절단 부위가 내포될 수 있고, 2 개 또는 그 이상의 단량체 사이의 전사 또는 해독 시작 부위를 인코딩할 수 있고 및/또는 2 개 또는 그 이상의 단량체 사이의 단백질분해성 표적 부위를 인코딩할 수 있다.

[0742] 일부 구체예들에서, 발현 벡터는 본원에 기재된 항원 결합 구조체를 인코딩하는 핵산을 함유한다. 일부 구체예들에서, 상기 발현 벡터에는 포유류 발현을 위한 pcDNA3.1™/myc-His (-) 버전 A 벡터(Invitrogen, Inc.), 또는 이의 변이체가 내포된다 (도 13 참고). pcDNA3.1 발현 벡터는 포유류 발현을 위한 CMV 프로모터 및 포유류 (네오마이신) 및 박테리아 (암피실린) 선별 마커를 특징으로 한다(도 10 참고). 일부 구체예들에서, 발현 벡터에는 플라스미드가 내포된다. 일부 구체예들에서, 벡터에는 바이러스 벡터, 예를 들면, 레트로바이러스 또는 아데노바이러스 벡터가 내포된다. 구체예들에서, 벡터에는 코스미드, YAC, 또는 BAC가 내포된다.

[0743] 일부 구체예들에서, 적어도 하나의 미니바디 단량체를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 서열 식별 번호: 17, 19, 21, 23, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51중 적어도 하나, 또는 이들에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93, 94, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 이상의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.



- [0744] 일부 구체예들에서, 적어도 하나의 cys-디아바디 단량체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열에는 서열 식별 번호: 77, 78, 10, 11, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 또는 이들에 대해 적어도 약 80% 동일성, 예를 들면 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93, 94, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 이상의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 구체예들에, 서열 식별 번호:147의 서열을 인코딩하는 뉴클레오타이드가 제공된다.
- [0745] **조성물 제조 방법**
- [0746] 일부 구체예들에서, 진단 조성물을 제조하는 방법이 제공된다. 이 방법은 미니바디를 테스페리옥사민에 콘주게이트 Df-미니바디를 만들고, 이 Df-미니바디에 <sup>89</sup>Zr를 방사능라벨링시켜 방사능라벨된 미니바디를 만들고, 상기 방사능라벨된 미니바디를 정제하고, 그리고 해당 방사능라벨된 미니바디와 콜드(cold) 미니바디를 혼합하여 진단 조성물을 만드는 것을 포함하고, 이때 상기 미니바디와 콜드 미니바디는 CD8 상의 동일한 에피토프에 결합한다.
- [0747] 도 40에서는 라벨된 미니바디를 만드는 반응 기전을 도시하는데, 이에 대해서는 하기 실시예(이를 테면, 실시예 10)에서 또한 논의된다.
- [0748] **데이터 및 분석**
- [0749] 일부 구체예들에서, 비-일과적 컴퓨터 판독가능한 매체가 제공된다. 이는 PET 스캔의 이미지와 관련하여 저장된 데이터를 포함하며, 여기서 데이터는 여기에 제공된 방법에 의해 획득되었다.
- [0750] 종양에서 FDG 축적 속도 및/또는 총량을 측정하는 방법에는 여러 가지가 있다. PET 스캐너는 방사능추적자 농도와 직접적으로 연결된 생체 내 방사능활성 농도 [kBq/ml]를 측정하도록 설계되었다. 일부 구체예들에서, 그러나, 관심대상은 방사능추적자의 상대적 조직 흡수다. 실제로 발생하는 가장 중요한 두 가지 변이 원인은 주사된 방사능추적자의 양과 환자 체격이다. 이러한 변이를 보상하기 위해, 적어도 1 차까지는 표준화된 흡수 값(SUV)이 일반적으로 방사능추적자 취입의 상대적 척도로 사용된다. SUV의 기본 표현은 다음과 같다:
- [0751] 
$$SUV = r(a' / w)$$
- [0752] 여기에서  $r$  은 PET 스캐너에 의해 측정된 관심 영역 (ROI)내 방사능활성 농도 [kBq/ml]이며,  $a'$ 는 주사된 방사능라벨된 추적자의 데코이-보정된 양[kBq]이며,  $w$  는 환자의 체중 [g]이며, 추적자의 분포 용적에 대한 대체로 사용된다. 주사된 모든 방사능추적자가 체내에 균일하게 분포되어 있으면, 주사된 방사능추적자의 양이나 또는 환자 체격에 관계없이 모든 곳의 SUV는 1g/ml이다. SUVs는 1ml의 조직 무게가 1gm이라는 가정 하에서 무한하다 (dimensionless).
- [0753] 일부 구체예들에서, 사용자는 이미지의 단일 단면에 2D 관심-영역 (ROI)을 그리거나 또는 여러 섹션에 걸쳐 병소/장기 등에 3D 관심 영역 (VOI)을 그린다. 이미지 분석 소프트웨어는 ROI/VOI 내의 모든 개별 복셀 (픽셀에 해당하는 3D 볼륨)의 신호 강도를 확인하고, 최대 값을 선택하고, 모든 신호 강도의 평균값을 계산한다. 각 복셀의 SUVs는 특정 복셀의 신호 강도를 기반으로 자동 계산될 수 있으며, 이는 문제의 방사능추적자의 활성 농도를 나타내도록 이미 보정되었다. 그런 다음, 소프트웨어는 지정된 ROI 또는 VOI의 출력 값으로 SUV평균 또는 SUV최대를 제공한다.
- [0754] 일부 구체예들에서, 표준 흡수 값을 결정하는 방법이 제공된다. 이 방법은 항원 결합 구조체를 대상체에게 적용하고, 이때 상기 항원 결합 구조체는 방사능활성 프로브를 포함하며,  $r$ 을 결정하고, 여기에서  $r$ 은 PET 스캐너를 이용하여 ROI 안에서 측정된 항원 결합 구조체로부터 나온 방사선의 방사능활성 농도 (kBq/ml)이며;  $a'$ 를 결정하고, 이때  $a'$ 는 주사된 방사능라벨된 추적자 (kBq)의 데코이-보정된 양(decay-corrected amount)이며; 환자의 체중인  $w$ 를 측정하고; 그리고 SUV는  $r(a' / w)$ 의 결과로 결정하는 것을 포함한다.
- [0755] 일부 구체예들에서, 이미지를 분석하는 방법이 제공된다. 이 방법은 이미지를 제공하고; 이 이미지를 표시하여 이미지에 제 1 관심 영역 (ROI)을 특정하고; 제 1 ROI 내의 데이터 포인트에 대한 신호 강도를 결정하고; 제 1 ROI 내에서 신호 강도의 평균 값을 결정하고; 그리고 제 1 ROI 내에서 각 신호 강도를 합산하여, 제 1 ROI에 대한 신호 수준의 제 1 합계를 얻는 것을 포함하고, 이때 제 1 ROI는 대상체에게 투여된 항원 결합 구조체와 연합된 검출가능한 마커의 양에 대한 데이터를 나타낸다. 제 1 ROI는 대상체에게 투여된 항원 결합 구조체와 연합된 검출가능한 마커의 양에 대한 데이터를 나타낸다.
- [0756] 일부 구체예들에서, 이 방법은 두 번째 합산된 신호 수준을 결정하기 위해 제 2 ROI에 대한 프로세스를 반복하고, 그리고 첫 번째 합산 신호 수준과 두 번째 합산 신호 수준을 비교하는 것을 더 포함한다. 첫 번째 합산 신

호 수준이 두 번째 합산 신호 수준 보다 더 클 때, 이것은 제 2 ROI에는 더 적은 CD8이 존재함을 나타낸다.

- [0757] 일부 구체예들에서, 제 1 ROI는 제 2 ROI와 동일한 장소이지만, 그러나 제 1 ROI가 제공된 제 1 시점과 제 2 ROI가 제공된 제 2 시점이 상이하며, 후보 치료제는 제 1 시점 이후, 그러나 제 2 시점 이전에 투여되었다. 일부 구체예들에서, 본원에서 제공된 방법의 임의의 변수 또는 옵션이 본원에서 제공된 데이터를 분석하는 방법에 적용될 수 있다.
- [0758] 일부 구체예들에서, 표준 흡수 값을 결정하는 방법은 항원 결합 구조체를 대상체에게 적용하고, 여기에서 상기 항원 결합 구조체는 방사능활성 프로브를 포함하고,  $r$ 을 결정하며, 여기에서  $r$ 은 PET 스캐너를 이용하여 ROI 안에서 측정된 항원 결합 구조체로부터 나온 방사선의 방사능활성 농도 (kBq/ml) 이며,  $a'$ 를 결정하고, 이때  $a'$ 는 주사된 방사능라벨된 추적자 (kBq)의 데코이-보정된 양(decay-corrected amount)이며, 환자의 체중  $w$ 를 측정하고, 그리고 SUV는  $r(a'/W)$ 의 결과로 결정하는 것을 포함한다.
- [0759] 일부 구체예들에서, 표준 흡수 값을 결정하는 방법은 항원 결합 구조체를 대상체에게 적용하는 것을 포함한다.
- [0760] 일부 구체예들에서, 표준 흡수 값을 결정하는 방법은 항원 결합 구조체를 대상체에게 적용하는 것을 포함하고, 상기 항원 결합 구조체는 방사능활성 프로브를 포함한다.
- [0761] 일부 구체예들에서, 표준 흡수 값을 결정하는 방법은 항원 결합 구조체를 대상체에게 적용하고, 여기에서 상기 항원 결합 구조체는 방사능활성 프로브를 포함하고,  $r$ 을 결정하며, 여기에서  $r$ 은 PET 스캐너를 이용하여 ROI 안에서 측정된 항원 결합 구조체로부터 나온 방사선의 방사능활성 농도 (kBq/ml) 이며,  $a'$ 를 결정하고, 이때  $a'$ 는 주사된 방사능라벨된 추적자 (kBq)의 데코이-보정된 양(decay-corrected amount)이며, 환자의 체중  $w$ 를 측정하고, 그리고 SUV는  $r(a'/W)$ 의 결과로 결정하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 이미지를 분석하는 방법은 이미지를 제공하고; 이 이미지를 표시하여 이미지에 제 1 관심 영역 (ROI)을 특정하고; 제 1 ROI 내의 데이터 포인트에 대한 신호 강도를 결정하고; 제 1 ROI 내에서 신호 강도의 평균 값을 결정하고; 제 1 ROI 내에서 각 신호 강도를 합산하여, 제 1 ROI에 대한 신호 수준의 제 1 합계를 얻는 것을 포함하고, 이때 제 1 ROI는 대상체에게 투여된 항원 결합 구조체와 연합된 검출가능한 마커의 양에 대한 데이터를 나타낸다. 제 1 ROI는 대상체에게 투여된 항원 결합 구조체와 연합된 검출가능한 마커의 양에 대한 데이터를 나타낸다. 일부 구체예들에서, 이미지를 분석하는 방법은 이미지를 제공하고; 이 이미지를 표시하여 이미지에 제 1 관심 영역 (ROI)을 특정하고; 제 1 ROI 내의 데이터 포인트에 대한 신호 강도를 결정하고; 제 1 ROI 내에서 신호 강도의 평균 값을 결정하고; 그리고 제 1 ROI 내에서 각 신호 강도를 합산하여, 제 1 ROI에 대한 신호 수준의 제 1 합계를 얻는 것을 포함하고, 이때 제 1 ROI는 대상체에게 투여된 항원 결합 구조체와 연합된 검출가능한 마커의 양에 대한 데이터를 나타낸다.
- [0762] 일부 구체예들에서, 이미지를 분석하는 방법은 제 2 ROI에 대한 이미지 분석 방법을 반복하여 두 번째 합산 신호 수준을 결정하고, 그리고 첫 번째 합산 신호 수준과 두 번째 합산 신호 수준을 비교하는 것을 더 포함한다. 첫 번째 합산 신호 수준이 두 번째 합산 신호 수준 보다 더 클 때, 이것은 제 2 ROI에는 더 적은 CD8이 존재함을 나타낸다. 이미지를 분석하는 방법의 일부 구체예들에서, 제 1 ROI는 제 2 ROI와 동일한 장소이지만, 그러나 제 1 ROI가 제공된 제 1 시점과 제 2 ROI가 제공된 제 2 시점이 상이하며, 후보 치료제는 제 1 시점 이후, 그러나 제 2 시점 이전에 투여되었다.
- [0763] 일부 구체예들에서, 이미지를 생성시키는 방법은 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 적용시키고, 상기 항원-결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함하고, 그리고 해당 중앙 내 위치 안에 적어도 하나의 검출가능한 마커를 탐지하고, 그리고 탐지된 각 검출가능한 마커에 대해 포지티브 픽셀(pixel)을 할당하고; 그리고 할당된 각 포지티브 픽셀 분포에 기초하여 이미지를 생성시키는 것을 포함한다. 이 이미지는 비-일과적 컴퓨터 판독가능한 매체에 저장된다.
- [0764] 일부 구체예들에서, 이미지를 생성시키는 방법은 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 적용시키는 것을 포함한다.
- [0765] 일부 구체예들에서, 이미지를 생성시키는 방법은 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 적용시키는 것을 포함하고, 이때 상기 항원-결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함한다.
- [0766] 일부 구체예들에서, 이미지를 생성시키는 방법은 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 적용시키고, 이때 항원-결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함하며, 그리고 해당 중앙 내 위치 안에 적어도 하나의 검출가능한 마커를 탐지하고, 그리고 탐지된 각 검출가능한 마커에 대해 포지티브 픽셀(pixel)을 할당하는 것을 포함한다.

- [0767] 일부 구체예들에서, 이미지를 생성시키는 방법은 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 적용시키고, 이때 상기 상기 항원-결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함하고, 그리고 해당 종양 내 위치 안에 적어도 하나의 검출가능한 마커를 탐지하고 그리고 탐지된 각 검출가능한 마커에 대해 포지티브 픽셀(pixel)을 할당하고, 그리고 할당된 각 포지티브 픽셀 분포에 기초하여 이미지를 생성시키는 것을 포함한다.
- [0768] 일부 구체예들에서, 비-일과적 컴퓨터 판독가능한 매체는 PET 스캔의 이미지와 관련하여 저장된 데이터를 포함하며, 이때 데이터는 여기에 제공된 이미지화 법에 의해 획득되었다.
- [0769] **면역-PET**
- [0770] PET 이미지화 시스템은 환자 조직의 양전자-방 동위 원소 분포를 기반으로 이미지를 생성한다. 동위 원소는 일반적으로 쉽게 대사되거나 또는 국소화되는 분자(가령, 포도당)에 공유 결합된, 또는 체내 수용체 부위에 화학적으로 결합하는 분자에 공유 결합된 F-18, C-11, N-13 또는 O-15와 같은 양전자-방출 동위원소를 포함하는 프로브 분자를 환자에게 주사함으로써, 환자에게 투여된다. 일부 경우들에서, 동위원소는 이온 용액 또는 흡입에 의해 해당 환자에게 투여된다. 작은 면역-PET 이미지화 체제, 이를 테면, Fab 항체 단편들 (50 kDa) 또는 디아바디, Mab의 공유적으로 연합된 VH-VL 영역의 쌍을 이룬 이량체, 55 kDa (Shively et al (2007) J Nucl Med 48:170-2)는 이들이 짧은 순환 반감기, 높은 조직 투과성을 나타내며, 주사 후 2-4 시간 사이에 종양 대 배경 비율이 최적에 도달함으로써, 널리 사용되는 18F와 같은 짧은 반감기 (109.8분) 동위원소의 사용을 용이하게 하기 때문에 특히 유용할 수 있다.
- [0771] 항원 결합 구조체는 반응성 모이어티, 활성화된 모이어티, 또는 반응성 시스테인 티올기를 통하여 항체에 공유적으로 부착될 수 있는 임의의 라벨 모이어티와 콘주게이트될 수 있다 (Singh et al (2002) Anal. Biochem. 304:147-15; Harlow E. and Lane, D. (1999) Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Springs Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Lundblad R. L. (1991) Chemical Reagents for Protein Modification, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton, Fla.). 상기 부착된 라벨은 다음의 기능을 할 수 있다: (i) 탐지가능한 신호를 제공하고; (ii) 제 2 라벨과 상호작용하여 상기 제 1 또는 제 2 라벨에 의해 제공되는 탐지가능한 신호를 변형시키고, 예를 들면, FRET (형광 공명 에너지 전달)을 제공하기 위하여; (iii) 항원 또는 리간드와의 상호작용을 안정화시키거나 또는 결합의 친화력을 증가시키고; (iv) 운동성, 가령, 전기영동 운동성, 또는 전하, 소수성, 모양 또는 다른 물리적 매개변수에 의한 세포-침투성에 영향을 주고, 또는 (v) 리간드 친화력, 항체/항원 결합, 또는 이온 복합체화를 조정하기 위하여 포획 모이어티를 제공한다.
- [0772] 라벨된 시스테인 공작된 항원 결합 구조체는 특정 세포, 조직, 또는 혈청에서 예를 들면, 관심 대상 항원 발현 탐지를 위하여 진단 검정법에 유용할 수 있다. 진단에 적용을 위하여, 상기 항체는 전형적으로 탐지가능한 모이어티로 라벨될 것이다. 일반적으로 다음 범주로 그룹화할 수 있는 수많은 라벨이 있다:
- [0773] 상기 항체는 Current Protocols in Immunology, Volumes 1 and 2, Coligen et al, Ed. Wiley-Interscience, New York, N.Y., Pubs. (1991)에 기술된 기술을 사용하여, 시약이 항체의 공작된 시스테인 티올과 반응성인 방사성 동위 원소 금속에 결합하거나, 킬레이트를 형성하거나, 또는 그렇지 않으면 복합체를 형성하는 리간드 시약으로 라벨될 수 있다. 금속 이온과 복합체를 형성할 수 있는 킬레이트 리간드에는 DOTA, DOTP, DOTMA, DTPA 및 TETA (Macrocyclics, Dallas, Tex)가 포함된다. 방사성핵종은 본 발명의 항체-약물 접합체와의 복합체화를 통하여 표적화될 수 있다 (Wu et al, (2005) Nature Biotechnology 23(9):1137-1146).
- [0774] Axworthy et al, ((2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97(4):1802-1807)의 절차에 따라, 이를 테면, DOTA-말레이미드 (4-말레이미도부틸아미노벤질-DOTA)와 같은 링커 시약은 이소프로필클로로포르메이트 (Aldrich)로 활성화된 4-말레이미도부틸산 (Fluka)과 아미노벤질-DOTA의 반응에 의해 제조될 수 있다. DOTA-말레이미드 시약은 시스테인 공작된 항체의 유리 시스테인 아미노산과 반응하여, 항체에 금속 착물(complexing) 리간드를 제공한다 (Lewis 외, (1998) Bioconj. Chem. 9:72-86). DOTA-NHS (1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산 모노 (N-하이드록시숙시니미드 에스테르)와 같은 킬레이트 링커 라벨링 시약은 상업적으로 이용 가능하다(Macrocyclics, Dallas, Tex). 방사성핵종 라벨된 항체를 사용한 수용체 표적 영상화는 종양 조직에서 항체의 점진적 축적의 탐지 및 정량화에 의해 경로 활성화의 마커를 제공할 수 있다(Albert et al (1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:1207-1210). 접합된 방사성-금속은 리소좀 분해 후에 세포 내에 남아있을 수 있다.
- [0775] 영상화 실험을 위한 항체 라벨로서 적합한 금속-킬레이트 복합체들이 하기에 개시된다: U.S. 특허 번호 5,342,606; U.S. 특허 번호 5,428,155; U.S. 특허 번호 5,316,757; U.S. 특허 번호 5,480,990; U.S. 특허 번호 5,462,725; U.S. 특허 번호 5,428,139; U.S. 특허 번호 5,385,893; U.S. 특허 번호 5,739,294; U.S. 특허 번호

5,750,660; U.S. 특허 번호 5,834,456; Hnatowich et al (1983) J. Immunol. Methods 65:147-157; Meares et al (1984) Anal. Biochem. 142:68-78; Mirzadeh et al (1990) Bioconjugate Chem. 1:59-65; Meares et al (1990) J. Cancer 1990, Suppl. 10:21-26; Izard et al (1992) Bioconjugate Chem. 3:346-350; Nikula et al (1995) Nucl. Med. Biol. 22:387-90; Camera et al (1993) Nucl. Med. Biol. 20:955-62; Kukis et al (1998) J. Nucl. Med. 39:2105-2110; Verel et al (2003) J. Nucl. Med. 44:1663-1670; Camera et al (1994) J. Nucl. Med. 21:640-646; Ruegg et al (1990) Cancer Res. 50:4221-4226; Verel et al (2003) J. Nucl. Med. 44:1663-1670; Lee et al (2001) Cancer Res. 61:4474-4482; Mitchell, et al (2003) J. Nucl. Med. 44:1105-1112; Kobayashi et al (1999) Bioconjugate Chem. 10:103-111; Miederer et al (2004) J. Nucl. Med. 45:129-137; DeNardo et al (1998) Clinical Cancer Research 4:2483-90; Blend et al (2003) Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals 18:355-363; Nikula et al (1999) J. Nucl. Med. 40:166-76; Kobayashi et al (1998) J. Nucl. Med. 39:829-36; Mardirossian et al (1993) Nucl. Med. Biol. 20:65-74; Roselli et al (1999) Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, 14:209-20.

[0776] (b) 형광 라벨, 가령, 희토류 킬레이트 (유로피움 킬레이트), FITC를 포함한 플루오레세인 유형, 5-카르복시플루오레세인, 6-카르복시 플루오레세인; TAMRA를 포함한 로다민 유형; 단일; 리사민(Lissamine); 시아닌; 피코에리트린; 텍사스 레드; 및 이들의 유사체. 상기 형광 라벨은 예를 들어, Current Protocols in Immunology, supra에 개시된 기술을 사용하여 항체에 콘주게이트될 수 있다. 형광 염료 및 형광 라벨 시약은 Invitrogen/Molecular Probes (Eugene, Oreg.) 및 Pierce Biotechnology, Inc. (Rockford, Ill.)로부터 시판되는 것을 포함한다.

[0777] (c) 다양한 효소-기질 라벨이 이용 가능하거나 또는 개시되어 있다 (U.S. 특허 번호 4,275,149). 효소는 일반적으로 다양한 기술을 사용하여 측정될 수 있는 발색 기질의 화학적 변형을 촉매한다. 예를 들면, 효소는 기질의 색상 변화를 촉매할 수 있으며, 이는 분광 광도계로 측정될 수 있다. 대안적으로, 효소는 기질의 형광 또는 화학 발광을 변경시킬 수 있다. 형광의 변화를 정량화하는 기술은 상기에 기술되어 있다. 화학발광 기질은 화학 반응에 의해 전자적으로 여기된(excited) 후, (예를 들어 화학 발광계를 사용하여) 측정될 수 있거나 형광 수용체에 에너지를 제공할 수 있는 광을 방출할 수 있다. 효소 라벨의 예로는 루시페라제 (예를 들어, 반딧불이 루시페라제 및 박테리아 루시페라제; U.S. 특허 번호. 4,737,456), 루시페린, 2,3-디하이드로프탈라진디온, 말레이트 탈수소효소, 우레아제, 과산화 효소, 예컨대 양고추냉이 과산화효소(HRP), 알칼리 포스파타제 (AP), .베타.-갈락토시다제, 글루코아미라제, 리소자임, 당 산화효소 (예를 들어, 글루코스 산화효소, 갈락토스 산화효소 및 글루코스-6-포스페이트 탈수소효소), 헤테로시 클릭 산화효소 (예컨대, 유리카제 및 크산틴 산화 효소와 같은), 락토퍼옥시다제, 마이크로퍼옥시다제 및 이와 유사한 것들이 포함된다. 효소를 항체에 접합시키는 기술이 O'Sullivan et al (1981) "Methods for the Preparation of Enzyme-Antibody Conjugates for use in Enzyme Immunoassay", in Methods in Enzym. (ed J. Langone & H. Van Vunakis), Academic Press, New York, 73:147-166에 설명되어 있다.

[0778] 라벨된 항원 결합 구조체는 생약 및 분자 이미징의 다양한 방법 및 기술, 이를 테면, 다음의 것들에 의해 이미징화 바이오마커 및 프로브로 유용하다: (i) MRI (자기 공명 이미징화); (ii) MicroCT (컴퓨터화된 단층촬영); (iii) SPECT (단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영); (iv) 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 면역-양전자 방출 단층촬영 (면역-PET) (van Dongen G A, et al "Immuno-PET: a navigator in monoclonal antibody development and applications" Oncologist 2007; 12:1379-89 참고. (v) 생물발광; (vi) 형광; 그리고 (vii) 초음파. 면역신티그래피(Immunoscintigraphy)는 방사성 물질로 라벨된 항체를 동물 또는 인간 환자에게 투여하고, 당해 항체가 국소화되는 신체 부위를 촬영하는 이미징화 절차다(U.S. 특허 번호. 6,528,624). 이미징화 바이오마커는 객관적으로 측정되고, 치료학적 개입에 대한 정상적인 생물학적 과정, 발병 과정 또는 약리학적 반응의 지표로서 평가될 수 있다. 바이오마커는 여러 유형이 될 수 있다: 타입 0은 질병의 자연력 마커이며, 알려진 임상 지표, 예를 들어 류마티스 관절염에서 활액 염증의 MRI 평가와 관련되며; 타입 I 마커는 작용-기전에 따라 중재 효과를 포착하지만, 당해 기전이 임상 결과와 무관할 수도 있고; 유형 II 마커는 변화가 있거나, 이 변화로부터 신호를 보내는 대리(surrogate) 종점으로 기능을 하며, 당해 바이오마커는 CT에 의한 류마티스 관절염에서 측정된, 골 침식과 같은 표적화된 반응을 "확인"하는 임상적 이점을 예측한다. 따라서, 이미징화 바이오마커는 (i) 표적 단백질의 발현, (ii) 표적 단백질에 치료요법제의 결합, 즉 선택성, 그리고 (iii) 클리어런스 및 반감기-약동학 데이터에 관한 약력학(PD) 치료 정보를 제공할 수 있다. 실험실-기반 바이오마커와 비교하여, 생체 내 이미징화 바이오마커의 장점은 다음을 포함한다: 비-침습적 치료, 정량화가능한 전신 평가, 반복적 투여 및 평가, 즉 여러 시점, 및 전임상 (작은 동물)에서 부터 임상 (인간) 결과까지의 잠재적으로 이전가능한 효과.



일부 응용의 경우, 바이오이미지화는 전임상 연구에서 동물 실험을 대체하거나 최소화시킨다.

[0779] 펩티드 라벨링 방법은 공지되어 있다. Haugland, 2003, Molecular Probes Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, Molecular Probes, Inc.; Brinkley, 1992, Bioconjugate Chem. 3:2; Garman, (1997) Non-Radioactive Labelling: A Practical Approach, Academic Press, London; Means (1990) Bioconjugate Chem. 1:2; Glazer et al (1975) Chemical Modification of Proteins. Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology (T. S. Work and E. Work, Eds.) American Elsevier Publishing Co., New York; Lundblad, R. L. and Noyes, C. M. (1984) Chemical Reagents for Protein Modification, Vols. I and II, CRC Press, New York; Pfeleiderer, G. (1985) "Chemical Modification of Proteins", Modern Methods in Protein Chemistry, H. Tschesche, Ed., Walter DeGruyter, Berlin and New York; 그리고 Wong (1991) Chemistry of Protein Conjugation and Cross-linking, CRC Press, Boca Raton, Fla.); De Leon-Rodriguez et al (2004) Chem. Eur. J. 10:1149-1155; Lewis et al (2001) Bioconjugate Chem. 12:320-324; Li et al (2002) Bioconjugate Chem. 13:110-115; Mier et al (2005) Bioconjugate Chem. 16:237-240 참고.

[0780] 충분히 근접한 두 개의 모이어티, 형광 리포터 및 소광제로 라벨된 펩티드 및 단백질은 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 거친다. 리포터 그룹은 일반적으로 특정 파장의 빛에 의해 여기되고, 에너지를 수용자 또는 소광제 그룹으로 전달하는 형광 염료이며, 최대 밝기에서 방출을 위해 적절한 스톱스 변위(Stokes shift)가 있다. 형광 염료에는 플루오레세인 및 로다민과 같은 확장된 방향성을 가진 분자 및 그 유도체가 내포된다. 형광 리포터는 무손상 펩티드의 소광 모이어티에 의해 부분적으로 또는 상당히 소광될 수 있다. 펩티다아제 또는 프로테아제에 의해 펩티드가 절단되면 검출가능한 형광 증가가 측정될 수 있다(Knight, C. (1995) "Fluorimetric Assays of Proteolytic Enzymes", Methods in Enzymology, Academic Press, 248:18-34).

[0781] **생검:**

[0782] 일부 구체예들에서, 대상체에서 생검을 실행하는 방법은 CD8에 결합하는 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 제공하고, 특정 종양 안에 해당 항원 결합 구조체의 상승된 수준을 기반으로 하여 생검용 특정 종양을 선별하고, 그리고 이 특정 종양으로부터 샘플을 수집하는 것을 포함한다. 본원에서 제공된 CD8 탐지 구체예들 중 임의의 구체예에서, 이 방법은 일부 구체예들에서, 생검없이 실행될 수 있다. 유사하게, CD8 탐지 (이를 테면, CD8 항원 결합 구조체 또는 CD8 PET 추적자, 등을 통하여)를 이용하는 임의의 방법의 일부 구체예들에서, 이 방법은 침습성 기술 또는 방법을 사용하지 않고 (이를 테면, IHC 관련 또는 요구 없는) 실행될 수 있다.

[0783] 일부 구체예들에서, 대상체에서 생검을 실행하는 방법은 CD8에 결합하는 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 제공하는 것을 포함한다.

[0784] 일부 구체예들에서, 대상체에서 생검을 실행하는 방법은 CD8에 결합하는 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 제공하고, 특정 종양 안에 해당 항원 결합 구조체의 상승된 수준을 기반으로 하여 생검용 특정 종양을 선별하는 것을 포함한다.

[0785] 일부 구체예들에서, 대상체에서 생검을 실행하는 방법은 CD8에 결합하는 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 제공하고, 그리고 특정 종양 안에 해당 항원 결합 구조체의 상승된 수준을 기반으로 하여 생검용 특정 종양을 선별하고, 그리고 이 특정 종양으로부터 샘플을 수집하는 것을 포함한다.

[0786] 일부 구체예들에서, 대상체에서 생검을 실행하는 방법은 CD8에 결합하는 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 제공하고, 특정 종양내 항원 결합 구조체의 분포를 기반으로 종양 내 생검을 할 특정 장소를 선택하고, 그리고 종양 내 특정 장소로부터 샘플을 수집하는 것을 포함한다. 상기 특정 장소는 종양의 내부이거나, 또는 종양의 표면이다.

[0787] 일부 구체예들에서, 대상체에서 생검을 실행하는 방법은 CD8에 결합하는 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 제공하는 것을 포함한다.

[0788] 일부 구체예들에서, 대상체에서 생검을 실행하는 방법은 CD8에 결합하는 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 제공하고, 그리고 특정 종양내 항원 결합 구조체의 분포를 기반으로 종양 내 생검을 할 특정 장소를 선택하는 것을 포함한다.

[0789] 일부 구체예들에서, 대상체에서 생검을 실행하는 방법은 CD8에 결합하는 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 제공하고, 그리고 특정 종양내 항원 결합 구조체의 분포를 기반으로 종양 내 생검을 할 특정 장소를 선택하고, 그리고 종양 내 특정 장소로부터 샘플을 수집하는 것을 포함한다.

- [0790] **irAE**
- [0791] 일부 구체예들에서, 면역-관련된 부작용 (irAE)을 탐지하는 방법은 체크포인트 억제제 요법에서 인간 대상체를 식별하고, CD8 항원 결합 구조체를 해당 인간 대상체에게 투여하고, 이때 이 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨을 포함하며, 해당 대상체에서 이 검출가능한 라벨을 모니터링하여 면역 관련된 독성 여부를 결정하는 것을 포함한다. irAE는 PD-1 - PD-L1 축 (또는 다른 표적)을 표적으로 하는 많은 IOTs가 위장관, 폐 및 갑상선을 비롯한 정상 조직에 대한 면역 공격을 또한 촉진시킬 수 있다는 사실에서 기인될 수 있다. 이러한 면역-관련된 부작용은 상당한 빈도로 발생하며, 일부 환자에서는 심각하고 때로는 치명적인 결과를 초래한다. 인간화된 CPIs의 확장된 생체 내 t1/2는 이러한 독성에 기여하는 것과 관련된다. 면역 관련된 독성은 CD8 결합 국소화의 증가로 표시된다. 본 발명은 따라서 CPIs로 인한 비-종양 조직에서 irAEs를 확인하기 위한 신속하고, 비-침습성 방법을 제공한다. 이 방법은 CD8 항원 결합 구조체와 함께 면역-PET를 이용하여 CPI 요법을 제공받은 환자의 비-종양 조직에서 CD8 함유하는 세포의 비정상적인 축적을 확인한다. 만일 면역 관련된 독성이 심각하거나 또는 비가역적이라면 체크포인트 억제제 요법을 중단하고, 만일 면역 관련된 독성이 심각하거나 비가역적이지 않다면 해당 체크포인트 억제제 요법을 지속하면서 CD8 수준의 모니터링을 지속하여 이들 수준이 더 낮아질 때까지 모니터링한다. 일부 구체예들에서, irAE를 탐지하는 방법은 체크포인트 억제제 요법에서 인간 대상체를 식별하는 것을 포함한다. irAE를 탐지하는 방법의 일부 구체예들에서, 종양의 위치는 irAE를 경험하는 장기 또는 시스템을 나타낸다.
- [0792] **상기 구체예들중 임의의 것과 복합되거나/대체될 수 있는 추가 구체예들**
- [0793] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 방사선 용량은 0.5-3.0 mCi+/-20%의 양으로 투여된다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 방사선 용량은 0.5-3.0 mCi+/-10%의 양으로 투여된다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 방사선 용량은 0.5-3.0 mCi+/-5%의 양으로 투여된다.
- [0794] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 방사선 용량은 0.4-3.6 mCi의 양으로 투여된다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 방사선 용량은 0.45-3.3 mCi의 양으로 투여된다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 방사선 용량은 0.475-3.15 mCi의 양으로 투여된다.
- [0795] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체의 양은 0.2 - 10 mg이다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 상기 항원 결합 구조체의 양은 약 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 또는 20 mg, 또는 앞서 언급한 값들 중 임의의 두 가지로 특정된 범위 내의 값이다.
- [0796] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 해당 CD8 항원 결합 구조체의 크기는 105 kDa 미만이다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 해당 CD8 항원 결합 구조체의 크기는 약 75, 80, 85, 90, 95, 100, 또는 105 kDa 미만이며, 또는 앞서 언급한 값들 중 임의의 두 가지로 특정된 범위 내의 값이다.
- [0797] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 해당 CD8 항원 결합 구조체는 <sup>89</sup>Zr에 연계된다.
- [0798] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 항원 결합 구조체의 투여 후, 프로세스의 후속 단계로 가기 전, 6 ~ 36 시간이 경과된다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 항원 결합 구조체의 투여 후, 프로세스의 후속 단계로 가기 전, 약 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 또는 36 시간이 경과되거나, 또는 앞서 언급한 값들 중 임의의 두 가지로 특정된 범위 내의 값의 시간이 경과된다.
- [0799] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, PET 스캔 시간은 40 분 미만이다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, PET 스캔 시간은 약 30, 25, 20, 15, 10, 또는 5 분, 또는 앞서 언급한 값들 중 임의의 두 가지로 특정된 범위 내의 값이다.
- [0800] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, PET 스캔 시간은 25 분 미만 ~ 2 분 초과다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, PET 스캔 시간은 25 분 미만 ~ 5 분 초과다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, PET 스캔 시간은 25 분 미만 ~ 10 분 초과다.

본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, PET 스캔 시간은 25 분 미만 ~ 15 분 초과다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, PET 스캔 시간은 25 분 미만 ~ 20 분 초과다.

- [0801] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 해당 대상체는 치료요법을 제공받고, 이때 이 치료요법은 다음중 적어도 하나로부터 선택된다: 에피타라기모드(eftilagimod) 알파, 레라티맵, OMP-313M32, EOS8844488, TJT6, AB154, 그리고 듀얼 TIGIT/PD-L1-표적화된 소-분자 약물.
- [0802] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 해당 대상체는 치료요법을 제공받고, 이때 이 치료요법은 다음중 적어도 하나로부터 선택된다: LAG-3에 대한 항체 그리고 TIGIT에 대한 항체, MK-4280, MK-7684, 및/또는 케이트루다(Keytruda)와 복합되어 앞서 기술된 것중 임의의 것.
- [0803] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 해당 대상체는 치료요법을 제공받고, 이때 이 치료요법은 다음중 적어도 하나로부터 선택된다: EOS8844488, TJT6, AB154, 아우리겐(Aurigene), 및/또는 듀얼 TIGIT/PD-L1 억제제.
- [0804] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 상태는 다음중 하나 또는 그 이상에서 선택된다: (A) i) 면역 염증화된 또는 ii) 면역 배제된 또는 면역 불모, (B) 상동성 침윤, 이질성 침윤, 및/또는 (C) 염증화된 종양의 경우: 높은 수준의 염증, 중간 수준의 염증, 낮은 수준의 염증.
- [0805] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, CD8+ TIL 로드(load)에 대해 PET를 통하여 대상체 신체의 적어도 30%가 스캔된다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, CD8+ TIL 로드에는 대해 PET를 통하여 대상체 신체의 적어도 40%가 스캔된다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, CD8+ TIL 로드에는 대해 PET를 통하여 대상체 신체의 적어도 50%가 스캔된다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, CD8+ TIL 로드에는 대해 PET를 통하여 대상체 신체의 적어도 60%가 스캔된다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, CD8+ TIL 로드에는 대해 PET를 통하여 대상체 신체의 적어도 70%가 스캔된다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, CD8+ TIL 로드에는 대해 PET를 통하여 대상체 신체의 적어도 80%가 스캔된다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, CD8+ TIL 로드에는 대해 PET를 통하여 대상체 신체의 적어도 90%가 스캔된다. 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, CD8+ TIL 로드에는 대해 PET를 통하여 대상체 신체의 100%가 스캔된다.
- [0806] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 종양 병소와 관련하여 CD8+ T 세포 존재, CD8+ T 세포 활성화, CD8+ T 세포의 수 또는 CD8+ T 세포 트래피킹(trafficking)을 변경하는 치료를 추가로 포함한다.
- [0807] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 해당 치료는 화학요법, 종양용해성 바이러스, 백신, 방사선 요법, 세포 치료요법 등에서 적어도 하나를 포함한다.
- [0808] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법, 또는 본원에서 제공된 임의의 조성물에 대한 일부 구체예들에서, 이때 해당 CD8 미니바디는 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 필수적으로 인간 아미노산 서열로 구성되며, 경쇄 가변 영역은 필수적으로 인간 아미노산 서열로 구성된다.
- [0809] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 해당 CD8 미니바디는 다음중 적어도 하나의 서열로 구성된 CD8에 결합한다: 서열 식별 번호: 24, 134, 및/또는 135 (도 34 및 도 33).
- [0810] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 상기 미니바디는 본원에서 제공된 CDR 서열 식별 번호들:중 임의의 것을 갖는 중쇄 CDRs, 그리고 본원에서 제공된 CDR 서열 식별 번호들:중 임의의 것을 갖는 경쇄 CDRs를 포함한다.
- [0811] 본원에 제공된 방법들중 임의의 방법에 대한 일부 구체예들에서, 상기 미니바디는 본원에서 제공된 중쇄 서열 식별 번호들:중 임의의 것의 중쇄 아미노산 서열에 적어도 80% 동일한 중쇄 가변 영역과 본원에서 제공된 중쇄 서열 식별 번호들:중 임의의 것을 갖는 경쇄 아미노산 서열에 적어도 80% 동일한 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0812] 본원의 방법들의 임의의 구체예들에서, 공지된 종양은 다음중 하나 또는 그 이상의 암의 암에서 선택된다: 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 그리고 백혈병, 림프성 악성 종양, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 그리고 백혈병, 림프구성 악성 종양, 편평세포 암 (가령, 상피 편평세포 암), 폐암, 소(small)-세포 폐암, 비-소 세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평 암종, 복막 암, 간세포의 암, 위 또는 위의 암, 위장암, 췌장암, 교모세포종, 경부암, 난소 암, 간 암, 방광 암, 요도관 암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 내막 또는 자궁

암종, 침샘 암종, 신장 또는 콩팥암, 전립선암, 외음 암, 갑상선암, 간의 암종, 항문 암종, 음경 암종, 흑색종, 다발성 골수종 및 B-세포 림프종, 뇌, 두경부암, 성인 및 소아 고형암, 두경부암, 성인 및 소아 고형암, 두경부 편평세포 암, 고전적 호지킨(Hodgkin) 림프종, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 요로피 암종, 미세위성 고도-불안정 암, 자궁경부암, 메르켈(Merkel) 세포 암종, 식도암, 피부 편평세포 암종, 전립선암, 비인두암, 소세포 폐 중피종, 원발성 종격동 B-세포 림프종 및 고형 종양.

- [0813] 일부 구체예들에서, 본원 발명에서 기술된 방법에서 용도 또는 약물로써 용도를 위한 항원-결합 구조체가 제공된다.
- [0814] 일부 구체예들에서, 본원 발명에서 기술된 방법에서 용도 또는 약물로써 용도를 위한 CD8 PET 추적자가 제공된다.
- [0815] 일부 구체예들에서, 상기 항원-결합 구조체 또는 CD8 PET 추적자는 0.5 초과하지만, 1.0 mCi 미만의 방사선을 제공하는 방사능라벨을 갖는다. 일부 구체예들에서, 상기 항원-결합 구조체 또는 CD8 PET 추적자는 0.75 mCi 미만의 방사선을 제공하는 방사능라벨을 갖는다.
- [0816] 일부 구체예들에서, 상기 제형, 항원-결합 구조체, 또는 CD8 PET 추적자는 다음중 적어도 하나에서의 용도를 위한 것이다: 이미지화, 탐지, 진단, 수술, 병기의 결정(staging), 치료, 치료 모니터링, 질환 진행 모니터링, 그리고 모니터링 요법.
- [0817] 일부 구체예들에서, 상기 조성물, 제형, 항원-결합 구조체, 또는 CD8 PET 추적자다음중 적어도 하나에서의 용도를 위한 것이다: 이미지화, 탐지, 진단, 수술, 단계 파악, 치료, 치료 모니터링, 질환 진행 모니터링, 그리고 CD8 의존적 장애, 임의선택적으로 암의 모니터링 요법.
- [0818] **추가적인 구체예들**
- [0819] 일부 구체예들에서, 환자 관리 주기 및 환자 스크리닝 및 선택을 위한 진단 테스트를 포함하는 동적 워크 플로우가 제공된다 (도 56).
- [0820] 일부 구체예들에서, 암 환자가 확인된다 (5608).
- [0821] 일부 구체예들에서, 암으로 확인된 환자 (5608)는 암 유형, 이미지화 데이터 (이를 테면, CT, PET, MRI, US), 종양 생검, 병리, 실험실 테스트, 분자 진단 테스트 (이를 테면, PCR, 서열화)를 기반으로 하여 진단되고, 단계가 결정된다 (5609).
- [0822] 일부 구체예들에서, 암으로 확인된 환자 (5608)의 종양 생검(5610)을 진단하고, 병기를 결정하고 (5609), 표준 치료 마커 및 추가 바이오마커에 대한 종양 생검 테스트를 기반으로 한 스크리닝 및 환자 선택에 사용된다 (5611).
- [0823] 일부 구체예들에서, 암으로 확인된 환자 (5608)의 종양 조직 생검 (5610)을 진단하고, 병기를 결정하고 (5609), 그리고 PD-L1 IHC (5601)에 대해 스크리닝하는데, 이것은 PD-1 또는 PD-L1을 표적으로 하는 CPI 요법에 대한 예후 마커다. 일부 구체예들에서, PD-L1 포지티브 NSCLC, 위암, 그리고 자궁경부 암에 대해 펌브롤리주맙 또는 대체를 나타낸다.
- [0824] 일부 구체예들에서, 암으로 확인된 환자 (5608)의 종양 조직 생검 (5610)을 진단하고, 병기를 결정하고(5609), 미세위성 불안정성 (MSI) 및 미스매치 복수 결함 (dMMR)에 대해 스크리닝하고 (5602), 이것은 MSI-H 또는 dMMR 환자에 대해 나타내는 몇 가지 CPIs와 함께 CPI 요법에 대한 예후 마커로 사용된다. 일부 구체예들에서, 펌브롤리주맙 또는 대체는 모든 MSI-H 종양에서 사용된다고 표시된다. 일부 구체예들에서, 니볼루맙 또는 대체는 MSI-H 또는 dMMR 전이성 CRC에 대해 표시된다.
- [0825] 일부 구체예들에서, 암으로 확인된 환자 (5608)의 종양 조직 생검 (5610)을 진단하고, 병기를 결정하고(5609), TMB에 대해 스크리닝하고 (5603), 이것은 종양 돌연변이 부하 (F1CDx)에 대한 부각(emerging) 마커다. 일부 구체예들에서, 높은 TMB는 CPI 치료요법에 대한 반응의 예후일 수 있다. 일부 구체예들에서, 종양 유형 및 테스트에 따른 가변성, 컷오프 메트릭(cutoff metrics)의 정의로 인해, TMB를 임상 테스트로 구현하는 데 어려움이 있을 수 있다.
- [0826] 일부 구체예들에서, 암으로 확인된 환자 (5608)의 종양 조직 생검 (5610)을 진단하고, 병기를 결정하고(5609), 그리고 IHC에 의해 종양 면역 마커 (TIM)에 대해 스크리닝한다 (5604). 일부 구체예들에서, TIM을 이용하여 종양이 면역학적으로 활성을 평가하는데, 이를 테면, 종양 침윤성 림프구의 존재 및 유형 (TILs)을 평가한다.



- [0827] 일부 구체예들에서, 종양 생검 (5610)의 테스트로부터 얻은 정보를 기반으로 하여, 해당 종양 유형 및 병기가 CPI 적격성(eligible) 여부를 결정한다(5612).
- [0828] 일부 구체예들에서, 종양 생검의 테스트로부터 얻은 정보를 기반으로 하여 (5610), 해당 종양이 실행가능한 드라이버(actionable driver) 돌연변이를 함유하는 지 여부를 결정한다 (5613).
- [0829] 일부 구체예들에서, 종양 생검의 테스트로부터 얻은 정보를 기반으로 하여 (5610), 해당 종양 유형 및 병기가 CPI 적격성 여부를 결정하고(5612), 해당 종양이 실행가능한 드라이버 돌연변이를 함유하는 지 여부를 결정한다 (5613).
- [0830] 일부 구체예들에서, 해당 종양이 실행가능한 드라이버 돌연변이를 함유한다면 (5613), 돌연변이-특이적 요법 (5615)은 면역요법을 표적화된 요법 (5616)과 복합시키거나, 또는 표적화된 요법 이후, 차선 요법으로 고려해야 한다.
- [0831] 일부 구체예들에서, 해당 종양 유형 및 병기가 CPI 적격성이라면 (5612), CPI 적격성 스크리닝이 실행되고 (5614), 이때 IHC 에 의한 PD-L1(5601), 미세위성 불안정 (MSI) 및 미스매치 복구 결함 (dMMR) (5602), 그리고 TMB (5603), 그리고 추가적인 바이오마커, 이를 테면, 순환 종양 세포 (CTC) (5605)에 대한 평가, PDL-1 PET 이미지화 (5606), T-세포 활성화에 대한 마커 (그랜자임-B, VisAct, 또는 IL2) (5607)에 대한 스크리닝, 그리고 임상적 평가에 대한 스크리닝이 수반된다.
- [0832] 일부 구체예들에서, 해당 종양이 실행가능한 드라이버 돌연변이를 함유하지 않는다면 (5613), CPI 적격성 스크리닝이 실행되고 (5614), 이때 IHC 에 의한 PD-L1 에 의한 PD-L1(5601), 미세위성 불안정 (MSI) 및 미스매치 복구 결함 (dMMR) (5602), 그리고 TMB (5603), 그리고 추가적인 바이오마커, 이를 테면, 순환 종양 세포 (CTC) (5605)에 대한 평가, PDL-1 PET 이미지화 (5606), T-세포 활성화에 대한 마커 (그랜자임-B, VisAct, 또는 IL2) (5607)에 대한 스크리닝, 그리고 임상적 평가에 대한 스크리닝이 수반된다.
- [0833] 일부 구체예들에서, 추가 생물마커에 대한 평가는 환자 혈액 샘플을 CTC (순환 종양 세포)에 대해 스크리닝이 관련된다 (5605).
- [0834] 일부 구체예들에서, 추가 생물마커에 대한 평가는 PD-L1 IHC 테스트에 대한 잠재적 대체로써 PET에 의해 PD-L1에 대한 종양 조직 생검의 이미지화(5606)가 관련된다.
- [0835] 일부 구체예들에서, 추가 생물마커에 대한 평가는 세포내 사이토킨 상태(statining)에 의해 Granzyme B, VisAct® (Cell Slight), 그리고 IL2를 결정함으로써, T-세포 활성화에 대한 종양 조직 생검의 이미지화(5607)가 관련된다.
- [0836] 일부 구체예들에서, 표준 바이오마커 및 추가 바이오마커 (5617)에 대해 CPI 적격성 스크리닝 (5614)을 기반으로 하여, 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부에 대한 결정이 내려진다 (5621).
- [0837] 일부 구체예들에서, PET (5606)에 의해 PD-L1 IHC (5601) 및 PD-L1에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5614)을 기반으로 하여, 해당 암이 PD-L1+인지를 확인한다 (5618). 해당 암이 PD-L1+ (5618)인 경우, 환자가 CPI 치료를 받아야하는지 여부(5621), 가령, 환자가 CPI 치료를 받아야하는지 여부 (5623)를 결정한다.
- [0838] 일부 구체예들에서, PET (5606)에 의해 PD-L1 IHC (5601) 및 PD-L1에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5614)을 기반으로 하여, 해당 암이 PD-L1+인지를 확인한다 (5618). 해당 암이 PD-L1+ (5618)인 경우, 환자가 CPI 치료를 받아야하는지 여부(5621), 가령, 해당 환자는 대체요법/다른 치료 요법 (5622)을 받아야 하는지 여부를 결정한다.
- [0839] 일부 구체예들에서, PET (5606)에 의해 PD-L1 IHC (5601) 및 PD-L1에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5614)을 기반으로 하여, 해당 암이 PD-L1+인지를 확인한다 (5618). 해당 암이 PD-L1+ (5618)인 경우, 환자가 CPI 치료를 받아야하는지 여부(5621), 가령, 환자가 CPI 요법 (5622) 및 대체요법/다른 치료요법 (5623)을 받아야 하는지 여부를 결정한다.
- [0840] 일부 구체예들에서, 미세위성 불안정성미세위성 불안정성 (MSI) 및 미스매치 복구 결함 (dMMR) (5602), 그리고 TMB (5603)에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5614)을 기반으로 하여, 해당 암이 높은 돌연변이 로드를 갖는 지를 확인한다(5619). 해당 암이 높은 돌연변이 로드를 갖는 것으로 밝혀지면(5619), 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부(5621), 가령, 해당 환자가 CPI 요법을 받아야 하는지 (5622)를 결정한다.
- [0841] 일부 구체예들에서, 미세위성 불안정성미세위성 불안정성 (MSI) 및 미스매치 복구 결함 (dMMR) (5602), 그리고

TMB (5603)에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5614)을 기반으로 하여, 해당 암이 높은 돌연변이 로드를 갖는 지를 확인한다(5619). 해당 암이 높은 돌연변이 로드를 갖는 것으로 밝혀지면(5619), 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부(5621), 가령, 해당 환자가 대체요법/다른 치료요법 (5623)을 받아야 하는 지를 결정한다.

[0842] 일부 구체예들에서, 미세위성 불안정성/미세위성 불안정성 (MSI) 및 미스매치 복구 결함 (dMMR) (5602), 그리고 TMB (5603)에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5614)을 기반으로 하여, 해당 암이 높은 돌연변이 로드를 갖는 지를 확인한다(5619). 해당 암이 높은 돌연변이 로드를 갖는 것으로 밝혀지면(5619), 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부(5621), 가령, 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부 (5623) 및 대체요법/다른 치료요법 (5622)을 받아야 하는 지를 결정한다.

[0843] 일부 구체예들에서, 종양 면역 마커 (5604), 그리고 T-세포 활성 (5607)에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5614)을 기반으로 하여, 암 면역 미세환경이 핫 또는 콜드 종양 면역 반응을 갖는지 (5620)를 결정한다. 해당 암이 "핫" 종양 면역 반응 (5620)을 보인다면, 환자가 CPI 치료 (5622)를 받아야 하는지 여부를 결정한다(5621).

[0844] 일부 구체예들에서, 종양 면역 마커 (5604), 그리고 T-세포 활성 (5607)에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5614)을 기반으로 하여, 암 면역 미세환경이 핫 또는 콜드 종양 면역 반응을 갖는지 (5620)를 결정한다. 해당 암이 "핫" 종양 면역 반응 (5620)을 보인다면, 환자가 대체요법/다른 치료요법 (5623)을 받아야 하는지 여부를 결정한다(5621).

[0845] 일부 구체예들에서, 종양 면역 마커 (5604), 그리고 T-세포 활성 (5607)에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5614)을 기반으로 하여, 암 면역 미세환경이 핫 대비(versus) 콜드 종양 면역 반응을 갖는지 (5620)를 결정한다. 해당 암이 "핫" 종양 면역 반응 (5620)을 보인다면, 환자가 CPI 치료 (5622) 또는 대체요법/다른 치료요법 (5623)을 받아야 하는지 여부를 결정한다(5621).

[0846] 일부 구체예들에서, 환자 관리 주기 및 치료 개시 및 효과 모니터링을 위한 진단 테스트를 포함하는 동적 워크플로우가 제공된다 (도 57).

[0847] 일부 구체예들에서, CPI 치료요법을 받아야 하는 환자가 식별된다 (5711).

[0848] 일부 구체예들에서, 치료 계획(regimen)이 선택되고, CPI 요법으로 지정된 환자 (5711)에 대한 치료요법이 개시된다(5712).

[0849] 일부 구체예들에서, 치료 계획이 선택되고, CPI 요법으로 지정된 환자 (5711)를 위한 개시된 치료요법(5712)은 모드- 또는 복합 CPI, Select CPI Rx (PD-1, PD-L1, CTLA-4), 및/또는 비-CPI 요법과 관련된다. 일부 구체예들에서, 승인된 CPIs에는 PD-1 체크포인트 억제제 (헵브롤리주맵, 니볼루맵, 케미플리맵), PD-L1 체크포인트 억제제 (아테졸리주맵, 아벨루맵, 두르발루맵), 그리고 CTLA-4 체크포인트 억제제 (이필리루맵), 또는 대체요법이 내포된다. 그 이후, 일부 구체예들에서, 치료요법 효과는 이미지화 및/또는 임상적 평가를 기반으로 모니터링된다.

[0850] 일부 구체예들에서, 치료요법 효과가 모니터링된다 (5713).

[0851] 일부 구체예들에서, 치료요법 효과는 이미지화 (5720) 및/또는 임상적 평가를 기반으로 하여 모니터링된다(5713).

[0852] 일부 구체예들에서, 치료요법 효과는 표준 케어 이미지화 (5720)를 기반으로 모니터링되며(5713), 그리고 CT에 의한 종양 부하 결정 (5708)이 관련되며, 이는 전반적인 임상적 평가를 수반한다. 일부 구체예들에서, 임상 시도에서 CT에 의한 종양 부하의 평가(5708)를 위해, CT에 의한 종양 부하는 조영 증강 CT(5708)에 대한 RECIST 1.1 기준으로 결정된다. 일부 구체예들에서, CT에 의한 종양 부하 평가는 기선, (t1) ~6-12 주, (t2) t1 이후~4-12 주, 그 다음 매 ~6-12 주 (5708) 시점에서 이미지화와 관련된다.

[0853] 일부 구체예들에서, 치료요법 효과는 표준 케어 이미지화 (5720)를 기반으로 모니터링되며(5713), PET에 의한 종양 대사 평가(5709)와 관련된다. 일부 구체예들에서, PET에 의한 종양 대사 평가(5709)는 FDG-PET를 이용한 이미지화를 수반하여, 종양 성장 및 활성에 대한 치료로써 종양 대사를 모니터링한다 (5709).

[0854] 일부 구체예들에서, CT에 의한 종양 부하 결정을 기반으로 하여(5708), 치료요법에 대한 반응 여부를 결정한다 (5714).

[0855] 일부 구체예들에서, PET에 의한 종양 대사 평가를 기반으로 하여(5709), 치료요법에 대한 반응 여부를 결정한다 (5714).

- [0856] 일부 구체예들에서, CT(5708)에 의한 종양 부하 결정 및 PET에 의한 종양 대사 평가(5709)를 기반으로 하여, 치료요법에 대한 반응 여부를 결정한다(5714).
- [0857] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응 평가를 기반으로 하여(5714), 치료요법에 대한 반응이 있는지를 결정하고, 이 치료요법의 완료 여부를 결정한다(5716).
- [0858] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응 평가를 기반으로 하여(5714), 치료요법에 대한 반응이 있는지를 결정하고, 이 치료요법의 완료 여부를 결정한다(5716). 해당 치료요법이 완료되지 않는다면, CPI 치료를 지속한다(5717).
- [0859] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응 평가를 기반으로 하여(5714), 치료요법에 대한 반응이 있는지를 결정하고, 이 치료요법의 완료 여부를 결정한다(5716).
- [0860] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응 평가를 기반으로 하여(5714), 치료요법에 대한 반응이 있는지를 결정하고, 이 치료요법의 완료 여부를 결정한다(5716). 해당 치료요법이 완료된다면, CPI 치료를 종결한다(5718).
- [0861] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응 평가를 기반으로 하여(5714), 치료요법에 대한 반응이 없는 것으로 결정되면, 추가적인 이미지화 및/또는 임상적 평가를 실행한다.
- [0862] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응 평가를 기반으로 하여(5714), 치료요법에 대한 반응이 없는 것으로 결정되면, 추가적인 이미지화 및/또는 임상적 평가는 허위진행을 배제하는 것과 관련된다(5710). 만일 CT(5708)에 의한 종양 부하 이미지에서 진행으로 나타나면, 해당 환자는 적어도 4 주-추적하여 허위진행을 배제하기 위해 iRC 또는 iRECIST 지침을 따르는 지 확인한다(5710). 일부 구체예들에서, FDG-PET가 또한 이용된다(5709).
- [0863] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응 평가를 기반으로 하여(5714), 치료요법에 대한 반응이 없는 것으로 결정되면, 추가 이미지화 및/또는 임상적 평가가 허위진행(5710)을 배제하기 위해 실행되고, 그리고 임의선택적으로, 해당 치료요법 효과가 모니터링된다(5713).
- [0864] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응 평가를 기반으로 하여(5714), 치료요법에 대한 반응이 없는 것으로 결정되면, 해당 치료요법을 변경한다(5715).
- [0865] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응 평가를 기반으로 하여(5714), 치료요법에 대한 반응이 없는 것으로 결정되면, CPI 용량 또는 계획에서 변화가 있는 치료요법으로 변경된다(5715).
- [0866] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응 평가를 기반으로 하여(5714), 치료요법에 대한 반응이 없는 것으로 결정되면, 해당 치료요법은 비-CPI 요법과 관련된 것으로 변경된다(5715).
- [0867] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응 평가를 기반으로 하여(5714), 치료요법에 대한 반응이 없는 것으로 결정되면, 해당 치료요법은 CPI 용량 또는 계획에서의 변화 및 비-CPI 요법과 관련된 것으로 변경된다(5715).
- [0868] 일부 구체예들에서, 환자 관리 주기 및 치료 독성 모니터링을 위한 진단 테스트를 포함하는 동적 워크 플로우가 제공된다(도 58).
- [0869] 일부 구체예들에서, CPI 요법을 위한 환자를 식별한다(5813).
- [0870] 일부 구체예들에서, CPI 요법을 위한 환자를 식별하고(5813), 그리고 치료 계획을 선택하고, 치료요법을 개시한다(5814).
- [0871] 일부 구체예들에서, CPI 요법을 받은 환자를 식별하고(5813), 그리고 치료 계획을 선택하고, 모노- 또는 복합 CPI, Select CPI Rx (PD-1, PD-L1, CTLA-4), 및/또는 비-CPI 요법이 관련된 치료요법을 개시한다(5814). 일부 구체예들에서, 승인된 CPIs에는 PD-1 체크포인트 억제제 (렘브롤리주맙, 니볼루맙, 케미플리주맙), PD-L1 체크포인트 억제제 (아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙), 그리고 CTLA-4 체크포인트 억제제 (이필리루맙), 또는 대체요법이 내포된다.
- [0872] 일부 구체예들에서, 치료 계획을 선택하고, 치료요법을 개시한(5814) CPI 요법(5813)의 환자를 독성(면역-관련된 부작용, irAEs)에 대해 모니터링한다(5815).
- [0873] 일부 구체예들에서, 치료 계획을 선택하고, 치료요법을 개시한(5814) CPI 요법(5813)의 환자는 이 환자 병력,

이미지화, 및/또는 실험실 테스트를 기반으로 하여 독성 (irAEs)에 대해 모니터링한다 (5815).

- [0874] 일부 구체예들에서, 치료 계획을 선택하고, 치료요법을 개시한 (5814) CPI 요법 (5813)의 환자를 독성 (irAEs)에 대해 모니터링한다 (5815). 일부 구체예들에서, 표준 케어 모니터링 테스트 (5823)는 면역-관련된 독성 탐지 (5811) 및 차등적 진단 irAEs (5812)와 관련된다.
- [0875] 일부 구체예들에서, 치료 계획을 선택하고, 치료요법을 개시한 (5814) CPI 요법 (5813)의 환자를 독성 (irAEs)에 대해 모니터링한다 (5815). 일부 구체예들에서, 표준 케어 모니터링 테스트는 환자 병력, 실험실 테스트, 및/또는 CT, 및/또는 MRI를 기반으로 한 이미지화에 의해 irAE 탐지와 관련된 면역-관련된 독성 탐지 (5811)와 관련된다.
- [0876] 일부 구체예들에서, 면역-관련된 독성 탐지 (5811)를 기반으로 한 독성에 대한 모니터링 후, 독성에 대해 결정한다 (5816).
- [0877] 일부 구체예들에서, 면역-관련된 독성 탐지 (5811)를 기반으로 한 독성에 대한 모니터링 후, 독성에 대해 결정한다 (5816). 독성이 없다면, CPI 치료를 지속/재개한다 (5817).
- [0878] 일부 구체예들에서, 면역-관련된 독성 탐지 (5811)를 기반으로 한 독성에 대한 모니터링 후, 독성에 대해 결정한다 (5816). 독성이 없다면, 모노- 또는 복합 CPI 요법 관련된 CPI 치료를 지속/재개한다 (5817).
- [0879] 일부 구체예들에서, 면역-관련된 독성 탐지 (5811)를 기반으로 한 독성에 대한 모니터링 후, 독성에 대해 결정한다 (5816). 독성이 있다면, 면역-관련된 독성 진단을 확인하고, 다른 원인을 배제하고, 그리고 환자 독성을 직접 관리하기 위해, 차등적 진단 irAEs (5812)을 기반으로 한 평가를 실행한다. 이러한 평가는 환자 병력, 실험실 테스트, 이미지화를 이용한 진단과 관련된다.
- [0880] 일부 구체예들에서, 차등적 진단 irAEs (5812) 기반 평가 후, 임의선택적으로, 면역요법제를 지속하면서 독성이 치료된다 (5818).
- [0881] 일부 구체예들에서, 차등적 진단 irAEs를 기반으로 한 평가 후(5812), 해당 독성이 심각한지 또는 비가역적인지 여부를 결정한다 (5819).
- [0882] 일부 구체예들에서, 차등적 진단 irAEs를 기반으로 한 평가 후(5812), 해당 독성이 심각한지 또는 비가역적인지 여부를 결정하고 (5819), CPI 치료는 중단되고, 면역억제가 개시된다 (5822).
- [0883] 일부 구체예들에서, 차등적 진단 irAEs를 기반으로 한 평가 후(5812), 해당 독성이 심각한지 또는 비가역적인지 여부를 결정하고 (5819), CPI 치료는 중단되고, 스테로이드 및/또는 면역억제제가 관련된 면역억제가 개시된다 (5822).
- [0884] 일부 구체예들에서, 차등적 진단 irAEs를 기반으로 한 평가 후(5812), 해당 독성이 심각한지 또는 비가역적인지 여부를 결정하고 (5819), CPI 치료는 유예되고, 면역억제가 개시된다 (5820).
- [0885] 일부 구체예들에서, 차등적 진단 irAEs를 기반으로 한 평가 후(5812), 해당 독성이 심각한지 또는 비가역적인지 여부를 결정하고 (5819), CPI 치료는 유예되고, 스테로이드 및/또는 면역억제제 관련된 면역억제가 개시된다 (5820).
- [0886] 일부 구체예들에서, 해당 독성이 심각한지 또는 비가역적인지 여부를 결정하고 (5819), CPI 치료는 유예되고, 스테로이드 및/또는 면역억제제 관련된 면역억제가 개시되고 (5820), 해당 독성이 해소된 것인지 여부를 평가한다 (5821)
- [0887] 일부 구체예들에서, 해당 독성이 해소된 것인지 여부의 평가(5821)에서 해당 독성이 해소되지 않은 것으로 나타나면, CPI 치료는 중단되고, 면역억제가 개시된다 (5822).
- [0888] 일부 구체예들에서, 해당 독성이 해소된 것인지 여부의 평가(5821)에서 해당 독성이 해소되지 않은 것으로 나타나면, CPI 치료는 중단되고, 스테로이드 및/또는 면역억제제 관련된 면역억제가 개시된다 (5822).
- [0889] 일부 구체예들에서, 해당 독성이 해소된 것인지 여부의 평가(5821)에서 해당 독성이 해소된 것으로 나타나면, CPI 치료를 지속/재개한다 (5817).
- [0890] 일부 구체예들에서, 해당 독성이 해소된 것인지 여부의 평가(5821)에서 해당 독성이 해소된 것으로 나타나면, 단일- 또는 복합 CPI 요법 관련된 CPI 치료를 지속/재개한다 (5817).



- [0891] 일부 구체예들에서, 환자 관리 주기 및 제품 개념 사용 사례에 대한 환자 스크리닝 및 선택을 위한 진단 테스트를 포함하는 동적 워크 플로우가 제공된다 (도 59).
- [0892] 일부 구체예들에서, 암 환자가 확인된다 (5904).
- [0893] 일부 구체예들에서, 암으로 확인된 환자 (5904)는 암 유형, 이미지화 데이터 (이를 테면, CT, PET, MRI, US), 종양 생검, 및 병리, 실험실 테스트, 분자 진단 테스트 (이를 테면, PCR, 서열화)를 기반으로 하여 진단되고, 단계가 결정된다 (5905).
- [0894] 일부 구체예들에서, 암 환자가 확인되고 (5904), 진단 및 병기 결정되고(5905), 종양 생검을 취하고 (5906), T-세포 PET 이미지화가 실행된다(5907).
- [0895] 일부 구체예들에서, 암 환자가 확인되고 (5904), 진단 및 병기 결정되고(5905), 종양 생검을 취하고 (5906), 생체내 T-세포 트래피킹의 탐지(5901) 관련된 T-세포 PET 이미지화가 실행된다 (5907).
- [0896] 일부 구체예들에서, 암 환자가 확인되고 (5904), 진단 및 병기 결정되고(5905), 종양 생검을 취하고 (5906), 치료요법 결정을 안내하기 위해, 트래피킹의 탐지 (5901) 관련된 T-세포 PET 이미지화가 실행된다 (5907). 일부 구체예들에서, 생체내 T-세포 트래피킹의 탐지 (5901)는 환자의 전신 면역 상태 측정 (5921) (이를 테면, T-세포 트래피킹)을 제공한다.
- [0897] 일부 구체예들에서, 암 환자가 확인되고 (5904), 진단 및 병기 결정되고(5905), 종양 생검을 취하고 (5906), 치료요법 결정을 안내하기 위해, 트래피킹의 탐지 (5901) 관련된 T-세포 PET 이미지화가 실행된다 (5907). 일부 구체예들에서, 생체내 세포 트래피킹의 탐지 (5901)는 다음을 포함하는 환자의 암 면역 상태의 척도 (이를 테면, T-세포 트래피킹) (5922)를 제공한다: (i) 전체 암 면역 로드; 및/또는 (ii) 각 종양 병소의 면역 상태 (이를 테면, T-세포 트래피킹).
- [0898] 일부 구체예들에서, 암 환자가 확인되고 (5904), 진단 및 병기 결정되고(5905), 종양 생검을 취하고 (5906), 치료요법 결정을 안내하기 위해, 트래피킹의 탐지 (5901) 관련된 T-세포 PET 이미지화가 실행된다 (5907). 일부 구체예들에서, 생체내 세포 트래피킹의 탐지 (5901)는 환자의 전신 면역 상태 측정 (5921) (이를 테면, T-세포 트래피킹) 및 다음을 포함하는 환자의 암 면역 상태의 척도 (이를 테면, T-세포 트래피킹) (5922)를 제공한다: (i) 전체 암 면역 로드; 및/또는 (ii) 각 종양 병소의 면역 상태 (이를 테면, T-세포 트래피킹).
- [0899] 일부 구체예들에서, 암 환자가 확인되고 (5904), 진단 및 병기 결정되고(5905), 종양 생검을 취하고 (5906), 치료요법 선별을 안내하는 데 사용되는 질환 예후에 대한 테스트 (5902)로써 T-세포 PET 이미지화가 실행된다 (5907).
- [0900] 일부 구체예들에서, 암 환자가 확인되고 (5904), 진단 및 병기 결정되고(5905), 종양 생검을 취하고 (5906), CPI 요법에 대한 반응을 예측하는 테스트(5903)로써 T-세포 PET 이미지화가 실행된다 (5907).
- [0901] 일부 구체예들에서, 암 환자가 확인되고 (5904), 진단 및 병기 결정되고(5905), 종양 생검을 취하고 (5906), 그리고 CPI 요법이 유익할 것이기 때문에, 이것을 이용해야만 하는 환자를 식별하기 위해 (5923), CPI 요법에 대한 반응을 예측하는 테스트 (5903)로써 T-세포 PET 이미지화가 실행된다 (5907).
- [0902] 일부 구체예들에서, 암 환자가 확인되고 (5904), 진단 및 병기 결정되고(5905), 종양 생검을 취하고 (5906), 그리고 CPI 요법이 유익하지 않을 것이기 때문에, 이것을 이용하지 않아야만 하는 환자를 식별하기 위해 (5924), CPI 요법에 대한 반응을 예측하는 테스트 (5903)로써 T-세포 PET 이미지화가 실행된다 (5907).
- [0903] 일부 구체예들에서, 암 환자가 확인되고 (5904), 진단 및 병기 결정되고(5905), 종양 생검을 취하고 (5906), CPI 요법에 대한 반응을 예측하는 테스트(5903)로써 T-세포 PET 이미지화가 다음을 위해 실행된다 (5907): A. CPI 요법이 유익할 것이기 때문에 (5923), 이 요법을 이용해야만 하는 환자를 식별하고, 그리고 CPI 요법이 유익하지 않을 것이기 때문에(5924), 이 요법을 이용하지 않아야만 하는 환자를 식별한다.
- [0904] 일부 구체예들에서, 종양 생검 (5906)의 테스트로부터 얻은 정보를 기반으로 하여, 또는 T-세포 PET 이미지화를 기반으로 하여 (5907), 해당 종양 유형 및 병기가 CPI 적격성 여부를 결정한다(5908).
- [0905] 일부 구체예들에서, 종양 생검의 테스트로부터 얻은 정보를 기반으로 하여 (5906),, 또는 T-세포 PET 이미지화를 기반으로 하여 (5907), 해당 종양이 실행가능한 드라이버 돌연변이를 함유하는 지를 결정한다 (5909).
- [0906] 일부 구체예들에서, 종양 생검의 테스트로부터 얻은 정보를 기반으로 하여 (5906),, 또는 T-세포 PET 이미지화

를 기반으로 하여 (5907), 해당 종양 유형 및 병기가 CPI 적격성 여부를 결정하고(5908), 해당 종양이 실행가능한 드라이버 돌연변이를 함유하는 지 여부를 결정한다 (5909).

- [0907] 일부 구체예들에서, 해당 종양이 실행가능한 드라이버 돌연변이를 함유한다면 (5908), 돌연변이-특이적 요법 (5911)은 면역요법을 표적화된 요법 (5912)과 복합시키거나, 또는 표적화된 요법 이후, 차선 요법으로 고려해야 한다.
- [0908] 일부 구체예들에서, 해당 종양 유형 및 병기가 CPI 적격성이라면 (5908), CPI 적격성 스크리닝이 실행되고 (5910), 이는 IHC 에 의한 PD-L1 (5601; 도 56), 미세위성 불안정 (MSI) 및 미스매치 복구 결함 (dMMR) (5602; 도 56), 그리고 TMB (5603; 도 56), 그리고 추가 생물마커에 대한 평가는 (5605-5607; 도 56), 그리고 임상적 평가를 수반한다.
- [0909] 일부 구체예들에서, 해당 종양이 실행가능한 드라이버 돌연변이를 함유하지 않는다면 (5909), CPI 적격성 스크리닝이 실행되며 (5910), 이는 IHC 에 의한 PD-L1 (5601; 도 56), 미세위성 불안정 (MSI) 및 미스매치 복구 결함 (dMMR) (5602; 도 56), 그리고 TMB (5603; 도 56), 그리고 추가 생물마커에 대한 평가는 (5605-5607; 도 56), 그리고 임상적 평가를 수반한다.
- [0910] 일부 구체예들에서, 표준 바이오마커 및 추가 바이오마커 (5913)에 대해 CPI 적격성 스크리닝 (5910)을 기반으로 하여, 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부에 대한 결정이 내려진다 (5917).
- [0911] 일부 구체예들에서, 표준 및 추가 바이오마커 (5913)에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5910)을 기반으로 하여, 해당 암이 PD-L1+인지를 확인한다 (5914). 해당 암이 PD-L1+인 경우 (5914), 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부를 결정한다 (5917).
- [0912] 일부 구체예들에서, 표준 및 추가 바이오마커 (5913)에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5910)을 기반으로 하여, 해당 암이 PD-L1+인지를 확인한다 (5914). 해당 암이 PD-L1+(5914)인 경우, 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부(5917), 가령, 해당 환자는 대체요법/다른 치료 요법(5918)을 받아야 하는지 여부를 결정한다.
- [0913] 일부 구체예들에서, 표준 및 추가 바이오마커 (5913)에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5910)을 기반으로 하여, 해당 암이 PD-L1+인지를 확인한다 (5914). 해당 암이 PD-L1+ (5914)인 경우, 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부(5917), 가령, 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부 (5919)를 결정한다.
- [0914] 일부 구체예들에서, 표준 및 추가 바이오마커 (5913)에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5910)을 기반으로 하여, 해당 암이 PD-L1+인지를 확인한다 (5914). 해당 암이 PD-L1+ (5914)인 경우, 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부(5917), 가령, 환자가 대체/기타 요법을 받아야 하는지 여부 (5918) 또는, 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부 (5919)를 결정한다.
- [0915] 일부 구체예들에서, 표준 및 추가 바이오마커 (5913)에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5910)을 기반으로 하여, 해당 암이 높은 돌연변이 로드를 갖는 지를 확인한다(5915). 해당 암이 높은 돌연변이 로드를 갖는 것으로 밝혀지면(5915), 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부(5917)를 결정한다.
- [0916] 일부 구체예들에서, 표준 및 추가 바이오마커 (5913)에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5910)을 기반으로 하여, 해당 암이 높은 돌연변이 로드를 갖는 지를 확인한다(5915). 해당 암이 높은 돌연변이 로드를 갖는 것으로 밝혀지면(5915), 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부(5917), 가령, 해당 환자가 대체요법/다른 치료요법 (5918)을 받아야 하는 지를 결정한다.
- [0917] 일부 구체예들에서, 표준 및 추가 바이오마커 (5913)에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5910)을 기반으로 하여, 해당 암이 높은 돌연변이 로드를 갖는 지를 확인한다(5915). 해당 암이 높은 돌연변이 로드를 갖는 것으로 밝혀지면(5915), 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부(5917), 가령, 해당 환자가 CPI 요법을 받아야 하는지 (5919)를 결정한다.
- [0918] 일부 구체예들에서, 표준 및 추가 바이오마커 (5913)에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5910)을 기반으로 하여, 해당 암이 높은 돌연변이 로드를 갖는 지를 확인한다(5915). 해당 암이 높은 돌연변이 로드를 갖는 것으로 밝혀지면(5915), 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부(5917), 가령, 가령, 해당 환자가 대체요법/다른 치료요법을 받아야 하는지 여부(5918) 또는 해당 환자가 CPI 요법을 받아야 하는지 (5919)를 결정한다.
- [0919] 일부 구체예들에서, 대체에서 생체내 세포 트래피킹의 탐지 (5901), 치료요법 선별 안내에 이용되는 질환 예후의 테스트 (5902), 및/또는 CPI 요법에 대한 반응을 예측하는 테스트 (5903)가 연루된 표준 및 추가 바이오마커

(5913)에 대한 CPI 적격성 스크리닝 (5910)을 기반으로 하여, 해당 암이 핫 대비(versus) 콜드 종양 면역 반응을 보이는지 결정한다 (5916).

- [0920] 일부 구체예들에서, 해당 암이 핫 대비(versus) 콜드 종양 면역 반응을 보이는지 결정을 기반으로 하여(5916), 해당 암이 "핫" 종양 면역 반응을 보인 것으로 확인된 경우, 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부를 결정한다 (5917).
- [0921] 일부 구체예들에서, 해당 암이 핫 대비(versus) 콜드 종양 면역 반응을 보이는지 결정을 기반으로 하여(5916), 해당 암이 "핫" 종양 면역 반응을 보인 것으로 확인된 경우, 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부를 결정하는데 (5917), 가령, 해당 환자가 대체요법/다른 치료요법을 받아야 하는지 여부를 결정한다(5918).
- [0922] 일부 구체예들에서, 해당 암이 핫 대비(versus) 콜드 종양 면역 반응을 보이는지 결정을 기반으로 하여(5916), 해당 암이 "핫" 종양 면역 반응을 보인 것으로 확인된 경우, 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부를 결정하는데 (5917), 가령, 해당 환자가 CPI 요법을 받아야 하는지 여부를 결정한다 (5919).
- [0923] 일부 구체예들에서, 해당 암이 핫 대비(versus) 콜드 종양 면역 반응을 보이는지 결정을 기반으로 하여(5916), 해당 암이 "핫" 종양을 보인 것으로 확인된 경우, 환자가 CPI 치료를 받아야 하는지 여부를 결정하는데(5917), 가령, 해당 환자가 CPI 요법을 받아야 하는지 (5919) 또는 대체요법/다른 치료요법을 받아야 하는 지를 결정한다 (5918).
- [0924] 일부 구체예들에서, 환자 관리 주기 및 치료 개시 및 제품 사용 사례에 대한 효과 모니터링을 위한 진단 테스트를 포함하는 동적 워크 플로우가 제공된다 (도 60).
- [0925] 일부 구체예들에서, CPI 요법을 받은 환자를 식별한다 (6010).
- [0926] 일부 구체예들에서, 치료 계획이 선택되고, CPI 요법으로 지정된 환자 (6011)에 대한 치료요법이 개시된다 (6010).
- [0927] 일부 구체예들에서, 치료요법이 선택되고, 치료요법의 효과를 모니터링하고, 그리고 T-세포 PET 이미지화를 기반으로 하여 치료요법을 조정한다 (6014).
- [0928] 일부 구체예들에서, 치료 계획이 되고, CPI 요법으로 지정된 환자 (6010)를 위한 치료요법을 개시하고 (6011), 해당 환자에 가장 효과적일 것 같은 치료요법 (모노- 또는 복합)이 선택된다 (6005).
- [0929] 일부 구체예들에서, 치료 계획이 선택되고, CPI 요법으로 지정된 환자 (6010)를 위해 개시된 치료요법(6011)은 모노- 또는 복합 CPI, Select CPI Rx (PD-1, PD-L1, CTLA-4), 및/또는 비-CPI 요법과 관련된다. 일부 구체예들에서, 승인된 CPIs에는 PD-1 (렘브롤리주맵, 니볼루맵, 케미플리맵), PD-L1 (아테졸리주맵, 아벨루맵, 두르발루맵), 그리고 CTLA-4 (이필리루맵), 또는 대체요법이 내포된다. 그 이후, 일부 구체예들에서, 치료요법 효과는 이미지화 및/또는 임상적 평가를 기반으로 모니터링된다.
- [0930] 일부 구체예들에서, 치료요법 효과는 면역 활성화 (이를 테면, T-세포 트래피킹) 치료요법 결정을 안내하기 위해 (6004), 종양 병소-간 이종성의 측정을 기반으로 한 T-세포 PET 이미지화 (6014)에 의해 모니터링된다(6012).
- [0931] 일부 구체예들에서, 치료요법 효과는 치료요법에 대한 반응이 있는지 여부를 결정하기 위해(6006), 면역요법에 대한 약동학적 반응을 모니터링하기 위해 면역 활성화 (이를 테면, T-세포 트래피킹)의 초기 탐지용으로 T-세포 PET 이미지화 (6014)에 의해 모니터링된다(6012).
- [0932] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응이 있는지 여부를 결정하기 위해 (6006) 면역요법에 대한 약동학적 반응을 모니터링하기 위해 면역 활성화 (이를 테면, T-세포 트래피킹)의 초기 탐지를 기반으로 하여, 치료 요법에 대한 반응 유무가 결정된다 (6013).
- [0933] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응이 있는지 여부를 결정하기 위해 (6006) 면역요법에 대한 약동학적 반응을 모니터링하기 위해 면역 활성화 (이를 테면, T-세포 트래피킹)의 초기 탐지를 기반으로 하여, 치료 요법에 대한 반응이 있는 것으로 결정되면 (6013). 치료요법을 완료할 것인지 여부가 결정된다 (6016).
- [0934] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응이 있는지 여부를 결정하기 위해 (6006) 면역요법에 대한 약동학적 반응을 모니터링하기 위해 면역 활성화 (이를 테면, T-세포 트래피킹)의 초기 탐지를 기반으로 하여, 치료 요법에 대한 반응을 평가하고 (6013), 치료요법이 완료되지 않은 것으로 결정되면 (6016), CPI 치료는 모노- 또는 복합 CPI 요법을 기반으로 하여 지속된다 (6017).

- [0935] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응이 있는지 여부를 결정하기 위해 (6006) 면역요법에 대한 약동학적 반응을 모니터하기 위해 면역 활성화 (이를 테면, T-세포 트래피킹)의 초기 탐지를 기반으로 하여, 치료 요법에 대한 반응을 평가하고 (6013), 치료요법이 완료된 것으로 결정되면 (6016), 치료요법 기간을 평가하고, 치료요법이 종료될 때[PP8] (6009)와 CPI 치료가 종료될 때가 결정된다 (6018)
- [0936] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응이 있는지 여부를 결정하기 위해 (6006) 면역요법에 대한 약동학적 반응을 모니터하기 위해 면역 활성화 (이를 테면, T-세포 트래피킹)의 초기 탐지를 기반으로 하여, 치료요법에 대한 반응을 평가하고 (6013), 치료요법에 대한 반응이 없는 것으로 결정되면, 허위진행 대비(vs) 진짜 진행의 차등적 진단 (6007)을 위해, T-세포 PET 이미지가 실시된다 (6014).
- [0937] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응이 있는지 여부를 결정하기 위해 (6006) 면역요법에 대한 약동학적 반응을 모니터하기 위해 면역 활성화 (이를 테면, T-세포 트래피킹)의 초기 탐지를 기반으로 하여, 치료요법에 대한 반응을 평가하고 (6013), 치료요법에 대한 반응이 없는 것으로 결정되면, 허위진행 대비(vs) 진짜 진행의 차등적 진단 (6007)을 위해, T-세포 PET 이미지가 실시되고 (6014), 그리고 임의선택적으로, 치료요법 효과가 모니터된다 (6012).
- [0938] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응이 있는지 여부를 결정하기 위해 (6006) 면역요법에 대한 약동학적 반응을 모니터하기 위해 면역 활성화 (이를 테면, T-세포 트래피킹)의 초기 탐지를 기반으로 하여, 치료요법에 대한 반응을 평가하고 (6013), 치료요법에 대한 반응이 없는 것으로 결정되면, 허위진행 대비(vs) 진짜 진행의 차등적 진단 (6007)을 위해, T-세포 PET 이미지가 실시되고(6014), 그리고 단일-요법에서 복합-요법으로 전환시키고(6008), 및/또는 CPI 용량 또는 계획을 변경시키거나 및/또는 비-CPI 요법을 이용하는 것과 관련된, 치료요법 (6015)을 변경할 것인지 결정 (단일-요법 실패 후 복합 CPI의 효능 예측)한다.
- [0939] 일부 구체예들에서, 치료요법에 대한 반응이 있는지 여부를 결정하기 위해 (6006) 면역요법에 대한 약동학적 반응을 모니터하기 위해 면역 활성화 (이를 테면, T-세포 트래피킹)의 초기 탐지를 기반으로 하여, 치료요법에 대한 반응을 평가하고 (6013), 치료요법에 대한 반응이 없는 것으로 결정되면, 허위진행 대비(versus) 진짜 진행의 차등적 진단 (6007)을 위해, T-세포 PET 이미지가 실시되고(6014), 그리고 단일-요법에서 복합-요법으로 전환시키고(6008), 및/또는 CPI 용량 또는 계획을 변경시키거나 및/또는 비-CPI 요법을 이용하는 것과 관련된, 치료요법 (6015)을 변경할 것인지 결정 (단일-요법 실패 후 복합 CPI의 효능 예측)하고, 그리고 CPI 치료는 종료된다(6018).
- [0940] 일부 구체예들에서, 환자 관리 주기 및 치료 독성 모니터링을 위한 진단 테스트를 포함하는 동적 워크 플로우가 제공된다 (도 61).
- [0941] 일부 구체예들에서, CPI 요법을 받은 환자를 식별한다 (6112).
- [0942] 일부 구체예들에서, CPI 요법을 받은 환자를 식별하고 (6112), 그리고 치료 계획을 선택하고, 그리고 치료요법을 개시한다 (6113).
- [0943] 일부 구체예들에서, CPI 요법을 받은 환자를 식별하고 (6112), 그리고 치료 계획을 선택하고, 모노- 또는 복합 CPI, Select CPI Rx (PD-1, PD-L1, CTLA-4), 및/또는 비-CPI 요법이 관련된 치료요법을 개시한다(6113). 일부 구체예들에서, 승인된 CPIs에는 PD-1 (팸브롤리주맵, 니볼루맵, 케미플리맵), PD-L1 (아테졸리주맵, 아벨루맵, 두르발루맵), 그리고 CTLA-4 (이필리루맵), 또는 대체요법이 내포된다.
- [0944] 일부 구체예들에서, 치료 계획을 선택하고, 치료요법을 개시한 (6113) CPI 요법 (6112)의 환자를 독성 (irAEs)에 대해 모니터링한다 (6114).
- [0945] 일부 구체예들에서, 치료 계획을 선택하고, 치료요법을 개시한 (6113) CPI 요법 (6112)의 환자는 이 환자 병력, 이미징, 및/또는 실험실 테스트를 기반으로 하여 독성 (irAEs)에 대해 모니터링한다 (6114).
- [0946] 일부 구체예들에서, 치료 계획을 선택하고, 치료요법을 개시한 (6113) CPI 요법 (6112)의 환자를 독성 (irAEs)에 대해 모니터링한다 (6114). 일부 구체예들에서, 이러한 모니터링 테스트는 T-세포 PET 이미지를 기반으로 한다(6122).
- [0947] 일부 구체예들에서, 치료 계획을 선택하고, 그리고 치료요법을 개시한 (6113) CPI 요법 (6112)의 환자를 T-세포 PET 이미지를 기반으로(6122) 독성 (irAEs) (6114)에 대해 모니터링하고, 환자가 증상을 보이기 전에 조기 징후 또는 면역-관련 독성 위험을 모니터링하기 위한 예측 또는 조기 발견 방법으로 사용된다(6110).



- [0948] 일부 구체예들에서, 환자가 증상을 보이기 전에 조기 징후 또는 면역-관련 독성(irAEs) 위험을 모니터링하기 위한 예측 또는 조기 발견 방법으로(6110), 독성을 모니터링한 후 (6114), 독성에 대해 결정한다 (6115).
- [0949] 일부 구체예들에서, 환자가 증상을 보이기 전에 조기 징후 또는 면역-관련 독성(irAEs) 위험을 모니터링하기 위한 예측 또는 조기 발견으로(6110), 독성을 모니터링한 후 (6114), 독성에 대해 결정한다 (6115). 독성이 없다면, 모노- 또는 복합 CPI 요법을 기반으로 하여 CPI 치료는 지속된다(6116).
- [0950] 일부 구체예들에서, 환자가 증상을 보이기 전에 조기 징후 또는 면역-관련 독성(irAEs) 위험을 모니터링하기 위한 예측 또는 조기 발견 방법으로(6110), 독성을 모니터링한 후 (6114), 독성에 대해 결정한다 (6115). 독성이 있다면, irAE 차등적 진단에 관한 평가는 면역-관련 독성과 비-면역-관련 징후 및 증상 간의 구별에 의해 이루어진다 (6111).
- [0951] 일부 구체예들에서, 환자가 증상을 보이기 전에 조기 징후 또는 면역-관련 독성(irAEs) 위험을 모니터링하기 위한 예측 또는 조기 발견 방법으로(6110), 독성을 모니터링한 후 (6114), 독성에 대해 결정한다 (6115). 독성이 있다면, irAE 차등적 진단에 관한 평가는 면역-관련 독성과 비-면역-관련 징후 및 증상 간의 구별에 의해 이루어지고 (6111), 그리고 임의선택적으로, 면역요법을 지속하면서 독성은 치료된다 (6117).
- [0952] 일부 구체예들에서, 환자가 증상을 보이기 전에 조기 징후 또는 면역-관련 독성(irAEs) 위험을 모니터링하기 위한 예측 또는 조기 발견 방법으로(6110), 독성을 모니터링한 후 (6114), 독성에 대해 결정한다 (6115). 독성이 있다면, irAE 차등적 진단에 관한 평가는 면역-관련된 독성 대비(versus) 비-면역 병태를 구별하기 위해 (6123), 면역-관련 독성과 비-면역-관련 징후 및 증상 간의 구별에 의해 이루어진다 (6111).
- [0953] 일부 구체예들에서, 환자가 증상을 보이기 전에 조기 징후 또는 면역-관련 독성(irAEs) 위험을 모니터링하기 위한 예측 또는 조기 발견 방법으로(6110), 독성을 모니터링한 후 (6114), 독성에 대해 결정한다 (6115). 독성이 있다면, irAE 차등적 진단에 관한 평가는 종양-관련된 독성 대비 약물-관련된 독성을 구별하기 위해 (6124), 면역-관련 독성과 비-면역-관련 징후 및 증상 간의 구별에 의해 이루어진다 (6111).
- [0954] 일부 구체예들에서, 면역-관련된 독성과 비-면역-관련된 징후 및 증상을 구별하기 위한 irAE 차등적 진단을 한 후 (6111), 해당 독성이 심각한지 또는 비가역적인지 여부를 결정한다 (6118).
- [0955] 일부 구체예들에서, 면역-관련된 독성과 비-면역-관련된 징후 및 증상을 구별하기 위한 irAE 차등적 진단을 한 후 (6111), 독성이 심각하거나 또는 비가역적인 것으로 결정된다면(6118), CPI 치료는 중단되고, 면역억제가 개시된다 (6121).
- [0956] 일부 구체예들에서, 면역-관련된 독성과 비-면역-관련된 징후 및 증상을 구별하기 위한 irAE 차등적 진단을 한 후 (6111), 독성이 심각하거나 또는 비가역적인 것으로 결정된다면(6118), CPI 치료는 중단되고, 스테로이드 및/또는 면역억제제 관련된 면역억제가 개시된다 (6121).
- [0957] 일부 구체예들에서, 면역-관련된 독성과 비-면역-관련된 징후 및 증상을 구별하기 위한 irAE 차등적 진단을 한 후 (6111), 독성이 심각하지 않거나 또는 비가역적인 것이 아닌 것으로 결정된다면, CPI 치료는 유예되고, 면역억제가 개시된다 (6119).
- [0958] 일부 구체예들에서, 면역-관련된 독성과 비-면역-관련된 징후 및 증상을 구별하기 위한 irAE 차등적 진단을 한 후 (6111), 독성이 심각하지 않거나 또는 비가역적인 것이 아닌 것으로 결정된다면, CPI 치료는 유예되고, 스테로이드 및/또는 면역억제제 관련된 면역억제가 개시된다 (6119).
- [0959] 일부 구체예들에서, 해당 독성이 심각한지 또는 비가역적인지 여부를 결정하고, CPI 치료는 유예되고, 스테로이드 및/또는 면역억제제 관련된 면역억제가 개시되고 (6119), 해당 독성이 해소된 것인지 여부를 평가한다 (6120)
- [0960] 일부 구체예들에서, 해당 독성 해소 여부의 평가해서 독성이 해소된 것으로 평가되면(6120), CPI 치료를 지속한다 (6116).
- [0961] 일부 구체예들에서, 해당 독성 해소 여부의 평가해서 독성이 해소된 것으로 평가되면(6120), 모노- 또는 복합 CPI 요법 관련된 CPI 치료를 지속한다(6116).
- [0962] 일부 구체예들에서, 해당 독성 해소 여부의 평가해서 독성이 해소되지 않은 것으로 평가되면(6120), CPI 치료는 중단되고, 면역억제가 개시된다 (6121).

- [0963] 일부 구체예들에서, 해당 독성 해소 여부의 평가해서 독성이 해소되지 않은 것으로 평가되면(6120), CPI 치료는 중단되고, 스테로이드 및/또는 면역억제제 관련된 면역억제가 개시된다 (6121).
- [0964] **추가적으로 번호로 매겨진 구체예들**
- [0965] 다음의 구체예들은 선택적인 조합으로 제시된 것이며, 이에 국한되지 않는다. 번호가 부여된 배열은 임의의 다른 번호가 부여된 배열과 복합될 수 있거나, 또는 본 명세서에 제공된 임의의 구체예들 또는 개시와 복합될 수 있다.
- [0966] 배열 번호:
- [0967] 1. 생체내에서 CD8을 모니터링하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [0968] CD8 미니바디를 대상체에게 제공하고, 이때 해당 CD8 미니바디는 CD8(도 1C에 나타난 것과 같이)에 결합하고, 이때 해당 미니바디는 검출가능한 마커로 라벨되며; 그리고 해당 CD8 미니바디를 해당 대상체에게 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체 안에 해당 CD8 미니바디의 분포를 모니터링한다.
- [0969] 2. 생체내에서 CD8을 모니터링하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [0970] CD8 미니바디를 대상체에게 제공하고, 이때 해당 CD8 미니바디는 CD8(도 1C에 나타난 것과 같이)에 결합하고, 이때 해당 미니바디는 검출가능한 마커로 라벨되며; 그리고 해당 대상체 안에 해당 CD8 미니바디의 분포를 모니터링하고, 이때 이러한 모니터링은 해당 대상체  $\text{mm}^2$  당 500개 또는 그 미만의 CD8을 함유하는 세포로 침윤된 조직을 탐지할 수 있고, 이때 모니터링은 PET를 통하여 이루어진다.
- [0971] 3. CD8 포지티브 세포를 시각화시키는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [0972] CD8 미니바디를 대상체에게 제공하고, 이때 해당 CD8 미니바디는 검출가능한 마커로 라벨되며, 이때 해당 CD8 미니바디 서열에서 인간화되고, 인간 CD8에 결합하고; 그리고 해당 CD8 미니바디를 해당 대상체에게 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체 안에 해당 CD8 미니바디의 분포를 모니터링하고, 이때 이러한 모니터링은 해당 대상체의  $\text{mm}^2$  당 500개 또는 그 미만의 CD8 포지티브 세포로 침윤된 조직을 탐지할 수 있고, 이때 모니터링은 PET를 통하여 이루어진다.
- [0973] 4. 인간에서 세포를 가시화시키는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [0974] 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 대상체에게 제공하고, 이때 해당 수단은 검출가능한 라벨을 포함하며; 그리고 대상체에게 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 투여 후 6-36 시간 안에 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단의 제 1 분포를 이 대상체에서 모니터링하고, 결정한다.
- [0975] 5. 배열 4의 방법에서, 다음을 더 포함한다:
- [0976] 제 1 분포를 모니터링하고 결정한 이후 제 2 해당 대상체에서 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단의 분포를 모니터링하고 결정하고; 그리고
- [0977] 제 1 분포와 제 2 분포를 비교하여 분포에서 변화를 결정한다.
- [0978] 6. 배열 5의 방법에서, 이때 해당 방법은 다음을 더 포함한다:
- [0979] 제 1 치료요법적 제제를 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단과 함께 대상체에게 투여하거나, 또는 이 수단 제공에 앞서 투여하고,
- [0980] 이때 분포에서 변화를 이용하여 제 1 치료요법적 제제의 효과를 결정한다.
- [0981] 이때 만일 분포에서 변화가 종양 내 CD8 포지티브 세포 양의 증가를 나타낸다면, 적어도 제 1 치료요법적 제제의 제 2 용량을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고
- [0982] 이때 만일 분포에서 변화가 종양 내 CD8 포지티브 세포 양의 변화가 감소를 나타낸다면, 제 2 치료요법적 제제가 해당 대상체에게 투여된다.
- [0983] 7. 배열 5의 방법에서, 이때 해당 방법은 다음을 더 포함한다:
- [0984] 제 1 치료요법적 제제를 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단과 함께 대상체에게 투여하거나, 또는 이 수단 제공에 앞서 투여하고,

- [0985] 이때 분포에서 변화를 이용하여 제 1 치료요법적 제제의 효과를 결정한다.
- [0986] 이때 만일 분포에서 변화가 종양 내 CD8 포지티브 세포 양의 증가를 나타낸다면, 적어도 제 1 치료요법적 제제의 제 2 용량을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고
- [0987] 이때 만일 분포에서 변화가 종양 내 CD8 포지티브 세포 양의 변화가 없거나 또는 감소를 나타낸다면, 제 1 치료요법적 제제의 제 2 용량을 해당 대상체에게 투여하지 않는다.
- [0988] 8. 배열 5의 방법에서, 이때 해당 방법은 다음을 더 포함한다:
- [0989] 제 1 치료요법적 제제를 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단과 함께 대상체에게 투여하거나, 또는 이 수단 제공에 앞서 투여하고,
- [0990] 이때 분포에서 변화를 이용하여 제 1 치료요법적 제제의 효과를 결정한다.
- [0991] 이때 만일 분포에서 변화가 종양 내 CD8 포지티브 세포 양의 변화가 없거나 또는 증가를 나타낸다면, 적어도 제 1 치료요법적 제제의 제 2 용량을 해당 대상체에게 투여하고, 그리고
- [0992] 이때 만일 분포에서 변화가 종양 내 CD8 포지티브 세포 양의 변화가 감소를 나타낸다면, 제 1 치료요법적 제제의 제 2 용량을 해당 대상체에게 투여하지 않는다.
- [0993] 9. 대상체에게 미니바디를 투여하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [0994] 대상체에게 인간 CD8에 결합하는 라벨된 미니바디를 제공하고, 이때  $3 \text{ mCi} \pm 20\%$ 의 방사선이 라벨된 미니바디를 통하여 해당 대상체에게 제공되며, 이때 전체 단백질의 0.2 ~ 10mg의 양이 해당 대상체에게 제공된다.
- [0995] 10. 대상체에게 미니바디를 투여하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [0996] 대상체에게 인간 CD8에 결합하는 라벨된 미니바디를 제공하고, 이때  $0.75\text{--}1.5 \pm 20\%$  mCi의 방사선이 해당 라벨된 미니바디를 통하여 해당 대상체에게 제공되며, 이때 전체 단백질의 0.2 ~ 10mg의 양이 해당 대상체에게 제공된다.
- [0997] 11. 환자를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [0998] 암으로 진단받은 인간 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체의 용량을 투여하고, 이때 이 용량은 다음을 포함한다:
- [0999] 약 3 mCi의 방사선 활성을 제공하는  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체; 그리고
- [1000] 약 10 mg 또는 그 미만의 상기 항원-결합 구조체;
- [1001] 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 해당 환자에게서  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 항원-결합 구조체를 탐지하여, 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 생성시키는 것을 더 포함하며, 이때 제 1 시점은 투여 후 약 6 시간 내지 36 시간 시점이며;
- [1002] 해당 환자의 상기 제 1 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물에서 CD8 세포의 제 1 풍도 및/또는 분포를 결정하고; 그리고
- [1003] 하나 또는 그 이상의 조직에서 CD8 세포의 제 1 풍도 및/또는 분포를 기반으로 하여 해당 환자에게 암에 대한 제 1 치료를 투여한다.
- [1004] 12. 배열 8의 방법에서, 다음을 더 포함한다:
- [1005] 제 1 치료제 투여 후, 제 2 시점에 상응하는, 그리고 해당 항원-결합 구조체의 표적에 대한 제 2 부위-특이적 정보를 포함하는 환자의 제 2 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물에서 CD8 세포의 제 2 풍도 및/또는 분포를 결정하는 것을 더 포함하고; 그리고
- [1006] 이 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로 하여 해당 환자 제 2 암의 치료제를 투여한다.
- [1007] 13. 배열 9의 방법에서, 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로 하여, 제 2 치료제의 치료요법적 용량을 최적화시키는 것을 더 포함한다.
- [1008] 14. 종양을 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:

- [1009] 미니바디를 대상체에게 투여하여, 이 미니바디가 해당 대상체 내 종양에 결합하여, 라벨된 종양이 형성되도록 하고, 이때 미니바디 인간 CD8에 결합하고, 그리고 미니바디는 검출가능한 라벨에 연계되고;
- [1010] 해당 미니바디가 임의의 종양의 표면에 편향된 방식으로 결합하여 라벨된 종양을 형성하는 경우, 면역 체크포인트(checkpoint) 억제제로 구성된 군에서 선택된 치료제(treatment)를 투여하고; 그리고
- [1011] 해당 미니바디가 도처의 모든 종양에 결합하여 라벨된 종양을 형성하는 경우, 면역 체크포인트 억제제를 투여하지 않는다.
- [1012] 15. 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1013] 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 인간 미니바디를 투여하고;
- [1014] 해당 인간 미니바디의 분포를 모니터링하여 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL")의 제 1 상태를 모니터링하고; 그리고
- [1015] 적어도 신종양 조직의 제 1 TIL 상태를 기반으로 하여 해당 환자를 치료한다.
- [1016] 16. 배열 12의 방법에서, 이때 제 1 TIL 상태는 인간 미니 바디가 확인된 종양 전체에 결합하는 상태이며, 이때 제 2 TIL 상태는 해당 종양 용적에서 상동성 관주없이, 임의의 종양 가장자리에 선택적으로 결합하는 상태다.
- [1017] 17. 배열 13의 방법에서, 이때 대상체가 제 2 TIL 상태를 갖는다면, 해당 대상체에게 적합한 면역요법제가 적용된다.
- [1018] 18. 배열 12의 방법에서, 이때 대상체가 제 1 TIL 상태를 갖는다면, 신체는 종양과 적절하게 싸우고 있기 때문에, 해당 대상체에게 면역요법을 적용하지 않는다.
- [1019] 19. 배열 12-15중 임의의 하나의 방법에서, 이때 적어도 제 1 TIL 상태는 다음중 적어도 하나를 위해 이용된다:
- [1020] a. 임상 시험을 위한 인간 대상체의 분류 또는 선택,
- [1021] b. 치료요법적 치료를 위한 인간 대상체를 추천 또는 이의 적격성 결정,
- [1022] c. 이 치료요법에 대한 인간 대상체의 반응을 예측; 및/또는
- [1023] d. 다음으로 구성된 군에서 선택된 치료요법에 대한 반응 예측:
- [1024] i. 방사선요법,
- [1025] ii. 화학요법,
- [1026] iii. 생물학적 요법, 그리고
- [1027] iv. 면역요법.
- [1028] 20. 배열 1-5 및 12중 임의의 하나의 방법에서, 이때 CD8의 모니터링은 다음의 함수로써 이루어진다:
- [1029] a) 종양의 외부 가장자리에 검출가능한 마커의 분포, 이는 해당 종양의 내부 영역 또는 용적과 비교하였을 때 외부 가장자리에서 결합 증가를 나타내며; 또는
- [1030] b) 해당 종양의 내부 영역 또는 용적에서 검출가능한 마커의 분포.
- [1031] 21. 배열 17의 방법에서, 이때
- [1032] 만일 a)라면, 그 다음 해당 종양을 TIL 포지티브 종양으로 전환시키기 위해 면역요법 기반 치료요법을 해당 대상체에게 제공하고, 그리고 만일 a) 이러한 면역요법제로 치료 후 지속된다면, 그 다음 해당 대상체에게 대체 면역요법제 기반 치료요법이 제공된다.
- [1033] 22. 배열 17의 방법에서, 이때 a) 종양의 가장 바깥쪽 경계에서 마커의 적어도 10% 이상을 갖는 것으로 정의되며, 이때 해당 종양의 가장 바깥쪽 경계는 이 종양의 이미지 영역의 10%를 넘지 않는다.
- [1034] 23. 배열 17의 방법에서, 이때 b)는 내부 영역과 외부 영역 사이의 이미지 강도 차이가 100 % 이상은 되지 않는 것으로 정의되며, 이때 외부 영역은 종양 이미지 영역의 10 %를 넘지 않는 종양의 가장 바깥 쪽 경계로 정의된다.



- [1035] 24. 대상체에서 CD8 분포를 분석하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1036] 제 1 PET 이미지를 통하여 검출가능한 마커의 분포 이미지를 제공하고, 이때 해당 검출가능한 마커는 CD8 미니바디에 연계되며, 이때 해당 CD8 미니바디 인간 CD8에 결합하고, 이때 해당 CD8 미니바디는 해당 면역체에서 면역 반응을 일으키지 않고;
- [1037] 해당 대상체의 제 2 PET 이미지를 통하여 FDG 마커 분포의 이미지를 제공하고;
- [1038] 제 2 PET 이미지 위에 제 1 PET 이미지가 겹쳐진 것을 포함하는 제 3 PET 이미지를 만들어내고;
- [1039] 제 3 PET 이미지를 기반으로 종양이 TIL인지를 확인한다.
- [1040] 25. 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1041] 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고;
- [1042] 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하고 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고; 그리고
- [1043] 적어도 하나의 신생물의 TIL 상태가 네가티브라면, TIL 상태를 네가티브에서 포지티브로 전환시키기 위해, 면역요법제 ("IOT")를 해당 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [1044] 26. 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1045] 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고;
- [1046] 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하고 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고; 그리고
- [1047] 만일 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 아니라면 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 될 때까지 대체 면역요법제 ("IOT")를 해당 환자에게 투여한다.
- [1048] 27. 배열 24의 방법에서, 이때 모니터링은 투여 후 8 시간 안에 수행된다.
- [1049] 28. 배열 24 또는 25의 방법에서, 이때 이러한 모니터링 또는 제 2 모니터링은 투여 후 36 시간 안에 실시된다.
- [1050] 29. 종양을 특징화시키는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1051] 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 인간 대상체에게 적용시키고, 이때 상기 항원-결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함하고;
- [1052] 상기 검출가능한 마커 분포를 모니터링하고;
- [1053] 상기 검출가능한 마커 분포를 기반으로 한 이미지를 생성시키고; 그리고
- [1054] 사용자가 해당 종양을 특징화할 수 있도록 해당 사용자에게 해당 이미지를 나타낸다.
- [1055] 30. 이미지를 생성시키는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1056] CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 적용시키고, 이때 상기 항원-결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함하고; 그리고
- [1057] 해당 종양 내 위치 안에 적어도 하나의 검출가능한 마커를 탐지하고, 탐지된 각 검출가능한 마커에 대해 포지티브 픽셀(pixel)을 할당하고; 그리고
- [1058] 할당된 각 포지티브 픽셀 분포에 기초하여 이미지를 생성시키고, 이때 해당 이미지는 비-일과적 컴퓨터 관독가 능한 매체에 저장된다.
- [1059] 31. 양전자 방출 단층 촬영 ("PET") 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1060] 대상체에게 CD8에 결합하는 추적자를 투여하고;
- [1061] 섬광체를 제공하고;
- [1062] 해당 섬광체를 이용하여 상기 추적자에 의해 만들어진 광자 쌍을 탐지하고;
- [1063] 해당 광자 쌍의 탐지를 이용하여 해당 섬광체로부터 결과물을 가져 오고, 이를 일치 이벤트 목록으로 전환시키

도록 구성된 프로세서를 통해 처리되는 일치 이벤트 목록을 통해 추적자의 공급원을 국소화시키는 것을 포함하고, 이때 해당 대상체 내 조직 또는 신생물 mm<sup>2</sup>당 약 300 ~ 약 500개의 CD8 포지티브 세포가 탐지될 수 있다.

32. 진단 조성물을 제조하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:

미니바디를 테스페리옥사민에 콘쥬게이트시켜 Df-미니바디를 만들고;

Df-미니바디에 <sup>89</sup>Zr을 방사능라벨링시켜 방사능라벨된 미니바디를 형성시키고;

상기 방사능라벨된 미니바디를 정제하고;

해당 방사능라벨된 미니바디와 콜드 미니바디를 혼합하여 진단 조성물을 만드는 것을 포함하고, 이때 상기 미니바디와 콜드 미니바디는 CD8 상의 동일한 에피토프에 결합한다.

33. 다음을 포함하는 진단 조성물:

3.0±20% mCi의 <sup>89</sup>Zr-Df-라벨된 미니바디;

20 mM 히스티딘;

5% 슈크로스;

51-62 mM 염화 나트륨;

141-194 아르기닌; 그리고

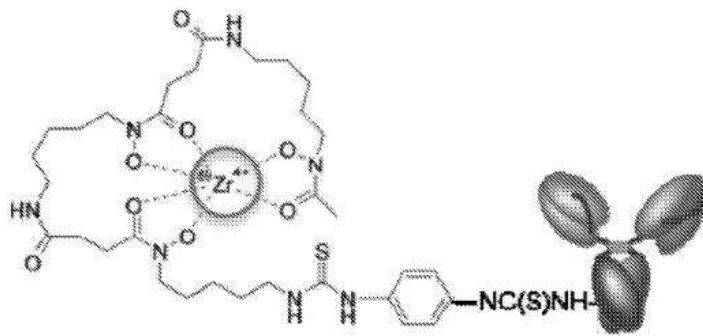
2-20 mM 글루탐산.

34. 배열 31의 조성물에서, 이때 대상체의 체중 kg당 1-250 마이크로그램의 미니바디가 존재한다.

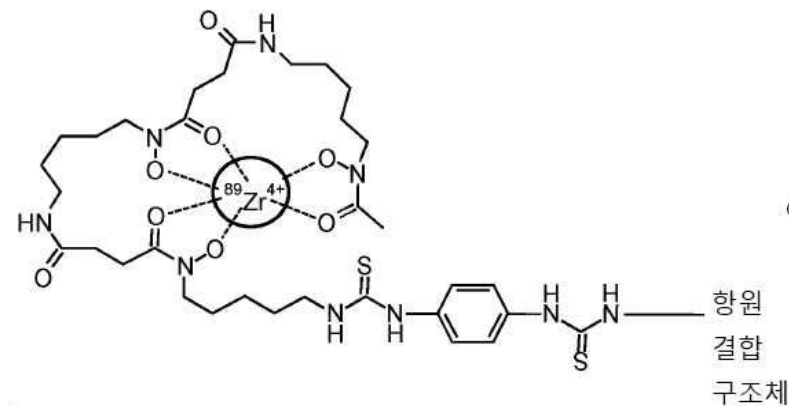
35. 배열 31의 조성물에서, 이때 1.2-1.5mg의 라벨된 미니바디가 존재한다.

36. 다음을 포함하는 진단 조성물:

다음 구조를 포함하는 라벨된 미니바디:



또는



이때 이 미니바디는 서열 식별 번호: 1, 3, 16, 또는 147의 중쇄 가변 영역과 서열 식별 번호:7, 9, 15 또는

147의 경쇄 가변 영역을 포함하고, 이때 해당 조성물은 적어도 3 mCi의 방사선을 제공한다.

- [1084] 37. 다음을 포함하는 조성물:
- [1085] CD8에 결합하고, 활성 마커를 포함하는 제 1 미니바디; 그리고
- [1086] CD8에 결합하는 제 2 미니바디, 이때 제 2 미니바디는 비활성 마커를 포함하거나, 또는 활성 마커가 결합되어 있다.
- [1087] 38. 배열 1의 조성물에서, 이때 해당 조성물 안에 제 1 미니바디와 제 2 미니바디는 약 1:7의 비율로 존재한다.
- [1088] 39. 다음을 포함하는 진단 조성물:
- [1089] 방사능라벨에 콘쥬게이트된 제 1 CD8 미니바디;
- [1090] 방사능라벨에 콘쥬게이트 안 된 제 2 CD8 미니바디, 이때 제 1 미니바디와 제 2 CD8 미니바디는 동일한 서열을 갖고, 이때 해당 조성물은 약 3 mCi의 방사선을 제공하고, 이때 해당 조성물은 전체 단백질 양의 1.5-10 mg을 제공한다.
- [1091] 40. 대상체를 이미지화시키는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1092] 상기에서 제공된 조성물중 임의의 하나를 투여하고;
- [1093] 해당 대상체를 이미지화시켜, 제 1 이미지를 얻고;
- [1094] 상기에서 제공된 조성물중 임의의 하나의 제 2 용량을 투여하고; 그리고
- [1095] 해당 대상체를 이미지화시켜 제 2 이미지를 얻고; 그리고
- [1096] 제 1 이미지를 제 2 이미지에 비교한다.
- [1097] 41. 배열 38의 방법에서, 이때 이러한 비교는 해당 대상체의 치료 반응 평가에 도움이 된다.
- [1098] 42. 배열 38의 방법에서, 이때 이러한 비교를 이용하여 해당 대상체에게 제공되는 치료요법적 용량을 결정하고, 이때 제 1 이미지를 얻은 후 제 1 잠재적 용량을 해당 대상체에게 투여한다.
- [1099] 43. 배열 1-28 및 37-39중 임의의 하나의 방법, 또는 배열 30-36중 임의의 하나의 조성물에서, 이때 해당 CD8 미니바디는 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 필수적으로 인간 아미노산 서열로 구성되며, 경쇄 가변 영역은 필수적으로 인간 아미노산 서열로 구성된다.
- [1100] 44. 배열 1-28 및 37-39중 임의의 하나의 방법, 또는 배열 30-36중 임의의 하나의 조성물에서, 이때 해당 CD8 미니바디는 서열 식별 번호:134 및/또는 135의 서열로 구성된 CD8 서열에 결합한다.
- [1101] 45. 배열 1-28 및 37-39중 임의의 하나의 방법에서, 이때 상기 미니바디는 본원에서 제공된 CDR 서열 식별 번호들:중 임의의 것을 갖는 중쇄 CDRs, 그리고 본원에서 제공된 CDR 서열 식별 번호들:중 임의의 것을 갖는 경쇄 CDRs를 포함한다.
- [1102] 46. 배열 1-28 및 37-39중 임의의 하나의 방법에서, 이때 상기 미니바디는 본원에서 제공된 중쇄 서열 식별 번호들:중 임의의 것의 중쇄 아미노산 서열에 적어도 80% 동일한 중쇄 가변 영역과 본원에서 제공된 중쇄 서열 식별 번호들:중 임의의 것을 갖는 경쇄 아미노산 서열에 적어도 80% 동일한 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [1103] 47. 모니터링과 관련된 배열들중 임의의 하나의 방법에서, 이때 이러한 모니터링은 제 1 PET 스캔을 제공함으로써 이루어진다.
- [1104] 48. 배열 44의 방법에서, 이때 모니터링은 제 2 PET 플루오로데옥시글루코스 ("FDG") PET 스캔을 제공하는 것을 더 포함한다.
- [1105] 49. 제 1 스캔 및 제 2 스캔과 관련된 배열중 임의의 하나의 방법에서, 이때 제 1 스캔과 제 2 스캔을 비교하여 신생물에서 해당 CD8의 공동-국소화 여부를 결정한다.
- [1106] 50. 신생물과 관련된 배열중 임의의 하나의 방법에서, 이때 상기 신생물은 공지의 종양이다.
- [1107] 51. 배열 1-28 및 37-39중 임의의 하나의 방법에서, 이때 상기 공지의 종양은 다음중 하나 또는 그 이상의 암에서 선택된다: 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 그리고 백혈병, 림프성 악성 종양, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 그리고 백혈병, 림프구성 악성 종양, 편평세포 암 (가령, 상피 편평세포 암), 폐암, 소(small)-세포

폐암, 비-소 세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평 암종, 복막 암, 간세포의 암, 위 또는 위의 암, 위장암, 췌장암, 교모세포종, 경부암, 난소 암, 간 암, 방광 암, 요도관 암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장 또는 콩팥암, 전립선암, 외음 암, 갑상선암, 간의 암종, 항문 암종, 음경 암종, 흑색종, 다발성 골수종 및 B-세포 림프종, 뇌, 뿐만 아니라 두경부암, 성인 및 소아 고형암, 그리고 고형 종양.

- [1108] 52. 배열 1-28 및 37-39중 임의의 하나의 치료 방법에서, 이때 상기 치료는 본원에서 제공된 면역 체크 포인트 억제제, IOT, 또는 화학치료요법적 제제가 내포되나, 이에 국한되지 않은 본원에서 제공된 치료요법중 적어도 하나를 포함한다.
- [1109] 53. 배열 1-28 및 37-39중 임의의 하나의 방법에서, 이때 CD8 분포는 PET에 의해 관찰된 CD8 포지티브 세포 밀도를 결정하는 것을 포함한다.
- [1110] 54. 다음을 포함하는 비-일과적 컴퓨터 판독가능한 매체:
- [1111] PET 스캔 이미지에 관한 데이터, 이때 해당 데이터는 상기 배열 1-28 및 37-39중 임의의 하나의 방법에 의해 획득된다.
- [1112] 55. 표준 흡수 값을 결정하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1113] 항원 결합 구조체를 대상체에게 적용하고, 이때 상기 항원 결합 구조체는 방사능활성 프로브를 포함하고;
- [1114]  $r$ 을 결정하고, 여기에서  $r$ 은 PET 스캐너를 이용하여 ROI 내에서 측정된 항원 결합 구조체로부터 나온 방사선의 방사능활성 농도 (kBq/ml)이며;
- [1115]  $a'$ 를 결정하고, 이때  $a'$ 는 주사된 방사능라벨된 추적자의 데코이-보정된 양 (kBq)이며;
- [1116] 환자의 체중,  $w$ 를 결정하고; 그리고
- [1117]  $r (a'/W)$ 의 결과로써 SUV 결정한다.
- [1118] 56. 이미지를 분석하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1119] 이미지를 제공하고;
- [1120] 해당 이미지를 만듦으로써 이 이미지 상의 첫번째 관심 영역 (ROI)을 특정하고;
- [1121] 제 1 ROI 내의 데이터 포인트에 대한 신호 강도 결정하고;
- [1122] 제 1 ROI 안에서 최대 신호 강도를 결정하고;
- [1123] 제 1 ROI 내에서 신호 강도의 평균값을 결정하고;
- [1124] 제 1 ROI 내에서 각 신호 강도를 함께 합산하여 제 1 ROI에 대한 첫번째 합산 신호를 얻고, 이때 제 1 ROI는 대상체에게 투여된 항원 결합 구조체와 연합된 검출가능한 마커의 양에 대한 데이터를 나타낸다.
- [1125] 57. 배열 55의 방법에서, 제 2 ROI에 대해 배열 2의 방법을 반복하여, 두 번째 합산 신호 수준을 얻고, 첫 번째 합산 신호 수준과 두 번째 합산 신호 수준을 비교하고, 이때 첫 번째 합산 신호 수준이 두 번째 합산 신호 수준보다 적은 경우, 이것은 제 2 ROI에서 CD8 증가가 있음을 나타낸다.
- [1126] 58. 배열 56의 방법에서, 이때 제 1 ROI는 제 2 ROI와 동일한 장소이지만, 그러나 제 1 ROI가 제공된 제 1 시점과 제 2 ROI가 제공된 제 2 시점이 상이하며, 후보 치료제는 제 1 시점 이후, 그러나 제 2 시점 이전에 투여되었다.
- [1127] 59. 배열 2, 3, 또는 28중 하나의 방법에서, 이때 상기 조직 두께는 20 마이크론이다.
- [1128] 60. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1129] 다음에 대한 응답:
- [1130] CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체에서 종양의 제 1 이미지를 제공하고;
- [1131] 후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고;
- [1132] 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 대상체 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종



양의 제 2 이미지를 제공하고;

제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여 다음을 결정한다:

a) 해당 종양이 CD8 침윤 증가를 보여주는지의 여부, 또는

b) 해당 종양이 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨을 주는지의 여부,

a)인 경우, 그러면 해당 대상체에게 이 치료요법을 지속하도록 지시한다.

61. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:

CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 1 이미지를 제공하고;

후보 치료제가 내포된 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고;

후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 2 이미지를 제공하고;

제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여 다음을 결정한다:

a) 해당 종양이 CD8 침윤 증가를 보여주는지의 여부, 또는

b) 종양이 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨을 주는지,

이때, a)인 경우, 그러면 해당 대상체에게 이 치료요법을 지속하도록 지시한다.

62. 배열 61의 방법에서, 이때 b)의 경우라면, 그 다음 또다른 라운드의 요법을 투여하고, 이 종양 내 해당 CD8 세포의 제 3 이미지를 제공하고; 제 1 이미지와 제 3 이미지를 비교하고 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소되었는지를 결정하는 것을 포함한다.; 그리고 이 종양에서 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨이 보이면, 해당 요법을 중단한다.

63. 배열 61의 방법에서, 이때 상기 치료요법은 방사선요법을 포함한다.

64. 배열 61의 방법에서, 이때 제 1 이미지는 해당 대상체의 종양 내 해당 CD8 세포의 이미지이다.

65. 배열 61의 방법에서, 이때 제 1 이미지는 해당 대상체로부터 유래된 것이 아닌 종양 내 해당 CD8 세포의 이미지이다.

66. 배열 62의 방법에서, 이때 제 1 이미지는 데이터베이스에서 얻고, 그리고 개체에서 얻거나, 또는 개체의 컬렉션의 복합 데이터이다.

67. 배열 61의 방법에서,

이때 b)의 경우라면, 그 다음, 대체 후보 치료제를 포함하는 요법을 투여하고, 그리고 이 치료요법의 투여 후, 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 이 대상체의 종양 내 해당 CD8 세포의 제 3 이미지를 제공하고;

제 3 이미지와 제 2 이미지, 또는 제 3 이미지와 제 1 이미지를 비교하여 다음을 결정한다:

c) 해당 종양이 CD8 침윤 증가를 보여주는지의 여부, 또는

d) 해당 종양이 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨을 주는지의 여부,

이때, c)인 경우, 그러면, 해당 대상체에게 대체 후보 치료제를 포함하는 치료요법을 지속할 것을 지시한다.

68. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:

CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고;

해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고; 그리고

해당 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법 치료를 중단한다.

69. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:

CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고;

- [1162] 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고; 그리고
- [1163] 만일 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 포지티브라면, 면역요법 치료를 지속하는 것을 포함한다.
- [1164] 70. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다
- [1165] 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하고;
- [1166] 그 다음 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고;
- [1167] 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고;
- [1168] 만일 대상체 안의 모든 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법 치료를 중단하는 것을 포함한다.
- [1169] 71. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1170] 기존에 면역요법제로 치료를 받지 않은 대상체에서,
- [1171] CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고;
- [1172] 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고;
- [1173] 만일 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법제를 투여하는 것을 포함한다.
- [1174] 72. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1175] 기존에 면역요법제로 치료를 받지 않은 대상체에서,
- [1176] CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고;
- [1177] 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고;
- [1178] 만일 대상체 안의 모든 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법제 투여에 반대 의견을 제시한다.
- [1179] 73. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1180] 면역요법제로 이미 치료를 받았던 환자에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하고;
- [1181] 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고; 그리고
- [1182] 만일 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 대체 면역요법제를 투여하는 것을 포함한다.
- [1183] 74. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1184] 면역요법제로 이미 치료를 받았던 환자에서 CD8 항원 결합 구조체를 이 대상체에게 투여하고;
- [1185] 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고;
- [1186] 만일 대상체 안의 모든 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법제를 투여하는 것을 포함한다.
- [1187] 75. 배열 61-74의 방법에서, 면역요법제의 선별을 통지하기 위해, 환자 샘플 내 추가적인 생물마커의 수준 측정을 더 포함한다.
- [1188] 76. 배열 75의 방법에서, 이때 추가 생물마커는 PD-L1 상태, T-세포 수용체 클론형성능, 돌연변이성 부하, 네오펜 부하, 면역 유전자 시그니처, 그리고 다중플렉스 면역조직화학에서 선택된다.
- [1189] 77. 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1190] CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하여 해당 CD8 항원 결합 구조체가 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포에 결합하여 라벨된 종양이 형성되도록 하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 인간 CD8에 결합하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨에 연계되며;

- [1191] 해당 종양에 또는 종양 주변에 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 탐지하고;
- [1192] 만일 해당 CD8 항원 결합 구조체가 임의의 종양 표면에서 편향된 방식으로 결합한다면, 그 다음 면역요법제로 구성된 군에서 선택된 치료를 투여하고; 그리고
- [1193] 만일 해당 CD8 항원 결합 구조체가 모든 종양을 통하여 비-편향된 방식으로 결합한다면, 그 다음 면역 체크포인트 억제제를 투여하지 않고,
- [1194] 만약 CD8 항원 결합 구조가 비-편향된 방식으로 결합하지만 종양 내부에 없는 경우, 그 다음 면역요법제를 투여하는 것을 포함한다.
- [1195] 78. 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1196] 인간 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체를 투여하고;
- [1197] 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하여 종양 내 제 1 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하는 것을 포함하고; 그리고
- [1198] 적어도 신종양 조직의 제 1 TIL 상태를 기반으로 하여 해당 환자를 치료한다.
- [1199] 79. 배열 78의 방법에서, 이때 제 1 TIL 상태는 해당 CD8 항원 결합 구조체가 확인된 모든 종양 용적에 결합하는 상태이며, 이때 제 2 TIL 상태는 해당 CD8 항원 결합 구조체가 편향된 방식으로 임의의 종양 가장자리에 결합하는 상태다.
- [1200] 80. 배열 79의 방법에서, 이때 대상체가 제 2 TIL 상태를 갖는다면, 해당 대상체에게 면역요법제가 적용된다.
- [1201] 81. 배열 79의 방법에서, 이때 해당 대상체가 제 1 TIL 상태를 갖는다면, 이 대상체에게 면역요법제를 투여하지 않는다.
- [1202] 82. 배열 78-81중 임의의 하나의 방법에서, 이때 적어도 제 1 TIL 상태는 다음중 적어도 하나를 위해 이용된다:
- [1203] a. 임상 시험을 위한 인간 대상체의 분류 또는 선택;
- [1204] b. 치료요법적 치료를 위한 인간 대상체를 추천 또는 이의 적격성 결정;
- [1205] c. 이 치료요법에 대한 인간 대상체의 반응을 예측; 및/또는
- [1206] d. 다음으로 구성된 군에서 선택된 치료요법에 대한 반응 예측:
- [1207] i. 방사선요법,
- [1208] ii. 화학요법,
- [1209] iii. 생물학적 요법, 그리고
- [1210] iv. 면역요법.
- [1211] 83. 배열 78-82중 임의의 하나의 방법에서, 이때 CD8 항원 결합 구조체의 모니터링은 다음의 함수로써 이루어진다:
- [1212] a) 종양 표면에서 검출가능한 마커의 분포, 이는 해당 종양의 내부 영역 또는 용적과 비교하였을 때 종양 표면에서 CD8 포지티브 세포에 대한 결합의 증가를 나타내고; 또는
- [1213] b) 해당 종양의 내부 영역 또는 용적에서 검출가능한 마커 분포.
- [1214] 84. 배열 83의 방법에서, 이때
- [1215] 만일 a) 그러면 해당 대상체에게 면역요법제를 제공하고, 만일 이러한 면역요법제로 치료 후 a)가 지속되면, 그 다음 해당 대상체에게 대체 면역요법제를 제공한다.
- [1216] 85. 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1217] 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고;
- [1218] 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하고 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고; 그리고

- [1219] 적어도 하나의 신생물의 TIL 상태가 네가티브라면, TIL 상태를 네가티브에서 포지티브로 전환시키기 위해, 면역요법제 ("IOT")를 해당 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [1220] 86. 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1221] 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하고;
- [1222] 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하고 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정하고; 그리고
- [1223] 만일 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 아니라면 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 될 때까지 대체 면역요법제 ("IOT")를 해당 환자에게 투여한다.
- [1224] 87. 배열 86의 방법에서, 이때 모니터링은 투여 후 8 시간 안에 수행된다.
- [1225] 88. 배열 86 또는 87의 방법에서, 이때 이러한 모니터링 또는 제 2 모니터링은 투여 후 36 시간 안에 실시된다.
- [1226] 89. 인간 대상체에서 종양을 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1227] 만일 인간 대상체가 제 1 치료를 제공받는다면, 해당 대상체의 종양에 CD8 세포가 있는 지를 CD8 결합 분자를 통하여 결정하고, 만일 있다면, 이 치료요법을 지속하고, 그리고 콜드라면, 이 치료요법은 제 2 치료로 변경시키고; 그리고
- [1228] 만일 해당 인간 대상체가 제 1 치료를 제공받지 않는다면, 해당 대상체의 종양에 CD8 세포가 있는 지를 CD8 결합 분자를 통하여 결정하고, 만일 있다면, 그 다음 해당 인간 대상체에게 IOT를 투여한다.
- [1229] 90. 환자를 위한 치료를 선택하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1230] CD8 결합 구조체를 인간 환자에게 투여하고;
- [1231] 해당 환자에서 종양의 TIL 상태를 결정하고, 이때 해당 종양이 콜드라면, 그 다음이 종양의 TIL 상태를 변경시키는 IOT를 투여한다.
- [1232] 91. 대상체를 위한 치료를 변경시키는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1233] 제 1 치료요법에 인간 대상체를 적용하고;
- [1234] CD8 결합 구조체를 이 인간 대상체에게 투여하고;
- [1235] 제 1 치료요법 하에 이 인간 대상체가 TIL 포지티브인 종양을 보유하는 지를 결정하고; 그리고
- [1236] 만일 제 1 치료요법 하에 해당 대상체가 TIL 포지티브인 종양을 보유한다면, 이 치료요법을 지속하고, 그리고 만일 제 1 치료요법 하에 해당 대상체가 TIL 네가티브인 종양을 보유한다면 제 1 치료요법을 중단시킨다.
- [1237] 92. 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법, 다음을 포함한다:
- [1238] 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량(dose)을 투여하고, 이때 이 용량은 다음을 포함한다:
- [1239] 약 0.5 mCi ~ 약 3.6 mCi의 방사선 활성을 제공하는 <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조체; 그리고
- [1240] 약 10 mg 또는 그 미만의 상기 항원 결합 구조체;
- [1241] 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 해당 환자에게서 <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조체를 탐지하여, 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 생성시키는 것을 더 포함하며, 이때 제 1 시점은 투여 후 약 6 시간 내지 36 시간 시점이며;
- [1242] 해당 환자의 상기 제 1 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 종양(들)에서 CD8 포지티브 세포의 제 1 풍도 및/또는 분포를 결정하고; 그리고
- [1243] 하나 또는 그 이상의 종양(들)에서 CD8의 제 1 풍도 및/또는 분포에 대한 제 1 치료제를 해당 환자에게 투여한다.
- [1244] 93. 배열 92의 방법에서, 다음을 더 포함한다:
- [1245] 제 1 치료제 투여 후, 제 2 시점에 상응하는, 그리고 해당 CD8 항원 결합 구조체의 표적에 대한 제 2 부위-특이



적 정보를 포함하는 환자의 제 2 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 종양에서 CD8 세포의 제 2 풍도 및/또는 분포를 결정하는 것을 더 포함하고; 그리고

- [1246] 해당 환자에게 이 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로 하여 제 2 치료제를 투여한다.
- [1247] 94. 배열 93의 방법에서, 환자의 제 1 이미지와 제 2 이미지의 비교를 기반으로 하여, 제 2 치료제의 치료요법적 용량을 최적화시키는 것을 더 포함한다.
- [1248] 95. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1249] CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며;
- [1250] 해당 대상체의 신체의 적어도 30%를 스캔하여 신체내 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 결정하고;
- [1251] CD8 항원 결합 구조체의 분포를 통하여 해당 대상체의 체내 적어도 두 개의 별개 종양을 식별해내고;
- [1252] 별개 두 개 종양 각각의 종양-침윤성 림프구 (TIL) 상태를 결정하고; 그리고
- [1253] 만일 이들 적어도 두 개 종양의 TIL 상태가 동일하다면, 제 1 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고, 또는 만일 이들 적어도 두 개 종양의 TIL 상태가 상이하다면, 제 2 치료요법을 해당 대상체에게 투여한다.
- [1254] 96. 배열 95의 방법에서, 이때 적어도 두 개 종양이 동일한지 또는 상이한지의 결정은 이러한 적어도 두 개 종양의 상태 및 위치를 표시하는 것과 관련된다.
- [1255] 97. 배열 95의 방법에서, 이때 표시는 두 종양의 위치를 2D 또는 3D로 표시하는 것을 포함한다.
- [1256] 98. 배열 95의 방법에서, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 <sup>89</sup>Zr로 연합된다.
- [1257] 99. 암을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1258] CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있으며;
- [1259] 해당 대상체 신체내 적어도 일차 종양과 2차 종양 상태를 확인하고,
- [1260] 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 통하여 해당 일차 종양의 TIL 상태를 확인하고;
- [1261] 일차 종양의 TIL 상태를 기반으로 하여 제 1 치료요법을 해당 대상체에게 투여하고;
- [1262] CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고 일차 종양의 후속 TIL 상태를 결정하고; 그리고
- [1263] 이러한 일차 종양의 TIL 상태를 이용하여 해당 대상체를 위한 적절한 후속 치료를 결정한다.
- [1264] 100. 배열 99의 방법에서, 이때 2차 종양의 TIL 상태는 제 1 치료요법 후에 또한 결정되지만, 이 TIL 상태는 일차 종양의 치료에 이용되지 않는다.
- [1265] 101. 배열 100의 방법에서, 이때 일차 종양의 TIL 상태는 제 1 치료요법이 제 1 종양에 효과적임을 나타내고, 따라서, 제 1 치료요법을 지속한다.
- [1266] 102. 배열 101의 방법에서, 이때 제 1 치료요법은 2차 종양에 효과적이지 않고, 그리고 제 1 치료요법을 지속한다.
- [1267] 103. 배열 100의 방법에서, 이때 제 1 치료요법은 일차 종양에 효과적이지 않지만, 그러나 2차 종양에 효과적이며, 그리고 이 방법은 제 2 치료요법을 해당 대상체에게 투여하는 것을 더 포함한다.
- [1268] 104. CD8 조성물용 제형, 해당 조성물은 다음을 포함한다:
- [1269] CD8 항원 결합 구조체, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체의 크기는 105 kDa 미만이며; 그리고
- [1270] 해당 CD8 항원 결합 구조체와 연합된 <sup>89</sup>Zr 방사능라벨, 이때 방사능라벨은 해당 제형에 대해 0.5 초과하지만, 3 (또는 3.6) mCi 미만의 방사선을 제공한다.
- [1271] 이때 해당 제형은 인간에게 투여하도록 구성된다.

- [1272] 105. 배열 104의 제형에서, 이때 방사능라벨은 0.5 초과하지만, 1.0 mCi 미만의 방사선을 제공한다.
- [1273] 106. 배열 104 또는 105의 제형에서, 이때 방사능라벨은 0.75 mCi 미만의 방사선을 제공한다.
- [1274] 107. 다음을 포함하는 CD8 미니바디 제형:
- [1275] 적어도 1.5mg의 CD8 미니바디; 그리고
- [1276] 1.5 mCi 또는 이 미만의  $^{89}\text{Zr}$ , 이때 해당 제형은 인간에게 투여하도록 구성된다.
- [1277] 108. 다음을 포함하는 조성물:
- [1278] 활성 마커를 갖는 CD8 항원 결합 구조체를 포함하는 제 1 부분; 그리고
- [1279] 비활성 마커를 갖거나, 또는 활성 마커가 없는 CD8 항원 결합 구조체를 포함하는 제 2 부분.
- [1280] 109. 배열 108의 조성물에서, 이때 해당 조성물에 존재하는 제 1 부분과 제 2 부분은 약 1:1 ~ 약 1:50 또는 약 1:7 몰 범위로 존재한다.
- [1281] 110. 다음을 포함하는 진단 조성물:
- [1282] 방사능라벨이 결합되어 있는 제 1 CD8 항원 결합 구조체; 그리고
- [1283] 방사능라벨이 결합되어 있지 않은 제 2 CD8 항원 결합 구조체,
- [1284] 이때 제 1 및 제 2 CD8 항원 결합 구조체는 동일한 아미노산 서열을 갖고, 1:1 ~ 1:50의 몰 비율로 존재하고,
- [1285] 이때 해당 조성물은 약 0.5 mCi ~ 약 3.6 mCi의 방사선을 제공하고,
- [1286] 이때 해당 조성물은 0.1-10 mg의 전체 단백질을 제공한다.
- [1287] 111. 배열 110의 진단 조성물에서, 이때 전체 단백질 양은 0.5 ~ 10 mg이다.
- [1288] 112. 진단 조성물을 제조하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1289] CD8 항원 결합 구조체를 데스페리옥사민에 콘쥬게이트시켜, Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 형성하고;
- [1290] 이 Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체에  $^{89}\text{Zr}$ 를 방사능라벨링하여 방사능라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 형성하고; 그리고
- [1291] 방사능라벨된 CD8 항원 결합 구조체와 비-방사능라벨된 (콜드) Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 혼합하여 진단 조성물을 만들고, 이때 해당 제형은 인간 투여 용으로 구성된다.
- [1292] 113. 다음을 포함하는 조성물:
- [1293]  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 CD8 항원 결합 구조체;
- [1294] 20 mM 히스티딘;
- [1295] 5% 슈크로스;
- [1296] 51-62 mM 염화 나트륨;
- [1297] 141-194 아르닌; 그리고
- [1298] 2-20 M 글루탐산, 이때 해당 조성물은 진단용으로 인간 대상체에게 투여하도록 구성된다.
- [1299] 114. 배열 113의 조성물에서, 이때 상기  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 CD8 항원 결합 구조체는 미니바디이며, 조성물은 대상체 체중 kg 당 1-250 마이크로그램을 포함한다.
- [1300] 115. 배열 114의 조성물에서, 1.2-1.5mg의 CD8 항원 결합 구조체를 포함한다.
- [1301] 116. CD8 항원 결합 구조체 제형, 해당 제형은 다음을 포함한다:
- [1302] CD8 항원 결합 구조체; 그리고
- [1303] 유리 아르기닌, 이때 해당 제형은 인간에게 투여하도록 구성된다.

- [1304] 117. 배열 116의 CD8 항원 결합 구조체 제형에서, 이때 아르기닌은 80 ~ 200 mM로 존재한다.
- [1305] 118. 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1306] 조성물 또는 제형 관련된 배열의 조성물 또는 제형중 임의의 하나 또는 그 이상을 투여하고;
- [1307] 해당 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포가 일어나도록 명시된 시간 동안 기다리고; 그리고
- [1308] 스캔을 위해 명시된 시간에 걸쳐 PET 스캔을 수행한다.
- [1309] 119. 배열 118의 방법에서, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체 분포를 위한 명시된 시간은 1 시간 ~ 36 시간이다.
- [1310] 120. 배열 118 또는 119의 방법에서, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체 분포를 위한 명시된 시간은 5 시간 ~ 24 시간이다.
- [1311] 121. 배열 118-120중 임의의 하나의 방법에서, 이때 스캔을 위한 명시된 기간은 10 분 ~ 1 시간이다.
- [1312] 122. 배열 118-121중 임의의 하나의 방법에서, 이때 스캔을 위한 명시된 기간은 12 분 ~ 40 분이다.
- [1313] 123. 배열 118-122중 임의의 하나의 방법에서, 이때 스캔을 위한 명시된 기간은 약 12 ~ 약 20 분이며, 방사능 라벨은 0.5를 초과하지만, 1.1 mCi 미만의 방사선을 제공한다.
- [1314] 124. 배열 118-123중 임의의 하나의 방법에서, 이때 방사능 라벨은 1.0 mCi 미만의 방사선이다.
- [1315] 125. 배열 118-124중 임의의 하나의 방법에서, 이때 해당 대상체에서 종양 위치, 분포, 비율 및/또는 상태를 얻기 위해 PET 스캔을 수행하고, 이때 PET 스캔 장치는 인간용으로 설정된다.
- [1316] 126. 인간 대상체에서 PET 스캔 수행 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1317] 인간 CD8 항원에 결합하는 미니바디를 투여하고, 이때 상기 미니바디는 방사능활성 라벨에 콘쥬게이트되고, 이때 이 미니바디의 투여로 0.5를 초과하지만, 1.1 mCi 미만의 방사선이 제공되며;
- [1318] 1-36 시간 동안 기다리고; 그리고
- [1319] 스캐닝을 위해 15-30분에 걸쳐 PET 스캔을 수행한다.
- [1320] 127. 양전자 방출 단층 촬영 ("PET") 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1321] CD8에 결합하는 추적자를 인간 대상체에게 투여하고;
- [1322] 섬광체를 제공하고;
- [1323] 해당 섬광체를 이용하여 상기 추적자에 의해 만들어진 광자 쌍을 탐지하고;
- [1324] 해당 광자 쌍의 탐지를 이용하여 해당 섬광체로부터 결과물을 가져 오고, 이를 일치 이벤트 목록으로 전환시키도록 구성된 프로세서를 통해 처리되는 일치 이벤트 목록을 통해 추적자의 공급원을 국소화시키는 것을 포함하고, 이때 해당 대상체 내 조직 또는 신생물 mm<sup>2</sup>당 약 300 ~ 약 500개의 CD8 포지티브 세포가 탐지될 수 있다.
- [1325] 128. 종양을 갖고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1326] 해당 대상체의 PET와 a)MRI 또는 b)CT의 복합 이미지를 제공하고, 이때 상기 복합 이미지에서 적어도 하나의 종양 영역과 CD8 ROI의 겹쳐진 부분이 드러나고, 이때 적어도 하나의 종양 영역은 a) MRI 데이터 또는 b) CT 데이터에 의해 특정되며, 그리고 해당 CD8 ROI는 PET 데이터에 의해 특정되고;
- [1327] 해당 PET와 a) MRI 또는 b) CT의 복합 이미지를 검토하여 환자의 종양 TIL 상태를 결정하고; 그리고
- [1328] 해당 종양이 TIL 네가티브라면, 이 환자에게 IOT 치료를 제공한다.
- [1329] 129. 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1330] 후보 치료제를 인간 대상체에게 투여하고;
- [1331] 인간 대상체에 있는 종양의 크기가 해당 후보 치료제에 반응하여 증가되었는지 또는 감소되었는지 여부를 결정하고;
- [1332] 해당 후보 치료제 이후, 크기가 감소되었다면, 그런 다음, CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 후보 치료제

에 반응하여 종양 안에 존재하는 CD8의 양이 증가되었는지를 결정하고,

- [1333] 이때 CD8의 양 증가 없이 종양 크기 증가는 종양 진행을 나타내는 반면, CD8의 양 증가와 함께 종양 크기의 증가 종양 허위진행을 나타내고, 이때 만일 해당 환자가 종양 허위진행을 경험하는 경우, 치료는 지속되며, 이때 만일 해당 환자가 종양 진행을 경험하는 경우, 치료는 변경된다.
- [1334] 130. 배열 129의 방법에서, 이때 해당 환자는 허위 진행을 갖는 것으로 의심되는 환자로 먼저 식별된다.
- [1335] 131. 인간 환자에게 면역요법 사용 후, 종양 진행과 종양 허위진행을 구별해내는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1336] CD8 항원 결합 구조체를 인간 대상체에게 투여하고,
- [1337] 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포와 제 1 ROI를 탐지하고;
- [1338] 그 다음, 후보 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하고,
- [1339] 그 다음, 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포와 제 2 ROI를 탐지하고,
- [1340] 이때 CD8 결합의 증가 없이 종양 크기가 증가한다면 종양 진행을 나타내는 반면, CD8 결합 증가와 함께 종양 크기의 증가는 종양 허위진행을 나타내고, 이때 만일 해당 환자가 종양 허위진행을 경험하는 경우, 치료는 지속되며, 이때 만일 해당 환자가 종양 진행을 경험하는 경우, 치료는 변경된다.
- [1341] 132. 종양을 가지고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1342] CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 그리고 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포와 제 1 ROI를 탐지하고;
- [1343] 후보 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하고,
- [1344] 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포와 제 2 ROI를 탐지하고,
- [1345] 이때,
- [1346] a) 만일 제 1 ROI와 비교하여 제 2 ROI가 동일하거나 또는 더 큰 영역이라면 (해당 대상체에 대해), 그리고 CD8 침윤 증가를 나타낸다면, 그러면 해당 후보 면역요법제 투여를 지속하며; 또는
- [1347] b) 만일 제 1 ROI와 비교하여 제 2 ROI가 동일하거나 또는 더 큰 영역이라면 (해당 대상체에 대해), CD8 침윤의 증가가 없는 것으로 나타나면, 그러면 후보 면역요법제의 투여를 중단한다.
- [1348] 133. 라벨을 인간 대상체에게 투여하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1349]  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 투여하고;
- [1350] 약 6 시간 이내에, 대상체의  $^{18}\text{F}$  분포에 대해 해당 대상체를 PET 스캔하고;
- [1351] CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는  $^{89}\text{Zr}$ 에 연계되며; 그리고
- [1352] 해당 CD8 항원 결합 구조체의 투여 후 36 시간 이내에,  $^{89}\text{Zr}$ 의 분포에 대해 해당 대상체에서 PET 스캔을 수행한다.
- [1353] 134. 배열 133의 방법에서, 이때 대상체의  $^{18}\text{F}$  분포에 대해 대상체의 PET 스캔은 약 2 시간 이내에 실시된다.
- [1354] 135. 배열 133의 방법에서,  $^{18}\text{F}$ 의 분포를  $^{89}\text{Zr}$ 의 분포와 비교하여, 해당 대상체에서 서로 겹쳐지는  $^{18}\text{F}$  또는  $^{89}\text{Zr}$  분포가 상승된 영역이 있는 지를 확인하는 것을 더 포함하고, 이때  $^{18}\text{F}$ 가 상승된 영역이 동일한 영역에서 겹쳐지는  $^{89}\text{Zr}$  상승이 또한 있다면 이는 이 종양이 TIL 포지티브임을 나타내고, 그리고 동일한 영역에서 겹쳐지는  $^{89}\text{Zr}$  상승이 없다면, 이 종양은 TIL 네가티브로 결정되는 것을 더 포함한다.
- [1355] 136. 배열 133의 방법에서, 이때  $^{18}\text{F}$  투여와 CD8 항원 결합 구조체의 투여 간의 기간은 10 일을 넘지 않는다.
- [1356] 137. 인간 대상체의 이미지를 준비하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:



- [1357] MRI 또는 FDG-PET 스캔 현시와 관련된 제 1 데이터 세트를 제공하고, 이때 MRI 또는 FDG-PET 스캔은 적어도 하나의 종양을 표시하고;
- [1358]  $^{89}\text{Zr}$ -CD8 항원 결합 구조체의 PET 스캔 현시와 관련된 제 2 데이터 세트를 제공하고, 이때 제 2 데이터 세트는 적어도 하나의 CD8 관심 영역 ("ROI")을 나타내고; 그리고
- [1359] 이들 두 데이터 세트로부터 복합 이미지를 만들어내고, 이때 이 복합 이미지는 적어도 하나의 종양과 적어도 하나의 CD8 ROI의 비교를 제공한다.
- [1360] 138. 대상체에서 CD8 분포를 분석하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1361] 제 1 PET 이미지를 통하여 검출가능한 마커의 분포 이미지를 제공하고, 이때 해당 검출가능한 마커는 CD8 항원 결합 구조체에 연계되며;
- [1362] 해당 대상체의 제 2 PET 이미지를 통하여 FDG 마커 분포의 이미지를 제공하고;
- [1363] 제 2 PET 이미지 상에 제 1 PET 이미지가 겹쳐진 것이 포함되는 제 3 이미지를 만들어내고; 그리고
- [1364] 이러한 제 3 이미지를 기반으로 하여 종양의 TIL 상태를 확인한다.
- [1365] 139. 배열 138의 방법에서, 이때 FDG 마커는  $^{18}\text{F}$ 이다.
- [1366] 140. 종양 특징을 확인하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1367] 인간 대상체 안에  $^{18}\text{F}$  분포를 스캐닝하여 적어도 하나의 종양을 확인하고;
- [1368] 인간 대상체에서  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 스캐닝하여 해당 대상체 내  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승되었는지를 확인하고; 그리고
- [1369] 적어도 하나의 종양이 대상체에서 임의의 하나 또는 그 이상의  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승된 장소와 중첩된다면 해당 종양은 염증화된 것으로 확인된다.
- [1370] 141. 배열 140의 방법에서, 이때 하나 또는 그 이상의  $^{89}\text{Zr}$  농도 상승은 적어도 하나의 종양 성장 영역이 아닌, 그러나 이 종양을 함유하는 동일한 장기 내 있는 위치와 비교하여 상승된다.
- [1371] 142. 배열 140의 방법에서,  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승된 위치와 종양의 위치가 겹쳐지지 않는다면, 이 종양은 IOT로 치료하는 것을 더 포함한다.
- [1372] 143. 배열 140의 방법에서, 이때 대상체에서 적어도 하나의 종양이  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승된 임의의 하나 또는 그 이상을 갖는 위치와 겹쳐지지 않는다면, 해당 대상체에게 후보 치료제를 투여하여 종양의 상태를 면역 배제된 또는 면역 불모에서 침윤된 상태로 변경시킨다.
- [1373] 144. 배열 143의 방법에서, 다음을 더 포함한다:
- [1374] 인간 대상체에서 종양이  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포에 대한 스캐닝을 반복하여, 이 대상체 안에  $^{89}\text{Zr}$ 의 임의의 하나 또는 그 이상의 상승된 농도를 갖는 위치가 후보 치료요법제로 인하여 변경되었는지를 확인하고; 그리고
- [1375] 적어도 하나의 종양이  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포에서 해당 대상체 안에  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승된 임의의 하나 또는 그 이상의 위치와 중첩된다면, 해당 종양은 염증화된 것으로 확인된다.
- [1376] 145. 종양 특징을 확인하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1377]  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 제공하고;
- [1378] 종양 현시를 제공하기 위해 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하여 해당 대상체 내  $^{18}\text{F}$  분포를 확인하고;
- [1379]  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 제공하고;

- [1380] 대상체의 CD8 분포 현시에서 해당 대상체 내  $^{89}\text{Zr}$  농도의 상승을 확인하기 위해 해당 대상체를 PET 스캔하고; 그리고
- [1381] 해당 종양의 현시와 CD8 분포의 현시를 비교하여, 두 현시간에 중첩 영역을 확인하고, 종양 위치 영역과  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승된 영역은 종양이 염증화되고, IOT가 필요하지 않음을 나타내고, 이때 종양이 있지만, 그러나  $^{89}\text{Zr}$ 의 농도가 상승되지 않은 영역은 종양이 염증화되지 않고, 이들의 TIL 상태를 조정하기 위해 IOT가 필요함을 나타낸다.
- [1382] 146. 배열 138-145중 임의의 하나의 방법에서, 이때 제 1 시점에서  $^{18}\text{F}$ 가 대상체에게 투여되고, 또는 MRI 스캔이 실행되며, 이때  $^{89}\text{Zr}$ 은 제 1 시점 이후 10일 이내 해당 대상체에게 투여된다.
- [1383] 147. 인간 대상체의 뇌에서 고형 종양을 확인하는 방법은 다음을 포함한다:
- [1384] PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고;
- [1385] 해당 대상체의 적어도 머리를 PET로 스캔하고; 그리고
- [1386] 뇌에서 PET 검출가능한 라벨의 분포를 제공하고,
- [1387] 이때 상기 분포에서 CD8 농축된 영역의 확인은 해당 대상체의 뇌 안에 고형 종양이 존재함을 나타낸다.
- [1388] 148. 종양에 대한 치료 효과를 결정하는 방법은 다음을 포함한다:
- [1389] A. 배열 147의 방법에 의해 종양을 확인하고;
- [1390] B. 면역요법, 방사선 및/또는 화학요법을 이용하여 해당 대상체를 치료하고,
- [1391] C. 배열 147의 방법을 반복하여 B에서 치료에 후속적으로 종양 크기의 변화 또는 TIL 상태의 변화 여부를 결정하고, 이에 따라 해당 치료가 효과적인 지를 결정한다.
- [1392] 149. 배열 148의 방법에서, 이때 해당 치료가 효과적이지 않다면, 대체 치료가 해당 대상체에게 투여된다.
- [1393] 150. 생체내 CD8 함유하는 세포를 모니터링하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1394] CD8 미니바디를 인간 대상체에게 제공하고, 이때 CD8 미니바디는 인간 CD8(도 1C에 나타난 것과 같이)에 결합하고, 이때 해당 미니바디는 PET 검출가능한 마커로 라벨되며; 그리고
- [1395] 해당 대상체에서 미니바디의 분포를 모니터링하고, 이때 이러한 모니터링으로 해당 대상체의 조직 용적이 CD8 함유하는 세포의 선택된 양을 초과하여 또는 그 미만으로 침윤된 조직을 구별해내고, 이때 모니터링은 PET를 통하여 이루어진다.
- [1396] 151. 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 가시화시키는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1397] CD8 미니바디를 인간 대상체에게 투여하고, 이때 상기 미니바디는 PET 검출가능한 마커로 라벨되고, 이때 상기 미니바디 서열은 인간화되고, 인간 CD8에 결합하고; 그리고 해당 대상체에게 미니바디를 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체에서 미니바디의 분포를 모니터링하고, 이때 이 방법은 해당 조직의 용적이 해당 대상체 안에서 선택된 양을 초과하거나 또는 그 미만의 양으로 CD8 함유하는 세포에 의한 침윤이 있는지를 구별해낼 수 있고, 이때 모니터링은 PET를 통하여 이루어진다.
- [1398] 152. 배열 151의 방법에서, 이때 상기 CD8 함유하는 세포의 선택된 양은  $100\text{--}500$ 개 세포/ $\text{mm}^2$ 의 IHC 척도에 상응한다.
- [1399] 153. 배열 151-153중 임의의 하나의 방법에서, 이때 상기 CD8 함유하는 세포의 선택된 양은 4 미크론 조직 섹션에서 세포의 2.5 ~ 25%의 IHC 척도에 상응한다.
- [1400] 154. 배열 151-153중 임의의 하나의 방법에서, 이때 상기 CD8 함유하는 세포의 선택된 양은  $\text{mm}^3$ 당 10,000 ~ 100,000개 세포이다.
- [1401] 155. 배열 151-154중 하나의 방법에서, 이때 상기 조직 두께는 4 미크론이다.
- [1402] 156. 배열 151-155중 임의의 하나의 방법에서, 이때 취입 시간은 모든 CD8 항원 결합 구조체 간에 일관된다.

- [1403] 157. 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법은 다음을 포함한다:
- [1404] a) CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고;
- [1405] b) 그 이후 해당 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 PET에 의해 모니터링하는 것을 포함하고;
- [1406] 이때 이러한 모니터링으로 TIL 포지티브 종양이 확인되고,
- [1407] 이때 모니터링은 다음중 적어도 하나를 제공한다:
- [1408] a) 해당 대상체 내  $\text{mm}^2$ 당 500개 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포에 의해 침윤된 종양,
- [1409] b) 해당 대상체 내  $\text{mm}^2$ 당 500개 초과 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포에 의해 침윤된 종양,
- [1410] c) 해당 대상체 내  $\text{mm}^2$ 당 200개 초과 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포에 의해 침윤된 종양,
- [1411] d)  $\text{mm}^2$ 당 100-500개 초과 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포에 의해 침윤된 종양,
- [1412] e) 1% 미만의 CD8 함유하는 세포, 1-50%의 CD8 함유하는 세포 또는 50% 초과된 CD8 함유하는 세포에 의해 침윤된 종양,
- [1413] f) 4 마이크론 조직 섹션에서 세포의 2.5 ~ 25%의 IHC 척도에 상응하는 CD8 함유하는 세포를 포함하는 종양,
- [1414] g) 대응하는 종양의  $\text{mm}^3$  당 10,000 ~ 100,000개 CD8 함유하는 세포를 포함하는 종양,
- [1415] h) 대응하는 종양에서 CD8 함유하는 세포의 낮은 (콜드) 또는 높은 (핫) 세포 강도.
- [1416] 158. 배열 157의 방법에서, 이때 CD8 함유하는 세포의 종양 침윤은 대안으로 대응하는 종양의 생검에서 실행된 면역조직화학에 의해 확인된다.
- [1417] 159. 배열 158의 방법에서, 이때 CD8 함유하는 세포 밀도의 종양 침윤은 대응하는 종양의 생검에 의해 확인되지 않는다.
- [1418] 160. 암을 갖는 인간 대상체에서 종양 상태에 관한 다음을 포함하는 보고서:
- [1419] a. 배열 157의 방법에 따른 결과를 포함하는 섹션.
- [1420] b. 임의선택적으로, 해당 대상체의 대응하는 종양의 생검 결과에 대한 섹션;
- [1421] c. 임의선택적으로, RECIST 또는 PERCIST 기준에 따른 종양 상태에 관한 섹션.
- [1422] 161. PET를 사용하여 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 시각화시키는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1423] CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 PET 검출가능한 라벨로 라벨되며; 그리고
- [1424] 해당 CD8 항원 결합 구조체의 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하는 것을 포함하고, 이때 이러한 모니터링은 해당 대상체의  $\text{mm}^2$  당 500개 또는 그 미만의 CD8 포지티브 세포로 침윤된 조직을 탐지할 수 있고, 이때 모니터링은 PET를 통하여 이루어지고, 이 분포를 시각화시키기 위한 이미지로 전환시킨다.
- [1425] 162. 인간에서 세포를 가시화시키는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1426] 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 대상체에게 제공하고, 이때 해당 수단은 검출가능한 라벨을 포함하며; 그리고
- [1427] 대상체에게 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 투여 후 6-36 시간 안에 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단의 제 1 분포를 이 대상체에서 모니터링하고, 결정한다.
- [1428] 163. 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태를 결정하는 방법은 다음을 포함한다:
- [1429] CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 PET 검출가능한 라벨로 라벨되며, 그리고 해당 대상체에서 PET 검출가능한 라벨을 갖는 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하고;

그리고

- [1430] PET 검출가능한 라벨이 이 대상체의 공지의 종양 또는 의심이 가는 종양을 침투한 정도를 평가하고, 이때 PET 검출가능한 라벨이 해당 종양을 침투했다면, 이 종양은 TIL 포지티브이고, 만일 침투하지 못했다면, 이 종양은 TIL 네가티브이다.
- [1431] 164. 암을 가지고 있는 대상체에서 CD8 세포의 분포 변화를 이미지화시키는 방법은 다음을 포함한다:
- [1432] 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체를 투여하고;
- [1433] PET에 의해 이 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포를 결정하고;
- [1434] 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하고; 그리고
- [1435] 그 다음 PET에 의해 이 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포를 결정하는 것을 포함하고, 이때 제 1 분포와 제 2 분포의 차이는 변화를 실증한다.
- [1436] 165. 배열 164의 방법에서, 이때 제 2 분포는 해당 CD8 항원 결합 구조체의 투여 후 10일 이내에 획득된 해당 대상체의 제 2 PET 이미지를 기반으로 결정된다.
- [1437] 166. 배열 164의 방법에서, 이때 제 2 분포는 해당 대상체에게 두 번째로 투여된 CD8 항원 결합 구조체를 기반으로 하여 결정된다.
- [1438] 167. 대상체가 IOT에 반응 하는지를 결정하는 방법은, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1439] 생체내 기술을 통하여 ROI 내에서 해당 대상체에 대한 CD8 기선 분포를 제공하고;
- [1440] IOT를 투여하고;
- [1441] ROI 내 해당 대상체에 대한 처리된 CD8 분포를 제공하고, 이때 처리된 CD8 분포는 IOT 투여 후 35일 이내에 획득되고; 그리고
- [1442] 처리된 CD8 분포를 CD8의 기선 분포에 비교하여, 해당 대상체가 IOT에 반응 하는지 여부를 결정한다.
- [1443] 168. 체크 포인트 억제제에 대한 대상체의 반응을 예측하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1444] 생체내 기술을 통하여 ROI 내에서 해당 대상체에 대한 CD8 기선 분포를 제공하고;
- [1445] 체크포인트 억제제를 투여하고;
- [1446] ROI 내 해당 대상체에 대한 체크포인트 억제제 CD8 분포를 제공하고, 이때 상기 체크포인트 억제제 CD8 분포는 IOT 투여 후 35일 이내에 획득되며; 그리고
- [1447] 상기 체크포인트 억제제 CD8 분포를 CD8의 기선 분포와 비교하여 해당 대상체가 상기 체크포인트 억제제에 반응 하는 지 여부를 결정한다.
- [1448] 169. 배열 168의 방법에서, 이때 처리된 CD8 분포는 IOT 투여 후 3-8일 이내에 획득된다.
- [1449] 170. 치료요법의 효과를 모니터링하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1450] 대상체에 대한 제 1 CD8 이미지를 제공하고, 이때 해당 대상체는 치료요법에 대해 기선 상태에 있고;
- [1451] 해당 대상체에게 치료요법제를 투여하고;
- [1452] 대상체에 대한 제 2 CD8 이미지를 제공하고, 이때 해당 대상체에게 치료요법이 투여된 이후 적어도 하루를 경과 하고, 이때 CD8 이미지화 제제의 유의적인 증가가 없다면, 해당 대상체는 이 치료요법에 반응하지 않는다.
- [1453] 171. 종양을 분석하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1454] 후보 치료제에 대해 반응하여 대상체의 종양에서 상대적인 CD8 침윤 정도를 특징화시키고, 전술한 특징화는 방사능라벨을 포함하는 CD8 항원 결합 구조체를 통하여 CD8 침윤 정도의 증가 또는 감소 여부를 관찰하는 것을 포함하고, 이때 CD8 침윤 증가는 후보 치료제가 치료요법제로 기능을 한다는 것을 나타내고, 이때 CD8 침윤 감소는 후보 치료제가 치료요법제로 기능을 하지 못함을 나타내고, 이때 해당 종양의 크기는 해당 후보 치료제가 투여되기 전과 해당 후보 치료제가 투여된 후 사이에 증가된다.
- [1455] 172. 표준 흡수 값을 결정하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:



- [1456] 항원 결합 구조체를 대상체에게 적용하고, 이때 상기 항원 결합 구조체는 방사능활성 프로브를 포함하고;
- [1457]  $r$ 을 결정하고, 여기에서  $r$ 은 PET 스캐너를 이용하여 ROI 내에서 측정된 항원 결합 구조체로부터 나온 방사선의 방사능활성 농도 (kBq/ml)이며;
- [1458]  $a'$ 를 결정하고, 이때  $a'$ 는 주사된 방사능라벨된 추적자의 테코이-보정된 양 (kBq)이며;
- [1459] 환자의 체중,  $w$ 를 결정하고; 그리고
- [1460]  $r(a'/w)$ 의 결과로써 SUV 결정한다.
- [1461] 173. 이미지를 분석하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1462] 이미지를 제공하고;
- [1463] 해당 이미지를 만듦으로써 이 이미지 상의 첫번째 관심 영역 (ROI)을 특정하고;
- [1464] 제 1 ROI 내의 데이터 포인트에 대한 신호 강도 결정하고;
- [1465] 제 1 ROI 안에서 최대 신호 강도를 결정하고;
- [1466] 제 1 ROI 내에서 신호 강도의 평균값을 결정하고; 그리고
- [1467] 제 1 ROI 내에서 각 신호 강도를 함께 합산하여 제 1 ROI에 대한 첫번째 합산 신호를 얻고, 이때 제 1 ROI는 대상체에게 투여된 항원 결합 구조체와 연합된 검출가능한 마커의 양에 대한 데이터를 나타낸다.
- [1468] 174. 배열 173의 방법에서, 제 2 ROI에 대해 배열 97의 방법을 반복하여, 두 번째 합산 신호 수준을 얻고, 첫 번째 합산 신호 수준과 두 번째 합산 신호 수준을 비교하고, 이때 첫 번째 합산 신호 수준이 두 번째 합산 신호 수준 보다 적은 경우, 이것은 제 2 ROI에서 CD8 증가가 있음을 나타낸다.
- [1469] 175. 배열 173의 방법에서, 이때 제 1 ROI는 제 2 ROI와 동일한 장소이지만, 그러나 제 1 ROI가 제공된 제 1 시점과 제 2 ROI가 제공된 제 2 시점이 상이하며, 후보 치료제는 제 1 시점 이후, 그러나 제 2 시점 이전에 투여되었다.
- [1470] 176. 이미지를 생성시키는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1471] CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 적용시키고, 이때 상기 항원-결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함하고; 그리고
- [1472] 해당 종양 내 위치 안에 적어도 하나의 검출가능한 마커를 탐지하고, 탐지된 각 검출가능한 마커에 대해 포지티브 픽셀(pixel)을 할당하고; 그리고
- [1473] 할당된 각 포지티브 픽셀 분포에 기초하여 이미지를 생성시키고, 이때 해당 이미지는 비-일과적 컴퓨터 판독가능한 매체에 저장된다.
- [1474] 177. 다음을 포함하는 비-일과적 컴퓨터 판독가능한 매체:
- [1475] PET 스캔 이미지에 관한 데이터, 이때 해당 데이터는 PET 스캔 관련된 상기 배열중 임의의 하나의 방법에 의해 획득된다.
- [1476] 178. 대상체에서 생검을 실행하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1477] CD8에 결합하는 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 제공하고;
- [1478] 특정 종양 안에 해당 항원 결합 구조체의 상승된 수준을 기반으로 하여 생검용 특정 종양을 선별하고; 그리고
- [1479] 특정 종양으로부터 샘플을 수집한다.
- [1480] 179. 대상체에서 생검을 실행하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1481] CD8에 결합하는 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 제공하고;
- [1482] 특정 종양내 항원 결합 구조체의 분포를 기반으로 종양 내 생검을 실시할 특정 장소를 선택하고; 그리고
- [1483] 종양 내 특정 장소로부터 샘플을 수집하고, 이때 특정 장소는 a) 해당 종양의 내부이거나, 또는 b) 종양의 표면 상에 있다.

- [1484] 180. 면역-관련된 부작용 (irAE)을 탐지하는 방법, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1485] 체크포인트 억제제 요법에서 인간 대상체를 식별하고;
- [1486] CD8 항원 결합 구조체를 해당 인간 대상체에게 투여하고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨을 포함하고;
- [1487] 해당 대상체에서 이 검출가능한 라벨을 모니터링하여 면역 관련된 독성 여부를 결정하고, 이때 면역 관련된 독성은 CD8 결합 증가로 나타난다;
- [1488] 만일 면역 관련된 독성이 심각하거나 또는 비가역적이라면, 상기 체크포인트 억제제 요법을 중단하고,
- [1489] 만일 면역 관련된 독성이 심각하지 않거나 또는 비가역적이지 않다면, 체크포인트 억제제 요법은 유예시키면서 이들이 더 낮은 수준으로 복귀될 때까지 CD8의 모니터링을 지속한다.
- [1490] 181. 배열 180의 방법에서, 이때 종양의 위치는 장기 또는 시스템이 면역-관련된 부작용 (irAE)를 겪고 있음을 나타낸다.
- [1491] 182. 배열 180의 방법에서, 이때 비교는 irAE의 심각성을 나타낸다.
- [1492] 183. 방사선 관련된 배열중 임의의 하나의 방법에서, 이때 방사선 용량은 0.5-3.0 mCi+/- 20%의 양으로 투여된다.
- [1493] 184. 방사선 관련된 배열중 임의의 하나의 방법에서, 이때 방사선 용량은 0.4-3.6 mCi의 양으로 투여된다.
- [1494] 185. 항원 결합 구조체와 관련된 배열중 임의의 하나의 방법에서, 이때 상기 항원 결합 구조체의 양은 0.2 - 10 mg이다.
- [1495] 186. CD8 항원 결합 구조체와 관련된 배열중 임의의 하나의 방법에서, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체의 크기는 105 kDa 미만이다.
- [1496] 187. CD8 항원 결합 구조체와 관련된 배열중 임의의 하나의 방법에서, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 <sup>89</sup>Zr에 연계된다.
- [1497] 188. 항원 결합 구조체의 투여와 관련된 배열중 임의의 하나의 방법에서, 이때 항원 결합 구조체의 투여 후, 프로세스의 후속 단계로 가기 전, 6 ~ 36 시간이 경과된다.
- [1498] 189. PET 스캔 관련 배열중 임의의 하나의 방법에서, 이때 PET 스캔 시간은 40 분 미만이다.
- [1499] 190. PET 스캔 관련 배열중 임의의 하나의 방법에서, 이때 PET 스캔 시간은 2 분 초과 ~ 25 분 미만이다.
- [1500] 191. 배열 1-32, 40-53, 55-103, 112, 118-159, 그리고 161-190중 임의의 하나의 방법에서, 이때 해당 대상체는 치료요법을 제공받고, 이때 이 치료요법은 다음중 적어도 하나로부터 선택된다: 에피타카기모드 알파, 레라티맵, OMP-313M32, EOS8844488, TJT6, AB154, 그리고 듀얼 TIGIT/PD-L1-표적화된 소-분자 약물.
- [1501] 192. 배열 1-32, 40-53, 55-103, 112, 118-159, 그리고 161-191중 임의의 하나의 방법에서, 이때 해당 대상체는 치료요법을 제공받고, 이때 이 치료요법은 다음중 적어도 하나로부터 선택된다: LAG-3에 대한 항체, 그리고 TIGIT, MK-4280, MK-7684, 및/또는 케이트루다와 복합되어 앞서 기술된 것중 임의의 것에 대한 항체.
- [1502] 193. 배열 1-32, 40-53, 55-103, 112, 118-159, 그리고 161-192중 임의의 하나의 방법에서, 이때 해당 대상체는 치료요법을 제공받고, 이때 이 치료요법은 다음중 적어도 하나로부터 선택된다: EOS8844488, TJT6, AB154, 아우리젠(Aurigene), 및/또는 듀얼 TIGIT/PD-L1 억제제.
- [1503] 194. 배열 1-32, 40-53, 55-103, 112, 118-159, 그리고 161-193중 임의의 하나의 방법에서, 이때 상태는 다음중 하나 또는 그 이상으로부터 선택된다:
- [1504] A) i) 면역 염증화된 또는 ii) 면역 배제된 또는 면역 불모,
- [1505] B) 상동성 침윤, 이질성 침윤, 및/또는
- [1506] C) 염증화된 종양: 높은 수준의 염증, 중간 수준의 염증, 낮은 수준의 염증
- [1507] 195. 배열 1-32, 40-53, 55-103, 112, 118-159, 그리고 161-194중 임의의 하나의 방법에서, 이때 대상체 신체

의 적어도 30%가 CD8+ TIL 로드(load)에 대해 PET를 통하여 스캔된다.

- [1508] 196. 배열 1-32, 40-53, 55-103, 112, 118-159, 그리고 161-195중 임의의 하나의 방법에서, 종양 병소와 관련 하여 CD8+ T 세포 존재, CD8+ T 세포 활성화, CD8+ T 세포의 수 또는 CD8+ T 세포 트래피킹(trafficking)을 변경하는 치료를 추가로 포함한다.
- [1509] 197. 치료 관련된 배열중 임의의 하나의 방법에서, 이때 해당 치료는 화학요법, 종양용해성 바이러스, 백신, 방사선 요법, 세포 치료요법 등에서 적어도 하나를 포함한다.
- [1510] 198. 조성물 관련된 배열중 임의의 하나의 방법 또는 조성물 관련된 배열중 임의의 하나의 조성물에서, 이때 해당 CD8 미니바디는 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 필수적으로 인간 아미노산 서열로 구성되며, 경쇄 가변 영역은 필수적으로 인간 아미노산 서열로 구성된다.
- [1511] 199. CD8 미니바디 관련 배열중 임의의 하나의 방법에서, 이때 해당 CD8 미니바디는 서열 식별 번호:134 및/또는 135의 서열로 구성된 CD8 서열에 결합한다.
- [1512] 200. 미니바디 관련 배열중 임의의 하나의 방법에서, 이때 상기 미니바디는 본원에서 제공된 CDR 서열 식별 번호들:중 임의의 것을 갖는 중쇄 CDRs, 그리고 본원에서 제공된 CDR 서열 식별 번호들:중 임의의 것을 갖는 경쇄 CDRs를 포함한다.
- [1513] 201. 미니바디 관련 배열중 임의의 하나의 방법에서, 이때 상기 미니바디는 본원에서 제공된 중쇄 서열 식별 번호들:중 임의의 것을 갖는 중쇄 아미노산 서열에 적어도 80% 동일한 중쇄 가변 영역과 본원에서 제공된 중쇄 서열 식별 번호들:중 임의의 것을 갖는 경쇄 아미노산 서열에 적어도 80% 동일한 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [1514] 202. 공지의 종양 관련 배열중 임의의 하나의 방법에서, 이때 공지된 종양은 다음중 하나 또는 그 이상의 암의 암에서 선택된다: 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 그리고 백혈병, 림프성 악성 종양, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 그리고 백혈병, 림프구성 악성 종양, 편평세포 암 (가령, 상피 편평세포 암), 폐암, 소(small)-세포 폐암, 비-소 세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평 암종, 복막 암, 간세포의 암, 위 또는 위의 암, 위장암, 췌장암, 교모세포종, 경부암, 난소 암, 간 암, 방광 암, 요도관 암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장 또는 콩팥암, 전립선암, 외음 암, 갑상선암, 간의 암종, 항문 암종, 음경 암종, 흑색종, 다발성 골수종 및 B-세포 림프종, 뇌, 두경부암, 성인 및 소아 고형암, 두경부암, 성인 및 소아 고형암, 두경부 편평세포 암, 고전적 호지킨(Hodgkin) 림프종, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 요로피 암종, 미세위성 고도-불안정 암, 자궁경부암, 메르켈(Merkel) 세포 암종, 식도암, 피부 편평세포 암종, 전립선암, 비인두암, 소세포 폐 중피종, 원발성 종격동 B-세포 림프종 및 고형 종양.
- [1515] 203. 전술한 배열중 임의의 하나에서 기술된 방법에서 사용을 위한 또는 약물로 사용을 위한 항원-결합 구조체.
- [1516] 204. 전술한 배열중 임의의 하나에서 기술된 방법에서 사용을 위한 또는 약물로 사용을 위한 CD8 PET 추적자.
- [1517] 205. 전술한 배열중 임의의 하나의 항원-결합 구조체, 또는 CD8 PET 추적자에서, 이때 방사능라벨은 0.5 초과하지만, 1.0 mCi 미만의 방사선을 제공한다.
- [1518] 206. 전술한 배열중 임의의 하나의 항원-결합 구조체, 또는 CD8 PET 추적자에서, 이때 방사능라벨은 0.75 mCi 미만의 방사선을 제공한다.
- [1519] 207. 이미징화, 탐지, 진단, 수술, 단계 파악, 치료, 치료 모니터링, 질환 진행 모니터링, 그리고 모니터링 방법중 적어도 하나에서 사용을 위한 전술한 배열중 임의의 하나의 조성물, 제형, 항원-결합 구조체, 또는 CD8 PET 추적자.
- [1520] 208. 이미징화, 탐지, 진단, 수술, 단계 파악, 치료, 치료 모니터링, 질환 진행 모니터링, 그리고 CD8 의존적 장애, 임의선택적으로 암의 이미징화, 탐지, 진단, 수술, 단계 파악, 치료, 치료 모니터링, 질환 진행 모니터링 그리고 치료요법의 모니터링중 적어도 하나에서 사용을 위한 전술한 배열중 임의의 하나의 조성물, 제형, 항원-결합 구조체, 또는 CD8 PET 추적자.
- [1521] 209. 인간 대상체에서 CD8 함유하는 세포를 시각화하기 위한 비-침습성 방법에서, 이 방법은 다음을 포함한다:
- [1522] (a) 인간 대상체에게 선택적으로 CD8에 결합하고, PET 검출가능한 마커로 라벨된 추적자를 투여하고,
- [1523] (b) IHC (면역조직화학) 부재 하에서 PET에 의해 (a) 이후 1-36 시간 안에 대상체에서 추적자의 분포를 모니터링하고, 이때 PET 스캔은 해당 대상체 내 조직 용적이 선택된 양 초과 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포로 침

윤되었는지를 나타낸다.

[1524] 실시예

[1525] 실시예 1

[1526] 포르말린 고정된, 파라핀 매립된 정상적인 인간 조직과 암 조직의 면역조직화학 (IHC) 착색은 검증된 항-CD8 시약 (클론 C8/144B; Dako)을 이용하여 실행하여, CD8+ T 세포의 분포를 결정하였다. 결과에서 정상 비장, 편도선, 림프절 및 흉선, 뿐만 아니라 장을 비롯한 다양한 다른 조직에서 CD8+ T 세포의 특정 막 및 세포질 착색이 입증되었다. 흑색종 및 폐암의 착색은 CD8+ T 세포가 대부분 산발적이고, 비-응집 방식으로 분포되어 있으며, 질환 환경에서 특정 해부학적 구조와 강한 연관성을 보이지 않는 것으로 나타났다.

[1527] 실시예 2

[1528] 테스페리옥사민 (Df)에 콘쥬게이트되며, 양전자 방출하는 방사능핵종 지르코늄-89 ( $^{89}\text{Zr}$ ;  $T_{1/2}$  78.4 시간)으로 방사능라벨된, CD8 당단백질에 대해 높은 친화성을 갖는 (결합  $\text{EC}_{50} = 0.4 \text{ nM}$ ) ~80 kDa 미니마디 (Mb)인  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C는 인간에서 CD8+ T 세포를 이미징하기 위해 개발되었다. 이 Mb 단편은 이가 동종이량체로써, 각 단량체는 변형된 IgG1 힌지 서열을 통하여 인간 IgG1 CH3 도메인에 연계된 단일-쇄 가변 단편 (scFv)을 갖는다. 상기 Mb는 Fc 수용체 상호작용 도메인이 결여되어 있고, 그리고 무손상 mAbs와 비교하였을 때 크기가 더 작다. IAB22M2C는 인간 CD8을 표적으로 하는 OKT8 항체의 인간화된 가변 중쇄 및 경쇄 서열로부터 공작되었다(가령, 이에 관한 정보를 이용하여 개발되었다).

[1529]  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 안정성 및 점재적 효능을 평가하기 위해 시험관내 테스트 및 생체내 테스트가 실행되었다. IAB22M2C 및 Df-IAB22M2C는 CD-8 발현하는 정제된 인간 T 세포 및 HPB-ALL 백혈병 세포 (DSMZ, Braunschweig, Germany)에 차례로 각각 0.4 nM 및 0.3 nM의  $\text{EC}_{50}$ 로 높은 친화성으로 결합되었다. 결합 친화성 및 특이성은 지르코늄에 의한 콘쥬게이션 및 킬레이션에 영향을 받지 않았다. 10 명의 건강한 인간 기증자로부터 얻은 말초 혈액 단핵 세포 (PBMCs)를 사용한 연구에서 CD8+ T 세포의 증식 또는 고갈에 있어서 측정가능하거나 또는 재현가능한 영향을 나타내지 않았으며, 기증자 T 세포가 가용성 또는 고정화된 Mb 단백질에 노출되었을 때 일관된 사이토킨의 활성화를 보여주지 않았다.  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 포화 농도가 CD8+ T 세포의 증식 및 생존력에 미치는 영향을 평가한 연구에서도 영향은 없었다.

[1530] CD34+ 줄기 세포가 이식된 인간화된 NSG<sup>TM</sup> 마우스에서 생체 내에서 수행된 전-임상 연구에서 정맥 투여 후 CD8+ T 세포 집단에 대한 또는 사이토킨 방출에 대한 Df-IAB22M2C의 급성 효과는 나타나지 않았다. 대조적으로, IAB22M2C와 동일한 에피토프에 결합하는 동일한 가변 서열을 갖는 전장 인간 IgG1 분자인 IAB22FL는 hu-CD34 NSG<sup>TM</sup> 마우스에서 CD8+ T 세포 고갈의 원인이었다. T 세포 고갈 및 사이토킨 활성화를 유도하는 것으로 알려진 또다른 항체인 IAB22FL 및 OKT3과 비교하였을 때, Df-IAB22M2C의 불활성 약리학은 CH2 도메인의 제거 및 무손상 IgGs와 연합된 대응하는 작동체 기능 때문일 가능성이 있다. 1 상(Phase) 임상 시험에서 제안된 인간에서의 시작 용량 1.5mg은 독성 연구에서 CD8+ T 세포 집단 및 사이토킨 방출에 대한 부작용이 관찰되지 않은 인간화된 마우스에 투여된 용량보다 16.6 배 낮다.

[1531] 수행된 비-인간 영장류 (NHP) GLP 독성학 연구에서 Zr-Df-IAB22M2C를 0, 2, 10 또는 25mg/kg/용량으로 2 회 용량으로 매주 1 회 정맥 내 투여한 결과, 말기 및 회복 시점 모두에서 조기 사망이 없으며, 장기(organ) 중량에서 총체적 관찰이 없으며, 무게 변화 없고, 현미경 발견이 없음 보여주었다. 이 독성 연구로부터 관찰가능한 부작용 수준이 없음(NOAE)은 25mg/kg으로 결정되었으며, 1.5mg, 5 및 10mg 전체 단백질의 계획된 인간 용량을 뒷받침한다. NHP 연구에서 투여된 최대 실행가능 용량인 25mg/kg은 60kg 사람에게 1.5gm의 약물을 투여하거나 또는 70kg 사람에게 1.75gm을 투여하는 것과 동일했다. 이러한 용량은 제안된 1.5mg의 시작 용량에 대해 1000-배 이상의 안전성 한계를 제공하고, 최대 10mg 용량에서 60kg 또는 70kg 사람의 경우 각각 차례로 150- 및 175-배의 안전성 한계를 제공한다.

[1532] 전-임상 이미징 및 생체분포 연구에서는 유리한 약동학을 보여 주며, NSG<sup>TM</sup> 마우스를 인간 PBMC를 이식하여 확립된 이식편 대 숙주 질환 (GvHD) 모델을 이용하여 Matrigel 플러그 검정에서 침윤성 CD8+ T 세포를 탐지하여  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 능력이 입증되었다.

[1533] 실시예 3



- [1534]  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 제작 공정은 IAB22M2C의 콘주게이션 및 방사능라벨링을 통합하여, 각 환자에 대한 단위 용량을 만들었다. 테페록사민 (Df)은 IAB22M2C 상의 리신 잔기에 콘주게이트 시켜 중간체 Df-IAB22M2C를 만들고, 후속적으로 양전자 방출하는 방사능핵종  $^{89}\text{Zr}$  (옥살레이트 염으로)으로 방사능라벨시킨다(도 40에 나타냄). 방사능라벨링 및 정제 후, 생성물은 코호트-특이적 단백질 용량이 되도록 제형화시키고, 투여 전 멸균 여과시킨다.
- [1535] **도 40:** IAB22M2C Mb의 구조 도해(도 39에서 제공된 서열을 갖는; 서열 식별 번호:147), 이것은 테스페리옥사민 (Df)의 화학 구조와 반응되며, 방사능라벨되어, 약물 산물  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C을 얻는다. DS = 약물 물질; DP = 약물 산물.
- [1536] IAB22M2C Mb는 시작 참조로 이용된, 공개 도메인 뮤린 항-huCD8 단일클론 항체 (mAb) OKT8이다. OKT8의 가변 영역으로부터 취한 DNA 서열 정보는 CDR 접목(grafting)에 의해 인간화되었으며, 이때 아미노산 in the 뮤린 프레임워크의 아미노산은 인간에 사용을 위해 적합한 아미노산으로 대체되었다. 생성된 인간화된 가변 도메인은 인간에서 항-약물 항체 (ADA) 반응을 유도할 가능성이 감소된 것으로 예측되었다. 상기 인간화된 가변 VL 서열 및 VH 서열은 18개 아미노산 Gly-Ser-풍부 링커 서열에 의해 연계되어 scFv이 형성되며, 이는 변형된 인간 IgG1 힌지 서열을 통하여 인간 IgG1 CH3 도메인에 결합되어 IAB22M2C를 얻었다.
- [1537] 약물 물질 IAB22M2C는 Lonza Biologics plc (Slough, UK)의 현재 우수 제조 관행 (cGMP) 및 일반 생물학적 제품 표준에 따라 제조, 테스트 및 출시되었다.
- [1538] 테스페리옥사민 (Df) 킬레이팅 제제 (1-(4- 이소티오시아나토펜)-3-[6,17-디히드록시-7,10,18,21-테트라옥소-27-[N아세틸히드록실아미노)- 6,11,17,22-테트라-아자헵타아이크산]티오우레아); B-705) (GMP 등급)의 이소티오시아네이트-활성화된 형태를 IAB22M2C에 콘주게이트 시켜 Df-IAB22M2C 주요 중간체를 만들었고, 킬레이터:미니바디 비율 (CMR)은 대략 2이다. 최종 약물 산물  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C는 Df-IAB22M2C를  $^{89}\text{Zr}$ -옥살레이트와 반응시킴으로써 제조되었다. 상기 반응 후,  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C에 과량의 킬레이터 DTPA를 제공하여, 임의의 유리(free) 또는 느리게 결합된  $^{89}\text{Zr}$ -옥살레이트를 제공하였다.  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C는 겔 여과에 의해  $^{89}\text{Zr}$ -DTPA와 분리되며, 완충액은 해당 제형 완충액으로 교환되었다. 그 다음, 산물은 0.2  $\mu\text{m}$  PVDF 막을 통하여 멸균 여과되며, 품질 관리용으로 샘플을 떼낸다. 콘주게이션 및 방사능라벨링 프로세스를 도시하는 순서도가 도 41에 제시된다.  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C는 PET 약물을 위한 cGMP에 따라, 뿐만 아니라 PET 방사성약제에 대한 USP 요건에 따라 제작되었다.
- [1539] 제작 공정은 IAB22M2C의 콘주게이션 및 방사능라벨링을 통합하여, 각 환자에 대한 단위 용량을 만들었다. 방사능라벨링을 진행하기 전, 콘주게이션된 중간체 Df-IAB22M2C에 대해 분석 테스트를 수행했다. Df-IAB22M2C 중간체에 대한 공정-내 테스트 사양은 표 3.1에 나와 있다.  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 방출에 대한 테스트 및 허용 기준은 표 3.2에 나와 있다.

[1540] **표 3.1:** Df-IAB22M2C에 대한 공정-내 테스트 상세

| 공정-내 테스트: Df-IAB22M2C              | 상세                                                          |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 항체 농도                              | 1.3 – 4.5 mg/mL                                             |
| UV SE-HPLC (CYCRAD, QC.009)에 의한 순도 | LMW: $\leq 10\%$<br>주요: $\geq 80\%$ 단량체<br>HMW: $\leq 10\%$ |
| 킬레이터 대 미니바디 비율 (CMR)               | 0.8 – 2.5                                                   |

[1541]

[1542] 표 3.2: <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 방출 테스트 및 수용 기준

| 사전-방출 기준 89Zr-Df-IAB22M2C | 상세                                        |
|---------------------------|-------------------------------------------|
| iTLC에 의한 방사능화합물 순도        | ≥90%                                      |
| 방사능-SE-HPLC 에 의한 순도       | LMW: ≤ 10%<br>주요: ≥ 80% 단량체<br>HMW: ≤ 10% |
| 박테리아 내독소                  | ≤ 20 EU/mL                                |
| 외관 검사                     | 투명하고 입자 없음                                |
| pH                        | 6.5 ± 1.0                                 |
| 막 여과 일체성 테스트              | 기포 점 압력 ≥ 50<br>psi                       |
| 방사능핵종 동일성                 | 511 및 909 KeV에서 피크                        |
| 면역반응성                     | ≥70%                                      |
| 방출-후 기준                   | 상세                                        |
| 무균(Sterility) 테스트         | 성장 없음                                     |

[1543]

[1544]

최종 약물 산물은 투여된 전체 단백질 용량에 따라, 20 mM 히스티딘, 5% 슈크로스, 51 - 62 mM 염화 나트륨, 141 - 194 mM 아르기닌, 그리고 2-20 mM 글루탐산에서 제형화된 3.0 (±20%) mCi의 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C이다. 투여 경로는 정맥내 주입으로 투여되었다. 이 용량은 실온에서 보관하고, 합성이 끝난 후 24 시간 이내에 사용했다.

[1545]

일부 구체예들에서, 상기 최종 약물 산물은 용기 내에 둘 수 있다. 상기 용기 상에 또는 용기와 연합된 라벨이 있을 수 있다. 일부 구체예들에서, 벌크 물질의 경우 라벨은 -65 °C 이하에서 보관하도록 지시하며, 단백질 농도는 3.0 ± 0.3mg/ml이다. 일부 구체예들에서, 약물 물질의 경우, 상기 라벨에는 다음이 명시된다: 20mM 히스티딘, 100mM 염화 나트륨, 0.2 M L-아르기닌 염산염, pH 6.5, 그리고 2-8 °C에 보관. 적합한 조성물은 각 바이알 안에 있다. 일부 구체예들에서, 공중-중 바이알 라벨이 있다. 상기 라벨에는 다음중 하나 또는 그 이상에 관한 기록을 위한 공간에 내포될 것이다: 로트 #, 교정(calibration) 날짜, 만료 날짜, IRB, 교정 시간, 만료 시간, 활동, 질량 및 부피.

[1546]

#### 실시예 4

[1547]

IAB22M2C, Df-IAB22M2C, Zr-Df-IAB22M2C 및 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 시험관 내 속성을 결정하기 위한 비-임상 연구를 수행하여, 상이한 공여자로부터 얻은 CD8 과다-발현 세포주, 정제된 인간 T 세포 및 말초 혈액 단핵구 세포(PBMCs)에서 결합 및 기능적 특성을 확립했다. 기능적 검정법에는 양성 대조군, 인간에서 T 세포를 활성화하는 것으로 알려진 두 가지 참조 IgG, OKT3 및 TGN1412가 포함되었다. IAB22M2C는 무손상 항체에 존재하는 CH1 및 CH2 도메인이 없기 때문에 콘쥬게이트되지 않은 형태와 각각의 Df-콘쥬게이트된 형태 모두의 약리학적 효과는 주로 이 세포 표면에 CD8 항원의 결합에 의해 매개된다. 현재까지 IAB22M2C, Df-IAB22M2C, Zr-Df-IAB22M2C 또는 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C가 임의의 CD8-특이적 불리한 약리학적 효과를 매개하지 않았고, 이것은 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C가 면역-요법 및 다른 치료요법에 반응하여 CD8+ T 세포의 면역PET 이미징화를 위한 제제로 이용될 수 있음을 나타낸다.

[1548]

#### 결합 친화성 및 특이성

[1549]

세포 표면 상에 발현되는 인간 CD8에 대한 IAB22M2C 및 Zr-Df-IAB22M2C의 결합 친화성 및 특이성은 HPB-ALL 백혈병 세포 (DSMZ, Braunschweig, Germany), 정제된 인간 T 세포, 그리고 huCD8을 발현시키도록 공작된 PC3 전립선 암 세포 (ImaginAb, Inc.)를 비롯한 몇 가지 세포 유형에 대한 유동세포측정에 의해 평가되었다. 경쟁적

세포 기반 결합 검정법의 결과는 도 42A 및 42B에 제시된다.

- [1550] IAB22M2C는 인간 T 세포 및 HPB-ALL 세포 계통에서 발현된 CD8에 각각 차례로 EC50 0.4 nM 및 0.3 nM로 결합되었다. Df-콘주게이션 및 Zr-킬레이트화는 Zr-Df-IAB22M2C가 HPBALL 또는 인간 T 세포 상에 발현된 인간 CD8에 결합함에 있어서 유의적인 영향을 주지 않았다. IAB22M2C 및 Zr-Df-IAB22M2C 둘의 IC50값은 유사하며, 이 결합 검정법에서 0.9 ~ 1.5 nM 범위 안에 있었다.
- [1551] 배양된 인간 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMCs)를 이용한 시험관내 증식 검정법
- [1552] T 세포는 시험관내에서 배양될 때 사이토킨을 증식 및 분비하기 위해 적합한 자극(가령, 항원 또는 TCR 교차연계)에 의해 자극될 수 있다. IAB22M2C 및 Df-IAB22M2C가 T 세포 증식을 자극하는 능력은 공여자로부터 단리된 인간 PBMCs를 이용하여 평가되었다. OKT3 뿐만 아니라 TGN1412는 양성 대조군으로 이용되었다. 이 검정법에는 잠재적으로 활성화된 mAbs 이를 테면, TGN1412 [Römer et al., 2011]에 대한 T 세포 반응을 탐지하도록 최적화된 RESTORE 프로토콜을 이용한 사전-항온처리가 내포되었다. 단백질을 조직 배양 플레이트에 고정하면 T 세포 수용체 복합체 가교를 촉진하여 더 강한 유사 분열 반응을 전달한다 [Stebbing et al., 2007]. Zr-Df-IAB22M2C, IAB22M2C 및 대조군 항체 OKT3와 TGN1412이 조직 배양 플레이트에 고정된 단백질 존재하에서 증식을 자극하는 능력이 평가되었으며, 그 결과는 도 43에 제시되어 있다.
- [1553] **도 43:** 동일한 인간 공여자 4명으로부터 얻은 인간 PBMCs를 4일 동안 고정된 조사 화합물의 지시된 농도로 항온 처리한 후, T 세포 증식에 있어서 OKT3, Zr-Df-IAB22M2C (22-160209-03), IAB22M2C (CHT020916), IAB22FL, TGN1412, Df-Mb 대조군 및 인간 IgG 아이소타입 대조군의 효과. (\*\*\*\* P<0.0001)
- [1554] 고정된 Zr-Df-IAB22M2C, IAB22M2C, Df 대조군 Mb 또는 아이소타입 대조군 항체 존재하에 4명의 상이한 인간 공여자로부터 얻은 PBMCs와 항온처리하였을 때, 측정가능한 증식이 탐지되지 않았다. 대조적으로, 플레이트 결합된 OKT3은 인간 IgG1 대조군과 비교하였을 때 통계학적으로 유의적인 증식성 반응을 유도하였다 (p < 0.0001 다중 비교를 이용한 일원 ANOVA 분석).
- [1555] 배양된 인간 PBMCs로부터 사이토킨 방출
- [1556] 생체내 및 시험관내 T 세포 활성화는 IL-2, IFN- $\gamma$  및 TNF- $\alpha$ 를 비롯한 전-염증성 사이토킨의 분비와 수반된다. Df-IAB22M2C 및 IAB22M2C는 인간 PBMCs와 함께 배양될 때, 이들이 사이토킨 방출을 유도할 수 있는 능력에 대해 평가되었다. 5명의 공여자로부터 얻은 인간 PBMCs는 테스트 물질 Zr-Df-IAB22M2C 및 IAB22M2C 뿐만 아니라 TGN1412 및 OKT3 (포지티브 대조군)의 활성을 평가하기 위해, RESTORE 프로토콜을 이용하여 사전-배양되었다. 이 연구에서 상기 테스트 물질은 이들을 수성 배양 배지(용액)에 추가하거나, 또는 국소화된 신호의 전달을 모방하기 위해 고정 지지대에 이들을 고정시킨 후에 평가되었다. 그 결과는 도 44에 나타난다.
- [1557] **도 44:** 용액 내에서 OKT3, Zr-Df-IAB22M2C (22-160209-03), IAB22M2C (CHT020916), IAB22FL, Df-Mb 대조군 및 IgG1 아이소타입과 함께 항온처리된(좌측 패널), 또는 18 시간 동안 고정화후(우측 패널) 항온처리된 인간 PBMCs로부터 사이토킨 방출 LegendPlex™ 다중플렉스 비드 검정법을 이용하여 사이토킨 수준이 결정되었다.
- [1558] 이 결과에서 5명의 상이한 공여자로부터 얻은 인간 PBMCs를 가용성 또는 고정된 Zr-Df-IAB22M2C, IAB22M2C, IAB22FL, Df-대조군 Mb 및 아이소타입 대조군 항체와 18 시간 (일차 및 2차 사이토킨 방출에 충분한 기간) 동안 항온처리 후 IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . 또는 IL-2의 유의적인 방출이 없음을 보여주었다. 고정된 Zr-Df-IAB22M2C 또는 수성 Df-IAB22M2C로 항온처리 후, 한 명의 공여자로부터 얻은 PBMCs에서 IL-6 증가가 탐지되었다. OKT3은 테스트 물질이 용액에 제시되거나 또는 플레이트에 고정된 경우, 5명의 공여자에서 얻은 PBMCs에서 강력한 사이토킨 방출을 자극하였다. 대조적으로, TGN1412는 OKT3보다는 낮지만, PBMCs가 고정된 테스트 물질과 항온처리되었을 때, 일관된 증가로 사이토킨 방출을 매개하였다.
- [1559] T 세포 증식, 생존력에서 89Zr-Df-IAB22M2C의 효과
- [1560] T 세포 증식 및 생존에 있어서 방사능라벨된 89Zr-Df-IAB22M2C의 잠재적 효과가 시험관내에서 평가되었다. 모든 조제물은 세포 상에 존재하는 예상 CD8 수용체 수에 비해 예측하건데 20배 과량의 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 또는 Zr-Df-IAB22M2C를 함유하였다. RESTORED 인간 PBMCs는 37°C에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 또는 라벨안된 Zr-Df-IAB22M2C Mb 조제물과 함께 2 시간 동안 항온처리되었다. 항온처리 및 세척 후, 세포를 계수하고, 50 IU/mL의 IL-2 및 10 % 열 불활성화된 인간 혈청을 포함하는 RPMI 배지에서 1  $\mu$ g/mL OKT3이 있거나 또는 없는 조직 배양 플레이트에 플레이트링하여 증식을 자극하였다. OKT3에 대한 반응으로 생존력 또는 증식을 결정하기 위해 6 일 동안 격일로

세포를 계수하였다. Mb 없이 처리된, 또는 비방사능활성 Zr-Df-IAB22M2C으로 처리된 세포는 대조군으로 삼았다. 결과는 도 45에 나타낸다.

[1561] **도 45:** 처리를 하지 않는 것과 비교하여 다음에 관한  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  ( $10 \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ ),  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  ( $0.1 \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ ) 및 Zr-Df-IAB22M2C의 효과: 표시된 방사능라벨된 화합물 및 대조군 화합물로 2, 4 및 6 일 동안 인간 PBMCs를 항온처리 후, (A) T 세포 생존 및 (B) T 세포 증식.

[1562] 방사능라벨된  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 로 항온처리는 CD8+ T 세포의 생존의 지원하는 배지에서 2, 4 및 6일 간의 항온 처리 후 세포 생존력에 있어서 유의적인 영향을 없었다 (Turkey 다중 비교 테스트와 2-원 ANOVA 분석). 비방사능활성 Zr-Df-IAB22M2C으로 처리된 세포 또는 처리없는 대조군 대조군과 비교하였을 때,  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 로 처리된 세포에서 세포 생존력은 변화되지 않았다. 추가적으로, Turkey 다중 비교 테스트와 2-원 ANOVA 분석을 이용한 2, 4 및 6일 간의 항온처리 후 OKT3 및 IL-2에 의해 자극된 CD8+ T 세포 증식에서 방사능라벨된  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 로 항온처리는 통계학적으로 유의적인 영향을 주지 못했다. 2일차 또는 4일차에 존재하는 생존가능한 세포 수와 비교하였을 때 평가된 모든 조건에서 6일 차에 세포 수에 있어서 통계학적으로 유의적인 측정가능한 증가가 있었다 ( $P < 0.0001$  Turkey 다중 비교 테스트와 2-원 ANOVA 분석을 이용). 이들 결과에서 인간 PBMCs가 고-특이적 활성  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 에 노출되어도 CD8+ T 세포 생존력 또는 증식에 있어서 측정가능한 효과가 없음을 나타낸다.

[1563] 실시예 7

[1564] 하나 또는 그 이상의 체크포인트 억제제 (CIs)로 치료를 받은 전이성 흑색종 환자에서 I 상(Phase), 개방 라벨, 단일-중심, 비-무작위화된 단일-용량 전성 연구가 이들의 표준 의료 케어의 일부분으로 실행되었다. 이것은 1.5, 5, 그리고 10 mg 전체 단백질 양의 용량으로 투여된 3 mCi  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 와 함께, 양전자 방출 단층촬영 (PET) 이미지화를 이용한 용량 단계적 확장(dose escalation) 연구다. 안전성 테스트 및 평가는 연구 방문시에 실행되었다. 이 연구에서 수집된 데이터를 이용하여 PET/CT 이미지화 및  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 를 이용한 CD8+ 활성을 탐지하기 위한 경쟁력있는 시점 및 단백질 용량을 평가하고 권장하였다. 2차 종점에는 다음이 내포되었다:  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT가 CD8 T 세포가 잔류하는 림프구 장기 및 종양에 부위 국소화되는 능력 결정, 조직 샘플에서 CD8 발현 T 세포 및 옵션 생검에 의해 획득된 다른 면역 바이오마커 (가령, PD1, PD-L1, IFN- $\gamma$  및 CD107a)와  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT 신호의 관련성, 그리고 후속적인 종래의 이미지화를 통하여 평가하였을 때, 종양 부위에서의  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT 취입과 종양 반응과의 상관관계.

[1565] 일단 용량 최적화 및 이미지 획득 시기가 내포된,  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 의 최초 안전성 및 실행가능성이 확립된 후,  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 의 반복 용량(2회)의 안전성이 평가되었다. 산물 개발에는 면역요법 투여 시 치료 반응 및 치료 용량 최적화를 더 잘 평가하기 위한 반복 투여 및 반복 이미지화의 타당성 테스트가 내포된다.

[1566] 실시예 8

[1567]  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 의 사용은 CD8을 표적으로 하는 Mb의 기능적 활성이 없음을 입증하는 광범위하고, 잘 통제된 시험 관내 및 생체 내 비-임상적 평가에 기초하여 인간 대상체에게 임의의 유의적인 위험도 부과하지 않았다.

[1568]  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 는 인간화된 항체 단편이기 때문에 주입 반응 위험이 존재한다. PSMA로 지향된 방사능라벨된 Mb 단편을 사용한 이전 시험에서 57 명의 환자에서 발생된 주입 반응 사건의 연구는 없었다. 주입 반응이 발생할 위험은 정맥 내 디페닐히드라민(25-50mg) 및 경구 아세트아미노펜 (650mg)으로 사전 투약함으로써 감소될 수 있다. 실시예 9 참고.

[1569] 인간 항-약물 항체 (ADA) 테스트는 상이한 연구용 방사능라벨된 Mb ( $^{89}\text{Zr-Df-IAB2M}$ )를 제공받은 대상체에서 평가되었다. 47개의 평가가능한 혈청 샘플중, 5개가 면역반응성이었다. 면역 반응의 일과성 또는 영속성은 확립되지 않았다. 이 양성 샘플의 역가는 낮았고, 총 단백질 용량과 관련이 없었으며, 이 산물에 대한 항체를 생성하지 않은 환자들을 변별하는 임의의 안전성 결과와 관련도 없었다.  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 가 임의의 면역원성을 초래하는지의 여부도 모른다.



[1570] 실시예 9

[1571]  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 용량은 5 ~ 10-분 기간에 걸쳐 주사기 펌프를 이용하여 주입되었다. 주입 후, 정맥 주사용 생리 식염수 10-20cc로 천천히 IV 튜브를 깨끗하게 한다. 주입 또는 알레르기 반응의 가능성 때문에, 각 코호트에 등록된 첫 번째 환자에 대해 주입 후 2 시간 동안 모든 가능한 부작용 (AEs)에 대해 주입-전부터 주입-후까지의 바이탈 신호에 있어서 대상체 관리에 있어서 변화를 초래하는 임상적으로 중요한 변화에 대해 모니터링한다. 이 모니터링에는 주입-전, 그리고 60 분까지 매 5분마다, 그리고 추가 1시간 동안 매 15 분마다 바이탈 신호가 내포된다. 코호트의 첫 1 대상체가 임의의 AEs를 경험하지 않는 경우라면, 그 다음 후속 대상체의 바이탈 신호를 1 시간 동안 모니터링한다. 이 모니터링에는 주입-전, 그리고 5 분에서 15분 까지 매 5분마다, 그리고 1 시간까지 매 15 분마다 바이탈 신호가 내포될 것이다. 코호트 내에서 AE가 탐지된다면, 2-시간 모니터링 기간으로 복귀된다. 주치의의 재량에 따라 모니터링 시간을 더 오래 수행할 수 있다.

[1572] 심한 주입 반응의 경우, 즉시 주입을 중단한다. 심각한 주입 반응의 징후와 증상에는 두드러기, 저혈압, 혈관 부종, 저산소증, 기관지 경련, 폐 침윤, 급성 호흡 곤란 증후군, 심근 경색, 심실 세동 및/또는 심장 쇼크가 내포될 수 있다. 덜 심각하거나 또는 경미한 주입 반응 (심폐 손상이 없는 징후 또는 증상)의 경우, 일시적으로 주입 속도를 줄이거나 또는 증상이 개선될 때까지 주입을 중단한 다음, 더 느린 속도로 주입을 계속한다.

[1573] 실시예 10

[1574] 방사능라벨링

[1575] Df-콘주게이트에  $^{89}\text{Zr}$ 로 테스트-라벨링을 위해 일반적인 방사능라벨링 절차가 이용되었다. 약물 산물  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C는 테페록사민 이소티오시아네이트 B-705 (Df)를 약물 물질, IAB22M2C에 콘주게이트시키고, 이어서 지르코늄-89 ( $^{89}\text{Zr}$ )으로 방사능라벨링시켜 만든다. 간단하게 설명하자면,  $^{89}\text{Zr}$  옥살레이트의 pH-중화된 용액을 3 ~ 30 mCi/mg 사이에서 가변적인 특이적 활성의 Df-IAB22M2C와 함께 혼합한다. 이 용액은 주위 온도에서 30 분 ~ 1 시간 범위의 시간 동안 항온처리된다. 마지막으로, 이 반응은 5mM DTPA 용액 (pH 7-8)을 사용하여 쉼팅되고, 방사성 마커된 산물은 적절한 제형 완충액으로 평형화된 G-25 Sephadex 컬럼을 사용하여 탈염시켜 회수한다. 정제에 앞서, 이 반응 라벨링 효율은 iTLC로 평가한다. 최종  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 약물 산물은 콜드(cold), 콘주게이트된 IAB22M2C 및 제형 완충제로 준비되며, 주입 시점에 투여된 용량은 3.0 mCi이다.

[1576] 표 10.1: 일반 절차를 사용한 대표적인 방사성라벨링 요약

|                        |                                  |
|------------------------|----------------------------------|
| 산물                     | 89Zr-Df-IAB22M 로트: 42-040A       |
| 이용된 활성                 | 972 $\mu\text{Ci}$               |
| Df-IAB22M2C 단백질의 양     | 70 $\mu\text{g}$                 |
| 라벨링 효율                 | 97.89%                           |
| 순도                     | 99.45%                           |
| 특이적 활성                 | 13.59 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ |
| 면역반응성 (HPB-모든 세포)      | 83.3%                            |
| SE HPLC 에 의한 순도: 2% 미만 |                                  |

[1577]

[1578] 실시예 11

[1579] 실시예 7-9에서 개략적으로 제시된 바와 같이, 다양한 환자들에게  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C가 제공되었다. 해당 환자들의 이미지화 결과는 도 50-도 54에서 제공된다.

- [1580] 이들 대상체에서 명시된 미니바디의 사용 결과에서 해당 구조체는 추가적인 우수한 다수의 속성을 갖는다는 것이 확인되었다. 약물-관련된 부작용이나 보고된 부작용은 없었다. 또한, 이들 결과는 이 구조체를 이용하여 CD8 T 세포를 관찰할 수 있음을 다시 확인시켰다. 또한, 조성물 및 기술에 의해 획득된 신호는 PET에 의한 암 환자들의 CD8 면역계의 눈에 띄는 시각화를 가능하게 했다. 또한, 이들 결과는 종양 공동-국소화의 당일 이미징이 가능하다는 것을 보여주었다.
- [1581] 이들 결과에서 또한 낮은 배경 활성이 실증되었다. 이것은 알려진 종양 영역 (공동-국소화)에서 정확한 해석을 제공해야 한다. 예를 들면, 환자 1 (흑색종)은 종양과 함께 공동-국소화되는 국소 근육 내 취입을 보여주었다. 환자 2 (간)는 <sup>89</sup>Zr IAB22M2C가 알려진 영역의 종양과 잠재적 방사능-잠복(occult) 병소의 공동-국소화를 취하는 것을 보여주었다. 환자 3 (폐)에서는 <sup>89</sup>Zr-IAB22M2C의 공동-국소화를 보이지 않았는데, 이는 해당 종양 자체 내 충분한 CD8 T-세포 밀도의 부족과 관련된다(그 이유는 IOT로 치료받은 대상체들중 30%는 반응하지 않았기 때문이다). 이들 결과는 전-임상 작업을 기반으로 한 초기 목표와 일치한다. 이들 결과는 암에 대한 면역요법 선택을 비롯한 본원에 제공된 방법에 대해 생체내 CD8 분포를 다루고 모니터링하는 <sup>89</sup>Zr-IAB22M2C의 효과를 강조하여 나타낸다.
- [1582] 실시예 11의 결과에서 이 방법은 여러 날에 걸쳐 안정적인 이미지화가 가능함을 또한 나타낸다. 따라서, 일부 구체예들에서, 이미지화는 2일, 3일, 4일 또는 그 이상의 일 수에 걸쳐 시행된다.
- [1583] 실시예 12
- [1584] 89Zr-Df-IAB22M2C의 안전성, 내약성, 약동학 (PK) 속성 및 방사선 선량측정은 2 단계 I 상(Phase) 연구에서 선택된 고형 악성 종양을 갖는 15 명의 성인 환자를 대상으로 조사되었다. 이 연구에는 한 명의 대상체에서 용량 단계적 확장 단계가 내포되는데, 각 단계는 미니바디 단백질 용량 수준 (활성 제약 성분; API)이 증가된다: 0.2 mg, 0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 5.0 mg, 그리고 10.0 mg에 이어서, 용량 코호트 확장 단계, 이때 약동학 및 선량 측정은 0.5 mg 및 1.5 mg의 API로 9명의 대상체에게 추가 조사되었다. 모든 환자는 3 mCi의 89Zr-Df-IAB22M2C를 제공받았다.
- [1585] 모든 용량 수준은 사용하기에 안전한 것으로 밝혀졌다. 15명의 대상체중 누구에게서도 약물-관련된 부작용이 보고되지 않았다. 모든 대상체로부터 수집된 혈액 샘플에서 사이토킨 수치 또는 항-물 항체 측정으로 측정하였을 때, 면역 반응의 증거는 없었다.
- [1586] 생체분포 및 추적자 제거에서 용량-비례 경향이 관찰되었고, 5mg 및 10mg API 용량에서 가장 느린 혈액 풀(pool) 제거가 있었고, 한편 1.5mg 또는 그 미만의 API 용량에서 몇 시간 내에 혈액 풀에서 빠른 제거가 있었다. 비장, 골수 및 림프절과 같은 CD8 세포 집단화된 조직은 모든 용량 범위에서 시각화되었으며, API 용량-의존적 취입 경향을 입증했다. 간과 신장은 또한 유의적이지만, 그러나 API 용량-무관한 취입을 보여주었으며, 주로 추적자의 간 배출이 있었다. 가변 추적자 취입은 종양 병소 및 전이성 (표적) 노드(nodes)에서 관찰되었으며, 모든 API 용량에 걸쳐 지속적으로 낮은 배경 흡수가 근육, 폐 및 뇌와 같은 비-CD8 풍부한 조직에서 관찰되었다. 모든 조직 활동은 0.5mg~1.5mg의 API 용량의 확장된 코호트 간에 상대적으로 유사했다.
- [1587] 선량측정은 15명의 모든 대상체에서 실시되었으며, 효과적인 방사선 용량 (ICRP 103) 범위는 1.7 ~ 2.7 rem/mCi 이고, 평균은 2.4 rem/mCi이었다. 투여 된 API 선량과 효과적인 방사선 용량 간에는 상관 관계가 보이지 않았다.
- [1588] 실시예 13
- [1589] 이 실시예는 89Zr-Df-IAB22M2C의 2 회 용량의 안전성 정도를 추가로 확립하고, 유효성을 확인하며, 임상적 유용성에 대한 추가 증거를 제공한다.
- [1590] 이것은 전이성 고형 종양을 갖는 환자들에서 89Zr-Df-IAB22M2C (CD8 추적자)를 사용한 양전자 방출 단층 촬영(PET/CT)의 공개 라벨, 다중-용량 연구다. 이 연구는 89Zr-Df-IAB22M2C의 반복 용량의 안전성을 평가하고; 89Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 병소 양성과 CD8+ T 세포 침윤 림프구 (TIL)와의 관계를 확립하고; T-세포가 풍부한 조직을 비롯하여 종양 병소와 참조 조직에서 기준 시점과 치료-후 89Zr-Df-IAB22M2C 취입을 평가하고; T-세포가 풍부한 조직을 비롯한 종양 병소와 참조 조직 간에 기준 시점에서부터 치료-후 사이의 89Zr-Df-IAB22M2C 취입의 잠재적 변화를 측정하고; 생검 샘플에서 기준 시점과 치료-후 간에 종양 병소에서 CD8+ TIL의 잠재적 변화를 측정하고; 그리고 PET기선과 PETTx에서 89Zr-Df-IAB22M2C의 생체분포를 평가할 것이다.

- [1591] 연구를 통해 확인된 목표에는 다음이 내포된다: □ 89Zr-Df-IAB22M2C (CD8 PET 추적자)의 반복 용량의 안정성 평가
- [1592] □ 89Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 병소 양성과 CD8+ T 세포 침윤성 림프구 (TIL)의 관계 확립
- [1593] □ T-세포 풍부 조직을 비롯한 종양 병소와 참조 조직에서 기선 시점과 치료-후 89Zr-Df-IAB22M2C 취입 평가
- [1594] □ T-세포가 풍부한 조직을 비롯한 종양 병소와 참조 조직 간에 기선 시점에서부터 치료-후 사이의 89Zr-Df-IAB22M2C 취입의 잠재적 변화를 측정
- [1595] □ 생검 샘플에서 기선 시점과 치료-후 간에 종양 병소에서 CD8+ TIL의 잠재적 변화를 측정
- [1596] □ PET기선과 PETTx에서 89Zr-Df-IAB22M2C의 생체분포를 평가
- [1597] □ 진실의 표준과 가장 잘 관련되는 시각적 및 반-정량적 89Zr-Df-IAB22M2C PET 측정을 조사
- [1598] □ IHC에 의해 확인된 CD8+ T 세포 탐지를 위한 89Zr-IAB22M2C PET의 양성 예측 값, 음성 예측 값, 민감도 및 특이성을 추정.
- [1599] □ 기준 시점과 치료-후 5-7 일 사이에 종양 병소와 참조 조직에서 89Zr-Df-IAB22M2C 분포의 잠재적 변화를 평가 및 측정.
- [1600] □ 전혈 샘플에서 측정된 바와 같이, 치료-전과 치료-후 대상체의 유전자 발현을 평가.
- [1601] □ 임상 결과와 함께, 시각적 및 반-정량적 89Zr-Df-IAB22M2C PET 측정을 조사.
- [1602] □ 대상체 기반 RECIST 1.1 방사선 반응 - 병소 기반으로 병소 직경의 워터폴(waterfall) 플롯 분석을 사용하여 시각적 및 반-정량적 89Zr-Df-IAB22M2C PET 측정을 평가; 그리고
- [1603] □ 89Zr-Df-IAB22M2C 취입과 면역 침윤 및 IHC에 의한 다른 분자 바이오마커 (CD4, CD8, PD-1 및 PD-L1) 발현의 상관관계를 평가
- [1604] **실시예 13의 연구 기획**
- [1605] 포함/배제 기준을 충족하는 적격 대상체들은 암 치료 시작 1 주 전, 그리고 암 치료 시작후 4 ~ 5 주 이내에 IV 주입으로 89Zr-Df-IAB22M2C를 받을 것이다. 그들은 종래의 CT 흉부, 복부 및 골반 (SCCHN를 위한 목 포함) 또는 MRI 및/또는 전신 18FDG-PET 스캔을 제공받을 것이며, 89Zr-Df-IAB22M2C의 1 차 주입-전 45 일 이내에 모두 수행 할 것이다. 새로운 종양 생검 (1 ~ 3개의 코어 생검)은 기선에서 (89Zr-Df-IAB22M2C의 첫 번째 주입전 -28일~-7일, 또는 89Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 스캔 후, 그리고 암 치료 시작 전), 그리고 89Zr-Df-IAB22M2C의 두 번째 주입 후 0~2주 이내, 그리고 이와 연합된 PET/CT 스캔이 실행된다. 89Zr-Df-IAB22M2C의 1 차 주입 전 3 개월 이내에 획득한 보관용(Archival) 종양 생검 조직을 기선시점 새로운 생검 대신 제출할 수 있다. PET/CT 스캔 (PET기선 및 PETTx)는 89Zr-Df-IAB22M2C의 각 주입 후, 24±3 시간에 획득된다. 옵션 89Zr-Df-IAB22M2C PET/CT은 암 치료 시작 후 5-7일 이내에 획득된다. 항-약물 항체 (ADA) 혈액 샘플은 다음 시점에서 수집된다: 기선에서, 89Zr-Df-IAB22M2C의 두 번째 주입을 받기 전, 그리고 안전성 연구 종료 시점 후속-방문시.

[1606] 각 방문의 자세한 연구 일정 및 평가는 아래 표에 제공된다. 일반적인 적용 일정은 도 55에 도시되어 있다.

| 사전 연구 일정                               |                 |                |                 |                    |                         |                  |              |                |            |                                         |    |
|----------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|--------------------|-------------------------|------------------|--------------|----------------|------------|-----------------------------------------|----|
| 프로토콜 평가                                | 기전              |                |                 | 치료-진행중             |                         |                  |              |                |            | 연구 종료*                                  | 추적 |
|                                        | 방문1             | 방문2            | 방문3             | 방문4                | 방문5                     | 방문6              | 방문7          | 방문8            | 방문9        |                                         |    |
|                                        | 스크리닝(-28일차~1일차) | 1일차            | V2D1 이후24 ±3 시간 | 치료 시작(V3 이후 0-7일차) | 음성 PET/CT (V4 이후 5-7일차) | V4 이후 4-5 주      | V6이후 24±3 시간 | V6 이후 0-2 주    | V6이후 4-5 주 |                                         |    |
| 사전 동의서                                 | X               |                |                 |                    |                         |                  |              |                |            | 요직 SOC<br>이미지만 수집<br><br>추가 연구<br>결과 없음 |    |
| 병력, 인구통계                               | X               |                |                 |                    |                         |                  |              |                |            |                                         |    |
| 적격성 평가                                 | X               | X              |                 |                    |                         |                  |              |                |            |                                         |    |
| ECOGPS를 비롯한 신체 검사                      | X               |                |                 |                    |                         | X <sup>a</sup>   |              |                | X          |                                         |    |
| 바이탈 신호                                 | X <sup>a</sup>  | X <sup>a</sup> |                 |                    |                         | X <sup>a,*</sup> |              |                | X          |                                         |    |
| 12-선두 ECG                              |                 | X <sup>a</sup> |                 |                    |                         | X <sup>a,*</sup> |              |                |            |                                         |    |
| CT/MRI 및/또는 FDG-PET                    | X <sup>c</sup>  |                |                 |                    |                         |                  |              |                |            |                                         |    |
| SOC 당 안전성 랭                            | X <sup>c</sup>  |                |                 |                    |                         | X <sup>a</sup>   |              |                | X          |                                         |    |
| 소변 임신 검사 (가임기 여성)                      | X <sup>d</sup>  |                |                 |                    |                         | X <sup>a</sup>   |              |                | X          |                                         |    |
| 항-약물 항체(ADA) 분석용 혈액 샘플                 | X <sup>a</sup>  |                |                 |                    |                         | X <sup>a</sup>   |              |                | X          |                                         |    |
| Nanostring 분석용 혈액 샘플                   | X <sup>a</sup>  |                |                 |                    |                         | X                |              |                |            |                                         |    |
| 새로 실시한 종양 생검                           | X <sup>a</sup>  |                |                 |                    |                         |                  |              | X <sup>c</sup> |            |                                         |    |
| <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 주입        |                 | X              |                 |                    |                         | X                |              |                |            |                                         |    |
| <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 스캔 |                 |                | X               |                    | X                       |                  | X            |                |            |                                         |    |
| 암 치료 투여                                |                 |                |                 | SOC                |                         |                  |              |                |            |                                         |    |
| 부작용                                    |                 | X              | X               |                    | X <sup>a</sup>          | X                | X            | X              | X          |                                         |    |
| 동반 약물                                  | X               | X              |                 |                    | X <sup>a</sup>          | X                |              | X              | X          |                                         |    |

주석:

- <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 주입 전, 그리고 주입 후 15 (+/-5)분에 평가되어야 함
- 방문 2 1일차 전 최대 45일 시점에 실행된 CT/MRI/FDG-PET는 수용가능하다.
- 방문 1 스크리닝 대신 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 첫 주입 전 방문 2 1일차에 실행될 수 있는데, 조건은 주입 전 안전성 평가를 위해 조사자에게 실험실 결과를 이용할 수 있어야 한다.
- ADA 및 Nanostring을 위한 혈액 샘플 수집은 주입전 방문2 1일차에 실시되어야 한다.
- 기전 시점에서 종양 생검은 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 첫 주입 전 ~20일 ~ 7일에 실시하거나, 또는 1<sup>st</sup> <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 스캔과 암 치료 시작 전에 해야한다. 만일 환자가 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 첫 주입전 3개월 이내에 진단/종양 병기결정 생검을 했다면(즉석종 환자의 피부 생검은 제외), 보관용 조직/슬라이드도 수용가능하고, 이 환자는 기전 시점 새로운 종양 생검이 면제된다.
- <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 주입 전 실행됨. 주입 전 안전성 평가를 위해 안전성 실험 결과를 조사자가 이용할 수 있어야 한다.
- 두 번째 종양 생검은 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 주입 후 두 번째 PET 이미징을 한 당일에 실행될 수 있다.
- 조기 중단 환자의 경우, 연구-종료 방문은 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 최종 주입 후 4-5주 시점에 실시한다.
- 대상제가 음성 방문 5를 하는 경우에 실행될 수 있다.

[1607]

[1608] 미국, 캐나다 및 유럽 내 최대 20 개 센터에서 약 40 명의 대상체들이 이 연구에 등록되었다. 다음 기준을 충족하는 대상체들은 등록가능하다:

[1609]

[1610] 1. 전이성 고형 종양을 갖는 환자.

[1611] 2. <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 첫 번째 주입 전 45 일 이내에 CT/MRI (RECIST 기준 1.1)에 기록된 최소 1 개의 측정 가능한 병소.

[1612] 3. 조사자의 평가에 따라 접근할 수 있고, 생검 대상이 되는 최소 1 개의 병소. RECIST 측정 가능한 병소가 오직 하나만 있는 경우, 조사자는 종양 생검이 RECIST 반응 평가를 방해할 수 있는지 확인한다.

[1613] 4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 수행 상태 ≤ 2.

[1614] 5. 암 치료를 받는 환자에 대해 기관의 표준 케어 또는 조사자의 재량에 따라, 모든 임상 안전 실험실 값을 충족.

[1615] 6. 연령 ≥18세

[1616] 다음 기준을 충족하지 않는 대상체만 연구에 등록할 수 있다:

[1617] 1. 조사자 및/또는 ImaginAb의 의견으로 프로토콜 목적을 손상시킬 수 있는 심각한 비-악성 질환 또는 병태.

[1618] 2. 단일 RECIST 측정 가능한 병소 (연구자의 평가에 따라 생검)를 갖는 환자들은 RECIST 반응 평가를 방해할 가능성이 높다.

[1619] 3. 연구자 및/또는 ImaginAb의 의견으로 프로토콜 목적을 손상시킬 수 있는 임의의 비장 장애가 있거나 또는 비장 절제술을 받은 환자.

[1620] 4. 임신부 또는 수유부.

[1621] **투약 정보**

[1621] <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C는 ~80 kDa 미니바디 (Mb)로써, 인간에서 CD8+ T 세포를 이미징화시키기 위해 테스페리옥사민 (Df)에 콘쥬게이트되며, <sup>89</sup>Zr으로 방사능라벨된, CD8 당단백질에 대해 높은 친화성을 갖는다 (결합 EC50 = 0.4 nM). 3.0 (±20%) mCi의 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C, 0.5mg ~ 1.5mg의 API는 암 치료 시작 1 주 전, 그리고 IOT 시작 후 4 ~ 5 시점에 5-10 분에 걸쳐 정맥으로 투여된다. 해당 환자는 적어도 두 번의 PET/CT 스캔 (두개골 상단에



서부터 발끝까지 이미지화)을 받을 것이다.

- [1622] 분배된 용량은 5 분 이상 주입 펌프를 사용하여 IV 주입으로 주입된 다음, 식염수를 플러시한다. 총 주입 시간은 5 분~10 분 사이가 되어야 한다. 바이탈 신호는 89Zr-Df-IAB22M2C의 투여 전 그리고 주입 후 15 (± 5 분) 분에 평가된다.
- [1623] **종양 생검**
- [1624] 89Zr-Df-IAB22M2C의 1 차 주입 전 -28 ~ -7 일 이내 또는 1 차 PET/CT 스캔 후, 그리고 암 치료 시작 전과 89Zr-Df-IAB22M2C의 2차 주입 후 0-2 주 시점에서 RECIST 측정가능한 병소 (피부 병소 제외)에서 새로운 종양 생검은 종양 실험실 생검 메뉴얼에 포함된 지침에 따라 수행된다.
- [1625] **PET/CT 스캐너 검증(VALIDATION)**
- [1626] 이 연구에 대한 데이터 수집 및 분석을 지원하기 위해 참여하는 모든 조사 사이트에서 가장 정확하고 일관된 이미지 데이터를 생성하기 위한 노력으로, 핵 의학 조직 (Nuclear Medicine Society of Clinical Research 또는 NMSCR)이 본 시험에 사용되는 각 참여 사이트의 PET/CT 스캐너 검증을 수행할 것이다.
- [1627] NMSCR은 팬텀 (크기: 16"W x 14"L x 7"H)과 89Zr의 선량을 사이트에 제공하여 이 시험을 위해 의도된 PET 스캐너(들)에서 검증을 수행하고, 팬텀 이미지화를 수행하는 상세한 지침은 제공된다. 검증이 완료되면, 사이트는 분석을 위해 데이터를 NMSCR에 제출할 것이다.
- [1628] PET/CT 스캐너 검증이 완료되면, NMSCR은 사이트가 이 시험에 첫 등록된 대상체의 이미징 시작 전에 검사 인증서와 검사된 스캐너에 특정한 설정 매개변수를 제공할 것이다. 사이트는 프로토콜에 따라, 이 시험에 등록된 대상체들을 스캔하기 위한 팬텀-검증된 절차에서 생성된 설정 매개변수와 함께 검증된 PET/CT 스캐너를 사용해야 한다.
- [1629] **PET/CT 이미지화**
- [1630] 알려진 또는 의심되는 질환의 추가 영역이 내포된 두개골 정점에서 허벅지 중간까지의 전신 스캔 (WBS)은 89Zr 이미징에 특정한 획득 설정을 사용하여 얻는다.
- [1631] 실시예 13의 결과는 다음중 하나 또는 그 이상을 제공할 것이다:
- [1632] 89Zr-Df-IAB22M2C 반복 용량의 안전성 및 내약성은 주입 반응의 국소 및 전신 징후 및 증상, CTCAE 기준에 따른 이상반응 발생률, 실험실 테스트 결과의 변화, 바이탈 사인 및 12개-리드(lead) 심전도 (ECG) 발견에 의해 평가된다.
- [1633] SUV 기반 정량 측정에 의해 측정된 89Zr-Df-IAB22M2C 취입(예를 들면, SUV최대, SUV피크, SUV평균, CD8 흡수가 증가된 종양 조직의 부피로 정의된 CD8 종양 부피 및 종양:참조 비율)을 생검 샘플에서 IHC에 의해 측정된 CD8+ TIL 밀도와 함께 분석한다.
- [1634] 다음에 의해 결정된 바와 같이, 종양에서 기선 시점 및 치료-후 89Zr-Df-IAB22M2C 취입 및 분포의 평가, 그리고 쌍을 이룬 관찰 간의 임의의 변화 측정:
- [1635] o SUV-기반으로 한 정량적 분석 (가령, SUV최대, SUV피크, SUV평균, 89Zr-Df-IAB22M2C 용적, SUV평균 x 종양 용적에 의해 특정된 전체 CD8 지수)
- [1636] o 종양내 취입 패턴 (이질성) 분석 - 시각적 그리고 소프트웨어-기반
- [1637] 다음에 의해 결정된 바와 같이, 관련 림프절과 전신 림프절을 비롯한 림프 기관에서 기선-시점과 치료-후 89Zr-Df-IAB22M2C 취입 및 분포, 그리고 쌍을 이루는 관찰 사이의 임의의 변화 측정:
- [1638] o 시각적 그리고 SUV-기반으로 한 정량적 분석 (가령, SUV최대, SUV피크, SUV평균, 89Zr-Df-IAB22M2C 결절 취입 용적, SUV평균 x 결절 용적에 의해 특정된 전체 CD8 지수)
- [1639] o 상승된 89Zr-Df-IAB22M2C 활성으로 확인된 림프절 사슬의 위치와 수에 의해 특정된 림프절 사슬(chain) 가시성(visibility).
- [1640] o 비장 및 림프절, 그리고 골수 및 기타 참조 장기과 같은 기타 T-세포가 풍부한 조직을 비롯한 림프 조직 내에서의 취입 변화 패턴 (들).

- [1641] 기선 시점에서 부터 치료-후 PET 스캔에 의한 SUV-기반 정량적 분석 (가령, SUV최대, SUV피크, SUV평균, 89Zr-Df-IAB22M2C 용적, 조직 모델링/격실 분석 및 종양:참조 비율)에 의해 결정된 생검된 종양에서 89Zr-Df-IAB22M2C 취입 변화 측정과 암 치료 시작 전 그리고 치료 시작 후 4-7 주 시점에서 얻은 생검 샘플에서 IHC에 의해 결정된 CD8+ TIL 밀도의 변화에 의해 측정된 진실 표준과의 상관 관계.
- [1642] PET기선과 PETIOT에 대한 89Zr-Df-IAB22M2C의 생체분포 패턴 그리고 기선 시점과 치료-후 생체분포 변화에 대한 설명.
- [1643] 전혈 Nanostring 분석에 의해 측정하였을 때 치료-전과 치료-후 대상체에서 유전자 발현 프로파일 평가.
- [1644] 다음을 기반으로 한 방사능 반응과 89Zr-Df-IAB22M2C 취입과의 상관관계:
- [1645] o RECIST 1.1과 시각적 및 반-정량적 SUV-기반 분석과 비교하였을 때 대상체 응답률의 상관 관계
- [1646] o 기선 시점과 암 치료-후 반-정량적 SUV-기반 분석과 위터폴 플롯 분석을 사용한 암 치료요법 후 병소 직경의 변화에 의해 결정된 표적 병소 반응률의 상관 관계
- [1647] 89Zr-Df-IAB22M2C 취입과 임상 결과의 상관 관계 (반응률, 반응 기간, 12 주에서의 질환 안정성 그리고 결정된 대로 특정 된 간격에서의 PFS).
- [1648] 89Zr-Df-IAB22M2C 종양 및 림프절 취입과 IHC에 의한 면역 침윤 및 기타 분자 바이오 마커 (CD8) 발현의 상관 관계
- [1649] 기선 시점에서 암 치료요법 시작 후 5-7 일 까지 89Zr-Df-IAB22M2C 취입 및 분포에서의 변화 평가.
- [1650] 실시예 13에 관한 추가 상세는 다음 단락에서 제공된다:
- [1651] 이 용량은 중앙 제조 시설에서 Nuclear Medicine Department에 있는 연구 사이트의 방사성약국으로 전달된다. 수령 즉시 자격을 갖춘 직원은 연구 약품이 양호한 상태로 전달되고, 목록을 작성하고, 적절하게 보관되고, 라벨링하고, 약국 매뉴얼, 모든 규제 기관 및 조사 의사의 처방 주문에 따라 조제되었는지 확인한다.
- [1652] 89Zr 용량은 분배하기 전, 용량 칼리브레이터에서 자격을 갖춘 직원에 의해 측정된다. 그런 다음, 주사기는 방사성활성 주입 및 투여를 위해 지정된 IV 주입 펌프와 함께 차폐된 캐리어에 배치된다. 용량 투여, 자격을 갖춘 직원은 사이트에서 핵 약사에 의한 잔류 측정을 위해 주사기를 반환한다. 측정된 방사능활성 값과 측정 시간은 총 주입된 용적과 함께 문서화된다.
- [1653] 획득 및 재현 매개 변수는 스캐너의 팬텀 검증을 기반으로 각 사이트에 제공된 권장 사항에 따라 획득해야 하며, 가능할 때마다 추후 가상 방사능활성 용량 재구성을 허용하기 위해 목록 모드(List Mode)에서 획득해야 한다. 89Zr 이미징에 최적화된 획득 설정을 사용하여, 모든 스캔 방문 시마다 두개골 정점에서 허벅지-중간까지의 전신 스캔 (WBS) (알려진 또는 의심되는 질환의 추가 영역이 내포됨)을 얻어야 한다.
- [1654] **실시예 14**
- [1655] 본 실시예는 7-9 및 실시예 11를 비롯한 본원에서 제공된 일부 구체예들의 투약 및 관리의 상세에 관한 추가 지침을 제공한다.
- [1656] **투약 관리**
- [1657] 89Zr-Df-IAB22M2C는 ~80 kDa 미니바디 (Mb)로써, 인간에서 CD8+ T 세포를 이미지화시키기 위해 테스페리옥사민 (Df)에 콘쥬게이트되며, 89Zr으로 방사능라벨된, CD8 당단백질에 대해 높은 친화성을 갖는다 (결합 EC50 = 0.4 nM). 89Zr-Df-IAB22M2C는 IAB22M2C에 테스페리옥사민 (Df)을 콘쥬게이트시키고, 후속적으로 89Zr로 방사능라벨링시켜, PET 이미지화 제제를 만듦으로써 제작된다.
- [1658] 단일 용량의 3.0 ( $\pm 20\%$ ) mCi의 89Zr-Df-IAB22M2C는 방문 2 (1일차)에서 이미지화를 위해 주사되었다. 해당 환자는 PET/CT 스캔 (두개골 상단에서부터 발끝까지 이미지화) 5회 실시하였다. 환자-특이적 보정 팬텀은 각 PET/CT 스캔을 위해 아래 다리 옆에 배치되었다.
- [1659] ☐ 공복: 89Zr-Df-IAB22M2C 주입 또는 PET/CT 이미지화 전 단식이 요구되지는 않았다.
- [1660] ☐ 89Zr-Df-IAB22M2C를 위한 IV 카테테르 삽입
- [1661] ☐ PET 스캔: 가능한 경우, 2 개의 정맥 (IV) 카테터 (헵록(heplock), 20 ~ 24 게이지)를 방사성의약품 관리 및

혈액 샘플링을 위해 배치하거나, 또는 대안으로 주입 또는 샘플링을 위해 중앙 라인을 사용했다. 상기 IV 카테테르는 해당 당일 이미지 세션 종료시 제거되었다. 2 개의 라인이 실행 가능하지 않은 경우, 주입과 PK 샘플링 사이에 10cc 식염수 플러시를 통해 주입 및 PK 샘플링 모두 1 개의 라인을 사용한다.

[1662] **PET/CT 스캔을 위한 89Zr-Df-IAB22M2C 준비**

[1663] 89Zr-Df-IAB22M2C 약물 산물 프로세스를 사용하여 중앙 제조 설비에서 준비하였고, 이때 대략적으로 20 - 25 mg의 IAB22M2C에 데스페리옥사민이 콘주게이트되고, 그리고 해당 콘주게이트 분취물(대략 1 mg)에 즉시 89Zr로 방사능라벨링하여, 특이적 활성 6 mCi/mg을 얻었다. 3 mCi 환자 단위 용량은 면허가 있는 핵 약사의 감독 하에 준비 및 분배되었다. 이 용량은 IAB22M2C의 무균 첨가후 분배되어, 단계적 용량 확장을 위해 0.2mg, 0.5mg, 1.0mg, 1.5mg, 5.0mg 및 10.0mg의 전체 단백질 용량을 얻었다.

[1664] 각 단위 용량은 특정 대상체를 위해 준비된 용량의 단일 IV 투여를 위해 중앙 제조 시설에서 방사능라벨되었다. 모든 약물 산물에 대해 cGMP의 모든 요건에 따른 의약품 번호 체계가 사용되었다. 이를 통해 각 대상체에 대한 89Zr-Df-IAB22M2C의 모든 용량을 식별하고, 생산 실행까지 추적할 수 있다. 준비된 89Zr-Df-IAB22M2C 추적자는 중앙 제조 시설의 주변 온도에서 안전한 위치에 보관하고, 주입을 위해 분배하기 위해 방사성약물로 배송될 때까지 차폐되며, 2-8 °C에서 배송되었다.

[1665] **89Zr-Df-IAB22M2C의 방사능약물 분배**

[1666] 이 용량은 중앙 제조 시설에서 Nuclear Medicine Department에 있는 연구 사이트의 방사성약국으로 전달되었다. 수령 즉시, 방사성약사는 연구 약물이 모든 규제 기관에 따라, 그리고 조사 의사의 처방 명령에 따라 양호한 상태로 전달되고, 목록을 작성하고, 적절하게 보관되고, 라벨링되고, 분배되었는지 확인했다. 소량의 89Zr-Df-IAB22M2C (10cc 식염수에 50 ± 5 마이크로 큐리)가 함유된 추가 주사기-바이알은 중앙 제조 시설에서 환자 별 보정 팬텀으로 사용하기 위해 방사성약국에 제공했다.

[1667] 89Zr 용량은 분배에 앞서 용량 측정기에서 중앙 제조 시설 핵약사에 의해 측정되었다. 그런 다음, 주사기는 방사성활성 주입 및 투여를 위해 지정된 IV 주입 펌프와 함께 차폐된 캐리어에 배치되었다. 용량 투여 후, 치료 의사는 중앙 제조 시설 핵약사가 잔류 측정하도록 주사기를 반환했다.

[1668] 소량의 89Zr-Df-IAB22M2C (10cc 식염수에 50 마이크로큐리)가 함유된 추가 주사기-바이알은 각 이미징 세션에서 해당 사이트의 방사성약국에서 회수한 환자 별 보정 팬텀 역할을 했다. 이 바이알은 각 이미징 시간 창에서 환자 이미지를 획득하는 동안 스캐너에 배치되었다. 바이알은 사용하지 않을 때, 이미지화를 위한 방문 사이 기간에 기관의 정책 및 절차에 따라 적절한 차폐 용기에서 보관되었다.

[1669] **89Zr-Df-IAB22M2C의 주입 및 개입(intervention)**

[1670] 분배된 용량은 핵 의학 의사의 직접적인 감독 하에 5 분 이상에 걸쳐 주입 펌프를 사용한 IV 주입으로 주입되고, 그 다음 식염수를 플러시했다. \_각 코호트에 등록된 첫 번째 환자에 대해 주입 후 2 시간 동안 모든 가능한 AEs에 대해 주입-전부터 주입-후까지의 바이탈 신호에 있어서 대상체 관리에 있어서 변화를 초래하는 임상적으로 중요한 변화에 대해 모니터링한다. 이 모니터링에는 다음이 내포되어 있다:

[1671] □ 사전-주입과 60 분까지 매 10분 마다 바이탈 신호.

[1672] □ 또다른 시간 동안 매 15분 (±5 분)마다 바이탈 신호.

[1673] 코호트의 첫 1 대상체가 임의의 임의의 주입 관련된 AEs를 경험하지 않는 경우라면, 그 다음 후속 대상체의 바이탈 신호를 다음과 같이 1 시간 동안 모니터링하였다:

[1674] □ 사전-주입과 60 분까지 매 10분 마다 바이탈 신호.

[1675] 코호트 내에서 AE가 탐지되었다면, 2-시간 모니터링 기간으로 복귀된다. 주치의의 재량에 따라 모니터링 시간을 더 오래 수행하였다. 심각한 주입 반응의 징후와 증상에는 두드러기, 저혈압, 혈관 부종, 저산소증, 기관지 경련, 폐 침윤, 급성 호흡 곤란 증후군, 심근 경색, 심실 세동 및/또는 심장 쇼크가 내포되었다. 덜 심각하거나 또는 경미한 주입 반응 (심폐 손상이 없는 징후 또는 증상)의 경우, 일시적으로 주입 속도를 감속시켰거나, 또는 증상이 개선될 때까지 주입을 중단하였고, 더 느린 속도로 주입을 지속하였다.

[1676] **실시예 15**

[1677] 이 실시예에서는 이미징 일정 및 이미징 매개변수에 대한 세부 정보를 제공한다. 이 접근방식은 실시예 7-9 및

실시에 11에서 이용되었다.

## [1678] 이미지화 일정

[1679] 이미지화 프로토콜에 따라 2015-22M2C-01 프로토콜에 대한 이미지화가 획득되어야 한다.

[1680] 일정은 하기 표에 요약되어 있고, 하기에서 제공된 이미지 획득을 위한 매개변수가 이용된다.

| 방문                          | 일정                                                                                      | 이미징                                            |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 역사적 스캔: 종래 이미징 <sup>1</sup> | 체크포인트 억제제 치료요법 C1D1 전, 28일 이내                                                           | 흉부, 복부, 골반 및 공지의 또는 의심 질환의 관련 해부학 임의 부위의 CT 스캔 |
| 방문2: 주입 + PET/CT 스캔         | <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 주입 후 1-2시간<br><sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 주입 후 6-8시간 (옵션) | 전신 PET/CT                                      |
| 방문3: PET/CT 스캔              | <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 주입 후 24시간 (±4 시간)                                          |                                                |
| 방문4: PET/CT 스캔              | <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 주입 후 48시간 (±4 시간)                                          |                                                |
| 방문5: PET/CT 스캔              | <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 주입 후 92-144 시간                                             |                                                |

[1681] ImaginAb 2015-22M2C-01의 이미지 획득을 위한 매개 변수는 다음 목록에서 제공된다

## [1683] <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET (전신)

### [1684] 방사성약제

[1685] <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C

[1686] <sup>89</sup>Zr는 양전자 E평균(Emean) 398 KeV 및 E최대(Emax) 897 KeV 값을 갖고, 이들 값은 실질적으로 <sup>18</sup>F의 것과는 상이하다.

[1687] 일부 스캐너에는 이미지 획득을 위해 <sup>89</sup>Zr 동위 원소를 선택하는 옵션이 있을 수 있다.

[1688] 다른 것들은 수작업으로 <sup>89</sup>Zr 설정을 기입해야 할 수도 있다.

[1689] <sup>89</sup>Zr 이미지화를 위한 관련 입력 매개변수에는  $T_{1/2} = 3.3$  일 (78.41 hr 또는 4705 분 또는 282,276 secs) 및 양전자 붕괴 분율 0.227(22.7%)이 내포된다.

### [1690] 용량

[1691] 3 (±20%) mCi의 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C (0.2 ~ 1.5 mg의 단백질)

[1692] 용량은 시간 대에 걸쳐 일관되어야 한다. 추적 스캔의 경우, 환자 체중이 급격히 변하지 않는 한, 방사성 추적자 용량은 순(net) 기선 용량의 ± 10 %이 되어야 한다.

### [1693] 방식

[1694] 2D, 3D 목록-방식, 또는 TOF

[1695] 가능한 경우, 목록 모드에서 획득이 수행된다.

### [1696] 환자 위치

[1697] 팔을 나란히 하고, 누움.

[1698] CT와 PET 획득 간에 위치는 일관되어야 한다.

### [1699] 스캔 장소/적용범위

[1700] 흑색종 대상체: 발끝에서부터 상지(upper extremities)를 비롯한, 두개골까지

[1701] 비-흑색종 대상체: 시험내내 대상체에 대해 일관된 스캔 적용범위를 담보하는 두개골에서 무릎 또는 관심 영역까지

### [1702] 전송 스캔 지침

[1703] · 140 kVp



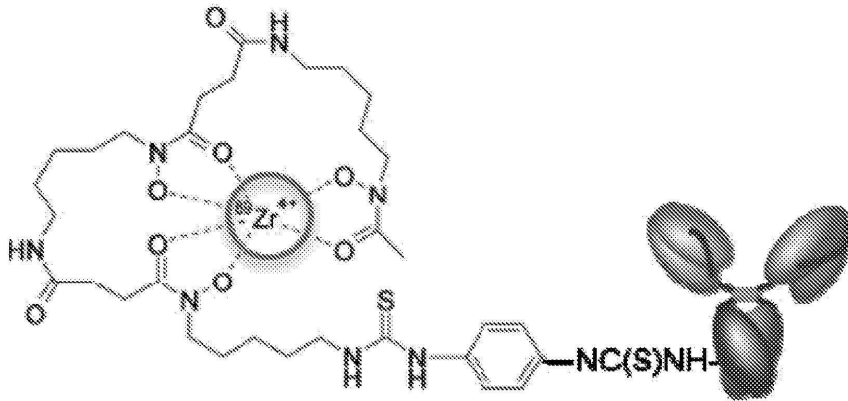
- [1704] · mAs
- [1705] o 1-2 시간 주입-후 스캔: 저-용량 CT (80 mAs)
- [1706] o 주입-후 6-8 시간 (옵션), 24 시간, 48 시간, 그리고 92-144 시간
- [1707] 스캔: 저-용량 CT (10 mAs)
- [1708] · CT 회전 당 0.8 sec
- [1709] · 3 - 5 mm 슬라이스 두께
- [1710] · 테이블 속도 15mm/회전
- [1711] · 피치(Pitch): 1.5:1
- [1712] **방출 스캔**
- [1713] 2-7 분/베드 위치
- [1714] 해당 대상체의 키에 따라, 싱글 베드 위치가 적절한 해부학 적 범위를 제공할 수 있다.
- [1715] **이미지 재현**
- [1716] 재현 알고리즘은 시간대에 걸쳐 일관되어야 한다.
- [1717] 정량적 반복 재현이 바람직하다.
- [1718] 정규화, 데드 타임, 랜덤 이벤트, 분산, 감쇠 및 감도에 대한 보정
- [1719] **매트릭스**
- [1720] 128 x 128 또는 그 이상(better)
- [1721] **이미지**
- [1722] 비-감쇠 보정됨
- [1723] 감쇠 보정됨
- [1724] **환자 준비 지침**
- [1725] 이미지촬영 전 대상체의 방광은 비어있어야 한다.
- [1726] **추가 지침**
- [1727] DICOM 요구 사항을 준수하거나 또는 따를 수 있다.
- [1728] 각 위치는 89Zr-Df-IAB22M2C의 작은 샘플 바이알 (용기)을 준비하여, 이를 스캐닝 동안 환자의 발목 또는 계획된 스캐닝 시야 (가령, 허벅지 또는 무릎)의 바닥에 위치시켜, 생체선량측정 분석을 위한 참고자료로 삼을 수 있다. 샘플 바이알의 목적은 생체 용량 측정 추정치에 필요한 스캐너 카운트 보정을 위해, 알려진 양의 89Zr-활성의 외부 공급원을 갖는 것이다. 이 샘플 바이알의 준비 및 보관을 위한 한 가지 사례는 다음과 같다:
- [1729] 1) 튜베르쿨린 주사기를 사용하여, 주입 후 제공된 바이알로부터 0.15cc의 89Zr-Df-IAB22M2C를 빼낸다.
- [1730] 2) 용량 측정기(calibrator)에 놓고, 측정 및 측정 시간을 기록한다. 데이터 전송 양식의 주석 섹션의 IE에 이들 값을 기록한다 (부록 VI 참조).
- [1731] 3) 10cc 주사기에 5cc 생리 식염수로 희석한다.
- [1732] 4) 누출 방지를 위해, 주사기와 밀봉을 두 번 포장한다.
- [1733] 5) 스캔 할 때마다 환자의 발목 근처 또는 계획된 스캔 시계 하단(가령, 허벅지 아래 이미징이 수행되지 않는 경우 중간 허벅지 또는 무릎)에 샘플 바이알을 위치시킨다.
- [1734] 6) 스캔 사이에 적절한 차폐를 사용하여 냉장고에 보관하고, 환자를 최종 스캔 후 폐기한다.
- [1735] **실시예 16 -진단 및/또는 치료용 조성물**

[1736] 이 실시예는 다음 실시예들에서 사용될 수 있는 다양한 조성물을 개략적으로 설명한다.

[1737] 진단 조성물은 미니바디를 테스페리옥사민에 콘쥬게이트하여, Df-미니바디를 만드는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 상기 Df-미니바디에  $^{89}\text{Zr}$ 로 방사능라벨시켜 방사능라벨된 미니바디가 형성된다. 방사능라벨된 미니바디는 정제된다. 방사능라벨된 미니바디는 콜드 미니바디와 혼합되어 진단 조성물을 만든다. 상기 미니바디와 콜드 미니바디는 CD8 상의 동일한 에피토프에 결합한다.

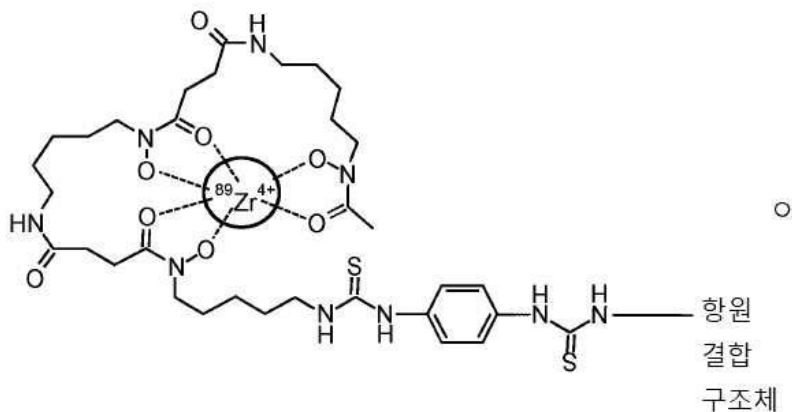
[1738] 진단 조성물은  $3.0 \pm 20\%$  mCi의  $^{89}\text{Zr}$ -Df-라벨된 미니바디, 20 mM 히스티딘, 5% 슈크로스, 51-62 mM 염화 나트륨, 141-194 아르기닌, 그리고 2-20 mM 글루탐산을 포함한다.

[1739] 진단 조성물은 다음 구조를 포함하는 라벨된 미니바디 또는 항원 결합 구조체를 포함한다:



[1740]

[1741] 또는



[1742]

[1743] 상기 미니바디는 서열 식별 번호: 1, 3, 16, 또는 147내 중쇄 가변 영역과 서열 식별 번호:7, 9, 16, 또는 147내 경쇄 가변 영역을 포함한다. 해당 조성물은 적어도 3 mCi의 방사선을 제공한다.

[1744] 조성물은 CD8에 결합하고, 활성 마커를 포함하는 제 1 미니바디, 그리고 CD8에 결합하는 제 2 미니바디를 포함한다. 제 2 미니바디는 비활성 마커를 포함하거나, 또는 활성 마커가 결합되어 있다.

[1745] 진단 조성물은 방사능라벨에 콘쥬게이트된 제 1 CD8 미니바디, 그리고 방사능라벨에 콘쥬게이트 안 된 제 2 CD8 미니바디를 포함한다. 제 1 미니바디와 제 2 CD8 미니바디는 동일한 서열을 갖는다. 해당 조성물은 약 3 mCi의 방사선을 제공한다. 해당 조성물은 1.5-10 mg의 전체 단백질 양을 제공한다.

[1746] 조성물은  $^{89}\text{Zr}$ -라벨된 CD8 항원 결합 구조체, 20 mM 히스티딘, 5% 슈크로스, 51-62 mM 염화 나트륨, 아르기닌, 그리고 2-20 M 글루탐산을 포함한다. 해당 조성물은 진단용으로 인간 대상체에게 투여하도록 구성된다.

[1747] 조성물은 활성 마커를 갖는 CD8 항원 결합 구조체를 포함하는 제 1 부분, 그리고 비활성 마커를 갖거나, 또는 활성 마커가 없는 CD8 항원 결합 구조체를 포함하는 제 2 부분을 포함한다.

[1748] 진단 조성물은 방사능라벨이 결합되어 있는 제 1 CD8 항원 결합 구조체, 그리고 방사능라벨이 결합되어 있지 않은 제 2 CD8 항원 결합 구조체를 포함한다. 제 1 및 제 2 CD8 항원 결합 구조체는 동일한 아미노산 서열을

갖고, 1:1 또는 대안으로 1:50의 물 비율로 존재한다. 해당 조성물은 약 0.5 mCi ~ 약 3.6 mCi의 방사선을 제공한다. 해당 조성물은 0.1 mg 또는 대안으로 10 mg의 전체 단백질 양을 제공한다.

[1749] **실시예 17 - 생체내 CD8 모니터링**

[1750] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1751] CD8은 CD8 미니바디를 대상체에게 제공하는 방법으로 생체내에서 모니터링되며, 이때 해당 CD8 미니바디는 CD8에 결합하고(도 1C에 나타난 것과 같이), 상기 미니바디는 검출가능한 마커로 라벨된다. 상기 CD8 미니바디의 분포는 해당 CD8 미니바디를 해당 대상체에게 투여 후 6시간 또는 대안으로 36 시간 내에 해당 대상체에서 모니터링된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1752] **실시예 18- 생체내 CD8 모니터링**

[1753] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1754] CD8은 CD8 미니바디를 대상체에게 제공하는 방법으로 생체내에서 모니터링되며, 이때 해당 CD8 미니바디는 CD8에 결합하고(도 1C에 나타난 것과 같이), 상기 미니바디는 검출가능한 마커로 라벨된다. 해당 CD8 미니바디의 분포는 해당 대상체에서 모니터링된다. 이러한 모니터링은 해당 대상체의  $\text{mm}^2$  당 500개 또는 그 미만의 CD8 보유하는 세포로 침윤된 조직을 탐지할 수 있다. 이러한 모니터링은 PET를 통하여 이루어진다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1755] **실시예 19 - CD8 포지티브 세포의 시각화**

[1756] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1757] CD8 포지티브 세포는 CD8 미니바디를 대상체에게 제공하는 방법에 의해 가시화되며, 해당 CD8 미니바디는 검출가능한 마커로 라벨되며, 이때 해당 CD8 미니바디 서열에서 인간화되고, 인간 CD8에 결합한다. 해당 CD8 미니바디를 해당 대상체에게 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체 안에 해당 CD8 미니바디의 분포를 모니터링된다. 이러한 모니터링은 해당 대상체의  $\text{mm}^2$  당 500개 또는 그 미만의 CD8 포지티브 세포로 침윤된 조직을 탐지할 수 있다. 이러한 모니터링은 PET를 통하여 이루어진다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1758] **실시예 20 - 인간에서 세포의 시각화**

[1759] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1760] 인간의 세포는 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 대상체에게 제공하는 방법에 의해 가시화되며, 해당 수단은 검출가능한 라벨을 포함하며. 대상체에게 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 투여 후 6-36 시간 안에 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단의 제 1 분포를 이 대상체에서 모니터링하고, 결정한다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1761] **실시예 21 - 미니바디 투여 방법**

[1762] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1763] 미니바디는 대상체에게 인간 CD8에 결합하는 라벨된 미니바디를 제공하는 방법에 의해 대상체에게 투여된다. 3 mCi  $\pm$  20%의 방사선이 해당 라벨된 미니바디를 통하여 해당 대상체에게 제공된다. 전체 단백질의 0.2 ~ 10mg의 양이 해당 대상체에게 제공된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1764] **실시예 22 - 미니바디 투여 방법**

[1765] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1766] 미니바디는 대상체에게 인간 CD8에 결합하는 라벨된 미니바디를 제공하는 방법에 의해 대상체에게 투여된다. 0.75-1.5+/- 20% mCi의 방사선이 해당 라벨된 미니바디를 통하여 해당 대상체에게 제공된다. 전체 단백질의 0.2 ~ 10mg의 양이 해당 대상체에게 제공된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1767] **실시예 23 - 치료 방법**

- [1768] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1769] 환자는 암으로 진단받은 인간 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체의 용량을 투여하는 방법에 의해 치료된다. 이 용량은 <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조체는 약 3 mCi의 방사선 활성을 제공하고, 그리고 약 10 mg 또는 그 미만의 상기 항원-결합 구조체를 포함한다. <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조체는 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지를 생성시키기 위해 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 해당 대상체에서 탐지되며, 이때 제 1 시점은 투여 후 약 6 시간 내지 36 시간 시점이고, 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 조직 및/또는 신생물에서 해당 환자의 상기 제 1 이미지를 기반으로 하여 CD8 세포의 제 1 풍도 및/또는 분포가 결정되며, 그리고 하나 또는 그 이상의 조직에서 CD8 세포의 제 1 풍도 및/또는 분포를 기반으로 하여 암에 대한 제 1 치료가 해당 환자에게 투여된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1770] **실시예 24 - 종양 치료 방법**
- [1771] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1772] 종양은 미니바디를 대상체에게 투여하여, 이 미니바디가 해당 대상체 내 종양에 결합하여, 라벨된 종양이 형성되도록 하는 방법에 의해 치료된다. 상기 미니바디는 인간 CD8에 결합하고, 상기 미니바디는 검출가능한 라벨에 연계된다. 상기 미니바디가 임의의 종양의 표면에 편향된 방식으로 결합하여 라벨된 종양을 형성하는 경우, 면역 체크포인트(checkpoint) 억제제로 구성된 군에서 선택된 치료제(treatment)를 투여한다. 해당 미니바디가 도처의 모든 종양에 결합하여 라벨된 종양을 형성하는 경우, 면역 체크포인트 억제제를 투여하지 않는다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1773] **실시예 25- 신생물 치료 방법**
- [1774] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1775] 대상체는 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 인간 미니바디를 투여하는 방법에 의해 치료된다. 인간 미니바디의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL")의 제 1 상태가 결정되며, 그리고 해당 환자는 적어도 신종양 조직의 제 1 TIL 상태를 기반으로 하여 치료된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1776] **실시예 26 - CD8 분포 분석**
- [1777] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1778] 대상체에서 CD8 분포는 제 1 PET 이미지를 통하여 검출가능한 마커의 분포 이미지를 제공하는 방법에 의해 분석된다. 해당 검출가능한 마커는 CD8 미니바디에 연계되며, 해당 CD8 미니바디는 인간 CD8에 결합하고, 그리고 해당 CD8 미니바디는 해당 면역체에서 면역 반응을 일으키지 않는다. 해당 대상체의 제 2 PET 이미지를 통하여 FDG 마커 분포의 이미지가 제공된다. 제 2 PET 이미지 위에 제 1 PET 이미지가 겹쳐진 것을 포함하는 제 3 PET 이미지가 만들어진다. 제 3 PET 이미지를 기반으로 종양이 TIL인지가 식별된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1779] **실시예 27 - 신생물 치료 방법**
- [1780] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1781] 대상체는 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하는 방법에 의해 치료된다. 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정한다. 적어도 하나의 신생물의 TIL 상태가 네가티브라면, TIL 상태를 네가티브에서 포지티브로 전환시키기 위해, 면역요법제 ("IOT")가 해당 환자에게 투여된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1782] **실시예 28 - 신생물 치료 방법**
- [1783] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1784] 대상체는 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하는 방법에 의해 치료된다. 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정한다. 만일 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 아니라면 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 될 때까지 대체 면역요법제 ("IOT")가 해당 환자에게 투여된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.



[1785] **실시예 29 - 종양의 특징화**

[1786] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1787] 종양은 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 인간 대상체에게 적용시키는 것을 포함하는 방법에 의해 특징화된다. 상기 항원-결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함한다. 해당 검출가능한 마커의 분포가 모니터링된다. 상기 검출가능한 마커 분포를 기반으로 한 이미지가 생성된다. 사용자가 해당 종양을 특징화할 수 있도록 해당 사용자에게 해당 이미지가 도시된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1788] **실시예 30 - 이미지 생성 방법**

[1789] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1790] 이미지는 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 적용시키는 것을 포함하는 방법에 의해 생성된다. 상기 항원-결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함한다. 적어도 하나의 검출가능한 마커는 해당 종양 내 위치에서 탐지되고, 탐지된 각 검출가능한 마커에 대해 포지티브 픽셀(pixel)이 할당된다. 할당된 각 포지티브 픽셀 분포에 기초하여 이미지가 생성되며, 이때 해당 이미지는 비-일과적 컴퓨터 판독가능한 매체에 저장된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1791] **실시예 31 - PET 방법**

[1792] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1793] 양전자 방출 단층촬영 ("PET")은 대상체에게 CD8에 결합하는 추적자를 투여를 포함하는 방법에 의해 실행된다. 섬광체가 제공된다. 해당 섬광체를 이용하여 상기 추적자에 의해 만들어진 광자 쌍을 탐지한다. 해당 광자 쌍의 탐지를 이용하여 해당 섬광체로부터 결과물을 가져 오고, 이를 일차 이벤트 목록으로 전환시키도록 구성된 프로세서를 통해 처리되는 일차 이벤트 목록을 통해 추적자의 공급원을 국소화시킨다. 대상체 안의 조직 또는 신생물  $\text{mm}^2$  당 약 300~약 500개 CD8 포지티브 세포가 탐지된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1794] **실시예 32 - 표준 흡수 값 (SUV) 결정**

[1795] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1796] 표준 흡수 값 (SUV)은 항원 결합 구조체를 대상체에게 적용하는 방법에 의해 결정된다. 상기 항원 결합 구조체는 방사능활성 프로브를 포함한다.  $r$ 이 결정되고, 여기에서  $r$ 은 PET 스캐너를 이용하여 ROI 내에서 측정된 항원 결합 구조체로부터 나온 방사선의 방사능활성 농도 (kBq/ml)이다.  $a'$ 가 결정되고, 이때  $a'$ 는 주사된 방사능 라벨된 추적자의 데코이-보정된 양 (kBq)이다.  $w$ 가 결정되며, 이때  $w$ 는 환자의 체중이다. SUV가 결정되며, 이때 SUV는  $r(a'/w)$ 의 결과다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1797] **실시예 33 - 이미지 분석 방법**

[1798] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1799] 이미지는 방법에 의해 분석된다. 이미지가 제공된다. 해당 이미지를 만듦으로써 이 이미지 상의 첫번째 관심 영역 (ROI)이 특정된다. 제 1 ROI 내의 데이터 포인트에 대한 신호 강도가 결정된다. 제 1 ROI 안에서 최대 신호 강도가 결정된다. 제 1 ROI 내에서 신호 강도의 평균값이 결정된다. 제 1 ROI에 대한 제 1 합산된 신호 수준을 얻기 위해 각 신호 강도가 제 1 ROI내에서 합산된다. 제 1 ROI는 대상체에게 투여된 항원 결합 구조체와 연합된 검출가능한 마커의 양에 대한 데이터를 나타낸다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1800] **실시예 34 - 암 치료 방법**

[1801] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1802] 암을 갖는 인간 대상체는 방법에 의해 치료된다. CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체에서 종양의 제 1 이미지를 제공하는 반응에 대해, 해당 대상체에게 후보 치료제 투여가 포함된 치료요법이 투여된다. 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, 해당 대상체 해당 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 대상체의 종양의 제 2 이미지가 제공된다. 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여, 이 종양에서 CD8 침윤 증가를 보여주는지 여부

를 결정하거나, 또는 종양이 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨을 주는지를 결정한다. 해당 종양이 CD8 침윤 증가를 보여주는 경우, 해당 대상체에게 해당 치료요법을 지속하라고 지시한다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

**[1803] 실시예 35 - 암 치료 방법**

[1804] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1805] 암을 갖는 인간 대상체는 CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 대상체의 종양 내 CD8 세포의 제 1 이미지를 제공하는 방법에 의해 치료된다. 후보 치료제를 해당 대상체에게 투여하는 것이 내포된 치료요법이 투여된다. 후보 치료제가 내포된 치료요법 투여 후, CD8 항원 결합 구조체를 이용하여, 해당 대상체 종양내 CD8 세포의 제 2 이미지가 제공된다. 제 1 이미지와 제 2 이미지를 비교하여, 이 종양에서 CD8 침윤 증가를 보여주는지 여부를 결정하거나, 또는 종양이 CD8 침윤이 동일하거나 또는 감소됨을 주는지를 결정한다. 해당 종양이 CD8 침윤 증가를 보여주는 경우, 그러면 해당 대상체에게 해당 치료요법을 지속하라고 지시한다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

**[1806] 실시예 36 - 암 치료 방법**

[1807] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1808] 암을 갖는 인간 대상체는 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 방법에 의해 치료된다. 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포가 모니터링된다. 해당 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법 치료는 중단된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

**[1809] 실시예 37 - 암 치료 방법**

[1810] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1811] 암을 갖는 인간 대상체는 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하는 방법에 의해 치료된다. 만일 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 포지티브라면, 면역요법 치료는 지속된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

**[1812] 실시예 38 - 암 치료 방법**

[1813] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1814] 암을 갖는 인간 대상체는 면역요법제를 해당 대상체에게 투여하는 방법에 의해 치료된다. 그 다음, CD8 항원 결합 구조체가 해당 대상체에게 투여된다. 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포가 모니터링된다. 만일 대상체 안의 모든 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법 치료는 중단된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

**[1815] 실시예 39 - 암 치료 방법**

[1816] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1817] 암을 갖는 인간 대상체는 방법에 의해 치료된다. 기존에 면역요법제로 치료를 받지 않은 대상체에서, CD8 항원 결합 구조체가 해당 대상체에게 투여된다. 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포가 모니터링된다. 만일 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법제가 투여된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

**[1818] 실시예 40 - 암 치료 방법**

[1819] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1820] 암을 갖는 인간 대상체가 치료된다. 기존에 면역요법제로 치료를 받지 않은 대상체에서, CD8 항원 결합 구조체가 해당 대상체에게 투여된다. 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포가 모니터링된다. 만일 대상체 안의 모든 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법제 투여에 반대한다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

**[1821] 실시예 41 - 암 치료 방법**

- [1822] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1823] 암을 갖는 인간 대상체가 치료된다. 면역요법제로 이미 치료를 받았던 대상체에서, CD8 항원 결합 구조체가 해당 대상체에게 투여된다. 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포가 모니터링된다. 만일 대상체 안의 적어도 하나의 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 대체 면역요법제가 투여된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1824] **실시예 42 - 암 치료 방법**
- [1825] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1826] 암을 갖는 인간 대상체가 치료된다. 면역요법제로 이미 치료를 받았던 대상체에서, CD8 항원 결합 구조체가 해당 대상체에게 투여된다. 해당 대상체 안에서 CD8 항원 결합 구조체의 분포가 모니터링된다. 만일 대상체 안의 모든 종양이 CD8 항원 결합 구조체의 분포 당 TIL 네가티브라면, 면역요법제가 투여된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1827] **실시예 43 - 종양 치료 방법**
- [1828] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1829] 인간 대상체의 종양은 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하여, 해당 CD8 항원 결합 구조체가 해당 대상체의 종양 내 CD8 세포에 결합하여 라벨된 종양이 형성되도록 하는 방법에 의해 치료된다. 해당 CD8 항원 결합 구조체는 인간 CD8에 결합한다. 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨에 연계된다. 해당 종양에 또는 종양 주변에 CD8 항원 결합 구조체의 분포가 탐지된다. 만일 해당 CD8 항원 결합 구조체가 임의의 종양 표면에서 편향된 방식으로 결합한다면, 그 다음 면역요법제로 구성된 군에서 선택된 치료가 투여된다. 만일 해당 CD8 항원 결합 구조체가 모든 종양을 통하여 비-편향된 방식으로 결합한다면, 그 다음 면역 체크포인트 억제제는 투여되지 않는다. 만약 CD8 항원 결합 구조가 비-편향된 방식으로 결합하지만 종양 내부에 없는 경우, 그 다음 면역요법제가 투여된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1830] **실시예 44 - 치료 방법**
- [1831] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1832] 인간 대상체의 종양은 인간 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체를 투여하는 방법에 의해 치료된다. 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 모니터링하여 종양 내 제 1 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태가 결정된다. 적어도 신종양 조직의 제 1 TIL 상태를 기반으로 하여 해당 환자가 치료된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1833] **실시예 45 - 신생물 치료 방법**
- [1834] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1835] 인간 대상체는 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하는 방법에 의해 치료된다. 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정한다. 적어도 하나의 신생물의 TIL 상태가 네가티브라면, TIL 상태를 네가티브에서 포지티브로 전환시키기 위해, 면역요법제 ("IOT")가 해당 환자에게 투여된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1836] **실시예 46 - 신생물 치료 방법**
- [1837] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1838] 인간 대상체는 신생물을 보유한 환자에게 인간 CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 투여하는 방법에 의해 치료된다. 상기 항원-결합 구조체의 분포를 모니터링하여 해당 신생물 안에 종양-침윤성 림프구 ("TIL") 상태를 결정한다. 만일 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 아니라면 신생물의 TIL 상태가 포지티브가 될 때까지 대체 면역요법제 ("IOT")가 해당 환자에게 투여된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1839] **실시예 47 - 대상체에서 종양 치료**
- [1840] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1841] 인간 대상체에서 종양은 방법에 의해 치료된다. 만일 인간 대상체가 제 1 치료를 제공받는다면, 해당 대상체의

종양에 CD8 세포가 있는 지를 CD8 결합 분자를 통하여 결정하고, 만일 있다면, 이 치료요법을 지속하고, 그리고 콜드라면, 이 치료요법은 제 2 치료로 변경된다. 만일 해당 인간 대상체가 제 1 치료를 제공받지 않는다면, 해당 대상체의 종양에 CD8 세포가 있는 지를 CD8 결합 분자를 통하여 결정하고, 만일 있다면, 그 다음 해당 인간 대상체에게 IOT가 부여된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

#### [1842] 실시예 48 - 환자를 위한 치료 방법

[1843] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1844] 환자를 위한 치료는 CD8 결합 구조체를 인간 환자에게 투여하는 방법에 의해 선택된다. 해당 환자에서 종양의 TIL 상태가 결정된다. 해당 종양이 콜드라면, 그 다음 해당 종양의 TIL 상태를 변화시키는 IOT가 투여된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

#### [1845] 실시예 49 - 치료 방법

[1846] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1847] 대상체를 위한 치료는 제 1 치료요법에서 인간 대상체를 식별하는 방법에 의해 변화된다. CD8 결합 구조체가 인간 대상체에게 투여된다. 제 1 치료요법 하에 이 인간 대상체가 TIL 포지티브인 종양을 보유하는 지를 결정한다. 만일 제 1 치료요법 하에 해당 대상체가 TIL 포지티브인 종양을 보유한다면, 해당 치료요법은 지속된다. 만일 제 1 치료요법 하에 해당 대상체가 TIL 네가티브인 종양을 보유한다면, 제 1 치료요법은 중단된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

#### [1848] 실시예 50 - 종양을 갖는 인간의 치료 방법

[1849] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1850] A 종양을 갖는 인간 대상체는 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체의 용량을 투여하는 방법에 의해 치료된다. 이 용량은 약 0.5 mCi 또는 대안으로 약 3.6 mCi의 방사선 활성을 제공하는 <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조체를 포함한다. 이 용량은 약 10 mg 또는 그 미만의 상기 항원 결합 구조체를 포함한다; <sup>89</sup>Zr-라벨된 항원-결합 구조체는 해당 환자 상기 용량이 투여된 후 제 1 시점에서 탐지되어, 제 1 시점에 대응하는 환자의 제 1 이미지가 생성된다. 제 1 시점은 투여 후 약 6 시간 또는 대안으로 약 36 시간 시점이다. 해당 환자의 상기 제 1 이미지를 기반으로 하여 해당 환자의 하나 또는 그 이상의 종양(들)에서 CD8 포지티브 세포의 제 1 풍도 및/또는 분포가 결정된다. 하나 또는 그 이상의 종양(들)에서 CD8의 제 1 풍도 및/또는 분포에 대한 제 1 치료제가 해당 환자에게 투여된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

#### [1851] 실시예 51 - 암을 갖는 인간의 치료 방법

[1852] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1853] 암을 갖는 인간 대상체는 CD8 항원 결합 구조체를 대상체에게 투여하는 방법에 의해 치료되고, 이때 해당 CD8 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨로 라벨되어 있다. 해당 대상체 신체내 적어도 일차 종양과 2차 종양 상태를 확인한다. 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 통하여 해당 일차 종양의 TIL 상태가 확인된다. 제 1 치료요법은 일차 종양의 TIL 상태를 기반으로 하여 해당 대상체에게 투여된다. CD8 항원 결합 구조체는 해당 대상체에게 투여되어 일차 종양의 후속 TIL 상태가 결정된다. 이러한 일차 종양의 TIL 상태를 이용하여 해당 대상체를 위한 적절한 후속 치료가 결정된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

#### [1854] 실시예 52 - CD8 조성물용 제형

[1855] CD8 조성물용 제형은 CD8 항원 결합 구조체를 포함한다. 해당 CD8 항원 결합 구조체의 크기는 105 kDa 미만이며, 그리고 <sup>89</sup>Zr 방사능라벨은 해당 CD8 항원 결합 구조체와 연합된다. 방사능라벨은 해당 제형에 대해 0.5 초과 하지만, 3 mCi 미만의 방사선을 제공한다. 해당 제형은 인간에게 투여하도록 구성된다.

#### [1856] 실시예 53 - CD8 미니바디 제형

[1857] CD8 미니바디 제형은 적어도 1.5mg의 CD8 미니바디, 그리고 1.5 mCi 또는 이 미만의 <sup>89</sup>Zr을 포함한다. 해당 제형은 인간에게 투여하도록 구성된다.

#### [1858] 실시예 54 - 진단 조성물 제조 방법



- [1859] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1860] 진단 조성물은 CD8 항원 결합 구조체를 테스페리옥사민에 콘쥬게이트시켜, Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체를 형성하는 방법에 의해 제조된다. Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체는 <sup>89</sup>Zr로 방사능라벨되어 방사능라벨된 CD8 항원 결합 구조체가 형성된다. 방사능라벨된 CD8 항원 결합 구조체는 비-방사능라벨된 (콜드) Df-라벨된 CD8 항원 결합 구조체와 혼합되어, 진단 조성물이 형성된다. 해당 제형은 인간 투여용으로 구성된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1861] **실시예 55 - CD8 항원 결합 구조체 제형**
- [1862] CD8 항원 결합 구조체 제형은 CD8 항원 결합 구조체, 그리고 유리 아르기닌을 포함한다. 해당 제형은 인간에게 투여하도록 구성된다.
- [1863] **실시예 56 - PET 스캔 방법**
- [1864] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1865] PET 스캔은 인간 CD8 항원에 결합하는 미니바디를 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해 인간 대상체에서 실시된다. 상기 미니바디는 방사능활성 라벨에 콘쥬게이트된다. 상기 미니바디는 0.5를 초과하지만, 1.1 mCi 미만의 방사선이 제공되도록 투여된다. 1-36 시간 대기 후, 스캐닝을 위해 15-30분에 걸쳐 PET 스캔을 수행한다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1866] **실시예 57 - PET 방법**
- [1867] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1868] 양전자 방출 단층촬영 ("PET") 방법은 CD8에 결합하는 추적자를 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 섬광체가 제공된다. 해당 섬광체를 이용하여 상기 추적자에 의해 만들어진 광자 쌍을 탐지한다. 해당 광자 쌍의 탐지를 이용하여 해당 섬광체로부터 결과물을 가져 오고, 이를 일치 이벤트 목록으로 전환시키도록 구성된 프로세스를 통해 처리되는 일치 이벤트 목록을 통해 추적자의 공급원이 국소화된다. 대상체 안의 조직 또는 신생물 mm<sup>2</sup> 당 약 300-약 500개 CD8 포지티브 세포가 탐지된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1869] **실시예 58 - 종양을 갖는 인간의 치료 방법**
- [1870] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1871] 종양을 갖는 인간 대상체는 방법에 의해 치료된다. 해당 대상체의 PET와 a)MRI 또는 b)CT 복합 이미지가 제공된다. 상기 복합 이미지에서 적어도 하나의 종양 영역과 CD8 ROI의 겹쳐진 부분이 드러난다. 적어도 하나의 종양 영역은 a) MRI 데이터 또는 b) CT 데이터에 의해 특정되며, 그리고 해당 CD8 ROI는 PET 데이터에 의해 특정된다. 해당 PET와 a) MRI의 복합 이미지, 또는 b) CT의 복합 이미지를 검토하여 환자의 종양 TIL 상태가 결정된다. 해당 종양이 TIL 네가티브라면, 이 환자에게 IOT 치료가 제공된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1872] **실시예 59 - 인간을 후보 치료제로 치료하는 방법**
- [1873] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1874] 인간 대상체는 방법에 의해 치료된다. 후보 치료제가 인간 대상체에게 투여된다. 인간 대상체에 있는 종양의 크기가 해당 후보 치료제에 반응하여 증가되었는지 또는 감소되었는지 여부가 결정된다. 해당 후보 치료제 이후, 크기가 감소되었다면, 그런 다음, CD8 항원 결합 구조체를 이용하여 해당 후보 치료제에 반응하여 종양 안에 존재하는 CD8의 양이 증가되었는지를 결정한다. CD8의 양 증가 없이 종양 크기 증가는 종양 진행을 나타낸다. CD8의 양 증가와 함께 종양 크기의 증가 종양 허위진행을 나타낸다. 만일 해당 환자가 종양 허위진행을 경험하는 경우, 치료는 지속된다. 만일 해당 환자가 종양 진행을 경험하는 경우, 치료는 변경된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1875] **실시예 60 - 종양 진행과 종양 허위진행을 변별**
- [1876] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1877] 종양 진행과 종양 허위진행을 변별해내는 방법은 CD8 항원 결합 구조체를 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포와 제 1 ROI가 탐지된다. 후보 면역요법제가 해당 대상체에게 투여된다. 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포와 제 2 ROI가 탐지된다. CD8 결합의 증가 없이 종양 크기가 증가한다면 종양 진행을 나타낸다. CD8 결합 증가와 함께 종양 크기의 증가는 종양 허위진행을 나타낸다. 만일 해당 환자가 종양 허위진행을 경험하는 경우, 치료는 지속된다. 만일 해당 환자가 종양 진행을 경험하는 경우, 치료는 변경된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1878] **실시예 61 - 종양을 갖는 인간의 치료 방법**

[1879] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1880] 종양을 갖는 인간 대상체는 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하고, 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포와 제 1 ROI를 탐지하는 방법에 의해 치료된다. 후보 면역요법제가 해당 대상체에게 투여된다. 해당 대상체 내 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포와 제 2 ROI가 탐지된다. 만일 제 1 ROI와 비교하여 제 2 ROI가 동일하거나 또는 더 큰 영역이라면 (해당 대상체에 대해), 그리고 CD8 침윤 증가를 나타낸다면, 그러면 해당 후보 면역요법제 투여는 지속된다. 만일 제 1 ROI와 비교하여 제 2 ROI가 동일하거나 또는 더 큰 영역이라면 (해당 대상체에 대해), CD8 침윤의 증가가 없는 것으로 나타나면, 그러면 후보 면역요법제 투여는 중단된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1881] **실시예 62 - 라벨 투여 방법**

[1882] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1883]  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 투여하는 방법에 의해 인간 대상체에게 라벨이 투여된다. 약 6 시간 이내에, 대상체의  $^{18}\text{F}$  분포에 대해 해당 대상체를 PET 스캔한다. CD8 항원 결합 구조체는 해당 대상체에게 투여된다. 해당 CD8 항원 결합 구조체는  $^{89}\text{Zr}$ 에 연계된다. 해당 CD8 항원 결합 구조체의 투여 후 36 시간 이내에,  $^{89}\text{Zr}$ 의 분포에 대해 해당 대상체에서 PET 스캔을 수행한다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1884] **실시예 63 - 인간 이미지 준비 방법**

[1885] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1886] 인간 대상체의 이미지는 MRI 또는 FDG-PET 스캔 현시와 관련된 제 1 데이터 세트를 제공하는 방법에 의해 준비된다. MRI 또는 FDG-PET 스캔은 적어도 하나의 종양을 표시한다.  $^{89}\text{Zr}$ -CD8 항원 결합 구조체의 PET 스캔 현시와 관련된 제 2 데이터 세트가 제공된다. 제 2 데이터 세트는 적어도 하나의 CD8 관심 영역 ("ROI")을 표시한다. 이들 두 데이터 세트로부터 복합 이미지가 생성되며, 이때 이 복합 이미지는 적어도 하나의 종양과 적어도 하나의 CD8 ROI의 비교를 제공한다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1887] **실시예 64 - CD8 분포의 분석**

[1888] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1889] 대상체에서 CD8 분포는 제 1 PET 이미지를 통하여 검출가능한 마커의 분포 이미지를 제공하는 방법에 의해 분석된다. 해당 검출가능한 마커는 CD8 항원 결합 구조체에 연계된다. 해당 대상체의 제 2 PET 이미지를 통하여 FDG 마커 분포의 이미지가 제공된다. 제 2 PET 이미지 위에 제 1 PET 이미지가 겹쳐진 것을 포함하는 제 3 이미지가 만들어진다. 이러한 제 3 이미지를 기반으로 하여 종양의 TIL 상태가 확인된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1890] **실시예 65 - 종양 특징 확인**

[1891] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1892] 종양 특징은 적어도 하나의 종양을 확인하기 위해 인간 대상체 내  $^{18}\text{F}$  분포를 스캔하는 방법에 의해 확인된다. 인간 대상체에서  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체의 분포를 스캐닝하여 해당 대상체 내  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승되었는지를 확인한다. 적어도 하나의 종양이 대상체에서 임의의 하나 또는 그 이상의  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승된 장소와 중첩된다면 해당 종양은 염증화된 것으로 확인된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1893] **실시예 66 - 종양 특징 확인**

[1894] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1895] 종양 특징은  $^{18}\text{F}$ 를 대상체에게 제공하는 방법에 의해 확인된다. 종양 현시를 제공하기 위해 해당 대상체의 PET 스캔을 수행하여 해당 대상체 내  $^{18}\text{F}$  분포를 확인한다.  $^{89}\text{Zr}$  라벨된 CD8 항원 결합 구조체가 해당 대상체에게 제공된다. 대상체의 CD8 분포 현시에서 해당 대상체 내  $^{89}\text{Zr}$  농도의 상승을 확인하기 위해 해당 대상체를 PET 스캔한다. 해당 종양의 현시와 CD8 분포의 현시를 비교하여 두 현시 간에 중첩 영역을 확인한다. 종양 위치 영역과  $^{89}\text{Zr}$  농도가 상승된 영역은 종양이 염증화되고, IOT가 필요하지 않음을 나타낸다. 종양이 있지만, 그러나  $^{89}\text{Zr}$ 의 농도가 상승되지 않은 영역은 종양이 염증화되지 않고, 이들의 TIL 상태를 조정하기 위해 IOT가 필요함을 나타낸다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1896] **실시예 67 - 뇌 안에 고형 종양 확인**

[1897] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1898] 인간 대상체의 뇌에서 고형 종양은 PET 검출가능한 라벨을 가진 CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 방법에 의해 확인된다. 해당 대상체의 적어도 머리를 PET로 스캔한다. 뇌 안에 PET 검출가능한 라벨 분포를 얻는다. 해당 분포에서 CD8 농축된 영역은 해당 대상체의 뇌 안에 고형 종양이 존재함을 나타낸다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1899] **실시예 68 - CD8 함유하는 세포의 모니터링**

[1900] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1901] CD8 함유하는 세포는 CD8 미니바디를 인간 대상체에게 제공하는 방법에 의해 생체내에서 모니터링된다. 해당 CD8 미니바디는 인간 CD8에 결합한다(도 1C에 나타난 바와 같이). 상기 미니바디는 PET 검출가능한 마커로 라벨된다. 상기 미니바디의 분포는 해당 대상체에서 모니터링된다. 이러한 모니터링으로 해당 대상체의 조직 용적이 CD8 함유하는 세포의 선택된 양을 초과하여 또는 그 미만으로 침윤된 조직을 구별해낸다. 이러한 모니터링은 PET를 통하여 이루어진다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1902] **실시예 69 - CD8 함유하는 세포의 시각화**

[1903] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1904] CD8 함유하는 세포는 CD8 미니바디를 인간 대상체에게 투여하는 방법에 의해 인간 대상체에서 가시화된다. 상기 미니바디는 PET 검출가능한 마커로 라벨된다. 상기 미니바디 서열은 인간화되고, 인간 CD8에 결합한다. 해당 미니바디를 해당 대상체에게 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체 안에 해당 미니바디의 분포를 모니터링된다. 이 방법은 해당 조직의 용적이 해당 대상체 안에서 선택된 양 초과 또는 그 미만의 양으로 CD8 함유하는 세포에 의한 침윤이 있는지를 구별할 수 있다. 이러한 모니터링은 PET를 통하여 이루어진다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1905] **실시예 70 - TIL 종양의 상태 결정**

[1906] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1907] CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 방법에 의해 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태가 결정된다. 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포는 해당 대상체의 PET에 의해 모니터링된다. 이러한 모니터링으로 TIL 포지티브 종양이 확인된다. 이러한 모니터링은 다음중 적어도 하나를 제공한다:

[1908] 해당 대상체 내  $\text{mm}^2$ 당 500개 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포에 의해 침윤된 종양,

[1909] 해당 대상체 내  $\text{mm}^2$ 당 500개 초과 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포에 의해 침윤된 종양,

[1910] 해당 대상체 내  $\text{mm}^2$ 당 200개 초과 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포에 의해 침윤된 종양,

[1911]  $\text{mm}^2$ 당 100-500개 초과 또는 그 미만의 CD8 함유하는 세포에 의해 침윤된 종양,

[1912] 1% 미만의 CD8 함유하는 세포, 1-50%의 CD8 함유하는 세포 또는 50% 초과된 CD8 함유하는 세포에 의해 침윤된

종양,

[1913] 4 마이크론 조직 섹션에서 세포의 2.5 ~ 25%의 IHC 척도에 상응하는 CD8 함유하는 세포를 포함하는 종양,

[1914] 대응하는 종양의 mm<sup>3</sup> 당 10,000 ~ 100,000개 CD8 함유하는 세포를 포함하는 종양,

[1915] 대응하는 종양에서 CD8 함유하는 세포의 낮은 (콜드) 또는 높은 (핫) 세포 강도.

[1916] 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1917] **실시예 71 - CD8의 분포 함유하는 세포의 시각화**

[1918] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1919] CD8의 분포 함유하는 세포는 PET에 의해 인간 대상체에서 가시화된다. CD8 항원 결합 구조체는 해당 대상체에 투여된다. 해당 CD8 항원 결합 구조체는 PET 검출가능한 라벨로 라벨된다. 해당 CD8 항원 결합 구조체의 분포는 해당 CD8 항원 결합 구조체의 투여 후 6-36 시간 안에 해당 대상체에서 모니터링된다. 이러한 모니터링은 해당 대상체의 mm<sup>2</sup> 당 500개 또는 그 미만의 CD8 포지티브 세포로 침윤된 조직을 탐지할 수 있다. 이러한 모니터링은 PET를 통하여 이루어지고, 이 분포를 시각화시키기 위한 이미지로 전환된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1920] **실시예 72 - 인간에서 세포의 시각화**

[1921] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1922] 인간의 세포는 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 대상체에게 제공하는 방법에 의해 가시화된다. 해당 수단은 검출가능한 라벨을 포함한다. 대상체에게 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단을 투여 후 6-36 시간 안에 인간 CD8 포지티브 세포에 결합하는 수단의 제 1 분포를 이 대상체에서 모니터링하고, 결정한다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1923] **실시예 73 - TIL 종양의 상태 결정**

[1924] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1925] CD8 항원 결합 구조체를 해당 대상체에게 투여하는 방법에 의해 인간 대상체에서 종양의 TIL 상태가 결정된다. 해당 CD8 항원 결합 구조체는 PET 검출가능한 라벨로 라벨된다. PET 검출가능한 라벨을 갖는 CD8 항원 결합 구조체의 분포가 해당 대상체에서 모니터링된다. PET 검출가능한 라벨이 공지의 또는 의심되는 종양을 침투하는 정도가 해당 대상체에서 평가된다. 상기 PET 검출가능한 라벨이 해당 종양을 침투했다면, 이 종양은 TIL 포지티브이고, 만일 침투하지 못했다면, 이 종양은 TIL 네가티브이다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1926] **실시예 74 - CD8 분포에서 변화 결정**

[1927] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1928] 암을 갖는 인간 대상체에서 CD8 세포의 분포 변화는 해당 대상체에게 CD8 항원 결합 구조체를 투여하는 방법에 의해 이미지화된다. PET를 이용하여 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 제 1 분포를 결정한다. 면역요법제는 해당 대상체에게 투여된다. PET를 이용하여 대상체에서 CD8 항원 결합 구조체의 제 2 분포가 결정된다. 제 1 분포와 제 2 분포의 차이는 변화를 실증한다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1929] **실시예 75 - IOT에 대한 반응 평가**

[1930] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.

[1931] 대상체가 IOT에 반응 하는지 여부는 생체내 기술을 통하여 ROI 내 해당 대상체에 대한 CD8 기선 분포를 제공하는 방법에 의해 결정된다. IOT가 투여된다. 해당 대상체에 대한 ROI 안에 치료된 CD8 분포가 제공된다. 상기 처리된 CD8 분포는 IOT 투여 후 35일 안에 얻는다. 해당 대상체가 IOT에 반응 하는지 여부를 결정하기 위해, 상기 처리된 CD8 분포를 해당 CD8의 기선 분포와 비교한다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.

[1932] **실시예 76 - 체크포인트 억제제 반응 예측**



- [1933] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1934] 체크포인트 억제제에 대한 대상체 반응은 생체내 기술을 통하여 ROI 내 해당 대상체에 대한 CD8 기선 분포를 제공하는 방법에 의해 예측된다. 체크포인트 억제제가 투여된다. 해당 대상체에 대한 ROI 안에 체크포인트 억제제 CD8 분포가 제공된다. 상기 체크포인트 억제제 CD8 분포는 IOT 투여 후 35일 안에 얻는다. 해당 대상체가 상기 체크포인트 억제제에 반응하는 지 여부를 결정하기 위해, 상기 체크포인트 억제제 CD8 분포는 해당 CD8의 기선 분포와 비교된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1935] **실시예 77 - 치료요법 효과의 모니터링**
- [1936] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1937] 치료요법의 효과는 대상체에 대한 제 1 CD8 이미지를 제공하는 방법에 의해 모니터링된다. 해당 대상체는 치료요법에 대해 기선 상태에 있다. 치료요법은 해당 대상체에게 투여된다. 해당 대상체에 대한 제 2 CD8 이미지가 제공된다. 해당 대상체에게 치료요법제가 투여된 후 적어도 하루를 경과했다. CD8 이미지화 제제의 유의적인 증가가 없다면, 해당 대상체는 이 치료요법에 반응하지 않는다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1938] **실시예 78 - 종양 분석 방법**
- [1939] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1940] 후보 치료제에 대해 반응하여 대상체의 종양에서 상대적인 CD8 침윤 정도를 특정화시키는 방법에 의해 종양이 분석된다. 방사능라벨을 포함하는 CD8 항원 결합 구조체를 통하여 CD8 침윤 정도의 증가 또는 감소가 있는지 관찰된다. CD8 침윤 증가는 해당 후보 치료제가 치료요법제로 기능을 한다는 것을 나타낸다. CD8 침윤 감소는 해당 후보 치료제가 치료요법제로 기능을 하지 못한다는 것을 나타내고, 해당 후보 치료제가 투여되기 전과 해당 후보 치료제가 투여된 후 사이에 상기 종양 크기가 증가되었다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1941] **실시예 79 - 표준 흡수 값 (SUV)의 결정**
- [1942] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1943] 표준 흡수 값 (SUV)은 항원 결합 구조체를 대상체에게 적용하는 방법에 의해 결정된다. 상기 항원 결합 구조체는 방사능활성 프로브를 포함한다.  $r$ 이 결정되고, 여기에서  $r$ 은 PET 스캐너를 이용하여 ROI 내에서 측정된 항원 결합 구조체로부터 나온 방사선의 방사능활성 농도 (kBq/ml)이다.  $a'$ 가 결정되고, 이때  $a'$ 는 주사된 방사능라벨된 추적자의 데코이-보정된 양 (kBq)이다.  $w$ 가 결정되며, 이때  $w$ 는 환자의 체중이다. SUV는  $r(a'/W)$ 의 결과로 결정된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1944] **실시예 80 - 이미지 분석 방법**
- [1945] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1946] 이미지를 제공함으로써 이미지가 분석된다. 제 1 관심 영역 (ROI)는 이미지를 만듦으로써 이미지 상에 특정된다. 제 1 ROI 내의 데이터 포인트에 대한 신호 강도가 결정된다. 제 1 ROI 안에서 최대 신호 강도가 결정된다. 제 1 ROI 내에서 신호 강도의 평균 값을 결정한다. 제 1 ROI에 대한 제 1 합산된 신호 수준을 얻기 위해 각 신호 강도가 제 1 ROI내에서 합산된다. 제 1 ROI는 대상체에게 투여된 항원 결합 구조체와 연합된 검출가능한 마커의 양에 대한 데이터를 나타낸다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1947] **실시예 81 - 이미지 생성 방법**
- [1948] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1949] CD8에 결합하는 항원-결합 구조체를 적용시켜 이미지가 생성된다. 상기 항원-결합 구조체는 검출가능한 마커를 포함하고; 해당 종양 내 위치 안에 적어도 하나의 검출가능한 마커를 탐지하고, 탐지된 각 검출가능한 마커에 대해 포지티브 픽셀(pixel)을 할당하고; 그리고 할당된 각 포지티브 픽셀 분포에 기초하여 이미지를 생성시키고, 이때 이 이미지는 비-일과적(non-transitory) 컴퓨터 판독가능한 매체에 저장된다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1950] **실시예 82 - 생검 방법**

- [1951] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1952] CD8에 결합하는 항원 결합 구조체를 대상체에게 제공함으로써, 해당 대상체에서 생검이 실시된다. 특정 종양 안에 해당 항원 결합 구조체의 상승된 수준을 기반으로 하여 생검용 특정 종양을 선택하고, 특정 종양으로부터 샘플을 수집한다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1953] **실시예 83 - 생검 방법**
- [1954] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1955] CD8에 결합하는 항원 결합 구조체를 대상체에게 제공하고, 특정 종양내 항원 결합 구조체의 분포를 기반으로, 종양 내 생검을 할 특정 장소를 선택하고, 그리고 종양 내 특정 장소로부터 샘플을 수집함으로써 대상체에서 생검이 수행된다. 상기 특정 장소는 a) 종양의 내부이거나, 또는 b) 종양의 표면이다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1956] **실시예 84 - 면역-관련된 부작용 (irAE)은 탐지 방법이다**
- [1957] 실시예 16의 조성물중 하나가 본 실시예에서 사용하기 위해 선택된다.
- [1958] 면역-관련된 부작용 (irAE)은 체크포인트 억제제 요법에서 인간 대상체를 식별하는 방법에 의해 탐지된다. CD8 항원 결합 구조체는 인간 대상체에게 투여된다. 상기 항원 결합 구조체는 검출가능한 라벨을 포함한다. 해당 검출가능한 라벨을 해당 대상체에서 모니터링하여, 면역 관련된 독성 여부를 결정한다. 면역 관련된 독성은 CD8 분포에서 변화에 의해 표시된다. 만일 면역 관련된 독성이 심각하거나 또는 비가역적이라면, 상기 체크포인트 억제제 요법은 중단된다. 만일 면역 관련된 독성이 심각하지 않거나 또는 비가역적이지 아니라면, 체크포인트 억제제 요법은 유예시키면서 이들이 더 낮은 수준으로 복귀될 때까지 CD8의 모니터링을 지속한다. 이것은 해당 대상체의 치료 및/또는 진단을 위한 용도일 수 있다.
- [1959] **실시예 85-상 I**
- [1960] 2015-22M2C-01 임상 시험에 대한 중앙 이미지 검토는 단일 방사선 검토 패러다임에 따라 수행되었고, 즉, 한 명의 방사선 전문의가 주어진 대상체에 대한 이미지를 검토했다. 해당 이미징의 감독 시작 전, IE는 이 연구를 위해 한 명의 리더를 선택하고 교육시켰다. 대상체에 대해 획득된 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 시점은 사전-연구 종래의 이미징 스캔(들)과 함께 평가를 위해 판독자에게 동시에 제시되었다. 판독자는 각 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 시점과 종래의 이미징 스캔에 대해 평가를 수행했으며, 이러한 판독에 서명하기 전에 시점과 양식간에 앞뒤로 이동할 수 있다. 평가가 서명된 후에는 잠기고 데이터 변경 또는 재검토를 통해서만 편집할 수 있다. 중앙 판독 디자인은 도 62A에 요약되어 있으며, 다이어그램 내에서 번호가 매겨진 각 단계는 도면에 이어 추가로 설명된다.
- [1961] 다음 단계는 각 대상체의 중앙 이미지화 판독에 적용되었다:
- [1962] **1. 종래의 이미징에서 확인된 표적 병소의 선택 및 측정:**
- [1963] · 사전-연구 종래의 이미징 스캔을 사용하여 병소 및/또는 비정상 림프절 확인. 이들 병소는 2-차원 눈금자를 사용하여 사전-연구 스캔에서 측정되었다.
- [1964] o 림프절은 짧은 축에서  $\geq 10\text{mm}$  (mm)이었고, 이는 비정상적으로 간주되었지만, 절대적인 요건은 아니며; 림프절이 형태학적으로 명백히 비정상이지만, 단축이  $<10\text{mm}$  미만인 경우, 표적 병소로 선택될 수 있다.
- [1965] o 사전-연구 종래의 이미징 스캔이 <sup>18</sup>F-FDG-PET이라면, 그러면 2-차원 직경에 추가적으로 병변의 SUV를 측정했다.
- [1966] o 종래의 이미징화로 확인된 장기(organ) 당 최대 3 개의 표적 병소가 선택되었다.
- [1967] ■ 3 개 이상의 병소가 있는 경우, 3 개의 가장 큰 결절 및/또는 고형 종양이 선택되었다. 비정상적인 결절과 고형 종양이 모두 존재하는 경우, 각각 적어도 하나를 선택했다.
- [1968] · <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 스캔 각각에서 각 표적 병소의 SUV를 측정했다. <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET/CT에서 병소가 보이지 않는 경우 병소는 PET-네가티브로 표시되고, 해당 부위의 SUV는 여전히 측정되었으며, 여기에서 병소는 다른 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 스캔 (들) 또는 종래의 스캔의 위치와 동등한 해부학적 부위에서 시각화되

었다. 임의의 표적 병소가  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT에서 측정될 수 없다면, 분석 양식에 의견이 입력되었다.

- [1969] o 병소가 PET-포지티브인 경우, 흡수 유형은 각  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT 시점에서 각 표적 병소에 대해 동질(homogeneous), 주변(peripheral), 혼합형(mixed) 또는 중심(central)으로 표시되었다.
- [1970] **2.  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT상에서 확인된 표적 병소의 선택 및 측정**
- [1971] ·  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CTs 시리즈에 제시된 최대 3 개의 병소/비정상 결절은 사전-연구 종래의 이미지 스캔에서 보이지 않는 경우 선택할 수 있다.
- [1972] o 일련의  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT에 걸쳐 취입을 나타내는 병소/비정상 결절이 3 개 이상 있는 경우 최대 취입을 나타내는 3 개의 결절이 선택되었다.
- [1973] o 이들 병소의 SUV는 각  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT에서 측정되었다. 임의의 표적 병소가  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT에서 측정될 수 없다면, 이러한 사실은 분석 양식 상에 의견을 기입하여 표시된다.
- [1974] o 이러한 병소 각각은 기존-연구 종래의 이미지화 스캔에서 측정되거나 또는 표시되었다. 종래의 이미지에서 볼 수 있는 경우, 2-차원 눈금자를 사용하여 각 병소를 측정했고, 이 경우 위치는 화살표로 표시되고, '없음'으로 평가되거나 또는 전혀 주석을 달 수 없는 경우 분석 양식에 주석을 기록하여 표시했다.
- [1975] **3.  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT 상에 취입에 대한 각 림프절 평가:**
- [1976] · 각 림프절 사슬에서  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT 취입이 있는지 여부를 표시했다.
- [1977] o 림프절 사슬에는 자궁경부, 쇄골상, 겨드랑이, 종격동, 폐문(hilar), 장간막, 후경, 후-복막, 대동맥-주변, 골반 및 사타구니가 내포된다.
- [1978] **4. 림프구 및 비-림프구 참조 조직의 SUVs 측정:**
- [1979] · 다음 참조 조직의 SUV를 측정했다: 간, 비장, 대동맥, 근육, 골수, 폐 및 좌측 신장. 참조 조직은 관련이 없고, PET 네가티브로 평가되어야 한다. 임의의 참조 조직을 측정할 수 없는 경우, 설명을 기입했다. 참조 조직 조직은 다음과 같이 측정되었다:
- [1980] o 간 - 오른쪽 엽 내 관심 부피 (VOI) 직경 ~3센티미터(cm)
- [1981] o 비장 - 비장 내 VOI 직경 ~ 1.5cm
- [1982] o 대동맥 - 중간-흉부 위치에서 VOI 직경 ~ 1.5cm
- [1983] o 근육 - L5에 척추 주위 근 VOI 직경 ~ 1.5 cm
- [1984] o 골수 - L5 또는 유사한 척추체 내 VOI ~ 1.5cm
- [1985] o 폐 - 우하엽(right lower lobe)내 VOI 직경 ~3 cm
- [1986] o 좌 신장 - 좌 신장내 VOI ~3 cm 좌측 신장을 사용할 수 없는 경우 (가령, 대상체가 좌측 신장이 없는 경우) 우측 신장을 사용할 수 있다.
- [1987] **5. 최적의  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT 스캔(들) 선택:**
- [1988] · 일단 모든  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT 스캔을 검토한 후, PET/CT 상에  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 의 최적 분포를 보여주는 스캔(들)이 표시된다. 최적의 시점 (들)은 CD8+ T 세포의 존재와 일치하는 가장 집중적인  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT 취입을 보여주는 시점 (들)으로 간주되었다.
- [1989] · 최적 스캔의 평가를 위해, 여러 스캔을 최적으로 표시하거나 또는 오로지 하나의 스캔만 최적으로 평가할 수 있다. 대안으로, 최적으로 선택될 스캔이 없는 것도 허용되었다. 이러한 경우는 임의의  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT 상에 취입이 입증되는 않은 경우로 예측되었다. 최적의 스캔이 선택되지 않았고,  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT가 취입을 보이는 경우, 이론적 근거를 제시하는 의견이 기입되었다.
- [1990] 이미지화 일정은 아래 표 85.1A에 요약되어 있다.

[1991] 표 85.1A

| 방문                          | 일정                                             | 이미징                                                                                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 역사적 스캔: 종래 이미징 <sup>1</sup> | N/A                                            | 흉부, 복부, 골반 및 골지의 또는 의심 질환의 관련 해부학 임의 부위의 CT 스캔<br><br>종양 병기결정을 위한 추가 역사적 스캔(이를테면 <sup>18</sup> F-FDG-PET 또는 뼈 스캔)이 또한 제출될 수 있다 |
| 방문2: 주입 + PET/CT 스캔         | <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 주입 후 1-2시간        | 전신 <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C PET/CT                                                                                         |
|                             | <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 주입(옵션)후 6-8 시간    |                                                                                                                                |
| 방문3: PET/CT 스캔              | <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 주입 후 24시간 (±4 시간) |                                                                                                                                |
| 방문4: PET/CT 스캔              | <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 주입 후 48시간 (±4 시간) |                                                                                                                                |
| 방문5: PET/CT 스캔              | <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 주입 후 92-144 시간    |                                                                                                                                |

[1992] <sup>1</sup>비-승인 스캐너에서 실시하는 경우 역사적 CT 스캔도 수용됨

[1993] 참조 조직에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입:

[1994] 두 코호트의 참조 조직에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 취입은 각 사용가능한 스캔 상의 각 시점에서 측정되었다. 참조 조직에는 CD8+ TIL 풍부한 집단의 예상 부위로써 비장, 골수 (L5 척추) 및 림프절이 내포되었다. (종래의 이미지 상에 짧은 축 직경이 <15mm인 경우라면) 정상 크기, 정상 형태라면, 림프절 취입은 CD8+ TIL이 풍부한 참조 조직의 일부로 내포되었고, 및/또는 PET 스캔을 리뷰용으로 사용할 수 있는 경우 FDG 취입이 부족함이 입증되었다. 간, 폐, 신장 (좌측) 및 근육 (척추 주위 근육)은 예상되는 낮은 CD8+ TIL 밀도 때문에 참조 조직으로 선택되었다. 대동맥은 혈액 풀 (순환 저장기-동맥 유입 기능) 활성화에 대한 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 활성화의 측정으로 선택되었다.

[1995] 표 85.1B는 모든 대상체의 경우 참조 조직에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 활성을 열거한다. 표와 도면에 표시된 시간은 문서에 달리 명시되지 않는 한, 스캔을 획득한 평균 시간을 나타낸다. 예를 들면, 프로토콜에 기록된 1-2hr, 6-8hr, 24hr, 48hr 및 5-7 일 스캔 획득 시점은 차례로 평균 1.6hr, 6.2hr, 24.3hr, 48.4hr 및 135.0hr에 획득되었다. 제공된 환자 데이터를 기반으로 하여, 사용자는 여기에 설명된 대로 진단 결론을 도출하고, 치료 결정을 내리기 위해 여기에 공개된 임의의 분석 기술을 적용할 수 있다".

[1996] 표 85.1B

[1997] 개별 대상체 측정 요약

|                       | 수사-후 이미지화 시간 |            |             |             |              |
|-----------------------|--------------|------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>대상체 1 (0.2 mg)</b> | <b>2.1</b>   | <b>6.1</b> | <b>25.2</b> | <b>49.8</b> | <b>121.2</b> |
| 비장 (평균)               | 74.7         | 72.1       | 49.6        | 46.7        | 40.3         |
| BM (L5-평균)            | 9.0          | 10.1       | 8.3         | 7.5         | 5.9          |
| 대동맥 (평균)              | 0.9          | 0.6        | 0.8         | 0.7         | 0.6          |
| 간 (평균)                | 3.4          | 3.0        | 3.1         | 3.2         | 3.1          |
| 근육 (평균)               | 0.2          | 0.2        | 0.3         | 0.3         | 0.8          |
| 좌측 신장 (평균)            | 2.6          | 2.7        | 3.8         | 3.9         | 3.4          |
| 폐 (평균)                | 0.5          | 0.6        | 0.5         | 0.3         | 0.4          |
| T01 근육 (최대)           | 1.5          | 2.8        | 6.4         | 5.6         | 3.1          |
| T02 근육 (최대)           | 0.4          | 0.4        | 0.6         | 0.8         | 0.9          |
| T03 근육 (최대)           | 0.5          | 0.3        | 0.3         | 0.5         | 1.2          |
| T01 근육 (피크)           | 0.7          | 1.2        | 2.3         | 2.1         | 1.4          |
| T02 근육 (피크)           | 0.2          | 0.4        | 0.3         | 0.4         | 0.4          |
| T03 근육 (피크)           | 0.3          | 0.3        | 0.2         | 0.3         | 0.4          |

[1998]



|                       | 수사-후 이미지화 시간 |              |             |             |              |
|-----------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>대상체 2 (0.5 mg)</b> | <b>1.4</b>   | <b>스캔 없음</b> | <b>25.0</b> | <b>45.5</b> | <b>141.0</b> |
| 비장 (평균)               | 54.5         | 스캔 없음        | 44.9        | 40.5        | 38.1         |
| BM (L5-평균)            | 7.9          | 스캔 없음        | 6.3         | 4.7         | 3.2          |
| 대동맥 (평균)              | 1.9          | 스캔 없음        | 0.5         | 0.4         | 0.3          |
| 간 (평균)                | 4.6          | 스캔 없음        | 5.1         | 4.7         | 4.0          |
| 근육 (평균)               | 0.3          | 스캔 없음        | 0.3         | 0.3         | 0.2          |
| 좌측 신장 (평균)            | 2.7          | 스캔 없음        | 3.8         | 3.9         | 3.1          |
| 폐 (평균)                | 0.5          | 스캔 없음        | 0.2         | 0.2         | 0.1          |
| T01 LN 다른, 문맥대정맥 (최대) | 1.5          | 스캔 없음        | 6.3         | 3.7         | 5.6          |
| T02 LN 후-복막 (최대)      | 0.6          | 스캔 없음        | 1.5         | 1.5         | 2.3          |
| T03 간 (최대)            | 1.6          | 스캔 없음        | 3.5         | 2.8         | 4.2          |
| T01 LN 다른, 문맥대정맥 (피크) | 1.2          | 스캔 없음        | 4.4         | 2.9         | 3.4          |
| T02 LN 후-복막 (피크)      | 0.5          | 스캔 없음        | 1.2         | 0.7         | 1.5          |
| T03 간 (피크)            | 1.5          | 스캔 없음        | 3.5         | 2.6         | 3.9          |

[1999]

|                        | 수사-후 이미지화 시간 |            |             |             |              |
|------------------------|--------------|------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>대상체 10 (0.5 mg)</b> | <b>1.6</b>   | <b>6.5</b> | <b>23.8</b> | <b>48.9</b> | <b>121.4</b> |
| 비장 (평균)                | 56.5         | 55.8       | 53.5        | 50.4        | 47.3         |
| BM (L5-평균)             | 5.4          | 6.2        | 6.0         | 5.2         | 3.7          |
| 대동맥 (평균)               | 1.1          | 0.9        | 0.7         | 0.5         | 0.7          |
| 간 (평균)                 | 10.2         | 9.3        | 8.1         | 7.9         | 8.4          |
| 근육 (평균)                | 0.3          | 0.3        | 0.5         | 0.3         | 0.3          |
| 좌측 신장 (평균)             | 1.4          | 2.0        | 7.0         | 4.5         | 2.4          |
| 폐 (평균)                 | 1.0          | 1.0        | 0.6         | 0.5         | 0.4          |
| T01 LN 사타구니 (최대)       | 0.7          | 0.8        | 1.6         | 1.7         | 2.0          |
| T01 LN 사타구니 (피크)       | 0.3          | 0.6        | 1.1         | 1.3         | 1.4          |

[2000]

|                        | 수사-후 이미지화 시간 |              |             |             |              |
|------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>대상체 11 (0.5 mg)</b> | <b>1.3</b>   | <b>스캔 없음</b> | <b>24.6</b> | <b>46.7</b> | <b>121.5</b> |
| 비장 (평균)                | 57.7         | 스캔 없음        | 47.2        | 48.6        | 38.3         |
| BM (L5-평균)             | 6.2          | 스캔 없음        | 5.8         | 4.1         | 8.2          |
| 대동맥 (평균)               | 1.7          | 스캔 없음        | 0.7         | 0.6         | 0.6          |
| 간 (평균)                 | 4.7          | 스캔 없음        | 4.2         | 4.6         | 4.9          |
| 근육 (평균)                | 0.3          | 스캔 없음        | 0.5         | 0.4         | 0.4          |
| 좌측 신장 (평균)             | 3.3          | 스캔 없음        | 4.2         | 6.0         | 4.1          |
| 폐 (평균)                 | 0.7          | 스캔 없음        | 0.5         | 0.9         | 0.6          |
| T01 폐 (최대)             | 1.6          | 스캔 없음        | 0.5         | 1.0         | 1.8          |
| T02 폐 (최대)             | 0.8          | 스캔 없음        | 0.4         | 0.8         | 1.8          |
| T03 간 (최대)             | 4.7          | 스캔 없음        | 4.1         | 8.4         | 8.3          |
| T01 폐 (피크)             | 0.9          | 스캔 없음        | 0.3         | 0.5         | 0.9          |
| T02 폐 (피크)             | 0.7          | 스캔 없음        | 0.4         | 0.4         | 0.0          |
| T03 간 (피크)             | 4.2          | 스캔 없음        | 3.2         | 4.5         | 4.4          |

[2001]

|                        | 수사-후 이미지화 시간 |              |             |             |              |
|------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>대상체 14 (0.5 mg)</b> | <b>1.2</b>   | <b>스캔 없음</b> | <b>26.2</b> | <b>48.0</b> | <b>123.0</b> |
| 비장 (평균)                | 106.4        | 스캔 없음        | 82.1        | 71.2        | 72.5         |
| BM (L5-평균)             | 10.9         | 스캔 없음        | 10.1        | 8.4         | 6.6          |
| 대동맥 (평균)               | 2.3          | 스캔 없음        | 1.0         | 0.8         | 0.8          |
| 간 (평균)                 | 8.3          | 스캔 없음        | 5.9         | 7.0         | 5.8          |
| 근육 (평균)                | 0.4          | 스캔 없음        | 0.4         | 0.5         | 0.4          |
| 좌측 신장 (평균)             | 2.9          | 스캔 없음        | 4.1         | 4.3         | 4.9          |
| 폐 (평균)                 | 0.8          | 스캔 없음        | 0.6         | 0.5         | 0.4          |
| T01 LN 자궁경부 (최대)       | 0.4          | 스캔 없음        | 0.4         | 0.5         | 1.3          |
| T02 LN 자궁경부 (최대)       | 0.3          | 스캔 없음        | 0.9         | 0.6         | ND           |
| T03 LN 겨드랑이 (최대)       | 1.9          | 스캔 없음        | 3.7         | 12.8        | 10.0         |
| T01 LN 자궁경부 (피크)       | 0.3          | 스캔 없음        | 0.4         | 0.4         | 0.5          |
| T02 LN 자궁경부 (피크)       | 0.2          | 스캔 없음        | 0.5         | 0.3         | ND           |
| T03 LN 겨드랑이 (피크)       | 0.0          | 스캔 없음        | 1.9         | 6.9         | 5.4          |

[2002]

|                        | 주사-후 이미지화 시간 |              |             |             |              |
|------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>대상체 15 (0.5 mg)</b> | <b>1.1</b>   | <b>스캔 없음</b> | <b>21.7</b> | <b>45.5</b> | <b>123.9</b> |
| 비장 (평균)                | 74.9         | 스캔 없음        | 60.8        | 51.0        | 45.6         |
| BM (L5-평균)             | 4.7          | 스캔 없음        | 4.3         | 3.3         | 3.3          |
| 대동맥 (평균)               | 2.1          | 스캔 없음        | 0.8         | 0.5         | 0.4          |
| 간 (평균)                 | 3.9          | 스캔 없음        | 3.9         | 3.7         | 4.0          |
| 근육 (평균)                | 0.3          | 스캔 없음        | 0.3         | 0.4         | 0.3          |
| 좌측 신장 (평균)             | 1.8          | 스캔 없음        | 4.0         | 4.1         | 3.4          |
| 폐 (평균)                 | 0.3          | 스캔 없음        | 0.3         | 0.3         | 0.4          |
| T01 LN 종격 (최대)         | 1.8          | 스캔 없음        | 1.0         | 1.1         | 1.7          |
| T02 LN 종격 (최대)         | 2.0          | 스캔 없음        | 1.2         | 1.3         | 1.0          |
| T03 LN 종격 (최대)         | 2.3          | 스캔 없음        | 2.2         | 1.8         | 2.3          |
| T01 LN 종격 (피크)         | 1.6          | 스캔 없음        | 0.8         | 0.7         | 0.9          |
| T02 LN 종격 (피크)         | 1.9          | 스캔 없음        | 1.0         | 1.0         | 0.7          |
| T03 LN 종격 (피크)         | 1.9          | 스캔 없음        | 1.5         | 1.4         | 1.6          |

[2003]

|                      | 수사-후 이미지화 시간 |            |             |             |              |
|----------------------|--------------|------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>대상체 3 (1.0mg)</b> | <b>1.2</b>   | <b>6.2</b> | <b>24.2</b> | <b>48.1</b> | <b>144.0</b> |
| 비장 (평균)              | 43.3         | 30.7       | 22.5        | 21.6        | 20.7         |
| BM (L5-평균)           | 3.7          | 3.6        | 3.5         | 4.0         | 4.2          |
| 대동맥 (평균)             | 1.3          | 0.6        | 0.4         | 0.3         | 0.1          |
| 간 (평균)               | 6.5          | 6.0        | 5.1         | 4.9         | 4.9          |
| 근육 (평균)              | 0.3          | 0.6        | 0.2         | 0.3         | 0.2          |
| 좌측 신장 (평균)           | 1.8          | 2.0        | 1.8         | 2.0         | 1.6          |
| 폐 (평균)               | 0.5          | 0.4        | 0.3         | 0.3         | 0.3          |
| T01 LN 자궁경부 (최대)     | 0.9          | 0.8        | 0.7         | 0.6         | 0.7          |
| T02 간 (최대)           | 6.1          | 8.2        | 3.6         | 5.1         | 4.2          |
| T03 폐 (최대)           | 1.6          | 0.9        | 0.6         | 0.7         | 1.0          |
| T01 LN 자궁경부 (피크)     | 0.7          | 0.5        | 0.4         | 0.4         | 0.4          |
| T02 간 (피크)           | 6.1          | 7.2        | 3.8         | 4.6         | 3.7          |
| T03 폐 (피크)           | 1.1          | 0.7        | 0.4         | 0.4         | 0.6          |

[2004]

|                       | 수사-후 이미지화 시간 |                  |             |             |              |
|-----------------------|--------------|------------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>대상체 4 (1.5 mg)</b> | <b>2.1</b>   | <b>스캔<br/>없음</b> | <b>23.0</b> | <b>47.2</b> | <b>119.3</b> |
| 비장 (평균)               | 41.8         | 스캔<br>없음         | 35.2        | 34.1        | 29.1         |
| BM (L5-평균)            | 6.4          | 스캔<br>없음         | 5.6         | 5.1         | 4.9          |
| 대동맥 (평균)              | 3.0          | 스캔<br>없음         | 0.9         | 0.6         | 0.6          |
| 간 (평균)                | 5.5          | 스캔<br>없음         | 6.2         | 5.9         | 5.3          |
| 근육 (평균)               | 0.4          | 스캔<br>없음         | 0.3         | 0.2         | 0.4          |
| 좌측 신장 (평균)            | 3.8          | 스캔<br>없음         | 4.9         | 5.1         | 4.7          |
| 폐 (평균)                | 0.7          | 스캔<br>없음         | 0.4         | 0.4         | 0.4          |
| T01 LN 사타구니 (최대)      | 0.3          | 스캔<br>없음         | 0.4         | 0.5         | 0.2          |
| T02 LN 사타구니 (최대)      | 0.5          | 스캔<br>없음         | 0.2         | 0.4         | 0.4          |
| T03 LN 사타구니 (최대)      | 0.3          | 스캔<br>없음         | 0.3         | 0.2         | 0.3          |
| T01 LN 사타구니 (피크)      | 0.2          | 스캔<br>없음         | 0.2         | 0.2         | 0.2          |
| T02 LN 사타구니 (피크)      | 0.3          | 스캔<br>없음         | 0.1         | 0.2         | 0.2          |
| T03 LN 사타구니 (피크)      | 0.0          | 스캔<br>없음         | 0.2         | 0.2         | 0.1          |

[2005]

|                       | 수사-후 이미지화 시간 |            |             |             |              |
|-----------------------|--------------|------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>대상체 9 (1.5 mg)</b> | <b>1.1</b>   | <b>6.0</b> | <b>27.7</b> | <b>50.5</b> | <b>289.5</b> |
| 비장 (평균)               | 36.5         | 35.9       | 29.5        | 22.6        | 29.3         |
| BM (L5-평균)            | 4.0          | 3.1        | 2.7         | 2.5         | 3.5          |
| 대동맥 (평균)              | 2.9          | 2.1        | 0.7         | 0.9         | 0.4          |
| 간 (평균)                | 4.1          | 4.4        | 4.0         | 4.0         | 4.0          |
| 근육 (평균)               | 0.5          | 0.4        | 0.3         | 0.7         | 0.3          |
| 좌측 신장 (평균)            | 1.8          | 2.1        | 3.8         | 3.1         | 2.9          |
| 폐 (평균)                | 0.7          | 0.6        | 0.4         | 0.4         | 0.4          |
| T01 LN 골반 (최대)        | 1.2          | 0.8        | 1.2         | 1.5         | 2.5          |
| T02 LN 골반 (최대)        | 1.7          | 2.3        | 3.9         | 2.9         | 2.3          |
| T01 LN 골반 (피크)        | 0.9          | 0.6        | 0.9         | 1.2         | 1.1          |
| T02 LN 골반 (피크)        | 1.5          | 1.7        | 2.7         | 2.0         | 1.5          |

[2006]

|                       | 수사-후 이미지화 시간 |            |             |             |              |
|-----------------------|--------------|------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>대상체 7 (1.5 mg)</b> | <b>2.1</b>   | <b>6.4</b> | <b>24.6</b> | <b>48.2</b> | <b>121.0</b> |
| 비장 (평균)               | 56.3         | 56.7       | 69.3        | 47.3        | 45.8         |
| BM (L5-평균)            | 3.9          | 3.4        | 4.7         | 3.2         | 2.2          |
| 대동맥 (평균)              | 4.2          | 3.3        | 1.2         | 0.8         | 0.9          |
| 간 (평균)                | 8.0          | 7.0        | 8.4         | 7.1         | 7.3          |
| 근육 (평균)               | 0.4          | 0.4        | 0.2         | 0.4         | 0.6          |
| 좌측 신장 (평균)            | 4.9          | 6.1        | 7.2         | 6.4         | 5.6          |
| 폐 (평균)                | 1.4          | 1.3        | 1.1         | 0.7         | 0.8          |
| T01 LN 다른, 측인두강 (최대)  | 1.3          | 2.0        | 5.9         | 6.5         | 5.6          |
| T02 LN 자궁경부 (최대)      | 0.8          | 1.4        | 5.1         | 4.7         | 4.2          |
| T03 LN 자궁경부 (최대)      | 3.3          | 8.5        | 13.8        | 12.5        | 11.1         |
| T01 LN 다른, 측인두강 (피크)  | 1.0          | 1.4        | 4.3         | 4.5         | 3.4          |
| T02 LN 자궁경부 (피크)      | 0.6          | 0.9        | 2.4         | 1.7         | 2.1          |
| T03 LN 자궁경부 (피크)      | 1.9          | 5.1        | 9.4         | 9.6         | 7.2          |

[2007]

|                       | 수사-후 이미지화 시간 |              |             |             |              |
|-----------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>대상체 8 (1.5 mg)</b> | <b>1.6</b>   | <b>스캔 없음</b> | <b>24.4</b> | <b>50.1</b> | <b>121.3</b> |
| 비장 (평균)               | 52.6         | 스캔 없음        | 52.6        | 47.6        | 42.5         |
| BM (L5-평균)            | 9.0          | 스캔 없음        | 7.1         | 5.5         | 5.0          |
| 대동맥 (평균)              | 2.4          | 스캔 없음        | 0.7         | 0.7         | 0.4          |
| 간 (평균)                | 6.3          | 스캔 없음        | 7.0         | 5.3         | 5.2          |
| 근육 (평균)               | 0.4          | 스캔 없음        | 0.3         | 0.5         | 0.5          |
| 좌측 신장 (평균)            | 2.9          | 스캔 없음        | 4.4         | 3.4         | 3.9          |
| 폐 (평균)                | 0.7          | 스캔 없음        | 0.5         | 0.6         | 0.4          |
| T01 비장 (최대)           | 57.2         | 스캔 없음        | 59.3        | 53.8        | 47.9         |
| T02 비장 (최대)           | 56.4         | 스캔 없음        | 57.8        | 49.1        | 50.3         |
| T01 비장 (피크)           | 54.6         | 스캔 없음        | 56.0        | 49.1        | 45.3         |
| T02 비장 (피크)           | 54.9         | 스캔 없음        | 53.4        | 46.7        | 46.4         |

[2008]

|                        | 수사-후 이미지화 시간 |            |             |             |              |
|------------------------|--------------|------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>대상체 13 (1.5 mg)</b> | <b>1.0</b>   | <b>6.0</b> | <b>25.0</b> | <b>50.5</b> | <b>120.8</b> |
| 비장 (평균)                | 22.3         | 14.4       | 10.8        | 11.3        | 10.3         |
| BM (L5-평균)             | 6.3          | 3.9        | 2.0         | 2.2         | 2.5          |
| 대동맥 (평균)               | 1.2          | 0.7        | 0.5         | 0.2         | 0.3          |
| 간 (평균)                 | 5.0          | 3.4        | 3.0         | 2.7         | 2.5          |
| 근육 (평균)                | 0.5          | 0.4        | 0.5         | 0.4         | 0.6          |
| 좌측 신장 (평균)             | 1.8          | 2.4        | 3.3         | 3.0         | 2.3          |
| 폐 (평균)                 | 1.1          | 0.6        | 0.4         | 0.3         | 0.3          |
| T01 다른-척추 (최대)         | 5.5          | 2.4        | 1.3         | 1.5         | 2.5          |
| T02 LN 골반 (최대)         | 2.6          | 1.1        | 0.6         | 0.7         | 0.7          |
| T03 다른-피부밑 결절 (최대)     | 0.2          | 0.1        | 0.1         | 0.1         | 0.1          |
| T01 다른-척추 (피크)         | 4.6          | 2.1        | 0.7         | 0.4         | 2.1          |
| T02 LN 골반 (피크)         | 2.4          | 0.8        | 0.5         | 0.4         | 0.3          |
| T03 다른-피부밑 결절 (피크)     | 0.2          | 0.1        | 0.1         | 0.1         | 0.0          |

[2009]

|                        | 수사-후 이미지화 시간 |            |             |             |              |
|------------------------|--------------|------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>대상체 12 (1.5 mg)</b> | <b>1.6</b>   | <b>6.3</b> | <b>24.1</b> | <b>48.3</b> | <b>119.1</b> |
| 비장 (평균)                | 37.3         | 38.3       | 50.7        | 38.2        | 28.6         |
| BM (L5-평균)             | 2.7          | 2.1        | 2.4         | 2.3         | 2.2          |
| 대동맥 (평균)               | 3.7          | 2.5        | 1.0         | 0.7         | 0.9          |
| 간 (평균)                 | 4.5          | 4.6        | 4.9         | 4.1         | 4.0          |
| 근육 (평균)                | 0.8          | 0.5        | 0.5         | 0.9         | 0.5          |
| 좌측 신장 (평균)             | 4.2          | 7.5        | 9.8         | 8.9         | 6.7          |
| 폐 (평균)                 | 1.3          | 1.0        | 0.8         | 0.8         | 0.6          |
| T01 근육 (최대)            | 6.2          | 4.8        | ND          | 3.4         | 3.9          |
| T02 근육 (최대)            | 1.6          | 6.1        | 5.0         | 3.1         | 3.9          |
| T01 근육 (피크)            | 3.6          | 3.5        | ND          | 2.6         | 2.7          |
| T02 근육 (피크)            | 1.2          | 3.5        | 3.2         | 2.1         | 2.6          |

[2010]

|                       | 수사-후 이미지화 시간 |            |             |             |              |
|-----------------------|--------------|------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>대상체 5 (5.0 mg)</b> | <b>2.2</b>   | <b>6.1</b> | <b>21.2</b> | <b>48.7</b> | <b>117.4</b> |
| 비장 (평균)               | 16.2         | 16.1       | 18.7        | 18.8        | 19.6         |
| BM (L5-평균)            | 3.1          | 3.2        | 3.2         | 3.4         | 3.6          |
| 대동맥 (평균)              | 7.5          | 6.4        | 2.5         | 0.9         | 0.5          |
| 간 (평균)                | 4.6          | 4.7        | 4.9         | 5.1         | 4.9          |
| 근육 (평균)               | 0.4          | 0.3        | 0.3         | 0.2         | 0.3          |
| 좌측 신장 (평균)            | 5.1          | 6.9        | 10.1        | 10.0        | 9.0          |
| 폐 (평균)                | 0.6          | 1.0        | 0.5         | 0.5         | 0.4          |
| T01 폐 (최대)            | 3.6          | 1.6        | 1.1         | 0.6         | 0.4          |
| T01 폐 (피크)            | 3.6          | 1.6        | 1.1         | 0.6         | 0.4          |

[2011]



|                 | 수사-후 이미지화 시간 |      |      |      |       |
|-----------------|--------------|------|------|------|-------|
| 대상체 6 (10.0 mg) | 2.1          | 6.5  | 24.6 | 49.4 | 120.5 |
| 비장 (평균)         | 11.0         | 10.7 | 10.9 | 12.2 | 15.3  |
| BM (L5-평균)      | 1.6          | 1.8  | 1.4  | 1.4  | 1.5   |
| 대동맥 (평균)        | 8.2          | 6.1  | 3.6  | 2.1  | 0.7   |
| 간 (평균)          | 3.5          | 3.6  | 4.1  | 4.7  | 5.0   |
| 근육 (평균)         | 0.5          | 0.7  | 0.2  | 0.2  | 0.2   |
| 좌측 신장 (평균)      | 2.9          | 3.6  | 3.9  | 3.4  | 3.9   |
| 폐 (평균)          | 1.0          | 0.9  | 0.6  | 0.5  | 0.4   |
| T01 폐 (최대)      | 1.1          | 2.6  | 1.3  | 1.3  | 1.3   |
| T02 폐 (최대)      | 2.9          | 2.9  | 3.6  | 3.9  | 5.8   |
| T01 폐 (피크)      | 1.1          | 2.1  | 1.1  | 1.1  | 1.1   |
| T02 폐 (피크)      | 2.9          | 2.8  | 3.6  | 4.1  | 5.8   |

[2012]

[2013]

도 62B-62H는 단계 I에 등록된 각 대상체의 SUV평균으로부터 결정된 참조 조직에 대한 시간 활성 곡선(TACs)를 보여준다.

[2014]

특히, 단계 I 및 단계 II에 등록된 대상체를 포함하는 0.5 mg 및 1.5 mg에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 참조 조직 흡수의 평가가 도 62I 및 도 62J에 제시되어 있다. 그래프는 CD8+ TIL 풍부한 그리고 비-CD8+ TIL 풍부한 참조 장기 조직으로 표시된다.

[2015]

대부분 대상체에서 두 대상체 코호트 모두에서 목, 가슴, 복부, 골반 및 사타구니 관(canals)에 걸쳐 정상적인 크기의 결절을 시각화했다. 결절 취입의 빈도는 아래 도 62K에 나와 있다. 목과 사타구니 관의 결절 취입은  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 취입의 가장 빈번하게 시각화된 부위였고, 골반 결절은 가장 낮은 취입 빈도를 갖는 시각화된 사이트였다.

[2016]

#### **종양 조직 내 $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C**

[2017]

본원에서 기술된 바와 같이, 종양 병소에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 추적자 취입의 공동-국소화 측정은  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 이전에 획득된 종래의 이미지화(CT 및/또는 FDG PET)에서 관찰된 종양의 최대 3개 부위 및/또는 영역 확인과 관련되었다. 이러한 병소들은 다음 표와 도면에서 표적 병소 (T01, T02 또는 T03)로 라벨된다.

[2018]

독립적 판독자는 15 명의 대상체 모두의 종래의 이미지화에서 기록된 종양 병소에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 활성 (SUV 최대 및 SUV피크)을 측정했다.

[2019]

표 85.2 및 표 85.3은 판독자에 의해 선택된 각 TOX 병소의 흡수 값들을 보여준다.

[2020] 표 85.2: 통상적인 이미지 상에서 확인된 종양 병소에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C SUV 최대

| 대상<br>체 | 암 유형                    | $^{89}\text{Zr}$ -Df-<br>IAB22M2C<br>용량 | 병소 장소              | 1.6<br>시<br>간 | 6.2<br>시간 | 24.<br>3<br>시<br>간 | 48.<br>4<br>시<br>간 | 135.<br>0<br>시간 |
|---------|-------------------------|-----------------------------------------|--------------------|---------------|-----------|--------------------|--------------------|-----------------|
| 1       | 흑색종                     | 0.2mg                                   | T01 근육             | 1.5           | 2.8       | 6.4                | 5.6                | 3.1             |
| 1       | 흑색종                     | 0.2mg                                   | T02 근육             | 0.4           | 0.4       | 0.6                | 0.8                | 0.9             |
| 1       | 흑색종                     | 0.2mg                                   | T03 근육             | 0.5           | 0.3       | 0.3                | 0.5                | 1.2             |
| 2       | 간세포                     | 0.5mg                                   | T01 LN 다른<br>문맥대정맥 | 1.5           | 스캔<br>없음  | 6.3                | 3.7                | 5.6             |
| 2       | 간세포                     | 0.5mg                                   | T02 LN 후-복막        | 0.6           | 스캔<br>없음  | 1.5                | 1.5                | 2.3             |
| 2       | 간세포                     | 0.5mg                                   | T03 간              | 1.6           | 스캔<br>없음  | 3.5                | 2.8                | 4.2             |
| 4       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.5mg                                   | T01 LN 사타구니        | 0.3           | 스캔<br>없음  | 0.4                | 0.5                | 0.2             |
| 4       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.5mg                                   | T02 LN 사타구니        | 0.5           | 스캔<br>없음  | 0.2                | 0.4                | 0.4             |
| 4       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.5mg                                   | T03 LN 사타구니        | 0.3           | 스캔<br>없음  | 0.3                | 0.2                | 0.3             |
| 5       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 5.0mg                                   | T01 폐              | 3.6           | 1.6       | 1.1                | 0.6                | 0.4             |
| 6       | 비-소 세포<br>폐암            | 10.0m                                   | T01 폐              | 1.1           | 2.6       | 1.3                | 1.3                | 1.3             |

[2021]

| 대상<br>체 | 암 유형                    | <sup>89</sup> Zr-Df-<br>IAB22M2C<br>용량 | 병소 장소             | 1.6<br>시<br>간 | 6.2<br>시간 | 24.<br>3<br>시<br>간 | 48.<br>4<br>시<br>간 | 135.<br>0<br>시간 |
|---------|-------------------------|----------------------------------------|-------------------|---------------|-----------|--------------------|--------------------|-----------------|
|         | (NSCLC)                 |                                        |                   |               |           |                    |                    |                 |
| 6       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 10.0mg                                 | T02 폐             | 2.9           | 2.9       | 3.6                | 3.9                | 5.8             |
| 7       | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T01 LN 다른<br>측인두강 | 1.3           | 2.0       | 5.9                | 6.5                | 5.6             |
| 7       | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T02 LN 자궁경부       | 0.8           | 1.4       | 5.1                | 4.7                | 4.2             |
| 7       | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T03 LN 자궁경부       | 3.3           | 8.5       | 13.8               | 12.5               | 11.1            |
| 8       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.5mg                                  | T01 비장            | 57.2          | 스캔<br>없음  | 59.3               | 53.8               | 47.9            |
| 8       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.5mg                                  | T02 비장            | 56.4          | 스캔<br>없음  | 57.8               | 49.1               | 50.3            |
| 12      | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T01 근육            | 6.2           | 4.8       | ND                 | 3.4                | 3.9             |
| 12      | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T02 근육            | 1.6           | 6.1       | 5.0                | 3.1                | 3.9             |
| 3       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.0mg                                  | T01 LN 자궁경부       | 0.9           | 0.8       | 0.7                | 0.6                | 0.7             |
| 3       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.0mg                                  | T02 간             | 6.1           | 8.2       | 3.6                | 5.1                | 4.2             |
| 3       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.0mg                                  | T03 폐             | 1.6           | 0.9       | 0.6                | 0.7                | 1.0             |
| 9       | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T01 LN 골반         | 1.2           | 0.8       | 1.2                | 1.5                | 2.5             |

[2022]

| 대상<br>체 | 암 유형                    | <sup>89</sup> Zr-Df-<br>IAB22M2C<br>용량 | 병소 장소         | 1.6<br>시<br>간 | 6.2<br>시간 | 24.<br>3<br>시<br>간 | 48.<br>4<br>시<br>간 | 135.<br>0<br>시간 |
|---------|-------------------------|----------------------------------------|---------------|---------------|-----------|--------------------|--------------------|-----------------|
| 9       | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T02 LN 골반     | 1.7           | 2.3       | 3.9                | 2.9                | 2.3             |
| 10      | 흑색종                     | 0.5mg                                  | T01 LN 사타구니   | 0.7           | 0.8       | 1.6                | 1.7                | 2.0             |
| 13      | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T01 다른 척추     | 5.5           | 2.4       | 1.3                | 1.5                | 2.5             |
| 13      | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T02 LN 골반     | 2.6           | 1.1       | 0.6                | 0.7                | 0.7             |
| 13      | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T03 다른 피부밑 결절 | 0.2           | 0.1       | 0.1                | 0.1                | 0.1             |
| 15      | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 0.5mg                                  | T01 LN 종격     | 1.8           | 스캔<br>없음  | 1.0                | 1.1                | 1.7             |
| 15      | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 0.5mg                                  | T02 LN 종격     | 2.0           | 스캔<br>없음  | 1.2                | 1.3                | 1.0             |
| 15      | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 0.5mg                                  | T02 LN 종격     | 2.3           | 스캔<br>없음  | 2.2                | 1.8                | 2.3             |
| 11      | 흑색종                     | 0.5mg                                  | T01 폐         | 1.6           | 스캔<br>없음  | 0.5                | 1.0                | 1.8             |
| 11      | 흑색종                     | 0.5mg                                  | T02 폐         | 0.8           | 스캔<br>없음  | 0.4                | 0.8                | 1.8             |
| 11      | 흑색종                     | 0.5mg                                  | T03 간         | 4.7           | 스캔<br>없음  | 4.1                | 8.4                | 8.3             |
| 14      | 흑색종                     | 0.5mg                                  | T01 LN 자궁경부   | 0.4           | 스캔<br>없음  | 0.4                | 0.5                | 1.3             |
| 14      | 흑색종                     | 0.5mg                                  | T02 LN 자궁경부   | 0.3           | 스캔<br>없음  | 0.9                | 0.6                | ND              |
| 14      | 흑색종                     | 0.5mg                                  | T03 LN 겨드랑이   | 1.9           | 스캔<br>없음  | 3.7                | 12.8               | 10.0            |

[2023]



[2024] 표 85.3: 통상적인 이미지 상에서 확인된 중앙 병소에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C SUV픽크

| 대상<br>체 | 암 유형                    | $^{89}\text{Zr}$ -Df-<br>IAB22M2C<br>용량 | 병소 장소              | 1.6<br>시<br>간 | 6.2<br>시간 | 24.<br>3<br>시<br>간 | 48.<br>4<br>시<br>간 | 135.<br>0<br>시간 |
|---------|-------------------------|-----------------------------------------|--------------------|---------------|-----------|--------------------|--------------------|-----------------|
| 1       | 흑색종                     | 0.2mg                                   | T01 근육             | 0.7           | 1.2       | 2.3                | 2.1                | 1.4             |
| 1       | 흑색종                     | 0.2mg                                   | T02 근육             | 0.2           | 0.4       | 0.3                | 0.4                | 0.4             |
| 1       | 흑색종                     | 0.2mg                                   | T03 근육             | 0.3           | 0.3       | 0.2                | 0.3                | 0.4             |
| 2       | 간세포                     | 0.5mg                                   | T01 LN 다른<br>문맥대정맥 | 1.2           | 스캔<br>없음  | 4.4                | 2.9                | 3.4             |
| 2       | 간세포                     | 0.5mg                                   | T02 LN 후-복막        | 0.5           | 스캔<br>없음  | 1.2                | 0.7                | 1.5             |
| 2       | 간세포                     | 0.5mg                                   | T03 간              | 1.5           | 스캔<br>없음  | 3.5                | 2.6                | 3.9             |
| 4       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.5mg                                   | T01 LN 사타구니        | 0.2           | 스캔<br>없음  | 0.2                | 0.2                | 0.2             |
| 4       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.5mg                                   | T02 LN 사타구니        | 0.3           | 스캔<br>없음  | 0.1                | 0.2                | 0.2             |
| 4       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.5mg                                   | T03 LN 사타구니        | 0.0           | 스캔<br>없음  | 0.2                | 0.2                | 0.1             |
| 5       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 5.0mg                                   | T01 폐              | 3.1           | 1.4       | 1.1                | 0.5                | 0.3             |
| 6       | 비-소 세포<br>폐암            | 10.0mg                                  | T01 폐              | 1.1           | 2.1       | 1.1                | 1.1                | 1.1             |

[2025]

| 대상<br>체 | 암 유형                    | <sup>89</sup> Zr-Df-<br>IAB22M2C<br>용량 | 병소 장소             | 1.6<br>시<br>간 | 6.2<br>시간 | 24.<br>3<br>시<br>간 | 48.<br>4<br>시<br>간 | 135.<br>0<br>시간 |
|---------|-------------------------|----------------------------------------|-------------------|---------------|-----------|--------------------|--------------------|-----------------|
|         | (NSCLC)                 |                                        |                   |               |           |                    |                    |                 |
| 6       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 10.0mg                                 | T02 폐             | 2.9           | 2.8       | 3.6                | 4.1                | 5.8             |
| 7       | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T01 LN 다른<br>측인두강 | 1.0           | 1.4       | 4.3                | 4.5                | 3.4             |
| 7       | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T02 LN 자궁경부       | 0.6           | 0.9       | 2.4                | 1.7                | 2.1             |
| 7       | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T03 LN 자궁경부       | 1.9           | 5.1       | 9.4                | 9.6                | 7.2             |
| 8       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.5mg                                  | T01 비장            | 54.6          | 스캔<br>없음  | 56.0               | 49.1               | 45.3            |
| 8       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.5mg                                  | T02 비장            | 54.9          | 스캔<br>없음  | 53.4               | 46.7               | 46.4            |
| 12      | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T01 근육            | 3.6           | 3.5       | ND                 | 2.6                | 2.7             |
| 12      | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T02 근육            | 1.2           | 3.5       | 3.2                | 2.1                | 2.6             |
| 3       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.0mg                                  | T01 LN 자궁경부       | 0.7           | 0.5       | 0.4                | 0.4                | 0.4             |
| 3       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.0mg                                  | T02 간             | 6.1           | 7.2       | 3.8                | 4.6                | 3.7             |
| 3       | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 1.0mg                                  | T03 폐             | 1.1           | 0.7       | 0.4                | 0.4                | 0.6             |
| 9       | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T01 LN 골반         | 0.9           | 0.6       | 0.9                | 1.2                | 1.1             |

[2026]

| 대상<br>체 | 암 유형                    | <sup>89</sup> Zr-Df-<br>IAB22M2C<br>용량 | 병소 장소         | 1.6<br>시<br>간 | 6.2<br>시간 | 24.<br>3<br>시<br>간 | 48.<br>4<br>시<br>간 | 135.<br>0<br>시간 |
|---------|-------------------------|----------------------------------------|---------------|---------------|-----------|--------------------|--------------------|-----------------|
| 9       | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T02 LN 골반     | 1.5           | 1.7       | 2.7                | 2.0                | 1.5             |
| 10      | 흑색종                     | 0.5mg                                  | T01 LN 사타구니   | 0.3           | 0.6       | 1.1                | 1.3                | 1.4             |
| 13      | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T01 다른 척추     | 4.6           | 2.1       | 0.7                | 0.4                | 2.1             |
| 13      | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T02 LN 골반     | 2.4           | 0.8       | 0.5                | 0.4                | 0.3             |
| 13      | 흑색종                     | 1.5mg                                  | T03 다른 피부밑 결절 | 0.2           | 0.1       | 0.1                | 0.1                | 0.0             |
| 15      | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 0.5mg                                  | T01 LN 종격     | 1.6           | 스캔<br>없음  | 0.8                | 0.7                | 0.9             |
| 15      | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 0.5mg                                  | T02 LN 종격     | 1.9           | 스캔<br>없음  | 1.0                | 1.0                | 0.7             |
| 15      | 비-소 세포<br>폐암<br>(NSCLC) | 0.5mg                                  | T02 LN 종격     | 1.9           | 스캔<br>없음  | 1.5                | 1.4                | 1.6             |
| 11      | 흑색종                     | 0.5mg                                  | T01 폐         | 0.9           | 스캔<br>없음  | 0.3                | 0.5                | 0.9             |
| 11      | 흑색종                     | 0.5mg                                  | T02 폐         | 0.7           | 스캔<br>없음  | 0.4                | 0.4                | 0.0             |
| 11      | 흑색종                     | 0.5mg                                  | T03 간         | 4.2           | 스캔<br>없음  | 3.2                | 4.5                | 4.4             |
| 14      | 흑색종                     | 0.5mg                                  | T01 LN 자궁경부   | 0.3           | 스캔<br>없음  | 0.4                | 0.4                | 0.5             |
| 14      | 흑색종                     | 0.5mg                                  | T02 LN 자궁경부   | 0.2           | 스캔<br>없음  | 0.5                | 0.3                | ND              |
| 14      | 흑색종                     | 0.5mg                                  | T03 LN 겨드랑이   | 0.0           | 스캔<br>없음  | 1.9                | 6.9                | 5.4             |

[2027]

[2028]

표적 종양 병소의 각 평균 시점에서 SUV최대 및 SUV피크 흡수 값의 분포에 대한 플롯은 차례로 도 62L 및 도 62M에 나타낸다. 표 85.4는 시간 경과에 따른 결절 병소에서 대동맥으로의 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입을 요약한 것을 제공한다.

[2029]

표 85.4: 시간 경과에 따른 대동맥으로의 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 결절 병소 취입의 요약

시간 경과에 따른 결절 병소에서 대동맥으로의 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입 요약

| 비-결절 병소에서 <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 종양-대동맥 취입의 요약 |        |        |         |         |          |
|------------------------------------------------------|--------|--------|---------|---------|----------|
| 매개변수                                                 | 1.6 hr | 6.2 hr | 24.3 hr | 48.4 hr | 135.0 hr |
| 평균                                                   | 3.8    | 2.5    | 12.4    | 12.3    | 20.5     |
| 정중값                                                  | 0.9    | 1.1    | 1.5     | 3.4     | 4.8      |
| 최소                                                   | 0.1    | 0.1    | 0.2     | 0.5     | 0.3      |
| 사분위 25%                                              | 0.5    | 0.5    | 0.6     | 1.2     | 2.3      |
| 사분위 75%                                              | 2.5    | 2.7    | 7.0     | 7.9     | 12.9     |
| 최대                                                   | 23.8   | 13.7   | 84.7    | 76.9    | 125.8    |
| 표준편차                                                 | 7.3    | 3.8    | 27.0    | 22.8    | 38.4     |
| 95% CI                                               | 3.4    | 2.1    | 12.8    | 10.5    | 17.8     |
| 카운트                                                  | 18     | 12     | 17      | 18      | 18       |

[2030]

[2031]

비-결절 종양 병소에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 종양: 대동맥의 통계학적 설명.

[2032]

IE는 전이성 고형 악성 종양이 있는 선택된 대상체들서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 스캔의 I 상 연구에 등록된 대상체들에 대한 중앙 맹검 독립 검토(central blinded independent review)를 수행했다. 이 연구는 한 명의 판

독자 패러다임으로 수행되었다. 이 연구의 이미징 목적은 참조 장기 조직 및 종양 내에서 CD8+ TILs 집단 탐지를 위한 PET 제제로써  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C를 사용하는 가능성을 결정하는 것이었다. 이 분석에는 림프 장기(비장, 골수 및 림프절) 및 종양에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 방사성 추적자의 분포에 대한 정성적 평가 및 정량적 평가 모두 관련되었다.

[2033] PET/CT 스캔의 구체적인 정량적 평가는 주로 CD8+ TIL 활성의 척도로써 SUV 분석에 초점을 맞추었다. 또한  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 주입 후 PET/CT 스캔 획득을 위한 최적의 타이밍과 함께  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 API는 이 데이터 세트에서 파생되었다.

[2034] **연구 프로토콜 기획**

[2035] 단계 I은 신속한 용량 단계적 확장 상(phase)이다. 6 가지 라벨안된 API 단백질 용량 중 하나에 한 명의 대상체가 등록되었다: 0.2 mg, 0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 5.0 mg 및 10.0 mg. 이 상(phase)의 목적은 한편으로 CD8+ 비-풍부한 장기 조직에서 낮은 배경 활성을 유지하면서, CD8+ 풍부한 장기 조직에서 CD8+ TIL 싱크(sink)의 포화도를 기반으로 하여 스캔 최적화를 위한 다양한 단백질 용량을 테스트하고,  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C PET/CT 스캔에서 종양 공동-국소화를 감지하는 가능성을 평가를 위한 것이다.

[2036] 단계 II는 0.5mg (n = 4) 및 1.5mg (n = 5)  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C API 단백질 용량에 등록된 추가 9 명의 대상체들이 내포된 용량 확장 상이다. 이 단계의 목적은 림프 및 비 림프 참조 장기 조직 (CD8+ 풍부 및 CD8+ 비-풍부 장기 모두)에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 취입의 거동을 추가로 특정하고, 종양 공동-국소화를 조사하는 것이었다.

[2037] **단계 I 결과 및 이론적근거**

[2038] 단계 I 대상체들로부터 얻은 결과는 테스트된 모든 단백질 용량 수준에서 CD8+ TIL 풍부 장기 조직에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 활성의 강력한 취입과 CD8+ TIL 비-풍부 장기 조직에서 비교적 낮은 취입을 보여주었다. 참조 장기 조직 (도 62B-62I)에서 SUV평균<sup>1</sup>의 평가를 기반으로 다음과 같은 관찰이 이루어졌다:

[2039] 1. 정상 크기의 림프절에서 다양한 취입을 갖는 모든 단백질 용량 수준에서 비장 및 골수에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 활성이 강력하게 시각화되었다. 0.2 mg  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C API 용량은 정상 크기 림프절 스테이션의 가장 많은 수를 보였지만, 다른 용량 수준은 림프절 취입을 나타냈다.

[2040] 2. 테스트된 모든 API 용량에서 CD8+ 풍부한 장기 조직에 비교하여 CD8+ 비-풍부 장기 조직에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 상대적으로 취입이 낮았고, 이는  $^{89}\text{Zr}$ -Df-의 종양 공동-국소화의 잠재적 탐지를 위한 배경 환경에 대한 유리한 표적을 암시한다.

[2041] 3.  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 가장 높은 취입은 CD8+ TILs이 풍부한 것으로 알려진 장기 조직에서 나타났고, 모든 단백질 용량 수준에서 취입은 비장> 골수> 림프절 순서였다.<sup>2</sup>

[2042] 4. CD8+ TIL 비-풍부 장기 조직에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 신호는 이러한 클래스의 참조 장기 조직에서 가장 높은 활성을 포함하는 간에서 비교적 더 낮은 SUV평균 값을 보였고, 한편 가장 낮은 신호는 폐 및 척추 근육에서 나타났다.

[2043] 5.  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C API의 증가된 용량은 CD8+ TIL 풍부 참조 장기 조직에서 SUV평균 값이 낮도록 유도하였으며, 한편 CD8+ TIL이 비-풍부 장기 조직에서의 취입에는 단지 보통의(modest) 효과만 가지고 있다.

[2044] 6. TACs는 거의 모든 장기 조직에서 시간 경과에 따라  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 취입에 변화를 보였으며, 이는 향후 T 세포 트래킹 검사를 허용할 수 있다.

[2045] a. CD8+ TIL 풍부 장기 조직의 TACs는 대상체에서 시간 경과에 따라 0.2 mg에서 1.5 mg API 용량으로 감소했지만, 그러나 5.0 mg 및 10.0 mg에서 시간 경과에 걸쳐 증가되었다.



<sup>1</sup> SUV평균의 사용은 참조 조직 활동을 측정하는 접근 방식이다. 참조 조직에서 SUV최대 또는 피크 측정에 비해 SUV평균의 장점은 SUV피크 및 SUV최대에 비해 균질한 활성을 가질 것으로 예상되는 장기 시스템 내에서 더 통계적으로 강력한 신호와 관련된다. <sup>2</sup> 각 PET/CT 스캐너에 대한 계수 회복 계수(count recovery coefficients)는 부분 부피 및 계수 회복 효과의 수정을 허용하기 위해 알려지지 않았다. 환언하면, 작은 해부학적 구조 (가령, 림프절)는 유사한 CD8+ TIL 밀도를 가지고 있음에도 불구하고 더 큰 장기 대응 물보다 낮은 SUV평균을 가질 수 있다.

[2046]

[2047]

b. CD8+ TIL 비-풍부 장기 조직에 대한 TACs는 더욱 다양했지만, 그러나 거의 모든 단백질 용량 수준에서 시간 경과에 따라 SUV평균 값이 증가하는 경향이 있었다.

[2048]

7. 대동맥 (혈액 풀) 청소는 일반적으로 신속했지만, 추적자의 API 용량이 증가함에 따라 지연되었다.

[2049]

이들 결과에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C는 전형적인 수용체 포화 거동 특징을 따르는데, 더 높은 용량의 라벨안된 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C API는 해당 CD8+ TIL 수용체에 더 많이 결합, 점유 및 포화 (소위, CD8+ 싱크의 포화)로 인하여 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 더 낮은 취입을 유도하고, <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 제제의 분포는 CD8+ 비-풍부 장기 조직 (가령, 청소 장기 이를 태면, 간에서의 더 높은 취입)으로의 분포 변이 및 혈액 풀에서 더 느린 청소가 있었음을 암시한다. 이러한 발견은 전-임상 모델에서 보고된 결과와 또한 일치한다.

[2050]

또한, <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입의 TAC 패턴 변화는 > 5.0mg 용량에서 나타났다. 예를 들면, 5.0mg 미만의 API 용량에 대한 TACs는 CD8+ 풍부 장기 참조 조직에서 시간 경과에 따라 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 활성이 감소 (청소)한 것으로 나타난 한편, API 용량 5.0mg 또는 그 이상은 시간 경과에 따라 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 축적이 증가하는 것으로 나타났다. 이것은 이러한 높은 용량 수준에서 림프 장기 조직에서 CD8+ 시각화로 인한 더 이상 이점이 없음을 암시했다. 마지막으로, 0.5mg 및 1.5mg 용량 수준은 0.2mg 용량 수준보다 림프가 풍부한 장기 조직 (특히 림프절)에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 전반적 취입이 훨씬 적었기 때문에, 그리고 1.0mg 용량 수준에서 종양 병소의 실제 표적화가 없었기 때문에, 스폰서는 프로토콜의 단계 II에서 추가 조사를 위해 0.5mg 및 1.5mg <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C API 용량 수준에 집중하는 것을 선택했다.

[2051]

#### 용량 확장에서 참조 조직 및 종양 병소에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 국소화 결과

[2052]

장기 조직에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입은 0.5mg 및 1.5mg으로 단계 I 및 단계 II의 대상체 등록에 관계없이 매우 유사했다 (도 62I 및 도 62J). 이것은 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입이 이러한 참조 장기 조직에서 잠재적인 CD8+ TIL 탐지를 위한 안정적인 신호를 생성한다는 것을 암시한다. 또한, 많은 대상체에서 정상적인 결절에서의 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입 시각화가 주목되었다. 정상 결절 스테이션을 식별하는 빈도는 해부학적 위치에 따라 가변적이었다 (도 62K). 정상 크기의 결절은 가슴, 복부 및 골반보다 머리/목 및 사타구니 관(canals)에서 더 자주 발견되었다. 목 및 사타구니 관(canal) 결절은 다른 부위에 비교하여 환경적, 감염 및 염증 과정에 노출되는 일반적인 부위이며, 이로 인해 외부 항원에 노출되었을 때 CD8+ TIL 집단을 확장시킬 수 있는 더 큰 기회를 제공한다. 또한, PET 카메라 탐지기에 상대적으로 더 가깝고, 주변 연조직이 더 얇아 (즉, 감쇠 효과) 더 깊게 있는 정상 림프절보다 더 쉽게 감지할 수 있다.

[2053]

<sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C를 사용한 정상 크기 림프절의 시각화와 종래의 이미징에서 형태학적 변화의 발견이 없거나, 전이성 질환을 시사하는 18F-FDG-PET 취입은 이러한 결절 스테이션에 전이성 종양 침착물이 없었음을 완전히 배제하는 것은 아니다. 이들 결절의 양성(benign) 속성을 확인하기 위해, 임의 코호트에서 이 시험에 등록된 대상체들의 생검이 기획되지는 않았다. 그러나, 정상 대상체에게 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C를 사용하는 시험은 결절 스테이션 시각화의 탐지 및 빈도 모두 우리 연구에 등록된 대상체와 비교하여 건강한 정상 집단에서 유사할 것으로 예상되므로 이 문제를 보다 직접적으로 해결할 것이다.

[2054]

#### <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 종양 공동-국소화 평가

[2055]

<sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 신호의 종양 공동 국소화 분석 결과는 다음을 입증했다:

[2056]

1. 15명의 대상체중 9명의 종양 병소에서 신호가 탐지되었다. 0.2 mg API 용량에 등록된 1명의 대상체중 1명,

0.5 mg API 용량에 등록된 5명중 4명의 대상체, 1.0 mg API 용량에 등록된 대상체에서는 0명, 1.5 mg API 용량에 등록된 6명중 3명의 대상체, 5.0 mg API 용량에 등록된 대상체에서는 0명, 그리고 10.0 mg API 용량 코호트에 등록된 대상체 1명에서 종양 공동-국소화가 있었다. 병소에서의 모든 취입은 본질적으로 균질한 것으로 간주되었다.

[2057] 2. PET에서 시각화된 종양에서 SUV (최대 및 피크) 범위는 ~ 1.0 내지 59이었다. 이상치(outlier) 병소들(1.5 mg API 코호트에서 한 명의 대상체의 비장 병소)을 제외하더라도, 0.5mg API 용량 코호트 병소보다 1.5mg API 용량 코호트 병소에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 신호가 더 컸다.

[2058] 3. TACs는 24-48 시간 사이에 TAC의 일반적인 평탄화와 함께, 모든  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C API 용량 수준에서 모든 대상체의 모든 종양을 평가할 때 시간 경과에 따라  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 취입이 증가하는 것으로 나타났다.

[2059] 4.  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 신호를 종양 유형에 따라 계층화하였을 때, 흑색종 및 NSCLC 종양 병소들은 유사한  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 흡수 값과 TACs를 가졌다. HCC를 가지고 있는 한 대상체는 다른 조직과 비교하여 더 높은 SUV 값을 보유하였다.

[2060] 5. 평균  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 신호는 결절 질환보다 비-결절 질환에서 일반적으로 더 낮다.

[2061] 7. 다양한 API 용량에 걸쳐 종양 병소에서 신호 범위는 가변적이었다. 이것은 병소 유형, 치료 이력, 종양 전이 성 부하 그리고 대상체 및 병소에 걸친 CD8+ TIL 밀도의 예상 변동성과 관련이 있을 수 있다.

[2062] 8. 병소의 크기 및 유형은  $^{89}\text{Zr}$ -IAB22M2C 신호에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면, 결절 질환에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 취입은 TACs를 기반으로 하였을 때 큰 병소 (> 30mm)보다 작은 병소 (<10mm)에서 더 높은 신호를 나타내는 경향이 있으며, 작은 병소에서 더 빨리 정점에 도달한다. 그러나, 비-결절 질환에서는 더 큰 병소에서 더 높은 신호가 있지만, 결절 질환에 대한 신호는 유사한 정점(plateau)을 보인다. 비장 병소가 크기 분석에서 제외되는 경우, 더 큰 병소에서 0.5mg API 용량에서 유사한 패턴의 더 높은 취입이 여전히 나타나지만, 1.5mg  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 용량에서는 나타나지 않는다는 점은 흥미롭다. 따라서, 이러한 결과는 신중하게 해석되어야 한다. 다음 상(phase) 시험에서 이러한 관찰에 대한 추가 조사가 필요할 수 있다.

[2063] 9. 다양한 해부학적 위치에 있는 병소의  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 신호는 다른 해부학적 부위 (2 개의 비장 병소 제외)에 비교하여 간 병소에서 가장 큰 취입을 보여준다. 폐에서 정상적으로 더 낮은 취입과 비교하여 정상적으로 더 높은  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 간 활성의 부분적 용적 효과로 인한 계수의 "유출(spill-in)"효과로 인하여, 간 종양 내에서 신호가 얼마나 많이 기여하는 지는 알 수 없다.

[2064] 종합하면, 이러한 결과는 종양 병소에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 공동-국소화가 대부분의 대상체에서 가능하다는 것을 보여준다. 또한, 종양 공동-국소화는 대부분의 경우 24-48 시간 사이에 0.5mg 및 1.5mg API 용량 수준 모두에서 기록되며, 다른 용량에 비해 한 용량의 명백한 이점이 없고, 유사한 신호 정점도 없다.

[2065] **종양: 참조 (대동맥-혈액 풀) 활성**

[2066]  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C PET의 측정된 신호는 비-특이적 취입 (의존적 on the 조직 혈액 용적 분율, 뿐만 아니라 다른 조직 특징 이를 테면, 강화된 침투성 및 보유(retention)) 및 표적화된 CD8+ 수용체-매개된 특이적 취입 모두로 구성된다. PET 신호에 대한 이러한 두 가지 기여의 분별이 관련될 수 있다. 그러나, 대동맥 활성에 대한 종양 취입 비율 평가는 동맥 진입 기능에 대해 정상화시킴으로써, 비-특이적 취입의 영향을 줄이는데 도움이 될 수 있다. 림프절 질환과 비-결절 질환은 유사한 TACs를 보였지만, 시간 경과에 따라 특히 결절 병소에서 더 큰  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 활성을 나타냈다. 이들 결과에는 크기, API 용량 수준, 또는 종양 유형에 관계없이 모든 종양 병소가 내포되었다. 이러한 결과는 제제가 신체에서 제거됨에 따라 비-특이적 흡수가 대동맥 (동맥 유입 기능) 활성과 평행해야 하기 때문에, 특이적 CD8+ TIL 결합이 종양 부위에서 발생하고 있음을 시사한다.

[2067] **종양 병소 및 참조 조직에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 취입 결과 요약**

[2068] 위의 발견은 CD8+ TIL 풍부 집단과 종양 병소가 있는 두 참조 장기 조직에서 0.2mg~10.0mg까지 테스트된 모든  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C API 용량 중에서도 볼 수 있음을 보여준다. 단계 I에서 5.0mg 및 10.0mg 용량을 테스트한 결

과, 이러한 수준에서 CD8+ TIL 비-풍부 조직의 취입이 증가하고, 종양에서 T 세포 밀도가 낮은 집단에서 대동맥 청소가 지연되고, CD8+ TIL 수용체의 잠재적 차단이 제시되어, 배경 수준에 대해 높은 표적을 유지하는데 불리한 조건이 나타났다. 또한, 0.2 mg API 용량은 더 높은 림프 조직 취입 및 결절 시각화로 인해 라벨안된 API가 너무 적은 것으로 느껴졌다. 1.0 mg 용량은 비장 및 골수에서 예상한 취입을 보였지만, 종양 시각화 또는 유의적인 결절 취입은 없었다. 0.5 mg 및 1.5 mg API 용량을 이용한 용량 확장(단계 II)이 실시되었다. 이 단계에서, 0.5 mg 및 1.5 mg 단백질 용량은 1) 림프구 및 비-CD8+ 풍부 참조 장기 조직 안에서 선호적인 신호, 2) SUV 분석 및 종양:대동맥 비율 모두에 의해 24hr 시점에 선호적인 TACS, 그리고 3) 결절 병소 및 비-결절 병소 모두에서 종양 공동-국소화를 보여주었다. 1.5 mg API 용량 수준은 0.5 mg API 용량과 비교하였을 때 더 높은 신호를 보인다. 이들 결과를 기반으로 하여, 1.5 mg의  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C API 및 24hrs 시점에서 이미지 획득은 RP2P 용량의 경우 적합한 옵션이었다. 0.5 mg 용량은 이미지화를 위한 수용가능한 대체가 또한 될 수 있다.

[2069]  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C API 용량 1.5 mg는 CD8+ 비-풍부 장기 조직의 낮은 배경 활성화는 유지하면서 림프구 장기의 시각화에 있어서 선호적인 특징을 보여주었다. 주사-후 24hrs 시점까지, 결절 병소 및 비-결절 종양 병소는 적합한 배경 활성을 갖는 많은 대상체에서 시각화되었으며, 이는 II 상 연구에서 이 시점 사용을 권장하는 증거를 제시한다. 0.5 mg 용량은  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C PET/CT 이미지화를 위한 수용가능한 대체일 수 있다. 그러나, RP2D의 최종 선택시, 방사선량 측정, 생체 분포 연구 및 안전성 신호의 추가 정보를 고려해야 한다. 이 보고서에 함유된 전이성 고형 악성 종양이 있는 선택된 대상체에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C PET/CT 스캔의 1 상 연구 결과는 CD8+ TIL 면역계의 시각화에 있어서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 엄청난 가치를 보여주었다.

[2070] 상기 I 상의 추가 결과는 도 62N에서 제시되는데, 투여 6시간 또는 6일 이내  $^{89}\text{Zr}$ 로 라벨된 항원 결합 구조체가 표적 (CD8)에 결합하는 능력을 보여주는 PET 스캔을 전반적으로 보여준다.

[2071] 다양한 치료에서 다양한 종양을 이미지화하고, SUV 값을 획득하는 능력과 배경 신호의 상대적 검출을 통해 포지티브 또는 네가티브 침윤 상태를 결정하는 능력 측면에서 I 상 데이터의 결과는 표 85.5에 요약 제공된다.

[2072] 표 85.5

| 대상<br>체 # | 종양                   | 치료                                                            | CD8<br>추적자<br>의<br>단백질<br>용량<br>(~3<br>mCi)/m<br>g | 병소<br>숫자 및<br>병소<br>위치 | SUV 최<br>대 병소<br>(18-30h<br>시점에<br>서 CD8<br>추적자) | 평가<br>를<br>위한<br>관련<br>조직<br>배경 | 종양(또<br>는<br>림프절)<br>CD8<br>+ve<br>침윤<br>상태의<br>평가* |
|-----------|----------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1         | 흑색<br>종              | 장기(long term) CPI<br>(이필리무맙/니볼루맙<br>치료 (2 년):<br>팜브롤리주맙: 진행중) | 0.2                                                | T01<br>근육              | 6.4                                              | 대동<br>맥<br>또는<br>L3             | 포지티<br>브                                            |
| 2         | 전이<br>성<br>간세포<br>암종 | 단기 CPI<br>(니볼루맙: 스캔 전,<br>2 주 동안 CPI 치료<br>진행중)               | 0.5                                                | T03 간                  | 3.5                                              | 대동<br>맥<br>또는<br>L3             | 포지티<br>브                                            |
| 3         | NSCL<br>C            | 치료하지 않음                                                       | 1.0                                                | T02 간                  | 3.6                                              | 정상<br>간                         | 네가티<br>브                                            |
| 4         | NSCL<br>C            | 니볼루맙/이필리무맙                                                    | 1.5                                                | T01 LN<br>사타구<br>니     | 0.4                                              | 대동<br>맥<br>또는<br>L3             | 네가티<br>브                                            |
| 5         | NSCL<br>C            | 이필리무맙/니볼루맙<br>(기존 CPI 치료는<br>지속하지 않음)                         | 5.0                                                | T01 폐                  | 1.1                                              | 대동<br>맥<br>또는<br>L3             | 네가티<br>브                                            |
| 6         | NSCL<br>C            | 니볼루맙 (스캔 전 2 년<br>전부터 CPI 치료)                                 | 10.0                                               | T02 폐                  | 3.6                                              | 대동<br>맥                         | 포지티<br>브                                            |

[2073]



|    |           |                                                                         |     |                        |      |                     |          |
|----|-----------|-------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------|------|---------------------|----------|
|    |           | 진행중)                                                                    |     |                        |      | 또는<br>L3            |          |
| 7  | 흑색<br>종   | 펄브롤리주압 (스캔 전<br>1 년 전부터 치료<br>진행중)                                      | 1.5 | T01<br>LN,<br>측인두<br>강 | 5.9  | 대동<br>맥<br>또는<br>L3 | 포지티<br>브 |
| 8  | NSCL<br>C | 카르보플라틴/페메트렉<br>시드 (진행중 아님);<br>펄브롤리주압 (스캔<br>이전, 8 대략적으로 4<br>개월부터 진행중) | 1.5 | T01<br>비장              | 59.3 | 정상<br>비장            | 네가티<br>브 |
| 9  | 흑색<br>종   | 인터페론 x10m;<br>이필리무압/니볼루맵;<br>다브라페닙/트라메티닙<br>대략적으로 7 개월 동안<br>진행중        | 1.5 | T01 LN<br>골반           | 1.2  | 대동<br>맥<br>또는<br>L3 | 포지티<br>브 |
| 10 | 흑색<br>종   | 치료하지 않음                                                                 | 0.5 | T01 LN<br>사타구<br>니     | 1.6  | 대동<br>맥<br>또는<br>L3 | 포지티<br>브 |
| 11 | 흑색<br>종   | 펄브롤리주압 (스캔 전,<br>5 주부터 진행중)                                             | 0.5 | T03 간                  | 4.1  | 정상<br>간             | 포지티<br>브 |
| 12 | 흑색<br>종   | 이필리무압/니볼루맵<br>x1m (2 yrs 동안, 그리고<br>스캔 전 2yrs 중단)                       | 1.5 | T01<br>근육              | 5.0  | 대동<br>맥<br>또는<br>L3 | 포지티<br>브 |
| 13 | 흑색<br>종   | 니볼루맵 (최종 4<br>개월부터 진행중);<br>다브라페닙/트라메티닙<br>(스캔 전, 4 개월에<br>중단됨)         | 1.5 | T01<br>다른-<br>척추       | 1.3  | 대동<br>맥<br>또는<br>L3 | 네가티<br>브 |

[2074]

|    |           |                                                   |     |                    |     |                     |          |
|----|-----------|---------------------------------------------------|-----|--------------------|-----|---------------------|----------|
| 14 | 흑색<br>종   | 펄브롤리주압 (진행중,<br>스캔 전 대략적으로 1<br>개월에 개시됨)          | 0.5 | T01 LN<br>자궁경<br>부 | 0.4 | 대동<br>맥<br>또는<br>L3 | 포지티<br>브 |
| 15 | NSCL<br>C | 펄브롤리주압/카르보플<br>라틴 (스캔 전 최종<br>1 개월에서부터 치료<br>진행중) | 0.5 | T01 LN<br>종격       | 1.0 | 대동<br>맥<br>또는<br>L3 | 네가티<br>브 |

[2075]

[2076]

## 실시예 86-상 II

[2077]

<sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C는 지르코늄 라벨된 CD8 미니바디로써, 이것은 CD8+ T 세포 수용체에 대해 이의 특이성 및 높은 친화성을 보유하며, 혈액 청소를 가속화시켰고, 비활성 면역원성, 그리고 작동체 기능을 보유하였다. IAB의 인간에서의 첫(First-in-Human) I 상 시험 (시험 2015-22M2C-01-2)의 결과는 유리한 안전성 프로파일과 생체 분포를 보여주었고, 한편으로 종양 병소 및 림프 기관의 시각화를 위한 이미지 특성을 보유하고, 비-CD8+ T 세포 장기 조직의 낮은 배경 활성을 유지한다. 상 I (1) 시험에서 P.I. 1-2hrs과 같이 조기에도 종양 병소에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 공동-국소화가 탐지되었지만, 데이터의 최종 분석에서 3.0 mCi <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C와 0.5-1.5 mg의

API를 이용한 P.I. 24hrs 시점에서 전신 PET 이미징화는 상 II 시험에 대한 목표 추구를 위한 가치있는 이미징화 조건을 제공할 것이라고 결론내렸다.

**[2078] 상 II 연구 목적 및 결과 측정:**

[2079] 상 II 연구 IAB-CD8-201은 전이성 고형 종양을 갖는 환자에서 양전자 방출 단층촬영/컴퓨터 단층촬영 (PET/CT)을 위한  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 오픈 라벨, 다중-용량 연구이다. 간략하게 설명하면, 이번 시험의 특이적 이미징-기반으로 한 일차 및 2차 목적에는 다음이 내포되어 있다:

**[2080] 1. 일차 결과 측정**

[2081] SUV 기반 정량 측정에 의해 측정된  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 취입(예를 들면, SUV최대, SUV피크, SUV평균, 및 종양:참조 비율)을 생검 샘플에서 면역조직화학(IHC)에 의해 측정된 CD8+ TIL 측정과 함께 분석한다.

**[2082] 2. 2차 결과 측정**

[2083] · 종양 병소, 림프구 장기, 그리고 T-세포 풍부 조직을 비롯한 참조 조직에서 방문 3(기선 시점) 및 방문 7(치료-진행중)에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 취입의 평가

[2084] · 종양 병소와 T-세포 풍부 조직을 비롯한 참조 조직에서 기선 시점과 치료-진행중 간에  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 취입의 잠재적 변화 측정

[2085]  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C PET/CT 스캔 분석은 독립적인 종양 이미징화 검토를 통하여 실행되었다. 정량적 IHC 분석 및 정성적 병리 판독, 수행된 측정을 사용한 통계 분석도 독립적으로 수행되었다.

**[2086] 이미징화 일정**

**[2087] PET/CT 및 이미징 분석을 위한 이미징 가이드 생검 스캔 데이터 획득**

[2088] 전신  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C PET/CT 이미징화 데이터는 표 86.1에서 제공된 이미징화 방문 일정에서 개요가 설명된 바와 같이 P.I. 상이한 최대 3개 시점에서 획득되었다. 획득된 의무적  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C PET/CT 이미징에는 1.5mg의 API IAB22M2C와 함께  $3.0 \pm 20\%$  mCi의  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 P.I. 24  $\pm$  3 시간에서 방문 3 (PET<sub>기선</sub>으로 지칭됨) 및 방문 7 (PET<sub>Tx</sub>로 지칭됨)이 내포되어 있었다. 방문 5 (PET<sub>5일차</sub>, 옵션 스캔) 이미징 획득은 IOT 시작 후 5-7일 (방문 4) 시점에 시행될 수 있다. 이 실시예의 모든 이미징은 NMCTG 스캐너 보고서 (2)에서 제공한 스캐너 당 획득 매개변수에 따라 획득되었으며, 모든 사이트의 모든 스캐너에 대해 그리고 IM에 따라 제공되었다. 획득한 이미징은 IRC (3)에 제공된 대로 추가 분석을 위해 전송되었다. 임상 시험 분석에 포함되려면, 대상체는 적어도 하나의 수용가능한  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C PET 스캔을 가지고 있어야 한다.

[2089] 표 86.1:

상-II 프로토콜 # IAB-CD8-201 에서 공개된 이미지화 방문 일정

| 방문                                            | 유형                                                                                   | 일정                                                                       | 이미지화                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 방문 1-<br>이미지<br>유도된 생검<br>스캔<br>스크리닝          | 생검: RECIST<br>측정가능한 <sup>2</sup><br>병소 (피부 병소<br>배제)로부터<br>새로운 <sup>1</sup><br>종양 생검 | <sup>89</sup> Zr- Df-IAB22M2C의<br>첫번째 주입전 -<br>28일~-7일 시점<br>(방문 2, 1일차) | 생검 이미지화: CT 안내<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• 생검될 표적 병소를 통한<br/>슬라이스를 함유하는 사전-획<br/>생검 CT</li> <li>• 표적 병소 내에 생검 바늘을<br/>함유하는 CT 이미지화</li> <li>• CT 생검 유도된 이미지화는<br/>표준 케어 사이트 별로<br/>수행해야 한다.</li> <li>• 바늘을 배치한, 이미지 유도된<br/>생검 스캔을 사용할 수없는<br/>경우, CT 이미지에서 병소를<br/>식별하여 해당 병소의 위치를<br/>표시한다. <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ CT 상에서 바늘 배치를<br/>보여주고, 화살표로 표시된<br/>병소의 위치를 확인하는<br/>초음파 이미지가 제출될 수<br/>있다.</li> <li>◦ 화살표로 병소 위치를<br/>확인하는 MRI 이미지를<br/>제출할 수 있다.</li> </ul> </li> </ul> |
| 방문 3-<br>PET/CT<br>스캔<br>(PET <sub>기선</sub> ) | <sup>89</sup> Zr-Df-<br>IAB22M2C<br>PET/CT 스캔                                        | 방문 2에서 <sup>89</sup> Zr- Df-<br>IAB22M2C 주입 후<br>24±3 hrs.               | <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 전신<br>스캔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| 방문                                             | 유형                                                  | 일정                                                         | 이미지화                                         |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 방문 5-<br>PET/CT<br>스캔<br>(PET <sub>5일차</sub> ) | <sup>89</sup> Zr-Df-<br>IAB22M2C<br>PET/CT 옵션<br>스캔 | IOT 시작 후 5-<br>7일차(방문 4)                                   | <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 전신<br>스캔 |
| 방문 7-<br>PET/CT<br>스캔 (PET <sub>TX</sub> )     | <sup>89</sup> Zr-Df-<br>IAB22M2C<br>PET/CT 옵션<br>스캔 | 방문 6에서 <sup>89</sup> Zr- Df-<br>IAB22M2C 주입 후<br>24±3 hrs. | <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 전신<br>스캔 |

이미지 획득 매개변수

이미지 획득 매개변수 및 분석 방법론

5명의 환자를 이용하고, ImaginAb 상-II 프로토콜 #IAB-CD8-201을 위한 이미지 획득 매개변수는 다음과 같이 표 86.2에서 제공된다:

[2095] 표 86.2: 일반적인 이미지 획득 매개변수.

| 중요:<br>NMCTG에 의해 생성된 사이트-특이적 보고서에서 개요가 설명된 스캐너<br>매개변수를 이용할 것을 당부함.                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 방사성약제                                                                                                                                                                                                                                             | $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 용량 <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                   | 5-10 분에 걸쳐 I.V.에 의해 투여된 3.0 ( $\pm 20\%$ ) mCi의 $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 방식                                                                                                                                                                                                                                                | 2D, 3D 목록-모드, 또는 TOF<br>가능하면, 목록 모드에서 획득해야 한다.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 환자 위치                                                                                                                                                                                                                                             | 팔을 나란히 하고, 누움. CT와 PET 획득 간에 위치는<br>일관되게 한다.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 스캔<br>장소/적용범위                                                                                                                                                                                                                                     | 알고 있는 질환 또는 의심 질환의 모든 영역이 내포된,<br>발에서 두개골의 정점까지                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 전송 스캔                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 140 kVp</li> <li>• mAs: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 24(<math>\pm 3</math>) hrs. p.i. 스캔: 저-용량 CT (40-80 mAs)</li> <li>◦ 선택적 방문 5 이후 주입 스캔: 저-용량 CT (10 mAs)</li> </ul> </li> <li>• CT 회전 당 0.8 sec</li> <li>• 3-5 밀리미터 (mm) 슬라이스 두께</li> <li>• 테이블 속도 15mm/회전</li> <li>• 피치(Pitch): 1.5:1</li> </ul> |
| 방출 스캔                                                                                                                                                                                                                                             | 2-7 분/베드 위치<br>해당 대상체의 키에 따라, 싱글 베드 위치가 적절한<br>해부학 적 범위를 제공할 수 있다.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 이미지<br>재현                                                                                                                                                                                                                                         | NMCTG에 의해 동일한 품질의 이미지를 제공하도록<br>일관되고, 맞춤화된 재현 알고리즘이 사용되었다.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 매트릭스 크기                                                                                                                                                                                                                                           | 매트릭스 크기는 NMCTG 레포트에서 특정됨 (256x256)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 이미지                                                                                                                                                                                                                                               | 비-감쇠 보정 및 감쇠 보정                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <sup>1</sup> 대상체 BA는 방문 2, 기선 시점에서 $^{89}\text{Zr}$ -IAB22M2C 용량 1.4 mCi을<br>주사를 맞았고; 그렇지 않으면, 방문 6 (치료-진행중) 시점에서 이 대상체를<br>위한 모든 추가 주사된 용량을 제공받았고, 다른 4명의 대상체는 5-10 분에<br>걸쳐 I.V.로 3.0 ( $\pm 20\%$ ) mCi의 $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C이 투여되었다. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

[2096]

[2097] 이미지 분석 방법론:

[2098] CD8 T-세포 측정을 위한 IHC 분석 방법론

[2099] 이미지 유도된 코어 생검 샘플은 기선에서 (방문 1) 및  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C PET/CT 스캔 치료-진행 후 0-14일차 (방문 8)에 상기에서 개요설명된 바와 같이(표 86.1), 그리고 상 II 프로토콜 IAB-CD8-201에서 볼 수 있는 바와 같이 수집되었다. 임의의 생검 샘플이 해당 분석에 포함되려면, 대상체는 적어도 하나의 수용가능한 (진단 품질) 생검 샘플을 가지고 있어야 한다. 상기 수집된 샘플은 생검 프로토콜 (5)에서 기술된 바와 같이 보내졌다. 코어 생검 샘플의 조직병리학적 분석은 BIOCARE 프로토콜 매뉴얼에 설명된 방법에 따라 수행되었다. CD8+ T 세포 카운트는 (CD8 항체 [SP57] (6)로 착색된 코어 생검 샘플에서 자동화된 정량 검출 알고리즘을 사용하여 결정되었다. CD8+ T 세포 카운트의 결과는 이미지 유도된 생검 (7) 동안 수집된 전체 조직 면적의 sq.mm 당 CD8+ 세포의 평균 수로 보고되었다. 종양 함량과 함께, CD8+ T 세포 착색의 정성적 확인은 CD8+ T 세포 IHC 해석에 전문성을 갖춘 이사회-공인 병리학자에 의해 중앙에서 검토되었다. 병리학적 검토시 제공되었지만, 이 보고서에는 포함되지 않은 추가 정보에는 (1) CD8+ T 세포 기반으로 한 H-스코어, (2) 조직 샘플에서 종양 및 괴사 %, (3) 전체 조직 샘플에서 CD8 T 세포 % 예상, (4) CD8+ T 세포 분포, 그리고 (5) CD8+ T 세포의 종양-내 대비 종양-주변 분포에 관한 정성적 결과가 내포된다.

[2100] 중앙 이미지화 검토 기획 및 방법론

[2101] II-상 IAB-CD8-201 임상 시험에 대한 중앙 이미지화 검토는 IRC (3)에 설명된 바와 같이, 단일 판독자 패러다임을 사용하여 수행되었다. 이 분석을 위해 선정된 판독자는 PET 해석 및  $^{89}\text{Zr}$ -이미지화에 대한 전문 지식을 갖춘 이사회-공인 방사선전문의이며, 핵 의학 의사로써, 공개된 RECIST 1.1 (8) 기준에 대한 실무 지식을 비롯한 적절한 교육과 자격을 갖추고 있다.  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C PET/CT 해석의 진단 해석에 대한 판독자 전용 교육 및 테스트 세션은 I 상  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 임상 시험의 5 가지 테스트 사례 연구를 사용하여 원격 온라인 교육 방법을 사용하여 수행되었다.



- [2102] 이 보고서에 포함된 해석 판독을 위해, 지역 조사 사이트는 CT 유도된 생검 이미징 세션 (방문 1 및 방문 8)에서 식별되지 않은 HIPPA 준수 이미지 데이터 세트, 그리고 방문 3 및 방문 7의 상응하는  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT를 보안 전송 서비스 (AGMedNet)를 사용하여 제출했다. 이미지는 Imaging Manual (9)에 제공된 매개 변수 준수 여부에 대한 품질을 확인했다. 쿼리-프리(Query-free) 스캔은  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET 스캔 및 종래의 이미징 연구 (mint Lesion, v3.2.3)를 해석하는 데 사용하도록 구성된 PET 분석 워크스태이션으로 전송되었었다.
- [2103] 이미지 해석을 위해, 코어 생검 바늘 끝의 배치가 함유된 이미지 시리즈가 내포된 CT 유도된 생검 스캔은 CT 유도된 생검 이미지에서 표적 병소를 확인했다.
- [2104] 일단 확인되면, 판독자는 이미지 해석 및 분석을 위해 적절한  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET 스캔에서 병소 생검을 위해 동일한 영역을 선택했다. 판독자는 기선 시점 생검 유도된 이미지와 기선 시점  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT를 하나의 판독 세션으로 함께 평가하고, 치료-진행중 이미지 유도 생검 스캔과 치료-진행중인  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT 스캔을 두 번째 판독 세션으로 평가하도록 지시받았다.
- [2105] **정량적 이미지 분석**
- [2106] 방문 3 및 방문 7에서 얻은  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT 이미지의 이미지 해석에는 IHC 분석에 의해 결정된 바와 같이, CD8+ T 세포 카운트와 방사능추적자 취입의 상관 관계에 대한 정량적 결과를 제공하는 다음 단계들이 내포되었다 (도 63A).
- [2107] 1. 생검 CT에서 해당 생검 종양 병소(들)을 확인한다. 종양 판독자는 생검 CT를 검토하여, 표적 병소와 해당 병소 내에서 생검 바늘 위치를 지정해야 한다.
- [2108] 2.  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET 스캔 상에서 생검된 병소를 확인한다.
- [2109] 3. SUV 기반된-측정을 얻기 위해, 생검 바늘 배치가 일어난  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET 스캔 상에서 생검 종양 병소에 VOI를 그린다 (VOI에 대한 위치 할당).
- [2110] o SUV최대
- [2111] o SUV피크
- [2112] o SUV평균
- [2113] 4. 참조 조직의 CTAC 및 SUV 측정에 대한 병소 크기의 근사치가 내포된 각 병변에 대한 설문지를 완성한다. 참조 조직에 대한 SUV평균을 얻으려면, 판독자는 적절한 크기의 VOI를 흉부 Ao에 배치하여 참조 조직에 ROI를 그려야 하고 (VOI는 대동맥의 내강 내에 포함되어야 하고, 직경이 약  $1.5\text{cm}^3$  가 아닐 수 있고, 간, 비장, 골수 (L3 척추체), 오른쪽 척추 주위 근 (L3 척추체))
- [2114] **일차 결과 측정의 통계학적 분석**
- [2115] 생검된 조직 샘플은 2 개의 시점에서 획득되었다: 방문 1(기선 시점  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT 및 IOT 치료 이전)과 방문 8 (치료-진행중인  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT의 획득 후 0-2 주 시점);
- [2116] 생검된 병소와 참조 조직에서 얻은 모든 정량 PET 이미지 데이터 ( $\text{PET}_{\text{기선}}$ ,  $\text{PET}_{\text{Tx}}$ ) 측정에 대해 서술적 통계 분석을 수행했다. 상기 서술적 통계 분석에는 생검된 병소 (SUV최대 및 SUV피크), 그리고 참조 조직 (SUV평균)의 SUV 값에 대한 산술 평균, 표준 편차, 중앙값, 최대값, 최소값 그리고 1 사분위수(quantile) 및 3 사분위수 측정이 내포된다.
- [2117] 또한, 참조 조직과 비교하여, 생검된 병소에서 종양:참조의  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  취입 비율(T:R)은 각  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  시점 (가령,  $\text{PET}_{\text{기선}}$  스캔 및  $\text{PET}_{\text{Tx}}$  스캔)에서 참조 조직의 SUV평균에 대해 생검된 병소의 SUV최대 및 SUV피크 값으로부터 산출되었다. T:R 비율 추정치에 포함하기 위해 선택된 참조 조직에는 대동맥, 정상적인 간, 비장, 정상적인 골수 (L3 척추체에서 계산됨) 및 오른쪽 척추 주위 근 (L5 척추체에서 계산됨)가 내포된다. 회귀 분석 (Pearson의 선형 상관을 사용)을 수행하여 IHC 측정과 관련하여 참조 조직의 활성화에 의해 정규화된 SUV최

대 및 SUV피크 측정의 관계를 평가했다.

[2118] IHC-결정된 CD8+ T 세포를 골드 표준으로 삼아 종양 병소에서 CD8+ T 세포의 신뢰할 수 있는 지표로써  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C PET 신호의 진단 수행 증거를 제공하기 위해 회귀 분석 (Pearson의 선형 상관 사용)을 수행하였다. PET 이미지 측정과 생검 병소의 IHC의 상관 관계가 내포된 일차 결과 분석을 위해, PET<sub>기선</sub> 스캔의 SUV최대 및 SUV피크를 기선 시점 (방문 1) 생검에서 IHC 측정과 비교하였으며, 반면 PET<sub>Tx</sub> 스캔의 SUV최대 및 SUV피크는 치료-진행중 (방문 8) 생검과 비교되었다. 이 분석에 사용된 CD8+ T 세포 카운트에는 IHC 분석 중에 보고된 조직 면적 제곱 mm 당 평균 CD8+ 세포 카운트가 내포되어 있다. 통계학적 유의성은 p 값  $\leq 0.05$ 로 특정되었다. 오버피팅(overfitting)에 대한 보정은 하지 않았다.

[2119] 기선 시점에서 치료-진행중  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 스캔으로부터 참조 조직에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 취입의 잠재적 변화를 평가하기 위해, 참조 조직의 SUV평균을 해당  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 취입에서의 절대치 및 백분율 변화를 기반으로 산출하였다. 생검된 병소들의 경우, 두 생검 세션 모두에서 조직 샘플링을 위해 동일한 병변이 선택된다면, PET<sub>기선</sub> 스캔과 PET<sub>Tx</sub> 스캔의 SUV최대 및 SUV피크를 사용하여 경우 기준선으로부터의 절대치 변화 및 백분율 변화를 산출했다. 현재 분석에서, 모든 생검은 동일한 병소에서 있었지만, 기선시점에서 대상체의 좌측 정수리 뇌 병소는 예외다.

## [2120] 결과 및 분석

[2121] 기선 및 치료-진행중  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C PET 스캔 및 생검을 모두 성공적으로 완료한 5 명의 대상체 모두 표 86.3에 나와 있다.

[2122] 표 86.3:  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C PET/CT 이미지화를 시행한 대상체 프로파일

| 대상체                                                                                                                           | 연령 <sup>1</sup> & 성별 | 종양 유형 | 조직 샘플 방문 1               | 조직 샘플 방문 8          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------|--------------------------|---------------------|
| BA                                                                                                                            | 63 M                 | NSCLC | 새로운 뼈 생검                 | 새로운 뼈 <sup>2</sup>  |
| BB                                                                                                                            | 75 M                 | NSCLC | 보관용 뇌 <sup>3</sup> 새로운 폐 | 새로운 폐 <sup>2</sup>  |
| BC                                                                                                                            | 67 M                 | 신장 세포 | 새로운 복막                   | 새로운 복막 <sup>2</sup> |
| BD                                                                                                                            | 65 M                 | 신장 세포 | 새로운 뼈                    | 새로운 뼈 <sup>2</sup>  |
| BE                                                                                                                            | 60 F                 | NSCLC | 새로운 폐                    | 새로운 폐 <sup>2</sup>  |
| <sup>1</sup> 연령<br><sup>2</sup> 조직 샘플은 기선 시점과 치료-진행중 방문시 동일 병소로부터 얻었다<br><sup>3</sup> 종양 병리학 검토를 위해 왼쪽 정수리 뇌 병소의 보관용 조직을 보냈다. |                      |       |                          |                     |

[2123] 다음 사항에 유의해야 한다:

[2125] 1. 대상체 BA: 기선 시점에서 사이트 PI와의 개별 통신에서 인적인 통신에서 피질 뼈의 세그먼트 (생검 샘플 1)과 골수 흡인물 (생검 샘플 2)이 내포된, 동일한 뼈 병소로부터 두 개의 별개 생검을 했다. 샘플 생검 2의 IHC CD8+ T 세포 결과는 샘플에 더 많은 종양 조직 (샘플 2의 경우 90 % 대비 샘플 1의 경우 40 %)이 있기 때문에 이 보고서에 포함되도록 선택되었고, 샘플 생검 1에서 피질 뼈를 용해시키는 데 필요한 석회제거 절차가 SP57 항체에 의한 CD8+ T 세포 착색에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있다.

[2126] 2. 대상체 BB: 기선 시점에서 상이한 해부학적 위치에 대한 종양 병리학 검토를 위해 두 개의 별개 조직 샘플을 제출했다. 샘플 생검 1에는 좌측 정수리 뇌 전이 병소의 보관용 조직이 내포되어 있으며, 샘플 생검 2에는 좌측 상부 엽 폐 병소가 내포되어 있다. 두 샘플 모두와 상응하는  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C PET 병소 분석의 결과가 이 보고서에 포함되었다.

[2127] 3. 대상체 BA 기선 시점(방문 2) 연구를 제외하고, 모든 대상체들은 기선 시점과 치료-진행중 스캔 주사 방문시  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의  $3 \pm 20$  % mCi를 제공받았다. 그러나, 대상체 BA는 대략적으로 1.4 mCi의 예상된 3.0mCi 용

량을 제공받았다. 대상체 BA에 대한 저-용량 주사에도 불구하고, 중앙 판독자가 수용할 수 있는 수준의 이미지 품질 등급을 받았다. 그럼에도 불구하고, PET기선 스캔은 보고서에 포함되었다.

[2128] 모든 생검 샘플을 성공적으로 제공받았고, BIOCare Medical에서 평가했으며, 자동 IHC 분석 결과는 추가 통계 산출을 위해 AMAREX로 전송되었다.

[2129] **참조 조직의 기선 시점 스캔 및 치료-진행중 PET 스캔에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입**

[2130] PET<sub>기선</sub> 시점 스캔 및 PET<sub>Tx</sub> 스캔에서 참조 조직에서 각 대상체에 대한 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입이 평가되었다. 참조 조직에는 간, 비장, 골수 (L3 척추), 골격근 (L5의 오른쪽 척추 주위근) 및 대동맥이 내포된다. 표 86.4A는 각 대상체에서 각 참조 영역에 대한 PET<sub>기선</sub> 및 PET<sub>Tx</sub>에서 측정된 SUV평균을 열거한다. 각 스캔에서 산술 평균, 표준 편차, 중앙값 및 사분위수 (1사분위 및 3사분위), 최소 및 최대가 제시된다.

[2131] **표 86.4A: 5명 대상체 모두에 대한 PET<sub>기선</sub> 스캔 및 PET<sub>Tx</sub> 스캔에서 참조 조직의 SUV평균**

| 매개변수                                              | 조직         | 대상<br>체 BA | 대상<br>체 BB | 대상<br>체 BC | 대상<br>체 BD | 대상<br>체 BE | 평균<br>(SD)     | 평균   | 사분<br>위 (1,<br>3) | 최소,<br>최대      |
|---------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|----------------|------|-------------------|----------------|
| SUV 평균<br>기선                                      | 골수         | 13.0       | 5.7        | 7.0        | 7.0        | 5.3        | 7.6<br>(3.1)   | 7.0  | 5.7,<br>7.0       | 5.3,<br>13.0   |
|                                                   | 척추주변<br>근육 | 3.0        | 0.6        | 1.6        | 1.5        | 1.1        | 1.6<br>(0.9)   | 1.5  | 1.1,<br>1.6       | 0.6,<br>3.0    |
|                                                   | 간          | 14.7       | 9.4        | 7.5        | 5.0        | 6.0        | 8.5<br>(3.8)   | 7.5  | 6.0,<br>9.4       | 5.0,<br>14.7   |
|                                                   | 비장         | 113.9      | 46.2       | 73.7       | 50.8       | 60.1       | 68.9<br>(27.2) | 60.1 | 50.8,<br>73.7     | 46.2,<br>113.9 |
|                                                   | 대동맥        | 3.1        | 1.8        | 2.3        | 1.7        | 1.5        | 2.1<br>(0.6)   | 1.8  | 1.7,<br>2.3       | 1.5,<br>3.1    |
| <sup>1</sup> 대상체 BA는 기선 시점에서 대략적으로 1.4 mCi를 제공받았다 |            |            |            |            |            |            |                |      |                   |                |
| 치료-<br>진행중<br>SUV 평균                              | 골수         | 7.8        | 11.1       | 5.7        | 14.3       | 5.4        | 8.9<br>(3.8)   | 7.8  | 5.7,<br>11.1      | 5.4,<br>14.3   |
|                                                   | 척추주변       | 2.9        | 2.3        | 0.5        | 2.7        | 1.0        | 1.9            | 2.3  | 1.0,              | 0.5,           |

[2132]

|  |     |      |      |      |      |      |                |      |               |               |
|--|-----|------|------|------|------|------|----------------|------|---------------|---------------|
|  | 근육  |      |      |      |      |      | (1.0)          |      | 2.7           | 2.9           |
|  | 간   | 7.8  | 16.5 | 6.9  | 7.8  | 5.8  | 10.0<br>(4.6)  | 7.8  | 6.9,<br>13.2  | 5.8,<br>16.5  |
|  | 비장  | 95.8 | 88.4 | 56.9 | 59.2 | 45.8 | 69.2<br>(21.6) | 59.2 | 56.9,<br>88.4 | 45.8,<br>95.8 |
|  | 대동맥 | 2.1  | 4.4  | 2.1  | 2.5  | 1.4  | 2.5<br>(1.1)   | 2.1  | 2.1,<br>2.5   | 1.4,<br>4.4   |

[2133]

[2134] 생검된 병소의 기선 시점 스캔 및 치료-진행중 PET 스캔에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입

[2135] PET<sub>기선</sub> 시점 스캔 및 PET<sub>tx</sub> 스캔에서 생검된 병소에서 각 대상체에 대한 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입이 평가되었다. 각 생검 병소에 대한 SUV최대 및 SUV피크 값을 측정하고, 표 86.4B에 기록했다. 산술 평균, 표준 편차, 중앙값 및 사분위수 (1차 및 3 차)는 방문시 이 표에 포함된 각 참조 영역에 대한 모든 값에 대해 계산되었다.

[2136] 표 86.4B: 5명의 대상체에 대한 PET<sub>기선</sub> 스캔 및 PET<sub>tx</sub> 스캔에서 생검된 병소의 SUV최대 및 SUV피크 값.

| 대상체                                                                                                                                                                                                        | 병소 | SUV최대<br>기선   | SUV최대<br>치료-<br>진행중 | SUV피크<br>기선  | SUV피크<br>치료-<br>진행중 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------|---------------------|--------------|---------------------|
| BA <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                            | 뼈  | 4.5           | 3.1                 | 4.3          | 1.8                 |
| BB                                                                                                                                                                                                         | 뇌  | 1.3           | N/A <sup>2</sup>    | 0.8          | N/A <sup>2</sup>    |
| BB                                                                                                                                                                                                         | 폐  | 3.7           | 5.5                 | 2.2          | 4.2                 |
| BC                                                                                                                                                                                                         | 복막 | 3.6           | 1.9                 | 0.03         | 1.3                 |
| BD                                                                                                                                                                                                         | 뼈  | 4.2           | 3.4                 | 3.4          | 2.7                 |
| BE                                                                                                                                                                                                         | 폐  | 4.1           | 3.8                 | 3.1          | 2.6                 |
| 요약 통계                                                                                                                                                                                                      |    |               |                     |              |                     |
| 평균<br>(SD)                                                                                                                                                                                                 |    | 3.6<br>(1.16) | 3.5<br>(1.3)        | 2.3<br>(1.6) | 2.5<br>(1.1)        |
| 정중값                                                                                                                                                                                                        |    | 3.9           | 3.4                 | 2.7          | 2.6                 |
| 사분위<br>(1,3)                                                                                                                                                                                               |    | 3.6,<br>4.2   | 3.1,<br>3.8         | 1.1,<br>3.4  | 1.8,<br>2.7         |
| 최소,<br>최대                                                                                                                                                                                                  |    | 1.3, 4.5      | 1.9, 5.5            | 0.0,<br>4.3  | 1.3, 4.2            |
| <sup>1</sup> 대상체 BA는 기선 시점에서 대략적으로 1.4 mCi를 제공받았다 따라서 이 표에 보고된 측정 값은 이상치(outlier) 값일 수 있다.<br><sup>2</sup> 환자 BB에 대한 치료-진행중 뇌 생검은 얻지 못했다.<br><sup>3</sup> VOI가 있는 작은 병소들은 신뢰할 수 있는 SUV피크 측정을 얻는 능력이 감소되었다. |    |               |                     |              |                     |

[2137]

[2138] 5명의 대상체에서 수집된 기선 시점 및 치료-진행중 생검 샘플에서 실행된 IHC CD8 T-세포 분석 측정

[2139] IHC 분석은 기준 시점 방문 1과 치료-진행중 방문 8에서 상기 보고된 5 명의 대상체로부터 받은 생검 샘플에서 수행되었다. IHC 분석으로부터, 총 조직 면적 (sq. mm)에 걸쳐 CD8 포지티브 세포의 총 수는 아래 표 86.5에 나타난 바와 같이, 각 방문시 각 생검 샘플에 대해 평가된 것이다.



[2140] 표 86.5: 5명 대상체 모두에 대한 각 생검 샘플에서 시행된 IHC 분석 측정

| 대상체 | 생검 부위 | 기선 시점에서 전체 조직 면적 sq.mm당 CD8+ T 세포의 평균 수 | 치료-진행중 시점에서 전체 조직 면적 sq.mm당 CD8+ T 세포의 평균 수 |
|-----|-------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|
| BA  | 뼈     | 40                                      | 125                                         |
| BB  | 뇌     | 78                                      | N/A <sup>1</sup>                            |
| BB  | 폐     | 191                                     | 767                                         |
| BC  | 복막    | 81                                      | 61                                          |
| BD  | 뼈     | 371                                     | 409                                         |
| BE  | 폐     | 279                                     | 869                                         |

<sup>1</sup> 환자 BB에 대한 치료-진행중 뇌 생검은 얻지 못했다.

[2141]

[2142] PET 측정 SUV최대, SUV피크를 이용한 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입과 생검된 병소들에 대해 기점시점 및 진행중 PET 스캔에서 CD8 T-세포의 IHC 측정과의 상관관계

[2143] <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입과 CD8+ T 세포 카운트 간의 상관관계를 결정하기 위해, Pearson의 "r" 상관 지수를 사용하여 PET<sub>기선</sub> 스캔 및 PET<sub>Tx</sub> 스캔에서 생검된 병변의 SUV 값들 (SUV최대 및 SUV피크)과 방문 1 및 방문 8에서 수집된 IHC 측정간에 회귀 분석이 수행되었다. 표 86.6은 기준 시점과 치료-진행중 (각각 표 86.6 A 및 B) 뿐만 아니라 복합된 결과 (표 86.6 C)에서 PET 측정과 이들의 각각의 IHC 측정 간의 상관 관계 분석을 보여준다. 이 분석에는 SUV최대와 SUV피크를 기반으로 한 상관 관계가 내포된다.

[2144] 표 86.6A: 기선 데이터와 치료-진행중 데이터에 대해 별도로 수행된 상관관계와 5명의 대상체의 Pet 측정(SUV최대) 및 IHC 분석에 대한 분석

| 대상체             | 기선 시점에서 전체 조직 면적 sq.mm 당 CD8 포지티브 세포의 평균 수 | SUV 최대 PET <sub>기선</sub> | Pearson 상관지수 r (p-값) <sup>5</sup> | Tx 시점에서 전체 조직 면적 sq.mm 당 CD8 포지티브 세포의 평균 수 | SUV 최대 PET <sub>Tx</sub> | Pearson 상관지수 r (p-값) <sup>5</sup> |
|-----------------|--------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| BA              | 40                                         | 4.5 <sup>1</sup>         | 0.4 (0.48)                        | 125                                        | 3.1                      | 0.8 (0.10)                        |
| BB <sup>2</sup> | 78                                         | 1.3                      |                                   | N/A <sup>3</sup>                           | NA <sup>3</sup>          |                                   |
| BB <sup>4</sup> | 191                                        | 3.7                      |                                   | 767                                        | 5.5                      |                                   |
| BC              | 81                                         | 3.6                      |                                   | 61                                         | 1.9                      |                                   |
| BD              | 371                                        | 4.2                      |                                   | 409                                        | 3.4                      |                                   |
| BE              | 279                                        | 4.1                      |                                   | 869                                        | 3.8                      |                                   |

<sup>1</sup> SUV 최대 값은 기선 시점에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 주사된 용량이 낮기 때문에 이상치일 수 있다.

<sup>2</sup> 좌측 정수리 뇌 전이로부터 획득된 샘플 및 PET 측정

<sup>3</sup> 대상체 01-002 뇌는 이 분석에 내포되지 않았는데, 그 이유는 이 시점에서 이용가능한 생검 샘플이 없었다.

<sup>4</sup> 좌측 상부 엽 병소로부터 획득된 샘플 및 PET 측정

<sup>5</sup> p-값 <0.05 통계학적 유의성

[2145]

[2146] 표 86.6 B: 기선 데이터와 치료-진행중 데이터에 대해 별도로 수행된 상관관계와 5명의 대상체의 Pet 측정(SUV 피크) 및 IHC 분석에 대한 분석

| 대상체             | 기선<br>시점에서<br>전체 조직<br>면적<br>sq.mm 당<br>CD8<br>포지티브<br>세포의<br>평균 수 | SUV 최대<br>PET 기선 | Pearson<br>상관지수<br>r (p-값) <sup>5 6</sup> | Tx<br>시점에서<br>전체 조직<br>면적<br>sq.mm 당<br>CD8<br>포지티브<br>세포의<br>평균 수 | SUV 피크<br>PET <sub>Tx</sub> | Pearson<br>상관지수<br>r (p-값) <sup>5</sup> |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|
| BA              | 40                                                                 | 4.3              | 0.4 (0.48)                                | 125                                                                | 1.8                         | 0.8 (0.11)                              |
| BB <sup>2</sup> | 78                                                                 | 0.8              |                                           | N/A <sup>3</sup>                                                   | NA <sup>3</sup>             |                                         |
| BB <sup>4</sup> | 191                                                                | 2.2              |                                           | 767                                                                | 4.2                         |                                         |
| BC              | 81                                                                 | 0.0 <sup>5</sup> |                                           | 61                                                                 | 1.3                         |                                         |
| BD              | 371                                                                | 3.4              |                                           | 409                                                                | 2.7                         |                                         |
| BE              | 279                                                                | 3.1              |                                           | 869                                                                | 2.6                         |                                         |

<sup>1</sup> SUV 최대 값은 기선 시점에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 주사된 용량이 낮기 때문에 이상치일 수 있다.

<sup>2</sup> 좌측 정수리 뇌 전이로부터 획득된 샘플 및 PET 측정

<sup>3</sup> 대상체 01-002 뇌는 이 분석에 내포되지 않았는데, 그 이유는 이 시점에서 이용가능한 생검 샘플이 없었다.

<sup>4</sup> 좌측 상부 엽 폐 병소로부터 획득된 샘플 및 PET 측정

<sup>5</sup> 실제 SUV 피크 = 0.02

<sup>6</sup> p-값 <0.05 통계학적 유의성

[2147]

[2148] 표 86.6C: 기선 시점과 치료-진행중 데이터 복합을 갖는 5명의 대상체에서 Pet 측정(SUV최대) 및 IHC 분석에 대한 상관관계 분석

| 대상체                                    | 기선<br>시점에서<br>전체 조직<br>면적<br>sq.mm 당<br>CD8<br>포지티브<br>세포의<br>평균 수 | SUV 최대<br>PET 기선 | Pearson<br>상관지수<br>$r$ (p-값) <sup>5 6</sup> | Tx<br>시점에서<br>전체 조직<br>면적<br>sq.mm 당<br>CD8<br>포지티브<br>세포의<br>평균 수 | SUV 피크<br>PET <sub>Tx</sub> | Pearson<br>상관지수<br>$r$ (p-값) <sup>5</sup> |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------|
| BA<br>PET 기선                           | 40                                                                 | 4.5 <sup>1</sup> | 0.5<br>(0.09)                               | 4.3                                                                | 0.5 (0.14)                  |                                           |
| BB<br>PET <sup>2</sup> 기선              | 78 <sup>2</sup>                                                    | 1.3 <sup>2</sup> |                                             | 0.8 <sup>2</sup>                                                   |                             |                                           |
| BB<br>PET <sup>3</sup> 기선              | 191                                                                | 3.7              |                                             | 2.2                                                                |                             |                                           |
| BC<br>PET 기선                           | 81                                                                 | 3.6              |                                             | 0.0-                                                               |                             |                                           |
| BD<br>PET 기선                           | 371                                                                | 4.2              |                                             | 3.4                                                                |                             |                                           |
| BE<br>PET 기선                           | 279                                                                | 4.1              |                                             | 3.1                                                                |                             |                                           |
| BA PET <sub>Tx</sub>                   | 125                                                                | 3.1              |                                             | 1.8                                                                |                             |                                           |
| BB <sup>3,5</sup><br>PET <sub>Tx</sub> | 767                                                                | 5.5              |                                             | 4.2                                                                |                             |                                           |
| BC PET <sub>Tx</sub>                   | 61                                                                 | 1.9              |                                             | 1.3                                                                |                             |                                           |

|                                                                         |     |     |  |     |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|-----|--|--|
| BD PET <sub>Tx</sub>                                                    | 409 | 3.4 |  | 2.7 |  |  |
| BE PET <sub>Tx</sub>                                                    | 869 | 3.8 |  | 2.6 |  |  |
| 1 SUV 값은 기선 시점에서 <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 주사된 용량이 낮기 때문에 이상치일 수 있다. |     |     |  |     |  |  |
| 2 좌측 정수리 뇌 전이로부터 획득된 샘플 및 PET 측정                                        |     |     |  |     |  |  |
| 3 좌측 상부 엽 폐 병소로부터 획득된 샘플 및 PET 측정                                       |     |     |  |     |  |  |
| 4 실제 SUV 피크 = 0.02                                                      |     |     |  |     |  |  |
| 5 대상체 01-002 는 PET <sub>Tx</sub> 에서 뇌 생검 샘플이 없었다                        |     |     |  |     |  |  |
| 6 p-값 <0.05 통계학적 유의성                                                    |     |     |  |     |  |  |

**도 63B 및 63C** 는 SUV 기반 측정 (SUV최대 및 SUV피크)와 기선에서 (a) 및 치료-중(b) 생검 샘플의 평균 CD8+ T 세포 카운트의 선형 상관관계를 설명하는데, 회귀 계수 ( $r^2$ )가 내포되어 있다. 도 63D는 SUV최대 (a) 및 SUV피크(b)에 대해 기선 및 치료-중 결과 모두를 플롯할 때, 회귀 계수 ( $r^2$ )가 내포된, 선형관계를 설명한다. 기선 시점에서 대상체 BA에 대한 SUV 값이 도면에 포함되어 있다.

#### **표적 (생검된 병소): 참조 조직 비율**

기선 시점에서 생검된 병소의 SUV최대와 참조 조직에서 SUV평균 간의 SUV비율 평균 및 표준 편차는 각각  $1.83 \pm 0.74$  (대동맥),  $0.47 \pm 0.26$  (간),  $0.06 \pm 0.02$  (비장)  $0.52 \pm 0.20$  (골수) 및  $3.10 \pm 1.68$  (근육)이다. 유사하게, 치료-진행중 생검된 병소의 SUV최대와 참조 조직의 SUV평균 간의 SUV비율 평균 및 표준 편차는 대동맥, 간, 비장, 골수 (13 척추), 그리고 우측 척추주변 근육 L5을 이용한 경우 각각 차례로  $1.10 \pm 0.83$  (대동맥),  $0.30 \pm 0.26$  (간),  $0.04 \pm 0.02$  (비장),  $0.32 \pm 0.22$  (골수) 및  $1.92 \pm 1.28$  (근육)이다.

병소 SUV피크: 참조 SUV평균을 이용하여 상기와 유사한 계산을 실시했다. 평균 및 표준은 차례로  $1.54 \pm 0.69$

(대동맥),  $0.39 \pm 0.17$ (간),  $0.05 \pm 0.02$ (비장),  $0.43 \pm 0.18$ (골수) 및  $2.46 \pm 1.32$ (근육)이다. 유사하게, 평균 및 표준 편차의 치료-진행중 종양:참조 비율은 차례로  $1.07 \pm 0.47$  (대동맥),  $0.27 \pm 0.12$  (간),  $0.04 \pm 0.02$ (비장),  $0.30 \pm 0.12$ (골수) 및  $1.73 \pm 0.91$ (근육)이다.

[2155] 표 86.7 (A 및 B)은 SUV 비율 (SUV최대/SUV평균 또는 SUV피크/SUV평균)로 표현된 PET 측정과 PET<sub>기선/Tx</sub> 결합에 대한 IHC 측정과 각 데이터 포인트를 독립 변수로 사용하는 모든-생검 결과 간의 상관 관계 분석을 보여준다.

[2156] 표 86.7A: 기선 시점과 치료-진행중에 획득된 생검 샘플에서 IHC 측정과SUVr (SUV최대/SUV평균 참조 조직) 간의 복합된 Pearson 상관지수

| 대상체                                   | 전체 조직<br>면적<br>sq.mm 당<br>CD8+ T<br>세포의<br>평균 # | SUV/최대<br>/SUV 평<br>균 골수 | SUV 최대<br>/SUV 평<br>균<br>척추주변<br>근육 | SUV 최대<br>/SUV 평<br>균 간 | SUV 최대<br>/SUV 평<br>균 비장 | SUV 최대<br>/SUV 평<br>균 대동맥 |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| BA<br>PET 기선                          | 40                                              | 0.3                      | 1.5                                 | 0.3                     | 0.0                      | 1.4                       |
| BB <sup>1</sup><br>PET 기선             | 78                                              | 0.2                      | 2.1                                 | 0.1                     | 0.0                      | 0.7                       |
| BB<br>PET <sup>3</sup> 기선             | 191                                             | 0.6                      | 6.1                                 | 0.3                     | 0.0                      | 2.0                       |
| BC<br>PET 기선                          | 81                                              | 0.5                      | 2.2                                 | 0.4                     | 0.0                      | 1.5                       |
| BD<br>PET 기선                          | 371                                             | 0.6                      | 2.8                                 | 0.8                     | 0.0                      | 2.47                      |
| BE<br>PET 기선                          | 279                                             | 0.7                      | 3.7                                 | 0.6                     | 0.0                      | 2.7                       |
| BA PET <sub>Tx</sub>                  | 124                                             | 0.4                      | 1.1                                 | 0.2                     | 0.0                      | 1.4                       |
| BB <sup>2</sup> PET <sub>Tx</sub>     | 767                                             | 0.5                      | 2.3                                 | 0.3                     | 0.0                      | 1.2                       |
| BC PET <sub>Tx</sub>                  | 61                                              | 0.3                      | 3.8                                 | 0.2                     | 0.0                      | 0.9                       |
| BD PET <sub>Tx</sub>                  | 409                                             | 0.2                      | 1.2                                 | 0.4                     | 0.0                      | 1.3                       |
| BE PET <sub>Tx</sub>                  | 869                                             | 0.7                      | 3.8                                 | 0.6                     | 0.0                      | 2.7                       |
| 상관지수 Pearson의 r<br>(p-값) <sup>4</sup> |                                                 | 0.4 (0.19) <sup>5</sup>  | 0.1 (0.73) <sup>5</sup>             | 0.4(0.18) <sup>5</sup>  | 0.6(0.04) <sup>5</sup>   | 0.4(0.18) <sup>5</sup>    |

[2157]

|                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|
| <sup>1</sup> 좌측 정수리 뇌 전이로부터 획득된 샘플 및 PET 측정                                |
| <sup>2</sup> 대상체 01-002 뇌는 이 분석에 내포되지 않았는데, 그 이유는 이 시점에서 이용가능한 생검 샘플이 없었다. |
| <sup>3</sup> 좌측 상부 엽 폐 병소로부터 획득된 샘플 및 PET 측정                               |
| <sup>4</sup> p-값 <0.05 통계학적 유의성                                            |
| <sup>5</sup> 요약 통계(스폰서가 계산함)                                               |

[2158]

[2159] 표 86.7B: 기선 시점과 치료-진행중에 획득된 생검 샘플에서 IHC 측정과SUVr (SUV피크/SUV평균 참조 조직) 간의 복합된 Pearson 상관지수

| 대상체                                         | 전체 조직<br>면적<br>sq.mm 당<br>CD8+ T<br>세포의<br>평균 # | SUV/최대<br>/SUV 평<br>균 골수 | SUV 최대<br>/SUV 평<br>균<br>척추주변<br>근육 | SUV 최대<br>/SUV 평<br>균 간 | SUV 최대<br>/SUV 평<br>균 비장 | SUV 최대<br>/SUV 평<br>균 대동맥 |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| BA<br>PET 기선                                | 40                                              | 0.3                      | 1.4                                 | 0.2                     | 0.0                      | 1.4                       |
| BB <sup>1</sup><br>PET 기선                   | 78                                              | 0.1                      | 1.3                                 | 0.1                     | 0.0                      | 0.4                       |
| BB <sup>3</sup><br>PET 기선                   | 191                                             | 0.4                      | 3.7                                 | 0.2                     | 0.0                      | 1.2                       |
| BC<br>PET 기선                                | 81                                              | 0.0 <sup>4</sup>         | 0.0 <sup>4</sup>                    | 0.0 <sup>4</sup>        | 0.0 <sup>4</sup>         | 0.0 <sup>4</sup>          |
| BD<br>PET 기선                                | 371                                             | 0.4                      | 2.2                                 | 0.6                     | 0.0                      | 2                         |
| BE<br>PET 기선                                | 279                                             | 0.6                      | 2.8                                 | 0.5                     | 0.0                      | 2.1                       |
| BA PET <sub>Tx</sub>                        | 125                                             | 0.2                      | 0.6                                 | 0.1                     | 0.0                      | 0.9                       |
| BB <sup>2</sup> PET <sub>Tx</sub>           | 767                                             | 0.4                      | 1.8                                 | 0.2                     | 0.0                      | 0.9                       |
| BC PET <sub>Tx</sub>                        | 61                                              | 0.2                      | 2.6                                 | 0.2                     | 0.0                      | 0.6                       |
| BD PET <sub>Tx</sub>                        | 409                                             | 0.2                      | 1                                   | 0.3                     | 0.0                      | 1.1                       |
| BE PET <sub>Tx</sub>                        | 869                                             | 0.5                      | 2.6                                 | 0.4                     | 0.7                      | 1.9                       |
| 상관지수 Pearson 의 r<br>(p-값) <sup>4</sup>      |                                                 | 0.5 (0.11) <sup>6</sup>  | 0.3 (0.44) <sup>6</sup>             | 0.5(0.14) <sup>6</sup>  | 0.6(0.03) <sup>5</sup>   | 0.4(0.16) <sup>6</sup>    |
| <sup>1</sup> 좌측 정수리 뇌 전이로부터 획득된 샘플 및 PET 측정 |                                                 |                          |                                     |                         |                          |                           |

|                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <sup>2</sup> 대상체 01-002 뇌는 이 분석에 내포되지 않았는데, 그 이유는 이 시점에서 이용가능한 생검 샘플이 없었다.<br><sup>3</sup> 좌측 상부 엽 폐 병소로부터 획득된 샘플 및 PET 측정<br><sup>4</sup> 실제 SUV 피크 = 0.02<br><sup>5</sup> p-값 <0.05 통계학적 유의성<br><sup>6</sup> 요약 통계(스폰서가 계산함) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 참조 조직과 생검된 병소에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입의 변화

표86.8 및 86.9에서는 차례로 생검된 병소와 참조 조직에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입의 절대치 및 변화 백분율을 보여준다. 생검된 병소의 경우, SUV최대 및 SUV피크 값 변화가 모두 산출되었고; 반면 참조 조직에서는 SUV평균 값이 이용되었다. 동일한 병소가 병소 분석 표에 내포되기 위해서는 기선 시점과 치료-진행중에서 생검되어야 한다. 이러한 이유로 좌측 정수리 뇌 전이는 내포되어 있지 않았다. 또한, 대상체의 복막에 대한 SUV피크 기선이 내포되지 않은데, 그 이유는 매우 낮은 SUV (0.02)로는 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입의 예상치를 신뢰할 수 없기 때문이다



[2164] 표 86.8: 생검 병소에 대한 PET<sub>tx</sub> 에서 PET<sub>기선</sub>의 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입에서 절대치 및 변화 백분율

| 대상체                    | 병소 | 절대치 변화<br>SUV최대 | 변화%<br>SUV최대 | 절대치 변화<br>SUV피크 | 변화%<br>SUV피크  |
|------------------------|----|-----------------|--------------|-----------------|---------------|
| BA <sup>1</sup>        | 뼈  | -1.4            | -31.1        | -2.5            | -58.1         |
| BB <sup>2</sup>        | 폐  | 1.8             | 48.6         | 2.0             | 90.9          |
| BC <sup>3</sup>        | 복막 | -1.7            | -47.2        | N/A             | N/A           |
| BD                     | 뼈  | -0.8            | -19.0        | -0.7            | -20.5         |
| BE                     | 폐  | -0.3            | -7.31        | -0.5            | -16.1         |
| 평균 <sup>4</sup>        |    | -0.5            | -11.2        | -0.4            | -1.0          |
| STD. 편차 <sup>4</sup>   |    | 1.4             | 36.6         | 1.9             | 64.1          |
| 정중값 <sup>4</sup>       |    | -0.8            | -19.0        | -0.6            | -18.4         |
| 사분위 (1,3) <sup>4</sup> |    | (-1.4, -0.3)    | (-31.1, 7.3) | (-0.6, 1.5)     | (-30.0, 10.6) |

<sup>1</sup> 기선 시점에서 SUV 값은 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 주사된 용량이 낮기 때문이 이상치(outlier)일 수 있고, 따라서 절대치 및 변화 예상%에 영향을 줄 수 있다.

<sup>2</sup>대상체 BB 뇌는 이 분석에 내포되지 않았는데, 그 이유는 이 시점에서 이용가능한 생검 샘플이 없었다.

<sup>3</sup> 기선 시점에서 실제 SUV피크 = 0.02, 따라서 이 샘플에서 변화는 산출될 수 없다

<sup>4</sup>요약 통계(스폰서가 계산함)

[2165]

[2166] 표 86.9A: 참조 조직에서 PET<sub>tx</sub>에서 PET<sub>기선</sub>까지 SUV평균 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입에서 절대치 변화

| PET <sub>tx</sub> 에서 PET 기선 <sup>2</sup> 까지 SUV 평균 <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 취입에서 절대치 변화                                                                  |           |           |           |           |           |     |      |       |              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----|------|-------|--------------|
| 참조 조직                                                                                                                                                        | 대상체<br>BA | 대상체<br>BB | 대상체<br>BC | 대상체<br>BD | 대상체<br>BE | 평균  | SD   | 정중값   | 사분위<br>(1,3) |
| 골수                                                                                                                                                           | -5.2      | 5.4       | -1.3      | 7.3       | 0.1       | 1.3 | 5.1  | 0.1   | -1.35,4      |
| 간                                                                                                                                                            | -1.5      | 7.1       | -0.6      | 2.8       | -0.2      | 1.5 | 3.5  | -0.2  | -0.6,2.8     |
| 비장                                                                                                                                                           | -18.1     | 42.2      | -16.8     | 8.4       | -14.3     | 0.3 | 25.8 | -14.3 | -16.8,8.4    |
| 대동맥                                                                                                                                                          | -1.0      | 2.6       | -0.2      | 0.8       | -0.1      | 0.4 | 1.4  | -0.1  | -0.2,0.8     |
| 척추주변<br>근육                                                                                                                                                   | -0.1      | 1.7       | -1.1      | 1.2       | -0.1      | 0.3 | 1.1  | -0.1  | -0.1,1.2     |
| <sup>1</sup> 기선 시점에서 SUV 값은 <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 주사된 용량이 낮기 때문이<br>이상치(outlier)일 수 있고, 따라서 절대치 및 변화 예상%에 영향을 줄 수 있다.<br><sup>2</sup> 요약 통계(스폰서가 계산함) |           |           |           |           |           |     |      |       |              |

[2167]

[2168] 표 86.9B: 참조 조직에서 PET<sub>Tx</sub>에서 PET<sub>기선</sub>까지 SUV평균 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입에서 변화 백분율

| PET <sub>Tx</sub> 에서 PET 기선까지 SUV 평균 <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 취입에서 변화 백분율 2                                                        |           |           |           |           |           |      |      |      |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------|------|------|--------------|
| 참조 조직                                                                                                                                  | 대상체<br>BA | 대상체<br>BB | 대상체<br>BC | 대상체<br>BD | 대상체<br>BE | 평균   | SD   | 정중값  | 사분위<br>(1,3) |
| 골수                                                                                                                                     | -40       | 94.7      | -18.5     | 104.2     | 1.8       | 28.4 | 42.1 | 31.6 | -18.5,94.7   |
| 간                                                                                                                                      | -10.2     | 75.5      | -8        | 56        | -3.3      | 22.0 | 28.4 | 19.0 | -8.056.0     |
| 비장                                                                                                                                     | -15.8     | 91.3      | -22.7     | 16.5      | -23.7     | 9.1  | 14.1 | -1.3 | -22.7,16.5   |
| 대동맥                                                                                                                                    | -32.2     | 144.4     | -8.6      | 47.0      | -6.6      | 28.8 | 41.0 | 20.3 | -8.6,47.0    |
| 척추주변<br>근육                                                                                                                             | -3.3      | 283.3     | -68.75    | 80        | -9.0      | 56.5 | 68.4 | 25.4 | -9.0,80.0    |
| 1 기선 시점에서 SUV 값은 <sup>89</sup> Zr-Df-IAB22M2C 주사된 용량이 낮기 때문이<br>이상치(outlier)일 수 있고, 따라서 절대치 및 변화 예상%에 영향을 줄 수 있다.<br>2 요약 통계(스폰서가 계산함) |           |           |           |           |           |      |      |      |              |

[2169]

[2170]

본 실시예는 기선 시점과 치료-진행중 PET/CT 스캔 및 종양 병소의 동반 생검을 완료한 5명의 대상체로부터 생검된 종양 샘플에서 CD8+ T 세포를 탐지하기 위하여 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET 진단 수행에 대한 제 1 분석을 제공한다. 본 실시예에 함유된 추가 정보에는 선택된 참조 조직에서의 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입, 그리고 기선 시점 스캔과 치료-진행중 스캔 간에 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입에서의 변화 측정이 내포된다.

[2171]

표 86.3은 첫 5명의 대상체에서 PET 및 IHC CD8+ T 세포 평가를 위한 병소의 종양 유형 및 생검 부위에 대한 요약を提供한다. 5명중 3명의 대상체는 전이성 비-소 세포 폐암을 가지고 있으며, 2명의 대상체는 전이성 신장 세포 암종을 가지고 있다. 이 보고서의 모든 대상체들은 CARTI에 등록되었고, <sup>89</sup>Zr PET 이미지화에 특별히 맞춤화된 인체 측정 팬텀을 사용하여 NMCTG에서 인증된 동일한 PET/CT 시스템에서 이미지를 촬영했다. 이와 관련하여, 환자와 시점 간의 PET 스캐너 문제로 인한 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입 가변성은 잠재적으로 최소화되었다. 대상체는 기선 시점에서 대략적으로 1.4 mCi의 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C를 제공받았다. 그 결과, 1.5 mg 미만의 API IAB22MC가 정맥으로 전달되었다. 그럼에도 불구하고, 이러한 정보에 대해 알지 못하는 종양 관독자는 이미지 품질이 수용가능한 것으로 보았다.

[2172]

5명의 대상체의 생검 샘플 장소에는 폐 종양 (n=2; 대상체 BB 및 BE), 뼈 병소 (n=2; 대상체 BA 및 BD), 뇌 전이 (n=1; 대상체 BB, 기선 시점) 및 복막 전이 (n=1; 대상체 BC)가 내포되었다. 참고로, 대상체 BA는 우측 장골 전이를 가지고 있었으며, 기준 시점에서 골 생검과 골수 흡인을 모두 실시했다. 나중 샘플의 CD8+ T 세포 IHC 결과는 본 보고서에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입과의 상관관계에 이용되었다. 이것은 첫 번째 샘플에서 골 기둥의 탈석회화가 잠재적으로 CD8+ T 세포 결합을 방해할 수 있고, 두 번째 샘플은 첫 번째 샘플과 비교하여 더 넓은 샘플 조직 영역에 걸쳐 더 많은 종양 세포를 포함한다 (가령, 90% 종양 세포 대비 40% 종양 세포)고 지적인 병리학자의 의견을 기반으로 하였다.

[2173]

#### PET 측정과 CD8 T-세포 카운트의 IHC 측정과의 상관지수

[2174]

표 86.6 및 도면 63B-63D에서는 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입과 CD8+ T 세포 카운트의 상관지수를 보여준다. 표 86.6C 및 도 63D에서 볼 수 있는 바와 같이, 모든 생검 병소는 이들이 기선 시점이건 또는 치료-진행중 PETs이건 간에 이 분석에 내포되면, SUV최대 취입과 CD8+ T 세포 카운트 (Pearson의  $r = 0.5$ ,  $p$ -값 = 0.09;  $r^2 = 0.2$ ) 간에 양성 연관이 있다. 유사하게, SUV피크 취입 및 CD8+ T 세포 카운트는 SUV최대 만큼 강력하지는 않지만 양성 연

관을 보이는 경향이 있다(Pearson의  $r = 0.5$ ,  $p$ -값 = 0.14;  $r^2 = 0.2186$ ).

[2175] 더욱이, PET<sub>tx</sub> SUV최대 및 SUV피크 취입과 SUV최대 측정을 위한 치료-진행중 CD8+ T 세포 카운트 간에 양성 상관관계가 있다(Pearson의  $r = 0.8$ ,  $p$ -값 = 0.10; SUV최대의 경우  $r^2=0.6$  vs Pearson의  $r = 0.8$ ,  $p$ -값 = 0.11; SUV피크의 경우  $r^2=0.6$ ). PET<sub>기전</sub> SUV최대 측정과 CD8+ T 세포 카운트 (Pearson의  $r = 0.4$ ,  $p$ -값 = 0.48;  $r^2=0.1$ )와 SUV피크 (Pearson의  $r = 0.4$ ,  $p$ -값 = 0.48;  $r^2=0.1$ )은 더 약한 상관관계가 나타난다. 대상체 BA 기선 시점에서 SUV 병소 측정이 제거되었을 때, 상관관계 통계가 개선된 것이 주지되었다(데이터는 여기에 표시되지 않지만, 후속 보고서에 포함될 것이다).

[2176] <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET/CT에 의한 CD8 T 세포의 검출가능성에 대한 역치는 상 II 시험의 목표 중 하나이다. 도 86B-86D에서 선형 회귀 그래프 조사에서 해당 CD8 T 세포 카운트가 대략적으로 150개/mm<sup>2</sup> 또는 그 이상일 때, 데이터 포인트는 회귀선에 더 근접하는 경향이 있고, 그 다음 기선 시점에서 더 낮은 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 용량이 주사된 대상체에서 인지된 문제임에도 불구하고, 150개/mm<sup>2</sup> 미만의 데이터 포인트를 보여준다. <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET에 의한 CD8+ T 세포를 탐지하기 위한 최종 역치는 더 많은 대상체와 생검 샘플로부터 이익을 얻을 수 있다.

[2177] **생검된 병소 및 참조 조직에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입의 결과 요약**

[2178] 이 실시예에서는 참조 조직에서 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 측정된 취입과 참조 조직에서 PET<sub>tx</sub> 스캔과 PET<sub>기전</sub> 스캔 간에 변화를 기술한다. 실시예 85의 결과와 일치하여, 종양 병소와 참조 조직에서 방사능추적자의 취입은 정량적 관점에서 그리고 이전에 보고된 값 범위 내에서 유사했다. (1). 그러나, 이 시험은 IOT 전과 후 종양 조직과 참조 조직의 취입 변화를 평가하기 위해 설계되었다. 이와 관련하여, 표 86.4 및 86.8 및 86.9는 PET<sub>기전</sub> 스캔과 PET<sub>tx</sub> 스캔 간에 기록된 변경 사항을 강조한다. 일반적으로, 참조 조직의 취입 값은 기선 시점에서보다는 치료-진행중 스캔에서 더 큰 경향이 있는데, 골수 및 간에서 작은 변화 (비장 조직에서는 9.1 %)에서부터 22.0 및 28.4 %의 변화 범위가 있다. 흉부 대동맥 및 근육 취입 또한 차례로 28.8%와 56.5% 더 높았다. 그러나, 스캔 간의 절대적인 변화는 평균 절대 차이로 인해 덜 분명했고, 특히 나중에 이 두 참조 조직에서 0.5 SUV 단위 미만이었다.

[2179] 기선 시점 데이터와 치료-진행중 데이터에서 SUV최대 및 SUV피크 사용 여부에 대한 평균 SUV<sub>r</sub>은 유사했다. SUV<sub>r</sub> 값은 대상 영역에서 PET 취입 측정을 정규화하는 대개 이용된다. 회귀 분석에서 이러한 값을 사용할 때 (표 86.7 A 및 B) SUV최대 및 SUV피크를 비장의 SUV평균으로 나눈 값은 모두 다른 참조 조직을 사용하여 수행된 상관관계 결과와 비교하여 둘 모두에 대해 가장 높은  $r$  값 0.6의 상관 관계를 보여준다. 비장을 참조 조직으로 사용한 상관관계는 낮은  $p$ -값과 함께, 유의적인 상관관계를 보였다 ( $p<0.05$ ). 다른 참조 영역, 이를 테면, 골수 또는 대동맥을 참조 조직으로 이용할 때, SUV최대 (골수: Pearson의  $r = 0.5$ ,  $p=0.19$ ; 대동맥: Pearson의  $r = 0.4$ ,  $p = 0.18$ ) 및 SUV피크 (골수: Pearson의  $r = 0.5$ ,  $p = 0.11$ ; 대동맥: Pearson의  $r = 0.4$ ,  $p = 0.16$ )에 대해 포지티브 상관관계가 관찰되었다 참조 조직으로 골수에 대한 SUV최대를 사용하여 계산된 비율은 0.5 (비장보다 두 번째로 좋음)의 상관 계수를 제공했으며,  $p$ -값은 유의미한 경향을 보였다( $0.05<p<0.10$ ).

[2180] 결과를 해석하는 동안 염두에 두어야 할 몇 가지 고려 사항이 있다. 이 데이터 세트는 상대적으로 작다. 본 실시예는 IHC 데이터 상관관계를 위한 종양 조직 샘플을 제공하기 위해 코어 생검을 사용했다. 코어 생검 샘플은 총 종양 질량의 작은 부분을 나타내며, 이 방법론은 전체 종양에서 세포 질량 및 세포 분포의 잘못된-현시를 비롯한 샘플링 오류로 이어질 수 있다. 현재 이미징 분석 방법론은 중앙 PET 관독자가 ROI 분석을 종양에서 생검 바늘이 보이는 영역으로 국한시키도록 요청하여 이러한 제약을 보완하려고 한다. 이 접근법은 종양의 분리된 섹션에서 SUV의 신호 가변성을 증가시킬 뿐만 아니라, 코어 생검 샘플을 얻은 PET/CT의 정확한 위치에 ROI 배치에 있어서 불확실성을 초래할 수 있다. 일부 경우, 이를 테면, 대상체 BA 및 BC에서 전체 병소는 이들의 작은 크기로 인하여 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET 스캔 상에서 평가되었다. 다른 다른 경우들에서, 병소의 오직 일부만 ROI에 내포되었다. 또다른 방법론은 전체 종양 용적이 내포되도록 생검 병변의 분석을 변경하는 것이다.

[2181] 현재까지 이미지화된 첫 5 명의 대상체에서 주지된 추가 관찰에는 다음이 내포된다:

[2182] 1. <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 반복 주사로 약물 관련 SAE는 보고되지 않았다. 안전성 모니터링은 지속한다.

[2183] 2. 이미지 품질 및 프로토콜 준수에 필요한 이미지 획득 및 처리는 IM의 중앙 핵심 실험실 지침을 통해 잘 실행

되었다.

- [2184] 3.  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  활성 분포는 기선 시점 스캔과 치료-진행중 스캔 간의 참조 조직 취입에 있어서  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  취입 패턴의 명백한 변경없이 상 I에서 주지된 바와 같은 동일한 취입 패턴을 따르는 것으로 보인다.
- [2185] 4. 중앙 병소와 림프절에서 기선 시점 스캔과 치료-진행중 스캔 간에  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  취입의 동적 변화가 계속 존재한다.
- [2186] 5. RCC 대상체에서 뼈 병소와 복막 전이에서 기선 시점 스캔과 치료-진행중 스캔 모두에 대해  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  취입을 중앙 관독자는 네가티브로 판정된 반면, NSCLC을 갖는 두 대상체에서는 폐 병소의 취입은 포지티브로 해석되었다
- [2187] 6. 대상체에서, 기준 시점과 비교하여 치료-진행중  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET 스캔에서 국소 림프절 (종격동)의 신규 및 증가하는 취입이 있었고, 일차 중앙 병소에서  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 의 양은 치료 후 더 크게 나타났다.
- [2188] 7. CARTI의 지역 PI와 논의한 결과, 일부 대상체 (네가티브 포지티브 PET<sub>기선</sub> 및 PET<sub>Tx</sub> 스캔 모두 포함)는 IOT에 반응하지 않았고, 대상체 BB (포지티브 PET<sub>기선</sub> 및 PET<sub>Tx</sub> 스캔)는 치료에 반응했음을 주지하였다. 더욱이, 대상체 BE에서 임상적 허위진행 (포지티브 PET<sub>기선</sub> 및 PET<sub>Tx</sub> 스캔)이 발생되었지만, 편안한 케어를 받기로 선택되었다. 이 시점에서 BD에 관한 임상적 정보는 없다.
- [2189] 이 실시예에 제시된 결과는  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 의 반복 투여로 고품질 전신  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT 스캔을 얻을 수 있는 능력을 입증한다. 간단한 SUV 방법을 사용한  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  취입과 IHC에 의한 CD8+ T 세포 카운트 사이의 양성 상관 관계는 치료-진행중 데이터 포인트에서 보이는 더 강한 상관관계와 함께 모든 생검 병소에 대한 통계적 유의성을 향한 경향이 있다. 또한, 참조 조직에서  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  취입 및 발견은 상 I 결과와 유사하다. 현재 데이터는  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 가 암 환자에서 CD8+ T 세포를 검출하는 능력을 입증하는 데 매우 고무적이다.
- [2190] **참고자료**
- [2191] 1. Pandit-Taskar N., et.al. First-in-human imaging with  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  anti-CD8 mini-body in patients with solid malignancies: preliminary pharmacokinetics, biodistribution, and lesion targeting. JNM 2019: (출판 승인됨).
- [2192] 2. NMCTG A scanner specific report generated by the NMCTG as a part of the scanner validation process, AMAREX TMF Site Specific 2.10.3 SIISA
- [2193] 3. Image Review Charter "IA010\_IRC" Version 1.0 dated 29Jul2019 developed by Imaging Endpoint.
- [2194] 4. Image Guided Biopsy Manual "IA0101-IGBM" Version 2.0 dated 15Aug2019 developed by Imaging Endpoint.
- [2195] 5. LABORATORY MANUAL Sample Collection, Processing and Shipping Instructions Version 3.0 Date 15FEB2019 developed by ImaginAb.
- [2196] 6. Validation Report "CD8 [SP57] Immunohistochemistry IHC Assay Staining-ImaginAb" Version 1.0 dated 3MAR2019 developed by BIOCare Medical.
- [2197] 7. Immunohistochemistry for CD8 and H-score Calculation Technical Report BCM IAB-CD8-201/02 Version 1.0 dated 8MAR2019 developed by BIOCare Medical.
- [2198] 8. Eisenhauer, E., Therasse, P., Bogaerts, J., et.al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). 2009 Eur J Cancer. 2008; 45: (97-110).
- [2199] 9. Imaging Manual "IA010-IM" Version 1.0 dated 14SEP2018 developed by Imaging Endpoint.
- [2200] **실시예 86에서 개별 대상체 측정 요약**
- [2201] 표 86.10에서는 각 대상체의 모든 생검 병소에 대한 SUV최대 및 SUV피크 값이 열거된다. 기선 시점과 치료-진행

중 89Zr-DF-IAB22M2C PET 스캔에 대한 각 대상체의 모든 기준 조직에 대한 SUV평균 값. 또한 각 대상체에 대한 기선 및 치료-진행중 IHC 분석 측정 값도 나열되어 있다.

표 86.10

환자 id BA, 기선

| 환자 id  | 상세                                      | 값     |
|--------|-----------------------------------------|-------|
| PET 기선 | 생검된 병소 SUV 최대 (뼈)                       | 4.5   |
| PET 기선 | 생검된 병소 SUV 피크 (뼈)                       | 4.3   |
| PET 기선 | 골수 (L3) SUV 평균                          | 13.0  |
| PET 기선 | 척추주변 근육 (SUV 평균)                        | 3.0   |
| PET 기선 | 간 SUV 평균                                | 15.0  |
| PET 기선 | 비장 SUV 평균                               | 114.0 |
| PET 기선 | 대동맥 SUV 평균                              | 3.1   |
| IHC 기선 | (전체 조직 면적 sq.mm 당 CD8<br>포지티브 세포의 평균 수) | 40    |

환자 id BA, 치료-진행중

| 환자 id             | 상세                                    | 값    |
|-------------------|---------------------------------------|------|
| PET <sub>Tx</sub> | 생검된 병소 SUV 최대 (뼈)                     | 3.1  |
| PET <sub>Tx</sub> | 생검된 병소 SUV 피크 (뼈)                     | 1.8  |
| PET <sub>Tx</sub> | 골수 (L3) SUV 평균                        | 7.8  |
| PET <sub>Tx</sub> | 척추주변 근육 (SUV 평균)                      | 2.9  |
| PET <sub>Tx</sub> | 간 SUV 평균                              | 13.2 |
| PET <sub>Tx</sub> | 비장 SUV 평균                             | 96.0 |
| PET <sub>Tx</sub> | 대동맥 SUV 평균                            | 2.1  |
| IHC 치료-진행중        | 전체 조직 면적 sq.mm 당 CD8<br>포지티브 세포의 평균 수 | 125  |

환자 id BB, 기선

| 환자 id  | 상세                                    | 값    |
|--------|---------------------------------------|------|
| PET 기선 | 생검된 병소 SUV 최대 (뇌)                     | 1.3  |
| PET 기선 | 생검된 병소 SUV 피크 (뇌)                     | 1.0  |
| PET 기선 | 생검된 병소 SUV 최대 (폐)                     | 4.0  |
| PET 기선 | 생검된 병소 SUV 피크 (폐)                     | 2.2  |
| PET 기선 | 골수 (L3) SUV 평균                        | 6.0  |
| PET 기선 | 척추주변 근육 (SUV 평균)                      | 0.6  |
| PET 기선 | 간 SUV 평균                              | 9.4  |
| PET 기선 | 비장 SUV 평균                             | 46.2 |
| PET 기선 | 대동맥 SUV 평균                            | 2.0  |
| IHC 기선 | 전체 조직 면적 sq.mm 당 CD8<br>포지티브 세포의 평균 수 | 78   |



**환자 id BB, 치료-진행중**

| 환자 id             | 상세                                    | 값    |
|-------------------|---------------------------------------|------|
| PET <sub>Tx</sub> | 생검된 병소 SUV 최대 (폐)                     | 5.5  |
| PET <sub>Tx</sub> | 생검된 병소 SUV 피크 (폐)                     | 4.2  |
| PET <sub>Tx</sub> | 골수 (L3) SUV 평균                        | 11.1 |
| PET <sub>Tx</sub> | 척추주변 근육 (SUV 평균)                      | 2.3  |
| PET <sub>Tx</sub> | 간 SUV 평균                              | 16.5 |
| PET <sub>Tx</sub> | 비장 SUV 평균                             | 88.4 |
| PET <sub>Tx</sub> | 대동맥 SUV 평균                            | 4.4  |
| IHC 치료-진행중        | 전체 조직 면적 sq.mm 당 CD8<br>포지티브 세포의 평균 수 | 767  |

**환자 id BC, 기선**

| 환자 id  | 상세                                    | 값              |
|--------|---------------------------------------|----------------|
| PET 기선 | 생검된 병소 SUV 최대 (복막)                    | 3.6            |
| PET 기선 | 생검된 병소 SUV 피크 (복막)                    | 0 <sup>1</sup> |
| PET 기선 | 골수 (L3) SUV 평균                        | 7.0            |
| PET 기선 | 척추주변 근육 (SUV 평균)                      | 1.6            |
| PET 기선 | 간 SUV 평균                              | 7.5            |
| PET 기선 | 비장 SUV 평균                             | 74.0           |
| PET 기선 | 대동맥 SUV 평균                            | 2.3            |
| IHC 기선 | 전체 조직 면적 sq.mm 당 CD8<br>포지티브 세포의 평균 수 | 81             |

<sup>1</sup> 실제 SUV 피크 = 0.02

**환자 id BC, 치료-진행중**

| 환자 id             | 상세                                    | 값    |
|-------------------|---------------------------------------|------|
| PET <sub>Tx</sub> | 생검된 병소 SUV 최대                         | 1.9  |
| PET <sub>Tx</sub> | 생검된 병소 SUV 피크                         | 1.3  |
| PET <sub>Tx</sub> | 골수 (L3) SUV 평균                        | 6.0  |
| PET <sub>Tx</sub> | 척추주변 근육 (SUV 평균)                      | 0.5  |
| PET <sub>Tx</sub> | 간 SUV 평균                              | 7.0  |
| PET <sub>Tx</sub> | 비장 SUV 평균                             | 57.0 |
| PET <sub>Tx</sub> | 대동맥 SUV 평균                            | 2.1  |
| IHC 치료-진행중        | 전체 조직 면적 sq.mm 당 CD8<br>포지티브 세포의 평균 수 | 61   |

**환자 id BD, 기선**

| 환자 id  | 상세                                    | 값    |
|--------|---------------------------------------|------|
| PET 기선 | 생검된 병소 SUV 최대                         | 4.2  |
| PET 기선 | 생검된 병소 SUV 피크                         | 3.4  |
| PET 기선 | 골수 (L3) SUV 평균                        | 7.0  |
| PET 기선 | 척추주변 근육 (SUV 평균)                      | 1.5  |
| PET 기선 | 간 SUV 평균                              | 5.0  |
| PET 기선 | 비장 SUV 평균                             | 50.8 |
| PET 기선 | 대동맥 SUV 평균                            | 1.7  |
| IHC 기선 | 전체 조직 면적 sq.mm 당 CD8<br>포지티브 세포의 평균 수 | 371  |

[2209]

**환자 id BD, 치료-진행중**

| 환자 id      | 상세                                    | 값    |
|------------|---------------------------------------|------|
| PETTx      | 생검된 병소 SUV 최대                         | 3.4  |
| PETTx      | 생검된 병소 SUV 피크                         | 3.0  |
| PETTx      | 골수 (L3) SUV 평균                        | 14.3 |
| PETTx      | 척추주변 근육 (SUV 평균)                      | 3.0  |
| PETTx      | 간 SUV 평균                              | 8.0  |
| PETTx      | 비장 SUV 평균                             | 59.2 |
| PETTx      | 대동맥 SUV 평균                            | 2.5  |
| IHC 치료-진행중 | 전체 조직 면적 sq.mm 당 CD8<br>포지티브 세포의 평균 수 | 409  |

[2210]

**환자 id BE, 기선**

| 환자 id  | 상세                                    | 값    |
|--------|---------------------------------------|------|
| PET 기선 | 생검된 병소 SUV 최대                         | 4.1  |
| PET 기선 | 생검된 병소 SUV 피크                         | 3.1  |
| PET 기선 | 골수 (L3) SUV 평균                        | 5.3  |
| PET 기선 | 척추주변 근육 (SUV 평균)                      | 1.1  |
| PET 기선 | 간 SUV 평균                              | 6    |
| PET 기선 | 비장 SUV 평균                             | 60.1 |
| PET 기선 | 대동맥 SUV 평균                            | 1.5  |
| IHC 기선 | 전체 조직 면적 sq.mm 당 CD8<br>포지티브 세포의 평균 수 | 279  |

[2211]

**환자 id BE, 치료-진행중**

| 환자 id             | 상세                                    | 값   |
|-------------------|---------------------------------------|-----|
| PETT <sub>x</sub> | 생검된 병소 SUV 최대                         | 4.0 |
| PETT <sub>x</sub> | 생검된 병소 SUV 피크                         | 3.0 |
| PETT <sub>x</sub> | 골수 (L3) SUV 평균                        | 5.4 |
| PETT <sub>x</sub> | 척추주변 근육 (SUV 평균)                      | 1   |
| PETT <sub>x</sub> | 간 SUV 평균                              | 6   |
| PETT <sub>x</sub> | 비장 SUV 평균                             | 46  |
| PETT <sub>x</sub> | 대동맥 SUV 평균                            | 1.4 |
| IHC 치료-진행중        | 전체 조직 면적 sq.mm 당 CD8<br>포지티브 세포의 평균 수 | 869 |

[2212]

[2213]

본 실시예로부터의 추가 PET 이미지가 도 64D-64F에 제공된다.

[2214]

응답자 이미지는 도 64D에서 도시된다 (상-II, IAB-CD8-201 응답자: 환자 BE, 종양 유형: NSCLC, 치료 유형: OPDIVOs). 비-소 세포 폐암으로 진단받은 60-세 대상체. 이미지는 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 111 ± 20 % MBq 주사 후 24 ± 3 hrs(치료 전) 및 OPDIVO 치료 시작 후 1 개월 이내 (치료-진행중)에 획득되었다. 치료 전 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 융합된 이미지 (생검된 좌측 상부 엽 폐 종양에서 취입을 보여줌 (흰색 원; 병소 >=3cm 병소) 치료전 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 취입은 치료-진행중 증가되었다. 기선 시점과 치료-진행중의 취입은 시각적 평가 스코어 3으로 포지티브로 시각적으로 평가되었다 (L3에서 계산된 정상 척추와 동일). 이러한 이미지에 사용되는 회색 색상 범위는 SUV 하한 0에서 SUV 상한 5까지 이다.

[2215]

도 64E는 다양한 치료의 효과를 테스트하기 위하여 상기 미니바디 구조체를 이용한 결과를 보여주는 PET 스캔 및 PET/CT 융합된 스캔이다. 이 이미지는 전이성 비-소 세포 폐 암종으로 진단받은 75-세 남성의 기선 시점과 치료-진행중 (케이트루다, 카르보플라틴, 파클리탁셀) 종축 융합된 PET/CT 이미지이다. 이 이미지들은 111±20% MBq의 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C 주사 후 24 ±3 hrs에 획득되었다. 화살표는 좌측 상부 폐에서 >3cm 전이성 병소를 나타낸다. 이 병소는 기선 시점과 치료-진행중 생검되었다. 기선 시점과 치료-진행중 취입은 시각적 평가 스코어 2로 포지티브로 평가되었다 (대동맥과 골수 간의 취입 (L3 척추에서 산출됨)). 따라서, 이것으로 본 미니바디를 이용한 이미지화는 IOT 요법 효과를 결정할 수 있음을 설명한다.

[2216]

비-응답자 이미지는 도 64F에 나타낸다 (환자 BC, 종양 유형: RCC, 치료 유형: OPDIVO. 상-II, IAB-CD8-201). 상기 비-응답자는 전이성 신장 세포 암종으로 진단받은 67-세 대상체다. 이미지는 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 111 ± 20 % MBq 주사 후 24 ± 3 시간(치료 전) 및 OPDIVO 치료 시작 후 1 개월 이내 (치료-진행중)에 획득되었다.

[2217]

표 86.11 및 표 86.12는 검토의 편의를 위해 대상체의 이미지 평가 (SUV 값 및 CD8+ 세포 수) 및 치료에 대한 요약을 제공한다. 표 86.12에서 볼 수 있는 바와 같이, 이 방법으로 응답자와 비-응답자를 식별할 수 있다.

[2218] 표 86.11: 두 대상체 BC 및 BE의 확인된 병소에 대한 SUV최대, SUV피크, 그리고CD8 SUV 로드(load) 값.

| 환자 ID | 종양 유형 | 병소/종양 유형    | 방문     | 스코어 | 이미지 평가 | SUV 최대 | SUV 피크 | 전체 조직 mm <sup>2</sup> 당 CD8+ 세포의 평균 수 | 치료                   |
|-------|-------|-------------|--------|-----|--------|--------|--------|---------------------------------------|----------------------|
| BC    | RCC   | 복막          | 기선     | 1   | 네가티브   | 3.6    | 0.0    | 81                                    | OPDIVO               |
|       |       |             | 치료-진행중 | 1   | 네가티브   | 1.9    | 1.3    | 61                                    |                      |
| BE    | NSCLC | 좌측 상부엽 폐    | 기선     | 1   | 포지티브   | 4.1    | 3.1    | 279                                   | OPDIVO               |
|       |       |             | 치료-진행중 | 1   | 포지티브   | 3.8    | 2.6    | 869                                   |                      |
| BB    | NSCLC | 좌측 상부엽 폐 병소 | 기선     | 2   | 네가티브   | 3.7    | 2.2    | 191                                   | 케이트루다, 카르보플라틴, 파클리탁셀 |
|       |       |             | 치료-진행중 | 2   | 포지티브   | 5.5    | 4.2    | 767                                   |                      |

[2219]

[2220] 표 86.12: 상 2 데이터 -SUV 값

| 환자 | 종양      | 기선 SUV 최대** | 기선 IHC* | 치료                         | Tx SUV 최대** | Tx IHC* | 이미지 평가      |
|----|---------|-------------|---------|----------------------------|-------------|---------|-------------|
| BA | NSCLC   | 4.5         | 40      | 케이트루다, 카르보플라틴, 알림타(Alimta) | 3.1         | 125     | 비-응답자       |
| BB | NSCLC   | 3.7         | 191     | 케이트루다, 카르보플라틴, 파클리탁셀       | 5.5         | 767     | 치료요법에 대한 반응 |
| BC | 신장 세포암종 | 3.6         | 81      | OPDIVO                     | 1.9         | 61      | 비-응답자       |
| BD | 신장 세포암종 | 4.2         | 371     | Yervoy, Opdivo, Xgeva      | 3.4         | 409     | 비-응답자       |
| BE | NSCLC   | 4.1         | 279     | OPDIVO                     | 3.8         | 869     | 치료요법에 대한 반응 |

[2221]

[2222] 실시예 87--이미지 분석

[2223] 본 실시예에서는 이미지 분석 옵션을 간략하게 설명한다.

[2224] 이미지 해석을 위해, 코어 생검 바늘 끝의 배치가 함유된 이미지 시리즈가 내포된 CT 유도된 생검 스캔은 CT 유도된 생검 이미지에서 표적 병소를 확인한다. 일단 확인되면, 판독자는 이미지 해석 및 분석을 위해 적절한 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET 스캔에서 동일한 병소를 선택했다. 판독자는 기선 시점 생검 유도된 이미지와 기선 시점 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET/CT를 하나의 판독 세션으로 함께 평가하고, 치료-진행중 이미지 유도 생검 스캔과 치료-진행중인 <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C PET/CT 스캔을 두 번째 판독 세션으로 평가하도록 지시받았다.

[2225] 정성적 이미지 분석

[2226] 다음은 참조 조직 취입을 고려하지 않고, <sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 정성적 일반화된 병소 취입을 위한 과정을 간략하

게 설명한다. 이 접근 방식에서 판독자는 다음과 같이 병소를 평가하도록 훈련받았다:

- 포지티브 (생검된 병소에 주어진 임의의 취입)
- 네가티브 (생검된 병소에서 주어진 취입이 없음)
- 모호함 (생검된 병소에서 불확실한 취입)

이 접근법은 방사선과 의사와 핵 의학 의사가 종양학 (5)에서 대상체의 FDG-PET 스캔을 해석하는 데 사용하는 방법과 같았다.

다음은 선택된 참조 조직과 비교하여,  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  병소 흡수를 기반으로 한 시각적 스코어 척도를 고려하지 않고,  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$ 의 일반화된 병소 취입을 위한 프로세스를 개략적으로 설명한다. 이 척도는 Lugano Criteria에있는 Deauville Criteria (6)에 따라 림프종 분석에서 FDG PET 스캔에 사용된 유사한 접근 방식을 기반으로 구성되었다. 이러한  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  취입 등급화 시스템에서, 다음의 정의에 따라 생검된 병소에 1~5의 스코어가 할당되었다:

- VS1= 취입 <혈액 풀 (대동맥);
- VS2= 대동맥< 취입 < 정상 L3 척추체;
- VS3= 골수 취입과 같음 (정상 L3 척추체);
- VS4= 취입>정상 L3 척추체
- VS5= 취입 >> 정상 L3 척추체

이러한 참조 조직은 각각의 해부학적 부위에서 발견되는 낮은 (대동맥) 범위에서 높은 (골수) 농도 범위의 CD8+ T 세포를 제공하였다.

#### 정량적 이미지 분석

치료 전과 치료-진행중에서 얻은  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT 이미지의 이미지 해석에는 IHC 분석에 의해 결정된 바와 같이, CD8+ T 세포 카운트와 방사능추적자 취입의 상관 관계에 대한 정량적 결과를 제공하는 다음 단계들이 내포되었다.

1.1.1. CT 유도 생검을 받은  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT에서 치료-전 또는 치료-진행중 종양 병소를 확인한다.

1.1.2. CTAC에서 생검 병소의 병소 크기를 추정한다 (병소 크기 (<3cm 또는 > 3cm)로 계층화될 것이며, 병소의 크기가 PET 스캔에서  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  취입에 어떻게 영향을 미칠 수 있는지 더 자세히 이해할 수 있다. 종양 성장 속도는 대상체마다 다를 수 있으므로,  $^{89}\text{Zr-Df-IAB22M2C}$  PET/CT 스캔의 CTAC 상의 병소 크기는 종양 병소에 가장 가까운 크기 추정치를 나타내어야 한다. 그러나, CTAC 스캔은 진단 CT 또는 MRI에 비해 정확한 병소 크기 측정을 위한 진단 품질에 못 미칠 수 있다.)

1.1.3. 생검 종양 병소 주위에 VOI를 그려, SUV 기반 측정 값을 얻는다.

1. SUV최대
2. SUV피크-
3. SUV평균-
4. CD8 SUV 로드(load) (SUV평균 X 등-윤곽(Isocontour) 용적)

2.2.4 일단 완료되면, 약 3cm 직경의 VOI를 참조 조직에 배치하여 SUV평균 값을 얻는다.

참조 조직에는 흉부 Ao (VOI는 대동맥의 내강 내에 포함되어야 하고, 직경이 약 3cm가 아닐 수 있고), 간, 비장, 골수 (L3 척추체), 우측 척추주변 근육 (L5 척추체)이 내포된다.

표 87.1은 이미지 획득 매개변수에 대해 간략하게 나타낸다.



[2250] 표 87.1

| NMCTG 에 의해 생성된 사이트-특이적 보고서에서 개요가 설명된 스캐너 매개변수 이용 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 방사성약제                                            | $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 용량                                               | 5-10 분에 걸쳐 I.V.로 투여된 $3(\pm 20\%)$ mCi 의 $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 방식                                               | 2D, 3D 목록-모드, 또는 TOF<br>가능하면, 목록 모드에서 획득해야 한다.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 환자 위치                                            | 팔을 나란히 하고, 누움. CT 와 PET 획득 간에 위치는 일관되게 한다.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 스캔 장소/적용범위                                       | 알고 있는 질환 또는 의심 질환의 모든 영역이 내포된, 발에서 두개골의 정점까지                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 전송 스캔                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 140 kVp</li> <li>• mAs: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>24(\pm 3)</math> hrs. p.i. 스캔: 저-용량 CT (40-80 mAs)</li> <li>○ 선택적 방문 5 이후 주입 스캔: 저-용량 CT (10 mAs)</li> </ul> </li> <li>• CT 회전 당 0.8 sec</li> <li>• 3-5 밀리미터 (mm) 슬라이스 두께</li> <li>• 테이블 속도 15mm/회전</li> <li>• 피치(Pitch): 1:5:1</li> </ul> |
| 방출 스캔                                            | 2-7 분/베드 위치<br>해당 대상체의 키에 따라, 싱글 베드 위치가 적절한 해부학 적 범위를 제공할 수 있다.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 이미지 재현                                           | NMCTG 에 의해 동일한 품질의 이미지를 제공하도록 일관되고, 맞춤화된 재현 알고리즘이 사용되었다.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 매트릭스 크기                                          | 매트릭스 크기는 NMCTG 레포트에서 특정됨 (256x256)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 이미지                                              | 비-감쇠 보정 및 감쇠 보정                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

[2251]

[2252] 본 실시예에 대한 참고자료.

[2253] 1.2. Pandit-Taskar N., et.al. First-in-human imaging with  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAb22m@c anti-CD8 mini-body in patients with solid malignancies: preliminary pharmacokinetics, biodistribution, and lesion targeting. JNM 2019: (인쇄중).

[2254] 1.3. Image Review Charter "IA010\_IRC" Version 1.0 dated 29Jul2019 developed by Imaging Endpoint.

[2255] 1.4. Eisenhauer, E., Therasse, P., Bogaerts, J., et.al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). 2009 Eur J Cancer. 2008; 45: (97-110).

[2256] 1.5. Imaging Manual "IA010-IM" Version 1.0 dated 14SEP2018 developed by Imaging Endpoint.

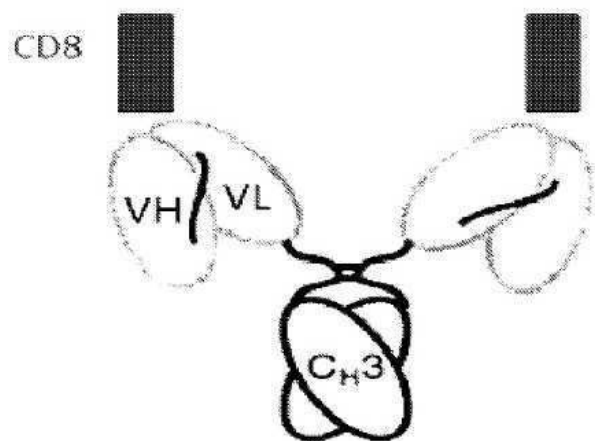
[2257] 1.6. Hoffman MS., 그리고 Hicks RJ. How we read Oncologic FDG PET/CT. Cancer Img. 2016; 16 :35

[2258] 1.7. Barrington SF., and Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas Eur J Nucl. Med Mol Imaging. 2017; 44(Suppl 1): 97-110

- [2259] 실시예 88
- [2260] 본 실시예로부터의 추가 PET 이미지가 도 64D-64F에 제공된다(실시예 85의 내용에서 생성된 데이터).
- [2261] 도 64A는 몇 가지 상이한 시점에 걸쳐 두 대상체의 PET 이미지들을 묘사한다. CD8 항원 결합 분자와 관련된 추가된 검출가능한 마커로부터 원으로 표시된 위치에서 신호의 증가를 관찰할 수 있다.
- [2262] 도 64B 및 64C는 종양 미세환경을 좀 더 완벽하게 특징화하기 위해, CD8 PET와 FDG PET의 조합을 묘사한다. 나 타낸 바와 같이, FDG는 종양을 확인하는 데 사용될 수 있는 반면, CD8 항원 결합 구조는 침윤을 결정하는 데 사 용될 수 있다.
- [2263] 실시예 89--1.0 mCi 및 그 이하에서 투약
- [2264] 실시예 10의 방법은  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 약물 산물을 만들기 위한 조정과 함께 이용되어, 주입 시점에 해당 환자에 게 투여되는 용량은 약 0.5 mCi, 약 0.75 mCi 또는 약 1.0 mCi이며, 각 경우+20%의 방사선량이다. 투여된 해당 용량에서 모든 다른 구성요소는 콜드(cold), 콘쥬게이트안된 IAB22M2C 및 제형 완충제의 사용을 비롯하여 동일하다. 전형적인 중앙 집중식 생산 시설로부터 선적 요건으로 인해(관리 사이트에서 환자에게로 지리적으로 가져와야 하는) 제조시 방사선 용량은 투여된 용량보다 실질적으로 더 높아야 한다는 것이 주지되었다.
- [2265] 다양한 환자들이 실시예 7-9에서 개략적으로 제시된 바와 같은 용량의  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C를 제공받는다. 해당 환 자의 이미지는 바람직하게는 투여 후 2 내지 24 시간, 가장 바람직하게는 투여 후 2-6 시간에 일어난다.
- [2266] 약 0.5 mCi, 약 0.75 mCi 또는 약 1.0 mCi (각 경우+20%)의 감소된 용량의 이점은 다음의 관점에서 의미있다: 1) 제공되는 전체 방사선 용량 감소로 인한 환자 안전 개선; 2) 투여 및 이미징 센터에서 이미지화를 방문 당일 수행할 수 있는 가속화된 이미지화, 3) 제조에 대한 유연성이 향상되고, 이로 인하여 필요한 최종 용량이 낮아 예상치 못한 배송 지연을 수용할 수 있다, 4) 본 명세서의 도처에서 설명된 진단 및 치료 식견을 제공하는데 대 등한 또는 적어도 부적절하지 않은 이미지 결과, 그리고 당업자에게 자명할 수 있는 다른 이유들.

## 도면

### 도면1a



### 도면1b

|    |    |   |    |     |     |
|----|----|---|----|-----|-----|
| SP | VH | L | VL | H/E | CH3 |
|----|----|---|----|-----|-----|

# 도면1c

```

10      20      30      40      50      60
MALFVTALLL PLALLLHAAR PSQFRVSPLD RTWNLGETVE LKQVLLSNP TSGCSWLFQP
70      80      90      100     110     120
RGAAASPTFL LYLSQNKPKA AEGLDTQRF S GKRLGDTFVL TLDFFRRENE GYFCSALSN
130     140     150     160     170     180
SIMYFSHFVP VFLLPAKPTTT PPRPPTPAP TIASQPLSLR PEACRPAAGG AVHTRGLDFA
190     200     210     220     230
CDIYIWAFLA GTCGVLLLSL VITLYCNHRN RRRVCKCPRP VVKSGDKFSL SARYV 서열 식별 번호: 24
  
```

# 도면2a

인간화된 VH (1<sup>st</sup> 비전) :

|        |                           | HCDR1  |                    | HCDR2     |    |
|--------|---------------------------|--------|--------------------|-----------|----|
| muOKT8 | EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTAS | GFNIKD | TYIHFVRQRPEQGLEWIG | RIDPANDNT | LY |
|        | ** ** *                   |        | * ** *             | * ** *    | *  |
| 4D5v8  | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS | GFNIKD | TYIHWVRQAPGKGLEWVA | RIYPTNGYT | RY |
| huOKT8 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS | GFNIKD | TYIHWVRQAPGKGLEWVA | RIDPANDNT | LY |

|        |                                                      | HCDR3       |             | 서열 식별 번호: |
|--------|------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------|
| muOKT8 | ASKFQGGKATITADTSSNTAYMHL <sup>1</sup> SLTSGDTAVYYCGR | GYG--YYVFDH | WGQGTTLTV3S | 1         |
|        | **** ** *                                            | ** ** *     | **          |           |
| 4D5v8  | ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR               | WGGDGFYAMDY | WGQGTTLTV3S | 2         |
| huOKT8 | ASKFQGRATISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCGR               | GYG--YYVFDH | WGQGTTLTV3S | 3         |

인간화된 VH (2<sup>nd</sup> 비전) :

|        |                           | HCDR1  |                    | HCDR2      |    |
|--------|---------------------------|--------|--------------------|------------|----|
| muOKT8 | QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTAS | GFNIKD | TYIHFVRQRPEQGLEWIG | RIDPANDNT  | LY |
|        | * * *                     | ****   | * * * *            | * * *      | *  |
| 인간     | EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS | GYTFTD | YYMHVQAPGKGLEWMG   | LVPDPEDGET | IY |
| huOKT8 | QVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS | GFNIKD | TYIHWVQAPGKGLEWMG  | RIDPANDNT  | LY |

|        |                                                      | HCDR3     |             | 서열 식별 번호: |
|--------|------------------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|
| muOKT8 | ASKFQGGKATITADTSSNTAYMHL <sup>1</sup> SLTSGDTAVYYCGR | GYGYVFDH  | WGQGTTLTV3S | 4         |
|        | * ** *                                               | *****     | **          |           |
| 인간     | AEKFQGRVTITADTSTDYAMELSSLRSEDYAVYYCAT                | A---EYFQH | WGQGTTLTV3S | 5         |
| huOKT8 | ASKFQGRVTITADTSTDYAMEL <sup>1</sup> SLRSEDYAVYYCAR   | GYGYVFDH  | WGQGTTLTV3S | 6         |

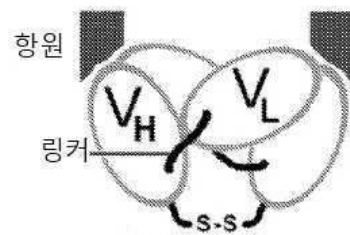
도면2b

| 인간화된 VL: |                          | LCDR1       | LCDR2                   |
|----------|--------------------------|-------------|-------------------------|
| muOKT8   | DVQINQSPSPFLAASPGETITINC | RTSRISQYLA  | WYQEKPGKTNKLLIY SGSTLQS |
|          | * * * * *                | * * * *     | * * *                   |
| 인간       | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTC  | RASQGISNYLA | WYQQKPGKVPKLLIY AASTLQS |
| huOKT8   | DVQITQSPSSLSASVGDRVITTC  | RTSRISQYLA  | WYQQKPGKVPKLLIY SGSTLQS |

|        |                              | LCDR3     |                        |
|--------|------------------------------|-----------|------------------------|
| muOKT8 | RFSGSGSGTDFTLTISGLEPEDFAMYIC | QQHNENPLT | FGAGTKLELK 서열 식별 번호: 7 |
|        | * * * *                      | * * *     | * * *                  |
| 인간     | RFSGSGSGTDFTLTISSLPEDVATYYC  | QKYNAPLT  | FGGGTKVEIK 서열 식별 번호: 8 |
| huOKT8 | RFSGSGSGTDFTLTISSLPEDVATYYC  | QQHNENPLT | FGGGTKVEIK 서열 식별 번호: 9 |

도면3a



도면3b

|    |                |   |                |     |
|----|----------------|---|----------------|-----|
| SS | V <sub>H</sub> | L | V <sub>L</sub> | GGC |
|----|----------------|---|----------------|-----|

도면4

Tetagagcgcgcacc 서열 식별 번호: 61  
**XbaI Kozak**  
 1 M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G  
 1 ATGGAGACAGACACCTGCTCTGTGGGTGCTGCTCTCTGGGTCCTGGATCCACCGGC  
**신호 펩티드**  
 21 D V Q I N Q S P S F L A A S P G E T I T  
 61 GATGTCCAGATCAACCAAGCCCGAGCTTTCTGGCTGCTCCCTGGAGAGACAATCACC  
**VL**  
 41 I N C R T S R S I S Q Y L A W Y Q E K P  
 121 ATCAATTGCCGGACCAGCCGGAGCATTTCCAGTACCTCGCTGGTACCAGGAAAGCCT  
 61 G K T N K L L I Y S G S T L Q S G I P S  
 181 GGCAGACCAACAAGCTGCTGATCTACTCCGGCTCCACACTCCAGAGCGCATTCCTCTCC  
 81 R F S G S G S G T D F T L T I S G L E P  
 241 AGGTTTAGCGGATCCGGATCCGAACCGACTTCACACTCACCATCTCCGGCTGGAGCCG  
 101 E D F A M Y Y C Q Q H N E N P L T F G A  
 301 GAGGACTTCGCCATGTATTATTGCCAGCAGACAATGAGAACCCCTGACCTTCGGCGCT  
 121 G T K L E L K G S T S G G G S G G S G  
 361 GGCACCAAGCTGGAGCTGAAAGGCTCCACAGCGGAGCGGATCCGGAGGAGGAAGCGGC  
**링커**  
 141 G G G S S E V Q L Q Q S G A E L V K P G  
 421 GCGGAGGCTCTCTCGAAGTGCAGTGCAACAGAGCGCGCGCGAAGTGGTGAAGCCTGGA  
**VH**  
 161 A S V K L S C T A S G F N I K D T Y I H  
 481 GCTTCCTGAAACTCAGCTGTACCGCCAGCGGCTTCAACATCAAGGATACCTACATCCAC  
 181 F V R Q R P E Q G L E W I G R I D P A N  
 541 TTCGTGCGGCAAGGCTGAGCAGGGCTGGAATGGATCGGCAGGATCGACCCCGCCAAC  
 201 D N T L Y A S K F Q G K A T I T A D T S  
 601 GACAACACCTCTACGGCTCCAAGTTCGAAGGCAAGGCCAATCACCCTGATACAAGC  
 221 S N T A Y M H L S S L T S G D T A V Y Y  
 661 TCCAACACCGCTACATGCACCTCAGCTCCCTGACAGCGGAGACACCGCGGTGTACTAC  
 241 C G R G Y G Y Y V F D H W G Q G T T L T  
 721 TGCGGACGGGATACGGCTACTATGTGTTCGACCACTGGGCGCAAGGCCACCACTCACC  
 261 V S S E P K S C D K T H T C P P C G G G  
 781 GTGTCTCCGAGCCCAAGTCTGCGACAAGACACACCTGTCCCTTTGTGGAGGAGGA  
**힌지/연장**  
 281 S S G G G S G G Q P R E P Q V Y T L P P  
 841 TCCTCCGAGGCGGCTCCGGCGGACAGCCTAGGGAGCGCCAGGTGTACACTGCCCCCT  
**CH3**  
 301 S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y  
 901 TCCAGGGACGAACTCACCAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTAC  
 321 P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T  
 961 CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGTCCAACGGCCCAACCCGAGAACATTACAAGACC  
 341 T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D  
 1021 ACCCCCCCTGTGCTCGATTCCGACGGCTCCTTCTCTGTACTCCAAGCTCACCCTGGAC  
 361 K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H  
 1081 AAGTCCCGGTGGCAACAGGGCAATGTGTCTCTCTGACCGTCATGCACGAGGCCCTGCAT  
 381 N H Y T Q K S L S L S P G K - 서열 식별 번호: 16  
 1141 AACCCTACACCCAGAAATCCCTCAGCCTCTCCCTCGAAAATGA 서열 식별 번호: 17  
 aaqctt 서열 식별 번호: 64 \_HindIII



도면5

TCTAGAGCCGCCACC 서열 식별 번호: 62

**XbaI Kozak**

1 M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G  
 1 ATGGAGACCGACACACTCCTGCTCTGGGTGCTCCTGCTGTGGGTGCTGCGAGCACAGGA  
 신호 캡티드  
 21 E V Q L O O S G A E L V K P G A S V K L  
 61 GAAGTGCAGCTGCAGCAGTCCGGCGCCGAACCTCGTCAAACCCGGAGCCTCCGTCAAACCTG  
 VH  
 41 S C T A S G F N I K D T Y I H F V R Q R  
 121 TCCTGCACAGCCAGCGGCTTCAACATCAAGGACACCTACATCCATITCGTGGCGCAAAGG  
 61 P E Q G L E W I G R I D P A N D N T L Y  
 181 CCTGAACAGGGACTCGAGTGGATCGGCAGGATCGACCCCGCCAACGACAATACCCCTCTAC  
 81 A S K F Q G K A T I T A D T S S N T A Y  
 241 GCCTCCAAGTTCCAGGGAAAGGCCACCATACCGCCGACACATCCAGCAACACCGCCCTAC  
 101 M H L S S L T S G D T A V Y Y C G R G Y  
 301 ATGCACCTCAGCTCCCTGACATCCGGCGACACCGCGTGTACTACTGCGGCAGGGGTAC  
 121 G Y Y V F D H W G Q G T T L T V S S G S  
 361 GGCTACTACGTGTTTGACCACTGGGGCCAGGGAACACCTGACCGTGTCCAGCGGCTCC  
 링커  
 141 T S G G G G S G G G S G G G G S S D V Q I  
 421 ACCTCCGCGCGGAAGCGCGGAGGATCCGGAGGAGGAGCTCCTCCGACGTGCAAATC  
 VL  
 161 N Q S P S F L A A S P G E T I T I I N C R  
 481 AACCACTCCCTAGCTTCCCTGGCCGCTAGCCCTGGCGAGACAATCACAAATCAATTGTGG  
 181 T S R S I S Q Y L A W Y Q E K P G K T N  
 541 ACCAGCCGGTCCATCTCCAGTATCTGGCTGGTACCAGGAGAAGCCCGGCAAGACAAAC  
 201 K L L I Y S G S T L Q S G I P S R F S G  
 601 AAGCTGCTCATCTACAGCGGCAGCACCTTCCAATCCGGCATCCCTTCCCGGTTTAGCGGC  
 221 S G S G T D F T L T I S G L E P E D P A  
 661 TCCGGATCCGGAACCGACTTTACCTGACCATCAGCGGCTGGAACCCGAGGATTTCGCC  
 241 M Y Y C Q Q H N E N P L T F G A G T K L  
 721 ATGTACTACTGCCAGCAGCACAACGAGAATCCGCTGACCTTTGGAGCCGGCACAAAGCTC  
 261 E L K E P K S C D K T H T C P P C G G G  
 781 GAGCTGAAGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAAACCCACACCTGTCCCCCTTCCGAGGAGGA  
 힌지/면장  
 281 S S G G G S G G Q P R E P Q V Y T L P P  
 841 TCCTCCGCGCGCGAAGCGGAGGACAACCCAGGGAGCCCCAGGTCTACACCTGCTCCT  
 CH3  
 301 S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y  
 901 AGCCGGGACGAACAGCAAAAGAACAGGTGICCTGACCTGTCTCGTCAAGGGCTTCTAC  
 321 P S D I A V E W E S N G Q P E N N N Y K T  
 961 CCTTCCGACATCGCCGTCGAGTGGGAAAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAAATTACAAGACC  
 341 T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D  
 1021 ACACCCCCGTCCTGGACAGCGATG6CAGCTTCTTCTCTACTCCAAGCTGACCGTGGAC  
 361 K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H  
 1081 AAGAGCCGTTGGCAACAAGGCAACGTGTTCTCTGCGAGGTGATGCAAGAGGCCCTGAC  
 381 N H Y T Q K S L S L S P G K - 서열 식별 번호: 18  
 1141 AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTCTCCCCCGCAAGTGA 서열 식별 번호: 19  
 중지  
 AAGCTT 서열 식별 번호: 63 HindIII

도면6

Tctagagccgcccacc 서열 식별 번호: 65

**XbaI Kozak**

1 M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G  
 1 ATGGAGACAGACACCCCTCCTGCTGTGGGTCTGCTGCTGTGGGTGCCTGGCAGCACAGGA  
**신호 펩티드**  
 21 D I O M T O S P S S L S A S V G D R V I  
 61 GACATCCAAATGACCCAGTCCCTAGCAGCCTCAGCGCTTCCGTGGGAGACAGGCTCACC  
**VL**  
 41 I T C R T S R S I S Q Y L A W Y Q Q K P  
 121 ATCACAITGCAGGACCTCCAGGTCCATCAGCCAGTATCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCC  
 61 G K V P K L L I Y S G S T L Q S G V P S  
 181 GGCAGGTGCCTAAGCTGCTGATCTACAGCGGCAGCACACTCCAGAGCGGAGTGCCGAGC  
 81 R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P  
 241 CGGTTTTCCGGAAGCGGATCCGGAACCGACITCACCCTGACCATTTCCAGCCCTGCAACCT  
 101 E D V A T Y Y C Q Q H N E N P L T F G G  
 301 GAAGCGTGGCCACCTACTACTGTGTCAGCAGCACAACGAGAACCCCTCACCTTCGCGGA  
 121 G T K V E I K G S T S G G G S G G G S G  
 361 GGCACCAAAGTCGAGATCAAGGCCAGCACCAGCGGAGGAGGAAGCGCGGAGGCTCCGGA  
**링커**  
 141 G G G S S Q V Q L V Q S G A E V K K P G  
 421 GGAGGAGGCTCCTCCCAAGTGCAGCTCGTCCAAAGCGCGCTGAGGTGAAAAAGCCCGGC  
**VH**  
 161 A T V K I S C K V S G F N I K D T Y I H  
 481 GCCACAGTCAAAATCTCCTGCAAGGTCAAGCGCTTCAACATCAAGGATACCTACATCCAC  
 181 W V Q Q A P G K G L E W M G R I D P A N  
 541 TGGGTGCAACAGGCCCCCGGCAAGGACTCGAATGGATGGGCGGATCGACCCCTGCTAAC  
 201 D N T L Y A S K F Q G R V T I T A D T S  
 601 GACAACACACTCTACGCCCTCCAAAGTTCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGATACCTCC  
 221 T D T A Y M E L S S L R S E D T A V Y Y  
 661 ACCGACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGTCCGAGGACACCGCGTCTATTAC  
 241 C A R G Y G Y Y V F D H W G Q G T L V T  
 721 TGGCCCGGGGATACGGCTACTACGTGTTTGACCATTGGGGACAGGGAACACITCGTGACC  
 261 V S S E P K S C D K T H T C P P C G G G  
 781 GTGAGCTCCGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACATGCTCTCTTGGGAGGAGGC  
**힌지/연장**  
 281 S S G G S G G Q P R E P Q V Y T L P P  
 841 AGCTCCGAGGCGGATCCGGCGGACAACCTAGGGAGCCCCAGGTCTATACCTGCCCCC  
**CH3**  
 301 S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y  
 901 AGCAGGGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTCTCCCTGACCTGGTGGAAAGGATTCTAC  
 321 P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T  
 961 CCCAGCGACATCGCTGTCGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACA  
 341 T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D  
 1021 ACCCCCCCGTGTGATTCCGACGGCAGCTCTTCTCTACTCCAAAGCTGACCGTCGAC  
 361 K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H  
 1081 AAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCTGCTCCGTGATGCATGAGGCCCTGCAC  
 381 N H Y T Q K S L S L S P G K - 서열 식별 번호: 20  
 1141 AACCACCTACCCAGAAGTCCCTGAGCCTCAGCCCTGGCAAGTGA 서열 식별 번호: 21  
 중지

aagctt 서열 식별 번호: 66 HindIII

도면7

Tctagagccgccacc 서열 식별 번호: 67

**XbaI Kozak**

1 M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G  
 1 ATGGAGACCGATACACTGCTGCTCTGGGTGCTGCTGCTGCTGGGTGCCTGGAAGCACCGGA  
**신호 펩티드**  
 21 Q V Q L V Q S G A E V K K P G A T V K I  
 61 CAGGTGCAACTGGTCCAGTCCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCTGGCGCCACCGTCAAGATC  
**VH**  
 41 S C K V S G P N I K D T Y I H W V Q Q A  
 121 TCCTGTAAAGGTGAGCGGCTTCAACATCAAGGACACCTACATCCACTGGGTGCAGCAGGCT  
 61 P G K G L E W M G R I D P A N D N T L Y  
 181 CCGGAAAGGGACTGGAGTGGATGGGAGGATCGACCTGCCAATGACAACACCCCTCTAC  
 81 A S K F Q G R V T I T A D T S T D T A Y  
 241 GCCAGCAAGTTCCAAGGACGGGTGACCATCACAGCCGACACATCCACCGACACAGCCTAT  
 101 M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R G Y  
 301 ATGGAGCTCTCCAGCCTGAGGTCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGTGCCAGGGGATAC  
 121 G Y Y V F D H W G Q G T L V T V S S G S  
 361 GGCTATTACGTGTTTCGACCACTGGGGACAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGAAGC  
**링크**  
 141 T S G G G S' G G G S' G G G S' S D I Q M  
 421 ACCAGCGCGGAGGCGAGGCGGAGCGGAAGCGCGCGCGCGGATCCTCCGACATTCAGATG  
**VL**  
 161 T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R  
 481 ACCCAATCCCGCTCCAGCCTGTCGCTAGCGTGGGAGACAGGTGACAATCACATGTCGG  
 181 T S R S I S Q Y L A W Y Q Q K P G K V P  
 541 ACCTCCAGGTCCATCAGCCAATATCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGTGCC  
 201 K L L I Y S G S T L Q S G V P S R F S G  
 601 AAGCTCTGTATCAGCGGCTCCACCCCTCCAAAGCGGAGTGCCCTCCCGGTTTAGCGGA  
 221 S G S G T D F T L T I S S L Q P E D V A  
 661 AGCGGCAGCGGCACAGACTTTACCCCTGACAATCAGCTCCCTGCAACCTGAGGACGTGCGC  
 241 T Y Y C Q Q H N E N P L T F G G G T K V  
 721 ACATACTACTGCCAGCAGCACAACGAGAACCCTCTCACCTTTGGCGGCGGCAACCAAGTG  
 261 E I K E P K S C D K T H T C P P C G G G  
 781 GAGATCAAGGAGCCCAATCCTGCGACAAGACACACACCTGCCCCCTTGTGGAGGAGGC  
**인지/면장**  
 281 S S G G G S G G G Q P R E P Q V Y T L P P  
 841 AGCTCCGCGCGCGGCGAGCGCGGACAACCCCGGAACCTCAGGTGTATACACTCCCCCT  
**CH3**  
 301 S R D E L T K N Q V S L T C L V K G P Y  
 901 TCCAGGGATGAGCTGACCAAGAACCAAGTCTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGCTTCTAC  
 321 P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T  
 961 CCCTCCGACATCGCTGTGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAAAACAATATAAGACC  
 341 T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D  
 1021 ACCCCCCCGTGTCTGATTCGATGGCAGCTTCTTCTGTACTCCAAGCTCACAGTCGAC  
 361 K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H  
 1081 AAGAGCCGCTGGCAACAGGGCAACGTCTTCTCTGTAGCGTCATGCAGGAGGCCCTCCAC  
 381 N H Y T Q K S L S L S P G K - 서열 식별 번호: 22  
 1141 AACCACTACACCCAGAAGTCCCTCTCCCTGAGCCCCGGAATGA 서열 식별 번호: 23

중지

aagctt 서열 식별 번호: 68 \_HindIII

도면8

Tctagagccgcccaco 서열 식별 번호: 69

XbaI Kozak

```

1  M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G
1  ATGGAGACCGATACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGCTGGGTCCTGGCAGCACAGGA
신호/캡티드
21  D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T
61  GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCTCCCTGAGCGCTTCCGTGGGAGATAGGCTGACC
VL
41  I T C R T S R S I S Q Y L A W Y Q Q K P
121  ATCACATGCCGGACCTCCAGGTCCATCTCCAGTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCC

61  G K V P K L L I Y S G S T L Q S G V P S
181  GGCAAGGTGCCCAAGCTGCTCATCTATAGCGGCAGCACCCCTGCAGAGCGGAGTGCCCTTC

81  R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
241  CGGTTTTCCGGATCCGGCTCCGGCACAGACTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCT

101  E D V A T Y Y C Q Q H N E N F L T F G G
301  GAGGATGTCGCCACCTACTACTGCCAACAGCACAACGAGAACCCCTGACCTTCGGCGGC

121  G T K V E I K S G G G G Q V Q L V Q S G
361  GGAACCAAGGTGCGAGATCAAGTCCGGAGGAGGAGGCCAAGTGCAGCTGGTCCAATCCGGC
링커 VH
141  A E V K K P G A T V K I S C K V S G F N
421  GCCGAAGTGAAAAAGCCCGCGCCACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGTGTCCGGCTTCAAC

161  I K D T Y I H W V Q Q A P G K G L E W M
481  ATCAAGGACACCTATATCCACTGGGTCCAGCAAGCCCCCGGAAAAGGCCTGGAGTGGATG

181  G R I D P A N D N T L Y A S K F Q G R V
541  GGACGGATTGACCCCGCCAACGACAACACACTCTATGCCCTCCAAGTTCAGGGCAGGGTG

201  T I T A D T S T D T A Y M E L S S L R S
601  ACAATCACCGCGACACCGACCGACACAGCTTATATGGAGCTGTCTCCCTCCCGGTCC

221  E D T A V Y Y C A R G Y G Y Y V F D H W
661  GAGGATACCGCGTCTACTACTGCGCCAGGGGCTACGGCTACTACGTGTTTGACCACTGG

241  G Q G T L V T V S S G G C 서열 식별 번호: 12
721  GGCCAGGGCACCCCTGCTGACAGTGTCCAGCGGAGGCTGC 서열 식별 번호: 77
Cys

```

aagctt 서열 식별 번호: 70

HinDIII

도면9

Tctagagccgcccacc 서열 식별 번호: 71

XbaI Kozak

```

1  M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G
1  ATGGAGACCGACACCCCTGCTGCTCTGGGTCCCTCCTGCTGTGGGTGCCTGGCAGCACAGGA
신호 펩티드
21  Q V Q L V Q S G A E V K K P G A T V K I
61  CAGGTGCAACTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTCAAGAAACCTGGCGCCACCGTGAAGATC
VH
41  S C K V S G F N I K D T Y I H W V Q Q A
121 AGGTGCAAGGTGTCCGGCTTCAACATCAAGGACACCTACATCCACTGGGTCCAACAAGCC
61  P G K G L E W M G R I D P A N D N T L Y
181 CCCGGAAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGATTGACCCCGCCAACGACAACACCCCTCTAT
81  A S K F Q G R V T I T A D T S T D T A Y
241 GCCAGCAAGTTCAGGGCAGGGTCACCATCACCGCGACACCAGCACCAGACCCGCTAC
101  M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R G Y
301 ATGGAGCTGAGCAGCCTGCGGAGCGAAGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCTAC
121  G Y Y V F D H W G Q G T L V T V S S S G
361 GGTACTACGTCTTCGACCATTTGGGACAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCCAGCTCCGGC
링크
141  G G G D I Q M T Q S P S S L S A S V G D
421 GGAGGAGGAGATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCCAGCCTGTCCGCTTCCGTGGGAGAT
VZ
161  R V T I T C R T S R S I S Q Y L A W Y Q
481 CGGGTGACCATCACATGCAGGACCTCCAGGTCCATCTCCAGTACCTGGCCCTGGTACCAA
181  Q K P G K V P K L L I Y S G S T L Q S G
541 CAGAAGCCCGCAAGGTGCCCAAGCTGCTGATCTACAGCGGCAGCACACTGCAATCCGGC
201  V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S
601 GTCCCTTCCCGGTTTTCCGGATCCGGATCCGGCACCGACTTACCCCTGACCATCAGCTCC
221  L Q P E D V A T Y Y C Q Q H N E N P L T
661 CTGCAACCCGAGGACGTGGCCACCTACTACTGTGAGCAGCACAACGAGAACCCCTCACC
241  F G G G T K V E I K G G C 서열 식별 번호:13
721 TTTGGCGCGGAACCAAGGTCGAGATCAAGGGCGGCTGC 서열 식별 번호:78
Cys

```

aagctt 서열 식별 번호: 72

HindIII



도면10

Tctagagccgcccacc 서열 식별 번호: 73

XbaI Kozak

```

1  M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G
1  ATGGAGACCGATACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTTGGGTCCCTGGCAGCACAGGA
신호 펩타이드
21  D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T
61  GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCTCCCTGAGCGCTTCCGTGGGAGATAGGGTGACC
VL
41  I T C R T S R S I S Q Y L A W Y Q Q K P
121  ATCACATGCCGACCTCCAGGTCCATCTCCAGTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGGCC
61  G K V P K L L I Y S G S T L Q S G V P S
181  GGCAAGGTGCCCAAGCTGCTCATCTATAGCGGCAGCACCCCTGCAGAGCGGAGTGCCCTCC
81  R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
241  CGGTTTCCGGATCCGGCTCCGGCACAGACTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCT
101  E D V A T Y Y C Q Q H N E N P L T F G S
301  GAGGATGTCCGCACCTACTACTGCCAACAGCACACGAGAACCCTTGACCTTCGGCGGC
121  G T K V E I K G G G S G G G G Q V Q L V
361  GGAACCAAGSTCGAGATCAAGGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGCCAAGTGCAGCTGGTC
링커
VH
141  Q S G A E V K K P G A T V K I S C K V S
421  CAATCCGGCGCCGAAGTAAAAAGCCCGCGCCACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGTGTCC
161  G F N I K D T Y I H W V Q Q A P G K G L
481  GGCTTCAACATCAAGGACACCTATATCCACTGGGTCCAGCAAGCCCCGAAAAGGCCTG
181  E W M G R I D P A N D N T L Y A S K F Q
541  GAGTGGATGGGACGGATTGACCCCGCCAACGACAACACACTCTATGCTCCAAGTCCAG
201  G R V T I T A D T S T D T A Y M E L S S
601  GGCAGGGTGACAAACACCGCCGACACCGAGCACAGCTTATATGGAGCTGTCTCC
221  L R S E D T A V Y Y C A R G Y G Y Y V F
661  CTCCGGTCCGAGGATACCGCGTCTACTACTGCGCCAGGGGTACGGCTACTAGGTGTTT
241  D H W G Q G T L V T V S S G G C 서열 식별 번호: 14
721  GACCACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAGTGTCCAGCGGAGGCTGC 서열 식별 번호: 10
CYS

```

aagctt 서열 식별 번호: 74

HindIII

## 도면11

Totagagccgccaacc 서열 식별 번호:75

XbaI Kozak

```

1  M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G
1  ATGGAGACCGACACCCCTGCTGCTCTGGGTCCTCCCTGCTGTTGGGTGCCCTGGCAGCACAGGA
신호 펩티드
21  Q V Q L V Q S G A E V K K P G A T V K I
61  CAGGTGCAACITGGTGACAGCGCGCGCCGAGGTCAAGAAACCTGGCGCCACCGTGAAGATC
VH
41  S C K V S G F N I K D T Y I H W V Q Q A
121 AGCTGCAAGGTGTCCGGCTTCAACATCAAGGACACCTACATCCACTGGGTCCAACAAGCC

61  P G K G L E W M G R I D P A N D N T L Y
181 CCCGAAAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGATTGACCCCGCCAACGACAACACCCCTCTAT

81  A S K F Q G R V T I T A D T S T D T A Y
241 GCCAGCAAGTTCAGGGCAGGGTCACCATCACCGCGACACCAGCACCGACACCGCCTAC

101  M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R G Y
301 ATGGAGCTGAGCAGCCTGCGGAGCGAAGACACCGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGGCTAC

121  G Y Y V F D H W G Q G T L V T V S S G G
361 GGCTACTACGTCTTCGACCATTTGGGACAGGGCACCCCTCGTGACAGTGTCCAGCGGAGGA
링커
141  G S G G G G D I Q M T Q S P S S L S A S
421 GGATCCGGCGGAGGAGGAGATATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCCAGCCTGTCCGCTTCC
VL
161  V G D R V T I T C R T S R S I S Q Y L A
481 GTGGGAGATCGGGTGACCATCACATGCAGGACCTCCAGGTCCATCTCCAGTACCTGGCC

181  W Y Q Q K P G K V P K L L I Y S G S T L
541 TGGTACCAACAGAAAGCCCGGCAAGGTGCCCAAGCTGCTGATCTACAGCGGCAGCACACTG

201  Q S G V P S R F S G S G S G T D F T L T
601 CAATCCGGCGTCCCTTCCCGGTTTTCGGATCCGGATCCGGCACCGACTTCACCCGTGAC

221  I S S L Q P E D V A T Y Y C Q Q H N E N
661 ATCAGCTCCCTGCAACCCGAGGACGTGGCCACCTACTACTGTGACAGCAGACAACGAGAAC

241  P L T F G G G T K V E I K G G C
서열 식별 번호:15
721 CCCCTCACCTTTGGCGGCGGAACCAAGGTGCGAGATCAAGGGCGGCTGC
서열 식별 번호:11
CYS

```

aaqctt 서열 식별 번호:76

HindIII

## 도면12a

### Cys-디아바디

리더 서열:

atggaaaccgacaccctgctgctgtgggtgctgctgctgctgggtcccagggtccaccggt 서열 식별 번호: 25  
M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G 서열 식별 번호: 26

5개 aa 링커:

agtgggtggaggaggo 서열 식별 번호:27  
S G G G G 서열 식별 번호: 28

8개 aa 링커:

ggcggaggaggagtgccggaggcggo 서열 식별 번호: 29  
G G G S G G G G 서열 식별 번호:30

시스테인 꼬리:

ggcgggtgc 서열 식별 번호: 31  
G G C 서열 식별 번호: 32

# 도면 12ba

## 미니바디

### 리더 서열:

atggaaacagacaccctgctgctgtgtgggtgctgctgctgtgtgggtccaggtccacccggt 서열 식별 번호: 33  
M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G 서열 식별 번호: 34

### 8개 aa 링커:

ggctccacatccggcggaggctctggcgggtggatctggcggaggcgggtcatcc 서열 식별 번호: 35  
G S T S G G G S G G G S G G G G S S 서열 식별 번호: 36

### IgG1 힌지/링커-CH3 도메인:

gagcctaagtctcgacaaagaccacacacctgtccccccttggcggagggaagcagcggga  
E P K S C D K T H T C P P C G G G S S G  
ggcggatccgggtggccagcctcgggagcctcagggtgtacaccctgacctccctcccgaggac  
G G S G G Q P R E P Q V Y T L P P S R D  
gagctgaccaagaaccagggtgtccctgacctgtctgtgtcaagggttctacccttccgat  
E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D  
atcgccgtggagtgaggagtcacacggccagcctgagaacaactacaagaccaccctcct  
I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P  
gtgtggactccgacggctccttcttctgtactccaagctcacagtggataagtcccg  
V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R  
tggcagcagggcaacgtgttctcctgtcctgtatgcacgaggccctgcacaaccactat  
W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y  
accagaaagtcctgtcctgtctcctggcaag 서열 식별 번호: 37  
T Q K S L S L S P G K 서열 식별 번호: 38

# 도면 12bb

## 힌지 영역:

IgG 힌지 영역의 아미노산 서열 및 변이체

|                       | 상부           | 중간                         | 하부/연장      |
|-----------------------|--------------|----------------------------|------------|
| IgG1 (서열 식별 번호: 53)   | EPKSCDKTHT   | CPPCP                      | APPELLGGP  |
| IgG1v1(서열 식별 번호: 54)  | EPKSCDKTHT   | CPPCP                      | GGSSSGGGSG |
| IgG2.NH(서열 식별 번호: 55) | ERK          | CCVECPPCP                  | APPVA-GP   |
| IgG3 (서열 식별 번호: 56)   | ELKTPLGDTTHT | CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) X3 | APPELLGGP  |
| IgG3v1(서열 식별 번호: 57)  | ELKTPLGDTTHT | CPRCP                      | APPELLGGP  |
| IgG3v2(서열 식별 번호: 58)  | EPKSCDTPPP   | CPRCP                      | APPELLGGP  |
| IgG4 (서열 식별 번호: 59)   | ESKYGPP      | CPSCP                      | APEFLGGP   |
| IgG4v1(서열 식별 번호: 60)  | ESKYGPP      | CPPCP                      | APEFLGGP   |
| IgG2.EH(서열 식별 번호: 79) | ERK          | CCVECPPCP                  | GGSSSGGGSG |

## CH3 도메인:

### hIgG2 CH3 vs hIgG1 CH3 정렬 (아미노산 서열):

hIgG2 CH3 GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMFLDS  
hIgG1 CH3 GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVFLDS  
\*\*\*\*\*:\*;\*\*\*\*\*;\*\*\*

hIgG2 CH3 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 80)

hIgG1 CH3 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK- (서열 식별 번호: 81)

\*\*\*\*\*

## 도면12c

### 유린 VL

```

gatgtccagataaaccagttccatcttttcttgcgtctcctggagaaaccattact
D V Q I N Q S P S F L A A S F G E T I T
ataaattgc aggacaagtaggagtagtagtcaatatatttagcc tggatatcaagagaaacct
I N C R T S R S I S Q Y L A W Y Q E K P
gggaaaactaataagcttcttattctac tctggatccactctgcaatct ggaattccatca
G K T N K L L I Y S G S T L Q S G I P S
aggttcagtgccagtggtatctggtacagatttcactctcaccatcagtgccctggagcct
R F S G S G S G T D F T L T I S G L E P
gaagattttgcaatgtattactgt caacagcataatgaaaaccgctcacg ttccggtgct
E D F A M Y Y C Q Q H N E N P L T F G A
gggaccaagctggagctgaag 서열 식별 번호: 39
G T K L E L K 서열 식별 번호: 40

```

## 도면12d

### huVL

```

gacgtccagataaaccagttccatctctcctgctgcattctgtaggagacagagteacc
D V Q I T Q S P S S L S A S V G D R V T
atcacttgc aggacaagtaggagtagtagtcaatatatttagcc tggatatcagcagaaacca
I T C R T S R S I S Q Y L A W Y Q Q K P
gggaaagtctcctaagctcctgatctat tctggatccactctgcaatct ggagtcccatct
G K V P K L L I Y S G S T L Q S G V P S
cggttcagtgccagtggtatctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcagcct
R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
gaagatgttgcaacttattactgt caacagcataatgaaaaccgctcacg ttccggcgga
E D V A T Y Y C Q Q H N E N P L T F G G
gggaccaaggtggagatcaaa 서열 식별 번호: 41
G T K V E I K 서열 식별 번호: 42

```

도면12e

유린 VH

```

gaggtccagctgcagcagctctggggcagagcttgtgaagccaggggctcagtcagttg
E V Q L Q Q S G A E L V K P G A S V K L
tcctgcacagcttct ggcttcaacattaaagac acctatatacacttcgtgaggcagagg
S C T A S G F N I K D T Y I H F V R Q R
cctgaacagggcctggagtggttggaggattgatcctgcgaatgataatact ttatat
P E Q G L E W I G R I D P A N D N T L Y
gcctcaaaagtccagggcaaggccactataacagcagacacatcatccaacacagcctac
A S K F Q G K A T I T A D T S S N T A Y
atgcacctctgcagcctgacatctctggggacactgccgtctattactgtggtaga ggcttat
M H L C S L T S G D T A V Y Y C G R G Y
ggcttactacgtattttgaccac tggggccaaggcaccactctcacagtctcctca 서열 식별 번호: 43
G Y Y V F D H W G Q G T T L T V S S 서열 식별 번호: 44

```

도면12f

huVH 버전(VH 버전 1에서)

```

gaagtgcagctgggtggaagcggcgggcgccctgggtgcagccggcgccagcctgcgcctg
E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L
agctgcgcggcgagc ggcttcaacattaaagat acctatattcattttgtgcgcagggcg
S C A A S G F N I K D T Y I H F V R Q A
ccgggcaaaaggcctggagtggttggc cgcattgatccggcgacgataaacacc ctgtat
P G K G L E W I G R I D P A N D N T L Y
gcgagcaaatctcagggcaaaagcgaccattagcgggataaccagcaaaaacacgcgtat
A S K F Q G K A T I S A D T S K N T A Y
ctgcagatgaacagcctgcgcggcggaagataaccgcgtgtattattgcggccgc ggcttat
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C G R G Y
ggctattatgtgtttgatcat tggggccaaggcaccctgggtgacccgtgagcagc 서열 식별 번호: 45
G Y Y V F D H W G Q G T L V T V S S 서열 식별 번호: 46

```

도면12g

huVH 버전 b (VH 버전 1에서)

```

gaagtgcagctgggtggaagcggcgggcgccctgggtgcagccggcgccagcctgcgcctg
E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L
agctgcgcggcgagc ggcttcaacattaaagat acctatattcattttgtgcgcagggcg
S C A A S G F N I K D T Y I H F V R Q A
ccgggcaaaaggcctggagtggttggc cgcattgatccggcgacgataaacacc ctgtat
P G K G L E W I G R I D P A N D N T L Y
gcgagcaaatctcagggcaaaagcgaccattagcgggataaccagcaaaaacacgcgtat
A S K F Q G K A T I S A D T S K N T A Y
ctgcagatgaacagcctgcgcggcggaagataaccgcgtgtattattgcggccgc ggcttat
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C G R G Y
ggctattatgtgtttgatcat tggggccaaggcaccctgggtgacccgtgagcagc 서열 식별 번호: 47
G Y Y V F D H W G Q G T L V T V S S 서열 식별 번호: 48

```



도면 12h

huVH 버전 c (VH 버전 2에서)

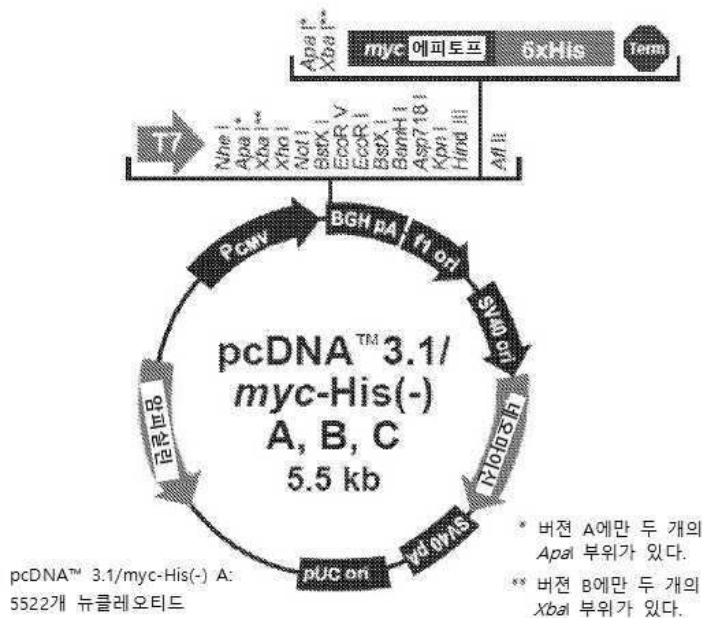
caggatgcagctggtgcagagcggcgcggaagtgaaaaaacggggcgacgctgaaaatt  
Q V Q L V Q S G A E V V K P G A T V K I  
agctcaaaagtgage ggccttaaacattaagaat acctatattcattttgtgcagcgcg  
S C K V S G F N I K D T Y I H F V Q Q A  
ccgggcaaaggcctggaatggattggc egcattgatccggcgaaacgataaacacc ctgtat  
P G K G L E W I G R I D P A N D N T L Y  
gcgagcaaatctcagggaacgaccttaccgcggataccaggaacgataaccgatat  
A S K F Q G K A C A T I T A D T S T D T A Y  
atggaactgagcagcgcagcggagataaccgcggtgtattattgcggccgc ggctat  
M E L S S L R S G D T A V Y Y C G R G Y  
ggctattattgtgttgatcat tggggccagggccttgtgacctgtgagcgc 서울식별번호: 49  
G Y Y V F D H W G Q G C T L V T V S S 서울식별번호: 50

도면 12i

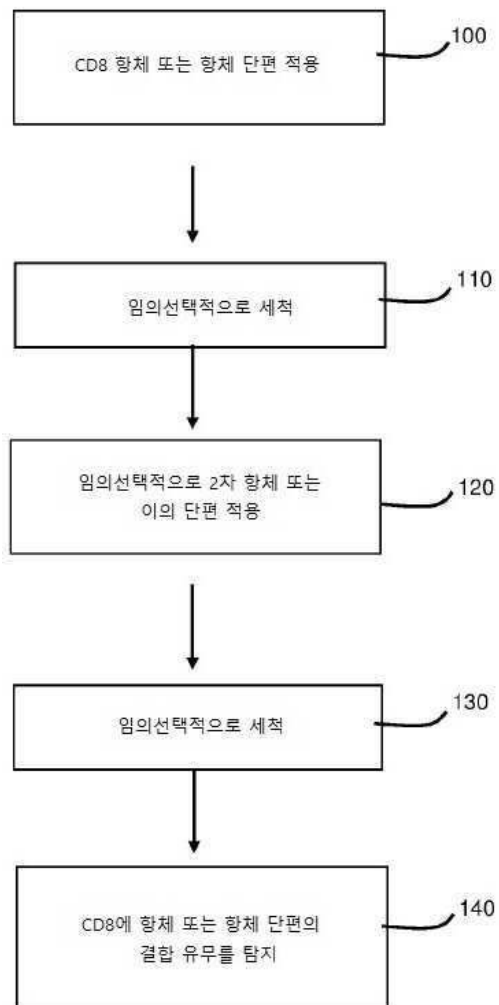
huVH 버전 d (VH 버전 2에서)

cagggtgcagctggtgcagagcgggcggaagtgaaaaaacggggcgacccgtgaaaaatt  
Q V Q L V Q S G A E V K K P G A T T V K I  
agctgc aaagtgcgc ggcttlaacattaaagat acctattgatttgtgcagcaggcg  
S C K V S G F N I K D T Y I H F V Q Q A  
ccggggcaaaggcctggaattggattggc cgcattgatccggcgaacgataacacc ctgtat  
P G K G L E W I G R I D P A N D N T L Y  
cgagacaaatttcagggc aaagcgaccattaccgggataccagcaccgataccggctat  
A S K F Q G K A T I T A D T S T D T A Y  
atggaactgagcagcctgcgcagcgaagataccgcgggtgtattattgcggcgcc ggctat  
M E L S S L R S E D T A V Y Y C G R G Y  
ggctattatgtgtttgatcat tggggcagggcaccctggtgacggtgagcagc 서열 식별 번호: 51  
G Y Y V F D H W G Q G T L V T V S 서열 식별 번호: 52

도면 13



도면14



도면15

IAB22M  $\gamma$ 2 EH1 (N-에서 C-말단 방향으로)

항-CD8 가변 경쇄(VL) 서열

DVQITQSPSSLSASVGDRTITCRTSRISQYLAWYQQKPGKVPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS  
SLQPEDVATYYCQQHNNENPLTFGGGTKVEIK (서열 식별 번호: 82)

링커

GSTSGGGSGGGSGGGSS (서열 식별 번호: 83)

항-CD8 가변 중쇄(VH) 서열

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHFVRQAPGKGLEWIGRIDPANDNTLYASKFQGKATISADTSK  
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCGRGYGYVFDHWGQGLTVTVSS (서열 식별 번호: 84)

전체 힌지 (EH1)

ERKCCVECPPCPGGGSSGGGSG (서열 식별 번호: 85)

상부 힌지

ERK (서열 식별 번호: 86)

코어 힌지

CCVECPPCP (서열 식별 번호: 87)

하부 힌지

GGGSSGGGSG (서열 식별 번호: 88)

인간 IgG2 CH3

GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKLTVDK  
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 89)

도면16

IAB22M  $\gamma$ 2 EH2 (N-에서 C-말단 방향으로)

항-CD8 가변 경쇄(VL) 서열

DVQITQSPSSLSASVGDRTITCRTSRISQYLAWYQQKPGKVPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFLT  
LTISSLQPEDVATYYCQQHNNENPLTFGGGTKVEIK (서열 식별 번호: 82)

링커

GSTSGGGSGGGSGGGSS (서열 식별 번호: 83)

항-CD8 가변 중쇄(VH) 서열

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHFVRQAPGKGLEWIGRIDPANDNTLYASKFQGKATISA  
DTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCGRGYGYVFDHWGQGLTVTVSS (서열 식별 번호: 84)

전체 힌지 (EH2)

ERKSCVECPPCPGGGSSGGGSG (서열 식별 번호: 90)

상부 힌지

ERK (서열 식별 번호: 86)

코어 힌지

SCVECPPCP (서열 식별 번호: 91)

하부 힌지

GGGSSGGGSG (서열 식별 번호: 88)

인간 IgG2 CH3

GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKLT  
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 89)

도면17a

IAB22M  $\gamma$ 1 EH1 (N-에서 C-말단 방향으로)

항-CD8 가변 경쇄(VL) 서열  
DVQITQSPSSLSASVGDRTITCRTSRISQYLAWYQQKPKGVKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE  
DVATYYCQQHNNENPLTFGGGTKVEIK (서열 식별 번호: 82)

링커  
GSTSGGGSGGGSGGGSS (서열 식별 번호: 83)

항-CD8 가변 중쇄(VH) 서열  
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHFVRQAPGKGLEWIGRIDPANDNTLYASKFQGKATISADTSKNTAY  
LQMNSLRAEDTAVYYCGRGYGYVFDHWGQGLTVTVSS (서열 식별 번호: 84)

전체 힌지 (EH1)  
EPKSCDKTHTCPPCGGGSGGGSG (서열 식별 번호: 92)

상부 힌지  
EPKSCDKTHT (서열 식별 번호: 93)

코어 힌지  
CPPC (서열 식별 번호: 94)

하부 힌지  
GGGSGGGSG (서열 식별 번호: 88)

인간 IgG1 CH3 (G1m1 동종이인자형)  
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 95)

인간 IgG1 CH3 (nG1m1 동종이인자형)  
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 96)

도면17b

IAB22M  $\gamma$ 2 NH1 (N-에서 C-말단 방향으로)

항-CD8 가변 경쇄(VL) 서열  
DVQITQSPSSLSASVGDRTITCRTSRISQYLAWYQQKPKGVKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL  
QPEDVATYYCQQHNNENPLTFGGGTKVEIK (서열 식별 번호: 82)

링커  
GSTSGGGSGGGSGGGSS (서열 식별 번호: 83)

항-CD8 가변 중쇄(VH) 서열  
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHFVRQAPGKGLEWIGRIDPANDNTLYASKFQGKATISADTSKN  
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCGRGYGYVFDHWGQGLTVTVSS (서열 식별 번호: 84)

전체 힌지 (NH1)  
ERKCCVECPPCAPPVAGP (서열 식별 번호: 97)

상부 힌지  
ERK (서열 식별 번호: 86)

코어 힌지  
CCVECPPCP (서열 식별 번호: 87)

하부 힌지  
APPVAGP (서열 식별 번호: 98)

인간 IgG2 CH3  
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR  
RWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 89)

도면17c

IAB22M  $\gamma$ 2 NH2 (N-에서 C-말단 방향으로)

항-CD8 가변 경쇄(VL) 서열

DVQITQSPSSLSASVGDRTTTCRTSRISQYLAWYQQKPGKVPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS  
SLQPEDVATYYCQQHNENPLTFGGGTKVEIK (서열 식별 번호: 82)

링커

GSTSGGGSGGGSGGGSS (서열 식별 번호: 83)

항-CD8 가변 중쇄(VH) 서열

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHFVRQAPGKGLEWIGRIDPANDNTLYASKFQGKATISADTSK  
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCGRGYGYVFDHWGQGLTVTVSS (서열 식별 번호: 84)

전체 힌지 (NH2)

ERKSCVECPPCPAPPVAGP (서열 식별 번호: 99)

상부 힌지

ERK (서열 식별 번호: 86)

코어 힌지

SCVECPPCP (서열 식별 번호: 91)

하부 힌지

APPVAGP (서열 식별 번호: 98)

인간 IgG2 CH3

GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDK  
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 89)

도면18

전체 힌지 N-에서 C-말단 방향 (서열 식별 번호: 92)

E P K S **C** D K T H T **C** P P **C** G G G S S G G G S G

상부 힌지

서열 식별 번호: 93

코어 힌지

서열 식별 번호: 94

하부 힌지

서열 식별 번호: 88

전체 힌지 N-에서 C-말단 방향 (서열 식별 번호: 100)

E P K S **S** D K T H T **C** P P **C** P P **C** G G G S S G G G S G

상부 힌지

서열 식별 번호: 101

코어 힌지

서열 식별 번호: 102

하부 힌지

서열 식별 번호: 88

전체 힌지 N-에서 C-말단 방향 (서열 식별 번호: 120)

E P K S **S** D K T H T **C** P P **C** V E **C** P P **C** G G G S S G G G S G

상부 힌지

서열 식별 번호: 101

코어 힌지

서열 식별 번호: 105

하부 힌지

서열 식별 번호: 88



도면19a

IAB22M  $\gamma$ 1 EH3 (N-에서 C-말단 방향으로)

항-CD8 가변 경쇄(VL) 서열  
 DVQITQSPSSLSASVGDRTTTCRTSRISQYLAWYQQKPGKVPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDV  
 VATYYCQQHNENPLTFGGGKVEIK (서열 식별 번호: 82)

링커  
 GSTSGGGSGGGSGGGSS (서열 식별 번호: 83)

항-CD8 가변 중쇄(VH) 서열  
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHFVRQAPGKGLEWIGRIDPANDNTLYASKFQGKATISADTSKNTAYLQ  
 MNSLRAEDTAVYYCGRGYGYVFDHWGQGLTVTVSS (서열 식별 번호: 84)

전체 힌지 (EH3)  
 EPKSSDKTHTCPPCPPCGGGSGGGSG (서열 식별 번호: 100)

상부 힌지  
 EPKSSDKTHT (서열 식별 번호: 101)

코어 힌지  
 CPPCPPC (서열 식별 번호: 102)

하부 힌지  
 GGGSSGGSG (서열 식별 번호: 88)

인간 IgG1 CH3 (G1m1 동종이인자형)  
 GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  
 NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 95)

인간 IgG1 CH3 (nG1m1 동종이인자형)  
 GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  
 NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 96)

도면19b

IAB22M  $\gamma$ 1 EH5 (N-에서 C-말단 방향으로)

항-CD8 가변 경쇄(VL) 서열  
 DVQITQSPSSLSASVGDRTTTCRTSRISQYLAWYQQKPGKVPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDV  
 ATYYCQQHNENPLTFGGGKVEIK (서열 식별 번호: 82)

링커  
 GSTSGGGSGGGSGGGSS (서열 식별 번호: 83)

항-CD8 가변 중쇄(VH) 서열  
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHFVRQAPGKGLEWIGRIDPANDNTLYASKFQGKATISADTSKNTAYLQ  
 MNSLRAEDTAVYYCGRGYGYVFDHWGQGLTVTVSS (서열 식별 번호: 84)

전체 힌지 (EH5)  
 EPKSSDKTHTCPPCPPCGGGSGGGSG (서열 식별 번호: 103)

상부 힌지  
 EPKSSDKTHT (서열 식별 번호: 101)

코어 힌지  
 CPPCPPC (서열 식별 번호: 104)

하부 힌지  
 GGGSSGGSG (서열 식별 번호: 88)

인간 IgG1 CH3 (G1m1 동종이인자형)  
 GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  
 NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 95)

인간 IgG1 CH3 (nG1m1 동종이인자형)  
 GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  
 NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 96)

도면19c

항-CD8 가변 경쇄(VL) 서열  
DVQITQSPSSLSASVGDRTITCRTSRISQYLAWYQQKPKGVKPLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE  
DVATYYCQQHNENPLTFGGGTKVEIK (서열 식별 번호: 82)

링커  
GSTSGGGSGGGSGGGSS (서열 식별 번호: 83)

항-CD8 가변 중쇄(VH) 서열  
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHFVRQAPGKGLEWIGRIDPANDNTLYASKFQGKATISADTSKNTAYL  
QMNSLRAEDTAVYYCGRGYGYVFDHWGQGLTVTVSS (서열 식별 번호: 84)

전체 힌지 (EH6)  
ELKTPLGDTTHTCVCPCPGGGSSGGGSG (서열 식별 번호: 106)

상부 힌지  
ELKTPLGDTTHT (서열 식별 번호: 107)

코어 힌지  
CVCPCPC (서열 식별 번호: 108)

하부 힌지  
GGGSSGGGSG (서열 식별 번호: 88)

인간 IgG1 CH3 (G1m1 동종이인자형)  
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  
GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 95)

인간 IgG1 CH3 (nG1m1 동종이인자형)  
GQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 96)

도면19d

IAB22M  $\gamma 3/\gamma 1$  EH7 (N-에서 C-말단 방향으로)

항-CD8 가변 경쇄(VL) 서열  
DVQITQSPSSLSASVGDRTITCRTSRISQYLAWYQQKPKGVKPLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE  
DVATYYCQQHNENPLTFGGGTKVEIK (서열 식별 번호: 82)

링커  
GSTSGGGSGGGSGGGSS (서열 식별 번호: 83)

항-CD8 가변 중쇄(VH) 서열  
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHFVRQAPGKGLEWIGRIDPANDNTLYASKFQGKATISADTSKNTAY  
LQMNSLRAEDTAVYYCGRGYGYVFDHWGQGLTVTVSS (서열 식별 번호: 84)

전체 힌지 (EH7)  
ELKTPLGDTTHTCPPCPPCGGGSSGGGSG (서열 식별 번호: 109)

상부 힌지  
ELKTPLGDTTHT (서열 식별 번호: 107)

코어 힌지  
CPPCPPC (서열 식별 번호: 102)

하부 힌지  
GGGSSGGGSG (서열 식별 번호: 88)

인간 IgG1 CH3 (G1m1 동종이인자형)  
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 95)

인간 IgG1 CH3 (nG1m1 동종이인자형)  
GQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 96)

도면19e

IAB22M  $\gamma 3/\gamma 1$  EH8 (N-에서 C-말단 방향으로)

항-CD8 가변 경쇄(VL) 서열  
DVQITQSPSSLSASVGDRTITCRTSRISQYLAWYQQKPGKVPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED  
VATYYCQQHNENPLTFGGGTKEIK (서열 식별 번호: 82)

링커  
GSTSGGGSGGGSGGGSS (서열 식별 번호: 83)

항-CD8 가변 중쇄(VH) 서열  
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSNIKDTYIHFRQAPGKGLEWIGRIDPANDNTLYASKFQGGKATISADTSKNTAYLQ  
MNSLRAEDTAVYYCGRGYGYVFDHWGQGTTLTVSS (서열 식별 번호: 84)

전체 힌지 (EH8)  
ELKTPLGDTTHTCPPCPPPCPGGGSGGGSG (서열 식별 번호: 110)

상부 힌지  
ELKTPLGDTTHT (서열 식별 번호: 107)

코어 힌지  
CPPCPPPC (서열 식별 번호: 104)

하부 힌지  
GGGSGGGSG (서열 식별 번호: 88)

인간 IgG1 CH3 (G1m1 동종이인자형)  
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  
NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 95)

인간 IgG1 CH3 (nG1m1 동종이인자형)  
GQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  
GNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 96)

도면20

IAB22M  $\gamma 1$  EH2 (N-에서 C-말단 방향으로)

항-CD8 가변 경쇄(VL) 서열  
DVQITQSPSSLSASVGDRTITCRTSRISQYLAWYQQKPGKVPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIT  
SSLQPEDVATYYCQQHNENPLTFGGGTKEIK (서열 식별 번호: 82)

링커  
GSTSGGGSGGGSGGGSS (서열 식별 번호: 83)

항-CD8 가변 중쇄(VH) 서열  
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSNIKDTYIHFRQAPGKGLEWIGRIDPANDNTLYASKFQGGKATISADT  
SKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCGRGYGYVFDHWGQGTTLTVSS (서열 식별 번호: 84)

전체 힌지 (EH2) EPKSSDKTHTCPPCGGGSGGGSG (서열 식별 번호: 111)

상부 힌지  
EPKSSDKTHT (서열 식별 번호: 101)

코어 힌지  
CPPC (서열 식별 번호: 94)

하부 힌지  
GGGSGGGSG (서열 식별 번호: 88)

인간 IgG1 CH3 (G1m1 동종이인자형)  
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD  
KSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 95)

인간 IgG1 CH3 (nG1m1 동종이인자형)  
GQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD  
KSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 96)

## 도면21

IAB22M 가변 경쇄(VL) 및 중쇄(VH) 서열

VL DVQITQSPSSLSASVGDRTTTCRTSRSSISQYLAWYQQKPGKVPKLLIYSGSTL  
QSGVPSRFSGSGSGDFTLTISLQPEDVATYYCQQHNENPLTFGGGTKVEIK (서열 식별 번호: 82)

VH EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHFVRQAPGKGLEWIGRIDPA  
NDNTLYASKFQGKATISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCGRGYGYVFDHW GQGTLVTSS (서열 식별 번호: 84)

## 도면22

링커 서열:

|          |       |                 |
|----------|-------|-----------------|
| GGGGS    | 5 aa  | (서열 식별 번호: 115) |
| GGGGS    | 10 aa | (서열 식별 번호: 114) |
| GGGGS    | 15 aa | (서열 식별 번호: 113) |
| GSTSGGGS | 12 aa | (서열 식별 번호: 112) |
| GSTSGGGS | 18 aa | (서열 식별 번호: 83)  |

## 도면23a

전체 힌지:

|                                | 상부                         | 코어                         | 하부                        |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 인간 IgG1 NH1<br>(서열 식별 번호: 116) | EPKSCDKTHT (서열 식별 번호: 93)  | CPPCP (서열 식별 번호: 122)      | APELLGGP (서열 식별 번호: 123)  |
| 인간 IgG1 EH1<br>(서열 식별 번호: 92)  | EPKSCDKTHT (서열 식별 번호: 93)  | CPPC (서열 식별 번호: 94)        | GGGSSGGGSG (서열 식별 번호: 88) |
| 인간 IgG1 NH2<br>(서열 식별 번호: 117) | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호: 101) | CPPCP (서열 식별 번호: 122)      | APELLGGP (서열 식별 번호: 123)  |
| 인간 IgG1 EH2<br>(서열 식별 번호: 111) | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호: 101) | CPPC (서열 식별 번호: 94)        | GGGSSGGGSG (서열 식별 번호: 88) |
| 인간 IgG1 NH3<br>(서열 식별 번호: 118) | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호: 101) | CPPCPPC (서열 식별 번호: 102)    | APELLGGP (서열 식별 번호: 123)  |
| 인간 IgG1 EH3<br>(서열 식별 번호: 100) | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호: 101) | CPPCPPC (서열 식별 번호: 102)    | GGGSSGGGSG (서열 식별 번호: 88) |
| 인간 IgG1 NH4<br>(서열 식별 번호: 119) | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호: 101) | CPPCVCPPC (서열 식별 번호: 105)  | APELLGGP (서열 식별 번호: 123)  |
| 인간 IgG1 EH4<br>(서열 식별 번호: 120) | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호: 101) | CPPCVCPPC (서열 식별 번호: 105)  | GGGSSGGGSG (서열 식별 번호: 88) |
| 인간 IgG1 NH5<br>(서열 식별 번호: 121) | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호: 101) | CPPCPPCPPC (서열 식별 번호: 104) | APELLGGP (서열 식별 번호: 123)  |
| 인간 IgG1.EH5<br>(서열 식별 번호: 103) | EPKSSDKTHT (서열 식별 번호: 101) | CPPCPPCPPC (서열 식별 번호: 104) | GGGSSGGGSG (서열 식별 번호: 88) |



## 도면23b

전체 힌지:

| 인간 IgG2 NH1    | 상부                          | 코어                      | 하부                      |
|----------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| (서열 식별 번호: 97  | ERK (서열 식별 번호: 86           | CCVECPPCP (서열 식별 번호: 87 | APPVAGP (서열 식별 번호: 98   |
| 인간 IgG2 EH1    |                             |                         |                         |
| (서열 식별 번호: 85  | ERK (서열 식별 번호: 86           | CCVECPPCP (서열 식별 번호: 87 | GGSSGGGSG (서열 식별 번호: 88 |
| 인간 IgG2 NH2    |                             |                         |                         |
| (서열 식별 번호: 99  | ERK (서열 식별 번호: 86           | SCVECPPCP (서열 식별 번호: 91 | APPVAGP (서열 식별 번호: 98   |
| 인간 IgG2 EH2    |                             |                         |                         |
| (서열 식별 번호: 90  | ERK (서열 식별 번호: 86           | SCVECPPCP (서열 식별 번호: 91 | GGSSGGGSG (서열 식별 번호: 88 |
| IgG3/IgG1 EH6  |                             |                         |                         |
| (서열 식별 번호: 106 | ELKTPLGDTTHT (서열 식별 번호: 107 | CVECPPC (서열 식별 번호: 108  | GGSSGGGSG (서열 식별 번호: 88 |
| IgG3/IgG1 EH7  |                             |                         |                         |
| (서열 식별 번호: 109 | ELKTPLGDTTHT (서열 식별 번호: 107 | CPPCPPC (서열 식별 번호: 102  | GGSSGGGSG (서열 식별 번호: 88 |
| IgG3/IgG1 EH8  |                             |                         |                         |
| (서열 식별 번호: 110 | ELKTPLGDTTHT (서열 식별 번호: 107 | CPPCPPCP (서열 식별 번호: 104 | GGSSGGGSG (서열 식별 번호: 88 |
| IgG4 NH        |                             |                         |                         |
| (서열 식별 번호: 124 | ESKYGPP (서열 식별 번호: 126      | CPPCP (서열 식별 번호: 122    | APFFLGGP (서열 식별 번호: 127 |
| IgG4 EH        |                             |                         |                         |
| (서열 식별 번호: 125 | ESKYGPP (서열 식별 번호: 126      | CPPCP (서열 식별 번호: 122    | GGSSGGGSG (서열 식별 번호: 88 |

## 도면24

CH3 도메인:

인간 IgG1 CH3 (G1m1 동종이인자형)

GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKI  
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 95

인간 IgG1 CH3 (nG1m1 동종이인자형)

GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD  
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 96

인간 IgG2 CH3 GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVD  
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 89

인간 IgG3 CH3 GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPMLDSDGSFFLYSKLTVD  
KSRWQQGNIFSCSVMHEALHNHFTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 128

인간 IgG4 CH3 GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVD  
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (서열 식별 번호: 129



도면25

비교 정렬 IAB22M γ1 EH1 (M1) (서열 식별 번호: 130 vs IAB22M γ1 EH3 (M1) (서열 식별 번호: 131, 상이한 것은 네모상자로 표시됨

```

IAB22M γ1 EH1 (M1) METDTILLWVLLWVPGSTGVDVQITQSPSSLSASVCDRVTTTCRTSRISISQYLAWYQQK 60
IAB22M γ1 EH3 (M1) METDTILLWVLLWVPGSTGVDVQITQSPSSLSASVCDRVTTTCRTSRISISQYLAWYQQK 60
IAB22M γ1 EH1 (M1) GRVPEKLLIYSCSTLQSCVPSRFSGCSGCTDFTLTISLQPEVATYYCQQHNENPLTFGG 120
IAB22M γ1 EH3 (M1) GRVPEKLLIYSGSTLQSCVPSRFSGCSGCTDFTLTISLQPEVATYYCQQHNENPLTFGG 120
IAB22M γ1 EH1 (M1) GTRVSIKSTSGCGSGCGSGCGSGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFINIKDTYIH 180
IAB22M γ1 EH3 (M1) GTRVSIKSTSGCGSGCGSGCGSGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFINIKDTYIH 180
IAB22M γ1 EH1 (M1) FVRQAPGKGLEWIGRIDPANDNTLYASKFQCKATISADTSKNTAYLQMNSLRADTAVYY 240
IAB22M γ1 EH3 (M1) FVRQAPGKGLEWIGRIDPANDNTLYASKFQCKATISADTSKNTAYLQMNSLRADTAVYY 240
IAB22M γ1 EH1 (M1) CCRGYCYIYFDHWGQGITLVTSSEPKS C DKHTICF --- PCGGSSGGGSGGQPREPQVYT 297
IAB22M γ1 EH3 (M1) CCRGYCYIYFDHWGQGITLVTSSEPKS S DKHTICF PCP PCGGSSGGGSGGQPREPQVYT 300
IAB22M γ1 EH1 (M1) LPFSR DEL TKMQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSKL 357
IAB22M γ1 EH3 (M1) LPFSR EEM TKMQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSKL 360
IAB22M γ1 EH1 (M1) TVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG R 394 (서열 식별 번호: 130
IAB22M γ1 EH3 (M1) TVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG - 396 (서열 식별 번호: 131

```

도면26a

IAB22M γ1 EH3 (M1), CDR 영역은 Chothia 정의에 의해 특정됨 (서열 식별 번호: 131

```

atggagacagataccctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgcccggtccacaggo
M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G
신호 펩티드 서열
gatgtgcagatcacacagagccctagcagcctgagcgccagcgtgggagatagagtcacc
D V Q I T Q S P S S L S A S V G D R V T
VL
Atcacatgaggaccagcagaagcattagccagtagcctggcctgggtaccagcaaaagccc
I T C R T S R S I S Q Y L A W Y Q Q K P
LCDR1
Ggcaagggtgcccaagctgctgatctac agcggctccaccctgcagagc ggcgtgccagc
G K V P K L L I Y S G S T L Q S G V P S
LCDR2
agattctccggctccggaagcgccacagactttaccctgaccatctcctccctgcagccc
R F S G S G S G I D F T L T I S S L Q P
gaggatgtgcacactactactgc cagcagcacaacgaaaacccctgaca ttggcggc
E D V A T Y Y C Q Q H N E N P L T F G G
LCDR3
ggcaccaaggtggagatcaag ggcagcaccagcgggtggaggaagtggagtggaagtga
G T K V E I K G S T S G G G S G G G S G

```

도면26b

ggcaccaagggtggagatcaag ggcagcaccagcgggtggaggaagtggaggtggaagtgga  
G T K V E I K G S T S G G G S G G G S G

링커

Ggaggcgggaagcagc gaggtgcagctggtggagagtggaggactggtgcagcccga  
G G G S S E V Q L V E S G G G L V Q P G

링커

VH

Ggcagcctgagactgagctgtgctgcctcc ggattcaatatcaaggacacc tacatccac  
G S L R L S C A A S G F N I K D T Y I H

HCDR1

ttcgtgagacaggccccggcaagggaactggagtggattggaaggatc gaccccgccaac  
F V R Q A P G K G L E W I G R I D P A N

HCDR2

gacaac accctgtacgccagcaaattccagggcaaggccacaatcagcgccgacaccagc  
D N T L Y A S K F Q G K A T I S A D T S

HCDR2

aagaacaccgcctatctgcagatgaactccctgagagccgaggacacagccgtgtactac  
K N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y

도면26c

tgcggcagg **ggctacggctattacgtgttcgaccac** tggggccagggcaccctggtgaca  
 C G R **G Y C Y Y V F D H** W G Q G T L V T  
 HCDR3  
 gtgagcagg **gaacccaagagctccgacaagaccacacc** **tgtcccccttgccctccttgt**  
 V S S **E P K S S D K T H T** **C P P C P P C**  
 상부 힌지 코어 힌지  
**ggcggaggaagctccggaggcggaagcggag** **gacagcctaggagccccaggtgtatacc**  
**G G G S S G G G S G** **G Q P R E P Q V Y T**  
 하부 힌지 CH3  
 ctccccccctccagggaagagatgaccaagaaccaggtgagcctgacctgcctcgtgaag  
 L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K  
 ggcttttatccctccgatatcgccgtggagtgggagagcaacggccagcctgagaacaat  
 G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N  
 tacaagaccacccccctgtgctggactccgatggcagcttcttccctgtattccaagctg  
 Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L  
 accgtcgacaagtcaggtggcaacagggcaacgtcttcagctgcagcgtgatgcaagag  
 T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E  
 gccctgcacaatcactacacccagaagtcctctccctgagccccggctga (서열 식별 번호: 132  
 A L H N H Y T Q K S L S L S P G Stop (서열 식별 번호: 131

도면27a

IAB22M  $\gamma$ 1 EH5 (M1) (서열 식별 번호: 133

```

atggagacagacacccctcctcctgtgggtgctgctgctgctgggtgcccggatccaccgga
M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G
gacgtgcagatcacacagagccccagctccctgtccgctagcgtggcgacagagtacc
D V Q I T Q S P S S L S A S V G D R V T
atcacctgcaggaccagcaggagcatctcccagtagctcgttggtaccagcagaagcct
I T C R T S R S I S Q Y L A W Y Q Q K P
ggcaaggtgcccagctgctgatttacagcggatccacccctgcagagcggcgtgcctagc
G K V P K L L I Y S G S T L Q S G V P S
aggtttagcggcagcggatccggaacagacttcaccctgaccatcagcagcctgcagcct
R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
gaagatgtggccacctactactgtcagcagcacaacgaaaacccctcaccttcggcggc
E D V A T Y Y C Q Q H N E N P L T F G G
ggcacaaggtggaaatcaagggcagcacctccggaggaggcagcggcggaggcagcgga
G T K V E I K G S T S G G G S G G G S G
ggcggcggctccagcgaagtgcagctggctcgagagcggaggcggactggtgcaaccggga
G G G S S E V Q L V E S G G G L V Q P G
ggaagcctgaggctgagctgtgccgccagcggcttcaacatcaaggacacatacattcac
G S L R L S C A A S G F N I K D T Y I H
tttgtgaggcaggctcctggaaagggcctggagtggatcggcagaatcgaccccgctaac
F V R Q A P G K G L E W I G R I D P A N
gacaacaccctgtacgccagcaagttccagggcaaggccaccatctccgccgacacaagc

```

도면27b

D N T L Y A S K F Q G K A T I S A D T S  
aagaataaccgcctacotgcagatgaactccctgagggccgaggataaccgcctgtactac  
K N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y  
tgccggcaggggtatggctactacgtgtttgaccactggggccagggcacactggtgaca  
C G R G Y G Y Y V F D H W G Q G T L V T  
gtgagctccgagcccaagagctccgacaagacacacacotgcctccttgcccccttgt  
V S S E P K S S D K T H T C P P C P P C  
cctccctgtggaggaggaagcagcggaggaagcggcgacagccagagagcctcaa  
P P C G G G S S G G G S G G Q P R E P Q  
gtgtataccotgccccctccagggaagagatgaccaagaaccaggtgagcctgacatgc  
V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C  
ctggtcaaaggcttctaccccagcgatatgtgtgtggagtgaggagcaacggccagccc  
L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P  
gagaacaactacaagaccacacccccctcctggatagcgatggcagcttcttctgtac  
E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y  
agcaagctgaccgtggacaagtccaggtggcagcagggcaacgtcttctcctgcagcgtg  
S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V  
atgcacgaggtctgtcataeccactacacacagaagtccctcagcctgagccctggatga (서열 식별 번호: 136  
M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G 중지 (서열 식별 번호: 133



도면28a

IAB22M γ1 EH7 (M1) (서열 식별 번호: 137

atggagacagacaccctcctcctgtgggtgctgctgctgtgggtgcccgatccaccgga  
M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G  
gacgtgcagatcacacagagccccagctccctgtccgctagcgtggcgacagagtgacc  
D V Q I T Q S P S S L S A S V G D R V T  
atcacctgcaggaccagcaggagcatctcccagtacctcgcttggtaccagcagaagcct  
I T C R T S R S I S Q Y L A W Y Q Q K P  
ggcaaggtgcccaagctgctgatttacagcggatccaccctgcagagcggcgctgcctagc  
G K V P K L L I Y S G S T L Q S G V P S  
aggttttagcggcagcggatccggaacagacttcaccctgaccatcagcagcctgcagcct  
R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P  
gaagatgtggccacctactactgtcagcagcacaacgaaaacccctcaccttcggcggc  
E D V A T Y Y C Q Q H N E N P L T F G G  
ggcacaaaggtggaaatcaagggcagcacctccggaggaggcagcggcgaggcagcggga  
G T K V E I K G S T S G G G S G G G S G  
ggcggcggtccagcgaagtgcagctggtcgagagcggaggcggactggtgcaaccggga  
G G G S S E V Q L V E S G G G L V Q P G  
ggaagcctgaggctgagctgtgccgccagcggcttcaacatcaaggacacatacattcac  
G S L R L S C A A S G F N I K D T Y I H  
tttgtgaggcaggctcctggaaaggcctggagtggatcggcagaatcgaccccgctaac  
F V R Q A P G K G L E W I G R I D P A N  
gacaacaccctgtacgccagcaagttccagggaaggccaccatctccgcgcacacaagc

도면28b

D N T L Y A S K F Q G K A T I S A D T S  
aagaataaccgcctacctgcagatgaactccctgagggccgaggataaccgcctgtactac  
K N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y  
tgcggcaggggctatggctactacgtgtttgaccactggggccagggcacactggtgaca  
C G R G Y G Y Y V F D H W G Q G T L V T  
gtgagctccgagctgaagacacotctgggcgacacaacacacacactgcccccttgtcct  
V S S E L K T P L G D T T H T C P P C P  
ccctgtggaggaggaagcagcggaggaggaagcggcggacagcccagagagcctcaagtg  
P C G G G S S G G G S G G Q P R E P Q V  
tataccctgccccctccaggggaagagatgaccaagaaccaggtgagcctgacatgcctg  
Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L  
gtcaaaggcttctaccccagcgatattgctgtggagtgggagagcaacggccagcccag  
V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E  
Aacaactacaagaccacaccccccgctcctggatagcgatggcagcttcttctcgtacagc  
N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S  
aagctgaccgtggacaagtccaggtggcagcagggcaacgtcttctcctgcagcgtgatg  
K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M  
cacgaggctctgcataaccactacacacagaagtcctcagcctgagccctggatga (서열 식별 번호: 138)  
H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G 중지 (서열 식별 번호: 137)

도면29a

IAB22M γI EH8 (M1) (서열 식별 번호: 139

atggagacagacaccctcctcctgtgggtgctgctgctgctgggtgcccggatccaccgga  
M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G  
gacgtgcagatcacacagagccccagctccctgtccgctagcgtggcgacagagtgacc  
D V Q I T Q S P S S L S A S V G D R V T  
atcacctgcaggaccagcaggagcatctcccagtagctcgcttggtaccagcagaagcct  
I T C R T S R S I S Q Y L A W Y Q Q K P  
ggcaaggtgcccaagctgctgatttacagcggatccaccctgcagagcggcgtgcctagc  
G K V P K L L I Y S G S T L Q S G V P S  
aggttttagcggcagcggatccggaacagacttcaccctgaccatcagcagcctgcagcct  
R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P  
gaagatgtggccacctactactgtcagcagcacaacgaaaacccccctcaccttcggcggc  
E D V A T Y Y C Q Q H N E N P L T F G G  
ggcacaaaggtggaaatcaagggcagcacctccggaggaggcagcggcggaggcagcgga  
G T K V E I K G S T S G G G S G G G S G  
ggcggcggctccagcgaagtgcagctggtcgagagcggaggcggactggtgcaaccggga  
G G G S S E V Q L V E S G G G L V Q P G  
ggaagcctgaggctgagctgtgccgccagcggcttcaacatcaaggacacatacattcac  
G S L R L S C A A S G F N I K D T Y I H  
tttgtgaggcaggctcctggaaaggcctggagtggatcggcagaatcgaccccgctaac  
F V R Q A P G K G L E W I G R I D P A N  
gacaacaccctgtacgccagcaagttccagggcaaggccaccatctccgccgacacaagc

도면29b

D N T L Y A S K F Q G K A T I S A D T S  
aagaataaccgcctacctgcagatgaactccctgagggccgaggataccgccgtgtactac  
K N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y  
tgccgcaggggctatggctactacgtgtttgaccactggggccagggcacactggtgaca  
C G R G Y G Y Y V F D H W G Q G T L V T  
gtgagctccgagctgaagacacctctgggcgacacaacacacacctgccctccttgcccc  
V S S E L K T P L G D T T H T C P P C P  
ccttgctcctccctgtggaggaggaagcagcggaggaggaagcggcgacagcccagagag  
P C P P C G G G S S G G G S G G Q P R E  
cctcaagtgtataccctgccccctccagggaagagatgaccaagaaccagggtgagcctg  
P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L  
acatgcctgggtcaaaggcttctaccccagcgatattgctgtggagtgggagagcaacggc  
T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G  
cagcccgagaacaactacaagaccacacccccgcctggatagcgatggcagcttcttc  
Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F  
ctgtacagcaagctgaccgtggacaagtccaggtggcagcagggcaacgtcttctcctgc  
L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C  
agcgtgatgcacgaggctctgcataaccactacacacagaagtccctcagcctgagccct  
S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P  
ggatga (서열 식별 번호: 148

G 중지 (서열 식별 번호: 139

도면30a

IAB22M  $\gamma$ 2 EH2 (M1) (서열 식별 번호: 141)

atggaaacccgacacactgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtccctggctccaccgga  
M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G  
gacgtccagatcacacagagccccagcagcctgtccgccagcgtgggagacagggtgacc  
D V Q I T Q S P S S L S A S V G D R V T  
atcacctgcaggaccagcagatccatctcccagtatctggcctggtaccaacagaagccc  
I T C R T S R S I S Q Y L A W Y Q Q K P  
ggcaagggtcccaaaactgctgatctacagcggctccaccctgcagtccggcgtgcctagc  
G K V P K L L I Y S G S T L Q S G V P S  
aggttctccggcagcggatccggcaccgacttcaccctgaccatcagctccctgcagcct  
R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P  
gaggacgtggctacctaactactgccaacagcacaacgagaacccccctgacctttggaggc  
E D V A T Y Y C Q Q H N E N P L T F G G  
ggcaccaagggtggaaatcaagggcagcaccagcggcggagggaagcggaggaggatccgga  
G T K V E I K G S T S G G G S G G G S G  
ggaggcgggaagctccgaggtgcagctggtggaaagcggcggcggactggtgcagcctgga  
G G G S S E V Q L V E S G G G L V Q P G  
ggaagcctcagactgagctgtgccgccagcggattcaacatcaaagacacctacattcat  
G S L R L S C A A S G F N I K D T Y I H  
ttcgtgagacaggcccccgcaaggcctcgaatggatcggaaggatcgaccccgctaac  
F V R Q A P G K G L E W I G R I D P A N  
gacaataccctgtacgcctccaagttccagggaaggccaccatctccgccgatacotcc



도면30b

D N T L Y A S K F Q G K A T I S A D T S  
 aagaacacgcctacotccagatgaactccctgagggccgaagataccgccgtctactac  
 K N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y  
 tgtggcaggggctacggctactatgtgttcgatcactggggccaaggaaccctggtgacc  
 C G R G Y G Y Y V F D H W G Q G T L V T  
 gtgagcagcgaaaggaagagctgctggagtgctcctccttgctccggcgggcggtccagc  
 V S S E R K S C V E C P P C P G G G S S  
 ggcgagggtccggcgggcagcctagagaacctcaggtgtacaccctccccccctccaga  
 G G G S G G Q P R E P Q V Y T L P P S R  
 gaggagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctggtgaaaggcttctatcccagc  
 E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S  
 gacatcgccgtggaatgggagtgccaacggccagcccgagaaactacaagaccaccct  
 D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P  
 cccatgctggattccgacggcagctttttcctgtacagcaagctcacggtggacaagagc  
 P M L D S D G S F F L Y S K L T V D K S  
 agatggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggtctctgcataaccac  
 R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H  
 tacaccagaagagcctgtccctgtcccccgatga (서열 식별 번호: 142  
 Y T Q K S L S L S P G 중지 (서열 식별 번호: 141

도면31a

IAB22M γ2 EH2 (M1) (VH-K67R) (서열 식별 번호: 143

atggagaccgacacccctcctcctgtgggtgctgctgctgctggtgcctggaagcaccggc  
M E T D T L L L W V L L L W V P G S T G  
gatgtgcagatcaccagagccctagcagcctgtccgcttccgtgggcgacagggtgacc  
D V Q I T Q S P S S L S A S V G D R V T  
atcacctgtaggacctccaggagcatctccagtagctggcctggtagcagagaagccc  
I T C R T S R S I S Q Y L A W Y Q Q K P  
ggcaagggtgccccaaactgctcatctactccggcagcacactccagagcggcgtccctagc  
G K V P K L L I Y S G S T L Q S G V P S  
agattcagcgggaagcggcagcggcaccgacttcaccctgaccatcagctccctgcagccc  
R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P  
gaggacgtggccacctattactgtcagcagcacaaacgaaaacccctgaccttcggcggc  
E D V A T Y Y C Q Q H N E N P L T F G G  
ggcacaaaagtggagatcaagggcagcaccagcggaggcggatccggcggcggcagcggc  
G T K V E I K G S T S G G G S G G G S G  
ggcggaggatccagcgaagtgcagctggtcgaaagcggaggcggactggtgcagcctgga  
G G G S S E V Q L V E S G G G L V Q P G  
ggaagcctgagactcagctgcgcgcctccggattcaacatcaaggacacctacatccac  
G S L R L S C A A S G F N I K D T Y I H  
ttcgtgaggcaggtcccggaaggcctcgagtggtggaaggattgaccccgccaac  
F V R Q A P G K G L E W I G R I D P A N  
gacaacaccctgtacgccagcaagttccaaggaagggccaccatctccgccgacaccagc

도면31b

D N T L Y A S K F Q G R A T I S A D T S  
aagaataaccgcctacctgcagatgaactccctgagggctgaggacacgcgctgtactac  
K N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y  
tgcggcagaggctacggctactacgtgttcgaccactgggacagggcacactggtgaca  
C G R G Y G Y Y V F D H W G Q G T L V T  
gtgagcagcgagaggaagctgcgtggagtgcacccctgcccctggcgggcagctcc  
V S S E R K S C V E C P P C P G G G S S  
ggcggaagcggaggaacaaccagggagcccgaggtgtacacactccccctagcagg  
G G G S G G Q P R E P Q V Y T L P P S R  
gaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggattctacccagc  
E E M T K N Q V S I T C L V K G F Y P S  
gacattgccgtcgagtgggagagcaacggccagcctgagaacaactacaagacaaccccc  
D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P  
Cctatgctcgatagcgatggctccttcttctgtactccaagctcaccgctcgacaagagc  
P M L D S D G S F F L Y S K L T V D K S  
aggtggcagcagggcaacgtcttctcctgtagcgtgatgcacgaggctctgcacaaccac  
R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H  
tacaccagaagagcctgagcctgagccccggtga (서열 식별 번호: 144)  
Y T Q K S L S L S P G 중지 (서열 식별 번호: 143)

도면32

IAB22M 가변 중쇄(VH-K67R) 서열  
VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHFVRQAPGKGLEWIGRIDP  
ANDNTLYASKFQGRATISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCGRGYGYVFD  
HWGQGTILVTSS (서열 식별 번호: 145)

도면33

T-세포 표면 당단백질 CD8 알파쇄, 호모 사피엔스

UniProtKB/SwissProt: P01732 (서열 식별 번호: 134)

MALPVTALLPLALLLHAARPSQFRVSPLDRTWNLGETVELKCQVLLSNPTSGCSWLFQPRGAAASPTFL  
LYLSQNKPKAAEGLDTQRFSGKRLGDTFVLTLSDFRRENEGYYFCSALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTT  
PAPRPPTPAPTIIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN  
RRRVCKCPRPVVKSGDKPSLSARYV (서열 식별 번호: 134)

### 도면34

T-세포 표면 당단백질 CD8 베타 체, 호모 사피엔스

UniProtKB/SwissProt: P10966 (서열 식별 번호: 135)

MRPRLWLLLAQLTVLHGNSVLQQTTPAYIKVQTNKMVMLSCEAKISLSNMRIYWLQRQAPSSDSHHEFLAL  
WDSAKGTIHGEEVEQEKIIVFRDASRFILNLTSVKPEDSGIYFCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDLPTTAQP  
TKKSTLKKRVCRLRPETQKGPLCSPVTGLLLVAGVLVLLVSLGVAMHLCCRRRRARLRFMKQFYK (서열 식별  
번호: 135)

### 도면35

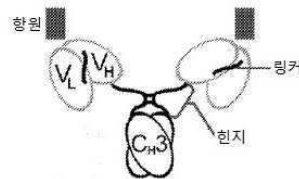
M1 방향

|   |                |   |                |   |     |
|---|----------------|---|----------------|---|-----|
| S | V <sub>L</sub> | L | V <sub>H</sub> | H | CH3 |
|---|----------------|---|----------------|---|-----|

M2 방향

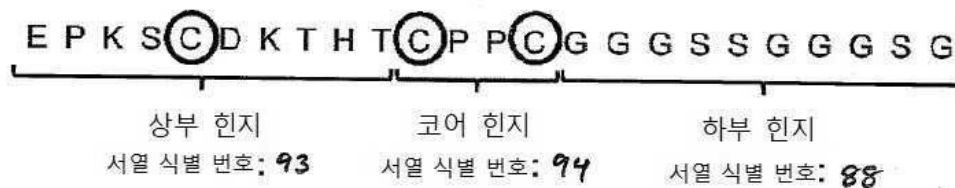
|   |                |   |                |   |     |
|---|----------------|---|----------------|---|-----|
| S | V <sub>H</sub> | L | V <sub>L</sub> | H | CH3 |
|---|----------------|---|----------------|---|-----|

S = 단일 펩티드  
V<sub>H</sub> = 가변 도메인의 중쇄  
L = 링커  
V<sub>L</sub> = 가변 도메인의 경쇄  
H = 힌지  
CH3 = CH3 도메인

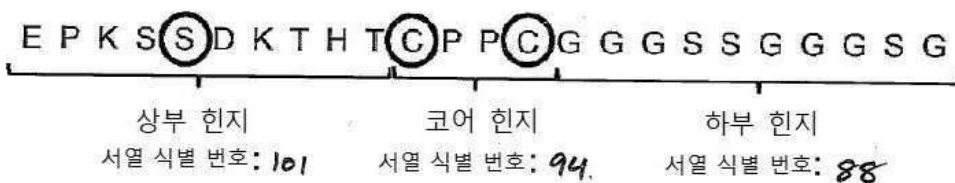


### 도면36

전체 힌지 N-에서 C-말단 방향 (서열 식별 번호: 92)

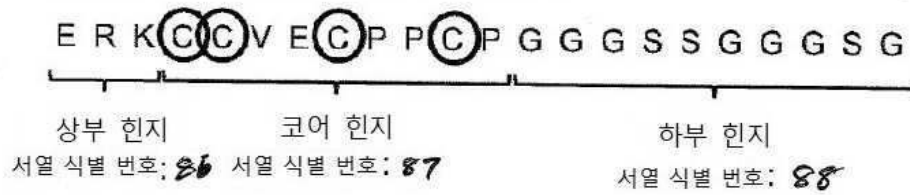


전체 힌지 N-에서 C-말단 방향 (서열 식별 번호: 111)

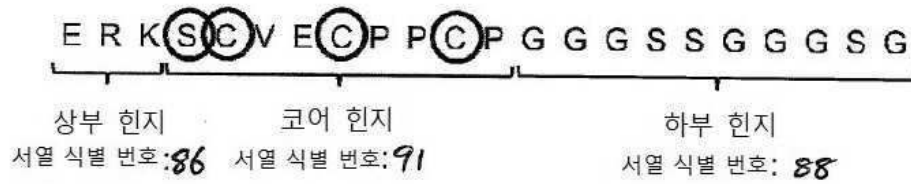


도면37

전체 힌지 N-에서 C-말단 방향 (서열 식별 번호: 85)

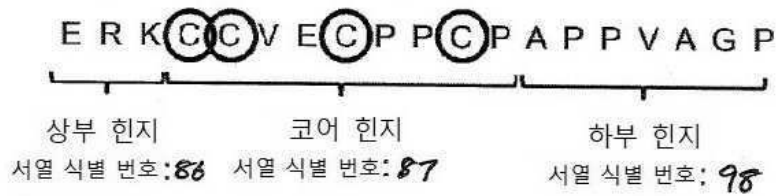


전체 힌지 N-에서 C-말단 방향 (서열 식별 번호: 90)

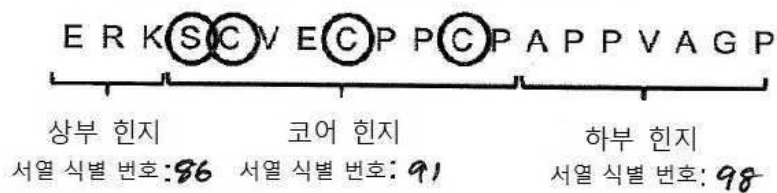


도면38

전체 힌지 N-에서 C-말단 방향 (서열 식별 번호: 97)



전체 힌지 N-에서 C-말단 방향 (서열 식별 번호: 99)





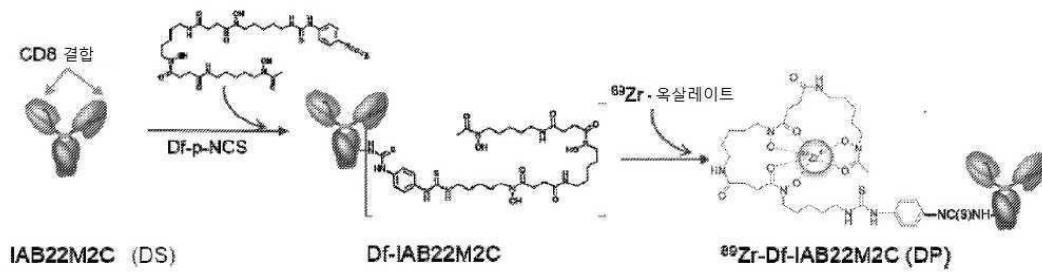
### 도면39

XXXX 경쇄 CDRs (Chotia 정의)  
 XXXX 중쇄 CDRs(Chotia 정의)  
 XXXX 가연성 링커  
 XXXX 힌지  
 XXXX CH3

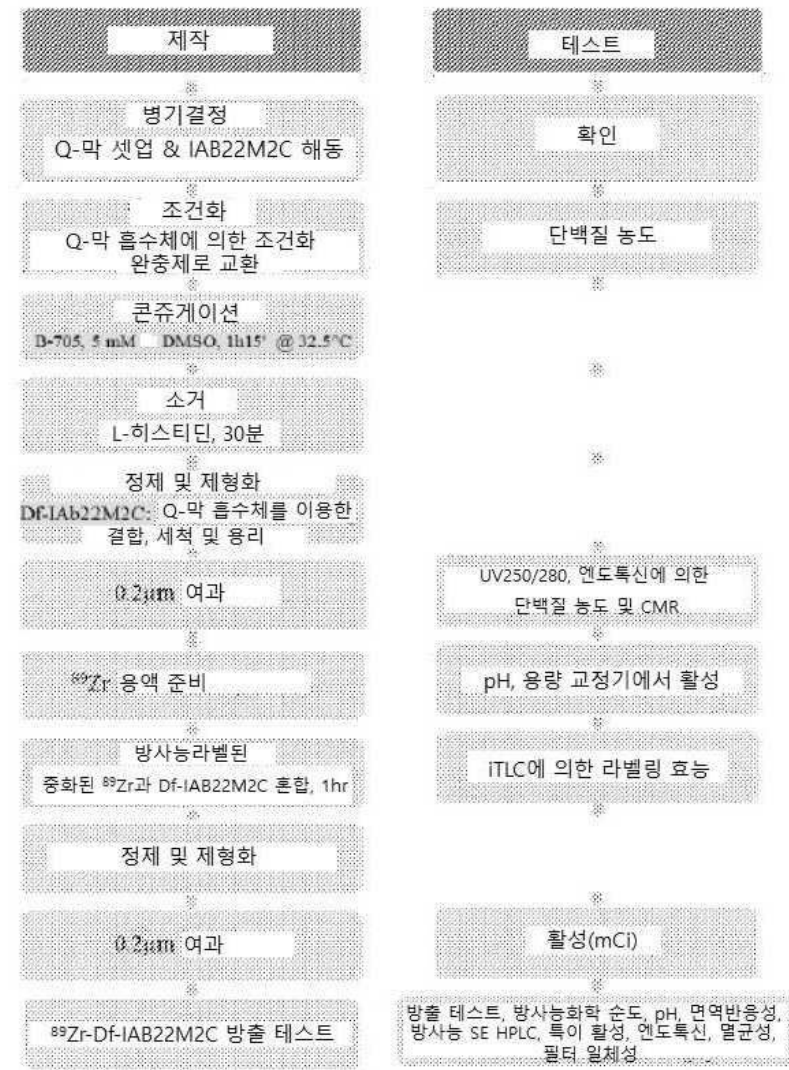
### IAB22 (CD8) : (서열 식별 번호: 147)

DVQITQSPSSLSASVGDRTTTCRTSRRTSYLAWYQOKPGKVPKLLIYEGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCGHNEINPITFGG  
 GTKVEIK GSTSGGSGGGSGGGGSS  
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNIDSYIHFRQAPGKGLEWIGRIDPANDNTLYASKFQGKATISADTSKNTAYLQMSLRADTAVYYCGRM  
 GXYVFDHWGGTLIVYSS  
 PRSSDKTHITCPQPTFGGGSSGGSGGGGPREVYVITLPSRFRFGNGVLLVQKCFPPADLAVESNHAQFENRYKTIPTVLDSDGSFPVSSSTVY  
 LQPMQGVVFSFGVMEALHNRYTSGSLSPF

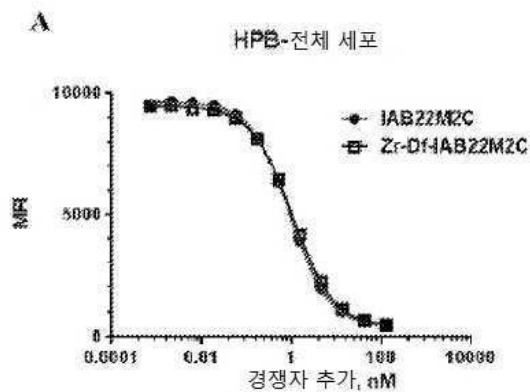
### 도면40



도면41

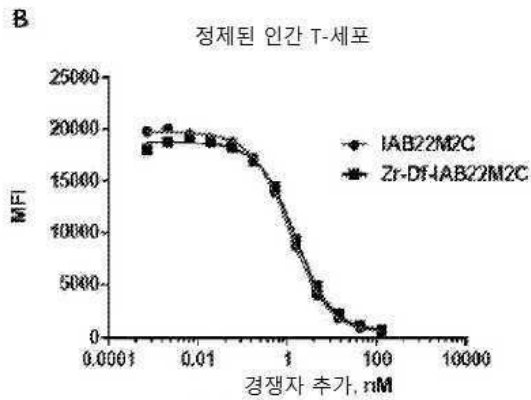


도면42a



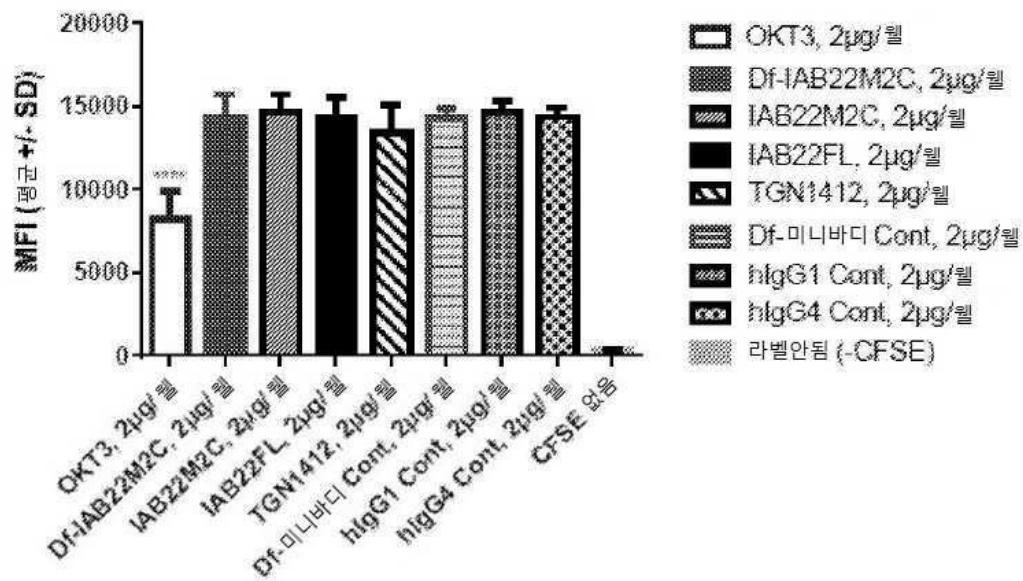
| 경쟁자                   | IAB22M2C | Zr-Df-IAB22M2C |
|-----------------------|----------|----------------|
| IC <sub>50</sub> , uM | 0.9      | 1.1            |

도면42b

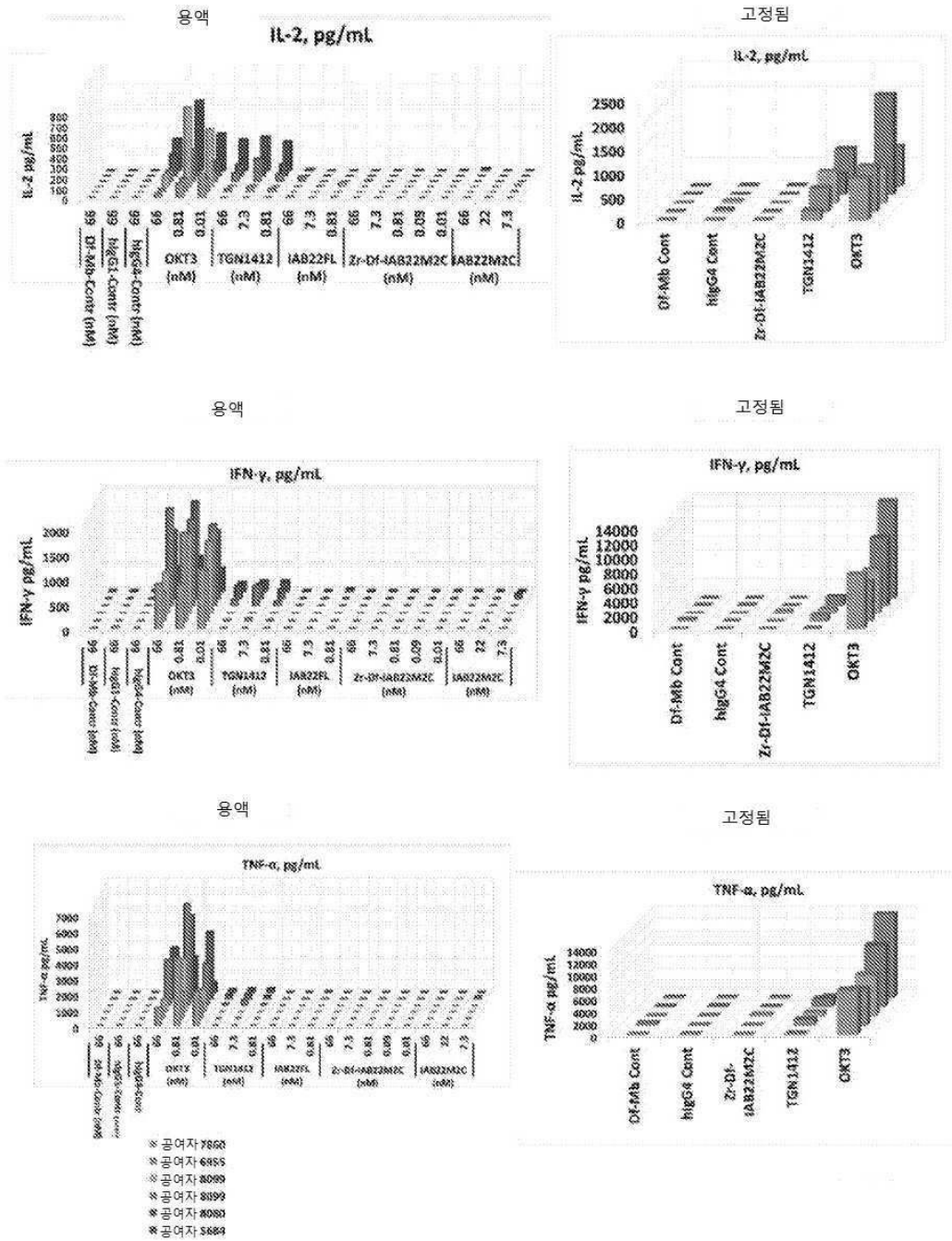


| 경쟁자                   | IAB22M2C | Zr-Df-IAB22M2C |
|-----------------------|----------|----------------|
| IC <sub>50</sub> , nM | 1.2      | 1.5            |

도면43

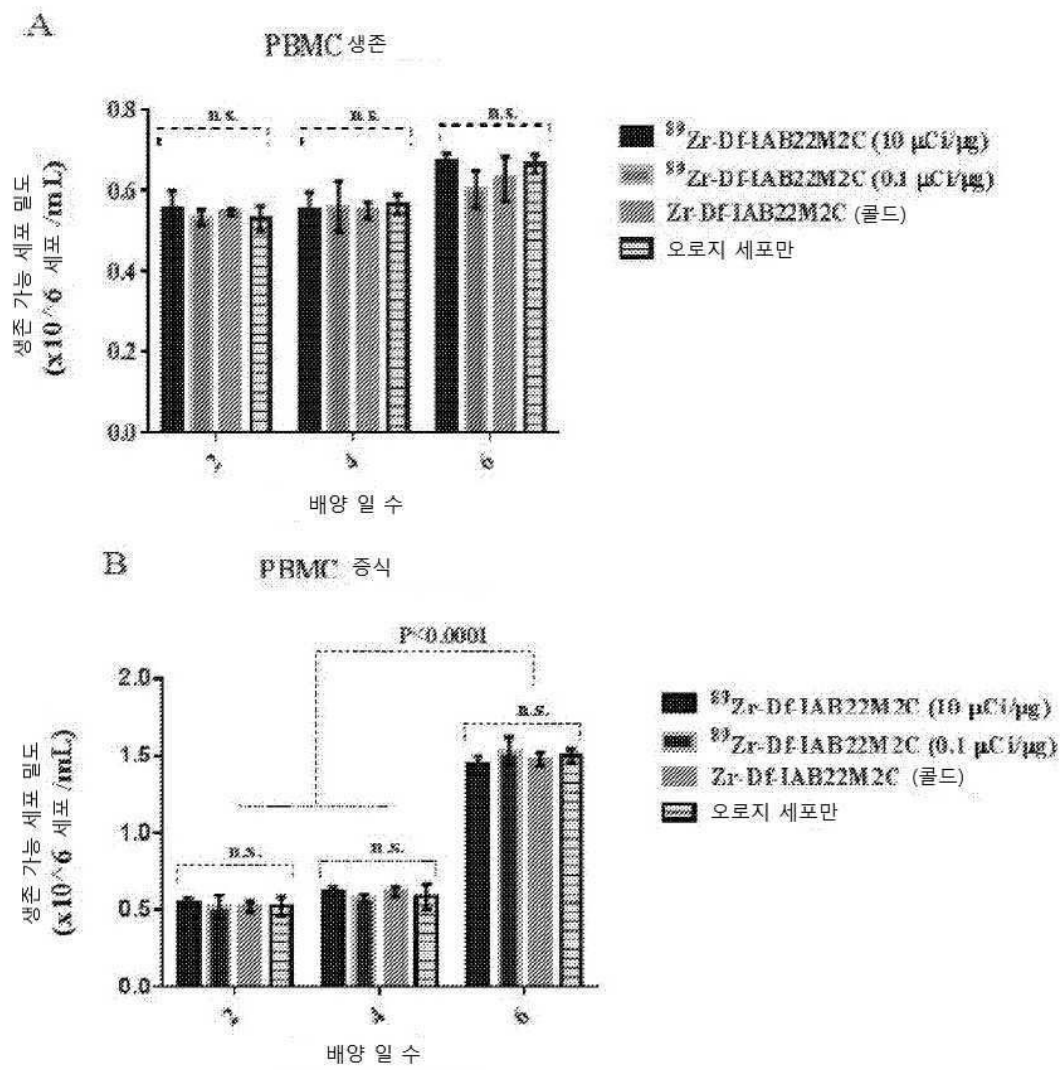


도면44





도면45





도면46

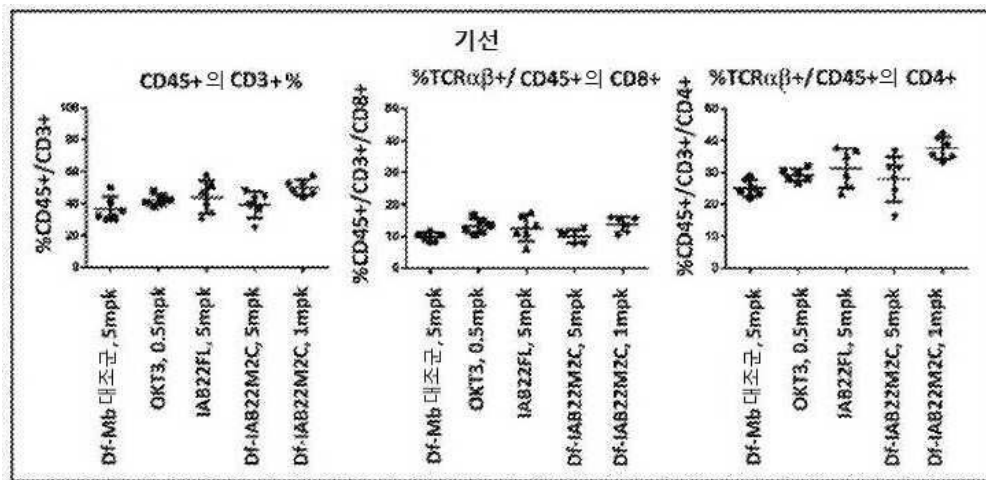
표 3

표 5-X: 인간 정맥내 20 µg/kg 용량의 89Zr-Df-IAB22M2C에 대한 약동학적 예상 매개변수

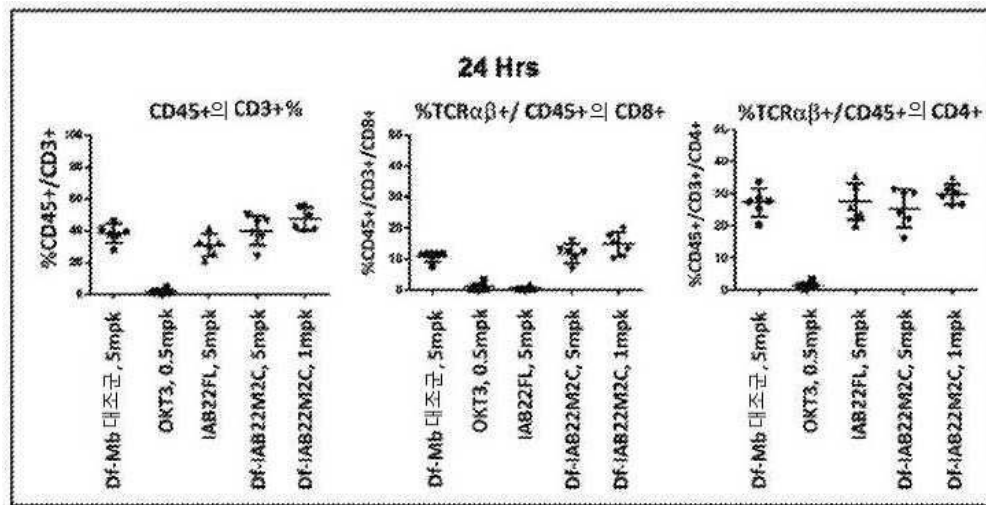
| PK 매개 변수                            | 단위      | 상세                            |
|-------------------------------------|---------|-------------------------------|
| 혈액                                  |         |                               |
| CL <sub>1</sub> (mL/h/kg)           | 1.51    | 중앙 격실(혈액)으로부터 청소율             |
| CL <sub>2</sub> (mL/h/kg)           | 4.17    | 말초 격실(조직)으로부터 청소율             |
| V <sub>1</sub> (mL/kg)              | 24.2    | 중앙 격실 용적                      |
| V <sub>2</sub> (mL/kg)              | 113     | 말초 격실 용적                      |
| k <sub>10</sub> (h <sup>-1</sup> )  | 0.0623  | 중앙 격실로부터 제거율 상수               |
| k <sub>12</sub> (h <sup>-1</sup> )  | 0.172   | 중앙 격실로부터 말초 격실로의 분포율 상수       |
| k <sub>21</sub> (h <sup>-1</sup> )  | 0.0369  | 말초 격실로부터 중앙 격실로의 분포율 상수       |
| t <sub>1/2α</sub> (h)               | 2.64    | 알파 상 반감기                      |
| t <sub>1/2β</sub> (h)               | 78.9    | 베타 상 반감기                      |
| MRT (h)                             | 90.7    | 평균 잔존 시간                      |
| V <sub>ss</sub> (mL/kg)             | 137     | 정상(steady) 상태에서 분포 용적         |
| C <sub>최대</sub> (ng/mL)             | 82.5    | 최대 혈액 농도                      |
| 조직(폐)                               |         |                               |
| k <sub>p</sub> (h <sup>-1</sup> )   | 0.0241  | 폐로의 분포율                       |
| k <sub>out</sub> (h <sup>-1</sup> ) | 0.00202 | 폐로부터의 제거율                     |
| V <sub>최대</sub> (µg/h)              | 62.5    | 폐로부터의 포화가능한 제거율               |
| k <sub>m</sub> (ng)                 | 646     | 폐에서 포화가능한 제거를 위한 Michaelis 상수 |
| T <sub>최대</sub> (h)                 | 6.72    | 20 µg/kg 용량에 대한 최대 농도까지의 시간   |
| t <sub>1/2</sub> (h)                | 55.6    | 20 µg/kg 용량에 대한 반감기*          |
| C <sub>최대</sub> (ng/mL)             | 44.7    | 조직에서의 최대 농도                   |

\*비-격실 방법에 의해 유도된 반감기

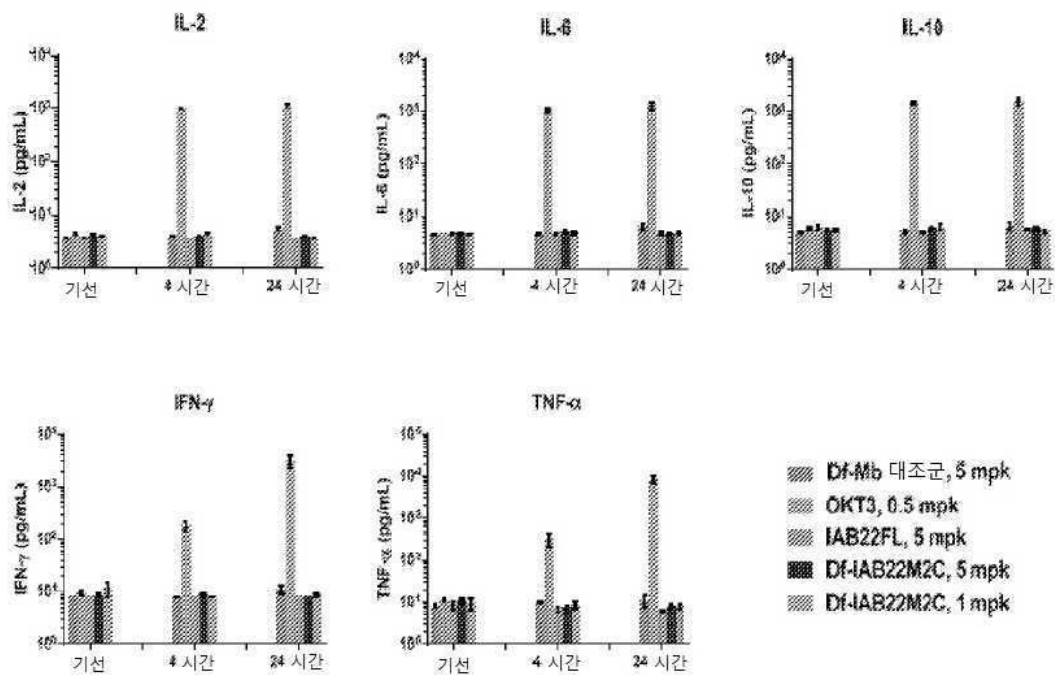
도면47



도면48

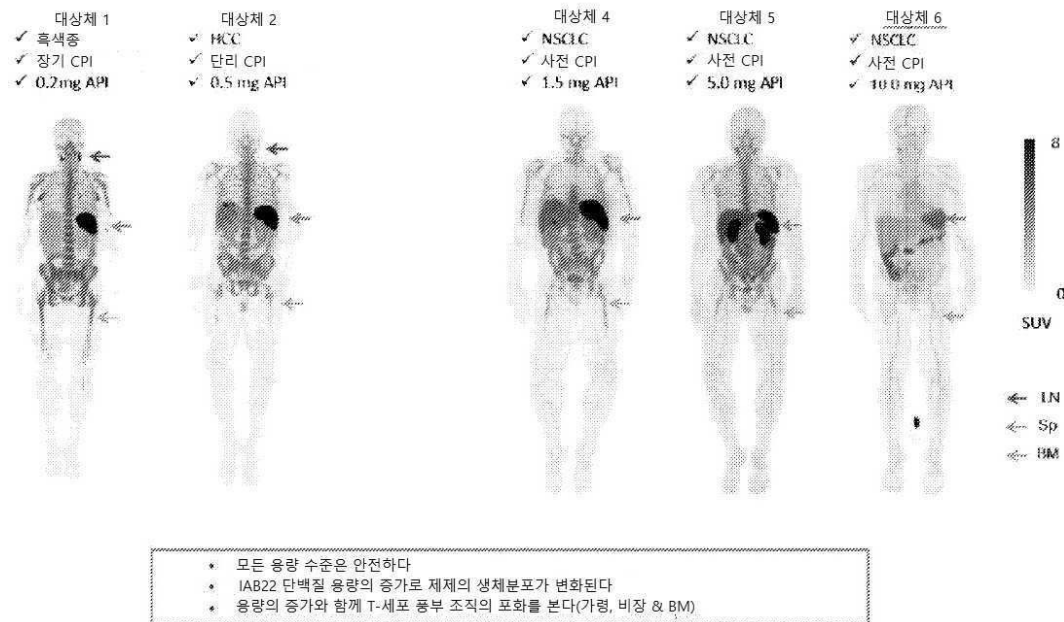


도면49



## 도면50

첫 6명의 대상체

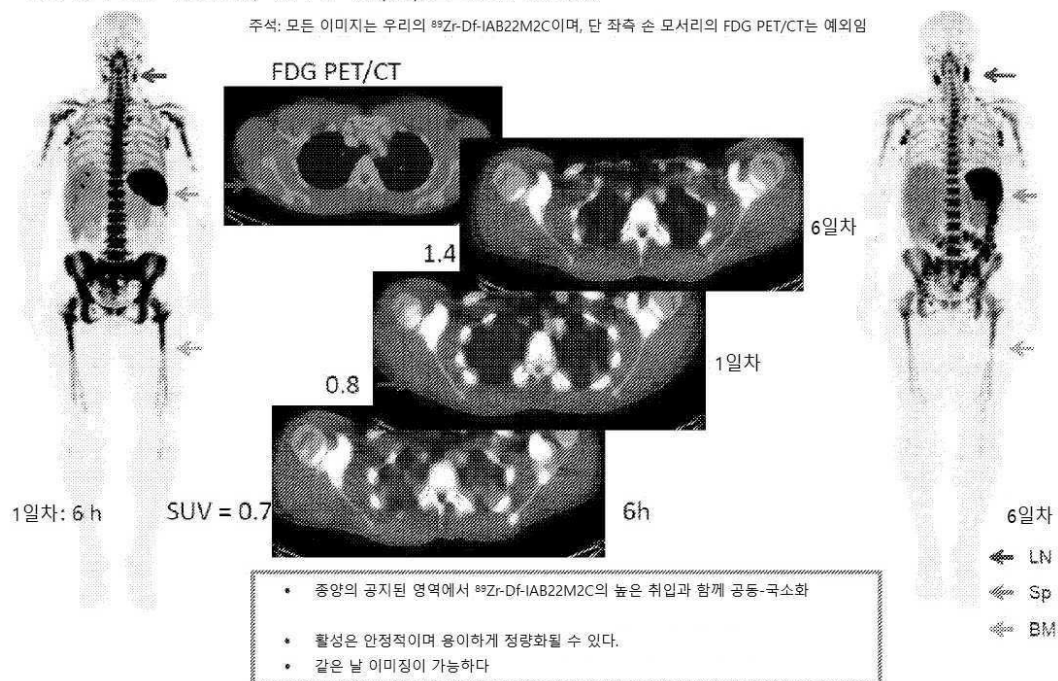


## 도면51

환자 1-대상체: 37세 여성, 전이성 흑색종으로 진단됨

치료 병력: 기존 이필리무맙/니볼루맙 치료(2년): 펩브롤리주맙:진행중

주석: 모든 이미지는 우리의  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IB22M2C이며, 단 좌측 손 모서리의 FDG PET/CT는 예외임



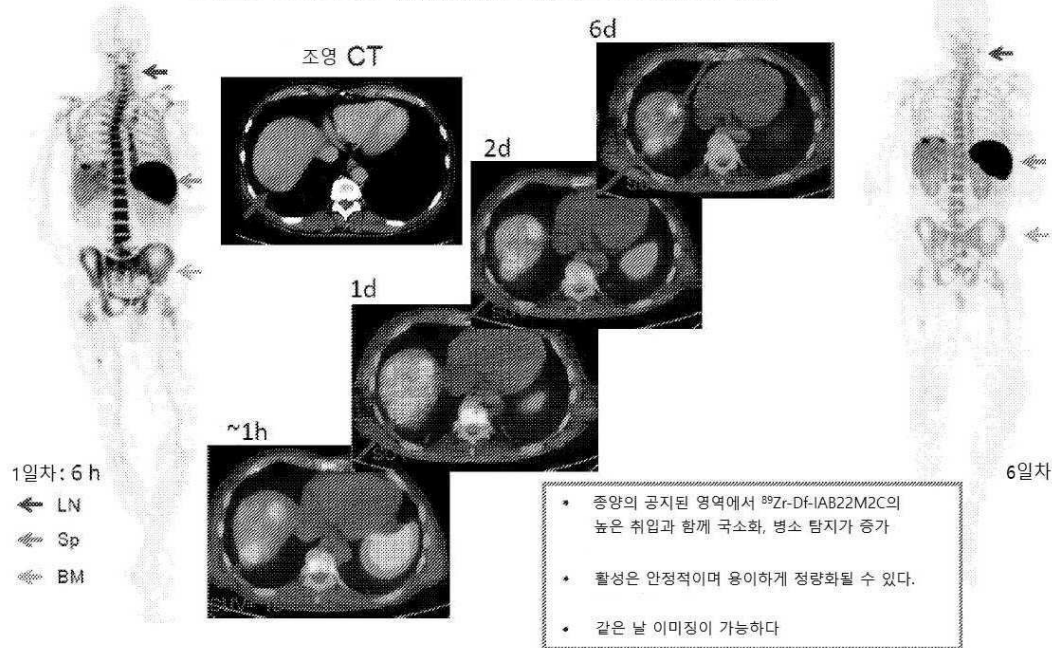


## 도면52

환자 2-대상체: 64세 남성, 전이성 간세포 암종으로 진단됨

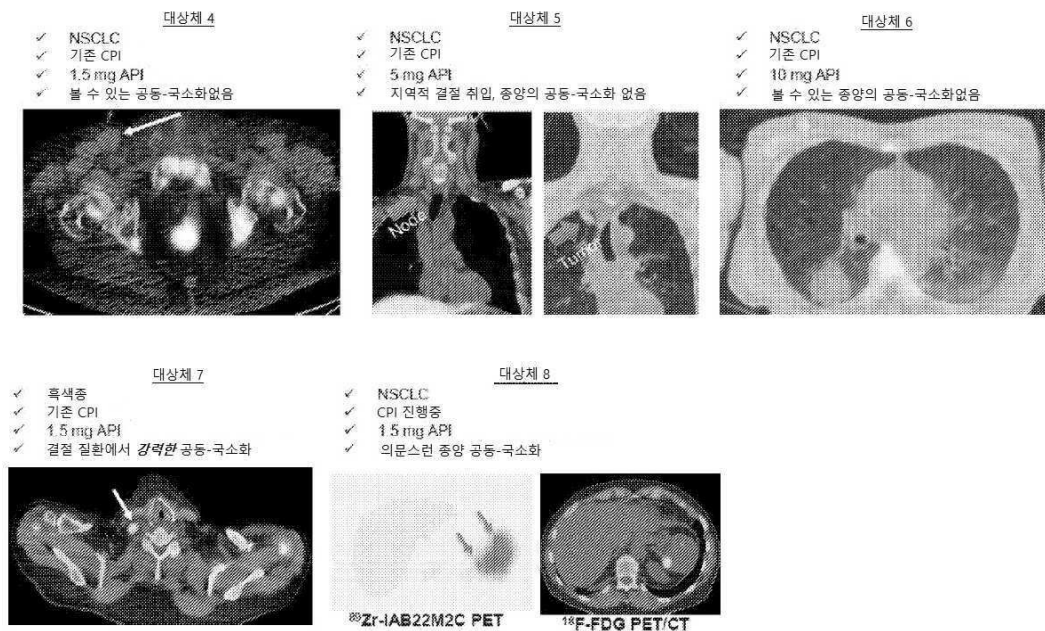
치료 병력: 니볼루맙: 스캔 전 2주 동안 CPI 치료 진행중

주석: 모든 이미지는 우리의  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C이며, 단 좌측 손 모서리의 CT는 예외임



## 도면53

다른 6명의 환자



도면54

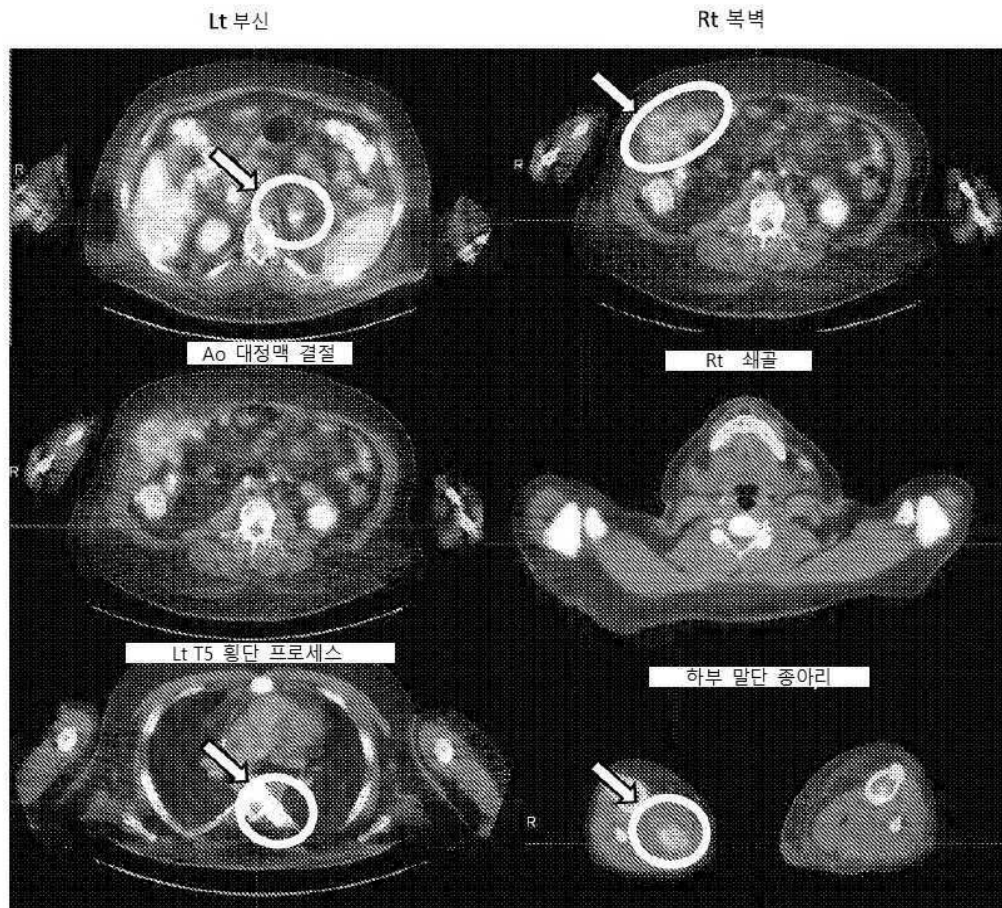
대상체 12

흑색종

CPI 진행

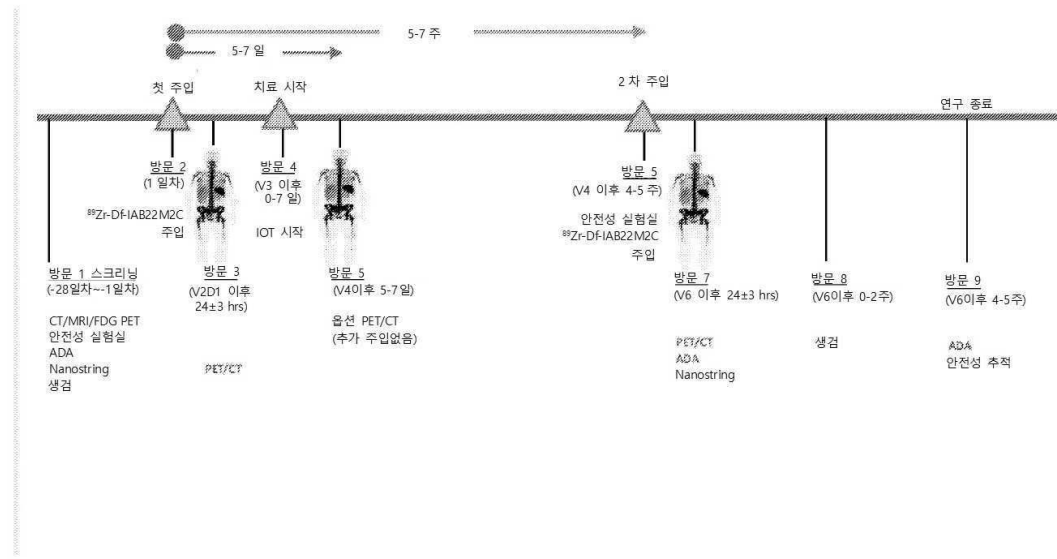
1.5mg API

잠재적으로 비-종양 영역을 비롯하여 다수 영역에서 CD8 국소화

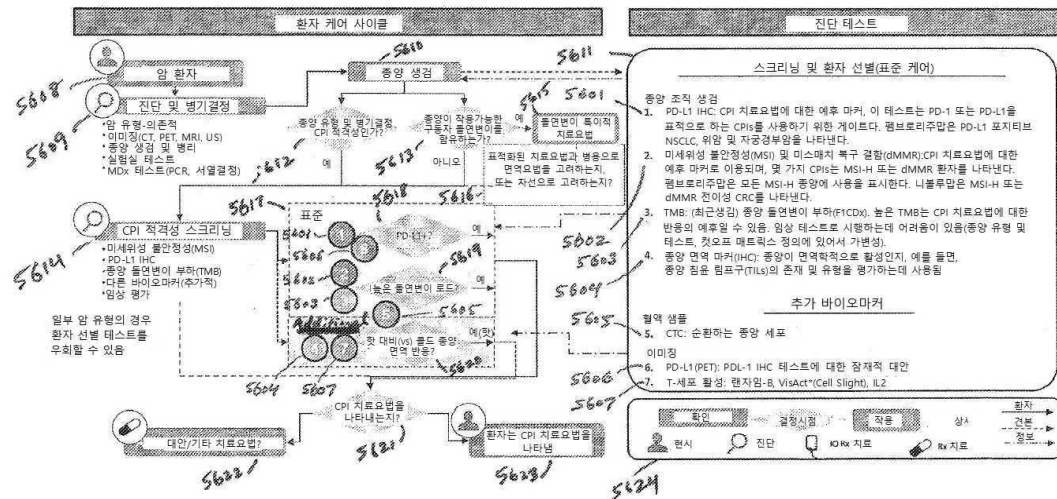




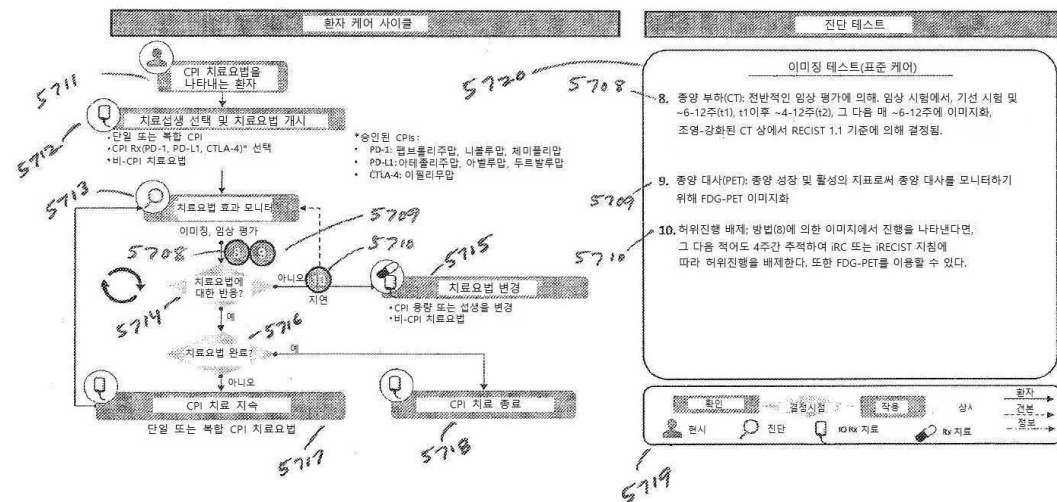
도면55



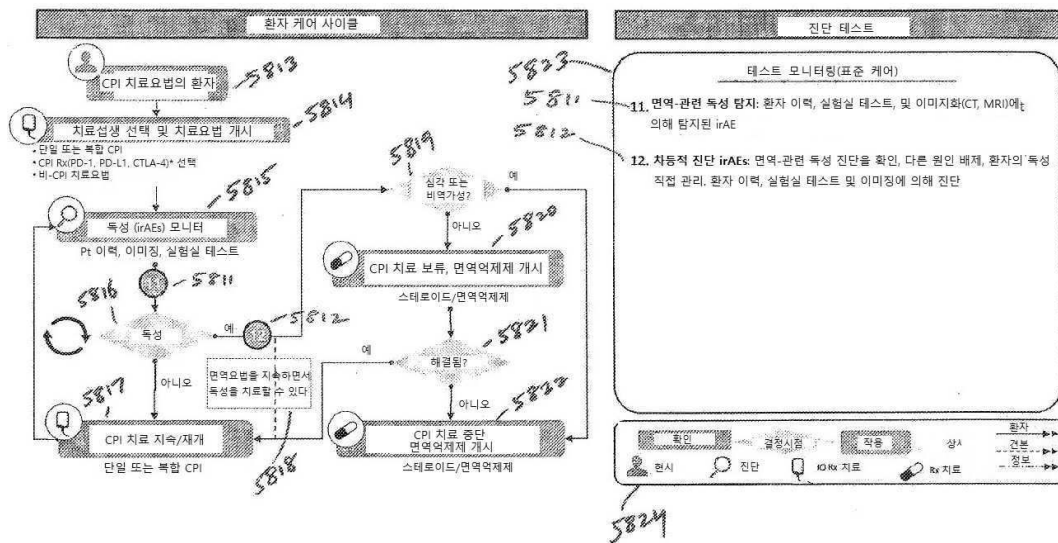
도면56



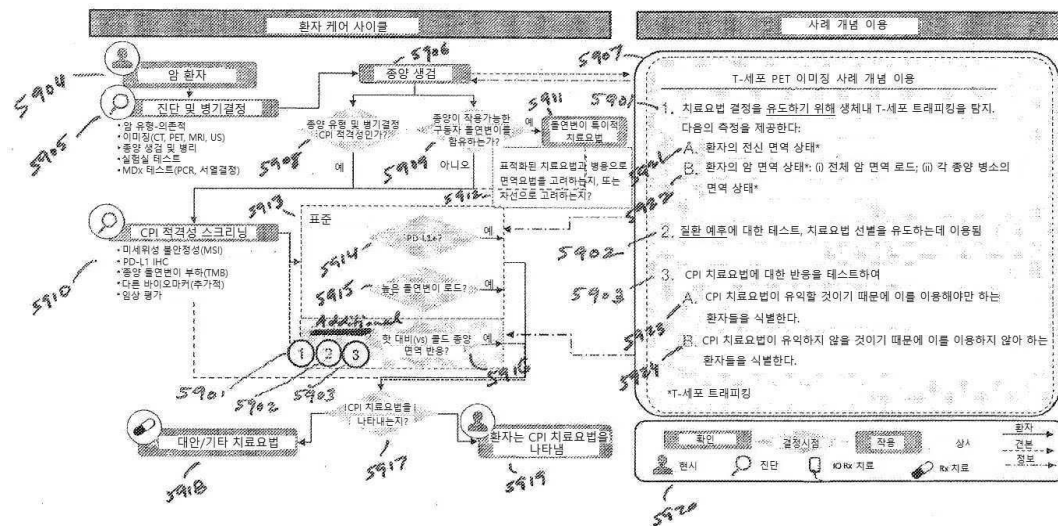
도면57



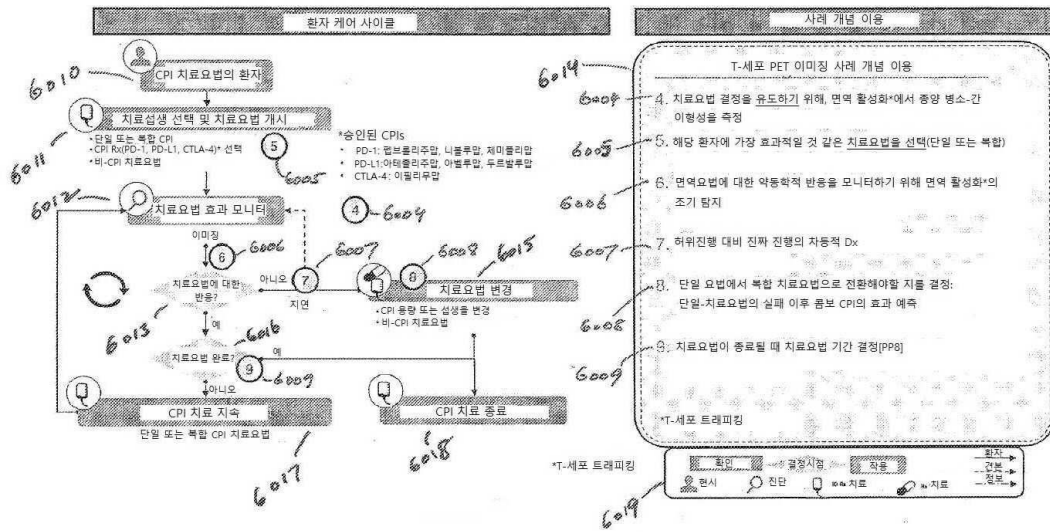
도면58



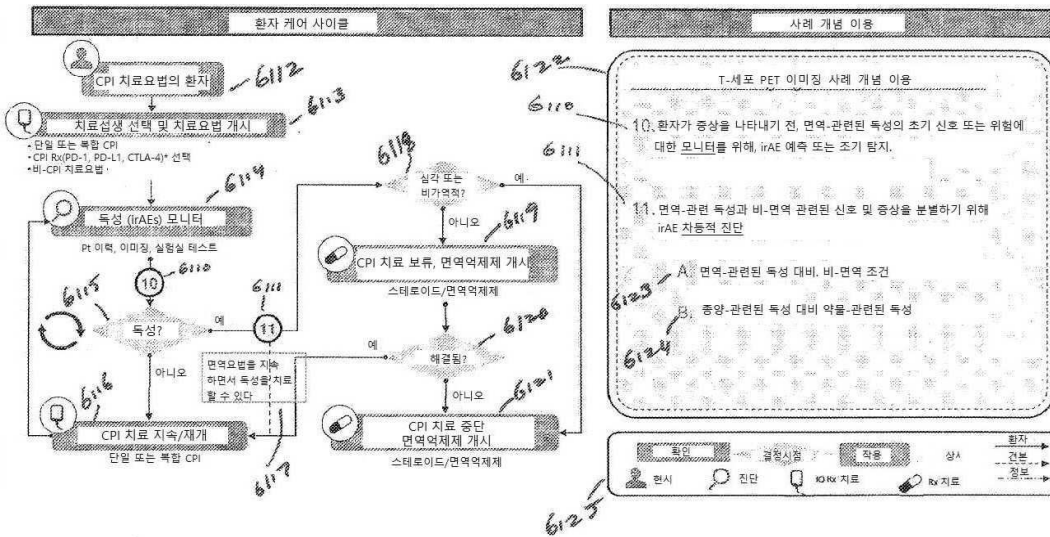
도면59



도면60

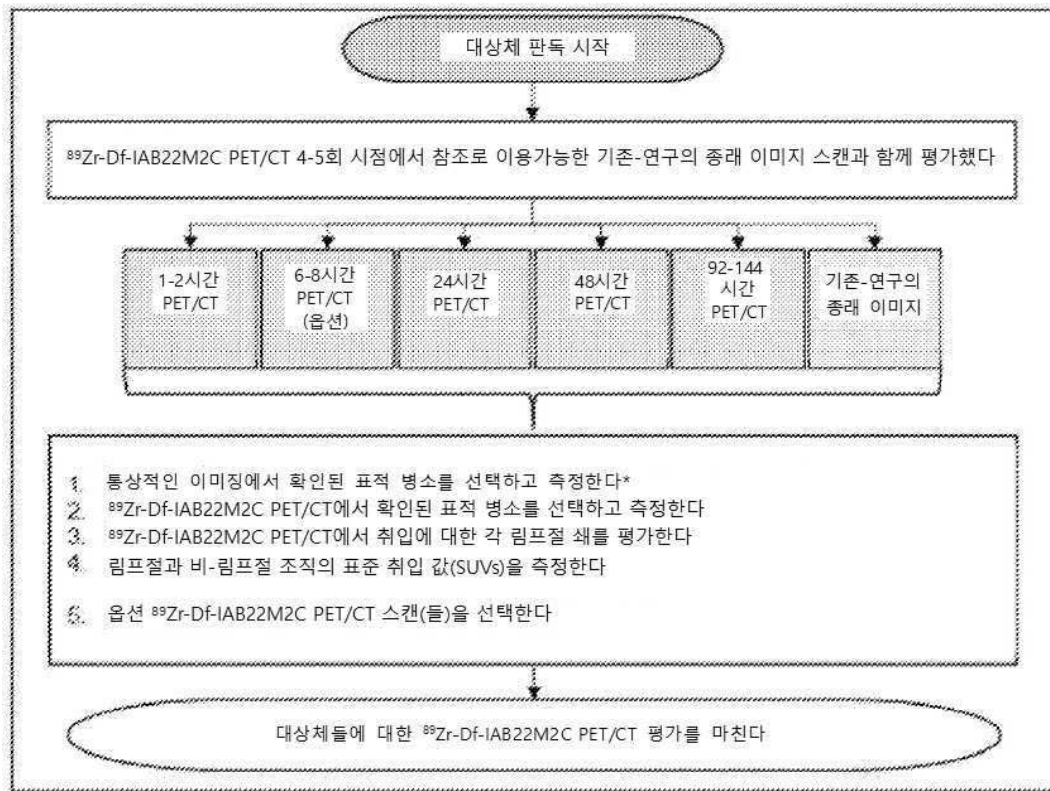


도면61



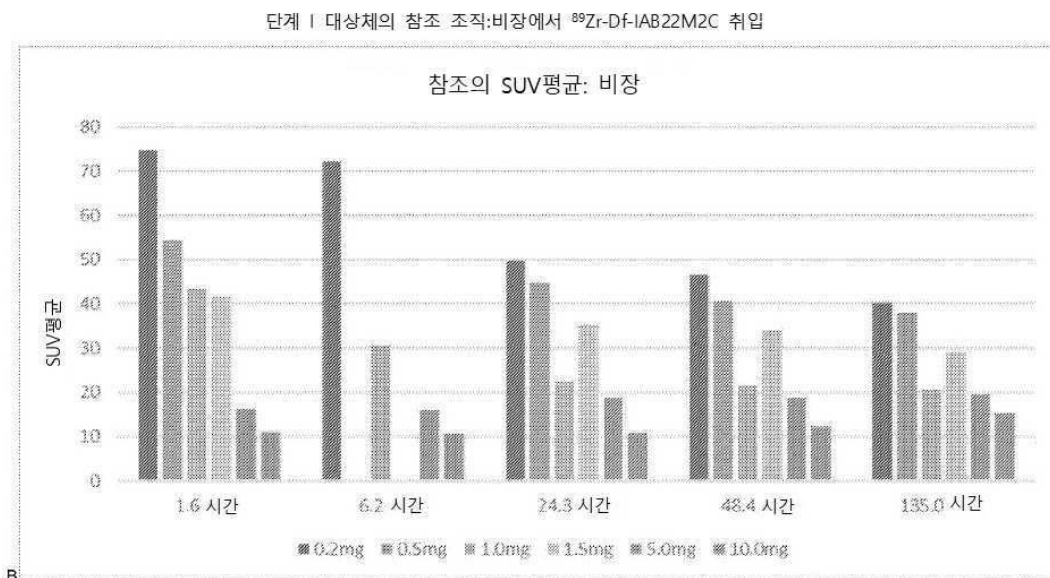


도면62a

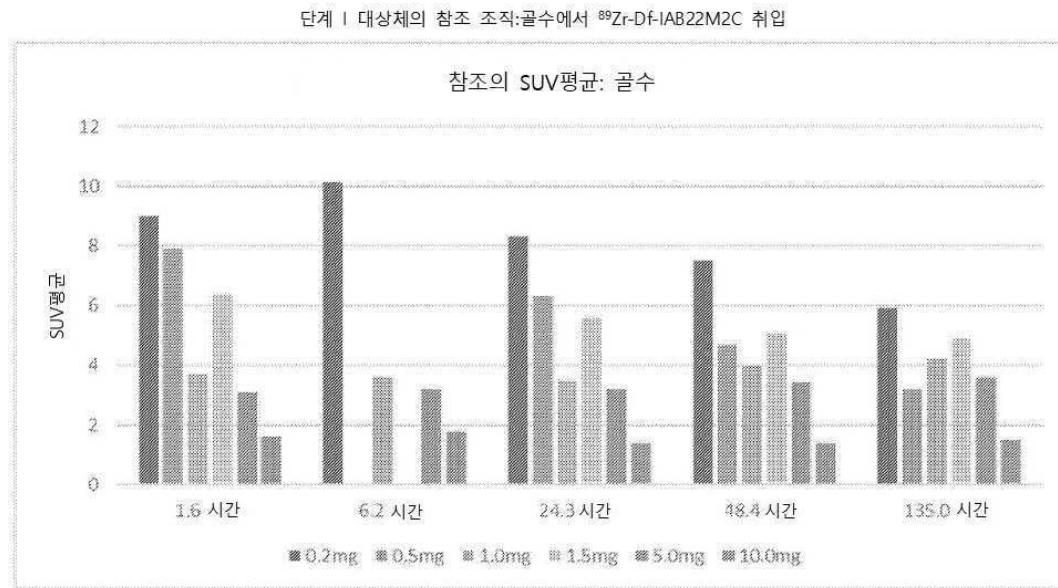


\*종래 이미징=기존-연구 CT, MRI, 및/또는 18F-FDG-PET

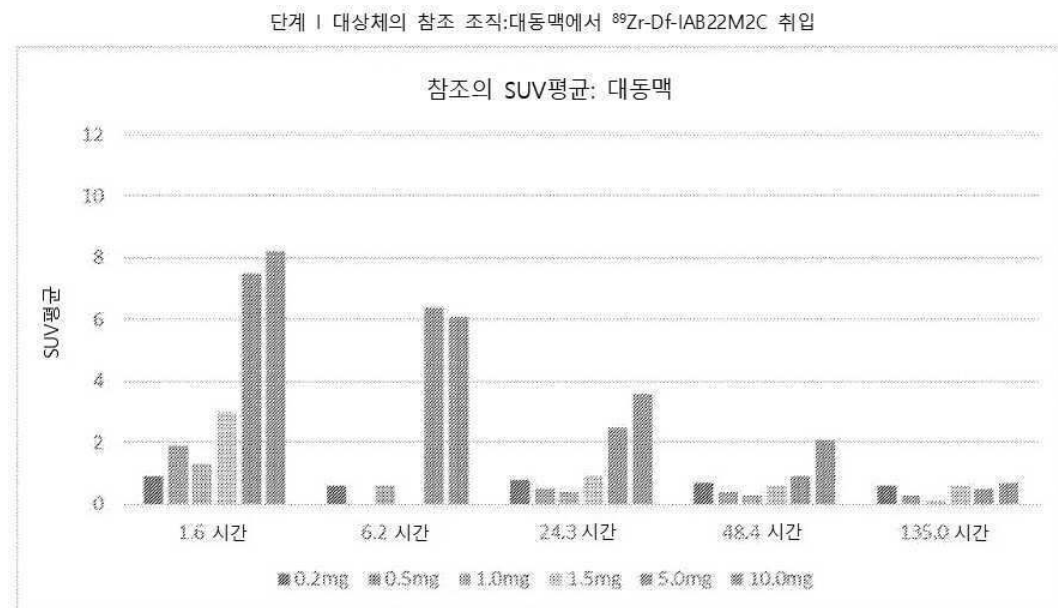
도면62b



도면62c

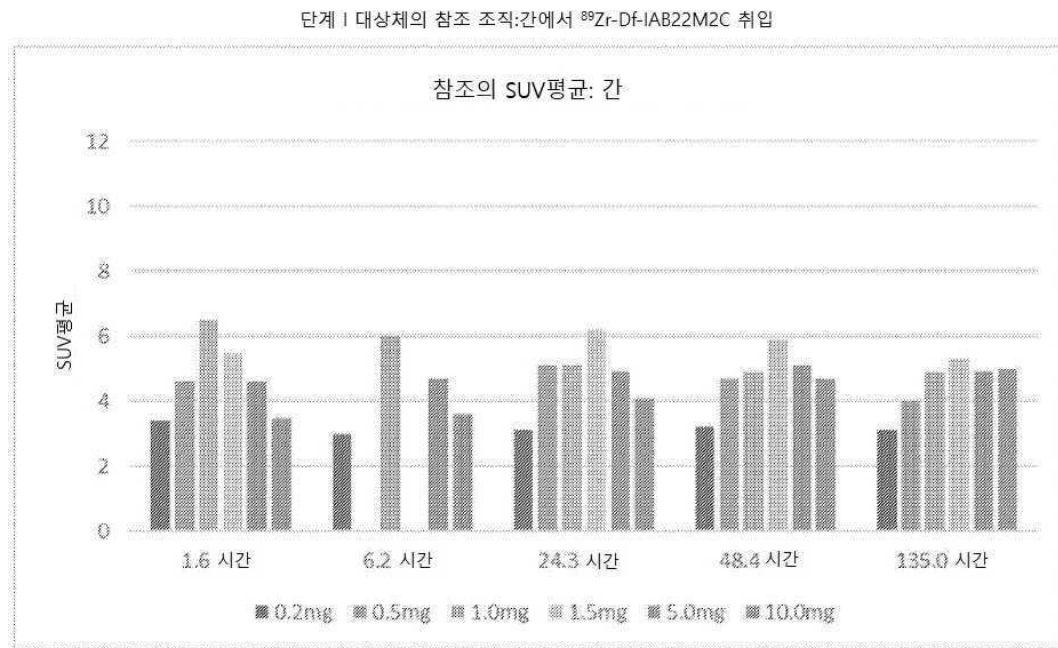


도면62d

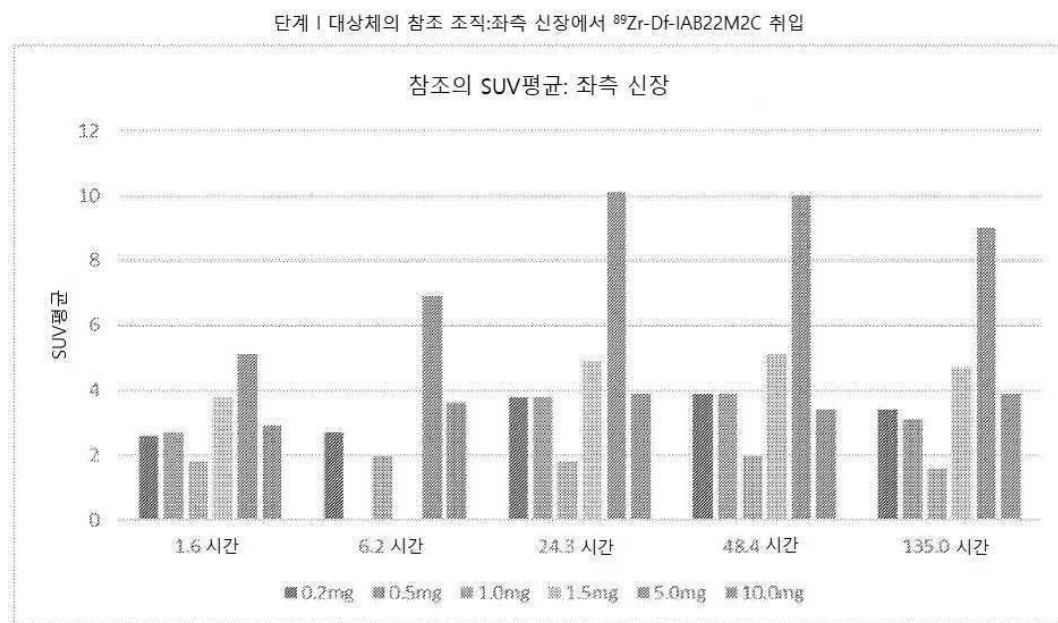




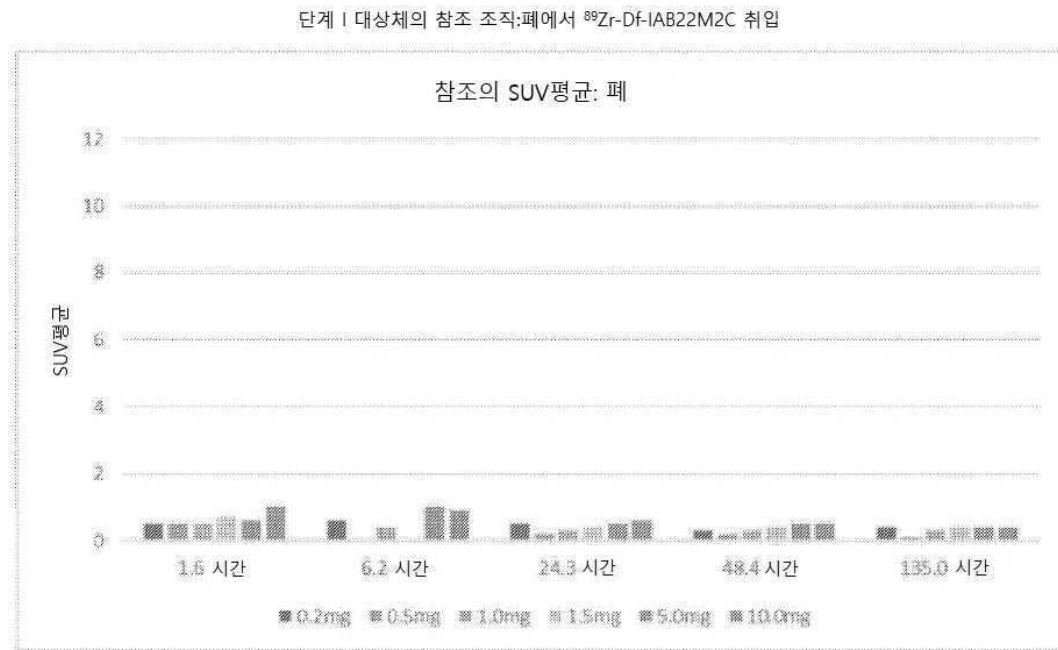
도면62e



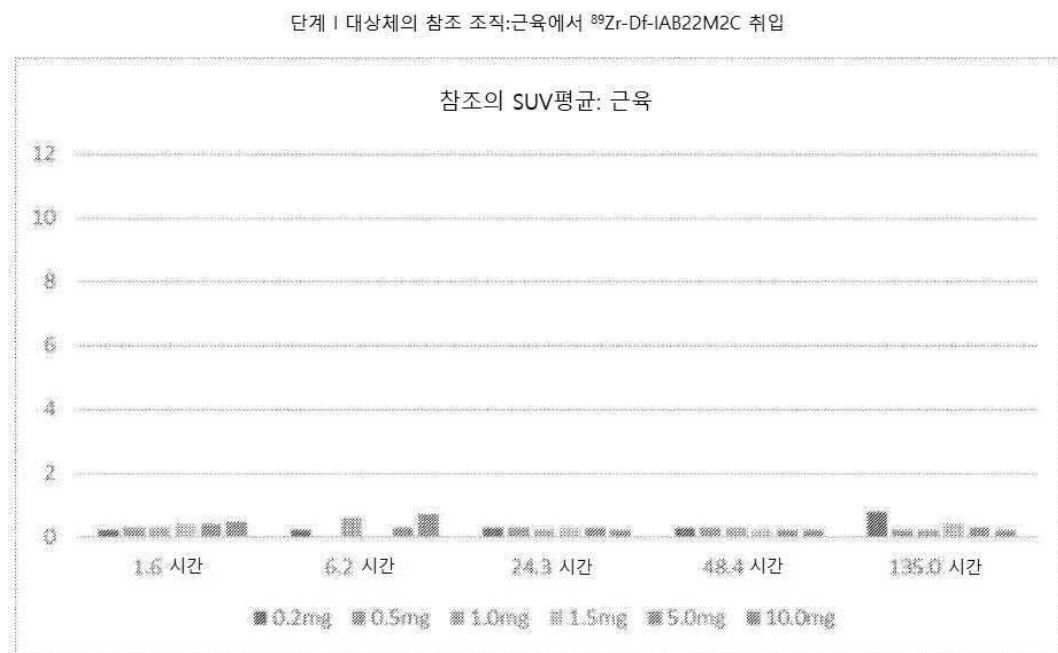
도면62f



도면62g

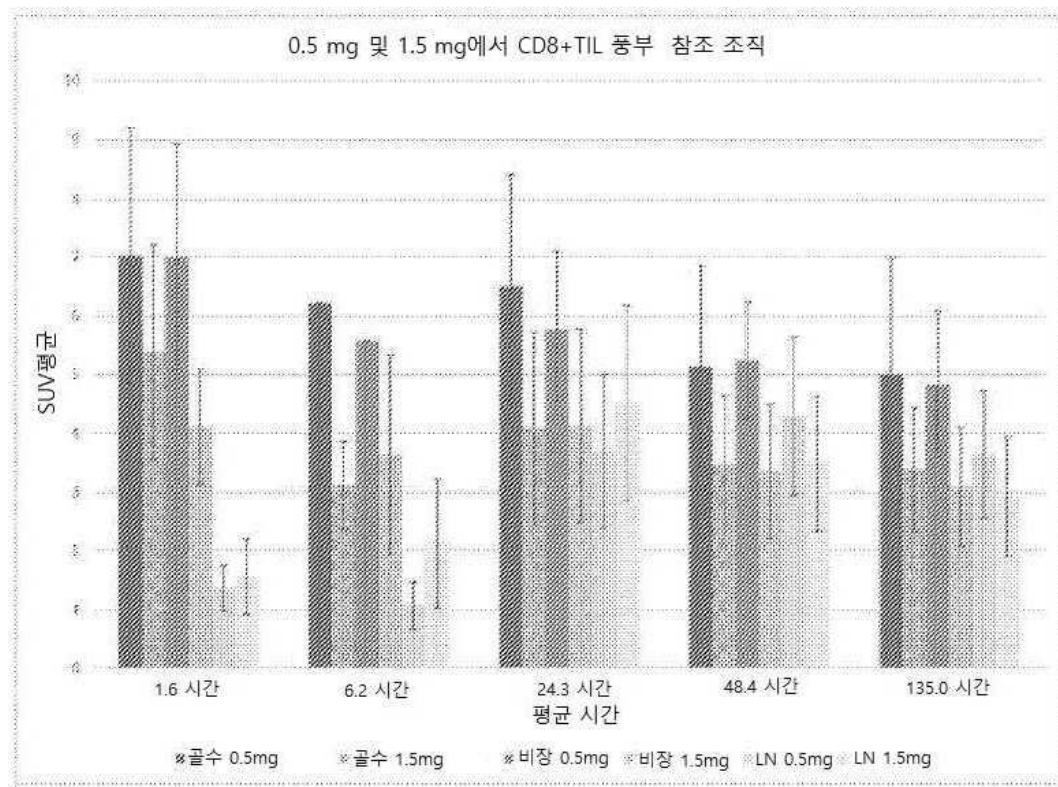


도면62h



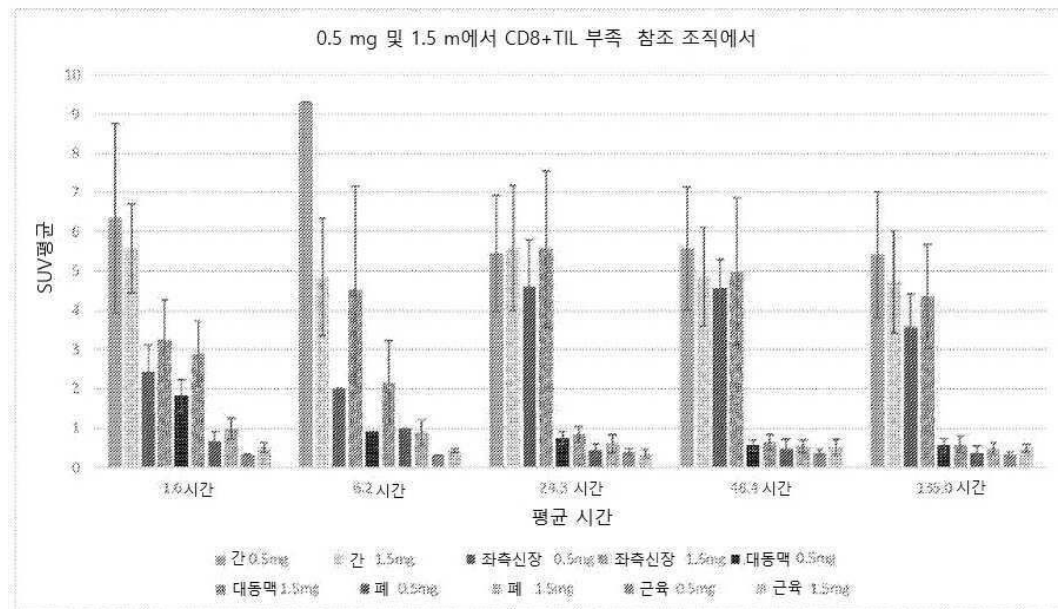
도면62i

0.5 Mg 및 1.5 Mg의 활성 약물 성분(API)에서 Cd8+TIL 풍부 참조 조직에서<sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 취입



도면62j

0.5 mg 및 1.5 m의 API에서 비-Cd8+풍부 참조 조직에서<sup>89</sup>Zr-Df-IAB22M2C의 취입

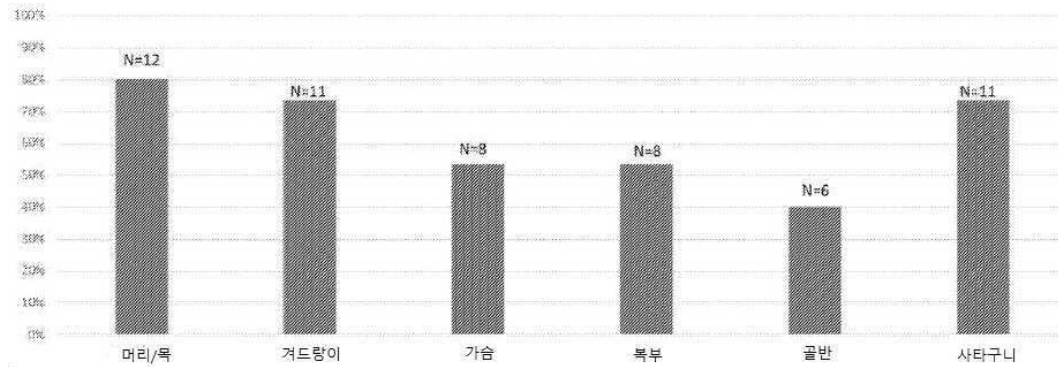




도면62k

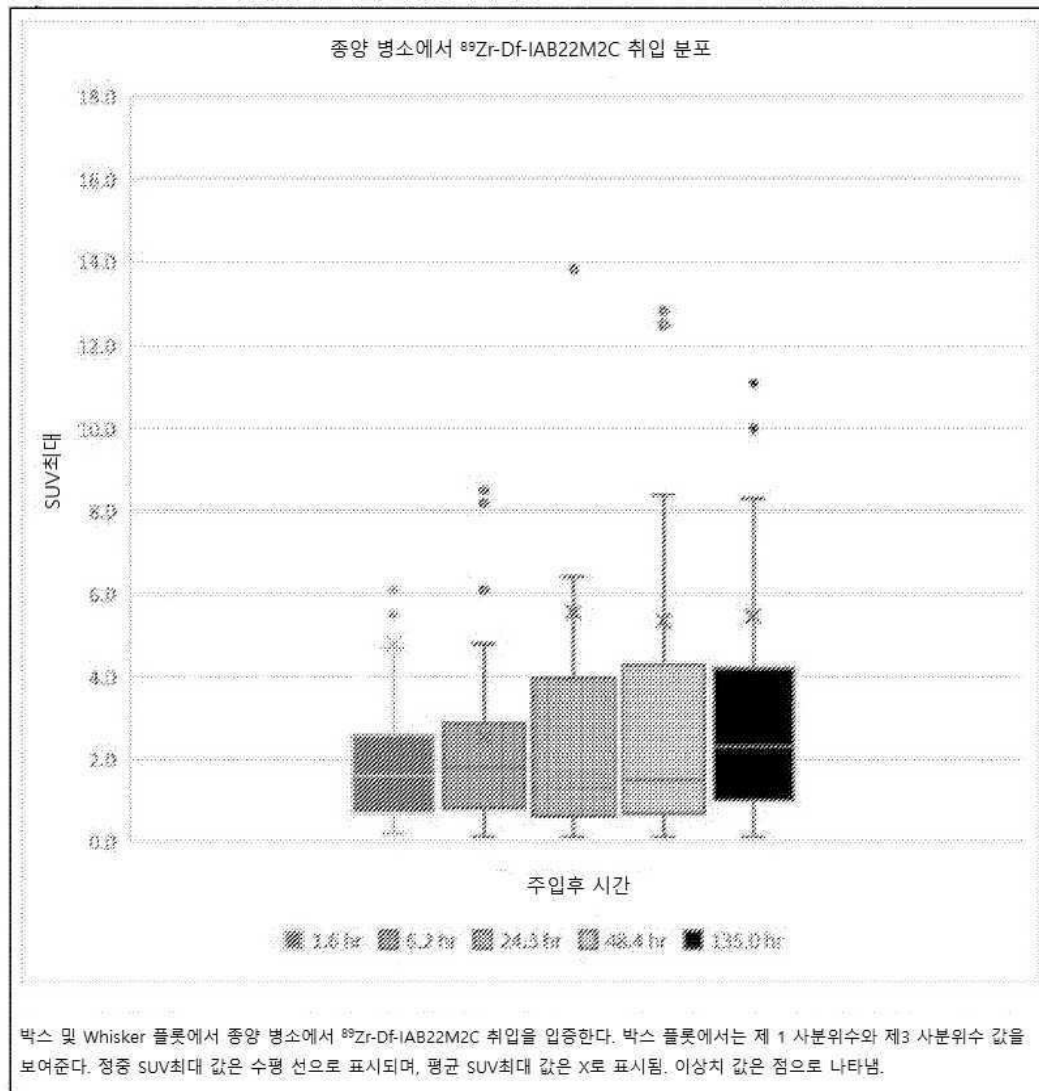
해부학 영역에서 정상적으로 보이는 림프절에서  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C의 취입의 시각화

위치에서 림프절에 시각화가 가능한  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C 환자를 갖는 대상체 %

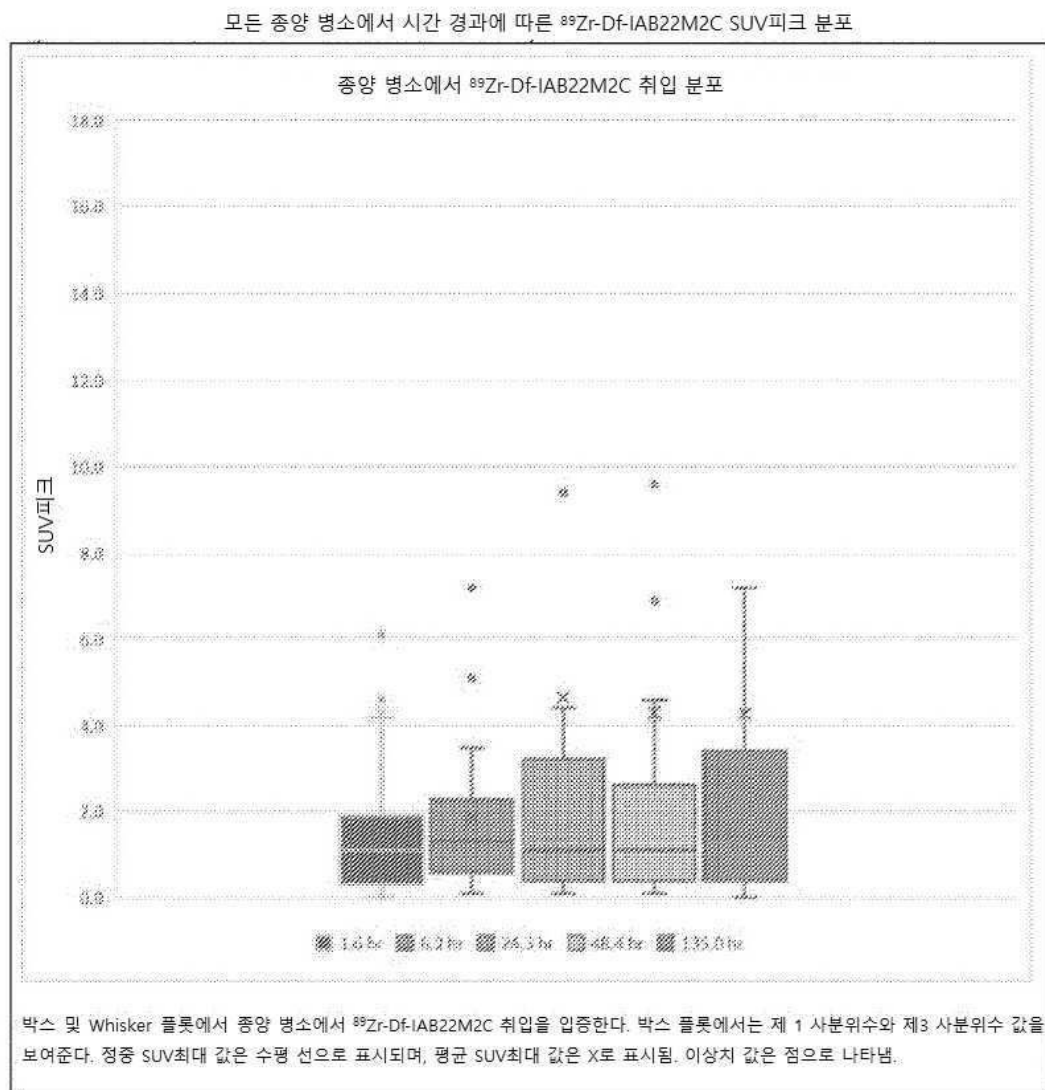


도면62l

모든 종양 병소에서 시간 경과에 따른  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB22M2C SUV최대 분포



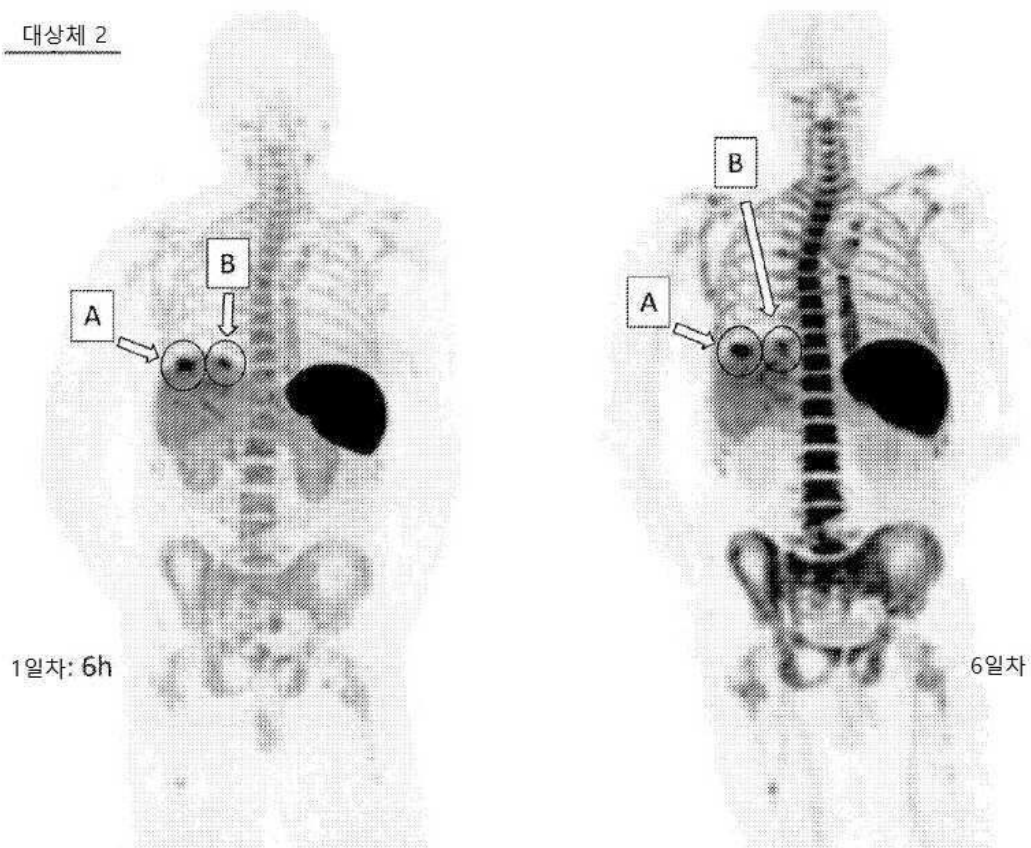
도면 62m



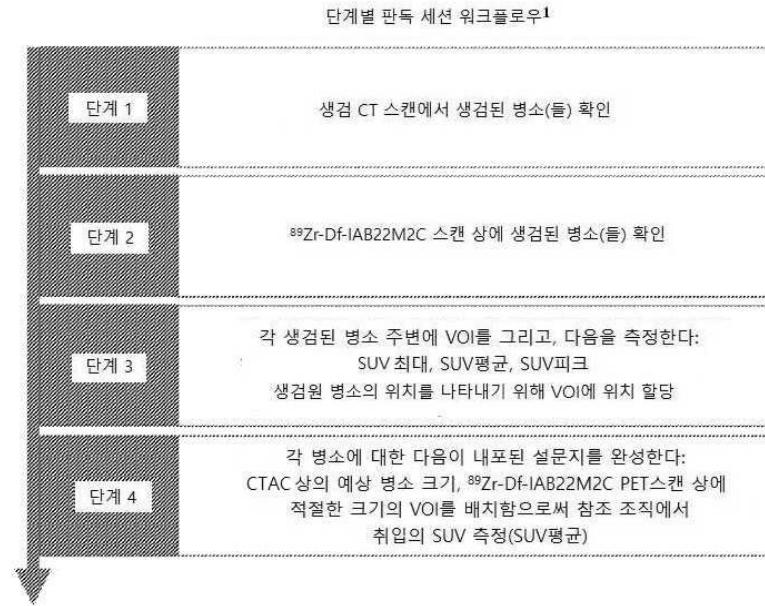


도면62n

대상체 2



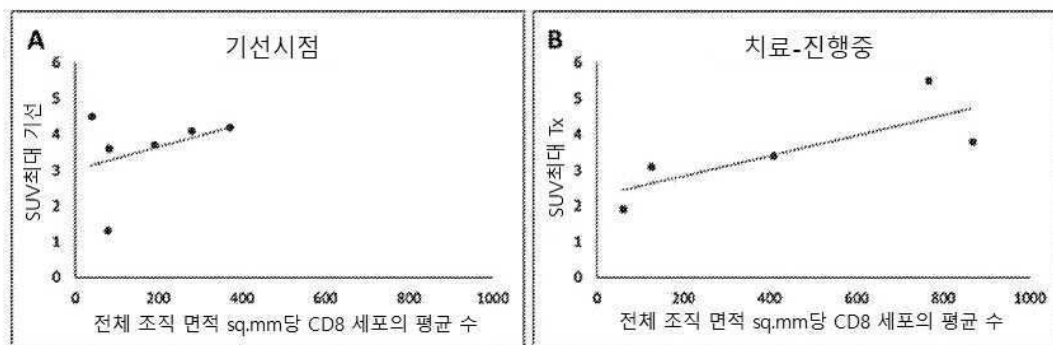
도면63a



<sup>1</sup> 단계 4에서 정량적 (시각적) 분석은 이 보고서에 포함되지 않았다.

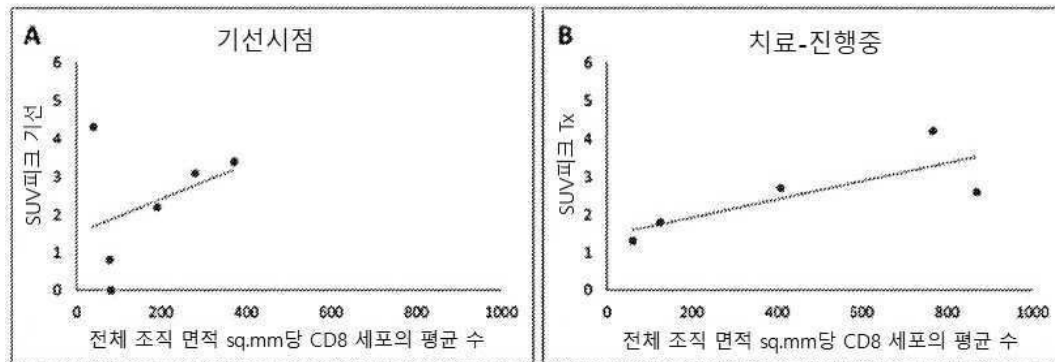
도면63b

기선 시점(A)와 치료-진행중(B)에서 생검 샘플로부터 SUV최대와 IHC 측정의 상관관계



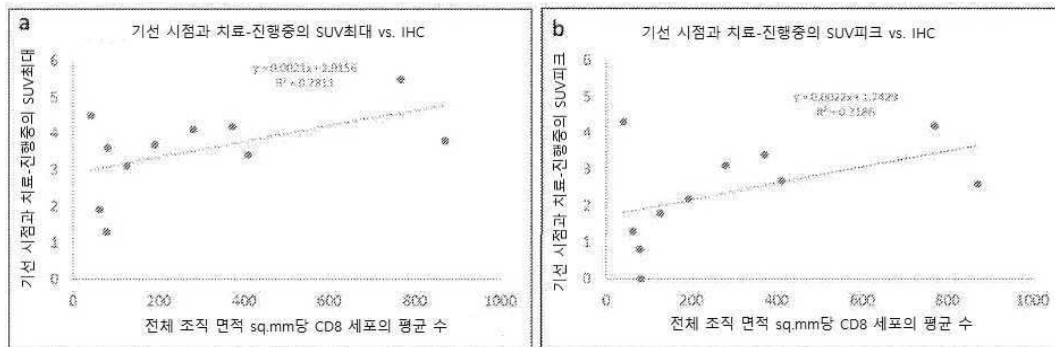
도면63c

기선 시점(A)와 치료-진행중(B)에서 생검 샘플로부터 SUV피크와 IHC 측정의 상관관계



도면63d

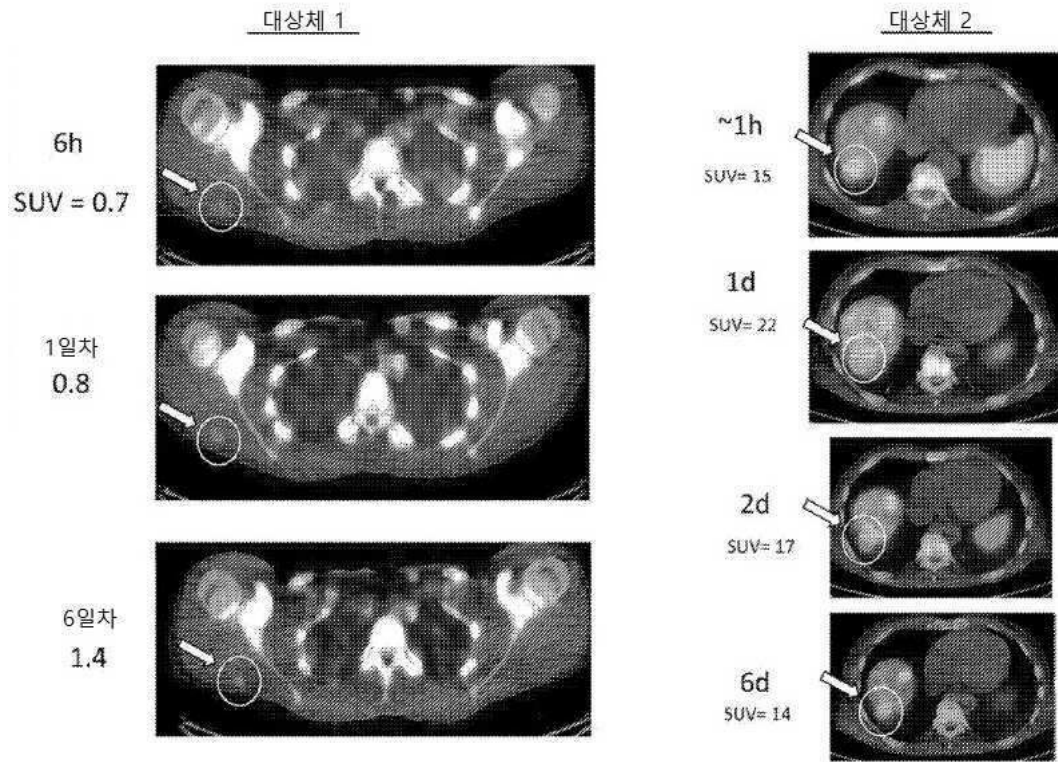
생검된 조직의 SUV최대(A)와 SUV피크(B)와 복합된 기선 시점과 치료-진행중 IHC 측정의 상관관계





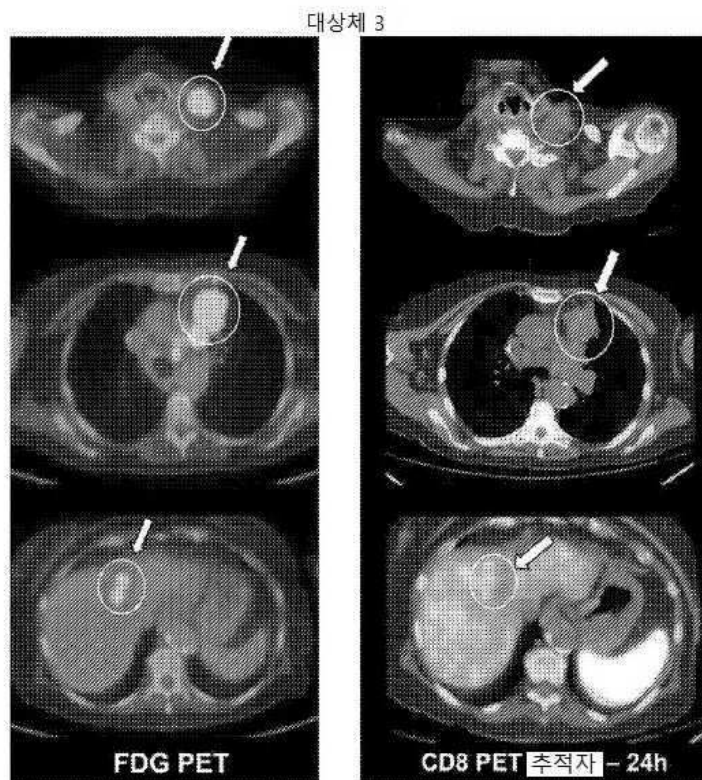
도면64a

시간 일정: 단일 용량의 CD8 PET 추적자 다중 이미지



도면64b

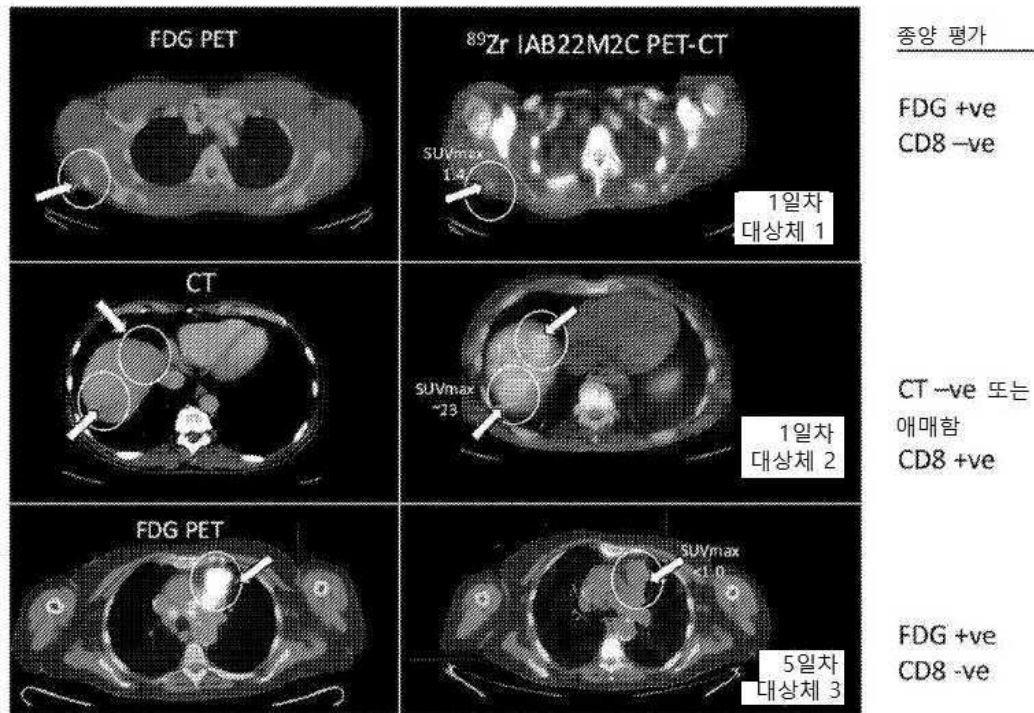
종양 미세환경의 특징화: FDG PET는 종양을 확인한다; CD8 PET는 CD8+T-세포 침윤이 없음을 결정한다



도면64c

종양 미세환경의 특징화

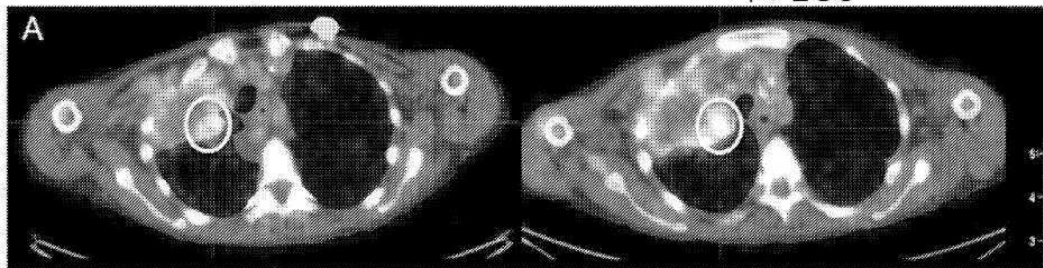
CD8 PET는 FDG와 CT 스캔의 진단적 이해를 강화시킨다



도면64d

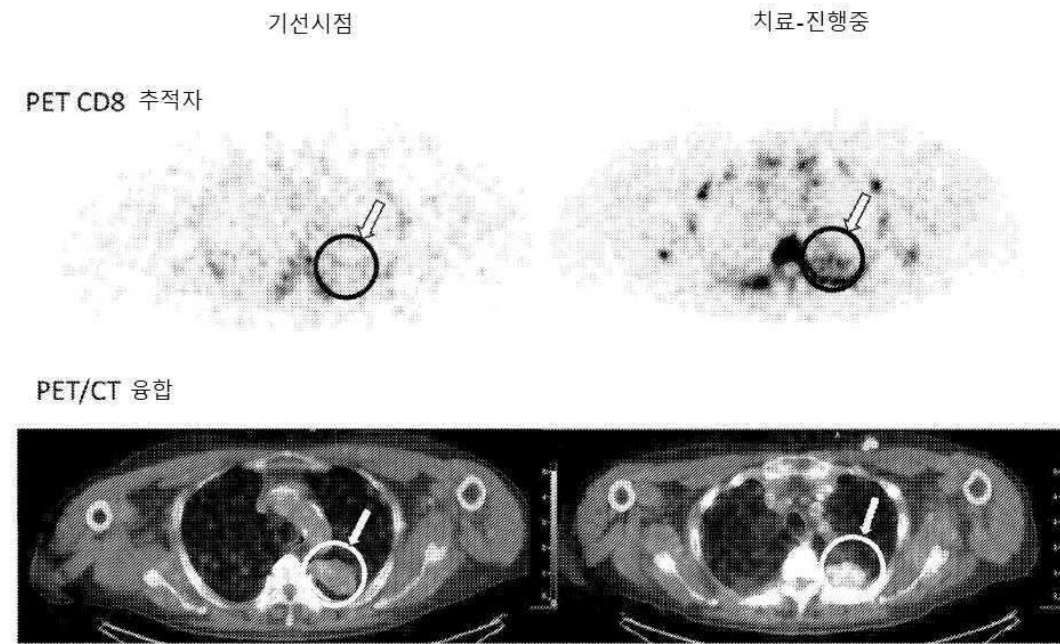
치료 전

치료 진행중

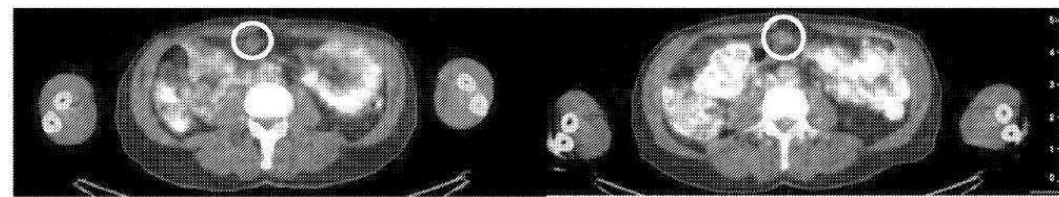




# 도면64e



# 도면64f



## 서열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> Imaginab, Inc.

Wilson, Ian Andrew

Behera, Deepak

Le, William Huy

<120> ANTIGEN-BINDING CONSTRUCTS AND METHODS OF USE THEREOF

<130> IGNAB.047WO

<150> 62/826606

<151> 2019-03-29

<150> 62/738938

<151> 2018-09-28

<160> 147

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 118

<212> PRT

<213> Murine

<400> 1

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Phe Val Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met His Leu Cys Ser Leu Thr Ser Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 2

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 3

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 3

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

1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30  
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45  
Ala Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe

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

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

85 90 95  
Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110  
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 4

<211> 118

<212> PRT

<213> Murine

<400> 4

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Phe Val Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met His Leu Cys Ser Leu Thr Ser Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 5

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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



50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Thr Ala Glu Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 6

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 6

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr  
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> Murine

<400> 7

Asp Val Gln Ile Asn Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ala Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Thr Ser Arg Ser Ile Ser Gln Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Thr Asn Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Asn Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 9

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

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

<210> 10

<211> 768

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 10

atggagaccg atacactgct gctgtgggtg ctgctgctct gggtccttgg cagcacagga 60  
gacatccaga tgacacagag ccctagctcc ctgagcgctt ccgtgggaga tagggtagacc 120  
atcacatgcc ggacctccag gtccatctcc cagtacctgg cctggtacca gcagaagccc 180  
ggcaagggtgc ccaagctgct catctatagc ggacagcacc tgcagagcgg agtgccttcc 240  
cggttttccg gatccggctc cggcacagac ttaccctga ccatctccag cctgcagcct 300  
gaggatgtcg ccacctacta ctgccaacag cacaacgaga acccctgac cttcggcggc 360

ggaaccaagg tcgagatcaa gggaggaggc tccggaggag gaggccaagt gcagctggtc 420  
caatccggcg ccgaagtga aaagcccggc gccaccgtga agatcagctg caagggtgcc 480  
ggcttcaaca tcaaggacac ctatatccac tgggtccagc aagcccccg aaaaggcctg 540  
gagtggatgg gacggattga ccccaccaac gacaacacac tctatgcctc caagttccag 600  
ggcagggtga caatcaccgc cgacaccagc accgacacag cttatatgga gctgtcctcc 660  
ctccggtccg aggataccgc cgtctactac tgcgccaggg gctacggcta ctacgtgttt 720  
gaccactggg gccagggcac cctggtgaca gtgtccagcg gaggtgc 768

<210> 11

<211> 768

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 11

atggagaccg acacctgct gctctgggtc ctctgctgt gggtccttgg cagcacagga 60  
caggtgcaac tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggcgccac cgtgaagatc 120  
agctgcaagg tgtccggtt caacatcaag gacacctaca tccactgggt ccaacaagcc 180  
cccggaaagg gcctggaatg gatgggccgg attgacccc ccaacgaaa caccctctat 240  
gccagcaagt tccagggcag ggtcaccatc accgccgaca ccagcaccga caccgcctac 300  
atggagctga gcagcctgcg gagcgaagac accgccgtgt actactgcgc caggggctac 360

ggctactacg tcttcgacca ttggggacag ggcaccctcg tgacagtgtc cagcggagga 420  
ggatccggcg gaggaggaga tatccagatg acccagagcc cttccagcct gtccgcttcc 480  
gtgggagatc gggtagcat cacaatgcagg acctccaggt ccatctccca gtacctggcc 540  
tggtagaac agaagcccgg caagggtccc aagctgctga tctacagcgg cagcacactg 600

caatcggcg tccttcccg gttttccgga tccggatccg gcaccgactt caccctgacc 660  
atcagctccc tgcaaccga ggacgtggcc acctactact gtcagcagca caacgagaac 720  
ccctcacct ttggcggcgg aaccaaggtc gagatcaagg gcggtgc 768

<210> 12

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 12

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Ser

35 40 45

Ile Ser Gln Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn

145 150 155 160

Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly



165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr

180 185 190

Ala Ser Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr

195 200 205

Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp

225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys

245 250

<210> 13

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 13

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn

35 40 45

Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly

50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Ala Ser Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr

85 90 95

Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

100 105 110  
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp  
115 120 125  
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp  
130 135 140  
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp  
145 150 155 160  
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Ser Ile Ser Gln Tyr Leu

165 170 175  
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
180 185 190  
Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
195 200 205  
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
210 215 220  
Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Asn Pro Leu Thr

225 230 235 240  
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Cys  
245 250

<210> 14

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 14

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro  
1 5 10 15  
Gly Ser Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser  
20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Ser  
35 40 45

Ile Ser Gln Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro  
50 55 60

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn  
100 105 110

Glu Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala  
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser  
145 150 155 160

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro  
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn  
180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp  
195 200 205

Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu  
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe  
225 230 235 240

Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Cys  
245 250 255

<210> 15

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 15

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro  
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys  
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn  
35 40 45

Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly  
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Ala Ser Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr  
85 90 95

Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala  
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp  
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
130 135 140

Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser  
145 150 155 160

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Ser Ile Ser  
165 170 175

Gln Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu  
180 185 190

Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe  
195 200 205

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu  
210 215 220

Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Asn  
225 230 235 240

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

245 250 255

<210> 16

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 16

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Val Gln Ile Asn Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ala

20 25 30

Ala Ser Pro Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Thr Ser Arg Ser

35 40 45

Ile Ser Gln Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Thr Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn

100 105 110

Glu Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Gly

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

165 170 175

Thr Tyr Ile His Phe Val Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp



180                                      185                                      190  
 Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys  
 195                                      200                                      205  
 Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala  
 210                                      215                                      220  
 Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Cys Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly  
 245                                      250                                      255  
  
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 260                                      265                                      270  
 Thr Cys Pro Pro Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 275                                      280                                      285  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 290                                      295                                      300  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 305                                      310                                      315                                      320  
  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 325                                      330                                      335  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 340                                      345                                      350  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 355                                      360                                      365  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 370                                      375                                      380  
  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 385                                      390  
 <210> 17  
 <211> 1185  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 17

atggagacag acacctgtct cctgtgggtg ctgctcctct gggtccctgg atccaccggc 60  
gatgtccaga tcaaccaaag cccagcttt ctggtgcct cccctggaga gacaatcacc 120  
atcaattgcc ggaccagccg gagcatttcc cagtacctcg cctggtacca ggaaaagcct 180  
ggcaagacca acaagctgct gatctactcc ggctccacac tccagagcgg cattccctcc 240  
aggtttagcg gatccggatc cggaaccgac ttcacactca ccatctccgg cctggagccc 300

gaggacttcg ccatgtatta ttgccagcag cacaatgaga accccctgac cttcggcgt 360  
ggcaccaagc tggagctgaa aggtctccacc agcggaggcg gatccggagg aggaagcggc 420  
ggcggaggct cctccgaagt gcagctgcaa cagagcggcg ccgaactggt gaagcctgga 480  
gcttccgtga aactcagctg taccgccagc ggcttcaaca tcaaggatac ctacatccac 540  
ttcgtcggcg aaaggcctga gcaggcctg gaatggatcg gcaggatcga ccccgccaac 600  
gacaacacc tctacgctc caagtccaa ggcaaggcca caatcaccgc tgatacaagc 660  
tccaacaccg cctacatgca cctcagctcc ctgaccagcg gagacaccgc cgtgtactac 720  
tgcggacggg gatacggcta ctatgtgtc gaccactggg gccaaaggcac cacactcacc 780

gtgtctccg agcccaagtc ctgcgacaag acacacacct gtcccccttg tggaggagga 840  
tcctccggag gcggctccgg cggacagcct agggagcccc aggtgtacac actgccccct 900  
tccaggagcg aactcacaa gaaccaggtg tccctgacct gcctggtgaa gggattctac 960  
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagtcc aacggccaac ccgagaacaa ttacaagacc 1020  
acccccctg tgctcgatc cgacggctcc ttcttctgt actccaagct caccgtggac 1080  
aagtcccggt ggcaacaggg caatgtgtc tcctgcagcg tcatgcacga ggccctgcat 1140  
aaccactaca ccagaaatc cctcagctc tcccctggaa aatga 1185

<210>

18

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 18

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val  
 20 25 30  
 Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn  
 35 40 45  
  
 Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Phe Val Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly  
 50 55 60  
 Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Ala Ser Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser  
 85 90 95  
 Asn Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Gly Asp Thr Ala  
 100 105 110  
  
 Val Tyr Tyr Cys Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp  
 115 120 125  
 Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Gly  
 130 135 140  
 Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Val Gln Ile  
 145 150 155 160  
 Asn Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ala Ala Ser Pro Gly Glu Thr Ile Thr  
 165 170 175  
  
 Ile Asn Cys Arg Thr Ser Arg Ser Ile Ser Gln Tyr Leu Ala Trp Tyr  
 180 185 190  
 Gln Glu Lys Pro Gly Lys Thr Asn Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser  
 195 200 205  
 Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
 210 215 220  
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala  
 225 230 235 240  
  
 Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala  
 245 250 255  
 Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

260 265 270  
 Thr Cys Pro Pro Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 275 280 285  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 290 295 300

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 370 375 380  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 385 390

<210> 19

<211> 1185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 19

atggagaccg acacactcct gctctgggtg ctctgtctgt ggggtcctgg cagcacagga 60  
 gaagtgcagc tgcagcagtc cggcgccgaa ctctgtaaac ccggagcctc cgtcaaactg 120  
 tcctgcacag ccagcggctt caacatcaag gacacctaca tccatttcgt gcggcaaagg 180

ccctgaacagg gactcgagtg gatcggcagg atcgaccccg ccaacgacaa taccctctac 240  
 gcctccaagt tccagggaaa ggccaccatt accgccgaca catccagcaa caccgcctac 300  
 atgcacctca gctccctgac atccggcgac accgccgtgt actactgcgg caggggctac 360  
 ggctactacg tgittgacca ctggggccag ggaacaaccc tgaccgtgtc cagcggctcc 420  
 acctccggag gcggaagcgg cggaggatcc ggaggaggag gctcctccga cgtgcaaadc 480

aaccagtccc ctagcttccct ggccgctagc cctggcgaga caatcacaat caattgtcgg 540  
accagccggt ccatctccca gtatctggcc tggtagcagg agaagcccgg caagacaaac 600  
aagctgctca tctacagcgg cagcaccctc caatccggca tcccttcccg gtttagcggc 660

tccggatccg gaaccgactt taccctgacc atcagcggcc tggaaccgga ggatttcgcc 720  
atgtactact gccagcagca caacgagaat cccctgacct ttggagccgg caciaagctc 780  
gagctgaagg agcccaagag ctgcgacaaa acccacacct gtcccccttg cggaggagga 840  
tcttccggcg gcggaagcgg aggacaacc aggagcccc aggtctacac cctgcctcct 900  
agccgggacg aactgacaaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtcaa gggtttctac 960  
ccttccgaca tcgccgtcga gtgggaaagc aacggccagc ccgagaacaa ttacaagacc 1020  
acaccccccg tcttgacag cgatggcagc ttcttctct actccaagct gaccgtggac 1080  
aagagccggt ggcaacaagg caacgtgttc tctgcagcg tcatgcatga ggccctgcac 1140

aatcactaca ccagaagag cctgagcctc tccccggca agtga 1185

<210> 20

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 20

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Ser

35 40 45

Ile Ser Gln Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95



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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

165 170 175

Thr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

180 185 190

Met Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys

195 200 205

Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala

210 215 220

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

225 230 235 240

Cys Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

260 265 270

Thr Cys Pro Pro Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

275 280 285

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

290 295 300

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

305 310 315 320

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

325 330 335

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

340 345 350  
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

355 360 365  
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

370 375 380  
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

385 390

<210> 21

<211> 1185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 21

atggagacag acaccctcct gctgtgggtc ctgctgctgt gggtccttg cagcacagga 60  
gacatccaaa tgaccagtc ccctagcagc ctgagcgtt ccgtcggaga cagggtcacc 120

atcacatgca ggacctccag gtccatcagc cagtatctgg cctggtatca gcagaaaccc 180  
ggcaaggtgc ctaagctgct gatctacagc ggcagcacac tccagagcgg agtgcccagc 240  
cggttttccg gaagcggatc cggaaccgac ttcacctga ccatttcag cctgcaacct 300  
gaagacgtgg ccacctacta ctgtcagcag cacaacgaga acccctcac cttcggcgga 360  
ggcaccaaag tcgagatcaa ggcagcacc agcggaggag gaagcggcgg aggtccgga 420  
ggaggaggct cctcccaagt gcagctctc caaagcggcg ctgaggtgaa aaagcccgc 480  
gccacagtca aaatctctg caaggtcagc ggcttcaaca tcaaggatac ctacatccac 540  
tgggtgcaac aggcccccg caaaggactc gaatggatgg gccggatcga cctgctaac 600

gacaacacac tctacgcctc caagtccag ggcagggtga ccatcaccgc cgatacctcc 660  
accgacacag cctacatgga gctgagcagc ctgaggtccg aggacaccgc cgtctattac 720  
tgcgccccgg gatacggcta ctacgtgttt gaccattggg gacagggaac actcgtgacc 780  
gtgagctccg agcccaagag ctgcgacaag acccacacat gtctccttg cggaggaggc 840  
agctccggag gcggatccgg cggacaacct agggagcccc aggtctatac cctgcccccc 900  
agcaggagc agctgacaaa gaaccaggtc tccctgacct gcctggtgaa aggattctac 960  
cccagcgaca tcgtgtcga atgggagtcc aacggccagc ccgagaacaa ctacaagaca 1020

accccccccg tgetggattc cgacggcagc ttcttctctt actccaagct gaccgtcgac 1080

aagtccaggt ggcagcaggg caacgtgttt tctgtctccg tgatgcatga ggcctgcac 1140

aaccactaca ccagaagtc cctgagcctc agccctggca agtga 1185

<210> 22

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 22

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn

35 40 45

Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly

50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Ala Ser Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr

85 90 95

Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Ile Gln Met

145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

165 170 175  
 Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Ser Ile Ser Gln Tyr Leu Ala Trp Tyr  
 180 185 190  
 Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser  
 195 200 205  
 Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
 210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala  
 225 230 235 240  
 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly  
 245 250 255  
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 260 265 270  
 Thr Cys Pro Pro Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 275 280 285

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 290 295 300  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 305 310 315 320  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 325 330 335  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 340 345 350

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 355 360 365  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 370 375 380  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 385 390

<210> 23

<211> 1185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 23

atggagaccg atacactgct gctctgggtg ctgctgctgt gggcgcttg aagcaccgga 60

caggtgcaac tgggtccagtc cggcgccgag gtgaaaaagc ctggcgccac cgtcaagatc 120

tcctgtaagg tgagcggctt caacatcaag gacacctaca tccactgggt gcagcaggct 180

cccgaaagg gactggagtg gatgggcagg atcgacctg ccaatgaca caccctctac 240

gccagcaagt tccaaggacg ggtgaccatc acagccgaca catccaccga cacagcctat 300

atggagctct ccagcctgag gtccgaggac accgccgtgt actactgtgc caggggatac 360

ggctattacg tggtcgacca ctggggacag ggcaccctgg tgaccgtgag cagcgggaagc 420

accagcggcg gaggcagcgg aggcggaagc ggcggcggcg gatcctccga cattcagatg 480

acccaatccc cctccagcct gtccgctagc gtgggagaca gggtgacaat cacatgtcgg 540

acctccaggt ccacagcca atatctgcc tggatcagc agaagcccgg caaggtgccc 600

aagctcctga tctacagcgg ctccaccctc caaagcggag tgccttccc gtttagcggg 660

agcggcagcg gcacagactt taccctgaca atcagctccc tgcaacctga ggacgtcgcc 720

acatactact gccagcagca caacgagaac cctctcacct ttggcggcgg caccaaagtg 780

gagatcaagg agcccaaata ctgcgacaag acacacacct gcccccttg tggaggaggc 840

agctccggcg gcggcagcgg cggacaacct cgggaacctc aggtgtatac actccccct 900

tccagggatg agctgaccaa gaaccaagtc tccctgacct gtctgggtgaa aggttctac 960

ccctccgaca tcgtgtcga gtgggagagc aacggccagc ccgaaaacaa ctataagacc 1020

acccccccg tgetcgatc cgatggcagc ttcttctgt actccaagct cacagtcgac 1080

aagagccggt ggcaacaggc caacgtcttc tctgttagcg tcatgcacga ggccctccac 1140

aaccactaca ccagaagtc cctctccctg agccccggaa aatga 1185

<210> 24

<211> 235

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr



|                           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|--|
| 20                        |     |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     |     | 30  |     |  |  |  |  |  |
| Trp                       | Asn | Leu | Gly | Glu | Thr | Val | Glu | Leu | Lys | Cys | Gln | Val | Leu | Leu | Ser |  |  |  |  |  |
| 35                        |     |     |     |     |     |     | 40  |     |     | 45  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Asn                       | Pro | Thr | Ser | Gly | Cys | Ser | Trp | Leu | Phe | Gln | Pro | Arg | Gly | Ala | Ala |  |  |  |  |  |
| 50                        |     |     |     |     |     |     | 55  |     |     | 60  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Ala                       | Ser | Pro | Thr | Phe | Leu | Leu | Tyr | Leu | Ser | Gln | Asn | Lys | Pro | Lys | Ala |  |  |  |  |  |
| 65                        |     |     |     | 70  |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Ala                       | Glu | Gly | Leu | Asp | Thr | Gln | Arg | Phe | Ser | Gly | Lys | Arg | Leu | Gly | Asp |  |  |  |  |  |
|                           |     |     |     | 85  |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |  |  |  |  |  |
|                           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Thr                       | Phe | Val | Leu | Thr | Leu | Ser | Asp | Phe | Arg | Arg | Glu | Asn | Glu | Gly | Tyr |  |  |  |  |  |
| 100                       |     |     |     |     |     |     | 105 |     |     | 110 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Tyr                       | Phe | Cys | Ser | Ala | Leu | Ser | Asn | Ser | Ile | Met | Tyr | Phe | Ser | His | Phe |  |  |  |  |  |
| 115                       |     |     |     |     |     |     | 120 |     |     | 125 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Val                       | Pro | Val | Phe | Leu | Pro | Ala | Lys | Pro | Thr | Thr | Thr | Pro | Ala | Pro | Arg |  |  |  |  |  |
| 130                       |     |     |     |     |     |     | 135 |     |     | 140 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Pro                       | Pro | Thr | Pro | Ala | Pro | Thr | Ile | Ala | Ser | Gln | Pro | Leu | Ser | Leu | Arg |  |  |  |  |  |
| 145                       |     |     |     | 150 |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |     |     |     |  |  |  |  |  |
|                           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Pro                       | Glu | Ala | Cys | Arg | Pro | Ala | Ala | Gly | Gly | Ala | Val | His | Thr | Arg | Gly |  |  |  |  |  |
|                           |     |     |     | 165 |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Leu                       | Asp | Phe | Ala | Cys | Asp | Ile | Tyr | Ile | Trp | Ala | Pro | Leu | Ala | Gly | Thr |  |  |  |  |  |
| 180                       |     |     |     |     |     |     |     | 185 |     |     | 190 |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Cys                       | Gly | Val | Leu | Leu | Leu | Ser | Leu | Val | Ile | Thr | Leu | Tyr | Cys | Asn | His |  |  |  |  |  |
| 195                       |     |     |     |     |     |     | 200 |     |     | 205 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Arg                       | Asn | Arg | Arg | Arg | Val | Cys | Lys | Cys | Pro | Arg | Pro | Val | Val | Lys | Ser |  |  |  |  |  |
| 210                       |     |     |     |     |     |     | 215 |     |     | 220 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
|                           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Gly                       | Asp | Lys | Pro | Ser | Leu | Ser | Ala | Arg | Tyr | Val |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| 225                       |     |     |     | 230 |     |     |     | 235 |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| <210> 25                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| <211> 60                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| <212> DNA                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| <213> Artificial Sequence |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 25

atggaaaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctct ggggccagg ctccaccgt 60

<210> 26

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 26

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly

20

<210> 27

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 27

agtggaggag gaggc 15

<210> 28

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 28

Ser Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 29

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 29

ggcggaggga gtggcggagg cggc

24

<210> 30

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 31

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 31

ggcggctgc

9

<210> 32

<211> 3

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 32

Gly Gly Cys

1

<210> 33

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 33

atggaacccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctct ggggccagg ctccaccggt 60

<210> 34

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 34

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly

20

<210> 35

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 35

ggctccacat ccggcggagg ctctggcggg ggatctggcg gaggcggctc atcc 54

<210> 36

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 36

Gly Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser

<210> 37

<211> 393

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 37

gagcctaagt cctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gcggcggagg aagcagcggg 60  
ggcggatccg gtggccagcc tcgggagcct caggtgtaca ccctgcctcc ctcccgggac 120  
gagctgacca agaaccaggt gtccttgacc tgtctggtca agggcttcta cccttccgat 180  
atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac caccctcct 240  
gtgctggact ccgacggctc cttcttctg tactccaagc tcacagtgga taagtcccgg 300

tggcagcagg gcaacgtgtt ctctgctcc gtgatgcacg aggcctgca caaccactat 360  
accagaagt ccctgtcctt gtctcctggc aag 393

<210> 38

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 38

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu



50                      55                      60  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 65                      70                      75                      80  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
                          85                      90                      95  
  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
                          100                      105                      110  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
                          115                      120                      125  
 Pro Gly Lys  
                          130  
 <210> 39  
 <211> 321  
 <212> DNA  
 <213> Murine  
 <400> 39  
 gatgtccaga taaaccagtc tccatctttt cttgctgcgt ctctggaga aaccattact 60  
 ataaattgca ggacaagtag gagtattagt caatathtag cctggatatca agagaaacct 120  
 gggaaaacta ataagcttct tatctactct ggatccactc tgcaatctgg aattccatca 180  
  
 aggttcagtg gcagtggatc tggtagatg ttcactctca ccatcagtg cctggagcct 240  
 gaagattttg caatgtatta ctgtcaacag cataatgaaa acccgctcac gttcggtgct 300  
 gggaccaagc tggagctgaa g 321  
 <210> 40  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Murine  
 <400> 40  
 Asp Val Gln Ile Asn Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ala Ala Ser Pro Gly  
   1                      5                      10                      15  
 Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Thr Ser Arg Ser Ile Ser Gln Tyr  
                          20                      25                      30  
  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Thr Asn Lys Leu Leu Ile

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 41

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 41

gacgtccaga taaccacgac tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgca ggacaagtag gagtattagt caatathtag cctgggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagtgc ctaagctcct gatctattct ggatccactc tgcaatctgg agtcccatct 180  
cgggttcagtgc gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaacag cataatgaaa acccgctcac gttcggcgga 300  
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 42

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 42

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Asn Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 43

<211> 354

<212> DNA

<213> Murine

<400> 43

gaggtccagc tgcagcagtc tggggcagag cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60  
tcctgcacag cttctggctt caacattaaa gacacctata tacacttcgt gaggcagagg 120  
cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg attgatcctg cgaatgataa tactttatat 180  
gcctcaaagt tccagggcaa ggccactata acagcagaca catcatccaa cacagcctac 240  
atgcacctct gcagcctgac atctggggac actgccgtct attactgtgg tagaggttat 300

ggttactacg tatttgacca ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 44

<211> 118

<212> PRT

<213> Murine

<400> 44

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Phe Val Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Met His Leu Cys Ser Leu Thr Ser Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 45

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 45

gaagtgcagc tgggtgaaag cggcgggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60  
agctgcgcgg cgagcggtt taacattaaa gatactata ttcattttgt gcgccaggcg 120  
ccgggcaaag gcctggaatg gattggccgc attgatccgg cgaacgataa caccctgtat 180  
gcgagcaaat ttcagggcaa agcgaccatt agcgcggata ccagcaaaaa caccgcgtat 240  
ctgcagatga acagcctgcg cgcgggagat accgcggtgt attattgcgg ccgcggctat 300

ggctattatg tgtttgatca ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagc 354

<210> 46

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 46

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

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

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

100 105 110  
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 47

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 47

gaagtgcagc tgggtggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60  
agctgcgcgg cgagcggctt taacattaaa gataacctata ttcattttgt gcgccaggcg 120  
ccgggcaaag gcctggaatg gattggccgc attgatccgg cgaacgataa caccctgtat 180  
gcgagcaaat ttcagggcaa agcgaccatt agcgcggata ccagcaaaaa caccgcgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgg ccgcggctat 300  
ggctattatg tgtttgatca ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagc 354

<210> 48

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 49

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 49

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgac cgtgaaaatt 60

agctgcaaag tgagcggett taacattaaa gatacctata ttcattttgt gcagcaggcg 120

ccgggcaaag gcctggaatg gattggccgc attgatccgg cgaacgataa caccctgtat 180

gcgagcaaat ttcagggcaa agcgaccatt accgcggata ccagcaccga taccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg cagcggagat accgcggtgt attattgcgg ccgcggctat 300

ggctattatg tgtttgatca ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagc 354

<210> 50

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Phe Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 51

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 51

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgac cgtgaaaatt 60

agctgcaaag tgagcggcctt taacattaaa gataacctata ttcattttgt gcagcaggcg 120

ccgggcaaag gcctggaatg gattggccgc attgatccgg cgaacgataa caccctgtat 180  
 gcgagcaaat ttcagggcaa agcgaccatt accgcggata ccagcaccga taccgcgtat 240  
 atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgg ccgcggctat 300  
 ggctattatg tgtttgatca ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagc 354

<210> 52

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Phe Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser

115

<210> 53

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 53

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

20

<210> 54

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 54

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly

20 25

<210> 55

<211> 19

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 55

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly Pro

<210> 56

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 56

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys  
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro  
20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu  
35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro  
50 55 60

Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
65 70

<210> 57

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 57

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys  
1 5 10 15  
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
20 25

<210> 58

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 58

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala  
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro



20

<210> 59

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 59

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro

20

<210> 60

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 60

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro

20

<210> 61

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Restriction site

<400> 61

tctagagccg ccacc

15

<210> 62

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Restriction site

<400> 62

tctagagccg ccacc 15

<210> 63

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Restriction site

<400> 63

aagctt 6

<210> 64

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Restriction site

<400> 64

aagctt 6

<210> 65

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Restriction site

<400> 65

tctagagccg ccacc 15

<210> 66

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Restriction site  
 <400> 66  
 aagctt 6  
 <210> 67  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Restriction site  
 <400> 67  
 tctagagccg ccacc 15  
 <210> 68  
 <211> 6  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Restriction site  
 <400> 68  
 aagctt 6  
 <210> 69  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Restriction site  
 <400> 69  
 tctagagccg ccacc 15  
 <210> 70  
 <211> 6  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Restriction site

|                           |    |
|---------------------------|----|
| <400> 70                  |    |
| aagctt                    | 6  |
| <210> 71                  |    |
| <211> 15                  |    |
| <212> DNA                 |    |
| <213> Artificial Sequence |    |
| <220>                     |    |
| <223> Restriction site    |    |
| <400> 71                  |    |
| tctagagccg ccacc          | 15 |
| <210> 72                  |    |
| <211> 6                   |    |
| <212> DNA                 |    |
| <213> Artificial Sequence |    |
| <220>                     |    |
| <223> Restriction site    |    |
| <400> 72                  |    |
| aagctt                    | 6  |
| <210> 73                  |    |
| <211> 15                  |    |
| <212> DNA                 |    |
| <213> Artificial Sequence |    |
| <220>                     |    |
| <223> Restriction site    |    |
| <400> 73                  |    |
| tctagagccg ccacc          | 15 |
| <210> 74                  |    |
| <211> 6                   |    |
| <212> DNA                 |    |
| <213> Artificial Sequence |    |
| <220>                     |    |
| <223> Restriction site    |    |
| <400> 74                  |    |
| aagctt                    | 6  |

<210> 75

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Restriction site

<400> 75

tctagagccg ccacc 15

<210> 76

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Restriction site

<400> 76

aagctt 6

<210> 77

<211> 759

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 77

atggagaccg atacactgct gctgtgggtg ctgctgctct gggtccttg cagcacagga 60

gacatccaga tgacacagag ccctagctcc ctgagcgctt ccgtgggaga tagggtgacc 120

atcacatgcc ggacctccag gtccatctcc cagtacctgg cctggtacca gcagaagccc 180

ggcaaggtgc ccaagctgct catctatagc ggcagcacc tgcagagcgg agtgccttcc 240

cggttttccg gatccggtc cggcacagac ttaccctga ccatctccag cctgcagcct 300

gaggatgtcg ccacctacta ctgccaacag cacaacgaga acccctgac cttcggcggc 360

ggaaccaagg tcgagatcaa gtccggagga ggaggccaag tgcagctggt ccaatccggc 420

gccgaagtga aaaagcccg cgccaccgtg aagatcagct gcaaggtgtc cggcttcaac 480

atcaaggaca cctatatcca ctgggtccag caagccccc gaaaaggcct ggagtggatg 540



ggacggattg accccgccaa cgacaacaca ctctatgcct ccaagttcca gggcagggtg 600

acaatcaccg ccgacaccag caccgacaca gcttatatgg agctgtcctc cctccggtcc 660

gaggataccg ccgtctacta ctgcgccagg ggctacggct actacgtgtt tgaccactgg 720

ggccagggca ccctgggtgac agtgtccagc ggaggctgc 759

<210> 78

<211> 759

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 78

atggagaccg acaccctgct gctctgggtc ctctgtctgt ggggtcctgg cagcacagga 60

caggtgcaac tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggcgccac cgtgaagatc 120

agctgcaagg tgtccggtt caacatcaag gacacctaca tccactgggt ccaacaagcc 180

cccggaaagg gcctggaatg gatgggccgg attgaccccg ccaacgacaa caccctctat 240

gccagcaagt tccagggcag ggtcaccatc accgccgaca ccagcaccga caccgcctac 300

atggagctga gcagcctgag gagcgaagac accgccgtgt actactgcgc caggggctac 360

ggctactacg tcttcgacca ttggggacag ggcaccctcg tgacagtgtc cagctccggc 420

ggaggaggag atatccagat gaccagagc cttccagcc tgtccgttc cgtgggagat 480

cgggtgacca tcacatgcag gacctccagg tccatctccc agtacctggc ctggtaccaa 540

cagaagcccc gcaaggtgcc caagctgctg atctacagcg gcagcacact gcaatccggc 600

gtcccttccc ggttttccgg atccggatcc ggcaccgact tcacctgac catcagctcc 660

ctgcaaccg aggacgtggc cacctactac tgtcagcagc acaacgagaa cccctcacc 720

tttggcggcg gaaccaaggt cgagatcaag ggcggctgc 759

<210> 79

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 79

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Ser Gly

20

<210> 80

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 80

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

1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

100 105

<210> 81

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antigen binding construct or fragment thereof

<400> 81

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

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

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

<210> 82

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IAB22M variable light sequence

<400> 82

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

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

65 70 75 80  
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Asn Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 83

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 83

Gly Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1

5

10

15

Ser Ser

<210> 84

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IAB22M variable heavy sequence

<400> 84

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr

100                      105                      110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 85

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG2 EH1

<400> 85

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gly Gly Ser

1                      5                      10                      15

Ser Gly Gly Gly Ser Gly

20

<210> 86

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Upper hinge

<400> 86

Glu Arg Lys

1

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

1                      5

<210> 88

<211> 10

<212> PRT



<213> Homo sapiens

<400> 88

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 89

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG2 CH3

<400> 89

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

1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

100 105

<210> 90

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG2 EH2

<400> 90

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gly Gly Ser

1                      5                      10                      15

Ser Gly Gly Gly Ser Gly

20

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

1                      5

<210> 92

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG1 EH1

<400> 92

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Gly Gly

1                      5                      10                      15

Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly

20

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Upper hinge

<400> 93

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

1                      5                      10

<210> 94

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

Cys Pro Pro Cys

1

<210> 95

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG1 CH3 (G1m1 allotype)

<400> 95

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

100 105

<210> 96

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG1 CH3 (nG1m1 allotype)

<400> 96

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

1                      5                      10                      15  
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
                     20                      25                      30  
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
  
                     35                      40                      45  
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
                     50                      55                      60  
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 65                      70                      75                      80  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
                     85                      90                      95  
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                     100                      105

<210> 97

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG2 NH1

<400> 97

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1                      5                      10                      15

Ala Gly Pro

<210> 98

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro

1                      5

<210> 99

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG2 NH2

<400> 99

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

|             |   |    |    |
|-------------|---|----|----|
| 1           | 5 | 10 | 15 |
| Ala Gly Pro |   |    |    |

<210> 100

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG1 EH3

<400> 100

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Pro

|                                             |   |    |    |
|---------------------------------------------|---|----|----|
| 1                                           | 5 | 10 | 15 |
| Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly |   |    |    |

|    |    |
|----|----|
| 20 | 25 |
|----|----|

<210> 101

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Upper hinge

<400> 101

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102



Cys Pro Pro Cys Pro Pro Cys

1 5

<210> 103

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG1 EH5

<400> 103

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Pro

1 5 10 15

Cys Pro Pro Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly

20 25 30

<210> 104

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

Cys Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Pro Cys

1 5 10

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Cys Pro Pro Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys

1 5 10

<210> 106

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG3/IgG1 EH6

<400> 106

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Val Glu Cys

1 5 10 15

Pro Pro Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly

20 25

<210> 107

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Upper hinge

<400> 107

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr

1 5 10

<210> 108

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys

1 5

<210>

> 109

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG3/IgG1 EH7

<400> 109

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

1 5 10 15

Pro Pro Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly

20 25

<210> 110

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG3/IgG1 EH8

<400> 110

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 1   | 5   | 10  | 15  |
| Pro | Pro | Cys | Pro |
| Pro | Pro | Cys | Gly |
| Gly | Gly | Gly | Ser |
| Ser | Ser | Gly | Gly |
| Gly | Ser | Gly |     |
| 20  | 25  | 30  |     |

<210> 111

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG1 EH2

<400> 111

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Gly Gly

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 1   | 5   | 10  | 15  |
| Gly | Ser | Ser | Gly |
| Gly | Gly | Ser | Gly |
| 20  |     |     |     |

<210>

> 112

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 112

Gly Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

<210> 113

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 113

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

> Linker sequence

<400> 114

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 115

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence

<400> 115

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 116

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG1 NH1

<400> 116

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

20

<210> 117

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Human IgG1 NH2

<400> 117

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

20

<210> 118

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG1 NH3

<400> 118

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Pro

1 5 10 15

Cys Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

20 25

<210> 119

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG1 NH4

<400> 119

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Val Glu

1 5 10 15

Cys Pro Pro Cys Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

20 25



<210> 120

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG1 EH4

<400> 120

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Val Glu

1 5 10 15

Cys Pro Pro Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly

20 25 30

<210> 121

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG1 NH5

<400> 121

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Pro

1 5 10 15

Cys Pro Pro Cys Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

20 25

<210> 122

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Cys Pro Pro Cys Pro

1 5

<210> 123

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

1 5

<210> 124

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG4 NH

<400> 124

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro

20

<210> 125

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG4 EH

<400> 125

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Ser Gly

20

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Upper hinge

<400> 126

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

1 5

<210> 127

<211> 8

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

1 5

<210> 128

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG3 CH3

<400> 128

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

1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu

35 40 45

Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

100 105

<210> 129

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human IgG4 CH3

<400> 129

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

1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

100 105

<210> 130

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IAB22M gamma 1 EH1(Minibody 1)

<400> 130

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Ser

35 40 45

Ile Ser Gln Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro

50 55 60

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | Ser | Gly | Ser | Thr | Leu | Gln | Ser | Gly | Val | Pro | Ser |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |     |     |
| Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu | Thr | Ile | Ser |
| 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Leu | Gln | Pro | Glu | Asp | Val | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln | His | Asn |
| 100 |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | Asn | Pro | Leu | Thr | Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | Gly |
| 115 |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser |
| 130 |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Glu | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     |
| Gly | Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Asn | Ile | Lys | Asp |
| 165 |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Tyr | Ile | His | Phe | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp |
| 180 |     |     |     | 185 |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ile | Gly | Arg | Ile | Asp | Pro | Ala | Asn | Asp | Asn | Thr | Leu | Tyr | Ala | Ser | Lys |
| 195 |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |     |     |
| Phe | Gln | Gly | Lys | Ala | Thr | Ile | Ser | Ala | Asp | Thr | Ser | Lys | Asn | Thr | Ala |
| 210 |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |     |
| Tyr | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |     |     |
| Cys | Gly | Arg | Gly | Tyr | Gly | Tyr | Tyr | Val | Phe | Asp | His | Trp | Gly | Gln | Gly |
| 245 |     |     |     | 250 |     |     |     | 255 |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His |
| 260 |     |     |     | 265 |     |     |     | 270 |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Gly | Gly | Gly | Ser | Ser | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly |
| 275 |     |     |     | 280 |     |     |     | 285 |     |     |     |     |     |     |     |
| Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Asp | Glu |
| 290 |     |     |     | 295 |     |     |     | 300 |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr |



|                                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|--------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|-----|--|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|
| 305                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  | 315 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 320 |
| Pro                                  | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|                                      |     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     |     |  |  |  |  | 335 |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Asn                                  | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|                                      |     |     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     |     |  |  |  |  | 350 |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Leu                                  | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|                                      |     |     |     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     |     |  |  |  |  | 365 |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Val                                  | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|                                      |     |     |     |     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     |     |  |  |  |  | 380 |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|                                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Gln                                  | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| 385                                  |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| <210> 131                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| <211> 396                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| <212> PRT                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| <213> Artificial Sequence            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| <220>                                |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| <223> IAB22M gamma 1 EH3(Minibody 1) |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| <400> 131                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Met                                  | Glu | Thr | Asp | Thr | Leu | Leu | Leu | Trp | Val | Leu | Leu | Leu | Trp | Val | Pro |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| 1                                    |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |     |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Gly                                  | Ser | Thr | Gly | Asp | Val | Gln | Ile | Thr | Gln | Ser | Pro | Ser | Ser | Leu | Ser |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|                                      |     |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Ala                                  | Ser | Val | Gly | Asp | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Cys | Arg | Thr | Ser | Arg | Ser |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|                                      |     |     |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Ile                                  | Ser | Gln | Tyr | Leu | Ala | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Lys | Val | Pro |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| 50                                   |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Lys                                  | Leu | Leu | Ile | Tyr | Ser | Gly | Ser | Thr | Leu | Gln | Ser | Gly | Val | Pro | Ser |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| 65                                   |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Arg                                  | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu | Thr | Ile | Ser |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
|                                      |     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |
| Ser                                  | Leu | Gln | Pro | Glu | Asp | Val | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln | His | Asn |  |  |  |  |     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Glu Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Thr Tyr Ile His Phe Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Cys Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Thr Cys Pro Pro Cys Pro Pro Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Ser Gly Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

355 360 365  
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

370 375 380  
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

385 390 395

<210> 132

<211> 1191

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IAB22M gamma 1 EH3(M1)

<400> 132

atggagaccg ataccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg ctccacaggc 60  
gatgtgcaga tcacacagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga tagagtcacc 120

atcacatgca ggaccagcag aagcattagc cagtacctgg cctggtacca gcaaaagccc 180  
ggcaaggtgc ccaagctgct gatctacagc ggctccaccc tgcagagcgg cgtgccccagc 240  
agattctccg gctccggaag cggcacagac ttaccctga ccatctctc cctgcagccc 300  
gaggatgtcg ccacctacta ctgccagcag cacaacgaaa accccctgac atttggcggc 360  
ggcaccaagg tggagatcaa gggcagcacc agcgggtggag gaagtggagg tggaaagtga 420  
ggaggcggaa gcagcgaggt gcagctggtg gagagtgggt gaggactggt gcagcccga 480  
ggcagcctga gactgagctg tgctgcctcc ggattcaata tcaaggacac ctacatccac 540  
ttcgtgagac agggccccgg caagggactg gagtggattg gaaggatcga ccccgccaac 600

gacaacaccc tgtacgccag caaattccag ggcaaggcca caatcagcgc cgacaccagc 660  
aagaacaccg cctatctgca gatgaactcc ctgagagccg aggacacagc cgtgtactac 720  
tgcggcaggg gctacggcta ttacgtgttc gaccactggg gccagggcac cctggtgaca 780  
gtgagcagcg aaccaagag ctccgacaag acccacacct gtcccccttg cctccttgt 840  
ggcggaggaa gctccggagg cggaagcgga ggacagccta gggagcccca ggtgtatacc 900  
ctccccccct ccagggaaga gatgaccaag aaccaggtga gcctgacctg cctcgtgaag 960  
ggcttttatt cctccgatat cgccgtggag tgggagagca acggccagcc tgagaacaat 1020  
tacaagacca cccccctgt gctggactcc gatggcagct tcttcctgta ttccaagctg 1080

accgtcgaca agtccaggtg gcaacagggc aacgtcttca gctgcagcgt gatgcacgag 1140

gccctgcaca atcactacac ccagaagtcc ctctccctga gccccggctg a 1191

<210> 133

<211> 399

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IAB22M gamma 1 EH5(M1)

<400> 133

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Ser

35 40 45

Ile Ser Gln Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

165 170 175

Thr Tyr Ile His Phe Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

180 185 190  
 Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys  
 195 200 205  
 Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala  
 210 215 220  
  
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 225 230 235 240  
 Cys Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly  
 245 250 255  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
 260 265 270  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Pro Cys Gly Gly Gly Ser Ser  
 275 280 285  
  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 290 295 300  
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 305 310 315 320  
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 325 330 335  
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 340 345 350  
  
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 355 360 365  
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 370 375 380  
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 385 390 395  
 <210> 134  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 134



Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

65 70 75 80  
Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp  
85 90 95  
Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr  
100 105 110  
Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe  
115 120 125  
Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg

130 135 140  
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg  
145 150 155 160  
Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly  
165 170 175  
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr  
180 185 190  
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His

195 200 205  
Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser  
210 215 220  
Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val  
225 230 235  
<210> 135

<211> 210

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu

1 5 10 15

His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln

20 25 30

Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser

35 40 45

Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp

50 55 60

Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile

65 70 75 80

His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala

85 90 95

Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly

100 105 110

Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys

115 120 125

Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro

130 135 140

Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Met His

180 185 190

Leu Cys Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Phe

195 200 205

Tyr Lys

210

<210> 136

<211> 1200

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IAB22M gamma 1 EH5(M1)

<400> 136

atggagacag acaccctcct cctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccgga 60  
gacgtgcaga tcacacagag cccagctcc ctgtccgcta gcgtgggcga cagagtacc 120  
atcacctgca ggaccagcag gagcatctcc cagtacctcg cttggtacca gcagaagcct 180  
ggcaaggtgc ccaagctgct gatttacagc ggatccaccc tgcagagcgg cgtgcctagc 240  
aggtttagcg gcagcggatc cggaacagac ttaccctga ccatcagcag cctgcagcct 300  
gaagatgtgg ccacctacta ctgtcagcag cacaacgaaa acccctcac cttcggcggc 360

ggcacaaagg tggaatcaa gggcagcacc tccggaggag gcagcggcgg aggcagcgg 420  
ggcggcggct ccagcgaagt gcagctggc gagagcggag gcggactggt gcaaccgga 480  
ggaagcctga ggctgagctg tgccgccagc ggcttcaaca tcaaggacac atacattcac 540  
tttgtgaggc aggtcctgg aaaggcctg gagtggatcg gcagaatcga ccccgtaac 600  
gacaacaccc tgiacgccag caagtccag ggcaaggcca ccatctccgc cgacacaagc 660  
aagaataccg cctacctgca gatgaactcc ctgagggccg aggataccgc cgtgtactac 720  
tgcggcaggg gctatggcta ctacgtgttt gaccactggg gccagggcac actggtgaca 780  
gtgagctccg agcccaagag ctccgacaag acacacacct gccctccttg ccccttctgt 840

cctccctgtg gaggaggaag cagcggagga ggaagcggcg gacagcccag agagcctcaa 900  
gtgtataccc tgccccctc cagggaagag atgaccaaga accaggtgag cctgacatgc 960  
ctggtcaaag gcttctaccc cagcgatatt gctgtggagt gggagagcaa cggccagccc 1020  
gagaacaact acaagaccac accccccctc ctggatagcg atggcagctt cttcctgtac 1080  
agcaagctga ccgtggacaa gtccaggtgg cagcagggca acgtcttctc ctgcagcgtg 1140  
atgcacgagg ctctgcataa ccaactacac cagaagtccc tcagcctgag ccctggatga 1200

<210> 137

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223

> IAB22M gamma 1 EH7(Minibody 1)

<400> 137

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Ser

35 40 45

Ile Ser Gln Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

165 170 175

Thr Tyr Ile His Phe Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

180 185 190

Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys

195 200 205

Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala

210 215 220

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

225                      230                      235                      240  
Cys Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly  
                                 245                      250                      255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr  
                                 260                      265                      270  
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Pro Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly  
                                 275                      280                      285  
Gly Gly Ser Gly Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
                                 290                      295                      300  
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
305                      310                      315                      320

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
385                      390                      395

<210> 138

<211> 1197

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IAB22M gamma 1 EH7(Minibody 1)

<400> 138

atggagacag acaccctcct cctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccgga 60  
gacgtgcaga tcacacagag cccagctcc ctgtccgcta gcgtgggcga cagagtgacc 120  
atcacctgca ggaccagcag gagcatctcc cagtacctcg cttggtacca gcagaagcct 180

ggcaaggtgc ccaagctgct gatttacagc ggatccaccc tgcagagcgg cgtgcctagc 240

aggttttagcg gcagcggatc cggaacagac ttcacctga ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagatgtgg ccacctacta ctgtcagcag cacaacgaaa accccctcac cttcggcggc 360

ggcacaaagg tggaaatcaa gggcagcacc tccggaggag gcagcggcgg aggcagcggg 420

ggcggcggct ccagcgaagt gcagctggtc gagagcggag gcggactggt gcaaccggg 480

ggaagcctga ggctgagctg tgcccaccag ggcttcaaca tcaaggacac atacattcac 540

tttgtgaggc aggtcctcctg aaaggccctg gaggatcg gcagaatcga ccccgctaac 600

gacaacaccc tgtacgccag caagtccag ggcaaggcca ccatctccgc cgacacaagc 660

aagaataccg cctacctgca gatgaactcc ctgaggcccg aggataccgc cgtgtactac 720

tgcggcaggg gctatggcta ctacgtgttt gaccactggg gccagggcac actggtgaca 780

gtgagctccg agctgaagac acctctgggc gacacaacac acacctgccc ccttctcct 840

ccctgtggag gaggaagcag cggaggagga agcggcggac agcccagaga gcctcaagt 900

tataccctgc cccctccag ggaagagatg accaagaacc aggtgagcct gacatgcctg 960

gtcaaaggct tctacccag cgatatgtgt gtggagtggg agagcaacgg ccagcccag 1020

aacaactaca agaccacacc cccgtcctg gatagcgatg gcagcttctt cctgtacagc 1080

aagctgaccg tggacaagtc caggtggcag cagggaacg tcttctcctg cagcgtgatg 1140

cagaggctc tgcataacca ctacacacag aagtcctca gcctgagccc tggatga 1197

<210> 139

<211> 401

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IAB22M gamma 1 EH8(Minibody 1)

<400> 139

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Ser

35 40 45

Ile Ser Gln Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro



50                                      55                                      60  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
                                     85                                      90                                      95  
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn  
                                     100                                      105                                      110  
  
 Glu Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
                                     115                                      120                                      125  
 Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
                                     130                                      135                                      140  
 Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp  
                                     165                                      170                                      175  
  
 Thr Tyr Ile His Phe Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp  
                                     180                                      185                                      190  
 Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys  
                                     195                                      200                                      205  
 Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala  
                                     210                                      215                                      220  
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 225                                      230                                      235                                      240  
  
 Cys Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly  
                                     245                                      250                                      255  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr  
                                     260                                      265                                      270  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Pro Cys Gly Gly Gly  
                                     275                                      280                                      285  
 Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
                                     290                                      295                                      300

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 370 375 380  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 385 390 395 400  
 Gly

<210> 140

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IAB22M gamma 1 EH8(Minibody 1)

<400> 140

atggagacag acaccctcct cctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccgga 60  
 gacgtgcaga tcacacagag ccccgactcc ctgtccgcta gcgtgggcga cagagtgacc 120

atcacctgca ggaccagcag gagcatctcc cagtacctcg cttggtacca gcagaagcct 180  
 ggcaaggtgc ccaagctgct gatttacagc ggatccaccc tgcagagcgg cgtgcctagc 240  
 aggttttagcg gcagcggatc cggaacagac ttcacctga ccatcagcag cctgcagcct 300  
 gaagatgtgg ccacctacta ctgtcagcag cacaacgaaa accccctcac cttcggcggc 360  
 ggcaaaagg tggaaatcaa gggcagcacc tccggaggag gcagcggcgg aggcagcggg 420  
 ggcggcggct ccagcgaagt gcagctggtc gagagcggag gcggactggt gcaaccggg 480  
 ggaagcctga ggctgagctg tgccgccagc ggcttcaaca tcaaggacac atacattcac 540  
 tttgtgaggc aggtctctgg aaagggcctg gactggatcg gcagaatcga ccccgctaac 600

gacaacaccc tgtacgccag caagttccag ggcaaggcca ccatctccgc cgacacaagc 660

aagaataccg cctacctgca gatgaactcc ctgagggccg aggataccgc cgtgtactac 720  
 tgcggcaggg gctatggcta ctacgtgttt gaccactggg gccagggcac actggtgaca 780  
 gtgagctccg agctgaagac acctctgggc gacacaacac acacctgccc tccttgcccc 840  
 ccttgctctc ccgtggagg aggaagcagc ggaggaggaa gcggcggaca gcccagagag 900  
 cctcaagtgt ataccctgcc cccctccagg gaagagatga ccaagaacca ggtgagcctg 960  
 acatgcctgg tcaaaggett ctaccccagc gatattgctg tggagtggga gagcaacggc 1020  
 cagcccgaga acaactacaa gaccacacc cccgtcctgg atagcgatgg cagcttcttc 1080

ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc aggtggcagc agggcaacgt cttctcctgc 1140  
 agcgtgatgc acgaggtctt gcataaccac tacacacaga agtcctcag cctgagccct 1200  
 ggatga 1206

<210> 141

<211> 391

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IAB22M gamma 2 EH2(Minibody 1)

<400> 141

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Ser

35 40 45

Ile Ser Gln Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115                      120                      125  
 Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 130                      135                      140  
 Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly  
  
 145                      150                      155                      160  
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp  
 165                      170                      175  
 Thr Tyr Ile His Phe Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp  
 180                      185                      190  
 Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys  
 195                      200                      205  
 Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala  
  
 210                      215                      220  
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 225                      230                      235                      240  
 Cys Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly  
 245                      250                      255  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro  
 260                      265                      270  
 Pro Cys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln Pro  
  
 275                      280                      285  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr  
 290                      295                      300  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 305                      310                      315                      320  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 325                      330                      335  
 Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
  
 340                      345                      350  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
 355                      360                      365

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

370 375 380

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

385 390

<210> 142

<211> 1236

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IAB22M gamma 2 EH2(Minibody 1)

<400> 142

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtccttgg ctccaccgga 60  
gacgtccaga tcacacagag ccccgagcagc ctgtccgcca gcgtgggaga cagggtgacc 120  
gacgtccaga tcacacagag ccccgagcagc ctgtccgcca gcgtgggaga cagggtgacc 180  
gacgtccaga tcacacagag ccccgagcagc ctgtccgcca gcgtgggaga cagggtgacc 240  
ggcaaggtcc ccaaactgct gatctacagc ggctccaccc tgcagtccgg cgtgcctagc 300  
aggttctccg gcagcggatc cggcaccgac ttccacctga ccatcagctc cctgcagcct 360  
gaggacgtgg ctacctacta ctgccaacag cacaacgaga acccctgac ctttggaggc 420  
ggcaccaagg tggaaatcaa gggcagcacc agcggcggag gaagcggagg aggatccgga 480

ggaggcggaa gctccgaggt gcagctggtg gaaagcggcg gcggactggt gcagcctgga 540  
ggaagcctca gactgagctg tgccgccagc ggattcaaca tcaaagacac ctacattcat 600  
ttcgtgagac aggccccgg caagggcctc gaatggatcg gaaggatcga ccccgctaac 660  
gacaataccc tgiacgcctc caagtccag ggaaggcca ccatctccgc cgatacctcc 720  
aagaacaccg cctacctcca gatgaactcc ctgagggccg aagataccgc cgtctactac 780  
tgtggcaggg gctacggcta ctatgtgttc gatcactggg gccaaaggaac cctggtgacc 840  
gtgagcagcg aaaggaagag ctgcgtggag tgcctcctt gtcccgccgg cggctccagc 900  
ggcggaggct ccggcgcca gcctagagaa cctcaggtgt acaccctccc cccctccaga 960

gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgcctgg tgaaaggctt ctatccagc 1020  
gacatcgccg tggaatggga gtccaacggc cagcccgaga acaactaaa gaccaccct 1080  
cccatgctgg attccgacgg cagctttttc ctgtacagca agctcaccgt ggacaagagc 1140  
agatggcagc agggcaactg gttcagctgc agcgtgatgc acgaggtctt gcataaccac 1200  
tacaccaga agagcctgtc cctgtcccc ggatga 1236

<210> 143

<211> 391

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IAB22M gamma 2 EH2(Minibody 1)(VH-K67R)

<400> 143

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

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

65 70 75 80  
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
85 90 95  
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn  
100 105 110  
Glu Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly  
115 120 125  
Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140  
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly  
145 150 155 160  
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp  
165 170 175  
Thr Tyr Ile His Phe Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp  
180 185 190



Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys

195 200 205

Phe Gln Gly Arg Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala

210 215 220

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

225 230 235 240

Cys Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro

260 265 270

Pro Cys Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln Pro

275 280 285

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

290 295 300

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

305 310 315 320

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

325 330 335

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

340 345 350

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

355 360 365

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

370 375 380

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

385 390

<210> 144

<211> 1176

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IAB22M gamma 2 EH2(Minibody 1)

<400> 144

atggagaccg acaccctcct cctgtgggtg ctgctgctgt ggggtgcctgg aagcaccggc 60  
 gatgtgcaga tcaccacagag ccctagcagc ctgtccgctt ccgtgggcga cagggtgacc 120  
 atcacctgta ggacctccag gagcatctcc cagtacctgg cctggtacca gcagaagccc 180  
 ggcaagggtg ccaaactgct catctactcc ggcagcacac tccagagcgg cgtccctagc 240  
 agattcagcg gaagcggcag cggcaccgac ttaccctga ccatcagctc cctgcagccc 300  
 gaggacgtgg ccacctatta ctgtcagcag cacaacgaaa accccctgac cttcggcggc 360

ggcacaaaag tggagatcaa gggcagcacc agcggaggcg gatccggcgg cggcagcggc 420  
 ggcggaggat ccagcgaagt gcagctggtc gaaagcggag gcggactggt gcagcctgga 480  
 ggaagcctga gactcagctg cgccgcctcc ggattcaaca tcaaggacac ctacatccac 540  
 ttcgtgagcg aggtctcccg caaaggcctc gattggattg gaaggattga ccccgccaac 600  
 gacaacaccc tgtacgccag caagtccaa ggaagggcc ccatctccgc cgacaccagc 660  
 aagaataccg cctacctgca gatgaactcc ctgagggtg aggacaccgc cgtgtactac 720  
 tgcggcagag gctacggcta ctacgtgttc gaccactggg gacagggcac actggtgaca 780  
 gtgagcagcg agaggaaaag ctgcgtggag tgccccccct gccctggcgg cggcagctcc 840

ggcggaggaa ggcggaggaca acccaggag cccaggtgt acacactccc ccctagcagg 900  
 gaagagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgcctcg tgaagggtt ctacccagc 960  
 gacattgccg tcgagtggga gagcaacggc cagcctgaga acaactacaa gacaaccccc 1020  
 cctatgctcg atagcgatgg ctctctcttc ctgtactcca agctcaccgt cgacaagagc 1080  
 aggtggcagc agggcaactg cttctcctgt agcgtgatgc acgaggctct gcacaaccac 1140  
 tacaccaga agagcctgag cctgagcccc ggtgca 1176

<210> 145

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223

> IAB22M variable heavy (VH-K67R) sequence

<400> 145

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

1 5 10 15

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

20 25 30  
Tyr Ile His Phe Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110  
Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 146

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IgG4 EH

<400> 146

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gly Gly Ser  
1 5 10 15  
Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
20

<210> 147

<211> 376

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IAB22 (CD8)

<400> 147

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Ser Ile Ser Gln Tyr  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
  
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Asn Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Thr Ser Gly  
 100 105 110  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Val Gln  
 115 120 125  
 Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
 130 135 140  
  
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His  
 145 150 155 160  
 Phe Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile  
 165 170 175  
 Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe Gln Gly Lys  
 180 185 190  
 Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met  
 195 200 205  
  
 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Arg Gly  
 210 215 220  
 Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 225 230 235 240  
 Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro  
 245 250 255  
 Cys Pro Pro Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 260                                                             | 265 | 270 |
| Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |
| Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |
| Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
| Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |
| Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |
| Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |
| Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly                                 |     |     |
| 370                                                             | 375 |     |