

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2024-0082393
(43) 공개일자 2024년06월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2851 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7014491
(22) 출원일자(국제) 2022년09월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년04월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/077408
(87) 국제공개번호 WO 2023/056461
국제공개일자 2023년04월06일
- (30) 우선권주장
63/251,227 2021년10월01일 미국(US)
63/277,384 2021년11월09일 미국(US)
- (71) 출원인
퓨어테크 엘와이티, 아이엔씨.
미국 매사추세츠 02210 보스턴 스위트 400 타이드 스트리트 6
베이진 스위찰랜드 게엠베하
스위스, 4051 바젤, 아에센그라벤 27
- (72) 발명자
필리포비치, 알렉산드라
미국 02210 매사추세츠 보스턴 타이드 스트리트 6 스위트 400
엘렌코, 에릭
미국 02210 매사추세츠 보스턴 타이드 스트리트 6 스위트 400
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

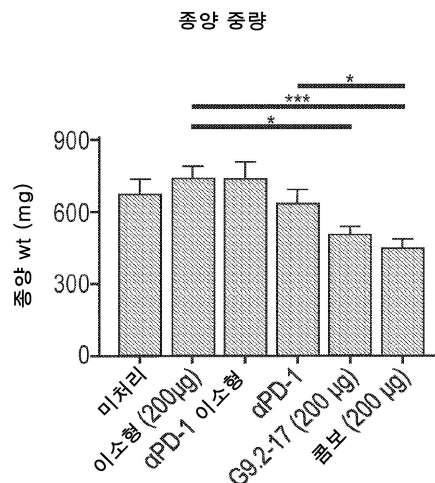
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 항-갈렉틴-9 항체 및 이의 치료적 용도

(57) 요약

티스텔리주맙과의 조합으로 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들면, G9.2-17(IgG4))를 사용하여 고형 종양 (예를 들면, 두경부암, 요로상피암종, 등)을 치료하는 방법.

대표도



(52) CPC특허분류

C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/52 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

파텐, 헤더

미국 02210 매사추세츠 보스턴 타이드 스트리트 6
스위트 400

코르트, 크리스토퍼

미국 02210 매사추세츠 보스턴 타이드 스트리트 6
스위트 400

사하스라나만, 스리쿠마르

스위스 4051 바젤 에센라벤 27 21층 베이진 스위찰
랜드 게엠베하 내

부다, 나게슈와르

스위스 4051 바젤 에센라벤 27 21층 베이진 스위찰
랜드 게엠베하 내

명세서

청구범위

청구항 1

고형 종양을 치료하는 방법으로서, 치료를 필요로 하는 대상체에게

(a) 인간 갈렉틴-9 (항-갈렉틴-9 항체)를 결합시키는 유효량의 항체 및

(b) 유효량의 티스렐리주맙

을 투여하는 단계를 포함하며, 항-갈렉틴-9 항체가

(i) 서열번호: 1로서 제시된 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열번호: 2로서 제시된 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열번호: 3으로서 제시된 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역 (V_L), 및

(ii) 서열번호: 4로서 제시된 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열번호: 5로서 제시된 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열번호: 6으로서 제시된 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고,

항-갈렉틴-9 항체가 약 0.2 mg/kg 내지 약 18 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 고형 종양이 두경부암, 요로상피 암, 위식도암, 또는 비-소 세포 폐암인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 고형 종양이 전이성 종양인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항-갈렉틴-9 항체가 약 4 mg/kg 내지 약 18 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 항-갈렉틴-9 항체가 약 4 mg/kg, 약 6.3 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 14 mg/kg, 약 16 mg/kg, 또는 약 18 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여되며, 임의로 항-갈렉틴-9 항체의 용량이 약 6.3 mg/kg, 약 10 mg/kg, 또는 약 16 mg/kg인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항-갈렉틴-9 항체가 대상체에게 주 1회 투여되는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 항-갈렉틴-9 항체가 약 6.3 mg/kg, 약 10 mg/kg 주 1회, 또는 약 16 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-갈렉틴-9 항체가 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 티스렐리주맙이 매 3주 1회 약 200 mg의 용량으로, 매 4주 약 300

mg의 용량으로, 또는 매 6주 약 400 mg의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 티스렐리주맙이 매 4주 약 300 mg의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 티스렐리주맙이 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항-갈렉틴-9 항체가 정맥내 주입에 의해 주 1회 약 6.3 mg/kg으로 대상체에게 투여되고 티스렐리주맙이 정맥내 주입에 의해 매 4주 약 300 mg의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-갈렉틴-9 항체가 정맥내 주입에 의해 주 1회 약 10 mg/kg으로 대상체에게 투여되고 티스렐리주맙이 정맥내 주입에 의해 매 4주 약 300 mg의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항-갈렉틴-9 항체가 정맥내 주입에 의해 주 1회 약 16 mg/kg으로 대상체에게 투여되고 티스렐리주맙이 정맥내 주입에 의해 매 4주 약 300 mg의 용량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 티스렐리주맙이 대상체가 항-갈렉틴 9 항체를 받는 일차에 대상체에게 투여되거나 티스렐리주맙의 투여 및 항-갈렉틴 9 항체의 투여가 2 연속일 동안인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 티스렐리주맙의 투여가 항-갈렉틴 9 항체의 투여 전에 수행되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 고형 종양을 갖는 인간 환자인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 항-갈렉틴-9 항체의 V_L 이 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하고, 항-갈렉틴-9 항체의 V_H 가 서열번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 항-갈렉틴-9 항체가 IgG1 또는 IgG4 분자인, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 항-갈렉틴-9 항체가 인간 IgG4의 변형된 Fc 영역을 갖는 IgG4 분자인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 인간 IgG4의 변형된 Fc 영역이 서열번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 항-갈렉틴-9 항체가 서열번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중

쇄 및 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 하나 이상의 이전 항-암 요법을 받았던, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 하나 이상의 이전 항-암 요법이 화학요법, 면역요법, 방사선 요법, 생물학적 제제를 수반하는 요법, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 대상체가 하나 이상의 이전 항-암 요법을 통해 진행된 질환을 갖거나 하나 이상의 이전 요법에 저항성

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 대조군 값에 비해 갈렉틴-9의 상승된 수준을 갖는 인간 환자인, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 인간 환자가 대조군 값에 비해 갈렉틴-9의 상승된 혈청 또는 혈장 수준을 갖는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자가 갈렉틴-9를 발현하는 암 세포, 갈렉틴-9를 발현하는 면역 세포, 또는 둘 모두를 갖는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 유해효과의 발생을 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 유해효과가 발생하는 때, 항-갈렉틴-9 항체의 용량, 티스텔리주맙의 용량, 또는 둘 모두를 감소시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

발명의 설명

배경 기술

[0001] 관련된 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2021년 10월 1일 출원된 미국 가출원 번호 63/251,227, 및 2021년 11월 9일 출원된 미국 가출원 번호 63/277,384의 35 U.S.C. § 119(e) 하에 이익을 주장하고, 이들의 각각의 내용은 그들 전체가 본원에 참조로 편입된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 XML 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록이 들어있고 이 전체가 참조로 이에 편입된다. 2022년 9월 30일 창출된 상기 XML 카피는 112174-0234-NP003W001_SEQ.xml로 명명되고 크기가 25,891 바이트이다.

[0005] 발명의 배경

[0006] 면역 시스템은 암 세포를 인식하고 파괴하는 주축할만한 잠재력을 유지하지만, 종양 면역 탈출을 지배하는 복잡한 네트워크는 광범위하게 효과적인 면역 조절에 장애물이다 (Martinez-Bosch N, et al., Immune Evasion in Pancreatic Cancer: From Mechanisms to Therapy. Cancers (Basel). 2018;10 (1)). 승인된 면역-종양학 (IO) 제제는 많은 종양 유형 (예를 들면, 흑색종, 폐암, 신장암, 방광암, 일부 결장암 등)에 증분적 생존 개선을 전달하고, 수술, 화학요법, 및 방사선요법에 추가하여 그리고 이와 함께 치료의 표준으로 신속하게 통합되고

있다. 하지만, 여러 다른 공격적 악성종양의 치료 및 생존에서 여전히 큰 격차가 있다. 예를 들어, 전이성 췌장관 선암종 (PDAC 또는 PDA), 담관암종 (CCA) 및 결장직장암 (CRC)은 각각 < 9%, < 5% 및 < 15%의 5년 생존율을 여전히 갖는다. 이들 위장 종양은 매우 공격적이고, 많은 환자는 발병 당시 진행성-병기 질환을 갖고, 승인된 면역요법의 유효성은 차선택이다 (Rizvi, et al., Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies; Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(2):95-111; Kalyan, et al., Updates on immunotherapy for colorectal cancer; J Gastrointest Oncol. 2018;9(1):160-169).

[0007] 1세대 관문 억제제 (항-PD-1, 항-PD-L1, 및 항-CTLA4)의 성공은 새로운 IO 임상 시험 효능 및 차별화의 폭발로 이어졌다 (Holl et al., Examining Peripheral and Tumor Cellular Immunome in Patients with Cancer; Front Immunol. 2019; 10:1767). 하지만, 성공 중에서, 많은 불행한 개발 실패가 또한 있었고, 결과적으로, 더욱 신규하고 효율적인 치료가 여전히 필요하다.

[0008] 갈렉틴-9는 2개의 탄수화물 인식 도메인 (CRD)으로 이루어지는 탠덤-반복 렉틴이고 호지킨 림프종 (HL)을 앓고 있는 환자에서 1997년에 처음으로 발견되었고 기재되었다 (Tureci et al., J. Biol. Chem. 1997, 272, 6416-6422). 3개의 이소형이 실재하고 세포 내에서 또는 세포외로 위치될 수 있다. 상승된 갈렉틴-9 수준은 흑색종, 호지킨 림프종, 간세포암, 췌장암, 위암, 결장암 및 투명 세포 신장 세포암을 포함하는, 광범위한 암에서 관찰되었다 (Wdowiak et al. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 210). 신장암에서, 갈렉틴-9 발현이 높은 환자는 종양 크기가 더욱 커질수록 질환이 더욱 진전된 진행을 보여주었다 (Kawashima et al.; BJU Int. 2014;113:320-332). 흑색종에서, 갈렉틴-9는 종양의 57%에서 발현되었고 건강한 대조군과 비교하여 진행성 흑색종이 있는 환자의 혈장에서 유의미하게 증가되었다 (Enninga et al., Melanoma Res. 2016 Oct; 26(5): 429-441). 다수의 연구는 예후적 마커로서, 그리고 더욱 최근에 잠재적 신약 표적으로서 갈렉틴-9에 대하여 유용성을 보여주었다 (Enninga et al., 2016; Kawashima et al. BJU Int 2014; 113: 320-332; Kageshita et al., Int J Cancer. 2002 Jun 20;99(6):809-16, 및 그 안에 참고문헌).

[0009] 갈렉틴-9는 다수의 세포성 과정 예컨대 유착, 암세포 응집, 세포사멸, 및 주화성에서 중요한 역할을 하는 것으로 기재되었다. 최근 연구는, 예를 들면, Th1 유형 반응의 음성 조절, Th2 분극화 및 대식세포의 M2 표현형으로의 분극화를 통해서 종양을 지원하는 면역 조정에서 갈렉틴-9에 대하여 역할을 보여주었다. 이 작업은 갈렉틴-9가 T-세포 면역글로불린 및 뮤신 단백질 3 (TIM-3) 수용체와의 상호작용을 통해서 T 세포의 직접 불활성화에 참가함을 보여준 연구를 또한 포함한다 (Dardalhon et al., J Immunol., 2010, 185, 1383-1392; Sanchez-Fueyo et al., Nat Immunol., 2003, 4, 1093-1101).

[0010] 갈렉틴-9는 T 세포 분화를 종양 억압적 표현형)으로 분극화하는 것, 뿐만 아니라 관용원성 대식세포 프로그래밍 및 적응 면역 억압을 촉진하는 것에서 역할을 하는 것으로 또한 밝혀졌다 (Daley et al., Nat Med., 2017, 23, 556-567). 췌장관 선암종 (PDAC)의 마우스 모델에서, 종양 미세환경 (TME)에서 선천성 면역 세포에서 발견된 갈렉틴-9와 수용체 렉틴-1 사이 관문 상호작용의 봉쇄는 TME에서 항-종양 면역 반응을 증가시키고 종양 진행을 늦추는 것으로 나타났다 (Daley et al., Nat Med., 2017, 23, 556-567). 갈렉틴-9는 또한 M2 유형 대식세포의 표면 마커인, CD206에 결합하여, 폐암에서 더 오랜 생존 및 더 낮은 재발 위험과 연관된 대식세포 유래된 케모카인인, CCL22 (MDC)의 감소된 분비를 초래하는 것으로 밝혀졌다 (Enninga et al., J Pathol. 2018 Aug;245(4):468-477).

발명의 내용

[0011] 발명의 개요

[0012] 본 개시내용은, 적어도 부분적으로, 어느 한쪽 단독으로 또는 관문 억제제 예컨대 항-PD-1 항체 (예를 들면, 티스텔리주맙)와 조합으로 고형 종양 (예를 들면, 전이성 고형 종양) 예컨대 두경부암 또는 요로상피 암종에 대한 치료 용법의 개발에 기반된다.

[0013] 따라서, 본 개시내용은, 일부 양태에서, 고형 종양을 치료하는 방법으로서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 (a) 인간 갈렉틴-9를 결합시키는 유효량의 항체 (항-갈렉틴-9 항체) 및 (b) 유효량의 항-PD-1 항체 예컨대 티스텔리주맙을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 (i) 서열번호: 1로서 제시된 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열번호: 2로서 제시된 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열번호: 3으로서 제시된 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역 (V_L), 및 (ii) 서열번호: 4로서 제시된 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열번호: 5로서 제시된 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열번호: 6으로서 제시된 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 일부 경

우에, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들면, 본원에 개시된 대로 G9.2-17(IgG4))는 약 0.2 mg/kg 내지 약 18 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 주 1회 대상체에게 투여될 수 있다.

[0014] 일부 구현예에서, 고형 종양은 두경부암, 요로상피 암, 위식도암, 또는 비-소 세포 폐암이다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 전이성 종양 (예를 들면, 국소로 진행성 또는 전이성 고형 종양)이다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 난치성이고/거나 재발된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법 중 임의의 것에 의해 치료될 대상체는 고형 종양을 갖는 인간 환자이다.

[0015] 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들면, 본원에 개시된 대로 G9.2-17(IgG4))는 약 4 mg/kg 내지 약 18 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-갈렉틴-9 항체는 약 4 mg/kg, 약 6.3 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 14 mg/kg, 약 16 mg/kg, 또는 약 18 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 예에서, 항-갈렉틴-9 항체의 용량은 약 6.3 mg/kg이다. 또 다른 예에서, 항-갈렉틴-9 항체의 용량은 약 10 mg/kg이다. 더욱 또 다른 예에서, 항-갈렉틴-9 항체의 용량은 약 16 mg/kg이다.

[0016] 일부 특정 예에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들면, 본원에 개시된 대로 G9.2-17(IgG4))는 주 1회 약 6.3 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 특정 예에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들면, 본원에 개시된 대로 G9.2-17(IgG4))는 주 1회 약 10 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 다른 특정 예에서, 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들면, 본원에 개시된 대로 G9.2-17(IgG4))는 주 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 대안적으로 또는 이외에, 항-갈렉틴-9 항체는 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0017] 일부 구현예에서, 티스렐리주맙은 매 3주 1회 약 200 mg의 용량으로, 매 4주 약 300 mg의 용량으로, 또는 매 6주 약 400 mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 예에서, 티스렐리주맙은 매 4주 약 300 mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 대안적으로 또는 이외에, 티스렐리주맙은 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여된다.

[0018] 일 예에서, 본원에 개시된 방법은 주 1회 약 6.3 mg/kg의 용량으로 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들면, G9.2-17(IgG4))의 투여 및 매 4주 약 300 mg의 용량으로 티스렐리주맙의 투여를 포함한다. 항체 둘 모두는 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0019] 일 예에서, 본원에 개시된 방법은 주 1회 약 10 mg/kg의 용량으로 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들면, G9.2-17(IgG4))의 투여 및 매 4주 약 300 mg의 용량으로 티스렐리주맙의 투여를 포함한다. 항체 둘 모두는 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0020] 일 예에서, 본원에 개시된 방법은 주 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들면, G9.2-17(IgG4))의 투여 및 매 4주 약 300 mg의 용량으로 티스렐리주맙의 투여를 포함한다. 양쪽 항체는 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0021] 일부 예에서, 티스렐리주맙은 대상체가 항-갈렉틴 9 항체를 받는 날에 대상체에게 투여된다. 대안적으로, 티스렐리주맙의 투여 및 항-갈렉틴 9 항체의 투여는 2 연속일 동안이다. 일부 예에서, 티스렐리주맙의 투여는 항-갈렉틴 9 항체의 투여 전에 수행된다.

[0022] 본원에 개시된 방법 중 임의의 것에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 V_L 쇄, 및 서열번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 V_H 쇄를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 항-갈렉틴-9 항체는 IgG1 또는 IgG4 분자이다. 예를 들어, 항-갈렉틴-9 항체는 인간 IgG4의 변형된 Fc 영역을 갖는 IgG4 분자이다. 일부 예에서, 인간 IgG4의 변형된 Fc 영역은 서열번호: 14의 아미노산 서열을 포함한다. 일 예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0023] 본원에 개시된 방법 중 임의의 것에서, 대상체는 하나 이상의 이전 항-암 요법을 받았다. 일부 예에서, 하나 이상의 이전 항-암 요법은 화학요법, 면역요법, 방사선 요법, 생물학적 제제를 포함하는 요법, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 대상체는 하나 이상의 이전 항-암 요법을 통해서 진행된 질환을 갖거나 하나 이상의 이전 요법에 저항성이다.

[0024] 일부 구현예에서, 대상체는 대조군 값에 비해 갈렉틴-9의 상승된 수준을 갖는 인간 환자이다. 예를 들어, 인간 환자는 대조군 값에 비해 갈렉틴-9의 상승된 혈청 또는 혈장 수준을 갖는다. 일부 경우에, 인간 환자는 갈렉틴-9를 발현하는 암 세포, 갈렉틴-9를 발현하는 면역 세포, 또는 둘 모두를 갖는다.

[0025] 본원에 개시된 방법 중 임의의 것은 대상체에서 유해효과의 발생을 모니터링하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 이외에, 본 방법은, 유해효과가 발생하는 때, 항-갈렉틴-9 항체의 용량, 티스렐리주맙의 용량,

또는 둘 모두를 감소시키는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0026] 또한 본 개시내용의 범위 내에는 고형 종양(예를 들면, 본원에 기재되고 전이성 고형 종양을 포함하는 것들)의 치료에 대한 사용을 위한 약학적 조성물, 그리고, 본원에 개시된 용도가 일부 구현예에서 본원에 또한 개시된 대로 치료 조건(예를 들면, 용량, 복용 용법, 투여 루트, 등) 중 하나 이상을 포함하는, 고형 종양을 치료하기 위한 약제의 제조를 위하여 항-갈렉틴-9 항체 및 항-PD-1 항체 예컨대 티스렐리주맙 중 임의의 것의 용도가 있다.

[0027] 본 발명의 하나 이상의 구현예의 상세는 아래 설명에서 제시된다. 본 발명의 기타 속성 또는 이점은 하기 도면 및 여러 실시예의 상세한 설명으로부터, 그리고 또한 첨부된 청구항으로부터 명백해진다.

도면의 간단한 설명

[0028] 하기 도면은 본 명세서의 부분을 형성하고 본 개시내용의 특정 양태를 추가로 증명하도록 포함되고, 이는 본원에 제시된 구체적 구현예의 상세한 설명과 조합으로 도면을 참조로 더 잘 이해될 수 있다.

도 1은 G9.2-17 mIgG2a 단독으로 또는 αPD-1 mAb와 조합으로 치료된 마우스에서 연구의 결과를 보여주는 그래프를 묘사한다. 정위적으로 이식된 KPC 종양이 있는 마우스(n=10/그룹)는 3주 동안 주마다 1회 상업적 αPD-1 (200 μg) mAb 또는 G9.2-17 mIgG2a (200 μg), 또는 G9.2-17 및 αPD-1의 조합, 또는 매칭된 이소형으로 치료되었다. 종양은 제거되었고 계량되었다. 각 점은 대응없는 스튜던트 t-테스트에 의해 하나의 마우스를 나타낸다; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; ****p<0.0001.

도 2a 및 **2b**는 B16F10 피하 동계 모델에서 G9.2-17의 효과를 보여주는 그래프를 묘사한다. 종양은 피하로 생착되었고 G9.2-17 IgG1 마우스 mAb, 항-PD-1 항체 또는 G9.2-17 IgG1 마우스 mAb 및 항-PD-1 항체의 조합으로 치료되었다. **도 2a**는 종양 부피에 관한 효과를 보여주는 그래프를 묘사한다. **도 2b**는 종양내 CD8 T 세포 침윤을 보여주는 그래프를 묘사한다. 결과는 종양내 존재 이펙터 T 세포가 조합 아암에서 향상되었음을 보여준다.

도 3a 및 **3b**는 G9.2-17로 치료된 생체의 담관암종 환자-유래된 종양 배양물(오가노이드)을 보여주는 차트를 포함한다. 생체의 환자 유래된 종양 배양물(오가노이드)는 3일 동안 G9.2-17 또는 이소형 대조군으로 치료되었다. PDOTS로부터 CD3+ T 세포에서 CD44(**도 3a**), 및 TNF α(**도 3b**)의 발현은 평가되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 관문 억제제 예컨대 항-PD-1 항체(예를 들면, 티스렐리주맙)와 조합으로 본원에 개시된 대로 고형 종양, 예를 들어, 두경부암, 요로상피 암종, 및 기타 고형 종양을 치료하기 위한, 항-갈렉틴-9 항체, 예를 들면, G9.2-17을 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 암은 전이성이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 구체적 용량 및/또는 복용 일정을 제공한다. 일부 경우에, 본원에 개시된 방법은 구체적 환자 집단, 예를 들어, 이전 치료를 받았고 이전 치료를 통해서 질환 진행을 보여주는 환자, 또는 이전 치료에 저항성인(드노보 또는 획득된) 환자를 표적한다.

[0030] 탠덤-반복 렉틴인, 갈렉틴-9는, 세포-세포 및 세포-기질 상호작용을 조정하는 것에 역할을 하는 것으로 나타난 베타-갈락토시드-결합 단백질이다. 호지킨 질환 조직에서 그리고 기타 병리학적 상태에서 강하게 과발현되는 것으로 밝혀진다. 일부 경우에 또한 종양 미세환경(TME)에서 순환하는 것으로 밝혀졌다.

[0031] 갈렉틴-9는 PDAC내 대식세포에서, 뿐만 아니라 암 세포에서 고도로 발현되는 선천성 면역 수용체인, 렉틴-1과 상호작용하는 것으로 밝혀진다(Daley, et al. *Nat Med.* 2017;23(5):556-6). 갈렉틴-9의 출처에 관계없이, 렉틴-1과 이의 상호작용의 방해는 CD4⁺ 및 CD8⁺ 세포가 항-종양 면역성의 필수 매개체로 재프로그래밍하는 것으로 나타났다. 그래서, 갈렉틴-9는 렉틴-1에 의해 매개된 신호전달을 차단하기 위하여 귀중한 치료적 표적의 역할을 한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 기재하는 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9와 렉틴-1 사이 상호작용을 방해한다.

[0032] 갈렉틴-9는 모든 종류의 급성 골수성 백혈병(M3(급성 전골수구성 백혈병) 제외)에서 백혈병성 줄기 세포의 표면에서 발현되지만, 정상 인간 조혈성 줄기 세포(HSC)에서 발현되지 않는 유형 I 세포 표면 당단백질인, TIM-3과 상호작용하는 것으로 또한 밝혀진다. 갈렉틴-9 결합에서 비롯하는 TIM-3 신호전달은 면역 세포에 관한 다면 발현성 효과를 가져, Th1 세포에서 세포사멸을 유도하고(Zhu et al., *Nat Immunol.*, 2005, 6:1245-1252) 종양 괴사 인자-α(TNF-α)의 분비를 자극하고, 수지상 세포로의 단핵구의 성숙화로 이어지고, 선천성 면역성에 의한 감염을 초래하는 것으로 밝혀졌다(Kuchroo et al., *Nat Rev Immunol.*, 2008, 8:577-580). 추가 갈렉틴-

9/TIM-3 신호전달은 LSC 자가-재생을 촉진시키는 2개의 경로인, NF- κ B 및 β -카테닌 신호전달을 공-활성화하는 것으로 밝혀졌다 (Kikushige et al., *Cell Stem Cell*, 2015, 17(3):341-352). 갈렉틴-9/TIM-3 결합을 방해하는 항-갈렉틴-9 항체는 특히 백혈병 및 기타 혈액학적 악성종양과 관련하여 치료적 효과를 가질 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9와 TIM-3 사이 상호작용을 방해한다.

[0033] 추가로, 갈렉틴-9는 M2 분극화된 대식세포에서 고도로 발현된 만노스 수용체인, CD206과 상호작용하여, 이에 의해 종양 생존을 촉진시키는 것으로 밝혀진다 (Enninga et al., *J Pathol.* 2018 Aug;245(4):468-477). CD206을 발현하는 종양-연관된 대식세포는 종양 면역억압, 혈관신생, 전이, 및 재발의 매개체이다 (예를 들면, Scodeller et al., *Sci Rep.* 2017 Nov 7;7(1):14655, 및 그 안에 참조문헌 참조). 구체적으로, M1 (또한 고전적으로 활성화된 대식세포로 명명됨)은 Th1-관련된 사이토카인 및 박테리아성 생산물에 의해 촉발되고, IL-12의 높은 수준을 발현하고, 살종양성이다. 대조적으로, M2 (소위 대안적으로 활성화된 대식세포)는 Th2-관련된 인자에 의해 활성화되고, 항-염증성 사이토카인, 예컨대 IL-10의 높은 수준을 발현하고, 종양 진행을 용이하게 한다 (Biswas 및 Mantovani; *Nat Immunol.* 2010 Oct; 11(10):889-96). M2의 전-종양성 효과는 혈관신생의 촉진, 침습 및 전이의 촉진, 그리고 화학요법-유도된 세포사멸로부터 종양 세포의 보호를 포함한다 (Hu et al., *Tumour Biol.* 2015 Dec; 36(12): 9119-9126, 및 그 안에 참조문헌). 종양-연관된 대식세포는 M2-유사 표현형이고 친종양 역할을 한다고 생각된다. 갈렉틴-9는 M2 표현형을 향한 골수양 세포 분화를 매개하는 것으로 나타났다 (Enninga et al., *Melanoma Res.* 2016 Oct; 26(5):429-41). 갈렉틴-9 결합 CD206이, 렉틴-1에 대하여 이전에 나타난 것과 유사하게, M2 표현형을 향해 재프로그래밍 TAM을 초래할 수 있음이 가능하다. 이론에 의한 구속됨의 바램 없이, 갈렉틴-9의 CD206과의 상호작용을 차단하는 것은 항-갈렉틴-9 항체, 예를 들면, G9.2-17 항체가 치료적으로 유익할 수 있는 하나의 기전을 제공할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9와 CD206 사이 상호작용을 방해한다.

[0034] 갈렉틴-9는 단백질 디설파이드 이소머라제 (PDI) 및 4-1BB와 상호작용하는 것으로 또한 나타났다 (Bi S, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(26):10650-5; Madireddi et al. *J Exp Med.* 2014;211(7):1433-48).

[0035] 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9와 연관된 질환 (예를 들면, 갈렉틴-9 신호전달이 역할을 하는 것들)을 치료하기 위한 치료적 제제의 역할을 할 수 있다. 이론에 의한 구속됨 없이, 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9에 의해 매개된 신호전달 경로를 차단할 수 있다. 예를 들어, 항체는 갈렉틴-9와 이의 결합 파트너 (예를 들면, 렉틴-1, TIM-3 또는 CD206) 사이 상호작용을 방해하여, 이에 의해 갈렉틴-9/리간드 상호작용에 의해 촉발된 신호전달을 차단할 수 있다. 대안적으로, 또는 이외에, 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9를 발현하는 병리학적 세포에 대해 봉쇄 및/또는 세포독성, 예를 들어, ADCC, CDC, 또는 ADCP를 유도함으로써 이의 치료적 효과를 또한 발휘할 수 있다. 병리학적 세포는 어느 한쪽 직접적으로 또는 간접적으로 질환의 개시 및/또는 발달에 기여하는 세포를 지칭한다.

[0036] 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9에 의해 매개된 신호전달 (예를 들면, 갈렉틴-9/렉틴-1 또는 갈렉틴-9/Tim-3에 의해 매개된 신호전달 경로)을 억압할 수 있거나, 예를 들면, ADCC를 통해 갈렉틴-9를 발현하는 병리학적 세포를 제거할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체는 임의의 갈렉틴-9 신호전달을 억제하고/거나 갈렉틴-9 양성 병리학적 세포를 제거하여, 이에 의해 갈렉틴-9와 연관된 질환의 치료에 이익을 주는 데 사용될 수 있다.

[0037] 항-갈렉틴-9 항체 예컨대 G9.2-17은 갈렉틴-9를 발현하는 세포에 대해 세포사멸을 유도하는 것에 효과적인 것으로 밝혀졌다. 추가로, 항-갈렉틴-9 항체 예컨대 G9.2-17의 항-종양 효과는 마우스 모델에서, 어느 한쪽 홀로, 또는 관문 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 항체)와 조합으로 증명되었다. 본원에 보고된 대로, G9.2-17의 효능은 PDAC 및 흑색종의 마우스 모델에서 뿐만 아니라 환자 유래된 오가노이드 종양 모델 (PDOT)에서 테스트되었다. 사용된 정위적 PDAC KPC 마우스 모델 (LSL-KrasG12D/+; LSL-Trp53R172H/+; Pdx-1-Cre)은 승인된 관문 억제제에 대한 무반응을 포함하여, 인간 질환의 많은 속성을 재현한다 (Bisht 및 Feldmann G; *Animal models for modeling pancreatic cancer and novel drug discovery*; *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14(2):127-142; Weidenhofer et al., *Animal models of pancreatic cancer and their application in clinical research*; *Gastrointestinal Cancer: Targets and Therapy* 2016;6). B16F10 흑색종 마우스 모델은 면역요법을 테스트하기 위한 오랜 표준이었다 (Curran et al., PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors; *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(9):4275-4280).

[0038] 신선한 인간 종양 샘플로부터 단리된 PDOT는 항원-경험된 종양 침윤 CD4 및 CD8 T 림프구를 포함하여, 자가 림프양 및 골수양 세포 집단을 보유하고, 단기 생체의 배양에서 면역 요법에 반응한다 (Jenkins et al. *Ex Vivo*

Profiling of PD-1 Blockade Using Organotypic Tumor Spheroids. *Cancer Discov.* 2018;8(2):196-215; Aref et al., 3D microfluidic ex vivo culture of organotypic tumor spheroids to model immune checkpoint blockade; *Lab Chip.* 2018;18(20):3129-3143). 본원에 보고된 대로, 암 세포에서 갈렉틴-9의 발현은 환자-유래된 오가노이드 검정에서 관찰되었다.

[0039] 생체내 연구는 G9.2-17 마우스 IgG1로 수행되었고 (G9.2-17 mIgG1은 G9.2-17 인간 IgG4와 정확히 동일한 결합 에피토프를 함유하고 동일한 이펙터 기능을 갖고), 이는 정위적 KPC 모델에서 단일 체제로서 이미 종양 성장의 유의미한 감소를 달성하고, 여기에서 승인된 관문 억제제는 작동하지 않는다. B16F10 모델에서 G9.2-17은 항-PD-1의 효능을 유의미하게 초과한다. 양쪽 모델에서, 이펙터 T 세포 활성화의 상향조절 및 면역억압적 신호의 억제, 뿐만 아니라 종양내 CD8 T 세포 침윤의 증대를 통해서 G9.2-17 mIgG1을 사용하는 종양내 면역 미세환경의 조성은 증명되었다.

[0040] 이들 결과는 임의로 관문 억제제와 조합으로, 항-갈렉틴-9 항체를 포함하는, 본원에 개시된 항-종양 방법이 표적 고형 종양에 대해 우수한 치료적 효능을 달성할 것임을 증명한다.

[0041] 따라서, 본원에 개시된 대로 특정 암을 치료하기 위한 항-갈렉틴-9 항체의 치료적 용도가 본원에 기재된다.

[0042] 갈렉틴-9에 결합하는 항체

[0043] 본 개시내용은 본원에 개시된 치료 방법에서 사용을 위하여 항-갈렉틴-9 항체 G9.2-17 및 이의 기능적 변이체를 제공한다.

[0044] (복수 형태로 호환적으로 사용된) 항체는 면역글로불린 분자의 가변 영역에서 위치된, 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해서, 표적, 예컨대 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 지질, 폴리펩티드, 등에 특이적 결합할 수 있는 면역글로불린 분자이다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "항체", 예를 들면, 항-갈렉틴-9 항체는 온전한 (예를 들면, 전장) 다클론성 또는 단클론성 항체, 뿐만 아니라 이의 항원-결합 단편 (예컨대 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), 단일 체 (scFv), 이의 돌연변이체, 항체 부분을 포함하는 융합 단백질, 인간화된 항체, 키메라 항체, 디아바디, 나노바디, 선형 항체, 단일 체 항체, 다중특이적 항체 (예를 들면, 이중특이적 항체) 및, 항체의 글리코실화 변이체, 항체의 아미노산 서열 변이체, 및 공유적으로 변형된 항체를 포함하여, 필요한 특이성의 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 기타 변형된 구성을 포괄한다. 항체, 예를 들면, 항-갈렉틴-9 항체는 임의의 클래스, 예컨대 IgD, IgE, IgG, IgA, 또는 IgM (또는 이들의 서브-클래스)의 항체를 포함하고, 항체는 임의의 특정한 클래스일 필요는 없다. 이의 중쇄의 불변 도메인의 항체 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 상이한 클래스로 할당될 수 있다. 면역글로불린의 5개 주요 클래스: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 있고, 이들 중 몇몇은 서브클래스 (이소형), 예를 들면 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 분할될 수 있다. 면역글로불린의 상이한 클래스에 상응하는 중-쇄 불변 도메인은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마, 및 뮤로 불린다. 면역글로불린의 상이한 클래스의 아단위 구조 및 3-차원 구성은 잘 알려진다.

[0045] 전형적 항체 분자는 항원 결합에 보통 포함되는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 "프레임워크 영역" ("FR")으로서 알려지는, 더욱 보존되는 영역으로 산재된, "상보성 결정 영역" ("CDR")으로서 또한 알려진, 초가변성의 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각 V_H 및 V_L은 하기 순서: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4에서 아미노-말단부터 카르복시-말단까지 정렬된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 전형적으로 구성된다. 프레임워크 영역 및 CDR의 정도는 당업계에서 알려진 방법론을 사용하여, 예를 들어, Kabat 정의, Chothia 정의, AbM 정의, EU 정의, "콘택트" 넘버링 체계, IMGT" 넘버링 체계, "Aho" 넘버링 체계, 및/또는 콘택트 정의에 의해 정밀하게 식별될 수 있고, 이들의 모두는 당업계에서 잘 알려진다. 예를 들면, Kabat, E.A., et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition*, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242, Chothia et al., (1989) *Nature* 342:877; Chothia, C. et al. (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917, Al-lazikani et al (1997) *J. Molec. Biol.* 273:927-948; Edelman et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1969 May;63(1):78-85; 및 Almagro, *J. Mol. Recognit.* 17:132-143 (2004); MacCallum et al., *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996), Lefranc M P et al., *Dev Comp Immunol*, 2003 January; 27(1):55-77; 및 Honegger A 및 Pluckthun A, *J Mol Biol*, 2001 Jun. 8; 309(3):657-70을 참조한다. 또한 hgmp.mrc.ac.uk 및 bioinf.org.uk/abs를 참조한다).

[0046] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체는, 가변 도메인 및 불변 도메인을 각각 포함하는, 2개 중쇄 및 2개 경쇄를 함유하는 전장 항체이다. 대안적으로, 항-갈렉틴-9 항체는 전장 항체의 항원-결합 단편일 수 있

다. 전장 항체의 용어 "항원-결합 단편" 내에서 포괄된 결합 단편의 예는 (i) V_L , V_H , C_L 및 C_H1 도메인으로 이루어지는 1가 단편인, Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설피드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인, $F(ab')_2$ 단편; (iii) V_H 및 C_H1 도메인으로 이루어지는 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어지는 Fv 단편, (v) V_H 도메인으로 이루어지는 dAb 단편 (Ward *et al.*, (1989) *Nature* 341:544-546); 및 (vi) 기능성을 보유하는 단리된 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 게다가, Fv 단편의 2개의 도메인인, V_L 및 V_H 가 별도 유전자에 의해 코딩되어도, 이들은, 재조합 방법을 사용하여, V_L 및 V_H 영역이 쌍을 이루어 단일쇄 Fv (scFv)로서 알려진 1가 분자를 형성하는 단일 단백질쇄로서 이들을 만들어지도록 할 수 있는 합성 링커에 의해 결합될 수 있다. 예를 들면, Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426; 및 Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883 참조.

[0047] 본원에 기재된 임의의 항체, 예를 들면, 항-갈락틴-9 항체는 어느 한쪽 단클론성 또는 다클론성일 수 있다. "단클론성 항체"는 동종 항체 집단을 지칭하고 "다클론성 항체"는 이종 항체 집단을 지칭한다. 이들 2개의 용어는 항체의 출처나 항체가 만들어지는 방식을 제한하지 않는다.

[0048] 참조 항체 G9.2-17은 인간 갈락틴-9에 결합할 수 있는 항체를 지칭하고 서열번호: 7의 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 8의 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 이들의 양쪽은 아래 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법에서 사용을 위한 항-갈락틴-9 항체는 G9.2-17 항체이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법에서 사용을 위한 항-갈락틴-9 항체는 참조 항체 G9.2-17과 동일한 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR) 및/또는 참조 항체 G9.2-17과 동일한 경쇄 상보성 결정 영역을 갖는 항체이다. 동일한 V_H 및/또는 V_L CDR을 갖는 2개의 항체는 동일한 접근법 (예를 들면, 당업계에서 알려진 대로 Kabat 접근법, Chothia 접근법, AbM 접근법, 콘택트 접근법, 또는 IMGT 접근법. 예를 들면, bioinf.org.uk/abs/, 참조)에 의해 결정된 때 그들의 CDR이 동일한 것을 의미한다.

[0049] 참조 항체 G9.2-17의 중쇄 및 경쇄 CDR은 (Kabat 방법론을 사용하여 결정된) 아래 표 1에 제공된다:

표 1. G9.2-17의 중쇄 및 경쇄 CDR

G9.2-17	V_L CDR1	RASQSVSSAVA	서열번호: 1
	V_L CDR2	SASSLYS	서열번호: 2
	V_L CDR3	QQSSTDPIIT	서열번호: 3
	V_H CDR1	FTVSSSSIH	서열번호: 4
	V_H CDR2	YISSSSGYTYADSVKG	서열번호: 5
	V_H CDR3	YWSYPSWWPYRGMDY	서열번호: 6

[0050]

[0051] 일부 예에서, 본원에 개시된 방법에서 사용을 위한 항-갈락틴-9 항체는 (Kabat 체계를 따라) 서열번호: 4로서 제시된 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열번호: 5로서 제시된 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열번호: 6으로서 제시된 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3)를 포함할 수 있고/거나 서열번호: 1로서 제시된 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열번호: 2로서 제시된 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열번호: 3으로서 제시된 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3)을 포함할 수 있다. 참조 항체 G9.2-17을 포함하는 항-갈락틴-9 항체는 본원에 개시된 대로 임의의 형식, 예를 들어, 전장 항체 또는 Fab일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "G9.2-17(IgG4)"은 IgG4 분자인 (예를 들면, 서열번호: 19를 포함하는 중쇄 및 서열번호: 15를 포함하는 경쇄를 갖는) G9.2-17 항체를 지칭한다. 마찬가지로, 용어 "G9.2-17 (Fab)"은 Fab 분자인, G9.2-17 항체를 지칭한다.

[0052] 일부 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체 또는 이의 결합 부문은 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 서열번호: 1, 2, 및 3, 각각에 제시된 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체 또는 이의 결합 부문은 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열은 서열번호: 4, 5, 및 6, 각각에 제시된 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 아미노산 서열과 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는다.

[0053] 예를 들면, 갈락틴-9의 CRD1 및/또는 CRD2 영역에 결합하는 추가의 갈락틴-9 항체는 공동-소유되고, 공동-계류 중인 미국 특허 출원 16/173,970 및 공동-소유되고, 공동-계류 중인 국제 특허 출원 PCT/US18/58028 및

PCT/US2020/024767에 설명되고, 이들 각각의 내용은 그들 전체가 참조로 본원에 편입된다.

- [0054] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체는 참조 항체 G9.2-17의 상응하는 V_L CDR과 비교된 경우에, 개별적으로 또는 집합적으로, 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그 안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 경쇄 CDR을 포함한다. 대안적으로 또는 이외에, 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 참조 항체 G9.2-17의 상응하는 V_H CDR과 비교된 경우에, 개별적으로 또는 집합적으로, 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그 안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 중쇄 CDR을 포함한다.
- [0055] 2개의 아미노산 서열의 "퍼센트 동일성"은 Karlin 및 Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-77, 1993에서 처럼 변형된, Karlin 및 Altschul Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-68, 1990의 알고리즘을 사용하여 결정된다. 이러한 알고리즘은 Altschul, et al. J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램 (버전 2.0)에 편입된다. BLAST 단백질 검색은 XBLAST 프로그램, 스코어=50, 단어길이=3으로 수행되어 본 발명의 단백질 분자와 상동인 아미노산 서열을 수득할 수 있다. 갭이 2개의 서열 사이 실재하는 경우, 갭핑된 BLAST는 Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402, 1997에 기재된 대로 활용될 수 있다. BLAST 및 갭핑된 BLAST 프로그램을 활용하는 경우, 각자의 프로그램 (예를 들면, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터는 사용될 수 있다.
- [0056] 다른 구현예에서, 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체는 참조 항체 G9.2-17의 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3에 비해 최대 8개 아미노산 잔기 변이형 (부가, 결실, 및/또는 치환을 포함하는, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 변이형(들))을 집합적으로 함유하는, HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3을 포함하는 V_H 를 포함한다. 대안적으로 또는 이외에, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체는 참조 항체 G9.2-17의 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3에 비해 최대 8개 아미노산 잔기 변이형 (부가, 결실, 및/또는 치환을 포함하는 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 변이형(들))을 집합적으로 함유하는, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3을 포함하는 V_L 를 포함한다.
- [0057] 일 예에서, 아미노산 잔기 변이형은 보존적 아미노산 잔기 치환이다. 본원에 사용된 경우에, "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 치환이 만들어지는 단백질의 상대 전하 또는 크기 특징을 변경시키지 않는 아미노산 치환을 지칭한다. 변이체는 당업자에게 알려진 폴리펩티드 서열을 변경하는 방법에 따라 제조될 수 있고 예컨대 이러한 방법을 편찬하는 참조문헌, 예를 들면, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook, et al., eds., 제2판, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1989, 또는 Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel, et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., New York에서 찾아진다. 아미노산의 보존적 치환은 하기 그룹 내에 아미노산 중에서 만들어진 치환을 포함한다: (a) M, I, L, V; (b) F, Y, W; (c) K, R, H; (d) A, G; (e) S, T; (f) Q, N; 및 (g) E, D.
- [0058] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 중쇄 CDR을 갖는, 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체는 생식계열 V_H 단편의 서브클래스에서 유래된 프레임워크 영역을 함유한다. 이러한 생식계열 V_H 영역은 당업계에서 잘 알려진다. 예를 들면, IMGT 데이터베이스 (www.imgt.org) 또는 www.vbase2.org/vbstat.php 참조. 예는 IGHV1 서브패밀리 (예를 들면, IGHV1-2, IGHV1-3, IGHV1-8, IGHV1-18, IGHV1-24, IGHV1-45, IGHV1-46, IGHV1-58, 및 IGHV1-69), IGHV2 서브패밀리 (예를 들면, IGHV2-5, IGHV2-26, 및 IGHV2-70), IGHV3 서브패밀리 (예를 들면, IGHV3-7, IGHV3-9, IGHV3-11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-23, IGHV3-30, IGHV3-33, IGHV3-43, IGHV3-48, IGHV3-49, IGHV3-53, IGHV3-64, IGHV3-66, IGHV3-72, 및 IGHV3-73, IGHV3-74), IGHV4 서브패밀리 (예를 들면, IGHV4-4, IGHV4-28, IGHV4-31, IGHV4-34, IGHV4-39, IGHV4-59, IGHV4-61, 및 IGHV4-B), IGHV 서브패밀리 (예를 들면, IGHV5-51, 또는 IGHV6-1), 및 IGHV7 서브패밀리 (예를 들면, IGHV7-4-1)를 포함한다.
- [0059] 대안적으로 또는 이외에, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 경쇄 CDR을 갖는 항-갈렉틴-9 항체는 생식계열 V_K 단편에서 유래된 프레임워크 영역을 함유한다. 예는 IGKV1 프레임워크 (예를 들면, IGKV1-05, IGKV1-12, IGKV1-27, IGKV1-33, 또는 IGKV1-39), IGKV2 프레임워크 (예를 들면, IGKV2-28), IGKV3 프레임워크 (예를 들면, IGKV3-11, IGKV3-15, 또는 IGKV3-20), 및 IGKV4 프레임워크 (예를 들면, IGKV4-1)를 포함한다. 다른 경우에, 항-갈렉틴-9 항체는 생식계열 V_L 단편에서 유래된 프레임워크를 함유하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예는 IGL1 프레임워크 (예를 들면, IGL1-36, IGL1-40, IGL1-44, IGL1-47, IGL1-51), IGL2 프레임워크 (예를 들면, IGL2-8, IGL2-11, IGL2-14, IGL2-18, IGL2-23), IGL3 프레임워크 (예를 들면, IGL3-1, IGL3-9, IGL3-10, IGL3-12, IGL3-16, IGL3-19, IGL3-21, IGL3-25, IGL3-27), IGL4 프레임워크 (예를 들면, IGL4-3, IGL4-60, IGL4-69), IGL5 프레임워크 (예를 들면, IGL5-39, IGL5-45),

IGΛ6 프레임워크 (예를 들면, IGΛV6-57,), IGΛ7 프레임워크 (예를 들면, IGΛV7-43, IGΛV7-46,), IGΛ8 프레임워크 (예를 들면, IGΛV8-61), IGΛ9 프레임워크 (예를 들면, IGΛV9-49), 또는 IGΛ10 프레임워크 (예를 들면, IGΛV10-54)를 포함한다.

[0060] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법에서 사용을 위한 항-갈렉틴-9 항체는 참조 항체 G9.2-17과 동일한 중쇄 가변 영역 (V_H) 및/또는 동일한 경쇄 가변 영역 (V_L)을 갖는 항체일 수 있고, V_H 및 V_L 영역 아미노산 서열은 아래 제공된다:

V_H :
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYISSSSGYTTYADSVKGRFT
ISADTSKNTAYLQMNISRAEDTAVYYCARYWSYPSWWPYRGMDYWGQGTLVTVSS (서열번호: 7)

V_L :
DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQSSTDPITFGQGTKVEIKR (서열번호: 8)

[0061]

[0062] 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 7의 중쇄 가변 영역과 적어도 80% 서열 동일성 (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는다. 대안적으로 또는 이외에, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 8의 경쇄 가변 영역과 적어도 80% 서열 동일성 (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는다.

[0063] 일부 경우에, 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체는 참조 항체 G9.2-17의 기능적 변이체이다. 기능적 변이체는 인간 갈렉틴-9와 실질적으로 유사한 결합 친화도가 있는 (예를 들면, 동일한 순서에서 K_D 값을 갖는) (예를 들면, 본원에 개시된 대로 G9.2-17로서 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 중 하나 이상에서 제한된 수의 아미노산 잔기 변이형, 또는 본원에 개시된 대로 G9.2-17, 또는 G9.2-17의 V_H 및/또는 V_L 의 중쇄 및/또는 경쇄 CDR에 비해 서열 동일성을 포함하는) 참조 항체와 구조적으로 유사할 수 있다.

[0064] 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 본원에 기재된 대로 적어도 20% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 그안에 임의의 증분 포함) 만큼 갈렉틴-9의 활성을 결합하고 억제할 수 있다. 억제제 효력의 척도를 제공하는 겔보기 억제 상수 (K_i^{app} 또는 $K_{i,app}$)는 효소 활성을 감소시키는데 필요한 억제제의 농도에 관련되고 효소 농도에 의존하지 않는다. 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체의 억제성 활성은 당 업계에서 알려진 일상적 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0065] 항체의 K_i^{app} 값은 반응의 정도 (예를 들면, 효소 활성)에 관한 항체의 상이한 농도의 억제성 효과를 측정함으로써 결정될 수 있고; 수정된 모리스 방정식 (방정식 1)에 억제제 농도의 함수로서 유사-1차 속도 상수 (v)에서의 변화를 맞추는 것은 겔보기 K_i 값의 추정치를 산출한다. 경쟁적 억제제의 경우, K_i^{app} 는 K_i^{app} 대 기질 농도의 플롯의 선형 회귀 분석으로부터 추출된 y-절편으로부터 수득될 수 있다.

$$v = A \cdot \frac{([E] - [I] - K_i^{app}) + \sqrt{([E] - [I] - K_i^{app})^2 + 4[E] \cdot K_i^{app}}}{2} \quad (\text{방정식 1})$$

[0066]

[0067] 식 중 A 는 총 효소 농도 (E)에 의해 나뉜 억제제 (I)의 부재 하에 효소적 반응의 초기 속도 (v_0)인, v_0/E 와 같다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체는 표적 항원 또는 항원 에피토프에 대하여 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 pM 또는 그 이하의 K_i^{app} 값을 갖는다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 제2 표적 (예를 들면, 갈렉틴-9의 CRD1)에 비해 제1 표적 (예를 들면, 갈렉틴-9의 CRD2)에 대하여 더 낮은 K_i^{app} 를 갖는다. (예를 들면, 특이성 또는 기타 비교에 대하여) K_i^{app} 에서의 차이는 적어도 1.5, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 37.5, 50, 70, 80, 91, 100, 500, 1000, 10,000 또는 10^5 배일 수 있다. 일부 예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 제2 항원 (예를 들면, 제2 입체구조 또는 이의 모방체에서 동일한 제1 단백질; 또는 제2 단백질)에 비해 더 크게 제1 항원 (예를 들면, 제1 입체구조 또는 이의 모방체에서 제1 단백질)을 억제시킨다. 일부 구현예에서, 임의의 항-갈렉틴-9 항체는 표적 항원 또는 이의 항원성 에피토프에 대한 항체의 K_i^{app} 를 감소시키기 위해 추가로 친화성 성숙된다.

- [0068] 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 예를 들면, 중앙 침윤 면역 세포, 예컨대 대식세포에서 텍틴-1 신호전달을 억압한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 적어도 30% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 그 안에 임의의 증분 포함) 만큼 갈렉틴-9에 의해 촉발된 텍틴-1 신호전달을 억압한다. 이러한 억제성 활성화는 종래 방법, 예컨대 일상적 검정에 의해 결정될 수 있다. 대안적으로 또는 이외에, 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9에 의해 개시된 T 세포 면역글로불린 뮤신-3 (TIM-3) 신호전달을 억압한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 T 세포 면역글로불린 뮤신-3 (TIM-3) 신호전달을, 예를 들면, 중앙 침윤 면역 세포에서, 예를 들면, 일부 구현예에서, 적어도 30% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 그 안에 임의의 증분 포함) 만큼 억압한다. 이러한 억제성 활성화는 종래 방법, 예컨대 일상적 검정에 의해 결정될 수 있다.
- [0069] 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 CD206 신호전달을, 예를 들면, 중앙 침윤 면역 세포에서 억압한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 적어도 30% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 그 안에 임의의 증분 포함) 만큼 갈렉틴-9에 의해 촉발된 CD206 신호전달을 억압한다. 이러한 억제성 활성화는 종래 방법, 예컨대 일상적 검정에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 적어도 30% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 그 안에 임의의 증분 포함) 만큼 CD206에 갈렉틴-9의 결합을 차단하거나 방지한다. 이러한 억제성 활성화는 종래 방법, 예컨대 일상적 검정에 의해 결정될 수 있다.
- [0070] 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 표적 세포가 암 세포 또는 면역 억압적 면역 세포인, 예를 들면, 갈렉틴-9를 발현하는 표적 세포에서 세포 세포독성, 예컨대 ADCC를 유도한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 적어도 30% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 그 안에 임의의 증분 포함) 만큼 면역 세포, 예컨대 T 세포, 또는 암 세포에서 세포사멸을 유도한다. 이러한 억제성 활성화는 종래 방법, 예컨대 일상적 검정에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9를 발현하는 표적 세포에 대해 세포 세포독성 예컨대 보체-의존적 세포독성 (CDC)을 유도한다.
- [0071] 항체-의존적 세포-매개된 식세포작용 (ADCP)은 식세포작용을 통해서 그들의 작용의 부분 또는 전부를 매개하는 항체에 대하여 중요한 작용의 기전이다. 그 경우에, 항체는 항원 제시 세포에 의해 특정한 항원의 흡수를 매개한다. ADCP는 Fc γ RIIa, Fc γ RI, 및 Fc γ RIIIa를 통해서 단핵구, 대식세포, 호중구, 및 수지상 세포에 의해 매개될 수 있고, 이들 중 대식세포에서 Fc γ RIIa (CD32a)는 우세한 경로를 나타낸다.
- [0072] 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 갈렉틴-9를 발현하는 표적 세포, 예를 들면, 암 세포 또는 면역 억압적 면역 세포의 세포 식세포작용 (ADCP)을 유도한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 적어도 30% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 그 안에 임의의 증분 포함) 만큼 표적 세포, 예를 들면, 암 세포 또는 면역 억압적 면역 세포의 식세포작용을 증가시킨다.
- [0073] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체는 표적 세포, 예를 들면, 암 세포 또는 면역 억압적 면역 세포에 대해 세포 세포독성 예컨대 보체-의존적 세포독성 (CDC)을 유도한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 적어도 30% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 그 안에 임의의 증분 포함) 만큼 표적 세포에 대해 CDC를 증가시킨다.
- [0074] 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 예를 들면 중앙 침윤 T 세포에서 T 세포 활성화를 유도한다, 즉, 어느 한 쪽 직접적으로 또는 간접적으로 T 세포 활성화의 갈렉틴-9 매개된 억제를 억압한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 적어도 30% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 그 안에 임의의 증분 포함) 만큼 T 세포 활성화를 촉진시킨다. T 세포 활성화는 종래 방법에 의해, 예컨대 사이토카인 및 관문 억제제를 측정하는 것 (예를 들면, CD44, TNF 알파, IFN γ 감마, 및/또는 PD-1의 측정)를 위하여 잘-알려진 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 적어도 30% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 그 안에 임의의 증분 포함) 만큼 CD4+ 세포 활성화를 촉진시킨다. 비-제한 예에서, 항-갈렉틴 항체는 CD4+ 세포에서 CD44 발현을 유도한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 적어도 30% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 그 안에 임의의 증분 포함) 만큼 CD4+ 세포에서 CD44 발현을 증가시킨다. 비-제한 예에서, 항-갈렉틴 항체는 CD4+ 세포에서 IFN γ 감마 발현을 유도한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 적어도 30% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 그 안에 임

의의 증분 포함) 만큼 CD4+ 세포에서 TNF알파 발현을 증가시킨다.

[0075] 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 적어도 30% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상), 그 안에 임의의 증분 포함) 만큼 CD8+ 세포 활성화를 촉진시킨다. 비-제한 예에서, 항-갈렉틴 항체는 CD8+ 세포에서 CD44 발현을 유도한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 적어도 30% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 그안에 임의의 증분 포함) 만큼 CD8+ 세포에서 CD44 발현을 증가시킨다. 비-제한 예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 CD8+ 세포에서 IFN감마 발현을 유도한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 적어도 30% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 그안에 임의의 증분 포함) 만큼 CD8+ 세포에서 IFN감마 발현을 증가시킨다. 비-제한 예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 CD8+ 세포에서 TNF알파 발현을 유도한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 적어도 30% (예를 들면, 31%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상, 그 안에 임의의 증분 포함) 만큼 CD8+ 세포에서 TNF알파 발현을 증가시킨다.

[0076] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 대로 항-갈렉틴-9 항체는 표적 항원 (예를 들면, 갈렉틴-9) 또는 이의 항원성 에피토프에 대하여 적합한 결합 친화도를 갖는다. 본원에 사용된 경우에, "결합 친화도"는 겔보기 결합 상수 또는 K_A 를 지칭한다. K_A 는 해리 상수 (K_D)의 역수이다. 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체는 표적 항원 또는 항원성 에피토프에 대하여 적어도 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} M, 또는 더 낮은 결합 친화도 (K_D)를 가질 수 있다. 증가된 결합 친화도는 감소된 K_D 에 상응한다. 결합 친화도 (또는 결합 특이성)는 평형 투석, 평형 결합, 겔 여과, ELISA, 표면 플라즈몬 공명, 또는 분광학 (예를 들면, 형광 검정을 사용하는 것)을 포함하는 다양한 방법에 의해 결정될 수 있다. 결합 친화도를 평가하기 위한 예시적 조건은 HBS-P 완충액 (10 mM HEPES pH7.4, 150 mM NaCl, 0.005% (v/v) 계면활성제 P20)에서이다.

[0077] 이들 기법은 표적 단백질 농도의 함수로서 결합된 결합 단백질의 농도를 측정하는데 사용될 수 있다. 특정 조건 하에, 결합된 결합 단백질의 분율 농도 ($[결합됨]/[총]$)는 하기 방정식에 의해 총 표적 단백질의 농도 ($[표적]$)에 일반적으로 관련된다:

[0078] $[결합됨]/[총] = [표적]/(K_d + [표적])$

[0079] 예를 들면, 방법 예컨대 ELISA 또는 FACS 분석을 사용하여 결정된, 친화도의 정량적 측정을 수득하는 데 충분하므로 때때로, K_A 에 비례하고, 그래서 예를 들면, 기능적 검정, 예를 들면, 시험관내 또는 생체내 검정에서 활성화에 의해, 친화도의 정성적 측정을 수득하기 위해, 또는 친화도의 추론을 수득하기 위해, 비교, 예컨대 더 높은 친화도가, 예를 들면, 2배 더 높은 지를 결정하는 것에 사용될 수 있어도, K_A 를 정확히 결정하는 것이 항상 필요한 것은 아니다. 일부 경우에, 시험관내 결합 검정은 생체내 활성을 나타낸다. 다른 경우에, 시험관내 결합 검정은 생체내 활성을 반드시 나타내지 않는다. 일부 경우에, 단단한 결합이 유익하지만, 다른 경우에 단단한 결합은 생체내에서 그리 바람직하지 않고, 결합 친화도가 더 낮은 항체가 더욱 바람직하다.

[0080] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 대로 항-갈렉틴-9 항체의 임의의 것의 임의의 것의 중쇄는 중쇄 불변 영역 (CH) 또는 이의 부분 (예를 들면, CH1, CH2, CH3, 또는 이들의 조합)을 추가로 포함한다. 중쇄 불변 영역은 임의의 적합한 기원, 예를 들면, 인간, 마우스, 랫트, 또는 토끼일 수 있다. 하나의 특정한 예에서, 중쇄 불변 영역은 본원에 기재된 대로 임의의 IgG 서브패밀리의 인간 IgG (감마 중쇄)에서 나온다.

[0081] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 중쇄 불변 영역은 단일 도메인 (예를 들면, CH1, CH2, 또는 CH3) 또는 불변 영역 (예를 들면, 서열번호: 4, 5, 6)의, 단일 도메인의 임의의 것의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 경쇄 불변 영역은 불변 영역의, 단일 도메인 (예를 들면, CL)을 포함한다. 예시적 경쇄 및 중쇄 서열은 아래 나열된다. 예시적 경쇄 및 중쇄 서열은 아래 나열된다. hIgG1 LALA 서열은, FcγR 결합 뿐만 아니라 P329G 돌연변이 (EU 넘버링)를 억압하여 보체 C1q 결합을 폐지하고, 그래서 모든 면역 이펙터 기능을 폐지하는, 2개의 돌연변이인, L234A 및 L235A (EU 넘버링)을 포함한다. hIgG4 Fab 아암 교환 돌연변이체 서열은 Fab 아암 교환 (S228P; EU 넘버링)을 억압하기 위해 돌연변이를 포함한다. IL2 신호 서열 (MYRQLLSIALSLALVTNS; 서열번호: 9)은 가변 영역의 N-말단으로 위치할 수 있다. 이는 분비 동안 절단되고 그래서 성숙한 항체 분자에서가 아닌, 발현 벡터에서 사용된다. (분비후) 성숙한 단백질은 중쇄의 경우 "EVQ" 및 경쇄의 경우 "DIM"으로 시작한다. 예시적 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 아래 제공된다:

[0082] hIgG1 중쇄 불변 영역 (서열번호: 10)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0083]

[0084] hIgG1 LALA 중쇄 불변 영역 (서열번호: 12)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNAKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0085]

[0086] hIgG4 중쇄 불변 영역 (서열번호: 13)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0087]

[0088] hIgG4 중쇄 불변 영역 (서열번호: 20)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0089]

[0090] hIgG4 mut 중쇄 불변 영역 (서열번호: 14)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0091]

[0092] hIgG4 mut 중쇄 불변 영역 (서열번호: 21)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0093]

[0094] 일부 구현예에서, 상기 중쇄 불변 영역 중 임의의 것을 갖는 항-갈렉틴-9 항체는 하기 경쇄 불변 영역을 갖는 경쇄와 페어링된다:

[0095] 경쇄 불변 영역 (서열번호: 11)

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0096]

[0097] 예시적 전장 항-갈렉틴-9 항체는 아래 제공된다:

[0098] G9.2-17 hIgG1 중쇄 (서열번호: 16)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSSIHVWRQAPGKGLEWVAYISSSSGYTTYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWSYPSWWPYRGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0099]

[0100] G9.2-17 hIgG1 LALA 중쇄 (서열번호: 17)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYISSSSGYTTYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWSYPSWWPYRGMDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTT
YICNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
VSHEDDEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFPLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0101]

[0102] G9.2-17 hIgG4 중쇄 (서열번호: 18)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYISSSSGYTTYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWSYPSWWPYRGMDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLA
PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTT
YTCNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0103]

[0104] G9.2-17 hIgG4 중쇄 (서열번호: 22)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYISSSSGYTTYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWSYPSWWPYRGMDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLA
PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTT
YTCNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0105]

[0106] G9.2-17 hIgG4 Fab 아암 교환 mut 중쇄 (서열번호: 19)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYISSSSGYTTYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWSYPSWWPYRGMDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLA
PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTT
YTCNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0107]

[0108] G9.2-17 hIgG4 Fab 아암 교환 mut 중쇄 (서열번호: 23)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSSSIHWVRQAPGKGLEWVAYISSSSGYTTYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWSYPSWWPYRGMDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLA
PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTT
YTCNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV
EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

[0109]

[0110] 임의의 상기 중쇄는 아래 나타난 (서열번호: 15)의 경쇄와 페어링될 수 있다:

DIQMTPSPSSLSASVGDRTTITCRASQSVSSAVAWYQQKPKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGRSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSSSTDPITFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC*

[0111]

[0112] 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 10과 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 중쇄 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 서열번호: 10을 포함하는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 서열번호: 10으로 이루어지는 중쇄 IgG1 불변 영역을 포함한다.

[0113] 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 20과 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 서열번호: 20을 포함하는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 서열번호: 20으로 이루어지는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다.

[0114] 일부 구현예에서, 불변 영역은 인간 IgG4에서 나온다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 13과 적어

도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그 안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 13을 포함하는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 13으로 이루어지는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다.

[0115] 일부 구현예에서, 불변 영역은 인간 IgG4에서 나온다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 20과 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그 안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 20을 포함하는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 20으로 이루어지는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다.

[0116] 이들 구현예 중 임의의 것에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 11과 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그 안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 11을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 11로 이루어지는 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0117] 일부 구현예에서, IgG는 최소 Fc 수용체 연결이 있는 돌연변이체이다. 일 예에서, 불변 영역은 인간 IgG1 LALA에서 나온다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 12와 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그 안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 중쇄 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 12를 포함하는 중쇄 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 12로 이루어지는 중쇄 IgG1 불변 영역을 포함한다.

[0118] 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 변형된 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 면역학적으로 불활성인, 예를 들면, 보체 매개된 용해를 촉발시키지 않거나, 항체-의존적 세포 매개된 세포독성 (ADCC)을 자극하지 않는 변형된 불변 영역을 포함한다. ADCC 활성은 미국 특허 번호 5,500,362에 개시된 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 다른 구현예에서, 불변 영역은 *Eur. J. Immunol.* (1999) 29:2613-2624; PCT 출원 번호 PCT/GB99/01441; 및/또는 영국 특허 출원 번호 9809951.8에 기재된 대로 변형된다. 일부 구현예에서, IgG4 불변 영역은 감소된 중쇄 교환이 있는 돌연변이체이다. 일부 구현예에서, 불변 영역은 인간 IgG4 Fab 아암 교환 돌연변이체 S228P에서 나온다.

[0119] 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 서열번호: 14와 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그 안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 서열번호: 14를 포함하는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체의 불변 영역은 서열번호: 14로 이루어지는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다.

[0120] 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 21과 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그 안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 21을 포함하는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 21로 이루어지는 중쇄 IgG4 불변 영역을 포함한다.

[0121] 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 경쇄의 경우 서열번호: 15에 상응하는 쇄를 갖고; 예시적 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호: 10 (hIgG1); 12 (hIgG1 LALA); 13 (hIgG4); 20 (hIgG4); 14 (hIgG4 mut); 및 21 (hIgG4 mut)에 상응한다.

[0122] 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 15를 포함하는, 이로 본질적으로 이루어지는, 또는 이로 이루어지는 경쇄를 갖는다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 16-19, 22 및 23으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열 중 임의의 하나를 포함하는, 이로 본질적으로 이루어지는, 또는 이로 이루어지는 중쇄를 갖는다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 15를 포함하는, 이로 본질적으로 이루어지는, 또는 이로 이루어지는 경쇄 및 서열번호: 16-19로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열 중 임의의 하나를 포함하는, 이로 본질적으로 이루어지는, 또는 이로 이루어지는 중쇄를 갖는다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 15를 포함하는 경쇄 및 서열번호: 16-19, 22 및 23으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열 중 임의의 하나를 포함하는 중쇄를 갖는다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 15로 본질적으로 이루어지는 경쇄 및 서열번호: 16-19, 22 및 23으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열 중 임의의 하나로 본질적으로 이루어지는 중쇄를 갖는다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 서열번호: 15로 이루어지는 경쇄 및 서열번호: 16-19, 22

및 23으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열 중 임의의 하나로 이루어지는 중쇄를 갖는다. 하나의 특정한 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 15로 본질적으로 이루어지는 경쇄 및 서열번호: 19로 본질적으로 이루어지는 중쇄를 갖는다. 또 다른 특정한 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 15로 본질적으로 이루어지는 경쇄 및 서열번호: 20으로 본질적으로 이루어지는 중쇄를 갖는다.

[0123] 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 16과 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그 안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 16을 포함하는 중쇄 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 16으로 이루어지는 중쇄 서열을 포함한다.

[0124] 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 17과 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그 안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 17을 포함하는 중쇄 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 17로 이루어지는 중쇄 서열을 포함한다.

[0125] 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 18과 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 18을 포함하는 중쇄 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 18로 이루어지는 중쇄 서열을 포함한다.

[0126] 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 22와 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그 안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 22를 포함하는 중쇄 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 22로 이루어지는 중쇄 서열을 포함한다.

[0127] 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 19와 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그 안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 19를 포함하는 중쇄 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 19로 이루어지는 중쇄 서열을 포함한다.

[0128] 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 23과 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그 안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 23을 포함하는 중쇄 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 23으로 이루어지는 중쇄 서열을 포함한다.

[0129] 이들 구현예 중 임의의 것에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 15와 적어도 80% (예를 들면, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 및 그 안에 임의의 증분) 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 15를 포함하는 경쇄 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-갈락틴-9 항체는 서열번호: 15로 이루어지는 경쇄 서열을 포함한다.

[0130] 특정한 예에서, 본원에 개시된 치료 방법에서 사용된 항-갈락틴-9 항체는 서열번호:19의 중쇄 및 서열번호:15의 경쇄를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 치료 방법에서 사용된 항-갈락틴-9 항체는 G9.2-17 IgG4이다.

[0131] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 임의의 항-갈락틴-9 항체 (예를 들면, G9.2-17(IgG4))는 결실된 중쇄의 C-말단 리신 잔기를 가질 수 있다.

[0132] 항-갈락틴-9 항체의 제조

[0133] 본원에 기재된 대로 갈락틴-9를 결합할 수 있는 항체는 비제한적으로, 재조합 기술을 포함하는, 당업계에서 알려진 임의의 방법에 의해 만들어질 수 있다. 하나의 예는 아래 제공된다.

[0134] 본원에 기재된 대로 항-갈락틴-9 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 핵산은 하나의 발현 벡터에 클로닝될 수 있고, 각 뉴클레오타이드 서열은 적합한 프로모터에 작동가능한 결합 상태이다. 일 예에서, 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 각각은 별개의 프로모터에 작동가능한 결합 상태이다. 대안적으로, 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 단일 프로모터와 작동가능한 결합 상태일 수 있어서, 중쇄 및 경쇄 둘 모두는 동일한 프로모터로부터 발현된다. 필요한 때, 내부 리보솜성 진입 부위 (IRES)는 중쇄 및 경쇄 인코딩 서열 사이 삽입될 수 있다.

- [0135] 일부 예에서, 항체의 2개쇄를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은, 동일하거나 상이한 세포에 도입될 수 있는, 2개의 벡터에 클로닝된다. 2개의쇄가 상이한 세포에서 발현되는 때, 이들의 각각은 이를 발현하는 숙주 세포로부터 분리될 수 있고 분리된 중쇄 및 경쇄는 항체의 형성을 허용하는 적합한 조건 하에 혼합 및 인큐베이션될 수 있다.
- [0136] 일반적으로, 항체의 1개 또는 모든쇄를 인코딩하는 핵산 서열은 당업계에서 알려진 방법을 사용하여 적합한 프로모터와 작동가능한 연결 상태로 적합한 발현 벡터에 클로닝될 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오타이드 서열 및 벡터는, 적합한 조건 하에, 제한 효소와 접촉되어 서로 페어링할 수 있고 리가제와 함께 결합될 수 있는 각 분자에서 상보성 단부를 창출할 수 있다. 대안적으로, 합성 핵산 링커는 유전자의 말단에 결합될 수 있다. 이들 합성 링커는 벡터에서 특정한 제한 부위에 상응하는 핵산 서열을 함유한다. 발현 벡터/프로모터의 선택은 항체를 생산하는 것에 사용을 위한 숙주 세포의 유형에 의존할 것이다.
- [0137] 비제한적으로, 거대세포바이러스 (CMV) 중간 초기 프로모터, 바이러스성 LTR 예컨대 *라우스* 육종 바이러스 LTR, HIV-LTR, HTLV-1 LTR, 유인원 바이러스 40 (SV40) 초기 프로모터, *이. 콜라이* lac UV5 프로모터, 및 단순 포진 tk 바이러스 프로모터를 포함하는 다양한 프로모터는 본원에 기재된 항체의 발현에 사용될 수 있다.
- [0138] 조절가능한 프로모터는 또한 사용될 수 있다. 이러한 조절가능한 프로모터는 lac 작동자-보유 포유류 세포 프로모터 [Brown, M. et al., *Cell*, 49:603-612 (1987)]로부터 전사를 조절하기 위한 전사 조정자로서 *이. 콜라이*로부터 lac 리프레서를 사용하는 것들, 테트라사이클린 리프레서 (tetR) [Gossen, M., 및 Bujard, H., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:5547-5551 (1992); Yao, F. et al., *Human Gene Therapy*, 9:1939-1950 (1998); Shockelt, P., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:6522-6526 (1995)]를 사용하는 것들을 포함한다. 기타 시스템은 아스트라디올, RU486, 디페놀 무리슬레론, 또는 라파마이신을 사용하는 FK506 이량체, VP16 또는 p65를 포함한다. 유도가능한 시스템은 Invitrogen, Clontech 및 Ariad로부터 입수가 가능하다.
- [0139] 오페론과 리프레서를 포함하는 조절가능한 프로모터는 사용될 수 있다. 일 구현예에서, *이. 콜라이*로부터 lac 리프레서는, tetR-tet 작동자 시스템을 창출하여 포유류 세포에서 유전자 발현을 제어하기 위해 인간 거대세포 바이러스 (hCMV) 주요 전-초기 프로모터에서 유래된 tetO-보유 최소 프로모터와, tetR-포유류 세포 전사 활성화자 융합 단백질, tTa (tetR-VP 16)를 창출하기 위해 전사 활성화자 (VP 16)로 테트라사이클린 리프레서 (tetR)를 조합한 lac 작동자-보유 포유류 세포 프로모터 (M. Brown et al., *Cell*, 49:603-612 (1987); Gossen 및 Bujard (1992); M. Gossen et al., *Natl. Acad. Sci. USA*, 89:5547-5551 (1992))로부터 전사를 조절하기 위해 전사적 조정자로서 기능할 수 있다. 일 구현예에서, 테트라사이클린 유도가능한 스위치가 사용된다. 테트라사이클린 리프레서 (tetR) 단독은, tetR-포유류 세포 전사 인자 융합 유도체 보다, 테트라사이클린 작동자가 CMVIE 프로모터의 TATA 요소에 대하여 하류에 적절히 배치되는 때 포유류 세포에서 유전자 발현을 조절하기 위한 유력한 트랜스-조정자로서 기능할 수 있다 (Yao et al., *Human Gene Therapy*, 10(16):1392-1399 (2003)). 이 테트라사이클린 유도가능한 스위치의 하나의 특정한 이점은 이의 조절가능한 효과를 달성하기 위해, 일부 경우에 세포에 독성일 수 있는, 테트라사이클린 리프레서-포유류 세포 전사촉진자 또는 리프레서 융합 단백질의 사용을 필요로 하지 않는다는 것이다 (Gossen et al., *Natl. Acad. Sci. USA*, 89:5547-5551 (1992); Shockett et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:6522-6526 (1995)).
- [0140] 추가적으로, 벡터는, 예를 들어, 하기 중 일부 또는 전부를 함유할 수 있다: 선택가능한 마커 유전자, 예컨대 포유류 세포에서 안정하거나 일시적인 형질감염체를 선택하기 위한 네오마이신 유전자; 높은 수준의 전사를 위하여 인간 CMV의 전초기 유전자로부터 인핸서/프로모터 서열; mRNA 안정성을 위하여 SV40으로부터 전사 종료 및 RNA 처리 신호; SV40 폴리오마 복제 기원 및 적절한 에피솜성 복제를 위한 CoIE1; 내부 리보솜 결합 부위 (IRES), 다목적 다중 클로닝 부위; 그리고 센스 및 안티센스 RNA의 *시험관내* 전사를 위한 T7 및 SP6 RNA 프로모터. 적합한 벡터 및 이식유전자를 함유하는 벡터를 생산하는 방법은 당업계에서 잘 알려지고 이용가능하다.
- [0141] 본원에 기재된 방법을 실시하는 데 유용한 폴리아데닐화 신호의 예는, 비제한적으로, 인간 콜라겐 I 폴리아데닐화 신호, 인간 콜라겐 II 폴리아데닐화 신호, 및 SV40 폴리아데닐화 신호를 포함한다.
- [0142] 임의의 항체를 인코딩하는 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터 (예를 들면, 발현 벡터)는 항체를 생산하기 위하여 적합한 숙주 세포에 도입될 수 있다. 숙주 세포는 항체 또는 이의 임의의 폴리펩티드쇄의 발현을 위하여 적합한 조건 하에 배양될 수 있다. 이러한 항체 또는 이의 폴리펩티드쇄는 종래 방법, 예를 들면, 친화도 정제를 통해 (예를 들면, 세포 또는 배양 상청액으로부터) 배양된 세포에 의해 회수될 수 있다. 필요하다면, 항체의 폴리펩티드쇄는 항체의 생산을 허용하는 적합한 시기 동안 적합한 조건 하에 인큐베이션될 수 있다.

- [0143] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체를 제조하는 방법은 본원에 또한 기재된 대로 항-갈렉틴-9 항체의 양쪽 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 재조합 발현 벡터를 포함한다. 재조합 발현 벡터는 종래 방법, 예를 들면, 인산칼슘-매개된 형질감염에 의해 적합한 숙주 세포 (예를 들면, dhfr- CHO 세포)에 도입될 수 있다. 양성 형질전환주 숙주 세포는, 세포로부터 또는 배양 배지로부터 회수될 수 있는, 항체를 형성하는 2개의 폴리펩티드쇄의 발현을 허용하는 적합한 조건 하에 선택 및 배양될 수 있다. 필요한 때, 숙주 세포로부터 회수된 2개의쇄는 항체의 형성을 허용하는 적합한 조건 하에 인큐베이션될 수 있다.
- [0144] 일 예에서, 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄를 인코딩하는 하나 그리고 항-갈렉틴-9 항체의 경쇄를 인코딩하는 다른 하나인, 2개의 재조합 발현 벡터가 제공된다. 2개의 재조합 발현 벡터의 양쪽은 종래 방법, 예를 들면, 인산칼슘-매개된 형질감염에 의해 적합한 숙주 세포 (예를 들면, dhfr- CHO 세포)에 도입될 수 있다. 대안적으로, 발현 벡터의 각각은 적합한 숙주 세포에 도입될 수 있다. 양성 형질전환주는 항체의 폴리펩티드쇄의 발현을 허용하는 적합한 조건 하에 선택 및 배양될 수 있다. 2개의 발현 벡터가 동일한 숙주 세포에 도입되는 때, 그안에 생산된 항체는 숙주 세포로부터 또는 배양 배지로부터 회수될 수 있다. 필요하다면, 폴리펩티드쇄는 숙주 세포로부터 또는 배양 배지로부터 회수될 수 있고 그 다음 항체의 형성을 허용하는 적합한 조건 하에 인큐베이션될 수 있다. 2개의 발현 벡터가 상이한 숙주 세포에 도입되는 때, 그들의 각각은 상응하는 숙주 세포로부터 또는 상응하는 배양 배지로부터 회수될 수 있다. 2개의 폴리펩티드쇄는 그 다음 항체의 형성을 위하여 적합한 조건 하에 인큐베이션될 수 있다.
- [0145] 표준 분자 생물학 기법은 재조합 발현 벡터를 제조하고, 숙주 세포를 형질감염시키고, 형질전환주를 선택하고, 숙주 세포를 배양하고 배양 배지로부터 항체를 회수하는데 사용된다. 예를 들어, 일부 항체는 단백질 A 또는 단백질 G 커플링된 기질을 이용한 친화도 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.
- [0146] 본원에 기재된 대로 항-갈렉틴-9 항체의 중쇄, 경쇄, 또는 둘 모두를 인코딩하는 핵산, 이를 함유하는 벡터 (예를 들면, 발현 벡터); 및 벡터를 포함하는 숙주 세포 중 임의의 것은 본 개시내용의 범위 내에 있다.
- [0147] 그렇게 제조된 항-갈렉틴-9 항체는 당업계에서 알려진 방법을 사용하여 특성규명될 수 있고, 이에 의해 갈렉틴-9 생물학적 활성의 감소, 호전, 또는 중화는 검출되고/거나 측정된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, ELISA-유형 검정은 텍틴-1 또는 TIM-3 신호전달의 갈렉틴-9 역제의 정성적 또는 정량적 측정에 적합하다.
- [0148] 항-갈렉틴-9 항체의 생체활성은 후보 항체를 텍틴-1 및 갈렉틴-9와 인큐베이션하고, 하기 특징 중 임의의 하나 이상을 모니터링함으로써 검증될 수 있다: (a) 텍틴-1과 갈렉틴-9 사이 결합 및 결합에 의해 매개된 신호전달 도입의 억제; (b) 고형 종양의 임의의 양태를 예방하는 것, 호전하는 것, 또는 치료하는 것; (c) 텍틴-1 활성화를 차단하는 것 또는 감소하는 것; (d) 갈렉틴-9의 합성, 생산 또는 방출을 억제 (감소)하는 것. 대안적으로, TIM-3은 상기 기재된 프로토콜을 사용하여 항-갈렉틴-9 항체의 생체활성을 검증하는 데 사용될 수 있다. 대안적으로, CD206은 상기 기재된 프로토콜을 사용하여 항-갈렉틴-9 항체의 생체활성을 검증하는데 사용될 수 있다.
- [0149] 일부 구현예에서, 생체활성 또는 효능은 대상체에서, 예를 들면, 말초 및 종양내 T 세포 비율, T 세포 활성화, 또는 대식세포 표현형을 측정함으로써 평가된다.
- [0150] 항-갈렉틴-9 항체의 생체활성을 결정하기 위한 추가의 검정은 CD8+ 및 CD4+ (종래) T-세포 활성화의 (시험관내 또는 생체내 검정에서, 예를 들면, 염증성 사이토카인 수준, 예를 들면, IFN γ , TNF α , CD44, ICOS 그랜자임B, 퍼포린(Perforin), IL2 (상향조절); CD26L 및 IL-10 (하향조절)을 측정함으로써) 측정; 예를 들면, M2부터 M1 표현형까지 (시험관내 또는 생체내) 대식세포의 재프로그래밍의 (예를 들면, 증가된 MHCII, 감소된 CD206, 증가된 TNF- α 및 iNOS) 측정을 포함한다. 대안적으로, ADCC의 수준은, 예를 들면, 본원에 기재된 대로 시험관내 검정에서 평가될 수 있다.
- [0151] **치료 방법**
- [0152] 본 개시내용은 어느 한쪽 단독으로 또는 관문 억제제 예컨대 항-PD-1 항체, 예를 들어, 티스텔리주맙과 조합으로, 임의의 항-갈렉틴 항체, 예를 들어 G9.2-17, 예를 들면, G9.2-17 IgG4를 사용하여, 비제한적으로, 두경부암, 요로상피암, 위식도암, 또는 비-소 세포 폐암을 포함하는 고형 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 본원에 개시된 방법에 의해 치료를 위한 추가의 표적 고형 종양은 췌장관 선암종 (PDAC), 결장직장암 (CRC), 간세포성 암종 (HCC), 담관암종, 신세포 암종, 및 유방암을 포함할 수 있다.
- [0153] 의학 분야의 당업자에게 알려진 종래 방법은, 치료될 질환의 유형 또는 질환의 부위에 따라 대상체에게 약학적 조성물을 투여하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체 및/또는 항-PD-1 항체는 정맥내 주입

에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.

- [0154] 주사가능한 조성물은 다양한 담체 예컨대 식물성 오일, 디메틸락타미드, 디메틸포름아미드, 에틸 락테이트, 에틸 카르보네이트, 이소프로필 미리스테이트, 에탄올, 및 폴리올 (글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 기타 등등)을 함유할 수 있다. 정맥내 주입의 경우, 수용성 항체는 드립 방법에 의해 투여될 수 있고, 이에 의해 항체 및 생리학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는 약학적 제형은 주입된다. 생리학적으로 허용가능한 부형제는 예를 들어, 5% 텍스트로스, 0.9% 식염수, 링거액 또는 기타 적합한 부형제를 포함할 수 있다. 근육내 제조물, 예를 들면, 항체의 적합한 가용성 염의 멸균 제형은 약학적 부형제 예컨대 주사용수, 0.9% 식염수, 또는 5% 글루코스 용액에 용해될 수 있고 투여될 수 있다.
- [0155] 본원에 사용된 경우에, 용어 "치료하는 것"은, 장애, 질환 또는 장애의 증상, 또는 질환 또는 장애에 대한 소인을 치유, 힐링, 경감, 완화, 변경, 구제, 호전, 개선, 또는 작용하기 위한 목적으로, 표적 질환 또는 장애, 질환/장애의 증상, 또는 질환/장애에 대한 소인을 갖는 대상체에게 하나 이상의 활성 제제를 포함하는 조성물의 적용 또는 투여를 지칭한다.
- [0156] 표적 질환/장애를 경감하는 것은 질환의 발달 또는 진행을 지연하는 것 또는 질환 증증도를 줄이는 것 또는 생존을 연장하는 것을 포함한다. 질환을 경감하는 것 또는 생존을 연장하는 것은 치유적 결과를 반드시 필요로 하지 않는다. 그안에 사용된 대로, 표적 질환 또는 장애의 발달을 "지연하는 것"은 질환의 진행을 연기, 방해, 둔화, 지체, 안정화, 및/또는 유보하는 것을 의미한다. 이 지연은, 질환의 이력 및/또는 치료되고 있는 개체에 따라, 가변하는 시기일 수 있다. 질환의 발달을 "지연" 또는 경감하거나, 질환의 발병을 지연하는 방법은, 본 방법을 사용하지 않는 것과 비교된 때, 주어진 기간에서 질환의 하나 이상의 증상의 발달하는 것의 가능성을 줄이고/거나 주어진 기간에서 증상의 정도를 줄이는 방법이다. 이러한 비교는 통계적으로 유의미한 결과를 제공하는 데 충분한 다수의 대상체를 사용하는 임상 연구에 전형적으로 기반된다.
- [0157] 질환의 "발달" 또는 "진행"은 질환의 초기 발현 및/또는 이어지는 진행을 의미한다. 질환의 발달은 당업계에서 잘 알려진 대로 표준 임상 기법을 사용하여 검출가능하고 평가될 수 있다. 하지만, 발달은 또한 검출불가능할 수 있는 진행을 지칭한다. 본 개시내용의 목적을 위하여, 발달 또는 진행은 증상의 생물학적 과정을 지칭한다. "발달"은 발생, 재발, 및 발병을 포함한다. 본원에 사용된 경우에 표적 질환 또는 장애의 "발병" 또는 "발생"은 초기 발병 및/또는 재발을 포함한다.
- [0158] (i) 항-갈렉틴 9 항체를 이용한 치료
- [0159] 본원에 기재된 임의의 항-갈렉틴-9 항체는 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 G9.2-17, 예를 들면, G9.2-17(IgG4)이다. 이러한 항체는 갈렉틴-9와 연관된 질환을 치료하는 것에 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명은 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 암과 연관된 하나 이상의 증상(들)을 감소, 호전, 또는 제거하는 방법을 제공한다.
- [0160] 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 참조 항체 G9.2-17과 동일한 중쇄 CDR 서열 및/또는 동일한 경쇄 CDR 서열을 갖는 항체이다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 참조 항체 G9.2-17과 동일한 VH 및 VL 서열을 갖는 항체이다. 일부 구현예에서, 이러한 항체는 (예를 들면, 본원에 개시된 것들처럼 야생형 IgG1 불변 영역 또는 이의 돌연변이체를 갖는) IgG1 분자이다. 대안적으로, 항체는 (예를 들면, 본원에 개시된 것들처럼 야생형 IgG4 불변 영역 또는 이의 돌연변이체를 갖는) IgG4 분자이다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 1로서 제시된 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열번호: 2로서 제시된 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열번호: 3으로서 제시된 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3)을 포함하고/거나 서열번호: 4로서 제시된 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열번호: 5로서 제시된 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열번호: 6으로서 제시된 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 7을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 8을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 7을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 8을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 19를 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 15를 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정한 예에서, 본원에 사용된 항-갈렉틴-9 항체 (G9.2-17(IgG4))는 서열번호:19의 중쇄 및 서열번호:15의 경쇄를 갖는다.
- [0161] 본원에 기재된 유효량의 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들면, G9.2-17(IgG4))는 전신적으로 또는 국소로 적합한 루트를 통해 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들면, 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 정맥내 투여에 의해, 예를 들면, 볼루스로서 또는 일정한 기간에 걸쳐 연속 주입에 의해, 근육내, 복강내,

뇌척수내, 피하, 동맥내, 관절내, 활막내, 척수강내, 종양내, 요로상피하, 경구, 흡입 또는 국부 루트에 의해 투여된다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여된다. 일 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 복강내로 대상체에게 투여된다.

[0162] 본원에 사용된 경우에, "유효량"은 어느 한쪽 단독으로 또는 하나 이상의 기타 활성 제제와 조합으로 대상체에 치료적 효과를 부여하는데 필요한 각 활성 제제의 양을 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료적 효과는 종양 미세환경에서 감소된 갈렉틴-9 활성 및/또는 양/발현, 감소된 텍틴-1 신호전달, 감소된 TIM-3 신호전달, 감소된 CD206 신호전달, 또는 증가된 항-종양 면역 반응이다. 증가된 항-종양 반응의 비-제한 예는 이펙터 T 세포의 증가된 활성화 수준 또는 M2부터 M1 표현형까지 TAM의 스위칭을 포함한다. 일부 경우에, 항-종양 반응은 증가된 ADCC 반응을 포함한다. 항체의 양이 치료적 효과를 달성했는지의 결정은 당업자에 분명할 것이다. 유효량은, 당업자에 의해 인식된 대로, 치료되고 있는 특정한 병태, 병태의 중증도, 연령, 신체적 조건, 크기, 성별 및 체중을 포함하는 개별 환자 파라미터, 치료의 지속기간, 동시 요법의 성격 (있는 경우), 특정 투여의 루트 및 조건, 의료인의 지식 및 전문성 내에서 유사 인자에 따라 다양하다. 이들 인자는 당업자에 잘 알려지고 불과 일상적 실험작업으로 해결될 수 있다. 개별 구성요소 또는 이의 조합의 최대 용량, 즉, 건전한 의학적 판단에 따라 최고 안전한 용량이 사용되는 것이 일반적으로 바람직하다.

[0163] 경험적 고려사항, 예컨대 반감기는, 일반적으로 투약량의 결정에 기여한다. 예를 들어, 인간 면역 시스템, 예컨대 인간화된 항체 또는 완전히 인간 항체와 호환되는 항체는 일부 경우에 항체의 반감기를 연장하고 항체가 숙주의 면역 시스템에 의해 공격받는 것을 방지하는 데 사용된다. 투여의 빈도는 요법의 과정에 걸쳐 결정되고 조정될 수 있고, 일반적으로, 그러나 반드시 아닌, 표적 질환/장애의 치료 및/또는 억압 및/또는 호전 및/또는 지연에 기반한다. 대안적으로, 항체의 제형의 지속된 연속 방출 제형은 적당할 수 있다. 지속된 방출을 달성하기 위한 다양한 제형 및 장치는 당업계에서 알려진다.

[0164] 일 예에서, 본원에 기재된 대로 항체에 대한 투약량은 항체의 하나 이상의 투여(들)가 주어진 개체에서 경험적으로 결정된다. 개체는 길항제의 충분한 투약량으로 주어진다. 길항제의 효능을 평가하기 위해, 질환/장애의 지표가 이어질 수 있다.

[0165] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체, 예를 들면, G9.2-17 예컨대 G9.2-17(IgG4)은 생체내 적어도 20% (예를 들면 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상) 만큼 종양에서 면역 억압적 면역 세포내 갈렉틴-9 (및/또는 텍틴-1 또는 TIM-3 또는 CD206)의 활성을 억제하는 데 충분한 양으로 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 항체, 예를 들면, G9.2-17은 (치료 전에 또는 대조군 대상체에서 수준과 비교된 경우에) 적어도 20% (예를 들면, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상) 만큼 종양에서 면역 억압적 면역 세포내 갈렉틴-9 (및/또는 텍틴-1 또는 TIM-3 또는 CD206)의 활성 수준을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체, 예를 들면, G9.2-17은 (치료 전에 또는 대조군 대상체에서 수준과 비교된 경우에) 생체내 적어도 20% (예를 들면, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상) 만큼 TAM에서 M1-유사 프로그래밍을 촉진시키는데 효과적인 양으로 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.

[0166] 용어 "약" 또는 "대략"은, 값이 측정되거나 결정되는 방법, 즉, 측정 시스템의 한계에 부분적으로 의존하는, 당업자에 의해 결정된 경우 특정한 값에 대하여 허용가능한 오차 이내를 의미한다. 예를 들어, "약"은 당업계에서 실시하에 따라, 허용가능한 표준 편차 이내를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 주어진 값의 최대 $\pm 20\%$, 바람직하게는 최대 $\pm 10\%$, 더욱 바람직하게는 최대 $\pm 5\%$, 및 더욱 바람직하게는 더욱 최대 $\pm 1\%$ 의 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 과정에 관하여, 본 용어는 값의 10배 이내, 바람직하게는 2-배 이내를 의미할 수 있다. 특정한 값이 본 출원 및 청구항에서 기재되는 경우, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "약"은 암시적이고 이 맥락에서 특정한 값에 대하여 허용가능한 오차 범위 이내를 의미한다.

[0167] 일부 구현예에서, 항체는 G9.2-17 IgG4이다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 약 0.2 mg/kg 내지 약 32 mg/kg, 예를 들면 0.2 mg/kg, 0.63 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, 6.3 mg/kg, 8 mg/kg, 10 mg/kg, 12 mg/kg, 및 16 mg/kg의 용량 또는 더 높은 용량 수준으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 약 1 mg/kg 내지 약 32 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여되고, 예를 들면, 용량은 2 mg/kg, 4 mg/kg, 8 mg/kg, 12 mg/kg, 및 16 mg/kg 또는 더 높은 용량 수준으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 약 0.2 mg/kg 내지 약 32 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여되고, 예를 들면, 용량은 0.2 mg/kg, 0.63 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, 6.3 mg/kg, 10 mg/kg, 및 16 mg/kg 또는 더 높은 용량 수준으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 매 2주 1회, 예를 들면, 정맥내 주입을 통해 투여된다.

- [0168] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 항-갈렉틴 9 항체 (예를 들면, G9.2-17 IgG4)는 정맥내로 30분 내지 6-시간 주입을 통해 투여된다. 일부 예에서 항-갈렉틴 9 항체의 정맥내 주입은 30분 내지 2시간 동안 수행될 수 있다. 다른 예에서, 항-갈렉틴 9 항체는 오랜 주입 기간, 예를 들어, 약 2-6시간, 예를 들면, 약 2-4시간 또는 약 4-6시간을 통해 투여될 수 있다. 특정한 예에서, 예시 항-갈렉틴 9 항체는 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 또는 약 6시간의 기간에서 정맥내 주입될 수 있다.
- [0169] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법 중 임의의 것에서 사용을 위한 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들면, 본원에 개시된 대로 G9.2-17(IgG4))는 약 0.2 mg/kg 내지 약 32 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여될 수 있고, 예를 들면, 용량은 0.2 mg/kg, 0.63 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, 6.3 mg/kg, 8 mg/kg, 10 mg/kg, 12 mg/kg, 및 16 mg/kg 또는 더 높은 용량 수준으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 약 1 mg/kg 내지 약 32 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여되고, 예를 들면, 용량은 2 mg/kg, 4 mg/kg, 8 mg/kg, 12 mg/kg, 및 16 mg/kg 또는 더 높은 용량 수준으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 약 0.2 mg/kg 내지 약 32 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여되고, 예를 들면, 용량은 0.2 mg/kg, 0.63 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, 6.3 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 16 mg/kg 또는 더 높은 용량 수준으로부터 선택될 수 있다.
- [0170] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법 중 임의의 것에서 사용을 위한 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들면, 본원에 개시된 대로 G9.2-17(IgG4))는 매주 1회, 예를 들면 정맥내 주입을 통해 치료를 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 항-갈렉틴-9 항체는 매 2주 1회, 예를 들면, 정맥내 주입을 통해 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 1 주기 동안 매주 1회, 2 주기 동안 매주 1회, 3 주기 동안 매주 1회, 4 주기 동안 매주 1회, 또는 4 초과 주기 동안 매주 1회 투여된다. 다른 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 1 주기 동안 매 2주 1회, 2 주기 동안 매 2주 1회, 3 주기 동안 매 2주 1회, 4 주기 동안 매 2주 1회, 또는 4 초과 주기 동안 매 2주 1회 투여된다.
- [0171] 일부 구현예에서, 치료의 지속기간은 12-24개월 또는 그 이상이다. 일부 구현예에서, 주기는 3개월 내지 6개월, 또는 6개월 내지 12개월 또는 12개월 내지 24개월 또는 그 이상의 지속기간 동안 연장한다. 일부 구현예에서, 주기 기간은 예를 들면, 일시적으로 또는 영구적으로 더 오랜 지속기간, 예를 들면, 3 주 또는 4 주로 수정된다.
- [0172] 갈렉틴-9의 친-종양 작용이 면역 세포와 상호작용 (예를 들면, TIM-3, CD44, 및 41BB를 통해 림프양 세포와, 그리고 텍틴-1 및 CD206을 통해 대식세포와 상호작용)을 통해서 매개됨을 감안하고 갈렉틴-9가 다수의 종양에서 발현됨을 감안하여, 갈렉틴-9를 표적화하는 것, 예를 들면, 갈렉틴-9 결합 항체를 사용하여 이의 수용체와의 상호작용을 억제하는 것은 다양한 상이한 종양 유형에 걸쳐서 적용될 수 있는 치료적 접근법을 제공한다.
- [0173] (ii) 항-PD-1 항체를 이용한 조합된 치료
- [0174] 본원에 개시된 방법 중 임의의 것은 유효량의 항-PD-1 항체, 예를 들어, 티스렐리주맙을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. PD-1 억제제의 예는 항-PD-1 항체, 예컨대 펌브롤리주맙, 니볼루맙, 티스렐리주맙, 도스타리맙, 및 세미플리주맙을 포함한다. 이러한 관문 억제제는 본 개시내용에 따라 항-갈렉틴-9 항체와 동시에 또는 순차적으로 (임의의 순서로) 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 관문 분자는 PD-L1이다. PD-L1 억제제의 예는 항-PD-L1 항체, 예컨대 두르발루맙, 아벨루맙, 및 아테졸리주맙을 포함한다.
- [0175] 일부 구현예에서, PD-1을 결합시키는 항체는 티스렐리주맙이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 매 3주 1회 정맥내로 약 200 mg의 용량으로 대상체에게 티스렐리주맙의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 매 6주 1회 정맥내로 약 400 mg의 용량으로 대상체에게 티스렐리주맙의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 매 4주 약 300 mg의 용량으로 대상체에게 티스렐리주맙의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 티스렐리주맙은 28-일 주기에서 매 4주 정맥내로 약 300 mg으로 투여된다. 대안적으로 또는 이외에, 티스렐리주맙은 정맥내 주입으로서, 예를 들면, 대략 30분에 걸쳐 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1을 결합시키는 항체는 도스타리맙이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 매 3주 정맥내로 약 500 mg 또는 매 6주 정맥내로 약 1000 mg의 용량으로 대상체에게 도스타리맙의 투여를 포함한다.
- [0176] 일부 경우에, 관문 억제제 예컨대 본원에 개시된 임의의 항-PD-1 항체 (예를 들면, 티스렐리주맙) 및 본원에 개시된 임의의 항-갈렉틴 9 항체 예컨대 G9.2-17(IgG4)은 단일 투여를 가질 수 있다. 일부 예에서, 관문 억제제는 항-갈렉틴 9 항체의 투여 전에 대상체에게 투여될 수 있다. 다른 경우에, 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체의 투여, 및 항-갈렉틴 9 항체의 투여는 2 연속일 동안 수행된다. 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체는

복용의 첫날에 대상체에게 투여될 수 있고 항-갈렉틴-9 항체는 그 다음날에 대상체에게 투여될 수 있다.

- [0177] 다른 경우에, 관문 억제제 예컨대 본원에 개시된 임의의 항-PD-1 항체는 본원에 개시된 항-갈렉틴 9 항체 예컨대 G9.2-17의 투여 전에 약 1-7일 (예를 들면, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일) 투여될 수 있다.
- [0178] 일부 예에서, 항-갈렉틴 9 항체는 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체의 투여 전에 대상체에게 투여될 수 있다. 다른 경우에, 항-갈렉틴 9 항체의 투여 및 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체의 투여는 2 연속일 동안 수행된다. 항-갈렉틴-9 항체는 복용의 첫날에 대상체에게 투여될 수 있고 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체는 그 다음날에 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0179] 다른 경우에, 본원에 개시된 항-갈렉틴-9 항체, 예컨대 G9.2-17은 관문 억제제, 예컨대 본원에 개시된 임의의 항-PD-1 항체의 투여 전에 약 1-7일 (예를 들면, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일) 투여될 수 있다.
- [0180] 본원에 기재된 방법 구현에 중 임의의 것에서, 항-갈렉틴-9 항체는 1 주기 동안 매 2주 1회, 2 주기 동안 매 2주 1회, 3 주기 동안 매 2주 1회, 4 주기 동안 매 2주 1회, 또는 4 초과 주기 동안 매 2주 1회 (단독으로 또는 항-PD-1 항체 예컨대 티스렐리주맙과 조합으로) 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 1 내지 3개월, 3 내지 6개월, 6 내지 12개월, 12 내지 24개월, 또는 그 이상이다. 일부 구현예에서, 치료는 1 내지 3개월 동안 매 2주 1회, 3 내지 6개월 동안 매 2주 1회, 6 내지 12개월 동안 매 2주 1회, 또는 12 내지 24개월 동안 매 2주 1회, 또는 그 이상이다.
- [0181] 일부 예에서, 본원에 제공된 방법은 매주 1회 2 mg/kg 내지 20 mg/kg의 용량으로 항-갈렉틴-9 항체 예컨대 G9.2-17(IgG4) 및 매 4주 1회, 예를 들면, 300 mg의 용량으로 항-PD-1 항체 예컨대 티스렐리주맙을 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들면, 본원에 개시된 대로 두경부암, 요로상피 암종, 또는 기타 고형 종양을 가진 인간 환자)에게 투여하는 것을 포함한다. 일 예에서, 환자는 매주 1회 4 mg/kg의 용량으로 G9.2-17(IgG4) 및 매 4주 1회 300 mg의 용량으로 티스렐리주맙이 주어진다. 또 다른 예에서, 환자는 매주 1회 6.3 mg/kg의 용량으로 G9.2-17(IgG4) 및 매 4주 1회 300 mg의 용량으로 티스렐리주맙이 주어진다. 더욱 또 다른 예에서, 환자는 매주 1회 10 mg/kg의 용량으로 G9.2-17(IgG4) 및 매 4주 1회 300 mg의 용량으로 티스렐리주맙이 주어진다. 대안적으로, 환자는 매주 1회 16 mg/kg의 용량으로 G9.2-17(IgG4) 및 매 4주 1회 300 mg의 용량으로 티스렐리주맙이 주어진다.
- [0182] (iii) 치료를 위한 환자
- [0183] 상기 언급된 임의의 암에 걸린 대상체는 일상적 의료 검사, 예를 들면, 실험실 테스트, 장기 기능적 테스트, 유전적 테스트, 중재적 절차 (생검, 수술) 임의의 및 모든 관련한 영상 양식에 의해 식별될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법에 의해 치료될 대상체는 개괄된 치료적 양식의 임의의 조합 또는 순서로, 전신적으로 및/또는 국소적으로 전달된 항-암 요법 용법, 예를 들어, 화학요법, 방사선요법, 종양-치료 전기장 (TTFields), 면역요법, 생물학적 요법, 소분자 억제제, 항-호르몬성 요법, 세포-기반된 요법, 및/또는 수술을 받았거나 적용되는 인간 암 환자이다. 일부 구현예에서, 대상체는 위에 나열된 이전 면역-조정성 또는 임의의 기타 항-종양제제 또는 치료 양식을 받았다. 이러한 면역-조정성 제제의 비-제한 예는, 비제한적으로 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-CTLA-4, 항-TIGIT, 항-PVRIG, 항-LAG-3, 항-CD47, 항-CD40, 항-CSFR1, 항-CD73, 항-SIRP, 항-A2AR, 항-OX40, 항-CD137, 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 치료를 통해서 질환 진행을 보여준다. 다른 구현예에서, 대상체는 (어느 한쪽 드 노보 또는 획득된) 치료에 저항성이다. 일부 구현예에서, 이러한 대상체는 진행성 악성 종양 (예를 들면, 수술불가능 또는 전이성)을 갖는 것으로서 증명된다. 대안적으로 또는 이외에, 일부 구현예에서, 대상체는 상응하는 고형 종양을 치료하기 위하여 임상 셋팅에서 흔히 사용된 요법을 지칭하는, 표준 치료 옵션에 이용가능하거나 부적격한 표준 치료적 옵션을 갖지 않는다.
- [0184] 종양-치료 전기장 (TTFields)은 중간 주파수 (~100-500 kHz) 및 낮은 강도 (1-3 V/cm)의 교류 전기장을 사용하여 세포 분열을 방해하는 암 치료 양식이다. 본원에 기재된 구현예 중 임의의 것에서, 항-갈렉틴-9 항체는, 단독으로 또는 관문 억제제, 예컨대 항-PD-1 항체와 조합으로, 종양-치료 전기장 (TTFields) 용법 전에, 이와 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다.
- [0185] 일부 경우에, 대상체는 난치성 질환, 예를 들어, 난치성 두경부암, 또는 난치성 요로상피 암종을 갖는 인간 환자일 수 있다. 본원에 사용된 경우에, "난치성"은 치료에 반응하지 않거나 치료에 저항성이 되는 종양을 지칭한다. 일부 경우에, 대상체는 재발된 질환, 예를 들어, 재발된 두경부암, 또는 재발된 요로상피 암종을 갖는 인간 환자일 수 있다. 본원에 사용된 경우에, "재발된" 또는 "재발한다"는 치료를 이용한 개선의 기간 (예를 들면 부분적 또는 완전 반응) 이후 복귀하거나 진행하는 종양을 지칭한다.

[0186] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법에 의해 치료될 인간 환자는 아래 실시예 3에 개시된 포함 및 제외 기준 중 하나 이상을 충족한다. 예를 들어, 조직학적으로 확인된 절제불가능한 전이성 또는 수술불가능한 암 (예를 들면, 표준 치료적 옵션 없음)을 갖고, 기대 수명 > 3개월을 갖고, 바이오마커 분석에 이용가능한 최신 아카이브성 종양 샘플 (예를 들면, IHC에 의해 평가된 갈렉틴-9 종양 조직 발현 수준에 대하여 아카이브성 종)을 갖는; RECIST v1.1에 따라 측정가능한 질환을 갖는, 동부 협력 종양 학회 (ECOG) 성능 상태 0-1 또는 카르노프스키 점수 >70을 갖는; 이용가능한 치료 표준 옵션이 없는, MSI-H (높은 미세부수체 불안정성 및 MSS (미세부수체 안정)을 갖는; 진행성/전이성 환경에서 적어도 하나의 라인의 전신적 치료를 받았던; 적절한 혈액학적 및 말단 기관 기능 (아래 실시예 1에 정의됨; 예를 들면, 예를 들면, 호중구 수 $\geq 1 \times 10^9/L$, 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/L$, 파트 1에서 HCC의 경우 $\geq 50 \times 10^9/L$; 헤모글로빈 $\geq$ 지난주 수혈 없이 9.0 g/dL, 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ ULN, AST (SGOT) $\leq 3 \times$ ULN (HCC 또는 간 전이가 있는 경우 $\leq 5 \times$ ULN), ALT (SGPT) $\leq 3 \times$ ULN (HCC 또는 간 전이가 있는 경우 $\leq 5 \times$ ULN), 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN (알려진 Gilbert병이 있는 환자는 빌리루빈 $\leq 3.0 \times$ ULN을 가질 수 있음), 알부민 ≥ 3.0 g/dL, INR 및 PTT $\leq 1.5 \times$ ULN; 및/또는 아미라제 및 리파제 $\leq 1.5 \times$ ULN))을 갖는; 있다면 뇌 전이에 대하여 치료를 완료한 (아래 실시예 1 참조); 활성 감염의 증거가 없고 지난 한 달 동안 심각한 감염이 없는; 제1 항-Gal-9 항체 투여 전에 항-암 요법의 마지막 용량 이후 적어도 사(4)주 s 또는 5 반감기 (둘 중 더 짧은 쪽)를 갖는 인간 환자는 18세 이상일 수 있다.

[0187] 대안적으로 또는 이외에, 본원에 개시된 치료에 적합한 대상체는 하기 중 하나 이상을 가질 수 없다: 원발성 불명의 전이성 암으로 진단됨; 임의의 활성 미조절된 출혈, 및 출혈 체질 (예를 들면, 활성 소화성 궤양 질환)이 있는 임의의 환자; 항-갈렉틴-9 항체 투여의 4주 또는 5 반감기 이내에 임의의 다른 임상시험용 제제를 받음; 골 통증 또는 병소적으로 통증이 있는 종양 덩어리의 치료와 같은 제한된 분야에 대한 완화적 방사선요법을 제외하고, 항-갈렉틴-9 항체의 제1 용량의 4 주 이내에 방사선 요법을 받음; 돌출형(fungating) 종양 덩어리가 있음; 활성 임상적으로 심각한 감염 > 등급 2 NCI-CTCAE 버전 5.0을 가짐; 증상적 또는 활성 뇌 전이를 가짐; $\geq$ CTCAE 등급 3 독성을 가짐 (실시예 1에서 상세 및 예외 참조); 제2 악성종양의 이력을 가짐 (실시예 1에서 예외 참조); 심각하거나 제어되지 않는 전신적 질환인, 울혈성 심부전의 증거가 있음; 심각한 치유되지 않은 상처, 활성 궤양 또는 치료되지 않은 골절이 있음; 제어되지 않은 흉막 삼출, 심낭 삼출, 또는 반복적인 배액 절차가 필요한 복수가 있음; 수술 및/또는 방사선으로 확실하게 치료되지 않은 척수 압박이 있음. 연수막 질환, 활성 또는 이전에 치료됨; 심각한 혈관 질환이 있음; 활성 자가-면역 장애가 있음 (실시예 1에서 예외 참조); 전신적 면역억압적 치료가 필요함; 광범위한 진통제 중재 (경구 및/또는 패치)에 반응하지 않는 종양-관련된 통증 (> 등급 3)이 있음; 비스포스포네이트의 사용에도 불구하고, 제어되지 않는 고칼슘혈증이 있음; 이전 관문 억제제 요법 (CIT)에 기인된 면역-관련된 등급 4 이상 사례의 임의의 이력이 있음; 장기 이식(들)을 받음; 및/또는 투석 받는 중; 및/또는 차일드-푸(Child-Pugh) 점수 ≥ 7 을 가짐. 일부 경우에, 인간 환자는 전신적 요법의 적어도 하나의 이전 라인을 받는 동안 진행된 전이성 간세포암종을 갖지 않을 수 있거나; 소라페닙을 거부하거나 용납하지 않거나; 또는 효과가 없거나, 견딜 수 없거나, 부적절하다고 간주된 표준 요법을 받았거나 이용가능한 효과적 표준 요법이 없는 경우를 갖는다.

[0188] 대안적으로 또는 이외에, 본원에 개시된 임의의 치료에 대한 인간 환자 대상체는 다음이 없을 수 있다: (i) 원발성 불명의 전이성 암, (ii) 임상적으로 유의미한, 활성 제어되지 않은 출혈, 임의의 출혈 체질 (예를 들면, 활성 소화성 궤양 질환); (iii) 치료의 제1 용량의 4 주 이내에 방사선 요법, (iv) 돌출형 종양 덩어리가 있음; (v) 이전 암 요법으로 인한 $\geq$ CTCAE 등급 3 독성 (탈모증 및 백반증 제외); (v) 제2 악성종양의 이력, (vi) 중증 또는 제어되지 않은 전신적 질환, 울혈성 심부전 > 뉴욕 심장 협회 (NYHA) 클래스 2, 또는 6개월 이내에 심근경색 (MI)의 증거, (vii) 심각한 비-혈링 상처, 활성 궤양, 또는 치료되지 않은 골절; (viii) 제어되지 않은 흉막 삼출, 심낭 삼출, 또는 반복적 배액 절차가 필요한 복수; (ix) 키메릭 또는 인간화된 항체 또는 융합 단백질에 대한 심각한 알레르기성, 아나필락시스성, 또는 기타 과민증 반응의 이력; (x) 치료의 6개월 이내에 심각한 혈관 질환 (예를 들면, 외과적 복구가 필요한 대동맥류 또는 최근 동맥 혈전증), 치료에 앞서 3개월 이내에 폐색전증, 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 이력, 및/또는 치료에 앞서 6개월 이내에 복부 누공 또는 위장관 천공의 이력; (xi) 활성 자가-면역 장애 (제1형 당뇨병, 호르몬 대체만 필요한 갑상선기능저하증, 백반증, 건선, 또는 탈모증 제외); (xii) 전신적 면역억압적 치료가 필요함; (xii) 광범위한 진통제 중재 (경구 및/또는 패치)에 반응하지 않는 종양-관련된 통증 (> 등급 3); (xiii) 비스포스포네이트의 사용에도 불구하고, 제어되지 않은 고칼슘혈증; (xiv) 장기 이식(들)을 받았음.

[0189] 일부 경우에, 대상체는 대조군 수준에 비하여 갈렉틴-9의 상승된 수준을 갖는 인간 환자이다. 갈렉틴-9의 수준은 인간 환자에서 갈렉틴-9의 혈장 또는 혈청 수준일 수 있다. 다른 예에서, 갈렉틴-9의 수준은 종양 내에서 암

세포의 갈렉틴-9의 수준이다. 다른 예에서, 갈렉틴-9의 수준은 종양 내에서 면역 세포의 갈렉틴-9의 수준이다. 다른 예에서, 갈렉틴-9의 수준은 세포-표면 갈렉틴-9의 수준, 예를 들어 암 세포에서 갈렉틴-9의 수준일 수 있다. 일 예에서, 갈렉틴-9의 수준은, 예를 들면, 아래 실시예에서 개시된 방법에 의해 제조될 수 있는, 환자-유래된 기관형 종양 회전자원체 (PDOT)에서 측정된, 예를 들면, 암 세포의 표면에서, 갈렉틴-9 발현된 암 세포의, 또는 면역 세포에서 발현된 갈렉틴-9의 수준일 수 있다. 대조군 수준은 고형 종양이 없는 동일한 종 (예를 들면, 인간)의 대상체의 매칭된 샘플에서 갈렉틴-9의 수준을 지칭할 수 있다. 일부 예에서, 대조군 수준은 건강한 대상체에서 갈렉틴-9의 수준을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대조군 수준은 치료 전에 기준선 수준일 수 있다.

[0190] 이러한 대상체를 식별하기 위해, 적합한 생물학적 샘플은 고형 종양을 갖는것으로 의심되는 대상체로부터 수득될 수 있고 생물학적 샘플은 종래 방법, 예를 들면, ELISA 또는 FACS를 사용하여 그안에 들어있는 (예를 들면, 유리, 세포-표면 발현된, 또는 총) 갈렉틴-9의 수준을 결정하기 위해 분석될 수 있다. 일부 구현예에서, 오가노이드 배양물은, 예를 들면, 본원에 기재된 대로, 제조되고 대상체에서 갈렉틴-9 수준을 평가하는데 사용된다. 오가노이드 제조 과정의 부분으로서 수득된 특정 분획에서 유래된 단일 세포는 대상체에서 갈렉틴-9 수준의 평가에 또한 적합하다. 일부 경우에, 어느 한쪽 유리 형태로 또는 세포 표면에서 발현된, 갈렉틴-9의 수준을 측정하기 위한 검정은 갈렉틴-9를 특이적으로 결합시키는 (예를 들면, 인간 갈렉틴-9를 특이적으로 결합시키는) 항체의 사용을 포함한다. 당업계에서 알려진 임의의 항-갈렉틴-9 항체는 위에 기재된 임의의 검정에서 적합성에 대하여 테스트될 수 있고 그 다음 일상적 방식으로 이러한 검정에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 (예를 들면, G9.2-17 항체)는 이러한 검정에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 미국 특허 번호 10,344,091 및 W02019/084553에 기재되고, 이들의 각각의 관련한 개시내용은 본원에 언급된 목적 및 주제에 대하여 참조로 편입된다. 일부 예에서, 항-갈렉틴-9 항체는 Fab 분자이다. 본원에 개시된 대로 갈렉틴-9 수준을 결정하기 위한 검정 방법은 또한 본 개시내용의 범위 내이다.

[0191] (iv) 치료에 대한 반응

[0192] 본원에 개시된 대로 치료의 효능은 일상적 실시를 통해 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법 중 임의의 것은 치료 전에 또는 대조군 대상체에서 수준과 비교된 경우에 적어도 약 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 그 이상만큼 항-종양 활성을 증가 (예를 들면, 세포 증식, 종양 성장, 종양 부피, 및/또는 종양 부담 또는 부하를 감소 또는 시간 경과에 따라 전이성 병변의 수를 감소)시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 감소는 약학적 조성물의 투여 전후 대상체에서 세포 증식, 종양 성장, 및/또는 종양 부피를 비교함으로써 측정된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 그 이상만큼 암의 하나 이상의 증상을 개선할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 투여 전에, 동안, 및 후에, 대상체에서 암성 세포 및/또는 바이오마커는 생물학적 샘플, 예컨대 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 복막액, 및/또는 조직이나 기관으로부터의 생검에서 측정된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 치료 전에 대상체의 종양 부피, 크기, 부하 또는 부담의 약 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 또는 90% 미만으로 또는, 검출불가능한 크기로 대상체에서 종양 부피, 크기, 부하 또는 부담을 감소시키기 위해 본 발명의 조성물의 투여를 포함한다. 다른 구현예에서, 치료 전에 속도의 약 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 또는 90% 미만으로 또는, 검출불가능한 속도로 대상체에서 세포 증식 속도 또는 종양 성장 속도를 감소시키는 방법이 제공된다. 다른 구현예에서, 방법은 치료 전에 속도의 약 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 또는 90% 미만으로 또는, 검출불가능한 속도로 대상체에서 전이성 병변의 발달 또는 병변의 수 또는 크기를 감소시키기 위해 본 발명의 조성물의 투여를 포함한다.

[0193] 치료, 예를 들면 본원에 기재된 대로 고형 종양의 치료에 대한 반응은 아래 실시예 1에 기재된 대로, RECIST 또는 RECIST 1.1 기준 및/또는 irRC, irRECIST, iRECIST, imRECISTPDAC 및 Eisenhower et al., New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1); European Journal Of Cancer 45 (2009) 228 - 247; 또는 Borcoman et al., Annals of Oncology 30: 385-396, 2019; Nishino et al., Clin Cancer Res 2013; 19(14): 3936-3943에 따라 평가될 수 있고, 이들의 각각의 내용은 이 전체가 참조로 본원에 편입된다.

[0194] 일부 구현예에서, G9.2-17 IgG4 치료 용법의 개시 전에 수득된 기준선 수준과 비교된 경우에, 예를 들면, 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체를 투여하는 것을 포함하는 (예를 들면, 대략 2, 3, 6 또는 12개월, 또는 나중에) 전반적 반응/종양 부담/종양 크기를 개선하고/하거나 제어하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 대략 2개월에 전반적 반응/종양 부담/종양 크기를 개선하고/하거나 제어하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 항

-갈렉틴-9 항체 (예를 들면, G9.2-17(IgG4))가 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체 예컨대 티스렐리주맙과 조합 용법으로 투여되는 경우는, 예를 들면, 치료의 개시 전에 수득된 기준선 수준과 비교된 경우에, (예를 들면, 대략 2, 3, 6 또는 12개월, 또는 나중에) 전반적 반응 /종양 부담/종양 크기를 개선하거나 제어할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-갈렉틴-9 항체를 투여하는 것을 포함하는, (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 완전 반응, 부분적 반응 또는 안정한 질환을 초래하는 방법이 제공된다. 이러한 반응은 특정 시기에 걸쳐서 일시적일 수 있거나 영구적일 수 있다.

[0195] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 대로 한 방법은, 예를 들면, G9.2-17 IgG4 치료 용법의 개시 전에 수득된 기준선 수준과 비교된 경우에, (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 완전 반응, 부분적 반응 또는 안정한 질환의 가능성을 개선할 수 있다. 이러한 반응은 특정 시기에 걸쳐서 일시적일 수 있거나 영구적일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료하는 것은, 예를 들면, G9.2-17 IgG4 치료 용법의 개시 전에 수득된 기준선 수준과 비교된 경우에, (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 감소된 또는 약화된 진행형 질환을 초래할 수 있다. 이러한 약화는 일시적 또는 영구적일 수 있다. 이들 구현예 중 임의의 것에서, 항-갈렉틴-9 항체는 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체와 조합으로 투여될 수 있다.

[0196] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 대로 한 방법은 (예를 들면, 대략 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 질환 진행을 약화시킬 수 있거나 진행형 질환을 감소시킬 수 있다. 본원에 개시된 대로 치료적 유효량의 항-갈렉틴-9 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법. 이들 구현예 중 임의의 것에서, 항-갈렉틴-9 항체는 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체와 조합으로 투여될 수 있다.

[0197] 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 부분적 반응, 안정한 질환, 완전 반응, 부분적 반응, 안정한 질환, 진행형 질환, 질환을 진행하는 것은 (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) irC 기준, RECIST 기준, RECIST1.1., irRECIST 또는 iRECIST, 또는 imRECIST 기준, 또는 당업계에서 알려진 기타 기준에 따라 평가될 수 있다 (예를 들면, Borcoman et al., Annals of Oncology 30: 385-396, 2019' irC: Hoos et al., J. Immunother. 30 (1): 1-15, 참조).

[0198] 부분적 반응은 치료의 개시 전에 기준선 수준과 비교된 경우에 치료에 대한 반응으로 종양의 크기에서, 또는 신체에서 암의 정도, 즉, 종양 부담에서 감소이다. 예를 들어, RECIST 반응 기준에 따르면, 부분적 반응은, 기준선 합계 직경을 기준으로 하여, 표적 병변의 직경의 합계에서 적어도 30% 감소로서 정의된다. 진행형 질환은 성장, 확산, 또는 악화하고 있는 질환이다. 예를 들어, RECIST 반응 기준에 따르면, 진행형 질환은 표적 병변의 직경의 합계에서 적어도 20% 증가가 관찰되는 질환을 포함하고, 합계는 적어도 5 mm의 절대적 증가를 또한 증명해야 한다. 추가적으로, 하나 이상의 새로운 병변의 출현은 진행으로 또한 간주된다. 치료의 개시 전에 기준선 수준과 비교된 경우에 정도 또는 중증도에서 감소하는 것도 증가하는 것도 없는 종양은 안정한 질환으로 간주된다. 예를 들어, RECIST 반응 기준에 따르면, 안정한 질환은, 연구 동안 가장 작은 합계 직경을 기준으로 하여, 부분적 반응에 적합할 정도로 충분한 수축도 진행형 질환에 적합할 정도로 충분한 증가도 없는 경우 발생한다.

[0199] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 치료의 개시 전에 기준선 종양 크기에 비해, 어느 한쪽 영구적으로 또는 최소 기간에 걸쳐 (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 인간 대상체를 포함하는 대상체에서 종양 크기를 감소시키거나 유지하는 방법으로서, 단독으로 또는 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체와 조합으로 치료적 유효량의 항-갈렉틴-9 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 종양 크기, 예를 들면, 종양의 직경은, 예를 들면, 위에 참조된 Eisenhower et al.에 기재된 대로, 특정한 측정 프로토콜에 따라, 다양한 소프트웨어 툴과 조합으로 CT 및 MRI 영상으로부터 측정을 포함하는, 당업계에 알려진 방법에 따라 측정될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 종양 크기는 정기적으로 예정된 재병기화 스캔 (예를 들면 조영에 관계없이 CT, 조영에 관계없이 MRI, PET-CT (진단적 CT) 및/또는 X-선, 초음파 및/또는 기타 관련한 영상화 양식)에서 측정된다. 일부 구현예에서, 종양 크기 감소, 종양 크기의 유지는 표적 병변의 크기를 지칭한다. 일부 구현예에서, 종양 크기 감소, 종양 크기의 유지는 비-표적 병변의 크기를 지칭한다. RECIST 1.1에 따르면, 하나 초과 측정가능한 병변이 기준선에서 존재하는 때, 모든 포함된 기관을 대표하는 총 5개 병변의 최대치 (및 기관당 2개 병변의 최대치)까지의 모든 병변은 표적 병변으로서 식별되어야 한다. 병리학적 림프절을 포함하는 모든 기타 병변 (또는 질환의 부위)은 비-표적 병변으로서 식별되어야 한다.

- [0200] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 종양 부담을 감소하는 것 또는 유지하는 것의 가능성을 증가시키는 방법으로서, 단독으로 또는 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체 예컨대 티스텔리주맙과 조합으로 본원에 개시된 대로 치료적 유효량의 항-갈락틴-9 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 치료하는 것은 (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 종양 부담의 감소, 또는 종양 부담의 유지의 더 큰 가능성을 초래할 수 있다. 본원에 사용된 경우에, 종양 부담은 질환의 모든 부위를 차지하는, 대상체의 신체에서 암의 양, 종양의 크기 또는 부피를 지칭한다. 종양 부담은, 비제한적으로, FDG 양전자 방출 단층촬영 (FDG-PET), 자기 공명 영상 (MRI), 및 생물발광 영상 (BLI) 및 형광 영상 (FLI)을 포함하는 광학 영상을 포함하여, 당업계에 알려진 방법을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0201] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 치료의 개시 이후 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 질환 진행까지의 시간에서 또는 무진행 생존에서 증가시킨다. 무진행 생존은 일정 기간에 걸쳐 어느 한쪽 영구적 또는 무진행 생존일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 방법은 무진행 생존 (일정 기간, 예를 들면, 3, 6 또는 12개월에 걸쳐 또는, 예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 치료의 개시 이후 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에 어느 한쪽 영구적 무진행 생존 또는 무진행 생존)의 더 큰 가능성을 제공한다. 무진행 생존 (PFS)은 임상 시험에서 무작위 할당부터, 예를 들면, 치료의 개시부터 질환 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로서 정의된다. 일부 구현예에서, 본 방법은, 예를 들면, 특정 시간에, 예를 들면, 6 또는 12개월에 더 오랜 생존 또는 생존의 더 큰 가능성을 달성한다.
- [0202] 치료, 예를 들면, 본원에 기재된 대로 고형 종양의 치료에 대한 반응은, 이의 내용이 이 전체가 참조로 본원에 편입되는, Seymour et al, iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials; The Lancet, Vol18, March 2017에 기재된 대로, iRECIST 기준에 따라 평가될 수 있다. iRECIST는 일관된 설계 및 데이터 수집을 보장하기 위해, 특히 암 면역요법 시험에서 변형된 RECIST 1.1 기준의 사용을 위하여 개발되었고 면역요법이 사용되는 시험에서 사용을 위하여 종양 크기에서 객관적 변화에 대한 정의 및 고형 종양 측정을 위한 표준 접근법에 대한 지침으로서 사용될 수 있다. iRECIST는 RECIST 1.1에 기반된다. iRECIST를 사용하여 할당된 반응은 "i" (즉, 면역)의 접두사-예를 들면, RECIST 1.1을 사용하여 할당된 반응과 이들을 구별하기 위해 "면역" 완전 반응 (iCR) 또는 부분적 반응 (iPR), 및 확인되지 않은 진행형 질환 (iUPD) 또는 확인된 진행형 질환 (iCPD) 또는 안정한 질환 (iSD)을 갖고, 이들의 모두는 Seymour et al. RECIST 1.1에서 정의된다. 일부 구현예에서 기준은 치료의 개시 전에 기준선 수준과 비교될 수 있다. 이들 구현예 중 임의의 것에서, 항-갈락틴-9 항체는 단독으로 또는 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체 예컨대 본원에 개시된 것들과 조합으로 투여될 수 있다.
- [0203] 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용은 치료의 개시 전에 질환의 기준선 수준과 비교된 경우에, (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 전반적 반응 (iOR)을 개선하거나 "면역" 완전 반응 (iCR), 부분적 반응 (iPR) 또는 안정한 질환 (iSD)을 달성하는 방법을 제공한다. "면역" 반응, 예를 들면, iCR, iPR, 또는 iSD에서의 감소는 일정 기간에 걸쳐 일시적일 수 있거나 영구적일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료하는 것은 (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 완전 반응 (iCR), 부분적 반응 (iPR) 또는 안정한 질환 (iSD)의 가능성을 개선할 수 있고, 예를 들면, 일부 구현예에서, 본 개시내용은 (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 질환 진행을 약화시키거나 진행형 질환을 감소시키는, 예를 들면, 확인되지 않은 진행형 질환 (iUPD)을 감소시키거나 확인된 진행형 질환 (iCPD)을 감소시키는 방법으로서, 본원에 개시된 대로 치료적 유효량의 항-갈락틴-9 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 이들 상기 언급된 임의의 iRECIST 기준은 치료의 개시 전에 기준선 수준과 비교될 수 있다. 이들 방법 중 임의의 것에서 항-갈락틴-9 항체는 단독으로 또는 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체와 조합으로 투여될 수 있다.
- [0204] iUPD 또는 iCPD에서의 감소는 일정 기간에 걸쳐 일시적일 수 있거나 영구적일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료하는 것은 (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 확인되지 않은 진행형 질환 (iUPD) 또는 확인된 진행형 질환 (iCPD)에서 전반적 감소의 더 큰 가능성을 초래할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 iRECIST 기준에 따라 (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 인간 대상체를 포함하는 대상체에서 새로운 병변의 수를 감소시키는 방법으로서, 본원에 개시된 대로 치료적 유

효량의 항-갈렉틴-9 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 감소된 수의 병변은 치료의 개시 전에 기준선 수준에 상대적일 수 있고, 감소는 일정 기간에 걸쳐 일시적일 수 있거나 영구적일 수 있다. 이들 구현예 중 임의의 것에서, 항-갈렉틴-9 항체는 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체와 조합으로 투여될 수 있다.

[0205] 추가의 기준은 치료 반응을 측정하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 종양 부담은 irRC 기준 (Hoos et al., 2007)에 따라 측정될 수 있다. irRC에서, 종양 부담은 새로운 병변과 '지수' 병변을 조합함으로써 측정된다, 즉, 새로운 병변은 종양 부담에서의 변화로 간주된다. irRC에서, 면역-관련된 완전 반응 (irCR)은 측정되거나 측정되지 않은 모든 병변이 사라지고, 새로운 병변이 없는 것이고; 면역-관련된 부분적 반응 (irPR)은 irRC에 의해 정된 대로 기준선부터 종양 부담에서의 50% 하락이고; 면역-관련된 진행형 질환 (irPD)은 기록된 최저 수준부터 종양 부담에서의 25% 증가이다. 그 밖의 모든 것은 면역-관련된 안정한 질환 (irSD)으로 간주된다.

[0206] 면역-관련된 RECIST (irRECIST)는 RECIST의 일차원 측정에 기반되고, 특정한 면역-관련된 기준은 irRECIST에서 추가로 재정의되었다. 최근, 새로운 기준은 초기 평가후 적어도 4 주 질환 진행의 확인이 필요한, 면역-변형된 RECIST (imRECIST)인, NSCLC에서 아테졸리주맵 데이터에 기반하여 평가되었다 (Hodi et al, JCO 2018; 36(9): 850-858). RECIST 1.1., irRC, irRECIST, iRECIST 및 imRECIST의 비교를 위하여, 이의 내용이 이 전체가 참조로 본원에 편입되는, 예를 들면, Borcoman et al., Annals of Oncology 30: 385-396, 2019; Nishino et al., Clin Cancer Res 2013; 19(14): 3936-3943에서 도 4를 참조한다. 임의의 이들 기준은 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에서 반응 속도 결정하기에 적합하다.

[0207] (v) 이상 사례 모니터링 및 치료 조건을 수정하는 것

[0208] 이외에, 본원에 개시된 대로 어느 한쪽 단독으로 또는 관문 억제제 (예를 들면, 항-PD-1 예컨대 티스텔리주맵)와 조합으로, 본원에 개시된 임의의 항-갈렉틴-9 항체 (예를 들면, G9.2-17)에 의해 치료되고 있는 대상체는 유해효과 (예를 들어, 심각한 유해효과)의 발생에 대하여 모니터링될 수 있다. 모니터링해야 하는 예시적 유해효과는 아래 실시예 3에 제공된다. 유해효과의 발생이 관찰되면, 치료 조건은 그 대상체에 대하여 변화될 수 있다. 예를 들어, 항-갈렉틴-9 항체의 용량은 감소될 수 있고/거나 복용 간격은 연장될 수 있다. 적합성 및 감소의 정도는 자격을 갖춘 임상의로 인해 평가될 수 있다. 일 구현예에서, 이전 용량 수준의 30 또는 50%의 감소 수준이 구현된다. 하나의 특정한 예에서, 임상의로의 평가에 따라 또는 적어도 30% 만큼 감소 수준이 구현된다 (용량 수준 1에 대해, 제1 용량 감소에서의 수준). 필요하다면, 용량 수준 -1의 30% 만큼 하나 초과 용량 감소가 구현된다 (용량 수준 -2, 제2 용량 감소에서의 수준). 또 다른 예에서, 용량 수준 -1의 50% 만큼 하나 초과 용량 감소가 구현된다 (용량 수준 -2). 일부 구현예에서, 이전 용량 수준의 약 10% 내지 약 80% 만큼 하나 이상의 용량 감소가 구현된다. 일부 구현예에서, 이전 용량 수준의 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 또는 약 70% 내지 약 80% 만큼 하나 이상의 용량 감소가 구현된다. 일부 구현예에서, 이전 용량 수준의 10% 내지 20%, 20% 내지 30%, 30% 내지 40%, 40% 내지 50%, 50% 내지 60%, 또는 70% 내지 80% 만큼 하나 이상의 용량 감소가 구현된다. 일부 구현예에서, 이전 용량 수준의 약 10% 만큼, 약 20% 만큼, 약 30% 만큼, 약 40% 만큼, 약 50% 만큼, 약 60% 만큼, 약 70% 만큼, 또는 약 80% 만큼 하나 이상의 용량 감소가 구현된다. 일부 구현예에서, 이전 용량 수준의 10% 만큼, 20% 만큼, 30% 만큼, 40% 만큼, 50% 만큼, 60% 만큼, 70% 만큼, 또는 80% 만큼 하나 이상의 용량 감소가 구현된다. 대안적으로 또는 이외에, 관문 억제제의 용량은 감소될 수 있고/거나 관문 억제제의 복용 간격은 연장될 수 있다. 일부 경우에 (예를 들면, 생명을 위협하는 유해효과 발생), 치료는 종료될 수 있다.

[0209] 일부 경우에, 유해효과가 환자에서 관찰되면 항-갈렉틴-9 항체 예컨대 G9.2-17(IgG4)의 용량 및/또는 항-PD-1 항체 예컨대 티스텔리주맵의 용량은 감소될 수 있다. 일부 경우에, 용량은 50% 만큼 감소될 수 있다. 필요한 때, 용량은 50% 만큼 추가로 감소될 수 있다. 예를 들면, 아래 실시예 3을 참조한다.

[0210] (vi) 치료에 대한 반응을 평가하기 위한 바이오마커

[0211] 치료에 대한 반응은 혈액 및 종양에서의 면역표현형, 사이토카인 프로파일 (혈청), 혈액 (혈청 또는 혈장)에서의 가용성 갈렉틴-9 수준, 갈렉틴-9 종양 조직 발현 수준 및 면역조직화학 (종양, 간질, 면역 세포)에 의한 발현의 패턴, 종양 돌연변이성 부담 (TMB), (예를 들면, 면역조직화학에 의한) PD-L1 발현, 미스매치 복구 상태, 또는 (예를 들면, 대략 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 질환에 관련한 종양 마커 중 하나 이상을 또한 특징으로 할 수 있다. 이러한 종양 마커의 예는, 비제한적으로, CA15-3, CA-125, CEA, CA19-9, 알파 태아단백질을 포함한다. 이들 파라미터는 치료의 개시 전에 기준선 수준과 비교될 수 있다. 이들 구현예 중 임의의 것에서, 항-갈렉틴-9 항체는 단독으로 또는 관문

억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체와 조합으로 투여될 수 있다.

[0212]

본원에 개시된 방법 중 임의의 것에서, 대상체는 치료 전에, 동안, 및/또는 후에 하기 속성 중 하나 이상에 대하여 검사될 수 있다: (a) 임의로 하나 이상의 종양 마커가 CA15-3, CA-125, CEA, CA19-9, 및/또는 알파 태아 단백질, 및 임의의 기타 종양-유형 특이적 종양 마커를 포함하는 경우, 대상체로부터 혈액 샘플에서 하나 이상의 종양 마커; (b) 사이토카인 프로파일; 및 (c) 갈렉틴 9 혈청/혈장 수준, d) 말초 혈액 단핵 세포 면역표현형 검사, e) 종양 조직 생검/절제형 표본 다중 면역표현형검사, f) 종양 조직 생검/절제형 표본 갈렉틴-9 발현 수준 및 패턴, g) 임의의 기타 면역 점수 테스트 예컨대: PD-L1 면역조직화학, 종양 돌연변이성 부담 (TMB), 종양 미세부수체 불안정성 상태, 뿐만 아니라 패턴 예컨대: NanoString nCounter® 유전자 발현 시스템에서 개발된, Immunoscore®- HalioDx, ImmunoSeq- Adaptive Biotechnologies, TIS, 18-유전자 시그니처, PanCancer IO 360™ 검정 (NanoString Technologies) 등. 표적 종양 예컨대 PDAC에 특이적인 기타 적합한 바이오마커가 또한 사용될 수 있다. 하나의 비-제한 예에서, PD-L1 (SP263) (Roche, Ventana)은 면역조직화학을 사용하여 암 조직에서 PD-L1의 검출에 사용될 수 있다.

[0213]

일부 구현예에서, 혈액에서 또는 종양에서 면역 세포 및 면역 세포 마커의 수준을 변화시키는 방법이 본원에 기재되고, 예를 들면, 항-Gal-9 항체를 포함하는 면역 활성화는 단독으로 또는 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체와 조합으로 투여된다. 이러한 변화는 당업계에서 알려진 방법, 예컨대 멀티플렉스 유세포 분석법 및 멀티플렉스 면역조직화학을 사용하여 환자 혈액 및 조직 샘플에서 측정될 수 있다. 예를 들어, 표현형적 및 기능적 PBMC 면역 마커의 패턴은 치료의 시작 전에 기준선에서 그리고 치료 동안 다양한 시점에서 평가될 수 있다. **표 2**는 이들 평가 방법에 유용한 마커의 비-제한 예를 나열한다. 유세포 분석법 (FC)은 세포성 표현형 및 기능을 분석하기 위한 선택 기술의 빠르고 매우 유익한 방법이고 면역 표현형 모니터링에서 명성을 얻었다. 이는 복잡한 혼합물 예컨대 혈액에서, 희귀한 하위집합을 포함하여, 세포의 많은 하위집합의 특성규명을 할 수 있고, 다량의 데이터를 수득하는 신속한 방법을 나타낸다. FC의 이점은 높은 스피드, 감수성, 및 특이성이다. 표준화된 항체 패턴 및 절차는 면역 세포 하위유형을 분석 및 분류하는데 사용될 수 있다. 멀티플렉스 IHC는, 양쪽 면역 하위집합 수 및 위치에서 종양 면역 상황을 설명하는 객관적 정량적 데이터를 제공하고 다중 마커가 단일 조직 절편에서 평가되도록 하는, 강력한 임상시험용 도구이다. 컴퓨터 알고리즘은 발색성 IHC 방법 및 염색을 디지털 병리학 접근법과 조합하는, 환자 생검의 전체 슬라이드 이미지에서 IHC-기반된 바이오마커 함량을 정량화하는데 사용될 수 있다.

[0214]

따라서, 일부 구현예에서, 항-gal9 항체를 단독으로 또는 관문 억제제 요법과 조합으로 투여하는 것을 포함하는, 면역 반응을 조정하는, 예를 들면, 면역 활성화 마커 예컨대 **표 2**에 있는 것들을 조정하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 구현예에서, 조정은 (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) (1) 혈장 또는 종양 조직에서 더 많은 CD8 세포에서의 증가, (2) 혈장 또는 종양 조직에서 T 조절성 세포 (Treg)에서의 감소, (3) 혈장 또는 종양 조직에서 M1 대식세포에서의 증가 및 (4) 혈장 또는 종양 조직에서 MDSC에서의 감소, 및 (5) 혈장 또는 종양 조직에서 M2 대식세포에서의 감소 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 위에 기재되거나 당업계에서 알려진 기법을 사용하여 평가되는 마커는 CD4, CD8 CD14, CD11b/c, 및 CD25로부터 선택된다. 이들 파라미터는 치료의 개시 전에 기준선 수준과 비교될 수 있다.

[0215] 표 2. PBMC 표현형검사 마커

PBMC 표현형검사 마커		PBMC 표현형검사 마커	
CD3	총 T 세포	CD16	NK 세포
CD4	CD4+ T 세포	CD11b	단핵구/대식세포
CD8	CD8+ T 세포	CD11c	단핵구/대식세포, DC
CD25	Treg 활성화	CD14	단핵구 하위집합, 대식세포
CD27	T 세포 성숙, B 세포 나이브/기억	CD33	총 골수양 세포
CD38	T 세포 성숙, B 세포 나이브/기억	FceR1 a	항원 제시 DC 세포
CD45RA	나이브/기억 세포	CD19	총 B 세포
CD45RO	나이브/기억 세포	T-bet	T 세포 하위집합
CD56	NKT/NK 세포(T 세포 하위집합)	gdTCR	감마 델타 T 세포
CD127	T 세포 하위집합	CD274 (PDL-1)	관문
CD152 (CLTA-4)	관문	Tim-3	관문
CD279 (PD-1)	관문	TCRVa24-Ja18	iNKT 세포
FoxP3	Treg 세포	생존/사멸	일반
HLA-DR	활성화/항원 제시	CD45	일반

[0216]

[0217]

(vii) 면역 반응을 조정하는 것

[0218]

일부 구현예에서, 전염증성 및 항-염증성 사이토카인을 조정하기 위하여, 항-ga19를 단독으로 또는 관문 억제제 요법과 조합으로 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 구현예에서, (예를 들면, 대략 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) (1) 혈장 또는 종양 조직에서 IFN감마의 수준을 증가하는 것; (2) 혈장 또는 종양 조직에서 TNF알파의 수준을 증가하는 것; (3) 혈장 또는 종양 조직에서 IL-10의 수준을 감소하는 것 중 하나 이상을 위한 방법이 제공된다. 이들 파라미터는 치료의 개시 전에 기준선 수준과 비교될 수 있다.

[0219]

일부 구현예에서, 사이토카인 수준 또는 면역 세포 수준은 실현가능한 시간에 실행된 사전 용량 1 종양 생검과 반복 생검 사이 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 사이토카인 수준 또는 면역 세포 수준은 2개의 반복 생검 사이 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, (예를 들면, 대략 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 혈액 (혈청 또는 혈장)에서 가용성 갈렉틴-9 수준, 또는 갈렉틴-9 종양 조직 발현 수준 및 면역조직화학 (종양, 간질, 면역 세포)에 의한 발현의 패턴 중 하나 이상을 조정하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 (예를 들면, 대략 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 혈액 (혈청 또는 혈장)에서 가용성 갈렉틴-9 수준, 또는 갈렉틴-9 종양 조직 발현 수준 또는 면역조직화학 (종양, 간질, 면역 세포)에 의한 발현의 패턴을 감소시킨다. 갈렉틴-9 수준은 치료의 개시 전에 기준선 수준과 비교될 수 있다. 일부 구현예에서, 갈렉틴-9 수준은 치료를 받지 않는 대조군 그룹 또는 건강한 대상체와 비교될 수 있다. 이들 구현예 중 임의의 것에서, 항-갈렉틴-9 항체는 단독으로 또는 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체와 조합으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-갈렉틴-9 항체를, 단독으로 또는 관문 억제제, 예를 들면, 항-갈렉틴-9 항체와 조합으로 투여하는 것을 포함하는, 예를 들면, 면역조직화학에 의해 평가된 경우에, PD-L1 발현을 조정하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 질환에 관련한 하나 이상의 종양 마커 (증가 또는 감소)를 조정한다. 이러한 종양 마커의 예는, 비제한적으로, CA15-3, CA-125, CEA, CA19-9, 알파 태아단백질을 포함한다. 이들 파라미터는 치료의 개시 전에 기준선 수준과 비교될 수 있다. 이들 구현예 중 임의의 것에서, 항-갈렉틴-9 항체는 단독으로 또는 관문 억제제, 예를 들면, 항-PD-1 항체와 조합으로 투여될 수 있다.

[0220]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 면역 반응을 조정하는 방법을 제공한다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "면역 반응"은 면역 세포 활성화, 예를 들어, T 세포 활성화의 조정에 의해 영향받는 T 세포-매개된 및/또는 B 세포-매개된 면역 반응을 포함한다. 본 개시내용의 일 구현예에서, 면역 반응은 T 세포 매개된다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "조정하는 것"은 변화하는 것 또는 변경하는 것을 의미하고, 상향조정하는 것 및 하향조정하는 것 둘 모두를 포괄한다. 예를 들어, "면역 반응을 조정하는 것"은 하나 이상의 면역 반응 파라미터(들)의 상태를 변화하는 것 또는 변경하는 것을 의미한다. T 세포 매개된 면역 반응의 예시적 파라미터는 T 세포의 수준 (예를 들면, 이펙터 T 세포에서 증가 또는 감소) 및 T 세포 활성화의 수준 (예를 들면, 특정 사이토카인의 생산에서 증가 또는 감소)을 포함한다. B 세포 매개된 면역 반응의 예시적 파라미터는 B 세포, B 세포 활성화 및 B

세포 매개된 항체 생산의 수준에서의 증가를 포함한다.

[0221]

면역 반응이 조정되는 때, 일부 면역 반응 파라미터는 감소할 수 있고 다른 파라미터는 증가할 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 면역 반응을 조정하는 것은 하나 이상의 면역 반응 파라미터에서 증가 (또는 상향조절) 및 하나 이상의 기타 면역 반응 파라미터에서 감소 (또는 하향조절)를 유발하고, 결과는 면역 반응에서 전반적 증가, 예를 들면, 염증성 면역 반응에서 전반적 증가이다. 또 다른 예에서, 면역 반응을 조정하는 것은 하나 이상의 면역 반응 파라미터에서 증가 (또는 상향조절) 및 하나 이상의 기타 면역 반응 파라미터에서 감소 (또는 하향조절)를 유발하고, 결과는 면역 반응에서 전반적 감소, 예를 들면, 염증성 반응에서 전반적 감소이다. 일부 구현예에서 전반적 면역 반응에서 증가, 즉, 전반적 염증성 면역 반응에서 증가는 본원에 기재된 종양 중량, 종양 크기 또는 종양 부담 또는 임의의 RECIST 또는 iRECIST 기준에서 감소에 의해 결정된다. 일부 구현예에서 전반적 면역 반응에서 증가는, 예를 들면, 2개 이상, 3개 이상, 등 또는 대다수의 전염증성 사이토카인 (어느 한쪽 감소하거나 일정하게 유지하는 1개 이상, 2개 이상, 등 또는 대다수의 항-염증성 및/또는 면역 억압적 사이토카인 및/또는 하나 이상의 가장 강력한 항-염증성 또는 면역 억압적 사이토카인)을 포함하는, 하나 이상의 전염증성 사이토카인(들)의 증가된 수준(들)에 의해 결정된다. 일부 구현예에서 전반적 면역 반응에서 증가는 하나 이상의 가장 강력한 전염증성 사이토카인 (어느 한쪽 감소하거나 일정하게 유지하는 하나 이상의 가장 강력한 사이토카인을 포함하는 하나 이상의 항-염증성 및/또는 면역 억압적 사이토카인)의 증가된 수준에 의해 결정된다. 일부 구현예에서 전반적 면역 반응에서 증가는 대다수를 포함하는 하나 이상의 면역 억압적 및/또는 항-염증성 사이토카인의 감소된 수준 (어느 한쪽 증가하거나 일정하게 유지하는, 예를 들면, 가장 강력한 전염증성 사이토카인을 포함하는 하나 이상의, 또는 대다수의, 전염증성 사이토카인의 수준)에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 전반적 면역 반응에서 증가는 하나 이상의 가장 강력한 항-염증성 및/또는 면역 억압적 사이토카인 (어느 한쪽 증가하거나 일정하게 유지하는, 예를 들면, 가장 강력한 전염증성 사이토카인을 포함하는 하나 이상의, 또는 대다수의, 전염증성 사이토카인)의 증가된 수준에 의해 결정된다. 일부 구현예에서 전반적 면역 반응에서 증가는 상기의 임의의 것의 조합에 의해 결정된다. 또한, 면역 반응 파라미터의 하나의 유형의 증가 (또는 상향조절)는 면역 반응 파라미터의 또 다른 유형에서 상응하는 감소 (또는 하향조절)로 이어질 수 있다. 예를 들어, 특정 전염증성 사이토카인의 생산에서 증가는 특정 항-염증성 및/또는 면역 억압적 사이토카인의 하향조절을 초래할 수 있고 그 반대의 경우도 마찬가지이다.

[0222]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 대로 치료적 유효량의 항-갈락틴-9 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체를 포함하는 대상체에서 (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 면역 반응을 조정하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 대로 치료적 유효량의 항-갈락틴-9 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체를 포함하는 대상체의 혈액에서 또는 종양에서, 예를 들면, 치료의 개시 전에 기준선 수준과 비교된 경우에, 예를 들면, 항-Ga19 항체 치료 용법의 개시 전에 수득된 기준선 수준과 비교된 경우에, 비제한적으로 본원에 표 2에 기재된 것들을 포함하는, 면역 세포 및 면역 세포 마커의 수준을 조정하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 조정의 전반적 결과는 전염증성 면역 세포의 상향조절 및/또는 면역-억압적 면역 세포의 하향 조절이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 면역 세포의 수준을 조정하는 방법을 제공하고, 여기서 조정하는 것은 (1) 혈장 또는 종양 조직에서 CD8 세포가 증가하는 것, (2) 혈장 또는 종양 조직에서 Treg가 감소하는 것, (3) 혈장 또는 종양 조직에서 M1 대식세포가 증가하는 것 및 (4) 혈장 또는 종양 조직에서 MDSC가 감소하는 것, 및 (5) 혈장 또는 종양 조직에서 M2 대식세포가 감소하는 것 중 하나 이상을 포괄하고, 여기서 본 방법은 본원에 개시된 대로 치료적 유효량의 항-갈락틴-9 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 면역 세포의 수준을 평가하기 위한 마커는 비제한적으로 CD4, CD8 CD14, CD11b/c, 및 CD25를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 대로 치료적 유효량의 항-갈락틴-9 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체를 포함하는 대상체의 혈액에서 또는 종양에서, 예를 들면, 치료의 개시 전에 기준선 수준과 비교된 경우에 (예를 들면, 대략 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 전염증성 및 면역 억압적 사이토카인의 수준을 조정하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 조정의 전반적 결과는 전염증성 사이토카인의 상향조절 및/또는 면역-억압적 사이토카인의 하향 조절이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 사이토카인 세포의 수준을 조정하는 방법을 제공하고, 여기서 조정하는 것은 (1) 혈장 또는 종양 조직에서 IFN γ 의 수준이 증가하는 것; (2) 혈장 또는 종양 조직에서 TNF α 의 수준이 증가하는 것; (3) 혈장 또는 종양 조직에서 IL-10의 수준이 감소하는 것 중 하나 이상을 포괄한다.

[0223]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 대로 치료적 유효량의 항-갈락틴-9 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, (예를 들면, 2주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의

기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 혈액 (혈청 또는 혈장)에서 가용성 갈렉틴-9 수준, 또는 갈렉틴-9 종양 조직 발현 수준 및 면역조직화학 (종양, 간질, 면역 세포)에 의한 발현의 패턴에서의 하나 이상을 변화시키는 방법을 제공한다. 본 방법의 일부 구현예에서, 혈액 (혈청 또는 혈장)에서 가용성 갈렉틴-9 수준, 또는 갈렉틴-9 종양 조직 발현 수준 및 면역조직화학 (종양, 간질, 면역 세포)에 의한 발현의 패턴에서의 하나 이상은 변하지 않은 채로 유지한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (예를 들면, 예를 들면, 2주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 혈액 (혈청 또는 혈장)에서 가용성 갈렉틴-9 수준, 또는 갈렉틴-9 종양 조직 발현 수준 및 면역조직화학 (종양, 간질, 면역 세포)에 의한 발현의 패턴에서의 하나 이상을 감소시킨다. 갈렉틴-9 수준은 치료의 개시 전에 기준선 수준과 비교될 수 있다. 일부 구현예에서, 갈렉틴-9 수준은 건강한 대상체와 비교될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료하는 것은, 예를 들면, 면역조직화학에 의한 PD-L1 발현에서의 변화를 초래한다. 16 mg/kg 이상의 용량 수준 16 mg/kg 이상의 용량 수준 16 mg/kg 이상의 용량 수준.

[0224] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 대로 치료적 유효량의 항-갈렉틴-9 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, (예를 들면, 2 주, 4 주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에), 예를 들면, 면역조직화학에 의해 평가된 경우에 PD-L1 발현을 변화시키는 방법을 제공한다. 본 방법의 일부 구현예에서, 예를 들면, 면역조직화학에 의해 평가된 경우에 PD-L1 발현은 변하지 않은 채로 유지한다. PD-L1 수준은 치료의 개시 전에 기준선 수준과 비교될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은, 예를 들면, 면역조직화학에 의해 평가된 경우에 PD-L1 발현을 감소시킨다. PD-L1 수준은 당업계에서 알려진 일상적 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 하나의 비-제한 예에서, PD-L1 (SP263) (Roche, Ventana)은 면역조직화학을 사용하여 암 조직에서 PD-L1의 검출에 사용될 수 있다. 16 mg/kg 이상의 용량 수준 16 mg/kg 이상의 용량 수준 16 mg/kg 이상의 용량 수준.

[0225] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 대로 치료적 유효량의 항-갈렉틴-9 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, (예를 들면, 2주, 4주, 1개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 질환에 관련한 하나 이상의 종양 마커를 변화시키는 (증가하는 또는 감소하는) 방법을 제공한다. 본 방법의 일부 구현예에서, 질환에 관련한 하나 이상의 종양 마커 (증가하는 것 또는 감소하는 것)는 변하지 않은 채로 유지한다. 이러한 종양 마커의 예는, 비제한적으로 CA15-3, CA-125, CEA, CA19-9, 알파 태아단백질을 포함한다. 종양 마커의 수준은 치료의 개시 전에 기준선 수준과 비교될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 질환에 관련한 하나 이상의 종양 마커의 발생을 감소시킨다.

[0226] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 대로 치료적 유효량의 항-갈렉틴-9 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, (예를 들면, 2주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에, 또는 나중에 또는 임의의 기타 임상적으로 지시된 시점에 측정된 경우에) 질환에 관련한 하나 이상의 바이오마커를 변화시키는 (증가하는 또는 감소하는) 방법을 제공한다. 환자로부터 임상 조직에서 바이오마커의 수준은 예에서 본원에 기재된 대로, 일상적 방법, 예컨대 멀티플렉스 면역형광 (mIF) 기술을 사용하여 측정될 수 있다. 바이오마커의 예시적 패널은 CD3, CD4, CD8, CD45RO, FoxP3, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD33, CD68, CD163, HLA-DR, 아르기나제1, 그랜자임 B, Ki67, PD-1, PD-L1, 및 PanCK를 포함할 수 있다.

[0227] 고형 종양의 치료에 사용을 위한 키트

[0228] 본 개시내용은 또한 고형 종양 예컨대 본원에 개시된 것들 (예를 들면, 두경부암 또는 요로상피 암종)을 치료하는 것 또는 경감하는 것에 사용을 위한 키트를 제공한다. 이러한 키트는, 본원에 또한 기재되는, 항-갈렉틴-9 항체와 공-사용되기 위해 항-갈렉틴-9 항체, 예를 들면, 임의의 본원에 기재된 것들 (예를 들면, G9.2-17(IgG4)), 및 본원에 개시된 대로 관문 억제제 예컨대 항-PD-1 항체, 예를 들면, 티스텔리주맙)을 포함하는 하나 이상의 컨테이너를 포함할 수 있다.

[0229] 일부 구현예에서, 키트는 임의의 본원에 기재된 방법에 따라 사용을 위한 사용설명서를 포함할 수 있다. 포함된 사용설명서는 본원에 기재된 것들처럼 표적 질환을 치료, 발병을 지연, 또는 경감하기 위해, 항-갈렉틴-9 항체, 및 항-PD-1 항체의 투여의 설명을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 추가로 그 개체가 표적 질환을 갖는지 식별하는 것에 기반한 치료에 적합한 개체를 선택하는 것, 예를 들면, 본원에 기재된 대로 진단적 방법을 적용하는 것의 설명을 포함한다. 더욱 다른 구현예에서, 사용설명서는 표적 질환의 위험에 처한 개체에게 항체를 투여하는 것의 설명을 포함한다.

[0230] 본원에 개시된 대로 항-갈렉틴-9 항체 및 항-PD-1 항체의 사용에 관한 사용설명서는 일반적으로 투약량, 복용 일정, 및 의도된 치료를 위한 투여의 루트에 관한 정보를 포함한다. 컨테이너는 단위 용량, 벌크 패키지 (예를

들면, 다중-용량 패키지) 또는 아-단위 용량일 수 있다. 본 발명의 키트에서 공급된 사용설명서는 표지 또는 패키지 삽입물 (예를 들면, 키트에서 포함된 종이 시트)에 전형적으로 작성된 사용설명서이지만, 기계-판독가능한 사용설명서 (예를 들면, 자기 또는 광학 저장 디스크에 담긴 사용설명서)가 또한 허용가능하다.

[0231] 본 발명의 키트는 적합한 패키징에 있다. 적합한 패키징은, 비제한적으로, 바이알, 병, 단지, 유연성 패키징 (예를 들면, 밀봉된 마일라 또는 비닐 봉지), 및 기타 등등을 포함한다. 특정한 장치, 예컨대 흡입기, 비강 투여 장치 (예를 들면, 분무기) 또는 주입 장치 예컨대 미니펌프와 조합으로 사용을 위한 패키지가 또한 고려된다. 일부 구현예에서, 키트는 멸균 접근 포트를 갖는다 (예를 들어 컨테이너는 정맥내 용액 백 또는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개가 있는 바이알일 수 있음). 일부 구현예에서, 컨테이너는 멸균 접근 포트를 또한 갖는다 (예를 들어 컨테이너는 정맥내 용액 백 또는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개가 있는 바이알임). 조성물에서 적어도 하나의 활성 제제는 본원에 기재된 것들과 같이 항-갈렉틴-9 항체이다.

[0232] 키트는 추가의 구성요소 예컨대 완충액 및 해석 정보를 임의로 제공할 수 있다. 정상적으로, 키트는 컨테이너 및 컨테이너 상에서 또는 이와 연관된 표지 또는 패키지 삽입물(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 위에 기재된 키트의 내용물을 포함하는 제작 물품을 제공한다.

[0233] 일반 기법

[0234] 본 발명의 실시는, 달리 명시되지 않는 한, 당해 분야의 기술 내에 있는 분자 생물학 (제조법 기법 포함), 미생물학, 세포 생물학, 생화학 및 면역학의 종래 기법을 이용한다. 이러한 기법은 문헌, 예컨대, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, second edition (Sambrook, et al., 1989) Cold Spring Harbor Press; Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait, ed., 1984); Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; Animal Cell Culture (R. I. Freshney, ed., 1987); Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather and P. E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J. B. Griffiths, and D. G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.); Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds.); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller 및 M. P. Calos, eds., 1987); Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel, et al., eds., 1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis, et al., eds., 1994); Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan et al., eds., 1991); Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999); Immunobiology (C. A. Janeway 및 P. Travers, 1997); Antibodies (P. Finch, 1997); Antibodies: a practical approach (D. Catty, ed., IRL Press, 1988-1989); Monoclonal antibodies: a practical approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); Using antibodies: a laboratory manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); The Antibodies (M. Zanetti 및 J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995)에서 자세히 설명된다.

[0235] 추가 설명 없이, 당업자가, 위 설명에 기반하여, 본 발명을 이의 최대 정도로 활용할 수 있다고 믿어진다. 하기 특정한 구현예는, 그러므로, 단지 예시적인 것으로 해석되어야 하고, 어떤 방식으로든 본 개시내용의 나머지를 제한하지 않는 것으로 해석되어야 한다. 본원에 인용된 모든 간행물은 본원에 언급된 목적 또는 주제에 대하여 참조로 편입된다.

[0236] 실시예

[0237] 실시예 1: 췌장 암 및 종양 덩어리의 마우스 모델에서 관문 억제와 조합으로 또는 단독으로 항-Gal-9 항체의 평가 및 G9.2-17 mIgG1로 치료된 마우스의 면역 프로파일

[0238] 종양 중량에 관한 그리고 면역 프로파일에 관한 G9.2-17 mIgG1의 효과를 췌장 암의 마우스 모델에서 평가하였다. 8-주령 C57BL/6 수컷 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) 마우스에는 Pdx1Cre; KrasG12D; Trp53R172H (KPC) 마우스에서 유래된 FC1242 PDAC 세포의 췌장내 주사를 투여하였다 (Zambirinis CP, et al., 췌장 성상 세포에서 TLR9 결핍은 종양형성을 촉진시킨다. J Exp Med. 2015;212:2077-94). 종양 세포를 50% Matrigel (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)이 있는 PBS에 현탁시켰고 1×10^5 종양 세포를 개복술을 통해 췌장의 몸통에 주사하였다. 마우스 (n=10/그룹)는 1개 사전-치료 용량 i.p. 이어서 3개 용량 (q.w.)의 상업적 α 갈렉틴 9 mAb (RG9-1, 200ug, BioXcell, Lebanon, NH) 또는 G9.2-17 mIgG1 (200 μ g), 또는 페어링된 이소형, 어느 한쪽 G9.2-Iso 또는 랫트 IgG2a (LTF-2, BioXcell, Lebanon, NH) (200 μ g) (3주 동안 주당 1개 용량)을

받았다. 마우스를 3주 후에 희생시켰고 종양을 유세포 분석법에 의한 분석을 위하여 수확하였다. 조직을 처리하였고 준비하였고 유동 세포계측성 분석을 일상적 실시를 따라 수행하였다. 예를 들면 미국 특허 번호 10,450,374를 참조한다.

[0239] G9.2-17 mIgG2a 단독으로 또는 α PD-1 mAb와 조합으로 치료된 마우스의 종양 덩어리 및 면역 프로파일

[0240] 종양 중량에 관한 그리고 면역 프로파일에 관한 G9.2-17 mIgG2a의 효과를 단독으로 또는 면역요법과 조합으로 췌장 암의 마우스 모델에서 평가하였다. 8-주령 C57BL/6 숫컷 마우스 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)에는 Pdx1Cre; KrasG12D; Trp53R172H (KPC) 마우스에서 유래된 FC1242 PDAC 세포의 췌장내 주사를 투여하였다. 종양 세포를 50% Matrigel (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)이 있는 PBS에 현탁시켰고 1×10^5 종양 세포를 개복술을 통해 췌장의 몸통에 주사하였다. 마우스는 1개 사전-치료 용량 i.p. 이어서 3개 용량 (q.w.)의 G9.2-17 mIgG2a (200 μ g) 또는 중화 α PD-1 mAb (29F.1A12, 200 μ g, BioXcell, Lebanon, NH)를, 별도로 또는 조합으로, 또는 페어링된 이소형 (LTF-2 및 C1.18.4, BioXcell, Lebanon, NH)을 지시된 대로 받았다. 마우스를 26 일차에 희생시켰고 종양을 분석을 위하여 수확하였다. 조직을 처리하였고 준비하였고 유동 세포계측성 분석을 일상적 실시를 따라 수행하였다. 예를 들면 US 10,450,374, 참조. 각 점은 하나의 마우스를 페어링되지 않은 스튜던트 t-테스트에 의해 지칭한다; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$. 이들 결과는 G9.2-17 mIgG2a를 이용한 단일-제제 치료가 용량 수준의 양쪽에서 종양 성장을 감소시키고, 반면 항-PD-1이 단독으로 종양 크기에 관한 효과가 없음을 보여준다. 도 1.

[0241] 세포독성 T 세포 (CD8)의 수준에서 유의미한 증가를 항-갈렉틴-9 mIgG1 200 μ g의 것과 비교하여 항-갈렉틴-9 mIgG1 200 μ g + 항-PD-1 ($p < 0.001$)을 이용한 치료에서, 그리고 항-PD-1 단독 ($p < 0.01$)과 비교하여 항-갈렉틴-9 IgG1 200 μ g + 항-PD-1 사이 관찰한다. 이러한 결과는 항-Gal9 항체 및 항-PD-1 항체가 조합으로 우수한 치료적 효과를 달성하는 것으로 예상될 것임을 시사한다.

[0242] 추가로, G9.2-17 IgG1 마우스 mAb (즉 G9.2-17 mIgG), 항-PD-1 항체, 또는 G9.2-17 IgG1 마우스 mAb 및 항-PD-1 항체의 조합을 이용한 치료에 대한 종양 면역 반응을 본원에 기재된 B16F10 피하 동계 모델에서 조사하였다. 도 2a 및 도 2b에 도시된 대로, G9.2-17 및 항-PD-1 조합은 마우스 모델에서 종양 부피 감소시키기에서 그리고 CD8+ 세포 증가시키기에서 상승작용적 효과를 보여주었다. 도 3a 및 3b는 G9.2-17 항체가 종양내 T 세포에서 CD44 및 TNF α 발현을 증가시켰음을 보여준다.

[0243] 실시예 2: 인간 연구에서 G9.2-17(IgG4)의 약동학

[0244] 단독으로 또는 화학요법 또는 면역 관문 억제제 (예를 들면, PD1 길항제)와 조합으로 G9.2-17(IgG4)의 안전성, 약동학, 및 항-종양 활성의 1/2상, 개방-표지, 다기관 연구를 전이성 고형 종양이 있는 환자에서 수행하였다. 이 연구는 매 2주 (Q2W) 투여된 0.2, 0.63, 2.0, 6.3, 10, 또는 16 mg/kg, 및 매주 (QW) 10 및 16 mg/kg의 용량 수준에서 G9.2-17(IgG4)을 평가하는 것이다. W02020/223702, W02022/109302, 국제 특허 출원 번호 PCT/US2022/027127, 및 국제 특허 출원 번호 PCT/US2022/027142를 참조하며, 이들 각각의 관련한 개시내용은 본원에 언급된 주제 및 목적을 위하여 참조로 편입된다.

[0245] 이 연구로부터 13명의 대상체에 대하여 예비 PK 데이터를 분석에 이용가능하였다. 예비 데이터에 기반하여, G9.2-17(IgG4)의 베타 반감기 (즉, 2-구획적 모델에 대하여 제거 반감기)는 비-구획적 분석 (NCA)-유래된 반감기보다 더 오랜 것으로 나타났다. 이들 결과는 G9.2-17(IgG4)에 대하여 제거 반감기가 0.2 mg/kg 내지 16 mg/kg 용량 범위에 걸쳐서 102 내지 224시간 (즉, 4.3 내지 9.3일) 범위임을 시사하여, G9.2-17(IgG4)의 주간 복용이 인간 치료에서 이 항체에 대하여 적절한 복용 일정일 수 있음을 시사한다.

[0246] 실시예 3: 국소로 진행성 또는 전이성 고형 종양이 있는 환자에서 단일 제제로서 그리고 티스텔리주맙과 조합으로 G9.2-17(IgG4)의 안전성, 약동학, 및 항-종양 활성의 1/2상 개방-표지, 다기관 연구

[0247] 이것은 재발된 및/또는 난치성, 절제불가능한 국소로 진행성 또는 전이성 고형 종양이 있는 환자에서 용량 증량기 (파트 1) 및 코호트 확장기 (파트 2)가 있는 개방-표지, 비-무작위된, 다기관, 1/2상 연구이다. 이 연구를 미국에서 최대 20개 현장에서 실행할 것이다. 연구 지속기간을 12-24개월인 것으로 추정한다. 생존에 대하여 추적검사는 최대 2년 동안 계속할 것이다.

[0248] 치료 지속기간

[0249] 연구 약물 투여를 질환의 진행, 허용불가능한 독성, 또는 연구로부터 철수까지 계속할 계획이다. 질환 진행 전에 연구 약물을 중단하고 다른 항암 요법(들)으로 치료되지 않고 있는 환자는 질환 진행의 시간까지 연구를 계

속할 것이다.

[0250] 치료 기간

[0251] 연구는 양쪽 파트 1 및 파트 2에서 하기 기간으로 이루어진다 (아래 개시내용 참조):

[0252] 스크리닝 기간: 제1 용량 전에 최대 4주 (-28일차 내지 -1일차)

[0253] 치료 기간: 28-일 치료 주기

[0254] 치료후 기간: 마지막 치료후 30일 (치료 종료 방문/조기 종료 방문)

[0255] 면역-매개된 이상 반응 (IMAR) 추적검사 기간: G9.2-17 IgG4 + 티스렐리주맙으로 치료된 모든 환자는 잠재적 IMAR의 평가를 위하여 연구 약물의 마지막 용량 후 90-일 +/- 7 일차에 복귀해야 한다.

[0256] 추적검사 기간: 최대 2년 동안 장기 추적검사 (매 3개월 추적검사).

[0257] 연구 설계

[0258] **파트 1: 단일 제제: 용량 증량기(escalation phase)**

[0259] 용량-찾기 연구를 용량-제한 독성 (DLT)을 확립하기 위해 그리고 잠재적 권장된 2상 용량 (RP2D) 평가를 돕기 위해 연속 재평가 방법 (CRM)을 사용하여 수행할 것이다. 치료 코호트 1-6당 2 내지 6명 환자를 0.2 mg/kg의 용량으로 시작하는, 각 28-일 주기의 1일차 및 15일차에 매 2주 (Q2W) G9.2-17 IgG4의 순차적으로 더 높은 정맥 내 (IV) 주입을 받도록 할당할 것이다. 특정한 용량 증량 코호트로 할당된 환자는 그 코호트에 대하여 상응하는 연구 용량을 받을 것이다. 이들은 질환의 진행, 허용불가능한 독성, 또는 다른 이유로 연구로부터 철수까지 연구 약물을 받는다.

[0260] 파트 1, 코호트 1-8은 최대 대략 44명 환자를 등록한다. 총 6개 투약량 수준을 평가해야 한다:

[0261] ● 용량 증량 코호트 1 = 0.2 mg/kg Q2W

[0262] ● 용량 증량 코호트 2 = 0.63 mg/kg Q2W

[0263] ● 용량 증량 코호트 3 = 2 mg/kg Q2W

[0264] ● 용량 증량 코호트 4 = 6.3 mg/kg Q2W

[0265] ● 용량 증량 코호트 5 = 10 mg/kg Q2W

[0266] ● 용량 증량 코호트 6 = 16 mg/kg Q2W

[0267] RP2D가 코호트 1-6 동안 달성되지 않으면, 추가의 2개 투약량 수준을 RP2D의 고려를 위하여 포함할 수 있다:

[0268] ● 용량 증량 코호트 7 = 10 mg/kg QW

[0269] ● 용량 증량 코호트 8 = 16 mg/kg QW

[0270] 파트 1에서, 순차적으로 증가하는 용량의 G9.2-17(IgG4)을 어느 한쪽 Q2W (코호트 1-6) 또는 QW (코호트 7-8) IV 주입에 의해 투여한다.

[0271] 코호트 1-6의 경우, 한번에 2명 환자를 복용시켜야 한다. 용량 증량을 이전 용량 수준에서 DLT의 발생에 초점을 맞춘 환자 안전성 데이터 그리고 이전 코호트로부터 다른 관련한 안전성 및 복용 데이터의 분석에 기반하여 개시할 수 있다. 용량 증량은 최소 28일 (1 주기)후 발생할 수 있다.

[0272] 코호트 6의 완료 이후, RP2D가 도달되지 않았다면, 주간 1회 (QW) G9.2-17 IgG4 복용 계획을 평가해야 한다. 코호트 6으로부터 안전성 데이터가 분석되고 DLT가 식별되지 않았던 때 환자를 코호트 7에 등록시켜야 한다.

[0273] 코호트 7 및 8에서 용량 수준당 4명 환자를 각 28-일 주기의 1, 8, 15, 및 22일차에 G9.2-17 IgG4 QW의 IV 주입을 받도록 할당한다. 코호트 7에서 처음 4명 환자로 시작하여, DLT가 식별되지 않으면 다음 코호트에 대한 용량 증량이 발생한다.

[0274] RP2D의 식별 전에 초기 코호트로 치료된 그들 환자를 RP2D로 용량 증량시킨다. 이들이 독성, 질환 진행, 또는 다른 이유로 치료로부터 중단되는 때까지 이들은 RP2D를 계속 사용할 수 있다.

[0275] 용량 증량을 이전 용량 수준으로 치료된 환자에서 DLT의 발달에 기반된다. 각 용량 코호트의 경우, 이전 DLT 확

물을 GLP-준수 독성 연구로부터 뿐만 아니라 전임상 모델로부터 특정시켜야 한다. 특정된 표적 DLT 비율 및 용량 수준의 총수의 경우, 검정력 모델 $d^{\exp(a)}$ 에 대한 골격을, 중앙 용량 수준에 자리잡은, PK/PD 데이터에 의해 조정된 이전 MTD 또는 OBD 그리고 델타 = 0.05의 간격 척도 (Lee 및 Cheung, 2011)를 사용하여, Lee 및 Cheung의 접근법에 따라 생성할 것이다. 파라미터 "a"에 관한 이전 분포는 최소 정보적 이전 분산이 있는 평균 0 정규 분포를 갖는다. RP2D는 파트 1에서 유래된 OBD/MTD 용량이다.

[0276] DLT 윈도우의 밖에서 독성 (IMAR 포함)을 경험하는 환자의 경우, 용량 감소는 임상 이익이 도출되는 경우만 허락되고 더 낮은 용량의 G9.2-17 IgG4로 계속 도출되게 할 수 있다. G9.2-17 IgG4의 용량은, 프로토콜에서 제공된 용량 수정 지침에 의해 정의된 대로, 50% 만큼 초기에 감소될 것이고, 잠재적으로 50%가 추가로 감소될 것이다. 추가 용량 감소는 허락되지 않을 것이다. 용량 수정에 관한 상세한 사용설명서에 대하여 부록 8 참조.

[0277] **파트 1 조합 치료: 용량 증량**

[0278] 파트 1 조합 치료 (아래 나열된 코호트 9-14)의 경우, 환자를 4 + 2 설계 알고리즘을 사용하여 복용시킨다. 각 질환 적응증 (코호트 9 및 10- 췌장관 선암종 [PDAC]; 코호트 11 및 12- 두정부 [H/N]; 코호트 13 및 14- 요로상피 암종)을 하기와 같이 독립적 코호트에서 실행시킨다:

- [0279] ● 조합 코호트 9 = G9.2-17 IgG4 6.3 mg/kg QW + 켄시타빈/nab-파클리탁셀 (PDAC) (최대 n=10)
- [0280] ● 조합 코호트 10 = G9.2-17 IgG4 16.0 mg/kg QW + 켄시타빈/nab-파클리탁셀 (PDAC) (최대 n=10)
- [0281] ● 조합 코호트 11 = G9.2-17 IgG4 6.3 mg/kg QW + 티스렐리주맙 300 mg 매 4주 (Q4W) (H/N) (최대 n=6)
- [0282] ● 조합 코호트 12 = G9.2-17 IgG4 16.0 mg/kg QW + 티스렐리주맙 300 mg Q4W (H/N) (최대 n=6)
- [0283] ● 조합 코호트 13 = G9.2-17 IgG4 6.3 mg/kg QW + 티스렐리주맙 300 mg Q4W (요로상피) (최대 n=6)
- [0284] ● 조합 코호트 14 = G9.2-17 IgG4 16.0 mg/kg QW + 티스렐리주맙 300 mg Q4W (요로상피) (최대 n=6)

[0285] 코호트 9, 11 및 13 (PDAC, H/N 및 요로상피, 각각에 대하여 6.3 mg/kg 더 낮은 용량)은 나란히 예행연습할 수 있다. 이들 코호트의 각각의 더 높은 용량 (16.0 mg/kg)은 등록 DLT 발생에 개방적이고 다른 안전성 파라미터를 평가한다.

[0286] 용량 탈-증량

[0287] 주기 1 동안 DLT (들)의 경우에, 하기가 발생한다. 코호트 9의 주기 1 동안, 4명 환자 중 1명이 DLT에 도달하면, 2명 추가의 환자를 동일한 코호트에 추가시켜야 한다. 2명 이상의 환자가 코호트 9에서 4-6명 환자 중 DLT에 도달하면, 코호트 10을 더 낮은 용량의 G9.2-17 IgG4에 개방시킬 수 있다. 동일한 절차를 코호트 11-12 및 13-14, 각각에 사용해야 한다.

[0288] DLT 윈도우의 밖에서 독성 (IMAR 포함)을 경험하는 환자의 경우, 용량 감소는 임상 이익이 도출되는 경우만 허락되고 더 낮은 용량의 G9.2-17 IgG4로 계속 도출되게 할 수 있다. G9.2-17 IgG4의 용량은, 프로토콜에서 제공된 용량 수정 지침에 의해 정의된 대로, 50% 만큼 초기에 감소될 것이고, 잠재적으로 50%가 추가로 감소될 것이다. 추가 용량 감소는 허락되지 않는다.

[0289] **파트 2: 확장**

[0290] 일단 안전성이 파트 1 코호트 중 임의의 것에서 확립되고, 예비 효능 및 또는 PD 신호가 식별되면, 1개 이상의 확장 코호트를 그 특정한 종양 유형에서 안전성 및 효능을 추가로 평가하기 위해 시작할 수 있다. 확장 아암의 각각에 대하여 샘플 크기를 (1) 표준 치료로 이용가능한 [귀무 가설] 대 (2) 파트 1에서 조사된 각 종양 유형에 대하여 제안된 조합 요법으로 예측된 [대체 가설] 점 추정치를 기반으로 결정할 것이다. 파트 2 개시하기 전에 확장 집단, 치료 용법, 및 통계적 방법에 대한 상세가 있는 프로토콜 수정안을 제출할 수 있다.

[0291] 파트 2에서, 환자는 두정부암, 요로상피암, 또는 다른 고형 종양이 있는 환자에서 단일 제제로서 (파트 1에서 결정된 경우) G9.2-17 IgG4의 RP2D, 또는 PD-1 티스렐리주맙과 조합으로 RP2D-1을 받는다.

[0292] G9.2-17 IgG4. 임의의 이유로 당일 투여가 성취될 수 없다면, 티스렐리주맙을 첫날 투여할 수 있고, G9.2-17 IgG4를 다음날 투여할 수 있다.

[0293] 연구 목적 및 중점

파트 1 – 용량 점증

목표	중점
일차	
단일 제제 치료로서 그리고 잼시타빈/nab-파클리탁셀 또는 티스렐리주맙과 조합으로 G9.2-17 IgG4의 안전성 및 내약성을 확립하기 위해 G9.2-17 IgG4에 대하여 권장된 2기 용량 (RP2D)을 결정하기 위해	• 이상 사례, 활력 징후 측정, 임상 안전성 실험실 테스트, 12-리드 심전도 (ECG), 심초음파검사/심장 초음파 (ECHO), 신체 검사를 포함하는 안전성 파라미터의 평가 • DLT의 평가 • RP2D의 결정
이차	
G9.2-17 IgG4의 약동학 (PK) 프로파일을 특성규명하기 위해	G9.2-17 IgG4의 PK 파라미터의 평가 (비제한적으로 0 시간부터 336 시간까지 곡선하 면적 [AUC _{0-336h}], 최대 관찰된 혈청 농도 [C _{max}], C _{max} 도달하는 시간 [T _{max}], 추정된 반감기 [t _{1/2}] 포함)
G9.2-17 IgG4의 약력학 (PD)을 평가하기 위해	• 유세포 분석법에 의한 말초 혈액 단핵구 (PBMC) 면역표현형검사 • 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA)에 의해 사전-특정된 사이토카인 프로파일 (혈청) • ELISA에 의한 혈액 (혈청)내 가용성 gal-9 수준 • Gal-9 종양 조직 발현 수준, 및 면역조직화학 (IHC)에 의한 발현의 패턴 (종양 세포 및 면역 세포에서의 발현 뿐만 아니라 조합된 점수) • 종양 조직 멀티플렉스 면역표현형검사 • IHC에 의한 프로그래밍된 사멸 리간드-1 (PD-L1) 발현 • IHC에 의한 미스매치 복구 (MMR) 상태
G9.2-17 IgG4의 면역원성을 평가하기 위해	항-약물 항체 (ADA)의 평가
예비	
단일 제제 치료로서 그리고 잼시타빈/nab-파클리탁셀 또는 티스렐리주맙과 조합으로 G9.2-17 IgG4의 예비 효능을 확립하기 위해	• 확인된 객관적 반응률 (ORR)의 평가 • 질환 제어율 (DCR)의 평가 • 반응의 지속기간 (DoR)의 평가 • 무진행 생존 (PFS)의 평가 • 전반적 생존 (OS)의 평가

[0294]

파트 2 – 코호트 확장

목표	중점
일차	
단일 제제 치료로서 그리고 티스렐리주맵과 조합으로 G9.2-17 IgG4의 안전성 및 내약성을 확립하기 위해.	- 이상 사례, 활력 징후 측정, 임상 안전성 실험실 테스트, 12-리드 ECG, ECHO, 신체 검사를 포함하는 안전성 파라미터의 평가 - DLT의 평가
G9.2-17 IgG4 단독으로, 또는 티스렐리주맵과 조합으로 치료된 CRC 또는 CCA가 있는 환자에서 ORR을 평가하기 위해	CRC 또는 CCA가 있는 환자에서 확인된 ORR-3의 평가
와 조합으로 G9.2-17 IgG4로 치료된 PDAC가 있는 환자에서 PFS를 평가하기 위해	PDAC가 있는 환자에서 PFS-6의 평가
이차	
G9.2-17 IgG4의 약동학 (PK) 프로파일을 특성규명하기 위해	G9.2-17 IgG4의 PK 파라미터의 평가
G9.2-17 IgG4의 약력학 (PD)을 평가하기 위해	- 유세포 분석법에 의한 PBMC 면역표현형검사 - ELISA에 의한 사이토카인 프로파일 (혈청) - ELISA에 의한 혈액 (혈청)에서 가용성 gal-9 수준 - Gal-9 종양 조직 발현 수준, 및 IHC에 의한 발현의 패턴 (종양 세포 및 면역 세포에서의 발현 뿐만 아니라 조합된 점수) - 종양 조직 멀티플렉스 면역표현형검사 - IHC에 의한 조직에서 PD-L1 발현 - IHC에 의한 조직에서 MMR 상태 - 조직에서 TMB
G9.2-17 IgG4의 면역원성을 평가하기 위해	ADA의 평가
G9.2-17 IgG4의 효능을 평가하기 위해	확인된 ORR PFS DCR DoR OS

[0295]

[0296]

단일 제제 및 조합된 치료

[0297]

고형 종양 환자 (예를 들면, 두경부암 또는 요로상피 암종)에 대하여 단일 제제 코호트 또는 조합 제제 코호트의 치료를 병행하여 실행할 수 있다.

[0298]

G9.2-17 IgG4 단일 치료

[0299]

단일 치료에서 G9.2-17 IgG4의 출발 용량은 파트 1에서 식별된 RP2D일 수 있다. 병기 I에서 23명 환자에 관한 임상시험용 약물 테스트하는 것 후, ≤ 1 환자가 반응한다면 이 시험 아암을 종료할 수 있다. 시험이 사이먼의 최적 설계의 병기 2로 진행하면, 대략 33명 환자를 단일-제제 아암의 각각에서 추가적으로 치료해야 한다. 반응하는 환자의 총수가 ≤ 5 이면, 그 아암 내에서 임상시험용 약물을 거부할 것이다. ≥ 6 명 환자가 확인된 ORR-3을 갖는다면, 그 아암에 대하여 파트 3 확장 코호트를 활성화할 것이고 프로토콜의 수정안에서 기재할 것이다.

[0300]

임상 이익이 도출되는 중이고 더 낮은 용량의 G9.2-17 IgG4로 계속 도출될 수 있다면 용량 감소를 허용할 수 있다. G9.2-17 IgG4의 용량은, 본원에 제공된 용량 수정 지침에 의해 정의된 대로, 50% 만큼 초기에 감소될 수 있고, 잠재적으로 50%가 추가로 감소될 수 있다.

[0301]

G9.2-17 IgG4 + 티스렐리주맵 조합 치료

[0302]

티스렐리주맵과 조합 치료에서 G9.2-17 IgG4의 용량은, 파트 1에서 식별된 RP2D 용량 바로 앞의 용량인, RP2D-1일 수 있다. 최적 2-병기 설계를 ORR-3이 $\leq 10\%$ 인 귀무 가설 대 ORR-3이 $\geq 25\%$ 인 대체 가설을 테스트하는데 또한 사용할 수 있다.

[0303]

환자 안전성을 보장하기 위해, 처음 8명 환자가 복용될 안전성 예행연습을 수행할 것이다. 이 아암은 ≤ 2 명 환자가 DLT를 발생시킨다면 계속 등록할 수 있고, 이는 25%의 표적 독성 수준 (TTL) 미만일 것이다. 3명 이상의 환자가 DLT를 발생시킨다면 이 조합 아암을 치료되고 있는 암 유형에 대하여 종료할 수 있다. DLT가 치료의

처음 28 일 동안 환자에서 8가지 안전성 운용 중 임의의 것에서 발생하면, 그 환자를 연구 약물 투여로부터 영구적으로 중단할 수 있다.

[0304] DLT 윈도우의 밖에서 독성을 경험하는 환자의 경우, 용량 감소는 임상 이익이 도출되는 때 허용될 수 있고 더 낮은 용량의 G9.2-17 IgG4로 계속 도출되게 할 수 있다. G9.2-17 IgG4의 용량은, 프로토콜에서 제공된 용량 수정 지침에 의해 정의된 대로, 50% 만큼 초기에 감소될 수 있고, 잠재적으로 50%가 추가로 감소될 수 있다. 추가 용량 감소는 허용되지 않을 수 있다. 티스텔리주맙에 대하여 용량 수정은 본원에 지침 및 아래 표 7에 의해 정의된 대로 또한 허용되지 않을 수 있다.

[0305] 어느 한쪽 제제의 용량 감소에 의해 관리되지 않는 IMAR이 발생/재발하면, 양쪽 연구 약제를 중단할 수 있다.

[0306] 용량-제한 독성 (DLT) 기준

[0307] 이 시험에 할당된 용량-제한 독성을 임상적으로 유의미한 혈액학적 및/또는 비-혈액학적 AE로서 또는 전이성 종양 질환 진행, 병발성 질환, 또는 수반하는 약제와 관련이 없는 경우에 평가된 비정상적 실험실 값으로서 정의되고 연구 약물과 관련이 있을 수 있거나 관련이 있고 연구 중 제1 주기 (28일) 동안 발생하고 있다. 치료의 처음 28일 동안 파트 1 또는 파트 2에서 DLT를 경험하는 임의의 환자를 연구 약물 투여로부터 영구적으로 중단할 것이다.

[0308] DLT는 임의의 하기 기준을 충족시키는 독성이다:

[0309] ● 기저 질환 또는 외부 원인으로 인한 것이 명확하지 않은 임의의 사망

[0310] ● 하기와 같이 잠재적 약물 유도된 간 손상의 징후 (Hy의 범칙 사례):

[0311] ○ 24시간 후 반복 테스트하는 것에 의한 확인으로 ALT 또는 AST > 3 x 정상 상한 (ULN), 및

[0312] ○ 24시간 후 반복 테스트하는 것에 의한 확인으로 혈청 총 빌리루빈 (TBL) > 2 x ULN

[0313] ○ 상승된 TBL 및/또는 AT, 예컨대 바이러스성 간염 (A, B 또는 C), 알코올성 또는 자가면역 간염, 기존 또는 급성 간 질환, 담낭 폐쇄 또는 담관 질환, 길버트 증후군, 질환 진행, 또는 관찰된 효과를 일으킬 수 있는 다른 약제에 대한 다른 설명을 찾을 수 없음.

[0314] ● 임의의 지속기간의 모든 등급 4 비-혈액학적 및 혈액학적 독성

[0315] ● 모든 등급 3 비-혈액학적 및 혈액학적 독성. 예외는 하기와 같다:

[0316] ○ 입원 또는 총 비경구 영양 지원이 필요하지 않고 48 시간 이내에 ≤ 등급 2까지 지지 요법으로 관리될 수 있는 등급 3 메스꺼움, 구토 및 설사.

[0317] ○ 24 시간 이내에 ≤ 등급 2까지 교정되는 등급 3 전해질 이상.

[0318] ○ <24-72 시간 지속하고, 임상적으로 복잡하지 않고, 자발적으로 해결하거나 종래 의학적 개입에 반응하는 등급 3 전해질 이상.

[0319] ○ 체장염의 증상 또는 임상 발현과 연관되지 않은 ≥ 등급 3 아밀라제 또는 리파제.

[0320] 통계적 방법:

[0321] 샘플 크기

[0322] 용량 증량을 이전 용량 수준으로 치료된 환자에서 DLT의 존재 또는 부재에 기반할 것이다. 각용량 코호트의 경우, 이전 DLT 확률을 우수 실험실 운영기준 (GLP)-준수 독성 연구로부터 뿐만 아니라 전임상 모델로부터 특정시켜야 한다. 특정된 표적 DLT 비율 및 용량 수준의 총수의 경우, 검정력 모델 $d^{\exp(a)}$ 에 대한 골격을, 중앙 용량 수준에 자리잡은, 약동학 (PK)/약력학 (PD) 데이터에 의해 조정된 이전 MTD 그리고 델타 = 0.05의 간격 척도를 사용하여, Lee 및 Cheung (2011)의 접근법에 따라 생성할 것이다. 파라미터 "a"에 관한 이전 분포는 최소 정보적 이전 분산이 있는 평균 0 정규 분포를 갖는다. 최저 연구 용량 수준에 대하여 Agresti 및 Coull 이상성 CI의 하한이 표적 DLT 비율을 초과하면 안전성을 위하여 시험을 중단시킨다.

[0323] 1000회 반복을 이용한 CRM 시험 시뮬레이션 분석은 대략 20명 환자의 평균이 RP2D의 선택을 정보제공하기 위해 필요할 것임을 시사하였고, 이는 25%의 TTL 이하인 DLT의 추정된 확률을 갖는 가장 큰 용량이다. 사용된 CRM은 처음 6개 코호트에 기반되지만, 그 자체는, 코호트 7 내지 14로부터의 데이터가 또한 RP2D를 결정하는데 사용되

므로, 반드시 RP2D를 결정하지 않을 것이다.

[0324] 80명 환자의 총 대략적 샘플 크기를 연구의 파트 1에 대하여 예측한다. 메우기는 필요하다고 판단되면 추가의 환자의 등록을 제공할 것이다.

[0325] 이 연구 (코호트 확장기)의 파트 2는 파트 1에서 안전성 및 예비 효능을 입증한 종양 유형이 있는 환자에서 LYT 200에 대하여 안전성 및 효능을 확립하기 위해 사이먼의 2-병기 최적 설계를 채택할 수 있다. 파트 2에서, 총 샘플 크기는 파트 1 단일 제제 및 조합 코호트에서 안전성 및 효능 찾기의 결과로서 선택된 확장 코호트의 수에 의존할 수 있다.

[0326] *무작위화 계층화:*

[0327] 이것은 개방-표지 연구이다. 파트 1에서, 환자를 연구의 CRM 설계에 따라 치료로 할당시켜야 한다. 파트 2에서, 환자를, 예를 들면, 포함 및 제외 기준에 따라 치료 아암으로 할당시켜야 한다.

[0328] *분석 집단*

[0329] 치료의향 (ITT) 집단을, 달리 특정되지 않는 한 연구 약물의 적어도 하나의 용량을 받았던 그들 환자로서 정의할 수 있다. 일차 효능 분석을 ITT에 대하여 수행할 수 있다. 환자 처분을 ITT에 대하여 수행할 수 있다.

[0330] 효능 집단을 적어도 하나의 측정가능한 ORR 3 또는 PFS 6 평가를 갖고 ITT에서 모든 환자로서 정의할 수 있다. 이 집단을 감수성 분석에 사용할 수 있다.

[0331] 프로토콜별 (PP) 집단을 G9.2-17(IgG4)의 적어도 하나의 전체 주기를 받았고 주요 프로토콜 편차가 없는 임의의 환자로서 정의할 수 있다.

[0332] 안전성 집단 (SAF)을 연구 약물의 적어도 하나의 용량을 받는 모든 환자로서 정의할 수 있다. 안전성 분석을 SAF에 대하여 수행할 수 있다.

[0333] PK/PD 집단을 G9.2-17(IgG4)의 적어도 하나의 전체 주기를 받았던 그들 환자로서 정의할 수 있다.

[0334] *일반 통계적 계획*

[0335] 데이터베이스 잠금 및 일차 분석을 마지막 환자가 그들의 일차 종점 이벤트가 있었던 후에 수행할 수 있다. 최종 연구 분석을 연구 완료 후 수행할 수 있다. 모든 분석은 설명적일 수 있다.

[0336] *안전성 분석*

[0337] 모든 안전성 분석은 달리 특정되지 않는 한 SAF에서 이루어질 수 있고 설명적 통계를 사용하여 분석될 수 있다

[0338] *효능 분석*

[0339] RECIST v1.1에 따라 평가된 질환 반응을 ITT 및 PP에 대하여 설명적으로 요약할 수 있다. 감수성 분석을 효능 집단에 대하여 수행할 수 있다.

[0340] *약동학, 약력학, 및 면역원성*

[0341] PK, PD, 및 면역원성을 PK/PD 집단에 대하여 설명적으로 요약할 수 있다.

[0342] **평가의 일정**

[0343] 연구 약물 투여가 하기와 같음을 제외하고, 표 3에 제공된 평가의 일정: G9.2-17 IgG4 치료가 매 주기마다 C1D1 및 C1D15에 투여될 수 있음. 파트 2에서, 티스렐리주맙을 G9.2-17 IgG4 조합 용법으로 매 주기의 1 일차에 투여할 수 있다. 연구 약물을 C2 이후부터 1, 8 및 15일차 +/- 3일차에 투여할 수 있다. G9.2-17 IgG4 + 티스렐리주맙으로 치료된 모든 환자는 잠재적 면역-매개된 이상 반응 (IMAR)의 평가를 위하여 연구 약물의 마지막 용량 90-일 +/- 7일 후 복귀해야 한다.

[0344] **연구 집단**

[0345] 환자는 하기 포함 기준을 충족하고 제외 기준 중 임의의 것을 충족하지 않은 후 연구에 적격이다.

[0346] **포함 기준**

[0347] **파트 I**

- [0348] 1. 서면 사전 동의 (사전 동의서를 이해하고 서명할 의지가 있는, 정신적으로 유능한 환자)
- [0349] 2. ≥ 18 세, 남성 또는 비-임신성 여성
- [0350] 3. 연구자의 판단에 따라, 연구 프로토콜을 준수할 수 있음
- [0351] 4. 조직학적으로 확인된, 절제불가능한 국소로 진행성 또는 전이성 암. 환자가 본 연구에 등록 중인 암 병태의 치료를 위하여 받은 이전 라인의 요법에 제한이 없다.
- [0352] a. 파트 1 조합 요로상피 암종 코호트의 경우: 신우, 요관, 방광, 또는 요도의 절제불가능한, 국소로 진행성 또는 전이성 요로상피 암종 (즉, 이행 세포 암종)의 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 진단.
- [0353] b. 파트 1 조합 두경부암 코호트의 경우: 조직학적으로 확인된, 국소로 진행성 또는 전이성 SCCHN (구강, 구인두, 하인두, 또는 후두).

[0354]

표 3. 평가의 일정

	사전-용량	치료기												치료 후		
		스크리닝	주기 1 (28 일)	주기 2 (28 일)			주기 3 (28 일)			주기 4 (28 일) 및 그 이상			치료의 종료 또는 조기 종료	IMAR 추적 검사 T	장기 추적점 사 U 매 3 개월	
연구 일수	-28 내지 1		2	8	15	1	8	15	1	8	15	1	마지막 용량 후 30 일	마지막 용량 후 90 일	n/a	
주기 일수		C1 D1	C1 D2	C1 D8	C1 D15	C2 D1	C2 D8	C2 D15	C3 D1	C3 D8	C3 D15	CX D1	CX D8	CX D15	7	
+/- 허용가능한 일수			1	1	1	2	1	2	1	2	1	2	3			
연구 약물 투여 A		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
연구 절차 & 검사																
적격성 평가 및 서면 동의	X															
연구 통제 B	X															

[0355]

[illegible]

[illegible]

[0356]

[0357]

ADA: 항-약물 항체; AE: 이상 사례; ALT: 알라닌 아미노트랜스퍼라제; APTT: 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간; AST: 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제; C: 주기; CPK: 크레아틴 포스포키나제; COVID19: 코로나바이러스 SARS-CoV-2; CRP: C-반응성 단백질; CT: 컴퓨터 단층촬영; D 또는 d: 일(들); ECG: 심전도; ECOG: 동부 협력 종양학 그룹; ECHO: 심장초음파검사/심장 초음파; FSH: 난포-자극 호르몬; IMAR: 면역-매개된 이상 반응; INR: 국제 표준화 비율; LDH: 락테이트 탈수소효소; LH: 황체형성 호르몬; min: 분(들); MUGA: 멀티게이팅된 획득 스캔; PD: 약력학; PK: 약동학; PT: 프로트롬빈 시간; PTH: 부갑상선 호르몬; PTT: 부분 트롬보플라스틴 시간; QTcF: QT 간격, 프리데리시아의 보정 공식; RBC: 적혈구 수; SGOT: 혈청 글루타민-옥살로아세트산 트랜스아미나제; SGPT: 혈청 글루탐산 피루브산 트랜스아미나제; TSH: 갑상선 자극 호르몬; WBC: 백혈구 수.

[0358]

A) 연구 약물 투여: G9.2-17 IgG4 치료는 매 주기마다 C1D1 및 C1D15에 투여될 것이다.

[0359]

B) 인구통계: 데이터는 연령, 성별, 인종, 및 민족을 포함한다.

[0360]

C) 병력: 일반 병력 이외에도, 데이터 수집은 종양 이력, 수술/이식 및 방사선 요법 이력 그리고 COVID-19 이력 및 테스트하는 것을 또한 포함한다.

[0361]

D) 이전 및 수반하는 약제 (백신 및 보충적 치료/보충제 포함): 각각에 대하여 이름, 적응증, 용량, 루트, 시작 및 종료 날짜를 포함하는 데이터. 알레르기 및 불내성, 연구 중 용량 수정, 용량 변화의 일정 및 그들에 대한 이유가 또한 파악되어야 한다.

[0362]

E) 이상 사례: 연구 약물 투여후 시작하거나 악화하는 임의의 AE는 기록될 것이다. AE는 하기 중 하나로 해결된 때까지 추적되어야 한다: 기준선, 안정화된, 또는 비가역적으로 간주되는 것. 모든 SAE는 연구 약제의 마지막 용량후 30일까지 수집되어야 한다. 모든 연구-절차-관련된 SAE는 환자의 서면 동의의 날짜부터 수집되어야 한다.

[0363]

F) ECHO/MUGA: 심장 기능의 이 평가는 스크리닝에서 실행되고 주기 4의 1일차에 반복되고; 평가 위도우는 +/-

5일이다. 임상적으로 지시된 경우 더욱 빈번하게 그리고 매 3개월 1회 실시되어야 한다.

- [0364] G) 신체 검사: 신체 표면적의 결정을 위하여 스크리닝에 키를 포함한다. 모든 예정된 시험 시간에 체중을 포함한다. 신경학적 검사는 안정하고/거나 사전-치료된 뇌 전이가 있는 환자에게만 실행될 것이다.
- [0365] H) 활력 징후: 체온, 심박수, 혈압, 호흡수.
- [0366] I) 임신 테스트 (혈액 또는 소변): 제자리에 자궁이 있는 가임기 여성에 한함. 테스트 결과는 예정된 복용 전에 이용가능해야 한다.
- [0367] J) 혈액학: 분석은 전체 혈구수, 감별, 혈소판, 헤모글로빈을 포함한다. 용량전 혈액 샘플을 수집한다.
- [0368] K) 혈청 화학: 분석은 알부민, 알칼리성 포스파타제, 빌리루빈 (총, 직접), 혈액 요소 질소, 칼슘, CPK, 크레아티닌, 전해질 (나트륨, 칼륨, 염화물, 마그네슘, 인), 감마 글루타미드 트랜스퍼라제 (감마 GT), 글루코스, 헤모글로빈 A1c (HgbA1c) (제1형 또는 제2형 진성 당뇨병의 이력 경우만), LDH, SGPT (ALT) 또는 SGOT (AST), 총 단백질을 포함한다. 임상적으로 지시된 경우만 평가되어야 하는 공복 글루코스. 용량전 혈액 샘플을 수집한다.
- [0369] L) 혈액 응고: 용량전 혈액 샘플을 수집한다. 분석은 APTT, PT, PTT, 및 INR (허용가능한 항-응고제 경우), CRP, 및 트로포닌을 포함한다.
- [0370] M) 소변검사: 분석은 색깔, 성상, 비중을 위한 덤스틱, 단백질, 백혈구-에스테라제, 글루코스, 케톤, 우로빌리노겐, 아질산염, WBC, RBC, pH를 포함한다. (환자가 임상적으로 증상이 있는 경우에만 운용될 소변 배양 및 감수성.)
- [0371] N) 종양 영상 평가: 스크리닝을 위하여, 평가는 28-일 스크리닝 기간 이내에 수행되어야 한다. 연구 중, 평가는 매 8주 ± 7일 (즉, C3D1, C5D1, C7D1, C9D1, 등) 그리고 이전 4-6주 이내에 평가되지 않은 경우 치료 종료시 실시된다. 평가는 임상적으로 지시된 경우 더욱 빈번하게 수행될 수 있다. 객관적 반응이 스캔에서 나타나면, 확인 스캔은 4주 (+7 d) 후에 실시될 것이다. 이 확인성 스캔 후, 예정된 스캔은 확인성 스캔의 날짜로부터 매 8주 ± 7일의 빈도로 재개되어야 한다.
- [0372] O) 종양 생검: 환자 MMR/MSI 상태가 스크리닝시 알려지지 않는 경우, 테스트는 현지 실험실에서 운용되어야 한다. 파트 2에서, TMB 조직 분석은 수행될 것이다. 연구중 생검은 C3D15 ± 7일로 예정되고 주기 3에서 종양 영상 스캔 후에만 발생해야 한다. 다양한 임상 인자가 적절한 표본을 수득하기 어려울 수 있음이 인식된다. 치료중 생검을 수행하지 않는 결정은 의료 모니터링과 논의되어야 한다.
- [0373] P) 종양 유형-관련한 바이오마커: 혈액 샘플은 종양 유형에 적합한 경우 스크리닝시에 그리고 매 주기 용량전 투여시에 수집되어야 한다. 치료 6개월 후 혈액 샘플링을 3주기마다 감소시킬 수 있다.
- [0374] Q) PD 혈액 샘플링: 혈액 샘플은 복용 일에 용량 투여전 수집될 것이다. 6 개월의 치료후 매 3번째 주기마다 감소시킬 수 있다.
- [0375] R) PK 혈액 샘플링: 주기 1 및 주기 3 1일차: 혈액 샘플은 용량전 및 연구 약물 주입의 종료 (EOI), 연구 약물 투여후 2 및 4시간 (± 30분)에 수집될 것이다. 주기 1 및 주기 3 15일차, 혈액 샘플은 용량전 및 EOI에만 수집될 것이다. 주기 1 및 주기 3 2 및 8일차 (비-복용 일), PK 혈액 샘플은 단 하나의 시점에 수집될 것이다. 주기 2 및 주기 4: 혈액 샘플은 1일차에만 수집될 것이고 용량전 및 EOI에만 발생해야 한다. PK를 위한 혈액 샘플은 용량전 및 EOI 그후 매 2주기 (즉, C6D1, C8D1, 등) 수집될 것이다.
- [0376] S) ADA 혈액 샘플링: 혈액 샘플은 용량전 주기 1-4의 1일차에 수집될 것이다. 그후, 용량전 (즉, C6D1, C8D1, 등) 1일차에 매 2주기 수집될 것이다.
- [0377] T) G9.2-17 IgG4 + 티스텔리주맙으로 치료된 모든 환자는 잠재적 면역-매개된 이상 반응 (IMAR)의 평가를 위하여 연구 약물의 마지막 용량 90-일 +/- 7일 후 복귀해야 한다.
- [0378] U) 장기 추적검사: 종양 영상은, 가능한 경우, 질환의 진행 이외의 이유로 인해 치료를 중단하고 추가의 전신적 항암 치료를 받지 않는 환자에 대하여 계속해야 한다. 생존 데이터는 최소 매 3개월에 수집될 것이다. 데이터 정리 또는 규제성 제출 노력을 지원하기 위해 더욱 빈번하게 수집될 수 있다. 추적검사는 전화, 전자 메시지 또는 차트 검토에 의해 실행될 수 있고 환자가 치료의 종료/조기 종료 방문 후 최대 2 년 동안 계속할 것이다.
- [0379] 5. 요로상피 및 두경부 조합 암 코호트의 경우, 면역요법에 대한 사전 노출은 표준 케어 치료 옵션으로 및/또는 임상 시험 맥락 내에서 허용된다. 환자가 임의의 시점에 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 함유 용법을 받으면,

이들은, 이들 측정이 이용가능한 경우, 이들 치료 용법 중 하나에 대해 RECIST 1.1. 또는 iRECIST 기준에 따라 적어도 안정한 질환을 입증해야 한다. RECIST 또는 iRECIST 측정이 이용가능하지 않으면, 적어도 4개월의 임상 PFS는 이전 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 함유 용법 중 임의의 것에서 달성되어야 한다.

- [0380] 6. 파트 1 조합 요로상피 및 두경부 코호트에 대하여 PD-L1 발현 요건은 없지만, 신선한 생검 또는 아카이브성 조직은 IHC에 의한 PD-L1의 평가에 필요하거나, IHC에 의한 조직학적 PD-L1 발현은 이용가능해야 한다. PD-L1 발현 데이터가 이미 이용가능하다면, 이것은 실현가능한 때마다 신선한 생검을 수득하기 위하여 프로토콜 환경 설정을 무시하지 않는다.
- [0381] 7. 구강인두 기원의 파트 1 조합 코호트 두경부암 환자의 경우: 인간 유두종 바이러스 (HPV) 상태는, 역사적으로 알려지지 않는 한, 환자가 연구 약물 복용 동안 스크리닝 기간에서 또는 임의의 시점에 확립되어야 한다. HPV+, HPV RNA ISH 또는 DNA PCR에 대한 대리로서 p16+는 모두 허용가능하다. 연구는 양쪽 HPV+ 및 HPV- 환자를 수용한다.
- [0382] 8. 조사자의 판단에 따른 기대 수명 > 3개월.
- [0383] 9. ECOG 수행 상태 0-1.
- [0384] 10. 치료전 및 치료 중/후 생검을 받을 수 있고 받을 의향이 있는 환자. 조사자의 판단에 따라, 계획된 생검은 환자를 합병증의 실질적으로 증가된 위험에 노출시키지 않아야 한다. 동일한 병변이 반복 생검에서 생검되는 모든 노력이 이루어질 것이다. 환자가 모든 다른 기준에 따라 적격이지만 생검에 대한 동의를 거부하거나 생검을 금지하는 다른 의학적 이유가 있다면, 이것은 후원자와 논의될 것이다.
- [0385] 11. RECIST v1.1에 따라 측정가능한 질환. 생검되도록 의도된 병변이 표적 병변이 되지 않아야 함을 유의한다.
- [0386] 12. 항암 치료가 지난 7일 이내에 투여되지 않으면, 연구 약물 치료의 제1 용량 전에 수득된 하기 실험실 결과에 의해 정의된, 적절한 혈액학적 및 말단 기관 기능:
- [0387] a. 호중구 수 $\geq 1 \times 10^9/L$
- [0388] b. 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/L$; 파트 1에서 간세포성 암종 (HCC)의 경우 $\geq 50 \times 10^9/L$
- [0389] c. 지난주 수혈 없이 헤모글로빈 $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
- [0390] d. 크레아티닌 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$; 또는 eGFR $> 50 \text{ mg/mmol}$
- [0391] e. 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 AST (SGOT) $\leq 3 \times \text{ULN}$ (HCC 또는 간 전이가 있는 경우 $\leq 5 \times \text{ULN}$)
- [0392] f. 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT [SGPT]) $\leq 3 \times \text{ULN}$ (HCC 또는 간 전이가 있는 경우 $\leq 5 \times \text{ULN}$)
- [0393] g. 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (알려진 Gilbert 질환이 있는 환자는 빌리루빈 $\leq 3.0 \times \text{ULN}$ 을 가질 수 있음)
- [0394] h. 알부민 $\geq 3.0 \text{ g/dL}$
- [0395] i. 환자가 항응고제 요법을 받지 않는 한, 국제 표준화 비율 (INR) 및 부분적 트롬보플라스틴 시간 (PTT) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$.
- [0396] 13. 활성 심각한 감염 또는 비경구 항생제가 필요한 감염의 증거 없음.
- [0397] 14. 가임기 여성은 치료의 시작 전에 72시간 이내에 음성 임신 테스트를 받아야 한다. 가임 여성의 경우: 치료 기간 동안 그리고 마지막 연구 치료후 적어도 180일 동안 금욕 (이성에 성교를 자제)하거나 연간 < 1%의 실패율을 초래하는 피임 방법을 사용하는데 동의.
- [0398] 여성이 초경 후이고, 폐경기 상태 (폐경 이외의 식별된 원인 없이 ≥ 12 개월 연속의 무월경)에 도달하지 않았고, 외과적 불임수술 (난소 및/또는 자궁의 제거)을 받지 않았다면, 여성은 가임 가능성이 있다.
- [0399] 연간 실패율이 < 1%인 피임 방법의 예는 양측 난관 결찰, 남성 불임술, 배란을 억제하는 호르몬성 피임약, 호르몬-방출 자궁내 장치 및 구리 자궁내 장치를 포함한다. 성적 금욕의 신뢰성은 임상 시험의 지속기간 그리고 환자의 선호되고 일반적인 생활방식과 관련하여 평가되어야 한다. 주기적 금욕 (예를 들면, 캘린더, 배란, 발열 증상, 또는 배란 후 방법) 및 금단은 피임의 허용가능한 방법이 아니다. 불임의 증거자료가 존재하지 않는 한, 가임 남성은 연구 동안 효과적인 피임 방법을 실시해야 한다.

- [0400] 15. 제1 G9.2-17(IgG4) 투여 전 항암 요법의 마지막 용량 이후 사(4)주 또는 5 반감기 (둘 중 더 짧은 것).
- [0401] 16. 비스포스포네이트 치료 (예를 들면, 졸레드론산) 또는 데노수맙은 임상 시험의 시작에 앞서 이전에 사용된 다면 허용된다.
- [0402] 17. 다음의 환자:
- [0403] a. 전이성 또는 국소로 진행성 질환에 대하여 적어도 하나의 이전 전신적 요법을 이미 받은 환자, 및/또는
- [0404] b. 이용가능한 표준 치료 옵션이 없는 종양 유형을 가진 환자.
- [0405] 18. 젠스타빈-함유 용법을 이전에 받지 않았던 환자.
- [0406] **제외 기준**
- [0407] 1. 프로토콜 요건을 따르기를 꺼리거나 따를 수 없는 환자
- [0408] 2. 원발성 불명의 전이성 암으로 진단받은 환자
- [0409] 3. 현재 불법 약물 중독 (의료용 및 기분전환용 마리화나/칸나비디올 [CBD]/테트라하드로칸나비놀 [THC]은 "불법"으로 간주되지 않을 것임)
- [0410] 4. 임상적으로 유의미한, 활성 제어되지 않은 출혈, 및 출혈 체질이 있는 임의의 환자 (예를 들면, 활성 소화성 궤양 질환). 항응고제의 예방성 또는 치료적 사용은 허용된다.
- [0411] 5. 임신 및/또는 수유하는 여성
- [0412] 6. 임의의 다른 임상시험용 제제를 받거나 연구 약물의 제1 용량 전에 투여된 약물의 3 주 또는 5 반감기 (둘 중 더 짧은 것) 이내에 고형 종양의 치료를 위하여 또 다른 임상시험용 제제를 포함하는 임의의 다른 임상 시험에 참가하는 것, 또는 연구 약물의 제1 용량의 4주 이내에 대수술 또는 계획된 수술 (이것은 치과 수술을 포함한다).
- [0413] 7. 제한된 분야에 대한 완화적 방사선요법, 예컨대 뼈 통증이나 국소적으로 통증이 있는 종양 덩어리의 치료를 제외하고, 반응 평가에 필요한 측정가능한 병변을 위태롭게 하지 않는, 연구 약물의 제1 용량의 4주 이내에 방사선 요법 (RECIST v1.1).
- [0414] 8. 돌출형 종양 덩어리가 있는 환자
- [0415] 9. 시험의 결과를 혼란스럽게 하거나, 시험의 전체 지속기간 동안 환자의 참가를 방해하거나, 치료하는 연구자의 의견으로, 참가하는 환자에게 최선의 이익이 되지 않는 임의의 병태, 요법, 임의의 활성 감염, 또는 실험실 이상
- [0416] 10. 이전 관문 억제제를 이용한 등급 4 면역-매개된 독성. 등급 2 또는 등급 3 폐렴 또는 면역요법 치료 중단을 초래한 임의의 다른 등급 3 관문 억제제-관련된 독성. 저-등급 (< 등급 3) 독성, 예컨대 이전 치료로부터 신경병증, 관리가능한 전해질 이상 및 림프구감소증, 탈모증 및 백반증은 허용된다.
- [0417] 11. 다른 적극적 치료가 필요한 기타 이전 또는 기타 수반하는 악성종양의 이력.
- [0418] 12. 암종성 수막염 또는 연수막 전이가 있는 활성 뇌, 환자. 뇌 전이가 있는 환자는 이들이 최종적 요법 후 적어도 4주 동안 임상적으로 및 방사선학적으로 안정한 질환을 보였고 연구 약물의 제1 용량 전에 적어도 4주 동안 스테로이드 (> 10 mg/일의 프레드니손 또는 등가물)를 사용하지 않았다면 적격이다
- [0419] 13. 심각한 또는 제어되지 않은 전신적 질환, 울혈성 심부전 > 뉴욕 심장 협회 (NYHA) 클래스 2, 6개월 이내에 심근경색 (MI), 또는 연구자의 시야에서 시험에 참가하는 것이 환자에게 바람직하지 않다는 실험실 결과의 증거
- [0420] 14. 연구자가 환자의 안전성을 해치는 정도로 유의미하다고 간주하거나 LYT-200 독성 평가의 해석을 손상시키는 임의의 의학적 병태
- [0421] 15. 심각한 비-힐링 상처, 활성 궤양, 또는 치료되지 않은 뼈 골절 예를 들면, (치료를 유도하지 않는 것)의 경우 갈비뼈 골절 제외
- [0422] 16. 제어되지 않은 흉막 삼출, 심낭 삼출, 또는 재발성 배액 절차가 필요한 복수. 본 연구의 목적을 위하여, "

재발성"은 지난 30 일 동안 ³ 3회 배수로서 정의된다.

- [0423] 17. 키메라 또는 인간화된 항체 또는 융합 단백질에 대한 심각한 알레르기성, 아나필락시스성, 또는 기타 과민 증 반응의 이력
- [0424] 18. 주기 1, 1일차의 6개월 이내에 유의미한 혈관 질환 (예를 들면, 외과적 복구가 필요한 대동맥류 또는 최근 동맥 혈전증)
- [0425] 19. 주기 1, 1일차 전에 3개월 이내에 폐색전증, 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작의 이력
- [0426] 20. 활동성 자가면역 장애 (제I형/제II형 당뇨병, 호르몬 대체만 필요한 갑상선 기능 저하증, 백반증, 건선, 또는 원형 탈모증 제외).
- [0427] 21. 비제한적으로 시클로포스파미드, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 탈리도미드, 및 항-종양 괴사 인자 (항-TNF) 제제를 포함하는 전신적 면역억압적 치료가 필요하다. 급성, 저 용량 전신적 면역억압제 약제 (예를 들면, ≤ 10 mg/일의 프레드니손 또는 등가물)를 받았거나 받고 있는 환자는 등록될 수 있다. 대체 요법 (예를 들면, 부신 또는 뇌하수체 부전을 위한 티록신, 인슐린, 생리적 코르티코스테로이드 대체 요법 [예를 들면, ≤ 10 mg/일의 프레드니손 등가물])은 전신적 치료의 한 형태로 간주되지 않는다. 흡입된 코르티코스테로이드 및 미네랄 코르티코이드 (예를 들면, 플루드로코르티손), 국부 스테로이드, 비강내 스테로이드, 관절내, 및 안과용 스테로이드의 사용이 허용된다
- [0428] 22. 심각한 종양-관련된 통증 (광범위한 진통제 중재 (경구 및/또는 패치)에 반응하지 않는 등급 3, CTCAE] v.5.0
- [0429] 23. 비스포스포네이트의 사용에도 불구하고 (CTCAE v 5.0에 따라 ³ 등급 3으로 정의된) 고칼슘혈증
- [0430] 24. 임상시험용 약물의 사용을 금기하는 또는 결과의 해석에 영향을 미칠 수 있거나 환자를 치료 합병증의 고 위험으로 만들 수 있는 질환 또는 병태의 합리적 의심을 제공하는 임의의 기타 질환, 대사성 기능장애, 신체 검사 소견, 또는 임상 실험실 소견
- [0431] 25. 장기 이식(들)을 받았음
- [0432] 26. 투석을 받고 있는 환자
- [0433] 27. 파트 1의 경우, 호르몬성 안드로겐 박탈 요법이 전이성 거세-저항성 전립선암이 있는 환자에 대하여 계속하도록 허용된다
- [0434] 28. 시험 시작 전 < 6주 동안 HCC에 대하여 임의의 절제적 요법 (고주파 절제술 또는 경피적 에탄올 주사)
- [0435] 29. 간성 뇌증 또는 심각한 간 선종
- [0436] 30. 차일드-푸 점수 ≥ 7

[0437] **연구 약물 및 기타 중재**

[0438] 연구 중재(들)는/은 연구 프로토콜에 따라 연구 참가자에 투여/사용되도록 의도된 임의의 임상시험용 제제(들), 시판 제품(들), 위약, 또는 의료 장치(들)로 정의된다.

[0439] **G9.2-17 IgG4와 조합으로 투여된 제제**

[0440] **티스렐리주맙**

[0441] 티스렐리주맙은 암의 치료를 위하여 개발되고 있는 PD-1 억제 mAb 약물이다. 티스렐리주맙은 10 mL의 완충된 등장성 용액내 총 100 mg의 티스렐리주맙의 mAb를 함유하는 고무 마개가 있는 단일-사용 유리 바이알 (20R 유리, USP 유형 I)에서 IV 주사를 위하여 제형화된다. 티스렐리주맙은 28-일 주기에서 매 4주 300 mg으로 대략 30분에 걸쳐 (달리 안내되지 않는 한) 정맥내 주입으로서 투여된다.

[0442] 티스렐리주맙의 활성 성분은 높은 특이성 및 친화도 ($KD = 0.15$ nM)가 있는 인간 PD-1의 ECD에 결합하는, PD-1에 대해 인간화된 IgG4 변이체 mAb이다. 티스렐리주맙의 부형제는 다음을 포함한다: 시트르산나트륨 이수화물, 시트르산 일수화물, L-히스티딘 히드로클로리드 일수화물, L-히스티딘, 트레할로스 이수화물, 폴리소르베이트-20, 및 WFI. 티스렐리주맙은 양쪽 PD-L1 및 PD-L2의 결합하는 것, PD-1-매개된 음성 신호전달을 억제하는 것 그리고 시험관내 세포-기반된 검정에서 T 세포내 기능적 활성을 향상시키는 것을 경쟁적으로 차단한다. 이외에,

티스렐리주맵은 여러 인간 암 동종이계 이중이식 모델 및 인간 PD-1 이식유전자 마우스 모델에서 항종양 활성을 입증하였다.

[0443] IgG4 변이체 항체는 시험관내 검정에 의해 FcγRIIIA 및 C1q에 대해 매우 낮은 결합 친화도를 가져, 인간에서 ADCC 및 CDC 효과가 낮거나 없음을 시사한다. 천연 IgG4 항체와 달리, 티스렐리주맵은 시험관내 검정에 의해 관찰가능한 Fab-아암 교환 활성이 없어서, 항체가 이중특이적 항체를 형성하는 것과 달리, 생체내 안정함을 예측한다.

[0444] 다양한 진행성 고형 종양에 걸쳐서 티스렐리주맵 노출과 효능 사이 노출-반응 (E-R) 관계는 300 mg Q4W 용법을 뒷받침한다. 300 mg Q4W 용법은 안전성 또는 효능 성과의 측면에서 200 mg Q3W와 임상적으로 상이한 것으로 예상되지 않는다.

[0445] 티스렐리주맵의 안전성 프로파일은 치료-관련된 등급 3 이상의 독성의 발생률이 상대적으로 낮은 약물의 치료적 클래스와 일치한다.

[0446] 티스렐리주맵 AE는 그들의 발생 빈도에 따라 표 4에 아래 제시된다. IMAR-관련될 수 있는 보고된 AE는 표 5에 요약된다.

[0447] 표 4. 빈도에 따라 티스렐리주맵에 대하여 보고된 (비-IMAR-관련된) 이상 사례

기관 부위	이상 사례
혈액 및 림프계/열성	빈혈 (8-21%, 중증 1-8%)
	백혈구감소증 (5-12%, 중증 2%)
호중구감소증	림프구감소증 (<1%)
	호중구감소증 (3-9%, 중증 1-3%)
	혈소판감소증 (1-9%, 중증 1%)
위장	구토유발 가능성: 낮음 ³
	변비 (13%, 중증 <1%)
	설사 (5-13%, 중증 1%)
	메스꺼움 (4-13%, 중증 <1%)
	구내염, 아프타 궤양 (3%, 중증 <1%)
	구토 (10%, 중증 1%)
일반 장애 및	관외유출 위험: 없음 ⁴
투여 부위	오한 (1%, 중증 0%)
컨디션	피로, 무력증 (1-23%, 중증 2%)
	발열 (5-33%, 중증 1%)
감염 및 침입	폐렴 (3%)

[0448]

부상, 중독, 및 시술 합병증	주입-관련된 반응 (2-29%, 중증 <2%)
조사	알칼리성 포스파타제 증가 (6%, 중증 1%)
	ALT 증가 (1-16%, 중증 2%)
	AST 증가 (1-17%, 중증 3%)
	빌리루빈 증가 (5-12%, 중증 2%)
	크레아틴 포스포키나제 증가 (1-6%, 중증 1%)
	고혈당증 (2-5%, 중증 1%)
	저나트륨혈증 (1%, 중증 1%)
	리파제 증가 (1%, 중증 1%)
임상적으로 중요한 부작용은 굵은, 이탤릭체 이다	
	단백뇨 (1-6%)
	갑상선 호르몬 (유리 트리요오도티로닌 및 티록신) 감소 (1%)
	갑상선 자극 호르몬 (TSH) 증가 (1-7%)
신진대사 및 영양	식욕 감소 (1-15%, 중증 <1%)
	진성 당뇨병, 제1형 (1%, 중증 1%)
	당뇨병성 케톤산증 (<1%)
근골격계 및	관절통 (2-6%)

결합 조직	
호흡기, 흉부 및 중격	기침 (13%)
	호흡곤란 (6%, 중증 1%)
	가려움증 (8-14%, 중증 <1%)
	발진 (6-18%, 중증 1%)
	피부 반응, 정의되지 않음 (1%, 중증 <1%)

PD-1-매개된 신호전달을 방해함으로써, 티스렐리주맙은 항종양 면역성을 회복하고 종양 성장의 진행을 중단시키는 역할을 한다. 면역 시스템 활성화의 이 회복은 하나 이상의 신체 시스템을 포함하는 면역 관련된 이상 반응을 초래할 수 있고, 이는 드물게 생명을 위협하거나 치명적일 수 있다. 이들 이벤트가 보통 티스렐리주맙을 이용한 치료 동안 명백하였지만, 이들은 티스렐리주맙 요법의 중단 후에 또한 발생할 수 있다.

표 5. IMAR 로서 치료될 티스렐리주맙에 대하여 보고된 이상 사례*

기관 부위	이상 반응
심장	면역-매개된 심근염 (1%, 중증 <1%)
내분비	면역-매개된 부신 부전 (<1%)
	면역-매개된 갑상선 기능 항진증 (3-4%, 중증 <1%)
	면역-매개된 갑상선 기능 저하증 (6-21%, 중증 1%)
	면역-매개된 갑상선염 (1%)
눈	면역-매개된 포도막염 (<1%)
위장	면역-매개된 대장염 (1%, 중증 1%)
	면역-매개된 췌장염 (1%, 중증 1%)
	면역-매개된 간염 (1-3%, 중증 1-2%)
근골격계 및 결합 조직	관절통 (2-6%)
	면역-매개된 근염/횡문근융해증 (1%, 중증 1%)
	면역-매개된 신염, 신기능장애 (1%, 중증 1%)
면역 시스템	면역-매개된 이상 사례 (21-22%, 중증 5-11%)
호흡기, 흉부 및 종격	기침 (13%)
	호흡곤란 (6%, 중증 1%)
	면역-매개된 폐렴, 간질성 폐 질환 (2-7%, 중증 1-6%)
피부 및 피하 조직	면역-매개된 피부염 (1%, 중증 <1%)
	면역-매개된 가려움증 (2-4%)
	면역-매개된 발진 (3%, 중증 <1%)
	면역-매개된 백반증 (1%)

[0452]

[0453] G9.2-17(IgG4) 및 티스렐리주맙의 조합에 의해 야기된 IMAR의 관리에 대하여 또한 아래 표 6 참조.

표 6: G9.2-17 IgG4 + 티스렐리주맙 조합 치료에 의해 야기된 면역-매개된 이상 반응 (IMAR)의 관리

IMAR	관리를 위한 지침
면역-매개된 폐렴	- 방사선 영상을 이용해 징후에 대하여 그리고 폐렴의 증상에 대하여 환자를 모니터링함. - 등급 1, 환자의 징후 및 증상에서 상당한 개선이 있는 때까지 티스렐리주맙 유지하기를 고려함 - 중등 (등급 2)의 경우 티스렐리주맙 및 G9.2-17 IgG4 를 보류하고 중증 (등급 3) 또는 생명-위협 (등급 4) 폐렴의 경우 영구적으로 중단함. 중등 (등급 2)의 경우 1 내지 2 mg/kg/일 프레드니손 등가물의 용량으로 코르티코스테로이드를 투여함. 더욱 중증 (등급 3-4) 폐렴의 경우, G9.2-17 IgG4 및 티스렐리주맙을 영구적으로 중단하고 IV 메틸프레드니솔론 2 내지 4 mg/kg/일로 셋팅한 병원에서 치료가 권장되고, 이어서 코르티코스테로이드가 점감됨. - 중등 (등급 2) 폐렴의 경우 < 등급 2 로 해결까지 티스렐리주맙 및 G9.2-17 IgG4 를 보류함. 50% 용량 감소에서 G9.2-17 IgG4 를 재개함. - 증상이 완전히 해결되거나 프레드니솔론 ≤ 10 mg/일로 조절되어야만 티스렐리주맙은 재시작할 수 있음. 등급 2 폐렴의 경우 티스렐리주맙을 보류하고, 증상이 완전히 해결되거나 프레드니솔론 ≤ 10 mg/일로 조절되어야만 재시작함. 증상이 코르티코스테로이드의 사용으로 지속하면 티스렐리주맙을 이용한 치료를 영구적으로 중단함.

[0454]

IMAR	관리를 위한 지침
	• $\geq$ 등급 2 폐렴의 재발시, 양쪽 연구 약제 및 티스렐리주맵을 이용한 치료를 영구적으로 중단함
면역-매개된 대장염 및 설사	• 대장염의 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터링함. • 등급 2 설사 또는 대장염의 경우 티스렐리주맵 및 G9.2-17 IgG4 를 이용한 치료를 보류하고 경구 프레드니솔론 0.5 mg/kg/일 (비장용 코팅됨)을 시작함. 코르티코스테로이드의 개시에도 불구하고 악화 또는 개선 없음이 발생하면, 프레드니손 등가물 1 내지 2 mg/kg/일로 용량을 증가시킴. • 징후 및 증상을 해소하면서 2 내지 4 주에 걸쳐 스테로이드를 점감함. 징후 및 증상이 개선하거나 기준선까지 해소하는 때 티스렐리주맵을 이용한 치료를 재개함. 대장염 등급 3 또는 등급 4 의 경우 프레드니솔론 1 내지 2 mg/kg/일을 투여하여, 경구 프레드니솔론으로 전환하고 개선이 분명한 때 적어도 4 주에 걸쳐 이 용량을 점감함. 재발성 중증 (등급 3) 또는 생명-위협 등급 4 설사 또는 대장염의 경우 티스렐리주맵 및 G9.2-17 IgG4 를 영구적으로 중단함. • 징후 및 증상이 개선하거나 기준선까지 해소하는 때 50% 용량 감소에서 G9.2-17 IgG4 를 재개함. 티스렐리주맵에 대한 임의의 용량 수정은 연구자의 재량에 따름.

[0455]

IMAR	관리를 위한 지침
	• $\geq$ 등급 3 이 재발하면, 양쪽 연구 약제 및 티스렐리주맙을 이용한 치료를 영구적으로 중단함. • $\geq$ 등급 2 대장염이 재발하면, 대장염이 기준선까지 해소하는 때까지 G9.2-17 IgG4 및 티스렐리주맙을 보류함. 위에 개괄된 치료 용법을 적용함. 추가의 50% 용량 감소에서 G9.2-17 IgG4 를 재개함. G9.2-17 IgG4 의 경우 추가 용량 감소가 허용되지 않음. • $\geq$ 등급 2 대장염이 재발하면, 양쪽 연구 약제를 이용한 치료를 영구적으로 중단함. • 생명-위협 (등급 4)의 경우 G9.2-17 IgG4 및 티스렐리주맙을 영구적으로 중단함.
면역-매개된 간염	• 간 기능에서 변화에 대하여 모니터링함. • 중등 (등급 2) 트랜스아미나제 상승의 경우 0.5 내지 1 mg/kg/일 프레드니손 등가물의 용량으로 코르티코스테로이드를 투여함. • 중등 (등급 2) 면역-매개된 간염의 경우 티스렐리주맙 및 G9.2-17 IgG4 를 보류함. <등급 2 로 해소되고, 프레드니솔론이 ≤ 10 mg 으로 점감되는 때, 티스렐리주맙 및 G9.2-17 IgG4 를 재개함. G9.2-17 IgG4 는 50 % 용량 감소에서 재개되어야 함. • $\geq$ 등급 2 간염이 재발하면, 양쪽 G9.2-17 IgG4 및 티스렐리주맙을 이용한 치료를 영구적으로 중단함. • 프레드니손 등가물 0.5 내지 2 mg/kg/일의 용량으로 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드가 중등 (등급 2),

[0456]

IMAR	관리를 위한 지침
	중증 (등급 3) 또는 생명-위협 (등급 4) 트랜스아미나제 상승의 경우, 총 빌리루빈에서 수반하는 상승에 관계없이, 점감함. 중증 (등급 3) 또는 생명-위협 (등급 4) 면역-매개된 간염의 경우 양쪽 G9.2-17 IgG4 및 티스헬리주맵을 이용한 치료를 영구적으로 중단함.
면역-매개된 내분비병증: 뇌하수체염	- 임상적으로 지시된 대로 호르몬 대체 및 코르티코스테로이드를 투여함. 중등 (등급 2) 뇌하수체염의 경우 G9.2-17 IgG4 및 티스헬리주맵을 보류함. 경구 프레드니솔론을 0.5 내지 1 mg/kg/일로 먼저 투여하고 호르몬 대체를 임상적으로 지시된 대로 ≤ 등급 2 로 해소/개선된 때까지 첨가함. 코르티코스테로이드를 적어도 1 개월에 걸쳐 점감함. 재개하는 때 G9.2-17 IgG4 를 50% 용량 감소에서 재개함. 중단은 내분비학자에 의해 치료되는 무증상적이고 관리가능한 환자에 보통 필요하지 않음. ≥ 등급 2 독성이 재발하면, 양쪽 G9.2-17 IgG4 및 티스헬리주맵을 이용한 치료를 영구적으로 중단함. - 중증 (등급 3) 및 생명-위협 (등급 4) 뇌하수체염의 경우 G9.2-17 IgG4 및 티스헬리주맵 치료를 영구적으로 중단함.
부신 부전	- 부신 부전의 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터링함. - 중등 (등급 2) 부신 부전의 경우 G9.2-17 IgG4 및 티스헬리주맵을 보류함. 경구 프레드니솔론을

[0457]

IMAR	관리를 위한 지침
	0.5 내지 1 mg/kg/일로 임상적으로 지시된 대로 ≤ 등급 2로 해소/개선된 때까지 먼저 투여함. 코르티코스테로이드를 적어도 1개월에 걸쳐 점감함. 재개하는 때 G9.2-17 IgG4를 50% 용량 감소에서 재개함. 중단은 내분비학자에 의해 치료되는 무증상적이고 관리가능한 환자에 보통 필요하지 않음. • ≥ 등급 2 독성이 재발하면, 양쪽 G9.2-17 IgG4 및 티스렐리주맙을 이용한 치료를 영구적으로 중단함. • 중증 (등급 3) 및 생명-위협 (등급 4) 부신 부전의 경우 G9.2-17 IgG4 및 티스렐리주맙 치료를 영구적으로 중단함.
갑상선 기능 저하증 및 갑상선 기능 항진증	• 티스렐리주맙 치료 전에 그리고 그 동안 주기적으로 갑상선 기능을 모니터링함. • 갑상선 기능 저하증의 경우 호르몬-대체 요법을 투여함. • 갑상선 기능 항진증의 제어를 위한 의학적 관리를 개시함. 경구 프레드니솔론을 0.5 mg/kg/일로 갑상선 통증이 있는환자에 투여함. • 갑상선독성 환자는 베타 차단제로 치료되어야 하고 카르비마졸을 이용한 추가의 치료가 필요할 수 있음. • 이 병태가 등급 0-1로 해소하는 때까지 갑상선염 등급 3 또는 4의 경우 티스렐리주맙을 보유하고, 그 다음 치료 재개를 고려함. • ≥등급 3 및 4 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선 기능 항진증의 경우 G9.2-17 IgG4 및 티스렐리주맙을 중단함

[0458]

IMAR	관리를 위한 지침
제 1 형 진성 당뇨병	- 고혈당증 또는 당뇨병의 기타 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터링함. - G9.2-17 IgG4 및 티스텔리주맙을 중증 (등급 3) 고혈당증의 경우에 대사성 제어가 달성되는 때까지, 혈액 글루코스가 기준선 또는 등급 0 내지 1 로 안정화되었고 환자가 고혈당증 무증상인 때까지 보류함. 인슐린을 임상적으로 지시된 대로 제 1 형 당뇨병의 경우 투여함. ≤ 등급 2 로 해소된 때 제 1 형 진성 당뇨병에 대하여 G9.2-17 IgG4 IMAR 지침을 따름. 생명-위협 (등급 4) 고혈당증의 경우 양쪽 연구 약제를 이용한 치료를 영구적으로 중단함.
면역-매개된 신염 및 신기능장애 (코르티코스테로이드에 대한 요건인, 신기능장애 또는 ≥ 등급 2 증가된 크레아티닌으로서 정의되고, 명확한 대체 병인 없음)	- 치료 전에 그리고 그 동안 주기적으로 신 기능에 대하여 환자를 모니터링함. 면역-매개된 신염의 경우에서, 신 기능 테스트의 빈도는 증가되어야 함. - 중등 (등급 2) 또는 중증 (등급 3) 증가된 신염의 경우 G9.2-17 IgG4 및 티스텔리주맙을 보류함. < 등급 2 로 해소된 때, 50% 용량 감소에서 G9.2-17 IgG4 를 재개함. ≥ 등급 2 독성이 재발하면, 양쪽 G9.2-17 IgG4 및 티스텔리주맙을 이용한 치료를 영구적으로 중단함. - 수화를 보장하고 중등 (등급 2)의 경우 프레드니손 등가물 0.5 내지 1 mg/kg/일의 용량으로 또는 중증 (등급 3) 신염의 경우 프레드니손 등가물 1 내지 2 mg/kg/일의 용량으로 코르티코스테로이드를 투여함. - 생명-위협 (등급 4) 신염 및 또한 재발성 등급 3 신염의 경우 양쪽 G9.2-17 IgG4 및

[0459]

IMAR	관리를 위한 지침
	티스렐리주맵을 이용한 치료를 영구적으로 중단함.
면역-매개된 피부 이상 반응 (티스렐리주맵은 스티븐스-존슨 증후군 (SJS) 및 독성 표피 괴사용해 (TEN)를 포함한 면역-매개된 발진을 일으킬 수 있고 일부 사례에서 치명적 결과를 초래할 수 있음.)	• ≤ 등급 2 발진의 경우, 티스렐리주맵 및 G9.2-17 IgG4 를 계속하는 동안 중등 강도 국부적 또는 경구 스테로이드로 제어될 수 있거나 해소될 수 있는 치료. • 의심된 중증 피부 반응에 대하여 환자를 모니터링하고 기타 원인을 제외함. • 징후 및 증상이 경미해지는 때까지 중증 (등급 3)의 경우 양쪽 약제를 보류하고, 경구 또는 IV 프레드니솔론으로 치료된 동안 개선하지 않거나 악화하는 중증 (등급 2) 내지 중증 (등급 3) 발진의 경우 영구적으로 중단되고, 생명-위협 (등급 4) 발진의 경우 영구적으로 중단함. • SJS 또는 TEN 의 증상 또는 징후의 경우, 티스렐리주맵 및 G9.2-17 IgG4 를 영구적으로 중단하고 평가 및 치료를 위한 전문화된 케어를 환자에 의뢰함. • 경구 프레드니솔론의 권장된 용량은 3 일 동안 2 내지 4 주 (중등 발진)에 걸쳐 점감하면서 0.5 내지 1 mg/kg/일이고 메틸 프레드니솔론을 사용하여 경구 프레드니솔론으로 전환하고 적어도 4 주 (중증 발진)에 걸쳐 점감하면서 0.5 내지 1 mg/kg/일임. • < 등급 2 로 해소된 때, 50% 용량 감소에서 G9.2-17 IgG4 를 재개함.
면역-매개된 뇌염	• 신경학적 기능에서 변화에 대하여 모니터링함.

[0460]

IMAR	관리를 위한 지침
	- 신경학적 증상이 있는 환자의 평가는, 비제한적으로, 신경과 전문의와의 상담, 뇌 MRI, 및 요추 천자를 포함할 수 있음. - 새로-발병한 중등 내지 중증 신경학적 징후 또는 증상이 있는 환자에서 G9.2-17 IgG4 및 티스렐리주맙을 보류하고 중등 내지 중증 신경학적 저하의 감염성 또는 기타 원인을 배제하기 위해 평가함. - 다른 병인이 배제되면, 면역-매개된 뇌염이 있는 환자의 경우 프레드니손 등가물 1 내지 2 mg/kg/일의 용량으로 코르티코스테로이드를 투여하고, 이어서 코르티코스테로이드가 점감함. - 면역-매개된 뇌염의 경우 G9.2-17 IgG4 및 티스렐리주맙을 이용한 치료를 영구적으로 중단함.
기타 면역-매개된 이상 반응 티스렐리주맙으로 치료된 환자의 1% 미만에서 발생된 하기 면역-매개된 이상 반응: 관절염, 뇌염, 횡문근융해증, 근염, 심근염, 췌장염, 및 포도막염.	- 임의의 의심된 면역-매개된 이상 반응의 경우, 기타 원인을 배제함. - 이상 반응의 중증도에 기반하여, G9.2-17 IgG4 및 티스렐리주맙을 영구적으로 중단하거나 보류하고, 고-용량 코르티코스테로이드를 투여하고, 및 적절하다면, 호르몬-대체 요법을 개시함. - 등급 1 이하로 개선시, 코르티코스테로이드 점감을 개시하고 적어도 1 개월에 걸쳐 계속 점감함. - 이벤트의 중증도에 기반된 코르티코스테로이드 점감의 완료후 G9.2-17 IgG4 및 티스렐리주맙 재시작을 고려함. G9.2-17 IgG4 를 50% 용량

[0461]

IMAR	관리를 위한 지침
	감소에서 재개함. 면역-매개된 이상 반응은 티스렐리주맙 요법의 중단후 발생할 수 있음.
주입 반응 (임상 시험에서 환자의 1.0% 미만에서 보고됨.)	• 티스렐리주맙을 이용해 관찰될 수 있는 주입-관련된 반응의 증상은 열, 오한/경직, 메스꺼움, 가려움증, 혈관부종, 저혈압, 두통, 기관지경련, 두드러기, 발진, 구토, 근육통, 현기증, 또는 고혈압을 포함함. • 환자는 주입 동안 이들 징후 및 증상에 대하여 면밀히 모니터링되어야 함. • 등급 1 반응의 경우, 주입 속도를 50% 만큼 감소시키고; 등급 2 반응의 경우, 주입을 중지하고 주입-관련된 반응이 중증도에서 등급 1로 해소되거나 감소되었다면 이전 속도의 50%에서 주의해서 단지 재개함. 등급 3 또는 등급 4 주입-관련된 반응의 경우, 주입을 중지하고 티스렐리주맙을 영구적으로 중단함. 후속 주입은 사전약제후 그리고 감소된 주입 속도에서 주어져야 함.
동종이계 조혈 줄기 세포 이식 (HSCT)의 합병증 (치명적이고 기타 심각한 합병증은 PD-1 수용체 차단 항체로 치료하기 전이나 후에 동종이계 HSCT 를 받은 환자에서 발생할 수 있음.)	• 이식-관련된 합병증은 초급성 이식편대숙주병 (GVHD), 급성 GVHD, 만성 GVHD, 감소된 강도 조건화후 간 정맥-폐쇄성 질환 (VOD), 및 스테로이드-필요 열성 증후군 (식별된 감염성 원인 없음)을 포함한다. • 이들 합병증은 PD-1 봉쇄와 동종이계 HSCT 사이 중재 요법에도 불구하고 발생할 수 있음. • 이식-관련된 합병증의 증거에 대하여 면밀히 환자를 추적하고 즉시 중재함. • 동종이계 HSCT 전이나 후에 PD-1 수용체 차단 항체를 이용한 치료의 이익 대 위험을 고려함.

IMAR	관리를 위한 지침
배-태아 독성 (이의 작용 기전 및 동물 연구로부터의 데이터에 기반하여, 티스렐리주맙은 임신부에 투여된 때 태아에 해를 끼칠 수 있음.)	• 임신부에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 조언함. • 가임기 여성에게 티스렐리주맙-함유 용법으로 치료 동안 그리고 티스렐리주맙의 마지막 용량후 적어도 5 개월 동안 효과적 피임법을 사용하도록 조언함.

조합 아암에서 발생하는 비-IMAR, 혈액학적 및 비-혈액학적 AE의 경우, 인과관계 평가시:

○ G9.2-17 IgG4 관련되었다면, G9.2-17 IgG4에 대하여 AE 관리 사용설명서를 따름

○ 조합 제제 관련되었다면 (티스렐리주맙), 티스렐리주맙에 대하여 표 7에 관리 사용설명서를 따름.

용량 수정

[0468] 파트 1에서 G9.2-17 IgG4의 다음 용량 수준으로 진행하는 결정은 이전 용량 수준에서 적어도 2명의 환자에서 수득된 안전성, 내약성, 및 예비 PK 데이터에 기반하여 이루어질 수 있다.

[0469] 복용 일정은 수득된 PK 데이터에 기반하여 또한 조정될 수 있다. 상세한 용량 수정 사용설명서는 표 7-9에 기재된 대로 이용가능하다:

표 7: AE (IMAR 이외)에 대한 티스렐리주맙의 권장된 용량 수정

이상 반응	중증도*	용량 수정
AE	아마 관련된 등급 3 이상 사례	영구적으로 중단함
	생명-위협 또는 등급 4 이상 반응	

* 독성은 NCI CTCAE V5 에 따라 등급화되었음.

[0470]

표 8. G9.2-17 IgG4 에 의해 야기된 면역-매개된 이상 반응 (IMAR)의 관리

IMAR	관리를 위한 지침
면역-매개된 폐렴	- 방사선 영상을 이용해 징후에 대하여 그리고 폐렴의 임상 증상에 대하여 환자를 모니터링함. - 중등의 경우 G9.2-17 IGG4 를 보류하고 중증 또는 생명-위협 폐렴의 경우 영구적으로 중단함. - 중등 (등급 2) 또는 더욱 중증 (등급 3-4) 폐렴의 경우 프레드니손 등가물 1 내지 2 mg/kg/일의 용량으로 코르티코스테로이드를 투여하고, 이어서 코르티코스테로이드가 점감함. < 등급 2 로 해소 때까지 G9.2-17 IGG4 를 보류함. 중등 (등급 2) 폐렴의 경우, 치료를 50% 용량 감소에서 재개함. - G9.2-17 IGG4 의 감소된 용량에서 등급 2 폐렴의 재발시, G9.2-17 IGG4 를 영구적으로 중단함.
면역-매개된 대장염	- 대장염의 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터링함. - 프레드니손 등가물 0.5 내지 1 mg/kg/일의 용량으로 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 5 일 초과 지속기간의 중등 (등급 2) 대장염의 경우 코르티코스테로이드가 점감함. - 악화 또는 개선 없음이 코르티코스테로이드의 개시에도 불구하고 발생한다면, 프레드니손 등가물 1 내지 2 mg/kg/일로 용량을 증가시킴. - 초기 등급 2 대장염이 < 등급 2 로 해소한 때, G9.2-17 IGG4 를 50% 용량 감소에서 재개함. - 등급 ≥2 대장염이 재발하면, 대장염이 < 등급 2 로 해소한 때까지 G9.2-17 IGG4 를 보류함. G9.2-17 IGG4 를 추가의 50% 용량 감소에서 재개함. G9.2-17 IGG4 의 경우 추가 용량 감소는 허용되지 않음. - 프레드니손 등가물 1 내지 2 mg/kg/일의 용량으로 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 중증 (등급 3) 또는 생명 위협 (등급 4) 대장염의 경우 코르티코스테로이드가 점감함.

[0471]

IMAR	관리를 위한 지침
	• 등급 3 대장염이 ≤ 등급 2 로 해소하는 때, G9.2-17 IGG4 를 50% 용량 감소에서 재개함. • 생명-위협 (등급 4)의 경우 또는 G9.2-17 IGG4 의 재-개시시 ≥ 등급 2 의 재발성 대장염의 경우 G9.2-17 IGG4 를 영구적으로 중단함.
면역-매개된 간염	• 간 기능에서 변화에 대하여 모니터링함. • 중등 (등급 2) 트랜스아미나제 상승의 경우 프레드니손 등가물 0.5 내지 1 mg/kg/일의 용량으로 코르티코스테로이드를 투여함. • 중등 (등급 2) 면역-매개된 간염의 경우 G9.2-17 IGG4 를 보류함. <등급 2 로 해소된 때 G9.2-17 IGG4 를 50% 용량 감소에서 재개함. • ≥ 등급 2 간염이 재발하면, G9.2-17 IGG4 를 영구적으로 중단함. • 프레드니손 등가물 1 내지 2 mg/kg/일의 용량으로 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 중증 (등급 3) 또는 생명-위협 (등급 4) 트랜스아미나제 상승의 경우, 총 빌리루빈에서 수반하는 상승에 관계없이 코르티코스테로이드가 점감함. • 중증 (등급 3) 또는 생명-위협 (등급 4) 면역-매개된 간염의 경우 G9.2-17 IGG4 를 영구적으로 중단함.
면역-매개된 내분비병증: 뇌하수체염	• 임상적으로 지시된 대로 호르몬 대체 및 코르티코스테로이드를 프레드니손 등가물 1 mg/kg/일의 용량으로 투여하고 이어서 중등 (등급 2) 이상 뇌하수체염의 경우 코르티코스테로이드가 점감함. • 중등 (등급 2) 또는 중증 (등급 3)의 경우 G9.2-17 IGG4 를 보류하고 <등급 2 로 해소된 때, G9.2-17 IGG4 를 50% 용량 감소에서 재개함. • 등급 ≥2 독성이 재발하면, G9.2-17 IGG4 를 영구적으로 중단함.

[0472]

IMAR	관리를 위한 지침
	• 생명-위협 (등급 4) 뇌하수체염의 경우 G9.2-17 IGG4 를 영구적으로 중단함.
부신 부전	• 부신 부전의 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터링함. • 중등 (등급 2)의 경우 G9.2-17 IGG4 를 보류하고 및 일단 < 등급 2 로 해소되면, G9.2-17 IGG4 를 50% 용량 감소에서 재개함. • 등급 ≥ 2 독성이 재발하면, G9.2-17 IGG4 를 영구적으로 중단함. • 프레드니손 등가물 1 내지 2 mg/kg/일의 용량으로 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 중증 (등급 3) 또는 생명-위협 (등급 4) 부신 부전의 경우 코르티코스테로이드가 점감함. • 중증 (등급 3) 또는 생명-위협 (등급 4) 부신 부전의 경우, 또는 G9.2-17 IGG4 의 재-개시시 $\geq$ 등급 2 의 재발성 대장염의 경우 G9.2-17 IGG4 를 영구적으로 중단함.
갑상선 기능 저하증 및 갑상선 기능 항진증	• 니볼루맙 치료 전에 그리고 그 동안 주기적으로 갑상선 기능을 모니터링함. • 갑상선 기능 저하증의 경우 호르몬-대체 요법을 투여함. • 갑상선 기능 항진증의 제어를 위한 의학적 관리를 개시함. • < 등급 3 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선 기능 항진증의 경우 G9.2-17 IGG4 의 권장된 용량 조정이 없음 • $\geq$ 등급 3 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선 기능 항진증의 경우 G9.2-17 IGG4 를 중단함
제 1 형 진성 당뇨병	• 대사성 제어가 달성되는 때까지 중증 (등급 3) 고혈당증의 경우에 G9.2-17 IGG4 를 보류함. • $\leq$ 등급 2 로 해소시, G9.2-17 IGG4 를 50% 용량 감소에서 재개함.

[0473]

IMAR	관리를 위한 지침
	• 등급 ≥ 2 독성이 재발하면, G9.2-17 IGG4 를 영구적으로 중단함. • 생명-위협 (등급 4) 고혈당증의 경우 G9.2-17 IGG4 를 영구적으로 중단함.
면역-매개된 신염 및 신기능장애 (코르티코스테로이드에 대한 요건인, 신기능장애 또는 $\geq$ 등급 2 증가된 크레아티닌으로서 정의되고, 명확한 대체 병인 없음)	• 치료 전에 그리고 그 동안 주기적으로 상승된 혈청 크레아티닌에 대하여 환자를 모니터링함. • 중등 (등급 2) 또는 중증 (등급 3) 증가된 혈청 크레아티닌의 경우 프레드니손 등가물 0.5 내지 1 mg/kg/일의 용량으로 코르티코스테로이드를 투여하고, 악화 또는 개선 없음이 발생하면, 프레드니손 등가물 1 내지 2 mg/kg/일로 코르티코스테로이드의 용량을 증가시킴. • 중등 (등급 2) 또는 중증 (등급 3) 증가된 혈청 크레아티닌의 경우 G9.2-17 IGG4 를 보류함. < 등급 2 로 해소된 때, G9.2-17 IGG4 를 50% 용량 감소에서 재개함. • $\geq$ 등급 2 독성이 재발하면, G9.2-17 IGG4 를 영구적으로 중단함. • 프레드니손 등가물 1 내지 2 mg/kg/일의 용량으로 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 생명-위협 (등급 4) 증가된 혈청 크레아티닌의 경우 코르티코스테로이드가 점감함. • 생명-위협 (등급 4) 증가된 혈청 크레아티닌의 경우 G9.2-17 IGG4 를 영구적으로 중단함.
면역-매개된 피부 이상 반응 (면역-매개된 발진, (TEN) 스티븐스-존슨 증후군 (SJS) 및 독성 표피 괴사용해 (TEN) 포함)	• 중증의 경우 보류하고 생명-위협 발진의 경우 영구적으로 중단함. • SJS 또는 TEN 의 증상 또는 징후의 경우, G9.2-17 IGG4 를 보류하고 평가 및 치료를 위한 전문화된 케어를 환자에 의뢰함. • SJS 또는 TEN 이 확인되면, G9.2-17 IGG4 를 영구적으로 중단함.

[0474]

IMAR	관리를 위한 지침
	- 면역-매개된 발진 ≥등급 2의 경우, 프레드니손 등가물 1 내지 2 mg/kg/일의 용량으로 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 중증 (등급 3) 또는 생명-위협 (등급 4) 발진의 경우 코르티코스테로이드가 점감함. - 중등 (등급 2) 및 중증 (등급 3) 발진의 경우 G9.2-17 IGG4를 보류하고 <등급 2로 해소된 때, G9.2-17 IGG4를 50% 용량 감소에서 재개함. ≥등급 2 발진이 재발하면, <등급 2로 해소된 때까지 G9.2-17 IGG4를 보류하고 G9.2-17 IGG4를 추가의 50% 용량 감소에서 재개함. 추가 용량 감소가 허용되지 않음. - 생명 위협 (등급 4) 발진의 경우 G9.2-17 IGG4를 영구적으로 중단함.
면역-매개된 뇌염	- 신경학적 기능에서 변화에서 대하여 모니터링함. - 신경학적 증상이 있는 환자의 평가는, 비제한적으로, 신경과 전문의와의 상담, 뇌 MRI 및 요추 천자를 포함할 수 있음. - 새로-발병한 중등 내지 중증 신경학적 징후 또는 증상이 있는 환자에서 G9.2-17 IGG4를 보류하고 중등 내지 중증 신경학적 저하의 감염성 또는 기타 원인을 배제하기 위해 평가함. - 다른 병인이 배제되면, 면역-매개된 뇌염이 있는 환자의 경우 프레드니손 등가물 1 내지 2 mg/kg/일의 용량으로 코르티코스테로이드를 투여하고, 이어서 코르티코스테로이드가 점감함. - 면역-매개된 뇌염의 경우 G9.2-17 IGG4를 영구적으로 중단함.
기타 면역-매개된 이상 반응 (심근염, 횡문근융해증, 근염, 포도막염, 홍채염, 채장염, 안면 및 외전 신경 마비, 탈수초화,	포도막염이 기타 면역-매개된 이상 반응과 조합으로 발생하면, 보그트-고야나기-하라다-유사 증후군을 고려하고, 영구적 시력 손실의 위험을 감소시키기

[0475]

IMAR	관리를 위한 지침
류마티스 다발성 근육통, 자가면역 신경병증, 길랭-바레 증후군, 뇌하수체 기능 저하증, 전신 염증성 반응 증후군, 위염, 십이지장염, 유육종증, 조직구 과사 림프절염 (키쿠치 림프절염), 운동 기능장애, 혈관염, 재생 불량성 빈혈, 심낭염, 및 근무력증 증후군을 포함할 수 있음.)	- 위해 전신적 스테로이드를 이용한 치료가 필요할 수 있음. - 임의의 의심된 면역-매개된 이상 반응의 경우, 기타 원인을 배제함. - 이상 반응의 중증도 (등급)에 기반하여, G9.2-17 IGG4를 영구적으로 중단하거나 보류하고, 고-용량 코르티코스테로이드를 투여하고, 및 적절하다면, 호르몬-대체 요법을 개시함. - 등급 1 이하로 개선시, 코르티코스테로이드 점감을 개시하고 적어도 1 개월에 걸쳐 계속 점감함. 50% 용량 감소에서 재개하는, 이벤트의 중증도에 기반된 코르티코스테로이드 점감의 완료 후 G9.2-17 IGG4 재시작을 고려함.

[0476]

표 9: G9.2-17 IgG4 에 대한 권장된 용량 수정 (DLT 윈도우 밖에서 그리고 IMAR 이외 AE)

이상 반응	중증도	G9.2-17 IgG4 용량 수정
비-혈액학적 및 혈액학적 독성	≥ 등급 4	G9.2-17 IgG4 를 이용한 치료를 영구적으로 중단함.
혈액학적 독성	등급 3	- 독성이 ≤ 등급 2 로 해소하는 때까지 치료를 보류함. - 이전 용량으로부터 50% 감소에서 G9.2-17 IgG4 를 재개함. ≥ 등급 3 중증도에서 다시 재발하면, ≤ 등급 2 로 해소된 때까지 유지하고 추가 50% 용량 감소 및 의료 모니터를 이행함. - 추가 용량 감소가 허용되지 않음.
비-혈액학적 독성 (표 8, G9.2-17 IgG4 에 의해 야기된 면역- 매개된 이상 반응 (IMAR)의 관리에 나열된 것들 제외)	등급 3	- 독성이 ≤ 등급 2 로 해소하는 때까지 치료를 보류함. - 이전 용량으로부터 50% 감소에서 G9.2-17 IgG4 를 재개함. ≥ 등급 3 중증도에서 다시 재발하면, ≤ 등급 2 로 해소된 때까지 유지하고 추가 50% 용량 감소 및 의료 모니터를 이행함. - 추가 용량 감소가 허용되지 않음.
위장 (메스꺼움, 구토)	등급 3 입원 또는 비경구 영양 지원이 필요하지 않음; 지지요법으로 관리됨	독성이 ≤ 등급 2 로 반전하는 때까지 G9.2-17 IgG4 를 보류함

[0477]

이상 반응	중증도	G9.2-17 IgG4 용량 수정
전해질 이상	24 시간 이내에 ≤ 등급 2로 교정된 등급 3	용량 감소 없이 G9.2-17 IgG4를 재개함
전해질 이상	<24-72 시간 지속하는 ≥ 등급 3 임상적으로 복잡하지 않음; 자발적으로 해소하거나 종래 의료 중재에 반응함	- 재발성이면, 독성이 ≤ 등급 2로 반전하는 때까지 G9.2-17 IgG4를 보류함 - 그 다음 이전 용량으로부터 50% 감소에서 G9.2-17 IgG4를 재개함
아밀라제 또는 리파제 상승	≥ 등급 3 췌장염의 증상 또는 임상 발현과 연관되지 않음	- 재발성이면, 독성이 ≤ 등급 2로 반전하는 때까지 G9.2-17 IgG4를 보류함 - 추가 50% 용량 감소에서 G9.2-17 IgG4를 재개함 - 추가 용량 감소가 허용되지 않음

[0478]

[0479]

용량 투여 및 용량 지연

[0480]

주입-관련된 반응이 나타나면, 주입을 중단하고 임상적으로 지시되면, 관련된 약제(들) (예를 들면, 항-히스타민, 항-구토제, 스테로이드, 해열제, 베타-차단제(들) 등)를 투여한다. 주입을 재개하는 것이 적절하다고 판단되면, 더 느린 주입 속도로 재개한다.

[0481]

동일한 환자에 대하여 후속 주기 동안, 적절한 사전-약제 (임상적으로 지시됨이 필요한 경우 항-히스타민, 항-구토제, 스테로이드, 해열제, 베타-차단제(들) 등)를 적용하고 더 느린 주입 속도를 활용하는 것을 고려한다.

[0482]

하나 이상의 연구 약물에 관련 가능성이 있거나 관련된 임의의 임상적으로 의미있는 AE ≥ 등급 3이 발생하면, 복용을 이용해 계속하기 전에 의료 모니터와 논의될 것이다. 용량 지연은 ≥ 등급 3 AE에 필요할 수 있다.

[0483]

용량 감소

[0484]

용량 감소는 (28일 DLT 윈도우 이내에) DLT에 대하여 평가되고 있는 임의의 환자에 대하여 허용될 수 없다. 용량 감소가 필요한 경우에, 연구 중재는 하기와 같이 투여될 것이다:

[0485]

파트 1 및 2 G9.2-17 IgG4 단독 환자의 경우: 용량 감소는 임상 이점이 도출되는 중이고 용량 감소된 조건 하에 계속 도출될 수 있는 것으로 평가되는 때 허용될 수 있고, 표 8 (IMAR의 경우) 또는 표 9 (다른 AE의 경우)를 참조한다.

[0486]

G9.2-17 IgG4 또는 G9.2-17 IgG4 티스렐리주맙의 파트 2 조합 치료 코호트의 경우, 승인된 제품 표지화에서 요약된 대로, 승인된 약물의 임상 시험에서 유래된 경험은 전체 티스렐리주맙의 연기, 용량-감소 및/또는 보류에 관한 지침을 포함하는 이상 사례 관리를 알릴 것이고, 표 6-7 및 9를 참조한다.

[0487]

티스렐리주맙의 투여에 관련된 특이적 AE에 대한 용량 수정

[0488]

특이적 AE에 기반된 티스렐리주맙 수정에 대한 권장사항은 표 6 (IMAR의 경우) 및 표 7 (다른 AE의 경우)에 제공된다.

[0489]

IMAR에 대한 용량 수정

[0490]

IMAR이 발생하면, G9.2-17 IgG4 및/또는 티스렐리주맙의 용량 관리에 관한 지침에 대하여 표 8 및 표 6을 참조한다. 이상 사례가 IMAR인지를 확인하기 위한 모든 관련한 의료 검진(들)/테스트(들).

[0491]

연구 중재의 중단

[0492]

드문 경우에, 환자가 연구 중재를 영구적으로 중단하는 것이 필요할 수 있다. 연구 중재가 질환 진행 이외의 이유로 인해 영구적으로 중단되고, 환자가 다른 항-암 요법(들)으로 치료되지 않고 있다면, 환자를 최대 2년 동안 질환 진행에 대하여 계속 평가할 것이다. 연구 중재 및 추적검사의 중단의 시간에 수집되어야 하는 데이터에 대

하여 그리고 완료되어야 하는 임의의 추가 평가에 대하여 평가 표의 일정을 참조한다.

- [0493] 모든 노력은 연구 인력에 의해 연구 치료 종료에 대한 이유 (질환 진행, 연구 약물에 관련된 독성, 동의의 철회) 중 하나가 충족되는 때까지 환자에게 연구 치료를 계속 제공하기 위해 이루어져야 한다. 환자가 방사선학적 진행이 있지만 명백한 임상 진행이 없고 대체 치료가 개시되지 않으면, 환자는 연구 치료를 계속할 수 있다. 하지만, 환자가 방사선학적 진행 없이 명백한 임상 진행이 있다면, 연구 치료는 중단되어야 하고 환자는 이용가능한 치료 옵션에 관해 조언받아야 한다.
- [0494] 환자는 하기 이유 중 임의의 것에 대하여 질환 진행 전에 중단될 수 있다:
- [0495] ● 본원에 제공된 정의에 따른 DLT
- [0496] ● AE가 연구 치료(들)의 중단이 필요한 DLT 윈도우의 밖에서 발생/재발함
- [0497] ● 연구 치료(들)의 중단이 필요한 IMAR이 발생/재발함
- [0498] ● 치료의 추가 투여를 예방하거나 이들이 연구 치료를 계속한다면 환자의 안전성을 위태롭게 할 수 있는 병발성 질병 또는 의학적 병태
- [0499] ● 임신
- [0500] ● 비-프로토콜 항-암 요법의 사용
- [0501] 환자는 하기 이유 중 임의의 것에 대하여 질환 진행 전에 또한 중단될 수 있다:
- [0502] ● 환자의 입장에서 프로토콜로부터 유의미한 편차 (순응도의 부족을 포함함)
- [0503] **수반하는 요법**
- [0504] 참가자가 등록시 받고 있는 중이거나 연구 동안 받는 임의 약제 또는 백신 (일반 의약품 또는 처방약, 기분전환용 약물, 비타민, 및/또는 약초 보충물 포함)은 다음과 함께 기록되어야 한다:
- [0505] ● 사용에 대한 이유
- [0506] ● 시작일 및 종료일을 포함하는 투여의 일자
- [0507] ● 용량 및 빈도를 포함하는 투약량 정보
- [0508] **허용된 약제**
- [0509] 하기 수반하는 약제는 허용된다:
- [0510] ● 조합 치료 용법을 받는 환자를 위한 임의의 표준 치료 사전-약제.
- [0511] ● 치료 (C1D1)전 적어도 6 개월 동안 안정하였던, 골 전이에 대하여 비스포스포네이트 치료 (예를 들면, 졸레드론산) 또는 데노수맙의 계속,
- [0512] ● 흡입된 코르티코스테로이드 및 무기질코르티코이드 (예를 들면, 플루드로코르티손), 국부 스테로이드, 비강내 스테로이드, 관절내, 및 안과용 스테로이드의 사용
- [0513] ● 항응고제의 예방적 또는 치료적 사용 \
- [0514] ● COVID-19, 일반 독감 및/또는 기타 일반 임상적으로 요구된 적응증 (예를 들면 파상풍, 폐렴구균, HBV, 등)에 대한 백신접종은 연구 기간 전 또는 동안 허용된다. 백신의 타이밍 및 유형은 기록되어야 한다.
- [0515] **금지된 약제**
- [0516] 하기 약제는 본 연구 동안 허용되지 않는다:
- [0517] ● 임의의 적응증에 대하여, G9.2-17 IGG4 이외, 다른 임상시험용 제제의 수반하는 투여
- [0518] ● 비제한적으로 시클로포스파미드, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 탈리도미드, 및 항-TNF 제제를 포함하는 전신적 면역억압적 치료. 하지만, 환자는 급성, 저용량 전신적 면역억압제 약제 (예를 들면, ≤ 10 mg/일의 프레드니손 또는 등가물)를 복용하도록 허용된다.
- [0519] ● 대체 요법 (예를 들면, 부신 또는 뇌하수체 부전을 위한 티록신, 인슐린, 생리학적 코르티코스테로이드 대체

요법 [예를 들면, ≤ 10 mg/일의 프레드니손 또는 등가물])은 전신적 치료의 한 형태로 간주되지 않는다.

[0520] 효능 평가

[0521] 모든 효능 평가에 대한 계획된 시점을 평가의 일정의 표에서 제공한다.

[0522] 종양 평가를 위한 RECIST v1.1 기준

[0523] 스크리닝 종양 평가에서, 종양 병변/림프절을 (가장 짧은 축에서 측정되는, 병리학적 림프절 제외) 측정의 면에서 가장 긴 직경에 따라 기록된 측정가능한 종양 병변으로 측정가능하거나 비-측정가능한 것으로서 범주화할 것이다. 1개 초과 측정가능한 병변이 스크리닝시에 존재하는 경우 모든 포함된 기관을 대표하는 총 최대 5개의 병변 (및 기관당 최대 2개의 병변)까지 모든 병변을 표적 병변으로서 식별해야 한다. 표적 병변을 그들의 크기 (직경이 가장 긴 병변)를 기준으로 선택해야 한다. 모든 표적 병변에 대한 직경의 합계를 계산할 수 있고 기준선 합계 직경으로서 보고할 수 있다.

[0524] 병리학적 림프절을 포함하는 모든 기타 병변 (또는 질환의 부위)을 비-표적 병변으로서 식별해야 하고 스크리닝시에 또한 기록해야 한다. 측정은 필요하지 않고, 이들 병변을 '있음', '없음' 또는 '명백한 진행'으로서 따라야 한다. 종양 표적 병변을 하기 질환 반응 계측을 사용하여 RECIST v1.1 가이드라인 (Eisenhauer et al., 2009)에 따라 평가할 것이다.

[0525] ● 완전 반응 (CR): 모든 표적 병변의 소멸. (표적 또는 비-표적이든) 임의의 병리학적 림프절은 단축에서 < 10 mm로 감소가 있어야 한다.

[0526] ● 부분적 반응 (PR): 기준선 합계 직경을 기준으로 하여, 표적 병변의 직경의 합계에서 적어도 30% 감소.

[0527] ● 안정한 질환 (SD): 연구 동안 가장 작은 합계 직경을 기준으로 하여, PR 자격을 갖추기에 충분한 수축도 PD 자격을 갖추기에 충분한 증가도 없다.

[0528] ● 진행성 질환: 연구에서 가장 작은 합계를 기준으로 하여, 표적 병변의 직경의 합계에서 적어도 20% 증가 (그것이 연구에서 가장 작으면 이것은 기준선 합계를 포함한다). 20%의 상대 증가 이외에도, 합계는 적어도 5 mm의 절대 증가를 또한 증명해야 한다. (참고: 하나 이상의 새로운 병변의 출현을 진행으로 또한 간주한다).

[0529] 하기 지침을 비-표적 병변을 평가하는 것에 사용할 수 있다. 또한 아래 표 10 참조.

[0530] ● 완전 반응 (CR): 모든 비-표적 병변의 소멸 및 종양 마커 수준의 정규화. 모든 림프절은 크기가 비-병리학적이어야 한다 (< 10 mm 단축).

[0531] ● 비-CR/비-PD: 하나 이상의 비-표적 병변(들)의 지속 및/또는 정상 한계 초과 종양 마커 수준의 유지.

[0532] ● 진행성 질환 (PD): 실재하는 비-표적 병변의 명백한 진행. (참고: 하나 이상의 새로운 병변의 출현을 진행으로 또한 간주한다).

[0533] 상이한 시점에 질환 반응 계측은 하기의 계산을 허용할 것이다:

[0534] ● CR, PR 및 SD를 달성한 환자의 백분율로 정의된, 질환 통제율 (DCR).

[0535] ● 사전정의된 양의 종양 크기 감소 ($\geq 30\%$ 의 종양 수축률)가 있는 환자의 분율로서 정의된, 객관적 반응률 (ORR).

[0536] ● 연구 약물 치료 개시부터 질환 진행 ($\geq 30\%$ 만큼 종양 성장)까지 시간으로서 정의된, 무진행 생존 (PFS).

[0537] ● 종양이 암으로 성장하는 것 또는 확산하는 것 없이 치료에 계속 반응하는 시간의 기간으로서 정의된, 반응의 지속기간 (DoR).

● 연구 약물 치료 개시부터 임의의 원인으로 인한 사망까지 시간으로서 정의된 전반적 생존 (OS).

표 10. 기준선에서 측정가능한 질환이 있는 환자에 대하여 전반적 시점 반응의 평가

표적 병변	비-표적 병변	새로운 병변	전반적 반응
CR	CR	무	CR
CR	비-CR/비-PD	무	PR
CR	NE	무	PR
PR	비-PD 또는 NE	무	PR
SD	비-PD 또는 NE	무	SD
모두 평가되지는 않음	비-PD	무	NE
진행형 질환	임의	유 또는 무	진행형 질환
임의	진행형 질환	유 또는 무	진행형 질환
임의	임의	유	진행형 질환

CR: 완전 반응, 비-PD: 비-진행형 질환, PR: 부분적 반응, SD: 안정한 질환, NE: 비-측정가능

*표적 병변이 SD/PR을 보여주고 비-표적 병변의 일부 하위집합이 비-평가가능한 때, 전반적 반응을 이 시점에 SD/PR 또는 NE로 부를지 여부를 신중하게 결정해야 한다. 이것은, 이들이 성장을 보여주었다면, 비-평가가능한 병변이 보여진 다른 병변 반응의 맥락에서 진행형 질환의 전반적 반응을 일으킬 수 있는지 여부에 기반된다. 비-평가가능한 비-표적 병변이 전반적 질환 부담의 유의미한 분율을 포함하면, 적절한 시점 반응은 NE이다.

이상 사례 관리

AE는 연구 약제의 제1 용량의 투여 전에 기록될 수 없다. 연구 약물 투여후 시작하는 AE, 또는 악화하는 병력에 관련된 증상은 기록될 것이다. AE는 이들이 어느 한쪽 해결되거나, 기준선으로 복귀하거나, 안정적이거나 만성 병태로 결정되는 때까지 추적되어야 한다. 모든 SAE는 연구 약제의 마지막 용량 후 30 일차까지 수집되어야 한다

면역-매개된 이상 반응

면역-매개된 이상 반응 (IMAR)을 티스렐리주맙에 대하여 식별한다.

언급된 특이적 IMAR은 다음과이다:

■ 면역-매개된 간염

■ 면역-매개된 신장염

■ 면역-매개된 폐렴

■ 면역-매개된 폐렴

■ 면역-매개된 대장염 및 설사 면역-매개된 내분비병증

■ 면역-매개된 피부 반응

■ 다른 면역-매개된 이상 반응: 관절염, 뇌염, 횡문근융해증, 근염, 심근염, 췌장염, 및 포도막염.

모니터링 계획은 조합 약물 개발 동안 발생하는 IMAR의 중증도 및 지속기간을 제한하도록 의도되고, 다음을 포괄한다: 신체 검사를 위한 예정된 방문, 활력 징후, 혈액 혈액학, 생화학을 포함한 안전성 실험실 평가, 새로운 복용 주기 (투여 전)의 1 일차마다 내분비 기능을 평가하는 것, 응고 상태 평가 및 소변 분석. 평가의 일정 (실시에 1 참조)은 또한 매 3개월 1회 박출물을 평가하는 것 그리고 정기적 ECG를 실행하는 것을 포괄한다.

모든 관련한 건강 검진(들)/테스트(들)를 이상 사례가 IMAR인지를 확인하기 위해 실시할 것이다.

이들 IMAR의 관리를 위한 사용설명서를 G9.2-17 IgG4 단독의 경우 표 8에, 그리고 G9.2-17 IgG4 + 티스렐리주맙 조합 치료의 경우 표 6에 포함한다.

- [0557] 등가물
- [0558] 상기 설명으로부터, 당업자는 본 발명의 본질적 특징을 쉽게 확인할 수 있고, 이의 사상 및 범위를 벗어나지 않고, 본 발명을 다양한 활용 및 조건에 적응시키기 위해 다양한 변경 및 수정을 할 수 있다. 그래서, 다른 구현에는 또한 청구항 내에 있다.
- [0559] 몇몇 본 발명의 구현예가 본원에 설명되고 실례되었지만, 당업자는 기능을 수행하고/거나 본원에 기재된 결과 및/또는 하나 이상의 이점을 수득하기 위한 다양한 다른 수단 및/또는 구조를 쉽게 구상하고, 이러한 변형 및/또는 수정의 각각은 본원에 기재된 본 발명의 구현예의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 더욱 일반적으로, 당업자는 본원에 기재된 모든 파라미터, 치수, 재료, 및 구성이 예시적인 것으로 의미됨 그리고 실제 파라미터, 치수, 재료, 및/또는 구성이 본 발명의 교시가 사용되는 구체적 응용 또는 응용들에 의존함을 용이하게 이해한다. 당업자는 그저 일상적 실험작업을 사용하여 본원에 기재된 특정 발명의 구현예에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있다. 그러므로, 전술한 구현예가 단지 예로써 제시됨 그리고, 첨부된 청구항 및 그에 등가물의 범위 내에서, 본 발명의 구현예가 구체적으로 기재되고 청구된 것과 달리 실시될 수 있음이 이해되어야 한다. 본 개시내용의 본 발명의 구현예는 본원에 기재된 각 개별 속성, 시스템, 물품, 재료, 키트, 및/또는 방법에 관한 것이다. 이외에, 2개 이상의 이러한 속성, 시스템, 물품, 재료, 키트, 및/또는 방법의 임의의 조합은, 이러한 속성, 시스템, 물품, 재료, 키트, 및/또는 방법이 상호 모순되지 않으면, 본 개시내용의 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0560] 모든 정의는, 본원에 정의되고 사용된 경우에, 사전적 정의, 참조로 편입된 문서에서의 정의, 및/또는 정의된 용어의 일반적 의미를 지배하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0561] 본원에 개시된 모든 참조문헌, 특허 및 특허 출원은, 일부 경우에 문서의 전체를 포괄할 수 있는, 각각이 인용되는 주제에 관하여 참조로 편입된다.
- [0562] 부정관사 "한" 및 "하나"는, 본 명세서에서 그리고 청구항에서 본원에 사용된 경우에, 반대로 명확하게 지시되지 않는 한, "적어도 하나"를 의미하도록 이해되어야 한다.
- [0563] 문구 "및/또는"은, 본 명세서에서 그리고 청구항에서 본원에 사용된 경우에, 그렇게 결합된 요소, 즉, 일부 경우에 결합적으로 존재하고 다른 경우에 분리적으로 존재하는 요소의 "어느 한쪽 또는 양쪽"을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "및/또는"으로 나열된 여러 요소는 동일한 방식으로, 즉, 그렇게 결합된 요소의 "하나 이상"으로 해석되어야 한다. 다른 요소는, "및/또는" 절에 의해 구체적으로 식별된 요소 외에, 구체적으로 식별된 요소와 관련이 있든 없든 임의로 존재할 수 있다. 그래서, 비-제한 예로서, "A 및/또는 B" 지칭은, 개방형 언어 예컨대 "포함하는"과 함께 사용된 경우, 일 구현예에서, A만 (임의로 B 이외의 요소 포함); 또 다른 구현예에서, B만 (임의로 A 이외의 요소 포함); 더욱 또 다른 구현예에서, 양쪽 A 및 B (임의로 다른 요소 포함); 등을 지칭할 수 있다.
- [0564] 본 명세서에서 그리고 청구항에서 본원에 사용된 경우에, "또는"은 위에 정의된 경우에 "및/또는"과 동일한 의미를 갖도록 이해되어야 한다. 예를 들어, 목록에서 항목을 분리하는 때, "또는" 또는 "및/또는"은 포괄적인 것으로, 즉, 다수 또는 목록의 요소 중 적어도 하나를 포함하지만, 하나 초과, 및 임의로, 추가의 나열되지 않은 항목을 포함하는 것으로 해석될 수 있다. 반대로 명확하게 지시된 용어만, 예컨대 "중 1개만" 또는 "중 정확히 1개", 또는, 청구항에서 사용된 때, "으로 이루어지는"은, 다수 또는 목록의 요소 중 정확히 1개 요소를 포함함을 지칭한다. 일반적으로, 용어 "또는"은 본원에 사용된 경우에 배타성의 용어, 예컨대 "어느 한쪽", "중 하나", "중 1개만", 또는 "중 정확히 1개"에 의해 선행된 때 배타적 대안 (즉, "둘 중 하나 그러나 양쪽은 아님")을 나타내는 것으로만 해석되어야 한다. "으로 본질적으로 이루어지는"은, 청구항에서 사용된 때, 특허법의 분야에서 사용된 대로 이의 보통 의미를 가질 수 있다.
- [0565] 본 명세서에서 그리고 청구항에서 본원에 사용된 경우에, 문구 "적어도 하나"는, 하나 이상의 요소의 목록에 관하여, 요소의 목록에서 요소 중 임의의 하나 이상으로부터 선택된 적어도 하나의 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 하지만, 요소의 목록 내에서 구체적으로 나열된 온갖 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하지 않고 요소의 목록에서 요소의 임의의 조합을 제외하지 않는다. 이 정의는 또한 요소가, 구체적으로 식별된 그들 요소에 관련이 있든 없든, 문구 "적어도 하나"가 지칭하는 요소의 목록 내에서 구체적으로 식별된 요소 이외에 임의로 존재할 수 있음을 허용한다. 그래서, 비-제한 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나" (또는, 동등하게 "A 또는 B 중 적어도 하나", 또는, 동등하게 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는, 일 구현예에서, 임의로 1개 초과 A를 포함하고, B가 존재하지 않는 적어도 하나 (및 임의로 B 이외의 요소 포함); 또 다른 구현예에서, 임의로 1개 초과 B

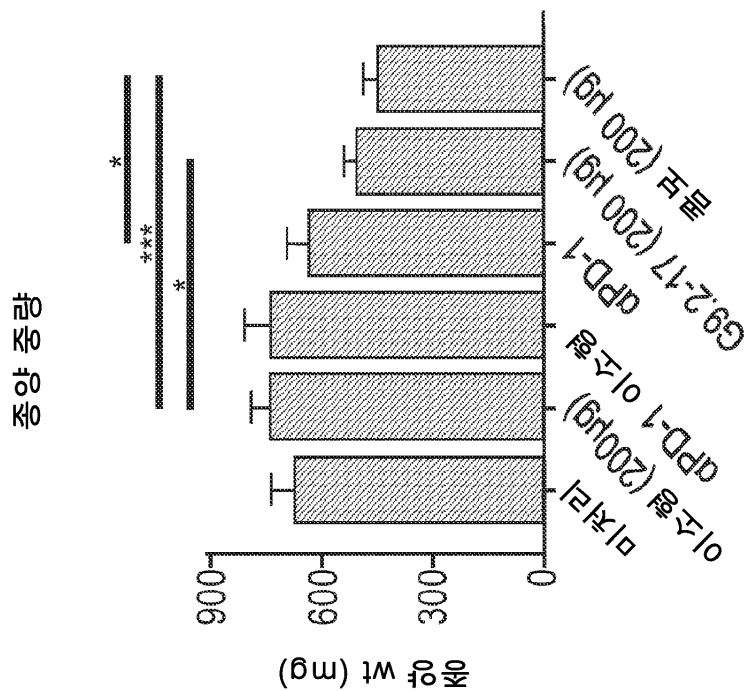
를 포함하고, A가 존재하지 않는 적어도 하나 (및 임의로 A 이외의 요소 포함); 더욱 또 다른 구현예에서, 임의로 1개 초과 A를 포함하는 적어도 하나, 임의로 1개 초과 B를 포함하는 적어도 하나 (및 임의로 다른 요소 포함); 등을 지칭할 수 있다.

[0566]

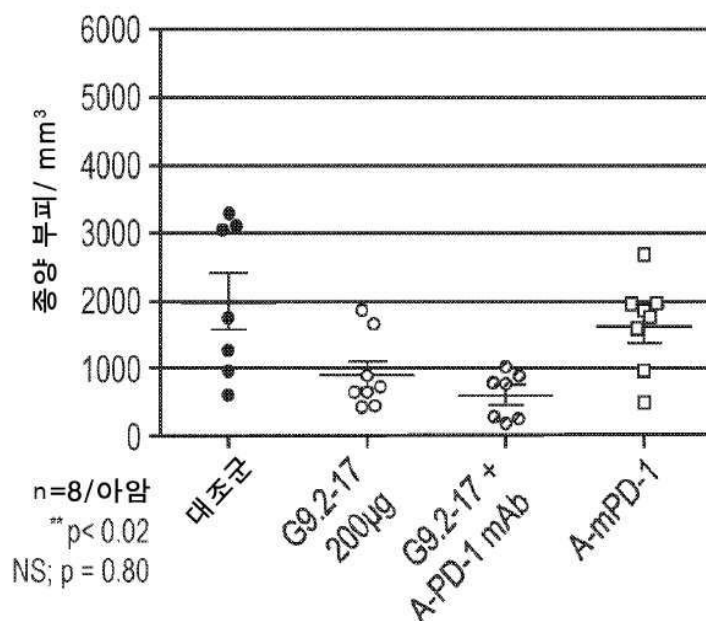
명확하게 반대로 명시되지 않는 한, 하나 초과 단계 또는 행위를 포함하는 본원에 청구된 임의의 방법에서, 방법의 단계 또는 행위의 순서가 방법의 단계 또는 행위가 언급되는 순서로 반드시 제한되지 않음이 또한 이해해야 한다.

도면

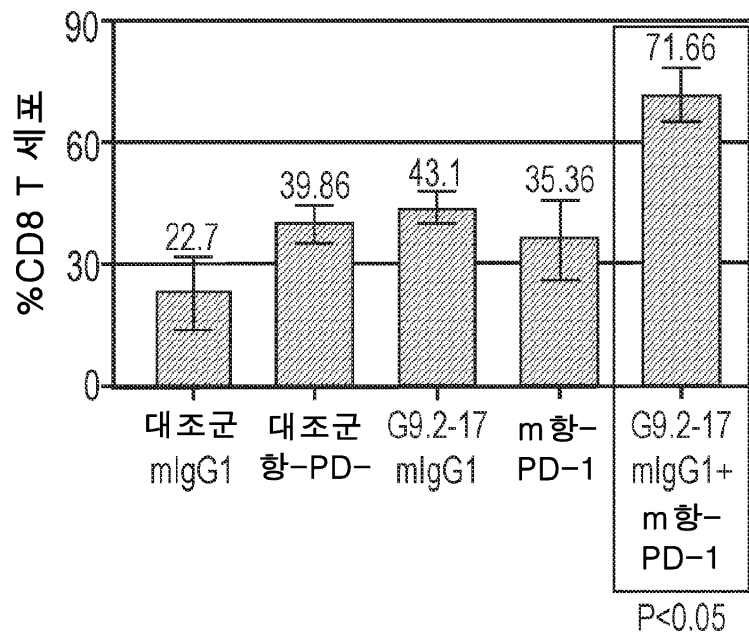
도면1



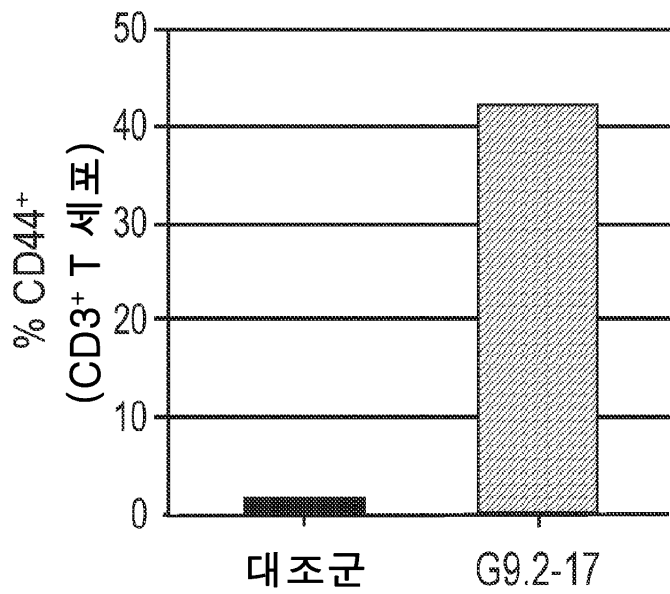
도면2a



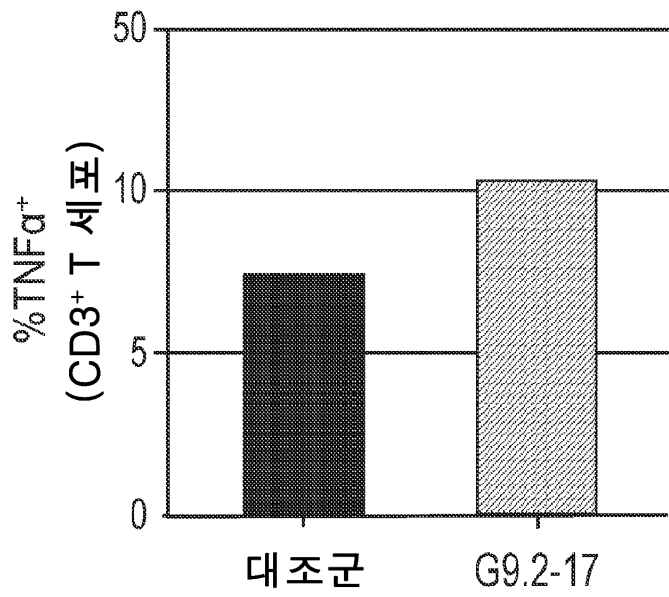
도면2b



도면3a



도면3b



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.