



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0153627
(43) 공개일자 2024년10월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/30 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/30 (2013.01)
A61K 31/337 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7029988
(22) 출원일자(국제) 2023년02월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월06일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2023/050151
(87) 국제공개번호 WO 2023/147673
국제공개일자 2023년08월10일
(30) 우선권주장
63/307,533 2022년02월07일 미국(US)
63/333,597 2022년04월22일 미국(US)

(71) 출원인
알레시아 바이오제라퓨틱스 인코포레이티드
캐나다 에이치2엑스 1와이4 퀘벡 몬트리올 스위트
에스비-5100 프레지던트-케네디 애비뉴 141
(72) 발명자
필리온 마리오
캐나다 에이치2엑스 1와이4 퀘벡 몬트리올 스위트
에스비-5100 프레지던트-케네디 애비뉴 141 알레
시아 바이오제라퓨틱스 인코포레이티드 내
로린 줄리
캐나다 에이치2엑스 1와이4 퀘벡 몬트리올 스위트
에스비-5100 프레지던트-케네디 애비뉴 141 알레
시아 바이오제라퓨틱스 인코포레이티드 내
줄리베 자크
캐나다 에이치2엑스 1와이4 퀘벡 몬트리올 스위트
에스비-5100 프레지던트-케네디 애비뉴 141 알레
시아 바이오제라퓨틱스 인코포레이티드 내
(74) 대리인
유미특허법인

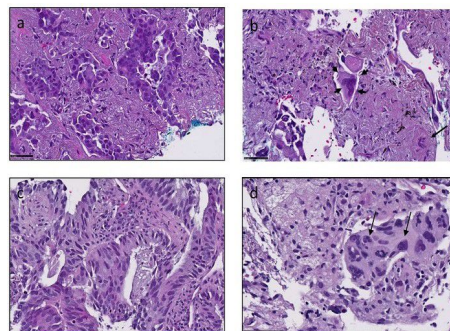
전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 비-소세포성 폐암 치료에 이용하기 위한 병용 요법

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 탄산을 포함하는 병용 요법 및 비-소 세포성 폐암 (NSCLC)에 걸린 개체의 치료에서의 그 용도를 개시한다. 병용 요법은 면역 체크포인트 항체를 포함하 는 이전 치료에 실패한 NSCLC 환자, PD-L1 (programmed death ligand 1) 발현 수준이 낮은 병변을 하나 이상 가 진 NSCLC 환자, PD-L1 발현 증거가 없는 NSCLC 환자 또는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 면역 체크포인트 항체를 포함 하는 치료에 적격이 아니거나 또는 이러한 치료에 유의할 가능성이 없는 NSCLC 환자를 비롯한 NSCLC 환자를 치료 하는데 이용할 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

개체에 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 탁산을 포함하는 병용 요법을 실시하는 것을 포함하는, 비-소 세포성 폐암 (NSCLC)에 걸린 개체를 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 탁산이 도세탁셀 또는 파클리탁셀인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 탁산이 도세탁셀이고 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 병용 요법이 치료학적으로 유효한 병용 요법으로서 실시되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 주당 1회, 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하고, 도세탁셀을 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 3 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 6 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 9 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 탁산이 도세탁셀이고, 약 50 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 탁산이 도세탁셀이고, 약 60 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 탁산이 도세탁셀이고, 약 75 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 탁산이 도세탁셀이고, 약 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 매주 1회로 투여되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2주당 1회로 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3주당 1회로 투여되는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도세탁셀이 2주당 1회로 투여되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도세탁셀이 3주당 1회로 투여되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 하나 이상의 일차 치료 사이클 및 하나 이상의 후속적인 치료 사이클을 포함하고, 상기 일차 치료 사이클과 후속적인 치료 사이클이 동일하거나 또는 상이하고, 각각 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 용량 하나 이상 및 도세탁셀 용량 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 일차 치료 사이클 및/또는 후속적인 치료 사이클이 각각 독립적으로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 주당 1회, 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m² 내지 100 mg/m² 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하고 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 주당 1회, 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함

하는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 하기를 포함하는, 방법:

- a. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 일차 치료 사이클 하나 이상; 및
- b. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 후속적인 치료 사이클 하나 이상.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 하기를 포함하는, 방법:

- a. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 일차 치료 사이클 하나 이상; 및
- b. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 후속적인 치료 사이클 하나 이상.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하고 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 주당 1회, 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 2주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 하기를 포함하는, 방법:

- a. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 일차 치료 사이클 하나 이상; 및
- b. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 2주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 후속적인 치료 사이클 하나 이상.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 하기를 포함하는, 방법:

- a. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 일차 치료 사이클 하나 이상; 및
- b. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 2주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 후속적인 치료 사이클 하나 이상.

청구항 32

항-클루스테린 항체를 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회, 2주당 1회, 3주당 1회 또는 4주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 2-3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 치료 사이클 하나 이상 동안 병용 요법을 실시하는 것을 포함하는, 필요한 개체에서 비-소 세포성 폐암 (NSCLC)을 치료하는 방법으로서,

상기 항-클루스테린 항체가 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 도세탁셀이 같은 날 투여되는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 임상적인 이점을 수득하거나 및/또는 유지하기 위해 수행되는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 인간 클루스테린의 β -서브유닛의 C-말단 영역에 결합할 수 있는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 인간 클루스테린의 β -서브유닛의 C-말단 영역의 아미노산 421 및 443 또는 아미노산 421 및 443에 포함된 에피토프에 결합할 수 있는, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 화학요법과 함께 또는 화학요법 없이 면역 체크포인트 항체를 포함하는 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 체크포인트 항체가 항-PD-1 또는 항-PD-L1 면역 체크포인트 항체인, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플라티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 방법.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 체크포인트 항체가 이필리무맙, 니볼루맙, 펌브롤리주

맵, 세미플리맵, 아테졸리주맵, 아벨루맵 또는 두르발루맵으로부터 선택되는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 KRAS 돌연변이를 보유한 것을 특징으로 하는 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 PD-L1 종양 비율 점수가 $\leq 15\%$, $< 5\%$, $\leq 1\%$ 또는 $< 1\%$ 이거나 또는 PD-L1 발현 증거가 없는 병변을 하나 이상 가지고 있거나 또는 가지고 있는 것으로 선택되는, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 면역 체크포인트 항체를 포함하는 치료에 적격이 아닌 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되거나, 또는 상기 개체가 면역 체크포인트 항체를 포함하는 치료가 유익할 가능성이 없는, 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 면역 세포의 침윤이 불량한 것을 특징으로 하거나 또는 면역학적으로 차가운 것을 특징으로 하는 병변을 하나 이상 가지고 있거나 또는 가지고 있는 것으로 선택되는, 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 EMT 시그니처를 가진 또는 EMT 시그니처의 징후를 나타내는 병변을 하나 이상 가지고 있거나 또는 가지고 있는 것으로 선택되는, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 하나의 치료 사이클이 대략 3주간 지속되는, 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 IV 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도세탁셀이 IV 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 임상적인 이점이 RECIST 1.1 지침에 따른 완전 반응 (CR)인, 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 임상적인 이점이 RECIST 1.1 지침에 따른 부분 반응 (PR)인, 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 임상적인 이점이 RECIST 1.1 지침에 따른 안정형 질환 (SD)인, 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 임상적인 이점이 RECIST 1.1 지침에 따라 평가한 병변의 크기

감소인, 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 병용 요법이 주당 1회로 항-클루스테린 항체의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여로 이루어지는 사이클 적어도 2회에 대해 실시되는, 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 병용 요법이 사이클 적어도 2회, 사이클 적어도 3회, 사이클 적어도 4회, 사이클 적어도 5회, 사이클 적어도 6회, 사이클 적어도 7회, 사이클 적어도 8회, 사이클 적어도 9회, 사이클 적어도 10회, 사이클 적어도 11회, 사이클 적어도 12회, 사이클 적어도 13회, 사이클 적어도 14회, 사이클 적어도 15회, 사이클 적어도 16회, 사이클 적어도 17회, 사이클 적어도 18회, 사이클 적어도 19회, 사이클 적어도 20회, 사이클 적어도 21회 또는 사이클 적어도 22회에 대해 실시되는, 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 병용 요법이 일차 치료 사이클 적어도 1회 내지 적어도 5회에 대해 실시되는, 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 병용 요법이 후속적인 치료 사이클 2회 이상에 대해 실시되는, 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 하기를 포함하는, 방법:

- a. 서열번호 1에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역; 또는
- b. 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄와 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 하기를 포함하는, 방법:

- a. 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역 및 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역; 또는
- b. 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 및 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 치료하기 전 7일 이내에 면역억제되지 않거나 또는 면역억제 약물요법을 받지 않은, 방법.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 인간 개체인, 방법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NSCLC가 전이성 NSCLC인, 방법.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NSCLC가 III-IV 기 NSCLC인, 방법.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도세탁셀은 독성 징후 발생시 치료 사이클 1회 이상 동안 중지 또는 중단되는, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여가 지속적인, 방법.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 통상적인 항체인, 방법.

청구항 67

필요한 개체에서 비-소 세포성 폐암 (NSCLC)을 치료하는데 이용하기 위한, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 탁산을 포함하는 치료학적으로 유효한 병용 요법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 필요한 개체가 전이성 NSCLC에 걸린, 병용 요법.

청구항 69

제67항 또는 제68항에 있어서, 상기 병용 요법이 제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 따른 방법으로 이용되는, 병용 요법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 탁산을 포함하는 병용 요법 및 비-소 세포성 폐암 (NSCLC)을 가진 개체의 치료에서의 그 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 전이성 암종의 발생 원인이 되는 분자 기전은 핵심 조절인자가 동정되면서 해명되기 시작하였다. 늘어나는 증거는 종양 세포의 상피에서 간엽으로의 이행 (EMT)이 전이로 진화하는데 중요한 기여 과정임을 가리킨다. 종양 진행 중에 EMT가 이루어지면 비-침습성 및 비-전이성 상피 종양 세포가 원발성 종양으로부터 이동하여 주변 조직으로 침입하고, 혈류에 유입되어 마지막으로 2차 부위로 전파되어 증식 가능해진다. 아울러, EMT가 이행된 상피 암 세포는 선천적인 화학요법 내성 및 면역 회피를 비롯해 암 줄기 세포 (CSC)와 매우 유사한 거동을 취한다 (Shibue *et al.*, 2017; Terry *et al.* 2017).

[0003] 암 요법에서 화학치료제 및 면역 체크포인트 저해제와 같은 제1선 및 제2선 요법의 단기적인 효과에도 불구하고, 높은 비율의 개체들이 항암제에 대한 종양 세포의 내성 및 종양-개시 세포의 생존으로 인해 이러한 요법에 불응성으로 되며, 이러한 2가지 현상으로 궁극적으로 전이 증가 및 개체의 생존 불량으로 이어진다.

[0004] 면역 체크포인트 저해제에 대한 내성의 기저 기전은 다양할 수 있다. 그러나, 일반적으로, 체크포인트 저해제는 T 세포가 침입해 염증이 생긴 종양을 형성하게 되는 종양인 소위 면역학적으로 뜨거운 종양에 대해 가장 효과적인 것으로 용인되고 있다. 반면, 면역학적으로 차가운 종양은 미정의 이유로 이러한 종양이 인지되지 않거나 또는 강력한 면역 반응을 유발하지 않으며, 그래서 T 세포가 종양 또는 이의 미세환경에 침투하지 않으므로, 면역 요법에 거의 반응하지 않는다.

[0005] 이전에 제1선 면역 체크포인트 저해제를 단일 제제로 투여받은 환자는 제2선으로 플라티늄계 화학요법을 받게 된다. 동시에 또는 연속적으로 투여되는 면역 체크포인트 저해 및 플라티늄 2제 화학요법 (doublet chemotherapy)에 실패한 후 제2선 또는 제3선 요법으로 단일 제제 도세탁셀이 투여될 수 있다.

[0006] 대부분의 환자는 궁극적으로 면역화학요법 이후에 진행되지만 도세탁셀이 이러한 상황에는 효능이 매우 제한적이므로, 새로운 요법이 시급히 요구되고 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0007] (비특허문헌 0001) Al-Lazikani et al., Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins. J Mol Biol 273:927-948, 1997.
- (비특허문헌 0002) Brochet et al. IMGT/V-QUEST: the highly customized and integrated system for IG and TR standardized V-J and V-D-J sequence analysis. Nucl Acids Res 36:W503-W508, 2008.
- (비특허문헌 0003) Andrew C.R. Martin, Antibody Engineering Vol. 2, Chapter 3: Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. R. Kontermann and S. Dubel (eds.), DOI 10.1007/978-3-642-01147-4_3, # Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010
- (비특허문헌 0004) Shibue, T., Weinberg, R. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. Nat Rev Clin Oncol 14: 611-629 (2017).
- (비특허문헌 0005) Terry, S., Savagner, P., Ortiz-Cuaran, S., Mahjoubi, L., Saintigny, P., Thiery, J.-P. and Chouaib, S., New insights into the role of EMT in tumor immune escape. Mol Oncol, 11: 824-846 (2017).
- (비특허문헌 0006) Lenferink, A., Cantin, C., Nantel, A. et al. Transcriptome profiling of a TGF- β -induced epithelial-to-mesenchymal transition reveals extracellular clusterin as a target for therapeutic antibodies. Oncogene 29: 831-844 (2010).
- (비특허문헌 0007) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)" E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij; Eur J Cancer, 45 (2009) 228 -247.
- (비특허문헌 0008) Cristiano Ferrario, Julie Laurin, Leon Van Kempen, Caroline Lambert, Alan Spatz, Oksana Markova, Gerald Batist, Adrian Langleben, Mario Filion, Jacques Jolivet. Phase 1 first-in-human study of anti-clusterin antibody AB-16B5 in patients with advanced solid malignancies [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017; 2017 Apr 1-5; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2017;77(13 Suppl): Abstract nr CT098. doi:10.1158/1538-7445.AM2017-CT098.
- (비특허문헌 0009) Hodge, J.W. Garnett, C.T., Farsaci, B., et al. Chemotherapy-induced immunogenic modulation of tumor cells enhances killing by cytotoxic T lymphocytes and is distinct from immunogenic cell death. Int. J. Cancer. 133: 624-636 (2013).
- (비특허문헌 0010) Jiang X, Dudzinski S, Beckermann KE, et al. MRI of tumor T cell infiltration in response to checkpoint inhibitor therapy. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2020;8:e000328. doi:10.1136/ jitc-2019-000328.
- (비특허문헌 0011) MacCallum, R. M., Martin, A. C. R. and Thornton, J. T. 'Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography' J. Mol. Biol. 262:732-745, 1996.
- (비특허문헌 0012) Ojima I., Brendan, L., Siyeon, L., Wang, C. and Wang, X., Taxane anticancer agents: a patent perspective, Expert Opin Ther Pat. 2016: 26(1): 1-20
- (비특허문헌 0013) Seymour, L. et al., iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics, Lancet Oncol. 18(3)e143-e152, 2017.
- (비특허문헌 0014) Tremblay G. B., Filion, M., and Sulea, T., Anti-Clusterin Antibodies and Antigen Binding Fragments and their Use to Reduce Tumor Volume, international application No.

PCT/CA2010/001882 filed on November 24, 2010 and published on June 3, 2011 under number W02011/063523 A1.

(비특허문헌 0015) Wu and Kabat, An analysis of the sequences of the variable regions of Bence Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity. J Exp Med 132:211-250, 1993.

(비특허문헌 0016) Chi, K. N., et al., Randomized Phase II Study of Docetaxel and Prednisone With or Without OGX-011 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, J Clin Oncol. 28 :4247-4254, 2010.

(비특허문헌 0017) Zhou, J. et al., Therapeutic targeting of myeloid-derived suppressor cells involves a novel mechanism mediated by clusterin, Scientific Reports, 6:29521, 2016.

(비특허문헌 0018) Radvanyi, L.G., Tumor-Infiltrating lymphocyte therapy: addressing prevailing questions, The Cancer Journal 21(6):450-464, 2015.

(비특허문헌 0019) Romeo, E. et al., The Vicious Cross-Talk between Tumor Cells with an EMT Phenotype and Cells of the Immune System, Cells : 8(5):460, 2019.

(비특허문헌 0020) Peng, M. et al., The Role of Clusterin in Cancer Metastasis, Cancer Management and Research 11 :2405-2414, 2019.

(비특허문헌 0021) Taki, M. et al., Tumor Immune Microenvironment during Epithelial-Mesenchymal Transition, Clin Can Res., 27:4669-4679, 2021.

(비특허문헌 0022) International application No. PCT/CA2006/001505 filed on September 13, 2006 in the name of National Research Council of Canada and published March 22, 2007, under No. W02007/030930 A1.

(비특허문헌 0023) International application No. PCT/CA2021/050572 filed on April 27, 2021, in the name of Alethia Biotherapeutics Inc. and published on November 3, 2022, under No. W02022/226623 A1.

(비특허문헌 0024) International application No. PCT/CA2022/050632 filed on April 26, 2022, in the name of Alethia Biotherapeutics Inc. and published on November 3, 2022, under No. W02022/226637 A1.

(비특허문헌 0025) Alethia Biotherapeutics Inc. Clinical Trial Protocol entitled "AB-16B5 Combined With Docetaxel in Subjects With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer" identifier number: NTC043634620 published on clinicaltrials.gov on April 28, 2020.

(비특허문헌 0026) De Petris, L et al., Docetaxel Administered Every Two Weeks as Second-line Chemotherapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Phase II Study, Anticancer Research November 2005, 25:4713-4717.

발명의 내용

- [0008] 본 발명은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀과 같은 탁산을 포함하는 병용 요법에 관한 것이다.
- [0009] 본 발명은 또한 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀과 같은 탁산을 포함하는 병용 요법을 실시함으로써 필요한 개체에서 폐암을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0010] 본 발명의 병용 요법은 폐암 (예를 들어, 폐 암종)에 걸린 환자를 치료하는데 사용되고, 보다 구체적으로는 비-소 세포성 폐암에 걸렸으며 항-PD-1 (anti-programmed death 1) 또는 항-PD-L1 (anti-programmed death ligand 1) 면역 체크포인트 항체 및 플라티늄-포함 2제 치료 (doublet treatment)를 이용한 이전 치료에 실패한 환자에게 임상적인 이점을 제공할 수 있다.
- [0011] 일부 구현예에서, 본 발명의 병용 요법은 필요한 개체에서 폐암을 치료하기 위해 사용된다. 특정 구현예에서, 병용 요법은 필요한 개체에서 비-소 세포성 폐암을 치료하기 위해 사용된다. 다른 특정 구현예에서, 병용 요법

은 필요한 개체에서 전이성 비-소 세포성 폐암을 치료하기 위해 사용된다.

- [0012] 일부 구현예에서, 치료학적으로 유효한 병용 요법을 필요한 개체에 투여한다.
- [0013] 병용 요법의 투여로, 치료 중인 대부분의 환자에서 표적 병변의 크기 감소 또는 크기 안정화가 이루어진다. 또한, 한 환자에서는 비-표적 병변의 완전한 퇴행도 관찰되었다. 놀랍게도, 임상적인 이점은 치료 사이클 단 2회 실시한 후 관찰가능하고, 일부 경우에는 또한 수 주간 지속한다.
- [0014] 아울러, 현 데이터는 동일한 환자 집단에서 단일 제제 도세탁셀과 비교해 무진행 생존 (progression-free survival)의 증가를 시사해준다.
- [0015] 본 출원의 병용 요법은 면역 체크포인트 항체를 포함하는 이전 치료에 실패한 NSCLC 환자에 대해 대안이 된다. 아울러, (RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 기준에 따라 정의한) 부분 반응의 증거가 KRAS 돌연변이 보유 환자 1명을 비롯해, PD-L1 종양 비율 점수 (tumor proportion score, TPS)가 $\leq 15\%$ 인 종양에 걸린 환자 4명에서 관찰된 바 있다. RECIST 1.1에 의해 정의되는 안정형 질환의 증거 역시 KRAS 돌연변이 보유 종양을 가진 NSCLC 환자에서 관찰된 바 있다.
- [0016] 본 발명의 병용 요법은 면역 체크포인트 항체를 포함하는 치료에 적격이 아니거나 또는 유익할 가능성이 없는 NSCLC 환자에 대해 대안이 될 수 있다.
- [0017] 아울러, 본 발명의 병용 요법은 PD-L1 발현 증거가 없거나 또는 PD-L1 발현 수준이 낮은 종양을 가진 NSCLC 환자에게 면역 체크포인트 항체 단일요법 또는 병용 요법에 대한 대안이 될 수 있다.
- [0018] 본 발명의 병용 요법은 도세탁셀을 포함하지만, 의사, 연구자 등과 같이 당해 기술 분야의 당업자가 다른 타산을 선택할 수도 있다. 이와 같이, 타산에 대한 예시적인 구현예로는 도세탁셀, 파클리탁셀 및 이들의 유도체 또는 유사체, 예를 들어, 비-제한적으로, 아브락산 (abraxane)[®], 카바지탁셀 (cabazitaxel), 라로탁셀 (larotaxel), 밀라탁셀 (milataxel), 오르타탁셀 (ortataxel), 테세탁셀 (tesetaxel) 및 Ojima *et al.*, Expert Opin Ther Pat. 2016: 26(1): 1-20에 기술된 기타 물질 등이 있으며, 이 문헌의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 통합된다.
- [0019] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 암종 세포에서 상피에서 간엽으로의 이행을 저해하는 것들 중에서 선택된다.
- [0020] 본 발명의 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 예를 들어 인간 클루스테린의 β -서브유닛의 C-말단 영역에 결합할 수 있는 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다.
- [0021] 일부 구현예에서, 본 발명의 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 예를 들어 인간 클루스테린의 β -서브유닛의 C-말단 영역의 아미노산들 421 및 443 또는 아미노산들 421 및 443에 포함된 에피토프에 결합할 수 있는 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다.
- [0022] 본 발명의 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 예를 들어 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다.
- [0023] 본 발명의 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 예를 들어 서열번호 1 (CDRL1), 서열번호 2 (CDRL2) 및 서열번호 3 (CDRL3)에 기재된 아미노산 서열들을 가진 CDR들을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 4 (CDRH1), 서열번호 5 (CDRH2) 및 서열번호 6 (CDRH3)에 기재된 아미노산 서열들을 가진 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다.
- [0024] 본 발명의 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 예를 들어 서열번호 1 (CDRL1), 서열번호 2 (CDRL2) 및 서열번호 3 (CDRL3)에 기재된 아미노산 서열들을 가진 CDR들을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 7 (CDRH1), 서열번호 8 (CDRH2) 및 서열번호 9 (CDRH3)에 기재된 아미노산 서열들을 가진 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다.
- [0025] 다른 예로, 본 발명의 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역 및 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다.
- [0026] 또 다른 예로, 본 발명의 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 및 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄를 포함한다.

- [0027] 본 발명의 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 대한 다른 예시적인 구현예로는 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역 및 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 경쟁할 수 있는 것을 포함한다.
- [0028] 일부 구현예에서, 본 발명의 병용 요법은 폐암 (예를 들어, 폐 암종)에 걸린 개체를 치료하는데 이용할 수 있다.
- [0029] 보다 구체적으로, 본 발명의 병용 요법은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는데 이용할 수 있다.
- [0030] 일부 구현예에서, 비-소 세포성 폐암은 전이성 비-소 세포성 폐암이다.
- [0031] 일부 구현예에서, 전이성 비-소 세포성 폐암은 III 기 비-소 세포성 폐암이다.
- [0032] 일부 구현예에서, 전이성 비-소 세포성 폐암은 IV 기 비-소 세포성 폐암이다.
- [0033] 일부 구현예에서, 비-소 세포성 폐암은 선암종이다.
- [0034] 일부 구현예에서, 비-소 세포성 폐암은 편평 세포 폐암이다.
- [0035] 일부 구현예에서, 비-소 세포성 폐암은 거대 세포 암종이다.
- [0036] 일부 구현예에서, 비-소 세포성 폐암은 선편평세포 암종이다.
- [0037] 일부 구현예에서, 비-소 세포성 폐암 (예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암)은 KRAS 돌연변이를 가진 것을 특징으로 한다.
- [0038] 이에, 일 측면에서, 병용 요법은 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는데 이용하기 위해 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 탁산을 포함하며, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기술된 바와 같다.
- [0039] 일부 구현예에서, 본 발명의 병용 요법은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 대해 임상적인 이점을 제공하기 위해 이용할 수 있다.
- [0040] 다른 구현예에서, 본 발명의 병용 요법은 전이성 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하기 위해 이용할 수 있다.
- [0041] 이에, 병용 요법은 예를 들어 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는데 이용하기 위해 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 탁산을 포함하며, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기술된 바와 같다.
- [0042] 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료학적으로 유효한 투여량으로 투여된다.
- [0043] 특정 구현예에서, 병용 요법은 안전한 투여량으로 투여된다.
- [0044] 특정 구현예에서, 병용 요법은 허용가능한 투여량으로 투여된다.
- [0045] 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료학적으로 유효한 투여 일정에 따라 투여된다.
- [0046] 특정 구현예에서, 병용 요법은 허용가능한 투여 일정에 따라 투여된다.
- [0047] 특정 구현예에서, 병용 요법은 안전한 투여 일정에 따라 투여된다.
- [0048] 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료학적으로 유효한 치료 용법에 따라 투여된다.
- [0049] 특정 구현예에서, 병용 요법은 안전한 치료 용법에 따라 투여된다.
- [0050] 특정 구현예에서, 병용 요법은 허용가능한 치료 용법에 따라 투여된다.
- [0051] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화된다.
- [0052] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 정맥내 주입제로서 제형화된다.
- [0053] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 10 mg/mL 농도의 주사 용액으로 제형화된다.

- [0054] 일부 구현예에서, 타산은 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m², 예를 들어, 비-제한적으로, 약 60 mg/m² 내지 100 mg/m², 약 50 mg/m² 내지 80 mg/m², 약 50 mg/m² 내지 75 mg/m², 약 60 mg/m² 내지 75 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된다.
- [0055] 일부 구현예에서, 타산은 도세탁셀이고, 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m², 예를 들어, 비-제한적으로, 약 60 mg/m² 내지 100 mg/m², 약 50 mg/m² 내지 80 mg/m², 약 50 mg/m² 내지 75 mg/m², 약 60 mg/m² 내지 75 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된다.
- [0056] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 정맥내 주입제로서 제형화된다.
- [0057] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 약 10 mg/mL 내지 약 40 mg/mL 농도의 주사 용액으로 제형화된다.
- [0058] 예시적인 구현예에서, 병용 요법은 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는데 이용하기 위해 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하며, 여기서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화되고, 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀은 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된다.
- [0059] 다른 예시적인 구현예에서, 병용 요법은 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는데 이용하기 위해 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하며, 여기서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 12 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화되고, 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀은 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된다.
- [0060] 또 다른 예시적인 구현예에서, 병용 요법은 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는데 이용하기 위해 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하며, 여기서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 12 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화되고, 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀은 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된다.
- [0061] 추가로 예시적인 구현예에서, 병용 요법은 예를 들어 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는데 이용하기 위해 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하며, 여기서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화되고, 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀은 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된다.
- [0062] 다른 예시적인 구현예에서, 병용 요법은 예를 들어 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는데 이용하기 위해 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하며, 여기서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 12 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화되고, 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀은 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된다.
- [0063] 추가로 예시적인 구현예에서, 병용 요법은 예를 들어 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는데 이용하기 위해 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하며, 여기서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 12 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화되고, 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀은 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된다.
- [0064] 추가로 예시적인 구현예에서, 병용 요법은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는데 이용하기 위한 것이고, 여기서 병용 요법은 치료 사이클 2회 이상 동안 적용되고, 각 치료 사이클은 항-클루스테린 항체를 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 주당 1회, 2주당 2회, 3주당 1회, 4주당 1회로 투여하고 타산

을 약 50 mg/m² 내지 100 mg/m²의 용량으로 2주 내지 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하며, 항-클루스테인 항체는 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0065] 다른 추가로 예시적인 구현예에서, 병용 요법은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는데 이용하기 위한 것이고, 여기서 병용 요법은 치료 사이클 2회 이상 동안 적용되고, 각 치료 사이클은 항-클루스테인 항체를 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회, 2주당 2회, 3주당 1회, 4주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하며, 항-클루스테인 항체는 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0066] 또 다른 추가로 예시적인 구현예에서, 병용 요법은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는데 이용하기 위한 것이고, 여기서 병용 요법은 치료 사이클 2회 이상 동안 적용되고, 각 치료 사이클은 항-클루스테인 항체를 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회, 2주당 2회, 3주당 1회, 4주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하며, 항-클루스테인 항체는 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0067] 일부 구현예에서, 임상적인 이점은 RECIST 1.1 지침에 따라 정의된다.

[0068] 일부 구현예에서, 병용 요법은 적어도 6주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 적용된다. 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 6주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 사용된다.

[0069] 일부 구현예에서, 병용 요법은 적어도 12주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 적용된다. 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 12주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 사용된다.

[0070] 일부 구현예에서, 병용 요법은 적어도 18주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 적용된다. 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 18주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 사용된다.

[0071] 일부 구현예에서, 병용 요법은 적어도 24주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 적용된다. 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 24주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 사용된다.

[0072] 일부 구현예에서, 병용 요법은 적어도 30주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 적용된다. 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 30주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 사용된다.

[0073] 일부 구현예에서, 병용 요법은 적어도 36주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 적용된다. 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 36주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 사용된다. 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 42주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 적용된다. 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 42주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 사용된다.

[0074] 일부 구현예에서, 병용 요법은 적어도 48주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 적용된다. 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 48주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 사용된다.

[0075] 일부 구현예에서, 병용 요법은 적어도 54주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 적용된다. 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 54주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 사용된다.

[0076] 일부 구현예에서, 병용 요법은 적어도 60주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 적용된다. 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 60주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 사용된다.

[0077] 일부 구현예에서, 병용 요법은 적어도 66주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 적용된다. 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 66주 동안 임상적인 이점을 제공하기 위해 사용된다.

[0078] 본 발명에 따라, 필요한 개체는 본원에 기술된 바와 같은 개체이다.

[0079] 이에, 본 발명은 병용 요법을 필요한 개체에 실시하는 것을 수반하는 방법을 포함한다.

[0080] 본 발명에 따라, 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 주당 1회로 투여된다.

[0081] 본 발명에 따라, 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2주당 1회로 투여된다.

- [0082] 본 발명에 따라, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 3주당 1회로 투여된다.
- [0083] 본 발명에 따라, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 4주당 1회로 투여된다.
- [0084] 본 발명에 따라, 도세탁셀은 주당 1회로 투여된다.
- [0085] 본 발명에 따라, 도세탁셀은 2주당 1회로 투여된다.
- [0086] 본 발명에 따라, 도세탁셀은 3주당 1회로 투여된다.
- [0087] 본 발명에 따라, 도세탁셀은 4주당 1회로 투여된다.
- [0088] 본원에서, 치료 빈도 (즉, 주당 1회, 2주당 1회, 3주당 1회, 4주당 1회 등)는 엄격하지 않으며, 일부 변형도 허용되는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 의사는 일정 전에 용량을 투여하도록 결정할 수 있거나 또는 수일 이상 복용을 지연하기로 결정할 수 있다. 물론, 치료에 영향을 주지 않으면서 하나 이상의 용량을 생략하는 것도 가능하다.
- [0089] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0090] 일부 구현예에서, 탁산은 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m², 예를 들어, 비-제한적으로, 약 60 mg/m² 내지 약 100 mg/m², 약 50 mg/m² 내지 약 80 mg/m², 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m², 약 60 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여된다.
- [0091] 일부 구현예에서, 탁산은 도세탁셀이고 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m², 예를 들어, 비-제한적으로, 약 60 mg/m² 내지 약 100 mg/m², 약 50 mg/m² 내지 약 80 mg/m², 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m², 약 60 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여된다.
- [0092] 일부 구현예에서, 탁산은 도세탁셀이고, 50 mg/m² 내지 100 mg/m², 예를 들어, 비-제한적으로, 60 mg/m² 내지 100 mg/m², 50 mg/m² 내지 80 mg/m², 50 mg/m² 내지 75 mg/m², 60 mg/m² 내지 75 mg/m²의 용량으로 투여된다.
- [0093] 예시적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 12 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0094] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 12 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 60 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0095] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 9 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0096] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 9 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 60 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0097] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 6 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0098] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 6 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 60 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0099] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 3 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0100] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 3 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 60 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0101] 예시적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 12 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 50 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0102] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 9 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 50 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0103] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 6 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회)

회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 50 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.

- [0104] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 3 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 50 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0105] 예시적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 12 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여된다.
- [0106] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 9 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여된다.
- [0107] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 6 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여된다.
- [0108] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 3 mg/kg의 용량으로 매주 1회 (주당 1회), 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여되고, 도세탁셀은 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여된다.
- [0109] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 도세탁셀은 같은 날 투여할 수 있다.
- [0110] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 도세탁셀은 같은 날 서로 분리해 투여할 수 있다.
- [0111] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 도세탁셀은 주입을 통해 투여할 수 있다.
- [0112] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 도세탁셀 둘다 치료 기간의 전체 코스 동안 투여된다.
- [0113] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 도세탁셀 둘다 각각의 치료 사이클에서 투여된다.
- [0114] 따라서, 본 발명은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 본원에 개시된 병용 요법으로 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0115] 또한, 본 발명은 전이성 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 본원에 개시된 병용 요법으로 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0116] 이에, 특정 측면에서, 본 발명은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 실시하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되고, 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0117] 예시적인 구현예에서, 본 방법은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되고, 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여되는, 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법이다.
- [0118] 예시적인 구현예에서, 본 방법은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되고 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여되는, 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법이다.
- [0119] 구체적인 구현예에서, 본 발명은 항-클루스테린 항체를 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회, 2주당 1회, 3주당 1회 또는 4주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 2-3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 치료 사이클 1회 이상 동안 병용 요법을 실시하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체가 서열번호

호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 필요한 개체에서 비-소 세포성 폐암 (NSCLC)을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0120] 또한, 본 발명은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 본원에 개시된 병용 요법으로 치료해 임상적인 이점을 수득 및/또는 유지하는 방법에 관한 것이다.

[0121] 본 발명은 전이성 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 본원에 개시된 병용 요법으로 치료해 임상적인 이점을 수득 및/또는 유지하는 방법에 관한 것이다.

[0122] 즉, 특정 측면에서, 본 발명은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 실시하여 임상적인 이점을 수득하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되고, 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 대략 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0123] 예시적인 구현예에서, 본 방법은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 투여하여 임상적인 이점을 수득하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되고, 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 대략 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여되는, 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법이다.

[0124] 예시적인 구현예에서, 본 방법은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 투여하여 임상적인 이점을 수득하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되고 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여되는, 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법이다.

[0125] 본 발명은 또한 본원에 개시된 병용 요법으로 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는 방법에 관한 것이다.

[0126] 본 발명은 추가적으로 본원에 개시된 병용 요법으로 전이성 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는 방법에 관한 것이다.

[0127] 임상적인 이점에 대한 예시적인 구현예로는 비-제한적으로 병변 크기 감소, 병변 크기 안정화, 병변의 퇴행, RECIST 1.1 지침에 따른 완전 반응 (CR), RECIST 1.1 지침에 따른 부분 반응 (PR), RECIST 1.1 지침에 따른 안정형 질환 (SD), 암 관련 증상의 개선 및/또는 병변의 대사 활성의 감소 또는 소거 등이 있다.

[0128] 일부 경우에, 크기의 감소 또는 안정화 또는 퇴행이 표적 병변에서 관찰될 수 있다.

[0129] 일부 경우에, 크기의 감소 또는 안정화 또는 퇴행이 비-표적 병변에서 관찰될 수 있다.

[0130] 이에, 특정 측면에서, 본 발명은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되고, 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는 방법을 제공한다.

[0131] 예시적인 구현예에서, 본 방법은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되고, 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여되는, 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에

임상적인 이점을 제공하는 방법이다.

- [0132] 예시적인 구현예에서, 본 방법은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되고 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여되는, 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는 방법이다.
- [0133] 본 발명에 따라, 병용 요법은 임상적인 이점을 달성하기에 충분한 투여량으로 투여된다.
- [0134] 본 발명에 따라, 병용 요법은 임상적인 이점을 달성하기에 충분한 시간 기간 동안 투여된다.
- [0135] 본 발명에 따라, 병용 요법은 임상적인 이점을 달성하기에 충분한 치료 일정에 따라 투여된다.
- [0136] 본 발명에 따라, 병용 요법은 임상적인 이점을 달성하기에 충분한 치료 용법에 따라 투여된다.
- [0137] 예시적인 구현예에서, 병용 요법은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 주당 1회, 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 치료 사이클 1회 이상으로 실시된다. 치료 간격은 병용 요법의 효과를 현저하게 바꾸지 않으면서 변경 가능한 것으로 이해되어야 한다.
- [0138] 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료 사이클 적어도 2회 동안 실시된다.
- [0139] 특정 구현예에서, 병용 요법은 치료 사이클 2회보다 많은 횟수로 실시된다.
- [0140] 본 발명은 또한 병용 요법을 치료 사이클 2회 이상 동안 실시하는 것을 포함하는 치료 방법에서, 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는 방법을 제공하며, 각각의 치료 사이클은 항-클루스테린 항체를 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 주당 1회, 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하고 탁산을 약 50 mg/m² 내지 100 mg/m²의 용량으로 2-3주당 1회로 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체는 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0141] 이에, 다른 측면에서, 본 발명은 병용 요법을 치료 사이클 2회 이상 동안 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에서, 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는 방법을 제공하며, 각각의 치료 사이클은 항-클루스테린 항체를 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회, 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체는 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0142] 이에, 다른 측면에서, 본 발명은 병용 요법을 치료 사이클 2회 이상 동안 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에서, 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는 방법을 제공하며, 각각의 치료 사이클은 항-클루스테린 항체를 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회, 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체는 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0143] 일부 구현예에서, 임상적인 이점은 표적 병변의 퇴행이다.
- [0144] 일부 구현예에서, 임상적인 이점은 표적 병변의 크기 감소이다.
- [0145] 일부 구현예에서, 임상적인 이점은 표적 병변의 크기 안정화이다.
- [0146] 일부 구현예에서, 임상적인 이점은 표적 병변내 종양 세포의 감소이다.
- [0147] 다른 구현예에서, 임상적인 이점은 비-표적 병변의 퇴행이다.
- [0148] 또 다른 구현예에서, 임상적인 이점은 비-표적 병변의 크기 감소이다.
- [0149] 추가적인 구현예에서, 임상적인 이점은 비-표적 병변의 크기 안정화이다.
- [0150] 다른 추가적인 구현예에서, 임상적인 이점은 비-표적 병변내 종양 세포의 수적 감소이다.
- [0151] 일부 구현예에서, 임상적인 이점은 RECIST 1.1 지침에 따라 정의된다.

- [0152] 일부 구현예에서, 임상적인 이점은 예를 들어 삶의 질 (예, 건강 관련 삶의 질) 개선과 같이 정성적일 수 있다.
- [0153] 임상적인 이점은 특정 기간 동안 지속될 수 있는 것으로 본원에서 이해되어야 한다. 임상적인 이점의 지속 기간은 개체에 따라 달라질 수 있다.
- [0154] 본 발명에 따라, 병용 요법은 종양 부담을 낮출 수 있다.
- [0155] 본원에서 종양 부담은 하나 이상의 종양 병변의 크기를 측정함으로써 평가할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 다른 구현예에서, 종양 부담은 고체 생검, 액체 생검, 혈액 샘플, 혈청 샘플, 뇨 샘플 등에서 종양 마커를 평가함으로써 결정할 수 있다. 예를 들어, 종양 부담은 순환성 종양 세포 (CTC)를 검출함으로써 평가한다. 다른 예로, 종양 부담은 순환성 종양 DNA를 검출함으로써 평가한다.
- [0156] 특정 구현예에서, 본 방법은 치료 반응이 처음 검출된 후 적어도 6주 동안 임상적인 이점을 제공한다.
- [0157] 특정 구현예에서, 본 방법은 치료 반응이 처음 검출된 후 적어도 12주 동안 임상적인 이점을 제공한다.
- [0158] 특정 구현예에서, 본 방법은 치료 반응이 처음 검출된 후 적어도 18주 동안 임상적인 이점을 제공한다.
- [0159] 특정 구현예에서, 본 방법은 치료 반응이 처음 검출된 후 적어도 24주 동안 임상적인 이점을 제공한다.
- [0160] 특정 구현예에서, 본 방법은 치료 반응이 처음 검출된 후 적어도 30주 동안 임상적인 이점을 제공한다.
- [0161] 특정 구현예에서, 본 방법은 치료 반응이 처음 검출된 후 적어도 36주 동안 임상적인 이점을 제공한다.
- [0162] 특정 구현예에서, 본 방법은 치료 반응이 처음 검출된 후 적어도 42주 동안 임상적인 이점을 제공한다.
- [0163] 특정 구현예에서, 본 방법은 치료 반응이 처음 검출된 후 적어도 48주 동안 임상적인 이점을 제공한다.
- [0164] 특정 구현예에서, 본 방법은 치료 반응이 처음 검출된 후 적어도 54주 동안 임상적인 이점을 제공한다.
- [0165] 특정 구현예에서, 본 방법은 치료 반응이 처음 검출된 후 적어도 60주 동안 임상적인 이점을 제공한다.
- [0166] 특정 구현예에서, 본 방법은 치료 반응이 처음 검출된 후 적어도 66주 동안 임상적인 이점을 제공한다.
- [0167] 의사가 병용 치료를 처방하면, 개체의 건강과 상태를 모니터링한다. 모니터링은 신체 검사, 삶의 질에 대한 개체 인터뷰, 생물학적 샘플 입수 및/또는 폐암 진행 및/또는 전이의 존재를 포함할 수 있다. 치료는 개체가 임상적인 이점 (정성적 또는 양적)을 경험하는 한 계속된다. 치료는 종양 진행이 관찰되면 중단할 수도 있다.
- [0168] 일부 구현예에서, 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IV 주입제로서 사용된다.
- [0169] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 IV 주입제로서 사용된다.
- [0170] 특정 구현예에서, 병용 요법은 하나 이상의 병변 (표적 병변 및/또는 비-표적 병변)의 종양 미세환경내 면역 세포의 침윤을 촉진할 수 있다.
- [0171] 특정 구현예에서, 병용 요법은 하나 이상의 병변 (표적 병변 및/또는 비-표적 병변)의 종양 미세환경내 림프구의 침윤을 촉진할 수 있다.
- [0172] 특정 구현예에서, 병용 요법은 하나 이상의 병변 (표적 병변 및/또는 비-표적 병변)의 종양 미세환경내 T-세포의 침윤을 촉진할 수 있다.
- [0173] 본 발명에 따라, 본 방법으로 종양 또는 병변을 면역요법에 의한 치료에 더 감수성이 되도록 할 수 있다.
- [0174] 본 발명의 방법은 따라서 본원에 개시된 병용 요법 다음으로 면역요법을 실시하는 단계를 또한 포함할 수 있다.
- [0175] 일부 구현예에서, 면역요법은 세포성 면역요법 (CAR-T, TIL 등)을 포함한다.
- [0176] 일부 구현예에서, 면역요법은 면역 체크포인트 저해제를 포함한다.
- [0177] 이에, 본 발명은 하나 이상의 병변에서 면역 세포의 침윤을 촉진함으로써 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0178] 일 구현예에서, 본 발명은 PD-L1 발현 수준이 낮거나 또는 PD-L1 발현 증거가 없는 하나 이상의 병변에서 면역 세포의 침윤을 촉진함으로써 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0179] 본 발명에 따라, 병변은 병변의 PD-L1 종양 진행 점수 (TPS)가 예를 들어, $\leq 15\%$ 일 경우, PD-L1 발현 수준이

낮은 것으로 특정할 수 있다.

- [0180] 보다 상세하게는, 병변은 병변의 PD-L1 TPS가 예를 들어, < 5%일 경우, PD-L1 발현 수준이 낮은 것으로 특정할 수 있다.
- [0181] 보다 구체적으로, 병변은 병변의 PD-L1 TPS가 예를 들어, $\leq$ 1%일 경우, PD-L1 발현 수준이 낮은 것으로 특정할 수 있다.
- [0182] 보다 더 구체적으로, 병변은 병변의 PD-L1 TPS가 예를 들어, < 1%일 경우, PD-L1 발현 수준이 낮은 것으로 특정할 수 있다.
- [0183] 본 발명에 따라, 병변은 병변의 PD-L1 TPS가 0이거나 또는 PD-L1 발현이 검출 불가할 경우, PD-L1 발현 증거가 없는 것으로 특정할 수 있다.
- [0184] 특정 구현예에서, 병용 요법은 하나 이상의 병변내 종양 세포의 수적 감소를 촉진할 수 있다.
- [0185] 예시적인 구현예에서, 병용 요법으로 병변의 크기 감소가 달성될 수 있다.
- [0186] 본원에서, 병변은 측정하였을 때 이전 측정 또는 베이스라인 측정보다 더 낮은 것으로 확인되면, 크기 감소로 간주하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0187] 일부 예시적인 구현예에서, 병용 요법의 실시로 병변 크기의 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 감소가 달성될 수 있다.
- [0188] 다른 예시적인 구현예에서, 병용 요법으로 병변 크기의 안정화가 달성될 수 있다.
- [0189] 또 다른 예시적인 구현예에서, 병용 요법으로 병변 크기의 20% 미만 증가가 달성될 수 있다. 본원에서, 이전 측정 또는 베이스라인 측정과 비교해 병변 크기의 약 20% 미만의 증가는 병변의 성장 안정화로서 간주되는 것으로 이해하여야 한다.
- [0190] 또 다른 예시적인 구현예에서, 병용 요법으로 병변의 퇴행이 달성될 수 있다. 일부 경우에, 퇴행은 완전할 수 있다. 다른 예로, 퇴행은 부분적일 수 있다.
- [0191] 일부 구현예에서, 병용 요법으로 병변의 크기 안정화가 달성될 수 있다.
- [0192] 일부 경우에, 병변내 종양 세포의 수는 감소하면서 병변의 크기가 증가하거나 또는 안정화된 상태로 유지될 수 있다. 예를 들어, 종양 세포가 섬유증성 조직 및 염증성 세포로 대체될 수도 있으며, 이로써 병변의 크기 감소가 검출된다. 이에, 일부 경우에, 살아있는 종양 세포의 수가 감소할 수 있으며, 면역 세포의 수는 증가하여 가상 진행 (pseudoprogression)이 이루어질 수도 있다.
- [0193] 이와 같이, 다른 예시적인 구현예에서, 병용 요법으로 병변내 종양세포의 수적 감소가 달성될 수 있다.
- [0194] 병변의 크기는 예를 들어, 비-제한적으로 CT 스캔을 비롯한 여러 방법으로 평가할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0195] 추가로 예시적인 구현예에서, 병용 요법으로 병변에서 대사 활성의 감소 또는 소거가 달성될 수 있다. 본원에서, 병변의 대사 활성은 예를 들어, 비-제한적으로, 양전자 방출 단층촬영술 (PET) 스캔 등의 여러 방법으로 평가할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0196] 또한, 본원에서, 병변내 종양 세포의 수적 감소와 더불어 병변 크기의 증가 역시 병변 생장의 안정화로 간주하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0197] 또한, 본원에서, 병변의 (생장과 더불어 또는 성장 없이) 대사 활성의 감소 역시 병변의 성장 안정화로 간주하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0198] 다른 추가로 예시적인 구현예에서, 병용 요법으로 폐암 관련 증상의 개선이 달성될 수 있다.
- [0199] 다른 구현예에서, 병용 요법의 실시로 RECIST 1.1 지침에 따른 완전 반응 (CR)이 달성될 수 있다.
- [0200] 추가적인 구현예에서, 병용 요법의 실시로 RECIST 1.1 지침에 따른 부분 반응 (PR)이 달성될 수 있다.
- [0201] 또 다른 구현예에서, 병용 요법의 실시로 RECIST 1.1 지침에 따른 안정형 질환 (SD)이 달성될 수 있다.
- [0202] 본 발명에 따라, 병용 요법은 임상적인 이점이 관찰되는 한 이용되거나 또는 이용하기 위한 것이다.

- [0203] 본 발명에 따라, 병용 요법은 종양 진행이 관찰될 때까지 이용되거나 또는 이용하기 위한 것이다.
- [0204] 본 발명에 따라, 병용 요법은 통제 불가능한 독성이 발생할 때까지 이용되거나 또는 이용하기 위한 것이다.
- [0205] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 병용 요법의 중단 이후에도 유지할 수 있다.
- [0206] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 임상적인 이점이 발생한 이후에도 유지할 수 있다.
- [0207] 본원에서, 임상적인 이점은 종양 바이오마커를 분석함으로써 입증할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0208] 본 발명에 따라, 병용 요법은 본원에 기술된 바와 같이 개체에 이용하기 위한 것이다.
- [0209] 본 발명에 따라, 개체는 인간 개체이다.
- [0210] 본 발명에 따라, 개체는 성인 (즉, ≥ 18 세)이다.
- [0211] 일부 구현예에서, 개체는 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0212] 일부 구현예에서, 개체는 전이성 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0213] 일부 구현예에서, 개체는 면역 체크포인트 항체를 포함한 치료에 적격이 아니거나 또는 유익할 가능성이 없는, 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0214] 일부 구현예에서, 개체는 면역 체크포인트 항체를 포함한 치료 후 진행된, 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0215] 일부 구현예에서, 개체는 화학요법 후 진행된 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0216] 다른 구현예에서, 개체는 면역 체크포인트 항체 및 화학요법 병용 치료를 이용한 이전 치료에 실패한, 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0217] 다른 구현예에서, 개체는 면역 체크포인트 항체 및 플래티늄-포함 2제 치료 (immune checkpoint antibody and a platinum-containing doublet treatment)를 이용한 이전 치료에 실패한, 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0218] 부가적인 구현예에서, 개체는 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플래티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한, 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0219] 본 발명에 따라, 2제 치료는 동시에 제공될 수 있다.
- [0220] 본 발명에 따라, 2제 치료는 순차적으로 제공될 수 있다.
- [0221] 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-1 면역 체크포인트 항체를 이용한 이전 치료에 실패한, 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0222] 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 면역 체크포인트 항체를 이용한 이전 치료에 실패한, 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0223] 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체를 이용한 이전 치료에 실패한, 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0224] 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-1 면역 체크포인트 항체 및 플래티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한, 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0225] 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플래티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한, 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0226] 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플래티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한, 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0227] 일부 구현예에서, 개체는 이필리무맙 (ipilimumab), 니볼루맙 (Nivolumab), 펌브롤리주맙 (Pembrolizumab), 세미플리맙 (cemiplimab), 아테졸리주맙 (atezolizumab), 아벨루맙 (avelumab) 또는 두르발루맙 (durvalumab)으

로부터 선택되는 면역 체크포인트 항체를 단독으로 이용한 또는 플라티늄-기반의 화학요법과 병용하여 이용한 이전 치료에 실패한, 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.

- [0228] 일부 구현예에서, 개체는 펌프롤리주마를 단독으로 이용한 또는 플라티늄-기반의 화학요법과 병용하여 이용한 이전 치료에 실패한, 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0229] 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)가 $\geq 50\%$ 이거나 또는 $\geq 50\%$ 이도록 선택된다.
- [0230] 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)가 $< 50\%$ 이거나 또는 $< 50\%$ 이도록 선택된다.
- [0231] 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)가 1-49%이거나 또는 1-49%이도록 선택된다.
- [0232] 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)가 $< 1\%$ 이거나 또는 $< 1\%$ 이도록 선택된다.
- [0233] 일부 구현예에서, 개체는 면역 세포의 침윤이 불량한 종양을 가지고 있거나, 가진 것으로 선택된다. 면역 세포 침윤 수준은 훈련된 병리학자 또는 과학자에 의해 결정될 수 있다. 면역 세포 침윤의 수준은 종양 생검에 대한 컴퓨터-기반한 정량화를 이용한 관찰에 의해 결정될 수 있다.
- [0234] 일부 구현예에서, 개체는 EMT 시그니처를 가지거나 또는 EMT 시그니처의 징후를 보이는 하나 이상의 병변을 가지고 있거나 또는 가진 것으로 선택된다. 종양의 EMT 시그니처는 훈련된 병리학자 또는 과학자에 의해 결정될 수 있다. 종양의 EMT 시그니처는 종양 또는 종양 생검에 대한 컴퓨터에 기반한 정량화를 이용해 관찰을 통해 결정될 수 있다.
- [0235] 일부 구현예에서, EMT 시그니처는 하나 이상의 EMT 바이오마커에 의해 분석할 수 있다. 예를 들어, EMT 시그니처는 간엽 마커의 획득 및/또는 EMT 타입 3과 특히 관련있는 상피 마커의 약화와 관련 있을 수 있다 (Zeisber, M. and E. G. Neilson, The Journal of Clin Investig, 119:1429-1437 (2009) 참조).
- [0236] EMT 바이오마커로는 예를 들어, 세포-표면 단백질, 예를 들어, N-카드헤린, OB-카드헤린, $\alpha 5\beta 1$ 인테그린, $\alpha V\beta 6$ 인테그린, 신데칸-1, 세포골격 마커, 예를 들어, FSP1, α -SMA, 비멘틴, B-카드헤린, $\alpha 1(I)$ 콜라겐, $\alpha 1(III)$ 콜라겐, 파이프리노넥틴, 라미닌 5, 전사 인자, 예를 들어, snail1, snail2, ZEB1, CBF-A/KAP-1 복합체, twist, LEF-1, Ets-1, FOXC2, gooseoid, 및 microRNA, 예를 들어, miR10b, miR-21 (획득 마커), E-카드헤린, ZO-1, 시토헤라틴, $\alpha 1(IV)$ 콜라겐, 라미닌-1 (약화된 마커)를 포함한다 (Zeisber, M. and E. G. Neilson, The Journal of Clin Investig, 119:1429-1437 (2009) 참조).
- [0237] 본 발명에 따라, 필요한 개체는 클루스테인을 발현하거나 또는 분비하는 종양을 갖는다.
- [0238] 일부 구현예에서, 개체는 III 기 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0239] 일부 구현예에서, 개체는 IV 기 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0240] 일부 구현예에서, 개체는 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 도세탁셀 이외의 다른 동시적인 항암 치료를 받지 않는다.
- [0241] 일부 구현예에서, 개체는 면역 억제되거나 또는 면역 억제된 것으로 선택된다.
- [0242] 본 발명에 따라, 개체는 치료하기 전 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 이내에 면역억제 약물을 받았거나 또는 받지 않은 것으로 선택된다.
- [0243] 일부 구현예에서, 개체는 치료하기 전 7일 이내에 면역억제 약물을 받았거나 또는 받지 않은 것으로 선택된다.
- [0244] 본 발명에 따라, 개체는 도세탁셀을 이용한 이전 치료를 받았거나 또는 받지 않은 것으로 선택된다.
- [0245] 본 발명의 방법은 필요한 개체에 치료 사이클을 1회 이상 실시하는 것을 포함한다.
- [0246] 일부 구현예에서, 본 방법은 필요한 개체에 일차 치료 사이클 (initial cycle of treatment) 하나 이상과 후속적인 치료 사이클 (subsequent cycle of treatment) 하나 이상을 실시하는 것을 포함한다. 일차 치료 사이클(들) 및 후속적인 치료 사이클(들)은 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 예를 들어, 일차 치료 사이클(들)은 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 소정의 용량으로 포함할 수 있으며, 후속적인 치료 사이클(들)은 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 다른 용량으로 포함할 수 있다. 다른 예로, 일차 치료 사이클(들)은 도세탁셀을 소정량으로 포함하고, 후속적인 치료 사이클(들)은 도세탁셀을 다른 용량으로 포함할 수 있다. 또 다른 예로, 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 도세탁셀 간의 시간 간격은 일차 치료 사이클(들) 및 후속적인 치료 사이클(들)에서 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 일차 치료 사이클은 항-

클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 용량 하나 이상으로, 도세탁셀과 같은 탁산을 용량 하나 이상으로 포함한다. 예시적인 구현예에서, 일차 치료 사이클은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 용량 2개와 도세탁셀과 같은 탁산 용량 1개를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 일차 치료 사이클은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 용량 3개와 도세탁셀과 같은 탁산 용량 1개를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 일차 치료 사이클은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 용량 4개와 도세탁셀과 같은 탁산 용량 1개를 포함한다.

[0247] 일부 구현예에서, 후속적인 치료 사이클은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 용량 하나 이상으로, 도세탁셀과 같은 탁산을 용량 하나 이상으로 포함한다. 예시적인 구현예에서, 후속적인 치료 사이클은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 용량 2개와 도세탁셀과 같은 탁산 용량 1개를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 후속적인 치료 사이클은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 용량 3개와 도세탁셀과 같은 탁산 용량 1개를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 후속적인 치료 사이클은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 용량 4개와 도세탁셀과 같은 탁산 용량 1개를 포함한다.

[0248] 일부 구현예에서, 일차 치료 사이클 및 후속적인 치료 사이클은 각각 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 용량 1개 이상과 도세탁셀 용량 1개 이상을 포함한다.

[0249] 일부 구현예에서, 하나의 치료 사이클 (일차 치료 사이클 및/또는 후속적인 치료 사이클)은 대략 21일이다. 다른 구현예에서, 하나의 치료 사이클은 21일 초과이고, 예를 들어, 대략 1개월 이상 (예를 들어, 대략 28-31일)이다. 다른 구현예에서, 하나의 치료 사이클은 21일 미만이고, 예를 들어, 대략 2주 (예를 들어, 대략 13-16일)이다.

[0250] 본 발명에 따라, 개체는 하나 이상의 치료 사이클 동안 치료받는다.

[0251] 일부 구현예에서, 하나의 치료 사이클은 대략 21일간 지속할 수 있으며, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 (대략적으로) 3주 간격으로 1회 투여하고 도세탁셀을 (대략적으로) 3주당 1회로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이 경우에, 즉 하나의 치료 사이클은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 용량 1개와 도세탁셀 용량 1개를 (대략적으로) 21일마다 투여하는 것을 포함한다.

[0252] 일부 구현예에서, 하나의 치료 사이클은 대략 14일간 지속할 수 있으며, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 (대략적으로) 2주 간격으로 1회 투여하고 도세탁셀을 (대략적으로) 2주당 1회로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이 경우에, 즉 하나의 치료 사이클은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 용량 1개와 도세탁셀 용량 1개를 (대략적으로) 14일마다 투여하는 것을 포함한다.

[0253] 일부 구현예에서, 하나의 치료 사이클은 대략 1개월간 지속할 수 있으며, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 (대략적으로) 1달 간격으로 1회 투여하고 도세탁셀을 (대략적으로) 매달 1회로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이 경우에, 즉 하나의 치료 사이클은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 용량 1개와 도세탁셀 용량 1개를 (대략적으로) 1개월마다 투여하는 것을 포함한다.

[0254] 이들 2종의 약물을 동일한 투여 간격으로 이용하는 것이 더 편리하며, 같은 날 2종의 약물을 투여할 수 있으므로 이를 준수하는데 유리할 수 있다.

[0255] 일부 구현예에서, 하나의 치료 사이클은 대략 21일이고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 매주 1회 투여 및 도세탁셀의 3주당 1회 투여로 구성된다.

[0256] 일부 구현예에서, 일차 치료 사이클 및/또는 후속적인 치료 사이클은 각각 독립적으로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 주당 1회, 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m² 내지 100 mg/m²의 용량으로 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0257] 예시적인 구현예에서, 본 방법은 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하고 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 매주, 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하는 것을 포함한다.

[0258] 다른 예시적인 구현예에서, 본 방법은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함한다.

[0259] 또 다른 예시적인 구현예에서, 본 방법은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함한다.

- [0260] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 필요한 개체에 하기를 투여하는 것을 포함할 수 있다:
- [0261] a) 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m² 내지 100 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 일차 치료 사이클 하나 이상; 및
- [0262] b) 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m² 내지 100 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 후속적인 치료 사이클 하나 이상.
- [0263] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 필요한 개체에 하기를 투여하는 것을 포함할 수 있다:
- [0264] a) 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 일차 치료 사이클 하나 이상; 및
- [0265] b) 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 후속적인 치료 사이클 하나 이상.
- [0266] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 필요한 개체에 하기를 투여하는 것을 포함할 수 있다:
- [0267] a) 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 일차 치료 사이클 하나 이상; 및
- [0268] b) 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 후속적인 치료 사이클 하나 이상.
- [0269] 예시적인 구현예에서, 본 방법은 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하고 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 주당 1회, 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하는 것을 포함한다.
- [0270] 다른 예시적인 구현예에서, 본 방법은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함한다.
- [0271] 또 다른 예시적인 구현예에서, 본 방법은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 2주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함한다.
- [0272] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 필요한 개체에 하기를 투여하는 것을 포함할 수 있다:
- [0273] a) 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 일차 치료 사이클 하나 이상; 및
- [0274] b) 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 2주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 후속적인 치료 사이클 하나 이상.
- [0275] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 필요한 개체에 하기를 투여하는 것을 포함할 수 있다:
- [0276] a) 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 일차 치료 사이클 하나 이상; 및
- [0277] b) 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 2주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 후속적인 치료 사이클 하나 이상.
- [0278] 예시적인 구현예에서, 개체는 치료 사이클 하나 이상 동안 치료받는다. 예시적인 구현예에서, 개체는 하나 이상의 일차 치료 사이클 및 하나 이상의 후속적인 치료 사이클 동안 치료받는다.
- [0279] 다른 예시적인 구현예에서, 개체는 치료 사이클 2회 이상 동안 치료받는다. 예시적인 구현예에서, 개체는 일차 치료 사이클 2회 이상 동안 치료받는다. 예시적인 구현예에서, 개체는 일차 치료 사이클 1회 이상 및 후속적인 치료 사이클 2회 이상 동안 치료받는다. 예시적인 구현예에서, 개체는 일차 치료 사이클 2회 이상 및 후속적인 치료 사이클 2회 이상 동안 치료받는다. 예시적인 구현예에서, 개체는 일차 치료 사이클 2회 이상 및 후속적인 치료 사이클 2회보다 더 많은 횟수 동안 치료받는다. 예시적인 구현예에서, 개체는 일차 치료 사이클 2회보다 더 많은 횟수 동안 그리고 후속

적인 치료 사이클 2회보다 더 많은 횟수 동안 치료한다.

- [0280] 부가적인 예시 구현예에서, 개체는 치료 사이클 3회 이상 동안 치료받는다. 예시적인 구현예에서, 개체는 일차 치료 사이클 3회 이상 동안 치료받는다. 예시적인 구현예에서, 개체는 후속적인 치료 사이클 3회 이상 동안 치료받는다. 예시적인 구현예에서, 개체는 일차 치료 사이클 3회 이상 및 후속적인 치료 사이클 3회 이상 동안 치료받는다. 예시적인 구현예에서, 개체는 일차 치료 사이클 3회 이상 및 후속적인 치료 사이클 3회보다 더 많은 횟수 동안 치료한다.
- [0281] 또 다른 부가적인 예시 구현예에서, 개체는 치료 사이클 4회 이상 동안 치료받는다. 예시적인 구현예에서, 개체는 일차 치료 사이클 4회 이상 동안 치료받는다. 예시적인 구현예에서, 개체는 후속적인 치료 사이클 4회 이상 동안 치료받는다. 예시적인 구현예에서, 개체는 일차 치료 사이클 4회 이상 및 후속적인 치료 사이클 4회 이상 동안 치료받는다. 예시적인 구현예에서, 개체는 일차 치료 사이클 4회 이상 및 후속적인 치료 사이클 4회보다 더 많은 횟수 동안 치료한다.
- [0282] 다른 예시적인 구현예에서, 개체는 치료 사이클 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 10회 이상, 11회 이상, 12회 이상, 13회 이상, 14회 이상, 15회 이상, 16회 이상, 17회 이상, 18회 이상, 19회 이상, 20회 이상으로 치료받거나 또는 제공받는다. 또 다른 예시적인 구현예에서, 개체는 일차 치료 사이클 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 10회 이상, 11회 이상, 12회 이상, 13회 이상, 14회 이상, 15회 이상, 16회 이상, 17회 이상, 18회 이상, 19회 이상, 20회 이상으로 치료받거나 또는 제공받는다. 다른 추가적으로 예시적인 구현예에서, 개체는 일차 치료 사이클 및/또는 후속적인 치료 사이클 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 10회 이상, 11회 이상, 12회 이상, 13회 이상, 14회 이상, 15회 이상, 16회 이상, 17회 이상, 18회 이상, 19회 이상, 20회 이상으로 치료받거나 또는 제공받는다. 일부 구현예에서, 치료 사이클들은 연속적이다.
- [0283] 일부 구현예에서, 치료 사이클들은 중단되지 않는다.
- [0284] 일부 구현예에서, 치료 사이클들은 중단된다.
- [0285] 일부 구현예에서, 치료 사이클들은 소정의 기간 동안 (1일에서 수주 내지 수개월 범위) 중단된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 치료 사이클이 중단된다. 다른 구현예에서, 치료 사이클 2회 이상이 중단된다. 다른 구현예에서, 치료는 의사 또는 임상사의 의해 정해진 일정 기간 이후에 중단된다.
- [0286] 본 발명에 따라 병용 요법은 2회 이상의 연속 사이클 동안 실시된다.
- [0287] 본 발명에 따라 병용 요법은 3회 이상의 연속 사이클 동안 실시된다.
- [0288] 본 발명에 따라 병용 요법은 4회 이상의 연속 사이클 동안 실시된다.
- [0289] 본 발명에 따라 병용 요법은 5회 이상의 연속 사이클 동안 실시된다.
- [0290] 본 발명에 따라 병용 요법은 6회 이상의 연속 사이클 동안 실시된다.
- [0291] 본 발명에 따라 병용 요법은 7회 이상의 연속 사이클 동안 실시된다.
- [0292] 본 발명에 따라 병용 요법은 8회 이상의 연속 사이클 동안 실시된다.
- [0293] 본 발명에 따라 병용 요법은 9회 이상의 연속 사이클 동안 실시된다.
- [0294] 본 발명에 따라 병용 요법은 10회 이상의 연속 사이클 동안 실시된다.
- [0295] 본 발명에 따라 병용 요법은 11회 이상의 연속 사이클 동안 실시된다.
- [0296] 본 발명에 따라 병용 요법은 12회 이상의 연속 사이클 동안 실시된다.
- [0297] 일부 구현예에서, 임상적인 이점이 치료 사이클 2회 이후에 관찰 또는 측정될 수 있다.
- [0298] 일부 구현예에서, 임상적인 이점이 치료 사이클 3회 이후에 관찰 또는 측정될 수 있다.
- [0299] 일부 구현예에서, 임상적인 이점이 치료 사이클 4회 이후에 관찰 또는 측정될 수 있다.
- [0300] 일부 구현예에서, 임상적인 이점이 치료 사이클 5회 이후에 관찰 또는 측정될 수 있다.
- [0301] 일부 구현예에서, 임상적인 이점이 치료 사이클 5회를 초과한 횟수 이후에 관찰 또는 측정될 수 있다.

- [0302] 일부 구현예에서, 병용 요법은 임상적인 이점이 관찰 또는 측정되는 한 실시한다.
- [0303] 일부 구현예에서, 병용 요법은 종양이 진행될 때까지 실시한다.
- [0304] 일부 구현예에서, 병용 요법은 통제 불가능한 독성이 발생할 때까지 실시한다.
- [0305] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 임상적인 이점이 나타난 이후에 유지한다.
- [0306] 또한, 본 발명은 병용 요법에 이용하기 위한 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 용량 하나 이상을 포함하는 용기 하나 이상; 도세탁셀과 같은 탁산 용량 하나 이상을 포함하는 용기 하나 이상; 및 본원에 기술된 바와 같이 개체를 치료하기 위한 지침을 포함하는 패키지 인서트 (package insert)를 포함하는, 키트를 제공한다.
- [0307] 일부 구현예에서, 패키지 인서는 병용 요법이 NSCLC 또는 전이성 NSCLC를 앓고 있는 개체에 대한 치료용으로 의도된 것임을 기술한다.

도면의 간단한 설명

- [0308] **도 1:** 치료 중인 환자의 수명 동안, RECIST 1.1에 따른 최상의 반응으로서 표적 병변의 감소 %를 나타낸 표 (PT; 환자, BR; 최상의 반응, PD-L1; PD-L1 종양 비율 점수, PR; 부분 반응, SD; 안정형 질환, PD; 진행성 질환, AE; 이상 사례).
- 도 2:** 조사 중인 환자 2명의 생검에 대한 치료 전 (a 및 c) 및 치료 중 (b 및 d) 조직학적 분석. 종양 단편을 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하였다.
- 본 발명의 추가적인 범위, 활용 가능성 및 이점들이 아래 제시된 비-제한적인 상세한 설명으로부터 명확해질 것이다. 그러나, 이러한 상세한 설명이 본 발명의 예시적인 구현예를 기술하지만, 첨부된 도면을 참조하여 단순 예로서 제공되는 것에 불과한 것으로 이해하여야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0309] 정의
- [0310] 달리 언급되지 않은 한, 이량체 형성 도메인 (dimerization domain)에 대해 언급된 아미노산 번호 지정은 EU 번호 지정 시스템에 따른다.
- [0311] 구현예를 기술하는 맥락에서 (특히 청구항 맥락에서) 용어 관사 ("a" 및 "an" 및 "the") 및 비슷한 표현은 본원에서 달리 나타내지 않거나 또는 문맥상 명확하게 상충하지 않은 한 단수 및 복수의 지칭을 모두 망라하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0312] 구체적으로 언급되지 않거나 또는 문맥에서 명백하지 않은 한, 본원에 사용된 바와 같이 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해되고, "또는"과 "및"을 모두 망라한다.
- [0313] 본원에 사용된 경우 용어 "및/또는"은 명시된 특징 또는 구성요소들 각각이 서로 각각 또는 서로 같이 구체적으로 기술하는 것으로 간주되어야 한다.
- [0314] 용어 "포함하는", "가지는", "비롯하여" 및 "함유하는"은 달리 명시하지 않은 한 제한을 두지 않는 표현 (즉, "포함하지만, 이로 제한되지 않는"의 의미)으로 해석되어야 한다. 용어 "로 구성되는"은 제한적인 의미로 해석되어야 한다.
- [0315] 용어 "개체"는 비-제한적으로 비-소 세포성 폐암, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 폐암에 걸린 인간 또는 임의의 비-인간 동물 (예, 마우스, 랫, 토끼, 개, 고양이, 소, 양, 말 또는 영장류) 및/또는 III 기 내지 IV 기의 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 지칭한다. 용어 "개체"는 본원에서 "개인" 또는 "환자"와 상호 호환적으로 사용된다.
- [0316] 용어 "항체"는 가장 광의적인 의미로 사용되고, 특정 항원에 결합하는 모든 번역글로불린, 단일클론 항체, 다클론 항체, 2가 항체, 1가 항체, 2중 특이성 항체, 다중 특이성 (다중-특이적인) 항체, 통례적인 항체, 싱글 도메인 항체, 단쇄 항체, 중쇄 단독 항체, 나노바디, 전장 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 및 요망하는 항원 결합 활성을 나타내는 임의의 항원 결합 단편을 비롯하여, 다양한 항체 형식과 구조를 망라한다. 항체는 자연 생성

(네이티브)일 수 있거나 또는 제조합 기법의 결과물일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "통상적인 항체"는 자연 생성 인간 항체와 동일한 형식을 가진다. 본원에서, 통상적인 항체의 서열은 비-인간 동물 항체 또는 인간 항체로부터 일부 및/또는 완전히 유래할 수 있으며, 따라서 비-제한적으로 단일클론, 키메라, 인간 및 인간화 항체를 망라한다.

- [0317] 본 개시내용의 목적상 용어 "치료한다" 또는 "치료"는 개체에 치료 (예, 본원에 개시된 병용 요법)를 제공하는 행위를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료한다" 또는 "치료"는 특정 질환, 장애 및/또는 병태의 한가지 이상의 증상 및/또는 특징에 대한 부분적인 또는 완전한 개선, 완화, 경감, 저해, 예방, 발병 지연, 중증도 감소, 발병 감소, 안정화 및/또는 관리를 위해, 및/또는 RECIST 1.1 지침에 따라 정의되는 바와 같이 임상적인 이점을 수득 또는 유지하기 위해 이용되는 모든 방법을 지칭한다. 치료는 특정 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있지만 치료를 받았음에도 불구하고 전혀 효과가 없는 일부 개체에서 유효할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0318] 용어 "치료학적으로 유효한"은 일부 개체들에서 특정한 질환, 장애 및/또는 병태의 한가지 이상의 증상 및/또는 특징에 대한 부분적인 또는 완전한 개선, 완화, 경감, 저해, 예방, 발병 지연, 중증도 감소, 발병 감소, 안정화 및/또는 관리 개선을 달성하거나, 및/또는 RECIST 1.1 지침에 따라 정의되는 바와 같이 임상적인 이점을 달성하게 하는 치료를 지칭한다.
- [0319] 용어 "EMT 시그니처"는 본원에 사용된 바와 같이 세포 수준에서 관찰가능하거나 및/또는 유전자 수준 또는 단백질 수준에서 관찰가능하거나 또는 측정가능한 상피 표현형의 상실 및/또는 간엽 표현형의 획득을 의미하는 변화를 지칭한다.
- [0320] 주어진 값에 대한 용어 "약" 또는 "대략"은 그 값에 편차를 감안하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 일반적으로 주어진 값 또는 범위에 대한 $\pm 20\%$ 이내, $\pm 10\%$ 이내, $\pm 5\%$ 이내, $\pm 4\%$ 이내, $\pm 3\%$ 이내, $\pm 2\%$ 이내 또는 $\pm 1\%$ 이내의 범위를 의미할 것이다.
- [0321] 표현 "치료 기간의 전체 코스에 걸쳐"는 항-클루스테린 항체 또는 항원 결합 단편 및 도세탁셀 둘다 각 치료 주기에 투여되는 것을 의미한다.
- [0322] 용어 "기본적으로"는 행위가 대부분의 시간 동안 수행되거나 또는 상태가 대부분의 시간 동안 이루어지는 것을 특정하기 위해 사용된다. 예를 들어, 표현 "기본적으로 치료 기간의 전체 코스에 걸쳐"는 항-클루스테린 항체 또는 항원 결합 단편 및 도세탁셀 둘다 각 치료 사이클에서 전체 치료 기간 내내 투여되는 것을 의미하지만, 때때로 항-클루스테린 항체 또는 항원 결합 단편 또는 도세탁셀 중 어느 하나의 투여 또는 각각의 투여가 의도적으로 또는 비-의도적으로 생략될 수도 있다.
- [0323] 개체와 관련한 용어 "기능성 면역 시스템"은 개체의 면역 시스템이 기본적으로 암 또는 약물에 의해 영향을 받지 않거나 또는 개체가 면역 적격이거나 또는 개체가 면역억제되지 않은 것을 의미한다.
- [0324] 표현 "면역 체크포인트 항체를 포함하는 치료"는 면역 체크포인트 항체를 단일요법으로 또는 병용 요법으로 이용한 치료를 의미한다.
- [0325] 표현 "적절한 장기 및 면역 기능"은 표 1에 제시된 하나 이상의 매개변수를 지칭한다.
- [0326] 병용 요법, 방법, 용도, 투여량, 용법 및 일정들에 대한 예시적인 구현예
- [0327] 본 발명은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 탄산을 포함하는 병용 요법을 제공한다.
- [0328] 보다 상세하게는, 본 발명은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 제공한다.
- [0329] 본 발명은 폐암 (예를 들어, 폐 암종)에 걸린 개체를 본원에 개시된 병용 요법으로 치료하는 방법을 제공한다.
- [0330] 보다 상세하게는, 본 발명은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 본원에 개시된 병용 요법으로 치료하는 방법을 제공한다.
- [0331] 보다 구체적으로, 본 발명은 전이성 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 본원에 개시된 병용 요법으로 치료하는 방법을 제공한다.
- [0332] 또한, 본 발명은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 본원에 개시된 병용 요법으로 치료해 임상적인 이점을 수득하는 방법에 관한 것이다.

- [0333] 본원은 추가적으로 전이성 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 본원에 개시된 병용 요법으로 치료해 임상적인 이점을 수득하는 방법에 관한 것이다.
- [0334] 또한, 본 발명은 본원에 개시된 병용 요법을 이용해 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는 방법에 관한 것이다.
- [0335] 본원은 추가적으로 본원에 개시된 병용 요법을 이용해 전이성 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는 방법에 관한 것이다.
- [0336] 일부 구현예에서, 본 방법은 임상적인 이점을 달성하기에 충분한 투여량으로 병용 요법을 실시하는 것을 포함할 수 있다.
- [0337] 일부 구현예에서, 본 방법은 임상적인 이점을 달성하기에 충분한 시간 기간 동안 병용 요법을 실시하는 것을 포함할 수 있다.
- [0338] 일부 구현예에서, 본 방법은 임상적인 이점을 달성하기에 충분한 치료 일정에 따라 병용 요법을 실시하는 것을 포함할 수 있다.
- [0339] 일부 구현예에서, 본 방법은 임상적인 이점을 달성하기에 충분한 치료 요법에 따라 병용 요법을 실시하는 것을 포함할 수 있다.
- [0340] 이에, 특정 측면에서, 본 발명의 방법은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 탄산을 포함하는 병용 요법을 실시하는 것을 포함한다.
- [0341] 다른 측면에서, 본 발명의 방법은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 실시하는 것을 포함한다.
- [0342] 본 발명에 따라, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 치료학적 유효 용량으로 투여된다.
- [0343] 본 발명에 따라, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 안전한 용량으로 투여된다.
- [0344] 본 발명에 따라, 도세탁셀은 치료학적으로 유효한 용량으로 투여된다.
- [0345] 본 발명에 따라, 도세탁셀은 안전한 용량으로 투여된다.
- [0346] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 화학요법에 의해 유도되는 종양의 면역원성 조절 (immunogenic modulation)을 허용하기에 충분한 용량으로 투여된다.
- [0347] 본 발명에 따라, 도세탁셀은 화학요법에 의해 유도되는 종양의 면역원성 조절을 허용하기에 투여 간격으로 투여된다.
- [0348] 일부 구현예에서, 본 방법은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 그리고 도세탁셀을 약 60 mg/m² 내지 100 mg/m²의 용량으로 포함하는 병용 요법을 실시하는 것을 포함한다..
- [0349] 본 발명에 따라, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예를 들어, 약 4 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 18 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 17 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 16 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 14 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 13 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 12 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 18 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 17 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 16 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 14 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 13 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 12 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 18 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 17 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 16 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 14 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 13 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 12 mg/kg, 약 9 mg/kg 내지 약 18 mg/kg, 약 9 mg/kg 내지 약 17 mg/kg, 약 9 mg/kg 내지 약 16 mg/kg, 약 9 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 9 mg/kg 내지 약 14 mg/kg, 약 9 mg/kg 내지 약 13 mg/kg, 약 9 mg/kg 내지 약 12 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 18 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 17 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 16 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 14 mg/kg, 약 10mg/kg 내지 약 13 mg/kg 또는 약 10 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0350] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 3.0 mg/kg의 용량으로 투여된다.

- [illegible]

/m² 내지 약 95 mg/m², 약 60 mg/m² 내지 약 90 mg/m², 약 60 mg/m² 내지 약 85 mg/m², 약 60 mg/m² 내지 약 80 mg/m², 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m², 약 60 mg/m² 내지 약 75 mg/m², 약 75 mg/m² 내지 약 95 mg/m², 약 75 mg/m² 내지 약 90 mg/m², 약 75 mg/m² 내지 약 85 mg/m², 약 75 mg/m² 내지 약 80 mg/m², 약 70 mg/m² 내지 약 95 mg/m², 약 70 mg/m² 내지 약 90 mg/m², 약 70 mg/m² 내지 약 85 mg/m², 약 70 mg/m² 내지 약 80 mg/m² 또는 약 70 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여된다.

[0387] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 대략 50 mg/m²의 용량으로 투여된다.

[0388] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 대략 60 mg/m²의 용량으로 투여된다.

[0389] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 대략 65 mg/m²의 용량으로 투여된다.

[0390] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 대략 70 mg/m²의 용량으로 투여된다.

[0391] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 대략 75 mg/m²의 용량으로 투여된다.

[0392] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 대략 80 mg/m²의 용량으로 투여된다.

[0393] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 대략 85 mg/m²의 용량으로 투여된다.

[0394] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 대략 90 mg/m²의 용량으로 투여된다.

[0395] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 대략 95 mg/m²의 용량으로 투여된다.

[0396] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 대략 100 mg/m²의 용량으로 투여된다.

[0397] 본 발명의 방법에 대한 예시적인 구현예는 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되고, 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법이다.

[0398] 본 발명의 방법에 대한 다른 예시적인 구현예는 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되고, 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여되는, 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법이다.

[0399] 본 발명의 방법에 대한 다른 예시적인 구현예는 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되고 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여되는, 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법이다.

[0400] 본 발명의 방법에 대한 또 다른 예시적인 구현예는 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 투여하여 임상적인 이점을 획득하는 것을 포함하고, 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되고, 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법이다.

[0401] 본 발명의 방법에 대한 추가적인 예시적인 구현예는 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 투여하여 임상적인 이점을 획득하는 것을 포함하고, 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되고, 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여되는, 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법이다.

- [0402] 본 발명의 방법에 대한 또한 추가적인 예시적인 구현에는 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 투여하여 임상적인 이점을 수득하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되고 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여되는, 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법이다.
- [0403] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 매주 1회로 투여된다.
- [0404] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 매주 2회로 투여된다.
- [0405] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 2주당 1회로 투여된다.
- [0406] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 3주당 1회로 투여된다.
- [0407] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 4주당 1회로 투여된다.
- [0408] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 매주 투여된다.
- [0409] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 2주 간격으로 투여된다.
- [0410] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 3주 간격으로 투여된다.
- [0411] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 4주 간격으로 투여된다.
- [0412] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 주당 1회로 투여된다.
- [0413] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 2주당 1회로 투여된다.
- [0414] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 3주당 1회로 투여된다.
- [0415] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 4주당 1회로 투여된다.
- [0416] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 5주당 1회로 투여된다.
- [0417] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 6주당 1회로 투여된다.
- [0418] 일부 구현예에서, 치료 사이클은 개체에 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 둘다 제공한 후 약 7일의 기간 후 완료한 것으로 간주한다.
- [0419] 일부 예시적인 구현예에서, 치료 사이클 하나는 대략 7일이다.
- [0420] 일부 예시적인 구현예에서, 기본적으로 모든 치료 사이클들이 대략 7일이다.
- [0421] 일부 예시적인 구현예에서, 각각의 치료 사이클은 대략 7일이다.
- [0422] 본 발명에 따라, 개체는 따라서 치료 사이클을 7일마다 제공받을 수 있다.
- [0423] 일부 예시적인 구현예에서, 치료 사이클 하나는 대략 14일이다.
- [0424] 일부 예시적인 구현예에서, 기본적으로 모든 치료 사이클들이 대략 14일이다.
- [0425] 일부 예시적인 구현예에서, 각각의 치료 사이클은 대략 14일이다.
- [0426] 본 발명에 따라, 개체는 따라서 치료 사이클을 14일마다 제공받을 수 있다.
- [0427] 일부 예시적인 구현예에서, 치료 사이클 하나는 대략 21일이다.
- [0428] 일부 예시적인 구현예에서, 기본적으로 모든 치료 사이클들이 대략 21일이다.
- [0429] 일부 예시적인 구현예에서, 각각의 치료 사이클은 대략 21일이다.
- [0430] 본 발명에 따라, 개체는 따라서 치료 사이클을 21일마다 제공받을 수 있다.
- [0431] 일부 예시적인 구현예에서, 치료 사이클 하나는 대략 28일이다.
- [0432] 일부 예시적인 구현예에서, 기본적으로 모든 치료 사이클들이 대략 28일이다.

- [0433] 일부 예시적인 구현예에서, 각각의 치료 사이클은 대략 28일이다.
- [0434] 본 발명에 따라, 개체는 따라서 치료 사이클을 28일마다 제공받을 수 있다.
- [0435] 예시적인 구현예에서, 병용 요법은 1일, 8일 및 15일에 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 1일에 도세탁셀의 투여를 포함하는, 치료 사이클 하나 이상으로 수행된다.
- [0436] 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀의 투여 간격은 병용 요법의 효과를 유의하게 변경하지 않으면서 바꿀 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0437] 예를 들어, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 1일, 7일 및 14일에 투여할 수 있으며, 도세탁셀은 1일에 투여할 수 있다.
- [0438] 다른 예로, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 1일, 7일 및 16일에 투여할 수 있으며, 도세탁셀은 1일에 투여할 수 있다.
- [0439] 또 다른 예로, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 1일, 8일 및 16일에 투여할 수 있으며, 도세탁셀은 1일에 투여할 수 있다.
- [0440] 예시적인 구현예에서, 하나의 치료 사이클은 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주 간격으로 도세탁셀의 투여로 구성된다.
- [0441] 예시적인 구현예에서, 하나의 치료 사이클은 2주 간격으로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 2주 간격으로 도세탁셀의 투여로 구성된다.
- [0442] 예시적인 구현예에서, 하나의 치료 사이클은 2주 간격으로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주 간격으로 도세탁셀의 투여로 구성된다.
- [0443] 예시적인 구현예에서, 하나의 치료 사이클은 3주 간격으로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주 간격으로 도세탁셀의 투여로 구성된다.
- [0444] 예시적인 구현예에서, 하나의 치료 사이클은 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 매달 도세탁셀의 투여로 구성된다.
- [0445] 예시적인 구현예에서, 하나의 치료 사이클은 2주 간격으로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 매달 도세탁셀의 투여로 구성된다.
- [0446] 예시적인 구현예에서, 하나의 치료 사이클은 매달 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 매달 도세탁셀의 투여로 구성된다.
- [0447] 예시적인 구현예에서, 하나의 치료 사이클은 2개월 간격으로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 2개월 간격으로 도세탁셀의 투여로 구성된다.
- [0448] 예시적인 구현예에서, 하나의 치료 사이클은 3개월 간격으로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3개월 간격으로 도세탁셀의 투여로 구성된다.
- [0449] 일부 구현예에서, 본 방법은 대략 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg 용량의 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 대략 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m² 용량의 도세탁셀을 포함하는 병용 요법을 2-3주마다 실시하는 것을 포함한다.
- [0450] 예시적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 12 mg/kg의 용량으로 투여되고, 도세탁셀은 대략 75 mg/m²의 용량으로 3주 간격으로 투여된다.
- [0451] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 12 mg/kg의 용량으로 투여되고, 도세탁셀은 대략 60 mg/m²의 용량으로 3주 간격으로 투여된다.
- [0452] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 12 mg/kg의 용량으로 투여되고, 도세탁셀은 대략 50 mg/m²의 용량으로 2주 간격으로 투여된다.
- [0453] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 9 mg/kg의 용량으로 투여되고, 도세탁셀은 대략 75 mg/m²의 용량으로 3주 간격으로 투여된다.
- [0454] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 9 mg/kg의 용량으로 투여되고, 도세

탁셀은 대략 60 mg/m²의 용량으로 3주 간격으로 투여된다.

- [0455] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 9 mg/kg의 용량으로 투여되고, 도세탁셀은 대략 50 mg/m²의 용량으로 2주 간격으로 투여된다.
- [0456] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 6 mg/kg의 용량으로 투여되고, 도세탁셀은 대략 75 mg/m²의 용량으로 3주 간격으로 투여된다.
- [0457] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 6 mg/kg의 용량으로 투여되고, 도세탁셀은 대략 60 mg/m²의 용량으로 3주 간격으로 투여된다.
- [0458] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 6 mg/kg의 용량으로 투여되고, 도세탁셀은 대략 50 mg/m²의 용량으로 2주 간격으로 투여된다.
- [0459] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단은 대략 3 mg/kg의 용량으로 투여되고, 도세탁셀은 대략 75 mg/m²의 용량으로 3주 간격으로 투여된다.
- [0460] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단은 대략 3 mg/kg의 용량으로 투여되고, 도세탁셀은 대략 60 mg/m²의 용량으로 3주 간격으로 투여된다.
- [0461] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단은 대략 3 mg/kg의 용량으로 투여되고, 도세탁셀은 대략 50 mg/m²의 용량으로 2주 간격으로 투여된다.
- [0462] 예시적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀은 주당 1회로 같은 날 투여된다.
- [0463] 예시적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀은 주당 1회로 같은 날 투여된다.
- [0464] 예시적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀은 2주 간격으로 같은 날 투여된다.
- [0465] 예시적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀은 3주 간격으로 같은 날 투여된다.
- [0466] 예시적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀은 4주 간격으로 같은 날 투여된다.
- [0467] 일부 구현예에서, 본 방법은 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 주당 1회 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m² 내지 100 mg/m²의 용량으로 2-3주 당 1회로 투여하는 것을 포함하는 병용 요법을 실시하는 것을 포함한다.
- [0468] 예시적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 12 mg/kg의 용량으로 매주 1회로 투여되고, 도세탁셀은 대략 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0469] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 12 mg/kg의 용량으로 매주 1회로 투여되고, 도세탁셀은 대략 60 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0470] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 12 mg/kg의 용량으로 매주 1회로 투여되고, 도세탁셀은 대략 50 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0471] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 9 mg/kg의 용량으로 매주 1회로 투여되고, 도세탁셀은 대략 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0472] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 9 mg/kg의 용량으로 매주 1회로 투여되고, 도세탁셀은 대략 60 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0473] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 9 mg/kg의 용량으로 매주 1회로 투여되고, 도세탁셀은 대략 50 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0474] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 6 mg/kg의 용량으로 매주 1회로 투여되고, 도세탁셀은 대략 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.

- [0475] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 6 mg/kg의 용량으로 매주 1회로 투여되고, 도세탁셀은 대략 60 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0476] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 6 mg/kg의 용량으로 매주 1회로 투여되고, 도세탁셀은 대략 50 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0477] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 3 mg/kg의 용량으로 매주 1회로 투여되고, 도세탁셀은 대략 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0478] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 3 mg/kg의 용량으로 매주 1회로 투여되고, 도세탁셀은 대략 60 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0479] 예시적인 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 3 mg/kg의 용량으로 매주 1회로 투여되고, 도세탁셀은 대략 50 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여된다.
- [0480] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀은 같은 날 투여될 수 있다. 그러나, 이를 서로 다른 일자에 투여하는 것도 가능하다.
- [0481] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀은 같은 날 서로 분리하여 투여할 수 있다.
- [0482] 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀은 순차적으로 투여할 수 있다.
- [0483] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 도세탁셀은 주입을 통해 투여할 수 있다.
- [0484] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀은 둘다 치료 기간 전체 코스 동안에 걸쳐 투여한다.
- [0485] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀은 둘다 각 치료 사이클에서 투여한다.
- [0486] 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀은 일반적으로 각 치료 사이클에서 둘다 투여된다. 그러나, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 도세탁셀의 용량 하나 이상을 치료에 부정적으로 영향을 미치지 않으면서 생략하는 것도 가능하다. 또한, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 도세탁셀의 하나 이상의 추가적인 용량을 치료에 부정적으로 영향을 미치지 않으면서 투여하는 것도 가능하다.
- [0487] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 1회 받을 수 있다.
- [0488] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 2회 받을 수 있다.
- [0489] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 3회 받을 수 있다.
- [0490] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 4회 받을 수 있다.
- [0491] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 5회 이상 받을 수 있다.
- [0492] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 5회 받을 수 있다.
- [0493] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 6회 받을 수 있다.
- [0494] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 7회 받을 수 있다.
- [0495] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 8회 받을 수 있다.
- [0496] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 9회 받을 수 있다.
- [0497] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 10회 받을 수 있다.
- [0498] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 11회 받을 수 있다.
- [0499] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 12회 받을 수 있다.
- [0500] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 13회 받을 수 있다.

- [0501] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 14회 받을 수 있다.
- [0502] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 15회 받을 수 있다.
- [0503] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 16회 받을 수 있다.
- [0504] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 17회 받을 수 있다.
- [0505] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 18회 받을 수 있다.
- [0506] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 19회 받을 수 있다.
- [0507] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 20회 받을 수 있다.
- [0508] 본 발명에 따라, 개체는 치료 사이클을 적어도 20회를 초과하는 횟수로 받을 수 있다.
- [0509] 본 발명에 따라, 개체는 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 포함하는 치료 사이클을 적어도 1회 받을 수 있다.
- [0510] 본 발명에 따라, 개체는 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클을 적어도 2회 받을 수 있다.
- [0511] 본 발명에 따라, 개체는 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클을 적어도 3회 받을 수 있다.
- [0512] 본 발명에 따라, 개체는 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클을 적어도 4회 받을 수 있다.
- [0513] 본 발명에 따라, 개체는 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클을 4회 이상 받을 수 있다.
- [0514] 본 발명에 따라, 개체는 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클을 적어도 5회 받을 수 있다.
- [0515] 본 발명에 따라, 개체는 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클을 적어도 6회 받을 수 있다.
- [0516] 본 발명에 따라, 개체는 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클을 적어도 7회 받을 수 있다.
- [0517] 본 발명에 따라, 개체는 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클을 적어도 8회 받을 수 있다.
- [0518] 본 발명에 따라, 개체는 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클을 적어도 9회 받을 수 있다.
- [0519] 본 발명에 따라, 개체는 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클을 적어도 10회 받을 수 있다.
- [0520] 본 발명에 따라, 개체는 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클을 적어도 11회 받을 수 있다.
- [0521] 본 발명에 따라, 개체는 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클을 적어도 12회 받을 수 있다.
- [0522] 본 발명에 따라, 개체는 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클을 적어도 13회 받을 수 있다.
- [0523] 본 발명에 따라, 치료 사이클들은 연속적이다.
- [0524] 본 발명에 따라, 모든 치료 사이클들이 연속적이다.
- [0525] 본 발명에 따라, 치료 사이클들은 중단되지 않는다.
- [0526] 본 발명에 따라, 모든 치료 사이클들이 중단되지 않는다.

- [0527] 방법 또는 용도는 소정의 시간 기간 (예를 들어, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 적어도 6개월, 적어도 10개월, 적어도 1년, 사이클 1회, 사이클 2회, 사이클 3회, 사이클 4회, 사이클 5회, 사이클 6회, 사이클 7회, 사이클 8회, 사이클 9회, 사이클 10회, 사이클 적어도 10회) 동안 치료 (단일 제제 또는 병용 요법) 중단을 수반할 수 있다. 치료는 이후에 재개할 수 있다.
- [0528] 일부 구현예에서, 치료 사이클 1회 이상이 중단된다.
- [0529] 다른 구현예에서, 치료 사이클 2회 이상이 중단된다.
- [0530] 일부 구현예에서, 중단은 1일부터 1주일까지 지속된다. 일부 구현예에서, 중단은 1일부터 2주까지 지속된다. 일부 구현예에서, 중단은 1일부터 3주까지 지속된다. 일부 구현예에서, 중단은 1일부터 1개월까지 지속된다. 일부 구현예에서, 중단은 1일부터 2개월까지 지속된다. 일부 구현예에서, 중단은 1일부터 3개월까지 지속된다. 일부 구현예에서, 중단은 1일부터 4개월까지 지속된다. 일부 구현예에서, 중단은 1일부터 5개월까지 지속된다. 일부 구현예에서, 중단은 1일부터 6개월까지 지속된다. 일부 구현예에서, 중단은 1일부터 6개월을 초과한 기간 동안 지속된다.
- [0531] 일부 구현예에서, 본 방법은 특히 서열번호 1 (CDRL1), 서열번호 2 (CDRL2) 및 서열번호 3 (CDRL3)에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDR들을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 4 (CDRH1), 서열번호 5 (CDRH2) 및 서열번호 6 (CDRH3)에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 수반한다.
- [0532] 다른 구현예에서, 본 방법은 특히 서열번호 1 (CDRL1), 서열번호 2 (CDRL2) 및 서열번호 3 (CDRL3)에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDR들을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 7 (CDRH1), 서열번호 8 (CDRH2) 및 서열번호 9 (CDRH3)에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 수반한다.
- [0533] 또 다른 구현예에서, 본 방법은 특히 하기를 포함하는 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 수반한다:
- [0534] a. 서열번호 1에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역; 또는
- [0535] b. 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄와 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄.
- [0536] 다른 구현예에서, 본 발명은 특히 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함하는 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 수반한다.
- [0537] 추가적인 구현예에서, 본 방법은 특히 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄와 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄를 포함하는 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 수반한다.
- [0538] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 1시간의 시간대에 걸쳐 주입함으로써 투여된다.
- [0539] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 대략 1시간의 시간대에 걸쳐 주입함으로써 투여된다.
- [0540] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대략 1시간의 시간대에 걸쳐 주입함으로써 투여되고, 도세탁셀은 같은 날 후속적으로 대략 1시간의 시간대에 걸쳐 주입함으로써 투여된다.
- [0541] 일부 구현예에서, 도세탁셀은 대략 1시간의 시간대에 걸쳐 주입함으로써 투여되고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 후속적으로 대략 1시간의 시간대에 걸쳐 같은 날 주입함으로써 투여된다.
- [0542] 본 발명에 따라, 병용 요법 또는 의약제는 전이성 NSCLC 또는 III-IV 기 NSCLC와 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 대해 사용할 수 있다.
- [0543] 본 발명에 따라, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀은 기본적으로 치료 기간의 전체 코스 동안 둘다 투여된다.

- [0544] 본 발명에 따라, 병용 요법은 면역 체크포인트 항체를 단독으로 또는 화학요법과 병용하여 이용해 치료한 후 진행된 NSCLC 환자에 대해 사용할 수 있다.
- [0545] 또한, 본 발명에 따라, 병용 요법은 PD-L1 발현 증거가 없거나 (예를 들어, 종양 비율 점수 (TPS) < 1%) 또는 PD-L1 발현이 낮은 (예를 들어, 종양 비율 점수 (TPS) $\leq$ 15%, 즉, < 5%, $\leq$ 1%, < 1% 및 0% 포함) NSCLC 환자에 대해 사용할 수 있다.
- [0546] 본 발명에 따라, 병용 요법은 면역 체크포인트 항체를 포함하는 치료에 적격이 아니거나 또는 이러한 치료가 유익할 가능성이 없는 NSCLC에 사용할 수 있다.
- [0547] 본 발명은 하나 이상의 병변에 면역 세포의 침윤을 촉진함으로써 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 치료하는 방법에 이용하기 위한 병용 요법에 관한 것이다.
- [0548] 즉, 본 발명은 PD-L1 발현이 낮거나 또는 PD-L1 발현 증거가 없는 하나 이상의 병변에서 면역 세포의 침윤을 촉진함으로써 전이성 NSCLC와 같은 NSCLC를 치료하는 방법에 이용하기 위한 병용 요법에 관한 것이다.
- [0549] 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 대한 예시적인 구현예
- [0550] 일부 구현예에서, 본 발명의 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 상피에서 간엽으로의 이행을 저해할 수 있다.
- [0551] 일부 구현예에서, 본 발명의 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 클루스테린의 β -서브유닛의 C-말단 영역의 아미노산 421 및 443 또는 아미노산 421 및 443에 포함된 에피토프에 결합할 수 있다 (서열번호 41, W02007/030930로 공개된 PCT/CA2006/001505 및 W02011/063523으로 공개된 국제 출원번호 PCT/CA2010/0001882, 이들 문헌의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함됨). 이러한 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 표 3에서 예시되거나, 또는 표 3에 예시된 CDR, 가변 영역 및 전체쇄들을 포함한다. 항-클루스테린 항체 및 타산의 조합을 기술한 W02011/063523과는 대조적으로, 본 발명은 본원에 기술된 병용 요법, 특히 용량 또는 투여량, 치료 용법 및/또는 투여 일정의 이용이 NSCLC 환자에서 종양 퇴행 또는 종양 생장의 안정화를 유도할 수 있다는 증거를 제공함에 유념하여야 한다.
- [0552] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본 발명의 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 클루스테린 (예를 들어, 분비형 클루스테린 (sCLU) 또는 종양-관련 sCLU (TA-sCLU))에의 결합에 대해 또는 서열번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드에의 결합에 대해 경쟁할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.
- [0553] 일부 구현예에서, CDR은 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 방법을 이용해 식별되는데, 이는 Antibody Engineering Vol. 2, Chapter 3 by Andrew C.R. Martin에 검토되어 있으며, 이 문헌의 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0554] 구체적인 구현예에서, 모든 CDR들은 가장 일반적으로 사용되는 정의인 Kabat 정의를 이용해 식별한다 (Wu and Kabat, 1970).
- [0555] 구체적인 구현예에서, 모든 CDR들은 이는 항원과 상호작용에 참여하는 잔기이므로, 항체의 친화성을 변형하기 위해 돌연변이를 유발하고자 하는 사람에게 가장 유용할 것으로 보이는, 접촉 정의 (MacCallum *et al.*, 1996)를 이용해 식별한다.
- [0556] 본 발명에 따라, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 표 3에 기재된 CDR, 경쇄 및 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 및 중쇄의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0557] 구체적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0558] 일부 예시적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRL1, 서열번호 2에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRL2, 서열번호 3에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRL3을 포함한 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0559] 구체적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하

는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0560] 일부 예시적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRL1, 서열번호 2에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRL2, 서열번호 3에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRL3를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0561] 일부 예시적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 4에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRH1, 서열번호 5에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRH2, 서열번호 6에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRH3를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0562] 일부 예시적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 7에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRH1, 서열번호 8에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRH2, 서열번호 9에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRH3를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0563] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRL1, 서열번호 2에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRL2, 서열번호 3에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRL3를 포함하는 경쇄 가변 영역과, 서열번호 4에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRH1, 서열번호 5에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRH2, 서열번호 6에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRH3를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0564] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 1에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRL1, 서열번호 2에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRL2, 서열번호 3에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRL3를 포함하는 경쇄 가변 영역과, 서열번호 7에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRH1, 서열번호 8에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRH2, 서열번호 9에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDRH3를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0565] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 10에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역과 서열번호 11에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0566] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 10에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역과 서열번호 11에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0567] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 10에 기재된 아미노산 서열에 대해 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역과 서열번호 11에 기재된 아미노산 서열에 대해 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0568] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 10에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역과 서열번호 11에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체와, 클루스테린 (예를 들어, 분비형 클루스테린 (sCLU) 또는 종양-관련 sCLU (TA-sCLU))에의 결합에 대해 또는 서열번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드에의 결합에 대해, 경쟁할 수 있다.
- [0569] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 동일하거나 또는 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열과 동일하거나 또는 이를 포함하는 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 동일하거나 또는 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열과 동일하거나 또는 이를 포함하는 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0570] 본 발명에 따라, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 동일하거나 또는 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열과 동일하거나 또는 이를 포함하는 아미노산 서열을 가진 경쇄, 및 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 동일하거나 또는 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열과 동일하거나 또는 이를 포함하는 아미노산 서열을 가진 중쇄를 포함한다.
- [0571] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0572] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열에 대해

적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0573] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열에 대해 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0574] 본 발명에 따라, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역 및 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체와, 클루스테린 (예를 들어, 분비형 클루스테린 (sCLU) 또는 종양-관련 sCLU (TA-sCLU))에의 결합에 대해 또는 서열번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드에의 결합에 대해, 경쟁할 수 있다.
- [0575] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄와 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄를 포함한다.
- [0576] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄와 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄를 포함한다.
- [0577] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄와 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄를 포함한다.
- [0578] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 및 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄를 포함하는 항체와, 클루스테린 (예를 들어, 분비형 클루스테린 (sCLU) 또는 종양-관련 sCLU (TA-sCLU))에의 결합에 대해 또는 서열번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드에의 결합에 대해, 경쟁할 수 있다.
- [0579] 또 다른 구체적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 표 3에 기재된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 CDR, 가변 영역 또는 전체 쇄들의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0580] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화된 16B5이다.
- [0581] 일부 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화된 16B5 바이오시밀러 (biosimilar)이다.
- [0582] 뮤라인 16B5, 인간화된 16B5, 뮤라인 21B12 및 인간화된 21B12의 아미노산 서열은 2010년 11월 24일에 제출된 국제 출원번호 PCT/CA2010/001882 및 2011년 6월 3일에 공개된 W02011/063523에 개시되어 있으며, 문헌의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0583] 다른 추가적인 구체적인 구현예에서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 표 3에 열거된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 중 하나 이상과 경쟁할 수 있다.
- [0584] AB-16B5와 경쟁하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 대한 예시적인 구현예로는 예를 들어, 비-제한적으로, 2006년 9월 13일자 국제 출원번호 PCT/CA2006/001505 및 2007년 3월 22일에 공개된 W02007/030930에 개시된 16B5, 21B12, 20E11, 11E2 및 16C11로 식별된 항체가 있으며, 문헌의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 이러한 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 표 3에서 예시된다.
- [0585] 개체에 대한 예시적인 구현예
- [0586] 본원에 개시된 병용 요법은 필요한 개체에서 실시한다.
- [0587] 본원에 개시된 병용 요법은 일반적으로 인간 개체에 투여된다.
- [0588] 본 발명에 대한 일부 측면 및 구현예에서, 개체는 암을 가지고 있다.
- [0589] 본 발명에 대한 다른 측면 및 구현예에서, 개체는 암을 앓고 있으며, 기능성 면역 시스템을 가진 개체이다.
- [0590] 본 발명에 대한 또 다른 측면 및 구현예에서, 개체는 암을 앓고 있으며 적절한 장기 및 면역 기능을 가진 개체이다.

- [0591] 일부 구현예에서, 개체는 비-소 세포성 폐암을 앓고 있다.
- [0592] 일부 구현예에서, 개체는 전이성 NSCLC를 앓고 있다.
- [0593] 일부 구현예에서, 개체는 III-IV 기 NSCLC를 앓고 있다.
- [0594] 다른 구현예에서, 개체는 면역 체크포인트 항체를 포함하는 치료 후 진행된 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0595] 다른 구현예에서, 개체는 화학요법 후 진행된 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0596] 일부 구현예에서, 개체는 화학요법을 이용한 이전 치료를 받은 적 있다.
- [0597] 다른 구현예에서, 개체는 면역 체크포인트 항체를 포함하는 치료에 적격이 아니거나 또는 유익할 가능성이 없는 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0598] 개체는 예를 들어 PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 저해제를 포함하는 치료에 대한 이전 실패, PD-1 또는 PD-L1의 발현 수준, 중앙 미세환경내 면역 세포의 침윤 수준 등과 같이 객관적인 척도를 토대로, PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 저해제를 이용한 치료에 적격이 아닌 것으로 특정될 수 있다.
- [0599] 개체는 의사의 위험 및 효용 평가, 개체의 전반적인 임상 상태 등과 같이 주관적인 척도를 토대로 PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 저해제를 이용한 치료가 유익할 가능성이 없는 것으로 특정될 수 있다.
- [0600] 또 다른 구현예에서, 개체는 면역 체크포인트 항체 및 플래티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0601] 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-1 면역 체크포인트 항체를 포함하는 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0602] 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 면역 체크포인트 항체를 포함하는 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0603] 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체를 포함하는 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0604] 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-1 면역 체크포인트 항체 및 플래티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0605] 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플래티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0606] 부가적인 구현예에서, 개체는 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플래티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0607] 본 발명에 따라, 2제 치료는 동시에 제공될 수 있다.
- [0608] 본 발명에 따라, 2제 치료는 순차적으로 제공될 수 있다.
- [0609] 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플래티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 전이성 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0610] 일부 구현예에서, 개체는 이필리무맙, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 세미플리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙 또는 두르발루맙으로부터 선택되는 면역 체크포인트 항체를 단독으로 또는 플래티늄-기반의 화학요법과 병용하여 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0611] 일부 구현예에서, 개체는 펌브롤리주맙을 단독으로 또는 플래티늄-기반의 화학요법과 병용하여 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0612] 다른 구현예에서, 개체는 면역 체크포인트 항체를 포함하는 치료 후 진행된 전이성 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0613] 다른 구현예에서, 개체는 화학요법 후 진행된 전이성 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0614] 또 다른 구현예에서, 개체는 면역 체크포인트 항체 및 화학요법 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 전이성

NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.

- [0615] 다른 구현예에서, 개체는 면역 체크포인트 항체를 포함하는 치료가 유익할 가능성이 없거나 또는 이러한 치료가 적격이 아닌 전이성 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0616] 또 다른 구현예에서, 개체는 면역 체크포인트 항체 및 플라티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 전이성 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0617] 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-1 면역 체크포인트 항체를 포함하는 이전 치료에 실패한 전이성 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0618] 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 면역 체크포인트 항체를 포함하는 이전 치료에 실패한 전이성 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0619] 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체를 포함하는 이전 치료에 실패한 전이성 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0620] 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-1 면역 체크포인트 항체 및 플라티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 전이성 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0621] 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플라티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 전이성 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0622] 부가적인 구현예에서, 개체는 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플라티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 전이성 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0623] 일부 구현예에서, 개체는 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플라티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 전이성 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0624] 일부 구현예에서, 개체는 이필리무맙, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙 또는 두르발루맙으로부터 선택되는 면역 체크포인트 항체를 단독으로 또는 플라티늄-기반의 화학요법과 병용하여 이용한 이전 치료에 실패한 전이성 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0625] 일부 구현예에서, 개체는 펌브롤리주맙을 단독으로 또는 플라티늄-기반의 화학요법과 병용하여 이용한 이전 치료에 실패한 전이성 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0626] 개체는, NSCLC 또는 전이성 NSCLC를 가지거나 또는 가진 것으로 선택되는 것 외에도, 본원에 기술되거나 및/또는 아래에 예시된 하나 이상의 특징을 가질 수 있거나, 가진 것으로 선택될 수 있다.
- [0627] 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 종양 비율 점수가 $\geq 50\%$ 인 병변 하나 이상을 가지고 있거나 또는 가진 것으로 선택된다.
- [0628] 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 종양 비율 점수가 $< 50\%$ 인 병변 하나 이상을 가지고 있거나 또는 가진 것으로 선택된다.
- [0629] 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 종양 비율 점수가 1% 내지 49%인 병변 하나 이상을 가지고 있거나 또는 가진 것으로 선택된다.
- [0630] 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 종양 비율 점수가 $\leq 15\%$ 인 병변 하나 이상을 가지고 있거나 또는 가진 것으로 선택된다.
- [0631] 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 종양 비율 점수가 $< 5\%$ 인 병변 하나 이상을 가지고 있거나 또는 가진 것으로 선택된다.
- [0632] 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 종양 비율 점수가 $\leq 1\%$ 인 병변 하나 이상을 가지고 있거나 또는 가진 것으로 선택된다.
- [0633] 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 종양 비율 점수가 $< 1\%$ 인 병변 하나 이상을 가지고 있거나 또는 가진 것으로 선택된다.
- [0634] 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 종양 비율 점수가 0%인 병변 하나 이상을 가지고 있거나 또는 가진 것으로 선택된다.

- [0635] 일부 구현예에서, 종양 비율 점수는 베이스라인 시점에 결정된다.
- [0636] 일부 구현예에서, 종양 비율 점수는 병용 요법을 실시하기 전에 결정된다.
- [0637] 일부 구현예에서, 종양 비율 점수는 제1선 요법 이후에 결정된다.
- [0638] 일부 구현예에서, 종양 비율 점수는 병용 요법의 개시 시점에 결정된다.
- [0639] 일부 구현예에서, PD-L1 종양 비율 점수는 과학자 또는 병리학자에 의해 결정된다.
- [0640] 일부 구현예에서, PD-L1 종양 비율 점수는 약물의 기관 지침 (예를 들어, FDA, EMA 등)에 따라 결정된다.
- [0641] 일부 구현예에서, 개체는 면역학적으로 차가운 병변 하나 이상을 가지고 있거나 또는 가진 것으로 선택된다.
- [0642] 일부 구현예에서, 개체는 면역 세포의 침윤이 불량한 병변 하나 이상을 가지고 있거나 또는 가진 것으로 선택된다. 면역 세포의 침윤 수준은 훈련된 병리학자에 의해 결정될 수 있다. 면역 세포의 침윤 수준은 컴퓨터에 기반의 종양 생검 활상의 정량화를 통해 결정될 수 있다.
- [0643] 일부 구현예에서, 개체는 EMT 시그니처가 있거나 또는 EMT 시그니처의 징후를 보이는 병변 하나 이상을 가지고 있거나 또는 가진 것으로 선택된다. EMT 시그니처는 훈련된 병리학자에 의해 결정될 수 있다. EMT 시그니처는 컴퓨터에 기반의 종양 생검 활상의 정량화를 통해 결정될 수 있다.
- [0644] 본 발명에 따라, 개체는 예를 들어, 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체이고, 다음과 같은 비-독점적인 및 비-제한적인 기준에 따라 선택된다:
- [0645] a) 개체가 면역 체크포인트 항체를 단독으로 또는 화학요법과 병용하여 이용한 이전 요법에 실패한 적 있다;
- [0646] b) 개체는 면역 세포의 침윤이 불량한 병변을 하나 이상 가지고 있다;
- [0647] c) 개체는 EMT 시그니처를 가지고 있거나 또는 EMT 시그니처의 징후를 보이는 병변을 하나 이상 가지고 있다;
- [0648] d) 개체는 a) 내지 c) 중 어느 하나에 열거된 하나 이상의 기준에 해당한다.
- [0649] 대안적으로, 본 발명에 따라, 개체는 예를 들어 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체이고, 다음과 같은 비-독점적인 및 비-제한적인 기준에 따라 선택된다:
- [0650] a) 개체가 항-PD-L1 항체를 단독으로 또는 플라티늄-기반의 화학요법과 병용하여 이용한 이전 요법에 실패한 적 있다;
- [0651] b) 개체가 PD-L1 종양 비율 점수가 $\leq 15\%$ 인 병변을 하나 이상 가지고 있다;
- [0652] c) 개체는 면역 세포의 침윤이 불량한 병변을 하나 이상 가지고 있다;
- [0653] d) 개체는 EMT 시그니처를 가지고 있거나 또는 EMT 시그니처의 징후를 보이는 병변을 하나 이상 가지고 있다; 또는
- [0654] e) 개체는 a) 내지 d) 중 어느 하나에 열거된 하나 이상의 기준에 해당한다.
- [0655] 즉, 본원에 개시된 하나의 기준 또는 기준들의 조합을 토대로 선택될 수 있다.
- [0656] 예시적인 구현예에서, 개체는 기능성 면역계 및/또는 적절한 장기 및 면역 기능을 가지고 있다.
- [0657] 예시적인 구현예에서, 개체는 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 NSCLC를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 선택되고, 항-PD-L1 항체를 이용한 이전 요법을 받은 적 없다.
- [0658] 다른 예시적인 구현예에서, 개체는 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 NSCLC 및 PD-L1 종양 비율 점수가 $\leq 15\%$ 인 병변을 가지고 있거나, 또는 가진 것으로 선택된다.
- [0659] 다른 예시적인 구현예에서, 개체는 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 NSCLC 및 PD-L1 종양 비율 점수 $\leq 15\%$ 를 가지거나 또는 가진 것으로 선택되고, 항-PD-L1 항체를 이용한 이전 요법을 받은 적 없다.
- [0660] 다른 예시적인 구현예에서, 개체는 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 NSCLC 및 PD-L1 종양 비율 점수 $\leq 15\%$ 를 가지거나 또는 가진 것으로, 그리고 면역 세포의 침윤이 불량한 병변을 하나 이상 가진 것으로 선택된다.
- [0661] 다른 예시적인 구현예에서, 개체는 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 NSCLC 및 PD-L1 종양 비율 점수 $< 1\%$ 를 가

지거나 또는 가진 것으로 선택된다.

- [0662] 다른 예시적인 구현예에서, 개체는 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 NSCLC 및 PD-L1 종양 비율 점수 <1%를 가지거나 또는 가진 것으로, 그리고 항-PD-L1 항체를 이용한 이전 요법을 받은 적 없다.
- [0663] 다른 예시적인 구현예에서, 개체는 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 NSCLC 및 PD-L1 종양 비율 점수 <1%를 가지거나 또는 가진 것으로 선택되고, 면역 세포의 침윤이 불량한 병변을 하나 이상 가진 것으로 선택된다.
- [0664] 일부 경우에, 개체는 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 NSCLC를 앓고 있거나 앓고 있는 것으로 선택되고, 면역 체크포인트 항체를 단독으로 또는 화학요법과 병용하여 이용한 이전 요법에 실패한 적 있다.
- [0665] 일부 경우에, 개체는 제1선, 제2선, 제3선 또는 이후 차선 요법에 실패한 적 있는 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된다.
- [0666] 일부 경우에, 병용 요법은 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 NSCLC 및 PD-L1 종양 비율 점수 $\leq 15\%$ 를 가지거나 또는 가진 것으로 선택되는 개체에서 제1선 요법으로 실시된다.
- [0667] 일부 경우에, 병용 요법은 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 NSCLC 및 PD-L1 종양 비율 점수 <1%를 가지거나 또는 가진 것으로 선택되는 개체에서 제1선 요법으로 실시된다.
- [0668] 일부 경우에, 병용 요법은 면역 체크포인트 항체를 단독으로 또는 화학요법과 병용하여 이용한 이전 요법에 실패한 적 있는 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 NSCLC를 가진 개체에서 제2선 요법으로 실시된다.
- [0669] 일부 경우에, 병용 요법은 면역 체크포인트 항체를 단독으로 또는 화학요법과 병용하여 이용한 이전 요법에 실패한 적 있는 전이성 비-소 세포성 폐암과 같은 NSCLC를 가진 개체에 제2선 요법으로 실시된다.
- [0670] 본 발명에 따라, 필요한 개체는 클루스테린을 발현하거나 또는 분비하는 종양을 가지고 있다.
- [0671] 본 발명에 따라, 필요한 개체는 치료하기 전 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 이내에 면역억제되지 않은 또는 면역억제 약물요법을 받은 적 없는 개체이다. 일부 구현예에서, 필요한 개체는 치료하기 전 코르티코스테로이드를 받았을 수도 있다.
- [0672] 일부 구현예에서, 개체는 면역적격이거나 또는 면역적격이도록 선택된다.
- [0673] 일부 구현예에서, 개체는 면역억제되거나 또는 면역억제되지 않은 것으로 선택된다.
- [0674] 일부 구현예에서, 개체는 치료하기 전 7일 이내에 면역억제 약물요법을 받았거나 또는 받지 않은 것으로 선택된다.
- [0675] 본 발명에 따라, 필요한 개체는 도세탁셀을 이용한 이전 치료를 받은 적 없는 개체이다.
- [0676] 본원에서, 치료 실패는 종종 질환 진행 또는 원치 않는 치료 부작용과 관련 있는 것으로 이해되어야 한다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 이전 치료에 실패한 개체는 진행성 질환을 가진 개체를 포함한다. 다른 구현예에서, 이전 치료에 실패한 개체는 이전 치료와 관련한 부적절한 부작용이 있는 개체를 포함한다.
- [0677] 일부 구현예에서, 개체는 도세탁셀을 이용한 이전 치료를 받은 적 없다.
- [0678] PD-L1 발현 및 면역 세포 침윤
- [0679] PD-L1 발현은 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 방법을 이용해 결정할 수 있다.
- [0680] 예시적인 구현예에서, PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)는 22C3 항체를 이용해 평가한다 (Agilent Technologies, Carpinteria, CA, code SK006).
- [0681] 다른 예시적인 구현예에서, PD-L1 TPS는 28-8 항체를 이용해 평가한다 (Agilent Technologies, Carpinteria, CA, code SK005; Abcam, Toronto, Canada, Cat. No. Ab205921).
- [0682] 또 다른 예시적인 구현예에서, PD-L1 TPS는 SP263 항체 Roche Diagnostic Ref. 740-4907을 이용해 평가한다.
- [0683] 추가적으로 예시적인 구현예에서, PD-L1 TPS는 SP142 항체를 이용해 평가한다 (Abcam, Toronto, Canada, Cat. No. Ab228462).
- [0684] 추가로 예시적인 구현예에서, PD-L1 TPS는 73-10 항체를 이용해 평가한다 (clone MKP1A07310; Merck KGaA, Darmstadt, Germany; Abcam, Toronto, Canada, Cat. No. Ab228415).

- [0685] PD-L1 발현은 개체가 가진 암종 유형에 적합한 항-PD-L1 항체를 이용해 평가할 수 있다.
- [0686] PD-L1 발현은 통상적으로 종양 세포에서 평가한다. 그러나, PD-L1 발현은 종양 세포 및 종양-침윤성 면역 세포 둘다에서 평가할 수 있다.
- [0687] 일부 경우에, PD-L1 발현은 면역조직화학법으로 평가한다.
- [0688] 다른 경우에, PD-L1 발현은 형광 분석에 의해, 예를 들어 정량적인 형광 또는 형광 인-시추 혼성화에 의해 평가한다.
- [0689] 일부 구현예에서, 분석은 하나 이상의 규제 기관에 의해 승인된 분석이다.
- [0690] 본 발명에 따르면, 분석은 미국 식의약청 (FDA) - 허가된 진단 검사 (Dx)이다.
- [0691] 본 발명에 따르면, 분석은 FDA에서 연구용으로 허가한 검사 (Rx)이다.
- [0692] 예시적인 구현예에서, 분석은 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent Technologies, Carpinteria, CA, code SK006)에 기반한다.
- [0693] 다른 예시적인 구현예에서, 분석은 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (Agilent Technologies, Carpinteria, CA, code SK005)에 기반한다.
- [0694] 또 다른 예시적인 구현예에서, 분석은 Ventana PD-L1 (SP263) (Roche Diagnostic Ref. 740-4907)에 기반한다.
- [0695] 일부 측면 및 구현예에서, 면역조직화학 분석은 제조사의 지침에 따라 수행한다.
- [0696] 일부 구현예에서, 분석은 Autostainer Link 48 면역조직화학 플랫폼 (Dako)을 이용한다.
- [0697] 일부 구현예에서, 분석은 Omnis 면역조직화학 플랫폼 (Dako)을 이용한다.
- [0698] 일부 구현예에서, 분석은 Bond-III 면역조직화학 플랫폼 (Leica)을 사용해 수행한다.
- [0699] 일부 구현예에서, 분석은 BenchMark ULTRA 면역조직화학 플랫폼 (Ventana)을 이용한다.
- [0700] 분석 결과는 제조사의 해석 매뉴얼을 이용해 해석한다.
- [0701] 예시적인 분석은 Munari, E., *et al.*, 2021, Marchetti, A. *et al.*, 2017, Yoshikawa, K. *et al.*, 2021에 기술되어 있으며, 문헌의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0702] 일부 구현예에서, 종양 미세환경에 면역 세포의 부재 또는 존재는 종양 생김을 통해 검증할 수 있다.
- [0703] 다른 구현예에서, 종양 미세환경에 면역 세포의 부재 또는 존재는 생체내 활상을 통해 검증할 수 있다 (예를 들어, 자기 공명 영상, 예를 들어, Jiang X. *et al.*, 2020 참조).
- [0704] 종양은, 종양 미세환경에 면역 세포 (특히 림프구)가 충분히 침윤하지 못하거나 또는 종양 미세환경에 염증이 발생하지 않은 경우 "면역학적으로 차가운" 것으로 특정할 수 있다. 이와는 대조적으로, 종양 미세환경에 면역 세포 (특히 림프구)의 침윤이 관찰되거나 또는 종양이 염증 징후를 보일 경우에는, 종양은 "면역학적으로 따뜻한" 또는 "면역학적으로 뜨거운" 것으로 특정할 수 있다.
- [0705] 일반적으로, 적절한 시약 및/또는 장치를 갖춘 병리학적, 기술 전문가, 훈련된 과학자 또는 훈련된 기술자는 종양 미세환경에서 면역 세포의 존재 또는 부재를 결정할 수 있으며, 따라서 종양이 "면역학적으로 차가운", "면역학적으로 따뜻한" 또는 "면역학적으로 뜨거운"지를 평가할 수 있다.
- [0706] 키트에 대한 예시적인 구현예
- [0707] 본 발명은 일부 측면 및 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 용량 하나 이상으로 포함하는 하나 이상의 용기, 병용 요법에 이용하기 위한 타산을 용량 하나 이상으로 포함하는 하나 이상의 용기, 및 필요한 개체를 치료하기 위한 지침을 포함하는 패키지 인서트를 포함하는, 키트를 제공한다.
- [0708] 본 발명은 다른 측면 및 구현예에서 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 용량 하나 이상으로 포함하는 하나 이상의 용기, 병용 요법에 이용하기 위한 도세탁셀을 용량 하나 이상으로 포함하는 하나 이상의 용기, 및 필요한 개체를 치료하기 위한 지침을 포함하는 패키지 인서트를 포함하는, 키트를 제공한다.
- [0709] 본 발명에 따라, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 도세탁셀은 각각 분리된 용기들에 제공된다.

- [0710] 본 발명에 따라, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기술된 바와 같다.
- [0711] 일부 구현예에서, 패키지 인서트는 병용 요법이 본원에 기술된 바와 같이 개체를 치료하기 위한 것임을 명시한다.
- [0712] 일부 구현예에서, 패키지 인서트는 병용 요법이 NSCLC를 앓고 있는 개체를 치료하기 위한 것임을 명시한다.
- [0713] 일부 구현예에서, 패키지 인서트는 병용 요법이 전이성 NSCLC, 예를 들어, III-IV 기 NSCLC를 앓고 있는 개체를 치료하기 위한 것임을 명시한다.
- [0714] 일부 구현예에서, 패키지 인서트는 병용 요법이 면역 체크포인트 항체를 포함하는 치료 후 진행된 NSCLC를 앓고 있는 개체를 치료하기 위한 것임을 명시한다.
- [0715] 일부 구현예에서, 패키지 인서트는 병용 요법이 면역 체크포인트 항체 및 플라티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있는 개체를 치료하기 위한 것임을 명시한다.
- [0716] 일부 구현예에서, 패키지 인서트는 병용 요법이 면역 체크포인트 항체를 포함하는 제1선 치료 후 진행된 전이성 NSCLC를 앓고 있는 개체를 치료하기 위한 것임을 명시한다.
- [0717] 일부 구현예에서, 패키지 인서트는 병용 요법이 면역 체크포인트 항체 및 플라티늄-포함 2제 치료를 포함하는 이전 치료에 실패한 전이성 NSCLC를 앓고 있는 개체를 치료하기 위한 것임을 명시한다.
- [0718] 본 개시내용에 기술 및 제공된 구현예 외에도, 다음과 같은 비-제한적인 구현예들이 구체적으로 고려된다.
- [0719] 1. 본원에 개시된 병용 요법을 투여하는 것을 포함하는 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법.
- [0720] 2. 본원에 개시된 병용 요법을 투여하는 것을 포함하는 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법.
- [0721] 3. 본원에 개시된 병용 요법을 투여해 임상적인 이점을 수득 및/또는 유지하는 것을 포함하는 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법.
- [0722] 4. 병용 요법이 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 탁산을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0723] 5. 본원에 개시된 병용 요법을 투여하는 것을 포함하는, 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는 방법.
- [0724] 6. 병용 요법을 치료 사이클 적어도 2회 동안 실시하는 것을 포함하는 치료 방법에서 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는 방법으로서, 각 치료 사이클이 항-클루스테린 항체를 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 탁산을 약 60mg/m² 내지 100mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체가 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.
- [0725] 7. 병용 요법을 치료 사이클 적어도 2회 동안 실시하는 것을 포함하는 치료 방법에서 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는 방법으로서, 각 치료 사이클이 항-클루스테린 항체를 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체가 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.
- [0726] 8. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 탁산을 포함하는 병용 요법을 실시하는 것을 포함하는, 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법으로서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.
- [0727] 9. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 탁산을 포함하는 병용 요법을 실시해 임상적인 이점을 수득하는 것을 포함하는, 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법으로서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.
- [0728] 10. 탁산이 도세탁셀 또는 파클리탁셀인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0729] 11. 병용 요법을 치료 사이클 2회 이상 실시하는 것을 포함하는, 비-소 세포성 폐암을 필요한 개체에서 치료하는 방법으로서, 각 치료 사이클이-클루스테린 항체를 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 주당 1회, 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 2-3주당 1회로 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체가 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.
- [0730] 12. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0731] 13. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 6 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0732] 14. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 6 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0733] 15. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 6 mg/kg 내지 약 14 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0734] 16. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 6 mg/kg 내지 약 13 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0735] 17. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 6 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0736] 18. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 7 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0737] 19. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 8 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0738] 20. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 9 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0739] 21. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 10 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0740] 22. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 11 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0741] 23. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 대략 3 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0742] 24. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 대략 6 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0743] 25. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 대략 9 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0744] 26. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 대략 12 mg/kg의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0745] 27. 탁산이 도세탁셀인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0746] 28. 탁산이 도세탁셀이고 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0747] 29. 탁산이 도세탁셀이고 약 60 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0748] 30. 도세탁셀이 60 mg/m² 내지 약 95 mg/m²의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방

법.

- [0749] 31. 도세탁셀이 60 mg/m² 내지 약 90 mg/m²의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0750] 32. 도세탁셀이 60 mg/m² 내지 약 85 mg/m²의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0751] 33. 도세탁셀이 60 mg/m² 내지 약 80 mg/m²의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0752] 34. 도세탁셀이 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0753] 35. 도세탁셀이 60 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0754] 36. 도세탁셀이 75 mg/m² 내지 약 80 mg/m²의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0755] 37. 탁산이 도세탁셀이고 대략 50 mg/m²의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0756] 38. 탁산이 도세탁셀이고 대략 60 mg/m²의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0757] 39. 탁산이 도세탁셀이고 대략 75 mg/m²의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0758] 40. 탁산이 도세탁셀이고 대략 100 mg/m²의 용량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0759] 41. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 매주 1회 (주당 1회)로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0760] 42. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 2주당 1회로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0761] 43. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 3주당 1회로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0762] 44. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 4주당 1회로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0763] 45. 도세탁셀이 주당 1회로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0764] 46. 도세탁셀이 2주당 1회로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0765] 47. 도세탁셀이 3주당 1회로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0766] 48. 도세탁셀이 4주당 1회로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0767] 49. 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회, 2주당 1회, 3주당 1회, 4주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 2-3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 병용 요법을 실시하여 임상적인 이점을 획득하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.
- [0768] 50. 병용 요법을 치료 사이클 2회 이상 실시하는 것을 포함하는, 비-소 세포성 폐암을 필요한 개체에서 치료하는 방법으로서, 각 치료 사이클이-클루스테린 항체를 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회, 2주당 1회, 3주당 1회 또는 4주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 2-3주당 1회로 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체가 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

- [0769] 51. 개체가 본원에 기술된 바와 같은, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0770] 52. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀이 같은 날 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0771] 53. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀이 서로 다른 날 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0772] 54. 개체가 면역 체크포인트 항체를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0773] 55. 개체가 화학요법을 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0774] 56. 개체가 화학요법과 함께 또는 화학요법 없이 면역 체크포인트 항체를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0775] 57. 개체가 항-PD-1 면역 체크포인트 항체를 포함하는 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0776] 58. 개체가 PD-L1 (programmed death ligand 1) 면역 체크포인트 항체를 포함하는 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0777] 59. 개체가 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체를 포함하는 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0778] 60. 개체가 면역 체크포인트 항체 및 화학요법을 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0779] 61. 개체가 항-PD-1 면역 체크포인트 항체 및 플래티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0780] 62. 개체가 항-PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플래티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0781] 63. 개체가 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플래티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0782] 64. 면역 체크포인트 항체가 이필리무맙, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 세미플리맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙 또는 두르발루맙으로부터 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0783] 65. 면역 체크포인트 항체가 펌브롤리주맙인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0784] 66. 개체가 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)가 $\geq 50\%$ 인 병변 하나 이상을 가지거나 또는 가지고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0785] 67. 개체가 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)가 $< 50\%$ 인 병변 하나 이상을 가지거나 또는 가지고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0786] 68. 개체가 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)가 1% 내지 49%인 병변 하나 이상을 가지거나 또는 가지고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0787] 69. 개체가 PD-L1 종양 비율 점수가 $\leq 15\%$ 인 병변 하나 이상을 가지거나 또는 가지고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0788] 70. 개체가 PD-L1 종양 비율 점수가 $< 5\%$ 인 병변 하나 이상을 가지거나 또는 가지고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0789] 71. 개체가 PD-L1 종양 비율 점수가 $\leq 1\%$ 인 병변 하나 이상을 가지거나 또는 가지고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0790] 72. 개체가 PD-L1 종양 비율 점수가 $< 1\%$ 인 병변 하나 이상을 가지거나 또는 가지고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0791] 73. 개체가 PD-L1 발현 증거가 없는 병변 하나 이상을 가지거나 또는 가지고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0792] 74. 개체가 면역 체크포인트 항체를 포함하는 치료에 적격이 아닌 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0793] 75. 개체가 면역 체크포인트 항체를 포함하는 치료가 유익할 가능성이 없는 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법..
- [0794] 76. 종양 비율 점수가 병용 요법을 실시하기 전에 결정되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0795] 77. 개체가 KRAS 돌연변이를 가진 것을 특징으로 하는 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0796] 78. 개체가 KRAS 돌연변이를 보유한 병변 하나 이상을 포함하는 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0797] 79. 개체가 면역 세포의 침윤이 불량한 종양을 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0798] 80. 개체가 EMT 시그니처를 가진 병변 하나 이상을 가지거나 또는 가지고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0799] 81. 개체가 EMT 시그니처의 징후를 보이는 병변 하나 이상을 가지거나 또는 가지고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0800] 82. 병용 요법이 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 1일, 8일 및 15일에 투여하고 도세탁셀을 1일에 투여하는 것을 포함하는 치료 사이클로 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0801] 83. 하나의 치료 사이클이 1주간 지속되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0802] 84. 하나의 치료 사이클이 2주간 지속되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0803] 85. 하나의 치료 사이클이 3주간 지속되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0804] 86. 하나의 치료 사이클이 4주간 지속되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0805] 87. 하나의 치료 사이클이 4주보다 길게 지속되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0806] 88. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 IV 주입에 의해 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0807] 89. 도세탁셀이 IV 주입에 의해 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0808] 90. 임상적인 이점이 병변의 퇴행인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0809] 91. 임상적인 이점이 병변의 크기 감소인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0810] 92. 임상적인 이점이 병변의 크기 안정화인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0811] 93. 임상적인 이점이 병변내 종양 세포의 수적 감소인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0812] 94. 크기 감소가 적어도 5%인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0813] 95. 크기 감소가 적어도 10%인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0814] 96. 크기 감소가 적어도 15%인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0815] 97. 크기 감소가 적어도 20%인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법..
- [0816] 98. 크기 감소가 적어도 25%인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0817] 99. 크기 감소가 적어도 30%인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0818] 100. 크기 감소가 적어도 35%인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0819] 101. 크기 감소가 적어도 40%인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0820] 102. 크기 감소가 적어도 45%인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0821] 103. 크기 감소가 적어도 50%인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0822] 104. 임상적인 이점이 20% 미만의 병변 크기 증가인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0823] 105. 임상적인 이점이 RECIST 1.1 지침에 따라 정의되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0824] 106. 임상적인 이점이 삶의 질 개선인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0825] 107. 상기 방법이 치료에 대한 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 6주간 임상적인 이점을 제공하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0826] 108. 상기 방법이 치료에 대한 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 12주간 임상적인 이점을 제공하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0827] 109. 상기 방법이 치료에 대한 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 18주간 임상적인 이점을 제공하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0828] 110. 상기 방법이 치료에 대한 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 24주간 임상적인 이점을 제공하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0829] 111. 상기 방법이 치료에 대한 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 30주간 임상적인 이점을 제공하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0830] 112. 상기 방법이 치료에 대한 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 36주간 임상적인 이점을 제공하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0831] 113. 상기 방법이 치료에 대한 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 42주간 임상적인 이점을 제공하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0832] 114. 임상적인 이점이 RECIST 1.1 지침에 따른 완전 반응 (CR), RECIST 1.1 지침에 따른 부분 반응 (PR) 또는 RECIST 1.1 지침에 따른 안정형 질환 (SD)으로부터 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0833] 115. 임상적인 이점이 RECIST 1.1 지침에 따른 부분 반응 (PR)인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0834] 116. 임상적인 이점이 RECIST 1.1 지침에 따른 안정형 질환 (SD)인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0835] 117. 병변의 크기가 RECIST 1.1 지침에 따라 평가되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0836] 118. 병변의 크기가 CT 스캔에 의해 측정되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0837] 119. 임상적인 이점이 병변의 대사 활성의 감소 또는 소거인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0838] 120. 대사 활성이 PET 스캔 (예를 들어, (18)F-플루오로데옥시글루코스 양전자 방출 단층촬영술 (FDG-PET)에 의해 평가되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0839] 121. 임상적인 이점이 종양 바이오마커와 관련있는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0840] 122. 임상적인 이점이 암과 연관된 증상의 개선인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0841] 123. 임상적인 이점이 치료 사이클 2회 후 관찰되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0842] 124. 임상적인 이점이 적어도 12주의 치료 동안에 관찰되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0843] 125. 임상적인 이점이 적어도 18주의 치료 동안에 관찰되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0844] 126. 임상적인 이점이 적어도 24주의 치료 동안에 관찰되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0845] 127. 임상적인 이점이 적어도 30주의 치료 동안에 관찰되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0846] 128. 임상적인 이점이 적어도 36주의 치료 동안에 관찰되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0847] 129. 임상적인 이점이 적어도 42주의 치료 동안에 관찰되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0848] 130. 도세탁셀-관련 독성이 생기면 도세탁셀의 용량을 감소하거나 또는 도세탁셀을 이용한 치료를 중단하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0849] 131. 상기 방법이 하나 이상의 일차 치료 사이클과 하나 이상의 후속적인 치료 사이클을 포함하고, 일차 치료 사이클 및 후속적인 치료 사이클이 동일하거나 또는 서로 상이한, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0850] 132. 일차 치료 사이클 및 후속적인 치료 사이클이 각각 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 용량 하나 이상과 도세탁셀 용량 하나 이상을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0851] 133. 일차 치료 사이클 및/또는 후속적인 치료 사이클이 각각 독립적으로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 주당 1회, 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m² 내지 100 mg/m² 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0852] 134. 상기 방법이 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 주당 1회, 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0853] 135. 상기 방법이 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0854] 136. 상기 방법이 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0855] 137. 상기 방법이 하기를 실시하는 것을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법:
- [0856] a. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 일차 치료 사이클 하나 이상; 및
- [0857] b. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 후속적인 치료 사이클 하나 이상.
- [0858] 138. 상기 방법이 하기를 실시하는 것을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법:
- [0859] a. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 일차 치료 사이클 하나 이상; 및
- [0860] b. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 3주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 후속적인 치료 사이클 하나 이상.
- [0861] 139. 상기 방법이 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하고 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 주당 1회, 2주당 1회 또는 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0862] 140. 상기 방법이 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0863] 141. 상기 방법이 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 2주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0864] 142. 상기 방법이 하기를 실시하는 것을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법:
- [0865] a) 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 일차 치료 사이클 하나 이상; 및

- [0866] b) 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 2주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 후속적인 치료 사이클 하나 이상.
- [0867] 143. 상기 방법이 하기를 실시하는 것을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법:
- [0868] a) 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 일차 치료 사이클 하나 이상; 및
- [0869] b) 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 약 12 mg/kg의 용량으로 2주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m²의 용량으로 2주당 1회로 투여하는 것을 포함하는 후속적인 치료 사이클 하나 이상.
- [0870] 144. 병용 요법이 치료 사이클 2회 이상 동안 실시되고, 각각 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 2주당 1회 투여 및 도세탁셀의 2주당 1회 투여를 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0871] 145. 병용 요법이 치료 사이클 2회 이상 동안 실시되고, 각각 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 3주당 1회 투여 및 도세탁셀의 3주당 1회 투여를 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0872] 146. 병용 요법이 사이클 적어도 2회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0873] 147. 병용 요법이 사이클 적어도 3회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0874] 148. 병용 요법이 사이클 적어도 4회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0875] 149. 병용 요법이 사이클 적어도 5회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0876] 150. 병용 요법이 사이클 적어도 6회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0877] 151. 병용 요법이 사이클 적어도 7회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0878] 152. 병용 요법이 사이클 적어도 8회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0879] 153. 병용 요법이 사이클 적어도 9회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0880] 154. 병용 요법이 사이클 적어도 10회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0881] 155. 병용 요법이 사이클 적어도 11회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0882] 156. 병용 요법이 사이클 11회를 초과하는 횟수로 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0883] 157. 병용 요법이 사이클 적어도 12회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0884] 158. 병용 요법이 사이클 적어도 14회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0885] 159. 병용 요법이 사이클 적어도 16회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0886] 160. 병용 요법이 사이클 적어도 18회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0887] 161. 병용 요법이 사이클 적어도 20회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0888] 162. 병용 요법이 사이클 적어도 22회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0889] 163. 병용 요법이 일차 치료 사이클 적어도 1회 내지 적어도 5회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0890] 164. 병용 요법이 후속적인 치료 사이클 2회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0891] 165. 병용 요법이 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 포함하는 치료 사이클 적어도 1회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0892] 166. 병용 요법이 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클 적어도 2회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0893] 167. 병용 요법이 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클 적어도 회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0894] 168. 병용 요법이 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁 셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클 적어도 4회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0895] 169. 병용 요법이 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁 셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클 적어도 4회 이상 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0896] 170. 병용 요법이 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁 셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클 적어도 5회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0897] 171. 병용 요법이 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁 셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클 적어도 6회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0898] 172. 병용 요법이 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁 셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클 적어도 7회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0899] 173. 병용 요법이 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁 셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클 적어도 8회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0900] 174. 병용 요법이 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁 셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클 적어도 9회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0901] 175. 병용 요법이 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁 셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클 적어도 10회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0902] 176. 병용 요법이 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁 셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클 적어도 11회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0903] 177. 병용 요법이 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁 셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클 적어도 12회 동안 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0904] 178. 병용 요법이 주당 1회로 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 및 3주당 1회로 도세탁 셀의 투여를 각각 포함하는 치료 사이클 12회를 초과하는 횟수로 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0905] 179. 치료 사이클들이 지속적인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0906] 180. 병용 요법이 임상적인 이점이 관찰되는 한 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0907] 181. 종양이 진행될 때까지 병용 요법이 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0908] 182. 통제하기 어려운 독성이 발생할 때까지 병용 요법이 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0909] 183. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여가 임상적인 이점이 발생한 후 유지되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0910] 184. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 상피에서 간엽으로의 이행을 저해하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0911] 185. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 인간 클루스테린의 β -서브유닛의 C-말단 영역에 결합

할 수 있는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.

- [0912] 186. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 인간 클루스테인의 β -서브유닛의 C-말단 영역의 아미노산 421 및 443 또는 아미노산 421 및 443에 포함된 에피토프에 결합할 수 있는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0913] 187. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0914] 188. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0915] 189. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 1 (CDRL1), 서열번호 2 (CDRL2) 및 서열번호 3 (CDRL3)에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDR들을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 7 (CDRH1), 서열번호 8 (CDRH2) 및 서열번호 9 (CDRH3)에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0916] 190. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 하기를 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법:
- [0917] a. 서열번호 1에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역; 또는
- [0918] b. 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄와 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄.
- [0919] 191. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역 및 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0920] 192. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄와 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄를 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0921] 193. 개체가 치료하기 전 7일 이내에 면역억제되지 않거나 또는 면역억제 약물요법을 받지 않은, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0922] 194. 개체가 도세탁셀을 이용한 이전 치료를 받지 않은, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0923] 195. 개체가 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 도세탁셀 병용 치료를 이용한 동시적인 항암 치료를 받지 않는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0924] 196. 개체가 인간 개체인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0925] 197. 개체가 기능성 면역 시스템을 가진, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0926] 198. 개체가 적절한 장기 및/또는 면역 기능을 가진, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0927] 199. NSCLC가 전이성 NSCLC인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0928] 200. 전이성 NSCLC가 III 기 NSCLC인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0929] 201. 전이성 NSCLC가 IV 기 NSCLC인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0930] 202. 전이성 NSCLC가 III-IV 기 NSCLC인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0931] 203. NSCLC를 앓고 있는 개체가 전이성 NSCLC를 앓고 있는 개체인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0932] 204. 전이성 NSCLC를 앓고 있는 개체가 III 기 NSCLC를 앓고 있는 개체인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0933] 205. 전이성 NSCLC를 앓고 있는 개체가 IV 기 NSCLC를 앓고 있는 개체인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에

따른 방법.

- [0934] 206. 개체가 III-IV 기 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0935] 207. 상기 방법이 하나 이상의 병변의 종양 미세환경내 면역 세포의 침윤을 촉진하는 단계를 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0936] 208. 상기 방법이 하나 이상의 병변의 종양 미세환경내 면역 세포의 침윤을 촉진하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0937] 209. 상기 방법이 병용 요법 다음으로 면역요법을 실시하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0938] 210. 병변이 종양 전이인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0939] 211. 병변이 원발성 종양인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0940] 212. 하나 이상의 병변의 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)가 $\leq 15\%$ 인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0941] 213. 하나 이상의 병변의 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)가 $< 5\%$ 인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0942] 214. 하나 이상의 병변의 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)가 $\leq 1\%$ 인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0943] 215. 하나 이상의 병변의 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)가 $< 1\%$ 인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0944] 216. 하나 이상의 병변의 PD-L1 복합양성점수 (CPS)가 $< 10\%$ 인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0945] 217. 하나 이상의 병변의 PD-L1 복합양성점수 (CPS)가 $< 5\%$ 인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0946] 218. 하나 이상의 병변의 PD-L1 복합양성점수 (CPS)가 $< 1\%$ 인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0947] 219. PD-L1 발현이 검출불가하거나 또는 평가불가한, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0948] 220. 하나 이상의 병변이 면역학적으로 차가운 것을 특징으로 하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0949] 221. 병용 요법이 제1선 요법으로 제공되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0950] 222. 병용 요법이 제2선 요법으로 제공되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0951] 223. 병용 요법이 후속적인 요법으로 제공되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0952] 224. 개체가 치료학적으로 유효한 병용 요법으로 시술받는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0953] 225. 도세탁셀이 중단되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0954] 226. 독성 징후 발생시 도세탁셀이 중단되고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 이용한 치료는 계속되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0955] 227. 도세탁셀이 치료 사이클 1회 이상 동안 중단되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0956] 228. 독성 징후 발생시 도세탁셀은 치료 사이클 1회 이상 동안 중단되고, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 이용한 치료는 계속되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0957] 229. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 통상적인 항체인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법.
- [0958] 230. 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법에 이용하기 위한 병용 요법.
- [0959] 231. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 탄산을 포함하는, 병용 요법.
- [0960] 232. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 탄산을 포함하는 폐암 치료용 병용 요법.

- [0961] 233. 비-소 세포성 폐암 (NSCLC)을 필요한 개체에서 치료하는데 이용하기 위한 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 탁산을 포함하는, 치료학적으로 유효한 병용 요법.
- [0962] 234. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 탁산을 포함하는 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 치료하는데 이용하기 위한 병용 요법으로서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 병용 요법.
- [0963] 235. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 탁산을 포함하는 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는데 이용하기 위한 병용 요법으로서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 병용 요법.
- [0964] 236. 탁산이 도세탁셀 또는 파클리탁셀인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0965] 237. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0966] 238. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 6 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0967] 239. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 6 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0968] 240. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 6 mg/kg 내지 약 14 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0969] 241. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 6 mg/kg 내지 약 13 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0970] 242. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 6 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0971] 243. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 7 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0972] 244. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 8 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0973] 245. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 9 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0974] 246. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 10 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0975] 247. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 11 mg/kg 내지 약 12 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0976] 248. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 12 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0977] 249. 탁산이 도세탁셀인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0978] 250. 탁산이 도세탁셀이고, 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0979] 251. 탁산이 도세탁셀이고, 약 60 mg/m² 내지 약 100 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0980] 252. 도세탁셀이 약 60 mg/m² 내지 약 95 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.

- [0981] 253. 도세탁셀이 약 60 mg/m² 내지 약 90 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0982] 254. 도세탁셀이 약 60 mg/m² 내지 약 85 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0983] 255. 도세탁셀이 약 60 mg/m² 내지 약 80 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0984] 256. 도세탁셀이 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0985] 257. 도세탁셀이 약 60 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0986] 258. 도세탁셀이 약 75 mg/m² 내지 약 80 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0987] 259. 도세탁셀이 약 50 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0988] 260. 도세탁셀이 약 75 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0989] 261. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 도세탁셀을 포함하는 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는데 이용하기 위한 병용 요법으로서, 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 12 mg/kg의 용량으로 투여하도록 제형화되고, 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 도세탁셀이 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 투여하도록 제형화된, 병용 요법.
- [0990] 262. 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는데 이용하기 위한 병용 요법으로서, 병용 요법이 치료 사이클 2회 이상 동안 적용되고, 각 치료 사이클이 항-클루스테린 항체를 약 3 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 탁산을 약 60 mg/m² 내지 100 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체가 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 병용 요법.
- [0991] 263. 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체에 임상적인 이점을 제공하는데 이용하기 위한 병용 요법으로서, 병용 요법이 치료 사이클 2회 이상 동안 적용되고, 각 치료 사이클이 항-클루스테린 항체를 약 12 mg/kg의 용량으로 주당 1회로 투여하고 도세탁셀을 약 50 mg/m² 내지 약 75 mg/m²의 용량으로 3주당 1회로 투여하는 것을 포함하고, 항-클루스테린 항체가 서열번호 12에 기재된 경쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 병용 요법.
- [0992] 264. 병용 요법이 본원에 기술된 바와 같은 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0993] 265. 병용 요법이 면역 체크포인트 항체를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0994] 266. 병용 요법이 화학요법을 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0995] 267. 병용 요법이 항-PD-1 면역 체크포인트 항체를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0996] 268. 병용 요법이 PD-L1 면역 체크포인트 항체를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법,
- [0997] 269. 병용 요법이 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요

법.

- [0998] 270. 병용 요법이 면역 체크포인트 항체 및 화학요법을 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법. 병용 요법이 항-PD-1 면역 체크포인트 항체 및 플라티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [0999] 271. 병용 요법이 항-PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플라티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1000] 272. 병용 요법이 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플라티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패한 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1001] 273. 병용 요법이 PD-L1 종양 비율 점수가 $\geq 50\%$ 이거나 또는 그러한 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1002] 274. 병용 요법이 PD-L1 종양 비율 점수가 $< 50\%$ 이거나 또는 그러한 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1003] 275. 병용 요법이 PD-L1 종양 비율 점수가 1% 내지 49%이거나 또는 그러한 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1004] 276. 개체가 PD-L1 종양 비율 점수가 $\leq 15\%$ 인 병변을 하나 이상 가지거나 또는 가지는 것으로 선택된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1005] 277. 개체가 PD-L1 종양 비율 점수가 $< 5\%$ 인 병변을 하나 이상 가지거나 또는 가지는 것으로 선택된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1006] 278. 개체가 PD-L1 종양 비율 점수가 $\leq 1\%$ 인 병변을 하나 이상 가지거나 또는 가지는 것으로 선택된, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1007] 279. 병용 요법이 PD-L1 종양 비율 점수가 $< 1\%$ 이거나 또는 그러한 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1008] 280. 개체가 PD-L1 발현 증거가 없는 병변 하나 이상을 가지거나 또는 가지고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1009] 281. 개체가 면역 체크포인트 항체를 포함하는 치료에 적격이 아닌 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1010] 282. 개체가 면역 체크포인트 항체를 포함하는 치료가 유익할 가능성이 없는 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1011] 283. 종양 비율 점수가 베이스라인 시점에 결정되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1012] 284. 종양 비율 점수가 병용 요법을 실시하기 전에 결정되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1013] 285. 병용 요법이 KRAS 돌연변이를 가진 것을 특징으로 하는 NSCLC를 앓고 있는 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1014] 286. 병용 요법이 KRAS 돌연변이를 보유한 병변을 하나 이상 포함하는 NSCLC를 앓고 있는 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1015] 287. 병용 요법이 면역 세포의 침윤이 불량한 종양을 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1016] 288. 병용 요법이 EMT 시그니처의 징후를 보이는 병변 하나 이상을 가지거나 또는 가지고 있는 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.

- [1017] 289. 병용 요법이 EMT 시그니처의 징후를 보이는 병변 하나 이상을 가지거나 또는 가지고 있는 것으로 선택된 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1018] 290. 병용 요법이 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 1일, 8일 및 15일에 투여하고 도세탁셀을 1일에 투여하는 것을 포함하는 치료 사이클로 실시되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1019] 291. 항-클루스테린 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 IV 주입제로서 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1020] 292. 도세탁셀이 IV 주입제로서 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1021] 293. 임상적인 이점이 병변의 퇴행인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1022] 294. 임상적인 이점이 병변의 크기 감소인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1023] 295. 임상적인 이점이 병변의 크기 안정화인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1024] 296. 임상적인 이점이 병변의 크기 안정화인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1025] 297. 임상적인 이점이 병변내 종양 세포의 수적 감소인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1026] 298. 임상적인 이점이 RECIST 1.1 지침에 따라 정의되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1027] 299. 이용이 치료에 대한 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 6주간 임상적인 이점을 제공하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1028] 300. 이용이 치료에 대한 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 12주간 임상적인 이점을 제공하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1029] 301. 이용이 치료에 대한 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 18주간 임상적인 이점을 제공하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1030] 302. 이용이 치료에 대한 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 24주간 임상적인 이점을 제공하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1031] 303. 이용이 치료에 대한 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 30주간 임상적인 이점을 제공하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1032] 304. 이용이 치료에 대한 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 36주간 임상적인 이점을 제공하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1033] 305. 이용이 치료에 대한 반응을 처음으로 확인한 후 적어도 42주간 임상적인 이점을 제공하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1034] 306. 임상적인 이점이 RECIST 1.1 지침에 따른 완전 반응 (CR), RECIST 1.1 지침에 따른 부분 반응 (PR) 또는 RECIST 1.1 지침에 따른 안정형 질환 (SD)으로부터 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1035] 307. 임상적인 이점이 RECIST 1.1 지침에 따른 부분 반응 (PR)인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1036] 308. 임상적인 이점이 RECIST 1.1 지침에 따른 안정형 질환 (SD)인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1037] 309. 병변의 크기가 RECIST 1.1 지침에 따라 평가되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1038] 310. 임상적인 이점이 병변의 대사 활성의 감소 또는 소거인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1039] 311. 임상적인 이점이 암과 연관된 증상의 개선인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1040] 312. 병용 요법이 치료 사이클 적어도 2회 동안 실시하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1041] 313. 임상적인 이점이 관찰되는 한 병용 요법을 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른

비용 요법.

- [1042] 314. 비용 요법이 종양 진행시까지 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1043] 315. 비용 요법이 통제 불가능한 독성이 발생할 때까지 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1044] 316. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 이용이 임상적인 이점이 발생한 후 유지되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1045] 317. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 상피에서 간엽으로의 이행을 저해하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1046] 318. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 1 (CDRL1), 서열번호 2 (CDRL2) 및 서열번호 3 (CDRL3)에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDR들을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 4 (CDRH1), 서열번호 5 (CDRH2) 및 서열번호 6 (CDRH3)에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1047] 319. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 1 (CDRL1), 서열번호 2 (CDRL2) 및 서열번호 3 (CDRL3)에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDR들을 포함하는 경쇄 가변 영역과 서열번호 7 (CDRH1), 서열번호 8 (CDRH2) 및 서열번호 9 (CDRH3)에 기재된 아미노산 서열을 가진 CDR들을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1048] 320. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 하기를 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법:
- [1049] a. 서열번호 1에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역과 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역; 또는
- [1050] b. 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 경쇄와 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄.
- [1051] 321. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역 및 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1052] 322. 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄와 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄를 포함하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1053] 323. 비용 요법이 치료하기 전 7일 이내에 면역억제되지 않거나 또는 면역억제 약물요법을 받지 않은 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1054] 324. 비용 요법이 도세탁셀을 이용한 이전 치료를 받지 않은 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1055] 325. 비용 요법이 항-클루스테인 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 도세탁셀 병용 치료를 이용한 동시적인 항암 치료를 받지 않은 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1056] 326. 비용 요법이 인간에 사용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1057] 327. 비용 요법이 기능성 면역 시스템을 가진 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1058] 328. 비용 요법이 적절한 장기 및/또는 면역 기능을 가진 개체에 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1059] 329. 비용 요법이 제1선 요법으로서 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1060] 330. 비용 요법이 제2선 요법으로서 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요법.
- [1061] 331. 비용 요법이 비-소 세포성 폐암을 치료하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 비용 요

법.

- [1062] 332. NSCLC가 전이성 NSCLC인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1063] 333. 전이성 NSCLC가 III 기 NSCLC인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1064] 334. 전이성 NSCLC가 IV 기 NSCLC인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1065] 335. 전이성 NSCLC가 III-IV 기 NSCLC인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1066] 336. NSCLC를 앓고 있는 개체가 전이성 NSCLC를 앓고 있는 개체인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1067] 337. 전이성 NSCLC를 앓고 있는 개체가 III 기 NSCLC를 앓고 있는 개체인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1068] 338. 전이성 NSCLC를 앓고 있는 개체가 IV 기 NSCLC를 앓고 있는 개체인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1069] 339. 개체가 III-IV 기 NSCLC를 앓고 있거나 또는 앓고 있는 것으로 선택되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1070] 340. 병용 요법이 임상적인 이점을 수득하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1071] 341. 병용 요법이 하나 이상의 병변의 종양 미세환경내 면역 세포의 침윤을 촉진하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1072] 342. 병용 요법이 병용 요법 이후의 면역요법에 대한 반응을 높이기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1073] 343. 병변이 종양 전이인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1074] 344. 병변이 원발성 종양인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1075] 345. 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 방법으로 이용하기 위한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1076] 346. 하나 이상의 병변의 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)가 $\leq 15\%$ 인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1077] 347. 하나 이상의 병변의 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)가 $< 5\%$ 인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1078] 348. 하나 이상의 병변의 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)가 $\leq 1\%$ 인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1079] 349. 하나 이상의 병변의 PD-L1 종양 비율 점수 (TPS)가 $< 1\%$ 인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1080] 350. 하나 이상의 병변의 PD-L1 복합양성점수 (combined positive score, CPS)가 $< 10\%$ 인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1081] 351. 하나 이상의 병변의 PD-L1 복합양성점수 (CPS)가 $< 5\%$ 인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1082] 352. 하나 이상의 병변의 PD-L1 복합양성점수 (CPS)가 $< 1\%$ 인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1083] 353. PD-L1 발현이 검출 불가하거나 또는 평가 불가한, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1084] 354. 하나 이상의 병변이 면역학적으로 차가운 것을 특징으로 하는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1085] 355. 병용 요법이 제1선 요법으로 제공되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.

- [1086] 356. 병용 요법이 제2선 요법으로 제공되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1087] 357. 병용 요법이 후속적인 요법으로 제공되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 병용 요법.
- [1088] **실시예**
- [1089] **실시예 1- 2상 임상 실험 설계**
- [1090] 본 출원인은 항-클루스테인 항체와 도세탁셀의 조합 사용을 전이성 비-소 세포성 폐암을 앓고 있는 이전에 치료 받은 적 있는 개체에서 평가하였다.
- [1091] 2상 실험에서는 동시 또는 순차적으로 투여되는, 플라티늄-함유 2제 치료 및 항-PD1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체를 이용한 치료에 실패한, 전이성 비-소 세포성 폐암 환자 40명을 모집하였다. 모집한 환자들 모두에는 AB-16B5 (본원에서 인간화 16B5로 언급)를 용량 12 mg/kg으로 매주 1회로, 3주마다 1회로 투여되는 75 mg/m² 용량의 도세탁셀과 조합하여 투여하였다.
- [1092] **목표**
- [1093] 본 실험의 일차 목표는 AB-16B5 및 도세탁셀의 조합을 투여받는 개체에서 객관적인 반응률 (ORR)을 RECIST 1.1 (Eisenhauer, E.A., et al., European Journal of Cancer 45:228-247 (2009))에 따라 결정하는 것이다.
- [1094] 본 실험의 다른 일차 목표는 AB-16B5 및 도세탁셀의 조합의 안전성과 내약성을 결정하는 것이다.
- [1095] 본 실험의 2차 목표는 AB-16B5 및 도세탁셀의 조합을 투여받는 개체에서 임상적인 이득률 (완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR) 및 안정형 질환 (SD))을 RECIST 1.1에 따라 결정하는 것이다.
- [1096] 본 실험의 다른 2차 목표는 AB-16B5 및 도세탁셀의 조합을 투여받는 개체에서 반응 (CR 및 PR) 지속 기간을 RECIST 1.1에 따라 결정하는 것이다.
- [1097] 본 실험의 또 다른 2차 목표는 AB-16B5 및 도세탁셀의 조합을 투여받는 개체에서 안정형 질환의 지속 기간을 RECIST 1.1에 따라 결정하는 것이다.
- [1098] 본 실험의 추가적인 2차 목표는 AB-16B5 및 도세탁셀의 조합을 투여받는 개체에서 무진행 생존 (PFS)을 RECIST 1.1에 따라 결정하는 것이다.
- [1099] 본 실험의 다른 2차 목표는 AB-16B5 및 도세탁셀의 조합을 투여받는 개체에서 전체 생존 (OS)을 결정하는 것이다.
- [1100] 본 실험의 또 다른 2차 목표는 개체 집단에서 AB-16B5의 약동학을 결정하는 것이다.
- [1101] 본 실험의 탐색적 목표는 종양 생검에서 상피-간엽 이행 (EMT) 바이오마커, 면역 세포 바이오마커 및 면역 체크포인트에 대한 AB-16B5 및 도세탁셀의 조합의 효과를 탐색적 약력학적으로 평가하는 것이다.
- [1102] 본 실험의 탐색적 목표는 진행 이후의 치료 (treatment beyond progression)를 추구하는 개체에서 질환 반응을 iRECIST를 이용해 평가하는 것이다.
- [1103] **실험 설계**
- [1104] 본 실험은 이전에 치료받은 적 있으며, 동시 또는 순차적으로 투여되는 플라티늄-함유 2제 치료 및 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체를 이용한 치료 후 질환 진행을 겪은, 전이성 비-소 세포성 폐암에 걸린 개체를 대상으로 하는, 도세탁셀과 병용한 AB-16B5에 대한 오픈-라벨, 단일-부분, 다-기관 2상 실험이다. 본 실험에는 개체 약 40명이 등록하였으며, AB-16B5를 12 mg/kg으로 매주 1회로 1일, 8일 및 15일에, 그리고 도세탁셀을 75 mg/m²의 용량으로 1일에 3주마다 1회로 병용하여 투여하였다. 하나의 치료 사이클은 21일 (3주)로 구성하였다. AB-16B5 및 도세탁셀 조합의 안전성 프로파일을, 치료 사이클 하나를 완료한 처음 개체 8명을 이용해 안전성 리드-인 기간 (safety lead-in period) 동안 조사하였다.
- [1105] 개체는 객관적 반응률 (ORR) 및 무진행 생존 (PFS)을 결정하기 위한 고형 종양에 대한 반응 평가 척도 (RECIST) 1.1 기준을 적용해 치료 반응을 평가하기 위해 방사선 촬영으로 6주마다 조사하였다. 비효과적인 치료에 대한 개체 노출을 최소화하기 위해 무용성 분석을 수행하였다. 쌍별 종양 생검 (치료 전 및 치료 중)을 모든 개체들에서 수집하였다. 실험 내내 이상 사례를 모니터링하고, NCI CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)에 따라 심각성 등급을 매겼다. 실험 치료는 (RECIST 1.1에 따라 정의된) 질환 진행, 수용 불가능한 심각한 수준의 치료 관련 이상 사례, 개체의 중단 요청 또는 추가적인 치료가 개체의 최선 이익이 아님을 조사자가

결정할 때까지, 계속 진행하였다. 만일 조사자가 개체가 임상적으로 안정적인 것으로 간주한다면 진행 이후의 치료 (treatment beyond progression)를 허용하였다. 독성 문제로 도세탁셀을 중단해야 하는 개체는 AB-16B5로 계속 치료하였다.

[1106] 안전성 리드-인 기간

[1107] AB-16B5를 12 mg/kg 용량으로 1일, 8일 15일에 매주 1회로 투여하는 것과 도세탁셀을 75 mg/m²의 용량으로 1일에 3주마다 1회로 투여하는 것을 병용한 경우의 안전성 프로파일, 치료 사이클 하나를 완료한 처음 개체 8명을 이용해 안전성 리드-인 기간 동안 조사하였다. 수정된 독성 확률 간격 방법 (mTPI)을 이용해 AB-16B5의 용량 감소 결정을 수행할 수 있다.

[1108] 실험 치료는, 만일 처음 치료받은 개체 8명에서 1차 사이클 중에 용량 제한 독성 (DLT)이 3 이하로 관찰되면, 허용가능한 것으로 간주하였다.

[1109] 이러한 목적으로, DLT는 요법의 사이클 1 중에 발생하는 비-혈액 독성의 등급이 ≥ 3 인 것으로 정의하였다. 또한, 다음과 같은 혈액 독성은 DLT로 간주하였다:

[1110] · 등급 ≥ 4 호중구 감소증 또는 혈소판감소증 > 7 일

[1111] · 등급 ≥ 3 출혈을 동반한 혈소판감소증

[1112] · 등급 ≥ 3 열성 호중구 감소증

[1113] 질환 진행 또는 외부 요인으로 인한 명확하고 논란의 여지가 없는 독성은 DLT로 간주하지 않아야 한다. 아울러, 다음과 같은 비-혈액 독성은 DLT로 간주하지 않아야 한다:

[1114] · 적절한 지지 관리를 통해 <7 일 이내에 등급 ≤ 1 로 회복되는 등급 3의 관절통 또는 근육통

[1115] · 적절한 지지 관리를 통해 <72 시간 이내에 등급 ≤ 1 로 회복되는 등급 3의 구역질, 구토 또는 설사

[1116] · <7 일 지속되는 등급 3의 피로

[1117] · 임상 증상과 관련 없으며 72시간 미만 동안 지속되는 등급 3의 전해질 이상

[1118] · 췌장염 증상 또는 임상 소견과 관련 없는 등급 3의 아밀라제 또는 리파제 상승

[1119] 처음 치료한 개체 8명에서 > 3 DLT가 관찰되면, AB-16B5의 용량 감소를 수행하였다.

[1120] 이 경우, 다음 개체 3명에는 AB-16B5를 9 mg/kg으로 1일, 8일 및 15일에 매주 1회로 투여하고, 이와 조합하여 도세탁셀을 75 mg/m²의 용량으로 3주마다 1회로 1일에 투여하는 방식으로 치료하였다. 이들 개체 3명에서 일차 사이클 중에 DLT 0 또는 1이 관찰되면, AB-16B5 9 mg/kg 용량은 허용가능한 것으로 간주하였다.

[1121] 만일 DLT가 >1 로 관찰되면, AB-16B5는 6 mg/kg까지 최종 용량 감량을 수행하고, 전술한 절차와 동일한 절차로 안전성 프로파일을 평가하였다.

[1122] 포함 기준

[1123] 본 실험에 등록한 개체는 다음과 같은 포함 기준을 충족한다:

[1124] · 고지에 입각한 동의서에 서명한 날에 18세 이상인 개체 (남성 또는 비-임신 여성).

[1125] · (병기 III-IV) 비-소 세포성 폐암 (NSCLC)으로 조직학적으로 또는 세포학적으로 확정 진단되고 RECIST 1.1에 의해 정의되는 하나 이상의 측정가능한 병변을 가진 개체.

[1126] · 동시 또는 순차적으로 투여되는, 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플라티늄-함유 2제 치료를 이용한 치료 후 질환이 진행된 개체.

[1127] · EGFR 또는 ALK 유전자에 표적화 가능한 구동 돌연변이 (targetable driver mutation)를 보유한 개체는 이용가능한 표적 요법에 실패한 후 그리고 동시 또는 순차적으로 투여되는 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플라티늄-함유 2제 치료를 이용한 치료 후 질환 진행을 경험한 적 있는 경우, 시험에 허용.

[1128] · 아래 표 1에 언급된 바와 같이 적절한 장기 및 면역 기능을 가진 개체:

표 1

[1129]

시스템	실험실 수치
혈액	
절대 호중구 수치 (ANC)	$\geq 1.5 \times 10^9/L$ (1,500 세포/ mm^3)
혈소판	$\geq 100 \times 10^9/L$ (100,000 세포/ mm^3)
헤모글로빈	≥ 90 g/L
간	
총 빌리루빈	$\leq$ ULN
AST (SGOT) 및 ALT (SGPT)	$\leq 1.5 \times$ ULN, 단 간 전이로 인한 이차적인 경우 제외
알칼라인 포스파타제	$\leq 2.5 \times$ ULN
신장	
크레아티닌 청소 ^a	≥ 60 mL/min
응고	
국제 표준화 비율 (INR)	$\leq 1.5 \times$ ULN ^b
^a 크레아티닌 청소는 Cockcroft-Gault 방법을 이용해 계산하여야 한다: $CrCl = [(140 - 나이) \times 체중 (kg) \times (여성의 경우 0.85)] / (72 \times \text{혈청 크레아티닌})$	
^b 만일 개체가 항응고제 치료를 받고 있다면, INR은 치료 범위 내여야 한다.	

[1130]

- 생검 가능한 종양 병변이 있으며 생검에 대한 금기가 없는 개체.

[1131]

- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 성능 상태가 ≤ 2 인 개체.

[1132]

- 기대 수명이 3개월 이상인 개체.

[1133]

- 가장 최근 암 치료로 인한 독성 효과로부터 1등급 이하로 회복된 개체. 만일 개체가 대수술을 받았거나 또는 방사선 요법을 받았다면, 합병증 및/또는 독성으로부터 회복되었음.

[1134]

- 실험 치료를 1차 투여하기 72시간 이내에 뇨 또는 혈청 임신 검사에서 음성인 가임기 여성 개체. 만일 뇨 검사에서 양성이거나 또는 음성으로 검증할 수 없을 경우에는, 혈청 임신 검사가 필요할 것이다. 혈청 임신 검사는 바람직하게는 적격 개체에서 음성이어야 한다.

[1135]

- 가임기 개체 (여성 및 남성)는 실험 내내 그리고 실험 약물을 마지막으로 투여한 후 최대 90일간 매우 효과적인 피임 방법을 실시할 의향이 있음. 금욕이 개체의 평소 생활 방식이면 허용.

[1136]

- 여성 개체가 만일 외과적 불임 병력 또는 다음 중 어느 하나로서 정의되는 폐경 상태에 대한 증거가 있다면 가임성으로 간주하지 않는다:

[1137]

- o 45세 이상이고 2년 이상 무월경.

[1138]

- o 자궁절제술 및 난소절제술 없이 2년 미만의 기간 동안 무월경이고, 스크리닝 시점에 여포 자극 호르몬 (FSH) 수치가 폐경기 범위임.

[1139]

- o 자궁절제술, 난소절제술 또는 난관결찰술 이후. 문서 기록된 자궁절제술 또는 난소절제술은 초음파에 의해 또는 실제 시술에 대한 의료 기록으로 검증되어야 한다. 난관 결찰은 실제 시술에 대한 의료 기록으로 검증되어야 한다.

[1140]

본원에서, 포함 기준은 임상 실험 목적일 뿐 허가된 치료 약물에 대한 제한으로 간주되어서는 안되는 것으로 이해하여야 한다.

[1141]

제외 기준

[1142]

본 실험에 등록한 개체는 다음과 같은 제외 기준을 충족한다:

[1143]

- AB-16B5를 이용한 요법을 이전에 받은 적 있는 개체.

[1144]

- NSCLC를 치료하기 위해 도세탁셀을 이용한 요법을 이전에 받은 적 있는 개체.

- [1145] · 조사 제제 실험 또는 조사 기구를 이용한 실험에 현재 참여 중이거나 또는 실험 치료 1차 투여하기 21일 이내에 참여한 적 있는 개체. 21일 범위는 항신생물 조사 제제의 마지막 투여 또는 항신생물 목적으로 조사 기구의 최종 사용으로 계산하여야 한다.
- [1146] · 실험 치료를 1차 투여하기 전 3주 이내에 임의의 항암 치료 또는 2주 이내에 방사선 요법을 받았거나 또는 이상 사례로부터 1등급 이하로 회복되지 못한 개체. 탈모 개체는 참여 자격이 주어진다.
- [1147] · 실험 기간 동안 어떠한 형태로든 전신 또는 국소 항신생물 요법이 필요할 것으로 예상되는 개체. 이는 다른 제제 또는 방사선 요법을 이용한 유지 요법을 포함한다.
- [1148] · 실험 치료를 1차 투여하기 전 7일 이내에 프레드니손 (또는 균등물)을 > 10 mg/day 용량으로 투여 중이거나 또는 임의의 다른 형태의 면역억제 약물 요법 중인 개체 (도세탁셀 치료 전 및/또는 치료 후 코르티코스테로이드는 허용).
- [1149] · 강력한 CYP3A4 저해제 (예를 들어, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클라리트로마이신, 아타자나비르, 인디나비르, 네파조돈, 벨피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리트로마이신 및 보리코나졸)를 이용한 치료가 필요한 개체. 만일 약한 CYP3A4 저해제를 이용한 대안적인 치료제가 존재하고 무작위 배정하기 전 변경할 의향이 있을 경우 그 개체는 참여할 수 있음. 만일 개체가 강력한 저해제에서 약한 CYP3A4 저해제로 바꾸는 것에 동의한다면, 강력한 저해제는 실험 치료를 1차 투여하기 적어도 7일 전에 중단하여야 한다.
- [1150] · 능동 치료가 진행 중이거나 또는 필요한 다른 약성을 가진 개체. 예외로는 피부의 기저 세포 암종, 피부의 편평 세포암 또는 제자리 자궁경부암을 포함한다.
- [1151] · 공지된 활동성 중추 신경계 전이 및/또는 암종성 수막염을 가진 개체. 뇌 전이로 이전에 치료받은 개체는, 실험 치료를 1차 투여하기 전 적어도 2주 동안 임상적으로 안정적이고, 새로운 뇌 전이 또는 뇌 전이 확대 증거가 없으며, 실험 치료를 1차 투여하기 전 7일 이내에 프레드니손 (또는 균등물)을 > 10 mg/day 용량으로 제공받지 않았을 경우, 참여할 수 있음.
- [1152] · 임상적으로 유의한 ECG 이상이 있는 개체.
- [1153] · 실험 치료를 1차 투여하기 전 30일 이내에 생백신을 투여받았거나, 투여받을 예정인 개체.
- [1154] · 알려진 인간 면역결핍 (HIV) 병력이 있는 개체.
- [1155] · 활동성 B형 또는 C형 간염 개체.
- [1156] · 항생제 요법이 필요한 활동성 감염 개체.
- [1157] · 지난 1년 동안 알코올 또는 기타 물질 남용 이력이 있는 것으로 알려진 개체.
- [1158] · 도세탁셀 또는 폴리소르베이트 80을 이용해 제형화한 약물에 대해 과민증이 확인된 개체.
- [1159] · 실험 결과를 혼란스럽게 할 수 있거나, 개체의 실험 전체 기간에 참여하는 것을 방해할 수 있는 모든 상태, 요법 또는 실험실 이상에 대한 병력 또는 현재 증거를 가지거나 또는 실험 참여가 개체에 최선의 이익이 아닌, 개체.
- [1160] · 치료 조사자의 소견상 안전성 또는 실험 시술에의 준수에 영향을 미칠 수 있는, 의학적, 사회적 또는 사회심리적 요인을 가진 개체.
- [1161] · 임신 또는 수유 중이거나 또는 AB-16B5의 마지막 투여 또는 도세탁셀 마지막 투여 후 90일까지 계획된 실험 기간에 아이를 가지거나 또는 부모가 될 것으로 예상되는 개체.
- [1162] 본원에서, 제외 기준은 임상 실험 목적일 뿐 허가된 치료 약물에 대한 제한으로 간주되어서는 안되는 것으로 이해하여야 한다.
- [1163] 실험 치료
- [1164] 실험 약물, 용량 및 투여 방식
- [1165] **AB-16B5**
- [1166] AB-16B5는 암 관련 EMT (인간화 16B5)를 저해하기 위한 sCLU를 표적화하는 인간화된 IgG₂ 단일클론 항체이다. AB-16B5는 10 mL 바이알에 단백질 농도 10.0 mg/mL로 제공된다. AB-16B5는 사이트레이트 완충제 용액 (pH 6.0)

중에 제형화한다.

- [1167] AB-16B5 바이얼은 2-8℃에서 똑바로 세워 보관한다.
- [1168] 개체는 AB-16B5를 1일 (도세탁셀을 주입하기 전), 8일 및 15일에 매주 1회로 60분 IV 주입에 의해 투여받는다 (주입 조건에 대해서는 약학 매뉴얼 참조). AB-16B5의 용량은 안전성 리드-인 기간 중에 결정한다.
- [1169] 주입-관련 반응을 경험한 개체는 텍사메타손과 같은 코르티코스테로이드로 치료할 예정이다. 적절한 것으로 판단되면 항히스타민제 및 아세트아미노펜 역시 이용할 수 있다.
- [1170] AB-16B5 관련 주입 반응을 방지하기 위한 사전 투여는 처음에는 채택하지 않는다. 주입-관련 반응을 겪은 개체는 다음과 같이 사전 투여를 실시한다:
 - 등급 1 (경증): 후속 투여시 사전 투여는 없음
 - 등급 2 (중등도): AB-16B5 주입하기 전날 텍사메타손 8 mg PO BID 및 AB-16B5 주입하기 전 30-60분에 아세트아미노펜 650 mg PO 및 다이펜하이드라민 25-50 mg PO 투여
 - 등급 3 (중증) 및 등급 4 (생명-위험): 개체에 대한 추가적인 AB-16B5 치료를 중단한다.
- [1174] 실험 중 임의 시점에, 임상적으로 유의한 주입 관련 반응이 복수의 개체들에서 관찰되면, 조사자는 모든 새로운 개체에 대해 사전 투여를 실시할 것을 후원자의 동의 하에 결정할 수 있다.
- [1175] **도세탁셀**
- [1176] 도세탁셀은 1일에 3주마다 1회로 60분 IV 주입에 의해 75 mg/m² 용량으로 투여한다. 도세탁셀은 허가된 제품 라벨/논문에 따라 준비 및 투여한다.
- [1177] 모든 개체는 병원 표준 실무에 따라 코르티코스테로이드를 사전 투여받아야 한다. 정맥 혈관의 유출 및 우발적인 유출은 병원 표준 실무에 따라 처리하여야 한다.
- [1178] 치료 기간
- [1179] 치료 사이클 하나는 21일 (3주) 계속된다.
- [1180] 실험 치료는 질환 진행의 증거, 허용불가한 독성, 개체의 실험 치료 중단 요청 또는 추가의 치료가 개체의 최선의 이익이 아니라는 조사자의 판단이 존재할 때까지 계속 진행한다. 독성으로 인해 도세탁셀을 중단해야 하는 개체는 AB-16B5의 투여를 계속 진행한다.
- [1181] 조사자가 개체가 임상적으로 안정적인 것으로 간주한다면 진행 이후의 치료는 허용될 것이다. 현장 임상 판단 결정은 아래에 정의된 바와 같이 개체의 임상적인 안정성을 토대로 하여야 한다:
- [1182] 임상 안정성은 다음과 같이 정의한다:
 - 실험실 수치 악화 등의 질환의 임상적으로 유의한 진행을 비롯한 증상 및 징후의 부재
 - ECG 성능 상태의 저하 없음
 - 빠른 질환 진행의 부재
 - 시급한 대안적인 의학 중재가 필요한 중요한 해부학적 부위 (예, 척수 압박)에서 진행성 종양의 부재
- [1187] 임상적으로 불안정한 것으로 간주되는 모든 개체는 최초 방사선학적 PD 증거가 있을 경우 실험 치료를 중단해야 한다.
- [1188] 실험 치료, 안전성 리드-인 후 용량 감소
- [1189] **AB-16B5 용량 감소**
- [1190] AB-16B5 관련성 의심됨, 관련성 높음 또는 관련성 있음으로 판단되지만 치료 중단은 필요하지 않은 등급 ≥ 3의 임의의 이상 현상을 경험한 개체는 하나의 용량 수준만큼 AB-16B5 용량을 낮추어야 한다 (표 2 참조).
- [1191] 이상 현상이 등급 ≤ 1로 회복된 경우에만 더 낮은 용량으로 치료를 재개한다.

표 2

[1192]

시작 용량 수준	감량한 용량
12 mg/kg	9 mg/kg
9 mg/kg	6 mg/kg
6 mg/kg	AB-16B5 중단

[1193]

오리지널 AB-16B5 용량이 독성으로 인해 감량한 개체는 다시 증량하지 않는다.

[1194]

도세탁셀 용량 감소

[1195]

도세탁셀과 관련있는 것으로 판단되는 열성 호중구 감소증, 1주 이상 동안 호중구 < 500 세포/ mm^3 , 심각한 또는 누적 피부 반응, 또는 기타 등급 ≥ 3 의 비-혈액학적 독성을 경험한 개체는, 독성이 해소될 때까지 치료를 보류하여야 하며, 이후 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 에서 재개한다. 개체의 상태를 토대로, AB-16B5를 이용한 치료는 이 기간 동안 계속할 수 있다.

[1196]

진행된 비-소 세포성 폐암에 대한 제2선 화학요법으로서 용량 $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ 2주당 1회가 용량 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ 3주당 1회만큼 효과적인 것으로 확인된 바 있다 (De Petris, L *et al.*, Anticancer Research November 2005, 25:4713-4717).

[1197]

아울러, 임상 프로토콜의 일부는 아니지만, 문헌에 따르면 열성 호중구 감소증을 겪는 개체의 경우, 의사는 도세탁셀의 용량을 $65 \text{ mg}/\text{m}^2$ 또는 심지어 $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ 까지 줄일 수 있다.

[1198]

등급 ≥ 3 의 말초 신경병증이 발병한 개체는 도세탁셀을 중단해야 한다.

[1199]

실시예 2 - 2상 임상 실험 - 예비 결과

[1200]

안전성 리드-인 치료 기간에, AB-16B5 용량 $12 \text{ mg}/\text{kg}$ 주당 1회 및 도세탁셀 용량 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ 이 안전한 것으로 검증되었다. 따라서, 더 낮은 투여량 역시 안전할 것으로 예상된다.

[1201]

도 1은 RECIST 1.1에 따른 최선의 반응으로서 환자의 치료 기간을 도시한 도표로서, 평가가능한 환자 34명 중 부분 반응 (PR)을 나타낸 환자는 6명, 안정형 질환 (SD)을 나타낸 환자는 18명, 진행성 질환 (PD)을 나타낸 환자는 10명이었으며, 또한 RECISTv1.1에 따라 지정된 치료 시점에 병변의 측정 결과를 나타낸다.

[1202]

AB-16B5를 도세탁셀과 병용하여 12주 초과 기간 동안 투여한 환자들에서 (19명), 최상의 반응은 6건의 부분 반응 (PR), 12건의 안정형 질환 (SD) 및 1건의 진행성 질환 (PD)이었다. 제1선 요법 이전에 수명의 환자 종양에서 KRAS 돌연변이를 검사하였다. 이들 환자 19명 중에서, 환자 7명의 종양 (4, 7, 12, 17, 18, 21)에는 KRAS 돌연변이가 있었으며; 종양 5개는 KRAS 음성이었고 (3, 6, 8, 22 및 32), 나머지 환자 7명에서는 KRAS 상태가 확인되지 않았다 (1, 2, 5, 19, 23, 27 및 30) (**도 1**).

[1203]

도 1에서 알 수 있는 바와 같이, 부분 반응의 증거를 보이는 NSCLC 환자 5명 중 4명 (환자 1, 2, 4 및 12)은 PD-L1 발현 수준이 낮았다 ((TPS) $\leq 15\%$).

[1204]

치료 중인 일부 환자로부터 다양한 파라미터를 분석하기 위해 생검을 입수하였다. H&E 염색은 공인된 병리학자가 분석하였다. 종양 세포 마커 및 면역 세포의 검출은 조직학적 단편에서 수행하였다. 슬라이드를 디지털 처리하고, 오픈-소스 소프트웨어 QuPath™를 이용해 생성한 알고리즘으로 분석하였다.

[1205]

실험 중인 환자 2명에서 치료 전 및 치료 후 생검에 대한 조직 분석 결과를 **도 2a-2d**에 예시한다. 종양 단편을 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하였다. 치료 전 샘플은 거의 신생물성 종양 세포로 구성되었으며, 염증성 세포 증거는 없었다 (**a** 및 **c**). 이와는 대조적으로, 치료 중 샘플에서는 종양 세포를 거의 검출할 수 없었다 (**b** 및 **d**). 아울러, 도세탁셀에 의해 유발된 세포변성 변화 (**b** 및 **d**에서 화살표)뿐 아니라 활발한 염증 침윤도 관찰되었다.

[1206]

환자 1 (PT1)

[1207]

제1선 요법 중에 결정된 PD-L1 TPS 점수는 0%였다. 치료 사이클 8회 후 스캔 결과는 표적 병변 크기가 50% 감소하였음을 나타내었다. 즉, 이 환자는 부분 반응의 증거를 나타내었다.

[1208]

치료 전 생검을 분석한 결과, 한 표본에서 경미한 림프구 침윤이 관찰되었으며, 다른 표본에는 섬유증성 및 만

성 염증성 침윤이 존재하였다. 그러나, 다른 코어의 가장 큰 부분은 대규모 괴사를 동반한 신생물성 종양 세포로 대체되었다. 잔류하는 종양 세포는 치료 중 생검에서 유래한 코어 4종 중 어느 곳에서도 발견되지 않았다. 만성 림프혈질세포성 염증을 동반한 섬유성 조직이 치료 중인 조직 코어에서 관찰되었다. 일부 영역에 림프구 및 형질세포 침윤이 상당한 것으로 발견되었다. 치료 중인 샘플에서 잔류 종양 세포는 입증되지 않았다. 특히, 섬유증 및 만성 염증이 치료 중인 코어에 존재하였다. 종양 세포는 치료 전 조건에서만 두드러졌다.

[1209] Ki-67 증식 바이오마커를 분석한 결과 치료 전 조건에서 조밀한 염색이, 치료 중인 샘플에서 강한 신호 감소가 관찰되었다. 이미지 분석에서는 2차 치료 사이클 이후에 증식성 종양 세포가 42% 감소한 것으로 밝혀졌다.

[1210] 치료 전 생검에서 E-카드헤린 염색을 영상 분석한 결과, H-점수 166으로 많은 수의 종양 세포가 확인되었다. 치료 중인 생검에서는 E-카드헤린 염색을 관찰할 수 없었으며, 이는 치료가 종양 세포를 제거하는데 효과적임을 시사한다.

[1211] 치료 전 생검에서 CD3 염색을 영상 분석한 결과, 치료를 개시하기 전에는 T 림프구가 종양에 거의 침윤하지 않은 것으로 확인되었다. 그러나, 치료 중인 생검에서는 CD3 신호가 43% 증가한 것으로 관찰되었다.

[1212] CD4 염색을 영상 분석한 결과, 치료 중인 생검에서 CD4 T 세포가 100% 증가한 것으로 확인되었으며, 대상 영역에서는 세포가 4%에서 8%로 증가하였다.

[1213] CD8 염색을 영상 분석한 결과, 치료 중인 생검에서 CD8 T 세포는 86% 증가한 것으로 확인되었으며, 대상 영역에서는 세포가 7%에서 13%로 증가하였다.

[1214] 환자 2 (PT2)

[1215] 제1선 요법 중에 결정한 PD-L1 TPS 점수는 0%였다. 환자는 33주에 도세탁셀 투여를 중단하였다. 2차, 4차, 6차, 8차, 10차 사이클 이후에 CT 스캔을 수행하였으며, 표적 병변의 크기가 사이클 2 종료시 24%에서 사이클 10 종료시 43%로 감소하였다. 따라서, 이 환자는 부분 반응의 증거를 나타내었다.

[1216] 종양 생검을 분석한 결과, 치료 전 샘플은 더 호염기성인 것으로 확인되었으며, 이는 많은 종양 세포 응집이 존재하는 것을 반영한다. 이와는 대조적으로, 치료 중 샘플 (사이클 2 종료)에서는 광범위한 기질 섬유증을 반영하는 거대 호산성 영역이 관찰되었다. 치료 전 조건의 더 높은 검정력 관점에서 광범위한 종양 침범이 관찰되었다. 특히, 종양 핵이 세포성 이상을 보였지만, 최근 화학요법에 노출되었음을 시사하는 변화는 없었다. 신생물 병소 주변에 염증 반응은 없었다. 치료 중 조건에서는, 중대한 발견이 보고되었다: 세포변성 효과, 섬유증 및 만성 림프혈질세포성 및 조직구 염증. 만성 염증 세포를 동반한 조밀한 경화성 조직 구역이 존재하였으며, 세포 방추체에 작용하는 화학치료제와 일치하는 세포변성 변화가 있는 잔류 종양 세포는 거의 없었다. 거대 이수체 및 자이언트 세포는 도세탁셀에 의해 유발된 변화를 연상시켰다.

[1217] Ki-67 증식 바이오마커를 분석한 바, 치료 전 상태에서 조밀한 염색이, 치료 중 샘플에서 강한 신호 감소가 확인되었다. 이미지 분석에서는 2차 치료 사이클 후 증식성 세포의 67.2% 감소가 확인되었다.

[1218] 치료 전 생검에서 E-카드헤린 염색을 영상 분석한 결과, H-점수 166으로 많은 수의 종양 세포가 확인되었다. 치료 중인 생검에서는 E-카드헤린 염색을 관찰할 수 없었으며, 이는 치료가 종양 세포를 제거하는데 효과적임을 시사한다.

[1219] 치료 전 생검에서 CD3 염색을 영상 분석한 결과, 치료를 개시하기 전에는 T 림프구가 종양을 거의 침윤하지 않은 것으로 확인되었다. 그러나, 치료 중인 생검에서는 CD3 신호가 304% 증가한 것으로 관찰되었다.

[1220] CD4 염색을 영상 분석한 결과, 치료 중인 생검에서 CD4 T 세포가 100% 증가한 것으로 확인되었으며, 대상 영역에서는 세포가 4%에서 8%로 증가하였다.

[1221] CD8 염색을 영상 분석한 결과, 치료 중인 생검에서 CD8 T 세포는 86% 증가한 것으로 확인되었으며, 대상 영역에서는 세포가 7%에서 13%로 증가하였다.

[1222] 환자 3 (PT3)

[1223] 제1선 요법 중에 결정한 PD-L1 TPS 점수는 90%였다. 환자는 종양이 진행될 때까지 제1선 치료를 유지하였다. 6차 치료 사이클 이후에 CT 스캔 결과 종양 병변의 크기가 12% 감소한 것으로 확인되었다. 따라서, 이 환자는 안정형 질환의 증거를 나타내었다.

[1224] 환자 4 (PT4)

- [1225] 제1선 요법 중에 결정한 PD-L1 TPS 점수는 15%였다. 2차 및 4차 치료 사이클 이후에 CT 스캔 결과 종양 병변의 크기가 각각 34.6% 및 42% 감소한 것으로 확인되었다. 즉, 이 환자는 장기-지속적인 부분 반응의 증거를 나타내었다 (본원에서 72주 시점).
- [1226] 이러한 데이터는 본 발명의 병용 요법, 투여량, 치료 용법 및/또는 투여 계획은 안전하고, 효능의 징후를 보임을 보여준다. 이들 데이터는 또한, 본 발명의 병용 요법, 투여량 및 치료 용법 투여량, 치료 용법 및/또는 투여 계획이 수개월간 허용되고, 일부 환자는 66주 정도로 장기간 치료받았음을, 보여준다.
- [1227] 실제, 항-PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 항체 및 플라티늄-포함 2제 치료를 이용한 이전 치료에 실패하였음에도 불구하고, 본 발명의 병용 요법, 투여량 및 치료 용법은 일부 PD-L1 종양 비율 점수가 < 50% 및 < 1%인 병변 및 KRAS 돌연변이를 보유한 종양을 가진 일부 환자를 비롯하여 수명의 환자들에게 임상적인 이점을 제공한다.
- [1228] 아울러, 도 1에서 알 수 있는 바와 같이, 일부 환자에서, 치료 사이클 단 2회 후 임상적인 이점이 관찰되어, 치료 반응이 처음으로 확인된 후 적어도 6주 이상 지속되었다.
- [1229] 따라서, 본 발명의 병용 요법은 예를 들어 면역 체크포인트 항체 (예를 들어, 단독으로 또는 화학요법과 병용하여)를 포함하는 치료 후 진행된 NSCLC 환자에 이용할 수 있다.
- [1230] 비교적 불량한 면역 세포 침윤과 PD-L1의 낮은 발현의 조합은 NSCLC 환자에서 면역 체크포인트 항체를 포함하는 치료의 실패를 일부 설명할 수 있다. 본 발명의 병용 요법이 PD-L1 발현 증거가 없거나 PD-L1 발현 수준이 낮은 NSCLC 환자 (예를 들어, 전이성 NSCLC 환자)에 유익할 수 있는 것으로 생각할 수 있다. 따라서, 본 발명의 병용 요법은 PD-L1 TPS가 ≤ 15%인 NSCLC 환자에 면역 체크포인트 저해제를 포함하는 치료 대신 투여할 수 있다.
- [1231] 아울러, 본 발명의 병용 치료는 면역 체크포인트 저해제를 이용한 치료에 적격이 아니거나 또는 유익할 가능성이 없는 NSCLC 환자에 실시할 수 있다.
- [1232] 예비 약동학 데이터에 따르면 항-클루스테린 항체가 치료한 개체에 경시적으로 축적되는 것으로 보인다 (도시 안함). 이러한 관찰은 항-클루스테린 항체를 2주 간격, 3주 간격, 매달 투여하거나 또는 항-클루스테린 항체를 약 3 mg/kg 내지 약 11 mg/kg과 같이 더 저용량으로 이용하는 것이 실현 가능함을 시사할 수 있다. 이러한 치료 용법의 수정은 후속적인 사이클에서 또는 일차 사이클 및 후속적인 치료 사이클 둘다에서 이루어질 수 있다.
- [1233] 본 출원은 2022년 2월 7일자 미국 가출원번호 63/307,533 및 2022년 4월 22일자 미국 가출원번호 63/333,597에 대해 우선권을 주장하며, 이들 문헌의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [1234] 본원에 기술된 구현예 및 실시예는 예시하기 위한 것일 뿐 청구항의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 발명자들은 대안, 수정 및 등가 등의 전술한 구현예에 대한 변형이 청구항에 의해 포괄되는 것으로 의도한다. 본 출원에 열거된 인용은 참조에 의해 본원에 통합된다.
- [1235] 표 3 서열목록 표

표 3

ID	서열	서열번호
16B5 CDRL1	KSSQSLLNSRTRKNYLA	1
16B5 CDRL2	WASTRES	2
16B5 CDRL3	KQSYNLWT	3
16B5 CDRH1_v1	GFNIKDIYMH	4
16B5 CDRH2_v1	RIDPAYGNTKYDPKFQG	5
16B5 CDRH3_v1	RYDTAMDY	6
16B5 CDRH1_v2	GFNIKDIY	7
16B5 CDRH2_v2	IDPAYGNT	8
16B5 CDRH3_v2	ARRYDTAMDY	9
뮤라인 16B5 VL	DI VMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYNLWTFGGGKLEFK	10
뮤라인 16B5 VH	EVQLQQSGAELVKPGASVRLSCTTSGFNIDYIMHWVKQRPEQGLEWIGRIDPAYGNTKYDPKFQGGKATITADTSNTAYLQLSSLTSEDYAVYYCARRYDTAMDYWGQGTSTVTVSS	11
인간화 16B5 VL	DI VMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLWTFGGGKLEIK	12

인간화 16B5 VH	QVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDIYMHVQQAPGKGLEWMGRIDPAYGNTKYDPKFQGRVTITADTS TDTAYMELSSLRSEDVAVYYCArRYDTAMDYwgqgt lvtvsS	13
인간화 16B5 경쇄	DI VMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLSNRTRKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGT DFTLTISSSLQAEDVAVYYCKQSYNLWTFGQGTKLEIKVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	14
인간화 16B5 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDIYMHVQQAPGKGLEWMGRIDPAYGNTKYDPKFQGRVTITADTS TDTAYMELSSLRSEDVAVYYCArRYDTAMDYwgqgt lvtvsSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRCCKVECP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPMLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK	15
인간화 16B5 경쇄 핵산	ATGGTGTCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCCTACGGCGACATCGTGATGACC CAGTCCCCCGACTCCCTGGCGGTGTCCTGGGCGAGAGACCACCATCAACTGCAAGTCTCCAGTCCCTGCTG AACTCCCGGACCCGGAAGAACTACCTGGCTGGTATCAGCAGAAGCTGGCCAGCCTCCTAAGCTGCTGATCTAC TGGGCTCCACCCGGAGTCCGGCGTGCCTGACCGGTTCTCCGGCTCCGGCAGCGGACCGACTTCACCTGACC ATCAGTCCCTGTCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTACTACTGCAAGCAGTCTACAACCTGTGGACCTTCGGCCAG GGCACCAGCTGGAGATCAAGCGGACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCTGTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTG GATAACGCCCTCAATCGGGTAATCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGACCTACAGCCTC AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG	16
인간화 16B5 중쇄 핵산	ATGGACTGGACCTGGCGGATCCTGTTCTCGGTGGCCCTGCTACCGGCACCCACGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAG TCTGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGCGCCACCGTCAAGATCAGCTGCAAGGTGTCCGGCTTCAACATCAAGGAC ATCTACATGCACTGGGTGCAGCAGGCTCCAGGCAAGGAGTGGAGTGGATGGGCGGATCGACCCCTGCCTACGGC AACACCAAGTACGACCCTAAGTTCCAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACACCTCCACCGACACCGCTACATG GAACTGTCCTCCCTGCGGTCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCCGAGATACGACACCGCCATGGATTAC TGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCTGGCGCCCTGC TCCAGGACACCTCCGAGAGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAATCAGGCGCTCTGACAGCGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCAAAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGGCCACCGTGCCAGCACCACCTGTG GCAGGACCGTCACTCTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAG TGCGTGGTGGTGACGTGAGCCAGAACCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGCTTCCGTGTGGTACGCTCCTACCGTTGTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCAACAAAGGCTCCAGCCCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACCTCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTC ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCCAC TACACGAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	17
인간 클루스테린 의 β-서브유닛의 C-말단 영역의 아 미노산 421 및 443	LTQGEDQYYLRVTTVASHTSDSDVPSGVTEVVVKLFDSDPITVTVPEVSRKNPKFMETV AEKALQEYRKKHREE	18
21B12 CDRL1	KSSQSLLYSSNQKNYLA	19
21B12 CDRL2	WASTRES	20
21B12 CDRL3	QYYIYIPT	21
21B12 CDRH1_v1	GYTFTNYGMH	22
21B12 CDRH2_v1	WINTYTGEPTYADDFKG	23
21B12 CDRH3_v1	DGFLYFFDY	24
21B12 CDRH1_v2	GYTFTNYG	25
21B12 CDRH2_v2	INTYTGEPT	26
21B12 CDRH3_v2	DGFLYFFDY	27
뮤라인 21B12 VL	DI VMSQSPSSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQRPQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGT DFTLTISSVKAEDLAVYYCQYYIYPRTFGGGTKLEIK	28
뮤라인 21B12 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYFTNYGMHVKQAPGKGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFAFSLETS ASTAYLQINNLKNEATATYFCARDGFLYFFDYWGQGTTLTVSS	29
인간화 21B12 VL	DI VMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGT DFTLTISSSLQAEDVAVYYCQYYIYPRTFGGGTKLEIK	30
인간화 21B12 VH	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYFTNYGMHVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFVFLSDTS VSTAYLQISSLAEDTAVYYCARDGFLYFFDYwgqgt lvtvss	31
인간화 21B12 경 쇄	DI VMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGT DFTLTISSSLQAEDVAVYYCQYYIYPRTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	32

인간화 쇄	21B12 중	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTNYGMHWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTS VSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARdGFLYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTYVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVRKCCVECP PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	33
인간화 쇄	21B12 경 핵산	ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCTGGCGCCTACGGCGACATCGTGATGACC CAGTCCCCCGACTCTCTGGCTGTGTCCCTGGGCGAGCGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCTCCAGTCCCTGCTG TACTCTCCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGCCTCCTAAGCTGCTGATCTAC TGGGCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCTGACCGGTTCTCCGGCTGCTGCTCCGGCACCAGCTTACCCTGACC ATCAGTCCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTACTACTGCCAGCAGTACTACATCTACCCTCGGACCTTCGGC CAGGGCACCAAGCTGGAATCAAGCGGACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCCCTTCCGACGAGCAG CTGAAGTCCGGCACCCTCTGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAG GTGGACAACGCCCTGCAGTCCGCAACTCCAGGAATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACTCC CTGTCCCTCCACCCTGACCCTGTCTCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCCTGCGAAGTGACCCACCAG GGCCTGTCTCTCCCGTGACCAAGTCCTCAACCGGGGCGAGTGCTGA	34
인간화 쇄	21B12 중 핵산	ATGGACTGGACCTGGCGGATCCTGTTTCTGGTGGCCGCTGCTACCGGCACACACGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAG TCCGGCTCCGAGCTGAAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCCTCCGGCTACACCTTACCAAC TACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCTGGACAGGACTGGAATGGATGGGTGGATCAACACCTACACCGGC GAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTG CAGATCTCCTCCCTGAAGGCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAGGACGGCTTCTGTACTTCTTCGAC TACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGTCTCTGCTCCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCTCTGGCCCT TGCTCCCGGTCCACCTCTGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACA GTGTCTGGAACCTCTGGCGCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTAC TCCCTGTCTCCGTGGTGACAGTGCTTCTTCCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAG CCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGGAAGTGTGCGTGGAGTGCCTCCTTGTCTGCTCCTCCT GTGGCTGGCCCTAGCGTGTCTCTTCCCTCCTAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCTCCCGGACCCTGAAGTG ACCTGCGTGGTGGTGACGTGTCCACGAGGACCCCTGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAACAGTTCAACTCCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTG CACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTGCCCTATCGAAAAAG ACCATCTCTAAGACCAAGGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCTCCCGCAGGAAATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAAC GGCCAGCTGAGAACAACACAAGACCACCCCTCCTATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTGTACAGCAAG CTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGCAAGTGA	35
20E11 쇄	가변성 경	DIVLTLSPASLAVSLGQRATISCRASQSVNSNYSYMHWYQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTHF TLNIHPVEEDTATYYCQHSWEIPWTFGGGTKLEIK	36
20E11 쇄	가변성 중	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHWVKQAPGKGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGRFAFSLETS ASTAYLQINNLKNETATYFCARTGSSGYFDCWGQGTTLTVSS	37
11E2 Gr1	가변성 경쇄	ENVLTQSPA IMSASPGKEVTMTCSASSVSYMHWYQKSSSTSPKLW IYDTSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTIS SMEAEDVATYYCFQSGYPFTFGSGTKLEIK	38
11E2 GR2	가변성 경쇄	DIQMTQSPSSLSASLGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKGPKGPRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDYSFSI SNLEPEDIATYYCLQYDNLRLRTFGGTKLEIK	39
11E2 중쇄	가변성 중쇄	EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTGYNMNWKQNNGKSLEWIGNIDPYGTPNPNQKFKGKATLTVDKS SSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCALNSLLRLNAMDYWGQGTSTVSS	40
16C11 쇄	가변성 중	EVQLQQSGPELGKPGASVKISCKASGYSTGYNMYWKQSHRKSLEWIGYIDPYNGDTSYNQKSKGKATLTADRS SSTAYMHLNSLTSEDSGIYYCARGAYGSSYAYWGQGLTAVSA	41

도면

도면1

BR	PDL1	KRAS	PT	6w	12w	18w	24w	30w	36w	42w	48w	54w	60w	66w	Ctn
PR	15%	+	4	-34.6	-42.3	-42.3	-42.3	-42.3	-42.3	-42.3	-42.3	-42.3	-42.3	-38.5	Ctn
PR	0%	ND	1	-8.3	-44.8	-50.0	-50.0	-50.0	-50	-50	-50	-50	-50	-37.5	PD
SD	50%	+	7	-20.0	-24.0	-40.0	-24.0	-28.0	-28.0	-24.0	-24.0	-24.0	Ctn		
PR	0%	+	12	-38.3	-58.3	-46.7	-48.3	-36.7	-46.7	-36.7	PD				
PR	1-49%	-	22	-38.5	-39.7	-47.4	-61.5	-59.0	NA	NA	Ctn				
SD	0%	+	21	7.5	-15.0	-15.0	-25.0	-26.3	0	PD					
SD	0%	+	18	-11.7	-21.7	-18.3	-18.3	-10.0	PD						
PR	0%	ND	2	-24.3	-32.4	-43.2	-54.1	-43.2	PD						
SD	90%	-	3	-2.0	-5.9	-12.0	-9.8	-7.8	PD						
SD	10%	ND	19	12.9	13.9	21.5	33.0	PD							
PR	55%	+	31	-62.5	-62.5	Ctn									
SD	1-49%	ND	27	-9.4	0	PD									
SD	1%	ND	5	2.2	7.3	7.3	PD								
SD	50%	+	17	-11.0	ND	사망 (인플루엔자)									
SD	>50%	ND	30	8.4	6.7	PD									
SD	1%	-	6	3.8	AE										
SD	<1%	-	32	-8.5	-16.0	AE									
PD	50%	ND	23	15.0	사망										

PT: 환자 수
BR: 조사자 평가에서 RECISTv1.1에 따른 최상의 반응
PR: 부분 반응, SD: 안정형 질환, PD: 진행성 질환
NA: 이용 불가
ND: 결정 안됨
AE: 이상 현상
Ctn: 진행 중인 치료
*비-시험

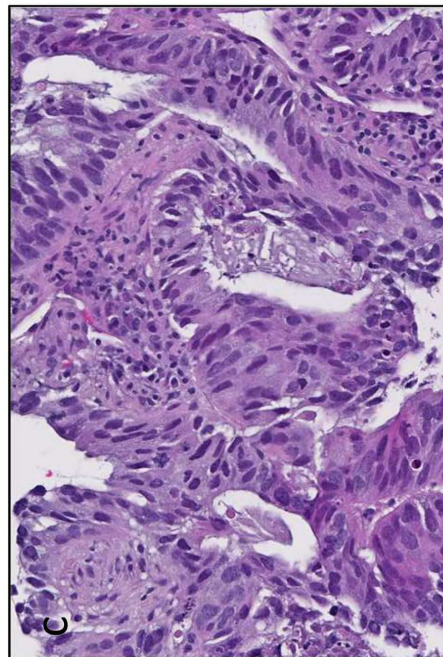
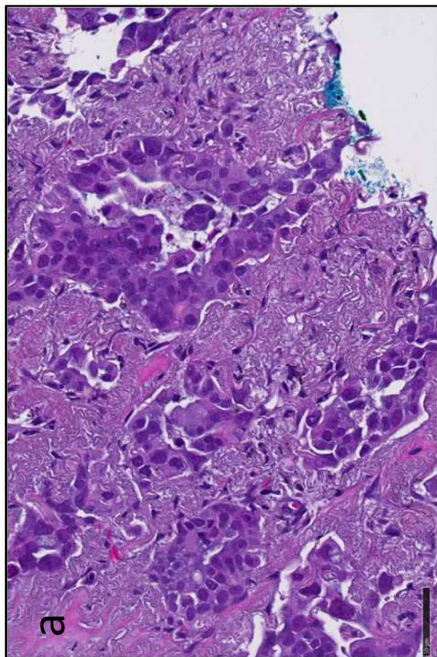
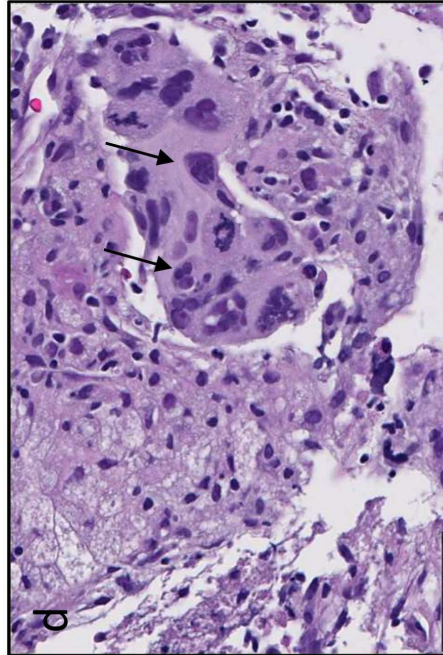
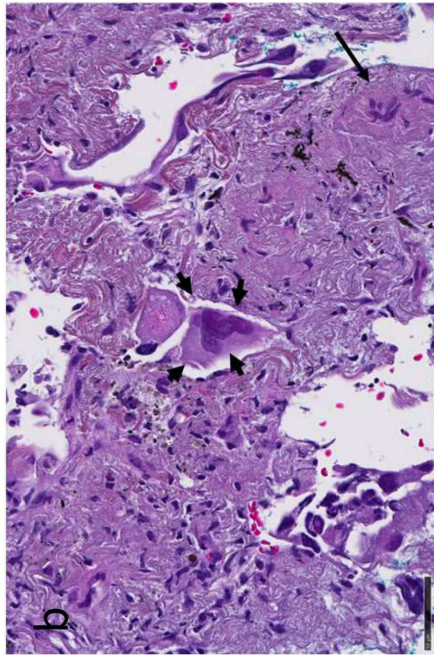
도면1a

도 1 (Ctn)

BR	PDL1	KRAS	PT	6w	12w	18w	24w	30w	36w	42w	48w	54w	60w	66w
SD	20%	-	8	-9.7	0	*								
SD	80%	+	9	-15.9	Death									
SD	60%	ND	10	19.6	13.1	*								
PD	60%	ND	11	0.7	14.8	PD								
SD	0%	ND	34	12.8	SD									
SD	0%	+	13	-7.9	의사가 치료 중단 결정									
PD	<1%	+	24	-29.8	PD									
SD	0%	ND	20	11.1	Death									
PD	0%	ND	14	62.4	PD									
PD	>50%	+	28	8.6	PD									
PD	0%	+	25	2.9	PD									
SD	<1%	+	33	9.0	EOT (뇌졸중)									
PD	2%	ND	26	12.9	PD									
PD	0%	-	15	20.9	PD									
PD	2%	ND	16	0	PD									
PD	0%	+	29	-9.5	PD									

PT: 환자 수
BR: 조사자 평가에서 RECISTv1.1에 따른 최상의 반응
PR: 부분 반응, SD: 안정형 질환, PD: 진행성 질환
NA: 이용 불가
ND: 결정 안함
AE: 이상 현상
Ctn: 진행 중인 치료
*비-시험

도면2



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.