(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0023810
(43) 공개일자 2023년02월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7003437(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년02월03일
심사청구일자 2023년01월30일
(62) 원출원 특허 10-2016-7024007
원출원일자(국제) 2015년02월03일
심사청구일자 2020년01월31일
(85) 번역문제출일자 2023년01월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/014212
(87) 국제공개번호 WO 2015/119930
국제공개일자 2015년08월13일
(30) 우선권주장
61/935,809 2014년02월04일 미국(US)

(71) 출원인
화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235
머크 샤프 앤드 돔 코포레이션
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
(72) 발명자
마티니, 진-프란코이스, 안드레
미국 92009 캘리포니아주 칼즈배드 써쿨로 세쿠아 7420
타라지, 자말, 크리스토
미국 92124 캘리포니아주 샌디아고 페소스 플레이스 10867
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **암을 치료하기 위한 PD-1 길항제 및 VEGFR 억제제의 조합**

(57) 요 약

본 개시내용은 프로그램화된 사멸 1 수용체 (PD-1)의 길항제 및 VEGFR 억제제를 포함하는 조합 요법, 및 암의 치료, 특히 PD-L1을 발현하는 암의 치료를 위한 조합 요법의 용도를 기재한다.

대 표 도 - 도1

hPD-1.08A 경쇄 CDR1 (SEQ ID NO:1)
Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Phe Ser Tyr Leu His

hPD-1.08A 경쇄 CDR2 (SEQ ID NO:2)
Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser

hPD-1-08A 경쇄 CDR3 (SEQ ID NO:3)
Gln His Ser Trp Glu Leu Pro Leu Thr

hPD-1.08A 중쇄 CDR1 (SEQ ID NO:4)
Ser Tyr Tyr Leu Tyr

hPD-1.08A 중쇄 CDR2 (SEQ ID NO:5)
Gly Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Ser Glu Lys Phe Lys Ser

hPD-1.08A 중쇄 CDR3 (SEQ ID NO:6)
Arg Asp Ser Asn Tyr Asp Gly Gly Phe Asp Tyr

(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
(72) 발명자
페리니, 로돌포, 플뢰리
미국 19146 펜실베이니아주 필라델피아 캡틴스 웨이 707
마우로, 데이비드, 제이.
미국 19454 펜실베이니아주 노스 웨일즈 노스 섬머타운 파이크 351

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간에서 암을 치료하기 위해 선택적 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 억제제와 조합하여 사용하기 위한 프로그램화된 사멸 1 단백질 (PD-1)의 길항제를 포함하며, 여기서 PD-1 길항제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항-PD-1 모노클로날 항체이고, 여기서 중쇄 및 경쇄는 각각 서열식별번호:21 및 서열식별번호:22를 포함하고, 여기서 VEGFR 억제제는 N-메틸-2-[3-((E)-2-피리딘-2-일-비닐)-1H-인다졸-6-일술파닐]-벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이고, 여기서 암이 신세포 암종인 의약.

청구항 2

인간에서 암을 치료하기 위해 프로그램화된 사멸 1 단백질 (PD-1)의 길항제와 조합하여 사용하기 위한 선택적 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 억제제를 포함하며, 여기서 PD-1 길항제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항-PD-1 모노클로날 항체이고, 여기서 중쇄 및 경쇄는 각각 서열식별번호:21 및 서열식별번호:22를 포함하고, 여기서 VEGFR 억제제는 N-메틸-2-[3-((E)-2-피리딘-2-일-비닐)-1H-인다졸-6-일술파닐]-벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이고, 여기서 암이 신세포 암종인 의약.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, PD-1 길항제가 펨브롤리주맙이고, VEGFR 억제제가 악시티닙인 의약.

청구항 4

제3항에 있어서, (i) 5 mg 1일 2회 1회분 투여(BID)의 용량의 악시티닙 및 1 mg/kg 3주마다 1회 투여(Q3W), 2 mg/kg Q3W 및 200 mg Q3W로 이루어진 군으로부터 선택된 용량의 펨브롤리주맙 또는 (ii) 3 mg BID의 용량의 악시티닙 및 1 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W 및 200 mg Q3W로 이루어진 군으로부터 선택된 용량의 펨브롤리주맙을 투여하는 것을 포함하는 방법에 사용하기 위한 의약.

청구항 5

제4항에 있어서, 신세포 암종이 진행성 신세포 암종인 의약.

청구항 6

제1 용기, 제2 용기 및 패키지 삽입물을 포함하며, 여기서 제1 용기는 PD-1의 길항제를 포함하는 의약의 적어도 1회 용량을 포함하고, 제2 용기는 선택적 VEGFR 억제제를 포함하는 의약의 적어도 1회 용량을 포함하고, 패키지 삽입물은 의약을 사용하여 암에 대해 인간을 치료하는 것에 대한 지침서를 포함하고, 여기서 PD-1 길항제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항-PD-1 모노클로날 항체이고, 여기서 중쇄 및 경쇄는 각각 서열식별번호:21 및 서열식별번호:22를 포함하고, 여기서 VEGFR 억제제는 N-메틸-2-[3-((E)-2-피리딘-2-일-비닐)-1H-인다졸-6-일술파닐]-벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이고, 여기서 암이 신세포 암종인 키트.

청구항 7

제6항에 있어서, PD-1 길항제가 펨브롤리주맙이고, VEGFR 억제제가 악시티닙인 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2014년 2월 4일에 출원된 미국 가출원 61/935,809를 우선권 주장하며, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출되고 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 서열 목록을 함유한다. 2015년 1월 29일에 생성된 상기 ASCII 복사본은 PCFC-956-WO1_SL.txt로 명명되고, 크기는 32,535 바이트이다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 암의 치료에 유용한 조합 요법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 프로그램화된 사멸 1 단백질 (PD-1)의 길항제 및 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 경로의 억제제를 포함하는 조합 요법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] PD-1은 면역 조절 및 말초 관용의 유지에서 중요한 역할을 하는 것으로서 인식된다. PD-1은 나이브 T, B 및 NKT 세포 상에서 중간 정도로 발현되고 림프구, 단핵구 및 골수 세포 상에서 T/B 세포 수용체 신호전달에 의해 상향-조절된다 (1).

[0008] PD-1에 대한 2종의 공지된 리간드인 PD-L1 (B7-H1) 및 PD-L2 (B7-DC)는 다양한 조직에서 발생하는 인간 암에서 발현된다. 예를 들면, 난소암, 신장암, 결장직장암, 췌장암, 간암 및 흑색종의 다수 샘플 세트에서, PD-L1 발현은 후속 치료에 관계없이 불량한 예후와 상관관계가 있고 전체 생존을 감소시키는 것으로 나타났다 (2-13). 유사하게, 종양 침윤 림프구 상의 PD-1 발현은 유방암 및 흑색종에서의 기능장애성 T 세포를 표시하고 (14-15), 신암에서의 불량한 예후와 상관관계가 있는 (16) 것으로 밝혀졌다. 따라서, PD-L1 발현 종양 세포는 PD-1 발현 T 세포와 상호작용하여 T 세포 활성화 및 면역 감시의 회피를 감쇠시키고, 그에 따라 종양에 대한 손상된 면역 반응의 원인이 되는 것으로 제안되었다.

[0009] PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 중 하나 또는 둘 다 사이의 상호작용을 억제하는 여러 모노클로날 항체가 암을 치료하기 위해 임상 개발 중에 있다. 이러한 항체의 효능은 다른 승인된 또는 실험적 암 요법, 예를 들면 방사선, 수술, 화학요법제, 표적화 요법, 종양에서 조절이상인 다른 신호전달 경로를 억제하는 작용제, 및 다른 면역 증강제와 조합되어 투여되는 경우에 증진될 수 있는 것으로 제안되었다.

[0010] 단백질 티로신 키나제는 암의 치유적 치료에 결정적인 표적으로서 확인되었다. 성장 인자 리간드 및 그의 각각의 수용체 티로신 키나제는 종양 혈관신생 및 성장에 요구된다. 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)는 혈관신생 동안 새로운 혈관을 형성하는 내피 세포의 분지화, 연장, 및 생존으로 이어지는 과정에서 중요한 성분이다. 원치 않는 혈관신생은 여러 질환, 예컨대 망막병증, 건선, 류마티스 관절염, 연령-관련 황반 변성 (AMD), 및 암 (고형 종양 포함)의 특징이다 (Folkman, Nature Med., 1, 27-31 (1995)).

[0011] 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 억제제는 진행성 및 전이성 신장-세포 암종, 위장 기질 종양 및 간세포성 암종을 포함하는 다양한 유형의 암의 치료에 대해 승인받았고, 계속 임상 세팅에서 조사되고 있다. 이러한 억제제의 효능은 다른 승인된 또는 실험적 암 요법, 예를 들면 방사선, 수술, 화학요법제, 표적화 요법, 종양에서 조절이상인 다른 신호전달 경로를 억제하는 작용제, 및 다른 면역 증강제와 조합되어 투여되는 경우에 증진될 수 있는 것으로 제안되었다.

발명의 내용

[0012] 한 실시양태에서, 본 발명은 PD-1 길항제 및 VEGFR 억제제를 포함하는 조합 요법을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0013] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 암을 치료하기 위해 VEGFR 억제제와 조합하여 사용하기 위한 PD-1 길항제를 포함하는 의약을 제공한다.

[0014] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 암을 치료하기 위해 PD-1 길항제와 조합하여 사용하기 위한 VEGFR 억제제를 포함하는 의약을 제공한다.

[0015] 다른 실시양태는, VEGFR 억제제와 조합되어 투여되는 경우 개체에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 PD-1 길항제의 용도 및 PD-1 길항제와 조합되어 투여되는 경우 개체에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 VEGFR 억제제의 용도를 제공한다.

[0016] 추가 실시양태에서, 본 발명은 개체에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 PD-1 길항제 및 VEGFR 억제제의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 의약은 키트를 포함하고, 키트는 또한 개체에서 암을 치료하기 위해

VEGFR 억제제와 조합하여 PD-1 길항제를 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함한다.

[0017] 상기 모든 치료 방법, 의약 및 용도에서, PD-1 길항제는 PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 억제하고, 바람직하게는 PD-1에 대한 PD-L2의 결합을 또한 억제한다. 상기 치료 방법, 의약 및 용도의 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하여 PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 차단하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 한 실시양태에서, PD-1 길항제는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항-PD-1 항체이고, 여기서 중쇄 및 경쇄는 도 6에 제시된 아미노산 서열 (서열식별번호:21 및 서열식별번호:22)을 포함한다.

[0018] 본원의 치료 방법, 의약 및 용도의 모든 상기 실시양태에서, VEGFR 억제제는 N-메틸-2-[3-((E)-2-피리딘-2-일-비닐)-1H-인다졸-6-일술파닐]-벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0019] 본 발명의 상기 치료 방법, 의약 및 용도의 일부 실시양태에서, 개체는 인간이고, 암은 고형 종양이고, 일부 실시양태에서, 고형 종양은 방광암, 유방암, 투명 세포 신장암, 두경부 편평 세포 암종, 폐 편평 세포 암종, 악성 흑색종, 비소세포 폐암 (NSCLC), 난소암, 췌장암, 전립선암, 신세포암, 소세포 폐암 (SCLC) 또는 삼중 음성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 신세포 암종 (RCC)이다. 일부 실시양태에서, 암은 투명 세포 신장암이다.

[0020] 본 발명의 상기 치료 방법, 의약 및 용도의 다른 실시양태에서, 개체는 인간이고, 암은 헴 악성종양이고, 일부 실시양태에서, 헴 악성종양은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), EBV-양성 DLBCL, 1차 종격 대 B-세포 림프종, T-세포/조직구-풍부 대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 호지킨 림프종 (HL), 외투 세포 림프종 (MCL), 다발성 골수종 (MM), 골수 세포 백혈병-1 단백질 (Mcl-1), 골수이형성 증후군 (MDS), 비-호지킨 림프종 (NHL), 또는 소림프구성 림프종 (SLL)이다.

[0021] 또한, 임의의 상기 치료 방법, 의약 및 용도의 일부 실시양태에서, 암은 PD-L1 및 PD-L2 중 하나 또는 둘 다의 발현에 대해 양성 판정을 받은 것이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 상승된 PD-L1 발현을 갖는다.

[0022] 상기 치료 방법, 의약 및 용도의 한 실시양태에서, 개체는 인간이고, 암은 인간 PD-L1에 대해 양성 판정을 받은 RCC이다.

[0023] 상기 치료 방법, 의약 및 용도의 또 다른 실시양태에서, 암은 투명 세포 하위유형을 갖는 진행성 RCC이고, 이전에 RCC에 대해 치료받지 않은 인간에 존재한다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 본 발명에 유용한 예시적인 항-PD-1 모노클로날 항체에 대한 경쇄 및 중쇄 CDR의 아미노산 서열을 보여준다 (서열식별번호:1-6).

도 2는 본 발명에 유용한 또 다른 예시적인 항-PD-1 모노클로날 항체에 대한 경쇄 및 중쇄 CDR의 아미노산 서열을 보여준다 (서열식별번호:7-12).

도 3은 본 발명에 유용한 예시적인 항-PD-1 모노클로날 항체에 대한 중쇄 가변 영역 및 전장 중쇄의 아미노산 서열을 보여준다 (서열식별번호:13 및 서열식별번호:14).

도 4는 본 발명에 유용한 예시적인 항-PD-1 모노클로날 항체에 대한 대안적인 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 보여준다 (서열식별번호:15-17).

도 5a-5b는 본 발명에 유용한 예시적인 항-PD-1 모노클로날 항체에 대한 대안적인 경쇄의 아미노산 서열을 보여주며, 도 5a는 K09A-L-11 및 K09A-L-16 경쇄의 아미노산 서열 (각각, 서열식별번호:18 및 19)을 보여주고, 도 5b는 K09A-L-17 경쇄에 대한 아미노산 서열을 보여준다 (서열식별번호:20).

도 6은 MK-3475에 대한 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열을 보여준다 (각각, 서열식별번호:21 및 22).

도 7은 니볼루맙에 대한 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열을 보여준다 (각각, 서열식별번호:23 및 24).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 약어. 본 발명의 상세한 설명 및 실시예 전체에 걸쳐 하기 약어가 사용될 것이다:

[0026] BID 1일 2회 1회분 투여

[0027] CDR 상보성 결정 영역

[0028] CHO 차이니즈 햄스터 난소

[0029] DFS 무질환 생존

[0030] DTR 용량 제한 독성

[0031] FFPE 포르말린-고정, 파라핀-포매

[0032] FR 프레임워크 영역

[0033] IgG 이뮤노글로불린 G

[0034] IHC 면역조직화학 또는 면역조직화학적

[0035] MTD 최대 허용 용량

[0036] NCBI 국립 생물 정보 센터

[0037] NCI 국립 암 연구소

[0038] OR 전체 반응

[0039] OS 전체 생존

[0040] PD 진행성 질환

[0041] PFS 무진행 생존

[0042] PR 부분 반응

[0043] Q2W 2주마다 1회 투여

[0044] Q3W 3주마다 1회 투여

[0045] QD 하루에 1회 투여

[0046] RECIST 고형 종양의 반응 평가 기준

[0047] SD 안정 질환

[0048] VH 이뮤노글로불린 중쇄 가변 영역

[0049] VK 이뮤노글로불린 카파 경쇄 가변 영역

[0050] I. 정의

[0051] 본 발명이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 기술 및 과학 용어가 하기에 구체적으로 정의된다. 본 문서의 다른 곳에서 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 다른 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다.

[0052] 수치적으로 정의되는 파라미터 (예를 들면, PD-1 길항제 또는 VEGFR 억제제의 용량, 또는 본원에 기재된 조합 요법을 사용하는 치료 시간의 길이)를 변형하는데 사용되는 경우 "약"은 파라미터가 그 파라미터에 대해 언급된 수치의 10% 미만 또는 그 초과만큼 달라질 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 약 5 mg/kg의 용량은 4.5 mg/kg과 5.5 mg/kg 사이에서 달라질 수 있다.

[0053] 첨부된 청구범위를 포함하여, 본원에 사용된 단수 형태의 단어는 문맥상 달리 명백하게 지시되지 않는 한 그의 상응하는 복수 지시대상을 포함한다.

[0054] 동물, 인간, 실험 대상체, 세포, 조직, 기관, 또는 생물학적 유체에 적용되는 "투여" 및 "치료"는 외인성 제약, 치료제, 진단제, 또는 조성물의 동물, 인간, 대상체, 세포, 조직, 기관, 또는 생물학적 유체와의 접촉을 지칭한다. 세포의 치료는 시약을 세포와 접촉시키는 것뿐만 아니라 시약을 세포와 접촉되어 있는 유체와 접촉시키는 것을 포괄한다. "투여" 및 "치료"는 또한, 시약, 진단제, 결합 화합물에 의한, 또는 또 다른 세포에 의한, 예를 들면 세포의, 시험관내 및 생체외 치료를 의미한다. 용어 "대상체"는 임의의 유기체, 바람직하게는 동물, 보다 바람직하게는 포유동물 (예를 들면, 래트, 마우스, 개, 고양이, 토끼) 및 가장 바람직하게는 인간을 포함한다.

[0055] 본원에 사용된 용어 "항체"는 목적하는 생물학적 또는 결합 활성을 나타내는 항체의 임의의 형태를 지칭한다. 따라서, 이는 가장 넓은 의미로 사용되고, 구체적으로 모노클로날 항체 (전장 모노클로날 항체 포함), 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체 (예를 들면, 이중특이적 항체), 인간화, 완전 인간 항체, 키메라 항체 및 낙타화 단일 도메인 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "모 항체"는 의도된 용도를 위한 항체의 변형, 예컨대 인간 치료제로서의 용도를 위한 항체의 인간화 전에 면역계를 항원에 노출시켜 수득된 항체이다.

[0056] 일반적으로, 기본 항체 구조 단위는 사량체를 포함한다. 각 사량체는 폴리펩티드 쇄의 2개의 동일한 쌍을 포함하며, 각 쌍은 1개의 "경쇄" (약 25 kDa) 및 1개의 "중쇄" (약 50-70 kDa)를 갖는다. 각 쇄의 아미노-말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100개 내지 110개 또는 그 초과의 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 중쇄의 카르복시-말단 부분은 주로 이펙터 기능을 담당하는 불변 영역을 규정할 수 있다. 전형적으로, 인간 경쇄는 카파 및 람다 경쇄로 분류된다. 게다가, 인간 중쇄는 전형적으로 뮤, 델타, 감마, 알파, 또는 엡실론으로 분류되고, 각각 IgM, IgD, IgG, IgA, 및 IgE로서 항체의 이소형을 규정한다. 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되며, 중쇄는 또한 약 10개 더 많은 아미노산의 "D" 영역을 포함한다. 일반적으로, 문헌 [Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))]을 참조한다.

[0057] 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 항체 결합 부위를 형성한다. 따라서, 일반적으로, 무손상 항체는 2개의 결합 부위를 갖는다. 이중기능적 또는 이중특이적 항체를 제외하고는, 2개의 결합 부위는 일반적으로 동일하다.

[0058] 전형적으로, 중쇄 및 경쇄 둘 다의 가변 도메인은 비교적 보존된 프레임워크 영역 (FR) 내에 위치하는, 상보성 결정 영역 (CDR)으로도 불리는 3개의 초가변 영역을 포함한다. CDR은 통상적으로 프레임워크 영역에 의해 정렬되며, 이는 특이적 에피토프에 결합하는 것을 가능하게 한다. 일반적으로, 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 다는 N-말단에서 C-말단으로 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 아미노산을 각 도메인에 할당하는 것은 일반적으로, 문헌 [Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md. ; 5^{th} 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.

[0059] 본원에 사용된 용어 "초가변 영역"은 항원-결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 지칭한다. 초가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR" (즉, 경쇄 가변 도메인의 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3, 및 중쇄 가변 도메인의 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3)로부터의 아미노산 잔기를 포함한다. 문헌 [Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.] (서열에 의해 항체의 CDR 영역을 규정)을 참조하고; 또한 문헌 [Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917] (구조에 의해 항체의 CDR 영역을 규정함)을 참조한다. 본원에 사용된 용어 "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 본원에서 CDR 잔기로서 정의된 초가변 영역 잔기 이외의 이들 가변 도메인 잔기를 지칭한다.

[0060] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 "항체 단편" 또는 "항원 결합 단편"은 항체의 항원 결합 단편, 즉 전장 항체에 의해 결합된 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체 단편, 예를 들면 하나 이상의 CDR 영역을 보유하는 단편을 지칭한다. 항체 결합 단편의 예는 Fab, Fab', $F(ab')_2$, 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체; 단일-쇄 항체 분자, 예를 들면 sc-Fv; 나노바디 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0061] 명시된 표적 단백질에 "특이적으로 결합하는" 항체는 다른 단백질에 비해 그 표적에 대해 우선적인 결합을 나타내는 항체이나, 이 특이성이 절대적인 결합 특이성을 요구하는 것은 아니다. 항체는 그의 결합이, 예를 들면 가양성과 같은 원치 않는 결과를 생성하지 않으면서, 샘플 중 표적 단백질의 존재를 결정하는 경우, 그의 의도된 표적에 대해 "특이적"인 것으로 간주된다. 본 발명에 유용한 항체 또는 그의 결합 단편은 비-표적 단백질과의 친화도보다 적어도 2배 더 큰, 바람직하게는 적어도 10배 더 큰, 보다 바람직하게는 적어도 20-배 더 큰, 가장 바람직하게는 적어도 100-배 더 큰 친화도로 표적 단백질에 결합할 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 항체가 주어진 아미노산 서열, 예를 들면 성숙 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1 분자의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드에는 결합하지만 그 서열이 결핍되어 있는 단백질에는 결합하지 않는다면, 항체는 그 서열을 포함하는 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 것으로 지칭된다.

[0062] "키메라 항체"는, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정한 종 (예를 들면, 인간)으로부터 유래되거나 특정한 항체

부류 또는 하위부류에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이고, 나머지 쇄(들)는 또 다른 종 (예를 들면, 마우스)으로부터 유래되거나 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 항체뿐만 아니라 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 이러한 항체의 단편을 지칭한다.

[0063] "인간 항체"는 인간 이뮤노글로불린 단백질 서열만을 포함하는 항체를 지칭한다. 인간 항체가 마우스, 마우스 세포, 또는 마우스 세포로부터 유래된 하이브리도마에서 생산되는 경우, 이는 뮤린 탄수화물 쇄를 함유할 수 있다. 유사하게, "마우스 항체" 또는 "래트 항체"는 각각 마우스 또는 래트 이뮤노글로불린 서열만을 포함하는 항체를 지칭한다.

[0064] "인간화 항체"는 비-인간 (예를 들면, 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 도메인 모두를 실질적으로 포함할 것이고, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비인간 이뮤노글로불린의 것들에 해당하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 이뮤노글로불린 서열의 것들이다. 인간화 항체는 또한 임의로 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 이뮤노글로불린의 것을 포함할 것이다. 접두사 "hum", "hu" 또는 "h"는 필요한 경우 인간화 항체를 모 설치류 항체로부터 구분하기 위해 항체 클론 명칭에 추가된다. 설치류 항체의 인간화 형태는 일반적으로 모 설치류 항체의 동일한 CDR 서열을 포함할 것이지만, 친화도를 증가시키기 위해, 인간화 항체의 안정성을 증가시키기 위해, 또는 다른 이유를 위해 특정 아미노산 치환을 포함시킬 수 있다.

[0065] 용어 "암", "암성", 또는 "악성"은 전형적으로 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학적 조건을 지칭하거나 기재한다. 암의 예는 암종, 림프종, 백혈병, 모세포종, 및 육종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 암의 보다 특정한 예는 편평 세포 암종, 골수종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 신경교종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병 (AML), 다발성 골수종, 위장 (관) 암, 신암, 난소암, 간암, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 결장직장암, 자궁내막암, 신장암, 전립선암, 갑상선암, 흑색종, 연골육종, 신경모세포종, 췌장암, 다형성 교모세포종, 자궁경부암, 뇌암, 위암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장 암종, 및 두경부암을 포함한다. 암의 또 다른 특정한 예는 신세포 암종을 포함한다. 암의 추가의 특정한 예는 투명 세포 신장암을 포함한다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 암은 시험된 조직 샘플에서의 PD-L1 및 PD-L2의 하나 또는 둘 다의 상승된 발현을 특징으로 하는 것들을 포함한다.

[0066] "생물치료제"는 종양 유지 및/또는 성장을 지지하거나 항종양 면역 반응을 억제하는 임의의 생물학적 경로에서의 리간드 / 수용체 신호전달을 차단하는 생물학적 분자, 예컨대 항체 또는 융합 단백질을 의미한다.

[0067] 본원에 사용된 "CDR" 또는 "CDR들"은 달리 나타내지 않는 한, 카바트 넘버링(Kabat numbering) 시스템을 사용하여 규정된, 이뮤노글로불린 가변 영역의 상보성 결정 영역(들)을 의미한다.

[0068] "화학요법제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학요법제의 부류는 다음을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 알킬화제, 항대사물, 키나제 억제제, 방추체 독 식물 알칼로이드, 세포독성/종양 항생제, 토포이소머라제 억제제, 광증감제, 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조정제 (SERM), 항-프로게스테론, 에스트로겐 수용체 하향-조절제 (ERD), 에스트로겐 수용체 길항제, 황체형성 호르몬-방출 호르몬 효능제, 항-안드로겐, 아로마타제 억제제, EGFR 억제제, VEGF 억제제, 및 비정상 세포 증식 또는 종양 성장에 연루된 유전자의 발현을 억제하는 안티센스 올리고뉴클레오티드. 본 발명의 치료 방법에 유용한 화학요법제는 세포증식억제제 및/또는 세포독성제를 포함한다.

[0069] 본원에 사용된 "코티아(Chothia)"는 문헌 [Al-Lazikani et al., JMB 273:927-948 (1997)]에 기재된 항체 넘버링 시스템을 의미한다.

[0070] "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, 단백질의 아미노산을, 유사한 특징 (예를 들면, 전하, 측쇄 크기, 소수성/친수성, 백본 입체형태 및 강성 등)을 갖는 다른 아미노산으로 치환하는 것을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 일반적으로, 폴리펩티드의 비-필수 영역 내의 단일 아미노산 치환이 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않는다는 것을 인지하고 있다 (예를 들면, 문헌 [Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)] 참조). 또한, 구조적으로 또는 기능적으로 유사한 아미노산의 치환은 생물학적 활성을 파괴할 가능성이 낮다. 예시적인 보존적 치환을 하기 표 1에 제시한다.

[0071] 표 1. 예시적인 보존적 아미노산 치환

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

[0072]

[0073] 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐 사용된 "로 본질적으로 이루어지다", 및 "로 본질적으로 이루어진다" 또는 "로 본질적으로 이루어진"과 같은 변형들은 명시된 투여 요법, 방법, 또는 조성물의 기본 또는 신규 특성을 실질적으로 바꾸지 않는, 임의의 언급된 요소 또는 요소 군의 포함, 및 언급된 요소와 유사한 또는 상이한 특성의 다른 요소의 임의적인 포함을 나타낸다. 비-제한적인 예로서, 언급된 아미노산 서열로 본질적으로 이루어진 PD-1 길항제는 또한 결합 화합물의 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는, 1개 이상의 아미노산 잔기의 치환을 포함하는, 1개 이상의 아미노산을 포함할 수 있다.

[0074] "진단 항-PD-L 모노클로날 항체"는 특정 포유동물 세포의 표면 상에서 발현되는 성숙 형태의 지정된 PD-L (PD-L1 또는 PD-L2)에 특이적으로 결합하는 mAb를 의미한다. 성숙 PD-L은 리더 펩티드로도 지칭되는 분비전 리더 서열이 결여되어 있다. 용어 "PD-L" 및 "성숙 PD-L"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 달리 나타내지 않는 한 또는 맥락상 용이하게 명백하지 않는 한 동일한 분자를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0075] 본원에 사용된 진단 항-인간 PD-L1 mAb 또는 항-hPD-L1 mAb는 성숙 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체를 지칭한다. 성숙 인간 PD-L1 분자는 하기 서열의 아미노산 19-290으로 이루어진다:

MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNII
QFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKV
NAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTS
TLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFR
LRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET (SEQ ID NO:25).

[0076]

[0077] 포르말린-고정, 파라핀-포매 (FFPE) 종양 조직 절편에서의 PD-L1 발현의 면역조직화학 (IHC) 검출을 위한 진단 mAb로서 유용한 진단 항-인간 PD-L1 mAb의 구체적인 예는, 2013년 12월 18일에 출원되고 2014년 6월 26일에 WO2014/100079로 공개된 공동계류 중인 국제 특허 출원 PCT/US13/075932에 기재되어 있는 항체 20C3 및 항체 22C3이다. FFPE 조직 절편에서의 PD-L1 발현의 IHC 검출에 유용한 것으로 보고된 바 있는 또 다른 항-인간 PD-L1 mAb (Chen, B.J. et al., Clin Cancer Res 19: 3462-3473 (2013))는 시노 바이올로지칼, 인크.(Sino Biological, Inc.) (중국 베이징; 카탈로그 번호 10084-R015)로부터 공식적으로 입수가능한 토끼 항-인간 PD-L1 mAb이다.

[0078] 본원에 사용된 "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 CDR 영역을 제외한 이뮤노글로불린 가변 영역을 의미한다.

[0079] "상동성"은 2개의 폴리펩티드 서열이 최적으로 정렬되었을 때 그들 사이의 서열 유사성을 지칭한다. 비교되는

2개의 서열 둘 다에서의 위치가 동일한 아미노산 단량체 서브유닛에 의해 점유되어 있을 때, 예를 들면 2개의 상이한 Ab의 경쇄 CDR에서의 위치가 알라닌에 의해 점유되어 있는 경우에 2개의 Ab는 그 위치에서 상동성이다. 상동성의 퍼센트는 비교되는 위치의 총수로 나눈 2개의 서열에 의해 공유되는 상동성 위치의 수 x100이다. 예를 들어, 서열이 최적으로 정렬되었을 때 2개의 서열에서의 위치 10개 중 8개가 매치되거나 상동성인 경우에, 2개의 서열은 80% 상동성이다. 일반적으로, 비교는 2개의 서열이 최대 퍼센트 상동성을 산출하도록 정렬되었을 때 이루어진다. 예를 들어, 비교는 BLAST 알고리즘에 의해 수행될 수 있으며, 여기서 알고리즘의 파라미터는 각 참조 서열의 전체 길이 상에서 각 서열들 사이에 최대 매치를 산출하도록 선택된다.

[0080] 하기 참고문헌은 서열 분석에 종종 사용되는 BLAST 알고리즘에 관한 것이다: 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; ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: 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; ALIGNMENT STATISTICS: 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].

[0081] "단리된 항체" 및 "단리된 항체 단편"은 정제 상태를 지칭하고, 이러한 맥락에서, 명명된 분자는 다른 생물학적 분자, 예컨대 핵산, 단백질, 지질, 탄수화물, 또는 다른 물질, 예컨대 세포 파편 및 성장 배지가 실질적으로 없는 것을 의미한다. 일반적으로, 용어 "단리된"은 이러한 물질, 또는 물, 완충제, 또는 염이 본원에 기재된 바와 같은 결합 화합물의 실험적 또는 치료적 사용을 실질적으로 방해하는 양으로 존재하지 않는 한, 이러한 물질의 완전한 부재, 또는 물, 완충제, 또는 염의 부재를 지칭하하도록 의도되지 않는다.

[0082] 본원에 사용된 "카바트"는 엘빈 에이. 카바트(Elvin A. Kabat)에 의해 개척된 이뮤노글로불린 정렬 및 넘버링 시스템을 의미한다 ((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.).

[0083] 본원에 사용된 "모노클로날 항체" 또는 "mAb" 또는 "Mab"는 실질적으로 동종인 항체의 집단을 지칭하며, 즉, 집단을 포함하는 항체 분자는 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외한 아미노산 서열에서 동일하다. 대조적으로, 통상적인 (폴리클로날) 항체 제조는 전형적으로, 상이한 에피토프에 대해 종종 특이적인 그의 가변 도메인, 특히 그의 CDR에서 상이한 아미노산 서열을 갖는 다수의 상이한 항체를 포함한다. 수식어 "모노클로날"은 항체의 실질적으로 동종인 집단으로부터 수득되는 바와 같은 항체의 특징을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의해 항체의 생산을 요구하는 것으로서 해석되어서는 안된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용되기 위한 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al. (1975) Nature 256: 495]에 의해 처음 기재된 하이브리도마 방법에 의해 만들어질 수 있거나, 재조합 DNA 방법에 의해 만들어질 수 있다 (예를 들면, 미국 특허 번호 4,816,567 참조). "모노클로날 항체"는 또한, 예를 들어 문헌 [Clackson et al. (1991) Nature 352: 624-628 및 Marks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222: 581-597]에 기재된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 또한 문헌 [Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731]을 참조한다.

[0084] "환자" 또는 "대상체"는 인간 및 포유동물 수의학적 환자, 예컨대 소, 말, 개, 및 고양이를 포함하는, 요법이 요구되는 임의의 단일 대상체 또는 임상 시험, 역학적 연구에 참여하고 있거나 대조군으로서 사용되는 임의의 단일 대상체를 지칭한다.

[0085] "PD-1 길항제"는 면역 세포 (T 세포, B 세포 또는 NKT 세포) 상에서 발현되는 PD-1에 대한 암 세포 상에서 발현되는 PD-L1의 결합을 차단하고, 바람직하게는 또한 면역-세포 발현 PD-1에 대한 암 세포 상에서 발현되는 PD-L2의 결합을 차단하는 임의의 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 의미한다. PD-1 및 그의 리간드에 대한 대체

명칭 또는 동의어는 다음을 포함한다: 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 CD273. 인간 개체가 치료될 본 발명의 임의의 치료 방법, 의약 및 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 위치 번호: NP_005009에서 찾아볼 수 있다. 인간 PD-L1 및 PD-L2 아미노산 서열은 각각 NCBI 위치 번호: NP_054862 및 NP_079515에서 찾아볼 수 있다.

[0086] 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도 중 임의의 것에서 유용한 PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체 (mAb) 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. mAb는 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있고, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 불변 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직한 실시양태에서, 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다. 일부 실시양태에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab'-SH, $F(ab')_2$, scFv 및 Fv 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0087] 인간 PD-1에 결합하고, 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에서 유용한 mAb의 예는 US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875, 및 US2011/0271358에 기재되어 있다. 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에서 PD-1 길항제로서 유용한 특이적 항-인간 PD-1 mAb는 다음을 포함한다: 문헌 [WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)]에 기재된 구조를 갖고 도 6에 제시된 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간화 IgG4 mAb인 MK-3475, 문헌 [WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013)]에 기재된 구조를 갖고 도 7에 제시된 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간화 IgG4 mAb인 니볼루맙 (BMS-936558); WO2008/156712에 기재된 인간화 항체 h409A11, h409A16 및 h409A17, 및 메드이뮨(MedImmune)에 의해 개발되고 있는 AMP-514.

[0088] 인간 PD-L1에 결합하고, 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에서 유용한 mAb의 예는 WO2013/019906, WO2010/077634 A1 및 US8383796에 기재되어 있다. 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에서 PD-1 길항제로서 유용한 특이적 항-인간 PD-L1 mAb는 MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C, 및 WO2013/019906의 각각 서열식별번호:24 및 서열식별번호:21의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다.

[0089] 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도 중 임의의 것에서 유용한 다른 PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 이뮤노어드헤신, 예를 들면 이뮤노글로불린 분자의 Fc 영역과 같은 불변 영역에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 함유하는 융합 단백질을 포함한다. PD-1에 특이적으로 결합하는 이뮤노어드헤신 분자의 예는 WO2010/027827 및 WO2011/066342에 기재되어 있다. 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에서 PD-1 길항제로서 유용한 특이적 융합 단백질은 PD-L2-FC 융합 단백질이고 인간 PD-1에 결합하는 AMP-224 (B7-DCIg로도 공지됨)를 포함한다.

[0090] 본 발명 치료 방법, 의약 및 용도의 일부 바람직한 실시양태에서, PD-1 길항제는 다음을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다: (a) 경쇄 CDR 서열식별번호:1, 2 및 3 및 중쇄 CDR 서열식별번호:4, 5 및 6; 또는 (b) 경쇄 CDR 서열식별번호:7, 8 및 9 및 중쇄 CDR 서열식별번호:10, 11 및 12.

[0091] 본 발명 치료 방법, 의약 및 용도의 다른 바람직한 실시양태에서, PD-1 길항제는, 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 (a) 서열식별번호:13 또는 그의 변이체를 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 (b) 서열식별번호:15 또는 그의 변이체; 서열식별번호:16 또는 그의 변이체; 및 서열식별번호:17 또는 그의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 중쇄 가변 영역 서열의 변이체는 프레임워크 영역 (즉, CDR의 외부)에 17개 이하의 보존적 아미노산 치환을 갖고, 바람직하게는 프레임워크 영역에 10, 9, 8, 7, 6 또는 5개 미만의 보존적 아미노산 치환을 갖는 것을 제외하고는 참조 서열과 동일하다. 경쇄 가변 영역 서열의 변이체는 프레임워크 영역 (즉, CDR의 외부)에 5개 이하의 보존적 아미노산 치환을 갖고, 바람직하게는 프레임워크 영역에 4, 3 또는 2개 미만의 보존적 아미노산 치환을 갖는 것을 제외하고는 참조 서열과 동일하다.

[0092] 본 발명 치료 방법, 의약 및 용도의 또 다른 바람직한 실시양태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 (a) 서열식별번호:14를 포함하는 중쇄 및 (b) 서열식별번호:18, 서열식별번호:19 또는 서열식별번호:20을 포함하는 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체이다.

[0093] 본 발명 치료 방법, 의약 및 용도의 또 다른 바람직한 실시양태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 (a) 서열식별번호:14를 포함하는 중쇄 및 (b) 서열식별번호:18을 포함하는 경쇄를 포함하는 모노클로날

항체이다.

[0094] 하기 표 2는 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에서 사용하기 위한 예시적인 항-PD-1 mAb의 아미노산 서열의 목록을 제공하고, 서열은 도 1-5에 제시된다.

표 2. 예시적인 항-인간 PD-1 모노클로날 항체	
A. WO2008/156712 에서의 hPD-1.08A 의 경쇄 및 중쇄 CDR 포함	
CDRL1	SEQ ID NO:1
CDRL2	SEQ ID NO:2
CDRL3	SEQ ID NO:3
CDRH1	SEQ ID NO:4
CDRH2	SEQ ID NO:5
CDRH3	SEQ ID NO:6
B. WO2008/156712 에서의 hPD-1.09A 의 경쇄 및 중쇄 CDR 포함	
CDRL1	SEQ ID NO:7
CDRL2	SEQ ID NO:8
CDRL3	SEQ ID NO:9
CDRH1	SEQ ID NO:10
CDRH2	SEQ ID NO:11
CDRH3	SEQ ID NO:12
C. WO2008/156712 에서의 성숙 h109A 중쇄 가변 영역 및 성숙 K09A 경쇄 가변 영역 중 1 개 포함	
중쇄 VR	SEQ ID NO:13
경쇄 VR	SEQ ID NO:15 또는 SEQ ID NO:16 또는 SEQ ID NO:17
D. WO2008/156712 에서의 성숙 409 중쇄 및 성숙 K09A 경쇄 중 1 개 포함	
중쇄	SEQ ID NO:14
경쇄	SEQ ID NO:18 또는 SEQ ID NO:19 또는 SEQ ID NO:20

[0095]

[0096] 본원에 사용된 "PD-L1" 또는 "PD-L2" 발현은 세포 표면 상의 지정된 PD-L 단백질의, 또는 세포 또는 조직 내에서의 지정된 PD-L mRNA의 임의의 검출가능한 수준의 발현을 의미한다. PD-L 단백질 발현은 종양 조직 절편의 IHC 검정에서 진단 PD-L 항체를 사용하여, 또는 유동 세포측정법에 의해 검출될 수 있다. 대안적으로, 종양 세포에 의한 PD-L 단백질 발현은 목적하는 PD-L 표적, 예를 들면 PD-L1 또는 PD-L2에 특이적으로 결합하는 결합제(예를 들면, 항체 단편, 아피바디 등)를 사용하여 PET 영상화에 의해 검출될 수 있다. PD-L mRNA 발현을 검출하고 측정하기 위한 기술은 RT-PCR 및 실시간 정량적 RT-PCR을 포함한다.

[0097] 종양 조직 절편의 IHC 검정에서 PD-L1 단백질 발현을 정량화하기 위한 여러 접근법이 기재되어 있다. 예를 들면, 문헌 [Thompson, R. H., et al., PNAS 101 (49); 17174-17179 (2004); Thompson, R. H. et al., Cancer Res. 66:3381-3385 (2006); Gadiot, J., et al., Cancer 117:2192-2201 (2011); Taube, J. M. et al., Sci Transl Med 4, 127ra37 (2012); 및 Toplian, S. L. et al., New Eng. J Med. 366 (26): 2443-2454 (2012)]을 참조한다.

[0098] 하나의 접근법은 PD-L1 발현에 대해 양성 또는 음성인 단순 이원 종료점을 사용하며, 양성 결과는 세포-표면 막 염색의 조직학적 증거를 나타내는 종양 세포의 백분율의 측면에서 규정된다. PD-L1 발현이 총 종양 세포 중 적어도 1%, 및 바람직하게는 5%인 경우, 종양 조직 절편은 양성인 것으로 계수된다.

[0099] 또 다른 접근법에서, 종양 조직 절편에서의 PD-L1 발현은 종양 세포뿐만 아니라 림프구를 주로 포함하는 침윤 면역 세포에서 정량화된다. 막 염색을 나타내는 종양 세포 및 침윤 면역 세포의 백분율은 개별적으로 < 5%, 5 내지 9%, 및 이후 10% 증분으로 100%까지 정량화된다. 종양 세포의 경우, PD-L1 발현은 스코어가 < 5% 스코어인 경우 음성, 및 스코어가 ≥ 5%인 경우 양성으로 계수된다. 면역 침윤물에서의 PD-L1 발현은 보정 염증 스코어 (AIS)로 불리는 반-정량적 측정으로서 나타내어지며, 이는 없음 (0), 약간 (스코어 1, 희귀 림프구), 중간 (스코어 2, 림프조직구성 응집체에 의한 종양의 초점성 침윤), 또는 심함 (스코어 3, 미만성 침윤)으로서 등급이 매겨지는 침윤물의 강도를 막 염색 세포의 퍼센트에 곱함으로써 결정된다. 종양 조직 절편은 AIS가 ≥ 5인 경우 면역 침윤물에 의해 PD-L1 발현에 대해 양성인 것으로 계수된다.

[0100] PD-L mRNA 발현의 수준은 정량적 RT-PCR에 빈번하게 사용되는 1종 이상 참조 유전자, 예컨대 유비퀴틴 C의 mRNA

발현 수준과 비교될 수 있다.

[0101] 일부 실시양태에서, 악성 세포에 의한 및/또는 종양 내의 침윤 면역 세포에 의한 PD-L1 발현 (단백질 및/또는 mRNA)의 수준은 적절한 대조군에 의한 PD-L1 발현 (단백질 및/또는 mRNA)의 수준과의 비교에 기초하여 "과다발현된" 또는 "상승된" 것으로 결정된다. 예를 들어, 대조군 PD-L1 단백질 또는 mRNA 발현 수준은 동일한 유형의 비-악성 세포에서 또는 매칭된 정상 조직으로부터의 절편에서 정량화된 수준일 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, 종양 샘플에서의 PD-L1 발현은 샘플에서의 PD-L1 단백질 (및/또는 PD-L1 mRNA)이 대조군에서 보다 적어도 10%, 20%, 또는 30% 더 클 경우, 상승된 것으로 결정된다.

[0102] 본원에 사용된 "RECIST 1.1 반응 기준"은 적절하게는 반응이 측정되고 있는 상황에 기초하여, 표적 병변 또는 비표적 병변에 대해 문헌 [Eisenhauer et al., E.A. et al., Eur. J Cancer 45:228-247 (2009)]에 제시된 정의를 의미한다.

[0103] "지속 반응"은 치료제, 또는 본원에 기재된 조합 요법을 사용한 치료의 중단 후의 지속되는 치료 효과를 의미한다. 일부 실시양태에서, 지속 반응은 치료 지속기간과 적어도 동일하거나, 치료 지속기간보다 적어도 1.5, 2.0, 2.5 또는 3배 더 긴 지속시간을 갖는다.

[0104] "조직 절편"은 조직 샘플의 단일 부분 또는 조각, 예를 들면 정상 조직 또는 종양의 샘플로부터 절단된 얇은 조직 슬라이스를 지칭한다.

[0105] 본원에 사용된, 암을 "치료하다" 또는 "치료하는"은 PD-1 길항제 및 VEGFR 억제제의 조합 요법을, 암을 가지거나, 암으로 진단된 대상체에게 투여하여 적어도 하나의 긍정적인 치료 효과, 예컨대, 예를 들어 암 세포 수의 감소, 종양 크기 감소, 말초 기관으로의 암 세포 침윤 속도의 감소, 또는 종양 전이 또는 종양 성장 속도의 감소를 달성하는 것을 의미한다. 암에서의 긍정적인 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 ≤ 42%가 최소 수준의 항종양 활성이다. T/C < 10%는 높은 항종양 활성 수준으로 간주되며, T/C (%) = 치료된 것의 중간 종양 부피/대조군의 중간 종양 부피 × 100이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조합에 의해 달성된 치료는 PR, CR, OR, PFS, DFS 및 OS 중 임의의 것이다. "종양 진행까지의 시간"으로 지칭되는 PFS는 치료 동안의 및 치료 후의 암이 성장하지 않는 시간의 길이를 나타내고, 환자가 CR 또는 PR을 경험한 시간의 양뿐만 아니라, 환자가 SD를 경험한 시간의 양을 포함한다. DFS는 치료 동안 및 치료 후에 환자가 병이 없는 상태를 유지하는 시간의 길이를 지칭한다. OS는 나이브한 또는 치료받지 않은 개체 또는 환자와 비교하여 기대 수명에서의 연장을 지칭한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조합에 대한 반응은 RECIST 1.1 반응 기준을 사용하여 평가된 PR, CR, PFS, DFS, OR 또는 OS 중 임의의 것이다. 암 환자를 치료하는데 효과적인, 본 발명의 조합에 대한 치료 요법은 환자의 질환 상태, 연령, 및 체중, 및 대상체에서 항암 반응을 도출하는 요법의 능력과 같은 인자들에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 임의의 측면의 실시양태가 모든 대상체에서 긍정적인 치료 효과를 달성하는데 효과적이지 않을 수 있지만, 스튜던트(Student's) t-검정, 카이(chi)^2-검정, 만(Mann) 및 휘트니(Whitney)에 따른 U-검정, 크루스칼-왈리스(Kruskal-Wallis) 검정 (H-검정), 존키어-테르프트라(Jonckheere-Terpstra)-검정 및 윌콕슨(Wilcoxon)-검정과 같은 관련 기술분야에 공지된 임의의 통계 검정에 의해 결정되는 바와 같이, 통계적으로 유의한 수의 대상체에서는 효과적이어야 한다.

[0106] 용어 "치료 요법", "투여 프로토콜" 및 "투여 요법"은 상호교환가능하게 사용되어, 본 발명의 조합의 각 치료제의 투여 용량 및 시점을 지칭한다.

[0107] 암으로 진단된, 또는 암에 걸린 것으로 의심되는 대상체에 적용될 때의 "종양"은 임의의 크기의 악성 또는 잠재적 악성 신생물 또는 조직 종괴를 지칭하고, 원발성 종양 및 2차 신생물을 포함한다. 고형 종양은 통상적으로 낭 또는 액체 영역을 함유하지 않는 조직의 비정상적 성장 또는 종괴이다. 고형 종양의 여러 유형은 이들을 형성하는 세포 유형에 대해 명명된다. 고형 종양의 예는 육종, 암종, 및 림프종이다. 백혈병 (혈액의 암)은 일반적으로 고형 종양을 형성하지 않는다 (National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms).

[0108] "종양 부담"은 또한 "종양 부하"로 지칭되고, 신체 전체에 걸쳐 분포된 종양 물질의 총량을 지칭한다. 종양 부담은 림프절 및 골수를 포함하여, 신체 전체에 걸쳐 암 세포의 총수 또는 종양(들)의 총 크기를 지칭한다. 종양 부담은 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법, 예컨대, 예를 들면 대상체로부터 제거시, 예를 들면, 캘리퍼를 사용하여, 또는 신체 내에 있는 경우 영상화 기술, 예를 들면 초음파, 골 스캔, 컴퓨터 단층촬영 (CT) 또는 자기 공명 영상화 (MRI) 스캔을 사용하여 종양(들)의 치수를 측정하는 것에 의해 결정될 수 있다.

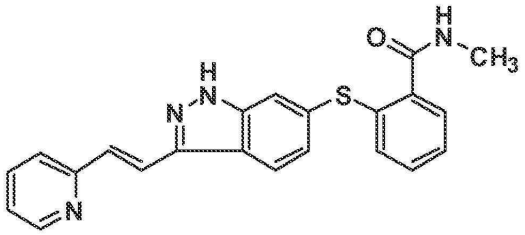
[0109] 용어 "종양 크기"는 종양의 길이 및 너비로서 측정될 수 있는 종양의 총 크기를 지칭한다. 종양 크기는 관련

기술분야에 공지된 다양한 방법, 예컨대, 예를 들면 대상체로부터의 제거시, 예를 들면 캘리퍼를 사용하여, 또는 신체에 있는 동안 영상화 기술, 예를 들면 골 스캔, 초음파, CT 또는 MRI 스캔을 사용하여 종양(들)의 치수를 측정하는 것에 의해 결정될 수 있다.

[0110] 본원에 사용된 "가변 영역" 또는 "V 영역"은 상이한 항체 사이의 서열에서 가변적인 IgG 쇄의 절편을 의미한다. 이는 경쇄에서 카바트 잔기 109 및 중쇄에서 113까지 연장된다.

[0111] "VEGFR 억제제"는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 수용체의 소분자 억제제 또는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)에 대한 모노클로날 항체를 의미한다. 한 실시양태에서, "VEGFR 억제제"는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 수용체의 소분자 억제제를 의미한다. 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에서 VEGFR 억제제로서 유용한 특정한 VEGFR 억제제는 악시티닙, 수니티닙, 소라페닙, 티보자닙, 및 베바시주맙을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도에서 VEGFR 억제제로서 유용한 특정한 VEGFR 억제제는 악시티닙, 수니티닙, 소라페닙, 및 티보자닙을 포함한다.

[0112] 본 발명의 치료 방법, 의약 및 용도의 한 실시양태에서, VEGFR 억제제는 악시티닙 또는 AG-013736으로서 공지된 하기 구조의 화합물, N-메틸-2-[3-((E)-2-피리딘-2-일-비닐)-1H-인다졸-6-일술파닐]-벤즈아미드 또는 6-[2-(메틸카르바모일)페닐술파닐]-3-E-[2-(피리딘-2-일)에테닐]인다졸이다:



[0113]

[0114] 악시티닙은 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 수용체 1, 2 및 3의 강력한 및 선택적 억제제이다. 이들 수용체는 병리학적 혈관신생, 종양 성장, 및 암의 전이성 진행에 연루된다. 악시티닙은 VEGF-매개 내피 세포 증식 및 생존을 강력하게 억제하는 것으로 밝혀졌다 (Hu-Lowe, D.D., et al., Clin Cancer Res 14: 7272-7283 (2008); Solowiej, S., et al., Biochemistry 48: 7019-31 (2009)). 임상 시험은 현재 진행 중이거나, 간암, 흑색종, 중피종, 비소세포 폐암, 전립선암, 신세포 암종, 연부 조직 육종 및 고형 종양을 포함하는 다양한 암의 치료를 위한 악시티닙의 용도를 연구하기 위해 수행되었다. 인리타® (악시티닙)는 신세포 암종의 치료를 위해 미국, 유럽, 일본 및 다른 관할권에서 승인되었다.

[0115] 악시티닙뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염은 미국 특허 번호 6,534,524에 기재되어 있다. 악시티닙의 제조 방법은 미국 특허 번호 6,884,890 및 7,232,910, 미국 공개 번호 2006-0091067 및 2007-0203196 및 국제 공개 번호 WO 2006/048745에 기재되어 있다. 악시티닙의 투여 형태는 미국 공개 번호 2004-0224988에 기재되어 있다. 악시티닙의 다형체 형태 및 제약 조성물은 또한 미국 특허 번호 8,791,140 및 미국 공개 번호 2006-0094763, 2008-0274192, 및 2014-0248347에 기재되어 있다. 단일 작용제로서의 또는 조합 치료에서의 용도를 포함하여, 악시티닙의 용도는 미국 특허 번호 7,141,581 및 미국 공개 번호 2014-0288125에 기재되어 있다. 상기에 열거된 특허 및 특허 출원은 본원에 참조로 포함된다.

[0116] 악시티닙은 달리 나타내지 않는 한, 그의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 악시티닙은 본래 염기성이고, 다양한 무기 및 유기 산과 매우 다양한 염을 형성할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산으로 형성된 산성 염을 나타낸다. 악시티닙의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 염이 침전하는 것과 같은 매질 중에서 또는 수성 매질 중에서 악시티닙을 소정량, 예컨대 등량의 산과 반응시킨 후 동결건조시켜 형성될 수 있다.

[0117] 악시티닙의 예시적인 산 부가염은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 락테이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 나프탈렌술포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트 (토실레이트로도 공지됨) 등을 포함한다. 추가적으로, 일반적으로 염기성 제약 화합물로부터 제약상 유용한 염의 형성에 적합한 것으로 간주되는 산은, 예를 들어 문헌 [S. Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics

(1986) 33 201-217; Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; 및 The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website)]에 논의되어 있다. 이들 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0118] 이러한 모든 산 염은 본 발명에 사용된 바와 같이 악시티닙의 범주 내의 제약상 허용되는 염인 것으로 의도되고, 모든 산 염은 본 발명의 목적을 위한 해당 화합물의 유리 형태와 등가인 것으로 간주된다.

[0119] 악시티닙의 전구약물은 또한 본 발명의 방법, 의약 및 용도에 사용하도록 고려된다. 본원에 사용된 용어 "전구약물"은 대상체에 투여시, 대사 또는 화학적 공정에 의해 화학적 전환을 거쳐 악시티닙 또는 그의 염을 생성하는 약물 전구체인 화합물을 나타낸다. 전구약물의 논의는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press]에 제공되며, 둘 다는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0120] II. 방법, 용도 및 의약

[0121] 본 발명의 한 측면에서, 본 발명은 PD-1 길항제 및 VEGR 억제제를 포함하는 조합 요법을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0122] 조합 요법은 또한 1종 이상의 추가의 치료제를 포함할 수 있다. 추가의 치료제는, 예를 들면 VEGR 억제제 이외의 화학요법제, 생물치료제 (VEGF, EGFR, Her2/neu, 다른 성장 인자 수용체, CD20, CD40, CD-40L, CTLA-4, OX-40, 4-1BB, 및 ICOS에 대한 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 면역원성 작용제 (예를 들어, 약독화 암성 세포, 종양 항원, 항원 제시 세포, 예컨대 종양 유래 항원 또는 핵산으로 펄싱된 수지상 세포, 면역 자극 시토카인 (예를 들어, IL-2, IFNα2, GM-CSF), 및 GM-CSF와 같으나, 이에 제한되지는 않는 면역 자극 시토카인을 코딩하는 유전자로 형질감염된 세포)일 수 있다.

[0123] 화학요법제의 예는 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시클로포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸올로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸라멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 두오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CBI-TMI 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로스우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 에네디인 항생제 (예를 들면, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마1I 및 칼리케아미신 phiI1, 예를 들면, 문헌 [Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)] 참조; 디네미신 A를 포함하는 디네미신; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 연관 색소단백질 에네디인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신 (모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신 포함), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물, 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 폴산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 폴산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레불린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-

에틸히드라지드; 프로카르바진; 라족산; 리족신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라큐린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들면 파클리탁셀 및 도세탁셀; 클로람부실; 겜시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 카페시타빈; 및 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다. 또한, 예를 들어 타목시펜, 랄록시펜, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜 (파레스톤)을 포함하는, 종양 상의 호르몬 작용을 조절하거나 억제하도록 작용하는 항호르몬제, 예컨대 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조정제 (SERM); 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예컨대, 예를 들어 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메게스트롤 아세테이트, 엑세메스탄, 포르메스탄, 파드로졸, 보로졸, 레트로졸, 및 아나스트로졸; 및 항안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 및 고세렐린; 및 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체가 포함된다.

[0124] 본 발명의 조합 요법의 각 치료제는 단독으로, 또는 표준 제약 실무에 따라 치료제 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제 및 희석제를 포함하는 의약 (본원에서 제약 조성물로도 지칭됨)으로 투여될 수 있다.

[0125] 본 발명의 조합 요법의 각 치료제는 동시에 (즉, 동일한 의약으로), 공동으로 (즉, 임의의 순서로 하나의 투여 직후에 다른 것이 투여되는 개별 의약으로) 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 조합 요법의 치료제가 상이한 투여 형태 (하나의 작용제는 정제 또는 캡슐이고 또 다른 작용제는 멸균 액체임)이고/거나 상이한 투여 일정으로 투여되는 경우, 예를 들면 적어도 매일 투여되는 화학요법제 및 매주 1회, 2주마다 1회 또는 3주마다 1회와 같이 덜 빈번하게 투여되는 생물치료제인 경우, 순차적 투여가 특히 유용하다.

[0126] 일부 실시양태에서, VEGFR 억제제는 PD-1 길항제의 투여 전에 투여되는 반면, 다른 실시양태에서, VEGFR 억제제는 PD-1 길항제의 투여 후에 투여된다.

[0127] 일부 실시양태에서, 조합 요법의 치료제 중 적어도 1종은 작용제가 동일한 암을 치료하기 위해 단독요법으로서 사용되는 경우에 전형적으로 사용되는 동일한 투여 요법 (용량, 빈도 및 치료 지속기간)을 사용하여 투여된다. 다른 실시양태에서, 환자는 조합 요법의 치료제 중 적어도 1종을, 작용제가 단독요법으로 사용되는 경우보다 낮은 총량, 예를 들면 더 적은 용량, 덜 빈번한 투여, 및/또는 더 짧은 치료 지속기간으로 투여받는다.

[0128] 본 발명의 조합 요법의 각 소분자 치료제는 경구로, 또는 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 직장, 국소 및 경피 투여 경로를 포함하는 비경구로 투여될 수 있다.

[0129] 본 발명의 조합 요법은 종양을 제거하기 위한 수술 전에 또는 그 후에 사용될 수 있고, 방사선 요법 전에, 그 동안 또는 그 후에 사용될 수 있다.

[0130] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조합 요법은 생물치료제 또는 화학요법제로 이전에 치료받지 않은, 즉 치료-나이브인 환자에게 투여된다. 다른 실시양태에서, 조합 요법은 생물치료제 또는 화학요법제를 사용한 선행 요법 후 지속적인 반응을 달성하는데 실패한, 즉 치료-경험있는 환자에게 투여된다.

[0131] 본 발명의 조합 요법은 촉진에 의해, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 영상화 기술, 예컨대 MRI, 초음파, 또는 CAT 스캔에 의해 발견되기에 충분히 큰 종양을 치료하는데 전형적으로 사용된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조합 요법은 적어도 약 200 mm^3, 300 mm^3, 400 mm^3, 500 mm^3, 750 mm^3, 또는 1000 mm^3 이하의 치수를 가지는 진행 병기 종양을 치료하는데 사용된다.

[0132] 본 발명의 조합 요법은 바람직하게는 PD-L1 발현에 대해 양성 판정을 받은 암을 가진 인간 환자에게 투여된다. 일부 바람직한 실시양태에서, PD-L1 발현은 환자로부터 제거된 종양 샘플의 FFPE 또는 냉동 조직 절편 상의 IHC 검정에서 진단 항-인간 PD-L1 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 사용하여 검출된다. 전형적으로, 환자의 담당의는 PD-1 길항제 및 VEGFR 억제제로의 치료를 개시하기 전에 환자로부터 제거된 종양 조직 샘플에서 PD-L1 발현을 측정하기 위한 진단 시험을 지시하지만, 담당의는 예를 들어, 치료 주기 완료 후와 같은 치료 개시 후의 임의의 시간에 제1 또는 후속 진단 시험을 지시할 수 있는 것으로 고려된다.

[0133] 본 발명의 조합 요법을 위한 투여 요법 (본원에서 투여(administration) 요법으로도 지칭됨)을 선택하는 것은

개체의 혈청 또는 조직 회전율, 증상의 수준, 개체의 면역원성, 및 치료될 개체에서의 표적 세포, 조직 또는 기관의 접근성을 포함하는 여러 인자들에 좌우된다. 바람직하게는, 투여 요법은 환자에게 전달되는 각 치료제의 양을 허용가능한 수준의 부작용에 부합하여 최대화한다. 따라서, 조합의 각 생물치료제 및 화학요법제의 용량 및 투여 빈도는 부분적으로 특정한 치료제, 치료될 암의 중증도, 및 환자 특징에 좌우된다. 항체, 시토카인 및 소분자의 적절한 용량을 선택하는데 있어서 지침이 이용가능하다. 예를 들면, 문헌 [Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY; Baert et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom et al. (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon et al. (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz et al. (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky et al. (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602; Physicians' Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference, 57th Ed); Medical Economics Company; ISBN: 1563634457; 57th edition (November 2002)]을 참조한다. 적절한 투여 요법의 결정은, 예를 들면 치료에 영향을 주는 것으로 관련 기술분야에 공지되었거나 의심되는, 또는 치료에 영향을 줄 것으로 예상되는 파라미터 또는 인자를 사용하여 임상의에 의해 이루어질 수 있고, 예를 들어 환자의 임상 병력 (예를 들면, 선행 요법), 치료될 암의 유형 및 병기 및 조합 요법의 치료제 중 1종 이상에 대한 반응의 바이오마커에 좌우될 것이다.

[0134] 본 발명 조합 요법의 생물치료제는 연속 주입에 의해, 또는 예를 들면, 매일, 격일, 1주에 3회, 또는 매주, 2주, 3주, 매월, 격월 1회 등의 간격으로의 투여에 의해 투여될 수 있다. 매주 총 용량은 일반적으로 적어도 0.05 μg/kg, 0.2 μg/kg, 0.5 μg/kg, 1 μg/kg, 10 μg/kg, 100 μg/kg, 0.2 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg 체중 또는 그 초과이다. 예를 들면, 문헌 [Yang et al. (2003) New Engl. J. Med. 349:427-434; Herold et al. (2002) New Engl. J. Med. 346:1692-1698; Liu et al. (1999) J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67:451-456; Portielji et al. (20003) Cancer Immunol. Immunother. 52:133-144]을 참조한다.

[0135] 조합 요법의 PD-1 길항제로서 항-인간 PD-1 mAb를 사용하는 일부 실시양태에서, 투여 요법은 항-인간 PD-1 mAb를 치료 과정 전체에 걸쳐 약 14일 (± 2일) 또는 약 21일 (± 2일) 또는 약 30일 (± 2일) 간격으로 1, 2, 3, 5 또는 10 mg/kg의 용량으로 투여하는 것을 포함할 것이다.

[0136] 조합 요법의 PD-1 길항제로서 항-인간 PD-1 mAb를 사용하는 다른 실시양태에서, 투여 요법은 항-인간 PD-1 mAb를 환자-내 용량 증량으로 약 0.005 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 용량으로 투여하는 것을 포함할 것이다. 다른 용량 증량 실시양태에서, 투여 사이의 간격은, 예를 들면 제1 및 제2 투여 사이에 약 30일 (± 2일), 제2 및 제3 투여 사이에 약 14일 (± 2일)로 점진적으로 짧아질 것이다. 특정 실시양태에서, 투여 간격은 제2 투여에 후속하는 투여에 대해 약 14일 (± 2일)일 것이다.

[0137] 특정 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 PD-1 길항제 중 임의의 것을 포함하는 의약의 정맥내 (IV) 주입을 투여받을 것이다.

[0138] 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에서, 조합 요법의 PD-1 길항제는 니볼루맙이며, 이는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량으로 정맥내로 투여된다: 1 mg/kg Q2W, 2 mg/kg Q2W, 3 mg/kg Q2W, 5 mg/kg Q2W, 10 mg Q2W, 1 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W, 3 mg/kg Q3W, 5 mg/kg Q3W, 및 10 mg Q3W.

[0139] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 조합 요법의 PD-1 길항제는 MK-3475이며, 이는 1 mg/kg Q2W, 2 mg/kg Q2W, 3 mg/kg Q2W, 5 mg/kg Q2W, 10 mg Q2W, 1 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W, 3 mg/kg Q3W, 5 mg/kg Q3W, 10 mg Q3W 및 이들 용량 중 임의의 것의 균일-용량 등가물, 즉, 예컨대 200 mg Q3W로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량으로 액체 의약으로 투여된다. 특히 바람직한 일부 실시양태에서, MK-3475는 10 mM 히스티딘 완충제 pH 5.5 중 25 mg/ml MK-3475, 7% (w/v) 수크로스, 0.02% (w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하는 액체 의약으로서 투여되고, 선택된 용량의 의약은 약 30분의 기간에 걸쳐 IV 주입에 의해 투여된다.

[0140] 악시티닙과 조합된 MK-3475를 위한 최적 용량은 이들 작용제 중 하나 또는 둘 다의 용량 증량에 의해 확인될 수 있다. 한 실시양태에서, 악시티닙은 5 mg BID로 투여되고, MK-3475는 2 mg/kg Q2W의 출발 용량으로 투여되고, 이 용량 조합이 환자에 의해 허용되면 MK-3475 용량은 10 mg/kg Q2W의 용량까지 증가되는 반면에, 출발 용량 조합이 환자에 의해 허용되지 않으면 MK-3475의 용량은 1 mg/kg Q2W로 감소된다.

[0141] 또 다른 실시양태에서, 악시티닙은 5 mg BID로 투여되고 MK-3475는 2 mg/kg Q3W의 출발 용량으로 투여되고, 이 출발 용량 조합이 환자에 의해 허용되지 않으면 MK-3475의 용량은 1 mg/kg Q3W로 감소된다.

[0142] 또 다른 실시양태에서, 악시티닙은 5 mg BID로 투여되고, MK-3475는 2 mg/kg Q3W의 출발 용량으로 투여되고, 이 용량 조합이 환자에 의해 허용되지 않으면 악시티닙의 용량은 3 mg BID로 감소된다.

[0143] 한 실시양태에서, 5 mg의 악시티닙이 음식물의 존재 또는 부재 하에 BID 투여되며, 각 용량은 약 12시간 간격으로 투여된다. MK-3475 투여 당일에, 악시티닙은 MK-3475 투여 전에 또는 그 후에 주어질 수 있다.

[0144] 일부 실시양태에서, 환자는 MK-3475 및 악시티닙 조합의 투여에 바로 선행하는 단일-작용제 악시티닙의 7-일 리드-인 기간으로 치료된다.

[0145] 일부 실시양태에서, 치료 사이클은 조합 치료의 제1 일에 시작하고 2주 동안 지속된다. 이러한 실시양태에서, 조합 요법은 바람직하게는 적어도 12주 (치료의 6회 사이클) 동안, 더 바람직하게는 적어도 24주 동안, 및 보다 더 바람직하게는 환자가 CR을 달성한 후 적어도 2주 동안 투여된다.

[0146] 일부 바람직한 실시양태에서, 악시티닙의 용량은 환자가 2주 연속 약물-관련 등급 >2 유해 사건 없이 악시티닙을 허용하는 경우, 6회 사이클 후에 증가된다. 악시티닙 용량은 각 사이클당 2 mg BID만큼, 10 mg BID의 최대 용량까지 증가될 수 있다.

[0147] 일부 실시양태에서, 환자가 주로 투명 세포 하위유형을 갖는 진행성 RCC로 진단되고, 원발성 종양은 절개된 경우, 환자는 본 발명의 조합 요법으로의 치료에 대해 선택된다. 바람직하게는, 환자는 진행성 RCC를 위한 선행 전신 요법을 받지 않았다.

[0148] 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 PD-1 길항제 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 의약을 또한 제공한다. PD-1 길항제가 생물치료제, 예를 들면 mAb인 경우, 길항제는 통상적인 세포 배양 및 회수/정제 기술을 사용하여 CHO 세포에서 생산될 수 있다.

[0149] 일부 실시양태에서, PD-1 길항제로서 항-PD-1 항체를 포함하는 의약은 액체 제제로서 제공되거나, 사용 전에 주사를 위해 멸균수를 사용하여 동결건조 분말을 재구성하는 것에 의해 제조될 수 있다. WO 2012/135408은 본 발명에 사용하기에 적합한 MK-3475를 포함하는 액체 및 동결건조 의약의 제조를 기재한다. 일부 바람직한 실시양태에서, MK-3475를 포함하는 의약은 약 50 mg의 MK-3475를 함유하는 유리 바이알 중에 제공된다.

[0150] 본 발명은 또한 악시티닙 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 의약을 제공한다.

[0151] 본원에 기재된 항-PD-1 및 VEGFR 억제제 의약은 제1 용기 및 제2 용기 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트로서 제공될 수 있다. 제1 용기는 항-PD-1 길항제를 포함하는 의약의 적어도 1회 용량을 함유하고, 제2 용기는 VEGFR 억제제를 포함하는 의약의 적어도 1회 용량을 함유하고, 패키지 삽입물 또는 표지는 의약을 사용하여 암에 대해 환자를 치료하는 것에 대한 지침서를 포함한다. 제1 및 제2 용기는 동일하거나 상이한 형상 (예를 들면, 바이알, 주사기 및 병) 및/또는 물질 (예를 들면, 플라스틱 또는 유리)로 구성될 수 있다. 키트는 의약을 투여하는데 유용할 수 있는 다른 물질, 예컨대 희석제, 필터, IV 주머니 및 선, 바늘 및 주사기를 추가로 포함할 수 있다. 키트의 일부 바람직한 실시양태에서, 항-PD-1 길항제는 항-PD-1 항체이고, 지침서는 의약이 IHC 검정에 의해 PD-L1 발현에 대해 양성 판정을 받은 암을 가진 환자를 치료하는데 사용하도록 의도된 것임을 설명한다.

[0152] 하기에 열거된 예시적인 구체적 실시양태를 포함하는 본 발명의 이들 및 다른 측면은 본원에 함유된 교시로부터 명백할 것이다.

[0153] 본 발명의 예시적인 구체적 실시양태

[0154] 1. PD-1 길항제 및 VEGFR 억제제를 포함하는 조합 요법을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료하는 방법.

[0155] 2. 실시양태 1에 있어서, PD-1 길항제가 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편인 방법.

[0156] 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, VEGFR 억제제가 화합물 N-메틸-2-[3-((E)-2-피리딘-2-일-비닐)-1H-인다졸-6-일술파닐]-벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

[0157] 4. 개체에서 암을 치료하기 위해 VEGFR 억제제와 조합하여 사용하기 위한 PD-1 길항제를 포함하며, 여기서 PD-1 길항제는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편인 의약.

[0158] 5. 개체에서 암을 치료하기 위해 PD-1 길항제와 조합하여 사용하기 위한 VEGFR 억제제를 포함하는 의약.

[0159] 6. 실시양태 4 또는 5에 있어서, 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 의약.

[0160] 7. VEGFR 억제제와 조합되어 투여되는 경우 개체에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 PD-1 길항제의 용도.

[0161] 6. PD-1 길항제와 조합되어 투여되는 경우 개체에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 VEGFR 억제제 화합물의 용도.

[0162] 7. 개체에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 PD-1 길항제 및 VEGFR 억제제의 용도.

[0163] 8. 제1 용기, 제2 용기 및 패키지 삽입물을 포함하며, 여기서 제1 용기는 항-PD-1 길항제를 포함하는 의약의 적어도 1회 용량을 포함하고, 제2 용기는 VEGFR 억제제를 포함하는 의약의 적어도 1회 용량을 포함하고, 패키지 삽입물은 의약을 사용하여 암에 대해 개체를 치료하는 것에 대한 지침서를 포함하는 것인 키트.

[0164] 9. 실시양태 8에 있어서, 지침서가 의약이 면역조직화학적 (IHC) 검정에 의해 PD-L1 발현에 대해 양성 판정을 받은 암을 가진 개체를 치료하는데 사용하도록 의도된 것임을 설명하는 것인 키트.

[0165] 10. 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 개체가 인간이고, PD-1 길항제가 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하여 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L1의 결합을 차단하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0166] 11. 실시양태 9에 있어서, PD-1 길항제가 MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C 또는 WO2013/019906의 각각 서열식별번호:24 및 서열식별번호:21의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 모노클로날 항체인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0167] 12. 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 개체가 인간이고, PD-1 길항제가 인간 PD-1에 특이적으로 결합하여 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L1의 결합을 차단하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0168] 13. 실시양태 12에 있어서, PD-1 길항제가 또한 인간 PD-1에 대한 인간 PD-L2의 결합을 차단하는 것인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0169] 14. 실시양태 13에 있어서, 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 (a) 서열식별번호:1, 2 및 3의 경쇄 CDR 및 서열식별번호:4, 5 및 6의 중쇄 CDR; 또는 (b) 서열식별번호:7, 8 및 9의 경쇄 CDR 및 서열식별번호:10, 11 및 12의 중쇄 CDR를 포함하는 것인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0170] 15. 실시양태 13에 있어서, 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 서열식별번호:7, 8 및 9의 경쇄 CDR 및 서열식별번호:10, 11 및 12의 중쇄 CDR을 포함하는 것인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0171] 16. 실시양태 13에 있어서, PD-1 길항제가 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항-PD-1 모노클로날 항체이고, 여기서 중쇄는 서열식별번호:21을 포함하고, 경쇄는 서열식별번호:22를 포함하는 것인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0172] 17. 실시양태 13에 있어서, PD-1 길항제가 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항-PD-1 모노클로날 항체이고, 여기서 중쇄는 서열식별번호:23을 포함하고 경쇄는 서열식별번호:24를 포함하는 것인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0173] 18. 실시양태 10 내지 17 중 어느 한 실시양태에 있어서, 암이 고형 종양인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0174] 19. 실시양태 10 내지 17 중 어느 한 실시양태에 있어서, 암이 방광암, 유방암, 투명 세포 신장암, 두경부 편평 세포 암종, 폐 편평 세포 암종, 악성 흑색종, 비소세포 폐암 (NSCLC), 난소암, 췌장암, 전립선암, 신세포암, 소세포 폐암 (SCLC) 또는 삼중 음성 유방암인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0175] 20. 실시양태 10 내지 17 중 어느 한 실시양태에 있어서, 암이 진행성 신세포 암종인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0176] 21. 실시양태 10 내지 17 중 어느 한 실시양태에 있어서, 개체가 이전에 진행성 신세포 암종에 대해 치료받지 않은 것인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0177] 22. 실시양태 10 내지 17 중 어느 한 실시양태에 있어서, 암이 투명 세포 신장암인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0178] 23. 실시양태 10 내지 17 중 어느 한 실시양태에 있어서, 암이 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, 호지킨 림프종 (HL), 외투 세포 림프종 (MCL), 다발성 골수종 (MM), 골수 세포 백혈병-1 단백질 (Mcl-1), 골수이형성 증후군 (MDS), 비-호지킨 림프종 (NHL), 또는 소림프구성 림프종 (SLL)인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0179] 24. 실시양태 10 내지 23 중 어느 한 실시양태에 있어서, 암이 인간 PD-L1에 대해 양성 판정을 받은 것인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0180] 25. 실시양태 24에 있어서, 인간 PD-L1 발현이 상승되는 것인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0181] 26. 실시양태 13에 있어서, PD-1 길항제가 MK-3475 또는 니볼루맙인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0182] 27. 실시양태 26에 있어서, MK-3475가 10 mM 히스티딘 완충제 pH 5.5 중 25 mg/ml MK-3475, 7% (w/v) 수크로스, 0.02% (w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하는 액체 의약으로서 제제화되는 것인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0183] 28. 실시양태 1 내지 27 중 어느 한 실시양태에 있어서, VEGR 억제제가 수니티닙, 소라페닙 또는 티보자닙인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0184] 29. 실시양태 1 내지 27 중 어느 한 실시양태에 있어서, VEGR 억제제가 N-메틸-2-[3-((E)-2-피리딘-2-일-비닐)-1H-인다졸-6-일술파닐]-벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0185] 30. 실시양태 1 내지 27 중 어느 한 실시양태에 있어서, VEFR 억제제가 악시티닙이고, 1 mg 정제 또는 5 mg 정제로서 제제화되는 것인 방법, 의약, 용도 또는 키트.

[0186] 31. MK-3475 및 악시티닙을 포함하는 조합 요법을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 (a) 악시티닙은 5 mg BID의 용량으로 투여되고 MK-3475는 1 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W 및 200 mg Q3W로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량으로 투여되거나; 또는 (b) 악시티닙은 3 mg BID의 용량으로 투여되고 MK-3475는 1 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W 및 200 mg Q3W로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량으로 투여되는 것인, 암으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법.

[0187] 32. (a) 5 mg BID의 용량의 악시티닙 및 1 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W 및 200 mg Q3W로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량의 MK-3475 또는 (b) 3 mg BID의 용량의 악시티닙 및 1 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W 및 200 mg Q3W로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량의 MK-3475를 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해 인간 개체에서 암을 치료하기 위해 악시티닙과 조합하여 사용하기 위한 MK-3475를 포함하는 의약.

[0188] 33. (a) 5 mg BID의 용량의 악시티닙 및 1 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W 및 200 mg/kg Q3W로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량의 MK-3475 또는 (b) 3 mg BID의 용량의 악시티닙 및 1 mg/kg Q3W, 2 mg/kg Q3W 및 200 mg Q3W로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량의 MK-3475를 개체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해 인간 개체에서 암을 치료하기 위해 MK-3475와 조합하여 사용하기 위한 악시티닙을 포함하는 의약.

[0189] 34. 실시양태 31 내지 33 중 어느 한 실시양태에 있어서, 악시티닙이 5 mg BID의 용량으로 투여되고, MK-3475가 1 mg/kg Q3W로 투여되는 것인 방법 또는 의약.

[0190] 35. 실시양태 31 내지 33 중 어느 한 실시양태에 있어서, 악시티닙이 5 mg BID의 용량으로 투여되고, MK-3475가 2 mg/kg Q3W로 투여되는 것인 방법 또는 의약.

[0191] 36. 실시양태 31 내지 33 중 어느 한 실시양태에 있어서, 악시티닙이 3 mg BID의 용량으로 투여되고, MK-3475가 1 mg/kg Q3W로 투여되는 것인 방법 또는 의약.

[0192] 37. 실시양태 31 내지 33 중 어느 한 실시양태에 있어서, 악시티닙이 3 mg BID의 용량으로 투여되고, MK-3475가 2 mg/kg Q3W로 투여되는 것인 방법 또는 의약.

[0193] 38. 실시양태 31 내지 33 중 어느 한 실시양태에 있어서, 악시티닙이 3 mg BID의 용량으로 투여되고, MK-3475가 200 mg Q3W로 투여되는 것인 방법 또는 의약.

[0194] 39. 실시양태 31 내지 38 중 어느 한 실시양태에 있어서, 암이 신세포암인 방법 또는 의약.

[0195] 40. 실시양태 39에 있어서, 개체가 이전에 신세포암에 대해 치료받지 않은 것인 방법 또는 의약.

[0196] 41. 실시양태 31 내지 38 중 어느 한 실시양태에 있어서, 암이 투명 세포 신장암인 방법 또는 의약.

[0197] 42. 실시양태 31 내지 41 중 어느 한 실시양태에 있어서, 조합 요법의 투여 전에 개체로부터 제거된 암의 조직 절편이 PD-L1 발현에 대해 양성 판정을 받은 것인 방법 또는 의약.

[0198] 43. 실시양태 42에 있어서, 조직 절편의 종양 세포의 적어도 50%가 면역조직화학적 (IHC) 검정에 의해 PD-L1 발현에 대해 양성 판정을 받은 것인 방법 또는 의약.

[0199] 44. 실시양태 43에 있어서, IHC 검정이 PD-L1 발현을 검출하는데 항체 22C3을 사용하는 것인 방법 또는 의약.

[0200] 45. 실시양태 31 내지 44 중 어느 한 실시양태에 있어서, MK-3475가 IV 주입에 의해 투여되는 것인 방법 또는 의약.

[0201] 일반적 방법

[0202] 분자 생물학의 표준 방법은 문헌 [Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell (2001) Molecular Cloning, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) Recombinant DNA, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA)]에 기재되어 있다. 표준 방법은 또한 박테리아 세포에서의 클로닝 및 DNA 돌연변이유발 (Vol. 1), 포유동물 세포 및 효모에서의 클로닝 (Vol. 2), 당포합체 및 단백질 발현 (Vol. 3), 및 생물정보학 (Vol. 4)을 기재하는 문헌 [Ausbel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vols.1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY]에 나타난다.

[0203] 면역침전, 크로마토그래피, 전기영동, 원심분리, 및 결정화를 포함하는 단백질 정제를 위한 방법이 기재되어 있다 (Coligan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York). 화학적 분석, 화학적 변형, 번역후 변형, 융합 단백질의 생산, 단백질의 글리코실화가 기재되어 있다 (예를 들면, 문헌 [Coligan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) Products for Life Science Research, St. Louis, MO; pp. 45-89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) BioDirectory, Piscataway, N.J., pp. 384-391) 참조). 폴리클로날 및 모노클로날 항체의 생산, 정제, 및 단편화가 기재되어 있다 (Coligan, et al. (2001) Current Protcols in Immunology, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow and Lane (1999) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Harlow and Lane, 상기 문헌). 리간드/수용체 상호작용을 특징화하기 위한 표준 기술이 이용가능하다 (예를 들면, 문헌 [Coligan, et al. (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 4, John Wiley, Inc., New York] 참조).

[0204] 모노클로날, 폴리클로날, 및 인간화 항체가 제조될 수 있다 (예를 들면, 문헌 [Sheperd and Dean (eds.) (2000) Monoclonal Antibodies, Oxford Univ. Press, New York, NY; Kontermann and Dubel (eds.) (2001) Antibody Engineering, Springer-Verlag, New York; Harlow and Lane (1988) Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243; Carpenter, et al. (2000) J. Immunol. 165:6205; He, et al. (1998) J. Immunol. 160:1029; Tang et al. (1999) J. Biol. Chem. 274:27371-27378; Baca et al. (1997) J. Biol. Chem. 272:10678-10684; Chothia et al. (1989) Nature 342:877-883; Foote and Winter (1992) J. Mol. Biol. 224:487-499)]; 미국 특허 번호 6,329,511 참조).

[0205] 인간화에 대한 대안은 파지 상에 디스플레이되어 있는 인간 항체 라이브러리 또는 트랜스제닉 마우스의 인간 항체 라이브러리를 사용하는 것이다 (Vaughan et al. (1996) Nature Biotechnol. 14:309-314; Barbas (1995) Nature Medicine 1:837-839; Mendez et al. (1997) Nature Genetics 15:146-156; Hoogenboom and Chames (2000) Immunol. Today 21:371-377; Barbas et al. (2001) Phage Display: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay et al. (1996) Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin et al. (1999) Nature Biotechnol. 17:397-399).

[0206] 항원의 정제가 항체의 생성에 필수적이지는 않다. 동물은 관심 항원을 보유하는 세포를 사용하여 면역화될 수 있다. 이어서, 비장세포는 면역화된 동물로부터 단리될 수 있고, 비장세포는 골수종 세포주와 융합되어 하이브리도마를 생성할 수 있다 (예를 들면, 문헌 [Meyaard et al. (1997) Immunity 7:283-290; Wright et al.

(2000) Immunity 13:233-242; Preston et al., supra; Kaithamana et al. (1999) J. Immunol. 163:5157-5164] 참조).

[0207] 항체는, 예를 들면 소형 약물 분자, 효소, 리포솜, 폴리에티렌 글리콜 (PEG)에 접합될 수 있다. 항체는 치료, 진단, 키트 또는 다른 목적에 유용하고, 예를 들면 염료, 방사성동위원소, 효소, 또는 금속, 예를 들면 콜로이드성 금에 커플링된 항체를 포함한다 (예를 들면, 문헌 [Le Doussal et al. (1991) J. Immunol. 146:169-175; Gibellini et al. (1998) J. Immunol. 160:3891-3898; Hsing and Bishop (1999) J. Immunol. 162:2804-2811; Everts et al. (2002) J. Immunol. 168:883-889] 참조).

[0208] 형광 활성화 세포 분류 (FACS)를 비롯한 유동 세포측정법 방법이 이용가능하다 (예를 들면, 문헌 [Owens, et al. (1994) Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; Givan (2001) Flow Cytometry, 2nd ed.; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) Practical Flow Cytometry, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ] 참조). 예를 들면, 진단 시약으로서 사용하기 위해 핵산 프라이머 및 프로브를 비롯한 핵산, 폴리펩티드, 및 항체를 변형시키는데 적합한 형광 시약이 입수가능하다 (Molecular Probesy (2003) Catalogue, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) Catalogue, St. Louis, MO).

[0209] 면역계 조직학의 표준 방법이 기재되어 있다 (예를 들면, 문헌 [Muller-Harmelink (ed.) (1986) Human Thymus: Histopathology and Pathology, Springer Verlag, New York, NY; Hiatt, et al. (2000) Color Atlas of Histology, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA; Louis, et al. (2002) Basic Histology: Text and Atlas, McGraw-Hill, New York, NY] 참조).

[0210] 예를 들면, 항원성 단편, 리더 서열, 단백질 폴딩, 기능성 도메인, 글리코실화 부위, 및 서열 정렬을 결정하기 위한 소프트웨어 패키지 및 데이터베이스가 이용가능하다 (예를 들면, 진뱅크(GenBank), 벡터(Vector) NTI® 스위트(Suite) (인포르맥스, 인크(Informax, Inc), 메릴랜드주 베데스다); GCG 위스콘신 패키지(Wisconsin Package) (악셀리스, 인크.(Accelrys, Inc.), 캘리포니아주 샌디에고); 데시퍼(DeCypher)® (타임로직 코포레이션(TimeLogic Corp.), 네바다주 크리스탈 베이); 문헌 [Menne, et al. (2000) Bioinformatics 16: 741-742; Menne, et al. (2000) Bioinformatics Applications Note 16:741-742; Wren, et al. (2002) Comput. Methods Programs Biomed. 68:177-181; von Heijne (1983) Eur. J. Biochem. 133:17-21; von Heijne (1986) Nucleic Acids Res. 14:4683-4690] 참조).

[0211] 실시예 1: 신세포 암종을 가진 환자의 악시티닙 및 MK-3475의 조합으로의 치료

[0212] 본 연구는 RCC를 가진 인간 환자에서의 악시티닙 및 MK-3475의 조합의 효능을 평가할 것이다. 환자는 18개월의 기간 동안 정맥내 주입에 의해 3주마다 5 mg 또는 3 mg BID의 악시티닙 및 1 mg/kg 또는 2 mg/kg의 MK-3475로 치료될 것이다.

[0213] 표 3은 악시티닙 및 MK-3475의 조합에 대한 예시적인 투여 정보를 제공한다.

[0214]

용량 수준	MK-3475	악시티닙
1 (출발 용량 수준)	2 mg /kg IV q3wk	5 mg BID
-1a	1 mg/kg IV q3wk	5 mg BID
-1b	2 mg/kg IV q3wk	3 mg BID

[0215] BID: 1일 2회; q3wk: 3주마다

[0216] 악시티닙 및 MK-3475의 조합은 하기 결과 측정치 중 적어도 하나에 따르면 어느 하나의 단독 치료에 비해 더 효과가 있을 것으로 예상된다:

[0217] 반응 지속기간 (DR) [시간 프레임 : 18개월] - 객관적 종양 반응의 최초 기록으로부터 객관적 종양 진행 또는 임의의 암으로 인한 사망까지의 시간 (주). 종양 반응의 지속기간은 (객관적 종양 진행 또는 암으로 인한 사망의 최초 기록 날짜 - 후속적으로 확인될 제1 CR 또는 PR의 날짜 + 1)/7로 계산될 것이다. DR은 확인된 객관적 종양 반응을 가진 참가자의 하위군에 대해 계산될 것이다.

[0218] 객관적 반응을 갖는 환자의 백분율 [시간 프레임: 18개월] - 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST)에 따라 확인된 완전한 완화 (CR) 또는 확인된 부분적 완화 (PR)의 평가에 기초한, OR을 갖는 참가자의 백분율. 확인된 완화는 적어도 2개월 지속되는 모든 세포주의 정상 성숙 및 말초 혈액의 절대값을 갖는 5 퍼센트 (%) 미만의 골

수모세포를 보여주는 반복적 골수를 갖는 것들이다. PR은 치료 전에 비해 모세포의 적어도 50% 감소를 제외하고는 모든 CR 기준을 갖는 것들이다.

[0219] 진행-무함유 생존 (PFS) [시간 프레임: 18개월] - 연구 치료의 최초 투여로부터 객관적 종양 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망 (어느 것이든 먼저 발생하는 것)의 최초 기록까지의 중간 시간. PFS (주)= (최초 사례 날짜 - 최초 투여 날짜 + 1)/7로 계산하였다.

[0220] 전체 생존 (OS) [시간 프레임: 5 년] - 전체 생존은 등록에서부터 사망까지의 지속시간일 것이다. 살아있는 참가자의 경우, 전체 생존은 마지막 접촉시 검열될 것이다.

[0221] 동부 협동 종양학 그룹 [ECOG] 수행 상태 [시간 프레임: 2.5년까지] - 요법중 (최초 투여 및 마지막 투여 날짜 사이의 시간 - 30일 시차) 측정된 ECOG-PS는 5 점 척도로 참가자의 수행 상태를 평가하였다: 0=완전히 활동이 가능함/제한 없이 모든 질병-전 활동을 수행할 수 있음;

[0222] 1=물리적으로 힘든 활동에서 제한됨, 보행/가벼운 또는 앉아서 하는 일을 수행할 수 있음; 2= 보행 (깨어 있는 시간의 >50%), 모든 자기 관리가 가능함, 임의의 작업 활동을 수행할 수 없음; 3=단지 제한된 자기 관리가 가능함, 깨어 있는 시간의 >50%는 침대/의자에 한정됨; 4=완전히 무력함, 임의의 자기 관리를 수행할 수 없음, 완전히 침대/의자에 한정됨; 5=사망.

[0223] 혈액 바이오마커의 존재 (비율) 또는 부재 [시간 프레임: 2.5년까지] - 발생하는 경우, 완전 반응 및 재발/진행의 바이오마커 (FGF, IL8, VEGF...)를 확인한다.

[0224] 연구에 적격인 환자는 하기 기준에 따라 결정될 것이다:

[0225] 연구에 적격인 연령: 18세 이상.

[0226] 연구에 적격인 성별: 둘 다.

[0227] 건강한 지원자를 받는다: 아니다

[0228] 절개된 원발성 종양을 사용하여, 주로 투명-세포 하위유형을 갖는 것으로 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 진행성 RCC;

[0229] 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1에 의해 규정된 바와 같은 적어도 하나의 측정가능한 병변;

[0230] 동부 협동 종양학 그룹 수행 상태 0 또는 1; 및

[0231] 제어된 고혈압.

[0232] 표 4는 서열 목록 중 서열의 간단한 설명을 제공한다.

SEQ ID NO:	설명
1	hPD-1.08A 경쇄 CDR1
2	hPD-1.08A 경쇄 CDR2
3	hPD-1-08A 경쇄 CDR3
4	hPD-1.08A 중쇄 CDR1
5	hPD-1.08A 중쇄 CDR2
6	hPD-1.08A 중쇄 CDR3
7	hPD-1.09A 경쇄 CDR1
8	hPD-1.09A 경쇄 CDR2
9	hPD-1.09A 경쇄 CDR3
10	hPD-1.09A 중쇄 CDR1
11	hPD-1.09A 중쇄 CDR2
12	hPD-1.09A 중쇄 CDR3
13	109A-H 중쇄 가변 영역
14	409A-H 중쇄 전장
15	K09A-L-11 경쇄 가변 영역
16	K09A-L-16 경쇄 가변 영역
17	K09A-L-17 경쇄 가변 영역
18	K09A-L-11 경쇄 전장
19	K09A-L-16 경쇄 전장
20	K09A-L-17 경쇄 전장
21	MK-3475 중쇄
22	MK-3475 경쇄
23	니볼루맙 중쇄
24	니볼루맙 경쇄
25	인간 PD-L1

[0233]

[0234] 참고문헌

[0235] 1. Sharpe, A.H, Wherry, E.J., Ahmed R., and Freeman G.J. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. Nature Immunology (2007); 8:239-245.

[0236] 2. Dong H et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nat Med. 2002 Aug;8(8):793-800.

[0237] 3. Yang et al. PD-1 interaction contributes to the functional suppression of T-cell responses to human uveal melanoma cells in vitro. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Jun;49(6 (2008): 49: 2518-2525.

[0238] 4. Ghebeh et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk propgnostic factors. Neoplasia (2006) 8: 190-198.

[0239] 5. Hamanishi J et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. Proceeding of the National Academy of Sciences (2007): 104: 3360-3365.

[0240] 6. Thompson RH et al. Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer. Clinical genitourin

Cancer (2006): 5: 206-211.

[0241] 7. Nomi, T. Sho, M., Akahori, T., et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death- 1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. Clinical Cancer Research (2007);13:2151-2157.

[0242] 8. Ohigashi Y et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand 2 expression in human esophageal cancer. Clin. Cancer Research (2005): 11: 2947-2953.

[0243] 9. Inman et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. Cancer (2007): 109: 1499-1505.

[0244] 10. Shimauchi T et al. Augmented expression of programmed death-1 in both neoplasmatic and nonneoplastic CD4+ T-cells in adult T-cell Leukemia/ Lymphoma. Int. J. Cancer (2007): 121:2585-2590.

[0245] 11. Gao et al. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. Clinical Cancer Research (2009) 15: 971-979.

[0246] 12. Nakanishi J. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. Cancer Immunol Immunother. (2007) 56: 1173- 1182.

[0247] 13. Hino et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 is a prognostic factor for malignant melanoma. Cancer (2010): 00: 1-9.

[0248] 14. Ghebeh H. Foxp3+ tregs and B7-H1+/PD-1+ T lymphocytes co-infiltrate the tumor tissues of high-risk breast cancer patients: implication for immunotherapy. BMC Cancer. 2008 Feb 23;8:57.

[0249] 15. Ahmadzadeh M et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. Blood (2009) 114: 1537-1544.

[0250] 16. Thompson RH et al. PD-1 is expressed by tumor infiltrating cells and is associated with poor outcome for patients with renal carcinoma. Clinical Cancer Research (2007) 15: 1757-1761.

[0251] 본원에 인용된 모든 참고문헌은 각각의 개별적인 공개, 데이터베이스 엔트리 (예를 들면, 진뱅크 서열 또는 진 ID(GeneID) 엔트리), 특허 출원, 또는 특허가 참조로 포함된 것으로 구체적으로 또는 개별적으로 나타내어지는 것과 같은 정도로 참조로 포함된다. 참조로 포함된다는 이 설명은, 이러한 인용이 참조로 포함된다는 전용 설명에 바로 인접하지 않은 경우에도, 37 C.F.R. §1.57 (b)(1)에 따라 각각의 및 모든 개별적인 공개, 데이터베이스 엔트리 (예를 들면, 진뱅크 서열 또는 진ID 엔트리), 특허 출원, 또는 특허에 관련되도록 출원인에 의해 의도되며, 이들 각각은 37 C.F.R. §1.57(b)(2)에 따라 명백하게 확인된다. 명세서 내에서의 참조로 포함된다는 전용 설명의 포함은, 존재할 경우 어떠한 방식으로도 참조로 포함된다는 이 일반적인 설명을 약화시키지 않는다. 본원의 참고문헌의 인용은 참고문헌이 선행 기술과 관련있는 것으로 인정하는 것으로 의도되지 않고, 이들 공개 또는 문헌의 내용 또는 날짜로서 어떠한 승인도 구성하지 않는다.

도면

도면1

hPD-1.08A **경쇄** CDR1 (SEQ ID NO:1)

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

hPD-1.08A **경쇄** CDR2 (SEQ ID NO:2)

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser

hPD-1-08A **경쇄** CDR3 (SEQ ID NO:3)

Gln His Ser Trp Glu Leu Pro Leu Thr

hPD-1.08A **중쇄** CDR1 (SEQ ID NO:4)

Ser Tyr Tyr Leu Tyr

hPD-1.08A **중쇄** CDR2 (SEQ ID NO:5)

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

hPD-1.08A **중쇄** CDR3 (SEQ ID NO:6)

Arg Asp Ser Asn Tyr Asp Gly Gly Phe Asp Tyr

도면2

hPD-1.09A **경쇄** CDR1 (SEQ ID NO:7)

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

hPD-1.09A **경쇄** CDR2 (SEQ ID NO:8)

Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser

hPD-1.09A **경쇄** CDR3 (SEQ ID NO:9)

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr

hPD-1.09A **중쇄** CDR1 (SEQ ID NO:10)

Asn Tyr Tyr Met Tyr

hPD-1.09A **중쇄** CDR2 (SEQ ID NO:11)

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

hPD-1.09A **중쇄** CDR3 (SEQ ID NO:12)

Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr

도면3

109A-H 중쇄 가변 영역(SEQ ID NO:13)

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys
Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Met Tyr Trp Val Arg
Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly
Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr
Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
Thr Val Thr Val Ser Ser

409A-H 중쇄 전장(SEQ ID NO:14)

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys
Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Met Tyr Trp Val Arg
Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly
Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr
Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
Cys Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

도면4

K09A-L-11 **경쇄 가변 영역** (SEQ ID NO:15)

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr
Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser
Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

K09A-L-16 **경쇄 가변 영역** (SEQ ID NO:16)

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala
Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr
Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser
Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

K09A-L-17 **경쇄 가변 영역** (SEQ ID NO:17)

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala
Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr
Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Gln His Ser
Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

도면5a

K09A-L-11 **경쇄 전장** (SEQ ID NO:18)

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr
Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser
Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

K09A-L-16 **경쇄 전장** (SEQ ID NO:19)

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala
Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr
Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser
Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

도면5b

K09A-L-17 **경쇄 전장** (SEQ ID NO:20)

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala
Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr
Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Gln His Ser
Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

도면6

중쇄 (SEQ ID NO:21)

```
QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYYMYWVRQA PGQGLEWMGG 50
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD 100
YRFDMGFDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT 200
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK    447
```

경쇄 (SEQ ID NO:22)

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL 50
LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    219
```

도면7

니볼루맙

중쇄 (SEQ ID NO:23)

```
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV 50
IWYDGSKRYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND 100
DYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV 150
TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH 200
KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP 250
EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT 300
VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE 350
MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY 400
SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK            440
```

경쇄 (SEQ ID NO:24)

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD 50
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> PFIZER INC.
MERCK SHARP & DOHME CORP.

<120> COMBINATION OF A PD-1 ANTAGONIST AND A VEGFR INHIBITOR FOR TREATING CANCER
<130> PCFC-956-WO1
<140><141><150> 61/935,809
<151> 2014-02-04
<160> 25
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 1
Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Phe Ser Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 2
Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 3

Gln His Ser Trp Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 4

Ser Tyr Tyr Leu Tyr

1 5

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 5

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

1 5 10 15

Ser

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 6

Arg Asp Ser Asn Tyr Asp Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 7

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

1 5 10 15

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 8

Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 9

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 10

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 10

Asn Tyr Tyr Met Tyr

1 5

<210> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 11

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

1 5 10 15

Asn

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 12

Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 13

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 13

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> 14

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 14

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

1 5 10 15

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

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

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

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

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

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 15

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 15

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> 16

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 16

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45
Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 17

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 18

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 18

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 19

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 19

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

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

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

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

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 20
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 20

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

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

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 21
<211> 447
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 21
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 22
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 22

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 23

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 23

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125
Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
180 185 190
Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205
Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220
Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285
Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr

340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 24

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 24

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 Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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> 25

<211> 290

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu

35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile

50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser

65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn

85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr

100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val

115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser

165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn

180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr

195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu

210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His

225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr

245 250 255

Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys

260 265 270

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

275 280 285

Glu Thr

290