



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0026492  
(43) 공개일자 2023년02월24일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/277 (2006.01)<br/>A61K 31/47 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)<br/>A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)<br/>C07K 16/28 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A61K 39/395 (2013.01)<br/>A61K 31/277 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7002564<br/>(22) 출원일자(국제) 2021년06월21일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년01월20일<br/>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/038171<br/>(87) 국제공개번호 WO 2021/262562<br/>국제공개일자 2021년12월30일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>63/042,225 2020년06월22일 미국(US)<br/>63/146,926 2021년02월08일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>머크 샤프 앤드 돔 엘엘씨<br/>미국 07065 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126<br/>에자이 알앤드디 매니지먼트 가부시키키가이샤<br/>일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4초메 6반 10고</p> <p>(72) 발명자<br/>페리니, 로돌포 플뢰리<br/>미국 19454-2505 펜실베이니아 노스 웨일즈 노스 섬 니타운 파이크 351<br/>피네이루, 일레인, 엠.<br/>미국 02115-5727 메사추세츠 보스턴 애비뉴 루이스 파스퇴르 33<br/>빌레만 로제리오, 자클린<br/>미국 07065-0907 뉴저지 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126</p> <p>(74) 대리인<br/>장덕순, 이상남</p> |
|--|--|

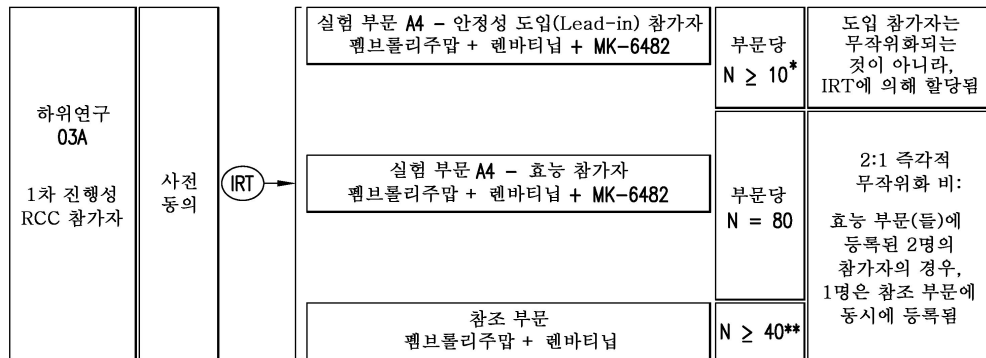
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 PD-1 길항제, HIF-2 알파 억제제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 사용하여 암 또는 폰-히펠 린다우병을 치료하는 방법

(57) 요약

암 (예를 들어, RCC) 또는 폰-히펠 린다우병의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 (a) PD-1 길항제; (b) HIF-2 α 억제제; 및 (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암 (예를 들어, RCC) 또는 폰-히펠 린다우병을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 이러한 작용제를 함유하는 키트 및 암의 치료를 위한 이러한 작용제의 치료 조합물의 용도가 제공된다.

대표도



\* 참가자의 수는 도입에서 평가된 용량의 횟수에 좌우될 것임  
\*\* 참가자의 수는 개방된 효능 부문의 수 및 그의 등록 기간이 중첩되는 정도에 좌우될 것임

(52) CPC특허분류

*A61K 31/47* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07K 16/2818* (2013.01)

*C07K 16/2857* (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*A61K 2039/545* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

암 또는 폰-히켈 린다우병의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게

- (a) PD-1 길항제;
- (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염

을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 PD-1 길항제는 아테졸리주맙이 아닌 것인, 암 또는 폰-히켈 린다우병을 치료하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 암이 방광암, 유방암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 신세포 암종 (RCC), 간세포성 암종, 췌장암 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 암이 RCC인 방법.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, RCC가 진행성 RCC인 방법.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, RCC가 진행성의 투명 세포 성분을 갖는 RCC (ccRCC)인 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 인간 환자가 진행성 질환에 대한 선행 전신 치료를 받지 않은 것인 방법.

#### 청구항 7

제3항에 있어서, RCC가 전이성 RCC인 방법.

#### 청구항 8

제2항에 있어서, 암이 췌장암인 방법.

#### 청구항 9

- (a) PD-1 길항제;
- (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염

을 포함하며, 여기서 PD-1 길항제는 아테졸리주맙이 아닌 것인 키트.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 인간 환자에게 PD-1 길항제, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함하는 키트.

#### 청구항 11

인간 환자에서 암 또는 폰-히펠 린다우병을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도로서, 여기서 치료 조합물은

- (a) PD-1 길항제;
- (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염

을 포함하며, 여기서 PD-1 길항제는 아테졸리주맙이 아닌 것인 용도.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 암이 방광암, 유방암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 신세포 암종 (RCC), 간세포성 암종, 췌장암 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 용도.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 암이 RCC인 용도.

**청구항 14**

제13항에 있어서, RCC가 진행성 RCC인 용도.

**청구항 15**

제14항에 있어서, RCC가 진행성의 투명 세포 성분을 갖는 RCC (ccRCC)인 용도.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 인간 환자가 진행성 질환에 대한 선행 전신 치료를 받지 않은 것인 용도.

**청구항 17**

제16항에 있어서, RCC가 전이성 RCC인 용도.

**청구항 18**

제12항에 있어서, 암이 췌장암인 용도.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 길항제가 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편인 방법, 키트 또는 용도.

**청구항 20**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 길항제가 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편인 방법, 키트 또는 용도.

**청구항 21**

제19항에 있어서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체가 인간화 항체인 방법, 키트 또는 용도.

**청구항 22**

제19항에 있어서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체가 인간 항체인 방법, 키트 또는 용도.

**청구항 23**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, HIF-2 $\alpha$  억제제가 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법, 키트 또는 용도.

**청구항 24**

제19항에 있어서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체가 웹브롤리주맵, 니볼루맵, 세미플리맵, 신틸리맵, 티슬렐리주맵, 캄렐리주맵 및 토리팔리맵으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법, 키트 또는 용도.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체가 웹브롤리주맵인 방법, 키트 또는 용도.

**청구항 26**

제24항에 있어서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체가 니볼루맵인 방법, 키트 또는 용도.

**청구항 27**

제24항에 있어서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체가 세미플리맵인 방법, 키트 또는 용도.

**청구항 28**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) PD-1 길항제가 웹브롤리주맵이고;
- (b) HIF-2 $\alpha$  억제제가 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법, 키트 또는 용도.

**청구항 29**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) PD-1 길항제가 니볼루맵이고;
- (b) HIF-2 $\alpha$  억제제가 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법, 키트 또는 용도.

**청구항 30**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) PD-1 길항제가 세미플리맵이고;
- (b) HIF-2 $\alpha$  억제제가 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법, 키트 또는 용도.

**청구항 31**

제28항에 있어서, 인간 환자에게 200 mg, 240 mg 또는 2 mg/kg 웹브롤리주맵을 투여하고, 웹브롤리주맵을 3주마다 1회 투여하는 것인 방법.

**청구항 32**

제28항에 있어서, 인간 환자에게 400 mg 웹브롤리주맵을 투여하고, 웹브롤리주맵을 6주마다 1회 투여하는 것인 방법.

**청구항 33**

제29항에 있어서, 인간 환자에게 240 mg 또는 3 mg/kg 니볼루맵을 2주마다 1회 또는 480 mg 니볼루맵을 4주마다 1회 투여하는 것인 방법.

**청구항 34**

제30항에 있어서, 인간 환자에게 350 mg 세미플리맵을 투여하고, 세미플리맵을 3주마다 1회 투여하는 것인 방법.

**청구항 35**

제31항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자에게 약 40 mg 내지 약 120 mg의 벨주티판을 투여하고, 벨주티판을 1일 1회 투여하는 것인 방법.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 인간 환자에게 40, 80 또는 120 mg의 벨주티판을 투여하고, 벨주티판을 1일 1회 투여하는 것인 방법.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 인간 환자에게 120 mg의 벨주티판을 투여하는 것인 방법.

**청구항 38**

제31항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자에게 8, 10, 12, 14, 18, 20 또는 24 mg 렌바티닙을 투여하고, 렌바티닙을 1일 1회 투여하는 것인 방법.

**청구항 39**

RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게

- (a) 200 mg 램브롤리주맙;
- (b) 120 mg의 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- (c) 20 mg 렌바티닙

을 투여하는 것을 포함하는, RCC를 치료하는 방법.

**청구항 40**

제39항에 있어서, 램브롤리주맙을 3주마다 1회 투여하는 것인 방법.

**청구항 41**

제39항에 있어서, (b) 및 (c)를 1일 1회 투여하는 것인 방법.

**청구항 42**

제39항에 있어서, (a), (b) 및 (c)를 동일한 날에 투여하고, (a), (b) 및 (c)를 순차적으로 또는 공동으로 투여하는 것인 방법.

**청구항 43**

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 그의 제약상 허용되는 염이 렌바티닙 메실레이트인 방법, 키트 또는 용도.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001]

발명의 분야

[0002]

(a) 프로그램화된 사멸 1 단백질 (PD-1) 길항제, (b) 저산소증-유도성 인자 2α (HIF-2α) 억제제 및 (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 사용하여 암 (예를 들어, 신세포 암종 (RCC)) 또는 폰-히켈 린다우병을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0003]

전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조

[0004]

본 출원의 서열 목록은 파일명이 "25062WOPCT-SEQLIST-09APR2021\_ST25.txt"이고, 생성일이 2021년 4월 9일이고, 크기가 10 KB인 ASCII 포맷 서열 목록으로서 EFS-웹을 통해 전자적으로 제출된다. EFS-웹을 통해 제

출된 이러한 서열 목록은 본 명세서의 일부이고, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

**배경 기술**

- [0005] PD-1은 면역 조절 및 말초 내성의 유지에서 중요한 선수로 인식된다. PD-1 또는 그의 리간드 (예를 들어, PD-L1)를 표적화하는 면역 체크포인트 요법은 다수의 인간 암 유형의 임상 반응에서 획기적인 개선을 가져왔다 (Brahmer et al., N Engl J Med, 366: 2455-2465 (2012); Garon et al., N Engl J Med, 372:2018-2028 (2015); Hamid et al., N Engl J Med, 369:134-144 (2013); Robert et al., Lancet, 384:1109-1117 (2014); Robert et al., N Engl J Med, 372: 2521-2532 (2015); Robert et al., N Engl J Med, 372:320-330 (2015); Topalian et al., N Engl J Med, 366:2443-2454 (2012); Topalian et al., J Clin Oncol, 32:1020-1030 (2014); Wolchok et al., N Engl J Med, 369:122-133 (2013)). PD-1 축을 표적화하는 면역 요법은 PD-1 수용체에 대해 지시된 모노클로날 항체 (예를 들어, 키트루다(KEYTRUDA)® (렘브롤리주맵), 머크 앤 캄파니, 인크.(Merck and Co., Inc.), 뉴저지주 케널위스; 오피디보(OPDIVO)® (니볼루맵), 브리스톨-마이어드 스쿼프 캄파니 (Bristol-Myers Squibb Company), 뉴저지주 프린스턴); 리브타요(LIBTAYO)® (세미플리맵), 레게네론 파마슈티칼스, 인크.(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.), 뉴욕주 태리타운; 티비트(TYVYT)® (신틸리맵), 이노벳트 바이오로지스, 인크.(Innovent Biologics, Inc.), 중국 지양수; 티슬렐리주맵, 베이진(BeiGene), 중국 베이징; 캄렐리주맵, 헝루이 테라퓨틱스, 인크.(Hengrui Therapeutics, Inc.), 뉴저지주 프린스턴; 및 토리팔리맵, 준시 바이오사이언시스(Junshi Biosciences), 중국 상하이); 및 PD-L1 리간드에 결합하는 것 (예를 들어, 임핀지 (IMFINZI)® (두르발루맵), 아스트라제네카 파마슈티칼스 엘피(AstraZeneca Pharmaceuticals LP), 델라웨어주 윌밍톤; 및 바벤시오(BAVENCIO)® (아벨루맵), 화이자 인크.(Pfizer Inc.), 뉴욕주 뉴욕)을 포함한다.
- [0006] 종양내 저산소증은 암 진행에서의 구동력이고, 불량한 환자 예후 및 화학요법 및 방사선 치료에 대한 저항성과 밀접하게 연관된다. 저산소증-유도성 인자 (HIF-1 $\alpha$  및 HIF-2 $\alpha$ )는 저산소 반응 경로에서 중추적 역할을 하는 전사 인자이다. 정상산소 조건 하에, 종양 억제자 폰 히펠-린다우 (VHL) 단백질은 특이적 히드록실화 프롤린 잔기에 결합하고, 프로테아솜 분해를 위해 HIF- $\alpha$  단백질을 표적화하는 E3 유비퀴틴-리가제 복합체를 동원한다. 저산소 조건 하에, HIF- $\alpha$  단백질은 축적되고 핵에 진입하여, 혐기성 대사, 혈관신생, 세포 증식, 세포 생존, 세포외 매트릭스 재형성, pH 항상성, 아미노산 및 뉴클레오티드 대사 및 게놈 불안정성을 조절하는 유전자의 발현을 자극한다. VHL 결핍은 또한 산소화 조건 (가성저산소 조건) 하에 축적된 HIF 발현을 유발할 수 있다. 따라서, HIF- $\alpha$  단백질을 직접적으로 표적화하는 것은 종양을 다수의 전면 상에서 공격할 흥미로운 기회를 제공한다 (Keith, et al., Nature Rev. Cancer 12: 9-22, 2012).
- [0007] 구체적으로, HIF-2 $\alpha$ 는 투명 세포 신세포 암종 (ccRCC)에서의 주요 종양원성 구동자이다 (Kondo, K., et al., Cancer Cell, 1:237-246 (2002); Maranchie, J. et al., Cancer Cell, 1:247-255 (2002); Kondo, K., et al., PLoS Biol., 1:439-444 (2003)). 마우스 ccRCC 종양 모델에서, pVHL (폰 히펠-린다우 단백질) 결함성 세포주에서의 HIF-2 $\alpha$  발현의 녹다운은 pVHL의 재도입과 대등하게 종양 성장을 차단하였다. 추가로, HIF-2 $\alpha$ 의 안정화된 변이체의 발현은 pVHL의 종양 억제 역할을 극복할 수 있었다. 마우스 모델에서 탁월한 시험관내 효력, 약동학적 프로파일 및 생체내 효능을 갖는 신규 HIF-2 $\alpha$  억제제인 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염은 진행성 신세포 암종을 갖는 환자에서 고무적인 결과를 나타냈다 (Xu, Rui, et al., J. Med. Chem. 62:6876-6893 (2019)).
- [0008] HIF-2 $\alpha$ 는 폰 히펠 린다우 (VHL) 결핍 ccRCC에 필수적인 주요 HIF 이소형으로서 부상하였다. VHL 결핍 ccRCC 이종이식편 마우스 종양 모델에서, HIF-2 $\alpha$  발현의 녹다운은 기능적 VHL의 재도입과 대등하게 종양 형성을 억제하고, HIF2 $\alpha$  단독의 과다발현은 VHL의 종양-억제 효과를 구제할 수 있다 (문헌 [Kondo K., Klco J, Nakamura E, Lechpammer M, Kaelin WG Jr.. Inhibition of HIF is necessary for tumor suppression by the von Hippel-Lindau protein. Cancer Cell 2002;1:237-46; Maranchie JK, Vasselli JR, Riss J, Bonifacino JS, Linehan WM, Klausner RD. The contribution of VHL substrate binding and HIF1-alpha to the phenotype of VHL loss in renal cell carcinoma. Cancer Cell 2002;1:247-55; Kondo K, Kim WY, Lechpammer M, Kaelin WG Jr..Inhibition of HIF2alpha is sufficient to suppress pVHL-defective tumor growth. PLoS Biol 2003;1:E83; Zimmer M, Doucette D, Siddiqui N, Iliopoulos O. Inhibition of hypoxia-inducible factor is sufficient for growth suppression of VHL-/- tumors. Mol Cancer Res 2004;2:89-95] 참조). 이들 데이터는 HIF-2 $\alpha$ 가 ccRCC에서 종양발생 구동자일 수 있다는 것을 시사한다. HIF 단백질은 또한 종양 저산소 미세환경으로 인해 많은 다른 유형의 암 (예를 들어, 유방암, 간암, 결장암, 뇌암, 췌장암)에서 활성화될 수 있고, 암 개시, 진행 및 전이에 연루되었다 (문헌 [Jarman EJ, Ward C, Turnbull AK, Martinez-Perez C, Meehan J,

Xintaropoulou C, Sims AH, Langdon SP. HER2 regulates HIF-2 $\alpha$  and drives an increased hypoxic response in breast cancer. Breast Cancer Res. 2019 Jan 22;21(1):10; Wigerup C, Pahlman S., Bexell D. Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factors in cancer. Pharmacology & Therapeutics 164 (2016) 152-169] 참조). HIF-2 $\alpha$ 는 종양 저산소증 하의 숙주 종양 세포, 예컨대 내피 세포, 혈관주위 종양 세포 및 면역 억제 세포 유형, 예컨대 종양 연관 대식세포 (TAM)에 의해 안정화되는 것으로 나타났으며, 여기서 이는 선천성 면역을 조절하는 데 역할을 한다 (문헌 [Imtiyaz HZ, Williams EP, Hickey MM, Patel SA, Durham AC, Yuan LJ, Hammond R, Gimotty PA, Keith B, Simon MC. Hypoxia-inducible factor 2alpha regulates macrophage function in mouse models of acute and tumor inflammation. J Clin Invest. 2010 Aug;120(8):2699-714] 참조). 그러나, 어느 VHL 능숙 종양 유형 및 조합 전략이 HIF-2 $\alpha$ 의 억제제를 탐색하는 데 이론적으로 의미가 있는지에 대해서는 거의 공지되어 있지 않다.

[0009] 폰-히켈 린다우병 (VHL병)은 상염색체 우성 증후군으로, 환자가 신장암에 걸리기 쉽게 할뿐만 아니라 (~70% 수명 위험) 혈관모세포종, 크롬친화세포종 및 췌장 신경내분비 종양에 걸리기 쉽게 한다. VHL병은 구성적으로 활성인 HIF- $\alpha$  단백질을 갖는 종양을 초래하며, 이들 중 대다수는 HIF-2 $\alpha$  활성화에 의존한다 (Maher, et al. Eur. J. Hum. Genet. 19: 617-623, 2011). HIF-2 $\alpha$ 는 VHL병 및 활성화 돌연변이 둘 다를 통해 망막, 부신 및 췌장의 암과 연관되었다. 최근에, 기능-획득 HIF-2 $\alpha$  돌연변이가 적혈구증가증 및 다혈구혈증 동반 부신경절종에서 확인되었다 (Zhuang, et al. NEJM 367: 922-930, 2012; Percy, et al. NEJM 358: 162-168, 2008; 및 Percy, et al. Am. J. Hematol. 87: 439-442, 2012). 주목할 만하게, 다수의 공지된 HIF-2 $\alpha$ -표적 유전자 산물 (예를 들어, VEGF, PDGF 및 시클린 D1)은 신장, 간, 결장, 폐 및 뇌로부터 유래된 암에서 증추적 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 실제로, 주요 HIF-2 $\alpha$  조절된 유전자 산물 중 하나인 VEGF에 대해 표적화된 요법이 이들 암의 치료를 위해 승인되었다.

[0010] 티로신 키나제는 성장 인자 신호전달의 조절에 관여하며, 따라서 암 요법을 위한 중요한 표적이다. 렌바티닙은 종양 증식에 관여하는 다른 혈관신생촉진 및 종양원성 경로-관련 RTK (혈소판-유래 성장 인자 (PDGF) 수용체 PDGFR  $\alpha$ ; KIT; 및 RET 원종양유전자 (RET) 포함)에 추가로 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 수용체 (VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) 및 VEGFR3 (FLT4)) 및 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체 FGFR1, 2, 3 및 4의 키나제 활성을 선택적으로 억제하는 다중 RTK (다중-RTK) 억제제이다. 특히, 렌바티닙은 X선 결정 구조 분석을 통해 확인된 바와 같이 VEGFR2에 대한 새로운 결합 방식 (유형 V)을 보유하고, 동역학적 분석에 따르면 키나제 활성의 신속하고 강력한 억제를 나타낸다.

[0011] 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항적 항체의 효능은 다른 승인된 또는 실험적 암 요법, 예를 들어 방사선, 수술, 화학 요법제, 표적화 요법, 종양에서 조절이상인 다른 신호전달 경로를 억제하는 작용제 및 다른 면역 증진제와 조합되어 투여되는 경우에 증진될 수 있는 것으로 제안되었다. 그러나, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체와 조합된 어떤 작용제가 효과적일 수 있는지 또는 어떤 환자에서 조합물이 치료 효능을 증진시킬 수 있는지에 관한 명확한 가이드라인은 없다. 따라서, 암에 대한 강력한 면역 반응을 생성할 수 있는 고효능 치료 조합물에 대한 미충족 필요가 관련 기술분야에 존재한다.

**발명의 내용**

[0012] 본 개시내용은 PD-1 길항제, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 사용하여 암 (예를 들어, RCC) 또는 폰-히켈 린다우병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0013] 본 개시내용은 PD-1 길항제, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트를 추가로 제공한다.

[0014] 또한, 암 (예를 들어, RCC) 또는 폰-히켈 린다우병을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 치료 조합물은 PD-1 길항제, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0015] 한 측면에서, 암 또는 폰-히켈 린다우병의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 폰-히켈 린다우병을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:

- [0016] (a) PD-1 길항제;
- [0017] (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- [0018] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.

- [0019] 일부 실시양태에서, 암은 방광암, 유방암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 결장직장암 (CRC), 신세포 암종 (RCC), 간세포암종 (HCC), 췌장암 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0020] 특정 실시양태에서, 암은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 암은 재발성이다. 다른 실시양태에서, 암은 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성이다.
- [0021] 한 실시양태에서, 암은 방광암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 유방암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 NSCLC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 CRC이다. 한 실시양태에서, 암은 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 HCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 췌장암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 흑색종이다.
- [0022] 한 실시양태에서, 암은 진행성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 전이성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 불응성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성 RCC이다.
- [0023] 또 다른 측면에서, 하기를 포함하는 키트가 본원에 제공된다:
- [0024] (a) PD-1 길항제;
- [0025] (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- [0026] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0027] 특정 실시양태에서, 키트는 인간 환자에게 PD-1 길항제, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다.
- [0028] 또 다른 측면에서, 인간 환자에서 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0029] (a) PD-1 길항제;
- [0030] (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- [0031] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0032] 일부 실시양태에서, 암은 방광암, 유방암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 결장직장암 (CRC), 신세포 암종 (RCC), 간세포암종 (HCC), 췌장암 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0033] 특정 실시양태에서, 암은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 암은 재발성이다. 다른 실시양태에서, 암은 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성이다.
- [0034] 한 실시양태에서, 암은 방광암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 유방암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 NSCLC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 CRC이다. 한 실시양태에서, 암은 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 HCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 췌장암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 흑색종이다.
- [0035] 한 실시양태에서, 암은 진행성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 진행성의 투명 세포 성분을 갖는 RCC (ccRCC)이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 전이성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 불응성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성 RCC이다.
- [0036] 한 실시양태에서, 인간 환자는 진행성 질환에 대한 선행 전신 치료를 받지 않았다. 실시양태의 한 부류에서, 인간 환자는 진행성 RCC에 대한 선행 전신 치료를 받지 않았다.
- [0037] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 특정 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다.
- [0038] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 다른 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다.
- [0039] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 인간화 항체이다.
- [0040] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 인간 항체이다.

- [0041] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 특정 실시양태에서, HIF-2 $\alpha$  억제제는 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0042] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 캄브롤리주맵, 니볼루맵, 세미플리맵, 신틸리맵, 티슬렐리주맵, 캄렐리주맵 및 토리팔리맵으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0043] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 캄브롤리주맵이다.
- [0044] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 니볼루맵이다.
- [0045] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 세미플리맵이다.
- [0046] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 신틸리맵이다.
- [0047] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 티슬렐리주맵이다.
- [0048] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 캄렐리주맵이다.
- [0049] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 토리팔리맵이다.
- [0050] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 두르발루맵이다.
- [0051] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 아벨루맵이다.
- [0052] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 또 다른 실시양태에서, 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염은 렌바티닙 메실레이트이다. 경구 투여용 캡슐은 각각 4.90 mg 또는 12.25 mg의 렌바티닙 메실레이트와 등가인 4 mg 또는 10 mg의 렌바티닙을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 렌바티닙의 제약상 허용되는 염, 예컨대 렌바티닙 메실레이트가 투여되고, 사용될 렌바티닙의 용량이 4 mg인 경우에, 의료 진료의는 4.90 mg의 렌바티닙 메실레이트를 투여하는 것을 알 것이다. 또 다른 실시양태에서, 렌바티닙의 제약상 허용되는 염, 예컨대 렌바티닙 메실레이트가 투여되고, 사용될 렌바티닙의 용량이 10 mg인 경우에, 의료 진료의는 12.25 mg의 렌바티닙 메실레이트를 투여하는 것을 알 것이다. 본원에 기재된 다양한 방법의 실시양태에서, 인간 환자에게 8, 10, 12, 14, 18, 20 또는 24 mg 렌바티닙을 1일 1회 투여한다.
- [0053] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 하나의 구체적 실시양태에서, PD-1 길항제는 캄브롤리주맵이고; HIF-2 $\alpha$  억제제는 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0054] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 하나의 구체적 실시양태에서, PD-1 길항제는 니볼루맵이고; HIF-2 $\alpha$  억제제는 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0055] 본원에 제공된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 하나의 구체적 실시양태에서, PD-1 길항제는 세미플리맵이고; HIF-2 $\alpha$  억제제는 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0056] 본원에 기재된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 인간 환자에게 200 mg, 240 mg 또는 2 mg/kg 캄브롤리주맵을 투여하고, 캄브롤리주맵을 3주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 200 mg 캄브롤리주맵을 3주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 240 mg 캄브롤리주맵을 3주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 2 mg/kg 캄브롤리주맵을 3주마다 1회 투여한다.
- [0057] 본원에 기재된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게 400 mg 캄브롤리주맵을 투여하고, 캄브롤리주맵을 6주마다 1회 투여한다.

- [0058] 본원에 기재된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 인간 환자에게 240 mg 또는 3 mg/kg 니볼루맙을 2주마다 1회 또는 480 mg 니볼루맙을 4주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 240 mg 니볼루맙을 2주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 3 mg/kg 니볼루맙을 2주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 480 mg 니볼루맙을 4주마다 1회 투여한다.
- [0059] 본원에 기재된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 인간 환자에게 350 mg 세미플리맙을 투여하고, 세미플리맙을 3주마다 1회 투여한다.
- [0060] 본원에 기재된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 인간 환자에게 800 mg의 아벨루맙을 투여하고, 아벨루맙을 2주마다 1회 투여한다.
- [0061] 본원에 기재된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 인간 환자에게 10 mg/kg의 두르발루맙을 투여하고, 두르발루맙을 2주마다 1회 투여한다. 본원에 기재된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 인간 환자에게 1500 mg의 두르발루맙을 투여하고, 두르발루맙을 3주마다 1회 투여한다. 본원에 기재된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 인간 환자에게 1500 mg의 두르발루맙을 투여하고, 두르발루맙을 4주마다 1회 투여한다.
- [0062] 본원에 기재된 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, HIF-2 $\alpha$  억제제는 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염이고, 인간 환자에게 40 mg 내지 120 mg의 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염을 매일 투여한다. 일부 실시양태에서, 인간 환자에게 40, 80 또는 120 mg의 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 40 mg의 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회 투여한다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 80 mg의 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회 투여한다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 120 mg의 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회 투여한다.
- [0063] 따라서, 일부 실시양태에서, 인간 환자에게 하기를 투여한다:
- [0064] (a) 200 mg, 240 mg 또는 2 mg/kg 캄브롤리주맙 3주마다 1회;
- [0065] (b) 40, 80 또는 120 mg의 벨주티판 1일 1회; 및
- [0066] (c) 8, 10, 12, 14, 18, 20 또는 24 mg 렌바티닙 1일 1회.
- [0067] 특정 실시양태에서, 인간 환자에게 하기를 투여한다:
- [0068] (a) 200 mg 캄브롤리주맙 3주마다 1회;
- [0069] (b) 120 mg의 벨주티판 1일 1회; 및
- [0070] (c) 20 mg 렌바티닙 1일 1회.
- [0071] 특정 실시양태에서, 인간 환자에게 하기를 투여한다:
- [0072] (a) 240 mg 캄브롤리주맙 3주마다 1회;
- [0073] (b) 120 mg의 벨주티판 1일 1회; 및
- [0074] (c) 20 mg 렌바티닙 1일 1회.
- [0075] 특정 실시양태에서, 인간 환자에게 하기를 투여한다:
- [0076] (a) 2 mg/kg 캄브롤리주맙 3주마다 1회;
- [0077] (b) 120 mg의 벨주티판 1일 1회; 및
- [0078] (c) 20 mg 렌바티닙 1일 1회.
- [0079] 특정 실시양태에서, 인간 환자에게 하기를 투여한다:
- [0080] (a) 400 mg 캄브롤리주맙 6주마다 1회;
- [0081] (b) 120 mg의 벨주티판 1일 1회; 및
- [0082] (c) 20 mg 렌바티닙 1일 1회.
- [0083] 구체적 실시양태에서, RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, RCC를 치료하

는 방법이 본원에 제공된다:

- [0084] (a) 200 mg 펌브롤리주맙 3주마다 1회;
- [0085] (b) 120 mg의 벨주티관 1일 1회; 및
- [0086] (c) 20 mg 렌바티닙 1일 1회.

[0087] 이러한 방법의 특정 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙을 동일한 날에 투여한다. 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙을 순차적으로 투여한다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙을 공동으로 투여한다.

[0088] 본원에 기재된 다양한 방법, 키트 또는 용도의 일부 실시양태에서, 렌바티닙의 제약상 허용되는 염인 렌바티닙 메실레이트가 사용될 수 있다. 렌바티닙 메실레이트가 사용되는 경우에, 렌바티닙 메실레이트의 투여량은 8, 10, 12, 14, 18, 20 또는 24 mg 렌바티닙이 제공하는 것과 등몰의 렌바티닙을 제공하도록 적절하게 조정된다.

**도면의 간단한 설명**

[0089] 도 1은 1차 진행성 RCC를 갖는 환자에서의 펌브롤리주맙 및 렌바티닙과 조합된 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염 (MK-6482)의 1b/2상 연구의 설계 개관의 개략도를 예시한다 (실험 부문 A4).

도 2a는 각각의 처리군에서의 평균 종양 부피에 의해 제시된 바와 같은 PD-1 길항제, 렌바티닙 및 HIF-2 $\alpha$  억제제 (MK-6482)의 공동 투여의 항종양 효과를 예시한다. 실험 세부사항은 실시예 2에 기재되어 있다.

도 2b는 각각의 군에 대한 개별 성장 곡선에서의 평균 종양 부피에 의해 제시된 바와 같은 PD-1 길항제, 렌바티닙 및 HIF-2 $\alpha$  억제제 (MK-6482)의 공동 투여의 항종양 효과를 예시한다. 실험 세부사항은 실시예 2에 기재되어 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0090] 1. 정의
- [0091] 특정 기술 과학 용어는 하기에 구체적으로 정의된다. 본 명세서의 다른 곳에서 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 다른 기술 과학 용어는 본 개시내용이 관련된 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다.
- [0092] 수치적으로 정의된 파라미터 (예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편, HIF-2 $\alpha$  억제제 또는 그의 항원 결합 단편 또는 렌바티닙의 용량, 또는 본원에 기재된 조합 요법을 사용한 치료 시간의 길이)를 수식하는 데 사용되는 경우의 "약"은 파라미터가 그 파라미터에 대해 언급된 수치 값 또는 범위의 20% 이내, 15% 이내, 10% 이내, 9% 이내, 8% 이내, 7% 이내, 6% 이내, 5% 이내, 4% 이내, 3% 이내, 2% 이내, 1% 이내 또는 그 미만임을 의미하며; 적절한 경우에, 언급된 파라미터는 가장 가까운 정수로 반올림될 수 있다. 예를 들어, 약 5 mg/kg의 용량은 4.5 mg/kg 내지 5.5 mg/kg으로 달라질 수 있다.
- [0093] 첨부된 청구범위를 포함하여 본원에 사용된 단수 형태의 단어는 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 그의 상응하는 복수 지시대상을 포함한다.
- [0094] 용어 "투여" 또는 "투여하다"는 신체 외부에 존재하는 물질 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙)을 환자 내로 주사하거나 또는 달리 물리적으로, 예컨대 경구, 점막, 피내, 정맥내, 피하, 근육내 전달 및/또는 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 물리적 전달 방법에 의해 전달하는 행위를 지칭한다.
- [0095] "PD-1 길항제"는 면역 세포 (T 세포, B 세포 또는 NKT 세포) 상에서 발현된 PD-1에 대한 암 세포 상에서 발현된 PD-L1의 결합을 차단하고, 바람직하게는 또한 면역-세포 발현된 PD-1에 대한 암 세포 상에서 발현된 PD-L2의 결합을 차단하는 임의의 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 의미한다. PD-1 및 그의 리간드에 대한 대체 명칭 또는 동의어는 PD-1의 경우 PDCD1, PD1, CD279 및 SLEB2; PD-L1의 경우 PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 및 B7-H; 및 PD-L2의 경우 PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc 및 CD273을 포함한다. 인간 개체를 치료하는 임의의 치료 방법, 의약 및 개시된 용도에서, PD-1 길항제는 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L1의 결합을 차단하고, 바람직하게는 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L1 및 PD-L2 둘 다의 결합을 차단한다. 인간 PD-1 아미노산 서열은 NCBI 로커스 번호(Locus No.) NP\_005009에서 찾아볼 수 있다. 인간 PD-L1 및 PD-L2 아미노산 서열은 각각 NCBI 로커스 번호:

NP\_054862 및 NP\_079515에서 찾아볼 수 있다. PD-1 길항제는 항-PD-L1 모노클로날 항체 아테졸리주맙이 아니다.

- [0096] "HIF-2 $\alpha$  억제제"는 HIF-2 $\alpha$ 의 활성을 억제하는 임의의 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 의미한다. HIF-2 $\alpha$ 에 대한 대체 명칭 또는 동의어는 저산소증-유도성 인자-2알파, 내피 PAS 도메인-함유 단백질 1 및 EPAS1을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0097] 본원에 사용된 용어 "항체"는 목적하는 생물학적 또는 결합 활성을 나타내는 임의의 형태의 이뮤노글로불린 분자를 지칭한다. 따라서, 이는 가장 넓은 의미로 사용되고, 구체적으로 모노클로날 항체 (전장 모노클로날 항체 포함), 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체), 인간화, 완전 인간 항체 및 키메라 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "모 항체"는 의도된 용도를 위한 항체의 변형 전에, 예컨대 인간 치료제로서 사용하기 위한 항체의 인간화 전에 항원에 대한 면역계의 노출에 의해 수득된 항체이다. 본원에 사용된 용어 "항체"는 무손상 폴리클로날 또는 모노클로날 항체뿐만 아니라, 달리 명시되지 않는 한, 특이적 결합의 경우 무손상 항체와 경쟁하는 그의 임의의 항원 결합 부분, 항원 결합 부분을 포함하는 융합 단백질 및 항원 인식 부위를 포함하는 이뮤노글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 형상을 포괄한다.
- [0098] 일반적으로, 기본 항체 구조 단위는 사량체를 포함한다. 각각의 사량체는 폴리펩티드 쇠의 2개의 동일한 쌍을 포함하며, 각각의 쌍은 1개의 "경쇄" (약 25 kDa) 및 1개의 "중쇄" (약 50-70 kDa)를 갖는다. 각각의 쇠의 아미노-말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100 내지 110개 또는 그 초과인 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 항체 결합 부위를 형성한다. 따라서, 일반적으로, 무손상 항체는 2개의 결합 부위를 갖는다. 중쇄의 카르복시-말단 부분은 주로 이펙터 기능을 담당하는 불변 영역을 정의할 수 있다. 전형적으로, 인간 경쇄는 카파 및 람다 경쇄로 분류된다. 추가로, 인간 중쇄는 전형적으로 뮤, 델타, 감마, 알파 또는 엡실론으로 분류되고, 항체의 이소형을 각각 IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE로서 정의한다. 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되고, 중쇄는 또한 약 10개 이상의 아미노산의 "D" 영역을 포함한다. 일반적으로, 문헌 [Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))]을 참조한다.
- [0099] 본원에 사용된 "가변 영역" 또는 "V 영역" 또는 "V 쇠"는 상이한 항체 사이의 서열이 가변적인 IgG 쇠의 절편을 의미한다. 항체의 "가변 영역"은 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역을 단독으로 또는 조합하여 지칭한다. 중쇄의 가변 영역은 "V<sub>H</sub>"로 지칭될 수 있다. 경쇄의 가변 영역은 "V<sub>L</sub>"로 지칭될 수 있다. 전형적으로, 중쇄 및 경쇄 둘 다의 가변 영역은 비교적 보존된 프레임워크 영역 (FR) 내에 위치하는, 상보성 결정 영역 (CDR)으로도 불리는 3개의 초가변 영역을 포함한다. CDR은 통상적으로 프레임워크 영역에 의해 정렬되어, 특이적 에피토프에 대한 결합을 가능하게 한다. 일반적으로, 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 다는 N-말단에서 C-말단으로 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 각각의 도메인에 대한 아미노산의 배치는 일반적으로 문헌 [Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, et al., (1987) J Mol. Biol. 196:901-917 또는 Chothia, et al., (1989) Nature 342:878-883]의 정의에 따른다.
- [0100] "CDR"은 항체 V<sub>H</sub>  $\beta$ -시트 프레임워크의 비-프레임워크 영역 내의 3개의 초가변 영역 (H1, H2 또는 H3) 중 하나 또는 항체 V<sub>L</sub>  $\beta$ -시트 프레임워크의 비-프레임워크 영역 내의 3개의 초가변 영역 (L1, L2 또는 L3) 중 하나를 지칭한다. 따라서, CDR은 프레임워크 영역 서열 내에 산재된 가변 영역 서열이다. CDR 영역은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 카바트(Kabat)에 의해 항체 가변 도메인 내의 가장 초가변성인 영역으로서 정의되었다. CDR 영역 서열은 또한 코티아(Chothia)에 의해 보존된 b-시트 프레임워크의 일부가 아니고 이에 따라 상이한 입체형태에 적합화될 수 있는 잔기로서 구조적으로 정의되었다. 두 용어는 관련 기술분야에 널리 인식되어 있다. CDR 영역 서열은 또한 AbM, 접촉 및 IMGT에 의해 정의되었다. 정규 항체 가변 영역 내의 CDR의 위치는 수많은 구조의 비교에 의해 결정되었다 (Al-Lazikani et al., 1997, J. Mol. Biol. 273:927-48; Morea et al., 2000, Methods 20:267-79). 초가변 영역 내의 잔기의 수는 상이한 항체에서 달라지기 때문에, 정규 위치 대비 추가의 잔기는 통상적으로 정규 가변 영역 넘버링 스킴에서 잔기 번호 옆에 a, b, c 등으로 넘버링된다 (Al-Lazikani et al., 상기 문헌). 이러한 명명법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 유사하게 널리 공지되어 있다. 예를 들어 카바트 넘버링 및 IMGT 고유 넘버링 시스템을 포함한 넘버링 시스템 사이의 상용성은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 하기 표 1에 제시된다. 일부 실시양태에서, CDR은 카바트 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같다. 다른 실시양태에서, CDR은 IMGT 넘버링 시스템

에 의해 정의된 바와 같다. 또 다른 실시양태에서, CDR은 AbM 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같다. 또 다른 실시양태에서, CDR은 코티아 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같다. 또 다른 실시양태에서, CDR은 접촉 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같다.

[0101] 표 1. CDR 넘버링 시스템 사이의 상응성

	카바트 + 코티아	IMGT	카바트	AbM	코티아	접촉
V <sub>H</sub> CDR1	26-35	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
V <sub>H</sub> CDR2	50-65	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58
V <sub>H</sub> CDR3	95-102	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101
V <sub>L</sub> CDR1	24-34	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36
V <sub>L</sub> CDR2	50-56	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55
V <sub>L</sub> CDR3	89-97	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96

[0102]

"키메라 항체"는 중쇄 및/또는 경쇄의 한 부분이 특정한 종 (예를 들어, 인간)으로부터 유래되거나 특정한 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 서열을 함유하고, 쇠(들)의 나머지는 또 다른 종 (예를 들어, 마우스)으로부터 유래되거나 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체, 뿐만 아니라 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 이러한 항체의 단편을 지칭한다.

[0103]

"인간 항체"는 인간 이뮤노글로불린 단백질 서열 또는 그의 유도체를 포함하는 항체를 지칭한다. 인간 항체는 마우스, 마우스 세포 또는 마우스 세포로부터 유래된 하이브리도마에서 생산되는 경우에 뮤린 탄수화물 쇠를 함유할 수 있다. 유사하게, "마우스 항체" 또는 "랫트 항체"는 각각 마우스 또는 랫트 이뮤노글로불린 서열 또는 그의 유도체만을 포함하는 항체를 지칭한다.

[0104]

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

[0105]

본원에 사용된 "모노클로날 항체" 또는 "mAb" 또는 "Mab"는 실질적으로 동종인 항체의 집단을 지칭하며, 즉 집단을 구성하는 항체 분자는 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 아미노산 서열이 동일하다. 대조적으로, 통상적인 (폴리클로날) 항체 제제는 전형적으로 종종 상이한 에피토프에 특이적인 그의 가변 도메인, 특히 그의 CDR에 상이한 아미노산 서열을 갖는 다수의 상이한 항체를 포함한다. 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 동종인 항체 집단으로부터 획득되는 바와 같은 항체의 특징을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로 해석되지는 않을 것이다. 예를 들어, 본 개시내용에 따라 사용될 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al. (1975) Nature 256:495]에 처음 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나 또는 재조합 DNA 방법 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 참조)에 의해 제조될 수 있다. "모노클로날 항체"는 또한, 예를 들어 문헌 [Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628 및 Marks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222:581-597]에 기재된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 또한, 문

[0106]

헌 [Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731]을 참조한다.

- [0107] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 "항체 단편" 또는 "항원 결합 단편"은 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 단편, 예를 들어 1개 이상의 CDR 영역을 보유하는 단편을 지칭한다. PD-1 또는 ILT4에 특이적으로 결합하는" 항체는 다른 단백질과 비교하여 PD-1 또는 ILT4 (적절한 경우)에 대한 우선적 결합을 나타내는 항체이지만, 이 특이성이 절대적 결합 특이성을 요구하지는 않는다. 항체는 그의 결합이, 예를 들어 바람직하지 않은 결과, 예컨대 가양성을 생성하지 않으면서 샘플 중 표적 단백질의 존재를 결정하는 경우에 그의 의도된 표적에 대해 "특이적"인 것으로 간주된다. 항체 또는 그의 결합 단편은 비-표적 단백질과의 친화도보다 적어도 2배 더 큰, 바람직하게는 적어도 10배 더 큰, 보다 바람직하게는 적어도 20배 더 큰, 가장 바람직하게는 적어도 100배 더 큰 친화도로 표적 단백질에 결합할 것이다.
- [0108] 항원 결합 부분은, 예를 들어 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fd, Fv, CDR을 포함하는 단편 및 단일쇄 가변 단편 항체(scFv) 및 항원 (예를 들어, PD-1 또는 ILT4)에 대한 특이적 항원 결합을 부여하기에 충분한 이뮤노글로불린의 적어도 한 부분을 함유하는 폴리펩티드를 포함한다. 항체는 임의의 부류, 예컨대 IgG, IgA 또는 IgM (또는 그의 하위부류)의 항체를 포함하고, 항체는 임의의 특정한 부류일 필요는 없다. 중쇄의 불변 영역의 항체 아미노산 서열에 따라, 이뮤노글로불린은 상이한 부류로 배정될 수 있다. 5종의 주요 부류의 이뮤노글로불린: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 존재하고, 이들 중 몇몇은 하위부류 (이소형), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 나눌 수 있다. 상이한 부류의 이뮤노글로불린에 상응하는 중쇄 불변 영역은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마 및 뮤로 불린다. 상이한 부류의 이뮤노글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 형상은 널리 공지되어 있다.
- [0109] 본원에 사용된 용어 "적어도 1종의" 항목 또는 "1종 이상의" 항목 각각은 목록으로부터 선택된 단일 항목뿐만 아니라 목록으로부터 선택된 2종 이상의 항목의 혼합물을 포함한다.
- [0110] 본원에 사용된 용어 "면역 반응"은 하기 중 어느 1종 이상에 관한 것이다: 특이적 면역 반응, 비-특이적 면역 반응, 특이적 및 비-특이적 반응 둘 다, 선천성 반응, 1차 면역 반응, 적응성 면역, 2차 면역 반응, 기억 면역 반응, 면역 세포 활성화, 면역 세포-증식, 면역 세포 분화 및 시토카인 발현.
- [0111] 본원에 사용된 용어 "대상체" (대안적으로 "환자")는 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 포유동물을 지칭한다. 포유동물은 수컷 또는 암컷일 수 있다. 포유동물은 인간, 소과 (예를 들어, 소), 돼지과 (예를 들어, 돼지), 양과 (예를 들어, 양), 염소과 (예를 들어, 염소), 말과 (예를 들어, 말), 개과 (예를 들어, 집개), 고양이과 (예를 들어, 집고양이), 토끼목 (예를 들어, 토끼), 설치류 (예를 들어, 래트 또는 마우스), 프로시온 로터 (예를 들어, 라쿤)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0112] 본원에 사용된 용어 "필요로 하는 대상체"는 본원에 정의된 바와 같은 암 또는 감염성 질환으로 진단되었거나 또는 이를 갖는 것으로 의심되는 대상체를 지칭한다.
- [0113] 본 개시내용에 의해 제공된 치료제 및 조성물은 임의의 적합한 경장 투여 경로 또는 비경구 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 용어 투여의 "경장 경로"는 위장관의 임의의 부분을 통한 투여를 지칭한다. 경장 경로의 예는 경구, 점막, 협측 및 직장 경로 또는 위내 경로를 포함한다. 투여의 "비경구 경로"는 경장 경로 이외의 투여 경로를 지칭한다. 비경구 투여 경로의 예는 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 종양내, 방광내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 경기관, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내, 피하 또는 국소 투여를 포함한다. 본 개시내용의 치료제 및 조성물은 임의의 적합한 방법을 사용하여, 예컨대 경구 섭취, 경비위관, 위루관, 주사, 주입, 이식형 주입 펌프 및 삼투 펌프에 의해 투여될 수 있다. 적합한 투여 경로 및 방법은 다수의 인자, 예컨대 사용되는 특정 치료제, 목적하는 흡수 속도, 사용되는 특정 제제 또는 투여 형태, 치료되는 장애의 유형 또는 중증도, 특정 작용 부위 및 환자의 상태에 따라 달라질 수 있고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있다.
- [0114] 항체 (예를 들어, 항-PD-1 항체) 또는 항체 내의 아미노산 영역과 관련하여 사용되는 경우의 용어 "변이체"는 천연 또는 비변형된 서열과 비교하여 1개 이상 (예컨대, 예를 들어 약 1 내지 약 25, 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 15, 약 1 내지 약 10 또는 약 1 내지 약 5개)의 아미노산 서열 치환, 결실 및/또는 부가를 포함하는 펩티드 또는 폴리펩티드를 지칭할 수 있다. 예를 들어, 항-PD-1 항체의 변이체는 천연 또는 이전에 비변형된 항-PD-1 항체의 아미노산 서열에 대한 1개 이상 (예컨대, 예를 들어 약 1 내지 약 25, 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 15, 약 1 내지 약 10 또는 약 1 내지 약 5개)의 변화로부터 생성될 수 있다. 변이체는 자연 발생일 수 있거나 또는 인공적으로 구축될 수 있다. 폴리펩티드 변이체는 변이체를 코딩하는 상응하는 핵산 분자로부터 제조

될 수 있다. 구체적 실시양태에서, 항체 변이체 (예를 들어, 항-PD-1 항체 변이체)는 적어도 항체 기능적 활성을 보유한다. 구체적 실시양태에서, 항-PD-1 항체 변이체는 PD-1에 결합하고/거나 PD-1 활성화에 대해 길항적이다.

[0115] "보존적으로 변형된 변이체" 또는 "보존적 치환"은 단백질의 생물학적 활성 또는 다른 목적하는 특성, 예컨대 항원 친화도 및/또는 특이성을 변경하지 않으면서 변화가 빈번하게 이루어질 수 있도록 단백질 내의 아미노산이 유사한 특징 (예를 들어, 전하, 측쇄 크기, 소수성/친수성, 백본 입체형태 및 강성 등)을 갖는 다른 아미노산으로 치환된 것을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 일반적으로 폴리펩티드의 비-필수 영역에서의 단일 아미노산 치환이 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않는다는 것을 인식한다 (예를 들어, 문헌 [Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)] 참조). 추가로, 구조적으로 또는 기능적으로 유사한 아미노산의 치환은 생물학적 활성을 파괴할 가능성이 더 적다. 예시적인 보존적 치환은 하기 표 2에 제시된다.

[0116] 표 2. 예시적인 보존적 아미노산 치환

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

[0117]

[0118] "상동성"은 2개의 폴리펩티드 서열이 최적으로 정렬되는 경우에 이들 사이의 서열 유사성을 지칭한다. 2개의 비교된 서열 둘 다에서의 위치가 동일한 아미노산 단량체 서브유닛에 의해 점유되는 경우에, 예를 들어 2개의 상이한 Ab의 경쇄 CDR에서의 위치가 알라닌에 의해 점유된다면, 2개의 Ab는 그 위치에서 상동이다. 상동성의

퍼센트는 2개의 서열에 의해 공유된 상동 위치의 수를 비교된 위치의 총수로 나눈 것 x 100이다. 예를 들어, 서열이 최적으로 정렬되는 경우에 2개의 서열 내의 10개의 위치 중 8개가 매치되면, 2개의 서열은 80% 상동성이다. 일반적으로, 비교는 2개의 서열이 최대 퍼센트 상동성을 제공하도록 정렬되는 경우에 이루어진다. 예를 들어, 비교는 BLAST 알고리즘에 의해 수행될 수 있으며, 여기서 알고리즘의 파라미터는 각각의 참조 서열의 전체 길이에 걸쳐 각각의 서열 사이의 최대 매치를 제공하도록 선택된다.

[0119] 하기 참고문헌은 서열 분석에 종종 사용되는 BLAST 알고리즘에 관한 것이다: BLAST 알고리즘: 문헌 [Altschul, S.F., et al., (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410; Gish, W., et al., (1993) *Nature Genet.* 3:266-272; Madden, T.L., et al., (1996) *Meth. Enzymol.* 266:131-141; Altschul, S.F., et al., (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402; Zhang, J., et al., (1997) *Genome Res.* 7:649-656; Wootton, J.C., et al., (1993) *Comput. Chem.* 17:149-163; Hancock, J.M. et al., (1994) *Comput. Appl. Biosci.* 10:67-70]; 정렬 점수화 시스템: 문헌 [Dayhoff, M.O., et al., "A model of evolutionary change in proteins." in *Atlas of Protein Sequence and Structure*, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Schwartz, R.M., et al., "Matrices for detecting distant relationships." in *Atlas of Protein Sequence and Structure*, (1978) vol. 5, suppl. 3." M.O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Altschul, S.F., (1991) *J. Mol. Biol.* 219:555-565; States, D.J., et al., (1991) *Methods* 3:66-70; Henikoff, S., et al., (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915-10919; Altschul, S.F., et al., (1993) *J. Mol. Evol.* 36:290-300]; 정렬 통계: 문헌 [Karlin, S., et al., (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:2264-2268; Karlin, S., et al., (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5873-5877; Dembo, A., et al., (1994) *Ann. Prob.* 22:2022-2039; 및 Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." in *Theoretical and Computational Methods in Genome Research* (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, New York].

[0120] 본원에 사용된 "RECIST 1.1 반응 기준"은 적절한 경우 반응이 측정될 맥락에 기초하여 표적 병변 또는 비표적 병변에 대해 문헌 [Eisenhauer, E.A. et al., *Eur. J. Cancer* 45:228-247 (2009)]에 제시된 정의를 의미한다.

[0121] "지속 반응"은 본원에 기재된 바와 같은 치료 중지 후 지속적인 치료 효과를 의미한다. 일부 실시양태에서, 지속 반응은 치료 지속기간과 적어도 동일하거나 또는 치료 지속기간보다 적어도 1.5, 2.0, 2.5 또는 3배 더 긴 지속기간을 갖는다.

[0122] 본원에 사용된 암을 "치료하다" 또는 "치료하는"은 암을 갖거나 또는 암으로 진단된 대상체에게 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 조합물을 투여하여 적어도 1종의 양성 치료 효과, 예컨대, 예를 들어 감소된 암 세포 수, 감소된 종양 크기, 감소된 말초 기관 내로의 암 세포 침윤 속도 또는 감소된 종양 전이 또는 종양 성장 속도를 달성하는 것을 의미한다. 이러한 "치료"는 본원에 기재된 바와 같은 암의 진행을 둔화, 중단, 정지, 제어 또는 정지시킬 수 있지만, 반드시 암 또는 암 증상의 총체적 제거를 나타내는 것은 아니다. 암에서의 양성 치료 효과는 다수의 방식으로 측정될 수 있다 (문헌 [W. A. Weber, *J. Nucl. Med.* 50:1S-10S (2009)] 참조). 예를 들어, 종양 성장 억제와 관련하여, NCI 표준에 따르면, T/C  $\leq$  42%가 항종양 활성의 최소 수준이다. T/C < 10%는 높은 항종양 활성 수준으로 간주되며, T/C (%) = 치료군의 종양 부피/대조군의 종양 부피 x 100이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 의해 달성되는 치료는 PR, CR, OR, PFS, DFS 및 OS 중 임의의 것이다. "종양 진행까지의 시간"으로도 지칭되는 PFS는 치료 동안 및 치료 후 암이 성장하지 않는 시간의 길이를 나타내고, 환자가 CR 또는 PR을 경험한 시간의 양뿐만 아니라 환자가 SD를 경험한 시간의 양을 포함한다. DFS는 환자가 질환 없이 유지되는 치료 동안 및 후 시간의 길이를 지칭한다. OS는 나이브 또는 비치료 개체 또는 환자와 비교하여 기대 수명의 연장을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 요법에 대한 반응은 RECIST 1.1 반응 기준을 사용하여 평가되는 PR, CR, PFS, DFS 또는 OR 중 임의의 것이다. 암 환자를 치료하는 데 효과적인 본 개시내용의 조합 요법에 대한 치료 요법은 환자의 질환 상태, 연령 및 체중 및 대상체에서 항암 반응을 도출하는 요법의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 본 개시내용의 임의의 측면의 한 실시양태는 모든 대상체에서 양성 치료 효과를 달성하는 데 효과적이지 않을 수 있지만, 관련 기술분야에 공지된 임의의 통계적 검정, 예컨대 스튜던트 t-검정, 카이<sup>2</sup>-검정, 만-휘트니에 따른 U-검정, 크루스칼-왈리스 검정 (H-검정), 존키어-터프스트라-검정 및 윌콕슨-검정에 의해 결정 시 통계적으로 유의한 수의 대상체에서 효과적이어야 한다.

[0123] 본원에 사용된 용어 "조합", "조합 요법" 및 "치료 조합물"은 적어도 1종의 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는

그의 항원-결합 단편, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의로 추가의 치료제 각각이 중첩 기간에 걸쳐 협용 방식으로 환자에게 투여되는 치료를 지칭한다. 적어도 1종의 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 (또는 그의 항원-결합 단편)를 사용한 치료 ("항-PD-1 치료") 기간은 환자가 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 (또는 그의 항원-결합 단편)를 사용한 치료를 받는 기간; 즉, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 (또는 그의 항원-결합 단편)의 초기 투여로부터 치료 주기의 최종 일까지의 기간이다. 유사하게, HIF-2 $\alpha$  억제제를 사용한 치료 ("HIF-2 $\alpha$  억제제 치료") 기간은 환자가 HIF-2 $\alpha$  억제제를 사용한 치료를 받는 기간; 즉, HIF-2 $\alpha$  억제제를 사용한 초기 투여로부터 치료 주기의 최종 일까지의 기간이다. 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용한 치료 ("렌바티닙 치료") 기간은 환자가 렌바티닙을 사용한 치료를 받는 기간; 즉, 렌바티닙의 초기 투여로부터 치료 주기의 최종 일까지의 기간이다. 본원에 기재된 방법 및 치료 조합물에서, 항-PD-1 치료는 HIF-2 $\alpha$  억제제 치료와 적어도 1일 중첩되고, 렌바티닙 치료와 적어도 1일 중첩된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 치료, HIF-2 $\alpha$  억제제 치료 및 렌바티닙 치료는 동일한 기간이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 치료는 HIF-2 $\alpha$  억제제 및/또는 렌바티닙 치료 전에 시작된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 치료는 HIF-2 $\alpha$  억제제 및/또는 렌바티닙 치료 후에 시작된다. 또 다른 실시양태에서, HIF-2 $\alpha$  억제제 치료는 항-PD-1 및/또는 렌바티닙 치료 전에 시작된다. 또 다른 실시양태에서, HIF-2 $\alpha$  억제제 치료는 항-PD-1 및/또는 렌바티닙 치료 후에 시작된다. 일부 실시양태에서, 렌바티닙 치료는 HIF-2 $\alpha$  억제제 및/또는 항-PD-1 치료 전에 시작된다. 다른 실시양태에서, 렌바티닙 치료는 HIF-2 $\alpha$  억제제 및/또는 항-PD-1 치료 후에 시작된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 치료는 HIF-2 $\alpha$  억제제 및/또는 렌바티닙 치료의 종결 전에 종결된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 치료는 HIF-2 $\alpha$  억제제 및/또는 렌바티닙 치료의 종결 후에 종결된다. 또 다른 실시양태에서, HIF-2 $\alpha$  억제제 치료는 항-PD-1 및/또는 렌바티닙 치료의 종결 전에 종결된다. 또 다른 실시양태에서, HIF-2 $\alpha$  억제제 치료는 항-PD-1 및/또는 렌바티닙 치료의 종결 후에 종결된다. 특정 실시양태에서, 렌바티닙 치료는 HIF-2 $\alpha$  억제제 및/또는 항-PD-1 치료의 종결 전에 종결된다. 다른 실시양태에서, 렌바티닙 치료는 HIF-2 $\alpha$  억제제 및/또는 항-PD-1 치료의 종결 후에 종결된다.

- [0124] 용어 "치료 요법", "투여 프로토콜" 및 "투여 요법"은 본 개시내용의 조합 요법에서 각각의 치료제의 투여 용량 및 시기를 지칭하는 것으로 상호교환가능하게 사용된다.
- [0125] 암으로 진단되었거나 암에 걸린 것으로 의심되는 대상체에 적용될 때의 "종양"은 임의의 크기의 악성 또는 잠재적으로 악성인 신생물 또는 조직 덩어리를 지칭하고, 원발성 종양 및 속발성 신생물을 포함한다. 종양의 비제한적 예는 고형 종양 (예를 들어, 육종 (예컨대 연골육종), 암종 (예컨대 결장 암종), 모세포종 (예컨대 간모세포종) 등) 및 혈액 종양 (예를 들어, 백혈병 (예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML)), 림프종 (예컨대 DLBCL), 다발성 골수종 (MM) 등)을 포함한다.
- [0126] 용어 "종양 부피" 또는 "종양 크기"는 종양의 길이 및 폭으로서 측정될 수 있는 종양의 총 크기를 지칭한다. 종양 크기는 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법에 의해, 예컨대, 예를 들어 대상체로부터 제거 시에, 예를 들어 캘리퍼를 사용하여 종양(들)의 치수를 측정하거나, 또는 신체 내에 있는 동안에는 영상화 기술, 예를 들어 골 스캔, 초음파, CT 또는 MRI 스캔을 사용하여 종양(들)의 치수를 측정함으로써 결정될 수 있다.
- [0127] 달리 명백하게 언급되지 않는 한, 본원에 인용된 모든 범위는 포함적이며; 즉, 범위는 범위의 상한치 및 하한치에 대한 값뿐만 아니라 그 사이의 모든 값을 포함한다. 예로서, 본원에 기재된 온도 범위, 백분율, 당량 범위 등은 범위의 상한치 및 하한치 및 그 사이의 연속 임의의 값을 포함한다. 본원에 제공된 수치 값 및 용어 "약"의 사용은  $\pm 1\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 3\%$ ,  $\pm 4\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 15\%$  및  $\pm 20\%$ 의 변동 및 그의 등가 수치를 포함할 수 있다. 모든 범위는 또한 모든 포함된 하위-범위를 포함하는 것으로 의도되지만, 반드시 명백하게 제시되지 않는다는 예로 들어, 3 내지 7일의 범위는 3, 4, 5, 6 및 7일을 포함하는 것으로 의도된다. 추가로, 본원에 사용된 용어 "또는"은 적절한 경우 조합될 수 있는 대안을 나타내며; 즉 용어 "또는"은 각각 개별적으로 열거된 대안뿐만 아니라 그의 조합을 포함한다.
- [0128] 본 개시내용의 측면 또는 실시양태가 마쿠쉬 군 또는 다른 대안적 군의 관점에서 기재되는 경우에, 본 개시내용은 전체로서 열거된 전체 군, 뿐만 아니라 개별 군의 각각의 구성원 및 주요 군의 모든 가능한 하위군, 뿐만 아니라 군 구성원 중 1종 이상이 부재하는 주요 군을 포괄한다. 본 개시내용은 또한 청구범위에서 임의의 군 구성원 중 1종 이상의 명백한 배제를 고려한다.
- [0129] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 관련된 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 상충되는 경우에, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다", 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은

변형은 언급된 정수 또는 정수의 군을 포함하지만 임의의 다른 정수 또는 정수의 군을 배제하지 않음을 암시하는 것으로 이해될 것이다. 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수를 포함할 것이고, 복수 용어는 단수를 포함할 것이다. 용어 "예컨대" 또는 "예를 들어"에 이어지는 임의의 예(들)는 포괄적이거나 제한적인 것으로 의도되지 않는다.

- [0130] 예시적인 방법 및 물질이 본원에 기재되지만, 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 또한 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있다. 물질, 방법 및 예는 단지 예시적이며, 제한적인 것으로 의도되지 않는다.
- [0131] 2. PD-1 길항제
- [0132] PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 차단하고, 바람직하게는 또한 PD-1에 대한 PD-L2의 결합을 차단하는 임의의 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 포함한, 본원에 개시된 다양한 방법, 키트 및 용도에 사용될 수 있는 PD-1 길항제가 본원에 제공된다.
- [0133] PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편, PD-1 펩티드 또는 PD-1 에피토프에 결합하고, PD-1과 그의 리간드 PD-L1 또는 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 임의의 모노클로날 항체가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편, PD-1 펩티드 또는 PD-1 에피토프에 결합하고, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단한다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편, PD-1 펩티드 또는 PD-1 에피토프에 결합하고, PD-1과 PD-L2 사이의 상호작용을 차단한다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편, PD-1 펩티드 또는 PD-1 에피토프에 결합하고, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용 및 PD-1과 PD-L2 사이의 상호작용을 차단한다.
- [0134] PD-L1 폴리펩티드, PD-L1 폴리펩티드 단편, PD-L1 펩티드 또는 PD-L1 에피토프에 결합하고, PD-L1과 PD-1 사이의 상호작용을 차단하는 임의의 모노클로날 항체가 또한 사용될 수 있다.
- [0135] 특정 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 램브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 신틸리맙, 티슬렐리주맙, 캄렐리주맙, 토리팔리맙, 피딜리주맙 (미국 특허 번호 7,332,582), AMP-514 (메드이뮴 엘엘씨 (MedImmune LLC), 메릴랜드주 게이더스버그), PDR001 (미국 특허 번호 9,683,048), BGB-A317 (미국 특허 번호 8,735,553) 및 MGA012 (마크로제닉스 (MacroGenics), 메릴랜드주 록빌)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 램브롤리주맙이다.
- [0136] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 특정 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 각각 서열식별번호: 1, 2 및 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 ( $V_L$ ) 상보성 결정 영역 1 (CDR1),  $V_L$  CDR2 및  $V_L$  CDR3 및 각각 서열식별번호: 6, 7 및 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 ( $V_H$ ) CDR1,  $V_H$  CDR2 및  $V_H$  CDR3을 포함한다.
- [0137] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 4에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$  영역 및 서열식별번호: 9에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는  $V_H$  영역을 포함한다.
- [0138] 본원에 제공된 다양한 방법, 제약 조성물, 키트 또는 용도의 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 서열식별번호: 5에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 경쇄 및 서열식별번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 중쇄를 포함한다.

SEQ ID NO	설명	서열
1	웹브롤리주맵, VL-CDR1	RASKGVSTSGYSYLH
2	웹브롤리주맵, VL-CDR2	LASYLES
3	웹브롤리주맵, VL-CDR3	QHSRDLPLT
4	웹브롤리주맵, VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLH WYQQKPGQAPRLLIYLASYLES <del>GV</del> PARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGG <del>TK</del> VEIK
5	웹브롤리주맵, 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLH WYQQKPGQAPRLLIYLASYLES <del>GV</del> PARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGG <del>TK</del> VEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV <del>V</del> CLLN <del>N</del> FYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK <del>D</del> STYSL <del>S</del> STL <del>T</del> LS KADY <del>E</del> KHKVYACEVTHQGLSSP <del>V</del> TKSFNRGEC
6	웹브롤리주맵, VH-CDR1	NYYMY
7	웹브롤리주맵, VH-CDR2	GINPSNGGTNFNEKFKN
8	웹브롤리주맵, VH-CDR3	RDYRFDMGFDY

[0139]

SEQ ID NO	설명	서열
9	웹브롤리주맵, VH	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTNYYMY WVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTFNEKFKNRVTL TTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDM GFDYWGQGTTVTVSS
10	웹브롤리주맵, 중쇄	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTNYYMY WVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTFNEKFKNRVTL TTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDM GFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLGK

[0140]

[0141]

또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 니블루맵이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 세미플리맵이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 신틸리맵이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 티슬렐리주맵이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 캄렐리주맵이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 토리팔리맵이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 피딜리주맵이다. 한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 AMP-514이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 PDR001이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 BGB-A317이다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 MGA012이다.

[0142]

일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, W02004/004771, W02004/072286, W02004/056875, US2011/0271358 및 W0 2008/156712 (이들의 개시 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 임의의 항체, 그의 항원 결합 단편 또는 그의 변이체일 수 있다.

[0143]

본원에 기재된 다양한 방법, 키트 및 용도에 사용될 수 있는, 인간 PD-L1에 결합하는 모노클로날 항체의 예는 US8383796 (이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시되어 있다. 기재된 다양한 방법, 키트 및 용도에서 PD-1 길항제로서 유용한 특이적 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 두르발루맵, 아벨루맵 및 BMS-936559를 포함한다.

[0144]

본원에 기재된 다양한 방법, 키트 및 용도에 유용한 다른 PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 면역부착 분자, 예를 들어 불변 영역, 예컨대 이뮤노글로불린 분자의 Fc 영역에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 함유하는 융합 단백질을 포함한다. PD-1에 특이적으로 결합하는 면역부착 분자의 예는 W02010/027827 및 W02011/066342 (이들의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다. 본원에 기재된 다양한 방법, 키트 및 용도에서 PD-1 길항제로서 유용한 특이적 융합 단백질은, PD-L2-Fc 융합 단백질이며 인간 PD-1에 결합하는 AMP-

224 (B7-DC1g로도 공지됨)를 포함한다.

- [0145] 다양한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의 아미노산 서열의 변이체를 포함한다. 변이체 아미노산 서열은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 및/또는 부가를 갖는 것을 제외하고는 참조 서열과 동일하다. 일부 실시양태에서, 치환, 결실 및/또는 부가는 CDR에서 이루어진다. 일부 실시양태에서, 치환, 결실 및/또는 부가는 프레임워크 영역에서 이루어진다. 특정 실시양태에서, 아미노산 치환 중 1, 2, 3, 4 또는 5개는 보존적 치환이다.
- [0146] 한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의  $V_L$  도메인 중 하나에 대해 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75% 또는 50% 서열 상동성을 갖는  $V_L$  도메인을 갖고, PD-1 또는 PD-L1에 대한 특이적 결합을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의  $V_H$  도메인 중 하나에 대해 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75% 또는 50% 서열 상동성을 갖는  $V_H$  도메인을 갖고, PD-1 또는 PD-L1에 대한 특이적 결합을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의  $V_L$  도메인 중 하나에 대해 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75% 또는 50% 서열 상동성을 갖는  $V_L$  도메인 및 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의  $V_H$  도메인 중 하나에 대해 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75% 또는 50% 서열 상동성을 갖는  $V_H$  도메인을 갖고, PD-1 또는 PD-L1에 대한 특이적 결합을 나타낸다.
- [0147] 한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의  $V_L$  도메인 중 하나에 최대 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과 아미노산 치환, 결실 및/또는 부가를 갖는  $V_L$  도메인을 갖고, PD-1 또는 PD-L1에 대한 특이적 결합을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의  $V_H$  도메인 중 하나에 최대 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과 아미노산 치환, 결실 및/또는 부가를 갖는  $V_H$  도메인을 갖고, PD-1 또는 PD-L1에 대한 특이적 결합을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의  $V_L$  도메인 중 하나에 최대 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과 아미노산 치환, 결실 및/또는 부가를 갖는  $V_L$  도메인 및 본원에 기재된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 항체의  $V_H$  도메인 중 하나에 최대 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과 아미노산 치환, 결실 및/또는 부가를 갖는  $V_H$  도메인을 갖고, PD-1 또는 PD-L1에 대한 특이적 결합을 나타낸다.
- [0148] 다양한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 IgM, IgG, IgD, IgA 및 IgE를 포함한 임의의 부류의 이뮤노글로불린으로부터 선택된다. 바람직하게는, 항체는 IgG 항체이다. IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> 및 IgG<sub>4</sub>를 포함한 IgG의 임의의 이소형이 사용될 수 있다. 상이한 불변 도메인이 본원에 제공된  $V_L$  및  $V_H$  영역에 부가될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체 (또는 단편)의 특정한 의도된 용도가 변경된 이펙터 기능을 필요로 하는 경우에, IgG1 이외의 중쇄 불변 도메인이 사용될 수 있다. IgG1 항체가 긴 반감기 및 이펙터 기능, 예컨대 보체 활성화 및 항체-의존성 세포성 세포독성을 제공하지만, 이러한 활성이 항체의 모든 용도에 바람직한 것은 아닐 수 있다. 이러한 경우에, 예를 들어 IgG4 불변 도메인이 사용될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 중쇄 불변 도메인은 항체의 목적하는 특징을 생성하기 위해 1개 이상의 아미노산 돌연변이를 함유한다 (예를 들어, S228P 돌연변이를 갖는 IgG4). 이들 목적하는 특징은 변형된 이펙터 기능, 물리적 또는 화학적 안정성, 항체의 반감기 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0149] 통상적으로, 본원에 개시된 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 및 그의 항원 결합 단편의 아미노산 서열 변이체는 참조 항체 또는 항원 결합 단편의 아미노산 서열 (예를 들어, 중쇄, 경쇄,  $V_H$ ,  $V_L$  또는 인간화 서열)과 적어도 75%, 보다 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 85%, 보다 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 적어도 95, 98 또는 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 가질 것이다. 서열에 대한 동일성 또는 상동성은 서열을 정렬하고 필요한 경우 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성

을 달성한 후, 임의의 보존적 치환은 서열 동일성의 일부로서 간주하지 않으면서, 참조 서열과 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율로서 본원에 정의된다. 항체 서열 내로의 N-말단, C-말단 또는 내부 연장, 결실 또는 삽입 중 어떠한 것도 서열 동일성 또는 상동성에 영향을 미치는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0150] 서열 동일성은 2개의 서열이 최적으로 정렬되는 경우에 2개의 폴리펩티드의 아미노산이 동등한 위치에서 동일한 정도를 지칭한다. 서열 동일성은 BLAST 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있으며, 여기서 알고리즘의 파라미터는 각각의 참조 서열의 전체 길이에 걸쳐 각각의 서열 사이의 최대 매치를 제공하도록 선택된다. 하기 참고문헌은 서열 분석에 종종 사용되는 BLAST 알고리즘에 관한 것이다: BLAST 알고리즘: 문헌 [Altschul, S.F., et al., (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410; Gish, W., et al., (1993) *Nature Genet.* 3:266-272; Madden, T.L., et al., (1996) *Meth. Enzymol.* 266:131-141; Altschul, S.F., et al., (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402; Zhang, J., et al., (1997) *Genome Res.* 7:649-656; Wootton, J.C., et al., (1993) *Comput. Chem.* 17:149-163; Hancock, J.M. et al., (1994) *Comput. Appl. Biosci.* 10:67-70]; 정렬 점수화 시스템: 문헌 [Dayhoff, M.O., et al., "A model of evolutionary change in proteins." in *Atlas of Protein Sequence and Structure*, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, *Natl. Biomed. Res. Found.*, Washington, DC; Schwartz, R.M., et al., "Matrices for detecting distant relationships." in *Atlas of Protein Sequence and Structure*, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358, *Natl. Biomed. Res. Found.*, Washington, DC; Altschul, S.F., (1991) *J. Mol. Biol.* 219:555-565; States, D.J., et al., (1991) *Methods* 3:66-70; Henikoff, S., et al., (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915-10919; Altschul, S.F., et al., (1993) *J. Mol. Evol.* 36:290-300]; 정렬 통계: 문헌 [Karlin, S., et al., (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:2264-2268; Karlin, S., et al., (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5873-5877; Dembo, A., et al., (1994) *Ann. Prob.* 22:2022-2039; 및 Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." in *Theoretical and Computational Methods in Genome Research* (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, New York].

[0151] 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 인간 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 인간화 항체이다.

[0152] 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 경쇄는 인간 카파 백분을 갖는다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 경쇄는 인간 람다 백분을 갖는다.

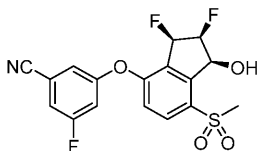
[0153] 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG1 백분을 갖는다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG2 백분을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG3 백분을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG4 백분을 갖는다.

[0154] 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG1 변이체 백분을 갖는다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG2 변이체 백분을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG3 변이체 백분을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 또는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체의 중쇄는 인간 IgG4 변이체 (예를 들어, S228P 돌연변이를 갖는 IgG4) 백분을 갖는다.

[0155] 3. HIF-2 α 억제제

[0156] 또한, HIF-2 α 의 활성을 억제하는 임의의 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 포함한, 본원에 개시된 다양한 방법, 키트 및 용도에 사용될 수 있는 HIF-2 α 억제제가 본원에 제공된다.

[0157] 일부 실시양태에서, HIF-2 α 억제제는 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염이며, 이는 또한 MK-6482, PT2977, 3-[(1S,2S,3R)-2,3-디플루오로-1-히드록시-7-메틸술폰일-인덴-4-일]옥시-5-플루오로-벤조니트릴 및 3-[[ (1S,2S,3R)-2,3-디플루오로-2,3-디히드로-1-히드록시-7-(메틸술폰일)-1H-인덴-4-일]옥시]-5-플루오로벤조니트릴로도 공지되어 있고, 하기 화학 구조를 갖는다:



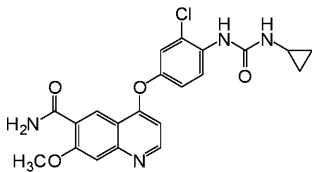
[0158]

[0159] 벨주티판 및 그의 합성은 미국 특허 번호 9,969,689 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다. 투명 세포 신세포 암종에 대한 잠재적 치료로서의 벨주티판은 문헌 [Rui Xu et al., J. Med. Chem. 2019, 62, 6876-6893] (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다. 흑색종, RCC 또는 CRC의 치료를 위한 PD-1/CTLA-4 억제제와 HIF-2 $\alpha$  억제제의 조합물은 미국 특허 번호 10,335,388 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다. 미국 공개 2018-0042884는 HIF-2 $\alpha$  억제제를 사용한 교묘세포종의 치료를 기재하고, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 벨주티판의 경구 제제는 2019년 10월 23일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/US2019/57725 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0160] 4. 렌바티닙

[0161] 또한, VEGF 수용체의 키나제 활성을 선택적으로 억제하는 다중 RTK (다중-RTK) 억제제인 렌바티닙이 본원에 제공된다.

[0162] 렌바티닙은 렌비마(LENVIMA)<sup>®</sup> (에이사이 인크.(Eisai Inc.), 뉴저지주 우드클리프 레이크) 및 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드로도 공지되어 있으며, 하기 화학 구조를 갖는다:



[0163] 렌바티닙, 그의 합성 및 용도는 미국 특허 번호 7,253,286; 7,612,208; 9,006,256; 10,259,791; 및 10,407,393 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0165] 5. PD-1 길항제, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 사용하여 암 또는 폰-히펠 린다우병을 치료하는 방법

[0166] 또 다른 측면에서, 기재된 PD-1 길항제, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 사용하여 암 (예를 들어, RCC) 또는 폰-히펠 린다우병을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0167] 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-PD-1 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다.

[0168] 특정 실시양태에서, 암 또는 폰-히펠 린다우병을 치료하는 방법은 그의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함한다:

- [0169] (a) PD-1 길항제;
- [0170] (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- [0171] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0172] 일부 실시양태에서, 암은 방광암, 유방암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 결장직장암 (CRC), 신세포 암종 (RCC), 간세포성 암종 (HCC), 췌장암 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0173] 특정 실시양태에서, 암은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 암은 재발성이다. 다른 실시양태에서, 암은 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성이다.

[0174] 한 실시양태에서, 암은 방광암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 유방암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 NSCLC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 CRC이다. 한 실시양태에서, 암은 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 HCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 췌장암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 흑색종이다.

[0175] 한 실시양태에서, 암은 진행성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 진행성의 투명 세포 성분을 갖는 RCC (ccRCC)이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 전이성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 불응성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성 RCC이다.

[0176] 한 실시양태에서, 인간 환자는 진행성 질환에 대한 선행 전신 치료를 받지 않았다. 실시양태의 한 부류에서, 인간 환자는 진행성 RCC에 대한 선행 전신 치료를 받지 않았다.

- [0177] 특정 실시양태에서, RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, RCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0178] (a) PD-1 길항제;
- [0179] (b) HIF-2  $\alpha$  억제제; 및
- [0180] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0181] 일부 실시양태에서, 진행성 RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 진행성 RCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0182] (a) PD-1 길항제;
- [0183] (b) HIF-2  $\alpha$  억제제; 및
- [0184] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0185] 일부 실시양태에서, 진행성의 투명 세포 성분을 갖는 RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 진행성의 투명 세포 성분을 갖는 RCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0186] (a) PD-1 길항제;
- [0187] (b) HIF-2  $\alpha$  억제제; 및
- [0188] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0189] 다른 실시양태에서, 전이성 RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 전이성 RCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0190] (a) PD-1 길항제;
- [0191] (b) HIF-2  $\alpha$  억제제; 및
- [0192] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0193] 또 다른 실시양태에서, 재발성 RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 재발성 RCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0194] (a) PD-1 길항제;
- [0195] (b) HIF-2  $\alpha$  억제제; 및
- [0196] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0197] 또 다른 실시양태에서, 불응성 RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 불응성 RCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0198] (a) PD-1 길항제;
- [0199] (b) HIF-2  $\alpha$  억제제; 및
- [0200] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0201] 다른 실시양태에서, 재발성 및 불응성 RCC의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 재발성 및 불응성 RCC를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0202] (a) PD-1 길항제;
- [0203] (b) HIF-2  $\alpha$  억제제; 및
- [0204] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0205] 다른 실시양태에서, 췌장암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, 췌장암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0206] (a) PD-1 길항제;

- [0207] (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- [0208] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0209] 특정 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 수여하는 것을 포함한다:
- [0210] (a) PD-1 길항제;
- [0211] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0212] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0213] 특정 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 인간 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 인간화 항체이다.
- [0214] 특정 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 인간 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 인간화 항체이다.
- [0215] 따라서, 특정 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 수여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0216] (a) 인간 또는 인간화 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편;
- [0217] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0218] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0219] 일부 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 수여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0220] (a) 인간 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편;
- [0221] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0222] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0223] 다른 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 수여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0224] (a) 인간화 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편;
- [0225] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0226] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0227] 본원에 제공된 다양한 방법의 한 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 웹브롤리주맙이다.
- [0228] 본원에 제공된 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 니볼루맙이다.
- [0229] 본원에 제공된 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 세미플리맙이다.
- [0230] 따라서, 본원에 제공된 다양한 방법의 하나의 구체적 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 수여하는 것을 포함한다:
- [0231] (a) 웹브롤리주맙;
- [0232] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0233] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.

- [0234] 본원에 제공된 다양한 방법의 하나의 구체적 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함한다:
- [0235] (a) 니볼루맵;
- [0236] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0237] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0238] 본원에 제공된 다양한 방법의 하나의 구체적 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 암의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함한다:
- [0239] (a) 세미플리맵;
- [0240] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0241] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0242] 본원에 제공된 다양한 방법의 하나의 구체적 실시양태에서, RCC를 치료하는 방법은 그의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함한다:
- [0243] (a) 켈브롤리주맵;
- [0244] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0245] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0246] 본원에 제공된 다양한 방법의 하나의 구체적 실시양태에서, RCC를 치료하는 방법은 그의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함한다:
- [0247] (a) 니볼루맵;
- [0248] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0249] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0250] 본원에 제공된 다양한 방법의 하나의 구체적 실시양태에서, RCC를 치료하는 방법은 그의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함한다:
- [0251] (a) 세미플리맵;
- [0252] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0253] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0254] 한 실시양태에서, RCC는 진행성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 진행성의 투명 세포 성분을 갖는 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 전이성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 재발성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 불응성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 재발성 및 불응성 RCC이다.
- [0255] 한 실시양태에서, 본 발명은 폰 히펠-린다우 (VHL)병의 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 하기를 투여하는 것을 포함하는, VHL병을 치료하는 방법을 제공한다:
- [0256] (a) PD-1 길항제 (예를 들어, 켈브롤리주맵);
- [0257] (b) HIF-2 $\alpha$  억제제 (예를 들어, 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염); 및
- [0258] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0259] 6. 투약 및 투여
- [0260] 추가로, PD-1 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편), HIF-2 $\alpha$  억제제 및 다중-RTK 억제제 (예를 들어, 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염)의 조합물을 사용하여 암 (예를 들어, RCC)을 치료하기 위한 투여 요법 및 투여 경로가 본원에 제공된다.
- [0261] 본원에 개시된 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편, HIF-2 $\alpha$  억제제 또는 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 매일, 1주에 1-7회, 매주, 격주, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 매월,

격월, 분기마다, 반년마다, 매년 등으로 투여되는 용량에 의해 투여될 수 있다. 용량은, 예를 들어 정맥내로, 피하로, 국소로, 경구로, 비강으로, 직장으로, 근육내, 뇌내로, 척수내로 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 용량은 정맥내로 투여된다. 특정 실시양태에서, 용량은 피하로 투여된다. 특정 실시양태에서, 용량은 경구로 투여된다. 치료 간격에 대한 총 용량은 일반적으로 적어도 0.05 µg/kg 체중, 보다 일반적으로 적어도 0.2 µg/kg, 0.5 µg/kg, 1 µg/kg, 10 µg/kg, 100 µg/kg, 0.25 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 5.0 mg/ml, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg 또는 그 초과이다. 용량은 또한 대상체의 혈청 중 항체 (예를 들어, 항-PD-1 항체) 또는 그의 항원 결합 단편의 미리 결정된 표적 농도, 예컨대 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 µg/mL 또는 그 초과를 달성하도록 제공될 수 있다.

[0262] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 10, 20, 50, 80, 100, 200, 300, 400, 500, 1000 또는 2500 mg/대상체로 매주, 격주, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 매월, 격월 또는 분기마다 기준으로 피하로 또는 정맥내로 투여된다. 일부 구체적 방법에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 용량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 9 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 8 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 7 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.7 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 약 0.8 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 약 0.9 mg/kg 내지 약 2 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg 또는 약 2.0 mg/kg 내지 약 4.0 mg/kg이다. 일부 구체적 방법에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 용량은 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 25 mg 내지 약 500 mg, 약 50 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 150 mg 내지 약 250 mg, 약 175 mg 내지 약 250 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 150 mg 내지 약 240 mg, 약 175 mg 내지 약 240 mg 또는 약 200 mg 내지 약 240 mg이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 용량은 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 240 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg 또는 500 mg이다.

[0263] 본원에 기재된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 펙트롤리주맙이고, 인간 환자에게 200 mg, 240 mg 또는 2 mg/kg 펙트롤리주맙을 투여하고, 펙트롤리주맙을 3주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 200 mg 펙트롤리주맙을 3주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 240 mg 펙트롤리주맙을 3주마다 1회 투여한다. 한 실시양태에서, 인간 환자에게 2 mg/kg 펙트롤리주맙을 3주마다 1회 투여한다.

[0264] 본원에 기재된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 펙트롤리주맙이고, 인간 환자에게 400 mg 펙트롤리주맙을 투여하고, 펙트롤리주맙을 6주마다 1회 투여한다.

[0265] 본원에 기재된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 니볼루맙이고, 인간 환자에게 240 mg 또는 3 mg/kg 니볼루맙을 투여하고, 니볼루맙을 2주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 240 mg 니볼루맙을 2주마다 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 3 mg/kg 니볼루맙을 2주마다 1회 투여한다. 본원에 기재된 다양한 방법의 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 니볼루맙이고, 인간 환자에게 480 mg 니볼루맙을 투여하고, 니볼루맙을 4주마다 1회 투여한다.

[0266] 본원에 기재된 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 세미플리맙이고, 인간 환자에게 350 mg 세미플리맙을 투여하고, 세미플리맙을 3주마다 1회 투여한다.

[0267] 본원에 기재된 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, HIF-2α 억제제는 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염이고, 인간 환자에게 40 내지 120 mg을 1일 1회 투여한다. 본원에 기재된 다양한 방법의 또 다른 실시양태에서, 40, 80 또는 120 mg의 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 40 mg의 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 80 mg의 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회 투여한다. 하나의 구체적 실시양태에서, 인간 환자에게 120 mg의 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회 투여한다.

[0268] 특정 실시양태에서, 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 경구로 투여한다. 일부 실시양태에서, 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 각각 렌바티닙으로서 8, 10, 12, 14, 18, 20 또는 24 mg의 1일 용량으로 투여한다.

- [0269] 따라서, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0270] (a) 200 mg, 240 mg 또는 2 mg/kg 캄브롤리주맙;
- [0271] (b) 40, 80 또는 120 mg 벨주티관; 및
- [0272] (c) 8, 10, 12, 14, 18, 20 또는 24 mg 렌바티닙
- [0273] 을 투여하며, 여기서 (a)를 3주마다 1회 투여하고; 여기서 (b) 및 (c)를 매일 투여한다.
- [0274] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0275] (a) 200 mg 캄브롤리주맙;
- [0276] (b) 120 mg 벨주티관; 및
- [0277] (c) 20 mg 렌바티닙
- [0278] 을 투여하며, 여기서 (a)를 3주마다 1회 투여하고; 여기서 (b) 및 (c)를 매일 투여한다.
- [0279] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0280] (a) 240 mg 캄브롤리주맙;
- [0281] (b) 120 mg 벨주티관; 및
- [0282] (c) 20 mg 렌바티닙
- [0283] 을 투여하며, 여기서 (a)를 3주마다 1회 투여하고; 여기서 (b) 및 (c)를 매일 투여한다.
- [0284] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0285] (a) 2 mg/kg 캄브롤리주맙;
- [0286] (b) 120 mg 벨주티관; 및
- [0287] (c) 20 mg 렌바티닙
- [0288] 을 투여하며, 여기서 (a)를 3주마다 1회 투여하고; 여기서 (b) 및 (c)를 매일 투여한다.
- [0289] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0290] (a) 400 mg 캄브롤리주맙;
- [0291] (b) 120 mg 벨주티관; 및
- [0292] (c) 20 mg 렌바티닙
- [0293] 을 투여하며, 여기서 (a)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (b) 및 (c)를 매일 투여한다.
- [0294] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0295] (a) 400 mg 캄브롤리주맙;
- [0296] (b) 120 mg 벨주티관; 및
- [0297] (c) 14 mg 렌바티닙
- [0298] 을 투여하며, 여기서 (a)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (b) 및 (c)를 매일 투여한다.
- [0299] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0300] (a) 400 mg 캄브롤리주맙;
- [0301] (b) 120 mg 벨주티관; 및
- [0302] (c) 10 mg 렌바티닙
- [0303] 을 투여하며, 여기서 (a)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (b) 및 (c)를 매일 투여한다.
- [0304] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게

- [0305] (a) 400 mg 펌브롤리주맙;
- [0306] (b) 80 mg 벨주티관; 및
- [0307] (c) 10 mg 렌바티닙
- [0308] 을 투여하며, 여기서 (a)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (b) 및 (c)를 매일 투여한다.
- [0309] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0310] (a) 200 mg 펌브롤리주맙;
- [0311] (b) 120 mg 벨주티관; 및
- [0312] (c) 20 mg 렌바티닙
- [0313] 을 투여하며, 여기서 (a)를 3주마다 1회 투여하고; 여기서 (b) 및 (c)를 매일 투여한다.
- [0314] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0315] (a) 240 mg 펌브롤리주맙;
- [0316] (b) 120 mg 벨주티관; 및
- [0317] (c) 20 mg 렌바티닙
- [0318] 을 투여하며, 여기서 (a)를 3주마다 1회 투여하고; 여기서 (b) 및 (c)를 매일 투여한다.
- [0319] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0320] (a) 2 mg/kg 펌브롤리주맙;
- [0321] (b) 120 mg 벨주티관; 및
- [0322] (c) 20 mg 렌바티닙
- [0323] 을 투여하며, 여기서 (a)를 3주마다 1회 투여하고; 여기서 (b) 및 (c)를 매일 투여한다.
- [0324] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 실시양태에서, 인간 환자에게
- [0325] (a) 400 mg 펌브롤리주맙;
- [0326] (b) 120 mg 벨주티관; 및
- [0327] (c) 20 mg 렌바티닙
- [0328] 을 투여하며, 여기서 (a)를 6주마다 1회 투여하고; 여기서 (b) 및 (c)를 매일 투여한다.
- [0329] 특정 실시양태에서, 인간 환자는 진행성 질환에 대한 선행 전신 치료를 받지 않았다.
- [0330] 일부 실시양태에서, 조합 요법에서의 치료제 (예를 들어, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편, HIF-2 α 억제제 또는 렌바티닙) 중 적어도 1종은 치료제가 동일한 상태를 치료하기 위한 단독요법으로서 사용되는 경우에 전형적으로 사용되는 동일한 투여 요법 (용량, 빈도 및 치료 지속기간)을 사용하여 투여된다. 다른 실시양태에서, 환자는 치료제 (예를 들어, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편, HIF-2 α 억제제 또는 렌바티닙) 중 적어도 1종이 단독요법으로서 사용되는 경우보다 조합 요법에서 더 낮은 총량, 예를 들어 더 적은 용량, 덜 빈번한 용량 및/또는 더 짧은 치료 지속기간의 치료제를 받는다.
- [0331] 본원에 개시된 조합 요법은 종양을 제거하기 위한 수술 전 또는 후에 사용될 수 있고, 방사선 치료 전, 동안 또는 후에 사용될 수 있다.
- [0332] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합 요법은 이전에 생물요법제 또는 화학요법제로 치료되지 않은, 즉 치료-나이프인 환자에게 투여된다. 다른 실시양태에서, 조합 요법은 생물요법제 또는 화학요법제를 사용한 선행 요법 후에 지속 반응을 달성하는 데 실패한, 즉 치료-경험이 있는 환자에게 투여된다.
- [0333] 본원에 개시된 치료 조합물은 특정한 질환 또는 상태 (예를 들어, 암)의 예방, 치료, 제어, 호전 또는 위험 감소에 사용되는 다른 항암제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 다른 활성제와 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 다른 활성제는 그에 대해 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로, 본원에 개시된 조합물 중 1종 이상

의 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

- [0334] 1종 이상의 추가의 활성제는 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편, HIF-2 $\alpha$  억제제 또는 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염과 공-투여될 수 있다. 추가의 활성제(들)는 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 1종 이상의 공-투여 작용제와 함께 단일 투여 형태로 투여될 수 있다. 추가의 활성제(들)는 또한 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편, HIF-2 $\alpha$  억제제 또는 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 투여 형태와 별개의 투여 형태(들)로 투여될 수 있다.
- [0335] 7. 키트
- [0336] 또 다른 측면에서, 적합한 포장 재료 내로 포장된 본원에 개시된 치료제 (예를 들어, PD-1 길항제, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙) 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 키트는 임의로 그 안에 성분의 설명 또는 성분의 시험관내, 생체내 또는 생체의 사용에 대한 지침서를 포함하는 라벨 또는 포장 삽입물을 포함한다.
- [0337] 일부 실시양태에서, 키트는 하기를 포함한다:
- [0338] (a) PD-1 길항제;
- [0339] (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- [0340] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0341] 특정 실시양태에서, 키트는 인간 환자에게 PD-1 길항제, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다.
- [0342] 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다.
- [0343] 한 실시양태에서, 키트는 (a) 1회 이상의 투여량의 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편; (b) 1회 이상의 투여량의 HIF-2 $\alpha$  억제제; (c) 1회 이상의 투여량의 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 (d) 인간 환자에게 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편, HIF-2 $\alpha$  억제제 및 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것에 대한 지침서를 포함한다.
- [0344] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 펩트올리주맙이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 니볼루맙이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 세미폴리주맙이다.
- [0345] 항-PD-1 모노클로날 항체, HIF-2 $\alpha$  억제제 또는 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여량이 본원의 다양한 키트에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 특정 치료 기간 (예를 들어, 3, 6, 12 또는 24주 등) 동안 충분한 투여량의 각각의 성분을 포함한다. 예를 들어, 키트는 3주 치료에 충분한 200 mg 투여량의 펩트올리주맙, 21회의 120 mg 투여량의 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 21회의 20 mg 투여량의 렌바티닙 (또는 등가량의 렌바티닙의 제약상 허용되는 염)을 포함할 수 있다. 또는, 키트는 또한 6주 치료에 충분한 400 mg 투여량의 펩트올리주맙, 42회의 120 mg 투여량의 벨주티판 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 42회의 20 mg 투여량의 렌바티닙 (또는 등가량의 렌바티닙의 제약상 허용되는 염)을 포함할 수 있다.
- [0346] 일부 실시양태에서, 키트는 성분, 예컨대 용기, 분할된 병 또는 분할된 호일 패킷을 개별적으로 보유하기 위한 수단을 포함한다. 본 개시내용의 키트는 상이한 투여 형태, 예를 들어 경구 및 비경구의 투여를 위해, 개별 조성물의 상이한 투여 간격으로의 투여를 위해 또는 개별 조성물의 서로에 대한 적정을 위해 사용될 수 있다.
- [0347] 8. 암 또는 폰-히켈 린다우병을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도
- [0348] 또 다른 측면에서, 인간 환자에서 암 (예를 들어, RCC) 또는 폰-히켈 린다우병을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0349] (a) PD-1 길항제;
- [0350] (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- [0351] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.

- [0352] 일부 실시양태에서, 암은 방광암, 유방암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 결장직장암 (CRC), 신세포 암종 (RCC), 간세포암종 (HCC) 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0353] 특정 실시양태에서, 암은 전이성이다. 일부 실시양태에서, 암은 재발성이다. 다른 실시양태에서, 암은 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성이다.
- [0354] 한 실시양태에서, 암은 방광암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 유방암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 NSCLC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 CRC이다. 한 실시양태에서, 암은 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 HCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 흑색종이다.
- [0355] 한 실시양태에서, 암은 진행성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 진행성의 투명 세포 성분을 갖는 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 전이성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 불응성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 재발성 및 불응성 RCC이다.
- [0356] 한 실시양태에서, 인간 환자에서 RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0357] (a) PD-1 길항제;
- [0358] (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- [0359] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0360] 일부 실시양태에서, 인간 환자에서 진행성 RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0361] (a) PD-1 길항제;
- [0362] (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- [0363] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0364] 일부 실시양태에서, 인간 환자에서 진행성의 투명 세포 성분을 갖는 RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0365] (a) PD-1 길항제;
- [0366] (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- [0367] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0368] 다른 실시양태에서, 인간 환자에서 전이성 RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0369] (a) PD-1 길항제;
- [0370] (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- [0371] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0372] 또 다른 실시양태에서, 인간 환자에서 재발성 RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0373] (a) PD-1 길항제;
- [0374] (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- [0375] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0376] 또 다른 실시양태에서, 인간 환자에서 불응성 RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0377] (a) PD-1 길항제;
- [0378] (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및

- [0379] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0380] 다른 실시양태에서, 인간 환자에서 재발성 및 불응성 RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0381] (a) PD-1 길항제;
- [0382] (b) HIF-2 $\alpha$  억제제; 및
- [0383] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0384] 또 다른 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0385] (a) PD-1 길항제;
- [0386] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0387] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0388] 특정 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 인간 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-1 모노클로날 항체는 인간화 항체이다.
- [0389] 특정 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 인간 항체이다. 다른 실시양태에서, 항-인간 PD-L1 모노클로날 항체는 인간화 항체이다.
- [0390] 특정 실시양태에서, HIF-2 $\alpha$  억제제는 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0391] 따라서, 특정 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0392] (a) 인간 또는 인간화 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편;
- [0393] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0394] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0395] 일부 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0396] (a) 인간 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편;
- [0397] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0398] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0399] 다른 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0400] (a) 인간화 항-인간 PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편;
- [0401] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0402] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0403] 본원에 제공된 다양한 용도의 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 펩트릭 리주맙이다. 본원에 제공된 다양한 용도의 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 니볼루맙이다. 본원에 제공된 다양한 용도의 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 세미플리맙이다.
- [0404] 따라서, 하나의 구체적 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:

- [0405] (a) 퀘브롤리주맵;
- [0406] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0407] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0408] 하나의 구체적 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0409] (a) 니볼루맵;
- [0410] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0411] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0412] 하나의 구체적 실시양태에서, 암을 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0413] (a) 세미플리맵;
- [0414] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0415] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0416] 하나의 구체적 실시양태에서, RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0417] (a) 퀘브롤리주맵;
- [0418] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0419] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0420] 하나의 구체적 실시양태에서, RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0421] (a) 니볼루맵;
- [0422] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0423] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0424] 하나의 구체적 실시양태에서, RCC를 치료하기 위한 치료 조합물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료 조합물은 하기를 포함한다:
- [0425] (a) 세미플리맵;
- [0426] (b) 벨주티관 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0427] (c) 렌바티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0428] 한 실시양태에서, 인간 환자는 진행성 질환에 대한 선행 전신 치료를 받지 않았다.
- [0429] 한 실시양태에서, RCC는 진행성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 진행성의 투명 세포 성분을 갖는 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 전이성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 재발성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 불응성 RCC이다. 또 다른 실시양태에서, RCC는 재발성 및 불응성 RCC이다.
- [0430] 본 발명의 다수의 실시양태가 기재되었다. 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 이해될 것이다. 각각의 실시양태는 1개 이상의 다른 실시양태와 조합되며, 이러한 조합이 실시양태의 설명과 일치하는 정도로 조합될 수 있음이 추가로 이해될 것이다.
- [0431] I. 실시예
- [0432] 본 섹션 (섹션 VI)의 예는 제한이 아닌 예시로서 제공된다.
- [0433] 실시예 1

- [0434] 1차 (1L) 진행성의 투명 세포 성분을 갖는 RCC (ccRCC) 환자에서 벨주티관 (MK-6482) 및 렌바티닙과 조합된 항-PD-1 항체를 투여하는 임상 시험 (실험 부문 A4).
- [0435] 총 34명의 건강한 지원자 및 185명의 환자가 5개의 진행중인 임상 연구에서 MK-6482로 치료되었다.
- [0436] 16명의 건강한 여성 성인 지원자에서의 진행중인 무작위화, 단일-용량, 2 기간, 2 순서 교차 1상 연구에서, 120 mg MK-6482의 단일 용량의 PK에 대한 음식물의 효과를 조사하였다. 이 연구는 고지방, 고칼로리 식사가 MK-6482 노출의 정도에 영향을 미치지 않았지만, 최대 혈장 MK-6482 농도를 대략 35%만큼 저하시켰고, 2시간의 중앙값 차이 (섭식 - 공복)로 피크 MK-6482 노출까지의 시간을 지연시켰음을 나타냈다. 이들 데이터는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않으며, 음식물의 존재 또는 부재 하의 MK-6482의 투여를 지지한다. 보고된 가장 흔한 유해 사건 (AE)은 두통 (12.5%)이었다.
- [0437] 다양한 진행성 고형 종양을 갖는 참가자에서 MK-6482의 내약성, 안전성, PK 및 PD 특성을 평가하기 위해 설계된 FIH 1상 연구가 진행 중이다. 2019년 9월 6일 당시에, 20 내지 240 mg QD 및 120 mg BID 범위의 용량-증량 부분 (파트 1A)에 다양한 진행성 고형 종양을 갖는 43명의 참가자를 포함한 총 104명의 참가자가 등록되었다. MTD는 도달되지 않았고, 2가지 치료-관련 DLT가 관찰되었다: 240 mg QD 코호트에서 1건의 등급 4 혈소판감소증 사건 및 120 mg BID 코호트에서 1건의 등급 3 저산소증 사건. 유리한 PK, 약역학 및 안전성 소견에 기초하여 추가의 임상 개발을 위해 120 mg QD 용량을 선택하였다. 진행성 RCC를 갖는 52명의 추가의 참가자를 120 mg QD의 임상 용량의 확장 코호트 (파트 1B)에서 치료하였다. 조합 용량 증량 및 확장 코호트에서, 가장 흔한 AE (참가자의  $\geq 20\%$ 에서 발생함)는 빈혈, 피로, 호흡곤란, 오심 및 말초 부종이었다. 가장 흔한 등급 3 AE는 빈혈 및 저산소증이었다 (참가자의  $\geq 5\%$ 에서). MK-6482에 대한 중앙값  $t_{max}$ 는 1 내지 2.8시간이었고, 노출은 용량에 따라 증가하였다. 제15일에 120 mg QD 확장 코호트 (파트 1B)에서의 평균 정상 상태  $t_{1/2}$ 는 15.4시간이어서, 제1일부터 제15일까지 1.5배 축적을 유발하였다. 제15일에 120 mg QD 확장 코호트 (파트 1B)에서의 평균 정상 상태  $C_{max}$ 는 1.79  $\mu\text{g/mL}$  (4.67  $\mu\text{M}$ )였다. 추정 CL/F는 5.22 내지 14.4 L/hr이었다. 추정  $V_z/F$ 는 106 내지 266 L였으며, 이는 말초 조직으로의 광범위한 분포를 시사한다. CV는 단일 용량 후  $C_{max}$ 의 경우 32 내지 59%였고 AUC의 경우 24 내지 48%였으며, 정상 상태에서  $C_{max}$ 의 경우 27 내지 56%였고 AUC의 경우 30 내지 64%였다. 총체적으로, 이전에 치료된 진행성 RCC를 갖는 55명의 참가자가 이 연구에서 120 mg QD의 MK-6482로 치료되었다 (연구의 용량-증량 부분에서의 3명의 환자 및 연구의 용량 확장 부분에서의 52명의 참가자). 이들 55명의 참가자 중 최상의 반응은 RECIST v1.1에 의해 평가된 바와 같이 PR을 갖는 11명의 참가자 (20%) 및 SD를 갖는 32명의 참가자 (58%)를 포함하였다.
- [0438] VHL병 연관된 RCC를 갖는 참가자에서의 2상, 개방-표지 효능 및 안전성 연구가 진행 중이다. 2019년 9월 6일 당시에, 61명의 참가자가 120 mg QD의 용량으로 등록되었다. 효능 데이터는 아직 이용가능하지 않다. 피로가  $\geq$  등급 3 독성의 가장 흔한 AE였다 (참가자의  $\geq 5\%$ 에 의해 보고됨).
- [0439] 추가로, ccRCC를 갖는 20명의 환자가 2상 연구에서 평가 중이고, 18명의 건강한 성인 지원자가 1상 생체이용률 연구에서 평가 중이다.
- [0440] 이들 연구로부터의 데이터에 기초하여, 120 mg MK6482, 400 mg의 펌브롤리주맙 및 20 mg의 렌바티닙의 조합물이 1차 요법으로서 진행성의 투명 세포 성분을 갖는 RCC (ccRCC) 환자 (1L)에서 평가될 것이다.
- [0441] 이 연구의 1차 목적은 진행성 ccRCC를 갖는 환자에서 MK6482, 펌브롤리주맙 및 렌바티닙의 조합물의 안전성 및 내약성 및 항종양 효과를 평가하는 것이다. 이 연구는 1차 효능 중점으로서 ORR을 사용할 것이다. ORR은 BICR에 의해 평가 시 RECIST 1.1에 따라 확인된 CR 또는 PR을 달성하는 참가자의 백분율로서 정의된다. 반응은 기관당 최대 10개의 표적 병변 및 최대 5개의 표적 병변을 따르도록 변형된 RECIST 1.1을 사용하는 BICR에 기초한다. ORR은 참조 및 실험 부문의 항종양 활성을 평가하기 위한 적절한 중점이다. ORR에 의해 측정된 치료 효과는 특정 질환, 사용 맥락, 효과의 정도, CR의 수, 반응의 지속성, 질환 세팅, 종양의 위치, 이용가능한 요법 및 위험-이익 관계에 기초한 직접적인 임상 이익을 나타낼 수 있다.
- [0442] 2차 목적은 2차 효능 중점으로서 DOR, PFS, OS 및 CBR을 평가하는 것이다. "DOR"은 CR 또는 PR의 최초 기록된 증거로부터 질환 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 어느 것이든 먼저 발생하는 것까지의 시간으로서 정의된다. BICR에 의해 평가된, 기관당 최대 10개의 표적 병변 및 최대 5개의 표적 병변을 따르도록 변형된 RECIST 1.1에 따른 DOR은 효능의 추가의 척도로서의 역할을 할 것이고, 규제 기관 및 종양학 커뮤니티 둘 다에 의해 통상적으로 허용되는 중점이다. "PFS"는 무작위화 일로부터 BICR에 의한 RECIST 1.1에 따른 최초 기록된

PD 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 어느 것이든 먼저 발생하는 것까지의 시간으로서 정의된다. 영상은 반응 평가에서 편향을 최소화하기 위해 BICR에 의해 관독될 것이다. PFS 사건은 종양 성장을 반영할 수 있고, 생존 이익의 결정 전에 평가될 수 있다. 그의 결정은 후속 요법에 의해 혼동되지 않는다. PFS에 의해 측정된 치료 효과는 특정 질환, 사용 맥락, 효과의 정도, 질환 세팅, 전이 부위의 위치, 이용가능한 요법, 위험-이익 관계 및 주요 질환 부위에서의 진행의 지연 또는 예방 (예를 들어, 뇌 또는 척추에서의 새로운 병변의 지연) 또는 보다 독성인 요법의 투여의 지연의 임상 결과에 기초한 직접적인 임상 이익을 나타내는 대응 중점일 수 있다. "OS"는 무작위화 임상 연구에서 새로운 항신생물 요법의 우월성의 입증을 위한 황금 표준으로서 인식되었다. OS는 무작위화 일로부터 임의의 원인으로 인한 사망 일까지의 시간으로서 정의된다. "CBR"은 많은 암 임상 시험 {059M4P}에서 통상적으로 사용되는 2차 중점이고, RECIST 1.1에 따른 BICR에 의한 평가에 기초하여 SD ≥6개월 또는 CR 또는 PR을 달성한 참가자의 백분율로서 정의된다.

[0443] 연구의 3차/탐색적 목적은 종양 크기 변화와 DOR, PFS 및 OS의 상관관계의 평가; 임상시험용 작용제에 대한 약동학 (PK) 프로파일 및 항-약물 항체 (ADA) 형성의 특징화; 및 펨브롤리주맙, 렌바티닙 및 MK6482를 사용한 연구 치료 조합물의 임상 반응/저항성, 안전성 및/또는 작용 메커니즘을 나타낼 수 있는 분자 (게놈, 대사 및/또는 프로테오믹) 바이오마커의 확인을 포함한다. 종양 크기 변화는 탐색적 효능 중점일 것이고, 초기 항종양 활성의 신호를 검출할 수 있는 제안된 중간 중점이며, 각각의 기준선-후 평가에서의 최장 직경의 표적 병변의 합계 및 기준선으로부터의 변화 (및 % 변화)로서 정의된다.

[0444] 진행성 ccRCC를 가지며 진행성 질환 (1L RCC)에 대한 선행 전신 치료를 받지 않은 적어도 18세의 남성 및 여성 환자가 이 연구에 등록된다. 환자는 국부 진행성/전이성 ccRCC (육종양 특색이 존재 또는 부재), 즉 AJCC에 따른 IV기 RCC의 조직학적으로 확인된 진단을 가져야 하고, 진행성 RCC에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았어야 한다. 추가로, 환자는 BICR에 의해 평가 시 RECIST 1.1에 따른 측정가능한 질환을 가져야 한다.

[0445] 연구의 참조 부문이 하기에 기재된다:

개입 명칭	투여 제제	단위 투여 용량( 들)	투여량 수준(들)	투여 경로	요법/ 치료 기간
펨브롤리주맙	주입용 용액	25 mg/mL	400 mg	IV 주입	Q6W
렌바티닙	캡슐	10 mg 및 4 mg	20 mg	경구	QD

[0446]

IV=정맥내; Q6W=6주마다; QD=1일 1회

[0447]

[0448] 주: 이 부문에서 펨브롤리주맙은 30분에 걸쳐 iv 주입으로서 투여될 것이다. 렌바티닙은 주입이 완료된지 30분 후에 투여될 것이다.

[0449] 연구를 위한 임상시험용 작용제 (부문 A4)가 하기에 기재된다:

개입 명칭	투여 제제	단위 투여 용량	투여량 수준	투여 경로	요법/ 치료 기간
MK-6482 <sup>d</sup>	정제	40 mg	120 mg, 80 mg	경구	QD
렘브롤리주맵 <sup>e</sup>	주입용 용액	25 mg/mL	400 mg	IV 주입	Q6W
렌바티닙 <sup>f</sup>	캡슐	10 mg 및 4 mg	20 mg, 14 mg, 10 mg	경구	QD

[0450]

[0451]

IV=정맥내; Q6W=6주마다; QD=1일 1회.

[0452]

<sup>d</sup> MK-6482는 임의의 주입 (적용가능한 경우)이 완료된지 30분 후에 투여될 것이다.

[0453]

<sup>e</sup> 이 부문에서 렘브롤리주맵은 30분에 걸쳐 IV 주입으로서 투여될 것이다.

[0454]

<sup>f</sup> 렌바티닙은 임의의 다른 작용제가 투여된지 30분 후 (즉: 주입(들)이 완료되고/거나 경구 의약이 투여된지 30분 후)에 마지막으로 투여될 것이다.

[0455]

실험 부문 A4에 대한 의약 용량 수준:

부문 A4	용량 수준 0	용량 수준 -1	용량 수준 -2	용량 수준 -3
렘브롤리주맵	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
렌바티닙	20 mg	14 mg	10 mg	10 mg
MK-6482	120 mg	120 mg	120 mg	80 mg

[0456]

[0457]

실시예 2

[0458]

항-PD-1 마우스 대용 항체 (muDX400) 및 VEGF 티로신 키나제 억제제인 렌바티닙을 HIF-2 $\alpha$  억제제인 MK-6482와 조합한 VHL 능숙 마우스 동계 체장 종양 모델.

[0459]

여기서 본 발명자들은 항-PD-1 마우스 대용 항체 (muDX400) 및 VEGF 티로신 키나제 억제제인 렌바티닙을 HIF-2 $\alpha$  억제제인 MK-6482와 조합하는 것으로부터의 항종양 이익을 입증하기 위해 VHL 능숙 마우스 동계 체장 종양 모델을 사용한 전임상 데이터를 제공한다.

[0460]

처리 개시 전에, 체중이 18 내지 21 그램인 7주령의 암컷 C57BL/6J 마우스를 마취시키고, 0.5 x 10<sup>6</sup>개의 대수기 전면성장 미만 KPC-2838c3 세포를 후방 측복부 내로 주사하였다. 10일 후에 접종된 동물의 평균 종양 부피가 대략 95mm<sup>3</sup>에 도달하였을 때, 마우스를 군당 10마리의 마우스로 이루어진 8개의 처리군으로 쌍-매칭시켰다. 처리군은 1) 0.5% 메틸셀룰로스 (비히클) + 이소형 마우스 IgG1 항체 (mIgG1); 2) MK-6482 + mIgG1; 3) 렌바티닙 + mIgG1; 4) 비히클 + 항-마우스 PD-1 IgG1 항체; 5) MK-6482 + 항-PD-1; 6) 렌바티닙 + 항-PD-1; 7) MK-6482 + 렌바티닙; 8) MK-6482 + 렌바티닙 + 항-PD-1로 이루어졌다. 비히클 및 MK-6482를 3 mg/kg 체중으로 1일 2회 (BID) 경구로 위관영양-투여하였다. 렌바티닙을 10 mg/kg 체중으로 1일 1회 (QD) 경구로 투여하였다. 이소형 대조군, 이소형 IgG1의 아데노바이러스 핵손에 특이적인 마우스 모노클로날 항체 및 항-PD-1 항체를 10 mg/kg 체중으로 5일마다 복강내로 투여하였다. 치료의 시작을 제0일로 간주하였고, 스케줄에 기초한 투여를 제45일까지 기재된 바와 같이 계속하였다. 종양 및 체중의 캘리퍼 측정치를 매주 2회 수집하였다. 처리군이 종점에 도달하였을 때 명시된 시점에 터키 다중 비교 검정을 사용한 일원 ANOVA에 의해 통계적 분석을 수행하였다.

[0461]

MK-6482, 항-PD-1 및 렌바티닙을 사용한 삼중 조합물 치료는 주목할 만한 항종양 효능을 입증하였으며 (도 2a), 측정가능한 종양이 남아있지 않은 하나의 완전 반응이 관찰되었을 뿐만 아니라 하나의 부분 종양 퇴행이 관찰되

었다 (도 2b). 완전 및 부분 종양 퇴행은 임의의 다른 처리군에서는 관찰되지 않았다. 삼중 조합물 치료의 평균 항종양 반응은 MK-6482 단독요법, 항-PD-1 단독요법 또는 비히클 대조군에 의해 관찰된 항종양 반응보다 더 컸다 ( $p < 0.0001$ , 제24일). 삼중 조합물 군은 또한 렌바티닙 단독요법에 비해 유의하게 개선되었다 ( $p = 0.0002$ , 제45일). 삼중 조합물의 평균 항종양 반응은 MK-6482 + 항-PD-1에 비해 개선되었지만 ( $p < 0.0001$ , 제31일), 렌바티닙 + 항-PD-1 ( $p = 0.247$ , 제45일) 또는 렌바티닙 + MK-6482 ( $p = 0.404$ , 제45일)에 비해서는 개선되지 않았다. 제24일에서의 종양 성장 억제 (TGI)의 요약 및 비히클 처리군이 연구를 종료하였을 때의 부분 종양 퇴행 (PR) 또는 완전 종양 퇴행 (CR)의 관찰이 하기 표에 제시된다:

처리	TGI (p-값)	최종 PR 또는 CR
MK-6482	16% ( $p = 0.173$ )	0/10 PR, 0/10 CR
렌바티닙	90% ( $p < 0.0001$ )	0/10 PR, 0/10 CR
항-PD-1	11% ( $p < 0.0001$ )	0/10 PR, 0/10 CR
MK-6482 + 항-PD-1	52% ( $p < 0.0001$ )	0/10 PR, 0/10 CR
렌바티닙 + 항-PD-1	89% ( $p < 0.0001$ )	0/10 PR, 0/10 CR
렌바티닙 + MK-6482	92% ( $p < 0.0001$ )	0/10 PR, 0/10 CR
렌바티닙 + MK-6482 + 항-PD-1	97% ( $p < 0.0001$ )	1/10 PR, 1/10 CR

[0462]

[0463]

CR은 관찰가능한 종양이 없는 것으로서 정의된 반면, PR은 처리가 시작되었을 때의 원래 종양 크기보다 부피가 더 낮은 종양이었다. 상기 요법으로 처리된 어떠한 동물에서도 유의한 체중 감소 또는 유해 사건이 관찰되지 않았으며, 이는 치료가 잘 허용되었다는 것을 나타낸다.

[0464]

상기 연구에 의해 나타난 바와 같이, 치료제의 조합물을 사용한 치료는 각각의 작용제를 사용하여 단독 투여하였을 때의 치료에 비해 유리하다.

[0465]

II. 서열 목록

[0466]

하기 표는 본 명세서에 개시된 모든 서열을 요약한다.

[0467] 서열식별번호 및 상응하는 서열

SEQ ID NO	설명	서열
1	웹브롤리주맵, VL-CDR1	RASKGVSTSGYSYLH
2	웹브롤리주맵, VL-CDR2	LASYLES
3	웹브롤리주맵, VL-CDR3	QHSRDLPLT
4	웹브롤리주맵, VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWY QQKPGQAPRLLIYL <u>LASYLES</u> GVPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK
5	웹브롤리주맵, 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWY QQKPGQAPRLLIYLASYLES <u>GVPARFSGSGSGTDFTLTIS</u> SLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
6	웹브롤리주맵, VH-CDR1	NYYMY
7	웹브롤리주맵, VH-CDR2	GINPSNGGTNFNEKFKN
8	웹브롤리주맵, VH-CDR3	RDYRFDMGFDY

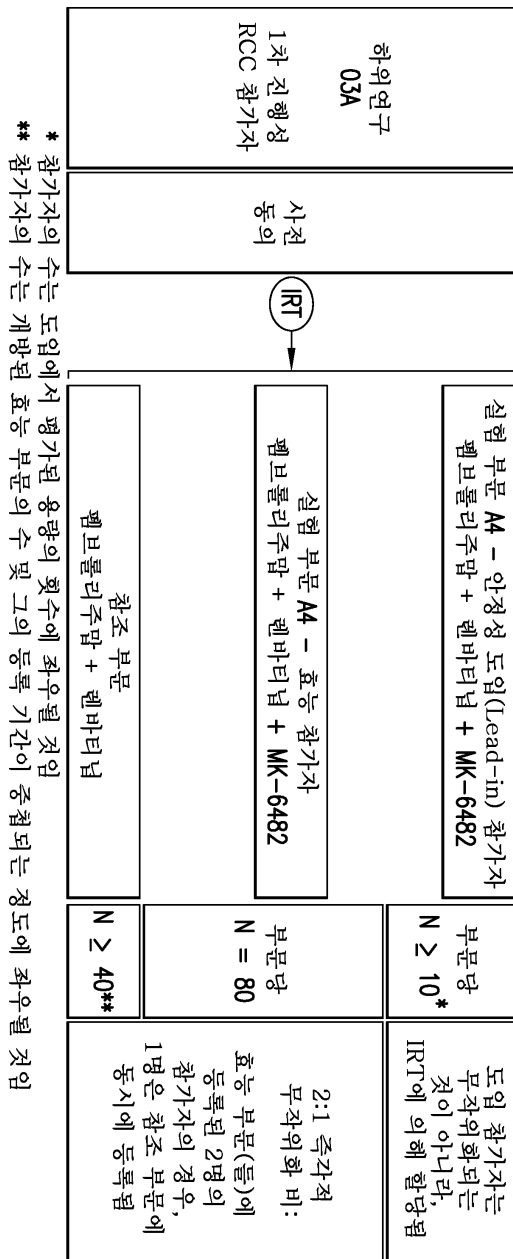
[0468]

SEQ ID NO	설명	서열
9	웹브롤리주맵, VH	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSS TTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQ GTTIVTVSS
10	웹브롤리주맵, 중쇄	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSS TTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQ GTTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0469]

도면

도면1



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Merck Sharp & Dohme Corp,

Perini, Rodolfo F.

Pinheiro, Elaine M.

Willemann-Rogerio, Jaqueline

<120> Methods for Treating Cancer or Von-Hippel Lindau Disease Using a  
Combination of a PD-1 Antagonist, A HiF-2 Alpha Inhibitor, and

Lenvatinib or a Pharmaceutically Acceptable Salt Thereof

<130> 25062-WO-PCT

<150> 63/146,926

<151> 2021-02-08

<150> 63/040,225

<151> 2020-06-22

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210

> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab, VL-CDR1

<400> 1

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

1                    5                    10                    15

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab, VL-CDR2

<400> 2

Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser

1                    5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab, VL-CDR3

<400>

3

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr

1                    5

<210> 4

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab, VL

<400> 4

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

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

                  100                    105                    110

<210> 5

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab, light chain

<400> 5

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

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



<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab, VH-CDR2

<400> 7

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

1                    5                    10                    15

Asn

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab, VH-CDR3

<400> 8

Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 9

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab, VH

<400> 9

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65                    70                    75                    80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85                    90                    95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 10

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pembrolizumab, heavy chain

<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
 20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala  
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val



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

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