

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2020-0119845  
(43) 공개일자 2020년10월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07K 16/2818 (2013.01)  
A61P 35/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2020-7026005  
(22) 출원일자(국제) 2019년02월08일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년09월09일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/017188  
(87) 국제공개번호 WO 2019/160755  
국제공개일자 2019년08월22일

(30) 우선권주장  
62/630,038 2018년02월13일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

(71) 출원인  
머크 샤프 앤드 돔 코퍼레이션  
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스  
트 링컨 애비뉴 126

(72) 발명자  
라라, 말리카  
미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애  
비뉴 126  
제인, 로케시  
미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애  
비뉴 126  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
장덕순, 심미성

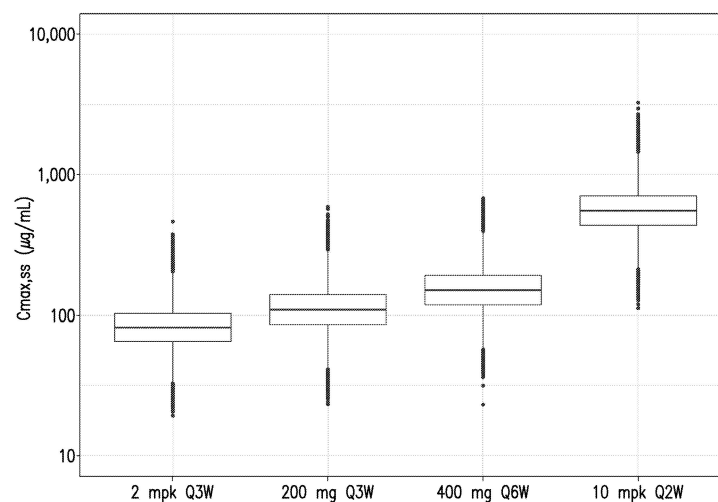
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 항 PD-1 항체 및 항 CTLA4 항체를 사용한 암의 치료 방법

## (57) 요약

본 발명은 항-CTLA4 항체를 환자에게 약 6주마다 투여하는 것과 조합하여, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 특정 양으로 환자에게 약 6주마다 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, PD-1 길항체는 팜브롤리주맙, 또는 그의 항원 결합 단편이다. 또한, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여량, 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여량을 포함하는 조성물, 및 암을 치료하기 위한 그의 용도가 제공된다.

## 대표도



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

(72) 발명자

**리, 멩야오**

미국 07084 뉴저지주 스프링필드 에이피티. 비 포  
레스트 드라이브 42

**알투라, 레이첼 엘리슨**

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애  
비뉴 126

**쑤, 아치 느가이-치우**

미국 11101 뉴욕주 롱 아일랜드 시티 #1105 퍼프티  
퍼스트 애비뉴 2-17

---

(30) 우선권주장

62/732,828 2018년09월18일 미국(US)

62/740,741 2018년10월03일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

약 400 mg의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다, 및 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 또는 약 100 mg의 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 6주마다 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편은

(a) 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR) 및 서열식별번호: 6, 7 및 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; 또는

(b) 서열식별번호: 11, 12 및 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 14, 15 및 16에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR

을 포함하고, 여기서 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은

(c) 서열식별번호: 39, 40 및 41에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 36, 37, 및 38에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR;

(d) 서열식별번호: 39, 40 및 42에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 36, 37, 및 38에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; 또는

(e) 서열식별번호: 39, 40 및 43에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 36, 37, 및 38에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR

을 포함하는 것인, 인간 환자에서 암을 치료하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편이

(a) 서열식별번호: 9 또는 서열식별번호: 9의 변이체에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

(b) (i) 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 4의 변이체에 제시된 바와 같은 아미노산 서열,

(ii) 서열식별번호: 22 또는 서열식별번호: 22의 변이체에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는

(iii) 서열식별번호: 23 또는 서열식별번호: 23의 변이체에 제시된 바와 같은 아미노산 서열

을 포함하는 경쇄 가변 영역

을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 9에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 4에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편이

(a) 서열식별번호: 10 또는 서열식별번호: 10의 변이체에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및

(b) 서열식별번호: 5, 서열식별번호: 5의 변이체, 서열식별번호: 24, 서열식별번호: 24의 변이체, 서열식별번호: 25 또는 서열식별번호: 25의 변이체에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄

를 포함하는 모노클로날 항체인 방법.

## 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 5에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체인 방법.

## 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편이

(a) 서열식별번호: 44에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 45에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(b) 서열식별번호: 46에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 47에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(c) 서열식별번호: 48에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 49에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(d) 서열식별번호: 50에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 49에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(e) 서열식별번호: 51에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 52에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(f) 서열식별번호: 53에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 54에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

(g) 서열식별번호: 55에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 56에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역

을 포함하는 모노클로날 항체인 방법.

## 청구항 7

제6항에 있어서, 모노클로날 항체가 서열식별번호: 50에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 49에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

## 청구항 8

제7항에 있어서, 모노클로날 항체가 서열식별번호: 57에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 58에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인 방법.

## 청구항 9

약 400 mg의 항-PD-1 항체 및 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 또는 약 100 mg의 항-CTLA4 항체를 각각 인간 환자에게 6주마다 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이며, 여기서 항-PD-1 항체는 (i) 서열식별번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 (ii) 서열식별번호: 5에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, 여기서 항-CTLA4 항체는 (iii) 서열식별번호: 57에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 (iv) 서열식별번호: 58에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인, 인간 환자에서 암을 치료하는 방법.

## 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 PD-1 / PD-L1 불응성 흑색종인 방법.

## 청구항 11

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 흑색종, 비소세포 폐암, 두경부암, 요로상피암, 유방암, 위장암, 다발성 골수종, 간세포성암, 비-호지킨 림프종, 신암, 호지킨 림프종, 중피종, 난소암, 소세포 폐암, 식도

암, 항문암, 담도암, 결장직장암, 자궁경부암, 갑상선암, 타액선암, 췌장암, 뇌 종양, 교모세포종, 육종, 골 종양, 또는 메르켈 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 정맥내 또는 피하 투여에 의해 환자에게 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 펩트올리주맙인 방법.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 및 항-CTLA4 항체가 공동-투여되는 것인 방법.

#### 청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체 및 항-CTLA4 항체가 공동-제제화되는 것인 방법.

#### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 25 mg의 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 50 mg의 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 75 mg의 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 19

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 100 mg의 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 20

(a) 약 400 mg의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편,  
(b) 약 25 mg, 50 mg, 75 mg, 또는 100 mg의 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및  
(c) 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 방법에서 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하기 위한 키트.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 항-PD-1 항체가 펩트올리주맙인 키트.

#### 청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 항-CTLA4 항체가 서열식별번호: 39, 40, 및 41에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR, 및 서열식별번호: 36, 37, 및 38에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하는 모노클로날 항체인 키트.

#### 청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CTLA4 항체가 서열식별번호: 50에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 49에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 모노클로날 항체인 키트.

#### 청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CTLA4 항체가 서열식별번호: 57에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 58에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체인 키트.

#### 청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 약 25 mg의 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 키트.

#### 청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 약 50 mg의 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 키트.

#### 청구항 27

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 약 75 mg의 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 키트.

#### 청구항 28

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 약 100 mg의 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 키트.

#### 청구항 29

암을 앓고 있는 개체를 치료하기 위한, 제20항 내지 제28항 중 어느 한 항의 키트의 용도.

#### 청구항 30

제29항에 있어서, 암이 PD-1 / PD-L1 불응성 흑색종인 용도.

#### 청구항 31

제29항에 있어서, 암이 흑색종, 비소세포 폐암, 두경부암, 요로상피암, 유방암, 위장암, 다발성 골수종, 간세포성암, 비-호지킨 림프종, 신암, 호지킨 림프종, 중피종, 난소암, 소세포 폐암, 식도암, 항문암, 담도암, 결장직장암, 자궁경부암, 갑상선암, 타액선암, 췌장암, 뇌 종양, 교모세포종, 육종, 골 종양, 또는 메르켈 세포 암종인 용도.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 암의 치료에 유용한 요법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 명시된 투여 요법을 사용하여 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0002] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0003] 본 출원은 2018년 2월 13일에 출원된 미국 가출원 번호 62/630,038, 2018년 9월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 62/732,838, 및 2018년 10월 3일에 출원된 미국 가출원 번호 62/740,741의 이익을 주장하며, 그의 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0004] 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 언급

[0005] 본 출원의 서열 목록은 파일명 "24695WOPCT-SEQLIST-06FEB2019.TXT", 생성일 2019년 2월 6일, 및 크기 56.0 kb의 ASCII 포맷 서열 목록으로서 EFS-웹을 통해 전자적으로 제출된다. EFS-웹을 통해 제출된 이러한 서열 목록은 본 명세서의 일부이고, 그 전문은 본원에 참조로 포함된다.

## 배경 기술

[0006] PD-1은 면역 조절 및 말초 관용의 유지에서 중요한 역할을 하는 것으로서 인식된다. PD-1은 나이브 T, B 및 NKT 세포 상에서 중간 정도로 발현되고, 림프구, 단핵구 및 골수 세포 상에서 T/B 세포 수용체 신호전달에 의해 상향-조절된다 (Sharpe et al., The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. Nature Immunology (2007); 8:239-245).

[0007] PD-1에 대한 2종의 공지된 리간드인 PD-L1 (B7-H1) 및 PD-L2 (B7-DC)는 다양한 조직에서 발생하는 인간 암에서 발현된다. 예를 들어, 난소암, 신암, 결장직장암, 췌장암, 간암 및 흑색종의 대형 샘플 세트에서, PD-L1 발현은 후속 치료에 관계없이 불량한 예후와 상관되고 전체 생존을 감소시키는 것으로 밝혀졌다 (Dong et al., Nat Med. 8(8):793-800 (2002); Yang et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 49: 2518-2525 (2008); Ghebeh et al., Neoplasia 8:190-198 (2006); Hamanishi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104: 3360-3365 (2007); Thompson et al., Cancer 5: 206-211 (2006); Nomi et al., Clin. Cancer Research 13:2151-2157 (2007); Ohigashi et al., Clin. Cancer Research 11: 2947-2953 (2005); Inman et al., Cancer 109: 1499-1505 (2007); Shimauchi et al., Int. J. Cancer 121:2585-2590 (2007); Gao et al., Clin. Cancer Research 15: 971-979 (2009); Nakanishi J. Cancer Immunol Immunother. 56: 1173- 1182 (2007); 및 Hino et al., Cancer 00: 1-9 (2010)).

[0008] 유사하게, 종양 침윤 림프구 상에서의 PD-1 발현은 유방암 및 흑색종에서 기능장애 T 세포를 나타내고 (Ghebeh et al., BMC Cancer. 2008 8:5714-15 (2008); Ahmadzadeh et al., Blood 114: 1537-1544 (2009)), 신암에서 불량한 예후와 상관되는 것으로 밝혀졌다 (Thompson et al., Clinical Cancer Research 15: 1757-1761(2007)). 따라서, PD-L1 발현 종양 세포는 PD-1 발현 T 세포와 상호작용하여 T 세포 활성화를 감소시키고 면역 감시를 회피하여, 그에 따라 종양에 대한 손상된 면역 반응에 기여하는 것으로 제안되었다.

[0009] PD-1 축을 표적화하는 면역 체크포인트 요법은 다중 인간 암에서의 임상 반응에서 획기적인 개선을 발생시켰다 (Brahmer et al., N Engl J Med 2012, 366: 2455-65; Garon et al., N Engl J Med 2015, 372: 2018-28; Hamid et al., N Engl J Med 2013, 369: 134-44; Robert et al., Lancet 2014, 384: 1109-17; Robert et al., N Engl J Med 2015, 372: 2521-32; Robert et al., N Engl J Med 2015, 372: 320-30; Topalian et al., N Engl J Med 2012, 366: 2443-54; Topalian et al., J Clin Oncol 2014, 32: 1020-30; Wolchok et al., N Engl J Med 2013, 369: 122-33). PD-1 축을 표적화하는 면역 요법은 PD-1 수용체에 대해 지시된 모노클로날 항체 (키트루다(KEYTRUDA)<sup>TM</sup> (펄브롤리주맵), 머크 앤 캄파니, 인크.(Merck and Co., Inc.), 미국 뉴저지주 케닐워스 및 오피디보(OPDIVO)<sup>TM</sup> (니볼루맵), 브리스톨-마이어스 스퀴브 캄파니(Bristol-Myers Squibb Company), 미국 뉴저지주 프린스턴) 및 또한 PD-L1 리간드에 결합하는 것 (MPDL3280A; 테센트릭(TECENTRIQ)<sup>TM</sup> (아테졸리주맵), 제넨테크(Genentech), 미국 캘리포니아주 샌프란시스코; 임핀지(IMFINZI)<sup>TM</sup> (두르발루맵), 아스트라제네카 파마슈티칼스 엘피(AstraZeneca Pharmaceuticals LP), 텔라웨어주 윌밍톤; 바벤시오(BAVENCIO)<sup>TM</sup> (아벨루맵), 머크 카게아아(Merck KGaA), 독일 다름슈타트)을 포함한다. 둘 다의 치료 접근법은 다수의 암 유형에서 항종양 효과를 입증하였다.

[0010] 이러한 항체의 효능은 다른 승인된 또는 실험적 암 요법, 예를 들어 방사선, 수술, 화학요법제, 표적화 요법, 종양에서 이상조절되는 다른 신호전달 경로를 억제하는 작용제, 및 다른 면역 증진제와 조합되어 투여되는 경우에 증진될 수 있는 것으로 제안되었다. PD-1의 길항제와 조합되어 시험된 1종의 이러한 작용제는 세포독성 T 림프구 연관 항원 4 (약칭 CTLA4)의 길항제이다.

[0011] CTLA4는 유전자 구조, 염색체 위치, 서열 상동성 및 유전자 발현에 있어서 CD28 분자와 매우 밀접한 관계를 갖는다. 둘 다는 활성화된 T 세포의 표면 상에서 주로 발현되는 공동-자극 분자 B7에 대한 수용체이다. B7에의 결합 후, CTLA4는 마우스 및 인간 T 세포의 활성화를 억제하여, T 세포의 활성화에서 음성 조절 역할을 할 수 있다.

[0012] CTLA4 mAb 또는 CTLA4 리간드는 CTLA4가 그의 천연 리간드에 결합하는 것을 막음으로써 CTLA4에 의한 T 세포 음성 조절 신호의 신호전달을 차단하고, T 세포의 다양한 항원에 대한 반응성을 증진시킬 수 있다. 이러한 측면에서, 생체내 및 시험관내 연구로부터의 결과는 실질적으로 일치한다. 현재, 일부 CTLA4 mAb가 전립선암, 방광

암, 결장직장암, 위장관암, 간암, 악성 흑색종 등의 치료를 위해 임상 시험에서 시험되고 있다 (Grosso et al., CTLA-4 blockade in tumor models: an overview of preclinical and translational research. Cancer Immun. 13:5 (2013)).

[0013] T 세포의 기능에 영향을 미치는 중요한 인자로서, CTLA4 및 CTLA4 mAb는 신체 내의 면역 미세환경을 간섭함으로써 질환에 대한 특이적인 치료 효과를 발생시킬 수 있다. 이는 높은 효능을 가지며, 종래 의약의 결핍을 해소하여 유전자 요법의 새로운 길을 열고 있다. CTLA4 및 CTLA4 mAb는 실험 및 임상 시험의 다양한 단계에서 시험되고 있다. 예를 들어, 자가면역 질환에서, 이는 동물 친식 모델에서의 기도 과민반응의 효과적인 억제, 류마티스성 질환의 발생의 예방, 신체 내에서의 동종이식편에 대한 면역 관용의 매개 등을 나타내었다. 한편, 생물학적 유전자 요법이 단기간의 임상 시험에서는 어떤 유해 효과도 나타내지 않았지만, 장기간의 적용 후의 잠재적인 효과에 대해서는 주의를 기울여야 한다. 예를 들어, CTLA4 mAb에 의한 CTLA4-B7 신호전달의 과도한 차단은 자가면역 질환을 발생시킬 수 있다. 항체는 그의 항원에 특이적으로 결합할 수 있고, 표적 세포의 용해를 유도하거나 병리상태의 진행을 차단할 수 있기 때문에, 항체, 특히, 인간화 항체에 기초한 약물의 개발 및 사용은 인간에서의 악성 종양 및 다른 면역 질환의 임상 치료에서 중요한 유의성을 갖는다.

[0014] 환자에게 보다 편리한, 항-PD-1 항체 단독의, 또는 항-CTLA4 항체와 조합된 것의 안전하고 유효한 용량의 투여를 가능하게 하는 추가의 투여 스케줄을 개발하는 것이 유익할 것이다. 본원에 제공된 투여 스케줄을 사용하여 항-PD-1 항체 및 항-CTLA4 항체를 투여함으로써 PD-1/PD-L1 불응성 암을 치료하는 방법을 개발하는 것이 유익할 것이다.

### 발명의 내용

[0015] 본 발명은 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 사용하여 암 환자를 치료하기 위한, 대안적인 덜 빈번한 투여 요법을 제공하며, 여기서 투여 스케줄은 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 안전하고 유효한 용량을 제공할 것으로 예상된다. 또한, 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 조합된 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 조합을 사용하여 암 환자를 치료하기 위한 대안적인 덜 빈번한 투여 요법을 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 약 400 mg의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 6주마다 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 서열식별번호(SEQ ID NO): 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(CDR) 및 서열식별번호: 6, 7 및 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; 또는 (b) 서열식별번호: 11, 12 및 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 14, 15 및 16에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함한다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 펩트폴리주맵이다.

[0016] 또한 약 400 mg의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 투여하고, 약 25 mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg의 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 각각의 항-PD-1 항체 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 환자에게 6주마다 투여되고, 여기서 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(CDR) 및 서열식별번호: 6, 7 및 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; 또는 (b) 서열식별번호: 11, 12 및 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 14, 15 및 16에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하고; 여기서 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 39, 40 및 41에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 36, 37 및 38에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함한다.

[0017] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 6, 7 및 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하고; 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 39, 40 및 41에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 36, 37 및 38에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함한다.

[0018] 또 다른 실시양태에서, 항 PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 9에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 4에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 항-CTLA4 항체는 서열식별번호: 50에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가

변 영역 및 서열식별번호: 49에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0019] 모든 상기 실시양태에서, 환자에게 투여되는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 양은 약 350 mg 내지 약 450 mg이다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항원 결합 단편의 양은 약 400 mg이다. 추가 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항원 결합 단편의 양은 400 mg이다.

[0020] 본원의 모든 상기 치료 방법, 조성물 및 용도에서, PD-1 항체 또는 항원-결합 단편은 PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 억제하고, 바람직하게는 또한 PD-1에 대한 PD-L2의 결합을 억제한다. 본 발명의 치료 방법, 조성물 및 용도의 일부 바람직한 실시양태에서, PD-1 항체 또는 항원-결합 단편은 PD-1에 특이적으로 결합하고 PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 차단하는 모노클로날 항체이다. 하나의 특정한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄 및 경쇄는 도 1에 제시된 아미노산 서열 (서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 10)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 도 1에 제시된 아미노산 서열 (서열식별번호: 5 및 서열식별번호: 10)을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 항-CTLA4 항체는 서열식별번호: 57 및 58에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0021] 본 발명의 치료 방법, 조성물 및 용도의 일부 바람직한 실시양태에서, 항-CTLA4 항체 또는 항원 결합 단편은 CTLA4에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체이다. 한 실시양태에서, 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 39, 40 및 41에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 36, 37 및 38에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함한다. 하나의 특정한 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 각각 서열식별번호: 50 및 49에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체이고, 여기서 중쇄는 서열식별번호: 57에 제시된 아미노산 서열을 포함하고 경쇄는 서열식별번호: 58에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0022] 상기 치료 방법, 조성물 및 용도 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암은 PD-L1 및 PD-L2 중 하나 또는 둘 다를 발현한다. 일부 실시양태에서, PD-L1 발현은 암에서 상승된다. 추가 실시양태에서, 암은 PD-1/ PD-L1 불응성이다 (예를 들어, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 작용제에 의한 이전 치료에 반응하지 않은 암이다). 추가 실시양태에서, 암은 PD-1/PD-L1 불응성 흑색종이다.

### 도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 본 발명에 유용한 예시적인 항-PD-1 모노클로날 항체에 대한 경쇄 및 중쇄의 아미노산 서열 (각각 서열식별번호: 5 및 10)을 보여준다. 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 밑줄로 표시되고 (서열식별번호: 4 및 9), CDR은 볼드체 및 박스로 표시된다.

도 2는 400 mg Q6W의 경우의 정상 상태에서의 펄브롤리주맵 Cmax가 2 mg/kg Q3W 및 200 mg Q3W로부터 10 mg/kg Q2W까지의 범위 내에 있음을 보여준다.

도 3은 정상 상태에서의 펄브롤리주맵 노출 (Cavg 및 Cmin)이 2 mg/kg Q3W 및 200 mg Q3W에 비해 400 mg Q6W의 경우와 유사하다는 것을 보여준다.

도 4a 및 4b는 400 mg Q6W 투여 요법의 경우의 정상 상태에서의 펄브롤리주맵 약동학적 프로파일을 200 mg 균일 투여 요법 (상부) 및 Q3W, 2 mg/kg 체중-기반 투여 요법 (하부)과 비교한 것을 보여준다. 로그 스케일 농도 (도 4a) 및 선형 스케일 농도 (도 4b)에 대한 결과가 제공된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] I. 정의 및 약어

[0025] 명세서 및 첨부된 청구범위 전반에 걸쳐 사용된 바와 같이, 하기 약어가 적용된다:

|                     |                       |
|---------------------|-----------------------|
| AE                  | 유해 사건                 |
| AUC <sub>ss</sub>   | 정상 상태에서의 농도-시간 곡선하 면적 |
| BICR                | 맹검 독립적 중앙기관 검토        |
| C <sub>avg,ss</sub> | 정상 상태에서의 시간 평균 농도     |
| CDR                 | 상보성 결정 영역             |
| CI                  | 신뢰 구간                 |
| C <sub>max,ss</sub> | 정상 상태에서의 피크 농도        |
| C <sub>min,ss</sub> | 정상 상태에서의 최저 농도        |
| CPS                 | 양성 스코어 합산             |
| CTLA4               | 세포독성 T 림프구 연관 항원 4    |
| DOR                 | 반응 지속기간               |
| ECG                 | 심전도                   |
| ECOG                | 동부 협동 종양학 그룹          |
| E-R                 | 노출 (농도) 반응            |
| FFPE                | 포르말린-고정 파라핀-포매        |
| FR                  | 프레임워크 영역              |
| GM                  | 기하 평균                 |
| HCC                 | 간세포성 암종               |
| HNSCC               | 두경부 편평 세포암            |
| HL                  | 호지킨 림프종               |
| IgG                 | 이뮤노글로불린 G             |
| IHC                 | 면역조직화학 또는 면역조직화학적     |
| IV                  | 정맥내                   |
| LPS                 | 림프종 비율 스코어            |
| mAb                 | 모노클로날 항체              |
| MCC                 | 메르켈 세포 암종             |
| MEL                 | 흑색종                   |
| MMR                 | 미스매치 복구               |

[0026]

|                |                                                   |
|----------------|---------------------------------------------------|
| MPS            | 변형된 비율 스코어                                        |
| MRI            | 자기 공명 영상화                                         |
| MSI-H          | 높은-미소위성체 불안정성                                     |
| NCI CTCAE      | 국립 암 연구소-유해 사건에 대한 통상 용어 기준                       |
| NSCLC          | 비소세포 폐암                                           |
| ORR            | 객관적 반응을                                           |
| OS             | 전체 생존                                             |
| PD             | 진행성 질환                                            |
| PD-1           | 프로그래밍된 사멸 1 (일명 프로그래밍된 세포 사멸-1 및 프로그래밍된 사멸 수용체 1) |
| PD-L1          | 프로그래밍된 세포 사멸 1 리간드 1                              |
| PD-L2          | 프로그래밍된 세포 사멸 1 리간드 2                              |
| PFS            | 무진행 생존                                            |
| PK             | 약동학                                               |
| Q2W            | 2주마다 1회 용량                                        |
| Q3W            | 3주마다 1회 용량                                        |
| Q6W            | 6주마다 1회 용량                                        |
| RCC            | 신세포 암종                                            |
| SAE            | 심각한 유해 사건                                         |
| SC             | 피하                                                |
| TPS            | 종양 비율 스코어                                         |
| V <sub>H</sub> | 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역                                  |
| V <sub>L</sub> | 이뮤노글로불린 경쇄 가변 영역                                  |

[0027]

[0028]

본 발명을 보다 용이하게 이해할 수 있도록 하기 위해, 특정 기술 과학 용어가 하기에 구체적으로 정의된다. 본 명세서의 다른 곳에서 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 다른 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다.

[0029]

"또는"에 대한 언급은, 문맥이 나타낸 가능성 중 하나를 명백하게 지시하지 않는 한, 어느 하나 또는 둘 다의 가능성을 나타낸다. 일부 경우에, "및/또는"은 어느 하나 또는 둘 다의 가능성을 강조하기 위해 사용되었다.

[0030]

첨부된 청구범위를 포함하여 본원에 사용된 단수 형태의 단어는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 그의 상응하는 복수 지시대상을 포함한다.

[0031]

용어 "약"이 물질 또는 조성물의 양 (예를 들어, mg), 또는 방법에서의 단계를 특징화하는 파라미터의 값 등을 수식하는 경우에, 예를 들어 물질 또는 조성물의 제조, 특징화 및/또는 사용에 수반되는 전형적인 측정, 취급 및 샘플링 절차를 통해; 이들 절차에서의 의도치 않은 오류를 통해; 조성물을 제조 또는 사용하거나 절차를 수행하는데 사용되는 성분의 제작, 공급원, 또는 순도에서의 차이; 등을 통해 발생할 수 있는 수치 양에서의 변동을 지칭한다. 특정 실시양태에서, "약"은  $\pm 0.1\%$ ,  $\pm 0.5\%$ ,  $\pm 1\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 3\%$ ,  $\pm 4\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 6\%$ ,  $\pm 7\%$ ,  $\pm 8\%$ ,  $\pm 9\%$  또는  $\pm 10\%$ 의 변동을 의미할 수 있다. "약 400 mg"의 투여량을 언급하는 경우에, 투여량은 360 mg 내지 440 mg, 370 mg 내지 430 mg, 380 mg 내지 420 mg, 390 mg 내지 410 mg, 395 mg 내지 405 mg, 400 mg 내지 440 mg, 또는 390 mg 내지 440 mg일 수 있다. 대안적 실시양태에서, 투여량은 360 mg, 365 mg, 370 mg, 375 mg, 380 mg, 385 mg, 390 mg, 395 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 또는 440 mg일 수 있다. 치유적 치료 요법에서 투여 사이의 시간의 양 (즉, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 투여 사이의 시간의 양, 예를 들어 "약 6주", 이는 본원에서 "대략 6주마다"와 상호교환가능하게 사용됨)을 언급하는 경우에, "약"은 언급된 시간  $\pm 6$ -주 목표 날짜 즈음에 환자/임상의 스케줄링 및 이용가능성으로 인해 발생할 수 있는 변동을 지칭한다. 예를 들어,

"약 6주"는 6주  $\pm 5$ 일, 6주  $\pm 4$ 일, 6주  $\pm 3$ 일, 6주  $\pm 2$ 일 또는 6주  $\pm 1$ 일을 지칭할 수 있거나, 또는 5주, 2일 내지 6주, 5일을 지칭할 수 있다.

[0032] 약동학적 "정상 상태"는 다중 용량으로 인해 약물 농도의 임의의 축적이 최대화되고 전신성 약물 노출이 투여된 각각의 후속 용량 후에 균일한 것으로 간주되는 동안의 기간이고; 펌프롤리주맙의 특정 경우에, 정상 상태는 투여 ~16주째 및 그 후에 달성된다.

[0033] AUC<sub>ss</sub>, C<sub>avg,ss</sub> 및 C<sub>min,ss</sub>는 인간에서의 약물 (예를 들어 펌프롤리주맙)의 투여 후 약물에 대한 전신 노출의 약동학적 측정치이고, 전형적으로 약물 효능의 구동인자로 간주된다. AUC<sub>ss</sub> 및 C<sub>avg,ss</sub>는 투여 구간에 걸친 평균 노출을 나타내지만, 단위의 면에서 상이하다. "C<sub>min,ss</sub>"는 다음 용량이 투여되기 직전에 투여 구간의 종료 시 관찰되는 최소 또는 가장 낮은 (최저) 약물 농도를 나타낸다.

[0034] "C<sub>max,ss</sub>"는 그의 투여 직후에 관찰되는 최대 또는 가장 높은 (피크) 약물 농도이다. 정맥내 주입으로서 투여되는 펌프롤리주맙의 특정 경우에, 피크 농도는 주입 종료 직후에 발생한다. C<sub>max,ss</sub>는 전형적으로 구동인자 안전성의 구동인자로 간주되는 측정치이다.

[0035] "투여" 및 "처리"는 동물, 인간, 실험 대상체, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 적용될 때 동물, 인간, 대상체, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 대한 외인성 제약 작용제, 치료제, 진단제 또는 조성물의 접촉을 지칭한다. 본원에 사용된 암을 "치료하다" 또는 "치료하는"은, 적어도 하나의 긍정적 치료 효과, 예컨대 예를 들어, 암 세포 수의 감소, 종양 크기의 감소, 말초 기관 내로의 암 세포 침윤 속도의 감소, 또는 종양 전이 또는 종양 성장 속도의 감소를 달성하기 위해 암을 갖거나 또는 암으로 진단된 대상체에게 항-PD-1 항체 또는 항원-결합 단백을 단독으로 또는 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단백질과 조합하여 투여하는 것을 의미한다. "치료"는 하기: 항종양 면역 반응을 유도/증가시키는 것, 1개 이상의 종양 마커의 수를 감소시키는 것, 종양 또는 혈액암의 성장 또는 PD-1의 그의 리간드 PD-L1 및/또는 PD-L2에 대한 결합과 연관된 질환 ("PD-1-관련 질환") 예컨대 암의 진행을 중단 또는 지연시키는 것, PD-1-관련 질환을 안정화시키는 것, 종양 세포의 성장 또는 생존을 억제시키는 것, 1개 이상의 암성 병변 또는 종양을 제거하거나 그의 크기를 감소시키는 것, 1개 이상의 종양 마커의 수준을 감소시키는 것, PD-1-관련 질환의 임상 징후를 호전시키거나 제거하는 것, PD-1-관련 질환, 예컨대, 암의 임상 증상의 중증도 또는 지속기간을 감소시키는 것, 유사한 비치료 환자에서의 예상 생존과 비교하여 환자의 생존을 연장시키는 것, 및 암성 상태 또는 다른 PD-1 관련 질환의 완전 또는 부분 완화를 유도하는 것 중 1개 이상을 포함할 수 있다.

[0036] 암에서의 긍정적 치료 효과는 다수의 방식으로 측정될 수 있다 (문헌 [W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009)] 참조). 예를 들어, 종양 성장 억제와 관련하여, NCI 표준에 따르면, T/C  $\leq 42\%$ 는 항종양 활성의 최소 수준이다. T/C  $< 10\%$ 는 높은 항종양 활성 수준으로 간주되고, T/C (%) = 치료받은 것의 종양 종양 부피/대조군의 종양 종양 부피  $\times 100$ 이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량에 의해 달성되는 치료는 무진행 생존 (PFS), 무질환 생존 (DFS) 또는 전체 생존 (OS) 중 임의의 것이다. "종양 진행까지의 시간"으로도 지칭되는 PFS는 치료 동안의 및 치료 후의 암이 성장하지 않는 시간의 길이를 나타내고, 환자가 반응 또는 부분 반응을 경험한 시간의 양뿐만 아니라, 환자가 안정 질환을 경험한 시간의 양을 포함한다. DFS는 환자가 질환 없이 유지되는 치료 동안의 및 치료 후의 시간의 길이를 지칭한다. OS는 나이브 또는 비치료 개체 또는 환자와 비교하여 기대 수명에서의 연장을 지칭한다. 본 발명의 치료 방법, 조성물 및 용도의 실시양태가 모든 환자에서 긍정적 치료 효과를 달성하는데 효과적이지 않을 수 있지만, 관련 기술분야에 공지된 임의의 통계적 시험, 예컨대, 스튜던트 t-검정, 카이<sup>2</sup>-검정, 만 및 휘트니에 따른 U-검정, 크루스칼-왈리스 검정 (H-검정), 존키어-테프스트라-검정 및 윌콕슨-검정에 의해 결정되는 바와 같이, 통계적으로 유의한 대상체 수에서는 효과적이어야 한다.

[0037] 용어 "환자" (대안적으로 본원에서 "대상체" 또는 "개체"로 지칭됨)는 본 발명의 방법 및 조성물로 치료될 수 있는 포유동물 (예를 들어, 래트, 마우스, 개, 고양이, 토끼), 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 환자는 성인 환자이다. 다른 실시양태에서, 환자는 소아과 환자이다.

[0038] 본원에 사용된 용어 "항체"는 목적하는 생물학적 또는 결합 활성을 나타내는 임의의 형태의 항체를 지칭한다. 따라서, 이는 가장 넓은 의미로 사용되고, 구체적으로 모노클로날 항체 (전장 모노클로날 항체를 포함함), 폴리클로날 항체, 인간화, 완전 인간 항체, 및 키메라 항체를 포괄하나, 이에 제한되지는 않는다. "모 항체"는 항체의 의도된 사용을 위한 변형, 예컨대 인간 치료제로서 사용하기 위한 항체의 인간화 전에 항원에 대한 면역계의 노출에 의해 획득되는 항체이다.

[0039] 일반적으로, 기본 항체 구조 단위는 사량체를 포함한다. 각각의 사량체는 2개의 동일한 쌍의 폴리펩티드 쇄를

포함하고, 각각의 쌍은 1개의 "경쇄" (약 25 kDa) 및 1개의 "중쇄" (약 50-70 kDa)를 갖는다. 각각의 쌍의 아미노-말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100 내지 110개 또는 그 초과 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 중쇄의 카르복시-말단 부분은 주로 이펙터 기능을 담당하는 불변 영역을 규정할 수 있다. 전형적으로, 인간 경쇄는 카파 및 람다 경쇄로서 분류된다. 또한, 인간 중쇄는 전형적으로 뮤, 델타, 감마, 알파, 또는 엡실론으로서 분류되고, 항체의 이소형을 각각 IgM, IgD, IgG, IgA, 및 IgE로서 규정한다. 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되고, 중쇄는 또한 약 10개 이상의 아미노산의 "D" 영역을 포함한다. 일반적으로, 문헌 [Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))]을 참조한다.

[0040] 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 항체 결합 부위를 형성한다. 따라서, 일반적으로, 무손상 항체는 2개의 결합 부위를 갖는다. 이중기능적 또는 이중특이적 항체에서의 결합 부위를 제외하고, 2개의 결합 부위는 일반적으로 동일하다.

[0041] 전형적으로, 중쇄 및 경쇄 둘 다의 가변 도메인은 비교적 보존된 프레임워크 영역 (FR) 내에 위치하는, 상보성 결정 영역 (CDR)으로도 불리는 3개의 초가변 영역을 포함한다. CDR은 통상적으로 프레임워크 영역에 의해 정렬되고, 이는 특이적 에피토프에 대한 결합을 가능하게 한다. 일반적으로, 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 다는 N-말단에서 C-말단으로 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 각각의 도메인에서의 아미노산의 할당은, 일반적으로, 문헌 [Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md. ; 5<sup>th</sup> ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, et al., (1987) J Mol. Biol. 196:901-917 또는 Chothia, et al., (1989) Nature 342:878-883]의 정의에 따른다.

[0042] 용어 "초가변 영역"은 항원-결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 지칭한다. 초가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR" (즉 경쇄 가변 도메인 내의 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3, 및 중쇄 가변 도메인 내의 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3)로부터의 아미노산 잔기를 포함한다. 문헌 [Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (항체의 CDR 영역을 서열에 의해 규정함)]을 참조하고; 또한 문헌 [Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917 (항체의 CDR 영역을 구조에 의해 규정함)]을 참조한다. 용어 "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 CDR 잔기로서 본원에 정의된 초가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 지칭한다.

[0043] 달리 나타내지 않는 한, "항체 단편" 또는 "항원 결합 단편"은 항체의 항원 결합 단편, 즉 전장 항체에 의해 결합되는 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체 단편, 예를 들어 1개 이상의 CDR 영역을 보유하는 단편을 지칭한다. 항체 결합 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 및 Fv 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0044] 명시된 표적 단백질에 "특이적으로 결합하는" 항체는 다른 단백질과 비교하여 그러한 표적에 대해 우선적 결합을 나타내는 항체이나, 이러한 특이성이 절대적인 결합 특이성을 요구하는 것은 아니다. 항체는 그의 결합이, 예를 들어 가양성과 같은 바람직하지 않은 결과를 생성하지 않으면서, 샘플에서 표적 단백질의 존재를 결정하는 경우에, 그의 의도된 표적에 대해 "특이적"인 것으로 간주된다. 본 발명에 유용한 항체 또는 그의 결합 단편은 비-표적 단백질과의 친화도보다 적어도 2배 더 큰, 바람직하게는 적어도 10배 더 큰, 보다 바람직하게는 적어도 20-배 더 큰, 가장 바람직하게는 적어도 100-배 더 큰 친화도로 표적 단백질에 결합할 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 항체가 주어진 아미노산 서열, 예를 들어 성숙 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1 분자의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드에는 결합하지만 그러한 서열이 결여된 단백질에는 결합하지 않는다면, 항체는 그러한 서열을 포함하는 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 것으로 언급된다.

[0045] "키메라 항체"는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정한 종 (예를 들어, 인간)으로부터 유래되거나 특정한 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이고, 쇄(들)의 나머지는 또 다른 종 (예를 들어, 마우스)으로부터 유래되거나 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 항체, 뿐만 아니라 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 이러한 항체의 단편을 지칭한다.

[0046] "인간 항체"는 인간 이뮤노글로불린 단백질 서열만을 포함하는 항체를 지칭한다. 인간 항체가 마우스, 마우스 세포, 또는 마우스 세포로부터 유래된 하이브리도마에서 생산되는 경우, 이는 퓨린 탄수화물 쇄를 함유할 수 있다. 유사하게, "마우스 항체" 또는 "랫 항체"는 각각 마우스 또는 랫 이뮤노글로불린 서열만을 포함하는 항체를 지칭한다.

[0047] "인간화 항체"는 비-인간 (예를 들어, 뮤린) 항체 뿐만 아니라 인간 항체로부터의 서열을 함유하는 항체의 형태

를 지칭한다. 이러한 항체는 비-인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유한다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 1개 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비-인간 이뮤노글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 이뮤노글로불린 서열의 것이다. 또한, 인간화 항체는 임의로 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 이뮤노글로불린의 것을 포함할 것이다. 접두어 "hum", "hu" 또는 "h"는 인간화 항체를 모 설치류 항체와 구별하기 위해 필요한 경우에 항체 클론 명칭에 부가된다. 설치류 항체의 인간화 형태는 일반적으로 모 설치류 항체의 동일한 CDR 서열을 포함할 것이지만, 친화도를 증가시키기 위해, 인간화 항체의 안정성을 증가시키기 위해, 또는 다른 이유를 위해 특정 아미노산 치환이 포함될 수 있다.

- [0048] 용어 "암", "암성", 또는 "악성"은 전형적으로 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학적 상태를 지칭하거나 기재한다. 암의 예는 암종, 림프종, 백혈병, 모세포종, 및 육종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 암의 보다 특정한 예는 편평 세포 암종, 골수종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 신경교종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병 (AML), 다발성 골수종, 위장 (관) 암, 신암, 난소암, 간암, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 결장직장암, 자궁내막암, 신암, 전립선암, 갑상선암, 흑색종, 연골육종, 신경모세포종, 췌장암, 다형성 교모세포종, 자궁경부암, 뇌암, 위암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장암종, 및 두경부암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 추가의 암은 시험된 조직 샘플에서 PD-L1 및 PD-L2 중 하나 또는 둘 다의 상승된 발현을 특징으로 하는 것을 포함한다.
- [0049] "생물요법제"는 종양 유지 및/또는 성장을 지지하거나 항종양 면역 반응을 억제하는 임의의 생물학적 경로에서 리간드 / 수용체 신호전달을 차단하는 생물학적 분자, 예컨대 항체 또는 융합 단백질을 의미한다.
- [0050] "CDR" 또는 "CDR들"은 일반적으로 카바트 넘버링 시스템을 사용하여 규정되는 이뮤노글로불린 가변 영역 내의 상보성 결정 영역(들)을 의미한다.
- [0051] "백금-함유 화학요법" (또한, 플래티늄으로도 공지됨)은 백금의 배위 착물인, 암을 치료하는데 사용되는 화학요법제(들)의 사용을 지칭한다. 백금-함유 화학요법제는 DNA를 가교하여 비효과적인 DNA 미스매치 복구를 초래하고 일반적으로 아포토시스를 유발하는 알킬화제이다. 플래티늄의 예는 시스플라틴, 카르보플라틴, 및 옥살리플라틴을 포함한다.
- [0052] "화학요법제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학요법제의 부류는 알킬화제, 항대사물, 키나제 억제제, 방추체 독 식물 알칼로이드, 세포독성/항종양 항생제, 토포이소머라제 억제제, 광증감제, 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM), 항프로게스테론, 에스트로겐 수용체 하향-조절제 (ERD), 에스트로겐 수용체 길항제, 황체형성 호르몬-방출 호르몬 효능제, 항안드로겐, 아로마타제 억제제, EGFR 억제제, VEGF 억제제, 비정상 세포 증식 또는 종양 성장에 연루된 유전자의 발현을 억제하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 치료 방법에 유용한 화학요법제는 세포증식억제제 및/또는 세포독성제를 포함한다.
- [0053] "코티아"는 문헌 [Al-Lazikani et al., JMB 273:927-948 (1997)]에 기재된 항체 넘버링 시스템을 의미한다.
- [0054] "보존적으로 변형된 변이체" 또는 "보존적 치환"은 단백질 내의 아미노산의 유사한 특징 (예를 들어 전하, 측쇄 크기, 소수성/친수성, 백본 입체형태 및 강성 등)을 갖는 다른 아미노산으로의 치환을 지칭하며, 이는 단백질의 생물학적 활성 또는 다른 목적하는 특성, 예컨대 항원 친화도 및/또는 특이성을 변경시키지 않으면서 변화가 빈번하게 이루어지게 할 수 있다. 기술분야의 통상의 기술자는, 일반적으로 폴리펩티드의 비-필수 영역 내의 단일 아미노산 치환이 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않는다는 것을 인식한다 (예를 들어, 문헌 [Watson et al., (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)] 참조). 또한, 구조적으로 또는 기능적으로 유사한 아미노산의 치환은 생물학적 활성을 방해할 가능성이 보다 적다. 예시적인 보존적 치환이 표 1에 제시된다.

[0055] 표 1. 예시적인 보존적 아미노산 치환

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

[0056]

[0057]

명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용된 "로 본질적으로 이루어진다" 및 변형, 예컨대 "로 본질적으로 이루어진다" 또는 "로 본질적으로 이루어진"은 임의의 열거된 요소 또는 요소 군의 포함, 및 명시된 투여 요법, 방법, 또는 조성물의 기본 또는 신규 특성을 실질적으로 변화시키지 않는, 열거된 요소 이외의 유사한 또는 상이한 성질의 다른 요소의 임의적인 포함을 나타낸다. 비제한적 예로서, 열거된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어진 PD-1 항원 결합 단편은 또한, 결합 화합물의 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 1개 이상의 아미노산 잔기의 치환을 포함하는 1개 이상의 아미노산을 포함할 수 있다.

[0058]

"포함하는" 또는 변형, 예컨대 "포함하다", "포함한다" 또는 "로 구성된다"는 표현 언어 또는 필요한 암시로 인해 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 포괄적인 의미로, 즉 언급된 특색의 존재를 명시하지만 본 발명의 임의의 실시양태의 활동 또는 유용성을 실질적으로 증진시킬 수 있는 추가의 특색의 존재 또는 부가를 배제하지 않도록 사용된다.

[0059]

본원에 사용된 "공동-제제화된" 또는 "공동-제제" 또는 "공동제제" 또는 "공동제제화된"은, 개별적으로 제제화되고 저장된 후 투여 전에 혼합되거나 별개로 투여되는 것이 아니라, 함께 제제화되고, 조합된 생성물로서 단일 바이알 또는 용기 (예를 들어, 주사 장치) 내에 저장된 적어도 2종의 상이한 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 지칭한다. 한 실시양태에서, 공동-제제는 항-PD-1 항체 및 항-CTLA4 항체를 함유한다.

[0060]

"진단 항-PD-L 모노클로날 항체"는 특정 포유동물 세포의 표면 상에서 발현되는 지정된 PD-L (PD-L1 또는 PD-L2)의 성숙 형태에 특이적으로 결합하는 mAb를 의미한다. 성숙 PD-L은 리더 펩티드로도 지칭되는 분비전 리더 서열이 결여되어 있는 것이다. 용어 "PD-L" 및 "성숙 PD-L"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥으로부터 용이하게 명백하지 않는 한 동일한 분자를 의미하는 것으로 이해될 것이다.

[0061]

본원에 사용된 진단 항-인간 PD-L1 mAb 또는 항-hPD-L1 mAb는 성숙 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체를 지칭한다. 성숙 인간 PD-L1 분자는 하기 서열의 아미노산 19-290으로 이루어진다:

```
MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNI
IQFVHGEEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITV
KVNAFYNNKINQIRILVVDPTSEHELTCAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFN
VTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALT
FIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET (SEQ ID NO:17).
```

[0062]

[0063]

포르말린-고정, 파라핀-포매 (FFPE) 종양 조직 절편에서 PD-L1 발현의 면역조직화학 (IHC) 검출을 위한 진단 mAb로서 유용한 진단 항-인간 PD-L1 mAb의 구체적인 예는, WO 2014/100079에 기재된 항체 20C3 및 항체 22C3이

다. 이들 항체는 하기 표 2에 제시된 경쇄 및 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함한다:

| 표 2. 모노클로날 항체 20C3 및 22C3                                                                                                          |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 20C3 경쇄 성숙 가변 영역                                                                                                                   |              |
| DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLNSTRKKNYLAWYQQ<br>KPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLA<br>VYYCQSQSYDVVTFGAGTKLELK            | SEQ ID NO:18 |
| 20C3 중쇄 성숙 가변 영역                                                                                                                   |              |
| QVQVQQSGAELAEPGASVKMSCKASGYFTSYWMHWLKQRPGQ<br>GLEWIGYINPSSDYNEYSEKFMDKATLTADKASTTAYMQLISLTS<br>EDSAVYYCARSGWL VHGDYYFDYWGGQTTLTVSS | SEQ ID NO:19 |
| 22C3 경쇄 성숙 가변 영역                                                                                                                   |              |
| DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLHTSTRKKNYLAWYQQ<br>KPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLA<br>VYYCKQSYDVVTFGAGTKLELK            | SEQ ID NO:20 |
| 22C3 중쇄 성숙 가변 영역                                                                                                                   |              |
| QVHLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYWIHWIKQRPGQG<br>LEWIGYINPSSGYHEYNQKFIDKATLTADRSSSTAYMHLTSLTSED<br>SAVYYCARSGWLIHGDYYFDFWGGQTTLTVSS | SEQ ID NO:21 |

[0064]

[0065]

FPPE 조직 절편에서 PD-L1 발현을 IHC 검출하는데 유용한 것으로 보고되어 있는 또 다른 항-인간 PD-L1 mAb (Chen, B.J. et al., Clin Cancer Res 19: 3462-3473 (2013))는 시노 바이올로지칼, 인크.(Sino Biological, Inc.)로부터 공중 이용가능한 토끼 항-인간 PD-L1 mAb (중국 베이징; 카탈로그 번호 10084-R015)이다.

[0066]

본원에 사용된 "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 CDR 영역을 제외한 이뮤노글로불린 가변 영역을 의미한다.

[0067]

"단리된 항체" 및 "단리된 항체 단편"은 정제 상태를 지칭하고, 이러한 맥락에서, 명명된 분자는 다른 생물학적 분자, 예컨대 핵산, 단백질, 지질, 탄수화물, 또는 다른 물질, 예컨대 세포 파편 및 성장 배지가 실질적으로 없다는 것을 의미한다. 일반적으로, 용어 "단리된"은 상기 물질, 또는 물, 완충제, 또는 염이 본원에 기재된 바와 같은 결합 화합물의 실험 용도 또는 치료 용도를 실질적으로 방해하는 양으로 존재하지 않는 한, 이러한 물질의 완전한 부재, 또는 물, 완충제, 또는 염의 부재를 지칭하는 것으로 의도되지 않는다.

[0068]

본원에 사용된 "카바트(Kabat)"는 엘빈 에이. 카바트(Elvin A. Kabat)가 선도한 이뮤노글로불린 정렬 및 넘버링 시스템을 의미한다 ((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.).

[0069]

본원에 사용된 "모노클로날 항체" 또는 "mAb" 또는 "Mab"는 실질적으로 동종인 항체의 집단을 지칭하고, 즉, 집단을 구성하는 항체 분자는 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 아미노산 서열이 동일하다. 대조적으로, 통상적인 (폴리클로날) 항체 제제는 전형적으로, 상이한 에피토프에 대해 종종 특이적인 그의 가변 도메인, 특히 그의 CDR에서 상이한 아미노산 서열을 갖는 다수의 상이한 항체를 포함한다. 수식어 "모노클로날"은 항체의 특징이 실질적으로 동종인 항체 집단으로부터 수득된 것임을 나타내며, 임의의 특정한 방법에 의한 항체 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용되는 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al., (1975) Nature 256: 495]에 최초로 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 또는 재조합 DNA 방법 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 참조)에 의해 제조될 수 있다. "모노클로날 항체"는 또한 예를 들어 문헌 [Clackson et al., (1991) Nature 352: 624-628 및 Marks et al., (1991) J. Mol. Biol. 222: 581-597]에 기재된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 또한 문헌 [Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731]을 참조한다.

[0070]

본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트, 및 용도 중 임의의 것에 유용한 "항-CTLA4 항체"는 인간 CTLA4에 특이적으로 결합하고, CTLA4와 그의 리간드, CD80 (B7.1) 및 CD 86 (B7.2)의 상호작용을 차단하는 모노클로날 항체 (mAb) 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 항-CTLA4 항체는 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수

있고, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 불변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직한 실시양태에서 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, scFv 및 Fv 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0071] 본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트, 및 용도 중 임의의 것에 유용한 "항-PD-1 항체"는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체 (mAb) 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. PD-1 및 그의 리간드의 대체 명칭 또는 동의어는: PD-1에 대해서는 PDCD1, PD1, CD279 및 SLEB2; PD-L1에 대해서는 PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 및 B7-H; 및 PD-L2에 대해서는 PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btnc 및 CD273을 포함한다. 인간 개체가 치료될 본 발명의 치료 방법, 조성물 및 용도 중 임의의 것에서, PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인간 PD-L1이 인간 PD-1에 결합하는 것을 차단하거나 또는 인간 PD-L1 및 PD-L2 둘 다가 인간 PD-1에 결합하는 것을 차단하는 PD-1 길항제이다. 인간 PD-1 아미노산 서열은 NCBI 유전자좌 번호: NP\_005009에서 확인할 수 있다. 인간 PD-L1 및 PD-L2 아미노산 서열은 각각 NCBI 유전자좌 번호: NP\_054862 및 NP\_079515에서 확인할 수 있다. 항-PD-1 항체는 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있고, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 불변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직한 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, scFv 및 Fv 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0072] "PD-L1" 또는 "PD-L2" 발현은 달리 정의되지 않는 한 세포 표면 상에서의 지정된 PD-L 단백질의, 또는 세포 또는 조직 내에서의 지정된 PD-L mRNA의 임의의 검출가능한 수준의 발현을 의미한다. PD-L 단백질 발현은 진단 PD-L 항체를 사용하여 종양 조직 절편의 IHC 검정에서 또는 유동 세포측정법에 의해 검출할 수 있다. 대안적으로, 종양 세포에 의한 PD-L 단백질 발현은 목적하는 PD-L 표적, 예를 들어 PD-L1 또는 PD-L2에 특이적으로 결합하는 결합제 (예를 들어, 항체 단편, 아피타디 등)를 사용하여 PET 영상화에 의해 검출할 수 있다. PD-L mRNA 발현을 검출 및 측정하기 위한 기술은 RT-PCR 및 실시간 정량적 RT-PCR을 포함한다.

[0073] 종양 조직 절편의 IHC 검정에서 PD-L1 단백질 발현을 정량화하는 것에 대한 여러 접근법이 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Thompson et al., PNAS 101 (49): 17174-17179 (2004); Thompson et al., Cancer Res. 66:3381-3385 (2006); Gadiot et al., Cancer 117:2192-2201 (2011); Taube et al., Sci Transl Med 4, 127ra37 (2012); 및 Toplian et al., New Eng. J Med. 366 (26): 2443-2454 (2012)]을 참조한다.

[0074] 하나의 접근법은 PD-L1 발현에 대해 양성 또는 음성인 단순 이원 종점을 사용하며, 여기서 양성 결과는 세포-표면 막 염색의 조직학적 증거를 나타내는 종양 세포의 백분율의 관점에서 규정된다. PD-L1 발현이 총 종양 세포의 적어도 1%, 바람직하게는 5%인 경우 종양 조직 절편은 양성으로 계수된다.

[0075] 또 다른 접근법에서, 종양 조직 절편에서의 PD-L1 발현은 종양 세포 뿐만 아니라 림프구를 우세하게 포함하는 침윤 면역 세포에서도 정량화된다. 막 염색을 나타내는 종양 세포 및 침윤 면역 세포의 백분율은 < 5%, 5 내지 9%로서 개별적으로 정량화되고, 이어서 10% 증분으로 100%까지 정량화된다. 종양 세포의 경우, PD-L1 발현은 스코어가 < 5% 스코어인 경우에 음성으로, 스코어가 ≥ 5%인 경우에 양성으로 계수된다. 면역 침윤물에서의 PD-L1 발현은 보정 염증 스코어 (AIS)로 불리는 반-정량적 측정으로서 보고되며, 이는 막 염색 세포의 퍼센트를, 없음 (0), 경도 (스코어 1, 드문 림프구), 중간 정도 (스코어 2, 림프조직구성 응집체에 의한 종양의 초점성 침윤), 또는 심각 (스코어 3, 미만성 침윤)으로 등급화된 침윤물의 강도와 곱함으로써 결정된다. 종양 조직 절편은 AIS가 ≥ 5인 경우에 면역 침윤물에 의한 PD-L1 발현에 대해 양성으로 계수된다.

[0076] 진단 PD-L1 항체를 사용한 IHC에 의해 염색된 종양으로부터의 조직 절편이 또한, 스코어링 과정을 사용하여 조직 절편 내 종양 세포 및 침윤 면역 세포 둘 다에서 PD-L1 발현을 평가하는 것에 의해, PD-L1 단백질 발현에 대해 스코어링될 수 있다. WO 2014/165422를 참조한다. 하나의 PD-L1 스코어링 과정은 조직 절편 내 각각의 종양 병소를 염색에 대하여 조사하는 것, 및 조직 절편에 변형된 H 스코어 (MHS) 및 변형된 비율 스코어 (MPS) 중 하나 또는 둘 다를 배정하는 것을 포함한다. MHS를 배정하기 위해, 모든 조사된 종양 병소에서 모든 생존 종양 세포 및 염색된 일핵 염증 세포에 걸쳐 4가지 개별 백분율을 추정한다: (a) 염색되지 않은 세포 (강도 = 0), (b) 약한 염색 (강도 =1+), (c) 중간 정도의 염색 (강도 =2+) 및 (d) 강한 염색 (강도 =3+). 약하거나, 중간 정도이거나, 또는 강한 염색 백분율에 포함되기 위해서는 세포는 반드시 적어도 부분적인 막 염색을 가져야 한다. 이어서, 합계가 100%인 추정 백분율을 1 x (약한 염색 세포의 퍼센트) + 2 x (중간 정도의 염색 세포의 퍼센트) + 3 x (강한 염색 세포의 퍼센트)의 식에 대입하고, 결과를 MHS로서 조직 절편에 배정한다. MPS는 모든 조사된 종양 병소에서 모든 생존 종양 세포 및 염색된 일핵 염증 세포에 걸쳐 임의의 강도의 적어도 부분적인

막 염색을 나타내는 세포의 백분율을 추정하는 것, 및 결과적인 백분율을 MPS로서 조직 절편에 배정하는 것에 의해 배정된다. 일부 실시양태에서, MHS 또는 MPS가 양성인 경우에 종양은 PD-L1 발현에 대하여 양성인 것으로 지정된다.

[0077] 종양에서 PD-L1 발현을 스코어링/정량화하는 또 다른 방법은 환자의 종양 샘플로부터 PD-L1 발현 스코어를 결정하기 위한 알고리즘을 지칭하는 "양성 스코어 합산" 또는 "CPS"이다. CPS는 PD-L1의 발현이 PD-L1을 발현하지 않는 동일한 환자 집단에 비해 특정한 환자 집단에서 보다 높은 반응률과 연관되는, 항-PD-1 항체의 투여를 포함하는 치료 방법을 포함하는 특정한 치료 요법에 의한 치료를 위한 환자를 선택하는데 있어서 유용하다. CPS는 종양을 갖는 환자로부터의 종양 조직에서 생존 PD-L1 양성 종양 세포의 수, 생존 PD-L1 음성 종양 세포의 수, 및 생존 PD-L1 양성 일핵 염증성 세포 (MIC)의 수를 결정하고, 하기 식:

$$\frac{(\# \text{PD-L1 양성 종양 세포}) + (\# \text{PD-L1 양성 MIC})}{(\# \text{PD-L1 양성 종양 세포}) + (\text{PD-L1 음성 종양 세포})} \times 100\%$$

[0078]

[0079] 을 사용하여 CPS를 계산하는 것에 의해 결정된다.

[0080] 특정한 실시양태에서, 사용되는 PD-L1 발현 스코어링 방법은 "림프종 비율 스코어"이다. 림프종은 림프절의 아키텍처 또는 전이 부위의 아키텍처를 제거하는 융합성 세포의 균질한 집단을 특징으로 한다. "LPS" 또는 "림프종 비율 스코어"는 PD-L1을 발현하는 이러한 세포 집단의 백분율이다. LPS를 결정할 때, 진정한 신생물성 세포를 반응성 세포와 구별하기 위한 시도는 이루어지지 않는다. PD-L1 발현은 부분적 또는 완전 막 염색 강도를 특징으로 한다.

[0081] PD-L1 발현에 대한 또 다른 스코어링 방법은 세포 막 상에서 PD-L1을 발현하는 종양 세포의 백분율인 "TPS" 또는 "종양 비율 스코어"이다. TPS는 전형적으로 임의의 강도 (약함, 중간 정도, 또는 강함)로 PD-L1을 발현하는 신생물성 세포의 백분율을 포함하고, 이는 상기 기재된 진단 항-인간 PD-L1 mAb, 예를 들어 항체 20C3 및 항체 22C3을 사용하는 면역조직화학 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 세포는, 부분적 막 염색을 갖는 세포를 포함하여 막 염색이 존재하는 경우에, PD-L1을 발현하는 것으로 간주된다.

[0082] PD-L mRNA 발현 수준은 정량적 RT-PCR에서 빈번하게 사용되는 1종 이상의 참조 유전자, 예컨대 유비퀴틴 C의 mRNA 발현 수준과 비교될 수 있다.

[0083] 일부 실시양태에서, 악성 세포에 의한 및/또는 종양 내의 침윤 면역 세포에 의한 PD-L1 발현 (단백질 및/또는 mRNA)의 수준은 적절한 대조군에 의한 PD-L1 발현 (단백질 및/또는 mRNA)의 수준과의 비교에 기초하여 "과다발현된" 또는 "상승된" 것으로 결정된다. 예를 들어, 대조군 PD-L1 단백질 또는 mRNA 발현 수준은 동일한 유형의 비-악성 세포에서 또는 매칭되는 정상 조직으로부터의 절편에서 정량화된 수준일 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, 종양 샘플에서의 PD-L1 발현은 샘플에서의 PD-L1 단백질 (및/또는 PD-L1 mRNA)이 대조군에서보다 적어도 10%, 20%, 또는 30% 더 큰 경우에 상승된 것으로 결정된다.

[0084] "조직 절편"은 조직 샘플의 단일 부분 또는 조각, 예를 들어 정상 조직의 또는 종양의 샘플로부터 절단된 얇은 조직 슬라이스를 지칭한다.

[0085] 암으로 진단되었거나 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체에 적용할 때 "종양"은 임의의 크기의 악성이거나 잠재적으로 악성인 신생물 또는 조직 덩이를 지칭하고, 원발성 종양 및 속발성 신생물을 포함한다. 고형 종양은 통상적으로 낭 또는 액체 영역을 함유하지 않는 조직의 비정상적 성장물 또는 덩이이다. 고형 종양의 상이한 유형은 이들을 형성하는 세포의 유형에 대해 명명된다. 고형 종양의 예는 육종, 암종 및 림프종이다. 백혈병 (혈액암)은 일반적으로 고형 종양을 형성하지 않는다 (National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms).

[0086] 본원에 사용된 "가변 영역" 또는 "V 영역"은 상이한 항체들 사이에 서열이 가변적인 IgG 쇄의 절편을 의미한다. 이는 경쇄 내 카바트 잔기 109 및 중쇄 내 113까지 연장된다.

[0087] 본원에 사용된 "RECIST 1.1 반응 기준"은, 적절하게 반응이 측정되는 맥락에 기초하여, 표적 병변 또는 비-표적 병변에 대한 문헌 [Eisenhauer, E.A. et al., Eur. J. Cancer 45:228-247 (2009)]에 제시된 정의를 의미한다.

[0088] II. 본 발명에 유용한 PD-1 항체 및 항원 결합 단편

[0089] 본 발명의 치료 방법, 조성물, 및 용도에 유용한, 인간 PD-1에 결합하는 mAb의 예는 US 7,521,051, US 8,008,449, 및 US 8,354,509에 기재되어 있다. 본 발명의 치료 방법, 조성물, 및 용도에서 PD-1 길항체로서 유

용한 특이적 항-인간 PD-1 mAb는: 캄브롤리주맵 (이전에 MK-3475, SCH 900475 및 램브롤리주맵으로 공지됨), 문헌 [WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)]에 기재된 구조를 갖고 도 1에 제시된 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간화 IgG4 mAb, 및 WO 2008/156712 및 표 3에 기재된 인간화 항체 h409A11, h409A16 및 h409A17을 포함한다.

[0090] 본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 (a) 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 6, 7 및 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; 또는 (b) 서열식별번호: 11, 12 및 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 14, 15 및 16에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함한다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인간 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인간화 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 키메라 항체이다. 구체적 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 모노클로날 항체이다.

[0091] 본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 다른 실시양태에서, PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, (a) 서열식별번호: 9 또는 그의 변이체에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 (b) 서열식별번호: 4 또는 그의 변이체; 서열식별번호: 22 또는 그의 변이체; 및 서열식별번호: 23 또는 그의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0092] 중쇄 가변 영역 서열 또는 전장 중쇄 서열의 변이체는 프레임워크 영역 내에 (즉, CDR의 외부에) 최대 17개의 보존적 아미노산 치환을 갖고, 바람직하게는 프레임워크 영역 내에 10개, 9개, 8개, 7개, 6개 또는 5개 미만의 보존적 아미노산 치환을 갖는 것을 제외하고는 참조 서열과 동일하다. 경쇄 가변 영역 서열 또는 전장 경쇄 서열의 변이체는 프레임워크 영역 내에 (즉, CDR의 외부에) 최대 5개의 보존적 아미노산 치환을 갖고, 바람직하게는 프레임워크 영역 내에 4개, 3개 또는 2개 미만의 보존적 아미노산 치환을 갖는 것을 제외하고는 참조 서열과 동일하다.

[0093] 본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 또 다른 실시양태에서, PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, (a) 서열식별번호: 10 또는 그의 변이체에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 이것으로 이루어진 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 5 또는 그의 변이체; 서열식별번호: 24 또는 그의 변이체; 또는 서열식별번호: 25 또는 그의 변이체에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 이것으로 이루어진 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체이다.

[0094] 본 발명의 치료 방법, 조성물 및 용도의 또 다른 실시양태에서, PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, (a) 서열식별번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 이것으로 이루어진 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 5에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 이것으로 이루어진 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체이다.

[0095] 하기 표 3은 본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도에 사용하기 위한 예시적인 항-PD-1 mAb의 아미노산 서열의 목록을 제공한다.

|                                                                                                        |                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 표 3. 예시적인 항-인간 PD-1 항체                                                                                 |                                                                       |
| A. WO2008/156712의 hPD-1.09A의 경쇄 및 중쇄 CDR (펩브롤리주맵의 경쇄 및 중쇄 CDR)을 포함함                                    |                                                                       |
| CDRL1                                                                                                  | SEQ ID NO:1                                                           |
| CDRL2                                                                                                  | SEQ ID NO:2                                                           |
| CDRL3                                                                                                  | SEQ ID NO:3                                                           |
| CDRH1                                                                                                  | SEQ ID NO:6                                                           |
| CDRH2                                                                                                  | SEQ ID NO:7                                                           |
| CDRH3                                                                                                  | SEQ ID NO:8                                                           |
| B. WO2008/156712의 hPD-1.08A의 경쇄 및 중쇄 CDR을 포함함                                                          |                                                                       |
| CDRL1                                                                                                  | SEQ ID NO:11                                                          |
| CDRL2                                                                                                  | SEQ ID NO:12                                                          |
| CDRL3                                                                                                  | SEQ ID NO:13                                                          |
| CDRH1                                                                                                  | SEQ ID NO:14                                                          |
| CDRH2                                                                                                  | SEQ ID NO:15                                                          |
| CDRH3                                                                                                  | SEQ ID NO:16                                                          |
| C. WO 2008/156712의 성숙 h109A 중쇄 가변 영역 (V <sub>H</sub> ), 및 성숙 K09A 경쇄 가변 (V <sub>L</sub> ) 영역 중 1개를 포함함 |                                                                       |
| 중쇄 V <sub>H</sub>                                                                                      | SEQ ID NO:9 (펩브롤리주맵의 V <sub>H</sub> )                                 |
| 경쇄 V <sub>L</sub>                                                                                      | SEQ ID NO:4 (펩브롤리주맵의 V <sub>L</sub> ) 또는 SEQ ID NO:22 또는 SEQ ID NO:23 |
| D. WO 2008/156712의 성숙 409 중쇄, 및 성숙 K09A 경쇄 중 1개를 포함함                                                   |                                                                       |
| 중쇄                                                                                                     | SEQ ID NO:10 (펩브롤리주맵의 중쇄)                                             |
| 경쇄                                                                                                     | SEQ ID NO:5 (펩브롤리주맵의 경쇄) 또는 SEQ ID NO:24 또는 SEQ ID NO:25              |

[0096]

[0097]

[0098]

### III. 본 발명에 유용한 항-CTLA4 항체 및 항원 결합 단편

본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 한 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 현재 이필리무맵으로 공지되어 있고 예르보이(Yervoy)<sup>TM</sup>로 시판되는, 미국 특허 번호 6,984,720 및 문헌 [WHO Drug Information 19(4): 61 (2005)]에 개시된 인간 모노클로날 항체 10D1이다. 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 CP-675,206으로도 공지되어 있는, 미국 특허 출원 공개 번호 2012/263677, 또는 PCT 국제 출원 공개 번호 WO 2012/122444 또는 WO 2007/113648 A2에 기재되어 있는 IgG2 모노클로날 항체인 트레멜리무맵이다.

[0099]

본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트, 및 용도의 추가 실시양태에서, 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 26, 27 및 28에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 29, 30 및 31에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함한다.

[0100]

본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트, 및 용도의 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 인간 CTLA4에 결합하고 (a) 서열식별번호: 32에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (b) 서열식별번호: 33에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다.

|                                          |                                                                                                                                                |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 예시적인 항-인간 CTLA4 항체                       |                                                                                                                                                |
| A. 이필리무맙의 경쇄 및 중쇄 CDR을 포함함               |                                                                                                                                                |
| CDRL1                                    | RASQSVGSSYLA (SEQ ID NO: 26)                                                                                                                   |
| CDRL2                                    | GAFSRAT (SEQ ID NO: 27)                                                                                                                        |
| CDRL3                                    | QQYGSSPWT (SEQ ID NO: 28)                                                                                                                      |
| CDRH1                                    | SYTMH (SEQ ID NO: 29)                                                                                                                          |
| CDRH2                                    | FISYDGNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)                                                                                                               |
| CDRH3                                    | TGWLGPFDY (SEQ ID NO: 31)                                                                                                                      |
| C. 이필리무맙의 성숙 중쇄 가변 영역 및 성숙 경쇄 가변 영역을 포함함 |                                                                                                                                                |
| 중쇄 VR                                    | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQA<br>PGKGLEWVTFISYDGNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGGTGLTVSS<br>(SEQ ID NO: 32) |
| 경쇄 VR                                    | EIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQK<br>PGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE<br>PEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 33)          |
| D. 이필리무맙의 성숙 중쇄 및 성숙 경쇄를 포함함             |                                                                                                                                                |
| 중쇄                                       | SEQ ID NO:34                                                                                                                                   |
| 경쇄                                       | SEQ ID NO:35                                                                                                                                   |

[0101]

[0102]

본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 한 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 서열식별번호: 34에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열식별번호: 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 서열식별번호: 34 및/또는 서열식별번호: 35의 항원 결합 단편이며, 여기서 항원 결합 단편은 CTLA4에 특이적으로 결합한다.

[0103]

본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 한 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 국제 출원 공개 번호 WO 2016/015675 A1에 개시된 항-CTLA-4 항체 또는 그의 항원 결합 단편 중 임의의 것이다. 한 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 하기 CDR을 포함하는 모노클로날 항체이다:

[0104]

아미노산 서열 GFTFSDNW (서열식별번호: 36)를 포함하는 CDRH1;

[0105]

아미노산 서열 IRNKPYNVET (서열식별번호: 37)를 포함하는 CDRH2;

[0106]

아미노산 서열 TAQFAY (서열식별번호: 38)를 포함하는 CDRH3;

[0107]

및/또는

[0108]

아미노산 서열 ENIYGG (서열식별번호: 39)를 포함하는 CDRL1;

[0109]

아미노산 서열 GAT (서열식별번호: 40)를 포함하는 CDRL2; 및

[0110]

QNVLRSPFT (서열식별번호: 41); QNVLSRHPG (서열식별번호: 42); 또는 QNVLSSRPG (서열식별번호: 43)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDRL3.

[0111]

본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 한 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 8D2/8D2 (RE) 또는 그의 변이체, 8D2H1L1 또는 그의 변이체, 8D2H2L2 또는 그의 변이체, 8D3H3L3 또는 그의 변이체, 8D2H2L15 또는 그의 변이체, 또는 8D2H2I17 또는 그의 변이체이다.

| 항체                      | V <sub>H</sub>                                                                                                                                       | V <sub>L</sub>                                                                                                                              |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8D2/8D2 (RE)            | EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVAS<br>GFTFSDNWMNWVRQSPKGLEWLA<br>QIRNKPYNYYETYSVSKGRFTISR<br>DSKSSVYLQMNLRGDMGIYYCTA<br>QFAYWGQGLTVTVSA (SEQ ID<br>NO:44)     | DIQMTQSPASLSASVGETVTITCGT<br>SENIYGGLNWWYQRKQKSPQLLI<br>GATNLADGMSSRFSGSGSGRQYSL<br>KISSLHPDDVATYYCQNVLRSPFTF<br>GSGTKLEI (SEQ ID NO:45)    |
| 8D2H1L<br>1             | EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCAAS<br>GFTFSDNWMNWVRQAPGKGLEWLA<br>QIRNKPYNYYETYSVSKGRFTISR<br>DSKNSVYLQMNLSKTEDTGVIYYCTA<br>QFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID<br>NO:46) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRT<br>SENIYGGLNWWYQRKQKSPKLLIY<br>GATNLASGMSSRFSGSGSGTDYTL<br>KISSLHPDDVATYYCQNVLRSPFTF<br>GSGTKLEIK (SEQ ID NO:47)  |
| 8D2H2L<br>2             | EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCAAS<br>GFTFSDNWMNWVRQAPGKGLEWLA<br>QIRNKPYNYYETYSVSKGRFTISR<br>DSKNSVYLQMNLSKTEDTGVIYYCTA<br>QFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID<br>NO:48) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRT<br>SENIYGGLNWWYQRKQKSPKLLIY<br>GATNLASGVSSRFSGSGSGTDYTL<br>TISSLQPEDVATYYCQNVLRSPFTF<br>GSGTKLEIK (SEQ ID NO:49)  |
| 8D2H2L<br>2<br>변이체<br>1 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG<br>FTFSDNWMNWVRQAPGKGLEWLAQ<br>IRNKPYNYYETYSVSKGRFTISRDD<br>SKNSVYLQMNLSKTEDTGVIYYCTAQ<br>FAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 50)  | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRT<br>SENIYGGLNWWYQRKQKSPKLLIY<br>GATNLASGVSSRFSGSGSGTDYTL<br>TISSLQPEDVATYYCQNVLRSPFTF<br>GSGTKLEIK (SEQ ID NO:49)  |
| 8D3H3L<br>3             | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG<br>FTFSDNWMNWVRQAPGKGLEWVAQ<br>IRNKPYNYYETYSVSKGRFTISRDD<br>SKNSAYLQMNLSKTEDTAVYYCTAQ<br>FAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:51)    | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA<br>SENIYGGLNWWYQKQKPGKAPKLLIY<br>GATSLASGVSSRFSGSGSGTDYTLT<br>ISSLPEDFATYYCQNVLRSPFTFG<br>SGTKLEIK (SEQ ID NO:52) |
| 8D2H2L<br>15            | EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCAAS<br>GFTFSDNWMNWVRQAPGKGLEWLA<br>QIRNKPYNYYETYSVSKGRFTISR<br>DSKNSVYLQMNLSKTEDTGVIYYCTA<br>QFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID<br>NO:53) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRT<br>SENIYGGLNWWYQRKQKSPKLLIY<br>GATNLASGVSSRFSGSGSGTDYTL<br>TISSLQPEDVATYYCQNVLSRHPGF<br>GSGTKLEIK (SEQ ID NO:54)  |
| 8D2H2L<br>17            | EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCAAS<br>GFTFSDNWMNWVRQAPGKGLEWLA<br>QIRNKPYNYYETYSVSKGRFTISR<br>DSKNSVYLQMNLSKTEDTGVIYYCTA<br>QFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID<br>NO:55) | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRT<br>SENIYGGLNWWYQRKQKSPKLLIY<br>GATNLASGVSSRFSGSGSGTDYTL<br>TISSLQPEDVATYYCQNVLSRHPGF<br>GSGTKLEIK (SEQ ID NO:56)  |

[0112]

[0113]

본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 8D2/8D2 (RE)의 변이체, 8D2H1L1의 변이체, 8D2H2L2의 변이체, 8D2H2L15의 변이체, 또는 8D2H2L17의 변이체이며, 여기서 V<sub>H</sub> 쇄 아미노산 서열의 위치 18의 메티오닌 (Met)은 독립적으로 류신 (Leu), 발린 (Val), 이소류신 (Ile) 또는 알라닌 (Ala)으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다. 본 발명의 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 상기 표에 제시된 바와 같은 8D2H2L2 변이체 1의 서열을 포함한다.

[0114]

본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 서열식별번호: 57에 제시된 완전 중쇄 아미노산 서열 및 서열식별번호: 58에 제시된 완전 경쇄 서열을 갖는 8D2H2L2 변이체 1이다.

| 항체                      | 전장 중쇄                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 전장 경쇄                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8D2H2L<br>2<br>변이체<br>1 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG<br>FTFSDNWMNWVRQAPGKGLEWLAQ<br>IRNKPYNYETYYASVKGRFTISRDD<br>SKNSVYLQMNSLKTEDTGVYYCTAQ<br>FAYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLA<br>PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS<br>LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS<br>NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE<br>LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT<br>CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV<br>HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL<br>HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK<br>TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK<br>NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ<br>PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT<br>DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY<br>TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 57) | DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRT<br>SENIYGGNLWYQRKPGKSPKLLIY<br>GATNLASGVSSRFSGSGSDTYTL<br>TISSLQPEDVATYYCQNVLRSPFTF<br>GSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ<br>LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ<br>WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD<br>STYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC<br>EVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ<br>ID NO: 58) |

[0115]

[0116]

본 발명의 치료 방법, 조성물, 키트 및 용도의 한 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 2018년 3월 1일에 공개된 국제 출원 공개 번호 WO 2018/035710 A1에 개시된 바와 같은, 기재된 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편 중 임의의 것이다.

[0117]

IV. 본 발명의 방법 및 용도

[0118]

본 발명은 약 400 mg의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 인간 환자에게 약 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 (a) 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR) 및 서열식별번호: 6, 7 및 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; 또는 (b) 서열식별번호: 11, 12 및 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 14, 15 및 16에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 펩트라이드이다.

[0119]

또한 약 400 mg의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 인간 환자에게 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 (a) 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR) 및 서열식별번호: 6, 7 및 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; 또는 (b) 서열식별번호: 11, 12 및 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 14, 15 및 16에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하고; 여기서 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 (c) 서열식별번호: 39, 40 및 41에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 36, 37, 및 38에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; (d) 서열식별번호: 39, 40 및 42에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 36, 37, 및 38에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; 또는 (e) 서열식별번호: 39, 40 및 43에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 36, 37, 및 38에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함한다.

[0120]

일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 1, 2, 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 6, 7, 및 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하고; 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 39, 40, 및 43에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 36, 37, 및 38에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함한다.

[0121]

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

(예를 들어, 단일 제제로 또는 개별 제제로서 공동으로) 투여된다. 대안적 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 동일한 날에 순차적으로 (예를 들어, 개별 제제로서) 어느 하나의 순서로 투여된다. 동일한 날 순차적 투여의 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 먼저 투여된다. 동일한 날 순차적 투여의 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 먼저 투여된다.

- [0122] 제1 실시양태 (실시양태 E1)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펌브롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 암을 치료하는 방법을 포함한다. (실시양태 1)의 추가 실시양태에서, 본 발명은 25 mg, 50 mg, 75 mg, 또는 100 mg의 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 25 mg의 항-CTLA4 항체는 대략 6주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 50 mg의 항-CTLA4 항체는 대략 6주마다 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 75 mg의 항-CTLA4 항체는 대략 6주마다 1회 투여된다. 추가 실시양태에서, 100 mg의 항-CTLA4 항체는 대략 6주마다 1회 투여된다. 추가 실시양태에서, 암은 PD-1/PD-L1 불응성이다 (예를 들어, 이는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 작용제에 의한 이전 치료에 반응하지 않는 암이다). 추가 실시양태에서, 암은 PD-1/PD-L1 불응성 흑색종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 흑색종, 비소세포 폐암, 두경부암, 요로 상피암, 유방암, 위장암, 다발성 골수종, 간세포성암, 비-호지킨 림프종, 신암, 호지킨 림프종, 중피종, 난소암, 소세포 폐암, 식도암, 항문암, 담도암, 결장직장암, 자궁경부암, 갑상선암, 타액선암, 췌장암, 뇌종양, 교모세포종, 육종, 골 종양, 또는 메르켈 세포 암종이다.
- [0123] 제2 실시양태 (실시양태 E2)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펌브롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0124] 제3 실시양태 (실시양태 E3)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펌브롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 전이성 비소세포 폐암 (NSCLC)을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0125] 실시양태 E3의 하위-실시양태 (실시양태 E3-A)에서, 환자는 높은 PD-L1 발현을 갖는 종양을 갖고 [(종양 비율 스코어 (TPS)  $\geq 50\%$ )], 이전에 백금-함유 화학요법으로 치료받지 않았다.
- [0126] 실시양태 E3의 추가의 하위-실시양태 (실시양태 E3-B)에서, 환자는 PD-L1 발현을 갖는 종양을 갖고 (TPS  $\geq 1\%$ ), 이전에 백금-함유 화학요법으로 치료받았다. 실시양태 E3-B의 구체적 실시양태에서, 환자는 백금-함유 화학요법을 받는 동안 또는 그 후에 질환 진행을 가졌다.
- [0127] 실시양태 E3의 또 다른 하위-실시양태 (실시양태 E3-C)에서, 환자는 PD-L1 발현을 갖는 종양을 갖고 (TPS  $\geq 1\%$ ), 이전에 백금-함유 화학요법으로 치료받지 않았다.
- [0128] 실시양태 E3의 또 다른 하위-실시양태 (실시양태 E3-D)에서, 환자의 종양은 PD-L1 발현에 대해 시험되지 않는다. 이러한 실시양태에서, 환자는 PD-L1 발현에 관계없이 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편으로 치료받는다. 구체적 실시양태에서, 환자는 이전에 백금-함유 화학요법으로 치료받지 않았다.
- [0129] 실시양태 E3 (실시양태 E3-A, E3-B, 및 E3-C 포함)의 특정 실시양태에서, PD-L1 TPS는 FDA-승인된 시험에 의해 결정된다.
- [0130] 실시양태 E3 (실시양태 E3-A, E3-B, E3-C 및 E3-D 포함)의 특정 실시양태에서, 환자의 종양은 EGFR 또는 ALK 게놈 이상을 갖지 않는다.
- [0131] 실시양태 E3 (실시양태 E3-A, E3-B, E3-C 및 E3-D 포함)의 특정 실시양태에서, 환자의 종양은 EGFR 또는 ALK 게놈 이상을 갖고, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공받기 전 EGFR 또는 ALK 이상(들)에 대해 치료 받는 동안 또는 그 후에 질환 진행을 가졌다.
- [0132] 제4 실시양태 (실시양태 E4)에서, 본 발명은 (1) 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펌브롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하고, (2) 페메트렉세드 및 카르보플라틴을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 전이성 비소세포 폐암 (NSCLC)을 치료하는 방법을 포함한다. 실시양태 E4의 하위-실시양태에서, 환자는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 페메트렉세드 및 카르보플라틴에 의한 조합 치료 요법을 시작하기 전에, 이전에 항암 치료제로 치료받지 않았다.

- [0133] 실시양태 E3 및 E4 (그의 하위-실시양태 포함)의 특정 실시양태에서, 환자는 비편평 비소세포 폐암을 갖는다.
- [0134] 실시양태 E4의 하위-실시양태에서, 페메트렉세드는 환자에게  $500 \text{ mg/m}^2$ 의 양으로 투여된다.
- [0135] 실시양태 E4의 하위-실시양태에서, 페메트렉세드는 환자에게 정맥내 주입을 통해 21일마다 투여된다. 구체적 실시양태에서, 주입 시간은 약 10분이다.
- [0136] 실시양태 E4의 하위-실시양태 (실시양태 E4-A)에서, 본 발명은 페메트렉세드를 환자에게 투여하기 약 7일 전에 시작하여 1일에 1회 환자에게 약  $400 \mu\text{g}$  내지 약  $1000 \mu\text{g}$ 의 폴산을 투여하고, 환자에게 마지막 용량의 페메트렉세드를 투여한 후 약 21일까지 이를 계속하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴산은 경구로 투여된다.
- [0137] 실시양태 E4 및 E4-A의 하위-실시양태 (실시양태 E4-B)에서, 본 발명은 페메트렉세드의 제1 투여의 약 1주 전에 및 페메트렉세드 투여의 약 3주기마다 (즉, 대략 9주마다) 환자에게 약  $1 \text{ mg}$ 의 비타민  $\text{B}_{12}$ 를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 비타민  $\text{B}_{12}$ 는 근육내로 투여된다.
- [0138] 실시양태 E4, E4-A 및 E4-B의 하위-실시양태 (실시양태 E4-C)에서, 본 발명은 페메트렉세드 투여 전날, 당일, 및 다음날에 1일 2회 환자에게 약  $4 \text{ mg}$ 의 텍사메타손을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 텍사메타손은 경구로 투여된다.
- [0139] 제5 실시양태 (실시양태 E5)에서, 본 발명은  $400 \text{ mg}$ 의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펌브롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 재발성 또는 전이성 두경부 편평 세포암 (HNSCC)을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0140] 실시양태 E5의 하위-실시양태에서, 환자는 이전에 백금-함유 화학요법으로 치료받았다. 특정 실시양태에서, 환자는 백금-함유 화학요법 동안 또는 그 후에 질환 진행을 가졌다.
- [0141] 제6 실시양태 (실시양태 E6)에서, 본 발명은  $400 \text{ mg}$ 의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펌브롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 불응성 전형적 호지킨 림프종 (cHL)을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0142] 제7 실시양태 (실시양태 E7)에서, 본 발명은  $400 \text{ mg}$ 의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펌브롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 전형적 호지킨 림프종 (cHL)을 치료하는 방법을 포함하며, 여기서 환자는 (a) cHL에 대한 1차 이상의 요법, (b) cHL에 대한 2차 이상의 요법, 또는 (c) cHL에 대한 3차 이상의 요법 후에 재발되었다.
- [0143] 실시양태 E6 및 E7의 하위-실시양태에서, 환자는 성인 환자이다.
- [0144] 실시양태 E6 및 E7의 대안적 하위-실시양태에서, 환자는 소아과 환자이다.
- [0145] 제8 실시양태 (실시양태 E8)에서, 본 발명은  $400 \text{ mg}$ 의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펌브롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 국부 진행성 또는 전이성 요로상피 암종을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0146] 실시양태 E8의 하위-실시양태에서, 환자는 시스플라틴-함유 화학요법에 적격이지 않다.
- [0147] 실시양태 E8의 하위-실시양태에서, 환자는 백금-함유 화학요법 동안 또는 그 후에 또는 백금-함유 화학요법과 함께 신보조 또는 보조 치료의 12개월 내에 질환 진행을 갖는다.
- [0148] 실시양태 E8의 하위-실시양태에서, 환자의 종양은 PD-L1을 발현한다 ( $\text{CPS} \geq 10$ ).
- [0149] 제9 실시양태 (실시양태 E9)에서, 본 발명은  $400 \text{ mg}$ 의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펌브롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성, 높은-미소위성체 불안정성 (MSI-H) 또는 미스매치 복구 (MMR) 결핍 고형 종양을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0150] 실시양태 E9의 하위-실시양태에서, 환자는 선행 항암 치료 후 질환 진행을 가졌다.
- [0151] 제10 실시양태 (실시양태 E10)에서, 본 발명은  $400 \text{ mg}$ 의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펌브롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 절제불가능한 또는 전이성, MSI-H 또는 MMR 결핍 결장직장암을 치료하는 방법을 포함한다.

- [0152] 실시양태 E10의 하위-실시양태에서, 환자는 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 및 이리노테칸에 의한 선행 치료 후에 질환 진행을 가졌다.
- [0153] 제11 실시양태 (실시양태 E11)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트몰리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 재발성 국부 진행성 또는 전이성 위암을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0154] 제12 실시양태 (실시양태 E12)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트몰리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 재발성 국부 진행성 또는 전이성 위식도 접합부 선암종을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0155] 실시양태 E11 및 E12의 하위-실시양태에서, 환자의 종양은 PD-L1을 발현한다 [양성 스코어 합산 (CPS)  $\geq 1$ ].
- [0156] 실시양태 E11 및 E12의 하위-실시양태에서, 환자는 1차 이상의 선행 요법 동안 또는 그 후에 질환 진행을 가졌다. 구체적 실시양태에서, 선행 차수의 요법은 플루오로피리미딘 및 백금-함유 화학요법을 포함한다.
- [0157] 실시양태 E11 및 E12의 하위-실시양태에서, 환자는 플루오로피리미딘- 및 백금-함유 화학요법을 포함한 2차 이상의 선행 요법 동안 또는 그 후에 질환 진행을 가졌다.
- [0158] 실시양태 E11 및 E12의 하위-실시양태에서, 환자는 HER2/neu-표적화 요법을 비롯한 1차 이상의 선행 요법 동안 또는 그 후에 질환 진행을 가졌다.
- [0159] 실시양태 E11 및 E12의 하위-실시양태에서, 환자는 HER2/neu-표적화 요법을 비롯한 2차 이상의 선행 요법 동안 또는 그 후에 질환 진행을 가졌다.
- [0160] 제13 실시양태 (실시양태 E13)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트몰리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 암을 치료하는 방법을 포함하며, 여기서 환자는 흑색종, 폐암, 두경부암, 방광암, 유방암, 위장암, 다발성 골수종, 간세포성암, 림프종, 신암, 중피종, 난소암, 식도암, 항문암, 담도암, 결장직장암, 자궁경부암, 갑상선암, 또는 타액선암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 갖는다.
- [0161] 제14 실시양태 (실시양태 E14)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트몰리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 암을 치료하는 방법을 포함하며, 여기서 환자는 소세포 폐암을 갖는다.
- [0162] 제15 실시양태 (실시양태 E15)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트몰리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 비-호지킨 림프종을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0163] 실시양태 E15의 하위-실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 원발성 종격 대 B-세포 림프종 (PMBCL)이다. 환자가 PMBCL을 갖는 일부 실시양태에서, 환자는 불응성 PMBCL을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환자는 1차 이상의 선행 요법 후에 재발된다. 일부 실시양태에서, 환자는 2차 이상의 선행 요법 후에 재발된다. 일부 실시양태에서, 환자는 이전에 또 다른 차수의 요법으로 치료받지 않았다.
- [0164] 제16 실시양태 (실시양태 E16)에서, 본 발명은 (1) 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트몰리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하고, (2) (i) 카르보플라틴 및 파클리탁셀, 또는 (ii) 카르보플라틴 및 nab-파클리탁셀을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 전이성 편평 NSCLC를 치료하는 방법을 포함한다.
- [0165] 제17 실시양태 (실시양태 E17)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트몰리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 메르켈 세포 암종 (MCC)을 치료하는 방법을 포함한다. 실시양태 E17의 특정한 하위-실시양태에서, 암은 재발성, 국부 진행성 MCC이다. 실시양태 E17의 특정한 하위-실시양태에서, 암은 전이성 MCC이다.
- [0166] 실시양태 E17의 하위-실시양태에서, 환자는 성인 환자이다. 실시양태 E17의 대안적 하위-실시양태에서, 환자는 소아과 환자이다.
- [0167] 제18 실시양태 (실시양태 E18)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트몰리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 흑색종의 보조 요법을

위한 방법을 포함하며, 여기서 환자는 이전에 1개 이상의 흑색종 병변을 절제하였다. 실시양태 E18의 하위-실시양태에서, 방법은 절제된 고위험 III기 흑색종을 치료하는 것을 포함한다.

- [0168] 제19 실시양태 (실시양태 E19)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 간세포성 암종 (HCC)을 치료하는 방법을 포함한다. 실시양태 E19의 일부 실시양태에서, 환자는 이전에 소라페닙으로 치료받았다.
- [0169] 제20 실시양태 (실시양태 E20)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 신세포 암종 (RCC)을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0170] 실시양태 E20의 하위-실시양태에서, 암은 진행성 투명 세포 RCC이다.
- [0171] 실시양태 E20의 하위-실시양태에서, 환자는 진행성 또는 전이성 신세포 암종 (RCC)을 갖는다.
- [0172] 실시양태 E20의 하위-실시양태 (실시양태 E20A)에서, 환자는 추가로 악시티닙으로 치료받는다. 본 발명의 하위-실시양태에서, 악시티닙은 경구로 복용된다.
- [0173] 실시양태 E20A의 특정한 실시양태에서, 5 mg 악시티닙은 환자에 의해 대략 12시간마다 또는 1일 2회 복용된다.
- [0174] 실시양태 E20A의 대안적 실시양태에서, 악시티닙 투여량은 1일 2회 2.5 mg, 3 mg, 7 mg, 또는 10 mg이다.
- [0175] 제21 실시양태 (실시양태 E21)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 유방암을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0176] 실시양태 E21의 하위-실시양태에서, 유방암은 삼중 음성 유방암이다.
- [0177] 실시양태 E21의 하위-실시양태에서, 유방암은 ER+/HER2- 유방암이다.
- [0178] 제22 실시양태 (실시양태 E22)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 비인두암을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0179] 제23 실시양태 (실시양태 E23)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 갑상선암을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0180] 제24 실시양태 (실시양태 E24)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 타액선암을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0181] 제25 실시양태 (실시양태 E25)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 암을 치료하는 방법을 포함하며, 여기서 암은 흑색종, 비소세포 폐암, 재발성 또는 불응성 전형적 호지킨 림프종, 원발성 종격 대 B-세포 림프종, 두경부 편평 세포암, 요로상피 암종, 식도암, 위암, 자궁경부암, PMBCL, MSI-H 암, 간세포성 암종, 및 메르켈 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0182] 제26 실시양태 (실시양태 E26)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 암을 치료하는 방법을 포함하며, 여기서 암은 림프 악성종양이다.
- [0183] 실시양태 E26의 하위-실시양태에서, 림프 악성종양은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), EBV-양성 DLBCL, 원발성 종격 대 B-세포 림프종, T-세포/조직구-풍부 대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 호지킨 림프종 (HL), 외투 세포 림프종 (MCL), 다발성 골수종 (MM), 골수 세포 백혈병-1 단백질 (MCL-1), 골수이형성 증후군 (MDS), 비-호지킨 림프종 (NHL), 및 소림프구성 림프종 (SLL)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0184] 제27 실시양태 (실시양태 E27)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙트롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 암을 치료하는 방법을

포함하며, 여기서 환자는 높은 돌연변이 부담을 갖는 종양을 갖는다.

- [0185] 구체적 실시양태에서, 높은 돌연변이 부담은 검사된 게놈의 메가염기당 적어도 약 10개의 돌연변이, 검사된 게놈의 메가염기당 적어도 약 11개의 돌연변이, 검사된 게놈의 메가염기당 적어도 약 12개의 돌연변이, 또는 검사된 게놈의 메가염기당 적어도 약 13개의 돌연변이이다.
- [0186] 제28 실시양태 (실시양태 E28)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙브롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 식도암을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0187] 실시양태 E28의 하위-실시양태에서, 환자는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공받기 전에 이전의 1차 표준 요법으로 진행되었다. 추가 실시양태에서, 환자는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공받기 전에 1차 이상의 표준 요법으로 진행되었다. 또 다른 실시양태에서, 환자는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공받기 전에 2차 이상의 표준 요법으로 진행되었다. 특정한 실시양태에서, 표준 요법은 파클리탁셀, 도세탁셀, 또는 이리노테칸 중 1종 이상을 포함한다.
- [0188] 실시양태 E28의 하위-실시양태에서, 환자는 식도의 진행성 또는 전이성 선암종 또는 편평 세포 암종을 갖는다.
- [0189] 실시양태 E28의 하위-실시양태에서, 환자는 식도위 접합부의 진행성 또는 전이성 시위트(Siewert) 유형 I 선암종을 갖는다.
- [0190] 실시양태 E28의 하위-실시양태에서, 환자의 종양은 PD-L1을 발현한다 (양성 스코어 합산 [CPS]  $\geq 10$ ).
- [0191] 제29 실시양태 (실시양태 E29)에서, 본 발명은 400 mg의 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙브롤리주맙) 또는 그의 항원 결합 단편을 인간 환자에게 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 고위험 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC)을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자는 상피내암종 (CIS) 또는 CIS 플러스 유두상 질환을 동반한 NMIBC를 갖는다.
- [0192] 실시양태 E29의 하위-실시양태에서, 환자는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편으로 치료받기 전에, 이전에 표준 요법으로 치료받았다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 요법이다. 특정한 실시양태에서, 환자는 BCG 요법에 반응하지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자는 근치적 방광절제술에 부적격이거나, 또는 근치적 방광절제술을 받지 않기로 선택하였다.
- [0193] 상기 기재된 본 발명의 방법 중 임의의 것에서 (실시양태 E1-E29 포함), PD-1 항체 또는 항원 결합 단편은 본 발명의 상세한 설명의 섹션 II, 본원의 "본 발명에 유용한 PD-1 항체 및 항원 결합 단편"에 기재된 항체 또는 항원-결합 단편 중 임의의 것이다.
- [0194] 상기 기재된 본 발명의 방법 중 임의의 것의 실시양태 (실시양태 E1-E29 포함)는 약 25 mg, 50 mg, 75 mg, 또는 100 mg의 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 대략 6주마다 1회 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 25 mg의 항-CTLA4 항체는 대략 6주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 50 mg의 항-CTLA4 항체는 대략 6주마다 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 75 mg의 항-CTLA4 항체는 대략 6주마다 1회 투여된다. 추가 실시양태에서, 100 mg의 항-CTLA4 항체는 대략 6주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 25 mg의 항-CTLA4 항체는 6주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 50 mg의 항-CTLA4 항체는 6주마다 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 75 mg의 항-CTLA4 항체는 6주마다 1회 투여된다. 추가 실시양태에서, 100 mg의 항-CTLA4 항체는 6주마다 1회 투여된다. 상기 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 항-CTLA4 항체 및 항-PD-1 항체는 함께 공동-투여된다. 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 항체 및 항-PD-1 항체는 공동-제제화된다. 상기 기재된 본 발명의 방법 중 임의의 것에서, 항-CTLA4 항체 또는 항원 결합 단편은 본 발명의 상세한 설명의 섹션 III, 본원의 "본 발명에 유용한 항-CTLA4 항체 및 항원 결합 단편"에 기재된 항체 또는 항원-결합 단편 중 임의의 것이다.
- [0195] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펙브롤리주맙 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 펙브롤리주맙과 교차 경쟁하는 항체이다. 일부 실시양태에서 항-PD-1 항체는 펙브롤리주맙의 변이체이고; 즉 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR 및 서열식별번호: 6, 7 및 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 갖는 항체 또는 항원-결합 단편이다.
- [0196] 상기 기재된 방법 중 임의의 것에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 환자에게 대략 6주마다 1회 투여된다. 특정한 실시양태에서, 항-PD1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 환자에게 6주마다, 6주  $\pm$  5일마다,  $\pm$  4일마다,  $\pm$  3일마다,  $\pm$

2일마다 또는  $\pm 1$ 일마다 투여된다.

- [0197] 본원의 방법 중 임의의 것의 실시양태에서, 환자에게 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중 임의의 것, 또는 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편 중 임의의 것 (각각은 본원에 기재된 바와 같음)을 포함하는 의학의 정맥내 (IV) 주입이 투여된다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 IV 주입에 의해 동시에 (예를 들어, 단일 제제로 또는 개별 제제로서 공동으로) 투여된다.
- [0198] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 IV 주입에 의해 동일한 날에 순차적으로 (예를 들어, 개별 제제로서) 어느 하나의 순서로 투여된다. 하나의 하위-실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 먼저 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 먼저 투여된다.
- [0199] 대안적 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중 임의의 것, 또는 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중 임의의 것 (각각은 본원에 기재됨)은 피하로 환자에게 (예를 들어, 임상외에 의해) 투여되거나, 또는 이를 환자에게 투여한다.
- [0200] 실시양태 E1-E29, 및 그의 하위-실시양태를 포함한 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 방법은 1종 이상의 "추가 치료제"를 추가로 포함할 수 있다 (본원에 사용된 "추가 치료제"는 PD-1 길항제 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편 대비 추가 작용제를 지칭함). 추가 치료제는, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-CTLA4 항체 이외의 화학요법제, 생물요법제 (VEGF, EGFR, Her2/neu, VEGF 수용체, 다른 성장 인자 수용체, CD20, CD40, CD-40L, OX-40, 4-1BB, 및 ICOS에 대한 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 면역원성 작용제 (예를 들어, 약독화된 암성 세포, 종양 항원, 항원 제시 세포 예컨대 종양 유래 항원 또는 핵산으로 펄싱된 수지상 세포, 면역 자극 시토카인 (예를 들어, IL-2, IFN $\alpha$ 2, GM-CSF), 및 면역 자극 시토카인 예컨대 비제한적으로 GM-CSF를 코딩하는 유전자로 형질감염된 세포)일 수 있다.
- [0201] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 방법의 일부 실시양태에서, 방법은 추가 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정한 실시양태에서, 추가 치료제는 항-LAG3 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 항-GITR 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 항-TIGIT 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 항-CD27 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 한 실시양태에서, 추가 치료제는 IL-12를 발현하는 뉴캐슬병 바이러스 벡터이다. 추가 실시양태에서, 추가 치료제는 디나시클립이다.
- [0202] 화학요법제의 예는 알킬화제 예컨대 티오테파 및 시클로포스파미드; 알킬 술포네이트 예컨대 부술포, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리에틸올로멜라민을 포함한 에틸렌이민 및 메틸라멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 두오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CBI-TMI 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코디티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제 예컨대 에네딘 항생제 (예를 들어 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마II 및 칼리케아미신 phiII, 예를 들어 문헌 [Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)] 참조; 디네미신 A를 포함한 디네미신; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 에네딘 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신 (모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신 포함), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물 예컨대 메토타렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 폴산 유사체 예컨대 테노프테린, 메토타렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토포린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리

딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스타, 테스토락톤; 항부신제 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 폴산 보충제 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; 라족산; 리족신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라큐린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀; 클로람부실; 겐시타빈; 6-티오구아닌; 메트캅토피린; 메트트렉세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 카페시타빈; 및 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다. 또한 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬제, 예컨대 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조정제 (SERM), 예컨대 예를 들어 타목시펜, 랄록시펜, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 토레미펜 (파레스톤); 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예컨대 예를 들어 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메게스트롤 아세테이트, 엑세메스탄, 포르메스탄, 파드로졸, 보로졸, 레트로졸 및 아나스트로졸; 및 항안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; 및 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다.

- [0203] 추가의 치료제 (즉, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 램브롤리주맵) 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편에 더하여) 투여하는 단계를 포함하는 일부 실시양태에서, 조합 요법에서의 추가의 치료제는 작용제가 동일한 암을 치료하기 위해 단독요법으로서 사용되는 경우에 전형적으로 이용되는 것과 동일한 투여 요법 (용량, 빈도 및 치료 지속기간)을 사용하여 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 환자는 추가의 치료제가 단독요법으로서 사용되는 경우보다 조합 요법에서 더 적은 총량의 그러한 작용제, 예를 들어 더 적은 용량, 덜 빈번한 용량, 및/또는 더 짧은 치료 지속기간을 제공받는다.
- [0204] 조합 요법에서 추가의 치료제는 경구로, 종양내로, 또는 비경구로, 예를 들어 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 직장, 국소, 및 경피 투여 경로로 투여될 수 있다. 예를 들어, 조합 치료는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (이들 둘 다는 정맥내로 또는 피하로 투여될 수 있음), 뿐만 아니라 화학요법제 (이는 경구로 투여될 수 있음)를 포함할 수 있다.
- [0205] 본 발명의 조합 요법은 종양을 제거하기 위한 수술 전 또는 후에 사용될 수 있고, 방사선 요법 전에, 그 동안 또는 그 후에 사용될 수 있다. 본 발명의 조합 요법은 또한 환자의 종양이 절제불가능한 경우에 사용될 수 있다.
- [0206] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조합 요법은 이전에 생물요법제 또는 화학요법제로 치료받지 않은, 즉 치료-나이브인 환자에게 투여된다. 다른 실시양태에서, 조합 요법은 생물요법제 또는 화학요법제에 의한 선행 요법 후에 지속적인 반응을 달성하는데 실패한, 즉 치료를 경험한 환자에게 투여된다.
- [0207] 본 발명의 조합 요법은 촉진에 의해 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 영상화 기술, 예컨대 MRI, 초음파, 또는 CAT 스캔에 의해 발견되기에 충분히 큰 종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조합 요법은 적어도 약  $200 \text{ mm}^3$ ,  $300 \text{ mm}^3$ ,  $400 \text{ mm}^3$ ,  $500 \text{ mm}^3$ ,  $750 \text{ mm}^3$ , 또는 최대  $1000 \text{ mm}^3$ 의 치수를 갖는 진행 병기 종양을 치료하는데 사용된다.
- [0208] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조합 요법은 PD-L1을 발현하는 암을 갖는 인간 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, PD-L1 발현은 환자로부터 떼어낸 종양 샘플의 FFPE 또는 동결 조직 절편에 대한 IHC 검정에서 진단 항-인간 PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 사용하여 검출된다. 환자의 의사는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 의한 치료를 개시하기 전에 환자로부터 떼어낸 종양 조직 샘플에서 PD-L1 발현을 결정하기 위한 진단 시험을 지시할 수 있지만, 의사는 치료의 개시 후 임의의 시점에, 예컨대 예를 들어 치료 사이클의 완료 후에 제1 또는 후속 진단 시험을 지시할 수 있는 것으로 고려된다.
- [0209] 추가의 치료제의 투여량을 선택하는 것은 실체의 혈청 또는 조직 전환율, 증상의 수준, 실체의 면역원성, 및 치

료되는 개체에서의 표적 세포, 조직 또는 기관의 접근가능성을 포함한 여러 인자에 좌우된다. 추가의 치료제의 투여량은 허용되는 부작용 수준을 제공하는 양이어야 한다. 따라서, 각각의 추가의 치료제 (예를 들어, 생물요법제 또는 화학요법제)의 용량 및 투여 빈도는 부분적으로 특정한 치료제, 치료할 암의 중증도, 및 환자 특징에 좌우될 것이다. 항체, 시토카인, 및 소분자의 적절한 용량을 선택하는데 있어서의 지침이 이용가능하다. 예를 들어, 문헌 [Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY; Baert et al., (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom et al., (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon et al., (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz et al., (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh et al., (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky et al., (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602; Physicians' Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference, 57th Ed); Medical Economics Company; ISBN: 1563634457; 57th edition (November 2002)]을 참조한다. 적절한 투여 요법의 결정은 임상가에 의해, 예를 들어 치료에 영향을 미치는 것으로 관련 기술분야에 공지되어 있거나 추측되는, 또는 치료에 영향을 미치는 것으로 예측되는 파라미터 또는 인자를 사용하여 이루어질 수 있고, 이는 예를 들어 환자의 임상 병력 (예를 들어, 선행 요법), 치료될 암의 유형 및 병기, 및 조합 요법의 치료제 중 1종 이상에 대한 반응의 바이오마커에 좌우될 것이다.

- [0210] V. 조성물 및 키트
- [0211] 본 발명은 또한 항-PD-1 항체 (예를 들어, 펙브롤리주맵) 또는 그의 항원 결합 단편 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제의 투여량을 포함하는 조성물에 관한 것이며, 여기서 투여량은 약 400 mg이다. 항-PD-1 항체는, 예를 들어, CHO 세포에서 통상적인 세포 배양 및 회수/정제 기술을 사용하여 생산될 수 있다.
- [0212] 본 발명의 실시양태에서, 조성물은 약 pH 5.0 내지 pH 6.0의 히스티딘 완충제를 추가로 포함한다. 특정한 실시양태에서, 히스티딘은 약 10 mM의 농도로 존재한다.
- [0213] 본 발명의 실시양태에서, 조성물은 수크로스를 추가로 포함한다. 특정한 실시양태에서, 수크로스는 약 70 mg/mL의 농도로 존재한다.
- [0214] 본 발명의 실시양태에서, 조성물은 폴리소르베이트 80을 추가로 포함한다. 특정한 실시양태에서, 폴리소르베이트 80은 약 0.2 mg/mL의 농도로 존재한다.
- [0215] 일부 실시양태에서, 조성물은 10 mM 히스티딘, pH 5.5, 7% 수크로스, 0.02% 폴리소르베이트 80, 및 400 mg의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0216] 본 발명의 실시양태에서, 조성물은 액체이다.
- [0217] 대안적 실시양태에서, 조성물은 동결건조된다.
- [0218] 본 발명의 조성물에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기재된, 즉 본 발명의 상세한 설명의 섹션 II "본 발명에 유용한 PD-1 항체 및 항원 결합 단편"에 기재된 항체 및 항원 결합 단편 중 임의의 것 (예를 들어, 펙브롤리주맵)일 수 있다.
- [0219] 일부 실시양태에서, PD-1 길항제로서 항-PD-1 항체를 포함하는 조성물은 액체 제제로서 제공될 수 있거나, 또는 동결건조 분말을 사용 전에 멸균 주사용수로 재구성함으로써 제조될 수 있다. WO 2012/135408은 본 발명에 사용하기에 적합한 펙브롤리주맵을 포함하는 액체 및 동결건조된 의약의 제조를 기재한다.
- [0220] 일부 실시양태에서, 항-CTLA4 항체는 WO 2018/204343 (PCT/US2018/030420)에 기재된 바와 같이 제제화된다. 일부 실시양태에서, 항-CTLA4 항체 및 항-PD-1 항체는 WO 2018/204343에 기재된 바와 같이 공동-제제화된다.
- [0221] 본 발명은 또한 (a) 400 mg의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 및 (b) 본원에 기재된 암을 치료하는 방법 중 임의의 것에서 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하기 위한 키트에 관한 것이다.
- [0222] 본 발명은 또한 (a) 약 400 mg의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편, (b) 약 25 mg, 50 mg, 75 mg, 또는 100 mg의 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 (c) 본원에 기재된 암을 치료하는 방법 중 임의의 것에서 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CTLA 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하기 위한 키트에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 키트는 25 mg의 항-

CTLA4 항체를 포함한다. 한 실시양태에서, 키트는 50 mg의 항-CTLA4 항체를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 키트는 75 mg의 항-CTLA4 항체를 포함한다. 추가 실시양태에서, 키트는 100 mg의 항-CTLA4 항체를 포함한다.

[0223] 본 발명의 키트 중 임의의 것에서, PD-1 항체 또는 항원 결합 단편은 본 발명의 상세한 설명의 섹션 II "본 발명에 유용한 PD-1 항체 및 항원 결합 단편"에 기재된 항체 또는 항원-결합 단편 중 임의의 것일 수 있다. 추가로, 본 발명의 키트 중 임의의 것에서, CTLA4 항체 또는 항원 결합 단편은 본 발명의 상세한 설명의 섹션 III의 표제 "본 발명에 유용한 항-CTLA4 항체 및 항원 결합 단편"에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편 중 임의의 것일 수 있다.

[0224] 본 발명의 키트는 개별 용기 내의 항-PD-1 항체 또는 그의 항원-결합 단편 및 항-CTLA4 또는 그의 항원-결합 단편을 패키지 삽입물과 함께 제공할 수 있다. 본 발명의 키트는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 동일한 제제로 함께 (예를 들어, 공동-제제로서) 제공할 수 있다. 키트의 용기(들)는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 의약의 적어도 1회의 용량 (즉 약 400 mg) 및 항-CTLA4 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 의약의 적어도 1회의 용량 (예를 들어, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg)을 함유하고, 그에 함유된 의약(들)을 사용하여 암을 갖는 환자를 치료하는 것에 대한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물 또는 라벨을 함유한다. 용기는 동일하거나 상이한 형상 (예를 들어, 바이알, 시린지 및 병) 및/또는 재료 (예를 들어, 플라스틱 또는 유리)로 구성될 수 있다. 키트는 의약을 투여하는데 유용할 수 있는 다른 물질, 예컨대 희석제, 필터, IV 백 및 라인, 바늘 및 시린지를 추가로 포함할 수 있다. 키트의 일부 바람직한 실시양태에서, 지침서는 의약이 종양을 갖는 환자를 치료하는데 사용하기 위한 것으로 의도되며, 여기서 종양은 예를 들어 IHC 검정에 의하면 PD-L1을 발현하는 것이라는 것을 언급한다. 일부 실시양태에서, 종양은  $\geq 1\%$  PD-L1의 종양 비율 스코어 (TPS)를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 종양은  $\geq 50\%$  PD-L1의 TPS를 갖는다. PD-L1 TPS는 PD-L1을 발현하는 샘플 내 종양 세포의 수이다. 추가 실시양태에서, 종양은  $\geq 5\%$  PD-L1,  $\geq 10\%$  PD-L1,  $\geq 15\%$  PD-L1,  $\geq 20\%$  PD-L1,  $\geq 25\%$  PD-L1,  $\geq 30\%$  PD-L1,  $\geq 35\%$  PD-L1,  $\geq 40\%$  PD-L1, 또는  $\geq 45\%$  PD-L1의 TPS를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 환자의 종양은 PD-L1을  $\geq 10\%$ 의 CPS로 발현한다. 또 다른 실시양태에서, 환자의 종양은 PD-L1을  $\geq 5\%$ 의 CPS로 발현한다. 또 다른 실시양태에서, 환자의 종양은 PD-L1을  $\geq 1\%$ 의 CPS로 발현한다.

[0225] 하기 열거된 예시적인 구체적 실시양태를 포함한 본 발명의 이들 및 다른 측면은 본원에 함유된 교시로부터 명백할 것이다.

[0226] 일반적 방법

[0227] 분자 생물학에서의 표준 방법은 문헌 [Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2<sup>nd</sup> Edition, 2001 3<sup>rd</sup> Edition) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell (2001) Molecular Cloning, 3<sup>rd</sup> ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) Recombinant DNA, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA)]에 기재되어 있다. 표준 방법은 또한 박테리아 세포에서의 클로닝 및 DNA 돌연변이유발 (Vol. 1), 포유동물 세포 및 효모에서의 클로닝 (Vol. 2), 당접합체 및 단백질 발현 (Vol. 3), 및 생물정보학 (Vol. 4)을 기재한 문헌 [Ausbel, et al., (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vols.1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY]에서 나타난다.

[0228] 면역침전, 크로마토그래피, 전기영동, 원심분리, 및 결정화를 포함한 단백질 정제 방법이 기재되어 있다 (Coligan, et al., (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York). 화학적 분석, 화학적 변형, 번역후 변형, 융합 단백질의 생산, 단백질의 글리코실화가 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Coligan, et al., (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel, et al., (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) Products for Life Science Research, St. Louis, MO; pp. 45-89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) BioDirectory, Piscataway, N.J., pp. 384-391] 참조). 폴리클로날 및 모노클로날 항체의 생산, 정제, 및 단편화가 기재되어 있다 (Coligan, et al., (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow and Lane (1999) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Harlow and Lane, 상기 문헌). 리간드/수용체 상호작용을 특징화하기 위한 표준 기술이 이용가능하다 (예를 들어, 문헌 [Coligan, et al., (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 4, John Wiley, Inc., New York] 참조).

- [0229] 모노클로날, 폴리클로날, 및 인간화 항체가 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Sheperd and Dean (eds.) (2000) Monoclonal Antibodies, Oxford Univ. Press, New York, NY; Kontermann and Dubel (eds.) (2001) Antibody Engineering, Springer-Verlag, New York; Harlow and Lane (1988) Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243; Carpenter, et al., (2000) J. Immunol. 165:6205; He, et al., (1998) J. Immunol. 160:1029; Tang et al., (1999) J. Biol. Chem. 274:27371-27378; Baca et al., (1997) J. Biol. Chem. 272:10678-10684; Chothia et al., (1989) Nature 342:877-883; Foote and Winter (1992) J. Mol. Biol. 224:487-499]; 미국 특허 번호 6,329,511 참조).
- [0230] 인간화에 대한 대안은 파지 상에 디스플레이된 인간 항체 라이브러리 또는 트랜스제닉 마우스의 인간 항체 라이브러리를 사용하는 것이다 (Vaughan et al., (1996) Nature Biotechnol. 14:309-314; Barbas (1995) Nature Medicine 1:837-839; Mendez et al., (1997) Nature Genetics 15:146-156; Hoogenboom and Chames (2000) Immunol. Today 21:371-377; Barbas et al., (2001) Phage Display: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay et al., (1996) Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin et al., (1999) Nature Biotechnol. 17:397-399).
- [0231] 항원의 정제는 항체의 생성에 필수적이지 않다. 동물은 관심 항원을 보유하는 세포로 면역화될 수 있다. 이어서, 면역화 동물로부터 비장세포가 분리될 수 있고, 비장세포를 골수종 세포주와 융합시켜 하이브리도마를 생산할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Meyard et al., (1997) Immunity 7:283-290; Wright et al., (2000) Immunity 13:233-242; Preston et al., 상기 문헌; Kaithamana et al., (1999) J. Immunol. 163:5157-5164] 참조).
- [0232] 항체는, 예를 들어, 소형 약물 분자, 효소, 리포솜, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)에 접합될 수 있다. 항체는 치료, 진단, 키트 또는 다른 목적을 위해 유용하고, 예를 들어, 염료, 방사성동위원소, 효소 또는 금속, 예를 들어, 콜로이드성 금에 커플링된 항체를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Le Doussal et al., (1991) J. Immunol. 146:169-175; Gibellini et al., (1998) J. Immunol. 160:3891-3898; Hsing and Bishop (1999) J. Immunol. 162:2804-2811; Everts et al., (2002) J. Immunol. 168:883-889] 참조).
- [0233] 형광 활성화 세포 분류 (FACS)를 포함한, 유동 세포측정을 위한 방법이 이용가능하다 (예를 들어, 문헌 [Owens, et al., (1994) Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; Givan (2001) Flow Cytometry, 2<sup>nd</sup> ed.; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) Practical Flow Cytometry, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ] 참조). 예를 들어 진단 시약으로서 사용하기 위한, 핵산 프라이머 및 프로브를 포함한 핵산, 폴리펩티드 및 항체를 변형시키는데 적합한 형광 시약이 이용가능하다 (Molecular Probes (2003) Catalogue, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) Catalogue, St. Louis, MO).
- [0234] 면역계의 조직학의 표준 방법이 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Muller-Harmelink (ed.) (1986) Human Thymus: Histopathology and Pathology, Springer Verlag, New York, NY; Hiatt, et al., (2000) Color Atlas of Histology, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA; Louis, et al., (2002) Basic Histology: Text and Atlas, McGraw-Hill, New York, NY] 참조).
- [0235] 예를 들어, 항원 단편, 리더 서열, 단백질 폴딩, 기능적 도메인, 글리코실화 부위, 및 서열 정렬을 결정하기 위한 소프트웨어 패키지 및 데이터베이스가 이용가능하다 (예를 들어, 진뱅크 벡터 NTI(GenBank, Vector NTI)® 스위트 (인포맥스, 인크.(Informax, Inc.), 메릴랜드주 베테스다); GCG 위스콘신 패키지 (엑셀리스, 인크.(Accelrys, Inc.), 캘리포니아주 샌디에고); 데사이퍼(DeCypher)® (타임로직 코퍼레이션.(TimeLogic Corp.), 네바다주 크리스탈 베이); 문헌 [Menne, et al., (2000) Bioinformatics 16: 741-742; Menne, et al., (2000) Bioinformatics Applications Note 16:741-742; Wren, et al., (2002) Comput. Methods Programs Biomed. 68:177-181; von Heijne (1983) Eur. J. Biochem. 133:17-21; von Heijne (1986) Nucleic Acids Res. 14:4683-4690] 참조).
- [0236] 본원에 언급된 모든 공개는 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 방법론 및 물질을 기재하고 개시할 목적으로 참조로 포함된다.
- [0237] 첨부 도면을 참조하여 본원에 본 발명의 상이한 실시양태를 기재하였지만, 본 발명이 그러한 정확한 실시양태로 제한되지 않고, 첨부된 청구범위에 규정된 바와 같은 본 발명의 범주 또는 취지를 벗어나지 않으면서 관련 기술

분야의 통상의 기술자에 의해 그 안에서 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0238] 실시예 1

[0239] 모델링 및 시뮬레이션을 사용한 평가에 기초한 다중 종양 유형에 걸친 캄브롤리주맙에 대한 6주마다 (Q6W)의 투여 스케줄

[0240] 현재 다발성 암 적응증에서의 사용에 대해 승인된 항-PD-1 체크포인트 억제제인 캄브롤리주맙은 200 mg 또는 2 mg/kg Q3W의 용량으로 투여하는 경우에 안전성 및 효능을 입증하였다. 대안적인 연장된 투여 요법은 환자 및 처방자 둘 다에게 편리성 및 유연성의 이점을 제공할 것이다. 효능 및 안전성 둘 다에 대한 캄브롤리주맙 약동학 (PK) 및 노출 (농도)-반응 (E-R) 관계의 강건한 특징화는 캄브롤리주맙에 대한 대안적 투여 요법을 뒷받침하기 위한 모델-기반 접근법의 사용을 가능하게 한다.

[0241] PK 정상 상태가 달성된 후, 노출과 승인된 Q3W (200 mg 및 2 mg/kg) 요법을 매칭시켜 캄브롤리주맙의 Q6W 스케줄을 위한 용량을 선택하였고; E-R의 지식에 기초하여 요법들 사이의 효능 및 안전성을 가교시켰다. 모든 대상체에서 정상 상태를 보장하기 위해, 다중 종양 유형에 걸쳐 PK가 충분히 기재된 캄브롤리주맙의 확립된 집단 PK 모델을 (시간 의존성 제거와 함께) 사용하여 PK 노출을 투여 24주까지 시뮬레이션하였다. 정상 상태에서의 노출 측정치, AUC<sub>ss</sub> 또는 시간-평균 농도 (C<sub>avg,ss</sub>) 및 최저 농도 (C<sub>min,ss</sub>)를 사용하여 효능을 가교시키고, 요법들 사이에서 비교하였다. 정상 상태에서의 예측 피크 농도 (C<sub>max,ss</sub>)가 10 mg/kg Q2W의 최대 임상적으로 투여된 및 잘-허용된 용량의 것 미만임을 보장함으로써 Q6W 스케줄에서의 캄브롤리주맙의 안전성 프로파일을 가교시켰다.

[0242] 400 mg Q6W의 투여 후 캄브롤리주맙의 PK는 승인된 200 mg Q3W 및 2 mg/kg Q3W 투여 요법에서의 PK와 유사한 프로파일을 따를 것으로 예측된다 (도 4 참조). 요법들간에 비교한 노출 측정치를 표 4에 요약한다. 200 mg Q3W에서 달성된 것과 비교하여 유사한 예측 노출 (C<sub>avg,ss</sub> 또는 AUC<sub>ss</sub>, 기하 평균 (GM) ~1% 더 높음)에 기초하여 캄브롤리주맙의 400 mg Q6W 투여 요법을 선택하였다 (도 3 참조). 1% 미만의 대상체가 200 mg Q3W 및 2 mg/kg Q3W에서의 것과 비교하여 더 낮은 C<sub>min,ss</sub>를 갖는 것으로 예측되었다 (도 3). 400 mg Q6W에 대해 예측된 C<sub>max,ss</sub>는 10 mg/kg Q2W에 의해 달성된 것보다 훨씬 낮았고 (GM ~65% 더 낮음), 다중 종양 유형에 걸쳐 허용되는 안전성을 갖는 것으로 제시되었다 (도 2 참조). 임상적으로 시험된 용량에서 캄브롤리주맙에 대한 유사한 노출 프로파일 및 확립된 균일한 E-R 관계를 고려하면, 400 mg Q6W에 의해 달성되는 임상 결과는 종양 유형에 걸쳐 200 mg Q3W에 의한 것과 유사할 것으로 예상된다.

[0243] 본원에 사용된 모델링 및 시뮬레이션 접근법에 기초하여, 캄브롤리주맙에 대한 400 mg Q6W 투여 요법은 승인된 200 mg Q3W 및 2 mg/kg 투여 요법과 유사한 PK 노출을 발생시킬 것으로 예상된다. PK 시뮬레이션은 캄브롤리주맙 노출의 면에서 - 400 mg Q6W에서의 투여 구간에 걸친 평균 농도 (C<sub>avg</sub>) (또는 곡선하 면적 [AUC])가 승인된 200 mg Q3W 용량에서의 것과 유사하며, 따라서 투여 요법간에 효능을 가교시킨다는 것을 입증한다. 400 mg Q6W에서의 최저 농도 (C<sub>min</sub>)는 일반적으로 환자의 대다수 (>99%)에서 2 mg/kg 또는 200 mg Q3W에 의해 달성된 것의 범위 내였다. 400 mg Q6W에서의 피크 농도 (C<sub>max</sub>)는 10 mg/kg Q2W의 가장 높은 임상 시험 용량에 대한 C<sub>max</sub>보다 훨씬 낮았고, 이는 400 mg Q6W에 대한 안전성 프로파일이 캄브롤리주맙의 확립된 안전성 프로파일과 대등할 것이라는 것을 뒷받침한다. 캄브롤리주맙에 대한 노출-반응 (E-R)은 적응증에 걸쳐 균일한 것으로 입증되었고, 흑색종 및 NSCLC에서의 OS 예측은 400 mg Q6W에서의 효능이, 유사한 노출을 고려하면, 200 mg 또는 2 mg/kg Q3W에서의 효능과 유사할 것으로 예상되고; 따라서 400 mg Q6W는 적응증에 걸쳐 효과적인 것으로 예상된다는 것을 입증한다.

[0244] 표 4. 시뮬레이션에 기초한 400 mg Q6W 투여 요법에 대한 펌브롤리주맙 PK 노출 측정치의 요약

| 대안적 투여 요법                                          | Q6W 400 mg |
|----------------------------------------------------|------------|
| <b>Cavg,ss</b>                                     |            |
| 200 mg Q3W 대비,<br>정상 상태에서의 GM의 % 차이                | 0.7%       |
| <b>Cmin,ss</b>                                     |            |
| 2 mpk Q3W 대비,<br>정상 상태에서의 GM의 % 차이                 | -12.6%     |
| 정상 상태에서의 200 mg 및 2 mpk Q3W에 대한 범위<br>하한치 미만의 환자 % | < 1%       |
| <b>Cmax,ss</b>                                     |            |
| 10 mpk Q2W 대비,<br>정상 상태에서의 GM의 % 차이                | -65.6%     |

[0245]

[0246]

실시예 2

[0247]

진행성 흑색종을 갖는 참여자에서 400 mg 펌브롤리주맙 Q6W의 정맥내 주입의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 펌브롤리주맙의 1상 무작위 임상 연구

[0248]

본 연구는 6주마다 (Q6W) 투여되는 경우의 펌브롤리주맙의 약동학 (PK), 안전성 및 내약성을 평가하기 위해 설계된다. 100명의 참여자의 코호트에 400 mg 펌브롤리주맙을 Q6W로 제공한다. 이러한 참여자 코호트로부터 PK, 효능, 및 안전성 데이터를 수집한다. 진행성 흑색종을 갖는 적어도 18세의 남성/여성 참여자가 연구에 등록된다. 연령, 성별 또는 다른 특징에 기초한 계층화는 본 연구에서 사용되지 않는다.

[0249]

참여자에게 사이클 1에서 18까지 400 mg 펌브롤리주맙 Q6W의 IV 주입을 제공한다. 이들 참여자로부터 PK, 효능, 및 안전성 데이터를 수집한다. 결과는 Q6W 투여시 펌브롤리주맙의 예비 PK, 효능, 및 안전성 데이터를 제공한다. 펌브롤리주맙 임상 약리학 및 그의 잘 확립된 E-R 프로파일의 강력한 이해에 기초하여, 이러한 투여 스케줄 변화는 200 mg Q3W 펌브롤리주맙에 승인된 모든 치료 환경 (단독요법 및 다른 작용제와 조합된 것 포함)에서 유사한 효능 및 안전성을 생성할 것으로 예상된다. 따라서, 400 mg Q6W 요법은, 모델링 및 시뮬레이션 분석에 기초하면 펌브롤리주맙의 임상 용도에서 덜 빈번한 투여 요법으로서, 200 mg Q3W와 유사한 이익-위험 프로파일을 가질 것이다 (실시예 1 참조).

[0250]

연구 설계

[0251]

진행성 흑색종을 갖는 참여자에서의 펌브롤리주맙의 무작위화, 교차, 다기관, 개방-표지, 안전성 연구인 본 연구를 우수 임상 관리기준 (GCP)을 준수하여 수행한다. 이러한 1상 연구는 절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 참여자에서 수행된다. 치료 기간은 최대 18회 사이클 (대략 2년) 동안 42일마다 계속된다. 치료는 참여자가 치료로부터 이익을 얻고 질환 진행을 갖지 않거나 또는 연구 철회의 임의의 기준을 충족시키지 않는 한 계속될 것이다. 보다 상세하게, 연구는 (1) 참여자가 연구에 적극적인 것을 보장하기 위한 최대 28-일 지속기간의 스크리닝 기간 및 (2) 펌브롤리주맙에 의한 대략 104주 치료의 개입 기간으로 이루어진다. 참여자는 최대 18 사이클 동안 Q6W로 30분에 걸쳐 IV 주입을 통해 펌브롤리주맙을 제공받고, (3) 참여자가 30일 동안 AE 및 90일 (참여자가 새로운 항암 요법을 개시하는 경우 30일) 동안 심각한 유해 사건 (SAE)에 대해 모니터링되는 추적 기간이 이어진다. 치료 중단 시점에 AE가 진행 중인 참여자는 해소될 때까지, 안정화될 때까지, 사건이 달리 설명될 때까지, 또는 참여자가 추적 소실될 때까지 추적된다.

[0252]

방사선촬영상 질환 진행 이외의 이유로 중단된 참여자는 질환 진행이 RECIST 1.1에 따라 방사선촬영상 문서화되고, 임상적으로 적절한 경우, iRECIST에 따라 현장에서 확인될 때까지, 비-연구 암 치료가 개시될 때까지, 동의 철회시까지, 추적 소실될 때까지, 또는 연구 종료시까지 질환 상태에 대해 치료후 추적 영상화를 받는다. 모든 참여자는 사망시까지, 참여자의 동의 철회시까지, 추적 소실될 때까지 또는 연구 종료시까지 생존 추적 기간 동안 전체 생존에 대해 전화로 추적된다.

[0253]

본 연구에 등록된 모든 참여자는 진행성 흑색종의 진단을 가질 것이다. 본 연구의 결과는 Q6W 투여 요법으로 투여될 때 펌브롤리주맙의 PK 특징에 대한 이해에 기여할 것이다. 임상시험용 전신 항암 치료를 평가하기 위해

통상적으로 사용되는 안전성 파라미터에는 유해 사건 (AE)/심각한 유해 사건 (SAE)의 발생률, 인과율, 및 결과; 및 활력 징후 및 실험실 값에서의 변화를 포함하나 이에 제한되지는 않는 것이 안전성 중점으로서 포함된다. AE는 국립 암 연구소 유해 사건에 대한 통상 용어 기준 [NCI CTCAE] 버전 4.0)에 의해 정의된 바와 같이 평가될 것이다.

[0254] 본 시험의 목적은 IV 주입 Q6W로서 투여 후의 펄브롤리주맙의 PK 프로파일을 특징화하기 위한 것이다. PK 데이터는 모든 참여자가 사이클 5를 완료한 후에 분석된다. PK 파라미터는 AUC, Cmax, 및 Cmin을 포함한다. 항암물 항체 (ADA)의 형성은 치료 용량에서 약물 노출을 잠재적으로 혼동시킬 수 있고, 후속 주입-관련 독성을 프라이밍할 수 있다. 각각의 사이클 1, 2, 4, 및 5의 시작 시 펄브롤리주맙에 대한 항암물 항체 반응을 결정한다. 펄브롤리주맙의 노출에 대한 ADA의 존재의 임의의 영향을 연구한다.

[0255] 이러한 연구는 1차 중점으로서 맹검 독립적 중앙기관 검토 (BICR)에 의해 평가된 바와 같은 RECIST 1.1 기준에 기초한 ORR을 사용한다. 객관적 반응률은, 특히 효과의 크기가 크고 요법이 허용되는 위험/이익 프로파일을 갖는 경우에, 새로운 항신생물 요법의 우월성을 입증하는 후기 연구에 대한 임상 이익의 허용되는 척도이다. 영상을 영상화 CRO (iCRO)에 제출하고 치료 배정에 대해 맹검인 독립적 중앙기관 검토에 의해 판독하여 반응 평가에서의 편향을 최소화한다.

[0256] 전체 생존 (OS)은 2차 중점이고, 무작위화된 임상 연구에서 새로운 항신생물 요법의 우월성을 입증하기 위한 황금 표준으로서 인식되어 왔다. RECIST 1.1은 효능 측정을 위해 영상을 평가할 때 BICR에 의해 사용되고, 적격성을 결정할 때 지역 현장에서 사용된다. 미국 식품 의약품국 및 유럽 의약품청의 참여와 더불어 산업계 및 학계 전문가가 투입된 RECIST 작업 그룹에 의해 면역-기반 치료제에 대한 개정된 RECIST 1.1 (iRECIST) 평가가 개발되고 공개되었다. 표적 병변의 1차원적 측정, 비-표적 병변의 정성적 평가, 및 반응 카테고리는 RECIST 1.1에 의해 진행이 관찰될 때까지 RECIST 1.1과 동일하다. 그러나, 참여자가 임상적으로 안정하면, 방사선촬영상 진행을 확인하기 위해 추가의 영상화를 수행할 수 있다. iRECIST는 중앙 반응 및 진행을 평가하고 치료 결정을 내리기 위해서뿐만 아니라 명시된 탐색적 효능 분석을 수행하기 위해 조사자에 의해 사용된다.

[0257] 포함 기준

[0258] 참여자는 모든 하기 기준이 적용되는 경우에만 연구에 포함되기에 적격이다:

[0259] • 참여자는 진행성 흑색종의 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 진단을 갖는다.

[0260] • 참여자는 국부 요법에 적용가능하지 않은, 미국 암 연합 위원회 (AJCC) 병기결정 시스템에 따른 절제불가능한 III기 또는 IV기 흑색종을 갖는다.

[0261] • 참여자는 다음과 같은 경우를 제외하고 진행성 또는 전이성 질환에 대해 치료받지 않았다: BRAF V600 돌연변이체 흑색종은 표준 관리 표적화 요법 (예를 들어, BRAF/MEK 억제제, 단독 또는 조합)을 받을 수 있고, 본 연구에 적격일 수 있음.

[0262] • 선행 보조 또는 신보조 흑색종 요법은 그것이 무작위화의 적어도 4주 전에 완료되었고 모든 관련 AE가 기준선으로 되돌아갔거나 또는 안정화되었다면 (가장 최근의 선행 요법의 독성 효과(들)의 등급 1 이하로의 해소 [탈모증 제외]) 허용된다. 대상체가 대수술 또는 >30 Gy의 방사선 요법을 받은 경우, 이들은 독성 및/또는 개입 합병증으로부터 회복되어야 한다.

[0263] 여성 참여자는 임신하지 않았고, 모유수유 중이 아니고, 치료 기간 동안 및 적어도 120일 동안 구체적 피임 안내를 따를 것을 동의한 경우 또는 사전 동의를 제공한 경우에 참여하는데 적격이다.

[0264] 참여자는 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 0 (완전히 활동적, 제한 없이 모든 질환-전 수행을 행할 수 있음) 또는 1 (신체적으로 격렬한 활동은 제한되지만, 보행 및 가볍거나 정적인 속성의 일, 예를 들어 가벼운 집안 일, 사무 일은 수행할 수 있음)을 가져야 하고, 표 5에 규정된 바와 같은 충분한 기관 기능을 가져야 한다. 시편은 연구 개입의 시작 전 72시간 내에 수집된다.

[0265] 표 5. 충분한 기관 기능 실험실 값

| 계                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 실험실 값                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 혈액                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                 |
| 절대 호중구 계수 (ANC)                                                                                                                                                                                                                                                                         | $\geq 1500/\mu\text{L}$                                                                                         |
| 혈소판                                                                                                                                                                                                                                                                                     | $\geq 100\,000/\mu\text{L}$                                                                                     |
| 헤모글로빈                                                                                                                                                                                                                                                                                   | $\geq 9.0\text{ g/dL}$ 또는 $\geq 5.6\text{ mmol/L}^1$                                                            |
| 신장                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                 |
| 크레아티닌 또는<br>측정된 또는 계산된 <sup>2</sup> 크레아티닌<br>클리어런스<br>(크레아티닌 또는 CrCl 대신 GFR을<br>또한 사용할 수 있음)                                                                                                                                                                                            | $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 또는<br>$\geq 30\text{ mL/분}$ , 크레아티닌 수준이 $>1.5 \times$<br>임상시험 ULN인 참여자의 경우         |
| 간                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                 |
| 총 빌리루빈                                                                                                                                                                                                                                                                                  | $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 또는 직접 빌리루빈 $\leq \text{ULN}$ , 총<br>빌리루빈 수준이 $>1.5 \times \text{ULN}$ 인 참여자의<br>경우 |
| AST (SGOT) 및 ALT (SGPT)                                                                                                                                                                                                                                                                 | $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ ( $\leq 5 \times \text{ULN}$ , 간 전이를 갖는<br>참여자의 경우)                                |
| 응고                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                 |
| 국제 정규화 비 (INR) 또는 프로트롬빈<br>시간 (PT)<br>활성화 부분 트롬보플라스틴 시간<br>(aPTT)                                                                                                                                                                                                                       | $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ , PT 또는 PTT가 항응고제의<br>의도된 사용의 치료 범위 내인 한<br>참여자가 항응고 요법을 받지 않은 경우                  |
| <sup>1</sup> 마지막 2주 내 에리트로포이에틴 의존의 부재 하 및 충전된 적혈구 (pRBC) 수혈의<br>부재 하에서 기준이 충족되어야 함.<br><sup>2</sup> 크레아티닌 클리어런스 (CrCl)는 임상시험 표준에 따라 계산되어야 함.<br>ALT (SGPT)=알라닌 아미노트랜스퍼라제 (혈청 글루탐산 피루브산 트랜스아미나제);<br>AST (SGOT)=아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (혈청 글루탐산 옥살로아세트산<br>트랜스아미나제); GFR=사구체 여과율; ULN=정상 상한치. |                                                                                                                 |

[0266]

[0267] 배제 기준

[0268] 하기 기준 중 임의의 것이 적용되면 참여자는 연구로부터 배제된다:

[0269] • 참여자는 무작위화 또는 치료 할당 전 72시간 내에 소변 임신 검사가 양성인 가임 여성 (WOCBP)이다. 소변  
검사가 양성이거나, 또는 음성으로서 확증될 수 없다면, 혈청 임신 검사가 필요하다.

[0270] • 참여자는 절제불가능한 또는 전이성 흑색종에 대한 선행 전신 치료를 받았다 (상기 기재된 포함 기준에 언급  
된 것은 제외).

[0271] • 참여자는 항-PD-1, 항-PD-L1, 또는 항-PD-L2 또는 또 다른 자극 또는 공동-억제 T-세포 수용체 (예를 들어,  
OX-40 및 CD137)에 대해 지시된 작용제 또는 보조 세팅에서 허용되는 항-CTLA-4 이외의 다른 체크포인트 경로를  
특이적으로 표적화하는 임의의 다른 항체 또는 약물을 사용한 선행 요법을 받았다.

[0272] • 참여자는 연구 치료의 시작 2주 내에 선행 방사선요법을 받았다. 참여자는 모든 방사선-관련 독성으로부터  
회복되어야 하고, 코르티코스테로이드를 필요로 하지 않고, 방사선 폐장염을 갖지 않아야 한다.

[0273] • 참여자는 연구 약물의 제1 용량 전 30일 내에 생백신을 제공받았다. 생백신의 예는 하기: 홍역, 볼거리, 풍  
진, 바리셀라/조스터 (수두), 황열, 광견병, 바실루스 칼메트-게랭 (BCG), 및 장티푸스 백신을 포함하나, 이에

제한되지는 않는다. 주사용 계절성 인플루엔자 백신은 일반적으로 사멸 바이러스 백신이고, 허용되지만; 비강 내 인플루엔자 백신 (예를 들어 플루미스트(FluMist)®)은 생 약독화 백신이고, 허용되지 않는다.

- [0274] • 참여자는 임상시험용 작용제 연구에 현재 참여 중이거나, 참여했거나, 또는 연구 개입의 제1 용량 전 4주 내에 임상시험용 장치를 사용하였다.
- [0275] • 참여자는 면역결핍 진단을 받았거나, 또는 연구 약물의 제1 용량 전 7일 내에 만성 전신 스테로이드 요법 (1일 10 mg를 초과하는 프레드니손 당량의 투여로) 또는 임의의 다른 형태의 면역억제 요법을 받고 있다.
- [0276] • 참여자는 지난 2년 내에 진행되거나 적극 치료를 필요로 하는 공지된 추가의 악성종양을 갖는다. 주: 잠재적 치유 요법을 받은 피부의 기저 세포 암종, 피부의 편평 세포 암종, 또는 상피내 암종 (예를 들어, 상피내 유방 암종, 자궁경부암)을 갖는 참여자는 배제되지 않는다.
- [0277] • 참여자는 공지된 활성 CNS 전이 및/또는 암종성 수막염을 갖는다. 이전에 치료받은 뇌 전이를 갖는 참여자는, 이들이 반복 영상화에 의해 적어도 4주 동안 방사선학상 안정하고 (즉, 진행의 증거가 없고) (주: 반복 영상화는 연구 스크리닝 동안 수행되어야 함), 임상적으로 안정하고, 연구 개입의 제1 용량 전 적어도 14일 동안 스테로이드 치료를 필요로 하지 않는 한, 참여할 수 있다.
- [0278] • 참여자는 펩브롤리주맙 및/또는 그의 부형제 중 임의의 것에 대해 중증 과민증 ( $\geq$  등급 3)을 갖는다.
- [0279] • 참여자는 안구 흑색종을 갖는다.
- [0280] • 참여자는 과거 2년 내에 전신 치료를 필요로 하는 활성 자가면역 질환을 갖는다 (즉, 질환 조절제, 코르티코스테로이드 또는 면역억제 약물을 사용하는 것에 의함). 대체 요법 (예를 들어, 부신 또는 뇌하수체 기능부전에 대한 티록신, 인슐린, 또는 생리학적 코르티코스테로이드 대체 요법)은 전신 치료의 형태로 간주되지 않고 허용된다.
- [0281] • 참여자는 스테로이드를 필요로 하는 (비-감염성) 폐장염 병력을 갖거나 현재 폐장염을 갖고 있다.
- [0282] • 참여자는 전신 요법을 필요로 하는 활성 감염을 갖는다.
- [0283] • 참여자는 공지된 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염의 병력을 갖는다.
- [0284] • 참여자는 공지된 B형 간염 병력 (B형 간염 표면 항원 [HBsAg] 반응성으로서 정의됨) 또는 공지된 활성 C형 간염 바이러스 (HCV RNA [정성적]가 검출된 것으로서 정의됨) 감염을 갖는다.
- [0285] • 참여자는 연구 결과를 혼동시킬 수 있거나, 연구의 전체 기간 동안 참여자의 참여를 방해할 수 있거나, 또는 치료 조사자의 의견상 참여자의 참여가 최선의 이익을 위한 것이 아닌 임의의 상태, 요법, 또는 실험실 이상의 이력 또는 현재의 증거를 갖는다.
- [0286] • 참여자는 연구 요건에의 협조를 방해할 공지된 정신 또는 물질 남용 장애를 갖는다.
- [0287] • 참여자는 스크리닝 방문에서 시작하여 연구 개입의 마지막 용량 후 120일에 걸쳐 계획된 연구 기간 내에 임신하였거나 모유수유 중이거나 또는 임신 또는 아버지가 될 것이 예상된다.
- [0288] 연구 개입의 중단 및 참여자 철회
- [0289] 연구 개입의 중단은 연구 철회를 나타내지 않는다. 연구 개입 중단 이후의 임상 사건에 대한 특정 데이터가 연구에 중요할 수 있기 때문에, 참여자가 연구 개입이 중단된 경우에도 참여자의 마지막 스케줄링된 추적까지 이를 수집하여야 한다. 따라서, 프로토콜-명시된 치료 기간을 완료하기 전에 연구 개입이 중단된 모든 참여자는 여전히 계속해서 연구에 참여할 것이다.
- [0290] 참여자는 임의의 이유로 임의의 시점에 연구 개입이 중단될 수 있거나, 또는 조사자가 임의의 바람직하지 않은 효과가 발생할 것으로 판단하여 연구 개입에서 뺄 수 있다. 또한, 참여자는 조사자에 의해, 연구 개입이 부적절한 경우, 연구 계획에 위배되는 경우, 또는 관리 및/또는 다른 안전성의 이유로 연구 개입이 중단될 수 있다.

- [0291] 참여자는 하기 이유 중 임의의 것의 경우에는 연구 개입이 중단되어야 하지만, 계속해서 연구에서 모니터링된다:
- [0292] \* 참여자 또는 참여자의 법률상 허용되는 대리인이 연구 개입 중단을 요청한다.
- [0293] \* 참여자는 연속 12주 초과 동안 연구 개입 투여가 중단되거나, 또는 3회 누적 용량이 누락되었다.
- [0294] \* 참여자는 조사자의 견해상, 참여자가 연구 개입의 계속적 투여로부터 불필요한 위험에 놓이게 되는 의학적 상태 또는 개인적 상황을 갖는다.
- [0295] \* 참여자는 확진된 양성 혈청 임신 검사를 갖는다.
- [0296] \* 참여자는 확진된 방사선촬영상 질환 진행을 갖는다.
- [0297] \* 참여자는 적극 치료를 필요로 하는 임의의 악성종양의 임의의 진행 또는 재발, 또는 또 다른 악성종양의 임의의 발생을 갖는다.
- [0298] \* 참여자는 허용되지 않는 유해 경험을 갖는다.
- [0299] \* 참여자는 치료의 추가의 투여를 막는 상기 언급된 바와 같은 또 다른 악성종양 이외의 병발 질병을 갖는다.
- [0300] \* 조사자가 치료를 중단하기로 결정한다.
- [0301] \* 참여자는 재발성 등급 2 폐장염을 갖는다.
- [0302] \* 참여자는 펄브롤리주맵에 의한 35회의 치료 (대략 2년)를 완료하였다.
- [0303] 참여자 또는 참여자의 법률상 허용되는 대리인이 연구로부터 동의를 철회한다면 참여자는 연구에서 철회된다. 참여자가 연구를 철회한 경우에, 참여자는 더 이상 연구 치료를 받지 않거나 또는 스케줄링된 프로토콜 방문을 따르지 않을 것이다.
- [0304] 사전 동의
- [0305] 조사자 또는 의학적으로 검증된 피지명자는 각각의 잠재적 참여자 또는 각각의 참여자의 법률상 허용되는 대리인으로부터 임상 연구에의 참여 전에 문서화된 동의를 받는다. 연구 동안 참여자의 상태 (예를 들어, 주요 요건 중 건강 또는 연령)에 변화가 있다면, 조사자 또는 의학적으로 검증된 피지명자는 대신하는 적절한 동의를 확보한다.
- [0306] 효능/평가
- [0307] 종양 평가는 모든 공지된 또는 의심되는 질환 부위를 포함한다. 영상화는 기준선에서의, 및 질환 진행 또는 뇌 전이가 의심되는 경우에 흉부, 복부, 및 골반 컴퓨터 단층촬영 (CT) 또는 자기 공명 영상화 (MRI)를 포함할 수 있다. 종양 영상화는 CT에 의해 획득하는 것이 매우 바람직하다. 흉부, 복부 및 골반의 경우에, 아이오딘화 조영제에 의한 CT가 금지되는 경우, 또는 지역 실무상 지시되는 경우 조영-증강 MRI가 사용될 수 있다. 뇌의 경우에, MRI가 매우 바람직한 영상화 양식이다.
- [0308] 동일한 영상화 양식 기술 (이상적으로 동일한 스캐너, 및 조영제의 일관된 사용)이 연구 전반에 걸쳐 참여자에서 사용된다. 영상화 기술의 일관된 사용은 기존 및 새로운 종양 부담의 평가의 재현성을 최적화하고, 반응 또는 진행의 평가의 정확도를 개선시키는데 도움을 줄 것이다. 모든 연구 참여자에 대한 모든 스케줄링된 영상은 조사자에 의해 질환 진행에 대해 검토된다. 또한, 질환 진행을 결정하기 위해 스케줄링되지 않은 시점에 수득한 영상 (다른 양식을 통해 수득한 것 포함) (뿐만 아니라 다른 이유로 수득하였지만 조사자 평가에 기초하여 방사선학적 진행을 포획한 영상화)을 또한 연구 현장에서 파일링한다.
- [0309] 스크리닝 시 BICR에 의한 RECIST 1.1에 기초한 측정가능한 질환의 확인은 참여자 적격성을 결정하는데 사용될 것이다. 참여자의 영상화가 RECIST 1.1에 따라 표적 병변으로서 선택하는데 적절한 적어도 1개의 병변을 보여준다고 BICR이 확인하는 것이 참여자 할당 전에 요구된다.
- [0310] 초기 종양 영상화

- [0311] 스크리닝에서의 초기 종양 영상화를 제1 용량일 전 28일 내에 수행한다. 스크리닝 평가에는 치료의 제1사이클 제1일 후에 수득한 임의의 영상화는 포함되지 않는다. 현장 연구 팀은 참여자가 RECIST 1.1에 따른 측정가능한 질환을 갖는지 확인하기 위해 스크리닝 영상을 검토한다. 기존 전이의 안정성을 문서화하기 위해 뇌 영상화를 수행할 경우, 가능하다면 MRI를 사용한다. MRI가 의학상 금기되면, 조영제를 사용하는 CT가 허용되는 대안이다.
- [0312] 연구 동안의 종양 영상화
- [0313] 제1 연구-중 영상화 평가는 제1 용량일로부터 12주째 (84일  $\pm$  7일)에 수행된다. 임상적으로 지시되는 경우, 후속 종양 영상화가 9주마다 (63일  $\pm$  7일) 또는 보다 빈번하게 수행된다. 52주 후 (365일  $\pm$  7일), 여전히 치료 중인 참여자는 영상화가 12주마다 (84일  $\pm$  7일) 수행될 것이다.
- [0314] 반복 영상화 평가에 의해 객관적 반응을 확인한다. PR 또는 CR을 확인하기 위한 종양 영상화는 반응의 제1 적응증이 관찰되고 적어도 4주 후에 수행된다. 이어서, 참여자는 다음 스케줄링된 영상화 시점에 시작되는, 규칙적인 스케줄링된 영상화로 돌아갈 것이다. 확인을 위해 추가의 영상화를 받은 참여자는 4주 미만이 지났다면 다음 스케줄링된 종양 영상화를 거칠 필요가 없고; 종양 영상화는 후속 스케줄링된 영상화 시점에 재개할 수 있다.
- [0315] 개정된 iRECIST에 따르면, 질환 진행은 임상적으로 안정한 참여자에서 진행성 질환 (PD)의 최초의 방사선학적 증거의 4 내지 8주 후에 현장에서 확인한다. 질환 진행이 확인되지 않는 참여자는 진행이 현장에서 확인될 때까지 조사자의 판단 하에 계속 치료받을 수 있다. 확인용 영상화를 받은 참여자는 4주 미만이 지났다면 다음 스케줄링된 종양 영상화를 거칠 필요가 없고; 종양 영상화는 임상적으로 안정하다면, 후속 스케줄링된 영상화 시점에 재개할 수 있다. 현장 평가 시, iRECIST에 의해 질환 진행이 확인된 참여자는 연구 치료를 중단할 것이다.
- [0316] 치료 종료 및 추적 종양 영상화
- [0317] 연구 개입이 중단된 참여자의 경우, 치료 중단 시점 ( $\pm$ 4주 윈도우)에 종양 영상화를 수행한다. 이전 영상화를 중단일 전 4주 내에 수득하였다면, 치료 중단 시의 영상화는 필수적이지 않다. 문서화된 질환 진행으로 인해 연구 개입이 중단된 참여자의 경우, 조사자가 iRECIST를 실행하지 않을 것으로 결정하면, 이것이 최종적으로 요구되는 종양 영상화이다.
- [0318] 문서화된 질환 진행 없이 연구 개입이 중단된 참여자의 경우에는, 새로운 항암 치료의 시작, 질환 진행, 임신, 사망, 동의 철회, 또는 연구 종료 중 어느 것이든 먼저 일어나는 것까지, 치료 동안 12주 ( $\pm$ 7일)마다 사용된 동일한 영상화 스케줄을 사용하여 종양 영상화에 의해 질환 상태를 계속 모니터링하기 위한 모든 노력이 이루어질 것이다.
- [0319] 질환의 RECIST 1.1 평가
- [0320] RECIST 1.1은 종양 반응, 질환 진행일의 평가를 위한 1차 척도로서, 그리고 질환 상태와 관련된 모든 프로토콜 가이드라인에 대한 기초로서 사용된다 (예를 들어, 연구 개입의 중단). RECIST 1.1이 기관당 2개 및 총 최대 5개의 표적 병변을 참조하지만, 종양 부담의 보다 넓은 샘플링을 가능하게 하기 위해 임상적으로 관련이 있다면, 이러한 프로토콜은 기관당 5개 및 총 최대 10개의 표적 병변을 허용한다.
- [0321] 질환의 iRECIST 평가
- [0322] iRECIST는 RECIST 1.1에 기초하지만, 면역요법 약물에 의해 관찰되는 독특한 종양 반응을 설명하기 위해 적합화된 것이다. iRECIST는 조사자에 의해 종양 반응 및 진행을 평가하고 치료 결정을 내리기 위해 사용될 것이다. 임상적으로 안정한 경우, 국부 방사선학으로 작업하는 조사자에 의해 진행이 확인될 때까지 참여자는 중단되지 않는다. 초기 방사선학적 PD에도 불구하고 치료를 계속하도록 하는 이러한 허용은 일부 참여자가 면역요법 시작 후 처음 수 개월 내에 일시적인 종양 플레이어를 가질 수 있고 이어서 후속 질환 반응을 경험할 수 있다는 관찰을 고려한다.
- [0323] 임상적으로 불안정한 것으로 간주되는 임의의 참여자는 현장-평가된 PD의 최초 방사선학적 증거가 있을 때 연구 개입이 중단되고, iRECIST에 의한 PD의 확인을 위해 반복적으로 종양 영상화하는 것이 요구되지 않는다. 조사자가 치료를 계속하기로 결정한 경우, 참여자는 연구 개입을 계속 받을 수 있고, 종양 평가는 조사자 평가에 따라 iRECIST에 의해 PD를 확인하기 위해 4 내지 8주 후에 반복될 것이다. 조사자 평가 시, 반복 영상화로 iRECIST에 따른 PD가 확인되지 않고, 참여자가 계속해서 임상적으로 안정하다면, 연구 개입은 계속되고 규칙적

인 영상화 스케줄을 따른다. PD가 확인되면, 참여자는 연구 개입이 중단된다.

[0324] 참여자에서 방사선험영상 진행 (iCPD)이 확인되면, 연구 개입이 중단되지만; 참여자가 임상적으로 의미있는 이익을 달성한 경우에는, 예외적으로 연구 개입을 계속하는 것이 고려된다. 이 경우에, 연구 개입이 계속되면, 중앙 영상화를 계속 수행한다. 진행의 최초 방사선험적 증거 후 영상화 및 치료 요건의 요약을 표 6에 제공한다.

[0325] 표 6. 진행성 질환의 최초 방사선험적 증거 후의 영상화 및 치료

|                                                          | 임상적으로 안정함                                                     |                                                                   | 임상적으로 불안정함                                   |                                                                  |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                          | 영상화                                                           | 치료                                                                | 영상화                                          | 치료                                                               |
| 조사자 평가에 따른 RECIST 1.1에 의한 PD의 제1 방사선험적 증거                | PD를 확인하기 위해 4 내지 8주에 반복 영상화                                   | 조사자 평가시 및 참여자의 동의 후 연구 치료를 계속할 수 있음                               | 오직 조사자의 판단에 따라, PD를 확인하기 위해 4 내지 8주에 반복 영상화. | 치료 중단                                                            |
| RECIST 1.1에 의한 PD의 제1 방사선험적 증거                           | PD를 확인하기 위해 4 내지 8주에 반복 영상화.                                  | iRECIST에 의한 현장에서의 확증적 중앙 영상화를 기다리는 동안 조사자의 판단 하에 연구 개입을 계속할 수 있음. | 오직 조사자의 판단에 따라, PD를 확인하기 위해 4 내지 8주에 반복 영상화. | 치료 중단                                                            |
| 반복 중앙 영상화로 조사자 평가에 따라 iRECIST에 의해 PD (iCPD)를 확인함.        | 추가 영상화가 필요하지 않음.                                              | 치료 중단.                                                            | 추가 영상화가 필요하지 않음.                             | 적용가능하지 않음                                                        |
| 반복 중앙 영상화가 조사자 평가에 따라 iRECIST에 의해 iUPD를 보여줌.             | PD를 확인하기 위해 4 내지 8주에 반복 영상화. 다음의 규칙적으로 스케줄링된 영상화 방문이 생길 수 있음. | 조사자의 판단 하에 연구 개입을 계속함.                                            | 오직 조사자의 판단에 따라, PD를 확인하기 위해 4 내지 8주에 반복 영상화. | 치료 중단                                                            |
| 반복 중앙 영상화가 조사자 평가에 따라 iRECIST에 의해 iSD, iPR, 또는 iCR을 보여줌. | 규칙적으로 스케줄링된 영상화 평가를 계속함.                                      | 조사자의 판단 하에 연구 개입을 계속함.                                            | 규칙적으로 스케줄링된 영상화 평가를 계속함.                     | 조사자의 판단에 따라 상태가 개선되었고/거나 임상적으로 안정하다면 연구 개입을 재개할 수 있음. 다음 중앙 영상화는 |

[0326]

|                                                                                                                                                                                                                          | 임상적으로 안정함 |    | 임상적으로 불안정함 |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----|------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                          | 영상화       | 치료 | 영상화        | 치료                       |
|                                                                                                                                                                                                                          |           |    |            | 규칙적 영상화 스케줄에 따라 이루어져야 함. |
| 약어: iCPD=iRECIST 확인된 진행성 질환; iCR=iRECIST 완전 반응; iPR=iRECIST 확인된 부분 반응; iRECIST=면역-기반 치료제에 대한 변형된 고형 종양의 반응 평가 기준 1.1; iSD=iRECIST 안정 질환; iUPD=iRECIST 미확인된 진행성 질환; PD=진행성 질환; RECIST 1.1=고형 종양의 반응 평가 기준 1.1; VOP=검증된 진행 |           |    |            |                          |

[0327]

[0328]

안전성 평가

[0329]

안전성 평가는 AE 및 SAE의 수집, 활력 징후 및 실험실 평가 (임신 검사 포함)의 모니터링, 심전도 (ECG) 수행 및 신체 검사, 및 병용 의약의 검증을 포함한다.

[0330]

유해 사건

[0331]

조사자 또는 검증된 피지명자는 잠재적인 새로운 AE 또는 악화된 AE를 평가하기 위해 각각의 대상체를 검토하고, 임상적으로 지시된 경우에는 보다 빈번하게 검토한다. AE의 평가는 유형, 발생률, 중증도 (국립 암 연구소 유해 사건에 대한 통상 용어 기준 [NCI CTCAE] 버전 4.0에 의해 등급화됨), 타이밍, 심각성, 및 연구 약물에 대한 관련성을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 기준선 징후 및 증상을 비롯하여, 연구 동안 발생하는 유해 사건을 기록한다.

[0332]

전체 신체 검사

[0333]

조사자 또는 검증된 피지명자는 스크리닝 기간 동안 완전한 신체 검사를 수행한다. 임상적으로 유의한 비정상적인 발견은 의료 병력으로서 기록한다. 연구 개입의 제1 용량 후의, 새로운 임상적으로 유의한 비정상적인 발견은 AE로서 기록한다.

[0334]

지시된 신체 검사

[0335]

완전한 신체 검사를 필요로 하지 않는 사이클의 경우에는, 조사자 또는 검증된 피지명자는 연구 개입의 투여 전에 임상적으로 제시된 바와 같은 지시된 신체 검사를 수행한다. 신규한 임상적으로 유의한 비정상적인 발견은 AE로서 기록한다.

[0336]

활력 징후

[0337]

활력 징후는 5분 휴식 후에 반상와위에서 측정되고, 체온, 수축기 및 확장기 혈압, 호흡률, 맥박수 및 체중을 포함한다. 신장은 스크리닝 시에만 수집한다.

[0338]

심전도

[0339]

표준 12-리드 ECG는 지역 표준 절차를 사용하여 수행한다. 스크리닝 시의 임상적으로 유의한 비정상적인 발견은 의료 병력으로서 기록한다. 임상적으로 필요한 경우에 추가의 ECG(들)를 연구 중에 수행한다. 추적 ECG 중에 관찰되는 임상적으로 유의한 발견은 AE로서 기록한다.

[0340]

임상 안전성 실험실 평가

[0341]

표 7에 상술된 시험을 지역 실험실에서 수행한다. 조사자가 필요한 것으로 결정하면 연구 동안 임의의 시점에 추가의 시험을 수행할 수 있다.

[0342]

표 7 프로토콜상 요구되는 안전성 실험실 평가

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                 |                                                         |                                                        |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 실험실 평가                                                          | 파라미터                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                 |                                                         |                                                        |
| 혈액학                                                             | 혈소판 계수                                                                                                                                                                                                                                                                              | RBC 지수:<br>MCV<br>MCH<br>%망상적혈구 |                                                         | 차별적<br>WBC 계수:<br>호중구<br>림프구<br>단핵구<br>호산구<br>호염기구     |
|                                                                 | RBC 계수                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                 |                                                         |                                                        |
|                                                                 | 헤모글로빈                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                 |                                                         |                                                        |
|                                                                 | 적혈구용적률                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                 |                                                         |                                                        |
| 화학                                                              | 혈액 우레아 질소 (BUN)                                                                                                                                                                                                                                                                     | 칼륨                              | 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST)/ 혈청 글루탐산-옥살로아세트산 트랜스아미나제 (SGOT) | 총 빌리루빈 (및 총 빌리루빈이 정상 상한치를 초과하여 상승된 경우, 직접 빌리루빈)        |
|                                                                 | 알부민                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 비카르보네이트                         | 클로라이드                                                   | 인                                                      |
|                                                                 | 크레아티닌                                                                                                                                                                                                                                                                               | 나트륨                             | 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT)/ 혈청 글루탐산-피루브산 트랜스아미나제 (SGPT)        | 총 단백질                                                  |
|                                                                 | 글루코스                                                                                                                                                                                                                                                                                | 칼슘                              | 알칼리성 포스파타제                                              | TSH<br>총 T3 (또는 유리 T3)<br>총 T4 (또는 유리 T4) <sup>a</sup> |
| 상용<br>요분석                                                       | 비중<br>pH, 글루코스, 단백질, 혈액, 케톤, [빌리루빈, 유로빌리노겐, 니트라이트, 백혈구 에스테라제], 덤스틱에 의함<br>현미경 검사 (혈액 또는 단백질이 비정상인 경우)                                                                                                                                                                               |                                 |                                                         |                                                        |
| 다른<br>스크리닝<br>시험                                                | 여포-자극 호르몬 및 에스트라디올 (필요에 따라 비-가임 여성에서만)<br>[혈청 또는 소변] [알콜 및 약물 스크린 (최소한 포함: 암페타민, 바르비투레이트, 코카인, 오피오이드, 칸나비노이드 및 벤조디아제핀), 적용가능한 경우]<br>[혈청 또는 소변] β-인간 융모성 고나도트로핀 (β-hCG) 임신 검사 (필요에 따라 WOCBP에 대해)<br>[혈청학 [(HIV 항체, B형 간염 표면 항원 [HBsAg], 및 C형 간염 바이러스 항체)] [또는 다른 시험 명시]] [적용가능한 경우] |                                 |                                                         |                                                        |
| 주:<br>aT3 및 T4가 바람직하며; 이용가능하지 않은 경우에는, 유리 T3 및 유리 T4를 시험할 수 있음. |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                 |                                                         |                                                        |

[0343]

약어:  $\beta$ -hCG= $\beta$ -인간 용모성 고나도트로핀; ALT=알라닌 트랜스아미나제; AST=아스파르테이트 트랜스아미나제; BUN=혈액 우레아 질소; HBsAg=B형 간염 표면 항원; HIV=인간 면역결핍 바이러스; MCH=평균 적혈구 헤모글로빈; MCV=평균 적혈구 부피; RBC=적혈구; SGOT=혈청 글루탐산 옥살로아세트산 트랜스아미나제; SGPT=혈청 글루탐산 피루브산 트랜스아미나제; TSH=갑상선 자극 호르몬; WBC=백혈구; WOCBP=여성/가임 여성.

[0344]

[0345]

AE, SAE, 및 다른 보고가능한 안전성 사건 정보의 수집을 위한 시간 주기 및 빈도

[0346]

동의서 서명 후이지만 치료 할당/무작위화 전에 일어난 모든 AE, SAE, 및 다른 보고가능한 안전성 사건은, 참여자가 위약 준비 치료 또는 다른 준비 치료를 제공받고 있는 경우, 사건이 참여자가 연구로부터 배제되게 만들거나, 또는 휴약, 또는 통상적인 요법,식이, 또는 절차의 중단을 포함하나 이에 제한되지는 않는 프로토콜상 명시된 개입의 결과인 경우, 조사자가 보고하여야 한다. 치료 할당/무작위화 시간으로부터 연구 개입의 중지 후 30일까지의 모든 AE는 조사자가 보고하여야 한다.

- [0347] 치료 할당/무작위화 시간으로부터 연구 개입의 중지 후 90일 또는 참여자가 새로운 항암 요법을 개시한 경우 연구 개입의 중지 후 30일 중 어느 것이든 더 빠른 시점까지 심각한 기준을 충족시키는 모든 AE는 조사자가 보고하여야 한다. 추가적으로, 상기 명시된 기간 이외의 임의의 시점에 조사자의 주의를 끄는 임의의 SAE는 사건이 약물-관련된 것으로 고려될 경우 즉시 보고한다.
- [0348] 효능 분석을 위한 통계적 방법
- [0349] 객관적 반응률 (ORR) - ORR은 BICR에 의해 검증된 확인된 CR 또는 PR을 달성한 것으로 보고된 참여자의 수를 APaT 집단에 포함된 참여자의 수로 나눈 비로서 계산된다. ORR이 평가되지 않은 APaT 분석 집단의 참여자는 비-반응자로서 계수될 것이다. 95% 정확한 이항식 CI (문헌 [Clopper and Pearson, 1934]의 방법에 기초함)를 실제 ORR을 위해 계산한다.
- [0350] 무진행 생존 (PFS) - PFS 분포를 추정하기 위해 비-파라미터 카플란-마이어 방법을 사용한다. 연구 치료의 제1일로부터 다양한 추적 시간에서의 중앙값 PFS 및 PFS 지점에 대한 95% CI를 계산할 것이다. 질환 진행은 주기적으로 평가되기 때문에, PD는 PD가 문서화되지 않은 마지막 평가와 PD가 문서화되었을 때의 평가 사이의 시간 구간의 임의의 시간에 발생할 수 있다. PD의 실제 날짜는 BICR에 의한 RECIST 1.1에 기초하여 PD가 객관적으로 문서화된 제1 평가 날짜에 의해 근사화될 것이다. 사망은 항상 PFS 사건으로서 고려된다. PFS 사건을 경험하지 못한 참여자는 마지막 질환 평가에서 중도절단될 것이다. PFS의 분석의 경우, 사건 (PD 또는 사망)이 1회 초과로 누락된 질환 평가의 직후라면, 데이터는 누락된 방문 전의 마지막 질환 평가에서 중도절단된다. 또한, 새로운 항암 요법 후의 데이터는 새로운 항암 요법의 개시 전 마지막 질환 평가에서 중도절단된다. 참여자가 중도절단에 대한 다수의 기준을 충족시키는 경우, 가장 먼저 일어난 중도절단 기준이 적용될 것이다.
- [0351] 전체 생존 (OS) - OS 분포를 추정하기 위해 비-파라미터 카플란-마이어 방법을 사용한다. 연구 치료의 제1일로부터 다양한 추적 시간에서의 중앙값 OS 및 OS 지점에 대한 95% CI를 계산한다.
- [0352] 반응 지속기간 (DOR) - DOR은 비-파라미터 카플란-마이어 방법을 사용하여 서술 요약된다. CR 또는 PR을 나타내는 참여자의 하위세트만이 본 분석에 포함된다.
- [0353] 주요 효능 종점에 대한 분석 전략
- [0354] 표 8은 주요 효능 종점에 대한 1차 분석 접근법을 요약한다.

[0355] 표 8. 주요 효능 중점에 대한 분석 전략

| 중점                          | 통계적 방법                          | 분석 집단 | 누락 데이터 접근법                                 |
|-----------------------------|---------------------------------|-------|--------------------------------------------|
| 1차 중점                       |                                 |       |                                            |
| BICR에 의한 RECIST 1.1에 따른 ORR | 이항식 분포에 기초한 정확한 방법 (클로피-피어슨 방법) | APaT  | 평가되지 않은 참여자는 비-반응자로 간주되고 분모에 보존적으로 포함됨     |
| 주요 2차 중점                    |                                 |       |                                            |
| BICR에 의한 RECIST 1.1에 따른 PFS | 카플란-마이어 방법을 사용한 요약 통계           | APaT  | 1차 중도절단 규칙                                 |
| OS                          | 카플란-마이어 방법을 사용한 요약 통계           | APaT  | 마지막으로 공지된 살아있는 날짜로 중도절단됨                   |
| BICR에 의한 RECIST 1.1에 따른 DOR | 카플란-마이어 방법을 사용한 요약 통계           | APaT  | 비-반응자는 분석으로부터 배제됨. 반응자는 중도절단 규칙에 따라 중도절단됨. |

a 통계적 모델은 문맥에서 추가로 상세하게 기재됨.  
 약어: APaT=치료받은 모든 참여자; BICR=맹검 독립적 중앙기관 검토;  
 DOR=반응의 지속기간; ORR=객관적 반응률; OS=전체 생존; PFS=무진행 생존;  
 RECIST=고형 종양의 반응 평가 기준

[0356]

[0357] 안전성 분석을 위한 통계적 방법

[0358] 유해 경험 및 실험실 파라미터를 비롯한 모든 관련 파라미터를 임상 검토하여 안전성 및 내약성을 평가한다. 임의의 AE, 약물-관련 AE, 심각한 AE, 약물-관련되고 또한 심각한 AE를 갖는 참여자, 및 AE로 인해 중단된 참여자의 백분율로 이루어진 넓은 AE 카테고리를 95% CI와 함께 지점 추정치를 통해 요약한다 (표 9).

[0359] 표 9. 안전성 파라미터에 대한 분석 전략

| 안전성 중점                     | 균 95% CI 이내 | 기술 통계학 |
|----------------------------|-------------|--------|
| 임의의 AE                     | X           | X      |
| 임의의 심각한 AE                 | X           | X      |
| 임의의 약물-관련 AE               | X           | X      |
| 임의의 심각한 및 약물-관련 AE         | X           | X      |
| AE로 인한 중단                  | X           | X      |
| 특이적 AE, SOC, 또는 PDLC       |             | X      |
| 기준선 결과로부터의 변화 (실험실, 활력 징후) |             | X      |

주: 95% CI는 클로피 피어슨 방법을 사용하여 계산될 것이다  
 X = 결과가 제공됨  
 약어: SOC=기관계 분류; PDLC=사전-규정된 변화의 제한

[0360]

[0361] AE는 연구 개입과 관련된 것으로 간주되는 것에 관계 없이, 연구 개입의 사용과 일시적으로 연관된 임상 연구 참여자에서의 임의의 바람직하지 않은 의학적 사건이다. 따라서 AE는 약물의 사용과 일시적으로 연관된 임의의 불리하고 의도하지 않은 징후 (비정상적 실험실 발견 포함), 증상, 또는 질환 (새로운 것 또는 악화된 것)일 수 있다. 하기가 AE로서 포함된다:

[0362]  기준선으로부터 악화되거나, 또는 조사자의 의학적 및 과학적 판단 하에 임상적으로 유의한 것으로 간주되는

것을 포함한, 임의의 비정상적 실험실 시험 결과 (혈액학, 임상 화학, 또는 요분석) 또는 다른 안전성 평가 (예를 들어, ECG, 방사선학적 스캔, 활력 징후 측정).

- [0363]
  - 상태의 빈도 및/또는 강도의 증가를 포함한, 만성 또는 간헐적인 기존 상태의 악화.
- [0364]
  - 연구 시작 전에 존재할 수 있었던 것이라도, 연구 개입 투여 후에 검출되거나 진단된 새로운 상태.
- [0365]
  - 의심되는 약물-약물 상호작용의 징후, 증상, 또는 임상 후유증.
- [0366]
  - 연구 개입 또는 병용 의약 중 어느 하나의 의심되는 과용량의 징후, 증상, 또는 임상 후유증.
- [0367]
  - 연구 동안 악성종양의 징후 및 증상의 악화는 AE로 보고된다. 방사선사진 또는 다른 방법으로 악성 병변의 측정에 의해 평가된 질환 진행은, 사건이 입원 또는 사망을 야기하지 않는 한, AE로서 보고되지 않는다.
- [0368] 하기 사건은 본 연구의 목적상 AE 정의를 충족시키지 않는다:
- [0369]
  - 의학적 또는 외과적 절차 (예를 들어, 내시경검사, 충수절제술): 시술을 발생시키는 상태는 AE이다.
- [0370]
  - 바람직하지 않은 의학적 사건이 발생하지 않는 상황 (사회적 및/또는 편의상 입원).
- [0371]
  - 악화되지 않는, 연구 시작 시에 존재하거나 또는 검출된 기존 질환(들) 또는 상태(들)의 예상되는 매일의 변동.
- [0372]
  - 악화되지 않은 기존 상태를 치료하기 위해 사전 동의 전에 계획된 수술.
- [0373] 사건이 상기 정의에 따라 AE가 아니라면, 심각한 상태가 충족되더라도 SAE가 아닐 수 있다. SAE는 임의의 용량에서 하기와 같은, 임의의 바람직하지 않은 의학적 사건으로서 정의된다:
- [0374]
  - 사망을 야기함
- [0375]
  - 생명을 위협함. "심각한"의 정의에서 용어 "생명을 위협하는"은 참여자가 사건의 시점에 사망의 위험이 있는 사건을 지칭한다. 이것은 보다 중증인 경우에 가설상 사망을 유발할 수 있는 사건은 지칭하지 않는다.
- [0376]
  - 입원환자 입원 또는 기존 입원의 연장을 필요로 함. 입원이 연속 관찰을 위한 예방적 조치인 경우에도, 체류 길이에 관계 없이, 입원은 입원환자 입원으로서 정의된다. 악화되지 않은 기존 상태를 치료하기 위한 선택적 시술을 위한 입원은 SAE가 아니다. 기존 상태는 MSD 제품 사용 전에 진단되고 참여자의 의료 병력에 문서화된 임상 상태이다.
- [0377]
  - 지속적인 또는 유의한 장애/무능을 초래함. 용어 장애는 정상 생활 기능을 수행하는 사람의 능력의 실질적인 파괴를 의미한다. 이러한 정의는 일상 생활 기능을 방해하거나 막을 수는 있지만 실질적인 파괴를 구성하지 않는 상대적으로 약한 의학적 유의성을 갖는 경험, 예컨대 비합병성 두통, 오심, 구토, 설사, 인플루엔자, 및 우발적 외상 (예를 들어, 발목 뺨)은 포함하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0378]
  - 진단까지의 시간에 관계 없이 제품을 복용한 참여자의 자손에서의 선천성 이상/출생 결함.
- [0379] 즉시 생명을 위협하거나 사망 또는 입원을 초래하지 않을 수 있지만 참여자를 위태롭게 할 수 있거나 상기 정의에 열거된 다른 결과 중 하나를 방지하기 위해 의학적 또는 외과적 개입을 필요로 할 수 있는 중요한 의료 사건과 같은 다른 상황에서, SAE 보고가 적절한지 여부를 결정하는데 의학적 또는 과학적 판단이 수행된다. 이들 사건은 통상적으로 심각한 것으로 간주된다. 이러한 사건의 예는 침습성 또는 악성 암, 알레르기성 기관지연축으로 인한 응급실 또는 집에서의 집중 치료, 입원을 초래하지 않는 혈액 이혼화증 또는 경련, 또는 약물 의존성 또는 약물 남용의 발생을 포함한다.
- [0380] 인구통계 및 기준선 특징
- [0381] 스크리닝 대상체의 수 및 백분율, 할당된 대상체의 수 및 백분율, 스크리닝 실패의 1차적 이유, 및 중단의 1차적 이유를 나타낸다. 모든 등록된 대상체에 대해 기술 통계학 또는 카테고리 표에 의해 인구통계 변수 (예를 들어, 연령, 성별), 기준선 특징, 1차 및 2차 진단, 및 선행 및 병용 요법을 요약한다.

- [0382] 하위군 분석
- [0383] 다양한 하위군에 걸쳐 반응률이 일관되는지 여부를 결정하기 위해, 하기 분류 변수의 각각의 카테고리 내에서 1차 종점에 대한 반응률의 추정치를 (공칭 95% CI와 함께) 추정한다:
- [0384] • 연령 카테고리 (<65 vs. ≥65세)
- [0385] • 성별 (여성 vs. 남성)
- [0386] • 인종 (백인 vs. 비-백인)
- [0387] • 질환 병기 (III vs. IVM1a vs. IVM1b vs IVM1c)
- [0388] • 뇌 전이 (예 vs. 아니오)
- [0389] • ECOG 상태 (0 vs. 1)
- [0390] • PD-L1 상태 (양성 vs. 음성)
- [0391] • BRAF 야생형 대 BRAF 돌연변이체 (선행 치료 없음) 대 BRAF 돌연변이체 (선행 치료)
- [0392] 상기 열거된 하위군의 카테고리에 걸친 치료 효과에 대한 추정되는 점 추정치 및 CI를 제공하는 포레스트 플롯이 생성된다. 참여자가 10명 미만인 임의의 명시된 하위군은 분석으로부터 제외된다.
- [0393] 실시예 3
- [0394] PD-1 불응성 흑색종을 갖는 환자에서 항-CTLA4 항체와 조합된 400 mg Q6W 펙브롤리주맙의 투여.
- [0395] 연구군 1 및 2는 항-PD1/L1에 불응성인 진행성 흑색종을 갖는 참여자에서 펙브롤리주맙과 함께 또는 펙브롤리주맙 없이 항-CTLA4 항체 (예를 들어, 항체 8D2H2L2 변이체 1)의 항종양 활성을 연구할 것이다.
- [0396] 군 I: 제1사이클, 제1일 및 모든 후속 사이클 동안, 참여자는 펙브롤리주맙 400 mg과 조합된 25 mg의 항-CTLA4 항체 (예를 들어, 항체 8D2H2L2 변이체 1)를 제공받을 것이다. 항-CTLA4 항체 및 펙브롤리주맙 둘 다는 최대 2년 동안 계속해서 Q6W 스케줄로 주어질 것이다.
- [0397] 처음 6명의 DLT 평가가능한 참여자가 그의 DLT 평가를 완료하면 안전성 중간 분석을 수행할 것이다. 관찰된 DLT율이 25% 초과이면, 새로이 등록되는 참여자에서 400 mg Q6W 펙브롤리주맙 투여는 펙브롤리주맙 200 mg Q3W로 대체될 수 있다.
- [0398] 군 II (n=최대 40) 제1사이클, 제1일 및 모든 후속 사이클 동안, 참여자는 25 mg의 항-CTLA4 항체 (예를 들어, 항체 8D2H2L2 변이체 1)를 단독요법으로서 최대 2년 동안 계속해서 Q6W 스케줄로 제공받을 것이다.
- [0399] 본원에 인용된 모든 참고문헌은 각각의 개별 공개, 데이터베이스 엔트리 (예를 들어, 진뱅크 서열 또는 진ID 엔트리), 특허 출원 또는 특허가 구체적이고 개별적으로 참조로 포함된다고 나타내어진 것과 동일한 정도로 참조로 포함된다. 참조로 포함된다는 이러한 언급은 각각의 및 모든 개별 공개, 데이터베이스 엔트리 (예를 들어, 진뱅크 서열 또는 진ID 엔트리), 특허 출원, 또는 특허와 관련되는 것으로 37 C.F.R. § 1.57(b)(1)에 따라 본 출원인이 의도하는 것이고, 각각은 이러한 인용이 참조로 포함된다는 해당 언급에 바로 인접해있지 않더라도 37 C.F.R. § 1.57(b)(2)에 따라 분명하게 확인된다. 본원에서 참고문헌의 인용은 참고문헌이 선행 기술과 관련된다고 인정하는 것으로 의도되지 않고, 또한 이들 공개 또는 문헌의 내용 또는 날짜에 대한 어떠한 인정을 나타내는 것도 아니다.

## 도면

### 도면1

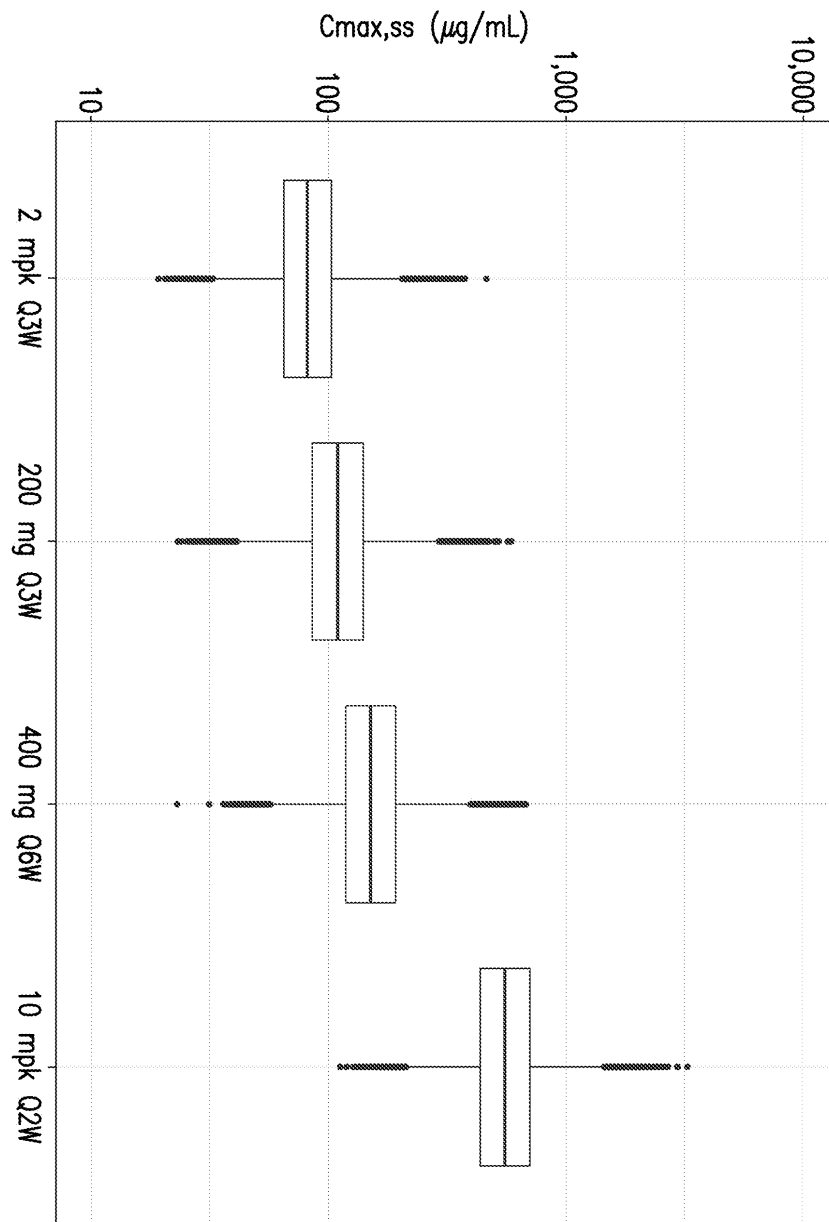
웹브롤리주맵 경쇄

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASKGVSTSGYSYLH**WYQQKPGQAPRLIY**LA**  
**SYLES**GVPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYC**QHSRDLP**LTIFGGGKVEIK  
 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE  
 SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  
 (SEQ ID NO:5).

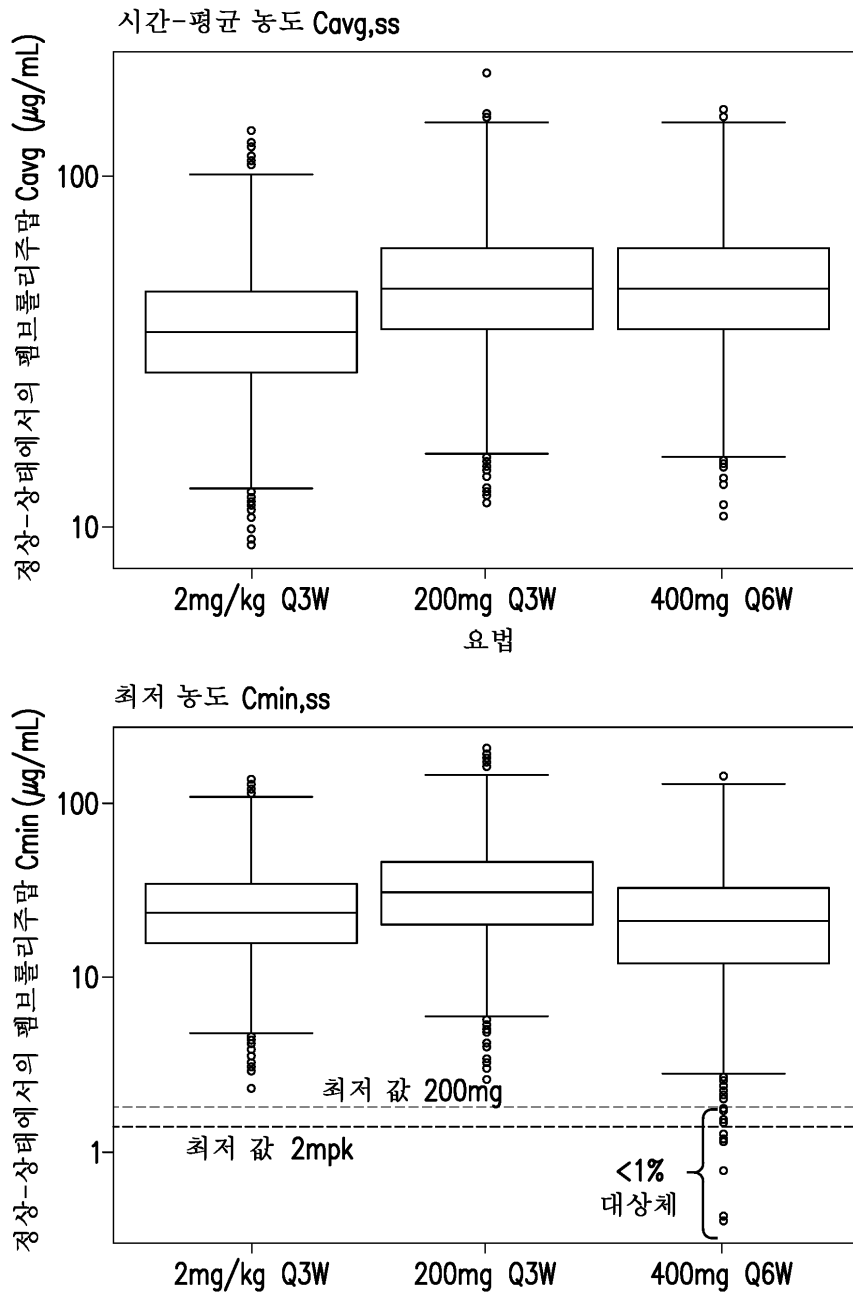
웹브롤리주맵 중쇄

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**NYMY**WVRQAPGQGLEWMG**G**  
**NPSNGGTNFNEKFKN**RVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCAR**RDYRFD**  
**MGFDY**WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT  
 VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTK  
 VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWDVVSQE  
 DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVHLQDNLNGKEYKC  
 KVSNGKLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE  
 ALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:10),

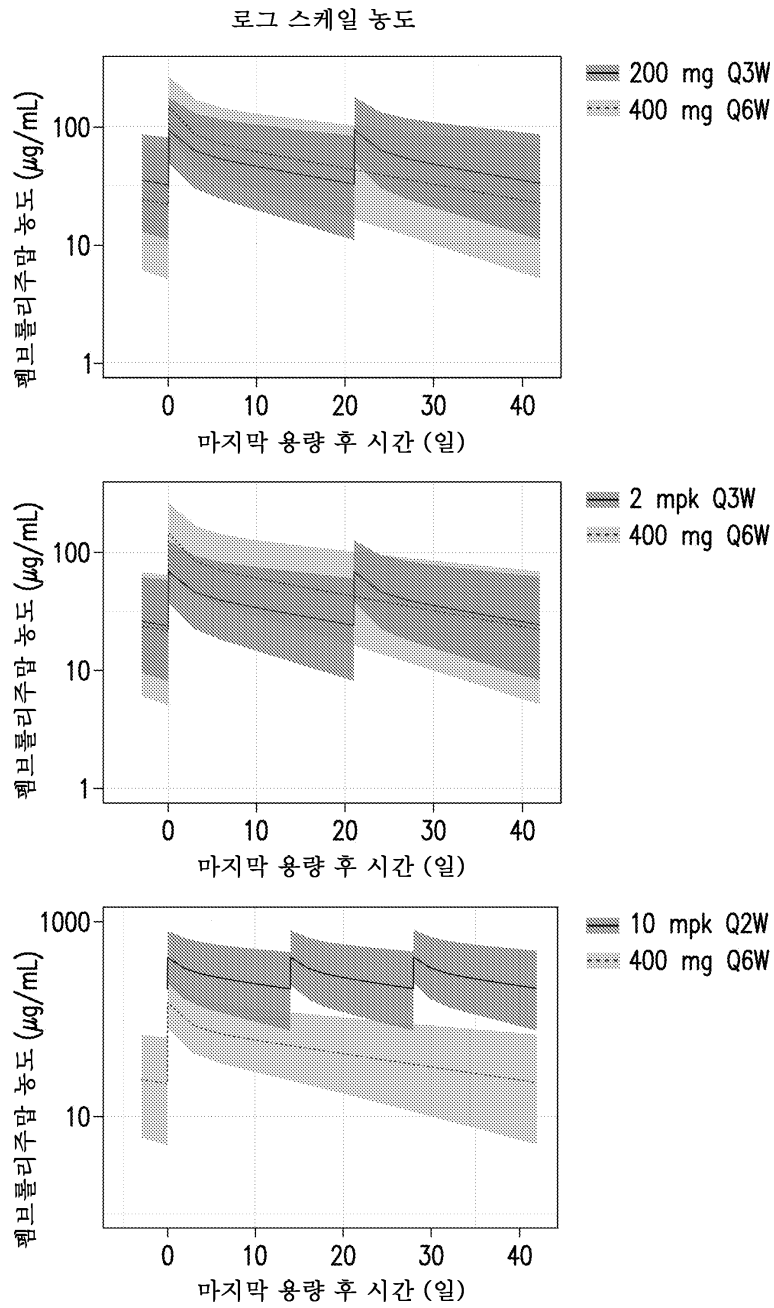
도면2



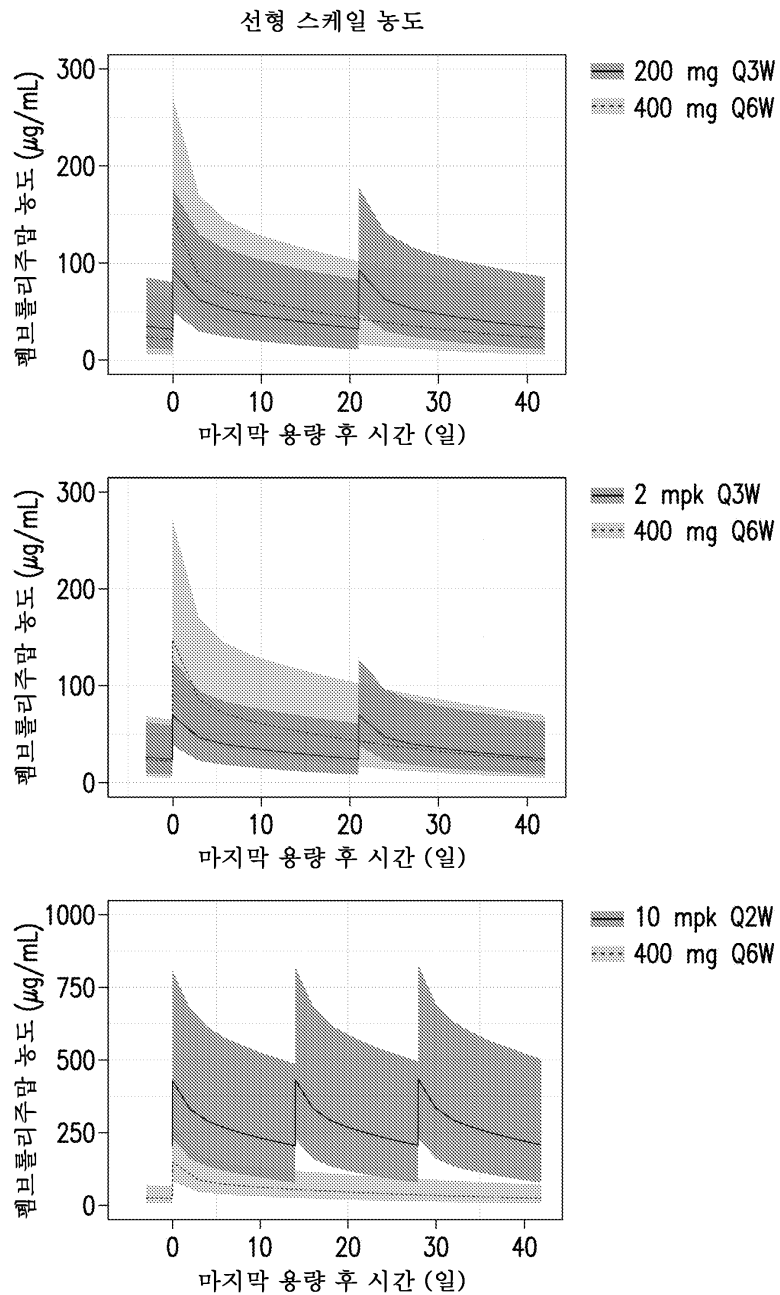
도면3



도면4a



도면4b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> MERCK SHARP & DOHME CORP.

Lala, Mallika

Jain, Lokesh

Li, Mengyao

Altura, Rachel Allison

Tse, Archie Ngai-chiu

<120> METHODS FOR TREATING CANCER WITH ANTI PD1 ANTIBODIES AND ANTI  
CTLA4 ANTIBODIES

<130> 24695

<150> 62/630,038

<151> 2018-02-13

<150> 62/732,828

<151> 2018-09-18

<150> 62/740,741

<151> 2018-10-03

<160> 58

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab- Light chain CDR1

<400> 1

Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab-Light chain CDR2

<400> 2

Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab-Light chain CDR3

<400> 3

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 4

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab-Light chain variable region

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 5

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab-Light chain

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala  
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

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

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab-Heavy chain CDR1

<400> 6

Asn Tyr Tyr Met Tyr

1 5

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab-Heavy chain CDR2

<400> 7

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

1 5 10 15

Asn

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab-Heavy chain CDR3

<400> 8

Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 9

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab-Heavy chain variable region

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50                      55                      60  
 Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                          85                      90                      95  
 Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
                          100                      105                      110  
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
                          115                      120

<210> 10

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab- Heavy chain

<400> 10

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

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

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

130                      135                      140  
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 145                      150                      155                      160  
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
                          165                      170                      175  
  
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
                          180                      185                      190  
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys  
                          195                      200                      205  
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro  
                          210                      215                      220  
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225                      230                      235                      240  
  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
                          245                      250                      255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu  
                          260                      265                      270  
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
                          275                      280                      285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
                          290                      295                      300  
  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305                      310                      315                      320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
                          325                      330                      335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
                          340                      345                      350  
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
                          355                      360                      365  
  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
                          370                      375                      380

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435 440 445

<210> 11

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hPD-1.08A Light Chain CDR1

<400> 11

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Phe Ser Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hPD-1.08A Light Chain CDR2

<400> 12

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hPD-1.08A Light Chain CDR3

<400> 13

Gln His Ser Trp Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 14

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hPD-1.08A Heavy Chain CDR1

<400> 14

Ser Tyr Tyr Leu Tyr

1 5

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hPD-1.08A Heavy Chain CDR2

<400> 15

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

1 5 10 15

Ser

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hPD-1.08A Heavy Chain CDR3

<400> 16

Arg Asp Ser Asn Tyr Asp Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 17

<211> 290

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu

1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 20                                                              | 25  | 30  |     |
| Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu |     |     |     |
| 35                                                              | 40  | 45  |     |
| Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile |     |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |     |
| Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser |     |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn |     |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |     |
| Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr |     |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Gly Lys Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn     |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu

275 280 285

Glu Thr

290

<210> 18

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20C3 Light Chain Mature Variable Region

<400> 18

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Ser Tyr Asp Val Val Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 19

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20C3 Heavy Chain Mature Variable Region

<400> 19

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30  
Trp Met His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Asp Tyr Asn Glu Tyr Ser Glu Lys Phe  
50 55 60  
Met Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ala Ser Thr Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Gln Leu Ile Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Ser Gly Trp Leu Val His Gly Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
115 120  
<210> 20  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> 22C3 Light Chain Mature Variable Region  
<400> 20  
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly  
1 5 10 15  
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr  
20 25 30  
35 40 45  
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60  
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80  
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

Ser Tyr Asp Val Val Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 21

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22C3 Heavy Chain Mature Variable Region

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Ile His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr His Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Ile Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met His Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Trp Leu Ile His Gly Asp Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 22

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> K09A-L-16 light chain variable region

<400> 22

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

1                    5                    10                    15  
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20                    25                    30  
Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro

35                    40                    45  
Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50                    55                    60  
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser

65                    70                    75                    80  
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85                    90                    95  
Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100                    105                    110

<210> 23

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> K09A-L-17 light chain variable region

<400> 23

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

1                    5                    10                    15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20                    25                    30  
Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro

35                    40                    45  
Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50                    55                    60  
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Lys Ile Ser

65                    70                    75                    80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85                    90                    95

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

100 105 110

<210> 24

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> K09A-L-16 light chain full length

<400> 24

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 25

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> K09A-L-17 light chain full length

<400> 25

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Lys Ile Ser

65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 26

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

1 5 10

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 27

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light and heavy chain Ipilimumab - CDRL3

<400> 28

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 29

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light and heavy chain Ipilimumab - CDRH1

<400> 29

Ser Tyr Thr Met His

1 5

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light and heavy chain Ipilimumab - CDRH2

<400> 30

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

1 5 10 15

Gly

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light and heavy chain Ipilimumab - CDRH3

<400>

> 31

Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5

<210> 32

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain VR - Ipilimumab

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30  
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45  
Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95  
Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110  
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 33

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain VR - Ipilimumab

<400> 33

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser  
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45  
Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60  
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80  
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 34

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35

40

45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165

170

175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190  
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser  
 195 200 205  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr  
 210 215 220  
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser  
  
 225 230 235 240  
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 245 250 255  
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
 260 265 270  
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 275 280 285  
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
  
 290 295 300  
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 305 310 315 320  
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 325 330 335  
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 340 345 350  
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
  
 355 360 365  
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 370 375 380  
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 385 390 395 400  
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 405 410 415  
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
  
 420 425 430

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

435 440 445

<210> 35

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195

200

205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Monoclonal antibody CDRH1

<400> 36

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn Trp

1

5

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Monoclonal antibody CDRH2

<400> 37

Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr

1

5

10

<210> 38

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Monoclonal antibody CDRH3

<400> 38

Thr Ala Gln Phe Ala Tyr

1

5

<210> 39

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Monoclonal antibody CDRL1

<400> 39

Glu Asn Ile Tyr Gly Gly

1 5

<210> 40

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Monoclonal antibody CDRL2

<400> 40

Gly Ala Thr

1

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Monoclonal antibody CDRL3

<400> 41

Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Monoclonal antibody CDRL3

<400> 42

Gln Asn Val Leu Ser Arg His Pro Gly

1 5

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Monoclonal antibody CDRL3

<400> 43

Gln Asn Val Leu Ser Ser Arg Pro Gly

1 5

<210> 44

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

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

1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Gly Glu Asp Met Gly Ile Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ala

115

<210> 45

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Phe Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Met Ser Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Arg Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Ser Leu His Pro  
  
 65 70 75 80  
 Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
 100 105  
 <210> 46  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> 8D2H1L1 VH  
 <400> 46  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
  
 Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn  
 20 25 30  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu  
 35 40 45  
 Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp  
 50 55 60  
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser  
 65 70 75 80  
  
 Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr  
 85 90 95  
 Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser

115

<210> 47

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H1L1 VL

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 48

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H2L2 VH

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45  
Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Ala  
50 55 60  
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser  
65 70 75 80  
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr

85 90 95  
Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
100 105 110  
Val Ser Ser  
115

<210> 49

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H2L2 VL

<400> 49

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

20 25 30  
Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe

85 90 95  
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105  
<210> 50

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 51

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D3H3L3 VL

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
100 105 110  
Val Ser Ser  
115

<210> 52

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D3H3L3 VL

<400> 52

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Gly  
20 25 30

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

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

<210> 53

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H2L15 VH

<400> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 54

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H2L15 VL

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45  
Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Ser Arg His Pro  
85 90 95  
Gly Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 55

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H2L17 VH

<400> 55

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

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

Val Ser Ser

115

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 8D2H2L17 VL

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 57

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50                                      55                                      60  
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr  
 85                                      90                                      95  
 Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100                                      105                                      110  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115                                      120                                      125  
  
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130                                      135                                      140  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165                                      170                                      175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180                                      185                                      190  
  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195                                      200                                      205  
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210                                      215                                      220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 245                                      250                                      255  
  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 260                                      265                                      270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 275                                      280                                      285  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 290                                      295                                      300

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

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440 445

<210> 58

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 58

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

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

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

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

50                      55                      60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                      70                      75                      80  
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe  
                     85                      90                      95  
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
                     100                      105                      110  
  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
                     115                      120                      125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
                     130                      135                      140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145                      150                      155                      160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
                     165                      170                      175  
  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
                     180                      185                      190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
                     195                      200                      205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210