



등록특허 10-2606252



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년11월23일
(11) 등록번호 10-2606252
(24) 등록일자 2023년11월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2818 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7023407
- (22) 출원일자(국제) 2018년01월09일
심사청구일자 2021년01월08일
- (85) 번역문제출일자 2019년08월08일
- (65) 공개번호 10-2019-0114996
- (43) 공개일자 2019년10월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/013029
- (87) 국제공개번호 WO 2018/129559
국제공개일자 2018년07월12일
- (30) 우선권주장
62/444,336 2017년01월09일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020160034247 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 14 항

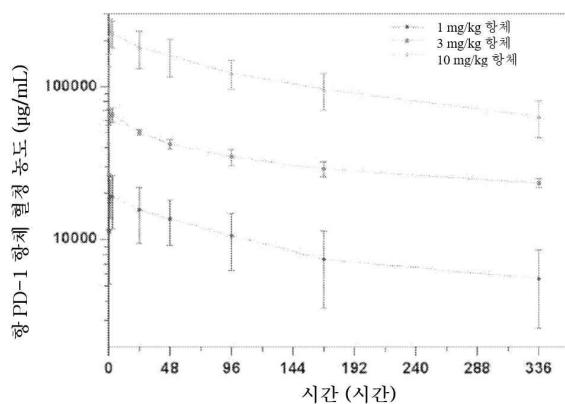
심사관 : 김미화

(54) 발명의 명칭 항-PD-1 항체로 암을 치료하는 방법

(57) 요약

본 발명은 특정 PD-1 결합체를 암환자에게 투여하는 방법을 제공한다. PD-1 결합체를 포함하는 조성물의 처방도 명시적으로 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

임, 엘리

미국 02451 매사추세츠 월섬 윈터 스트리트 노스
1000 스위트 3300 테사로, 인코포레이티드 (내)

디아즈, 알렌

미국 02451 매사추세츠 월섬 윈터 스트리트 노스
1000 스위트 3300 테사로, 인코포레이티드 (내)

루, 샤론

미국 02451 매사추세츠 월섬 윈터 스트리트 노스
1000 스위트 3300 테사로, 인코포레이티드 (내)

(30) 우선권주장

62/477,423 2017년03월27일 미국(US)

62/491,220 2017년04월27일 미국(US)

62/556,386 2017년09월09일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

인간의 암을 치료하는데 사용하기 위한 단클론 항-예정 사멸-1(PD-1) 항체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 항체는 4 사이클 동안 3주마다 1회씩(Q3W) 500 mg의 제1 투여량으로 투여되고, 이어서 6주마다 1회씩(Q6W) 1000 mg의 제2 투여량으로 투여되고,

상기 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 항-PD-1 항체는 정맥내 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 항-PD-1 항체는 정맥내 주입에 의해 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 재발되거나 또는 진행된 것인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 고령 종양인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 결합이 있는 부정합 복구 시스템을 갖거나 또는 높은 현미부수체 불안정성 상태(MSI-H)를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 결장암(colorectal cancer)인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 자궁내막암(endometrial cancer)인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer)인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 인간은 하나 이상의 상이한 암 치료법으로 이전에 치료받은 적이 있는, 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상이한 암 치료법은 세포독성 요법인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 세포독성 요법은 화학요법인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 화학요법은 백금계 화학요법인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 인간은 적어도 하나의 라인 또는 적어도 2개의 라인의 암 치료를 이전에 받은 적이 있는, 약제학적 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

청구항 188

삭제

청구항 189

삭제

청구항 190

삭제

청구항 191

삭제

청구항 192

삭제

청구항 193

삭제

청구항 194

삭제

청구항 195

삭제

청구항 196

삭제

청구항 197

삭제

청구항 198

삭제

청구항 199

삭제

청구항 200

삭제

청구항 201

삭제

청구항 202

삭제

청구항 203

삭제

청구항 204

삭제

청구항 205

삭제

청구항 206

삭제

청구항 207

삭제

청구항 208

삭제

청구항 209

삭제

청구항 210

삭제

청구항 211

삭제

청구항 212

삭제

청구항 213

삭제

청구항 214

삭제

청구항 215

삭제

청구항 216

삭제

청구항 217

삭제

청구항 218

삭제

청구항 219

삭제

청구항 220

삭제

청구항 221

삭제

청구항 222

삭제

청구항 223

삭제

청구항 224

삭제

청구항 225

삭제

청구항 226

삭제

청구항 227

삭제

청구항 228

삭제

청구항 229

삭제

청구항 230

삭제

청구항 231

삭제

청구항 232

삭제

청구항 233

삭제

청구항 234

삭제

청구항 235

삭제

청구항 236

삭제

청구항 237

삭제

청구항 238

삭제

청구항 239

삭제

청구항 240

삭제

청구항 241

삭제

청구항 242

삭제

청구항 243

삭제

청구항 244

삭제

청구항 245

삭제

청구항 246

삭제

청구항 247

삭제

청구항 248

삭제

청구항 249

삭제

청구항 250

삭제

청구항 251

삭제

청구항 252

삭제

청구항 253

삭제

청구항 254

삭제

청구항 255

삭제

청구항 256

삭제

청구항 257

삭제

청구항 258

삭제

청구항 259

삭제

청구항 260

삭제

청구항 261

삭제

청구항 262

삭제

청구항 263

삭제

청구항 264

삭제

청구항 265

삭제

청구항 266

삭제

청구항 267

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 특허 출원은 2017년 1월 9일에 출원된 미국 가출원 제62/444,336호, 2017년 3월 27일에 출원된 미국 가출원 제62/477,423호, 2017년 4월 27일에 출원된 미국 가출원 제62/491,220호, 및 2017년 9월 9일에 출원된 미국 가출원 제62/556,386호의 이익을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 2018년 1월 8일자로 생성된 "TSR-006 SEQ LIST_ST25"의 파일명을 가진 14,555바이트 크기의 ASCII.txt 파일로서 전자 양식으로 제출된 서열 목록을 참조한다.

배경 기술

[0005] 암은 심각한 공중 보건 문제로, 미국 암 협회(American Cancer Society)의 2017년 암 현황 및 수치 자료(Cancer Facts & Figures 2017; <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>)에 따르면 2017년 한 해 동안에만 미국에서는 약 600,920명이 암으로 사망할 것으로 예상된다. 따라서, 암환자를 치료하기 위한 효과적인 치료법에 대한 필요성이 지속적으로 존재한다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은 항예정 사멸-1 단백질(PD-1)을 억제할 수 있는 제제(예: PD-1 결합제)를 대상으로 하는 특정 투여량 처방이 암과 같은 장애의 치료에 유용하다는 인식을 포함한다.

[0007] 구현예에서, PD-1 억제제는 PD-1 결합제이다. 구현예에서, PD-1 결합제는 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 항체 제제(항PD-1 항체 제제)이다.

[0008] 구현예에서, PD-1 결합제는 항PD-1 항체이다. 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 9, 10 또는 11에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 9, 10 또는 11에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 2개 또는 3개의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0009] 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 12, 13 또는 14에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 12, 13 또는 14에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 2개 또는 3개의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0010] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 9, 10 및 11로부터 선택된 하나 이상의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 12, 13, 및 14로부터 선택된 하나 이상의 CDR 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 9, 10, 및 11로부터 선택된 2개 이상의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 12, 13, 및 14로부터 선택된 2개 이상의 CDR 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 9, 10, 및 11의 서열을 가진 3개의 CDR을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 12, 13, 및 14의 서열을 가진 3개의 CDR 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 9, 10, 및 11의 서열을 가진 3개의 CDR을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 12, 13, 및 14의 서열을 가진 3개의 CDR을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0011] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 1 또는 서열번호 7에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 1에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 7에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0012] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 2 또는 서열번호 8에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%,

93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 2에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 8에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0013] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 1 또는 서열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 및/또는 서열번호 2 또는 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0014] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 3에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄를 포함한다.

[0015] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 4에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 포함한다.

[0016] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 3을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄, 및 서열번호 4를 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄를 포함한다.

[0017] PD-1 결합체는 당업계에 알려진 임의의 PD-1 결합체일 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 니볼루맙(nivolumab), 펌브롤리주맙(pembrolizumab), 아테졸리주맙(atezolizumab), 더발루맙(durvalumab), 아벨루맙(avelumab), TSR-042, PDR-001, 티슬렐리주맙(tislelizumab, BGB-A317), 세미플리맙(cemiplimab, REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, 캄렐리주맙(camrelizumab, HR-301210), BCD-100, JS-001, CX-072, BGB-A333, AMP-514 (MEDI-0680), AGEN-2034, CS1001, Sym-021, SHR-1316, PF-06801591, LZM009, KN-035, AB122, 제놀리주맙(genolimzumab, CBT-501), FAZ-053, CK-301, AK 104, 또는 GLS-010이거나, WO2014/179664에 개시된 PD-1 항체 중 어느 하나이다.

[0018] 일부 구현예에서, PD-1 결합체(예: 항PD-1 항체 제제)는 PD-1이 이의 추정 리간드 중 임의의 하나 이상에 결합하는 것을 차단하는 PD-1의 에피토프와 결합한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체(예: 항PD-1 항체 제제)는 PD-1이 이의 추정 리간드 중 2개 이상에 결합하는 것을 차단하는 PD-1의 에피토프와 결합한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체(예: 항PD-1 항체 제제)는 PD-1이 PD-L1 및/또는 PD-L2에 결합하는 것을 차단하는 PD-1 단백질의 에피토프와 결합한다. 본 개시의 PD-1 결합체(예: 항PD-1 항체 제제)는 임의의 적절한 클래스의 중쇄 불변 영역(F_c)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체(예: 항PD-1 항체 제제)는 야생형 IgG1, IgG2, 또는 IgG4 항체, 또는 이의 변이체에 기초하는 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0019] 본 개시는 대상체에서 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 예정 사멸-1 단백질(PD-1) 신호 전달을 억제할 수 있는 제제의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1, 3 또는 10 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 100 ~ 2000 mg의 균일 투여량(예를 들어, 균일 투여량 약 100 mg; 균일 투여량 약 200 mg; 균일 투여량 약 300 mg; 균일 투여량 약 400 mg; 균일 투여량 약 500 mg; 균일 투여량 약 600 mg; 균일 투여량 약 700 mg; 균일 투여량 약 800 mg; 균일 투여량 약 900 mg; 균일 투여량 약 1000 mg; 균일 투여량 약 1100 mg; 균일 투여량 약 1200 mg; 균일 투여량 약 1300 mg; 균일 투여량 약 1400 mg; 균일 투여량 약 1500 mg; 균일 투여량 약 1600 mg; 균일 투여량 약 1700 mg; 균일 투여량 약 1800 mg; 균일 투여량 약 1900 mg; 또는 균일 투여량 약 2000 mg)이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 3 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 10 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 균일 투여량 약 500 mg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 800 mg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1000 mg이다. 구현예에서, PD-1 억제제는 본원에 기술된 임의의 PD-1 결합체(예를 들어, 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체)이다.

[0020] 본 개시는 대상체에서 T 세포 활성 또는 T 세포 작동자 기능을 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 예정 사멸-1 단백질(PD-1) 신호 전달을 억제할 수 있는 항체의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1, 3 또는 10 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 100 ~ 2000 mg의 균일 투여량(예를 들어, 균일 투여량 약 100 mg; 균일 투여량 약 200 mg; 균일 투여량 약 300 mg; 균일 투여량 약 400 mg; 균일 투여량 약 500 mg; 균일 투여량 약 600 mg; 균일 투여량 약 700 mg; 균일 투여량 약 800 mg; 균일 투여량 약 900 mg; 균일 투여량 약 1000 mg; 균일 투여량 약 1100 mg; 균일 투여량 약 1200 mg; 균일 투여량 약 1300 mg; 균일 투여량 약 1400 mg; 균일 투여량 약 1500 mg; 균일 투여량 약 1600 mg; 균일 투여량 약 1700 mg; 균일 투여량 약 1800 mg; 균일 투여량 약 1900 mg; 또는 균일 투여량 약 2000 mg)이다.

mg; 균일 투여량 약 1300 mg; 균일 투여량 약 1400 mg; 균일 투여량 약 1500 mg; 균일 투여량 약 1600 mg; 균일 투여량 약 1700 mg; 균일 투여량 약 1800 mg; 균일 투여량 약 1900 mg; 또는 균일 투여량 약 2000 mg)이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 3 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 10 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 균일 투여량 약 500 mg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 800 mg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1000 mg이다. 구현예에서, PD-1 억제제는 본원에 기술된 임의의 PD-1 결합제(예를 들어, 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체)이다.

[0021] 본 개시는 대상체에서 종양을 감소시키거나 종양 성장을 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 예정 사멸-1 단백질(PD-1) 신호 전달을 억제할 수 있는 제제의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1, 3 또는 10 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 100 ~ 2000 mg의 균일 투여량(예를 들어, 균일 투여량 약 100 mg; 균일 투여량 약 200 mg; 균일 투여량 약 300 mg; 균일 투여량 약 400 mg; 균일 투여량 약 500 mg; 균일 투여량 약 600 mg; 균일 투여량 약 700 mg; 균일 투여량 약 800 mg; 균일 투여량 약 900 mg; 균일 투여량 약 1000 mg; 균일 투여량 약 1100 mg; 균일 투여량 약 1200 mg; 균일 투여량 약 1300 mg; 균일 투여량 약 1400 mg; 균일 투여량 약 1500 mg; 균일 투여량 약 1600 mg; 균일 투여량 약 1700 mg; 균일 투여량 약 1800 mg; 균일 투여량 약 1900 mg; 또는 균일 투여량 약 2000 mg)이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 3 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 10 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 균일 투여량 약 500 mg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 800 mg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1000 mg이다. 구현예에서, PD-1 억제제는 본원에 기술된 임의의 PD-1 결합제(예를 들어, 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체)이다.

[0022] 본 개시는 대상체에서 면역 반응을 유도하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 예정 사멸-1 단백질(PD-1) 신호 전달을 억제할 수 있는 제제의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1, 3 또는 10 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 100 ~ 2000 mg의 균일 투여량(예를 들어, 균일 투여량 약 100 mg; 균일 투여량 약 200 mg; 균일 투여량 약 300 mg; 균일 투여량 약 400 mg; 균일 투여량 약 500 mg; 균일 투여량 약 600 mg; 균일 투여량 약 700 mg; 균일 투여량 약 800 mg; 균일 투여량 약 900 mg; 균일 투여량 약 1000 mg; 균일 투여량 약 1100 mg; 균일 투여량 약 1200 mg; 균일 투여량 약 1300 mg; 균일 투여량 약 1400 mg; 균일 투여량 약 1500 mg; 균일 투여량 약 1600 mg; 균일 투여량 약 1700 mg; 균일 투여량 약 1800 mg; 균일 투여량 약 1900 mg; 또는 균일 투여량 약 2000 mg)이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 3 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 10 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 균일 투여량 약 500 mg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 800 mg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1000 mg이다. 구현예에서, PD-1 억제제는 본원에 기술된 임의의 PD-1 결합제(예를 들어, 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체)이다.

[0023] 본 개시는 대상체에서 면역 반응을 강화시키거나 면역 세포의 활성을 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 예정 사멸-1 단백질(PD-1) 신호 전달을 억제할 수 있는 제제의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 면역 반응은 체액 또는 세포 매개 면역 반응이다. 구현예에서, 면역 반응은 CD4 또는 CD8 T 세포 반응이다. 구현예에서, 면역 반응은 B 세포 반응이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1, 3 또는 10 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 100 ~ 2000 mg의 균일 투여량(예를 들어, 균일 투여량 약 100 mg; 균일 투여량 약 200 mg; 균일 투여량 약 300 mg; 균일 투여량 약 400 mg; 균일 투여량 약 500 mg; 균일 투여량 약 600 mg; 균일 투여량 약 700 mg; 균일 투여량 약 800 mg; 균일 투여량 약 900 mg; 균일 투여량 약 1000 mg; 균일 투여량 약 1100 mg; 균일 투여량 약 1200 mg; 균일 투여량 약 1300 mg; 균일 투여량 약 1400 mg; 균일 투여량 약 1500 mg; 균일 투여량 약 1600 mg; 균일 투여량 약 1700 mg; 균일 투여량 약 1800 mg; 균일 투여량 약 1900 mg; 또는 균일 투여량 약 2000 mg)이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 3 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 10 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 균일 투여량 약 500 mg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 800 mg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1000 mg이다. 구현예에서, PD-1 억제제는 본원에 기술된 임의의 PD-1 결합제(예를 들어, 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체)이다.

[0024] 본 개시는 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 특정 PD-1 결합제를 전달하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, PD-1 결합제는 약 1, 3 또는 10 mg/kg의 양으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 약 100 ~ 2000 mg(예를 들어, 약 100 mg; 약 200 mg; 약 300 mg; 약 400 mg; 약 500 mg; 약 600 mg; 약 700 mg; 약 800 mg; 약 900 mg; 약 1000 mg; 약 1100 mg; 약 1200 mg; 약 1300 mg; 약 1400 mg; 약 1500 mg; 약 1600 mg; 약 1700 mg; 약 1800 mg; 약 1900 mg; 또는 약 2000 mg)의 양으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합

제는 약 1 mg/kg의 양으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 약 3 mg/kg의 양으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 약 10 mg/kg의 양으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 약 500 mg의 양으로 투여된다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 800 mg이다. 구현예에서, PD-1 결합제는 약 1000 mg의 양으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 억제제는 본원에 기술된 임의의 PD-1 결합제(예를 들어, 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체)이다.

[0025] 본 개시는 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료를 요하는 환자에게 항예정 사멸-1 단백질(PD-1) 항체의 치료적 유효 투여량을, 임상적 이익을 달성하기에 충분한 기간 동안 하나의 투여 간격으로 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 항PD-1 항체는 서열번호 9, 10, 및 11의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/ 또는 서열번호 12, 13, 및 14의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 구현예에서, 항PD-1 항체는 서열번호 1 또는 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 및/또는 서열번호 2 또는 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 구현예에서, 항PD-1 항체는 서열번호 3을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및/또는 서열번호 4를 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 포함한다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1, 3 또는 10 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 100 ~ 2000 mg의 균일 투여량(예를 들어, 균일 투여량 약 100 mg; 균일 투여량 약 200 mg; 균일 투여량 약 300 mg; 균일 투여량 약 400 mg; 균일 투여량 약 500 mg; 균일 투여량 약 600 mg; 균일 투여량 약 700 mg; 균일 투여량 약 800 mg; 균일 투여량 약 900 mg; 균일 투여량 약 1000 mg; 균일 투여량 약 1100 mg; 균일 투여량 약 1200 mg; 균일 투여량 약 1300 mg; 균일 투여량 약 1400 mg; 균일 투여량 약 1500 mg; 균일 투여량 약 1600 mg; 균일 투여량 약 1700 mg; 균일 투여량 약 1800 mg; 균일 투여량 약 1900 mg; 또는 균일 투여량 약 2000 mg)이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 3 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 10 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 800 mg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1000 mg이다.

[0026] 본 개시는 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료를 요하는 환자에게 제1 기간 동안 제1 간격으로 제1 투여량의 항예정 사멸-1 단백질(PD-1) 항체를 투여하는 단계; 및 환자에게 제2 기간 동안 제2 간격으로 제2 투여량의 항PD-1 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 항PD-1 항체는 서열번호 9, 10, 및 11의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 12, 13, 및 14의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법. 구현예에서, 항PD-1 항체는 서열번호 1 또는 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 및/또는 서열번호 2 또는 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 구현예에서, 항PD-1 항체는 서열번호 3을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및/또는 서열번호 4를 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 포함한다. 구현예에서, 투여량은 약 1, 3 또는 10 mg/kg이다. 구현예에서, 투여량은 약 100 ~ 2000 mg의 균일 투여량(예를 들어, 균일 투여량 약 100 mg; 균일 투여량 약 200 mg; 균일 투여량 약 300 mg; 균일 투여량 약 400 mg; 균일 투여량 약 500 mg; 균일 투여량 약 600 mg; 균일 투여량 약 700 mg; 균일 투여량 약 800 mg; 균일 투여량 약 900 mg; 균일 투여량 약 1000 mg; 균일 투여량 약 1100 mg; 균일 투여량 약 1200 mg; 균일 투여량 약 1300 mg; 균일 투여량 약 1400 mg; 균일 투여량 약 1500 mg; 균일 투여량 약 1600 mg; 균일 투여량 약 1700 mg; 균일 투여량 약 1800 mg; 균일 투여량 약 1900 mg; 또는 균일 투여량 약 2000 mg)이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1 mg/kg이다. 구현예에서, 투여량은 약 3 mg/kg이다. 구현예에서, 투여량은 약 10 mg/kg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 균일 투여량 약 500 mg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 균일 투여량 약 800 mg이다. 구현예에서, 치료적 유효 투여량은 약 1000 mg이다. 구현예에서, 제1 투여량과 제2 투여량은 상이하다. 구현예에서, 제1 투여량은 약 500 mg이고 제2 투여량은 약 1000 mg이다. 구현예에서, 제1 간격과 제2 간격은 상이하다. 구현예에서, 제1 간격은 3주마다 1회이고 제2 간격은 6주마다 1회이다. 구현예에서, 항PD-1 항체는 2~6 투여 사이클(예를 들어, 첫 3, 4, 또는 5 투여 사이클)의 제1 기간 동안 3주마다 1회씩 500 mg의 제1 투여량으로 투여되고, (예를 들어, 질환 진행, 부작용, 또는 내과의사의 결정에 의해) 치료가 중단될 때까지 6주마다 1회씩 1000 mg의 제2 투여량으로 투여된다. 구현예에서, 항PD-1 항체는 첫 3 투여 사이클 동안 3주마다 1회씩 500 mg의 제1 투여량으로 투여되고, (예를 들어, 질환 진행, 부작용, 또는 내과의사의 결정에 의해) 치료가 중단될 때까지 6주 이상의 기간마다 1회씩 1000 mg의 제2 투여량으로 투여된다. 구현예에서, 항PD-1 항체는 첫 4 투여 사이클 동안 3주마다 1회씩 500 mg의 제1 투여량으로 투여되고, (예를 들어, 질환 진행, 부작용, 또는 내과의사의 결정에 의해) 치료가 중단될 때까지 6주 이상의 기간마다 1회씩 1000 mg의 제2 투여량으로 투여된다. 구현예에서, 항PD-1 항체는 첫 5 투여 사이클 동안 3주마다 1회씩 500 mg의 제1 투여량으로 투여되고, (예를 들어, 질환 진행, 부작용, 또는 내과의사의 결정에 의해) 치료가 중단될 때까지 6주 이상의 기간마다 1회씩 1000 mg의 제2 투여량으로 투여된다. 구현예에서, 제2 투여량은 6주마다 1회씩 투여된다.

[0027] 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 1 mg/kg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 3 mg/kg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 10 mg/kg의 PD-1 결합제이다. 구현예에서, PD-1 결합제는 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체이다.

[0028] 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 100 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 200 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 300 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 400 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 500 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 600 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 700 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 800 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 900 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 1000 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 1100 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 1200 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 1300 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 1400 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 1500 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 1600 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 1700 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 1800 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 1900 mg의 PD-1 결합제이다. 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에서, 치료적 유효 투여량은 약 2000 mg의 PD-1 결합제이다. 구현예에서, PD-1 결합제는 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체이다.

[0029] 구현예에서, PD-1 결합제는 매주 1회(Q1W), 2주마다 1회(Q2W), 3주마다 1회(Q3W), 4주마다 1회(Q4W), 5주마다 1회(Q5W), 또는 6주마다 1회(Q6W)의 투여 간격(또는 치료 사이클)으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 매주 1회(Q1W)의 투여 간격(또는 치료 사이클)으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 2주마다 1회(Q2W)의 투여 간격(또는 치료 사이클)으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 3주마다 1회(Q3W)의 투여 간격(또는 치료 사이클)으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 4주마다 1회(Q4W)의 투여 간격(또는 치료 사이클)으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 5주마다 1회(Q5W)의 투여 간격(또는 치료 사이클)으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 6주마다 1회(Q6W)의 투여 간격(또는 치료 사이클)으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20주 이상의 기간 동안 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 치료 사이클의 1일차에 투여되거나, 치료 사이클의 1일차로부터 1, 2 또는 3일 이내에 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체이다.

[0030] 구현예에서, 본원에 기술된 PD-1 결합제는 일부 환자에서 임상적 이익이 달성되는 것으로 입증된 투여량 처방에 따라(예를 들어, 투여량 변경을 포함하여 내과의사에 의해 결정된 바와 같은 치료 처방에 따라) 투여된다. 구현예에서, 본원에 기술된 PD-1 결합제는, 예를 들어, 질환의 진행이나 부작용(adverse reaction)으로 인해 치료가 중단되거나 내과의사에 의해 결정에 따라 치료가 중단될 때까지 투여된다. 구현예에서, 임상적 이익은 안정 병변(stable disease, "SD"), 부분 반응(partial response, "PR") 및/또는 완전 반응(complete response, "CR")이다. 구현예에서, 임상적 이익은 안정 병변("SD")이다. 구현예에서, 임상적 이익은 부분 반응("PR")이다. 구현예에서, 임상적 이익은 완전 반응("CR")이다. 구현예에서, PR이나 CR은 고상 종양의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)에 따라 결정된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 임상적 이익이 유지되도록 더 오랜 기간동안 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체이다.

[0031] 구현예에서, PD-1 결합제는 약 500 mg, 또는 약 1000 mg의 투여량으로 대상체에게 주기적으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 약 500 mg의 투여량으로 대상체에게 주기적으로 (예를 들어, 3주마다 1회(Q3W) 및/또는 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의 주기동안) 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 약 1000 mg의 투여량으로 대상체에게 주기적으로 (예를 들어, 3주마다 1회(Q3W) 및/또는 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의 주기동안) 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 3사이클동안 3주마다 1회씩(Q3W) 약 500 mg의 투여량으로 대상체에게 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 4사이클동안 3주마다 1회씩(Q3W) 약 500 mg의 투여량으로 대상체에게 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 5사이클동안 3주마다 1회씩(Q3W) 약 500 mg의 투여량으로 대상체에게 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 6주 이상마다 1회씩(Q3W) 약 1000 mg의 투여량으로 대상체에게 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합

제는 6주마다 1회씩(Q3W) 약 1000 mg의 투여량으로 대상체에게 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 3사이클 동안 3주마다 1회씩 약 500 mg의 제1 투여량으로 투여되고, 이어서 6주 이상마다 1회씩(예를 들어, 치료가 중단될 때까지) 약 1000 mg의 제2 투여량으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 4사이클 동안 3주마다 1회씩 약 500 mg의 제1 투여량으로 투여되고, 이어서 6주마다 1회씩(예를 들어, 치료가 중단될 때까지) 약 1000 mg의 제2 투여량으로 투여된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 5사이클 동안 3주마다 1회씩 약 500 mg의 제1 투여량으로 투여되고, 이어서 6주 이상마다 1회씩(예를 들어, 치료가 중단될 때까지) 약 1000 mg의 제2 투여량으로 투여된다. 구현예에서, 제2 투여량은 6주마다 1회씩 (예를 들어, 치료가 중단될 때까지), 약 1000 mg이다. 구현예에서, PD-1 결합제는 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체이다.

[0032] 구현예에서, 대상체는 추가의 치료제를 추가로 투여받은 적이 있거나 투여받을 것이므로, 대상체는 PD-1 결합제 및 추가 치료제(예: 1, 2, 3, 4가지 또는 그 이상의 치료제)를 투여받게 된다. 구현예에서, PD-1 결합제는 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체이다.

[0033] 구현예에서, 대상체는 면역관문 억제제를 추가로 투여받은 적이 있거나 투여받을 것이므로, 대상체는 PD-1 결합제 및 면역관문 억제제를 투여받게 된다. 즉, 대상체는 PD-1 결합제를 적어도 하나의 면역관문 억제제와의 조합으로 투여받을 수 있다. 구현예에서, PD-1 결합제는 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체이다.

[0034] 구현예에서, 면역관문 억제제는 다음 중 어느 하나를 억제할 수 있는 제제이다: PD-1 (예를 들어, 항PD-1, 항PD-L1, 또는 항PD-L2 요법을 통해 억제됨), CTLA-4, TIM-3, TIGIT, LAG(예: LAG-3), CEACAM(예: CEACAM-1, -3 및/또는 -5), VISTA, BTLA, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, GALS, 아데노신(adenosine), TGFR (예: TGFR 베타), B7-H1, B7-H4 (VTCN1), OX-40, CD137, CD40, IDO, 또는 CSF-1R. 구현예에서, 관문 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 또는 독소(toxin)이다. 구현예에서, 관문 억제제는 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편이다.

[0035] 구현예에서, 면역관문 억제제는 T 세포 면역글로불린 및 뮤신 단백질 3(TIM-3), 세포독성 T-림프구-결합 단백질 4(CTLA-4), 림프구 활성화 유전자-3(LAG-3), T 세포 면역글로불린 및 ITIM 도메인(TIGIT), 인돌아민 2,3-디옥시게나제(IDO), 또는 콜로니 자극 인자 1 수용체(CSF1R)를 억제하는 제제이다.

[0036] 구현예에서, 면역관문 억제제는 TIM-3 억제제이다. 구현예에서, TIM-3 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 독소, 또는 결합제이다. 구현예에서, TIM-3 억제제는 TIM-3 결합제(예: 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편)이다. 구현예에서, TIM-3 억제제는 WO 2016/161270에 기술된 TIM-3 억제제이며, 상기 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 구현예에서, TIM-3 억제제는 TSR-022이다. 예를 들어, TIM-3 억제제(예: TSR-022)는 약 1, 3 또는 10 mg/kg의 투여량(예를 들어, 약 1 mg/kg; 약 3 mg/kg; 또는 약 10 mg/kg), 또는 약 100 내지 1500 mg의 균일 투여량(예를 들어, 균일 투여량 약 100 mg; 균일 투여량 약 200 mg; 균일 투여량 약 300 mg; 균일 투여량 약 400 mg; 균일 투여량 약 500 mg; 균일 투여량 약 600 mg; 균일 투여량 약 700 mg; 균일 투여량 약 800 mg; 균일 투여량 약 900 mg; 균일 투여량 약 1000 mg; 균일 투여량 약 1100 mg; 균일 투여량 약 1200 mg; 균일 투여량 약 1300 mg; 균일 투여량 약 1400 mg; 또는 균일 투여량 약 1500 mg)으로 투여될 수 있다.

[0037] 구현예에서, 면역 관문 억제제는 CTLA-4 억제제(예: 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편)이다. 구현예에서, CTLA-4 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 또는 독소(toxin)이다. 구현예에서, CTLA-4 억제제는 소분자이다. 구현예에서, CTLA-4 억제제는 CTLA-4 결합제이다. 구현예에서, CTLA-4 억제제는 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편이다. 구현예에서, CTLA-4 억제제는 이필리무맙(ipilimumab)(Yervoy), AGEN1884, 또는 트레멜리무맙(tremelimumab)이다.

[0038] 구현예에서, 면역 관문 억제제는 LAG-3 억제제(예: 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편)이다. 구현예에서, LAG-3 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 또는 독소이다. 구현예에서, LAG-3 억제제는 소분자이다. 구현예에서, LAG-3 억제제는 LAG-3 결합제이다. 구현예에서, LAG-3 억제제는 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편이다. 구현예에서, LAG-3 억제제는 WO 2016/126858, WO 2017/019894, 또는 WO 2015/138920(이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨)에 기술된 IMP321, BMS-986016, GSK2831781, Novartis LAG525, 또는 LAG-3 억제제이다.

[0039] 구현예에서, 면역 관문 억제제는 TIGIT 억제제(예: 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편)이다. 구현예에서, TIGIT 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 또는 독소이다. 구현예에

서, TIGIT 억제제는 소분자이다. 구현예에서, TIGIT 억제제는 TIGIT 결합제이다. 구현예에서, TIGIT 억제제는 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편이다. 구현예에서, TIGIT 억제제는 MTIG7192A, BMS-986207, 또는 OMP-31M32이다.

[0040] 구현예에서, 면역관문 억제제는 IDO 억제제이다. 구현예에서, IDO 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 또는 독소이다. 구현예에서, IDO 억제제는 소분자이다. 구현예에서, IDO 억제제는 IDO 결합제이다. 구현예에서, IDO 억제제는 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편이다.

[0041] 구현예에서, 면역관문 억제제는 CSF1R 억제제이다. 구현예에서, CSF1R 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 또는 독소이다. 구현예에서, CSF1R 억제제는 소분자이다. 구현예에서, CSF1R 억제제는 CSF1R 결합제이다. 구현예에서, CSF1R 억제제는 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편이다.

[0042] 구현예에서, 대상체는 폴리 (ADP-리보오스) 폴리메라제(PARP)를 억제하는 제제를 추가로 투여받은 적이 있거나 투여받게 되어, 대상체는 PD-1 결합제 및 PARP 억제제로 치료를 받게 된다.

[0043] 구현예에서, PARP 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 또는 독소이다. 구현예에서, PARP 억제제는 ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, 플루조파립(fluzoparib), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, 단클론 항체 B3-LysPE40 접합체, MP 124, 니라파립(niraparib), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, 올라파립(olaparib), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, 루카파립(rucaparib), SBP 101, SC 101914, 심미파립(simmiparib), 탈라조파립(talazoparib), 벨리파립(veliparib), WW 46, 2-(4-(트루플루오로메틸)페닐)-7,8-다이하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]파리미딘-4-올, 및 이들의 염 또는 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 구현예에서, PARP 억제제는 니라파립, 올라파립, 루카파립, 탈라조파립 또는 벨리파립이다. 구현예에서, PARP 억제제는 니라파립(예를 들어, 니라파립 유리 염기, 니라파립 토실레이트, 또는 니라파립 일수화물, 또는 이들의 임의의 조합)이다.

[0044] 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 면역관문 억제제(예: TIM-3 억제제 및/또는 LAG-3 억제제)를 추가로 투여받거나 투여받게 되어, 대상체는 PD-1 결합제, PARP 억제제(예: 니라파립), 및 하나 이상의 면역관문 억제제로 치료를 받게 된다. 구현예에서, 대상체에게 PD-1 결합제, PARP 억제제(예: 니라파립), 및 TIM-3 억제제가 투여된다. 구현예에서, 대상체에게 PD-1 결합제, PARP 억제제(예: 니라파립), 및 LAG-3 억제제가 투여된다. 구현예에서, 대상체에게 PD-1 결합제, PARP 억제제(예: 니라파립), TIM-3 억제제, 및 LAG-3 억제제가 투여된다.

[0045] 구현예에서, 본원에 기술된 치료제(예: PD-1 결합제, 면역관문 억제제, 또는 PARP 억제제)는 일부 환자에서 임상적 이익이 달성되는 것으로 입증된 투여량 처방에 따라(예를 들어, 투여량 변경을 포함하여 내과의사에 의해 결정된 바와 같은 치료 처방에 따라) 투여된다.

[0046] 일부 구현예에서, 임상적 이익은 완전 반응(complete response, "CR"), 부분 반응(partial response, "PR") 및/또는 안정 병변(stable disease, "SD")이다. 일부 구현예에서, 임상적 이익은 적어도 SD에 상응한다. 일부 구현예에서, 임상적 이익은 적어도 PR에 상응한다. 일부 구현예에서, 임상적 이익은 적어도 CR에 상응한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%가 임상적 이익을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 5%가 임상적 이익을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 5%가 SD를 달성한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 5%가 적어도 PR을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 5%가 CR을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 10%가 임상적 이익을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 10%가 SD를 달성한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 10%가 적어도 PR을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 20%가 임상적 이익을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 20%가 SD를 달성한다.

[0047] 일부 구현예에서, 임상적 이익(예: SD, PR 및/또는 CR)은 고상 종양의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)에 따라 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 이익(예: SD, PR 및/또는 CR)은 RECIST 지침에 따라 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 이익(예: SD, PR 및/또는 CR)은 RECIST 지침(버전 1.1)에 따라 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 이익(예: SD, PR 및/또는 CR)은 면역 관련 RECIST(irRECIST) 지침에 따라 결정된다. 일부 구현예에서, 종양 반응은 irRECIST 또는 RECIST 버전 1.1에 의해 평가될 수 있다. 구현예에서, 종양 반응은 irRECIST 또는 RECIST 버전 1.1 둘 다에 의해 평가될 수 있다. 본원에서 사용될 때의 용어 "RECIST 지침"은 RECIST 1.0, RECIST 1.1 또는 irRECIST를 교환 가능하게 지칭할 수 있다.

[0048] 구현예에서, 환자는 장애를 가지고, 상기 장애는 T-세포 기능이상 장애이다.

- [0049] 구현예에서, 환자는 장애를 가지고, 상기 장애는 암이다.
- [0050] 구현예에서, 암은 종양 돌연변이 빈도(tumor mutation burden, TMB)가 높은 것과 관련이 있다.
- [0051] 구현예에서, 암은 현미부수체 안정성(microsatellite stable, MSS)이다.
- [0052] 구현예에서, 암은 현미부수체 불안정성을 특징으로 한다.
- [0053] 구현예에서, 암은 높은 현미부수체 불안정성 상태(MSI-H)를 갖는다.
- [0054] 구현예에서, 암은 낮은 현미부수체 불안정성 상태(MSI-L)를 갖는다.
- [0055] 구현예에서, 암은 높은 TMB 및 MSI-H와 관련이 있다.
- [0056] 구현예에서, 암은 높은 TMB 및 MSI-L 또는 MSS와 관련이 있다. 구현예에서, 암은 높은 TMB 및 MSI-H와 관련이 있다. 구현예에서, 암은 높은 TMB 및 MSS와 관련이 있다.
- [0057] 구현예에서, 암은 결함이 있는 DNA 부정합 복구 시스템을 갖는다.
- [0058] 구현예에서, 암은 DNA 부정합 복구 유전자에서 결함을 갖는다.
- [0059] 구현예에서, 암은 과돌연변이된 암이다.
- [0060] 구현예에서, 암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")을 갖는다.
- [0061] 구현예에서, 암은 폴리메라제 엘타(POLD)에서 돌연변이를 포함한다.
- [0062] 구현예에서, 암은 폴리메라제 엡실론(POLE)에서 돌연변이를 포함한다.
- [0063] 구현예에서, 암은 자궁내막암(예: MSI-H 또는 MSS/MSI-L 자궁내막암)이다. 구현예에서, 암은 POLE 또는 POLD에서 돌연변이를 포함하는 MIS-H 암(예: POLE 또는 POLD에서 돌연변이를 포함하는 MSI-H 비-자궁내막암)이다. 구현예에서, 암은 유방암(예: 삼중 음성 유방암(triple negative breast cancer, TNBC))이다. 구현예에서, 암은 폐암(예: 비소 세포 폐암)이다. 구현예에서, 암은 흑색종이다. 구현예에서, 암은 결장암이다. 구현예에서, 암은 항문의 편평 세포 암종, 음경의 편평 세포 암종, 자궁의 편평 세포 암종, 질의 편평 세포 암종, 또는 외음부의 편평 세포 암종이다.
- [0064] 구현예에서, 암은 선암(adenocarcinoma), 자궁내막암(endometrial cancer), 유방암(breast cancer), 난소암(ovarian cancer), 자궁경부암(cervical cancer), 난관암(fallopian tube cancer), 고환암(testicular cancer), 원발성 복막암(primary peritoneal cancer), 대장암(colon cancer), 결장암(colorectal cancer), 위암(stomach cancer), 소장암(small intestine cancer), 항문생식기 영역의 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma of the anogenital region) (예: 항문, 음경, 자궁, 질, 또는 외음부의 편평 세포 암종), 연조직 육종(soft tissue sarcoma) (예: 평활근 육종, leiomyosarcoma), 흑색종(melanoma), 신세포암(renal cell carcinoma), 폐암(lung cancer), 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer), 폐 선암(adenocarcinoma of the lung), 폐 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma of the lung), 위암(stomach cancer), 방광암(bladder cancer), 쓸개암(gall bladder cancer), 간암(liver cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 후두암(laryngeal cancer), 타액샘암(salivary gland cancer), 식도암(esophageal cancer), 두경부암(head and neck cancer), 두경부 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma of the head and neck), 전립선암(prostate cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 중피종(mesothelioma), 머켈 세포 암종(Merkel cell carcinoma), 육종(sarcoma), 교아세포종(glioblastoma), 혈액암(hematological cancer), 다발성 골수종(multiple myeloma), B-세포 림프종(B-cell lymphoma), T-세포 림프종(T-cell lymphoma), 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma, HL) 또는 원발성 종격 B-세포 림프종(primary mediastinal B-cell lymphoma), 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma), 신경아 세포종(neuroblastoma), 중추 신경계 종양(CNS tumor), 확산 내재성 뇌교종(diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG), 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 배아형 횡문근육종(embryonal rhabdomyosarcoma), 골육종(osteosarcoma), 또는 빌름스 종양(Wilms tumor)이다. 구현예에서, 암은 MSS 또는 MSI-L이거나, 현미부수체 불안정성을 특징으로 하거나, MSI-H이거나, 높은 TMB를 가지거나, 높은 TMB를 가지면서 MSS 또는 MSI-L이거나, 높은 TMB를 가지면서 MSI-H이거나, 결함이 있는 DNA 부정합 복구 시스템을 가지거나, DNA 부정합 복구 유전자에 결함을 가지거나, 과돌연변이된 암이거나, HRD 암이거나, 폴리메라제 엘타(POLD)에 돌연변이를 포함하거나, 폴리메라제 엡실론(POLE)에 돌연변이를 포함한다.

[0065]

구현예에서, 암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")을 갖는다. 구현예에서, 암은 급성 골수성 백혈병이다. 구현예에서, 암은 급성 림프구성 백혈병이다. 구현예에서, 암은 비-호지킨 림프종이다. 구현예에서, 암은 호지킨 림프종이다. 구현예에서, 암은 신경아 세포종이다. 구현예에서, 암은 CNS 종양이다. 구현예에서, 암은 확산 내재성 뇌교종(DIPG)이다. 구현예에서, 암은 유잉 육종이다. 구현예에서, 암은 배아형 횡문근육종이다. 구현예에서, 암은 골육종이다. 구현예에서, 암은 빌름스 종양이다. 구현예에서, 암은 연조직 육종이다.

[0066]

일부 구현예에서, 환자는 두경부암, 폐암(예: 비소세포 폐암(NSCLC)), 신암, 방광암, 흑색종, 머켈 세포 암종, 자궁경부암, 질암(vaginal cancer), 외음부암(vulvar cancer), 자궁암(uterine cancer), 자궁내막암(endometrial cancer), 난소암(ovarian cancer), 난관암(fallopian tube cancer), 유방암(breast cancer), 전립선암(prostate cancer), 타액샘암(salivary gland tumor), 흉선종(thymoma), 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma), 식도암(esophageal cancer), 위암(gastric cancer), 결장암(colorectal cancer), 충수암(appendiceal cancer), 요로 상피세포암(urothelial cell carcinoma), 또는 (예를 들어, 폐; 항문, 음경, 자궁, 질 또는 외음부를 포함하는 항문생식기 영역; 또는 식도의) 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma)과 같은 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 항문암, 난관암, 난소암, 또는 폐암을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 항문의 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 난관(들)의 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 난소암을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 폐암을 갖는다.

[0067]

일부 구현예에서, 환자는 현미부수체 불안정성을 동반하는 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 현미부수체 불안정성은 높은 것으로 간주되며, 이러한 불안정성은 대조군 세포(예: MSI-H 상태)에서 관찰된 것보다 유의하게 더 높다. 일부 구현예에서, 현미부수체 불안정성은 MSI-Low이다. 일부 구현예에서, 현미부수체 불안정성은 현미부수체가 안정한 상태(예를 들어, MSS 상태)이다. 일부 구현예에서, 현미부수체 불안정성을 동반하는 암은 두경부암, 폐암(예: 비소세포 폐암(NSCLC)), 신암, 방광암, 흑색종, 머켈 세포 암종, 자궁경부암, 질암(vaginal cancer), 외음부암(vulvar cancer), 자궁암(uterine cancer), 자궁내막암(endometrial cancer), 난소암(ovarian cancer), 난관암(fallopian tube cancer), 유방암(breast cancer), 전립선암(prostate cancer), 타액샘암(salivary gland tumor), 흉선종(thymoma), 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma), 식도암(esophageal cancer), 위암(gastric cancer), 결장암(colorectal cancer), 충수암(appendiceal cancer), 요로 상피세포암(urothelial cell carcinoma), 또는 (예를 들어, 폐; 항문, 음경, 자궁, 질 또는 외음부를 포함하는 항문생식기 영역; 또는 식도의) 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma)이다. 일부 특정 구현예에서, 현미부수체 불안정성을 동반하는 암은 항문암, 난관암, 난소암, 또는 폐암이다. 일부 특정 구현예에서, 환자는 현미부수체 불안정성을 동반하는 자궁내막암을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 현미부수체가 안정한(MSS) 자궁내막암을 갖는다.

[0068]

일부 구현예에서, 환자는 PD-1 및/또는 PD-L1 발현을 특징으로 하는 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 암은 높은 PD-1 및/또는 PD-L1의 발현을 갖는다(예를 들어, 높은 PD-1 및/또는 높은 PD-L1의 발현에 의한 것이다). 일부 구현예에서, PD-1 및/또는 PD-L1의 발현을 특징으로 하는 암은 두경부암, 폐암(예: 비소세포 폐암(NSCLC)), 신암, 방광암, 흑색종, 머켈 세포 암종, 자궁경부암, 질암(vaginal cancer), 외음부암(vulvar cancer), 자궁암(uterine cancer), 자궁내막암(endometrial cancer), 난소암(ovarian cancer), 난관암(fallopian tube cancer), 유방암(breast cancer), 전립선암(prostate cancer), 타액샘암(salivary gland tumor), 흉선종(thymoma), 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma), 식도암(esophageal cancer), 위암(gastric cancer), 결장암(colorectal cancer), 충수암(appendiceal cancer), 요로 상피세포암(urothelial cell carcinoma), 또는 (예를 들어, 폐; 항문, 음경, 자궁, 질 또는 외음부를 포함하는 항문생식기 영역; 또는 식도의) 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma)이다. 일부 특정 구현예에서, PD-1 및/또는 PD-L1의 발현을 특징으로 하는 암은 항문암(anal cancer), 난관암(fallopian tube cancer), 난소암(ovarian cancer), 또는 폐암(lung cancer)이다.

[0069]

구현예에서, 암은 진행된 병기의 암이다. 구현예에서, 암은 전이성 암(metastatic cancer)이다. 구현예에서, 암은 MSI-H 암이다. 구현예에서, 암은 MSS 암이다. 구현예에서, 암은 POLE-돌연변이 암이다. 구현예에서, 암은 POLD-돌연변이 암이다. 구현예에서, 암은 높은 TMB의 암이다. 구현예에서, 암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.

[0070]

구현예에서, 암은 고형 종양(solid tumor)이다. 구현예에서, 고형 종양은 진행된 병기의 종양이다. 구현예에서, 고형 종양은 전이성 고형 종양이다. 구현예에서, 고형 종양은 MSI-H 고형 종양이다. 구현예에서, 고형 종양은 MSS 고형 종양이다. 구현예에서, 고형 종양은 POLE-돌연변이 고형 종양이다. 구현예에서, 고형 종양은 POLD-돌연변이 고형 종양이다. 구현예에서, 고형 종양은 높은 TMB의 고형 종양이다. 구현예에서, 고형 종양은 상동성

재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.

[0071] 구현예에서, 암은 비-자궁내막암(non-endometrial cancer)(예를 들어, 비-자궁내막 고형 종양)이다. 구현예에서, 비-자궁내막암은 진행된 병기의 암이다. 구현예에서, 비-자궁내막암은 전이성 암이다. 구현예에서, 비-자궁내막암은 MSI-H 암이다. 구현예에서, 비-자궁내막암은 MSS 암이다. 구현예에서, 비-자궁내막암은 POLE-돌연변이 암이다. 구현예에서, 비-자궁내막암은 고형 종양(예: MSS 고형 종양, MSI-H 고형 종양, POLD-돌연변이 고형 종양, 또는 POLE-돌연변이 고형 종양)이다. 구현예에서, 비-자궁내막암은 높은 TMB의 암이다. 구현예에서, 비-자궁내막암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.

[0072] 구현예에서, 암은 자궁내막암(endometrial cancer)(예: 고형 종양)이다. 구현예에서, 자궁내막암은 진행된 병기의 암이다. 구현예에서, 자궁내막암은 전이성 암이다. 구현예에서, 자궁내막암은 MSI-H 자궁내막암이다. 구현예에서, 자궁내막암은 MSS 자궁내막암이다. 구현예에서, 자궁내막암은 POLE-돌연변이 자궁내막암이다. 구현예에서, 자궁내막암은 POLD-돌연변이 자궁내막암이다. 구현예에서, 자궁내막암은 높은 TMB의 자궁내막암이다. 구현예에서, 자궁내막암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.

[0073] 구현예에서, 암은 폐암(lung cancer)(예: 고형 종양)이다. 구현예에서, 폐암은 진행된 병기의 폐암이다. 구현예에서, 폐암은 전이성 폐암이다. 구현예에서, 폐암은 평평 세포 암종이다. 구현예에서, 암은 소세포 폐암(SCLC)이다. 구현예에서, 암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 구현예에서, 폐암은 ALK-전좌 폐암(예를 들어, 알려진 ALK-전좌를 동반하는 폐암)이다. 구현예에서, 폐암은 EGFR-돌연변이 폐암(예를 들어, 알려진 EGFR-돌연변이를 동반하는 폐암)이다. 구현예에서, 폐암은 MSI-H 폐암이다. 구현예에서, 폐암은 MSS 폐암이다. 구현예에서, 폐암은 POLE-돌연변이 폐암이다. 구현예에서, 폐암은 POLD-돌연변이 폐암이다. 구현예에서, 폐암은 높은 TMB의 폐암이다. 구현예에서, 폐암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.

[0074] 구현예에서, 암은 결장암(colorectal cancer, CRC)(예: 결장 고형 종양)이다. 구현예에서, 결장암은 진행된 병기의 결장암이다. 구현예에서, 결장암은 전이성 결장암이다. 구현예에서, 결장암은 MSI-H 결장암이다. 구현예에서, 결장암은 MSS 결장암이다. 구현예에서, 결장암은 POLE-돌연변이 결장암이다. 구현예에서, 결장암은 POLD-돌연변이 결장암이다. 구현예에서, 결장암은 높은 TMB의 결장암이다. 구현예에서, 결장암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.

[0075] 구현예에서, 암은 흑색종(melanoma)이다. 구현예에서, 흑색종은 진행된 병기의 흑색종이다. 구현예에서, 흑색종은 전이성 흑색종이다. 구현예에서, 흑색종은 MSI-H 흑색종이다. 구현예에서, 흑색종은 MSS 흑색종이다. 구현예에서, 흑색종은 POLE-돌연변이 흑색종이다. 구현예에서, 흑색종은 POLD-돌연변이 흑색종이다. 구현예에서, 흑색종은 높은 TMB의 흑색종이다. 구현예에서, 흑색종은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.

[0076] 구현예에서, 암은 항문생식기 영역의(예를 들어, 항문, 음경, 자궁, 질, 또는 외음부의) 평평 세포 암종(squamous cell carcinoma)이다. 구현예에서, 항문생식기 영역의(예를 들어, 항문, 음경, 자궁, 질, 또는 외음부의) 평평 세포 암종은 진행된 병기의 암이다. 구현예에서, 항문생식기 영역의(예를 들어, 항문, 음경, 자궁, 질, 또는 외음부의) 평평 세포 암종은 전이성 암이다. 구현예에서, 항문생식기 영역의(예를 들어, 항문, 음경, 자궁, 질, 또는 외음부의) 평평 세포 암종은 MSI-H이다. 구현예에서, 항문생식기 영역의(예를 들어, 항문, 음경, 자궁, 질, 또는 외음부의) 평평 세포 암종은 MSS이다. 구현예에서, 폐암은 POLE-돌연변이 암이다. 구현예에서, 항문생식기 영역의(예를 들어, 항문, 음경, 자궁, 질, 또는 외음부의) 평평 세포 암종은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.

[0077] 구현예에서, 암은 난소암(ovarian cancer)이다. 구현예에서, 난소암은 진행된 병기의 난소암이다. 구현예에서, 난소암은 전이성 난소암이다. 구현예에서, 난소암은 MSI-H 난소암이다. 구현예에서, 난소암은 MSS 난소암이다. 구현예에서, 난소암은 POLE-돌연변이 난소암이다. 구현예에서, 난소암은 POLD-돌연변이 난소암이다. 구현예에서, 난소암은 높은 TMB의 난소암이다. 구현예에서, 난소암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다. 구현예에서, 난소암은 장액 세포(serous cell) 난소암이다. 구현예에서, 난소암은 투명 세포(clear cell) 난소암이다.

[0078] 구현예에서, 암은 난관암(fallopian cancer)이다. 구현예에서, 난관암은 진행된 병기의 난관암이다. 구현예에서, 난관암은 전이성 난관암이다. 구현예에서, 난관암은 MSI-H 난관암이다. 구현예에서, 난관암은 MSS 난관암이다. 구현예에서, 난관암은 POLE-돌연변이 난관암이다. 구현예에서, 난관암은 POLD-돌연변이 난관암이다. 구현예에서, 난관암은 높은 TMB의 난관암이다. 구현예에서, 난관암은 상동성 재조합 복구 결핍/상

동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다. 구현예에서, 난관암은 장액 세포 난관암이다. 구현예에서, 난관암은 투명 세포 난관암이다.

[0079] 구현예에서, 암은 원발성 복막암(primary peritoneal cancer)이다. 구현예에서, 원발성 복막암은 진행된 병기의 원발성 복막암이다. 구현예에서, 원발성 복막암은 전이성 원발성 복막암이다. 구현예에서, 원발성 복막암은 MSI-H 원발성 복막암이다. 구현예에서, 원발성 복막암은 MSS 원발성 복막암이다. 구현예에서, 원발성 복막암은 POLE-돌연변이 원발성 복막암이다. 구현예에서, 원발성 복막암은 POLD-돌연변이 원발성 복막암이다. 구현예에서, 원발성 복막암은 높은 TMB의 원발성 복막암이다. 구현예에서, 원발성 복막암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다. 구현예에서, 원발성 복막암은 장액 세포 원발성 복막암이다. 구현예에서, 원발성 복막암은 투명 세포 원발성 복막암이다.

[0080] 구현예에서, 암은 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, "ALL")이다. 구현예에서, 급성 림프구성 백혈병은 진행된 병기의 급성 림프구성 백혈병이다. 구현예에서, 급성 림프구성 백혈병은 전이성 급성 림프구성 백혈병이다. 구현예에서, 급성 림프구성 백혈병은 MSI-H 급성 림프구성 백혈병이다. 구현예에서, 급성 림프구성 백혈병은 MSS 급성 림프구성 백혈병이다. 구현예에서, 급성 림프구성 백혈병은 POLD-돌연변이 급성 림프구성 백혈병이다. 구현예에서, 급성 림프구성 백혈병은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.

[0081] 구현예에서, 암은 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, "AML")이다. 구현예에서, 급성 골수성 백혈병은 진행된 병기의 급성 골수성 백혈병이다. 구현예에서, 급성 골수성 백혈병은 전이성 급성 골수성 백혈병이다. 구현예에서, 급성 골수성 백혈병은 MSI-H 급성 골수성 백혈병이다. 구현예에서, 급성 골수성 백혈병은 MSS 급성 골수성 백혈병이다. 구현예에서, 급성 골수성 백혈병은 POLE-돌연변이 급성 골수성 백혈병이다. 구현예에서, 급성 골수성 백혈병은 POLD-돌연변이 급성 골수성 백혈병이다. 구현예에서, 급성 골수성 백혈병은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.

[0082] 구현예에서, 암은 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)이다. 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 진행된 병기의 비-호지킨 림프종이다. 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 전이성 비-호지킨 림프종이다. 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 MSI-H 비-호지킨 림프종이다. 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 MSS 비-호지킨 림프종이다. 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 POLE-돌연변이 비-호지킨 림프종이다. 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 POLD-돌연변이 비-호지킨 림프종이다. 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.

[0083] 구현예에서, 암은 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma, HL)이다. 구현예에서, 호지킨 림프종은 진행된 병기의 호지킨 림프종이다. 구현예에서, 호지킨 림프종은 전이성 호지킨 림프종이다. 구현예에서, 호지킨 림프종은 MSI-H 호지킨 림프종이다. 구현예에서, 호지킨 림프종은 MSS 호지킨 림프종이다. 구현예에서, 호지킨 림프종은 POLE-돌연변이 호지킨 림프종이다. 구현예에서, 호지킨 림프종은 POLD-돌연변이 호지킨 림프종이다. 구현예에서, 호지킨 림프종은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.

[0084] 구현예에서, 암은 신경아 세포종(neuroblastoma, NB)이다. 구현예에서, 신경아 세포종은 진행된 병기의 신경아 세포종이다. 구현예에서, 신경아 세포종은 전이성 신경아 세포종이다. 구현예에서, 신경아 세포종은 MSI-H 신경아 세포종이다. 구현예에서, 신경아 세포종은 MSS 신경아 세포종이다. 구현예에서, 신경아 세포종은 POLE-돌연변이 신경아 세포종이다. 구현예에서, 신경아 세포종은 POLD-돌연변이 신경아 세포종이다. 구현예에서, 신경아 세포종은 높은 TMB의 신경아 세포종이다. 구현예에서, 신경아 세포종은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.

[0085] 구현예에서, 암은 CNS 종양이다. 구현예에서, CNS 종양은 진행된 병기의 종양이다. 구현예에서, CNS 종양은 전이성 CNS 종양이다. 구현예에서, CNS 종양은 MSI-H CNS 종양이다. 구현예에서, CNS 종양은 MSS CNS 종양이다. 구현예에서, CNS 종양은 POLE-돌연변이 CNS 종양이다. 구현예에서, CNS 종양은 POLD-돌연변이 CNS 종양이다. 구현예에서, CNS 종양은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.

[0086] 구현예에서, 암은 확산 내재성 뇌교종(DIPG)이다. 구현예에서, DIPG는 진행된 병기의 DIPG이다. 구현예에서, DIPG는 전이성 DIPG이다. 구현예에서, DIPG는 MSI-H DIPG이다. 구현예에서, DIPG는 MSS DIPG이다. 구현예에서, DIPG는 POLE-돌연변이 DIPG이다. 구현예에서, DIPG는 POLD-돌연변이 DIPG이다. 구현예에서, DIPG는 높은 TMB의 DIPG이다. 구현예에서, DIPG는 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.

- [0087] 구현예에서, 암은 유잉 육종이다. 구현예에서, 유잉 육종은 진행된 병기의 유잉 육종이다. 구현예에서, 유잉 육종은 전이성 유잉 육종이다. 구현예에서, 유잉 육종은 MSI-H 유잉 육종이다. 구현예에서, 유잉 육종은 MSS 유잉 육종이다. 구현예에서, 유잉 육종은 POLE-돌연변이 유잉 육종이다. 구현예에서, 유잉 육종은 POLD-돌연변이 유잉 육종이다. 구현예에서, 유잉 육종은 높은 TMB의 유잉 육종이다. 구현예에서, 유잉 육종은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.
- [0088] 구현예에서, 암은 배아형 횡문근육종(embryonal rhabdomyosarcoma, ERS)이다. 구현예에서, 배아형 횡문근육종은 진행된 병기의 배아형 횡문근육종이다. 구현예에서, 배아형 횡문근육종은 전이성 배아형 횡문근육종이다. 구현예에서, 배아형 횡문근육종은 MSI-H 배아형 횡문근육종이다. 구현예에서, 배아형 횡문근육종은 MSS 배아형 횡문근육종이다. 구현예에서, 배아형 횡문근육종은 POLE-돌연변이 배아형 횡문근육종이다. 구현예에서, 배아형 횡문근육종은 POLD-돌연변이 배아형 횡문근육종이다. 구현예에서, 배아형 횡문근육종은 높은 TMB의 배아형 횡문근육종이다. 구현예에서, 배아형 횡문근육종은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.
- [0089] 구현예에서, 암은 골육종(osteosarcoma, OS)이다. 구현예에서, 골육종은 진행된 병기의 골육종이다. 구현예에서, 골육종은 전이성 골육종이다. 구현예에서, 골육종은 MSI-H 골육종이다. 구현예에서, 골육종은 MSS 골육종이다. 구현예에서, 골육종은 POLE-돌연변이 골육종이다. 구현예에서, 골육종은 POLD-돌연변이 골육종이다. 구현예에서, 골육종은 높은 TMB의 골육종이다. 구현예에서, 골육종은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.
- [0090] 구현예에서, 암은 연조직 육종(soft tissue sarcoma)이다. 구현예에서, 연조직 육종은 진행된 병기의 연조직 육종이다. 구현예에서, 연조직 육종은 전이성 연조직 육종이다. 구현예에서, 연조직 육종은 MSI-H 연조직 육종이다. 구현예에서, 연조직 육종은 MSS 연조직 육종이다. 구현예에서, 연조직 육종은 POLE-돌연변이 연조직 육종이다. 구현예에서, 연조직 육종은 POLD-돌연변이 연조직 육종이다. 구현예에서, 연조직 육종은 높은 TMB의 연조직 육종이다. 구현예에서, 연조직 육종은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다. 구현예에서, 연조직 육종은 평활근 육종(leiomyosarcoma)이다.
- [0091] 구현예에서, 암은 빌름스 종양이다. 구현예에서, 빌름스 종양은 진행된 병기의 빌름스 종양이다. 구현예에서, 빌름스 종양은 전이성 빌름스 종양이다. 구현예에서, 빌름스 종양은 MSI-H 빌름스 종양이다. 구현예에서, 빌름스 종양은 MSS 빌름스 종양이다. 구현예에서, 빌름스 종양은 POLE-돌연변이 빌름스 종양이다. 구현예에서, 빌름스 종양은 POLD-돌연변이 빌름스 종양이다. 구현예에서, 빌름스 종양은 높은 TMB의 빌름스 종양이다. 구현예에서, 빌름스 종양은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")과 관련이 있다.
- [0092] 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 상이한 암 치료법(예: 수술, 방사선요법, 화학요법, 또는 면역요법 중 하나 이상)으로 이전에 치료받은 적이 있다. 구현예에서, 대상체는 하나의 상이한 암 치료법(예: 수술, 방사선요법, 화학요법, 또는 면역요법 중 하나 이상)으로 이전에 치료받은 적이 있다. 구현예에서, 대상체는 2가지 이상의 상이한 암 치료법(예: 수술, 방사선요법, 화학요법, 또는 면역요법 중 하나 이상)으로 이전에 치료받은 적이 있다. 구현예에서, 대상체는 세포독성 요법으로 이전에 치료받은 적이 있다. 구현예에서, 대상체는 화학요법으로 이전에 치료받은 적이 있다. 구현예에서, 대상체는 2가지 상이한 암 치료법(예: 수술, 방사선요법, 화학요법, 또는 면역요법 중 하나 이상)으로 이전에 치료받은 적이 있다. 구현예에서, 대상체는 3가지 상이한 암 치료법(예: 수술, 방사선요법, 화학요법, 또는 면역요법 중 하나 이상)으로 이전에 치료받은 적이 있다.
- [0093] 본원에 기술된 방법의 구현예에서, 방법은 수술, 방사선요법, 화학요법, 면역요법, 항혈관형성 제제, 또는 항염제 중 하나 이상을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 구현예에서, 방법은 화학요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0094] 구현예에서, 대상체는 PD-1을 억제하는 제제를 사용하는 치료에 대해 내성이 있다.
- [0095] 구현예에서, 대상체는 PD-1을 억제하는 제제를 사용하는 치료에 대해 불응성이다.
- [0096] 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 PD-1을 억제하는 제제를 사용하는 치료에 대해 대상체를 민감화시킨다.
- [0097] 구현예에서, 대상체는 기능소실 면역 세포(예: 기능소실 T 세포인 기능소실 면역 세포)를 포함한다.
- [0098] 본원에 기술된 방법의 구현예에서, 대상체는 동물(예: 포유동물)이다. 구현예에서, 대상체는 인간이다. 구현예에서, 대상체는 비인간 동물(예: 마우스, 랙트, 토끼, 또는 비인간 영장류)이다. 따라서, 본원에 기술된 방법은 인간의 치료 및 수의학(veterinary medicine) 둘 다에 유용할 수 있다.

- [0099] 구현예에서, PD-1 결합체(예: 임의의 항PD-1 항체)는 정맥내로 투여(예: 정맥내로 주입)된다.
- [0100] 본 개시는 또는, 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료를 요하는 환자에게 임상적 이익을 달성하기에 충분한 기간 동안 하나의 투여 간격으로 항예정 사멸-1 단백질(PD-1) 항체의 치료적 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 항PD-1 항체는 서열번호 9, 10, 및 11의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 12, 13, 및 14의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법. 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 1을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 2를 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 7을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 8을 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 4를 포함한다.
- [0101] 본 개시는, 일부 구현예에서, 암의 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료 개시 후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 또는 20주 후에 환자의 50% 내지 80% 이하에서 진행성 질환이 나타나도록 관련 환자 개체군에서 반응 속도를 달성하는 것으로 입증된 처방에 따라 PD-1 결합체를 전달하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료 개시에 이어 적어도 10주 후에는 80% 이하의 환자에서 진행성 질환이 나타난다.
- [0102] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 9, 10 및 11로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 12, 13, 및 14로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 1 또는 서열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 및/또는 서열번호 2 또는 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 3을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄, 및 서열번호 4를 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0103] 본 개시는, 일부 구현예에서, 암의 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 PD-1 결합체를 전달하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하되, PD-1 결합체는 상기 조성물이 1회 투여된 후 1, 2, 3, 4 또는 5일 후에 적어도 약 50% 내지 약 90%의 평균 PD-1 수용체 점유율을 달성하기에 충분하다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체를 전달하는 조성물을 투여하는 것은, 상기 조성물이 1회 투여된 후 3일 후에 적어도 85%의 평균 PD-1 수용체 점유율을 달성하기에 충분하다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 9, 10 및 11로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 12, 13, 및 14로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 1 또는 서열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 및/또는 서열번호 2 또는 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 3을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄, 및 서열번호 4를 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0104] 본 개시는, 일부 구현예에서, 암의 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 PD-1 결합체를 전달하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하되, PD-1 결합체가 1회 투여된 후 3일 후에 기능성 PD-1 수용체 점유율 분석에서 적어도 1의 평균 자극비(average stimulation ratio)를 달성하기에 충분하다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 9, 10 및 11로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 12, 13, 및 14로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 1 또는 서열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 및/또는 서열번호 2 또는 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 3을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄, 및 서열번호 4를 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0105] 본 개시는, 일부 구현예에서, 암의 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 PD-1 결합체를 전달하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하되, PD-1 결합체는 PD-1 결합체가 1회 투여된 후 제1 기간(예를 들어, 약 15일 내지 약 60일; 일부 구현예에서는 약 29일)에 걸쳐 적어도 75%의 평균 PD-1 수용체 점유율을 달성하기에 충분하다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 9, 10 및 11로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 12, 13, 및 14로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 1 또는 서열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 및/또는 서열번호 2 또는 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 3을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄, 및 서열번호 4를 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄를 포함한다.

를 포함한다.

- [0106] 본 개시는, 일부 구현예에서, 암의 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 PD-1 결합제를 전달하는 조성을 투여하는 단계를 포함하되, PD-1 결합제는 PD-1 결합제가 1회 투여된 후 제1 기간(예: 약 15일 내지 약 60일; 일부 구현예에서는 약 29일)에 걸쳐 기능성 PD-1 수용체 점유율 분석에서 적어도 1의 평균 자극비(average stimulation ratio)를 달성하기에 충분하다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 9, 10 및 11로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 12, 13, 및 14로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 1 또는 서열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 및/또는 서열번호 2 또는 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 3을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄, 및 서열번호 4를 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0107] 일부 구현예에서, PD-1 결합제 전달용 조성을 사용해 치료할 환자는 종양을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 고형 종양을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 진행된 병기의 고형 종양을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 전이성 고형 종양을 갖는다.
- [0108] 일부 구현예에서, 환자는 두경부암, 폐암(예: 비소세포 폐암(NSCLC)), 신암, 방광암, 흑색종, 머켈 세포 암종, 자궁경부암, 질암, 외음부암, 자궁암, 자궁내막암, 난소암, 난관암, 유방암, 전립선암, 타액샘암, 흉선종, 부신피질 암종, 식도암, 위암, 결장암, 충수암, 요로 상피세포암, 또는 편평 세포 암종을 갖는다.
- [0109] 일부 구현예에서, 환자는 진행된 병기의 암을 가지며, 이에는 진행된 병기의 두경부암, 폐암(예: 비소세포 폐암(NSCLC)), 신암, 방광암, 흑색종, 머켈 세포 암종, 자궁경부암, 질암(vaginal cancer), 외음부암(vulvar cancer), 자궁암(uterine cancer), 자궁내막암(endometrial cancer), 난소암(ovarian cancer), 난관암(fallopian tube cancer), 유방암(breast cancer), 전립선암(prostate cancer), 타액샘암(salivary gland tumor), 흉선종(thymoma), 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma), 식도암(esophageal cancer), 위암(gastric cancer), 결장암(colorectal cancer), 충수암(appendiceal cancer), 요로 상피세포암(urothelial cell carcinoma), 또는 (예를 들어, 폐; 항문, 음경, 자궁, 질 또는 외음부를 포함하는 항문생식기 영역; 또는 식도의) 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma)이 포함된다. 일부 구현예에서, 환자는 진행된 병기의 항문암, 난관암, 난소암, 유방암, 자궁내막암, 또는 폐암을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 진행된 병기의 암, 예컨대, 진행된 병기의 자궁내막암, 삼중 음성 유방암, 난소암, 비소 세포 폐암, 폐의 편평 세포 암종, 또는 항문생식기 영역의 편평 세포 암종(예: 항문, 음경, 자궁, 질, 또는 외음부의 편평 세포 암종)을 갖는다.
- [0110] 일부 구현예에서, 환자는 POLE(DNA 폴리메라제 엡실론) 또는 POLD(DNA 폴리메라제 델타) 돌연변이와 관련이 있는 암을 갖는다. 일부 구현예에서, POLE 또는 POLD 돌연변이는 액소뉴클레아제 영역에 있다. 일부 구현예에서, POLE 또는 POLD 돌연변이는 생식계열 돌연변이이다. 일부 구현예에서, POLE 또는 POLD 돌연변이는 산발성 돌연변이이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 먼저 POLE 또는 POLD 돌연변이를 동반하는 암을 가진 환자를 식별하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, POLE 또는 POLD 돌연변이는 시くん성을 사용해 식별된다.
- [0111] 일부 구현예에서, 환자는 현미부수체 불안정성(예: MSI-H 상태)을 동반하는 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 현미부수체 불안정성은 MSI-Low이다. 일부 구현예에서, 현미부수체 불안정성은 현미부수체가 안정한 상태(예를 들어, MSS 상태)이다. 일부 구현예에서, 환자는 자궁내막암을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 현미부수체 불안정성을 동반하는 자궁내막암을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 현미부수체 불안정성을 동반하는 진행된 병기의 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 현미부수체 불안정성을 동반하는 진행된 병기의 암은 자궁내막암, 삼중 음성 유방암, 난소암, 비소 세포 폐암, 폐의 편평 세포 암종, 또는 항문생식기 영역의 편평 세포 암종(예: 항문, 음경, 자궁, 질, 또는 외음부의 편평 세포 암종)이다. 일부 구현예에서, 환자는 고형 종양(예: 진행된 병기의 고형 종양 또는 전이성 고형 종양)을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 MSI-H 고형 종양을 갖는다.
- [0112] 일부 구현예에서, 환자는 혈액암(hematological cancer)을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는, 확산 B 대세포 림프종(Diffuse large B cell lymphoma, "DLBCL"), 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma, "HL"), 비-호지킨 림프종(Non-Hodgkin's lymphoma, "NHL"), 여포성 림프종(Follicular lymphoma, "FL"), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, "AML"), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, "ALL"), 또는 다발성 골수종(Multiple myeloma, "MM")과 같은 혈액암을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 현미부수체 불안정성을 동반하는 혈액암을 갖는다.

[0113] 일부 구현예에서, 환자는 암 치료법으로 이전에 치료받은 적이 없다.

[0114] 일부 구현예에서, 환자는 하나 이상의 상이한 암 치료법으로 이전에 치료받은 적이 있다. 일부 구현예에서, 환자는 수술, 방사선요법, 화학요법, 또는 면역요법 중 하나 이상으로 이전에 치료받은 적이 있다. 일부 구현예에서, 환자는 수술로 이전에 치료받은 적이 있다. 일부 구현예에서, 환자는 화학요법(예: 백금계 화학요법)으로 이전에 치료받은 적이 있다. 일부 구현예에서, 백금 제제는 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 트리플라틴 테트라니트레이트(triplatin tetranitrate), 페난트리플라틴(phenanthriplatin), 피코플라틴(picoplatin), 또는 사트라플라틴(satraplatin)으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 환자는 백금 유도 치료에 반응한 적이 있는 암을 가진다. 일부 구현예에서, 암은 치료 개시 시점에 백금 감수성(platinum sensitive)이다. 일부 구현예에서, 암은 치료 개시하기 전에 가장 최근의 백금 계 화학 요법 처방에 반응하였다. 일부 구현예에서, 가장 최근의 백금계 화학 요법 처방에 대한 반응은 완전 반응이다. 일부 구현예에서, 가장 최근의 백금계 화학 요법 처방에 대한 반응은 부분 반응이다.

[0115] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)를 전달하는 조성물은 1, 3 또는 10 mg/kg의 PD-1 결합제를 전달하는 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 2주마다 1, 3 또는 10 mg/kg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 3주마다 1, 3 또는 10 mg/kg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4주마다 1, 3 또는 10 mg/kg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다.

[0116] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)를 전달하는 조성물은 약 100 mg 내지 약 2,000 mg의 범위 이내에서 PD-1 결합제의 투여량(예: 치료적 유효 투여량)을 전달하는 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 100 mg 내지 약 1,200 mg 범위의 투여량으로, 예컨대 약 100 mg, 약 300 mg, 약 500 mg, 또는 약 1000 mg인 치료적 유효 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 400 mg, 약 500 mg, 약 800 mg, 및/또는 약 1000 mg의 PD-1 결합제 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 특정 PD-1 결합제의 투여량이 지시된 양의 특정 기준 PD-1 결합제(예를 들어, 특정 항PD-1 항체, 예컨대, 특정 항PD-1 단클론 항체, 또는 본원에 예시된 항PD-1 항체와 같은 다른 항PD-1 항체)의 투여량으로 달성되는 것과 비슷한 관련 생물학적 또는 약리학적 효과를 달성하는 경우, 이러한 투여량은 "대략 [지시된 양]의 투여량"인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 특정 PD-1 결합제의 이러한 투여량은 기준 PD-1 결합제의 지시된 양에 "상응하는(corresponding to)" 투여량으로서 기술될 수 있다.

[0117] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 기간에 의해 서로 분리된 복수의 개별 투여량(전술한 내용 참조)을 포함하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 개별 투여량은 2주, 3주, 4주, 5주, 6주 또는 그 이상의 기간에 의해 서로 구분될 수 있다. 구현예에서, 항PD-1 항체는 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 또는 6주마다 1회의 투여 간격으로 투여된다. 구현예에서, 투여 간격은 3주마다 1회이다. 구현예에서, 투여 간격은 6주마다 1회이다. 구현예에서, 항PD-1 항체는 적어도 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 또는 20 주의 기간 동안 투여된다.

[0118] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 100 mg의 PD-1 결합제의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 2주마다 100 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 3주마다 100 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4주마다 100 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 5주마다 100 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 6주마다 100 mg의 투여량으로 투여된다.

[0119] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 300 mg의 PD-1 결합제의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 2주마다 300 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 3주마다 300 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4주마다 300 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 5주마다 300 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 6주마다 300 mg의 투여량으로 투여된다.

[0120] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 400 mg의 PD-1 결합제의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 2주마다 400 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 3주마다 400 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4주마다 400 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4주마다 400 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다.

구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 5주마다 400 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 6주마다 400 mg의 투여량으로 투여된다.

[0121] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 500 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 2주마다 500 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 3주마다 500 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4주마다 500 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 5주마다 500 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 6주마다 500 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다.

[0122] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 600 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 2주마다 600 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 3주마다 600 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4주마다 600 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 5주마다 600 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 6주마다 600 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다.

[0123] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 700 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4주마다 700 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 5주마다 700 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 6주마다 700 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 7주마다 700 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 8주마다 700 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다.

[0124] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 800 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4주마다 800 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 5주마다 800 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 6주마다 800 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 8주마다 800 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다.

[0125] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 900 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4주마다 900 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 5주마다 900 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 6주마다 900 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 7주마다 900 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 8주마다 900 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다.

[0126] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 1,000 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4주마다 1,000 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 5주마다 1,000 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 6주마다 1,000 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 7주마다 1,000 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 8주마다 1,000 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다.

[0127] 일부 특정한 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 2주마다 단일 투여량(예: 400 mg의 단일 투여량 또는 500 mg의 단일 투여량) 1회, 3주마다 단일 투여량 1회, 4주마다 단일 투여량 1회, 5주마다 단일 투여량 1회, 6주마다 단일 투여량 1회 등으로 이루어지는 적어도 하나의 사이클을 포함하거나 이로 이루어지는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 사이클은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회분 이상의 단일 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 처방은 복수의 사이클을 포함한다. 일부 구현예에서, 개별 사이클은 휴지기(period of rest, 즉 비 투여 기간)에 의해 서로 분리될 수 있다.

[0128] 구현예에서, PD-1 억제제(예: 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체)는 3, 4, 또는 5사이클 동안 3주마다 1회씩 약 500 mg의 제1 투여량으로 투여되고, 이어서 6주 또는 그 이상마다 1회씩 약 1000 mg의 제2 투여량으로 투여된다(예: 약 1000 mg의 제2 투여량은 6주마다 1회씩 투여됨). 구현예에서, PD-1 억제제(예: 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체)는 3사이클 동안 3주마다 1회씩 약 500 mg의 제1 투여량으로 투여되고, 이어서 6주 또는 그 이상마

다 1회씩 약 1000 mg의 제2 투여량으로 투여된다(예: 약 1000 mg의 제2 투여량은 6주마다 1회씩 투여됨). 구현 예에서, PD-1 억제제(예: 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체)는 4사이클 동안 3주마다 1회씩 약 500 mg의 제1 투여량으로 투여되고, 이어서 6주 또는 그 이상마다 1회씩 약 1000 mg의 제2 투여량으로 투여된다(예: 약 1000 mg의 제2 투여량은 6주마다 1회씩 투여됨). 구현예에서, PD-1 억제제(예: 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체)는 5사이클 동안 3주마다 1회씩 약 500 mg의 제1 투여량으로 투여되고, 이어서 6주 또는 그 이상마다 1회씩 약 1000 mg의 제2 투여량으로 투여된다(예: 약 1000 mg의 제2 투여량은 6주마다 1회씩 투여됨).

[0129] 일부 구현예에서, 투여량의 투여는 단일 단위 투여량 조성물(즉, 관련 투여량을 포함하고/하거나 전달하는 단일 조성물)의 투여에 의해 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 투여량의 투여는 복수의 단일 단위 투여량 조성물의 투여에 의해 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 투여량의 투여는 단일 단위 투여량 조성물 중 일부의 투여에 의해 달성될 수 있다.

[0130] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 첫 2~6 투여 사이클(예를 들어, 첫 3, 4, 또는 5 투여 사이클) 동안 3주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제1 투여량을 전달하고, 그런 다음 질환 진행이 나타날 때까지 6주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제2 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 첫 3, 4, 또는 5 투여 사이클 동안 3주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제1 투여량을 전달하고, 그런 다음 질환 진행이 나타날 때까지 6주 또는 그 이상마다 1회씩 PD-1 결합제의 제2 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 첫 3, 4, 또는 5 투여 사이클 동안 3주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제1 투여량을 전달하고, 그런 다음 질환 진행이 나타날 때까지 6주 또는 그 이상마다 1회씩 PD-1 결합제의 제2 투여량을 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)의 제1 및/또는 제2 투여량은 약 100 mg 내지 약 2,000 mg이다. 일부 구현예에서, 제1 투여량과 제2 투여량은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 투여량과 제2 투여량은 상이하다.

[0131] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 3주마다 약 500 mg의 투여량을 3, 4, 또는 5회 투여하고, 이어서 500 mg의 투여량이 3번째, 4번째, 또는 5번째 투여된 후에 6주마다 1,000 mg의 투여량을 적어도 한 번 투여하는 것을 포함하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 3주마다 약 500 mg의 투여량을 3회 투여하고, 이어서 500 mg의 투여량이 3번째 투여된 후에 6주 또는 그 이상마다 1,000 mg의 투여량을 적어도 한 번 투여하는 것을 포함하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 3주마다 약 500 mg의 투여량을 4회 투여하고, 이어서 500 mg의 투여량이 4번째 투여된 후에 6주 또는 그 이상마다 1,000 mg의 투여량을 적어도 한 번 투여하는 것을 포함하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 3주마다 약 500 mg의 투여량을 5회 투여하고, 이어서 500 mg의 투여량이 5번째 투여된 후에 6주 또는 그 이상마다 1,000 mg의 투여량을 적어도 한 번 투여하는 것을 포함하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 약 1000 mg의 투여량이 처음 투여된 후에, 임상적 이익이 더 이상 달성되지 않을 때까지 6주 또는 그 이상마다 1,000 mg의 추가 투여량이 투여된다. 일부 특정 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4사이클 동안 Q3W로 500 mg을 투여하고, 이어서 Q6W로 1000 mg을 투여하는 것을 포함하는 처방에 따라 투여된다.

[0132] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 3주마다 300 mg의 투여량을 3, 4, 또는 5회 투여하고, 이어서 300 mg의 투여량이 3번째, 4번째, 또는 5번째 투여된 후에 6주마다 800 mg 또는 1000 mg의 투여량을 적어도 한 번 투여하는 것을 포함하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 800 mg 또는 1000 mg의 투여량이 처음 투여된 후에, 임상적 이익이 더 이상 달성되지 않을 때까지 6주마다 800 mg 또는 1000 mg의 추가 투여량이 투여된다. 일부 특정 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4사이클 동안 Q3W로 300 mg을 투여하고, 이어서 Q6W로 800 mg 또는 1000 mg을 투여하는 것을 포함하는 처방에 따라 투여된다.

[0133] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 3주마다 400 mg의 투여량을 3, 4, 또는 5회 투여하고, 이어서 400 mg의 투여량이 3번째, 4번째, 또는 5번째 투여된 후에 6주마다 800 mg 또는 1000 mg의 투여량을 적어도 한 번 투여하는 것을 포함하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 800 mg 또는 1000 mg의 투여량이 처음 투여된 후에, 임상적 이익이 더 이상 달성되지 않을 때까지 6주마다 800 mg 또는 1000 mg의 추가 투여량이 투여된다. 일부 특정 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4사이클 동안 Q3W로 400 mg을 투여하고, 이어서 Q6W로 800 mg 또는 1000 mg을 투여하는 것을 포함하는 처방에 따라 투여된다.

[0134] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 3주마다 600 mg의 투여량을 3, 4, 또는 5회 투여하고, 이어서 600 mg의 투여량이 3번째, 4번째, 또는 5번째 투여된 후에 6주마다 800 mg 또는 1000 mg의 투여량을 적어도 한 번 투여하는 것을 포함하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 800 mg 또는 1000 mg의 투여량이 처음

투여된 후에, 임상적 이익이 더 이상 달성되지 않을 때까지 6주마다 800 mg 또는 1000 mg의 추가 투여량이 투여된다. 일부 특정 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4사이클 동안 Q3W로 600 mg을 투여하고, 이어서 Q6W로 800 mg 또는 1000 mg을 투여하는 것을 포함하는 처방에 따라 투여된다.

[0135] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 환자 개체군에서 PD-1 결합제의 평균 C_{max} 를 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이내로 달성하는 것이 입증된 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 처방은 환자 개체군에서 PD-1 결합제의 평균 C_{max} 를 약 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 65 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 또는 약 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 달성하는 것이 입증된 것이다. 일부 구현예에서, 처방은 환자 개체군에서 PD-1 결합제의 평균 C_{max} 를 약 140 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 180 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 230 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 또는 약 290 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 달성하는 것이 입증된 것이다. 일부 구현예에서, 항PD-1 항체의 투여하면, 환자에서의 평균 C_{max} 가 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이내가 된다(예를 들어, 환자에서 약 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 65 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 또는 약 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 평균 C_{max} 가 나타남).

[0136] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 환자 개체군에서 PD-1 결합제 농도-시간 곡선의 평균 AUC_{0-336h} 를 2500 $\text{h}^*\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 50000 $\text{h}^*\mu\text{g}/\text{mL}$ 이내로 달성하는 것으로 입증된 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 처방은 환자 개체군에서 PD-1 결합제 농도-시간 곡선의 평균 AUC_{0-336h} 를 약 3400 $\text{h}^*\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 11000 $\text{h}^*\mu\text{g}/\text{mL}$, 또는 약 36800 $\text{h}^*\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 달성하는 것이 입증된 것이다. 일부 구현예에서, 항PD-1 항체의 투여하면, 환자에서의 평균 AUC_{0-336h} 가 2500 $\text{h}^*\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 50000 $\text{h}^*\mu\text{g}/\text{mL}$ 이내가 된다(예를 들어, 평균 AUC_{0-336h} 는 약 3400 $\text{h}^*\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 11000 $\text{h}^*\mu\text{g}/\text{mL}$, 또는 약 36800 $\text{h}^*\mu\text{g}/\text{mL}$ 임).

[0137] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 투여 후 0.5 내지 3시간 이내에 PD-1 결합제의 피크 혈청 농도를 달성하는 것으로 입증된 처방에 따라 투여된다.

[0138] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 대략 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 또는 18일의 말단 반감기를 갖는다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 대략 12일의 말단 반감기를 갖는다.

[0139] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0140] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 투명 유리 바이알 내에 무균 충전(aseptically filled)된다. 일부 구현예에서, 불소중합체(fluoropolymer)가 적층된 클로로부틸 탄성중합체(chlorobutyl elastomer) 마개로 유리 바이알에 뚜껑을 씌우고, 알루미늄 오버시일(overseal)로 밀봉한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 2~8°C에서 보관된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)에는 보존재(preservatives)가 없다.

[0141] 일부 구현예에서, 환자는 항PD-1 결합제와 조합하여 추가 요법을 받고 있거나 받게 된다. 일부 구현예에서, 추가 요법은 수술, 방사선요법, 화학요법, 또는 면역요법이다. 일부 구현예에서, 추가 요법은 LAG-3 결합제(예를 들어, 그 전체가 참조로서 본원에 통합된 WO 2016/126858, WO 2017/019894, 또는 WO 2015/138920에 기술된 임의의 것) 및/또는 TIM-3 결합제(예를 들어, WO 2016/161270에 기술된 임의의 것)를 전달하는 조성물을 사용하는 치료를 포함한다. 구현예에서, 항TIM-3 요법(예: 항TIM-3 항체)은, 약 1, 3 또는 10 mg/kg; 약 100 ~ 1500 mg의 균일 투여량; 약 100 mg의 균일 투여량; 약 200 mg의 균일 투여량; 약 300 mg의 균일 투여량; 약 400 mg의 균일 투여량; 약 500 mg의 균일 투여량; 약 600 mg의 균일 투여량; 약 700 mg의 균일 투여량; 약 800 mg의 균일 투여량; 약 900 mg의 균일 투여량; 약 1000 mg의 균일 투여량; 약 1100 mg의 균일 투여량; 약 1200 mg의 균일 투여량; 약 1300 mg의 균일 투여량; 약 1400 mg의 균일 투여량; 약 1500 mg의 균일 투여량; 약 1 mg/kg; 약 3 mg/kg; 또는 약 10 mg/kg으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 추가 요법은 PARP 억제제이다. 일부 구현예에서, PARP 억제제는 니라파립(niraparib), 올라파립(olaparib), 루카파립(rucaparib), 탈라조파립(talazoparib), 및 벨리파립(veliparib)이다.

[0142] 일부 구현예에서, 본 개시는 재발성 및/또는 백금 감수성 암을 가진 환자에게 PD-1 결합제를 니라파립과 조합하여 투여하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 재발성 및/또는 백금 감수성 암은 두경부암, 폐암(예: 비소세포 폐암(NSCLC)), 신암, 방광암, 흑색종, 머켈 세포 암종, 자궁경부암, 질암(vaginal cancer), 외음부암(vulvar cancer), 자궁암(uterine cancer), 자궁내막암(endometrial cancer), 난소암(ovarian cancer), 난관암(fallopian tube cancer), 유방암(breast cancer), 전립선암(prostate cancer), 타액샘암(salivary gland tumor), 흉선종(thymoma), 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma), 식도암(esophageal cancer), 위암

(gastric cancer), 결장암(colorectal cancer), 충수암(appendiceal cancer), 요로 상피세포암(urothelial cell carcinoma), 또는 (예를 들어, 폐; 항문, 음경, 자궁, 질 또는 외음부를 포함하는 항문생식기 영역; 또는 식도의) 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma)이다. 일부 특정 구현예에서, 재발성 및/또는 백금 감수성 암은 항문암(anal cancer), 난관암(fallopian tube cancer), 난소암(ovarian cancer), 또는 폐암(lung cancer)이다. 일부 구현예에서, 재발성 및/또는 백금 감수성 암은 자궁내막암, 삼중 음성 유방암, 난소암, 비소 세포 폐암(NSCLC), 폐의 편평 세포 암종, 또는 항문생식기 영역의 편평 세포 암종(예: 항문, 음경, 자궁, 질, 또는 외음부의 편평 세포 암종)이다.

[0143] 일부 구현예에서, 니라파립은 5 mg 내지 500 mg의 투여량으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 니라파립은, 50 mg 내지 500 mg의 니라파립을 매일 1회 투여량으로 포함하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 니라파립의 매일 1회 투여량은 100 mg 내지 300 mg을 포함한다. 일부 구현예에서, 니라파립의 매일 1회 투여량은 100 mg, 200 mg, 또는 300 mg을 포함한다. 일부 구현예에서, 니라파립의 매일 1회 투여량은 경구 투여된다.

[0144] 일부 구현예에서, 상기 방법은 상기 임상적 이익을 달성한 후에 항PD-1 항체의 치료적 유효 투여량을 줄이고/줄이거나 투여 간격을 연장하는 단계를 추가로 포함한다.

[0145] 본 개시는, 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료를 요하는 환자에게 제1 기간 동안 제1 간격으로 제1 투여량의 항예정 사멸-1 단백질(PD-1) 항체를 투여하는 단계; 및 환자에게 제2 기간 동안 제2 간격으로 제2 투여량의 항PD-1 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 항PD-1 항체는 서열번호 9, 10, 및 11의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 12, 13, 및 14의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 투여량과 제2 투여량은 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 투여량은 약 500 mg이고 제2 투여량은 약 1000 mg이다. 구현예에서, 제1 간격과 제2 간격은 상이하다. 구현예에서, 제1 간격은 3주마다 1회이고 제2 간격은 6주마다 1회이다. 구현예에서, 항PD-1 항체는 2~6 투여 사이클(예를 들어, 첫 3, 4, 또는 5 투여 사이클)의 제1 기간 동안 3주마다 1회씩 제1 투여량으로 투여되고, 질환 진행이 나타날 때까지 6주마다 1회씩 제2 투여량으로 투여된다.

[0146] 본 개시는, 일부 구현예에서, 선별된 암환자 개체군에서 암의 치료에 사용하기 위한 PD-1 결합제를 포함하는 조성물을 제공하며, 조성물은 임상적 이익을 달성하는 것으로 입증된 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 9, 10 및 11로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 12, 13, 및 14로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 1 또는 서열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 및/또는 서열번호 2 또는 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 서열번호 3을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄, 및 서열번호 4를 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄를 포함한다.

[0147] 일부 구현예에서, 임상적 이익은 완전 반응(complete response, "CR"), 부분 반응(partial response, "PR") 및/또는 안정 병변(stable disease, "SD")이다. 일부 구현예에서, 임상적 이익은 적어도 SD에 상응한다. 일부 구현예에서, 임상적 이익은 적어도 PR에 상응한다. 일부 구현예에서, 임상적 이익은 적어도 CR에 상응한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%가 임상적 이익을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자 개체군의 환자 중 적어도 5%가 임상적 이익을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자 개체군의 환자 중 적어도 5%가 적어도 PR을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자 개체군의 환자 중 적어도 5%가 CR을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자 개체군의 환자 중 적어도 20%가 임상적 이익을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자 개체군의 환자 중 적어도 20%가 SD를 달성한다.

[0148] 일부 구현예에서, 임상적 이익(예: SD, PR 및/또는 CR)은 고상 종양의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)에 따라 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 이익(예: SD, PR 및/또는 CR)은 RECIST 지침에 따라 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 이익(예: SD, PR 및/또는 CR)은 RECIST 지침(버전 1.1)에 따라 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 이익(예: SD, PR 및/또는 CR)은 면역 관련 RECIST(irRECIST) 지침에 따라 결정된다.

[0149] 본 개시는, 일부 구현예에서, 선별된 암환자 개체군에서 암의 치료에 사용하기 위한 PD-1 결합제를 포함하는 조성물을 제공하며, 조성물은 PD-1 결합제의 단일 투여량을 투여한 후 1 내지 5일 이내에 적어도 50% 내지 85%의 평균 PD-1 수용체 점유율을 달성하는 것으로 입증된 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 서

열번호 9, 10 및 11로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 12, 13, 및 14로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 1 또는 서열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 및/또는 서열번호 2 또는 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 3을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄, 및 서열번호 4를 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄를 포함한다.

[0150] 본 개시는, 일부 구현예에서, 선별된 암환자 개체군에서 암의 치료에 사용하기 위한 PD-1 결합체를 포함하는 조성물을 제공하며, 조성물은 제1 기간(예를 들어, 약 15일 내지 약 60일; 일부 구현예에서는 약 29일)에 걸쳐 적어도 75%의 평균 PD-1 수용체 점유율을 달성하는 것으로 입증된 쳐방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 1 또는 서열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 및/또는 서열번호 2 또는 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 3을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄, 및 서열번호 4를 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄를 포함한다.

[0151] 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자는 각각 종양을 갖는다. 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자는 각각 고형 종양을 갖는다. 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자 중 적어도 일부는 진행된 병기의 고형 종양을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 MSI-H 고형 종양을 갖는다. 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자는 각각, 두경부암, 폐암(예: 비소세포 폐암(NSCLC)), 신암, 방광암, 흑색종, 머켈 세포 암종, 자궁경부암, 질암(vaginal cancer), 외음부암(vulvar cancer), 자궁암(uterine cancer), 자궁내막암(endometrial cancer), 난소암(ovarian cancer), 난관암(fallopian tube cancer), 유방암(breast cancer), 전립선암(prostate cancer), 타액샘암(salivary gland tumor), 흉선종(thymoma), 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma), 식도암(esophageal cancer), 위암(gastric cancer), 결장암(colorectal cancer), 충수암(appendiceal cancer), 요로 상피세포암(urothelial cell carcinoma), 또는 (예를 들어, 폐; 항문, 음경, 자궁, 질 또는 외음부를 포함하는 항문생식기 영역; 또는 식도의) 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma)과 같은 암을 갖는다. 일부 특정 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자는 각각, 항문암, 난관암, 난소암, 또는 폐암과 같은 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자는 각각, 현미부수체 불안정성(예: MSI-H 상태)을 동반하는 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 현미부수체 불안정성은 MSI-Low이다. 일부 구현예에서, 현미부수체 불안정성은 현미부수체가 안정한 상태(예를 들어, MSS 상태)이다. 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자는 각각 자궁내막암을 갖는다. 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자 중 적어도 일부는 현미부수체 불안정성을 동반하는 자궁내막암 또는 현미부수체가 안정한(MSS) 자궁내막암을 갖는다.

[0152] 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자는 각각 혈액암을 갖는다. 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자는, 확산 B 대세포 림프종(Diffuse large B cell lymphoma, "DLBCL"), 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma, "HL"), 비-호지킨 림프종(Non-Hodgkin's lymphoma, "NHL"), 여포성 림프종(Follicular lymphoma, "FL"), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, "AML"), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, "ALL"), 또는 다발성 골수종(Multiple myeloma, "MM")과 같은 혈액암을 각각 갖는다. 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자는 각각 현미부수체 불안정성을 동반하는 혈액암을 갖는다.

[0153] 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자 중 적어도 일부는 하나 이상의 상이한 암 치료법으로 이전에 치료받은 적이 있다. 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자 중 적어도 일부는 수술, 방사선요법, 화학요법, 또는 면역요법 중 하나 이상으로 이전에 치료받은 적이 있다. 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자 중 적어도 일부는 화학요법(예: 백금계 화학요법)으로 이전에 치료받은 적이 있다.

[0154] 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자 중 적어도 일부는 하나 이상의 상이한 암 치료법으로 이전에 치료받은 적이 없다.

도면의 간단한 설명

[0155] 다음의 도면들로 이루어진, 본원에 포함된 도면은 단지 예시를 위한 것이며 제한하기 위한 것이 아니다.

도 1은 항PD-1 항체의 단일 투여량이 투여된 후, 시간에 대한 로그-선형 농도 프로파일의 그래픽 표현을 도시한 것이다. 점은 1 mg/kg의 투여량, 사각형은 3 mg/kg의 투여량, 삼각형은 10 mg/kg의 투여량을 나타낸다. x-축은 투여 이후의 시간을 시간 단위로 나타내고, y-축은 항PD-1 항체의 혈청 농도를 ng/mL 단위로 나타낸다. 오차 막

대(error bars)는 ± 표준 편차를 나타낸다.

도 2a~2b는 항PD-1 항체의 단일 투여량이 상이한 투여량으로 투여된 후, 시간에 대한 로그-선형 농도 프로파일의 그래프 표현을 도시한 것이다. (A) 점은 1 mg/kg의 투여량, 사각형은 3 mg/kg의 투여량, 삼각형은 10 mg/kg의 투여량을 나타낸다. (B) 점은 500 mg의 투여량을 나타내고, 사각형은 1000 mg의 투여량을 나타낸다. x-축들은 투여 이후의 시간을 시간 단위로 나타내고, y-축들은 항PD-1 항체의 혈청 농도를 $\mu\text{g/mL}$ 단위로 나타낸다. 오차 막대(error bars)는 ± 표준 편차를 나타낸다.

도 3은 예시적인 항PD-1 항체의 투여량과 노출의 관계에 대한 그래프 표현을 도시한 것이다. 노출에 대한 모델로서 $\text{AUC}_{0-336\text{hr}}(\text{hr} * \mu\text{g/mL})$ 을 사용하였는데. 이는 항PD-1 항체의 투여량과 함께 선형으로 증가하는 것으로 관찰되었다.

도 4는 제거율(clearance)과 체중의 관계에 대한 그래프 표현을 도시한 것이다. 체중은 항PD-1 항체의 제거율에 대한 유의한 공변량(covariant)으로 밝혀지지는 않았다.

도 5a~5b는 1, 3, 및 10 mg/kg의 투여량에 대한 수용체 점유율 분석의 결과를 도시한 것이다. 패널 A는 CD3+ 세포에서 PD-1 수용체 점유율(%)을 도시한 것이다. 패널 B는 IL-2 자극비를 도시한 것이다.

도 6a~6d는 500 mg Q3W 및 1000 mg Q6W에 대한 수용체 점유율 분석의 결과를 도시한 것이다. 패널 A와 C는 CD3+ 세포에서 PD-1 수용체 점유율(%)을 도시한 것이다. 패널 B와 D는 IL-2 자극비를 도시한 것이다.

도 7a~7b는 항PD-1 항체에 대한 치료 반응을 요약하여 도시한 것이다. 도 7의 패널 A는 스위머-레인(Swimmer-Lane)을 도시한 것이고, 패널 B는 예시적인 항PD-1 결합제에 대한 치료 반응의 스파이더 플롯(Spider Plot)을 보여준다.

도 8, 순환하는 $\text{CD3}^+ \text{T}$ 세포 상에서 유세포 계측법에 의해 500 mg의 제1 및 제2 투여량의 투여 이전에 측정하고 치료 종료 시점에 다시 측정한, 항PD-1 항체에 의한 PD-1 수용체 점유율(%)을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0156]

특정 구현예의 상세한 설명

[0157]

정의

[0158]

약(about): 값과 관련하여 본원에서 사용될 때의 용어 "약(about)"은 맥락 상 기준 값과 유사한 값을 지칭한다. 일반적으로, 이러한 맥락에 익숙한 당업자는 해당 맥락 속에서 "약"에 의해 포함되는 관련 편차의 정도를 이해 할 것이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 용어 "약(about)"은 기준 값의 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 이하 이내에 있는 값의 범위를 포함할 수 있다.

[0159]

투여(Administration): 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여(administration)"는 대상 또는 계통에 조성물을 투여하여 조성을 또는 이에 포함된 제제의 전달을 완수하는 것을 일반적으로 지칭한다. 당업자는, 적절한 환경에서, 대상체(예: 인간)에게 투여하기 위해 이용할 수 있는 다양한 경로를 알게 될 것이다. 투여 경로의 예에는 비경구 투여(예: 정맥내, 피부내, 피하 투여), 경구(예: 흡입) 투여, 경피(국소) 투여, 경침막 투여, 및 직장 투여를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여는 안구, 경구, 비경구, 국소 투여 등일 수 있다. 구현예에서, 투여는 비경구(예: 정맥내 투여)이다. 구현예에서, 정맥내 투여는 정맥내 주입이다. 일부 특정 구현 예에서, 투여는 (예를 들어, 기관지 점적 주입에 의한) 기관지 투여, 구강내 투여, 피내 투여(예를 들어, 진피에 대한 국소 투여, 피내 투여, 피부간 투여, 및 경피 투여 등 중의 하나 이상이거나 이를 포함함), 장 투여, 동맥내 투여, 피내 투여, 위내 투여, 척수내 투여, 근육내 투여, 비강내 투여, 복강내 투여, 척추강내 투여, 특정 기관내(예: 간내) 투여, 점막 투여, 비강 투여, 구강 투여, 직장 투여, 피하 투여, 설하 투여, 국소 투여, (예를 들어, 기관내 점적 주입에 의한) 기관 투여, 질 투여, 유리체(vitreal) 투여 등일 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 1회 투여량만을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 고정 회수의 투여량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 간헐적(예: 시간 상으로 분리된 복수의 투여량) 및/또는 주기적(예: 공통 주기에 의해 분리된 개별 투여량) 투약(dosing)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 적어도 선택된 기간 동안의 지속 투약(예: 관류(perfusion))을 포함할 수 있다.

[0160]

비경구 투여, 피내 투여, 또는 피하투여용으로 사용되는 용액이나 혼탁액은 다음의 성분을 포함할 수 있다: 주

사용 물, 식염수, 불휘발성 기름(fixed oils), 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매와 같은 살균 희석제; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 항세균제; 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨과 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)과 같은 칼레이트제; 아세트산염, 구연산염 또는 인산염과 같은 완충액; 및 염화나트륨 또는 텍스트로오스와 같은 장력 조절제. pH는 염산이나 수산화나트륨과 같은 산 또는 염기로 조절할 수 있다. 비경구용 제제는 유리나 플라스틱으로 만든 앰플, 일회용 주사기, 또는 다회 투여 분 바이알에 담을 수 있다.

[0161] 흡입에 의한 투여의 경우, 화합물은 적절한 압축가스(예: 이산화탄소와 같은 가스)가 포함된 가압된 용기나 디스펜서, 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 전달된다.

[0162] 전신 투여도 경점막 투여 수단이나 경피 투여 수단에 의해 이루어질 수 있다. 경점막 투여 또는 경피 투여의 경우, 침투 대상 장벽을 침투하기에 적절한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제(penetrants)는 당업계에 일반적으로 알려져 있으며, 예를 들어, 경점막 투여용 세제(detergents), 담즙산염(bile salts), 및 푸시딘산 유도체(fusidic acid derivatives)를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이(nasal spray) 또는 좌약(suppositories)을 사용하여 수행될 수 있다. 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 당업계에 일반적으로 알려진 바와 같이 연고(ointments), 고약(salves), 젤(gels), 또는 크림으로 제형된다.

[0163] 화합물을 직장 전달용 좌약(예를 들어, 코코아 버터와 같은 종래의 좌제 기제 및 기타 글리세리드가 포함됨) 또는 체류 관장제(retention enemas)의 형태로 제조될 수 있다.

[0164] **친화도(Affinity):** 당업계에 알려진 바와 같이, "친화도"는 특정 리간드가 그의 상대에 결합하는 긴밀함(tightness)에 대한 척도이다. 친화도는 상이한 방식으로 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 친화도는 정량 분석에 의해 측정될 수 있다. 이러한 일부 구현예에서, 결합 상대의 농도는 생리학적 조건을 모방하도록 리간드의 농도를 초과하여 고정될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 구현예에서는, 결합 상대의 농도 및/또는 리간드의 농도가 달라질 수 있다. 이러한 일부 구현예에서, 친화도는 비슷한 조건(예: 농도) 하에서 기준 값과 비교될 수 있다.

항체(antibody): 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 특정 표적 항원에 대한 특이적 결합성을 부여하기에 충분한 정준 면역글로불린 서열 요소를 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 당업계에 알려진 바와 같이, 자연에서 생성된 것과 같은 온전한 항체는 대략 150 kD의 사량체 제제로서, 2개의 동일한 중쇄 폴리펩티드(각각 약 50 kD) 및 2개의 동일한 경쇄 폴리펩티드(각각 약 25 kD)로 이루어지며, 이들은 서로 결합하여 흔히 "Y-자형" 구조로 일컬어지는 구조를 이룬다. 각각의 중쇄는 적어도 4개의 도메인(각각 약 110 아미노산의 길이임), 즉 아미노 말단 가변(VH) 도메인(Y 구조의 선단부에 위치됨), 및 이어지는 3개의 불변 도메인: CH1; CH2; 및 카르복시 말단 CH3(Y 구조 줄기의 기저부에 위치됨)을 포함한다. "스위치(switch)"로 알려진 짧은 영역은 중쇄 가변 영역을 불변 영역에 연결한다. "힌지(hinge)"는 CH2 및 CH3 도메인을 항체의 나머지에 연결한다. 온전한 항체에서는, 이러한 힌지 영역 내의 2개의 이황화 결합이 2개의 중쇄 폴리펩티드를 서로 연결시킨다. 각각의 경쇄는 2개의 도메인, 즉 아미노 말단 가변(VL) 도메인, 및 이어지는 카르복시 말단 불변(CL) 도메인을 포함하고, 이들은 또 다른 "스위치"에 의해 서로 분리된다. 당업자는, 항체 구조 및 서열 요소와 매우 친숙하고; 제공된 서열에서의 "가변" 및 "불변" 영역을 인식하며; 이러한 도메인 간의 "경계(boundary)"의 정의에 약간의 융통성이 있을 수 있어서, 동일한 항체 사슬 서열의 상이한 제시가, 예를 들어, 동일한 항체 사슬 서열의 상이한 제시에 대해 하나 또는 여러 개의 잔기만큼 이동된 위치에서 이러한 경계를 나타낼 수 있다는 것을 이해한다. 온전한 항체 사량체는, 중쇄 및 경쇄가 하나의 이황화 결합에 의해 서로 연결되는 2개의 중쇄-경쇄 이량체를 포함하고; 2개의 다른 이황화 결합은 중쇄 힌지 영역들을 서로 연결시켜, 이량체들이 서로 연결되고, 사량체가 형성된다. 또한, 자연적으로 생성된 항체는 일반적으로 CH2 도메인 상에서 글리코실화된다. 천연 항체의 각각의 도메인은 압축된 역평행 베타 배럴(antiparallel beta barrel)에서 서로에 대해 채워진 2개의 베타 시트(예: 3-, 4-, 또는 5-가닥 시트)로 형성된 "면역글로불린 접힘(immunoglobulin fold)"을 특정으로 하는 구조를 갖는다. 각각의 가변 도메인은 "상보성 결정 영역"으로 알려진 3개의 초가변 루프(CDR1, CDR2 및 CDR3) 및 4개의 다소 불변인 "프레임워크" 영역(FR1, FR2, FR3 및 FR4)을 포함한다. 천연 항체가 접힐 때, FR 영역은 도메인에 대한 구조적 프레임워크를 제공하는 베타 시트를 형성하며, 중쇄 및 경쇄 모두의 CDR 루프 영역은 3차원 공간에서 합쳐져 Y 구조의 선단부에 위치되는 하나의 초가변 항원 결합 부위를 생성한다. 자연 발생적 항체의 Fc 영역은 보체 시스템의 요소에 결합하고, 작동자 세포(예를 들어 세포독성을 매개하는 작동자 세포를 포함함)의 수용체에도 결합한다. 당업계에 알려진 바와 같이, Fc 수용체에 대한 Fc 영역의 친화도 및/또는 다른 결합 속성은 글리코실화 또는 다른 변형을 통해 조절될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 생성되고/되거나 사용되는 항체는 글리코실화된 Fc 도메인을 포함하며, 이에는 이러한 글리코실화가 변형되거나 조작된 Fc 도메인이 포함된다. 본

발명을 위해, 특정 구현예에서, 천연 항체에서 발견된 것과 같은, 충분한 면역글로불린 도메인 서열을 포함하는 임의의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체는 "항체(antibody)"로서 지칭되고/되거나 사용될 수 있으며, 이러한 폴리펩티드가 자연적으로 생성되는지(예를 들어, 항원에 반응하는 유기체에 의해 생성되는지) 또는 재조합 조작 (recombinant engineering), 화학적 합성, 또는 다른 인공 시스템이나 방법에 의해 생성되는지 여부는 불문한다. 일부 구현예에서, 항체는 다클론성이고; 일부 구현예에서, 항체는 단클론성이다. 일부 구현예에서, 항체는 마우스, 토끼, 영장류, 또는 인간 항체의 특징인 불변 영역 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 당업계에 알려진 바와 같이, 항체 서열 요소는 인간화, 영장류화, 키메라화된 요소 등이다. 또한, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체(antibody)"는 적절한 구현예에서, (달리 명시되거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한) 항체의 구조적 및 기능적 특징을 대안적으로 제시하는 데 활용하기 위해 개발되었거나 당업계에 알려진 임의의 작제물 또는 형식을 지칭하는 것일 수 있다. 예를 들어, 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 항체는, 온전한 IgA, IgG, IgE 또는 IgM 항체; 이중 또는 다중 특이적 항체(예: Zybodies® 등); Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 및 단리된 CDR 또는 이들의 집합과 같은 항체 단편; 단쇄 Fv; 폴리펩티드-Fc 융합; 단일 도메인 항체(예: IgNAR과 같은 상어 단일 도메인 또는 이의 단편); 낙타 항체(cameloid antibodies); 마스킹된 항체 (예: Probodies®); Small Modular ImmunoPharmaceuticals("SMIPs™"); 단쇄 또는 텐덤 디아바디 (TandAb®); VHH; Anticalins®; Nanobodies® 미니바디; BiTE®; 안키린 반복 단백질 또는 DARPIN®; Avimers®; DART; TCR 유사 항체; Adnectin®; Affilins®; Trans-bodies®; Affibodies®; TrimerX®; MicroProteins; Fynomers®; Centyrins®; 및 KALBITOR®로부터 선택되는 포맷이지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 항체는 자연적으로 생성되었다면 가질 수 있었던 공유 변형(예: 글리칸 부착)이 없을 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 공유 변형(예를 들어, 글리칸, 페이로드[예: 검출 가능한 모이어티, 치료 모이어티, 촉매 모이어티 등], 또는 다른 부속기[예: 폴리에틸렌 글리콜 등]의 부착)을 포함할 수 있다.

[0166]

항체는 항체 단편을 포함한다. 항체는 다클론성, 단클론성, 키메라 dAb(도메인 항체), 단쇄, F_{ab}, F_{ab'}, F_(ab')₂ 단편, scFvs, 및 F_{ab} 발현 라이브러리도 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 항체는 전체 항체, 또는 면역글로불린, 또는 항체 단편일 수 있다.

[0167]

항체 제제(antibody agent): 본원에서 사용되는 용어 "항체 제제(antibody agent)"는 특정 항원에 특이적으로 결합하는 제제를 지칭한다. 일부 구현예에서, 상기 용어는 특이적 결합을 부여하기에 충분한 면역글로불린의 구조 요소를 포함하는 임의의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체를 포함한다. 예시적인 항체 제제는 단클론 항체 또는 다클론 항체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 마우스, 토끼, 영장류, 또는 인간 항체의 특징인 하나 이상의 불변 영역 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 당업계에 공지된 바와 같이, 항체 제제는 하나 이상의 인간화, 영장류화, 키메라화 서열 요소 등을 포함할 수 있다. 많은 구현예에서, 용어 "항체 제제"는 항체의 구조적 및 기능적 특징을 활용하기 위해 개발되었거나 당업계에 알려진 작제물이나 포맷 중 하나 이상을 대안적인 제시에서 지칭하는 데 사용된다. 예를 들어, 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 항체 제제는, 온전한 IgA, IgG, IgE 또는 IgM 항체; 이중 또는 다중 특이적 항체(예: Zybodies® 등); Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 및 단리된 CDR 또는 이들의 집합과 같은 항체 단편; 단쇄 Fv; 폴리펩티드-Fc 융합; 단일 도메인 항체(예: IgNAR과 같은 상어 단일 도메인 또는 이의 단편); 낙타 항체(cameloid antibodies); 마스킹된 항체 (예: Probodies®); Small Modular ImmunoPharmaceuticals("SMIPs™"); 단쇄 또는 텐덤 디아바디 (TandAb®); VHH; Anticalins®; Nanobodies® 미니바디; BiTE®; 안키린 반복 단백질 또는 DARPIN®; Avimers®; DART; TCR 유사 항체; Adnectin®; Affilins®; Trans-bodies®; Affibodies®; TrimerX®; MicroProteins; Fynomers®; Centyrins®; 및 KALBITOR®로부터 선택되는 포맷이지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 항체는 자연적으로 생성되었다면 가질 수 있었던 공유 변형(예: 글리칸 부착)이 없을 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 공유 변형(예를 들어, 글리칸, 페이로드[예: 검출 가능한 모이어티, 치료 모이어티, 촉매 모이어티 등], 또는 다른 부속기[예: 폴리에틸렌 글리콜 등]의 부착)을 포함할 수 있다. 많은 구현예에서, 항체 제제는 당업자에 의해 상보성 결정 영역(CDR)으로서 인식되는 하나 이상의 구조 요소를 포함하는 아미노산 서열을 가진 폴리펩티드이거나 이를 포함하고; 일부 구현예에서, 항체 제제는 기준 항체에서 발견되는 것과 실질적으로 동일한 적어도 하나의 CDR(예를 들어, 적어도 하나의 중쇄 CDR 및/또는 적어도 하나의 경쇄 CDR)을 포함하는 아미노산 서열을 가진 폴리펩티드이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 포함된 CDR은, 기준 CDR과 비교해 서열이 동일하거나 1~5개의 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서, 포함된 CDR은, 기준 CDR과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 나타낸다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서, 포함된 CDR은, 기준 CDR과 적어도 96%, 96%,

97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 나타낸다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서, 포함된 CDR은, 기준 CDR과 비교해 포함된 CDR 내의 적어도 하나의 아미노산이 결실되거나 추가되거나 치환되지만, 포함된 CDR이 기준 CDR의 아미노산 서열과 다른 방식으로 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서, 포함된 CDR은, 기준 CDR과 비교해 포함된 CDR 내의 1~5개의 아미노산이 결실되거나 추가되거나 치환되지만, 포함된 CDR이 기준 CDR의 아미노산 서열과 다른 방식으로 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서, 포함된 CDR은, 기준 CDR과 비교해 포함된 CDR 내의 적어도 하나의 아미노산이 치환되지만, 포함된 CDR이 기준 CDR의 아미노산 서열과 다른 방식으로 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서, 포함된 CDR은, 기준 CDR과 비교해 포함된 CDR 내의 1~5개의 아미노산이 결실되거나 추가되거나 치환되지만, 포함된 CDR이 기준 CDR의 아미노산 서열과 다른 방식으로 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 당업자에 의해 면역글로불린 가변 도메인으로서 인식되는 구조 요소를 포함하는 아미노산 서열을 가진 폴리펩티드이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 면역글로불린 결합 도메인에 상동이거나 대체적으로 상동인 결합 도메인을 갖는 폴리펩티드 단백질이다.

[0168]

결합(binding): 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "결합"은 2개 이상의 엔티티(entities) 간의 비공유 결합을 일반적으로 지칭한다는 이해할 수 있을 것이다. "직접(direct)" 결합은 엔티티나 모이어티 간의 물리적 접촉을 포함하고; 간접(indirect) 결합은 하나 이상의 중간 엔티티와의 물리적 접촉을 통한 물리적 상호작용을 포함한다. 2개 이상의 엔티티 간의 결합은 일반적으로, 상호작용 엔티티 또는 모이어티가 별개로 연구되는 경우를 포함하여 다양한 맥락 중 임의의 하나에서 평가되거나, 보다 복잡한 시스템의 맥락에서 (예를 들어, 담체 엔티티와 공유 결합되거나 달리 결합된 상태에서 및/또는 생물학적 시스템이나 세포에서) 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, "결합"은 면역글로불린 분자와 면역글로불린이 특이적인 항원 사이에서 발생하는 유형의 비공유 상호작용을 지칭한다. 면역글로불린 결합 상호작용의 강도 또는 친화도는 상호작용의 해리 상수(K_d)와 관련해서 표현될 수 있는데, K_d 가 작을수록 친화도는 더 크다. 선택된 폴리펩티드의 면역글로불린 결합 특성은 당업계에 알려진 방법을 사용해 정량화될 수 있다. 하나의 이러한 방법은 항원 결합 부위/항원 복합체 형성 및 해리의 속도를 측정하는 단계를 포함하며, 이들 속도는 복합체 상태의 농도, 상호작용의 친화도, 및 양방향으로 속도에 동등하게 영향을 미치는 기하학적 파라미터에 따라 달라진다. 따라서, "on 속도 상수(K_{on})"와 "off 속도 상수(K_{off})"는 농도 및 결합과 해리의 실제 속도를 계산함으로써 결정될 수 있다. (Nature 361:186-87 (1993) 참조). K_{off} / K_{on} 의 비는 친화도와 무관한 모든 파라미터의 소거(cancellation)를 가능하게 하며, 이는 해리 상수(K_d)와 동등하다. (일반적으로, Davies 등의 (1990) Annual Rev Biochem 59:439-473 참조).

[0169]

결합제(Binding agent): 일반적으로, 용어 "결합제"는 본원에서 기술된 관심 표적에 결합하는 임의의 엔티티(entity)를 지칭하도록 본원에서 사용된다. 많은 구현예에서, 관심 결합제는 특정한 상호작용의 맥락에서 다른 잠재적 결합 상태와 이의 표적을 구별한다는 점에서 이의 표적에 특이적으로 결합하는 결합제이다. 일반적으로, 결합제는 임의의 화학적 클래스(예: 중합체, 비-중합체, 소분자, 폴리펩티드, 탄수화물, 지질, 핵산, 등)의 엔티티이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 결합제는 단일 화학적 엔티티(single chemical entity)이다. 일부 구현예에서, 결합제는 적절한 조건 하에서 비-공유 상호작용에 의해 서로 결합된 2가지 이상의 이산된 화학적 엔티티의 복합체이다. 예를 들어, 당업자는, 일부 구현예에서, 결합제가 "일반(generic)" 결합 모이어티(예: 비오틴/아미딘/스트렙타빈 및/또는 클래스-특이적 항체) 및 일반 결합 모이어티의 상태에 연결되는 "특이적" 결합 모이어티(예: 특정 분자 표적을 갖는 항체 또는 앱타머(aptamers))를 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 일부 구현예에서, 이러한 접근법은 상이한 특이적 결합 모이어티를 동일한 일반 결합 모이어티 상태와 연결함으로써 다수의 결합제의 모듈식 조립을 가능하게 할 수 있다. 일부 구현예에서, 결합제는 폴리펩티드(예를 들어, 항체 또는 항체 단편을 포함함)이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 결합제는 소분자이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 결합제는 핵산이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 결합제는 앱타머(aptamers)이다. 일부 구현예에서, 결합제는 중합체이고; 일부 구현예에서는, 결합제는 중합체가 아니다. 일부 구현예에서, 결합제는 중합체 모이어티를 갖지 않는다는 점에서 비-중합체이다. 일부 구현예에서, 결합제는 탄수화물이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 결합제는 렉틴(lectins)이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 결합제는 펩티도미메틱(peptidomimetics)이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 결합제는 스캐폴드 단백질(scaffold proteins)이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 결합제는 미메오토프(mimeotopes)이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 결합제는 DNA나 RNA와 같은 핵산이거나 이를 포함한다.

[0170]

암(Cancer): 용어 "암(cancer)", "악성 종양(malignancy)", "신생물(neoplasm)", "종양(tumor)", 및 "암종

(carcinoma)"은 상대적으로 비정상적, 비조절식 성장 및/또는 자율 성장을 나타냄으로써, 세포 증식의 조절이 상당히 상실된 것을 특징으로 하는 비정상적인 성장 표현형을 나타내는 세포를 지칭하도록 본원에서 사용된다. 일부 구현예에서, 종양은 전암(precancerous)(예: 양성) 단계, 악성(malignant), 전이 전(pre-metastatic), 전이성(metastatic), 및/또는 비전이성(non-metastatic) 세포이거나 이를 포함할 수 있다. 본 개시는 그 교시가 특히 중요할 수 있는 특정 암을 구체적으로 식별한다. 일부 구현예에서, 중요한 암은 고형 종양(예: 전이성 고형 종양 또는 진행된 병기의 고형 종양)을 특징으로 할 수 있다. 일부 구현예에서, 중요한 암은 혈액 종양을 특징으로 할 수 있다. 일반적으로, 당업계에 알려진 상이한 유형의 암에 대한 예는, 예를 들어, 백혈병, (호지킨 및 비-호지킨) 림프종, 골수종 및 골수증식성 질환을 포함하는 혈액암; 고형 조직의 육종, 흑색종, 선종, 및 암종; 입, 목, 후두, 및 폐의 편평 세포 암종; 간암; 전립선암, 자궁경부암, 방광암, 자궁암, 및 자궁내막암과 같은 비뇨 생식기의 암; 신세포 암종; 골암; 췌장암; 피부암; 피부 또는 안구내 흑색종; 내분비계의 암(cancer of the endocrine system); 갑상샘의 암(cancer of the thyroid gland); 부갑상샘의 암(cancer of the parathyroid gland); 두경부암(head and neck cancers); 유방암(breast cancer); 위장관암(gastro-intestinal cancers) 및 신경계 암(nervous system cancers); 유두종(papillomas)과 같은 양성 병변(benign lesions) 등이다.

[0171]

담체(carrier): 본원에서 사용된 바와 같이, 조성물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 비히클을 지칭한다. 일부 예시적인 구현예에서, 담체는 예를 들어 물과 기름과 같은 살균액을 포함할 수 있고, 상기 기름은 석유, 동물유, 식물유 또는 합성 기원의 기름(예: 땅콩기름, 콩기름, 광유, 참기름 등)을 포함한다. 일부 구현예에서, 담체는 하나 이상의 고형 성분이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 담체는 용매이거나, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적절한 혼합물을 함유하는 확산 배지일 수 있다. 유동도(fluidity)는, 예를 들어, 레시틴(lecithin)과 같은 코팅을 사용함으로써, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지함으로써, 및 계면활성제를 사용함으로써 적당하게 유지될 수 있다. 미생물의 작용은 파라벤(parabens), 클로로부탄올(chlorobutanol), 페놀(phenol), 아스코르브산(ascorbic acid), 티메로살(thimerosal) 등과 같은 다양한 항균제 및 항곰팡이제에 의해 방지할 수 있다. 많은 경우에, 당류(sugars), 다가알코올(polyalcohols), 예컨대 만니톨(manitol)과 소르비톨(sorbitol), 및 염화나트륨과 같은 등장제(isotonic agents)를 조성물에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 스테아린산 알루미늄(aluminum monostearate) 및 젤라틴과 같이 흡수를 지연시키는 제제를 조성물에 포함시킴으로써 주사식 조성물의 흡수가 연장될 수 있다.

[0172]

병용 요법(Combination therapy): 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "병용 요법"은 대상체가 2가지 이상의 치료처방(예: 2가지 이상의 치료제)에 동시에 노출되는 임상적 개재를 지칭한다. 일부 구현예에서, 2가지 이상의 치료처방은 동시에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 2가지 이상의 치료처방은 순차적으로(예를 들어, 제1처방이 제2처방 중 어느 하나가 투여되기 전에 투여됨) 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 2가지 이상의 치료처방은 중첩 투여 방식(overlapping dosing regimens)으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 병용 요법의 투여는 다른 제제(들) 또는 치료법을 투여받고 있는 대상체에게 하나 이상의 치료제 또는 치료법을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 병용 요법은 반드시 개별 제제가 단일 조성물로 함께 (또는 심지어 반드시 동시에) 투여되는 것을 필요로 하지는 않는다. 일부 구현예에서, 병용 요법의 2가지 이상의 치료제 또는 치료법은 대상체에게 별도로, 예를 들어, 별도의 조성물로, 별도의 투여 경로를 통해(예: 하나의 제제는 경구 투여되고 다른 하나는 정맥내 투여됨), 및/또는 상이한 시점에 투여된다. 일부 구현예에서, 2가지 이상의 치료제는 병용 조성물로 함께 투여되거나, 병용 조성물로(예를 들어, 단일 화학 복합체 또는 공유 엔티티의 일부로서), 동일한 투여 경로를 통해, 및/또는 동일한 시점에 투여될 수도 있다.

[0173]

완전 반응(Complete Response): 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "완전 반응(complete response 또는 CR)"은 모든 또는 실질적으로 모든 표적 병변의 소멸을 의미하도록 사용된다. 일부 구현예에서, CR은 베이스라인 총 직경을 기준으로 삼을 때, 표적 병변 직경의 합이 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 감소하는 것(병변 상실)을 지칭한다. 일부 구현예에서, CR은 치료 후 총 병변 직경의 약 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 이하가 남는 것을 나타낸다. 완전 반응을 평가하는 예시적인 방법은 RECIST 가이드라인에 의해 확인된다. 예를 들어, E.A. Eisenhauer 등의 "New response evaluation criteria in solid tumors: 개정된 RECIST 가이드라인 (버전 1.1.)," Eur. J. of Cancer, 45: 228-247 (2009)을 참조한다.

[0174]

투여 형태 또는 단일 투여 형태: 당업자는, 용어 "투여 형태(dosage form)" 또는 "단위 투여 형태(unit dosage form)"가 대상체에게 투여하기 위한 활성 제제(예: 치료제 또는 진단제)의 물리적으로 이산된 단위를 지칭하는

데 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 일반적으로, 각각의 이러한 단위는 소정량의 활성 제제를 함유한다. 일부 구현예에서, 이러한 양은, 관련 개체군에 (치료 처방에 따라) 투여될 때, 바람직하거나 유익한 결과와 상관될 것이라 결정된 처방에 따라 투여하기에 적합한 단위 투여량 (또는 이의 전체 분획)이다. 당업자는 특정 대상에게 투여된 치료 조성물 또는 제제의 총량이 하나 이상의 주치의에 의해 결정되고, 다중 투여 형태의 투여를 포함할 수 있다는 것을 이해한다.

[0175] 투여 처방 또는 처방 (dosing regimen 또는 regimen): 당업자는, 용어 "처방(regimen)"이 대상체에게 개별적으로 투여되고 일반적으로는 기간에 의해 분리되는 한 세트의 단위 투여량(일반적으로 둘 이상)을 지칭하는 데 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 일부 구현예에서, 주어진 치료제에는 권장 투여 처방이 있고, 이에는 하나 이상의 투여량이 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여 처방은 시간 상으로 다른 투여량과 분리되는 복수의 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 개별 투여량은 같은 길이의 기간에 의해 서로 분리되며; 일부 구현예에서, 투여 처방은 복수의 투여량, 및 개별 투여량을 분리하는 적어도 2가지의 상이한 기간을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 처방 내의 모든 투여량은 동일한 단위 투여량으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 투여 처방은 제1 투여량에 제1 투약량을 포함하고, 이어지는 제2 투여량에 하나 이상의 추가 투약량을 포함하되, 제2 투여량은 제1 투여량과 상이하다. 일부 구현예에서, 투여 처방은 제1 투여량에 제1 투약량을 포함하고, 이어지는 제2 투여량에 하나 이상의 추가 투약량을 포함하되, 제2 투여량은 제1 투여량과 동일하다. 일부 구현예에서, 처방은 관련 개체군을 대상으로 (치료 처방에 따라) 투여될 때 바람직하거나 유익한 결과와 상관된다. 일부 구현예에서, 처방(regimen)은 적어도 한 가지 투여량을 포함하고, 투여량은 치료제(예: 항PD-1 결합제)의 하나의 단위 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 처방은 치료제의 2회 이상의 단위 투여량을 포함하는 적어도 하나의 투여량을 포함한다. 예를 들어, 500 mg의 투여량은 500 mg의 단위 투여량으로서 1회 투여되거나 250 mg의 단위 투여량으로서 2회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여 계획은, 관련 개체군을 대상으로 (치료 투여 계획에 따라) 투여될 때, 바람직하거나 유익한 결과와 상관되거나 이를 유도한다.

[0176] 위험 비율(hazard ratio): 본원에서 사용되는 바와 같이, "위험 비율"은 치료군(treatment arm)에서 발생하는 위험 사례 또는 이의 발생 확률을 대조군(control arm)에서 발생하는 사례의 비율로서 표현한 것이다. 위험 비율은 생존 데이터에 대한 회귀분석 방법인 Cox 모형에 의해 결정될 수 있는데, 이는 위험 비율의 추정치 및 이의 신뢰성 구간을 제공한다. 위험 비율은 치료군 대 대조군의 위험율의 비율의 추정치이다. 위험율은, 해당 이벤트가 아직 발생하지 않은 경우, 다음 시간 구간에서 발생할 확률을 동 구간의 길이로 나눈 것이다. 위험 회귀가 비례한다는 것은 시간의 경과에 따라 위험률이 일정하다는 가정에 기초한다.

[0177] 상동성(homology): 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "상동성"은 중합체 분자 간, 예를 들어 핵산 분자(예: DNA 분자 및/또는 RNA 분자) 간 및/또는 폴리펩티드 분자 간의 전체적인 연관성을 지칭한다. 일부 구현예에서, 중합체 분자는 이들의 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일한 경우, 서로 "상동(homologous)"인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 중합체 분자는 이들의 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 유사한 경우(예를 들어, 관련된 화학적 특성을 가진 잔기를 상응 위치에서 함유하는 경우) 서로 "상동"인 것으로 간주된다. 예를 들어, 당업자에 의해 잘 알려진 바와 같이, 특정 아미노산은 일반적으로 "소수성(hydrophobic)" 또는 "친수성(hydrophilic)" 아미노산으로서 및/또는 "극성(polar)" 또는 "비극성(non-polar)" 측쇄를 갖는 것으로서 서로 유사한 것으로 분류된다. 하나의 아미노산을 동일한 유형은 또 다른 아미노산으로 치환하는 것은 종종 "상동성" 치환으로 간주될 수 있다.

[0178] 당업자가 이해하는 바와 같이, 어느 잔기가 상이한 서열에서의 또 다른 하나에 "상응하는지(correspond)"를 고려할 때, 또 다른 서열에 대해 상대적인 하나의 서열에서 지정된 길이의 캡을 허용하는 것을 포함하여, 상동성의 정도를 결정하기 위해 서열을 비교할 수 있게 하는 다양한 알고리즘이 이용 가능하다. 2개의 핵산 서열 간의 상동성 백분율을 계산하는 것은, 예를 들어, 최적의 비교를 위해 2개의 서열을 정렬함으로써 수행될 수 있다(예를 들어, 최적의 정렬을 위해 제1 및 제2 핵산 서열 중 하나 또는 둘 다에 캡을 도입할 수 있고, 비교를 위해서 비-상응 서열을 무시할 수 있다). 특정 구현예에서, 비교를 위해 정렬된 서열의 길이는 기준 서열 길이의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 실질적으로 100%이다. 그런 다음, 상응하는 뉴클레오티드 위치에서의 뉴클레오티드가 비교된다. 제1 서열에서의 하나의 위치가 제2 서열에서의 상응하는 위치에의 뉴클레오티드와 동일한 뉴클레오티드에 의해 점유되는 경우, 분자는 해당 위치에서 동일하며; 제1 서열에서의 하나의 위치가 제2 서열에서의 상응하는 위치에서의 뉴클레오티드와 유사한 뉴클레오티드에 의해 점유되는 경우, 분자는 해당 위치에서 유사하다. 2개의 서열 간의 상동성 백분율은

율은, 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입되어야 할 캡의 수 및 각 캡의 길이를 고려하여, 서열에 의해 공유되는 동일 위치 및 유사 위치의 수의 함수이다. 2개의 뉴클레오티드 서열 간의 상동성 백분율을 결정하는 데 유용한 대표적인 알고리즘 및 컴퓨터 프로그램은, 예를 들어, PAM120 중량 잔기 표(PAM120 weight residue table), 12의 캡 길이 페널티, 및 4의 캡 페널티를 사용하는 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합된 마이어스와 밀러의 알고리즘(the algorithm of Meyers and Miller; CABIOS, 1989, 4: 11-17 참조)이다. 2개의 뉴클레오티드 서열 간의 상동성 백분율은, 예를 들어, NWSgapdna CMP 매트릭스를 사용하는 GCG 소프트웨어 패키지에서의 GAP 프로그램을 사용해 대안적으로 결정될 수 있다.

- [0179] **본원에서 사용된 바와 같이, K_D** 는 결합 상대(예: 항체 또는 이의 결합 성분이 결합하는 에피토프)를 가진 복합체로부터 결합제(예: 항체 또는 이의 결합 성분)의 해리 상수를 지칭한다.
- [0180] **본원에서 사용된 바와 같이, K_{off}** 는 결합 상대(예: 항체 또는 이의 결합 성분이 결합하는 에피토프)를 가진 복합체로부터 결합제(예: 항체 또는 이의 결합 성분)의 오프(off) 속도 상수를 지칭한다.
- [0181] **본원에서 사용된 바와 같이, K_{on}** 은 결합 상대(예: 항체 또는 이의 결합 성분이 결합하는 에피토프)를 가진 복합체로부터 결합제(예: 항체 또는 이의 결합 성분)의 온(on) 속도 상수를 지칭한다.
- [0182] **나라파립:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "나라파립(niraparib)"은 무염기 화합물 ((3S)-3-[4-{7-(아미노카보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]페페리딘), (3S)-3-[4-{7-(아미노카보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]페페리딘의 염(약제학적으로 허용 가능한 염을 포함함) (예: (3S)-3-[4-{7-(아미노카보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]페페리딘 토실레이트), 또는 이들의 용매화 또는 수화 형태 (예: (3S)-3-[4-{7-(아미노카보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]페페리딘 토실레이트 일수화물) 중 임의의 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 형태는 각각 "나라파립 무염기", "나라파립 노실레이트" 및 "나라파립 토실레이트 일수화물"로서 개별적으로 지칭될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "나라파립"은 화합물 (3S)-3-[4-{7-(아미노카보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]페페리딘의 모든 형태를 포함한다.
- [0183] **환자 또는 대상체(patient 또는 subject):** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "환자(patient)" 또는, "대상체(subject)"는 본원에 기술된, 화합물(들)이, 예를 들어, 실험, 진단, 예방 및/또는 치료를 목적으로 본 발명에 따라 투여되는 임의의 유기체(organism)을 지칭한다. 전형적인 대상체는 동물을 포함한다. 용어 "동물(animal)"은 동물계의 임의의 구성원을 지칭한다. 일부 구현예에서, "동물"은 임의의 발달 단계에 있는 인간을 지칭한다. 일부 구현예에서, "동물"은 임의의 발달 단계에 있는 비인간 동물을 지칭한다. 특정 구현예에서, 비인간 동물은 포유동물(예: 설치류, 마우스, 랫트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류, 및/또는 돼지)이다. 일부 구현예에서, 동물은 포유동물, 조류, 파충류, 양서류, 어류, 곤충, 및/또는 벌레를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 동물은 유전자 주입 동물, 유전자 조작 동물 및/또는 클론일 수 있다. 구현예에서, 동물은 예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼, 비인간 영장류, 및 인간과 같은 포유동물; 곤충; 벌레; 등이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 질환, 장애, 및/또는 병태(예: 암)를 앓고 있고/있거나 걸리기 쉬울 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "환자 개체군(patient population)" 또는 "대상체 개체군(population of subjects)"은 복수의 환자 또는 대상체를 지칭한다.
- [0184] **부분 반응:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "부분 반응(partial response, PR)"은, 베이스라인 총 직경을 기준으로 삼을 때, 표적 병변 직경의 합이 감소되는 것으로 나타나는 바와 같이, 환자에서의 종양 진행이 감소하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, PR은 베이스라인 총 직경을 기준으로 삼을 때, 표적 병변 총 직경이 적어도 30% 감소하는 것을 지칭한다. 부분 반응을 평가하는 예시적인 방법은 RECIST 가이드라인에 의해 확인된다. 예를 들어, E.A. Eisenhauer 등의 "New response evaluation criteria in solid tumors: 개정된 RECIST 가이드라인 (버전 1.1)," Eur. J. of Cancer, 45: 228-247 (2009)을 참조한다.
- [0185] **약제학적 조성물:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적 조성물(pharmaceutical composition)"은, 활성제(예: PD-1 결합제)와 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체가 함께 제형된 조성물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 활성제는 관련 개체군에 투여될 때 소정의 치료 효과를 달성하는 통계적으로 유의한 확률을 나타내는 치료 처방으로 투여하기에 적합한 단위 투여량으로 존재한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 고체 또는 액체 형태로 투여되도록 특별히 제형될 수 있으며, 다음의 투여 형태에 맞게 제형화된 것을 포함한다: 경구 투여 (예: 수용액, 비수용액 또는 혼탁액과 같은 물약; 구강, 설하, 및 전신 흡수를 목적으로 하는 정제; 볼루스; 분말; 과립; 혀에 도포하기 위한 고약); 비경구 투여 (예: 피하 주사, 근육내 주사, 정맥내 주사 또는 경막외 주사에 의해 투여되는 멸균 용액, 혼탁액, 또는 서방성 제형); 국소 투여 (예: 크림; 연고; 또는 피부, 폐, 또

는 구강에 도포하기 위한 서방성 폐치 또는 스프레이); 질내 또는 직장내 투여 (예: 질 좌약; 크림; 발포제); 설하 투여; 안구내 투여; 경피 투여; 비강, 폐, 및 다른 점막에 대한 투여. 일부 구현예에서, 활성제(예: PD-1 결합제)는 비경구 투여용으로 제형된다.

[0186] 약제학적으로 허용 가능한: 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에 개시된 조성물을 제형화하는 데 사용된 담체, 희석제, 또는 부형제에 적용되는 용어 "약제학적으로 허용 가능한(pharmaceutically acceptable)"은 담체, 희석제, 또는 부형제가 조성물의 다른 성분들과 양립할 수 있어야 하고 투여 대상에 대해 유해하지 않아야 한다는 것을 의미한다.

[0187] 무진행 생존: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "무진행 생존(progression free survival)"은 질환(예: 암)을 갖는 환자가 질환 상태의 상당한 악화없이 생존하는 기간을 의미한다. 무진행 생존은, 종양 성장의 진행이 없고/없거나 환자의 질환 상태가 진행성 질환으로 결정되지 않는 기간으로서 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 암 환자의 무진행 생존은 종양(병변) 크기, 종양(병변) 수, 및/또는 전이를 검토함으로써 평가된다.

[0188] 진행 또는 진행성 질환: 암 상태와 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같이, 종양 성장의 "진행(progression)" 또는 "진행성 질환(progressive disease; PD)"이라는 용어는 표적 병변(종양) 직경의 합의 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, 종양 성장의 진행은, 연구 상의 가장 작은 합을 기준으로 할 때 (베이스라인 합이 연구 상의 가장 작은 합인 경우, 이를 포함함) 표적 병변 직경의 합이 적어도 20% 증가하는 것을 지칭한다. 또한, 일부 구현예에서, 표적 병변 직경의 합은, 20%의 상대 증가에 추가하여, 적어도 5 mm의 절대 증가를 반드시 나타내야 한다. 하나 이상의 새로운 병변의 출현 또한 종양 성장의 진행의 결정의 인자로서 고려될 수 있다. 무진행 생존의 결정을 위한 진행(progression)은 다음의 기준 중 적어도 하나가 충족되는 경우에도 결정될 수 있다: 1) CT/MRI에 의한 종양 평가가 RECIST 1.1 또는 irRECIST 기준에 따른 진행성 질환을 명백히 나타내는 경우; 2) 추가 진단 시험(예: 조직학/세포학, 초음파 기술, 내시경, 양전자 방사 단층 촬영)에 의해 새로운 병변이 식별되거나, 기존의 병변이 명백한 진행성 질환 및 Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) 기준에 따른 CA-125-진행에 부합하는 것으로 결정되는 경우(그 전체가 본원에 참조로서 통합된 Rustin 등의 Int J Gynecol Cancer 2011;21: 419-423 참조); 또는 3) 비-악성(non-malignant) 또는 의원성(iatrogenic) 원인과 무관한 PD의 확실한 임상적 징후와 증상([i] 암-관련 만성적인 통증; [ii] 악성 장 폐색/기능 장애의 악화; 또는 [iii] 복수 또는 흉막삼출 악화의 명백한 증상)이 있고 GCIG-기준에 따른 CA-125 진행이 있는 경우.

[0189] 고형 종양: 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "고형 종양(solid tumor)"은 보통 낭포(cysts) 또는 액체 영역을 함유하지 않는 비정상적인 조직 덩어리를 지칭한다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 양성(benign)일 수 있고; 일부 구현예에서, 고형 종양은 악성(malignant)일 수 있다. 당업자는 상이한 유형의 고형 종양이 일반적으로 이들 종양을 형성하는 세포의 유형에 대해 명명된다는 것을 이해할 것이다. 고형 종양의 예는 암종(carcinomas), 림프종(lymphomas), 및 육종(sarcomas)이다. 일부 구현예에서, 고형 종양은, 담관(bile duct), 방광(bladder), 뼈(bone), 뇌(brain), 유방(breast), 자궁(cervix), 내막(colon), 자궁내막(endometrium), 식도(esophagum), 눈(eye), 담낭(gall bladder), 위장관(gastrointestinal tract), 신장(kidney), 후두(larynx), 간(liver), 폐(lung), 비강(nasal cavity), 비인두(nasopharynx), 구강(oral cavity), 난소(ovary), 음경(penis), 뇌하수체(pituitary), 전립선(prostate), 망막(retina), 침샘(salivary gland), 피부(skin), 소장(small intestine), 위(stomach), 고환(testis), 흉선(thymus), 갑상선(thyroid), 자궁(uterine), 질(vaginal), 및/또는 외음부 종양(vulval tumors)이거나 이를 포함한다.

[0190] 안정화 또는 안정 병변: 본원에서 사용되는 바와 같이, 종양 성장의 "안정화(stabilization)" 또는 "안정 병변(stable disease; SD)"은 PR에 부합할 정도의 충분한 수축이 없거나 PD에 부합할 정도의 충분한 증가가 없는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 안정화는 베이스라인 총 직경을 기준으로 삼을 때, 표적 병변 직경의 합이 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5% 미만으로 변화(증가 또는 감소)하는 것을 지칭한다. 종양 성장의 안정화 또는 안정한 질환을 평가하는 예시적인 방법은 RECIST 가이드라인에 의해 확인된다. 예를 들어, E.A. Eisenhauer 등의 "New response evaluation criteria in solid tumors: 개정된 RECIST 가이드라인 (버전 1.1)," Eur. J. of Cancer, 45: 228-247 (2009)을 참조한다.

[0191] 치료 유효량(therapeutically effective amount): 본원에서 사용된 바와 같이, 투여되는 동안 원하는 효과를 생성하는 양을 의미한다. 일부 구현예에서, 상기 용어는 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있거나 이에 쉽게 걸릴 수 있는 개체군에게 치료 투여 계획에 따라 투여하는 경우, 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하기에 충분한 양을 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료 유효량은 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상의 발생 및/또는 증증도를 감소시키고/시키거나 이의 발병을 지연시키는 것이다. 당업자는 용어 "치료 유효량(therapeutically

effective amount)"이 실제로 특정 개체에서 성공적인 치료가 이루어지는 것을 요구하는 것은 아님을 이해할 것이다. 오히려, 치료 유효량은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여할 때 유의한 수의 대상에서 특정 바람직한 약제학적 반응을 제공하는 양일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 유효량에 대한 기준은 하나 이상의 특정 조작(예: 질환, 장애 또는 병태에 의해 영향을 받은 조직) 또는 체액(예: 혈액, 타액, 혈청, 땀, 눈물, 소변 등)에서 측정된 양에 대한 기준일 수 있다. 당업자는, 특정 제제 또는 요법의 치료 유효량이, 일부 구현예에서는, 단일 투여량으로 제형되고/되거나 투여될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 일부 구현예에서, 치료적으로 유효한 제제는, 예를 들어, 투여 계획의 일부분으로서 복수의 투여량으로 제형되고/되거나 투여될 수 있다.

[0192] **치료(treatment):** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료(treatment, treat 또는 treating)"는 특정 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상, 특정, 및/또는 원인을 부분적으로 또는 완전히 완화(alleviates, ameliorates)시키거나, 경감(relieves)시키거나, 억제하거나, 이의 발병을 지연시키거나, 이의 증증도를 감소시키고/시키거나 이의 발생을 감소시키는 요법을 임의로 투여하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 정후를 나타내지 않는 대상 및/또는 질환, 장애 및/또는 병태의 초기 정후만을 나타내는 대상에 대한 것일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 화립된 정후를 나타내는 대상에 대한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있는 것으로 진단된 대상에 대한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태가 전개될 증가된 위험과 통계적으로 상관되는 하나 이상의 감수성 인자(susceptibility factors)를 가진 것으로 알려진 대상에 대한 것일 수 있다.

암의 치료 방법을 포함하는 치료의 방법

[0194] 대상체에서 장애(예: 항PD-1 요법의 투여로 이익을 볼 수 있는 장애)를 치료하는 방법이 본원에 기술된다. 예를 들어, 본원에 기술된 항PD-1 요법은, 예를 들어, 임상적 이익을 달성하기에 충분한 기간 동안 또는 내과의사에 의해 결정된 처방에 따라 (예를 들어, 항PD-1 요법은 내과의사에 의해 결정된 투여량 및 치료 사이클 수로 투여됨) 단일 요법으로 투여되거나 병용 요법으로 투여될 수 있다.

[0195] 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 T 세포 기능상실 장애(예: 암)를 치료하는 데 유용하다. 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 대상체에서 종양을 감소시키거나 종용 세포의 성장을 억제하는 데 유용하다.

[0196] 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 대상체에서 T 세포 활성화 또는 T 세포 작동자 기능을 증가시키는 데 유용하다.

[0197] 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 대상체에서 면역 반응을 유도하는 데 유용하다.

[0198] 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 대상체에서 면역 반응을 강화하거나 면역 세포의 활성을 증가시키는 데 유용하다.

[0199] 본 발명의 방법은 임의 유형의 감염성 질환(즉, 박테리아, 바이러스, 진균류 또는 기생충으로 인한 질환 또는 질병)을 치료하는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 감염성 질환의 예는 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 호흡기 세포융합 바이러스(RSV), 인플루엔자 바이러스, 텅기 바이러스, B형 간염 바이러스(HBV, 또는 C형 간염 바이러스(HCV))에 의해 유발되는 질환을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 방법으로 감염성 질환을 치료하는 경우, 항TIM-3 항체 제제는 적어도 하나의 항세균제 또는 적어도 하나의 항바이러스제와 조합하여 투여될 수 있다. 이와 관련하여, 항세균제는 당업계에 공지된 임의의 적절한 항생제일 수 있다. 항바이러스제는 특정 바이러스를 특이적으로 표적화하는 임의의 적합한 유형의 임의의 백신(예를 들어, 생약독화 백신, 서브유닛 백신, 재조합 벡터 백신, 및 소분자 항바이러스 치료제(예를 들어, 바이러스 복제 억제제 및 뉴클레오시드 유사체))일 수 있다.

[0200] 본 발명의 방법은, 예를 들어, MacKay I.R. 및 Rose N.R., (편집), *The Autoimmune Diseases*, 5판, Academic Press, Waltham, MA (2014)에 기술된 것들과 같은 임의 유형의 자가면역 질환(신체가 자기 조직을 공격하고 손상시키는, 면역 체계 과활성(immune system over-activity)에 의해 발생하는 질환 또는 질병)를 치료하는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 자가면역 질환의 예로는 다발성 경화증, 1형 당뇨병, 류머티스성 관절염, 경피증, 크론병, 건선, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 및 궤양성 대장염을 포함하되 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 방법으로 자가면역 질환을 치료하는 경우, 항TIM-3 항체 제제는, 예를 들어, 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손 및 플루티카손) 및 비-스테로이드성 항염증 약물(NSAID)(예를 들어, 아스피린, 이부프로펜, 및 나프록센)을 포함하는 항염증제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0201] PD-1은 다양한 암에서 비정상적으로 발현되며(예를 들어, Brown 외, J. Immunol., 170: 1257-1266 (2003)

참조); 및 Flies 외, Yale Journal of Biology and Medicine, 84: 409-421 (2011) 참조), 일부 신장 세포 암종 환자에서 PD-L1의 발현은 종양 공격성과 상관이 있다. 본 발명의 방법은 당업계에 알려진 임의의 유형의 암을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0202]

구현예에서, 암은 선암(adenocarcinoma), 폐 선암(adenocarcinoma of the lung), 급성 골수성 백혈병("AML"), 급성 림프구성 백혈병("ALL"), 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma), 항문암(anal cancer), 충수암(appendiceal cancer), B-세포 유래 백혈병, B-세포 유래 림프종, 방광암(bladder cancer), 뇌암(brain cancer), 유방암 (예: 삼중 음성 유방암(TNBC)), 난관(들)의 암(cancer of the fallopian tube(s)), 고환의 암(cancer of the testes), 뇌암(cerebral cancer), 자궁경부암(cervical cancer), 융모 암종(choriocarcinoma), 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia), CNS 종양, 결장 선암(colon adenocarcinoma), 결장암(colon cancer), 직장암(colorectal cancer), 확산 내재성 뇌교종(DIPG), 확산 B 대세포 림프종("DLBCL"), 배아형 횡문근육종(ERMS), 자궁내막암(endometrial cancer), 상피암(epithelial cancer), 식도암(esophageal cancer), 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 여포성 림프종(follicular lymphoma, "FL"), 담낭암(gall bladder cancer), 위암(gastric cancer), 위장관암(gastrointestinal cancer), 신경교종(glioma), 두경부암(head and neck cancer), 혈액암(hematological cancer), 간세포암(hepatocellular cancer), 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma) 또는 원발성 종격 B-세포 림프종(primary mediastinal B-cell lymphoma), 신장암(kidney cancer), 신장 투명세포암(kidney clear cell cancer), 후두암(laryngeal cancer), 백혈병(leukemia), 간암(liver cancer), 폐암(lung cancer), 림프종(lymphoma), 흑색종(melanoma), 머켈 세포 암종(Merkel cell carcinoma), 중피종(mesothelioma), 단구성 백혈병(monocytic leukemia), 다발성 골수종(multiple myeloma), 골수종(myeloma), 신경 모세포 유래 CNS 종양, 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma, NHL), 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC), 구강암(oral cancer), 골육종(osteosarcoma), 난소암(ovarian cancer), 난소암종(ovarian carcinoma), 췌장암(pancreatic cancer), 복막암(peritoneal cancer), 원발성 복막암(primary peritoneal cancer), 전립선암(prostate cancer), 재발성 또는 난치성 고전 호지킨 림프종(cHL), 신세포암(renal cell carcinoma), 직장암(rectal cancer), 타액샘암(salivary gland cancer (예: 타액샘 종양), 육종(sarcoma), 피부암(skin cancer), 소세포 폐암(small cell lung cancer), 소장암(small intestine cancer), 항문생식기 영역의 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma of the anogenital region (예: 항문, 음경, 자궁, 질, 또는 외음부의 편평 세포 암종), 식도의 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma of the esophagus), 두경부의 식도의 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma of the head and neck, SCHNC), 폐의 식도의 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma of the lung), 위암(stomach cancer), T-세포 유래 백혈병, T-세포 유래 림프종, 흉선암(thymic cancer), 흉선종(thymoma), 갑상선암(thyroid cancer), 포도막 흑색종(uveal melanoma), 요로 상피세포암(urothelial cell carcinoma), 자궁암(uterine cancer), 자궁내막암(uterine endometrial cancer), 자궁육종(uterine sarcoma), 질암(vaginal cancer), 외음부암(vulvar cancer), 또는 윌리스 종양(Wilms tumor)이다.

[0203]

다른 구현예에서, 암은 두경부암, 폐암(예: 비소세포 폐암(NSCLC)), 신장암, 방광암, 흑색종, 머켈 세포 암종(예를 들어, Bhatia 등의, Curr. Oncol. Rep., 13(6): 488-497 (2011) 참조), 자궁경부암, 질암, 외음부암, 자궁암, 자궁내막암, 난소암, 난관암, 유방암, 전립선암, 타액샘암, 흉선종, 부신피질 암종, 식도암, 위암, 결장암, 충수암, 요로 상피세포암, 또는 (예를 들어, 폐; 항문, 음경, 자궁, 질 또는 외음부를 포함하는 항문생식기 영역; 또는 식도의) 편평 세포 암종이다. 일부 구현예에서, 본 개시의 맥락에서 치료 대상인 암은 흑색종, 신세포 암종, 폐암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 담낭암, 후두암, 간암, 갑상선암, 위암, 타액샘암, 전립선암, 췌장암, 또는 머켈 세포 암종이다.

[0204]

일부 구현예에서, 환자 또는 환자의 개체군은 혈액암을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는, 확산 B 대세포 림프종(Diffuse large B cell lymphoma, "DLBCL"), 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma, "HL"), 비-호지킨 림프종(Non-Hodgkin's lymphoma, "NHL"), 여포성 림프종(Follicular lymphoma, "FL"), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, "AML"), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, "ALL"), 또는 다발성 골수종(Multiple myeloma, "MM")과 같은 혈액암을 갖는다. 구현예에서, 암은 혈액을 통해 매개되는 암(blood-borne cancer), 예컨대, 급성 림프구성 백혈병("ALL"), 급성 림프구성 B-세포 백혈병, 급성 림프구성 T-세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병("AML"), 급성 전골수구 백혈병(acute promyelocytic leukemia, "APL"), 급성 단아구성 백혈병(acute monoblastic leukemia), 급성 적모세포백혈병성 백혈병(acute erythroleukemic leukemia), 급성 거대모구성 백혈병(acute megakaryoblastic leukemia), 급성 골수단핵구 백혈병(acute myelomonocytic leukemia), 급성 비림프성 백혈병(acute nonlymphocytic leukemia), 급성 미분화 백혈병(acute undifferentiated leukemia), 만성 골수성 백혈병(chronic myelocytic leukemia, "CML"), 만성 림프구성 백혈

병(chronic lymphocytic leukemia, "CLL"), 유모세포 백혈병(hairy cell leukemia) 및 다발성 골수종(multiple myeloma); 림프아구성(lymphoblastic), 골수성(myelogenous), 림프구성(lymphocytic), 및 골수구성(myelocytic) 백혈병과 같은 급만성 백혈병(acute and chronic leukemias)이다.

[0205] 구현예에서, 암은 호지킨 병, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 왈덴스트롬 매크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 중쇄 질환 및 진성 다혈구증(Polycythemia vera)과 같은 림프종이다.

[0206] 구현예에서, 암은 편평 세포 암종이다. 구현예에서, 암은 폐의 편평 세포 암종이다. 구현예에서, 암은 식도의 편평 세포 암종이다. 구현예에서, 암은 두경부 편평 세포 암종(HNSCC)이다.

[0207] 구현예에서, 암은 항문생식기 영역의(예를 들어, 항문, 음경, 자궁, 질, 또는 외음부의) 편평 세포 암종이다.

[0208] 구현예에서, 암은 방광암, 유방암(예: 삼중 음성 유방암(TNBC)), 난관(들)의 암, 담관암(cholagiocarcinoma), 결장 선암, 자궁내막암(endometrial cancer), 식도암, 유잉 육종, 위암, 신장 투명세포 암, 폐암(예: 폐 선암 또는 폐 편평 세포암), 중피종, 난소암, 췌장암, 복막암, 전립선암, 자궁내막암(uterine endometrial cancer), 또는 포도막 흑색종이다. 구현예에서, 암은 난소암, 난관(들)의 암, 또는 복막암이다. 구현예에서, 암은 유방암(예: TNBC)이다. 구현예에서, 암은 폐암(예: 비소 세포 폐암)이다. 구현예에서, 암은 전립선암이다.

[0209] 구현예에서, 암은 신경아 세포종(neuroblastoma, NB), 신경교종(glioma), 확산내재성 뇌교종(diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG), 텔모양 성상 세포종(pilocytic astrocytoma), 성상 세포종(astrocytoma), 악성 성상 세포종(anaplastic astrocytoma), 다형성 교아종(glioblastoma multiforme), 수모세포종(medulloblastoma), 두개인두종(craniopharyngioma), 뇌실마종(ependymoma), 송파체종(pinealoma), 혈관모세포종(hemangioblastoma), 청각 신경종(acoustic neuroma), 회소돌기아교세포종(oligodendrogloma), 수막종(meningioma), 천신경 초종(vestibular schwannoma), 선종(adenoma), 뇌전이암(metastatic brain tumor), 수막 종(meningioma), 척추 종양(spinal tumor), 또는 수모세포종(medulloblastoma)과 같은 CNS 암 또는 뇌암이다. 구현예에서, 암은 CNS 종양이다.

[0210] 일부 구현예에서, 환자 또는 환자의 개체군은 고형 종양을 갖는다. 일부 구현예에서, 암은 섬유 육종(fibrosarcoma), 점액 육종(myxosarcoma), 지방 육종(liposarcoma), 연골 육종(chondrosarcoma), 골 육종(osteogenic sarcoma), 척색종(chordoma), 혈관 육종(angiosarcoma), 내피 육종(endotheliosarcoma), 림프관 육종(lymphangiosarcoma), 림프관 내피 육종(lymphangioendotheliosarcoma), 윤활막종(synovioma), 중피종(mesothelioma), 유잉 육종(Ewing's tumor), 평활근육종(leiomyosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 골 육종(osteosarcoma), 대장암(colon cancer), 결장암(colorectal cancer), 신장암(kidney cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 골암(bone cancer), 유방암(breast cancer), 난소암(ovarian cancer), 전립선암(prostate cancer), 식도암(esophageal cancer), 위암(stomach cancer), 구강암(oral cancer), 비강암(nasal cancer), 인후암(throat cancer), 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma), 기저세포 암종(basal cell carcinoma), 선암(adenocarcinoma), 한선 암종(sweat gland carcinoma), 피지선 암종(sebaceous gland carcinoma), 유두 암종(papillary carcinoma), 유두모양샘 암종(papillary adenocarcinomas), 낭샘 암종(cystadenocarcinoma), 수질성 암종(medullary carcinoma), 기관지원성 암종(bronchogenic carcinoma), 신세포 암종(renal cell carcinoma), 간암/hepatoma), 담관 암종(bile duct carcinoma), 용모 암종(choriocarcinoma), 정상피종(seminoma), 배아 암종(embryonal carcinoma), 윌름스 종양(Wilms tumor), 자궁경부암(cervical cancer), 자궁암(uterine cancer), 고환암(testicular cancer), 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC), 소세포 폐 암종(small cell lung carcinoma), 방광 암종(bladder carcinoma), 폐암(lung cancer), 상피암(epithelial carcinoma), 피부암(skin cancer), 흑색종(melanoma), 신경아세포종(neuroblastoma, NB), 또는 망막모세포종(retinoblastoma)과 같은 고형 종양(solid tumor)이다. 일부 구현예에서, 종양은 진행된 병기의 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 종양은 전이성 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 환자는 MSI-H 고형 종양을 갖는다.

[0211] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법에 의해 치료될 환자 또는 환자의 개체군은 두경부암, 폐암(예: 비소세포 폐암(NSCLC)), 신암, 방광암, 흑색종, 머켈 세포 암종, 자궁경부암, 질암(vaginal cancer), 외음부암(vulvar cancer), 자궁암(uterine cancer), 자궁내막암(endometrial cancer), 난소암(ovarian cancer), 난관암(fallopian tube cancer), 유방암(breast cancer), 전립선암(prostate cancer), 타액샘암(salivary gland tumor), 흉선종(thymoma), 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma), 식도암(esophageal cancer), 위암(gastric cancer), 결장암(colorectal cancer), 충수암(appendiceal cancer), 요로 상피세포암(urothelial cell carcinoma), 또는 (예를 들어, 폐; 항문, 음경, 자궁, 질 또는 외음부를 포함하는 항문생식기 영역; 또는

식도의) 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma)과 같은 암을 갖거나 이에 걸리기 쉽다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법에 의해 치료될 환자 또는 환자의 개체군은 폐암(예: NSCLC), 신암, 흑색종, 자궁경부암, 결장암, 또는 자궁내막암(예: MSS 자궁내막암 또는 MSI-H 자궁내막암)을 갖거나 이에 걸리기 쉽다.

[0212] 일부 구현예에서, 암은 부인성 암(gynecologic cancer)(즉, 난소암, 난관암, 자궁경부암, 질암, 외음부암, 자궁암, 또는 원발성 복막암과 같은 여성 생식기관의 암 또는 유방암)이다. 일부 구현예에서, 여성 생식기관 암은 난소암, 난관암, 복막암 및 유방암을 포함하되 이들로 한정되지 않는다.

[0213] 구현예에서, 암은 난소암(예: 장액 세포 난소암 또는 투명 세포 난소암)이다. 구현예에서, 암은 난관암(예: 장액 세포 난관암 또는 투명 세포 난관암)이다. 구현예에서, 암은 원발성 복막암(예: 장액 세포 원발성 복막암 또는 투명 세포 원발성 복막암)이다.

[0214] 일부 구현예에서, 난소암은 상피암이다. 상피암은(epithelial carcinoma) 난소암의 85% 내지 90%를 차지한다. 과거에는, 상피암이 난소의 표면에서 발생하는 것으로 여겨진 반면, 새로운 증거가 시사하는 바는 일부 난소암이 난관 일부분에서의 특수한 세포에서 시작된다는 것이다. 난관(fallopian tubes)은 여성의 생식기관의 일부분인 여성의 난소와 자궁을 연결하는 작은 관이다. 정상적인 여성의 생식기관에는 자궁의 좌 우측에 하나씩 위치한 2개의 난관이 있다. 난관에서 시작하는 암세포는 조기에 난소 표면으로 옮겨갈 수 있다. 용어 '난소암(ovarian cancer)'은 난소(ovary), 난관(fallopian tube), 및 복막(peritoneum)으로 지칭되는 복강(abdominal cavity) 내벽에서 시작되는 상피암(epithelial cancers)을 기술하는 데 종종 사용된다. 일부 구현예에서, 암은 생식세포 종양(germ cell tumor)이거나 이를 포함한다. 생식세포 종양은 난소의 난자 생성 세포에서 발생하는 난소암의 일종이다. 일부 구현예에서, 암은 간질 종양(stromal tumor)이거나 이를 포함한다. 간질 종양은 함께 난소를 유지시키는 결합 조직 세포에서 발생하는데, 상기 조직은 종종 에스트로겐이라 불리는 여성 호르몬을 만들어내는 조직이다. 일부 구현예에서, 암은 과립막세포 종양(granulosa cell tumor)이거나 이를 포함한다. 과립막세포 종양은 에스트로겐을 분비하여 진단 시점에 비정상적인 질 출혈을 일으킬 수 있다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD") 및/또는 BRCA1/2 돌연변이(들)와 관련된다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 백금 감수성이다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 백금계 요법에 반응하였다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 백금계 요법에 대한 내성을 생성하였다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 백금계 요법에 대해 부분 반응 또는 완전 반응(예: 마지막 백금계 요법에 대해 또는 끝에서 두 번째의 백금계 요법에 대한 부분 또는 완전 반응)을 한 번 나타낸 적이 있다. 일부 구현예에서, 부인성 암은 이제 백금계 요법에 내성이 있다.

[0215] 구현예에서, 암은 유방암(breast cancer)이다. 일반적으로, 유방암은 소엽(lobules)으로 알려진 젖샘(milk producing gland)에서 시작하거나 유관(ducts)에서 시작한다. 흔하지는 않지만, 유방암은 기질 조직(stromal tissues)에서 시작할 수 있다. 기질 조직은 유방의 지방 조직(fatty tissue) 및 섬유상 결합 조직(fibrous connective tissue)을 포함한다. 시간이 경과하면, 유방암 세포는 전이(metastasis)로 알려진 과정에서 겨드랑이 림프절이나 폐와 같은 인접 조직을 침범할 수 있다. 유방암의 병기(stage), 종양의 크기 및 성장 속도는 제 공되는 치료 유형을 결정하는 모든 인자이다. 치료 옵션에는 종양을 제거하기 위한 수술, 화학요법과 호르몬요법을 포함하는 약물 치료, 방사선 요법, 및 면역요법이 포함된다. 예후와 생존율은 크게 차이가 있으며, 발생하는 유방암의 유형에 따라 5년 상대 생존율은 98%에서 23%까지 달라진다. 유방암은 세계에서 두 번째로 흔한 암으로, 2012년에 약 170만 건의 신규 사례가 발생하였고, 약 521,000명이 사망하는 다섯 번째로 흔한 암 사망 원인이다. 이들 사례 중, 대략 15%는 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR) 또는 HER2를 발현하지 않는 삼중 음성 사례이다. 일부 구현예에서, 삼중 음성 유방암(TNBC)은 에스트로겐 수용체 발현 음성(세포 중 1% 미만), 프로게스테론 수용체 발현 음성(세포 중 1% 미만), 및 HER2 음성인 것을 특징으로 한다.

[0216] 구현예에서, 암은 ER-양성 유방암, ER-음성 유방암, PR-양성 유방암, PR-음성 유방암, HER2-양성 유방암, HER2-음성 유방암, BRCA1/2-양성 유방암, BRCA1/2-음성 암, 또는 삼중 음성 유방암(TNBC)이다. 구현예에서, 암은 삼중 음성 유방암(TNBC)이다.

[0217] 일부 구현예에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 구현예에서, 유방암은 진행된 병기의 유방암이다. 일부 구현예에서, 암은 2기, 3기 또는 4기 유방암이다. 일부 구현예에서, 암은 4기 유방암이다. 일부 구현예에서, 유방암은 삼중 음성 유방암이다.

[0218] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법에 의해 치료될 환자 또는 환자의 개체군은 자궁내막암("EC")를 갖거나 이에 걸리기 쉽다. 자궁내막암종(endometrial carcinoma)은 가장 흔한 여성 생식기의 암으로, 매년 100,000명당

10~20명꼴로 발생한다. 연간 자궁내막암(EC)의 신규 사례의 수는 전 세계적으로 약 32만 5천건으로 추산된다. 또한, EC는 폐경 후(post-menopausal) 여성에게서 가장 흔하게 발생하는 암이다. 자궁내막암 사례 중 약 53%는 선진국에서 발생한다. 2015년에는 미국에서 약 55,000 사례의 EC가 진단되었으며, EC용으로 현재 승인된 표적 치료제는 없다. 1선(1L) 및 2선(2L) 세팅에서 진행된 병기의 EC 및 재발성 EC에 대한 생존율을 향상시키는 제제 및 처방이 필요하다. 2016년 미국에서 EC로 인한 사망자는 약 10,170명으로 예측된다. 가장 흔한 조직학적 형태는 자궁내막모양 선암종(endometrioid adenocarcinoma)으로, 진단된 사례 중 약 75~80%를 차지한다. 다른 조직학적 형태는 자궁 유두모양샘 장액(10% 미만), 투명 세포(4%), 점액소(1%), 편평 세포(1% 미만), 및 혼합형태(약 10%)이다.

[0219]

병원성(pathogenetic) 관점에서, EC는 2가지 상이한 유형, 이를 바 I형 및 II형으로 분류된다. I형 종양은 저등급의(low-grade) 에스트로겐 관련 자궁내막 암종(EEC)인 반면 II형은 비-자궁내막모양(NEEC)의 (주로 장액 및 투명세포) 암종이다. 세계 보건 기구는 EC의 9가지 상이한 하부 유형을 인식하여 최근 EC의 병리학적 분류를 개신하였지만, EEC 및 장액 암종(SC)이 대부분을 사례를 차지한다. EEC는 에스트로겐과 관련된 암종으로, 폐경기 환자에게서 나타나고, 전구 병변(자궁내막 이상증식/자궁내막 상피내 종양)이 선행한다. 현미경으로 보았을 때, 덜 심각한 EEC(EEC 1~2)는 관상샘(tubular glands)을 포함하는데, 관상샘은 번식성 자궁내막(proliferative endometrium)과 일견 유사하고, 샘(glands)과 소공질 패턴(crribiform pattern)이 융합된 구조적 복합성을 가진다. 고등급의 EEC는 고형 성장 패턴을 보인다. 대조적으로, SC는 고에스트로겐증(hyperestrogenism)이 없는 폐경기 환자에서 발생한다. 현미경 상으로, SC는 종양 세포의 현저한 충상화, 세포 생성(cellular budding), 및 호산구성 대세포질(large eosinophilic cytoplasms)을 가진 역형성 세포를 동반하는 두꺼운 섬유 모양 또는 부종 모양의 돌기(papillae)를 보인다. EEC의 대부분은 저등급 종양(1급 및 2급)이며 자궁에 국한될 때 좋은 예후와 관련된다. 3급 EEC(EEC3)는 림프절 전이 빈도가 증가하는 공격성 종양이다. SC는 매우 공격적이고, 에스트로겐 자극과 무관하며, 주로 나이 든 여성에게서 발생한다. EEC3과 SC는 고등급 종양으로 간주된다. SC와 EEC3은 1988년에서 2001년까지 감시, 역학 및 최종 결과(surveillance, epidemiology and End Results, SEER) 프로그램을 사용해 비교되어 왔다. 이들은 각각 EC의 10% 및 15%를 차지하였지만, 암 사망률의 39% 및 27%를 각각 차지하였다.

[0220]

자궁내막암 또한 4종류의 분자 하위 그룹으로 분류될 수 있다: (1) 초변이된/POLE-돌연변이체; (2) 과변이된 MSI+ (예: MSI-H 또는 MSI-L); (3) 낮은 카페 수의/현미부수체 안정성(MSS); 및 (4) 높은 카페 수의/장액-유사체. 사례의 약 28%가 MSI-high이다. (Murali, *Lancet Oncol.* (2014) 참조). 일부 구현예에서, 환자는 부정합 복구가 결핍된 2L 자궁내막암의 서브세트를 갖는다.

[0221]

구현예에서, 자궁내막암은 전이성 자궁내막암이다.

[0222]

구현예에서, 환자는 MSS 자궁내막암을 갖는다.

[0223]

구현예에서, 환자는 MSI-H 자궁내막암을 갖는다.

[0224]

구현예에서, 암은 폐암이다. 구현예에서, 폐암은 폐의 편평 세포 암종이다. 구현예에서, 암은 소세포 폐암(SCLC)이다. 구현예에서, 암은 편평 NSCLC와 같은 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 구현예에서, 폐암은 ALK-전좌 폐암(예를 들어, ALK-전좌 NSCLC)이다. 구현예에서, 폐암은 EGFR-돌연변이 폐암(예를 들어, EGFR-돌연변이 NSCLC)이다.

[0225]

구현예에서, 암은 결장암(colorectal cancer, CRC)(예: 결장 고형 종양)이다. 구현예에서, 결장암은 진행된 병기의 결장암이다. 구현예에서, 결장암은 전이성 결장암이다. 구현예에서, 결장암은 MSI-H 결장암이다. 구현예에서, 결장암은 MSS 결장암이다. 구현예에서, 결장암은 POLE-돌연변이 결장암이다. 구현예에서, 결장암은 POLD-돌연변이 결장암이다. 구현예에서, 결장암은 높은 TMB의 결장암이다.

[0226]

구현예에서, 암은 흑색종(melanoma)이다. 구현예에서, 흑색종은 진행된 병기의 흑색종이다. 구현예에서, 흑색종은 전이성 흑색종이다. 구현예에서, 흑색종은 MSI-H 흑색종이다. 구현예에서, 흑색종은 MSS 흑색종이다. 구현예에서, 흑색종은 POLE-돌연변이 흑색종이다. 구현예에서, 흑색종은 POLD-돌연변이 흑색종이다. 구현예에서, 흑색종은 높은 TMB의 흑색종이다.

[0227]

구현예에서, 암은 진행된 병기의 암이다.

[0228]

구현예에서, 암은 전이성 암(metastatic cancer)이다.

[0229]

구현예에서, 암은 재발암(예를 들어, 재발 상피 난소암, 재발 난관암, 재발 원발성 복막암, 또는 재발 자궁내막

암과 같은 재발 부인암)이다.

[0230] 본원에 기술된 방법으로 치료될 수 있는 암은 높은 종양 돌연변이 빈도(tumor mutation burden, TMB)와 결합된 암, 현미부수체가 안정한(MSS) 암, 현미부수체 불안정성을 특징으로 하는 암, 높은 현미부수체 불안정 상태(MSI-H)의 암, 낮은 현미부수체 불안정 상태(MSI-L)의 암, 높은 TMB 및 MSI-H와 결합된 암(예: 높은 TMB 및 MSI-L 또는 MSS와 결합된 암), 결합이 있는 DNA 부정합 복구 시스템을 갖는 암, DNA 부정합 복구 유전자에 결합을 갖는 암, 과돌연변이된 암, 상동성 재조합 복구 결핍/상동성 복구 결핍("HRD")을 갖는 암, 폴리메라제 엘타(POLD)에 돌연변이를 포함하는 암, 및 폴리메라제 앱실론(POLE)에 돌연변이를 포함하는 암을 포함한다.

[0231] 일부 구현예에서, 치료 대상 종양은 현미부수체 불안정성을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 종양은 현미부수체 불안정성이 높은 상태(MSI-H)를 특징으로 한다. 현미부수체 불안정성("MSI")은, 현미부수체의 반복(DNA의 짧은 반복 서열)의 수가 현미부수체가 유전된 DNA에 함유된 반복의 수와 상이한 특정 세포(예를 들어, 종양 세포)의 DNA에서의 변화이거나 이를 포함한다. 산발성 결장암(CRC)의 약 15%는 현미부수체 불안정성(MSI)으로서 알려진, 현미부수체(MS) 서열의 길이로 넓게 퍼진 변경(widespread alterations)을 보유한다(Boland 및 Goel (2010) 문헌 참조). 산발성 MSI CRC 종양은 2배체에 가까운 핵형(near-diploid karyotype), 나이 든 개체군 및 여성에서의 더 높은 빈도, 및 더 양호한 예후를 포함하는 독특한 임상병리학적 특징을 나타낸다(de la Chapelle 및 Hampele (2010); 및 Popat 등의 (2005) 문헌 참조). MSI는 다른 종양, 예컨대, 가장 흔한 부인암인 자궁의 자궁내막암(EC) 등에서도 존재한다(Duggan 등의 (1994) 문헌 참조). 원래는 선천적 유전 질환(린치 증후군(Lynch syndrome))을 스크리닝하기 위해 개발된(Umar 등의 (2004) 문헌 참조), 동일한 기준 베데스다 패널이 현재 CRC 및 EC에 대한 MSI를 시험하는 데 적용된다. 그러나, CRC 계놈에서 MSI에 의해 자주 표적화되는 유전자는 EC 계놈에서 DNA 미끄러짐 현상(DNA slippage events)을 거의 가지지 않는다(Gurin 등의 (1999) 문헌 참조).

[0232] 현미부수체 불안정성은 DNA 부정합 복구(MMR) 시스템 결함으로 인해 복제 관련 오류를 복구하지 못함으로 인해 발생한다. 이러한 실패는 계놈 전체에 걸쳐 부정합 돌연변이를 지속시키지만, 특히 현미부수체로서 알려진 반복적인 DNA의 영역에서 지속시켜, 돌연변이 하중(mutation load)을 증가시킨다. MSI-H를 특징으로 하는 적어도 일부 종양에서 특정 항PD-1 제제에 대한 반응이 개선되었음이 입증되었다(Le 외, (2015) *N. Engl. J. Med.* 372(26):2509-2520; Westdorp 외, (2016) *Cancer Immunol. Immunother.* 65(10):1249-1259 참조). 일부 구현예에서, 암은 현미부수체 불안정성이 높은 현미부수체 불안정성(예를 들어, MSI-H 상태)을 갖는다. 일부 구현예에서, 암은 현미부수체 불안정성이 낮은 현미부수체 불안정성 상태(예를 들어, MSI-Low)를 갖는다. 일부 구현예에서, 암은 현미부수체가 안정한(예를 들어, MSS 상태) 현미부수체 불안정성 상태를 갖는다. 일부 구현예에서, 현미부수체 불안정성 상태는 차세대 시퀀싱(NGS) 기반 검정, 면역조직화학(IHC) 기반 검정, 및/또는 PCR 기반 검정에 의해 평가된다. 일부 구현예에서, 현미부수체 불안정성은 NGS에 의해 검출된다. 일부 구현예에서, 현미부수체 불안정성은 PCR에 의해 검출된다.

[0233] 구현예에서, 환자는 MSI-L 암을 갖는다.

[0234] 구현예에서, 환자는 MSI-H 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 MSI-H 고형 종양을 갖는다. 구현예에서, MSI-H암은 MSI-H 자궁내막암이다. 구현예에서, MSI-H암은 고형 종양이다. 구현예에서, MSI-H암은 전이성 종양이다. 구현예에서, MSI-H암은 자궁내막암이다. 구현예에서, MSI-H암은 비-자궁내막암이다. 구현예에서, MSI-H암은 결장암이다.

[0235] 구현예에서, 환자는 MSS암을 갖는다. 구현예에서, MSS암은 MSS 자궁내막암이다.

[0236] 구현예에서, 암은 POLE(DNA 폴리메라제 앱실론) 돌연변이와 결합된다(즉, 암은 POLE-돌연변이암이다). 구현예에서, POLE 돌연변이는 엑소뉴클레이제 도메인에서의 돌연변이이다. 구현예에서, POLE 돌연변이는 생식계열 돌연변이이다. 구현예에서, POLE 돌연변이는 산발성 돌연변이이다. 구현예에서, MSI암 또한 POLE 돌연변이와 결합된다. 구현예에서, MSS암 또한 POLE 돌연변이와 결합된다. 구현예에서, POLE 돌연변이는 시퀀싱을 사용해 식별된다. 구현예에서, POLE 돌연변이암은 자궁내막암이다. 구현예에서, POLE-돌연변이암은 대장암이다. 구현예에서, POLE-돌연변이암은 췌장암, 난소암, 또는 소장의 암이다.

[0237] 구현예에서, 암은 POLD(DNA 폴리메라제 엘타) 돌연변이와 결합된다(즉, 암은 POLD-돌연변이암이다). 구현예에서, POLD 돌연변이는 엑소뉴클레이제 도메인에서의 돌연변이이다. 구현예에서, POLD 돌연변이는 체세포 돌연변이이다. 구현예에서, POLD 돌연변이는 생식계열 돌연변이이다. 구현예에서, POLD-돌연변이암은 시퀀싱을 사용해 식별된다. 구현예에서, POLD-돌연변이암은 자궁내막암이다. 구현예에서, POLD-돌연변이암은 결장암이다. 구현예에서, POLD-돌연변이암은 뇌암이다.

- [0238] 일부 구현예에서, 환자는 부정합 복구 결핍성(MMRd) 암을 갖는다.
- [0239] 구현예에서, MMRd암은 결장암이다.
- [0240] 현미부수체 불안정성은 DNA 부정합 복구(MMR) 시스템 결함으로 인해 복제 관련 오류를 복구하지 못함으로 인해 발생할 수 있다. 이러한 실패는 게놈 전체에 걸쳐 부정합 돌연변이를 지속시키지만, 특히 현미부수체로서 알려진 반복적인 DNA의 영역에서 지속시켜, 돌연변이 하중(mutation load)을 증가시키며, 이는 특정 항PD-1 제제에 대한 반응을 개선할 수 있다. (상기 문헌 참조). 일부 구현예에서, MSI-H 상태는 NGS 기반의 분석 및/또는 PCR 기반의 MSI 분석에 의해 평가된다. 일부 구현예에서, 현미부수체 불안정성은 차세대 시퀀싱에 의해 검출된다. 구현예에서, 현미부수체 불안정성은 면역조직화학(immunohistochemistry, IHC) 시험을 사용해 검출된다.
- [0241] 구현예에서, 암(예: MMRd암)은 높은 종양 돌연변이 빈도를 특징으로 한다(즉, 암은 높은 TMB의 암이다). 일부 구현예에서, 암은 높은 TMB 및 MSI-H와 연관된다. 일부 구현예에서, 암은 높은 TMB 및 MSI-L 또는 MSS와 연관된다. 일부 구현예에서, 암은 높은 TMB와 연관된 자궁내막암이다. 일부 관련 구현예에서, 자궁내막암은 높은 TMB 및 MSI-H와 연관된다. 일부 관련 구현예에서, 자궁내막암은 높은 TMB 및 MSI-L 또는 MSS와 연관된다. 구현예에서, 높은 TMB의 암은 결장암이다. 구현예에서, 높은 TMB의 암은 폐암(예: 소세포 폐암(SCLC), 또는 편평 비소세포 폐암(NSCLC)이나 비-편평 비소세포암(NSCLC)과 같은 비소세포 폐암(NSCLC))이다. 구현예에서, 높은 TMB의 암은 흑색종이다. 구현예에서, 높은 TMB의 암은 요로 상피암(urothelial cancer)이다.
- [0242] 구현예에서, 환자는 종양-침윤 럼프구(TIL)의 발현 증가를 동반하는 암을 갖는다(즉, 환자는 고-TIL암을 갖는다). 구현예에서, 고-TIL암은 유방암(예: 삼중 음성 유방암(TNBC) 또는 HER2-양성 유방암)이다. 구현예에서, 고-TIL암은 전이성 암(예: 전이성 유방암)이다.
- [0243] 구현예에서, 면역과 관련된 유전자 발현 시그너처로 본원에 기술된 바와 같은 암을 대상으로 한 항PD-1 요법에 대한 반응을 예측할 수 있다. 예를 들어, IFN- γ 신호 전달과 연결된 유전자를 포함하는 유전자 패널이 항PD-1 요법으로 혜택을 볼 암환자를 식별하는 데 유용할 수 있다. 예시적인 유전자 패널은 Ayers 등의, *J. Clin. Invest.*, 127(8):2930-2940, 2017에 기술되어 있다. 구현예에서, 암환자는 유방암(예: TNBC)이거나 난소암인 암을 갖는다. 구현예에서, 암환자는 방광암, 위암, 담도암, 식도암, 또는 두경부 편평 세포 암종(HNSCC)인 암을 갖는다. 구현예에서, 암환자는 항문암 또는 결장암인 암을 갖는다.
- [0244] 일부 구현예에서, 환자는 PD-L1을 발현하는 종양을 갖는다. 일부 구현예에서, PD-L1 상태는 환자 또는 환자 개체군에서 평가된다. 일부 구현예에서, 보존적 또는 최초 전처리 생검에 있어서의 돌연변이 하중(mutational load) 및 베이스라인 유전자 발현 프로파일은 항PD-1 항체 제제를 사용한 치료의 이전에, 치료 동안에 및/또는 치료 이후에 평가된다. 일부 구현예에서, TIM-3 및/또는 LAG-3의 상태 및/또는 발현은 환자에서 평가된다.
- [0245] 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자 중 적어도 일부는 하나 이상의 상이한 암 치료법으로 이전에 치료받은 적이 없다.
- [0246] 일부 구현예에서, 환자는 하나 이상의 상이한 암 치료법(예: 수술, 방사선요법, 또는 면역요법 중 하나 이상)으로 이전에 치료받은 적이 있다. 구현예에서, 대상체는 2가지 이상의 상이한 암 치료법(예: 수술, 방사선요법, 화학요법, 또는 면역요법 중 하나 이상)으로 이전에 치료받은 적이 있다. 구현예에서, 대상체는 세포독성 요법으로 이전에 치료받은 적이 있다. 구현예에서, 대상체는 화학요법으로 이전에 치료받은 적이 있다. 구현예에서, 대상체는 2가지 상이한 암 치료법(예: 수술, 방사선요법, 화학요법, 또는 면역요법 중 하나 이상)으로 이전에 치료받은 적이 있다. 구현예에서, 대상체는 3가지 상이한 암 치료법(예: 수술, 방사선요법, 화학요법, 또는 면역요법 중 하나 이상)으로 이전에 치료받은 적이 있다.
- [0247] 본원에 기술된 방법의 구현예에서, 방법은 수술, 방사선요법, 화학요법, 면역요법, 항혈관형성 제제, 또는 항염제 중 하나 이상을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 구현예에서, 방법은 화학요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0248] 일부 구현예에서, 암환자 개체군 내의 환자 중 적어도 일부는 화학요법(예: 백금계 화학요법)으로 이전에 치료받은 적이 있다. 예를 들어, 2차의 암치료(two lines of cancer treatment)를 받은 환자는 2L 암환자(예: 2L NSCLC 환자)로서 식별될 수 있다. 구현예에서, 환자는 2차 이상의 암치료를 받은 적이 있다(예: 2L+ 자궁내막암 환자와 같은 2L+ 암환자). 구현예에서, 환자는 항PD-1 요법으로 이전에 치료받은 적이 있다. 구현예에서, 환자는 적어도 1차의 암치료를 이전에 받았다(예를 들어, 환자는 적어도 1차 또는 적어도 2차의 암치료를 이전에 받았다). 구현예에서, 환자는 자궁내막암에 대해 적어도 1차의 암치료를 이전에 받았다(예를 들어, 환자는 자궁내

막암에 대해 적어도 1차 또는 2차의 암치료를 이전에 받았다).

[0249] 구현예에서, 대상체는 PD-1을 억제하는 제제를 사용하는 치료에 대해 내성이 있다.

[0250] 구현예에서, 대상체는 PD-1을 억제하는 제제를 사용하는 치료에 대해 불응성이다.

[0251] 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 PD-1을 억제하는 제제를 사용하는 치료에 대해 대상체를 민감화시킨다.

[0252] 구현예에서, 대상체는 기능소실 면역 세포(예: 기능소실 T 세포인 기능소실 면역 세포)를 포함한다.

[0253] 본원에 기술된 방법의 구현예에서, 대상체는 동물(예: 포유동물)이다. 구현예에서, 대상체는 인간이다. 구현예에서, 대상체는 비인간 동물(예: 마우스, 펫트, 토끼, 또는 비인간 영장류)이다. 따라서, 본원에 기술된 방법은 인간의 치료 및 수의학(veterinary medicine) 둘 다에 유용할 수 있다.

[0254] 구현예에서, PD-1 억제제(예: 항PD-1 항체)는 (예를 들어, 정맥내 주입에 의해) 정맥내 투여된다.

예정 사멸 1(PD-1)

[0256] 예정 사멸 1(PD-1)(예정 세포 사멸 1로도 알려짐)은 세포 사멸이 진행 중인 마우스 T 세포주의 감산 혼성화(subtractive hybridization)에 의해 원래 식별된 268개 아미노산으로 이루어진 I형 막관통 단백질이다(Ishida 외, *Embo J.*, 11: 3887-95 (1992) 참조). PD-1은 T 세포 조절자의 CD28/CTLA-4 계열의 구성원이고, 활성화된 T 세포, B 세포, 및 골수 계통 세포 상에서 발현된다(Greenwald 외, *Annu. Rev. Immunol.*, 23: 515-548 (2005); 및 Sharpe 외, *Nat. Immunol.*, 8: 239-245 (2007) 참조). PD-1은 수용체의 CD28 계열의 억제 맴버이며, 이에는 CD28, CTLA-4, ICOS 및 BTLA도 이 계열에 포함된다. PD-1은 활성화된 B 세포, T 세포, 및 골수 세포 상에서 발현된다(Agata 등의 전술한 문헌; Okazaki 등의 *Curr. Opin. Immunol.* 14:391779-82 (2002); Bennett 등의 *J Immunol* 170:711-8 (2003) 참조).

[0257] PD-1에 대한 2개의 리간드인 PD 리간드 1(PD-L1) 및 PD 리간드 2(PD-L2)가 식별되었는데, 이들 모두는 B7 단백질 수퍼페밀리에 속한다(Greenwald 외, 상기 문헌 참조). PD-L1은 폐, 심장, 흉선, 비장 및 신장 세포를 포함하는 다양한 세포 유형에서 발현된다(예: Freeman 외, *J. Exp. Med.*, 192(7): 1027-1034 (2000); 및 Yamazaki 외, *J. Immunol.*, 169(10): 5538-5545 (2002) 참조). PD-L1의 발현은 지질다당류(LPS)와 GM-CSF 치료에 반응하여 대식세포 및 수지상 세포(DC)에서 상향조절되고, T 세포 및 B 세포 수용체를 통한 신호전달 시 T 세포 및 B 세포 상에서 상향조절된다. PD-L1은 다양한 젖과 종양 세포주에서도 발현된다(예: Iwai 외, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99(9): 12293-12297 (2002); 및 Blank 외, *Cancer Res.*, 64(3): 1140-1145 (2004) 참조). 대조적으로, PD-L2는 보다 제한된 발현 패턴을 나타내고, 주로 항원 제시 세포(예를 들어, 수지상 세포 및 대식세포), 및 일부 종양 세포주에 의해 발현된다(예: Latchman 외, *Nat. Immunol.*, 2(3): 261-238 (2001) 참조). 종양에서 PD-L1의 고발현은 종양 미세환경 내의 종양 세포, 지질, 또는 다른 세포에서의 고발현인지와 상관없이 좋지 못한 임상적 예후와 상관되는데, 이는 고발현이 종양에서 효과기 T 세포를 억제하고 조절 T 세포(Treg)를 상향조절하기 때문일 수 있다.

[0258] PD-1은 T 세포 활성화를 음성적으로 조절하며, 이러한 억제 기능은 세포질 도메인에서 면역수용체 티로신-기반 스위치 모티프(ITSM)에 연결된다(예: Greenwald 외, 상기 문헌; 및 Parry 외, *Mol. Cell. Biol.*, 25: 9543-9553 (2005) 참조). PD-1 결핍은 자가면역으로 이어질 수 있다. 예를 들어, C57BL/6 PD-1 네아웃 마우스는 루푸스 유사 증후군을 발병시키는 것으로 나타났다(예를 들어, Nishimura 등, *Immunity*, 11: 141-1151 (1999) 참조). 인간에서, PD-1 유전자의 단일 뉴클레오티드 다형성은 전신 홍반성 루푸스, 1형 당뇨, 류마티스 관절염, 및 다발성 경화증의 진행이 더 높게 발생하는 것과 연관되어 있다(예를 들어, Nielsen 외, *Tissue Antigens*, 62(6): 492-497 (2003); Bertsias 외, *Arthritis Rheum.*, 60(1): 207-218 (2009); Ni 외, *Hum. Genet.*, 121(2): 223-232 (2007); Tahoori 외, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 29(5): 763-767 (2011); 및 Kroner 외, *Ann. Neurol.*, 58(1): 50-57 (2005) 참조). 비정상적인 PD-1 발현은 여러 병리학에서의 T 세포 기능장애, 예컨대 종양 면역 회피 및 만성 바이러스 감염 등에도 연루되었다(예를 들어, Barber 외, *Nature*, 439: 682-687(2006); 및 Sharpe 외, 상기 문헌 참조).

[0259] 최근의 연구는 PD-1에 의해 유도된 T 세포 억제가 항종양 면역의 억제에 역할을 한다는 것을 입증한다. 예를 들어, PD-L1은 다양한 인간 및 마우스 종양에서 발현되고, 종양 상에서 PD-1이 PD-L1에 결합하면 T 세포 억제 및 종양 면역 회피와 보호가 나타난다(Dong 외, *Nat. Med.*, 8: 793-800 (2002) 참조). 종양 세포에 의한 PD-L1의 발현은, 시험관 내에서 항종양 T 세포에 의한 용해에 대한 이들의 내성과 직접 연관되었다(Dong 외, 상기 문헌; 및 Blank 외, *Cancer Res.*, 64: 1140-1145 (2004) 참조). PD-1 네아웃 마우스는 종양 접종에 내성이 있으며

(Iwai 외, *Int. Immunol.*, 17: 133-144 (2005)), PD-1 넉아웃 마우스 유래의 T 세포는, 종양을 가진 마우스에 양자 전이된(adoptively transferred) 경우 종양 거부에 매우 효과적이다(Blank 외, 상기 문헌 참조). 단클론 항체를 사용하여 PD-1 억제 신호를 차단하면 마우스에서 숙주 항종양 면역성을 강화시킬 수 있으며(Iwai 외, 상기 문헌; 및 Hirano 외, *Cancer Res.*, 65: 1089-1096 (2005) 참조), 종양에서 PD-L1의 고수준 발현은 많은 인간 암 유형에 있어서의 불량한 예후와 연관된다(Hamanishi 외, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 3360-3365 (2007), Brown 외, *J. Immunol.*, 170: 1257-1266 (2003); 및 Flies 외, *Yale Journal of Biology and Medicine*, 84(4): 409-421 (2011) 참조).

[0260] 전술한 내용을 고려하여, 다양한 유형의 암의 치료 및 면역강화를 위해 (예를 들어, 감염성 질환의 치료를 위해) PD-1의 활성을 억제하기 위한 전략이 개발되었다(예를 들어, Ascierto 외, *Clin. Cancer. Res.*, 19(5): 1009-1020 (2013) 참조). 이와 관련하여, 암의 치료를 위해 PD-1을 표적으로 하는 단클론 항체가 개발되었다(예를 들어, Weber, *Semin. Oncol.*, 37(5): 430-4309 (2010); 및 Tang 외, *Current Oncology Reports*, 15(2): 98-104 (2013) 참조). 예를 들어, (BMS-936558로도 알려진) 니볼루맙(nivolumab)은 1상 임상 시험에서 비소세포 폐암, 흑색종 및 신장 세포암에서 완전 반응 또는 부분 반응을 생성하였으며(예를 들어, Topalian, *New England J. Med.*, 366: 2443-2454 (2012) 참조), 현재 3상 임상 시험 중에 있다. MK-3575는 I상 임상 시험에서 항종양 활성을 증거를 나타낸 PD-1에 대한 인간화 단클론 항체이다(예를 들어, Patnaik 외, *2012 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting*, Abstract # 2512 참조). 또한, 최근의 증거는 PD-1을 표적으로 하는 치료가 HIV와 같은 병원균에 대한 면역 반응을 강화할 수 있음을 시사한다(예를 들어, Porichis 외, *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 9(1): 81-90 (2012) 참조). 그러나 이러한 진전에도 불구하고, 이러한 잠재적 치료 요법의 효능은 인간에서는 제한적일 수 있다.

PD-1 결합체

[0261] 본 개시는 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 특정 예정 사멸-1 단백질(PD-1) 결합체를 전달하는 조성물을 임상적 이익(들)을 달성할 수 있는 처방에 따라 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는, PD-1 결합체(예: 항PD-1 항체 제제)와 다양한 조성물 및 이와 관련된 방법을 적어도 부분적으로 기술한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체(예: 항PD-1 항체 제제)는 PD-1이 이의 추정 리간드 중 임의의 하나 이상에 결합하는 것을 차단하는 PD-1의 에피토프와 결합한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체(예: 항PD-1 항체 제제)는 PD-1이 이의 추정 리간드 중 2개 이상에 결합하는 것을 차단하는 PD-1의 에피토프와 결합한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체(예: 항PD-1 항체 제제)는 PD-1이 PD-L1 및/또는 PD-L2에 결합하는 것을 차단하는 PD-1 단백질의 에피토프와 결합한다. 본 개시의 PD-1 결합체(예: 항PD-1 항체 제제)는 임의의 적절한 클래스의 중쇄 불변 영역(F_c)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체(예: 항PD-1 항체 제제)는 야생형 IgG1, IgG2, 또는 IgG4 항체, 또는 이의 변이체에 기초하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 단클론 항체이다.

[0263] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 9, 10 및 11로부터 선택된 하나 이상의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 12, 13, 및 14로부터 선택된 하나 이상의 CDR 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 9, 10, 및 11로부터 선택된 2개 이상의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 12, 13, 및 14로부터 선택된 2개 이상의 CDR 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 9, 10, 및 11의 서열을 가진 3개의 CDR을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 12, 13, 및 14의 서열을 가진 3개의 CDR 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

서열번호 9 (HCDR1) - SYDMS

서열번호 10 (HCDR2) - TISGGGSYTYQQDSVKG

서열번호 11 (HCDR3) - PYYAMDY

서열번호 12 (LCDR1) - KASQDVGTAVA

서열번호 13 (LCDR2) - WASTLHT

서열번호 14 (LCDR3) - QHYSSYPWT

[0270] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 1 또는 서열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

서열번호 1

- [0272] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTYYQDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYA
MDYWGQQGTTVTVSSA
- [0273] **서열번호 7**
- [0274] EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTYYQDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYA
MDYWGQQGTTVTVSS
- [0275] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 2 또는 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0276] **서열번호 2**
- [0277] DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVA WYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGT
KLEIKR
- [0278] **서열번호 8**
- [0279] DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVA WYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGT
KLEIK
- [0280] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 1 또는 서열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 및/또는 서열번호 2 또는 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 면역글로불린 G4(IgG4) 인간화 단클론 항체(mAb)이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 인간 IGHG4*01 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 IgG 중쇄 영역 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 중쇄 불변 영역에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 힌지 영역에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서는, IgG4 힌지 영역에서의 돌연변이가 다른 IgG4 분자와의 반 분자 교환을 방지할 수 있는 것으로 예상된다. 일부 구현예에서, IgG4의 힌지 영역에서의 하나 이상의 돌연변이는 다른 IgG4 분자와의 반 분자 교환을 방지하는, 세린에서 프롤린으로의 안정화 돌연변이를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, IgG4의 힌지 영역에서의 하나 이상의 돌연변이는 S228P 돌연변이를 포함할 수 있다. 예를 들어, J. Biol. Chem. 2015; 290(9):5462-5469 참조.
- [0281] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 3을 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄를 포함한다.
- [0282] **서열번호 3** - 항PD-1 항체 중쇄 폴리펩티드(CDR) 서열
EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTYYQDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYA
MDYWGQQGTTVTVSSA STKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVVDHK
PSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWE NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
- [0283] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 4를 포함하는 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄를 포함한다.
- [0284] **서열번호 4** - 항PD-1 항체 경쇄 폴리펩티드(CDR) 서열
DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVA WYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGT
KLEIKRTVAAPSFIGPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC
- [0285] 서열번호 3 및 4는 인간 IGHG4*01 중쇄 유전자 및 인간 IGKC*01 카파 경쇄 유전자를 골격으로서 활용하는 예시적인 인간화 단클론 항PD-1 항체를 기술한다. IgG4 중쇄의 힌지 영역에는 Ser에서 Pro로의 점 돌연변이가 하나 있다. 이러한 돌연변이는 신호 서열을 포함하는 서열번호 3에서의 잔기 224에 상응하는 정준(canonical) S228 위치에 있다. 이론에 얹매이고자 하는 것은 아니지만, 이러한 점 돌연변이는 항체 중쇄의 힌지를 안정화시키는 역할을 하는 것으로 예상된다.
- [0286] 이러한 예시적인 인간화 단클론 항PD-1 항체의 생체 물리학적 및 생화학적 특성화는 IgG4 분자에 대한 예상 이황화 결합 패턴과 일치한다. 예상 쇄간 이황화 결합(interchain disulfide linkage) 및 쇄내 이황화 결합

(intrachain disulfide linkage)에 포함된 잔기는 아래에 표로 표시되어 있다(표 1 및 표 2).

[0287]

[표 1] 서열번호 3에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 예시적인 항PD-1 항체 제제 중쇄의 이황화 결합에 관여하는 예상 잔기.

Edelman ^a 다음의 시스테인 잔기 ID	항 PD-1 mAb HC 잔기 (서열번호 3에서의 위치)
I	22
II	96
III	130
IV	143
V	199
VI	222
VII	225
VIII	257
IX	317
X	363
XI	421

[0288]

[표 2] 서열번호 4에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 예시적인 항PD-1 항체 제제 경쇄의 이황화 결합에 관여하는 예상 잔기.

Edelman ^a 다음의 시스테인 잔기 ID	항 PD-1 mAb LC 잔기 (서열번호 4에서의 위치)
I	23
II	88
III	134
IV	194
V	214

[0290]

이러한 예시적인 항PD-1 항체는 성숙한 단백질 서열(서열번호 3)에서 각 중쇄의 CH2 도메인의 아스파라긴 잔기 293에서 점유된 N-글리코실화 부위를 나타낸다. 이러한 부위에서의 발현된 N-글리코실화는 포유동물 세포 배양 물에서 발현된 IgG 상에서 일반적으로 관찰되는 올리고당 종의 혼합물이며, 예를 들어, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포에서 배양된 이러한 예시적인 항PD-1 항체의 제제로부터 유래된 글리칸 종의 상대 존재율이 아래에 도시되어 있다(표 3).

[0292]

[표 3] 항PD-1 항체 결합제의 글리칸 분석

종	총 올리고당 중 존재율(%)	글리칸 내역
G0	<0.1%	비푸코실화 아갈락토바이안테너리 복합체형 올리고당
G0F	19.5%	코어 푸코실화 아갈락토바이안테너리 복합체형 올리고당
G1	0.1%	비푸코실화 모노갈락토실화 바이안테너리 복합체형 올리고당
G1F	45.6%	코어 푸코실화 모노갈락토실화 바이안테너리 복합체형 올리고당
G2F	27.4%	코어 푸코실화 갈락토실화 바이안테너리 복합체형 올리고당
M5	0.5%	올리고만노사이드의 N-글리칸, Man ₅ GlcNAc ₂

[0293]

- [0294] 일부 구현예에서, 본 개시는 서열번호 3에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 적어도 하나의 면역글로불린 중쇄 및 서열번호 4에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 적어도 하나의 면역글로불린 경쇄를 포함하는 항PD-1 항체 제제를 제공한다. 일부 구현예에서, 항PD-1 항체 제제는 서열번호 3에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 각각 갖는 2개의 면역글로불린 중쇄를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 구현예에서는, 항PD-1 항체 제제는 서열번호 4에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 각각 갖는 2개의 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항PD-1 항체 제제는 정준 항체 포맷(canonical antibody format)을 갖는다.
- [0295] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 니볼루맙(nivolumab), 펠브롤리주맙(pembrolizumab), 아테졸리주맙(atezolizumab), 더발루맙(durvalumab), 아벨루맙(avelumab), 또는 WO2014/179664에 기술된 항체 중 어느 하나이다.
- [0296] 펠브롤리주맙은 (MK-3475, SCH 9000475(Keytruda)로도 알려진) 항PD-1 단클론 항체("mAb")이다. 펠브롤리주맙은 면역글로불린 G4/카파 이소형 인간화 mAb이다. 펠브롤리주맙의 메커니즘은, 특정 암의 종양 세포를 포함하여, 체내의 다른 세포에 의해 생성된 PD-L1 및 PD-L2 리간드와 PD-1이 상호작용하는 것을 차단하도록 mAb가 림프구의 PD-1 수용체에 결합하는 것으로 이루어진다.
- [0297] 펠브롤리주맙과 유사하게, (BMS-936558(Opdivo)로도 알려진) 니볼루맙은, 수술로 제거될 수 없거나 이필리무맙 및 (필요에 따라) BRAF 억제제로 치료한 후 전이된 흑색종을 치료하도록 2014년에 FDA에 의해 최초로 승인되었다.
- [0298] 일부 구현예에서, PD-1 항체 제제는 국제 특허 출원 공개 WO2014/179664에 개시된 것과 같으며, 동 문헌은 그 전체가 본원에 통합된다.
- [0299] 일부 구현예에서, 제공된 중쇄, 경쇄 및/또는 항체 제제는 하나 이상의 이황화 결합을 포함하는 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 이황화 결합은 IgG4 면역글로불린에 대한 예상 위치에서의 이황화 결합이거나 이를 포함한다.
- [0300] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 하나 이상의 부위에서 글리코실화된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "글리칸(glycan)"은 당단백질의 당 중합체(모이어티) 성분이다. 용어 "글리칸"은 유리 글리칸을 포함하며, 이에는 당단백질로부터 절단되거나 달리 방출된 글리칸이 포함된다. 일부 구현예에서, 본 개시는 본원에 기술된 바와 같은 중쇄, 경쇄 및/또는 항체 제제의 하나 이상의 당형태(glycoform)를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 글리칸은 Fc 영역에 N-연결된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 (Kabat 넘버링) Asn297에서 글리코실화된다.
- [0301] 용어 "당형태(glycoform)"는 당단백질의 특정 형태를 지칭하도록 본원에서 사용된다. 즉, 당단백질이 상이한 글리칸 또는 글리칸의 세트에 연결될 가능성이 있는 특정 폴리펩티드를 포함하는 경우, (폴리펩티드가 특정 글리칸 또는 글리칸 세트에 연결되는) 각각의 상이한 형태의 당단백질을 "당형태"로서 지칭한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 본원에 기술된 바와 같은 중쇄, 경쇄 및/또는 항체 제제 중 하나 이상으로 이루어진 복수의 당형태를 포함한다.
- [0302] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 인간 및 시노몰구스 원숭이의 PD-1에 높은 친화도로 결합한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제의 결합은 표면 플라즈마 공명(SPR)에 의해 그 특징을 분석할 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제가 인간 및/또는 시노몰구스 원숭이의 PD-1 Fc 융합체에 결합하는 것은 SPR 측정치를 통해 입증하거나 확인할 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 빠른 결합 속도, 느린 해리 속도, 및 높은 친화도로 인간 및 시노몰구스 PD-1에 결합한다(**표 4**). 예를 들어, 예시적인 PD-1 결합제의 경우, 인간 및 시노몰구스 원숭이 PD-1에 대한 결합 동역학은 유사하였으며, KD값에 있어서 차이는 2배 미만이었다. 또한, CHO-K1 세포 상에서 발현된 인간 및 시노몰구스 원숭이 PD-1에 대한 예시적 PD-1 결합제의 결합을 유세포 분석법에 의해 평가하였다. 예시적인 PD-1 결합제는 각각 2.0 및 3.4 nM의 EC₅₀으로 세포 표면 인간 및 시노몰구스 원숭이 PD-1에 결합하는 것으로 밝혀졌다.
- [0303] **[표 4]** 표면 플라즈마 공명에 의해 밝혀진 바와 같은 PD-1에 대한 PD-1 결합제(서열번호 1 및 2 포함)의 결합, 및 PD-1 발현 CHO 세포에 대한 결합

	동역학 파라미터(SPR)			PD-1 발현 CHO 세포
종	K_{assoc} (Ms^{-1})	K_{dissoc} (s^{-1})	K_D (nM)	EC_{50} (nM)
인간 PD-1	5.7×10^5	1.7×10^{-4}	0.30	2.0
Cyno PD-1	4.3×10^5	2.3×10^{-4}	0.53	3.4

CHO=차이니즈 햄스터 난소; cyno=시노몰구스 원숭이, EC_{50} =최대 유효 농도의 절반;

K_{assoc} =결합 속도 상수; K_D =해리 상수; K_{dissoc} =해리 속도 상수;

[0304] PD-1=예정 세포 사멸-1; SPR=표면 플라즈마 공명.

[0305] 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 또는 PD-L2 상호작용을 차단함에 있어서 PD-1 결합체의 길항제 활성은, 마우스 IgG1 Fc 융합 단백질(PD-L1 mFc 또는 PD-L2 mFc)로서 발현된 표지된 PD-L1 및 PD-L2의 PD-1 발현 세포에 대한 결합 측정에 사용했던 유세포 계측-기반 분석을 사용해 확인되거나 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 IgG4 이소형 대조군과 비교해 PD-1/PD-L1 및 PD-1/PD-L2 결합을 효율적으로 차단할 수 있다.

[0306] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 PD-1 활성을 효과적으로 중화시킬 수 있다(예를 들어, PD-L1 및 PD-L2에 대한 PD-1의 결합을 억제할 수 있다). 일부 구현예에서, PD-1 결합체의 기능적 길항제 활성은, PD-1 결합체의 첨가시 인터류킨(IL)-2 생산 증가를 입증하는 혼합 립프구 반응(MLR)에서 확인되거나 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, MLR 분석은 반응제로서 1차 인간 CD4+ T 세포를 사용하고 자극제로서 인간 수지상 세포를 사용하여 수행될 수 있다.

발현 및 제형

[0308] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는 벡터로부터 발현된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 5를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드를 포함한다.

서열번호 5 -

GAG GTG CAG CTG TTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGG GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACT TTC AGT AGC TAT GAC ATG TCT TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTC TCA ACC ATT AGT GGT GGT AGT TAC ACC TAC TAT CAA GAC AGT GTG AAG GGG CGG TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCC GTA TAT TAC TGT GCG TCC CCT TAC TAT GCT ATG GAC TAC TGG GGG CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA GCA TCC ACC AAG GGC CCA TCG GTC TTC CCG CTA GCA CCC TGC TCC AGG AGC ACC TCC GAG AGC ACA GCC GCC CTG GGC TGC CTG GTC AAG GAC TAC TTC CCC GAA CCA GTG ACG GTG TCG TGG AAC TCA GGC GCC CTG ACC AGC GGC GTG CAC ACC TTC CCG GCT GTC CTA CAG TCC TCA GGA CTC TCC AGC AGC GTG ACC GTG CCC TCC AGC AGC TTG GGC ACG AAG ACC TAC ACC TGC AAC GTC CTC TAC TCC ACC CCT GAG GTC ACG TGC GTG GTG GAC AGC CAG GAA GAC CCC GAG GTC CAG TTC AAC TGG TAC GTG GAT GGC GTG GAG GTG CAT AAT GCC AAG ACA AAG CCG CGG GAG GAC TAC AAC AGC ACG TAC CGT GTG GTC AGC GTC CTC ACC GTC CTG CAC CAG GAC TGG CTG AAC GGC AAG GAG TAC AAG TGC AAC GAC GTC TCC AAC AAA GGC CTC CCG TCC TCC ATC GAG AAA ACC ATC TCC AAA GCC AAA GGG CAG CCC CGA GAG CCA CAG GTG TAC ACC CTG CCC CCA TCC CAG GAG GAG ATG ACC AAC CAG GTC AGC CTG ACC TGC CTG GTC AAA GGC TTC TAC CCC AGC GAC ATC GCC GTG GAG TGG GAG AGC AAT GGG CAG CCG GAG AAC AAC TAC AAG ACC ACG CCT CCC GTG CTG GAC TCC GAC GGC TCC TTC TCC CTC TAC AGC AGG CTA ACC GTG GAC AAG AGC AGG TGG CAG GAG GGG AAT GTC TTC TCA TGC TCC GTG ATG CAT GAG GCT CTG CAC AAC CAC TAC ACA CAG AGC CTC TCC CTG TCT CTG GGT AAA

[0311] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 서열번호 6을 포함하는 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 포함한다.

서열번호 6 -

- [0313] GAC ATC CAG TTG ACC CAG TCT CCA TCC TTC CTG TCT GCA TAT GTA GGA GAC AGA GTC ACC ATC ACT TGC AAG GCC AGT CAG GAT GTG GGT ACT GCT GTA GCC TGG TAT CAG CAA AAA CCA GGG AAA GCC CCT AAG CTC CTG ATC TAT TGG GCA TCC ACC CTG CAC ACT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG ACA GAA TTC ACT CTC ACA ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT TAT TAC TGT CAG CAT TAT AGC AGC TAT CCG TGG ACN TTT GGC CAG GGG ACC AAG CTG GAG ATC AAA CGG ACT GTG GCT GCA CCA TCT GTC TTC ATC TTC CCG CCA TCT GAT GAG CAA TTG AAA TCT GGA ACT GCC TCT GTT GTG TGC CTG AAT AAC TTC TAT CCC AGA GAG GCC AAA GTA CAG TGG AAG GTG GAT AAC GCC CTC CAA TCG GGT AAC TCC CAG GAG AGT GTC ACA GAG CAG AGC AAG GAC AGC ACC TAC AGC CTC AGC AGC ACC CTG ACG AGC AAA GCA GAC TAC GAG AAA CAC AAA GTC TAC GCC TGC GAA GTC ACC CAT CAG GGC CTC AGC TCG CCC GTC ACA AAG AGC TTC AAC AGG GGA GAG TGT
- [0314] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 PD-1 결합 면역글로불린 중쇄 가변 도메인 폴리펩티드 및/또는 PD-1 결합 면역글로불린 경쇄 가변 도메인 폴리펩티드를 암호화하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는 벡터로부터 발현된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 PD-1 결합 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및/또는 PD-1 결합 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 암호화하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는 벡터로부터 발현된다. 벡터는, 예를 들어, 플라스미드, 에피솜, 코스미드, 바이러스 벡터(예를 들어, 레트로바이러스 또는 아데노바이러스), 또는 과지일 수 있다. 적절한 벡터 및 벡터의 제조 방법은 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, Sambrook 외, Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 3판, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001), 및 Ausubel 외, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994) 참조).
- [0315] 일부 구현예에서, PD-1 결합체의 발현을 위한 벡터(들)는 숙주 세포에서 코딩 서열의 발현을 가능하게 하는 발현 조절 서열, 예컨대, 프로모터, 인핸서, 폴리아데닐화 신호, 전사 종결자, 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 등을 추가로 포함한다. 예시적인 발현 조절 서열은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, Vol. 185, Academic Press, 캘리포니아주 샌디에고 (1990)에 기술되어 있다.
- [0316] 본 개시의 PD-1 결합체를 암호화하는 핵산(들)을 포함하는 벡터(들)는 이렇게 암호화된 폴리펩티드를 발현할 수 있는, 임의의 적절한 진핵 세포 또는 원핵 세포를 포함하는 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 숙주 세포의 일부 바람직한 특성에는 성장의 용이성 및 신뢰성, 적당히 빠른 성장 속도, 잘 특성화된 발현 시스템 및/또는 형질변환 또는 형질감염의 용이성/효율성을 포함한다.
- [0317] 일부 구현예에서는 포유동물 세포가 사용된다. 다수의 적절한 포유동물 숙주 세포가 당업계에 공지되어 있으며, 아메리칸 타입 컬쳐 컬렉션(American Type Culture Collection; ATCC, 베지니아주 매너서스)으로부터 많은 것을 입수할 수 있다. 적절한 포유류 세포의 예는, 차이니즈 햄스터 난소 세포(CHO)(ATCC 번호 CCL61), CHO DHFR-세포(Urlaub 외, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4216-4220(1980) 참조), 인간 배아 신장(HEK) 293 또는 293T 세포(ATCC 번호 CRL1573), 및 3T3 세포(ATCC 번호 CCL92)를 포함하되, 이들로 한정되지 않는다. 다른 적절한 포유류 세포주는 원숭이 COS-1(ATCC 번호 CRL1650) 및 COS-7 세포주(ATCC 번호 CRL1651)뿐만 아니라, CV-1 세포주(ATCC 번호 CCL70)이다.
- [0318] 추가의 예시적인 포유류 숙주 세포는, 형질전환된 세포주를 포함하는, 영장류 세포주 및 설치류 세포주를 포함한다. 정상 이배체 세포, 1차 조직의 시험관 배양물로부터 유래된 세포 계통뿐만 아니라 일차 외식편(primary explants)도 적합하다. 다른 적절한 포유동물 세포주는, 마우스 신경아종 N2A 세포, HeLa, 마우스 L-929 세포, 및 BHK 또는 HaK 햄스터 세포주를 포함하되, 이들로 한정되지 않으며, 이들 모두는 ATCC로부터 입수할 수 있다. 적절한 포유동물 숙주 세포의 선별 방법 및 세포의 형질변환, 배양, 증폭, 스크리닝 및 정제 방법이 당업계에 공지되어 있다.
- [0319] 일부 구현예에서, 포유동물 세포는 인간 세포이다. 예를 들어, 포유동물 세포는 B 림프구 기원 전(pre-B lymphocyte origin) 세포주와 같은, 인간 림프구 세포주 또는 림프구 유래 세포주일 수 있다. 인간 림프구 세포주의 예는 RAMOS (CRL-1596), Daudi (CCL-213), EB-3 (CCL-85), DT40 (CRL-2111), 18-81 (Jack 등의, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 1581-1585 (1988) 참조), Raji 세포 (CCL-86), 및 이들의 유도체를 포함하되 이들로 한정되지 않는다.
- [0320] 일부 구현예에서, PD-1 결합체는 약제학적 조성물로서 제형되며, 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형된 단클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분(들) 중 하나 또는 이의 조합을 함유한다. 항PD-1 항체 제제는 단독으로 제형되거나 (예를 들어, 보조제로서) 다른 약물과 조합하여 제형될 수 있다. 예를 들어, PD-1 결합체는 본원에

개시된 질환(예: 암)의 치료 또는 예방을 위해 다른 제제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0321] 일반적으로, 치료 조성물은 제조 및 보관의 조건 하에서 반드시 멸균되어야 하고 안정적이어야 한다. 조성물은 용액, 마이크로에멀젼(microemulsion), 리포솜, 또는 고농도 약물에 적합한 다른 주문형 구조로 제형될 수 있다. 담체는 용매이거나, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적절한 혼합물을 함유하는 분산매(dispersion medium)일 수 있다. 유동도(fluidity)는, 예를 들어, 레시틴(lecithin)과 같은 코팅을 사용함으로써, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지함으로써, 및 계면활성제를 사용함으로써 적당하게 유지될 수 있다. 많은 경우에, 등장제(isotonic agents), 예를 들어, 당류, 만니톨과 같은 다가알코올, 소르비톨, 또는 염화나트륨을 조성물에 포함시키는 것이 유용할 수 있다. 스테아린산염 및 젤라틴과 같이 흡수를 지연시키는 제제를 조성물에 포함시킴으로써 주사식 조성물의 흡수가 연장될 수 있다.

[0322] 멸균 주사액은 활성 화합물의 필요량을, 필요에 따라 위에 열거된 성분 중 하나 또는 이들의 조합과 함께 적절한 용매에 혼입한 뒤, 멸균 여과시킴으로써 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액(dispersions)은 활성 화합물을 염기 분산매 및 위에 열거된 것들 중 필요한 기타 성분을 포함하는 멸균 비히클에 혼입하여 제조된다. 멸균 분말은 멸균 주사액의 제조를 통해 쉽게 제조되는데, 이러한 제조 방법은 활성 성분을 진공 건조 및 동결 건조(냉동 건조)하여 이의 분말을 수득하고, 원하는 성분의 사전 멸균 여과 용액으로부터 원하는 성분을 추가하는 것을 포함할 수 있다.

[0323] 일부 구현예에서, 치료 조성물은 멸균액(sterile liquid)으로서 제형된다. 일부 구현예에서, 조성물은 가시적인 입자가 없다. 일부 구현예에서, 조성물은 완충액(예: 구연산염 완충액)으로 제형된다. 일부 구현예에서, 조성물은 PD-1 결합제 및 다음 주 2가지 이상을 포함한다: 구연산염, 아르기닌, 염화나트륨 및 폴리소르베이트 80.

[0324] 일부 구현예에서, 본 개시의 치료 조성물(예: PD-1 결합제)은 투명한 유리 바이알 내에 무균 충전(aseptically filled)된다. 일부 구현예에서, 불소중합체(fluoropolymer)가 적층된 클로로부틸 탄성중합체(chlorobutyl elastomer) 마개로 이러한 유리 바이알에 뚜껑을 씌우고, 알루미늄 오버시일(overseal)로 밀봉한다.

[0325] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 2~8°C에서 보관된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 약물 제품은 보존제가 없다.

일반적인 프로토콜

[0327] 본원에서 기술된 바와 같이, 제공된 방법은 임상적 이익을 달성하는 처방에 따라 PD-1 결합제를 환자, 대상체, 또는 대상체의 개체군에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0328] 제공된 방법은 다양한 이익(예를 들어, 임상적 이익)을 제공할 수 있다. 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 임상적 이익을 달성한다. 구현예에서, 임상적 이익은 안정 병변(SD)이다. 구현예에서, 임상적 이익은 부분 반응(PR)이다. 구현예에서, 임상적 이익은 완전 반응(CR)이다.

[0329] 구현예에서, 병용 요법을 통해 환자에게 투여된 각각의 요법에 대한 임상적 이익이 달성된다. 예를 들어, 병용 요법은 PD-1 억제제(예: 본원에 기술된 임의의 항PD-1 항체)로 얻어진 임상적 이익을 개선할 수 있다.

[0330] 구현예에서, 환자 또는 대상체는 동물이다. 구현예에서, 환자 또는 대상체는 인간이다.

[0331] 일부 구현예에서, 처방은 PD-1 결합제의 적어도 하나의 비경구 투여량을 포함한다. 일부 구현예에서, 처방은 복수의 비경구 투여량을 포함한다.

[0332] 일부 구현예에서, PD-1 결합제의 비경구 투여량은 약 5 내지 약 5000 mg의 범위 이내(예를 들어, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 약 1500 mg, 약 2000 mg, 약 3000 mg, 약 4000 mg, 약 5000 mg, 또는 전술한 값들 중 임의의 2개의 값에 의해 정의된 범위)이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제의 비경구 투여량은 500 mg 또는 1000 mg이다.

[0333] 일부 구현예에서, 투여량은 체중에 대한 상대량이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제의 비경구 투여량은 동물 또는 인간의 체중 1 kg당 약 0.01 mg 내지 100 mg이지만; 이러한 예시적 범위에 못미치거나 이를 초과하는 투여량도 본 발명의 범주에 포함된다. 매일 비경구 투여량은 총 체중 1 kg당 약 0.01 mg 내지 약 50 mg(예: 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 또는 상기 값들 중 임의의 2개에 의해 정의된 범위)일 수 있다.

- [0334] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)를 전달하는 조성물은 약 1, 3 또는 10 mg/kg의 투여량으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 1, 3 또는 10 mg/kg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 2주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 1, 3 또는 10 mg/kg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 3주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 1, 3 또는 10 mg/kg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 4주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 1 mg/kg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 3주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 3 mg/kg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 3주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 10 mg/kg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 3주마다 투여된다.
- [0335] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)를 전달하는 조성물은 약 400 mg의 투여량으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 400 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 2주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 400 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 3주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 400 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 4주마다 투여된다.
- [0336] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)를 전달하는 조성물은 약 500 mg의 투여량으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 500 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 2주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 500 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 3주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 500 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 4주마다 투여된다.
- [0337] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)를 전달하는 조성물은 약 800 mg의 투여량으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 800 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 3주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 800 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 4주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 800 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 6주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 800 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 8주마다 투여된다.
- [0338] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)를 전달하는 조성물은 약 1,000 mg의 투여량으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 1,000 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 3주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 1,000 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 4주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 1,000 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 5주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 1,000 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 6주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 1,000 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 7주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 1,000 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 8주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 1,000 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 9주마다 투여된다.
- [0339] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 500 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 3주마다 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 약 1000 mg의 투여량을 전달하는 처방에 따라 6주마다 투여된다.
- [0340] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 첫 2~6 투여 사이클(예를 들어, 첫 3, 4, 또는 5 투여 사이클) 동안 PD-1 결합제의 제1 투여량을 전달하고, 그런 다음 PD-1 결합제의 제2 투여량을 전달하는 처방에 따라 (예를 들어, 질환 진행 또는 부작용으로 인해, 또는 내과의사의 지시에 의해) 치료가 중단될 때까지 투여된다. 일부 구현예에서, 제1 세트의 2~6 투여 사이클(예를 들어, 첫 3, 4, 또는 5 투여 사이클)의 지속 기간은 후속 투여 사이클의 지속 기간과 상이하다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 첫 3 투여 사이클 동안 3주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제1 투여량을 전달하고, 그런 다음 잔여 투여 사이클 동안 6주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제2 투여량을 (예를 들어, 잔여 투여 사이클 동안 6주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제2 투여량을) 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 첫 4 투여 사이클 동안 3주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제1 투여량을 전달하고, 그런 다음 잔여 투여 사이클 동안 6주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제2 투여량을 (예를 들어, 잔여 투여 사이클 동안 6주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제2 투여량을) 전달하는 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 첫 5 투여 사이클 동안 3주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제1 투여량을 전달하고, 그런 다음 잔여 투여 사이클 동안 또는 6주마다 1회씩 PD-1 결

합체의 제2 투여량을 (예를 들어, 잔여 투여 사이클 동안 6주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제2 투여량을) 전달하는 쳐방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 첫 2~6 투여 사이클 (예를 들어, 첫 3, 4, 또는 5 투여 사이클) 동안 3주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제1 투여량을 전달하고, 그런 다음 6주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제2 투여량을 전달하는 쳐방에 따라 투여되거나, (예를 들어, 질환 진행 또는 부작용으로 인해, 또는 내과의사의 지시에 의해) 치료가 중단될 때까지 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 첫 3, 4, 또는 5 투여 사이클 (예를 들어, 첫 4 투여 사이클) 동안 3주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제1 투여량을 전달하고, 그런 다음 6주 이상마다 1회씩 PD-1 결합제의 제2 투여량을 전달하는 쳐방에 따라 투여되거나, (예를 들어, 질환 진행 또는 부작용으로 인해, 또는 내과의사의 지시에 의해) 치료가 중단될 때까지 투여된다. 구현예에서, 상기 방법은 치료가 중단될 때까지 6주마다 1회씩 PD-1 결합제의 제2 투여량을 전달하는 것을 포함한다.

[0341] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)의 제1 및/또는 제2 투여량은 약 100 mg 내지 약 2,000 mg(예를 들어, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 약 1500 mg, 약 1600 mg, 약 1700 mg, 약 1800 mg, 약 1900 mg, 또는 약 2000 mg)이다. 일부 구현예에서, 제1 투여량과 제2 투여량은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 투여량과 제2 투여량은 상이하다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)의 제1 투여량은 약 500 mg이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)의 제1 투여량은 약 1000 mg이다.

[0342] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 3주마다 약 500 mg의 투여량을 4회 투여하고, 이어서 약 500 mg의 투여량을 4번째 투여한 후에 6주마다 약 1,000 mg의 투여량을 적어도 한 번 투여하는 것을 포함하는 쳐방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 약 1000 mg의 투여량이 처음 투여된 후에, 임상적 이익이 더 이상 달성되지 않을 때까지 6주마다 약 1,000 mg의 추가 투여량이 투여된다. 일부 특정 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4사이클 동안 Q3W로 500 mg을 투여하고, 이어서 Q6W로 1000 mg을 투여하는 것을 포함하는 쳐방에 따라 투여된다.

[0343] 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 3주마다 약 400 mg의 투여량을 4회 투여하고, 이어서 약 400 mg의 투여량을 4번째 투여한 후에 6주마다 약 800 mg의 투여량을 적어도 한 번 투여하는 것을 포함하는 쳐방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 약 800 mg의 투여량이 처음 투여된 후에, 임상적 이익이 더 이상 달성되지 않을 때까지 6주마다 약 800 mg의 추가 투여량이 투여된다. 일부 특정 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는 4사이클 동안 Q3W로 400 mg을 투여하고, 이어서 Q6W로 800 mg을 투여하는 것을 포함하는 쳐방에 따라 투여된다.

[0344] 치료적 또는 예방적 효능은 치료된 환자의 주기적인 평가에 의해 모니터링될 수 있다. 병태에 따라 수 일 이상에 걸쳐 반복 투여하는 경우, 질환 증상이 원하는 정도로 억제될 때까지 치료가 반복될 수 있다. 그러나, 다른 투여 방식들이 유용할 수 있고, 이들은 본 발명의 범위에 포함된다.

[0345] 원하는 투여량은 조성물의 단일 볼루스 투여, 조성물의 다중 볼루스 투여, 또는 조성물의 연속 주입 투여에 의해 전달될 수 있다.

[0346] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 선행 요법에 대해 반응을 나타낸 적이 있는 환자 또는 대상체의 개체군에게 투여된다. 일부 구현예에서, 환자 또는 대상체의 개체군은 선행 암치료에 대해 반응을 나타낸 적이 있다.

[0347] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 선행 요법에 대해 반응을 나타낸 적이 없는 환자 또는 대상체의 개체군에게 투여된다. 일부 구현예에서, 환자 또는 대상체의 개체군은 선행 암치료를 받은 적이 없거나 이에 대한 반응을 나타낸 적이 없다.

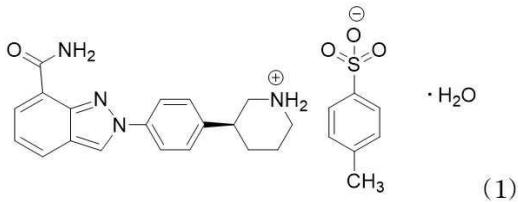
[0348] 구현예에서, 대상체는 PD-1을 억제하는 제제를 사용하는 치료에 대해 내성이 있다. 구현예에서, 대상체는 PD-1을 억제하는 제제를 사용하는 치료에 대해 불응성이다. 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 PD-1을 억제하는 제제를 사용하는 치료에 대해 대상체를 민감화시킨다.

[0349] 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 항PD-1 요법은 하나 이상의 추가 요법(예: 본원에 기술된 바와 같은 요법)과 조합하여 투여된다. 즉, 대상체는 항PD-1 요법으로 치료를 받고, 하나 이상의 추가 요법이 대상체에게 투여됨으로써, 대상체는 각각의 치료를 받게 된다.

[0350] 구현예에서, 추가 요법은 수술이다. 구현예에서, 추가 요법은 방사선요법이다. 구현예에서, 추가 요법은 화학요법이다. 구현예에서, 추가 요법은 면역요법이다.

- [0351] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는, 예를 들어, 또 다른 항체 제제(예: 램프구 활성화 유전자 3(LAG-3) 또는 T-세포 면역글로불린 도메인 및 뮤신 도메인 3 단백질(TIM-3)에 결합하는 항체 제제) 및/또는 화학요법제(예: 니라파립)와 같은 추가 치료제와 동시에 투여되거나 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 추가 치료제가 투여되기 전에, 투여되는 동안, 또는 투여된 후에 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는 화학요법제(예: 니라파립)가 투여되기 전에, 투여되는 동안, 또는 투여된 후에 투여된다.
- [0352] 항PD-1 항체 제제는 단독으로 투여되거나, (예를 들어, 보강제로서) 다른 약물과 조합하여 투여될 수 있다. 예를 들어, PD-1 결합제는 본원에 개시된 질환(예: 암)의 치료 또는 예방을 위해 다른 제제와 조합하여 투여될 수 있다. 이와 관련하여, PD-1 결합제는, 예를 들어, 당업계에 공지된 임의의 화학요법제, 이온화 방사선, 소분자 항암제, 암 백신, 생물학적 치료제(예를 들어, 다른 단클론 항체, 암-사멸 바이러스, 유전자 치료제, 및 양자 T 세포 전달), 및/또는 수술을 포함하는 적어도 하나의 다른 항암제와 병용으로 사용될 수 있다.
- [0353] PD-1 결합제를 추가 치료제와 동시에 투여하거나 순차적으로 투여하는 것은 본원에서 "병용 요법(combination therapy)"으로서 지칭된다. 병용 요법에서, PD-1 결합제는, 추가 치료제를 필요로 하는 대상에게 추가 치료제를 투여하기 전에(예: 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 또는 12 주 전에), 추가 치료제의 투여와 동시에, 또는 추가 치료제를 투여한 후에(예: 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 또는 12 주 후에) 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제와 추가 치료제는 1 분 간격을 두고, 10 분 간격을 두고, 30 분 간격을 두고, 1 시간 미만의 간격을 두고, 1 시간 내지 2 시간 간격을 두고, 2 시간 내지 3 시간 간격을 두고, 3 시간 내지 4 시간 간격을 두고, 4 시간 내지 5 시간 간격을 두고, 5 시간 내지 6 시간 간격을 두고, 6 시간 내지 7 시간 간격을 두고, 7 시간 내지 8 시간 간격을 두고, 8 시간 내지 9 시간 간격을 두고, 9 시간 내지 10 시간 간격을 두고, 10 시간 내지 11 시간 간격을 두고, 11 시간 내지 12 시간 간격을 두고, 24 시간 이하의 간격을 두고, 또는 48 시간 이하의 간격을 두고 투여된다.
- [0354] PARP 억제제
- [0355] 구현예에서, 추가 요법은 폴리(ADP-리보스)폴리메라제(PARP) 억제제이다.
- [0356] 구현예에서, PARP 억제제는 PARP-1 및/또는 PARP-2를 억제한다. 일부 구현예에서, 상기 제제는 소분자, 혼산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 또는 독소(toxin)이다. 관련 구현예에서, 상기 제제는 ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, 플루조파립(fluzoparib, SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, 단클론 항체 B3-LysPE40 접합체, MP 124, 니라파립(niraparib) (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, 올라파립(olaparib) (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, 루카파립(rucaparib) (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, 심미파립(simmiparib), 텔라조파립(talazoparib) (BMN-673), 벨리파립(veliparib) (ABT-888), WW 46, 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-다이하이드로-5H-티오피라노[4,3-d]페리미딘-4-올, 및 이들의 염 또는 유도체이다. 일부 관련 구현예에서, 상기 제제는 니라파립, 올라파립, 루카파립, 벨리파립, 또는 이들의 염 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 상기 제제는 니라파립 또는 이의 염 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 상기 제제는 올라파립 또는 이의 염 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 상기 제제는 루카파립 또는 이의 염 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 상기 제제는 탈라조파립 또는 이의 염 또는 유도체이다. 특정 구현예에서, 상기 제제는 벨리파립 또는 이의 염 또는 유도체이다.
- [0357] (3S)-3-[4-{7-(아미노카보닐)-2H-인다졸-2-일}페닐]페리미딘인 니라파립은 효능이 뛰어난 경구 투여용의 폴리(아데노신 이인산염 [ADP]-리보스) 중합효소 (PARP)-1 및 -2 억제제이다. 각각의 전체 내용이 본원에 참조로서 통합된 WO 2008/084261(2008년 7월 17일 공개), WO 2009/087381(2009년 7월 16일 공개), 및 PCT/US17/40039(2017년 6월 29일 출원)를 참조한다. 니라파립은 WO 2008/084261의 반응식 1에 따라 제조될 수 있다.
- [0358] 일부 구현예에서, 니라파립은 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 제조될 수 있다. 당업자는 이러한 염 형태가 용매화되거나 수화된 다형성 형태로서 존재할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 일부 구현예에서, 니라파립은 수화물의 형태로 제조된다.
- [0359] 특정 구현예에서, 니라파립은 토실레이트 염(tosylate salt)의 형태로 제조된다. 일부 구현예에서, 니라파립은 토실레이트 일수화물의 형태로 제조된다. 니라파립의 토실레이트 일수화물염의 분자 구조는 아래에 도시되어 있

다:



[0360]

[0361]

니라파립은 효능이 뛰어나고 선택적인 PARP-1 및 PARP-2 억제제로서 대조군의 50%에서의 억제 농도(IC_{50})는 각각 3.8 및 2.1 nM이며, 다른 PARP군 구성원에 비해 적어도 100 배의 선택성을 갖는다. 니라파립은 다양한 세포주에서 과산화 수소의 첨가에 의해 야기된 DNA 손상의 결과로서 자극된 PARP 활성을 IC_{50} 으로 및 (각각 약 4 및 50 nM인) 대조군의 90%에서의 억제 농도(IC_{90})로 억제한다.

[0362]

구현예에서, 니라파립은 약 100 mg의 니라파립 유리 염기와 동등한 투여량으로 투여된다(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 니라파립의 염, 예컨대 니라파립 토실레이트 일수화물이 약 100 mg의 니라파립 유리 염기와 동등한 투여량으로 투여됨). 구현예에서, 니라파립은 약 200 mg의 니라파립 유리 염기와 동등한 투여량으로 투여된다(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 니라파립의 염, 예컨대, 니라파립 토실레이트 일수화물이 약 200 mg의 니라파립 유리 염기와 동등한 투여량으로 투여됨). 구현예에서, 니라파립은 약 300 mg의 니라파립 유리 염기와 동등한 투여량으로 투여된다(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 니라파립의 염, 예컨대, 니라파립 토실레이트 일수화물이 약 300 mg의 니라파립 유리 염기와 동등한 투여량으로 투여됨).

[0363]

관문 억제제

[0364]

구현예에서, 추가 요법은 면역요법이다. 구현예에서, 면역요법은 하나 이상의 추가 면역관문 억제제를 투여하는 것(예를 들어, 1, 2, 3, 4가지 또는 그 이상의 면역관문 억제제를 투여하는 것)을 포함한다.

[0365]

억제를 위한 예시적인 면역관문 표적은 다음을 포함한다: PD-1 (예를 들어, 항PD-1, 항PD-L1, 또는 항PD-L2 요법을 통해 억제됨), CTLA-4, TIM-3, TIGIT, LAG(예: LAG-3), CEACAM(예: CEACAM-1, -3 및/또는 -5), VISTA, BTLA, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 클래스 I, MHC 클래스 II, GALS, 아데노신(adenosine), TGFR (예: TGFR 베타), B7-H1, B7-H4 (VTCN1), OX-40, CD137, CD40, IDO, 및 CSF-1R. 따라서, 이들 분자 중 어느 하나를 억제하는 제제가 본원에 기술된 항PD-1 요법과 병용으로 사용될 수 있다.

[0366]

구현예에서, 관문 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 독소(toxin), 또는 결합제이다. 구현예에서, 관문 억제제는 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편이다.

[0367]

구현예에서, 면역관문 억제제는 TIM-3, CTLA-4, LAG-3, TIGIT, IDO, 또는 CSF1R을 억제하는 제제이다.

[0368]

구현예에서, 면역관문 억제제는 TIM-3 억제제이다. 구현예에서, TIM-3 억제제는 TIM-3 결합제(예: 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편)이다. 구현예에서, TIM-3 억제제는 WO 2016/161270에 기술된 TIM-3 억제제이며, 상기 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 구현예에서, TIM-3 억제제는 TSR-022이다. 예를 들어, TIM-3 억제제(예: TSR-022)는 약 1, 3 또는 10 mg/kg의 투여량(예를 들어, 약 1 mg/kg; 약 3 mg/kg; 또는 약 10 mg/kg), 또는 약 100 내지 1500 mg의 균일 투여량(예를 들어, 균일 투여량 약 100 mg; 균일 투여량 약 200 mg; 균일 투여량 약 300 mg; 균일 투여량 약 400 mg; 균일 투여량 약 500 mg; 균일 투여량 약 600 mg; 균일 투여량 약 700 mg; 균일 투여량 약 800 mg; 균일 투여량 약 900 mg; 균일 투여량 약 1000 mg; 균일 투여량 약 1100 mg; 균일 투여량 약 1200 mg; 균일 투여량 약 1300 mg; 균일 투여량 약 1400 mg; 또는 균일 투여량 약 1500 mg)으로 투여될 수 있다.

[0369]

구현예에서, 면역 관문 억제제는 CTLA-4 억제제(예: 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편)이다. 구현예에서, CTLA-4 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 또는 독소(toxin)이다. 구현예에서, CTLA-4 억제제는 소분자이다. 구현예에서, CTLA-4 억제제는 CTLA-4 결합제이다. 구현예에서, CTLA-4 억제제는 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편이다. 구현예에서, CTLA-4 억제제는 이필리무맙(ipilimumab)(Yervoy), AGEN1884, 또는 트레멜리무맙(tremelimumab)이다.

[0370]

구현예에서, 면역 관문 억제제는 LAG-3 억제제(예: 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편)이다. 구현

예에서, LAG-3 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 또는 독소이다. 구현예에서, LAG-3 억제제는 소분자이다. 구현예에서, LAG-3 억제제는 LAG-3 결합제이다. 구현예에서, LAG-3 억제제는 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편이다. 구현예에서, LAG-3 억제제는 WO 2016/126858, WO 2017/019894, 또는 WO 2015/138920(이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨)에 기술된 IMP321, BMS-986016, GSK2831781, Novartis LAG525, 또는 LAG-3 억제제이다.

[0371] 구현예에서, 면역 관문 억제제는 TIGIT 억제제(예: 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편)이다. 구현예에서, TIGIT 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 또는 독소이다. 구현예에서, TIGIT 억제제는 소분자이다. 구현예에서, TIGIT 억제제는 TIGIT 결합제이다. 구현예에서, TIGIT 억제제는 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편이다. 구현예에서, TIGIT 억제제는 MTIG7192A, BMS-986207, 또는 OMP-31M32이다.

[0372] 구현예에서, 면역관문 억제제는 IDO 억제제이다. 구현예에서, IDO 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 또는 독소이다. 구현예에서, IDO 억제제는 소분자이다. 구현예에서, IDO 억제제는 IDO 결합제이다. 구현예에서, IDO 억제제는 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편이다.

[0373] 구현예에서, 면역관문 억제제는 CSF1R 억제제이다. 구현예에서, CSF1R 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드(예: 항체), 탄수화물, 지질, 금속, 또는 독소이다. 구현예에서, CSF1R 억제제는 소분자이다. 구현예에서, CSF1R 억제제는 CSF1R 결합제이다. 구현예에서, CSF1R 억제제는 항체, 항체 접합체, 또는 이들의 항원 결합 단편이다.

[0374] 구현예에서, 관문 억제제(예: TSR-022와 같은 TIM-3 억제제)는 약 1, 3 또는 10 mg/kg의 투여량(예를 들어, 약 1 mg/kg; 약 3 mg/kg; 또는 약 10 mg/kg), 또는 약 100 내지 1500 mg의 균일 투여량(예를 들어, 균일 투여량 약 100 mg; 균일 투여량 약 200 mg; 균일 투여량 약 300 mg; 균일 투여량 약 400 mg; 균일 투여량 약 500 mg; 균일 투여량 약 600 mg; 균일 투여량 약 700 mg; 균일 투여량 약 800 mg; 균일 투여량 약 900 mg; 균일 투여량 약 1000 mg; 균일 투여량 약 1100 mg; 균일 투여량 약 1200 mg; 균일 투여량 약 1300 mg; 균일 투여량 약 1400 mg; 또는 균일 투여량 약 1500 mg)으로 투여될 수 있다.

[0375] 구현예에서, 항PD-1 제제는 적어도 하나의 추가 면역관문 억제제 또는 적어도 2개 또는 적어도 3개의 관문 억제제와 병용으로 투여된다. 구현예에서, PARP 억제제가 추가로 투여된다.

[0376] 구현예에서, 항PD-1 제제는 TIM-3 억제제, 및 LAG-3 억제제와 병용으로 투여된다. 구현예에서, 항PD-1 제제는 TIM-3 억제제, LAG-3 억제제, 및 CTLA-4 억제제와 병용으로 투여된다.

[0377] 구현예에서, 항PD-1 제제는 LAG-3 억제제 및 PARP 억제제(예: 니라파립)와 병용으로 투여된다. 구현예에서, 항PD-1 제제는 TIM-3 억제제, LAG-3 억제제 및 PARP 억제제(예: 니라파립)와 병용으로 투여된다.

[0378] 임신 가능성이 있는 여성 환자의 경우, 항PD-1 결합제의 제1 투여량 투여일을 기점으로 이전 72시간 이내의 혈청 임신 검사에서 음성인 것이 바람직하다. 또한, 임신 가능성이 있는 여성 환자와 남성 환자는 2가지 적절한 피임 방법을 사용하는 것에 대해 그들의 배우자와 동의하는 것이 바람직하다. 일부 구현예에서, 환자는 스크리닝 방문 시점에서 시작하여 연구 치료(study therapy)의 마지막 투여량이 투여된 후 150일까지의 기간 동안 2가지 피임 방법을 사용하는 것에 동의한다.

종양 반응의 측정

[0380] 일부 구현예에서, 임상적 이익은 완전 반응(complete response, "CR"), 부분 반응(partial response, "PR") 및 /또는 안정 병변(stable disease, "SD")이다. 일부 구현예에서, 임상적 이익은 적어도 SD에 상응한다. 일부 구현예에서, 임상적 이익은 적어도 PR에 상응한다. 일부 구현예에서, 임상적 이익은 적어도 CR에 상응한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%가 임상적 이익을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 5%가 임상적 이익을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 5%가 SD를 달성한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 5%가 적어도 PR을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 5%가 CR을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 20%가 임상적 이익을 달성한다. 일부 구현예에서, 환자의 적어도 20%가 SD를 달성한다.

[0381] 일부 구현예에서, 임상적 이익(예: SD, PR 및/또는 CR)은 고상 종양의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)에 따라 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 이익(예: SD, PR 및/또는 CR)은 RECIST 지침에 따라 결정된다.

[0382] 일부 구현예에서, 종양 반응은, 예를 들어, RECIST v 1.1 가이드라인에 의해 측정될 수 있다. 상기 가이드라인

은 E.A. Eisenhauer 등의 "New response evaluation criteria in solid tumors: 개정된 RECIST 가이드라인 (버전 1.1.)," *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009)에 의해 제공되며, 이의 전체는 본원에 참조로서 통합된다. 일부 구현예에서, RECIST 지침은 질환 상태와 관련된 모든 프로토콜 지침에 대한 기초의 역할을 할 수 있다. 일부 구현예에서, RECIST 지침은 치료에 대한 종양 반응 및/또는 질환 진행일을 평가하는 데 사용된다.

[0383] RECIST 지침에는, 먼저, 베이스라인에서의 전체 종양 부담(tumor burden)을 추정하는 것이 요구되는데, 이는 후속 측정에 대한 비교자로서 사용된다. 종양은 당업계에 알려진 임의의 이미징 시스템을 사용하여, 예를 들어 CT 스캔이나 X-선에 의해 측정될 수 있다. 측정 가능한 질환은 적어도 하나의 측정 가능한 병변의 존재에 의해 정의된다. 1차 유효성 평가 변수가 종양 진행(진행까지의 기간 또는 정해진 날짜에서 진행의 비율)인 연구에 있어서, 프로토콜에는 측정 가능한 질환을 가진 환자들로 대상이 제한되는지, 또는 측정 불가능한 질환만을 갖는 환자도 적격한지가 반드시 명시되어야 한다.

[0384] 베이스라인에서 둘 이상의 측정 가능한 병변이 존재하는 경우, 포함된 모든 기관을 대표하는 최대 총 5 병변 이하의 (및 기관당 최대 2 개의 병변) 모든 병변을 표적 병변으로 식별해야 하고, 이들을 베이스라인에서 기록하고 측정해야 한다 (이는, 예를 들어, 환자가 1 개 또는 2 개의 기관 부위만을 가지는 경우, 포함된 각각 2 개 및 4 개의 최대 병변이 기록됨을 의미한다).

[0385] 표적 병변은 크기(직경이 가장 큰 병변)를 기준으로 선별되어야 하고, 포함된 모든 기관을 대표할 수 있어야 하지만, 추가적으로 재현 가능한 반복 측정에 적합한 것들이어야 한다.

[0386] 림프절은 종양에 포함되지 않은 경우에도 활상에 의해 시인될 수 있는 정상적인 해부학적 구조체이므로 특별히 언급할 필요가 있다. 측정 가능한 것으로 정의되고 표적 병변으로서 식별될 수 있는 병리학적 절(node)은 CT 스캔에 의한 P15 mm의 단축(short axis) 기준을 충족해야 한다. 이러한 절의 단축만이 베이스라인 합계에 기여한다. 절의 단축은 절이 고형 종양에 포함되어 있는지 여부를 판단하기 위해 방사선과 의사가 일반적으로 사용하는 직경이다. 절의 크기는 일반적으로 이미지가 획득된 평면에서의 2 개의 치수로서 보고된다(CT 스캔의 경우에, 평면은 거의 모든 경우에 축면(axial plane)이고; MRI의 경우, 획득 평면은 축면, 시상면, 또는 관상면일 수 있음). 이들 측정 값 중 작은 것이 단축이다.

[0387] 예를 들어, 20 mm x 30 mm인 것으로 보고되는 복부절(abdominal node)은 20 mm의 단축을 가지며, 악성의 측정 가능한 절로서 분류된다. 본 예시에서, 20 mm가 절 측정치로서 기록되어야 한다. 모든 기타 병리학적 절(P10mm의 단축을 가지되 15 mm 미만임)은 비-표적 병변으로 간주되어야 한다. 10 mm 미만의 단축을 갖는 절은 비-병리학적인 것으로 간주되며, 기록되거나 추적되지 않아야 한다.

[0388] 모든 표적 병변에 대한 직경(비절 병변의 경우 가장 긴 것, 절 병변의 경우 단축)의 합이 계산되어 베이스라인 합계 직경으로서 기록될 것이다. 림프절이 합계에 포함되는 경우, 전술한 바와 같이, 단축만 합계에 추가된다. 베이스라인 합계 직경은, 임의의 객관적인 종양 퇴행을 질환의 측정 가능한 직경으로 더 특성화하기 위한 기준으로서 사용될 것이다.

[0389] 병리학적 림프절을 포함하는 모든 다른 병변(또는 질환 부위)은 비-표적 병변으로서 식별되어야 하고, 또한 베이스라인에서 기록되어야 한다. 측정 값은 필요하지 않으며, 이러한 병변은 '유무'로서 기록되거나, 드물게는, '명백한 진행'으로서 기록되어야 한다. 또한, 동일한 기관에 관여하는 다수의 비표적 병변을 단일 항목으로서 사례 기록 양식에 기록할 수 있다 (예: '다수의 확장된 골반 림프절' 또는 '다수의 간 전이').

[0390] 일부 구현예에서, 종양 반응은, 예를 들어, 면역 관련 반응 기준(irRC)을 포함하는 면역 관련 RECIST(irRECIST) 가이드라인에 의해 측정할 수 있다. irRC에 있어서, 비 결절성 병변의 경우 (가장 긴 직경의) 최소 크기가 10 mm인 적어도 하나의 치수를 갖거나, 결절성 병변의 경우 15 mm 또는 그 이상인 적어도 하나의 치수를 갖는 측정 가능한 병변이 CT 또는 MRI 스캔에 의해 측정되거나, 적어도 20 mm인 적어도 하나의 치수를 갖는 측정 가능한 병변이 가슴 X-선에 의해서 측정된다.

[0391] 일부 구현예에서, 면역 관련 반응 기준(Immune Related Response Criteria)은 CR(측정 가능 여부와 무관하게 모든 병변이 완전히 사라지고, 새로운 병변이 없음); PR(베이스라인에 비해 종양 부담이 50% 이상 감소함); SD(PD가 없으면 CR 또는 PR의 기준을 만족하지 않음); 또는 PD(최하점에 비해 종양 부담이 25% 이상의 증가함)를 포함한다. irRECIST의 상세한 내역은 Bohnsack 등의, (2014) ESMO, ABSTRACT 4958 및 Nishino 등의, (2013) *Clin. Cancer Res.* 19(14): 3936-43에서 찾아볼 수 있다.

[0392] 일부 구현예에서, 종양 반응은 irRECIST 또는 RECIST 버전 1.1에 의해 평가될 수 있다. 구현예에서, 종양 반응

은 irRECIST 또는 RECIST 버전 1.1 둘 다에 의해 평가될 수 있다.

[0393] **약물 동력학(pharmacokinetics)**

[0394] 약물 동력학 데이터는 당업계에서 알려진 기술에 의해 얻을 수 있다. 약물 동력학에서의 유전성 변이 및 인간 대상에서 약물 대사의 약력학적 파라미터로 인해, 특정 조성물을 기술하는 적절한 약물 동력학 및 약력학적 프로파일 구성 요소는 달라질 수 있다. 일반적으로, 약물 동력학 및 약력학적 프로파일은 대상군의 평균 파라미터를 결정하는 것에 기초한다. 대상군(group of subjects)은 대표적인 평균을 결정하기에 적절한 임의의 합리적인 수의 대상, 예를 들어 5 대상, 10 대상, 16 대상, 20 대상, 25 대상, 30 대상, 35 대상, 또는 더 많은 대상을 포함한다. 평균은 측정된 각 파라미터에 대한 모든 대상체의 측정 값 평균을 계산하여 결정된다.

[0395] 일부 구현예에서, 환자 개체군은 전이성 질환을 앓고 있는 하나 이상의 대상체("대상 개체군")를 포함한다.

[0396] 일부 구현예에서, 환자 개체군은 암을 앓고 있거나 암에 걸리기 쉬운 하나 이상의 대상체를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 두경부암, 폐암(예: 비소세포 폐암(NSCLC)), 신암, 방광암, 흑색종, 머켈 세포 암종, 자궁경부암, 질암(vaginal cancer), 외음부암(vulvar cancer), 자궁암(uterine cancer), 자궁내막암(endometrial cancer), 난소암(ovarian cancer), 난관암(fallopian tube cancer), 유방암(breast cancer), 전립선암(prostate cancer), 타액샘암(salivary gland tumor), 흉선종(thymoma), 부신피질 암종(adrenocortical carcinoma), 식도암(esophageal cancer), 위암(gastric cancer), 결장암(colorectal cancer), 충수암(appendiceal cancer), 요로 상피세포암(urothelial cell carcinoma), 또는 (예를 들어, 폐; 항문, 음경, 자궁, 질 또는 외음부를 포함하는 항문생식기 영역; 또는 식도의) 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma)이다. 일부 특정 구현예에서, 암은 자궁내막암, NSCLC, 신암, 흑색종, 자궁암, (예를 들어, 폐의) 편평 세포 암종 또는 결장암이다. 일부 구현예에서, 환자 개체군은 암을 앓고 있는 하나 이상의 대상체를 포함하거나 이들로 구성된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 암을 앓고 있는 환자 개체군은 방사선 및/또는 화학요법과 같은 전치료로 이전에 치료받은 적이 있을 수 있다.

[0397] 일부 구현예에서, 약물 동력학 파라미터(들)는 본 조성물을 기술하기에 적절한 임의의 파라미터일 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, C_{max} 는 약 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 약 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 35 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 45 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 55 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 65 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 85 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 95 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이나, PD-1 결합제의 약동학적 프로파일을 기술하기에 적절한 임의의 다른 C_{max} 이다.

[0398] 일부 구현예에서, T_{max} 는, 예를 들어, 약 0.5 시간 이하, 약 1.0 시간 이하, 약 1.5 시간 이하, 약 2.0 시간 이하, 약 2.5 시간 이하, 또는 약 3.0 시간 이하이거나, PD-1 결합제의 약동학적 프로파일을 기술하기에 적절한 임의의 다른 T_{max} 이다.

[0399] 일반적으로, 본원에 기술된 바와 같은 AUC는 치료제의 투여량을 투여한 후 선택된 기간에 걸친 분석물의 농도에 상응하는 곡선 아래 면적(area under the curve)의 측정 값이다. 일부 구현예에서, 이러한 기간은 투여량 투여 시점(투여량 투여 후 0 시간차)에서 시작하여 투여량 투여 후 약 2시간, 약 6시간, 약 12시간, 약 36시간, 약 48시간, 약 72시간, 약 168시간, 약 336시간, 약 514시간, 약 682시간 또는 그 이상 동안 연장된다. 일부 구현예에서, AUC는 본원에 기술된 투여량의 투여 후 0 시간 내지 336 시간에 달성되는 것이다.

[0400] $AUC_{(0-336h)}$ 는 예를 들어, 약 500 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 1500 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 2000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 2500 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 3000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 3500 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 4000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 4500 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 5000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 7500 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 10,000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 15,000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 20,000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 25,000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 30,000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 35,000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 40,000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 45,000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 50,000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 65,000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 75,000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 90,000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 이나, 치료제(예: PD-1 결합제)의 약동학적 프로파일을 기술하기에 적절한 임의의 다른 $AUC_{(0-336h)}$ 일 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제(예: 항PD-1 항체)는, 환자 개체군에서 PD-1 결합제 농도-시간 곡선의 평균 AUC_{0-336h} 를 2500 $\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 50000 $\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ 이내로 달성하는 것으로 입증된 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 처방은 환자 개체군에서 PD-1 결합제 농도-시간 곡선의 평균 AUC_{0-336h} 를 약 3400 $\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 11000 $\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$, 또는 약 36800 $\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 달성하는 것이 입증된 것이다.

- [0401] 일부 구현예에서, 투여 기간의 0시간차에서 종료까지의 AUC가 결정된다($AUC_{(0-\text{Tau})}$). 일부 구현예에서, 투여 기간은 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주 또는 10주이다. 일부 구현예에서, 투여 기간은 3주이다. 일부 구현예에서, 투여 기간은 6주이다.
- [0402] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는, 관련 환자 개체군에서 치료 개시 후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 또는 20주 후에 50% 내지 80% 이하의 환자가 진행성 질환을 나타내도록 하는 반응 속도를 달성하는 것으로 입증된 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 치료 개시에 이어 적어도 10주 후에는 80% 이하의 환자에서 진행성 질환이 나타난다.
- [0403] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는, 조성물의 단일 투여량을 투여한 후 1, 2, 3, 4, 또는 5일 후에 적어도 50% 내지 90%의 평균 PD-1 수용체 점유율을 달성하기에 충분한 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제를 전달하는 조성물을 투여하는 것은, 조성물의 단일 투여량이 투여된 후 3일 후에 적어도 85%의 평균 PD-1 수용체 점유율을 달성하기에 충분하다.
- [0404] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는, PD-1 결합제의 단일 투여량 투여 후 3일 후에 기능적 PD-1 수용체 점유율 분석에서 적어도 1의 평균 자극비(average stimulation ratio)를 달성하기에 충분한 처방에 따라 투여된다.
- [0405] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는, PD-1 결합제의 단일 투여량을 투여한 후 제1 기간, 예를 들어, 약 14일 내지 약 60일에 걸쳐 적어도 75%의 평균 PD-1 수용체 점유율을 달성하기에 충분한 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는, PD-1 결합제의 단일 투여량을 투여한 후 제1 기간(예를 들어, 약 15일 내지 약 60일; 일부 구현예에서는 약 29일)에 걸쳐 적어도 75%의 평균 PD-1 수용체 점유율을 달성하기에 충분한 처방에 따라 투여된다.
- [0406] 일부 구현예에서, PD-1 결합제는, PD-1 결합제의 단일 투여량을 투여한 후 제1 기간, 예를 들어, 약 14일 내지 약 60일에 걸쳐 기능적 PD-1 수용체 점유율 분석에서 적어도 1의 평균 자극비를 달성하기에 충분한 처방에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합제는, PD-1 결합제의 단일 투여량을 투여한 후 제1 기간(예: 약 15일 내지 약 60일; 일부 구현예에서는 약 29일)에 걸쳐 기능적 PD-1 수용체 점유율 분석에서 적어도 1의 평균 자극비를 달성하기에 충분한 처방에 따라 투여된다.
- [0407] **실시예**
- [0408] 다음의 실시예는 청구된 발명을 예시하도록 제공되지만, 이를 한정하지 않는다.
- [0409] **실시예 1. 예시적인 PD-1 결합제의 투여 처방**
- [0410] 본 실시예는 종양을 가진 환자에서 PD-1 결합제(항PD-1 항체)를 평가하는 다기관(multicenter), 개방 표지(open-label), 첫 인간 임상 제1상 연구(first-in-human Phase 1 study)를 기술한다. 구체적으로, 본 실시예는 환자에서, 특히 진행된 병기의 고형 종양 또는 전이성 고형 종양을 가진 환자에서 특정 PD-1 결합제를 사용하는 치료의 투여량 효과를 기술한다. 본 연구에서 기술된 바와 같은 PD-1 결합제는 인간화 단클론 항PD-1 항체를 포함한다. 구체적으로, 특정 PD-1 결합제는 서열번호 9, 10, 및 11의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 12, 13, 및 14의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법. 이러한 예시적인 항PD-1 항체는 인간IGHG4*01 중쇄 유전자, 및 인간IGKC*01 카파 경쇄 유전자를 골격(scaffolds)으로서 활용한다. 또한, 정준 S228 위치에서의 IgG4 중쇄 힌지 영역 내에 Ser에서 Pro로의 단일 점 돌연변이가 존재한다.
- [0411] 조직학적으로 또는 세포학적으로 증명된 진행된 병기의 (절제 불가한) 고형 종양 또는 전이성 고형 종양을 가진 환자, 및 임상적 이익을 부여하는 것으로 알려진 이용 가능한 요법으로 치료한 후 질환이 진행되었거나 다른 알려진 치료(들)에 대해 불내성인 환자를 포함시켰다.
- [0412] 본 연구는 2부, 즉 투여량 증가 및 코호트 확장을 포함한다. 연구의 제1부(투여량 증가)는 무엇보다도 항PD-1 항체의 안전성, PK, 및 PD_y 프로파일, 내약성 및 항암 효과를 평가하도록 의도된 것이다. 2주마다(Q2W) 1 mg/kg, 3 mg/kg, 및 10 mg/kg으로 투여되는 투여량 증가에는 변형된 3+3 설계(modified 3+3 design)를 사용하였다. 투여량 증가는 2주마다(Q2W) 10 mg/kg의 최대 투여량이 투여될 때까지 지속되었고, MTD는 식별되지 않았다. DLT는 관찰되지 않았다. 예비 안전성 조사 결과는 예시적인 PD-1 결합제가 안전하고 내약성이 우수하다는 것을 나타낸다.
- [0413] 연구의 제2부는 무엇보다도, 항PD-1 항체가 3주마다(Q3W) 400 mg 또는 500 mg의 균일 투여량으로 투여될 때 및 6주마다(Q6W) 800 mg 또는 1000 mg의 균일 투여량으로 투여될 때, 변형된 6+6 설계를 사용해 항PD-1 항체의 안

전성과 내약성, PK, 및 PD_y 프로파일을 평가하도록 의도된 것이다. 본 연구의 제2부는, 특정 종양 유형, 예컨대, MSS 종양 및 MSI-H 종양으로 이루어진 별개의 코호트에서의 자궁내막암; 삼중 음성 유방암; 난소암; NSCLC; 및 항문 생식기 영역의 편평 세포 암종(예: 항문, 음경, 자궁, 질, 또는 외음부의 편평 세포 암종)을 갖는 환자에서의 효과를 평가한다.

[0414] 상이한 투여량이 투여된 환자에서 PD-1 결합제의 약동학적 파라미터를 결정하였다. 본원에서 기술된 바와 같이, 최소 18명의 환자가 본 연구에 등록하였으며, 이 중 적어도 12명은 용량 제한 독성(DLT) 평가 코호트에 등록하였고, 적어도 6명은 PK/PD_y 코호트에 등록하였다. PD-1 결합제를 1회 정맥내(IV) 주입한 후, 환자에서 PD-1 결합제의 제거율을 결정하였다. 투여는 30분에 걸친 IV 주입을 통해 이루어졌다. 항PD-1 항체의 단일 투여량을 1 mg/kg, 3 mg/kg 및 10 mg/kg의 농도로 투여한 후, 시간에 대한 로그-선형 평균 혈청 농도가 도 1 및 도2의 패널 A에 각각 도시되어 있다.

[0415] 본 항PD-1 항체 치료는, 시험된 모든 투여량 군에 걸쳐 투여량에 비례하는 PK를 나타냈다(**표 5** 참조). 투여량 수준 1, 3 및 10 mg/kg 각각에 대한 평균 C_{max}는 대략 21, 66, 및 224 μg/mL이었고, 평균 AUC_{0-336h}는 대략 3378, 10999, 및 39303 h*μg/mL이었다. 모든 3개의 치료 군에 대한 피크 혈청 농도 시간은 0.5시간에서 3시간의 범위였고, 중앙값은 1.5시간이었다. 1, 3 및 10 mg/kg의 투여량 군 각각에 대한 평균 제거율은 0.201, 0.117 및 0.152 mL/h/kg이었다. 말단 반감기는 대략 201시간에서 438시간의 범위였다. 또한, 도 3에 도시된 바와 같이, 예시적인 항PD-1 항체는, C_{max} 및 AUC로 평가했을 때, 투여량에 선형으로 비례하는 노출을 나타냈다.

[0416] **[표 5]** (서열번호 9, 10, 및 11의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 12, 13, 및 14의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 가진) PD-1 결합제를 환자에게 정맥내 주입한 후, PD-1 결합제 치료 군에 대한 평균 약동학적 파라미터.

투여량 (mg/kg)	C _{max} (μg/mL)	C _{336h} (μg/mL)	t _{max} (시간)	t _{1/2} (시간)	AUC _{0-336h} (h x μg/mL)	V _{ss} (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
1 mg/kg (n = 6) 3	21.4±4.4	5.99±2.38	1.5 (0.5~3.0)	311±149	3378±1141	74.2±23.7	0.201±0.121
3 mg/kg (n = 3) 5	66.4±6.2	23.4±1.52	1.5 (1.5~3.0)	438±114	10,999±841	71.7±11.4	0.117±0.010
10 mg/kg (n = 11) 10	244±52.7	76.6±25.1	1.5 (1.5~3.0)	317±155	39,303±10,301	60.7±16.6	0.152±0.052

약어: AUC_{0-336h} = 0 시간에서 336 시간까지의 농도-시간 곡선의 아래 면적; C_{336h} = 336 시간에서의 농도; CL = 제거; C_{max} = 최대 농도; n=수; PD-1= 예정 세포 사멸-1; SD=표준 편차; t_{1/2} = 반감기; t_{max} = 최대 농도 도달 시간; V_{ss} = 정태 분포 용적. 주: 데이터는 C_{max}, C_{336h}, t_{1/2}, AUC_{0-336h}, V_{ss} 및 CL 값의 경우 평균 ± SD로서 표시되어 있고, t_{max} 값의 경우 중앙 값(범위)으로 표시되어 있다.

[0417]

[0418] 2주 사이클(Q2W)로 PD-1 결합제를 반복 투여한 후, 1 mg/kg 군의 환자 2명 및 3 mg/kg 군의 환자 2명의 PK 프로파일은 3번째 투여 후 정상 상태에 도달하였다. 투여 간격 종료 시점의 농도(C_{trough})에 기초한 축적비(accumulation ratio)는 1.45에서 2.93의 범위였다.

[0419]

균일 투여량을 선택하기 위해, 2가지 구획 모델(compartmental model)을 사용해 관찰된 PK 데이터를 기술하고 적절한 투여량 및 처방을 예측하였다. 체중이 PD-1 결합제의 제거율에 미치는 영향도 조사하였다. 45 kg 내지 146 kg 범위의 체중은 제거율에 대한 유의한 공변량이 아닌 것으로 밝혀졌다(도 4 참조). 완전한 수용체 점유율은 항PD-1 항체의 혈청 농도가 2.43 μg/ml 이상일 때 달성되었다. 500 mg Q3W 및 1000 mg Q6W인 경우, 모델이 예측한 정상 상태 C_{trough}는 각각 51.1 및 29.2 μg/mL이며, 이들의 90% 신뢰 구간은 각각 (13.4, 111.1) 및 (4.1, 78.5)이다. 500 mg Q3W 및 1000 mg Q6W일 때 C_{trough}의 예상 평균 및 90% 하한치(lower bound)는 약 21.0 및 12.0인데; 이는 말초 혈액 세포에 대한 완전한 수용체 점유율을 위해 필요한 수준보다 5.5배 및 1.7배 더 높다. 정상 상태에서의 투여량 및 처방은 아래의 **표 6**에 제공된다.

[0420]

[표 6] (서열번호 9, 10, 및 11의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 12, 13, 및 14의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 가진) PD-1 결합제를 사용하는 상이한 치료 처방에 대한 약동학적 파라미터.

투여량 및 처방	C_{trough} (ug/mL)	90% 신뢰 구간	C_{max} (ug/mL)	AUC (0-Tau) (h*ug/mL)
400 mg Q3W	40.9	(10.7, 88.9)	142.9	35864
500 mg Q3W	51.1	(13.4, 111.1)	181.7	45445
800 mg Q6W	23.4	(3.3, 62.8)	230.8	66469
1000 mg Q6W	29.2	(4.1, 78.5)	291.8	90848

[0421]

[0422] 이들 데이터는 400mg, 500 mg, 800 mg 및/또는 1000 mg을 포함하는 균일 투여량 투여를 뒷받침하는 것이다.

[0423]

500 mg 및 1000 mg의 단일 투여량 투여 후 PD-1 결합제의 제거율을 결정하였다. 500 mg 및 1000 mg의 농도로 항PD-1 항체의 단일 투여량을 투여한 후, 시간에 대한 로그-선형 평균 혈청 농도가 도 2, 패널 B에 도시되어 있고, 단일-투여량의 약동학은 아래의 표 7에 요약되어 제공되어 있다. 500 mg Q3W 및 1000 mg Q6W에 대한 평균 최대 농도는 각각 대략 174 및 322 μ g/mL이었고; 0시간에서 504시간까지의 농도-시간 곡선 아래 평균 면적 (AUC_{0-504h}) 및 $AUC_{0-1008h}$ 는 각각 대략 36,424 및 91,376 hX μ g/mL이었다. 두 치료 군 모두에 대한 피크 혈청 농도 시간은 0.5시간에서 3.0시간의 범위였고, 중앙값은 각각 1.0시간 및 1.5시간이었다. 500 mg을 투여한 후 3주 후에 관찰한 예시적인 PD-1 결합제의 혈청 농도는 1000 mg을 투여한 후 6주 후에 관찰한 것과 비슷하였다.

[0424]

[표 7] (서열번호 9, 10, 및 11의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 12, 13, 및 14의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 가진) PD-1 결합제를 환자에게 정맥내 주입한 후, PD-1 결합제의 균일 투여량 치료 군에 대한 평균 약동학적 파라미터.

투여량 (mg/kg)	C_{max} (μ g/mL)	C_{last} (μ g/mL)	t_{max} (시간)	AUC_{0-last} (h x μ g/mL)
500 mg (n = 6)	174±35.2	40.2±9.31	1.0 (0.5~3.0)	36,424±6674
1000 mg (n = 7)	322±101	43.7±18.2 ^a	1.5 (0.5~3.0)	91,376±26,808

AUC_{0-last} = 0 시간에서 504 시간까지 농도-시간 곡선 아래 면적(500 mg 코호트) 또는 외삽된 1008 시간까지를 포함하거나/포함하지 않는 농도-시간 곡선 아래 면적(1000 mg 코호트); C_{last} = 측정 가능한 최종 혈장 농도; C_{max} = 최대 농도; n=수; Q3W = 2 주마다; Q6W = 6 주마다; SD=표준 편차; t_{max} = 최대 농도 도달 시간; 데이터는 C_{max} , C_{last} , AUC_{0-last} 값의 경우 평균 ± SD로서 표시되어 있고 t_{max} 값의 경우 중앙 값(범위)으로 표시된다. C_{max} 는 500 mg Q3W 군의 경우 504 시간차에 측정하였고, 1000 mg Q6W 군의 경우 1008 시간차에 측정하였다. ^an=5

[0425]

실시예 2. 예시적인 PD-1 결합제의 PD-1 표적 결합

[0427]

본 실시예는 인간화 단클론 항PD-1 항체인 예시적인 PD-1 결합제가 이의 표적(예: PD-1 수용체)과 결합하는 능력을 기술한다. 구체적으로, 예시적인 항PD-1 항체는 서열번호 9, 10, 및 11의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 12, 13, 및 14의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법. 항PD-1 항체 제제의 표적 결합은, 항PD-1 항체 제제의 제1 투여량을 투여한 후 환자의 말초 혈액에서 PD-1 수용체의 점유율을 측정함으로써 결정하였다. 2가지 분석이 사용되는데, 통상적인 수용체 점유율(cRO)로 지칭되는 제1 분석은 CD3+ 세포에 직접 결합하는 항PD-1 항체를 측정하는 것이고, 기능적 수용체 점유율(fRO)로 지칭되는 제2 분석은 항PD-1 항체 제제를 투여한 후, 체외(ex vivo) 자극된 T 세포에 의한 IL-2 생산을 측정하는 것이다.

[0428]

cRO 분석 결과

[0429]

cRO 분석에서의 직접 결합을 측정하기 위해, 베이스라인에서 뿐만 아니라, 항PD-1 항체 제제의 제1 투여량을 투여한 뒤 3일차 및 15일차에도 환자로부터 PBMC를 단리하였다. 또한, 제1 투여량 투여 후 22일차 및 29일차에 특정 환자의 추가 샘플을 채취하였다. 순환하는 CD3+ T 세포 상에서, 항PD-1 항체 제제에 의한 PD-1 수용체 점유율을 유세포 계측법으로 측정하였다.

[0430]

항PD-1 항체 제제의 단일 투여량으로 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg을 투여한 후, 3일차의 평균 점유율(%)은 모든 투여량 수준에 걸쳐 약 90%였다. 니볼루맙에 대한 공개된 데이터(Brahmer 등의 (2010) 문헌 참조)와 동일하게, 단일 투여량으로 1 mg/kg을 투여한 후 첫 29일간 약 80%의 평균 점유율이 전체적으로 유지된다(표 8; 데이터 마감일 2016년 9월 30일).

[0431]

[표 8] CD3+ 세포에서 항PD-1 항체 제제의 투여량 수준 1, 3 및 10 mg/kg에 대한 평균 PD-1 점유율(%)

투여량	PD-1 점유율(%) 평균 ± SD (N)				
	베이스라인	3 일차	15 일차	22 일차	29 일차
1 mg/kg	3.23 ± 3.12 (6)	95.6 ± 17.1 (6)	84.3 ± 4.27 (6)	82.8 ± 3.67 (3)	77.8 ± 0.514 (2)
3 mg/kg	5.75 ± 1.72 (3)	88.0 ± 5.42 (3)	85.9 ± 2.49 (3)	ND	ND
10 mg/kg	2.42 ± 0.898 (5)	86.9 ± 4.08 (5)	85.8 ± 7.45 (3)	ND	ND

약어: CD=분화 클러스터; n=수; ND=데이터 없음; PD-1= 예정 세포 사멸-1; SD=표준 편차.

[0432]

[0433] 예시적인 PD-1 결합제를 1, 3 및 10 mg/kg의 투여량 수준으로 투여하는 것에 대해 평가한 수용체 점유율 결과도 5의 패널 A에 도시되어 있다.

[0434]

또한, 위에서 평가한 바와 같이, Q3W에 500 mg Q3W(n=6) 및 Q6W에 1000 mg(n=7)의 균일 투여량 수준을 투여한 경우, PD-1 수용체 점유율은 3주 및 6주에 걸쳐 유지되었다. 예시적인 PD-1 결합제를 500 mg 및 1000 mg의 투여량 수준에 대한 수용체 점유율 결과는 6의 패널 A 및 C에 각각 도시되어 있다.

[0435]

fRO 분석 결과

[0436]

fRO 분석에서 수용체 점유율의 기능적 판독 값을 얻기 위해, 베이스라인에서 뿐만 아니라 제1 투여량의 투여 후 3일차 및 15일차에도 전혈(whole blood)을 채취하였다. 또한, 제1 투여량 투여 후 22일차 및 29일차에 특정 환자에서 샘플을 추가로 채취하였다. 순환하는 T 세포 상에서 항PD-1 항체 제제에 의한 PD-1 수용체 점유율은, 포화 농도의 항PD-1 항체 제제 또는 이소형 대조군이 존재하는 가운데 초항원 스타필로코커스 엔테로톡신 B(SEB)로 채외 자극한 후 생산되는 IL-2의 함수로서 측정하였다(Patnaik 등의 (2015) 문헌 참조). 본 분석에서, 1인 IL-2 비는 최대 자극에 가까운 자극을 반영하고, 최대 수용체 점유율을 반영한다.

[0437]

항PD-1 항체 제제의 단일 투여량을 투여한 후, 3일차에는 모든 투여 수준에 걸쳐 1의 평균 IL-2 자극 비가 달성된다. 1 mg/kg으로 단일 투여량이 투여된 후 29일차에 약 1의 평균 IL-2 비가 유지된다(표 9).

[0438]

[표 9] 항PD-1 항체 제제의 단일 투여량 수준이 1, 3, 및 10 mg/kg일 때 fRO 분석에서의 평균 IL-2 자극 비

투여량	PD-1 점유율(%) 평균 ± SD (n=)				
	베이스라인	3 일차	15 일차	22 일차	29 일차
1 mg/kg	1.69 ± 0.241 (6)	1.01 ± 0.073 (6)	1.00 ± 0.0513 (6)	1.32 ± 0.276 (2)	1.08 ± 0.064 (2)
3 mg/kg	1.62 ± 0.236 (3)	0.927 ± 0.0473 (3)	0.977 ± 0.0702 (3)	ND	ND
10 mg/kg	1.86 ± 0.547 (4)	1.05 ± 0.0603 (3)	0.860 (1)	ND	ND

[0439]

[0440] 예시적인 PD-1 결합제가 1, 3, 및 10 mg/kg의 투여량 수준으로 투여되는 것에 대한 IL-2 자극에 대한 결과도 5의 패널 B에 도시되어 있다. 또한, PD-1 결합제가 Q3W로 500 mg(n=6) 및 Q6W로 1000 mg(n=7)으로 투여될 때의 IL-2 자극은 각각 6의 패널 B 및 D에 도시되어 있다.

[0441]

수용체 점유율 및 IL-2 자극 실험은, 시험된 모든 투여량 수준으로 치료된 환자의 말초에 있는 T 세포 상의 PD-1에 PD-1 항체 제제가 완전히 결합한다는 것을 입증한다. 완전한 수용체 점유율을 야기한 항PD-1 항체 제제의 최저 농도는 2.43 μg/mL인 것으로 계산되었다. 또한, 데이터는, 1 mg/kg의 단일 투여량이 투여된 후, PD-1에

결합하는 항PD-1 항체 제제가 적어도 29일 동안 유지된다는 것을 입증한다. 이들 결과는 항PD-1 항체 제제의 단일 투여량의 효능과 안정성을 입증한다.

[0442] 또한, 균일 투여 처방(500 mg Q3W 및 1000 Q6W)의 경우, 완전한 수용체 점유율이 관찰된 평균 C_{min} 은 ~2 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 약동학적 데이터의 관점에서 수용체 점유율 연구를 수행하면, PD-1 결합제의 500 mg을 Q3W로 투여하고 이어서 1000 mg을 Q6W로 투여하는 경우의 투여 스케줄의 유리한 특성을 밝혀낼 수 있다. 이러한 투여 스케줄의 한 가지 이점은, 이러한 투여 스케줄이 완전한 말초 수용체 점유율이 달성되는 최저 농도(500 mg Q3W의 경우 40.2 $\mu\text{g/mL}$ 및 1000 mg Q6W의 경우 43.7 $\mu\text{g/mL}$)보다 적어도 20배 높은 저점 농도(trough concentration)를 제공한다는 것이다.

[0443] 이러한 항PD-1 항체의 균일 투여량 500 mg Q3W/1000 mg Q6W에 대한 수용체 점유율(RO)도 MSS 자궁내막암, MSI-H 자궁내막암, 및 NSCLC를 가진 환자에서 연구된 적이 있다.

[0444] RO 분석에서 직접 결합을 측정하기 위해, 500 mg Q3W 스케줄 상의 베이스라인(1일차, 투여 전)에서 뿐만 아니라 제2 투여량을 투여하기 전(22일차, 투여 전)에도 환자로부터 PBMC를 단리하였다. CD3^+ T 세포 상에서 항PD-1 항체에 의한 PD-1 수용체 점유율은, 니볼루맙(nivolumab)에 대해 이전에 보고된 것과 유사한 방법을 사용해 유세포 계측법에 의해 측정하였다(Brahmer, JCO (2010) 문헌 참조). 치료된 환자 유래의 PBMC는 포화 농도의 비표지 인간 IgG4(이소형 대조군) 또는 항PD-1 항체 중 하나를 사용해 체외에서 사전 배양하였다. 주입된 항PD-1 항체에 의한 PD-1 점유율은, 항CD-3 및 항인간 IgG4로 세척하고 염색한 후, (생체 내 결합을 나타내는) 이소형 대조군 항체를 사용한 체외 포화 후 항인간 IgG4로 염색된 CD3^+ 세포 대 (총 사용 결합 부위를 나타내는) 항PD-1 항체로 포화시킨 후 항인간 IgG4로 염색된 CD3+ 세포의 비로서 추정하였다.

[0445] RO 분석의 데이터는 도 8에 도시되어 있으며, 환자의 수는 팔호 안에 표시되어 있다. 본 도면에서, 박스 그림의 가운데 선은 중앙 값을 나타내며, 박스는 25번째 및 75번째 백분위 수를 나타내도록 연장된다. 막대는 최소 값과 최대 값을 나타내며, 항PD-1 항체의 높은 점유율이 달성되었음을 보여준다.

실시예 3. 예시적인 PD-1 결합제로 환자 치료하기

[0446] 본 실시예는 암환자, 예를 들어 진행된 병기의 고형 종양을 가진 환자에서 예시적인 PD-1 결합제의 임상적 효능을 기술한다. 본 개시의 투여 처방에 의한 PD-1 결합제의 투여가 환자에게 임상적 이익을 부여하였음이 밝혀졌다. 본 연구에서 기술된 바와 같은 예시적인 PD-1 결합제는 인간화 단클론 항PD-1 항체이다. 예를 들어, 서열번호 9, 10, 및 11의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 12, 13, 및 14의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 특정 PD-1 결합제가 평가된다. 이러한 항PD-1 항체는 인간IGHG4*01 중쇄 유전자, 및 인간IGKC*01 카파 경쇄 유전자를 골격(scaffolds)으로서 활용한다. 또한, 정준 S228 위치에서의 IgG4 중쇄 힌지 영역 내에 Ser에서 Pro로의 단일 점 돌연변이가 존재한다.

[0447] 또한, 항PD-1 항체를 포함하는 조성물의 투여는, 시험된 투여량 각각이 정맥 내 주입된 후 환자에게 임상적 이익을 부여하였음이 밝혀졌다. 2016년 9월 현재 평가된 환자에서의 종양 반응은 표 10에 설명되어 있다.

[0449]

[표 10] PD-1 결합제의 상이한 투여 처방이 투여된 환자에서의 종양 반응.

종양 유형	코호트	종양 반응	단일 환자 내 투여량 증가 Y/N
유방 선암	1 mg/kg	PD	
난소 선암	1 mg/kg	PD	
이하선	1 mg/kg	PD	Y
난소 선암	3 mg/kg	PR	N
전립선암	3 mg/kg	PD	
난관 암종	3 mg/kg	SD	Y
TNBC	1 mg/kg PK/PDy	PD	
난소 선암	1 mg/kg PK/PDy	PD	
항문암	1 mg/kg PK/PDy	SD	Y
복막 암종	10 mg/kg	PD	
유방 선암	10 mg/kg	PD	
소세포 폐암	10 mg/kg	PR	
결장암	10 mg/kg PK/PDy	PD	
TNBC	10 mg/kg PK/PDy	PD	
난소 선암	10mg/kg MTD	PD	
자궁내막 난소암	10 mg/kg MTD	PD	
식도암	10 mg/kg MTD	PD	
췌장암	10 mg/kg PK/Pd	PD	
난소 선암	10 mg/kg PK/Pd	ND	
난소 선암	10 mg/kg PK/Pd	SD	
자궁암	10 mg/kg PK/Pd	ND	

[0450]

"PD" = 진행성 질환; "SD" = 안정 병변; "PR" = 부분 반응; "ND" = 평가 시점에 결정되지 않음

[0451]

해당 시점까지, 항문(anus), 직장(rectum), 이하선(parotid gland), 난소(ovaries), 유방(breast), 난관(fallopian tube), 자궁내막(endometrial), 자궁(uterine), 충수(appendix), 전립선(prostate), 폐(lung), 자궁경부(cervix), 식도(esophagus), 복막(peritoneum), 신장(kidney), 및 결장(colon)의 종양을 포함하는 매우 다양한 종양 유형을 시험하였다. 2017년 7월 현재, 제1부에서 19명의 환자를 추적 스캐닝하였고, 19명 중 2명의 환자는 반응성으로서 분류하였다. 이들 2명의 환자는 모두 PR을 달성하였는데: 난소암을 가진 1명의 환자는 26주 동안 반응이 지속되었으며, 병기의 진행이 없어 36주에 치료를 종료하였고; 소세포 폐암을 가진 1명의 환자에 대해서는 치료가 계속되고 있었는데, 반응 지속 기간은 31주 이상이었다. 5명의 환자는 안정 병변 상태였는데, 이들 중 2명(난관암 환자 = 1명; 난소암 환자 = 1명)에 대한 치료가 계속되고 있었다. 치료 반응은 도 7에 요약되어 있다. 도 7의 패널 A는 스위머-레인(Swimmer-Lane)을 도시한 것이고, 패널 B는 예시적인 항PD-1 결합제에 대한 치료 반응의 스파이더 플롯(Spider Plot)을 보여준다.

[0452]

환자는 또한 첫 4사이클 동안 3주마다(Q3W) 500 mg의 항PD-1 항체를 투여받을 수 있고, 이어서 모든 후속 사이클 동안 6주마다(Q6W) 1000 mg을 투여받을 수 있다. 이러한 처방에 따라 투여된 이러한 항PD-1 항체 조성물의 효과는 MSS 자궁내막암 환자에서 연구하였다(표 11). 환자는 또한 첫 3사이클 동안 3주마다(Q3W) 500 mg의 항PD-1 항체를 투여받고, 이어서 모든 후속 사이클 동안 6주마다(Q6W) 1000 mg을 투여받을 수 있거나, 환자는 첫 5사이클 동안 3주마다(Q3W) 500 mg의 항PD-1 항체를 투여받고, 이어서 모든 후속 사이클 동안 6주마다(Q6W) 1000 mg을 투여받을 수 있다.

[0454]

[표 11] MSS 자궁내막암 코호트 A2에서의 종양 평가

irRECIST에 의한 최상의 전체 반응	코호트 A2 (N=25) [n (%)]
irCR	0
irPR	6 (24)
irSD	7 (28)
irPD	11 (44)
평가 불가	0
미 실행	1 (4)

[0455]

[0456] 진행된 병기/재발성 MSS 자궁내막암을 가진 환자 25명을 항PD-1 항체로 치료하고, 종양 평가를 위해 적어도 1번의 CT 스캔을 수행하였다. 이들 환자는 백금 이중 요법(platinum doublet therapy) 시점 또는 그 이후에 진행이 나타난 환자 및 재발성 또는 진행된 병기의 질환에 대해 2회 이하의 항암 요법이 투여된 환자이다. irPR을 달성한 환자 6명 중 1명에게서 반응을 확인하였다. 5명의 환자는 여전히 치료를 받고 있고, 1명의 환자는 질환 진행으로 인해 치료를 중단하였다. 항PD-1 항체에 의한 이러한 임상적 결과는 아테졸리주맙(atezolizumab) 및 펠브롤리주맙(pembrolizumab)과 같은 제제를 사용한 이전의 결과와 의의로 대조적이다.

[0457]

첫 4사이클 동안 3주마다(Q3W) 500 mg의 항PD-1 항체를 투여하고, 이어서 모든 후속 사이클 동안 6주마다(Q6W) 1000 mg을 투여하는 투여 처방은 비소세포 폐암(NSCLC) 환자 및 MSI-H 암(예를 들어, MSI-H 자궁내막암) 환자에 대해서도 유용할 수 있다. 다른 투여 처방에는, 첫 3사이클 동안 3주마다(Q3W) 500 mg의 항PD-1 항체를 투여하고, 이어서 모든 후속 사이클 동안 6주마다(Q6W) 1000 mg을 투여하는 처방, 또는 첫 5사이클 동안 3주마다(Q3W) 500 mg의 항PD-1 항체를 투여하고, 이어서 모든 후속 사이클 동안 6주마다(Q6W) 1000 mg을 투여하는 처방이 포함된다.

[0458]

[0458] 따라서, 본 실시예는 서열번호 9, 10, 및 11의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 12, 13, 및 14의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 예시적인 PD-1 결합체가 다양한 유형의 암 환자에서 고무적인 임상적 이익을 나타낸다는 것을 입증한다.

[0459]

실시예 4. 니라파립과 예시적인 PD-1 결합체의 조합으로 난소암 치료하기

[0460]

본 실시예는 진행된 병기의 난소암 환자로서 백금 유도 요법에 반응을 보인 적이 있는 환자의 1차 유지 치료에 있어서, 항PD-1 항체와 조합된 니라파립의 임상 시험을 기술한다. 예시적인 PD-1 결합체는 인간화 단클론 항PD-1 항체일 수 있다. 예를 들어, 실시예 1에 기술된 바와 같이, 서열번호 9, 10, 및 11의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 12, 13, 및 14의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 특정 PD-1 결합체가 평가될 수 있다.

[0461]

조직학적으로 또는 세포학적으로 증명된 진행된 병기의 (절제 불가능한) 환자 또는 전이성 고형 부인과 종양(예: 난소암)을 가진 환자로서 백금 화학 요법에 반응한 환자가 포함될 수 있다.

[0462]

구체적으로, 본 연구는 진행된 병기의 재발성 난소암 환자의 치료에 있어서 니라파립과 조합하여 사용되는 예시적인 PD-1 결합체의 효능을 평가할 것이다. 예시적인 PD-1 결합체는, 서열번호 9, 10, 및 11의 CDR 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 12, 13, 및 14의 CDR 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 니라파립과 조합으로 포함할 수 있다. 병용 치료는 매일 100 ~ 300 mg의 니라파립을 매일 1회 경구 투여하는 것을 포함할 수 있다(예를 들어, 각각의 투여량 투여 시에 100 mg 용량의 캡슐 1개 내지 3개를 섭취하도록 할 수 있다). PD-1 결합체는 PD-1 항체 제제의 투여량 200 ~ 1000 mg으로 투여(예: 정맥내 투여)될 수 있는 것으로 여겨진다. 예시적인 항PD-1 항체는 균일 투여량으로, 예를 들어, 400 mg 또는 500 mg의 균일 투여량으로 3주마다(Q3W) 투여되고, 6주마다(Q6W) 투여되는 800 mg 또는 1000 mg의 투여가 이어질 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 항체 제제는 1, 3, 및 10 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 치료 사이클은 14 ~ 42일, 예를 들어, 21일, 28일 등일 수 있다.

[0463]

고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST)으로서, 임상적으로 검증된 영상 촬영 방법을 통한 종양 평가가, 진행이 나타날 때까지 1 내지 3사이클이 종료될 때마다 수행될 수 있다.

[0464]

환자는 질환 진행, 참을 수 없는 독성, 사망, 동의의 철회, 및/또는 추적 관찰의 상실이 나타날 때까지 배정된

치료를 계속 받게 될 것이다.

[0465] 실시예 5. 니라파립으로 폐암 치료하기

본 실시예는 폐암(예: NSCLC 및/또는 편평 세포 암종)의 치료를 위해 니라파립만을 사용하는 임상 시험 및/또는 이를 예시적인 PD-1 결합제와 조합으로 사용하는 임상 시험을 기술한다. 예시적인 PD-1 결합제는 인간화 단클론 항PD-1 항체일 수 있다. 예를 들어, 실시예 1에 기술된 바와 같이, 서열번호 9, 10, 및 11의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 12, 13, 및 14의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 특정 PD-1 결합제가 평가될 수 있다.

[0466] 조직학적으로 또는 세포학적으로 증명된 진행된 병기의 (절제 불가능한) 고형 폐암 또는 전이성 고형 폐암(예: NSCLC 및/또는 편평 세포 암종) 환자가 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는 임상적 이익을 부여하는 것으로 알려진 이용 가능한 요법으로 치료받은 후에 질환 진행을 경험했거나, 다른 알려진 치료제(들)에 대해 내성을 갖는다.

[0467] 본 연구는 진행된 병기의 폐암 환자의 치료에 있어서 니라파립 및/또는 예시적인 PD-1 결합제의 치료 효능을 평가하게 된다. 진행된 병기의 폐암, 예를 들어, 편평 세포 암종 또는 NSCLC 환자는 니라파립만을 사용해 치료를 받고/받거나 예시적인 PD-1 결합제와의 조합으로 치료를 받을 수 있다. 니라파립 치료는 매일 100 ~ 300 mg의 니라파립을 매일 1회 경구 투여하는 것을 포함할 수 있다(예를 들어, 각각의 투여량 투여 시에 100 mg 용량의 캡슐 1개 내지 3개를 섭취하도록 할 수 있다). PD-1 결합제는 PD-1 항체 제제의 투여량 200 ~ 1000 mg으로 투여(예: 정맥내 투여)될 수 있는 것으로 여겨진다. 예시적인 항PD-1 항체는 400 mg 또는 500 mg의 균일 투여량으로 3주마다(Q3W) 투여되고, 6주마다(Q6W) 투여되는 800 mg 또는 1000 mg의 투여가 이어질 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 항체 제제는 1, 3, 및 10 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 치료 사이클은 14 ~ 42일, 예를 들어, 21일, 28일 등일 수 있다.

[0468] 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST)으로서, 임상적으로 검증된 영상 촬영 방법을 통한 종양 평가가, 진행이 나타날 때까지 1 내지 3사이클이 종료될 때마다 수행될 수 있다.

[0469] 환자는 질환 진행, 참을 수 없는 독성, 사망, 동의의 철회, 및/또는 추적 관찰의 상실이 나타날 때까지 배정된 치료를 계속 받게 될 것이다.

[0470] 실시예 6. 니라파립과 예시적인 PD-1 결합제의 조합으로 PD-1 발현 폐암 치료하기

[0471] 본 실시예는, PD-1 또는 PDL-1 수준이 높은 것으로 간주되는 대상체를 포함하여, 폐암(예: NSCLC 및/또는 편평 세포 암종) 환자의 치료를 위해 예시적인 PD-1 항체 제제를 니라파립과 조합으로 사용하는 임상 시험을 기술한다. 예시적인 PD-1 결합제는 인간화 단클론 항PD-1 항체일 수 있다. 예를 들어, 실시예 1에 기술된 바와 같이, 서열번호 9, 10, 및 11의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 12, 13, 및 14의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 특정 PD-1 결합제가 평가될 수 있다. PD-1/PD-L1 발현 폐암에 대해 예시적인 PD-1 결합제를 니라파립과 조합하여 사용하는 병용 치료의 효능을, PD-1 결합제를 단독으로 사용하는 경우의 치료 효능과 비교할 수 있다.

[0472] 조직학적으로 또는 세포학적으로 증명된 진행된 병기의 (절제 불가능한) 고형 폐암 또는 전이성 고형 폐암(예: NSCLC 및/또는 편평 세포 암종) 환자가 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는 임상적 이익을 부여하는 것으로 알려진 이용 가능한 요법으로 치료받은 후에 질환 진행을 경험했거나, 다른 알려진 치료제(들)에 대해 내성을 갖는다. 일부 구현예에서, 폐암은 PD-1 및/또는 PD-L1의 높은 수준의 발현을 특징으로 한다.

[0473] 본 연구는, PD-1/PD-L1 발현 폐암 환자를 PD-1 결합제를 단독으로 사용하는 경우와 비교하여, 진행된 병기의 폐암 환자의 치료에 예시적인 PD-1 결합제를 니라파립과 조합하여 사용하는 경우의 치료 효능을 평가하게 된다. 환자에는 진행된 병기의 폐암 환자, 예를 들어, 편평 세포 암종 또는 NSCLC 환자가 포함될 것이다. PD-1 결합제는 PD-1 항체 제제의 투여량 200 ~ 1000 mg으로 투여(예: 정맥내 투여)될 수 있는 것으로 여겨진다. 니라파립 치료는 매일 100 ~ 300 mg의 니라파립을 매일 1회 경구 투여하는 것을 포함할 수 있다(예를 들어, 각각의 투여량 투여 시에 100 mg 용량의 캡슐 1개 내지 3개를 섭취하도록 할 수 있다). 예시적인 항PD-1 항체는 400 mg 또는 500 mg의 균일 투여량으로 3주마다(Q3W) 투여되고, 6주마다(Q6W) 투여되는 800 mg 또는 1000 mg의 투여가 이어질 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 항체 제제는 1, 3, 및 10 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 치료 사이클은 14 ~ 42일, 예를 들어, 21일, 28일 등일 수 있다.

[0474] 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST)으로서, 임상적으로 검증된 영상 촬영 방법을 통한 종양 평가가, 진행이 나

타날 때까지 1 내지 3사이클이 종료될 때마다 수행될 수 있다.

[0476] 환자는 질환 진행, 참을 수 없는 독성, 사망, 동의의 철회, 및/또는 추적 관찰의 상실이 나타날 때까지 배정된 치료를 계속 받게 될 것이다.

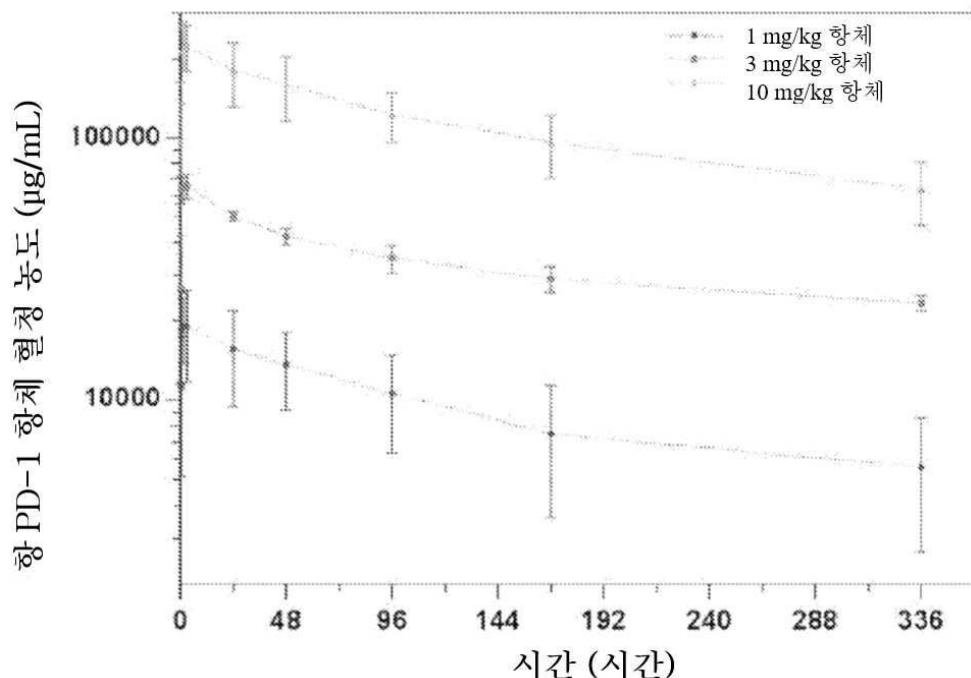
[0477] 이렇듯, 본 발명의 적어도 여러 양태와 구현예를 기술하였지만, 다양한 변경, 수정, 및 개선이 당업자에게 쉽게 명백해질 것임을 이해해야 한다. 이러한 변경, 수정, 및 개선은 본 개시의 일부가 되도록 의도되고, 본 발명의 사상 및 범주 내에 있도록 의도된다. 따라서, 전술한 설명과 도면은 단지 예시에 불과하고, 본 발명은 이어지는 청구범위에 의해 더 상세하게 기술된다.

등가율

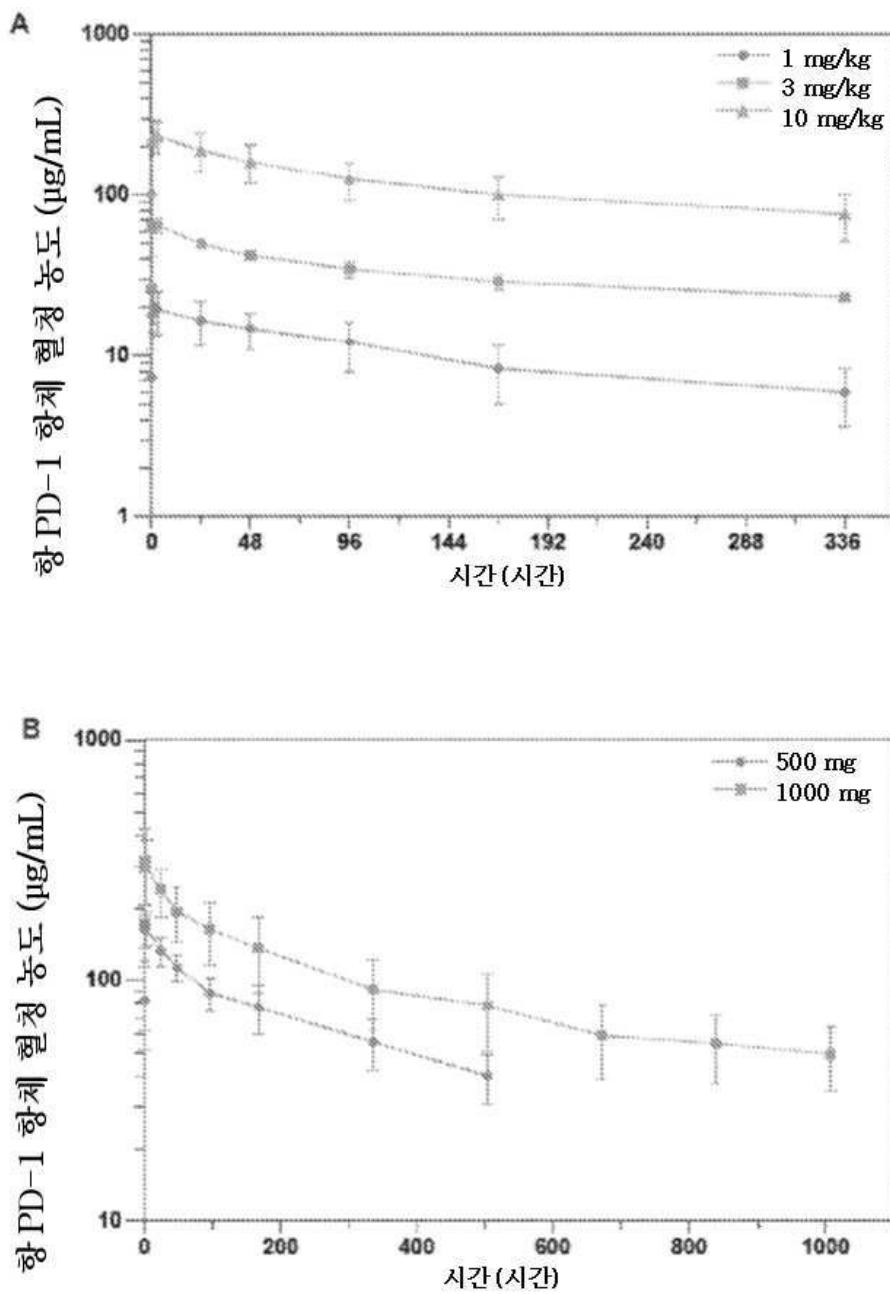
[0478] 본 명세서 및 청구의 범위에서 사용된 바와 같이, 용어 "하나(a 및 an)"는 명시적으로 반대로 표시되지 않는 한, 복수 대상을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 그룹의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는(or)"을 포함하는 청구범위 또는 설명은, 그룹 구성원 중 하나, 둘 이상, 또는 모두가 주어진 제품이나 방법에 존재하거나, 사용되거나, 달리 이들과 관련되는 경우, 달리 이와 반대로 표시되었거나 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 충족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 그룹의 정확하게 일 구성원이 주어진 제품 또는 방법에 존재하거나, 사용되거나, 달리 이와 관련되는 구현예를 포함한다. 본 발명은 또한 둘 이상, 또는 전체 그룹 구성원이 주어진 제품 또는 방법에 존재하거나, 사용되거나, 달리 이와 관련되는 구현예를 포함한다. 또한, 달리 표시되지 않거나, 모순 또는 불일치가 발생할 것임이 당업자에게 명백하지 않는 한, 본 발명은 나열된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 절, 서술적 용어 등이 동일한 기본 청구항(또는 관련된 임의의 다른 청구항)에 종속되는 또 다른 청구항 내에 도입되는 모든 변형, 조합, 및 순열을 포함한다는 것을 이해해야 한다. 요소가 목록(예: 마쿠시 그룹 또는 유사한 형식)으로 제시되는 경우, 요소의 각 하위 그룹도 개시된 것이고, 임의의 요소(들)가 그룹에서 제거될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 양태가 특정 요소, 특징 등을 포함하는 것으로 언급되는 경우, 본 발명의 특정 구현예 또는 본 발명의 양태는 이러한 요소, 특징 등으로 구성되거나, 이들로 필수적으로 구성된다는 것을 이해해야 한다. 간략화를 위해, 이들 구현예는 모든 경우에 아주 많은 단어로 구체적으로 본원에 설명되지는 않았다. 또한, 본 발명의 임의의 구현예 또는 양태는 청구범위로부터 명시적으로 배제될 수 있고, 이는 특정한 배제가 본 명세서에 인용되는지 여부에 무관하다는 것을 이해해야 한다. 본 발명의 배경을 설명하고 그 실시에 관한 추가 세부 사항을 제공하기 위해 본원에서 참고한 출판물, 웹사이트 및 기타 참고 자료는 본원에 참고로서 통합된다.

도면

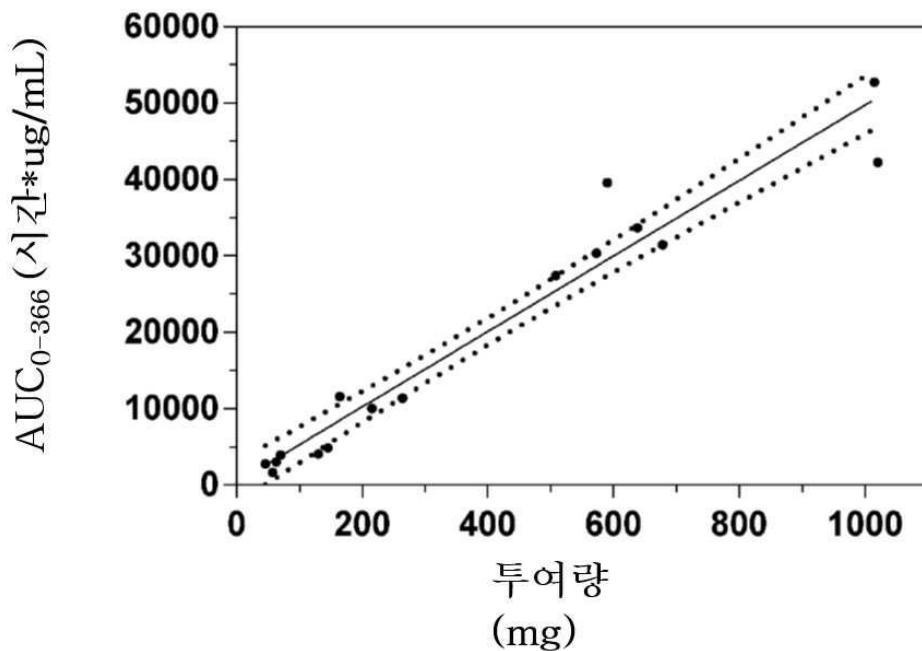
도면1



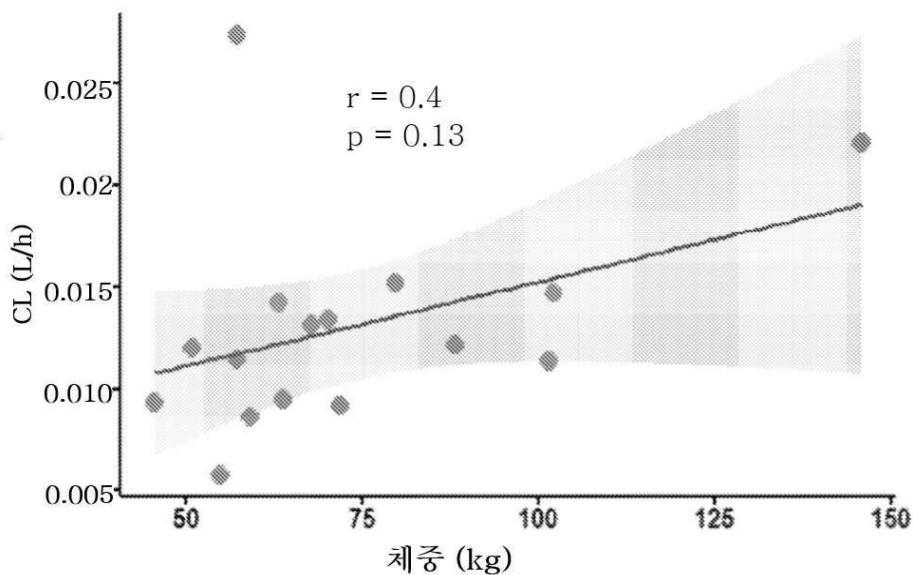
도면2



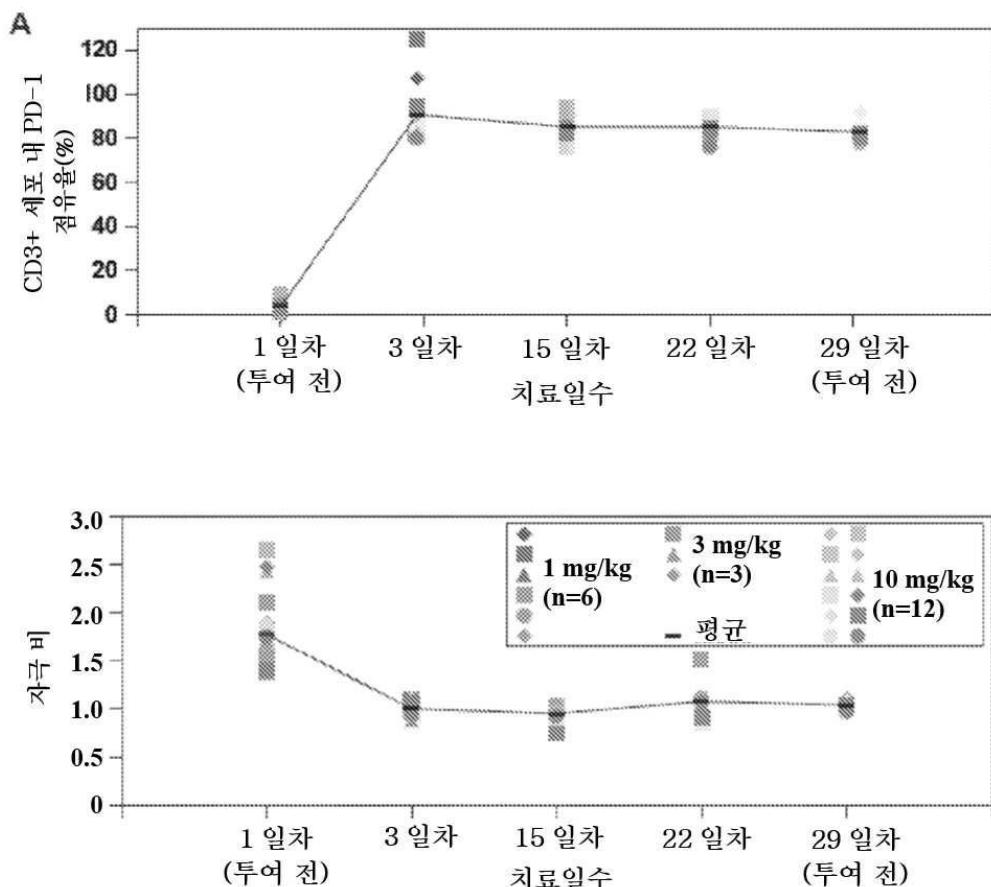
도면3



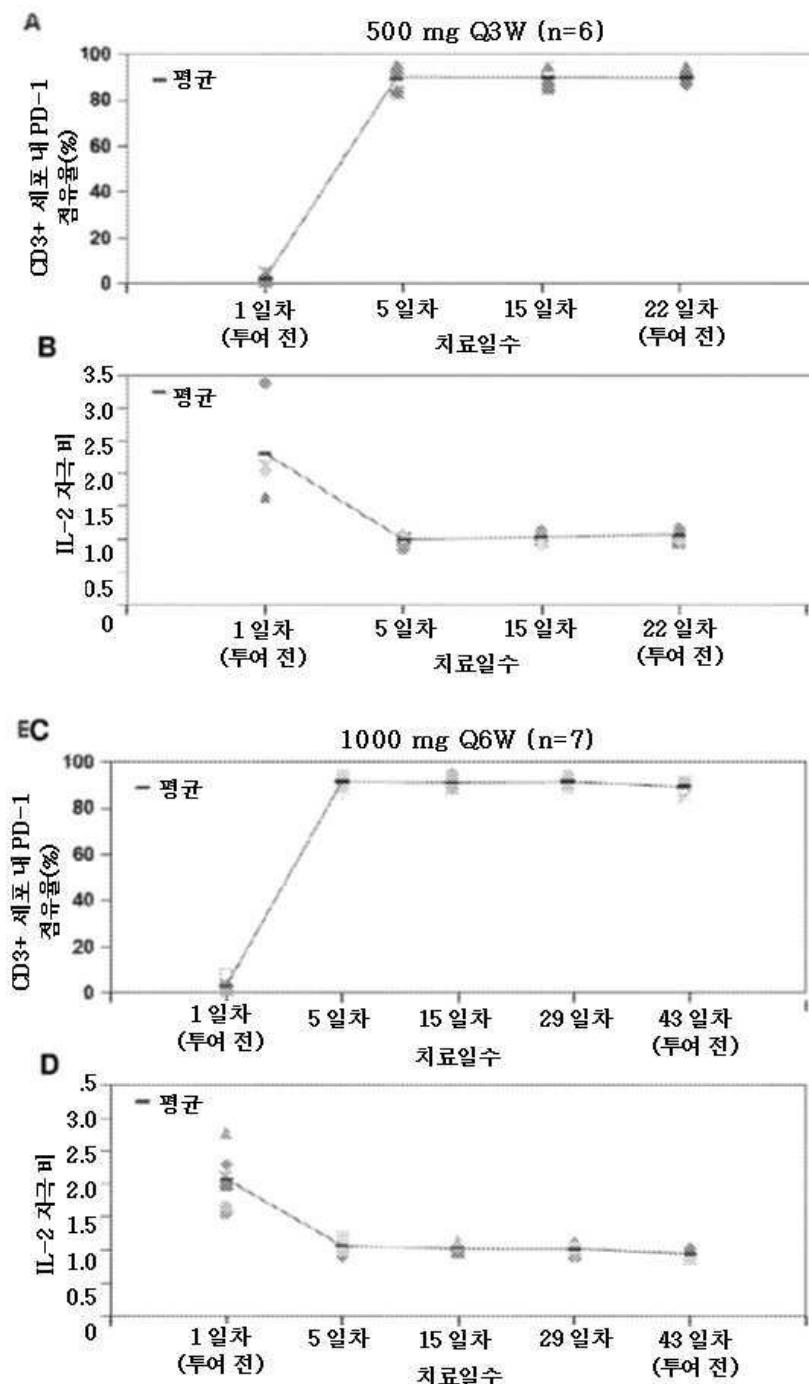
도면4



도면5

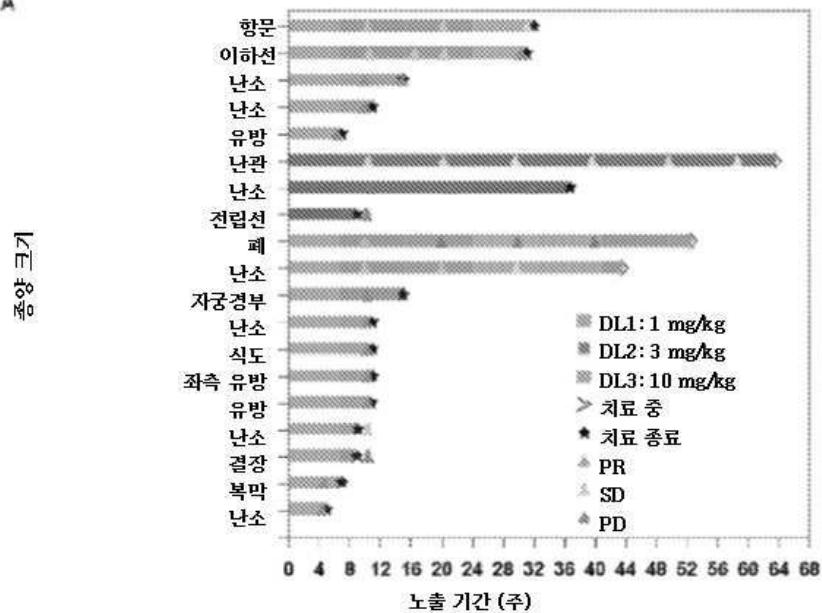


도면6

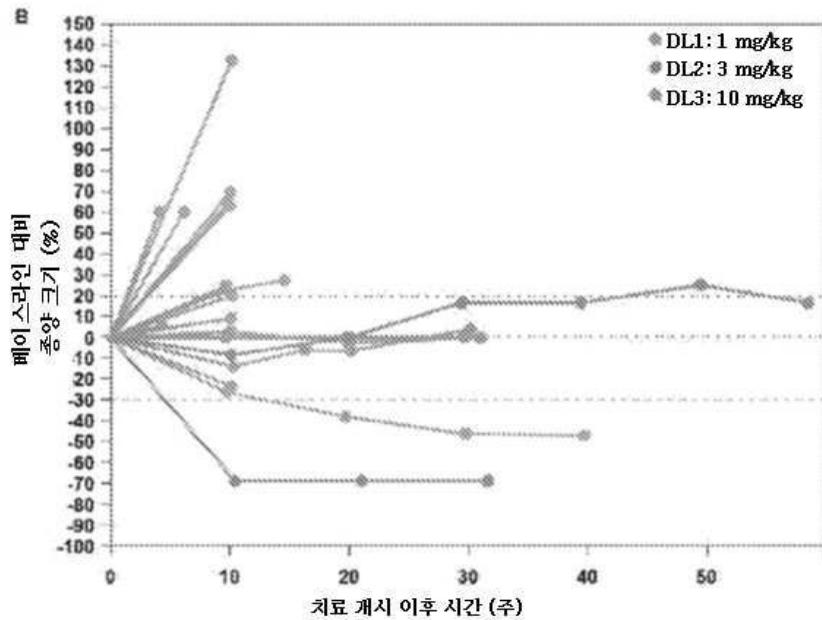


도면7

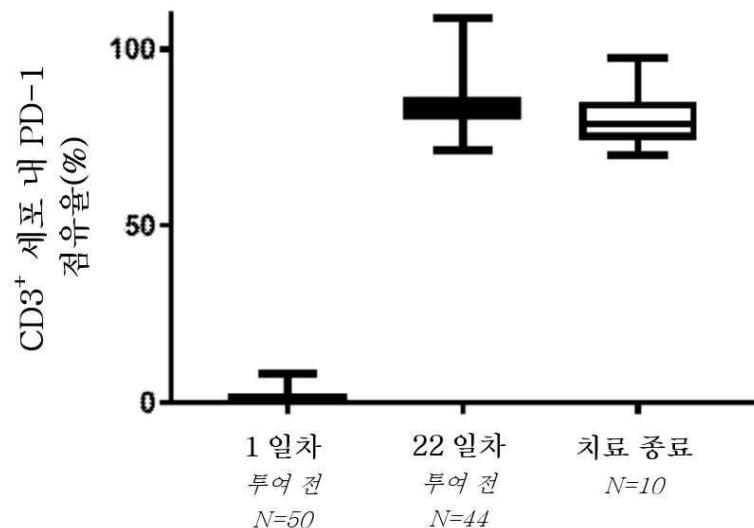
A



B



도면8



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Tesaro, Inc.

<120> METHODS OF TREATING CANCER WITH ANTI-PD-1 ANTIBODIES

<130> TSR-006WO

<150> 62/444,336

<151> 2017-01-09

<150> 62/477,423

<151> 2017-03-27

<150> 62/491,220

<151> 2017-04-27

<150> 62/556,386

<151> 2017-09-09

<160> 14

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 1

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35	40	45
----	----	----

Ser Thr Ile Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100	105	110
-----	-----	-----

Thr Val Ser Ser Ala

115

<210> 2

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 2

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Tyr Val Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20	25	30
----	----	----

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35	40	45
----	----	----

Tyr Trp Ala Ser Thr Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp

85 90 95

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

100 105

<210> 3

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

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

115 120 125

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

420	425	430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
435	440	
<210> 4		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polypeptide		
<400> 4		
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Tyr Val Gly		
1	5	10
		15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala		
20	25	30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Trp Ala Ser Thr Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
		80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp		
85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
160		
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		

180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 5

<211> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 5

gaggtgcagc tttggagtc tggggaggc ttggtagacgc ctgggggtc cctgagactc	60
tcctgtcag cctctggatt cacttcaagt agctatgaca tgtctgggt ccgcaggct	120
ccagggagg ggctggagg ggtctcaacc attagtggtg gtggtagtta cacctactat	180
caagacagtg tgaagggcg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgcgttat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gtcccattac	300

tatgctatgg actactgggg gcaagggacc acggtcaccg ttcctcagc atccaccaag	360
ggcccatcggtttcccgct agcacccctgc tccaggagca cctccgagag cacagccgcc	420
ctggcgtgcc tggtaaaggactttcccc gaaccaggta cggtgtcgta gaactcaggc	480
gcctgtacca gccgcgtgca cacccctcg gctgtctac agtccctagg actctactcc	540
ctcagcagcg tggtgaccgt gcctccagc agcttggca cgaagaccta cacctgcaac	600
gtagatcaca agccagcaa caccaaggatg gacaagagag ttgagtccaa atatggtccc	660
ccatgccac catgccacgc acctgagttc ctgggggac catcagtctt cctttcccc	720

ccaaaaccca aggacactt catgatctcc cggacccctg aggtcacgtg cgtgggtgg	780
gacgtgagcc aggaagaccc cgaggtccag ttcaacttgtt acgtggatgg cgtggagggt	840
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagttaacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc	900
gtcctcaccc tcctgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc	960
aacaaaggcc tccctccatc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga	1020
gagccacagg tgcacccct gccccatcc caggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc	1080
ctgacctgcc tggtaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggaggatggagagcaat	1140

ggcagccgg agaacaacta caagaccacg cttccgtgc tggactccga cggctcc	1200
--	------

ttcctctaca gcaggctaac cgtggacaag agcagggtggc aggagggaa tgtcttctca	1260
tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac cactacacac agaagagcct ctccctgtct	1320
ctgggtaaa	1329
<210> 6	
<211> 642	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 6	
gacatccagt tgaccaggc tccatccttc ctgtctgtat atgttaggaga cagagtacc	60
atcaacttgca aggccaggta gatatgtgggt actgctgttag cctggatca gcaaaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattgg gcatccaccc tgcacactgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tggacagaa ttcaactctca caatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttgc caacttatta ctgtcagcat tatagcagct atccgtggac gtttggccag	300
gggaccaaggc tggagatcaa acggactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttccggcca	360
tctgtatggc aattgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactccag	480
gagagtgtaa cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcaggc	600
ctcagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac agggggaggt gt	642
<210> 7	
<211> 116	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polypeptide	
<400> 7	
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
1 5 10 15	
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
20 25 30	
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	

Ser Thr Ile Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 8

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Tyr Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligopeptide

<400> 9

Ser Tyr Asp Met Ser

1 5

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligopeptide

<400> 10

Thr Ile Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210

> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligopeptide

<400> 11

Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligopeptide

<400> 12

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligopeptide

<400> 13

Trp Ala Ser Thr Leu His Thr

1 5

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Oligopeptide

<400> 14

Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5